

**IV Workshop  
de Divulgação  
da Química**

**AVANÇOS DA  
QUÍMICA NA  
ÁREA DA SAÚDE**

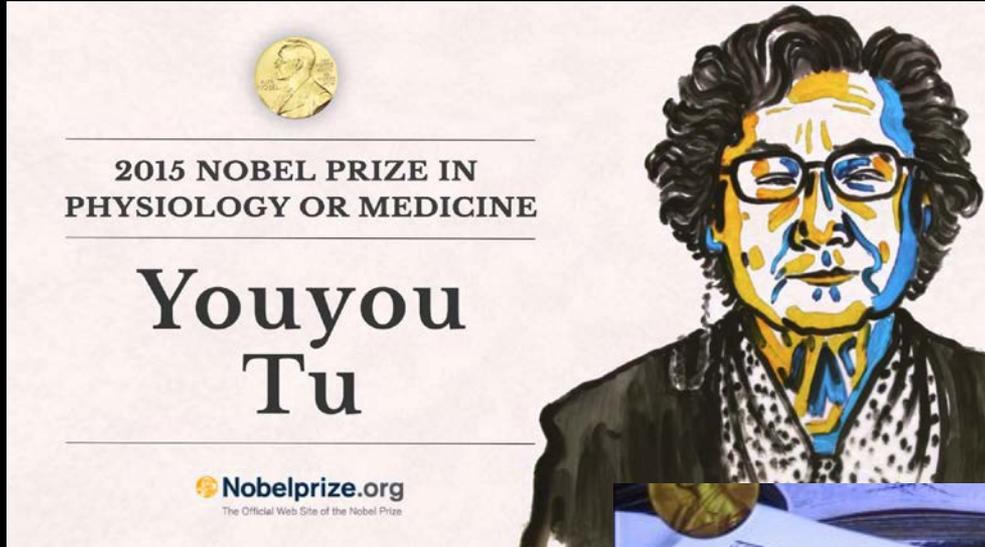


# **Produtos Naturais – da planta ao medicamento, como proceder?**

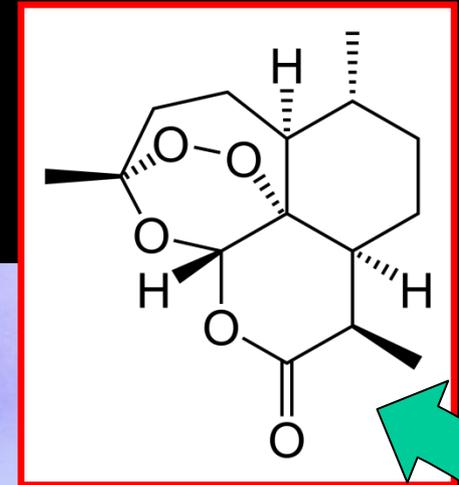
**Prof. Dr. João Henrique Ghilardi Lago**

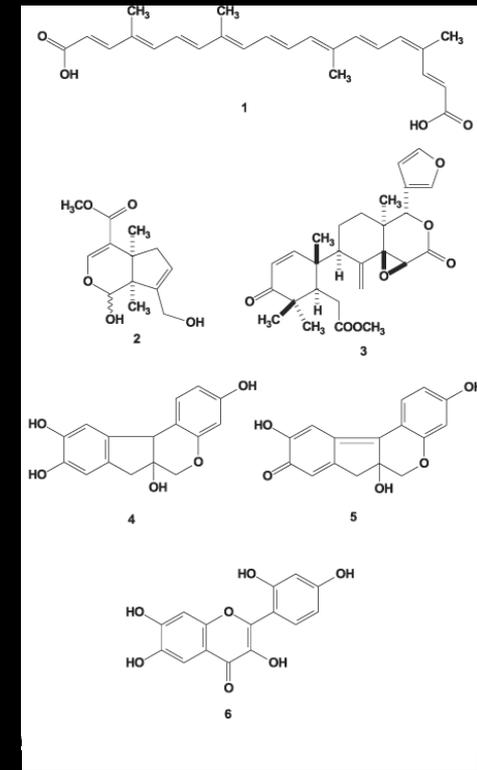
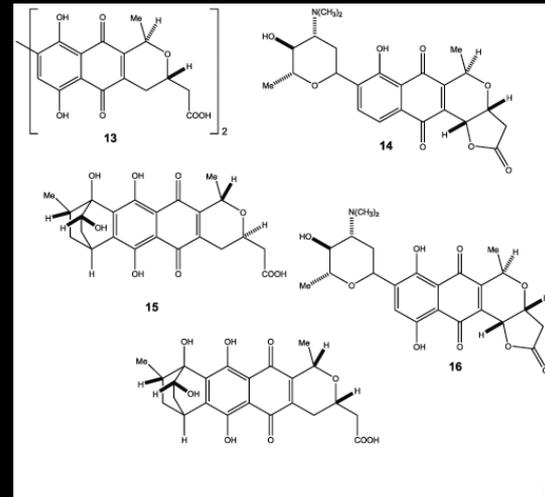
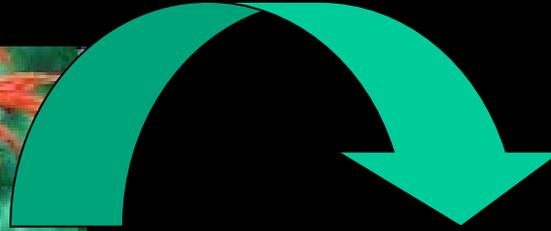
Centro de Ciências Naturais e Humanas  
Universidade Federal do ABC  
E-mail: [joao.lago@ufabc.edu.br](mailto:joao.lago@ufabc.edu.br)

# Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina 2015



Tratamento da malária –  
ação frente ao  
*Plasmodium falciparum*

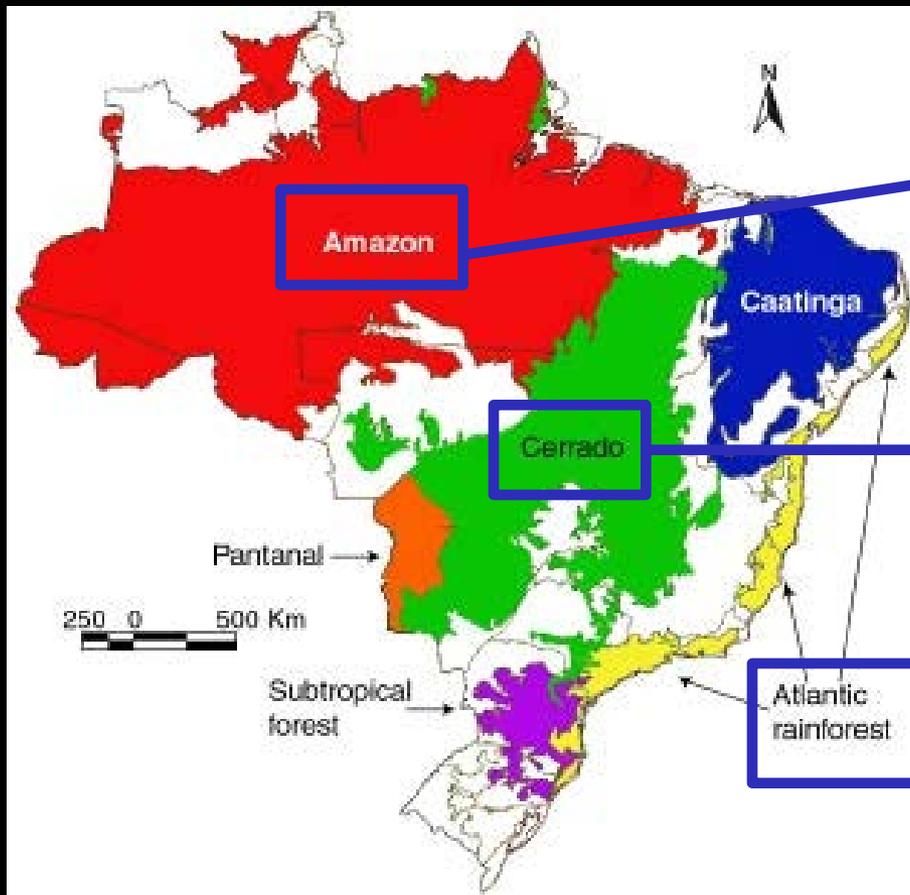




- Química de Produtos Naturais -  
uma fonte inesgotável de compostos  
com alta diversidade molecular e  
potencial farmacológico expressivo...

# Hot-spots

*“regiões que contém altos níveis de biodiversidade e onde as ações de conservação são mais urgentes”*





**Como agregar valor aos produtos  
naturais oriundos da biodiversidade  
brasileira?**

detecção de novos protótipos bioativos



É possível a conservação e o uso sustentável da diversidade vegetal brasileira visando a exploração de novas substâncias bioativas?

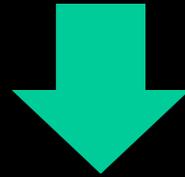
# Programas de Prospeção Brasileiros

## BIOTA and BIOprospecTA FAPESP

caracterização, conservação e  
uso sustentável da biodiversidade



SELEÇÃO DE ESPECIES  
VEGETAIS BIOATIVAS



ETNOFARMACOLOGIA

Detectou-se um  
extrato ativo

**e agora?????**

**"CURIOSIDADE QUÍMICA"**  
quem são os compostos  
ativos????

# 1ª ETAPA DO TRABALHO

## DESREPLICAÇÃO MOLECULAR

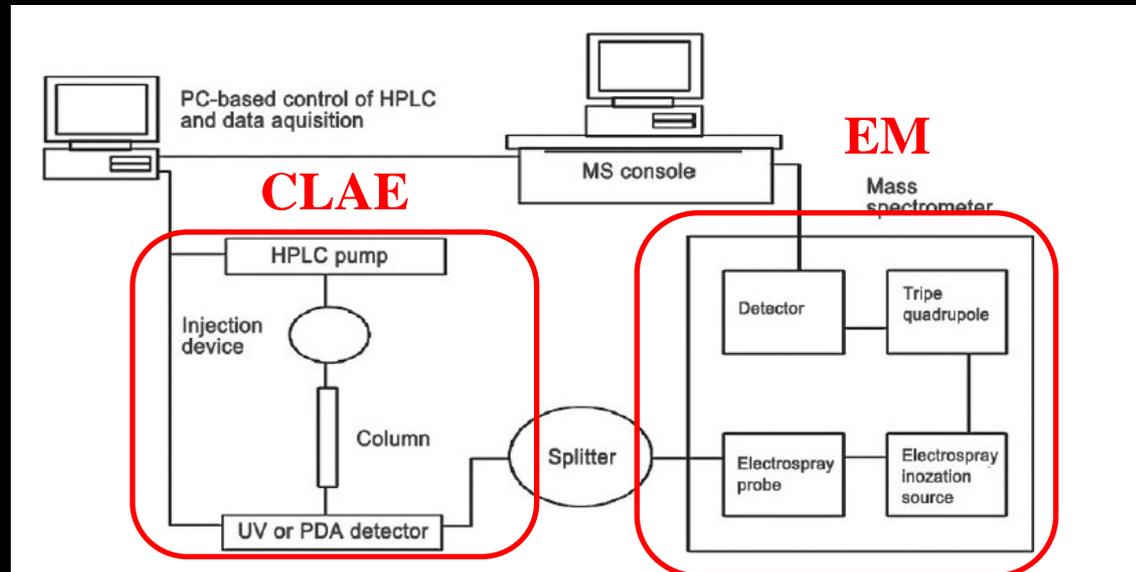
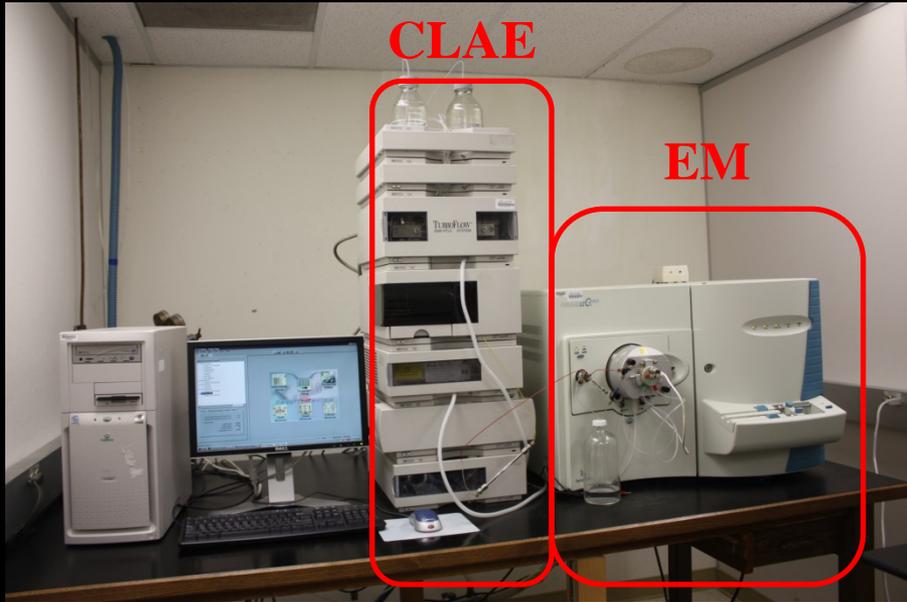
Descrever o maior número de compostos presentes em um determinada matriz vegetal sem a necessidade de isolamento e posterior caracterização estrutural

**EVITA O ISOLAMENTO DE COMPOSTOS  
COM RECONHECIDA BIOATIVIDADE**

# DESREPLICAÇÃO POR CLAE/EM

definição do "finger  
print" molecular

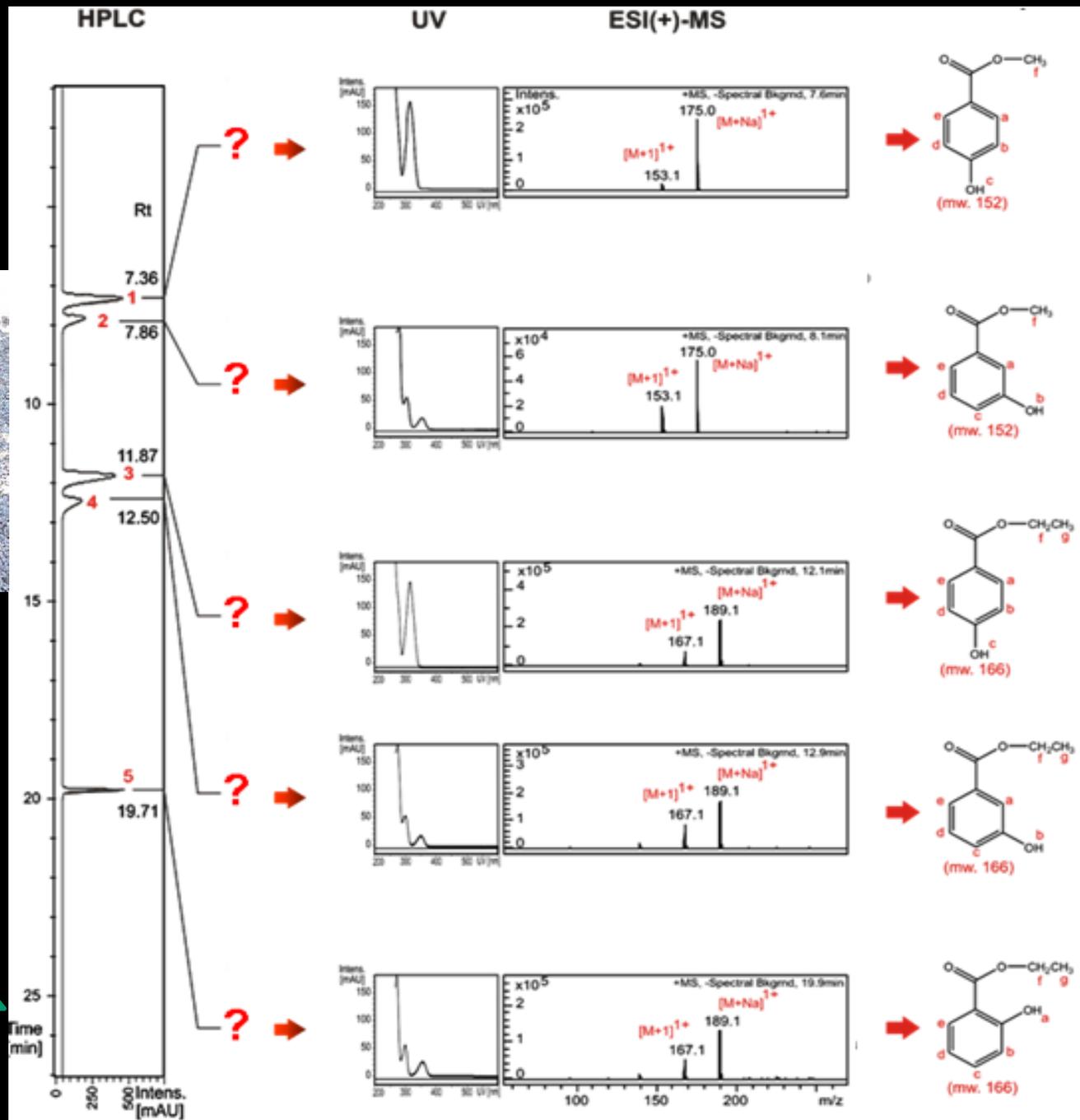
útil para substâncias  
conhecidas



# Analysis of benzoic acid derivatives from *Baccharis* sp.



Preparation of crude extract (5 mg of leaves in MeOH)

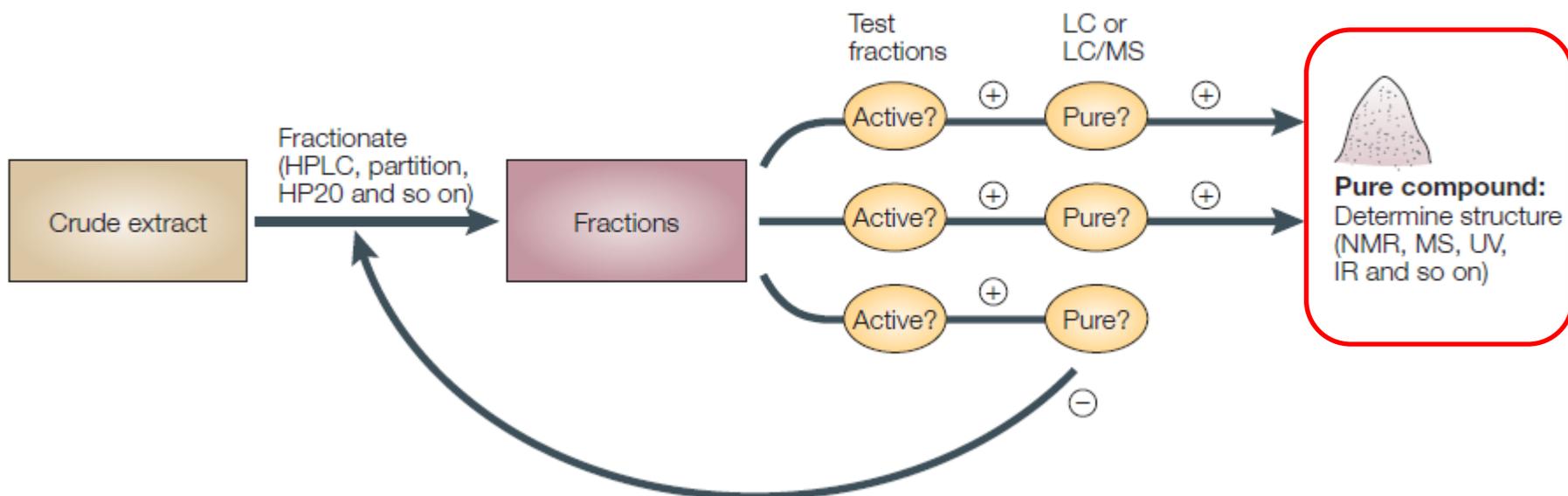


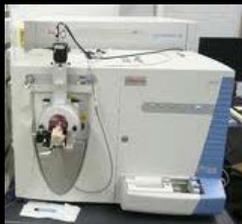
# 2ª ETAPA DO TRABALHO

## FRACIONAMENTO BIOMONITORADO

Detectada a ausência de compostos ativos  
CONHECIDOS, busca-se o isolamento dos  
metabólitos bioativos para posterior  
caracterização estrutural e avaliação da  
atividade biológica

# FRACIONAMENTO BIOMONITORADO



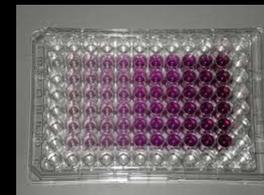


**bioactive extracts**

*identification/  
structural elucidation*

*bioassays*

**plant  
collection**



*extraction*

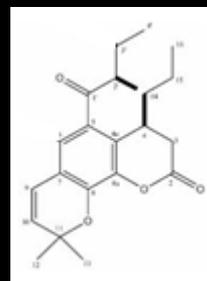
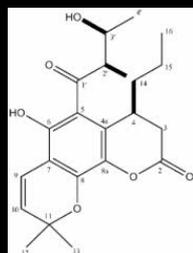


**plant material**



**crude extracts**

*bioguided fractionation  
and isolation of active  
compounds*



**semi-synthetic derivatives**

**bioactive compounds**

# ALVOS BIOLÓGICOS

Atividade anti-inflamatória

Atividade antitumoral

Atividade antiparasitária

# **DADOS DO BANCO DE EXTRATOS (EXTRATOTECAS)**

## **Regiões de Cerrado e Mata Atlântica do Estado de São Paulo**

**129 espécies coletadas até Abril/2019**

**11 destas espécies são usadas na medicina popular para o tratamento de doenças parasitárias, inflamações e câncer**

Asteraceae (28)

Solanaceae (9)

Rubiaceae (5)

Anacardiaceae(1)

Commelinaceae (1)

Euphorbiaceae (8)

Rosaceae (1)

Lauraceae (12)

Myrtaceae (9)

Myrcinaceae (1)

Malvaceae (1)

Passifloraceae (2)

Clusiaceae (1)

Gesneriaceae (2)

Mimosaceae (2)

Piperaceae (10)

# *Baccharis retusa* (Asteraceae)

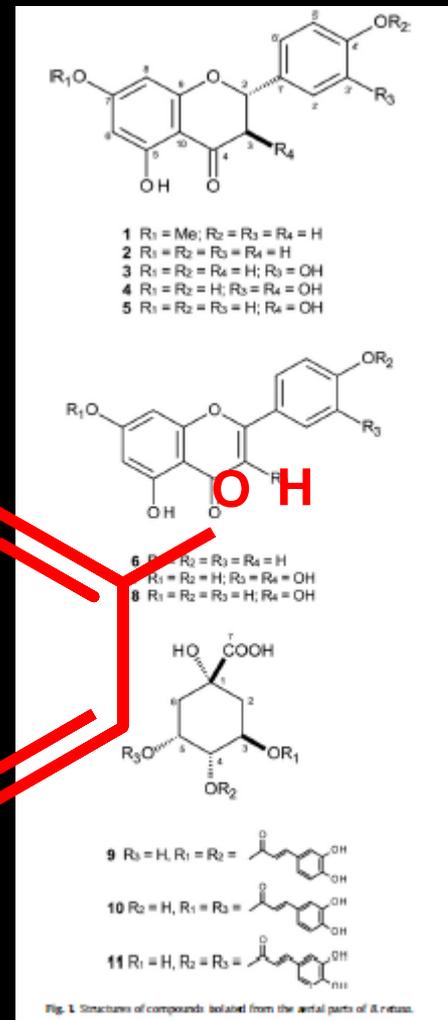


- Nome comum – falsa carqueja
- Decocção das folhas é usada no tratamento da esquistossomose e para outras doenças antiparasitárias (barriga d'água, lombriga etc) e também no tratamento de processos inflamatórios

Extrato MeOH das folhas



Desreplicação por LC/MS e RMN



Biochemical Systematics and Ecology 42 (2012) 21–24

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

**MeO** Biochemical Systematics and Ecology

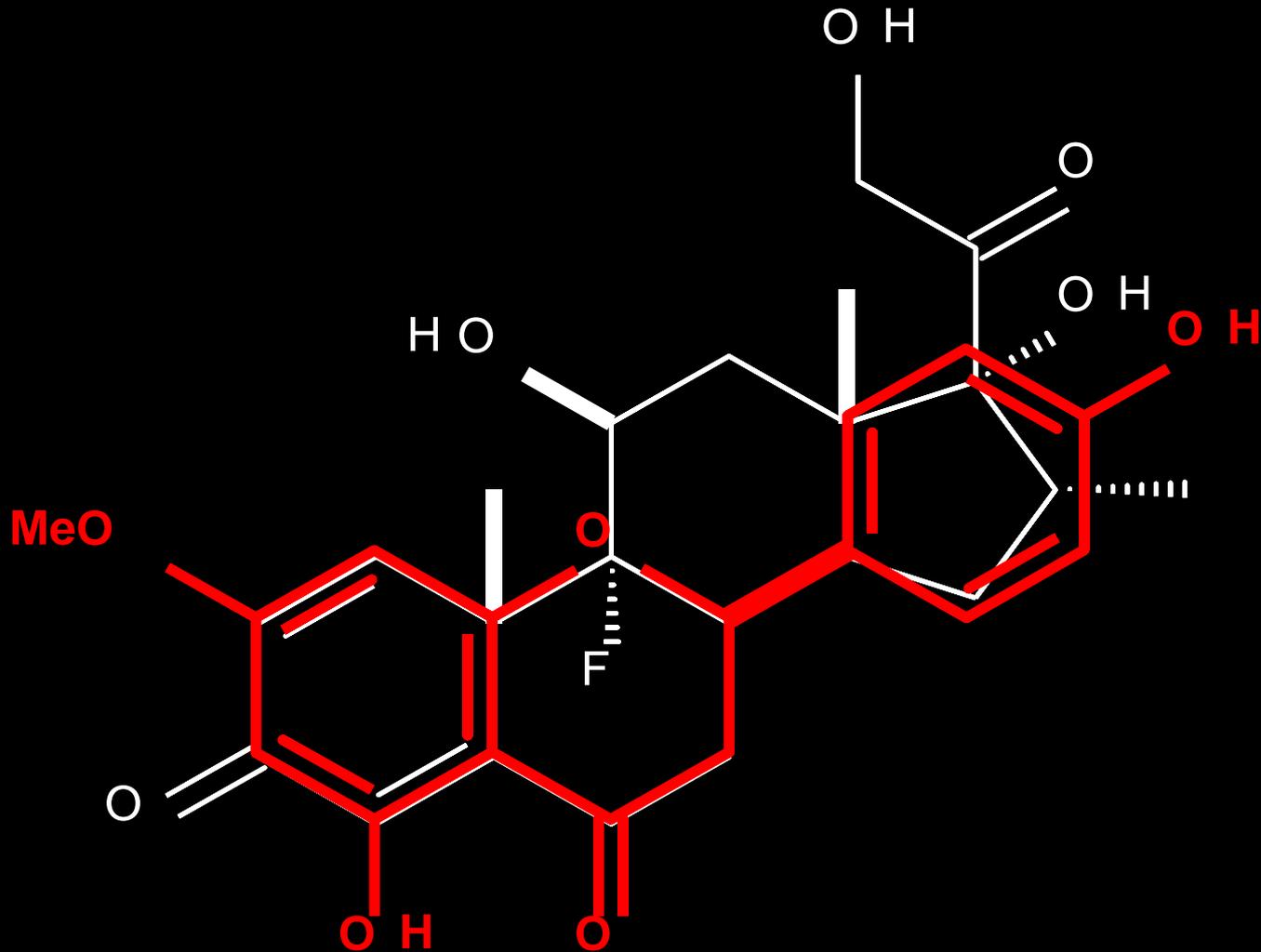
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/biochemsyseco](http://www.elsevier.com/locate/biochemsyseco)

Phenolic derivatives from *Baccharis retusa* DC. (Asteraceae)

Simone dos S. Grecco<sup>a</sup>, Marcelo J.P. Ferreira<sup>b</sup>, Paulete Romoff<sup>b</sup>, Oriana A. Favero<sup>b</sup>, João Henrique G. Lago<sup>a,\*</sup>

The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra, as well as the low resolution ESI-MS, of compounds **1–11** were recorded and compared with literature data to establish the following identities: **1** – sakuranetin; **2** – naringenin, **3** – eriodictyol, **4** – taxifolin, **5** – aromadendrin, **6** – apigenin, **7** – quercetin, **8** – kampferol, **9** – 9-O-dicaffeoylquinic acid, **10** – 3,5-O-dicaffeoylquinic acid, and **11** – 4,5-O-dicaffeoylquinic acid.

# Similaridade estrutural ?



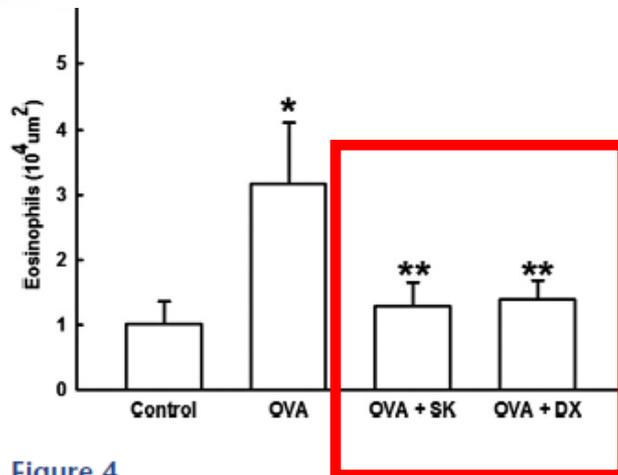
## RESEARCH PAPER

# Flavonone treatment reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model

AC Toledo<sup>1</sup>, CPP Sakoda<sup>3</sup>, A Perini<sup>1</sup>, NM Pinheiro<sup>1</sup>, RM Magalhães<sup>1</sup>, S Grecco<sup>4</sup>, IFLC Tibério<sup>1</sup>, NO Câmara<sup>2</sup>, MA Martins<sup>1</sup>, JHG Lago<sup>4</sup> and CM Prado<sup>3</sup>

OVA+SK (cells × 10 <sup>4</sup> mL <sup>-1</sup> )	OVA+DX (cells × 10 <sup>4</sup> mL <sup>-1</sup> )
4.22 ± 0.72	2.63 ± 0.58
2.76 ± 0.52	2.88 ± 0.57
1.05 ± 0.26**	0.12 ± 0.06
0.04 ± 0.01	0.12 ± 0.04
0.20 ± 0.09	0.01 ± 0.01

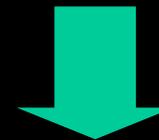
Mean ± SE, n = 6 per group; \*P < 0.05 compared with control; \*\*P < 0.05 compared with other groups.



**Figure 4**

Eosinophilic inflammation. Control group: non-sensitized and non-treated; OVA group: sensitized and vehicle treated; OVA + SK: sensitized and sakuranetin treated; OVA + DX group: sensitized and dexamethasone treated. All results are presented as mean ± SE. \*P < 0.05 compared with control; \*\*P < 0.05 compared with OVA.

**SAKURANETINA**  
Atividade similar a dexametasona



**Avaliação da sakuranetina em modelo de asma-induzido**



## Planta da Serra da Mantiqueira tem composto com ação anti-inflamatória

29 de Janeiro de 2015

Por Elton Alisson

Agência FAPESP –  
Pesquisadores do Instituto de  
Ciências Ambientais, Químicas e

Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) isolaram e caracterizaram um composto bioativo de uma planta encontrada na região da Serra da Mantiqueira que tem propriedades anti-inflamatória, antimicrobiana e antiparasitária.

### A esperança que veio do frio

Liana John • 29/01/2015 às 17:59



Boas surpresas vicejam nos campos de altitude mais expostos aos ventos e ao frio do alto da Serra da Mantiqueira, onde se encontram os estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Entre araucárias, liquens e rochas, crescem ervas e arbustos com bom potencial medicinal, a julgar pelas prospecções feitas a partir de 2007 por um grupo de pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), campus de Diadema.

"Primeiro descobrimos o 'paraíso das Baccharis', nos campos de altitude de Campos do Jordão (SP), entre plantas de um metro a um metro e meio de altura, com flores muito singelas", brinca o doutor em Química e coordenador do grupo de pesquisa em Química Bioorgânica, João Henrique Ghijardi Lago, docente do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Unifesp. Baccharis é um gênero de plantas ricas em óleos essenciais, ao qual pertence a carqueja (B. trimera), erva medicinal amplamente usada em chás e comprimidos. A carqueja tem atividade contra dores de estômago, ajuda a melhorar a digestão, a controlar o diabetes e serve até para quem quer emagrecer (Leia Comer, Beber, Emagrecer aqui no Biodiversa).

A Iniciativa  
O Conselho  
Parceiros  
Sustentabilidade é

PATROCÍNIO



Blogs  
Galeria de fotos  
Vídeos  
Infográficos  
Especiais  
Agenda  
Estante  
Glossário  
Artigos  
Entrevistas  
Simuladores  
Planos de aula  
Páginas do Planeta  
Loja Virtual



"O estudo mostrou que diversas plantas da região apresentam potencial com atividade biológica antitumoral e anti-inflamatória"

JOÃO LAGO  
PROFESSOR DA UNIFESP

CIÊNCIA PLANTA DA FAMÍLIA DO GIRASSOL FOI IDENTIFICADA EM CAMPOS, A UMA ALTITUDE DE 1.628 METROS

## Unifesp estuda uso de planta da Mantiqueira como remédio contra inflamação e tumores

# ALVOS BIOLÓGICOS

Atividade antitumoral

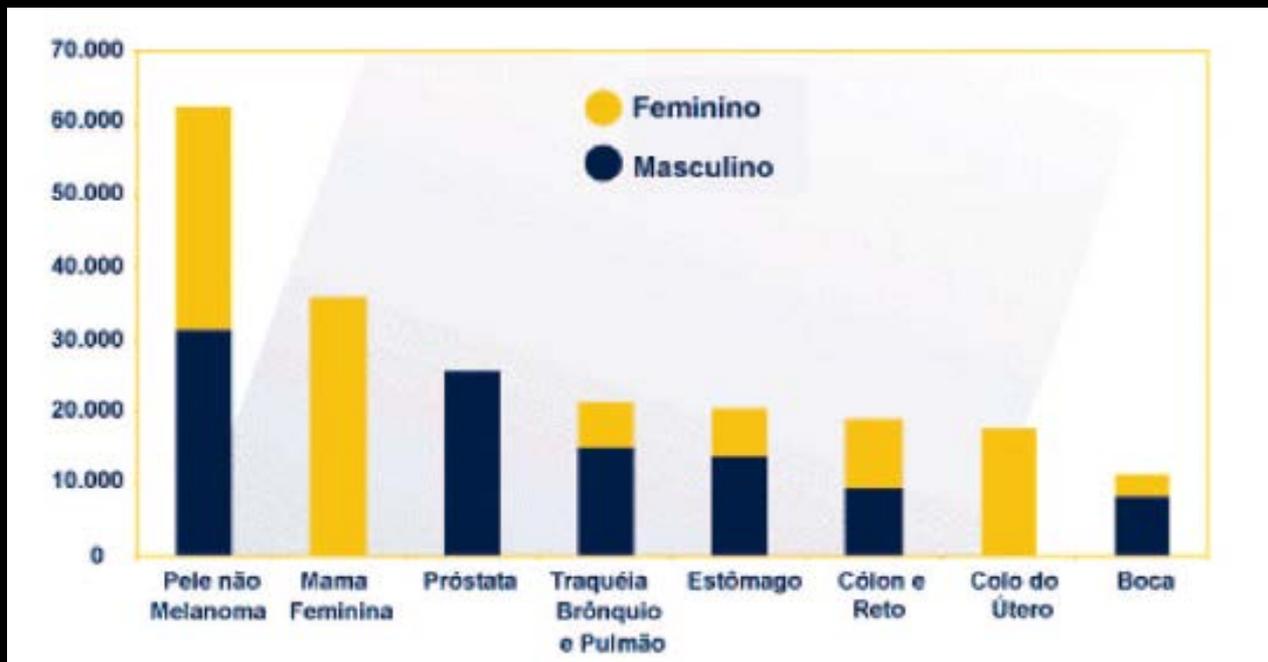
# ALVO BIOLÓGICO

**CÂNCER**

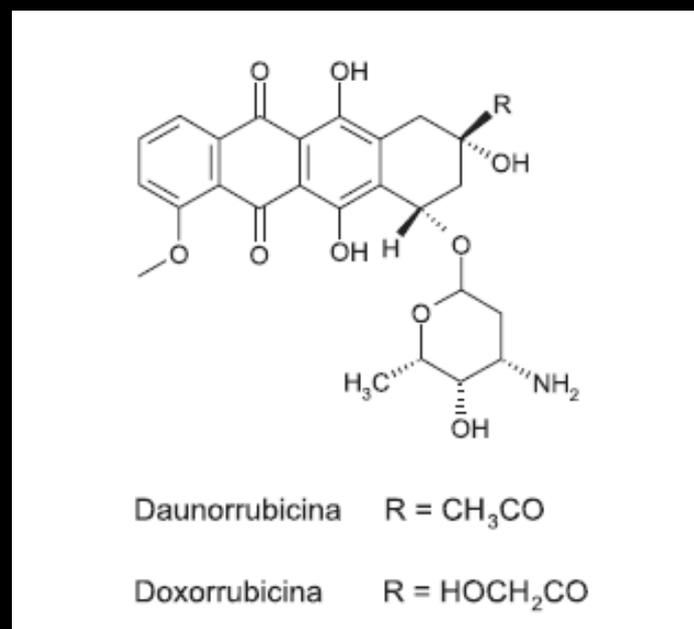
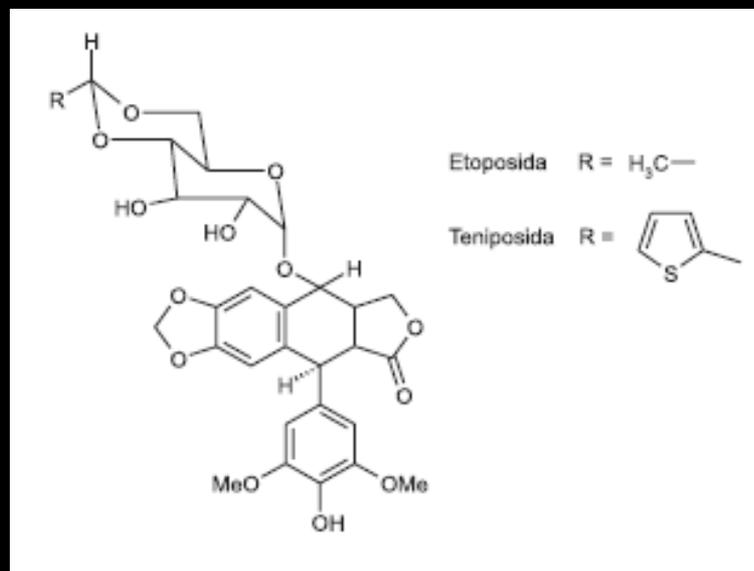
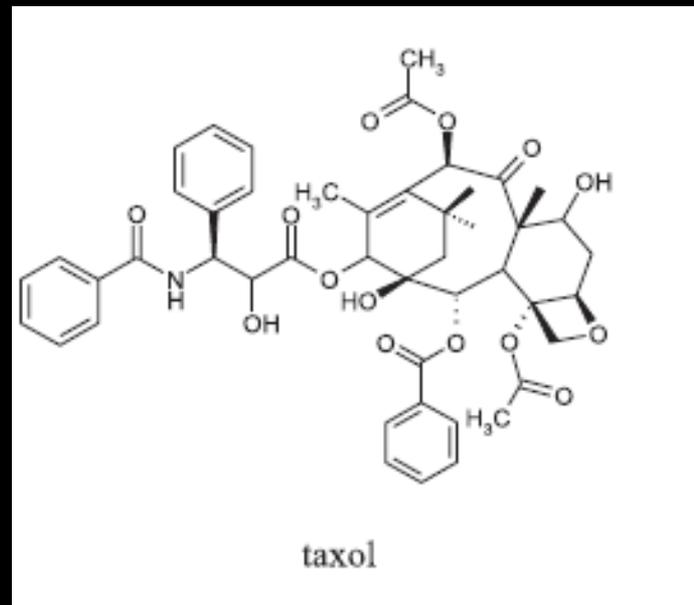
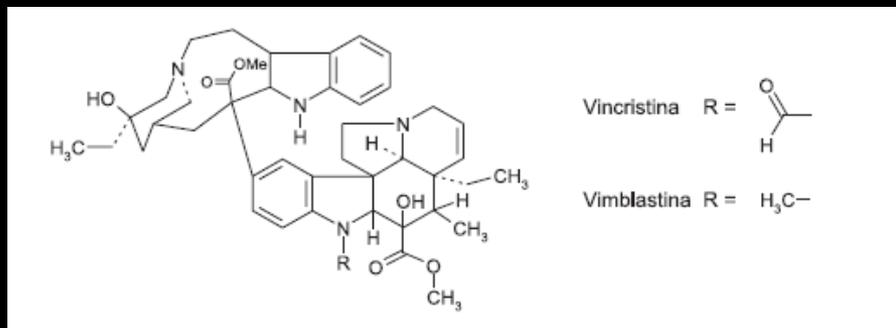
**doença causada pelo crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo**

# 3ª causa de óbitos no mundo (6 milhões de pessoas)

**No Brasil – 2ª causa mortis**  
(400 mil casos por ano e quase 130 mil óbitos)



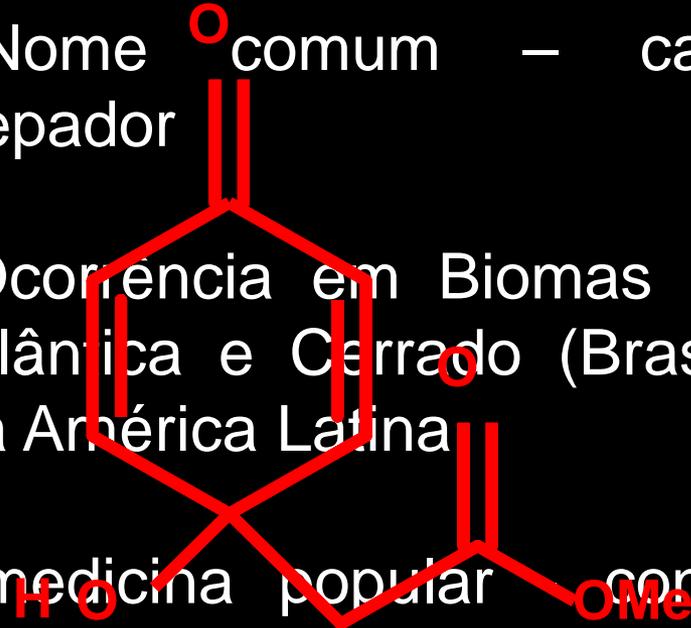
# Drogas antineoplásicas (*natural products based*)



# *Pentacalia desiderabilis* (Asteraceae)

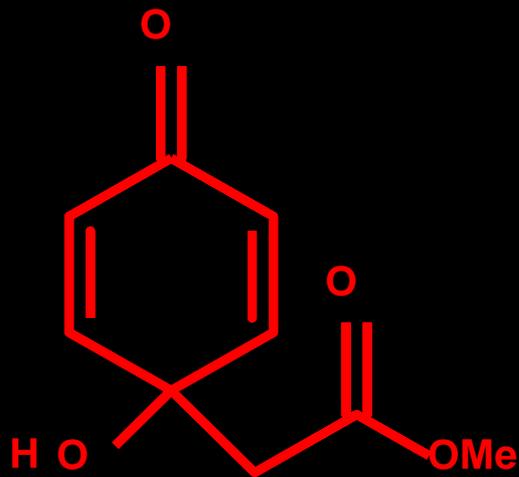


- Nome comum – catião-trepador
- Ocorrência em Biomas Mata Atlântica e Cerrado (Brasil) e na América Latina
- medicina popular controle ou tratamento de várias doenças tais como sífilis, desordens gástricas como úlceras e em processos inflamatórios.



# Jacaranone Induces Apoptosis in Melanoma Cells via ROS-Mediated Downregulation of Akt and p38 MAPK Activation and Displays Antitumor Activity In Vivo

Mariana H. Massaoka<sup>1</sup>, Alisson L. Matsuo<sup>1</sup>, Carlos R. Figueiredo<sup>1</sup>, Camyla F. Farias<sup>1</sup>, Natália Girola<sup>1</sup>, Denise C. Arruda<sup>1</sup>, Jorge A. B. Scutti<sup>1</sup>, Paulete Romoff<sup>2</sup>, Oriana A. Favero<sup>2</sup>, Marcelo J. P. Ferreira<sup>2</sup>, João H. G. Lago<sup>3</sup>, Luiz R. Travassos<sup>1\*</sup>

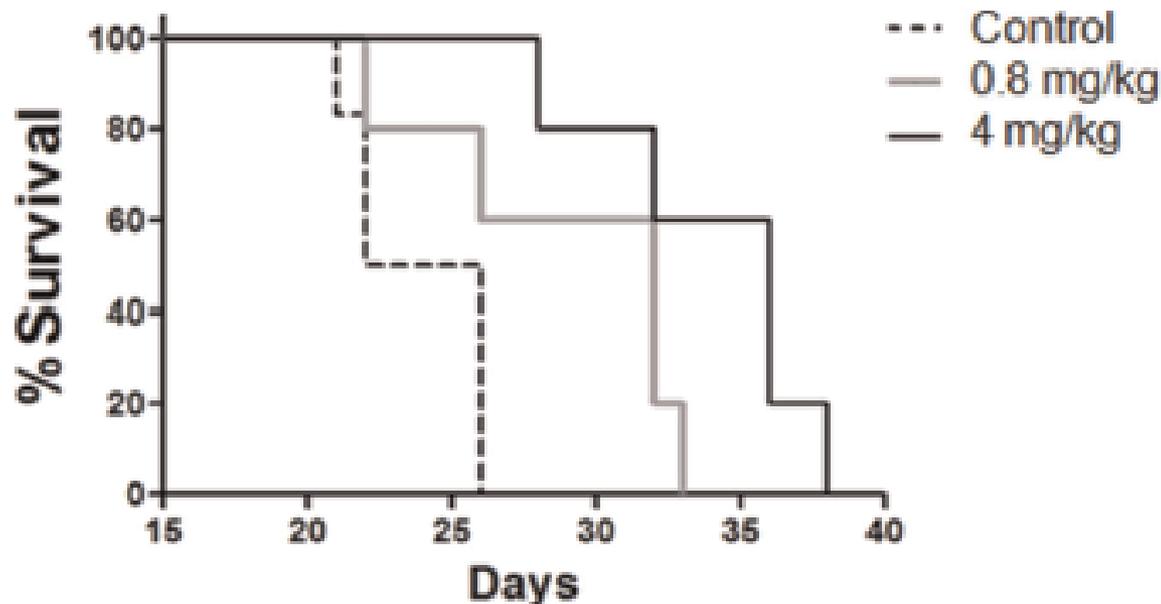


**Table 1.** Cytotoxic activity of jacaranone on human cancer cells growing in vitro.

Cell line	IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>
A2058	30
SK-MEL-28	23
B16F10-Nex2	17
HCT-8	24
LS160	36
SiHa	145
HL-60	9
SK-BR-3	30
MDA	77

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> is the concentration that kills 50% of viable cells in a dose-dependent survival curve.

# estudo *in vivo*



**Figure 6. Jacaranone increased survival of B16F10-Nex2 tumor-bearing mice.** Animals (5 mice per group) were subcutaneously injected with  $5 \times 10^4$  cells and treated with PBS, 0.8 mg/kg or 4 mg/kg of jacaranone on alternate days. Intraperitoneal therapy began one day after inoculation of melanoma cells and was extended for 14 days. Mean survival times were  $23.4 \pm 2.1$  days for untreated tumor control group,  $29 \pm 4.3$  days ( $p = 0.05$ ) for 0.8 mg/kg of jacaranone-treated group, and  $34 \pm 3.6$  days ( $*p < 0.01$ ) for 4 mg/kg jacaranone-treated group.

# ALVOS BIOLÓGICOS

*Leishmania braziliensis* – leishmaniose cutânea

*infantum* – leishmaniose visceral

*Tripanossoma cruzi* – doença de Chagas



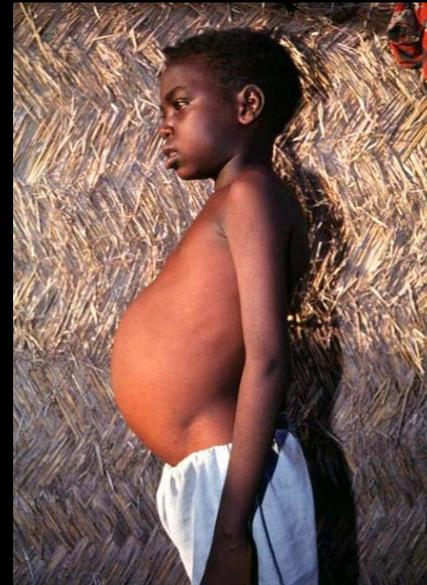
Atividade antiparasitária

# *Leishmaniose*

Doença negligenciada encontrada em 16 países desenvolvidos e em 72 países em desenvolvimento, com 12 milhões de casos



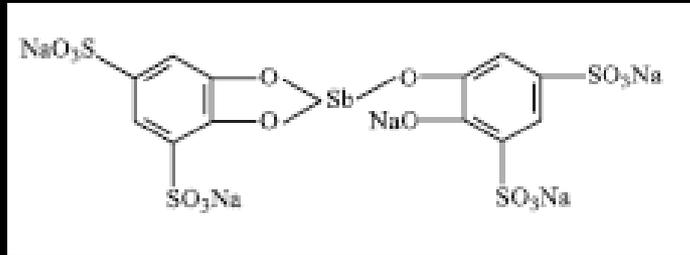
cutânea



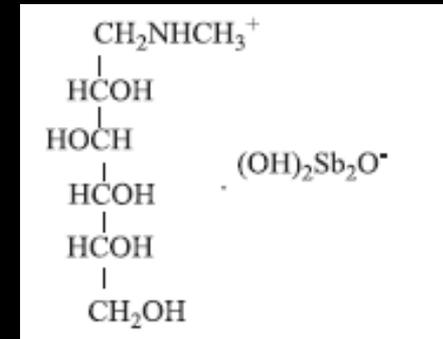
visceral

O arsenal terapêutico para LV é muito limitado, com drogas de elevada toxicidade

## Terapia antimonial

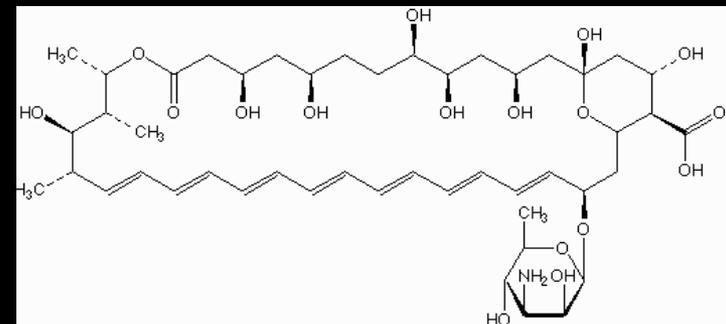
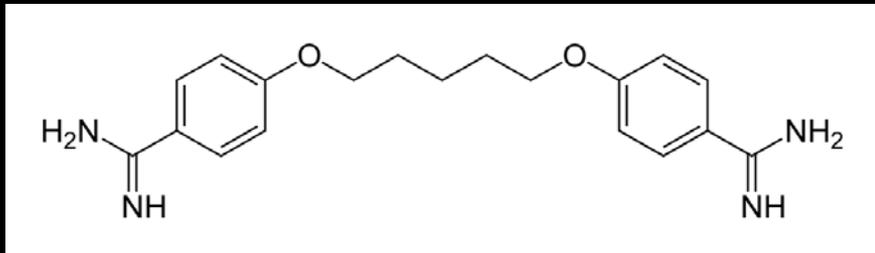


reopodral



glucantime

Derivados de 2<sup>a</sup> escolha  
pentamidina e anfotericina B



# Doença de Chagas

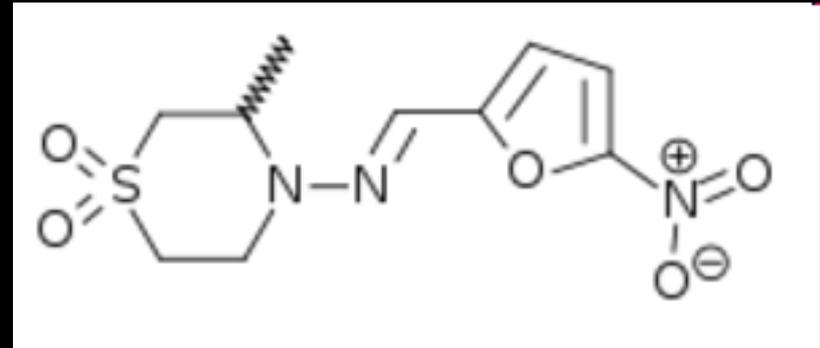
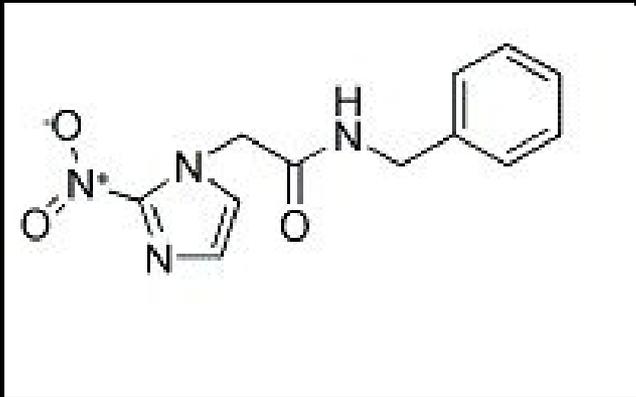
Doença parasitária tropical causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*



A doença de Chagas afeta de 8-10 milhões de pessoas na América Latina

- 41.200 novos casos ocorrem anualmente
- 20.000 mortes são atribuídas a Doença de Chagas a cada ano

Os medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento da Doença de Chagas são **benznidazol** e **nifurtimox**



Esses compostos podem causar efeitos colaterais temporários em vários pacientes incluindo problemas de pele, toxicidade cerebral e irritação do sistema digestivo.

Assim, a descoberta e o desenvolvimento de compostos para o tratamento da leishmaniose e da Doença de Chagas é crucial

# *Nectandra leucantha* (Lauraceae)



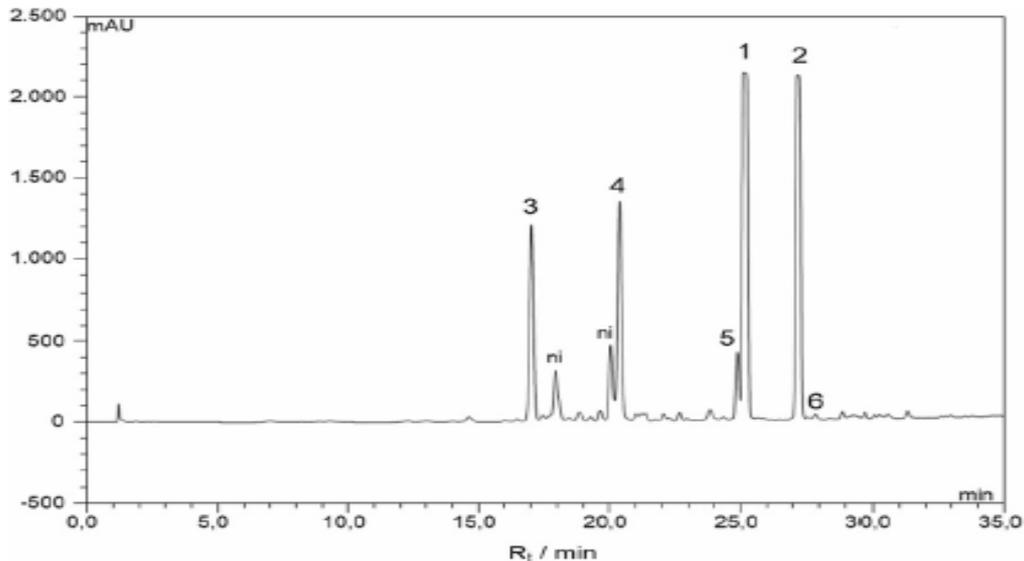
## DADOS ETNOFARMACOLÓGICOS

A infusão das folhas é usada para o tratamento de feridas causadas pelas leishmaniose cutânea – indicativo de atividade antiparasitária.

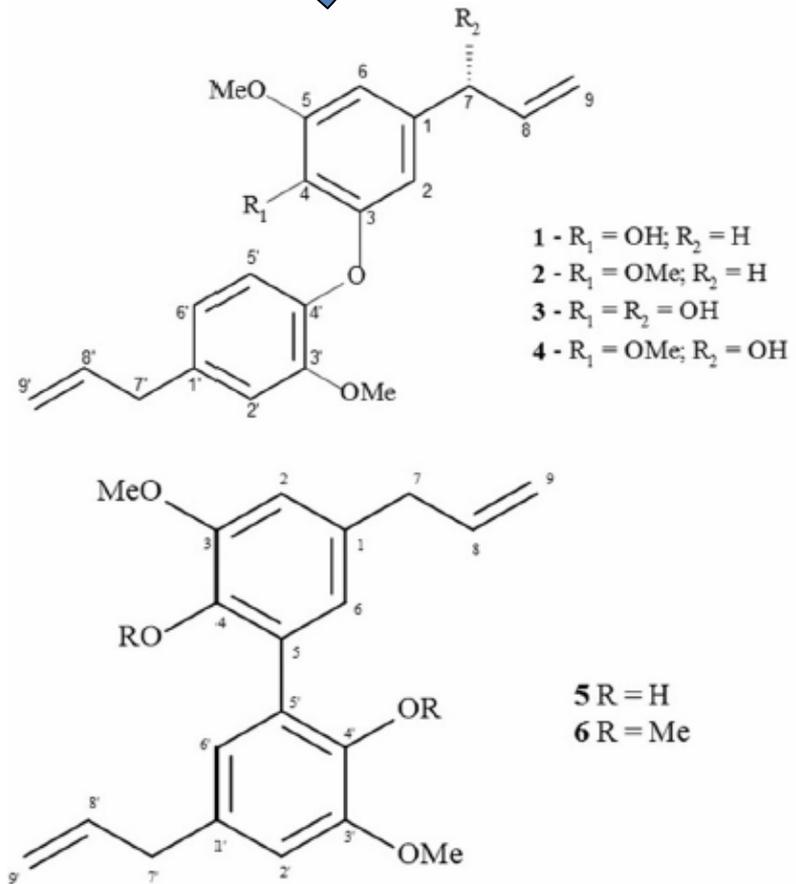
O extrato hexânico das folhas matou 100% das formas amastigotas de *T. cruzi* e de *L. infantum* a 200  $\mu\text{g/mL}$ , sugerindo a presença de compostos com ação antiparasitária

# Desreplicação do extrato hexânico

## HPLC-HRESIMS



- 1  $m/z$  349.1423 [M + Na]<sup>+</sup>
- 2  $m/z$  363.1585 [M + Na]<sup>+</sup>
- 3  $m/z$  365.1237 [M + Na]<sup>+</sup>
- 4  $m/z$  379.1506 [M + Na]<sup>+</sup>
- 5  $m/z$  327.1589 [M + H]<sup>+</sup>
- 6  $m/z$  355.1911 [M + H]<sup>+</sup>

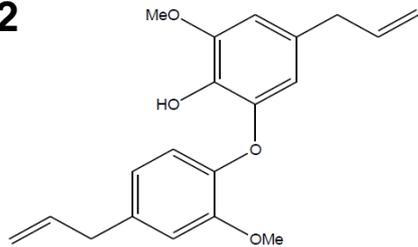


# Fracionamento biomonitorado

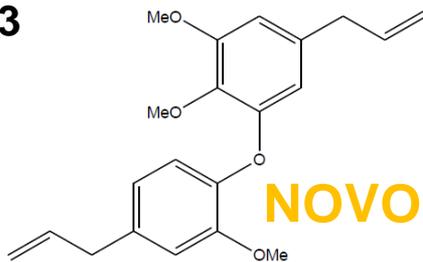
Frações ativas - 3, 6 and 9

## CARACTERIZAÇÃO COMPLETA POR RMN

2



3



Hexane extract from  
leaves of *N. leucantha*  
(10 g)

CC SiO<sub>2</sub>

NLEH 3  
(1,04 g)

3

NLEH 6  
(1,52 g)

CC SiO<sub>2</sub>

1

(8 mg)

2

(1.4 g)

NLEH 9  
(271 mg)

CC SiO<sub>2</sub>

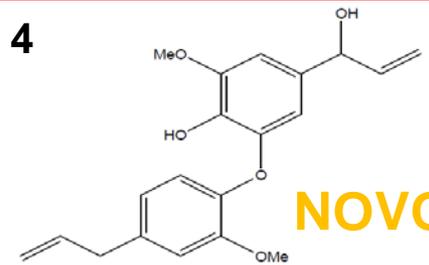
4

(89 mg)

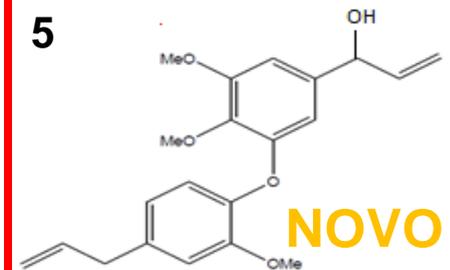
5

(144 mg)

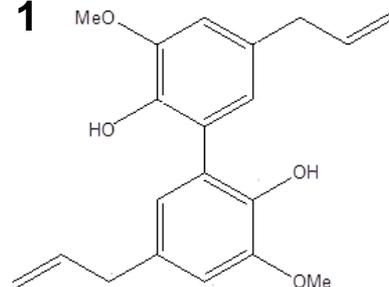
4



5



1



## Immunomodulatory and Antileishmanial Activity of Phenylpropanoid Dimers Isolated from *Nectandra leucantha*

Thais Alves da Costa-Silva,<sup>†,#</sup> Simone S. Grecco,<sup>‡,#</sup> Fernanda S. de Sousa,<sup>§</sup> João Henrique G. Lago,<sup>§</sup> Euder G. A. Martins,<sup>⊥</sup> César A. Terrazas,<sup>||</sup> Sanjay Varikuti,<sup>||</sup> Katherine L. Owens,<sup>∇</sup> Stephen M. Beverley,<sup>∇</sup> Abhay R. Satoskar,<sup>||</sup> and Andre G. Tempone<sup>\*,†</sup>

**Table 1. Ant-*L. donovani* Activity (IC<sub>50</sub>) and Cytotoxicity (CC<sub>50</sub>) against Mammalian Cells (Peritoneal Macrophages) of Metabolites 1–3**

compound	IC <sub>50</sub> (μM) CI 95%		CC <sub>50</sub> (μM) CI 95%	
	promastigotes	amastigotes	mammalian cells	SI
1	NA	26.7 (13.8 to 31.7)	>293.8	>11.0
2	111.8 (94.0 to 132.6)	17.8 (15.3 to 20.8)	111.2 (100.5 to 122.8)	6.25
3	NA	101.9 (80.3 to 129.7)	>292.1	>2.9

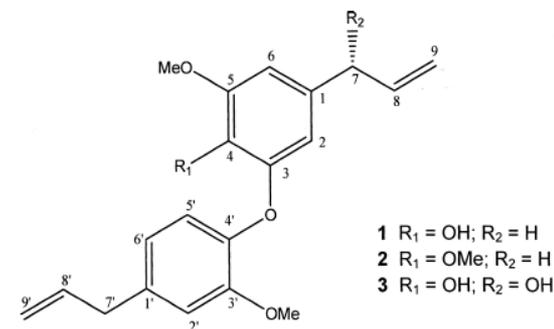
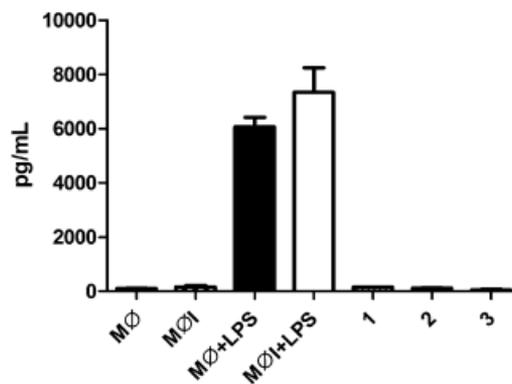
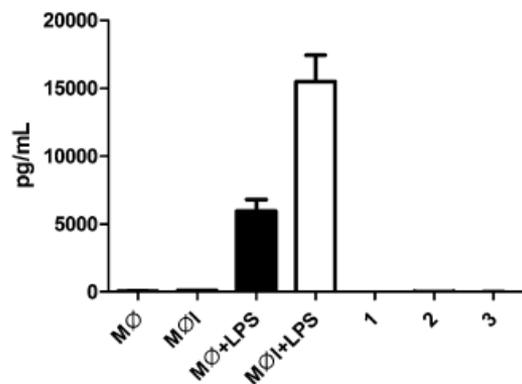


Figure 1. Chemical structures of isolated metabolites 1–3.

Figure 2. Effect of treatment with metabolites 1–3 isolated from *N. leucantha* in bone marrow-derived macrophages (BMDMs) infected with *L. donovani* parasites. MØ (macrophages); MØI (infected macrophages); MØ+LPS (macrophages plus LPS); MØI+LPS (infected macrophages plus LPS). IL-6 (A) and IL-10 (B) cytokines levels were measured by ELISA in supernatant from BMDMs treated for 72 h. Mean cytokine level was expressed as pg/mL ± SE.

RESEARCH

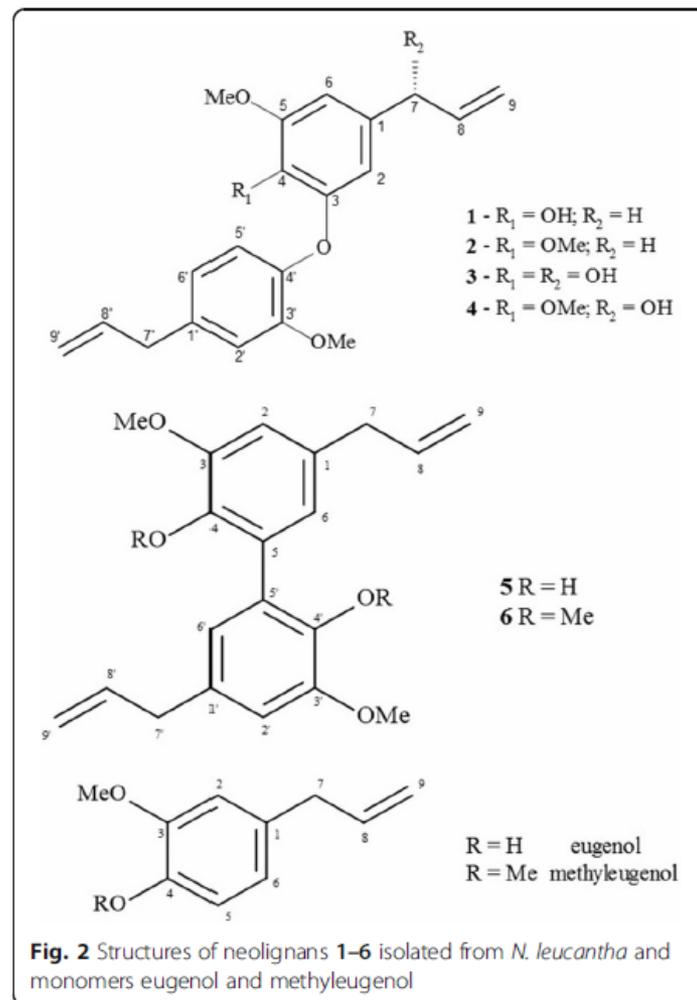
Open Access



# Neolignans isolated from twigs of *Nectandra leucantha* Ness & Mart (Lauraceae) displayed in vitro antileishmanial activity

Simone S Grecco<sup>1,2</sup>, Thais A Costa-Silva<sup>1</sup>, Fernanda S Sousa<sup>3</sup>, Stefano B Cargnelutti<sup>3</sup>, Eric Umehara<sup>1</sup>, Poliana S Mendonça<sup>1</sup>, Andre G Tempone<sup>4</sup> and Joao Henrique G Lago<sup>1\*</sup>

Compounds	EC <sub>50</sub> (μM) 95% CI		CC <sub>50</sub> (μM) 95% CI	SI Amastigote
	Amastigote	Promastigote		
	<i>Leishmania (L.) infantum</i>		NCTC	
1	NA	NA	> 200	–
2	57.9 (47.8–70.2)	NA	> 200	> 3.4
3	NA	NA	> 200	–
4	67.7 (54.5–84.2)	65.4 (59.7–72.3)	> 200	> 2.9
5	NA	NA	58.1	–
6	13.7 (11.7–16.0)	88.8 (76.2–103.7)	> 200	> 14.6
eugenol	NA	NA	> 200	–
methyleugenol	NA	NA	> 200	–
miltefosine	16.9 (11.6–18.6)	16.4 (15.5–17.5)	122.0	7.2

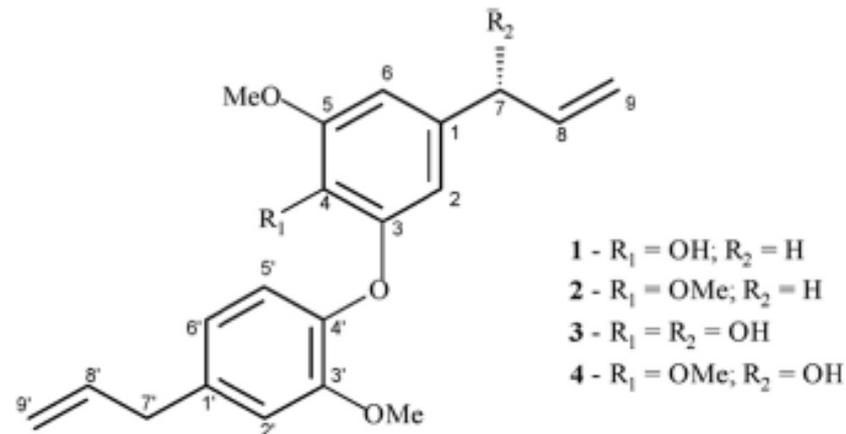


**Fig. 2** Structures of neolignans 1–6 isolated from *N. leucantha* and monomers eugenol and methyleugenol

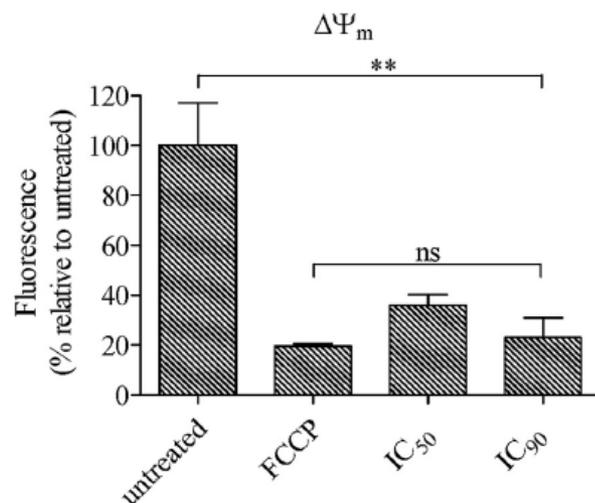


Neolignans from leaves of *Nectandra leucantha* (Lauraceae) display *in vitro* antitrypanosomal activity via plasma membrane and mitochondrial damages

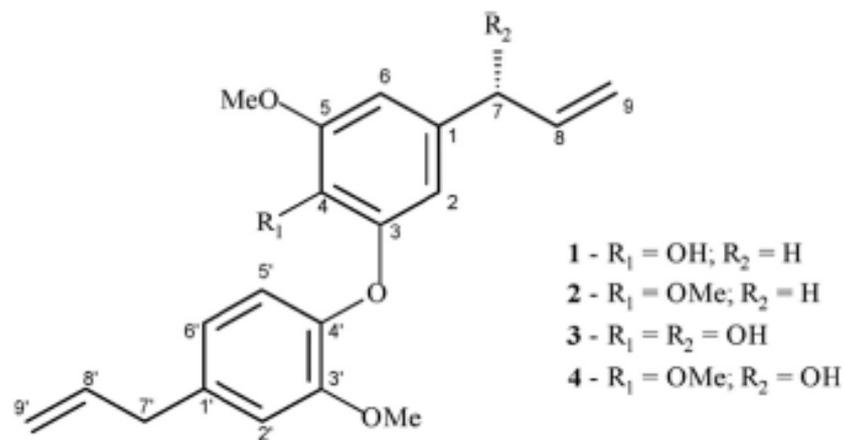
Simone S. Grecco<sup>a, b, c</sup>, Thais A. Costa-Silva<sup>a</sup>, Gerold Jerz<sup>b</sup>, Fernanda S. de Sousa<sup>d</sup>, Vinicius S. Londero<sup>d</sup>, Mariana K. Galuppo<sup>e</sup>, Marta L. Lima<sup>e, f</sup>, Bruno J. Neves<sup>g, h</sup>, Carolina H. Andrade<sup>g</sup>, Andre G. Tempone<sup>e</sup>, João Henrique G. Lago<sup>a, \*</sup>



Compounds	IC <sub>50</sub> /μM (95% CI)		CC <sub>50</sub> /μM (95% CI)		SI	
	amastigote	trypomastigote	NCTC		amastigote	trypomastigote
<b>1</b>	86.5 (70.7–105.9)	38.6 (26.7–55.8)	>200		> 2.3	> 5.2
<b>2</b>	NA	>100	>200		ND	> 2.0
<b>3</b>	33.6 (26.2–43.1)	59.7 (27.8–131.0)	>200		> 5.9	> 3.3
<b>4</b>	15.2 (9.7–23.7)	39.2 (28.8–53.3)	>200		> 13.1	> 5.1



A neolignana **4** causou alteração na membrana plasmática de formas tripomastigotas de *T. cruzi*.



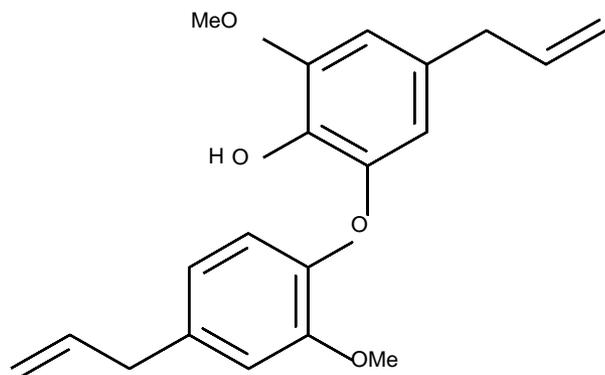
Predicted ADMET properties and PAINS analysis of neolignans 1–4.

Property	1	2	3	4
AMES Toxicity <sup>a</sup>	Non-mutagenic	Non-mutagenic	Non-mutagenic	Non-mutagenic
Carcinogenicity <sup>a</sup>	Non-carcinogenic	Non-carcinogenic	Non-carcinogenic	Non-carcinogenic
PAINS <sup>f</sup>	Not	Not	Not	Not

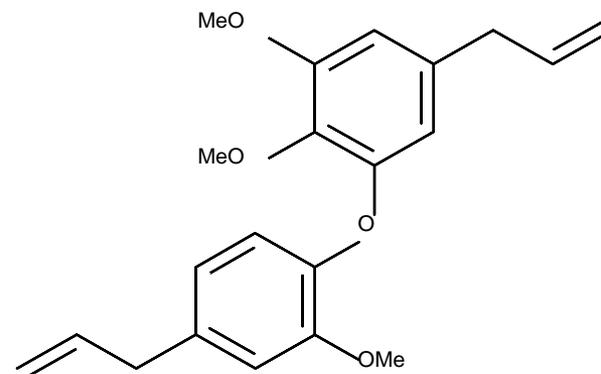


# Neolignanas como material de partida para preparação de derivados – ESTUDOS DE SAR

Deidrodieugenol B



Metildeidrodieugenol B



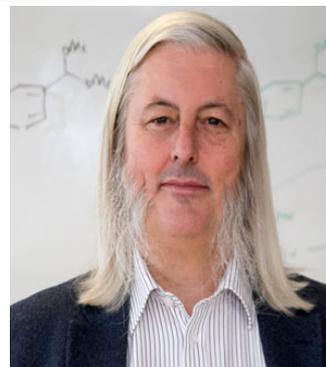
1 g



Prof. Edward Anderson



Prof. Stephen G. Davies

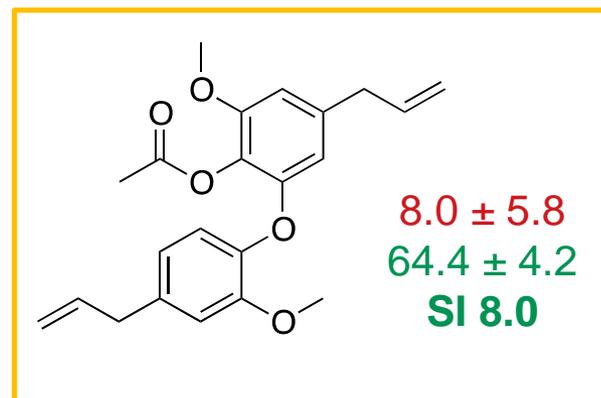
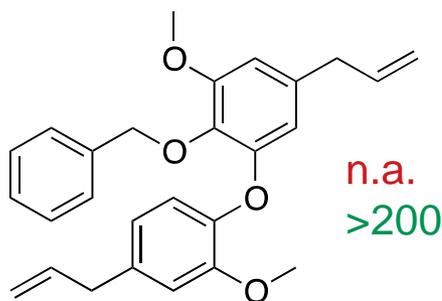
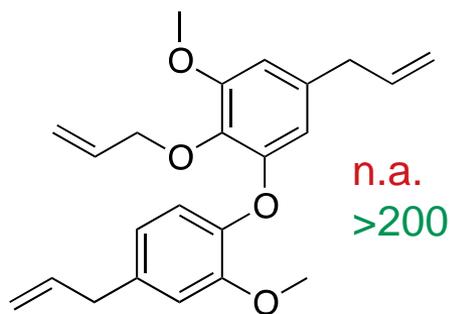
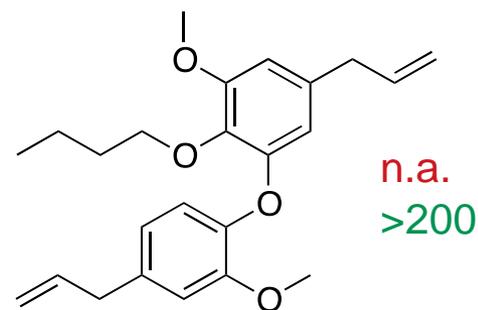
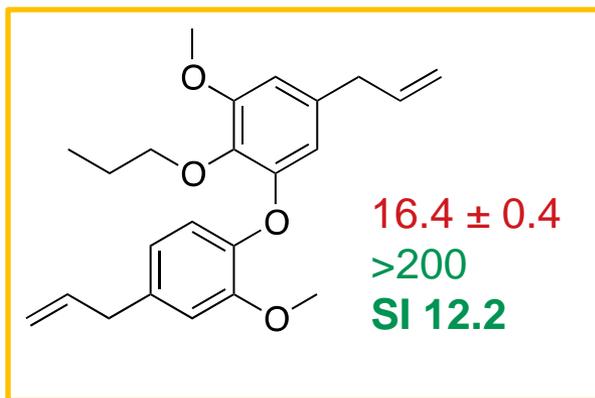
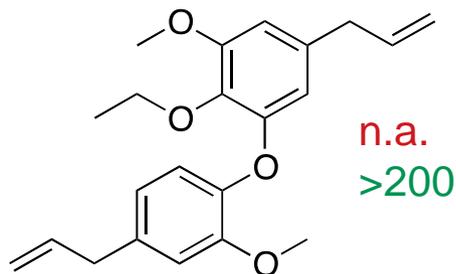


# Atividade anti-*T. cruzi* de derivados semissintéticos

$CE_{50}$  /  $\mu\text{M}$  (formas amastigotas de *T. cruzi*)

$CC_{50}$  /  $\mu\text{M}$  (celulas L929s)

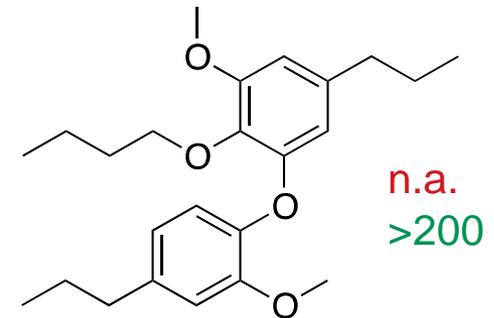
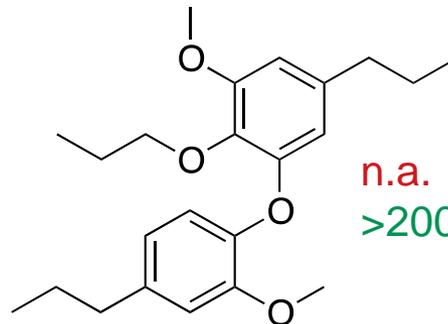
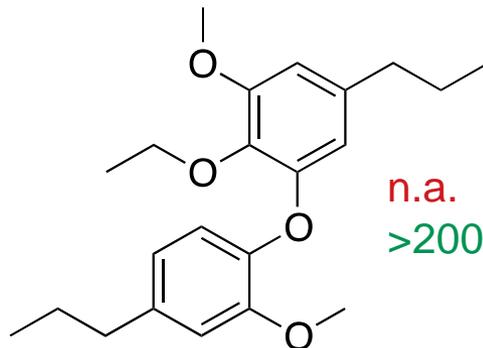
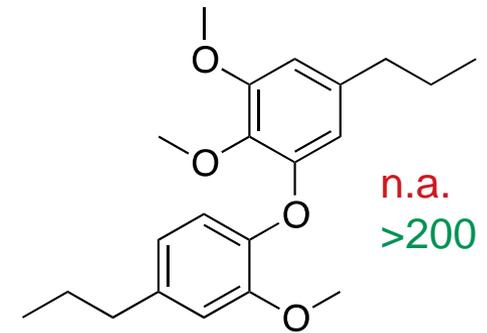
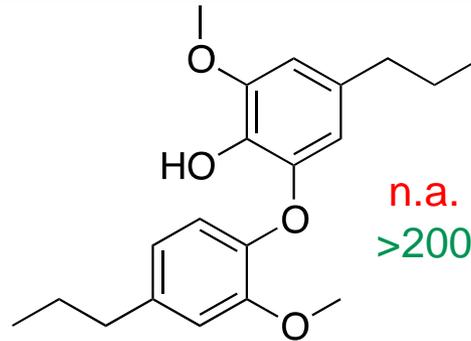
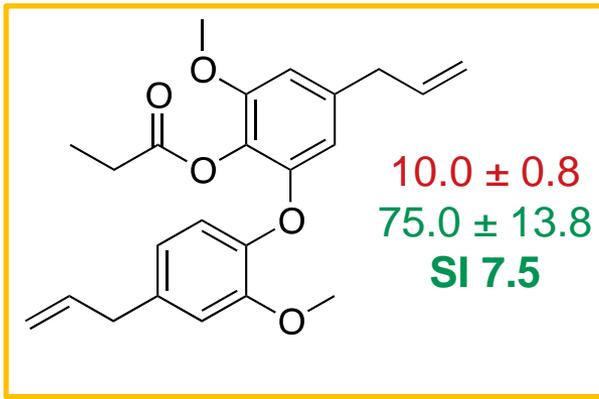
- 24 semi-synthetics derivatives were prepared:



# Atividade anti-*T. cruzi* de derivados semissintéticos

$CE_{50}$  /  $\mu\text{M}$  (formas amastigotas de *T. cruzi*)

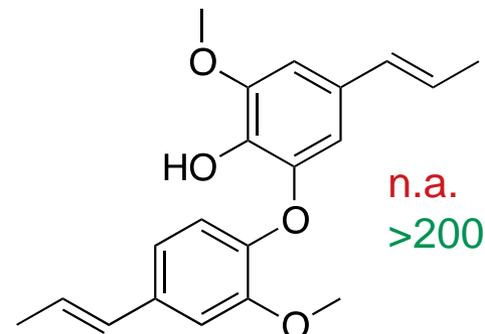
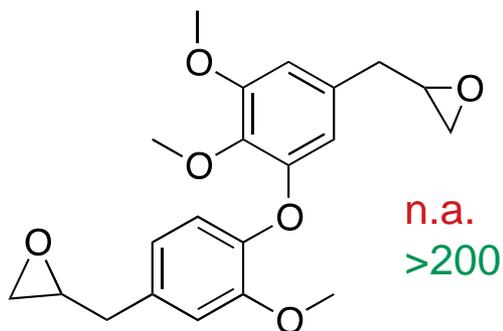
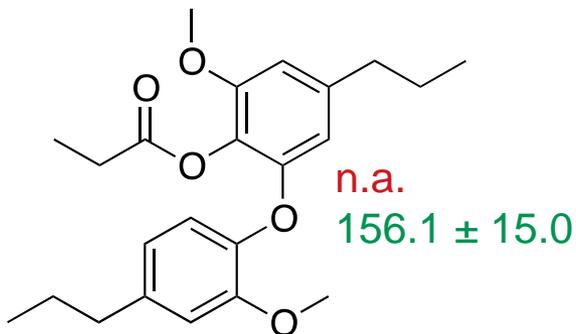
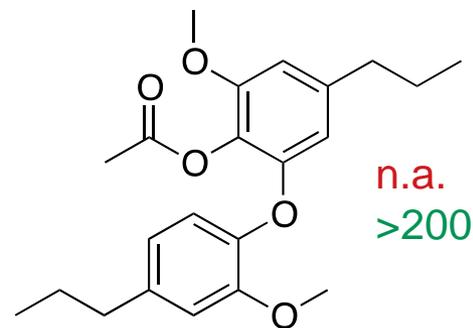
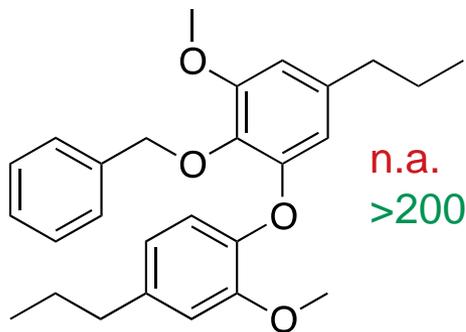
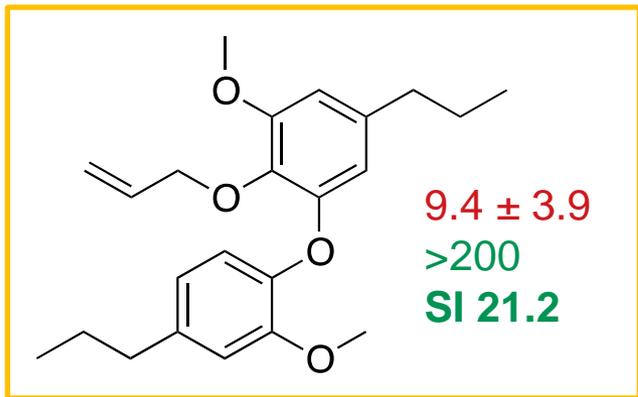
$CC_{50}$  /  $\mu\text{M}$  (celulas L929s)



# Atividade anti-*T. cruzi* de derivados semissintéticos

$CE_{50}$  /  $\mu$ M (formas amastigotas de *T. cruzi*)

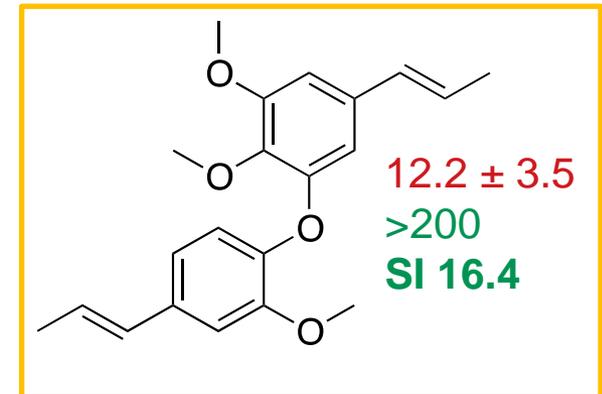
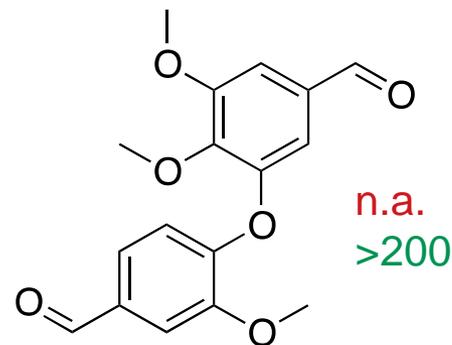
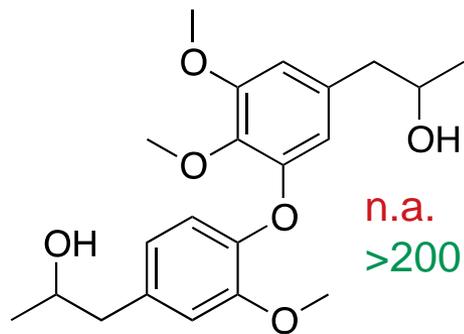
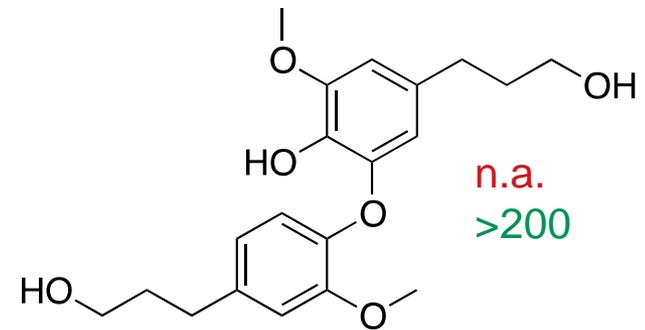
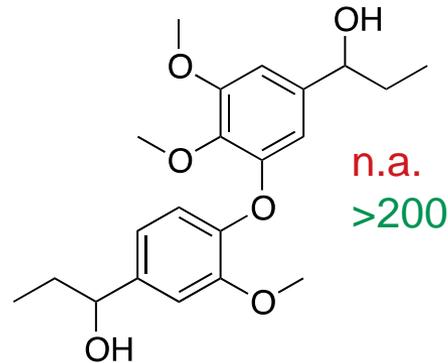
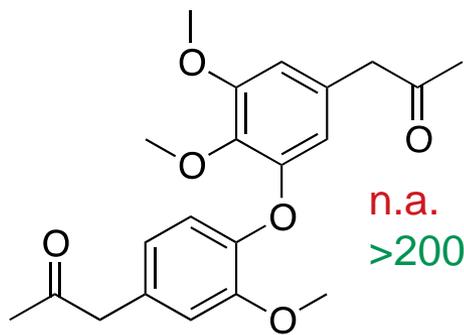
$CC_{50}$  /  $\mu$ M (celulas L929s)



# Atividade anti-*T. cruzi* de derivados semissintéticos

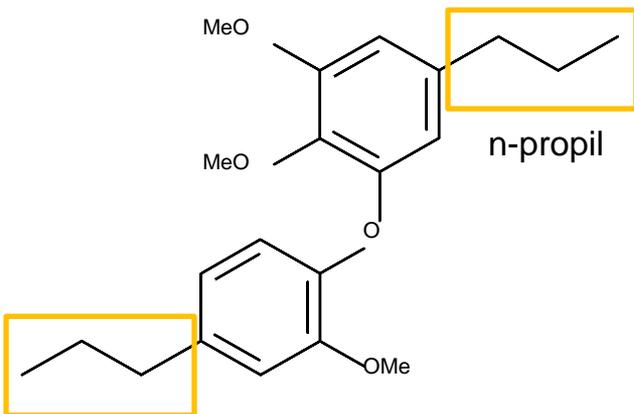
$CE_{50}$  /  $\mu\text{M}$  (formas amastigotas de *T. cruzi*)

$CC_{50}$  /  $\mu\text{M}$  (celulas L929s)

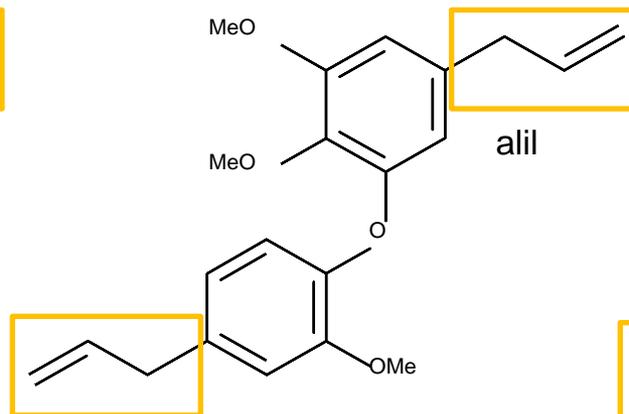


# Comparação dos dados de estrutura química/atividade biológica dos PN e derivados semissintéticos

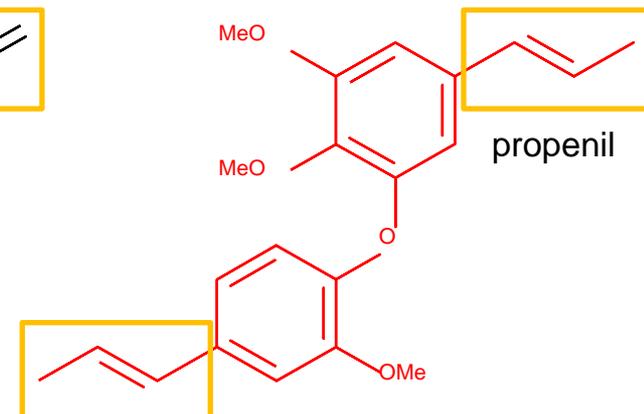
NATURAL



$EC_{50} > 200 \mu\text{M}$   
 $CC_{50} > 200 \mu\text{M}$



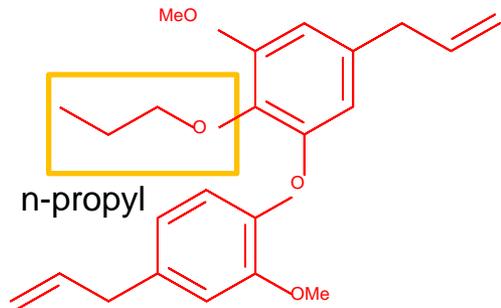
$EC_{50} > 200 \mu\text{M}$   
 $CC_{50} > 200 \mu\text{M}$



$EC_{50} \mathbf{12.2 \mu\text{M}}$   
 $CC_{50} > 200 \mu\text{M}$   
 $SI > 16$

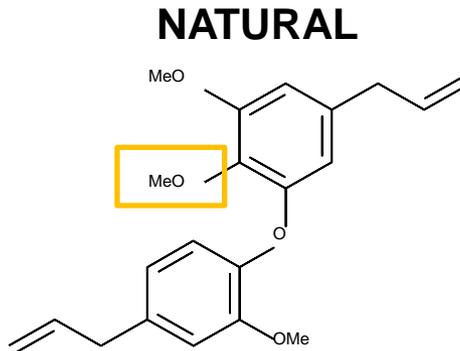


# Comparação dos dados de estrutura química/atividade biológica dos PN e derivados semissintéticos

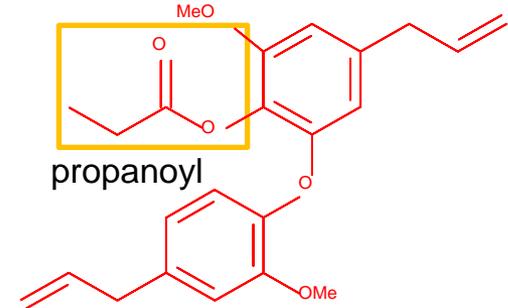


n-propyl

**EC<sub>50</sub> 16.4 μM**  
**CC<sub>50</sub> > 200 μM**  
**IS > 12**

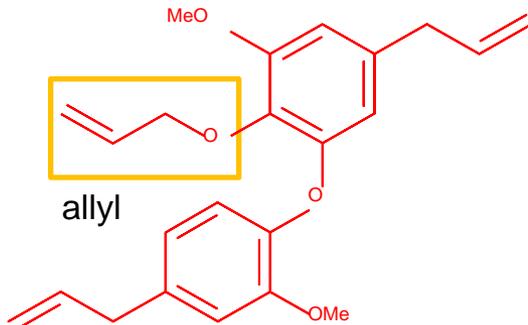


EC<sub>50</sub> > 200 μM  
CC<sub>50</sub> > 200 μM



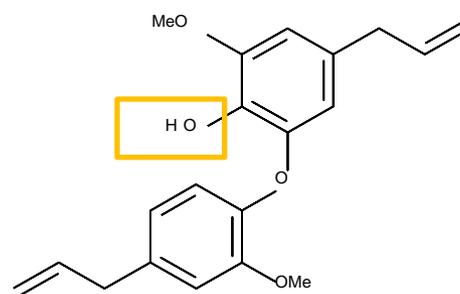
propanoyl

**EC<sub>50</sub> 10.0 μM**  
**CC<sub>50</sub> 75.0 μM**  
**IS 7.5**

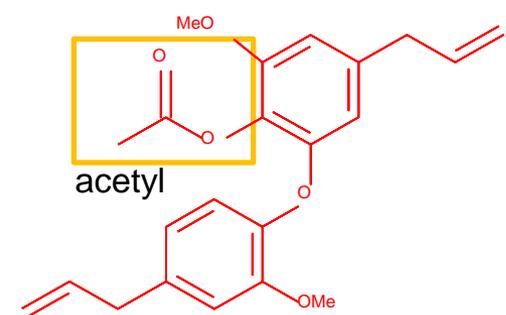


allyl

**EC<sub>50</sub> 9.4 μM**  
**CC<sub>50</sub> > 200 μM**  
**IS > 21**



EC<sub>50</sub> 86.5 μM  
CC<sub>50</sub> > 200 μM  
IS > 2



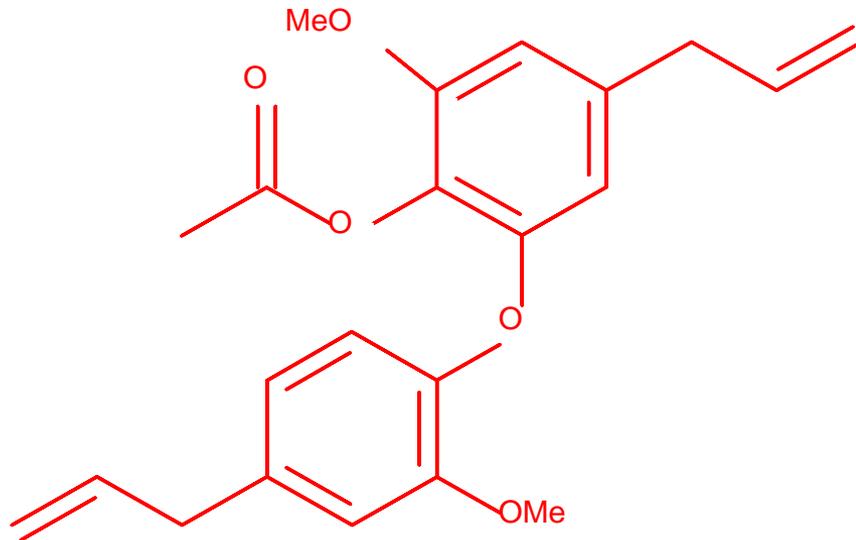
acetyl

**EC<sub>50</sub> 8.0 μM**  
**CC<sub>50</sub> 64.4 μM**  
**IS 8**



# Atividade anti-*T. cruzi* de derivados semissintéticos

## Composto ativo mais promissor



$$EC_{50} = 8.0 \mu\text{M}$$

$$CC_{50} = 64.4 \mu\text{M}$$

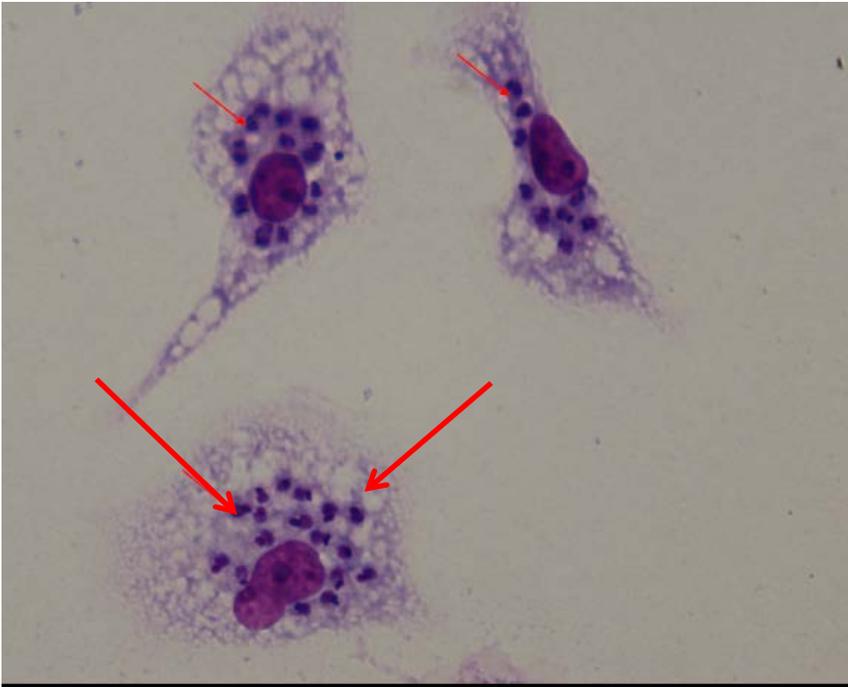
$$IS = 8.0$$

**Eliminação de 100% das formas intracelulares (amastigotas) de *T. cruzi* (30  $\mu\text{M}$ )**

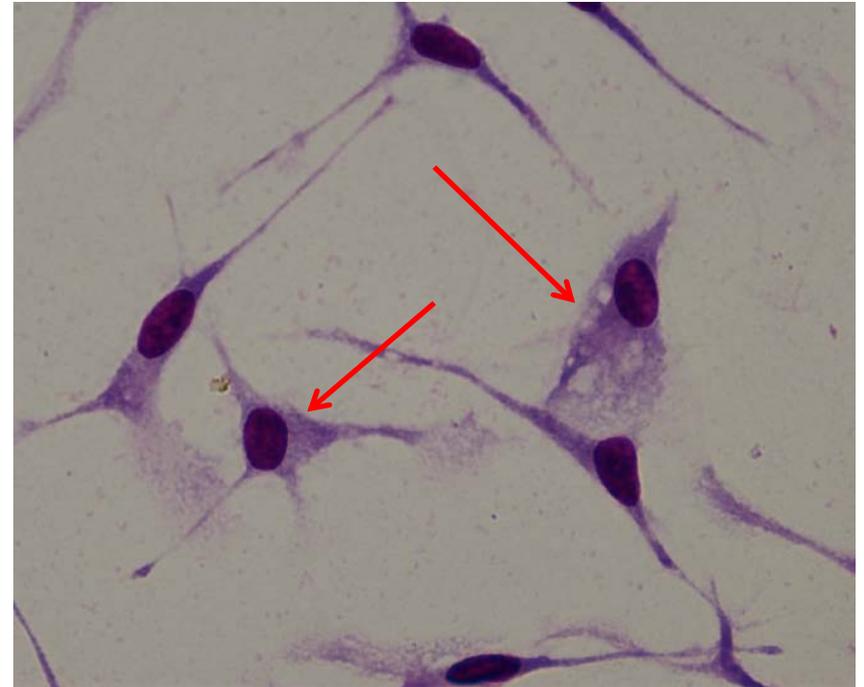
Esse efeito não foi observado nos produtos naturais hidroxilados/metoxilados



# Amastigotas intracelulares de *T. cruzi*



Macrofagos não tratados  
amastigotas de *T. cruzi*



Macrofagos tratados com 30  $\mu$ M  
**sem amastigotas**



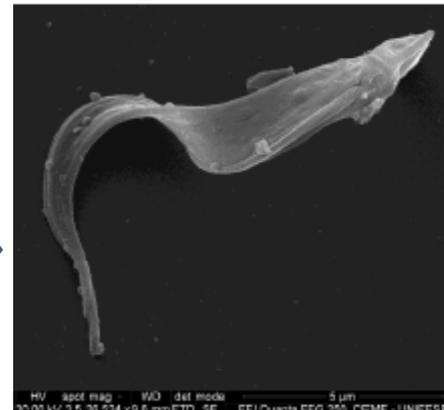
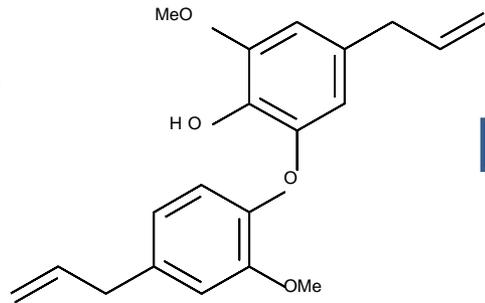
# ASPECTOS MORFOLÓGICOS

## formas tripomastigotas de *T. cruzi*

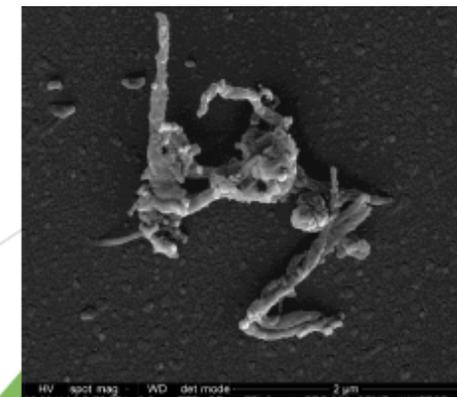
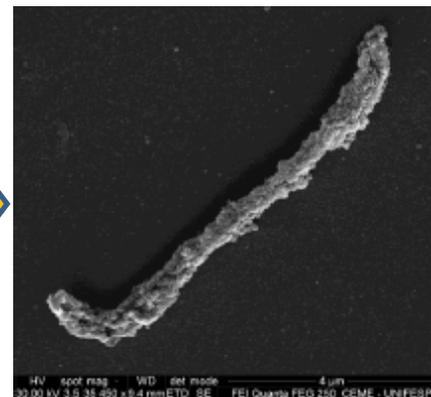
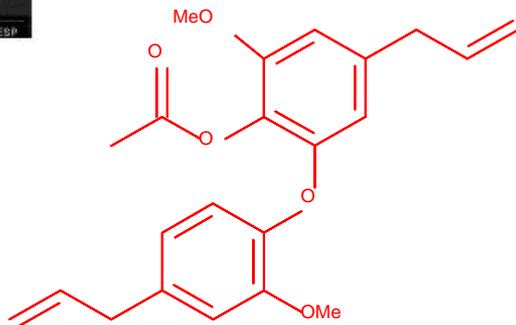
Scanning Electron Microscopy (Thermo)

64  $\mu$ M

Untreated

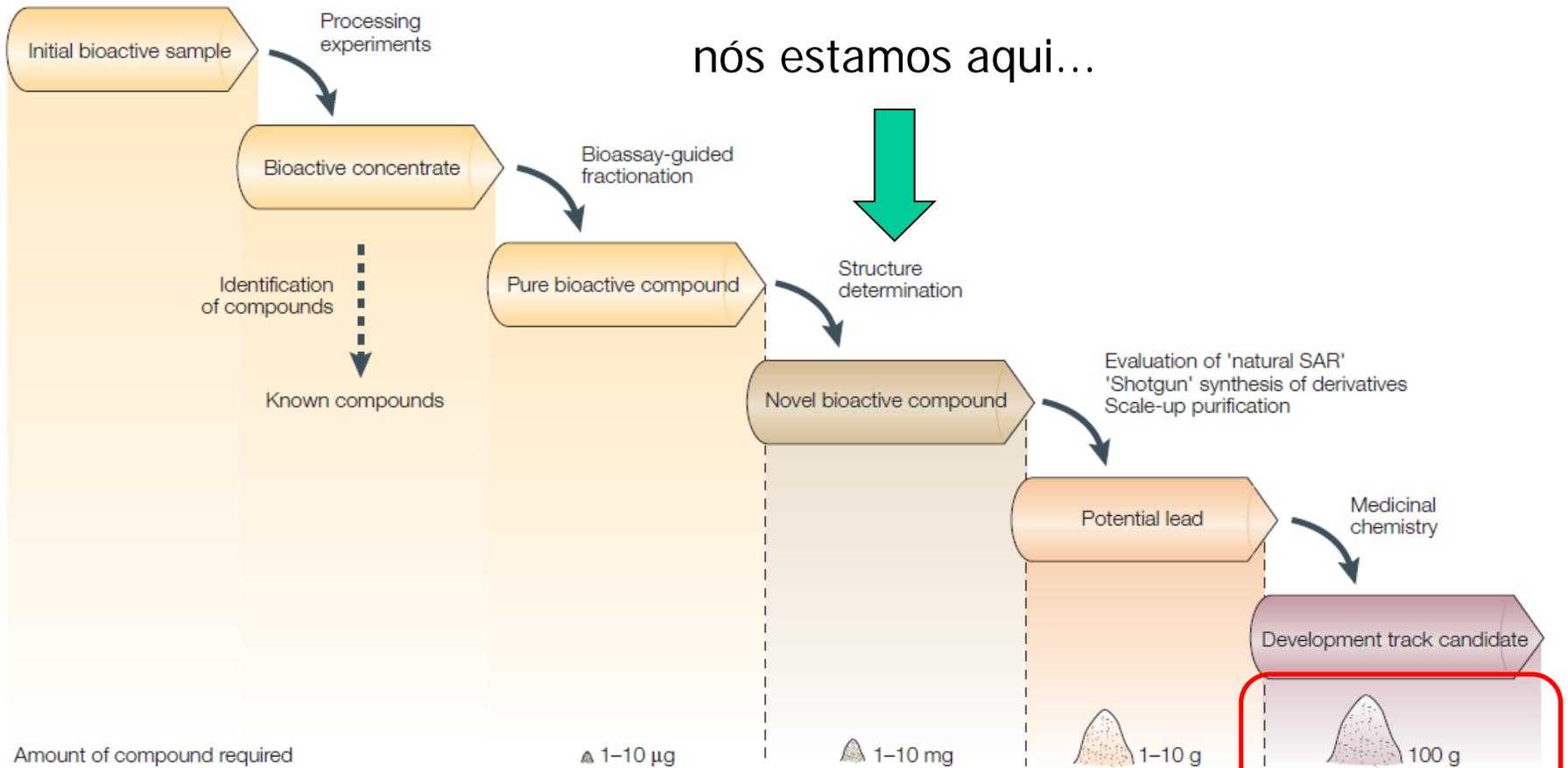


8  $\mu$ M



# Problemática....

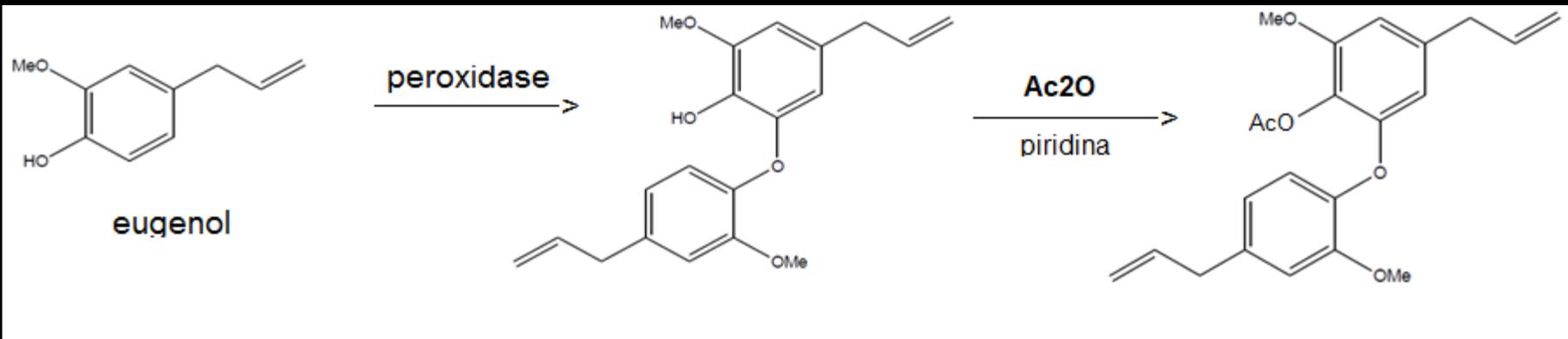
nós estamos aqui...



# Síntese em larga escala

Acoplamento oxidativo do fenilpropanóide eugenol catalisada por peroxidase de raiz-forte

**RENDIMENTO – 75%**



Eugenol - R\$ 12,00 – 20 mL

Entrada (9) - joaohglago@gmail.com x (4) Webmail UFABC :: Caixa de e... x Como Será - Doenças negligenci... x

Não seguro | g1.globo.com/como-sera/noticia/2017/03/doencas-negligenciadas.html

Apps :: Fundação de Ampa | http://sci-hub.org/ | Chemical Search Eng | Passagens aéreas pro | SIPAC - Sistema Inter | Webmail UFABC :: Be | email.unifesp.br

Edição do dia 18/03/2017  
18/03/2017 08h08 - Atualizado em 20/03/2017 13h37

# Doenças negligenciadas

Pesquisadores brasileiros estudam como acabar com a Doença de Chagas e a Leishmaniose

FACEBOOK | TWITTER | G+ | PINTEREST



Anúncio fechado por Google

Denunciar este anúncio

Anúncio? Por quê? ⓘ

## Como Será

veja tudo sobre >

**Como Será - 13/10/2018**  
15/10/2018

**Você conhece o matapi?**  
15/10/2018

**Missão Possível: Dia do Professor**  
17/10/2018

Estabelecendo conexão segura...

Windows taskbar: Internet Explorer, File Explorer, Word, Chrome, PowerPoint, System tray: PT, 23:28, 17/10/2018

<http://g1.globo.com/comosera/noticia/2017/03/doencas-negligenciadas.html>



**Agora...estamos aqui!**  
**PROTOTIPOS**

**FUTURO**

**PK e PD**

**REDE INTEGRADA DE PESQUISA**

**Toxicidade**  
**Formas de administração**

# Biodiversidade Brasileira

Fonte inesgotável para descoberta de novos protótipos bioativos

Cada planta tem centenas de substâncias, e uma delas pode ser mais importante que uma galáxia.

(Otto Gottlieb)

kdfreses.com

# Agradecimentos



Aos alunos interessados....

Programa de Pós-graduação em

**Ciência e Tecnologia Química**

(mestrado e doutorado)

**Universidade Federal do ABC**

<http://ppgquimica.ufabc.edu.br/>

Bolsas CAPES, CNPq e FAPESP