Doxiciclina e Parkinson

Biologia & Ciências

Enviado por:

Postado em:01/03/2017

Antibiótico doxiciclina pode ser esperança no tratamento do Parkinson Por Karina Toledo (Agência FAPESP) Um estudo publicado na revista Scientific Reports, do grupo Nature, sugere que o medicamento antibiótico doxiciclina – usado há mais de meio século contra infecções bacterianas – pode ser indicado em doses mais baixas para o tratamento da doença de Parkinson. Segundo os autores, a substância reduz a toxicidade de uma proteína conhecida como α-sinucleína, que em certas condições forma agregados que recobrem e lesam as células do sistema nervoso central. A morte dos neurônios dopaminérgicos (produtores do neurotransmissor dopamina) é o principal evento relacionado ao desenvolvimento de sintomas como tremores, lentidão de movimentos voluntários e rigidez, entre outros. Não há atualmente fármacos capazes de impedir que esse processo degenerativo progrida. A pesquisa contou com apoio da FAPESP e a participação de três cientistas brasileiros vinculados à Universidade de São Paulo (USP): Elaine Del-Bel, da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP), Leandro R. S. Barbosa e Rosangela Itri, ambos do Instituto de Física (IF), na capital. “Temos dados animadores de experimentos com camundongos e uma grande esperança de que o efeito neuroprotetor também possa ser observado em pacientes humanos. Esse tratamento poderia impedir a evolução da doença de Parkinson e, portanto, pretendemos iniciar em breve um ensaio clínico”, disse Del-Bel em entrevista à Agência FAPESP. A descoberta agora detalhada nas páginas da Scientific Reports ocorreu de forma fortuita, há cerca de cinco anos, quando Marcio Lazzarini, ex-aluno de Del-Bel, realizava o pós-doutorado no Max Planck Institute of Experimental Medicine, na Alemanha. Para estudar possíveis alternativas terapêuticas contra o Parkinson em camundongos, o grupo recorreu, naquela época, a um modelo bastante consagrado para induzir nos animais uma condição semelhante à doença humana. O método consiste em administrar uma neurotoxina – a 6-idroxidopamina (6-OHDA) – que causa a morte dos neurônios dopaminérgicos. “Mas para nossa surpresa, dos 40 animais que receberam a 6-OHDA, apenas dois desenvolveram sintomas de parkinsonismo, enquanto os demais permaneceram saudáveis. Uma técnica do laboratório percebeu que os roedores haviam sido alimentados por engano com uma ração que contém doxiciclina. Começamos então a investigar a hipótese de que a substância poderia ter protegido os neurônios”, contou Del-Bel. O grupo repetiu o experimento e acrescentou um segundo grupo de animais que, em vez de receber a doxiciclina pela ração, foi tratado com injeções do antibiótico em doses baixas no peritônio. “Foi um sucesso nos dois casos. Publicamos os resultados na revista Glia, em 2013, sugerindo que, em doses subantibióticas, a doxiciclina poderia ter um efeito anti-inflamatório, protegendo os neurônios dopaminérgicos”, contou Del-Bel. Mecanismo de ação Entender os mecanismos por trás do efeito neuroprotetor da doxiciclina tem sido o foco dos estudos mais recentes, realizados em colaboração com o grupo liderado pela pesquisadora Rosana Chehin, da Universidade de Tucumán, na Argentina, além de duas pesquisadoras do Instituto do Cérebro e da Medula Espinhal sediado em Paris, na França: Rita Raisman-Vozari e Julia Sepulveda-Diaz. A colaboração com Chehin tem apoio da FAPESP por meio de um acordo com o Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República

Argentina (Conicet), no âmbito do Programa SPRINT – São Paulo Researchers in International Collaboration. Nesses novos ensaios, que envolveram métodos de caraterização estrutural e espectroscópicos, o foco foi a proteína α-sinucleína – considerada uma das principais causadoras da morte dos neurônios dopaminérgicos. “A α-sinucleína é uma proteína desordenada pequena que, na presença da membrana celular, se agrega formando fibras com uma ordem estrutural de empilhamento de folhas-beta ao longo do eixo. Chamamos essas fibras de amiloides. Já foi provado que grandes fibras amiloides dessa proteína não são tóxicas para as células e sim os chamados estágios oligoméricos, formados por pequenas quantidades de α-sinucleína agregada. Esses oligômeros são capazes de lesar a membrana dos neurônios”, contou a professora Itri. Os pesquisadores sintetizaram pequenos oligômeros de α-sinucleína para estudar in vitro se a doxiciclina interferia no processo de agregação e de formação de fibras. Com uma combinação de três diferentes técnicas – ressonância magnética nuclear, espalhamento de raios X a baixos ângulos e espectroscopia por infravermelho – foi possível perceber duas situações distintas. No meio sem doxiciclina, α-sinucleína se agrega em direção à formação de fibras amiloides. Já no meio contendo o antibiótico, a proteína forma outro tipo de agregado, com forma e tamanho diferente. Nos testes em cultura de células e membranas modelo, observamos que eles não causaram danos à membrana celular”, contou Itri. Os testes em cultura foram feitos com células imortalizadas de neuroblastoma humano. Usando técnicas de microscopia eletrônica de transmissão, o grupo observou que a presença de doxiciclina no meio de cultura reduziu a agregação de α-sinucleína em mais de 80%. “Como consequência, aumentou a viabilidade das células em mais de 80%”, contou Del-Bel. No âmbito de um Projeto Temático apoiado pela FAPESP, a professora da FORP-USP tem investigado mais profundamente os efeitos do tratamento com doxiciclina em camundongos. "A investigação também está vinculada ao projeto "Mecanismos celulares e moleculares envolvidos no papel de neurotransmissores atípicos em transtornos neuropsiquiátricos", coordenado por Francisco Silveira Guimarães", diz Del-Bel. “Ainda não temos dados publicados, mas posso adiantar que a doxiciclina melhora os sintomas da doença no modelo animal. Resultados preliminares nos sugerem que, além da ação anti-inflamatória, de diminuir a liberação de algumas citocinas, a doxiciclina também altera a expressão de alguns genes-chave para o desenvolvimento do Parkinson”, disse Del-Bel. Segundo a pesquisadora, evidências da literatura científica indicam que os agregados de α-sinucleína podem recobrir e lesar não apenas os neurônios, como também astrócitos e as demais células da glia. Além de Parkinson, portanto, esse processo está relacionado ao desenvolvimento de outras doenças neurodegenerativas, como a demência com corpos de Lewy (DCL) – o segundo tipo mais comum após o Alzheimer. Estudos futuros poderão investigar se a doxiciclina também pode ter efeito benéfico nessas outras situações. O artigo “Repurposing doxycycline for synucleinopathies: remodelling of α-synuclein oligomers towards non-toxic parallel beta-sheet structured species” pode ser lido em: www.nature.com/articles/srep41755.

Esta notícia foi publicada em 23/02/2017 no site agencia.fapesp.br. Todas as informações nela contida são de responsabilidade do autor.