SEVEN
publicações acadêmicas

Violaceína – parte II: Da significância às perspectivas

https://doi.org/10.56238/sevened2024.003-037

Luanna de Oliveira e Lima
Farmacêutica. Mestranda na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba
E-mail: luanna@ltf.ufpb.br
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9479-1733

Heivila Monique da Silva Alexandre
Farmacêutica. Mestranda na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba
E-mail: hmonique@ltf.ufpb.br
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7311-5066

Carlos Alberto Arcelly Santos Bezerra
Biotecnologista. Mestrando na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba
E-mail: c.alberto7@ltf.ufpb.br
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-4562-0304

Larissa Alves da Silva
Farmacêutica. Mestranda na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba
E-mail: larissal21@ltf.ufpb.br
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5073-7033

Paulo Bruno Araújo Loureiro
Farmacêutico. Mestrando na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba
E-mail: paulobrunoaloureiro@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-4349-0236

Shayenne Eduarda Ramos Vanderley
Biotecnologista. Mestranda na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba
E-mail: shayenne.erv@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8459-2717

Hueliton Borchardt
Graduando em Biotecnologia. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia
E-mail: hb@academico.ufpb.br
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9137-9313

Ulrich Vasconcelos
Doutor Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia
E-mail: u.vasconcelos@cbiotec.ufpb.br
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8289-2230

RESUMO
A violaceína, um pigmento roxo-azulado formado a partir da condensação de duas moléculas de triptofano e atua como um metabólito secundário importante para o fitness de seus produtores num dado ecossistema. Estes microrganismos estão distribuídos em vários ambientes, incluindo oceanos, glaciares, rios e solo. A violaceína é bioativa e importante para as relações ecológicas entre os organismos que coexistem com os produtores. Visto isso, o potencial farmacológico do composto pode ser prospectado e a literatura traz muitos exemplos de como a violaceína pode ser utilizada na terapêutica. Este capítulo trata dessas aplicações, bem como de sua obtenção e extração. O texto foi elaborado por discentes do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos e Bioativos da UFPB, como projeto final de disciplina.

Palavras-chave: Bioativos naturais, Bioprospecção, Atividade farmacológica.

1 INTRODUÇÃO

1.1 PAPEL DOS PIGMENTOS PARA MICRORGANISMOS

Os pigmentos microbianos são metabólitos secundários produzidos para diferentes finalidades, dentre as quais, a proteção é o alvo mais estudado. A proteção pode ser compreendida de forma individual como ocorre na exposição à radiação ultravioleta e estresse oxidativo, bem como ocorre de forma coletiva para organismos que coexistem. Contudo, os pigmentos assumem diversas outras funções, por exemplo, captação de luz, aceptor de elétrons e catalisador (Rana et al., 2021; Sutthiwong et al., 2014).

A fotoproteção contra danos celulares é a função garantida pela produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Isto também pode desempenhar um papel vital na proteção das células bacterianas contra a predação (Rao et al., 2017; Sajjad et al., 2020).

Os pigmentos também exercem papel na diferenciação e regulação celular durante os ciclos celulares (Azman et al., 2018; Venil et al., 2020). Isto ocorre porque algumas dessas moléculas estão envolvidas nos mecanismos dependentes de densidade celular. A função de autoindutores atribuída a esses compostos também pode estar associada à produção de biofilme, colaborando assim para a virulência destes microrganismos (Rao et al., 2017; Sajjad et al., 2020).

2 SIGNIFICÂNCIA DA VIOLACEÍNA PARA SEUS PRODUTORES

A produção de violaceína não é específica à uma espécie bacteriana como alguns outros pigmentos. São descritos ao menos seis gêneros, com destaque para duas espécies, *Chromobacterium violaceum* e *Janthinobacterium lividum*. A produção de violaceína por estas bactérias é alvo para diferentes hipóteses sobre seu propósito biológico e ecológico (Cauz *et. al*, 2019).

A diversidade de produtores de violaceína encontrados em diferentes ambientes, tais como oceanos, rios, lagos e solo, sugere que o composto pode desempenhar um papel crucial nos eventos associados à adaptação e manutenção desses microrganismos. Neste contexto, a hipótese mais importante é que a violaceína atua como mecanismo de defesa, visto que a maioria das espécies produtoras vive em comunidades sésseis, reforçado pelos relatos de bactérias produtoras de violaceína terem maior capacidade de resistir a antibióticos. Com isso, ao expressarem o pigmento, à célula é conferida uma vantagem competitiva (Lichstein; van de Sand, 1945; Nakamura et al., 2002; Matz et al., 2008).

Além disso, a violaceína exibe propriedades antibacterianas, particularmente contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) (Nakamura *et al*., 2002), bem como apresenta atividade antiparasitária (*Caenorhabditis elegans* – Nematoda). A demonstração de atividade frente procariotos e eucariotos sugere que a violaceína pode desempenhar um papel na interação complexa entre diferentes organismos num determinado ecossistema (Matz et al., 2008), como por exemplo, a

violaceína promove a formação de biofilmes em sapos e salamandras, que têm como vantagem dessa associação, a proteção antifúngica, contribuindo para o aumento da expectativa de vida desses anfíbios (Brucker et al., 2008).

Ademais, sabe-se que a produção desse pigmento só ocorre sob condições aeróbicas (Durán e Faljoni-Alario, 1980) e parece estar associada a uma série de estratégias adaptativas que beneficiam as bactérias em diferentes contextos ambientais. No entanto, a compreensão completa do propósito biológico da violaceína requer investigação mais aprofundada, em termos de mecanismos de ação e impacto nas interações ecológicas (Melo, 2000).

3 EXTRAÇÃO DA VIOLACEÍNA

A literatura reporta uma obtenção de violaceína bruta entre 1 e 12,6 g (pura, de 0,750 a 1,6 mg) Diferentes métodos podem ser empregados na síntese e extração de violaceína, não havendo um protocolo modelo que melhor represente, pois depende da espécie empregada, bem como da linhagem, contudo solventes orgânicos polares e apolares, em que o etanol traz algumas vantagens no uso (Sasidharan et al., 2015).

Rettori e Durán (1998) obtiveram 1 mg do pigmento de *C. Violaceum* CCT 3496 em meio com glicose, peptona e extrato de levedura, a partir de inoculação à 30°C por 24 horas. Ao meio foram inseridos flocos de algodão que reteram o pigmento, extraído posteriormente com etanol e purificado com clorofórmio e metanol, obtendo-se os cristais via centrifugação.

Kanelli et al. (2018) utilizaram caldo nutriente e observaram a condição ótima da cultura de *J. lividum* a 150 rpm, 25°C e pH 7.0. O pigmento foi extraído com metanol e acetato de etila, otimizando-se o processo ao adicionar antibióticos ao meio de crescimento. Sasidharan et al. (2015) exploraram a capacidade de produção da violaceína pela linhagem *Chromobacterium* sp. NIIST MTCC5522, utilizando caldo Luria Bertani (LB), sob agitação de 150 rpm à 33°C. posteriormente o fermentado foi adicionado de etanol e metanol, obtendo-se 1,6 g/L de violaceína.

Ahmed et al. (2012) investigaram o crescimento de *C. violaceum* sob agitação de 200 rpm à 30°C por 24 h, empregando substratos não convencionais (bagaço da cana-de-açúcar, resíduo sólido de abacaxi, açúcar mascavo e melaço) e obtiveram 0,82 g/L de violaceína bruta. A remoção de cloreto do meio de crescimento permitiu que duas linhagens, *Janthinobacterium* sp. p102 e *Massilia* sp. p117, produzissem quantidade semelhante entre 5 e 7 dias de incubação (Kuzyk et al., 2021). Em complemento, objetivando a otimização da produção de violaceína pela linhagem *C. violaceum* MTCC 2656, Subramaniam; Ravi e Sivasubramaniam (2014) variaram concentrações do caldo LB, obtendo-se melhor resultado na condição a 0,625% à 25°C (0,48 mg/mL).

O uso de leveduras em substituição às linhagens tradicionalmente utilizadas permite a aceleração e redução de custos no processo (Kholany et al., 2020), bem como reduz a exposição do

manipulador a patógenos produtores de violaceína, baseado nos relatos de infecções oportunistas associadas às espécies representativas produtoras da molécula (Yang e Li, 2011).

Yarrowia lipolytica (Ascomicota) é uma levedura de importância biotecnológica, sendo reportada sua capacidade de produzir entre 15,4 e 15,76 mg/L de violaceína (Nemer et al., 2023), empregando meios simplificados adicionados de tensoativos, bem como técnicas de extração mais simples. Embora haja perdas de massa após a fase de purificação da violaceína bruta, fato também observado em bactérias, o potencial da levedura se mostra, aliado ao fato da segurança de sua manipulação, tornam seu uso muito mais atraente.

3.1 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DA VIOLACEÍNA

Inspirado no papel ecológico de moléculas bioativas, o potencial dos pigmentos microbianos é muito explorado, dada a problemática sobre o aumento de patógenos resistentes a antibióticos, assim como do número limitado de medicamentos que possam combatê-los (Sajjad, et al., 2020). Diferentes abordagens realizadas com a violaceína têm mostrado uma ampla gama de propriedades biológicas, dentre elas, atividade antimicrobiana (Durán et al 2021; Ahmed et al 2021), que neste texto será entendida como atividade contra células planctônicas, enquanto a atividade antibiofilme para aquelas de vida séssil.

A partir de estudo com lipossomas formulados com fosfolipídios bacterianos, observou-se que o mecanismo de ação da violaceína está envolvido na interferência e ruptura da membrana citoplasmática (Cauz et al., 2019). Brooks et al. (2023) identificaram as concentrações inibitórias entre 8 e 4 mg/mL do extrato de violaceína contra patógenos orais associados à halitose, em particular *Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum e Solanobacterium moorei.*

Recentemente, um isolado de nova espécie de *Janthinobacterium* sp., produtor de violaceína, provou atividade antimicrobiana com patógenos importantes, a saber: *Enterococcus faecalis, Yersinia pseudotuberculose*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* e *Candida albicans*, demonstrando o amplo espectro que o pigmento expressa (Inan Bektas et al., 2023). Em complemento, há também uma certa quantidade de estudos realizados com fungos. Em uma recente revisão foram listados diversos gêneros fúngicos de importância clínica e ambiental, sendo reconhecido um importante papel da violaceína na ecologia de fungos (Durán et al., 2022).

O conhecimento do mecanismo pelo qual a violaceína atua nos fungos ainda é incerto, no entanto alguns estudos têm relacionado os mecanismos gerais dos antifúngicos conhecidos, como os azólicos, isto é, em nível de membrana, atuando na síntese de ergosterol. A violaceína também exibe uma ação semelhante às equinocandinas, porque causa danos à parede celular (Ghannoum e Rice, 1999; Bhattacharya et al., 2020; Howard et al., 2020). Acredita-se que o pigmento promova esta

resposta porque age na indução da geração de EROs, podendo também atingir o desenvolvimento das hifas e na formação de biofilme (Duran et al., 2022).

Ensaios *in vitro* reportam que a concentração antifúngica é maior que aquela conseguida contra bactérias, 2 g/mL. A atividade da violaceína foi descrita contra importantes espécies fúngicas, tais como, *Aspergillus niger* e *Candida albicans* (Dike-Ndudim; Ugenyi; Ndubueze, 2021), bem como *Cryptococcus gastricus, Trichophyton rubrum, Fusarium oxysporum, Rhizoctonia solani, Aspergillus flavus, Penicillium expansum e Trichophyton rubrum* (Sasidharan et al., 2015).

Em termos de atividade contra microrganismos sésseis, foi observado que a violaceína pode apresentar atividade antibiofilme, seja na inibição da formação, seja na erradicação de biofilmes maduros. O espectro de organismos foi menos explorado, contudo 20 e 160 μg/mL de violaceína, respectivamente, erradicaram o biofilme em 3 e 2:30 h de incubação, contra *Staphylococcus epidermidis* (Dodou et al., 2020).

3.2 ATIVIDADE ANTITUMORAL DA VIOLACEÍNA

No contexto de sua atividade antitumoral, a literatura documenta extensas pesquisas que empregam a violaceína em modelos experimentais *in vitro* de câncer. Conforme evidenciado por Dahlem et al. (2022), a violaceína demonstrou efeito citotóxico após 48 horas de tratamento, com valores de CI_{50} de 0,393 μM para células SK-MEL-5 e 9,864 μM para células HepG2, utilizando o método do MTT. Além disso, no mesmo estudo, o composto em questão também exibiu citotoxicidade em um modelo de esferoides tumorais 3D em células HCT116, tendo demonstrado a capacidade de inibir o crescimento do esferoide e promover o deslocamento das células externas em relação ao núcleo. A ação desencadeada pela violaceína a morte de células tumorais foi ainda associada à ativação de caspase 3 e à liberação de ATP.

De Souza Oliveira et al. (2022) demonstraram que o tratamento com violaceína por 24 horas resultou em uma redução na viabilidade das células HT29 e HCT116, sendo a linhagem HT29 mais sensível ao composto (CI_{50} de 0,6 μM) em comparação com a linhagem HCT116 (CI_{50} de 1,2 μM). Além disso, o estudo revelou que a violaceína atua reduzindo a expressão dos receptores de tirosina cinase AXL e do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) em células HT29, e inibindo as quinases responsáveis pela sobrevivência e proliferação celular (ERK, AKT e PKCδ). Adicionalmente, observou-se uma diminuição na expressão de marcadores mesenquimais, como a N-caderina e o Snail, e da proteína β-catenina, enquanto a expressão de marcadores epiteliais, como a E-caderina e a ZO-1, foi aumentada. Esses resultados sugerem que a violaceína supera três marcas registradas do câncer: sinalização dependente de receptores de fatores de crescimento, proliferação e Transição Epitelial-Mesenquimal.

Um estudo realizado por Neroni et al. (2022), investigou a atividade antiproliferativa da violaceína em células de câncer de bexiga, considerado o tipo de câncer mais comum na urologia. Observou-se que após 24 horas de exposição a diferentes concentrações de violaceína, a CI_{50} para a linhagem T24 foi de 0,1135±0,05 μM, enquanto para a linhagem 5637 (carcinoma urotelial de bexiga humano) foi de 0,1129±0,1 μM. A linhagem 5637 demonstrou ser mais sensível à violaceína, já que após o tratamento com 1 μM do composto por 24 horas, houve uma redução de 2% na viabilidade para T24 e de 10% para 5637 (p<0,0001), em comparação com as células não tratadas. Os resultados deste estudo sugeriram que a violaceína pode ter diferentes modos de ação nessas linhagens celulares, possivelmente devido a diferenças moleculares entre elas. No entanto, investigações adicionais são necessárias para obter uma compreensão mais completa do mecanismo de morte celular induzido pela violaceína em células de câncer de bexiga, com especial atenção às divergências observadas entre as duas linhagens.

Berti et al. (2020) elaboraram um sistema de Líquidos Iônicos de Superfície Ativa (SAILs) que viabiliza a solubilidade da violaceína em meio aquoso. Através de uma triagem, foi selecionado o composto [C_{16}Him]-S na concentração de 1,5 × 10^3 % (p/v), pois apresentou uma combinação de baixa citotoxicidade, 71,5% de viabilidade celular e uma interação eficaz com 95,2% da violaceína mantida em solução micelar por pelo menos 48 horas. O complexo [SLN-Viol-([C_{16}Him]-S)-FA] foi empregado no desenvolvimento de um transportador eficiente de nanopartículas de lipídios sólidos híbridos (SLN), resultando em uma incorporação cinco vezes maior de nanopartículas de violaceína nas culturas de células HCT116 e HeLa, demonstrando um alto nível de afinidade com o receptor folato.

Bromberg et al. (2010) testaram a violaceína em modelos *in vitro* e *in vivo*. O efeito citotóxico foi observado em células de Ehrlich (CI_{50} de 5 μM), consideradas as mais sensíveis quando comparadas aos linfócitos normais do sangue periférico humano. Os pesquisadores evidenciaram que os efeitos citotóxicos eram decorrentes do aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) e da diminuição dos níveis de glutationa (GHS). Além disso, a apoptose foi induzida pela ativação das caspases 2, 3 e 9 após o tratamento por 72 horas. Já nos modelos de tumor ascítico de Ehrlich em camundongos, a violaceína inibiu significativamente o crescimento do tumor e aumentou a taxa de sobrevida dos animais. Os testes não indicaram hematotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade.

Segundo Kim et al. (2021), a violaceína inibiu a proliferação do carcinoma hepatocelular (CHC) nas linhagens Huh7, com valores de CI_{50} de 7,97; 6,71; e 6,10 μM às 24, 48 e 72 h, respectivamente, e nas linhagens Hep3B, com valores de CI_{50} de 8,01; 8,41; e 8,23 μM no mesmo intervalo de tempo. Esse efeito foi atribuído à interrupção do ciclo celular, resultando no aumento significativo da população de células na fase sub-G1 e uma diminuição da população de células nas fases G_0/G_1, S e G_2/M, em comparação com o grupo controle não tratado, indicativo de apoptose. Esse

efeito induzido pela violaceína foi associado à condensação nuclear, à perda do potencial de membrana mitocondrial (MMP), ao aumento da geração de EROs, à ativação de caspase-9, caspase-3 e PARP, à regulação positiva de p53 e p21, e à regulação negativa das vias de sinalização AKT e ERK1/2. Além disso, a violaceína suprimiu significativamente a proliferação e a formação de tumoresferas de células semelhantes a células-tronco do carcinoma hepatocelular, reduzindo a expressão de marcadores de potencialidade celular do CHC, incluindo CD133, Sox2, Oct4 e Nanog, e inibindo as vias de sinalização STAT3/AKT/ERK. Em conclusão, esses resultados sugerem que a violaceína possui potencial quimioterápico para suprimir eficazmente o CHC, direcionando tanto a proliferação quanto a potencialidade das células do CHC.

3.3 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DA VIOLACEÍNA

A versatilidade da violaceína inclui efeitos antitumorais, leishmanicidas, tripanocidas, antifúngicos, antivirais, antibacterianos, antiprotozoários e antinematódicos (Abdelghani et al., 2021; Justo e Durán, 2017), e para além disso também exibe propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que se manifestam por meio da atuação direta em vias relacionadas à resposta inflamatória, incluindo a modulação do sistema imunológico (Ballestriero et al., 2014; Durán et al; 2016; Durán et al., 2021).

Até o presente momento, a investigação sobre a modulação da resposta inflamatória por este pigmento tem revelado atividades antipiréticas, analgésicas e imunomoduladoras em condições inflamatórias de natureza aguda e crônica (Choi et al., 2021; Park et al., 2021). Antonisamy e Ignacimuthu (2010) investigaram o potencial anti-inflamatório da violaceína, explorando os pilares clínicos da inflamação, que incluem rubor, dor, calor e inchaço. O estudo foi conduzido em ratos *Wistar* e camundongos, analisando o efeito analgésico por meio de contorções induzidas por ácido acético, lambida de pata provocada por formalina e testes de placa quente. A pesquisa também abordou o efeito imunomodulador da violaceína, examinando a anafilaxia ativa da pata induzida por ovalbumina e testes de hipersensibilidade tardia provocada por hemácias de carneiro (SRBC: *sheep red blood cells*). Além disso, a atividade antipirética foi avaliada mediante hiperpirexia induzida por levedura em ratos. Para comparar o efeito antiedema, a violaceína foi confrontada com a indometacina.

Os resultados revelaram que a violaceína inibiu 42,9% do edema induzido por ovalbumina, bem como diminuiu efetivamente o edema causado por hemácias de carneiro. Além disso, observou-se uma expressiva atividade analgésica nos ensaios de contorção desencadeados por ácido acético, na resposta de lambida de pata provocada por formalina e nos testes de placa quente. O tratamento com violaceína demonstrou uma redução significativa e dose-dependente na pirexia em ratos (Antonisamy e Ignacimuthu, 2010).

A violaceína, no estudo de Antonisamy et al. (2014), revelou um notável efeito gastroprotetor frente às lesões induzidas por indometacina em ratos Wistar. A atividade da mieloperoxidase (MPO),

enzima importante da resposta inflamatória, reduziu significativamente no grupo tratado com violaceína com uma capacidade superior na redução dos níveis de MPO em comparação com o omeprazol. Foi observada também, o aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintase constitutiva (cNOS) na mucosa gastrointestinal com a administração de violaceína. Por outro lado, o pigmento em conjunto com o omeprazol restaurou significativamente os níveis de prostaglandina E2 (PGE2) mediada pela ciclo-oxigenase 1 (COX-1), promovendo a cicatrização e reparo de úlceras.

Em complemento, a violaceína reduziu o fator de necrose tumoral-α, interleucina-1β e interleucina-6, bem como aumentou a interleucina-4 e 10, juntamente com fatores de crescimento (vascular endotelial, epidérmico e hepatocitário), demonstrando um potencial terapêutico abrangente (Antonisamy et al., 2014). Esses resultados indicaram pela primeira vez na literatura um mecanismo pelo qual a violaceína pode reduzir a inflamação, mas também promover um ambiente propício à cicatrização, em úlceras gastrointestinais.

Verinaud et al. (2015) observaram o amplo espectro anti-inflamatório da violaceína, revelando seu potencial modulador em diferentes modelos de inflamação. Na inflamação aguda mediada por lipopolissacarídeo (LPS), por exemplo, o pigmento não apenas preservou a homeostase de células dendríticas (CD80/86) e linfócitos T e B, mas também exerceu um impacto significativo na resposta inflamatória. Houve uma notável redução na migração de neutrófilos, indicando uma modulação eficaz da resposta imunológica. Além disso, observou-se uma diminuição nos níveis da citocina inflamatória IL-6 e da quimiocina C-X-C ligante 1 (CXCL1) nos camundongos tratados com violaceína, enquanto os níveis de IL-10 aumentaram substancialmente. Essas alterações indicam um perfil anti-inflamatório induzido pela violaceína, evidenciando seu potencial em criar um ambiente propício à regulação imunológica durante a inflamação aguda.

Em resultados *in vitro*, observou-se uma indução na produção desta citocina pró-inflamatória. Venegas et al. (2019) observaram o efeito da violaceína em diferentes linhagens de células imunológicas, nomeadamente THP-1, MonoMac 6, ANA-1, Raw 264.7, HEK-293, bem como em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs). Foi relatada uma estimulação na produção de TNF-α em macrófagos murinos (ANA-1 e Raw 264.7) e, em PBMCs, detectou-se a secreção de IL-6 e IL-1β. Além disso, a ativação do mecanismo molecular inflamatório após o tratamento com violaceína foi observada em células Raw 264.7. O tratamento causou a ativação mediadores pró-inflamatórios, como TNF-α, *Immune Responsive Gene 1* (IRG1), quimiocinas C-C ligante 2 (CCL2) e C-X-C ligante 2 (CXCL2). Em complemento, foi relatado que nas células HEK-293 transfectadas com receptor do tipo *toll* (TLR), a violaceína ativou a via de sinalização do receptor humano TLR8 (hTLR8) e que em PBMCs, este efeito imunomodulador pode ser suprimido pelo antagonista específico de hTLR8.

Baseado nesses relatos, a violaceína é reconhecida como candidata promissora em intervenções terapêuticas abrangentes, oferecendo ainda potencial não apenas na redução da inflamação, mas também na promoção da cicatrização e na modulação da resposta imunológica. Além disso, a propriedade da violaceína de ativar mecanismos inflamatórios pode ser explorada de maneira estratégica no tratamento de doenças que demandam uma maior ativação do sistema imunológico, como algumas infecções parasitárias, viroses e câncer (Doganci et al., 2022; Lopes et al., 2009; Platt et al., 2014).

REFERÊNCIAS

ABDELGHANI, Z.; HOURANI, N.; ZAIDAN, Z.; DBAIBO, G.; MRAD, M.; HAGE-SLEIMAN, R. Therapeutic applications and biological activities of bacterial bioactive extracts. Arch Microb. v. 203, n. 8, p. 4755–4776, 2021.

AHMED, A.; Ahmad, A.; Li, R.; Al-Ansi, W.; Fatima, M.; Mushtaq, B.S.; Basharat, S.; Li, Y.; Bai, Z. Recent advances in synthetic, industrial and biological applications of violacein and its heterologous production. J Microbiol Biotechnol. v. 31, n. 11, p. 1465, 2021.

ANTONISAMY, P.; IGNACIMUTHU, S. Immunomodulatory, analgesic and antipyretic effects of violacein isolated from *Chromobacterium violaceum*. Phytomedicine. v. 17, n. 3–4, p. 300–304, 2010.

ANTONISAMY, P.; KANNAN, P.; ARAVINTHAN, A.; DURAIPANDIYAN, V.; VALAN ARASU, M.; IGNACIMUTHU, S.; ABDULLAH AL-DHABI, N.; KIM, J. H. Gastroprotective activity of violacein isolated from *Chromobacterium violaceum* on indomethacin-induced gastric lesions in rats: investigation of potential mechanisms of action. Sci World J. v. 2014, 2014. doi: 10.1155/2014/616432.

AZMAN, A.S.; MAWANG, C.I.; ABUBAKAR, S. Bacterial pigments: The bioactivities and as an alternative for therapeutic applications. Nat Product Commun. v. 13, n. 12, 2018. https://doi.org/10.1177/1934578x1801301240.

BALLESTRIERO, F.; DAIM, M.; PENESYAN, A.; NAPPI, J.; SCHLEHECK, D.; BAZZICALUPO, P.; SCHIAVI, E. DI; EGAN, S. Antinematode activity of violacein and the role of the insulin/IGF-1 pathway in controlling violacein sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. Plos One, v. 9, n. 10, p. e109201, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0109201.

BERTI, I.R.; RODENAK-KLADNIEW, B.; ONAINDIA, C.; ADAM, C.G.; ISLAN, G.A.; DURÁN, N.; CASTRO, G.R. Assessment of *in vitro* cytotoxicity of imidazole ionic liquids and inclusion in targeted drug carriers containing violacein. RSC Adv. v. 10, n. 49, p. 29336-29346, 2020.

BHATTACHARYA, S.; SAE-TIA, S.; FRIES, B.C. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. Antibiotics. v. 9, n. 6, p. 312, 2020. doi: 10.3390/antibiotics9060312.

BROMBERG, N.; DREYFUSS, J.L.; REGATIERI, C.V.; PALLADINO, M.V.; DURAN, N.; NADER, H.B.; JUSTO, G.Z. Growth inhibition and pro-apoptotic activity of violacein in Ehrlich ascites tumor. Chem Biol Interact. v. 186, n. 1, p. 43-52, 2010.

BROOKS, J.S.; LOURENÇO, T.G.B.; RURR, J.S.C.; COLOMBO, A.P.V. Antimicrobial activity of violacein against oral bacteria associated with halitosis: an in vitro study. Rev Cient CRO-RJ. v. 8, n. 1, p. 14-20, 2023.

BRUCKER, R.M.; HARRIS, R.N.; SCHWANTES, C.R.; GALLAHER, T.N.; FLAHERTY, D.C.; LAM, B.A.; MINBIOLE, K.P.C. Amphibian chemical defense: Antifungal metabolites of the microsymbiont *Janthinobacterium lividum* on the salamander *Plethodon cinereus*. J Chem Ecol. v. 34, p. 1422-1429, 2008.

CAUZ, A.C.G.; CARRETERO, G.P.B.; SARAIVA, G.K.V.; PARK, P.; MORTARA, L.; CUCCOVIA, I.M.; BROCCHI, M.; GUEIROS-FILHO, F.J. Violacein targets the cytoplasmic membrane of bacteria. ASC Infect Dis. v. 5, n. 4, p. 539-549, 2019.

CHOI, S. Y.; LIM, S.; YOON, K. HYE; LEE, J. I.; MITCHELL, R. J. Biotechnological activities and applications of bacterial pigments violacein and prodigiosin. J Biol Eng. v. 15, n. 1, p. 1–16, 2021.

DAHLEM, C.; CHANDA, S.; HEMMER, J.; SCHYMIK, H.S.; KOHLSTEDT, M.; WITTMANN, C.; KIEMER, A.K. Characterization of anti-cancer activities of violacein: actions on tumor cells and the tumor microenvironment. Front Oncol. v. 12, p. 872223, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.872223.

DE SOUZA OLIVEIRA, P.F.; FARIA, A.V.; CLERICI, S.P.; AKAGI, E.M.; CARVALHO, H.F.; JUSTO, G.Z.; FERREIRA-HALDER, C.V. Violacein negatively modulates the colorectal cancer survival and epithelial–mesenchymal transition. J Cell Biochem. v. 123, n. 7, p. 1247-1258, 2022.

DIKE-NDUDIM, J.N.; UGENYI, L.C.; NDUBUEZE, C.W. Assessment of antifungal potentials of violacein extract from *Chromobacterium violaceum* isolated from domestic and recreational water sources in Owerri, Imo State, Nigeria. World J Adv Res Rev. v. 10, n. 3, p. 168-172, 2021.

DODOU, H.V.; BATISTA, A.H.M.; MEDEIROS, S.C; SALES, G.W.P.; RODRIGUES, M.L.; PEREIRA, P.I.O.; NOGUEIRA, P.C.N.; SILVEIRA, E.R.; GRANGEIRO, T.B.; NOGUEIRA, A.P. Violacein antimicrobial activity on *Staphylococcus epidermidis* biofilm. Nat Product Res. v. 34, n. 23, p. 3414-3417, 2020.

DOGANCI, M. A.; AY SAL, F.; GULER, H. I.; KATI, H.; CEYLAN, E.; BELDUZ, A. O.; BOZDAL, G.; YAYLI, N.; CANAKCI, S. Investigation of potential inhibitor properties of violacein against HIV-1 RT and CoV-2 Spike RBD:ACE-2. World J Microb Biotechnol. v. 38, n. 9, p. 1–14, 2022.

DURÁN, N.; CASTRO, G.R.; PORTELA, R.W.D.; FÁVARO, W.J.; DURÁN, M.; TASIC, L.; NAKAZATO, G. Violacein and its antifungal activity: comments and potentialities. Lett Appl Microbiol. v. 75, n. 4, p. 796-803, 2022.

DURÁN, N.; FALJONI-ALARIO, A. 1980. Bacterial chemistry-I: studies of a potencial phototherpaeutic substance from *Chromobacterium violaceum*. An. Acad Bras Ciênc. v. 52, p. 297-302, 1980.

DURÁN, N.; JUSTO, G. Z.; DURÁN, M.; BROCCHI, M.; CORDI, L.; TASIC, L.; CASTRO, G. R.; NAKAZATO, G. Advances in *Chromobacterium violaceum* and properties of violacein-Its main secondary metabolite: A review. Biotechnol Adv. v. 34, n. 5, p. 1030–1045, 2016.

DURÁN, N.; NAKAZATO, G.; DURÁN, M.; BERTI, I. R.; CASTRO, G. R.; STANISIC, D.; BROCCHI, M.; FÁVARO, W. J.; FERREIRA-HALDER, C. V.; JUSTO, G. Z.; TASIC, L. Multi-target drug with potential applications: violacein in the spotlight. World J Microb Biotechnol. v. 37, n. 9, p. 1–20, 2021.

GHANNOUM, M.A.; RICE, L.B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clin Microbiol Rev. v. 12, n. 4, p. 501-517, 1999.

HOWARD, K.C.; DENNIS, E.K.; WATT, D.S.; GARNEAU-TSODIKOVA, S. A comprehensive overview of the medicinal chemistry of antifungal drugs: perspectives and promise. Chem Soc Rev. v. 49, n. 8, p. 2426-2480, 2020.

INAN BEKTAS, K.; NALCAOGLU, A.; KATI, H.; CEYLAN, E.; NALCACIOGLU, R.; BELDUZ, A.O.; CANAKCI, S. *Janthinobacterium kumbetense* sp. nov., a violacein-producing bacterium isolated from spring water in Turkey, and investigation of antimicrobial activity of violacein. FEMS Microbiol Lett. v. 370, p. 119, 2023. doi: 10.1093/femsle/fnac119.

JUSTO, G. Z.; DURÁN, N. Action and function of *Chromobacterium violaceum* in health and disease: Violacein as a promising metabolite to counteract gastroenterological diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. v. 31, n. 6, p. 649–656, 2017.

KANELLI, M.; MANDIC, M.; KALAKONA, M.; VASILAKOS, S.; KEKOS, D.; NIKODINOVIC-RUNIC, J.; TOPAKAS, E. Microbial production of violacein and process optimization for dyeing polyamide fabrics with acquired antimicrobial properties. Front Microbiol. v. 9, p. 1495, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.01495.

KHOLANY, M.; TRÉBULLE, P.; MARTINS, M.; VENTURA, S.P.M.; NICAUD, J-M.; COUTINHO, J.A.P. Extraction and purification of violacein from *Yarrowia lipolytica* cells using aqueous solutions of surfactants. J Chem Technol Biotechnol. v. 95, n. 4, p. 1126-1134, 2020.

KIM, Y.J., YUK, N., SHIN, H.J., JUNG, H.J. The natural pigment violacein potentially suppresses the proliferation and stemness of hepatocellular carcinoma cells *in vitro*. Int J Molec Sci. v. 22, n. 19, p. 10731, 2021.

KUZYK, S.; PRITCHARD, A.O.; PLOUFFE, J.; SORENSEN, J.L.; YURKOV, V. Psychrotrophic violacein-producing bacteria isolated from Lake Winnipeg, Canada. J Great Lakes Res. v. 47, n. 3, p. 715-724, 2021.,

LICHSTEIN, H.C.; VAN DE SAND, V.F. Violacein, an antibiotic pigment produced by *Chromobacterium violaceum*. J Infect Dis. v. 76, n. 1, p. 47-51, 1945.

LOPES, S. C. P.; BLANCO, Y. C.; JUSTO, G. Z.; NOGUEIRA, P. A.; RODRIGUES, F. L. S.; GOELNITZ, U.; WUNDERLICH, G.; FACCHINI, G.; BROCCHI, M.; DURAN, N.; COSTA, F. T. M. Violacein extracted from *Chromobacterium violaceum* inhibits plasmodium growth *in vitro* and *in vivo*. Antimicrob Agent Chemother. v. 53, n. 5, p. 2149, 2009.

MATZ, C.; WEBB, J.S.; SCHUPP, P.S.; PHANG, S.Y.; PENESYAN, A.; EGAN, S.; STEINBERG, P.; KJELLEBERG, S. Marine biofilm bacteria evade eukaryotic predation by targeted chemical defense. PloS One, v. 3, n. 7, p. e2744, 2008. doi: 10.1371/journal.pone.0002744.

MELO, P.S.; MARIA, S.S.; VIDAL, B.C.; HAUN, M.; DURÁN, N. Violacein cytotoxicity and induction of apoptosis in V79 cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim. v. 36, n. 8, p. 539-543, 2000.

NAKAMURA, Y.; SAWADA, T.; MORITA, Y.; TAMIYA, E. Isolation of a psychrotrophic bacterium from the organic residue of a water tank keeping rainbow trout and antibacterial effect of violet pigment produced from the strain. Biochem Eng J. v. 1, p. 79-86, 2002.

NEMER, G.; LOUKA, N.; BLANDIN, P.R.; MAROUN, R.G.; VOROBIEV, E.; ROSSIGNOL, T.; NICAUD, J-M.; GUÉNIN, E.; KOUBAA, M. Purification of natural pigments violacein and deoxyviolacein produced by fermentation using *Yarrowia lipolytica.* Molecules. v. 28, n. 11, p. 4292. doi: 10.3390/molecules28114292.

NERONI, B.; ZINGAROPOLI, M.A.; RADOCCHIA, G.; CIARDI, M.R.; MOSCA, L.; PANTANELLA, F.; SCHIPPA, S. Evaluation of the anti-proliferative activity of violacein, a natural pigment of bacterial origin, in urinary bladder cancer cell lines. Oncol Lett. v. 23, n. 4, p. 1-9, 2022.

PARK, H. A.; PARK, S. A.; YANG, Y. H.; CHOI, K. Y. Microbial synthesis of violacein pigment and its potential applications. Crit Rev Biotechnol. v. 41, n. 6, p. 879–901, 2021.

PLATT, D.; AMARA, S.; MEHTA, T.; VERCUYSSEE, K.; MYLES, E. L.; JOHNSON, T.; TIRIVEEDHI, V. Violacein inhibits matrix metalloproteinase mediated CXCR4 expression: Potential anti-tumor effect in cancer invasion and metastasis. Biochem Biophys Res Comm. v. 455, n. 1–2, p. 107–112, 2014.

RANA, B; BHATTACHARYYA, M; PATNI, B; ARYA, M; JOSHI, G. K. The realm of microbial pigments in the food color market. Front Sustain Food Syst. v. 5, n. 603892, 2021. doi: 10.3389/fsufs.2021.603892.

RAO, N.; PRABHU, M.; XIAO, M.; LI, W. J. Fungal and bacterial pigments: secondary metabolites with wide applications. Front Microbiol. v. 8, n. 1113, 2017. doi: 10.3389/fmicb.2017.

RETTORI, D.; DURÁN, N. Production, extraction and purificationof violacein: an antibiotic pigment producedby *Chromobacterium violaceum*. World J Microbiol Biotechnol. v. 14, p. 685–688, 1998.

SAJJAD, W.; DIN, G.; RAFIQ, M.; IQBAL, A.; KHAN, S.; ZADA, S.; ALI, B.; KANG, S. Pigment production by cold-adapted bacteria and fungi: colorful tale of cryosphere with wide range applications. Extremophiles. v. 24, n. 4, 2020. doi 10.1007/s00792-020-01180-2.

SASIDHARAN, A.; SASIDHARAN, N.K.; AMMA, D.B.N.S.; VASU, R.K.; NATARAJA, A.V.; BHASKARAN, K. Antifungal activity of violacein purified from a novel strain of *Chromobacterium* sp. NIIST (MTCC 5522). J Microbiol. v. 53, p. 694-701, 2015.

SUBRAMANIAM, S.; RAVI, V.; SIVASUBRAMANIAN, A. Synergistic antimicrobial profiling of violacein with commercial antibiotics against pathogenic micro-organisms. Pharmac Biol. v. 52, n. 1, p. 86-90, 2014.

SUTTHIWONG, N.; FOUILLAUD, M; VALLA, A; CARO, Y; DUFOSSÉ, L. Bacteria belonging to the extremely versatile genus *Arthrobacter* as a novel source of natural pigments with extended hue range. Food Res Int. v. 65, 2014. doi: 10.1016/j.foodres.2014.06.024.

VENEGAS, F. A.; KÖLLISCH, G.; MARK, K.; DIEDERICH, W. E.; KAUFMANN, A.; BAUER, S.; CHAVARRÍA, M.; ARAYA, J. J.; GARCÍA-PIÑERES, A. J. The bacterial product violacein exerts an immunostimulatory effect via TLR8. Sci Rep. v. 9, n. 1, p. 1–17, 2019.

VENIL, C.K.; VELMURUGAN, P.; DUFOSSÉ, L.; DEVI, P.R.; RAVI, A.V. Fungal pigments: potential coloring compounds for wide ranging applications in textile dyeing. J Fungi. v. 6, n. 68, 2020. doi: 10.3390/jof6020068.

VERINAUD, L.; LOPES, S.C.P.; PRADO, I.C.N.; ZANUCOLI, F.; COSTA, T.A.; DI GANGI, R.; ISSAYAMA, L.K.; CARVALHO, A.C.; BONFANTI, A.P.; NIEDERAUER, G.F.; DURÁN, N.; COSTA, F.T.M.; OLIVEIRA, A.L.R.; HÖFLING, M.A.C.; MACHADO, D.R.S.; THOMÉ, R. Violacein treatment modulates acute and chronic inflammation through the suppression of cytokine production and induction of regulatory T cells. Plos One, v. 10, n. 5, p. e0125409, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0125409.

YANG, C-H.; LI, Y-H. *Chromobacterium violaceum* infection: a clinical review of an important but neglected infection. J Chin Med Assoc. v. 74, n. 10, p. 435-441, 2011.