

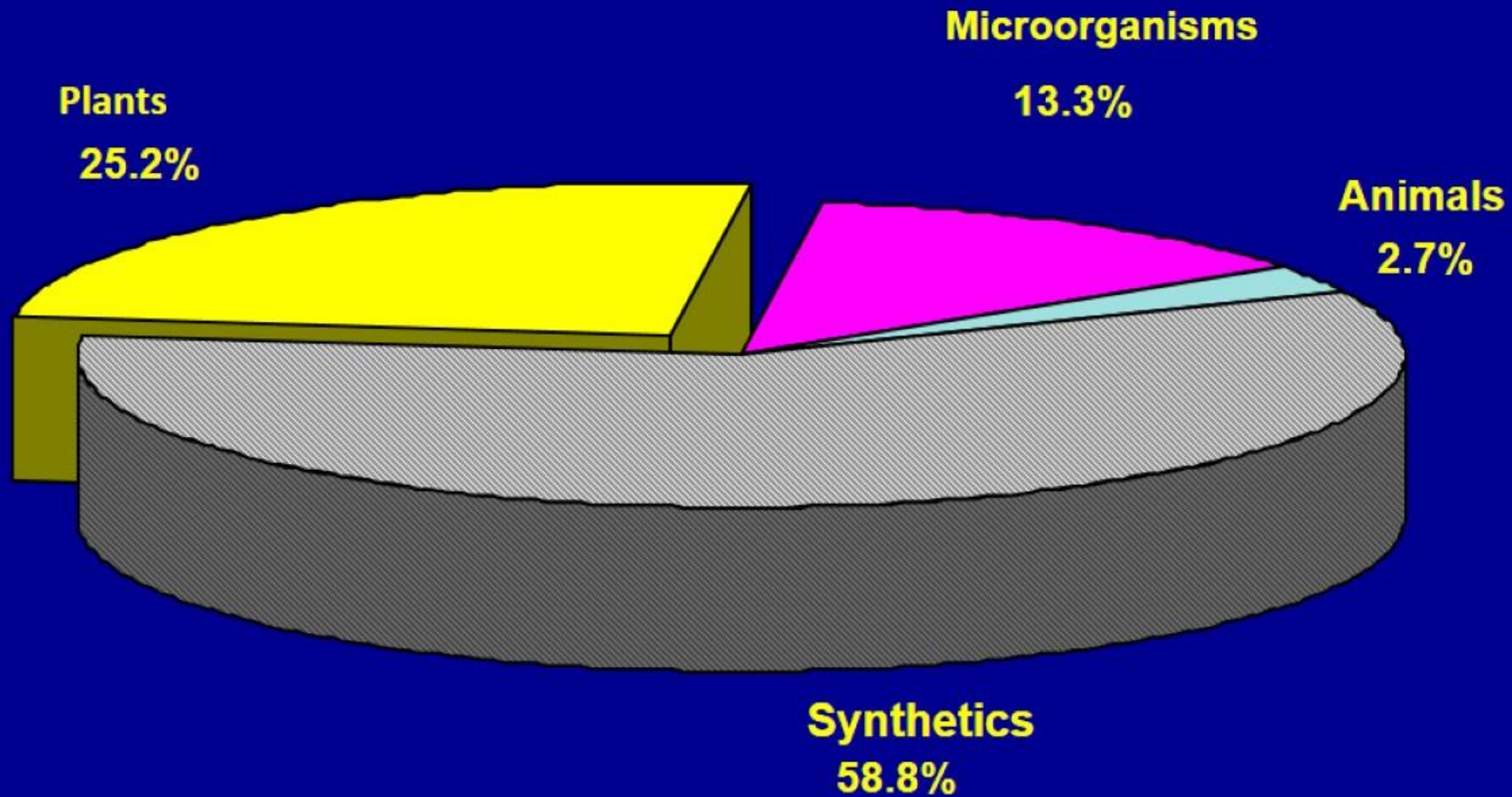
**A BIODIVERSIDADE BRASILEIRA COMO FATOR PROPULSOR PARA
O DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS INOVADORES PARA A SAÚDE
HUMANA.**

João B. Calixto

Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clínicos (CIEnP)

Rio de Janeiro, Maio de 2018.

ORIGIN OF MEDICINES



Global Pharmaceutical Market: about 1.1 Trillion of US dollars

Biodiversidade Brasileira

- Mais de 50.000 espécies de plantas superiores (20-22% do total existente no planeta),
- Mais de 500 espécies de mamíferos,
- Cerca de 3.000 espécies de peixes,
- Mais de 1.500 espécies de pássaros,
- Mais de 500 espécies de anfíbios,
- Milhões de espécies de insetos e microorganismos

The Role of Natural Products on the Development of Modern Medicines

- They are used as source of direct therapeutic agents, (both as pure drugs and phytomedicines);
- They serve as raw material for elaboration of complex semi-synthetic drugs;
- They are used as prototypes for design of lead molecules;
- Plants can be used as taxonomic markers for discovery of new drugs.

The Role of Natural Products in Modern Drug Discovery

- About one-third of the best-selling drugs in the world are natural products or their derivatives;
- Of the 520 new drugs approved between 1983-1994, 39% are natural products or derived from natural products;
- 60-80% of antibacterials and anti-cancer drugs are derived from natural products.

Some Leads Generated Drugs From Natural Products

- Anticholesterolemic agents: simvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin;
- Anti-hypertensive agents : captopril, enalapril ;
- Immunosuppressive agents: cyclosporin A, tacrolimus (FK506), rapamycin;
- Antitumor agents: taxol, docetaxel and camptothecin;
- Antibiotic and antifungal agents: erythromycin; clarithromycin, amphotericin B.

Advantages of Natural Products in the Process of Drug Discovery

- Chemical novelty higher than in other sources that can lead a drug candidate for complex targets
- Great chemical diversity of compounds unmatched by any synthetic chemical collection
- Structures di and tridimensional
- Small molecules capable of being absorbed and metabolized in the body.

Some Difficulties Found in Natural Products Program of Drug Discovery

- Lack of specific legislation in biodiversity-rich countries to control and facilitate the access of biological sources.
- Difficulty of gaining access to biodiversity in natural habitats.
- Difficulties to isolate, purify and chemical characterization of the active compounds.
- Difficulties to assay in modern drug discovery program (HTS) and the too time-consuming compared with synthetic compounds.
- Great structural complexity of natural products making difficult the synthesis of analogue lead compounds.

This is an open access article published under an ACS AuthorChoice [License](#), which permits copying and redistribution of the article or any adaptations for non-commercial purposes.



Review

pubs.acs.org/jnp

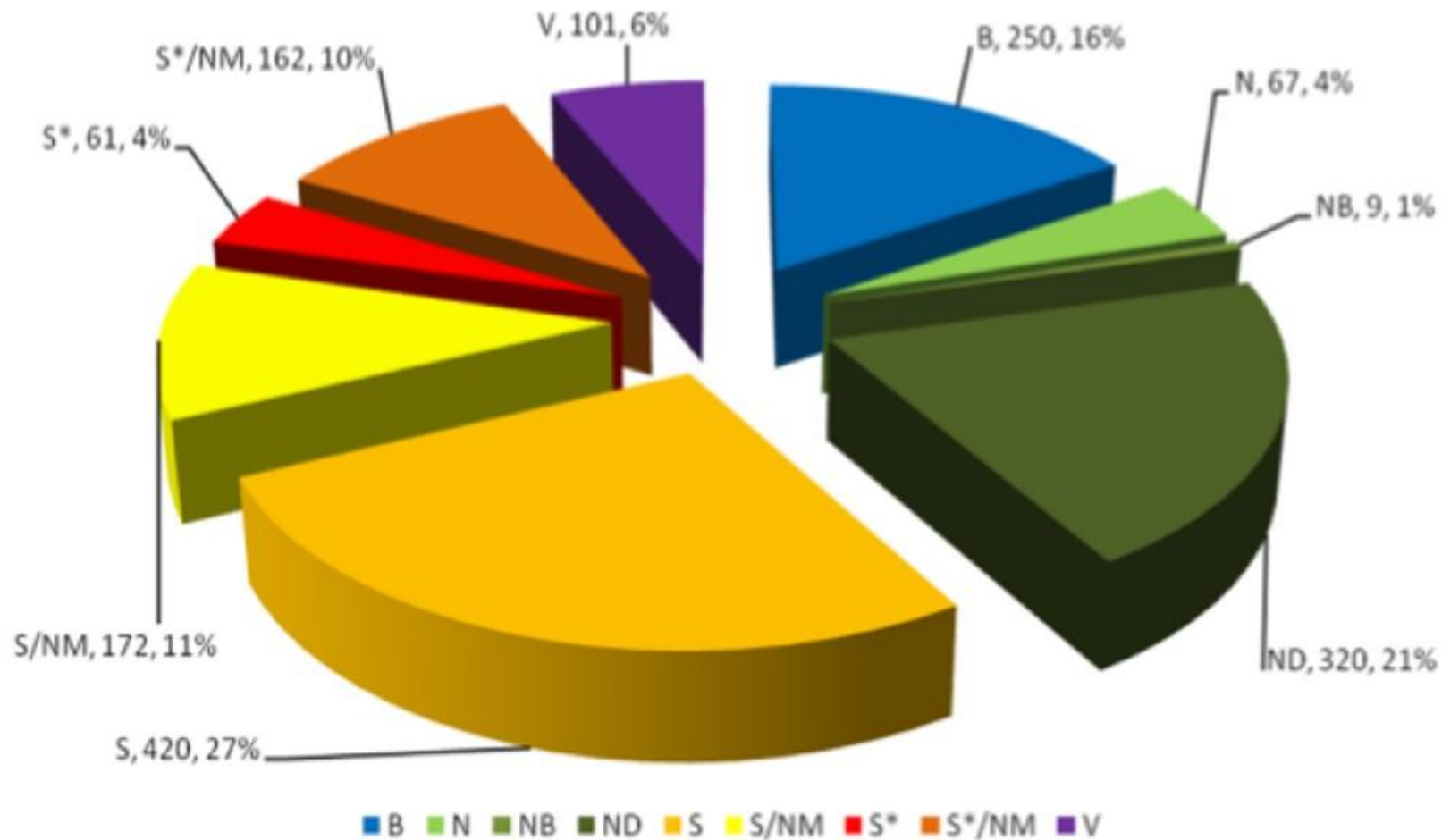
JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS

Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014

David J. Newman^{*,†} and Gordon M. Cragg[‡]

[†]NIH Special Volunteer, Wayne, Pennsylvania 19087, United States

[‡]NIH Special Volunteer, Bethesda, Maryland 20814, United States













- B = Biological
- N = Unaltered Natural Products
- NB = Botanical Drugs (mixture)
- ND = Natural product derivative
- S* = Synthetic drug (NP pharmacophore)
- V = Vaccines
- */NM = Mimic of Natural product

Figure 1. All new approved drugs 1981–2014; $n = 1562$.

Medicines from animal venom toxins:

Therapies

Generic name (BRAND NAME)	Species origin of venom toxin	Mechanism of action	Indication (Diseases)
Approved drugs and therapies in clinical use			
captopril (CAPOTEN®)	 Jararaca pit viper snake (<i>Bothrops jararaca</i>)	angiotensin-converting enzyme inhibitor	hypertension, cardiac failure
enalapril (VASOTEC®)	 Jararaca pit viper snake (<i>Bothrops jararaca</i>)	angiotensin-converting enzyme inhibitor	hypertension, cardiac failure
exenatide (BYETTA®)	 Gila monster lizard (<i>Heloderma suspectum</i>)	glucagon-like peptide-1 receptor agonist	type 2 diabetes mellitus
exenatide (BYDUREON®)	 Gila monster lizard (<i>Heloderma suspectum</i>)	glucagon-like peptide-1 receptor agonist (extended release)	type 2 diabetes mellitus
ziconotide (PRIALT®)	 Magical cone marine snail (<i>Conus magus</i>)	Ca _v 2.2 channel antagonist	management of severe chronic pain
bivalirudin (ANGIOMAX®)	 European medicinal leech (<i>Hirudo medicinalis</i>)	reversible direct thrombin inhibitor	anticoagulant in percutaneous coronary intervention
lepirudin (REFLUDAN®)	 European medicinal leech (<i>Hirudo medicinalis</i>)	binds irreversibly to thrombin	anticoagulation in heparin-associated thrombocytopenia; thromboembolic disease
desirudin (IPRIVASK®)	 European medicinal leech (<i>Hirudo medicinalis</i>)	selective and near-irreversible inhibitor of thrombin	prevention of venous thrombotic events

platelet gel (PLATELTEX-ACT [®])		Common lancehead snake (<i>Bothrops atrox</i>)	cleaves A α -chain of fibrinogen	gelification of blood for topical applications
fibrin sealant (VIVOSTAT [®])		Brazilian lancehead snake (<i>Bothrops moojeni</i>)	cleaves A α -chain of fibrinogen	autologous fibrin sealant in surgery
thrombin-like enzymes		Chinese moccasin snake (<i>Deinagkistrodon acutus</i>) or Siberian pit viper snake (<i>Gloydius halys</i>) or Ussuri mamushi viper (<i>Gloydius ussuriensis</i>)	fibrinogenase	antithrombotics; defibrinating agent for the treatment and prevention of thromboembolic disease
hemocoagulase (REPTILASE [®])		Common lancehead snake (<i>Bothrops atrox</i>) or Jararaca pit viper snake (<i>Bothrops jararaca</i>) or Brazilian lancehead snake (<i>Bothrops moojeni</i>)	cleaves A α -chain of fibrinogen; factor X and/or prothrombin activation	prophylaxis and treatment of hemorrhage in surgery
medicinal leech therapy		European medicinal leech (<i>Hirudo verbana</i>) or other species	inhibits platelet aggregation and the coagulation cascade	skin grafts and reattachment surgery
Drugs in clinical trials (in 2016)				
<i>Dendroaspis</i> natriuretic peptide (cenderitide, CD-NP) Capricor Therapeutics		Eastern green mamba snake (<i>Dendroaspis angusticeps</i>)	inhibit platelet aggregation and the coagulation cascade	congestive cardiac failure
<i>Stichodactyla</i> toxin ShK (dalazatide, ShK-186) Kineta		Sun sea anemone (<i>Stichodactyla helianthus</i>)	K _v 1.3 channel antagonist	psoriatic arthritis, multiple sclerosis, lupus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases
chlorotoxin (BLZ-100, TM-601) Blaze Bioscience		Deathstalker (Yellow scorpion) (<i>Leiurus quinquestriatus</i>)	binds to membrane type-1 matrix metalloproteinase (MMP), MMP-2 matrix MMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, CLC-3 Cl ⁻ channel in glioma cells and other tumors of neuroectodermal origin	glioma and other central nervous system tumors
sorigidin (SOR-C13) Soricimed		Northern short-tailed shrew (<i>Blarina brevicauda</i>)	inhibitor of the Ca ²⁺ -selective transient receptor potential channel TRPV6	ovarian (and other) cancers

THE DISCOVERY OF BRADYKININ (1949)



Maurício Rocha e Silva
(1910-1983)



Wilson Teixeira Beraldo
(1917-1998)



Gastão Rosenfeld
(?? -1990)



The first results of the bradykinin discovery was published in 1949 in the first number of *Ciência e Cultura*, a new journal from SBPC.

M. Rocha e Silva, Wilson T. Beraldo and G. Rosenfeld
BRADYKININ, A HYPOTENSIVE AND SMOOTH MUSCLE
STIMULATING FACTOR RELEASED FROM PLASMA
GLOBULIN BY SNAKE VENOMS AND BY TRYPSIN
Am J Physiol 1949; 156: 261 - 273.

NOTAS ORIGINAIS

Um novo princípio auto-farmacológico
(Bradicinina) liberado do plasma sob a ação
de venenos de cobra e da tripsina (*)

M. ROCHA E SILVA

WILSON T. BERALDO

Secção de Bioquímica e Farmacodinâmica
(Instituto Biológico - São Paulo)

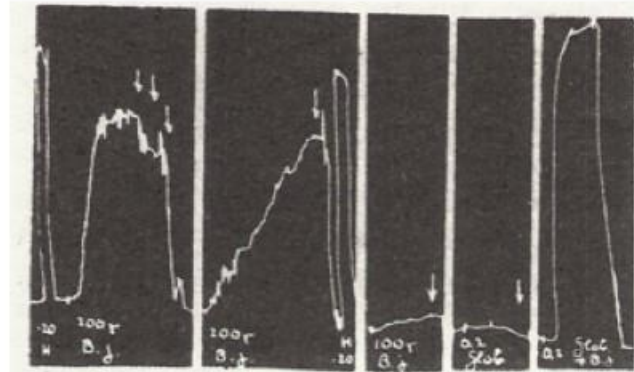


FIG. 1 — Traçado das contrações do intestino isolado de cobaia. Nas três primeiras secções, dessensibilização ao veneno de *Bothrops jararaca*. Na quarta secção, adição de 0,2 cc. da solução de globulina de boi. Na quinta secção, 2 cc. de globulina + 0,2 mg. do veneno foram incubados durante 2 minutos e, em seguida, 0,2 cc. da mistura adicionados ao banho, resultando forte contração.

H = solução de histamina 1: 2 milhões.

NOTAS ORIGINAIS

Um novo princípio auto-farmacológico (Brdicininina) liberado do plasma sob a ação de venenos de cobra e da tripsina (*)

M. ROCHA E SILVA

WILSON T. BERALDO

Secção de Bioquímica e Farmacodinâmica
(Instituto Biológico - São Paulo)

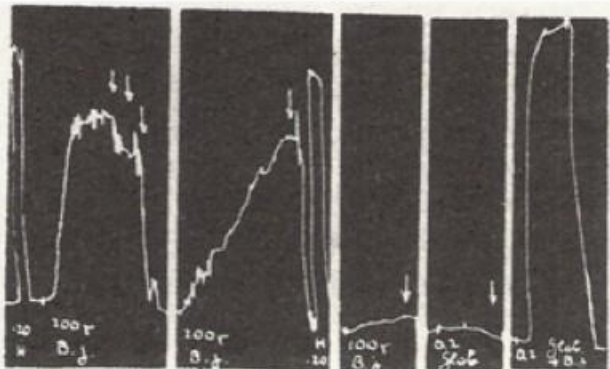


FIG. 1 — Traçado das contrações do intestino isolado de cobaia. Nas três primeiras secções, dessensibilização ao veneno de *Bothrops jararaca*. Na quarta secção, adição de 0,2 cc. da solução de globulina de boi. Na quinta secção, 2 cc. de globulina + 0,2 mg. do veneno foram incubados durante 2 minutos e, em seguida, 0,2 cc. da mistura adicionados ao banho, resultando forte contração. H = solução de histamina 1: 2 milhões.

CIENCIA
E
CULTURA

Vol. I - N. 1-2

Para correspondência:
Caixa Postal. 2926
S. Paulo - Brasil

Benevolência de Francisco Pignatari

JANEIRO-ABRIL DE 1949

INDICE

M. Autuori — Investigações sobre a biologia da saúva	4	Alcides Carvalho e C. A. Krug — Biologia da flôr do cafeeiro <i>Coffea arabica</i> L.	35
Oscar Sala — O gerador eletrostático e suas aplicações	12	M. P. Sawaya — Sobre o nome do sapo comum do Estado de São Paulo	38
F. Borges Vieira — Cooperaçào internacional e progresso da higiene no Brasil	16	COMENTARIOS	
K. Silberschmidt — Enxertias entre plantas de diferentes famílias ..	22	Paulo Sawaya — Concurso para a cadeira de história natural no magistério secundário	40
PESQUISAS RECENTES		Apelo em favor das bibliotecas científicas do Estado	42
Hormônios dos invertebrados (crustáceos)	28	Organização da Ciência no Brasil	44
Efeito da luz e temperatura sobre os cromatóforos do carangueijo (<i>Uca</i>)	30	Conselho de Orientação Científica	45
Temperatura e ritmo endógeno em <i>Uca</i>	30	HOMENS E INSTITUIÇÕES	
Multiplicação do bacteriófago ..	31	Prêmios Nobel de 1948	46
NOTAS ORIGINAIS		LIVROS E REVISTAS	51
M. Rocha e Silva e Wilson T. Beraldo — Um novo princípio auto-farmacológico (Brdicininina) liberado do plasma sob a ação de venenos de cobra e da tripsina ..	32	NOTICIARIO	57
		Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (Sócios Fundadores)	69

Corpo de Redaçào:

José Reis

Marcello Damy de Souza Santos

Heinrich Rheinboldt

Viktor Leins

Carlos Arnaldo Krug

Secretário de Redaçào: Newton Freire Maia

★

PREÇO DO EXEMPLAR: Cr\$ 10,00

Instalações da Laborterapica S. A.

Indústria Química e Farmacêutica



Rua Carlos Gomes, 924 — Santo Amaro — Est. São Paulo

★

FABRICANTES DE VITAMINAS — HORMÔNIOS — EXTRATOS OPOTERAPICOS E DA INSULINA LABOR. ALTAMENTE PURIFICADA. PADRONIZAÇÃO PERFEITA E CONTROLE RIGOROSO

★

Escritórios: Rua Pires da Mata, 963 — São Paulo

convem que a

Penicilina  Brasileira
seja amarela e amarela
Porque:

com o mesmo numero de Unidades Oxford

G-AMARELA-AMORFA



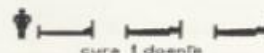
cura 3 doentes, no minimo

protege 46 camandões contra infecção pneumocócica



protege 5 camandões contra toxinas bacterianas

G-CRISTALINA



cura 1 doente

protege 1 camandão contra infecção pneumocócica



protege 1 camandão contra toxinas bacterianas

a penicilina G-amarela-amorfa é terapeuticamente cerca de 3 a 5 vezes mais ativa do que a cristalina graças aos fatores sinérgicos naturais que contém

“ Um outro aspecto interessante do problema é o fato de que a mesma globulina (bradicininógeno) que gera a bradicinina, quando em contacto com o veneno, é a mesma fração que gera a hipertensina (hipertensinógeno), quando em contacto com a renina. Portanto, a mesma fração do plasma possui, sob forma inativa, os precursores de dois princípios de ação antagônica: um vaso-pressor (hipertensina) e outro hipotensor (bradicinina)” .

DISCOBERTA DO FATOR POTENCIADOR DA BRADICININA (PBF)- I



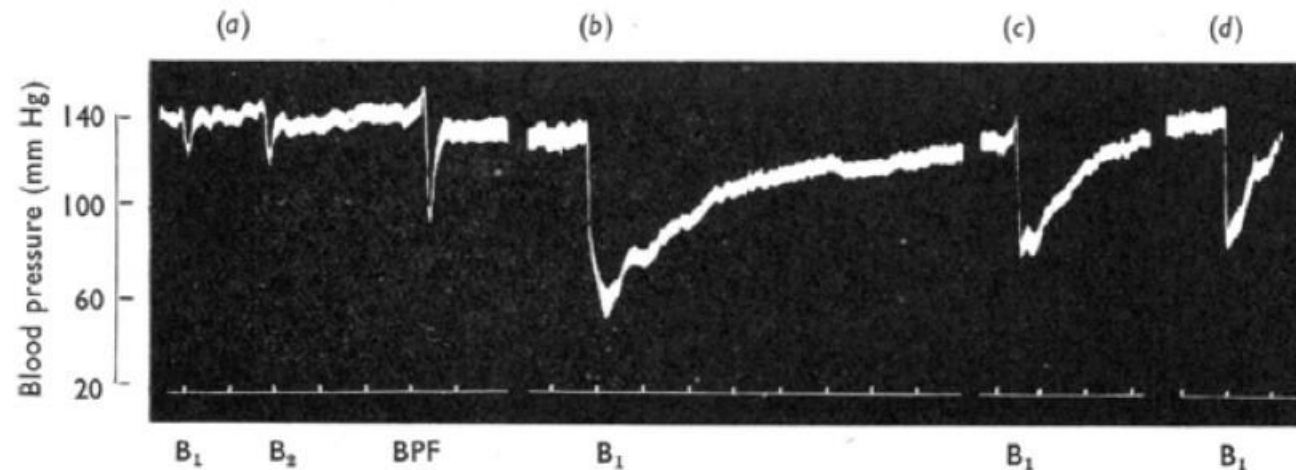
Brit. J. Pharmacol. (1965), **24**, 163-169.

A BRADYKININ-POTENTIATING FACTOR (BPF) PRESENT IN THE VENOM OF *BOTHRUPS JARARACA*

BY
S. H. FERREIRA

From the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, U.S.P. Ribeirão Preto, E.S. Paulo, Brazil

(Received May 27, 1964)



Sérgio Ferreira ladeado pelos farmacologistas Salvador Moncada (à esquerda) e John Robert Vane (à direita). Cerimônia de entrega do Prêmio Nobel de Medicina a John R. Vane, 1982

The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era

Alan L. Harvey^{1,2}, RuAngelie Edrada-Ebel² and Ronald J. Quinn³



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Pharmacological Research

2016

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs



Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives

Rafael C. Dutra^a, Maria M. Campos^{b,c}, Adair R.S. Santos^d, João B. Calixto^{e,*}

^a *Laboratório de Autoimunidade e Imunofarmacologia, Campus Araranguá, Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, SC, Brazil*

^b *Instituto de Toxicologia e Farmacologia, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil*

^c *Faculdade de Odontologia, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil*

^d *Laboratório de Neurobiologia da Dor e Inflamação, Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas, Campus Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil*

^e *Centro de Inovação e Ensaios Pré-clínicos (CIEnP), Cachoeira do Bom Jesus, Florianópolis, SC, Brazil*

Evolução dos Resumos Apresentados no Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil (1980- 2016).



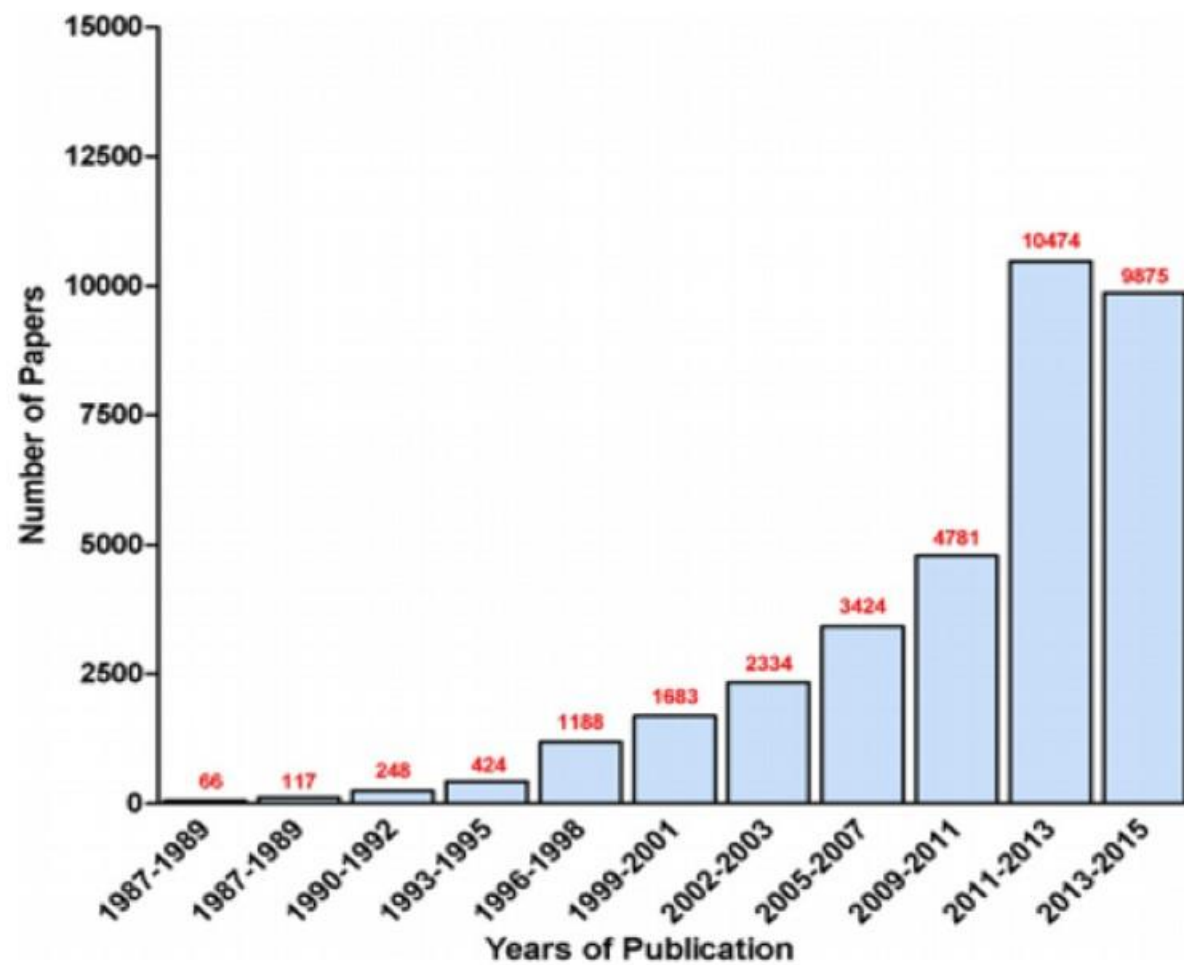


Fig. 3. Number of papers published by Brazilian scientists on plants in the last 28 years.

Brazilian scientists published a great amount of scientific papers about plants in the last 28 years (between the years 1987 and 2015). Surprisingly, between 2011 and 2013 Brazilian researchers published more than 10,000 scientific articles on this topic. Total number of manuscripts: 34,614 papers. Keywords used for searching were: plants (Title—Abstract—Keywords) in the Life Sciences or Health Sciences (Subject area). Document type—original article or review. Date: October 21st 2015. Source: Scopus.

Some Partnerships of Our Lab With Pharmaceutical Industries

Company	Beginning of the Partnership	Number of Projects	Number of Patents	Peer Reviewed Publications	Products
Laboratório Catarinense	1992	14	04	05	Phase II
Laboratório Aché	1998	20	03	05	02 Phase II, Phase III
Centroflora	2003	01	-	-	-
Laboratório Biosintética	2000	03	-	-	-
Biolab Sanus	2007	02	-	01	-
Eurofarma	2001	02	-	-	-
Farmasa	2007	02	-	-	-
Natura	2003	01	01	-	01
Amazônia Fitomedicamentos	2004	08	04	06	Phase I e II
YBIOS	2006	01	-	-	-

Casos de sucesso: produtos no mercado

Unidades vendidas em 2016 > 1 milhão

Vendas em 2016 : 30 milhões de reais

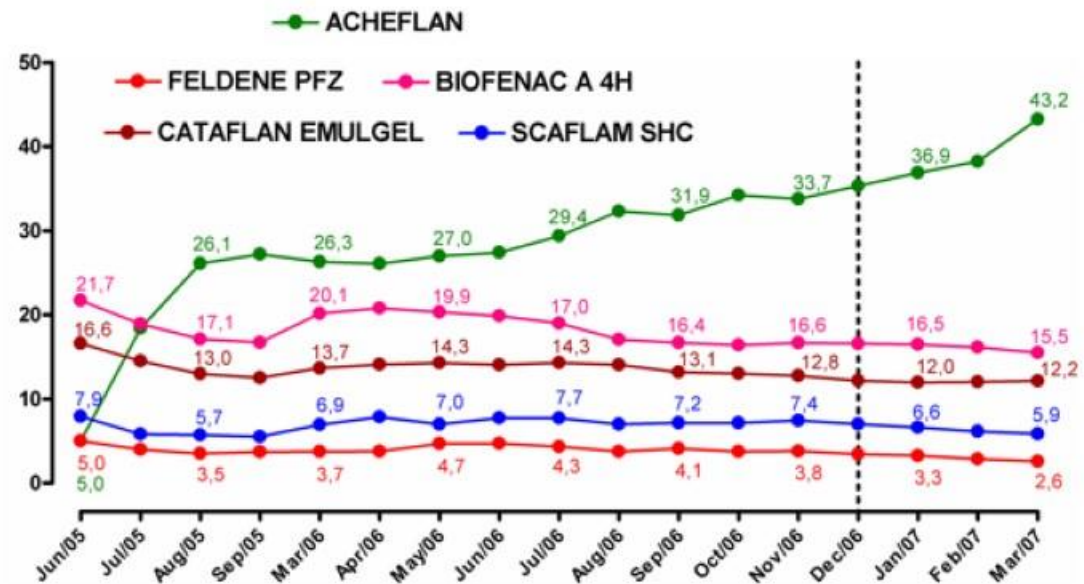
Total de vendas desde o lançamento (2005) : 219 milhões de reais



Cordia verbenacea



Prescrições médicas



Casos de sucesso: produtos no mercado

Sintocalmy – extrato padronizado isento de alcalóides

Unidades vendidas em 2016 = 640.000

Vendas em 2016 > 30 milhões de reais

Total de vendas desde o lançamento (2010) - 127 milhões de reais



Passiflora incarnata

PARCERIA UFSC-FINEP-NATURA

Natura Chronos flavonóides de passiflora



UM MECANISMO DE ENVELHECIMENTO ATE AGORA DESCONHECIDO

Todos os dias, a sua pele sofre a ação de agentes de envelhecimento, como a radiação solar, o estresse e a poluição. Essas agressões acabam gerando os microdanos, responsáveis pela formação de novas rugas e pela intensificação das já existentes.

A NATURA PESQUISOU A AÇÃO DOS MICRODANOS E DESCOBRIU COMO É POSSÍVEL REDUZIR ESSE PROCESSO PARA DESACELERAR O ENVELHECIMENTO DA PELE.



O ESTUDO DA BIODIVERSIDADE

nos levou à *Passiflora alata*, espécie nativa brasileira. Das suas folhas são extraídos os flavonóides de passiflora. Uma inovação capaz de retardar o envelhecimento da pele.






O USO DA TECNOLOGIA

nos permitiu criar um processo de extração e purificação dos flavonóides de passiflora.

RANKING DOS 20 PRINCIPAIS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS COMERCIALIZADOS NO BRASIL (2014-2016) - (VENDAS EM REAIS)

RNK PRODUTOS		LABORATÓRIO	2014	2015	2016
1º.	SEAKALM (NAU)	NAU - NATULAB	45.427.434	53.021.722	73.532.095
2º.	TAMARINE (FAS)	FAS - FARMASA	66.046.870	65.137.304	69.107.367
3º.	ABRILAR (FQM)	FQM - FARMOQUIMICA	56.835.680	57.187.746	56.041.695
4º.	RITMONEURAN (HTZ)	HTZ - HERTZ	28.934.404	38.954.185	46.146.252
5º.	HEPATILON (HTZ)	HTZ - HERTZ	28.237.678	38.000.107	44.372.082
6º.	GINKOLAB (MB9)	MB9 - MULTILAB	36.350.042	39.654.429	40.616.829
7º.	FORFIG (MMF)	MMF - MOMENTA FARMACEUTI	34.469.320	38.296.345	39.563.911
8º.	ARLIVRY (NAU)	NAU - NATULAB	23.898.364	30.653.572	36.283.627
9º.	GINKOMED (CM5)	CM5 - CIMED	30.859.809	30.474.632	34.742.246
10º.	CALMAN (A3N)	A3N - ASPEN PHARMA	27.359.772	28.896.152	32.199.487
11º.	KALOBA (TAK)	TAK - TAKEDA PHARMA	24.660.892	26.642.951	30.385.712
12º.	ACHEFLAN (A4H)	A4H - ACHÉ	26.084.694	28.557.078	30.317.618
13º.	FORTEVIRON (WPR)	WPR - WALDEMIRO PEREIRA	23.510.878	26.431.335	29.855.790
14º.	PASALIX (MJA)	MJA - MARJAN	32.818.707	29.874.426	29.407.834
15º.	SINTOCALMY (A4H)	A4H - ACHÉ	22.475.716	26.224.730	28.580.124
16º.	PLANTABEM (TAK)	TAK - TAKEDA PHARMA	27.382.972	27.851.738	28.360.304
17º.	ARPADOL (APS)	APS - APSEN	24.346.238	25.795.649	28.060.150
18º.	NATURETTI (S.A)	S.A - SANOFI	28.697.338	27.765.050	27.667.668
19º.	VECASTEN (MJA)	MJA - MARJAN	24.244.746	24.552.986	24.513.521
20º.	MELAGRIÃO (C&S)	C&S - CATARINENSE	20.406.447	22.284.364	23.646.899
TOTAL FITOMEDICAMENTOS		-	1.431.821.577	1.616.828.190	1.763.148.531

Drug Development and Partnership With Brazilian Pharmaceutical Companies

Product/Lab	Clinical Use	Pre-Clinical	Phase I	Phase II	Phase III
Laboratório Catarinense	Depression				
AM 11 - AF	Pain, inflammation				
AM 10 - AF	Cancer	 Interrupted			
Aché 03	Diarrhea				
Aché 09	Metabolic Disease	 Interrupted			

Principais “*Claims*” de produtos cosméticos

Clareador

Fotoprotetor

Antioxidante

Fotoenvelhecimento

Regenerador

Antisséptico

Renovador

Antimicrobiano

Calmante

Adstringente

Pró-aging

Limpeza

Hidratante

Emoliente

Firmeza



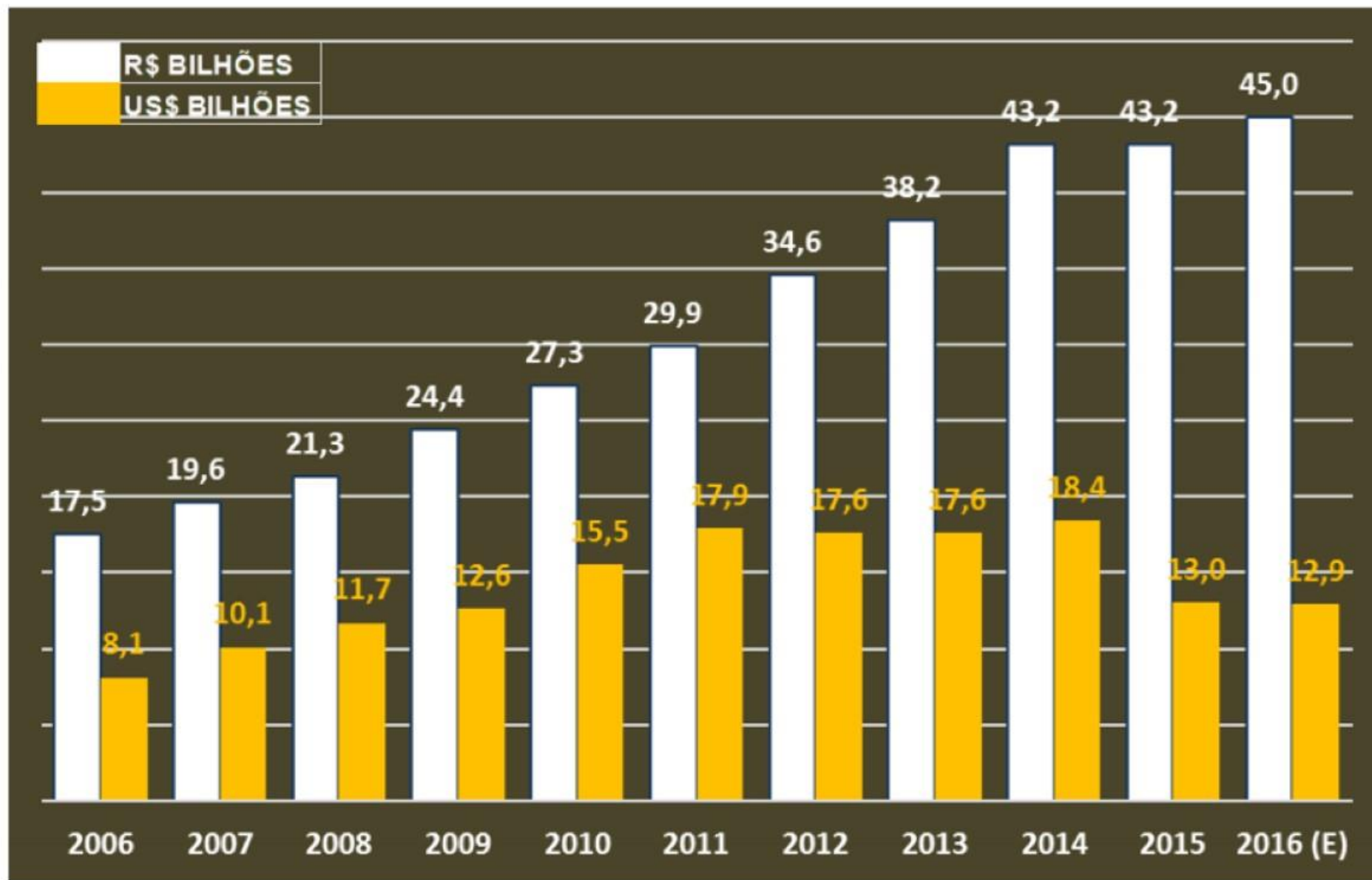
- ❑ Cerca de 400 grandes fabricantes;
- ❑ 80 % do mercado dedicado aos cuidados com a pele (USA e Europa);



Table 1 Cosmeceutical Product & Chemical Demand (\$M)

	2002	2007	2012	2017	% Annual Growth	
					2002–2007	2007–2012
Cosmeceutical product demand	3,558	5,760	8,240	11,520	10.1	7.4
Skin care	2,325	3,550	5,150	7,350	8.8	7.7
- Age-defying products	1,000	1,750	2,780	4,270	11.8	9.7
- Other skin care	1,325	1,800	2,370	3,080	6.3	5.7
Hair care	540	660	795	950	4.1	3.8
Injectables	205	615	990	1,430	24.6	10
Lip care	205	350	500	700	11.3	7.4
Tooth whitening	103	225	280	330	16.9	4.5
Other	180	360	525	760	14.9	7.8

Source: The Freedonia Group.

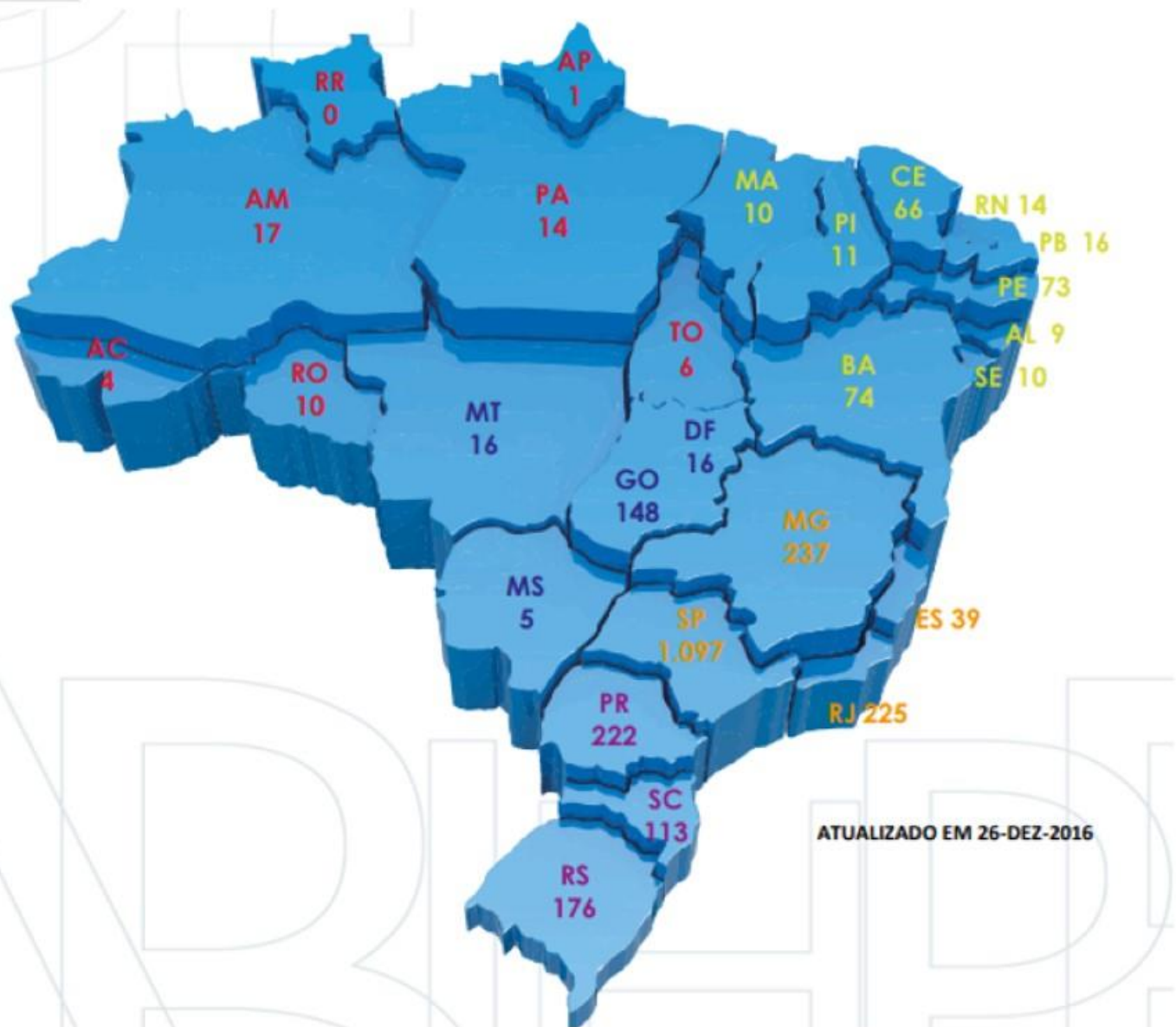




CIEnP

Centro
e Ensaio

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DAS EMPRESAS DE COSMÉTICOS NO BRASIL(2016)



ATUALIZADO EM 26-DEZ-2016

NORTE	52
CENTRO-OESTE	185
NORDESTE	283
SUDESTE	1.611
SUL	511
BRASIL*	2.642

* Empresas regularizadas na ANVISA

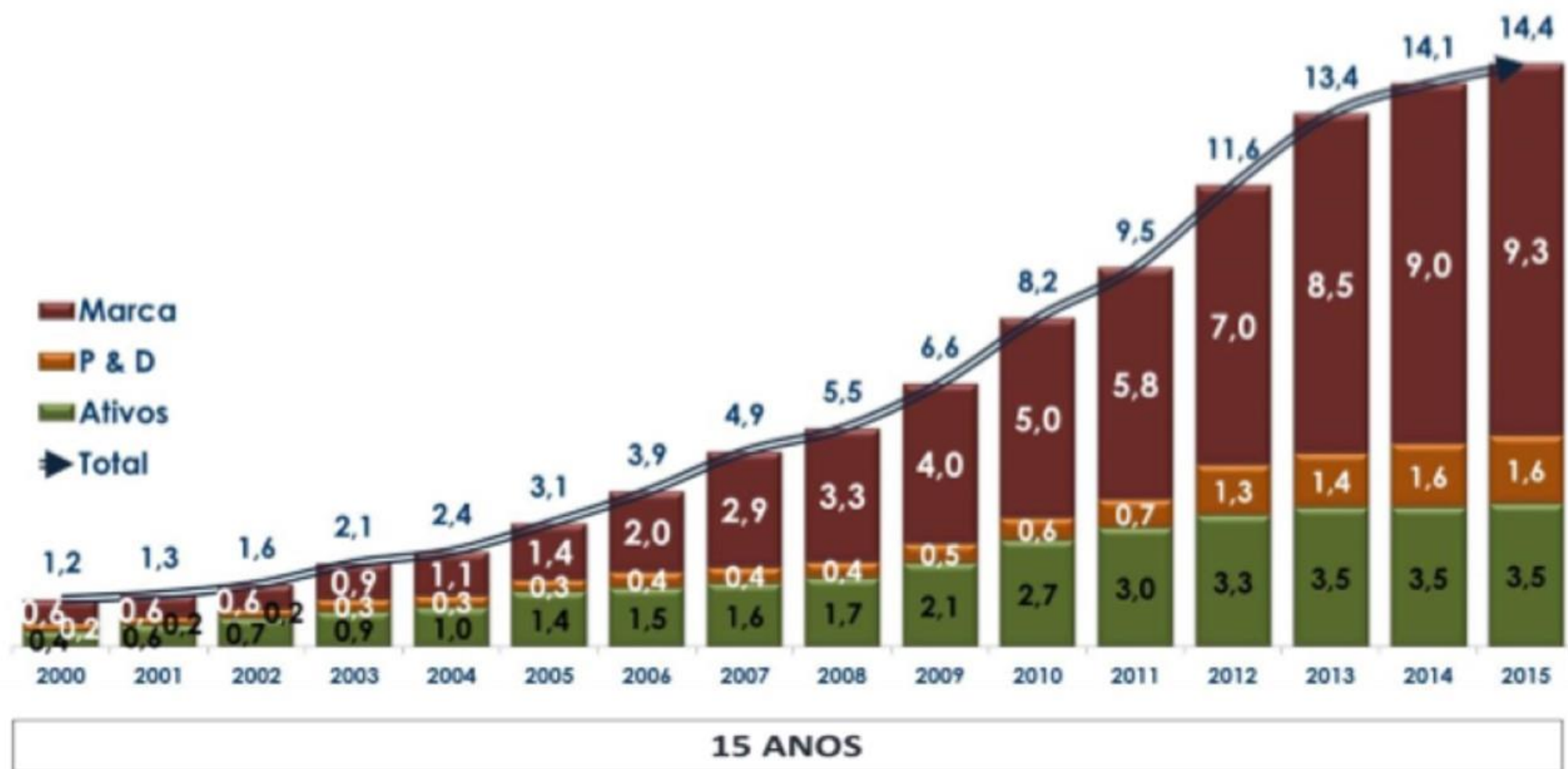


CIEnP

Centro de Inovação
e Ensaios Pré-Clinicos

INVESTIMENTOS DAS INDUSTRIAS NACIONAIS NO SETOR

➔ Contribuição para a movimentação da economia (bilhões/ano)



Fonte: Empresas do setor de HPPC, ABIHPEC, Sistema Alice, Análises Booz&Co, IBGE e LCA.

Abacate

Espécie: *Persea americana*

Origem: Exótica

Distribuição: Regiões sul, sudeste e nordeste

- ❖ Aumento da absorção transdermal de ativos;
- ❖ Níveis significativos de Vitaminas B, C e E;
- ❖ Antioxidante;
- ❖ Estimula síntese de elastina e colágeno;
- ❖ Modula ativação de leucócitos;
- ❖ Semente / casca > polpa



Parte utilizada: Fruto, semente, casca

Cacau

Espécie: *Theobroma cacao*

Origem: Exótica

Distribuição: Regiões norte e nordeste

- ❖ Antioxidante
- ❖ Anti-inflamatório
- ❖ Anti-rugas
- ❖ Fotoenvelhecimento

Parte utilizada: Semente, cascas



Coco

Espécie: *Cocos nucifera*

Origem: Exótica

Distribuição: Regiões sudeste, norte e nordeste



- ❖ Fotoproteção
- ❖ Emoliente
- ❖ Antimicrobiano
- ❖ Regeneração

Parte utilizada: água, polpa



Babaçu

Espécie: *Orbignya speciosa*

Origem: Nativa

Distribuição: Regiões norte, nordeste e centro-oeste

❖ Anti-inflamatório



Parte utilizada: Frutos



Manga

Espécie: *Mangifera indica*

Origem: Exótica

Distribuição: Todo o Brasil

- ❖ Fotoproteção
- ❖ Antimicrobiano



Parte utilizada: Fruto, semente



Murumuru

Espécie: *Astrocaryum murumuru*

Origem: Nativa

Distribuição: Região norte

❖ Hidratante



Bacurí

Espécie: *Platonia insignis*

Origem: Nativa

Distribuição: Regiões norte e nordeste

❖ Hidratante



Parte utilizada: Frutos, semente.

Buriti

Espécie: *Mauritia flexuosa*

Origem: Nativa

Distribuição: Região sudeste, centro-oeste, norte e nordeste

- ❖ Antimicrobiano
- ❖ Antioxidante



Parte utilizada: Frutos

Açaí

Espécie: *Euterpe oleracea*

Origem: Nativa

Distribuição: Região norte, nordeste e centro-oeste

- ❖ Fotoprotetor
- ❖ Antioxidante



Parte utilizada: Frutos, raiz, folhas, semente.



Umbu e Umbu-Cajá

Espécie: *Spondias tuberosa*

Origem: Nativa

Distribuição: Regiões sudeste e nordeste



❖ Antioxidante



Parte utilizada: Frutos.

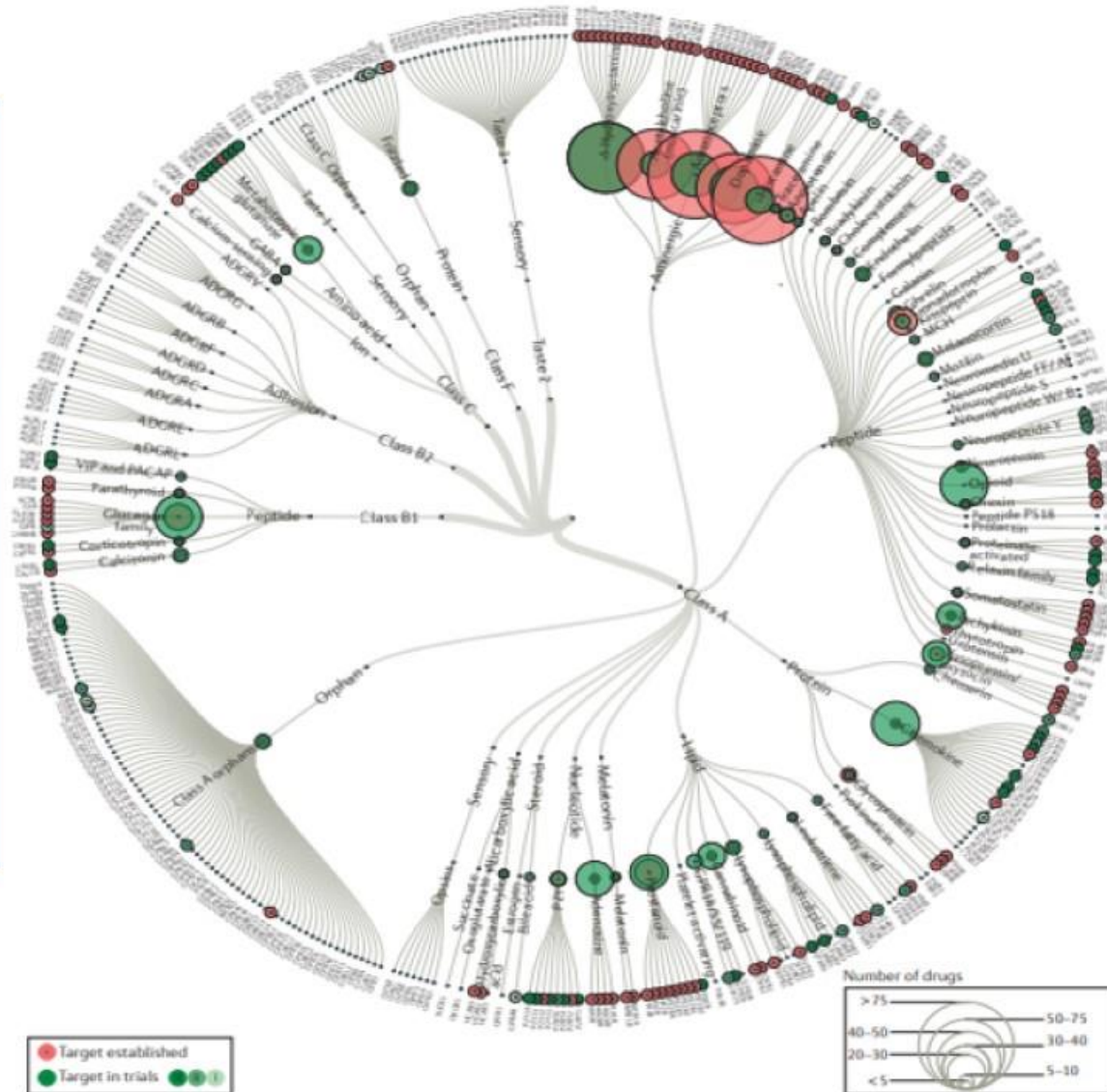
NATURAL PRODUCTS AS A TOOL FOR DISCOVERY OF NEW TARGETS AND FOR DEVELOPMENT OF NEW THERAPEUTICS

Some relevant natural derived toxins or plant-derived compound on the identification of new targets for drug development

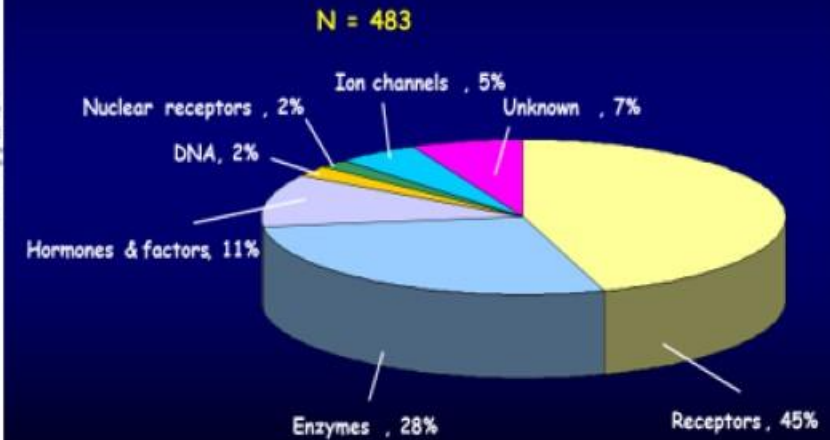
TOXIN	ORIGIN	SPECIE	MAIN BIOLOGICAL EFFECTS
Botulinium toxin	Bacterium	<i>Clostridium botulinium</i>	Inhibits over activity of neurons: strabismus dystonias, migraine
Coleral toxin	Bacterium	<i>Vibrium cholerae</i>	Stimulate Gs protein  cAMP
Pertussis toxin	Bacterium	<i>Bordetella pertussis</i>	Inhibit Gi protein  cAMP
Mangalgin	Mamba snake	<i>Dendroaspis polylepis</i>	Block acid-sensing channel (ASIC)
μ -SLPTX-Ssmba	Centipede	<i>Scolopendra subspinipes mutilans</i>	Block sodiun channel Na _v 1.7 subitype analgesic action
Tetrodotoxin	Several pufferfish species	-	Selective blocker of voltage Na channels
Carybdotoxin	Scorpion	<i>Leiurus quinquestrialus</i>	Inhibitor of big conductance Ca ²⁺ activated K ⁺ channels
Iberitotoxin	Scorpion	<i>Buthus tamulus</i>	Inhibits selectively the high conductance Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel (K _{Ca} 1.1)
Phorbol esters	Plant	<i>Croton tiglium and others</i>	Potent activator of several classes of protein kinase C
Forskolin	Plant	<i>Plectranthus barbatus</i>	Activator of adenylate cyclase and increase of cAMP
Capsaicin	Plant	<i>Capsicun sp</i>	Activator of transient receptor potential type TRPV1
Resiniferotoxin	Plant	<i>Euphorbia resinifera</i>	Ultrapotente TRPV1 activator
Ryanodine	Plant	<i>Ryania speciosa</i>	Activator of ryanodine receptor and release of Ca ²⁺ from sarcoplasma reticulum

Role of G-Protein Coupled Receptors in Drug Discovery

- 475 drugs (~34% of all FDA approved drugs).
- ~ 321 agents are currently in clinical trials, of which ~20% target 66 potentially novel GPCR targets without an approved drug.



Classes Bioquímicas de Drogas Desenvolvidas para Alvos Terapêuticos



Fonte : Science , 287: 1962, 2000

Discovery of Transient Receptor Potential



David Julius - UCSF



Impaired Nociception and Pain Sensation in Mice Lacking the Capsaicin Receptor

M. J. Caterina,^{1*} A. Leffler,² A. B. Malmberg,² W. J. Martin,²; J. Trafton,² K. R. Petersen-Zeltz,² M. Koltzenburg,² A. I. Basbaum,² D. Julius¹

14 APRIL 2000 VOL 288 SCIENCE

Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia

John B. Davis,¹ Julie Gray,¹ Martin J. Guntherpe,¹ Jonathan P. Hatcher,¹ Phil T. Davey,¹ Philip Overend,¹ Mark H. Harries,¹ Judi Latcham,¹ Colin Clapham,¹ Kirsty Atkinson,¹ Stephen A. Hughes,¹ Kim Rance,¹ Evelyn Grau,¹ Alex J. Harper,¹ Perdita L. Pugh,¹ Derek C. Rogers,¹ Sharon Bingham,¹ Andrew Randall¹ & Steven A. Sheardown²

NATURE | VOL 405 | 11 MAY 2000



A TRP Channel that Senses Cold Stimuli and Menthol

Andrea M. Peier,¹ Anand Mozhayk,¹ Anne C. Hergarden,¹ Adam J. Rosen,¹ David A. Anderson,¹ Gina M. Story,¹ Taryn J. Earley,¹ Boris Dragan,¹ Peter McIntyre,¹ Stuart Bevan,¹ and Ardem Patapoutian^{1,2*}

Cell, Vol. 108, 705-710, March 6, 2002, Copyright © 2002 by Cell Press

Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation

David S. Hwang,¹ Werner W. Beusscher,¹ & David Julius¹

NATURE | 19 February 2002 | DOI: 10.1038/98479f

Cell, Vol. 112, 819-829, March 21, 2003, Copyright © 2003 by Cell Press

ANKTM1, a TRP-like Channel Expressed in Nociceptive Neurons, Is Activated by Cold Temperatures

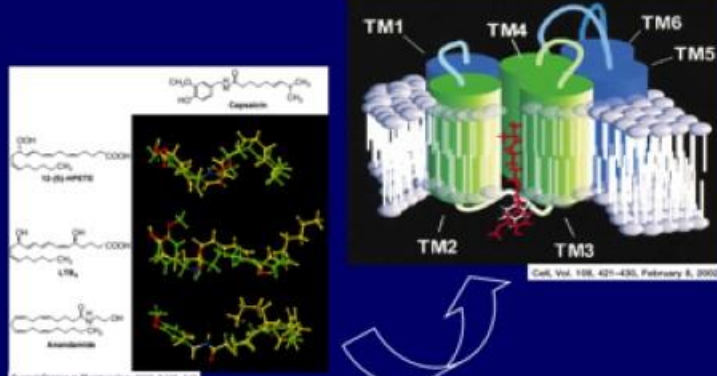


Gina M. Story,¹ Andrea M. Peier,² Alison J. Reeve,¹ Samer R. Eick,¹ Johannes Mosbacher,¹ Todd R. Hricik,¹ Taryn J. Earley,² Anne C. Hergarden,¹ David A. Anderson,² Sun Wook Hwang,¹ Peter McIntyre,¹ Tim Jegla,² Stuart Bevan,¹ and Ardem Patapoutian^{1,2*}

TERMOCEPTORS FROM THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL (TRP) ION CHANNEL FAMILY

-15 °C	-22 °C	-33 °C	-43 °C	-52 °C
Noxious cold	Cool	Warm	Heat	Noxious heat
Mustard oil Cinnamon oil Wintergreen oil	Menthol Eucalyptol	???	Capsaicin AEA, LTs Low pH	Insulin-like growth factor-I (IGF-I)

CAPSAICIN AND LIPID MEDIATORS INTERACT WITH INTRACELLULAR DOMAINS OF VR1



Cell, Vol. 108, 401-410, February 8, 2002

Role of Transient Potential Receptors in Drug Discovery

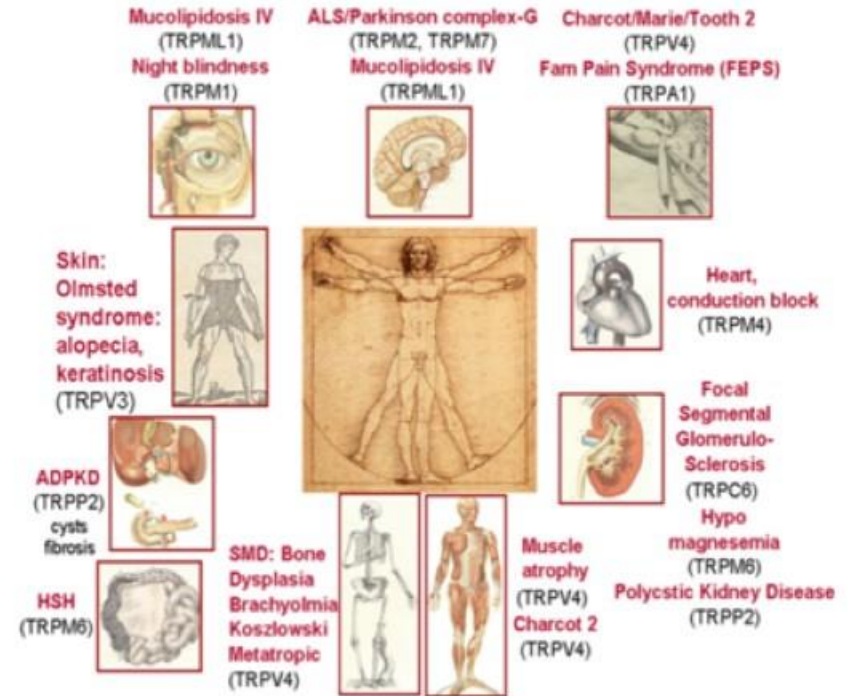
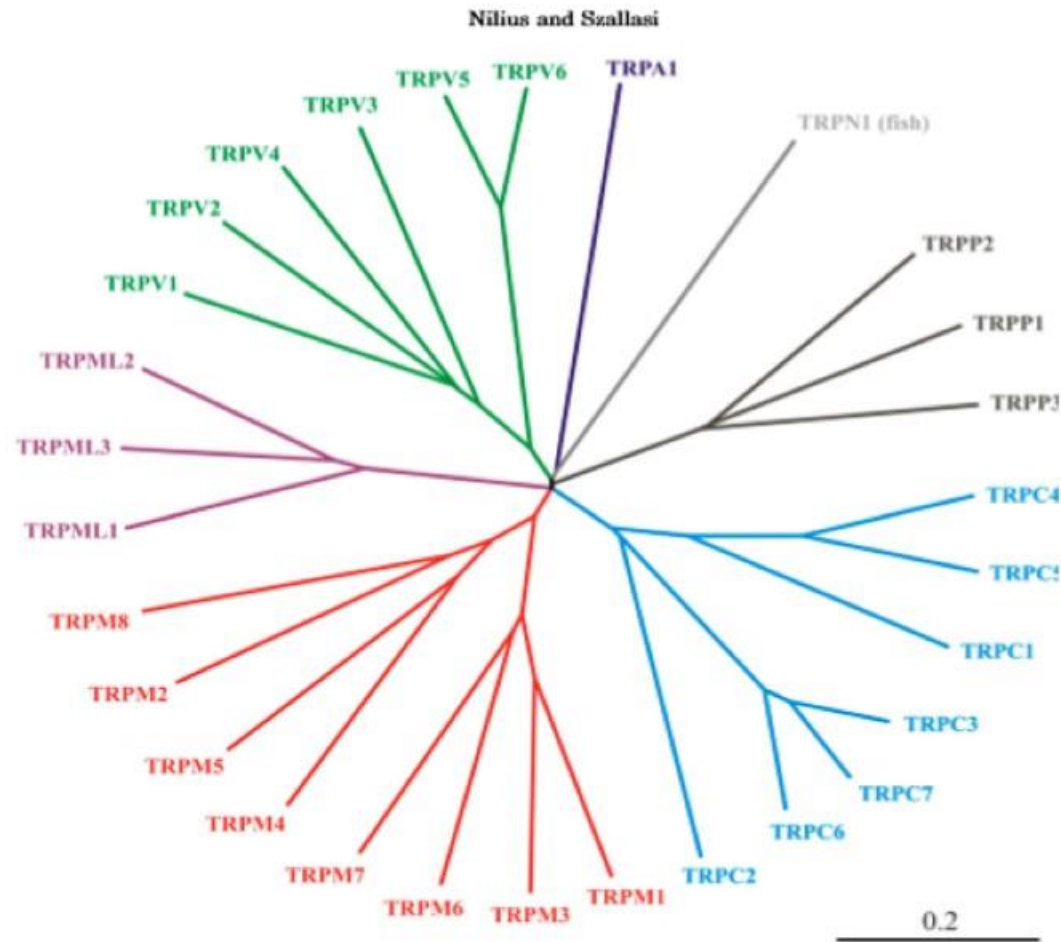


Fig. 14. The spectrum of human diseases attributed to mutant TRP channels (TRP channelopathies). For more details, see Nilius and Owsianik (2010b).

Fig. 1. The phylogenetic tree of human TRP channels. On the basis of sequence homology, all TRP channels fall into seven subfamilies that comprise proteins with distinct channel properties. Note that TRPN1 is only present in lower vertebrates (e.g., zebrafish); TRPC2 is a pseudogene in humans. The bar (0.2) indicates point accepted mutation units, which is the evolutionary distance between two amino acids (1 point accepted mutation unit = 1 point mutation event per 100 amino acids, which is accepted and is passed to progeny). Reprinted with permission from Nilius and Owsianik (2011).



David Julius
UCSF

Lys49 myotoxin from the Brazilian lancehead pit viper elicits pain through regulated ATP release

Chuchu Zhang^a, Katalin F. Medzihradzsky^b, Elda E. Sánchez^{c,d}, Allan I. Basbaum^e, and David Julius^{a,1}

^aDepartment of Physiology, University of California, San Francisco, CA 94158; ^bDepartment of Pharmaceutical Chemistry, University of California, San Francisco, CA 94158; ^cNational Natural Toxins Research Center, Texas A&M University-Kingsville, Kingsville, TX 78363; ^dDepartment of Chemistry, Texas A&M University-Kingsville, Kingsville, TX 78363; and ^eDepartment of Anatomy, University of California, San Francisco, CA 94158

Contributed by David Julius, January 31, 2017 (sent for review September 16, 2016; reviewed by Baldomero M. Olivera and Mark J. Zylka)

Pain-producing animal venoms contain evolutionarily honed toxins that can be exploited to study and manipulate somatosensory and nociceptive signaling pathways. **From a functional screen, we have identified a secreted phospholipase A2 (sPLA2)-like protein, BomoTx, from the Brazilian lancehead pit viper (*Bothrops moojeni*).** BomoTx is closely related to a group of Lys49 myotoxins that have been shown to promote ATP release from myotubes through an unknown mechanism. Here we show that BomoTx excites a cohort of sensory neurons via ATP release and consequent activation of P2X2 and/or P2X3 purinergic receptors. We provide pharmacological and electrophysiological evidence to support pannexin hemichannels as downstream mediators of toxin-evoked ATP release. At the behavioral level, BomoTx elicits nonneurogenic inflammatory pain, thermal hyperalgesia, and mechanical allodynia, of which the latter is completely dependent on purinergic signaling. **Thus, we reveal a role of regulated endogenous nucleotide release in nociception and provide a detailed mechanism of a pain-inducing Lys49 myotoxin from *Bothrops* species, which are responsible for the majority of snake-related deaths and injuries in Latin America.**

PORQUE O BRASIL NÃO TEM UM PROGRAMA ROBUSTO PARA EXPLORAR SUA BIODIVERSIDADE PARA GERAR CONHECIMENTO CIENTIFICO DE PONTA E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA?

- Falta de uma política estratégica e de longo prazo para apoiar a pesquisa científica e a inovação tecnológica.
- Falta de uma lei específica que permita aos pesquisadores e as empresas o acesso ao patrimônio genético para fins científicos e para a inovação tecnológica.
- Dificuldades para fazer patentes de produtos oriundos da biodiversidade.

LEI DE ACESSO A BIODIVERSIDADE



Contexto – Conceitos importantes da Lei

PG - Patrimônio Genético : informação de origem genética de espécies, incluindo substâncias oriundas do metabolismo destes seres vivos.

CTA - Conhecimento Tradicional Associado : conhecimento que indica um potencial uso para o patrimônio genético.

RB - Repartição de Benefícios : Repartição dos ganhos econômicos.

Consentimento Prévio e Informado : Permissão dada pelo detentor do CTA para o uso;

Acesso : pesquisa científica ou desenvolvimento tecnológico;



(Lei nº 13.123/2015)

