



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**JAMES HENRIQUE ALMEIDA**

**POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE SUBSTÂNCIAS DERIVADAS DE  
FUNGOS PERTENCENTES AO GÊNERO *Aureobasidium*: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

Orientadora: Profa. Dra. Janylle Nunes de Souza Ferro

Maceió - AL,  
2022

**JAMES HENRIQUE ALMEIDA**

**POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE SUBSTÂNCIAS DERIVADAS DE  
FUNGOS PERTENCENTES AO GÊNERO *Aureobasidium*: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado a Universidade Federal de  
Alagoas, como parte das exigências para a  
obtenção do grau de Licenciatura em  
Ciências Biológicas, sob a orientação da  
Profa. Dra. Janylle Nunes de Souza Ferro.

Maceió - AL,  
2022

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

A447p Almeida, James Henrique.

Potencial farmacológico de substâncias derivadas de fungos pertencentes ao gênero *Aureobasidium* : uma revisão integrativa / James Henrique Almeida. – Maceió, 2022.  
53 f. : il.

Orientadora: Janylle Nunes de Souza Ferro.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas: licenciatura) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 46-53.

1. *Aureobasidium*. 2. Efeito farmacológico. 3. Produtos biológicos. I. Título.

CDU: 615:582.28

**POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE SUBSTÂNCIAS DERIVADAS  
DEFUNGOS PERTENCENTES AO GÊNERO *Aureobasidium*: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado a Universidade Federal de  
Alagoas, como parte das exigências para  
a obtenção do grau de Licenciatura em  
Ciências Biológicas, sob a orientação da  
Profa. Dra. Jamylle Nunes de Souza Ferro.

Aprovado em: 10/02/2022

**BANCA EXAMINADORA**



Documento assinado digitalmente  
Jamylle Nunes de Souza Ferro  
Data: 10/02/2022 19:43:08-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Profa. Dra. Jamylle Nunes de Souza Ferro (Orientadora) -  
UFAL



Documento assinado digitalmente  
CIRO RAMON FELIX DOS SANTOS SILVA  
Data: 13/02/2022 10:56:43-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Msc. Ciro Ramon Félix dos Santos Silva - UFAL



Documento assinado digitalmente  
LILIAN MARIANE PEREIRA DA SILVA NASCIMENTC  
Data: 11/02/2022 17:31:02-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Dra. Lilian Mariane Pereira da Silva - HUPAA/UFAL



Documento assinado digitalmente  
FERNANDA LIMA TORRES DE AQUINO  
Data: 10/02/2022 21:29:51-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Msc. Fernanda Lima Torres Aquino - PPGBM/UNIFESP

*Dedico esta monografia à minha mãe Jousy que sempre lutou para me dar  
todo o suporte necessário para chegar até aqui.*

## AGRADECIMENTOS

É com muita gratidão e orgulho que finalizo a graduação e realizo um sonho, sendo o primeiro de minha família a possuir uma formação de ensino superior. Rumo a uma nova jornada, sigo feliz e anseio pelos novos desafios e aprendizados por virem.

Agradeço a Deus por me manter firme e me ajudar a encerrar esse ciclo, mesmo com todas as dificuldades.

À minha família pela força e incentivo, em especial meu irmão Jobson, que me auxiliou imensamente durante minha graduação, e me deu condições para que eu a concluísse.

Ao Pedro, por estar comigo em todos os momentos que preciso, por me amar com todos os meus defeitos e por fazer meus dias mais felizes.

A todos os meus amigos, em especial ao Thiago que além de ser meu primo é meu melhor amigo e sempre esteve ao meu lado nos momentos difíceis, a Dayse Andrade, que sempre se mostrou disposta a me ajudar em qualquer coisa que eu precisasse, e a todos os demais meus amigos que alegam os meus dias.

À minha excelente orientadora Jamylle Ferro, que confiou em mim e no meu trabalho, e sempre se dedicou ao máximo para me auxiliar e dar apoio com paciência e carinho. Serei para sempre grato, profa.!

Aos meus colegas de turma que dividiram vários momentos especiais comigo durante a graduação, em especial ao Jackson, o Valber, a Thaís, e a Camilla.

Agradeço a todos os meus ex-colegas do Laboratório de Diversidade Molecular que foram muito importantes para meu aprendizado diário, em especial ao Mauricio que foi meu tutor durante os primeiros anos de iniciação científica, ao Ciro, Gustavo e à Sibeles que também me ensinaram muito e me divertiram durante os dias de trabalho e de coleta. E à minha ex-orientadora Melissa Landell, que contribuiu imensamente com minha formação e com meu futuro acadêmico, sou muito grato!

A todos os membros e ex-membros da família LBC que me acolheram com muito carinho, em especial agradeço à Juliane que sempre se mostrou disposta a ajudar em qualquer coisa que precisasse, à Everlaine que me ensinou muitas das

novas metodologias que precisei aprender, sempre com paciência e seu jeito descontraído, e a Débora que se mostrou uma grande amiga apesar do curto tempo de convivência juntos.

À Universidade Federal de Alagoas, aos docentes, diretores, coordenadores e à administração que me proporcionaram ter um ensino superior e expandir meus horizontes.

## RESUMO

O gênero *Aureobasidium* pertence ao filo Ascomycota, e são conhecidos como “black yeasts” devido a sua capacidade de produzir melanina. As espécies do gênero estão presentes em ambientes diversos e apresentam variados modos de vida. O gênero *Aureobasidium* é conhecido por apresentarem grande potencial biotecnológico devido a sua capacidade de produzir variadas enzimas extracelulares, sideróforos, “single cell proteins” e polissacarídeos extracelulares como o pululano. A busca por produtos naturais com aplicações terapêuticas apresentou sua “era de ouro” após a descoberta da penicilina em 1928, e desde então diversos medicamentos foram desenvolvidos a partir de produtos naturais derivados de plantas e microrganismos. Diversos estudos evidenciaram efeitos farmacológicos de interesse por espécies do gênero *Aureobasidium*. Portanto, o presente trabalho teve o objetivo de investigar através de uma revisão integrativa os efeitos farmacológicos de substâncias produzidas por espécies do gênero *Aureobasidium*. Os bancos de dados Pubmed, Science Direct, Lilacs e Scielo foram consultados para a busca dos artigos utilizando as combinações das palavras-chave e seus sinônimos “*Aureobasidium and pharmacological effect*”, “*Aureobasidium and pharmacological activity*” e “*Aureobasidium and pharmacological studies*”. Foram considerados artigos publicados entre o período de 2000-2021, que utilizaram extratos, frações ou compostos isolados de espécies pertencentes ao gênero *Aureobasidium*. A partir das buscas nos quatro bancos de dados foi possível encontrar um total de 553 artigos, mas devido aos critérios de exclusão, apenas 23 foram incluídos na revisão. Foram encontrados artigos a partir do ano de 2007 até o ano de 2021, com uma maior prevalência de artigos originados do leste asiático. Dentre os efeitos farmacológicos encontrados é possível destacar os efeitos imunomodulador com 9 artigos, anticâncer com 4 artigos, além dos efeitos anti-inflamatório, antialérgico, antiosteoporótico e antioxidante, contendo 2 artigos cada. Foi notada a prevalência do polissacarídeo  $\beta$ -glucano como principal molécula bioativa nos estudos, o que corrobora com a literatura, que relata o efeito farmacológico de glucanos de várias origens, principalmente quando se trata do efeito imunomodulador. Assim, os resultados das buscas na literatura sobre os estudos farmacológicos demonstram a importância do gênero *Aureobasidium* para o potencial uso em terapias medicamentosas, em especial, pela identificação de substâncias que precisam ser melhor caracterizadas frente às suas aplicações, mecanismos de ação e segurança de utilização. Por isso, sugere-se que mais estudos sejam realizados, avançando no estado da arte sobre o gênero e ampliando os estudos para outras espécies.

Palavras-chave: *Aureobasidium*; Efeito farmacológico; Produtos naturais;



## ABSTRACT

The genus *Aureobasidium* belong to the phylum Ascomycota, and are known as “black yeasts” because of their ability to produce melanin. The species of the genus are present in various environments and have diverse lifestyles. The genus *Aureobasidium* is known to have great biotechnological potential due to its ability to produce several extracellular enzymes, siderophores, single cell protein and extracellular polysaccharides such as pullulan. The research for natural products with therapeutic applications were introduced to their “golden age” after the discovery of penicillin in 1928, and since then several drugs have been developed from natural products of plants and microorganisms. Many studies evidenced the pharmacological effects of interest by species of the genus *Aureobasidium*. Pubmed, Science Direct, Lilacs and Scielo databases were consulted to search for articles using combinations of the keywords and their synonyms “*Aureobasidium* and pharmacological effect”, “*Aureobasidium* and pharmacological activity” and “*Aureobasidium* and pharmacological studies”. Articles published between the period 2000-2021 were considered, which used extracts, fractions or isolated compounds from species belonging to the genus *Aureobasidium*. From the searches in the four databases, it was possible to find a total of 553 articles, but due to the exclusion criteria, only 23 were included in the review. Articles were found from 2007 to 2021, with a higher prevalence of articles originating from East Asia. Among the pharmacological effects found, it is possible to highlight the immunomodulatory effects with 9 articles, anticancer with 4 articles, and in addition the anti-inflammatory, antiallergic, antiosteoporotic and antioxidant effects, containing 2 articles each. The prevalence of  $\beta$ -glucan polysaccharide as the main bioactive molecule in the studies was noted, which corroborates the literature, that reports the pharmacological effect of glucans of various origins, mainly through the immunomodulatory effect. Thus, the results of searches in the literature on pharmacological studies demonstrate the importance of the genus *Aureobasidium* for the potential use in drug therapies, in particular, for the identification of substances that need to be better characterized in view of their applications, mechanisms of action and safety of use. Therefore, it is suggested that further studies be carried out, advancing the state of the art on the genus and expanding the studies to other species.

Keywords: *Aureobasidium*; Pharmacological Effect; Natural Products

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Linha do tempo com o descobrimento de classes de antibióticos.....	16
<b>Figura 2</b> - Fluxo para análise e seleção dos artigos nas bases de dados para compor o estudo. ....	20
<b>Figura 3</b> - Efeitos farmacológicos encontrados nos artigos identificados. ....	21
<b>Figura 4</b> - Gráfico da distribuição temporal em relação ao número de publicações dos artigos científicos relacionados com a temática da pesquisa. ....	23
<b>Figura 5</b> - Gráfico indicando o número total de publicações por país. ....	24

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Artigos selecionados no banco de dados PubMed. as substâncias testadas. ....	22
Continuação do quadro 1 - Artigos selecionados no após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. ....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>4-hr 51Cr-release</b>	Liberação de cromo-51 de 4h
<b>APC</b>	Antigen presenting cells
<b>AP-CF</b>	<i>Aureobasidium pullulans</i> cultured fluid
<b>BMDC</b>	Bone marrow dendritic cells
<b>CDs</b>	Células dendríticas
<b>COVID-19</b>	Corona virus disease
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>G-CSF</b>	Fator estimulador de colônias granulocitárias
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>Ig</b>	Imunoglobulina
<b>IL</b>	Interleucina
<b>MHC</b>	Major histocompatibility complex
<b>MN</b>	Micronúcleo
<b>MPM</b>	Metaloproteinases de matriz
<b>MTT</b>	3-(4,5-dimethylthiazol-2yl) -2,5-diphenyltetrazolium bromide
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NK</b>	Natural Killer cells
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>PARP</b>	Poly (ADP-ribose) polymerase
<b>PBMC</b>	Peripheral blood mononuclear cells
<b>PMA</b>	Phorbol 12-myristate 13-acetate
<b>RIG-1</b>	Retinoic acid-inducible gene-1
<b>Sars-CoV-2</b>	Síndrome respiratória aguda grave 2
<b>sFAS</b>	Fas solúvel
<b>SPC</b>	Single-cell protein
<b>TLR</b>	Toll-like receptor
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor alfa
<b>TRAIL</b>	Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis Inducing Ligand
<b>TRP2</b>	Tyrosinase-related Protein 2

## **NORMALIZAÇÃO**

O presente trabalho de conclusão de curso está de acordo com os requisitos do padrão de normalização da Universidade Federal de Alagoas.

Referência: GUEDES, E. M.; ROCIO, I.; RIZZI, F. Padrão UFAL de normalização. 2013.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
2.1 Fungos .....	16
2.2 Aplicações biológicas dos fungos.....	17
2.3 Fungos como fonte de princípios ativos para o desenvolvimento de produtos terapêuticos.....	18
2.4 Gênero <i>Aureobasidium</i> .....	20
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
3.1 Objetivo geral .....	21
3.2 Objetivos específicos .....	21
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
4.1 Tipo de estudo.....	22
4.2 Estratégia de busca.....	22
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	22
4.3 Análise dos dados .....	23
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>24</b>
5.1 Seleção dos artigos.....	24
5.2 Efeitos farmacológicos descritos em estudos com as espécies do gênero <i>Aureobasidium</i> . .....	29
5.2.1 Efeito imunomodulador.....	29
5.2.2 Efeito anticâncer.....	32
5.2.3 Efeito anti-inflamatório.....	34
5.2.4 Efeito Antiosteoporótico.....	36
5.2.5 Efeito Antialérgico .....	37

5.2.6 Efeito antioxidante.....	39
5.2.7 Efeito protetor da mucosa gástrica.....	40
5.2.8 Efeito carreador de miRNA.....	41
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>8 PERSPECTIVAS.....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

*Aureobasidium* é um gênero de fungos do tipo “*yeast-like*” que pertencem ao filo Ascomycota, e são popularmente conhecidos como “*black-yeasts*” devido a sua capacidade de produzir melanina (DE HOOG, 1993). As espécies deste gênero são encontradas em diferentes ambientes, como no solo, em plantas, no mar, e até mesmo em ambientes com condições de temperatura extremas, como no gelo glacial, apresentando também diversos modos de vida, atuando como saprófitas, endófitas ou patógenos de espécies vegetais, e ainda como patógenos oportunistas de humanos (ARZANLOU, 2014).

Atualmente, cerca de 38 espécies pertencem ao gênero *Aureobasidium* (NASR et al., 2018). As diferentes espécies têm sido distintivamente estudadas, e dentre elas, a espécie *Aureobasidium pullulans*, que foi estabelecida em 1891 por Viala e Boyer (COOKE, 1959), tem sido estudada obstinadamente nas últimas décadas devido ao seu grande potencial biotecnológico, observado através da produção de enzimas extracelulares, sideróforos, “*single cell protein*” (SPC) e o pululano, composto químico produzido pela espécie (CHI et al., 2009). O pululano é um polímero polissacarídeo que apresenta diversas aplicações como, auxiliar na reparação de tecidos (SINGH et al., 2016), carreador de fármacos (TAO et al., 2016) e de uso muito difundido na indústria de alimentos a exemplo da produção de filmes comestíveis, tendo relevância biotecnológica e econômica (XIAO et al., 2015).

Nesse sentido, apesar da importância histórica do uso de produtos naturais para a produção de fármacos, essa aplicação cresceu imensamente desde o descobrimento da penicilina em 1928 por Alexander Fleming (DA CUNHA; FONSECA; CALADO, 2019). Após esta descoberta houve uma crescente e especial triagem em relação as aplicações biotecnológicas de micro-organismos, principalmente actinobactérias de solo e fungos, para a busca de novas substâncias com potencial terapêutico, em especial com efeito antimicrobiano (BEUTLER, 2019). No decorrer das décadas seguintes, substâncias com diversas outras aplicações foram sendo encontradas em produtos naturais e descritas no tocante as suas aplicações (LI; VEDERAS, 2009). Apesar da busca por produtos naturais ter sofrido alterações nas demandas de estudos e investimentos em pesquisa, possibilitada, por exemplo, pelos avanços tecnológicos que permitem a síntese de compostos com alto rendimento



(RISHTON, 2008), a diversidade inexplorada de micro-organismos é um fator importante a ser considerado, visto que ainda há muito a ser estudado e os promissores dados de metagenômica dos últimos anos sugerem que produtos naturais podem ser obtidos e utilizados, em especial na área biomédica (WINTER; BEHNKEN; HERTWECK, 2011).

Dentre as fontes naturais de compostos bioativos, diversos estudos utilizando espécies de fungos têm sido realizados na busca por efeitos biológicos que possam contribuir para o desenvolvimento de fármacos (FOLIGNÉ et al., 2010; CHATURVEDI et al., 2018; NKADIMENG et al., 2020). Trabalhos publicados até o momento, evidenciaram os efeitos antitumorais, antioxidantes e anti-inflamatórios de substâncias produzidas por espécies do gênero *Aureobasidium* (HAYASHI et al., 2019; KAWATA et al., 2015; KITIYANANT et al., 2019).

Desse modo, neste trabalho realizou-se uma revisão integrativa acerca do potencial farmacológico apresentado por substâncias derivadas de espécies pertencentes ao gênero *Aureobasidium* em estudos publicados em revistas científicas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Fungos

Os fungos são organismos eucariontes, heterotróficos, pertencentes ao reino Fungi e apresentam uma grande diversidade, podendo se apresentar de forma pluricelular (fungos filamentosos) ou unicelular (leveduras) (WEBSTER; WEBER, 2007). Os fungos exercem um papel fundamental no ambiente, pois participam da ciclagem de nutrientes nos ecossistemas através da decomposição da matéria orgânica, e também podem apresentar relações mutualísticas com plantas e animais, bem como atuarem como patógenos. Além disso, estão distribuídos por todo o planeta e habitam diferentes ambientes, desde o meio aquático ao terrestre, em partículas presentes no ar, além de poderem ser encontrados em ambientes com temperaturas extremas como no gelo glacial (TEDERSOO et al., 2014; WEBSTER; WEBER, 2007; WOO et al., 2018).

Até o momento, há uma carência de estudos que exploram a diversidade de fungos, demonstrando que estes são insuficientes para compreender o tamanho do grupo, e de acordo com Hawksworth; Lücking (2017) é possível que existam cerca de 2,2 a 3,8 milhões de espécies de fungos no planeta e, no entanto, deste total, apenas aproximadamente 120.000 espécies são conhecidas. Esta lacuna na diversidade de espécies identificadas e estudadas, dentre outras possibilidades, abre espaço para a descoberta de novos compostos com potencial bioativo obtidos a partir do reino Fungi, principalmente através do uso de técnicas mais modernas como a metagenômica e a expressão heteróloga, evidenciando a importância das comunidades microbianas (HARVEY; EDRADA-EBEL; QUINN, 2015).

A interação ecológica entre as espécies de fungos filamentosos e de leveduras com outros organismos e a resposta aos fatores estressores abióticos, podem regular a produção de metabólitos secundários (MACHELEIDT et al., 2016). Os metabólitos secundários podem acabar atuando como um mecanismo de defesa desses microrganismos, permitindo que estes consigam competir pelo nicho ecológico que habitam, como por exemplo, através produção de antibióticos com função de atacar outros organismos, ou mesmo através da produção de pigmentos como a melanina que atuam na proteção contra a radiação ultravioleta emitida pelo sol (ANCHEEVA; DALETOS; PROKSCH, 2020; HOW et al., 2021; MACHELEIDT et al., 2016). Portanto,

a grande diversidade estrutural dessas moléculas produzidas traz um enorme potencial no que se trata ao espectro de atividades e funções biológicas para esses metabólitos.

## 2.2 Aplicações biológicas dos fungos

O uso de fungos pelo ser humano é milenar, apresentando registros do uso de leveduras a partir do período neolítico em processos de fermentação para a fabricação de pães e bebidas alcoólicas (ROSENSTOCK; EBERT; SCHEIBNER, 2021). A espécie de leveduras *Saccharomyces cerevisiae*, é uma das mais utilizadas no campo da biotecnologia por apresentar linhagens com alta performance nos processos de fermentação, além de ser utilizada também em outros seguimentos importantes como o farmacêutico, que utiliza linhagens para a produção de insulina e de mediadores importantes para a produção de vacinas contra vírus (DASHKO et al., 2014; LISZKOWSKA; BERLOWSKA, 2021; MARTÍNEZ et al., 2012).

De maneira geral, os fungos estão presentes em diversas áreas da biotecnologia, como na indústria de alimentos e de biotecnologia ambiental, na pesquisa biomédica, na produção heteróloga de proteínas, na produção de biocombustíveis e enzimas extracelulares de interesse industrial (JOHNSON, 2013). A aplicação em diversas áreas demonstra a importância desse grupo de organismos nas atividades humanas.

Na indústria alimentícia, o uso de fungos e de seus metabólitos são bastante amplos, sendo utilizados na produção de bebidas como vinho e cerveja, na produção de queijos como o gorgonzola e roquefort, na produção de pães, de chocolate e de comidas asiáticas fermentadas, como o tempeh, na produção de molho de soja e de tofu (MONEY, 2016). As enzimas produzidas por fungos também são bastante utilizadas na indústria alimentícia, com variadas aplicações, dentre elas é possível citar o uso de  $\alpha$ -amilases para clarificação de sucos e na panificação (COUTO; SANROMÁN, 2006; VAN DER MAAREL et al., 2002), o uso de celulasas e xilanases para a alimentação animal e para melhorar a qualidade de cervejas respectivamente (BAJAJ; MAHAJAN, 2019), e peroxidases para desenvolver sabor, cor e qualidade nutricional aos alimentos (REGALADO; GARCÍA-ALMENDÁREZ; DUARTE-VÁZQUEZ, 2004).

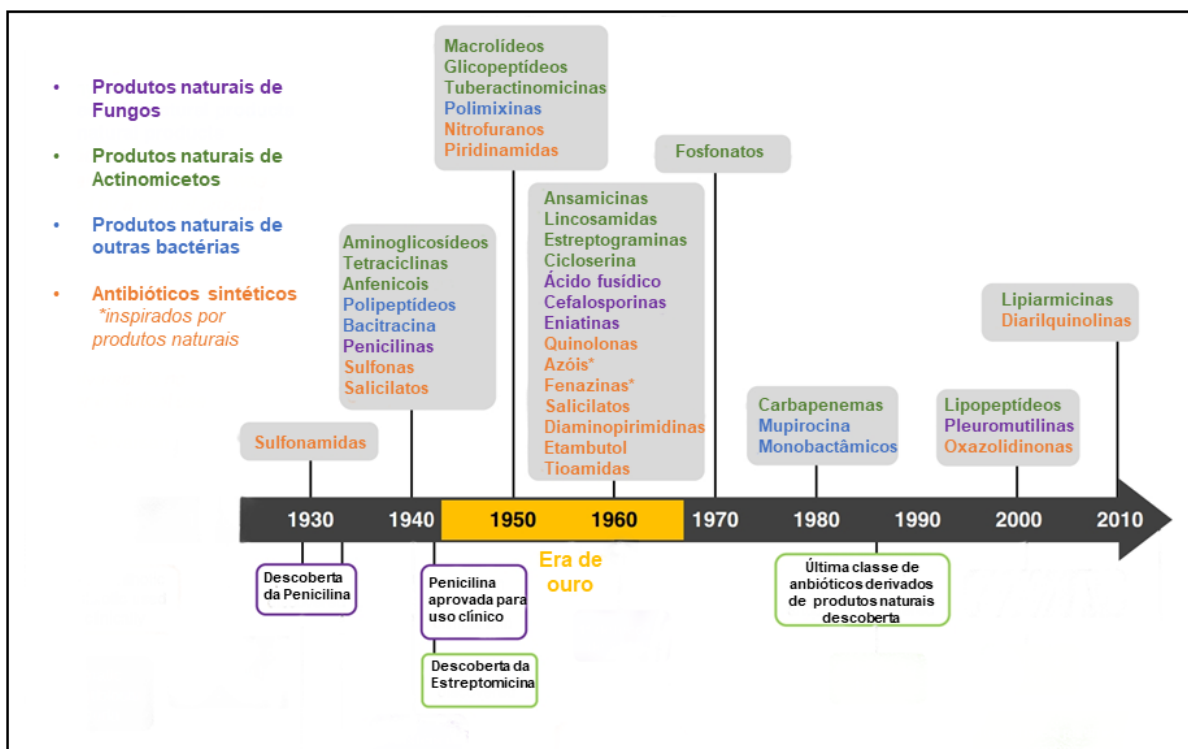
Os fungos apresentam um importante papel em processos de biorremediação, e algumas espécies, já apresentaram a capacidade de biodegradar microplásticos, diminuir a concentração de mercúrio em solos contaminados através da biovolatilização e bioacumulação, bem como na degradação de micropoluentes orgânicos em ambientes aquáticos (AMOBONYE et al., 2021; MADADI; BESTER, 2021; PIETRO-SOUZA et al., 2020).

Outra grande contribuição dos fungos quanto às aplicações biológicas está relacionada a espécie *S. cerevisiae* que além de ser amplamente utilizada em processos de fermentação e de produção de biocombustíveis, também contribui bastante na área da engenharia genética através da produção de diversas proteínas de interesse humano, além de ser considerada um organismo modelo, tendo sido o primeiro organismo eucarionte a ter seu genoma sequenciado (HOU et al., 2012). Portanto, a produção de proteínas por microrganismos proporcionada pela expressão heteróloga é uma maneira mais sustentável, econômica e eficiente de obter os insumos desejados quando equiparados à obtenção através de fontes naturais, o que salienta a importância desses microrganismos para a humanidade (FERRER-MIRALLES et al., 2015).

### 2.3 Fungos como fonte de princípios ativos para o desenvolvimento de produtos terapêuticos

O século 20 foi marcado pela descoberta da penicilina, um medicamento desenvolvido a partir de um fungo filamentoso do gênero *Penicillium* spp. que revolucionou a medicina e trouxe grandes benefícios para a humanidade, afetando através de uma redução direta os índices de mortalidade e de morbidade por doenças causadas por infecções bacterianas (AMINOV, 2017). A partir de então, a busca por outros compostos ativos com efeito antibacteriano foi mais intensa, com a “Era de Ouro” ocorrendo entre os anos 50 e 60 do século passado, onde muitas novas classes de antibióticos foram encontradas (HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019), sendo algumas delas derivadas de fungos como é possível observar na figura 1.

**Figura 1** – Linha do tempo com o descobrimento de classes de antibióticos.



Linha do tempo ressaltando a relevância dos estudos com microorganismos como base para a aplicação no desenvolvimento de produtos terapêuticos (Modificado a partir de HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019).

O sucesso alcançado com o descobrimento desses compostos impulsionou o investimento em pesquisas que visavam descobrir novos antimicrobianos sintéticos através de triagens de alto rendimento (PAYNE et al., 2015). No entanto, apesar dos investimentos na área, os resultados foram ficando menos promissores à medida que as décadas foram passando, devido ao menor número de moléculas de interesse descobertas (KATZ; BALTZ, 2016). Entretanto, com o surgimento de novas tecnologias que proporcionam ferramentas para o sequenciamento do genoma de microrganismos de ambientes pouco explorados, a busca de produtos naturais vem ressurgindo como uma área rentável e de interesse biomédico (HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019).

Assim, reforça-se a necessidade de estudos na área, pois diversos estudos demonstram que metabólitos produzidos por fungos apresentam um amplo espectro de aplicações, podendo dar origem a medicamentos com finalidades específicas. É possível destacar o crescente uso de fungos endofíticos e marinhos de diversos gêneros, com destaque para *Aspergillus*, *Penicillium* e *Trichoderma*, no descobrimento de produtos naturais importantes, que apresentam efeitos antitumorais, anti-

inflamatórios, antiparasitários, antivirais, e antimicrobianos (JIANG et al., 2020; SINGH et al., 2021).

#### **2.4 Gênero *Aureobasidium***

O gênero *Aureobasidium* agrupa espécies de fungos conhecidas por apresentarem produção de melanina, pela grande variação genética, e a produção de vários tipos de enzimas extracelulares de interesse biotecnológico (LI et al., 2015). De acordo com Nasr e colaboradores (2018), o número de espécies pertencentes ao gênero é cerca de 38 dependendo do repositório consultado, entretanto, algumas novas espécies foram posteriormente descritas, como a *A. acericola* e *A. pini*, aumentando o número de espécies para cerca de 40 (JIANG; LIANG; TIAN, 2019; LEE et al., 2021). Esse gênero está presente em diversos ambientes, e podem apresentar três morfotipos diferentes, sendo estes grandes clamidosporos, filamentos septados e alongados, e como pequenas células elípticas leveduriformes (LI et al., 2015).

*A. pullulans* é a espécie mais estudada do gênero, e é considerada muito importante no aspecto biotecnológico, pois diversas linhagens da mesma são capazes de produzir enzimas extracelulares, polissacarídeos e óleos pesados (LEATHERS et al., 2013; MANITCHOTPISIT et al., 2011; RAVELLA et al., 2010). Além disso, atividade antimicrobiana também é relatada através da capacidade da espécie de eliminar fungos e bactérias de seus locais de adesão através da competição por nutrientes, pela produção de metabólitos e de enzimas antagonistas (BOZOUZI; TSALTAS, 2018).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar através de uma revisão integrativa os efeitos farmacológicos de substâncias derivadas de espécies de fungo pertencentes ao gênero *Aureobasidium*.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Identificar o conhecimento produzido e publicado sobre os efeitos farmacológicos de substâncias isoladas, frações e/ou extratos derivados a partir de espécies do gênero *Aureobasidium*.
- Classificar os diferentes efeitos farmacológicos estabelecidos nos estudos selecionados.
- Sintetizar as informações referentes aos mecanismos de ação envolvidos nos potenciais efeitos farmacológicos.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de estudo

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa, um método fundamentado pela coleta de dados disponíveis na literatura para que haja um aprofundamento do conhecimento em determinado tema investigado (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

### 4.2 Estratégia de busca

Para atender as demandas de identificação de estudos que descrevam o efeito farmacológico de espécies do gênero *Aureobasidium*, foram realizadas buscas nos bancos de dados PubMed, Science direct, Lilacs e Scielo. Para tal, foram utilizadas diferentes combinações das palavras-chaves e seus sinônimos: “Aureobasidium and pharmacological effect”, “Aureobasidium and pharmacological activity” e “Aureobasidium and pharmacological studies”. A busca foi realizada considerando artigos publicados dentre o ano de 2000 até o mês de dezembro de 2021. Foram considerados neste estudo os artigos disponíveis na íntegra que correspondem ao objetivo da pesquisa, escritos em inglês, português ou espanhol.

### 4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os artigos foram selecionados manualmente através das informações contidas nos títulos e resumos para excluir estudos que não correspondam ao objetivo da pesquisa. Quando necessário, o artigo foi acessado na íntegra para identificar se estava adequado a proposta do trabalho. Artigos de revisão e capítulos de livros não foram considerados como resultados da proposta deste estudo.

Critérios de inclusão dos estudos:

- Foram incluídos artigos que apresentaram um viés farmacológico que utilizaram extratos e/ou frações, bem como compostos isolados a partir de espécies pertencentes ao gênero *Aureobasidium*;



- Artigos com metodologias que incluam testes “*in vitro*”, “*in vivo*” ou ensaios clínicos que testaram extratos e/ou frações, bem como compostos isolados de espécies pertencentes ao gênero *Aureobasidium*.

- Os artigos elegíveis foram selecionados a partir de publicações abrangendo o período dos anos 2000 a 2021, publicados na língua portuguesa, espanhola ou inglesa;

Critérios de exclusão dos estudos:

- Foram excluídos todos os artigos cujos textos completos não foram acessíveis por meio das bases de dados, que estavam escritos em idiomas diferentes dos selecionados, ou que não apresentavam ação biomédica aplicável.

#### 4.3 Análise dos dados

Após a obtenção dos dados através das buscas, os títulos dos artigos foram organizados em uma planilha usando o Microsoft Excel, levando em consideração a ordem de publicação dos estudos, sendo do mais antigo para o mais recente.

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados, para então ser realizada a síntese das informações relacionadas ao tema para escrita do manuscrito. A síntese foi efetuada através da categorização dos efeitos farmacológicos encontrados nas buscas, compilando os artigos que possuam relação entre si quanto ao efeito farmacológico retratado no estudo.

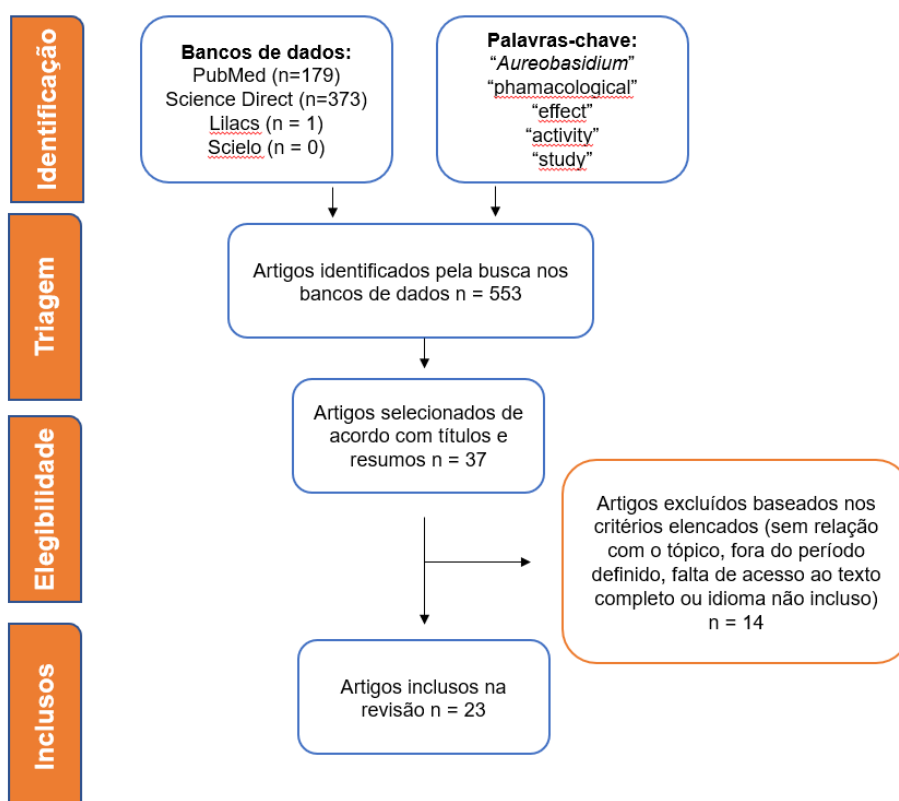
## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos artigos

A partir das buscas realizadas nos bancos de dados utilizando a combinação de palavras-chave: “*Aureobasidium and pharmacological effect*”, “*Aureobasidium and pharmacological activity*” e “*Aureobasidium and pharmacological studies*” e seus sinônimos, foi possível encontrar um total de 179 artigos no PubMed, 373 no Science Direct, 1 artigo no Lilacs. Nenhum artigo foi encontrado no Scielo.

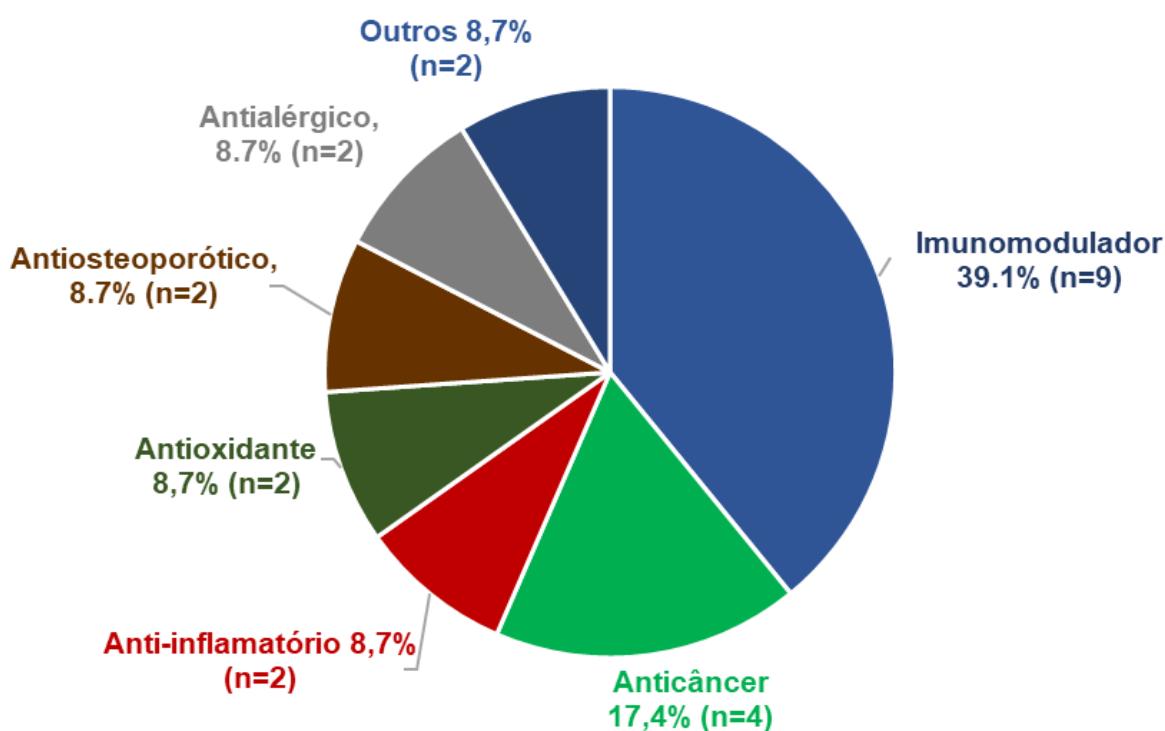
Diante desses resultados, através da leitura de títulos e resumos, foram selecionados 37 artigos para leitura íntegra dos textos, entretanto, não foi possível acessar 11 destes artigos devido a indisponibilidade através da plataforma de periódicos da instituição de ensino. Outros 3 artigos foram excluídos devido ao idioma do estudo, ou por não se enquadrarem nos critérios voltados à natureza dos estudos. Ao término da seleção, 23 artigos foram utilizados para a composição do estudo, conforme a figura 2 abaixo.

**Figura 2** – Fluxo para análise e seleção dos artigos nas bases de dados para compor o estudo.



Os estudos encontrados foram publicados num total de 21 periódicos compreendendo o período de 2007 a 2021. Os efeitos farmacológicos descritos foram: imunomodulador, anticâncer, anti-inflamatório, antioxidante, antiosteoporótico, antialérgico, protetor contra lesões gástricas, e transportador de microRNA, com diferentes números de estudos para cada efeito. Como mostrado na figura 3, o efeito imunomodulador apresentou 9 estudos publicados, sendo o efeito mais avaliado, seguido pelo efeito anticâncer com 4 estudos, e os demais apresentando 2 ou menos estudos.

**Figura 3** – Efeitos farmacológicos encontrados nos artigos selecionados



Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e organizados de acordo com o período de publicação, como é possível observar no quadro 1 (p. 24), que também apresenta outras informações pertinentes como o autor principal, o efeito farmacológico avaliado, o país de origem artigo, o ano de publicação, o tipo de amostra e a espécie da qual a amostra foi obtida.

**Quadro 1** - Artigos selecionados no após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

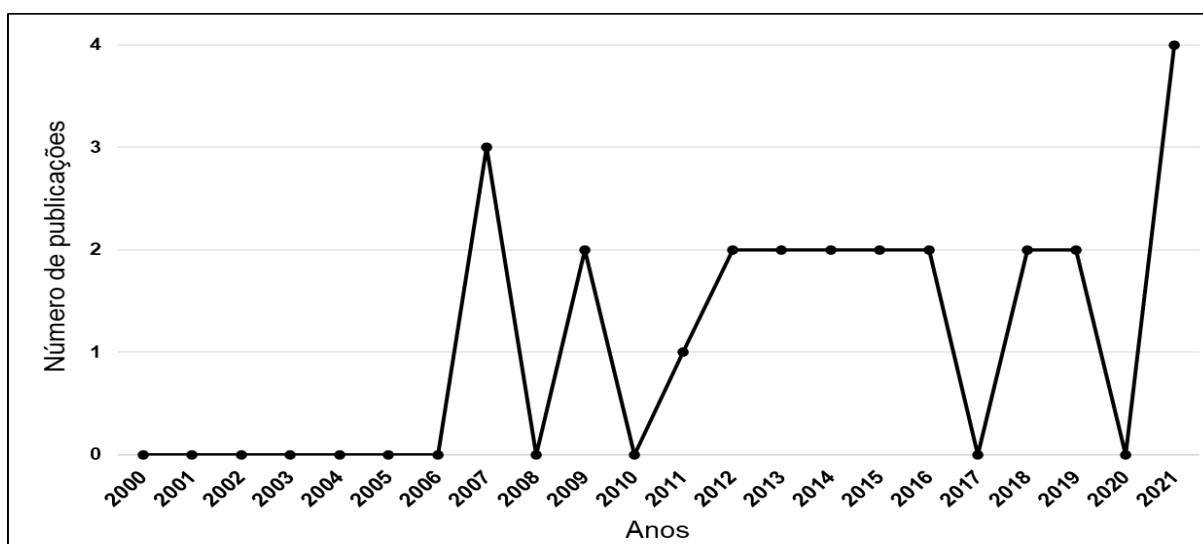
<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País de publicação</b>	<b>Espécie</b>	<b>Tipo da amostra</b>	<b>Efeito</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Nobunao et al.	2007	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Imunomodulador	<i>In vitro</i>
Yoshiyuki et al.	2007	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	imunomodulador	<i>In vivo</i>
Yoshiyuki et al.	2007	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Antialérgico	<i>In vivo</i>
Yatawara et al.	2009	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Imunomodulador	<i>In vivo</i>
Cho et al.	2009	Coreia do Sul	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Antiosteoporótico	<i>In vivo</i>
Tanaka et al.	2011	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Protetor contra lesões gástricas	<i>In vivo</i>
Ku et al.	2012	Coreia do Sul	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Antialérgico	<i>In vivo</i>
Muramatsu et al.	2012	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Imunomodulador	<i>In vivo e in vitro</i>
Tamegai et al.	2013	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Imunomodulador	<i>In vitro</i>
Tanioka et al.	2013	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Imunomodulador	<i>In vivo</i>
Manitchotpisit et al.	2014	Tailândia	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Anticâncer	<i>In vitro</i>
Kawata et al.	2015	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Anticâncer	<i>In vitro</i>
Kim et al.	2015	Coreia do Sul	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Antioxidante	<i>In vivo</i>
Zhang et al.	2016	China	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Anticâncer	<i>In vivo e in vitro</i>
Wang et al.	2016	China	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Imunomodulador	<i>In vitro</i>
Fujikura, et al.	2018	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Imunomodulador	<i>In vivo e in vitro</i>
Cho et al.	2018	Coreia do Sul	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Antiosteoporótico	<i>In vivo</i>
Kitiyant et al.	2019	Tailândia	<i>Aureobasidium melanogenum</i>	Substância isolada	Antioxidante	<i>In vitro</i>

**Continuação do quadro 1** - Artigos selecionados no após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Autor	Ano	País de publicação	Espécie	Tipo da amostra	Efeito	Tipo de estudo
Hayashi et al.	2019	Japão	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Anti-inflamatório	<i>In vitro</i>
No et al.	2021	Coreia do Sul	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Anti-inflamatório	<i>In vitro</i>
Yuzbasioglu et al.	2021	Grécia	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Antigenotóxica e Anti-câncer	<i>In vitro</i>
Raghavan et al.	2021	India	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	Imunomodulador	Ensaio clínico
Moraes et al.	2021	França	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Substância isolada	miRNA delivery	<i>In vitro</i>

Em relação aos períodos das publicações, de acordo com a busca realizada a partir dos termos descritos, o primeiro artigo publicado entre o período de 2000 a 2021 que avaliou o potencial farmacológico de amostras oriundas de *A. pullulans* ocorreu no ano de 2007, por Ikewaki e colaboradores (2007), um estudo japonês que demonstrou o efeito imunomodulador do  $\beta$ -glucano isolado da espécie. A figura 4 apresenta um gráfico indicando o número de publicações encontradas no período avaliado, e mostra oscilações no número de publicações em relação ao tempo, apresentando 3 publicações em 2007, e ainda, o número máximo de publicações até o momento, que foram 4 no ano de 2021

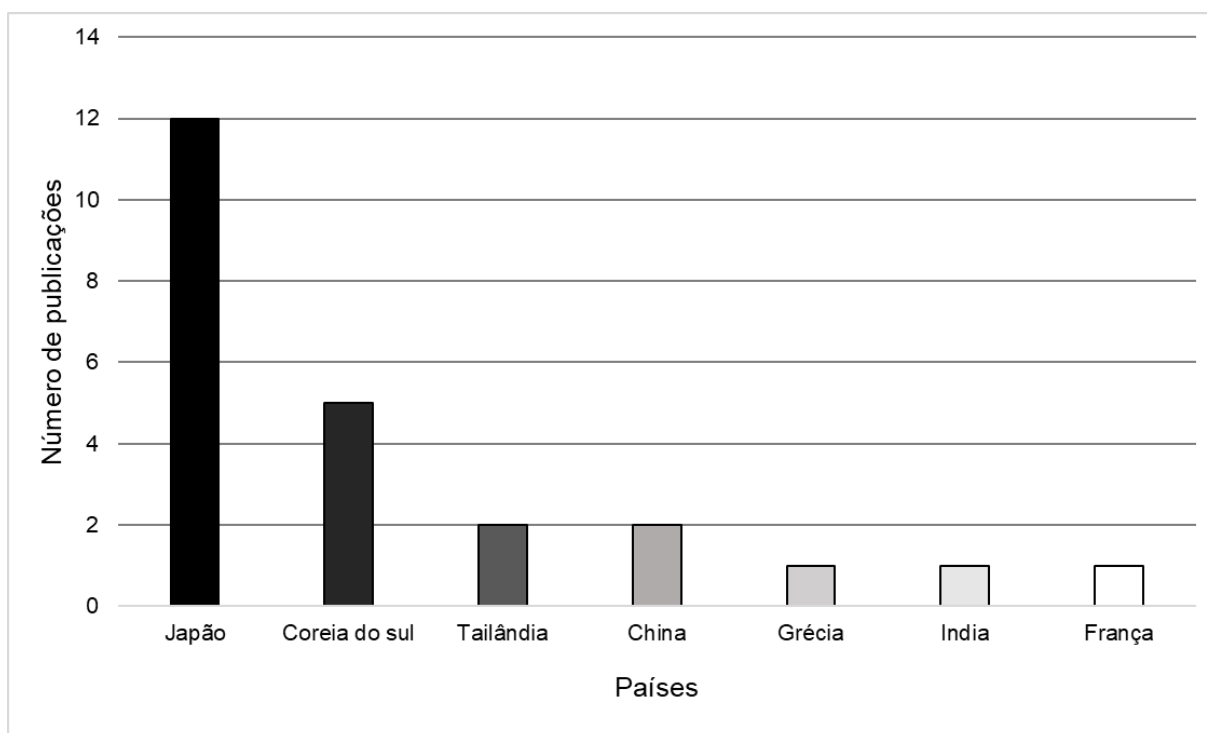
**Figura 4:** Gráfico da distribuição temporal em relação ao número de publicações dos artigos científicos relacionados com a temática da pesquisa.



O Japão foi o país que apresentou o maior número de publicações com um total de doze artigos publicados (cerca de 50% do total), seguido pela Coreia do Sul com cinco (20,8%), China e Tailândia com dois (8,3 %) e Grécia, Índia e França com um artigo cada (4,16%), o que evidencia que o maior número de artigos foi publicado em países do leste asiático.

A maioria dos artigos utilizou amostras isoladas da espécie *A. pullulans*, com apenas um artigo utilizando outra espécie, a *A. melanogenum*, onde foi utilizado o sideróforo fusigen para avaliar

**Figura 5:** Gráfico indicando o número total de publicações por país



## 5.2 Efeitos farmacológicos descritos em estudos com as espécies do gênero *Aureobasidium*.

### 5.2.1 Efeito imunomodulador

Foram encontrados 9 artigos avaliando o efeito imunomodulador de substâncias provenientes do gênero *Aureobasidium*, sendo este o efeito mais comumente investigado a partir de substâncias relacionadas a esse gênero de fungos

Grande parte dos artigos utilizaram o  $\beta$ -glucano isolado a partir de linhagens da espécie *A. pullulans*, e esses glucanos nada mais são do que polissacarídeos compostos por monômeros de D-glicose unidos por ligações glicosídicas e que estão presentes nas paredes celulares de plantas, fungos, algas e bactérias (BOHN; BEMILLER, 1995).

O primeiro estudo identificado foi o trabalho de Ikewaki e colaboradores (2007) onde foi observado que o  $\beta$ -glucano estimulou a produção da interleucina 8 (IL-8) e da proteína Fas solúvel (sFAS) em células mononucleares de sangue periférico humano (PBMC do inglês *peripheral blood mononuclear cells*) e na linhagem de monócitos humanos U937 via dectina-1, além de aumentar moderadamente os níveis de incorporação de 3H-timidina de maneira dose-dependente, o que indica um aumento na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA). O estímulo dessas vias indica um efeito imunomodulador *in vitro* em ambos os tipos celulares utilizados, e os autores sugerem que o  $\beta$ -glucano é um ótimo candidato para estudos na área médica, farmacêutica e nutricional, podendo ser utilizado como suplemento alimentar.

O estudo de Kimura e colaboradores (2010) investigou o efeito do  $\beta$ -glucano isolado da linhagem 1A1 de *A. pullulans*. Foi avaliado o efeito do polissacarídeo em camundongos Balb/c machos estimulados com estresse de contenção, condição que aumenta os níveis de glicocorticoides (hormônios que ativam vias que levam à imunossupressão) e verificou-se que o tratamento feito por via oral durante 7 dias foi capaz de diminuir a produção de corticosterona no sangue dos animais, bem como prevenir a redução dos níveis de interleucina 6 (IL-6) e IL-12. Desse modo, o tratamento resultou numa diminuição dos efeitos maléficos causados pelo estresse induzido aos animais, aliviando assim os sintomas provocados pela imunossupressão, que geralmente ocorrem devido ao aumento nos níveis de glicocorticoides (JUNG et

al., 2019), e também aumentou a atividade das células “*natural killer*” NK, em função do aumento dos níveis de IL-12 no sangue (WAGSTAFFE et al., 2018)

O mesmo polissacarídeo também foi estudado em outros artigos, que corroboram com a ação imunomoduladora (YATAWARA et al., 2009). O estudo de Yatawara e colaboradores utilizou um modelo experimental com camundongos C57BL/6 infectados com *Leishmania amazonensis*, e observaram o aumento da atividade de células “*natural killer*” (NK), que foi medido através de um ensaio de liberação de cromo-51 de 4h (do inglês “4-hr 51Cr-release”), e pelo aumento dos níveis de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) nos grupos tratados com o  $\beta$ -glucano. Conseqüentemente foi possível observar uma diminuição do edema da pata onde foram realizados os inócuos com *L. amazonensis*, o que pode estar relacionado à eliminação dos parasitas pela ação das células NK (YATAWARA et al., 2009).

O estudo de Tanioka e colaboradores (2013) investigou o efeito do  $\beta$ -glucano oriundo de linhagens de *A. pullulans*, e puderam observar uma ação imunomoduladora *in vivo* e *in vitro*. Os autores observaram que o tratamento *in vitro* com o  $\beta$ -glucano induziu um aumento da secreção de imunoglobulina A (IgA) e das citocinas IL-5, IL-6 em células linfóides presentes na placa de Peyer e em células dendríticas associadas de camundongos BALB/c. Além disso, um ensaio *in vivo* avaliou o tratamento via oral por duas semanas com o  $\beta$ -glucano em animais tratados simultaneamente com a ciclofosfamida (medicamento imunossupressor), e os resultados demonstraram que a produção de IL-6 e IgA persistiu, corroborando com o efeito do polissacarídeo sob o aumento da expressão dessas moléculas. (TANIOKA et al., 2013).

O fluido obtido a partir da cultura de *A. pullulans* (AP-CF) foi investigado em outros estudos, e de acordo com Muramatsu e colaboradores (2012), onde utilizou-se uma linhagem do vírus causador da influenza (H1N1) em ensaios *in vivo*, os resultados demonstraram que apesar de não haver alterações significativas nos níveis de mRNA (RNA mensageiro) de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) e IFN- $\gamma$  no tecido pulmonar de camundongos C57BL/6N machos expostos ao vírus, a administração oral do AP-CF foi capaz de aumentar os níveis de mRNA dos receptores RIG-1 (do inglês *retinoic acid-inducible gene-1*) e MDA5 (do inglês *melanoma differentiation-associated protein 5*), que são proteínas importantes para o



reconhecimento de células infectadas por vírus, e esse aumento prolongou o tempo de sobrevivência dos animais tratados. Além disso, também se observou a diminuição da replicação viral decorrente do pré-tratamento dos animais, que foi realizado uma vez ao dia durante 7 dias.

Já no estudo de Fujikura e colaboradores (2018), o AP-CF foi investigado em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os resultados demonstraram que o tratamento com AP-CF promoveu o aumento da ação de linfócitos Th1 *in vivo* em camundongos C57BL/6 (B6) infectados pelo vírus causador da influenza tipo A (H3N2) através da ação da IL-18 que foi encontrada em níveis séricos maiores que o do grupo controle não tratado. Além disso, foi verificado que os níveis de IL-18 e IL-12 aumentaram nos ensaios *in vitro* utilizando células dendríticas (CDs) da linhagem DC2.4 e também *in vivo* nas CDs primárias de obtidas do exsudato peritoneal de camundongos C57BL/6 (B6) machos. Também foi possível comparar o efeito do tratamento do AP-CF com o adjuvante hidróxido de alumínio, que foi usado como controle, e o AP-CF demonstrou uma menor resposta inflamatória, apresentando, provavelmente, um menor efeito prejudicial (FUJIKURA et al., 2018).

O estudo de Tamegai e colaboradores (2013), os autores verificaram que o co-tratamento utilizando R-885 (um agonista de TLR-7/8) com o sobrenadante da cultura de *A. pullulans* contendo  $\beta$ -glucano possui efeito sinérgico aumentando a resposta de macrófagos diferenciados pelo estímulo com PMA (do inglês *Phorbol 12-myristate 13-acetate*) na linhagem de monócitos THP-1. A partir dos resultados do estudo, verificou-se que esse co-tratamento aumentou significativamente a expressão de TNF- $\alpha$  e IL-12p40 nos macrófagos tratados, bem como aumentou a capacidade fagocítica contra corpos apoptóticos de células leucêmicas Jukart dos macrófagos quando comparados ao tratamento apenas com R-885. Os três estudos juntos, mostram que o material secretado pela espécie *A. pullulans*, possui substâncias capazes de estimular uma resposta imunológica.

Raghavan e colaboradores (2021) realizaram um estudo clínico piloto, randomizado, com 24 pacientes na Índia, utilizando o polissacarídeo  $\beta$ -glucano derivado de duas linhagens de *A. pullulans* para o tratamento dos pacientes com quadro de COVID-19 (do inglês *corona virus disease*) não severa, mas que precisaram ser hospitalizados, buscando avaliar a eficácia imunomoduladora do polissacarídeo. De acordo com os autores, o tratamento com o  $\beta$ -glucano foi realizado juntamente com o tratamento padrão utilizado no local do estudo (Remdesivir 200 mg

(Dia 1), Remdesivir 100 mg (Dia 2 a Dia 5), Solumedrol 80 mg, Clexane 40 mg, broncodilatadores, antibióticos de amplo espectro e medidas de suporte) e observou-se que os pacientes tratados por 30 dias (via oral; dose 270 mg divididos em 3 refeições) com o suplemento de  $\beta$ -glucano apresentaram uma diminuição significativa nos níveis de IL-6 no final dos primeiros 15 dias, acompanhada de uma maior redução no 30º dia quando comparado ao grupo que recebeu apenas o tratamento padrão (grupo controle). O mesmo padrão ocorreu em relação aos níveis de LCR (do inglês *lymphocyte-to-C-reactive protein ratio*) e LeCR (do inglês *leukocyte to C-reactive protein ratio*). (RAGHAVAN et al., 2021).

A partir dos autores indicarem que os resultados são promissões, os mesmos sugeriram que mais estudos são necessários para validá-lo, e caso corroborados, o  $\beta$ -glucano derivado de *A. pullulans* poderá ser utilizado como tratamento adjuvante para pacientes acometidos pela COVID-19.

Contribuindo com esses achados, essas moléculas são capazes de ativar a resposta imune inata, principalmente em monócitos e macrófagos, aumentando a atividade antimicrobiana e as propriedades anti-inflamatórias derivadas da ativação dos receptores Dectina-1 e TLRs (do inglês *toll-like receptors*) (DE MARCO CASTRO; CALDER; ROCHE, 2021)

### 5.2.2 Efeito anticâncer

De acordo com o NCI (2021) (do inglês “*National Cancer Institute*”) o câncer refere-se a um conjunto de doenças que são caracterizadas por um aumento descontrolado na proliferação celular através de mecanismos complexos e multifatoriais. O crescimento desgovernado ocasionado por mutações no DNA pode gerar células capazes de se disseminarem no organismo, levando ao processo chamado metástase, que é um dos principais fatores de letalidade desse conjunto de doenças (SUHAIL et al., 2019).

Foram encontrados um total de 4 artigos que investigaram o efeito anticâncer de substâncias produzidas por espécies do gênero *Aureobasidium* durante a pesquisa, classificando este como o 2º efeito mais identificado no que diz respeito à avaliação farmacológica do gênero.

O estudo de Kawata e colaboradores (2015) investigou o efeito antitumoral do  $\beta$ -glucano isolado de linhagens de *A. pullulans* mediado pela indução do aumento da

produção de TRAIL (do inglês *Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis Inducing Ligand*), uma citocina conhecida por estimular a apoptose de células transformadas. No trabalho citado, o  $\beta$ -glucano foi capaz de aumentar a secreção de TRAIL em três linhagens de células mononucleares: RAW264.7 (macrófagos murinos), THP-1 (monócitos humanos) e Mono-MAC-6 (monócitos humanos). Após tratar a linhagem de células de câncer cervical (Hela) com o sobrenadante da cultura dos monócitos, foi possível observar que dentre as linhagens testadas, os monócitos Mono-MAC-6 apresentaram a capacidade de induzir a apoptose das células tumorais através da cascata de caspases, indicando que o tratamento com o  $\beta$ -glucano pode estimular a células do sistema imune a atacar células tumorais e induzi-las ao processo de morte celular (KAWATA et al., 2015).

Já o estudo de Manitchotpisit e colaboradores (2014) utilizou o óleo liamocin extraído de linhagens da espécie *A. pullulans* para testar atividade antitumoral em diferentes linhagens de células de câncer de mama (SK-BR-3, T47D) e de câncer Cervical (HeLa) através do ensaio de proliferação celular por MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide). O liamocin de duas linhagens de *A. pullulans* apresentou resultados significativos na inibição da capacidade proliferativa das linhagens de células tumorais utilizadas, enquanto que em células saudáveis de epitélio renal (Vero) a substância não apresentou redução da viabilidade celular. (MANITCHOTPISIT et al., 2014).

No trabalho de Zhang e colaboradores (2016) foi observada a ativação de células dendríticas derivadas da medula óssea (BMDCs do inglês *Bone Marrow Dendritic Cells*) *in vitro* e do baço (cDCs do inglês C57BL/6 *Dendritic Cells*) *in vivo* após tratamento com o pululano, um exopolissacarídeo derivado da espécie *A. pullulans*. Também foi verificado que o pululano promoveu a secreção de algumas citocinas inflamatórias em BMDCs e cDCs, sendo estas a IL-6, IL-12p40, e TNF- $\alpha$  (ZHANG et al., 2016). Os níveis de IFN- $\gamma$  produzidos pelos linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> no baço dos animais subiram, ainda que a porcentagem de IL-4 e IL-17 não tenha sido afetada (ZHANG et al., 2016). De acordo com os autores, esses achados indicam que o polissacarídeo funciona como um adjuvante imunogênico, promovendo repostas a antígenos específicos pelos linfócitos T em neoplasias.

Outro aspecto importante desse estudo foi o aumento da expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC do inglês *major histocompatibility complex*) de classe I e II no estudo experimental com camundongos C57BL/6, que

foram tratados com uma combinação de ovoalbumina com pululano (ZHANG et al., 2016). Os animais foram inoculados com a linhagem de células de melanoma murino B16F10, e esta combinação acarretou na maturação de cDCs que conseqüentemente promoveram a ativação e migração de linfócitos T para o ambiente tumoral (ZHANG et al., 2016). Nos animais que receberam o tratamento, houve uma diminuição no tamanho do tumor, e na invasão de células tumorais no fígado em comparação aos outros grupos. O estudo mostra que a ação adjuvante do pululano foi corroborada através da associação com a proteína relacionada à tirosinase 2 (TRP2 do inglês *Tyrosinase-related Protein 2*), antígeno específico do melanoma, que confirmou os resultados obtidos, suprimindo o crescimento tumoral (ZHANG et al., 2016).

O exopolissacarídeo pululano também foi utilizado por Yuzbasioglu e colaboradores (2021), e apresentou um efeito citotóxico e antiproliferativo em uma linhagem de células de câncer de mama (MCF-7), diminuindo consideravelmente a viabilidade celular em todas as concentrações utilizadas. Também foram realizados experimentos em linfócitos humanos para averiguar a genotoxicidade do pululano em relação a mitomicina c (MMC), um agente quimioterápico genotóxico que apresenta efeito antitumoral, porém com efeitos colaterais indesejados (YUZBASIOGLU et al., 2021). Assim, quando comparados com o controle, o tratamento *in vitro* dos linfócitos humanos com o pululano não demonstrou aumento na formação de micronúcleos (MN) ao contrário do tratamento com mitomicina C. Além disso, o co-tratamento do pululano com mitomicina diminuiu consideravelmente a formação de micronúcleos em quase todas as concentrações testadas, ao contrário do que acontece quando as células foram tratadas apenas como mitomicina. (YUZBASIOGLU et al., 2021). Também foi realizado um ensaio de cometa para averiguar a degradação do DNA por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e o tratamento com pululano também não apresentou resultados significativos quando comparado ao controle negativo. Já durante a combinação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + pululano, foi possível observar uma diminuição da degradação do DNA quando comparado ao grupo sem tratamento (YUZBASIOGLU et al., 2021).

### 5.2.3 Efeito anti-inflamatório

A inflamação é um processo biológico natural que se dá por intermédio do sistema imune inato, e sinaliza para o organismo danos teciduais ou infecções, auxiliando o sistema imune a combater estes agentes nocivos (KUPRASH;

NEDOSPASOV; 2016). Infecções e lesões no tecido estimulam a distribuição de componentes do sangue para a região afetada, e através do reconhecimento de antígenos por TLRs, ocorre a produção de vários mediadores inflamatórios, como citocinas, quimiocinas, aminas vasoativas e cascatas proteolíticas (MEDZHITOV, 2008).

Ao realizar as buscas na literatura, foram encontrados dois artigos que relataram o efeito anti-inflamatório do  $\beta$ -glucano produzido pela espécie *A. pullulans*. O estudo de No e colaboradores (2021) demonstrou que o  $\beta$ -glucano produzido a partir da linhagem ADK-34 de *A. pullulans*, apresentou o potencial efeito anti-inflamatório através da utilização de uma linhagem de macrófagos murinos RAW264.7 estimulados com LPS (lipopolissacarídeos). Nesse estudo, foi possível observar a diminuição de mediadores inflamatórios, como o óxido nítrico (NO), IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , nas células estimuladas com LPS (NO et al., 2021). Para elucidar quais vias poderiam estar associadas à diminuição desses marcadores inflamatórios, as vias da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e do NF- $\kappa$ B foram investigadas e foi possível verificar que o  $\beta$ -glucano inibiu a fosforilação das MAPKs quinase Jun N-terminal (JNK) e p38 e a degradação do I $\kappa$ B $\alpha$  (do inglês “*nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha*”) nas células estimuladas com LPS (NO et al., 2021).

A via do NF- $\kappa$ B está associada a diversos processos que ocorrem dentro da célula, porém quanto à inflamação, essa via é responsável por ativar cascatas metabólicas associadas a secreção de diversas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (TANIGUCHI; KARIN, 2018). A proteína I $\kappa$ B $\alpha$  é responsável por inibir a via de sinalização do NF- $\kappa$ B ocultando os sinais de localização nuclear das proteínas, e mantendo-as inativas (CUI et al., 2014). As MAPKs também estão envolvidas em diversos processos celulares, atuando em diferentes cascatas de fosforilação, e a fosforilação de algumas vias como a ERK, JNK e p38 desencadeiam processos inflamatórios (GUO et al., 2020).

O trabalho de Hayashi e colaboradores (2019) também utilizou a linhagem de macrófagos RAW264.7, porém foi testada uma versão comercial do  $\beta$ -glucano de *A. pullulans* com processamento hidrotermal, que apresentou um resultado parecido quanto a produção de NO e TNF- $\alpha$  nas células estimuladas com LPS, onde houve uma redução significativa dos níveis desses mediadores. Além disso, os autores utilizaram outros estímulos específicos como CpG e Pam3CSK4 que se ligam a

complexos TLRs (TLR4/MD-2, TLR1/TLR2 e TLR9), e que estão envolvidos na indução de diferentes repostas celulares a fatores exógenos, e concluíram que o  $\beta$ -glucano não obteve êxito em inibir a produção de NO e TNF- $\alpha$  no complexo TLR4/MD-2, mas sim nos demais, indicando o mecanismo envolvido na ação anti-inflamatória estimulada pelo  $\beta$ -glucano (HAYASHI et al., 2019).

#### 5.2.4 Efeito antiosteoporótico

O termo osteoporose refere-se a uma doença óssea que afeta a massa e a densidade mineral dos ossos, o que leva a perda da resistência óssea, aumentando o risco de fraturas (DEQUEKER, 1997). Essa doença ocorre mais frequentemente em mulheres após o período da menopausa, devido à falta de estrogênio, mas também pode ocorrer em homens de idade similar por algumas outras condições, como o tratamento com corticosteroides, doenças gastrointestinais que ocasionam má nutrição, doenças crônicas no fígado, rins ou pulmões, etc (ARMAS; RECKER, 2012).

Após as buscas nas bases de dados, foram encontrados dois artigos reportando o efeito antiosteoporótico, e relataram o uso de um  $\beta$ -glucano comercial isolado da espécie *A. pullulans* denominado polycan (SHIN et al., 2007)

O trabalho de Shin e colaboradores (2007) investigou o efeito de diferentes concentrações de polycan em camundongos ddY fêmeas que foram ovariectomizadas, com posterior desenvolvimento do quadro de osteoporose. O tratamento dos animais por via oral durante 4 semanas apresentou um aumento nos níveis de osteocalcina, que se trata de uma proteína da matriz óssea produzida pelos osteoblastos, e que está envolvida com a formação óssea, além de uma supressão na perda de massa óssea, na densidade e conteúdo mineral ósseo, bem como nos níveis séricos de fósforo e cálcio (SHIN et al., 2007). Também foram identificados resultados positivos quanto aos parâmetros morfo-histológicos, diminuindo os efeitos da doença no volume, no comprimento e na espessura do osso trabecular e cortical, além do aumento de osteoclastos no fêmur e tíbia (SHIN et al., 2007). A maior concentração testada obteve as melhores repostas, e ainda que os resultados fossem moderados em comparação com o alendronato (medicamento usado como controle que atua principalmente inibindo a reabsorção óssea), uma vantagem encontrada no polycan foi o efeito na espessura do osso cortical, abrindo janelas para mais estudos quanto ao efeito antiosteoporótico da substância (SHIN et al., 2007).

Já no estudo de Cho e colaboradores (2018) o polycan (EAP) foi novamente utilizado buscando um efeito sinérgico com o extrato de *Textoria morbifera* (TM), uma planta utilizada pela medicina tradicional da Coreia do Sul para aumentar a imunidade e que já apresentou diversos efeitos farmacológicos atuando como antidiabético, anticâncer e antioxidante, também apresentou efeitos muito positivos quanto a ação antiosteoporótica. O estudo também utilizou camundongos CD1 [ICR] fêmeas ovariectomizadas, e testou o efeito das duas substâncias sozinhas, além de 9 combinações de diferentes proporções, comparando-as com o efeito do medicamento risedronato sódico já disponibilizado comercialmente para o tratamento da osteoporose (CHO et al., 2018).

De acordo com os autores citados, houve um aumento de peso significativo em todos os grupos que passaram pelo processo de ovariectomização, entretanto foi notada uma perda de peso nos animais tratados com a combinação das substâncias (EAP:TM) (CHO et al., 2018). Foram encontrados efeitos positivos sobre a densidade mineral óssea, na resistência óssea, nos níveis de cálcio e fósforo presentes no fêmur, nas características histopatológicas e na reabsorção óssea, principalmente no grupo que utilizou a proporção de EAP:TM de 3:1 (150:50 mg/kg), destacando-se como o melhor dentre as 9 combinações ou EAP e TM sozinhos (CHO et al., 2018). Quando comparado ao residronato sódico (medicamento que atua na inibição da reabsorção óssea e da atividade de osteoclastos), o EAP:TM 3:1 apresentou resultados similares na maioria dos aspectos, com exceção dos efeitos antirreabsortivos que foram menores, e em contrapartida, apresentando uma maior formação óssea (CHO et al., 2018). Este trabalho indica um grande potencial na junção do extrato de *T. morbifera* e no polycan no tratamento contra a osteoporose através da ação sinérgica das substâncias testadas, podendo tornar-se um possível novo agente para tratar a doença em mulheres com deficiência de estrogênio, ainda que mais estudos sejam necessários para avaliar melhor as vias de ação utilizadas e a segurança do produto.

### 5.2.5 Efeito antialérgico

As doenças alérgicas são definidas como reações de hipersensibilidade a alérgenos, que são mediadas através de mecanismos imunológicos, seja por meio de anticorpos, células ou pela combinação dos dois fatores, e são manifestadas através de episódios alérgicos respiratórios como a asma, reação alérgica a alimentos ou pela irritação da pele e mucosas (JOHANSSON et al., 2001). A busca na literatura com os

termos da pesquisa resultou em dois estudos apresentando o potencial antialérgico de substâncias derivadas do gênero *Aureobasidium*, demonstrando efeitos amenizadores na asma alérgica e na alergia alimentar (KIMURA et al., 2007; KU et al., 2012).

O estudo de Kimura e colaboradores (2007) avaliou o efeito profilático do  $\beta$ -glucano isolado da linhagem GM-NH-1A1 de *A. pullulans* como suplemento alimentar com o objetivo de prevenir reações alérgicas alimentares em camundongos Balb/c machos. Os animais foram tratados com o  $\beta$ -glucano por via oral durante 37 dias e foram sensibilizados com ovalbumina intraperitonealmente nos dias 16 e 30, sendo desafiados com a ovalbumina no dia 37, para que os efeitos alérgicos fossem avaliados (KIMURA et al., 2007). Através dos resultados do estudo, os autores indicaram que o  $\beta$ -glucano foi capaz de diminuir os níveis de IgE no sangue periférico quando comparados com o grupo não tratado, além de ter inibido a produção de IL-12 e IFN- $\gamma$  nas células do baço e em linfócitos CD8 presentes no intestino (KIMURA et al., 2007).

O estudo de Ku e colaboradores (2012) teve o objetivo de detectar o efeito do  $\beta$ -glucano derivado da linhagem SM-2001 de *A. pullulans* na asma alérgica induzida por ovalbumina em camundongos fêmeas C57BL/6 comparando o  $\beta$ -glucano com o efeito da dexametasona (medicamento corticoide com efeito anti-inflamatório e imunossupressor). Os animais foram sensibilizados através de uma injeção intraperitoneal de ovalbumina com hidróxido de alumínio em solução salina, e 3 dias após a sensibilização, os animais começaram a ser tratados via oral por 13 dias com o  $\beta$ -glucano, posteriormente sendo expostos no 10º dia a um aerossol contendo 1,5% de albumina para estimular a reação alérgica (KU et al., 2012).

O estímulo desencadeou a asma alérgica aumentando o peso dos animais, bem como o peso dos pulmões, a quantidade de leucócitos totais, e neutrófilos no sangue periférico, o número de neutrófilos e eosinófilos do lavado do fluido broncoalveolar e ainda gerou uma hipertrofia do epitélio dos brônquios e da traqueia nos grupos não tratados. Foi possível verificar que os grupos tratados com dexametasona e com o  $\beta$ -glucano apresentaram uma considerável diminuição desses parâmetros de forma dose-dependente (KU et al., 2012).

A hipertrofia do epitélio broncoalveolar, bem como o infiltrado de células inflamatórias são parâmetros presentes nos casos de asma severa, e que são utilizados para testar a eficácia de agentes antiasmáticos, e a inibição das mudanças



na histopatologia e histomorfometria encontrados no estudo, são indicadores do efeito do  $\beta$ -glucano no processo asmático (KU et al., 2012).

#### 5.2.6 Efeito antioxidante

O estresse oxidativo é caracterizado pelo processo de oxidação de biomoléculas através da ação de radicais livres, que acabam perdendo a sua função biológica, podendo gerar um desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos (BARBOSA et al., 2010). Esse desequilíbrio ocorre pela ação de radicais livres como as espécies reativas de oxigênio (EROs), e é intensificado com o envelhecimento, podendo afetar diversos tecidos, e estando relacionados à diversas doenças (CABELLO-VERRUGIO et al., 2018).

Dois artigos avaliando o potencial antioxidante de espécies do gênero *Aureobasidium* foram identificados. No estudo de Kim e colaboradores (2015) foi observado o efeito do  $\beta$ -glucano da linhagem SM2001 de *A. pullulans* (E-AP-SM2001), em camundongos fêmeas HR-1 sem pelos para aferir o efeito protetivo na pele dos animais expostos a radiação UVB. O tratamento tópico foi aplicado na pele dos animais por 15 dias a partir do primeiro dia de exposição aos raios UVB, e os resultados do experimento demonstraram que o E-AP-SM2001 foi capaz de atenuar a diminuição dos níveis de GSH e IL-10 induzidos pela radiação, reduzir os níveis do mediador pró-inflamatório IL-1 $\beta$ , reduzir a ativação de metaloproteinases de matriz (MPM) e reduzir a apoptose dos queratinócitos através da diminuição dos níveis de caspase-3 e PARPs (do inglês *poly (ADP-ribose) polymerase*) (KIM et al., 2015). O grupo tratado com a maior concentração de E-AP-SM2001 (3.40 mg/cm<sup>2</sup>) obteve resultados melhores que o grupo controle que usou o flavonoide miricetina (0,2 ng/cm<sup>2</sup>), indicando um potencial interessante como antioxidante.

Já o estudo de Kitiyanant e colaboradores (2019) avaliou o efeito antioxidante de um sideróforo identificado como fusigen, que foi obtido a partir do isolado VK02 de *A. melanogenum*. A avaliação da substância foi realizada após as linhagens de células humanas BEAS-2B de epitélio bronquial e DP de células da papila dérmica terem sido submetidas ao estresse oxidativo por exposição ao peróxido de hidrogênio e sulfato de ferro. Além disso, também foi avaliada a citotoxicidade do sideróforo através de um ensaio de MTT. Os autores relataram que o fusigen não apresentou citotoxicidade em concentrações até 100  $\mu$ M, além de diminuir os níveis de EROs e NO em ambas

as linhagens de células testadas, indicando assim seu possível uso como agente antioxidante (KITIYANANT et al., 2019).

Apesar dos resultados promissores encontrados nesses trabalhos e em consonância com os outros efeitos descritos para a substância, são necessários mais estudos que garantam a sua segurança.

### 5.2.7 Efeito protetor da mucosa gástrica

Lesões gástricas podem ser causadas por um desequilíbrio entre fatores protetores e agressivos na mucosa, e dentre os fatores agressivos que desencadeiam essas lesões é importante destacar o consumo de álcool, o uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteroides, o fumo, e a infecção bacteriana por *Helicobacter pylori* (SGAMBATO et al., 2016; SHEN et al., 2019). A incidência de fatores estressantes na mucosa gástrica pode levar ao surgimento de lesões como úlceras e displasias, que são consideradas precursoras de cânceres gástricos, portanto, evitar o surgimento dessas lesões e trata-las se faz necessário para melhorar a qualidade de vida de pacientes acometidos e diminuir a incidência de neoplasias (SUNG, 2016).

A busca na literatura encontrou um artigo que relata a função protetora do  $\beta$ -glucano derivado de uma linhagem de *A. pullulans*. O estudo de Tanaka e colaboradores (2011) indicou o efeito protetor do  $\beta$ -glucano isolado da linhagem GM-NH-1A1 de *A. pullulans* em camundongos ICR machos pré-tratados via oral, que passaram pelo processo de indução de lesões gástricas com o uso de hidróxido clorídrico ou etanol. De acordo com o autor citado, o  $\beta$ -glucano foi capaz de aumentar a produção de HSP70 (do inglês “*heat shock protein*”) e mucina, e de diminuir a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IL-1 $\beta$ , MCP-1 (do inglês “*monocyte chemoattractant protein-1*”) e MIP-2 (do inglês “*macrophage inflammatory protein 2*”) (TANAKA et al., 2011).

A proteína HSP70 faz parte da família HSP, e está relacionada com a inibição de citocinas pró-inflamatórias, inibição da apoptose, e inibição da adesão celular, contribuindo positivamente contra doenças inflamatórias do trato gastrointestinal (TANAKA; MIZUSHIMA, 2009). Já as mucinas são glicoproteínas que estão presentes no muco e no glicocálice do tecido conjuntivo mucoso, e agem como uma camada protetora contra agentes estressores (HANSSON, 2020).

Além disso, a análise histopatológica e o ensaio imunoenzimático para detecção da apoptose também demonstraram os efeitos positivos do pré-tratamento com o  $\beta$ -glucano, indicando a inibição considerável das lesões gástricas no tecido, e a ação antiapoptótica resultante do pré-tratamento (TANAKA et al., 2011).

O conjunto de resultados do estudo demonstra um importante efeito protetor contra as lesões gástricas, porém, para validá-los é importante que mais estudos sejam realizados, podendo ser verificado ainda o efeito do  $\beta$ -glucano durante a infecção por *H. pylori*.

### 5.2.8 Efeito carreador de miRNA

A procura por materiais capazes de transportar moléculas com aplicação biomédica têm crescido muito nas últimas décadas, visto que, o uso de microRNAs (miRNA) apresenta algumas vantagens comparados com métodos terapêuticos tradicionais, pois o miRNA não apresenta risco de integração genômica, e não penetra a membrana nuclear como no caso de terapias baseadas em pDNA (do inglês “*plasmid DNA*”), e sua expressão ocorre instantaneamente no citoplasma das células (CHAKRABORTY et al., 2017; VISHNOI; RANI, 2017).

A busca na literatura encontrou um artigo relacionado ao efeito carreador de miRNA pelo polissacarídeo  $\beta$ -glucano oriundo de *A. pullulans*. O estudo de Moraes e colaboradores (2021) realizou a síntese de um nanogel através da complexação do  $\beta$ -glucano com o fucoïdan, seguido pela reticulação covalente com genipina, formando o G-PECs (do inglês “*genipin crosslinked nanogels*”), que foi utilizado para avaliar sua capacidade de transportar o miRNA para células endoteliais (HUVEC). De acordo com os autores, o complexo não alterou a viabilidade celular na concentração de 200  $\mu\text{g/mL}$ , e na concentração de 1000  $\mu\text{g/mL}$  a viabilidade caiu para apenas 70% indicando sua baixa toxicidade. Além disso, a substância passou por um teste de hemólise, demonstrando ser hemocompatível, e apresentou a capacidade de ser internalizada pelas células endoteliais, resultado demonstrado através da incubação de 24h do G-PECs associado com uma sonda fluorescente (MORAES et al., 2021). Também foi relatado pelos autores a capacidade da G-PEC de ligar-se a proteína P-selectina de plaquetas ativadas, o que o torna um candidato atrativo para o transporte de miRNA e mRNA com enfoque no campo cardiovascular (MORAES et al., 2021).

## 6 DISCUSSÃO

Os artigos encontrados na busca demonstraram uma ampla variedade de efeitos farmacológicos. Entretanto, lacunas a respeito dos mecanismos de ação envolvidos na atividade biológica das substâncias utilizadas nos trabalhos precisam ser preenchidas, principalmente tratando-se dos efeitos farmacológicos com poucos artigos publicados.

De maneira geral a maioria dos artigos atribuíram aos  $\beta$ -glucanos produzidos por *A. pullulans* em sua forma purificada ou não, os efeitos farmacológicos observados, com exceção do trabalho de Manitchotpisit e colaboradores (2014) que utilizou o óleo liamocin para avaliar o efeito anticâncer, e o trabalho de Kitiyanant e colaboradores (2019) que utilizou o sideróforo fusigen produzido por *A. melanogenum* para avaliar a atividade antioxidante.

Os  $\beta$ -glucanos estão presentes em plantas, fungos, bactérias e algas, são formados por homopolímeros de glicose, e são constituintes da parede celular desses organismos (ROSS; FARRELL, 2021). Leveduras apresentam um grande potencial quanto à fonte de  $\beta$ -glucanos, e de acordo com Lesage e Bussey (2006) a espécie *Saccharomyces cerevisiae* possui na composição de sua parede celular cerca de 80 à 90% de monômeros de glicose ligados através de ligações  $\beta$ -1,3 e  $\beta$ -1,6, constituindo então a maior porção de polissacarídeos presentes na parede.

Diversos estudos na literatura já relatam a capacidade imunomoduladora dos  $\beta$ -glucanos, que podem atuar ativando macrófagos, promovendo a fagocitose de patógenos, e liberando citocinas pró-inflamatórias no organismo, sendo considerado ainda um padrão molecular conhecido por neutrófilos em resposta à *Candida albicans* devido à produção de anticorpos específicos para os  $\beta$ -glucanos (AKRAMIENE et al., 2007). Portanto, através da capacidade dos  $\beta$ -glucanos de ligar-se diretamente a receptores específicos das células do sistema imune, estes polissacarídeos desencadeiam efeitos imunomoduladores (CHAN; CHAN; SZE, 2009). Desse modo, os resultados do presente estudo que indicam um maior número de artigos apresentando efeito imunomodulador pode ser utilizado como um dado que corrobora o grande potencial dos  $\beta$ -glucanos para execução da atividade imunomoduladora.

Além disso, devido ao histórico de pesquisas com diferentes tipos de  $\beta$ -glucanos, demonstrando seu potencial imunomodulador, com alguns tipos de  $\beta$ -glucanos apresentando até mesmo propriedades antivirais, o trabalho de Geller e Yan,

(2020) sugeriu que o uso profilático de  $\beta$ -glucanos poderia ajudar na resposta imunológica contra o Sars-CoV-2, visto que essa classe de polissacarídeos têm demonstrado agir de maneira segura, eficiente e de baixo custo. Essa sugestão pôde ser corroborada com o trabalho anteriormente citado de Raghavan e colaboradores (2021) onde o uso do  $\beta$ -glucano derivado de *A. pullulans* obteve um efeito amenizador da resposta inflamatória ocasionada pela Covid-19 através da diminuição de mediadores inflamatórios, o que reforça a importância dessa substância para fins terapêuticos.

É importante salientar que as diferentes estruturas dos  $\beta$ -glucanos estão relacionados a variados efeitos biológicos, e dependendo da sua origem e da maneira com que foram extraídos, estes podem apresentar diferenças no comprimento da cadeia de polissacarídeos, na extensão, no comprimento das ramificações no peso molecular e até mesmo na sua solubilidade em meio aquoso (AKRAMIENE et al., 2007). Estas características podem justificar a amplitude de efeitos farmacológicos apresentados nos estudos deste trabalho, visto que os  $\beta$ -glucanos tiveram origem de diferentes linhagens da mesma espécie, ou mesmo diferentes metodologias de extração.

Ainda que os resultados aparentem ser bastante promissores, um maior número de pesquisas mais robustas dará um melhor suporte para o uso dessas substâncias na área farmacêutica, podendo gerar novos medicamentos ou suplementos alimentares com função terapêutica que podem ser utilizados na prática clínica.

Assim, ao realizar este trabalho, reforça-se que a utilização de produtos naturais para o desenvolvimento de medicamentos continua sendo realizada, seja pelo uso direto das substâncias descobertas, ou através da síntese de novos compostos derivados. Além disso, a busca por substâncias microbianas com potencial farmacológico voltou a ganhar força nos últimos anos devido ao surgimento de novas tecnologias que facilitam o descobrimento destes potenciais fármacos, ampliando os horizontes da pesquisa farmacêutica.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados dessa revisão indicam que há um número de estudos significativos identificando a espécie *Aureobasidium pullulans* como possuidora de importantes efeitos farmacológicos, principalmente relacionados ao efeito imunomodulador e anticâncer, apresentando-se como fontes importantes para o desenvolvimento de potenciais fármacos.

No entanto, devido aos dados promissores e o avanço de estudos para a espécie *Aureobasidium melanogenum*, novos estudos se fazem necessários para explorar estas espécies, bem como, identificar os compostos responsáveis por efeitos farmacológicos e compreender os mecanismos de ação descritos. A ampliação desses estudos permitirá a construção de uma base de dados mais robusta, difundindo informações que possam contribuir para direcionar o melhoramento das moléculas para uso terapêutico, assegurando a sua segurança e determinar a melhor aplicação e posologia.

## 8 PERSPECTIVAS

É esperado que este trabalho possa contribuir com o conhecimento da comunidade acadêmica cumprindo os objetivos da pesquisa. Também é esperada a produção de um artigo científico para ser publicado no periódico internacional Natural Research, podendo assim impulsionar o alcance a estudantes e pesquisadores, além de ser utilizado como fonte de conhecimento acerca do potencial farmacológico do gênero *Aureobasidium* no tocante a produção de substâncias com atividade biológica aplicável na área biomédica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKRAMIENE, D. et al. Effects of beta-glucans on the immune system. **Medicina** v. 43, n. 8, p. 597-606, 2007.
- AMOBONYE, A. et al. Plastic biodegradation: Frontline microbes and their enzymes. **Science of The Total Environment**, v. 759, p. 143536, 2021.
- AMINOV, R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, p. 4–19, 2017.
- ANCHEEVA, E.; DALETOS, G.; PROKSCH, P. **Bioactive Secondary Metabolites from Endophytic Fungi**. p. 1836–1854, 2020.
- ARMAS, L. A. G.; RECKER, R. R. Pathophysiology of Osteoporosis. New Mechanistic Insights. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 41, n. 3, p. 475–486, 2012.
- ARZANLOU, M. Molecular Characterization of *Aureobasidium* Species in Iran. **Research in Molecular Medicine**, v. 2, n. 2, p. 28–33, 2014.
- BAJAJ, P.; MAHAJAN, R. Cellulase and xylanase synergism in industrial biotechnology. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 103, n. 21–22, p. 8711–8724, 2019.
- BEUTLER, J. A. Natural Products as a Foundation for Drug Discovery. **Current protocols in pharmacology**, v. 86, n. 1, p. e67, 2019.
- BOHN, J. A.; BEMILLER, J. N. (1→3)-β-d-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. *Carbohydrate Polymers*, v. 28, n. 1, p. 3–14, 1995.
- BOZOUDI, D.; TSALTAS, D. The multiple and versatile roles of *Aureobasidium pullulans* in the vitivinicultural sector. **Fermentation**, v. 4, n. 4, p. 1–15, 2018.
- CHAN, G. C. F.; CHAN, W. K.; SZE, D. M. Y. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. **Journal of hematology & oncology**, v. 2, p. 25, 2009.
- CHAKRABORTY, C. et al. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from Bench to Clinic as Next Generation Medicine. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, v. 8, n. September, p. 132–143, 2017.
- CHATURVEDI, V. K. et al. Medicinal mushroom: boon for therapeutic applications. **3 Biotech**, v. 8, n. 8, p. 1–20, 2018.
- CHI, Z. et al. Bioproducts from *Aureobasidium pullulans*, a biotechnologically important yeast. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 82, n. 5, p. 793–804, 2009.



CHO, C. S. et al. Anti-osteoporotic effects of mixed compositions of extracellular polymers isolated from *Aureobasidium pullulans* and *Textoria morbifera* in ovariectomized mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 18, n. 1, p. 1–15, 2018.

COOKE, W. B. An ecological life history of *Aureobasidium pullulans* (de Bary) Arnaud. *Mycopathologia et Mycologia Applicata*, v. 12, n. 1, p. 1–45, 1959.

COUTO, S. R.; SANROMÁN, M. Á. Application of solid-state fermentation to food industry-A review. *Journal of Food Engineering*, v. 76, n. 3, p. 291–302, 2006.

CUI, J. et al. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, v. 10, n. 11, p. 3270–3285, 2014.

DA CUNHA, B. R.; FONSECA, L. P.; CALADO, C. R. C. Antibiotic discovery: Where have we come from, where do we go? *Antibiotics*, v. 8, n. 2, p. 1–21, 2019.

DASHKO, S. et al. Why, when, and how did yeast evolve alcoholic fermentation? *FEMS Yeast Research*, v. 14, n. 6, p. 826–832, 2014.

DE HOOG, G. S. Evolution of black yeasts: possible adaptation to the human host. *Antonie van Leeuwenhoek*, v. 63, n. 2, p. 105–109, 1993.

DE MARCO CASTRO, E.; CALDER, P. C.; ROCHE, H. M.  $\beta$ -1,3/1,6-Glucans and Immunity: State of the Art and Future Directions. *Molecular Nutrition and Food Research*, v. 65, n. 1, 2021.

DE MARCO CASTRO, E.; CALDER, P. C.; ROCHE, H. M.  $\beta$ -1,3/1,6-Glucans and Immunity: State of the Art and Future Directions. *Molecular Nutrition and Food Research*, v. 65, n. 1, 2021.

DEQUEKER, J. Overview of osteoporosis treatment. *British Journal of Rheumatology*, v. 36, n. SUPPL. 1, p. 5–9, 1997.

FERRER-MIRALLES, N. et al. General introduction: Recombinant protein production and purification of insoluble proteins. *Methods in Molecular Biology*, v. 1258, p. 1–24, 2015.

FOLIGNÉ, B. et al. Probiotic yeasts: Anti-inflammatory potential of various non-pathogenic strains in experimental colitis in mice. *World Journal of Gastroenterology*, v. 16, n. 17, p. 2134–2145, 2010.

FUJIKURA, D. et al. *Aureobasidium pullulans*-cultured fluid induces IL-18 production, leading to Th1-polarization during influenza A virus infection. *Journal of Biochemistry*, v. 163, n. 1, p. 31–38, 2018.

GELLER, A.; YAN, J. Could the Induction of Trained Immunity by  $\beta$ -Glucan Serve as a Defense Against COVID-19? **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. July, p. 1–11, 2020.

HAYASHI, N. et al. Hydrothermal processing of  $\beta$ -glucan from *Aureobasidium pullulans* produces a low molecular weight reagent that regulates inflammatory responses induced by TLR ligands. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 511, n. 2, p. 318–322, 2019.

GUO, Y. et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, p. 1997–2007, 2020.

HANSSON, G. C. Mucins and the Microbiome. **Annual Review of Biochemistry**, v. 89, n. 66, p. 769–793, 2020.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 2, p. 111–129, 2015.

HAWKSWORTH, D. L.; LÜCKING, R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 4, p. 5-10, 2017.

HAYASHI, N. et al. Hydrothermal processing of  $\beta$ -glucan from *Aureobasidium pullulans* produces a low molecular weight reagent that regulates inflammatory responses induced by TLR ligands. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 511, n. 2, p. 318–322, 2019.

HOU, J. et al. Metabolic engineering of recombinant protein secretion by *Saccharomyces cerevisiae*. **FEMS Yeast Research**, v. 12, n. 5, p. 491–510, 2012.

HOW, C. W. et al. How far have we explored fungi to fight cancer? **Seminars in Cancer Biology**, n. December 2020, 2021.

HUTCHINGS, M.; TRUMAN, A.; WILKINSON, B. Antibiotics: past, present and future. **Current Opinion in Microbiology**, v. 51, n. Figure 1, p. 72–80, 2019.

IKEWAKI, N. et al. Immunological actions of Sophy  $\beta$ -glucan ( $\beta$ -1,3-1,6 glucan), currently available commercially as a health food supplement. **Microbiology and Immunology**, v. 51, n. 9, p. 861–873, 2007.

JIANG, M. et al. A review of terpenes from marine-derived fungi: 2015–2019. **Marine Drugs**, v. 18, n. 6, p. 2015–2019, 2020.

JIANG, N.; LIANG, Y. M.; TIAN, C. M. *Aureobasidium pini* sp. Nov. from pine needle in China. **Phytotaxa**, v. 402, n. 4, p. 199–206, 2019.

JOHANSSON, S. G. O. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 56, n. 9, p. 813–824, 2001.

JOHNSON, E. A. Biotechnology of non-Saccharomyces yeasts - The ascomycetes. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 97, n. 2, p. 503–517, 2013.

KATZ, L.; BALTZ, R. H. Natural product discovery: past, present, and future. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 43, n. 2–3, p. 155–176, 2016.

KAWATA, K. et al. Stimulation of macrophages with the  $\beta$ -glucan produced by *Aureobasidium pullulans* promotes the secretion of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL). **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, p. 1–13, 2015.

KIM, K. H. et al. Inhibition of UVB-induced skin damage by exopolymers from *Aureobasidium pullulans* SM-2001 in hairless mice. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 116, n. 2, p. 73–86, 2015.

KIMURA, Y. et al. Inhibitory effects of water-soluble low-molecular-weight  $\beta$ -(1,3-1,6) d-glucan purified from *Aureobasidium pullulans* GM-NH-1A1 strain on food allergic reactions in mice. **International Immunopharmacology**, v. 7, n. 7, p. 963–972, 2007.

KIMURA, Y. et al. Effects of water-soluble low-molecular-weight  $\beta$ -1, 3-D-glucan (branch  $\beta$ -1, 6) isolated from *Aureobasidium pullulans* 1A1 strain black yeast on restraint stress in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, n. 8, p. 1137–1144, 2010.

KITIYANANT, V. et al. Fusigen reduces intracellular reactive oxygen species and nitric oxide levels. **In Vivo**, v. 33, n. 2, p. 425–432, 2019.

KORZHIKOV-VLAKH, V.; TENNIKOVA, T. Nanogels Capable of Triggered Release. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**, v. 178, p. 99–146, 2021.

KU, S. K. et al. Effect of  $\alpha$ -Glucan originated from *Aureobasidium pullulans* on asthma induced by ovalbumin in mouse. **Archives of Pharmacal Research**, v. 35, n. 6, p. 1073–1081, 2012.

LEATHERS, T. D. et al. Lipase production by diverse phylogenetic clades of *Aureobasidium pullulans*. **Biotechnology Letters**, v. 35, n. 10, p. 1701–1706, 2013.

LEE, D. H. et al. A novel species of *Aureobasidium* (Dothioraceae) recovered from *Acer pseudosieboldianum* in Korea. **Journal of Asia-Pacific Biodiversity**, v. 14, n. 4, p. 657–661, 2021.

LESAGE, G.; BUSSEY, H. Cell Wall Assembly in *Saccharomyces cerevisiae*. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 70, n. 2, p. 317–343, 2006.

LI, J. W.; VEDERAS, J. C. Drug Discovery and Natural Products: **Science**, v. 325, n. 5935, p. 161–165, 2009.

LI, L. et al. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 91, n. October 2020, p. 740–755, 2021.

LI, Y. et al. Taxonomy of *Aureobasidium* spp. and biosynthesis and regulation of their extracellular polymers. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 41, n. 2, p. 228–237, 2015.

LISZKOWSKA, W.; BERLOWSKA, J. Yeast fermentation at low temperatures: Adaptation to changing environmental conditions and formation of volatile compounds. **Molecules**, v. 26, n. 4, 2021.

MACHELEIDT, J. et al. Regulation and Role of Fungal Secondary Metabolites. **Annual Review of Genetics**, v. 50, p. 371–392, 2016.

MANITCHOTPISIT, P. et al. *Aureobasidium pullulans* as a source of liamocins (heavy oils) with anticancer activity. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 30, n. 8, p. 2199–2204, 2014.

MANITCHOTPISIT, P. et al. Heavy oils produced by *Aureobasidium pullulans*. **Biotechnology Letters**, v. 33, n. 6, p. 1151–1157, 2011.

MADADI, R.; BESTER, K. Fungi and biochar applications in bioremediation of organic micropollutants from aquatic media. **Marine Pollution Bulletin**, v. 166, n. November 2020, p. 112247, 2021.

MARTÍNEZ, J. L. et al. Pharmaceutical protein production by yeast: Towards production of human blood proteins by microbial fermentation. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 23, n. 6, p. 965–971, 2012.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428–435, 2008.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008.

MONEY, N. P. Fungi and Biotechnology. **The Fungi: Third Edition**, p. 401–424, 2016.

MORAES, F. C. et al. P-selectin targeting polysaccharide-based nanogels for miRNA delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 597, n. December 2020, 2021.

MURAMATSU, D. et al. B-Glucan Derived from *Aureobasidium Pullulans* Is Effective for the Prevention of Influenza in Mice. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, p. 1–9, 2012.

NASR, S. et al. *Aureobasidium mangrovei* sp. nov., an ascomycetous species recovered from Hara protected forests in the Persian Gulf, Iran. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 111, n. 9, p. 1697–1705, 2018.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. What is Cancer? 2021. **Disponível em:** <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>. Acesso em: 15 de jan. de 2021.

NKADIMENG, S. M. et al. Phytochemical, cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory effects of *psilocybe natalensis* magic mushroom. **Plants**, v. 9, n. 9, p. 1–13, 2020.

NO, H. et al. Anti-inflammatory effects of  $\beta$ -1, 3-1, 6-glucan derived from black yeast *Aureobasidium pullulans* in RAW264. 7 cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 193, p. 592-600, 2021.

PAYNE, D. J. et al. Time for a change: Addressing R&D and commercialization challenges for antibacterials. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1670, 2015.

PIETRO-SOUZA, W. et al. Mercury resistance and bioremediation mediated by endophytic fungi. **Chemosphere**, v. 240, 2020.

PRASONGSUK, S. et al. The current status of *Aureobasidium pullulans* in biotechnology. **Folia Microbiologica**, v. 63, n. 2, p. 129–140, 2018.

RAVELLA, S. R. et al. Extracellular polysaccharide (EPS) production by a novel strain of yeast-like fungus *Aureobasidium pullulans*. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 3, p. 728–732, 2010.

REGALADO, C.; GARCÍA-ALMENDÁREZ, B. E.; DUARTE-VÁZQUEZ, M. A. Biotechnological applications of peroxidases. **Phytochemistry Reviews**, v. 3, n. 1–2, p. 243–256, 2004.

RISHTON, G. M. Natural Products as a Robust Source of New Drugs and Drug Leads: Past Successes and Present Day Issues. **American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 10 SUPPL., 2008.

ROSENSTOCK, E.; EBERT, J.; SCHEIBNER, A. Cultured Milk. **Current Anthropology**, v. 62, n. S24, p. S256–S275, 2021.

SGAMBATO, D. et al. Gut-Brain Axis in Gastric Mucosal Damage and Protection. **Current Neuropharmacology**, v. 14, n. 8, p. 959–966, 2016.

SHEN, F. et al. The role of hydrogen sulfide in gastric mucosal damage. **Medical Gas Research**, v. 9, n. 2, p. 88–92, 2019.

SHIN, H. D. et al. Antiosteoporotic effect of Polycan,  $\beta$ -glucan from *Aureobasidium*, in ovariectomized osteoporotic mice. **Nutrition**, v. 23, n. 11–12, p. 853–860, 2007.

SINGH, A. et al. Fungal endophytes as efficient sources of plant-derived bioactive compounds and their prospective applications in natural product drug discovery: Insights, avenues, and challenges. **Microorganisms**, v. 9, n. 1, p. 1–42, 2021.

SINGH, R. S. et al. Recent insights on applications of pullulan in tissue engineering. **Carbohydrate Polymers**, v. 153, p. 455–462, 2016.

SUHAIL, Y. et al. Systems Biology of Cancer Metastasis. **Cell Systems**, v. 9, n. 2, p. 109–127, 2019.

SUNG, J. K. Diagnosis and management of gastric dysplasia. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 201–209, 2016.

TAMEGAI, H. et al. *Aureobasidium pullulans* culture supernatant significantly stimulates R-848-activated phagocytosis of PMA-induced THP-1 macrophages. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 35, n. 4, p. 455–461, 2013.

TANAKA, K. I. et al. Protective effect of  $\beta$ -(1,3 $\rightarrow$ 1,6)-d-glucan against irritant-induced gastric lesions. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. 4, p. 475–485, 2011.

TANAKA, K. I.; MIZUSHIMA, T. Protective role of HSF1 and HSP70 against gastrointestinal diseases. **International Journal of Hyperthermia**, v. 25, n. 8, p. 668–676, 2009.

TANIGUCHI, K.; KARIN, M. NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 5, p. 309–324, 2018.

TANIOKA, A. et al. Enhancement of intestinal immune function in mice by  $\beta$ -D-Glucan from *Aureobasidium pullulans* ADK-34. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 78, n. 1, p. 61–68, 2013.

TAO, X. J. et al. Cholesterol-modified amino-pullulan nanoparticles as a drug carrier: Comparative study of cholesterol-modified carboxyethyl pullulan and pullulan nanoparticles. **Nanomaterials**, v. 6, n. 9, 2016.

TEDERSOO, L. et al. Global diversity and geography of soil fungi. **Science**, v. 346, n. 6213, p. 1052–1053, 28 nov. 2014.

VAN DER MAAREL, M. J. E. C. et al. Properties and applications of starch-converting enzymes of the  $\alpha$ -amylase family. **Journal of Biotechnology**, v. 94, n. 2, p. 137–155, 2002.

VISHNOI, A.; RANI, S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: An overview. **Methods in Molecular Biology**, v. 1509, p. 1–10, 2017.

WAGSTAFFE, H. R. et al. IL-15 Promotes Polyfunctional NK Cell Responses to Influenza by Boosting IL-12 Production. **The Journal of Immunology**, v. 200, n. 8, p. 2738–2747, 2018.

WOO, C. et al. Taxonomic diversity of fungi deposited from the atmosphere. **ISME Journal**, v. 12, n. 8, p. 2051–2060, 2018.

WEBSTER, J.; WEBER, R. Introduction to Fungi. 3rd. ed. **Cambridge**: Cambridge University Press, 2007.

WINTER, J. M.; BEHNKEN, S.; HERTWECK, C. Genomics-inspired discovery of natural products. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 15, n. 1, p. 22–31, 2011.

XIAO, Q. et al. Rheological properties of pullulan-sodium alginate-based solutions during film formation. **Carbohydrate Polymers**, v. 130, p. 49–56, 2015.

YATAWARA, L. et al. *Aureobasidium*-derived soluble branched (1,3-1,6)  $\beta$ -glucan (sophy  $\beta$ -glucan) enhances natural killer activity in *Leishmania amazonensis*-infected mice. **Korean Journal of Parasitology**, v. 47, n. 4, p. 345–351, 2009.

ZHANG, W. et al. Maturation of dendritic cells by pullulan promotes anti-cancer effect. **Oncotarget**, v. 7, n. 28, p. 44644–44659, 2016.