

Avaliação do antimicrobiano levofloxacina como inibidor da fibrillogênese do peptídeo β -amilóide

Gabriella P. Reis¹ (IC), Paula C. Huber¹ (PG), Wanda P. Almeida¹ (PQ)

¹ Laboratório Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Cidade Universitária Zeferino Vaz – Caixa Postal 6154, CEP 13084-970 – Campinas, São Paulo (Brasil).

E-mail: gabriellapreis@gmail.com

Palavras Chave: Levofloxacina, fibrillogênese, peptídeo β -amilóide.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa crônica, de grande impacto socioeconômico. Erro! Fonte de referência não encontrada. Uma

das características patológicas da DA é a deposição extracelular de fibrilas do peptídeo β -amilóide ($A\beta$) em placas senis.² O desbalanço na homeostase de íons metálicos é um co-fator bem conhecido em várias desordens neurodegenerativas. Relatos da literatura apresentam quelantes metálicos específicos para Cu^{2+} e Zn^{2+} como sendo capazes de reverter o estado de agregação do $A\beta$.²

Dentre estes, destaca-se o clioquinol e alguns derivados que se encontram em fase II. Considerando as atuais perspectivas de reposicionamento de fármacos⁴, selecionamos uma série de quimioterápicos complexantes de metais como potenciais agentes inibidores da agregação do peptídeo β -amilóide. Neste trabalho apresentamos os resultados obtidos referentes ao efeito da levofloxacina (LEV) (Figura 1) sobre a agregação do peptídeo $A\beta$.

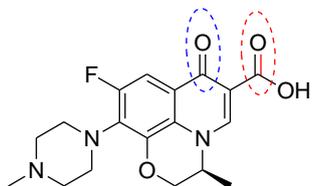


Figura 1. Estrutura da Levofloxacina e seus sítios de coordenação a metais.

Materiais e Métodos

A LEV foi incubada na presença de filmes do peptídeo $A\beta_{(1-42)}$ em concentrações sub-antimicrobianas. Os resultados foram analisados por fluorimetria, eletroforese em gel de poliacrilamida e microscopia de força atômica (MFA).

Resultados e Discussão

A LEV foi testada frente à inibição da fibrillogênese do peptídeo $A\beta_{(1-42)}$, responsável pela formação das placas senis. A análise por MFA não revelou a presença de fibrilas amiloides. (Figura 2).

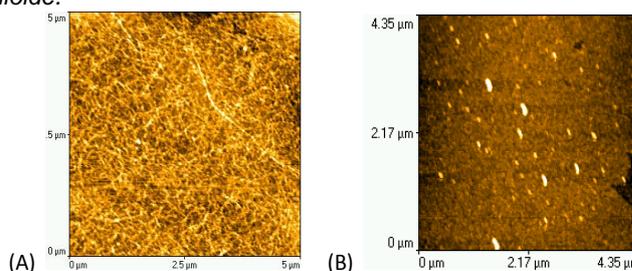


Figura 2: (A) Peptídeo $A\beta$ fibrilar incubado 24 horas; (B) Peptídeo $A\beta$ incubado 24 horas com a levofloxacina.

A análise por fluorimetria mostrou uma diminuição da emissão de fluorescência da tioflavina da amostra de peptídeo $A\beta_{42}$ na presença de LEV, comparativamente à amostra incubada na ausência desta. A eletroforese em gel de poliacrilamida não revelou a presença de fibrilas.

Conclusões

O ensaio de agregação do peptídeo *in vitro* foi reproduzido com sucesso de acordo com métodos da literatura, e a LEV mostrou-se capaz de inibir a formação de fibrilas do peptídeo $A\beta$, conforme evidenciado por análise de microscopia. Paralelamente ao estudo de candidatos estruturalmente mais simples que a LEV, também está sendo realizado o estudo de encapsulação de levofloxacina para o SNC.⁵

Agradecimentos

À FAPESP (2010/20861-2) e CNPq. À indústria EMS/AS. Ao Douglas Soares e Prof. Fernando Galembeck (IQ/UNICAMP), Carlos Benevento e Prof. Roger Castilho (FCM/UNICAMP) pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho.

¹ Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., Evans D. A., "Alzheimer Disease in the US Population", *Arch. Neurol.*, **2003**, 60, 1119; ² Zatta, P., Drago, D., Bolognin, S., Sensi, S. L. *Trends in Pharmacological Sciences*, **2009**, 30 (7), 346. ³ Nilsson, M. R., *Methods*, **2004**, 34, 151. ⁴ Ashburn, T. T., Thor, K. B. *Nature Reviews Drug Discovery*, **2004**, 3, 673.

⁵ Cibelle Rossi Teixeira, Dissertação de mestrado, IB/UNICAMP.