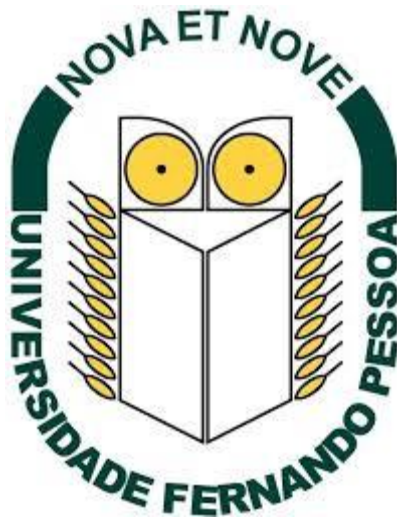


**Rúben Jorge Guedes Duarte**

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento  
e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**



**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Porto, 2023**



**Rúben Jorge Guedes Duarte**

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento  
e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**



**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Porto, 2023**

**Rúben Jorge Guedes Duarte**

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento  
e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Atesto a originalidade do trabalho,

---

(Rúben Jorge Guedes Duarte)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Fernanda Leal

Coorientador: Professora Doutora Rita Catarino

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Porto, 2023**

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

### RESUMO

O ambiente marinho tem-se revelado uma fonte rica de compostos estruturalmente complexos, diversos e valiosos. Entre eles, as algas marinhas são associadas de forma mais próxima a mais valias na área da terapêutica, alimentação e indústria, sendo ainda fontes fortemente inexploradas de metabólitos únicos com propriedades benéficas para a saúde humana. O seu potencial antioxidante, anti-inflamatório, anti-amiloidogénico, reforça cada vez mais, com base em vários estudos, o seu estatuto como compostos de grande potencial neuro-protetor, atuando na proteção contra o stress oxidativo, neuroinflamação, disfunção mitocondrial, relacionados com a fisiopatologia das doenças neurodegenerativas. Até à data as doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, não tem cura. Sendo assim, a identificação de compostos naturais com ação preventiva da neurodegeneração, tem cada vez mais interesse científico.

Até à data, poucos compostos de macroalgas marinhas foram estudados no âmbito de ensaios clínicos. Contudo, a recente aprovação na China, pela National Medical Products Administration, de um oligossacárido de alga marinha, o oligomanato de sódio, para o tratamento da doença de Alzheimer, veio iluminar o caminho da descoberta de medicamentos com potencial no tratamento de doenças neurodegenerativas com base em algas marinhas.

Nesta Dissertação vão ser revistos os mecanismos de neurodegeneração característicos de doenças como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer e feita uma revisão da literatura sobre os compostos bioativos de macroalgas marinhas que exibem efeitos neuro-protetores, bem como a sua aplicação no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas e respetivos potenciais mecanismos terapêuticos.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Palavras-chave: Compostos bioativos; Macroalgas marinhas; Doenças neurodegenerativas

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

**ABSTRACT**

The marine environment has proven to be a rich source of structurally complex, diverse, and valuable compounds. Among them, marine algae are closely associated with benefits in the fields of therapy, nutrition, and industry, and they remain largely unexplored sources of unique metabolites with beneficial properties for human health. Their potential as antioxidants, anti-inflammatory agents, and anti-amyloidogenic compounds continues to strengthen their status as having significant neuroprotective potential. They act in protecting against oxidative stress, neuroinflammation, and mitochondrial dysfunction, all of which are related to the pathophysiology of neurodegenerative diseases. To date, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease have no cure. Therefore, studies on the identification of natural compounds with preventive action against neurodegeneration have gained increasing scientific interest.

Few marine macroalgae compounds have undergone clinical trials. However, the recent approval in China by the National Medical Products Administration of a marine algae-derived oligosaccharide, sodium oligomannate, for the treatment of Alzheimer's disease, has illuminated the path of discovering potential drugs for the treatment of neurodegenerative diseases based on marine algae.

This dissertation will review the characteristic mechanisms of neurodegeneration in diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease and provide a literature review of bioactive compounds from marine macroalgae that exhibit neuroprotective effects, as well as their application in the treatment and/or prevention of neurodegenerative diseases and their respective potential therapeutic mechanisms.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção  
de doenças neurodegenerativas**

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais.*

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

**AGRADECIMENTOS**

Nunca teria sido capaz de imaginar em 2016, no momento da minha entrada nesta Universidade, a odisséia de conhecimento e vivências que me aguardavam até ao dia de hoje. Foram muitos os desafios, todos eles enfrentados com uma grande vontade de crescer com eles e vencer. Em nenhum momento estive sozinho. Este percurso foi marcado pela presença incondicional dos meus pais, o grande motivo de nunca ter desistido e ter sempre lutado contra todas as adversidades, sou quem sou graças a Vocês e simples palavras nunca farão justiça a tudo aquilo que fizeram por mim.

Ao João, o meu maior orgulho, que além de irmão, é amigo de todos os tempos.

Ao meu padrinho Rui, à minha madrinha Susana, aos meus avós, Lurdes e José e também a alguém muito especial, a minha avó Maria, por ter um coração de ouro, sempre me inspirou a querer ser sempre melhor.

À minha namorada, Inês, que deixou uma marca que nunca irei esquecer na minha caminhada, que me motivou, deu força e sempre acreditou em mim, nos bons e maus momentos. Não teria sido o mesmo sem ela.

À minha orientadora e coorientadora, Professora Doutora Fernanda Leal e Professora Doutora Rita Catarino pela enorme disponibilidade e rapidez com que me ajudaram sempre que necessitei. Agradeço o esforço, dedicação e sempre lembrarei o contributo de excelência que me prestaram ao longo do meu percurso académico.

À equipa que me acompanhou na direção da Associação Académica da Universidade Fernando Pessoa e no Núcleo de Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, por todo o cansaço que no fim foi recompensado com sentimento de dever cumprido.

Ao meu grupo de amigos que me acompanharam no curso de Ciências Farmacêuticas, que certamente vão ser tão bons profissionais como as excelentes pessoas que são.

À praxe da Universidade Fernando Pessoa, que tantos dias e tantas noites foi a minha casa. Comigo levo uma capa negra, repleta de saudade.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Por último, mas não menos importante e porque há amizades que são para a vida, ao João, Rebeca, Francisco, ao meu Padrinho de praxe Francisco, Rui, Ivo, Mariana e Fecha, por me sempre terem acompanhado, não teria sido tão divertido nem teria tido tanto valor sem vocês. É uma sorte ter-vos na minha vida.

A esta nobre casa, que tão bem me acolheu.

Muito Obrigado.

Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

ÍNDICE GERAL

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vii
AGRADECIMENTOS .....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xiv
ÍNDICE DE TABELAS .....	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvii
I. INTRODUÇÃO .....	1
<b>1.1. Objetivos</b> .....	Erro! Marcador não definido.
<b>1.2. Metodologia</b> .....	3
II. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS .....	5
<b>2.1. Doença de Alzheimer</b> .....	5
2.1.1 <i>Misfolding</i> proteico e a doença de Alzheimer .....	6
<b>2.2. Doença de Parkinson</b> .....	10
2.2.1 <i>Misfolding</i> proteico e a doença de Parkinson.....	10
<b>2.3 Outros mecanismos neurodegenerativos</b> .....	12
2.3.1 Stress oxidativo .....	13
2.3.2 Neuroinflamação .....	15
2.3.3 Degradação dos neurónios colinérgicos.....	16
2.3.4 Acumulação de metais .....	16
2.3.5 Desregulação do metabolismo do colesterol.....	19
2.3.6 Desregulação da microbiota intestinal .....	20
III. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS .....	23
IV. COMPOSTOS BIOATIVOS DE MACROALGAS MARINHAS.....	25
<b>4.1. Florotaninos</b> .....	25
<b>4.2. Terpenos</b> .....	32
<b>4.3. Pigmentos</b> .....	35
<b>4.4. Fitoesteróis</b> .....	41
<b>4.5. Polissacarídeos</b> .....	46
V. AVANÇOS RECENTES DE ORIGEM MARINHA NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS .....	52
<b>5.1. Oligomanato de sódio</b> .....	52

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção  
de doenças neurodegenerativas**

VI. CONCLUSÃO .....	56
VII. ANEXOS .....	59

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção  
de doenças neurodegenerativas**

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1 – Clivagem inicial por  $\beta$ -secretase que ocorre na região luminal/extracelular da APP (Adaptado de Sun et al., 2015)..... 7

Figura 2 – Diagrama do possível mecanismo de fosforilação da  $\alpha$ -sinucleína que resulta na agregação de  $\alpha$ -sinucleína e degradação celular (Adaptado de Xu et al., 2015). ..... 12

Figura 3 - Estrutura química de diferentes florotaninos (Adaptado de Barbosa et al., 2014<sup>a</sup>)..... 25

Figura 4 – Macroalgas castanhas – Ecklonia cava (superior, esquerda) (<https://www.healthline.com/nutrition/ecklonia-cava>), Ecklonia máxima (inferior, esquerda) (<https://natureontheedge.com>), Eisenia bicyclis (superior, direita) ([www.phycollab.org](http://www.phycollab.org)), Ishige okamurae (inferior, direita) (<https://www.algaebase.org/>). ..... 28

Figura 5 – Eixo cérebro-intestino associado à doença de Alzheimer, e a intervenção por GV-971 (Adaptado de Wang et al., 2019)..... 54

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção  
de doenças neurodegenerativas**

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

**ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1 - Atividade neuroprotetora de florotaninos extraídos de macroalgas marinhas .....	30
Tabela 2 - Atividade neuroprotetora de terpenos extraídos de macroalgas marinhas ...	34
Tabela 3 - Atividade neuroprotetora de pigmentos extraídos de macroalgas marinhas	39
Tabela 4 - Atividade neuroprotetora de fitoesteróis extraídos de macroalgas marinhas	44
Tabela 5 - Atividade neuroprotetora de polissacarídeos extraídos de macroalgas marinhas .....	49
Tabela 6 - Atividade neuroprotetora do GV-971 em ensaios <i>in-vivo</i> e em humanos.....	55

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh – Acetilcolina (do inglês *acetylcholine*)

AChE – Acetilcolinesterase (do inglês *acetylcholinesterase*)

APOE – Apolipoproteína E

APP – Proteína precursora de amiloide (do inglês *amyloid precursor protein*)

A $\beta$  -  $\beta$ -amiloide (do inglês *amyloid- $\beta$* )

BACE1 – Beta-secretase 1

BCh – Butirilcolina (do inglês *butyrylcholine*)

BuChE – Butirilcolinesterase (do inglês *butyrylcholinesterase*)

COVID-19 - Doença por Sars-CoV-2

COX-2 – Cicloxigenase-2

DNA - Ácido desoxirribonucleico (do inglês *deoxyribonucleic acid*)

DPHC – Difloretohidroxycarmalol (do inglês *diphlorethohydroxycarmalol*)

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (do inglês, *Food and Drug Administration*)

GSH – Glutathiona

HO-1 - Heme oxigenase I

IL – Interleucina

LDL - Lipoproteína de baixa densidade (do inglês *low density lipoprotein*)

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

LPS – Lipopolissacarídeos

LXRs – Recetores X hepáticos (do inglês *liver X receptors*)

MAO-B - Monoamina oxidase B

MAPT – Proteína tau associada aos microtúbulos (do inglês *microtubule associated protein tau*)

NGF - Fator de crescimento neuronal (do inglês *nerve grown factor*)

NMDA - N-metil-D-aspartato

NO – Óxido nítrico (do inglês *nitric oxide*)

NOS – Óxido nítrico sintase (do inglês *nitric oxide synthase*)

OMS - Organização Mundial de Saúde

PGE2 – Prostaglandina E2

RNS - Espécies reativas de nitrogênio (do inglês *reactive nitrogen species*)

ROS – Espécies reativas de oxigênio (do inglês *reactive oxygen species*)

sAPP $\beta$  – APP solúvel associada a  $\beta$ -secretase (do inglês *soluble peptide APP $\beta$* )

SNC – Sistema Nervoso Central

SOD – Superóxido dismutase

TCE – Traumatismo cranioencefálico

TNF – Fator de necrose tumoral (do inglês *tumor necrosis factor*)

UPR – Resposta a proteínas mal enoveladas (do inglês *unfolded protein response*)

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### I. INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas, projetadas como a segunda maior causa de morte entre a população idosa em 2040, são um conjunto de fenómenos patológicos associados a degeneração neuronal e disfunção microvascular no cérebro (Zlokovic, 2011). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem cerca de 50 milhões de pessoas com demência, número que pode triplicar já em 2050, subindo para 150 milhões. O aumento da esperança média de vida, em combinação com um estilo de vida não-saudável está diretamente relacionado com novos problemas de saúde, acompanhado pelo aumento da incidência de doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer e demência frontotemporal (Armstrong, 2020). Em Portugal, estima-se que no ano de 2050, um terço da população tenha idade superior a 65 anos, idade em que começa a ser mais comum este tipo de condição manifestar-se. Além da idade, fatores de risco como consumo de álcool, tabaco, dieta não-equilibrada, poluição ambiental e condições de risco como diabetes e obesidade, contribuem para uma maior incidência no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Armstrong, 2020).

Tem sido reportado em inúmeros estudos a forte relação entre uma nutrição desequilibrada e o aparecimento de doenças neurodegenerativas. Assim, nos últimos anos, a sensibilização para comportamentos preventivos através do exercício físico e mental, e através de uma alimentação equilibrada tem aumentado, bem como a procura por novos compostos para o tratamento ou prevenção de doenças neurodegenerativas, que tem crescido exponencialmente. Esta procura conduziu ao aparecimento de cada vez mais estudos de espécies marinhas, uma vez que a sua valorização enquanto arma terapêutica e preventiva se torna cada vez mais evidente (Polidori, 2014). As macroalgas marinhas, são organismos marinhos e grandes reservatórios de compostos bioativos naturais. São o maior grupo primitivo fotoautotrófico e polifilético de eucariotas, que realizam mais de 50% da fotossíntese no nosso planeta (Menaar *et al.*, 2020) sendo utilizados na alimentação há já centenas de anos, principalmente em países asiáticos. Podemos encontrar diferentes tipo de macroalgas, entre elas: Phaeophyceae, Chlorophyta e Rhodophyta, algas castanhas, verdes e vermelhas, respetivamente, caracterizadas com base no tipo de pigmentos que as constituem (Gomes *et al.*, 2022). A grande maioria das algas castanhas é capaz de prosperar em águas moderadas e frias, enquanto as algas verdes

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

e vermelhas encontram-se principalmente em águas tropicais e subtropicais (Rengasamy *et al.*, 2014).

Apesar de ser um recurso abundante no nosso planeta, a rápida procura e necessidade destes organismos marinhos, bem como a preocupação com a preservação dos recursos naturais da terra, fez com que o sector de cultivo de algas marinhas esteja em rápida expansão. Em 2015, a produção mundial de algas marinhas resultou em 30,4 milhões de toneladas, sendo o cultivo natural totalizado 1,1 milhão de toneladas e o cultivo agrícola 29,4 milhões de toneladas. (Ferdouse, 2018)

Existe uma associação histórica entre o potencial das algas marinhas e tratamentos à base de plantas, principalmente nos países asiáticos, onde as algas marinhas são já tradicionalmente consumidas e utilizadas há centenas de anos (Ganesan *et al.*, 2019). Países como a China, Japão, Indonésia, Filipinas, Coreia do Sul e Coreia do Norte exploram as propriedades terapêuticas destes organismos há várias gerações, sendo utilizados na medicina tradicional asiática. Recentemente têm começado a ganhar reputação nos países ocidentais, também pela introdução da cozinha asiática, chamando a atenção para os potenciais benefícios em variados campos da saúde. Estes organismos marinhos, contém enormes quantidades de fitonutrientes, entre eles fibras, ómega-3,  $\beta$ caroteno, astaxantina, vitamina C e outros compostos benéficos para a saúde humana. No mundo marinho, com a sua vasta biodiversidade, as macroalgas desenvolveram-se produzindo uma variedade de enzimas e metabolitos defensivos em diversos ambientes, incluindo linhas costeiras frias e recifes de coral tropicais, sobrevivendo assim em condições extremas da natureza (Stiger-Pouvreau *et al.*, 2020). A produção de compostos biologicamente ativos como esteróis, ácidos gordos, compostos fenólicos e peptídeos, cuja principal função é a defesa, provém da necessidade de uma rápida adaptação a situações de variações de salinidade, poluição ambiental, temperaturas adversas, radiação, entre outros fatores adversos.

Do ponto de vista humano, a presença dessas substâncias apoia a ideia de que as macroalgas são fontes de excelência como alimentos funcionais e como possíveis fontes de compostos únicos que podem ser utilizados em pesquisa de medicamentos (Plaza *et al.*, 2008).

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Cada vez mais a comunidade científica demonstra e reconhece o interesse no papel destes organismos e da sua capacidade terapêutica (Barbosa *et al.*, 2014b), especialmente no campo anti-inflamatório, antioxidante, imunomodulador (Yahfoufi *et al.*, 2018), antitumoral (Moussavou *et al.*, 2014), antidiabético (Zhao *et al.*, 2017) e neuro-protetor, onde o seu potencial já é reconhecido. Compreender o papel das macroalgas na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas, é um desafio cada vez mais importante e necessário, sendo a incidência deste tipo de condições cada vez mais elevada. Nesta Dissertação de revisão irão ser abordados compostos bioativos com potencial neuro-protetor, entendendo-se como neuroprotecção qualquer atividade relacionada com a protecção de neurónios no sistema nervoso central (SNC) ou sistema nervoso periférico, que evite a degradação, degeneração, disfunção ou apoptose.

### **1.1. Metodologia**

Para a execução desta Dissertação de mestrado foi efetuada uma revisão narrativa, onde para a pesquisa de artigos científicos sobre o tema, foram consultadas as bases de dados PubMed, Science direct, Google Livros e Google Académico. A pesquisa foi realizada utilizando as palavras-chave inglesas: “macroalgae”, “neurodegenerative diseases”, “bioactive compounds”, “Alzheimer’s disease”, “neuroprotection”, “neurodegeneration”, “neuroinflammation”, “oxidative stress”, “cholinesterase” e “Parkinson disease”. Os critérios de inclusão definidos foram artigos publicados depois de 2000, escritos nos idiomas português e inglês, com maior destaque nas datas mais recentes, nomeadamente as compreendidas entre 2010 e 2023. O artigo mais antigo é uma adaptação realizada em 1995, sendo uma tradução do artigo original de Alois Alzheimer "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde".

Recorreu-se a artigos de anos anteriores a 2010 tendo em conta importantes descobertas nos mecanismos neurodegenerativos ainda comprováveis hoje e valiosos estudos em espécies de compostos bioativos de macroalgas marinhas na primeira década do século. Para a definição do corpo documental efetuou-se uma análise preliminar dos títulos e resumos dos referidos artigos. Seguidamente, os artigos selecionados foram analisados na íntegra, eliminando artigos duplicados e artigos fora do âmbito da pesquisa.

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Para além da revisão narrativa acerca de compostos bioativos provenientes de macroalgas marinhas foi realizada uma pesquisa dos tratamentos atuais com base farmacológica, bem como os mecanismos inerentes às doenças neurodegenerativas.

Esta pesquisa foi realizada entre janeiro de 2022 e abril de 2023, resultando num total de 22 compostos diferentes analisados de cerca de 30 espécies de macroalgas diferentes. Cada composto foi analisado detalhadamente, escolhido com base no seu potencial neuroprotetor.

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

### **II. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

O estudo dos mecanismos neurodegenerativos, bem como a sua prevenção tem sido alvo de crescentes pesquisas na última época. O termo doença neurodegenerativa é um termo generalista que se refere a certas condições clínicas que causam a degeneração de neurónios no SNC, levando a disfunções neuronais, perda de funções cerebrais e eventual morte celular (Blamire, 2018). Estes processos ocorrem de forma progressiva e contínua e são caracterizados por serem a fundação de muitas doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a esclerose múltipla. São as doenças neurodegenerativas mais comuns e as previsões futuras mostram um agravamento progressivo destas patologias, principalmente em países envelhecidos, como Portugal. As doenças neurodegenerativas são desencadeadas por um diverso número de fatores, entre os quais o stress oxidativo, função mitocondrial danificada, aglomeração anormal de proteínas, deficiências no processo de proteostase e a neuroinflamação.

#### **2.1. Doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer é um tipo de demência, sendo o tipo mais comum representado por 50 a 70% de todos os casos. Sendo assim, seguida da doença de Parkinson, é a doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo. Em Portugal não há retrato epidemiológico real do problema, contudo de acordo com a “Health at a Glance”, um relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OECD, 2017), Portugal coloca-se como o 4º país com mais casos (19,9 por cada 1000 habitantes).

Alois Alzheimer descreveu esta condição pela primeira vez em 1906, base de um artigo que publicou em 1907 (Alzheimer et al., 1995). Esta demência é morfológicamente caracterizada pela disposição extracelular anormal de placas amiloides entre as células nervosas. É também caracterizada pela acumulação intraneural de proteína tau hiperfosforilada, resultando na formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares stress oxidativo, neuroinflamação, ferroptose e disfunção sináptica (Islam et al., 2017b). A relação entre estes dois fenómenos e a maneira como atuam sinergicamente na progressão de processos neurodegenerativos, torna o seu estudo multifatorial e complexo (Islam et al., 2017a). Em relação aos aspetos bioquímicos, a maior alteração num paciente com Alzheimer é a redução dos níveis de acetilcolina no hipocampo e córtex do cérebro.

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

Ocorre uma deterioração marcada, com uma diminuição do número de neurónios responsáveis pela cognição, memória e processos neuronais. Muitos fatores não-genéticos podem contribuir para este estado de demência, incluindo diabetes, dislipidemia, fumar, lesões cerebrais traumáticas, stress, depressão, sono inadequado, pressão arterial, doenças cardiovasculares, entre outros (Reitz et al., 2014). Os principais sintomas dos pacientes incluem problemas de memória persistentes e recorrentes, dificuldades de fala, instabilidade emocional, falta de compreensão de perguntas e direções bem como a necessidade de apoio nas tarefas básicas, de higiene e hábitos sociais (Breijyeh et al., 2020). Esta doença gradualmente e progressivamente destrói o tecido nervoso levando a um estado de confusão e desorientação no espaço e no tempo (Dhahri et al., 2021).

### 2.1.1 *Misfolding* proteico e a doença de Alzheimer

#### *i – $\beta$ -Amiloide e a acumulação de placas amiloides*

Placas amiloides são depósitos globulares compostos por aglomerados extracelulares do péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), provenientes da clivagem imprópria da proteína precursora de amiloide (APP) pela ação das enzimas  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase (DeTure et al., 2019). A APP cujo gene está presente no cromossoma 21, é uma proteína transmembranar localizada nas sinapses dos neurónios e participa na regulação e formação de sinapses bem como no processo de neuroplasticidade, nos processos de crescimento e reparação neuronal, transporte intracelular, entre outros (Chen et al., 2017). A deposição extracelular destes peptídios é uma das características distintivas da doença de Alzheimer.

A clivagem da APP envolve três enzimas,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -secretases, que são responsáveis pelo processamento proteolítico da APP, que pode ser clivada por duas vias. Num processamento não-amiloidogénico normal e fisiológico, a APP é clivada pela via  $\alpha$ -secretase, especificamente entre os resíduos 16 e 17 do domínio  $A\beta$  originando um fragmento solúvel  $sAPP\alpha$  que tem uma função neuro-protetora. A presença de  $sAPP\alpha$  é associada com uma adequada plasticidade sináptica, aprendizagem, memória, comportamento emocional e sobrevivência neuronal. (Tiwari et al., 2019). Um fragmento C-terminal restante da APP (C83), ligado à membrana, é então clivado pela  $\gamma$ -secretase

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

para libertar um péptido não tóxico extracelular chamado P3 (Nathalie et al., 2008), que é solúvel e têm uma função normal de sinalização sináptica.

Na via amiloidogénica, a proteína é clivada pela BACE1 (enzima de clivagem de proteína precursora de amiloide de sítio beta 1 ou  $\beta$ -secretase 1), clivando a APP inicialmente abaixo do ponto de clivagem da  $\alpha$ -secretase no terminal N, originando sPPA $\beta$  (proteína precursora amiloide solúvel associada a  $\beta$ -secretase) e removendo a maior parte da porção extracelular da proteína (Figura 1). Um fragmento terminal-C ligado à membrana (Tu *et al.*, 2014), o CTF $\beta$  ou C99, é de seguida clivado pela  $\gamma$ -secretase resultando na formação de fragmentos A $\beta$  insolúveis e neurotóxicos, que no líquido extracelular são capaz de formar grandes aglomerados, originando as placas amiloides (Chen et al., 2017). A formação destas placas acaba por induzir uma rota de morte celular, sendo esta uma das causas originárias da evolução da doença. Este processo de acumulação pode ocorrer décadas antes do início dos sintomas.

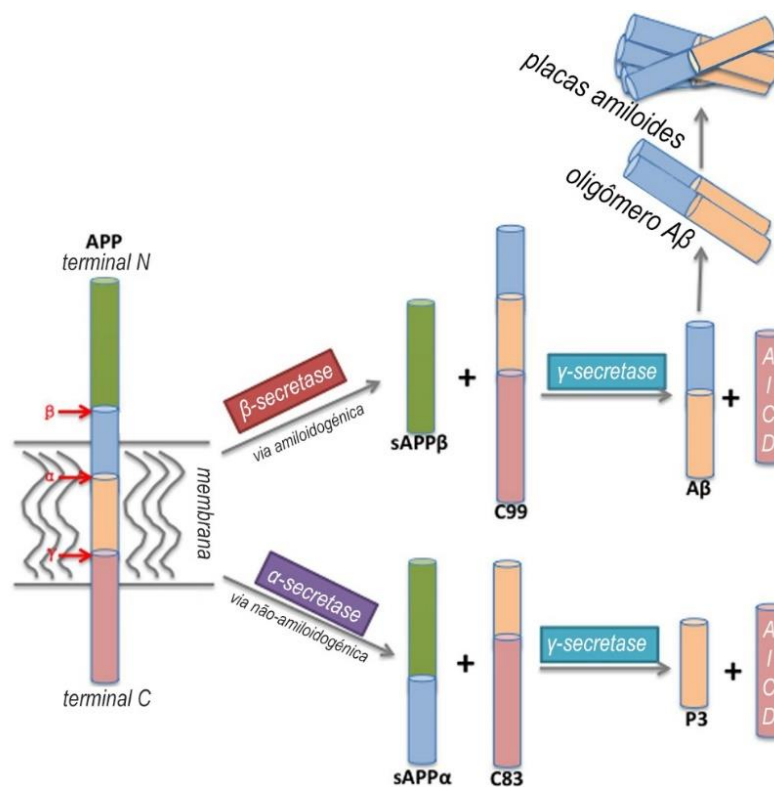


Figura 1 – Clivagem inicial por  $\beta$ -secretase que ocorre na região luminal/extracelular da APP (Adaptado de (Sun *et al.*, 2015)).

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

O A $\beta$  está presente em todos os humanos, fazendo parte dela o fragmento 40 e 42 de A $\beta$ , sendo o primeiro o mais frequente. Apesar de níveis fisiológicos de A $\beta$  serem cruciais para a plasticidade, sobrevivência neuronal, neurotransmissão e memória, concentrações altas estão associadas a morte neuronal (Parihar *et al.*, 2010). A toxicidade neuronal é principalmente causada pelo segundo tipo, aumentando a tendência para ocorrer a formação e agregação de placas (Thordardottir *et al.*, 2017). Na doença de Alzheimer ocorre uma ação enzimática anômala desse peptídeo, tendendo-se a acumular, levando à formação das placas senis e consequente deposição destas no tecido neuronal, o principal biomarcador desta doença.

### *ii - Hiperfosforilação da proteína tau e formação de emaranhados neurofibrilares*

Outra alteração característica da doença de Alzheimer é a desregulação da fosforilação da proteína tau, uma proteína que é codificada pelo gene *MAPT* localizado no cromossoma 17. Desempenha um papel importante na formação e manutenção (função ligante) dos microtúbulos (Medeiros *et al.*, 2011), que são estruturas intracelulares no citoesqueleto dos neurônios cuja função é a condução de elementos do corpo celular (como precursores de neurotransmissores, neuropeptídeos, entre outros elementos) do neurônio até ao terminal sináptico. A proteína tau contribui para a estabilidade dos neurônios, e qualquer anomalia nessa proteína pode levar à degeneração neuronal. Num cérebro saudável, a fosforilação desta proteína é um processo equilibrado entre cinases e fosfatases, onde resultam entre 2 e 3 resíduos de aminoácidos de tau fosforilados. No entanto, quando existe um desequilíbrio, pode resultar na dissociação da proteína tau dos microtúbulos, resultando na acumulação e agregação em oligómeros (Chong *et al.*, 2018). Em patologias como a doença de Alzheimer, este processo é alterado e, em média, cerca de 9 resíduos são fosforilados. Com esta agregação de oligómeros, além de possuírem potencial tóxico e serem consideradas as principais neurotoxinas responsáveis pela indução da perda neuronal em pacientes com Alzheimer (Lin *et al.*, 2017a), podem promover a propagação da doença ao se libertarem para o espaço extracelular e sendo captados por neurônios saudáveis. Além disto, podem também ativar as células microgliais que induzem a neuroinflamação (Vogels *et al.*, 2019).

A hiperfosforilação resulta numa perda dessa função ligante dos microtúbulos por parte da proteína tau e na formação de emaranhados neurofibrilares insolúveis que se

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

acumulam dentro dos neurônios dos pacientes com doença de Alzheimer. Esses emaranhados neurofibrilares causam danos aos microtúbulos, afetam o transporte dentro dos neurônios, levando à perda de sinapses e morte celular. Esta hiperfosforilação pode ser originária de alterações na atividade das tau fosfatases e tau cinases, sendo assim uma possível abordagem terapêutica pode passar pela inibição de tau cinases como GSK-3 $\beta$ , CDK5, CK-1, PKA, CaMK II e MAPK, reduzindo assim a hiperfosforilação e o seu efeito patogênico (Medeiros *et al.*, 2011).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### 2.2. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa, descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817 (Parkinson, 2002), que afeta o SNC e é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente na população mundial, afetando cerca de 2 a 3% da população acima dos 65 anos. De acordo com a Sociedade Portuguesa de Neurologia, em 2017, havia cerca de 20 mil pessoas diagnosticadas em Portugal, com base na prevalência reportada por um estudo nacional (Ferreira *et al.*, 2017), número que têm vindo a crescer nos países mais desenvolvidos, surgindo geralmente entre os 50 a 80 anos de idade. De acordo com um estudo de 2016, estima-se que existam cerca de 6,1 milhões de pessoas diagnosticadas no mundo, quando em 1990 o número era de apenas 2,5 milhões (Neurol, 2018).

A doença de Parkinson caracteriza-se pela perda progressiva de neurónios produtores de dopamina na substância negra, uma região do cérebro que regula o movimento e também caracterizada pela agregação de  $\alpha$ -sinucleína intraneuronal. A consequente morte neuronal leva a uma diminuição dos níveis de dopamina, resultando em sintomas como tremores, rigidez, bradicinesia e postura fragilizada, bem como outros sintomas motores como bloqueios na marcha, hipomimia, hipofonia e disfagia (Jameson *et al.*, 2018).

#### 2.2.1 *Misfolding* proteico e a doença de Parkinson

##### *i - Corpos de Lewy e acumulação de $\alpha$ -sinucleína*

Embora a origem exata da doença de Parkinson ainda não seja totalmente conhecida, acredita-se que seja causada por uma combinação de fatores hereditários e ambientais. Os corpos de Lewy, agregados anormais de proteínas que se acumulam nos neurónios do cérebro, são uma das principais características patológicas da doença de Parkinson. Os corpos de Lewy, que por sua vez induzem a degeneração e morte dos neurónios produtores de dopamina, incluem agregados  $\alpha$ -sinucleicos insolúveis, sendo que acumulação destes é um fator chave no início e progressão da doença (Singh *et al.*, 2019). Esta acumulação ocorre de forma anormal no tecido neuronal, evoluindo e propagando-se em diferentes áreas do sistema nervoso, principalmente na substância nigra pars compacta. Daqui, ocorre a perda de neurónios dopaminérgicos e consequentes

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

fragilidades motoras características da doença (Braak *et al.*, 2003). A  $\alpha$ -sinucleína patológica desencadeia mecanismos neurodegenerativos como a ativação microglial e de acordo com vários autores, a sua oligomerização está relacionada com a produção de ROS e a libertação de citocinas pró-inflamatórias (Grozdanov *et al.*, 2019; Qiao *et al.*, 2019; Choi *et al.*, 2020). Acredita-se também que a formação de depósitos de  $\alpha$ -sinucleína é um cofator de disfunção mitocondrial (Kamp *et al.*, 2010), instabilidade genómica e que agregados pré-sinápticos de  $\alpha$ -sinucleína contribuem para perda sináptica e disfunção cognitiva (Kramer *et al.*, 2007).

Como se pode observar na Figura 2, a fosforilação da  $\alpha$ -sinucleína por proteínas quinases pode modificar erradamente a via de sinalização de resposta a proteínas mal enoveladas (UPR) e a via de sinalização lisossomática, inibindo a degradação da  $\alpha$ -sinucleína potenciando a sua toxicidade. Além dessa fosforilação contribuir para o aumento da produção de ROS, pode também obstruir o metabolismo mitocondrial levando à sua disfunção. Além disso, esse processo pode também originar uma obstrução do retículo endoplasmático, levando a um influxo de cálcio que provoca ainda mais potencial de agregação de  $\alpha$ -sinucleína e a produção de ROS (Fields *et al.*, 2019).

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

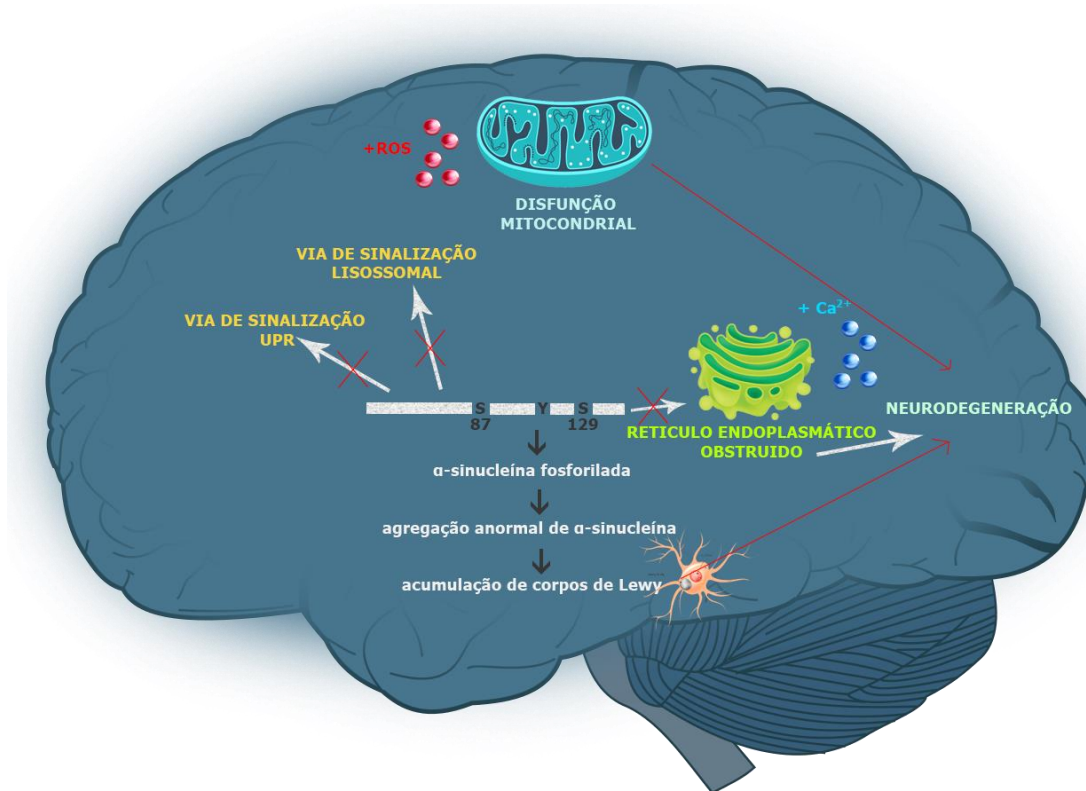


Figura 2 – Diagrama do possível mecanismo de fosforilação da  $\alpha$ -sinucleína que resulta na agregação de  $\alpha$ -sinucleína e degradação celular (Adaptado de (Xu *et al.*, 2015)).

### 2.3 Outros mecanismos neurodegenerativos

As doenças neurodegenerativas, apesar de individualmente complexas, partilham similaridades entre si em alguns mecanismos, tais como, a neuroinflamação, danos oxidativos causados pelas espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS e RNS) perda da função sináptica, disfunção mitocondrial, ferroptose, mau enovelamento proteico, entre outros (Liu *et al.*, 2017). Apesar de não se conhecer exatamente a fisiopatologia destas doenças cerebrais, tem sido demonstrado em vários estudos que o stress oxidativo, a neuroinflamação, a disfunção das mitocôndrias e o mau enovelamento proteico desempenham um papel significativo no seu desenvolvimento (Hou *et al.*, 2019). O stress oxidativo e a neuroinflamação são dois processos distintos que ocorrem em diversos eventos patológicos que interagem entre si ao longo de todo o processo da doença. Assim, ao inibir a neuroinflamação, é possível reduzir o stress oxidativo e vice-versa.

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

### 2.3.1 Stress oxidativo

O stress oxidativo refere-se a um estado de elevado nível intercelular de ROS que causam danos a nível lipídico, proteico e do DNA. Está intimamente ligado a um grande número de patologias (Schieber *et al.*, 2014) e tem lugar quando as defesas antioxidantes não são suficientes para manter num nível moderado as concentrações de ROS e RNS. Quando este fenómeno acontece e a produção de ROS/RNS ultrapassa a capacidade do mecanismo antioxidante, dão-se determinados mecanismos que culminam em degeneração celular. Devido a um grande consumo de oxigénio e conteúdo lipídico, o SNC é mais sensível a este fenómeno comparando com outras partes do organismo humano e causa uma cascata de eventos que leva à morte celular em patologias neurodegenerativas, sendo assim, vários estudos afirmaram que este processo e falta de equilíbrio antioxidante está envolvido na patogénese das principais doenças neurodegenerativas (Zecca *et al.*, 2004).

Os radicais livres, gerados nas mitocôndrias ajudam as células a combater infeções mas podem também danificar a membrana celular dos neurónios ou o próprio DNA (Dizdaroglu *et al.*, 2012).

As células neuronais são ricas em ácidos gordos polinsaturados, que são altamente sensíveis a peroxidação. As células utilizam mecanismos antioxidantes através de enzimas como a superóxido dismutase (SOD) ou a glutathione (GSH), de forma a proteger contra a oxidação celular, inibir os danos no DNA celular e prevenir a apoptose.

O desequilíbrio oxidativo acelera a progressão da doença de Alzheimer e a acumulação de ROS causada é correlacionada com a acumulação de agregados A $\beta$ . Na doença de Parkinson, a disfunção mitocondrial causada por este desequilíbrio, está também relacionada com a progressão da doença, gerando ROS de forma excessiva e induzindo a apoptose neuronal (Kim *et al.*, 2015).

Sendo uma das principais causas do envelhecimento e um principal precursor de vários tipos de patologias, além das doenças neurodegenerativas já referidas, como doenças cardiovasculares, diabetes e cancro, é também agravada por fatores ambientais e relacionados com o estilo de vida, como stress, alimentação, tabagismo, consumo de

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

álcool, poluição, entre outros, tornando as defesas naturais do organismo humano insuficientes contra estas agressões externas e sobreprodução de ROS. É neste aspeto que os antioxidantes são importantes, dando apoio aos mecanismos endógenos do corpo humano.

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### 2.3.2 Neuroinflamação

A inflamação é o mecanismo fisiopatológico subjacente a muitas doenças crónicas, tais como doenças cardiovasculares, diabetes, certos tipos de cancro, artrite e doenças neurodegenerativas. Embora seja um processo normal da resposta imunitária do corpo a lesões ou infeções, a inflamação crónica tem sido associada a doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. As moléculas inflamatórias e as células imunitárias ativadas podem contribuir para a degeneração dos neurónios e para a formação de agregados proteicos característicos no cérebro e contribuir para a progressão e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

Embora outros tipos de células também estejam envolvidos na inflamação mediada pela neurodegeneração, as células gliais, nomeadamente os astrócitos e microglia, ativados de forma crónica no cérebro, são consideradas componentes críticos da agressão imunológica aos neurónios, atuando do desencadeamento e progressão dessas doenças (Block *et al.*, 2007).

Os astrócitos, responsáveis pelo fornecimento de suporte estrutural aos neurónios e regulação do ambiente químico, quando ativados proveniente de uma resposta inflamatória, podem liberar substâncias pró-inflamatórias e contribuir para a resposta inflamatória no SNC. Ao contrário de outras células imunitárias, como os macrófagos, as microglias residem permanentemente no SNC, sendo as principais células imunitárias do SNC e desempenham um papel de monitorização, vigilância e têm a capacidade de detetar e responder a alterações no ambiente cerebral, incluindo danos, infeções e acumulação de proteínas anómalas (Allen *et al.*, 2009).

Diversos estudos observam que a ativação crónica destas células e a libertação excessiva de mediadores pró-inflamatórios contribui para o desenvolvimento da degeneração neurológica contribuindo para a patogénese da doença de Parkinson, doença de Alzheimer e esclerose múltipla (Lull *et al.*, 2010). Alguns exemplos de fatores pró-inflamatórios são o óxido nítrico (NO), que é uma molécula tóxica que pode levar ao stress oxidativo e danos no DNA, a prostaglandina E2 (PGE2) um mediador inflamatório, bem como as citocinas inflamatórias, como a interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , que desencadeiam respostas inflamatórias e podem contribuir

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

para a morte celular (Badanjak *et al.*, 2021). Compreender as interações entre as células gliais, neurónios e o sistema imunitário é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas à modulação da inflamação no cérebro.

### **2.3.3 Degradação dos neurónios colinérgicos**

A doença de Alzheimer está intimamente associada à descompensação causada pela degradação de neurónios colinérgicos, acelerando o processo neurodegenerativo. Contudo, estudos recentes mostraram que este fenómeno ocorre também de forma severa nos casos de demência associada à doença de Parkinson. Os neurónios colinérgicos, que tem uma extensa distribuição no cérebro, têm um papel fundamental na cognição humana. Estes produzem acetilcolina (ACh), um neuro-mediador envolvido na transdução de sinais relacionados com a memória e capacidade de aprendizagem (Ferreira-Vieira *et al.*, 2016). A ACh é sintetizada pela enzima acetiltransferase e a sua sinalização é fundamental para a supressão dos processos de inflamação. Na sinalização neuronal, a acetilcolinesterase (AChE) humana é uma enzima importante, responsável pela degradação da ACh, que por sua vez bloqueia a transmissão do sinal pós-sináptico. Foram observados nos cérebros de pacientes com doença de Alzheimer níveis reduzidos dos neuro-mediadores ACh e butirilcolina (BCh). Por essa razão, a inibição das enzimas AChE e butirilcolinesterase (BChE), responsáveis pela hidrólise de ACh e BCh, tornou-se uma opção de tratamento para este tipo de doenças neurodegenerativas (Mushtaq *et al.*, 2014).

### **2.3.4 Acumulação de metais**

O ferro está envolvido em vários processos como o transporte, armazenamento e ativação de oxigénio, sendo um elemento central da hemoglobina, responsável pelo transporte de oxigénio para todo o corpo. É essencial para a respiração celular e componente essencial nas enzimas envolvidas na cadeia transportadora de eletrões e de produção de energia. Atua também no processo da síntese da dopamina, na atividade da enzima tirosina hidroxilase necessária para este processo. Ainda desempenha um papel nos processos de regulação de neurotransmissores da dopamina e serotonina no cérebro (Zecca *et al.*, 2004).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

Com base em várias pesquisas, há uma crescente relação da acumulação de ferro com os processos de neuroinflamação e a progressão de doenças neurodegenerativas (Ward *et al.*, 2022). Quando mal regulado, o excesso de ferro pode agravar os processos de stress oxidativo que degradam lípidos, proteínas e células como os astrócitos, microglia e células neuronais, sendo também associado à disfunção mitocondrial que leva a um déficit energético e produção aumentada de ROS pela reação de Fenton, dando início ao processo de stress oxidativo e da cascata inflamatória (El *et al.*, 2004; Weinreb *et al.*, 2009).

Também é relatado em várias pesquisas (Tahmasebinia *et al.*, 2017; Galante *et al.*, 2018) a ligação de desordens no metabolismo férrico com a promoção da agregação de proteínas, bem como a sua má formação, acelerando a agregação e deposição do péptido A $\beta$  e hiperfosforilação da proteína tau na doença de Alzheimer, bem como acumulação  $\alpha$ -sinucleína na doença de Parkinson, tendo a capacidade de acelerar o ritmo de agregação e formação de compostos de Lewy. Esta descoberta aponta para a importância da ligação entre o ferro e a  $\alpha$ -sinucleína para o desenvolvimento da doença de Parkinson.

De acordo com vários estudos científicos, a deposição de ferro poderá não ser um processo inicial na doença de Parkinson, contudo desempenha um grande papel na degeneração da substância nigra, porção heterogênea do mesencéfalo, responsável pela produção de dopamina no cérebro (Mochizuki *et al.*, 2020). Enquanto as causas iniciais da doença ainda não se encontram bem definidas, a substância nigra de pacientes com doença de Parkinson, onde a perda de neurónios dopaminérgicos ocorre, mostra uma elevação no conteúdo deste metal. A neuromelanina, um pigmento granulado presente nos neurónios dopaminérgicos, liga-se ao ferro na forma Fe<sup>3+</sup> e tem um efeito quelante deste metal, bloqueando-o e impedindo assim a formação de radicais livres pela reação de Fenton bem como a oxidação dopaminérgica resultante da oxidação. Contudo, tem sido detetado em pacientes com a doença de Parkinson a produção excessiva de ROS resultantes da saturação dos locais quelantes da neuromelanina (Zucca *et al.*, 2017).

O uso de quelantes de ferro tem sido de eficácia provada na prevenção de neurodegeneração em vários modelos animais, evidenciando o papel fulcral do ferro como mediador de morte neuronal na doença de Parkinson.

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

Em pacientes com doença de Alzheimer, também foram detetados níveis elevados de cobre que podem promover a hiperfosforilação da proteína tau e a deposição de A $\beta$ . Estudos que envolvem agentes quelantes de cobre, resultaram numa atenuação da hiperfosforilação da proteína tau em células de neuroblastoma humanas e níveis suprimidos de cobre resultam, de acordo com alguns estudos, numa atenuação significativa da hiperfosforilação da proteína tau em ratos transgênicos (Voss *et al.*, 2014). Os quelantes de cobre podem inibir também a atividade da enzima  $\beta$ -secretase (Lyubartseva *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2018).

Em relação ao zinco, exerce uma ação essencial no cérebro e no seu funcionamento normal e desequilíbrios nos níveis de zinco podem contribuir para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, estando este envolvido no processamento e degradação do peptídeo A $\beta$  (Watt *et al.*, 2010). Alguns estudos reportaram um nível elevado na concentração de zinco nas placas senis, enquanto outros estudos reportam níveis reduzidos de zinco em regiões específicas do cérebro de pacientes com a doença de Alzheimer (Wang *et al.*, 2018). Razões para esta discrepância ainda não são claras, mas sugere que um nível normal de zinco no cérebro é importante para as suas funções neuronais, enquanto a ausência deste nível normal é prejudicial (Wang *et al.*, 2018). Em condições patológicas, um excesso de zinco é libertado dos neurónios pré-sinápticos e astrócitos, causando uma produção aumentada de ROS e ativação microglial, levando à neurodegeneração (Furuta *et al.*, 2016).

Estudos também mostraram que uma desregulação intracelular de cálcio é uma manifestação inicial da doença de Alzheimer, e que as concentrações de cálcio nos depósitos A $\beta$  são significativamente aumentadas. O Ca<sup>2+</sup> pode promover a produção de A $\beta$  e a sua toxicidade, enquanto o A $\beta$  contribui também para o aumento intracelular de cálcio, resultando deste ‘loop’ um desenvolvimento exacerbado da neurodegeneração em pacientes com a doença de Alzheimer (Kuchibhotla *et al.*, 2008; Latulippe *et al.*, 2018). O seu papel enquanto potenciador do stress oxidativo e elevada produção de radicais livres é também conhecido, havendo ativação da microglia e astrócitos no cérebro, com produção dose-dependente do influxo de glutamato e cálcio, levando à morte neuronal.

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### 2.3.5 Desregulação do metabolismo do colesterol

O colesterol é um dos principais constituintes do SNC, e contém 25% de todo o colesterol do corpo humano (Hussain et al., 2019). Desempenha um papel crucial no SNC e está principalmente envolvido na formação das bainhas de mielina, que envolvem os axónios. As bainhas de mielina ricas em colesterol servem como isolador e são essenciais para o funcionamento adequado do sistema nervoso, uma vez que isolam e protegem os axónios, permitindo a transmissão eficiente dos impulsos nervosos (Vance, 2012).

Foi demonstrado que os recetores X hepáticos (LXRs) podem controlar a homeostase do colesterol no cérebro em diferentes etapas ao regular negativamente a captação de colesterol dos neurónios por meio da degradação do recetor das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) por um degradador induzível do recetor de LDL (IDOL), aumentando o efluxo de colesterol nos neurónios, por meio da ativação dos LXRs por um agonista sintético, por fim regulam o fornecimento de colesterol dos astrócitos para os neurónios. Atualmente, sabe-se que esta última é a principal fonte de colesterol dos neurónios (Courtney et al., 2016). Nas membranas plasmáticas de pacientes com a doença de Alzheimer, os níveis de colesterol parecem aumentar ao longo do desenvolvimento da doença, e estudos indicam que essa acumulação de colesterol desencadeia um aumento da produção A $\beta$  ao aumentar a atividade de BACE-1 sobre a APP (Marquer et al., 2011).

A apolipoproteína E (APOE) desempenha um papel fundamental em todo o corpo ajudando a transportar colesterol e outras moléculas lipídicas. O gene que produz a APOE existe em algumas variedades diferentes, sendo o mais comum o *APOE3*. O mais relevante é o *APOE4*, que há muito tempo está associado a um aumento do risco de demência na doença de Alzheimer. Pessoas que herdaram uma cópia do gene *APOE4* têm até quatro vezes maior risco de desenvolver demência. Herdar duas cópias de *APOE4* eleva o risco até doze vezes. No entanto, apesar de anos de estudo, ainda existe pouco entendimento sobre como o *APOE4* afeta o cérebro humano e aumenta o risco de demência (Blanchard et al., 2022).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### 2.3.6 Desregulação da microbiota intestinal

A falta de soluções eficazes para o tratamento de doenças neurodegenerativas faz com que seja imperativo a descoberta e a exploração de novas estratégias para o tratamento e prevenção das mesmas. Nos últimos anos tem crescido a compreensão dos mecanismos patológicos e alterações moleculares envolvidas na manifestação das doenças neurodegenerativas. Estudos recentes têm vindo a explorar o potencial de modular a microbiota intestinal com a redução do risco de danos neurodegenerativos e como uma estratégia eficaz no controlo e melhoria da sintomatologia associada. Estes estudos são possíveis graças a técnicas avançadas de sequenciação que permitem identificar as diferentes comunidades de bactérias a residir no intestino de indivíduos saudáveis e permitir comparar com outros indivíduos, sendo que uma diversidade reduzida do microbioma intestinal está associada à etiologia de Alzheimer e Parkinson (Kesika et al., 2021; Yemula et al., 2021).

O sistema nervoso gastrointestinal, que contém entre 200 e 500 milhões de neurónios, está em contacto constante com o sistema nervoso central e esta comunicação bidirecional é referida como o “gut-brain axis”, consistindo em interações neuroquímicas, endócrinas e imunitárias. Adotar certos tipos de dieta pode aumentar a prevalência de determinadas comunidades bacterianas associadas com a produção de metabolitos benéficos para a microbiota intestinal. Em relação às doenças neurodegenerativas, certos estudos detetaram grandes diferenças na diversidade da microbiota intestinal de pacientes com Alzheimer, Parkinson e controlos saudáveis (Friedland et al., 2017; Seo et al., 2020). Estima-se que existem cerca de 1000 espécies diferentes de bactérias no intestino humano e um desequilíbrio no microbioma é normalmente caracterizado por uma abundância anormal de bactérias patogénicas, capazes de libertar endotoxinas que promovem a inflamação e comprometem a integridade das barreiras fisiológicas. 80% da sua constituição é da família *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, enquanto num humano saudável, espécies patogénicas como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella entérica* e *Bacteroides fragilis* existem numa prevalência abaixo de 0,1% (Hillman et al., 2017).

Braniste, mostrou que a integridade da barreira hematoencefálica e da barreira epitelial intestinal também depende da composição da microbiota intestinal e que a falta de diversidade da microbiota intestinal leva a defeitos na maturação, diferenciação e função

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

microglial, bem como na permeação e entrada de células imunitárias periféricas para o cérebro e metabólitos secundários da microbiota intestinal. O autor também sugere a possibilidade de esta permeação deficiente, permitir a passagem de grandes quantidades de derivados amiloides e LPS que podem indiretamente passar estas barreiras fisiológicas através de outras moléculas pró-inflamatórias que normalmente transitam, contribuindo assim para a patologia neurodegenerativa (Braniste et al., 2014).. A presença reduzida de espécies como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Eubacterium rectale*, bem como a abundância de *Escherichia* e *Shigella*, parece estar diretamente relacionada com a acumulação cerebral de  $\beta$ -amiloide na doença de Alzheimer (Leylabadlo et al., 2020)

Uma revisão narrativa mais detalhada que investigou o papel da microbiota na doença de Alzheimer, foi realizada por Bairamian et al. (2022) e concluiu que bactérias do gênero *Firmicutes* estão reduzidas em pacientes com Alzheimer e reportou a associação entre a disbiose do microbioma e o aumento de micróbios pro-inflamatórios, bem como uma diminuição em comensais anti-inflamatórios.

Numa meta-análise obtida a partir de vários indivíduos saudáveis, é possível observar uma grande abundância de bactérias da família *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, assim como *Actinobacteria* e *Proteobacteria* (Mobeen et al., 2018). A ideia de que um conjunto de microrganismos no intestino pode afetar o cérebro pode parecer surpreendente. Contudo, diversos estudos em animais relatam a importância deste ‘gut-brain axis’ em processos como a neuroinflamação, sugerindo que certos alimentos ajudam na redução da inflamação ao serem convertidos em ácidos gordos de cadeia curta com atividade anti-inflamatória, provando conseguir melhorar a memória (McGrattan et al., 2019). Num estudo em que se testou os efeitos de uma dieta rica em fibra e o seu efeito na microglia, tanto em ratos adultos como envelhecidos, a dieta alterou o seu microbioma intestinal, aumentou a produção de ácidos gordos de cadeia curta e reduziu a expressão de vários genes relacionados com a neuroinflamação. Em ratos mais velhos, a microglia desregulada voltou ao seu estado normal e saudável, comparável aos ratos mais novos (Vailati-Riboni et al., 2022).

Noutra meta-análise, foram encontradas ligações entre a doença de Parkinson e alterações na quantidade de certas espécies bacterianas, incluindo um aumento do gênero *Lactobacillus*, *Akkermansia* e *Bifidobacterium*, bem como uma redução na família

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

*Lachnospiraceae* e do gênero *Faecalibacterium*, ambos descritos como produtores de ácidos gordos de cadeia curta (Romano et al., 2021), importantes mediadores microbianos do gut-brain axis (Hoyles et al., 2018). Em estudos clínicos da doença de Parkinson, dois estudos com pacientes, mostraram uma relação entre o declínio severo das capacidades motoras ao longo do tempo e a diminuição da abundância de ácidos gordos de cadeia curta produtores de bactéria (*Prevotella* e *Barnesiella*), quando comparados com pacientes com menor declínio das capacidades motoras (Aho et al., 2019; Lubomski et al., 2022).

Em geral, e como demonstra a revisão realizada por Fakhri, carotenoides, polissacarídeos, fitoesteróis, terpenoides e outros compostos bioativos extraídos de macroalgas marinhas, possuem atividades biológicas capazes de modular a microbiota intestinal e ter um efeito neuroprotetor ao modular vias desreguladas, em condições neurodegenerativas (Fakhri et al., 2021).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### III. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

A terapêutica atual da doença de Alzheimer, contempla a nível farmacológico os inibidores da AChE, indicado para estados iniciais da doença, que atuam sobre as enzimas AChE e BChE, responsáveis pela degradação da ACh. Quatro fármacos desta classe, atualmente aprovados pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos A (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) são o donepezilo, rivastigmina, a galantamina e a tacrina que se encontra descontinuada. Além destes, outro fármaco aprovado da classe dos antagonistas do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) é a memantina (Barthold *et al.*, 2020). Para estados mais avançados, são indicados antagonistas do recetor NMDA que exercem a sua ação ativando o ião  $Ca^{2+}$  e qualquer anomalia destes recetores resulta num maior influxo de glutamato a nível cerebral. Esta hiperatividade nos recetores, origina um aumento e acumulação significativa de  $Ca^{2+}$  causando uma elevação na produção de radicais livres e um aumento na atividade de fosforilação oxidativa levando a apoptose. Fármacos como a memantina, além de controlar os níveis de glutamato também atua na GSK-3 $\beta$ , diminuindo a sua atividade e amenizando dessa maneira a hiperfosforilação da proteína tau e a acumulação de A $\beta$ . (Mendiola-Precoma *et al.*, 2016; Sahoo *et al.*, 2018)

Em relação às terapêuticas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson, embora não haja terapêuticas que modifiquem a doença, existem tratamentos sintomáticos que melhoram a qualidade de vida do paciente. A abordagem de eleição no tratamento da doença de Parkinson é o uso da levodopa, um precursor da dopamina. A levodopa é administrada em combinação com um inibidor da dopa-descarboxilase (carbidopa ou benserazida) para evitar seu metabolismo periférico, permitindo que ela penetre no SNC e diminuindo os seus efeitos adversos sistêmicos (Livingston *et al.*, 2023). Outras terapêuticas sintomáticas incluem agentes anticolinérgicos, agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol, rotigotina), inibidores da enzima monoamina oxidase B (MAO-B) (selegilina, rasagilina, safinamida) (Tan *et al.*, 2022) e inibidores da enzima catecol O-metiltransferase (COMT) (entacapone, opicapone) (Müller, 2015).

O tratamento sintomático é mais eficaz no início da doença, mas à medida que a doença de Parkinson progride, podem surgir complicações, frequentemente períodos altos e baixos em termos motores, discinesias induzidas pelo tratamento e psicose. Em casos

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

específicos, o tratamento com levodopa-carbidopa em gel intestinal e a Estimulação Cerebral Profunda podem ser opções terapêuticas (Tambasco *et al.*, 2018).

Além dos tratamentos mencionados, é importante não esquecer das intervenções não farmacológicas, que devem ser implementadas desde o momento do diagnóstico estabelecido, como educação sobre a doença, exercícios físicos e apoio da comunidade, entre outros. Dado que ainda não existe nenhum tratamento para parar a progressão da doença, e conhecendo-se hoje com mais detalhe os mecanismos fisiológicos por trás desta progressão, as terapêuticas mais recentes têm se virado para novos alvos, como a acumulação de A $\beta$  (incluem os inibidores e moduladores das  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase e a imunoterapia) e a proteína tau (terapêuticas baseadas na inibição das cinases, agregação da tau e estabilização dos microtúbulos) (Long *et al.*, 2019; Panza *et al.*, 2019).

Os dois novos medicamentos mais promissores são provavelmente o donanemab e o lecanemab. O primeiro, desenvolvido pela farmacêutica norte-americana Eli Lilly, aguarda aprovação e revelou ser eficaz em remover as placas amiloides do cérebro em estados iniciais da doença de Alzheimer, conseguindo retardar o avanço da doença em 35% quando administrado numa fase inicial, enquanto o segundo, desenvolvido pela farmacêutica japonesa Eisai demonstrou a capacidade de remover as proteínas tau e amiloides do cérebro, mas tem sido confrontado pela comunidade científica pelos efeitos adversos demonstrados, estando já aprovado pela FDA desde Julho de 2023.

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### IV. COMPOSTOS BIOATIVOS DE MACROALGAS MARINHAS

#### 4.1. Florotanos

Os florotanos, compostos fenólicos exclusivos das macroalgas castanhas, têm vastas atividades, como antioxidantes, anti-inflamatórias, antivirais e anticancerígenas, sendo distinguidos pela peculiar polimerização das unidades de floroglucinol e podem ser classificados em diferentes grupos dependendo do número de grupos hidroxilo presentes (Figura 3). Têm sido estudados pelos seus potenciais benefícios para a saúde em diversos contextos, mas a sua capacidade de atuar como agentes neuro-protetores abre novas oportunidades de pesquisa. Encontram-se maioritariamente nas paredes celulares e desempenham um papel importante na proteção das células contra agressões ambientais, como níveis elevados de salinidade, disponibilidade limitada de luz e nutrientes, microrganismos e radiação UV (Barbosa et al., 2019).

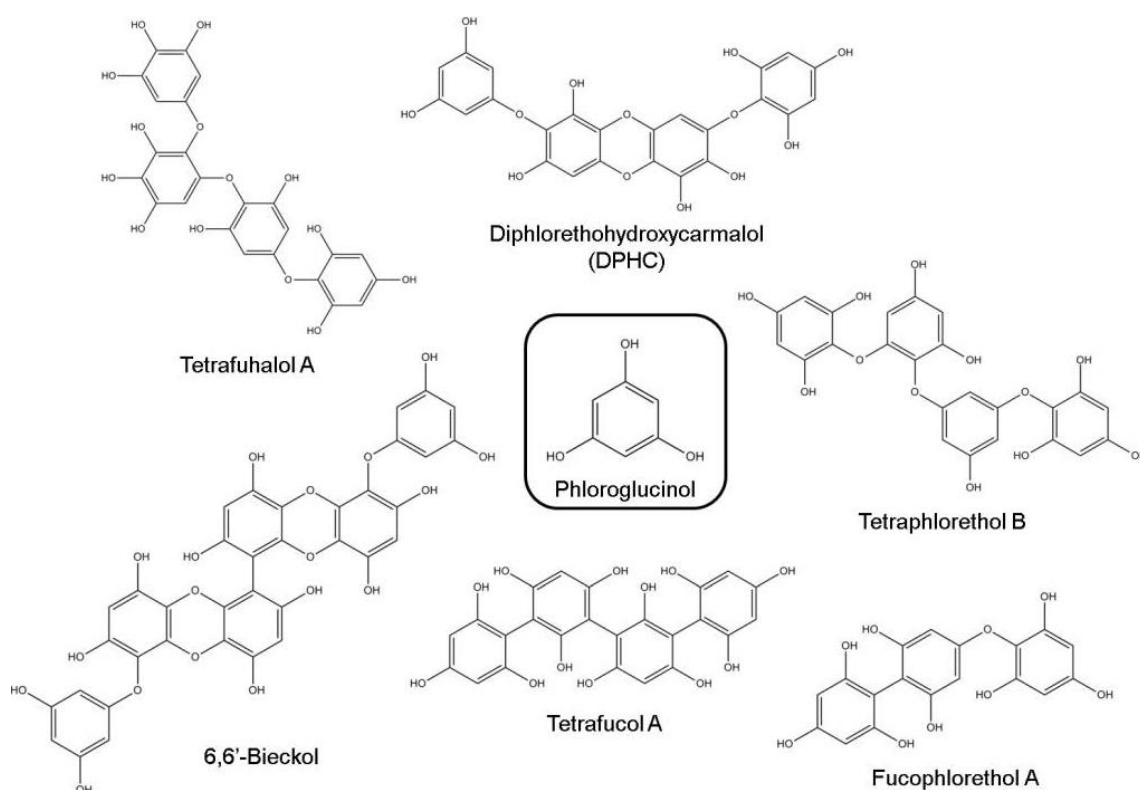


Figura 3 - Estrutura química de diferentes florotanos (Adaptado de (Barbosa *et al.*, 2014a).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

Devido às suas propriedades terapêuticas e na prevenção de algumas patologias, os polifenóis, como os florotaninos, têm ganho atenção da comunidade científica entre os metabolitos secundários. Estudos demonstram a capacidade terapêutica dos florotaninos isolados de *Ecklonia cava*, concretamente a sua atividade anti-HIV, inibindo a enzima transcriptase reversa (Artan et al., 2008). Os florotaninos demonstram também capacidade bactericida contra várias bactérias incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Escherichia coli* (Choi et al., 2010). O fucofuroecol A demonstrou, *in vitro*, um forte potencial bactericida, trabalhando em sinergia com a estreptomicina (Eom et al., 2012).

Noutro contexto, foi demonstrado que os florotaninos possuem a capacidade de atuar na conversão da angiotensina I em angiotensina II, inibindo a enzima conversora de angiotensina. Também foi demonstrado que o florofucoferoecol A tem a maior ação inibitória, e apesar de não atingir o potencial do captopril, pode ser uma abordagem valiosa no tratamento da hipertensão (Wijesekara et al., 2010). O seu uso como clareador da pele em problemas de pigmentação, também é conhecido, e exemplos recentes como o caso de um florotanino temporariamente denominado 974-A (devido ao seu peso molecular ser 974), foi pela primeira vez identificado como um inibidor potente da tirosinase, enzima da síntese de melanina, atuando na inibição da mesma (Manandhar et al., 2019).

Dentro do campo das algas castanhas (Figura 4) e tal como referido anteriormente, uma espécie rica nestes compostos é a *Ecklonia cava*, conhecida pelas suas capacidades anti-inflamatórias e antioxidantes (Jo et al., 2023). Dos cerca de 150 florotaninos reportados provenientes de algas castanhas, o diecol, presente em macroalgas como *Ecklonia cava* e *Eisenia bicyclis*, juntamente com o florofucoferoecol A contribuíram positivamente para o incremento de neurotransmissores no cérebro de um modelo animal, especialmente ACh, ao inibir a atividade de AchE bem como na estimulação da memória (Myung et al., 2005).

Noutro estudo, observou-se a ação neuro-protetora do diecol ao eliminar as ROS, ao ativar o Nrf2, que desempenha uma função de regular a resposta celular ao stress oxidativo e ao ativar a heme oxigenase I (HO-1), uma enzima responsável também por mitigar o stress oxidativo, a inflamação e os danos celulares (Cui et al., 2019).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

O diecol e o ecol extraídos de *Eisenia bicyclis*, conhecida também como alga arame ou carvalho do mar, mostraram a sua eficácia ao inibir as MAO-A e MAO-B, enzimas cuja função é degradar as monoaminas endógenas como a dopamina, serotonina, noradrenalina e adrenalina. Uma vez que na doença de Alzheimer, a serotonina e a noradrenalina encontram-se diminuídas e que na doença de Parkinson o mesmo acontece com os níveis de dopamina, esta ação neuro-protetora do diecol e do ecol permite um controlo inicial da progressão destas patologias e permite exercer uma atividade antidepressiva (Jung et al., 2017).

Recentemente, Yoon e colaboradores, reportaram a capacidade do diecol em atuar como um potente inibidor da produção de A $\beta$  ao atuar na regulação de várias proteínas cinases (PI3K, Akt e GSK-3 $\beta$ ). De acordo com Yoon, a descoberta de florotaninos como o diecol, ecol e 8,8'-biecol, que apresentam efeitos neuro-protetores ao inibir a enzima BACE-1, podem melhorar sinergicamente a ação medicamentosa e o tratamento de pacientes com a doença de Alzheimer (Yoon et al., 2021). De forma consistente com este estudo, outro realizado por Lee et al. (2019) afirma que em termos da relação estrutura-atividade, a quantidade e a localização dos grupos hidroxilo no anel fenólico geralmente é responsável pelas propriedades neuro-protetoras dos compostos fenólicos. Foi evidenciado que o diecol (IC<sub>50</sub> de 2,2  $\mu$ M) teve efeito inibitório da BACE1 cinco vezes mais do que o ecol (IC<sub>50</sub> de 12,2  $\mu$ M) (Lee et al., 2019). Num estudo onde se avaliaram também estes compostos contra a citotoxicidade mediada por A $\beta$ <sub>25-35</sub>, em células animais, todos suprimiram a resposta inflamatória ao inativar o fator de transcrição NF- $\kappa$ B (Liu et al., 2019b). O mesmo efeito foi avaliado e confirmado por Jung em relação ao diecol, ao reduzir a expressão dos mediadores pró-inflamatórios e citoquinas (Jung et al., 2009).

Um estudo idêntico demonstrou que seis florotaninos, entre eles floroglucinol, eckstolonol (dioxinodehidroecol), 7-floroecol, ecol, florofucofuroecol A e diecol, extraídos de *Eisenia bicyclis*, revelaram uma ação protetora contra A $\beta$ , ao reduzir a geração de ROS e a libertação de Ca<sup>2+</sup> em células PC12 (linha celular derivada de um feocromocitoma da medula adrenal de rato), com toxicidade induzida por péptidos A $\beta$ , fatores que estão normalmente aumentados na patologia de Alzheimer, provocados pelos oligómeros A $\beta$ . Os dois compostos com maior atividade neuro-protetora, 7-floroecol e florofucofuroecol A, sugerem que esta atividade neuro-protetora contra citotoxicidade A $\beta$

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

está diretamente relacionada com o tamanho molecular e o número de grupos hidroxilo (Ahn et al., 2012). Num estudo de Jung *et al.* (2013a) com os mesmos compostos também isolados de *Eisenia bicyclis*, os efeitos anti-inflamatórios foram testados e confirmados em quantidade suficiente para inibir a produção de NO, os níveis proteicos de óxido nítrico sintase (NOS) e cicloxigenase-2 (COX-2) e a produção de ROS induzida por hidroperóxido de terc-butila em macrófagos RAW 264.7.



Figura 4 – Macroalgas castanhas – *Ecklonia cava* (superior, esquerda) (<https://www.healthline.com/nutrition/ecklonia-cava>), *Ecklonia máxima* (inferior, esquerda) (<https://natureontheedge.com>), *Eisenia bicyclis* (superior, direita) ([www.phycollab.org](http://www.phycollab.org)), *Ishige okamurae* (inferior, direita) (<https://www.algaebase.org/>).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

Num estudo realizado para avaliar as atividades neuro-protetoras de floroglucinol, os resultados do ensaio de viabilidade celular mostraram que o floroglucinol protege as células SH-SY5Y da morte celular induzida pelo peróxido de hidrogênio. Além disso, os níveis intracelulares de ROS e marcadores de oxidação nas células foram reduzidos pelo pré-tratamento com floroglucinol (Kim et al., 2012).

O floroglucinol, que se encontra em grande quantidade da alga castanha *Ecklonia cava*, foi estudado também por Yang, e demonstrou a capacidade de atenuar a acumulação de ROS induzida por A $\beta$  em células HT-22, bem como de atenuar a redução na densidade das espinhas dendríticas, cruciais para as ligações sinápticas e na comunicação neuronal, em neurônios do hipocampo de ratos causada pela A $\beta$ , prevenindo assim a degeneração cognitiva nesse modelo animal (Yang et al., 2015). O mesmo autor, conduziu um estudo onde mostrou a eficácia da administração oral de floroglucinol de *Ecklonia cava* em ratos com 6 meses de idade, que expressam os transgenes humanos APP e PSEN1, com um total de 5 mutações relacionadas com a doença de Alzheimer (ratos 5XFAD). O tratamento resultou numa diminuição significativa no número de placas amilóides, no nível proteico de BACE1 e ainda, em conformidade com o estudo anterior, observou-se a diminuição da densidade das espinhas dendríticas e o número de espinhas dendríticas maduras no hipocampo (Yang et al., 2018).

Num estudo de Kannan et al. (2013), investigou-se o uso de inibidores da AChE como uma abordagem para tratar sintomas de doenças neurodegenerativas, bem como outras estratégias para deter a progressão da neurodegeneração. Neste estudo foram isolados vários florotaninos de *Ecklonia maxima*, uma macroalga castanha, abundante na costa sul-africana e utilizada para produzir alginato, alimento animal, suplementos alimentares e fertilizantes. Observou-se que estes compostos tinham atividade inibitória sobre AChE. Dos compostos testados, concluiu-se que o 1,4-dioxine-2,4,7,9-tetraol e o ecol exerceram uma ação mais eficaz comparativamente ao floroglucinol. (Kannan et al., 2013).

Noutro estudo de Yoon et al., as substâncias extraídas da alga *Ishige okamurae* foram examinadas e florotaninos como o 6,6'-biecol e difloretohidroxicarmalol (DPHC), demonstraram forte capacidade inibitória da AChE e uma razoável ação sobre BChE respetivamente (Yoon et al., 2009). Tal foi reforçado num estudo recente, onde DPHC isolado da alga castanha *Ishige foliacea* aumentou a viabilidade celular e exerceu efeito

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

protetor de danos induzidos por peróxido de hidrogénio em células HT22 (linha de células neuronais hipocámpais de rato, utilizada para estudos de toxicidade induzida por glutamato em células neuronais), além de atenuar a produção de ROS, a peroxidação lipídica e os níveis intracelulares de Ca<sup>2+</sup> (Heo et al., 2012).

Quando se trata de quebrar o processo amiloidogénico que está relacionado com doenças como a doença de Alzheimer, os florotaninos têm a capacidade de desacelerar a produção de A $\beta$  (Lee et al., 2019). Shrestha explorou com recurso a extratos ricos em florotaninos provenientes de *Ecklonia radiata*, nomeadamente dibenzodioxina-fucodifloroetol, testados em células PC-12, a capacidade neuro-protetora através da inibição da agregação A $\beta$ , da atividade AChE, bem como a inibição da formação de ROS, provando ser um composto neuroprotetor através de diversos mecanismos (Shrestha et al., 2021).

A Tabela 1 apresenta a atividade neuroprotetora para diversos florotaninos extraídos de diferentes espécies de macroalgas marinhas.

Tabela 1 - Atividade neuroprotetora de florotaninos extraídos de macroalgas marinhas

Espécie	Compostos extraídos	Efeito Exibido	Ensaio	Referência
<b>Ecklonia cava</b>	Diecol, Florofucofuroecol A	Aumento de neurotransmissores (ACh), estimulação da memória	<i>In vivo</i> (ratinhos pré-tratados com etanol)	Myung et al, 2005
<b>Eisenia bicyclis</b>	Diecol, Ecol	Proteção dos neurónios primários e células HT22, ↓ stress oxidativo, ativação Nrf-2/HO-1 (↑ defesas antioxidantes) Inibição das monoamina-oxidases A e B	Células HT22 (modelo celular para avaliar a toxicidade induzida por glutamato em células neuronais)	Cui et al, 2019 Jung et al, 2017
	7-Floroecol, Florofucofuroecol A, Diecol	↓ produção de ROS ↓ libertação Ca <sup>2+</sup> (apenas 7-floroecol, florofucofuroecol A)	Células PC12 (células para estudo de diferenciação de células nervosas)	Ahn et al, 2012

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

	Floroglucinol, Eckstolonol (Dioxinodehydroecol), 7-Floroecol, Ecol, Elorofucofuroecol A, Diecol e fucosterol	↓ produção de NO  ↑i-NOS e COX-2 ↓ produção de ROS Supressão da via NF-kB	macrófagos RAW 264.7	Jung et al, 2013a
<b>Ecklonia cava</b>	Diecol, Ecol, 8,8'-Biecol	Inibição da produção A $\beta$ ao expressar as vias PI3K/Akt e GSK-3 $\beta$	Células N2a (APP mutante sobre-expresso)	Yoon et al, 2021
	Diecol	↓ produção de ROS ↓ mediadores pró-inflamatórios ↑i-NOS e COX-2	Células microgliais BC2 estimuladas por LPS	Jung et al, 2019
	Floroglucinol (1,3,5-trihidroxibenzeno)	↓ ROS intracelular ↓ danos induzidos no DNA ↓ peroxidação lipídica	Células neuroblastoma, SH-SY5Y, tratadas com peróxido de hidrogénio	Kim et al, 2012
	Floroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzeno)	↓ densidade das espinhas dendríticas ↓ ROS intracelular	Células HT-22, indução de toxicidade A $\beta$	Yang et al, 2015
	Floroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzeno)	↓ placas amiloides ↓ BACE-1 ↓ densidade das espinhas dendríticas	Ratos com transgenes APP e PSEN1 aumentados	Yang et al, 2018
	Diecol, Ecol, 8,8'-Biecol	Potente capacidade inibitória de AChE e BChE	-	Lee et al (2019)
<b>Ecklonia maxima</b>	1,4-Dioxine-2,4,7,9-tetraol, Ecol	↓ atividade AChE	-	Kannan et al, 2013

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

<b>Ishige okamurae</b>	6,6'-Biecol, Difloretohidroxicalomalol	Forte capacidade inibitória AChE (6,6'-biecol)  ↓ atividade BChE (diphlorethohydroxycarmalol)	Método espectrofotométrico de Ellman para a avaliação da colinesterase	Yoon et al, 2009
<b>Ishige foliacea</b>	Difloretohidroxicalomalol	Preveniu dano celular exercido por H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ↓proteínas mediadoras da apoptose celular ↓ produção de ROS ↓ peroxidação lipídica ↓ libertação Ca <sup>2+</sup>	Células HT22	Heo et al (2012)
<b>Ecklonia radiata</b>	Dibenzodioxina-fucodifloroetol	↓ agregação Aβ <sub>1-42</sub> ↓atividade AChE ↑capacidade de eliminação de ROS	Células PC12	Shrestha et al, 2021

#### 4.2. Terpenos

Terpeno é um termo geral para hidrocarbonetos e para os seus derivados, obtidos através da polimerização de unidades de isopreno. De acordo com as suas estruturas e funções biológicas, são normalmente divididos em monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos e politerpenos (Rocha *et al.*, 2022). As macroalgas castanhas são consideradas uma das principais fontes de terpenos biologicamente e ecologicamente relevantes, principalmente diterpenos e meroditerpenos (Gaysinski *et al.*, 2015). Os meroterpenoides são predominantes no gênero *Sargassum*, com o sargacromenol sendo o mais conhecido.

Num estudo relativo aos efeitos de sargacromenol isolado da macroalga *Sargassum macrocarpum*, foi demonstrada a capacidade de promover o fator de crescimento neuronal (NGF), que tem um papel crucial na diferenciação, sobrevivência e regeneração neuronal (Tsang *et al.*, 2005). Noutro estudo, (Choi *et al.*, 2007) dois meroterpenoides já conhecidos, o ácido sargaquinoico e o sargacromenol, foram isolados a partir da alga *Sargassum sagamianum*. Ambos os compostos exerceram um papel de inibição moderada da enzima AChE. O ácido sargaquinoico demonstrou uma inibição notável da BChE. O

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

sesquiterpeno, isolado de macroalgas das espécies *Caulerpa racemosa* e *Caulerpa prolifera* mostrou ser um eficaz inibidor da lipoxigenase. Neste estudo foi possível comprovar que as espécies *Caulerpa* são ricas em terpenoides e que o seu sesquiterpeno mais relevante pode ser extraído facilmente e usado como inibidor da lipoxigenase (Cengiz *et al.*, 2011), , uma família de enzimas férricas, aumentadas na doença de Alzheimer e que através de vários mecanismos contribui para a neurodegeneração (Manev *et al.*, 2011). Além disso, este estudo mostrou a grande quantidade de compostos bioativos terpenoides presentes na espécie *Caulerpa*.

Numa investigação sobre compostos eletrofílicos capazes de exercer neuroproteção, um sesquiterpeno de interesse, zonarol, extraído da macroalga castanha *Dictyopteris undulata*, destacou-se ao exercer através da ativação da via Nrf2/ARE, um mecanismo intrínseco de defesa contra o stress oxidativo, sendo o primeiro composto eletrofílico a ser reportado proveniente de macroalgas marinhas. Na concentração de 1  $\mu$ M, o zonarol quase que completamente preveniu a morte celular induzida por 5–20 mM de glutamato em células HT22, evidenciando o seu potencial protetor e terapêutico como alvo de futuros estudos. O glutamato induz a morte celular ao esgotar os níveis de glutatona intracelular (Shimizu *et al.*, 2015).

Um estudo recente da macroalga castanha *Bifurcaria bifurcata*, principalmente encontrada na costa Atlântica, demonstrou a capacidade antioxidante e neuro-protetora dos seus dois principais diterpenos, através da determinação do potencial da membrana mitocondrial, da produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e da atividade caspase-3. A fração com maior ação neuro-protetora foi sujeita a um processo de purificação, revelando-se os conhecidos eleganolona e eleganonal, ambos exibindo grande potencial antioxidante revelando ser excelentes candidatos para posteriores estudos na prevenção e/ou tratamento de Parkinson (Silva *et al.*, 2019).

Um estudo que pretendia aprofundar os efeitos terapêuticos dos compostos bioativos de *Sargassum serratifolium*, além dos já conhecidos efeitos anti-microbiano, anti-inflamatório (Joung *et al.*, 2017) e anti-carcinogénico (Kang *et al.*, 2015) e eficácia conhecida em patologias relacionadas com hiperpigmentação (Azam *et al.*, 2017), focou-se em avaliar meroterpenoides isolados dessa espécie e avaliar as suas capacidades neuro-

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

protetoras. Concluiu que os três compostos, inibiam a AChE, BChE e BACE1, podendo ser benéficos para o tratamento da doença de Alzheimer (Seong *et al.*, 2017).

A Tabela 2 apresenta a atividade neuroprotetora para diversos terpenos extraídos de diferentes espécies de macroalgas marinhas.

Tabela 2 - Atividade neuroprotetora de terpenos extraídos de macroalgas marinhas

Espécie	Compostos extraídos	Efeito Exibido	Ensaio	Referência
Sargassum macrocarpum	sargacromenol	↑ Fator de crescimento neuronal  ↑ Diferenciação neuronal em células PC12	Células PC12	(Tsang et al, 2012)
Sargassum sagamianum	ácido sargaquinoico	Inibição moderada de AChE,  Inibição notável de BChE	Ensaio de inibição enzimática AChE e BChE	(Choi et al, 2007)
	sargacromenol	Inibição moderada de AChE		(Choi et al, 2007)
Caulerpa racemosa, Caulerpa prolifera	sesquiterpeno	Inibição da lipoxigenase	Ensaio de inibição enzimática	(Cengiz et al, 2011)
Dictyopteris undulata	zonarol	Prevenção da morte celular após exposição a glutamato	Células HT22	(Shimizo et al, 2015)
Bifurcaria bifurcata	eleganolona,	Potencial anti-oxidante	Quantificação de H2O2, Potencial da	(Silva et al, 2019)

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

	eleganonal	↓ produção de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Proteção da Membrana Mitocondrial,  Inibição da atividade da caspase-3	Membrana Mitocondrial, Avaliação da atividade da caspase-3 em células SH-SY5Y	
Sargassum serratifolium	ácido sargaquinoico, ácido sargahidroquinoico, sargacromenol	Inibição moderada de AChE, inibição potente de BChE e BACE1	Ensaio de inibição enzimática	(Seong et al, 2017)

### 4.3. Pigmentos

Além da sua relevância ecológica, os pigmentos têm ganhado uma enorme atenção dentro do extenso repertório de compostos bioativos de algas marinhas, tendo em conta que também estão diretamente relacionados com a própria taxonomia e classificação de organismos marinhos. Estes pigmentos, responsáveis pelas cores vibrantes apresentadas pelas macroalgas, têm sido objeto de pesquisas abrangentes, contemplando um espectro de compostos quimicamente diversos, pertencendo a classes como clorofilas, carotenoides (carotenos e xantofilas) e ficobilinas (Patel *et al.*, 2022), cada uma com particularidades distintas. Há um crescente interesse nas suas aplicações em setores da alimentação onde estes pigmentos são utilizados em substituição de produtos sintéticos, cosméticos, produtos farmacêuticos devido ao seu comprovado potencial antioxidante e anti-inflamatório e biotecnológico.

Os carotenoides são derivados de unidades isoprénicas C<sub>5</sub>, que são pequenas unidades de cinco átomos de carbono, e essas unidades são enzimaticamente polimerizadas para formar estruturas maiores e altamente conjugadas conhecidas como tetraterpenos, com um total de 40 átomos de carbono. Podem-se dividir em duas classes de acordo com a sua

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

polaridade, carotenos e xantofilas. Funcionam como captadores de energia luminosa, absorvendo a luz em diferentes comprimentos de onda e ampliando a gama de luz que as algas podem utilizar para a fotossíntese (Pangestuti *et al.*, 2011). O ser humano não consegue sintetizar carotenoides, tendo de os obter através da dieta (Chuyen *et al.*, 2017). A base dos carotenoides é uma “espinha dorsal” de polienos que consiste numa série de ligações conjugadas C=C. Esta característica contribui para a sua capacidade de interagir com moléculas reativas e a sua propriedade antioxidante, inativando as ROS formadas em consequência à exposição à luz e ao oxigénio. (Young *et al.*, 2018). A propriedade antioxidante dos carotenoides tem inspirado muitos estudos epidemiológicos e clínicos que investigaram se estes compostos são capazes de prevenir vários distúrbios mediados por espécies reativas de oxigénio, como o cancro (Linnewiel-Hermoni *et al.*, 2015), a inflamação, a degeneração retiniana (SanGiovanni *et al.*, 2007) e as doenças neurodegenerativas.

Tal como já foi comprovado, pigmentos como a fucoxantina, zeaxantina e astaxantina têm sido associados a propriedades benéficas no campo da saúde e prevenção da neurodegeneração, diabetes, obesidade, cancro, doenças cardiovascular e inflamatórias (Aryee *et al.*, 2018) e têm sido estudados devido às suas características antioxidantes. As macroalgas castanhas são conhecidas pelo seu conteúdo de fucoxantina, um composto alaranjado que representa o principal pigmento que lhes dá coloração, tendo despertado também interesse pela sua capacidade de modular processos relacionados ao SNC (Hu *et al.*, 2018).

A *Undaria pinnatifida*, uma alga largamente usada na medicina tradicional chinesa, é rica em fucoxantina que além de propriedades antioxidantes, também exerce efeito contra a inflamação, cancro, diabetes e obesidade (Peng *et al.*, 2011). Apesar de não ser diretamente biofuncional no corpo humano, é metabolizada no trato intestinal com a ajuda de lípases do pâncreas, sendo libertada na sua forma funcional fucoxantíol (Yamamoto *et al.*, 2011). Num estudo pioneiro da ação deste composto, isolado de *Undaria pinnatifida*, foi evidenciado o seu potencial neuro-protetor ao prevenir o stress oxidativo induzido por hipoxia em células neuronais (Mohibbullah *et al.*, 2018).

Numa avaliação feita por Jang, tanto o betacaroteno quanto a fucoxantina isolada de *Laminaria japonica*, demonstraram a capacidade de proteger contra a formação de ROS,

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

em resposta aos danos oxidativos causados pelo ácido araquidônico (Jang *et al.*, 2018). A fucoxantina purificada a partir de *Sargassum horneri*, mostrou a capacidade de inibir a neurotoxicidade relativa a oligômeros A $\beta$  em neurónios corticais SH-SY5Y e também reduzir o ROS intracelular induzido pelos mesmos (Lin *et al.*, 2017b). A co-incubação de fucoxantina com oligômeros A $\beta$ 1–42, resultou na formação de oligômeros modificados relativamente menos tóxicos em células SH-SY5Y, provando que a fucoxantina têm a capacidade de afetar estruturalmente estes compostos, reduzindo a sua toxicidade (Xiang *et al.*, 2017a).

O uso da fucoxantina na indústria farmacêutica e na produção de nutracêuticos depende de sua pureza. Ao contrário da astaxantina, que quando encubada em altas concentrações (50  $\mu$ M) com células PC-12, não mostrou qualquer citotoxicidade, estudos sobre a toxicidade e atividade da fucoxantina por via oral mostraram que concentrações elevadas de fucoxantina prejudicam a viabilidade de células humanas como queratinócitos (HaCaT) quando tratadas com 40  $\mu$ M durante 16 horas, células neuronais PC-12 em concentrações acima de 5  $\mu$ M e linfócitos humanos quando tratados com 10  $\mu$ M. Contudo, a fucoxantina não mostrou qualquer toxicidade em ratos quando tratados com 1000 mg/kg e 2000 mg/kg. De acordo com este estudo e em concordância com estudos anteriores de Xiang e Lin, 1  $\mu$ M de fucoxantina, foi capaz de aumentar a viabilidade celular de células comprometidas por A $\beta$ 1-42, de 67% para 98,5%, em células PC-12 e de 55% para 80% em células SH-SY5Y, sugerindo a sua capacidade neuroprotetora contra a citotoxicidade induzida por A $\beta$ . Neste estudo também se comprovou a capacidade de reduzir a agregação A $\beta$  em 50%, com uma concentração de 1  $\mu$ M em células PC-12. Com uma concentração de 2  $\mu$ M foi capaz de proteger significativamente a viabilidade celular contra toxicidade exercida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Lin *et al.*, 2017b; Xiang *et al.*, 2017b; Alghazwi *et al.*, 2019b).

É fundamental monitorar tanto a pureza quanto a concentração da fucoxantina e dos artigos analisados apenas o estudo conduzido por (Alghazwi *et al.*, 2019b) conseguiu determinar as concentração limites, acima referidas, que podem causar toxicidade em diversos modelos celulares e estabeleceu a sua pureza mínima em 95% (Pajot *et al.*, 2022).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

A apo-9'-fucoxantina, extraída da macroalga *Sargassum muticum*, inibiu a produção de PGE2 e NO em macrófagos RAW 264.7 estimulados por lipopolissacarídeos (LPS), bem como a expressão da COX-2. A PGE2 e o NO são mediadores inflamatórios que participam da resposta imune e inflamatória e a iNOS e a COX-2 são enzimas importantes no processo inflamatório responsáveis pela produção de NO e síntese de prostaglandinas, respetivamente. A inibição da sua produção sugere que a apo-9'-fucoxantina pode ter propriedades anti-inflamatórias e potencialmente benéficas para modular as respostas inflamatórias do sistema imunológico (Kim *et al.*, 2018).

A fucoxantina isolada de *Sargassum oligocystum* demonstrou efeito neuroprotetor contra neurotoxicidade induzida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e Aβ<sub>25-35</sub>, exibindo maior potência protetora nas concentrações de 50 e 100 μg mL<sup>-1</sup>, apresentando capacidades inibitórias da AChE, bem como um efeito positivo na redução do stress oxidativo ao regular a expressão de enzimas antioxidantes (catalase e glutathione-peroxidase) e em contribuir para a eliminação de radicais livres (Hong *et al.*, 2023).

Num estudo conduzido por Heo, a fucoxantina isolada da alga *Sargassum siliquastrum*, em concentrações de 5 a 200 μM, mostrou-se eficaz na redução da toxicidade induzida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em células Vero (Heo *et al.*, 2009). Além disso, noutro estudo realizado por Alghazwi, demonstrou-se que o pré-tratamento com fucoxantina em concentrações de 0,1 a 2 μM aumentou significativamente a taxa de sobrevivência das células danificadas pelo fragmento Aβ<sub>25-35</sub>, com taxas de sobrevivência variando de 67 a 98,5%, evidenciando as suas capacidades neuroprotetoras, na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer (Alghazwi *et al.*, 2019b).

A Tabela 3 apresenta a atividade neuroprotetora para diversos pigmentos extraídos de diferentes espécies de macroalgas marinhas.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Tabela 3 - Atividade neuroprotetora de pigmentos extraídos de macroalgas marinhas

Espécie	Compostos extraídos	Efeito Exibido	Ensaio	Referência
<i>Undaria pinnatifida</i>	fucoxantina	↓ Stress oxidativo induzido por hipoxia	Células neuronais	(Mohibullah et al, 2018)
<i>Laminaria japonica</i>	beta-caroteno, fucoxantina	↓ formação de ROS e alterações patológicas potenciadas pelo ácido araquidônico e alteração de proteínas apoptóticas	Células HepG2	(Jang et al, 2018)
<i>Sargassum horneri</i>	fucoxantina	↓ stress oxidativo e neurotoxicidade associada a oligomeros oligómeros A $\beta$  ↓ ROS intracelular	Neurónios corticais SH-SY5Y	(Lin et al, 2017)
	Fucoxantina	Co-incubação previne largamente a inibição de aglomerados A $\beta$ 1–42, e transforma os oligomeros em formas menos tóxicas  ↑ melhoria em vários fatores cognitivos nos ratos tratados  Reversão da redução de SOD, CAT e GSH	Péptidos A $\beta$ 1-42 sintéticos	(Xiang et al, 2017)

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

<i>Sargassum muticum</i>	apo-9'-fucoxantina	↓ produção de mediadores inflamatórios  ↓ COX-2 e iNOS	macrófagos RAW 264.7 estimulados por LPS	(Kim et al, 2018)
<i>Sargassum oligocystum</i>	fucoxantina	Inibição da AChE  ↓ Stress oxidativo  Regulação da expressão de enzimas antioxidantes e aumento da eliminação de ROS	Células de pesquisa glial – células C6	Hong et al., 2023
<i>Sargassum siliquastrum</i>	fucoxantina	↓ toxicidade induzida por H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Células Vero	(Heo et al, 2009)
	fucoxantina	↑ significativo da taxa de sobrevivência das células danificadas pelo fragmento Aβ <sub>25-35</sub>  ↓ aglomeração Aβ <sub>1-42</sub>	Células PC-12	(Alghazwi et al, 2019)

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### 4.4. Fitoesteróis

O tipo de composto orgânico conhecido como esteróis desempenha funções cruciais na estrutura e função das membranas celulares de vários organismos. São muito comuns nas macroalgas, também conhecidas como algas marinhas, obtendo a denominação de fitoesteróis. Devido à sua semelhança estrutural e por partilhar a mesma via de absorção, os esteróis causam uma redução na absorção intestinal de colesterol e ocupam um papel significativo na manutenção da sua homeostase, a qual, estando perturbada pode estar implicada no aparecimento e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Rahman et al., 2021). A estrutura e as funções dos fitoesteróis das algas marinhas são muito semelhantes às do colesterol. Os fitoesteróis têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e acumular no SNC, o que lhes permite exercer efeitos neuromodulatórios, no entanto, a maioria dos estudos sobre estes compostos concentra-se nos de origem terrestre, em vez de nos de origem aquática.

O sitosterol, isolado de *Sargassum fusiforme*, uma alga bastante utilizada na medicina tradicional chinesa pelas suas propriedades anti ateroscleróticas, tem a capacidade de alterar o funcionamento dos macrófagos, aumentando a sua polarização em direção a um fenótipo anti-inflamatório. Essa capacidade sugere uma abordagem interessante para o tratamento de doenças neurodegenerativas (Liu et al., 2019a).

Derivado também de algas marinhas, o fitosterol 24(S)-saringosterol isolado de *Sargassum fusiforme* tem a capacidade de ativar os LXRs (Bogie et al., 2019). Os LXRs são fatores de transcrição importantes para controlar e regular os processos imunomodulatórios. São também importantes na função de manter a integridade sináptica e estimular a remodelação sináptica, sendo que os neurónios, especialmente axónios distais, requerem uma fonte local para suportar as suas funções e estrutura (Schepers et al., 2020). A desregulação do metabolismo do colesterol está intimamente ligada às doenças neurodegenerativas e os LXRs agem como sensores metabólicos do mesmo, induzindo genes LXR-responsivos essenciais para a regulação do “turnover” celular de colesterol dos astrócitos para os neurónios. Esta capacidade é essencial, visto que os neurónios adultos dependem da habilidade de captar o colesterol sintetizado por células gliais vizinhas para manter a plasticidade membranar e função celular (Courtney et al., 2016). Existem dois recetores LXR no cérebro, LXR $\beta$  e LXR $\alpha$ , onde a ativação do

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

primeiro resulta em melhorias na cognição e redução de placas A $\beta$  em pacientes com Alzheimer, enquanto a ativação dos LXR $\alpha$  pode levar a hipertrigliceridemia estatóse hepática, sendo uma difícil via de tratamento. Num estudo de Zelcer et al (2007), os extratos administrados de 24(S)-saringosterol provocaram uma ativação relevante dos LXR $\beta$  e de uma forma limitada os LXR $\alpha$ . Neste estudo, os ratos testados, em comparação com um grupo controlo não testado mostraram uma melhoria significativa na memória e cognição (Zelcer et al., 2007). Numa análise a vários fitoesteróis isolados de *Sargassum fusiforme*, seis compostos foram extraídos, purificados e avaliados quanto ao seu impacto nos recetores LXR. Entre eles, o saringosterol demonstrou ser o mais potente ao estimular as atividades transcricionais de LXR $\alpha$  cerca de 4 vezes e LXR $\beta$  em 14 vezes. Um derivado epímero do composto original, 24(S)-saringosterol, demonstrou ser ainda um mais eficaz agonista de LXR $\beta$  e um potente redutor dos níveis de colesterol (Chen et al., 2014).

O fucosterol é um dos esteróis mais abundantes nas algas marinhas e além de ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, tem um QPlogBB (parâmetro de permeabilidade da barreira hematoencefálica) dentro da medida recomendada. Além disso, está também em conformidade com a regra dos cinco de Lipinski, usada para avaliar se as características físico-químicas de um determinado composto químico com atividade farmacológica tornam viável a sua administração por via oral (Rahman et al., 2021).

Como referido anteriormente, nos processos de neuroinflamação, é característico ocorrer a sobre-expressão de NOS, da COX-2 e secreção de mediadores inflamatórios como TNF- $\alpha$ , IL-6, e IL-1 $\beta$ , que podem estimular os neurónios para causar neurodegeneração. Num estudo a vários extratos da macroalga *Eisenia bicyclis* em macrófagos RAW 264,7, estimulados por LPS, houve uma diminuição da atividade da COX-2 e NOS, bem como a supressão da sinalização NF- $\kappa$ B, um complexo proteico que exerce funções de transcrição responsáveis por facilitar morbidades e produção de diversos fatores associados com o desenvolvimento da doença de Alzheimer (Sun et al., 2022). O extrato com forte capacidade anti-inflamatória foi purificado e revelou uma grande constituição em fucosterol (Jung et al., 2013).

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

O fucosterol isolado de *Undaria pinnatifida* suprimiu a transcrição de iNOS, TNF- $\alpha$  e IL-6, bem como inibiu a sua produção. Confirmou-se também a capacidade de atenuar a ativação da via de sinalização MAPK, consequentemente reduzindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias (Yoo et al., 2012). Noutro estudo, o fucosterol demonstrou também capacidade inibitória dependente da dose, perante AChE e BchE, conferindo proteção contra a neuroinflamação mediada por A $\beta$ , ao inibir a produção de mediadores pró-inflamatórios (Hoong et al., 2018).

Outro mecanismo pelo qual o fucosterol pode ser utilizado como arma terapêutica para a doença de Alzheimer, é a capacidade de inibição não-competitiva da  $\beta$ -secretase, sendo um candidato eficaz e seguro, como evidenciado por um estudo onde se isolou fucosterol a partir de *Ecklonia stolonifera* e *Undaria pinnatifida* (Jung et al., 2016). O mesmo autor demonstrou anteriormente que o fucosterol inibiu a produção de ROS em células RAW 264.7 induzidos com hidróperóxido de tert-butila (Jung et al., 2013). O mesmo aconteceu com o fucosterol extraído de *Ecklonia stolonifera*, em que além duma inibição da produção de ROS, registou-se um aumento no nível de glutathiona, em células HepG2, conferindo proteção contra danos oxidativos (Choi et al., 2015). Quando derivado de *Sargassum binderi*, o fucosterol demonstrou efeitos protetores contra o stress oxidativo em células epiteliais pulmonares, ao aumentar a expressão de enzimas antioxidantes SOD, CAT e HO-1, além de aumentar o fator de transcrição Nrf2 (Fernando et al., 2019).

Por fim, num estudo recente seis macroalgas marinhas europeias foram selecionadas pelo seu conteúdo em saringosterol e fucosterol, sendo analisadas em comparação com os conhecidos efeitos de *Sargassum fusiforme*. Os resultados demonstraram uma maior eficácia do extrato de *Himanthalia elongata* na ativação dos LXR, sendo capaz de forma comparável a do *Sargassum fusiforme* de aumentar a secreção de partículas contendo ApoE4 pelos astrócitos, especificamente através da indução da expressão de ABCA1 e ABCG1, genes que desempenham um papel importante no metabolismo lipídico promovendo o efluxo de colesterol e da supressão de genes envolvidos na síntese de colesterol e ácidos gordos (Martens et al., 2023). De acordo com (Wang et al., 2021), a remoção de ApoE4 protege marcadamente contra a neurodegeneração mediada pela tau e a fagocitose microglial de elementos sinápticos. Estudos anteriores reportam a capacidade conhecida de *Sargassum fusiforme* em melhorar o desempenho cognitivo e a

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

sintomatologia da doença de Alzheimer. Sendo assim, a *Himanthalia elongata* pode ser uma alternativa promissora para a prevenção deste tipo de condição.

A Tabela 4 apresenta a atividade neuroprotetora para diversos fitoesteróis extraídos de diferentes espécies de macroalgas marinhas.

Tabela 4 - Atividade neuroprotetora de fitoesteróis extraídos de macroalgas marinhas

Espécie	Compostos extraídos	Efeito Exibido	Ensaio	Referência
<i>Sargassum fusiforme</i>	fitosterol 24(S)-saringosterol	Ativação dos LXRs, principalmente LXR $\beta$ (manutenção da função neuronal e redução de placas A $\beta$ )	Recetores LXR	(Zelcer et al, 2017)
<i>Eisenia bicyclis</i>	Beta-caroteno, Fucoxantina	↓ atividade COX-2 e NOS Supressão da via de sinalização NF-kB	Macrófagos RAW 264,7 estimulados por LPS	(Jung et al, 2013)
<i>Undaria pinnatifida</i>	Fucosterol	↓ atividade AChE e BChE dose-dependente	Macrófagos RAW 264,7	(Yoo et al, 2012)
	Fucosterol	Inibição da produção de mediadores inflamatórios mediados por A $\beta$ Reversão da redução de SOD, CAT e GSH	Ensaio de inibição enzimática	(Hoong et al, 2018)

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

<i>Ecklonia stolonifera</i>  <i>Undaria pinnatifida</i>	Fucosterol	Inibição não-competitiva da $\beta$ -secretase  ↓ produção de ROS	Macrófagos RAW 264,7 induzidos com hidroperóxido de tert-butila	(Jung et al, 2016)  (Jung et al, 2013)
<i>Ecklonia stolonifera</i>	Fucosterol	↓ produção de ROS  ↑ aumento no nível de glutathiona	Células HepG2	(Choi et al, 2015)
<i>Sargassum binderi</i> ,	Fucosterol	↑ aumento da expressão de enzimas antioxidantes  ↑ fator de transcrição Nrf2	Células epiteliais pulmonares	(Fernando et al, 2019)
<i>Himanthalia elongata</i>	Saringosterol  Fucosterol	↑ significativa ativação dos LXR  ↑ secreção de partículas contendo ApoE4	Ensaio em recetores LXR	(Alghazwi et al, 2019)

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### 4.5. Polissacarídeos

Os polissacarídeos isolados de macroalgas marinhas são encontrados principalmente sobre as formas sulfatadas e não-sulfatadas e podem constituir de 4% a 76% do seu peso total seco. Além das suas funções estruturais, os polissacarídeos derivados de algas marinhas, como o agar, alginatos e carrageninas são utilizados em diversos processos da indústria alimentar, sobretudo pela sua capacidade viscosificante (Alba *et al.*, 2019).

Relativamente à atividade antioxidante destes compostos, é influenciada por vários fatores. O maior número de grupos hidroxilo e presença de ácidos carboxílicos tendem a exibir uma atividade mais significativa, com maior eficácia na neutralização de radicais livres. O teor de sulfato nos polissacarídeos e a sua posição também é uma característica indicadora da sua capacidade antioxidante, bem como o menor peso molecular que é determinante (Shao *et al.*, 2014), tal como evidenciado num estudo onde os derivados da alga *Ulva pertusa* com um peso molecular mais reduzido exibiram uma atividade antioxidante mais forte do que os polissacarídeos de plantas com peso molecular mais elevado (Qi *et al.*, 2005).

O ulvano, um polissacarídeo isolado de algas verdes do gênero *Ulva*, tem a capacidade de impedir a fibrilação de A $\beta$ , de inibir o desenvolvimento de oligómeros A $\beta$  A11-reativos, uma espécie significativamente tóxica de A $\beta$ , e também de reduzir significativamente a sua citotoxicidade (Liu *et al.*, 2020). O mesmo estudo demonstrou a sua eficácia em proteção das células PC12 a também na redução dos níveis intracelulares de ROS.

Num estudo recente, foram avaliadas várias frações de constituintes da macroalga *Ecklonia radiata*, uma delas a fração polissacarídea, em vários ensaios de neuroproteção. Todas demonstraram propriedades antioxidantes contra efeitos tóxicos induzidos pelo peróxido de hidrogénio e mostraram alta atividade na redução da apoptose induzida por A $\beta$ <sub>1-42</sub> em células PC-12, podendo-se dever à sua alta constituição em fucoidano entre outros constituintes bioativos antioxidantes, enaltecendo os seus efeitos neuro-protetores e sugerindo que esses extratos fossem testados como potenciais suplementos dietéticos e alimento funcional (Alghazwi *et al.*, 2020). A fração polissacarídea foi também a mais

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

potente a causar estimulação de crescimento de neurites, associado ao seu alto conteúdo em fucose.

O porfirano, um metabolito da macroalga vermelha *Pyropia haitanensis*, pode proteger os neurônios dos efeitos neurotóxicos da doença de Alzheimer nomeadamente do efeito exercido por A $\beta$ 1-40, que está associado à patologia da doença da Alzheimer e afeta a aprendizagem e a memória. Além disso, parece que o porfirano atua diminuindo a atividade das enzimas relacionadas à acetilcolina, um neurotransmissor crucial no cérebro (Zhang *et al.*, 2020). Noutro estudo, *in vitro*, o mesmo composto extraído de *Porphyra yezoensis*, mostrou atividade sequestradora de radicais hidroxilo e aniões superóxido em células RAW264.7 estimuladas por lipopolissacarídeos (Isaka *et al.*, 2015).

Os fucoidanos e galactanos sulfatados são dos polissacarídeos sulfatados mais estudados e presentes na literatura. Os efeitos fisiológicos e farmacológicos desses polissacarídeos sulfatados incluem propriedades antitrombóticas, anticoagulantes, antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, imunomoduladoras e antivíricas (Jin *et al.*, 2014). Os fucoidanos são uma série complexa de polissacarídeos sulfatados encontrados tanto intercelularmente como na parede celular de algas castanhas, podendo representar entre 5 e 20% da sua constituição (O'Sullivan *et al.*, 2010; Sanjeeva *et al.*, 2017).

Num estudo de (Wei *et al.*, 2017), estudou-se o fucoidano e averiguou-se a capacidade de proteger as células de apoptose induzida por uma combinação de A $\beta$ 25-35 e d-galactose. O fucoidano exerceu uma ação protetora perante a neurotoxicidade exercida por A $\beta$ 25-35 em células PC12 ao reduzir o stress oxidativo e inibiu a apoptose celular ao inibir a ativação de caspases e ao aumentar a expressão de proteínas inibidoras da apoptose. Foi capaz também de diminuir a atividade de AChE. Além disso, através da ativação da SOD e GSH, melhorou a atividade antioxidante.

Num estudo realizado por Park, foi examinado o impacto de extratos ricos em fucoidano isolados de *Ecklonia cava*, e concluiu-se que o extrato de fucoidano e um extrato de mistura (polifenol:fucoidano) na proporção 4:6, melhoram a aprendizagem, a função cognitiva e a memória, bem como provocaram uma redução na hiperfosforilação da proteína tau e na acumulação de A $\beta$  (Park *et al.*, 2019). O fucoidano obtido de *Laminaria japonica*, mostrou também melhorar significativamente a capacidade locomotora,

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

proteger contra a depleção de dopamina estriatal *in-vivo*, reduzir a perda dos neurónios dopaminérgicos e contribuir para a manutenção da capacidade antioxidante na substância nigra pars compacta de ratos com Parkinson induzido por MPTP. (Zhang et al., 2018), Outros estudos do fucoidano extraído de *Laminaria japonica* mostraram a sua capacidade de aliviar os sintomas da doença de Parkinson através da redução da perda dos neurónios dopaminérgicos e do stress oxidativo supressão da produção de mediadores inflamatórios através da desregulação da via de sinalização MAPK e NF- $\kappa$ B (Liyanage et al., 2023), de inibir o aumento da NOX1, do stress oxidativo e da ativação microglial na substantia nigra pars compacta (Zhang et al., 2014).

Em vários modelos celulares e animais de neurotoxicidade, os fucoidanos isolados das algas *Fucus vesiculosus* e *Undaria pinnatifida* demonstraram ser neuro-protetores ao reduzir a peroxidação lipídica, fortalecer as defesas antioxidantes, impedir a perturbação da membrana mitocondrial e a ativação da caspase-3 em condições neurotóxicas, regulam os sistemas colinérgicos, impedem a apoptose e melhoram a viabilidade celular e capacidade antioxidante, o que resultou em melhor memória e menor deposição de A $\beta$  em modelos animais (Wei et al., 2017). Num estudo feito por Alghazwi, a atividade dos fucoidanos extraídos destas mesmas espécies, causaram uma diminuição na agregação de A $\beta$  e a citotoxicidade causada pelo peróxido de hidrogénio induzido nas células PC12 (Alghazwi et al., 2019a).

Num estudo onde polissacarídeos sulfatados foram extraídos de *Ecklonia maxima* (PKPM), *Gelidium pristoides* ((PMNP)) e *Ulva rígida* ((PURL), foram avaliadas e observadas as capacidades de inibição da AChE, BChE e  $\beta$ -secretase. Os três extratos revelaram capacidade inibitória de AChE, sendo o extrato PKPM o mais eficaz (98,75  $\mu$ g/mL), seguido de PURL (118,23  $\mu$ g/mL) e o extrato PMNP mostrando a inibição mais fraca (<50%). Quando avaliada a inibição de BChE, o extrato PKPM foi também o mais eficaz. A co-inibição da AChE e BChE tem sido identificada como uma abordagem terapêutica no tratamento do défice colinérgico na doença de Alzheimer.

Em relação à inibição da  $\beta$ -secretase, os extratos PKPM (2,83 mg/mL), PMNP (4,86 mg/mL) e PURL (3,66 mg/mL), inibiram a  $\beta$ -secretase em 87,55%, 70,66% e 50,66% respetivamente.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Em relação à agregação de A $\beta$ 1–42, presentes no grupo controle, contrastaram com a eliminação ou desagregação induzida pelos polissacarídeos sulfatados observada no grupo de tratamento através de fluorescência, impedindo a sua acumulação, indicando o seu potencial neuro-protetor no controle da doença de Alzheimer. A emissão de fluorescência aumenta quando a tioflavina-T liga-se às fibrilas  $\beta$ -amiloides e após 48h de incubação, em relação ao grupo controle, as intensidades da co-incubação com os vários extratos decresceu, ocorrendo uma variação de 35,66–7,33 AU (PKPM), 35,66–5,33 AU (PURL) e 35,66–14,01 AU (PMNP), sendo AU a medida de intensidade de fluorescência (Olasehinde *et al.*, 2019).

A Tabela 5 apresenta a atividade neuroprotetora para diversos polissacarídeos extraídos de diferentes espécies de macroalgas marinhas.

Tabela 5 - Atividade neuroprotetora de polissacarídeos extraídos de macroalgas marinhas

<b>Espécie</b>	<b>Compostos extraídos</b>	<b>Efeito Exibido</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Referência</b>
<i>Ulva sp.</i>	Ulvano	↓toxicidade A $\beta$ ↓ apoptose celular induzida por A $\beta$ ↑crescimento de neurites	Ensaio de agregação da proteína tau (com recurso a fluorescência de thioflavin T)  Células PC12	(Liu et al, 2020)
<i>Ecklonia radiata</i>	Fração Polissacarídea	↓ atividade COX-2 e NOS  Supressão da via de sinalização NF-kB	Ensaio de neurotoxicidade em células PC-12	(Alghazwi et al, 2020)
<i>Pyropia haitanensis</i>	Porfirano	↓ atividade AChE e BChE dose-dependente	Ensaio de inibição enzimática	(Zhang et al, 2020)

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

		<p>↑acetilcolina cortical e do hipocampo</p> <p>↓alívio do desemparelhamento da memória e cognição no modelo animal</p>	<p>Modelo de rato com AD, injetado com fragmento tóxico Aβ1-40</p>	
<i>Porphyra yezoensis</i>	Porfirano	<p>↓ Radicais hidroxilo</p> <p>↓ aniões superóxido</p>	<p>Ensaio de inibição enzimática</p>	(Isaka et al, 2015)
<i>Ecklonia radiata</i>	Fucoidano	<p>↑ ACh ↓AChE</p> <p>↑ SOD e GSH</p> <p>↓ stress oxidativo e apoptose celular</p>	<p>Células PC-12 in vitro</p>	(Wei et al, 2017)
	Fucoidano	<p>↓ hiperfosforilação da proteína tau</p> <p>↓ acumulação Aβ</p> <p>↑ função cognitiva e memória em ratos</p>	<p>Ensaio comportamental em ratos (Y-Teste Labirinto, Morris Water Maze test)</p> <p>Examinação do tecido cerebrral do rato</p>	(Park et al, 2019)
<i>Laminaria japonica</i>	Fucoidano	<p>↑ capacidade locomotora</p> <p>Menor depleção de dopamina e menor perda de neurónios dopaminérgicos</p> <p>↑ aumento da capacidade antioxidante</p>	<p>Modelos animais de ratos com Parkinson induzido por MPTP</p>	<p>(Zhang et al, 2014)</p> <p>(Zhang et al, 2018)</p> <p>(Livanage et al, 2023)</p>

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

		Menor produção de mediadores inflamatórios		
<i>Fucus vesiculosus</i>  <i>Undaria pinnatifida</i>	Fucoidano	↓ peroxidação lipídica  Inibição da ativação de caspases  ↑ função cognitiva resultante da menor deposição de A $\beta$	Modelos animais	(Wei et al, 2017)
	Fucoidano	↓ agregação A $\beta$ e menor citotoxicidade	Células PC-12 (induzidas com peróxido de hidrogénio)	(Alghazwi et al 2019a)
<i>Ecklonia maxima</i> ;  <i>Gelidium pristoides</i> ;  <i>Ulva rigida</i>		↓ agregação de A $\beta$ 1–42  Ecklonia maxima mostrou maior capacidade inibitória das colinesterases e da $\beta$ -secretase.  ↑ capacidade de sequestrar radicais livres e de exercer atividade quelante sobre o Fe <sup>2+</sup>  Inibição colinesterásica dependente da dose (Ecklonix maxima sendo a mais potente)	Método DPPH de determinação oxidativa  Ensaio de inibição da $\beta$ -secretase  Ensaio de agregação A $\beta$ ( fluorescência por Thioflavin-T)	(Olashinde et al, 2019)

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

### V. AVANÇOS RECENTES DE ORIGEM MARINHA NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

#### 5.1. Oligomanato de sódio

Recentemente, o oligomanato de sódio, um oligossacarídeo preparado a partir do extrato de macroalgas marinhas castanhas foi utilizado para desenvolver um novo medicamento contra a doença de Alzheimer, o GV-971, aplicado com sucesso na prática clínica. Foi desenvolvido pelo Shanghai Institute of Materia Medica, na China, onde foi completado o ensaio clínico de fase III que demonstrou ser seguro, bem tolerado e onde a eficácia na melhoria cognitiva ao longo de todas as 36 semanas de estudo foi comprovada (Xiao *et al.*, 2021).

Em estudos pré-clínicos, o oligomanato de sódio demonstrou capacidade neuroprotetora contra a neurotoxicidade induzida por A $\beta$  (Jiang *et al.*, 2013) e melhorou a memória em ratos transgênicos com cinco mutações ligadas à doença de Alzheimer. Em modelos de animais com doença de Alzheimer, alterações na microbiota intestinal levaram a acumulação periférica de fenilalanina e isoleucina, que estimulou a proliferação de células proinflamatórias Th1. O GV-971 foi capaz de atenuar a neuroinflamação ao suprimir a disbiose intestinal e essa acumulação, revertendo os efeitos anteriores descritos. Após administração oral, a maioria do composto é retido no intestino e daí os seus principais mecanismos atuarem através da reconstituição da microbiota, reduzir a infiltração periférica de células imunitárias conduzidas por metabolitos bacterianos até ao cérebro e inibição da neuroinflamação. A capacidade de se ligar a múltiplas sub-regiões de A $\beta$  e inibir a formação de placas beta-amiloides e de as transformar em monómeros não tóxicos é também devido à sua capacidade de atravessar parcialmente a barreira hematoencefálica (Figura 5).

O ensaio clínico, randomizado, duplamente cego e multi localizado consistiu na administração de duas doses de 450mg de GV-971 a 408 pacientes chineses e com um grupo controlo de 410 pacientes adicionais, todos entre os 50-85 anos de idade e com doença de Alzheimer num estado leve a moderado. Este medicamento tem a capacidade de modular a microbiota intestinal conduzindo a uma diminuição na neuroinflamação (Gates *et al.*, 2022).

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

No estudo de Xiao *et al.* (2021) foi utilizada a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer, subescala cognitiva (ADAS-Cog). É uma escala neuropsicológica desenvolvida para poder avaliar o estado cognitivo de doentes com Alzheimer que varia de 0-70 pontos, com resultados superiores a 18 indicando uma grande imparidade cognitiva. Muitas entidades reguladoras consideram por exemplo, uma diferença de 4 pontos negativos num estudo de 6 meses como um indicativo de severo declínio do estado clínico (Rockwood *et al.*, 2007). Esta escala é dividida em dois parâmetros de avaliação, tendo o primeiro como alvo a linguagem, capacidade de identificação, compreensão e qualidade de discurso. O segundo parâmetro consiste na avaliação da memória, capacidade de construção e de idealização, reconhecimento de palavras e nomes, entre outros (Nogueira *et al.*, 2018). No estudo em questão, demonstrou-se uma melhoria significativa com -2.15 pontos de diferença (intervalo de confiança de 95%) entre o grupo de tratamento e o grupo a quem foi administrado o placebo ao fim das 36 semanas de investigação, tendo esta pontuação aumento ao longo do tratamento, sendo de 2.70 para o grupo GV-971 e -0,16 para o grupo placebo.

Concluindo e como referido, apesar de ainda não se compreender todos os mecanismos, os resultados dos estudos existentes mostram a capacidade do GV-971 de atenuar os níveis de fenilalanina e isoleucina, causando assim a diminuição de células Th1, células que promovem neuroinflamação. Os investigadores acreditam que este composto atua modulando o microbioma intestinal na direção correta, evitando a disbiose intestinal, reduzindo a inflamação e revertendo a imparidade cognitiva. A administração simultânea de antibióticos provou anular esses efeitos, demonstrando que o mecanismo de GV-971 pode passar pela alteração da microbiota intestinal, bem como no equilíbrio do metabolismo de aminoácidos, especialmente fenilalanina e isoleucina. (Wang *et al.*, 2019), desregulado em pacientes com a doença de Alzheimer (Liu *et al.*, 2021).

Em dezembro de 2019 o GV-971 foi colocado à venda na China, por cerca de 488 euros para um mês de tratamento, o dobro do valor dos inibidores da AChE. Em dezembro de 2021 começou a ser subsidiado pelo governo, reduzindo o custo para cerca de 80 euros. Na génese da sua aprovação na China, muitas dúvidas surgiram em relação à informação científica existente, dado o curto espaço de tempo em que decorreram os ensaios clínicos em humanos. Na esperança de expandir e ganhar legitimidade internacionalmente perante

## Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas

as entidades europeias e a FDA, a Green Valley, produtora do medicamento, embarcou num investimento de cerca de 600 milhões de dólares para um estudo clínico global de fase III, com 2000 pacientes dos Estados Unidos, China e Europa. Esse estudo foi terminado devido às limitações impostas pelo aparecimento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) e falta de investimento. Dois ensaios clínicos de fase IV para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo das cápsulas de oligomanato de sódio estão atualmente ainda em progresso na China, com fim em 2025 (Identificador Clinicaltrials.gov: NCT05181475).

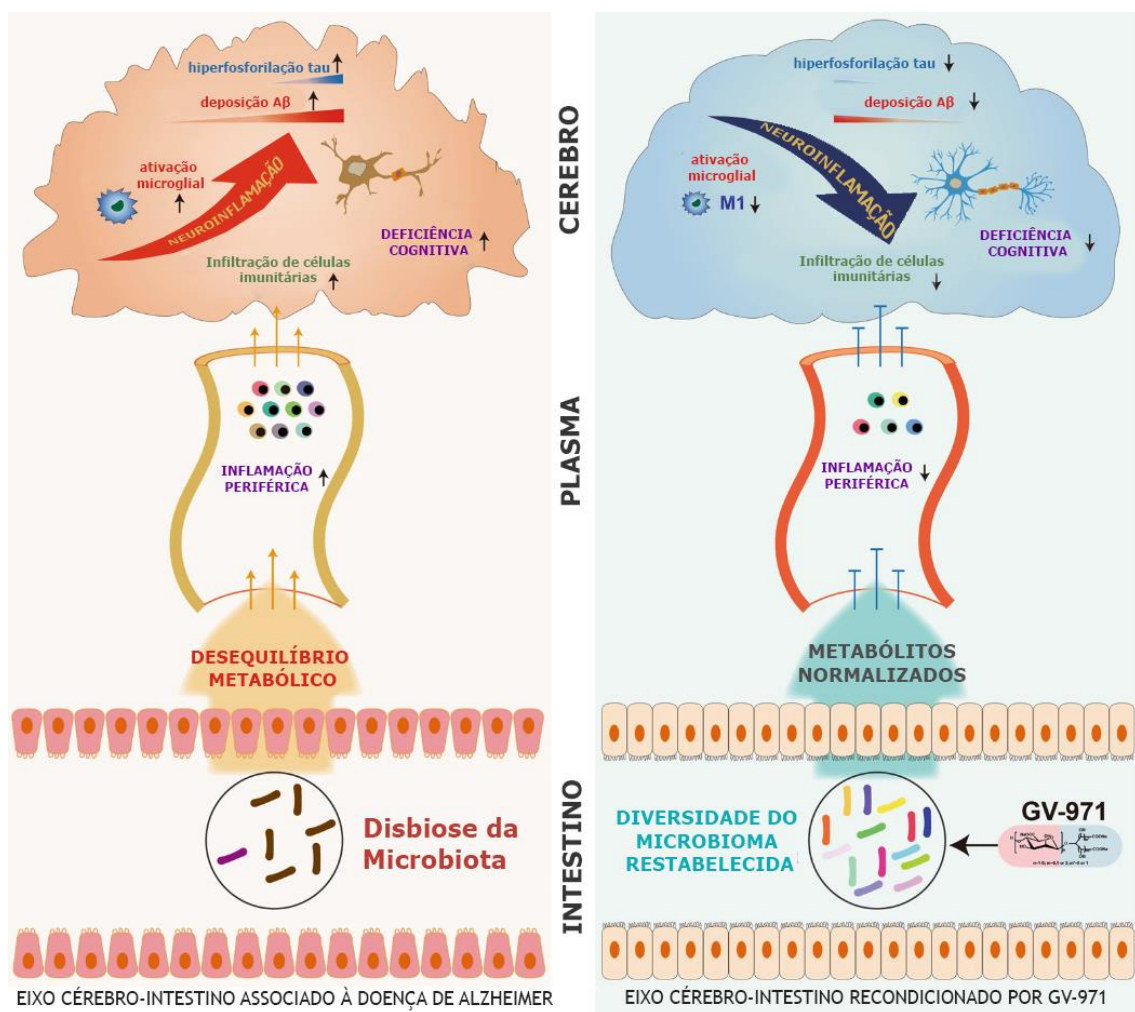


Figura 5 – Eixo cérebro-intestino associado à doença de Alzheimer, e a intervenção por GV-971 (adaptado de (Wang *et al.*, 2019)).

A Tabela 6 apresenta a atividade neuroprotetora do GV-971 em ensaios *in-vivo* e em humanos.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Tabela 6 - Atividade neuroprotetora do GV-971 em ensaios *in-vivo* e em humanos

Espécie	Compostos extraídos	Efeito Exibido	Ensaio	Referência
<b>Ecklonia kurome</b>	oligomanato de sódio (mistura de oligossacarídeos) – GV-971	Aumento significativo na pontuação ADAS-Cog12, em comparação com o grupo placebo.	<b>Ensaio Clínico de Fase III em humanos</b> (administração oral de GV-971, 450mg duas vezes por dia, durante 36 semanas	Xiao et al, 2021
	oligomanato de sódio (mistura de oligossacarídeos) – GV-971	Normalização da concentração fecal e sanguínea de fenilalanina e isoleucina ↓Células Th1 ↓ microglia reativa ↓deposição de placas beta-amiloides ↓ fosforilação tau no cérebro	Administração oral (100mg/kg) durante 1 mês, em ratos transgênicos (Alzheimer) 5XFAD	Wang et al, 2019
	oligomanato de sódio (mistura de oligossacarídeos) – GV-971	Aumento das funções cognitivas e capacidade de memória	Administração oral (50 e 100mg/kg) durante 3 meses em ratos (Alzheimer) APP/PS1	Wang et al, 2019

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

### **VI. CONCLUSÃO**

A aprovação recente de um novo anticorpo monoclonal, aducanumab, pela FDA para o tratamento da doença de Alzheimer, veio incentivar o progresso e o desenvolvimento de novas terapêuticas no campo das doenças neurodegenerativas. Contudo, dúvidas relativamente à segurança não permitiram a aprovação para a comercialização na Europa. Desta forma, abordagens viradas para os compostos naturais ganham uma relevância ainda maior para a prevenção do desenvolvimento das doenças neurodegenerativas. Entre os exemplos mais notáveis, o GV-971 surgiu como um dos primeiros a abordar um mecanismo promissor ainda fortemente inexplorado, a modulação da microbiota intestinal, tornando-se recentemente um novo foco na pesquisa e estudo de novos tratamentos, alcançando a sua aprovação na China.

As doenças neurodegenerativas e os mecanismos complexos inerentes às mesmas são ainda vastamente desconhecidos. Entre si, vários mecanismos de neurodegeneração como a neuroinflamação e o stress oxidativo, estão intimamente relacionados no processo patológico, representando um grande desafio na descoberta de novas alternativas eficazes e capazes de mecanismos neuroprotetores diversos.

Aumentando exponencialmente de ano para ano, as pesquisas do mundo marinho aceleram à medida que as algas marinhas mostram ser um recurso valioso de interesse na indústria alimentar, energética e cosmética. À data, em 2023, existem 163 indústrias produtoras de macroalgas, apenas na Europa, localizando-se os maiores mercados em França, Irlanda e Espanha, mercado que em termos globais projeta atingir 33,5 biliões de euros.

Existem mais de 11000 espécies conhecidas de macroalgas marinhas. As macroalgas produzem, de forma a se adaptarem ao habitat e condições por vezes extremas, diversos metabólitos com interesse em aplicação em várias indústrias, nomeadamente a indústria farmacêutica. São fonte de 50 a 80% do oxigénio do planeta, além de absorverem enormes quantidades de dióxido de carbono da atmosfera. Um grande uso das algas marinhas são os ficocolóides, como o alginato, o agar ou a carragenina, utilizados como aditivos alimentares, na indústria médica para o fabrico de moldes, na cosmética como agentes espessantes, na indústria agrícola como fertilizantes ou na indústria energética, na

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

produção de biocombustível, sendo apenas travado pelo ainda alto custo nos processos envolvidos na sua produção e dificuldade na produção em larga escala.

Nesta revisão foram abordadas várias classes de compostos bioativos extraídos de macroalgas marinhas que demonstraram capacidades preventivas ou protetoras contra processos neurodegenerativos. Compostos que simultaneamente exibem atividades anti-inflamatórias e antioxidantes são excelentes candidatos para futuras pesquisas, graças aos seus múltiplos meios de atuação. Comparativamente a terapêuticas sintéticas, o uso de medicamentos de origem natural produz efeitos bem tolerados e mais do que apenas um mecanismo de tratamento com baixos ou nenhuns efeitos adversos. Além disso, estando as doenças neurodegenerativas relacionadas diretamente com uma má nutrição, a pesquisa dos compostos aqui abordados como potenciais nutracêuticos ou suplementos pode ser usada como uma terapêutica coadjuvante ou na prevenção destas doenças.

As macroalgas marinhas são uma potencial fonte sustentável de valiosos compostos neuroprotetores, pertencentes a diferentes classes, que tal como demonstrado pelos estudos presentes nesta revisão, são capazes de potencialmente prevenir e atrasar o desenvolvimento de doenças como o Alzheimer ou Parkinson. Esta revisão permitiu destacar os efeitos neurofarmacológicos de metabolitos derivados de extratos de macroalgas marinhas, nomeadamente efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-amiloidogênicos e neuroprotetores, tendo por base uma vasta gama de estudos *in-vitro* e *in-vivo*, mostrando a enorme diversidade de benefícios e mecanismos exercidos por estes compostos. Compostos como o diecol, fucoidano e a fucoxantina, mostraram suprimir os processos inflamatórios devido aos seus efeitos antioxidantes e pela regulação de várias vias de sinalização. Em particular, alguns compostos provenientes de algas marinhas, mostraram a capacidade de combater a neuroinflamação, modulando as vias de sinalização que levam à ativação de NF- $\kappa$ B, ao reduzir a capacidade de mediadores pró-inflamatórios como NO, TNF- $\alpha$  e IL-6, e em reduzir a atividade de enzimas como iNOS e a COX-2. Em relação aos inibidores da ChE, que são frequentemente ligados a efeitos adversos, podem vir a ser combinados ou parcialmente substituídos por compostos bioativos como florotaninos, ou terpenos com o ácido sargaquinoico ou o sargocromenol, reduzindo assim a toxicidade e prevenindo efeitos indesejados. De todos os tipos de

## **Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

macroalgas, as espécies pertencentes a *Phaeophyceae* apresentam o maior número de compostos, contudo um vasto número de espécies continua por explorar no nosso planeta.

Atualmente há uma grande variedade de estudos *in-vitro* e *in-vivo* em modelos animais reportados na literatura, sendo necessário estudos em humanos para fortalecer a posição destes compostos bioativos de macroalgas marinhas como potenciais nutracêuticos e potenciais alvos de estudo para o desenvolvimento de novas terapêuticas. Esta revisão espera de uma forma compreensível ajudar na identificação de potenciais novas estratégias para a prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas, bem como a compreensão dos seus mecanismos inerentes. O desenvolvimento de novas soluções para a saúde do cérebro humano pode passar pela nossa vida marinha, estando à vista um novo horizonte na conservação da qualidade de vida e da saúde humana.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção  
de doenças neurodegenerativas**

VII. ANEXOS

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

V. BIBLIOGRAFIA

- Ahn, B. R. *et al.* (2012). Neuroprotective effect of edible brown alga *Eisenia bicyclis* on amyloid beta peptide-induced toxicity in PC12 cells. *Archives of Pharmacal Research*, 35(11), pp. 1989-1998.
- Aho, V. T. E. *et al.* (2019). Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine*, 44, pp. 691-707.
- Alba, K. e Kontogiorgos, V. (2019). Seaweed Polysaccharides (Agar, Alginate Carrageenan). In: MELTON, L., SHAHIDI, F. & VARELIS, P. (eds.) *Encyclopedia of Food Chemistry*. Oxford, Academic Press, pp. 240-250.
- Alghazwi, M. *et al.* (2020). Impact of *Ecklonia radiata* extracts on the neuroprotective activities against amyloid beta (A $\beta$ 1-42) toxicity and aggregation. *Journal of Functional Foods*, 68, pp. 103893.
- Alghazwi, M. *et al.* (2019a). Comparative study on neuroprotective activities of fucoidans from *Fucus vesiculosus* and *Undaria pinnatifida*. *Int J Biol Macromol*, 122, pp. 255-264.
- Alghazwi, M. *et al.* (2019b). In vitro studies of the neuroprotective activities of astaxanthin and fucoxanthin against amyloid beta (A $\beta$ (1-42)) toxicity and aggregation. *Neurochem Int*, 124, pp. 215-224.
- Allen, N. J. e Barres, B. A. (2009). Neuroscience: Glia - more than just brain glue. *Nature*, 457(7230), pp. 675-677.
- Alzheimer, A. *et al.* (1995). An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clin Anat*, 8(6), pp. 429-431.
- Armstrong, R. (2020). What causes neurodegenerative disease? *Folia Neuropathol*, 58(2), pp. 93-112.
- Artan, M. *et al.* (2008). Anti-HIV-1 activity of phloroglucinol derivative, 6,6'-bieckol, from *Ecklonia cava*. *Bioorg Med Chem*, 16(17), pp. 7921-7926.
- Aryee, A. N. A., Agyei, D. e Akanbi, T. O. (2018). Recovery and utilization of seaweed pigments in food processing. *Current Opinion in Food Science*, 19, pp. 113-119.
- Azam, M. *et al.* (2017). Ethanolic extract from *Sargassum serratifolium* attenuates hyperpigmentation through CREB/ERK signaling pathways in  $\alpha$ -MSH-stimulated B16F10 melanoma cells. *Journal of Applied Phycology*, 29, pp.
- Badanjak, K. *et al.* (2021). The Contribution of Microglia to Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), pp. 4676.
- Barbosa, M. *et al.* (2019). Bioprospecting of brown seaweeds for biotechnological applications: Phlorotannin actions in inflammation and allergy network. *Trends in Food Science & Technology*, 86, pp. 153-171.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Barbosa, M., Valentão, P. e Andrade, P. B. (2014a). Bioactive Compounds from Macroalgae in the New Millennium: Implications for Neurodegenerative Diseases. *Marine Drugs*, 12(9), pp. 4934-4972.
- Barbosa, M., Valentão, P. e Andrade, P. B. (2014b). Bioactive compounds from macroalgae in the new millennium: implications for neurodegenerative diseases. *Mar Drugs*, 12(9), pp. 4934-4972.
- Barthold, D. *et al.* (2020). Pharmaceutical Treatment for Alzheimer's Disease and Related Dementias: Utilization and Disparities. *J Alzheimers Dis*, 76(2), pp. 579-589.
- Blamire, A. M. (2018). MR approaches in neurodegenerative disorders. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 108, pp. 1-16.
- Blanchard, J. W. *et al.* (2022). APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes. *Nature*, 611(7937), pp. 769-779.
- Block, M. L., Zecca, L. e Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 8(1), pp. 57-69.
- Bogie, J. *et al.* (2019). Dietary Sargassum fusiforme improves memory and reduces amyloid plaque load in an Alzheimer's disease mouse model. *Scientific Reports*, 9(1), pp. 4908.
- Braak, H. *et al.* (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), pp. 197-211.
- Braniste, V. *et al.* (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*, 6(263), pp. 263ra158.
- Breijyeh, Z. e Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24), pp.
- Cengiz, S. *et al.* (2011). The Sesquiterpene Caulerpenyne from Caulerpa spp. is a Lipoxygenase Inhibitor. *Marine Biotechnology*, 13(2), pp. 321-326.
- Chen, G. F. *et al.* (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*, 38(9), pp. 1205-1235.
- Chen, Z. *et al.* (2014). 24(S)-Saringosterol from Edible Marine Seaweed Sargassum fusiforme Is a Novel Selective LXR $\beta$  Agonist. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(26), pp. 6130-6137.
- Choi, B. W. *et al.* (2007). Anticholinesterase activity of plastoquinones from Sargassum sagamianum: lead compounds for Alzheimer's disease therapy. *Phytother Res*, 21(5), pp. 423-426.
- Choi, I. *et al.* (2020). Microglia clear neuron-released  $\alpha$ -synuclein via selective autophagy and prevent neurodegeneration. *Nat Commun*, 11(1), pp. 1386.
- Choi, J. G. *et al.* (2010). Antibacterial activity of Ecklonia cava against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Salmonella spp. *Foodborne Pathog Dis*, 7(4), pp. 435-441.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Choi, J. S. *et al.* (2015). Protective effect of fucosterol isolated from the edible brown algae, *Ecklonia stolonifera* and *Eisenia bicyclis*, on tert-butyl hydroperoxide- and tacrine-induced HepG2 cell injury. *J Pharm Pharmacol*, 67(8), pp. 1170-1178.
- Chong, F. P. *et al.* (2018). Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*, 38(5), pp. 965-980.
- Chuyen, H. V. e Eun, J. B. (2017). Marine carotenoids: Bioactivities and potential benefits to human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(12), pp. 2600-2610.
- Courtney, R. e Landreth, G. E. (2016). LXR Regulation of Brain Cholesterol: From Development to Disease. *Trends Endocrinol Metab*, 27(6), pp. 404-414.
- Cui, Y. *et al.* (2019). Neuroprotective mechanisms of dieckol against glutamate toxicity through reactive oxygen species scavenging and nuclear factor-like 2/heme oxygenase-1 pathway. *Korean J Physiol Pharmacol*, 23(2), pp. 121-130.
- DeTure, M. A. e Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 14(1), pp. 32.
- Dhahri, M. *et al.* (2021). Natural Polysaccharides as Preventive and Therapeutic Horizon for Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceutics*, 14(1), pp.
- Dizdaroglu, M. e Jaruga, P. (2012). Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res*, 46(4), pp. 382-419.
- El, S. N. e Karakaya, S. (2004). Radical scavenging and iron-chelating activities of some greens used as traditional dishes in Mediterranean diet. *Int J Food Sci Nutr*, 55(1), pp. 67-74.
- Eom, S. H., Kim, Y. M. e Kim, S. K. (2012). Antimicrobial effect of phlorotannins from marine brown algae. *Food Chem Toxicol*, 50(9), pp. 3251-3255.
- Fakhri, S. *et al.* (2021). Marine Natural Products: Promising Candidates in the Modulation of Gut-Brain Axis towards Neuroprotection. *Mar Drugs*, 19(3), pp.
- Ferdouse, F. H., S.L.; Smith, R.; Murúa, P.; Yang, Z (2018). The global status of seaweed production, trade and utilization. *Globefish Research Programme*, pp.
- Fernando, I. P. S. *et al.* (2019). Beijing urban particulate matter-induced injury and inflammation in human lung epithelial cells and the protective effects of fucosterol from *Sargassum binderi* (Sonder ex J. Agardh). *Environ Res*, 172, pp. 150-158.
- Ferreira-Vieira, T. H. *et al.* (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*, 14(1), pp. 101-115.
- Ferreira, J. J. *et al.* (2017). Prevalence of Parkinson's disease: a population-based study in Portugal. *Eur J Neurol*, 24(5), pp. 748-750.
- Fields, C. R., Bengoa-Vergniory, N. e Wade-Martins, R. (2019). Targeting Alpha-Synuclein as a Therapy for Parkinson's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, pp.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Friedland, R. P. e Chapman, M. R. (2017). The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog*, 13(12), pp. e1006654.
- Furuta, T. *et al.* (2016). Oxidative stress upregulates zinc uptake activity via Zrt/Irt-like protein 1 (ZIP1) in cultured mouse astrocytes. *Life Sci*, 151, pp. 305-312.
- Galante, D. *et al.* (2018). Effect of ferric citrate on amyloid-beta peptides behavior. *Biopolymers*, 109(6), pp. e23224.
- Ganesan, A. R., Tiwari, U. e Rajauria, G. (2019). Seaweed nutraceuticals and their therapeutic role in disease prevention. *Food Science and Human Wellness*, 8(3), pp. 252-263.
- Gates, E. J., Bernath, A. K. e Klegeris, A. (2022). Modifying the diet and gut microbiota to prevent and manage neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci*, 33(7), pp. 767-787.
- Gaysinski, M. *et al.* (2015). Extraction, Purification, and NMR Analysis of Terpenes from Brown Algae. *Methods Mol Biol*, 1308, pp. 207-223.
- Gomes, L. *et al.* (2022). Seaweeds' pigments and phenolic compounds with antimicrobial potential. *Biomolecular Concepts*, 13(1), pp. 89-102.
- Grozdanov, V. *et al.* (2019). Increased Immune Activation by Pathologic  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's Disease. *Ann Neurol*, 86(4), pp. 593-606.
- Heo, S. J. *et al.* (2012). Neuroprotective effect of phlorotannin isolated from *Ishige okamurae* against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> -induced oxidative stress in murine hippocampal neuronal cells, HT22. *Appl Biochem Biotechnol*, 166(6), pp. 1520-1532.
- Heo, S. J. e Jeon, Y. J. (2009). Protective effect of fucoxanthin isolated from *Sargassum siliquastrum* on UV-B induced cell damage. *J Photochem Photobiol B*, 95(2), pp. 101-107.
- Hillman, E. T. *et al.* (2017). Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*, 32(4), pp. 300-313.
- Hong, D. D. *et al.* (2023). Isolation of Fucoxanthin from *Sargassum oligocystum* Montagne, 1845 Seaweed in Vietnam and Its Neuroprotective Activity. *Biomedicines*, 11(8), pp.
- Hoong, W. *et al.* (2018). Fucosterol inhibits the cholinesterase activities and reduces the release of pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide and amyloid-induced microglial cells. *Journal of Applied Phycology*, 30, pp. 1-10.
- Hou, Y. *et al.* (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 15(10), pp. 565-581.
- Hoyles, L. *et al.* (2018). Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome*, 6(1), pp. 55.
- Hu, L. *et al.* (2018). Neuroprotective role of fucoxanthin against cerebral ischemic/reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, pp. 1484-1489.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Hussain, G. *et al.* (2019). Role of cholesterol and sphingolipids in brain development and neurological diseases. *Lipids Health Dis*, 18(1), pp. 26.
- Isaka, S. *et al.* (2015). Antioxidant and anti-inflammatory activities of porphyran isolated from discolored nori (*Porphyra yezoensis*). *Int J Biol Macromol*, 74, pp. 68-75.
- Islam, B. u. e Tabrez, S. (2017a). Management of Alzheimer's disease—An insight of the enzymatic and other novel potential targets. *International Journal of Biological Macromolecules*, 97, pp. 700-709.
- Islam, B. U. *et al.* (2017b). Exploration of Various Proteins for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Drug Metab*, 18(9), pp. 808-813.
- Jameson, J. L. *et al.* (2018). Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e*. New York, NY, McGraw-Hill Education, pp.
- Jang, E. J. *et al.* (2018). Fucoxanthin, the constituent of *Laminaria japonica*, triggers AMPK-mediated cytoprotection and autophagy in hepatocytes under oxidative stress. *BMC Complement Altern Med*, 18(1), pp. 97.
- Jiang, R. W. *et al.* (2013). Synthesis and bioassay of  $\beta$ -(1,4)-D-mannans as potential agents against Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*, 34(12), pp. 1585-1591.
- Jin, W. *et al.* (2014). A study of neuroprotective and antioxidant activities of heteropolysaccharides from six *Sargassum* species. *Int J Biol Macromol*, 67, pp. 336-342.
- Jo, S. L. *et al.* (2023). Neuroprotective Effects of *Ecklonia cava* in a Chronic Neuroinflammatory Disease Model. *Nutrients*, 15(8), pp.
- Joung, E.-J. *et al.* (2017). Anti-inflammatory action of the ethanolic extract from *Sargassum serratifolium* on lipopolysaccharide-stimulated mouse peritoneal macrophages and identification of active components. *Journal of Applied Phycology*, 29(1), pp. 563-573.
- Jung, H. A. *et al.* (2016). Kinetics and molecular docking studies of fucosterol and fucoxanthin, BACE1 inhibitors from brown algae *Undaria pinnatifida* and *Ecklonia stolonifera*. *Food Chem Toxicol*, 89, pp. 104-111.
- Jung, H. A. *et al.* (2013). Anti-inflammatory activity of edible brown alga *Eisenia bicyclis* and its constituents fucosterol and phlorotannins in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *Food Chem Toxicol*, 59, pp. 199-206.
- Jung, H. A. *et al.* (2017). Evaluation of the inhibitory effects of eckol and dieckol isolated from edible brown alga *Eisenia bicyclis* on human monoamine oxidases A and B. *Arch Pharm Res*, 40(4), pp. 480-491.
- Jung, W.-K. *et al.* (2009). Inhibitory Effects and Molecular Mechanism of Dieckol Isolated from Marine Brown Alga on COX-2 and iNOS in Microglial Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(10), pp. 4439-4446.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Kamp, F. *et al.* (2010). Inhibition of mitochondrial fusion by  $\alpha$ -synuclein is rescued by PINK1, Parkin and DJ-1. *Embo j*, 29(20), pp. 3571-3589.
- Kang, C. W. *et al.* (2015). Hexane extract from *Sargassum serratifolium* inhibits the cell proliferation and metastatic ability of human glioblastoma U87MG cells. *Oncol Rep*, 34(5), pp. 2602-2608.
- Kannan, R. R. R. *et al.* (2013). Acetylcholinesterase inhibitory activity of phlorotannins isolated from the brown alga, *Ecklonia maxima* (Osbeck) Papenfuss. *Food Research International*, 54(1), pp. 1250-1254.
- Kesika, P. *et al.* (2021). Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sci*, 264, pp. 118627.
- Kim, E.-A. *et al.* (2018). Anti-inflammatory effect of Apo-9'-fucoxanthinone via inhibition of MAPKs and NF- $\kappa$ B signaling pathway in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages and zebrafish model. *International Immunopharmacology*, 59, pp. 339-346.
- Kim, G. H. *et al.* (2015). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol*, 24(4), pp. 325-340.
- Kim, H. S. *et al.* (2012). Phloroglucinol exerts protective effects against oxidative stress-induced cell damage in SH-SY5Y cells. *J Pharmacol Sci*, 119(2), pp. 186-192.
- Kramer, M. L. e Schulz-Schaeffer, W. J. (2007). Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci*, 27(6), pp. 1405-1410.
- Kuchibhotla, K. V. *et al.* (2008). Abeta plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks. *Neuron*, 59(2), pp. 214-225.
- Latulippe, J., Lotito, D. e Murby, D. (2018). A mathematical model for the effects of amyloid beta on intracellular calcium. *PLoS One*, 13(8), pp. e0202503.
- Lee, J. e Jun, M. (2019). Dual BACE1 and Cholinesterase Inhibitory Effects of Phlorotannins from *Ecklonia cava*—An In Vitro and in Silico Study. *Marine Drugs*, 17(2), pp. 91.
- Leylabadlo, H. E. *et al.* (2020). The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. *Microb Pathog*, 149, pp. 104344.
- Lin, J. *et al.* (2017a). Fucoxanthin, a Marine Carotenoid, Attenuates  $\beta$ -Amyloid Oligomer-Induced Neurotoxicity Possibly via Regulating the PI3K/Akt and the ERK Pathways in SH-SY5Y Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, pp. 6792543.
- Lin, J. *et al.* (2017b). Fucoxanthin, a Marine Carotenoid, Attenuates  $\beta$ -Amyloid Oligomer-Induced Neurotoxicity Possibly via Regulating the PI3K/Akt and the ERK Pathways in SH-SY5Y Cells. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, pp. 6792543.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Linnewiel-Hermoni, K. *et al.* (2015). The anti-cancer effects of carotenoids and other phytonutrients resides in their combined activity. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 572, pp. 28-35.
- Liu, F. *et al.* (2020). Dual Effect of the Acidic Polysaccharose Ulvan on the Inhibition of Amyloid- $\beta$  Protein Fibrillation and Disintegration of Mature Fibrils. *ACS Appl Mater Interfaces*, 12(37), pp. 41167-41176.
- Liu, P. *et al.* (2021). Phenylalanine Metabolism Is Dysregulated in Human Hippocampus with Alzheimer's Disease Related Pathological Changes. *J Alzheimers Dis*, 83(2), pp. 609-622.
- Liu, R. *et al.* (2019a).  $\beta$ -Sitosterol modulates macrophage polarization and attenuates rheumatoid inflammation in mice. *Pharm Biol*, 57(1), pp. 161-168.
- Liu, X. Y. *et al.* (2019b). Anti-ageing and antioxidant effects of sulfate oligosaccharides from green algae *Ulva lactuca* and *Enteromorpha prolifera* in SAMP8 mice. *Int J Biol Macromol*, 139, pp. 342-351.
- Liu, Z. *et al.* (2017). Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, pp. 2525967.
- Livingston, C. e Monroe-Duprey, L. (2023). A Review of Levodopa Formulations for the Treatment of Parkinson's Disease Available in the United States. *J Pharm Pract*, pp. 8971900221151194.
- Liyanage, N. M. *et al.* (2023). Fucoidan from *Sargassum autumnale* Inhibits Potential Inflammatory Responses via NF- $\kappa$ B and MAPK Pathway Suppression in Lipopolysaccharide-Induced RAW 264.7 Macrophages. *Mar Drugs*, 21(7), pp.
- Long, J. M. e Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), pp. 312-339.
- Lubomski, M. *et al.* (2022). The Gut Microbiome in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study of the Impacts on Disease Progression and the Use of Device-Assisted Therapies. *Front Aging Neurosci*, 14, pp. 875261.
- Lull, M. E. e Block, M. L. (2010). Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics*, 7(4), pp. 354-365.
- Lyubartseva, G. *et al.* (2009). Alterations of Zinc Transporter Proteins ZnT-1, ZnT-4 and ZnT-6 in Preclinical Alzheimer's Disease Brain. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 20, pp. 343-350.
- Manandhar, B. *et al.* (2019). Phlorotannins with Potential Anti-tyrosinase and Antioxidant Activity Isolated from the Marine Seaweed *Ecklonia stolonifera*. *Antioxidants (Basel)*, 8(8), pp.
- Manev, H. *et al.* (2011). Cyclooxygenases and 5-lipoxygenase in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(2), pp. 315-319.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Marquer, C. *et al.* (2011). Local cholesterol increase triggers amyloid precursor protein-Bace1 clustering in lipid rafts and rapid endocytosis. *FASEB J*, 25(4), pp. 1295-1305.
- Martens, N. *et al.* (2023). Activation of Liver X Receptors and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors by Lipid Extracts of Brown Seaweeds: A Potential Application in Alzheimer's Disease? *Nutrients*, 15(13), pp. 3004.
- McGrattan, A. M. *et al.* (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep*, 8(2), pp. 53-65.
- Medeiros, R., Baglietto-Vargas, D. e LaFerla, F. M. (2011). The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders. *CNS Neurosci Ther*, 17(5), pp. 514-524.
- Menea, F. *et al.* (2020). Ecological and Industrial Implications of Dynamic Seaweed-Associated Microbiota Interactions. *Marine Drugs*, 18(12), pp. 641.
- Mendiola-Precoma, J. *et al.* (2016). Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*, 2016, pp. 2589276.
- Mobeen, F., Sharma, V. e Tulika, P. (2018). Enterotype Variations of the Healthy Human Gut Microbiome in Different Geographical Regions. *Bioinformatics*, 14(9), pp. 560-573.
- Mochizuki, H., Choong, C.-J. e Baba, K. (2020). Parkinson's disease and iron. *Journal of Neural Transmission*, 127(2), pp. 181-187.
- Mohibbullah, M. *et al.* (2018). Neuroprotective effects of fucoxanthin and its derivative fucoxanthinol from the phaeophyte *Undaria pinnatifida* attenuate oxidative stress in hippocampal neurons. *Journal of Applied Phycology*, 30, pp.
- Moussavou, G. *et al.* (2014). Anticancer effects of different seaweeds on human colon and breast cancers. *Mar Drugs*, 12(9), pp. 4898-4911.
- Müller, T. (2015). Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*, 75(2), pp. 157-174.
- Mushtaq, G. *et al.* (2014). Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13(8), pp. 1432-1439.
- Myung, C. S. *et al.* (2005). Improvement of memory by dieckol and phlorofucofuroeckol in ethanol-treated mice: possible involvement of the inhibition of acetylcholinesterase. *Arch Pharm Res*, 28(6), pp. 691-698.
- Nathalie, P. e Jean-Noël, O. (2008). Processing of amyloid precursor protein and amyloid peptide neurotoxicity. *Curr Alzheimer Res*, 5(2), pp. 92-99.
- Neurol, L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 17(11), pp. 939-953.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Nogueira, J. *et al.* (2018). Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Normative Data for the Portuguese Population. *Acta Médica Portuguesa*, 31(2), pp. 94-100.
- O'Sullivan, L. *et al.* (2010). Prebiotics from Marine Macroalgae for Human and Animal Health Applications. *Marine Drugs*, 8(7), pp. 2038-2064.
- OECD (2017). *Health at a Glance 2017*.
- Olasehinde, T. A. *et al.* (2019). Chemical characterization, antioxidant properties, cholinesterase inhibitory and anti-amyloidogenic activities of sulfated polysaccharides from some seaweeds. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 18, pp. 100182.
- Pajot, A. *et al.* (2022). Fucoxanthin from Algae to Human, an Extraordinary Bioresource: Insights and Advances in up and Downstream Processes. *Marine Drugs*, 20(4), pp. 222.
- Pangestuti, R. e Kim, S.-K. (2011). Biological activities and health benefit effects of natural pigments derived from marine algae. *Journal of Functional Foods*, 3(4), pp. 255-266.
- Panza, F. *et al.* (2019). A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 15(2), pp. 73-88.
- Parihar, M. S. e Brewer, G. J. (2010). Amyloid- $\beta$  as a modulator of synaptic plasticity. *J Alzheimers Dis*, 22(3), pp. 741-763.
- Park, S. K. *et al.* (2019). Fucoidan-Rich Substances from Ecklonia cava Improve Trimethyltin-Induced Cognitive Dysfunction via Down-Regulation of Amyloid  $\beta$  Production/Tau Hyperphosphorylation. *Marine Drugs*, 17(10), pp. 591.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), pp. 223-236; discussion 222.
- Patel, A. K. *et al.* (2022). Algae as an emerging source of bioactive pigments. *Bioresour Technol*, 351, pp. 126910.
- Peng, J. *et al.* (2011). Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Mar Drugs*, 9(10), pp. 1806-1828.
- Plaza, M., Cifuentes, A. e Ibáñez, E. (2008). In the search of new functional food ingredients from algae. *Trends in Food Science & Technology*, 19(1), pp. 31-39.
- Polidori, M. C. (2014). Preventive benefits of natural nutrition and lifestyle counseling against Alzheimer's disease onset. *J Alzheimers Dis*, 42 Suppl 4, pp. S475-482.
- Qi, H. *et al.* (2005). Antioxidant activity of different molecular weight sulfated polysaccharides from *Ulva pertusa* Kjellm (Chlorophyta). *Journal of Applied Phycology*, 17, pp. 527-534.
- Qiao, H. *et al.* (2019). Alpha-synuclein induces microglial migration via PKM2-dependent glycolysis. *Int J Biol Macromol*, 129, pp. 601-607.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Rahman, M. A. *et al.* (2021). Prospects of Marine Sterols against Pathobiology of Alzheimer's Disease: Pharmacological Insights and Technological Advances. *Marine Drugs*, 19(3), pp. 167.
- Reitz, C. e Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), pp. 640-651.
- Rengasamy, K. R. *et al.* (2014). Advances in algal drug research with emphasis on enzyme inhibitors. *Biotechnol Adv*, 32(8), pp. 1364-1381.
- Rocha, D. H. A., Pinto, D. C. G. A. e Silva, A. M. S. (2022). Macroalgae Specialized Metabolites: Evidence for Their Anti-Inflammatory Health Benefits. *Marine Drugs*, 20(12), pp. 789.
- Rockwood, K. *et al.* (2007). The clinical meaningfulness of ADAS-Cog changes in Alzheimer's disease patients treated with donepezil in an open-label trial. *BMC Neurol*, 7, pp. 26.
- Romano, S. *et al.* (2021). Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons Dis*, 7(1), pp. 27.
- Sahoo, A. K. *et al.* (2018). Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *J Ethnopharmacol*, 215, pp. 42-73.
- SanGiovanni, J. *et al.* (2007). The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol*, 125(9), pp. 1225-1232.
- Sanjeewa, K. K. A. *et al.* (2017). The potential of brown-algae polysaccharides for the development of anticancer agents: An update on anticancer effects reported for fucoidan and laminaran. *Carbohydr Polym*, 177, pp. 451-459.
- Schepers, M. *et al.* (2020). Edible seaweed-derived constituents: an undisclosed source of neuroprotective compounds. *Neural Regen Res*, 15(5), pp. 790-795.
- Schieber, M. e Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*, 24(10), pp. R453-462.
- Seo, D. O. e Holtzman, D. M. (2020). Gut Microbiota: From the Forgotten Organ to a Potential Key Player in the Pathology of Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 75(7), pp. 1232-1241.
- Seong, S. H. *et al.* (2017). BACE1 inhibitory activity and molecular docking analysis of meroterpenoids from *Sargassum serratifolium*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(15), pp. 3964-3970.
- Shao, P. *et al.* (2014). Effects of partial desulfation on antioxidant and inhibition of DLD cancer cell of *Ulva fasciata* polysaccharide. *Int J Biol Macromol*, 65, pp. 307-313.
- Shimizu, H. *et al.* (2015). Zonarol, a sesquiterpene from the brown algae *Dictyopteris undulata*, provides neuroprotection by activating the Nrf2/ARE pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 457(4), pp. 718-722.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Shrestha, S. *et al.* (2021). A phlorotannin isolated from *Ecklonia radiata*, Dibenzodioxin-fucodiphloroethol, inhibits neurotoxicity and aggregation of  $\beta$ -amyloid. *Phytomedicine Plus*, 1(4), pp. 100125.
- Silva, J. *et al.* (2019). Antioxidant and Neuroprotective Potential of the Brown Seaweed *Bifurcaria bifurcata* in an in vitro Parkinson's Disease Model. *Marine Drugs*, 17(2), pp. 85.
- Singh, A. *et al.* (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 24(8), pp.
- Stiger-Pouvreau, V. e Zubia, M. (2020). Macroalgal diversity for sustainable biotechnological development in French tropical overseas territories. *Botanica Marina*, 63(1), pp. 17-41.
- Sun, E. *et al.* (2022). The Pivotal Role of NF- $\kappa$ B in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), pp. 8972.
- Sun, X., Chen, W.-D. e Wang, Y.-D. (2015).  $\beta$ -Amyloid: The Key Peptide in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 6, pp.
- Tahmasebinia, F. e Emadi, S. (2017). Effect of metal chelators on the aggregation of beta-amyloid peptides in the presence of copper and iron. *Biometals*, 30(2), pp. 285-293.
- Tambasco, N., Romoli, M. e Calabresi, P. (2018). Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol*, 16(8), pp. 1239-1252.
- Tan, Y. Y., Jenner, P. e Chen, S. D. (2022). Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *J Parkinsons Dis*, 12(2), pp. 477-493.
- Thordardottir, S. *et al.* (2017). The effects of different familial Alzheimer's disease mutations on APP processing in vivo. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), pp. 9.
- Tiwari, S. *et al.* (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*, 14, pp. 5541-5554.
- Tsang, C. K. *et al.* (2005). Sargachromenol, a novel nerve growth factor-potentiating substance isolated from *Sargassum macrocarpum*, promotes neurite outgrowth and survival via distinct signaling pathways in PC12D cells. *Neuroscience*, 132(3), pp. 633-643.
- Tu, S. *et al.* (2014). Oligomeric A $\beta$ -induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 9(1), pp. 48.
- Vailati-Riboni, M. *et al.* (2022). Dietary Fiber as a Counterbalance to Age-Related Microglial Cell Dysfunction. *Front Nutr*, 9, pp. 835824.
- Vance, J. E. (2012). Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech*, 5(6), pp. 746-755.
- Vogels, T., Murgoci, A.-N. e Hromádka, T. (2019). Intersection of pathological tau and microglia at the synapse. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), pp. 109.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Voss, K. *et al.* (2014). Modulation of tau phosphorylation by environmental copper. *Transl Neurodegener*, 3(1), pp. 24.
- Wang, C. *et al.* (2021). Selective removal of astrocytic APOE4 strongly protects against tau-mediated neurodegeneration and decreases synaptic phagocytosis by microglia. *Neuron*, 109(10), pp. 1657-1674.e1657.
- Wang, X. *et al.* (2019). Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res*, 29(10), pp. 787-803.
- Wang, Z. *et al.* (2018). Copper chelators promote nonamyloidogenic processing of A $\beta$ PP via MT(1/2) /CREB-dependent signaling pathways in A $\beta$ PP/PS1 transgenic mice. *J Pineal Res*, 65(3), pp. e12502.
- Ward, R. J., Dexter, D. T. e Crichton, R. R. (2022). Iron, Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci*, 23(13), pp.
- Watt, N. T., Whitehouse, I. J. e Hooper, N. M. (2010). The role of zinc in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, pp. 971021.
- Wei, H. *et al.* (2017). Protective Effects of Fucoidan on A $\beta$ 25-35 and d-Gal-Induced Neurotoxicity in PC12 Cells and d-Gal-Induced Cognitive Dysfunction in Mice. *Mar Drugs*, 15(3), pp.
- Weinreb, O. *et al.* (2009). Neuroprotective molecular mechanisms of (-)-epigallocatechin-3-gallate: a reflective outcome of its antioxidant, iron chelating and neuritogenic properties. *Genes Nutr*, 4(4), pp. 283-296.
- Wijesekara, I. e Kim, S. K. (2010). Angiotensin-I-converting enzyme (ACE) inhibitors from marine resources: prospects in the pharmaceutical industry. *Mar Drugs*, 8(4), pp. 1080-1093.
- Xiang, S. *et al.* (2017a). Fucoxanthin Inhibits  $\beta$ -Amyloid Assembly and Attenuates  $\beta$ -Amyloid Oligomer-Induced Cognitive Impairments. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(20), pp. 4092-4102.
- Xiang, S. *et al.* (2017b). Fucoxanthin Inhibits  $\beta$ -Amyloid Assembly and Attenuates  $\beta$ -Amyloid Oligomer-Induced Cognitive Impairments. *J Agric Food Chem*, 65(20), pp. 4092-4102.
- Xiao, S. *et al.* (2021). A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther*, 13(1), pp. 62.
- Xu, Y., Deng, Y. e Qing, H. (2015). The phosphorylation of  $\alpha$ -synuclein: development and implication for the mechanism and therapy of the Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 135(1), pp. 4-18.
- Yahfoufi, N. *et al.* (2018). The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*, 10(11), pp.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

- Yamamoto, K. *et al.* (2011). Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas. *Cancer Lett*, 300(2), pp. 225-234.
- Yang, E. J. *et al.* (2015). Phloroglucinol Attenuates the Cognitive Deficits of the 5XFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 10(8), pp. e0135686.
- Yang, E. J. *et al.* (2018). Phloroglucinol ameliorates cognitive impairments by reducing the amyloid  $\beta$  peptide burden and pro-inflammatory cytokines in the hippocampus of 5XFAD mice. *Free Radic Biol Med*, 126, pp. 221-234.
- Yemula, N. *et al.* (2021). Parkinson's Disease and the Gut: Symptoms, Nutrition, and Microbiota. *J Parkinsons Dis*, 11(4), pp. 1491-1505.
- Yoo, M. S. *et al.* (2012). Fucosterol isolated from *Undaria pinnatifida* inhibits lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and pro-inflammatory cytokines via the inactivation of nuclear factor- $\kappa$ B and p38 mitogen-activated protein kinase in RAW264.7 macrophages. *Food Chem*, 135(3), pp. 967-975.
- Yoon, J.-H. *et al.* (2021). Dieckol Ameliorates A $\beta$  Production via PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  Regulated APP Processing in SweAPP N2a Cell. *Marine Drugs*, 19(3), pp. 152.
- Yoon, N. Y. *et al.* (2009). Phlorotannins from *Ishige okamurae* and their acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitory effects. *Journal of Functional Foods*, 1(4), pp. 331-335.
- Young, A. J. e Lowe, G. L. (2018). Carotenoids-Antioxidant Properties. *Antioxidants (Basel)*, 7(2), pp.
- Zecca, L. *et al.* (2004). Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*, 5(11), pp. 863-873.
- Zelcer, N. *et al.* (2007). Attenuation of neuroinflammation and Alzheimer's disease pathology by liver x receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(25), pp. 10601-10606.
- Zhang, F. L. *et al.* (2014). Therapeutic Effects of Fucoidan in 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rat Model of Parkinson's disease: Role of NADPH oxidase-1. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 20, pp.
- Zhang, L. *et al.* (2018). Fucoidan Protects Dopaminergic Neurons by Enhancing the Mitochondrial Function in a Rotenone-induced Rat Model of Parkinson's Disease. *Aging Dis*, 9(4), pp. 590-604.
- Zhang, Z. *et al.* (2020). The degraded polysaccharide from *Pyropia haitanensis* represses amyloid beta peptide-induced neurotoxicity and memory in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules*, 146, pp. 725-729.
- Zhao, C. *et al.* (2017). Bioactive compounds from marine macroalgae and their hypoglycemic benefits. *Trends in Food Science & Technology*, 72, pp.
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(12), pp. 723-738.

**Potencial aplicação de compostos bioativos de macroalgas marinhas no tratamento e/ou prevenção de doenças neurodegenerativas**

Zucca, F. A. *et al.* (2017). Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 155, pp. 96-119.