

Bioatividade e Metabolismo de *Pestalotiopsis* sp.

| **Luís Cláudio Kellner Filho**

Universidade de Franca - Unifran

| **Wanderson Zuza Cosme**

Universidade de Franca - Unifran

| **Marcos Antônio Soares**

Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT

| **Gustavo Muniz Dias**

Universidade Federal do ABC

| **Regina Helena Pires**

Universidade de Franca - Unifran

| **Márcio Luís Andrade e Silva**

Universidade de Franca - Unifran

| **Wilson Roberto Cunha**

Universidade de Franca - Unifran

| **Patrícia Mendonça Pauletti**

Universidade de Franca - Unifran

| **Mário Ferreira Conceição Santos**

Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

| **Ana Helena Januário**

Universidade de Franca - Unifran

RESUMO

O ambiente marinho contempla uma riqueza incomparável de metabólitos especiais estruturalmente novos com diversas bioatividades, advindos especialmente dos animais invertebrados e sua microbiota. Neste contexto, esta revisão narrativa traz inicialmente uma abordagem da química de produtos naturais de invertebrados marinhos, especificamente as ascídias e sua microbiota associada, onde a espécie *Pestalotiopsis* sp. foi destacada para uma descrição mais pormenorizada. As estruturas químicas das principais substâncias já isoladas em *Pestalotiopsis* sp. são apresentadas, relacionadas às suas respectivas classes químicas, massa molecular e atividade biológica acessada. Esperamos que este material possa ser útil para os químicos de produtos naturais nos seus trabalhos de desreplicação, bem como para os profissionais da área biológica, abrindo perspectivas para novas abordagens investigativas na busca de agentes terapêuticos inovadores.

Palavras-chave: Ascídias, Fungos Associados, Fungos Endofíticos, Invertebrados Marinhos, *Pestalotiopsis*.

■ INTRODUÇÃO

O gênero *Pestalotiopsis* (Pestalotiopsidaceae) é amplamente distribuído no ambiente terrestre e marinho, totalizando até o momento 384 espécies descritas e catalogadas na base de dados *index fungorum* (<http://www.indexfungorum.org/names/Names.asp>). O interesse no gênero tem sido crescente nos últimos anos devido a composição química diversificada dos seus metabólitos, pertencentes às classes dos alcaloides, terpenóides e policetídeos, dentre outras, como também pelas diversas bioatividades a eles associadas.

O ambiente marinho tem se destacado como uma rica fonte de moléculas estruturalmente novas e com potencial farmacológico para fins terapêuticos, advindos especialmente dos animais invertebrados. Os invertebrados marinhos incluindo as ascídias frequentemente são associados a rica e diversa comunidade microbial. Neste contexto, esta revisão narrativa traz inicialmente uma abordagem da química de produtos naturais de invertebrados marinhos, especificamente as ascídias e sua microbiota associada, onde o gênero *Pestalotiopsis* foi destacado para uma descrição mais pormenorizada quanto ao perfil químico e potencial biológico de *Pestalotiopsis* sp. para fins terapêuticos.

■ DESENVOLVIMENTO

Produtos naturais de ascídias

Os oceanos recobrem 71% da superfície da Terra (Costello e Chaudhary, 2017) e constituem o maior ecossistema do planeta (Ayuningrum *et al.*, 2019), com 1.370 milhões de quilômetros cúbicos de água (Perez, 2010), que abrigam 240 mil espécies diferentes, de acordo com o Registro Mundial de Espécies Marinhas (World Register of Marine Species - WoRMS) (WoRMS Editorial Board, 2022). As espécies que vivem nesse ambiente estão expostas a condições extremas de temperatura (de -1,5 °C no mar gelado a 350 °C em sistemas hidrotérmicos profundos), salinidade, pressão (de 1 a mais de 1.000 atmosferas) e luminosidade (de completa escuridão a extensas zonas fóticas) (Arumugam *et al.*, 2018 e Lindequist, 2016). Além disso, sofrem predação e/ou competição por alimentos e substratos, que ocasionou o desenvolvimento de mecanismos de sobrevivência, muito dos quais dependem de metabólitos citotóxicos (Dumollard *et al.*, 2017). Além da supressão de vizinhos concorrentes, os metabólitos secundários produzidos pelos organismos marinhos podem ter a função de sinalização intraespecífica (indivíduos de uma mesma espécie) e interespecífica (indivíduos de espécies diferentes), dissuasão de herbívoros e predadores, inibição bacteriana e fúngica ou ainda na proteção contra radiação UV (Lindequist, 2016).

As ascídias são animais marinhos invertebrados, do filo Chordata, subfilo Urochordata (também conhecida como Tunicata), da classe Ascidiacea, que correspondem a classe mais abundante e diversificada dos tunicados, com cerca de 3.000 espécies reconhecidas (Chen *et al.*, 2018), distribuídas em 26 famílias (Shenkar e Swalla, 2011), abrigando diversos microrganismos simbióticos como bactérias, actinobactérias, cianobactérias e fungos (Chen *et al.*, 2018).

As acídias produzem uma variedade extraordinária de substâncias químicas como: alcaloides (Finlayson *et al.*, 2011; Lindequist, 2016 e Watters *et al.*, 2018), policetídeos (Chen *et al.*, 2018), sulfatos alifáticos (Kellner Filho *et al.*, 2019), aminoácidos (Mayer *et al.*, 2010), e peptídeos (Aneiros *et al.*, 2004; Arumugam *et al.*, 2018; Dumollard *et al.*, 2017; Lu *et al.*, 2012 e Watters *et al.*, 2018). E, tem atraído cada vez mais a atenção de pesquisadores devido ao grande potencial de desenvolvimento de drogas terapêuticas para uma ampla variedade de doenças. Dentre as quais se destacam substâncias que apresentam propriedades biológicas anticancerígenas (Aneiros *et al.*, 2004; Dumollard *et al.*, 2017; Lindequist, 2016; Mayer *et al.*, 2010 e Watters *et al.*, 2018), antimicrobianas (Arumugam *et al.*, 2018; Bianco *et al.*, 2013 e Dumollard *et al.*, 2017), antibacterianas (Aneiros *et al.*, 2004; Bianco *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2018; Granato *et al.*, 2005; Mohamed *et al.*, 2014 e Watters *et al.*, 2018), antivirais (Aneiros *et al.*, 2004; Dumollard *et al.*, 2017 e Watters *et al.*, 2018), antidiabéticas (Arumugam *et al.*, 2018 e Watters *et al.*, 2018), antimaláricas (Arumugam *et al.*, 2018 e Lu *et al.*, 2011), anti-inflamatórias (Chen *et al.*, 2018 e Dumollard *et al.*, 2017), anti-HIV (Lu *et al.*, 2012), anti-hipertensivas (Arumugam *et al.*, 2018), antiparasitárias (Finlayson *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2011 e Watters *et al.*, 2018) e antioxidantes (Arumugam *et al.*, 2018). Já houve sucesso com três produtos naturais de ascídias, comercializados como medicamentos para o tratamento de certos tipos de câncer, o Yondelis® isolado da ascídia *Ecteinascidia turbinata* utilizado no tratamento de sarcoma de tecidos moles e câncer de ovário, o Aplidin® isolado da ascídia *Aplidium albicans* utilizado no tratamento de mieloma múltiplo, leucemia e linfoma e o Zepzelca™, um análogo sintético da trabectedina (Yondelis®), utilizado no tratamento de câncer de pulmão (Dumollard *et al.*, 2017; Farago *et al.*, 2019; Lindequist, 2016 e Mayer *et al.*, 2010). O Yondelis® é um dos treze medicamentos, de origem marinha, aprovados até o momento pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (Food and Drug Administration - FDA), o Aplidin® foi aprovado em 2018 na Austrália e, o Zepzelca™ em 2020 pela FDA (Midwestern University, 2020).

Alguns autores sugerem que a quimiodiversidade observada nas ascídias é devido à capacidade desses animais em sintetizar metabolitos secundários que possuem papel importante na defesa contra predadores (Jimenez *et al.*, 2003, Lopanik, 2014 e Watters *et al.*, 2018). Associado às condições extremas de temperatura, salinidade, pressão e luminosidade

em que esses animais estão expostos (Arumugam *et al.*, 2018 e Lindequist, 2016), ao mesmo tempo que estes animais são hospedeiros de microrganismos simbiotes que também produzem metabólitos secundários que contribuem para a proteção e sobrevivência de seus hospedeiros (Lindequist, 2016; Lopanik, 2014 e Wang *et al.*, 2002). Em alguns casos, há evidências de que os microrganismos marinhos simbióticos (ou associados) podem ser a verdadeira fonte dos metabólitos bioativos originalmente isolados de seus hospedeiros (Wang *et al.*, 2002 e Watters *et al.*, 2018).

É evidente que os macrorganismos marinhos são bem conhecidos pela sua produção de metabólitos bioativos, no entanto sua disponibilidade, na maioria dos casos é pequena e, aliado a dificuldade de síntese destes produtos naturais, muitas vezes complexos, instiga pesquisadores de produtos naturais marinhos a ampliar o escopo de suas pesquisas, se concentrando cada vez mais em microrganismos simbiotes, como fungos e bactérias, que são facilmente cultivados em laboratório e, como consequência, observa-se um aumento crescente no número produtos naturais isolados de microrganismos associados a espécies marinhas (Höller *et al.*, 1999 e Lindequist, 2016).

Portanto, os oceanos constituem uma das fontes mais promissoras de substâncias bioativas e, o Brasil possui um dos maiores litorais do mundo (quase 9 mil Km) banhado pelo oceano Atlântico, que o torna uma fonte de substâncias bioativas em potencial, que necessita ser melhor investigada.

Didemnum perlucidum

Das 3.000 espécies descritas de ascídias em todo o mundo, 20% delas, cerca de 611 espécies, pertencem à família Didemnidae, dos quais 230 compõem o gênero *Didemnum*, incluindo os exemplares da costa do Brasil. Em 2015 cinco novas espécies de ascídias do gênero *Didemnum* foram descobertas na Bahia, a *D. aurantium*, *D. citrinum*, *D. flammacolor*, *D. lambertae* e *D. longigaster* (Chen *et al.*, 2018; Costello e Chaudhary, 2017 e Rocha *et al.*, 2015).

Ascídias pertencentes ao gênero *Didemnum* (Filo Cordata, Classe Ascidiacea, Família Didemnidae) são consideradas uma rica reserva de metabólitos marinhos estruturalmente diversificados e biologicamente ativos, com as mais diversas atividades biológicas, por exemplo, antimicrobiana (Seleglim *et al.*, 2007), antitumorais e antivirais (Aneiros *et al.*, 2004; Palanisamy *et al.*, 2017; Plisson *et al.*, 2012 e Watters *et al.*, 1993), anti-HIV (Lu *et al.*, 2012), antimalárica (Carroll *et al.*, 2012; Finlayson *et al.*, 2011 e Lu *et al.*, 2011), antimicrobiana (Mohamed *et al.*, 2014; Mohamed *et al.*, 2015) e antiprotozoária (Bianco *et al.*, 2013). A maioria dessas substâncias são substâncias nitrogenadas derivadas de aminoácidos, como peptídeos cíclicos, acíclicos e alcaloides aromáticos (Kossuga *et al.*, 2007).

Didemnum perlucidum é uma das espécies mais comuns no litoral brasileiro. É considerada uma espécie invasora, mas há muita discussão sobre isso, já foi encontrada na Costa Oeste da Austrália, provavelmente introduzida (Dias *et al.*, 2011 e Dias *et al.*, 2012).

Microrganismos associados às ascídias

Nos últimos anos, um número crescente de microrganismos, associados às ascídias, foram descobertos (Carroll *et al.*, 2020; Carroll *et al.*, 2021 e Carrol *et al.*, 2022), incluindo fungos (Carroll *et al.*, 2019), bactérias (Ayuningrum *et al.*, 2019 e Chen *et al.*, 2018), actinobactérias (Chen *et al.*, 2018) e cianobactérias (Chen *et al.*, 2018). Esses invertebrados abrigam comunidades microbianas incríveis, que cada vez mais se tornam foco de estudo em projetos de pesquisas (Chen *et al.*, 2018). Tais microrganismos desempenham um papel importante na sobrevivência de seus hospedeiros, protegendo-os de predadores (peixes e ouriços do mar), invasores e inclusive de outros microrganismos patogênicos. Essa defesa é biorremediada por metabólitos especializados (como policetídeos, terpenóides, peptídeos, alcaloides e outros) produzidos pelos microrganismos simbiotes, que impedem que o hospedeiro seja consumido por predadores ou que inibem o crescimento de outros microrganismos patogênicos. Em 1997 foi relatado que os alcaloides didemnimidas A-D foram utilizados como arma química pela ascídia *Didemnum conchyliatum* contra a predação por peixes carnívoros em habitats de mangue, no entanto, novos estudos sugerem que esses compostos sejam produzidos por bactérias associadas à *D. conchyliatum* (Vervoort *et al.*, 1997). Além disso, muitos desses compostos apresentam atividades biológicas extremamente potentes em humanos. Nesse sentido, os microrganismos associados às ascídias são considerados um recurso biológico promissor para a descoberta de novos compostos bioativos, que podem ter o potencial de servir como indutores no desenvolvimento de novos medicamentos. Já existem exemplos de substâncias isoladas primeiramente do tunicado e que posteriormente constatou-se que microrganismos associados a ele eram os verdadeiros responsáveis pela produção da substância bioativa, o caso do medicamento Yondelis® é um exemplo (Chen *et al.*, 2018). Em 2011 foi comprovado que o simbiote *Candidatus Endoecteinascidia frumentensis*, uma bactéria, associada ao tunicado *Ecteinascidia turbinata*, era a verdadeira produtora da trabectedina (Chen *et al.*, 2018 e Ayuningrum *et al.*, 2019). E somente em 2015 a substância foi aprovada pela FDA e comercializada com o nome de Yondelis® para o tratamento de sarcoma de tecidos moles e câncer de ovário (Midwestern University, 2020). Outra substância que merece destaque é a didemnina B, que apresenta grande semelhança estrutural com o medicamento Aplidin® utilizado no tratamento de mieloma múltiplo, leucemia e linfoma. Ambas as substâncias foram originalmente isoladas da ascídia *Trididemnum solidum* (Caribe), mas a didemnina B foi o primeiro produto natural marinho a ser testado

em pesquisas clínicas nos Estados Unidos da América, há mais de 30 anos, demonstrando potente atividade antitumoral contra leucemias e melanomas. No entanto, o estudo foi descontinuado devido a elevada toxicidade que a substância apresentava, mas recentemente, pesquisadores relataram que a didemnina B também é produzida pelas bactérias *Tistrella mobilis* e *Tistrella bauzanensis*, associadas a ascídia *T. solidum* (Chen *et al.*, 2018). Devido a facilidade de se cultivar essas bactérias em laboratório e a grande semelhança estrutural entre as substâncias didemnina B e o medicamento Aplidin®, a primeira pode ser utilizada como precursora para a segunda, fornecendo assim uma alternativa viável e econômica para a produção do medicamento (Tsukimoto *et al.*, 2011 e Watters *et al.*, 2018).

Os fungos associados a esses animais marinhos também fornecem uma grande variedade de metabólitos secundários bioativos, por exemplo, a oxazinina A, um metabólito secundário isolado de um fungo filamentosos da classe Eurotiomycetes, associado a ascídia *Lissoclinum patella*, coletada em Papua Nova Guiné, apresenta atividade anticancerígena contra leucemia e atividade antimicobacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis*. Ou a tricodermamida B, um dipeptídeo isolado do fungo *Trichoderma virens*, associado a ascídia *Didemnum molle*, demonstrou atividade antimicrobiana contra *Candida albicans* resistente à anfotericina e, apresentou citotoxicidade contra células de câncer de colón (Chen *et al.*, 2018). Outra classe de substâncias que merecem destaque, também anticancerígenas, são os cordi-heptaptídeos A-E, primeiramente isolados do fungo *Cordyceps* sp., patogênico de insetos e mais tarde do fungo marinho *Acremonium persicinum*, presente em sedimentos marinhos do mar da China, os quais demonstraram potente atividade anticancerígena contra carcinoma epidermóide oral, câncer de mama e câncer de pulmão (Negi *et al.*, 2016).

Acreditava-se que até pouco tempo, que as substâncias isoladas das ascídias eram produzidas por esses invertebrados, no entanto, fortes evidências tem demonstrado que cerca de 8% desses produtos naturais são na verdade produzidos por microrganismos associados a esses animais (Chen *et al.*, 2018). Os produtos naturais obtidos de invertebrados marinhos, como esponjas e tunicados por exemplo, são fontes atraentes de substâncias bioativas, no entanto, um obstáculo crítico na obtenção desses compostos é o problema da oferta, uma vez que a quantidade dessas substâncias nos invertebrados marinhos é muito pequena. Na maioria dos casos, nem síntese química nem maricultura de invertebrados é economicamente viável, daí surge o interesse na microbiota, por parte dos pesquisadores de produtos naturais marinhos, pois uma estratégia favorável para a produção de tais compostos é o cultivo em laboratório dos microrganismos simbiotes, isolados dos invertebrados marinhos (Tsukimoto *et al.*, 2011).

***Pestalotiopsis* sp.**

Fungos do gênero *Pestalotiopsis* são comumente isolados de plantas tropicais, como microrganismos patogênicos ou endofíticos de plantas, possuindo ampla distribuição. Apesar da maior ocorrência em plantas, esse gênero de fungo não é exclusivamente terrestre, há relatos de isolamento desses fungos em espécies marinhas, associados por exemplo a algas (Agrawal *et al.*, 2018), esponjas (Menezes *et al.*, 2010), moluscos (Menezes *et al.*, 2010) e ascídias (Menezes *et al.*, 2010 e Carroll *et al.*, 2019).

Dentre os metabolitos secundários produzidos por fungos do gênero *Pestalotiopsis*, vale destacar o ácido ambuico (Tabela 1) e seus análogos, que são epóxidos de ciclohexenonas altamente funcionalizados, que demonstram atividade antimicrobiana contra diversos fungos patogênicos de plantas. O que levanta a hipótese de que essas substâncias, produzidas pelo fungo *Pestalotiopsis*, podem proteger a planta hospedeira de diversos fungos fitopatogênicos como: *Fusarium solani*, *F. cubense*, *Helminthosporium sativum*, *Diplodia natelensis*, *Cephalosporium gramineum*, *Pythium ultimum*, *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* e *F. nivale*, e inclusive contra a bactéria *Staphylococcus aureus* (Yang *et al.*, 2012).

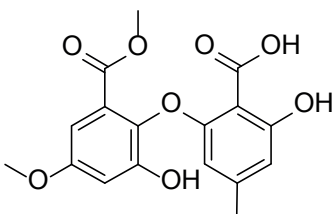
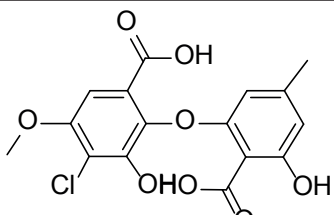
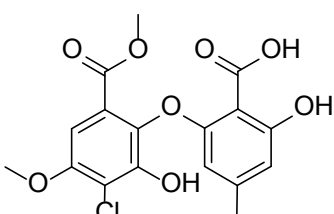
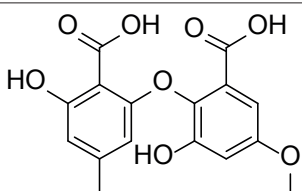
A espécie *Pestalotiopsis* sp. produz uma série de outros metabólitos bioativos, além do ácido ambuico, incluindo meroterpenóides, isocumarinas, derivados de fenol-ftalida e fenóis prenilados, também foi relatado o isolamento dos enantiômeros (+)- e (-)-pestaloxazina A (Tabela 1), que apresentaram atividade contra o Enterovirus 71 (EV71), tanto em mistura (racemato) quanto separadamente (Blunt *et al.*, 2016). Wang relatou que os pestalacloretos E e F (Tabela 1), isolados de fungos do gênero *Pestalotiopsis*, demonstraram atividade potente contra o assentamento larval de *Balanus amphitrite* (Wang *et al.*, 2017). Adicionalmente, dois novos sesquiterpenos, 1 β , 5 α , 6 α , 14-tetraacetoxi-9 α -benzoiloxi7 β -H-eudesman-2 β , 11-diol e 4 α , 5 α -diacetoxi-9 α -benzoiloxi 7 β H-eudesman-1 β , 2 β , 11, 14-tetraol (Tabela 1), foram isolados do fungo *Pestalotiopsis* sp. associado a alga *Sargassum horneri*. Estes compostos apresentaram atividade inibitória da tirosinase com CI50 14,8 μ M e 22,3 μ M, respectivamente (Agrawal *et al.*, 2018). Kanno e colaboradores por sua vez descrevem a ação neuroprotetora das hidroquinonas pestalotioquinols A e B produzidas por *P. microspora* (Kanno *et al.*, 2019). Dois derivados de espirocetal foram isolados de *P. flavidula* que demonstraram citotoxicidade moderada frente as células cancerígenas NCI-H460, SF 268, MCF-7 e PC-3 (Rao *et al.*, 2019). Lei e colaboradores relatam o isolamento dos derivados de policetídeos pestalotiopols A–D a partir do emprego de modificadores epigenéticos no cultivo fúngico, que apresentaram ação citotóxica (CI50 entre 16,5–56,5 mM) frente a diferentes células cancerígenas (Lei *et al.*, 2020). Cinco compostos terpenóides denominados Pestalotis A–E foram produzidos por *Pestalotiopsis* sp. mostrando ação antitumoral frente as linhagens SW-480, LoVo, HuH-7 e MCF-7 (Zhao *et al.*, 2021).

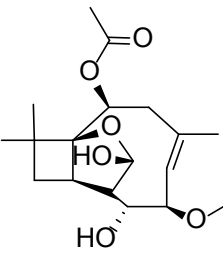
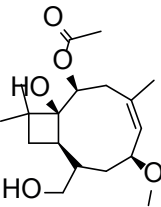
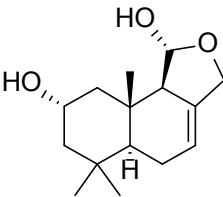
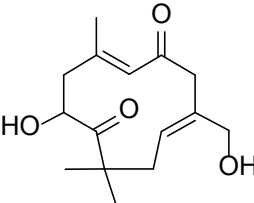
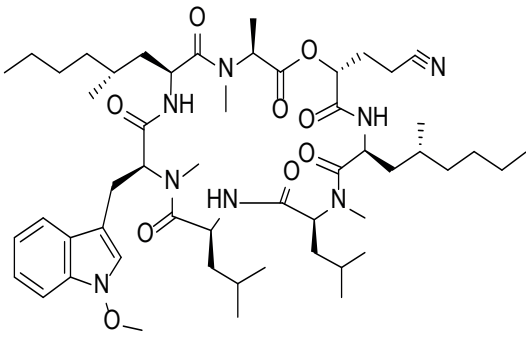
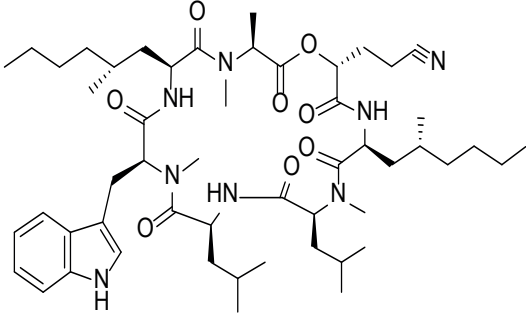
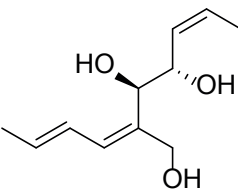
O interesse nesse gênero de fungo aumentou consideravelmente desde o relato do isolamento do anticancerígeno taxol de *P. microspora* (Yang *et al.*, 2012), mas também especialmente por conta do abrangente potencial biológico e diversidade estrutural.

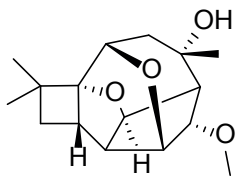
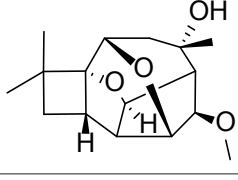
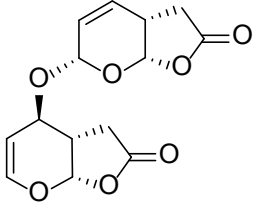
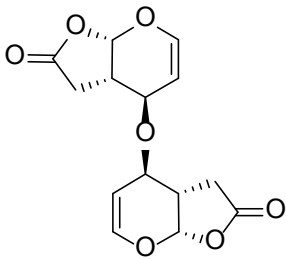
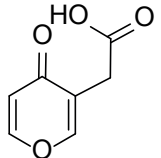
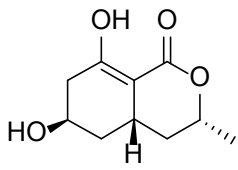
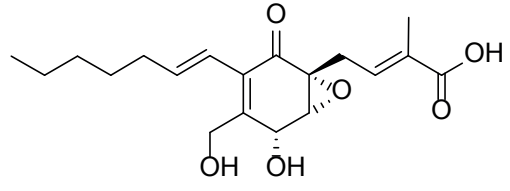
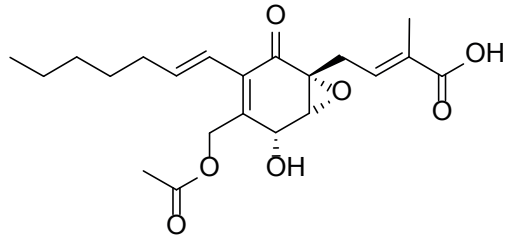
Em 2010, Menezes e colaboradores, relataram pela primeira vez o isolamento do fungo *Pestalotiopsis* sp. associado a ascídia *Didemnum* sp. Recentemente nosso grupo de pesquisa isolou a linhagem *Pestalotiopsis* sp. - 4A11 associada a ascídia *D. perlucidum*. Neste estudo foram isolados o ácido ambúico e seu derivado 10-hidroxi ácido ambúico, os quais colaboraram na desreplicação de outros 9 análogos no extrato fúngico investigado. Os dois compostos isolados não apresentaram toxicidade frente aos modelos alternativos *Galleria mellonella*, *Caenorhabditis elegans* e *Tetrahymena pyriformis* (Kellner Filho *et al.*, 2022).

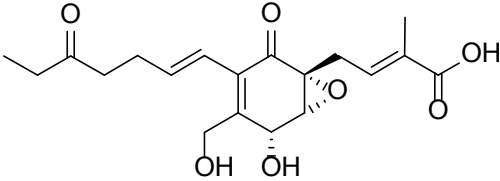
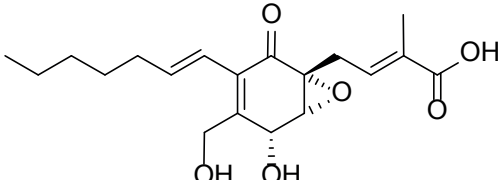
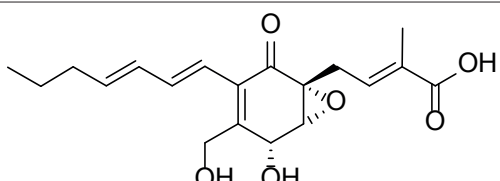
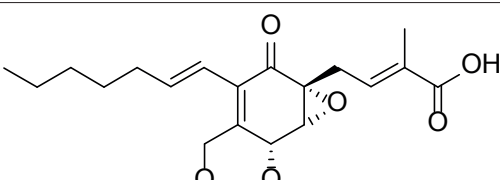
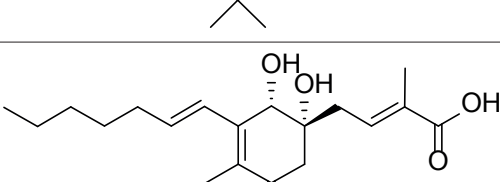
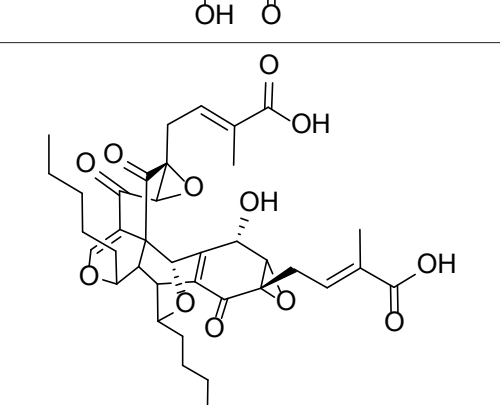
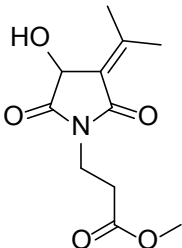
O levantamento bibliográfico para *Pestalotiopsis* sp. foi realizado consultando-se as bases de dados *Web of science* e *Antimarin* 2012. Na tabela 1 estão apresentadas as estruturas químicas das substâncias mais representativas já descritas na espécie, assim como as respectivas classes químicas e atividades biológicas associadas.

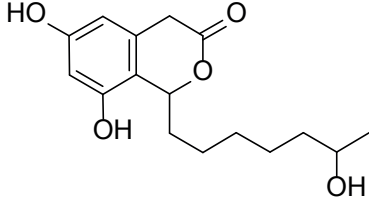
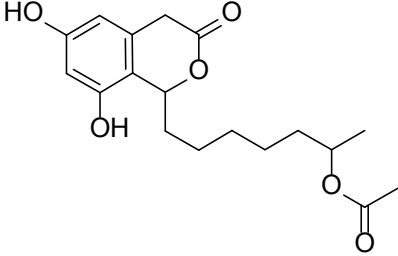
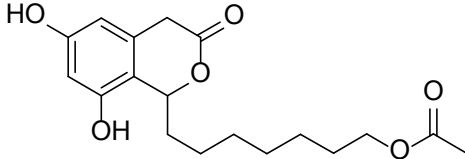
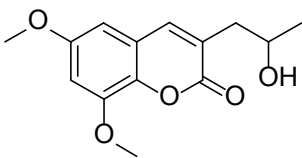
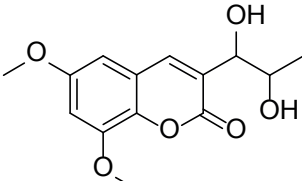
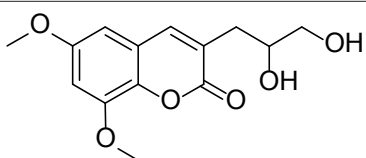
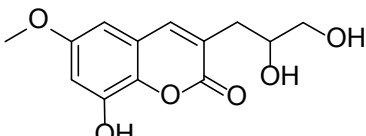
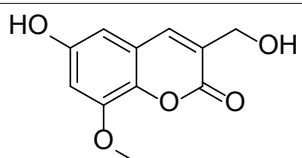
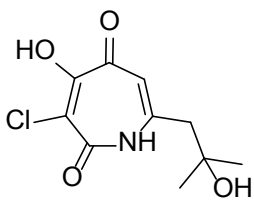
Tabela 1. Levantamento bibliográfico das principais classes de substâncias naturais isoladas de *Pestalotiopsis* sp.

Metabólito	Classe Química	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa Exata Calculada	Atividade Biológica	Referência
RES-1214-1	Ácido benzóico		$C_{17}H_{16}CO_8$	348,0845	Antagonista da endotelina	Ogawa <i>et al.</i> , 1995
RES-1214-2	Ácido benzóico		$C_{16}H_{13}ClO_8$	368,0299	Antagonista da endotelina	Ogawa <i>et al.</i> , 1995
Ácido pestheico	Ácido benzóico		$C_{17}H_{15}ClO_8$	382,0455	Antagonista do receptor tipo endotelina	Ogawa <i>et al.</i> , 1995
Ácido baricano B	Ácido benzóico		$C_{16}H_{14}O_8$	334,0689	Antagonista da endotelina	Jayasuriya <i>et al.</i> , 1995

Metabólito	Classe Química	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa Exata Calculada	Atividade Biológica	Referência
Pestalotiopsina A	Sesquiterpeno		$C_{18}H_{28}O_6$	340,1886	-	Pulici <i>et al.</i> , 1996
Pestalotiopsina B	Sesquiterpeno		$C_{18}H_{30}O_5$	326,2093	-	Pulici <i>et al.</i> , 1996
2 α -hidroxidrimeninol	Álcool		$C_{15}H_{24}O_3$	252,1725	-	Pulici <i>et al.</i> , 1996
5-Hidroxi-10-(hidroximetil)-3,7,7-trimetil-2,9-cicloundecadieno-1,6-diona	Sesquiterpeno		$C_{15}H_{22}O_4$	266,1518	-	Pulici <i>et al.</i> , 1996
Pestahivin	Ciclopeptídeo		$C_{53}H_{84}N_8O_9$	976,6361	Inibidor de adesão celular, agente anti-HIV	Hommel <i>et al.</i> , 1996
Pestahivin-DM	Ciclopeptídeo		$C_{52}H_{82}N_8O_8$	946,6256	Anti-HIV	Hommel <i>et al.</i> , 1996
Pestalotiopsol B	Álcool		$C_{11}H_{18}O_3$	198,2588	-	Pulici <i>et al.</i> , 1996

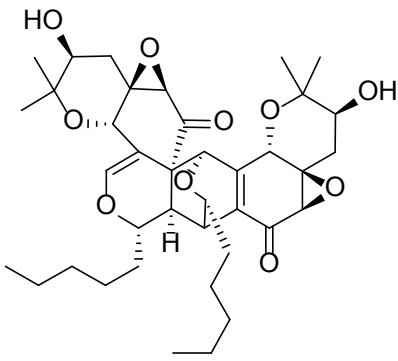
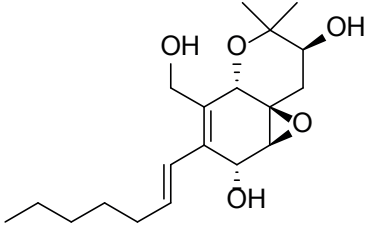
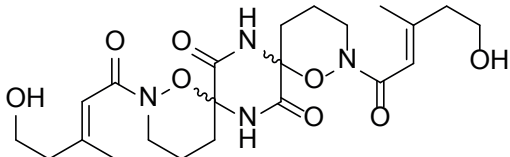
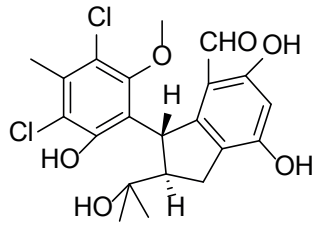
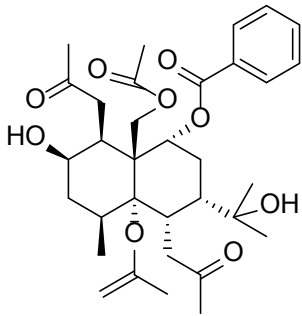
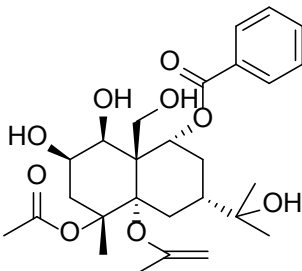
Metabólito	Classe Química	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa Exata Calculada	Atividade Biológica	Referência
6-Epitaedolidol	Sesquiterpeno		$C_{16}H_{24}O_4$	280,1675	-	Magnani <i>et al.</i> , 2003
Taedolidol	Sesquiterpeno		$C_{16}H_{24}O_4$	280,1675	-	Magnani <i>et al.</i> , 2003
Pestalotina A	Lactona		$C_{14}H_{14}O_7$	294,0740	Fitotóxico	Zhang <i>et al.</i> , 2008
Pestalotina B	Lactona		$C_{14}H_{14}O_7$	294,0740	Fitotóxico	Zhang <i>et al.</i> , 2008
Ácido 4-oxo-4H-piran-3-acético	Ácido carboxílico		$C_7H_6O_4$	154,0266	Inibição da enzima conversora da interleucina-1 beta	Zhang <i>et al.</i> , 2008
6-hidroxi-ramulosina	Lactona		$C_{10}H_{14}O_4$	198,0892	Fitotóxico	Zhang <i>et al.</i> , 2008
Ácido ambuico	Epóxido de ciclohexenona		$C_{19}H_{26}O_6$	350,1729	Antifúngico	Ding <i>et al.</i> , 2009
Derivado 2 do ácido ambuico	Epóxido de ciclohexenona		$C_{21}H_{28}O_7$	392,1835	-	Ding <i>et al.</i> , 2009

Metabólito	Classe Química	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa Exata Calculada	Atividade Biológica	Referência
Derivado 3 do ácido ambuico	Epóxido de ciclohexenona		$C_{19}H_{24}O_7$	364,1522	-	Ding <i>et al.</i> , 2009
Derivado 4 do ácido ambuico	Epóxido de ciclohexenona		$C_{19}H_{26}O_6$	350,1729	-	Ding <i>et al.</i> , 2009
Derivado 5 do ácido ambuico	Epóxido de ciclohexenona		$C_{19}H_{24}O_6$	348,1573	-	Ding <i>et al.</i> , 2009
Derivado 6 do ácido ambuico	Epóxido de ciclohexenona		$C_{22}H_{30}O_6$	390,2042	-	Ding <i>et al.</i> , 2009
Derivado 7 do ácido ambuico	Ciclohexenona		$C_{19}H_{28}O_6$	352,1886	-	Ding <i>et al.</i> , 2009
Derivado 8 do ácido ambuico	Epóxido de ciclohexenona		$C_{38}H_{46}O_{12}$	694,2989	-	Ding <i>et al.</i> , 2009
Pestalotiopside A	Alcaloide		$C_{11}H_{15}NO_5$	241,0950	-	Xu <i>et al.</i> , 2009

Metabólito	Classe Química	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa Exata Calculada	Atividade Biológica	Referência
Citosporona J	Lipídio fenólico		$C_{16}H_{22}O_5$	294,1467	-	Xu <i>et al.</i> , 2009
Citosporona K	Lipídio fenólico		$C_{18}H_{24}O_6$	336,1573	-	Xu <i>et al.</i> , 2009
Citosporona L	Lipídio fenólico		$C_{18}H_{24}O_6$	336,1573	-	Xu <i>et al.</i> , 2009
Pestalsin A	Lactona do ácido o-hidroxi-cinâmico		$C_{14}H_{16}O_5$	264,0998	-	Xu <i>et al.</i> , 2009
Pestalsin B	Lactona do ácido o-hidroxi-cinâmico		$C_{14}H_{16}O_6$	280,0947	-	Xu <i>et al.</i> , 2009
Pestalsin C	Lactona do ácido o-hidroxi-cinâmico		$C_{14}H_{16}O_6$	280,0947	-	Xu <i>et al.</i> , 2009
Pestalsin D	Lactona do ácido o-hidroxi-cinâmico		$C_{13}H_{14}O_6$	266,0790	-	Xu <i>et al.</i> , 2009
Pestalsin E	Lactona do ácido o-hidroxi-cinâmico		$C_{11}H_{10}O_5$	222,0528	-	Xu <i>et al.</i> , 2009
Pestalactam A	Caprolactama		$C_{10}H_{12}ClNO_4$	245,0455	Antiprotozoário, citotóxico	Davis <i>et al.</i> , 2010

Metabólito	Classe Química	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa Exata Calculada	Atividade Biológica	Referência
Pestalactam B	Caprolactama		$C_{10}H_{13}NO_4$	211,0845	Antiprotozoário, citotóxico	Davis <i>et al.</i> , 2010
Pestalactam C	Caprolactama		$C_{10}H_{10}ClNO_4$	227,0349	-	Davis <i>et al.</i> , 2010
Pestalotiopamida A	Amida		$C_8H_{13}NO_3$	171,0895	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
Pestalotiopamida B	Amida		$C_{12}H_{19}NO_5$	257,1263	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
Pestalotiopamida C	Amida		$C_{13}H_{21}NO_5$	271,1420	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
Pestalotiopamida D	Amida		$C_{12}H_{19}NO_5$	257,1263	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
(+)-Pestalotiollide B	Depsidona		$C_{21}H_{22}O_7$	386,1366	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
Pestalotiopina A	Ácido carboxílico		$C_8H_{12}O_4$	172,0736	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
(+)-pestalotiopisorina A	Cromona		$C_{14}H_{14}O_5$	262,0841	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
Pestalotiopirina C	Pirona		$C_9H_{12}O_3$	168,0786	-	Xu <i>et al.</i> , 2011

Metabólito	Classe Química	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa Exata Calculada	Atividade Biológica	Referência
Pestalotiopirona D	Pirona		$C_{10}H_{14}O_5$	214,0841	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
(-)-pestalotiopirona D	Pirona		$C_{10}H_{14}O_5$	214,0841	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
(+)-pestalotiopirona E	Pirona		$C_{10}H_{14}O_4$	198,0892	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
(-)-pestalotiopirona F	Pirona		$C_{12}H_{16}O_5$	240,0998	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
Pestalotiopirona G	Pirona		$C_{10}H_{12}O_3$	180,0786	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
Pestalotiopirona H	Pirona		$C_{13}H_{14}O_6$	266,0790	-	Xu <i>et al.</i> , 2011
Pestaloquinol A	Derivado de epoxiquinol isoprenilado		$C_{38}H_{52}O_{10}$	668,3560	Citotóxico	Ding <i>et al.</i> , 2011

Metabólito	Classe Química	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa Exata Calculada	Atividade Biológica	Referência
Pestaloquinol B	Derivado de epoxiquinol isoprenilado		$C_{38}H_{52}O_{10}$	668,3560	Citotóxico	Ding <i>et al.</i> , 2011
Citosporina D	Epoxiquinol		$C_{19}H_{30}O_5$	338,2093	-	Ding <i>et al.</i> , 2011
Pestaloaxazina A	Alcaloide		$C_{22}H_{32}N_4O_8$	480,2220	-	Blunt <i>et al.</i> , 2016
Pestalacloro E	Derivado clorado de benzofenona		$C_{21}H_{22}Cl_2O_6$	440,0793	-	Wang <i>et al.</i> , 2017
1 β , 5 α , 6 α , 14-tetraacetoxi-9 α -benzoiloxi-7 β -H-eudesman-2 β , 11-diol	Sesquiterpeno		$C_{33}H_{46}O_9$	586,3142	-	Agrawal <i>et al.</i> , 2018
4 α , 5 α -diacetoxi-9 α -benzoiloxi-7 β H-eudesman-1 β , 2 β , 11, 14-tetraol	Sesquiterpeno		$C_{27}H_{38}O_9$	506,2516	-	Agrawal <i>et al.</i> , 2018

Fonte: Autor.

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão reuniu informações sobre a bioatividade e metabolismo do gênero cosmopolita *Pestalotiopsis*, com ênfase na espécie *Pestalotiopsis* sp. Neste estudo constatou-se que apesar do grande número de espécies descritas no gênero (~380) poucas tem um estudo efetivo de associação da atividade biológica com os princípios ativos. Esperamos que esse material narrativo possa despertar o interesse de pesquisadores brasileiros para investigações futuras de espécies de *Pestalotiopsis* ainda pouco investigadas, tanto no âmbito de desrepliação na área da química de produtos naturais como também na busca de agentes terapêuticos inovadores através de avaliações biológicas ainda não acessadas e descritas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível (CAPES, Código 001 e Proc. n. 23038.009588/2013-68 CSF-PVEs 27/2014, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Proc. n. 2014/19184-7 e 2017/14261-1) pelas bolsas e auxílios financeiros concedidos.

■ REFERÊNCIAS

1. AGRAWAL, S.; *et al.* Marine fungi: An untapped bioresource for future cosmeceuticals. **Phytochemistry Letters**, v. 23, n. Maio 2017, p. 15–20, 2018.
2. ANEIROS, A.; GARATEIX, A. Bioactive peptides from marine sources: Pharmacological properties and isolation procedures. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 803, n. 1, p. 41–53, 2004.
3. ARUMUGAM, V.; VENKATESAN, M.; RAMACHANDRAN, S.; *et al.* Bioactive Peptides from Marine Ascidians and Future Drug Development—A Review. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 24, n. 1, p. 13–18, 2018.
4. AYUNINGRUM, D.; LIU, Y.; RIYANTI, M.T.S.; *et al.* Tunicate-associated bacteria show a great potential for the discovery of antimicrobial compounds. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, p. 1–14, 2019.
5. BIANCO, E. M.; DE OLIVEIRA, S.Q.; RIGOTTO, C.; *et al.* Anti-infective potential of marine invertebrates and seaweeds from the Brazilian coast. **Molecules**, v. 18, n. 5, p. 5761–5778, 2013.
6. BLUNT, J. W.; COPP, B. R.; KEYZERS, R. A.; *et al.* Marine natural products. **Natural Product Reports**, v. 33, n. 3, p. 382–431, 2016.

7. CARROLL, A.R.; NASH, B.D.; DUFFY, S.; et al. Albopunctatone, an antiplasmodial an-throne-anthraquinone from the australian ascidian *Didemnum albopunctatum*. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 6, p. 1206–1209, 2012.
8. CARROLL, A.R.; COPP, B.R.; DAVIS, R.A.; et al. Marine natural products. **Natural Product Reports**, v. 36, n. 1, p. 122–173, 2019.
9. CARROLL, A.R.; COPP, B.R.; DAVIS, R.A.; et al. Marine natural products. **Natural Product Reports**. v.37, n. 2, 175-223, 2020.
10. CARROLL, A.R., COPP, B.R., DAVIS, R.A.; et al. Marine natural products. **Natural Product Reports**, v. 38, n. 2, 362–413, 2021.
11. CARROLL, A.R., COPP, B.R., DAVIS, R.A.; et al. Marine natural products. **Natural Product Reports**, v.39, n. 6, 1122-1171, 2022.
12. CHEN, L.; HU, J.S.; XU, J.L.; et al. Biological and chemical diversity of ascidian-asso-ciated microorganisms. **Marine Drugs**, v. 16, n. 10, p. 1–33, 2018.
13. COSTELLO, M.J.; CHAUDHARY, C. Marine Biodiversity, Biogeography, Deep-Sea Gradients, and Conservation. **Current Biology**, v. 27, n. 11, p. 511–527, 2017.
14. DAVIS, R.A.; CARROLL, A.R.; ANDREWS, K.T.; et al. Pestalactams A-C: Novel ca-prolactams from the endophytic fungus *Pestalotiopsis* sp. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 8, p. 1785–1790, 2010.
15. DIAS, G.M.; ROCHA, R.M.; LOTUFO, T.M.C.; et al. Fifty years of ascidian biodiversity research in São Sebastião, Brazil. **Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom**, v. 93, n. 1, p. 273–282, 2012.
16. DIAS, G.M.; YOKOYAMA, L.Q. Spatial competition induces the mobilization of morula cells in the colonial ascidian *Didemnum perlucidum* (Tunicata: Didemnidae). **Invertebrate Biology**, v. 130, n. 2, p. 186–192, 2011.
17. DING, G.; LI, Y.; FU, S.; et al. Ambuic acid and torreyanic acid derivatives from the endolichenic fungus *Pestalotiopsis* sp. (Journal of Natural Products (2009) 72, (182-185)). **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 7, p. 1368, 2009.
18. DING, G.; ZHANG, F.; CHEN, H.; et al. Pestaloquinols A and B, isoprenylated epoxy-quinols from *Pestalotiopsis* sp. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 2, p. 286–291, 2011.
19. DUMOLLARD, R.; GAZO, L.; GOMES, I. D. L.; et al. Ascidiens: An Emerging Marine Model for Drug Discovery and Screening. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 18, p. 1–11, 2017.
20. FARAGO, A.F.; DRAPKIN, B.J.; LOPEZ-VILARINO DE RAMOS, J.A.; et al. ATLANTIS: A Phase III study of lurbinectedin/doxorubicin versus topotecan or cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine in patients with small-cell lung cancer who have failed one prior platinum-containing line. **Future Oncology**, v. 15, n. 3, p. 231–239, 2019.
21. FINLAYSON, R.; PEARCE, A. N.; PAGE, M. J.; et al. Didemnidines A and B, indole spermidine alkaloids from the New Zealand ascidian *didemnum* sp. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 4, p. 888–892, 2011.

22. GRANATO, A. C.; DE OLIVEIRA, J. H.H.L.; SELEGHIM, M.H.R.; et al. Natural products from the ascidian *Botrylloides giganteum*, from the sponges *Verongula gigantea*, *Ircinia felix*, *Cliona delitrix* and from the nudibranch *Tambja eliora*, from the Brazilian coastline. **Quimica Nova**, v. 28, n. 2, p. 192–198, 2005.
23. HÖLLER, U.; KÖNIG, G. M.; WRIGHT, A.D. Three new metabolites from marine-derived fungi of the genera *Coniothyrium* and *Microsphaeropsis*. **Journal of Natural Products**, v. 62, n. 1, p. 114–118, 1999.
24. HOMMEL, U.; WEBER, H. P.; OBERER, L.; et al. The 3D-structure of a natural inhibitor of cell adhesion molecule expression. **FEBS Letters**, v. 379, n. 1, p. 69–73, 1996.
25. JAYASURIYA, H.; BALL, R.G.; ZINK, D.L.; et al. Barceloneic acid A, a new farnesyl-protein transferase inhibitor from a phoma species. **Journal of Natural Products**, v. 58, n. 7, p. 986–991, 1995.
26. JIMENEZ, P.C.; FORTIER, S.C.; LOTUFO, T.M.C.; et al. Biological activity in extracts of ascidians (Tunicata, Ascidiacea) from the northeastern Brazilian coast. **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v. 287, n. 1, p. 93–101, 2003.
27. KANNO, K.; TSURUKAWA, Y.; KAMISUKI, S.; et al. Novel neuroprotective hydroquinones with a vinyl alkyne from the fungus, *Pestalotiopsis microspora*. **The Journal of antibiotics**, v. 72, n. 11, p.793-799, 2019.
28. KELLNER FILHO, L.C.; PICÃO, B.W.; SILVA, M.L.A.; et al. Bioactive aliphatic sulfates from marine invertebrates. **Marine Drugs**, v. 17, n. 9, p. 1–25, 2019.
29. KELLNER FILHO, L.C.; ASSIS, R.N.A.; SANTOS, A.O.; et al. Molecular networking-based dereplication of ambuic acid derivatives from the marine fungus *Pestalotiopsis* sp. 4A11. **Química Nova**, v. 45, n.3, p. 268-274, 2022.
30. KOSSUGA, M.H.; DE LIRA, S. P.; NASCIMENTO, A. M.; et al. Isolation and biological activities of secondary metabolites from the sponges *Monanchora aff. arbuscula*, *Aplysina* sp. *Petromica ciocalyptoides* and *Topsentia ophiraphidites*, from the ascidian *Didemnum ligulum* and from the octocoral *Carijoa riisei*. **Quimica Nova**, v. 30, n. 5, p. 1194–1202, 2007.
31. LEI, H.; ZHANG, D.; DING, N.; et al. New cytotoxic natural products from the marine sponge-derived fungus *Pestalotiopsis* sp. by epigenetic modification. **RSC Advances**, v.10, n. 62, p. 37982-37988, 2020.
32. LINDEQUIST, U. Marine-derived pharmaceuticals - challenges and opportunities. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 24, n. 6, p. 561–571, 2016.
33. LOPANIK, N.B. Chemical defensive symbioses in the marine environment. **Functional Ecology**, v. 28, n. 2, p. 328–340, 2014.
34. LU, Z.; DING, Y.; LI, X. C.; et al. 3-Bromohomofascaplysin A, a fascaplysin analogue from a Fijian *Didemnum* sp. ascidian. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 22, p. 6604–6607, 2011.
35. LU, Z.; HARPER, M. K.; POND, C. D.; et al. Thiazoline peptides and a tris-phenethyl urea from *Didemnum molle* with Anti-HIV activity. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 8, p. 1436–1440, 2012.

36. MAGNANI, R.F.; RODRIGUES-FO, E.; DAOLIO, C.; et al. Three highly oxygenated caryophyllene sesquiterpenes from *Pestalotiopsis* sp., a fungus isolated from bark of *Pinus taeda*. **Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences**, v. 58, n. 5–6, p. 319–324, 2003.
37. MAYER, A.M.S.; G.K.B.; CUEVAS, C.; et al. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 31, n. 6, p. 255–265, 2010.
38. MENEZES, C.B.A.; BONUGLI-SANTOS, R.C.; MIQUELETTO, P.B.; et al. Microbial diversity associated with algae, ascidians and sponges from the north coast of São Paulo state, Brazil. **Microbiological Research**, v. 165, n. 6, p. 466–482, 2010.
39. MIDWESTERN UNIVERSITY, Pipeline Clínico, Farmacologia Marinha, 2020. Disponível em: <https://www.midwestern.edu/departments/marinepharmacology/clinical-pipeline.xml>. Acesso em: 06/11/20.
40. MOHAMED, G.A.; IBRAHIM, S.R.M.; BADR, J.M.; et al. Didemnaketals D and E, bioactive terpenoids from a Red Sea ascidian *Didemnum* species. **Tetrahedron**, v. 70, n. 1, p. 35–40, 2014.
41. MOHAMED, G.A.; IBRAHIM, S.R.M.; YOUSSEF, D.T.A. Naturally occurring didemnaketals: Structural elucidation, features, and pharmacological activities. **Bulletin of Faculty of Pharmacy**, Cairo University, v. 53, n. 1, p. 69–76, 2015.
42. NEGI, B.; KUMAR, D.; RAWAT, D.S. Marine Peptides as Anticancer Agents: A Remedy to Mankind by Nature. **Current Protein & Peptide Science**, v. 18, n. 9, 2016.
43. OGAWA, T.; ANDO, K.; AOTANI, Y.; et al. RES-1214-1 and-2, Novel Non-peptidic Endothelin Type A Receptor Antagonists Produced by *Pestalotiopsis* sp. **The Journal of Antibiotics**, v. 48, n. 12, p. 1401–1406, 1995.
44. PALANISAMY, S. K.; RAJENDRAN, N.M.; MARINO, A. Natural Products Diversity of Marine Ascidians (Tunicates; Ascidiacea) and Successful Drugs in Clinical Development. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 7, n. 1, p. 1–111, 2017.
45. PEREZ, J.A. A. Biodiversidade Marinha: uma herança ameaçada. **Ciência e Cultura**, v. 62, n. 3, p. 42–44, 2010.
46. PULICI, M.; SUGAWARA, F.; KOSHINO, H.; et al. Pestalotiopsins A and B: New caryophyllenes from an endophytic fungus of *Taxus brevifolia*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 6, p. 2122–2124, 1996.
47. PLISSON, F.; HUANG, X. C.; ZHANG, H.; et al. Lamellarins as inhibitors of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in a human colon cancer cell line. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 7, n. 7, p. 1616–1623, 2012.
48. RAO, L.; YOU, Y.X.; SU, Y.; et al. Two spiroketal derivatives with an unprecedented amino group and their cytotoxicity evaluation from the endophytic fungus *Pestalotiopsis flavidula*. **Fitoterapia**, v. 135, jun, p. 5-8, 2019.
49. ROCHA, R. M.; NEVES, I.M.; GAMBA, G.A. New species of Didemnidae (Tunicata: Ascidiacea) from the tropical coast of Brazil. **Zootaxa**, v. 3905, n. 3, p. 381–396, 2015.

50. SELEGHIM, M.H.R.; LIRA, S.P.; KOSSUGA, M.H.; et al. Antibiotic, cytotoxic and enzyme inhibitory activity of crude extracts from Brazilian marine invertebrates. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.17, p.287-318, 2007.
51. SHENKAR, N.; SWALLA, B.J. Global diversity of Ascidiacea. **PLoS ONE**, v. 6, n. 6, 2011.
52. TSUKIMOTO, M.; NAGAOKA, M.; SHISHIDO, Y.; et al. Bacterial production of the tunicate-derived antitumor cyclic depsipeptide didemnin B. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 11, p. 2329–2331, 2011.
53. VERVOORT, H.C.; RICHARDS-GROSS, S.E.; FENICAL, W.; et al. Didemnimides A-D: Novel, predator-deterrent alkaloids from the Caribbean mangrove ascidian *Didemnum conchylatum*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 5, p. 1486–1490, 1997.
54. WANG, C. Y.; WANG, B. G.; BRAUERS, G.; et al. Microsphaerones A and B, two novel γ -pyrone derivatives from the sponge-derived fungus *Microsphaeropsis* sp. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 5, p. 772–775, 2002.
55. WANG, K. L.; WU, Z. H.; WANG, Y.; et al. Mini-review: Antifouling natural products from marine microorganisms and their synthetic analogs. **Marine Drugs**, v. 15, n. 9, p. 1–21, 2017.
56. WATTERS, D.J.; VAN DEN BRENK, A.L. Toxins from ascidians. **Toxicon**, v. 31, n. 11, p. 1349–1372, 1993.
57. WATTERS, D.J. Ascidian toxins with potential for drug development. **Marine Drugs**, v. 16, n. 5, 2018.
58. WoRMS Editorial Board (2022). **World Register of Marine Species**. Disponível em <https://www.marinespecies.org> at VLIZ. Acesso em 2022-10-20. doi:10.14284/170
59. XU, J.; KJER, J.; SENDKER, J.; et al. Cytosporones, coumarins, and an alkaloid from the endophytic fungus *Pestalotiopsis* sp. isolated from the Chinese mangrove plant *Rhizophora mucronata*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 20, p. 7362–7367, 2009.
60. XU, J.; ALY, A.H.; WRAY, V.; et al. Polyketide derivatives of endophytic fungus *Pestalotiopsis* sp. isolated from the Chinese mangrove plant *Rhizophora mucronata*. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 1, p. 21–25, 2011.
61. YANG, X.L.; ZHANG, J.Z.; LUO, D.Q. The taxonomy, biology and chemistry of the fungal *Pestalotiopsis* genus. **Natural Product Reports**, v. 29, n. 6, p. 622–641, 2012.
62. ZHANG, Y.L.; GE, H. M.; LI, F.; et al. New phytotoxic metabolites from *Pestalotiopsis* sp. HC02, a fungus residing in *Chondracris rosea* gut. **Chemistry and Biodiversity**, v. 5, n. 11, p. 2402–2407, 2008.
63. ZHAO, D.; HU, M.; MA, G.; XU, X. Five New Terpenes with Cytotoxic Activity from *Pestalotiopsis* sp. **Molecules**, v. 26, n. 23, p. 7229, 2021.