DCV - CAMPUS I | Departamento de Ciências da Vida | UNEB UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA

PPGFARMA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROCESSO SELETIVO 2024/1 – Edital 127/2023
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS PPGFARMA/UNEB
PROVA ESCRITA (2ª ETAPA: Prova Escrita)
Data: 26/02/2024

LINHA 01 - PROSPECÇÃO DE FÁRMACOS E RECURSOS NATURAIS.

GABARITO

Leia atentamente as instruções a seguir:

1. A prova escrita que compõe o Processo Seletivo para o Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas do PPGFARMA/UNEB terá duração máxima de 04 (quatro) horas.

2. A prova é composta por questões (objetivas e subjetivas) baseadas nos conteúdos fundamentais dos Conhecimentos Gerais em Ciências Farmacêuticas, indicados pelo PPGFARMA.

3. A prova contém 02 (duas) questões de **Conhecimentos Gerais** em Ciências Farmacêuticas, que deverão ser respondidas por **TODOS** os candidatos às Linhas 01 e 02.

4. A prova contém 05 (cinco) questões de **Conhecimentos Específicos**, conforme a Linha de Pesquisa indicada no ato da inscrição, devendo o candidato **optar** em responder **APENAS** a **03 (três)** das questões específicas propostas.

5. A prova deve ser respondida utilizando caneta preta ou azul. Respostas a lápis ou com grafite não serão contabilizadas.

6. Não serão permitidas consultas.

7. Não será permitido o uso de nenhum aparelho eletrônico durante a prova.

8. Cada candidato receberá a prova, contendo 03 folhas de papel resposta (frente e verso), 02 folhas de papel A4 (para rascunho) e 01 envelope.

9. Não será permitida a solicitação de mais material (papel resposta ou folha A4) durante a prova e todo material recebido deverá ser colocado dentro do envelope, o qual será entregue e grampeado pelo responsável pela aplicação da prova.

10. O candidato deverá colocar o código sorteado no espaço reservado em todas as folhas da prova, além de inserir o mesmo código nas folhas de papel resposta e na folha de papel A4.

11. A localização do nome do candidato em qualquer material recebido será critério suficiente para a desclassificação do candidato.

Sucesso!

PROVA ESCRITA (2ª ETAPA) – Edital 127/2023

LINHA 01 – PROSPECÇÃO DE FÁRMACOS E RECURSOS NATURAIS

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS GERAIS EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, QUE DEVERÃO SER RESPONDIDAS POR TODOS OS CANDIDATOS ÀS LINHAS 01 E 02!

Questão 1. Baseando-se no conteúdo do artigo "DORNAS, W. C.; OLIVEIRA, T. T.; RODRIGUES-DAS-DORES, R. G.; SANTOS, A. F.; NAGEM, T. J. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n.3, p. 241- 249, 2007" e nos seus conhecimentos sobre a temática "Potencial terapêutico dos produtos naturais", responda:

Os flavonóides são polifenóis produzidos através da via dos fenilpropanóides e do acetato, que são precursores de diversas outras substâncias, como aminoácidos alifáticos, terpenóides, ácidos graxos dentre outros compostos. Desempenham papéis importantes no crescimento, desenvolvimento e defesa das plantas contra patógenos. Podem ser encontrados na maioria das partes das plantas, como sementes, frutas, cascas, raízes, folhas e flores. Os flavonóides são subdivididos em diferentes classes: Flavonas, flavonóis, chalconas, auronas, flavanonas, flavanas, antocianidinas, leucoantocianidinas, proantocianidinas, isoflavonas e neoflavonóides. Nos últimos anos, estudos vêm demonstrando o potencial antioxidante de muitos destes flavonóides, dentre outros efeitos farmacológicos (Dornas *et al*., 2007).

Explique sucintamente (**até 25 linhas**) quais características da estrutura química são determinantes para a capacidade antioxidante de compostos fenólicos como flavonóides, quais os seus efeitos antioxidantes em doenças crônico-degenerativa e como deve ser o direcionamento dos estudos quanto a utilização destes como fármaco disponível no mercado? (Valor: 2,0 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA: O potencial antioxidante dos compostos fenólicos, como os flavonoides, é determinado pela sua estrutura química. Especificamente, as hidroxilas presentes nesses compostos podem doar elétrons e contribuir para a deslocalização no sistema aromático. Outro determinante estrutural importante é a capacidade antioxidante de flavonóides atribuídas às hidroxilas em C4 e C3, que atuariam no aumento do potencial antioxidante.

Os flavonóides têm sido extensivamente estudados por seus potenciais efeitos benéficos na prevenção e tratamento de doenças crônico-degenerativas, como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças neurodegenerativas. Essas doenças são caracterizadas por inflamação crônica e acúmulo de danos oxidativos nas células. Ou seja, os radicais livres, que são moléculas instáveis e reativas, podem contribuir para o desenvolvimento de tais doenças, danificando as células e promovendo processos inflamatórios. Logo, os flavonoides, por terem propriedades antioxidantes, são capazes de neutralizar os radicais livres que causam danos oxidativos às células, reduzindo assim, o estresse oxidativo e a inflamação, que estão envolvidos no desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas.

A utilização de flavonóides como novo fármaco disponível no mercado requer estudos que comprovem sua eficiência e segurança, com foco em possíveis efeitos adversos, biodisponibilidade, caracterizações das propriedades individuais e dosagens necessárias. É importante também realizar estudos que englobem o isolamento, identificação e caracterização dos flavonóides e fitofármacos, visando contribuir para a saúde.

Questão 2. Baseando-se no conteúdo do artigo "GIZEM, K.; ZINNET S. A.; LESZEK W.; MARTIN. C. M. A year in pharmacology: new drugs approved by the US Food and Drug Administration in 2022. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 396, p. 1619–1632, 2023" e nos seus conhecimentos sobre a temática "Farmacologia e novos fármacos", responda:

Questão 2A. As inovações na indústria farmacêutica "durante" e no "pós-pandemia" do Novo Coronavírus e da Doença do Coronavírus (COVID-19), fez (e ainda faz) com que o setor passe por uma verdadeira revolução após os esforços pelo desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 e a maior demanda por medicamentos voltados para tratamentos, qualidade de vida e bem-estar. Neste contexto, os autores do artigo atribuem a esses novos medicamentos, três níveis de inovação. Quais são estes níveis? Selecione um deles e discuta sobre sua importância para a saúde, exemplificando (com um fármaco) sua resposta. (Valor: 0,5 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA: primeiro medicamento contra uma doença ("primeiro em indicação") / primeiro medicamento usando um novo mecanismo molecular ("primeiro da classe") / "próximo da classe", ou seja, um medicamento que usa um mecanismo já explorado mecanismo molecular.

Questão 2B. Os autores, durante todo o texto do artigo, indicam a expressão "orphan drug". Qual sua concepção sobre este termo, nas áreas das Ciências Farmacêuticas e da Saúde? (Valor: 0,5 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA: Conforme definido por lei, os medicamentos órfãos são, em geral, medicamentos (incluindo produtos biológicos) destinados a pessoas com doenças raras, ou seja, doenças que afetam menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos. Se, no entanto, o medicamento for uma vacina, um medicamento para diagnóstico ou um medicamento preventivo, então a designação de órfão é possível se o medicamento for administrado nos Estados Unidos a menos de 200.000 por ano. Além disso, se for para tratar uma doença que afeta um maior número de pessoas, então um medicamento pode ainda ser designado como órfão em certas situações em que não há expectativa razoável de que os custos de investigação e desenvolvimento do medicamento para um medicamento específico indicação pode ser recuperada pelas vendas nos Estados Unidos.

Questão 2C. O texto do artigo está subdividido em subseções clínicas, por exemplo: Oncologia, hematologia, Neurologia, dentre outras. Selecione uma dessas subseções e discorra (entre 10 e 15 linhas) sobre a temática do artigo e sua importância para a Farmacologia, Ciências Farmacêuticas e Saúde, a partir dos novos medicamentos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2022. (Valor: 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA: LIVRE

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS, CONFORME A LINHA DE PESQUISA INDICADA NO ATO DA INSCRIÇÃO, DEVENDO O CANDIDATO OPTAR EM RESPONDER APENAS 03 (TRÊS) DAS QUESTÕES ESPECÍFICAS PROPOSTAS, A SEGUIR!

Questão 3. Baseando-se no conteúdo do artigo "COSTA-LOTUFO, L. V.; COLEPICOLO, P.; PUPO, M. T.; PALMA, M. S. Bioprospecting macroalgae, marine and terrestrial invertebrates & their associated microbiota. **Biota Neotropica**, v. 22, p. e20221345, 2022" e nos seus conhecimentos sobre a temática "Bioprospecção de produtos naturais":

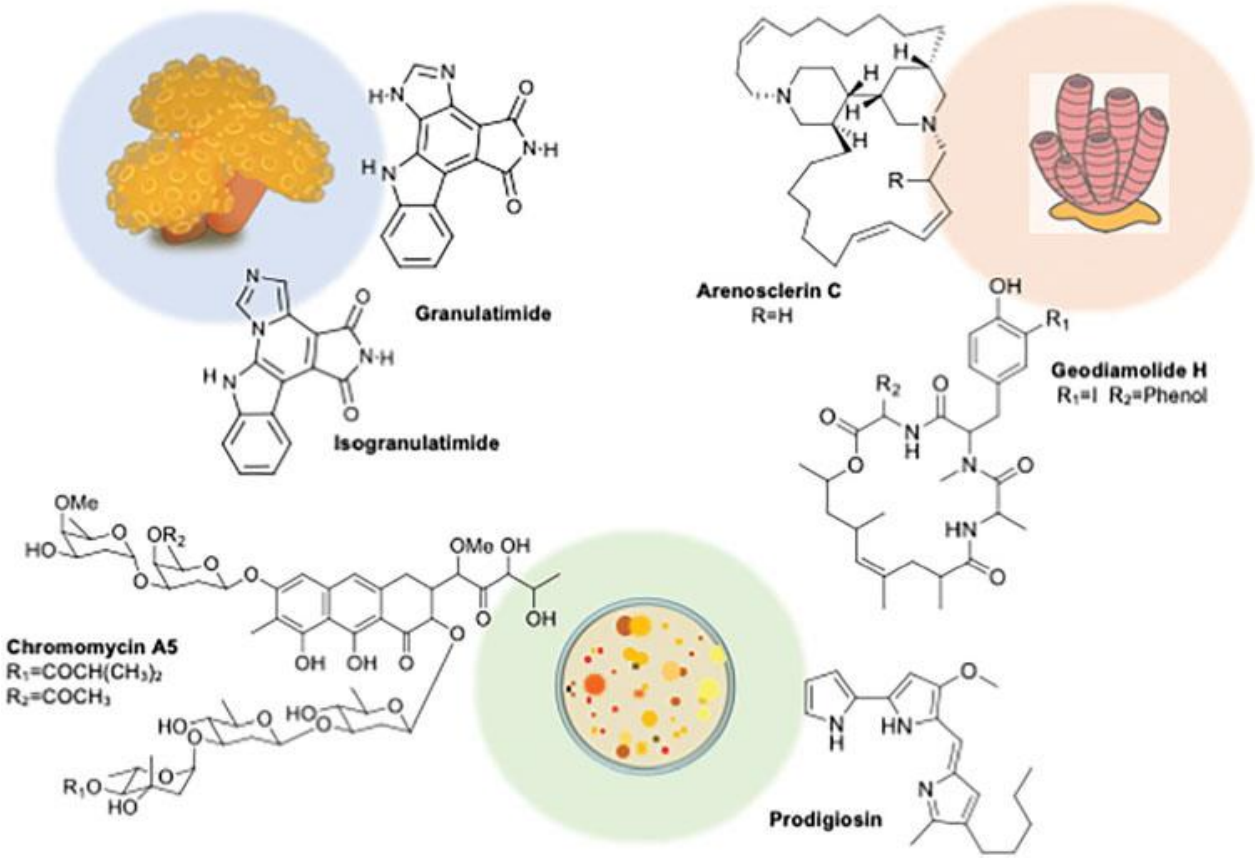
Os produtos naturais desempenham um papel importante no processo de descoberta de fármacos, assim, a procura de novos compostos químicos de algas, tem-se revelado uma área essencial de estudo farmacêutico. Diversos estudos publicados apresentam compostos isolados de algas com atividade biológica, mostrando a sua capacidade de produzir metabolitos com elevada complexidade e enorme diversidade de propriedades farmacológicas e/ou biológicas. No que diz respeito aos bioprodutos, as tendências recentes na pesquisa de medicamentos de fontes naturais sugerem que as macroalgas, devido às suas estruturas químicas sofisticadas, são grupos promissores para fornecer novas substâncias ativas. Recentemente algumas espécies de macroalgas tiveram seus genomas sequenciados (LOTUFO et al., 2022).

Com base no artigo de Lotufo e colaboradores (2022) e das informações acima, responda às questões abaixo:

Questão 3A. É de grande importância o sequenciamento de genomas do ponto de vista da prospecção de produtos naturais. O que isso possibilita? E qual desafio do desenvolvimento de fármacos de origem natural pode ser superado utilizando as informações genéticas dos organismos alvo? (Valor: 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA: O sequenciamento dos genomas possibilita a mineração de informações genéticas sobre os clusteres de genes responsáveis pela biossíntese de metabolitos secundários de interesse farmacológico/biotecnológico. Um dos maiores desafios no desenvolvimento de fármacos baseados em produtos naturais, é o escalonamento da produção das substancias alvo, visto que os organismos não produzem grandes quantidades dessas substancias. Esse aspecto muitas vezes, impossibilita a progressão da pesquisa para modelos in vivo, e limita a disponibilidade do produto para o mercado. Com as informações genéticas contidas nos clusteres biossinteticos, é possível desenvolver plataformas de expressão das substancias em organismos geneticamente modificados e mais simples, tais como bactérias e leveduras que podem ser cultivados em biorreatores em escala industrial.

Questão 3B. A figura a seguir, retirada do artigo de Lotufo et al. (2022) mostra diversas substancias com diferentes padrões estruturais. Considerando as estruturas das substancias granulatimide e isogranulatimide, diga a qual classe de produtos naturais essas substancias pertencem. Segundo o artigo, qual a atividade biológica exercida por esses compostos? (Valor: 1,0 ponto)



Fonte: Lotufo et al. (2022)

PADRÃO DE RESPOSTA: As substancias granulatimide e isogranulatimide pertencem a classe dos alcaloides. Estas substancias apresentaram atividade inibitória do ciclo celular na fase G2, o qual é um importante mecanismo anticancerígeno.

Questão 4. Baseando-se no conteúdo do artigo "COSTA-LOTUFO, L. V.; COLEPICOLO, P.; PUPO, M. T.; PALMA, M. S. Bioprospecting macroalgae, marine and terrestrial invertebrates & their associated microbiota. **Biota Neotropica**, v. 22, p. e20221345, 2022" e nos seus conhecimentos sobre a temática "Bioprospecção de produtos naturais":

Tradicionalmente, os projetos de bioprospecção no Brasil escolhem aleatoriamente os recursos genéticos a serem triados em bioensaios; ou, alternativamente, a seleção também é baseada em informações etnofarmacológicas ou quimiotaxonômicas. Apesar de serem bem sucedidas até certo ponto, estas abordagens negligenciam as funções ecológicas que os produtos naturais (ou metabolitos especializados, neste caso) desempenham na natureza (Lotufo et al., 2022).

Com base no artigo de Lotufo e colaboradores (2022) e das informações acima, responda às questões abaixo:

Questão 4A. Visto que os produtos naturais não são produzidos na natureza para servirem como hits para o desenvolvimento de novos fármacos, por que essas substancias são produzidas pelos mais diversos organismos na natureza? Que tipos de funções eles exercem? (Valor: 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA: Os produtos naturais são produzidos pelos organismos para desempenhar papeis ecológicos, tais como intermediar interações ecológicas, atuam na proteção frente a condições abióticas tais como, proteção contra radiação solar, resistência a herbívoros, resistência a dissecação e congelamento e ainda podem servir como estratégias de defesa na competição por espaço e nutrientes.

Questão 4B. No artigo são citadas 3 vantagens das estratégias baseadas em ecologia química. Cite pelo menos duas delas. (Valor: 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA:
1. Compreender as bases moleculares das interações simbióticas;
2. Descobrir metabólitos especializados que podem ser hits para o desenvolvimento farmacêutico e agroquímico;
3. Desenhar estratégias para a conservação da biodiversidade e apoiar políticas públicas;

Questão 5. Baseando-se no conteúdo do artigo "COSTA-LOTUFO, L. V.; COLEPICOLO, P.; PUPO, M. T.; PALMA, M. S. Bioprospecting macroalgae, marine and terrestrial invertebrates & their associated microbiota. **Biota Neotropica**, v. 22, p. e20221345, 2022" e nos seus conhecimentos sobre a temática "Bioprospecção de produtos naturais", responda:

De acordo com o artigo de Lotufo et al., (2022), quais são os 4 princípios que baseiam as técnicas de "extração verde"? Por que métodos sustentáveis são importantes no contexto de desenvolvimento tecnológico atual? (Valor: 2,0 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA:
1. o uso de recursos renováveis;
2. a utilização de solventes alternativos em substituição aos petroquímicos;
3. a redução do consumo de energia;
4. a transformação de resíduos em coprodutos e/ou subprodutos através de processos que não degrade nem contamine a matéria-prima;

Estes princípios estão em concordância com o conceito de economia circular, que exige inovações ecológicas e matérias-primas sustentáveis para fechar o ciclo de vida dos produtos. Assim, tanto o desenvolvimento de tecnologias como a pesquisa aplicada na bioprospecção de novas moléculas naturais e/ou a descoberta de novas aplicações para produtos químicos já conhecidos são estratégias de PD&I alinhadas com a Bioeconomia do Novo Mundo. A Comissão Europeia para a Investigação e Inovação em Bioeconomia estima que a mudança da utilização de compostos derivados do petróleo para biológicos reduzirá o consumo de CO2 para 2,5 mil milhões de toneladas por ano a partir de 2030. Esta nova matriz económica é uma solução rápida. área em crescimento capaz de criar novos mercados e empregos. Produtos para a Bioeconomia do Novo Mundo (produto versus valor comercial), indicam que os produtos químicos são os que apresentam maior retorno do investimento realizado.

Questão 6. Baseando-se no conteúdo do artigo "FANG, L.; SHEN, S. Y.; LIU, Q.; ZHIKUN, L.; JIAN, Z. Combination of NSAIDs with donepezil as multi-target directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 75, p. 128976, 2022." e nos seus conhecimentos sobre a temática "Planejamento de novos fármacos multi-alvos", responda:

Questão 6A. Sobre a atividade dos compostos descritos no trabalho, comente sobre a influência da estrutura do componente espaçador (ou linker - que une a porção donepezila da molécula ao restante da estrutura) na atividade dos compostos. (Valor: 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA: A estrutura do espaçador/linker teve uma influência importante na atividade. Quando os AINEs foram diretamente ligados à parte do donepezila sem a aplicação de espaçador, os compostos resultantes (por exemplo, 3a-3d) mostraram atividade geralmente mais elevada do que os outros compostos. Quando foi utilizado um espaçador de grande tamanho, tal como valina ou ácido β-aminopropiônico, os compostos resultantes mostraram atividade diminuída. (Por exemplo, o composto 6b que utilizou ácido p-aminopropiónico como ligante mostrou atividade inibitória apenas moderada tanto frente a AChE e BChE. Seu valor IC50 para AChE foi 100 vezes maior que o de 3a).

Questão 6B. Descreva resumidamente quais resultados foram observados sobre a produção de citocinas e sobre o efeito sobre toxicidade celular dos compostos mais ativos. (Valor: 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA: Os dados mostraram que os compostos foram capazes de prevenir a secreção de citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF-α e IL-1β induzidas pelo LPS). Além disso, os dados mostraram capacidade de proteger in vitro as células neuronais dos danos causados por composto citotóxico (Aβ42).

Questão 7. Baseando-se no conteúdo do artigo "FANG, L.; SHEN, S. Y.; LIU, Q.; ZHIKUN, L.; JIAN, Z. Combination of NSAIDs with donepezil as multi-target directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 75, p. 128976, 2022." e nos seus conhecimentos sobre a temática "Planejamento de novos fármacos multi-alvos", responda:

Questão 7A. Como os estudos *in silico* auxiliaram no planejamento dos inibidores propostos no trabalho proposto pelos autores? (Valor 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA: Cálculos de acoplamento ou docking molecular foram utilizados para avaliar se a substituição de um grupo carbonila presente na donepezila por outro aceptor de ligação de hidrogênio, mas que permitisse a modificação estrutural da donepezila, mantinha as mesmas interações com a AChE. Os resultados da simulação com o docking sugeriram a viabilidade dessa alteração de grupos químicos e por consequência motivando a síntese de derivados da donepezila.

Questão 7B. Marque a alternativa verdadeira de acordo com o texto: (Valor 1,0 ponto)

A) Fármacos multi-alvos sempre foram amplamente planejados a partir da estrutura da donepezila.
B) Todos os fármacos aprovados para tratamento da doença de alzheimer baseiam-se exclusivamente na inibição da acetilcolinesterase.
C) Alguns dos compostos estudados foram capazes de inibir as enzimas COX-1 e 2.
D) A inflamação no SNC desempenha papel secundário na progressão da doença de Alzheimer.
E) Os compostos sintetizados no estudo foram avaliados com relação ao seu potencial de inibição das enzimas acetilcolinesterase, butirilcolinesterase e beta-secretase1.