

O impacto da bioprospecção para o descobrimento de novas moléculas terapêuticas

The impact of bioprospecting for the discovery of new drugs

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1313>

Marques, Lana Grasiela Alves¹; Vieira Neto, José de Brito¹; Sales, Sarah Leyenne Alves¹; Costa, Pedro Mikael da Silva¹; Guimarães, Celina de Jesus¹; Manso, Mariana Palmeira¹; Pereira, João Victor de Melo¹; Pessoa, Claudia do Ó^{*}.

¹Universidade Federal do Ceará (UFC), Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo, CEP 60430-275, Fortaleza, CE, Brasil.

*Correspondência: cpessoa@ufc.br.

Resumo

A utilização de produtos naturais no desenvolvimento de novos fármacos tem sido amplamente discutida nos últimos 50 anos. Nesse sentido, a biodiversidade de diversos países influencia de maneira significativa na descoberta de novas moléculas bioativas, como os quimioterápicos de origem natural vimblastina e taxol. A bioprospecção, que se refere à coleta de novas espécies vegetais para serem testadas em modelos de *screening* e, posteriormente, em técnicas analíticas, gera diversas moléculas cujas atividades podem configurar potenciais ações biológicas no tratamento de diferentes enfermidades, como o câncer. Sob essa perspectiva, o presente trabalho tem como objetivo relacionar os modelos de *screening*, como o *High Content Screening*, o *High Throughput Screening* e a Triagem Virtual, na descoberta de novas moléculas. Além de analisar comparativamente instituições, legislações e os investimentos financeiros de diferentes países, no estudo e no desenvolvimento de novos compostos de origem naturais. Desse modo, foi possível concluir que, apesar de existirem esforços consideráveis para o aproveitamento da biodiversidade no avanço da ciência, estes ainda apresentam diversas dificuldades, principalmente no Brasil, o qual nunca estabeleceu um programa expressivo, em nível nacional ou contrato para implantar uma rede nacional de bioprospecção no país, conforme ocorreu em outras nações citadas.

Palavras-chave: Anticâncer. *Screening*. Biodiversidade. Bioativos. Bioprospecção.

Abstract

The use of natural products in the development of new drugs has been widely discussed in the last 50 years. In this sense, the biodiversity of several countries significantly influences the discovery of new bioactive molecules, such as the chemotherapeutic agents of natural origin vinblastine and Taxol. Bioprospecting, which refers to the collection of new plant species to be tested in screening models and subsequently in analytical techniques, generates several molecules whose activities may configure potential biological actions in the treatment of different diseases, such as cancer. Under this perspective, the present work aims

to relate the screening models *High Content Screening*, *High Throughput Screening* and Virtual Screening, in the discovery of new molecules. In addition, comparatively analyzing institutions, legislations and financial investments in the study and development of natural's products according to their biodiversity. It was concluded that, although there are efforts for the use of biodiversity in the advancement of science, they still have several difficulties, especially Brazil, which has not presented an expressive program or contract in bioprospecting as the other nations mentioned.

Keywords: Anticancer. Screening. Biodiversity. Bioactive. Bioprospecting.

Introdução

Desde o início da civilização, os recursos naturais são usados como o objetivo de melhorar o nível de vida do ser humano. Porém, quando o propósito e o resultado são de natureza comercial, a expressão introduzida em 1989, atribuída pelo químico economista Thomas Eisner através do artigo *Prospecting for Nature's Chemical Riches*, a prospecção química foi redefinida em 1993 como prospecção da biodiversidade^[1], podendo ser considerada uma atividade recente.

Desta forma, o termo Bioprospecção é definido como a busca sistemática, classificação e investigação de novas fontes de compostos químicos, genes, proteínas e outros produtos que possam ter potencial e/ou valor econômico e levar ao desenvolvimento de um produto onde se encontram os componentes da biodiversidade^[2-4].

A importância dos recursos naturais como inspiração para o desenvolvimento de novas moléculas

De acordo com Newman e Cragg^[5], os produtos naturais continuam sendo grande fonte de inspiração para a descoberta de novas drogas. Na terapia anticâncer, 41% das drogas antitumorais aprovadas foram inspiradas na natureza. Assim, os produtos naturais continuam sendo importante fonte de origem de novas estruturas e poderão ser fonte de inspiração de novas moléculas ou de novos mecanismos de ação^[6]. É possível destacar quimioterápicos usados no tratamento do câncer oriundos da natureza como a vimblastina, vincristina, etoposide e o paclitaxel^[5].

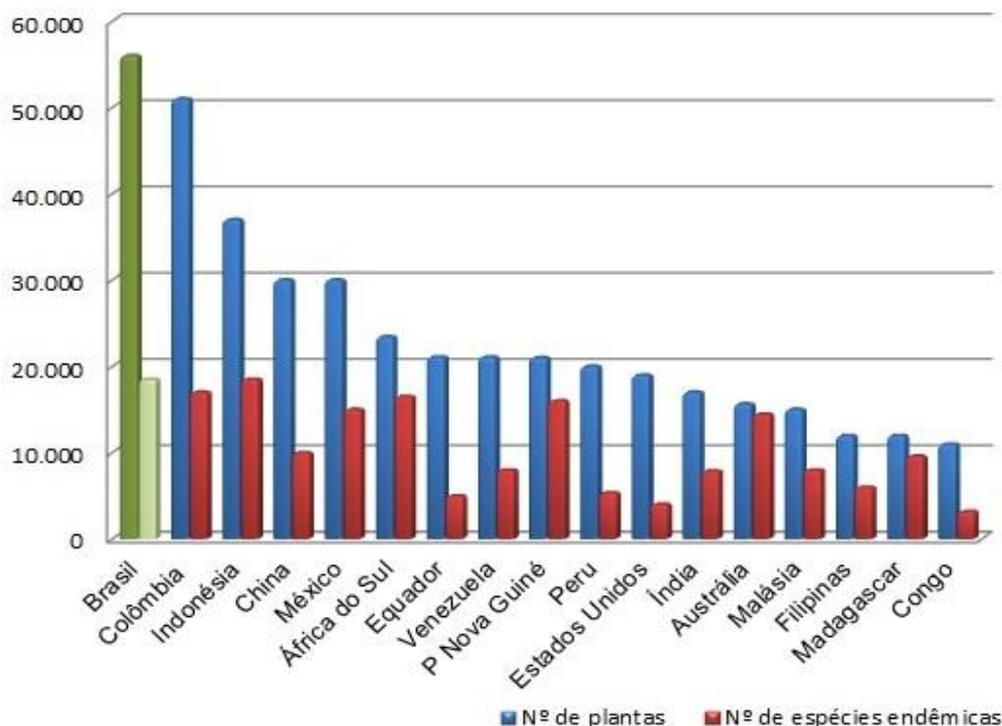
A partir desses, novos análogos, assim como drogas conjugadas com anticorpos, vêm sendo desenvolvidos para melhorar a solubilidade e a especificidade. Desse modo, a descoberta de novas moléculas bioativas permanece importante para identificar novos *templates* de moléculas candidatas a novas drogas terapêuticas^[7].

Nesse contexto, existem 17 países que concentram 70% da biodiversidade do planeta, sendo reconhecido pelo Centro Mundial de Conservação e Monitoramento como países megadiversos, os quais são: Austrália, Brasil, China, Colômbia, República Democrática do Congo (RDC) (ex-Zaire), Equador, Índia, Indonésia, Madagascar, Malásia, México, Papua Nova Guiné, Peru, Filipinas, África do Sul, Estados Unidos da América e Venezuela. Essa megabiodiversidade determina a diversidade e o endemismo de espécies de plantas superiores nos diferentes países (**FIGURA 1**).

A criação do conceito de países megadiversos teve como base quatro premissas, nas quais o critério foi o princípio do endemismo, primeiro no nível de espécie e depois em níveis taxonômicos superiores, tais como gênero e família. Em relação a isso, para se qualificar como país megadiverso um país deve ter ao menos 5.000 plantas endêmicas.

O Brasil é o principal dentre os países megabiodiversos que apresentam em seus territórios entre 15 e 20% da biodiversidade do planeta distribuídos em um enorme patrimônio natural. A maior diversidade de flora do mundo está no Brasil, com número superior a 55 mil espécies descritas (22% do total no mundo), assim como alguns dos mais ricos ecossistemas em número de espécies vegetais (Amazônia; Mata Atlântica e o Cerrado).

FIGURA 1: Diversidade e endemismo de espécies de plantas superiores.



Fonte: Elaboração própria a partir de dados MMA

De fato, muitas drogas em uso recorrente na terapia do câncer foram descobertas de forma racional, baseadas nos desenhos de suas estruturas, e muitas outras foram descobertas por processos empíricos, avaliando a atividade antineoplásica. Os primeiros programas de *screening* tiveram início a partir de uma mostarda nitrogenada em 1940, e hoje existem acima de 50 drogas anticâncer sendo utilizadas em clínicas, em diferentes tipos de tumores^[3]. Ainda, é importante ressaltar que a maioria (60%) dos fármacos anticâncer introduzidos na terapêutica nas últimas décadas tem sua origem nos produtos naturais. Dentre estes, destacam-se a vimblastina (Velban[®]), vincristina (Oncovin[®]); os análogos vindesina (Eldisine[®]) e vinorelbina (Navelbine[®]); o paclitaxel (Taxol[®]) e o análogo docetaxel (Taxotere[®]); a podofilotoxina e os análogos etoposídeo (Etopophos[®]) e teniposídeo (Vumon[®]); e a camptotecina e os análogos topotecano (Hycamtin[®]) e irinotecano (Camptosar[®]). O sucesso na terapêutica anticâncer é refletido pelo aumento na expectativa de vida e o movimento biocomercial de 60 bilhões de dólares anualmente^[4]. Além disso, centenas de compostos derivados de produtos naturais estão em fase de testes clínicos, principalmente para doenças como o câncer e doenças infecciosas. Durante o final do ano de 2020, existiam aproximadamente 127 ensaios clínicos sendo realizados, tendo como base moléculas derivadas de plantas, sendo possível citar l-selenomethionine (Fase II e III), napabuscasin (fase I/II, II e III), genistein (fases I, II e I/II), idronoxil (fases I, II e I/II) e gossypol (I/II e II) em diferentes tipos de câncer, de acordo com a pesquisa no Clarivate Analytics Integrity *database*. O sucesso terapêutico dessas substâncias estimula a procura de novos agentes quimioterápicos derivados de produtos naturais.

É importante ressaltar o Taxol, o mais emblemático exemplo de fármaco descoberto no início dos anos 70 e que levou mais de 25 anos para chegar ao mercado, tendo sido aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) apenas em 1992 para o tratamento de câncer metastático do ovário. Posteriormente, os ensaios clínicos também demonstraram resultados encorajadores para outros tipos de câncer, como o de cabeça, pescoço, pulmão e de mama. Este medicamento contra o câncer é produzido atualmente de maneira semissintética, e está listado dentre os 20 medicamentos mais vendidos com cifra de US\$ 1 bilhão anual no ano de 1999 e de US\$ 1,6 bilhão em 2000, antes de os medicamentos genéricos aparecerem no mercado^[9]. Em 2002, as vendas de Taxol e Camptotecina, um inibidor da topoisomerase I, atingiram US\$ 2,75 bilhões, o que corresponde a um terço do mercado de drogas anticâncer. Ainda, Docetaxel (Taxotere), análogo do Taxol, teve vendas de US\$ 3 bilhões em 2009^[10]. Nesse contexto, o sucesso do Taxol é encorajador para a descoberta de novas moléculas derivadas de substâncias vegetais com vistas ao mercado.

Vale destacar que a diversidade estrutural, no entanto, não é a única razão pela qual os produtos naturais são de interesse para o desenvolvimento de novas drogas. Outra característica importante é o fato deles, muitas vezes, possuírem seletiva atividade biológica específica, com base em mecanismos de ação. Dois exemplos excelentes são a inibição da HMG-CoA redutase (estatinas), como é o caso da lovastatina, e a promoção na atividade da estabilização da tubulina, presente no paclitaxel. Entretanto, nenhum dos exemplos citados foi descoberto sem o produto natural conduzir a investigação de seus mecanismos de ação.

Desse modo, a exploração dos metabólitos secundários de organismos vivos é, certamente, um aspecto de incontestável valor para a ciência pelas suas aplicações farmacológicas diretas, como protótipos de novos fármacos ou como instrumentação científica. A importância dos recursos naturais na medicina moderna tem sido discutida em 3 critérios bem definidos:^[11] a elevada introdução de novas entidades químicas, em decorrência da larga diversidade estrutural, servindo como composto líder para semi-síntese ou síntese total;^[2] o número de doenças tratadas ou prevenidas por estas substâncias e^[3]; a frequência dessas substâncias no tratamento de doenças^[11].

Visão geral dos modelos de *screening* para descoberta de novas moléculas

O processo de bioprospecção gera como produto muitas moléculas com possível ação biológica para diferentes doenças. Sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de métodos capazes de avaliar estes produtos da bioprospecção de forma rápida e precisa. Por isso, os primeiros programas de triagem de moléculas foram estabelecidos inicialmente no Sloan Kettering Institute, nos Estados Unidos, em seguida no Chester Beatty Institute, na Inglaterra, e na Universidade de Tóquio, no Japão. Posteriormente, estas análises seguiram para a United Kingdom's Cancer Research Campaign (CRC), European Organisation for Research on Treatment of Cancer (EORTC) e para a Japanese Foundation for Cancer Research (JFCR), as quais têm cooperado internacionalmente na pesquisa e no desenvolvimento de novas drogas^[8,11,12].

Desde os meados da década 50, o National Cancer Institute (NCI), localizado nos Estados Unidos, vem coordenando o maior programa de *screening* e financiando o desenvolvimento de novas drogas anticâncer, com suporte do Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC), com o intuito de descobrir novas moléculas no tratamento do câncer. O principal modelo, usado nos anos iniciais deste programa do NCI, era baseado nas linhagens leucêmicas de camundongos L1210 *in vivo*, seguidas pela análise em outros tipos de tumores de roedores. A partir de 1975, o *screening* baseado nas células L1210 foi substituído por um painel de tumores sólidos, que eram implantados em camundongos geneticamente imunodeprimidos

(*nude mice*) para simular os tumores que eram desenvolvidos por seres humanos. Entre 1975 e 1984 já haviam sido testados mais de 250000 compostos, em testes de *pre-screening* com a linhagem P388 e em um painel de tumores humanos, porém o resultado foi desapontador, em virtude de as moléculas selecionadas não terem evoluído para os estudos clínicos^[13].

Em 1985, o programa de screening no NCI mudou, sendo então estabelecido o *drug-screening programme*, que se baseia nos testes *in vitro* ao invés de *in vivo*. Esse novo programa apresentou 4 pontos importantes:

- a) Abordagem em órgãos específicos;
- b) Uso de linhagens de tumores sólidos humano;
- c) Uso de uma reduzida quantidade da molécula;
- d) Foco na avaliação de atividade biológica de produtos naturais de diversas origens (plantas, organismos marinhos e micróbios).

Em 1990, no NCI, em virtude do avanço e do conhecimento da biologia do câncer, surgiram novas abordagens de *screening in vitro* e foi estabelecido um novo programa de triagem de moléculas. Este novo programa foi estruturado com um painel de 60 linhagens derivadas de 7 tipos de tumores malignos, como o de cólon retal, melanoma, cérebro, rim, pulmão, ovário e a leucemia^[14]. Como forma de avaliar as moléculas advindas de fontes naturais frente a este painel de linhagens tumorais, estabeleceu-se que as moléculas seriam diluídas de forma seriada em cinco diferentes concentrações, a fim de obter-se uma curva de concentração-resposta. O principal método utilizado, para avaliar a citotoxicidade das moléculas testadas, foi o SRB (Sulforodamina B), o qual realiza uma análise de proteínas. O método do SRB foi desenvolvido por Skehan e colaboradores^[15] para avaliar o potencial citotóxico de novas moléculas em *screening* de larga escala. Este método se baseia na capacidade da proteína Sulforodamina B de ligar-se de forma eletrostática a proteínas presentes nas células, assim podendo relacionar a intensidade de marcação à quantidade de células presentes^[16].

O resultado era baseado na determinação da concentração que inibe 50% do crescimento celular (IC₅₀), o qual era obtido *in vitro* utilizando diferentes linhagens celulares, cujo resultado era inserido no programa COMPARE. Desse modo, o resultado obtido com essas novas moléculas era comparado com as drogas padrões, relacionando a responsividade celular e a estrutura molecular, tornando possível a sugestão de um provável mecanismo de ação destas moléculas^[16].

A utilização de métodos de *Screening*, com o avanço das técnicas analíticas, impulsionou pesquisa em produtos naturais e sintéticos em busca de novas drogas com potencial terapêutico. Em conjunto com estes avanços, tinha-se um objetivo de acelerar o conhecimento biológico e químico, atrelado a uma visão bioeconômica e social. Desde os anos 90, o desenvolvimento tecnológico resultou no aumento do *throughput* (volume de dados processados em um determinado espaço de tempo) de 10 mil ensaios/ano para os níveis atuais, podendo chegar, em sistemas de UHTS (*Ultra-high Throughput Screening*), a mais de 100 mil ensaios/dia. A evolução de HTS (*High Throughput Screening*) expandiu-se, no sentido da identificação e da validação dos alvos e da conversão das moléculas *hits* dos ensaios em *leads* qualificados e validados, por meio de informações geradas por ensaios ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e testes de toxicidade. Além disso, o conhecimento de alvos moleculares permitiu o

desenvolvimento de *screenings* direcionados para alvos específicos, como *checkpoints*, entre as fases G1-G2 do ciclo celular: MDR-1, K-RAS, BCL-2, SKC, P53, MDM2 e timidilato sintetase^[17]. Além disso, o aumento do número e da disponibilidade de linhagens celulares humanas e animais, que passaram a ser comercializadas pelo banco de células *American Type Culture Collection* (ATCC) (Rockville, MD, USA), permitiu uma maior abrangência nos *screenings* de novas moléculas^[18].

Entretanto, apesar dos sucessos alcançados com o emprego desta técnica, algumas limitações tornaram-se aparentes, como a elevada porcentagem de falso-positivos identificada na triagem de inibidores enzimáticos. O processo de HTS, invariavelmente, leva à identificação de um número muito grande de *hits*, sendo que apenas uma pequena fração corresponde a ligantes verdadeiros da enzima alvo. Neste caso, o resultado encontrado para uma porção expressiva de *hits* não corresponde à inibição da enzima por mecanismos específicos (e.g., inibição reversível do tipo competitiva), mas pode estar associado a fatores como agregação, inibição promíscua ou artefatos decorrentes do ensaio utilizado (e.g., alta fluorescência, absorvância dos compostos testados)^[11]. É importante ressaltar que a triagem inicial representa o primeiro passo de um processo de HTS. Após a identificação dos *hits*, faz-se necessária a realização de ensaios secundários para a confirmação e validação dos resultados, permitindo a priorização de compostos.

Neste processo de evolução e de desenvolvimento de novas tecnologias, o advento da tecnologia do *High Content Screening* (HCS) tem se expandido ao longo de todos os diferentes estágios de processo de desenvolvimento de droga, e este é atualmente considerado como a principal tecnologia da indústria farmacêutica. O HCS combina a eficiência da técnica *high-throughput* com a habilidade de conseguir uma imagem celular para a obtenção de dados quantitativos e qualitativos a partir do complexo sistema biológico. O HCS está integrado em todos os aspectos da descoberta de drogas no modelo contemporâneo em *drug discovery*, incluindo a triagem primária de compostos, seguida da triagem capaz de dar suporte na relação estrutura-atividade e a avaliação do ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e das propriedades de toxicidade e do complexo multivariado do perfil da droga^[19].

A tecnologia HCS continua a desenvolver aplicações adicionais na pesquisa oncológica, como o estudo da angiogênese, que permite rotineiramente analisar células endoteliais na indução do processo angiogênico em micropilacas^[11]. O fenótipo de formação dos vasos é surpreendente na medida em que as várias células recebem sinais umas das outras, e unem-se criando uma estrutura multicelular específica, envolvida em várias implicações de diversas doenças, particularmente no câncer. Dessa forma, há a estimulação da neovascularização de órgão lesado, que poderá ser benéfica, enquanto a inibição da neovascularização do tumor sólido ou da retina (degenerescência da mácula) é um indicativo de ação terapêutica. Esse sistema é capaz de capturar com precisão, medir e informar sobre os fenótipos individualmente, avaliando vários parâmetros. Outra área de interesse na oncologia que utiliza o HCS é a avaliação de compostos anticâncer pela análise da quantificação do rearranjo do citoesqueleto, especificamente analisando a distribuição dos microtúbulos^[20].

A capacidade de analisar múltiplos parâmetros em única célula de interesse é uma das características mais notáveis do HCS. De fato, o nível de complexidade que compreende as alterações na morfologia celular e a localização subcelular torna o HCS notável entre as atuais abordagens utilizadas para o rastreamento de drogas^[21,22]. No processo de descoberta de drogas, a compreensão de como as cascatas dos processos biológicos ocorre é a chave para o controle terapêutico. A sinalização celular, por conseguinte, está na raiz da maior parte dos alvos específicos para o desenvolvimento de compostos anticâncer e a utilização de sistema HCS está ajudando a acelerar os estudos pré-clínicos.

Mesmo que o HCS não venha a substituir completamente estudos toxicológicos clássicos *in vivo*, este irá estreitar o grupo de candidatos terapêuticos e proporcionar orientações em relação à dose a ser utilizada^[11]. Diferentes modelos celulares *in vitro* vêm sendo desenvolvidos para avaliar os efeitos toxicológicos destes novos compostos, como células tronco embrionárias de camundongo e embriões de rato^[21]. Outro modelo bastante utilizado e que pode ser combinado ao HCS é o ensaio com embriões de *zebrafish*, no qual Lantz-McPeak desenvolveu um método de avaliar a toxicidade de alguns compostos por meio de modificações no comprimento dos embriões^[21]. É importante salientar que o método de HCS vem sendo associado para analisar, de forma específica, moléculas com efeitos genotóxicos, neurotóxicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos e cardiotoxicos^[21-24].

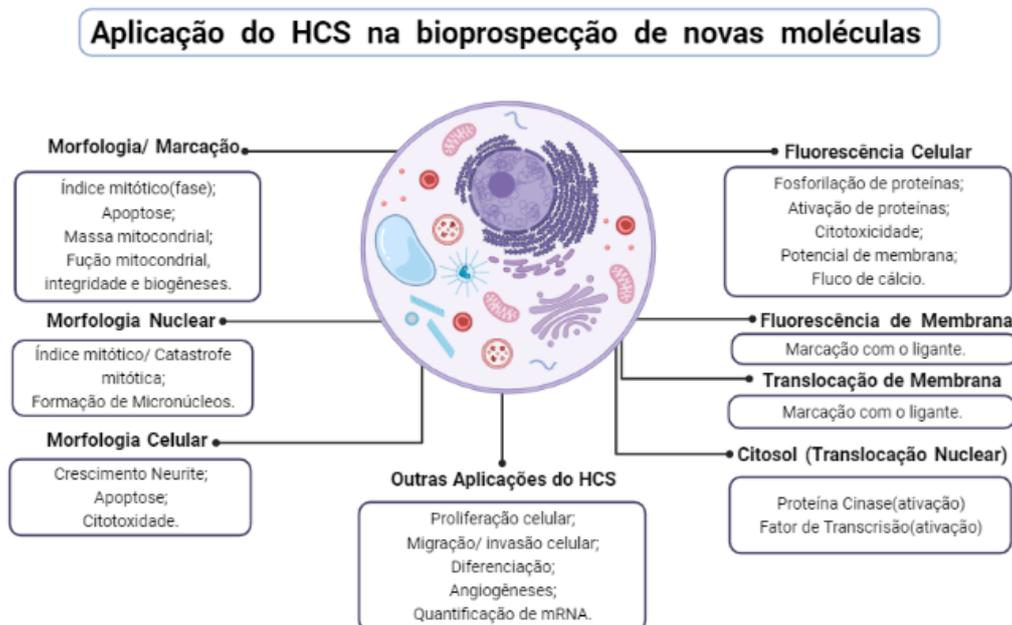
Desse modo, o número de *screenings* irá aumentar em 50% nos próximos anos, e a análise de sinais pode ser vista como uma das mais relevantes triagens, usando a aplicação do *High Content Screening* (HCS). O maior interesse no uso de HCS tem sido em grupos de pesquisa em Oncologia (67%), com grandes avanços de novas drogas, reagentes, probes e marcadores, embora haja também interesse em outras áreas como a neurologia (43%), toxicologia *in vitro* (35%), imunologia (35%) e biologia cardiovascular (23%)^[12]. Em um futuro próximo, com ajuda do HCS, haverá crescimento de pesquisas para um maior entendimento das doenças, bem como a elaboração de novas terapêuticas, as quais irão crescer acompanhadas do desenvolvimento tecnológico. A habilidade de eleger moléculas líderes usando HCS tem ocorrido no NIH, Molecular Library Screening Center (<http://mli.nih.gov/mlscn/description.php>), The National Cancer Institute (NCI), iniciativa na quimiogenética (www.Broad.Harvard.edu/chembio/icg/), e o Genomics Institute, da Fundação Novartis (www.gnf.org/collaborations/academic-screening-program)^[25].

O HCS pode ser associado a diferentes tecnologias visando um resultado mais robusto e fidedigno para os *screening* de *Drug Discovery*. A partir disso, é possível citar a cultura 3D, que permite mimetizar o microambiente tumoral, possibilitando, então, uma melhor predição dos resultados *in vivo*^[26]. Em estudo realizado por Wenzel e colaboradores^[27], foi realizada a associação entre HCS e cultura de células 3D (esferoide) para a descoberta de novas moléculas que atuassem especificamente em células tumorais dormentes (parte mais interna do esferoide) em um modelo de câncer de mama, as quais poderiam ser responsáveis pelo relapso do câncer em tratamentos que têm como base quimioterápicos citostáticos. No *screening*, foram testadas 1120 moléculas, das quais 9 moléculas (*hits*) foram capazes de induzir morte somente nas células que se encontravam em estado de dormência. Dessa forma, os 9 *hits* foram testados nas mesmas células, mas em uma cultura 2D, na qual nenhuma foi capaz de induzir morte celular. Este estudo reforça a importância do modelo de cultura 3D e do sistema HCS como ferramentas para um melhor programa de *Drug Discovery*. Outra técnica associada ao HCS é o CRISPR/Cas9, que permite a edição de genes, promovendo modificações gênicas em linhagens celulares para estudar uma determinada via relevante para a doença em estudo^[21]. As aplicações das análises do HCS podem abranger caracterizações em nível de membrana, citoplasma ou núcleo, como destacado na **FIGURA 2**.

Neste paralelo dos modelos *Throughput*, o HCS apresenta maiores vantagens, pois, como já discutido, permite uma maior obtenção de dados, como também o desenvolvimento de ensaios alvos dirigidos através da associação com diferentes tecnologias. Para ilustrar essa transição do HTS para o HCS, um estudo realizado em 2013 mostrou que, em 2012, 61% dos laboratórios que utilizavam somente o sistema HTS adotaram o uso de HCS em suas operações. Além disso, naquele período do estudo, 81% dos laboratórios que estavam sendo avaliados usavam o HCS como um método secundário de *screens* ou validação de *hits*, enquanto 41% destes laboratórios já usavam o HCS como um método primário de *screens*^[28].

Além disso, considerando o expressivo número de alvos biológicos (proteínas alvo) promissores para o planejamento de fármacos, as técnicas de triagem biológica automatizada em alta escala (HTS e HCS) e de triagem virtual (VS - *virtual screening*) têm ocupado papel de destaque entre as estratégias modernas exploradas na identificação de novas substâncias bioativas.

FIGURA 2: Aplicação do HCS na bioprospecção de novas moléculas.



Fonte: elaborado pelos autores.

Triagem virtual

A triagem virtual (TV) é um dos métodos mais utilizados no processo de descobrimento de drogas e tem como base a busca em bancos de dados de estruturas químicas, além de avaliar a possível interação entre droga e o receptor^[29]. A TV vem sendo bastante utilizada na ciência para avaliar a bioprospecção de moléculas com atividade antitumoral e antimicrobiana, por exemplo. Essa utilidade é aplicada na Descoberta de Drogas Auxiliadas por Computador (DDAC), que consegue exercer a Triagem virtual (TV)^[30]. A TV é um processo de análise de interação computadorizada que avalia a interação da molécula com o seu alvo e que surgiu em 1980, quando o programa ALDDIN foi utilizado com banco de dados do laboratório ABBOTT^[29]. Desde 1994, vem se utilizando dessas ferramentas^[29] e obtendo sucesso na bioprospecção de novas moléculas em diferentes doenças, além de facilitar o processo de busca por novas patentes^[30].

O processo de desenhar uma nova molécula demanda muito tempo e requer um alto investimento monetário, podendo custar bilhões de dólares em um intervalo de 10 anos para os testes pré-clínicos e clínicos. Com o surgimento do DDAC, as simulações virtuais estão sendo utilizadas para reduzir o tempo e o dinheiro gastos no processo de desenvolvimento de novas moléculas. O uso de bancos de dados facilita a triagem de demasiadas moléculas que poderão ser sintetizadas e analisadas com o alvo farmacológico que foi selecionado^[31].

A técnica de TV é classificada em duas categorias: Baseada na estrutura (BETV) ou Baseada no ligante (BLTV). O BETV é utilizado para procurar alvos moleculares para as substâncias utilizadas em um método

3D, no qual o alvo proteico é caracterizado experimentalmente e utilizado em buscas de impressão digital e mineração de estruturas. Em casos em que o alvo molecular é escolhido, é utilizada a predição BLTV e a busca é feita por ancoragem molecular^[31]. Na BLTV, usa-se uma aproximação por similaridades e estruturas, podendo assim analisar as relações quantitativas de estrutura-atividade e no grupo farmacofórico^[29].

A ancoragem molecular é uma das técnicas de TV que surgiram na metade de 1970 com a finalidade de entender como os compostos químicos interagem com os seus alvos, visando descobrir e desenvolver novas moléculas. A sua aplicabilidade ocorre na identificação de estruturas necessárias para a eficiência da interação ligante-receptor e no desenvolvimento de novos compostos. A ancoragem molecular pode ser utilizada de forma bem diversificada, como na predição de alvos para compostos, predição de reações adversas, triagem virtual, polifarmacologia, grupos farmacofóricos e no estudo de resposta à droga^[32]. Além disso, por meio desta técnica é possível identificar a melhor conformação explorando a gama de conformações espaciais pela variação de ligação entre os dois compostos e a interação energética, que é resultado das ligações químicas entre eles. Logo, o modelo selecionado será aquele que contém a menor energia de ligação possível entre ligante-receptor^[33].

Em um estudo desenvolvido por Miles e Ross^[34], os pesquisadores realizaram uma revisão bibliográfica analisando artigos de 2015 a 2020 que utilizaram a triagem virtual para descobrir novos inibidores de colinesterase na aplicação em pessoas com Alzheimer. Dessa forma, foram analisados estudos que estudaram as atividades *in silico* por atividades de BETV e BLTV das drogas referenciadas. Foram incluídas e analisadas 20 substâncias para a inibição da enzima acetilcolinesterase, o que resultou em 2 amostras com alta afinidade em seu suposto alvo molecular e na melhoria da qualidade de pessoas com essa doença. Portanto, os estudos de Triagens Virtuais são formas que permitem a redução de custo e de tempo no processo de desenvolvimento de novos compostos, visando a produção de fármacos em escala industrial.

Programas de bioprospecção estabelecidos no mundo

Os produtos naturais, com suas notáveis diversidades químicas, são considerados ricos reservatórios de compostos bioativos com potenciais terapêuticos, seja de origem microbiana, vegetal ou de outros organismos vivos. Eles têm sido investigados pelos seus potenciais farmacológicos por mais de meio século, e o desenvolvimento de drogas a partir de bioativos naturais continua sendo um desafio, parte devido à dificuldade de isolamento em grande escala, manufatura e desenvolvimento farmacêutico^[35].

Em consequência aos desafios a serem superados, as principais empresas farmacêuticas em todo o mundo têm reduzido, ou até mesmo eliminado, seus objetivos para essa área e passaram a se basear em grandes bibliotecas de compostos químicos ou biologicamente sintetizados^[36]. Por essa razão, os esforços científicos para os avanços tecnológicos devem ser incentivados a trazer os produtos naturais para uso clínico e fomentados a descobrir novas oportunidades terapêuticas, sejam novos compostos, sejam propostas de novas estruturas moleculares para serem utilizadas como modelos para novos fármacos^[35,36].

Considerando esses aspectos, é importante revisitar as etapas de pesquisa e compreender como os produtos da natureza podem ser explorados para obter a confirmação de sua utilidade medicinal, com o objetivo de gerar de um bioproduto^[35].

Em geral, a cadeia de desenvolvimento de bioproduto, que envolve as etapas de pesquisa da biodiversidade, ou seja, a bioprospecção de um composto bioativo, percorre um longo e dispendioso caminho que envolve a

descoberta do princípio ativo (composto líder), a otimização do composto líder, fase de testes pré-clínicos seguida de testes clínicos (fases I, II e III), e por fim, o registro e o lançamento do produto^[37].

O advento das ferramentas de análise espectroscópica, em conjunto com métodos estatísticos e/ou computacionais, favoreceu o isolamento e a identificação de compostos bioativos oriundos dos organismos vivos (microbiano, vegetal ou animal), e facilitou o processo de descobertas de séries de substâncias ativas que podem ser otimizadas, derivando os compostos líderes. Além disso, o surgimento das ferramentas de biologia molecular entre o fim dos anos 1980 e início dos anos 1990 permitiu elucidar o processo de regulação genética e o maquinário enzimático envolvidos na biossíntese e na expressão do metabolismo secundário^[36].

Outros pontos importantes a serem destacados na evolução dos processos de descobertas de novas drogas são os avanços recentes das tecnologias e os protocolos de análises baseados em design auxiliados por computadores, bibliotecas *in silico* e software de *docking* molecular, combinados com o aumento de plataformas baseadas em células, que evoluíram em resposta à necessidade de melhorar a eficiência de triagem com maior previsibilidade e aplicabilidade clínica^[38]. As técnicas que favorecem esses dados são classificadas como sistemas eficientes de triagem de alto rendimento (*High-Throughput Screening* - HTS), que podem favorecer a investigação de centenas de milhares de compostos por dia e facilitar o progresso para as etapas seguintes de obtenção de um bioproduto^[38].

Quanto à fase pré-clínica, que consiste na obtenção de dados extensos sobre eficácia preliminar, toxicidade, farmacocinética e segurança em animais, é uma etapa que ajuda a decidir se uma molécula deve ser levada aos ensaios clínicos, nos quais são avaliadas: a segurança, a tolerabilidade, a biodisponibilidade e a não toxicidade em humanos ao longo de três fases e, geralmente, ao final da fase clínica III, é solicitado o licenciamento junto ao órgão competente^[39].

Estruturas Internacionais de Modelos de Bioprospecção: Estudos de Casos

Apesar de não existir uma referência internacional para o ranqueamento dos países com maior biodiversidade, sites que reúnem informações oriundas de organizações não governamentais (ONGs) apontam o Brasil como o país com maior biodiversidade do mundo. De acordo com o site rainforests.mongabay.com, os países com maiores diversidades biológicas são o Brasil, em primeiro lugar; seguido de África do Sul, Madagascar, Equador, México, Estados Unidos, China, Filipinas, e a Austrália, em nono lugar. Quanto aos continentes, América é o continente com mais países ricos em biodiversidade: Brasil, Colômbia, Equador, México, Peru, Venezuela e Estados Unidos; seguido por Ásia, África, e finalmente, a Oceania, representado pela Austrália e Papua Nova Guiné. É importante destacar que os países desses continentes abrigam mais de 70% da biodiversidade do planeta, com território de apenas 10% da superfície da terra^[40].

Considerando a importância do desenvolvimento tecnológico, sendo possível apenas por intermédio de recursos, muitas vezes esgotáveis, surge a necessidade da busca por formas sustentáveis de desenvolvimento e de aprimoramento da biodiversidade ainda existente. Dessa forma, na bioprospecção a natureza é vista como fonte para geração de novos produtos ou processos com alto valor econômico e social.

O conhecimento da biodiversidade é reconhecido como uma área de grande importância para a pesquisa científica nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, principalmente no Brasil, que abriga cerca de 20% das espécies mundiais. Portanto, é imprescindível o estabelecimento de modelos de bioprospecção

coordenados a fim de promover o desenvolvimento científico e tecnológico, a formação de profissionais qualificados e a transferência de conhecimento para instituições públicas para o aprimoramento de políticas de conservação, manejo e uso sustentável da biodiversidade de forma socialmente justa^[41].

Antes de descrever programas de bioprospecção no Brasil, é útil descrever experiências de outros países nos quais muitas das estruturas bioprospectivas foram desenvolvidas em resposta às suas biodiversidades.

1) Austrália

A Austrália é um dos 17 países megadiversos do mundo e, a proporção significativa de sua grande biodiversidade está no ecossistema marinho, onde muitas espécies ainda estão por serem identificadas. A Austrália também é rica em recursos genéticos para potencial uso em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos. O país enxerga grandes oportunidades e busca a liderança em bioprospecção em colaboração com povos indígenas, empresas de biotecnologia, cientistas, pesquisadores e gerentes da biodiversidade^[42].

As principais instituições na Austrália que estão conduzindo as ações envolvendo bioprospecção são: o Departamento de Meio Ambiente, o Departamento de Agricultura e a Autoridade de Propriedade Intelectual no nível Federal (Commonwealth). Em nível estadual, os envolvidos são do governo de Queensland e do setor acadêmico e de pesquisa da Griffith University (Eskitis Institute), do Australian Institute of Marine Science (AIMS), o Tropical Herbarium of Cairns, o James Cook University e a Universidade das Nações Unidas^[42].

A Austrália tem uma legislação que visa regular a biodescoberta (bioprospecção) e atividades de atores externos dentro de suas fronteiras, o que significa que a sua legislação é de um país provedor, e ainda não há medidas para regular as atividades australianas no exterior. O sistema federal baseia-se no pressuposto de que a pesquisa e o desenvolvimento de recursos genéticos são um serviço ecossistêmico significativo para produzir resultados econômicos que valorizem a biodiversidade e contribuam para sua conservação. A base para regular o acesso em nível federal ao sistema biológico da Austrália é a Lei de 1999 de Proteção do Meio Ambiente e Conservação da Biodiversidade.

Quando o acesso a recursos biológicos é aplicado em terras de povos indígenas, exige-se um consentimento prévio informado do proprietário da terra indígena ou do titular nativo da terra de acordo com suas leis e costumes tradicionais, como ocorre nos casos para acesso a recursos biológicos nos parques nacionais Kakadu e Uluru-Kata Tjuta. Ambos os parques estão localizados em terras indígenas no *Northern Territory* (NT) e são co-administrados pelos proprietários indígenas e pela Autoridade de Parques Nacionais da Comunidade Britânica. No país, existe o Banco de Dados de Informações de Recursos Genéticos (GRID), além de legislações específicas para cada estado.

No âmbito estadual, há a deliberação exclusiva sobre definições de acesso e a exploração da biodiversidade, respeitando sempre a lei federal. Queensland em 2004, por exemplo, promulgou o *Biodiscovery Act*, como uma resposta à extensa parceria para descoberta de produtos naturais estabelecida no final dos anos 90 entre a *Griffith University* sediada em *Queensland* e a empresa farmacêutica AstraZeneca. Já no NT, o acesso aos recursos biológicos e à repartição de benefícios é regulado pela Lei de Recursos Biológicos de 2006. A diferença é que tanto a Lei do NT quanto a Lei de *Queensland* não classificam as licenças como: 1 - uso não comercial e 2 - comercial / potencialmente comercial. Outra diferença notável da Lei de Queensland é que a Lei do NT cobre terras controladas por aborígenes

classificadas em três tipos de terras: terras indígenas, área de convivência da comunidade aborígene e; terra sujeita a título nativo^[42].

A demanda por biodescoberta persiste, pois, colaborações de pesquisa entre indústria e instituições acadêmicas, como o *Eskitis Institute da Griffith University* e o *Australian Institute of Marine Science (AIMS)*, se mantêm. Contudo, apesar de as leis serem bastante avançadas, ainda existem impasses quanto aos acordos de repartição de benefícios obrigatórios para biodescoberta com intenção comercial.

2) África do Sul

A estratégia de desenvolvimento nacional da África do Sul, em utilizar sua biodiversidade única para o desenvolvimento de produtos naturais e biofarmacêuticos, foi antecipada pelo governo para ajudar a superar os principais desafios do país, tais como: o desemprego, a pobreza e a desigualdade.

A política de bioeconomia da África do Sul descreve a utilização econômica de sua biodiversidade como uma estratégia de desenvolvimento nacional, a Economia da Biodiversidade^[43]. Como um dos poucos megadiversos países com grupos tradicionais de conhecimento etnobotânico relacionado à medicina de plantas, a biodiversidade da África do Sul é uma promessa econômica considerável^[43,44]. A economia da biodiversidade da África do Sul tem dois componentes principais: a Economia *Wildlife*, a qual relaciona-se com a criação e a venda de animais; e a Economia de Bioprospecção, que diz respeito à exploração econômica de recursos biológicos e não animais, incluindo recursos genéticos no cultivo, coleta, processamento, fabricação e na exportação de produtos naturais em setores de mercado e varejo, como cremes, pomadas e suplementos nutricionais, por exemplo, o que demonstra que a Economia de Bioprospecção da África do Sul pode ser considerada parte dos setores relacionados à saúde e ao comércio do país.

A regulamentação setorial foi fortalecida por meio da Gestão Ambiental Nacional e Lei de Biodiversidade (NEMBA) e por meio dos regulamentos de Acesso à Bioprospecção e Repartição de Benefícios (BABS), que norteiam os projetos de bioprospecção e de biocomércio com uma fase de descoberta e uma fase de comercialização. Empresas ativas na fase de descoberta de identificação de espécies de plantas adequadas e de conhecimento relacionado têm que notificar o DEA (Departamento de Assuntos Ambientais) utilizando o formulário oficial. Após a identificação de um recurso biológico ou genético descoberto nesta etapa, um consentimento prévio informado (PIC) de todos os proprietários de terras e de recursos biológicos e detentores de conhecimentos tradicionais relacionados (TK), devem ser obtidos pelas empresas (ou qualquer ator). Os acordos de repartição de benefícios (BSAs) devem ser assinados com as comunidades relevantes antes de quaisquer atividades relacionadas à fase de comercialização de um projeto. Esses documentos devem ser anexados a pedido de licença de bioprospecção e enviados ao Ministro da DEA, acompanhados de uma taxa não reembolsável. As receitas potenciais geradas e compartilhadas entre empresas ou provedores de recursos biológicos e titulares de TK devem ser pagas em uma Bioprospecção Fundo fiduciária administrada pela DEA nacional^[43].

O governo estabeleceu o Conselho de Pesquisa Científica e Industrial (CSIR) para ajudar indivíduos, incluindo grupos indígenas, a obter patentes, contribuindo, assim, para o desenvolvimento do ingrediente ativo do *Hoodia cactus*. No entanto, o CSIR vendeu as informações da patente para um farmacêutico britânico (empresa), deixando as pessoas envolvidas com o projeto incapazes de receberem lucros de benefícios compartilhados^[45].

Todo esse processo condicionado à autorização dos proprietários das terras, que muitas vezes já não moram na mesma área, expõe a limitada capacidade organizacional-operacional, o que prejudica as práticas do empreendedorismo em relação à operação de bionegócios, tornando o processo burocrático e com vieses para ações judiciais de posse e reivindicação de benefícios.

3) Estados Unidos da América (EUA)

A bioprospecção tem muitas definições e a Convenção sobre Diversidade Biológica (CBD), em 1993 a definiu como “a exploração da biodiversidade para fins comerciais, recursos genéticos e bioquímicos”. A participação dos EUA relacionou-se principalmente aos Aspectos Relacionados ao Comércio dos Direitos de Propriedade Intelectual (TRIPS) e não abordou as preocupações com a diversidade biológica para não interferir nos direitos dos proprietários de terras, especificamente fazendeiros. Considerando que não há necessidade de autorização prévia dos proprietários, as empresas podem envolver-se em biopirataria e patentear qualquer invenção. Assim, os bioprospectores individuais podem agir independentemente do contrato, sem a permissão do proprietário e sem explicar totalmente o que o bioprospector fará na terra. Isso permite legalmente que as empresas extraiam materiais da natureza sem permissão de áreas, exceto em parques nacionais, como em Utah e em certas partes de Havaí^[45].

Os EUA tomaram algumas medidas em relação à legislação de bioprospecção. A ação mais antiga nos EUA foi o caso do Instituto Edmonds v. Babbit, no qual o Parque Nacional de Yellowstone inicialmente tentou implementar o primeiro acordo de bioprospecção no local, em 1999. Havaí e Utah também promulgaram ou tentaram promulgar legislação para ajudar a regular a bioprospecção em áreas públicas, entretanto foram experiências com pouco sucesso^[45].

Os EUA teriam muito a ganhar com a legislação de bioprospecção, pois, é uma das maiores nações do mundo, com climas diversos, variando das condições árticas no Alasca a temperaturas tropicais no Havaí e na Flórida, além de possuir altos investimentos comerciais, porém a falta de regulamentação só prejudica a biodiversidade e as pessoas em longo prazo.

4) Brasil

O Brasil é o país do mundo que detém maior biodiversidade, distribuída nos biomas da Amazônia, Mata Atlântica, Cerrado, Caatinga, Pampa e Pantanal, e representa um terço da América Latina em território nacional. Contudo, apesar dessa diversidade, nenhum programa expressivo ou contrato em bioprospecção comparável com os anteriores foi realizado.

As primeiras iniciativas brasileiras para regulamentar a bioprospecção ocorreram em 1995, com o PL n. 306/1995, substituído em 1998 pelo PL no 4.842/1998, quando outros dois PLs (n. 4.579/1998 e 4.751/1998) foram apresentados sobre o assunto^[46].

Na época, um contrato entre a Organização Social Bioamazônia e a empresa farmacêutica Novartis foi duramente criticado pela imprensa, devido à inexistência de legislação que protegesse adequadamente os recursos genéticos existentes em território nacional. Essa crítica acelerou a edição da Medida Provisória (MP) n° 2.052, de 29 de junho de 2000, a qual determinou que o acesso ao conhecimento tradicional associado e ao patrimônio genético existente no país, bem como sua remessa para o exterior, somente fossem efetivados mediante autorização da União, por meio do Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN)^[4.46].

Na prática, muitos interessados permaneceram com processos de autorizações pendentes no CGEN e passaram a entrar com pedido de patente no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), sem autorização do CGEN, por medo de perderem a prioridade sobre a invenção. Para solucionar o problema, o Instituto publicou as Resoluções nº 207 e 208/2009, desobrigando o solicitante de informar, no ato do depósito, a data e o número da autorização fornecido pelo CGEN^[4]. Além disso, pesquisadores, indignados com a demora, criaram, em 2007, o SisBio (Sistema de Autorização e de Informação em Biodiversidade), elaborado por representantes da comunidade científica, IBAMA e pelo Conselho Nacional de Meio Ambiente (Conama), com o objetivo de agilizar a tramitação dos projetos. No sistema, a emissão de licença para coleta de material biológico possui o prazo máximo de 45 dias^[47].

A pesquisa em bioprospecção, relacionada à descoberta de novas moléculas, tem avançado muito em razão das atividades de pesquisa realizadas por diversos grupos de “Química de Produtos Naturais” ligados à pós-graduação e à iniciação científica nos diversos estados. Um exemplo de bioprospecção em forma de colaboração ICT & Empresa na Amazônia refere-se à colaboração iniciada em 1999 entre a Universidade Federal do Pará e a empresa Extracta Moléculas Naturais SA (Bio Rio - Rio de Janeiro/RJ). Na Central de Extração da UFPA, foi montada uma estrutura similar à da Extracta no Rio de Janeiro e, partir de coleta randômica, foram feitos 5.000 extratos que foram submetidos a bioensaios contra *Staphylococcus aureus*, *Trypanosoma cruzi* e diabetes tipo II, por exemplo, mostrando vários resultados positivos^[37].

Outro programa de biodescoberta bem estabelecido é o BIOprospecTA, integrante do programa BIOTA-FAPESP. O BIOprospecTA permitiu certa organização dos grupos de pesquisa em química de produtos naturais no estado de São Paulo, e estabeleceu-se com inúmeros grupos de pesquisa, além de parcerias com a iniciativa privada para o desenvolvimento de bioprodutos^[36].

Uma iniciativa importante foi a criação da primeira base de dados de produtos naturais do Brasil em Núcleos de Bioensaios, o Banco de Dados de Ecofisiologia e Biossíntese de Produtos Naturais (<http://nubbe.iq.unesp.br/portal/nubbedb.html>), o qual possui informações detalhadas de muitos compostos já isolados. Trata-se de um sistema atualizado com informações sobre dados biológicos, químicos e farmacológicos da biodiversidade brasileira, construído com a finalidade de contribuir com políticas públicas e atrair interesse de parceiros industriais^[41].

A empresa farmacêutica Aché, com objetivo de descobrir e de desenvolver medicamentos inovadores a partir de fontes naturais, em especial da biodiversidade brasileira, criou a plataforma Bioprospéra[®], que se baseia em duas abordagens para descobrir moléculas e extratos naturais ativos: Etnofarmacologia e Bioprospecção. Um exemplo é o medicamento anti-inflamatório, Acheflan[®], que contém o óleo essencial de *Cordia verbenacea*, conhecida como erva baleeira, nativa da Mata Atlântica. Trata-se de um medicamento 100% brasileiro, e o primeiro medicamento à base de material extraído de plantas, obtido a partir da biodiversidade brasileira^[48,49]. Além dessa iniciativa, é possível encontrar, em estudos clínicos em humanos na Europa, uma terapia experimental oral, que contém um extrato vegetal para o tratamento de vitiligo, com previsão de lançamento para 2023^[49].

Outra iniciativa de bioprospecção que teve como base principal a cidade de Manaus, no Amazonas, vincula a Superintendência da Zona Franca de Manaus (SUFRAMA) com a instalação do Centro de Biotecnologia da Amazônia. Com uma estrutura física de 12 mil metros quadrados de área construída, a iniciativa possui 25 laboratórios, entre eles de biologia molecular e microbiologia, ressonância magnética nuclear, segurança

farmacológica e toxicológica, cultura de tecidos e produtos naturais. Além dos laboratórios, dispõe de uma Planta Piloto de Processos Industriais, uma Incubadora de Empresas de Base Tecnológica, um Biotério e uma Central de Produção de Extratos. O centro foi fundado dentro do Programa Brasileiro de Ecologia Molecular para Uso Sustentável da Amazônia (Probem), em 2002, vinculado a três ministérios: Meio Ambiente, Ciência e Tecnologia, e Indústria e Comércio. O CBA foi criado para estimular a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias a partir do aproveitamento sustentável da biodiversidade amazônica. Atualmente, há 23 projetos em execução, a um custo autorizado de cerca de R\$ 1,4 bilhão. No centro, pesquisas sobre as vantagens do uso de fibras naturais, o desenvolvimento de novos produtos com matéria-prima da Amazônia e o uso de micro-organismos para biorremediação e tratamento de resíduos são muito estudados. O centro se destaca como uma das instituições promissoras para a bioeconomia da região norte do país^[50].

Atualmente, o conceito de rede de pesquisa está amplamente difundido e constitui uma plataforma relevante para a elaboração de políticas públicas, programas e demais ações de fomento à ciência e à tecnologia. No entanto, para a sua implantação, torna-se necessária a definição de áreas de competência, identificação e mapeamento de grupos de excelência, viabilizando o estabelecimento de interações multidisciplinares entre as instituições participantes e a cooperação de ações.

Cenário tecnológico dos produtos naturais para novas moléculas bioativas

Nas últimas décadas foi observado o crescimento do número de patentes referente às atividades em bioprospecção, no qual foi dando valor a diversidade biológica como insumo para as pesquisas nos diversos setores, principalmente, o farmacêutico. Diante do exposto, o panorama global de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) para as novas moléculas bioativas, provindas da biodiversidade, surge como uma oportunidade de parcerias e cooperações visando a consolidação das pesquisa e desenvolvimento em áreas estratégicas em nível mundial não se restringindo, portanto, aos países megadiversos^[51].

Este tópico tem como objetivo avaliar as patentes que resultaram das pesquisas por meio da bioprospecção, e fornecer uma atualização sobre o panorama mundial das moléculas bioativas resultantes dos produtos naturais. Portanto, na revisão de patentes foram utilizados, no banco de dados do European Patent Office (EPO), os descritores "bioactiv* molecul*" and "natural products" dos quais foram identificadas 15.744 patentes. Quando a busca foi refinada além do título / resumo e sendo adicionadas as palavras-chave no campo reivindicatório o total de documentos foi para 1.042 patentes.

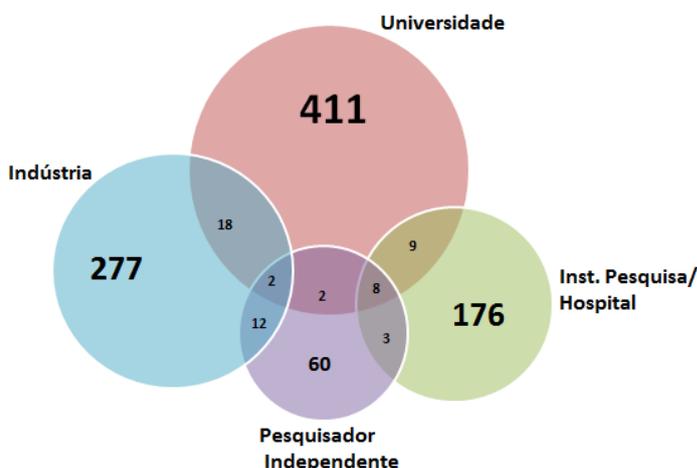
Os Estados Unidos (US) depositaram a maioria das patentes, com 503, em seguida pela China (CN) com 189 patentes e Austrália (AU) com 162 patentes, República da Coreia (61), Canadá (56), França (54) Índia (42), Dinamarca (40), Espanha (35), Alemanha (29), Singapura (15), Brasil (3) (Figura 3). Esses países costumam estar bem representados no cenário inovativo e tecnológico por meio do depósito de patentes conferindo a exclusividade na exploração comercial das pesquisas desenvolvidas. Neste contexto, as patentes são usadas para mostrar a produção de tecnologias e atividades inovadoras capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia e a sociedade como um todo. As patentes são avaliadas como um índice tanto de desenvolvimento industrial como de pesquisa dos países, composta por indicadores relevantes que avaliam a capacidade do país em transformar o conhecimento científico em inovações tecnológicas^[52].

FIGURA 3: Número de pedidos de patentes nos principais países.

Fonte: base de dados EPO (2021).

As patentes analisadas mostraram que diferentes entidades de pesquisas científicas, como as indústrias, os institutos de pesquisas, as universidades e os pesquisadores independentes pediram direitos de patentes para seus inventos. Os achados demonstram que as indústrias solicitaram 309 pedidos de patentes. Dentre as indústrias incluem: a Diversa Corp., Martek Bioscience Corp., Genentech Inc., Aventis Pharma. Inc., Basilea Pharmaceutica China Ltd., Bharat Biotech Int. Ltd., Korea Res. Inst. of Bioscience, Samchully Pharm. Co. Ltd., Imperial Cancer Research Tech. Ltd., Wuhan Geruite Tech. Co. Ltd., Bactevo Ltd., Dana Farber Cancer Inst. Inc., Glaxo Group Ltd., Pfizer.

As universidades lideram o ranking em pedidos de patentes (450 patentes), nas quais surgem em cooperação com mais outras universidades, institutos de pesquisas e/ou com indústrias farmacêuticas, como por exemplo: Univ. Barcelona Autônoma (Espanha), Univ. McGill (Canadá) e a Univ. Ohio State (USA); Asociación Inst. Nac. de Biodiversidad (Costa Rica) e a Univ Michigan (USA); Basf Beauty Care Solutions (FR) e a Université D'Avignon (FR); Univ. Singapore e a Davos Life Science Pte Ltd; Univ Taiyuan Technology e a Hebei Green Sci & Tech Co Ltd. Os Institutos de Pesquisa depositaram 178 patentes e os hospitais e centros de saúde em menor número com um total de 18 patentes. Os Pesquisadores independentes obtiveram 87 patentes em parceria com as demais entidades (**FIGURA 4**).

FIGURA 4: Tipos de Titulares de patentes.

Fonte: base de dados EPO (2021).

O alto número de patentes por parte das universidades é esperado para este tipo de desenvolvimento de tecnologia advindo das pesquisas científicas. Esse crescimento pode estar relacionado às atividades de bioprospecção que vêm ganhando destaque nos últimos anos e as universidades apresentam um elevado número de grupos de pesquisas e redes de cooperação em bioprospecção^[51]. Neste contexto, as cooperações em bioprospecção se apresentam como um campo do conhecimento, pesquisa e inovação que avançam por meio da pesquisa básica, desenvolvimento tecnológico e produção de novos produtos^[52,53].

A **TABELA 1** apresenta algumas das invenções patenteadas que aborda o desafio no desenvolvimento de novos bioativos de produtos naturais e da necessidade de rastrear e identificar de acordo com a atividade desejada os produtos providos da biodiversidade. É certo que mais de 60% dos agentes quimioterápicos aprovados e suas fontes, são derivados de compostos naturais, ainda, mais de 25% dos medicamentos usados nas últimas duas décadas são derivados diretamente de plantas, enquanto os outros 25% são produtos naturais alterados quimicamente. De aproximadamente 250.000 plantas superiores, apenas 5-15% já foram investigados para compostos bioativos^[54-56].

As plantas medicinais são conhecidas por serem a fonte mais exclusiva de medicamentos que salvam vidas para uma grande população em todo o mundo. Eles têm sido amplamente utilizados para o tratamento de doenças de forma tradicional por várias gerações. Uma interação entre a medicina tradicional e as ferramentas biotecnológicas modernas deve ser estabelecida para o desenvolvimento de novos medicamentos. As fortes evidências de estudos epidemiológicos e experimentais destacam a importância de compostos derivados de plantas "fitoquímicos" para reduzir o risco de câncer e também inibir o desenvolvimento e disseminação de tumores em animais de experimentação. Cerca de 60% dos medicamentos anticâncer atualmente conhecidos são derivados diretamente de uma fonte natural ou são produtos naturais alterados quimicamente. A vantagem de usar tais compostos para o tratamento do câncer é sua natureza relativamente não tóxica e menos efeitos colaterais^[55,57].

TABELA 1: Patentes que descrevem inovações com Produtos Naturais e as técnicas *High Content Screening* e o *High Throughput Screening*.

Título	Nº Publicação	País	Titular	Inovação	Técnica Analítica
Extracts of saudi arabian herbal plants, anti-cancer method using such extracts, and cytological profiling using automated high-content imaging technique	WO2018055492	Arabia Saudita	King Abdullah Univ of Science & Technology	Composição farmacêutica para tratamento câncer; Método para testar a eficácia potencial de composições medicinais no tratamento contra câncer. Planta: Anastatica hierochuntica (Kaff Maryam), Juniperus phoenicea (Arar) e CitruUus colocynthis (Hanzal)	HCS
Construction and application of anti-hepatic fibrosis drug high-throughput screening cell model	CN104232588A	China	Institute of Medicinal Biotechnology Chinese Academy of Medical Sciences	Sistema de triagem para modelos de células de fármacos antifibrose.	HCS HTS
Screening for novel bioactivities	US6555315B1	Estados Unidos	Diversa Corp	Descoberta de novas moléculas bioativas, tais	HCS HTS

				como antibióticos, antivirais, agentes antitumorais e proteínas reguladoras e outros métodos.	
Novel Compositions And Methods In Cancer	US 88387804	Estados Unidos	Sagres Discovery Inc.	Métodos de utilização de polinucleotídeos associados ao câncer, seus produtos gênicos e anticorpos específicos para os produtos gênicos, diagnóstico, prevenção e / ou tratamento de cânceres. Kit para detectar células cancerosas	HTS
Screening for novel bioactivities	US20070111947	Estados Unidos	Fibrin Targeted Therapeutics	Fornecer moléculas híbridas que incluem uma fração bioativa terapêutica, específica para o tratamento de tromboembolismo, infecção e câncer.	HTS
Highcontent screening for drugs against cancer and age-related diseases	WO2006076470	Estados Unidos	Senex Biotechnology Inc	Métodos triagem de alto rendimento para compostos que afetam o crescimento celular ou modulam atividade promotora.	HCS HTS
Method for screening for bioactive natural products	WO2016092304 A1	Reino Unido	Bactevo Ltd	Métodos para triagem de células procarióticas mutantes para identificar produtores de agentes citotóxicos e processos para a produção de um agente citotóxico.	HTS

Fonte: base de dados EPO (2021).

Conclusão

A Bioprospecção tem sido uma atividade que permite reconhecer o valor econômico da biodiversidade e colaborou para que indústrias e centros de pesquisas tivessem proveito desta riqueza, neste caso, a riqueza dos países megadiversos. As atividades de bioprospecção se fundamentam em três eixos ou elementos (pesquisar, transformar em produtos e comercializar) onde estão inseridos: as políticas macro; os levantamentos da diversidade biológica e os sistemas de gestão de informação; a transferência de tecnologia e o desenvolvimento da propriedade industrial; e o desenvolvimento de negócios. Todos esses temas são normalmente desenvolvidos por meio de um plano nacional estratégico.

Tendo como referência estes três elementos, pode-se dizer que a bioprospecção é uma atividade complexa, multidisciplinar, com um elevado grau de incerteza e que envolve grande quantidade de agentes. Portanto, é uma atividade que demanda condições muito especiais para prosperar, como infraestrutura científica, tecnológica e um ambiente institucional que tenha por objetivo a redução das incertezas e dos custos de transação entre os agentes, onde está pode configurar por meio das redes de pesquisa interagindo com o setor produtivo.

Com isso, a bioprospecção pode ser aplicada em diversas atividades e, portanto, pode causar impactos em diversos setores da economia no país. Dentre estes, destacam-se os setores farmacêuticos, cosméticos, alimentícios, bebidas, insumos agrícolas e biotecnológicos.

Referências

1. Soejarto D, Fong H, Tan G, Zhang H, Ma C, Franzblau S *et al.* Ethnobotany/ethnopharmacology and mass bioprospecting: Issues on intellectual property and benefit-sharing. **J ethnopharmacol.** 2005; 100(1-2): 15-22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
2. Artuso A. Bioprospecting, benefit sharing, and biotechnological capacity building. **World Develop.** 2002; 30(8): 1355-68. [[CrossRef](#)].
3. Feinsilver JM. Prospección de la biodiversidad: potencialidades para los países en desarrollo. **Rev la CEPAL.** 60: 1996. [[Link](#)].
4. Saccaro Jr NL. A regulamentação de acesso a recursos genéticos e repartição de benefícios: disputas dentro e fora do Brasil. **Amb Soc.** 2011; 14(1): 229-44. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
5. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **J Nat Prod.** 2020; 83(3): 770-803. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
6. McCloud TG. High throughput extraction of plant, marine and fungal specimens for preservation of biologically active molecules. **Molecules.** 2010; 15(7): 4526-63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
7. Thornburg CC, Britt JR, Evans JR, Akee RK, Whitt JA, Trinh SK *et al.* NCI program for natural product discovery: a publicly-accessible library of natural product fractions for high-throughput screening. **ACS Chem Biol.** 2018; 13(9): 2484-97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
8. Zanella F, Lorens JB, Link W. High content screening: seeing is believing. **Trends Biotechnol.** 2010; 28(5): 237-45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
9. Gallego-Jara J, Lozano-Terol G, Sola-Martínez RA, Cánovas-Díaz M, de Diego Puente T. A compressive review about taxol[®]: History and future challenges. **Molecules.** 2020; 25(24): 5986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
10. Demain AL, Vaishnav P. Natural products for cancer chemotherapy. **Microb Biotechnol.** 2011; 4(6): 687-99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
11. Starkuviene V, Pepperkok R. The potential of high-content high-throughput microscopy in drug discovery. **British J Pharmacol.** 2007; 152(1): 62-71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
12. Zock JM. Applications of high content screening in life science research. **Comb Chem High Throughput Screen.** 2009; 12(9): 870-6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
13. Lucas DM, Still PC, Perez LB, Grever MR, Kinghorn AD. Potential of plant-derived natural products in the treatment of leukemia and lymphoma. **Curr Drug Targets.** 2010; 11(7): 812-22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
14. Newman D. Screening and identification of novel biologically active natural compounds. **F1000Research.** 2017; 6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
15. Voigt W. Sulforhodamine B assay and chemosensitivity. In: Blumenthal RD (eds) **Chemosensitivity: Methods in Molecular Medicine™**, Humana Press. 2005; 110: 39-48. ISBN: 978-1-58829-345-9. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].

16. Paull K, Shoemaker R, Hodes L, Monks A, Scudiero D, Rubinstein L *et al.* Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm. *JNCI: J Nat Cancer Inst.* 1989; 81(14): 1088-92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
17. Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(2): 93-115. [[Link](#)].
18. Alley MC, Scudiero DA, Monks A, Hursey ML, Czerwinski MJ, Fine DL, *et al.* Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. *Cancer Res.* 1988; 48(3): 589-601. [[Link](#)].
19. Shou WZ. Current status and future directions of high-throughput ADME screening in drug discovery. *J Pharmac Analysis.* 2020; 10(3): 201-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
20. Aseervatham J. Cytoskeletal remodeling in cancer. *Biology.* 2020; 9(11): 385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
21. Li S, Xia M. Review of high-content screening applications in toxicology. *Arch Toxicol.* 2019; 93(12): 3387-96. [[Link](#)].
22. Singh S, Carpenter AE, Genovesio A. Increasing the content of high-content screening: an overview. *J Biomol Screening.* 2014; 19(5): 640-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
23. Radio NM, Mundy WR. Developmental neurotoxicity testing *in vitro*: models for assessing chemical effects on neurite outgrowth. *Neurotoxicol.* 2008; 29(3): 361-76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
24. Ma Z, Cao X, Guo X, Wang M, Ren X, Dong R *et al.* Establishment and validation of an *in vitro* screening method for traditional Chinese medicine-induced nephrotoxicity. *Evidence-Based Compl Alter Med.* 2018; 2018. [[CrossRef](#)].
25. Carpenter AE. Image-based chemical screening. *Nat Chem Biol.* 2007; 3(8): 461-5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
26. Justice BA, Badr NA, Felder RA. 3D cell culture opens new dimensions in cell-based assays. *Drug Discov Today.* 2009; 14(1-2): 102-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
27. Wenzel C, Riefke B, Gründemann S, Krebs A, Christian S, Prinz F *et al.* 3D high-content screening for the identification of compounds that target cells in dormant tumor spheroid regions. *Experim Cell Res.* 2014; 323(1): 131-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
28. William Downey JH. Adoption of high content screening at High Throughput Screening Laboratories â "Drug Discovery World (DDW)". *Drug Discov World Spr.* 2013. [[Link](#)].
29. Xu Y, Cai C, Wang S, Lai L, Pei J. Efficient molecular encoders for virtual screening. *Drug Discov Today: Technol.* 2020. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
30. Kumar V, Krishna S, Siddiqi MI. Virtual screening strategies: Recent advances in the identification and design of anti-cancer agents. *Methods.* 2015; 71: 64-70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
31. Banegas-Luna A-J, Cerón-Carrasco JP, Pérez-Sánchez H. A review of ligand-based virtual screening web tools and screening algorithms in large molecular databases in the age of big data. *Fut Med Chem.* 2018; 10(22): 2641-58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
32. Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *Inter J Mol Sci.* 2019; 20(18): 4331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
33. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules.* 2015; 20(7): 13384-421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

34. Miles JA, Ross BP. Recent Advances in Virtual Screening for Cholinesterase Inhibitors. **ACS Chem Neurosci**. 2020; 12(1): 30-41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
35. Huang M, Lu J-J, Ding J. Natural products in cancer therapy: Past, present and future. **Nat Prod Bioprospec**. 2021: 1-9. [[Link](#)].
36. Berlinck RG, Borges WdS, Scotti MT, Vieira PC. A química de produtos naturais do Brasil do século XXI. **Quím Nova**. 2017; 40: 706-10. [[CrossRef](#)].
37. Astolfi Filho S, Silva CGNd, Bigi MdFMA. Bioprospecção e biotecnologia. **Parc Estrat**. 2015; 19(38): 45-80. [[Link](#)].
38. Aldewachi H, Al-Zidan RN, Conner MT, Salman MM. High-throughput screening platforms in the discovery of novel drugs for neurodegenerative diseases. **Bioengineering**. 2021; 8(2): 30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
39. Choudhari AS, Mandave PC, Deshpande M, Ranjekar P, Prakash O. Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. **Front Pharmacol**. 2020; 10: 1614. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
40. Mesquita JL. **Biodiversidade, saiba quais são os países campeões 2019**. Acesso em: 8/05/2021. Available from: [[Link](#)].
41. Garraffoni ARS, Amaral ACZ, Marques AC, Camargo AFM, Joly CA *et al.* **Brazilian Biodiversity Research: A Promising Future**. Biota-Fapesp Program. São Paulo Research Foundation (FAPESP). 2017. [[Link](#)].
42. Prip C, Rosendal GK, Andresen S, Walløe M. The Australian ABS Framework: A Model Case for Bioprospecting? **Environment**. 2014; 15(8A): 42. [[Link](#)].
43. Förster JJ, Downsborough L, Biber-Freudenberger L, Mensuro GK, Börner J. Exploring criteria for transformative policy capacity in the context of South Africa's biodiversity economy. **Policy Sci**. 2021; 54(1): 209-37. [[Link](#)].
44. Abdalla MA, McGaw LJ. Bioprospecting of South African plants as a unique resource for bioactive endophytic microbes. **Fron Pharmacol**. 2018; 9: 456. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
45. Stolfer EJ. Bioprospecting legislation in the united states: what we are doing, what we are not doing, and what should we do next. **Clev State Law Rev**. 2017; 65(1): 101. [[Link](#)].
46. da Rocha MCA, de Araújo LEB. Biodiversidade brasileira: biopirataria e a proteção dos conhecimentos tradicionais. **Rev Direito UFMS**. 2018; 4(1). [[CrossRef](#)].
47. Pereira AM, Silveira JMFJ, Lima DALL (editors). Regulamentação Nacional e Internacional para Acordos de Bioprospecção e Conhecimento Tradicional. **VIII Encontro da Sociedade Brasileira de Economia Ecológica**; 2009; Cuiabá, Mato Grosso. [[CrossRef](#)].
48. de França E, Vasconcellos AG. Patentes de fitoterápicos no Brasil: uma análise do andamento dos pedidos no período de 1995-2017. **Cad Ciên Tecnol**. 2019; 35(3): 329-59. [[CrossRef](#)].
49. Machado VNA. Participação do Aché na Internacionalização da Indústria Farmacêutica. **Facto**. 2019; 13(61): 28-9. [[Link](#)].
50. Rodrigues A. **Centro Biotecnológico da Amazônia será transformado em fundação**. 2019 09 mai. 2021. Available from: [[Link](#)].

51. Marques LG, Santos MR, Raffo J, Pessoa C. Redes de Bioprospecção no Brasil: cooperação para o desenvolvimento tecnológico. **RDE - Rev Desenv Econ.** 2014; 15(28). [\[CrossRef\]](#).
52. Ryan MP. Patent incentives, technology markets, and public–private bio-medical innovation networks in Brazil. **World Development.** 2010; 38(8): 1082-93. [\[CrossRef\]](#).
53. Ragavan S. New paradigms for protection of biodiversity. **J Intellect Prop Rights.** 2008; 13(13): 514. [\[Link\]](#).
54. Buenz EJ, Schnepfle DJ, Bauer BA, Elkin PL, Riddle JM, Motley TJ. Techniques: bioprospecting historical herbal texts by hunting for new leads in old tomes. **Trends Pharmacol Sci.** 2004; 25(9): 494-8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
55. Calixto J. Biopirataria: a diversidade biológica na mira da industria farmaceutica A antiga pirataria-o saque de navios mercantes em alto-mar-foi substituida, nos tempos atuais, em que a biodiversidade tornou-se uma grande riqueza, por outro tipo de saque. **Ciên Hoje.** 2000: 36. [\[Link\]](#).
56. Christie M, Hanley N, Warren J, Murphy K, Wright R, Hyde T. Valuing the diversity of biodiversity. **Ecol Econ.** 2006; 58(2): 304-17. [\[CrossRef\]](#).
57. Arunachalam V, John J, Kari V. Dendrimers, Conjugates and Methods Thereof. **Centre For Biosep Technol.** 2014. [\[Link\]](#).

Histórico do artigo | Submissão: 11/08/2021 | **Aceite:** 05/10/2021 | **Publicação:** 04/03/2022

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Pessoa CÔ, Marques LGA, Vieira Neto JB, Sales SLA et al. O impacto da bioprospecção para o descobrimento de novas moléculas terapêuticas. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; Supl.(2): 293-314. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1313>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.
