



Cassia leptophylla e uma laurácea (ao lado): fonte de compostos químicos que podem simplificar a produção de medicamentos

EDUARDO CESAR

CIÊNCIA

BIOTA

Novos medicamentos das matas

Pesquisadores descobrem plantas com ação antifúngica e antitumoral

Quando os ventos sopram a favor e o terreno é bom, os resultados logo florescem. Menos de um ano depois de lançado, o Biotafapesp – que desde março de 1999 reúne cerca de 200 especialistas de instituições paulistas com a finalidade de mapear e analisar toda a flora e a fauna do Estado – começa a apresentar os primeiros trabalhos concluídos. Um grupo de 45 pesquisadores identificou compostos químicos extraídos de plantas de áreas remanescentes de Mata Atlântica e do Cerrado paulista, que em experimen-

tos preliminares de laboratório apresentaram atividade contra fungos, tumores e a doença de Chagas.

A seleção de 229 extratos de plantas resultou em seis espécies com ação antibiótica, das quais duas, as mais conhecidas, já podem ser citadas. Uma é a *Rauvolfia sellowii*. Também conhecida como casca-de-anta ou jasmim-grado, é uma árvore que pode chegar a 25 metros, comum nos Estados de Minas e São Paulo. Pertence à família Apocynaceae e encontra-se muito próxima a uma espécie asiática, a *Rauvolfia serpentina* ou tronco-serpente, a fonte de reserpina, um alcalóide usado no tratamento de distúrbios nervosos. Outra planta com ação antibiótica é a *Aspidosperma olivaceum*, também chamada de guatambu ou guatambu-branco, árvore de 10 a 15 metros de altura, frequen-

te na Mata Atlântica de Minas a Santa Catarina, onde é chamada de peroba.

De 102 espécies de plantas da Mata Atlântica analisadas, oito espécies – das famílias das apocináceas, bigoniáceas, leguminosas, lauráceas e miristicáceas, cujos nomes permanecem bem guardados – apresentaram alguma ação antioxidante, antitumoral ou antichagásica. As antioxidantes despertam interesse por reagirem com os chamados radicais livres, que produzem a morte celular.

Abre-se assim a perspectiva para a descoberta de novos modelos de medicamentos, que, a partir das plantas, poderiam ser elaborados a custos baixos pela indústria farmacêutica. Do ponto de vista ecológico, a pesquisa aprimora a análise do perfil químico das plantas e apresenta informações valiosas para entender os

processos de adaptação das plantas e sua interação com os outros seres vivos – e, portanto, fundamentais nos estudos de conservação e do desenvolvimento sustentável das matas remanescentes de São Paulo.

Os resultados apóiam-se nos estudos realizados em parceria desde os anos 80 pela farmacêutica Vanderlan da Silva Bolzani, do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista (Unesp) em Araraquara, e pela química Maria Cláudia Marx Young, pesquisadora do Instituto de Botânica, respectivamente coordenadora e vice-coordenadora do projeto *Conservação e Uso Sustentado da Flora do Cerrado e Mata Atlântica: Diversidade Química e Prospecção de Fármacos Potenciais*, que contou com R\$ 585 mil financiados pela FAPESP. Essa história se enraíza nos ensinamentos do orientador de pós-graduação das duas pesquisadoras, o químico Otto Richard Gottlieb. Tcheco naturalizado brasileiro, Gottlieb criou as bases de uma área nova, a quimiosistemática, integrando química, biologia e geografia de modo a permitir a identificação de grupos de substâncias químicas encontradas nas plantas – uma abordagem que lhe rendeu inclusive uma indicação para o Prêmio Nobel (*ver Notícias FAPESP nº 43*).

Numa primeira etapa, a equipe de Vanderlan e Maria Cláudia – com 17 pesquisadores, 30 alunos de mestrado e doutorado e um aluno de pós-doutorado – avaliou 214 espécies de plantas. Coletaram espécies típicas de Mata Atlântica na Estação Ecológica de Juréia-Itatins, no litoral Sul do Estado; em Picinguaba, no litoral Norte; e no Parque Estadual das Fontes do Ipiranga, que constitui a mata do Jardim Botânico, na cidade de São Paulo. De uma área da Fazenda Campininha, localizada em Mogi-Guaçu, nordeste do Estado, a cerca de 200 km da capital, trouxeram exemplares do Cerrado. O material coletado encontra-se depositado no herbário do Instituto de Botânica de São Paulo.

Se essa foi a fase das longas caminhadas na mata, dos escorregões e dos pernalongos, a seguinte, que tratou

da extração dos compostos químicos das plantas, compensou: 3% dos extratos das plantas coletadas apresentaram alguma atividade antifúngica, antitumoral ou antioxidante. “Como em uma pesquisa de bioprospecção a expectativa de encontrar espécies com atividade biológica de interesse real é de apenas 1%, nossos resultados são bastante animadores”, diz Vanderlan. Por enquanto, os nomes das substâncias isoladas e das plantas circulam apenas em relatórios internos, de acesso restrito aos coordenadores do Biota-FAPESP. Nem sequer foram publicados em revistas científicas. Procura-se assim assegurar as exigências para o patenteamento desses compostos químicos, uma medida indispensável quando se pensa em produção comercial (*ver box na pág. 26*).

Compostos especiais - Desde fevereiro de 1999, quando começaram as coletas, os pesquisadores buscam especificamente as substâncias chamadas metabólitos secundários. São compostos químicos com atividade biológica (diferente de ação farmacológica) produzidos pelas plantas em resposta a estímulos do ambiente. “Um ataque de fungos pode levar uma planta a produzir uma substância antifúngica”, exemplifica Maria Cláudia. Mas uma mesma planta, como Gottlieb demonstrou, pode produzir metabólitos diferentes de acordo com o ambiente onde vive, de suas condições fisiológicas (se está plenamente sadia ou não) e de situações de estresse, como a escassez de água, altas temperaturas ou geadas.

Por essa razão, ao isolar uma substância, Maria Cláudia lembra que é vital conhecer as condições em que a planta vive. Outra preocupação é saber se as plantas estudadas constituem uma população representativa. “Isolar uma substância de interesse de uma planta em extinção ou com uma pequena distribuição geográfica pode levar a uma situação frustrante, pois a quantidade de substância pura necessária para avaliação posterior ao bioensaio primário é em geral muito elevada”, diz Vanderlan. “Quase sem-





ARQUIVO VANDERLAN DA SILVA BOLZANI

Riquezas químicas da Mata Atlântica: a *Psycholma nuda* (acima) e Massuo Kato coletando folhas de apocináceas

pre, as substâncias com atividade de interesse estão presentes em quantidades mínimas na planta.” Igualmente importante, lembra Maria Cláudia, é a variabilidade sazonal, que implica saber a estação do ano em que a substância isolada está presente na planta em maior quantidade.

As pesquisadoras alertam: ainda há um longo caminho a percorrer até que a atividade detectada seja confirmada por ensaios mais específicos. Só após cumpridas essas exigências, as substâncias isoladas poderão ser consideradas modelos potenciais para novos medicamentos.

Uma parte desse trabalho conta com a participação de dois professores do Instituto de Química da Universidade de São Paulo: Massayoshi Yoshida, já aposentado, que durante 20 anos trabalhou diretamente com Otto Gottlieb, e Massuo Jorge Kato. Em parceria com o farmacêutico Norberto Peporine Lopes e o farmacólogo Sérgio Albuquerque, da USP de Ribeirão Preto, eles isolaram em grande quantidade duas substâncias de uma planta do gênero *Piper*, que inclui as pimentas, originária da Mata Atlântica, com ação contra o protozoário *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. São compostos químicos chamados de glandisininas. As duas substâncias isoladas são lignóides, uma classe de metabólitos que abarca uma série de substâncias usadas como medicamentos,



ARQUIVO VANDERLAN DA SILVA BOLZANI

a exemplo do teniposídeo e do etoposídeo, usados no tratamento de algumas formas de câncer.

Perspectivas - A identificação de compostos de efeitos interessantes abre dois caminhos. De um lado, torna-se possível alterar os trechos das moléculas responsáveis pela atividade biológica, de modo a potencializar sua ação. De outro, é uma fonte potencial

de substâncias para serem modificadas por meio de sínteses mais simples que as atuais. É o que está ocorrendo com uma das substâncias caracterizadas pelo grupo, a espectalina, um alcalóide piperidínico retirado da *Cassia leptophylla*, uma árvore ornamental de flores amarelas – é o falso-barbatimão, que chega a 10 metros

Pedido de patente tem hora certa

Quando os pesquisadores da Unesp verificaram que a guaçatonga (*Casearia sylvestris*, comum do Rio Grande do Sul à Amazônia) produz compostos químicos do grupo das casearininas com atividade antitumoral, pensaram em patentear a descoberta. Mas não puderam: os japoneses haviam solicitado a patente das casearininas em 1998. O patenteamento assegura os direitos do inventor sobre as apli-

cações industriais e cria obstáculos para o desenvolvimento de pesquisas futuras.

Por essa razão, os cientistas decidiram não demorar mais para patentear os compostos químicos cuja ação biológica se mostre interessante em laboratório. Pretendem desse modo assegurar a autonomia no prosseguimento das pesquisas e o direito comercial às substâncias. Vanderlan Bolzani comenta que os professores Massuo Jorge Kato e Massayoshi Yoshida, preocupados com a proteção intelectual de suas descobertas, enca-

de altura, comum nas florestas de araucárias do Paraná e de Santa Catarina.

Testada no DNA de fungos *Saccharomyces cerevisiae*, em células de ovário de macaco e de hamster, a espectralina provou ter uma ação antitumoral, com baixa toxicidade. Isolada em 1995 e retomada com o Biota, a molécula original de espectralina torna-se assim um protótipo, a partir do qual se buscam outros com-

postos. “Descobrimos a estrutura original da molécula, poderemos pensar em modificações planejadas visando ao mapeamento das funções responsáveis pela ação antitumoral”, diz Vanderlan. Nessa empreitada, sua equipe conta com a colaboração do farmacêutico Eliezer de Jesus Barreiros, professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e especialista em química medicinal.

Num projeto de preservação ambiental como o Biota, seria de estranhar se a busca por novos fármacos dependesse da derrubada de matas para a obtenção de matéria-prima. Por essa razão, uma das missões dos pesquisadores Massuo Kato e Paulo Roberto Moreno, do Instituto de



EDUARDO CESAR

Vanderlan e Maria Cláudia: próximo passo é a cultura de tecidos

Química da USP, e Maysa Furlan, da Unesp de Araraquara, é desenvolver uma cultura de tecidos que preserve a vegetação natural e ao mesmo tempo otimize a produção das substâncias que mais interessam. “A cultura de tecidos é uma forma mais racional e rápida de obter esses produtos, diminuindo o tempo de propagação, caso haja necessidade de cultivo, ou também por produção em biorreatores, que elimina a fase de cultivo em campo”, comenta Vanderlan. Em vez de esperar anos até a planta crescer e fornecer folhas em abundância, bastam alguns meses.

A cultura de tecidos permite também o estudo das rotas pelas quais a planta sintetiza as substâncias com

atividade biológica de maior interesse. Sob condições controladas, é possível induzir o estresse na planta, por meio da simulação, por exemplo, de condições de seca, e aumentar a produção da substância que interessa. Por analogia, segundo Vanderlan, torna-se possível compreender melhor a riqueza do ecossistema paulista. “Está provado que as áreas de cerrado e de Mata Atlântica possuem uma diversidade

não apenas botânica mas também química”, diz ela, numa indicação de que ainda se pode esperar mais novidades desse trabalho, cujo término está previsto para 2002. •

PERFIS:

• VANDERLAN DA SILVA BOLZANI, 49 anos, professora do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista (Unesp) em Araraquara e pesquisadora II A do CNPq, é graduada em Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba, com mestrado e doutorado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP) e pós-doutorado pelo Institute of Chemistry do Virginia Polytechnique Institute and State University, nos Estados Unidos.

• MARIA CLÁUDIA MARX YOUNG, 55 anos, graduou-se em Química pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e fez o mestrado na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), o doutorado na USP e o pós-doutoramento no Instituto de Botânica de São Paulo, onde trabalha como pesquisadora científica.

Projeto: *Conservação e Uso Sustentado da Flora do Cerrado e Mata Atlântica: Diversidade Química e Prospecção de Fármacos Potenciais*
Investimento: R\$ 585.216, 59

minharam em agosto de 1999 o pedido de patenteamento de duas substâncias antichagásicas, isoladas de uma laurácea da Amazônia e de uma piperácea da Mata Atlântica de São Paulo. Os pesquisadores de Araraquara estão atentos para patentear também outras duas, do grupo dos iridóides e das amidas, tão logo os ensaios adicionais confirmem a potente atividade antimicrobiana que podem apresentar.

O patenteamento impõe limites à produção, mas não ao desenvolvimento científico. No caso da guaçatonga, os pesquisadores trabalham

no monitoramento de populações de plantas e, por meio de análises químicas, procuram descobrir se e como o teor de casearinas se altera de acordo com o ambiente ou a época do ano. Pretendem criar um método científico de padronização dos produtos medicinais feitos com plantas do Estado de São Paulo. O perfil químico das casearinas, por exemplo, vai indicar se um produto medicinal vendido como guaçatonga pelo Brasil afora é realmente guaçatonga e se o teor de casearinas é suficiente para a ação biológica pretendida.