

BIODIVERSIDADE, INFRAESTRUTURA UNIVERSITÁRIA E BUROCRACIA: OS DESAFIOS DA PESQUISA BIOPROSPECTIVA VISANDO O DESENVOLVIMENTO SUSTENTADO DA AMAZÔNICA LEGAL

Leonardo de Azevedo Calderon*

Luiz Hildebrando Pereira da Silva**

Rodrigo Guerino Stábeli***

RESUMO: Abiodiversidade amazônica é uma vasta fonte de novas entidades químicas (*NEQs*) potencialmente úteis para o desenvolvimento de novos fármacos (*NFs*) que podem ser utilizadas em um modelo de desenvolvimento ambiental e economicamente sustentável. Os processos de desenvolvimento de *NFs* geralmente são iniciados nas universidades, onde estão disponíveis grupos acadêmicos de pesquisa sem associação com a indústria, esta última responsável pelos processos finais do desenvolvimento de um *NF*. No entanto, para que sejam desenvolvidos *NFs* a partir da biodiversidade amazônica, muitos desafios devem ser enfrentados, um desses problemas é a estrutura das universidades públicas situadas na região, sendo que muitas não oferecem cursos de bacharelado em áreas

* Biólogo e Doutor em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) pela Universidade de Brasília – UnB, Professor do Depto de Medicina da Universidade Federal de Rondônia – UNIR. Pesquisador Chefe do Centro de Estudos de Biomoléculas Aplicadas a Medicina – CEBio, Curador do Banco de Venenos Animais Amazônicos - BVA. Departamento de Medicina, Núcleo de Saúde. UNIR, BR 364, Km 9,5. CEP: 76800-000. Porto Velho/RO, Brasil. E-mail: calderon@pq.cnpq.br

** Médico e Doutor em Parasitologia, membro titular da Academia Brasileira de Ciências, livre Docente pela Faculdade de Medicina da USP, Diretor Geral do Instituto de Pesquisa em Patologias Tropicais de Rondônia – IPEPATRO, Professor Emérito da Universidade Federal de Rondônia e da Universidade de São Paulo. UNIR, BR 364, Km 9,5. CEP: 76800-000. Porto Velho/RO, Brasil. E-mail: hildebrando.pereira@yahoo.com.br

*** Biólogo e Doutor em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Diretor Executivo da Fundação Oswaldo Cruz do Noroeste, Fiocruz – Ministério da Saúde, Professor do Depto de Medicina da Universidade Federal de Rondônia – UNIR, Pesquisador Líder do Centro de Estudos de Biomoléculas Aplicadas a Medicina – CEBio e membro da Academia Brasileira de Ciências. FIOCRUZ do Noroeste, Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ. Rua da Beira 7671, BR364, Km 3,5. CEP: 76812-245. Porto Velho/RO, Brasil. E-mail: rodrigostabeli@globo.com

Recebido em: 10/09/2010 Avaliado em: 23/09/2010

correlacionadas à pesquisa em *NEQs* e *NFs*, essenciais para a formação dos profissionais necessários para as diferentes etapas do processo. Essa deficiência, agregada à excessiva regulamentação para o acesso ao patrimônio genético, constitui importante entrave para o desenvolvimento da pesquisa científica e tecnológica nessa importante região do Brasil.

PALAVRAS CHAVE: Amazônia. Biodiversidade. Universidades. Novas entidades químicas. Novos fármacos. Desenvolvimento sustentável.

**BIODIVERSITY, UNIVERSITY INFRASTRUCTURE AND BUREAUCRACY:
THE CHALLENGES OF THE BIOPROSPECTIVE RESEARCH AIMING
THE SUSTAINABLE DEVELOPMENT OF THE BRAZILIAN AMAZON**

ABSTRACT: The Amazonian biodiversity is a huge source of new chemical entities (*NCEs*) potentially useful for new drugs (*ND*) development, which can be used in an environmentally and economically sustainable development model. The initial processes involved in the development of *NDs* are typically started in the universities with academic research groups not associated with industry, but the latter stages of the *ND* development process necessarily occur in the industry. In order to enable the development of *NDs* from the Amazonian biodiversity, many challenges must be confronted, one of these problems is the structure of the public universities installed in the region, where many do not offer bachelor's courses in knowledge areas related to the research of *NCEs* and *NDs* development. These courses are essential to training professionals needed for the different stages involved in the process. These problems associated with the legal bureaucracy involved with the access of the genetic heritage are an important obstacle for the scientific and technologic development of this important region of Brazil.

KEY WORDS: Amazon forest. Biodiversity. Universities. New chemical entities. New drugs. Sustainable development.

BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA E TERRITORIALIDADE

A diversidade biológica não possui distribuição uniforme pelo planeta, estando concentrada principalmente nas florestas tropicais, o que as torna as regiões mais ricas em número de espécies em todo o mundo. Postula-se que as florestas tropicais detêm mais da metade do número de espécies do planeta. Dessa forma, os países que possuem florestas tropicais preservadas contidas dentro de seus territórios nacionais são, por consequência, também os mais ricos em biodiversidade. Especula-se que aproximadamente 70% das espécies do mundo estejam presentes em apenas 12 países, sendo estes: Austrália, Brasil, China, Colômbia, Equador, Índia, Indonésia, Madagascar, México, Peru e Zaire. (OLSON; DINERSTEIN, 1998; MYERS et al., 2000; OLSON et al., 2001)

Séculos de levantamentos de espécies botânicas e zoológicas realizados nos cinco continentes por biólogos e naturalistas demonstraram que as florestas tropicais das

Américas são consistentemente mais ricas em espécies do que aquelas encontradas na África e Ásia (TURNER, 2001). Neste contexto, a maior floresta tropical das Américas, a Amazônia, possui posição de destaque. Acredita-se que um terço das espécies do mundo habita a floresta tropical Amazônica, porém, a humanidade ainda está longe de conhecer a vastidão do seu número de espécies, principalmente as vegetais e microbiológicas (HOPKINS, 2007). Esta imensa diversidade biológica é proporcionada pela marcante diversidade geológica da região, que apresenta relevo diferenciado, grandes temperaturas e precipitações. Estas características da geografia física da região permitiram a presença de um extraordinário mosaico de vegetações ricas em variedades de espécies botânicas, sendo estas as Campinaranas, Florestas Estacionais Deciduais e Semideciduais, Florestas Ombrófilas Abertas e Densas, Formações Pioneiras, Refúgios Montanos e Savanas Amazônicas, que associadas aos diferentes ambientes aquáticos proporcionam a presença de uma grande diversidade de espécies animais e microbiológicas, sem igual em outras florestas tropicais do mundo (ERWIN, 1988; MITTERMEIER, 1988; MCNEELY et al., 1990; MYERS et al., 2000; TURNER, 2001). Estima-se que o número de espécies botânicas da Amazônia tenha sido sistematicamente subestimado, de tal forma que a biodiversidade de plantas provavelmente inclui pelo menos o triplo das espécies já conhecidas (LORENZI; MATOS, 2000). Isto fica evidente nos levantamentos biogeográficos de espécies, onde as áreas com maior número de espécies descritas estão relativamente próximas aos centros urbanos, enquanto que o número de espécies em áreas distantes e isoladas é extremamente limitado.

Quanto à distribuição geográfica, a Floresta Amazônica, ou Amazônia Continental, se estende por nove territórios nacionais Sul-Americanos, a saber: Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Guiana, Guiana Francesa, Peru, Venezuela e Suriname, no entanto, 62% da área da floresta está dentro do território Brasileiro, na área denominada Amazônia Legal, e os 38% restantes estão distribuídos entre os outros oito países Sul-Americanos (Figura 1). A área de abrangência da Amazônia Legal corresponde em sua totalidade aos Estados da Região Norte (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), incluindo o Mato Grosso e cinco municípios de Goiás (Região Centro-Oeste) além de parte do Estado do Maranhão (Região Nordeste), a oeste do meridiano de 44º WGr., perfazendo uma superfície total de aproximadamente 5.217.423 km², o que corresponde a cerca de 59% do território brasileiro. (IBGE, 2007)

Pelo seu caráter transnacional, grande parte das espécies do Bioma Amazônico são recursos compartilhados, ou seja, estão geograficamente distribuídas pelo interior de mais de um dos territórios nacionais que compõem a região, não reconhecendo a presença de fronteiras políticas e/ou marcos territoriais. Quanto a este aspecto, a Caatinga é o único bioma exclusivamente restrito ao território

brasileiro, todos os outros biomas (Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica, Pampa, e Pantanal) estão compartilhados através dos 16.886 km de fronteiras entre o Brasil e os outros países da América do Sul (MRE, 2010). Esta característica transnacional das espécies amazônicas pode ser exemplificada pela distribuição geográfica da espécie *Phyllomedusa bicolor* (Figura 2), um dos exemplos do potencial biotecnológico das espécies da biodiversidade amazônica, disponibilizado pela *International Union for Conservation of Nature and Natural Resources* (IUCN) em seu sítio eletrônico (IUCN, 2010). A distribuição geográfica desta espécie inclui, além do Brasil, todos os países amazônicos, com exceção do Equador (IUCN, 2010).



Figura 1. Área de distribuição aproximada da Floresta Amazônica sobre os países da América do Sul evidenciando o aspecto transnacional da floresta.

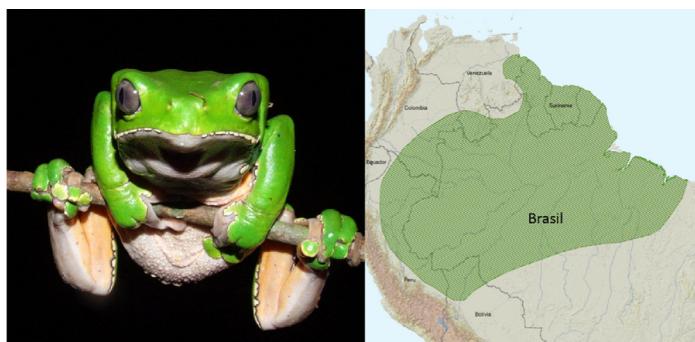


Figura 2. *Phyllomedusa bicolor* (Boddaert, 1772) e sua distribuição geográfica na América do Sul de acordo com a IUCN (AZEVEDO-RAMOS; MARCA, 2008; IUCN, 2010). Imagem gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Paulo Sérgio Bernardi da Universidade Federal do Acre.

Os anuros do gênero *Phyllomedusa* possuem uma secreção cutânea rica em peptídeos bioativos com grande potencial para o desenvolvimento nanobiotecnológico de novas terapias para a saúde humana (CALDERON et al., 2010). Este potencial fica

evidenciado pelo uso de sua secreção cutânea em rituais xamânicos por comunidades tradicionais ribeirinhas, indígenas (DALY et al., 1992) e urbanas (BERNARDE; SANTOS, 2009), onde a secreção é aplicada em pequenas queimaduras na pele dos braços ou pernas provocadas com a ponta de um cipó em brasa. Estas lesões permitem que os componentes bioativos da secreção da *P. bicolor* penetrem nos tecidos subcutâneos, alcançando a corrente sanguínea e os tecidos alvo, onde promovem seus efeitos fisiológicos. Os usuários descrevem a obtenção de uma sensação de bem estar associada a uma maior disposição, e até mesmo algumas propriedades curativas, que são obtidas após transcorridos aproximadamente 15 minutos de desconfortáveis náuseas, vômitos e/ou diarreia. (SOUZA et al. 2002)

Devido ao aspecto transnacional das espécies amazônicas, qualquer um dos outros oito países sul-americanos presentes na Amazônia Continental (Bolívia, Colômbia, Equador, Guiana, Guiana Francesa, Peru, Venezuela e Suriname) detêm o mesmo direito de desenvolver pesquisas para o desenvolvimento de produtos inovadores protegidos por patentes a partir do patrimônio genético da biodiversidade amazônica (VALOIS, 1998). Desta forma, a nação que deseja inovar e capitalizar a partir da biodiversidade deve por consequência desenvolver amplas políticas públicas de estímulo e fomento a inovação como forma de manter o estado de vanguarda tecnológica em relação aos demais.

MEDICINA TRADICIONAL E ETNOFARMACOLOGIA

O termo medicina tradicional tem sido aplicado frequentemente como referência à medicina chinesa, tanto como à *ayurveda* indiana, à árabe entre várias outras práticas de cura utilizadas em comunidades indígenas e tradicionais. A utilização de plantas, animais e minerais por parte de comunidades arcaicas para fins terapêuticos no tratamento de várias doenças caracterizam a medicina tradicional (COSTA-NETO, 2005; ALVES; ROSA, 2007; BOURDY et al., 2008). Estima-se que 80% da população do mundo, principalmente em regiões subdesenvolvidas, dependam dos medicamentos tradicionais como fonte primária ou única de saúde (ALVES; ROSA, 2007). No Brasil, as populações das zonas rurais e florestas distantes dos centros urbanos fazem uso da medicina popular e tradicional para o tratamento de problemas de saúde corriqueiros, como a cicatrização de feridas, a redução processos inflamatórios, tratamento de lesões de pele e úlceras (LORENZI; MATOS, 2000), estas aplicações, em geral, indicam a presença de compostos biologicamente ativos. Em alguns casos, a mesma planta pode ser utilizada para diferentes funções (TEMPONE et al., 2008). Bourdy e colaboradores (2008) relataram sua experiência de vários anos com diferentes grupos étnicos da América do Sul, demonstrando que em áreas de forte incidência de malária, metade das espécies utilizadas por estas comunidades para tratamento da

febre possui atividade antimalária *in vitro* e *in vivo*. A abordagem etnofarmacológica sobre os aspectos farmacológicos dos medicamentos tradicionais revelou vários componentes ativos de origem animal e vegetal utilizados com relativo sucesso em práticas ancestrais, possuindo vários exemplos históricos. Dentre eles destacam-se dois exemplos de importantes antimaláricos: a quinina, um alcalóide purificado em 1820 a partir da casca da *Cinchona* sp (LEE, 2002), que teve sua descoberta iniciada a partir dos relatos de padres jesuítas, que no século XVII relataram o hábito dos índios do Peru, na América do Sul, de utilizarem uma bebida preparada a partir da casca de uma planta nativa para o tratamento de alguns tipos de febre (OCKENHOUSE et al., 2005) que em 1742 foi identificada como *Cinchona* sp (Rubiaceae) (LEE, 2002); e a artemisina, uma sesquiterpeno lactona isolada em 1976 a partir de *Artemisia annua* (Asteraceae), que foi descoberta a partir da observação de que o chá feito com esta planta era utilizado para tratar febres intermitentes na China, desde 168 AC. Devido à demanda mundial de antimaláricos, agricultores na China e Vietnã plantam dezenas de milhares de hectares de Artemísia, que possui atualmente o valor de mercado de 200 dólares por kg (NOORDEN, 2010), um exemplo de como a pesquisa bioprospectiva pode gerar novas fontes sustentáveis de renda para as comunidades locais.

A combinação entre megabiodiversidade e uma rica medicina tradicional coloca o Brasil em uma posição estratégica e privilegiada para o desenvolvimento de programas de descoberta de novos fármacos. (NOGUEIRA; CERQUEIRA; SOARES, 2010)

O POTENCIAL DA BIODIVERSIDADE PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

Como visto anteriormente, o potencial das espécies animais, vegetais e microbiológicas para o fornecimento de extratos ricos em princípios bioativos (i.e. moléculas com atividade biológica) com diversas propriedades sobre a homeostasia humana têm sido explorados pela humanidade há milhares de anos, desempenhando papel fundamental no desenvolvimento dos medicamentos modernos (LORENZI; MATOS, 2000). Tais moléculas, frequentemente denominadas de Produtos Naturais (*PNs*), são amplamente reconhecidas como importantes fontes de subsídios para o desenvolvimento dos componentes ativos, da maior parte dos medicamentos terapeuticamente eficazes produzidos pela indústria farmacêutica mundial (COSTA, 2009), constituindo o maior potencial econômico da biodiversidade (SANT'ANA; ASSAD, 2002). Segundo alguns autores, dentre as razões para o sucesso dos medicamentos desenvolvidos a partir de *PNs*, está na facilidade de absorção pelo organismo da maioria dos *PNs* em relação às drogas puramente sintéticas (HARVEY, 2008). Mesmo antes do advento das técnicas de seleção de alto rendimento (*high-throughput screening*), e das tecnologias pós-genómicas, mais de 80% dos princípios ativos presentes em

formulações terapêuticas eram *PNs* ou derivados destes (SNEADER, 1996; CALDERON et al., 2009), o que corrobora a importância dos *PNs* para a saúde humana. Vale a pena ressaltar que muitos *PNs* não possuem apenas aplicação medicamentosa, sendo utilizados como aditivos em alimentos (antioxidantes, aromatizantes, corantes, flavorizantes e vitaminas), agroquímicos (herbicidas, inseticidas, pesticidas), cosméticos, venenos e ferramentas bioquímicas para a elucidação de importantes aspectos da fisiologia humana. (STOCKWELL, 2004; HARVEY, 2008)

Entre os anos de 1981 a 2006, o *Food and Drug Administration* (FDA), órgão de vigilância e fiscalização do governo norte-americano aprovou 1.184 *NFs* no período, sendo que 51,4% destes foram medicamentos relacionados a *PNs* (609 *NFs*), divididos entre: 55 *PNs*; 270 derivados de um *PN* por modificação semi-sintética; 52 feitos por síntese total a partir de um farmacóforo originário de um *PN*; e 232 sintéticos mimetizando um *PN* (NEWMAN; CRAGG, 2007). A comparação entre as informações disponíveis sobre a origem de *NFs* durante o período compreendido entre os anos de 1981 a 2007 indicou que quase a metade dos *NFs* aprovados desde 1994 foram desenvolvidos a partir de *PNs*. (NEWMAN; CRAGG; SNADER, 2003; BUTLER, 2008; HARVEY, 2008)

Apesar das vantagens inerentes aos *PNs* e de seu grande sucesso no passado, muitas das grandes empresas farmacêuticas reduziram sistematicamente o uso de *PNs* no desenvolvimento de *NFs* (HARVEY, 2008), como pode ser observado na Figura 3. As crescentes desvantagens associadas à utilização de *PNs* na produção de fármacos, que incluem: as dificuldades atuais para o abastecimento e fornecimento para a indústria farmacêutica e as complicações associadas ao arcabouço normativo que regula as questões de acesso aos recursos genéticos, conhecimento tradicional associado e a repartição de benefícios têm sido apontados como as principais causas deste declínio. (HARVEY, 2008)

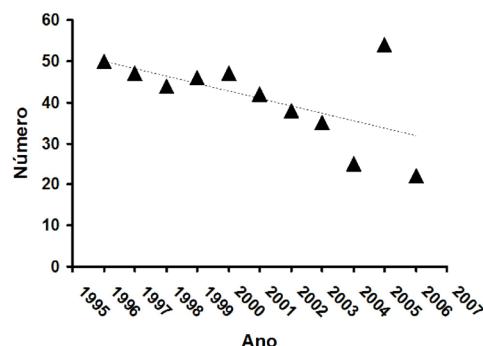


Figura 3. Entidades químicas aprovadas pelo FDA entre os anos de 1996 a 2006. (HARVEY, 2008)

Segundo Harvey (2008), embora as empresas farmacêuticas tenham reduzido o uso de *PNs* no desenvolvimento de *NFs*, existem muitos candidatos promissores de origem natural nas atuais linhas de desenvolvimento. O desenvolvimento tecnológico reduziu inconvenientes relacionados aos protocolos da pesquisa com *PNs*, atualmente há melhores condições para a exploração da atividade biológica de fontes antes inacessíveis, no entanto, a regulação jurídica seguiu o caminho inverso ao do desenvolvimento tecnológico, acabando por reduzir drasticamente as oportunidades de acesso às fontes de *PNs*. A redução do uso de *PNs* para a produção de fármacos reduz o potencial econômico sustentável das regiões que possuem alta biodiversidade. Por exemplo, a Região Norte do país, que possui a maior biodiversidade tropical do planeta, é a penúltima no ranqueamento em expectativa de vida (IBGE, 2008), perdendo apenas para a Região Nordeste que possui problemas sócioambientais que justificam a depreciação da expectativa de vida. A não utilização de seu potencial biológico para o desenvolvimento econômico torna extremamente difícil a implantação de estratégias de desenvolvimento econômico sustentável da Região Norte. Acredita-se que a crescente aceitação por parte da opinião pública, de que a diversidade química dos *PNs* encontrados na biodiversidade é peça fundamental e indispesável para o desenvolvimento de *NFs*, e para a agregação de valores econômicos para o estado, espera-se que oportunamente ocorra uma revisão das barreiras legais de acesso a biodiversidade por parte dos legisladores, permitindo a expansão do desenvolvimento e uso de medicamentos à base de *PNs*, sejam estes a partir de fontes naturais ou desenvolvidas a partir de bibliotecas químicas, frente ao atual cenário de retração. (CALDERON et al., 2009)

Vale a pena ressaltar que o Brasil detém atualmente profissionais extremamente qualificados e domínio de tecnologia em suas instituições científicas para o desenvolvimento de projetos pilotos de inovação em *NFs* a partir da biodiversidade, no entanto, as complicações jurídicas envolvendo a regulamentação do acesso aos recursos genéticos da biodiversidade constituem atualmente um dos maiores problemas para o desenvolvimento científico e tecnológico da indústria farmacêutica, e consequentemente, da solução de todos os problemas sociais associados direta ou indiretamente à elevação do PIB daquele que é considerado o primeiro dentre os países megabiodiversos do mundo (CALDERON et al., 2009), o que é uma triste ironia.

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS A PARTIR DA BIODIVERSIDADE MOLECULAR

A partir da identificação de uma Nova Entidade Química (*NEQ*), que pode ser um *PN* ou peptídeo da biodiversidade ou uma molécula obtida por química combinatória, até a criação de um *NF* e o seu lançamento no mercado, existe um processo muito

elaborado, demorado e custoso a ser seguido. Tal processo demanda investimentos na identificação de alvos em potencial e em desenvolvimento, a fim de manter uma vantagem competitiva. Para este fim, a indústria farmacêutica demanda o uso de tecnologias que exigem conhecimentos especializados e infraestrutura que estão concentrados basicamente em países economicamente desenvolvidos (BASSO et al., 2005), e carentes em países de endemismo de doenças negligenciadas, como a malária, leishmaniose, tuberculose, chagas e filariose, por exemplo. Os esforços bem sucedidos para descoberta de uma droga incluem abordagem bioquímica, biofísica, genética, farmacológica, imunológica, humoral e citológica, visando à identificação da atividade biológica de NEQs em processos como a transdução de sinal, controle do ciclo celular, apoptose, regulação gênica, metástase, e toxicidade celular, que são extremamente relevantes no contexto do desenvolvimento de um NF. (CHIEN, 2003)

As abordagens modernas para o desenvolvimento de uma droga combinam um amplo uso da química combinatória (AMARAL et al., 2003; LIU; LI; HU, 2004), seleção de alto rendimento (*High-Throughput Screening - HTS*) (POULAIN et al., 2001), bioinformática (CHAPMAN, 2004), dados cristalográficos (KITCHEN et al., 2004) e parâmetros de interação molecular (MACLEAN et al., 2000). Os ensaios de *HTS* podem ser realizados com moléculas sintéticas registradas em bancos de dados (POULAIN et al., 2001; HORTON et al., 2003; ORTHOLAND; GANESAN, 2004; DEPREZ-POULAIN; DEPREZ, 2006; BEGHYN et al., 2008) ou *PNs* (tanto presentes em extratos como moléculas isoladas) da biodiversidade (ROLLINGER; LANGER; STUPPNER, 2006; NEWMAN; CRAGG, 2007; YOUNES; VARELLA; SUFFREDINI, 2007). Apesar do impacto dos medicamentos de origem natural e as incríveis histórias de sucesso da utilização de *PNs* como fonte terapêutica pela humanidade, a maioria das grandes empresas farmacêuticas têm reduzido ou rescindido o seu trabalho de pesquisa em *PNs* nos últimos anos (TULP; BOHLIN, 2002). Alguns autores, baseados em dados estatísticos, argumentam que a busca racional de *PNs* na biodiversidade pode ser mais vantajosa do que a busca de sintéticos em bancos de dados moleculares (TULP; BOHLIN, 2002; ORTHOLAND; GANESAN, 2004; WALLACE, 2004; KOEHN; CARTER, 2005; ROLLINGER; LANGER; STUPPNER, 2006), uma vez que os *PNs* exibem propriedades biológicas únicas e características estruturais complexas. Por exemplo, moléculas produzidas por animais, plantas e microorganismos apresentam eficiente defesa contra ataques de agentes infecciosos por mecanismos desenvolvidos e selecionados por processos evolutivos há milhares de anos (NWAKA, 2003). As tecnologias de design de drogas por química combinatória e *HTS* revelam pequenas moléculas orgânicas com ação sobre alvos específicos, focando geração de um grande número de moléculas biológicas integrada com a seleção de entidades químicas a partir de um número muito grande de amostras (BEGHYN et al., 2008). Uma pressão crescente pela redução dos custos

e tempo envolvidos no desenvolvimento de *NFs* pela indústria farmacêutica tem estimulado a busca de novas moléculas comercialmente viáveis para aplicação em terapias para doenças infecciosas e degenerativas, no entanto, o mesmo não é observado para as chamadas doenças negligenciadas, que não são comercialmente rentáveis. Apesar dos avanços tecnológicos, o caminho a percorrer para validar o uso terapêutico de uma *NEQ* ainda é exaustivo. Para que isto seja feito, a *NEQ* deve ser submetida a uma série de estágios em diferentes níveis de avaliação, que geralmente começam em instituições de ensino e pesquisa, mas obrigatoriamente terminam em empresas farmacêuticas, sejam públicas ou privadas (ver Tabela 1). (CLARDY; WALSH, 2004)

Tabela 1. O processo de desenvolvimento de um *NF*, com uma breve definição de cada fase. Os processos são mais complexos do que apresentados aqui (extraído de NWAKA, 2003, com permissão dos autores).

Nível	Estágio	Atividade
Ciência Básica	Identificação do alvo	Identificação e análise de uma proteína, processo ou alvo que pode afetar o desenvolvimento de um processo fisiopatológico.
	Ensaios	Desenvolvimento de uma metodologia para a identificação do componente ativo.
	HTS	Teste de uma coleção de compostos para encontrar as possuidoras de melhor atividade “screening”.
	Isolamento	Execução de ensaios adicionais para seleção de <i>NEQs</i> e inicio da otimização.
	Otimização	Potencializarão da atividade farmacêutica relevante das <i>NEQs</i> .
	Pré-clínica	Teste das <i>NEQs</i> em modelos animais para seleção de um <i>NF</i> .
Desenvolvimento Tecnológico	Fase I	Determinação de segurança e dosagem do <i>NF</i> em humanos.
	Fase II	Comprovação da eficácia do <i>NF</i> em seres humanos.
	Fase III	Caracterização extensivamente do <i>NF</i> em ensaios de larga escala.
	Registro	Registro da aplicação do <i>NF</i> pelas autoridades regulatórias.

Para que uma pesquisa de desenvolvimento de *NFs* tenha sucesso, esta deve partir da identificação de um alvo e alcançar os ensaios pré-clínicos, para tanto, são necessárias as tecnologias de química combinatória e *HTS* para a superação dos vários obstáculos iniciais da seleção de candidatos viáveis (Tabela 1). Estas tecnologias estão restritas em sua imensa maioria, aos laboratórios presentes em indústrias farmacêuticas, universidades e institutos de pesquisa dos países

economicamente desenvolvidos. No Brasil, algumas universidades e institutos de pesquisa estão sendo dotados de algumas destas tecnologias, que em associação, podem selecionar importantes candidatos ao desenvolvimento de um *NF*, no entanto, esta infraestrutura é rara nos nove Estados que compõe a Amazônia Legal, região do país onde se concentra a maior biodiversidade e quantidade de potenciais *NEQs*. Uma realidade brasileira que se assemelha muito ao cenário internacional de concentração de tecnologia.

AS UNIVERSIDADES PÚBLICAS DA AMAZÔNIA LEGAL E O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

A formação de recursos humanos, geração de ciência e transferência de conhecimento para a sociedade são funções primordiais desempenhadas pelas universidades. A partir do final do século XX, as universidades deixaram de ser um local somente de ensino para se transformarem no celeiro de grandes descobertas científicas e desenvolvimentos tecnológicos (FERREIRA, 1995). Durante as fases iniciais do desenvolvimento de um medicamento oriundo da biodiversidade, tanto a universidade quanto a indústria costumam participar, frequentemente, os estudos iniciais de identificação da atividade biológica, isolamento, caracterização físico-química, estrutural, fisiopatológica e farmacológica de *NEQs*, até mesmo o desenvolvimento de um protótipo inicial de *NF* ocorrem na universidade. O desenvolvimento final do medicamento, todavia, sempre ocorre na indústria. (FERREIRA, 1995)

As universidades públicas, tanto as Instituições Federais de Ensino Superior (IFES) como as Instituições Estaduais de Ensino Superior (IEES), sob a tríade do ensino, pesquisa e extensão, mantém a maioria dos laboratórios e pesquisadores dedicados as diferentes etapas de identificação de *NEQs* com potencial para o desenvolvimento de *NFs*, desempenhando papel determinante na agregação e fixação de pesquisadores, empregando-os como docentes de cursos de graduação intimamente relacionados às áreas do conhecimento relacionado às diferentes etapas do processo de descrição de *NEQs* e desenvolvimento de *NFs*, tais como os cursos de Bacharelado em Biotecnologia, Ciências Biológicas e Farmacêuticas (ou Farmácia), Física, Medicina, e Química, além das Engenharias Química e de Produção. A oferta destes cursos pelas IFES e IEES proporciona a contratação de docentes doutores e pós-doutores capazes de: implantar grupos acadêmicos de pesquisa e laboratórios científicos em *NEQs* e/ ou *NFs*; desenvolver projetos científicos; gerar demanda qualificada para aplicação de recursos de fomento; viabilizar a implantação de cursos de pós-graduação *stricto sensu* em nível de mestrado e/ou doutorado, que serão extremamente necessários para a formação de profissionais qualificados para atuarem nas iniciativas de

desenvolvimento científico e tecnológico a serem executadas nos Estados da Amazônia Legal. Uma outra carência a ser apontada é a de mão-de-obra técnica. Também é necessária a implantação de institutos de formação técnica para a geração de profissionais capacitados para sustentar a operação de equipamentos e outras *facilities* que circundam o desenvolvimento de *NFs*. Apesar de existirem dezoito Universidades Públicas na Amazônia Legal (onze IFES e sete IEES, ver Tabela 2), a oferta destes cursos não é uniforme, estando concentrados principalmente no Amazonas, Amapá e Pará (Região Norte), Maranhão (Nordeste) e Mato-Grosso (Centro Oeste). Já nos Acre, Rondônia, Roraima e Tocantins (Norte), que juntos compreendem uma área de 892.077,45 km² (IBGE, 2010), mais da metade dos cursos aqui relacionados não são oferecidos pelas IFES e/ou IEES (Bacharelados em Biotecnologia, Ciências Farmacêuticas, Química, além das Engenharias Química e de Produção) com exceção de Rondônia, onde há a oferta do curso de Engenharia de Produção com enfoque em produção agroindustrial. Coincidemente, dois destes estados (Acre e Rondônia) são os únicos da Amazônia Legal com apenas uma Universidade Pública, não possuindo IEES. Apesar da extrema importância desempenhada pela oferta destes cursos pelas IFES e IEES, apenas os cursos de Bacharelado em Ciências Biológicas e Medicina são oferecidos em todos os Estados da Amazônia Legal, como pode ser observado na Tabela 2. A ausência destes cursos representa uma séria deficiência na capacidade científica destes estados, pois: não permite a formação de profissionais com capacidade para pesquisa e inovação em *NEQs* e *NFs*; inviabilizada a contratação de docentes cientificamente qualificados com formação em nível de doutorado e pós-doutorado em volume suficiente que justifique a demanda de curso de pós-graduação (mestrado e/ou doutorado) correlato a pesquisa em *NEQs* e *NFs* a ser encaminhado para avaliação da *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação* (CAPES/MEC); limita a demanda qualificada para aplicação de recursos de fomento financiados por agências como o CNPq, CAPES, FINEP, FAPs e agências internacionais; além de não oferecer o suporte necessário para a execução de iniciativas de desenvolvimento científico e tecnológico. Estes problemas aumentam a complexidade de implantação de projetos científicos de grande vulto nestes estados, como exemplo os Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCTs), a Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal (BIONORTE) e a Rede Amazônica de Pesquisa e Desenvolvimento de Biocosméticos (REDEBIO), dificultando o desenvolvimento de produtos inovadores a partir da biodiversidade amazônica que justifiquem a conservação e uso sustentável da floresta, além da geração de renda para as comunidades locais e recursos financeiros aos estados, pois estas iniciativas demandam a dedicação de profissionais que não estão sendo formados nestes estados.

Tabela 2. Relação das Instituições Públicas (Estaduais e Federais) de Ensino Superior dos Estados da Amazônia Legal e Cursos de Bacharelado oferecidos em 2010 em áreas de formação relacionados às diferentes etapas do desenvolvimento de NPs conforme as informações disponibilizadas nos sítios virtuais destas instituições.

Região	Estado	Instituição Pública de Ensino Superior	Oferta de Cursos de Graduação (Bacharelado)*													
			UFAC	UEAP	UNIFAP	UEA	UFAM	UEPA	UFOPA	UFPA	UFRA	UNIR	UERR	UFRR	UFT	UNITINS
Acre	Amapá	UEAP	1													1
	Amapá	UNIFAP		1	1											1
Amazonas	Amazonas	UEA				1	2									1
	Amazonas	UFAM	2													2
Norte	Pará	UEPA		1												1
	Pará	UFOPA		1	2	1										1
	Pará	UFPA			1											1
	Pará	UFRA				1										1
Rondônia	Rondônia	UNIR				1										1
	Roraima	UERR					1									
	Roraima	UFRR					1									
	Tocantins	UFT						1								
Centro Oeste	Mato Grosso	UFMT						1				1				
	Mato Grosso	UNEMAT						1								1
Nordeste	Maranhão	UEMA				2	1					1				1
	Maranhão	UFMA										2				1
	Total		3	12	6				12	7		5				8

* Alguns cursos são oferecidos em unidades descentralizadas da instituição: UEA – Universidade Estadual do Amazonas, UEAP – Universidade Estadual do Maranhão, UERR – Universidade Estadual do Pará, UNIR – Universidade Federal do Maranhão, UFAM – Universidade Federal do Maranhão, UFAP – Universidade Federal do Pará, UFMA – Universidade Federal do Maranhão, UFMT – Universidade Federal do Mato Grosso, UFRR – Universidade Federal Rural da Amazônia, UFR – Universidade Federal de Roraima, UFT – Universidade Federal do Tocantins, UNEMAT – Universidade Estadual do Mato Grosso, UNIFAP – Universidade Federal do Amapá, UNITINS – Universidade do Tocantins.

Esta deficiência de oferta de cursos relacionados à pesquisa em *NEQs* e *NFs* observada na região provoca uma profunda limitação na capacidade e autodeterminação científica e tecnológica destes estados, o que pode ser observado pela reduzida demanda qualificada encaminhada as agências de fomento, devido ao reduzido número de pesquisadores, laboratórios, oferta de estudantes com formação adequada, cursos de pós-graduação relacionados à área, que aliada a ausência de Fundações de Amparo a Projetos Científicos e Tecnológicos (FAPs) nos Estados de Rondônia, Roraima e Tocantins, reduz o potencial prospectivo de *NEQs* a partir da biodiversidade amazônica, inviabilizando o desenvolvimento de *NFs* por toda a região, principalmente nestes estados, e incapacitando-os de capitalizar o conhecimento gerado a partir de sua biodiversidade, seja no desenvolvimento de patentes como de formação de recursos humanos, ilustrando um pouco os desafios do desenvolvimento de *NFs* a partir da biodiversidade amazônica.

Visando a minimização destas dificuldades, as iniciativas de integração dos diferentes grupos de pesquisa da Amazônia podem auxiliar na superação de algumas destas deficiências estruturais. Neste sentido, algumas iniciativas têm sido implementadas, como a criação da Rede BIONORTE (Portaria MCT nº 901, de 04 de dezembro de 2008). Este é um bom exemplo de política pública para a exploração de *NEQs* e desenvolvimento de *NFs* na Amazônia. Esta rede tem o objetivo de coordenar, gerar apoio financeiro para projetos de pesquisa, e qualificar profissionais em nível de doutorado na Amazônia Legal. A política de incentivo ao financiamento de projetos e formação de novos doutores pode ser o primeiro passo para estimular o desenvolvimento científico da região através do fortalecimento das instituições e grupos de pesquisa da Amazônia, entretanto, esta mesma iniciativa necessita que as IFES e IEES da região formem profissionais qualificados para pesquisa e inovação em *NEQs* e *NFs*, para que iniciativas como esta resultem em desenvolvimento sustentável em diversos eixos econômicos na Amazônia.

OS ENTRAVES BUROCRÁTICOS PARA BIOPROSPECÇÃO NA AMAZÔNIA

A Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB), assinada pelo Brasil durante a Conferência das Nações Unidas para o Meio Ambiente e o Desenvolvimento - CNUMAD (Rio 92) em junho de 1992 e ratificada pelo Decreto Nº 2.519 de 16 de março de 1998, substancialmente tem por objetivo a conservação da diversidade biológica, o uso sustentável de suas partes constitutivas e a repartição justa e equitativa dos benefícios que advêm do uso dos recursos genéticos (CUNHA, 1999). Antes da CDB, os recursos genéticos eram considerados patrimônio da humanidade, podendo ser acessados livremente. Após a CDB, os Estados Nacionais passaram a ter seus direitos soberanos sobre os seus próprios recursos biológicos legitimados e reconhecidos e

pelas partes signatárias (MORAN; KING; CARLSON, 2001). No entanto, a execução de várias das diretrizes presentes nos artigos da CDB demanda regulação interna. A partir de então, várias iniciativas de regulamentação do acesso aos recursos genéticos foram discutidas entre a comunidade científica, civil e política, até que em junho de 2000, diante das notícias acerca de um contrato entre a Novartis e a Bioamazônia, o Governo Federal editou a medida provisória nº 2.186-16, de 23 de agosto de 2001 (regulamentada pelo Decreto nº 3.945 de 2001 e modificado pelo Decreto nº 4.946/03) estabelecendo as normas legais para regular o acesso aos recursos genéticos e conhecimento tradicional associado no território brasileiro com objetivo de impedir a biopirataria das moléculas da fauna e da flora do País (AZEVEDO; SILVA, 2005). No entanto, o que se observou foi a criação de um arcabouço burocrático por parte do Ministério do Meio Ambiente (MMA), que representou uma barreira legal que praticamente paralisou as pesquisas científicas envolvendo a bioprospecção e o desenvolvimento tecnológico de bioproductos a partir da biodiversidade molecular dos organismos presentes nos biomas brasileiros, além de intensificar a xenofobia a pesquisadores nacionais e estrangeiros por parte das populações de comunidades tradicionais e indígenas, alimentando histórias fantasiosas de “gringos que promovem incursões na floresta para levar alguma coisa para o exterior para ganharem muito dinheiro” (ESCOBAR, 2007). Esta política de defesa do patrimônio genético se mostrou altamente contraproducente, fiscalização extremamente complexa, policial, o que acabou por promover: o constrangimento de pesquisadores, sobretudo os brasileiros em sua grande maioria funcionários públicos, por acusações, insinuações e denúncias de biopirataria, realizadas nas dependências dos Institutos de Pesquisa, Universidades, e escritórios de órgãos de fiscalização ambiental; perseguição de pesquisadores por ambientalistas radicais ligados a Organizações Não Governamentais (ONGs) e aos órgãos de fiscalização ambiental; prejuízo a vários projetos científicos e tecnológicos, incluindo dissertações de mestrado e teses de doutoramento; além da banalização e a satanização da ciência, principalmente nas comunidades tradicionais e indígenas, pela associação da pesquisa científica com a expropriação de seu conhecimento tradicional.

Apesar de toda a polêmica gerada para a proteção do patrimônio genético nacional, nunca foi comprovado um caso de biopirataria no Brasil. O mais famoso entre os que se aproximam disso foi o do Captopril, ou Capoten, um inibidor competitivo da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) (EC 3.4.15.1), utilizado na terapia de pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e/ou nefropatia diabética (SMITH; VANE, 2003). O princípio ativo foi identificado no Brasil nos anos 60, a partir do isolamento do Peptídeo Potencializador da Bradicinina (PPB) do veneno da *Bothrops jararaca*. O trabalho foi publicado em periódico

científico e as informações divulgadas foram utilizadas para o desenvolvimento da droga pela Companhia Farmacêutica E. R. Squibb and Sons (New Brunswick, New Jersey, USA), atual Bristol-Myers Squibb, pelos pesquisadores David Cushman e Miguel Ondetti (SMITH; VANE, 2003), que conseguiram desenvolver uma formulação oral de baixa massa, que foi patenteada em setembro de 1977 (U.S. Patent 4046889 e 5073641), proporcionando lucros bilionários para a empresa.

Segundo o Dr. Sérgio Henrique Ferreira, que durante os anos de 1960 desenvolveu o conhecimento que se tornou o conceito da droga durante seu pós-doutoramento no grupo de John R. Vane, Professor de Farmacologia Experimental no *Institute of Basic Medical Sciences* na *Royal College of Surgeons* da Inglaterra, em artigo publicado pelo jornalista Herton Escobar do Jornal O Estado de São Paulo em 25 de novembro de 2007, afirmou:

“Ninguém roubou nada do Brasil, o que aconteceu não foi biopirataria, foi bioestupidez”;

“Se o Squibb não tivesse levado a pesquisa adiante, talvez a fórmula do Captopril estivesse até hoje mofando em uma gaveta da universidade”. (Prof. Dr. Sérgio Henrique Ferreira)

A incapacidade técnica e tecnológica das instituições do país nos anos de 1960 e 1970 não permitiram a capitalização do conhecimento acerca da biodiversidade do país, permitindo que instituições melhor organizadas no exterior desenvolvessem produtos inovadores a partir do conhecimento gerado nas universidades e institutos de pesquisa do Brasil. Atualmente o Brasil possui competência técnica e científica em diversas áreas particularizadas, no entanto, sofre com o mito e a burocracia gerada pela regulamentação ambiental existente, o que associado a outros fatores, as iniciativas piloto de desenvolvimento de produtos inovadores a partir da sua biodiversidade, impedindo a agregação de valor em produtos da biodiversidade, o que acaba por contribuir com a manutenção das taxas de pobreza relacionadas a regiões biodiversas. Ou seja, é necessário que os mecanismos de defesa e preservação favoreçam a investigação pautada na agregação sustentada de valores regionalizados, o que deverá contribuir para o aumento do PIB daquela região, permitindo a geração de emprego e renda associados à exploração sustentável da biodiversidade para a produção de produtos inovadores.

Em outro exemplo, a Amazonlink, uma ONG fundada em Setembro de 2001, com sede em Rio Branco no Acre, publicou em seu sítio virtual um documento denunciando o patenteamento do uso dos peptídeos provenientes da secreção cutânea da espécie *Phyllomedusa bicolor* por companhias e universidades do exterior (AMAZONLINK,

2003). Esta denúncia gerou grande polêmica por parte de grupos ambientalistas e indígenas, quanto a questões envolvendo meio ambiente, conhecimento tradicional, e repartição de benefícios. No entanto, nos rodapés, a organização avisa: “*Não sabemos se, ou até que grau, o termo biopirataria se aplica para cada um dos detentores de patentes e marcas aqui mencionados*”. A mesma observação se aplica a quase tudo que se fala sobre biopirataria no Brasil. O fato de existir uma patente (nacional ou estrangeira) sobre algum produto da biodiversidade não significa que alguma lei tenha sido violada. Ainda que as patentes não sejam criminosas, elas mostram o potencial econômico existente na biodiversidade.

Utilizando o caso da *Phyllomedusa bicolor* como exemplo, apesar da maior parte de sua área de distribuição geográfica estar dentro do território brasileiro, isto não dá ao Brasil a exclusividade de acesso ao seu patrimônio genético. Todos os outros países amazônicos possuem autonomia de gestão sobre os genes e moléculas desta espécie, ou outra qualquer, o que permite a estes desenvolverem pesquisa científica e tecnológica com finalidade de capitalizarem sua biodiversidade, o que pode ser feito tanto pela sua capacidade técnico-científica local, como pela celebração de contratos com instituições estrangeiras tecnicamente capazes, como ocorrido na Amazônia Peruana nos anos de 1990. (DIAS; COSTA, 2007)

Apesar de as barreiras legais reduzirem a capacidade competitiva da ciência brasileira, o Brasil ainda não está sofrendo uma declarada competição internacional no campo da bioprospecção e aplicação biotecnológica do patrimônio genético da biodiversidade amazônica, tanto na área de desenvolvimento de novos fármacos como em outros campos da biotecnologia. Isto se deve mais ao fato de a infraestrutura científica presente na Amazônia Legal composta principalmente pelas universidades públicas (Tabela 1) e Institutos de pesquisa como o Instituto de Pesquisas em Patologias Tropicais - IPEPATRO (Porto Velho/RO), FIOCRUZ do Noroeste (Porto Velho/RO), Centro de Biotecnologia da Amazônia - CBA (Manaus/AM), FIOCRUZ Amazônia - CPqLMD (Manaus/AM), Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA (Manaus/AM), Instituto Butantan - IB (Belterra/PA), Fundação de Tecnologia do Acre - FUNTAC (Rio Branco/AC), além das unidades da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - EMBRAPA, entre outros, apesar de insuficiente para as dimensões e desafios da região, possui um histórico de implantação melhor estruturado que o equivalente encontrado nos outros países da região amazônica. (FAULHABER, 2005)

PERSPECTIVAS FUTURAS DO USO DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA COMO FONTE DE NOVAS ENTIDADES QUÍMICAS

A grande biodiversidade presente no território brasileiro coloca o país numa posição estratégica para a exploração racional e sustentável de NEQs potencialmente

aplicáveis para o desenvolvimento de *NFs* úteis em novas terapias para doenças negligenciadas ou crônicas que atualmente possuem em sua terapêutica fármacos de alta especulação comercial (CALDERON et al., 2009). Para que o desenvolvimento de fármacos nacionais a partir da biodiversidade amazônica seja viabilizado, são necessários investimentos na formação de profissionais qualificados nos Estados da Amazônia Legal, que permitirão a implementação de iniciativas de exploração sustentada da biodiversidade, com a utilização de tecnologias de propagação clonal, armazenamento de sementes em bancos de germoplasma, reprodução e manutenção de animais em cativeiro, entre outros, visando o fornecimento de biomassa para a extração, fracionamento e purificação de bioativos, de forma sustentável, como pautado na Agenda 21, evitando a exploração predatória de material biológico nativo (CALDERON et al., 2009). Contudo, a biodiversidade da Amazônia ainda é pouco explorada com o intuito de desenvolver *NFs*, devido a deficiente infraestrutura de pesquisa nas universidades e institutos científicamente qualificadas na região amazônica, além da falta de perfil por grande parte das já existentes. Estes problemas estruturais associados à burocracia formam fortes obstáculos para o desenvolvimento do potencial científico e tecnológico da Amazônia Legal, que devem ser superados a todo custo, sob pena de o país não ser detentor do conhecimento acerca do patrimônio genético e do potencial biotecnológico do Bioma Amazônico além de contribuir significativamente com a manutenção da baixa expectativa de vida da população amazônica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diversidade molecular da biodiversidade amazônica possui enorme potencial como fonte de *NEQs* com atividade biológica útil no desenvolvimento de *NFs* aplicáveis em: novas terapias para doenças de enorme potencial social, como as negligenciadas; a substituição de medicamentos de alto custo aplicados na terapia de doenças degenerativas, aos quais são cobrados valores extorsivos de seus usuários, por alternativas de valor mais acessível a população; além do desenvolvimento de novos medicamentos para terapia de doenças infecciosas por microorganismos resistentes. Mas este é um recurso pouco explorado. Este fato é evidenciado pela identificação em grande escala de compostos com atividade leishmanicida e plasmodicida a partir de espécies animais e vegetais presentes em outros biomas do mundo, que possuem florestas de biodiversidade inferior à amazônica, enquanto espécies correlatas existentes no bioma amazônico permanecem sem investigação (CALDERON et al., 2009). Este fato suscita uma pergunta: por que o potencial desta região como fonte de novas terapias para várias doenças continua pouco explorada? A resposta está no

fato de que as iniciativas públicas em ciência, tecnologia e educação dispensadas à região nas ultimas décadas foram incompatíveis com os desafios representados pelo seu volume de espécies, distâncias geográficas, e problemas infraestruturais, que associados aos atuais entraves jurídicos e burocráticos, reduzem o potencial transformador dos atuais investimentos em ciência e tecnologia dispensados à região.

A implantação de um modelo de desenvolvimento sustentável da Amazônia, baseado em recursos naturais diversificados com intensivo uso de C&T, força de trabalho educada e capacitada na utilização de C&T, capaz de transformar o capital natural da floresta em ganhos econômicos e sociais sustentáveis constitui o desafio brasileiro para o século XXI (ABC, 2008). Para tanto, vários problemas únicos devem ser enfrentados, aos quais muitas propostas vêm sendo continuamente produzidas pela comunidade científica nacional (PINTO; COLLINS; VEIGA-JÚNIOR, 2009). Entre os principais problemas para o desenvolvimento científico, tecnológico e educacional da Amazônia, podem ser apontados: Primeiramente, as características da geografia física da região. A Amazônia Continental engloba sete milhões de quilômetros quadrados, dos quais cinco milhões e meio de quilômetros quadrados estão cobertos por floresta. Esta região inclui territórios pertencentes a nove países sul-americanos (Figura 1), e diversas áreas desta floresta são de difícil acesso e manutenção de residência; O segundo problema é a tímida presença de pessoal altamente qualificado e a infraestrutura científica disponível, observado pelo número limitado de cursos associados às “*Hard Sciences*” pelas IFES e IEES da região, incluindo os vinculados a pesquisa em *NEQs* e/ou *NFs* listados anteriormente. De acordo com dados da CAPES/MEC, até 2005 apenas mil doutores estavam trabalhando na região da Amazônia Brasileira (SCHENINI, 2005) além de um número de laboratórios devidamente equipados, que são insuficientes em proporção ao tamanho de uma área que representa 61% do território brasileiro; O terceiro problema é o arcabouço jurídico brasileiro. A burocracia jurídica desanima e pune iniciativas científicas na região. Esse problema é tão grave que impede a execução de projetos científicos financiados pelo próprio orçamento do governo brasileiro e executados por funcionários do mesmo governo que acabam por serem acusados de crime ambiental (ESCOBAR, 2007). Uma alternativa prática e simples seria partir do princípio da “fé pública” garantida ao servidor público pela Constituição. O servidor público da carreira de ciência, tecnologia e ensino deve ser considerado um agente importante para a elaboração de propostas de políticas públicas para os desafios nacionais, gerando resultados que visem o desenvolvimento e a melhoria social. A “fé pública” permitiria, ao menos, aos servidores públicos atuar em condições burocráticas e jurídicas mais confortáveis, o que não é possível na atual política de controle e fiscalização, que impede atualmente o exercício de suas funções.

A reversão dessa situação relativa à descrição da diversidade molecular da Floresta Amazônica de forma planejada e sustentada, como forma de subsidiar o desenvolvimento de *NFs* e indiretamente o desenvolvimento econômico da região, só será possível com a associação da oferta de cursos de bacharelado relacionados à área pelas IFES e IEES da região, contratação de docentes em nível de doutorado e pós-doutorado, investimento em infraestrutura de laboratórios e redes de pesquisa, que credenciarão estas instituições a serem autorizadas pela CAPES/MEC a oferecerem cursos de mestrado e doutorado com linhas de pesquisa vinculadas à fitoquímica convencional, *HTS*, cromatografia de alta performance, espectrometria de massa, química combinatória, cristalografia de raios-x, ressonância plasmônica, ressonância nuclear magnética, microcalorimetria, testes biológicos *in vitro* e *in vivo*, entre outros, o que tornará possível e produtiva a cooperação com a indústria. Desta forma, apoio de políticas públicas direcionadas ao desenvolvimento científico, tecnológico e educacional dos Estados da Amazônia Legal com apoio do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT) e do Ministério da Educação (MEC), além de esforços para revisão da burocracia são indispensáveis.

Neste sentido, recentemente o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), uma agência do MCT destinada ao fomento da pesquisa científica e tecnológica e à formação de recursos humanos para a pesquisa no país, foi credenciado como emissor de autorização de acesso ao patrimônio genético, antes somente emitido pelo MMA, por parte do Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN). Esta iniciativa visa agilizar a emissão de autorizações de acesso aos pesquisadores de instituições nacionais, públicas ou privadas, para fins de pesquisa científica, reduzindo a burocracia envolvida na implementação das iniciativas científicas de acesso ao patrimônio genético no país. Outra iniciativa importante seria a atribuição de fé pública aos pesquisadores de instituições públicas de ensino e/ou pesquisa para acesso ao patrimônio genético, que iria reduzir em muito o volume de solicitações de autorização de acesso.

O desenvolvimento de protocolos de uso sustentável da megabiodiversidade existente no território brasileiro em prol da conservação das florestas e do bem estar das populações a estas associadas só será possível com a implementação de iniciativas científicas perenes que permitam o pleno conhecimento dos diferentes aspectos de sua biodiversidade. Ao lado dos recursos genéticos de plantas, animais e microrganismos, a propriedade intelectual e a biotecnologia possuem grande potencial na contribuição na mitigação da pobreza, conservação e uso dos recursos naturais bióticos e abióticos, sendo ainda um magnífico suporte para assegurar a proteção ambiental.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Professores Doutores Sergio Henrique Ferreira (USP), pela autorização de uso de sua entrevista, e Paulo Sérgio Bernarde (UFAC), pela gentileza em ceder a imagem da *Phyllomedusa bicolor* obtida em Guajará/AM. Também ao Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), Fundação de Tecnologia do Acre (FUNTAC/FDCT), Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES) - Projeto NanoBiotec, e Secretaria de Desenvolvimento do Estado de Rondônia (PRONEX/CNPq) pelo apoio financeiro.

Abreviações

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CDB - Convenção sobre Diversidade Biológica

HTS - High Throughput Screening

IEES - Instituições Estaduais de Ensino Superior

IFES - Instituições Federais de Ensino Superior

IUCN - International Union for Conservation of Nature and Natural Resources

MCT - Ministério da Ciência e Tecnologia

MEC - Ministério da Educação

MMA - Ministério do Meio Ambiente

NEQ - Nova Entidade Química

NF - Novo Fármaco

ONG - Organização Não Governamental

PN - Produtos Naturais

REFERÊNCIAS

ABC. Amazonia: desafio brasileiro do século XXI. São Paulo: Fundação Conrado Wessel, 2008.

AB'SABER. A. N. Bases para o estudo dos ecossistemas da Amazônia brasileira. *Estudos Avançados*, São Paulo, v. 16, n. 45, p. 7-30, 2002.

ALVES, R. R. N.; ROSA, I. M. L. Biodiversity, traditional medicine and public health: where do they meet? *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, London, v. 3, p. 14-22, 2007.

AMARAL, P.A.; NEVES, G.; FARIA, F.; EIFLER-LIMA, V. L. Química combinatória: moderna ferramenta para a obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 351-363, 2003.

AMAZONLINK. Registros de patentes relacionados à rã *Phyllomedusa bicolor* "vacina do sapo". **Amazonlink, 2003.** Disponível em: <http://www.amazonlink.org/biopirataria/vacina_do_sapo.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2010.

AZEVEDO, C. M. A.; SILVA, F. A. **Regras para o Acesso Legal ao Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado.** Brasília: Ministério do Meio Ambiente - Departamento do Patrimônio Genético, 2005.

AZEVEDO-RAMOS, C.; LA MARCA, E. *Phyllomedusa bicolor*. **IUCN Red List of Threatened Species, 2008.** Disponível em: <<http://www.iucnredlist.org>> Acesso em: 26 Jul. 2010.

BASSO, L. A.; SILVA, L. H. P.; FETT-NETO, A. G.; AZEVEDO JR, W. F.; MOREIRA, I. S.; PALMA, M. S.; CALIXTO, J. B.; ASTOLFI-FILHO, S.; SANTOS, R. R.; SOARES, M. B. P.; SANTOS, D. S. The use of biodiversity as source of new chemical entities against defined molecular targets for treatment of malaria, tuberculosis, and T-cell mediated diseases - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 100, n. 6, p. 575-606, 2005.

BEGHYN, T.; DEPREZ-POULAIN, R.; WILLAND, N.; FOLLEAS, B.; DEPREZ, B. Natural compounds: leads or ideas? Bioinspired molecules for drug discovery. **Chemical Biology & Drug Design**, Oxford, v. 72, n. 1, p. 3-15, 2008.

BERNARDE, P.S.; SANTOS, R.A. Utilização medicinal da secreção ("vacina-do-sapo") do anfíbio kambô (*Phyllomedusa bicolor*) (Anura: Hylidae) por população não-indígena em Espigão do Oeste, Rondônia, Brasil. **Revista Biotemas**, Florianópolis, v. 22, n. 3, p. 213-220, 2009.

BOURDY, G.; WILLCOX, M. L.; GINSBURG, H.; RASOANAIVO, P.; GRAZ, B.; DEHARO, E. Ethnopharmacology and malaria: new hypothetical leads or old efficient antimalarials? **International Journal for Parasitology**, Oxford v. 38, n. 1, p. 33-41, 2008.

BUTLER, M. S. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials. **Natural Product Reports**, London, v. 25, n. 3, p. 475-516, 2008.

CALDERON, L. A.; SILVA, A. A. E.; CIANCAGLINI, P.; STÁBELI, R. G. Antimicrobial peptides from *Phyllomedusa* frogs: from biomolecular diversity to potential nanotechnologic medical applications. **Amino Acids**, New York, 2010.

CALDERON, L. A.; SILVA-JARDIM, I.; ZULIANI, J. P.; SILVA, A. A.; CIANCAGLINI, P.; SILVA, L. H. P.; STÁBELI, R. G. Amazonian Biodiversity: A View of Drug Development for Leishmaniasis and Malaria. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 20, n. 6, p. 1001-1023, 2009.

CHAPMAN, T. Drug discovery: The leading edge. **Nature**, London, v. 430, n. 6995, p. 109-115, 2004.

CHIEN, C. Cheap drugs at what price to innovation: does the compulsory licensing of pharmaceuticals hurt innovation? **Berkeley Technology Law Journal**, Berkeley, v. 18, n. 1, p. 1-57, 2003.

CLARDY, J.; WALSH, C. Lessons from natural molecules. **Nature**, London, v. 432, n. 7019, p. 829-837, 2004.

COSTA, P.R.R. Produtos naturais como ponto de partida para a descoberta de novas substâncias bioativas: Candidatos a fármacos com ação antiofídica, anticâncer e antiparasitária. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 58-66, 2009.

COSTA-MARINHO, V. M.; RUDOLF SEIDL, P.; PIRRO E LONGO, W. A diversidade biológica - uma potencial fonte de vantagem competitiva para a indústria farmacêutica brasileira. **Espacios**, Caracas, v. 29, n.1, p. 49-67, 2008.

COSTA-NETO, E. M. Animal-based medicines: biological prospection and the sustainable use of zootherapeutic resources. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 1, p. 33-43, 2005.

CUNHA, M.C. Populações tradicionais e a Convenção da Diversidade Biológica. **Estudos Avançados**, São Paulo, v.13, n. 36, p. 147-163, 1999.

DALY J. W.; CACERES, J.; MONI, R. W.; GUSOVSKY, F.; MOOS, M. JR.; SEAMON, K. B.; MILTON, K.; MYERS, C. W. Frog secretions and hunting magic in the upper Amazon: identification of a peptide that interacts with an adenosine receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, Washington, v. 89, n. 22, p.10960-10963, 1992.

DEPREZ-POULAIN, R.; DEPREZ, B. Trends in hit-to-lead: an update. **Frontiers in Medicinal Chemistry**, Sharjah, v. 3, n. 1, p. 653-673, 2006.

DIAS, C.C.; COSTA, M.C. International cooperation and bioprospecting in Brazil and Peru. **Electronic Journal in Communication, Information and Innovation in Health**, Rio de Janeiro, v.1, n.1, p.121-125, 2007.

ERWIN, T. L. The Tropical Forest Canopy: the Heart of Biotic Diversity. In: WILSON, E. O.; PETER, F. M. (Orgs.) **Biodiversity**. Washington: National Academy Press, 1988. p. 123-129

ESCOBAR, H. Culpados sem crime - Lei contra biopirataria acabou criminalizando a pesquisa. **Estadão**, 2007. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/amazonia/ciencia_culpados_sem_crime.htm> Acesso em: 20 jul. 2010.

FAULHABER, P. A história dos institutos de pesquisa na Amazônia. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 19, n. 54, p. 241-257, 2005.

FERREIRA, S. H. Indústria & Universidade e o desenvolvimento de novos medicamentos. **Revista USP**, São Paulo, v. 25, p. 100-105, 1995.

HARVEY, A. L. Natural products and *drug discovery*. **Drug Discovery Today**, Oxford, v. 13, n. 19/20, p. 894-901, 2008.

HONG-FANG, J.; XUE-JUAN, L.; HONG-YU, Z. Natural products and drug discovery. **EMBO Reports**, Oxford, v. 10, p. 194-200, 2009.

HOPKINS, M. J. G. Modelling the known and unknown plant biodiversity of the Amazon Basin. **Journal of Biogeography**, Oxford, v. 34, n. 8, p. 1400-1411, 2007.

HORTON, D. A.; BOURNE, G. T.; SMYTHE, M. L. The. Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged. Structures or Privileged Substructures. **Chemical Reviews**, Easton, v. 103, n. 3, p. 893-930, 2003.

IBGE. IBGE e Ministério do Meio Ambiente lançam mapas temáticos da Amazônia.

IBGE, 2007. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=799> Acesso em: 30 nov. 2010.

IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade - 2007. **IBGE 2008.** Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1275&id_pagina=1> Acesso em: 30 nov. 2010.

IBGE. Área Territorial Oficial. **IBGE 2010.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/areaterritorial/principal.shtm>>. Acesso em: 30 nov. 2010.

IUCN. IUCN Red List of Threatened Species. Version 2010.2. **IUCN, 2010.** Disponível em: <<http://www.iucnredlist.org>> Acesso em: 26 jul. 2010.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R.; BAJORATH, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, London, v. 3, n. 11, p. 935-949, 2004.

KOEHN, F. E.; CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, London, v. 4, n. 3, p. 206-220, 2005.

LEE, M. R.; J. R. COLL. Plants against malaria. Part 1: Cinchona or the. Peruvian bark. **JR Coll Physicians Edinb**, Edinburgh, v. 32, n. 3, p. 189-196, 2002.

LIU, B.; LI, S.; HU, J. Technological advances in high-throughput screening. **American Journal of Pharmacogenomics**, Auckland, v. 4, n. 4, p. 263-276, 2004.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil:** nativas e exóticas. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2000.

MACLEAN, D.; BALDWIN, J. J.; IVANOV, V. T.; KATO, Y.; SHAW, A.; SCHENIDER, P.; GORDON, E. M. Glossary of therms used in combinatorial chemistry. **Journal of Combinatorial Chemistry**, Washington, v. 2, p. 562-578, 2000.

MCNEELY, J. A.; MILLER, K. R.; REID, W. V.; MITTERMEIER, R. A.; WERNER, T. B. **Conserving the World's Biological Diversity.** Gland: IUCN, 1990.

- MITTERMEIER, R. A. Primate diversity and the tropical forest, In: WILSON, E. O. (Org.). *Biodiversity*. Washington: National Academy Press, 1988. p. 145-154.
- MORAN, K.; KING, S. R.; CARLSON, T.J. Biodiversity Prospecting: Lessons and Prospects. *Annual Review of Anthropology*, Palo Alto, v. 30, p. 505-26, 2001.
- MRE. Divisão de Fronteiras. **MRE, 2010.** Disponível em: <<http://www2.mre.gov.br/daa/df.htm#item07>> Acesso em: 7 ago. 2010.
- MYERS, N.; MITTERMEIER, R. A.; MITTERMEIER, C. G.; FONSECA, G. A. B.; KENT, J. Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature*, London, v. 403, n. 6772, p. 853-858, 2000.
- NEWMAN, D. J.; RAGG, G. M.; Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products*, Cincinnati, v. 70, n. 3, p. 461-77, 2007.
- NEWMAN, D. J.; RAGG, G. M.; SNADER, K. M.; J. Nat. Prod. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *Journal of Natural Products*, Cincinnati, v. 66, n. 7, p. 1022-1037, 2003.
- NOGUEIRA, R. C.; CERQUEIRA, H. F.; SOARES, M. B. P. Patenting bioactive molecules from biodiversity: the Brazilian experience. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, London, v. 20, n. 2, p. 1-13, 2010.
- VAN NOORDEN, R. Demand for malaria drug soars. *Nature*, London, v. 466, n. 7307, p. 672-673, 2010.
- NWAKA, S. *TDR Scientific Working Group on Malaria*, Geneva, 2003.
- OCKENHOUSE, C. F.; MAGILL, A.; SMITH, D.; MILHOUS, W. History of U.S. military contributions to the study of malaria. *Military Medicine*, Washington, n. 170, v. 4, p. 12-16, 2005.
- OLSON, D. M.; DINERSTEIN, E. The Global 200: A representation approach to conserving the Earth's most biologically valuable ecoregions. *Conservation Biology*, Boston, v. 12, n. 3, p. 502-515, 1998.
- OLSON, D. M.; DINERSTEIN, E.; WIKRAMANAYAKE, E. D.; BURGESS, N. D.; POWELL, G. V. N.; UNDERWOOD, E. C.; D'AMICO, J. A.; ITOUA, I.; STRAND, H. E.; MORRISON, J. C.; LOUCKS, C. J.; ALLNUTT, T. F.; RICKETTS, T. H.; KURA, Y.; LAMOREUX, J. F.; WETTENGEL, W. W.; HEDAO, P.; KASSEM, K. R. Terrestrial ecoregions of the World: a new map of life on Earth. *BioScience*, Überlândia, v. 51, n. 11, p. 933-938, 2001.
- ORTHOLAND, J.; GANESAN, A. Natural products and combinatorial chemistry: back to the future. *Current Opinion in Chemical Biology*, London, v. 8, n. 3, p. 271-280, 2004.
- PINTO, A. C.; COLLINS, C.; VEIGA JÚNIOR, V. F. Amazônia: Eldorado ou inferno verde? *Journal of the Brazilian Chemical Society*, São Paulo, v. 20, n. 6, p. 0-0, 2009

POULAIN, R.; HORVATH, D.; BONNET, B.; ECKHOFF, C.; CHAPELAIN, B.; BODINIER, M. C.; DEPREZ, B. From Hit to Lead. Combining Two Complementary Methods for Focused Library Design. Application to μ Opiate Ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, Easton, v. 44, n. 21, p. 3378-3390, 2001.

ROLLINGER, J. M.; LANGER, T.; STUPPNER, H. Strategies for efficient lead structure discovery from natural products. *Current Medicinal Chemistry*, Schiphol, v. 13, n. 13, p. 1491-1507, 2006.

SANT'ANA, P. J. P.; ASSAD, A. L. O contexto brasileiro para a bioprospecção: a competência científico-tecnológica brasileira. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*, Brasília, n. 29, p. 32-37, 2002.

SCHENINI, F. Programa de ampliação do número de doutores na Amazônia é apresentado na SBPC. **CAPES, 2005**. Disponível em: <<http://www.capes.gov.br/servicos/sala-de-imprensa/36-noticias/1249>> Acesso em: 20 mai. 2009.

SMITH, C. G.; VANE, J. R. The Discovery of Captopril. *The FASEB Journal*, Washington, v. 17, n. 8, p. 788-789, 2003.

SNEADER, W. *Drug Prototypes and Their Exploitation*, Chichester: Wiley, 1996.

SOUZA, M. B.; AQUINO, T. V.; LIMA, E. C.; MENDES, M. K. Anfíbios. In: CUNHA, M. C. da; ALMEIDA, M. B. (Coord.). *Enciclopédia da Floresta: O Alto Juruá - Práticas e Conhecimentos das Populações*. São Paulo: Companhia das Letras, 2002. p. 601-614.

STOCKWELL, B. R. Exploring biology with small organic molecules. *Nature*, London, v. 432, n. 7019, p. 846-854, 2004.

TEMPONE, A. G.; SARTORELLI, P.; TEIXEIRA, D.; PRADO, F. O.; CALIXTO, I. A. R. L.; LORENZI, H.; MELHEM, M. S. C. Brazilian flora extracts as source of novel antileishmanial and antifungal compounds. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.103, n.5, p. 443- 449, 2008.

TULP, M.; BOHLIN, L. Functional versus chemical diversity: is biodiversity important for drug discovery? *Trends in Pharmacological Sciences*, Amsterdam, v. 23, n. 5, p. 225-231, 2002.

TURNER, I. M. *The ecology of trees in the tropical rain forest*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

VALOIS, A. C. C. Biodiversidade, Biotecnologia e Propriedade Intelectual (Um Depoimento). *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, Brasília, v.15, n. especial, p. 21-31, 1998.

WALLACE, R. J. Antimicrobial properties of plant secondary metabolites. *Proceedings of the Nutrition Society*, Cambridge, v. 63, n. 4, p. 621-629, 2004.

WELSCH, M. E.; SNYDER, S. A.; STOCKWELL, B. R. Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, London, v. 14, n. 3, p. 347-361, 2010.

YOUNES, R. N.; VARELLA, A. D.; SUFFREDINI, I. B. Discovery of new antitumoral and antibacterial drugs from brazilian plant extracts using high throughput screening. *Clinics*, São Paulo, n. 62, v. 6, p. 763-768, 2007.

