



BIOPROSPECÇÃO DA FLORA BRASILEIRA E SUA IMPORTÂNCIA PARA A CONSERVAÇÃO E O USO SUSTENTÁVEL DA BIODIVERSIDADE

Alaíde Braga de Oliveira

Professora Emérita

BIOPROSPECÇÃO

- **Definição:** “É a busca sistemática e o desenvolvimento de novas fontes de **substâncias químicas**, genes, micro e macroorganismos, e outros produtos com valor econômico” (Makhubu, 1998).
- **Estratégia** para o **desenvolvimento econômico** de países em desenvolvimento (Reid et al., 1996).

Plantas Como Fontes de Recursos Terapêuticos

- PD&I em fármacos (EQ, drogas) a partir de plantas: Produtos Naturais/ Metabólitos Secundários
- PD&I em fitoterápicos:
 - formulações farmacêuticas contendo exclusivamente extratos vegetais brutos ou semi-purificados.

Plantas como Fontes de Fármacos

- **Principal fonte de fármacos até 1945**

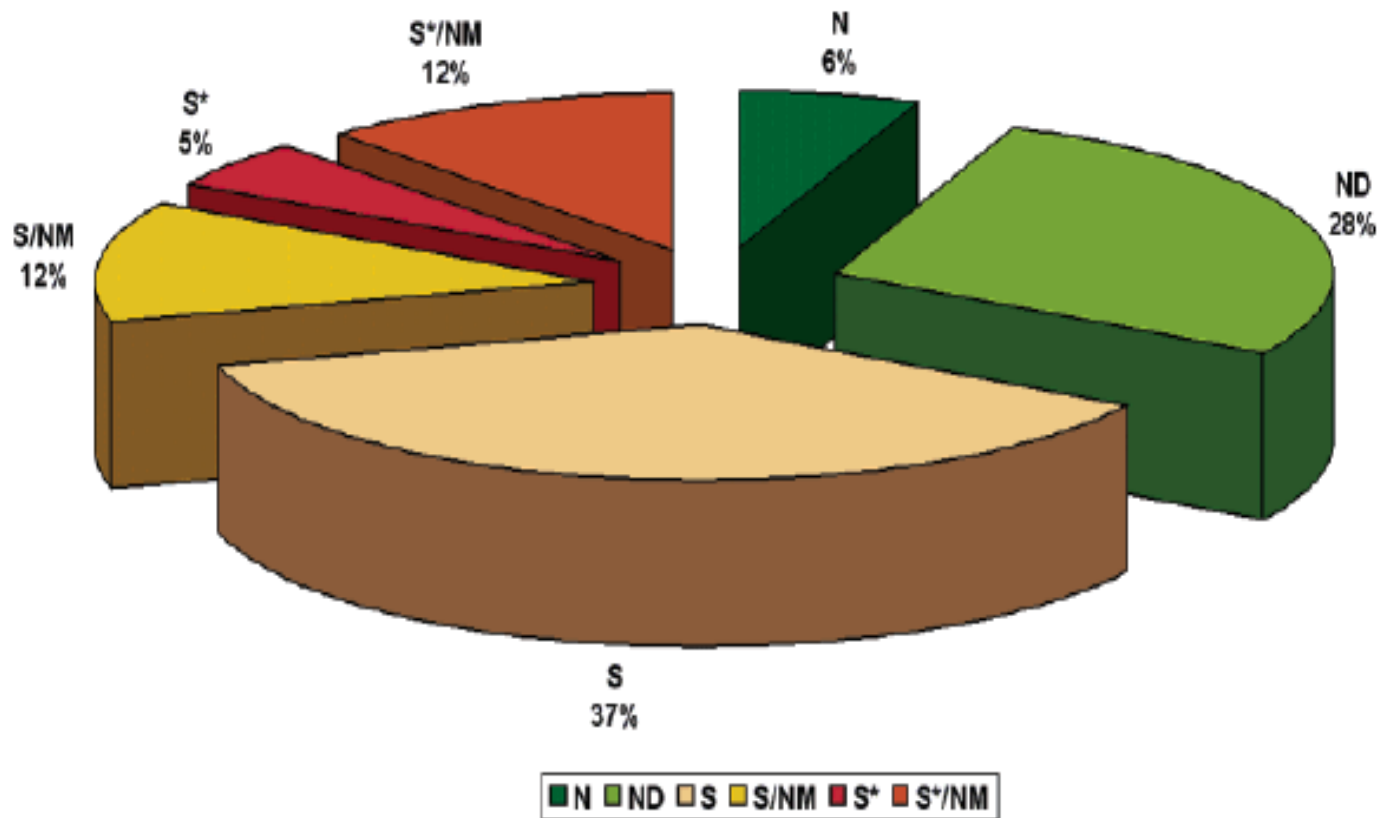
Morfina (1803), Quinina (1819), Atropina (1831), Digitálicos ,
Cocaina (1860), Ergotamina (1918), Tubocurarina (1935)

- **Renascimento do interesse**

Década de 1960: Antitumorais

Vincristina (Oncovin®) e Vinblastina (Velban ® e Velbe®) ,
alcaloides de *Catharanthus roseus* L. (Madagascar)

Produtos naturais como fontes de novos fármacos: 1981 a 2006

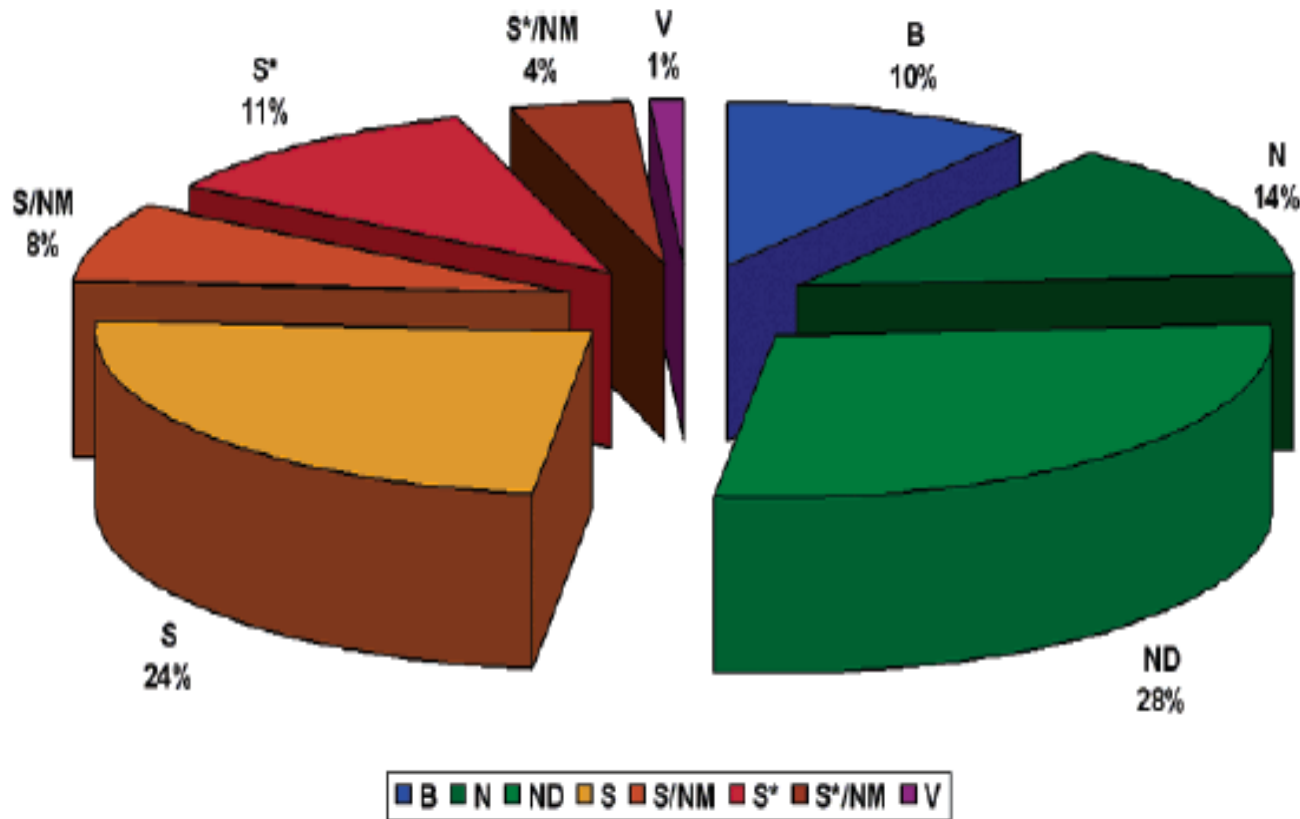


Total de micromoléculas aprovadas pelo FDA: 974

Produtos naturais e relacionados: 63%

Newman & Cragg 2007

Produtos naturais como fontes de novos antitumorais: 1940 a 2006



Total de antitumorais aprovados pelo FDA: 175

V+B+S = 35% PN e relacionados: 65%

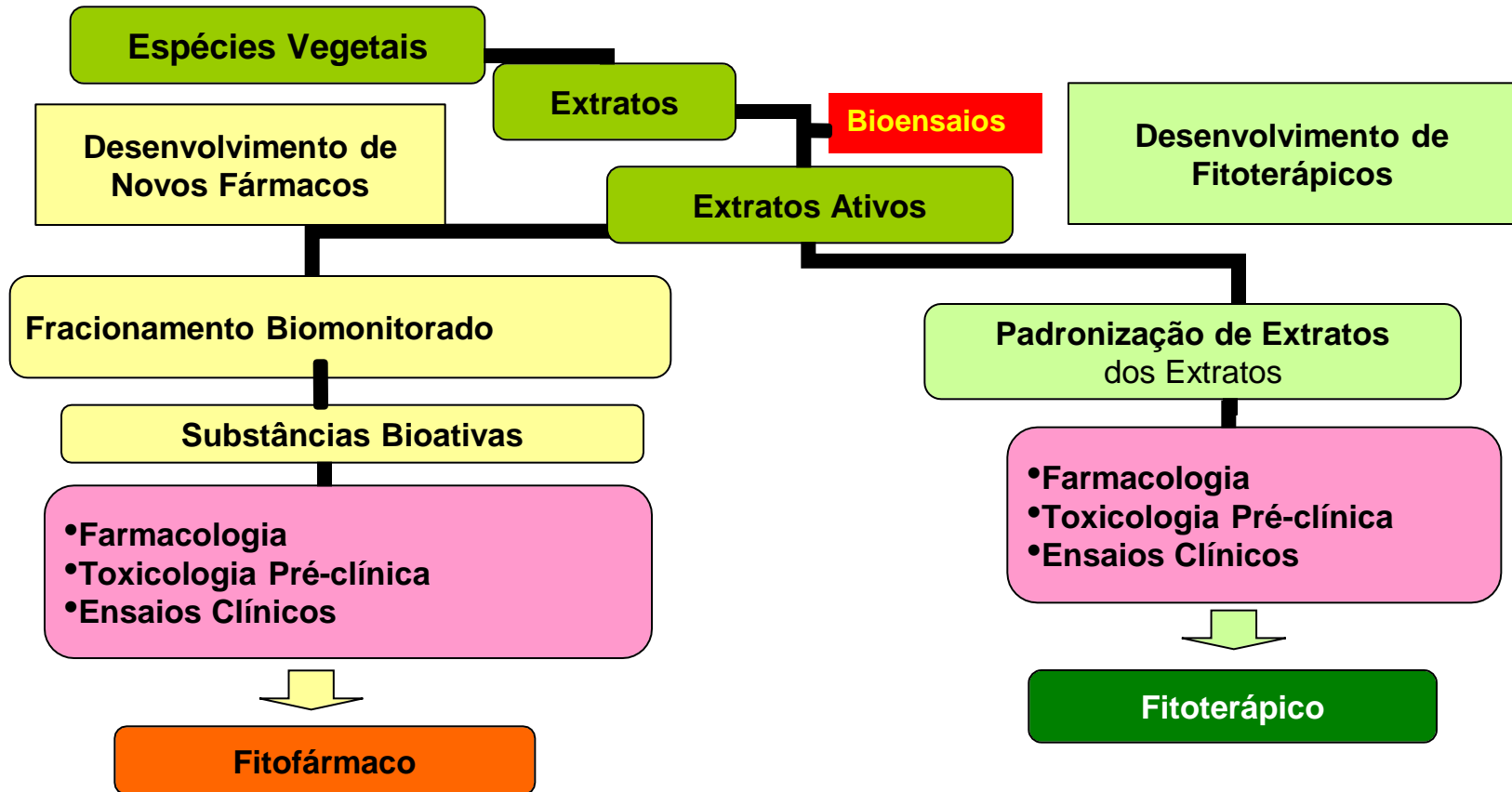
Newman & Cragg 2007

BIOPROSPECÇÃO DE PLANTAS:

BUSCA DE PN BIOATIVOS

- **Seleção de plantas**
Critérios: aleatório, quimiotaxonômico, taxonômico, ecológico, etnofarmacológico.
 - **Triagem**
 - Mecanismo-orientada: enzimas, receptores
Equipamentos automatizados: HTS
Alto custo
Baixa taxa de sucesso ($\ll 1\%$)
 - Bioensaios *in vitro*: microrganismos, células
 - Ensaios farmacológicos clássicos
 - **Isolamento biomonitorado de PN bioativos**
Determinação estrutural
 - **Ensaios Pré-clínicos**: toxicologia aguda e crônica, farmacocinética.
- Candidato a desenvolvimento ou protótipo.**

PD&I em Fármacos e Fitoterápicos



**Longo prazo: 10-20anos
US\$2 Bi**

**Curto-médio prazo: 4-6 anos
US\$ 2-20 Mi**

Atividade Antiviral e Antimalária de espécies da Flora de Minas Gerais

☐ Atividade Antiviral

- **Projeto I:** ATIVIDADE ANTIVIRAL DE EXTRATOS VEGETAIS E SUBSTÂNCIAS NATURAIS FRENTE AOS VÍRUS DENV-2, HHV-1, EMCV E VACV
Tese: Geraldo Célio Brandão, PPGCF, 2006 – 2009. Defesa: Março 2010.
- **Projeto II:** Triagem extratos de espécies vegetais para atividade anti-dengue e fracionamento biomonitorado de extratos ativos
- **Projeto III:** *Screening* de extratos vegetais, substâncias naturais e sintéticas para atividade anti-dengue
INCT DENGUE

Projeto I: ATIVIDADE ANTIVIRAL DE EXTRATOS VEGETAIS E SUBSTÂNCIAS NATURAIS FRENTE AOS VÍRUS DENV-2, HHV-1, EMCV E VACV

Tese

Geraldo Célio Brandão, PPGCF, 2006 – 2009.

Defesa: Março 2010.

▪ **Orientadores**

- Alaíde Braga de Oliveira, Faculdade de Farmácia, Fitoquímica
- Erna Gessien Kroon, ICB, Laboratório de Vírus

▪ **Recursos Financeiros**

- **Projeto: ATIVIDADE ANTIVIRAL DE EXTRATOS VEGETAIS, SUBSTÂNCIAS NATURAIS E ANÁLOGOS SINTÉTICOS**

EDITAL MCT/CNPq 15/2007 UNIVERSAL R\$49.750,00

Edital MEC/CAPES-MCT/CNPq/FINEP nº 34/2007 - PNPD

Bolsa PDJ – 60 meses, Taxa de bancada R\$48.000,00, Período 2008 - 2013

Bioensaios *in vitro* para atividades antiviral e citotóxica

- **Células:** Vero e LLCMK2
- **Vírus**
- **Vírus DNA:**
 - Herpes simples tipo 1 (HHV-1)
 - Vaccinia Western Reserve (VACV-WR)
- **Vírus RNA:**
 - Encefalomiocardite murina (EMCV)
 - Dengue sorotipo 2 (DENV-2)

Espécies vegetais selecionadas

- **Total: 47 espécies**
- ✓ **Critério etnofarmacológico: 20 espécies** **Critério taxonômico: 27 espécies**

- **Famílias botânicas** **No. espécies**

- ✓ **Anarcadiaceae** **01**
- ✓ **Annonaceae** **03**
- ✓ **Apocynaceae** **06**
- ✓ **Bignoniaceae** **35**
 - tribo Bignonieae** **26**
 - tribo Tecomeae** **09**
- ✓ **Polygonaceae** **01**
- ✓ **Vitaceae** **01**



Arrabidaea brachypoda

- **Total de extratos: 84**

Ensaio *in vitro* pelo método colorimétrico (MTT)

84 extratos de 47 espécies vegetais

Extratos ativos: 52 (61,9 %) em um ou mais dos quatro vírus



Tabernaemontana laeta

Apocynaceae



Arrabidaea sceptrum

Bignoniaceae

Ensaio *in vitro* com extratos pelo método colorimétrico (MTT) frente ao HHV-1

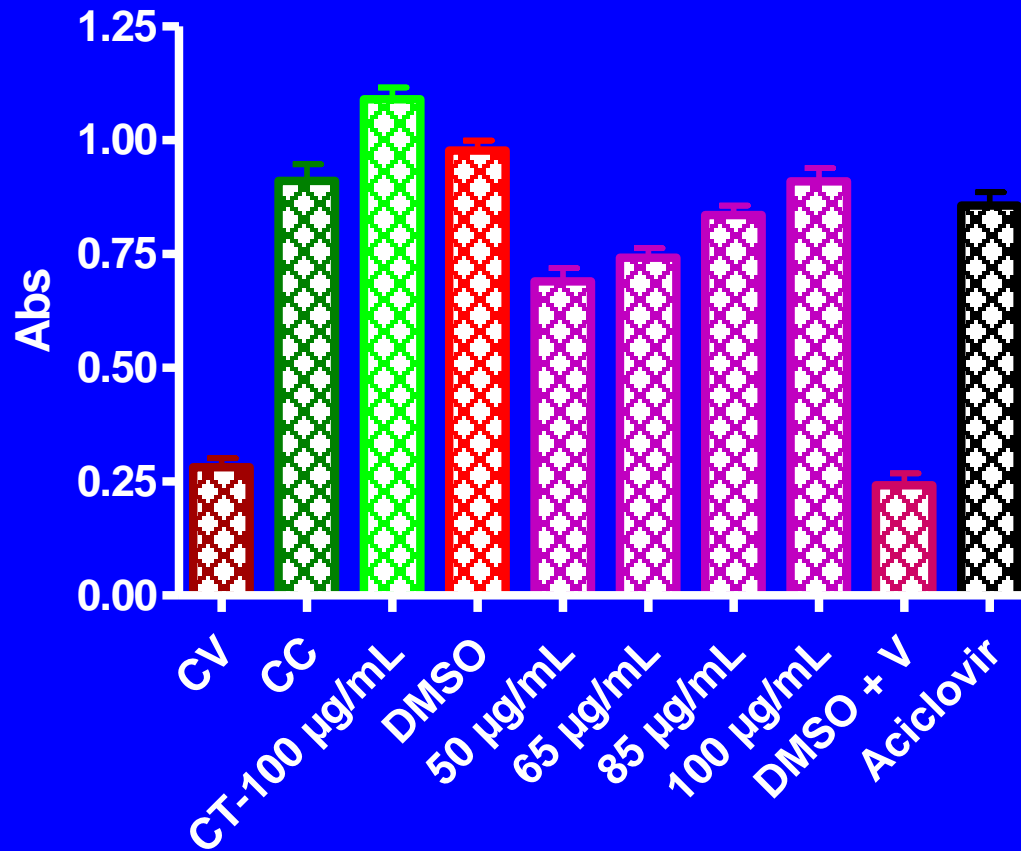
Extratos testados: 84

Extratos ativos: 27 (32,1 %)

Extrato de caules *Callichlamys latifolia*



Atividade antiviral de *Callichlamys latifolia* (EE) frente ao HHV-1 (MTT): Gráfico de relação concentração-efeito



$CE_{50} 30,4 \pm 12,0 \mu\text{g} / \text{mL}$

$CC_{50} > 500 \mu\text{g} / \text{mL}$

$IS > 16,5$

Titulo viral TCID₅₀/mL $2,5 \times 10^5$ em 48 horas
Aciclovir: concentração 40 µg/mL

Ensaio com extratos pelo método colorimétrico MTT frente ao VACV-WR

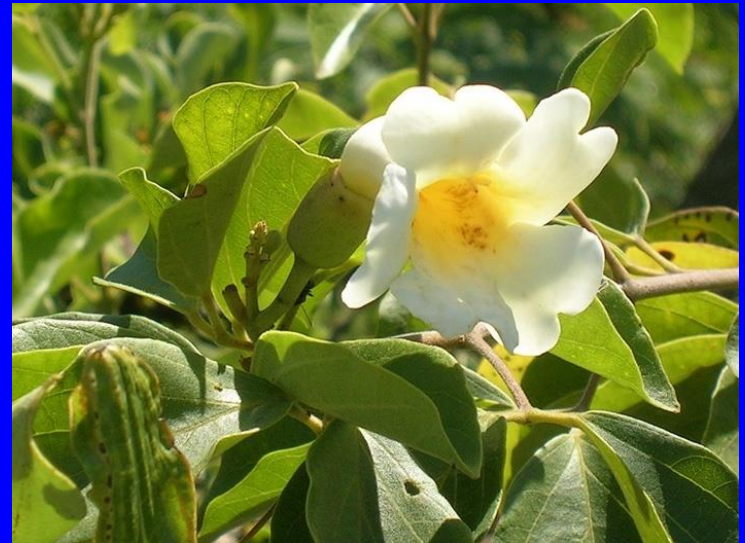
Extratos testados: 84

✓ Extratos ativos: 28 (33,3 %)

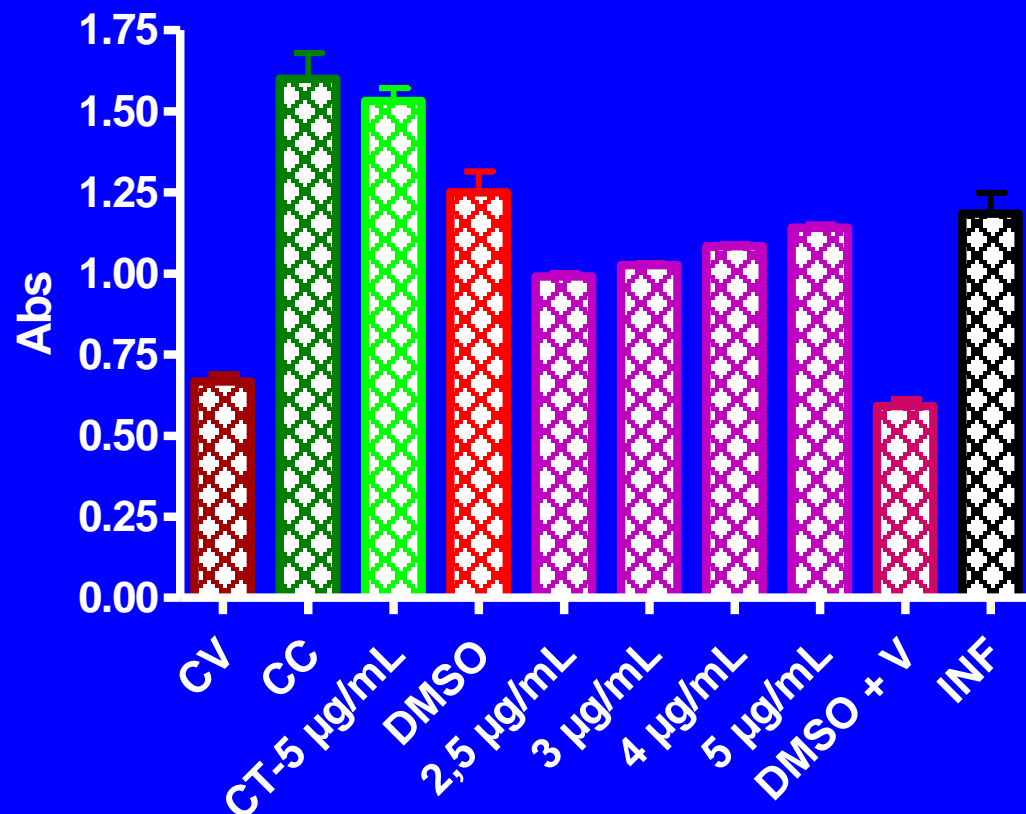
✓ Mais ativo: extrato de folhas *Distictella elongata*

Distictella elongata

Bignoniaceae



Atividade antiviral de *Distictella elongata* (BIG) - folha (EE) frente ao VACV-WR (MTT): Gráfico de relação concentração-efeito



$CE_{50} 4,6 \pm 0,3 \mu\text{g} / \text{mL}$

$CC_{50} > 500 \mu\text{g} / \text{mL}$

$IS > 36,7$

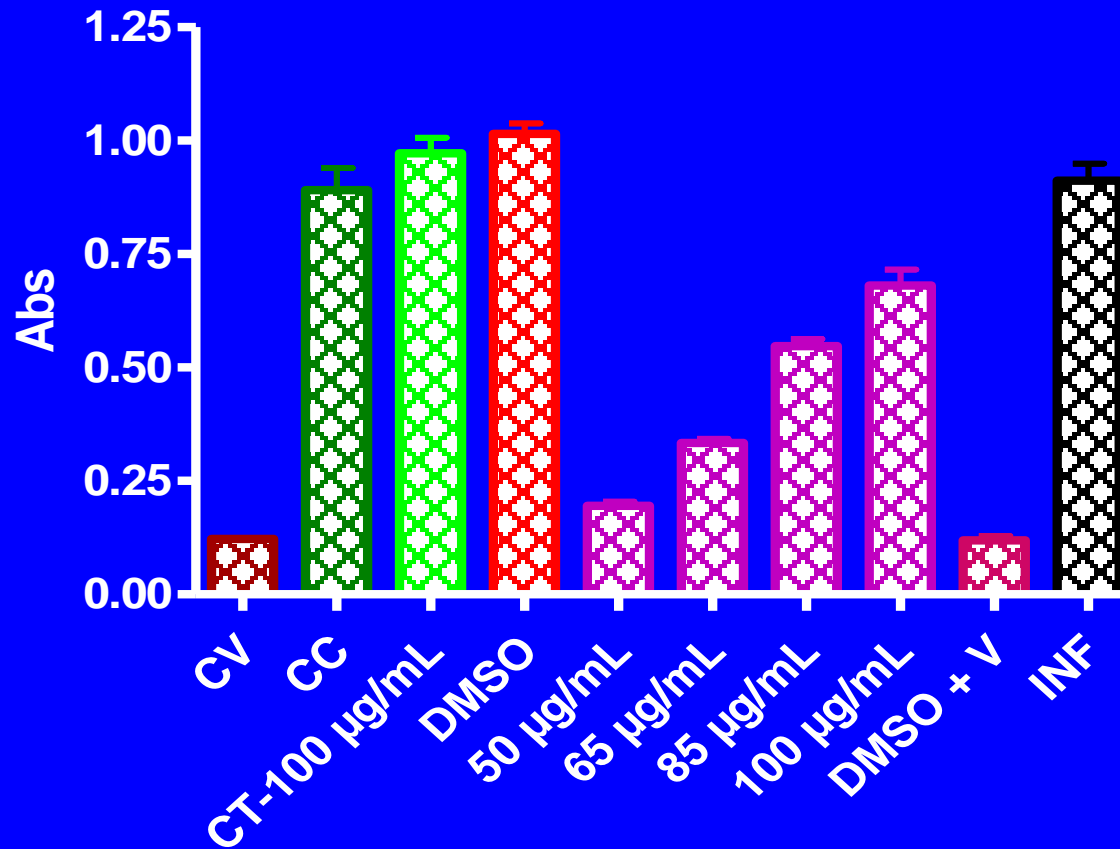
Titulo viral $TCID_{50}/\text{mL}$ $1,0 \times 10^6$ em 48 horas
Interferon α : concentração $2,5 \times 10^2$ UI/mL

Ensaio *in vitro* com extratos pelo método colorimétrico (MTT) frente ao EMCV

- ✓ Extratos testados: 84
- ✓ Extratos ativos: 12 (14,3 %)
- ✓ Extrato de caules de *Hancornia speciosa* (Apocynaceae)



Atividade antiviral de *Hancornia speciosa* (EE) frente ao EMCV (MTT): Gráfico de relação concentração-efeito



$CE_{50} 81,9 \pm 4,4 \mu\text{g} / \text{mL}$

$CC_{50} > 500 \mu\text{g} / \text{mL}$

$IS > 6,1$

Titulo viral $TCID_{50}/\text{mL} 1,0 \times 10^6$ em 48 horas
Interferon α : concentração $1,5 \times 10^2$ UI/mL

Ensaio *in vitro* com extratos pelo método colorimétrico (MTT) frente ao DENV-2

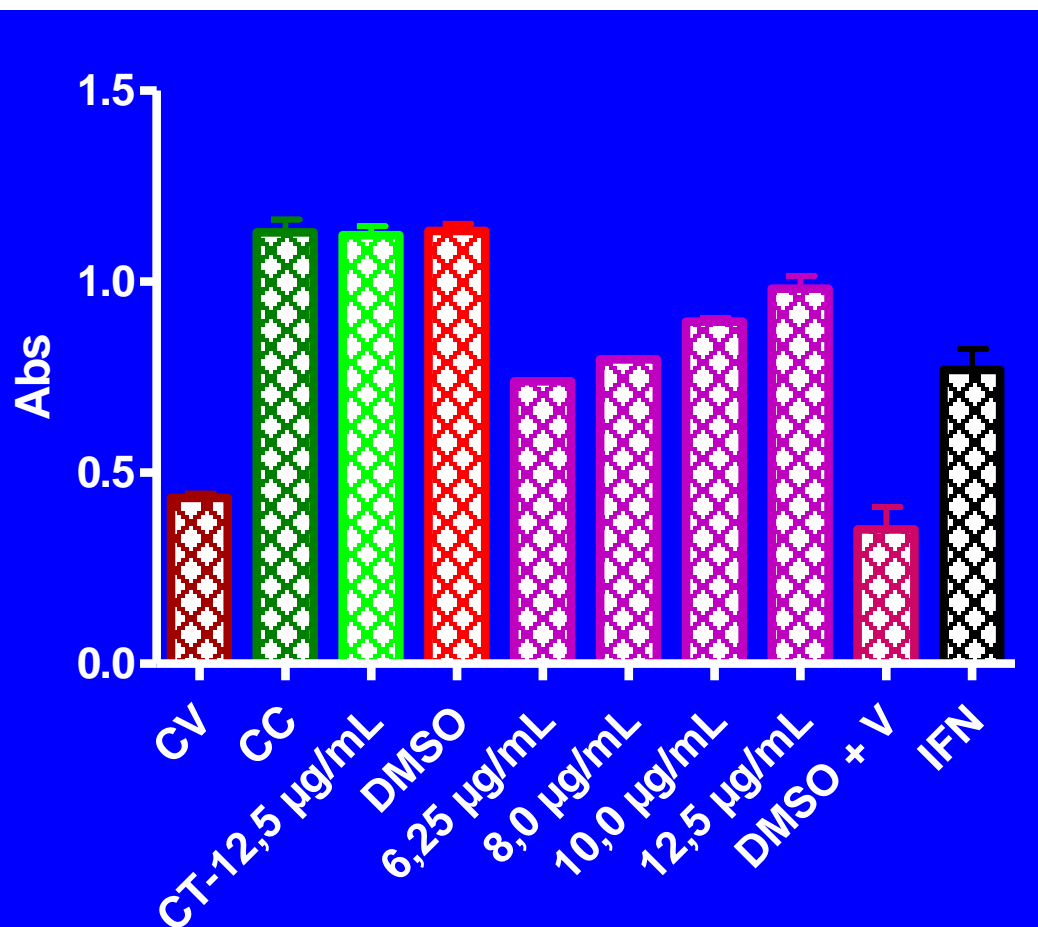
Extratos testados: 83

Extratos ativos: 35 (42,2 %)

Extrato de folhas de *Hancornia speciosa* (Apocynaceae)



Atividade antiviral de *Hancornia speciosa* (EE) frente ao DENV-2 (MTT): Gráfico de relação concentração-efeito



$CE_{50} 9,9 \pm 1,1 \mu\text{g} / \text{mL}$

$CC_{50} > 800 \mu\text{g} / \text{mL}$

$IS > 80,8$

IFN = Interferon

Título viral $TCID_{50}/\text{mL}$ $1,0 \times 10^4$ em 72 horas
Interferon α : concentração $2,5 \times 10^3$ UI/mL

Fridericia (Arrabidaea) chica (Bonpl.) L.G.Lohmann



© N. Taylor/RBG, Kew

Arrabidaea pulchra (Cham.) Sandwith (*Cuspidaria pulchra* (Cham.) LG Lohmann

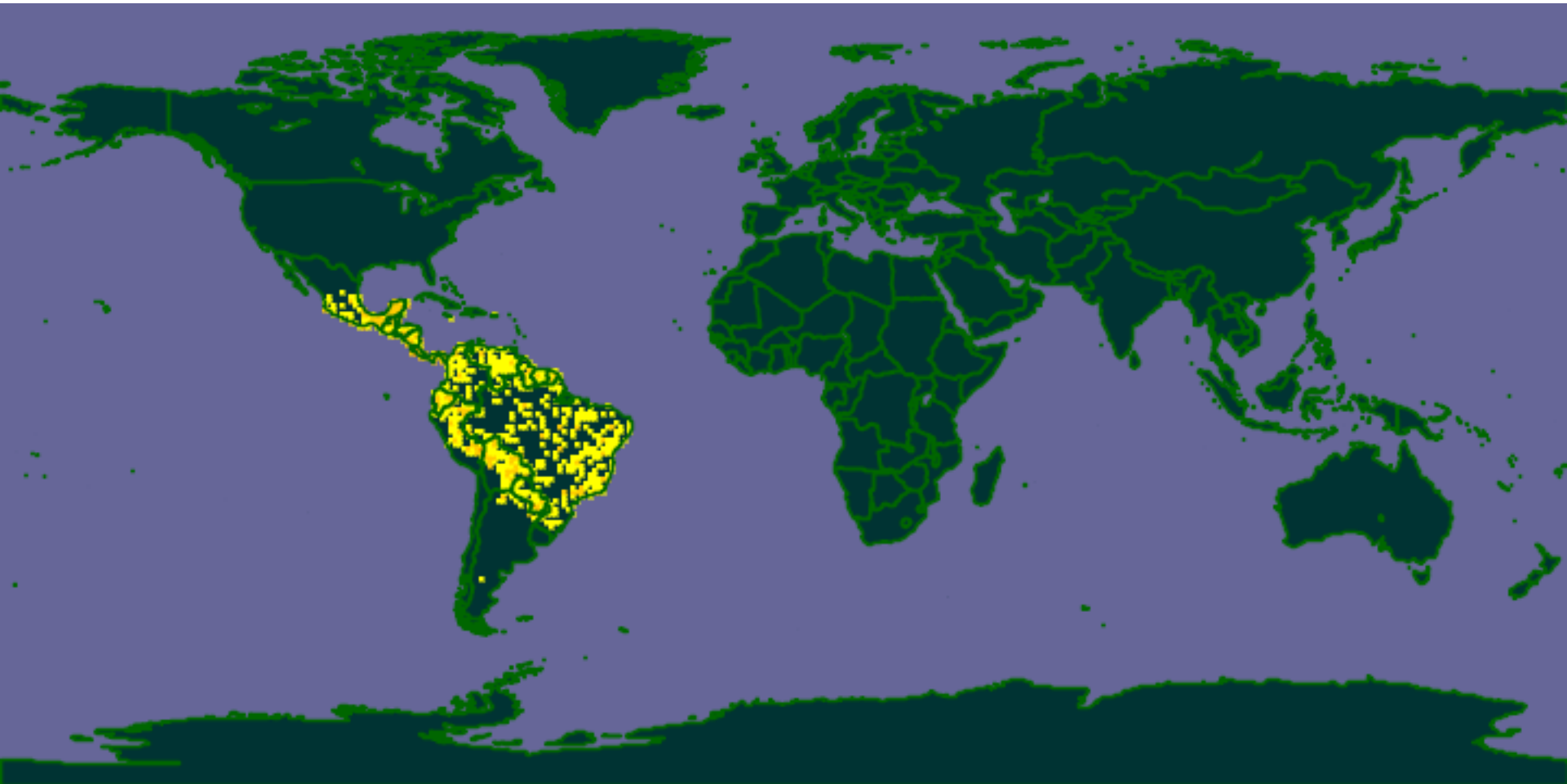
Brandão et al., Molecules 2013. Chemistry and Antiviral Activity of *Arrabidaea pulchra*.



Arrabidaea triplinervia (DC.) Bail



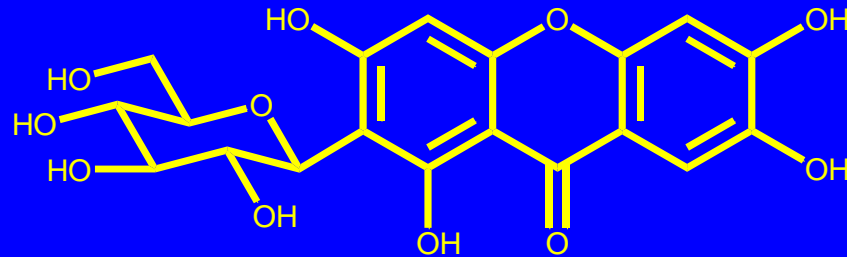
Leite et al., Biol. Pharm. Bull. 2006. Trypanocidal activity of triterpenes from *Arrabidaea triplinervia* and derivatives



Substâncias isoladas

Mangiferina

1,3,6,7-tetraidroxi-2-β-D-glicopiranosilxantona



Arrabidaea formosa, *A. samydoides*, *Anemopaegma setilobum* e
Stizophyllum perforatum (Bignoniaceae)

Arrabidaea samydoides e *A. patellifera* (Bignoniaceae)

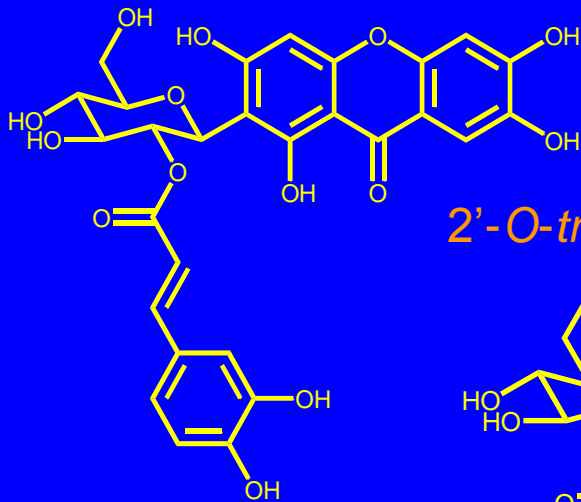
(PAULETTI et al., 2003; MARTIN et al. 2008)

Mangifera indica (Anarcadiaceae) (Cuba, VIMAM ®)

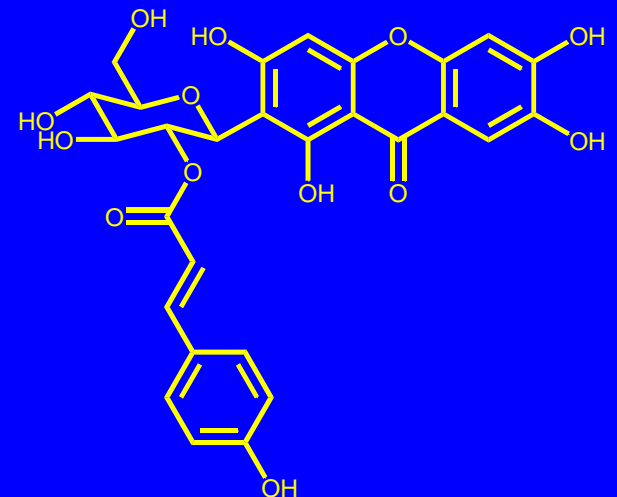
Substâncias isoladas

Arrabidaea formosa (folhas e frutos)

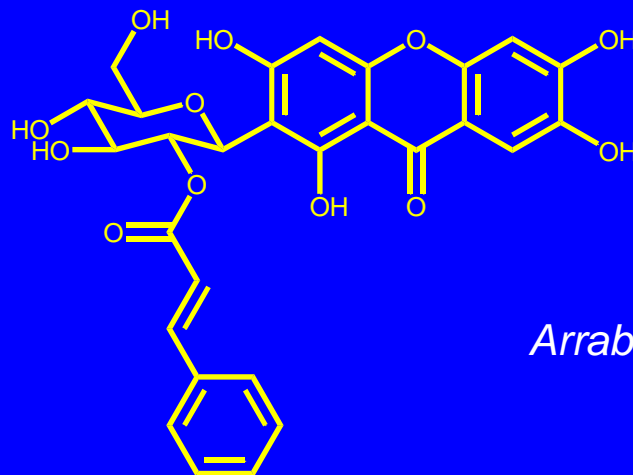
2'-*O-trans*-cafeoilmangiferina



2'-*O-trans*-p-cumaroilmangiferina



2'-*O-trans*-cinamoilmangiferina



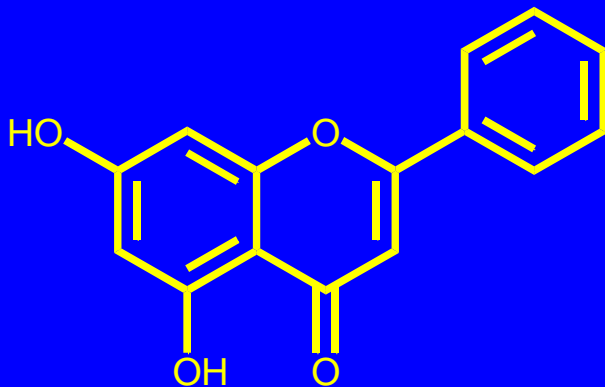
Arrabidaea samydoides (Bignoniaceae)

(PAULETTI *et al.*, 2003)

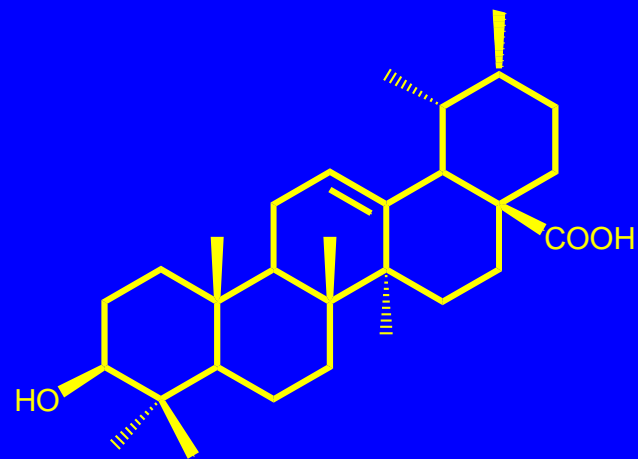
Substâncias isoladas

Arrabidaea formosa (caules e folhas)

Crisina



Ácido ursólico



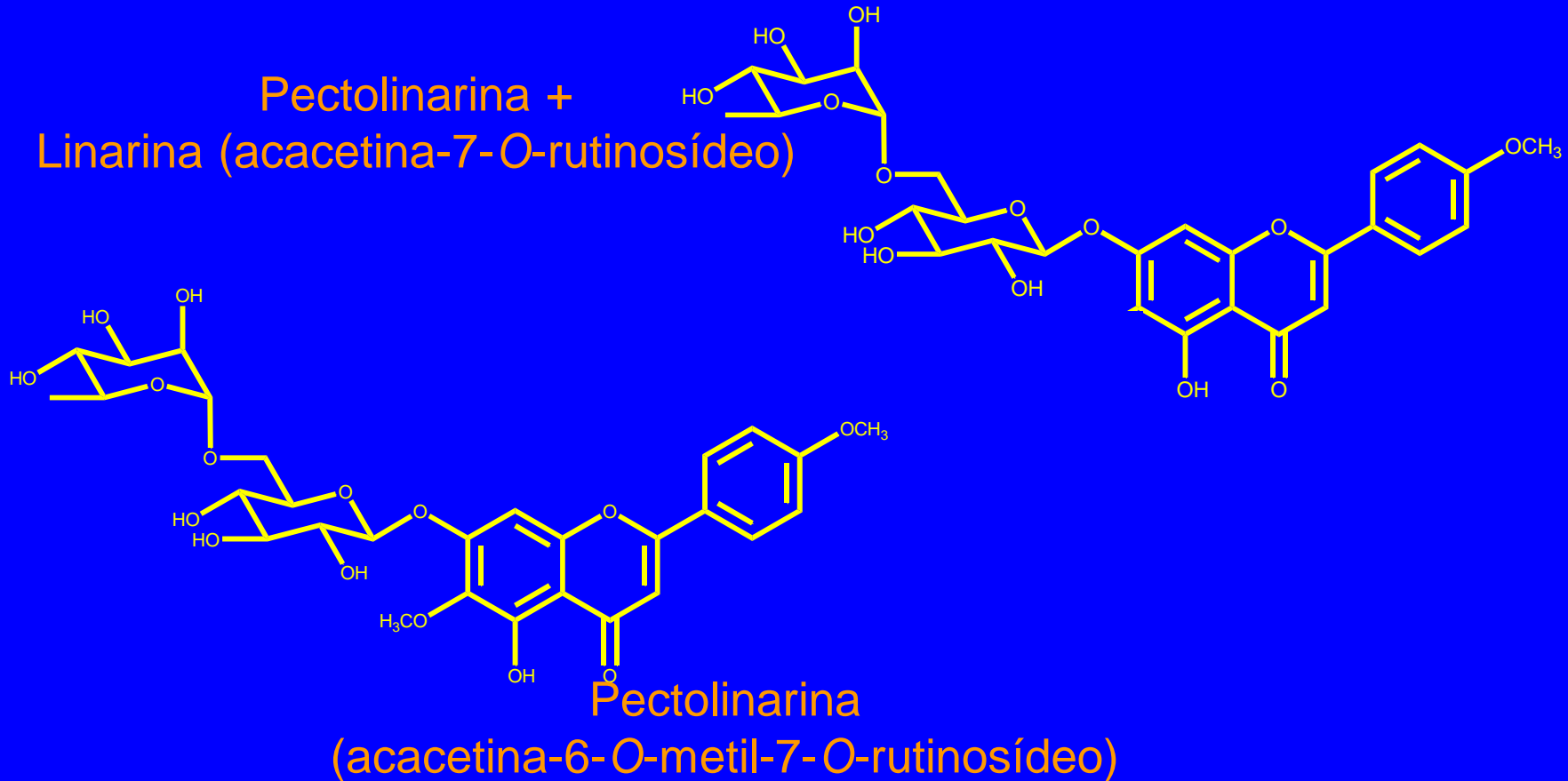
Arrabidaea samyoides (Bignoniaceae)

(PAULETTI *et al.*, 2003)

Substâncias isoladas

Distictella elongata (folhas e frutos)

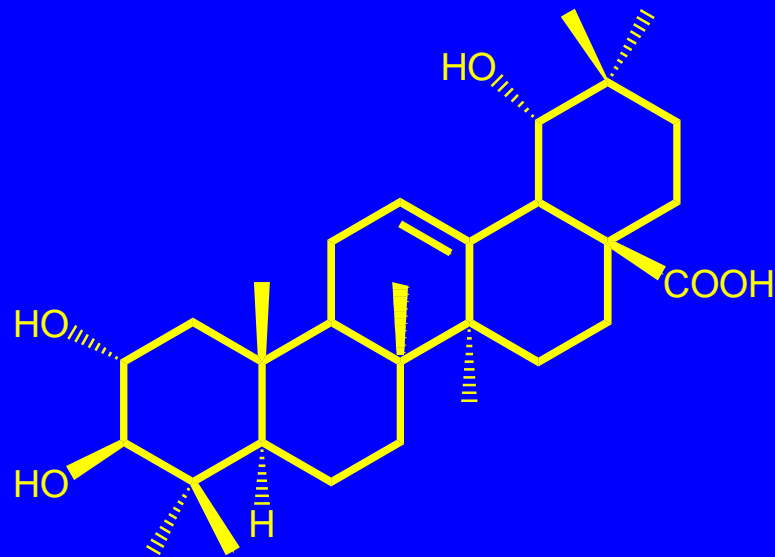
Pectolarina +
Linarina (acacetina-7-O-rutinosídeo)



Substâncias isoladas

Xylophragma myrianthum (caule)

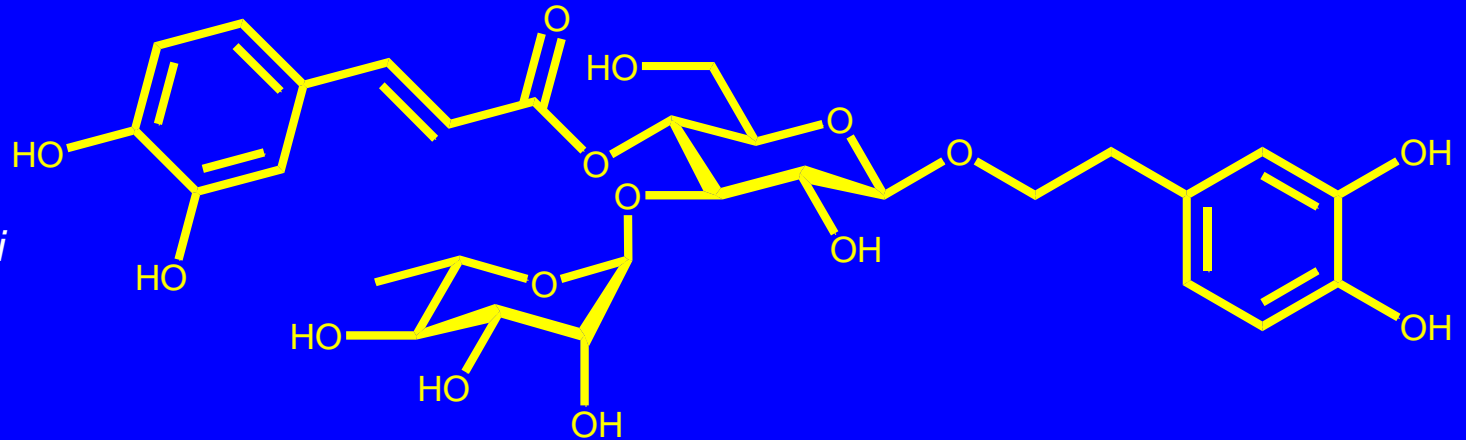
Ácido arjúnico



Substâncias isoladas

Arrabidaea pulchra (folhas)

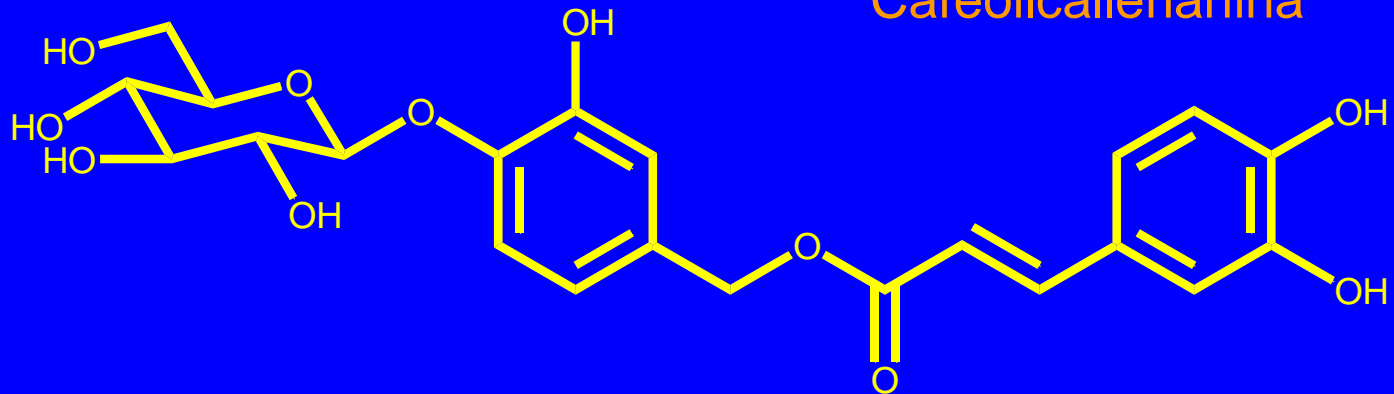
Verbascosídeo



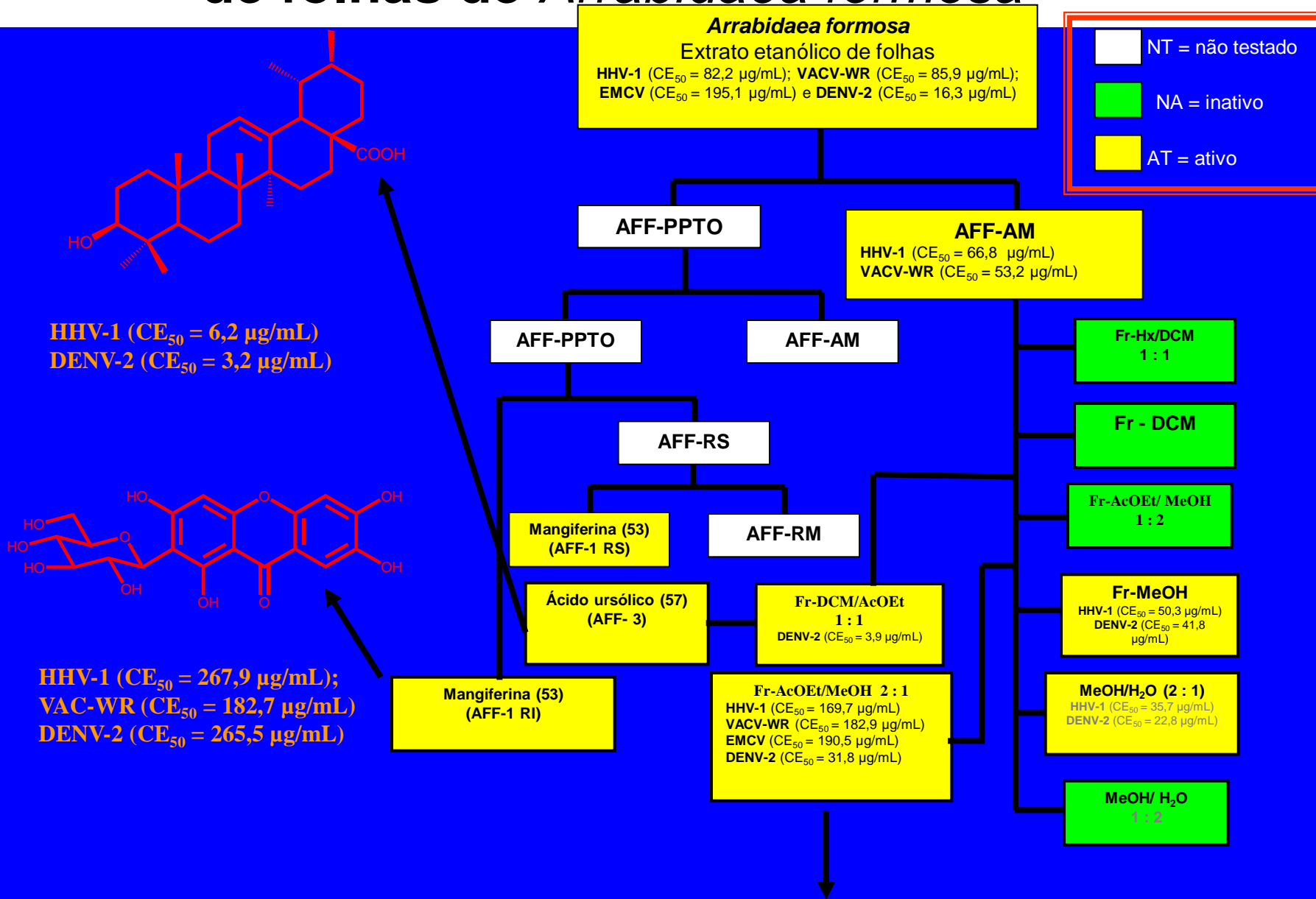
Arrabidaea harleyi

LIMA *et al.*, 2003)

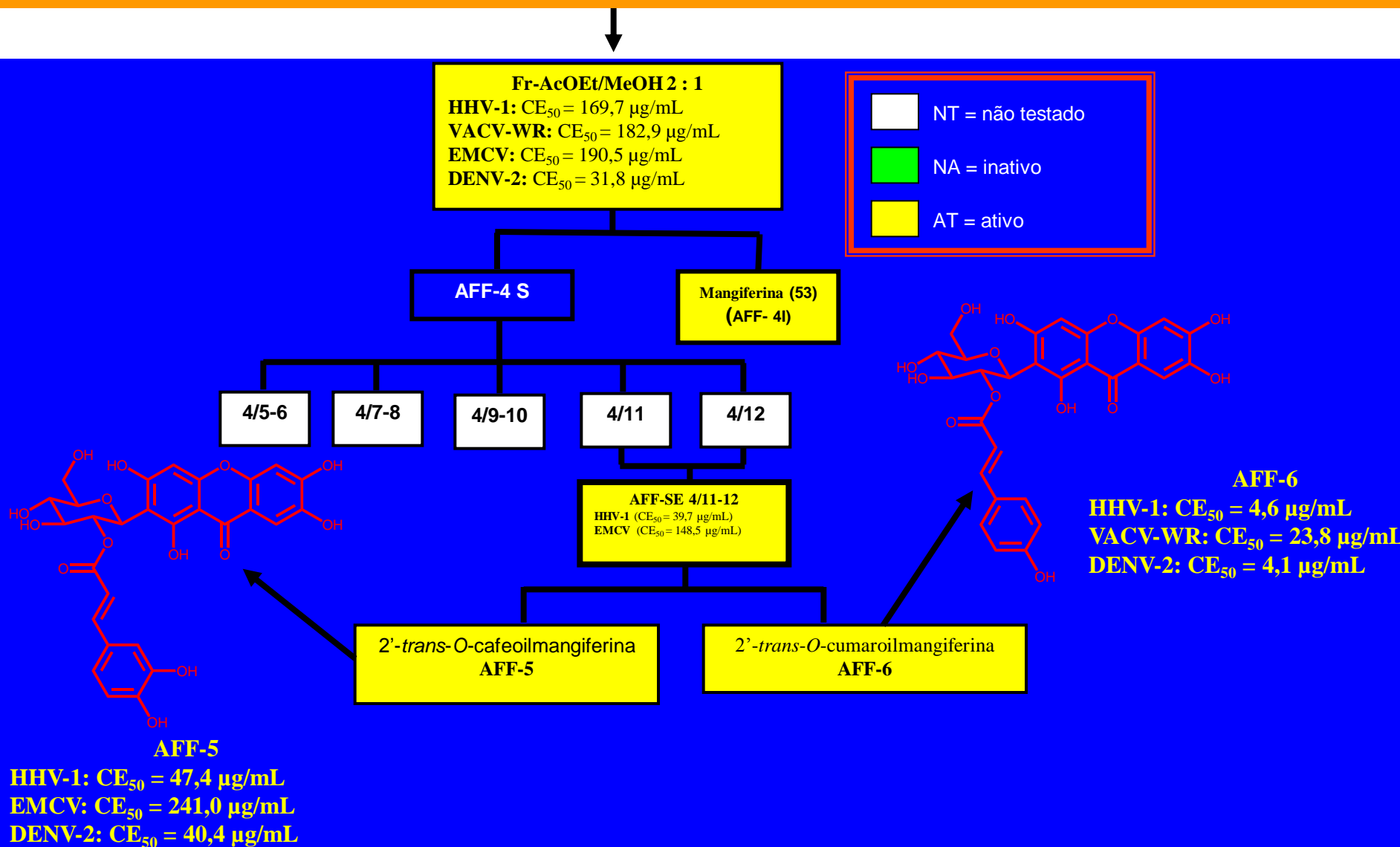
Cafeoilcallerianina



Fracionamento biomonitorado do extrato etanólico de folhas de *Arrabidaea formosa*



Fracionamento biomonitorado do extrato etanólico de folhas de *Arrabidaea formosa* (Cont.)



Atividade antiviral (CE50) das substâncias isoladas frente aos vírus DENV-2 e EMCV, citotoxicidade (CC₅₀) e índice de seletividade (IS)

Substância	Cel. LLCMK ₂ CC ₅₀ µg /mL	¹ DENV-2 CE ₅₀ µg/mL	IS	Vero CC ₅₀ µg /mL	² EMCV CE ₅₀ µg /mL	IS
Ácido ursólico	9,9 ± 1,3	3,2 ± 0,6	3,1	8,1 ± 0,9	NA	
Crisina	> 500	NA		> 500	NA	
Mangiferina	> 500			> 500	NA	
2'- <i>trans</i> -O-cafeoilmangiferina)	> 500	265,5 ± 14,0	> 1,9	> 500		
2'- <i>trans</i> -O-cumaroilmangiferina	> 500	40,4 ± 4,2	> 12,4	> 500	241,0 ± 31,8	> 2,1
2'- <i>trans</i> -O-cinamoilmangiferina	> 500	4,1 ± 0,4	> 121,9	> 500	NT	
2'- <i>trans</i> -O-cinamoilmangiferina	> 500	3,5 ± 0,5	> 148,9	> 500	NT	
Pectolarina	402,6 ± 9,8	86,4 ± 3,8	4,6	449,0 ± 13,0	207,1 ± 9,6	> 2,2
Ácido arjúnico	> 40	24,8 ± 0,8	> 1,6	20,4 ± 2,4	NA	
Pectolarina + linarina(> 500	11,1 ± 1,6	> 45	> 500	NT	

Citotoxicidade (VERO e LLCMK2) e atividade antiviral (HHV-1, VACV-WR, EMCV e DENV-2) das frações e substâncias isoladas de extratos de *Arrabidaea formosa*

Extrato/Fração/Substâncias	Vero CC ₅₀ µg/mL	LLCMK ₂ CC ₅₀ µg/mL	¹ HHV-1 CE ₅₀ µg/mL	IS	² VACV-WR CE ₅₀ µg/mL	IS	³ EMCV CE ₅₀ µg/mL	IS	⁴ DENV-2 CE ₅₀ µg/mL	IS
<i>Arrabidaea formosa</i>										
Extrato (caules)	> 500	173,9 ± 9,8	90,2 ± 6,7	> 5,5	58,5 ± 1,5	> 8,5	322,5 ± 14,4	> 1,5	42,6 ± 2,3	4,1
Extrato (frutos)	> 500	> 500	148,5 ± 1,7	> 3,4	253,8 ± 5,5	> 2,0	138,8 ± 10,3	> 3,6	13,1 ± 1,6	> 38,2
Extrato (folhas) (Ex F)	> 500	> 500	82,2 ± 5,7	> 6,1	85,9 ± 2,2	> 5,8	195,1 ± 25,2	> 2,6	16,3 ± 6,8	> 30,7
H ₂ DCM (1 : 1) (Ex F)	222,0 ± 7,3	86,7 ± 8,5	NA		NA		NA		NA	
DCM (Ex F)	263,3 ± 13,9	95,1 ± 9,3	NA		NA		NA		NA	
DCM/AcOEt (1 : 1) (Ex F)	50,7 ± 2,5	13,8 ± 2,1	NA		NA		NA		3,9 ± 0,36	3,5
AcOEt (Ex F)	> 500	> 500	NA		NA		NA		NA	
AcOEt/MeOH (1 : 1) (Ex F)	> 500	> 500	169,7 ± 21,0	> 2,9	182,9 ± 11,4	> 2,7	190,5 ± 14,7	> 2,6	31,8 ± 5,7	> 15,7
MeOH (Ex F)	> 500	> 500	50,3 ± 2,8	> 9,9	NA		NA		41,8 ± 5,6	> 12,0
MeOH/H ₂ O (2 : 1) (Ex F)	> 500	> 500	35,7 ± 2,0	> 14,0	NA		NA		22,8 ± 0,8	> 21,9
MeOH/H ₂ O (1 : 2) (Ex F)	> 500	> 500	NA		NA		NA		NA	
Ácido ursólico (57) (Ex F)	8,1 ± 0,9	9,9 ± 1,3	6,2 ± 0,1	1,3	NA		NA		3,2 ± 0,6	3,1
Crisina (36)	> 500	> 500	146,3 ± 45,9	> 3,4	123,5 ± 10,5	> 4,0	NA		NA	
Mangiferina (53)	> 500	> 500	267,9 ± 6,7	> 1,9	182,7 ± 14,3	> 2,7	NA		265,5 ± 14,0	> 1,9
2'-trans-O-cafeoilmangiferina (54)	> 500	> 500	47,4 ± 6,1	> 10,5	NA		241,0 ± 31,8	> 2,1	40,4 ± 4,2	> 12,4
2'-trans-O-cumarilmangiferina (55)	> 500	> 500	4,6 ± 1,5	> 108,7	23,8 ± 1,0	> 21,0	NT		4,1 ± 0,4	> 121,9
2'-trans-O-cinamilmangiferina (56)	> 500	> 500	77,4 ± 4,3	> 6,5	NA		NT		3,5 ± 0,5	> 148,9
Apoliovir			40 ^a							
Interferon β					*1,5 x 10 ²		**2,5 x 10 ²		**2,5 x 10 ²	

¹ Título viral TCID₅₀/mL 2,5 x 10⁵ em 48 horas, ² título viral TCID₅₀/mL 1,0 x 10⁶ em 72 horas, ³ título viral TCID₅₀/mL 1,0 x 10⁶ em 48 horas, ⁴ título viral TCID₅₀/mL 1,0 x 10⁶ em 72 horas; NA = não ativo; NT = não testado; ^a 80 a 100 % Inibição do efeito citopático; ^b concentração UI/MI; Ex F extrato de folhas

Citotoxicidade (VERO e LLCMK2) e atividade antiviral (HHV-1, VACV-WR, EMCV e DEN-2) das frações e substâncias isoladas de extratos de *Arrabidaea formosa*

Frações/Substâncias	VERO CC ₅₀ µg/mL	LLCMK ₂ CC ₅₀ µg/mL	¹ HHV-1 CE ₅₀ µg/mL	IS	² VACV- WR CE ₅₀ µg/mL	IS	³ EMCV CE ₅₀ µg/mL	IS	⁴ DENV-2 CE ₅₀ µg/mL	IS
<i>Arrabidaea formosa</i>										
Hx/DCM (1 : 1)	222,0 ± 7,3	86,7 ± 8,5	NA		NA		NA		NA	
DCM	263,3 ± 13,9	95,1 ± 9,3	NA		NA		NA		NA	
DCM /AcOEt (1 : 1)	50,7 ± 2,5	13,8 ± 2,1	NA		NA		NA		3,9 ± 0,36	3,5
AcOEt	> 500	> 500	NA		NA		NA		NA	
AcOEt/MeOH (1 : 1)	> 500	> 500	169,7 ± 21,0	> 2,9	182,9 ± 11,4	> 2,7	190,5 ± 14,7	> 2,6	31,8 ± 5,7	> 15,7
MeOH	> 500	> 500	50,3 ± 2,8	> 9,9	NA		NA		41,8 ± 5,6	> 12,0
MeOH/H ₂ O (2 : 1)	> 500	> 500	35,7 ± 2,0	> 14,0	NA		NA		22,8 ± 0,8	> 21,9
MeOH/H ₂ O (1 : 2)	> 500	> 500	NA		NA		NA		NA	
Ácido ursólico	8,1 ± 0,9	9,9 ± 1,3	6,2 ± 0,1	1,3	NA		NA		3,2 ± 0,6	¿???
Crisina	> 500	> 500	146,3 ± 45,9		123,5 ± 10,5	> 4,0	NA		NA	
Mangiferina	> 500	> 500	267,9 ± 6,7	> 1,9	182,7 ± 14,3	> 2,7	NA		265,5 ± 14,0	> 1,9
2'-trans-O- cafeoilmangiferina	> 500	> 500	47,4 ± 6,1	> 10,5	NA		241,0 ± 31,8	> 2,1	40,4 ± 4,2	> 12,4
2'-trans-O- cumaroilmangiferina	> 500	> 500	4,6 ± 1,5	> 108,7	23,8 ± 1,0	> 21,0	NT		4,1 ± 0,4	> 121,9

¹Titulo viral TCID₁₀₀/mL 2,5 x 10⁵ em 48 horas, ²titulo viral TCID₁₀₀/mL 1,0 x 10⁶ em 72 horas, ³titulo viral TCID₁₀₀/mL 1,0 x 10⁶ em 48 horas, ⁴titulo viral TCID₁₀₀/mL 1,0 x 10⁴ em 72 horas; NA = não ativo; NT = não testado; ^a 80 a 100 % inibição do efeito citopático; ^b concentração UI/mL,

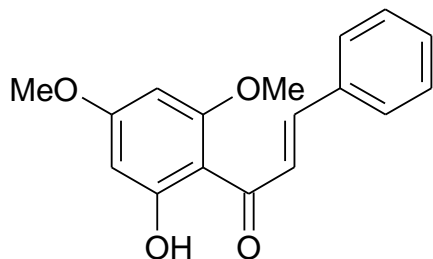
In vitro cytotoxic and antiviral activity of *Polygonum spectabile* extracts and constituents

Extracts/ compounds	Vero cells	LLCMK ₂ cells	¹ HHV-1	SI	² VACV-WR	SI	³ EMCV	⁴ DENV-2	SI
	CC ₅₀ µg/mL	CC ₅₀ µg/ml	EC ₅₀ µg/ml		EC ₅₀ µg/ml		EC ₅₀ µg/ml	EC ₅₀ µg/ml	
HE	83.6 ± 4.6	71.3 ± 3.5	NA		NA		NA	NA	
DE	128.2 ± 6.9	117.9 ± 7.2	NA		NA		NA	NA	
AE	> 500	> 500	NA		NA		NA	NA	
EE	> 500	> 500	21.9 ± 1.8	> 22.8	34.2 ± 2.4	> 14.6	NA	24.6 ± 3.7	> 20
1	11.7 ± 1.2	16.4 ± 2.1	NA		NA		NA	NA	
2	31.5 ± 1.3	29.6 ± 1.8	NA		NA		NA	NA	
3	27.2 ± 3.7	7.8 ± 1.5	NA		NA		NA	NA	
Acyclovir			^a 40						
α-2a Interferon					^{ab} 2.5 x 10 ²		^{ab} 1.5 x 10 ²	^{ab} 2.5 x 10 ³	

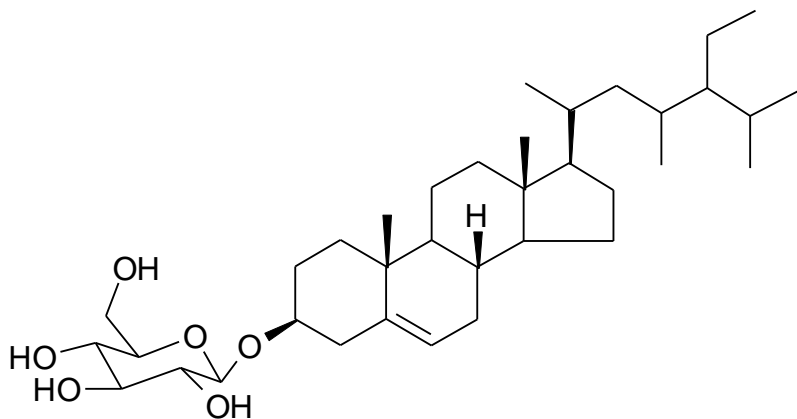
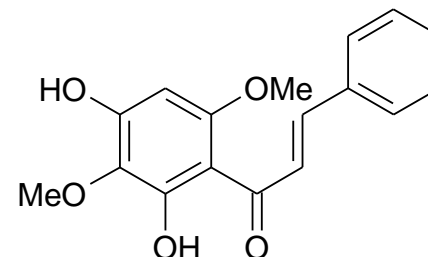
SI, selective index; 1viral titer TCID₁₀₀/mL 2.5 × 10⁶ in 48 h; 2viral titer TCID₁₀₀/ml 1.0 × 10⁶ in 48 h; 3viral titer TCID₁₀₀/ml 1.0 × 10⁶ in 48 h; 4viral titer TCID₁₀₀/ml 1.0 × 10⁴ in 72 h; NA, no activity in the assayed concentrations; ^a80 to 100 % inhibition of cytopathic effect; ^bconcentration in UI/ml.

Antimicrobial, antiviral and cytotoxic activity of extracts and constituents from *Polygonum spectabile* Mart.

CH-1



CH-2



3-O-glicosil- β -sitosterol (3)

Atividade antimicrobiana.

Difusão em disco / Halos de inibição (mm)

Microrganismo	CH-2	AMF-B	CLOR
<i>Tricophyton rubrum</i>	24,3 \pm 0,8	12.2 \pm 0.8	
<i>T. mentagrophytes</i>	24,7 \pm 1,2	9.5 \pm 0.7	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15.2 \pm 0.7 ¹		15.1 \pm 0.9

Anfotericina B: 32,0 mg/disc. Cloranfenicol: 3,0 mg/disc.

Brandão *et al.*, Phytomedicine, 2010

Premiação Teses UFMG 2011



Melhor Tese PPGCF – Faculdade de Farmácia: Geraldo Célio Brandão

Orientadora: Alaíde Braga de Oliveira, Faculdade de Farmácia

Co-orientadora: Erna Geesien Kroon, ICB

FAPESP e GSK anunciam resultado de chamada de propostas

Agência FAPESP 03/12/2013

A FAPESP e a GlaxoSmithKline (GSK) anunciaram o resultado de uma chamada de propostas lançada em julho de 2013 para os seguintes temas: Doenças Metabólicas; Doenças Tropicais Negligenciadas; Doenças Infecciosas; Doenças Respiratórias; Inflamação e Imunologia; Biofármacos e Vacinas.

- Recurso disponibilizado – US\$600 mil

Selecionados – Três projetos

- Paula Rahal, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), UNESP

Therapeutic potential of Flavonoid-like Drugs on Hepatitis C Virus Infection

Projeto II

Triagem extratos de espécies vegetais para atividade anti-dengue e fracionamento biomonitorado de extratos ativos

FINEP

BIOTECNOLOGIA - Desenvolvimento de produtos com alto potencial terapêutico, obtido a partir de princípios ativos existentes em espécies da biodiversidade brasileira

SUBSTÂNCIAS NATURAIS E ANÁLOGOS SINTÉTICOS: TRIAGEM, AUTOMAÇÃO DA TRIAGEM E FASE PRÉ-CLÍNICA

Viriontech do Brasil Indústria de Insumos e Serviços Em Biotecnologia Ltda, desde 13/12/2004. CNPJ 07.152.397/0001-86. Fabricação de produtos farmoquímicos. Incubada na HABITAT / BIOMINAS, Belo Horizonte .

Profa. Erna Geessien Kroon, ICB, UFMG

Colaboradores no projeto:

- Alaíde Braga de Oliveira, Faculdade de Farmácia, UFMG

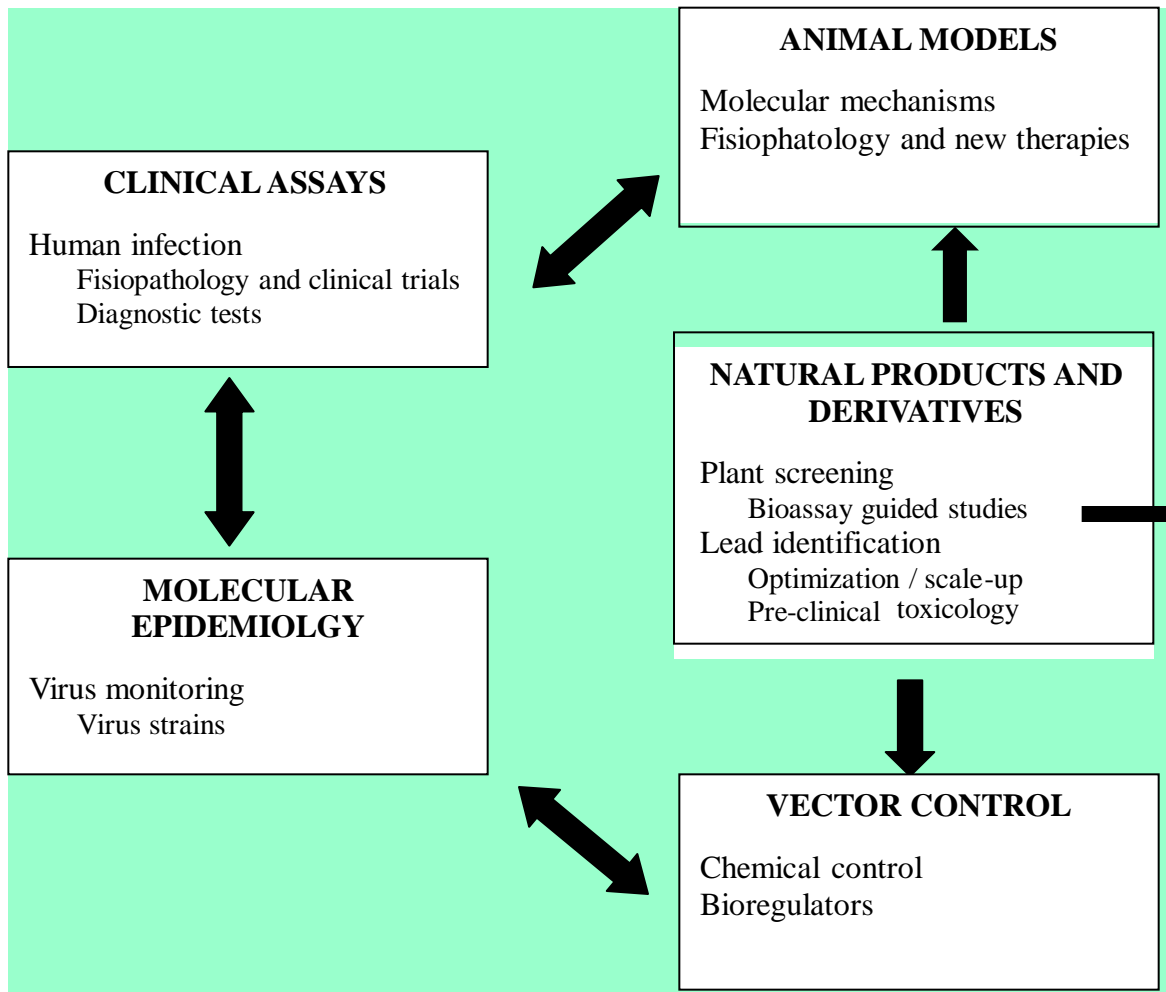
- CELER BIOTECNOLOGIA - fabricante de equipamentos e soluções para o setor de análises clínicas. Prof. Denilson Laudares Rodrigues, PUC Minas

Projeto III

Screening de extratos vegetais, substâncias naturais e sintéticas para atividade anti-dengue.

INCT DENGUE

Coordenador – Prof. Mauro Teixeira, ICB, UFMG, RS4 mi



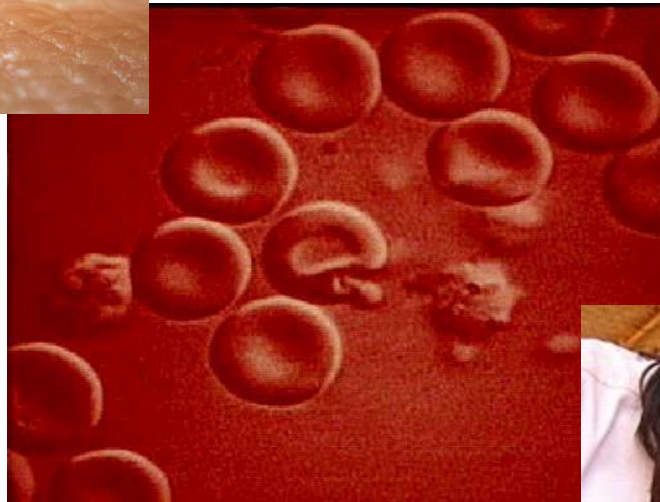
ICB: Erna G. Kroon

Faculdade de Farmácia:
Alaíde Braga de Oliveira
Fernão Castro Braga
UPLC – MSMS
US\$300,000

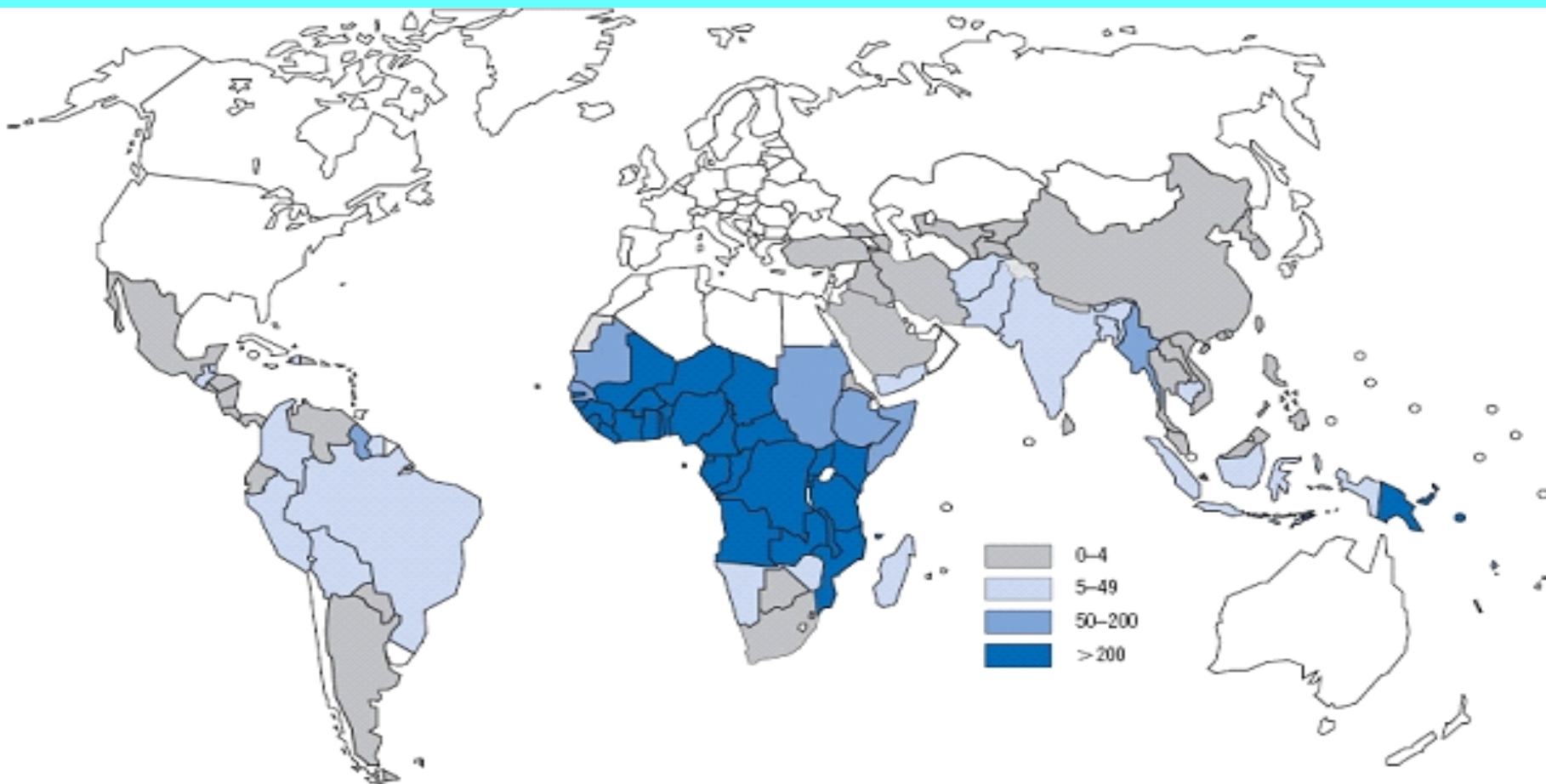
Amostras avaliadas para
atividade anti-dengue *in vitro* ~200

A MALÁRIA

- Principal doença parasitária tropical
- Agentes etiológicos: *Plasmodium* sp
- Vetores: *Anopheles* sp
- 3,3 bilhões de pessoas em áreas endêmicas
- Brasil: endêmica na Amazônia
- Na África, 1 criança morre a cada 30 segundos

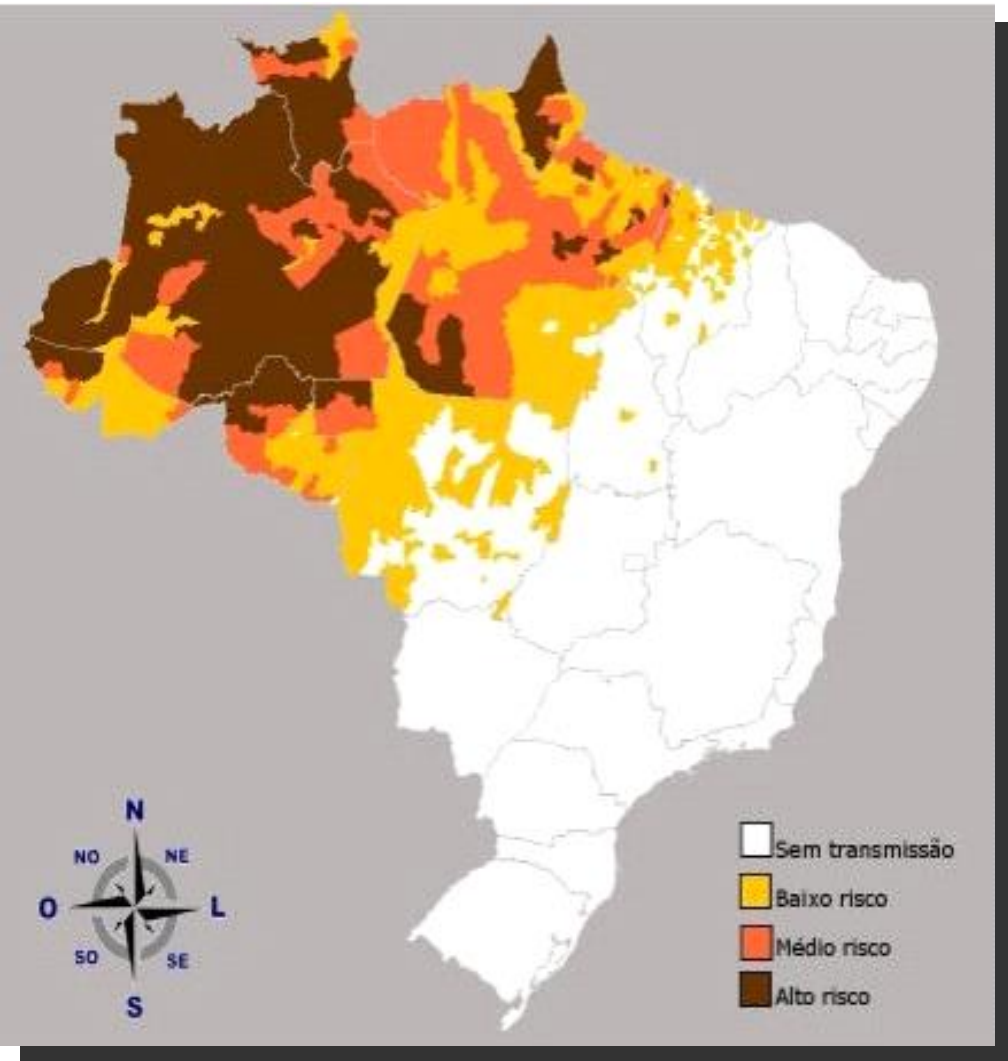


Incidência de malária por 1000 habitantes (WHO, 2008)



- 106 países endêmicos
- 225 milhões de infectados em todo mundo, com 781 mil mortes por ano.

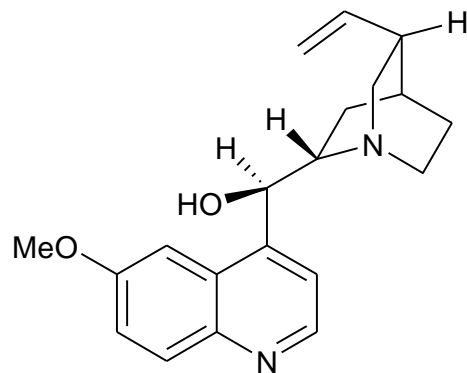
Malária no Brasil



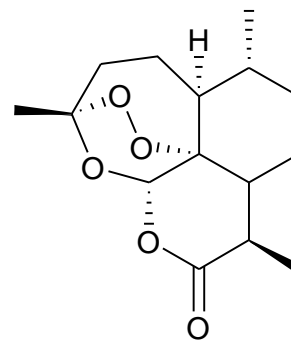
- 300.000 casos/ano;
- 99% dos casos – Amazônia;
- *Plasmodium vivax* – maior prevalência
- *P. falciparum* (+ 14%)



Cinchona sp



Artemisia annua L.



Estruturas químicas da quinina e da artemisinina, importantes fármacos antimaláricos naturais.



**Ministério da
Ciência e Tecnologia**

**Ministério
da Saúde**



Rede de Produtos Naturais para a Quimioterapia Antimalárica

EDITAL CNPq 009/2009 PRONEX REDE MALÁRIA

Processo No. 555655/2009-1

Coordenador: Alaíde Braga de Oliveira

Faculdade de Farmácia

UFMG

Instituições participantes:

UFSJ, UFJF, UFPA, UFRJ, UENF, UNIFESP, UNAL (Colômbia)

Auxílio Financeiro - CNPq

Custeio: R\$ 233.878,87

Capital: R\$ 277.000,00

Valor Global: R\$ 510.878,87

BOLSAS

DTI-2 Duração 12 meses Quantidade 2

Bolsistas:

Renata Cristina de Paula/UFMG/Bioensaios

Maria Fernanda A. Nascimento/Bioensaios

DTI-3 Duração 12 meses Quantidade 2

Bolsistas:

Andressa Santa Brígida da Silva/UFPA

Nádia Miléo Garcês de Couto/UFPA

Auxílio Financeiro – FAPEMIG
Processo CDS APQ 01129-10
APOIO À PESQUISA: R\$282.721,13

- **BOLSAS**

- **Doutorado:** 01 Duração 24 meses
- **Mestrado:** 04 Duração 24 meses
- **DTI-2:** 01 Duração: 12 meses
- **BIC:** 04 Duração 12 meses

- **BOLSISTAS**

- Doutorado: Juliana de Oliveira Santos/UFMG
- Mestrado: Juliana Rey Canuto S. Pereira/UFSJ
- DTI-2: Maria Fernanda A. Nascimento/Bioensaios/UFMG
- **BIC**
- Marina Schiavo Siqueira/UFMG
- Bruna Ambrósio de Lima/UFMG
- Vanessa Viana Ferreira/UFSJ

Rede Malária: Instituições e Pesquisadores

UFRJ/NPPN

Maria Auxiliadora Kaplan

Sônia Soares Costa

UENF/Química

Raimundo Braz Filho

Ivo Curcino

UFPA/Farmácia

Maria Fâni Dolabela

Wagner Barbosa

INPA - Manaus

Maria Cecília Nunez

UNIFESP/Depto Psicobiologia

Elisaldo A. Carlini

Fúlvio Rieli Mendes

UFSJ- Divinópolis

Fernando de Pilla Varotti

UFJF

Fabíola Dutra Rocha

UFMG - Farmácia

Alaíde Braga de Oliveira

Geraldo Célio Brandão

Guilherme Pereira

Rachel O. Castilho

Rose Lisieux

Renata Cristina de Paula (Doutoranda)

M. Fernanda A. Nascimento (M, DTI-2)

UFPR

Brás Heleno de Oliveira

MPEG - Botânica

Márlia Coelho

UNAL –Bogotá

Farmácia

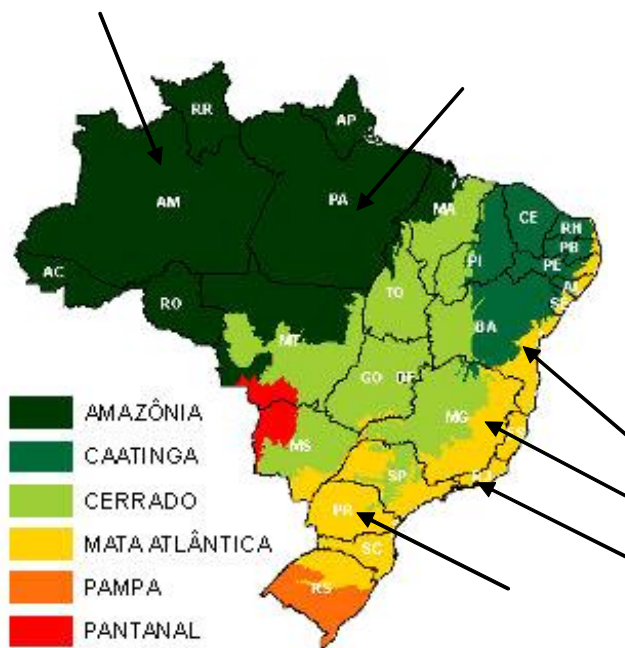
Pilar Luengas Caicedo

Giovanny Garavito

Javier R. Velandia

INSTITUIÇÕES, PESQUISADORES E RESULTADOS

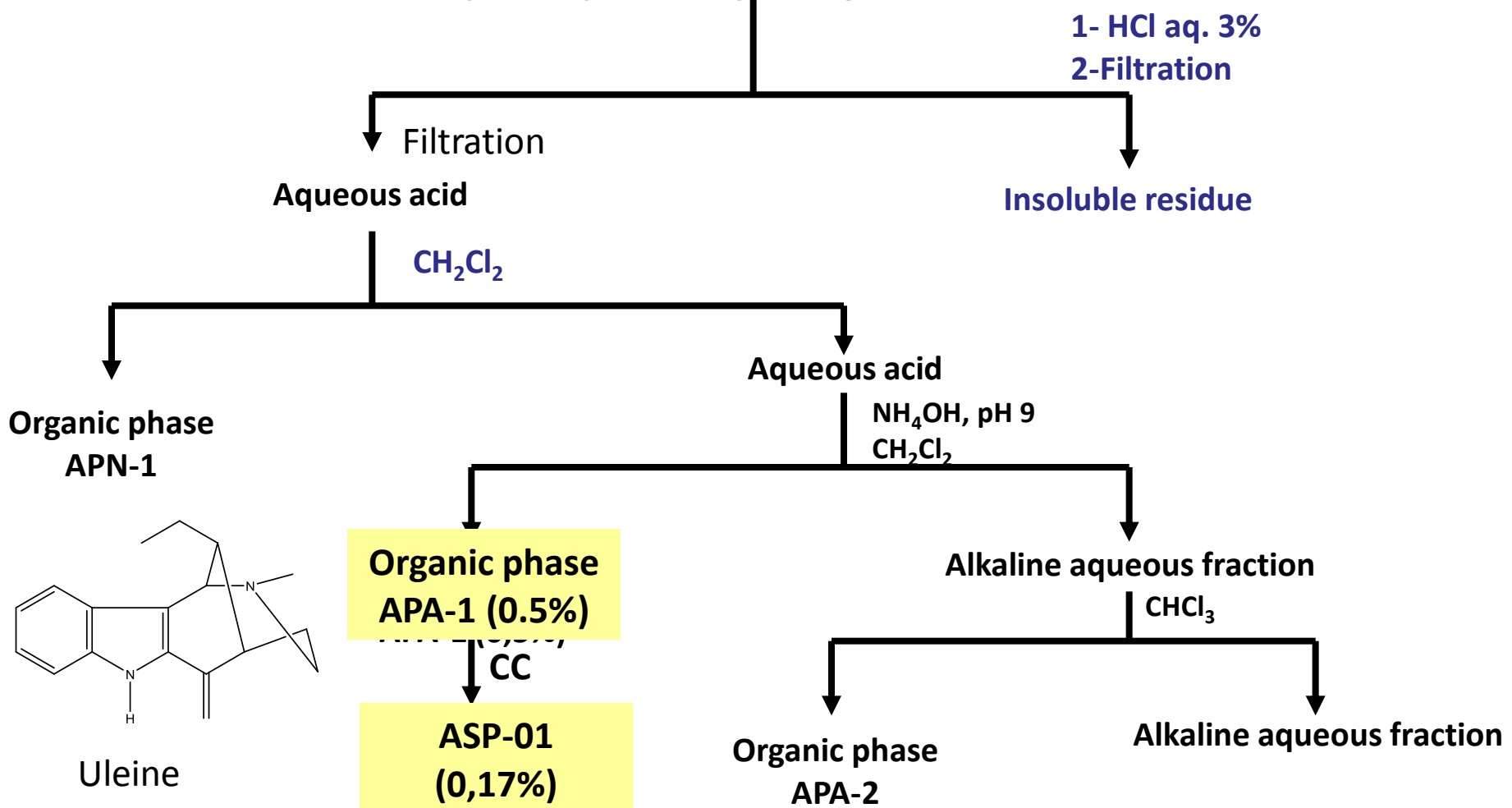
Instituições/ Pesquisadores	Total amostras testadas	Amostras ativas IC50 até 50 µg/ml	Amostras ativas IC50>1 a 10 µg/ml	Inativas IC50 >50 µg/ml
UFRJ/NPPN <i>MA Kaplan / SS Costa</i>	55 / EX (44) PN (11)	25	15	30
UENF/Química <i>R Braz Filho / I Curcino</i>	20 / EX (6) PN (14)	10	07	10
UFPR <i>BH Oliveira</i>	21 / DPN (21)	03	02	18
UFPA/Farmácia <i>MF Dolabela / W Barbosa</i>	73 / EX (70) PN (4)	49	37	25
INPA - Manaus <i>CV Nunez</i>	101./EX (101)	39	10	62
UFMG – Farmácia <i>AB Oliveira G Pereira, RO Castilho R Lisieux</i>	268 / EX (142) S (99) PN (43)	143	104	125
UFOP - Farmácia <i>GC Brandão/</i>	16 / EX (14) PN (2)	13	05	03
UFSJ - Biologia <i>F. Varotti</i>	47 / S (47)	35	27	12
UFJF - Farmácia <i>F. D. Rocha</i>	7. /EX (7)	00	00	07
UNAL <i>PL Caicedo, G Garavito JR Velandia</i>	14 / EX (14)	07	07	07
Química – UFBA <i>R. Batista</i>	33 / PN (2) DPN (17) S (14)	20	18	13
Química Índia <i>D. Kumar</i>	30 S (30)	10	04	20
TOTAL	685	346 (50,5%)	236 (34,45%)	339 (49,5)



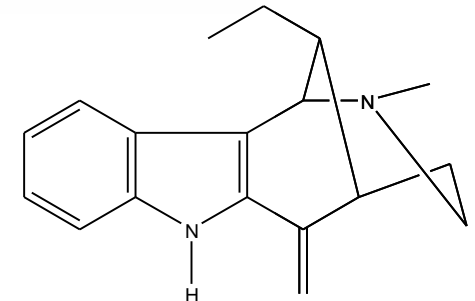
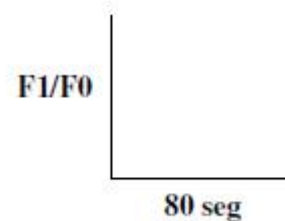
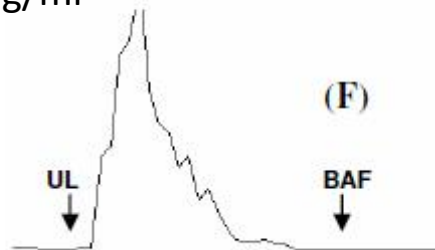
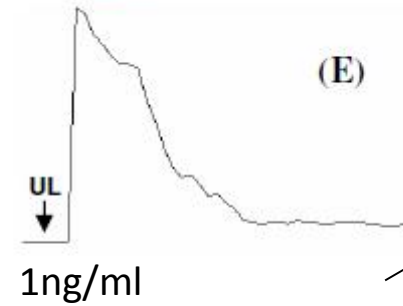
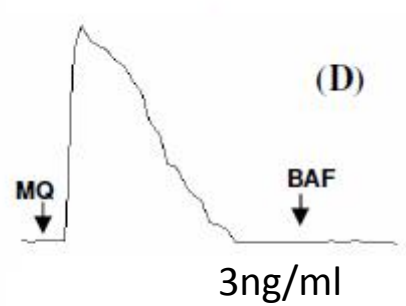
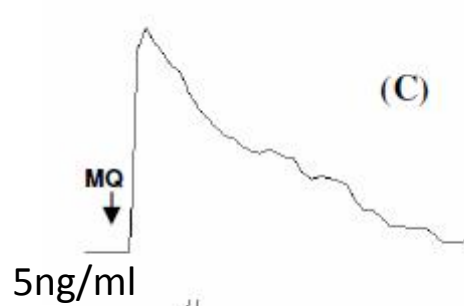
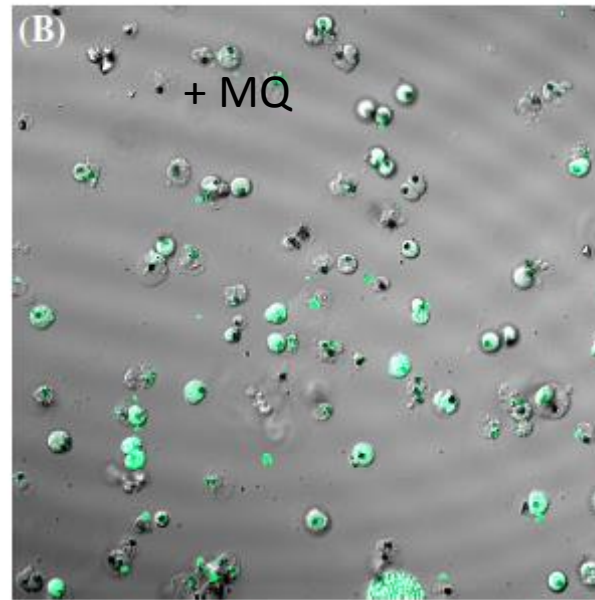
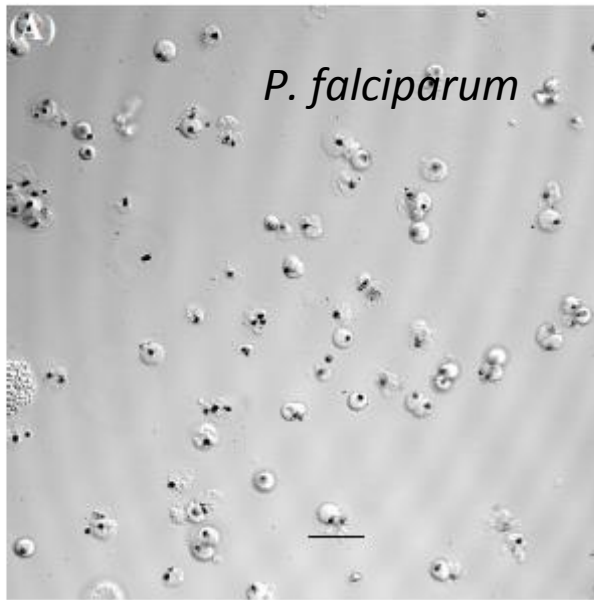
EX: Extratos/Frações, PN: Produtos Naturais, DPN: Derivados de Produtos Naturais, S: Substâncias Sintéticas

Extraction and separation of alkaloids

Aspidosperma parvifolium (EEC)

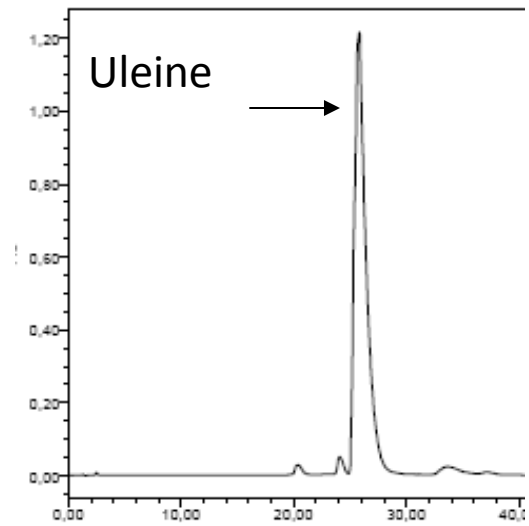
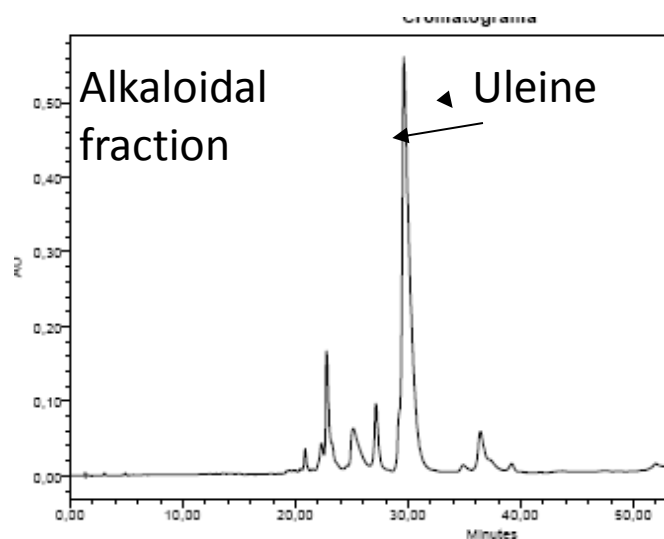
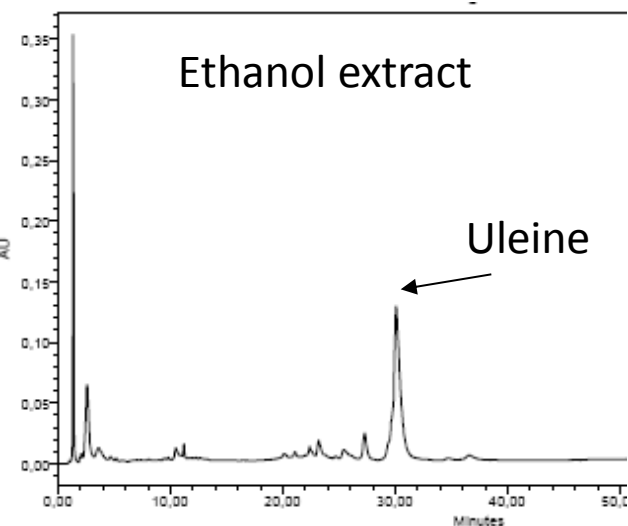


Uleine causes mobilization of protons from the food vacuole

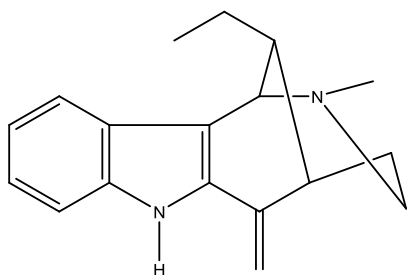


Aspidosperma parvifolium alkaloidal fraction as phytomedicine

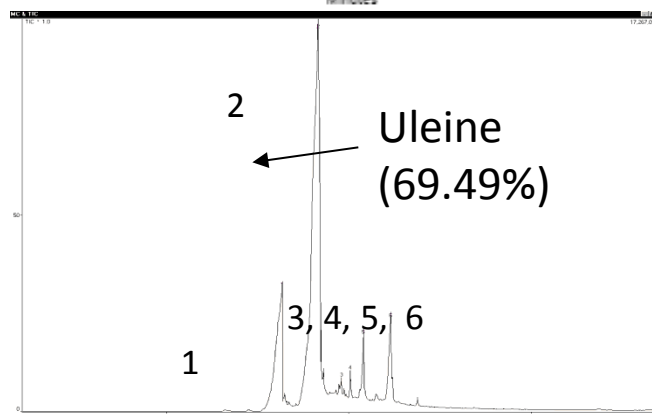
A) Standardization by HPLC-DAD



B) Standardization by GC-MS



Uleine

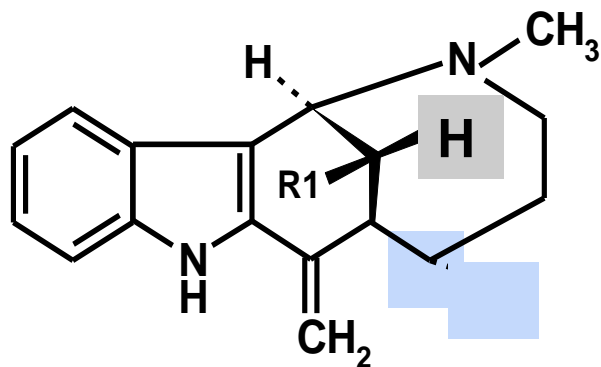


PKNO	R.TIME	I.TIME	F.TIME	A/H(sec)AREA	%Total	NAME
1	16.343	15.467	16.692	22.770	19.05	
2	18.320	17.192	18.917	26.937	69.49	Uleine
3	19.598	19.442	19.917	8.661	0.99	
4	20.094	20.017	20.267	5.407	0.83	
5	20.808	20.567	21.142	7.915	3.22	
6	22.301	21.967	22.642	10.993	6.42	

Chemistry of *Aspidosperma parvifolium* A. DC. (Apocynaceae)

A) N-methyltetrahydroelipticine
(Gilbert et al. 1962)

B) Uleine, *epi*-uleine, aparicine
demethyluleine
(Jácome et al. 2004)



Uleine
R1=C₂H₅

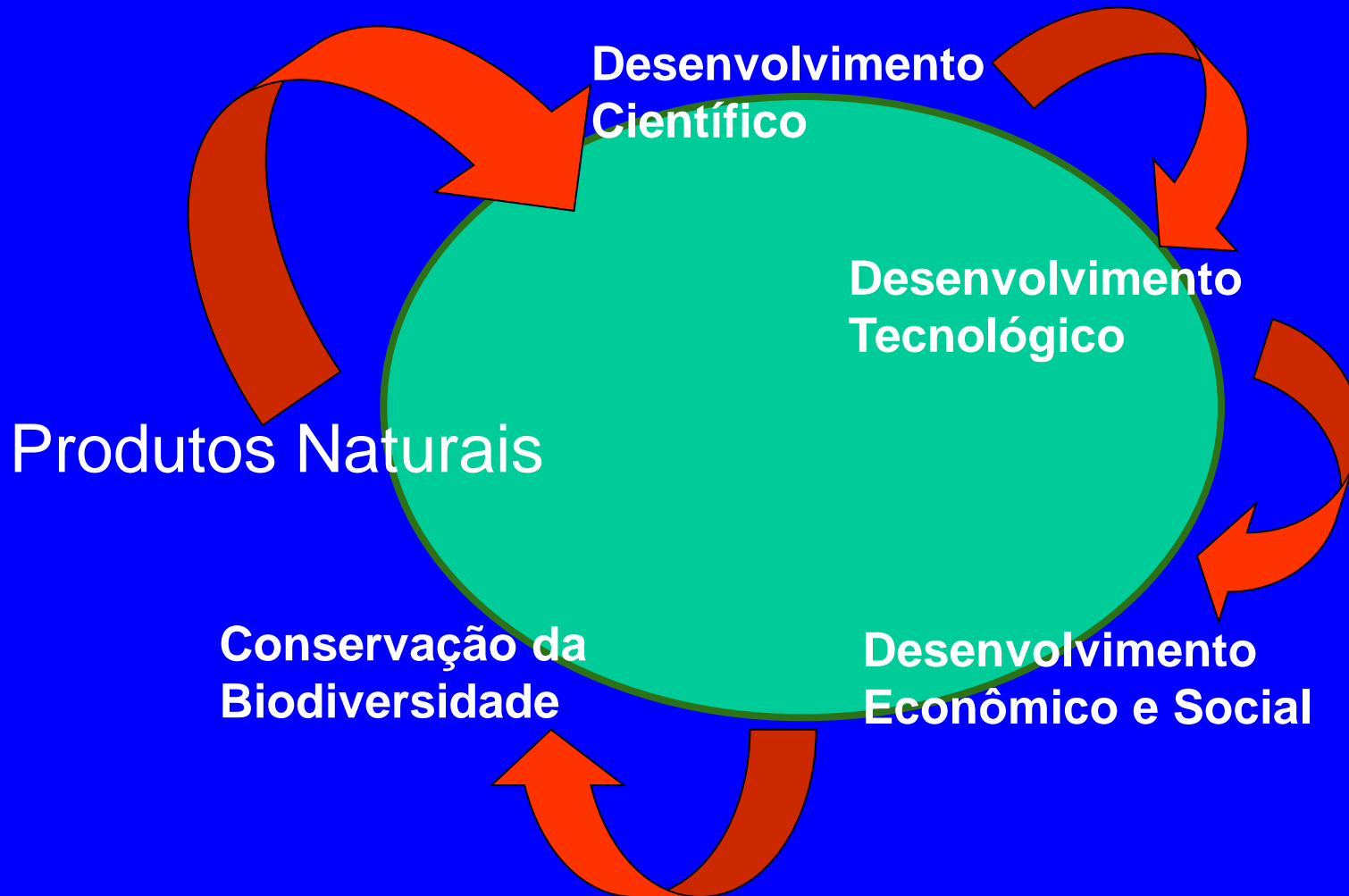


Aspidosperma parvifolium A. DC.

Familia Apocynaceae

Aspidosperma parvifolium A. DC. (Lorenzi 1992)

PRODUTOS NATURAIS NO CICLO DE DESENVOLVIMENTO DOS PAISES DE MEGABIODIVERSIDADE



Agradecimentos

- CNPq
- FAPEMIG
- Pesquisadores
- Bolsistas
- Renata Cristina de Paula, doutoranda
- Maria Fernanda A. do Nascimento, DTI 2
- Luciana Ferreira Soares, DTI 2

Muito

obrigada

pela atenção