

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Bacteriocinas: Mecanismo de Ação de Peptídeos Antimicrobianos
como Alternativas Promissoras ao Tratamento de Infecções
Bacterianas e à Terapia Anticancerígena**

Cristhian Xu

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Svetoslav Dimitrov Todorov

São Paulo

2025

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO.....	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUÇÃO	5
1.1. Crise de Resistência Antimicrobiana	5
1.2. Câncer no Cenário Internacional	6
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL E MÉTODOS	7
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
4.1. Bacteriocinas: Conceito e Aspectos Históricos	8
4.2. Metabolismo da Síntese de Bacteriocinas	13
4.3. Mecanismo de Ação das Bacteriocinas contra Células Bacterianas	16
4.4. Combinação: Diferenças e Similaridades de Bacteriocinas e Antibióticos..	25
4.5. Mecanismo de Ação das Bacteriocinas contra Células Cancerígenas	27
4.6. Combinação Fármacos Anticancerígenos e Bacteriocinas.....	37
4.7. Espectro de Ação para Além de Espécies Relacionadas	38
4.8. Resistência a Bacteriocinas	41
5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	42
6. REFERÊNCIAS	44

LISTA DE ABREVIATURAS

Akt	Proteína Quinase B
AMPs	Peptídeos Antimicrobianos
BAL	Bactérias Ácido Lácticas
CDK	Quinases Dependentes de Ciclinas
CIM	Concentração inibitória mínima
CL	Cardiolipina
gD	Glicoproteína P
HNSCC	Células de carcinoma escamosa de cabeça e pescoço
HSP	Proteínas de choque térmico
HUVECs	Células endoteliais derivadas da veia umbilical humana
ICIF	Concentração inibitória fracionada
lag	Fase de adaptação
log	Fase de crescimento exponencial
LPS	Lipopoissacarídeo
LTA	Ácido lipoteicoico
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> susceptível à meticilina
MV	Vírus do sarampo
PBPs	Proteínas ligadoras de penicilinas
PE	Fosfatidiletanolamina
PG	Fosfatidilglicerol

PKB	Proteína quinase B
PMF	Próton força motriz
PTS	Sistema fosfotransferase de açúcar de fosfoenol
PV	Poliovírus
RiPPs	Peptídeos ribossomicamente sintetizados e modificados pós-tradução
RMN	Ressonância magnética nuclear
RNAPs	RNA polimerases
TEM	Transição epitelial-mesenquimal
UDP-NAG	Uridina difosfato N-acetilglicosamina
UDP-NAM	Uridina difosfato N-acetilmurâmico
VEFG	Fatores de crescimento endotelial vascular

RESUMO

Xu, C. **Bacteriocinas: Mecanismo de Ação de Peptídeos Antimicrobianos como Alternativas Promissoras ao Tratamento de Infecções Bacterianas e à Terapia Anticancerígena**. 2025. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

Palavras-chave: Bacteriocinas, Mecanismos de Ação, Atividade Antibiótica e Anticancerígena

INTRODUÇÃO: Apesar dos recentes avanços no setor farmacêutico, a resistência antibiótica e a resistência quimioterápica permanecem como dilemas mundiais sem respostas definitivas. Atualmente, os tratamentos de infecções resistentes e variados tipos de câncer envolvem métodos terapêuticos ineficientes, que expõem os pacientes a efeitos adversos severos, resultando em piora na qualidade de vida e baixa adesão à terapia. Na busca por novos fármacos e terapias inovadoras no campo da saúde, bacteriocinas despontam como alternativas promissoras contra infecções bacterianas e variadas categorias de câncer. **OBJETIVO:** Revisar os mecanismos de ação destes antimicrobianos contra bactérias patogênicas e contra células cancerígenas. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi feita uma busca literária nas bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google Acadêmico por materiais disponíveis até fevereiro de 2025, utilizando descritores “bacteriocinas”, “mecanismo de ação”, “infecções bacterianas”, “anticancerígenos”, seus termos relacionados e sinônimos. **CONCLUSÃO:** Diante dos desafios enfrentados no campo da saúde, embasamentos concretos reforçam a premissa de que as bacteriocinas podem atuar como agentes terapêuticos alternativos, contribuindo para a criação de novas terapias efetivas e seguras, inclusive por meio de combinações sinérgicas com medicamentos estabelecidos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the latest advances in the pharmaceutical sector, antibiotic resistance and chemotherapy resistance remain as global concerns without definitive answers. Currently, treatments for resistant infections and various types of cancer involve inefficient therapeutic methods, exposing patients to severe adverse effects, resulting in a worsening in quality of life and low adherence to therapy. In the search for new drugs and innovative therapies in the healthcare sector, bacteriocins emerge as promising alternatives against bacterial infections and various categories of cancer. **OBJECTIVE:** Review the mode of action of bacteriocins against pathogenic bacteria and cancer cells. **MATERIAL AND METHODS:** A literature search was made in data bases PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google Academic for material available until February 2025, using descriptors “bacteriocins”, “mechanism of action”, “bacterial infections”, “anticancer”, their related terms and synonyms. **CONCLUSION:** Considering the challenges in the healthcare field, solid evidence supports the premise that bacteriocins can serve as alternative therapeutic agents, contributing to the development of more effective and safer therapies, including through synergistic combinations with established drugs.

1. INTRODUÇÃO

Bacteriocinas são peptídeos antimicrobianos (AMPs) sintetizados ribossomicamente, que apresentam atividade inibitória contra bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas filogeneticamente próximas ao microrganismo produtor. Esses metabólitos são benéficos à cepa produtora, uma vez que contribuem para a sobrevivência contra espécies relacionados ou invasoras presentes no mesmo ambiente, sendo que sua síntese pode ser ocasionada diretamente por mecanismos de comunicação de *quorum sensing* (KAREB; AIDER, 2020). Atualmente, a principal aplicação desses compostos é dentro da indústria alimentícia, onde são amplamente conhecidos e usados como conservantes naturais que não causam mudanças nutricionais e sensoriais ao alimento (PRUDÊNCIO *et al.*, 2015).

Contudo, progressivamente estudos apontam para o fato de que variadas bacteriocinas apresentam espectro de ação para além de espécies relacionadas e, juntamente à cepa produtora, desempenham papel benéfico ao microbioma e à homeostase (TODOROV *et al.*, 2019). Além disso, em razão de suas características singulares de alta seletividade e baixa citotoxicidade, há o intuito crescente em compreender as aplicações desses antimicrobianos na saúde humana e na medicina veterinária (CHOI *et al.*, 2022).

Publicações atuais descrevem o potencial efeito desses antimicrobianos em agirem como opções inovadoras para resolução de questões contemporâneas, tal como a crise de resistência antibiótica e a terapia anticancerígena (CHOI *et al.*, 2022) (KAUR; KAUR, 2015). Se destacam como candidatas preferenciais as bacteriocinas produzidas por bactérias ácido láctica (BAL), haja vista que a maioria das espécies probióticas residentes no trato gastrointestinal humano se enquadram nessa categoria e seus metabólitos são ausentes de toxicidade às células saudáveis (PÉREZ-RAMOS *et al.*, 2021; PEREZ *et al.* 2014).

1.1. Crise de Resistência Antimicrobiana

Nas últimas décadas, numerosos projetos de pesquisa focaram na avaliação de bacteriocinas como alternativas e/ou suplemento a antibióticos, evidenciando uma nova abordagem terapêutica em relação ao combate de doenças

infecciosas (CHOI *et al.*, 2022). De acordo com organizações públicas de saúde, a humanidade se situa atualmente em um cenário de crise, em que microrganismos patológicos desenvolvem rapidamente resistência a medicamentos, provocando consequências catastróficas (VENTOLA, 2015).

Em 2013, *Centers for Disease Control and Prevention* (agência nacional de saúde pública dos Estados Unidos) declarou que o mundo se localiza em uma “era de pós-antibiótico”, sendo que infecções resistentes já estão significativamente espalhadas ao redor do mundo. Os motivos que acarretarem nessa crise podem ser resumidos ao uso excessivo dos medicamentos, prescrição médica inadequada, aplicação extensiva na agricultura e barreiras regulatórias (VENTOLA, 2015).

1.2. Câncer no Cenário Internacional

O câncer é uma das maiores causas de morte ocasionadas por doenças não transmissíveis, sendo caracterizado pela sua complexidade com diferentes variantes. As células que se tornam cancerígenas escapam das respostas aos sinais de controle e têm seu crescimento desregulado, causando sua expansão significativa (TAHERIKALANI; GHAFOURIAN, 2021). Os métodos atuais de tratamentos se dirigem principalmente a cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Todavia, estes modelos apresentam suas limitações e desvantagens, tais como insuficiência na especificidade ao alvo cancerígeno ou necessidade de tratamento adicional, os quais podem resultar em efeitos adversos severos e diminuem a adesão dos pacientes na intervenção médica (MOLUJIN *et al.*, 2022).

Diante dessas limitações, estudos investigativos e experimentais têm divulgado favoravelmente o potencial terapêutico de bacteriocinas contra várias linhagens de células cancerígenas (KAUR; KAUR, 2015; MOLUJIN *et al.*, 2022). Embora o mecanismo de especificidade a câncer não esteja plenamente elucidado, células cancerígenas apresentam diversas modificações citológicas e morfológicas que atribuem propriedades antineoplásicas às bacteriocinas, tais como membrana celular negativamente carregada, elevada fluidez e alto grau de microvilosidade em sua superfície (BAINDARA *et al.*, 2018).

Dessa forma, simultaneamente à atividade antimicrobiana contra bactérias patogênicas, bacteriocinas se situam como potenciais agentes ao desenvolvimento de novos fármacos no combate ao câncer. Sua aplicação neste campo da saúde visa contornar questões terapêuticas associadas aos métodos de tratamentos convencionais, as quais compreendem resistência farmacológica e falta de especificidade, que geram danos às células saudáveis e induzem variados efeitos adversos (MOLUJIN *et al.*, 2022).

Portanto, apesar de ser conhecido que bacteriocinas possam agir como alternativas interessantes sob os tópicos de resistência bacteriana e terapia anticâncer, a literatura ainda carece de informações concretizadas e reunidas a respeito de sua atividade dentro desses diferentes tipos células. Dessa maneira, presente projeto busca desenvolver um trabalho que registra os conhecimentos atualizados a respeito de bacteriocinas e que procura agrupar a atividade antimicrobiana e anticancerígena desses AMPs.

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo revisar os mecanismos de ação de bacteriocinas, com foco em particular no estudo de suas causalidades terapêuticas, a fim de fortalecer embasamentos para aplicação desses antimicrobianos como agentes terapêuticos tanto a infecções bacterianas quanto ao tratamento de câncer. Além disso, é um objeto deste estudo fornecer um panorama geral sobre o histórico, os avanços recentes e as particularidades envolvendo as bacteriocinas. Por último, o trabalho visa reiterar as adversidades para o estudo clínico de bacteriocinas e os desafios atuais para aplicação dessas moléculas como novos compostos terapêuticos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Será realizada uma busca literária nas bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google Acadêmico por artigos científicos disponíveis até fevereiro de 2025. As buscas serão feitas com chaves de pesquisa utilizando os descritores principais “bacteriocinas” e “mecanismo de ação”; compreendendo em seguida

termos como “infecções bacterianas”, “bactérias patogênicas”, “resistência à antibióticos”, “resistência antimicrobiana”, “câncer”, “células cancerígenas”, “carcinoma” e “metástase”.

Os artigos serão selecionados a partir da avaliação do título e do resumo, sendo incluído aqueles que se adequam a proposta do trabalho sobre revisão dos mecanismos de ação das bacteriocinas frente a ação contra bactérias patogênicas e células cancerígenas.

Como critério de exclusão, serão desconsiderados artigos que não se referem ao mecanismo de ação terapêutico exercido por bacteriocinas, e documentos que não estejam integralmente disponibilizados nas bases de busca.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Bacteriocinas: Conceito e Aspectos Históricos

Os primeiros registros associados à descoberta das bacteriocinas foram descritas por André Gratia em 1925, quando o pesquisador observou a existência de um antagonismo entre linhagens de *Escherichia coli*. Os compostos que causavam esse efeito inibitório foram denominados de “colicinas” em referência ao microrganismo produtor. Com o decorrer dos anos, tornou-se notável que a síntese desses antimicrobianos era igualmente comum entre outras bactérias, sejam Gram-positiva ou Gram-negativa. Embora a nomeação “bacteriocina” já fosse conhecida na época, Jacob *et al.* a registraram e descreveram em 1953, visando a categorização de AMPs que apresentassem ação bactericida ou bacteriostática sobre bactérias relacionadas (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Atualmente, sabe-se que esses antimicrobianos possuem espectro de ação mais amplo do que foi escrito originalmente na literatura científica. Além do mais, já é reconhecido casos em que esses compostos apresentam atividade positiva contra microrganismos patológicos desafiadores, como o fungo *Candida* spp. e bactérias multirresistentes como *Mycobacterium tuberculosis* (TODOROV *et al.*, 2019). Desse modo, hoje em dia o conceito de “bacteriocina” é mais amplo e se refere a AMPs sintetizados ribossomicamente (embora poucas sejam proteínas), que podem ou não sofrer modificações pós-tradução. Essas moléculas não afetam a cepa

produtora, pois a mesma detém mecanismos de imunidade específicos que a protegem contra a própria molécula (OGAKI, 2015).

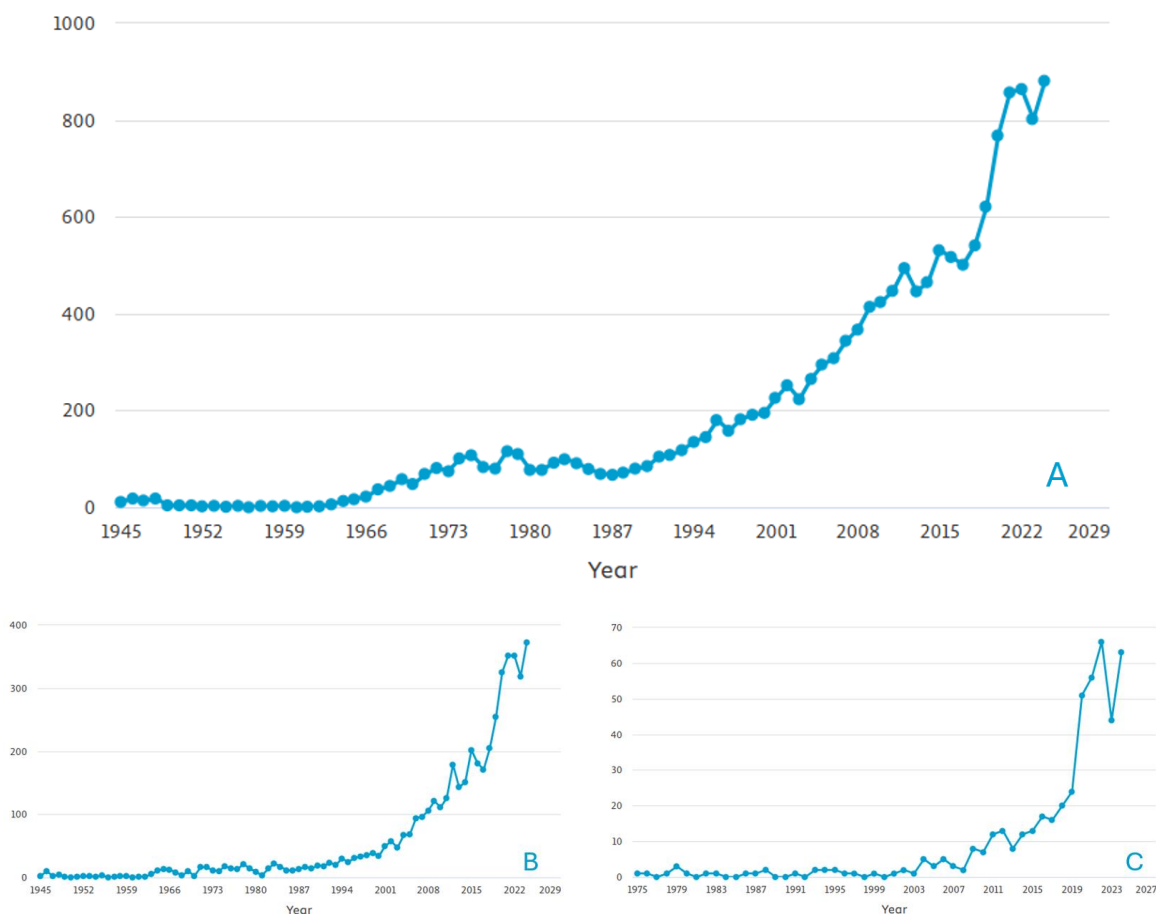


Figura 1: Panorama histórico de 1945 a 2024 referente ao número de publicações cuja temática está associada aos termos “bacteriocina” ou “bacteriocinas” (A); “bacteriocina” ou “bacteriocinas” e “antibiótico” (B); e “bacteriocina” ou “bacteriocinas” e “câncer” (C). Dados obtidos em abril/2025 de www.scopus.com.

Desde a descoberta inicial, as bacteriocinas têm sido progressivamente estudadas e aplicadas em várias áreas. Em especial, as bacteriocinas sintetizadas por BAL têm despertado grande interesse da comunidade científica, sobretudo por serem reconhecidas em sua grande maioria com o *status GRAS* (*Generally Recognized as Safe*). No entanto, algumas espécies de BAL podem abranger cepas patogênicas. Por essa razão, a aplicação como cultura *starter* ou como microrganismo benéfico deve ter seu perfil criticamente avaliado desde o início, haja

vista que a segurança não é uma característica associada à espécie, mas sim à cepa específica.

A principal aplicação desses antimicrobianos está dentro da indústria alimentícia, onde são amplamente conhecidos e usados como conservantes naturais, que não interferem na qualidade sensorial e nutricional dos alimentos (PRUDÊNCIO *et al.*, 2015). No entanto, estudos recentes têm explorado o potencial terapêutico das bacteriocinas, investigando suas aplicações no campo da medicina para combater infecções resistentes e doenças crônicas severas, como o câncer.

I. Classificação de Bacteriocinas

Devido à importância histórica e ao crescente interesse por suas propriedades, diversas classificações foram propostas e permanecem em constante atualização à medida que novos conhecimentos são obtidos. Essas classificações a princípio se baseiam em critérios como: organismo produtor, estrutura molecular, mecanismo de biossíntese, atividade biológica e propriedades físico-químicas.

Atualmente, entre as divisões propostas, destacam-se as de Klaenhammer (1993), Cotter *et al.* (2005), Heng e Tagg (2006), Cotter *et al.* (2013) e Alvarez-Siero (2016). A maioria dessas divisões se refere a bacteriocinas produzidas por espécies Gram-positivas, especialmente por BAL, em razão de sua segurança e importância dentro de processos biotecnológicos e industriais alimentícios.

Klaenhammer inicialmente dividiu a bacteriocinas de BAL em quatro grupos: **(I)** lantibióticos, **(II)** peptídeos não-modificados, **(III)** proteínas grandes e termolábeis e **(IV)** complexados (KLAENHAMMER, 1993). Cotter *et al.* (2005), simplificou tal classificação e propôs uma divisão com três grupos principais: **(I)** lantibióticos, **(II)** peptídeos não modificados e **(III)** bacteriolisinas (COTTER, 2005). Heng e Tagg (2006), a fim de incluir as colicinas, sugeriram uma classificação universal que combina e complementa as realizações de Klaenhammer (1993) e Cotter *et al.* (2005). Essa classificação inclui os seguintes grupos: **(I)** lantibióticos, **(II)** peptídeos não modificados, **(III)** proteínas grandes e **(IV)** peptídeos cíclicos (HENG; TAGG, 2006). Tendo em vista a premissa inicial de criar uma classificação independente do

critério de status Gram, a proposta de Heng e Tagg (2006) é reconhecida hoje em dia pela sua complexidade entre os estudiosos.

Cotter *et al.* (2013) propõe uma classificação que inclui apenas peptídeos antimicrobianos. Nessa classificação, as bacteriocinas, sejam elas de Gram-positivas ou Gram-negativas (com foco nas microcinas), são diferenciadas em **(I)** modificadas e **(II)** não-modificadas ou cíclicas. O primeiro se refere àquelas que sofrem modificações pós-traducionais, enquanto o último abrange aquelas que são isentas de modificações ou apresentam alterações modestas (COTTER *et al.*, 2013).

Recentemente, Alvarez-Sieiro *et al.* (2016) apresenta uma nova proposta, porém focada apenas para BAL. Considerada por estudiosos como a classificação mais objetiva até o momento, as bacteriocinas de BAL seriam categorizadas em: **(I)** modificadas, **(II)** não modificadas, e **(III)** proteínas não-modificadas. Os critérios para essa classificação levariam em consideração estabilidade térmica, modificações pós-traducionais e peso molecular (ALVAREZ-SIEIRO *et al.*, 2016).

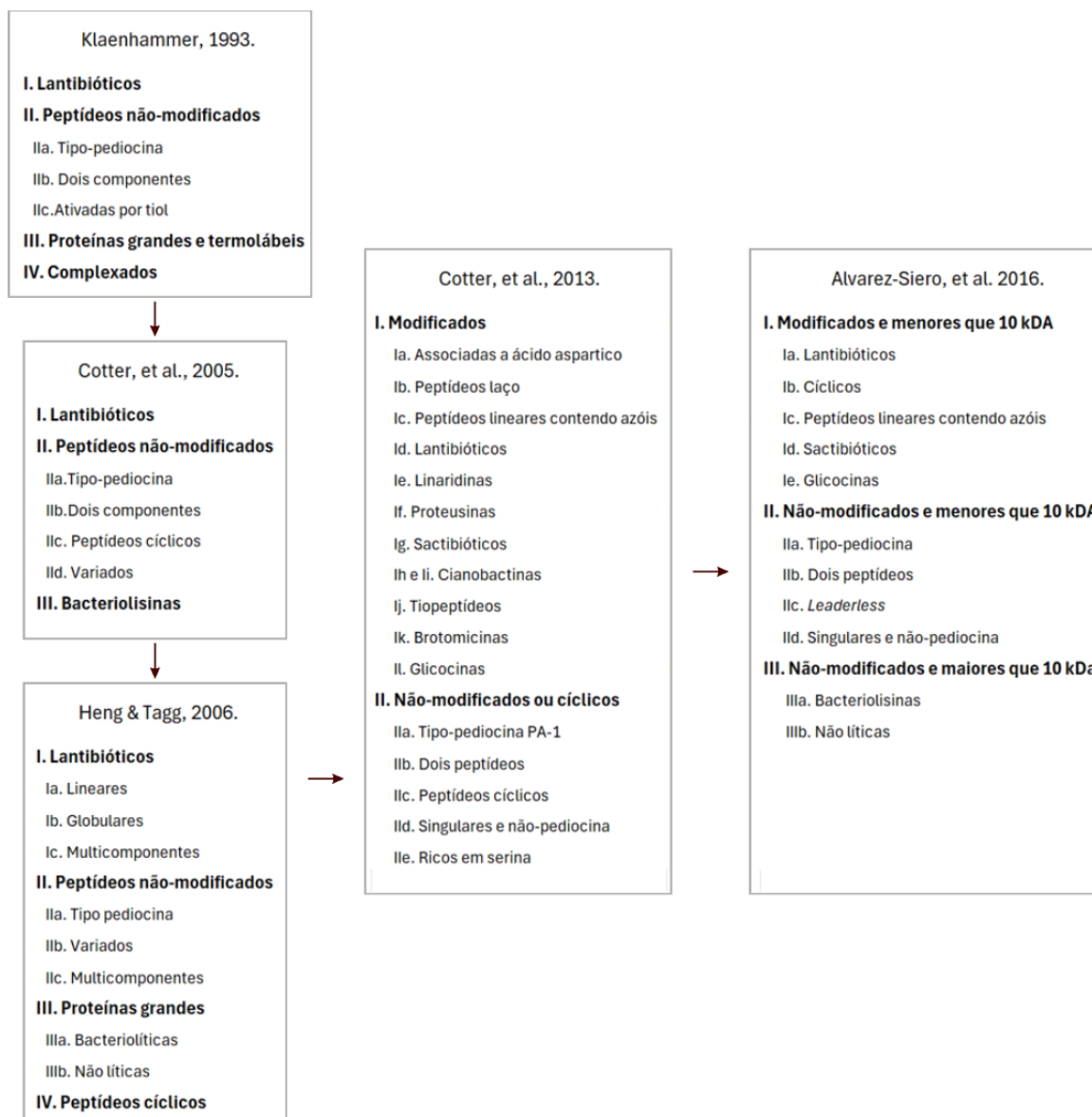


Figura 2: Bacteriocinas de bactérias Gram-positivas: classes e subclasses de acordo com as classificações dos principais autores.

Embora contendo menos propostas de classificações para as bacteriocinas Gram-negativas, admite-se que estas podem ser agrupadas em quatro classes distintas: **(I)** colicinas **(II)** bacteriocinas tipo-colicina (*colicin-like*), **(III)** tailocinas e **(IV)** microcinas, com base em critérios de organismo produtor, peso molecular e estrutura molecular. Seu espectro de atividade mais restrito limita sua aplicação quando comparado a bacteriocinas de Gram-positivas. No entanto, elas representam uma fração indispensável de AMPs, uma vez que podem ser

provenientes de gêneros patológicos, como *Escherichia*, *Pseudomonas* e *Klebsiella* (SIMONS, ALHANOUT, DUVAL, 2020).

Reconhece-se ainda que organismos do domínio Archaea sintetizam peptídeos com potencial atividade antimicrobiana similares às bacteriocinas, denominadas como arqueocinas. As arqueias são conhecidas por serem microrganismos procarióticos que possuem uma maquinária celular única, a qual regula o metabolismo vital e possibilita habitação em ambientes com condições extremas a vida. Até hoje, duas classes de arqueocinas foram identificadas: as (I) halocinas e as (II) sulfobocinas, produzidas respectivamente por *Halobacteriales* e *Sulfolobales* (ZIMINA, et al. 2020)

Halocinas podem ser divididas em dois grupos de alto e baixo peso molecular. No entanto, apenas poucas halocinas obtidas dos gêneros *Haloferax*, *Halobacterium*, e *Natrinema* foram estudadas e suas características estão para serem elucidadas. Referente à segunda classe, as sulfobocinas são extremamente termofílicas e acidófilas. Seu mecanismo de ação ainda é desconhecido, mas acredita-se que as sulfobocinas desaceleram o crescimento celular em vez de causar a lise das células-alvo (ZIMINA, et al. 2020).

Bacteriocinas de Gram-Negativas	
Classe	Tamanho (kDa)
I. Colicinas	30-80
II. Bacteriocinas tipo-colicina	30-80
III. Tailocinas	20-100
IV. Microcinas	<10

Arqueocinas	
Classe	Tamanho (kDa)
I. Halocinas	>5
II. Sulfobocinas	~20

Tabela 1: Classes e subclasses de bacteriocinas produzidas pelas bactérias Gram-negativas e arqueocinas, bacteriocinas produzidas pelas Archaeas.

4.2. Metabolismo da Síntese de Bacteriocinas

O metabolismo bacteriano é complexo e envolve a participação de metabólitos primários e secundários. Metabólitos primários são expressos continuamente e produzidos com intensidade nas fases iniciais de crescimento bacteriano, como a fase de adaptação (lag) e fase de crescimento exponencial

(logarítmica). Estas moléculas desempenham no geral funções indispensáveis à sobrevivência celular, incluindo crescimento e proliferação. Em contrapartida, metabólitos secundários são predominantes na fase estacionária e são produtos finais de uma rede de múltiplas reações bioquímicas. Embora não estejam necessariamente envolvidos em processos fundamentais, esses metabólitos exercem funções acessórias que conferem vantagens à sobrevivência no ambiente (DWIVEDI *et al.*, 2019; SEYEDSAYAMDOST, 2019).

Bacteriocinas são classificadas como metabólitos primários, pois seus genes são em geral constantemente transcritos em RNAm e, em seguida, traduzidos nos ribossomos nas fases iniciais de crescimento. Kumariya *et al.* (2019) descreve que os genes codificadores de bacteriocinas estão organizados em agrupamentos de operons que se situam tanto no genoma, quanto em elementos genéticos adicionais, como plasmídeos. Além disso, genes responsáveis pela expressão dos componentes relacionados, como enzimas de modificações estruturais e transporte extracelular, estão localizados próximos aos de biossíntese (KUMARIYA *et al.* 2019).

Logo após sintetizadas, bacteriocinas são ainda peptídeos precursores inativos ou fracamente ativos que apresentam uma região líder N-terminal, caracterizada por uma dupla glicina, e uma região central C-terminal, sujeita a ações pós traducionais. O processo de maturação para transformá-los em AMPs potentes envolve, por exemplo, a clivagem de regiões estratégicas por proteases que ocorre internamente ou na membrana celular. Por este motivo, a maioria das bacteriocinas podem ser categorizadas como peptídeos ribossomicamente sintetizados e modificados pós-tradução (*RiPPs*) (BEIS; REBUFFAT, 2019).

A maturação e secreção de bacteriocinas pode ser assegurada por transportadores ABC (*ATP-binding cassette*) que utilizam energia proveniente do ATP e da hidrólise para a exportação de uma variada série de moléculas. Além do mais, em alguns casos, essas proteínas de membrana exercem atividade proteolítica que remove a região líder N-terminal e dão origem a peptídeos maduros e ativados. Assim, o organismo produtor possui um sistema proteico complexo que

amadurece e exporta as bacteriocinas para fora da célula e o protege contra a própria toxina (BEIS; REBUFFAT, 2019).

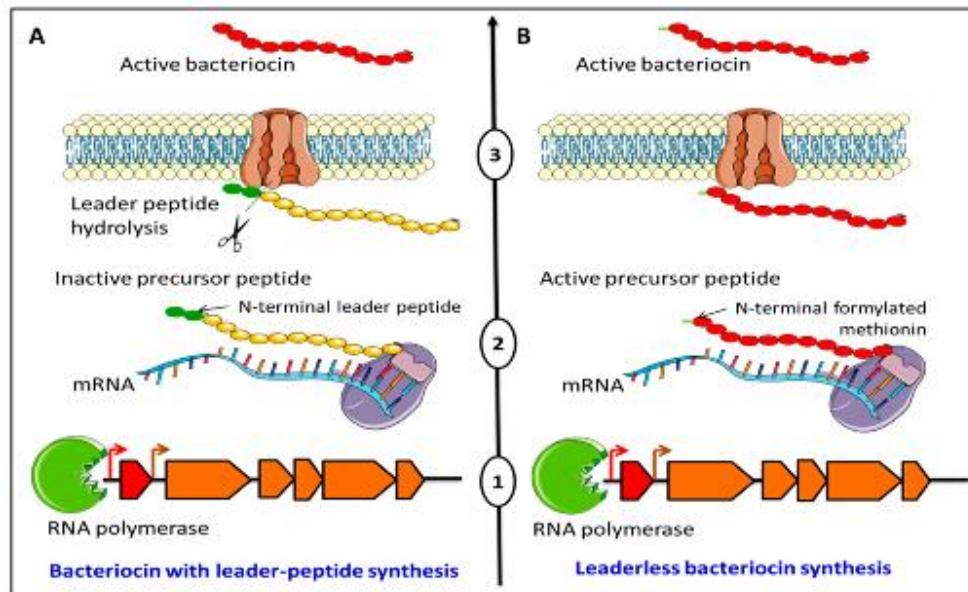


Figura 3: Modelo esquemático da síntese de bacteriocinas com (A) e sem (B) peptídeo líder. Retirado de Ladjouzi et al. (2023).

Entre os demais casos de transporte extracelular, destaca-se as bacteriocinas sec-dependentes da classe IIc. Essa classe é composta por representantes que apresentam uma sequência típica de peptídeos N-terminal (nomeada como peptídeo sinal) que direcionam a secreção via Sec, em detrimento dos transportadores ABC. Este é um caso interessante e atípico que demonstra que bacteriocinas podem ser secretadas e processadas por diferentes vias (NES et al., 1996).

Ademais, a produção desses metabólitos é influenciada pelo meio de cultura em que a bactéria se encontra. Rwubuzizi et al. (2024) utilizaram meios de cultura alternativos em cepas de *Enterococcus faecium* e buscaram entender como a produção de bacteriocinas era regulada. Em seu estudo, a atividade das bacteriocinas (AU/mL) foram medidas em função das unidades formadoras de colônias (CFU/mL), sugerindo-se o cálculo por AU/CFU. Os resultados atingidos mostram que esses peptídeos estão diretamente envolvidos com a fase de crescimento celular e a sua síntese pode ser otimizada a depender da

disponibilidade do tipo de nutriente presente no meio. Desse modo, para a adequada comparação sobre a produção de bacteriocinas, é necessário levar em consideração o nível de crescimento e não apenas o índice de AU/mL (RWUBUZIZI *et al.* 2024).

4.3. Mecanismo de Ação das Bacteriocinas contra Células Bacterianas

1. Membrana: Formação de Poros

A ação das bacteriocinas sobre a membrana plasmática provoca a formação de poros que alteram o potencial de membrana e dissipam a força próton motriz (PMF). A PMF é gerada pelo gradiente eletroquímico estabelecido naturalmente entre os dois lados de uma membrana, representando a diferença de energia potencial de prótons (H⁺). Dentre suas funções, a PMF é responsável pela síntese de ATP e pela movimentação e transporte de solutos através da membrana celular, possibilitando a realização de reações metabólicas (OGAKI, 2015).

A interação das bacteriocinas com a cabeça aniônica dos fosfolipídeos (parte hidrofílica) ou com moléculas de ancoragem presente na superfície é a etapa inicial que permite a formação de poros na membrana. Por isso, entende-se que o caráter catiônico desses antimicrobianos é relevante para sua atividade. Além disso, descreve-se que os fosfolipídeos fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilglicerol (PG), cardiolipina (CL) e os componentes estruturais lipopolissacarídeo (LPS) e ácido lipoteicoico (LTA) são alvos comuns explorado pelas bacteriocinas catiônicas. A consequente inserção delas na membrana fosfolipídica compromete a integridade celular e provoca o vazamento de componentes intracelulares (KUMARIYA, *et al.* 2019).

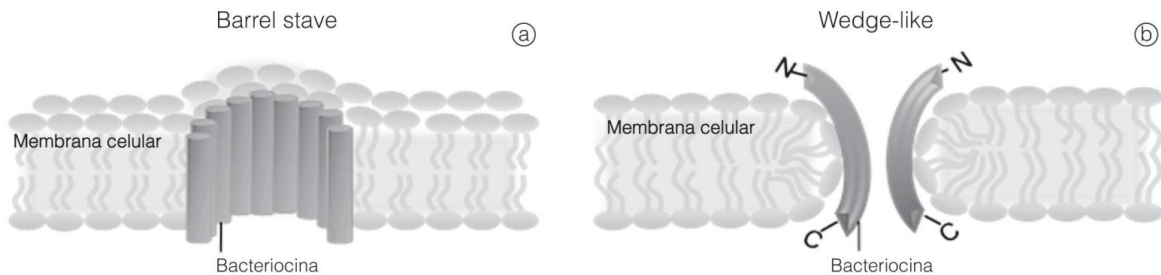


Figura 4: Tipos de poro. Retirado de Ogaki et al. (2015).

Para a classe dos lantibióticos, dois tipos de poros são propostos: os modelos de “*barrelstave*” e de “*wedge-like*” (PEREZ-RAMOS et al., 2021). No primeiro mecanismo, após o contato da bacteriocina com a superfície da célula, as cadeias hidrofóbicas dos lantibióticos se agrupam entre si, penetram a camada fosfolipídica e entram em contato direto com a região apolar da membrana. No segundo mecanismo, a deformação da membrana tem como protagonista a porção C-terminal carregada positivamente. Essa porção medeia a formação de poros, sem que a região hidrofóbica da bicamada lipídica seja exposta (OGAKI, 2015; PEREZ-RAMOS, 2021; MCAULIFFE et al. 2001).

Vasilchenko et al. (2019), correlacionou a capacidade das diferentes classes de bacteriocinas de causar distúrbios na membrana com suas respectivas estruturas. Peptídeos cabeça-cauda cíclicos (*cyclic head-to-tail peptides*), uma das subclasses de bacteriocinas, geram poros não seletivos a partir da interação e rearranjo estrutural por forças eletrostáticas. A enterocina AS-48 produzida por *Enterococcus faecalis*, por exemplo, pode ser encontrada na forma de dímeros, mas seus protômeros são remanejados estruturalmente para que os resíduos positivos interajam com a cabeça polar dos fosfolídeos. Posteriormente, a região apolar do peptídeo se insere dentro da membrana, desestabilizando-a e formando poros (VASILCHENKO, 2019; CEBRIAN et al. 2015).

A respeito de bacteriocinas que não sofrem modificações pós-traducionais, bacteriocinas tipo-pediocina (*pediocin-like*) inserem a α -hélice da sua porção C-terminal anfifílica na membrana e provocam o surgimento de poros seletivos para íons (VASILCHENKO, 2019; DRIDER et al. 2006). Já as bacteriocinas *leaderless*,

consideradas como peptídeos altamente catiônicos, são capazes de formar poros toroidais na membrana, após interação eletrostática (VASILCHENKO, 2019; YONEYAMA *et al.* 2009).

Bacteriocinas dois-peptídeos (*Two-Peptide Bacteriocins*) consistem em dois peptídeos diferentes expressos a partir de genes que estão próximos entre si em um mesmo operon. Em contato com a membrana, a bacteriocina é capaz de sensibilizá-la e torná-la permeável a partir da formação de poros seletivos a íons. Além disso, estudos de estrutura-atividade, apontam que os dois peptídeos, cuja atividade é otimizada quando estão em quantidades equivalentes, adquirem uma conformação helicoidal que penetra a membrana e são ainda capazes de interagir com proteínas de membrana, causando a sua desestruturação (MEYER *et al.* 2009).

Adicionalmente, destaca-se que a presença de determinadas moléculas de ancoragem facilita a interação dos peptídeos com a membrana plasmática, contribuindo para o desenvolvimento de poros estáveis e reduzindo significativamente a concentração inibitória mínima (CIM) de bacteriocinas. Um exemplo amplamente reconhecido é o caso dos lantibióticos capazes de reconhecer lipídeo II como receptores (VASILCHENKO, 2019; OPPEDIJK *et al.* 2016).

Além disso, as colicinas, principal classe representante de bacteriocinas Gram-negativas, são capazes de se ligar a receptores externos da membrana (moléculas do sistema de transporte Tol e TonB). Conseqüentemente, seu domínio C-terminal penetra a membrana externa, podendo alcançar até o citoplasma, onde exerce atividade endonuclease e degrada ácidos nucleicos, como DNA, rRNA e tRNA (VASILCHENKO, 2019; CASCALES *et al.* 2007).

O sistema Man-PTS, que será discutido com maiores detalhes neste trabalho, também pode atuar como substrato de ancoragem de modo a provocar a formação de poros. Bacteriocinas tipo-pediocina (pediocin-like) se ligam a transportadores Man-PTS por meio de sua região N-terminal, enquanto a região C-terminal penetra a membrana e rompe os domínios desses transportadores. Para pediocina PA-1, a interação é favorecida pela sequência conservada de aminoácidos hidrofóbicos na região N β-terminal, Val7, Cys9, Cys14 e Tyr3, que se ligam ao domínio central do sistema Man-PTS (ZHU *et al.*, 2022).

II. Disruptura na Parede Celular

a. Lipídeo II: Síntese do Precursor

Lipídeo II, além de ser um receptor que facilita a ação de bacteriocinas na formação de poros, é um precursor chave na síntese de mureína. Constituído como uma molécula dissacarídeo-pentapeptídeo ligada a undecaprenil por intermédio de um grupo pirofosfato, lipídeo II é formado na face citosólica da membrana e é em seguida translocado para o espaço periplasmático. Nesse espaço, a molécula sofre a ação de proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) e origina a cadeia polimérica de peptidoglicano (KRUIJFF *et al*, 2008). Durante a síntese, o carreador undecaprenil, ou também nomeado como bactoprenol, sofre desfosforilação por enzimas de membrana e é reciclado para ser utilizado novamente no processo.

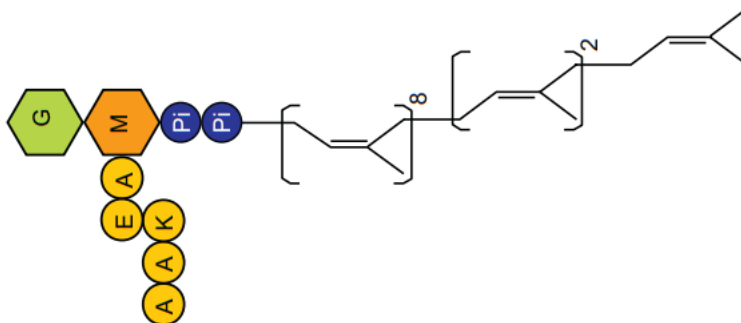


Figura 5: Lipídeo II. Retirado de Kruijff *et al.* (2008).

A síntese de lipídeo II requer inicialmente a presença dos açúcares-nucleotídeos Uridina difosfato N-acetilglicosamina (UDP-NAG) e Uridina difosfato N-acetilmurâmico (UDP-NAM). A primeira etapa de síntese é feita pela enzima integral de membrana *MraY* e consiste em ligar UDP-NAM-pentapeptídeo ao undecaprenil fosfato para se gerar a molécula de lipídeo I. Em seguida, a enzima *MurG* glicosiltransferase transfere UDP-NAG para lipídeo I e origina a molécula de lipídeo II (KRUIJFF *et al.*, 2008).

Toda a síntese de lipídeo II ocorre na face interna da membrana. Assim, é necessária ainda a translocação deste precursor para o espaço periplasmático, onde será catalisado por enzimas PBPs. Contudo, os mecanismos para tal inversão

permanecem a serem elucidados; estudos apontam que transportadores flipases e MurJ participam desse processo (KUMAR *et al.* 2022).

b. Antagonismo ao Lipídeo II

Tendo em vista a importância e a participação indispensável de Lipídeo II na síntese de parede celular, moléculas com alta afinidade a esse precursor são sugeridas como potenciais antimicrobianos devido à ação antagonista protagonizada. Diversas classes de peptídeos se destacam dentro deste contexto, podendo ser mencionadas os glicopeptídeos, os depsipeptídeos cíclicos e as bacteriocinas (MALIN, LEEUW, 2019).

Dentre as bacteriocinas, a interação entre nisina e lipídeo II é a mais conhecida e a mais estudada dentro da comunidade científica. A presença de lipídeo II na camada fosfolipídica amplia significativamente a atividade da nisina, permitindo que o tempo de vida dos poros formados passe de milissegundos para segundos. Especula-se que a cauda lipofílica deste lipídeo atue como coadjuvante, estabilizando o poro formado pelo complexo nisina-lipídeo II. Tal fato explica o motivo pelo qual a concentração inibitória mínima (CIM) da nisina é menor em experimentos *in vivo*, onde as concentrações da bacteriocina são cerca de 10^2 a 10^3 vezes menores (BAUER, 2005; OPPEDIJK *et al.* 2016).

Nisina é capaz de se ligar tanto a lipídeo I quanto a lipídeo II. Experimentos por ressonância magnética nuclear (RMN) revelaram que, para a formação do complexo nisina-lipídeo II (1:1), a região N-terminal da nisina (compreendendo os anéis A e B, conforme é sugerido nos exemplos da figura 6 a seguir) circunda a porção NAM-pirofosfato de lipídeo II, moldando uma espécie de gaiola. A principal interação deste complexo é caracterizada por cinco ligações de hidrogênio entre o esqueleto de nisina e a unidade de pirofosfato do lipídeo II. Além disso, destaca-se que tal modo de ação, incluindo os anéis A/B e as ligações de hidrogênio, é também o principal mecanismo associado a outras subclasses de lantibiótico (HSU *et al.* 2004; OPPEDIJK *et al.* 2016; BREUKINK *et al.* 2003).

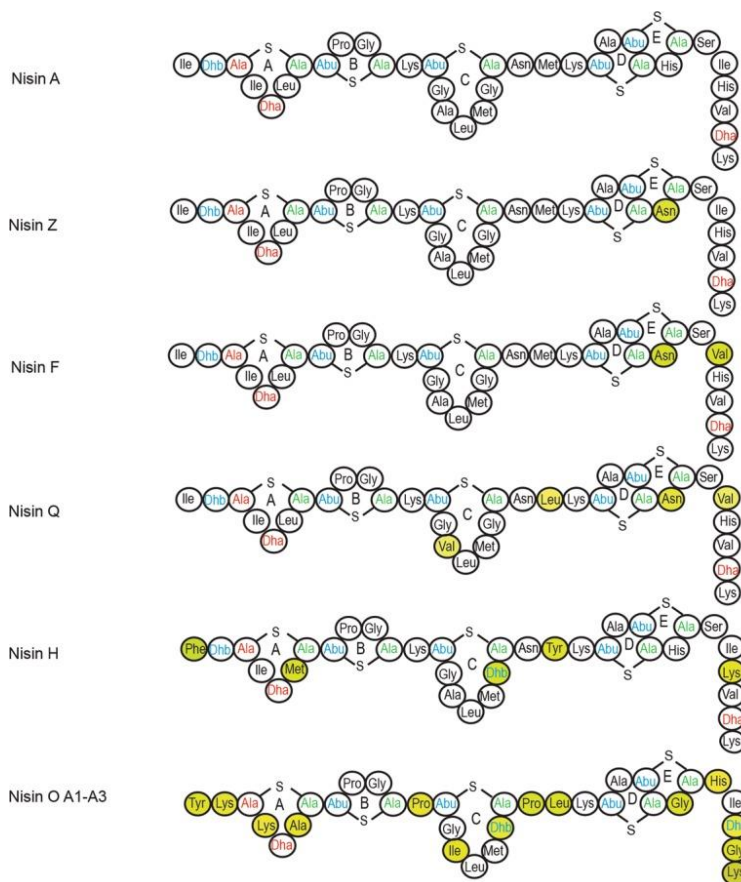


Figura 6: Estrutura dos anéis de nisina e de suas variantes naturais. Retirado e adaptado de Garcia-Gutierrez et al. (2020).

Lantibióticos tipo A (II), como a lactinina 481 e as Nukacinas-ISK, apresentam um sistema anelar ABC ligeiramente menor que o da nisina. O anel A desses lantibióticos possui uma sequência estrutural conservada, que é importante para a ancoragem ao lipídeo II e para a atividade dessa subclasse. Islam *et al.* (2012) testou variantes de nukacinas-ISK-1, um tipo de lantibiótico de 27 aminoácidos, que divergiam em seu anel A. Entre seus resultados, uma versão mutante, onde o aminoácido Asp-13 foi substituído por Glu, mostrou ser mais ativa do que a bacteriocina nativa produzidas por *Staphylococcus warneri* (ISLAM *et al.* 2012; OPPEDIJK *et al.* 2016).

O lantibiótico mersacidina, um AMP de 20 aminoácidos produzido por cepas de *Bacillus spp.*, se complexa aos açúcares de lipídeo II e inibe a reação de transglicosilação. No estudo conduzido por Sass *et al.* (2008), dados obtidos a partir

da análise de transcrição de genes revelaram que pequenas concentrações de mersacidina já eram suficientes para ativar o sistema regulatório *vraSR* de *Staphylococcus aureus*. Esse sistema possui função sentinela capaz de reconhecer perturbações na parede celular e mobilizar genes que induzem respostas de resistência a estresses. Adicionalmente, os autores notaram de maneira surpreendente que o espessamento da parede celular, resultado de respostas ao estresse, não afetou a eficácia da mersacidina (SASS *et al.* 2008; GARDETE *et al.* 2006).

c. Cadeias Laterais e Ligações Cruzadas do Peptidoglicano

O peptidoglicano, ou também mureína, representa cerca de 30% a 70% da parede celular de Gram-positivos e menos de 10% da parede célula de Gram-negativos (SCHUMANN *et al.*, 2011). Esse heteropolissacarídeo, originado de lipídeo II, é interligado por uma rede complexa de cadeia de aminoácidos e ligações peptídicas. A cadeia lateral peptídica, normalmente composta de L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala, e associada ao sacarídeo N-acetilmurâmico (NAM), realiza ligações cruzadas por pontes peptídicas (PÉREZ-RAMOS *et al.*, 2021)

As bacteriolisinas, bacteriocinas da classe III em consonância com a classificação de Alvarez-Sieiro *et al.* (2019), são conhecidas por serem o principal grupo representante, cuja ação antimicrobiana se baseia nesse mecanismo. Esses AMPs são caracterizados como endopeptidases que identificam e rompem sequências específicas das cadeias laterais e/ou as ligações cruzadas do peptidoglicano (PÉREZ-RAMOS *et al.*, 2021).

Enterolisina A produzida por *E. faecalis*, por exemplo, possui amplo espectro de atividade e seu mecanismo de ação se baseia no rompimento de ligações peptídicas das cadeias laterais e das ligações cruzadas da mureína. Khan *et al.* (2013) identificou dois locais de clivagem a depender da espécie bacteriana alvo. O primeiro local era entre os aminoácidos L-alanina e o ácido D-glutâmico da cadeia lateral; enquanto o segundo era entre a L-lisina da cadeia lateral e o ácido D-aspartico da ligação cruzada, como é representado na figura 7 a seguir (KHAN *et al.*, 2013).

Na revisão elaborada por Jeckelmann e Erni (2020), os autores exemplificam que a microcina MccE492, produzida por *Klebsiella*, foi capaz de se ancorar nos transportadores de manose de *E. coli* e formar um complexo com as subunidades que comprometia a atividade de transporte da bactéria. Adicionalmente, cepas de *E. coli* submetidas ao *Knockout* dos genes de transportadores Man-PTS não apresentaram a mesma vulnerabilidade, destacando a importância da relação desses transportadores com a ação eficaz de MccE492 (JECKELMANN; ERNI, 2020).

IV. Enzimas da Expressão Gênica: Outros Mecanismos

a. RNA polimerase

RNA polimerases (RNAPs) são os personagens centrais que permitem a transcrição gênica, pois sintetizam moléculas de RNA utilizando fitas de DNA como molde. Embora haja diferentes classes dessas enzimas, que variam entre os organismos, RNAPs estão presente em todas as espécies vivas e são responsáveis por regular os mecanismos de transcrição gênica (PICARAZZI; MORI, 2024).

As microcinas peptídeo laço (*lasso peptide*) MccJ25 exercem sua ação antimicrobiana ao se acoplar competitivamente ao canal secundário da RNA polimerase. Isso impede que os precursores nucleosídeos trifosfato cheguem ao seu centro catalítico. Os resíduos críticos dessa interação foram identificados no complexo MccJ25-RNAP de *E. coli*, e aponta-se que o aminoácido tirosina na posição 9 realiza as ligações mais significativas com a RNAP (TELHIG, *et al.*, 2020; BRAFFMZHAN *et al.*, 2018).

b. DNA Girase

A enzima DNA girase é uma topoisomerase do tipo IIA presente unicamente em organismos procariotos, o que a torna um alvo de interesse de agentes antimicrobianos. Ela exerce a função de introduzir superespirais negativos no DNA, que aliviam a tensão causada pelo desenrolamento do material genético durante as etapas de replicação e transcrição (REECE; MAXWELL, 2008).

A bacteriocina MccB17 é um peptídeo rico em glicina que passa por modificações pós-traducionais que convertem resíduos de serina e cisteína em anéis de oxazol e tiazol (estruturas anelares comumente encontradas em outros compostos bioativos, como vitaminas e fármacos neoplásicos). Esse AMP é um inibidor da DNA girase que reduz as reações de espiralização e relaxamento. Como consequência, MccB17 impede a replicação ao promover tensão do material genético e, conseqüentemente, provoca a degradação do DNA bacteriano (KHAN, *et al.*, 2018; COLLIN; MAXWELL, 2019).

4.4. Combinação: Diferenças e Similaridades de Bacteriocinas e Antibióticos

Além de possuírem relativamente maior espectro de ação, antibióticos são produzidos nas fases tardias de crescimento celular e se categorizam como metabólitos secundários; ou seja, são formados após uma série de reações bioquímicas em cascata. Adicionalmente, tendo em vista que bacteriocinas são peptídeos ribossomicamente sintetizados, seus aminoácidos podem ser manuseados por bioengenharia de modo a torná-las efetivas contra patógenos resistentes (KUMARIYA, *et al.* 2019).

No entanto, apesar das diferenças, é possível traçar similaridades entre as propriedades antimicrobianas de bacteriocinas e de antibióticos. Em questões de atividade, o mecanismo de ação de antibióticos varia com base na sua estrutura química e no formato do seu alvo. Os principais modos de ação incluem o rompimento de parede e membrana celular e a inibição da síntese proteica, da replicação de DNA e do funcionamento de vias metabólicas (SAIKIA, CHETIA, 2024).

I. Combinação Antibióticos e Bacteriocinas

A vancomicina, primeiro antibiótico da classe dos glicopeptídeos introduzido na clínica e um dos poucos ainda remanescentes, é um fármaco utilizado para tratar infecções multirresistentes de bactérias Gram-positivas. A molécula se liga ao dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala do precursor lipídeo II e impede a transpeptidação e a formação das ligações cruzadas do peptidoglicano, necessárias para a formação da parede celular (MALIN, 2019). Embora a vancomicina tenha um mecanismo de

ação que diverge consideravelmente ao da nisina, ambas as moléculas iniciam sua atividade a partir da interação com um alvo em comum, o lipídeo II.

Dosler et al. (2011) demonstrou em seu estudo que o uso combinado de nisina com vancomicina teve resultados inibitórios sinérgicos em duas de cinco cepas, tanto de *Staph. aureus* resistente à meticilina (MRSA) quanto de *Staph. aureus* suscetível à meticilina (MSSA), com base em testes com o índice de concentração inibitória fracionária (ICIF). Nisina elevou a atividade de vancomicina, mesmo quando presente em baixas concentrações, e foi registrado que a frequência de interações sinérgicas foi mais significativa nas primeiras horas após a exposição aos fármacos (DOSLER; GERCEKER, 2011).

Além disso, é reconhecido que vancomicina e nisina possuem relativamente baixa atividade contra bactérias Gram-negativas devido à presença de membrana externa nesses microrganismos. No entanto, *Li et al.* (2021) mostrou que o uso simultâneo de peptídeos perturbadores de membrana com a vancomicina e com a nisina aumentou substancialmente a atividade desses antimicrobianos contra cepas Gram-negativas. Em seu estudo, o autor identificou peptídeos estratégicos, cuja combinação com vancomicina e/ou nisina apresentou forte efeitos sinérgicos (*LI et al.*, 2021)

Microcinas são bacteriocinas produzidas por membros da família *Enterobacteriaceae*, caracterizada por representar bactérias Gram-negativa que incluem várias espécies patogênicas. No estudo elaborado por *Telhig et al.* (2022), os autores avaliaram o CIM de quatro microcinas diferentes frente a cepas *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Salmonella entérica*. Além disso, foram identificadas possíveis interações sinérgicas entre essas bacteriocinas e diferentes antibióticos (*TELHIG et al.*, 2022).

Entre as bacteriocinas, a microcina MccJ25 apresentou os melhores índices de ICIF em combinação com os antibióticos colistina e cloranfenicol. Colistina é conhecida por interagir com a membrana plasmática de bactérias, causando sua disruptura. Desse modo, sugere-se que as perturbações na membrana ocasionadas pelo antibiótico favoreceram a entrada e a ação de MccJ25 dentro das células, contribuindo para a relação de sinergia entre os compostos (*TELHIG et al.*, 2022).

O antibiótico cloranfenicol, por sua vez, possui um modo de ação semelhante ao da bacteriocina, uma vez que ambos interrompem a síntese proteica. O cloranfenicol age na etapa de tradução ao se ligar irreversivelmente a uma subunidade do ribossomo bacteriano, enquanto a bacteriocina age bloqueando a fase de transcrição ao se ligar a RNA polimerase. Os autores indicam que esses efeitos combinados é a razão pela qual se observa a sinergia entre os compostos (TELHIG *et al.*, 2022).

4.5. Mecanismo de Ação das Bacteriocinas contra Células Cancerígenas

O câncer, também denominado como neoplasia maligna ou tumor maligno, é uma doença crônica caracterizada pelo crescimento descontrolado e desordenado de células anormais no corpo. Essas células evitam os sinais de regulação que controlam o crescimento e são ainda capazes de desenvolver mecanismos moleculares de escape que inibem ou impedem a ação do sistema imune (KALLINGAL, 2023). A metástase ocorre quando as células cancerígenas se desprendem do tumor inicial, por meio do sistema circulatório ou linfático, e invadem outros órgão e tecidos, gerando massas tumorais generalizadas que agravam o prognóstico da doença.

Segundo estimativas do INCA, Instituto Nacional de Câncer, espera-se que mais de dois milhões de novos casos de câncer ocorram no Brasil entre 2023 e 2025. Um estudo de mapeamento e acesso conduzido pela Fiocruz, utilizando os dados do SUS, revelou que, nos períodos de 2009 a 2010 e 2017 a 2018, foram registrados um total de 12.751.728 procedimentos de tratamento de câncer em todos os estados brasileiros. Desse número, 9.518.324 procedimentos foram de quimioterapia (74%), 2.841.879 de radioterapia (22%) e 391.525 de cirurgias (3%) (FONSECA *et al.*, 2022).

Internacionalmente, a quimioterapia também é a principal escolha de tratamento. No entanto, os medicamentos convencionais frequentemente causam danos às células e tecidos saudáveis, devido à falta de especificidade para alvejar apenas células cancerígenas. Além disso, o câncer pode desenvolver resistência à

quimioterapia através do reparo constante de DNA e do aumento na produção de transportadores e enzimas de desintoxicação (KAUR; KAUR, 2015).

Diante deste cenário, ao longo dos anos, foi observado um fenômeno de regressão espontânea de tumores cancerígenos em pacientes que tiveram infecções bacterianas. Esses relatos serviram como preâmbulo para o desenvolvimento das primeiras terapias anticancerígenas envolvendo culturas de bactérias e seus metabólitos (MAGER, 2006). O avanço nos estudos permitiu identificar que certos AMPs de bactérias desempenhavam papel antitumoral. Atualmente, diversos desses metabólitos são reconhecidos como exemplos proeminentes e norteiam as pesquisas para compreensão da atividade citotóxica desempenhada por bactérias e bacteriocinas contra células cancerígenas (KAUR; KAUR, 2015).

I. Membrana

As particularidades que diferenciam as células cancerígenas das células saudáveis são os motivos pelos quais as bacteriocinas exercem sua seletividade contra a doença. Em células saudáveis, a membrana celular é caracterizada pela assimetria de carga entre suas faces. A membrana externa é composta majoritariamente por fosfolídeos zwitteriônico, como fosfatidilcolina e esfingomiéline, que a tornam eletricamente neutra, enquanto o lado interno é coberto por aminofosfolípidios, como fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina, assim como ilustrado na figura 8 (NIAMAH *et al.*, 2024).

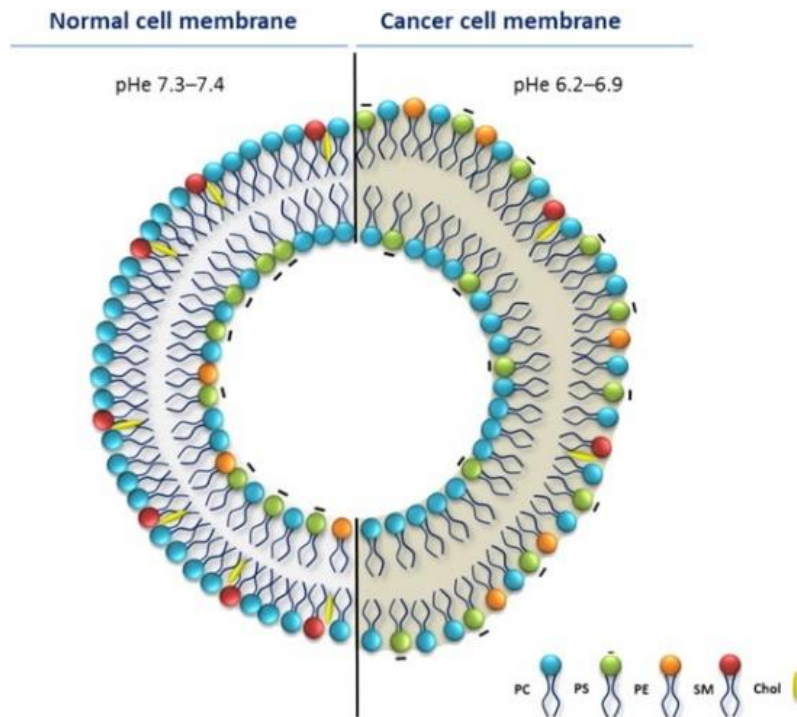


Figura 8: Representação esquemática da composição lipídica e pH da membrana de células saudáveis e células tumorais. PC: fosfatidilcolina; PS: Fosfatidilserina; PE: Fosfatidiletanolamina; SM: Esfingomielina; Chol: Colesterol. Retirado de Alves et al. (2016).

Células cancerígenas, por outro lado, apresentam superfície da membrana carregada negativamente devido à expressão significativa de componentes aniônicos, incluindo fosfatidilserina, mucinas O-glicosiladas, gangliosídeos sialilados e sulfatos de heparina (WANG *et al.*, 2024). Além disso, estudos sugerem que a secreção de ácido láctico, ocasionada pela elevada taxa de glicólise e metabolismo intenso das células cancerígenas, está relacionada com a manutenção da carga negativa. Isso ocorre uma vez que o lactato no meio extracelular provoca a remoção de íons positivos na superfície da membrana (CHEN *et al.*, 2016; SHI, 2017).

A membrana dos tumores malignos é ainda caracterizada por sua maior fluidez, uma vez que o principal componente que regula a rigidez da célula é o colesterol. Células cancerígenas em geral exibem menor quantidade de colesterol em sua membrana, quando comparadas às células normais. Isso favorece o desenvolvimento do tumor e seu o desprendimento por meio da metástase. Dessa

forma, essa propriedade contribui para a plasticidade celular e corrobora para que a célula se desprenda da matriz extracelular e invada demais tecidos (SZLASA *et al.*, 2020).

Por outro lado, a fluidez elevada pode ser positiva para a ação de moléculas quimioterápicas, uma vez que a membrana da célula cancerígena está menos rígida e mais suscetível à ação de xenobióticos. Células com teor superior de colesterol apresentam mais resistência a anticancerígenos, quando comparado a células que possuem menor teor (SZLASA *et al.*, 2020). Nesse sentido, sob a ação das bacteriocinas, a maior fluidez contribui para que o AMP destabilize a superfície celular e potencialize sua capacidade de clivagem e formação de poros (WANG *et al.*, 2024).

Por último, destaca-se que células tumorais possuem mais microvilosidades em comparação às células saudáveis, o que favorece o encontro e a atividade das bacteriocinas (WANG *et al.*, 2024). Essas estruturas são saliências presentes na membrana plasmática que aumentam a área de superfície celular e contribuem para a captação de nutrientes extracelular. Além disso, as microvilosidades desempenham variadas funções e agrupam componentes celulares, como enzimas, proteínas citoesqueléticas, transportadores e receptores. Com base no estudo de Ren *et al.* (1990), foi possível relacionar que a quantidade de microvilosidades era maior conforme a célula tumoral apresentava elevada taxa de crescimento e proliferação, sugerindo que essas estruturas eram necessárias para o desenvolvimento ativo e para metástase da doença (REN *et al.*, 1990).

Desse modo, a interação específica ou não específica das bacteriocinas com a membrana plasmática é a etapa primordial que acarreta e possibilita a ação anticancerígena. No entanto, devido à rápida ação citotóxica, indica-se que o mecanismo de ação dessas moléculas não é mediado por um receptor.

Células de carcinoma escamosa de cabeça e pescoço (HNSCC) tratadas com nisina, por exemplo, tiveram índice de apoptose aumentado e a proliferação celular reduzida. A nisina é capaz de alterar a permeabilidade da membrana plasmática e induzir o influxo descontrolado de cálcio para dentro das células, provocando a apoptose. Adicionalmente, associa-se que a nisina afeta genes

envolvidos na fisiologia celular que influenciam na divisão, nas vias metabólicas e no transporte intra e extracelular (JOO *et al.*, 2012; MOLUJIN *et al.*, 2022; KAUR; KAUR 2015).

II. Morte celular e Interrupção do Ciclo Celular

a. Morte Celular por Apoptose

A apoptose é um processo de morte celular programada vital para o desenvolvimento e a manutenção dos vários processos fisiológicos da homeostase. Sua ativação é controlada por vias metabólicas dependentes de energia. A partir desse processo, ocorre a remoção controlada de células danificadas e potencialmente danosas ao organismo. Contudo, a ocorrência inapropriada de apoptose pode ocasionar o desenvolvimento de enfermidades graves, como o câncer e outras doenças crônicas (ELMORE, 2007).

O mecanismo de apoptose pode ocorrer pela via extrínseca (via do receptor de morte), pela via intrínseca (via da mitocôndria) ou, alternativamente, pode ser mediada por linfócitos através da via perforina/granzima. Essas rotas metabólicas, com exceção de via granzima A, se convergem para a clivagem e ativação da enzima caspase 3, que é uma protease que degrada componentes e moléculas intracelulares, provocando a formação de corpos apoptóticos (ELMORE, 2007).

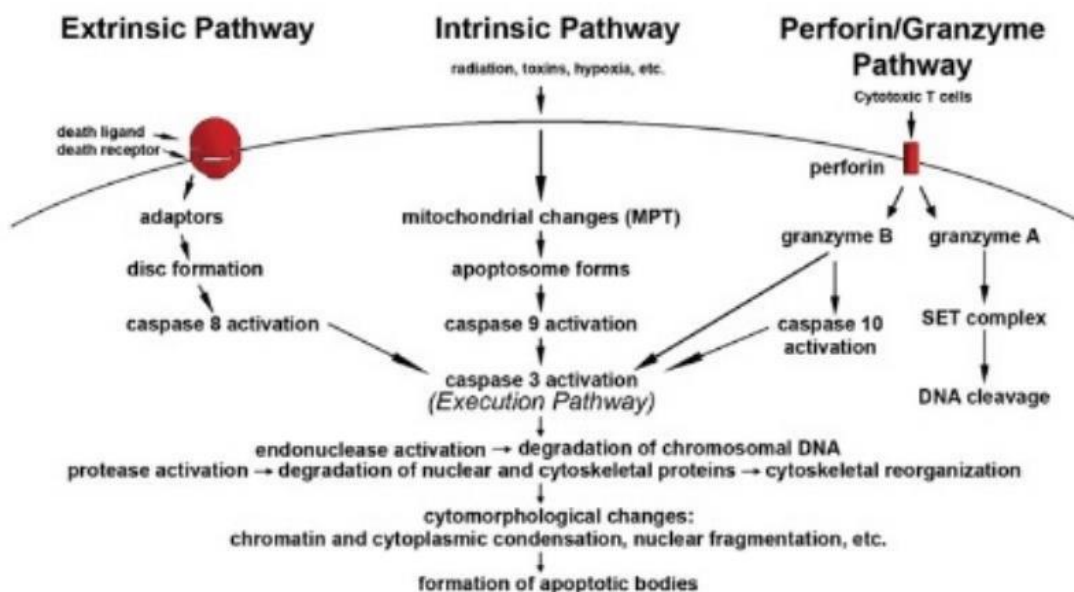


Figura 9: Representação esquemática dos eventos apoptóticos. Retirado de Elmore (2007).

Um modo de ação das bacteriocinas contra as células cancerígenas é através da ativação de apoptose. Bacteriocinas como nisina e microcina E492, uma vez inseridas dentro do espaço intracelular, induzem a permeabilização da membrana mitocondrial e, conseqüentemente, causam a liberação de citocromo C. Esta é uma hemoproteína localizada no espaço intermembrana que participa ativamente da cadeia transportadora de elétrons. A liberação de citocromo C atua como um estímulo pró-apoptótico que ativa proteases que, por sua vez, ativam a caspase 3 (GARRIDO *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2024).

Ainda sobre a via intrínseca, a bacteriocina azurina é um peptídeo periplasmático produzido por *P. aeruginosa* e é secretada no meio extracelular nas últimas fases de crescimento, tendo sua atividade anticancerígena amplamente conhecida (MAHFOUZ *et al.*, 2007; NGUYEN; NGUYEN, 2016; PUNJ *et al.*, 2004). A azurina induz a expressão da proteína p53, conhecida como proteína supressora de tumor, que controla as fases de crescimento celular e indiretamente regula a transcrição de aproximadamente 500 genes anti-tumorais. Nesse sentido, p53 intensifica a liberação de efetores de morte celular, como a BAX, uma proteína pró-apoptose que aumenta a permeabilidade da membrana mitocondrial, e conseqüentemente, causa o vazamento de citocromo C (AUBREY *et al.*, 2018; PUNJ *et al.*, 2004).

Por um outro mecanismo, células cancerígenas pulmonares, após serem submetidas à colicina N produzidas pela cepa *E. coli* BL21-AI, tiveram níveis reduzidos de fatores anti-apoptose, como Bcl-2 e Mcl-1 (via intrínseca) e c-Flip (via extrínseca), enquanto apresentaram superexpressão de BAX. Sugere-se que esses resultados estão associados com a menor atividade desempenhada pela quinase B (PKB ou Akt), uma enzima que regula a expressão de proteínas anti-apoptose (ARUNMANEE *et al.*, 2020). Além disso, um estudo *in vitro* performado sobre câncer de cólon mostrou que a colicina E7 reduziu a quantidade de Bcl-2, ao mesmo tempo que ampliou a expressão de p53, embora os aspectos detalhados de sua atividade permaneçam desconhecidos (TAHERIKALANI; GHAFOURIAN, 2021).

b. Interrupção do Ciclo Celular

O câncer pode se desenvolver em razão das disfunções e perturbações nas fases do ciclo celular, que incluem as fases G0, G1, S, G2 e M. A fase G0 é um estado de quiescência, em que a célula está inativa ou dormente e não participa do ciclo celular; a fase G1 é onde a célula sintetiza DNA e se prepara para a divisão celular; a fase S é quando ocorre a intensificação da síntese de DNA que será transferida à célula-filha; a fase G2 é um segundo momento do crescimento celular em que a célula condensa seu material genético e produz os microtúbulos de fusos mitóticos; por fim, a fase M é quando acontece a mitose, gerando-se duas células-filhas.

As perturbações dentro do ciclo celular podem ser acarretadas por variados motivos. Entre eles estão a superexpressão de oncogenes (genes que promovem o crescimento celular), a inativação de genes supressores e as mutações no grupo de proteínas que regulam o ciclo celular, como as ciclinas e as quinases dependentes de ciclinas (CDKs). Em decorrência disso, as células cancerígenas compreendem, dentre suas características, controle mitótico desregulado, defeitos nos mecanismos de reparo e acúmulo de mutações (WANG *et al.*, 2024).

Diversas bacteriocinas são reconhecidas e documentadas por agirem através de diversos modos de ação, que não são excludentes entre si. Após internalizada, azurina é capaz de formar um complexo estável com p53, evitando sua degradação por proteossomas e aumentando sua concentração intracelular (YAMADA *et al.*, 2002). Além disso, em outro estudo realizado pelos mesmos autores, células MCF-7 tratadas com azurina apresentaram níveis aumentados dos inibidores de CDK, como p21 e p27 e ciclina B1, em razão da ação de p53. Esses aumentos resultaram na redução da atividade intracelular de CDK2 e ciclina A, que são responsáveis pela progressão das fases G1 e G2/M, respectivamente (YAMADA *et al.*, 2009). Choi *et al.* (2011) também noticiou que células OSCC submetidas a azurina apresentaram expressão significativa de p53 e ciclina B1, precedendo a interrupção no crescimento e a indução de apoptose (CHOI *et al.*, 2011).

Ademais, nisina é reportada por causar interrupção no ciclo celular entre as fases S e G2/M (BALCIK-ERCIN; SEVER, 2022). A redução da fosforilação de CDK1, quinase participante do ciclo celular que causa a transição para fase M, está entre os motivos pelos quais ocorreu a interrupção em G2 após introdução da nisina (JOO *et al.*, 2012). O tratamento ainda promoveu a expressão do gene SESN2 que codifica a proteína sestrina 2. Essa proteína é conhecida por seu papel na proteção contra lesões causadas por estresse e por inibir o complexo proteico mTORC1 de modo a interromper a progressão do ciclo celular (WANG *et al.*, 2019; JOO *et al.*, 2012). Por outro lado, estudos também apontam que a nisina age bloqueando a fase G1 devido à repressão de ciclina D1, responsável por ativar outras ciclinas que promovem a progressão do ciclo celular (HOSSEINI *et al.*, 2020).

III. Inibição de Angiogênese e Metástase

Angiogênese é um processo fisiológico complexo que envolve uma rede de vias e sinalizações bioquímicas para a formação de novos vasos sanguíneos. Os fatores de crescimento endotelial vascular (VEFG) são o principal grupo de proteínas que regulam e permitem a ocorrência da angiogênese. Desordens na angiogênese estão associadas ao desenvolvimento e agravamento de condições patológicas, como doenças neovasculares e câncer. Nesse sentido, tumores malignos, ao se expandirem, produzem e liberam sinais de crescimento que estimulam a formação de novos vasos, a fim de atender sua alta demanda por oxigênio e nutrientes. Essa condição possibilita o crescimento tumoral e facilita a invasão de célula cancerígenas a outros tecidos, em um processo conhecido como metástase (ADAIK; MONTANI, 2010).

Nisina surge como uma forte candidata pelos indícios de inibir a via de proliferação PI3K/AKT. Essa via é desencadeada na maioria dos cânceres humanos e é conhecida por participar de variadas funções celulares como adesão, migração e invasão. A ativação dessa via leva à expressão e secreção de VEGF e outros fatores angiogênicos, incluindo óxido nítrico e angiopietinas. O estudo conduzido por Ibrahim *et al.* (2021) demonstrou que nisina impediu a expressão gênica das

quinases PI3K e AKT e diminuiu ainda os níveis de VEGF na célula cancerígena (IBRAHIM *et al.*, 2021).

Ensaio *in vitro* realizados com células endoteliais derivadas da veia umbilical humana (HUVECs), demonstraram que a variante nisina ZP foi capaz de inibir o brotamento de novos vasos de acordo com a dose administrada (KAMARAJAN *et al.*, 2015). Além disso, a revisão elaborada por Niamah *et al.* (2021) revela que lactocina 27 e enterocina CRL35 foram identificadas por interferirem nas vias de sinalização responsáveis pela formação de novos vasos (NIAMAH *et al.*, 2024).

O peptídeo p28, derivado da bacteriocina azurina, é relatado por bloquear a angiogênese através de um mecanismo inibitório não-competitivo do receptor VRGFR-2. Uma vez ativada, VGFR-2 regula a sobrevivência das células através de vias que ativam as quinases PKB e FAK, associadas com a reorganização do citoesqueleto e com a regulação da motilidade de células tumorais (SHIAU *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2020). Desse modo, o peptídeo p28 impediu a fosforilação de ambas as quinases, diminuindo a movimentação e migração das células cancerígenas (MEHTA *et al.*, 2011).

Em relação à evolução do câncer e invasão aos outros tecidos, o tratamento de nisina sobre linhagens de células cancerígenas de cólon, HT29, Caco-2, LS180, SW48, reduziu significativamente a expressão dos genes CEA, CEAM6, MMP2F e MMP9F. Estes genes atuam como importantes marcadores biológicos na detecção da metástase do câncer, haja vista que as proteínas CEA desempenham papel na adesão celular e as MMPs são responsáveis pela degradação da matriz extracelular. Desse modo, a redução desses marcadores está associada com menor crescimento estrutural do câncer e menor disseminação aos outros tecidos pela ruptura da matriz extracelular (NOROUZI *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2024).

Estudos com nisina ainda sugerem que a bacteriocina pode suprimir a expressão dos genes de SNAI1 e TWIST1. Essas proteínas são mediadoras da transição epitelial-mesenquimal (TEM), um processo em que células epiteliais neoplásicas perdem a expressão da molécula de adesão E-caderina. Conseqüentemente, as células sujeitas a esse processo adquirem um fenótipo

mesenquimal, caracterizado pelo aumento no comportamento migratório (WANG *et al.*, 2024; GAMBA, 2016; BALCIK-ERCIN; SEVER, 2022)

IV. Ação sobre o Sistema Imunológico do Hospedeiro

Já é amplamente difundido que as bacteriocinas modulam a microbiota humana e podem prevenir a introdução de novas comunidades bacterianas, incluindo colônias patogênicas (HEILBRONNER *et al.*, 2021). Adicionalmente, pesquisas sobre a atividade imunomodulatória de bacteriocinas em modelos animais e humanos demonstraram que esses AMPs também induzem fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, que mobilizam as células imunológicas do hospedeiro e contribuem à proteção do organismo (GURYANOVA, 2023). Desse modo, a partir da interação com componentes do sistema imune, bacteriocinas podem influenciar o crescimento e até mesmo a eliminação de células cancerígenas.

Tiostreptona é sintetizada nos ribossomos e modificada pós-traducionalmente por bactérias do gênero *Streptomyces*. Essa bacteriocina é indicada por inibir os receptores internos endossomais pró-inflamatórios TLR7, TLR8 e TLR 9 através de dois mecanismos distintos. O primeiro envolve o bloqueio da ação lítica de proteossomos, enquanto o segundo consiste na prevenção da acidificação e, conseqüentemente, da maturação dos endossomos (GURYANOVA, 2023).

A inibição dos receptores TLR7 e TLR9, normalmente regulados positivamente no câncer, esteve relacionado com menor proliferação do câncer e diminuição do crescimento do tumor (MOHAMED *et al.*, 2022). Ademais, sugere-se que Tiostreptona provoca a superexpressão de proteínas de choque térmico (*Heat Shock Protein - HSP*), cujo acúmulo, simultâneo à inibição de proteossomo, acarreta a apoptose das células cancerígenas (SANDU *et al.*, 2014). Por fim, a bacteriocina ainda é reportada por ser um potente inibidor químico do fator de transcrição oncogênico FoxM1 (GURYANOVA, 2023).

Além disso, bacteriocinas como nisina foram identificadas por incrementar os níveis de linfócitos T e osteoblastos, ao mesmo tempo que promoveram o controle da inflamação pela expressão de citocinas anti-inflamatórias, incluindo IL-10 e TGF-

β . O peptídeo AS-48 também apresentou caráter regulatório, uma vez que diminuiu a produção de óxido nítrico (NO) e reduziu a ativação de macrófagos. Sublacina, por sua vez, instensificou a produção de citocinas pró-inflamatórias, além aumentar a população de linfócitos T nos linfonodos e a atividade fagocítica de leucócitos (GURYANOVA, 2023).

4.6. Combinação Fármacos Anticancerígenos e Bacteriocinas

De maneira semelhante à combinação de bacteriocinas e antibióticos no combate a infecções, bacteriocinas podem ser utilizadas em conjunto com fármacos anticancerígenos para otimizar a atividade quimioterápica. A respeito dos principais modos de ação desses AMPs, as bacteriocinas podem causar a disruptura da membrana estrutural das células tumorais, facilitar a entrada de fármacos, reduzir a dose e a frequência de administração, e minimizar os efeitos adversos dos medicamentos (WANG *et al.*, 2024).

A combinação de azurina com os fármacos 5-fluoracil ou etoposídeo em células cancerígenas orais e ósseas demonstrou que o uso simultâneo inibiu cerca de 80-90% do crescimento celular com apenas 10 μ M da bacteriocina. Por outro lado, o tratamento individual com um dos únicos medicamentos mencionados mostrou uma eficácia menor, inibindo somente 30% do crescimento, mesmo em concentrações maiores de até 1mM do fármaco (CHOI *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2024).

Experimentos envolvendo nisina também foram realizados. A associação de nisina com doxorrubicina, em modelos murinos com câncer de pele induzido, mostrou que a combinação trouxe melhoras significativas no tratamento do grupo, reduzindo o volume do tumor em 56,16% e a carga tumoral em até 66,82%. Além disso, foi observado que o uso combinado aumentou a porcentagem de células apoptóticas nos ratos. Destaca-se que os grupos tratados com apenas doxorrubicina ou nisina tiveram, respectivamente, 39,69% e 10,07% de redução no volume e 51,3% e 14,18% de mitigação da carga tumoral (PREET *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2024).

Entre outros exemplos com a nisina, aponta-se sua combinação com rituximabe em células do linfoma de Burkitt e com tioridazina em carcinoma hepatocelular. No primeiro estudo, conduzido por Mohammadi *et al.* (2020), relatou-se que o tratamento combinado aumentou as taxas de apoptose e reduziu a sobrevivência de variadas linhagens de células de linfoma de Burkitt, em comparação ao tratamento isolado dos compostos. No segundo estudo de Ibrahim *et al.* (2021), já mencionado anteriormente, nisina e tioridazona tiveram resultados ainda melhores ao desacelerar a proliferação celular de carcinoma hepatocelular. Dentre os resultados, observou-se a inibição da via PI3K/AKT, redução dos mecanismos de reparo antioxidativos e diminuição dos níveis proteicos de VEGF (IBRAHIM *et al.*, 2021).

4.7. Espectro de Ação para Além de Espécies Relacionadas

De encontro ao conceito amplamente difundido sobre as bacteriocinas e sua atividade restrita a espécies relacionadas, numerosos artigos despontam ao relatar sobre a extensão inesperada do espectro de ação contra uma variedade heterogênea de patógenos (TODOROV *et al.* 2019). Além da atividade anticancerígena, foram identificados casos particulares em que as bacteriocinas exibem propriedades antivirais e antifúngicas, de modo a impedir a replicação viral e a germinação de esporos fúngicos (JUTURU; WU, 2018).

Contudo, apesar de pesquisas significativas terem demonstrado o potencial das bacteriocinas em exercer propriedades antivirais e antifúngicas, presencia-se pouco interesse para manter os estudos e explorar as aplicações terapêuticas. Atualmente, as investigações sobre o tema se concentram em grupos relativamente pequenos de pesquisas, em que os recursos e as colaborações são frequentemente limitadas (TODOROV *et al.*, 2019; JUTURU; WU, 2018).

I. Fungos

Pinensinas, um grupo de lantibióticos produzidos pela espécie Gram-negativa *Chitinophaga pinensis*, foram descobertas por serem altamente ativas contra vários filamentos de fungos e leveduras. Caracterizadas como o primeiro lantibiótico

antifúngico, os peptídeos pinensina A e pinensina B apresentaram propriedades inibitórias contra cepas de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus clavatus* e *Mucor hiemalis*. No entanto, os mecanismos referentes a sua atividade não foram descritos (MOHR., 2015).

A nisina Z foi relatada por antagonizar *C. albicans* ao impedir a transição do fungo de sua forma de blastóporo para a estrutura virulenta de hifas, sugerindo que a bacteriocina possa ser um agente na prevenção do avanço da candidíase. Além disso, em concentrações relativamente altas, a bacteriocina também foi noticiada por inibir leveduras, como *Penicillia*, *Aspergilli* e *Fusariu* (KHAN *et al.*, 2023).

Além disso, bacteriocinas extraídas de quatro diferentes cepas de *Lactobacilli*, provenientes de amostras de iogurte nativas do Paquistão, demonstraram propriedades antifúngica contra *Aspergillus niger*, *Mucor* e *Penicillium*, fungos característicos na decomposição de alimentos. Desse modo, os ensaios com as bacteriocinas apresentaram zona de inibição efetiva quando submetidas a testes de difusão de discos. Destaca-se que os resultados foram dependentes e variaram de acordo com as condições físico-químicas de pH e temperatura (YASMIN *et al.*, 2015).

No entanto, dada a dificuldade enfrentada para a identificação, isolamento e purificação de bacteriocinas, diversos estudos destacam que culturas de BAL ou suas soluções supernadantes apresentam atividade antifúngica, embora essa atividade não seja diretamente associada a um tipo de bacteriocina em específico (TODOROV *et al.* 2019). Bulgasem *et al.* (2016), por exemplo, a partir de diferentes amostras de mel, isolou cepas de BAL produtoras de bacteriocinas e confirmou que quatro delas produziam compostos bioativos que inibiram o crescimento de *Candida* spp, apesar de não terem sido identificados (BULGASEM *et al.*, 2016).

II. Vírus

A enterocina CRL35, bacteriocina de classe II com base na descrição de Klaenhammer (1993) e sintetizada por *E. faecium* CRL35, foi reportada por apresentar atividade inibitória seletiva e dose-dependente ao impedir a replicação do vírus do herpes simples (HSV) tipo 1 e 2. Os autores sugerem que o mecanismo

por trás desse acontecimento envolve o bloqueio da expressão das proteínas virais tardias, em especial, a glicoproteína D (gD) envolvida com a invasão do vírus nas células hospedeiras. Análises em culturas tratadas com a enterocina indicou uma inibição seletiva da síntese de proteínas virais. Os resultados foram confirmados por ensaios de imunofluorescência usando anticorpo monoclonal a gD (WACHSMAN, 2003).

A bacteriocina ST4V, produzida por cepas de *Enterococcus mundtii* ST4V, também foi relatada por apresentar atividade contra os vírus HSV-1, HSV-2, poliovírus (PV) e vírus do sarampo (MV), além de ação antimicrobiana contra espécies de bactérias patogênicas. Os resultados mostram que a enterocina age em função da dose aplicada, sendo que em concentrações de 400 µg/ml houve inibição acima de 95% para HSV-1, HSV-2 e MV. O mecanismo envolvido na atividade antiviral ainda não foi elucidado. No entanto, sabe-se que não está relacionado à citotoxicidade, e especula-se que efeito antiviral ocorre pelo bloqueio dos receptores ou pela agregação das partículas virais (TODOROV *et al.*, 2010).

Ensaio *in vitro* envolvendo variadas plantaricinas, um tipo de bacteriocina produzido por cepas de *Lactiplantibacillus plantarum*, foram realizados contra a COVID-19. De acordo com o estudo de Anwar *et al.* (2020), a proteína estrutural S (*spike*) do vírus SARS-CoV-2, responsável por se ligar aos receptores ACE2 na superfície das células humanas e realizar a fusão com a célula hospedeira, foi bloqueada por essas plantaricinas. Esses resultados foram obtidos por estudos moleculares de ancoragem (*docking*) e as simulações demonstraram que a interação da bacteriocina com a proteína S viral foi capaz de gerar complexos proteicos estáveis (ANWAR *et al.*, 2020)

Dessa forma, avanços recentes na compreensão da atividade antiviral de bacteriocinas se associam também à ação de cepas probióticas. Os probióticos podem contribuir para o tratamento de infecções virais e para a proteção do hospedeiro através da interação direta com os vírus, da produção de compostos inibitórios, e da modulação da ativação do sistema imunológico. Além disso, dado que esses microrganismos são encontrados em alimentos, destaca-se que os probióticos, junto a seus metabólitos, podem servir como alternativa provisória em

situações críticas, como pandemias, até o desenvolvimento de medicamentos antivirais (CHERUVARI; KAMMARA, 2025).

Na revisão elaborada por Tiwari *et al.* (2020), o autor menciona exemplos em que cepas probióticas de *Lpb. plantarum* L-137, *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716, e *Lacticaseibacillus casei* DN114-001 promoveram atividade anti-influenza em seus hospedeiros. A primeira cepa diminuiu os níveis do vírus nos pulmões de ratos infectados com H1N1 ao induzir a produção de IFN-tipo I e citocinas pró-inflamatórias (MAEDA *et al.*, 2009). Já sobre as duas últimas cepas, foi demonstrado que o consumo regular desses probióticos foi positivo ao estimular a produção de anticorpos contra H1N1, especialmente após a vacinação (OLIVARES *et al.*, 2007; BOGE *et al.*, 2009; TIWARI *et al.*, 2020).

4.8. Resistência a Bacteriocinas

Apesar dos aspectos positivos relacionados às bacteriocinas e sua empregabilidade nos campos da saúde e da segurança alimentar, o desenvolvimento de resistência a esses antimicrobianos é um tópico que não pode ser desconsiderado. Todos os organismos possuem uma tendência inerente a se adaptar no ambiente. Logo, a exposição contínua das bactérias a bacteriocinas selecionará as células resistentes, de forma semelhante ao que ocorre com outros antimicrobianos. Com base em modelos já investigados, a resistência pode ser inata ou adquirida, sendo um fenômeno complexo cujos mecanismos variam até mesmo entre cepas da mesma espécie (BASTOS *et al.*, 2015; KUMARIYA *et al.*, 2019).

Essas adaptações podem resultar em menor capacidade de interação com as bacteriocinas, efluxo dos peptídeos internalizados e incremento da ação proteolítica. Todavia, os mecanismos mais comuns envolvem o primeiro aspecto, associado a mudanças na parede e membrana celular que reduzem o contato e internalização das bacteriocinas. Nesse sentido, observa-se cepas resistentes que apresentam mutações nos receptores de ancoragem, perda do caráter aniônico do envoltório celular e alterações na composição dos fosfolipídeos de membrana (BASTOS *et al.*, 2015; KUMARIYA *et al.*, 2019).

No entanto, o desenvolvimento de resistência a bacteriocina em modelos *in vivo* permanece como uma questão em aberto. A manifestação e progressão dessa resistência em seres vivos é pouco compreendida, haja vista que o entendimento desse tema se origina principalmente de modelos realizados *in vitro*. A abordagem dessa questão torna-se de suma relevância quando se consideram as estratégias de uso clínico baseadas em bacteriocinas (PIRCALABIORU *et al.*, 2021).

5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Progressivamente, estudos envolvendo a aplicação de bacteriocinas demonstram que essas moléculas possuem espectro de ação mais amplo do que havia sido inicialmente descrito na literatura científica. Embasamentos consolidados a respeito de seus mecanismos de ação fortalecem a premissa de que as bacteriocinas são alternativas promissoras ao tratamento de infecções bacterianas e ao enfrentamento dos variados tipos de câncer. Ademais, suas particularidades, que incluem baixa citotoxicidade, especificidade a células alvos e possibilidade de manuseio por bioengenharia, são argumentos que constroem e sustentam o protagonismo das bacteriocinas em ordem de solucionar problemas sanitários.

Entretanto, dentre as adversidades, bacteriocinas apresentam menor estabilidade diante da ação proteolítica do trato gastrointestinal humano, o que pode comprometer a atividade e a duração de seu efeito no organismo. Um dos maiores desafios dessa temática é identificar os componentes centrais responsáveis pela sua atividade, bem como determinar quais modificações moleculares são viáveis a fim de melhorar a estabilidade, sem comprometer sua estrutura e função. Além disso, desenvolvimento de veículos e mecanismos de *delivery* com transporte direcionado e controlado, como lipossomas e nanocarreadores, têm o intuito contornar e aprimorar essa questão (KAUR; KAUR, 2015).

Outro ponto refere-se à produção, isolamento e purificação das bacteriocinas em larga escala. Convencionalmente, as estratégias de purificação dessas moléculas na indústria baseiam-se em precipitação combinada a variados tipos de cromatografia. No entanto, para obter alto teor de pureza, essas técnicas necessitam de elevado custo de produção, o que encarece a venda desses

antimicrobianos e desestimula a demanda. Ademais, a síntese por via química ou por expressão heteróloga - isto é, expressão de uma proteína em um organismo diferente do originário - resultou em baixos rendimentos de bacteriocinas puras (YAP *et al.*, 2022; JUTURU; WU, 2018).

Frente a essas questões e os problemas atuais no campo da saúde, este é um momento crucial para explorar e aprofundar o potencial terapêutico das bacteriocinas na criação de novas terapias mais efetivas e seguras, inclusive por meio de combinações sinérgicas com medicamentos estabelecidos. O desenvolvimento dessas tecnologias se dará junto com a entrada de investimentos e a realização de ensaios envolvendo o uso de modelos animais e métodos alternativos *in silico*.

6. REFERÊNCIAS

Adair, T. H., & Montani, J. P. (2010). Angiogenesis. *Morgan & Claypool Life Sciences*. 2011. p. 1–71 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53242/>

Alvarez-Sieiro, P., Montalbán-López, M., Mu, D., & Kuipers, O. P. (2016). Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(7), 2939–2951. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7343-9>.

Alves, A. C., Ribeiro, D., Nunes, C., & Reis, S. (2016). Biophysics in cancer: The relevance of drug-membrane interaction studies. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1858(9), 2231–2244. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.06.025>

Anwar, F., Altayb, H. N., Al-Abbasi, F. A., Al-Malki, A. L., Kamal, M. A., & Kumar, V. (2020). Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(11), 4175–4184. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1775123>

Arunmanee, W., Ecoy, G. A. U., Khine, H. E. E., Duangkaew, M., Prompetchara, E., Chanvorachote, P., & Chaotham, C. (2020). Colicin N mediates apoptosis and suppresses integrin-modulated survival in human lung cancer cells. *Molecules*, 25(4), 816. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25040816>

Aubrey, B., Kelly, G., Janic, A. *et al.* (2018). How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression?. *Cell Death & Differentiation*, 25, 104–113. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.169>

Baindara, P., Korpole, S., & Grover, V. (2018). Bacteriocins: perspective for the development of novel anticancer drugs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(24), 10393–10408. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9420-8>

Balcik-Ercin, P., & Sever, B. (2022). An investigation of bacteriocin nisin anti-cancer effects and FZD7 protein interactions in liver cancer cells. *Chemico-Biological Interactions*, 366, 110152. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110152>

Bastos, M. C. F., Coutinho, B. G., & Coelho, M. L. V. (2010). Lysostaphin: a staphylococcal bacteriolysin with potential clinical applications. *Pharmaceuticals*, 3(4), 1139-1161. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph3041139>

Bastos, M. C., Coelho, M. L., & Santos, O. C. (2015). Resistance to bacteriocins produced by Gram-positive bacteria. *Microbiology (Reading, England)*, 161(Pt 4), 683–700. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/mic.0.082289-0>

Bauer, R., & Dicks, L. M. (2005). Mode of action of lipid II-targeting lantibiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 101(2), 201–216. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.11.007>

Beis, K., & Rebuffat, S. (2019). Multifaceted ABC transporters associated to microcin and bacteriocin export. *Research in Microbiology*, 170(8), 399–406. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.07.002>

Boge, T., Rémy, M., Vaudaine, S., Tanguy, J., Bourdet-Sicard, R., & van der Werf, S. (2009). A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine*, 27(41), 5677–5684. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.094>

Braffman, N. R., Piscotta, F. J., Hauver, J., Campbell, E. A., Link, A. J., & Darst, S. A. (2019). Structural mechanism of transcription inhibition by lasso peptides microcin J25 and capistruin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(4), 1273–1278. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1817352116>

Breukink, E., van Heusden, H. E., Vollmerhaus, P. J., Swiezewska, E., Brunner, L., Walker, S., Heck, A. J., & de Kruijff, B. (2003). Lipid II is an intrinsic component of

the pore induced by nisin in bacterial membranes. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(22), 19898–19903. Disponible em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M301463200>

Bulgasem, B. Y., Lani, M. N., Hassan, Z., Wan Yusoff, W. M., & Fnaish, S. G. (2016). Antifungal activity of lactic acid bacteria strains isolated from natural honey against pathogenic *candida* species. *Mycobiology*, 44(4), 302–309. Disponible em: <https://doi.org/10.5941/MYCO.2016.44.4.302>

Cascales, E., Buchanan, S. K., Duché, D., Kleanthous, C., Llobès, R., Postle, K., Riley, M., Slatin, S., & Cavard, D. (2007). Colicin biology. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*: *MMBR*, 71(1), 158–229. Disponible em: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-06>

Cebrián, R., Martínez-Bueno, M., Valdivia, E., Albert, A., Maqueda, M., & Sánchez-Barrena, M. J. (2015). The bacteriocin AS-48 requires dimer dissociation followed by hydrophobic interactions with the membrane for antibacterial activity. *Journal of Structural Biology*, 190(2), 162–172. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2015.03.006>

Chen, B., Le, W., Wang, Y., Li, Z., Wang, D., Ren, L., Lin, L., Cui, S., Hu, J. J., Hu, Y., Yang, P., Ewing, R. C., Shi, D., & Cui, Z. (2016). Targeting Negative Surface Charges of Cancer Cells by Multifunctional Nanoprobes. *Theranostics*, 6(11), 1887–1898. Disponible em: <https://doi.org/10.7150/thno.16358>

Cheruvari, A., Kammara, R. (2025). Bacteriocins future perspectives: substitutes to antibiotics. *Food Control*, 168, 110834. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2024.110834>

Choi, G. H., Holzapfel, W. H., & Todorov, S. D. (2022). Diversity of the bacteriocins, their classification and potential applications in combat of antibiotic resistant and clinically relevant pathogens. *Critical Reviews in Microbiology*, 49(5), 578–597. Disponible em: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2022.2090227>

Choi, J. H., Lee, M. H., Cho, Y. J., Park, B. S., Kim, S., & Kim, G. C. (2011). The bacterial protein azurin enhances sensitivity of oral squamous carcinoma cells to anticancer drugs. *Yonsei Medical Journal*, 52(5), 773–778. Disponible em: <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.5.773>

Collin, F., & Maxwell, A. (2019). The microbial toxin microcin b17: prospects for the development of new antibacterial agents. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3400–3426. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.050>

Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2005). Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nature Reviews Microbiology*, 3(10), 777–788. Disponible em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1273>

Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2013). Bacteriocins - a viable alternative to antibiotics?. *Nature Reviews Microbiology*, 11(2), 95–105. Disponible em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2937>

Daba, G. M., Elnahas, M. O., Elkhateeb, W. A. (2022). Beyond biopreservatives, bacteriocins biotechnological applications: history, current status, and promising potentials. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 39, 102248. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2021.102248>

de Kruijff, B., van Dam, V., & Breukink, E. (2008). Lipid II: a central component in bacterial cell wall synthesis and a target for antibiotics. *Prostaglandins, Leukotrienes, And Essential Fatty Acids*, 79(3-5), 117–121. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.09.020>

Dosler, S., & Gerceker, A. A. (2012). *In vitro* activities of antimicrobial cationic peptides; melittin and nisin, alone or in combination with antibiotics against Gram-positive bacteria. *Journal of Chemotherapy*, 24(3), 137–143. Disponible em: <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000007>

Drider, D., Fimland, G., Héchard, Y., McMullen, L. M., & Prévost, H. (2006). The continuing story of class IIa bacteriocins. *Microbiology and Molecular Biology*

Reviews: *MMBR*, 70(2), 564–582. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-05>

Dwivedi, G. R., & Sisodia, B. S. (2019). Secondary metabolites: metabolomics for secondary metabolites. *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering* (pp. 333-344). Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63504-4.00022-0>

Elmore S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>

El-Sayed Ibrahim, N., Morsy, H., & Abdelgwad, M. (2021). The comparative effect of nisin and thioridazine as potential anticancer agents on hepatocellular carcinoma. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 9(4), 452–462. Disponível em: <https://doi.org/10.52547/rbmb.9.4.452>

Fonseca, B. P., Albuquerque, P. C., Saldanha, R. F., & Zicker, F. (2021). Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: a network analysis. *The Lancet Regional Health - Americas*, 7, 100153. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(21\)00149-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(21)00149-6/fulltext)

Gamba, C. O. (2016). Estudo molecular da transição epitelial mesenquimal em carcinomas micropilares invasivos da glândula mamária canina. f. Tese (Doutorado em Patologia Investigativa) – Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais.

Garcia-Gutierrez, E., O'Connor, P. M., Saalbach, G., Walsh, C. J., Hegarty, J. W., Guinane, C. M., Mayer, M. J., Narbad, A., & Cotter, P. D. (2020). First evidence of production of the lantibiotic nisin P. *Scientific Reports*, 10(1), 3738. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60623-0>

Gardete, S., Wu, S. W., Gill, S., & Tomasz, A. (2006). Role of VraSR in antibiotic resistance and antibiotic-induced stress response in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(10), 3424–3434. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00356-06>

Garrido, C., Galluzzi, L., Brunet, M. *et al.* (2006). Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. *Cell Death & Differentiation*, 13, 1423–1433. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401950>

Gradisteanu Pircalabioru, G., Popa, L. I., Marutescu, L., Gheorghe, I., Popa, M., Czobor Barbu, I., Cristescu, R., & Chifiriuc, M. C. (2021). Bacteriocins in the era of antibiotic resistance: rising to the challenge. *Pharmaceutics*, 13(2), 196. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020196>

Gülow, K., Tümen, D., & Kunst, C. (2023). The important role of protein kinases in the p53 sestrin signaling pathway. *Cancers*, 15(22), 5390. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers15225390>

Guryanova S. V. (2023). Immunomodulation, bioavailability and safety of bacteriocins. *Life*, 13(7), 1521. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life13071521>

Hegde, N., Sanders, D., Rodriguez, R. *et al.* (2011). The transcription factor FOXM1 is a cellular target of the natural product thiostrepton. *Nature Chemistry*, 3(9), 725–731. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nchem.1114>

Heilbronner, S., Krismer, B., Brötz-Oesterhelt, H. *et al.* (2021). The microbiome-shaping roles of bacteriocins. *Nature Reviews Microbiology*, 19(11), 726–739. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00569-w>

Heng, N., Tagg, J. (2006). What's in a name? Class distinction for bacteriocins. *Nature Reviews Microbiology*, 4, 160. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1273-c1>

Hosseini, S. S., Goudarzi, H., Ghalavand, Z., Hajikhani, B., Rafeieiatani, Z., & Hakemi-Vala, M. (2020). Anti-proliferative effects of cell wall, cytoplasmic extract of *Lactococcus lactis* and nisin through down-regulation of cyclin D1 on SW480 colorectal cancer cell line. *Iranian Journal of Microbiology*, 12(5), 424–430. Disponível em: <https://doi.org/10.18502/ijm.v12i5.4603>

Hsu, S. T., Breukink, E., Tischenko, E., Lutters, M. A., de Kruijff, B., Kaptein, R., Bonvin, A. M., & van Nuland, N. A. (2004). The nisin-lipid II complex reveals a pyrophosphate cage that provides a blueprint for novel antibiotics. *Nature Structural & Molecular Biology*, 11(10), 963–967. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nsmb830>

Islam, M. R., Nishie, M., Nagao, J., Zendo, T., Keller, S., Nakayama, J., Kohda, D., Sahl, H. G., & Sonomoto, K. (2012). Ring A of nukacin ISK-1: a lipid II-binding motif for type-A(II) lantibiotic. *Journal of the American Chemical Society*, 134(8), 3687–3690. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja300007h>

Jeckelmann, J. M., & Erni, B. (2020). The mannose phosphotransferase system (Man-PTS) - Mannose transporter and receptor for bacteriocins and bacteriophages. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*, 1862(11), 183412. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183412>

Joo, N. E., Ritchie, K., Kamarajan, P., Miao, D., and Kapila, Y. L. (2012). Nisin, an apoptogenic bacteriocin and food preservative, attenuates HNSCC tumorigenesis via CHAC 1. *Cancer Medicine*, 1 (3), 295–305. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cam4.35>

Juturu, V., & Wu, J. C. (2018). Microbial production of bacteriocins: latest research development and applications. *Biotechnology Advances*, 36(8), 2187–2200. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.10.007>

Kallingal, A., Olszewski, M., Maciejewska, N. *et al.* (2023). Cancer immune escape: the role of antigen presentation machinery. *Journal of Cancer Research and Clinical*

Oncology, 149(10), 8131–8141. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04737-8>

Kamarajan, P., Hayami, T., Matte, B., Liu, Y., Danciu, T., Ramamoorthy, A., Worden, F., Kapila, S., & Kapila, Y. (2015). Nisin zp, a bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and prolongs survival. *PloS One*, 10(7), e0131008. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131008>

Kaur, S., & Kaur, S. (2015). Bacteriocins as Potential Anticancer Agents. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 272. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00272>

Kareb, O., & Aider, M. (2020). Quorum sensing circuits in the communicating mechanisms of bacteria and its implication in the biosynthesis of bacteriocins by lactic acid bacteria: a review. *Probiotics And Antimicrobial Proteins*, 12(1), 5–17. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09555-4>

Khan, H., Flint, S. H., & Yu, P. L. (2013). Determination of the mode of action of enterolysin A, produced by *Enterococcus faecalis* B9510. *Journal of applied microbiology*, 115(2), 484–494. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jam.12240>

Khan, P., Datta, A., Basu, M., Chatterjee, A., Banerjee, B., & Mitra, A. K. (2023). Lantibiotics in antifungal therapy: a futuristic approach. In *Lantibiotics as Alternative Therapeutics* (pp. 205-220). Academic Press. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99141-4.00018-7>

Khan, T., Sankhe, K., Suvarna, V., Sherje, A., Patel, K., & Dravyakar, B. (2018). DNA gyrase inhibitors: progress and synthesis of potent compounds as antibacterial agents. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 103, 923–938. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.021>

Kjos, M., Nes, I. F., & Diep, D. B. (2011). Mechanisms of resistance to bacteriocins targeting the mannose phosphotransferase system. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(10), 3335–3342. <https://doi.org/10.1128/AEM.02602-10>

Klaenhammer T. R. (1993). Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 12(1-3), 39–85. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1993.tb00012.x>

Kumar, S., Mollo, A., Kahne, D., & Ruiz, N. (2022). The Bacterial Cell Wall: From Lipid II Flipping to Polymerization. *Chemical Reviews*, 122(9), 8884–8910. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00773>

Kumariya, R., Garsa, A. K., Rajput, Y. S., Sood, S. K., Akhtar, N., & Patel, S. (2019). Bacteriocins: classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria. *Microbial Pathogenesis*, 128, 171–177. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.01.002>

Ladjouzi, R., Dussert, E., Teiar, R., Belguesmia, Y., & Drider, D. (2023). A review on enterocin dd14, the leaderless two-peptide bacteriocin with multiple biological functions and unusual transport pathway. *Antibiotics*, 12(7), 1188. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071188>

Lai, C. Y., Yeh, D. W., Lu, C. H., Liu, Y. L., Huang, L. R., Kao, C. Y., Chen, H. Y., Huang, C. Y., Chang, C. H., Luo, Y., Xiang, R., & Chuang, T. H. (2015). Identification of Thiostrepton as a Novel Inhibitor for Psoriasis-like Inflammation Induced by TLR7-9. *Journal of Immunology*, 195(8), 3912–3921. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500194>

Li, Q., Cebrián, R., Montalbán-López, M. *et al.* (2021). Outer-membrane-acting peptides and lipid II-targeting antibiotics cooperatively kill Gram-negative pathogens. *Communications Biology*, 4(1), 31. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01511-1>

Maeda, N., Nakamura, R., Hirose, Y., Murosaki, S., Yamamoto, Y., Kase, T., & Yoshikai, Y. (2009). Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *International Immunopharmacology*, 9(9), 1122–1125. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.04.015>

Mager D. L. (2006). Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *Journal of Translational Medicine*, 4, 14. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-4-14>

Mahfouz, M., Hashimoto, W., Das Gupta, T. K., & Chakrabarty, A. M. (2007). Bacterial proteins and CpG-rich extrachromosomal DNA in potential cancer therapy. *Plasmid*, 57(1), 4–17. Disponível em; <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2006.11.001>

Malin, J. J., & de Leeuw, E. (2019). Therapeutic compounds targeting lipid II for antibacterial purposes. *Infection and Drug Resistance*, 12, 2613–2625. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S215070>

McAuliffe, O., Ross, R. P., & Hill, C. (2001). Lantibiotics: structure, biosynthesis and mode of action. *FEMS Microbiology Reviews*, 25(3), 285–308. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2001.tb00579.x>

Mehta, R.R., Yamada, T., Taylor, B.N. *et al.* (2011) A cell penetrating peptide derived from azurin inhibits angiogenesis and tumor growth by inhibiting phosphorylation of VEGFR-2, FAK and Akt. *Angiogenesis*, 14(3), 355–369. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10456-011-9220-6>

Mohamed, F.E., Jalan, R., Minogue, S. *et al.* (2022). Inhibition of TLR7 and TLR9 reduces human cholangiocarcinoma cell proliferation and tumor development. *Digestive Diseases and Science*, 67(5), 1806–1821. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06973-9>

Mohammadi, P., Zangeneh, M., Mohammadi-Motlagh, H. R., & Khademi, F. (2020). The antimicrobial peptide, nisin, synergistically enhances the cytotoxic and apoptotic effects of rituximab treatment on human burkitt's lymphoma cell lines. *Reports of Biochemistry & Molecular biology*, 9(3), 250–256. Disponível em: <https://doi.org/10.29252/rbmb.9.3.250>

Mohr, K. I., Volz, C., Jansen, R., Wray, V., Hoffmann, J., Bernecker, S., Wink, J., Gerth, K., Stadler, M., & Müller, R. (2015). Pinensins: the first antifungal lantibiotics. *Angewandte Chemie*, 54(38), 11254–11258. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.201500927>

Molujin, A. M., Abbasiliasi, S., Nurdin, A., Lee, P. C., Gansau, J. A., & Jawan, R. (2022). Bacteriocins as potential therapeutic approaches in the treatment of various cancers: a review of *in vitro* studies. *Cancers*, 14(19), 4758. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14194758>

Nes, I. F., Diep, D. B., Håvarstein, L. S., Brurberg, M. B., Eijsink, V., & Holo, H. (1996). Biosynthesis of bacteriocins in lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 70(2-4), 113–128. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00395929>

Nguyen, C., & Nguyen, V. D. (2016). Discovery of azurin-like anticancer bacteriocins from human gut microbiome through homology modeling and molecular docking against the tumor suppressor p53. *Biomed Research International*, 2016, 8490482. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/8490482>

Niamah, A. K., Al-Sahlany, S. T. G., Verma, D. K., Shukla, R. M., Patel, A. R., Tripathy, S., Singh, S., Baranwal, D., Singh, A. K., Utama, G. L., Chávez González, M. L., Alhilfi, W. A. H., Srivastav, P. P., & Aguilar, C. N. (2024). Emerging lactic acid bacteria bacteriocins as anti-cancer and anti-tumor agents for human health. *Heliyon*, 10(17), e37054. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37054>

Nissen-Meyer, J., Oppegård, C., Rogne, P., Haugen, H. S., & Kristiansen, P. E. (2010). Structure and mode-of-action of the two-peptide (class-iiB) bacteriocins. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2(1), 52–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12602-009-9021-z>

Norouzi, Z., Salimi, A., Halabian, R., & Fahimi, H. (2018). Nisin, a potent bacteriocin and anti-bacterial peptide, attenuates expression of metastatic genes in colorectal cancer cell lines. *Microbial Pathogenesis*, 123, 183–189. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.006>

Ogaki, M. B., Furlaneto, M. C., & Maia, L. F. (2015). Revisão: Aspectos gerais das bacteriocinas. *Brazilian Journal of Food Technology*, 18(4), 267-276. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-6723.2215>

Olivares, M., Díaz-Ropero, M. P., Sierra, S., Lara-Villoslada, F., Fonollá, J., Navas, M., Rodríguez, J. M., & Xaus, J. (2007). Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition*, 23(3), 254–260. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.004>

Oliveira, C.P., Júnior, J. P. S., Silva, J.A. (2012). Bacteriocinas como alternativa na conservação de alimentos. *Grupo Verde de Agricultura Alternativa GVAA*, v7(1), 09-15. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7410301.pdf>

Oppedijk, S. F., Martin, N. I., & Breukink, E. (2016). Hit 'em where it hurts: The growing and structurally diverse family of peptides that target lipid-II. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1858(5), 947–957. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.10.024>

Perez, R. H., Zendo, T., & Sonomoto, K. (2014). Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB): various structures and applications. *Microbial Cell Factories*, 13(1), S3. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-S1-S3>

Pérez-Ramos, A., Madi-Moussa, D., Coucheney, F., & Drider, D. (2021). Current knowledge of the mode of action and immunity mechanisms of lab-bacteriocins. *Microorganisms*, 9(10), 2107. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102107>

Picarazzi, F., Mori, M. (2024). DNA and RNA polymerases. In Claudiu T. Supuran, William A. Donald (a cura di), *Metalloenzymes* (pp. 9-22). Elsevier

Preet, S., Bharati, S., Panjeta, A., Tewari, R., & Rishi, P. (2015). Effect of nisin and doxorubicin on DMBA-induced skin carcinogenesis--a possible adjunct therapy. *Tumour Biology: The Journal of The International Society for*

Oncodevelopmental Biology And Medicine, 36(11), 8301–8308. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3571-3>

Prudêncio, C. V., Dos Santos, M. T., & Vanetti, M. C. (2015). Strategies for the use of bacteriocins in Gram-negative bacteria: relevance in food microbiology. *Journal of Food Science and Technology*, 52(9), 5408–5417. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1666-2>

Punj, V., Bhattacharyya, S., Saint-Dic, D. *et al.* (2004). Bacterial cupredoxin azurin as an inducer of apoptosis and regression in human breast cancer. *Oncogene*. 23, 2367–2378. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207376>

Reece, R. J., & Maxwell, A. (1991). DNA Gyrase: Structure and Function. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 26(3–4), 335–375. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/10409239109114072>

Ren, J., Hamada, J., Okada, F., Takeichi, N., Morikawa, K., Hosokawa, M., & Kobayashi, H. (1990). Correlation between the presence of microvilli and the growth or metastatic potential of tumor cells. *Japanese Journal of Cancer Research Gann*, 81(9), 920–926. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1990.tb02668.x>

Rwubuzizi, R., Fugaban, J. I. I., Holzapfel, W. H., & Todorov, S. D. (2024). Media optimization for Bacteriocin production by *Enterococcus faecium* strains isolated from traditional korean soybean paste. *Acta Microbiologica Bulgarica*, 40(1), 64-76. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.59393/amb24400109>

Saikia, S., & Chetia, P. (2024). Antibiotics: from mechanism of action to resistance and beyond. *Indian Journal of Microbiology*, 64(3), 821–845. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12088-024-01285-8>

Sandu, C., Ngounou Wetie, A. G., Darie, C. C., & Steller, H. (2014). Thiostrepton, a natural compound that triggers heat shock response and apoptosis in human cancer cells: a proteomics investigation. *Advances In Experimental Medicine and*

Biology, 806, 443–451. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-06068-2_21

Sass, P., Jansen, A., Szekat, C. *et al.* (2008). The lantibiotic mersacidin is a strong inducer of the cell wall stress response of *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiology*, 8, 186. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-186>

Schumann, P. (2011). Peptidoglycan structure. *In Methods In Microbiology* (Vol. 38, pp. 101-129). Academic Press. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387730-7.00005-X>

Seyedsayamdost M. R. (2019). Toward a global picture of bacterial secondary metabolism. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 46(3-4), 301–311. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10295-019-02136-y>

Shi, D. (2017). Cancer cell surface negative charges: a bio-physical manifestation of the warburg effect. *Nano Life*, 7(03n04), 1771001. Disponível em: <https://doi.org/10.1142/S1793984417710015>

Shiau, J.-P., Wu, C.-C., Chang, S.-J., Pan, M.-R., Liu, W., Ou-Yang, F., Chen, F.-M., Hou, M.-F., Shih, S.-L., & Luo, C.-W. (2021). FAK regulates VEGFR2 expression and promotes angiogenesis in triple-negative breast cancer. *Biomedicines*, 9(12), 1789. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121789>

Simons, A., Alhanout, K., & Duval, R. E. (2020). Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*, 8(5), 639. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050639>

Szlasa, W., Zendran, I., Zalesińska, A., Tarek, M., & Kulbacka, J. (2020). Lipid composition of the cancer cell membrane. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 52(5), 321–342. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10863-020-09846-4>

Taherikalani, M., & Ghafourian, S. (2021). Anticancer properties of colicin E7 against colon cancer. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 16(4), 364–368. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/pg.2021.109622>

Telhig, S., Ben Said, L., Torres, C., Rebuffat, S., Zirah, S., & Fliss, I. (2022). Evaluating the potential and synergetic effects of microcins against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Microbiology Spectrum*, 10(3), e0275221. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02752-21>

Telhig, S., Ben Said, L., Zirah, S., Fliss, I., & Rebuffat, S. (2020). Bacteriocins to thwart bacterial resistance in gram negative bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 11, 586433. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.586433>

Tiwari, S. K., Dicks, L. M. T., Popov, I. V., Karaseva, A., Ermakov, A. M., Suvorov, A., Tagg, J. R., Weeks, R., & Chikindas, M. L. (2020). Probiotics at War Against Viruses: What Is Missing From the Picture?. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1877. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01877>

Todorov, S. D., Franco, B. D. G. de M., & Tagg, J. R. (2019). Bacteriocins of Gram-positive bacteria having activity spectra extending beyond closely-related species. *Beneficial Microbes*, 10(3), 315-328. Disponível em: <https://doi.org/10.3920/BM2018.0126>

Todorov, S. D., Wachsman, M. B., Knoetze, H., Meincken, M., & Dicks, L. M. (2005). An antibacterial and antiviral peptide produced by *Enterococcus mundtii* ST4V isolated from soya beans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 25(6), 508–513. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.02.005>

Vasilchenko, A. S., & Valyshev, A. V. (2019). Pore-forming bacteriocins: structural-functional relationships. *Archives of Microbiology*, 201(2), 147–154. Disponível em: 154. <https://doi.org/10.1007/s00203-018-1610-3>

Ventola C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 40(4), 277–283. Disponible em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4378521/>

Wachsman, M. B., Castilla, V., de Ruiz Holgado, A. P., de Torres, R. A., Sesma, F., & Coto, C. E. (2003). Enterocin CRL35 inhibits late stages of HSV-1 and HSV-2 replication *in vitro*. *Antiviral Research*, 58(1), 17–24. Disponible em: [https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(02\)00099-2](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(02)00099-2)

Wang, L. X., Zhu, X. M., & Yao, Y. M. (2019). Sestrin2: its potential role and regulatory mechanism in host immune response in diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, 2797. Disponible em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02797>

Wang, X., Bove, A. M., Simone, G., & Ma, B. (2020). Molecular bases of VEGFR-2-mediated physiological function and pathological role. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 599281. Disponible em: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.599281>

Wang, Y., Wang, Y., Sun, T., & Xu, J. (2024). Bacteriocins in Cancer Treatment: Mechanisms and Clinical Potentials. *Biomolecules*, 14(7), 831. Disponible em: <https://doi.org/10.3390/biom14070831>

Yamada, T., Goto, M., Punj, V., Zaborina, O., Chen, M. L., Kimbara, K., Majumdar, D., Cunningham, E., Das Gupta, T. K., & Chakrabarty, A. M. (2002). Bacterial redox protein azurin, tumor suppressor protein p53, and regression of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(22), 14098–14103. Disponible em: <https://doi.org/10.1073/pnas.222539699>

Yamada, T.; Mehta, R.R.; Lekmine, F.; Christov, K.; King, M.L.; Majumdar, D.; Shilkaitis, A.; Green, A.; Bratescu, L.; Beattie, C.W.; *et al.* (2009). A peptide fragment of azurin induces a p53-mediated cell cycle arrest in human breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics.*, 8(10), 2947–2958. Disponible em: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0444>

Yap, P.G., Lai, Z.W. & Tan, J.S. (2022). Bacteriocins from lactic acid bacteria: purification strategies and applications in food and medical industries: a review. *Beni-Suef University Journal of Basic Applied Science*, 11, 51. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43088-022-00227-x>

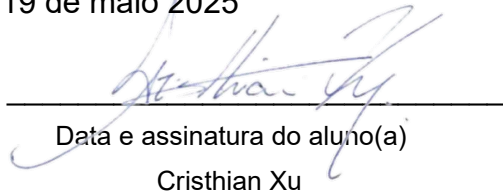
Yasmin, A., Ashraf, M., Arshad, M., Muhammad, G., Zahid, M., Mustafa, B. E. (2015). Determination of biopreservative effects of bacteriocins isolated from lactic acid producing bacteria against food spoiling fungi. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences (IJCMAS)*, 4(2), 88-96. Disponível em: <https://www.ijcmas.com/vol-4-2/Aqeela%20yasmin,%20et%20al.pdf>

Yoneyama, F., Imura, Y., Ohno, K., Zendo, T., Nakayama, J., Matsuzaki, K., Sonomoto, K. (2009). Peptide-lipid huge toroidal pore, a new antimicrobial mechanism mediated by a lactococcal bacteriocin, lacticin Q. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(8), 3211–3217. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00209-09>

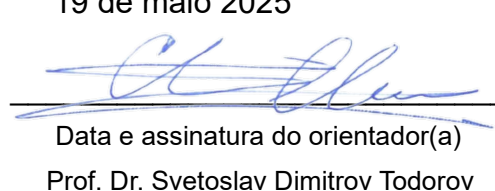
Zhu, L., Zeng, J., Wang, C., & Wang, J. (2022). Structural basis of pore formation in the mannose phosphotransferase system by pediocin PA-1. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(3), e0199221. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AEM.01992-21>

Zimina, M., Babich, O., Prosekov, A., Sukhikh, S., Ivanova, S., Shevchenko, M., & Noskova, S. (2020). Overview of global trends in classification, methods of preparation and application of bacteriocins. *Antibiotics*, 9(9), 553. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090553>

19 de maio 2025


Data e assinatura do aluno(a)
Cristhian Xu

19 de maio 2025


Data e assinatura do orientador(a)
Prof. Dr. Svetoslav Dimitrov Todorov