Arquivos do Mudi, v. 26, n. 1, p. 39 - 50, ano 2022
www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi

ARTIGO ORIGINAL

FUNGOS ENDOFÍTICOS DIAPORTHE: UMA FONTE PROMISSORA DE METABÓLITOS BIOATIVOS COM PROPRIEDADES MEDICO-FARMACÊUTICA

Daniel Gonçalves Nogueira
Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM
nogueiradanielg@gmail.com

João Arthur dos Santos Oliveira
Universidade Estadual de Maringá – PR
joaoarthur_oliveira@hotmail.com

Resumo

Diaporthe (Diaporthaceae), gênero de fungos que compreende mais de 1.100 espécies, já foi isolado como endófito em diferentes espécies vegetais. São capazes de produzir uma gama de metabólitos secundários bioativos com propriedades antimicrobianas, antitumorais, tripanocidas, entre outras. Considerando sua ampla distribuição, adaptação a diferentes condições ambientais e a variedade de metabólitos por eles produzidos, realizou-se revisão da literatura acerca dos metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos do gênero *Diaporthe* sp. com propriedades médico-farmacêuticas. Diaporthein, Phomosines, Ortosporina, Emodin, Mycoepoxydiene, β-glucanas, Dicerandrol, Benzeneetanol e Cordisinina são alguns exemplos de metabólitos bioativos produzidos por este gênero de fungos, especialmente por *D. phaseolorum*, *D. arecae* e *D. schini*. Estes metabólitos secundários podem atuar contra patógenos de importância clínica, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Tripanossoma cruzi*, atenuar a proliferação de células tumorais (KB, Raji, MCF-7 e HepG2-C3A) e reduzir radicais oxidativos. Conhecer e elucidar os mecanismos de ação de compostos produzidos por microrganismos endofíticos possibilita o surgimento de novos fármacos e sua produção em grande escala.

Palavras-chave: Endófitos; propriedades medico-farmacêutica; metabólitos secundários.

ENDOPHYTIC FUNGI DIAPORTHE: A PROMISING SOURCE OF BIOACTIVE METABOLITES WITH MEDIC-PHARMACEUTICAL PROPERTIES

Abstract

Diaporthe (Diaporthaceae), a fungal genus comprising more than 1.100 species, has been isolated as an endophyte in different plant species. They can produce a range of bioactive secondary metabolites with antimicrobial, antitumor, trypanocidal, among others properties. Considering their wide distribution, adaptation to different environmental conditions, and the variety of metabolites produced by them, a literature review was carried out on secondary metabolites produced by endophytic fungi of the genus *Diaporthe* sp. with medico-pharmaceutical properties. Diaporthein, Phomosines, Orthosporin, Emodin, Mycoepoxydiene, β-Glucans, Dicerandrol, Benzeneethanol, and Cordysinin are some examples of bioactive metabolites produced by this genus of fungi, especially by *D. phaseolorum*, *D. arecae*, and *D. schini*. These secondary metabolites can act against clinically important pathogens, such as *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Trypanosoma cruzi*, attenuate the proliferation of tumor cells (KB, Raji, MCF-7, and HepG2-C3A) and reduce oxidative radicals. Knowing and elucidating the mechanisms of action of compounds produced by endophytic microorganisms enables the emergence of new medicines and their large-scale production.

Keywords: Endophytes; medico-pharmaceutical properties; secondary metabolites.

Aceito em: 22/12/2021 Publicado em: 15/04/2022

Esta revista possui Licença CC BY-NC

1. INTRODUÇÃO

No interior dos tecidos vegetais podem viver microrganismos que se associam beneficamente às plantas hospedeiras, chamados de microrganismos endofíticos. O termo "endofítico" caracteriza fungos e bactérias que habitam o interior dos vegetais de maneira assintomática por pelo menos um período de seu ciclo de vida podendo ou não desenvolver estruturas externas (nódulos ou micorrizas) em seus hospedeiros (AZEVEDO; ARAÚJO 2007; ASSUMPÇÃO et al. 2009; SILVA et al. 2010; KUSARI et al. 2014).

Estes microrganismos têm chamado atenção por suas aplicações biotecnológicas como agentes biorremediadores de substâncias xenobióticas (BULLA et al. 2017), bem como no controle de fitopatógenos (OLIVEIRA et al. 2020) e promovendo o crescimento vegetal (ISHIZAWA, 2017; EMMER et al. 2021; OLIVEIRA et al. 2021). Além disso, as interações endófito-hospedeiro podem originar novas ou já conhecidas rotas metabólicas que favorecem a produção de compostos bioativos de interesse agrícola, medicinal ou ambiental (CANUTO et al. 2012).

Algumas plantas são conhecidas por sua capacidade em produzir compostos com propriedades medicinais, todavia, estes compostos podem ser originados de vias metabólicas da interação endófito-hospedeiro (JALGAONWALA; MOHITE; MAHAJAN, 2011). Neste sentido, fungos e bactérias endofíticos são fontes promissoras de metabólitos secundários conhecidos e ainda desconhecidos com interesse biotecnológico (SANTOS; VARAVALLO, 2011).

Diaporthe (Diaporthaceae) é um gênero de fungos que pode apresentar um estilo de vida como fitopatógenos, endófitos ou saprófitos (TORRES et al. 2016; SENANAYAKE et al. 2018). Mais de 1.100 espécies já foram descritas (SUN et al. 2021) e algumas já foram isoladas como endófitas em diferentes plantas (POLONIO et al. 2015; FELBER et al. 2016; ORLANDELLI et al. 2017; DA SILVA RIBEIRO et al. 2018; GOLIAS et al. 2019; SILVA et al. 2020; CARVALHO et al. 2021; RIBEIRO et al. 2021).

Fungos *Diaporthe*, em especial os endofíticos, são capazes de produzir uma diversidade de compostos bioativos do ponto de vista medicinal com propriedades antimicrobianas, antitumorais, antioxidantes, tripanocidas, entre outras (DETTRAKUL et al. 2003; LIN et al. 2005; BRISSOW, 2015; BIASSETO, 2016; HU et al. 2017; NORILER et al. 2019; SANTOS et al. 2021).

Considerando sua ampla distribuição e adaptação a diferentes ambientes e condições (MURALI et al. 2006; BOTTELA; DIEZ, 2011; GOMES et al. 2013) e a variedade de metabólitos por eles produzidos (BOAES et al. 2019), realizou-se uma revisão da literatura acerca dos metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos do gênero *Diaporthe* sp. com propriedades médico-farmacêuticas.

Aceito em: 22/12/2021 Publicado em: 15/04/2022
Esta revista possui Licença CC BY-NC

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada por meio de busca em sistemas *online* utilizando as plataformas Google Acadêmico, SciELO e SCOPUS. O levantamento bibliográfico considerou artigos científicos em português e/ou inglês, além de dissertações e teses, priorizando os anos entre 2010 à 2021, contudo, alguns trabalhos anteriores a este período que abordavam a temática escolhida também foram inseridos.

Para as pesquisas, foram empregados os descritores em português e inglês: microrganismos endofíticos (*Endophytic microrganisms*) OR fungos endofíticos (*Endophytic fungi*) AND isolamento (*isolation*), *Diaporthe* AND endófito (*Endophyte*), *Diaporthe* AND metabólitos secundários (*Secondary metabolites*) OR metabólitos secundários de *Diaporthe* (*Secondary metabolites from Diaporthe*) e *Diaporthe* AND aplicações biotecnológicas (*Biotechnological applications*). Aqueles trabalhos que abordavam o isolamento e/ou identificação de fungos endofíticos do gênero *Diaporthe* com a produção e prospecção de metabólitos secundários com atividades antimicrobianas, antitumorais, tripanocidas e antioxidantes foram selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Microrganismos endofíticos: isolamento e identificação

Os microrganismos endofíticos foram descritos pela primeira vez no início do século XIX por De Bary, que os diferenciou de patógenos de plantas, pois não causam danos aos seus hospedeiros (OLIVEIRA, 2010). Geralmente, estes microrganismos penetram em seus hospedeiros por meio de aberturas naturais, como estômatos e hidatódios, ou por meio de ferimentos. Acredita-se que as raízes são as principais portas de entrada destes micróbios devido à abrasão natural causada pelo crescimento lateral do órgão ao penetrar o solo (SANTOS; VARAVALLO, 2011).

Estes microrganismos podem ser isolados por meio de diferentes métodos, contudo, todos possuem a desinfestação superficial das partes vegetais coletadas para assegurar que os microrganismos serão isolados do interior dos tecidos (endofíticos) e não da superfície (epifíticos ou contaminantes). A desinfestação superficial dos tecidos pode ser realizada com soluções de Álcool 70% e NaClO (hipoclorito de sódio) com concentrações diversas juntamente com lavagens com água esterilizada (POLONIO et al. 2015; BONGIORNO et al. 2016; SANTOS et al. 2017; DA SILVA RIBEIRO et al. 2018; GOLIAS et al. 2019; OLIVEIRA et al. 2020; RIBEIRO et al. 2021).

Uma metodologia que demonstra resultados satisfatórios quando se deseja isolar uma amostragem da comunidade endofítica é a fragmentação do material vegetal (RHODEN et al. 2012; LEME et al. 2013; ZHANG et al. 2014; WANG et al. 2015; XIANG et al. 2016; OLIVEIRA et al. 2020; RIBEIRO et al. 2021).

O tamanho e número de fragmentos amostrados para o isolamento interferem diretamente na diversidade dos isolados. Assim, fragmentos entre 2 mm à 7 mm são os mais eficazes quando se deseja uma maior amostragem da microbiota endofítica de um hospedeiro (GAMBOA et al. 2002, BERNARDI-WENZEL et al. 2010).

Para a identificação dos isolados, embora as técnicas clássicas baseadas em morfologia ainda sejam empregadas, a identificação baseada no sequenciamento do DNA e análises filogenéticas têm fornecido dados com maior robustez e confiabilidade. Para fungos, a identificação *multilocus*, ou seja, aquelas empregando três ou mais genes (GEBERS et al. 2005), tem sido realizada, com destaque para os genes da região ITS (WHITE et al.1990), fator de elongação α (CARBONE; KOHN, 1999), β-tubulina (O'DONNELL; CIGELNIK, 1997; GLASS; DONALDSON, 1995), actina (CARBONE; KOHN, 1999) e gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (BERBEE et al. 1999). Já para bactérias, além da região 16S (PROCÓPIO et al. 2009), também são estudados os genes da β-subunidade de DNA gyrase (gyrB), a β-subunidade de polimerase RNA (rpoB), a subunidade β da ATP synthase F0F1 (atpD) e o fator de iniciação de tradução IF-2 (infB) (BRADY et al. 2008).

Os microrganismos endofíticos têm sido estudados principalmente quanto a sua diversidade, enquanto que ainda são pouco explorados quanto às suas aplicações biotecnológicas (OLIVEIRA et al. 2019). Entretanto, conhecer a microbiota endofítica de um hospedeiro favorece futuros estudos que indiquem suas atividades biológicas bem como sua possível aplicação (OLIVEIRA et al. 2019; MAIA et al. 2020), como por exemplo, a obtenção de metabólitos secundários bioativos de interesse biotecnológico.

A produção de compostos bioativos por fungos endofíticos possuem diferentes aplicações, muitas delas com relevância ecológica, bioquímica e molecular existindo inúmeras possibilidades para explorar esses micro-organismos para a produção de uma infinidade de conhecidos e novos metabólitos secundários biologicamente ativos (KUSARI et al. 2014).

Metabólitos secundários de *Diaporthe* e suas aplicações na área da saúde

Fungos endofíticos são uma fonte rica de compostos ativos resultantes de seu metabolismo secundário, tornando-os promissores na descoberta de compostos ainda não explorados que podem ser utilizados no beneficiamento da saúde humana (SEBASTIANES et al. 2012; CALDERANI; ORLANDELLI; PAMPHILE, 2016; RIBEIRO; PAMPHILE, 2017; Oliveira et al. 2019).

O gênero *Diaporthe* é capaz de produzir uma gama de metabólitos secundários com aplicações médico-farmacêutica (REIS, 2018) como flavonas, flavonóis, xantonas, alcaloides, triterpenóides (BOAES et al. 2019),

entre outros. A tabela 1 resume alguns compostos identificados produzidos por *Diaporthe* sp. com sua respectiva aplicação na área da saúde.

Tabela 1. Metabólitos secundários produzidos por *Diaporthe* sp. com atividades de interesse médico/farmacêutico.

Espécie	Hospedeiro	Composto	Atividade	Referência
Diaporthe sp.	*Pandanus amaryllifolius*	Diaporthen A e B	Antimicrobiana	BUNGIHAN et al. 2011
D. helianthi	*Luehea divaricata*	Tyrosol	Antimicrobiana	SPECIAN et al. 2012
Diaporthe sp.	*Camptotheca acuminate*	Poliketides, monoterpenos e lovastatinas	Antitumoral	LIU et al. 2013
D. phaseolorum	*Costus spiralis*	Cumarinas, triterpenos e esteróis	Antimicrobiana e antioxidante	ASCÊNCIO et al. 2014
Diaporthe sp.	*Sabicea cinérea*	Mycoepoxydiene	Citotóxica	MANDAVID et al. 2015
Diaporthe sp.	*Siparuna gesnerioides*	Phomosines A e C	Antibacteriana	SOUZA et al. 2016
Diaporthe sp.	*Piper hispidum*	β-glucanas	Antitumoral	ORLANDELLI et al. 2017
D. terebinthifolii	*Schinus terebinthifolius*	Diaporthin e Ortosporina	Antibacteriana	MEDEIROS et al. 2018
D. arecae	*Kandelia obovate*	Cordisinina A	Anti-angiogênico	CHANG et al. 2019
D. schini	*Solanum americanum*	Benzeneetanol	Antioxidante	DA ROSA et al. 2020
D. lithocarpus	*Artocarpus heterophyllus*	Emodin	Antibacteriana	RIGA et al. 2021

Diterpenos como Diaporthein A e Diaporthein B produzidos por estes fungos, apresentaram atividade antibacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis* (DETTRAKUL et al. 2003; BUNGIHAN et al. 2011). A espécie *D. phaseolorum* também é capaz de produzir metabólitos com propriedades antibacterianas que inibem o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (BRISSOW, 2015). Tyrosol (SPECIAN et al. 2012), Phomosines A e C (SOUZA et al. 2016), Diaporthin e Ortosporina (MEDEIROS et al. 2018), Emodin (RIGA et al. 2021), entre outros, são outros exemplos de compostos oriundos do metabolismo secundário de fungos do gênero *Diaporthe* com atividade antimicrobiana (antibacteriana e/ou antifúngica).

Alguns compostos são promissores para a terapia de cânceres e outras abordagens terapêuticas. Os compostos Diaporthelactone, 7-methoxy-4,6-dimethyl-3H-isobenzofuran-1-one e Mycoepoxydiene obtidos de *D. phaseolorum* são capazes de atuar contra células tumorais KB e Raji (LIN et al. 2005). Este gênero de fungos também já demonstrou capacidade de produzir metabólitos que atuam contra células cancerígenas no cólon humano (LIU et al. 2013).

Orlandelli et al. (2017), realizaram a produção, caracterização química e avaliação de propriedades antiproliferativas de

exopolissacarídeos (β-glucanas) obtidos de alguns fungos endofíticos *Diaporthe*. Contra células tumorais MCF-7, em 24h, os exopolissacarídeos obtidos dos endófitos estudados, apresentaram 58% de eficiência, já em 48h, ocorreu inibição de 74% das células tumorais avaliadas. Em relação a células tumorais HepG2-C3A, os efeitos inibitórios encontrados pelos autores foram de 83% após 48h de tratamento.

O composto Cordisinina A foi obtido de *D. arecae* e estudado quanto ao seu potencial anti-angiogênico por Chang et al. (2019). Estes autores acreditam que este composto tem potencial para atuar em uma abordagem terapêutica que impede a formação de novos vasos sanguíneos, estimulando as células endoteliais progenitoras a bloquear a angiogênese tumoral impedindo assim o crescimento e disseminação de células cancerígenas.

O alcaloide derivado da Zigosporina E, 18-desidroxi citocalasina H, produzido por *D. phaseolorum*, além de apresentar atividade antitumoral, também possui capacidade tripanocida (BRISSOW, 2015) assim como o dímero de xantonas dicerandrol C, identificado por Azevedo (2020), também produzido por *D. phaseolorum*. Além de compostos tripanocidas, *D. phaseolorum* produz uma diversidade de cumarinas, triterpenos e esteróis com atividade antioxidante (ASCÊNCIO et al. 2014). A espécie *D. schini* também é promissora para produção de compostos antioxidantes, especialmente 1,4-diaza-2,5-dioxo-3-isobutyl bicyclo[4.3.0]nonane e benzeneetanol, que são capazes de reduzir cerca de 96% dos radicais empregando o método de DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) (DA ROSA et al. 2020).

Essa diversidade química de metabólitos com potencial medicinal produzidos por fungos *Diaporthe* demonstra que ainda há muito a ser explorado com relação à utilização desses microrganismos, especialmente visando otimizar e viabilizar a produção desses compostos em escala industrial (SPECIAN et al. 2014). Nas indústrias, os principais desafios incluem isolamento, identificação, caracterização química e aumento de escala da produção dos metabólitos de interesse (KUSARI et al. 2014; PAMPHILE et al. 2017), entretanto, os compostos descobertos podem agir como modelos para a sintetize de compostos análogos que desempenhem a mesma atividade (NAGARAJAN et al. 2021).

4. CONCLUSÃO

Diarpothe é um gênero de fungos associado a diferentes espécies de plantas e merecem destaque por sua capacidade em produzir uma variedade de classes de compostos bioativos. Seus metabólitos secundários podem atuar contra patógenos de importância clínica como *M. tuberculosis, S. aureus, E. coli* e *Tripanossoma cruzi*, atenuar a proliferação de células tumorais e reduzir os radicais oxidativos. Conhecer e elucidar os mecanismos de ação dos compostos produzidos

não somente por este gênero de fungos endofíticos, mas também de outros microrganismos endofíticos, possibilita o surgimento de novos fármacos.

Embora estes metabólitos já tiveram sua atividade elucidada, estes estudos foram desenvolvidos em condições *in vitro*, fazendo-se necessário o emprego de outros procedimentos experimentais que corroborem sua eficiência *in vivo*. Em condições de laboratório, em pequena escala, a produção e obtenção destes compostos é de suma importância para a identificação de potenciais compostos que atuarão como agentes terapêuticos, enquanto que na produção industrial em grande escala, um dos maiores desafios está relacionado a manutenção nutricional para manter as culturas com seu alto potencial de produção das moléculas alvo.

REFERÊNCIAS

ASCÊNCIO, P. G. M.; ASCÊNCIO, S. D.; AGUIAR, A. A.; FIORINI, A.; PIMENTA, R. S. Chemical assessment and antimicrobial and antioxidant activities of endophytic fungi extracts isolated from *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe (Costaceae). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 1-10, 2014.

ASSUMPÇÃO, L. C.; LACAVA, P. T.; DIAS, A. C. F.; AZEVEDO, J. L.; MENTEN, J. O. M. Diversidade e potencial biotecnológico da comunidade bacteriana endofítica de sementes de soja. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.44, n.5, p.503-510, 2009.

AZEVEDO, J. L.; ARAÚJO, W. L. Diversity and applications of endophytic fungi isolated from tropical plants. In: GANGULI, B. N.; DESHMUKH, S. K. **Fungi: multifaceted microbes**. Boca Raton: CRC Press, 2007. p. 189–207.

AZEVEDO, R. N. **Bioprospecção de metabólitos secundários bioativos de fungos endofíticos associados à *Carapichea ipecacuanha* (Rubiaceae).** 76f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2020.

BERBEE, M. L.; PIRSEYEDI, M.; HUBBARD, S. *Cochliobolus* phylogenetics and the origin of known, highly virulent pathogens, inferred from ITS and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene sequences. **Mycologia**, v. 91, n. 6, p. 964-977, 1999.

BERNARDI-WENZEL, J.; GARCIA, A.; FILHO, C. J.; PRIOLI, A. J.; PAMPHILE, J. A. Evaluation of foliar fungal endophyte diversity and colonization of medicinal plant *Luehea divaricata* (Martius et Zuccarini). **Biological Research**, v. 43, n. 4, p. 375-384, 2010.

BIASSETO, C. R. **Fungos endofíticos em *Eugenia brasiliensis*: prospecção química, biológica, enzimática e avaliação do co-cultivo e epigenética em *Xylaria cubensis*, *Diaporthe* sp. e *Colletotrichum* sp.** 226f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2016.

BOAES, T. S.; ARRUDA, G. L.; FERREIRA, T. S.; CHAGAS JUNIOR, A. F.; CHAPLA, V. M. Variação da produção metabólica do fungo endofítico *Diaporthe* sp. isolado de *Clitoria guianensis* Benth utilizando OSMAC. **Periódico Tchê Química**, v. 16, n.32, p. 870-877, 2019.

BONGIORNO, V. A.; RHODEN, S. A.; GARCIA, A.; POLONIO, J. C.; AZEVEDO, J. L.; PEREIRA, J. O.; PAMPHILE, J. A. Genetic diversity of endophytic fungi from *Coffea arabica* cv. IAPAR-59 in organic crops. **Annals of Microbiology**, v. 66, p. 855-865, 2016.

BOTTELA, L.; DIEZ, J. J. Phylogenic diversity of fungal endophytes in Spanish stands of *Pinus halepensis*. **Fungal Diversity**, v. 47, p. 9–18, 2011.

BRADY, C.; CLEENWERCK, I.; VENTER, S. N.; VANCANNEYT, M.; SWINGS, J.; COUTINHO, T. Phylogeny and identification of *Pantoea* species associated with plants, humans and the natural environment based on multilocus sequence analysis (MLSA). **Systematic and Applied Microbiology**, v. 31, p. 447-460, 2008.

BRISSOW, E. R. **Estudo químico e avaliação do potencial bioativos dos metabólitos especiais dos fungos endofíticos isolados das raízes de *Combretum lanceolatum* Pohl ex Eichler.** 165f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Mato Grosso. Mato Grosso, 2015.

BULLA, L. M. C.; POLONIO, J. C.; PORTELA-CASTRO, A. L. B.; KAVA, V.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Activity of the endophytic fungi *Phlebia* sp. and *Paecilomyces formosus* in decolourisation and the reduction of reactive dyes' cytotoxicity in fish erythrocytes. **Environmental and Monitoring Assessment**, v. 189, n. 2, p. 88-99, 2017.

BUNGIHAN, M. E.; TAN, M. A.; KITAJIMA, M.; KOGURE, N.; FRANZBLAU, S. G.; DELA CRUZ, T. E. E.; TAKAYAMA, H.; NONATO, M. G. Bioactive metabolites of *Diaporthe* sp. P133, an endophytic fungus isolated from *Pandanus amaryllifolius*. **Journal of Natural Medicine**, v. 65, p. 606–609, 2011.

CALDERANI, F. A.; ORLANDELLI, R. C.; PAMPHILLE, J. A. Compostos bioativos com propriedades antitumorais produzidos por fungos endofíticos. **Revista UNINGÁ Review**, v. 25, n. 2, p. 79-86, 2016.

CANUTO, K. M.; RODRIGUES, T. H. S.; OLIVEI, F. S. A. DE; GONÇALVES, F. J. T. Fungos Endofíticos: Perspectiva de Descoberta e Aplicação de Compostos Bioativos na Agricultura. **Embrapa Agroindústria Tropical**, p. 1-3434, 2012.

CARBONE, I.; KOHN, L. A method for designing primer sets for speciation studies in filamentous ascomycetes. **Mycologia**, v. 91, n. 3, p. 553-556, 1999.

CARVALHO, C. R.; MAIA, M. Q.; SOBRAL, M.; PEREIRA, G. M. D.; SILVA, K.; VITAL, M. J. S.; ZILLI, E. J.; ROSA, C. A.; ROSA, L. H. Diversity and antimicrobial activity of culturable endophytic fungi associated with the neotropical ethnomedicinal plants *Copaifera langsdorffii* and *Copaifera pubiflora*. **South African Journal of Botany**, v. 142, p. 305-315, 2021.

CHANG, F. R.; WANG, S-W.; LI, C-Y.; LU, Y-Y.; LIU, S-Y. V.; CHEN, C-Y.; WU, Y-C.; CHENG, Y-B. Natural Products from *Diaporthe* arecae with Anti-Angiogenic Activity. **Israel Journal of Chemistry**, v. 59, p. 1-8. 2019.

DA ROSA, B. V.; KUHN, K. R.; UGALDE, G. A.; ZABOT, G. L.; KUHN, R. C. Antioxidant compounds extracted from *Diaporthe schini* using supercritical CO2 plus cossolvente. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 43,1p. 33–141, 2020.

DA SILVA RIBEIRO, A.; POLONIO, J. C.; COSTA, A. T.; DOS SANTOS, C. M.; RHODEN, S. A.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. bioprospection of culturable endophytic fungi associated with the ornamental plant *Pachystachys lutea*. **Current Microbiology**, v. online, p. 1-9, 2018.

DETTRAKUL, S.; KITTAKOOP, P.; ISAKA, M.; NOPICHAI, S.; SUYARNSESTAKORN, C.; TANTICHAROEN, M.; THEBTARANONTH, Y. Antimycobacterial pimarane diterpenes from the fungus *Diaporthe* sp**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, n. 7, p. 1253-1255, 2003.

EMMER, A.; OLIVEIRA, J. A. S.; POLLI, A. D.; POLONIO, J. C.; ALVES, L. H.; POLONIO, C. Z. F.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE. J. A. Plant growth-promoting activity in bean plants of endophytic bacteria isolated from **Echeveria laui**. **Acta brasiliensis**, v. 5, n. 2, p. 65-71, 2021.

FELBER, A. C.; ORLANDELLI, R. C.; RHODEN, S. A.; GARCIA, A.; COSTA, A. T.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Bioprospecting foliar endophytic fungi of *Vitis labrusca* Linnaeus, Bordô and Concord cv.

Annals of Microbiology, v. 66, p. 765-775, 2016.

GAMBOA, M. A.; LAUREANOM, S.; BAYMAN, P. Measuring diversity of endophytic fungi in leaf fragments: Does size matter?. **Mycopathologia**, v. 156, p. 41–45, 2002.

GEBERS, D.; COHAN, F. M.; LAWRENCE, J. G.; SPRATT, B. G.; COENYE, T.; FEIL, E. J.; STACKEBRANDT, E.; VAN DE PEER, Y.; VANDAMME, P.; THOMPSON, F. L.; SWINGS, J. Re-evaluating prokaryotic species. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, p. 733-739, 2005.

GLASS, N. L.; DONALDSON, G. Development of primer sets designed for use with PCR to amplify conserved genes from filamentous ascomycetes. **Applied and Environmental Microbiology,** v. 61, p. 1323-1330, 1995.

GOLIAS, H. C.; POLONIO, J. C.; DOS SANTOS RIBEIRO, M. A.; POLLI, A. D.; DA SILVA, A. A.; BULLA, A. M.; VOLPATO, H.; NAKAMURA, C. V.; MEURER, E. C.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. *Tibouchina granulosa* (Vell.) Cogn (Melastomataceae) as source of endophytic fungi: isolation, identification, and antiprotozoal activity of metabolites from *Phyllosticta capitalensis*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. online, p. 1-9, 2019.

GOMES, R. R.; GLIENKE, C.; VIDEIRA, S. I. R.; LOMBARD, L.; GROENEWALD, J.; CROUS, P. W. *Diaporthe*: a genus of endophytic, saprobic and plant pathogenic fungi. **Persoonia,** v. 31, p. 1–4, 2013.

HU, Z.; WU, Y.; XIE, S.; SUN, W.; GUO, Y.; LI, X. N.; LIU, J.; LI, H.; WANG, J.; LUO, Z.; XUE, Y.; ZHANG, Y. Phomopsterones A and B, two functionalized ergostane-type steroids from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. TJ507A. **Organic Letters**, v. 19, p. 258-261, 2017.

ISHIZAWA, T. A. **Microrganismos endofíticos e associados de melancia e aplicação biotecnológica**. 111f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, 2017.

JALGAONWALA, R. E.; MOHITE, B.V.; MAHAJAN, R. T. A review: Natural products from plant associated endophytic fungi. **Journal of Microbiology and Biotechnology Research**, v. 1, n. 2, p. 21-32, 2011.

KUSARI, S.; SINGH, S.; JAYABASKARAN, C. Biotechnological potential of plant-associated endophytic fungi: hope versus hype. **Trends in Biotechnology**, v. 32, n. 6, p. 297–303, 2014.

LEME, A. C.; BEVILAQUA, M. R. R.; RHODEN, S. A.; MANGOLIN, C. A.; MACHADO, M. F. P. S.; PAMPHILE, J.A. Molecular characterization of endophytes isolated from *Saccharum* spp based on esterase and ribosomal DNA (ITS1-5.8SITS2) analyses. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, p. 4095-4105, 2013.

LIN, X.; HUANG, Y.; FANG, M.; WANG, J.; ZHENG, Z.; SU, W. Cytotoxic and antimicrobial metabolites from marine lignicolous fungi, *Diaporthe* sp. **FEMS Microbiology Letters**, v. 251, p. 53–58, 2005.

LIU, Y.; HU, Z.; LIN, X.; LU, C.; SHEN, Y. A new polyketide from *Diaporthe* sp. SXZ-19, an endophytic fungal strain of *Camptotheca acuminate*. **Natural Product Research**, v. 27, n. 22, p. 2100-2104, 2013.

MAIA, V. R. O. Fungos endofíticos como promotores de resistência a estresse hídrico e salino: o caso do *Piriformospora indica*. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n. 2, p.621-633, 2020.

MANDAVID, H.; RODRIGUES, A. M. S.; ESPINDOLA, L. S.; EPARVIER, V.; STIEN, D. Secondary metabolites isolated from the amazonian endophytic fungus *Diaporthe* sp. SNB-GSS10. **Journal of Natural Products**, v. 78, p. 1535-1739, 2015.

MEDEIROS, A. G.; SAVI, D. C.; MITRA, P.; SHAABAN, K. A.; JHA, A. K.; THORSON, J. S.; ROHR, J.; GLIENKE, C. Bioprospecting of

Diaporthe terebinthifolii LGMF907 for antimicrobial compounds. **Folia Microbiologica**, v. 63, p. 499–505, 2018.

MURALI, T. S.; SURYANARAYANAN, T S.; GEETA, R. Endophytic *Phomopsis* species: host range and implications for diversity estimates. **Canadian Jounal of Microbiology**, v. 52, p. 673–680, 2006.

NAGARAJAN, K.; TONG, W. Y.; LEONG, C-R.; TAN, W-N. Potential of Endophytic *Diaporthe* sp. as a New Source of Bioactive Compounds. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 31, n. 4, p. 493-500, 2021.

NORILER, S. A.; SAVI, D. C.; PONOMAREVA, L. V.; RODRIGUES, R.; ROHR, J.; THORSON, J. S.; GLEINKE, C.; SHAABAN, K. A. Vochysiamides A and B: two new bioactive carboxamides produced by the new species *Diaporthe vochysiae*. **Fitoterapia**, v. 138, p. 104273, 2019.

O'DONNELL, K.; CIGELNIK, E. Two divergent intragenomic rDNA ITS2 types within a monophyletic lineage of the fungus *Fusarium* are nonorthologous. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 7, p. 103-116, 1997.

OLIVEIRA, J. A. S.; FERREIRA, A. P.; POLLI, A. D.; SILVA, A. A.; RIBEIRO, A. S.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Plant growth-promoting activity of wild-type and bromate-resistant mutant of the endophytic fungus *Colletotrichum karstii*. **Acta Scientiarum. Technology**, v. 43, n. 1, p. e55457, 2021.

OLIVEIRA, J. A. S.; OLIVEIRA JUNIOR, V. A.; CÓTICA, L. F.; CONTE, H.; PAMPHILE, J. A. Síntese biológica de nanopartículas mediada por micro-organismos endofíticos. **Saber Científico**, v. 8, n. 1, p. 146–155. 2019.

OLIVEIRA, J. A. S.; POLLI, A. D.; POLONIO, J. C.; ORLANDELLI, R. C.; CONTE, H.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Bioprospection and molecular phylogeny of culturable endophytic fungi associated with yellow passion fruit. **Acta Scientiarum Biological Sciences**, v. 42, p. e48321, 2020., doi: 10.4025/actascibiolsci, 2020.

OLIVEIRA, R. L. **Avaliação do Potencial Biotecnológico de Fungos Endofíticos de *Piper hispidum*.** 95f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia e Recursos Naturais) - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2010.

ORLANDELLI, R. C.; SILVA, M. L. C.; VASCONSELOS, A. F. D.; ALMEIDA, I. V.; VICENTINI, V. E. P.; PRIETO, A.; HERNANDEZ, M. D. D.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. β-(1→3,1→6)-D-glucans produced by *Diaporthe* sp. endophytes: purification, chemical characterization and antiproliferative activity against MCF-7 and HepG2-C3A cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 94, p. 431-437, 2017.

PAMPHILE, J. A.; RIBEIRO, M. A. S.; POLONIO, J. C. Secondary Metabolites of Endophyte Fungi: Techniques and Biotechnological Approaches. In: AZEVEDO J.; QUECINE M. (eds). **Diversity and Benefits of Microorganisms from the Tropics**. Springer, 2017. p. 185-206.

POLONIO, J. C.; ALMEIDA, T. T.; GARCIA, A.; MARIUCCI, G. E. G.; AZEVEDO, J.L.; RHODEN, S. A.; PAMPHILE, J. A. Biotechnological prospecting of foliar endophytics fungi of Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.) with antibacterial and antagonistic activity to phytopathogens. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, p. 7297-7309, 2015.

PROCÓPIO, R. E. L.; ARAÚJO, W. L.; MACCHERONI, W. J. R.; AZEVEDO, J. L. Characterization of an endophytic bacterial community associated with *Eucalyptus* spp. **Genetics and Molecular Research**, v. 8, p. 1408-1422, 2009.

REIS, C. M. **Produção de metabólitos antifúngicos e antibacterianos a partir do fungo *Diaporthe schini*.** Dissertação. 51f. (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2018.

RHODEN, A. S.; GARCIA, A.; RUBIN FILHO, C. J.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Phylogenetic diversity of endophytic leaf fungus isolates from the medicinal tree *Trichilia elegans* (Meliaceae). **Genetics and Molecular Research,** v. 11, p. 2513-2522, 2012.

RIBEIRO, A. S.; PAMPHILE, J. A. Micro-organismos endofíticos e seu potencial biotecnológico. **Revista UNINGÁ Review**, v.29, n. 3, p. 88-93, 2017.

RIBEIRO, A. S.; POLONIO, J. C.; OLIVEIRA, J. A. S.; FERREIRA, A. P.; ALVES, L. H.; MATEUS, N. J.; MANGOLIN, C. A.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Retrotransposons and multilocus sequence analysis reveals diversity and genetic variability in endophytic fungi-associated with *Serjania laruotteana* Cambess. **Brazilian Journal of Microbiology,** p. 1-14, 2021.

RIGA, R.; HAPPYANA, N.; QUENTMEIER, A.; ZAMMARELLI, C.; KAYSER, O.; HAKIM, E. H. Secondary metabolites from *Diaporthe lithocarpus* isolated from *Artocarpus heterophyllus*. **Natural Product Research**, v. 35, n. 14, p. 2324-2328, 2021.

SANTOS, I. R.; ABDEL-AZEEM, A. M.; MOHESIEN, M. T.; PIEKUTOWSKA, M.; SHEIR, D. H.; DA SILVA, L. L.; CASTRO, C. S.; CARVALHO, D. D. C.; BEZERRA, J. D. P.; SAAD, H. A.; BORGES, L. L.; XAVIER-SANTOS, S. Insights into the bioprospecting of the endophytic fungi of the medicinal plant *Palicourea rigida* Kunth (Rubiaceae): detailed biological activities. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 9, p. 689, 2021.

SANTOS, M. S.; ORLANDELLI, R. C.; POLONIO, J. C.; RIBEIRO, M. A. S.; SARRAGIOTTO, M. H.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Endophytes isolated from passion fruit plants: molecular identification, chemical characterization and antibacterial activity of secondary metabolites. **Journal of Applied Pharmaceutical Science,** p. 38-43, 2017.

SANTOS, T. T.; VARAVALLO, M. A. Aplicação de microrganismos endofíticos na agricultura e na produção de substâncias de interesse econômico. **Semina**: **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 32, n. 2, p. 199-212, 2011.

SEBASTIANES, F. L. S.; CABEDO, N.; EL AOUAD, N.; VALENTE, A. M. M. P.; LACAVA, P. T.; AZEVEDO, J. L.; PIZZIRANI-KLEINER, A.; CORTES, D. 3-hydroxypropionicHydroxypropionic acid as an antibacterial agent from endophytic fungi *Diaporthe phaseolorum*. **Current Microbiology**, v. 65, p. :622–632, 2012.

SENANAYAKE, I. C.; JEEWON, R.; CHOMNUNTI, P.; WANASINGHE, D. N.; NORPHANPHOUN, C.; KARUNARATHNA, A.; PEM, D.; PERERA, R. H.; CAMPORESI, E.; MCKENZIE, E. H. C. Taxonomic circumscription of Diaporthales based on multigene phylogeny and morphology. **Fungal Diversity**, v. 93, n. 1, p. 241–443, 2018.

SILVA, A. A.; POLONIO, J.C.; OLIVEIRA, J. A. S.; BULLA, A. M.; GOLIAS, H. C.; POLLI, A. D.; SOARES, L. C.; VICENTINI, V. E. P.; OLIVEIRA, A. J. B.; GONCALVES, J. E.; CORREIA-GONCALVES, R. A.; AZEVEDO, J. L.; ABREU FILHO, B. A.; PAMPHILE, J.A. Multilocus sequence analysis of endophytic fungi from *Justicia brandegeana* with the culture-dependent method and their bioprospection for health field. **South African Journal of Botany**, v. online, p. 1-10, 2020.

SILVA, G. H.; OLIVEIRA, C. M.; TELES, H. L.; BOLZANI, V. S.; ARAÚJO, A. R; PFENNING, L. H.; YOUNG, M. C. M.; COSTA-NETO, C. M.; HADDAD, R.; EBERLIN, M. N. *et al.* Citocalasinas produzidas por *Xylaria sp*., um fungo endofítico de *Piper aduncum* (Piperaceae). **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2038-2041, 2010.

SPECIAN, V.; ORLANDELLI, R. C.; FELBER, A. C.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Metabólitos Secundários de Interesse Farmacêutico Produzidos por Fungos Endofíticos. **UNOPAR Científica. Ciências Biológicas e Saúde**, v. 16, n. 4, p. 345-51, 2014.

SPECIAN, V.; SARRAGIOTTO, M. H.; PAMPHILE, J. A.; CLEMENTE, E. Chemical characterization of bioactive compounds from the endophytic fungus *Diaporthe helianthi* isolated from *Luehea divaricata*. **Brazilian Journal of Microbiology**, p. 1174-1182, 2012.

SOUZA, J. P. B.; AGUILAR-PÉREZ, M. M.; ARNOLD, A. E.; RIOS, N.; COLEY, P. D.; KURSAR, T. A.; CUBILLA-RIOS, L. Chemical constituents and their antibacterial activity from the tropical endophytic fungus *Diaporthe* sp. F2934. **Journal of Applied Microbiology**, v. 120, n. 6, p. 1501-1508, 2016.

SUN, W.; HUANG, S; XIA, J.; ZHANG, X.; LI, Z. Morphological and molecular identification of *Diaporthe* species in south-western China, with description of eight new species. **Mycokeys**, v. 77, p. 65-95, 2021.

TORRES, C.; CAMPS, R.; AGUIRRE, R.; BESOAIN, X. A. First report of *Diaporthe rudis* in Chile causing stem-end rot on hass avocado fruit imported from California, USA. **Plant Disease,** v.100, n. 9, p. 1951–1951, 2016.

WANG, Y.; GAO, B. L.; LI, X. X.; ZHANG, Z. B.; YAN, R. M.; YAN, H. L.; ZHU, D. Phylogenetic diversity of culturable endophytic fungi in Dongxiang wild rice (*Oryza rufipogon* Griff), detection of polyketide synthase gene and their antagonistic activity analysis. **Fungal Biology,** v. 119, p. 1032-1045, 2015.

WHITE, T. J.; BRUNS, T. D.; LEE, S.; TAYLOR, J. W. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. In: INNIS, M. A.; GELFAND, D. H.; SNINSKY, J. J.; WHITE, T. J. **PCR Protocols: a guide to methods and applications**., San Diego: Academic Press. 1990. p. 315-322.

XIANG, L.; SHUANGJUN, G.; LIJUN, Y.; JIANJUN, H.; MINFENG, X.; FANSONG, Z.; XUEJIANG, Z.; WENQI S, H. U. A. W.; DAZHAO, Y. Biocontrol potential of endophytic fungi in medicinal plants from Wuhan Botanical Garden in China. **Biological Control,** v. 94, p. 47-55, 2016.

ZHANG, Q.; JING, Z.; LONG, Y.; LEI, Z.; DAOHONG, J.; WEIDONG, C.; GUOQING, L. Diversity and biocontrol potential of endophytic fungi in *Brassica napus*. **Biological Control**, v. 72, p. 98-108, 2014.