

Síntese, caracterização e avaliação de 2'-aminochalconas como inibidores da β -secretase (BACE-1).

Lissa Z. Palumbo*, Wanda P. Almeida, Renata P. Sakata.

Resumo

A β -secretase (BACE-1) é uma enzima que hidrolisa a proteína precursora do amiloide (PPA), dando origem a oligopeptídeos. Estes apresentam propriedades auto-agregantes, levando à formação de oligômeros tóxicos e às placas amiloides. Este processo de clivagem da PPA, conhecido como via amiloidogênica, é uma importante característica da doença de Alzheimer (DA). O projeto dedica-se à síntese e caracterização de chalconas derivadas da 2'-aminoacetofenona, com diferentes padrões de substituição no anel A (Figura 1), para estudar o seu efeito inibitório sob atividade da β -secretase.

Palavras-chave:

Chalcona, BACE-1, Alzheimer.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma demência em que há perda de funções cognitivas causada pela morte de células cerebrais. Tais lesões cerebrais podem ser acompanhadas por mudanças no comportamento ou na personalidade. A etiologia da DA não está completamente elucidada, mas há três hipóteses aceitas: a hipótese amiloide, colinérgica e a hipótese tau^[1]. No contexto desta proposta, destaca-se a hipótese amiloide. Tal hipótese sugere que a progressão DA está relacionada com a agregação e deposição extracelular de oligopeptídeos β -amiloide (A β), gerando as placas amiloides. Estes resultam da hidrólise da PPA, clivada pela enzima β -secretase (BACE-1)^[2]. Portanto, a inibição da BACE-1 é um tratamento estratégico promissor para a DA, pois sua inibição resultará na diminuição da produção do peptídeo β -amiloide e nos consequentes sintomas da DA^[3]. Chalconas têm sido relatadas como compostos apresentando um amplo perfil de atividade biológica sob a BACE-1^[4]. Com base em estudos *in silico* verifica-se que chalconas contendo grupos amino interagem com o sítio catalítico da BACE-1^[5], de modo que poderiam ser potencialmente inibidoras dessas enzimas. Este projeto dedica-se, portanto, à síntese de 2'-aminochalconas, sua caracterização e avaliação como inibidores da BACE-1.

Resultados e Discussão

As 2'-aminochalconas foram obtidas por uma condensação clássica de Claisen-Schmidt, com rendimento variando de 27% a 97%. Quando necessário, os compostos foram purificados por recristalização ou coluna cromatográfica. Sua caracterização foi realizada por métodos espectroscópicos (Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear) e Espectrometria de Massas. Sua avaliação foi feita utilizando-se o método de FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer – Transferência de Energia de Ressonância por Fluorescência). As porcentagens de inibição obtidas estão na faixa de 22 a 80%. Para as chalconas que foram submetidas ao teste de avaliação, todas apresentaram inibição sobre a atividade da BACE-1.

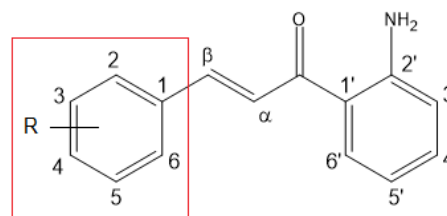


Figura 1. Esqueleto da 2'-aminochalcona com o anel A em destaque. As chalconas sintetizadas são R = H; 4-Cl; 4-NO₂; 3-Cl; 4-Br; 4-SCH₃; 2,3-Cl; 3,5-F; 4-CF₃; 4-quinolina; 2-Cl-3-quinolina; 4-CH₃.

Conclusões

As 2'-aminochalconas sintetizadas apresentaram atividade inibitória sobre a BACE-1. As análises de caracterização realizadas confirmam as estruturas esperadas. As 2'-aminochalconas, portanto, podem ser um tratamento promissor para a Doença de Alzheimer, podendo diminuir os sintomas relacionados à esta doença, já que diminuem a produção do peptídeo β -amiloide por inibir a BACE-1.

Agradecimentos

Agradecimentos ao CNPq e PIBIC – Unicamp pela concessão da bolsa de Iniciação Científica, ao Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos (LAFAME) do Instituto de Química da Unicamp e à Profa. Dra. Orientadora Wanda Pereira Almeida, que permitiram o desenvolvimento deste projeto, trazendo grande conhecimento científico e aprendizado prático laboratorial.

- [1] Rafii, M. S.; Aisen, P. S. *BMC Med.* **2015**, *13*, 1;
- [2] Masters, C. L.; Beyreuther, K. *Brain Res.* **2006**, *129*, 2823;
- [3] Munro, K. M.; et al. *J. Mol. Neuroscience.* **2016**, *305*, 315;
- [4] Sriburom, T.; et al. *ScienceAsia.* **2016**, *247*, 251;
- [5] Rampa, A.; et al. *Molecules.* **2016**, *643*.