

Edital INCTGMCTI/CNPq/Capes/FAPs/16/2014**Proposta: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biodiversidade e****Produtos Naturais - INCT*BioNat* (Título e sigla provisórios)**

Coordenador: Vanderlan da Silva Bolzani (IQ-UNESP, 1A CNPq)

Vice-coordenador: Edilberto Rocha Silveira (UFC, 1A CNPq)

(Equipe de Pesquisadores por Instituições e Estados da Federação – Tabela 1)

Sumário da Proposta INCT 2014

Estima-se existir no país pelo menos 2 milhões de espécies de plantas distintas, das quais, só cerca de 200 mil são conhecidas. Isto significa que apenas 10% do que possuímos foram identificadas. Deste percentual, poucas são as espécies da nossa rica biodiversidade cientificamente estudadas e que tiveram algum estudo mais acurado sobre o mapeamento racional da sua quimiodiversidade. Destaca-se também que somente algumas dezenas passaram para as etapas subsequentes de desenvolvimento tecnológico visando identificar biomoléculas como produtos de valor agregado. Ainda destas estatísticas, cerca de 35 mil são espécies vegetais e para cada uma delas considera-se que existam pelo menos 10 microrganismos endofíticos específicos. Dentre as espécies vegetais conhecidas, há uma afirmação “mágica” de que cerca de 10-15% já foram estudadas do ponto de vista fitoquímico. No entanto, é raro encontrar na literatura uma espécie vegetal brasileira para a qual foram descritos mais de 50 metabólitos secundários e cujos respectivos extratos tenham sido avaliados frente ao menos 10 alvos terapêuticos. Além disso, muita informação relativa ao uso popular ancestral de plantas brasileiras foi perdida no tempo, justificando o resgate dessas informações e a reavaliação dessas espécies outrora utilizadas para finalidades mais definidas na medicina popular, especialmente Ameríndia. Atualmente, a base de produção econômica nacional relacionada a pouquíssimos fitoterápicos a partir de espécies da biodiversidade brasileira e a indústria de cosméticos está alicerçada em espécies de frutos, alguns exóticos e/ou introduzidos, sendo que muitas espécies nativas e endêmicas têm valor econômico incalculável se cientificamente estudadas e validadas para posterior desenvolvimento.

Esse cenário torna-se ainda mais alarmante quando incluímos o ambiente marinho. Em termos de sua biodiversidade marinha, existem cerca de 200.000 espécies descritas para o planeta, mas esse número representa apenas uma fração do número real de espécies, que deve chegar à casa dos milhões. Esta mesma biodiversidade fornece o meio de vida ou o

sustento a mais de três bilhões de pessoas. Além disso, os oceanos absorvem 30% do CO₂ produzido por atividades antropogênicas, atenuando os efeitos do acúmulo de CO₂ no aquecimento global. Na Rio+20, os oceanos figuraram como um dos temas prioritários (www.uncsd2012.org), considerando sua importância vital para a vida na terra e o impacto direto na qualidade ambiental ocasionado por atividades humanas, incluindo poluição, sobrepesca e a destruição dos ecossistemas costeiros. Neste cenário, a conservação e o uso sustentável dos recursos marinhos emergem como pontos cruciais na preservação do planeta para futuras gerações. Infelizmente, o Brasil que possui o segundo maior litoral contínuo do mundo, com cerca de 8.500 km de extensão, compreendendo uma área total de quase 4,5 milhões de Km² (mar territorial + zona econômica exclusiva), equivalente a quase metade do território continental, figura como um dos países que menos conservam e conhecem sua biodiversidade.

Se considerarmos o potencial biotecnológico da diversidade marinha brasileira, a situação torna-se ainda mais crítica. Em maio de 2013 foi publicada a Proposta Nacional de Trabalho em Biotecnologia Marinha (PNT – BIOMAR), iniciativa no âmbito da Política Nacional para Recursos do Mar (PNRM) que congregou diversos Ministérios e outros órgãos com o intuito de *“promover e fomentar o estudo e a exploração sustentável do potencial biotecnológico da biodiversidade marinha existente nas águas jurisdicionais brasileiras e em outras áreas de interesse nacional visando o desenvolvimento científico, tecnológico e econômico do País”*. Dentre as áreas de interesse, o desenvolvimento de fármacos e medicamentos a partir de metabólitos secundários de organismos marinhos é, sem dúvida, estratégico, uma vez que a contribuição dos produtos marinhos no desenvolvimento de produtos de interesse farmacêutico já é uma realidade em outros países. De fato, o conhecimento da biodiversidade é o ponto de partida para a conservação e o uso sustentável dos organismos marinhos com finalidade biotecnológica.

Ainda, mesmo aquelas espécies que foram um dia alvo de estudos desse tipo (químico / farmacológico / genético), estas na sua maioria não foram adequadamente registrados / documentados e, assim, caracterizam-se como informações fragmentadas que pouco contribuem para a ciência gerada da biodiversidade brasileira, essenciais para áreas importantes de conhecimento como a química analítica, química orgânica e suas diferentes facetas interdisciplinares: química medicinal, síntese biomimética e engenharia metabólica, entre outras. A megadiversidade de nossa flora e fauna não significa que o acesso às várias espécies que a compõe seja um processo fácil ou simples, sem o envolvimento de pesquisa de vanguarda; tornando-se um campo rico para a criação de sistemas computacionais inéditos e

inovadores, fundamental para catalogar toda a documentação química e biológica com o maior número de dados possível das espécies estudadas, quando isso ocorrer.

A união de esforços e experiências entre os laboratórios de pesquisa em produtos naturais do Estado de São Paulo sediados na UNESP, USP e Instituto de Botânica – SMA, adquiridos com a participação no programa **Biota-Fapesp de 03 temáticos consecutivos (Proc. FAPESP 98/05074-0: Conservation and Sustainable Use of the Diversity from Cerrado and Atlantic Forest: Chemical Diversity and Prospecting for Potential Drugs; Proc. FAPESP 03/02176-7: Conservation and Sustainable use of the Plant Diversity from Cerrado and Atlantic Forest: Chemical Diversity and Prospecting for Potential Drugs – Phase II; Proc. FAPESP 2004/07932-7: Search for Potential Antitumoral, Antioxidant, Antiinflammatory, Antifungal, Antidiabetic, Acetylcholinesterase and Myeloperoxidase Inhibitory Natural Compounds from Cerrado and Atlantic Forest)**, desde a sua criação em 1998, foi um passo para a pesquisa colaborativa mais ampla, envolvendo outras instituições da federação. O resultado foi o projeto de rede **Prospecção de moléculas bioativas e estudo de variabilidade infra-específica em plantas e microrganismos endofíticos do Cerrado e Caatinga. Contribuição para o conhecimento e uso sustentável da biodiversidade brasileira (Rede CECAA)**, no Edital MCT/CNPq/MMA/MEC/CAPES/FNDCT – Ação Transversal/FAPs Nº 47/2010/Sistema Nacional de Pesquisa em Biodiversidade - SISBIOTA Brasil/chamada 2-FAPESP, reunindo 26 pesquisadores de diferentes instituições federais e de outros estados (UFMG, DATAPLAMT), UFC (Laboratório de Oncologia Experimental, Fac. De Medicina e Laboratório de Produtos Naturais – LPN e CENAUREMN) e UFPI (Núcleo de Produtos Naturais, Fac. de Farmácia).

O projeto colaborativo **Rede CECAA** tem como meta principal estabelecer uma estratégia consistente e integrada para a documentação de acessos a espécies vegetais da FLORA brasileira, com foco nos biomas CERRADO e CAATINGA, incluindo localização dos indivíduos acessados (GPS), identificação a partir de dados anatômicos e genéticos (BARCODE), obtenção de perfil químico (RMN, EM, CLAE, CG) dos vários órgãos vegetais, avaliação de atividades biológicas em bateria de ensaios e armazenamento de extratos para ensaios farmacológicos e toxicológicos. Para algumas espécies selecionadas foram realizados estudos mais detalhados, incluindo fracionamento guiado de extratos visando o isolamento e caracterização de metabólitos secundários, principalmente os ativos; caracterização de variabilidades genética e química infra-específica; definição de marcadores químicos e padronização analítica de extratos; isolamento, cultivo e caracterização metabólica de fungos endofíticos.

Na última reunião com todos integrantes da rede colaborativa CECAA no SISBIOTA-CNPq/FAPESP, ocorrida na UFMG, em Belo Horizonte, foi consenso de todos os pesquisadores

envolvidos que a pesquisa colaborativa em biodiversidade e produtos naturais não deveria terminar com o fim do edital CNPq SISBIOTA Brasil. Com base nessa premissa e tendo em conta os resultados obtidos até o presente (ver comentários dos *referees* em anexo) e a quantidade de informações armazenadas sobre a nossa rica biodiversidade e sua quimiodiversidade, a submissão de um projeto de rede no Edital INCT-2014 é a oportunidade de continuidade dos estudos atuais com novas abordagens nas metodologias analíticas de fracionamento e separação verde usando UHPLC, MS/MS, MS-MALDI-Tof (macromoléculas – peptídeos), RMN, quimiometria; metabolômica e proteômica; biologia molecular e engenharia metabólica; química medicinal de produtos naturais da NuBBE_{DB} para reavaliação de *hits* e *leads*; novas abordagens de triagens biológicas visando a busca por metabólitos secundários de uso veterinário e agricultura; prova de conceito de alvos moleculares já com protocolo de patente no INPI com alvos prontos para os estudos de fase pré-clínica, a serem contratados pelo CIEnP (Centro de Inovação e Ensaio Pré-clínicos - <http://www.cienp.org.br/>). Tendo como base a NuBBE_{DB}, com excelente aceitação internacional, temos como objetivo neste projeto construir uma base de dados de produtos naturais do Brasil, com todos os descritores (dados taxonômicos, ecológicos, biológicos, propriedades físico-químicas, dados espectrais, farmacológicos e toxicológicos) similares aos da NuBBE_{DB}. A contribuição de outros grupos de excelência de universidades públicas dos estados de Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte, Minas Gerais, Amazônia, Brasília, Goiânia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul, Paraná e de São Paulo, que desenvolvem pesquisa na área (Tabela 1), comprovam a importância de um INCT com foco em Biodiversidade e Produtos Naturais, uma atividade de pesquisa essencial ao desenvolvimento científico e tecnológico do Brasil que detém uma das maiores biodiversidade do mundo. Além da pesquisa sobre os últimos avanços no estado-da-arte da ciência sobre a biodiversidade brasileira, temos como meta o fortalecimento de grupos emergentes formados por ex-alunos, atualmente iniciando carreiras nas Universidades federais e estaduais. A formação de recursos humanos em todos os níveis, especialmente doutorandos e pós-doutores do exterior e do país será privilegiada como instrumento indutor de ideias na formação de recursos humanos e na qualificação das pesquisas na área, de forma a aumentar seu impacto e despertar sua relevância para o país e o mundo.

Para a implementação dessa rede temática, a estratégia proposta (Figura 1) é a execução de um projeto nacional de rede em biodiversidade e Produtos Naturais, completamente inédito dentro os INCTs atuais e portanto, inovador no edital atual dos INCTs aberto recentemente.

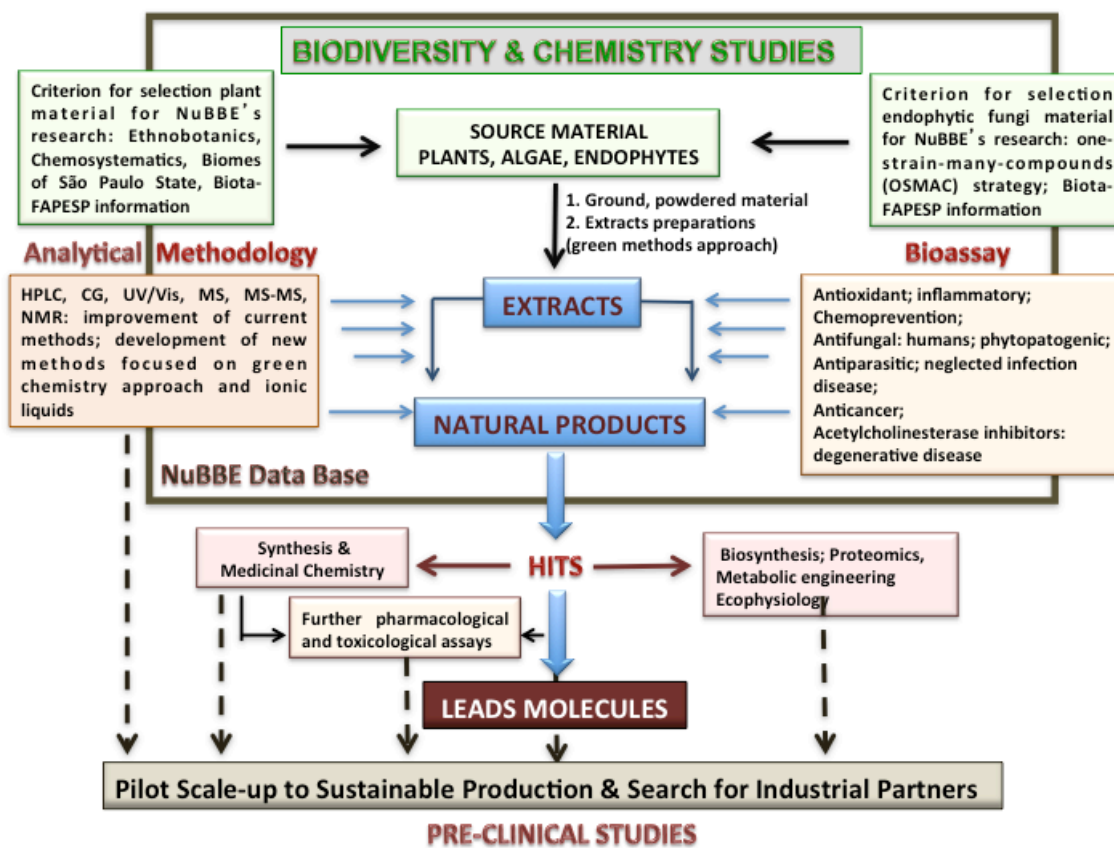


Figura 1. Esquema da proposta de uma rede de pesquisa colaborativa em biodiversidade e produtos naturais no edital INCT-CNPq 2014.

Tabela 1. Relação de pesquisadores participantes do Instituto Nacional de Ciência, Tecnologia em Biodiversidade e Produtos Naturais (INCT*BioNat* - nome e sigla provisórios).

CENTRO-OESTE	NAO	Laila Salmen Spindola	UnB
SUDESTE	1A	Vanderlan da Silva Bolzani	IQ-UNESP
SUDESTE	1B	Maysa Furlan	IQ-UNESP
SUDESTE	1D	Alberto José Cavalheiro	IQ-UNESP
SUDESTE	1D	Dulce Helena Siqueira Silva	IQ-UNESP
SUDESTE	2	Ângela Regina Araújo	IQ-UNESP
SUDESTE	2	Ian Castro-Gamboa	IQ-UNESP
SUDESTE	NAO	Cintia Duarte de Freitas Milagre	IQ-UNESP
SUDESTE	NAO	Fabiola Manhas Verbi Pereira	IQ-UNESP
SUDESTE	2	Jacqueline Takahashi	UFMG
SUDESTE	NAO	Maria das Graças Lins Brandão	UFMG
SUDESTE	NAO	Geraldo Humberto Silva	UFV
SUDESTE	NAO	Daniel Rinaldo	FC-UNESP
SUDESTE	NAO	Marcos Pivatto	UFU
SUDESTE	NAO	Amanda Danuello Pivatto	UFTM
SUDESTE	1D	Fernando Batista da Costa	USP-RP
SUDESTE	1D	Mônica Pupo	USP-RP
SUDESTE	2	Hosana Maria Debonsi	USP-RP
SUL	1D	José Ângelo Silveira Zuanazzi	Fac. Farmácia-UFRGS
SUL	NAO	Débora Cristina Baldoqui	UEM
CENTRO-OESTE	NAO	Alex Haroldo Jeller	UEMS
CENTRO-OESTE	NAO	Helder Lopes Teles	UFMT-Rondonópolis
CENTRO-OESTE	NAO	Gerardo Magela Vieira Jr.	UFMT-SINOP
NORDESTE	NAO	Guilherme Zocolo	Embrapa-CE
NORDESTE	1A	Edilberto Rocha Silveira	UFC
NORDESTE	2	Maria Goretti de Vasconcelos Silva	UFC
NORDESTE	1D	Otília Deusdênia Loiola Pessoa	UFC
NORDESTE	2	Mary Anne Sousa Lima	UFC
NORDESTE	1C	Leticia Veras Costa-Lotufo	UFC
NORDESTE	NAO	Paula Christine Jimenze	UFC
NORDESTE	NAO	Diego Wilke	UFC
NORDESTE	2	Tito Monteiro da Cruz Lotufo	UFC
NORDESTE	NAO	Silvana Maria Z. Langassner	UFRN
NORDESTE	NAO	Raquel Brandt Giordani	UFRN
NORDESTE	NAO	Renata Mendonça Araújo	UFRN
NORDESTE	2	Mariana Helena Chaves	UFPI
NORDESTE	NAO	Mônica Regina Silva de Araújo	UFPI
NORTE	NAO	Camila Martins	UFA
SUDESTE	1B	Wagner Vilegas	CLP-UNESP
SUDESTE	NAO	Warley de Souza Borges	DQ-UFES

SUDESTE	NAO	Renato Larajim	DQ-UFSCar
SUDESTE	2	Valdecir Farias Ximenes	DQ-FC-UNESP
SUDESTE	1B	Pedro Luis da Costa Aguiar Alves	FCAV-UNESP
SUDESTE	1A	Maria José Soares Mendes Giannini	FCFar-UNESP
SUDESTE	2	Ana Marisa Fusco Almeida	FCFar-UNESP
SUDESTE	2	Christiane Pienna Soares	FCFar-UNESP
SUDESTE	NAO	André Gonzaga dos Santos	FCFar-UNESP
SUDESTE	2	Pedro Luis Rodrigues de Moraes	IB-RC-UNESP
SUDESTE	NAO	Marcelo Trovó	IB-UFRJ
SUDESTE	NAO	Luis Octávio Regasini	IBILCE-UNESP
SUDESTE	1C	Maria Cláudia Marx Young	IBt-SP
SUDESTE	NAO	Luce Maria Brandão Torres	IBt-SP
SUDESTE	1B	Adriano Defini Andricopulo	IFSC-USP