

**Estudo prospectivo de patentes relacionadas à utilização de *Streptomyces* spp em bioprocessos para produção de antimicrobianos, antineoplásicos e antiparasitários**

**Patents prospective study related to the use of *Streptomyces* spp in bioprocesses for the production of antimicrobials, antineoplastic and antiparasitic agents**

DOI:10.34117/bjdv6n11-287

Recebimento dos originais:08/10/2020

Aceitação para publicação:15/11/2020

**Lilian Rejane Pinto Leite**

Graduada em Farmácia

Mestranda em Biotecnologia

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: lilianrejane@hotmail.com

**Nayara Gonçalves Pereira**

Graduada em Farmácia

Mestranda em Biotecnologia

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: nayarafarm1989@gmail.com

**Geziella Aurea Aparecida Damasceno Souza**

Mestre em Produção Animal

Doutoranda em Biotecnologia

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: geziella@yahoo.com.br

**Mariana Santana Versiani**

Graduada em Ciências Biológicas

Mestranda em Biotecnologia

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: marianaversiani97@gmail.com

**Mauro Aparecido de Sousa Xavier**

Doutor em Biologia Molecular

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: mauro.xavier@unimontes.br

**Léia Cardoso**

Mestre em Biotecnologia

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: leiacardosoborges@gmail.com

**Alexsandro Sobreira Galdino**

Doutor em Biologia Molecular

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia/Universidade Federal de São João Del Rei

Endereço: Campus Centro Oeste. Avenida Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour. CEP: 35501-296. Divinópolis, Minas Gerais

E-mail: asgaldino@ufsj.edu.br

**Alessandra Rejane Ericsson de Oliveira Xavier**

Doutora em Biologia Molecular

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: ericsson\_aerc@yahoo.com.br

**RESUMO**

Introdução: *Streptomyces* spp. são bactérias produtoras de metabólitos bioativos úteis na área médica, biológica e biotecnológica. Estão associadas à produção da maioria dos antimicrobianos existentes e também são capazes de produzir agentes antiparasitários e antineoplásicos. O principal objetivo desse estudo foi realizar um levantamento do número de documentos destinados a produção de metabólitos por *Streptomyces* spp, com um período de pesquisa de 50 anos. Metodologia: Utilizou-se o banco de dados do Espacenet<sup>®</sup> e as palavras-chave “*Streptomyces*” e “product”. Foram encontradas 247 patentes que após a eliminação de duplicata, reduziu-se a 246. Resultados: Os resultados mostram que a primeira patente foi depositada na Alemanha e que Japão e China são os principais líderes nesse ramo. O maior número de patentes depositadas ocorreu no ano de 1997, com 18 patentes depositadas. O continente asiático (94,31%) destaca-se com mais depósitos enquanto que a japonesa *Microbial Chemistry Research Foundation* (8,53%) detém o maior número de patentes. Conclusão: A partir da análise realizada nesta revisão, nota-se que países que utilizam a bioeconomia possuem mais vantagens competitivas em relação a outros países, o que justifica o fato do continente asiático ter o maior número de depósitos e a empresa japonesa *Microbial Chemistry Research Foundation* possuir o maior número de patentes depositadas.

**Palavras-chave:** *Streptomyces*, Prospecção, Metabólitos.

**ABSTRACT**

Introduction: *Streptomyces* spp. are bioactive metabolite producing bacteria useful in the medical, biological and biotechnological area. They are associated with the production of most existing antimicrobials and are capable of producing antiparasitic and antineoplastic agents. The main objective of this study was to carry out a survey of the number of documents intended for the production of metabolites by *Streptomyces* spp, with a research period of 50 years. Methodology: We used the

database of Espacenet® and the keywords "*Streptomyces*" and "product". 247 patents were found that after the elimination of duplicate, it was reduced to 246. Results: The results show that the first patent was filed in Germany and that Japan and China are the main leaders in this field. The largest number of patents filed occurred in 1997, with 18 patents filed. O Continente Asiático (94,31%) destaca-se com mais Depósitos enquanto que a japonesa Microbial Chemistry Research Foundation (8,53%) detém o número de Maior de Patentes. Conclusion: From the analysis carried out in this review, it is noted that countries that use the bioeconomy have more competitive advantages compared to other countries, which justifies the fact that the continent of Asia has the largest number of deposits and the Japanese company Microbial Chemistry Research Foundation has the largest number of patents filed.

**Keywords:** *Streptomyces*, Prospecting, Metabolites.

## 1 INTRODUÇÃO

As estipes *Streptomyces* spp. pertencem à ordem *Streptomycetales* da classe *Actinobacteria*, são bactérias aeróbicas, Gram positivas, filamentosas, possuem mais de 500 espécies descritas encontradas em ambientes marinhos e terrestres. Essas bactérias são consideradas organismos saprófito, por degradarem uma ampla diversidade de substratos insolúveis por meio de enzimas hidrolíticas extracelulares de interesse biotecnológico. Possuem domínio bacteriano que incluem microrganismos relevantes para as áreas de medicina humana e veterinária, biotecnologia e ecologia (LAW *et al.*, 2019; COLOMBO *et al.*, 2019; CHAIHARN *et al.*, 2020; SHARMA e MANHAS, 2020; RIBEIRO, 2020).

Diante da capacidade em secretar uma vasta gama de enzimas extracelulares importantes em processos industriais, inúmeras funcionalidades das *Streptomyces* spp, relacionadas a biotecnologia, tem sido relatadas. Essas enzimas, no entanto, possuem atividade biológicas com propriedades antineoplásicas, antioxidantes, antiparasitárias, antivirais e antimicrobianas (ZHAO *et al.*, 2019; DURÁN *et al.*, 2020; CHAIHARN *et al.*, 2020; RIBEIRO, 2020).

O gênero *Streptomyces* degradam enzimas com atividades de interesse em bioprocessos, em destaque a produção de moléculas bioativas que atuam como antioxidantes e expressam alta toxicidade contra linhagens de células tumorais por meio da inibição das habilidades de crescimento e metástase das células cancerígenas. Algumas dessas moléculas precitadas são formadas por anéis do tipo furano (composto com atividade inibidora do crescimento de adenocarcinoma gástrico, glioblastoma, câncer de pulmão, e de cólon), que é produzido por alguns microrganismos desse gênero (LAW *et al.*, 2019; NGUYEN *et al.*, 2020).

Observou-se, também, que as *Streptomyces* spp. expressam atividades sobre diferentes patógenos vegetais e, especificamente pelo patógeno fúngico, o que permitiu o aumento na melhoria

do gerenciamento de doenças nas plantas. A título de ilustração, pode-se citar o crescente número de estudos relacionados à capacidade desse gênero bacteriano de inibir o crescimento de fungos do gênero *Fusarium* e limitar o acúmulo de suas toxinas. Assim, as *Streptomyces* spp. têm-se tornado uma alternativa de segurança para o uso humano e o meio ambiente e, através da sua propriedade antifúngica, passou a ser utilizada como agente de biocontrole na agricultura. (LAW *et al.*, 2019; COLOMBO *et al.*, 2019; DAVE e INGLE, 2020; SHARMA e MANHAS, 2020).

Estudos demonstram que extratos de diclorometano (DCME) de *Streptomyces* spp. representam uma fonte viável de compostos antivirais. Outros compostos bioativos apresentaram atividade antiviral frente ao vírus da influenza A e da encefalite equina ocidental (LI *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020).

As *Streptomyces* spp. possuem uma variedade de metabólitos secundários com ação antimicrobiana, representados em 74% dos antibióticos atuais. Estudos realizados mostraram semelhança na atividade antimicrobiana de biocompostos produzidos por bactérias desse gênero com a atividade do cloranfenicol sobre isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (OLIVEIRA, 2018; MONTERO *et al.* 2019; NGUYEN *et al.*, 2020).

No que diz respeito ao tratamento de parasitoses, pode-se citar, por exemplo, a ivermectina, produzida por *Streptomyces avermitilis* e utilizada em diversos tratamentos contra parasitas intestinais e também contra o *Pediculus humanus*, popularmente conhecido como piolho. O fármaco, amplamente comercializado, ainda desperta o interesse de novos estudos (CAO *et al.*, 2018); ademais, outros compostos, como a natamicina, estão sendo estudados visando ao desenvolvimento de novos agentes antiparasitários (YAO *et al.*, 2019).

Inúmeros bioprodutos comerciais estão registrados pela Espacenet® da European Patent Office, como exemplo os produtos como: agente redutor de cádmio do solo e lavouras, agente de fermentação do tipo peptídeo com uma atividade citotóxica, agente colaborador na produção de um hidrolisado de quitina, agente na inibição de fungos, dentre outros (MITSUI SEITO, 1994; ASTELLAS PHARMA, 2004; UNIV ZHEJIANG, 2012; AGRICULTURAL RURAL AREA, 2019).

São grandes as aplicações dos bioprodutos obtidos por *Streptomyces* spp. e suas propriedades. Desta forma, visando estimular a inovação tecnológica, este estudo teve por objetivo prospectar pedidos de patentes envolvendo metabólitos deste gênero bacteriano com ações antineoplásicas, antiparasitárias e antimicrobianas.

## 2 METODOLOGIA

Realizou-se buscas no banco de patentes Espacenet® da European Patent Office, base de dados que permite acesso livre, além de integrar mais de 90 países, conter mais de 110 milhões de depósitos

e permitir a transferência das informações de busca para um programa de tratamento de dados. “*Streptomyces*” e “product” foram utilizadas como palavras-chave com o propósito de conduzir os resultados para registros de patentes do tipo desenvolvimento de produtos envolvendo espécies bacterianas que compõem o gênero mencionado.

Como o gênero *Streptomyces* spp. está relacionado a um amplo número de patentes referentes a produtos com ações antineoplásicas, antiparasitários e antibacterianos, com base nestes, o presente trabalho teve foco, durante a análise de patentes, os seguintes códigos internacionais de classificação: A61P31/00, A61P33/00 e A61P35/00, conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1 – Códigos das patentes incluídas neste estudo.

Códigos	Classificação
A	Necessidades Humanas
A61	Ciência médica ou veterinária; Higiene
A61P	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais
A61P31/00	Anti-infecciosos, isto é, antibióticos, anti-sépticos e quimioterapêuticos
A61P33/00	Agentes Antiparasitários
A61P35/00	Agentes Antineoplásicos

Fonte: Banco Europeu de Patentes (2020).

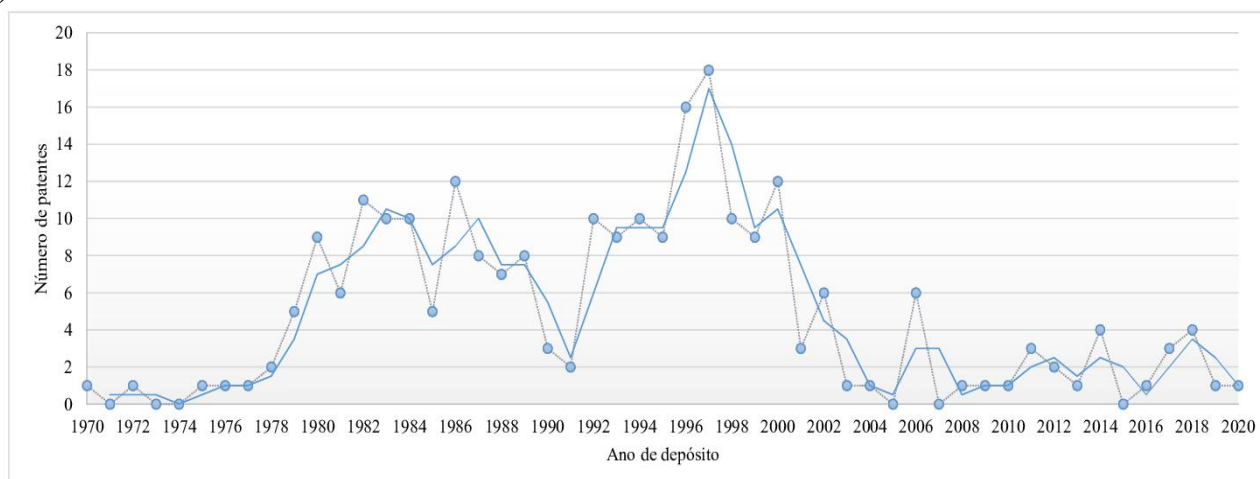
Encontrou-se 247 patentes que foram exportadas para o software Microsoft Excel® 2013 e, após a eliminação das duplicatas e remoção das patentes que não tinham ligação com o tema proposto, foram obtidos 246 documentos. Estas patentes serviram de base para a construção de um banco de dados que possibilitou a análise destes documentos quanto a prospecção, a estratificação por ano de registro e de depósito, países depositantes e continentes, bem como os 10 inventores que detém maior número de patentes. Os resultados obtidos estão expressos em forma de gráficos elaborados no software Microsoft Excel® 2013. A prospecção tecnológica foi realizada em maio de 2020 e incluiu resultados entre 1970 a 2020.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

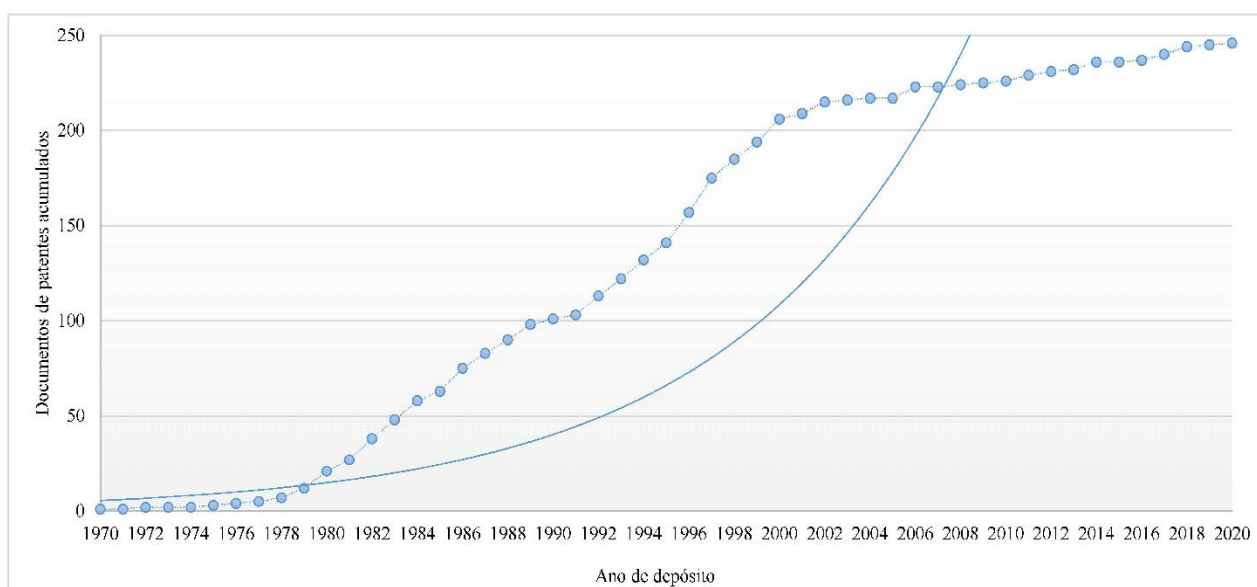
A Figura 1 (A) ilustra o montante de patentes depositadas após o processo de eliminação de duplicidade referente aos códigos A61P31/00, A61P33/00 e A61P35/00, entre os anos de 1970 em que ocorreu o depósito da primeira patente, e 2020, ano de produção deste estudo. Na figura 1(B), os mesmos resultados de patentes ilustrados na Figura 1 (A) são apresentados considerando-se o total acumulado.

Figura 1: Quantidade de patentes depositadas de bioprodutos do *Streptomyces* spp, de códigos de classificação A61P31/00, A61P33/00 e A61P35/00 no período de 1970 a maio de 2020: (A) Quantidade por ano (B) Quantidade acumulada

A)



B)



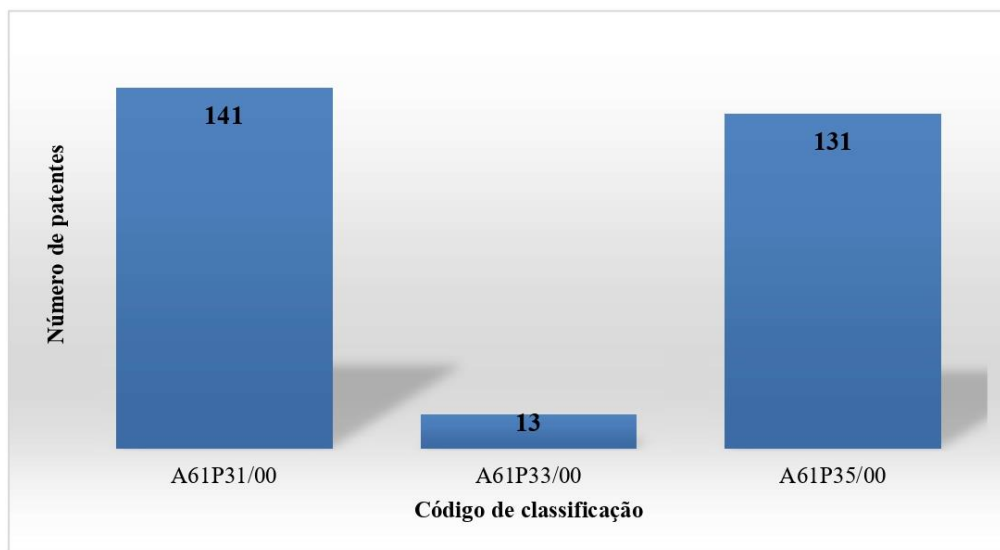
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Através dos dados obtidos, constatou-se a existência de um intervalo de tempo entre a data da primeira patente depositada (1970) e o início do crescimento do número de depósitos (1978 com duas patentes). As primeiras cinco patentes registradas para o gênero de bactérias *Streptomyces* spp. decorreram nos anos de 1970, 1972, 1975, 1976 e 1977, conforme base de dados do site Espacenet®. Os países detentores dessas patentes são Alemanha (1970), Itália (1972), Estados Unidos (1975, 1977) e Japão (1976).

A partir de 1978 houve o crescimento do número de patentes registradas na base de dados para *Streptomyces* spp. Os anos entre 1979 e 2006, foi o período com o maior número de registros por ano (Figura 1 (B)). Em 1997 foi o ápice dos registros, com um total de 18 patentes, demonstrando um aumento de estudos e interesse na área, mas, em contra partida, houve uma redução do crescimento a partir desse ano, e até o momento da concretização deste estudo, ocorreu um leve crescimento, com apenas 01 ou 02 registros de patentes por período.

Dentre os três tipos de produtos avaliados neste trabalho, conforme os códigos A61P31/00, A61P33/00 e A61P35/00 (Tabela 1), pôde-se observar que as patentes se dividem, basicamente, entre agentes antimicrobianos, uma baixa porcentagem de estudos relacionados a agentes antiparasitários e antineoplásicos (Figura 2), o que justifica o grande interesse do mercado no desenvolvimento de novos antibióticos e agentes antineoplásicos, bem como o uso de novas ferramentas na busca de novos antibióticos, como a genômica e as triagens de coleções de biocompostos e o aumento da incidência de casos de câncer. O baixo número de patentes para agentes antiparasitários ocorreu devido à queda de doenças parasitárias (GOMES, 2002; GUIMARÃES, 2010). Importante ressaltar que uma mesma patente pode estar relacionada a mais de um código de classificação.

Figura 2 – Distribuição do número de patentes por código de classificação

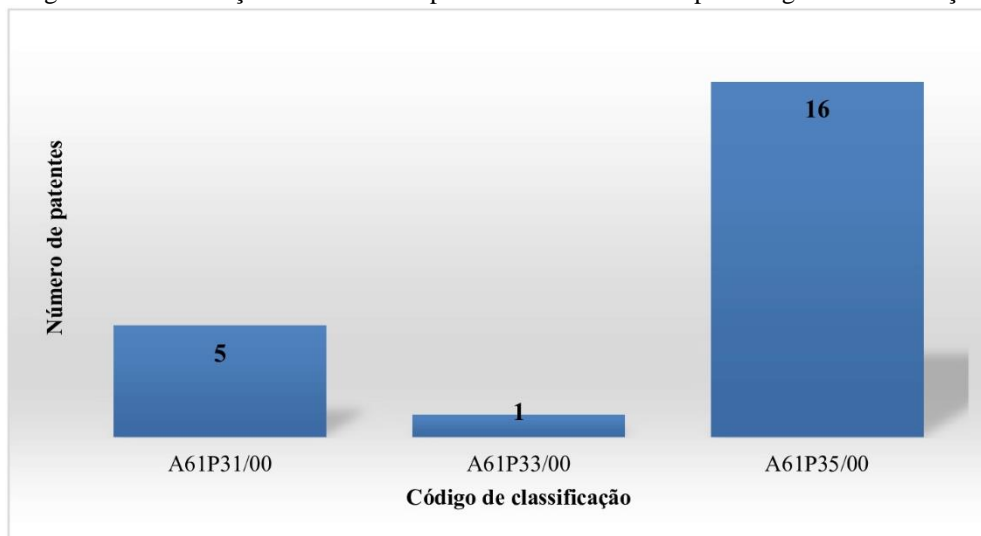


Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

No ano de 1997 houve um pico no registro de patentes (Figura 3) relacionado ao aumento de patentes de agentes antineoplásicos. Nesse mesmo ano, em que as 18 patentes foram registradas, 16 tinham relação com agentes antineoplásicos. Esse pico associa-se aos elevados casos de neoplasias

relatadas nesse período, em especial, estudos relacionados a neoplasias femininas, como o câncer de mama (GOMES, 2002).

Figura 3 – Distribuição do número de patentes no ano de 1997 por código de classificação



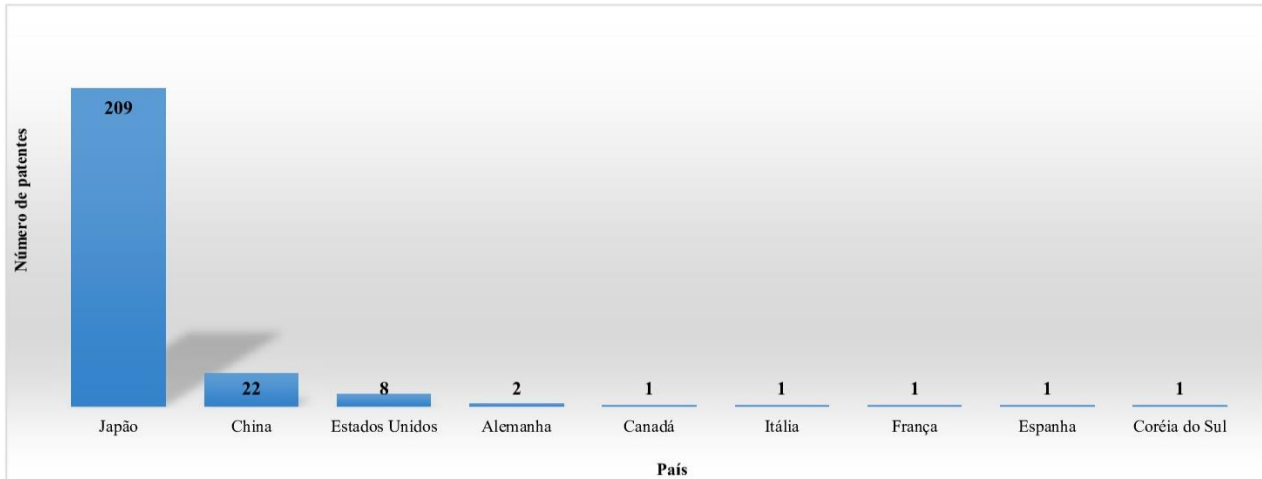
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Após o ano de 1997, nota-se uma redução em pedidos de patentes envolvendo a produção de bioprodutos advindos da *Streptomyces* spp. Tal diminuição reflete adversidades encontradas na pesquisa, pela vasta exploração desse microrganismo e dificuldade de isolamento de novos produtos, bem como baixas concentrações de produção. Dessa forma, o foco na busca de novos produtos naturais mudou para ambientes pouco exploráveis, como habitats marinhos e extremos. É relevante reportar que os depósitos de patentes são mantidos em um período de sigilo mínimo de 18 meses, a partir da data de depósito ou da prioridade mais antiga, salvo por lei específica de cada país. No Brasil, a lei 9.279/1996 prevê esse período como forma de proteção, e indica que os valores apresentados relacionados ao final dos anos 2018, 2019 e 2020 são resultados aproximados, sem considerar o período de sigilo (BRASIL, 1996; HUG *et al.*, 2018).

Os países detentores do maior número de patentes são Japão, seguido da China, Estados Unidos e Alemanha, (Figura 4). Os demais países listados apresentaram, apenas, 01 patente registrada. Embora, não detentores de maior número de patentes, a Alemanha, a Itália e os Estados Unidos foram os três primeiros países a realizarem depósitos para *Streptomyces* spp.



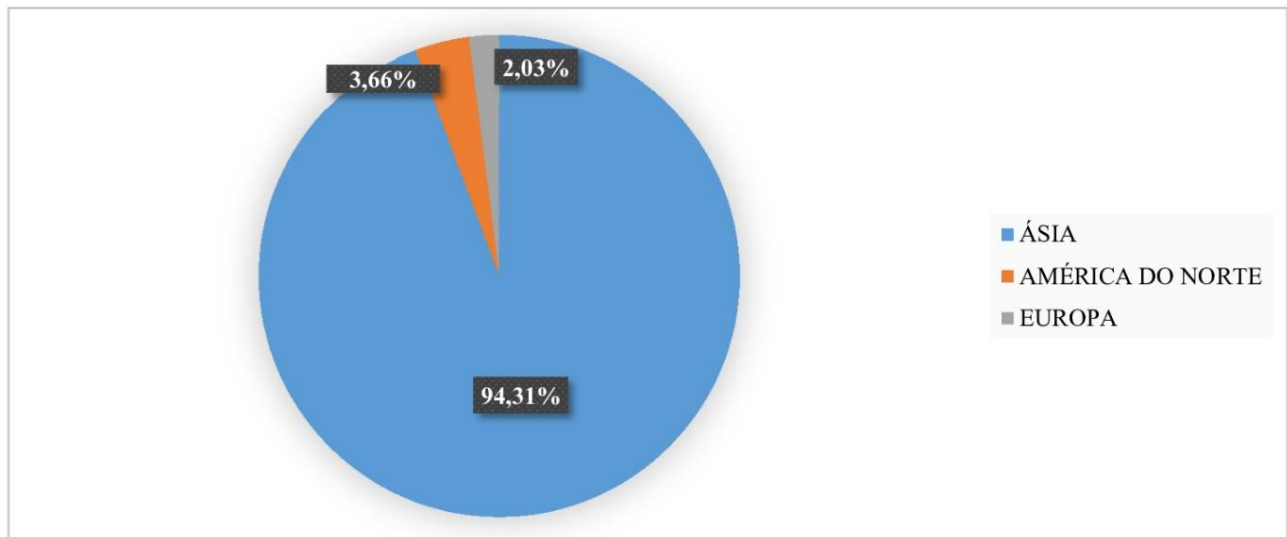
Figura 4: Países depositantes para *Streptomyces* spp. no Espacenet® entre 1970 e 2020.



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Levando em consideração os continentes, a Ásia detém o maior número de patentes, com um total de 94,31% dos registros. Esses resultados já eram esperados, uma vez que o Japão e a China possuem a maior quantidade de depósitos. O continente Americano possui 3,66% dos registros, sendo que maioria dos destes pertencentes aos Estados Unidos. Por último, dispõe a Europa com 2,03% de depósitos, sendo, portanto, o continente com o menor número de patentes registradas no período dessa pesquisa (figura 5).

Figura 5 – Distribuição por continente das patentes depositadas expressas em porcentagens, seguido pelo número total de patentes.

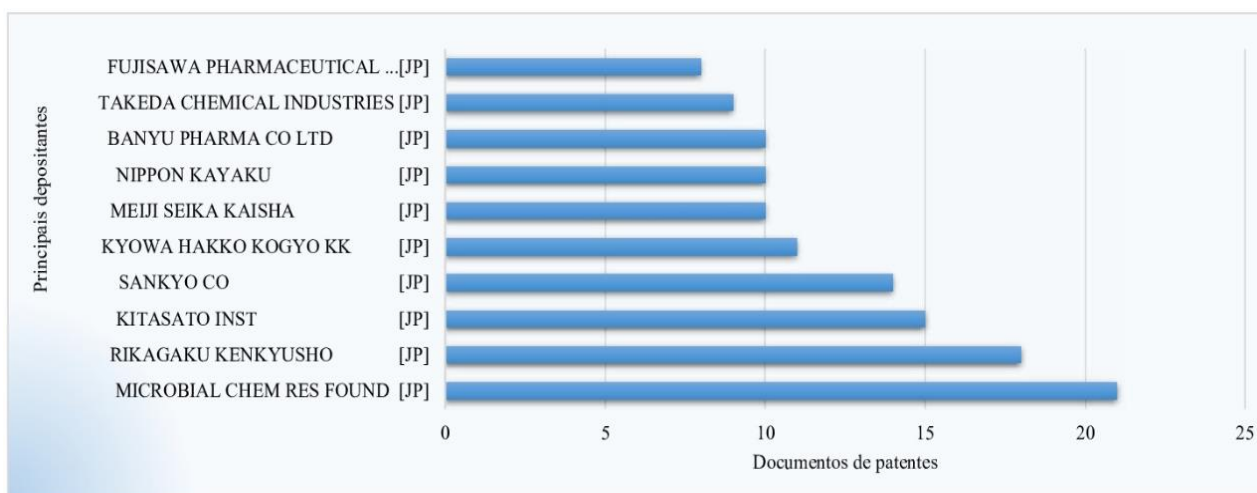


Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Esses resultados afirmam que as patentes relacionadas à utilização de *Streptomyces* spp. em bioprocessos está concentrada nos países desenvolvidos, possivelmente, devido a maiores investimentos no setor de pesquisas e desenvolvimento.

A figura 6 apresenta as empresas com o maior número de patentes depositadas e seus países sede. A “Microbial Chemistry Research Foundation” ocupou o primeiro lugar com um total de 21 depósitos. Essa fundação japonesa possui mais patentes depositadas quando comparada a maior quantidade de patentes registradas por ano, com auge de depósitos em 1997. Esses dados exprimem maior investimento em pesquisas voltadas para a *Streptomyces* spp, especialmente no Japão, em que determinadas empresas são grandes detentoras da tecnologia envolvendo a bactéria.

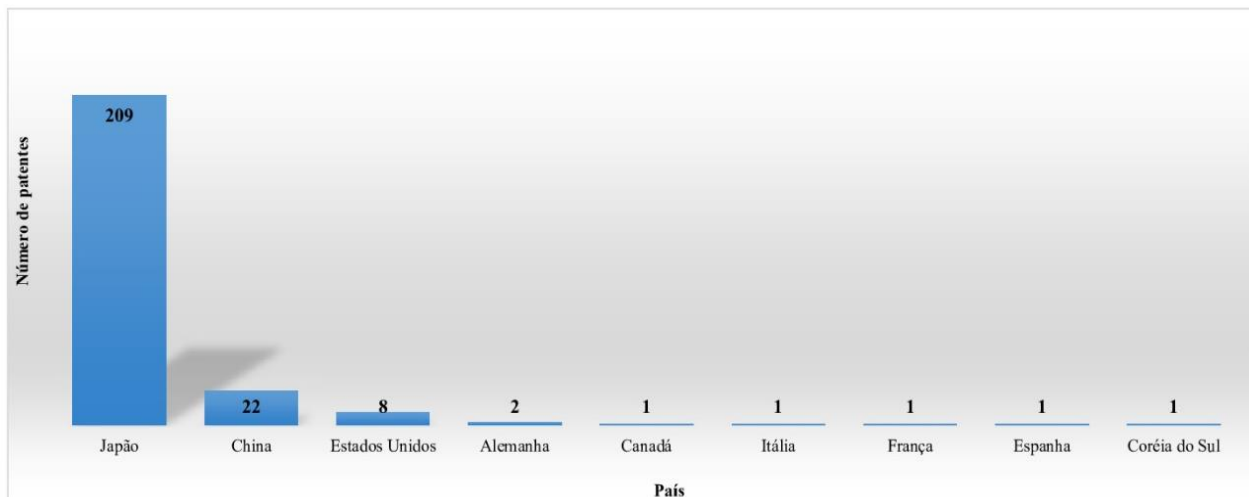
Figura 6: Principais empresas depositantes de patentes para produtos oriundos de *Streptomyces* spp. no Espacenet® entre 1970 e 2020.



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Ao analisar os depósitos por inventores, fica evidente a concentração desta tecnologia no Japão. Takeuchi Tomio se destaca pela contribuição de 28 registros para *Streptomyces* spp., seguido de Osanawa Hiroshi com 16 patentes, os demais registros são grande parte de japoneses, com pelo menos seis registros no banco pesquisado (Figura 7).

Figura 7: Principais inventores depositantes de patentes para produtos oriundos de *Streptomyces* spp. no Espacenet® entre 1970 e 2020.



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

O gênero *Streptomyces* ainda é propício para o desenvolvimento de diversos bioprodutos, tal como, o ácido fenilacético que, segundo Kumar *et al* (2018), exibiu atividade antifúngica promissora, em isolados obtidos do solo, com 100% de inibição; Ortega *et al* (2019) alcançaram resultados satisfatórios através do manuseio de biocompostos obtidos de *Streptomyces* associados a formigas, contra amastigotas do parasita humano *Leishmania donovani*. Em estudos desenvolvidos por Chen *et al* (2018), foram isolados quatro novos compostos com potente atividade contra a proliferação de diferentes células de gliomas, tumores cerebrais malignos. Li *et al* (2019), por sua vez, descobriram uma nova espécie bacteriana do gênero *Streptomyces*, isolada de uma amostra de areia coletada do deserto de Gurbantunggut, China, o isolado é Gram-positivo aeróbico, e foi nomeada como *Streptomyces desertarenaesp*. Um estudo conduzido por Law *et al*, reportou a descoberta de 18 isolados de *spp*, em um Manguezal na Malásia, que poderiam ser considerados novas espécies, de acordo com a sequência do gene rRNA 16S e análises filogenéticas. A triagem preliminar de bioatividade realizada, nesses isolados, revelou atividade antioxidante significativa, assim como efeito citotóxico notável contra linhas celulares de câncer de cólon (HCT-116, HT-29, Caco-2, e SW480). (LAW *et al.*, 2019).

#### 4 CONCLUSÃO

Diante das análises precitadas, constatou-se um considerável interesse no desenvolvimento de produtos antimicrobianos, antineoplásicos e antiparasitários através do registro de patentes depositadas a partir de 1978, com o ápice em 1997, principalmente de produtos antineoplásicos, mesmo havendo até o momento da concretização deste estudo, um crescimento ameno desses registros. O continente asiático destacou-se em número de depósitos no período pesquisado, em particular, o Japão.

Considerando a análise em questão e o potencial deste gênero de microrganismo, percebe-se que a prospecção de fontes de produtos naturais são pouco estudadas, o que justifica a necessidade de mais estudos nestas áreas de atuação, que contribua com a descoberta de novos produtos, obtidos tanto a partir de novas bactérias quanto das já catalogadas, com atividades antineoplásicas, antiparasitárias e antibacterianas. Espera-se que essa descoberta seja próspera e que o Brasil tome parte desse progresso biotecnológico por meio de mais investimentos em pesquisas, seja por recursos públicos ou privados, possibilitando, dessa maneira, o desenvolvimento de produtos, bem como o aumento do registro de patentes.

Vale salientar, também, a importância em desenvolver metodologias mais específicas, como técnicas metagenômicas, acompanhando os avanços da biotecnologia, bioinformática e química analítica aplicada, para transpor os desafios e promover o isolamento de novas moléculas com aplicações terapêuticas. Espera-se maior interesse do continente Americano e Europeu, regiões que, até então, apresentaram baixos números de patentes registradas ou mesmo nenhuma, como no caso da América do Sul.

Países que usam a bioeconomia como área estratégica possuem vantagens competitivas em relação a outros países, isso explica o maior número de depósitos realizados pelo continente asiático e o maior número de patentes depositadas pela empresa japonesa *Microbial Chemistry Research Foundation*.

Por fim, a utilização de espécies de *Streptomyces* spp. para a geração de produtos de alto valor agregado representa um setor importante da bioeconomia. Esse modelo de produção industrial baseado em recursos biológicos movimenta um mercado mundial com impacto na geração de novas tecnologias de forma sustentável e de alto valor agregado.

## REFERÊNCIAS

AGRICULTURAL RURAL AREA. Department environmental protection scient research monitoring institute. Huang Yongchun; Liu Zhongqi; Zhang Changbo. **Streptomyces TJ138, product, method of preparation and application thereof, method to reduce cadmium content in crops and application of melatonin**. CN109868247A, 04 abr 2019, 11 jun 2019. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/066922224/publication/CN109868247A?q=Huang%20Yongchun%3B%20LIU%20ZHONGQI%3B%20ZHANG%20CHANGBO>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

ASTELLAS PHARMA INC. Hayakawa Yoichi; Nagai Koji; Takeda Yasuyo. **Novel Fermentation Products**. JP2004088419A, 24 mar 2005, 10 out. 2005. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/035056141/publication/WO2005092916A1?q=Streptomyces%20and%20products>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

BRASIL. Decreto-lei nº 9.279 de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos a propriedade industrial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 15 mai 1996. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19279.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm)>. Acesso 16 Ago. 2020.

CAO, X. *et al.* Enhanced avermectin production by *Streptomyces avermitilis* ATCC 31267 using high-throughput screening aided by fluorescence-activated cell sorting. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v.102, n. 2, p.703-712. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8658-x>.

CHAIHARN, M.; THEANTANA, T.; PATHOM-AREE, W. Evaluation of Biocontrol Activities of *Streptomyces* spp. against Rice Blast Disease Fungi. **Pathogens**, v. 9, n. 2, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9020126>.

CHEN, M. *et al.* Anti-glioma Natural Products Downregulating Tumor Glycolytic Enzymes from Marine Actinomycete *Streptomyces* sp. ZZ406. **Scientific Reports**, v. 8, n.72, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18484-7>.

COLOMBO, E. M. *et al.* Critical Assessment of *Streptomyces* spp. Able to Control Toxigenic Fusaria in Cereals: A Literature and Patent Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 24, p. 6119, 2019. Doi: <http://doi.org/10.3390/ijms20246119>

DAVE, A.; INGLE, S. Optimization of fermentation conditions for enhanced antifungal metabolite production by *Streptomyces* spp. S-9 isolated from pigeon pea rhizosphere. **International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences**, v. 9, n.1, p. 2483-2495, 2020. Doi: <https://doi.org/10.31032/IJBPAS/2020/9.1.4908>.

DURÁN, L. B. *et al.* Applications of *Streptomyces* spp. Enhanced Compost in Sustainable Agriculture. In: Meghvansi, M., Varma, A (eds) Biology of Composts. **Soil Biology**. v. 58, p. 257-291, 2020. Doi:[https://doi.org/10.1007/978-3-030-39173-7\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-030-39173-7_13).

ESPACENET [Base de dados – Internet]. European Patent Office; 2020. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/>>. Acesso em 10 jun. 2020.

GOMES, R.; SKABA, M. M. V. F.; VIEIRA, R. J. S. Reinventando a vida: proposta para uma abordagem sócio-antropológica do câncer de mama feminina. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n.1, p. 197-204, 2002.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. da S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química. Nova**. v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035>.

HUG, J. *et al.* Concepts and Methods to Access Novel Antibiotics from Actinomycetes. **Antibiotics**, v. 7, n. 2, p. 1-47. Doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics7020044>.

KUMAR, P. S. *et al.* Bio-prospecting of soil *Streptomyces* and its bioassay-guided isolation of microbial derived auxin with antifungal properties. **Journal de Mycologie Medicale**. v. 28, n.3, p. 462-468. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.05.009>.

LAW, J. W. F. *et al.* Diversity of *Streptomyces* spp. from mangrove forest of Sarawak (Malaysia) and screening of their antioxidant and cytotoxic activities. **Scientific Reports**, v. 9, n.15262, 2019. Doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-019-51622-x>.

LI, F. *et al.* Anti-Influenza A Viral Butenolide from *Streptomyces* sp. Smu 03 Inhabiting the Intestine of *Elephas maximus*. **Viruses**, v. 10, n.7, p. 356, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3390/v10070356>.

LI, F. *et al.* Antiviral properties of extracts of *Streptomyces* sp. SMU 03 isolated from the feces of *Elephas maximus*. **Fitoterapia**. v 143, n.104600, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104600>.

LI, L.H. *et al.* *Streptomyces desertarenae* sp. nov., a novel actinobacterium isolated from a desert sample. **Antonie Van Leeuwenhoek**. v. 112, n. 3, p. 367-374. 2019. doi: <https://doi.org/10.1007/s10482-018-1163-0>.

MITSUI SEITO KK; NORINSUISANSHO SHOKUHIN SOGO KENKYUSHOCHO. Ehashi Tadashi; Kadoma Mitsuru; Kobayashi Shoichi; Suzuki Kazumasa. **Microorganism Capable of Producing Chitinase and Production of Said Chitinase and Chitin Hydrolyzate Using Said**.JPS62198387A, 27 fev 1986, 25 mai 1994. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/012580481/publication/JPH0632605B2?q=Streptomyces%20and%20product>. Acesso em: 01 jun. 2020.

MONTERO, K. N. *et al.* Antarctic *Streptomyces fldesensis* So13.3 strain as a promising source for antimicrobials Discovery. **Scientific Reports**, v. 9, n. 7488, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43960-7>.

NGUYEN, H. T. *et al.* *Streptomyces* sp. VN1, a producer of diverse metabolites including non-natural furan-type anticancer compound. **Sci. Rep.** v. 10, n. 1756, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58623-1>.

OLIVEIRA, R. C. **Potencial antimicrobiano de actinomicetos de solos amazônicos**. 2018. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências e Inovação Tecnológica). CITA, Universidade Federal do Acre, UFAC, Rio Branco, 2018.

ORTEGA, H. E. *et al.* Antifungal compounds from *Streptomyces* associated with attine ants also inhibit *Leishmania donovani*. *PLos Neglected Tropical Disease*, v. 13, n.8, e0007643. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007643>.

RIBEIRO, B. F. Purificação parcial e caracterização de uma celulase produzida por *Streptomyces* sp. S5 e sua aplicação em panificação. 2020. 73 f. Dissertação (Programa de PósGraduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos). Escola de Agronomia, Universidade Federal de Goiás, Goiana, 2020

SHARMA, M.; MANHAS, R. K. Purification and characterization of salvianolic acid B from *Streptomyces* sp. M4 possessing antifungal activity against fungal phytopathogens. **Microbiol Research**, v. 237, n 126478, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126478>

UNIV ZHEJIANG. Chaochao Liu; Mianbin Wu. **Streptomyces strain and application thereof**. CN102533614A, 21 fev 2012, 04 jul 2012. disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/046341651/publication/CN102533614A?q=Streptomyces%20and%20products>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

YAO, J. Y. *et al.* Antiparasitic efficacy of natamycin isolated from *Streptomyces gilvosporeu* AXY-25 against *Ichthyophthirius multifilii*. *Aquaculture*, v.506, p.465-469. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.02.066>.

ZHAO, J; *et al.* *Streptomyces paludis* sp. nov., isolated from an alpine wetland soil. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 2, p. 773-778, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.003821>.