

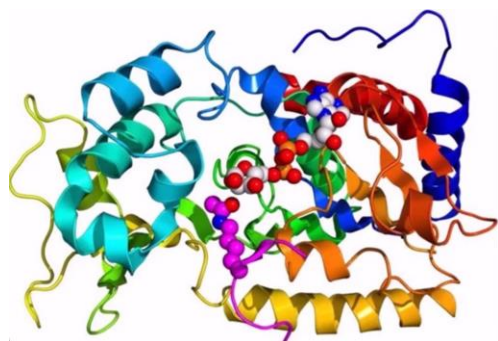
**III WORSKHOP DE DIVULGAÇÃO
QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS: TENDÊNCIAS, APLICAÇÕES E MÉTODOS
DE ANÁLISE**

**BIOPROSPECÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS: METABÓLITOS SECUNDÁRIOS COMO
PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS**

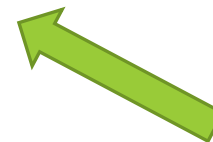
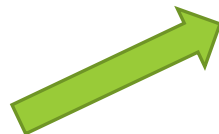
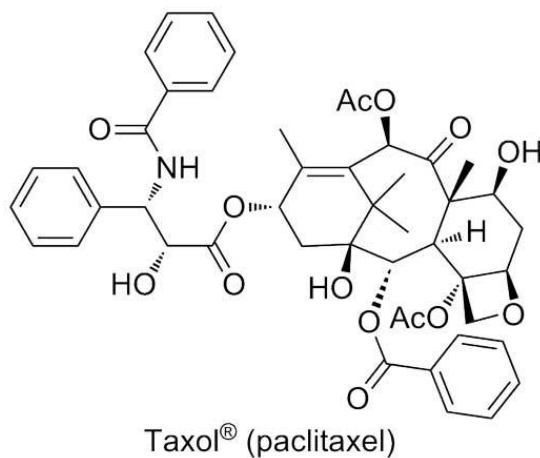
Prof. Dr. Roberto Carlos Campos Martins
(IPPN-UFRJ)

São Paulo, agosto de 2016

Bioprospecção = busca sistemática por genes, enzimas, substâncias, processos e partes provenientes de seres vivos, apresentando potencial econômico e levando ao eventual desenvolvimento de um produto (Saccaro Junior, 2011).



Retirado de fórum.netexplica.com



Retirado de www.lookfordiagnosis.com

Espécies vegetais: grande fonte de “matérias-primas” úteis ao homem → BIODIVERSIDADE

Utilidades domésticas

Fonte de alimentos

Defesa e ataque

Vestuário

Habitação

**Manifestações artísticas,
culturais e religiosas**



MEIO RESTAURADOR DA SAÚDE

Mas quando pensamos em termos de saúde e utilização de produtos gerados por organismos vivos para fins medicinais, é necessário destacar o papel dos micro-organismos.



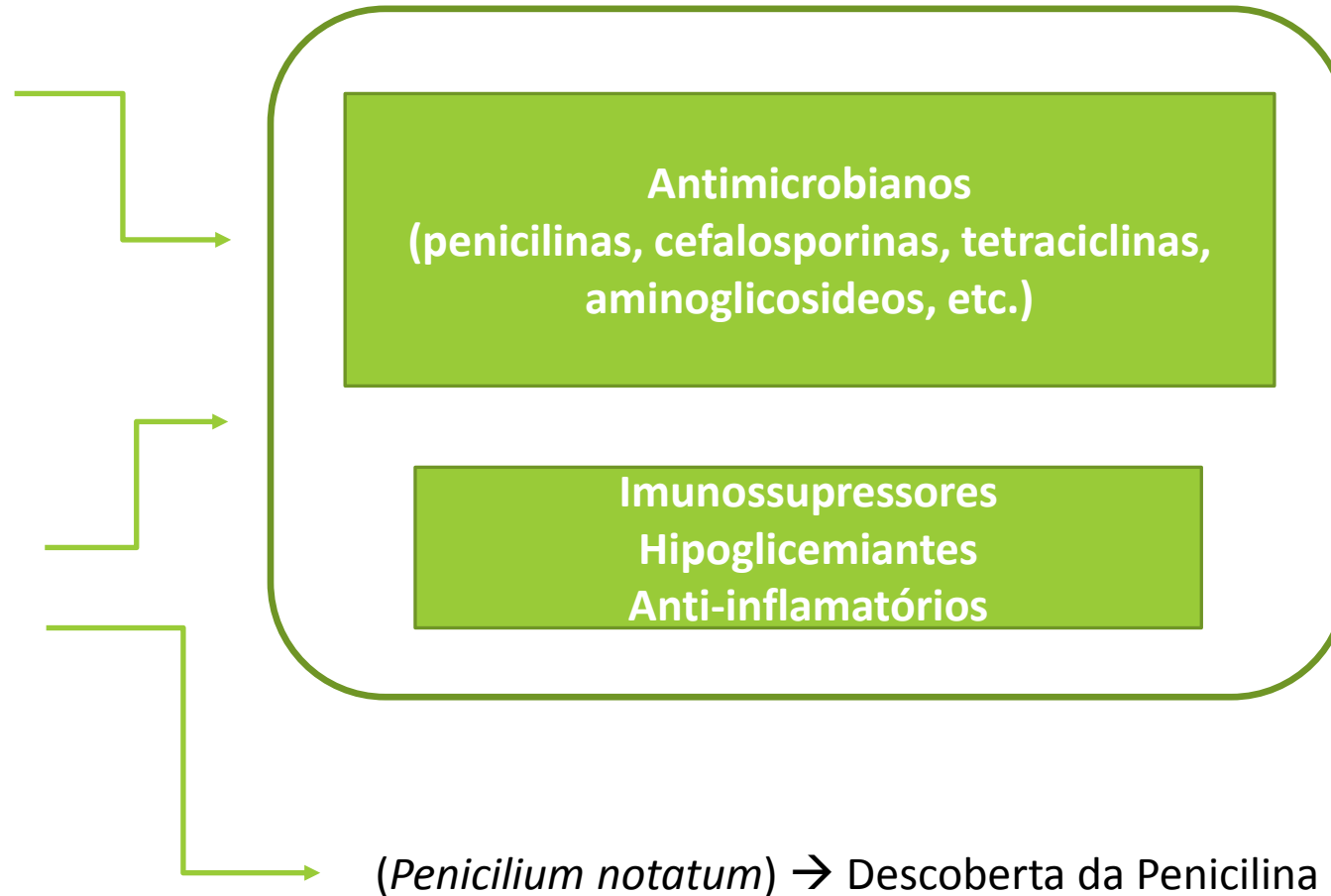
Retirado de escolakids.uol.com.br

BACTÉRIAS



Retirado de www.drthrasher.org/penicillium

FUNGOS

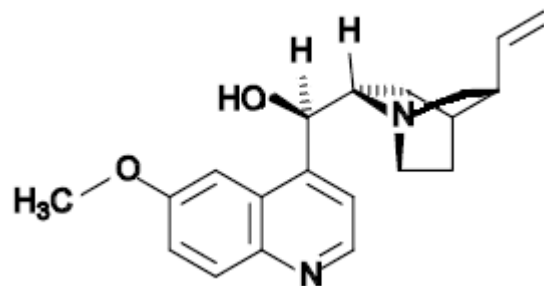


Alguns dados históricos sobre a utilização de plantas na terapêutica...

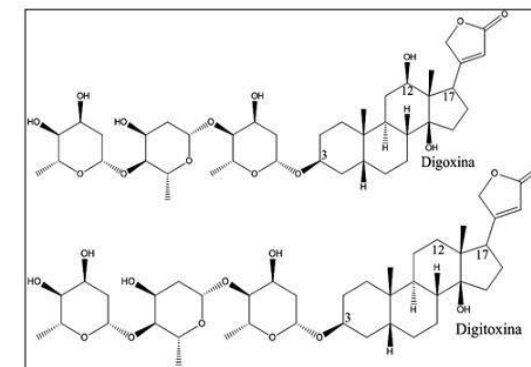
- Até o século XIX havia uma predominância do uso de plantas e extratos vegetais no tratamento de doenças.
- A *Farmacopéia Geral para o Reino e Domínio de Portugal* (1794) relata o uso de cerca de 400 espécies vegetais contra 11 produtos de origem animal e 30 de origem mineral entre os produtos denominados *simplices* (*drogas que entram na constituição dos remédios*).
- Início do século XX: busca dos chamados *princípios ativos* (termo da alquimia), ou seja, as substâncias ativas isoladas das plantas.



Quina (*Cinchona officinalis*)



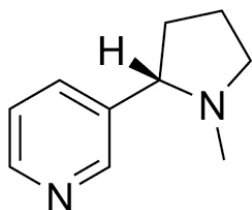
Dedaleira ((*Digitalis purpurea*))



Ainda rastreando o histórico de utilização de plantas na terapêutica...

- Síntese da uréia (Wohler - 1807) – início da síntese orgânica: o homem pode preparar seus compostos orgânicos
- Kolbe (1897) – síntese do Ácido Acetilsalicílico inspirado na salicina, princípio ativo da *Salix alba* L.
- Desenvolvimento concomitante da Farmacologia: utilização da pilocarpina em 1870 por John N. Langley em experimentos com animais silvestres verificando a indução da produção de saliva pelas glândulas salivares, que eram bloqueados pela atropina.
- Importante também o conhecimento da neurotransmissão pela junção neuromuscular pelo estudo do mecanismo de ação da nicotina e da tubocurarina. Também foram descobertos os receptores nicotínicos.

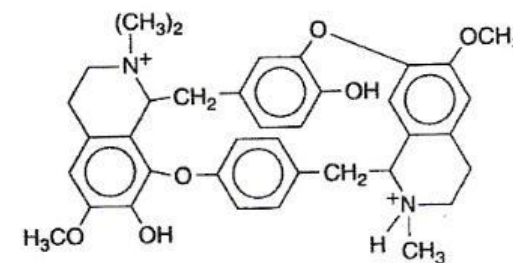
Boa parte destes princípios ativos → ALCALÓIDES



NICOTINA



PILOCARPINA

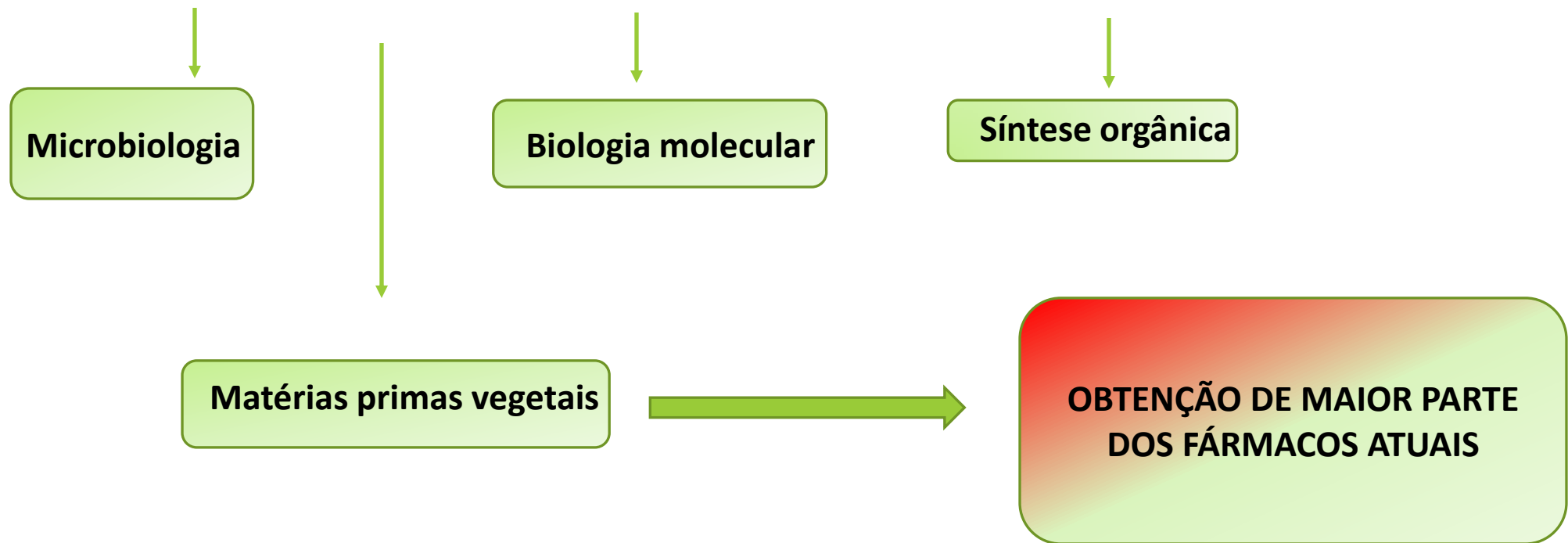


TUBOCURARINA

Utilizando plantas como fonte de matérias-primas farmacêuticas

- Uma ou mais substâncias podem ser as responsáveis pela ação terapêutica do extrato ou preparação vegetal.

Obtenção destas substâncias farmacologicamente importantes em escala comercial:

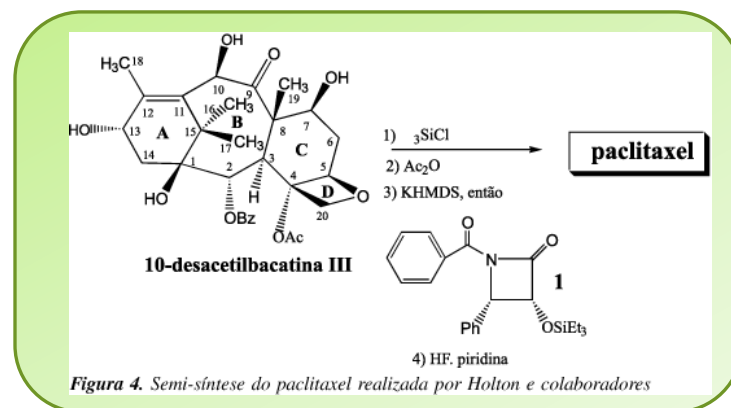


Exemplos de fármacos obtidos a partir de matérias-primas vegetais

FÁRMACO	CLASSE TERAPÊUTICA	ESPÉCIE VEGETAL
Artemisina	Antimalárico	<i>Artemisia annua</i> L.
Atropina	Anticolinérgico	<i>Atropa beladonna</i> L.
Escopolamina	Antiparkinsoniano	<i>Datura spp.</i>
Reserpina	Anti-hipertensivo	<i>Rauwolfia spp.</i>
Vimblastina	Antitumoral	<i>Catharanthus roseus</i> L.
Morfina, codeína	Analgésico, antitussígeno	<i>Papaver somniferum</i> L.
Emetina	Antiamebiano	<i>Psychotria ipecacuanha</i> (Brot.) Stokes
Capsaicina	Analgésico tópico	<i>Capsicum spp.</i>
Colchicina	Antirreumático	<i>Colchicum autumnale</i> L.

Exemplos de matérias-primas vegetais utilizadas na semi-síntese de fármacos

MATÉRIA PRIMA	FÁRMACOS	ESPÉCIES VEGETAIS
10-desacetilbacatina	Paclitaxel, docetaxel	<i>Taxus spp.</i>
Diosgenina	Hormônios esteroidais	<i>Dioscorea spp.</i>
Hecogenina	Hormônios esteroidais	<i>Agave spp.</i>
Podofilotoxina	Etoposídeo, teniposídeo	<i>Podophyllum spp.</i>
Escopolamina	<i>N</i> -butilescopolamina	<i>Datura spp.</i>
Estimasterol	Hormônios esteroidais	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.
Catarantina e vindolina	Vimblastina, vinorelbina	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don.



De-Souza, M. V. N (2004), *Quím. Nova* 27 (2)

E que substâncias tão importantes seriam estas? Como elas são produzidas?

Produtos do chamado Metabolismo Secundário ou Especial

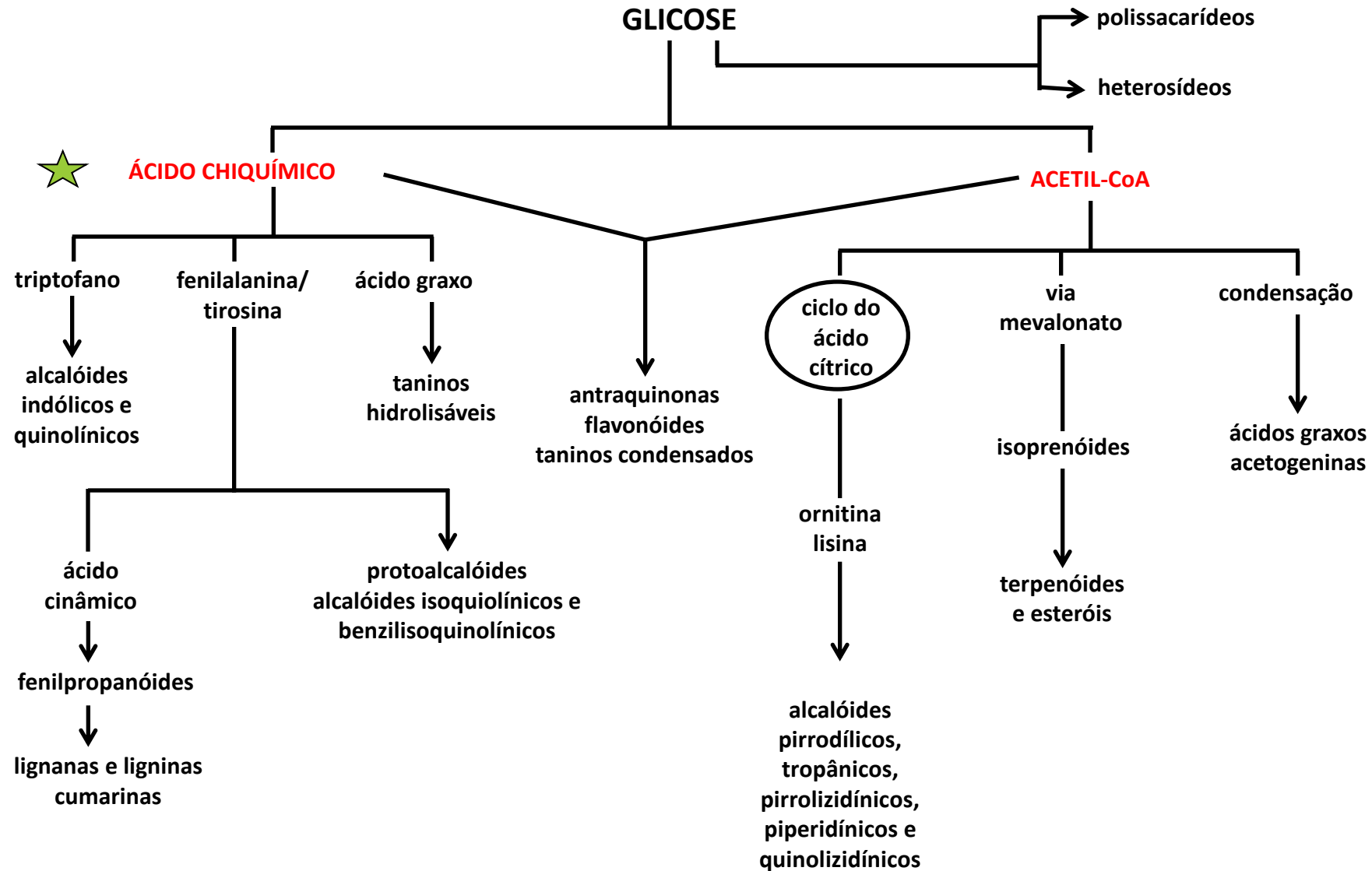
Metabolismo Secundário ou Especial

- origina-se a partir do metabolismo primário
- produção de *micromoléculas* ou *metabólitos secundários*
- produção controlada e catalisada por enzimas e complexos
- número muito baixo de caminhos ou rotas biossintéticas
- ampla diversidade estrutural e inúmeras classes químicas
- não essenciais, porém com utilidade para a planta
- exemplos: alcalóides, flavonóides, terpenóides, policetídeos, fenilpropanóides, etc.
- certas classes de substâncias são típicas de certos grupos de vegetais

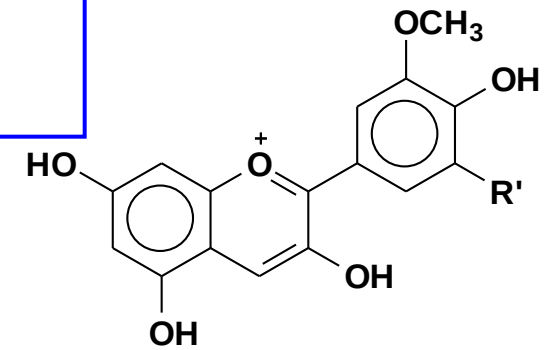
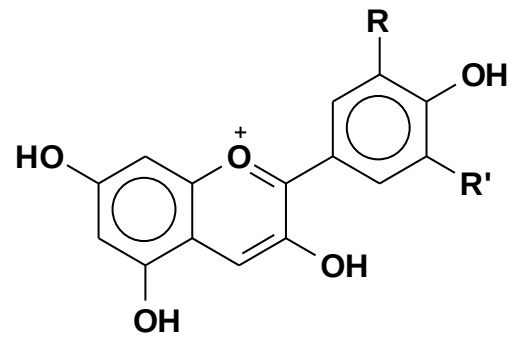
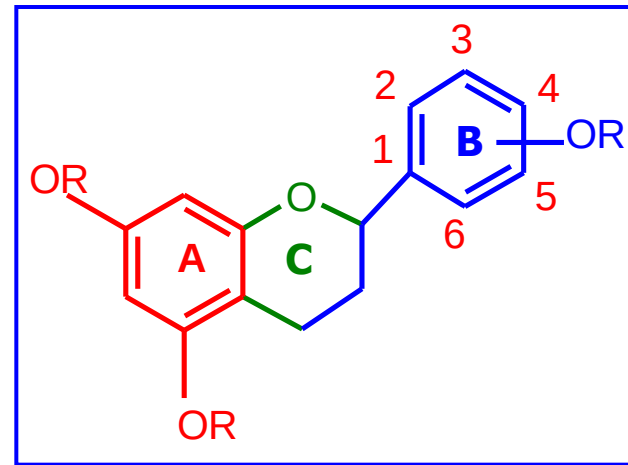
“As plantas que pertencem ao mesmo gênero, possuem também as mesmas propriedades; aquelas pertencentes à mesma ordem natural, também possuem de certo modo as mesmas forças”

(Carl Linnaeus, Suécia, 1707-1778)

Classes dos Metabólitos Secundários



FLAVONÓIDES



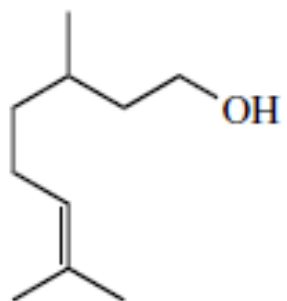
Peonidina	R = H
Petunidina	R = OH
Malvidina	R = OCH ₃

ALCALÓIDES

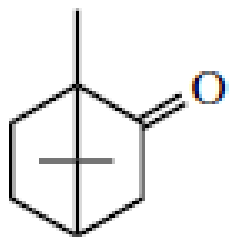
TABLE 13.2
Major types of alkaloids, their amino acid precursors, and well-known examples of each type

Alkaloid class	Structure	Biosynthetic precursor	Examples	Human uses
Pyrrolidine		Ornithine (aspartate)	Nicotine	Stimulant, depressant, tranquilizer
Tropane		Ornithine	Atropine	Prevention of intestinal spasms, antidote to other poisons, dilation of pupils for examination
			Cocaine	Stimulant of the central nervous system, local anesthetic
Piperidine		Lysine (or acetate)	Conine	Poison (paralyzes motor neurons)
Pyrrolizidine		Ornithine	Retrorsine	None
Quinolizidine		Lysine	Lupinine	Restoration of heart rhythm
Isoquinoline		Tyrosine	Codeine	Analgesic (pain relief), treatment of coughs
			Morphine	Analgesic
Indole		Tryptophan	Psilocybin	Hallucinogen
			Reserpine	Treatment of hypertension, treatment of psychoses
			Strychnine	Rat poison, treatment of eye disorders

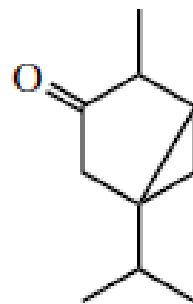
TERPENÓIDES



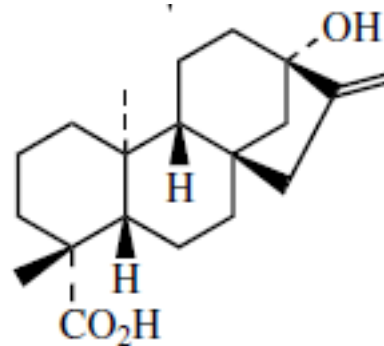
citronellol
(rose oil)



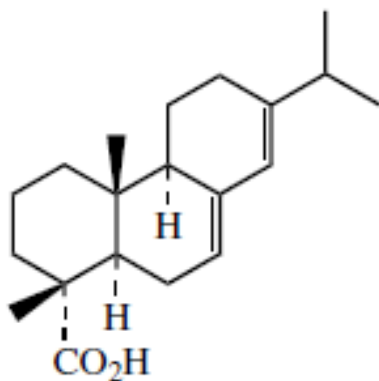
camphor



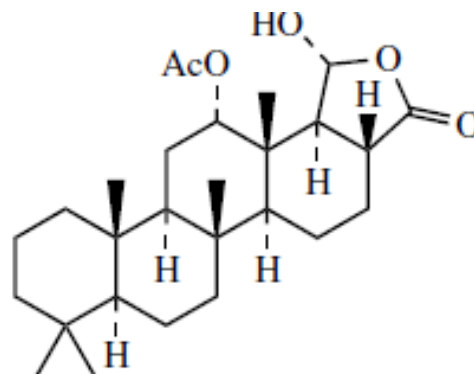
thujone



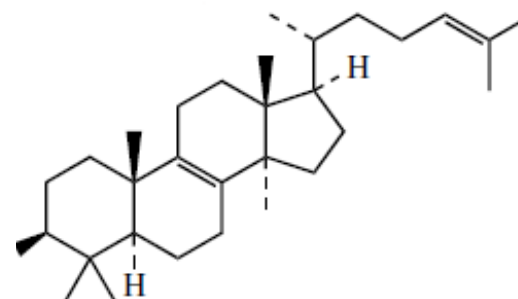
steviol



(-)-abietic acid

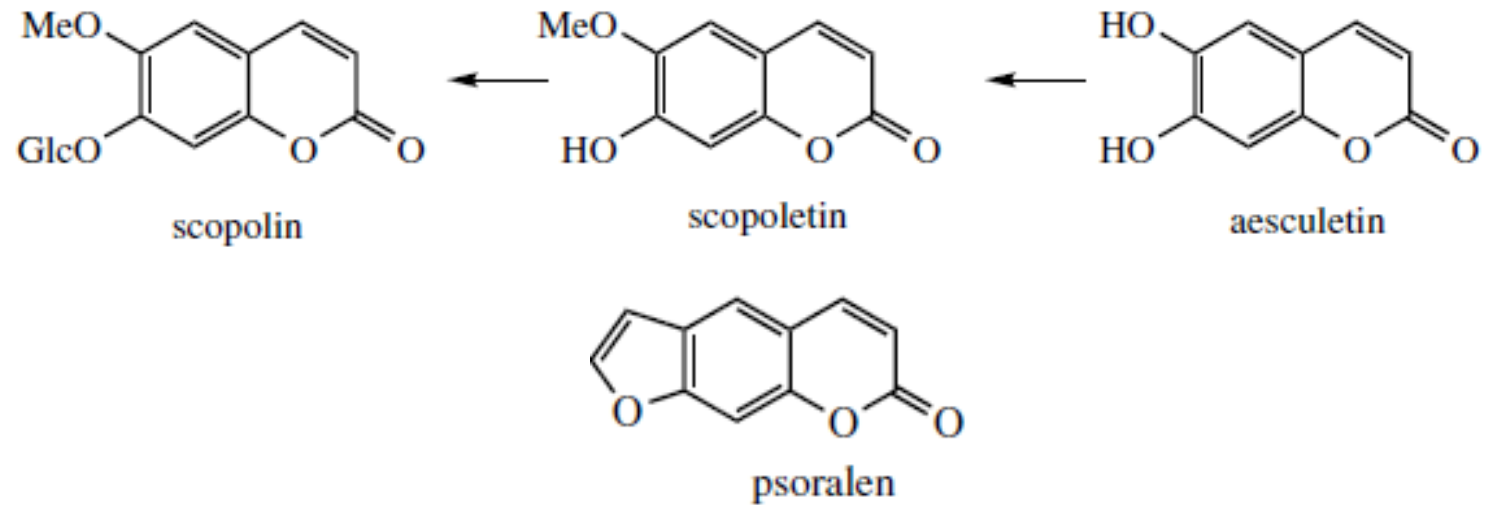


sclarin

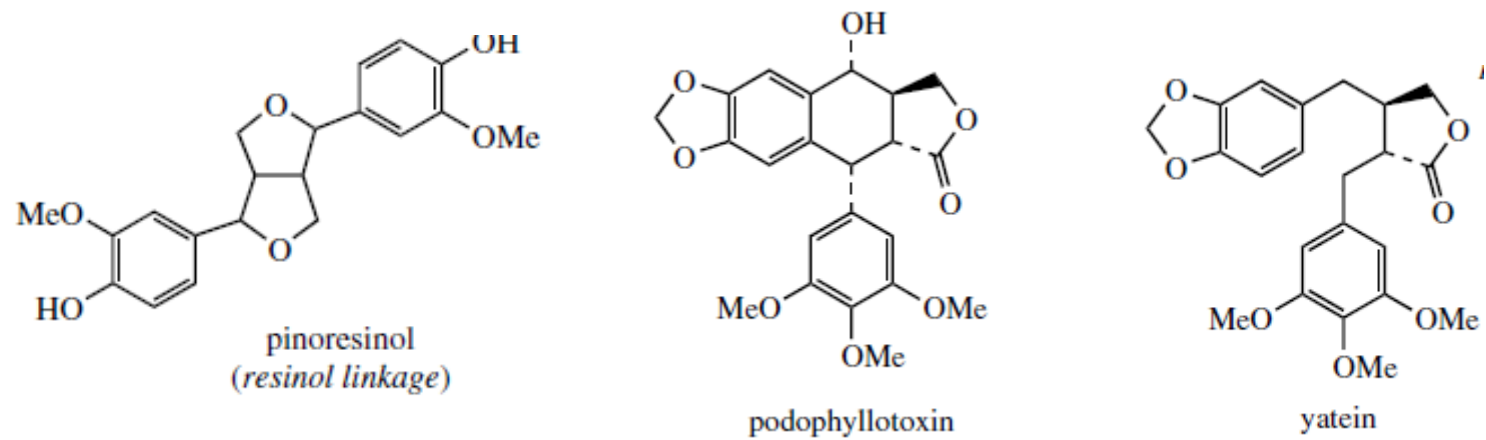


lanosterol

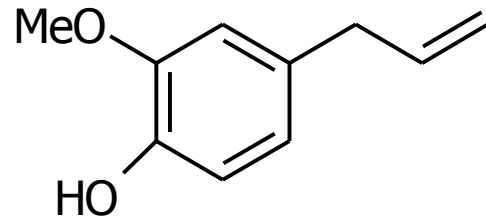
CUMARINAS



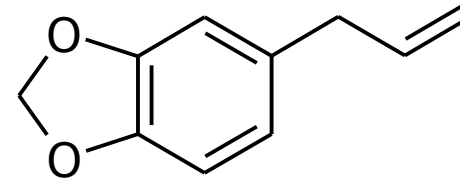
LIGNANAS



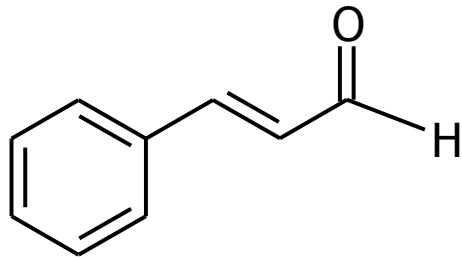
FENILPROPANÓIDES



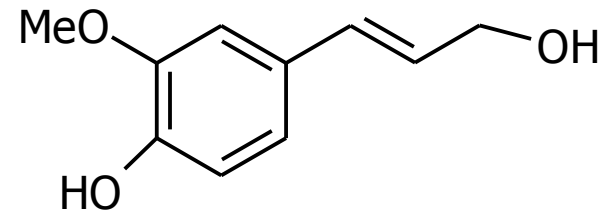
eugenol



safrol



Aldeído cinâmico



Álcool coniferílico

Qual abordagem deve ser direcionada para a obtenção destes metabólitos?

1. Etnobotânica/ Etnofarmacológica

- Baseado no conhecimento da utilização das espécies por uma comunidade ou grupo, com fins medicinais

2. Auxílio quimiosistemático

- Baseada em conhecimentos de outras plantas pertencentes a táxons semelhantes e que podem produzir substâncias iguais ou semelhantes, no que se refere às estruturas químicas e atividades biológicas.

Exemplo: outras espécies do gênero *Digitalis* podem acumular digoxina e digitoxina.

3. Triagem biológica

- Abordagem baseada em triagem dos extratos vegetais sendo utilizados para verificação de determinada atividade biológica.

Exemplo: Extratos etanólicos de espécies testados contra diversos tipos de bactérias patogênicas podem apresentar resultados positivos levando à necessidade de estudos biomonitorados.



Metabólito bioativo

Substâncias ativas como protótipos de fármacos

Cronologia da descoberta de fármacos protótipos de categorias terapêuticas a partir de plantas

GÊNERO	FÁRMACO	DATA DO ISOLAMENTO	CATEGORIA TERAPÊUTICA
<i>Digitalis</i>	Digitoxina	1785-1875	Cardiotônico
<i>Papaver</i>	Morfina	1805	Hipnoanalgésico
<i>Cinchona</i>	Quinina	1820	Antimalárico
<i>Atropa</i>	Atropina	1833	Anticolinérgico
<i>Physostigma</i>	Fisostigmina	1864	Anticolinesterásico
<i>Ephedra</i>	Efedrina	1887	Adrenérgico
<i>Erythroxylon</i>	Cocaína	1895	Anestésico local
<i>Chondrodendrum</i>	Tubocurarina	1895	Bloqueador neuromuscular
<i>Claviceps</i>	Ergotamina	1922	Bloqueador adrenérgico
<i>Rauvolfia</i>	Reserpina	1952	Neuroléptico

O modelo dos protótipos e o novo fôlego nos estudos envolvendo produtos naturais bioativos

Final da década de 1960 – abandono do modelo de busca de protótipos...

- Esgotamento de possibilidades de de modificações químicas dos protótipos já conhecidos.
- Considerava-se que as substâncias de interesse medicinal tinham sido todas isoladas...

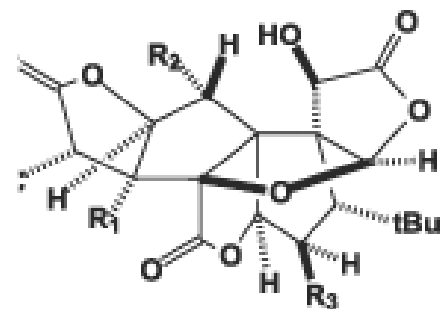
No entanto, houve uma retomada desse modelo, levando em conta que:

- As substâncias bioativas e seus análogos sintéticos poderiam ser utilizadas em outros tipos de tratamento, ou seja, possuírem diferentes atividades biológicas. Exemplo: emprego da fisostigmina e da galantamina no tratamento da doença de Alzheimer.
- A alegação de que as pesquisas eram lentas e dispendiosas na busca por princípios ativos foi contraposta pelo avanço nas técnicas de isolamento e identificação estrutural (otimização dos métodos espectroscópicos e uso de técnicas combinadas)
- Otimização e simplificação dos bioensaios
- Novos métodos de screening, permitindo a avaliação de um elevado número de amostras (*high throughput screening*).

- Observa-se uma recuperação de espaço e importância dos PN na indústria farmacêutica, seja como produtos isolados ou como fonte inspiradora de novos padrões moleculares bioativos.
- Europa → crescimento dos fitoterápicos
- **Fitoterapia** → origem oriental. Muitos produtos como os extratos de *ginseng* e de *Hypericum* são exemplos de fitoterápicos de eficácia comprovada
- Extratos de *Ginkgo biloba* são ricos em ginkgolídeos, úteis no controle de problemas vasculares cerebrais, de memória e com propriedades neuroprotetoras.



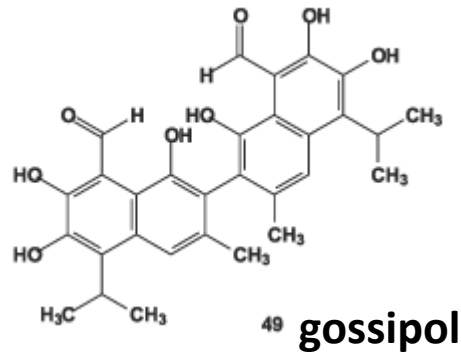
Retirado de www.futura-sciences.com



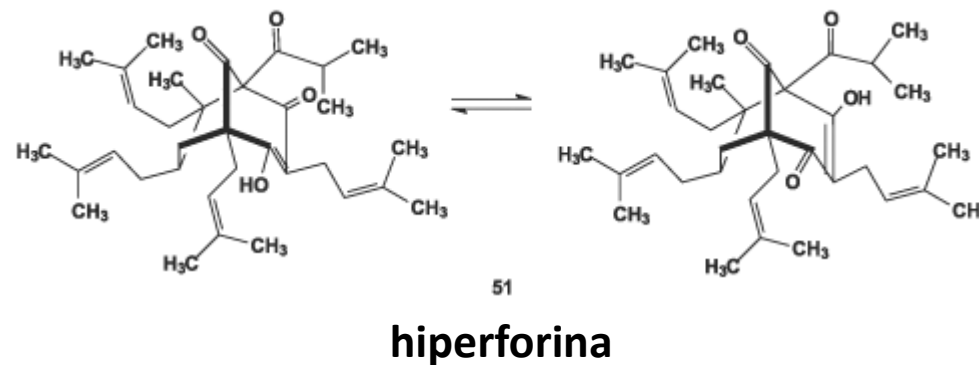
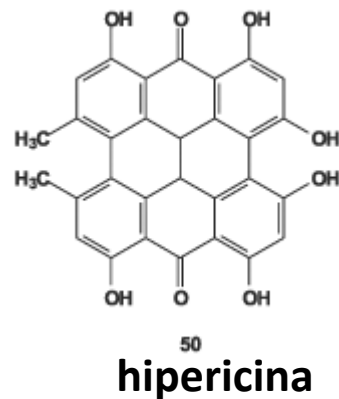
- 45 - R₁ = OH; R₂ = H; R₃ = H
- 46 - R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = H
- 47 - R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = OH
- 48 - R₁ = H; R₂ = OH; R₃ = OH

Outros exemplos de produtos naturais atuando como fármacos

- Gossipol, extraído do óleo de semente de algodão (*Gossypium* spp.) foi utilizado na China como contraceptivo masculino e esta propriedade foi confirmada em 1980 (Barreiro e Fraga, 2001).



- Hiperforina (mistura de tautômeros) e hipericina, isoladas de erva-de-São João, apresentando efeito antidepressivo.



Algumas considerações finais

- Cerca de 25% das prescrições (USA) nos últimos 35 anos estavam relacionadas a medicamentos que continham princípios ativos de origem natural ou semi-sintética, normalmente oriundos de plantas superiores; cerca de 13% relativas a medicamentos de fontes microbianas e 2,7% de origem animal (Cragg, G. M.; Newmann, D. J.; Snader, K. M. (1997) *J. Nat. Prod.* 60, 52).
- Atividade de extrativos vegetais não é reproduzida pelas substâncias ativas isoladas (sinergismo).
- Plantas medicinais brasileiras: promissoras mas ainda pouco conhecidas.
- Potencialidades do uso de plantas e micro-organismos estão longe de serem esgotadas (paradigmas de desenvolvimento social e econômicos baseado nos recursos renováveis).
- Papel de destaque da Química Medicinal e da Química Farmacêutica no uso de produtos naturais como protótipos de novos fármacos.
- Campo de pesquisa em constante renovação



LAPEMESP – Laboratório de Pesquisa do Metabolismo Especial

Centro de Ciências da Saúde – Ilha do Fundão
Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais Walter Mors
Bloco H – Lab 18 SS

Coordenador: Prof. Dr. Roberto Carlos Campos Martins



Atual equipe:

Doutorandos: Cristina Borges Viana
Patrícia Homobono de Moura
Renato Zan
Ady Corrêa

Mestrandos: Aline Camargo Wuilda
Rodrigo Miranda
Fernanda Barbosa da Silva

Iniciação Científica: Edivane Corrêa
Karina Cruz



Substâncias de micro-organismos e fungos como fontes de novos fármacos

- Busca de novos protótipos bioativos, MO's têm revelado seu enorme potencial (*e.g.* bactérias, fungos e leveduras) em fornecerem NCEs ativas e com padrões moleculares novos e originais.
- Estatinas – controladores das taxas de colesterol pela inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril Co-A redutase (HMGCo-AR) que atua na biossíntese deste metabólito.
- Akira (1975) isola a compactina (mevastatina, sendo R=H) do fungo *Penicillium brevicompactum*. Mais tarde isolada também de *P. citrinum*.

