

Complexos de Cu(II) de levofloxacin: atividade anti-*T.cruzi* e interação com o ADN.

Darlaine Aparecida Martins^{1*} (PG), Denise da Gama Jaen Batista² (PQ), Maria de Nazaré C. Soeiro² (PQ), Leticia R. Teixeira¹ (PQ). darlianemartins@yahoo.com.br

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil

²Laboratório de Biologia Celular, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Palavras Chave: Levofloxacin, Complexos de cobre(II), Atividade anti-*T.cruzi*, Interação com ADN
complexos de Cu(II) ocorre com a quebra da estrutura secundária do ADN² (Figura 2).

Introdução

Fluorquinolonas são antibióticos sintéticos com um amplo espectro de atividade. Recentemente, nosso grupo de pesquisa obteve complexos de Cu(II), Co(II) e Mn(II) de algumas fluorquinolonas, ativos contra o *Trypanosoma cruzi*¹.

Nesse trabalho, preparamos complexos de Cu(II) de levofloxacin (LEVO), contendo ou não 2,2'-bipiridina (bipy) ou 1,10-fenantrolina (fen). A atividade anti-*T.cruzi* da LEVO e de seus complexos foi testada. Estudos de interação ADN-composto foram feitos, via UV-visível, visto que o este é um dos possíveis alvos de drogas anti-*T.cruzi*.

Resultados e Discussão

Dados de análise elementar, condutividade, termogravimetria e espectrometria na região do infravermelho sugerem a formação de [CuCl₂(H₂O)(LEVO)], [CuCl(bipy)(LEVO)]Cl e [CuCl₂(fen)(LEVO)], nos quais LEVO representa o ligante levofloxacin coordenado ao Cu(II) de modo bidentado e na forma zwitteriônica, através das carbonilas carboxílica e cetônica (Figura 1).

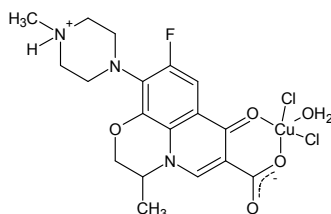


Figura 1: Estrutura do complexo [CuCl₂(H₂O)(LEVO)]

Os testes de citotoxicidade da LEVO livre e de seus complexos de Cu(II) frente a forma tripomastigota do *T.cruzi*, mostraram que embora o ligante não tenha atividade significativa, a coordenação ao Cu(II) e a introdução dos co-ligantes, bipy e fen, levaram a um aumento da atividade, provavelmente devido a um aumento da lipofilia. [CuCl₂(fen)(LEVO)] foi o composto mais ativo, com atividade superior a do Benznidazol, que é a droga de referência (Tabela 1).

Nos espectros de UV-vis dos complexos, após a adição de ADN, observou-se um aumento na intensidade das bandas (hipercromismo), sugerindo que a interação entre o ADN e os

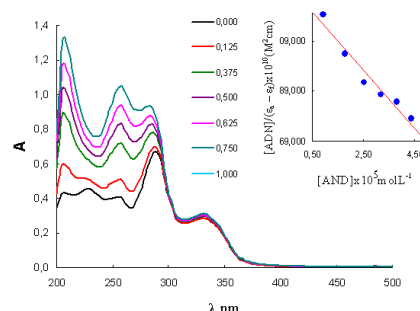


Figura 2. Espectros de absorção de [CuCl₂(H₂O)(LEVO)] na ausência e na presença de concentrações crescentes de ADN (período de incubação: 30 minutos). Reta inserida: [ADN]/(ε_a - ε_f) versus [ADN] L⁻¹.

Com base nos resultados obtidos, calculou-se as constantes de interação ADN/composto (K_b), que são da ordem de 10³ L mol⁻¹, com exceção do complexo [CuCl₂(H₂O)(LEVO)], que possui uma constante da ordem de 10⁵ L mol⁻¹ (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de IC₅₀ obtidos para a LEVO e seus complexos de Cu(II) sobre as formas tripomastigotas do *T.cruzi* e constantes de interação ADN/composto.

Compostos	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)	K_b (L mol ⁻¹)
Levofloxacin (LEVO)	211 ± 38	4,1 x 10 ³
[CuCl ₂ (H ₂ O)(LEVO)]	60 ± 9	1,1 x 10 ⁵
[CuCl(bipy)(LEVO)]Cl	15 ± 3	3,3 x 10 ³
[CuCl ₂ (fen)(LEVO)]	1,6 ± 1,4	6,6 x 10 ³
CuCl ₂ .2H ₂ O	83 ± 3	-
Benznidazol	11	-

Conclusões

A complexação da levofloxacin ao Cu(II) e a introdução dos co-ligantes, bipy e fen, mostrou ser uma estratégia promissora na síntese de novos agentes anti-*T.cruzi*. Os resultados de interação ADN-composto sugerem que o ADN pode estar envolvido no mecanismo de ação anti-*T.cruzi* desses compostos.

Agradecimentos

Fapemig, CNPq

¹ Batista, D.G.J. *et al.* Polyhedron **2011**, 301, 718.

² Skyrianou, K.C. *et al.* J. Inorg. Biochem. **2010**, 104, 740.