

ciência

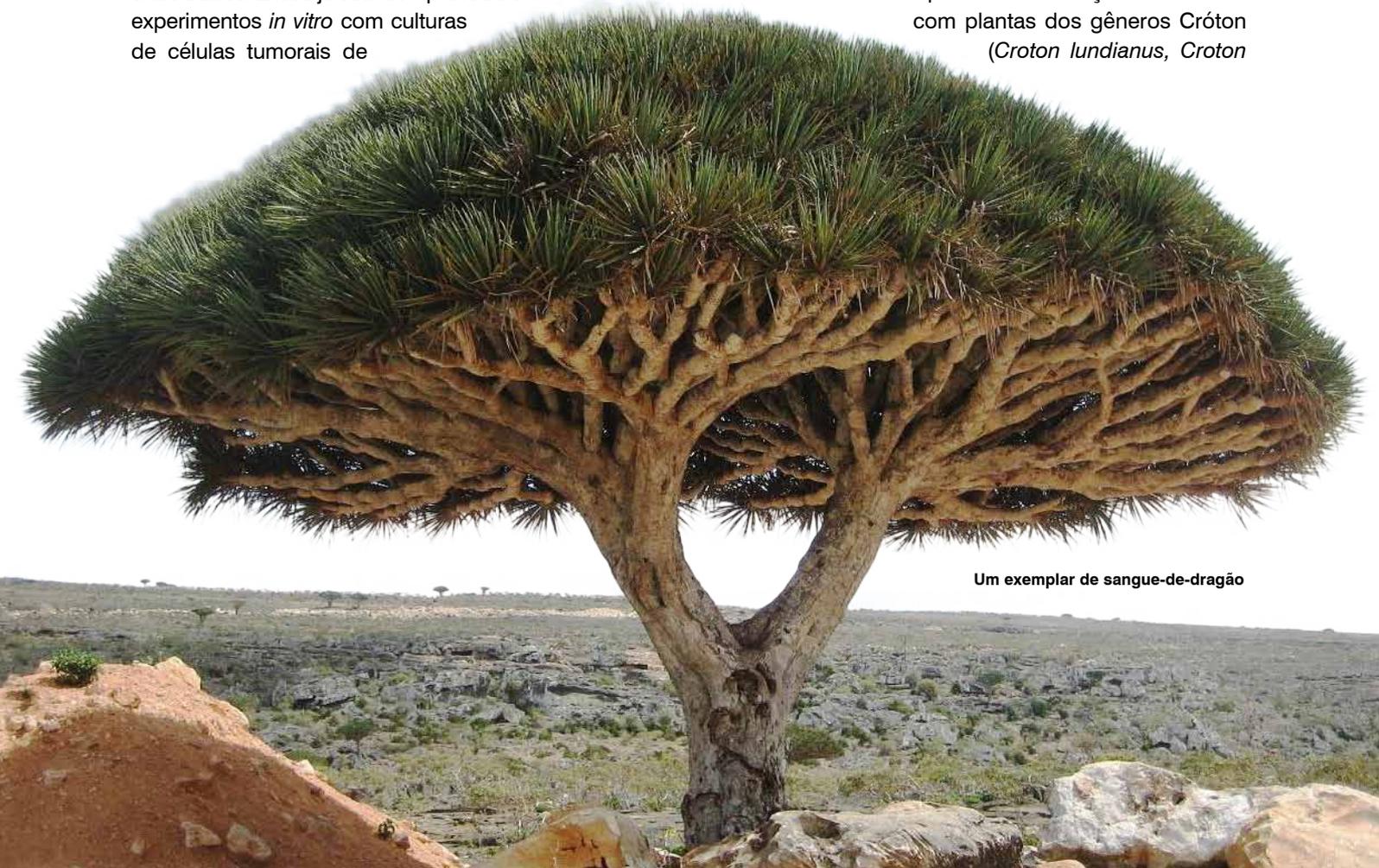
CIENTISTAS TESTAM ESPÉCIES NATIVAS DO PAÍS EM BUSCA DE NOVOS COMPOSTOS CAPAZES DE COMBATER O CÂNCER

Potencial antitumoral das plantas brasileiras

Sangue-de-dragão, puruí-grande-da-mata e breu-branco. Essas e outras plantas brasileiras fazem parte de uma lista de espécies que podem revolucionar o tratamento de cânceres por apresentarem substâncias antitumorais. O Brasil é o país com a maior biodiversidade do planeta, possuindo a mais rica fonte de compostos farmacologicamente ativos contra tumores malignos de mama, pulmão, cólon, ovários, próstata, entre outros. E isso já está comprovado em experimentos *in vitro* com culturas de células tumorais de

animais e humanos. Biomas como a Floresta Amazônica, a Mata Atlântica e o Cerrado são as áreas de maior ocorrência de fontes de substâncias com atividade farmacológica. Isso dá a dimensão da importância de o País investir em pesquisas nessa área, que, apesar das dificuldades, tem avançado, especialmente em centros como a Universidade de São Paulo (USP) e o Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (Inpa).

Um exemplo desse avanço é o estudo com plantas dos gêneros *Croton* (*Croton lundianus*, *Croton*



Um exemplar de sangue-de-dragão

glandulosus, *Croton campestris* e *Croton triqueteter*) e *Astraea* (*Astraea comosa* e *Astraea lobata*), comuns no Brasil, que demonstraram ação antioxidante e antiproliferativa de linhagens de células cancerígenas em experimentos no Instituto de Biociências (IB) da USP, feitos pela bióloga Daniela Carvalho Ogasawara. Ela observou que os extratos dessas plantas têm alta capacidade de inibição de linhagens tumorais de câncer de pulmão e mama e leucemia; e podem ser úteis no desenvolvimento de novos medicamentos. Encontradas em praticamente todos os ecossistemas do País, essas plantas pertencem ao gênero da sangue-de-adave ou sangue-de-dragão, conhecidas pelo seu látex de cor avermelhada. Os extratos das folhas e dos caules de todas as espécies analisadas, principalmente a *Croton triqueteter*, mostraram capacidade de sequestro de moléculas de radicais livres, que, em excesso no organismo, fazem mal às células. “Para as atividades antiproliferativas, 11 dos 12 extratos testados apresentaram atividade contra as dez linhagens de células cancerígenas analisadas e nenhum deles foi tóxico à linhagem de controle, composta por células normais”, revela Daniela.

A bióloga testou os extratos em linhagens celulares de cânceres de mama, cólon, pulmão, próstata, ovários (inclusive o tipo resistente a múltiplos fármacos), rim, melanoma, glioma e leucemias. Porém, são necessários mais estudos, informa a pesquisadora: “Como foram testados apenas em linhagens celulares, não se sabe o efeito em um modelo vivo. Precisamos avançar na investigação em laboratório para saber se esses compostos terão o mesmo efeito em um medicamento para ser usado por humanos.”

PÓS-DOCTORADO SOBRE TEMA JÁ RENDEU PUBLICAÇÃO

A pesquisa de Daniela faz parte de outro grande projeto do laboratório de Fitoquímica (iniciado em 2007) do IB, coordenado pelo professor Antonio Salatino, sobre química, potencial farmacológico e filogenia molecular de plantas do gênero *Croton*, com ênfase em espécies nativas. Na pesquisa, os ensaios antiproliferativos foram realizados em parceria com o Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), na divisão de Farmacologia e Toxicologia, com a colaboração dos professores João Ernesto de Carvalho e Ana Lúcia Ruiz. E esse é apenas um dos grupos interessados na pesquisa de plantas brasilei-

ras com propriedades antitumorais. “No nosso grupo, existem mais quatro dissertações de mestrado, com diferentes enfoques, um pós-doutorado, que já rendeu publicação sobre o assunto (*Constituents and antiproliferative activity of extracts from leaves of Croton macrobothrys*, por Lucimar Barbosa da Motta), além de várias iniciações científicas”, revela a bióloga.

EXTRATO ANTIOXIDANTE PREVINE CÂNCER DE PELE

Em geral, a escolha das espécies para estudo de atividade anticancerígena se baseia em uma variedade de fatores. Uma estratégia muito explorada é a investigação de plantas por meio de uma abordagem etnofarmacológica. Isso consiste em agrupar um conjunto de informações de comunidades e especialistas e combinar com estudos químicos e farmacológicos para que seja possível associar essas propriedades farmacológicas às substâncias responsáveis pelas ações terapêuticas descritas. Outra abordagem é a seleção de um determinado bioma, ou o estudo de plantas de uma região específica, explica o professor Adriano Andricopulo, do Laboratório de Química Medicinal e Computacional do Instituto de Física da USP de São Carlos.

As triagens de compostos de origem natural e/ou sintética, em uma etapa inicial do processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos contra o câncer, são realizadas *in vitro* por meio de ensaios de proliferação de células tumorais. A maior dificuldade é o uso de extratos brutos ou frações para a pesquisa da atividade antiproliferativa, já que, em muitos casos, apresentam uma mistura complexa de componentes. “Portanto, são necessários estudos fitoquímicos para que as substâncias presentes nas frações ativas possam ser isoladas e enviadas para novos ensaios farmacológicos. Os modelos experimentais em animais são de grande importância para comprovar *in vivo* os efeitos dos compostos candidatos a medicamentos”, acrescenta Andricopulo.

A farmacêutica Ana Luiza Forte dá passos importantes nessa direção. Em testes feitos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, em Ribeirão Preto, ela descobriu que o extrato do caule de breu-branco (*Protium heptaphyllum*), também conhecida por almecegueira e encontrada na Região Amazônica, na Bahia, em Minas Gerais e Goiás, combate os radicais livres induzidos pela radiação solar na pele. O extrato de *Protium heptaphyllum* foi escolhido entre 40 que fazem parte do Projeto

“O laboratório já constatou a atividade antioxidante semelhante à do breu-branco em outros extratos de origem natural, como o de calêndula, própolis verde e soja”

ANA LUIZA FORTE, farmacêutica da USP de Ribeirão Preto

de Pesquisa em Biodiversidade e que chegaram ao laboratório da USP por meio da professora Maria da Graça Bichara Zoghbi, do Museu Emílio Goeldi, em Belém (PA).

Como o extrato de breu-branco apresentou uma ótima atividade antioxidante *in vitro* e baixa toxicidade em cultura de células normais, foi testado em animais. Camundongos sem pelos foram tratados com gel que continha o extrato e expostos à radiação ultravioleta B (UVB) simulando a exposição solar. Os resultados demonstraram que a pele desses animais ficou mais protegida dos danos causados pela radiação do que a daqueles que não receberam o tratamento.

Além disso, os raios do sol podem degradar os filtros solares comuns, reduzindo seu efeito. O uso de compostos antioxidantes em conjunto com esses produtos pode ajudar a evitar o problema. “A ideia é usar o extrato combinado com filtros solares, uma vez que estudos comprovam que a associação dos filtros com substâncias antioxidantes é benéfica à pele.” Na pesquisa, Ana Forte constatou que as células isoladas de camundongos, semelhantes às aquelas encontradas nas camadas mais profundas da nossa pele, suportaram concentrações maiores do extrato de breu-branco do que dos outros três extratos analisados, mas a farmacêutica diz que é preciso ampliar a pesquisa para confirmar os resultados. “Em razão do tempo reduzido do projeto, os outros extratos não foram avaliados, mas não foram descartados e ainda podem ser estudados. O laboratório já constatou a atividade antioxidante semelhante à do breu-branco em outros extratos de origem natural, como o de calêndula, própolis verde e soja. Esses extratos também poderiam ser usados na prevenção do câncer de pele e do fotoenvelhecimento. A próxima etapa da pesquisa, que ainda depende de recursos, será de testes em humanos.”



BAIXA TOXICIDADE EM CÉLULAS SADIAS

A pesquisadora Cecília Veronica Nunez, do Laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia (Labb) do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (Inpa), também se dedica há pelo menos sete anos a investigar propriedades antitumorais das plantas brasileiras, especialmente da *Duroia macrophylla*, conhecida como puruí-grande-da-mata e nativa de algumas áreas da Amazônia, ocorrendo principalmente no Peru, na Venezuela e no Brasil. A espécie contém um alcaloide, derivado da roxburghina, com potencial anticancerígeno.

Cecília diz que ainda falta realizar as etapas pré-clínica e clínica para que a substância possa ser testada em algum medicamento. Mas o grupo da pesquisadora está otimista. Tanto que o alcaloide entrou na lista de patentes depositadas em 2012 pelo Inpa. “Escolhi essa espécie por pertencer a uma família, *Rubiaceae* (a mesma do café), que possui diversas atividades biológicas. Como as rubiáceas produzem alcaloides, apostei que eles poderiam ser antitumorais. Preparamos e testamos os extratos das folhas e dos galhos. Essa planta nunca havia sido submetida a um estudo químico.”

No caso do novo alcaloide, Cecília só conseguiu ver algum resultado depois de fazer vários fraciona-



Ana Forte faz testes com o extrato de breu-branco

mentos na espécie. A substância mostrou efeito em células de leucemia humana, em câncer de estômago (adenocarcinoma gástrico) e de pele tipo melanoma (de camundongo), em ensaio *in vitro*. E apresentou baixa toxicidade em células saudáveis. A pesquisadora comemora: “Ele foi muito menos tóxico para fibroblastos normais que a doxorubicina, a droga antitumoral usada comercialmente em tratamentos de vários tipos de câncer”.

Cecília agora trabalha em três frentes de pesquisa para isolar mais dessa substância. Ela analisa outros extratos da planta puruí-grande-da-mata; tenta obter culturas de células dessa planta para direcionar a produção do alcaloide e investiga culturas de fungos que vivem dentro das folhas da planta para saber se eles também podem produzir a substância com potencial antitumoral. “Após a obtenção do alcaloide em maior quantidade, serão feitos os ensaios pré-clínicos necessários. E, se tivermos sucesso na reprodutibilidade da atividade em modelos animais e com baixa toxicidade, veremos como passar para as etapas clínicas”, comenta a pesquisadora. “A planta produz o alcaloide em pequena quantidade, insuficiente ainda para passar às etapas *in vivo*”, acrescenta.

Além dessa investigação, a equipe de Cecília pesquisa outras espécies de *Rubiaceae*, de *Olacaceae* e de *Fabaceae* para isolar outras substâncias que teriam atividades antitumorais. São teses, dissertações e tra-

“Após a obtenção do alcaloide em maior quantidade, serão feitos os ensaios pré-clínicos. E, se tivermos sucesso na reprodutibilidade da atividade em modelos animais e com baixa toxicidade, veremos como passar para as etapas clínicas”

CECÍLIA VERONICA NUNEZ, pesquisadora do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia

balhos de iniciação científica em curso. “O trabalho de isolamento e caracterização estrutural das substâncias é bastante árduo e demorado. São pesquisas de quatro, cinco, seis anos, até mais, dependendo da complexidade. Além disso, precisamos de tempo para os ensaios biológicos, que também é longo. E todas as etapas requerem pessoas altamente qualificadas, treinadas e recursos financeiros, equipamentos e estrutura laboratorial. É uma luta conseguir montar o laboratório, treinar os alunos e ter verba para a pesquisa. Nada é trivial no Brasil. Mas posso afirmar, com certeza, que o esforço vale a pena.”

O professor Andricopulo explica que, embora muitas plantas brasileiras apresentem propriedades antitumorais, isso não significa que possam ser usadas diretamente pelos pacientes. “O uso em humanos ainda não foi testado clinicamente e o seu consumo pode ser tóxico. É necessário realizar uma série de estudos (as triagens clínicas) para garantir a segurança e a eficácia do princípio ativo antes que ele possa ser empregado futuramente como fármaco”, adverte.

Ele afirma, porém, que essa é uma das áreas mais promissoras, especialmente em um país com a biodiversidade do Brasil. “A pesquisa básica deve ser prioritária em um país como o nosso, para que possamos alcançar o desenvolvimento tecnológico e o progresso social. Contudo, as barreiras burocráticas (leis complexas, medidas provisórias, decretos e portarias) são inúmeras e impedem os cientistas de se dedicarem ao estudo da nossa biodiversidade”, lamenta. “O investimento em infraestrutura e recursos para pesquisa é um ponto que precisa ser melhorado progressivamente”, salienta. |