

# PRODUÇÃO DE ANTITUMORAIS A PARTIR DE BACTÉRIAS ACTINOMICETOS DO GÊNERO *STREPTOMYCESE MICROMONOSPORA*

*PRODUCTION OF ANTITUMORS FROM ACTINOMYCETES BACTERIA OF THE GENUS STREPTOMYCES AND MICROMONOSPORA*

Marina BOSSO<sup>1</sup>; Ivanei Ferreira PINHEIRO<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Discente do curso de graduação em Bacharelado em Química pelo Centro Universitário Hermínio Ometto – FHO

<sup>2</sup> Professor Doutor e Docente em Engenharia Química pelo Centro Universitário Hermínio Ometto – FHO

Autora responsável: Marina Bosso. Endereço: Av. Dr. Maximiliano Baruto, n. 500, Jardim Universitário, Araras – SP, CEP: 13.607-339, e-mail: [marinabosso@hotmail.com](mailto:marinabosso@hotmail.com).

## RESUMO

O câncer é uma patologia que existe há muitos anos e que gera uma taxa de mortalidade bastante alta, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a estimativa para 2018 foi de 9,6 milhões de mortes. Os tratamentos chamados de “padrão ouro” atuais de combate ao câncer são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, sendo essa última com utilização de fármacos que atuam diretamente nas células do organismo, também conhecidos como antitumorais. A partir de estudos sobre os efeitos dos antitumorais foi identificada alta toxicidade para as células saudáveis do organismo durante ou após o tratamento. O objetivo deste trabalho é buscar uma resposta de menor toxicidade em tratamentos antineoplásicos através da produção de substâncias antitumorais por actinomicetos, mais especificamente dos gêneros *Streptomyces* e *Micromonospora*. Assim, os resultados da pesquisa mostraram que os metabólitos secundários, produzidos pelo *Streptomyces* ou pela *Micromonospora*, têm ação antineoplásica comprovada, porém, também apresentam toxicidade para as células saudáveis, tal qual outros tratamentos existentes. O gênero *Streptomyces* apresentou ação antineoplásica ao produzir dois compostos antracíclicos, a Retamicina e a Daunorrubicina. O gênero *Micromonospora* também produziu compostos antracíclicos com alto potencial antitumoral, a Retimicina, Galtamicina B e a Saquaiamicina Z. Em resumo, foi concluído que tais estudos são promissores, pois demonstram que esses micro-organismos produzem substâncias com ações antineoplásicas, mas ainda é preciso haver mais estudos para solucionar o problema da toxicidade desses tratamentos.

**Palavras-chave:** streptomyces; micromonospora; antitumorais.

## ABSTRACT

Cancer is a pathogen that has existed for many years and has a very high mortality rate, with a 2018 estimate of 9.6 million deaths according to the World Health Organization (WHO). The current treatments called the gold standard for cancer are surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Chemotherapy is the use of drugs that act directly on the body's cells. These drugs are also known as antitumor drugs. Studies on the effects of antitumor drugs identified high toxicity on healthy body cells during or after the treatment. The objective of this paper is to find a lower toxicity response in antineoplastic treatments. It can be done through the production of antitumor substances by Actinomycetes. Specifically from the genera *Streptomyces* and *Micromonospora*. Thus, the research results showed that the secondary metabolites produced by *Streptomyces* or *Micromonospora* had proven antineoplastic action. However, they also present toxicity to healthy cells, like other existing treatments. The genus *Streptomyces* presented antineoplastic action by producing two anthracycline compounds, Retamycin and Daunorubicin. The genus *Micromonospora* also produced anthracycline compounds with high antitumor potential, Retimycin, Galtamycin B, and Saquaiamycin Z. To summarize, these studies are promising, showing that these microorganisms generate substances with antineoplastic actions, but further studies are needed to solve the toxicity problem of these treatments.

**Key words:** streptomyces; micromonospora; antitumor.

## INTRODUÇÃO

Por vários séculos, muitas doenças consideradas incuráveis, tais como a peste negra, a sífilis, a Aids (síndrome da imunodeficiência adquirida), causada pelo vírus HIV (imunodeficiência humana), entre outras (UJVARI, 2003) dizimaram milhares de pessoas. Com o progresso da Medicina, hoje é possível tratamento para algumas dessas patologias. Entretanto, a busca por novos tratamentos junto ao avanço da Medicina direcionou a ciência a um novo desafio: a cura do câncer (OLIVEIRA, 2013).

O surgimento do câncer não é recente. O fato pode ser comprovado pela identificação de células cancerígenas em múmias egípcias, as quais revelam que o homem era acometido por essa patologia há mais de 3 mil anos a.C. O câncer é definido como o crescimento rápido e agressivo de células neoplásicas, causado por um erro de multiplicação celular que ocorre de maneira desordenada, formando tumores, podendo espalhar-se para outros órgãos, além do seu local de origem (BRASIL, 2012).

O estilo de vida atual tem mudado o perfil epidemiológico do câncer no Brasil, assim como o ambiente externo. Má alimentação, agentes químicos e físicos tem se correlacionado mais com a ampliação do número de pessoas diagnosticadas com a patologia. O envelhecimento da população também contribuiu com esse aumento, tendo em vista que indivíduos com idades avançadas têm uma predisposição maior a apresentar neoplasias (BRASIL, 2012).

Atualmente, como opções para tratamentos oncológicos são utilizadas as terapias chamadas de “padrão ouro”, que são a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, muito comumente combinadas para melhor resultado. A quimioterapia é feita com aplicação de um ou mais quimioterápicos, também chamados de antitumorais ou antineoplásicos. São medicamentos que interferem no funcionamento das células do organismo, mais especificamente nas que controlam seu crescimento e multiplicação, de modo a inativar aquelas com comportamento desordenado (BRASIL, 2018a).

No entanto, os antitumorais são considerados uma alternativa para tratamento que apresenta alta toxicidade e efeitos colaterais negativos, prejudicando ainda mais a saúde do paciente debilitado. Assim, surgiu a necessidade de

substituição desses medicamentos por opções não convencionais/naturais e menos prejudiciais. Dessa forma, vêm sendo cada vez mais estudadas inúmeras alternativas, entre elas os compostos bioativos produzidos por actinobactérias – micro-organismos encontrados no ambiente que podem apresentar efeitos colaterais reduzidos e menos tóxicos (PINHEIRO, 2007).

Inúmeros gêneros e espécies que compõem o filo actinobactéria são utilizados como medicamentos. A aplicação de seus metabólitos abrange diversos tipos de produtos, como antibactericidas, antifúngicos, antivirais, anti-inflamatórios, antiparasitário, inseticidas e antitumorais. Em relação aos antitumorais, *Streptomyces* e *Micromonospora* são dois gêneros que recebem destaque na produção de compostos com essa atividade característica (LIMA, 2013).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura mostrando as principais aplicações dos micro-organismos dos gêneros *Streptomyces* e *Micromonospora* no tratamento do câncer. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto cujo registro é o de número 857/2017.

## METODOLOGIA

Trata-se de revisão de literatura acerca da temática “tratamentos de câncer com menor toxicidade por meio de actinomicetos”. A escolha do tema foi norteada pela percepção de que há poucos artigos recentes, e menos ainda de artigos de revisão de literatura reunindo essa temática. As etapas seguidas para o desenvolvimento deste trabalho são: identificação e seleção do tema; formulação da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; categorização dos estudos; análise dos estudos; interpretação dos resultados; e apresentação da pesquisa.

Para atingir o objetivo, a questão norteadora foi: “Há antitumorais produzidos a partir de metabólitos secundários provenientes de actinomicetos que apresentem menor toxicidade se comparados a medicamentos sintéticos existentes?”.

A busca dos artigos foi feita na base de dados Google Acadêmico, no Science Direct e no PubMed. Apesar de o Google Acadêmico ser uma base de dados com um número alto de resultados, foram encontrados mais artigos em português e de

revisão de literatura. Sabendo disso, os critérios de pré-seleção foram artigos publicados em inglês e português, que tragam informações sobre antitumorais no título ou como palavra-chave, entre os anos de 2000 a 2018.

Os descritores “actinomycetes”, “antitumor”, “toxicity”, “actinomicetos”, “antitumorais” e “toxicidade” foram combinados de diferentes formas, segundo o Quadro 1.

**Quadro 1** – Cruzamento dos descritores selecionados de acordo com as bases de dados.

BASE DE DADOS	CRUZAMENTO
Google Acadêmico	Actinomicetos AND Antitumorais AND Toxicidade AND Streptomyces Actinomicetos AND Antitumorais AND Toxicidade AND Micromonospora 2000 - 2018
Science Direct	Actinomycetes AND Antitumor AND Toxicity AND Streptomyces Actinomycetes AND Antitumor AND Toxicity AND Micromonospora 2000 – 2018 Review AND Research Articles
PubMed	Actinomycetes AND Antitumor AND Toxicity AND Streptomyces Actinomycetes AND Antitumor AND Toxicity AND Micromonospora 2000 – 2018

Fonte: elaborado pelo autor.

Os critérios de inclusão foram os mesmos utilizados na pré-seleção de artigos que respondiam à questão norteadora. Os critérios de exclusão foram artigos que não respondiam à questão norteadora, que falavam sobre actinomicetos sem, contudo,

enfocar os antitumorais, os que não eram em inglês ou português e que antecediam o ano 2000.

Na amostra final, constituída por 19 artigos, obteve-se 13 artigos da base de dados do Google Acadêmico, dois artigos da base de dados Science Direct e quatro artigos da base de dados PubMed.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ASPECTOS GERAIS SOBRE O CÂNCER

O câncer pode estar ligado a diversos fatores, como a exposição ao ambiente externo, como o cigarro (câncer de pulmão), a alta exposição ao Sol (câncer de pele), vírus (leucemia), entre outros. Outro fator é a hereditariedade de genes causadores do câncer, sendo considerado uma pré-disposição do organismo a desenvolver a patogenicidade (BRASIL, 2012).

No núcleo das células dos animais (células eucarióticas) encontram-se os cromossomos, que são compostos de genes responsáveis por

armazenar informações para organização e atividade da célula. Essa “memória” é armazenada no DNA (ácido desoxirribonucleico). Ao ocorrerem mutações na leitura do DNA, a célula recebe informações que comprometem suas funções (BRASIL, 2018a).

Essas mutações genéticas podem formar tumores benignos e malignos. O tumor benigno é uma massa localizada de célula que se multiplica vagarosamente, como lipoma, mioma no tecido muscular liso e o adenoma nas glândulas. Já o tumor maligno é o crescimento celular agressivo e desordenado, como linfoma não Hodgkin nos

gânglios ou linfonodos, o carcinoma de mama invasivo, carcinoma de pele basocelular, entre outros (BRASIL, 2018b).

Outro fator que caracteriza o tumor maligno é a possibilidade de apresentar metástase, uma invasão causada pelas células cancerígenas através

das vias sanguíneas e linfáticas para outros órgãos do organismo, além do seu local de origem, reduzindo a possibilidade de cura. Outras diferenças entre o tumor benigno e o tumor maligno estão no Quadro 2 (BRASIL, 2018b).

**Quadro 2** – Principais diferenças entre tumores benignos e tumores malignos.

Tumor benigno	Tumor maligno
Formado por células semelhantes às do tecido normal.	Formado por células diferentes das do tecido normal.
Crescimento progressivo, podendo regredir ou estacionar seu crescimento.	Crescimento rápido com multiplicações anormais e numerosas.
Massa bem delimitada, expansiva, não invade nem infiltra tecidos próximos.	Massa pouco delimitada, localmente invasivo, infiltra tecidos próximos.
Não ocorre metástase.	Metástase frequente.

Fonte: BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2012).

O número de novos casos cresce a cada ano, tendo sido a estimativa para 2018, da Organização Mundial da Saúde (OMS), a ocorrência de 9,6 milhões de mortes causadas pelo câncer, mostrando a magnitude do problema (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018).

Os tratamentos são determinados de acordo com o tipo de câncer, causa e idade do paciente, sendo que quimioterapia, radioterapia, cirurgia e transplante de medula óssea podem ser usados de forma combinada, para melhor resultado, ou individualmente. A quimioterapia é a utilização de medicamentos chamados de quimioterápicos ou antineoplásicos, administrados em intervalos determinados e de acordo com a evolução da doença. Já a radioterapia utiliza equipamentos que emitem feixes de radiação que atuam diretamente no DNA da célula, atingindo as áreas cancerosas do organismo e também as áreas saudáveis, causando a morte celular. O transplante de medula óssea é feito quando o câncer acomete as células sanguíneas (CHABNER; ROBERTS, 2005; BRASIL, 2018c).

### ANTITUMORAIS

Antitumorais são substâncias que interferem no mecanismo celular que tem o DNA (material genético) como modelador para o RNA transportador, ribossômico e mensageiro na

determinação de qual enzima será sintetizada. E sendo a enzima a responsável pela maioria das funções celulares, um medicamento que interfere e prejudica essa etapa também estará interferindo em funções como produção de proteínas, multiplicação e proliferação das células neoplásicas e normais (BRASIL, 2018b).

Segundo Chabner e Roberts (2005), antes de 1950 o tratamento contra o câncer baseava-se principalmente em cirurgia, em contrapartida a quimioterapia também caminhava como forma experimental de tratamento à época. Em 1942, quando os farmacêuticos Goodman e Gilman, com base em autópsias dos soldados da Primeira Guerra Mundial e da observação de linfonodos causada pelo gás de mostarda (arma química), trataram pacientes com linfoma não Hodgkin utilizando a mostarda nitrogenada como quimioterápico.

Assim, a mostarda nitrogenada passou a ser utilizada inicialmente para tratamento de linfonodos malignos e, depois, para leucemia, gerando um avanço da quimioterapia como tratamento. Em 1960, a radioterapia passou a ser utilizada. Mesmo assim, essas medidas ainda não tratavam tumores metastáticos (CHABNER; ROBERTS, 2005).

Muitas eram as limitações dos tratamentos, pois os efeitos colaterais negativos também eram um obstáculo. A quimioterapia com a cirurgia e a

radiação atingiam as células cancerosas, mas também afetavam as células saudáveis. Muitos são os efeitos tóxicos, como pode ser visto na Quadro 3, mas ainda assim os médicos consideravam os

efeitos um preço pequeno a se pagar diante da agressividade da doença e da necessidade de soluções eficazes (BRASIL, 2018d).

**Quadro 3** – Efeitos tóxicos dos quimioterápicos, conforme a época em que se manifestam.

<b>Precoces (de 0 a 3 dias)</b>	<b>Imediatos (de 7 a 21 dias)</b>	<b>Tardios (meses)</b>	<b>Ultratardios (meses ou anos)</b>
Náuseas	Mielossupressão granulocitopenia plaquetopenia anemia	Miocardopatia causada por antracíclicos e outros	Infertilidade
Vômitos	Mucosites	Hiperpigmentação e esclerodermia causada pela beomicina	Carcinogênese
Mal estar	Cistite hemorrágica devida à ciclofosfamida	Alopecia	Mutagênese
Adinamia	Imunossupressão	Pneumonite por causa da bleomicina	Distúrbio do crescimento em crianças
Agitação		Neurotoxicidade causada pela vincristina, pela vimblastina e pela cisplatina	Fibrose/cirrose hepática devida ao metatrexato
Exantemas		Nefrotoxicidade por causa da cisplatina	
Flebites			

Fonte: Extraído de BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA (2018b).

Um dos efeitos colaterais mais recorrentes é a cardiotoxicidade, principalmente em relação às antraciclina. Os principais registros de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) tinham relação com o uso de doses cumulativas de antraciclina. Os fármacos antineoplásicos, como as antraciclina, que causam predominantemente lesões irreversíveis têm sido classificadas como agentes tipo I, sendo os agentes tipo II aqueles que não acarretam uma destruição celular irreversível (ADÃO; KEULENAERB; LEITE-MOREIRA; BRÁS-SILVA, 2013).

Dessa forma, a toxicidade precisa ser reduzida em vista da tecnologia que nos cerca. Por essa razão, vêm-se apostando em medicamentos naturais produzidos por micro-organismos selvagens ou modificados geneticamente, que poderiam causar menor dano à vida dos pacientes. Medicamentos produzidos por actinomicetos são

um dos enfoques dessas pesquisas, como exemplo no estudo feito por Antal *et al.* (2005), ao isolar espécie *Micromonospora* TU6368 substâncias como Retimicina, Galtamicina B e Saquaiamicina Z apresentaram atividade inibidora contra adenocarcinoma gástrico (linhagem HMO2), carcinoma da mama (linhagem MCF-7) e carcinoma hepatocelular (linhagem HepG2).

Além dos medicamentos produzidos por actinomicetos na tentativa de proteger as funções cardíacas, a comunidade médica vem investindo em medicamentos que atuem como cardioprotetores sem inibir os mecanismos de atuação dos antineoplásicos. Até o momento em que esta pesquisa foi realizada, há um medicamento chamado Dexrazoxane (Cardioxane®), que é a única droga certificada para uso clínico para a prevenção dos efeitos cardiotoxícos induzidos pelas antraciclina. Porém, o seu uso foi barrado pelo



FDA (*U.S. Food and Drugs Administration*) em função de eventos que comprometeram a ação de antitumorais (ADÃO; KEULENAERB; LEITE-MOREIRA; BRÁS-SILVA, 2013).

## ACTINOMICETOS

Quando descobertos, os actinomicetos ou actinobactérias foram identificados como intermediários entre fungos e bactérias, uma vez que apresentam morfologias semelhantes aos fungos, como a presença de micélio vegetativo com hifas ramificadas, e as bactérias por serem organismos procariotos (OGUNMWONYI, 2008). Hoje, sabemos que essas hifas têm diâmetros menores (0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ ) que os característicos de fungos, e os actinomicetos são reconhecidos como organismos procarióticos, mais especificamente como bactérias (GOODFELLOW, 1989).

Essas bactérias são gram-positivas, com alto teor de guanina e citosina em seu DNA, com um crescimento inicial através de hifas ramificadas no interior do substrato, o micélio vegetativo, que tem a função de absorver nutrientes. Quando o micélio vegetativo absorve todos os nutrientes presentes no substrato o micélio aéreo cresce para a parte externa com aparência aveludada, no intuito de migrar para outro local com mais nutrientes, podendo apresentar também a função reprodutora caso tenha corpos de frutificação (esporos) ou propágulos. A morfologia do gênero *Streptomyces* apresenta micélio vegetativo, tendo seu crescimento e ramificação dentro do substrato, e o micélio aéreo, que são as ramificações que ocorrem para fora do substrato (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Segundo Oliveira (2003), as actinobactérias são encontradas em diversos ecossistemas, como terrestres e aquáticos, mas a maioria é encontrada no solo, onde desempenham a função de reciclagem de biomateriais pela decomposição e formação de húmus. Além disso, também produzem metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são envolvidos na produção de biomassa e energia para manter o crescimento e o funcionamento das células do micro-organismo. Os metabólitos secundários são substâncias não responsáveis diretamente pelo crescimento, desenvolvimento e reprodução do micro-organismo, mas aparecem em determinadas

situações de estresse do micro-organismo para ajudar na sobrevivência. Essa produção, nos actinomicetos, ocorre durante o crescimento do micélio aéreo. Esses metabólitos secundários podem apresentar diversas funções no organismo dos seres humanos, entre elas funções antibióticas e antitumorais por exemplo, dependendo do gênero estudado (LIMA, 2013).

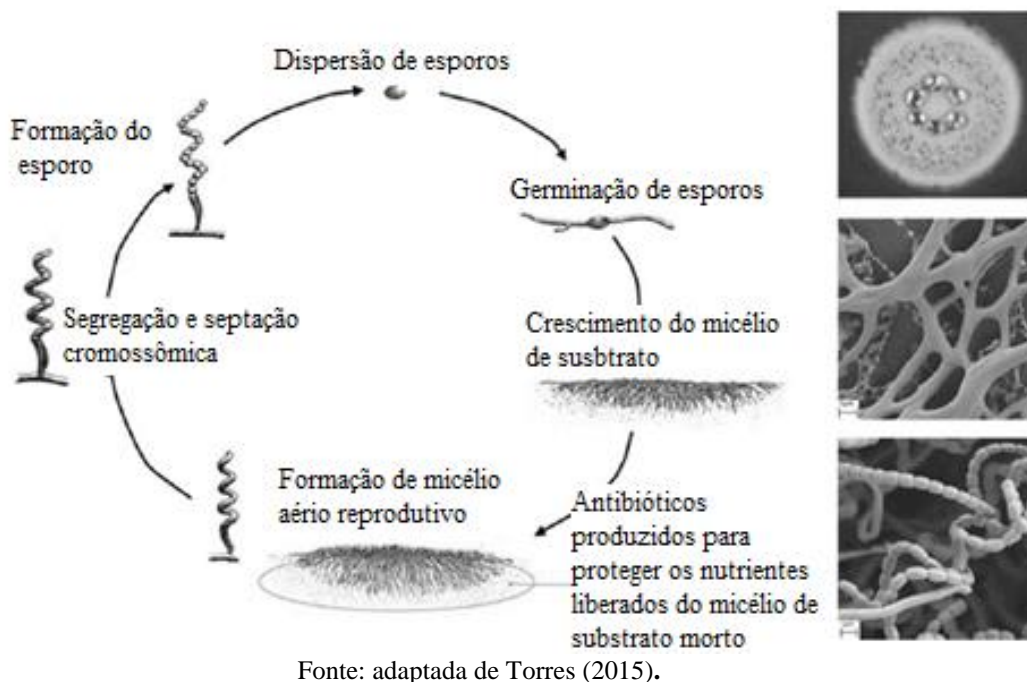
Um estudo feito por Ye *et al.* (2009) extraiu por fermentação metabólitos secundários produzidos por *Streptomyces griseorubens* isolado de sedimento marinho chinês, onde esses metabólitos apresentaram atividade antitumoral contra adenocarcinoma cervical humano e hepatocarcinoma humano. O gênero *Streptomyces* é o mais explorado e dele obteve-se muitos medicamentos ao longo dos anos, mas seus benefícios ainda não foram esgotados.

## STREPTOMYCES

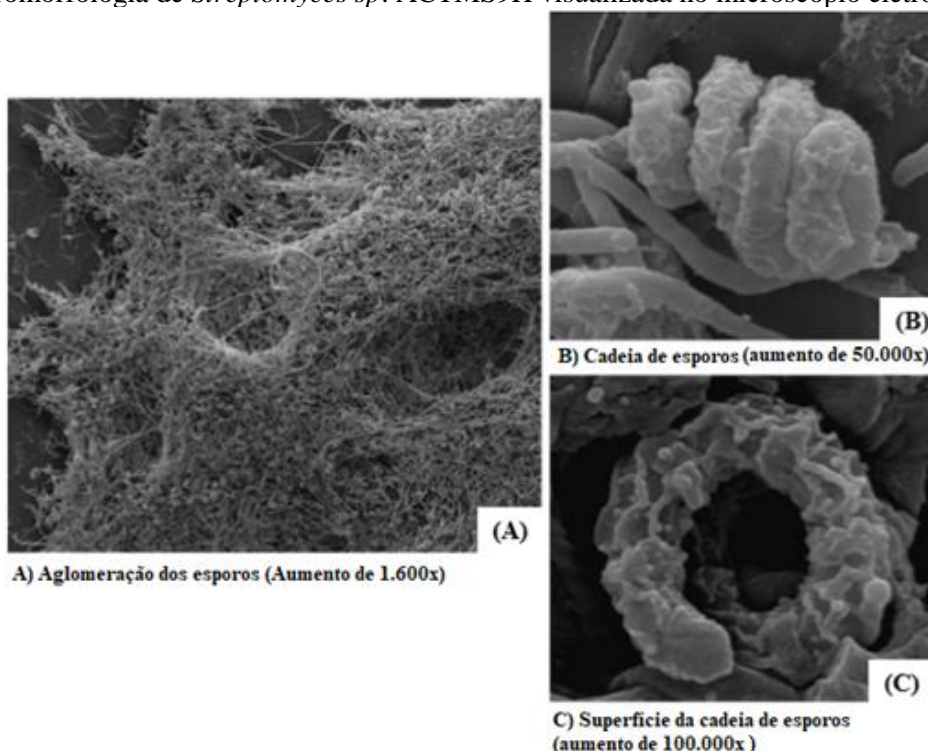
O gênero *Streptomyces* faz parte da família *Streptomycetaceae*, que é composto de um grupo de bactérias provenientes do solo, compreendidos na classe das actinobactérias (SOARES *et al.*, 2010). Eles crescem formando hifas de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$  de diâmetro, característico de fungo como já citado nesta revisão, além de ser encontrado em solos com pH entre 6,5 e 8 (ANDRADE, 2008).

Uma diferenciação importante desse gênero é sua formação de esporos como tática reprodutiva, começando o seu crescimento ao germinar o esporo e formar o tubo germinativo. Esse tubo cresce e dá origem a hifa vegetativa, que se ramifica e forma o micélio vegetativo. Com o esgotamento dos nutrientes presentes no substrato, através da absorção pelo micélio vegetativo, dá início à produção de metabólitos secundários e à mudanças morfológicas, como a quebra da tensão superficial pelo crescimento da hifa aérea. A partir disso são formados septos na hifa aérea e originam-se os esporos, sendo os artrósporos o tipo característico de esporo do *Streptomyces*. O ciclo de crescimento (Figura 1) é encerrado com a disseminação de esporos para a germinação de novos micro-organismos (FLÁRDH; BUTTNER, 2009; ENSIGN, 1978). A micromorfologia de uma espécie de *Streptomyces* é apresentada na Figura 2.

**Figura 1** – Ciclo de vida e características macroscópicas e microscópicas do *Streptomyces sp.*



**Figura 2** – Micromorfologia de *Streptomyces sp.* ACTMS9H visualizada no microscópio eletrônico de varredura.



O gênero *Streptomyces* é um grande produtor de metabólitos secundários com aplicações antibióticas e citotóxicas, sendo 7.630 metabólitos bioativos de *Streptomyces* em 10.100

composto antibióticos produzidos por actinobactérias (BALAGURUNATHAN; SELVAMEENAL; RADHAKRISHNAN, 2009). Metabólitos secundários são compostos produzidos pela célula que

não são essenciais para o seu crescimento, normalmente aparecendo no final da fase log ou na fase estacionária, muitas vezes produzidos em condições específicas de meio e variando de organismo para organismo (INOUE, 2006).

Os *Streptomyces* vêm sendo considerados importantes fontes de antibióticos desde 1940, quando Waksman e H. Boyd Woodruff, com a técnica de identificação de substâncias com atributos antibacterianas, identificaram o primeiro antibiótico produzido por *Actinomyces antibioticus* que produzia a substância actinomicetina, um bacteriostático e bactericida (KRESGE; SIMONI; HILL, 1941). A importância desses metabólitos para a saúde se dá pelo fato de essas moléculas apresentarem uma variedade de atividades biológicas, como antibióticos, antifúngicos, antitumorais, entre outros (VINING, 1992).

A partir desse marco, muitos outros medicamentos vieram, sendo muitos deles utilizados contra o câncer, como é o caso da Daunorrubicina, que é um composto antracíclico, produzida pelo gênero *Streptomyces*, entre os antitumorais mais importantes, sendo usado atualmente para tratamento de leucemia aguda. Porém, sua dose é limitada em razão da alta taxa de miocardiopatia como efeito colateral negativo, sendo resultado da utilização da dose total. Esse composto é intercalado no DNA, afetando a síntese de DNA e RNA, além de outras funções nas células do organismo (cancerosas ou saudáveis). Também pode interagir com membranas celulares alterando suas funções, uma importante ação antitumoral que pode causar a toxicidade cardíaca (FERREIRA, 2007).

Outra substância antitumoral é a Retamicina, pertencente à classe das antraciclinas, produzida pela espécie *Streptomyces olindensis*. Quando utilizada para tratamento de leucemia aguda, apresentou regressão nos sintomas da doença e menor toxicidade que o composto Daunorrubicina. Porém, essa menor toxicidade variou de acordo com o paciente e dosagem do medicamento, com a presença de alguns casos de arritmia em estudo com ratos, mas também com alguns casos de pacientes que não sofreram nenhum efeito colateral. Além disso, sabendo que o transplante de medula óssea é o tratamento mais utilizado para leucemia aguda, e seu ponto negativo é necessitar de compatibilidade genética entre o doador e o receptor, atrasando o início do

tratamento, a Retamicina torna-se uma opção viável ao transplante de medula óssea, oferecendo a possibilidade de começar o tratamento imediatamente, mas ainda assim colocando o paciente em risco de efeitos colaterais negativos devido ao acúmulo de antraciclina no organismo (PAMBOUKIAN, 2003; BRASIL, 2018e).

### MICROMONOSPORA

O crescimento do *Micromonospora* e do *Streptomyces* se assemelham, pois é característico da família dos actinomicetos de maneira geral. No entanto, o que os diferem são características específicas de crescimento. O *Micromonospora* não apresenta micélio aéreo, produz o esporo característico dos aleuriósporos, que é hidrofílico e arranjado de forma única, tem a sua dispersão para germinação de novos organismos pelo movimento da água através do solo, diferente do *Streptomyces* cuja dispersão é aérea e hidrofóbica (ENSIGN, 1978; MCCARTHY; WILLIAMS, 1992).

*Micromonosporas* são ordinários em solos, com crescimento lento, levando em média 21 dias para crescimento e desenvolvimento das colônias quando em placas de isolamento. Todas as espécies desse gênero aparentam ter a capacidade de digerir celulose (celulolíticos) (MCCARTHY; WILLIAMS, 1992). Segundo Wachinger *et al.* (1989), essa digestão é feita utilizando sinergicamente múltiplas enzimas como: endoglucanase, exoglucanase e  $\beta$ -glucosidase. A endoglucanase cliva substitutos derivados da celulose, tais como o carboximetil celulose; a exoglucanase, libera unidades de celobiose pela extremidade de cadeias não reduzidas de celulose microcristalina; e a  $\beta$ -glucosidase catalisa a hidrólise de celobiose e celooligosacarídeos à glicose. Assim, essa capacidade possibilita que, ao digerir a celulose, esse microorganismo consiga ramificar suas hifas no substrato.

Os gêneros *Micromonospora*, *Actinomadura*, *Streptoverticillium*, *Actinoplanes*, *Nocardia*, *Saccharopolyspora* e *Streptosporangium* são considerados raros. O motivo para tal título é a dificuldade de isolá-los do meio ambiente, além de que, quando isolados, há dificuldade para obter o crescimento necessário em cultivos. Mesmo com essas dificuldades, o *Micromonospora* foi recentemente considerado uma importante fonte de novos compostos bioativos como antibióticos, inibidores enzimáticos, entre outros, perdendo apenas

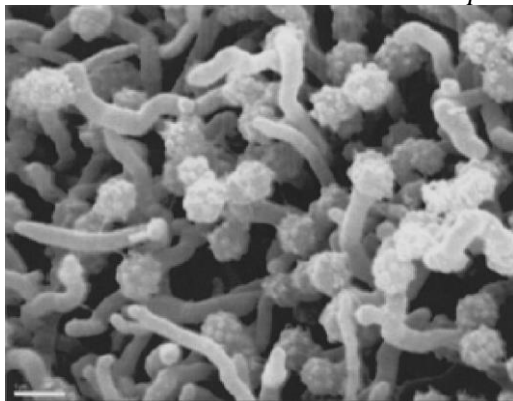


para o *Streptomyces*. Esses compostos são produzidos como metabólitos secundários, ganhando destaque os que atuam como antineoplásicos (antitumorais) (ALUKDAR *et al.*, 2012).

Na pesquisa de Antal *et al.* (2005) foram isolados os compostos Retimicina, Galtamicina B

e Saquaiamicina Z, produzidas pelo gênero *Micromonospora*, que apresentaram efeito citostático contra vários tumores do corpo humano. Esses compostos foram isolados da cepa *Micromonospora* Tü 6368 (Figura 3) que foi encontrada no solo da Romênia.

**Figura 3** – Microscopia eletrônica de varredura da *Micromonospora* sp. Tü 6368. Bar: 1mm.



Fonte: Antal *et al.* (2005).

A aplicação citostática desses compostos foi comprovada por testes em células tumorais humanas selecionadas. O teste foi feito contra o HMO2 (adenocarcinoma gástrico), MCF-7 (carcinoma da mama) e HepG2 (carcinoma hepatocelular). Para tratamento do adenocarcinoma gástrico e do carcinoma hepatocelular o resultado dos efeitos da Retimicina e Saquaiamicina Z foram melhores do que o princípio ativo atineoplásico 5-fluorouracil, composto utilizado nesses tratamentos, além da cirurgia; a Saquaiamicina Z apresentou efeito semelhante ao agente cisplatina, que desempenha um papel importante no tratamento do câncer de colo de útero, e moderado em comparação ao doxorubicina, composto utilizado atualmente no tratamento do carcinoma de mama e que apresenta altos efeitos colaterais. No entanto, os compostos 5-fluorouracil e Cisplatina são da classe dos antimetabólitos, que podem causar isquemia miocárdica, enfarte agudo do miocárdio e arritmias, e o composto Doxorubicina é classificado como antraciclina, como compostos que causam problemas celulares irreversíveis. Por essa razão, o fato de a bactéria *Micromonospora* produzir esses compostos com ações antineoplásicas satisfatórias são também compostos tóxicos para as células saudáveis. Porém, esses compostos ainda estão em fase de pesquisa e não se tem informações sobre como agem no interior das células cancerosas nem

sobre a incidência dos efeitos tóxicos em células saudáveis (BRASIL, 2018d).

Em outra pesquisa, feita por Sousa *et al.* (2012) foram descobertos quatro novos compostos de antraciclina extraído da cepa *Micromonospora* sp. Essa cepa foi isolada do *Eudistoma vannamei*, uma ascídia (classe do subfilo Tunicata, normalmente encontrado na água, preso em rochas) endêmica brasileira, encontrada na costa do Nordeste, mais especificamente em praias rochosas do Ceará. Os compostos são (1) 4,6,11-trihidroxido-9-propiltetraceno-5,12-diona, (2) 1-metoxi-9-propiltetraceno-6,11-diona, (3) 7,8,9,10-tetrahidro-9-hidroxi-1-metoxi-9-propiltetraceno-6,11-diona e (4) 10 $\beta$ -carbometoxi-7,8,9,10-tetrahidro-4,6,7 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,11-pentahidroxi-9-propiltetraceno-5,12-diona. A fórmula estrutural desses compostos está representada na Figura 3. Desses compostos produzidos, o composto (1) e o (4) apresentaram citotoxicidade contra HCT-8 (adenocarcinoma de cólon).

O controle positivo para determinar a eficiência foi a antraciclina doxorubicina. O composto (1) foi 141 vezes mais ativo do que o doxorubicina, e o composto (4) foi 69 vezes mais ativo do que o controle positivo. Os compostos (2) e (3) não apresentaram efeitos satisfatórios. Mesmo com alguns efeitos não satisfatórios, o estudo mostrou-se promissor e sua importância dá-se pela

necessidade de encontrar novos compostos que tenham maior eficácia e menor cardiotoxicidade (SOUSA *et al.*, 2012).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi apresentado nesta revisão bibliográfica, é notório que a pesquisa de novos compostos antitumorais naturais, isolados da família das actinobactérias, precisa continuar. O gênero *Streptomyces*, um dos mais utilizados, tem apresentado bons resultados como antineoplásico, por exemplo, o composto Retamicina, que mostrou-se melhor e menos tóxico do que o composto Daunorrubicina utilizado atualmente no tratamento de leucemia aguda. Porém, é uma antraciclina e apresentou alguns casos de arritmia em ratos, necessitando de mais estudos. O gênero *Micromonospora*, um dos gêneros raros, têm como êxito, por exemplo, os compostos Retimicina, Galtamicina B e Saquaiamicina Z, que se mostraram melhores do que quimioterápicos utilizados atualmente no tratamento de adenocarcinoma gástrico, carcinoma da mama e carcinoma hepatocelular. No entanto, ainda não há informações sobre suas toxicidades em longo prazo e em relação à dosagem, demonstrando a necessidade de mais estudos. Além disso, mesmo a opção de utilizar cardioprotetores combinados ao uso de antitumorais ainda não apresentou resultados satisfatórios, podendo atrapalhar a ação das antraciclinas. Sendo assim, é possível concluir que muito já se avançou na busca de compostos antitumorais naturais, no entanto os estudos sobre menor toxicidade precisam ser continuados buscando substituir tratamentos com altos efeitos colaterais negativos, principalmente os cardiotoxícos, que são a maioria das opções de tratamento.

### REFERÊNCIAS

- ADÃO, Rui; KEULENAERB, Gilles de; LEITE-MOREIRA, Adelino; BRÁS-SILVA, Carmen. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 5, p. 395-409, maio 2013.
- ANDRADE, Luana Martins de. **Avaliação de formas de preparação de estoques de trabalho na preservação de *Streptomyces clavuligenus* visando a produção de ácido clavulânico**. Dissertação, 97 f. (Mestrado em Biotecnologia). Orientadores: Alberto Colli Badino Jr. e Isara Lourdes Cruz Hernández. Faculdade de Engenharia Química da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2008.
- ANTAL, Noémi *et al.* Retymicin, Galtamycin B, Saquayamycin Z and Ribofuranosyllumichrome, Novel Secondary Metabolites from *Micromonospora sp.* Tü 6368. **The Journal of Antibiotics**, v. 58, n. 2, p. 95-102, fev. 2005.
- BALAGURUNATHAN, R.; SELVAMEENAL, L.; RADHAKRISHNAN, M. Antibiotic pigment from desert soil actinomycetes; biological activity, purification and chemical screening. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 71, n. 5, p. 499-504, ago. 2009.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: Inca, 2012.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Quimioterapia**. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=10](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=10)  
1. Acesso em: 30 jul. 2018a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **O que é o câncer**. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=3](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=3)  
22. Acesso em: 11 ago. 2018b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **Radioterapia**. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?ID=1](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=1)  
00. Acesso em: 15 nov. 2018c.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **Como se comportam as células cancerosas**. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=3](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=3)  
18. Acesso em: 11 ago. 2018d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **Leucemia aguda**. Disponível em:

[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=344](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344). Acesso em: 15 nov. 2018e.

CHABNER, Bruce A.; ROBERTS, Thomas G. Chemotherapy and the war on cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 5, n. 1, p. 65-72, jan. 2005.

ENSIGN, Jerald C. Formation, properties, and germination of actinomycetes spores. **Annual Review Microbiology**, v. 32, p. 185-219, 1978.

FERREIRA, Samira Cardoso. **Eventos apoptóticos induzidos pelo lauril galato sobre células de leucemia mielóide aguda humana K562**. Dissertação, 78 f. (Mestrado em Ciências Médicas). Orientadores: Maria Cláudia Santos da Silva e Jairo Ivo dos Santos. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

FLÄRDH, Klas; BUTTNER, Mark J. *Streptomyces* morphogenetics: dissecting differentiation in a filamentous bacterium. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 1, p. 36-49, jan. 2009.

GOODFELLOW, M. Suprageneric classification of actinomycetes. In: WILLIAMS, S.T.; SHARPE, M. E.; HOLT, J. G. **Bergey's manual of systematic bacteriology**. New York: Williams & Wilkins, 1989, v. 4.

INOUE, Olavo Ossamu. **Influência de diferentes limitações nutricionais sobre a produção de retamicina por *Streptomyces olindensis* ICB20**. Tese, 155 f. (Doutorado em Engenharia). Orientadora: Maria Cândida Reginato Facciotti. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

KRESGE, Nicole; SIMONI, Robert D.; HILL, Robert L. Selman Waksman: the father of antibiotics: next section the chemical nature of actinomycin, an anti-microbial substance produced by actinomyces antibioticus. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 48, p. 519-529, out. 1941.

LIMA, Sandrine Maria de Arruda. **Avaliação das atividades antimicrobiana e citotóxica de**

**metabólitos secundários produzidos pela actinobactéria actms-9h isolada da rizosfera de *Paullinia cupana* Kunth**. Dissertação, 94 f. (Mestrado em Biotecnologia Industrial).

Orientadora: Janete Magali de Araújo. Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2013.

MCCARTHY, Alan J.; WILLIAMS, Stanley T. Actinomycetes as agents of biodegradation in the environment – a review. **Gene**, v. 115, n. 1-2, p. 189-192, jun. 1992.

OGUNMWONYI, I. N. H. Actinomycetes diversity of Tyume River and Nahoon beach. Honours dissertation submitted to Department of Biochemistry and Microbiology, University of Fort Hare, Alice South Africa, 2008.

OLIVEIRA, Geisa Nobre. **Metabólitos produzidos por *streptomyces spp.* com atividade antitumoral**. TCC, 41 f. (Graduação em Farmácia). Orientador: Thompson Lopes de Oliveira. Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

OLIVEIRA, Stherfanni Moura de *et al.* Prospecção de enzimas de interesse industrial produzidas por actinobactéria isolado de solo rizosférico da Amazônia. **Scientia Plena**, v. 13, n. 3, p.1-6, 9 jun. 2017.

OLIVEIRA, Margaroni Fialho de. **Identificação e caracterização de actinomicetos isolados de processo de compostagem**. Dissertação, 140 f. (Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente). Orientadora: Sueli Therezinha Van der Sand. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Folha informativa – Câncer**. 2018. Disponível em: [https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=839](https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=839). Acesso em: 07 out. 2018.

PAMBOUKIAN, Celso Ricardo Denser. **Produção do antitumoral Retamicina por *Streptomyces olincensis* em processos**

**descontínuo alimentado e contínuo.** Tese, 277 f. (Doutorado em Engenharia. Orientadora: Maria Cândida Reginato Facciotti. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

PINHEIRO, Iara Rebouças. **Estudo da produção do antibiótico antitumoral retamicina em biorreatores com células imobilizadas de *Streptomyces olindensis* ICB20.** Tese, 147 f. (Doutorado em Engenharia). Orientadora: Maria Cândida Reginato Facciotti. Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia Química. 2007.

SOARES, Ana Cristina Fermino *et al.* Isolados de estreptomicetos no crescimento e nutrição de mudas de tomateiro. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 40, n. 4, p.447-453, 27 out. 2010.

SOUSA, Thiciana da S. *et al.* Anthracyclonones from *Micromonospora sp.* **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 3, p. 489-493, jan. 2012.

TALUKDAR, Madhumita *et al.* Bioprospecting *Micromonospora* from Kaziranga National Park of India and their anti-infective potential. **World Journal Of Microbiology and Biotechnology**, v. 28, n. 8, p. 2703-2712, maio 2012.

TORRES, Maria Alejandra Ferreira. **Análise genômica de *Streptomyces olindensis* daufpe 5622 e de suas vias crípticas para a obtenção de novos metabólitos secundários de interesse biotecnológico.** Dissertação, 104 f. (Mestrado em Microbiologia). Orientador: Gabriel Padilla Maldonado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

UJVARI, Stefan Cunha. **A história e suas epidemias:** a convivência dos homens com os microorganismos. 2. ed. Rio de Janeiro: Senac Rio, 2003.

VINING, L. C. Secondary metabolism, inventive evolution and biochemical diversity — a review. **Gene**, v. 115, n. 1-2, p. 135-140, jun. 1992.

WACHINGER, Gisela *et al.* Identification of mycelium-associated cellulase from *Streptomyces reticuli*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 55, n. 10, p. 2653-2657, out. 1989.

YE, Liang *et al.* Identification and fermentation optimization of a marine-derived *Streptomyces griseorubens* with anti-tumor activity. **Indian Journal of Marine Sciences**, v. 38, n. 1, p.14-21, mar. 2009.