

Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), propostos pela Organização das Nações Unidas, constituem um conjunto de metas globais voltadas à construção de um futuro mais justo, saudável e sustentável. Entre eles, o ODS 3 busca assegurar saúde e bem-estar para todos, o que depende não apenas da ampliação do acesso aos serviços de saúde, mas também do desenvolvimento de novas estratégias capazes de enfrentar doenças de alta mortalidade. Entre essas doenças, o câncer permanece como um dos maiores desafios da saúde pública mundial, com cerca de 20 milhões de novos casos e 9,7 milhões de óbitos estimados em 2022 [1]. Nesse contexto, a química ocupa posição central, pois permite compreender mecanismos moleculares da doença e transformar esse conhecimento em possibilidades terapêuticas.

Entre os diversos tipos de tumor, o câncer colorretal merece atenção especial. Sua progressão está relacionada à proliferação descontrolada de células, à resistência a tratamentos e, sobretudo, à metástase, processo que reduz drasticamente a sobrevida do paciente [1,2]. Por isso, terapias de alvo dirigido vêm ganhando relevância: em vez de agir de modo inespecífico sobre o organismo, elas buscam interferir em vias bioquímicas responsáveis pela sobrevivência tumoral. Nesse ponto, a bioquímica e a química medicinal tornam-se essenciais.

Um desses alvos é representado pelas fosfolipases A_2 (PLA_2), enzimas que catalisam a hidrólise de fosfolipídios de membrana. De forma simplificada, essa reação pode ser expressa por:



Muitas vezes, o ácido graxo liberado é o ácido araquidônico, precursor de eicosanoides como a prostaglandina E_2 , capaz de favorecer inflamação, proliferação celular, angiogênese e migração tumoral [5]. Essa dinâmica bioquímica se conecta às vias PI3K/AKT e NF- κ B, fundamentais para a sobrevivência de células cancerígenas [4,5]. Assim, inibir a atividade de PLA_2 pode representar uma estratégia química promissora para limitar a progressão do câncer colorretal.

Nesse sentido, estudar o câncer colorretal não significa apenas compreender uma doença específica, mas contribuir diretamente para a meta do ODS 3 de reduzir a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis por meio da prevenção e do tratamento.

Foi a partir dessa lógica que um grupo de pesquisa do Instituto Butantan, do qual participou o autor deste texto por meio do programa Cientista Mirim, desenvolveu o presente projeto. O objetivo foi investigar o γ CdcPLI, um inibidor de fosfolipase A_2 isolado do soro de *Crotalus durissus collilineatus* [3]. Trata-se de uma proposta inconventional: em vez de partir de um fármaco sintético clássico, o trabalho explora uma molécula associada ao sistema natural de defesa de uma cascavel contra as próprias toxinas fosfolipásicas do veneno. Em outras palavras, uma proteína relacionada a um animal peçonhento, geralmente visto apenas como ameaça, passa a ser estudada como possível ferramenta terapêutica. Essa inversão é um exemplo claro de como a química pode transformar substâncias naturais em soluções biomédicas.

A primeira fase do projeto foi separar duas fosfolipases derivadas do veneno de serpentes para verificar se o inibidor seria capaz de reconhecê-las. A primeira etapa constituiu a separação da crotoxina (CTX), principal toxina do veneno da *Crotalus durissus terrificus*, e da Bothropstoxina-II (BthTX-II), importante toxina da *Bothrops jararacussu*, por meio de uma cromatografia de troca iônica para separar a CTX e uma cromatografia de troca catiônica para separar a BthTX-II. Nesta etapa, destaca-se a separação da BthTX-II, que consiste na separação por carga elétrica líquida positiva da PLA₂, onde grupos sulfonatos, que são negativos, ficam fixados na fase estacionária, atraindo e retendo moléculas com carga positiva. Para liberar as moléculas retidas, realiza-se um processo denominado eluição, no qual a concentração de NaCl é aumentada gradualmente, fazendo com que os íons do sal compitam pelos sítios de ligação da coluna. Assim, as moléculas menos positivamente carregadas são eluídas primeiro, enquanto as mais carregadas são eluídas depois.

Após a purificação, foi necessário determinar a concentração proteica da BthTX-II por meio do ensaio de ácido bicinconínico (BCA). Nesse método, proteínas reduzem íons Cu²⁺ a Cu⁺ em meio alcalino. Em seguida, o ácido bicinconínico se liga ao Cu⁺, formando um complexo violeta. Assim, quanto maior a concentração de proteína na amostra, mais intensa é a coloração e maior é a absorbância medida em espectrofotômetro. A partir da curva padrão obtida, torna-se possível calcular a concentração da BthTX-II.

Em seguida, utilizou-se a técnica de SDS-PAGE, mostrada na Figura 1, para avaliar a homogeneidade das frações. Nessa técnica, o SDS, um detergente aniônico, desnatura as proteínas e lhes confere carga negativa. Então essa amostra é corrida em um gel de poliacrilamida, funcionando como uma malha porosa, em que proteínas com uma maior massa molecular percorrem menos gel e proteínas com uma menor massa percorrem mais gel. Portanto, cada banda representa uma proteína, então se a banda estiver pura, aparece apenas uma banda principal como visto na Figura 1.

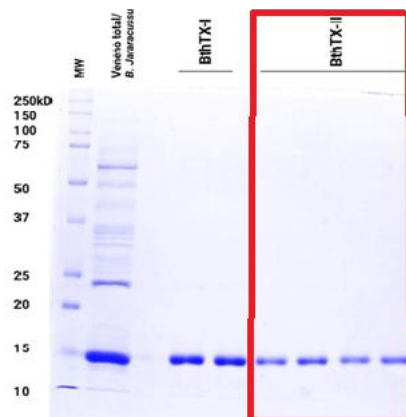


Figura 1 - Gel de SDS-PAGE das frações purificadas de BthTX-II. As bandas da BthTX-II, próximas de 15 kDa, indicam maior homogeneidade proteica e justificam sua seleção para os ensaios seguintes. Fonte: acervo do autor.

Posteriormente à confirmação da pureza e concentração da BthTX-II foi realizado um ensaio de inibição enzimática, no qual as PLAs foram incubadas com o γ CdcPLI e analisadas com substrato cromogênico [6]. Observou-se que o inibidor não conseguiu bloquear a atividade da crotoxina. Já com a BthTX-II, PLA₂ isolada do veneno de *Bothrops jararacussu*, o resultado foi diferente: houve redução de aproximadamente 10% da atividade da PLA₂, o que sugere que o γ CdcPLI foi capaz de exercer efeito inibitório parcial sobre essa enzima.

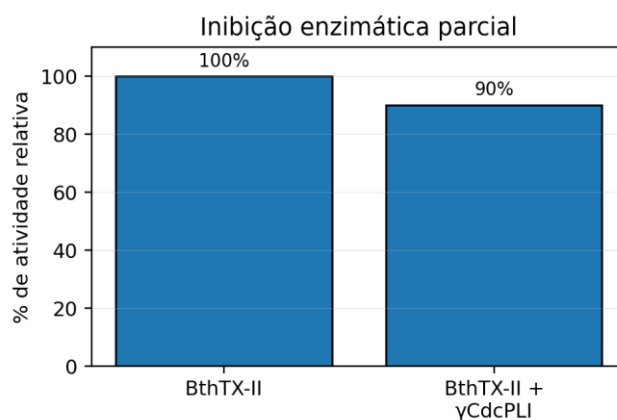


Figura 2 - Inibição enzimática parcial da BthTX-II pelo γ CdcPLI. A atividade relativa caiu de 100% para cerca de 90% após a incubação com o inibidor. Fonte: acervo do autor.

Em seguida, o projeto avançou para a segunda fase, no contexto celular, em que as células de adenocarcinoma colorretal humano (Caco-2) foram submetidas ao ensaio de MTT, utilizado para estimar viabilidade celular. Nesse método, o sal amarelo MTT é reduzido por células metabolicamente ativas, pois cofatores como NADH e FADH₂ reduzem o sal e causam formação de cristais roxos de formazan. Depois, esses cristais são solubilizados, e a absorbância medida em espectrofotômetro torna-se proporcional à atividade metabólica das células [7].

Ou seja, quanto maior a atividade metabólica celular, maior a formação de formazan e, consequentemente, maior a absorbância, já que a solução ficará mais roxa. Aplicando-se a lógica inversa, a diminuição da absorbância indica redução da viabilidade celular. Nesse ensaio, o γ CdcPLI provocou redução mensurável da viabilidade de células Caco-2, com IC₅₀, morte de 50% das células, em torno de 100 μ g/mL, indicando efeito citotóxico quantificável sobre essa linhagem.

Além disso, foi realizado o ensaio de wound healing, no qual se produz uma “ferida” artificial em uma monocamada celular de células Caco-2 controle e tratadas, acompanha-se a velocidade de fechamento da área ao longo do tempo [8]. As culturas-controle apresentaram fechamento completo entre 24 e 48 horas; já as células tratadas com γ CdcPLI mantiveram a área aberta por mais tempo. Na Figura 3, essa diferença visual sugere interferência do inibidor na proliferação e/ou migração celular, dois processos diretamente ligados à progressão tumoral e à formação de metástases.

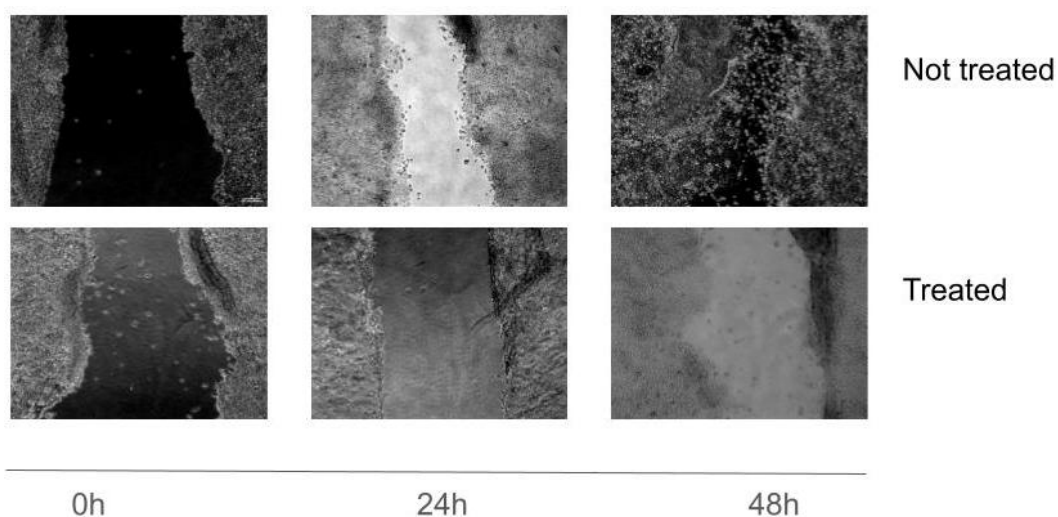


Figura 3 - Ensaio de wound healing em células Caco-2: comparação entre culturas-controle e culturas tratadas com γ CdcPLI em 0 h, 24 h e 48 h. O atraso no fechamento da lesão sugere efeito sobre proliferação e/ou migração celular. Fonte: acervo do autor.

A partir desses resultados, fica claro que a química não atua apenas como ciência de apoio, mas como eixo central na busca por soluções para o câncer, uma das doenças que mais desafiam o cumprimento do ODS 3. Como a meta 3.4 propõe reduzir, até 2030, a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis por meio da prevenção e do tratamento, investigar novas moléculas com potencial antitumoral deixa de ser apenas interesse acadêmico e passa a representar uma contribuição concreta para um compromisso global de futuro. Nesse sentido, os ensaios realizados mostraram que o γ CdcPLI foi capaz de interferir em etapas relevantes da progressão tumoral, o que reforça a importância da química na identificação de alvos terapêuticos e na validação experimental de novas estratégias biomédicas.

Além disso, o caráter inconveniente da proposta é justamente um de seus maiores méritos. Em geral, pensa-se na cascavel apenas pelo risco do envenenamento; contudo, a química revela outra perspectiva: moléculas associadas a esse mesmo universo tóxico podem ser isoladas, caracterizadas e redirecionadas para fins terapêuticos. Ainda que transformar esse achado em tratamento real exija etapas longas, custosas e criteriosas, os experimentos já realizados demonstram que esse caminho merece ser aprofundado. Sob a perspectiva da sustentabilidade, essa proposta também traz reflexão importante: seu valor não está apenas em combater a doença, mas em fazê-lo a partir de conhecimento molecular, inovação biomédica e possível produção biotecnológica futura. Portanto, investir em química é investir não só em ciência, mas em saúde, bem-estar e desenvolvimento sustentável para as próximas décadas.

Referências bibliográficas

- [1] BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024. Acesso 10/02/2026.
- [2] SANTOS, M. O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia, 2023. Acesso 10/02/2026.
- [3] GIMENES, S. N. C. et al. Isolation and biochemical characterization of a γ -type phospholipase A2 inhibitor from *Crotalus durissus collilineatus* snake serum. Toxicon, 2014. Acesso 10/02/2026.
- [4] GIMENES, S. N. C. et al. Antitumoral effects of γ cdcPLI via PI3K/Akt pathway on MDA-MB-231 breast cancer cell. Scientific Reports, 2017. Acesso 10/02/2026.
- [5] ZHENG, Z. et al. Targeting cytosolic phospholipase A2 α in colorectal cancer cells inhibits constitutively activated Protein Kinase B (AKT) and cell proliferation. Oncotarget, 2014. Acesso 10/02/2026.
- [6] PIROLLA, R. A. S. et al. Evaluation of snake venom phospholipase A2: Hydrolysis of non-natural esters. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2011. Acesso 10/02/2026.
- [7] MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival. Journal of Immunological Methods, 1983. Acesso 10/02/2026.
- [8] LIANG, C. C.; PARK, A. Y.; GUAN, J. L. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. Nature Protocols, 2007. Acesso 10/02/2026.