

Avaliação dos efeitos de fármacos anti-telomerase na leishmaniose experimental

Allisson D. de C. Gusmão*, Selma Giorgio

Resumo

As Leishmanioses são um grupo de doenças negligenciadas causadas pelo protozoário da *Leishmania*, ainda sem tratamento adequado e vacina de uso comercial. É uma doença crônica de manifestação cutânea e/ou mucosa e visceral. Para avaliar moléculas com potencial poder leishmanicida, selecionamos dois fármacos inibidores da telomerase, 17-AAG e BIBR1532. O objetivo deste projeto é estudar dos efeitos dos fármacos 17-AAG e BIBR1532 em *Leishmania amazonensis* e *Leishmania major*.

Palavras-chave:

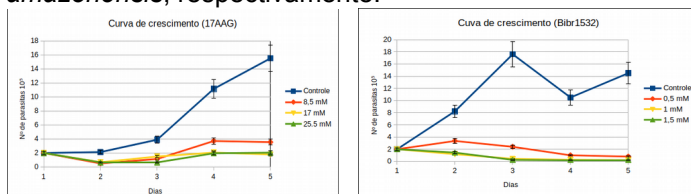
Leishmania, Fármacos, Telomerase, BIBR1532, 17-AAG.

Introdução

As leishmanioses são doenças zoonóticas, presentes em ambientes de caráter tropical, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. As lesões induzidas por *Leishmania amazonensis* e *major* apresentam caráter cutâneo (LC)¹, ainda sem tratamento adequado e vacina de uso adequado. Os telômeros são os terminais físicos dos cromossomos mantidos pela telomerase. Devido a sua função na manutenção da estabilidade dos genomas e na proliferação celular, eles são considerados alvos potenciais para o desenvolvimento de novas terapias contra o câncer e patógenos. Os fármacos sintéticos 17AAG (17-(alilamino)-17 demetoxigeldanamicina)³ e BIBR1532 (2-((E)-3-naftaleno-2-butil-2-enoilamino)-ácido benzóico)⁴ são inibidores da atividade da enzima telomerase, inclusive de *Leishmania*. O 17AAG é um inibidor específico da Hsp90, um das subunidades da telomerase e o BIBR1532, inibe a montagem do complexo telomerase de diferentes organismos incluindo a *Leishmania*. Nesse trabalho avaliamos o efeito dos fármacos nos parasitas *L. amazonensis* e *L. major*.

Resultados e Discussão

Ambos os fármacos foram testados em culturas de promastigotas de *L. amazonensis* e *L. major*. Os dados nas figuras 2 e 3 mostram que ambos foram tóxicos. Em testes in vivo com camundongos BALB/c infectados com 5.10^5 promastigotas e tratados por via intraperitoneal com 17AAG ou BIBR1532 observamos que em alguns animais os tratamentos atrasavam o aparecimento de ulcerações apesar do tamanho da lesão ser similar ao de animais não tratados; nenhum dos animais apresentou reação ou ocorreu mortalidade após os tratamentos (Figuras 4 e 5). Nas figuras 6 e 7 observamos na histopatologia das lesões amastigotas de *L. major* e *L. amazonensis*, respectivamente.



Figuras 2 e 3. Curvas de Proliferação de *L. major* com a aplicação de 8,5mM, 17mM e 25,5mM de 17AAG e 0,5mM, 1mM e 1,5mM de BIBR1532, respectivamente.

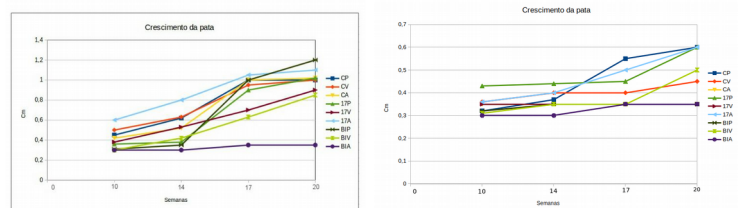


Figura 4. Curva de crescimento das lesões dos camundongos infectados com *L. major*, controle, tratados com 17AAG e tratados com BIBR1532. **Figura 5.** Curva de crescimento das lesões dos camundongos infectados com *L. amazonensis*, controle, tratados com 17AAG e tratados com BIBR1532.

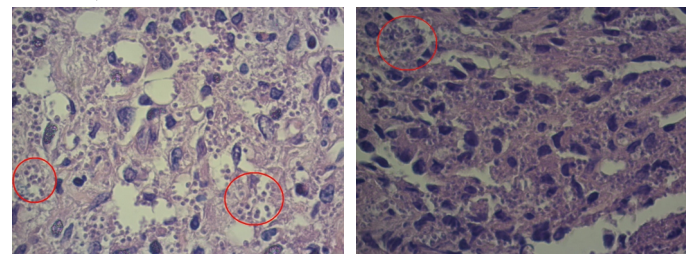


Figura 6. Histopatologia de lesão. Amastigotas de *L. major* em lesão de camundongo Balb/c tratados com 17AAG. **Figura 7.** Histopatologia de lesão de camundongo Balb/c tratados com BIBR1532. Circulo indica amastigotas em macrófagos.

Conclusão

Os dados indicam que tanto 17AAG como BIBR1532 foram tóxicos para promastigotas de *L. amazonensis* e *L. major*. O tratamento *in vivo* nas condições testadas não foi efetivo mas os fármacos não apresentaram toxicidade para os camundongos. Aperfeiçoamento dos protocolos (via, doses, duração do tratamento) pode-se melhorar os resultados obtidos até o presente.

Agradecimentos

LDT, UNICAMP FAPESP, CNPq.

1-Handler MZ, Patel PA, Kapila R, I-QubatiY, SchwartzRA., Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2015; 73(6): 897-908.

2- Giardini MA, "Caracterização Bioquímica e Molecular do Componente Transcriptase Reversa da Telomerase de Leishmania spp. orientação Cano MIN, 2007, tese de Doutorado, UNICAMP.

3 -Schulte TW, Neckers LM (1998) The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin. Cancer Chemother Pharmacol 42: 273-279

4Damm, K., U. Hemmann, et al. (2001). "A highly selective telomerase inhibitor limiting human cancer cell proliferation." EMBO J 20(24): 6958-68