

Microrganismos em favor da saúde humana

Maira Peres de Carvalho¹

Wolf-Rainer Abraham²

Alexandre José Macedo³

Resumo

Os fungos e as bactérias possuem um enorme potencial de produção de compostos biologicamente ativos que podem e são utilizados no tratamento de várias enfermidades humanas. Destaca-se, nesta breve revisão, a importância da conservação da biodiversidade brasileira que significa, ao mesmo tempo, a conservação da diversidade química utilizada em favor da saúde humana como, por exemplo, na produção de antibióticos e antitumorais. A indústria da biotecnologia faz uso das diferentes formas vivas para o desenvolvimento de tecnologia, aqui mostramos em especial compostos oriundos de fungos.

Palavras-chave: compostos bioativos, fungos, biodiversidade.

Abstract

Fungi and bacteria possess an enormous potential to produce biological active compounds, which might be and are used in treatment of several human diseases. We pointed out in this short revision the importance to conserve the Brazilian biodiversity that means at the same time the conservation of chemical diversity, which can be used in favor to the human health, such as for the production of antibiotics and antitumorals. The biotechnology industry uses the different live forms to develop technology, herein we show in special the fungi compounds.

Keywords: bioactive compounds, fungi, biodiversity.

Os microrganismos são, na maioria dos casos, associados a aspectos negativos, principalmente à saúde. De fato, os microrganismos causam doenças e infecções graves. Por outro lado, muitos deles produzem substâncias capazes de contribuir com a saúde humana e já são utilizados em medicamentos disponíveis nas farmácias. Este é o lado positivo dos microrganismos, que vem cada vez mais sendo explorado por indústrias farmacêuticas; é um exemplo clássico do que chamamos biotecnologia –

uso de organismos para o desenvolvimento da tecnologia. Apresentamos aqui uma pequena revisão do assunto e alguns exemplos com o objetivo de destacar a importância da biodiversidade brasileira, uma das mais ricas do mundo.

As atividades microbianas controlam ou influenciam todos os aspectos do funcionamento da biosfera, incluindo saúde e nutrição, doenças em animais e plantas, bem como qualidade do meio ambiente. Esta extraordinária flexibilidade fisiológica foi conquistada

¹ Mestre em Microbiologia Agrícola e do Ambiente. Centro de Biotecnologia, Grupo de Biofilmes & Diversidade Microbiana, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS, Brasil. E-mail: maira.peres@uol.com.br

² Pesquisador do Helmholtz Centre for Infection Research, Chemical Microbiology Group, Braunschweig, Alemanha.

³ Professor da Faculdade de Farmácia, Laboratório de Tecnologia Bioquímica e do Centro de Biotecnologia, Grupo de Biofilmes & Diversidade Microbiana da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS, Brasil. E-mail: alexandre.macedo@ufrgs.br

durante pelo menos 3,5 bilhões de anos de evolução e adaptação, permitindo a colonização de habitats inóspitos, tais como fontes termais, locais altamente poluídos ou com pHs extremos. Além disso, muitos microrganismos não podem ser cultivados em laboratório, dificultando o estudo e a caracterização de uma variedade de parâmetros e processos microbianos. Desse modo, o conhecimento das estratégias utilizadas pelos microrganismos, a fim de superar as dificuldades enfrentadas em seus ambientes naturais ou relacionados à saúde humana, é limitado.

Fungos e bactérias produzem uma ampla variedade de metabólitos secundários que podem ser utilizados em diversas aplicações, inclusive na saúde pública. Desde o início da era das penicilinas, na metade do século 20, o número de medicamentos produzidos em escala industrial a partir de microrganismos vem aumentando (ABRAHAM 2001). Metabólitos secundários são definidos como compostos de baixo peso molecular que não são requeridos para o crescimento do organismo, aqui, especificamente, os microrganismos. Esses metabólitos caracterizam-se pela grande diversidade de estrutura química e variação de forma em diferentes condições ambientais e conferem uma vantagem seletiva ao organismo produtor (TAVARES 1999, PELÁEZ, 2006, BUTLER & BUSS, 2006, KELLER *et al.*, 2005). Distintos compostos foram obtidos após décadas de triagens, envolvendo provavelmente milhões de microrganismos, principalmente os do solo. Novos metabólitos bioativos continuam a ser identificados a partir de fontes microbianas, graças à ampla variedade de espécies existentes. No entanto nem todos os microrganismos são igualmente capazes de produzir metabólitos secundários. Particularmente, a habilidade em produzir metabólitos quimicamente diferentes está associada a actinomicetes, mixobactérias, pseudomonas, cianobactérias e fungos filamentosos (DONADIO *et al.* 2002, BARRETT & BARRETT, 2003, PELÁEZ 2006). Acredita-se que a produção desses metabólitos por microrganismos desempenhe diversas funções no meio ambiente, como comunicação e proteção, assegurando a sua

sobrevivência em condições de estresse ambiental (OVERBYE & BARRET, 2005).

Devido ao desconhecimento de todas as capacidades biossintéticas presentes em um único microrganismo, a modulação e a potencialização, bem como as condições de cultivo dos microrganismos para a produção de metabólitos bioativos devem ser estudadas cuidadosamente. Uma única espécie pode produzir diferentes compostos de acordo com os parâmetros físico-químicos empregados para a sua síntese, sendo assim, uma das estratégias utilizadas nos programas industriais para triagens consiste em cultivar cada espécie sob múltiplas condições (CORDELL, 2000).

Um dos maiores problemas deste campo é a quantidade substancial de trabalho manual requerido (figura 1). Para o início de qualquer pesquisa sobre novos compostos bioativos, é fundamental a seleção dos grupos de organismos que devem ser examinados para aumentar a probabilidade de sucesso. Para tanto, algumas ferramentas podem ser utilizadas, como a taxonomia, a etnomedicina, e os nichos ecológicos particulares (CORDELL, 2000).

Em adição ao sucesso histórico na descoberta de medicamentos, os produtos naturais ainda são fontes de novos compostos comercialmente viáveis. Os microrganismos podem sintetizar compostos químicos com um vasto número de estruturas originais e potentes, sendo difícil ou mesmo impossível encontrá-los em bases de dados combinatórias. Isso é particularmente importante quando existe a procura por moléculas com alvos diferentes dos já conhecidos.

Os produtos naturais ainda parecem ser as fontes mais promissoras de futuros compostos bioativos. Os argumentos que suportam essa ideia são: a diversidade estrutural encontrada na natureza, o enorme campo de microrganismos ainda não explorado e a probabilidade de ativar rotas metabólicas, manipulando as condições de cultivo. Além disso, avanços significativos nas tecnologias de separação de compostos e elucidação estrutural têm facilitado o isolamento e a identificação dos produtos bioativos dos extratos obtidos a partir de fermentações (BRIZUELA *et al.*, 1998, BUTLER & BUSS, 2006).

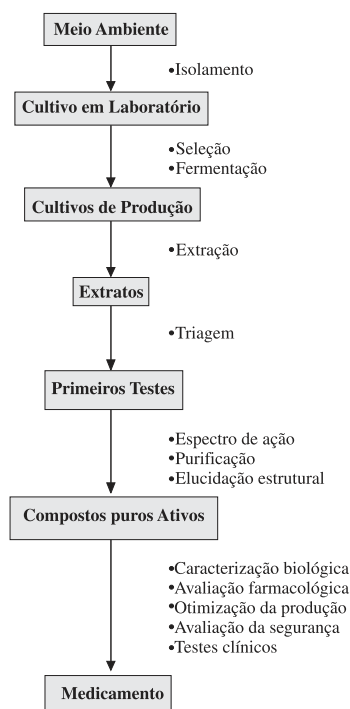


Figura 1 – Esquema genérico das etapas necessárias para a obtenção de novas moléculas para fins medicinais

Dentre os mais diversos microrganismos, os fungos, além de serem utilizados como alimento (cogumelos comestíveis), são importantes agentes para a produção de alimentos fermentados e em diversos processos industriais, como produção de enzimas, vitaminas, polissacarídeos, pigmentos, lipídeos e glicolipídeos (BREENE, 1990, CHANG & BUSWELL, 1996, BRIZUELA *et al*, 1998, BORCHERS *et al*, 1999); e seus metabólitos secundários são extremamente importantes na área da saúde (ABRAHAM, 2001).

Alguns exemplos de fungos passam despercebidos no nosso dia-a-dia, como a “orelha-de-pau”, de nome científico *Pycnoporus sanguineus* (figura 2), e deste e outros podem ser extraídos compostos de interesse biotecnológico.

Estima-se que existam 1,5 milhões de espécies de fungos, das quais aproximadamente apenas 100 mil são conhecidas. Os fungos são decompositores primários de matéria orgânica, possuindo, dessa forma, uma importância vital na ciclagem de nutrientes. Uma vez retirados da natureza, os fungos, incluindo os cogumelos, podem ser isolados

em laboratório em placas apropriadas (figura 3). Novas espécies e gêneros têm sido descobertos a cada dia, abrindo novas oportunidades. Com tantos microrganismos com rotas metabólicas adaptadas a uma ampla gama de ambientes, uma série de compostos não usuais são produzidos. Assumindo que pouco se conhece sobre vários aspectos biológicos e da diversidade no planeta, são necessários esforços contínuos para sistematizar a biodiversidade, catalogar espécies e estabelecer bases de dados com informações etnobotânicas e etnomédicas. Então, um dos maiores desafios nos próximos 100 anos é a conservação das florestas Atlântica e Amazônica, não somente por razões geológicas, ecológicas e meteorológicas, mas pela diversidade química estocada nelas. A partir desta perspectiva, há oportunidades significativas para o desenvolvimento econômico dos países que abrigam tais florestas (CORDELL, 2000).



Figura 2 – Exemplo de fungo, conhecido como “orelha-de-pau”, de onde potencialmente podem ser extraídos compostos de interesse comercial

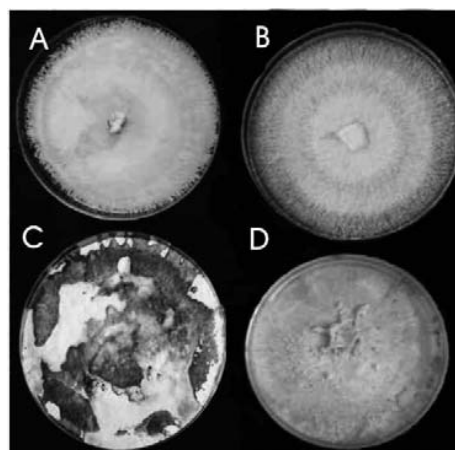


Figura 3 – Cultivo de cogumelos (fungos basidiomicetos)
 A- *Amauroderma camerarium*, B - *Lentinula edodes*,
 C- *Lentinus crinitus* e D- *Pycnoporus sanguineus*

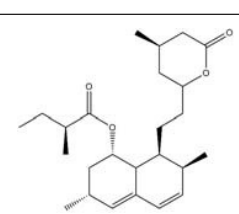
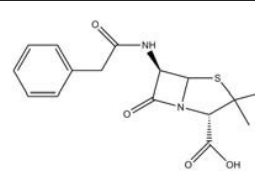
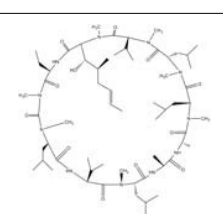
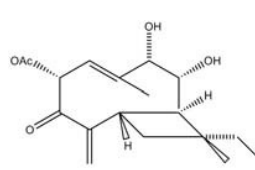
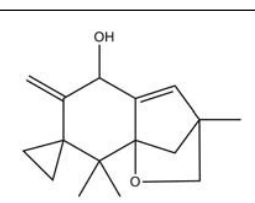
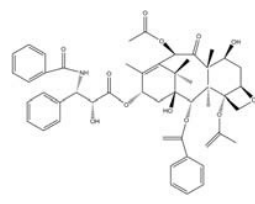
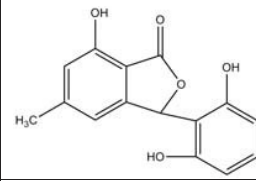
Espécie do microrganismo [referência]	Composto	Ação	Estrutura
<i>Aspergillus terreus</i> [KELLER <i>et al.</i> , 2005]	Lovastatina	Inibidor da síntese de colesterol	
<i>Penicillium chrysogenum</i> [KELLER <i>et al.</i> , 2005]	Penicilina G	Antibiótico	
<i>Tolypocladium inflatum</i> [KELLER <i>et al.</i> , 2005]	Ciclosporina	Imunossupressor	
<i>Hypoholoma fasciculare</i> [ABRAHAM, 2001]	Naematolin	Antiviral e vasodilatador	
<i>Agrocybe aegerita</i> [ABRAHAM, 2001]	Iludano	Antifúngico	
<i>Pestalotiopsis</i> spp. [STROBEL & DAISY, 2003]	Paclitaxel	Antitumoral	
<i>Pestalotiopsis microspora</i> [STROBEL & DAISY, 2003]	Isopestacina	Antioxidante	

Tabela 1 – Exemplos de compostos oriundos de fungos com atividade biológica em uso ou em fase de pesquisa

A tabela 1 apresenta alguns compostos produzidos por fungos que já possuem uso farmacológico ou que são potenciais candidatos para uso em estudo. Nestes compostos, podemos destacar inibidores da síntese do colesterol, antibióticos, imunossupressores, antivirais, vasodilatadores, antifúngico, antitumorais e antioxidantes. Estas moléculas mostram a diversidade química que os microrganismos possuem. Ainda é interessante destacar que a pesquisa de novos antibióticos, por exemplo, vem sendo, nos últimos anos, realizada fundamentalmente por indústrias farmacêuticas de pequeno e médio porte e dentro das universidades. Isso se deve ao fato de as grandes indústrias buscarem novas moléculas para tratamentos mais prolongados, como os antidepressivos, visto que o uso de antibióticos se dá, usualmente, por períodos curtos; já os antidepressivos podem ser utilizados a vida inteira pelo paciente, dando, assim, um maior retorno financeiro.

Por outro lado, cabe salientar que devido ao aumento da resistência bacteriana aos antibióticos disponíveis e das infecções fúngicas, principalmente em pacientes imunocomprometidos, a pesquisa e o desenvolvimento de novos antibióticos revelam-se crescentes e necessários. Neste contexto, devemos enfatizar a importância da manutenção e da expansão dos órgãos públicos, principalmente as universidades, que são hoje as grandes responsáveis pela produção científica do nosso país. Da mesma forma, é papel da nossa sociedade buscar por informação e envolver-se nas diferentes atividades que possam fomentar o desenvolvimento tecnológico sustentável e, a médio e longo prazo, melhorar nossos índices sociais e econômicos.

Referências

- ABRAHAM, W.R. Bioactive Sesquiterpenes Produced by Fungi: are they Useful for Humans as Well? **Current Medicinal Chemistry** . v. 8, p. 583-606, 2001.
- BARRETT, C.T. & BARRETT, J.F. Antibacterials: are the new entries enough to deal with the emerging resistance problems? **Current Opinion in Biotechnology**, Oxford, USA, v. 14, p. 621-626, 2003.
- BORCHERS, A.T. *et al.* **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 221, n. 4, p. 281-293, 1999.
- BREENE, W. M. Nutritional value of specialty mushrooms. **Journal of Food Protection**, v. 53, p. 883-894, 1990.
- BRIZUELA, M. A. *et al.* Basidiomicetos: nueva fuente de metabolitos secundarios. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 15, p. 69-74, 1998.
- BUTLER, M.S. & BUSS, A. D. Natural products — The future scaffolds for novel antibiotics? **Biochemical Pharmacology**, v. 71, p. 919– 929, 2006.
- CHANG, S. T. & BUSWELL, J. A. Mushrooms nutraceuticals. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 12, n. 5, p. 473-476, 1996.
- CORDELL, G. A. Biodiversity and drug discovery: a symbiotic relationship. **Phytochemistry**. v. 55, p. 463-480, 2000.
- DONADIO, S. *et al.* Targets and assays for discovering novel antibacterial agents. **Journal of Biotechnology**, v. 99, p. 175-185, 2002.
- KELLER, N.P.; TURNER, G.; BENNETT, J.W. Fungal secondary metabolism from biochemistry to genomics. **Nature Reviews Microbiology**. p. 937-947, 2005.
- OVERBYE, K.M & BARRETT, J.F. Antibiotics: where did we go wrong? **Drug Discovery Today**. v. 10, n. 1, p. 45-52, 2005.
- PELÁEZ, F. The historical delivery of antibiotics from microbial natural products— Can history repeat? **Biochemical pharmacology** , v. 71, p. 981-990, 2006.
- STROBEL, G. & DAISY, B. Bioprospecting for Microbial Endophytes and Their Natural Products. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, Dec. 2003, p. 491-502.
- TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos**. 2.ed, São Paulo: Editora Atheneu, p. 792, 1999.