

Moléculas Bioativas de Fungos, Aplicações e Propriedades: uma prospecção tecnológica

Bioactive Molecules From Fungi, Applications and Properties: a technological prospection

Jeferson de Menezes Souza¹

Paulo José Lima Juiz²

Alice Ferreira-Silva³

¹Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA, Brasil

²Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Feira de Santana, BA, Brasil

³Universidade Federal da Paraíba, Areia, PB, Brasil

Resumo

Esta prospecção tecnológica teve como objetivos: (i) mapear o depósito de patentes sobre moléculas bioativas de fungos; (ii) apontar as possibilidades industriais de aplicação dos cogumelos, leveduras e fungos filamentosos; (iii) analisar os métodos e técnicas descritos nas patentes para obtenção de moléculas bioativas; e (iv) apontar as propriedades biológicas de moléculas produzidas por fungos. A prospecção tecnológica das moléculas bioativas de fungos foi realizada na base de dados Orbit Intelligence, por meio de duas estratégias de buscas. Foram utilizadas as palavras em inglês “Bioactive” e “molecules” associadas as classificações de patentes “C12R-2001/645” (Busca 1) e “A61K-036/06” (Busca 2). Foram identificados 113 depósitos de patentes referentes ao tema, dos quais foram selecionados 23 documentos para análise. Foi constatado que substâncias bioativas de fungos apresentam propriedades antitumorais, anti-inflamatórias, antivirais, biofumigantes, antifúngicas e antioxidantes, podendo ser empregadas na indústria cosmética, farmacêutica, alimentícia e agroquímica.

Palavras-chave: Fungos. Moléculas bioativas. Bioprospecção.

Abstract

The objectives of this technological prospection were: (i) to map patent applications on bioactive molecules from fungi; (ii) to highlight the industrial opportunities for the application of fungi, yeasts and filamentous fungi; (iii) to analyze the methods and techniques described in the patents for obtaining bioactive molecules; and (iv) to highlight the biological properties of molecules produced by fungi. The technological prospection of bioactive molecules from fungi was conducted in the Orbit Intelligence database using two search strategies. The English words “bioactive” and “molecules” associated with the patent classifications “C12R-2001/654” (search 1) and “A61K-036/06” (search 2) were used. A total of 113 patent applications were identified, of which twenty-three documents were selected for analysis. It was found that bioactive substances from fungi have anti-tumor, anti-inflammatory, antiviral, biofumigant, antifungal and antioxidant properties and can be used in the cosmetic, pharmaceutical, food and agrochemical industries.

Keywords: Fungi; Bioactive molecules; Bioprospecting.

Area Tecnológica: Biotecnologia; Farmácia e Microbiologia.



1 Introdução

Moléculas bioativas ou substâncias bioativas são moléculas orgânicas com baixa massa molecular que apresentam uma alta diversidade química e efeitos diversos sobre organismos vivos, sendo capazes de mudar o comportamento, fisiologia ou metabolismo (Araújo, 2022). Ainda, segundo Segneanu *et al.* (2017), são compostos provenientes do metabolismo secundário de seres vivos e apresentam atividades preventiva, terapêutica, imunoestimulante, podendo, no entanto, ser tóxicas. Essas moléculas podem ser extraídas de uma infinidade de fontes, incluindo plantas, animais vertebrados ou invertebrados, organismos marinhos e microrganismos (Pham *et al.*, 2019). Portanto, entender suas aplicações e propriedades biológicas pode contribuir com o desenvolvimento de produtos tecnológicos com as mais variadas funções. Nesse cenário, os fungos têm se destacado como uma importante fonte de moléculas bioativas e produção de produtos naturais sustentáveis (Balasubramaniyam *et al.*, 2023).

Os fungos são cruciais para a saúde e o bem-estar das pessoas, sendo excelentes produtores de enzimas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos, biocombustíveis, ácidos orgânicos, polissacarídeos e metabólitos secundários, os quais são aplicados como antibióticos, medicamentos antitumorais, agentes hipocolesterolêmicos, imunossuppressores, antivirais, larvicidas, bem como para biorremediação e biofumigantes (Sanchez; Demain, 2017; Ortega *et al.*, 2020; Balasubramaniyam *et al.*, 2023), o que mostra a importância desses microrganismos em estudos de prospecção tecnológica.

A utilização de fungos em estudos de bioprospecção apresenta vantagens em relação a outros organismos (exemplo, bactérias), considerando o baixo custo de manutenção em laboratório, a alta capacidade de secreção proteica e o compartilhamento de processos de expressão gênica e modificações pós-traducionais com outros organismos eucarióticos contribuindo para minimizar os efeitos colaterais de suas moléculas bioativas (Salazar-Cerezo *et al.*, 2023).

Atualmente, a participação dos fungos na economia global gera aproximadamente 54,57 bilhões de dólares em aplicações industriais e ecossistêmicas (Niego *et al.*, 2023). A bioeconomia impulsionada pelos produtos e serviços advindos da exploração do potencial dos fungos é categorizada, principalmente, em (i) cogumelos silvestres e cultivados para alimentação; (ii) uso industrial dos fungos (medicamentos, alimentação, bebidas, cosméticos etc.); (iii) biomateriais (biocombustíveis e micomateriais a base de carbono); e (iv) serviços ecossistêmicos (reservas de carbono e colheita recreativa de fungos) (Niego *et al.*, 2023). Nesse ponto, destaca-se a perspectiva de crescimento em torno de produtos e processos mediados por fungos, aumentando o depósito de patentes que registram o uso de bioativos de fungos incluindo o uso em biorremediação, controle de patógenos, herbívoros e promoção do crescimento de plantas (Ortega *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a busca por macrofungos (cogumelos em geral) tem revelado um mercado promissor de recursos alimentares, compostos bioativos e nutracêuticos (Niego *et al.*, 2021). Por outro lado, há fortes evidências para o aumento de espécies fúngicas conhecidas. Por exemplo, é estimado que o número de fungos endofíticos seja mais de 1 milhão de espécies, dos quais cerca de 95% dos fungos ainda não foram descritos (Zhou *et al.*, 2022). Adicionalmente, no panorama brasileiro, existe uma alta diversidade fúngica, sobretudo no bioma semiárido, o que aponta para um novo leque de possibilidades na área de bioprospecção (Bezerra *et al.*, 2019; Carvalho *et al.*, 2021; Cortelo *et al.*, 2023; Reis *et al.*, 2023).

Portanto, considerando a grande diversidade fúngica e as possibilidades de aplicações biotecnológicas, esta prospecção teve como objetivos: (i) mapear o depósito de patentes sobre

moléculas bioativas de fungos; (ii) apontar as possibilidades industriais de aplicação dos cogumelos, leveduras e fungos filamentosos; (iii) apresentar os métodos e técnicas descritos nas patentes para obtenção de moléculas bioativas; e (iv) apontar as propriedades biológicas de moléculas produzidas por fungos.

2 Metodologia

A prospecção tecnológica das moléculas bioativas produzidas por fungos e dos métodos empregados foi realizada por meio do mapeamento de patentes na base de dados Orbit Intelligence, produzida pela empresa Questel Orbit Inc. Foram utilizadas duas estratégias de busca.

A primeira estratégia de busca teve o objetivo de incluir documentos que tratavam da aplicação de compostos bioativos com aplicações industriais diversas e que não estavam incluídas na seção A (necessidades humanas) de classificação de patentes. Foram associadas as palavras-chave e a classificação cooperativa de patentes C12R-2001/645, onde C = química e metalurgia, C12R = relativo a microrganismos, 2001 = processos usando microrganismos e 645 = Fungos. Assim, a estratégia compreendeu a seguinte sintaxe: (((BIOACTIVE)/TI/AB/CLMS OR (MOLECULES)/TI/AB/CLMS) AND (C12R-2001/645)/CPC) AND (EPD >= 2000)).

A segunda estratégia de busca teve o objetivo de identificar patentes que documentam a utilização de fungos para a obtenção de moléculas bioativas para uso medicinal, nutracêutico e alimentação. Foram associadas as palavras-chave e a classificação cooperativa de patentes A61K-036/06, onde A = necessidades humanas, A61K = Ciência médica ou veterinária; higiene, 036 = Preparações medicinais de constituição indeterminada contendo material de algas, líquens, fungos ou plantas, ou seus derivados e medicamentos fitoterápicos tradicionais e 06 = Fungos, por exemplo leveduras. Para isso foi utilizada a seguinte sintaxe: (((BIOACTIVE)/TI/AB/CLMS OR (MOLECULES)/TI/AB/CLMS) AND (A61K-036/06)/CPC. Em ambas as buscas, as palavras-chave foram pesquisadas nos campos de busca: títulos, resumos e reivindicações.

Como recorte temporal, foram selecionadas patentes depositadas nos últimos 23 anos, a última consulta foi realizada em 26/09/2023. As duas estratégias de buscas foram utilizadas para contemplar o maior número de patentes, uma vez que foi identificado que as duas classificações são complementares.

Os critérios de exclusão para as patentes identificadas foram: 1) patentes duplicadas e não relacionadas; e 2) patentes que se referem apenas a novas espécies de fungos e métodos de identificação, uma vez que não houve caracterização de compostos bioativos. Para a análise de dados, foram utilizados as medidas estatísticas descritivas básicas e o registro das informações sobre as principais tecnologias desenvolvidas, inventores, titulares e países em que as patentes foram depositadas. Os resultados foram discutidos com base no referencial teórico sobre o tema descrito em artigos encontrados nos bancos de dados Scielo e Pubmed.

3 Resultados e Discussão

Foram encontrados 44 documentos de patentes utilizando a primeira estratégia de busca e 69 documentos para segunda estratégia, totalizando 113 patentes. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados para análise 23 documentos de patentes relacionadas à produção

de moléculas bioativas por fungos (Quadro 1). As patentes serão discutidas nos tópicos subsequentes, sendo apresentadas as características bibliométricas dos documentos e as atividades biológicas das moléculas defendidas.

3.1 Análise Bibliométrica das Patentes Seleccionadas

Em uma visão geral, ainda sem adotar critérios de exclusão, pode-se perceber um interesse do mercado na exploração de fungos com fins patentários a partir do ano 2012, visto que a Figura 1 mostra um crescimento exponencial do número de depósitos de patentes, com picos entre 2016-2019.

Quadro 1 – Descrição das patentes seleccionadas na prospecção

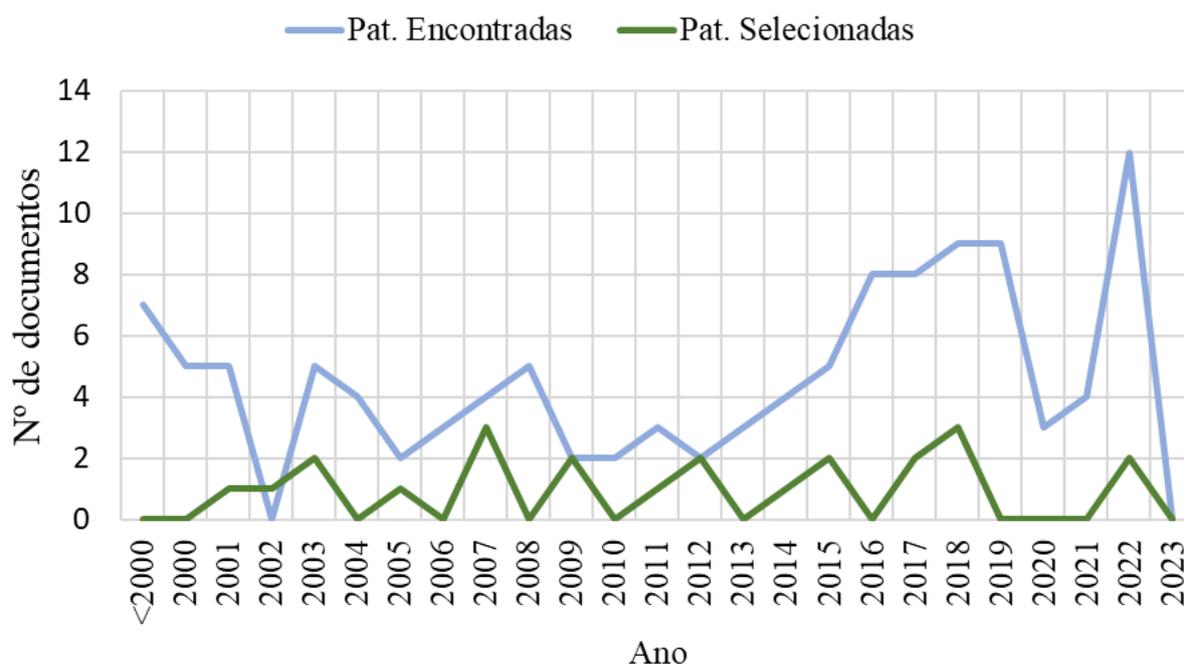
NÚMERO DE DEPÓSITO DE PATENTE	TÍTULO
(WO200465607)	Novel physiologically active substance rs-k3574 and process for producing the same
(EP3353284)	Bioactive fungi
(CN115323027)	Preparation method and application of bioactive secondary metabolite
(EP2178372)	Natural bioactive compounds
(CN108048337)	Kelp endophytic fungi and application thereof in aspect of preparing biological active extracts
(CN108410744)	Fusant to produce polysaccharides, adenosine and cordycepin
(WO2022157556)	Epichloë endophyte
(CN106701604)	Strain of Dongxiang wild rice endophytic fungus for producing GAMG (glycyrrhetic acid mono-glucuronide) by efficiently converting glycyrrhizic acid and application thereof
(WO200917462)	New <i>Ganoderma tsugae</i> var. <i>jannieae</i> strain tay-i and biologically active biomass and extracts therefrom
(EP2405923)	Novel <i>Coprinus comatus</i> and <i>Tremella mesenterica</i> mushroom strains, products and extracts thereof and compositions comprising them
(US20090142816)	Gliocladium isolate c-13 and methods of its use for producing volatile compounds and hydrocarbons
(EP1897884)	Physiologically active substance NK13650P3, method of producing the same and use thereof
(EP1654375)	Process for the production of biologically active oils
(EP2014764)	Method of producing dry yeast containing S-adenosyl-L-methionine and composition for oral intake
(US9072669)	<i>Pleurotus tuber-regium</i> polysaccharide functionalized nano-selenium hydrosol with anti-tumor activity and preparation method thereof
(FR2998177)	Cosmetic use of a yeast extract obtained from hydrolysis of yeast proteins e.g., for enhancing physical barrier function of oral mucosa and protecting the oral mucosa from the damage caused by mechanical and/or chemical aggressions
(CN106913590)	A method of extracting small-molecule active components from plant endophytic fungi
(KR20080103676)	Making method of fermented fungi drugs and then liquor and food using thereof

NÚMERO DE DEPÓSITO DE PATENTE	TÍTULO
(US7473426)	Method for selectively inhibiting reuptake of serotonin and norepinephrine using yeast extract
(US20210128655)	Bioactive extract
(US20040101934)	Peptide derived from yeast having activities as anti-tstress, anti-fatigue and brain neurotrophic factor and relaxing premenstrual syndrome and menstrual pain, and preparing process thereof
(EP3277271)	Antiviral activity from medicinal mushrooms and their active constituents
(CN104306392)	Application of <i>Handkea utriformis</i> polysaccharide in preparing antioxidant

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2024)

O período de aumento nos depósitos de patentes coincide com avanços na área molecular e genômica, uma vez que a descoberta de produtos naturais bioativos foi impulsionada pelo crescente número de sequências de genomas fúngicos completos que se tornaram disponíveis (Alberti *et al.*, 2017). O aperfeiçoamento das técnicas de identificação molecular dos fungos a nível de espécie utilizando a região ITS rDNA, utilizada em conjunto com outros genes como RPB1/RPB2, *tef1* e *tub2*, contribuiu para a precisão na identificação de novas espécies e tem fornecido *insights* para a triagem de fungos, visando à produção de produtos naturais (Raja *et al.*, 2017). Ao adotar os critérios de exclusão, percebe-se que o maior número de depósitos ocorreu em 2007 e 2018 com três patentes depositadas (Figura 1).

Figura 1 – Evolução temporal dos depósitos de patentes identificadas no banco de dados (linha azul) e patentes selecionadas na prospecção (linha verde)

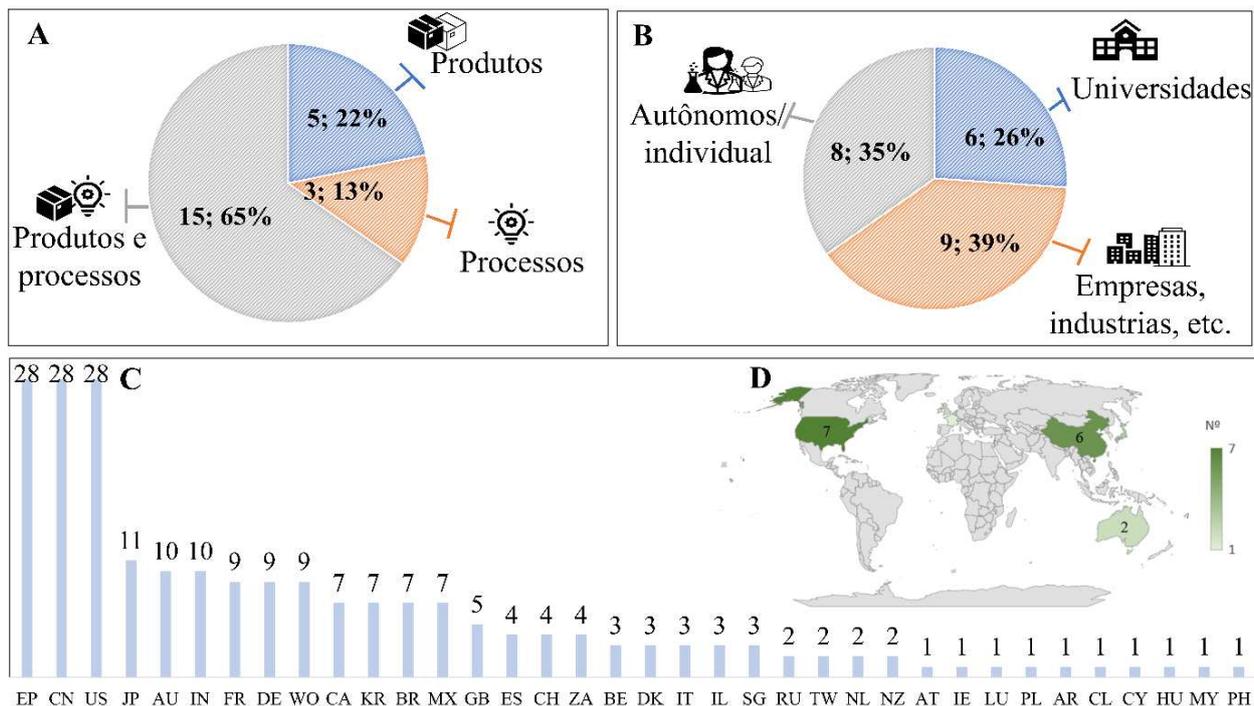


Fonte: Adaptada de Questel Orbit (2023)

Entre as patentes analisadas, constatou-se que 65% buscaram proteger tanto produtos advindos do metabolismo dos fungos, quanto os processos para obtê-los, sendo que 22% dos documentos se referem unicamente a produtos e apenas três (13%) buscaram proteger somente os processos (Figura 2A). A dificuldade de cultivo de alguns fungos em laboratório (Nilsson *et al.*, 2019; Reis *et al.*, 2023) poderia explicar o percentual baixo relacionado à proteção de processos de obtenção, portanto, uma área a ser explorada, estimulando o desenvolvimento de novos processos para obtenção de novos produtos. Por outro lado, pesquisadores que se dedicam à área de produtos naturais adotam estratégias já conhecidas e que facilitam a identificação e a caracterização dos compostos químicos obtidos, como a espectrometria de massa, ressonância magnética nuclear, sistemas de cromatografias analíticas e metabolômica (Hubert *et al.*, 2017). Essa facilidade fez surgir nas últimas duas décadas um crescente interesse em obter metabólitos secundários de fungos extraídos de nichos ecológicos novos ou menos pesquisados para desenvolvimento de medicamentos ou agroquímicos (Aly *et al.*, 2011; Balasubramaniyam *et al.*, 2023).

Em relação aos titulares das patentes avaliadas, a iniciativa privada (principalmente empresas) figura entre as principais depositantes, seguida de inventores independentes e finalmente das universidades (Figura 2B). Entre os países em que as patentes foram depositadas, destacam-se os Estados Unidos, China e patentes europeias (Figura 2C e 2D) como potencial nicho de mercado. Os Estados Unidos foi o país que mais recebeu depósitos de patentes de processos para obtenção de extratos produzidos a partir de fungos filamentosos (depósito US20210128655) ou de leveduras (depósito US20040101934 e US7473426). A China apresentou o maior número de patentes para proteger moléculas bioativas (4 patentes). Ambos, extratos e moléculas bioativas, são promissores para o desenvolvimento de produtos e apresentam vantagens e desvantagens. De modo geral, os extratos contêm múltiplos compostos bioativos e podem ser mais benéficos para doenças com mecanismos complexos, pois funcionam sinergicamente para produzir o efeito terapêutico desejado. No entanto, a padronização, o controle de qualidade e a dosagem são desafios a serem superados, além de efeitos adversos em função de um ou mais compostos presentes na fórmula. Por outro lado, as moléculas bioativas são frequentemente bem definidas quimicamente, com estruturas e mecanismos de ação conhecidos. Eles podem ser mais facilmente sintetizadas, padronizadas e controladas em termos de qualidade e dosagem, o que pode ser particularmente importante para aplicação terapêutica. No entanto, eles podem não reproduzir toda a gama de efeitos benéficos que um extrato complexo pode proporcionar.

Figura 2 – Dados das patentes acerca do objetivo (A), titulares (B), número de documentos encontrados por país (C) e número de patentes selecionadas por país (D)



Fonte: Adaptada de Questel Orbit (2023)

No panorama global relacionado a patentes de bioativos de fungos, o Brasil ocupou a 12^a posição entre os principais depositantes. Estima-se que o Brasil possua 6.320 espécies de fungos nativos identificados, com as maiores diversidades nos estados de São Paulo (1.900 spp.); Pernambuco (1.651 spp.) e Rio Grande do Sul (1.461 spp.), que são estados com os maiores números de micologistas do país. No entanto, compreende-se que o número de espécies de fungos é subestimado e pouco utilizado para bioprospecção, essa rica biodiversidade pode explicar por que o Brasil se configura entre o TOP 20, diferente de outros setores tecnológicos, já que o Brasil ocupa posições incipientes, ou não aparece na lista dos países de interesse (Gomes-Da-Silva *et al.*, 2022).

Atualmente, o Brasil ocupa a posição 49^a no Índice Global de Inovação (WIPO, 2023), apesar da expressiva produção científica. Estima-se que, em 2018, as instituições de ensino e pesquisas brasileiras publicaram um total de 624.506 documentos científicos, dos quais poucos se tornaram inovação para geração de tecnologia (Motta; Pereira, 2019). Esse contexto não tem apresentado mudanças disruptivas nos últimos anos, uma vez que a tendência entre os cientistas brasileiros é optar pela publicação do artigo científico em detrimento do depósito da patente (Ferreira *et al.*, 2022).

O Quadro 1 apontou o desenvolvimento de tecnologias inovadoras a partir de bioativos isolados de fungos, e a Tabela 1 traz as propriedades biológicas desses bioativos e que foram descritas nas patentes. Percebe-se uma alta versatilidade na utilização de fungos, sendo descritas seis propriedades: antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, biofumigante, antifúngica e antioxidante (Tabela 1).

3.2 Moléculas Bioativas e Produtos Obtidos de Macrofungos e Leveduras

O Quadro 1 apresentou a versatilidade dos fungos e sua capacidade de produzir uma vasta gama de compostos bioativos, o que os torna um recurso valioso em vários setores comerciais, um exemplo dessa versatilidade é a utilização de espécies do filo Basidiomycota na produção de nanopartículas com propriedades antitumorais (US9072669), nutracêuticos e produtos alimentares com propriedades antivirais, antifúngicas, antibacterianas e antiprotzoários (WO200917462, EP240523, KR20080103676 e US20210128655), substâncias com propriedades antitumorais (WO2004465607), antivirais (EP3277271) e antioxidantes (CN104306392). É perceptível que 4/8 das patentes que empregaram cogumelos tiveram como finalidade o desenvolvimento de produtos alimentares com diversas propriedades bioativas.

As principais espécies de cogumelos utilizadas foram *Ganoderma lucidium* (2 patentes), *Ganoderma tsugae*, *Panus rudis*, *Coprinus comatus*, *Tremella mesentérica* e *Pleurotus tuber-regium* (1 patente cada). Os macrofungos (cultiváveis ou selvagens) representam o recurso florestal não madeireiro mais significativo em termos de benefícios econômicos e retorno monetário para comunidades locais ao redor do mundo (Niego *et al.*, 2023). Nesse contexto, percebe-se nos últimos anos o aumento de produtos à base de cogumelos, por serem fontes naturais de substâncias bioativas com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antibacterianas, antirrugas, hipocolesterolêmicas, imunomodulador, entre outras (Badalyan; Barkhudaryan; Rapior, 2022).

A principal aplicação industrial dos cogumelos é na produção de cosméticos, nutracêuticos, proteínas, vitaminas e produtos medicinais, os quais são administrados na forma de cápsulas, comprimidos ou extratos (Badalyan; Barkhudaryan; Rapior, 2022). Recentemente, diversos estudos têm analisado a composição de cogumelos comestíveis selvagens, buscando ampliar o leque de opções advindas desses organismos. Os resultados têm demonstrado que os macrofungos selvagens são boas fontes de carboidratos, proteínas, gorduras e minerais, o que reforça suas potencialidades industriais (Teke *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2024).

A partir da literatura científica, é possível elucidar as características que justificam a utilização das espécies de cogumelos mais encontradas nessa prospecção. Por exemplo, cogumelos do gênero *Ganoderma* spp. estão diretamente relacionados a altos valores nutricionais, o que justifica sua aplicação como nutracêutico na alimentação humana ou animal (Wu *et al.*, 2024). Adicionalmente, até o momento, 431 metabólitos secundários foram relatados em várias espécies do gênero, apresentando efeito anticancerígeno, antioxidante, hepatoprotetor, antidiabético, anti-histamínico, antiviral e até antialzheimer (Ahmad *et al.*, 2021). Por outro lado, espécies do gênero *Pleurotus* spp. são as mais cultivadas e comercialmente exploradas a nível mundial, compartilhando a mesma perspectiva de alto valor nutricional e propriedades biológicas registradas para outros cogumelos (Raman *et al.*, 2020). É registrado ainda que espécies dos gêneros *Panus* spp., *Coprinus* spp., e *Tremella* spp. são amplamente empregadas como alimento e na medicina tradicional (Putra *et al.*, 2022), o que as tornam elegíveis para futuras pesquisas de bioprospecção.

Tabela 1 – Resumo dos produtos (moléculas bioativas) defendidos nas patentes

PATENTE	FUNGO	MOLÉCULA BIOATIVA	PROPRIEDADES					
			ANTT	ANTI	ANTV	BIOF	ANTF	ANTO
(WO200465607)	<i>Panus rudis</i> K-3574	RS-K3574	S	S	S	N	N	N
(EP3353284)	<i>Daldinia</i> spp.	Composição de compostos orgânicos	N	N	N	S	N	N
(EP3277271)	Cogumelos das ordens Polyporales, Hymenochaetales e Agaricales	Composição de compostos orgânicos	N	N	S	N	N	N
(CN115323027)	<i>Raffalaea laurecola</i>	A ¹ -Neogammacer-17(21)-en-15 alfa-ol	S	N	N	N	N	N
(EP2178372)	<i>Aureobasidium</i>	Compostos butenolídeos	N	S	N	N	S	S
(CN108048337)	<i>Alternaria</i> sp.	Extrato bioativo	N	N	N	N	N	S
(CN108410744)	Fusante de <i>Cordyceps militaris</i> e <i>Morehella esculenta</i>	Polissacarídeos, Adenosina e cordicepina	--	--	--	--	--	--
(WO2022157556)	Epichloë	Metabolitos secundário bioativos	--	--	--	--	--	--
(CN106701604)	<i>Chaetomium globosum</i>	monoglicuronídeo de ácido glicirretínico	--	--	--	--	--	--
(WO200917462)	<i>Ganoderma tsugae</i> var. <i>jannieae</i>	Vitaminas, lipídios ricos em ácidos graxos, melanina etc.	N	N	N	N	N	S
(EP2405923)	<i>Coprinus comatus</i> e <i>Tremella mesentérica</i>	Carboidratos, proteínas, lipídios ricos em ácidos graxos, melanina etc.	--	--	--	--	--	--
(US2009142816)	<i>Gliocladium</i> spp.	Hidrocarbonetos	--	--	--	--	--	--
(EP1897884)	<i>Penicillium</i> spp.	NK13650P3	--	--	--	--	--	--
(EP1654375)	**	Óleos biologicamente ativos	N	S	N	N	N	N
(EP2014764)	<i>Saccharomyces</i> spp.	S-adenosil-L-metionina	--	--	--	--	--	--
(US9072669)	<i>Pleurotus tuber-regium</i>	Hidrossol de nano-selênio	S	N	N	N	N	N
(CN104306392)	Vários cogumelos	Polissacarídeos	N	N	N	N	N	S

Legenda: Antt: Antitumoral; Antii: Anti-inflamatório; Antv: Antiviral; Biof: Biofumigante; Antf: Antifúngica; Anto: Antioxidante; Sim (S); Não (N); (--) propriedades não informadas; (**) espécie não informada.

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024).

Apenas quatro patentes descreveram a extração de substâncias bioativas de cogumelos: WO200465607 (substância RS-K3574), WO200917462 (macronutrientes), CN104306392 (polissacarídeos) e EP3277271 (composição de compostos orgânicos) (Tabela 1). Vale ressaltar que variáveis como o cultivo dos cogumelos e o baixo rendimento das substâncias bioativas limitam a utilização industrial dos cogumelos ou de compostos bioativos advindos desses macrofungos. Dessa forma, além do desenvolvimento de pesquisas no campo da produção de produtos inovadores, é necessário investir tanto em métodos de cultivo e processamento pós-colheita (Raman *et al.*, 2020) quanto métodos de extração, purificação e identificação das substâncias bioativas (Barbosa *et al.*, 2020; Ahmad *et al.*, 2021), visando à padronização dos métodos e técnicas para aumentar o rendimento dos compostos.

No que compete às leveduras, três patentes utilizaram a espécie *Saccharomyces cerevisiae*, e a patente FR2998177 detalha o uso dos gêneros *Kluyveromyces* sp. ou *Saccharomyces* sp., sendo empregados na formulações de cosméticos (FR2998177), produção de extratos capazes de inibir a serotonina e noradrenalina, com aplicação antiestresse e antifadiga (US7473426 e US20040101934) e descritos no documento EP2014764 como parte de um método para produzir leveduras desidratadas contendo S-adenosil-L-metionina (SAME). A SAME é um composto amplamente utilizado no tratamento da depressão e de doenças hepática, e relata-se que leveduras não somente produzem o composto, mas acumulam a substância, o que permite maior extração. Essa produção é maior quando comparada a bactérias, fungos filamentosos ou outros microrganismos (Liu *et al.*, 2019), o que direciona as pesquisas em engenharia genômica na busca de novos alvos para a superprodução de SAME por leveduras para escala industrial (Dong *et al.*, 2021).

Os depósitos de patentes US7473426 e US20040101934 descrevem a aplicação de um peptídeo bioativo obtido de um extrato de levedura capaz de inibir a serotonina e a noradrenalina, tendo aplicação em tratamentos de depressão e ansiedade. O interesse mercadológico de peptídeos bioativos advém dos benefícios biológicos que esses compostos exercem nos sistemas digestivos, imunológico, cardiovascular e nervoso humano. Nas últimas décadas, peptídeos bioativos encontrados em extratos de leveduras *Saccharomyces* spp. foram relacionados com atividades anti-hipertensivas, antioxidantes e antimicrobianas (Oliveira *et al.*, 2022), bem como uma alternativa para medicamentos reguladores da pressão arterial como captopril e enalapril (Amorim *et al.*, 2019a; Amorim *et al.*, 2019b).

Leveduras do gênero *Aureobasidium* foram descritas no depósito EP2178372 como alternativas para produção de compostos butenolídeos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antifúngicas. De fato, segundo Balasubramaniam *et al.* (2023), esse gênero é produtor de metabólitos antimicrobianos contra bactérias e fungos.

Cabe salientar que métodos de extração de bioativos, a partir de leveduras, ainda são um desafio para as pesquisas científicas, sendo necessário superar algumas limitações para ampliar o uso industrial. Primeiro é necessário concentrar esforços para expandir a produção para além da escala laboratorial. Em segundo lugar, há urgência para o desenvolvimento de técnicas mais eficientes na produção e purificação dos peptídeos e, finalmente, é preciso desenvolver estudos que analisem a estabilidade dos peptídeos sob o efeito de vários tratamentos utilizados nas indústrias (Mirzaei *et al.*, 2021). Em relação à forma de extração com leveduras, a literatura científica aponta que a extração assistida por enzimas tem sido a mais eficaz para produção de peptídeos bioativos (Mirzaei *et al.*, 2021).

Superar os desafios parece ser um indicador de desenvolvimento de novos produtos, sendo que o emprego biotecnológico de leveduras na produção de produtos biofarmacêuticos (principalmente *Saccharomyces* spp.) apresenta a taxa de crescimento mais rápida do mercado; esses microrganismos são empregados para produção de insulina e análogos, captando em 2011 até US\$ 12 bilhões de dólares (Sanchez; Demain, 2017).

3.3 Substância e Produtos de Fungos Filamentosos

Nesse tópico serão discutidas as patentes que utilizaram fungos filamentosos, que não são fungos endofíticos. Três patentes documentaram a utilização desses microrganismos. O depósito EP1899884 consiste na descoberta de uma substância obtida de *Penicillium* sp. com propriedade antitumoral, já EP1654375 documenta a utilização de fungos para produção de óleos biologicamente ativos com características anti-inflamatórias. Em relação à aplicação industrial do gênero *Penicillium* sp., a literatura científica aponta que esse gênero juntamente com *Aspergillus* e *Trichoderma* são os gêneros mais proeminentes na produção de produtos naturais (Raja *et al.*, 2017). O gênero *Penicillium* é notável desde a descoberta da penicilina produzida por *P. notatum*, levando ao aumento de estudos para o desenvolvimento de novos medicamentos (Balasubramaniyam *et al.*, 2023).

Adicionalmente, uma patente retratou a utilização de um Fusante formado por *Cordyceps militaris* e *Morehella esculenta* (depósito CN108410744). A fusão de protoplastos fúngicos consiste em uma técnica utilizada para transferência de cito-organelas e material genético entre espécies de fungos, o processo envolve a quebra da parede celular, a regeneração de protoplastos, a quimiofusão e a eletrofusão, que têm ampla aplicação em fermentação industrial, engenharia genética e biologia molecular (Muralidhar; Panda, 2000). A utilização de fusantes fúngicos na pesquisa científica é retratada com diferentes objetivos. Estudos utilizaram a fusão de protoplastos para aumentar o rendimento na produção de enzimas (Papzan *et al.*, 2021), a síntese verde de nanopartículas de prata mais eficiente contra fitopatógenos (Hirpara *et al.*, 2021), a produção de etanol (Adeleye *et al.*, 2020) e a eficiência antiviral contra a hepatite C (El-Gendy *et al.*, 2014).

A fusão de protoplastos é uma estratégia de melhoramento de linhagens de fungos, na qual um dos objetivos é tornar os microrganismos termotolerantes, promovendo o crescimento em meio à cultura, aumentando a produção de metabólitos, proteínas e enzimas e favorecendo o emprego de fungos na indústria e o desenvolvimento de novas tecnologias (Lu *et al.*, 2021; Salazar-Cerezo *et al.*, 2023).

3.4 Aplicação Biotecnológica de Fungos Endofíticos

Quatro patentes documentaram a utilização de fungos endofíticos para: 1) produção de bioinseticidas (EP3353284); 2) preparação de extratos antioxidantes (CN108048337); 3) biossíntese de monoglicuronídeo de ácido glicirretínico (CN106701604); e 4) obtenção de hidrocarbonetos (US2009142816) (Tabela 1). Os fungos endofíticos foram isolados de diversas fontes, como de arbustos da espécie *Pittosporum bicolor* ou árvores (*Eucryphia cordifolia*), algas marinhas, gramíneas e arroz selvagem.

O depósito EP3353284 retrata a aplicação de um fungo endofítico do gênero *Daldinia* spp. como bioinseticida contra *Tribolium castaneum*, *Rhyzopertha dominica*, *Cryptolestes ferrugineus*

e *Oryzaephilus surinamensis*, espécies que causam prejuízos na agricultura. Fungos endofíticos da ordem Xylariales, sobretudo os da família Hypoxylaceae – que incluem *Daldinia* spp. – são relatados há mais de quatro décadas como capazes de produzir substâncias que afetam insetos (Vaishnav; Kumar, 2021). Nesse contexto, fungos endofíticos Xylariales passaram a ser foco em estudos científicos por apresentaram a capacidade de produzir compostos com propriedade antimicrobiana, antifúngica, citotóxica, inseticida e antiviral (Cruz, 2021).

Uma molécula bioativa produzida pelo endofítico do gênero *Alternaria* spp. com capacidade antioxidante foi descrita na patente CN108048337. Fungos desse gênero são frequentemente estudados em função de suas propriedades antioxidantes. Por exemplo, *Alternaria alternata* apresentou a capacidade de eliminação de radicais livres DPPH (IC 38,0 $\mu\text{g/mL}$) e de radicais superóxidos (IC11,38 $\mu\text{g/mL}$) (Chaterjee *et al.*, 2019). Adicionalmente, compostos isolados de extratos de *alternaria* sp. exibiram atividades de eliminação de radicais livres e hidroxila (Tian *et al.*, 2017), o que sugere o forte potencial antioxidante de substâncias provenientes de espécies do gênero.

A utilização de fungos endofíticos para produção de compostos orgânicos e moléculas bioativas é amplamente retratada na literatura científica (Ribeiro *et al.*, 2021; Moraes *et al.*, 2020; Camarena-Pozos *et al.*, 2021), com aplicação não somente para saúde humana e animal, mas também em outros setores industriais, como descrevem Moraes *et al.* (2020). Os autores, em seu trabalho, informam a capacidade fúngica de produzir diversos hidrocarbonetos com altas densidades de energia para a produção de biocombustível (micodiesel).

Até o momento, pelo menos 60 cepas de fungos endofíticos brasileiros foram estudados em relação aos seus metabólitos secundários, sendo registrada uma diversidade química de 303 compostos provenientes de espécies dos gêneros *Colletotrichum* spp., *Penicillium* spp., *Xylaria* spp., *Phomopsis* spp., e *Cladosporium* spp. (Ribeiro *et al.*, 2021). Nesse contexto, é possível apontar a potencialidade dos compostos orgânicos obtidos de fungos endofíticos.

3.5 Métodos Empregados nas Patentes

No que compete aos métodos empregados e descritos nas patentes, apenas o depósito de patente CN108410744 descreveu um método de obtenção de um fusante fúngico. Os demais depósitos descreveram métodos de obtenção de extratos que na etapa pré-fermentativa (produção de micélio) foi utilizado o meio de cultura BDA, com cultivo do fungo por um período de dois a 10 dias e temperatura de incubação entre 20-30 °C. Na fase de fermentação foi comum a incubação em meio de arroz, por no máximo 40 dias, e, em temperatura de 25-40 °C, com velocidade de 120-160 rpm/min e tendo como principal solvente de extração o acetato de etila (CN115323027, CN108048337). Em algumas patentes, a descrição de mais de uma etapa de extração utiliza éter de petróleo, clorofórmio e acetato de etila (CN106701604). O principal método de caracterização e de identificação dos compostos químicos foi por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (EP1897884).

Métodos que usam extratos para obtenção de compostos com interesse industrial são pertinentes por serem de fácil execução e relativamente baratos. As condições de cultivo apresentadas na literatura científica corroboram os achados das patentes, em que o meio de cultura mais utilizado em fermentação é o de arroz, seguido do BDA. Segundo a literatura, estudos desenvolvidos a partir de fermentação sólida ocorrem por longos períodos (45 dias em média),

enquanto a fermentação em estado líquido é realizada por 15 dias em média (Ortega *et al.*, 2021). Em relação à temperatura de cultivo geralmente utilizada, esta varia entre 25-30 °C (± 2 °C) (Reis *et al.*, 2022).

De modo geral, o método de cultivo a ser utilizado tem um impacto significativo no rendimento, na pureza e na qualidade dos compostos bioativos produzidos. A escolha de um método em detrimento de outro depende de fatores como o tipo de fungo, o composto bioativo que se deseja extrair e a aplicação pretendida. Percebe-se, portanto, que mais investimentos poderiam ser dispendidos no desenvolvimento de métodos com finalidade de maior aproveitamento da potencialidade e da versatilidade dos fungos.

4 Considerações Finais

Os objetivos deste estudo foram mapear o depósito de patentes sobre moléculas bioativas de fungos; apontar as possibilidades industriais de aplicação dos cogumelos, leveduras e fungos filamentosos; analisar os métodos e técnicas descritas nas patentes para obtenção de moléculas bioativas; e apontar as propriedades biológicas de moléculas produzidas por fungos. A busca de dados apontou que o maior potencial mercadológico de produtos obtidos por fungos está nos Estados Unidos, China e países europeus. Nos Estados Unidos, foi recorrente o depósito de processos para produção de extratos fúngicos, enquanto na China prevalece o patenteamento de moléculas bioativas, o que aponta que o avanço tecnológico está diretamente ligado ao desenvolvimento de novos produtos naturais. Em relação ao panorama brasileiro, é perceptível que o desenvolvimento de inovação tecnológica ainda é incipiente, comparado com o número de pesquisas científicas desenvolvidas no país. O maior número de depósitos foi realizado pela iniciativa privada, seguido de inventores independentes e, em último lugar, as universidades. Essa perspectiva reforça a necessidade de ações que estimulem a parceria das universidades com a iniciativa privada e o fortalecimento do Núcleo de Inovação Tecnológica das Universidades.

Foi constatado que uma grande diversidade de cogumelos é empregada no desenvolvimento de produtos alimentares e nutracêuticos com diversas propriedades biológicas. Enquanto leveduras do gênero *Saccharomyces* spp. e *Kluyveromyces* spp. são apontadas como microrganismos que apresentam um maior rendimento de substâncias bioativas, quando comparadas com outros organismos. Extratos e peptídeos obtidos de leveduras demonstraram a capacidade de inibir a serotonina e noradrenalina, o que aponta a possibilidade de formulações para tratar depressão e ansiedade.

Em relação aos fungos filamentosos, foram registradas aplicações tecnológicas como a produção de uma substância com propriedade antitumoral e óleos com características anti-inflamatórias. Por outro lado, fungos endofíticos foram aplicados para produção de bioinseticidas, preparação de extratos antioxidantes, biossíntese de substâncias e obtenção de hidrocarbonetos. O principal método empregado nas patentes foi a extração com acetato de etila. Embora esse método seja economicamente viável e de fácil execução, é necessário apontar a possibilidade de se empregar técnicas não convencionais de extração a fim de aumentar o rendimento dos extratos, por exemplo, a extração assistida por ultrassom e campo elétrico pulsado.

Em suma, as moléculas bioativas descritas nesta prospecção apresentaram seis propriedades principais: antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, biofumigante, antifúngica e antioxidante. Essa

perspectiva aponta a versatilidade e a potencialidade dos fungos, que podem ser aplicados em processos industriais para produzir polissacarídeos, enzimas, bebidas, cosméticos, antifúngicos, biofumigantes, antivirais, larvicidas e biocombustíveis.

5 Perspectivas Futuras

Estudos na área de taxonomia e sistemática têm apontado que o número de fungos identificados tende a aumentar de forma significativa. Esse aumento de diversidade, juntamente com o uso de técnicas como a metagenômica, mineração de genoma, CRISPR-Cas9, DNA recombinante e engenharia genética, pode potencializar a produção de moléculas bioativas de fungos. Dessa forma, o mercado financeiro de produtos naturais obtidos de fungos tende a se expandir nos próximos anos.

Adicionalmente, o desenvolvimento de estudos de bioprospecção tende a domesticar cogumelos selvagens e aplicá-los em inovações nas áreas como alimentação e farmacêutica. Essa perspectiva é reforçada pelo grande número de estudos aplicados que buscam alternativas de cultivo e de produção de macrofungos. Por outro lado, fungos endofíticos ganharam notoriedade nos últimos anos e, considerando a versatilidade desses organismos, espera-se a produção de produtos naturais que sejam inovações em campos como a agroquímica, a farmacêutica e a cosmética.

Referências

- ADELEYE, T. M. *et al.* Ethanol production from cassava starch by protoplast fusants of *Wickerhamomyces anomalus* and *Galactomyces candidum*. **Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences**, [s.l.], v. 7, n. 1, 2020.
- AHMAD, R. *et al.* *Ganoderma lucidum* (Reishi) an edible mushroom/ a comprehensive and critical reviews of its nutritional, cosmeceutical, mycochemical, pharmacological, clinical, and toxicological properties. **Phytoterapy Research**, [s.l.], v. 35, p. 6030, 6062, 2021.
- ALBERTI, F. *et al.* Natural products from filamentous fungi and production by heterologous expression. **Applied Microbiology and Biotechnology**, [s.l.], v. 101, p. 493-500, 2017.
- ALY, A. H. *et al.* Fifty years of drug discovery from fungi. **Fungal Diversity**, [s.l.], v. 50, p. 3-19, 2011.
- AMORIM, M. *et al.* Antihypertensive effect of spent brewer yeast peptide. **Process Biochemistry**, [s.l.], v. 76, p. 213-218, 2019a.
- AMORIM, M. *et al.* Valorization of spent brewer's yeast: optimization of hydrolysis process towards the generation of stable ACE-inhibitory peptides. **LWT – Food Science and. Tecnology**, [s.l.], v. 111, p. 77-84, 2019b.
- ARAÚJO, C. F. **Moléculas bioativas – *Limnoperna fortunei* – Mexilhão Dourado**. 2022. 102f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022.

- BADALYAN, S. S.; BARKHUDARYAN, A.; RAPIOR, S. Medicinal macrofungi as cosmeceuticals: a review. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 1-13, 2022.
- BALASUBRAMANIYAM, T. *et al.* A new perspective on metabolites and bioactive compounds from fungi. **The American Journal of Chinese Medicine**, [s.l.], v. 51, n. 7, 2023.
- BARBOSA, J. R. *et al.* Polysaccharides of mushroom *Pleurotus* spp.: new extraction techniques, biological activities, and development on new technologies. **Carbohydrate Polymers**, [s.l.], v. 229, 2020.
- BEZERRA, J. D. P. *et al.* The explosion of Brazilian endophytic fungal diversity: taxonomy and biotechnological potentials. In: SATYANARAYANA, T.; DESHMUKH, S.; DESHPANDE, M. (ed.). **Advancing Frontiers in Mycology & Mycotechnology**. Singapore: Springer, 2019. p. 405-433.
- CAMARENA-POZOS, D. A. *et al.* Fungal volatiles emitted by members of the microbiome of desert plants are diverse and capable of promoting plant growth. **Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 23, n. 4, 2021.
- CARVALHO, C. R. *et al.* Diversity, Ecology, and bioprospecting of endophytic fungi in the Brazilian biomes of Rupestrian Grasslands, Caatinga, Pampa and Pantanal. In: ROSA, L. H. (ed.) **Neotropical Endophytic Fungi: Diversity, Ecology, and Biotechnological Applications**, 2021. p. 151-176.
- CHATTERJEE, S. *et al.* Production of bioactive compounds with bactericidal and antioxidant potential by endophytic fungus *Alternaria alternada* AE1 isolated from *Azadirachta indica* A. Juss. **PLoS ONE**, [s.l.], v. 14, n. 4, 2019.
- CORTELO, P. C. *et al.* Fungos ocultos dos biomas brasileiros. **Ciência & Cultura**, [s.l.], v. Biomás, 2023.
- CRUZ, K. S. **Hypoxylaceae (Ascomycota, Xylariales na Amazônia ocidental brasileira: taxonomia e bioprospecção de compostos bioativos**. 2021. 139f. Tese (Doutorado em Biodiversidade e Biotecnologia) – Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, 2021.
- DONG, C. *et al.* Identification of novel metabolic engineering targets for S-adenosyl-L-methionine production in *Saccharomyces cerevisiae* via genome-scale engineering. **Metabolic Engineering**, [s.l.], v. 66, p. 319-327, 2021.
- EL-GENDY, M. M. A. *et al.* Production, and evaluation of antimycotic and antihepatitis C virus potential of Fusant MERV6270 derived from mangrove endophytic fungi using novel substrates of agroindustrial wastes. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, [s.l.], v. 174, 2014.
- FERREIRA, V. V. R. *et al.* Patents, for what are they good? Academic chemistry researcher's perceptions of patents and their importance. **World Patent Information**, [s.l.], v. 70, 2022.
- GOMES-DA-SILVA, J. *et al.* Brazilian Flora 2020: Leveraging the power of collaborative scientific network. **Taxon**, [s.l.], v. 71, n. 1, p. 178-198, 2022.
- HIRPARA, D. G. *et al.* Characterization and bioefficacy of green nanosilver particles derived from fungicide-tolerant *Tricho*-fusant for efficient biocontrol of stem rot (*Sclerotium rolfsii* Sacc.) in groundnut (*Arachis hypogaea* L.). **Journal of Microbiology**, [s.l.], v. 59, 2021.
- HUBERT, J. *et al.* Dereplication strategies in natural product research: how many tools and methodologies behind the same concept? **Phytochemistry Reviews**, [s.l.], v. 16, p. 55-95, 2017.

LIU, W. *et al.* Efficient production of S-adenosyl-L-methionine from DL-methionine in metabolic engineered *Saccharomyces cerevisiae*. **Biotechnology and Bioengineering**, [s.l.], v. 116, n. 12, p. 3.312-3.323, 2019.

LU, S. *et al.* Yeast engineering technologies and their applications to the food industry. **Food Biotechnology**, [s.l.], v. 32, n. 3, 2021.

MIRZAEI, M. *et al.* Bioactive peptides from yeast: a comparative review on production methods, bioactivity, structure-function relationship, and stability. **Trends in Food Science & Technology**, [s.l.], v. 118, p. 297-315, 2021.

MORAES, G. K. A. *et al.* Compostos orgânicos voláteis de fungos endofíticos e suas aplicações biotecnológicas. **Revista Virtual de Químicas**, [s.l.], v. 12, n. 6, 2020.

MOTA, E. M.; PEREIRA, J. R. D. Estudos sobre indicadores de produção científica *versus* produção tecnológica na Universidade Estadual de Maringá. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 12, n. 4, p. 795-809, dezembro, 2019.

MURALIDHAR, R.; PANDA, T. Fungal protoplast fusion – a revisit. **Bioprocess Engineering**, [s.l.], v. 22, 2000.

NIEGO, A. G. T. *et al.* Macrofungi as a nutraceutical source: promising bioactive compounds and market value. **Journal of Fungi**, [s.l.], v. 7, n. 5, 2021.

NIEGO, A. G. T. *et al.* The contribution of fungi to the global economy. **Fungal Diversity**, [s.l.], v. 121, 2023.

NILSSON, R. H. *et al.* Mycobiome diversity: high-throughput sequencing and identification of fungi. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 17, 2019.

OLIVEIRA, A. S. *et al.* Spent brewer's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) as a potential source of bioactive peptides: an overview. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s.l.], v. 208, p. 1.116-1.126, 2022.

ORTEGA, H. S. *et al.* Patents on endophytic fungi for agriculture and bio and phytoremediation applications. **Microorganisms**, [s.l.], v. 8, n. 8, 2020.

ORTEGA, H. S. *et al.* Structurally uncommon secondary metabolites derived from endophytic fungi. **Journal of Fungi**, [s.l.], v. 7, n. 7, 2021.

PAPZAN, Z. *et al.* Strain improvement of *Trichoderma* spp. Through two-step protoplast fusion for cellulase production enhancement. **Canadian Journal of Microbiology**, [s.l.], v. 67, n. 5, 2021.

PHAM J. V. *et al.* A Review of the microbial production of bioactive natural products and biologics. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 10, 2019.

PUTRA, I. P. *et al.* Review: current checklist of local names and utilization information of Indonesian Wild Mushrooms. **Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology**, [s.l.], v. 7, n. 3, 2022.

RAJA, H. A. *et al.* Fungal identification using molecular tools: a primer for the natural products research community. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 80, n. 3, p. 756-770, 2017.

RAMAN, J. *et al.* Cultivation and nutritional value of prominent *Pleurotus* spp.: an overview. **Microbiology**, [s.l.], v. 49, n. 1, p. 1-14, 2020.

- REIS, J. B. A. *et al.* Methods used for the study of endophytic fungi: a review on methodologies and challenges, and associated tips. **Archives of Microbiology**, [s.l.], v. 204, n. 675, 2022.
- REIS, J. B. A. *et al.* How deep can the endophytic mycobiome go? A case study on six woody species from the Brazilian Cerrado. **Journal of Fungi**, [s.l.], v. 9, n. 5, 2023.
- RIBEIRO, B. A. *et al.* Chemical Diversity of Secondary Metabolites produced by Brazilian endophytic fungi. **Current Microbiology**, [s.l.], v. 73, 2021.
- SALAZAR-CEREZO, S. *et al.* Strategies for the development of industrial fungal producing strains. **Journal of Fungi**, [s.l.], v. 9, 2023.
- SANCHEZ, S.; DEMAIN, A. L. Bioactive products from fungi. **Food Bioactives**, [s.l.], v. 11, 2017.
- SEGNEANU, A. *et al.* Bioactive Molecules Profile from Natural Compounds. In: SEGNEANU, A. *et al.* **Amino Acid – New Insights and Roles in Plant and Animal**. London, UK: IntechOpen, 2017. p. 209-228.
- SILVA, L. F. S. *et al.* Cacti as low-cost substrates to produced L-asparaginase by endophytic fungi. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, [s.l.], v. 38, 2022.
- STROBEL, G. A. *et al.* The production of myco-diesel hydrocarbons and their derivatives by the endophytic fungus *Gliocladium roseum* (NRRL 50072). **Microbiology**, [s.l.], v. 154, n. 11, 2008.
- TEKE, A. N. *et al.* Nutrient and mineral components of wild edible mushrooms from the Kilum-Ijim forest, Cameroon. **African Journal of Food Science**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 152-161, 2021.
- TIAN, J. *et al.* Dibenzo-*a*-pyrones from the endophytic fungus *Alternaria* sp. Samif01: isolation, structure elucidation, and their antibacterial and antioxidant activities. **Natural Product Research**, [s.l.], v. 21, n. 4, 2017.
- VAISHNAVI, K.; KUMAR, M. H. Endophytes as bioherbicides, biopesticides and bioinsecticides. In: CHANDRABHAN, A. R. (ed.). **Research trends and innovations in plant pathology**. Integrated Publication: India, 2021. p. 25-38.
- WIPO – WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. **Resumo executivo índice global de inovação 2023**. [2023]. Disponível: <https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/pt/wipo-pub-2000-2023-exec-pt-global-innovation-index-2023.pdf>? Acesso em: 2 nov. 2023.
- WU, S. *et al.* *Ganoderma lucidum*: a comprehensive review of phytochemistry, efficacy, safety, and clinical study. **Food Science and Human Wellness**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 568-596, 2024.
- ZHOU, Y. Q. *et al.* Cultivable endophytic fungal community associated with the karst endemic plant *Nervilia fordii* and their antimicrobial activity. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 13, p. 1-15, 2022.

Sobre os Autores

Jeferson de Menezes Souza

E-mail: jefssersonn.ms@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7688-8606>

Mestre em Ecologia e Evolução pela Universidade Estadual de Feira de Santana em 2022.

Endereço profissional: Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA. CEP: 44036-900.

Paulo José Lima Juiz

E-mail: paulojuiz@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6351-4397>

Doutor em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Feira de Santana em 2013.

Endereço profissional: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciência e Tecnologia em Energia e Sustentabilidade, Câmpus de Feira de Santana, Feira de Santana, BA. CEP: 44042-280.

Alice Ferreira-Silva

E-mail: aliceferreiradsilva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1927-3194>

Doutora em Microbiologia pela Universidade Federal de Minas Gerais em 2014.

Endereço profissional: Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Agrárias, Câmpus II, Areia, PB. CEP: 58397-000.