

Pesquisas do IQ detectam propriedades farmacológicas em substâncias naturais

Pesquisador constata, por meio de testes, atividades antiparasitária, citotóxica e analgésica

ISABEL GARDENAL

bcl@unicamp.br

A tese de doutorado de Manoel Trindade Rodrigues Júnior, defendida recentemente no Instituto de Química (IQ) da Unicamp, apontou o grande potencial das substâncias beta-carbolínicas como estruturas privilegiadas para o desenvolvimento de fármacos. Estas substâncias, estruturalmente relacionadas a outras presentes em alguns chás alucinógenos como o *ayahuasca* (ver nesta página), empregados em rituais religiosos e por tribos indígenas da Amazônia, apresentaram uma variedade de propriedades farmacológicas, como atividade antiparasitária contra leishmania e atividade citotóxica contra células de linhagens de câncer humano, além da atividade analgésica sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Uma destas substâncias mostrou uma atividade analgésica comparável à da morfina, o que deve gerar um pedido de patente. A pesquisa – orientada pelo professor Ronaldo Aloise Pilli, do IQ – apresentou duas vertentes: a busca pela atividade farmacológica das beta-carbolinas e o esclarecimento sobre como esta atividade é produzida. Algumas beta-carbolinas já são substâncias naturais reconhecidas por sua destacada atuação sobre o SNC como a reserpina, droga indicada para pessoas hipertensas.

Os ensaios realizados até aqui, comenta Manoel Trindade, apesar de significativos, são ainda preliminares e sugerem uma série de outros ensaios *in vivo* antes que a propriedade analgésica observada possa levar à produção de um novo medicamento. Estes testes, esclarece Pilli, em geral demoram entre cinco e dez anos. Dependendo dos resultados, este período pode ser maior ou menor também em razão do interesse e da inovação para o estabelecimento de uma nova terapia.

No trabalho de Manoel Trindade, foram desenvolvidas várias metodologias de síntese dessas substâncias, em continuidade a trabalhos anteriores do grupo, quando as bases metodológicas para a preparação dessa família de compostos foram estabelecidas. Na ocasião, foi esboçada uma rota de síntese para preparação de compostos naturais isolados de fontes marinhas. “O nosso interesse era confirmar a estrutura química desses compostos, uma vez que eles tinham sido isolados em pequenas quantidades e a sua estrutura tridimensional ainda não havia sido perfeitamente estabelecida”, explica Pilli. Esta mesma rota, revela ele, foi aproveitada nesta pesquisa de doutorado.

Desenvolver essas rotas de síntese assimétrica eficientes permitiu a



O químico Manoel Trindade Rodrigues Júnior, autor da tese; no destaque, equipamentos usados nas pesquisas: ensaios biológicos vão prosseguir



preparação de um conjunto de substâncias naturais, dentre as quais se incluem a tripargina, deplancheína, debromo arborescicina, harmicina, cantin-6-ona e 10-metoxi-cantin-6-ona e dois análogos da harmicina. Posteriormente, houve uma avaliação farmacológica que incluiu a avaliação da atividade citotóxica, leishmanicida e sobre o SNC que foram realizados em colaboração com o grupo do professor João Ernesto de Carvalho, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Unicamp, e do professor Sergio Albuquerque, da Universidade de São Paulo, de Ribeirão Preto. Somado aos efeitos analgésicos visivelmente pronunciados que foram encontrados para algumas das substâncias sintetizadas, também observou-se que uma das substâncias se destacava pelas suas atividades citotóxica e leishmanicida. Os ensaios biológicos deverão prosseguir,

segundo o seu autor, com a ampliação do número de substâncias a serem preparadas e testadas em razão dos resultados já alcançados.

Síntese

“Estima-se que aproximadamente 25% das novas substâncias farmacologicamente ativas descobertas nos últimos 25 anos são produtos naturais ou derivados de produtos naturais. Esse número sobe para mais de 50% se incluirmos produtos sintéticos que mimetizam produtos naturais ou cujo grupo farmacofórico é inspirado em produtos naturais”, informa Pilli. “Daí a importância de estudar os compostos naturais e desenvolver novas metodologias para alcançar a síntese destes compostos com bons rendimentos, amparando-se na síntese orgânica catalítica e assimétrica. Afinal, ao longo da evolução, esses metabólitos secundários foram selecionados de modo a interagir

com alvos biológicos, garantindo vantagem adaptativa aos seus portadores. Trata-se portanto de estruturas pré-validadas do ponto de vista de atividade biológica.”

O grupo do IQ vem acenando, há algum tempo, na direção de aproveitar substâncias que são encontradas na natureza e que possam se constituir plataformas para o desenvolvimento de substâncias com propriedades farmacológicas relevantes. “A natureza tem sido a principal fonte de busca de um grande número de fármacos que foram e estão sendo desenvolvidos. A nossa contribuição está em aproveitar algumas destas substâncias, desenvolver um método de síntese em laboratório que eventualmente possa ser aproveitado em escala industrial e, ao mesmo tempo, prover a preparação de análogos de substâncias naturais”, resume Pilli. “Isso muitas vezes colabora para melhorar a performance de uma determinada

substância farmacologicamente ativa, já que a ideia é minimizar os efeitos indesejados simultaneamente à manutenção da atividade terapêutica desejada.”

Manoel Trindade acredita que estudos futuros precisarão ser realizados com a síntese de outros análogos, a fim de se alcançar uma clara correlação entre estrutura química e atividade farmacológica, além de poder avançar no entendimento do modo de ação dessas substâncias no que se refere à atividade contra parasitos, contra células de câncer humano e atividade analgésica. O que ele sequer imaginava era que a vida que levava em Aparecida de Goiânia, na região metropolitana de Goiânia, quando trabalhou como vendedor de picolés, *office-boy* e marceneiro, algum dia lhe traria a versatilidade necessária para atuar como pesquisador e lançar luz sobre temas ligados à Síntese Orgânica.

Ayahuasca, da planta à bebida

Ayahuasca, nome quíchua de origem inca, refere-se a uma bebida sacramental produzida a partir da extração de duas plantas nativas da floresta amazônica: o cipó *Banisteriopsis caapi* (caapi ou douradinho), que serve como IMAO (classe de fármacos que inibem a ação da monoamina oxidase), e folhas do arbusto *Psychotria viridis* (chacrona), que contém o princípio ativo dimetiltriptamina. É também conhecida por yagé, caapi, nixi honi xuma, hoasca, vegetal, Santo Daime, kahi, natema, pindê, dápa, mihi, vinho da alma, professor dos professores, pequena morte, entre outros.

O nome mais conhecido, *ayahuasca*, significa “liana (cipó) dos espíritos”. A ingestão de yagé permite aos xamãs sonharem e se transportarem ao mundo espiritual ancestral. O chá é

utilizado ainda pelos incas e também por pelo menos 72 tribos indígenas diferentes da Amazônia e em países como Peru, Equador, Colômbia e Bolívia.

O uso dessas plantas pelos mestiços em geral acontece dentro do contexto da etnomedicina e segue os princípios gerais do emprego tradicional dos nativos (uso xamanista) com modificações e acréscimos pertinentes aos diversos sistemas de crenças religiosos importados com a colonização. A sua utilização se expandiu para outras partes do mundo, com o crescimento de movimentos religiosos como o Santo Daime, A Barquinha, Natureza Divina e a União do Vegetal. Muito do que se pratica e conhece sobre *ayahuasca* vem da observação e do conhecimento empírico acumulado pelos indígenas.



UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

Reitor Fernando Ferreira Costa
Coordenador-Geral Edgar Salvadori de Decca
Pró-reitor de Desenvolvimento Universitário Paulo Eduardo Moreira Rodrigues da Silva
Pró-reitor de Extensão e Assuntos Comunitários Mohamed Ezz El Din Mostafa Habib
Pró-reitor de Pesquisa Ronaldo Aloise Pilli
Pró-reitor de Pós-Graduação Euclides de Mesquita Neto
Pró-reitor de Graduação Marcelo Knobel
Chefe de Gabinete José Ranali

JORNAL DA UNICAMP

Elaborado pela Assessoria de Imprensa da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Periodicidade semanal. Correspondência e sugestões Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, CEP 13081-970, Campinas-SP. Telefones (019) 3521-5108, 3521-5109, 3521-5111. Fax (019) 3521-5133. Site <http://www.unicamp.br/ju>. E-mail leitorju@reitoria.unicamp.br. Coordenador de imprensa Eustáquio Gomes. Assessor Chefe Clayton Levy. Editores Álvaro Kassab e Luiz Sugimoto. Redatores Carmo Gallo Netto, Hélio Costa Júnior, Isabel Gardenal, Jeverson Barbieri, Manuel Alves Filho, Maria Alice da Cruz, Nadir Peinado, Raquel do Carmo Santos, Roberto Costa e Ronei Thezolin. Fotografia Antoninho Perri e Antônio Scarpinetti. Edição de Arte Oséas de Magalhães. Serviços Técnicos Dulcinéia Bordignon, Everaldo Silva e Luís Paulo Silva. Impressão SRG Gráfica e Editora: (011) 4223-5911. Publicidade JCPR Publicidade e Propaganda: (019) 3232-2210. Assine o jornal on line: www.unicamp.br/assineju