



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR, EMBRIOLOGIA E GENÉTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E DO
DESENVOLVIMENTO
LABORATÓRIO DE BIOLOGIA CELULAR DE GLIOMAS

ÊNDEL ALVES GOMES DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA FUcoxantina CONTRA O ESTRESSE OXIDATIVO NA
FISIOPATOLOGIA DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: REVISÃO
INTEGRATIVA**

FLORIANÓPOLIS

2023

Êndel Alves Gomes De Oliveira

**AVALIAÇÃO DA FUcoxANTINA CONTRA O ESTRESSE OXIDATIVO NA
FISIOPATOLOGIA DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: REVISÃO
INTEGRATIVA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Biologia Celular e do Desenvolvimento da Universidade
Federal de Santa Catarina, para obtenção do título de
mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Orientadora: Prof^a. Dra^a. Cláudia Beatriz Nedel Mendes de
Aguar

FLORIANÓPOLIS

2023

Êndel Alves Gomes De Oliveira

Avaliação da fucoxantina contra o estresse oxidativo na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas: revisão integrativa

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof^a. Dr^a. Talita Jeremias
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr^a. Carla Inês Tasca
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Rui Daniel Schröder Prediger
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Prof.^a Dr.^a Evelise Maria Nazari
Coordenadora do Programa

Prof.^a Dr.^a Cláudia Beatriz Nedel Mendes de Aguiar
Orientadora

Florianópolis, 30 de março de 2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, que sempre esteve presente me ajudando e apoiando em todos os momentos, não somente nestes dois anos, mas em toda minha vida. A criação não seria completa sem vocês! E estudá-la sem ter vocês, seria como, tentar imaginar um universo, repleto de galáxias, sem jamais ter visto uma única estrela. Dedico também:

Às Escolas de todo o Brasil e do mundo, que desejem tornar mais aprimorado a educação dos nossos jovens.

Às Universidades de formação de professores, que desejam tornar mais vivo e mais ativo o preparo dos futuros professores.

Aos meus professores, que fizeram com que a caminhada que me trouxe até aqui fosse agradável e cheia de belas surpresas.

Aos meus amigos e amigas, que sempre me ajudaram a viver e viver da melhor forma possível.

A todos aqueles que sem temor e preconceito, enveredam a procura da verdade, apresento este trabalho acadêmico como mais uma ferramenta para auxiliá-los nesta caminhada.

À ilustríssima Exm^a. Prof^a. Dra. Alice Teixeira Ferreira, com o título *Professor Honoris Causa*, pela UNIFESP, uma ilustre figura brasileira, de valorosa qualificação intelectual, de acentuada formação humanística e exemplar inteireza moral. Mulher genial de personalidade fascinante, uma das maiores cientistas do Brasil, uma médica autêntica, uma professora maravilhosa, grande mulher de Fé e grande guerreira.

Alice é um testemunho para todos nós professores: dedicação e amor à ciência, amor pelos alunos e uma valorosa discípula de Cristo. Ensinando-nos que não é possível deixar de reconhecer a dignidade de cada pessoa humana.

Sou imensamente grato pela inspiração que é para mim e por fazer parte de minha história. Sinto-me sumamente honrado em ser seu amigo. As conversas realizadas a fim de contribuir na redação deste escrito e o início dessa jornada. Uma mulher de ouro. Sempre estará em nossas orações e memórias.

A todos que nesse período de tumulto e turbulência foram visitados pela dor e pelo sofrimento, que este pequeno projeto de pesquisa possa reverberar em alívio ao sofrimento humano pelos meios que a Ciência tem para prestar serviço à sociedade, deste território e do mundo inteiro.

Ao Deus criador, que nos dotou com conhecimento e sabedoria para estudar e conhecer as obras das Suas próprias mãos. “A inteligência de alguém é um presente para todos” (*Dr. Jérôme Lejeune*, pediatra e geneticista descobridor da síndrome de Down e “ganhador” do Nobel de Medicina de 1970).

† in memoriam dos seus 28 anos de falecimento,

*e de sua grande decepção, quando os governos usaram
o rastreamento da trissomia do cromossomo 21
contra as pessoas com deficiência.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha primeira orientadora, Andrea Trentin quando iniciamos os contatos preliminares antes do ingresso ao Programa e a minha segunda e presente orientadora, a ilustríssima Prof^a. Dr^a. Cláudia Beatriz Nedel Mendes de Aguiar, por ter me ajudado a desenvolver este trabalho, por toda a atenção dedicada na realização da pesquisa e por ter acreditado em mim, com uma postura humana de uma docente dedicada à ciência e generosa com membros desta Universidade.

Meu agradecimento formal e material a toda Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), por ser um espaço que privilegia o conhecimento e onde todas as ideias são bem recebidas. Foi na UFSC que meu interesse - já existente - na biologia das células-tronco se trasladou para uma dedicação de sua aplicação no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Ao PPGBCD que deliberou procedente o pedido de recurso no ato de inscrição. Sempre me senti interessado em aprofundar-me nesta temática, comecei buscando desde cedo, nos anos finais do colegiado e nos anos iniciais da faculdade, em livros, artigos, palestras e vídeos e como tenho feito até hoje. E nesta ocasião, tive a feliz oportunidade de conhecer muitos laboratórios e o PPGBCD através da internet. Logo, este curso torna-se de grande valor, em olhar pessoal e em olhar social, pois servirá para me dar grande fundamentação acerca desta temática, para continuar a me dispor inteiramente ao serviço da Sociedade.

Minha vênia aos laboratórios que passei, pelo acolhimento, pela estrutura material e imaterial que viabilizaram esta pesquisa. Foi ótimo fazer parte deste time e espero continuar essa colaboração de forma frutuosa.

O presente trabalho foi realizado com apoio financeiro concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), para a bolsa de mestrado. Do qual sou imensamente grato, pois tornou possível e a produção com qualidade desta dissertação. E pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela parceria com todo o Programa de Pós-Graduação, para os projetos desenvolvidos pelos colegas.

Assim como também, agradeço ao apoio técnico dos Laboratórios do Centro de Ciências Biológicas, como o (LACERT, LBCG, LCME, LAMEB e demais), e pelas pessoas que lá trabalham e sempre nos atendem com um sorriso no rosto, sempre dispostas a ajudar.

Aos diretores, funcionários e voluntários da Universidade Federal de Santa Catarina. Meus agradecimentos também aos professores do Programa, que são fonte de admiração e incentivo, pela dedicação e contribuição à minha formação acadêmica.

Agradeço, também, à Profa. Dra. Talita Jeremias pelas discussões científicas e sugestões durante o desenvolvimento deste projeto. Ao Prof. Dr. Ricardo Garcez, pelas contribuições durante os seminários, um homem brilhante.

A todos que compõem o LBCG, um laboratório com um ambiente de trabalho saudável, amigável e motivo de orgulho para todos.

Agradeço, em especial às caríssimas Priscilla, Carmem e Karynne, que durante os anos de formação compartilhamos valiosas ponderações científicas.

Aos colegas da turma do PPGBCD, iniciar a graduação juntos possibilitou mais que a divisão de trabalhos e apresentações, sonhos e projetos. A todos os outros que estão guardados em minha memória, eternizados por sentimentos bons de partilha e dedicação.

Aos técnicos do departamento, pelo suporte acadêmico e científico. Às secretarias, muito obrigado pelo serviço prestado e pela atenção dispensada a nós alunos. Em especial à Kleyton A. Steinbach, da Secretaria Integrada de Pós-graduação, por toda dedicação gentil que você sempre prestou. Você é um cara de ouro.

Aos amigos e familiares pelo companheirismo e generosidade sempre presente, enchendo de alegrias durante todos os anos de estudo, nunca irei esquecer todos os favores prestados que serão retribuídos quando oportuno.

Aos amigos da Comunidade Santo Ivo, pela generosidade em me receber em sua habitação e rezar copiosamente pelos necessitados, guardarei eternamente em meu coração e rezarei por cada um.

Toda minha gratidão, de coração à Glenda Rodrigues por ser a única pessoa a me transformar por dentro e me fazer perceber, de modo concreto, o amor da minha vida em nossa cumplicidade. Mesmo que a palavra 'obrigado' signifique tanto, não expressará por inteiro o quanto seus gestos atenciosos foram importantes em terem ajudado na conclusão deste trabalho e de vencer uma etapa de grau formativo de mestrado.

Agradeço a Deus por ter se revelado e nos mostrado tudo com sua magnânima sabedoria e misericórdia; por ter se encarnado, conforme a razão afirma, de *natureza*

e de *pessoa*, na Virgem Maria, pois assim nos mostrou o caminho da plenitude com a humildade.

Quaisquer erros sobre os fatos ou na sua interpretação são – como é lógico – unicamente meus.

Agradeço aos docentes de todo território geográfico pelo serviço que prestam à humanização, formação e a Educação por completo, e peço a Deus que vos encha de seus dons.

Este trabalho de pesquisa tem para mim um sabor bastante especial, quiçá esteja, a quem compete levar adiante a ciência, à altura da magnitude intelectual e da grandeza moral dos que me precedem.

As duas escolhas são profundamente perigosas. Ambas negam a verdade. Ambas reduzem a nobreza da humanidade. E ambas são desnecessárias. O Deus da Bíblia é também o Deus do Genoma. Pode ser adorado na catedral ou no laboratório. Sua criação é majestosa, esplêndida, complexa e bela – e não pode guerrear consigo mesma. Só nós, humanos imperfeitos, podemos iniciar batalhas assim. E só nós podemos acabar com elas.

Dr. Francis Collins
(Diretor do Projeto Genoma Humano)

RESUMO

Doenças Neurodegenerativas (DNs) são neuropatias debilitantes ainda sem cura, que afetam os adultos com maior incidência em idosos. A fisiopatologia desse grupo de doenças envolve uma cascata de eventos incluindo assinaturas epigenéticas, excitotoxicidade, neuroinflamação, estresse oxidativo, alterações de canais iônicos, apoptose, senilidade e senescência que podem comprometer o funcionamento das células de forma irreversível. O estresse oxidativo (EO) é uma característica comum em condições patológicas e um dos principais fatores envolvidos nos danos das DNs. Por essa razão, a regulação da produção e limpeza das espécies reativas de oxigênio (ROS) é um alvo terapêutico promissor. Como inovação estratégica, a aplicabilidade da fucoxantina pode atuar em múltiplos alvos celulares e moleculares relacionados à neuroproteção, tornando-se um caminho para atenuar a neurodegeneração. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da fucoxantina contra o estresse oxidativo envolvido na fisiopatologia nas DNs por meio de revisão da literatura. Este trabalho foi baseado no método prisma com busca avançada nas bases PUBMED, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e GOOGLE SCHOLAR. Foram considerados estudos pré-clínicos (*in vivo*) e experimentais (*in vitro*) com a fucoxantina em trabalhos disponíveis até o presente ano. Baseando-se no vocabulário controlado (DeCS) e (MeSH) definiu-se os descritores e palavras-chave. O estudo identificou 110 trabalhos, dos quais 100 foram excluídos com base nos critérios de exclusão e 10 finalmente incluídos. Estes avaliaram mecanismos celulares, moleculares e vias de sinalização específicas, demonstrando efeitos positivos da fucoxantina em modelos de DNs *in vivo* e *in vitro*, ao atuar em múltiplos alvos etiológicos, como estresse oxidativo, neuroinflamação, agregação de proteínas, perda neuronal, desregulação da neurotransmissão, no controle da morte neuronal, promovendo neurogênese, neuroproteção, sobrevivência, proliferação, plasticidade, proteção das células nervosas à citotoxicidade do EO. Esses resultados demonstraram que os efeitos neuroprotetores da fucoxantina estão relacionados às suas bioatividades. Desse modo, pode-se sugerir que a fucoxantina apresenta uma contribuição positiva para retardar a neurodegeneração na aplicação em citoterapias específicas. Em termos de segurança, não houve formações tumorigênicas ou qualquer efeito adverso detectável após os tratamentos e podem futuramente constituir uma nova, interessante e promissora alternativa para o desenvolvimento de produtos, processos e estabelecimento de protocolos e tecnologias de medicina regenerativa. A administração de Fx pode ser uma terapia promissora e segura para a recuperação da função motora prejudicada e amenização significativa da sintomatologia das patologias neurodegenerativas. Entretanto, mais estudos são esperados para avaliar o benefício da fucoxantina em pacientes com DNs.

Palavras-chave: Doenças Neurodegenerativas, Fucoxantina, Antioxidantes, Estresse Oxidativo, Neuroproteção, Inovação Terapêutica.

ABSTRACT

Neurodegenerative Diseases (NDs) are debilitating neuropathies with no cure yet, which affect adults with a higher incidence in the elderly. The pathophysiology of this group of diseases involves a cascade of events including epigenetic signatures, excitotoxicity, neuroinflammation, oxidative stress, changes in ion channels, apoptosis, senility and senescence that can irreversibly compromise cell function. Oxidative stress (OS) is a common feature in pathological conditions and one of the main factors involved in ND damage. For this reason, the regulation of production and scavenging of reactive oxygen species (ROS) is a promising therapeutic target. As a strategic innovation, the applicability of fucoxanthin can act on multiple cellular and molecular targets related to neuroprotection, becoming a way to attenuate neurodegeneration. The aim of this study was to evaluate the role of fucoxanthin against the oxidative stress involved in the pathophysiology of NPs through a literature review. This work was based on the prism method with advanced search in PUBMED, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE and GOOGLE SCHOLAR databases. Pre-clinical (in vivo) and experimental (in vitro) studies with fucoxanthin were considered in works available up to the present year. Based on the controlled vocabulary (DeCS) and (MeSH) the descriptors and keywords were defined. The study identified 110 works, of which 100 were excluded based on the exclusion criteria and 10 were finally included. These evaluated cellular and molecular mechanisms and specific signaling pathways, demonstrating positive effects of fucoxanthin in ND models in vivo and in vitro, acting on multiple etiological targets, such as oxidative stress, neuroinflammation, protein aggregation, neuronal loss, neurotransmission dysregulation, in the control of neuronal death, promoting neurogenesis, neuroprotection, survival, proliferation, plasticity, protection of nerve cells against OS cytotoxicity. These results demonstrate that the neuroprotective effects of fucoxanthin are related to its bioactivities. Thus, it can be suggested that fucoxanthin presents a positive contribution to delay neurodegeneration when applied in specific cytotherapies. In terms of safety, there were no tumorigenic formations or any adverse effect detectable after the treatments and may in the future constitute a new, interesting and promising alternative for the development of products, processes and establishment of protocols and technologies for regenerative medicine. The administration of Fx can be a promising and safe therapy for recovering impaired motor function and significantly alleviating the symptoms of neurodegenerative pathologies. However, more studies are expected to evaluate the benefit of fucoxanthin in patients with NPs.

Keywords: Neurodegenerative Diseases, Fucoxanthin, Antioxidants, Oxidative Stress, Neuroprotection, Therapeutic Innovation.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Estrutura molecular | 23 |
| Figura 2. Análise de palavras-chave da pesquisa de bioatividade da Fx durante 2017-2022 da base de dados Web of Science (realizado em 9 mar. 2022) | 25 |
| Figura 3. Prospecção de pesquisas em fucoxantina | 30 |
| Figura 4. Implicações do estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas | 41 |
| Figura 5. Características marcantes de câncer e doenças neurodegenerativas | 42 |
| Figura 6. Fluxograma dos resultados de busca e seleção | 47 |
| Figura 7. Efeito “jardim de infância” (apoptose contagiosa entre as células vizinhas) na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas | 57 |
| Figura 8. Possíveis vias celulares para os principais efeitos protetores da fucoxantina | 67 |
| Figura 9. Modelo proposto de via de sinalização envolvida com a FX prevenindo ROS induzidas por 6-OHDA | 68 |
| Figura 10. Patogênese da (DA) e diferentes alvos moleculares da terapia com fucoxantina | 71 |
| Figura 11. Patogênese da doença de Parkinson (DP) e diferentes alvos moleculares da terapia com fucoxantina | 73 |
| Figura 12. Origem e biotransformação da fucoxantina <i>in vivo</i> | 74 |

Tabela 1. Doenças Neurodegenerativas que são acompanhadas por produção aberrante de ROS e por estresse oxidativo crônico 45

Tabela 2. Resultados sobre os mecanismos celulares e moleculares da Fx sobre os prejuízos do estresse oxidativo fisiopatológico nas DNs, utilizadas para desenvolver terapias específicas 59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6-hidroxidopamina

6-OHDA - Oxidopamina

A β - Peptídeo beta amiloides
ABTS - ácido 2,2'-azinobis-(ácido 3-
etilbenzotiazolina-6-sulfônico)
ACC - Agenesia do Corpo Caloso
AChE - Enzima acetilcolinesterase
AD - Alzheimer disease
Akt - proteína quinase B
ALD - Adrenoleucodistrofia
ALXDRD - Doença de Alexander
AME - Atrofia muscular espinhal
AMS - Atrofia multissistêmica
APP - Proteína precursora de amiloide
ARPE-19 - Células epiteliais
pigmentadas da retina humana
AR415 - Sítio de ligação
Asx - Astaxantina
A-T - Ataxia Telangiectasia
BACE - enzima clivadora do sítio beta
da APP
BACE-1 - Beta-secretase 1
Ba/F3 - Linha celular murina pró-B
dependente de interleucina-3 (IL-3)
para crescimento
BDNF - Fator neurotrófico derivado do
cérebro
BHE - barreira hematoencefálica
BIL - Bilirrubina
BSMA - Doença de Kennedy ou Atrofia
Muscular Bulbo-Espinal
BV-2 - Célula microglial derivada de
murino C57/BL6
BuChE - Butirilcolinesterase
cAMP - Monofosfato de adenosina
cíclico
CAT - Enzima catalase
C57/BL6 - Cepa endogâmica comum
de camundongos de laboratório (*Mus
musculus*)
CEM - Células estromais
mesenquimais
CDK5 - Quinase 5 dependente de
ciclina
ChAT+ - Regiões colina
acetiltransferase positivas
ChAT - Colina acetiltransferase
CHO - Células de ovário de hamster
chinês
Ciclina E - Proteína pertencente à
família das ciclinas
Ciclina F - Proteína pertencente à
família das ciclinas
Ciclina D - Proteína pertencente à
família das ciclinas
CMT - Doença de Charcot-Marie-Tooth
COX-2 - Ciclo-oxigenase-2
CS - Quitosana polimérica
CS-NGs - Nanogéis de quitosana
CT - Células-tronco
Cu-SOD - superóxido dismutase
dependente de cobre
C9ORF72 - Cromossomo 9 quadro de
leitura aberto 72
DA - Doença de Alzheimer
DCFH-DA - Diacetato de dicloro-di-
hidro-fluoresceína
DCL - Doença do corpo de Lewy
DeCS - Descritores em Ciência da
Saúde

DFT - Demência frontotemporal
 DH - Doença de Huntington
 DJ-1 ou PARK7 - Proteína deglicase
 DJ-1
 DK - Doença de Krabbe
 DMJ - Doença de Machado Joseph
 DMRI - Degeneração Macular
 Relacionada à Idade
 DNAI - Doença de Seitelberger ou
 Distrofia Neuroaxonal Infantil
 DNs - Doenças neurodegenerativas
 DPPH - 2,2-difenil-1-picrilhidrazil
 FRDA - Ataxia de Friedreich
 EAATs - Transportadores de
 aminoácidos excitatórios
 EAE - Extração assistida por enzimas
 EAU - Extração assistida por ultrassom
 EET - Encefalopatias espongiiformes
 transmissíveis
 EGFR - epidermal growth factor
 receptor (receptor do fator de
 crescimento epidérmico)
 ELA - Esclerose lateral amiotrófica
 EO - Estresse oxidativo
 ERK1/2 - Proteína quinase regulada
 por sinal extracelular
 ERO - Espécie reativas de oxigênio
 EROs - Espécies reativas de oxigênio
 ERNs - Espécies reativas de nitrogênio
 ESCs - Células-tronco embrionárias
 FUS - Proteína nuclear fundida em
 sarcoma
 Fx - Fucoxantina
 GAN - Neuropatia Axonal Gigante
 GBM - Glioblastoma Multiforme
 GCL - Glutamato-cisteína ligase
 GCLC - Subunidade catalítica da
 glutamato cisteína ligase
 GL - Glicolipídio
 GPX - Glutaciona peroxidase
 Grx - Glutarredoxina
 GSK3 β - Enzima glicogênio sintase
 quinase 3 β
 GSH - Glutaciona redutase
 GSSG - Glutaciona oxidada
 GST - Glutaciona transferase
 HD - Huntington disease
 hMAOA - Anticorpo Policlonal
 Monoamine Oxidase A Humana
 hMAOB - Anticorpo Policlonal
 Monoamine Oxidase B Humana
 HNE - Composto hidroxinonenal
 HO-1 - Heme oxigenase-1
 HSPB1 - Proteína de choque térmico
 beta-1
 HTT - Gene
 H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio
 ICV-STZ - estreptozotocina
 intracerebroventricular
 antioxidantes endógenos enzimáticos
 IL-1 β - Interleucina 1-beta
 IL-6 - Interleucina 6
 iNOS - Óxido nítrico sintases
 iPSCs - Células-tronco pluripotentes
 induzidas
 JNK1/2 - Proteína pertencente à família
 MAPK

Keap1 - Proteína 1 associada a ECH do tipo Kelch

LACERT - Laboratório de Células-Tronco e Regeneração Tecidual

LBGC - Laboratório de Biologia Celular de Gliomas

LCN - Doença de Batten ou Lipofuscinose ceróide neuronal

LRRK2 ou PARK8 - Quinase 2 de repetição rica em leucina

MAE - Extração por solvente assistida por micro-ondas

MAO - Monoamina Oxidase

MAOA - Anticorpo Policlonal Monoamine Oxidase A

MAOB - Anticorpo Policlonal Monoamine Oxidase B

MAPK - Subfamília de proteínas-quinase específicas de serina/treonina

MAPT - Proteína tau associada a microtúbulos

MBPs - Proteínas de ligação a metais

MD - Doença de Menkes

MDA - Malondialdeído

ME - Extração por maceração

MEC - Matriz extracelular

MEK - Proteína cinase ativada por mitógeno

MEL - Melatonina

MeSH - Medical Subject Headings

Mn-SOD - Superóxido dismutase dependente de manganês

MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

MPP+ - 1-metil-4-fenilpiridina

MS - Sclerosis multiple

MSCs - Células-tronco mesenquimais

MSR - Metionina sulfóxido redutase

NAT - Enzima arilamina-N-acetiltransferase

NF-κB - Complexo proteico Fator nuclear kappa-B

NMDA - N-metil-D-aspartato

NO - Óxido nítrico

NQO1 - Nicotinamida quinona oxidorreductase 1

Nrf2 - fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2

NSCs - Células-tronco neurais

p38 ou p38 MAPK - Proteínas quinase ativadas por mitógenos p38

P53 ou TP53 - Proteína de tumor de massa molecular 53 kDa

PARK6 - Deglicase 6 associada ao parkinsonismo

PAS - Sítio aniônico periférico

PAs - Poliaminas

PC12 - Linha celular derivada de um feocromocitoma da medula adrenal de rato

PD - Parkinson disease

PGE2 - Prostaglandina-E2

PI3-K - fosfoinositídeo 3-quinase

PiD - Doença de Pick

PIN1 - Peptidil-prolil cis-trans isomerase NIMA-interagindo 1

PINK1 - Quinase PTEN-induzida 1

PLE - Extração líquida pressurizada

PLGA-PEG-Fuc - Ácido polilático-co-glicólico-nanopartículas de fucoxantina carregadas de polietilenoglicol
 poliQ - Poliglutamina
 PON - Enzima paraoxonase
 PP2 - Proteína fosfatase 2
 PPIases ou PIN1 - Peptidil-Proilil cis/trans isomerase microbiana
 PrP ou CD230 - Proteína do Prião
 Prx - Peroxirredoxina
 PSEN1/2 - proteína precursora de amilóide presenilina 1/2
 PSP - Paralisia supranuclear progressiva
 PTEN - Fosfatase homóloga à tensina
 RBL - Células basófilas de leucemia
 ROS - Espécies reativas de oxigênio
 SAH - Síndrome de Alpers-Huttenlocher
 SFE - Extração com fluído supercrítico
 SGSS - Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
 SH-SY5Y - Linhagem Celular de Neuroblastoma Humano
 Sirt1 - Proteína desacetilase desacetilase-1 ou Sirtuina 1
 SLC7A11 - Gene
 SNC - Sistema nervoso central
 SNpc - Substância negra de parte compacta
 SOD1 - Enzimas superóxido dismutase 1
 SOD2 - Enzimas superóxido dismutase 2
 SOD3 - Enzimas superóxido dismutase 3
 SR - Síndrome de Rett
 SZ - Síndrome de Zellweger
 TDP-43 - Proteína transativa de ligação ao DNA 43
 TH - Tirosina hidroxilase
 TLS - Translocado LipoSarcoma
 TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
 TR ou Trx - Tiorredoxina redutase
 TRS - Síndrome de Troyer
 Trx - Tiorredoxina
 TrxR - Tiorredoxina redutase
 TYR525 - Sítio de ligação
 U-373 MG - Astrocitoma glioblastoma humano derivado de um tumor maligno
 UA - Ácido úrico
 UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
 UDP-galactopirranose mutase
 UGM - Flavoenzima
 xCT - Sistema antiportador de cistina/glutamato
 γ -H2AX - Histona membro da família H2AX
 Zn-SOD - superóxido dismutase dependente de zinco

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 21 |
| | 1.1 Potencial neurofarmacológico dos carotenóides em DNs | 23 |
| | 1.1.1 Fucoxantina como agente terapêutico | 23 |
| | 1.1.2 Extração e Purificação | 27 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 1.1.3 | Bioatividades | 29 |
| 1.1.4 | Neuroproteção | 31 |
| 1.1.5 | Viabilidade da abordagem com biomateriais acoplando Fx | 33 |
| 1.1.6 | Contribuição para o desenvolvimento de produtos, processos, protocolos e tecnologias de medicina regenerativa | 35 |
| 1.2 | Aspectos neurobiológicos do estresse oxidativo em DNs | 37 |
| 1.2.1 | Abordagem alternativa em DNs | 44 |
| 1.2.2 | Mecanismos celulares e moleculares entre o surgimento de DNs e o crescimento do gliomas | 47 |
| 1.2.3 | Mecanismos moleculares dos efeitos da fucoxantina em DNs | 49 |
| 1.2.4 | Aspectos Bioéticos | 50 |
| 2 | JUSTIFICATIVA | 53 |
| 3 | OBJETIVOS | 54 |
| 3.1 | Geral | 54 |
| 3.2 | Específico | 54 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS | 55 |
| 4.1 | Revisão da literatura | 55 |
| 4.2 | Busca de dados | 55 |
| 4.3 | Critérios de inclusão, exclusão e elegibilidade | 55 |
| 4.4 | Análise de dados | 56 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 57 |
| 5.1 | Apresentação dos estudos selecionados na revisão | 57 |
| 5.2 | Mecanismos de defesa antioxidantes da fucoxantina | 62 |
| 5.3 | Fucoxantina como alternativa anti-estresse oxidativo em DNs | 64 |
| 5.4 | Vias de sinalização envolvidas | 66 |
| 5.5 | Efeitos da Fx para retardar a neurodegeneração | 70 |
| 5.6 | Possibilidade de terapia nas sintomatologias | 74 |
| 6 | CONCLUSÃO | 76 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 77 |
| | ANEXOS | 102 |

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial é um fator de risco ao aumento da incidência de desordens neurodegenerativas (EBRAHIMI et al., 2021). Estas doenças são um dos problemas médicos e socioeconômicos dos mais importantes na

atualidade e cujas causas são ainda desconhecidas. Além disso, apresentam grande impacto na vida profissional, social e familiar dos pacientes, podendo levar a uma incapacidade total para exercerem qualquer tipo de atividade cotidiana (VAN BALKOM et al., 2020; ZAHRA et al., 2020).

As doenças neurodegenerativas (DNs) são enfermidades do sistema nervoso ainda sem cura, que afetam pessoas de todas as idades. Elas resultam da degeneração neural progressiva que vai se tornando mais grave com o passar dos anos, podendo afetar o movimento do corpo (ataxias) e o funcionamento do cérebro, originando demência (FERREIRA, 2016). A fisiopatologia dessas doenças envolve uma cascata de eventos incluindo assinaturas epigenéticas, excitotoxicidade, inflamação, estresse oxidativo (EO), alterações de canais iônicos, apoptose e envelhecimento celular, que contribuem para a morte celular e dano tecidual (REKATSINA et al., 2020).

O EO é um dos principais fatores envolvidos nos danos da degeneração no sistema nervoso central (SNC) induzindo neurotoxicidade, morte celular e senescência (LEE, HE e LIOU, 2021). Embora tenha uma função importante na homeostase e sinalização celular (*eustress*), destaca-se que a produção excessiva das espécies reativas de oxigênio (EROs) e seu acúmulo, levam ao EO danoso (*distress*), causando distúrbios mitocondriais, danificando biomoléculas importantes como proteínas, lipídios ou ácidos nucleicos, desencadeando senescência celular e envelhecimento cronológico em vários tecidos (MONDAL et al., 2021).

Novas alternativas de medicina regenerativa para tratamento de doenças crônicas e neurodegenerativas surgem com a aplicabilidade clínica da fucoxantina (Fx), um composto natural, carotenoide, presente nas algas (DIN et al., 2022). Muitos estudos de revisão descreveram as propriedades da Fx em relação à saúde humana (Xiao et al., 2020) e parte do efeito terapêutico dessa substância baseia-se na sua ação anticancerígena (Mei et al., 2017), antidiabética (Mikami et al., 2017), antiobesidade (MIKAMI e HOSOKAWA, 2013), neuroprotetora (HU et al., 2018), anti-inflamatórias (Yang et al., 2020), antiangiogênica (Sugawara et al., 2006), citoprotetora (Heo et al., 2008), seu efeito protetor ósseo (Das et al., 2010), efeito protetor ocular (Shiratori et al., 2005), efeito antimalárico (Afolayan et al., 2008), efeito protetor da pele (Urikura, Sugawara e Hirata, 2011), efeito hepatoprotetor (Woo et al., 2010), assim como atividade antioxidante (ZHANG et al., 2014; MAEDA et al., 2018).

O desenvolvimento tecnológico da fucoxantina como biorrecurso extraordinário (Pajot et al., 2022) já foi capaz de apresentar atividades quimiopreventivas (Nazar et al., 2022), efeitos em modelos de doenças, como leucemia, câncer de bexiga urinária, linfoma (Mikami e Hosokawa, 2013), glioblastoma multiforme (GBM) (Pruteanu et al., 2020, Lopes et al., 2020), Alzheimer (Yang et al., 2021b), Parkinson (Sun et al., 2020), dentre outros (MOHIBBULLAH et al., 2022).

O Laboratório de Biologia Celular de Gliomas da Universidade Federal de Santa Catarina (LBGC/UFSC) vem desenvolvendo pesquisas para tratamentos para o GBM, buscando-se caracterizar a aplicação de compostos alternativos (como a Fx e as chalconas) por abordagens *in vitro* sob os processos celulares envolvidos na progressão tumoral, como proliferação, clonogenicidade, migração, invasão, diferenciação, morte celular, produção e interação de proteínas de matriz extracelular e neoangiogênese. Além disso, diversos trabalhos demonstraram efeitos positivos da Fx em modelos de doenças neurodegenerativas *in vivo* e *in vitro* (LI et al., 2021b; YANG et al., 2021c; CHEN et al., 2021). Neste sentido, o potencial positivo da Fx, sobre a neuroproteção, controla a morte neuronal promovendo neurogênese, sobrevivência, proliferação, plasticidade sináptica (Xiao et al., 2020), ativação de vias de sinalização (Yang et al., 2019) e proteção das células nervosas contra o EO (Liu, Liang e Hu, 2011), através de indicadores de citotoxicidade analisados hodiernamente como também em outrora (FAKHRI et al., 2021).

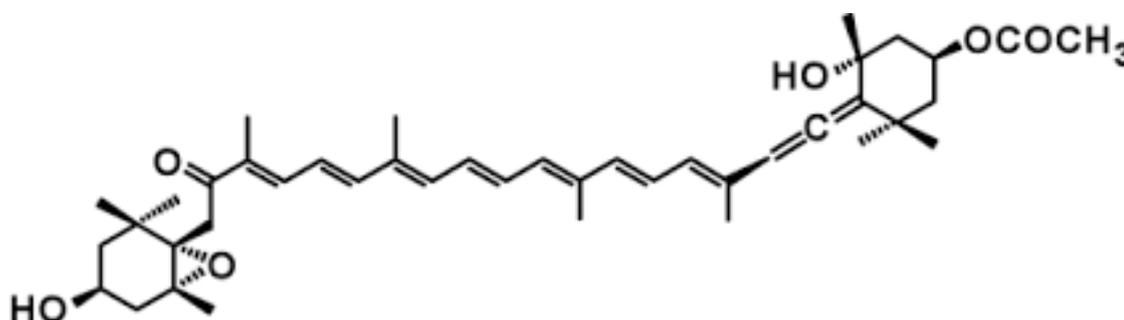
1.1 Potencial neurofarmacológico dos carotenóides em DNs

1.1.1 Fucoxantina como agente terapêutico

Muitos compostos naturais presentes em alimentos são considerados potenciais agentes de inovação terapêutica (polifenóis, glicosinolatos, carotenóides,

terpenóides etc). No entanto, as algas, apesar de já fazerem parte da alimentação humana há bastante tempo, só recentemente receberam maior atenção da academia e das indústrias como fonte de bioativos também, como é o da Fx, por seu amplo espectro funcional biológico. Este carotenoide é encontrado em algas diatomáceas e pardas, responsável por cerca de 12% da produção de carotenóides na natureza, um dos mais prevalentes (PENG et al., 2011).

A primeira vez que Fx foi isolada foi em 1914, e foi extraído de três tipos de algas marrons (*Dictyota*, *Laminaria* e *Fucus*) na Alemanha (WILLSTÄTTER; PAGE, 1914). Sua estrutura química (Figura 1) possui uma arquitetura molecular única devido a uma ligação alênica, 5,6-mono-epóxido e 9 ligações duplas conjugadas e um grupo acetila (ENGLERT, BJØRNLAND e LIAAEN-JENSEN, 1990; YAN et al., 1999; SATOMI, 2017). A ligação alênica é um aspecto especial dessa molécula, pois não está presente em nenhum outro carotenoide das algas marrons (MIYASHITA et al., 2020; ASAI et al., 2004).



(LOURENÇO-LOPES et al., 2022)

Figura 1. Estrutura molecular. Possui uma estrutura única, incluindo uma ligação alênica, um epóxido e um grupo carbonila conjugado na cadeia de polieno da molécula.

O sistema de ligação dupla conjugada na molécula de Fx pode extinguir o oxigênio singleto (1O_2), por meio de uma interação física, onde o excesso de energia do oxigênio singleto é transferido para a estrutura de polieno conjugado de Fx (BOEHM; EDGE; TRUSCOTT, 2012; NAMITHA; NEGI, 2010; STAHL; SIES, 2003).

E o estado rico em elétrons de Fx a torna mais adequada para reagir e eliminar uma ampla gama de radicais livres (Miyashita; Hosokawa, 2017), como DPPH, ABTS, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila, ânion superóxido e oxigênio singleto.

Portanto, Fx pode proteger células, tecidos e outras estruturas contra danos oxidativos. Especialmente em condições anóxicas (ou seja, em condições onde há baixo oxigênio dissolvido) em comparação com outros carotenóides, como β -caroteno

e luteína, que mostram pouca ou nenhuma atividade nessas condições extremas (NEUMANN et al., 2019; SACHINDRA et al., 2007).

Atualmente existe grande procura por compostos biológicos ativos oriundos de fontes naturais, que sejam capazes de agir em alvos moleculares de forma contundente e concreta, em muitas doenças. A relevância das algas marinhas neste mérito foi amplamente reconhecida diante da constatação dos efeitos benéficos para a saúde (HU et al., 2023). Desta forma, o isolamento químico e a pesquisa por novas moléculas com mecanismos biológicos têm atraído grande atenção da comunidade científica (Xiang et al., 2017), sendo até usada como sensibilizador em uma célula solar e em dispositivos biofotovoltaicos (ANAND; SURESH, 2015; ZHANG et al., 2017b).

As xantofilas presentes nas algas são um grande grupo de carotenoides, pigmentos fotossintéticos permeados próximos aos cloroplastos, muito utilizados, por sua vez, os carotenoides pertencem quimicamente ao grupo de hidrocarbonetos. Alguns exemplos conhecidos de xantofilas são: a Cantaxantina, a Zeaxantina, a Torularodina, a Espiriloxantina, a Astaxantina, a Violaxantina e a Fucoxantina.

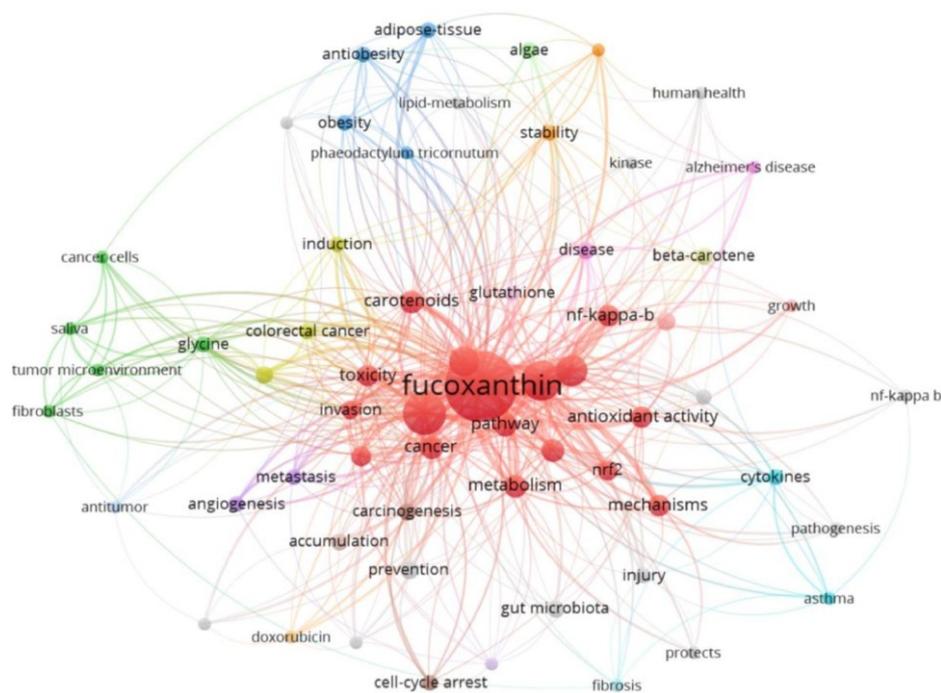
A Fx (pigmento de cor laranja) é caracterizada por ser facilmente oxidada e por ser quimicamente ativa, demonstrada em vários estudos como segura para os tecidos e capaz de atravessar a barreira hemato encefálica (BHE), não apresentando nenhuma anormalidade ou fatalidade (BEPPU et al., 2009; LOPES, 2018).

A permeabilidade da BHE é um fator essencial no desenvolvimento de novos agentes para a prevenção das DNs para exercer efeitos neuroprotetores. Afinal, com o lento acúmulo de proteínas mal dobradas no cérebro, o EO induzido por essas placas proteicas causa ruptura da BHE, levando a uma neurotoxicidade adicional.

Xiang e colaboradores (2017) mostraram que a Fx, sendo um pigmento lipofílico, penetra bem na BHE e permaneceu no cérebro após administração oral (200 mg/kg). Sua capacidade de atuar em muitas atividades biológicas (Figura 2), como na prevenção da formação de fibrose, na perda de peso em modelos animais, na inibição da proliferação de células neoplásicas, na interação com a flora intestinal, na ação antioxidante e anti-inflamatória, na proteção do sistema nervoso, já foram demonstrados (AQUINO, 2021).

Estudos demonstraram que a incidência de tumores cerebrais (inclusive gliomas) é significativamente menor em populações asiáticas em comparação a outros lugares do mundo como Europa e América do Norte onde a prevalência de

doenças ligadas ao estresse oxidativo está aumentando constantemente (International Agency for Research on Cancer, 2014; Kuratsu; Takeshima; Ushio, 2011), levando a uma incessante busca por essa ação sobre o GBM, por exemplo (LOPES, 2018; KRÜGER, 2018).



(LI et al., 2022)

Figura 2. Análise de coocorrência de palavras-chave da pesquisa de bioatividade da Fx durante 2017-2022 da base de dados Web of Science (realizado em 9 mar. 2022). A literatura foi visualizada usando o VOSviewer. A Fx tem sido explorada Devido à sua ampla gama de atividades biológicas e benefícios à saúde. O autor original construiu esta rede bibliométrica em etiqueta de cores (para os parâmetros escolhidos) e em esferas de tamanhos diferentes (para o grau de ocorrência), resultando nesta geração layout de clusters.

A cultura de nutrição dos povos asiáticos por possuir alto valor nutricional, é hipotetizada nessa observação por alguns autores (Sho, 2001; Satomi, 2017) que, além de outras coisas, é rica em algas, tanto na forma fresca quanto na forma seca, como *wakame* (*Undaria pinnatifida*) e *konbu* (*Laminaria japonica*), as quais possuem a Fx em relevante quantidade, levando a buscar a experimentação com a Fx. A alga wakame nativa do Japão, por exemplo, é considerada invasiva mundialmente, se espalhando principalmente por incrustação em cascos de navios e forma densas florestas subaquáticas (Lowe et al., 2000), tornando-se bem disponível.

As algas são consumidas nos países do Leste Asiático há séculos e, ultimamente, o conhecimento dos benefícios para a saúde das algas na dieta ganhou atenção nas culturas ocidentais (AFONSO et al., 2019).

Nesse sentido, várias abordagens foram propostas e as algas marinhas foram reconhecidas como um recurso alternativo para compostos farmacêuticos e nutracêuticos (BARBOSA; VALENTÃO; ANDRADE, 2014). Vários estudos mostraram que seus metabólitos secundários e alguns primários exibiram inúmeras atividades biológicas promissoras, como é o caso da Fucoxantina, que já confirmado por estudos a segurança na ingestão (LIO; OKADA; ISHIKURA, 2011; KADEKARU; TOYAMA; YASUMOTO, 2008).

Os resultados do ensaio de toxicidade não mostraram mortalidade e anormalidade, Beppu e colaboradores (2009), por exemplo, em que se administrou por via oral, uma dose muito elevada do carotenoide (dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose repetida de 1.000 mg/kg por 30 dias) em camundongos e em ratos, não apresentando nenhuma anormalidade e nem efeitos adversos na função normal dos órgãos em camundongos do Instituto de Pesquisa do Câncer (ICR).

Em um estudo subsequente de dose repetida, 500 e 1.000 mg/kg foram administrados por via oral por 30 dias e não mostraram mortalidade e anormalidades na observação histológica de diferentes órgãos; Achados semelhantes foram reproduzidos em ratos com doses de 10 e 50 mg/kg/dia por 28 dias (KADEKARU, 2008).

A segurança na administração de fucoxantina foi caracterizada pelo teste de Ames, ensaio de micronúcleo e estudos de toxicidade oral em camundongos e ratos, realizado por Peng e colaboradores (2011), não mostrando mutagenicidade (≤ 5000 mg/placa), genotoxicidade (≤ 2000 mg/placa), mortalidade ($LD_{50} > 2000$ mg/kg) ou anormalidades na aparência de quaisquer tecidos e órgãos (NOAEL > 200 mg/kg/dia).

Estudos em vários modelos sugerem que a fucoxantina pode ser considerada um ingrediente farmacológico seguro. Além disso, não causou toxicidade ou efeitos adversos nos experimentos in vivo (MIYASHITA; HOSOKAWA, 2017).

Além disso, estudos realizados em humanos também demonstraram que a ingestão dietética de carotenóides reduz o risco de doenças neurodegenerativas (WU et al., 2021; LIN et al., 2016).

Esta boa indicação sobre o consumo e o uso da Fx mostra bom desempenho como agente terapêutico alternativo para várias pesquisas pré-clínicas (Zaragozá et

al., 2008) e clínicas (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT03625284, NCT02875392, NCT03613740, NCT04761406, NCT04288544, NCT04851899). Muitos dos estudos in vitro e in vivo mencionados acima se tornaram realidade na condução de ensaios clínicos, demonstrando as direções da pesquisa da Fx (KHAW et al., 2021).

Um estudo em seres humanos chegou ao fim, demonstrando efeitos anti-obesidade em indivíduos obesos administrando 3 mg de cápsula de fucoxantina, com bom perfil de segurança, confirmando seu potencial uso como medicamento farmacêutico (HITOE; SHIMODA, 2017).

Com evidências crescentes de experimentos in vitro e in vivo no passado recente, um estudo clínico sobre o potencial neuroprotetor de microalgas ricas em fucoxantina foi iniciado desde 2021 e continuou até o momento para a validação de sua eficácia para futuras aplicações farmacêuticas (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT04832412).

1.1.2 Extração e Purificação

O ambiente marinho sempre se demonstrou como uma fonte biodiversa de compostos, conferindo efeitos biológicos relevantes. O reino protista vem sendo explorado como grande fonte sustentável para aplicações farmacêuticas e nutracêuticas (LOURENÇO-LOPES et al., 2021).

A astaxantina e a Fx são amplamente comercializadas no Brasil e no mundo como suplementos alimentares, encontradas principalmente em lojas de produtos naturais e entre lojas virtuais que atendem a esse mercado. “Sendo expostas como compostos que melhoram a qualidade de vida, contudo sua pureza nunca é informada nos rótulos dos produtos” (AQUINO, 2021, p. 27).

A Fx foi isolada primeiramente das *Fucus sp.*, *Dictyota sp.* e *Laminaria sp.* (WILLSTÄTTER e PAGE, 1914), porém é nas diatomáceas, microalgas unicelulares planctônicas, caracterizadas por uma cor marrom-dourada, que é encontrado em um alto teor de Fx. Encontrada em alto teor em classes como *Haptophyta* (algas douradas/amarronzadas), *Phaeophyceae* (castanhas ou algas pardas),

Chrysophyceae (douradas) e *Bacillariophyceae* (diatomáceas). Também é encontrada em níveis menores em *Rhodophyta* (algas vermelhas), *Raphidophyceae* (Rafidofitas) e *Dinophyta* (dinoflagelados).

As algas marrons são as espécies mais consumidas, seguidas pelas algas vermelhas e verdes (LORENZO et al., 2017). Geralmente a biomassa de diatomáceas pode conter até 4-10 vezes mais fucoxantina do que as demais algas (STEINRÜCKEN et al., 2018; DERWENSKUS et al., 2019). Isso a torna uma fonte promissora para seu uso em pesquisa, alimentação e na exploração biotecnológica em escala industrial para produção biossintética de Fx (SETH et al., 2021; UMEHARA et al., 2008; BERTRAND, 2010; HEO et al., 2010).

Devido às propriedades biológicas desse carotenoide, tem havido um aumento anual constante e acentuado da demanda (Joel, 2016) e mantém uma taxa média de crescimento anual de 2,47%, que deve chegar a US\$ 120 milhões até 2022, segundo analistas científicos, refletindo sua importância industrial, especialmente notável como ingrediente alimentício ou cosmético (Market Reports World, 2017).

Algumas espécies, de modo específico, como *Undaria pinnatifida*, *Saccharina japonica* e *Sargassum fusiforme*, são frequentemente utilizadas em grande escala, servindo de recurso para escala industrial de Fx (BAUER, 2020; XIAO et al., 2012).

O método de extração compreende duas etapas de extração sólido-líquido com uma solução aditiva e um segundo solvente. Ao ser evaporado pode-se obter um extrato seco rico em carotenoides com pureza em Fx alta (MOHAMADNIA, et al., 2020).

A acetona é muito utilizada com solvente na extração de muitos pigmentos marinhos, porém na extração de Fx, os melhores resultados no isolamento do pigmento têm sido alcançados usando etanol e metanol (BUTNARIU, 2016).

Os protocolos para extração utilizam técnicas diferentes (Li et al., 2022), como a extração por solvente assistida por micro-ondas (MAE), extração assistida por ultrassom (EAU) e extração líquida pressurizada (PLE), extração com fluido supercrítico (SFE), extração por maceração (ME) ou extração assistida por enzimas (EAE). Após a extração, a etapa de identificação é realizada usando diferentes técnicas cromatográficas e espectroscópicas (LI et al., 2022).

No entanto, muitos estudos empreendem uma extração sólido-líquido convencional, dando preferência à biomassa liofilizada macerada em nitrogênio líquido, primeiramente da extração mecânica sob agitação (GILBERT-LÓPEZ et al.,

2017). Devido à sua instabilidade, a Fx é normalmente armazenada em baixas temperaturas e longe da luz. Além disso, este carotenoide lipofílico tem baixa solubilidade e biodisponibilidade em água e que podem ser superadas pela obtenção de partículas hidrofílicas em ácido oleico e albumina de soro bovino (LI et al., 2021a).

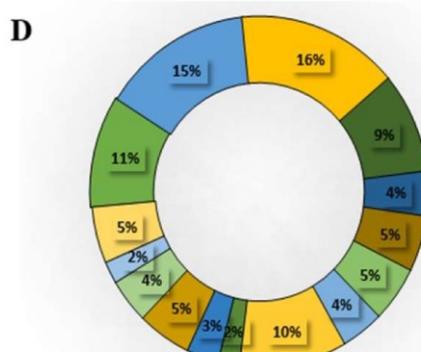
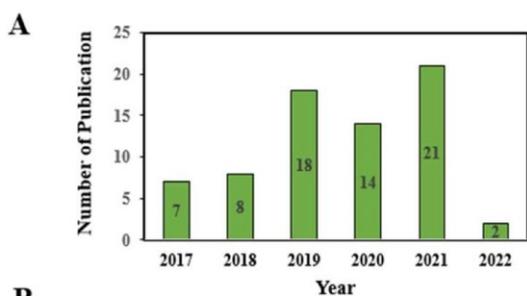
Sua produção de fontes naturais é considerada mais acessível, econômica, segura, eficiente e ecologicamente adequada para a ação de diferentes atividades farmacológicas, embora (Peng et al., 2011) permeada por muitos desafios, uma vez que sua síntese química não foi padronizada e representa um processo complexo (KANDA et al., 2014).

1.1.3. Bioatividades da Fx

As aplicações da Fx têm sido percebidas através de mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios, anticancerígenos, usado como aditivo alimentar, para ajudar a proteger os alimentos contra a deterioração, agente neuroprotetor, agente hipoglicemiante, agente hepatoprotetor, dentre outros (LIU et al., 2016).

Essas propriedades têm despertado a atenção e a dedicação de muitos pesquisadores (Figura 3). Em avaliações pré-clínicas, por exemplo, a Fx mostrou-se capaz de inibir notavelmente o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* (ŠUDOMOVÁ et al., 2019).

Foi apresentado que seu mecanismo de ação está correlacionado biologicamente à capacidade de inativar duas vitais enzimas que desempenham um papel significativo na biossíntese da parede celular bacteriana, nomeadamente UDP-galactopiranosose mutase (UGM) e arilamina-N-acetiltransferase (NAT) (XIAO et al., 2020).



(MOHIBBULLAH et al., 2022)

Figura 3. Prospecção de pesquisas em fucoxantina. (A) O número de publicações por ano sobre as propriedades farmacológicas de 2017 a 2022. (B) Países com o maior número de publicações. (C) Publicações documentais em porcentagem, (D) Número de publicações em porcentagem de acordo com as propriedades farmacológicas. (E) Modelo de publicações sistêmicas.

Sua atividade antiobesidade é o efeito mais bem estudado e promissor, encontra-se agrupada em categorias, desde a diminuição da lipogênese, aumento do gasto da absorção energética, aumento da lipólise, de controle da obesidade e diminuição da absorção de lipídeos (D'ORAZIO et al., 2012; SOUZA, 2016; MAEDA et al. 2007; MAEDA, 2015).

Principalmente sua atividade antioxidante (Miyashita e Hosokawa, 2017; Sangeetha, Bhaskar, Baskaran, 2009b) e neuroprotetora (Hu et al., 2018), características tais, que são objeto central de análise desta pesquisa.

Segundo Lourenço-Lopes e colaboradores (2021), até o momento, a bioatividade mais estudada e pesquisada continua sendo a antioxidante, que é considerada por seus efeitos benéficos à saúde para potenciais novas aplicações em diversos setores (KIM; PANGESTUTI, 2011).

Em suma, estudos com a Fx tem demonstrado benefícios potenciais para a saúde, em uma variedade ampla de disfunções e doenças, dentre eles pode-se encontrar na ações: anti-inflamatória (Heo et al., 2010); antiangiogênica (Sugawara, Tatsuya et al., 2006), antiproliferativa (Neumann et al. 2019); antifibrótica (Ma et al.,

2017; Jung et al. 2018), antibacteriana (Karpiński e Adamczak, 2019), hepatoprotetora (Takatani et al., 2020), bacteriostática/antitubercular (Šudomová et al., 2019), cardiovascular (Nagappan et al., 2017), fotoprotetora (Shimoda et al., 2010; Heo; Jeon, 2009), sepse (Su et al., 2019), função renal (Chen et al., 2018), auxilia na prevenção de osteoporose (Das et al., 2010), redução da expressão de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1 β e TNF- α (Su et al., 2019) e efeito antitumoral (FOO et al., 2019; ZHU et al., 2018; YU et al., 2011).

1.1.4 Neuroproteção

Uma nova área da medicina vem sendo desenvolvida ao longo dos anos e envolve perspectivas inovadoras para o tratamento de doenças, lesões, injúrias, danos entre outros, principalmente sobre o sistema nervoso (PRENTICE, 2006). É a chamada medicina regenerativa, principalmente atuante na área da neuroproteção, um campo em progresso que se define como qualquer intervenção terapêutica destinada a reparar, suceder ou restaurar tecidos e órgãos do corpo, com abrangência multidisciplinar com: biologia do desenvolvimento, engenharia de tecidos, células-tronco, terapia gênica, terapia celular, bioengenharia, biologia química e biomateriais como a Fx (CHOI, YONG; NAM, 2022; ZHANG et al., 2017b).

A infinidade de evidências científicas que apoiam os benefícios potenciais da Fx para melhorar a saúde humana e o gerenciamento de doenças, atrai cada vez mais a atenção da comunidade científica dentro da medicina regenerativa.

A medicina regenerativa para neuroproteção é uma grande esperança para milhões de pacientes com DNs e lesões. Há relativamente pouco tempo, a terapia com o uso da Fx, um tipo de inovação terapêutica, ganhou impulso rápido na utilização deste composto, que viabiliza ao próprio organismo que repare tecidos e órgãos lesados (MAO et al., 2022; ZHANG et al., 2017a).

Desde então, o número de artigos científicos sobre o uso da FX vem crescendo exponencialmente, onde novos paradigmas são estabelecidos (PAJOT et al., 2022). O tratamento tradicional de distúrbios neurodegenerativos ainda não produziu

resultados ótimos, devido a uma limitação na capacidade de cura e regeneração do cérebro.

Além disso, simultaneamente, há um papel importante para os produtos naturais, como é o caso da Fx. Devido às suas propriedades terapêuticas, a Fx tem sido utilizada como agente neuroprotetor no caminho para possíveis tratamentos de distúrbios neurodegenerativos (MANOCHKUMAR et al., 2021). Inclusive especula-se que a atividade neuroprotetora da Fx pode ser atribuída à sua dupla propriedade antioxidante e antiapoptótica (LEE et al., 2023).

Um crescente corpo de evidências de estudos celulares e animais, reivindicou os múltiplos e promissores efeitos medicinais e neuroprotetores da Fx *in vitro in vitro* foram traduzidos em modelos animais *in vivo* (anti-inflamatório, antioxidante, antimicrobiano, anti-infeccioso, anti-apoptótico, entre outros) (Mohibullah et al., 2022; Lin et al., 2017a). Em particular, eles podem assumir um papel coadjuvante no tratamento de muitas doenças neurodegenerativas no futuro., como: Alzheimer, Huntington, Parkinson e Esclerose Múltipla etc (OLIYAEI et al., 2022).

A Fx fornece neuroproteção por inibição da neuroinflamação (Alghazwi et al., 2019), ativação microglial (Li et al., 2020), via excitotóxica (Manochkumar et al., 2021), modulação da autofagia (Zhang et al., 2017a), atenuação do dano oxidativo (Xiang et al., 2017) e ativação de enzimas antioxidantes defensivas (HU et al., 2018; ZHENG et al., 2013).

A Fx melhorou os déficits cognitivos, restaurou os níveis de antioxidantes (Miyashita e Hosokawa, 2017; Sangeetha, Bhaskar, Baskaran, 2009b) e neurotransmissores e reduziu os marcadores inflamatórios. As evidências encontradas sugerem que a Fx pode ser desenvolvida como um novo agente terapêutico contra distúrbios cerebrais degenerativos (Tabela 2).

Há trabalhos ainda que estudam uma nova perspectiva, combinando CTs e produtos naturais como uma opção terapêutica inovadora no manejo de DNs (BROCKMUELLER, et al. 2022). Nesse mesmo campo, a utilização de Fx é de fundamental importância e se apresenta como um composto potencial com relação à capacidade de neuroproteção, perante o nível da lesão, tempo do agravamento e tempo de resposta (DHAMI, RAJ e SINGH, 2021; FERDOUS et al., 2022).

1.1.5 Viabilidade da abordagem com biomateriais acoplando Fx

O estudo de estabilidade da fucoxantina é crucial para garantir sua bioacessibilidade e biofuncionalidade no desenvolvimento farmacêutico. Sua estrutura molecular específica o torna muito instável, o que afeta muito sua entrega no corpo.

Os sistemas de entrega direcionados estão agora na vanguarda da pesquisa, a fim de fornecer efetivamente os ingredientes ativos ao corpo. Novas formas de terapia, que podem ser úteis no aprimoramento dos processos de reparo e na restauração das funções cerebrais declinadas, estão sendo constantemente procuradas.

As algas são uma das maiores fontes de substâncias bioativas naturais, sendo encontradas em abundância e segundo Wang e colaboradores (2014), a Fx é um biomaterial funcional que pode ser usado como fitoquímico combinado para diversas terapias. Visando isso, diferentes estudos foram conduzidos para testar a estabilidade da fucoxantina em termos de moléculas livres, emulsões, encapsulamento e condições de nanopartículas revestidas com fucoxantina (MA et al., 2019).

A nanomedicina aplicada aos distúrbios neurodegenerativos fornece muitas estratégias de abordagens biotecnológicas e nanoformulações, que podem ser usadas com combinações sinérgicas de carotenoides e polifenóis, para melhorar a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes acometidos (MARTANO et al., 2022). No entanto, os tratamentos disponíveis são limitados, por exemplo, pela presença da BHE e estudos recentes têm mostrado que a Fx tem sido efetivamente entregue, confirmando uma nova abordagem terapêutica direcionada (SUI et al., 2021).

Yang e colaboradores (2021a) sugerem que tratamentos para DNs utilizando um composto para múltiplos alvos pode ser benéfico ou até mesmo necessário para uma terapia segura e eficaz. A Fx pode atuar concomitantemente na agregação de proteína amilóide, EO, neuroinflamação, perda neuronal, desregulação da neurotransmissão e distúrbio da microbiota intestinal, sugerindo-se uma candidata farmacêutica ou nutracêutica com grande potencial para o tratamento de DNs.

Vários sistemas de liberação de fármacos com excelente capacidade de retardar a liberação diretamente na região interessada têm sido investigados e desenvolvidos, incluindo polímeros naturais, sintéticos e semissintéticos como

carreadores em diversas formas de liberação, como microesferas, nanopartículas e partículas, lipossomas, microcápsulas e microcomprimidos para superar o ambiente ácido e enzimático intenso do trato gastrointestinal superior (GIRI; DUTTA; GIRI, 2021).

Ravi, Arunkumar e Baskaran (2015) em seu estudo sugere a nanoencapsulação como uma abordagem para melhorar a biodisponibilidade de Fx usando o método de gelificação iônica com quitosana polimérica (CS) dispersa em glicolípido (GL), como carreador.

Os nanogéis de quitosana (CS-NGs) carregados com Fx+GL em ratos não apresentaram nenhum efeito adverso, demonstrando CS pode ser uma matriz polimérica promissora para entrega segura de Fx nos mais diversos tratamentos, inclusive na neurodegeneração.

Zhang e colaboradores (2022) encapsularam a FX em um monocarreador usando uma zeína hidrolisada para formar um nanocomplexo com estrutura estável e propriedades químicas (FZNP). O encapsulamento da Fx reduziu efetivamente o estresse oxidativo no organismo em camundongos in vivo.

Existem diversas estratégias, desde a combinação com óleo dietético ou leite, ou carregar a Fx em nanopartículas, desenvolvidas para aumentar a biodisponibilidade desse composto. Além de ser possível desenvolver os metabólitos ativos da Fx como drogas anti-distúrbios neurodegenerativos, ou usar diretamente a Fx como uma pró-droga natural dos mesmos metabólitos ativos (YANG et al., 2021b).

1.1.6 Contribuição para o desenvolvimento de produtos, processos, protocolos e tecnologias de medicina regenerativa

As terapias celulares, farmacológicas, fitoterápicas que estimulam os mecanismos normais de depuração tóxica da célula provavelmente se mostrarão promissoras no tratamento de DNs, assim como as terapias que impedem a agregação de proteínas em primeiro lugar.

Sun e colaboradores (2020) em seu estudo recomendam que a Fucoxantina possa atuar como um remédio benéfico para a melhora da DP. O estudo de pesquisadores Ha, Na e Kim (2013) demonstrou que a suplementação alimentar com Fx em ratos alimentados com dieta rica em gordura, aumentou significativamente a expressão de Nrf2 e seu gene alvo. Expressando a enzima citosólica antioxidante, a nicotinamida quinona oxidoreductase 1 (NQO1), que é controlada pela via Nrf2-Keap1/ARE, de modo a suprimir o EO.

Chen e colaboradores (2021a) sugerem o tratamento combinado de Fx e oligofucoidan, um polissacarídeo sulfatado isolado das algas marrom, para promover os efeitos de citoproteção. Na China, recentemente houve a aprovação do oligomanato de sódio, um oligossacarídeo derivado de algas marinhas para o tratamento da DA, destaca o futuro do desenvolvimento de medicamentos à base de algas marinhas (Sykes, 2020), alimentos funcionais em cápsulas ou comprimidos farmacêuticos.

A exploração e utilização de alimentos funcionais derivados da Fx podem ser comercializados e chegar de modo mais acessível a cada paciente, por exemplo, pasta de camarão, leite desnatado e integral fortificado, bebidas hidrossolúveis, chá seco,iogurte natural, leite fluido, *Scones*, massa à base de trigo, semolina, carne de peito de frango moída etc (DIN et al., 2022; MOK et al., 2016; PRABHASANKAR et al., 2009). Assim como ração para frango de corte, para consumo humano (SASAKI et al., 2010; JENSEN, 1963).

Shannon e colaboradores (2012), apresentaram a Fx como um suplemento nutricional diário necessário para a prevenção da DP, pois pode exercer uma variedade de propriedades farmacológicas.

Esses resultados podem abrir o futuro para o uso da Fx por como uma inovação terapêutica adjuvante mais conveniente e eficaz aos distúrbios neurodegenerativos.

O desenvolvimento de processos, protocolos, tecnologias de medicina regenerativa e produtos tem acontecido bastante para melhorar a eficácia da Fx, como: Xanthigen®, FucoVital®, Microphyt®, Brainphyt®, etc. É necessário encontrar novas estratégias que permitam a preservação das características e o pré-condicionamento com fatores físicos, químicos e biológicos pode ser uma opção (MARTINS et al., 2022).

Graças a suas características e efeitos sobre diferentes tecidos, proporcionam uma aproximação a tratamentos efetivos para uma ampla gama de enfermidades do

sistema nervoso central, enfermidades neurodegenerativas e além de medicina regenerativa, através de produtos.

Os resultados revelaram padrões distintos de atividade, como proteção, neurogênese aprimorada, modulação da inflamação, liberação de proteínas anormais, atenuação do estresse oxidativo, diminuição e regulamentação da razão de vias de apoptose, aumento da proliferação e sobrevivência celular, ativação do mecanismo de reparo endógeno, promoção da proliferação celular, alívio significativo do comprometimento cognitivo, melhora em testes de comportamento, restauração da função de aprendizagem/memória, aumento de fatores parácrinos, aumento da expressão frataxina, prevenção da perda de sinapses, redução do resgate do potencial da membrana mitocondrial, aumento da capacidade antioxidante etc (NORRA et al., 2017).

Embora os estudos pré-clínicos *in vitro* (Zhao et al., 2017; Lee et al., 2021a) e *in vivo* (Hu et al., 2018; Lin et al., 2016; Wu et al., 2021; Zhang et al., 2017a) tenham gerado grande entusiasmo, antes que a administração de Fx possa ser aplicada na prática clínica (López-Rios et al., 2018; Abidov et al., 2010) é necessário esclarecer cada vez mais os mecanismos de ação, em todo caso, dada a comprovada segurança sem efeitos colaterais da Fx a posiciona como um produto natural promissor frente o EO fisiopatológico em DNs.

1.2 Aspectos neurobiológicos do estresse oxidativo em DNs

DNs são clinicamente caracterizadas pelo início insidioso e progressão rápida, caracterizadas fisiologicamente por disfunção progressiva e morte de células nervosas (FORNO, 1992). Morfologicamente, a perda neuronal está associada à gliose e, frequentemente, com dobramento errôneo proteínas, levando ao acúmulo anormal dessas proteínas extra e intracelular (Liguor et al., 2018), além da perda de controle do balanço redox (seja devido a um excesso de produção de EROs ou devido a um déficit na capacidade antioxidante celular), que dá origem a um estado de EO.

O termo estresse oxidativo foi inicialmente cunhado por Helmut Sies como resultado do desequilíbrio entre a produção de radicais livres (EROs/ERNs) e a capacidade das células de eliminar o excesso desses intermediários reativos, com a atividade de sistemas celulares antioxidantes, que podem resultar em danos aos sistemas biológicos (SIES, 1985).

Para controle desses níveis, quando há um desequilíbrio, a célula possui inúmeros mecanismos celulares e moleculares para anular os efeitos prejudiciais que os excessos de espécies reativas podem causar. O sistema enzimático é composto pelas enzimas superóxido dismutase (SOD1, SOD2 e SOD3), superóxido dismutase dependente de manganês, cobre ou zinco (Mn/Cu/Zn-SOD), catalase (CAT), peroxirredoxina (Prx), tioredoxina (Trx), tioredoxina redutase (TrxR), heme oxigenase-1 (HO-1), glutarredoxina (Grx), metionina sulfóxido redutase (MSR) e o sistema glutationa: peroxidase (GPX); reduzida (GSH), e oxidada (GSSG), entre outras (LIN; BEAL, 2006).

Os radicais livres são produzidos fisiologicamente devido ao metabolismo celular e são altamente controlados pelos sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. Com isso, o EO, assim como a inflamação, pode possuir um papel benéfico ou deletério, dependendo da sua intensidade (ANDRADE; SENEDA; ALFIERI, 2010).

Em níveis fisiológicos (*eustress*), constituem papel relevante em vários processos metabólicos, como mediadores para transferência de elétrons, na homeostase do organismo, na resposta a estímulos nocivos como, por exemplo, na resposta a agentes infecciosos, entre outros. Em concentrações baixas e moderadas, participam de cascatas de sinalização celular e, dessa maneira, modulam genes envolvidos no reparo de DNA, no controle do ciclo celular, da resposta inflamatória e da apoptose (LU et al., 2010; VALKO, 2007).

Porém, a produção excessiva dessas espécies reativas e seu acúmulo, levam ao EO danoso (*distress*), causando 1) distúrbios mitocondriais; 2) danos a biomoléculas importantes como proteínas, lipídios ou ácidos nucléicos; 3) senescência celular e envelhecimento cronológico em vários tecidos; 4) inibição da síntese de ATP; 5) inativação enzimática; 6) oxidação dos grupos sulfidril; 7) inativação direta do óxido nítrico; 8) carbonilação e peroxidação lipídica; 9) produção de peptídeos tóxicos; 10) inibição da bomba de sódio e potássio; 11) consumo das reservas de NAD⁺; 12) prejuízo à neurotransmissão; 13) elevação da concentração

de cálcio intracelular; 14) alterações do DNA que levam à mutagênese ou apoptose; (Chiurchiu; Maccarrone, 2011); o que podem ser alvos centrais das terapias com a Fx, pelo grande potencial para alcançar o tratamento de doenças relacionadas à inflamação devido às propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias e antioxidantes desse composto natural.

Desse modo, a disfunção mitocondrial e o EO crônico estimulam o envelhecimento celular, afetando a fisiologia do SNC ao torná-lo mais suscetível às doenças crônicas e neurodegenerativas (BRAIDY, SMANI e NAZIROGLU, 2021). O cérebro apresenta elevado consumo de oxigênio, altos níveis de ácidos graxos poliinsaturados, auto-oxidação de alguns neurotransmissores, capacidade antioxidante relativamente baixa e um limitado sistema de mecanismos de reparo celular, que o torna particularmente suscetível ao EO danoso. Esse pode causar um estado de progressão inflamatória crônica, levando à ruptura de proteínas e lipídeos, expressão de citocinas pró-inflamatórias, alterações fisiológicas, disfunção do processo, dano de organelas e morte celular.

Esta situação mantida ao longo do tempo tem como consequência o desenvolvimento de múltiplas doenças como as DNs (Mondal et al., 2021), como a esclerose lateral amiotrófica (ELA), a doença de Huntington, a doença de Parkinson (DP), a doença de Alzheimer (DA), esclerose múltipla, distrofia muscular, atrofia muscular espinhal (AME), paralisia supranuclear progressiva, ataxias espinocerebelares, degeneração corticobasal, degeneração lobar frontotemporal, entre outras (KOROVESIS, RUBIO-TOMÁS, TAVERNARAKIS, 2023). Embora muitos neurônios cerebrais possam lidar com o aumento do EO, existem populações selecionadas de neurônios vulneráveis ao aumento deste, o que em condições neurodegenerativas é chamado de vulnerabilidade neuronal seletiva (FU, HARDY e DUFF, 2018; WANG e MICHAELIS, 2010).

Conforme Cobby, Fiorello e Bailey (2018), a vulnerabilidade neuronal seletiva refere-se à sensibilidade diferencial das populações neuronais no SNC ao EO que causam neurotoxicidade, lesões celulares, ou morte celular, e levam à neurodegeneração (BAKER e PETERSEN, 2018; SELIVANOV et al., 2011; SAYRE et al., 2008).

As células neuronais são altamente sensíveis ao EO, pois (1) sua grande dependência da fosforilação oxidativa para energia em comparação com outras células; (2) estão expostos à alta concentração de oxigênio; (3) são ricos em ácidos

graxos poli-insaturados propensos à oxidação; (4) são enriquecidos em íons metálicos, que se acumulam em função da idade e podem ser um potente catalisador para a formação de EROs; (5) contêm concentrações relativamente pobres de antioxidantes e enzimas relacionadas (SINGH et al., 2019; COLLIN, 2019).

No entanto, durante a progressão das condições neurodegenerativas relacionadas à idade, a capacidade das células nervosas de manter o equilíbrio redox diminui, levando ao acúmulo de radicais livres, disfunção mitocondrial, neuroinflamação e lesão neuronal (KRITSILIS, 2018).

Com todos os mecanismos envolvidos, a depleção e danos celulares levam a consequências irreversíveis de declínio cognitivo e progressão da demência (JANEIRO, 2015; ENGELHARDT, 2012). Por exemplo, em DP, os neurônios dopaminérgicos da substância negra são os neurônios primários submetidos à morte celular (Blaess, Herrera Carmona, 2023); na ELA a degeneração é principalmente nos neurônios motores espinhais, corticais e no tronco cerebral (Motataianu et al., 2022); na DA elevados níveis do composto hidroxinonenal (HNE) no hipocampo, córtex entorrinal, córtex temporal, amígdala, giro parahipocampal, líquido ventricular e plasma é extremamente tóxico, provocando morte neuronal (Mangaimurti; Lukens, 2022), assim como nas demais doenças (EREKAT, 2022).

Toda a neurotoxicidade causada pelo EO danoso é capaz de induzir apoptose desordenada em tipos específicos de células nervosas, isto é, a neurodegeneração, propriamente dita. Os fatores moleculares gerados pelas células à medida que morrem são prejudiciais às células vizinhas, deixando-as expostas a fatores pró-apoptóticos semelhantes aos que afetam uma célula que está morrendo.

Esse processo de morte celular em uma célula afeta a dinâmica da morte celular nas células vizinhas (FRIEDLANDER, 2003). Essa apoptose “contagiosa” ou “efeito jardim de infância” (Figura 4) é sentida por todas as células vizinhas de regiões específicas para cada doença. Na DA - hipocampo e córtex; na DP - neurônios da substância negra; na ELA - neurônios motores; na DH - gânglios da base; etc.

Tendo em vista que o microambiente neurodegenerativo é um ambiente de “morte” a nível celular (Frake et al., 2015), ou seja, um ambiente proeminentemente apoptótico, uma terapia que utiliza células estromais visando apenas a substituição das células mortas não seria a melhor estratégia devido a essa particularidade. Por isso, essa terapia com Fx pode superar os riscos ligados à Inovação terapêutica, como tumorigenicidade, antigenicidade, rejeição do hospedeiro e infecções.

Os insultos etiológicos primários levam à produção aberrante de EROs, que atacam todas as macromoléculas (DNA, RNA, proteínas, lipídeos etc.) promovendo lesão oxidativa e prejuízos nas atividades fisiológicas. Conseqüentemente, defeitos nessas macromoléculas causam comprometimento mitocondrial e neuroinflamação, que por sua vez, promovem EROs e, eventualmente, morte neuronal progressiva pelo EO (CHI; CHANG; SANG, 2018).

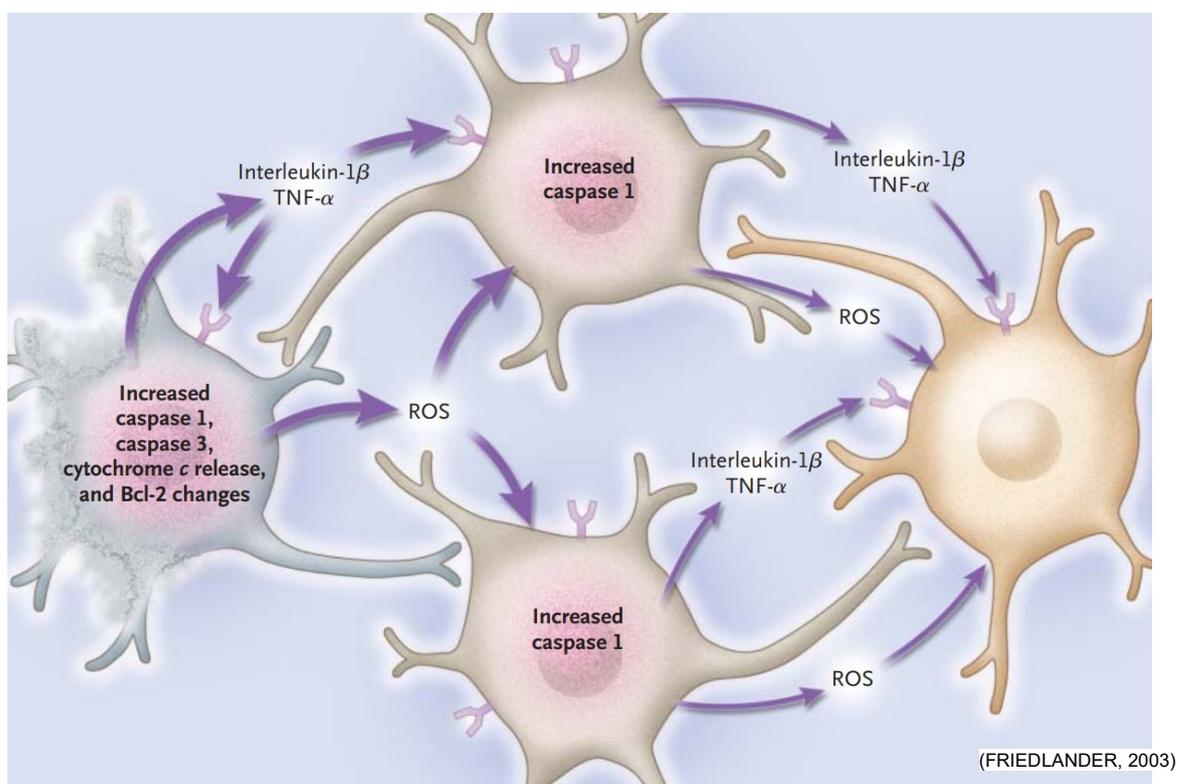


Figura 4. Efeito “jardim de infância” (apoptose contagiosa entre as células vizinhas) na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas. À medida que um neurônio inicial (cinza) prossegue pela via de morte celular, cascatas pró-apoptóticas são acionadas e fatores tóxicos difusíveis (interleucina-b, TNF-a e ROS são liberados. Esses fatores induzem as células vizinhas a entrar na cascata de morte celular também, e a primeira mudança detectável é a regulação positiva da caspase 1. Esses neurônios começam a secretar o mesmo efeito tóxico, que, por sua vez, afetarão os neurônios saudáveis circundantes (rosa). Uma vez atingido um limiar letal, a célula morre.

Por isso, do ponto de vista terapêutico, esse conceito é importante, compreendendo os mecanismos de morte celular atrelados nesta matriz extracelular “pró-morte”. Um ambiente hostil acoplado a sinais de morte devido à estrutura de tensesidade inadequada entre as células e a matriz. Isso levou ao desenvolvimento

racional de novos caminhos terapêuticos com alvo a apoptose causada pelo *distress* (KIM et al., 2008).

O conhecimento e a compreensão da complexidade das DNs, incluindo proteínas mal dobradas, perda de células neuronais, neuroinflamação e demais processos foram reconhecidos desde outrora (Majd, Power e Grantham, 2015; Hashimoto et al., 2003) e à medida que a deterioração neurológica e a degeneração progridem, a auto-restauração das funções originais nas células nervosas danificadas e sua autorregeneração são perdidas.

A produção exacerbada de EROs nas DNs, desempenham progressão de distúrbios inflamatórios, levando à ruptura de proteínas e lipídeos, expressão de citocinas pró-inflamatórias, infiltração inflamatória, alterações fisiológicas disfunção do processo, dano de organelas e morte celular.

Se a homeostase não for restaurada, as células acabam por sofrer morte celular, por apoptose ou necrose. Para prevenir a citotoxicidade induzida por proteínas oxidadas, a degradação normal dependente de proteassoma é essencial para que as células lidem com o estresse oxidativo (AIKEN et al., 2011).

O elo comum entre essas condições de neurodegeneração é o EO, defesa antioxidante ineficaz e disfunção mitocondrial (Figura 5).

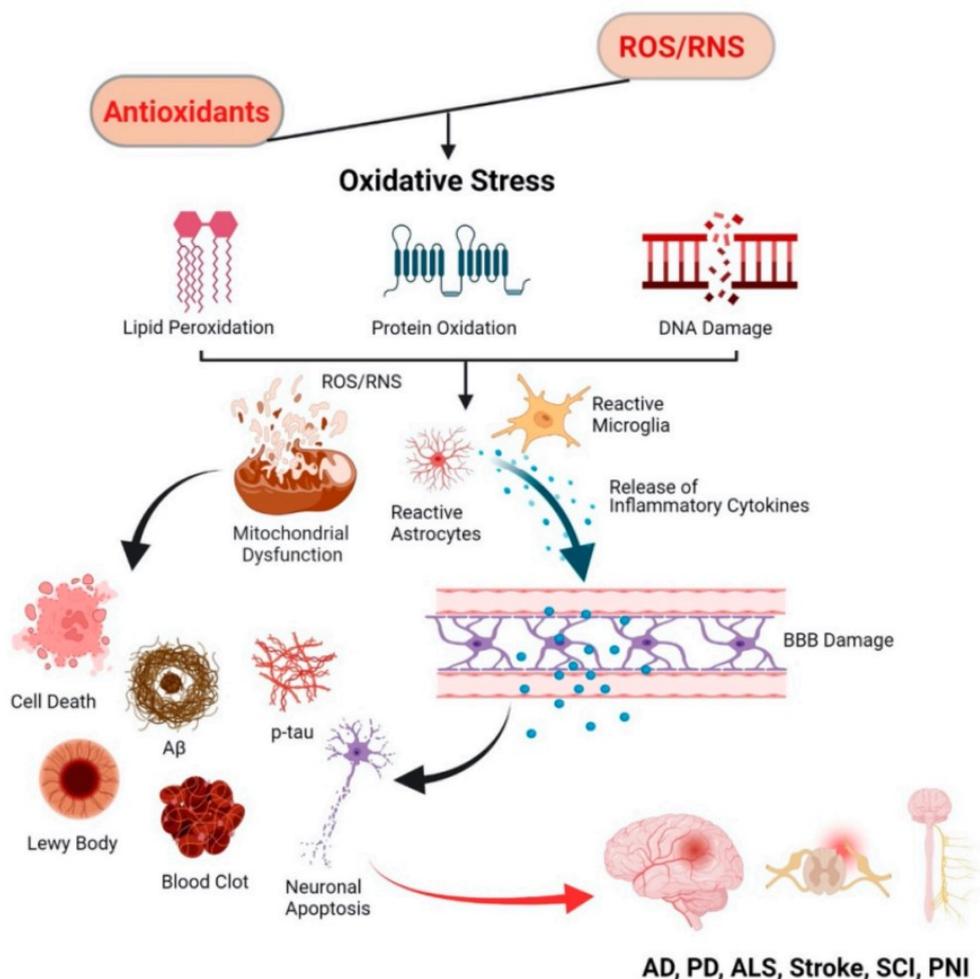


Figura 5. Implicações do estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas. Esquema representando o efeito do estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas (DNs). O desequilíbrio no nível de ROS/RNS e antioxidantes leva a uma condição de estresse oxidativo (EO) que causa danos às biomoléculas celulares, lipídios, proteínas e DNA. A disfunção mitocondrial e o acúmulo de astrócitos e microglia ativados liberam citocinas e quimiocinas inflamatórias, promovendo apoptose celular e morte tecidual.

Doenças associadas ao envelhecimento, como as DNs, têm vínculos inextricáveis entre mecanismos de EO. Uma vez que este desbalanço crônico pode causar diversos danos celulares e desordens do foro neurológico, torna-se imprescindível a busca por métodos capazes de neutralizar de forma eficaz o EO. As próprias moléculas resultantes da peroxidação proteica servem como biomarcadores quantificáveis que podem permitir o diagnóstico de alguma DN, mesmo quando não se percebe alterações cognitivas concretas (SIDOROVA; DOMANSKYI, 2020).

Outro biomarcador quantificável de neurodegeneração nesta fase é o glutamato (ZEYDAN e KANTARCI, 2021). O acúmulo extracelular de glutamato resulta em uma escassez de GSH e, portanto, um aumento de ROS no estresse oxidativo e várias descobertas anteriores sugeriram que a toxicidade do glutamato leva à neurodegeneração (LEWERENZ, 2015; DE LUCA et al., 2012; DONG, WANG e QIN, 2009).

Glutamato e dopamina são neurotransmissores centrais em mamíferos. A falta de decomposição enzimática do glutamato extracelular resulta no acúmulo de glutamato nas sinapses, que é captado principalmente pelos transportadores de aminoácidos excitatórios (EAATs). Essa toxicidade do glutamato em neurônios sem receptores funcionais de N-metil-D-aspartato (NMDA) pode significar um componente da ativação da via de morte celular nesses neurônios vulneráveis à excitotoxicidade do glutamato, e essa integração entre inflamação e excitotoxicidade (ou seja, imunoexcitotoxicidade) tem recebido maior ênfase nos últimos anos (WANG et al., 2020; BLAYLOCK, 2017; SCHUBERT; PIASECKI, 2001).

A ativação glial provoca neuroinflamação podendo estimular ainda mais a liberação excessiva de glutamato, provocando ainda mais a excitotoxicidade e, exagerando ainda mais este estado de neuroinflamação. Este acúmulo de glutamato extracelular também pode fortalecer a inflamação, formando um ciclo vicioso. Considerando o papel das EROs na fisiopatologia das DNs e tendo em conta as

alterações causadas, é possível afirmar que uma terapêutica antioxidante com a Fx, buscaria reverter ou atrasar as lesões provocadas pelos radicais livres, assim como a própria remoção das espécies reativas (PRASANSUKLAB, BRIMSON e TENCOMNAO, 2020).

1.2.1 Abordagem alternativa em DNs

O controle e reequilíbrio do EO é essencial para o tratamento dessas doenças, tendo em vista que o declínio cognitivo ligeiro se percebe quando o quadro clínico já está instalado.

O EO induzido pela exposição aos agentes estressores em cultura, tem sido utilizado em modelos experimentais para investigar o processo de neurodegeneração com a intenção de desenvolver estratégias antioxidantes e neuroprotetoras. Ajudam a definir importantes fatores celulares de morte celular presumivelmente críticos para a degeneração e os correlacionam com os fenômenos que ocorrem na doença humana.

Na DP, no estudo de Burbulla e colaboradores (2017) relataram que a suplementação de antioxidantes no estágio inicial da doença pode efetivamente melhorar a função neuronal e suprimir a apoptose dos neurônios dopaminérgicos para prevenir distúrbios neurodegenerativos em geral.

Uma sequência de eventos leva ao mecanismo de EO, disfunção mitocondrial e paulatinamente à morte celular apoptótica, muitas vias moleculares envolvidas neste processo têm sido essencialmente estudadas em modelos experimentais que mimetizam as DNs.

Estes últimos são criados usando compostos neurotóxicos como 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), peptídeo Beta amiloides ($A\beta$), proteína precursora amilóide (APP), 6-hidroxiopamina (6-OHDA), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), 1-metil-

4-fenilpiridina (MPP+), glutamato, escopolamina, estreptozotocina intracerebroventricular (ICV-STZ) etc (REKATSINA et al., 2020).

Muitos desses compostos estão envolvidos na patofisiologia das DNs, por isso são amplamente utilizados em modelos de estudo *in vitro* para mimetizar as características histológicas e/ou bioquímicas de modelos experimentais de DNs.

Nesse sentido, torna-se importante desenvolver diferentes terapias para regular o desequilíbrio redox. Nisso, a terapia com a Fx é atrativa como abordagem positiva para restauração de função em diversos tecidos e promissora no tratamento de várias doenças (degenerativas, até) graças à série de características supracitadas que as tornam candidatas à utilização terapêutica em múltiplas patologias ao longo de muitos anos (BARRY e MURPHY, 2004).

Nas últimas décadas, a proposta da aplicação terapêutica da Fx vem crescendo no campo da medicina (Mohibullah et al., 2022), fazendo desta molécula uma promissora fonte biotecnológica para o reparo de tecidos danificados e terapia genética, além de ter se tornado uma das áreas mais atraentes das pesquisas básicas e clínicas (Bajada et al., 2008), despertando esperanças em profissionais da saúde e pacientes em busca de tratamentos para uma diversidade de doenças e lesões (MUHAMMAD et al., 2022).

Existem várias doenças neurodegenerativas representativas que são acompanhadas por produção aberrante de ROS e/ou disfunção mitocondrial (Tabela 1).

| | |
|---|---|
| 1. Doença de Alzheimer (DA) | 2. Ataxia Telangiectasia (A-T) |
| 3. Doença de Kennedy ou Atrofia Muscular Bulbo-Espinal (BSMA) | 4. Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) |
| 5. Doença de Parkinson (DP) | 6. Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) |
| 7. Doença do neurônio motor (DNM) | 8. Neuropatia Axonal Gigante (GAN) |
| 9. Doença de Huntington (DH) | 10. Síndrome de Rett (SR) |
| 11. Atrofia multissistêmica (AMS) | 12. Doença de Krabbe (DK) |
| 13. Paralisia supranuclear progressiva (PSP) | 14. Doença de Batten ou Lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) |
| 15. Esclerose lateral amiotrófica (ELA) | 16. Doença de Menkes (MD) |
| 17. Encefalopatias espongiiformes transmissíveis (EET) | 18. Doença de Seitelberger ou Distrofia Neuroaxonal Infantil (DNAI) |

| | |
|---|--|
| 19. Demência frontotemporal (DFT) | 20. Doença de Pick (PiD) |
| 21. Doença de Machado Joseph (DMJ) | 22. Adrenoleucodistrofia (ALD) |
| 23. Ataxia de Friedreich (FRDA) | 24. Síndrome de Zellweger (SZ) |
| 25. Doença do corpo de Lewy (DCL) | 26. Síndrome de Troyer (TRS) |
| 27. Atrofia muscular espinhal (AME) | 28. Doença de Alexander (ALXDRD) |
| 29. Síndrome de Alpers-Huttenlocher (SAH) | 30. Agenesia do Corpo Caloso (ACC) |
| 31. Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) | 32. Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) |

Tabela 1. Doenças Neurodegenerativas que são acompanhadas por produção aberrante de ROS e por estresse oxidativo crônico. A sobrecarga oxidativa no microambiente neuronal causa oxidação de lipídios, proteínas e no material genético, o que leva à morte celular necrótica e apoptótica. As doenças neurodegenerativas são caracterizadas morfológicamente pela perda progressiva de células em células neuronais vulneráveis específicas.

Essa associação considerável com a toxicidade das EROs, pode ser uma via para neuroproteção, podendo ajudar a interromper um dos mecanismos da patogênese dessas doenças.

A análise dos efeitos da Fx é de grande interesse, e relevância, dessa forma, tornando-o uma alternativa promissora de Inovação terapêutica para combater o EO (KABIR et al., 2022).

1.2.2 Mecanismos celulares e moleculares entre o surgimento de DNs e o crescimento do gliomas

Tanto as DNs, quanto os gliomas são incuráveis até então, devido, em parte, à nossa compreensão limitada da fisiopatologia e heterogeneidade dos mecanismos celulares e moleculares dessas doenças.

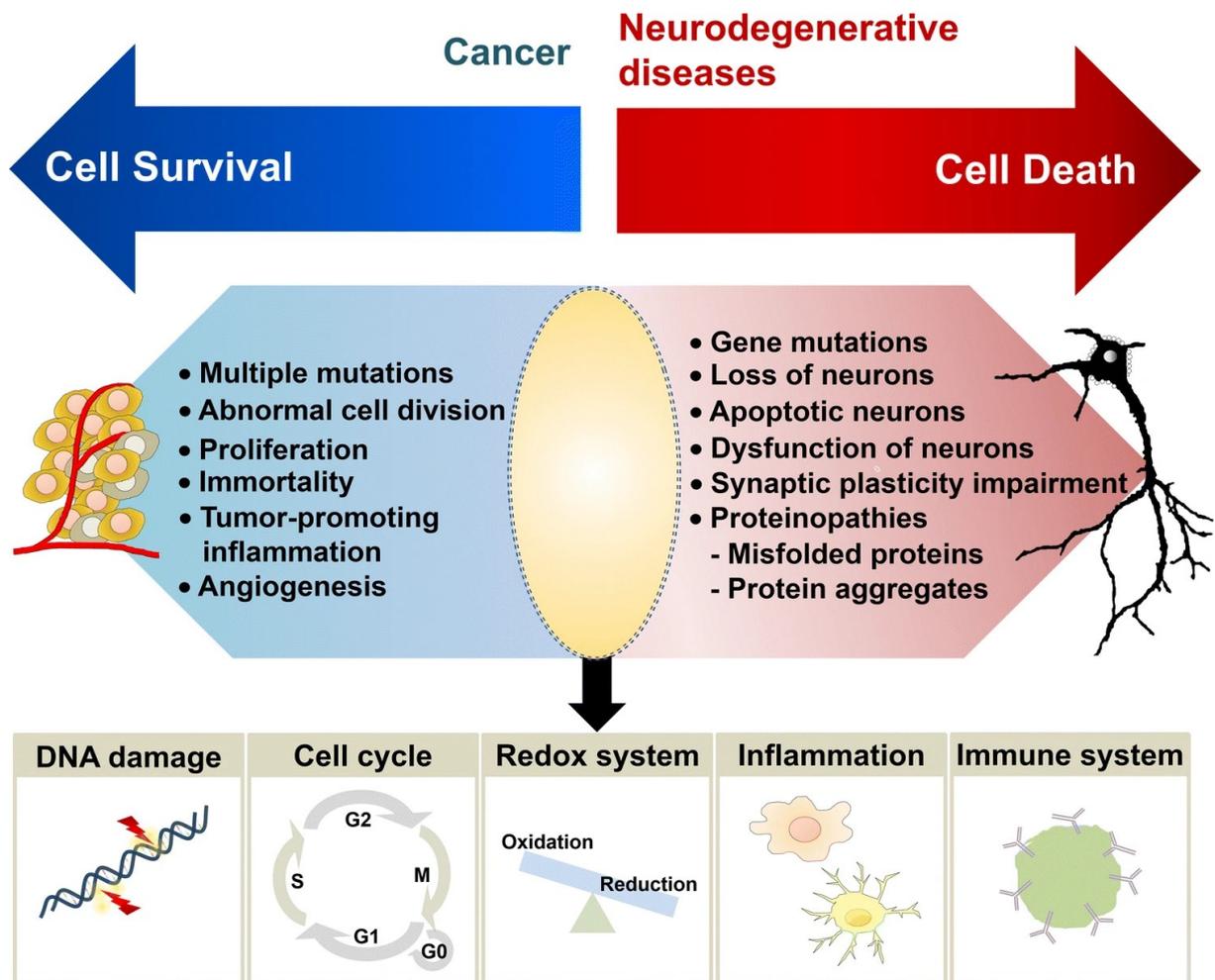
O envelhecimento, caracterizado pela deterioração das funções fisiológicas necessárias à sobrevivência e fertilidade, é considerado um importante fator de risco para os dois distúrbios (LENART, NOVAK e BIENERTOVA-VASKU, 2018). Outra característica marcante das condições neurodegenerativas relacionadas às condições

oncológicas dos gliomas é o ambiente extracelular neurotóxico (E Savaskan et al., 2015). Nisto, modelos celulares e animais que replicam fielmente as características marcantes desses distúrbios estão sendo cada vez mais explorados para identificar inovações terapêuticas (KISHK et al., 2022; DURAN et al., 2019).

Vários estudos demonstram que as células malignas de GBM secretam glutamato excessivo através do transportador que realiza a captação do aminoácido cistina e a liberação do aminoácido glutamato para o meio extracelular (antiporter de cistina/glutamato xCT, SLC7A11) (Kim et al., 2001), que gera um microambiente tóxico para os neurônios situados nas proximidades do glioma, induzindo assim excitotoxicidade, morte das células neuronais e neurodegeneração (BEHRENS et al., 2000).

O GBM é o tumor cerebral maligno primário mais comum e letal, apresenta alta heterogeneidade, comportamento bastante agressivo e invasivo e, limitações para administração de medicamentos. A extensa caracterização genômica multiplataforma fornece uma imagem de alta resolução das alterações moleculares subjacentes a esta doença. Além disso, esses estudos fornecem a visão emergente de que o GBM representa várias doenças histologicamente e molecularmente semelhantes (DUHAMEL et al. 2022).

Mecanismos moleculares e comorbidades inversas entre câncer e DNs têm sido relatadas por muitos estudos clínicos e epidemiológicos (Figura 6), um levando a maior resistência à morte celular e o outro a um maior risco de morte celular (IBÁÑEZ et al., 2014).



(SEO; PARK et al., 2020)

Figura 6. Características marcantes de câncer e doenças neurodegenerativas. Os parâmetros fisiopatológicos de doenças relacionadas à idade representativas, câncer e doenças neurodegenerativas são apresentados. Alguns mecanismos celulares e moleculares são inversamente sofridos nesses dois grupos de doenças para levar à sobrevivência celular em câncer e morte celular em doenças neurodegenerativas. Porém, alguns outros mecanismos como danos no DNA, alterações do ciclo celular, desequilíbrio redox, inflamação e imunidade estão intrinsecamente compartilhados entre câncer e doenças neurodegenerativas.

Múltiplas vias de sinalização que regulam a sobrevivência e a morte celular foram bem analisadas na tumorigênese, incluindo inflamação, alterações do ciclo celular, imunidade, danos ao DNA, imunidade, EO etc.; essas vias têm demonstrado estar associadas a DNs também (ARAMILLO IRIZAR et al., 2018; KLUS et al., 2015; LI et al., 2014; SHAFI, 2016).

Além disso, expressão aberrante ou mutações em genes como a proteína fosfatase e homólogo de tensina (PTEN), α -sinucleína, proteína cinase 1 induzida por PTEN (PINK1; deglicase 6 associada ao parkinsonismo, PARK6), DJ-1 (PARK7), proteína cinase 2 de repetição rica em leucina (LRRK2; PARK8), proteína tau associada a microtúbulos (MAPT), proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1/2 (PSEN1/2), e a quinase 5 dependente de ciclina (CDK5), que desempenham

papéis essenciais na neurodegeneração, também são observadas no câncer (PLUNFAVREAU et al., 2010).

Nos estudos genéticos, muitas vezes a mutação apresenta alta expressividade para vários fenótipos de doenças. Por exemplo, a expansão da repetição do hexanucleotídeo GGGGCC no gene C9ORF72, localizado no cromossomo 9, causa ELA em algumas pessoas e DFT em outros (DEJESUS-HERNANDEZ et al., 2011). O indivíduo acometido pode se manifestar clinicamente como ELA, DFT e como a combinação fenotípica ELA-DFT (OLIVEIRA, 2016).

Um estudo recente, que realizou meta-análises transcriptômicas de três doenças neurodegenerativas (DA, DP e esquizofrenia) e três tipos de câncer (pulmão, próstata e colorretal), relatou uma sobreposição significativa entre os genes regulados positivamente nas DNs e regulados negativamente no câncer, e entre os genes regulados negativamente nas DNs e regulados positivamente no câncer (SEO; PARK, 2020).

A progressão de ambas as doenças (câncer e distúrbios neurodegenerativos) é amplamente definida por um conjunto de determinantes moleculares, por exemplo, ciclina E, p53, PPlase, ciclina F, ciclina D, Pin1, e PP2A que são amplamente desregulados ou compartilham vias funcionais notavelmente sobrepostas (SEO; PARK, 2020).

Evidências crescentes sugerem também que os astrócitos desempenham um papel ativo na patogênese dessas doenças, contribuindo para uma gama diversificada de estados fisiopatológicos. A função alterada dos astrócitos acelera a neurodegeneração e é cada vez mais reconhecida como um fator correlacionado que contribui para o glioma também (JOHN LIN et al., 2017).

Ao longo da última década, evidências acumuladas demonstraram uma relação intrigante entre câncer e DNs. Uma melhor compreensão da relação entre os dois fornecerá novos caminhos para o estudo terapêutico dessas doenças relacionadas à idade.

O desenvolvimento de potenciais terapias neuroprotetoras tanto para DNs como para GBM deve ser baseada na compreensão de sua patogênese molecular, celular, bioquímica e transcriptômica (Forés-Martos et al., 2021), primordialmente para oferecer uma maneira de atenuar ou até prevenir ambas as doenças (HEKMATIMOUGHADDAM, ZARE-KHORMIZI e POURRAJAB, 2017).

1.2.3 Mecanismos moleculares dos efeitos da fucoxantina em DNs

Com o crescente número de estudos demonstrando os potenciais benefícios à saúde com a Fx na neuroproteção de DNs, faz-se necessário avaliar os mecanismos potenciais dessa substância no manejo desse grupo de DNs para terapia neuroprotetora (MANOCHKUMAR et al., 2021).

A atividade antioxidante da Fx é um dos fatores responsáveis por suas propriedades neuroprotetoras. Isso é atribuído principalmente à regulação molecular que facilita a apoptose, a indução da parada do ciclo celular, a diminuição das espécies reativas etc. (SATOMI, 2017).

Em um estudo, a Fx com propriedades antioxidantes de estresse, impediu o aumento induzido de apoptose neuronal e EROs intracelular em células SH-SY5Y induzidas por oligômero A β (LIN et al., 2017b).

Oligômeros de β -amilóide (A β) são amplamente aceitos como as principais neurotoxinas indutoras de EO e perda neuronal na DA. Ao inibir a cascata de fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K)/Akt pró-sobrevivência e ativam a via da proteína cinase regulada por sinal extracelular (ERK) pró-apoptótica. Além disso, os inibidores da enzima glicogênio sintase cinase 3 β (GSK3 β) e da proteína cinase ativada por mitógeno (MEK) preveniram sinergicamente a morte neuronal induzida pelo oligômero A β , sugerindo que as vias PI3K/Akt e ERK podem estar envolvidas na indução do oligômero A β neurotoxicidade.

Esses resultados sugeriram que a Fx pode prevenir a perda neuronal induzida pelo oligômero A β e o estresse oxidativo através da ativação da cascata PI3K/Akt pró-sobrevivência, bem como a inibição da via ERK pró-apoptótica, através da produção simultaneamente de efeitos neuroprotetores (YU et al., 2017; LIN et al., 2017).

A Fx inibe significativamente as citocinas pró-inflamatórias induzidas por A β , protegendo assim as células neuronais de mediadores neurotóxicos liberados pela microglia (PANGESTUTI et al., 2013).

Em outros ensaios, em células epiteliais do fígado, a Fx reduziu a produção de EROs intracelulares, danos no DNA e aumentou os níveis de glutathiona, com

importante papel na defesa celular contra oxidantes e na manutenção da homeostase redox celular altamente relacionada com a prevenção de processos apoptóticos (LIU, LIANG, HU, 2011).

Por esse promissor efeito antioxidante e neuroprotetor, segundo Komba, Kotake-Nara e Tsuzuki (2018) a Fx pode ser o próximo alvo para o tratamento de DNs.

1.2.4 Aspectos Bioéticos

Além de estudar os aspectos técnicos, a avaliação dos aspectos antropológicos que o desenvolvimento da técnica supõe também se faz necessário, tendo em vista que as DNs são extremamente complexas em termos fisiopatológicos, tornando a terapêutica um verdadeiro desafio e representando um grave problema de saúde pública que merece todos os esforços.

Como agravante, os meios de diagnóstico disponíveis também não fornecem uma ferramenta precisa o que, na maioria dos casos, resulta num tratamento tardio não se verificando melhorias no doente.

Há uma necessidade urgente de delinear estratégias de diagnóstico que permitam discernir a presença das DNs o mais precocemente possível. A possibilidade de atraso da doença está intimamente relacionada com o diagnóstico precoce, quando ainda não existem danos e lesões significativas no tecido neuronal (YOUNG et al., 2020).

A medicina contemporânea fez a luta contra a doença e a promessa de curar sua bandeira. No entanto, a medicina diagnóstica tem revelado cada vez mais doenças que muitas vezes não encontram ainda uma solução terapêutica adequada, necessitando de outros modelos terapêuticos, visando auxiliar que o paciente “viva o melhor possível com” a doença. Este requisito é particularmente perceptível no caso das patologias neurodegenerativas. Neste campo, mais do que em outros, o médico é chamado a satisfazer não apenas a simples demanda de saúde, mas sobretudo toda uma necessidade de assistência que também expressa um requisito de relacionamento.

Com o desenvolvimento da ciência, as pessoas programam cada vez mais sua vida, sua sociedade, com a meta de sofrer cada vez menos com as intempéries que lhe aparecem (RAMOS et al., 2018). Como disse Sanches (2004), não basta apenas programar, é necessário incluir todos no planejamento, não basta ter poder para intervir na natureza (Agius, 1998), é necessário ter direção segura (JONAS, 1984).

Se isto é verdade para as ciências como um todo, torna-se ainda mais premente em algumas áreas específicas, como a biotecnociência no desenvolvimento científico de uma terapia neuroregenerativa com aplicação da Fx na ótica da medicina regenerativa, voltada a melhorar o viver das pessoas (WILLING et al., 2003). Tal cenário exige que a ciência e a medicina desenvolvam novas estratégias terapêuticas (METIBEMU; OGUNGBE, 2022).

A interrelação da bioética surge com o propósito de articular e avaliar interdisciplinarmente o impacto deste avanço científico na Biologia Celular e do Desenvolvimento, e por isso, não podem ser exercidas de modo aleatório e irresponsável (SANCHES, 2008; RAMOS et al., 2018).

Como fruto dessa tomada de consciência no vasto e complexo campo do conhecimento humano, novas estratégias técnicas e apropriações na vida (Gismondi, 1997) exigem que se faça uma reflexão bioética personalista de forma compartilhada com toda a sociedade (Ramos et al., 2018), buscando alternativas e inovações terapêuticas para DN's.

No contexto das DN's, o médico é chamado a satisfazer, mais do que em outras áreas, não apenas a simples demanda de saúde, mas sobretudo a necessidade de assistência, que expressa uma exigência de relacionamento.

Grande maioria dos pesquisadores que atuam nessa área busca uma sensibilidade ética sólida (Stevens e Crigger, 2004; Gismondi, 1997), mas como o estudo e a pesquisa suscitam novos paradigmas, também o compromisso ético deve ser continuamente renovado e aprofundado, afinal é um importante elemento no processo de tomada de decisão.

O sistema nervoso é a estrutura corpo de maior complexidade e, conseqüentemente, permite-nos compreender por que apresenta maior consumo de energia e mais ampla gama de funções corpo, que vão desde as atividades motoras mais simples até o manejo, conscientização e aprendizado.

As sociedades cada vez mais avançadas tornaram possível prolongar a vida do ser humano. Isso significou, por um lado, maior exposição a condições

neurotóxicas, e por outro, o aumento das condições patológicas associadas ao desgaste celular do sistema nervoso (CUMMINGS, 2017).

Na fase prodrômica das DNs existe alteração oxidativa, existindo um aumento da peroxidação proteica e diminuição de enzimas antioxidantes (AQUINO, 2021). Fragmentos de proteínas tóxicas ocupam neurônios e os espaços entre eles, causando a perda em regiões cerebrais, degeneração progressiva e/ou morte das células nervosas (ONYANGO, 2018).

Buscando formular, planejar e desenvolver projetos e novas metodologias independentes e inovadores para geração de novos produtos tecnológicos para o tratamento e terapêutica das DNs, aprofundou-se a Biologia Molecular, Celular e do Desenvolvimento.

Em contrapartida, muitos avanços sobre o uso da Fx e a gestão de DNs foram alcançados. A Fx tem se mostrado capaz de inibir a oxidação do DNA induzida por radicais livres, prover redução significativa da formação de EROs, recuperação de enzimas antioxidantes, pode servir como um regulador de *feedback* negativo da inflamação e do EO em células, pode proteger as células neuronais de mediadores neurotóxicos liberados pela microglia, se liga e dissemina o acúmulo das proteínas mal dobradas, alivia fatores inflamatórios, restaura as membranas mitocondriais para prevenir o estresse oxidativo, entre outros (CHEN et al., 2021; PANGESTUTI et al., 2013).

Além disso, a Fx pode servir como diagnóstico preventivo e tem potencial para o alívio e tratamento de DNs (LI et al., 2022).

Ao esquema sintoma-diagnóstico-tratamento-cura, nestes casos o cuidado deve substituir um esquema aberto e incerto em duração e resultados. Trata-se de um modelo denominado “medicina do incurável”, que visa combater o combate ao mal-estar devido à doença em vez do combate à doença (MINO, FRATTINI e FOURNIER, 2008).

Dentro dessa perspectiva, o compromisso de garantir uma qualidade de vida ao paciente significa, em si, cuidado à sua dignidade, que se expressa em agir sempre para com ele, tratando-o como pessoa, ou seja, como sujeito e protagonista de sua vida e, portanto, em reconhecer seu direito de ser assistido em suas dimensões corporais, psíquico e espiritual.

Nesse modelo, é particularmente importante tanto dialogar com o paciente, embora afetado do ponto de vista cognitivo, quanto promover a esperança, com a

convicção de que o ser humano, se tiver apoio adequado, ainda é capaz, mesmo em situações extremamente críticas, para transformar sua experiência em oportunidade de crescimento, graças à construção de novos – ainda que frágeis – equilíbrios.

2. JUSTIFICATIVA

Estudos anteriores sugerem que algas e moléculas bioativas, incluindo carotenoides como a Fx, adiam particularmente o aparecimento de distúrbios neurodegenerativos (PARK et al., 2020). As funções farmacológicas da Fx, isolada de algas marrons, induzem uma variedade de efeitos terapêuticos, como redução do EO, repressão de reações inflamatórias, entre outros (LOURENÇO-LOPES et al., 2021).

O campo emergente da terapia com Fx tem sido considerado promissor na medicina regenerativa e inovação terapêutica. O potencial antioxidante da Fx foi apresentado em muitas pesquisas demonstrando os efeitos positivos, em modelos de lesões ou doenças que acometem o SNC *in vivo* e *in vitro* (MAO et al., 2022; DHAMI, RAJ e SINGH, 2021; MANOCHKUMAR et al., 2021).

Esta terapia apresenta importantes vantagens em relação às outras, sendo de baixo custo e por demonstrarem segurança em ensaios clínicos, ao fato de não apresentarem possibilidade de imunogenicidade (imunoprevilegiadas) nem de tumorigenicidade, por se tratar de biomoléculas já estudadas quanto à segurança clínica. Portanto, é necessário realizar ensaios funcionais e análises da literatura para verificar as propriedades biológicas, visando uma possível alternativa biotecnológica terapêutica com maior amplitude e especificidade para cada DN isoladamente (LI et al., 2022).

Essas neuropatias debilitantes ainda sem cura, que afetam pessoas de todas as idades, são potencialmente beneficiárias desta inovação terapêutica com a Fx. Este cenário exige da ciência e da medicina o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, sobre os mecanismos celulares na redução dos danos oxidativos, para determinar a influência do tratamento em doenças neurodegenerativas.

3. OBJETIVOS

GERAL:

Avaliar o possível efeito protetor e papel positivo da fucoxantina contra o estresse oxidativo envolvido na fisiopatologia nas doenças neurodegenerativas.

ESPECÍFICOS:

- Realizar revisão da literatura sobre a fucoxantina como papel positivo contra o estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas.
- Avaliar os dados sobre os efeitos das terapias baseadas com fucoxantina em modelos de doenças neurodegenerativas.
- Descrever o papel da resposta da fucoxantina na neuroproteção sobre a deterioração clínica frente ao dano oxidativo em doenças neurodegenerativas.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Revisão da literatura

Realizada respondendo à pergunta: A fucoxantina pode conferir proteção antioxidante contra o estresse oxidativo reduzindo o grau de citotoxicidade envolvida na fisiopatologia nas doenças neurodegenerativas?

4.2 Busca de dados

Foram usados sistemas de metadados e ferramentas específicas para a execução pesquisa da literatura científica, de acordo com a nomenclatura e na indexação de artigos. Baseando-se no vocabulário controlado incluídas nos recursos dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH)

definido os descritores e palavras-chave específicos, com busca avançada nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus, Web of Science e Google Scholar.

O protocolo de busca para o levantamento específico dos objetos da pesquisa utilizando os termos na seguinte combinação: "*Fucoxanthin*" AND "*Neuroprotection*" AND "*Oxidative Stress*" AND "*Neurodegenerative Disease*" AND "*Treatment*".

4.3 Critérios de inclusão, exclusão e elegibilidade

A seleção dos artigos foi realizada pelo método PRISMA para avaliação dos artigos hierarquicamente pelo título, resumo e, finalmente, pela leitura integral.

Foram incluídos e considerados elegíveis os trabalhos: 1) que abordaram o tema; 2) quanto ao delineamento, relato de casos (um ou de vários), caso-controle, de coorte (retrospectivos e prospectivos), experimentais, pré-clínicos, estudos comparativos e transversais; 3) publicados nos idiomas português, inglês, espanhol ou italiano; 4) disponíveis através de texto completo; 5) acessíveis na rede da Universidade Federal de Santa Catarina para *download* gratuito.

Foram excluídos: 1) ensaios clínicos; 2) publicações sem concordância com o tema, que não sejam artigos científicos; 3) artigos retidos da rede (retirados de circulação); 4) sem descrição metodológica completa (objetivos, métodos e resultados); 5) artigos duplicados, os quais foram eliminados manualmente.

4.4 Análise de dados

Após o cumprimento das etapas anteriores, foram extraídos dados de natureza qualitativa: características dos experimentos (agente estressor, modelo animal, tipo de ensaio, desenho do estudo, casuística, avaliação dos efeitos), características do estudo (referência, ano, país e método de validação), características de tratamento (tipo de DNs, mecanismos antioxidantes, vias de sinalização, neurobiologia, resultados). Os dados encontrados foram plotados em gráficos ou tabelas, transformando em informação consistente e pertinente para melhor compreensão e nas tomadas de decisões. A Figura 6 apresenta o fluxograma que resume o processo de seleção do estudo.

Atuando junto ao referido acervo levantado, foi aferido as seguintes características: (1) Referências das publicações; (2) Universidade da pesquisa/País; (3) Tipo da doença neurodegenerativa; (4) Agentes estressores; (5) Tipo de ensaio; (6) Desenho experimental utilizado; (7) Mecanismos Avaliados; (8) Vias de sinalização envolvidas; (9) Avaliação dos efeitos da Fx; (10) Resultados dos trabalhos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Apresentação dos estudos selecionados na revisão

A pesquisa inicial identificou um total de 110 estudos (Figura 7). Destes, foram retirados 6 estudos repetidos, o rastreo de títulos identificou 19 estudos, em prossecução, pelos resumos refinou-se 16 estudos potenciais e, após uma análise detalhada do texto completo dos estudos recuperados, a amostra final para análise foi composta por 10 estudos. Os motivos mais prevalentes para exclusão dos estudos foram: falta de acesso, estudos inadequados ou não serem relacionados à temática enquanto intervenção.

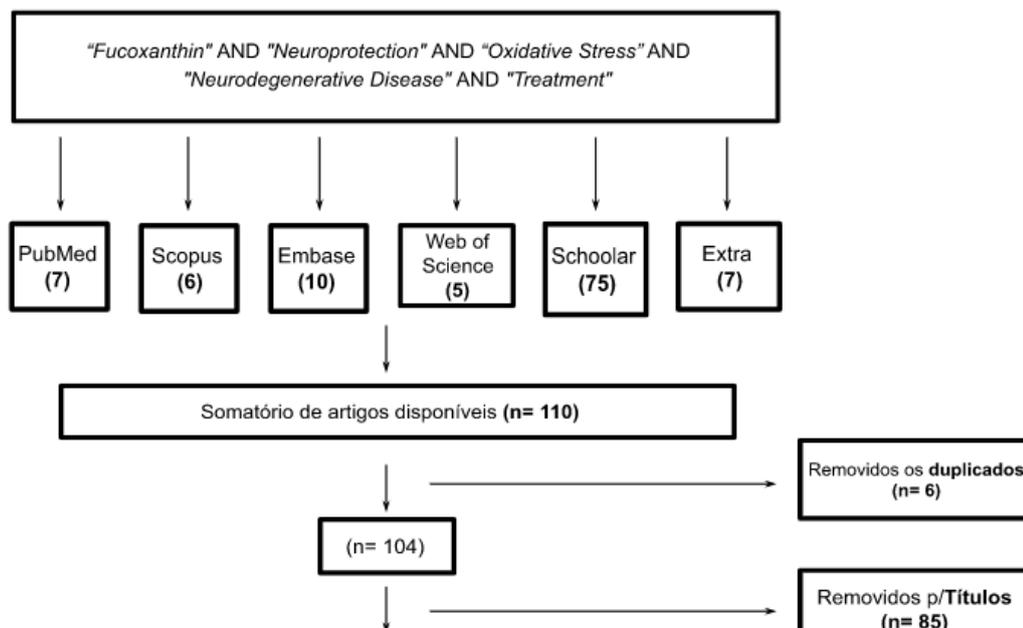


Figura 7. Fluxograma dos resultados de busca e seleção. Artigos selecionados da revisão e incluídos para análise de qualidade e extração de dados.

As características das intervenções abordadas nos estudos selecionados foram resumidas na tabela 2.

Foram relatados por muitos trabalhos em modelos animais de doenças neurodegenerativas, como proteção, neurogênese aprimorada, modulação da inflamação, liberação de proteínas anormais, atenuação do estresse oxidativo, diminuição e regulamentação da razão de vias de apoptose; aumento da proliferação e sobrevivência celular, ativação do mecanismo de reparo endógeno, promoção da proliferação celular; alívio significativo do comprometimento cognitivo, melhora em testes de comportamento, restauração da função de aprendizagem/memória, aumento de fatores parácrinos, aumento da expressão de frataxina, prevenção da perda de sinapses, redução do resgate do potencial da membrana mitocondrial, aumento da capacidade antioxidante.

Em suma, os resultados têm mostrado que a FX exerce efeitos anti-neurodegenerativos com suas propriedades neuroprotetoras sobre os prejuízos do EO, através da ativação de diversos mecanismos celulares e moleculares e na participação em vias multialvos (Tabela 2).

| Ref. | País | DNs | Tipo celular | Agente Estressor | Dose Fx | Testes | Mecanismo Antioxidantes | Via de Sinalização | Avaliação do Efeito |
|-----------------------|-----------|------|--------------|---|-------------------------------|----------|---|---|--|
| ALGHAZWI et al., 2019 | Austrália | DA | PC-12 | A β ₁₋₄₂ e H ₂ O ₂ | Fx (0.1–20 μ M) / 48h | In vitro | 1) \downarrow NO, PGE2, IL-6, IL-1 β , TNF- α e ROS intracelulares; 2) \downarrow Expressão de iNOS e COX-2; 3) \downarrow Fosforilação de p38MAPK, JNK e ERK; 4) \uparrow Atividade de SOD e GSH; 5) \downarrow Formação de fibrilas A β ; 6) \uparrow NGF levando a um aumento do crescimento de neuritos; 7) \downarrow Atividade BACE. | 1) ativou PI3K/Akt 2) inibiu a via ERK | 1) Diminuição da Neuroinflamação; 2) Redução do Dano neuronal induzido por OS; 3) Atenuação dos Danos ao DNA induzidos por ROS; 4) Redução da Citotoxicidade induzida por H2O2; 5) Diminuição da Disfunção neuronal; 6) Redução da Apoptose; 7) Neuroproteção contra DA. |
| CHEN et al., 2021 | Taiwan | DMRI | ARPE-19 | H ₂ O ₂ | Fx (0.1–10 mg/kg) / 2 semanas | In vivo | 1) \downarrow Geração de ROS; \downarrow concentrações MDA; 3) \uparrow taxa metabólica mitocondrial no dano celular do epitélio pigmentar da retina. | Não mencionado | 1) \downarrow Peroxidação lipídica; 2) \downarrow Senescência celular; \uparrow Junção celular e a morfogênese. |

| | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------|----|----------------|----------------------------|------------------------------------|--------------------|--|---|--|
| LEE et al., 2023 | Coreia do Sul | DA | PC12 | A β ₂₅₋₃₅ | Fx (0,1–5 μ M) / 1h | In silico | 1) \downarrow ROS; 2) \uparrow Expressão (Nrf2); 3) \uparrow Enzimas desintoxicantes de fase II a jusante. | 1) Bcl-2/Bax; 2) \downarrow GSK-3 β via Akt; 3) Akt/GSK-3 β /Fyn | 1) \downarrow Morte celular induzida; 2) Parada do ciclo celular; 3) Melhorou a função mitocondrial; 3) Regulou proteínas relacionadas à apoptose. |
| LIN et al., 2017b | China | DA | SH-SY5Y | A β ₁₋₄₂ | Fx (0.3–3 μ M) / 24h | In vitro | 1) \downarrow ROS. | 1) \downarrow PI3K/Akt; 2) \uparrow ERK pró-apoptótica; 3) \downarrow GSK3 β ; 4) \downarrow MEK. | 1) Propriedades antioxidantes; 2) Efeito proliferativo. |
| LIU et al., 2022 | China | DP | PC12 / C57BL/6 | 6-OHDA | Fx (0.25, 0.5 ou 1 μ M) / 24h | In vitro / In vivo | 1) \uparrow Aumento da atividade antioxidante; 2) \downarrow Supresão da superexpressão de ROS; 3) Melhorando a redução do potencial de membrana mitocondrial. | 1) \downarrow JNK1/2, ERK1/2; 2) MAPK p38 e cascatas de caspases. | 1) Propriedades plurifarmacológicas; 2) Redução da citotoxicidade; 3) Suprição da alta concentração de apoptose. |
| PANGEST UTI et al., 2013 | Coreia do Sul | DA | BV-2 | A β ₄₂ | Fx (5, 10 ou 50 μ M) / 24h/48h | In vitro | 1) \downarrow secreção pró-inflamatória; 2) \downarrow oxidação do DNA induzida por ROS. | \downarrow MAPK. | 1) Propriedades farmacológicas; 2) Proteção das células neuronais. |

| | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------|----|----------------------------|---------------------------|--|--------------------|--|-----------------------------|---|
| PAUDEL et al., 2019 | Coreia do Sul | DP | CHO / RBL-1 / U373 / BA/F3 | hMAO-A e hMAO-B | Fx (12.5, 25, 50, 100 μ M) / 24h | In vitro | 1) Ativação dos receptores de dopamina D3 e D4; 2) Inibição da atividade de MAO-A e MAO-B. | Via aminérgica. | 1) Sugerem um potencial agonista D3 / D4; 2) Inibição das isoenzimas, hMAO-A e hMAO-B. |
| WU et al., 2021 | China | DP | PC12 | 6-OHDA | Fx (0.5, 1, 2, 5 μ M) / 2h/24h) | In vitro / In vivo | 1) Ligou-se à região hidrofóbica do bolso Keap1 e formou interações de ligação de hidrogênio com Arg415 e Tyr 525; 2) Bloqueio da interação entre Keap1 e Nrf2. | 1) Nrf2-ARE; 2) Keap1/Nrf2. | 1) Prevenção a diminuição de enzima antioxidantes; 2) Suprimiu o acúmulo de ROS. |
| XIANG et al., 2017 | China | DA | SH-SY5Y / Mice | A β ₁₋₄₂ | Fx (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μ M) / 6 dias | In vitro / In vivo | 1) Interação hidrofóbica com A β ; 2) Redução da formação de fibrilas e oligômeros A β . | Não mencionado | 1) Impedir a transição conformacional de A β ; 2) Atenuar deficiências cognitivas. |
| YANG et al., 2021b | China | DA | SH-SY5Y / BV2 / Mice | A β | Fx (1,10 μ M) / 6 dias | In vitro / In vivo | Bloqueio do ácido polilático-co-glicólico-nanopartículas de fucoxantina carregadas de polietilenoglicol (PLGA-PEG-Fuc) com diâmetro em torno de 200 nm e carga negativa foram sintetizadas e sugeridas para penetrar no SNC. | Não mencionado | 1) Preveniu deficiências cognitivas em camundongos AD induzidos por oligômeros A β com maior eficácia do que a fucoxantina livre. |

Tabela 2. Resultados sobre os mecanismos celulares e moleculares da Fx sobre os prejuízos do estresse oxidativo fisiopatológico nas DNs, utilizadas para desenvolver terapias específicas. A Fx ampara as células nervosas danificadas e pode ser utilizada para desenvolver terapias específicas para este grupo de doenças neurodegenerativas.

5.2 Mecanismos de defesa antioxidantes da fucoxantina

Parte do efeito do Fx sob condições de EO é na expressão de genes antioxidantes, como heme oxigenase-1 (HO-1), nicotinamida quinona oxidoredutase 1 (NQO1), glutamato-cisteína ligase (GCL), subunidade catalítica (GCLC), proteína de choque térmico beta-1 (HSPB1) etc. Curiosamente, GCLC e HO-1 são ambos genes alvo de Nrf2, que é conhecido como um dos principais reguladores das respostas oxidativas (LEE et al., 2023; LIU; CHIU; HU, 2011; MAO et al., 2022; WANG et al., 2018).

A competência da Fx descrita (Tabela 2) é cientificamente conveniente para desenvolvimento de alternativas neuroterapêuticas estratégicas para DNs (LI et al., 2022; XIANG et al., 2017; PANGESTUTI et al., 2013; YANG et al., 2021a; WU et al., 2021). Boa parte porque, ao longo dos anos, pesquisadores tentaram desenvolver meios capazes de superar os obstáculos encontrados no cenário clínico.

Wu e colaboradores (2021), sugeriram que a Fx pode conferir a neuroproteção pela sua ação de redução de mediadores pró-inflamatórios (TNF- α , IL-6, IL-1 β e PGE2), o que suprime o acúmulo de ROS; e o aumento da sobrevivência celular se dá pelo aumento da secreção de BDNF.

Paudel e colaboradores (2019) mostraram que a Fx possui propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, devido a atividade de eliminação de radicais, com a inibição da formação de ROS através do aumento da atividade de glutatona e SOD; e a oxidação de biomoléculas, correlacionado com a presença de ligações alénicas duplas na posição C-70.

Pesquisadores, como Chen e colaboradores (2021), em seu estudo, mostraram que os resultados Fx melhoraram efetivamente a expressão do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) nos tecidos oculares. Além disso, a Fx aumentou significativamente as atividades da SOD e diminuiu os níveis de malondialdeído estimulados pela uveíte induzida por PAMP.

O fator Nrf2 é um dos principais implicados na transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes, sua interação com elementos de resposta antioxidante aumentam a transcrição dessas enzimas antioxidantes de fase II, como

SOD, NAD(P)H, NAD(P)H: quinona oxidoreductase 1 e heme oxigenase-1 (HU et al., 2010).

Alghazwi e colaboradores (2019), sugeriram que o efeito neuroprotetor pode ser atribuído às suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Isso racionaliza o efeito potencial da Fx como inibidor da AChE e na redução da citotoxicidade de A β (ALGHAZWI et al., 2019).

O estudo de Yang e colaboradores (2021b), sugeriu que a Fx realizou o mecanismo neuroprotetor ao inibir o acúmulo de A β por interação hidrofóbica com o peptídeo A β . E esta ligação de hidrogênio da Fx com BACE-1 dificulta as reações enzimáticas. Além disso, a experiência de ancoragem molecular revelou que a estrutura química 5,6-monoepóxido da Fx interagia com os sítios aniônicos periféricos dentro da AChE.

Paudel e colaboradores (2019) demonstraram que a Fx pode operar como um inibidor da MAO. Tendo em vista que altas quantidades de MAO levam à produção de H₂O₂ e ROS, Assim, a inibição da MAO pode reduzir o nível de EO e melhorar a neurotransmissão monoaminérgica. Os inibidores da MAO-A são antidepressivos usados de modo clínico na terapia da DA, enquanto os inibidores da MAO-B se usam no tratamento da DP. O docking molecular no estudo indicou que a ação da Fx acontece porque este carotenoide se liga fortemente por ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

O estudo de Liu e colaboradores (2022) sugeriu parte dos efeitos neuroprotetores da Fx através dos mecanismos de indução de autofagia, supressão de apoptose, parada do ciclo celular em G1/G0 e melhora da comunicação intercelular por junções comunicantes.

Xiang e colaboradores (2017) demonstraram que o manejo da Fx promoveu a redução da formação de fibrilas A β e a modulação positiva de BDNF e ChAT promove a diminuição do EO hipocampal, através do aumento da aprendizagem espacial e da memória.

Pangestuti e colaboradores (2013), demonstraram que a Fx promoveu o mecanismo de neuroproteção contra DA através da diminuição da formação de fibrila A β ₄₂ e oligômeros A β ₄₂ e, a inibição da agregação de A β .

Lee e colaboradores (2023), mostrou que o grupo oxigenado da fucoxantina em C-3, C-3' e C-5' participou da formação de pontes de hidrogênio com Nrf-2, Fyn, GSK-3 β e Akt. Além disso, que a Fx atua nas proteínas-alvo principalmente por meio

de interações hidrofóbicas devido à sua cadeia hidrofóbica composta por oito ligações duplas conjugadas e resíduos hidrofóbicos de marcadores alvo, incluindo Gly, Pro, Val, Phe, Trp, Leu, Ile e Ala.

Especialmente, o estudo mostrou que o sítio de ligação da fucoxantina no bolso Keap1 se sobrepõe ao Arg415, conhecido como um dos sítios de ligação do Nrf2. Esta análise implica que o composto pode competir com o Nrf2 em seu sítio de ligação ao domínio Keap1 kelch, promovendo assim a translocação nuclear. Além disso, com relação à ativação do Nrf2 pela via da quinase a montante, o composto se liga estruturalmente ao Fyn.

Novos estudos serão cruciais para propriedades neurodegenerativas visando esclarecer os efeitos da Fx no estágio pré-inicial e na expressão de outros genes envolvidos nos efeitos antioxidantes.

5.3 Fucoxantina como alternativa anti-estresse oxidativo em DNs

Os vínculos inextricáveis entre as doenças supracitadas e o envelhecimento no cérebro são pleiotrópicos e altamente inter-relacionados ao comprometimento progressivo da função mitocondrial e aumento do dano oxidativo. Três fenômenos que levam ao EO no cérebro e implicados em DNs incluem inibição do metabolismo mitocondrial, excitotoxicidade neuronal e neuroinflamação (ANDJUS et al., 2020).

O próprio processo de envelhecimento tem se tornado cada vez mais reconhecido, inclusive, levando à formação do campo da gerociência (OLIVA et al., 2019). O conceito apresenta que o tratamento do próprio processo de envelhecimento deve levar ao tratamento e prevenção de distúrbios relacionados ao mesmo (BROOKS e ROBBINS, 2018; MILLER e ROUBENOFF, 2019).

A associação de EROs na fisiopatologia deste grupo de doenças é um alvo específico resultando em um grande número de estratégias de tratamento putativas (Tabela 2).

Sabe-se que, em condições de EO, os antioxidantes endógenos enzimáticos (SOD, CAT, GPxs, Trx, PON etc) ou não-enzimáticos (MBPs, GSH, UA, MEL, BIL,

PAs, etc) podem não ser suficientes para reduzir ou remover o aumento de EROs e seus derivados, principalmente neste ambiente neurodegenerativo (DOMANSKYI e PARLATO, 2022).

A administração de Fx nesse ambiente tem sido investigada demonstrando resultados que o pré-tratamento com Fx diminui os níveis de EO. O papel positivo do Fx contra o EO tem sido mostrado por muitos estudos (LIN et al., 2017; CHEN et al., 2021b; ALGHAZWI et al., 2019).

Nos presentes estudos Hu e colaboradores (2018), Lee e colaboradores (2011b), Zhao e colaboradores (2015) mostraram que Fx regula positivamente a expressão de várias enzimas de defesa. A expressão de HO-1 foi estabelecida como um mecanismo de defesa contra o dano do estresse oxidativo e devido aos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiapoptóticos e proporcionar uma extensa proteção tecidual.

No estudo de Xiang e colaboradores (2017) foi relatado que a Fx inibiu significativamente o EO hipocampal, aumentou a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e aumentou as regiões colina acetiltransferase positivas (ChAT+) no hipocampo de camundongos.

Lee e colaboradores (2023) demonstraram que a administração de Fx inibiu efetivamente a expressão de EROs e, conseqüentemente, reduziu os padrões de expressão de citocinas pró-inflamatórias da neuroinflamação induzida por MPTP.

Yang e colaboradores (2021b), sugeriu que a Fx pode ser uma alternativa anti-estresse oxidativo, pois inibe a BACE1, uma das principais enzimas envolvidas na produção de A β , e reduz a formação de fibrilas A β . Este estudo sugere que a Fx é um agente promissor para o tratamento da DA por ser o único carotenóide com inibição direta de AChE/BuChE, ativação de receptores de dopamina e inibição de MAO.

Wu e colaboradores (2021) demonstraram que a Fx diminuiu o acúmulo de superóxido mitocondrial e evitou a perda do potencial de membrana mitocondrial contra o desafio de ROS em neurônios primários do hipocampo de ratos, como potenciais promotoras dos mecanismos moleculares de neuroproteção.

Liu e colaboradores (2022) sugerem que a Fx pode ser o composto promissor para melhorar as funções cognitivas por meio de mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores, ao inibir as atividades da enzima acetilcolinesterase (AChE), acúmulo de A β (1-42) e proteína tau (DHAMI et al., 2021). Nisto, o estresse oxidativo é reduzido, a concentração de neurotransmissores aumenta e os

marcadores inflamatórios diminuem. Como confirmado por Yang (2021b), a Fx exibe atividades anti-AD por inibição de AChE, BuChE, BACE-1 e MAO, supressão do acúmulo de A β .

Ainda, em outrora, outros trabalhos como Pangestuti e colaboradores (2013) mostraram que a Fx modulou as respostas oxidativas e inflamatórias, inibindo por exemplo, TNF- α , IL-6, IL-1 β , reduzindo os danos no DNA, reduzindo o óxido nítrico sintase, a fosforilação de proteínas quinases atividades por mitógenos, servindo como um regulador de feedback negativo da inflamação e do EO.

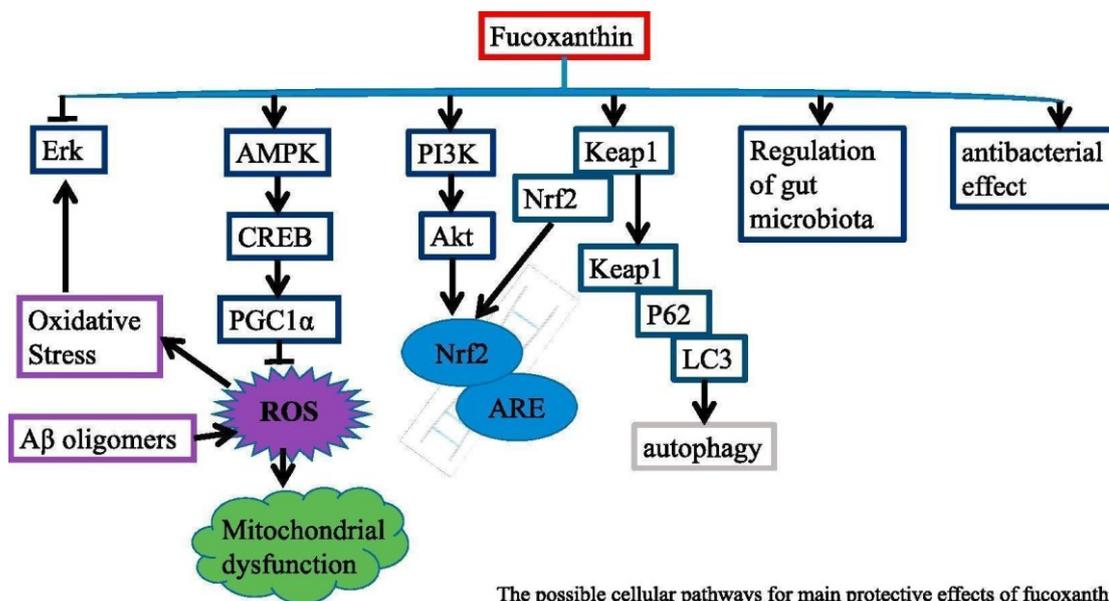
Segundo Park et al. (2020), a Fx apresenta caráter neuroprotetor de perfil molecular anti-neurodegenerativo, através de mecanismos celulares subjacentes. Incluindo sua ação antiapoptótica, suas propriedades antioxidantes, papel como moléculas de sinalização e como reguladores de genes que aliviam a morte de células cerebrais associada à apoptose, prevenindo ou retardando processos neurodegenerativos.

5.4 Vias de sinalização envolvidas

A Fx desempenha um papel na modulação de numerosos genes envolvidos na sinalização celular (Figura 7) e no controle de uma gama de sinais intercelulares de efeitos supracitados (KACHHWAHA et al., 2022).

A agregação de proteínas é uma característica comum de muitas DNs devido à diminuição da atividade da via do proteassoma, modificações na autofagia mediada por chaperonas e inibição da macroautofagia, pois a automontagem de algumas proteínas produz neurotoxicidade, sendo matéria prima para muitas DNs (GAN et al., 2018; FRAKE et al., 2015).

A β e Tau na DA; alfa-sinucleína na DP; TDP-43, FUS/TLS em ELA e DFT; HTT e poliQ em DH; proteína PrP na EET e Atrofia multissistêmica (AMS); e, em geral, quanto maior o grau de agregação, maior é a gravidade da doença. Portanto, a inibição da montagem dessas proteínas é considerada o alvo primário da terapia dessas DNs.



(LIU et al., 2020)

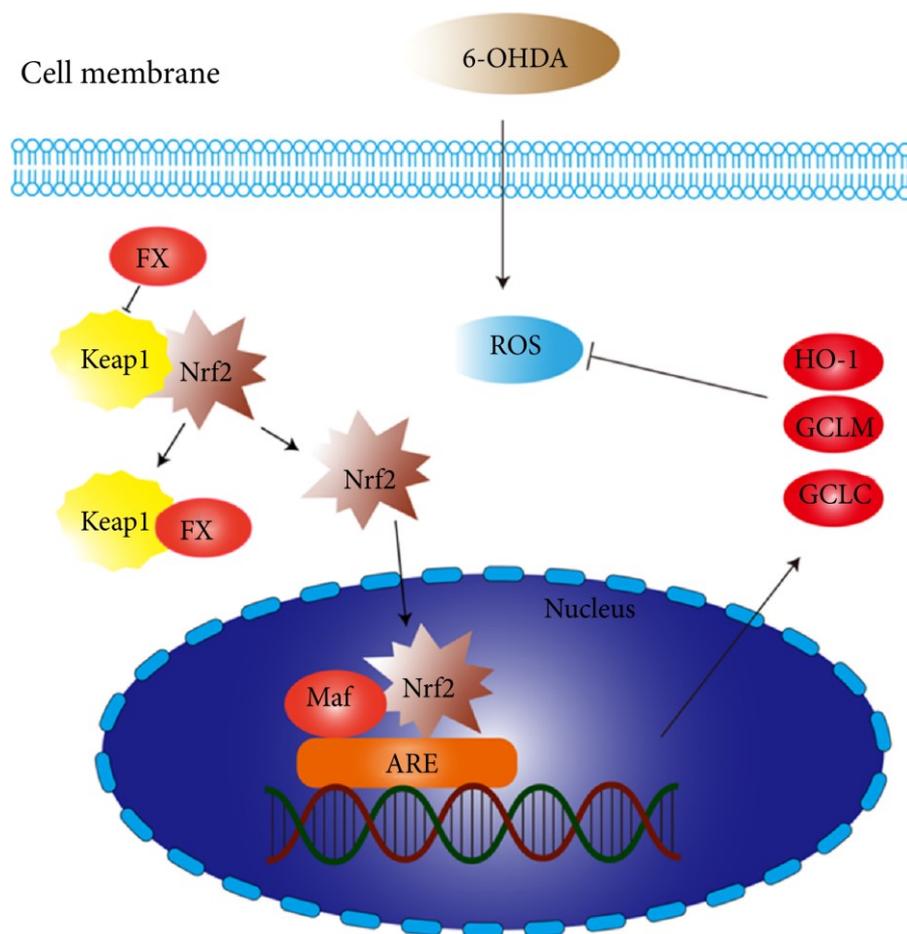
Figura 8. Possíveis vias celulares para os principais efeitos protetores da fucoxantina. Os dados transcriptômicos mostraram o aumento dos níveis de expressão de genes supracitados. A Fx modula vários processos celulares, incluindo a biogênese dos ribossomos, metabolismo lipídico e regulação do ciclo celular.

Assim, a regulação efetiva das mitocôndrias através de vias de antioxidação é um mecanismo fundamental para aliviar os sintomas das DNs (ZHANG et al., 2020). E nisto a Fx se apresenta como uma alternativa, pois é considerada como tendo excelente atividade antioxidante (HU et al., 2018; ZHANG et al., 2017a).

O papel antioxidante promovido pela Fx se realiza pelos mecanismos celulares e moleculares fomentados por esse composto. Ela apresenta efeitos profundos na proteostase neuronal e na manutenção morfológica através da eliminação autofágica das proteínas mal dobradas, podendo diminuir os peptídeos Aβ-amiloides aberrantes, agregados de tau, α-Synuclein, TDP-43, Huntingtin, PrP e demais proteínas, inibir a neuroinflamação e estimular a sinaptogênese.

Sob o estado fisiológico normal, o Nrf2 se liga principalmente ao seu inibidor Keap1, existe no citoplasma em seu estado inativo e é rapidamente degradado por ubiquitina-proteassoma para preservar a baixa atividade transcricional do Nrf2 (LIU, XIANG e SUN, 2013). No entanto, o consumo de enzimas antioxidantes é aumentado sob a condição de produção excessiva de EROs, e a falta de capacidade de eliminação de antioxidantes do organismo leva ao desequilíbrio do sistema oxidante-antioxidante, resultando em dano oxidativo ao organismo (ZUCKER et al., 2014).

A interação proteína-proteína de Keap1-Nrf2 tem sido implicada em muitos distúrbios neurodegenerativos, incluindo DA e DP (CALKINS et al., 2009; CHENG et al., 2016). Nrf2-Keap1 é considerado uma das vias de transdução mais críticas na regulação da resposta ao EO das células (Houstis, Rosen e Lander, 2006) e desempenha um papel importante no processo antioxidante celular (NGUYEN, NIOI e PICKETT, 2009). Portanto, interromper a formação do complexo Keap1/Nrf2 visando Keap1 (Figura 8) torna-se um alvo molecular para uma abordagem potencial para prevenir DNs.



(LIU et al., 2020)

Figura 9. Modelo proposto de via de sinalização envolvida com a FX prevenindo ROS induzidas por 6-OHDA. Nrf2-Keap1 é considerado uma das vias de transdução mais críticas na regulação da resposta ao estresse oxidativo das células.

Wu e colaboradores (2021) demonstraram que a Fx bloqueia a formação do complexo Keap1/Nrf2 ligando-se à região hidrofóbica do primeiro e, se liga diretamente à proteína Keap1. A Fx mostra uma modulação positiva da via Keap1/Nrf2, que protege as células do dano celular induzido pelo EO, reduz amplamente o potencial de membrana mitocondrial assim como, os níveis de fatores

inflamatórios para aliviar a DP. Sugeriram também que a Fx pode alterar a conformação de Keap1 e promover a dissociação de Nrf2 de Keap1 e sua subsequente translocação nuclear em células PC12 e em peixe zebra expostas à 6-OHDA.

Além de sua função de eliminação de EROs, a Fx também pode operar através de vias mais indiretas, incluindo vias de sinalização Nrf2, NFκB ou MAPK, que regulam a expressão de genes antioxidantes, por exemplo, HO-1 e NQO-1. Com a ativação de HO-1 diminuiu a neuroinflamação pela redução da expressão de COX-2 e iNOS (LI et al., 2020).

Por outro lado, NQO-1 regulou a ativação e inibição de enzimas mitocondriais de fase II para proteger contra danos neuronais induzidos por EO. Portanto, a ativação da via NRF2/HO-1/NQO-1 também é sugerida como uma estratégia promissora para tratar a neuroinflamação em DNs (LI et al., 2020).

A regulação da via Nrf2/HO-1/GCLC está implicada em muitos processos, incluindo doenças neurodegenerativas, e, portanto, proposto como uma opção terapêutica para retardar a progressão e melhorar os sintomas de distúrbios neurodegenerativos ou de neuroinflamação (RAHIMI et al., 2021).

Zhang e colaboradores (2017) forneceram resultados sobre a ação neuroprotetora da Fx ativando as vias de autofagia Nrf2-ARE e Nrf2-autofagia tanto *in vivo* quanto *in vitro*, além de aumentar a sobrevivência de neurônios e reduzir o nível de EROs.

Entre várias vias antioxidantes, a via do Nrf2 inclui um fator de transcrição citoprotetor chave que funciona na melhoria de várias doenças associadas ao EO e à inflamação, como na sinalização Nrf2/HO-1, que através da indução de translocação nuclear de Nrf2 com expressão aumentada de HO-1, desempenha um papel importante na proteção contra o estresse oxidativo (Ikram et al., 2020). Uma vez liberado, o Nrf2 se move para o núcleo da célula e se liga ao DNA no local dos elementos de resposta antioxidante para aumentar a expressão de enzimas antioxidantes, incluindo SOD e glutathiona peroxidase, durante o EO.

Lin e colaboradores (2017) verificaram que a Fx ativou a via PI3K/Akt, que é uma via de sinalização crítica responsável pela sobrevivência dos neurônios, ao mesmo tempo que inibiu a via ERK e ativa Nrf2. Este regula positivamente a expressão de proteínas, como NQO1, SOD, HO-1 e GSH-px, resultando em atividade antioxidante, como já descrito (GUAN et al., 2022; KIM et al., 2021).

Lee e colaboradores (2023), mostraram que a Fx inativa GSK-3 β via Akt, aumentando a localização nuclear de Nrf2, bem como a dissociação do complexo Nrf2-Keap1. Os grupos de oxigênio da estrutura química da Fx participaram de interações potentes com marcadores-alvo na via de sinalização Nrf2, o que pode afetar a atividade biológica dos marcadores-alvo. E a inibição da atividade de GSK-3 β preveniu o comprometimento cognitivo em modelos de DA, pois tem ação fosforilativa da proteína tau e regula a produção de amiloide β . Demonstrando assim que o sistema de defesa antioxidante Nrf2 mediado pela Fx estava diretamente associado à via de sinalização Akt/GSK-3 β /Fyn.

A Fx exerce sua atividade antioxidante modulando as vias de sinalização Nrf2/ARE, ERK/p38, PI3 K/Akt e Sirt1 (ZHANG et al., 2017a). Cooperstone e Schwartz (2016) em seu estudo observaram que a Fx induz várias enzimas desintoxicantes de fase II também, como Nrf2 que se liga a AREs e eventualmente induz GST, NQO1 e Trx, que é modulada pela Fx.

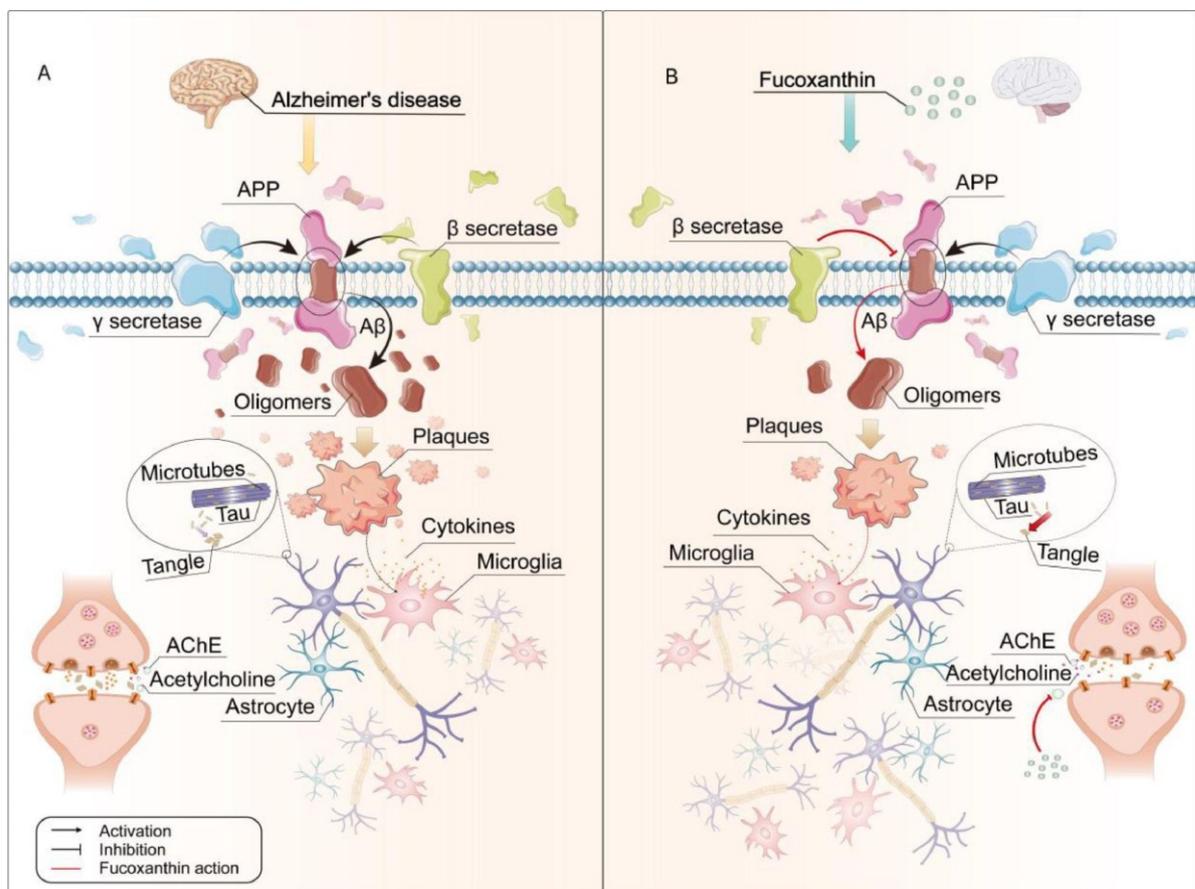
Muitas outras vias de sinalização são percorridas para promover a neuroproteção nas DNs, como a reversão do aumento da atividade da acetilcolinesterase (AChE), redução da atividade da colina acetiltransferase (ChAT) no hipocampo e no córtex, assim como a inibição contra BACE1, interagindo com resíduos BACE1, Gly11 e Ala127 (LIN et al., 2017b; FERNANDES et al., 2018; YU et al., 2017; ZHAO et al., 2017; ALGHAZWI et al., 2019; XIANG et al., 2017; HU et al., 2018).

5.5 Efeitos da Fx para retardar a neurodegeneração

Muitas descobertas usando um sistema de modelo *in vitro* fisiologicamente relevante para mimetizar algumas DNs, suportam o papel salutar do Fx no potencial antioxidativo sobre as células afetadas, fornecendo suporte local para tecidos danificados (Tabela 2).

A Fx tem a capacidade de modular a produção de diversas substâncias benéficas (como fatores de crescimento, citocinas e agentes antioxidantes) no sítio da lesão em diversas DNs (Angeloni et al., 2020), o que resulta em uma diminuição do EO danoso (OLIVEIRA e TRENTIN, 2021; ARSLAN et al., 2013).

Na DA, por exemplo, a atividade inibitória da Fx contra a β secretase foi demonstrada por *docking molecular*, sugerindo que ela tem potencial como um novo inibidor (Figura 10) contra a DA (JUNG et al., 2016). Além disso, a Fx se liga à $A\beta$ por meio de interações hidrofóbicas, aliviando assim a formação de $A\beta$ e alterando suas formas de montagem (Xiang et al., 2017), ao estimular a acetilcolinesterase (AChE) a formar complexos estáveis com $A\beta$. A Fx afeta diretamente as enzimas do sistema colinérgico, portanto, funciona como um potencial inibidor da AChE (INNOK et al., 2021).



(LI et al., 2022)

Figura 10. Patogênese da (DA) e diferentes alvos moleculares da terapia com fucoxantina. (A) Representação didática e simplificada da DA, resultando principalmente do aumento de beta-amiloide ($A\beta$) que é secretado pela proteína precursora de amiloide (APP) sob o impacto da β e γ secretase. O aumento de $A\beta$ promove a agregação disformica em oligômeros e a geração de placas tóxicas, levando ao enovelamento incorreto das proteínas tau e aumento de citocinas na microglia. (B) Ação da fucoxantina sobre a DA. A Fx desacelera a formação de $A\beta$ e gera inibição da β secretase e acetilcolinesterase (AChE), além de provocar a uma redução na secreção de proteína tau e citocinas inflamatórias na microglia.

Em estudos anteriores (Lin et al., 2016), foi demonstrado que a Fx pode inibir a acetilcolinesterase *in vitro* e atenuar deficiências cognitivas induzidas. O papel da Fx no cérebro parece imitar a ação dos macrófagos na limpeza dos resíduos do corpo,

evitando assim que os oligômeros tóxicos enfraqueçam a comunicação sináptica e a plasticidade (XIANG et al., 2017).

No estudo de Alghazwi e colaboradores (2019) foram avaliadas as atividades neuroprotetoras de Fx e Astaxantina, onde a Fx mostrou maior atividade antiagregante (fibrilação) contra A β 1-42 e de expansão e crescimento de neuritos.

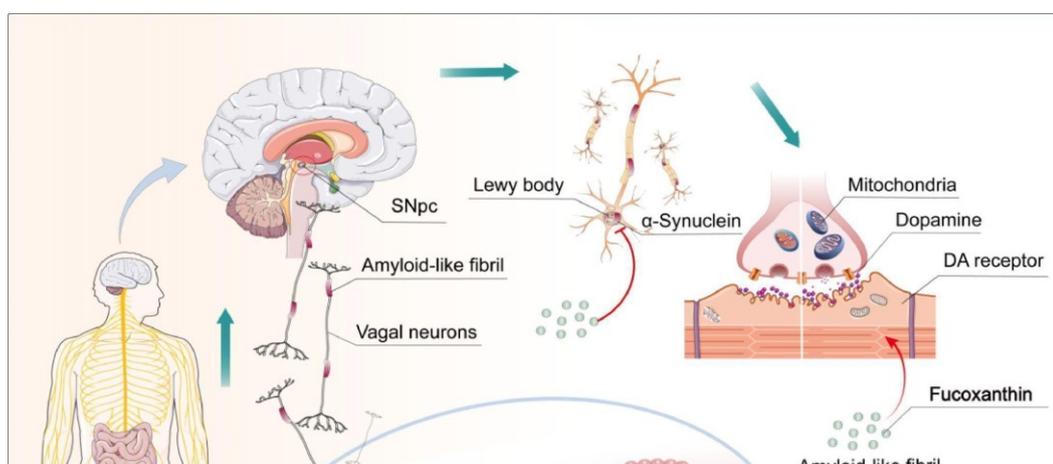
No trabalho de Lee e colaboradores (2021a) foi descrito que a Fx da microalga *Phaeodactylum tricornutum* pode ser um novo reagente para o diagnóstico de DA, por ter comprimentos de onda de excitação e emissão fluorescência detectando agregados A β no cérebro de modelos de camundongos transgênicos de DA.

Jung e colaboradores (2016) demonstraram em seu estudo que a Fx inibe a enzima 1 de clivagem da proteína precursora de amilóide do sítio β (BACE1), pois sua ação está fortemente correlacionada com o início da DA.

No estudo de Xiang e colaboradores (2017) foi demonstrado que a Fx reduziu potentemente a formação de fibrilas e oligômeros A β e por análise de simulação de dinâmica molecular revelou ainda uma interação hidrofóbica entre Fx e A β , o que impediu a transição conformacional e automontagem de A β , modificando significativamente a neurotoxicidade dos oligômeros A β .

Lin e colaboradores (2016) expuseram que a Fx inibe diretamente a AChE por um mecanismo antioxidante e anti-inflamatório não competitivo *in vitro*, possivelmente por meio da interação favorável com o sítio aniônico periférico (PAS) da AChE, fornecendo eficácia terapêutica significativa para o tratamento da DA. Esses resultados sugerem fortemente que a Fx tem a capacidade de inibir o conjunto de A β podendo reverter a sintomatologia cognitiva, e, portanto, pode ser usado para prevenção de DA.

Na DP, a Fx também tem sido utilizada como estratégia (Figura 11), pois melhora o acúmulo anormal de α -sinucleína e déficits motores, por inibir a expressão de α -sinucleína e gliose na substância negra de parte compacta (SNpc).

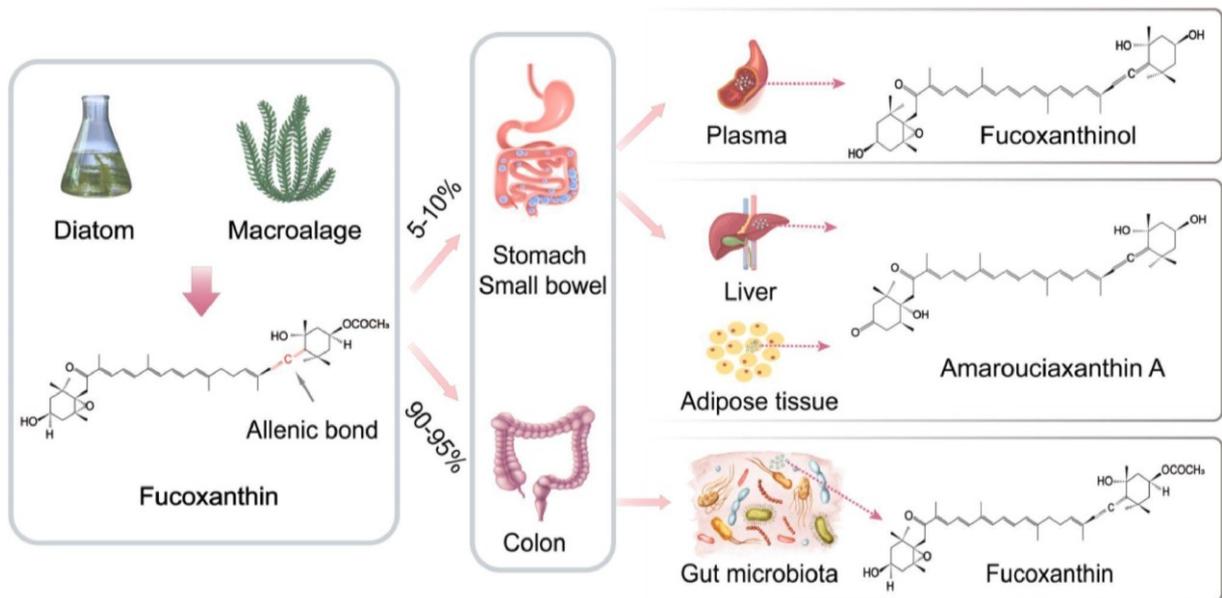


(Li et al., 2022)

Figura 11. Patogênese da doença de Parkinson (DP) e diferentes alvos moleculares da terapia com fucoxantina. Durante os primeiros períodos assintomáticos, a α -sinucleína acumula-se fortemente no SNE, entregando-se através do vago ao SNpc. Um número mais significativo de neurônios dopaminérgicos (DA) é consumido devido às fibrilas amilóides produzidas pela α -sinucleína. Os neurônios DA da sinapse são incapazes de armazenar e liberar DA, e as mitocôndrias danificadas pelo estresse oxidativo são incapazes de produzir ATP para limpar os resíduos celulares adequadamente. A fucoxantina restaura a função sináptica nos neurônios DA reparando a membrana mitocondrial e reduzindo os níveis de α -sinucleína nos neurônios para gerenciar a DP.

Silva e colaboradores (2019) demonstraram em seu estudo que a Fx preveniu as alterações do potencial mitocondrial, diminuiu a produção de H_2O_2 e inibiu a atividade da Caspase-3 em modelo de DP.

A Fx tem efeito positivo até na interação entre a microbiota intestinal do sistema nervoso entérico (SNE) e o SNC; o eixo cérebro-intestino está interconectado a várias moléculas de sinalização, como mostrados nos últimos anos (NEEDHAM et al., 2020). Isso porque a Fx pode atuar nesse processo devido à sua hidrolase no estômago e sua degradação pela microbiota intestinal (Liu et al., 2019), enriquecendo seletivamente a microbiota de modo benéfico, desempenhando um papel importante na melhoria das funções cerebrais (Figura 12).



(LI et al., 2022)

Figura 12. Origem e biotransformação da fucoxantina in vivo. A Fx derivada de microalgas (diatomáceas) e macroalgas (Phaeophyta) é convertida em fucoxantol e amarouciaxantina A. por absorção no estômago e intestino delgado, respectivamente, e é detectada no soro como fucoxantol, enquanto a amarouciaxantina A. está presente no fígado e no tecido adiposo. A maior parte da fucoxantina é fermentada e utilizada por microorganismos no cólon.

Sun e colaboradores (2020) em seu estudo, por exemplo, apresentaram que a Fx promoveu evolução positiva diante do acúmulo de α -sinucleína e regressando os efeitos do declínio mediado por MPTP de neurônios dopaminérgicos juntamente com a ativação microglial e a tirosina hidroxilase (TH) predominantemente na região SNpc.

5.6 Possibilidade de terapia para sintomatologias

As DNs são doenças multifacetadas e complexas, representando uma das principais causas de incapacidade na vida humana, que por sua natureza direciona a necessidade de uma abordagem multidisciplinar do cuidado.

Uma das principais razões pelas quais não existem medicamentos eficazes para o tratamento das DNs é porque os pesquisadores enfrentam desafios técnicos ao realizar estudos para entender o mecanismo molecular por trás do DN. Quão distantes atualmente de uma terapia modificadora da doença clinicamente disponível?

Se faz necessário aprofundar as abordagens etiológicas denexo causal para degeneração cerebral. Como tal, a terapêutica com mecanismos de ação pleiotrópicos (sozinhos ou como parte de estratégias combinatórias) será necessária para prevenir e tratar o envelhecimento e distúrbios relacionados (NICAISE et al., 2020; NGUYEN et al., 2019). Dada a crescente prevalência de demência e a relativa inadequação do tratamento farmacológico atualmente disponível, a necessidade de desenvolver e implementar novas terapias é premente e a Fx pode ser um tratamento promissor para DNs (Meinita, Harwanto e Choi, 2022), tornando-a uma candidata terapêutica altamente positiva para a gerociência.

Por exemplo, no caso da DP, a principal estratégia atual de tratamento medicamentoso é aumentar a quantidade de dopamina no cérebro para este quadro (MAITI et al., 2017). Os tratamentos atualmente disponíveis incluem principalmente a administração de levodopa (L-DOPA)[®] ou suplementação de ativadores do receptor de dopamina (Amantadina, Rotigotina, Ropinirol, Pramipexol, Rasagilina, Selegilina). Embora essas estratégias possam aliviar os sintomas da DP até certo nível, seu uso prolongado causará reações adversas e flutuações de sintomas, como, fenômenos de troca, distúrbios do movimento, entre outros (ARMSTRONG e OKUN, 2020). Além disso, alguns estudos mostraram que uma alta concentração de dopamina no citoplasma pode produzir citotoxicidade e levar à morte dos neurônios dopaminérgicos (STEDNITZ et al., 2015).

O uso de Fx na preparação de um produto com efeito neuroprotetor associado aos distúrbios neurodegenerativos e à melhoria da sintomatologia específica está sendo buscado. Sun e colaboradores (2020) expuseram que a Fx suprimiu o comprometimento motor no modelo de camundongo com DP, exercendo potencial neuroprotetor.

Xiang e colaboradores (2017) demonstraram em seu estudo que a Fx pode atenuar deficiências cognitivas em camundongos injetados com oligômero A β , podendo melhorar a DA aumentando a aprendizagem espacial e a memória, por meio da inibição da montagem de A β e da atenuação da neurotoxicidade de A β .

Jiang e colaboradores (2019), Yu e colaboradores (2017) e Kim e colaboradores (2010a) em seus dados ressaltam a propensão da Fx em trazer uma possibilidade de terapia clínica para reduzir o quadro de complicações destas patologias, melhorar os déficits cognitivos e aliviar a neuropatologia em modelos animais.

À luz dos *insights* relatados nesta revisão, a Fx pode ser usada como uma abordagem terapêutica potencial, bem como terapia complementar, adjuvante, de suporte e reabilitação para prevenir ou retardar a progressão desta doença complexa e melhorar os sintomas das DNs (HANNAN et al., 2020).

6. CONCLUSÃO

Diante dos desfechos analisados, os presentes resultados nesta revisão podem concluir que - até o presente momento na literatura científica - os efeitos vantajosos da regulação do EO pelas terapias celulares com Fx podem exercer neuroproteção sobre os prejuízos da fisiopatologia neurodegenerativa.

Os mecanismos celulares e moleculares característicos da fucoxantina estão associados às atividades sequestradoras de radicais, produzindo um efeito antioxidante e neuroprotetor. Ao proporcionar uma manutenção maior da capacidade funcional, bem como aumento da preservação axonal e redução do volume da lesão no ambiente neurodegenerativo.

Esta revisão ajuda no avanço no campo da medicina regenerativa e da inovação terapêutica através da compreensão de como a FX ajuda na neuroproteção e na neurorestauração.

Em última análise, tanto a capacidade de estimular quanto revitalizar a arquitetura celular das regiões conhecidas em cada DN, pesquisas futuras sobre a continuidade dos mecanismos de ação, bioacessibilidade e biodisponibilidade da Fx continuam necessárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIDOV, Musa et al. The effects of Xanthigen™ in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. **Diabetes, obesity and metabolism**, v. 12, n. 1, p. 72-81, 2010.

AFOLAYAN, Anthonia F. et al. Fucoxanthin, tetraprenylated toluquinone and toluhydroquinone metabolites from *Sargassum heterophyllum* inhibit the in vitro growth of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 63, n. 11-12, p. 848-852, 2008.

AFONSO, Nuno C. et al. Brown macroalgae as valuable food ingredients. **Antioxidants**, v. 8, n. 9, p. 365, 2019.

AIKEN, Charity T. et al. Oxidative stress-mediated regulation of proteasome complexes. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 10, n. 5, 2011.

AGIUS, Emmanuel. Patenting life: our responsibilities to present and future generations. In: AGIUS, Emmanuel; BUSUTTIL, Salvino. **Germ-line intervention and our responsibilities to future generations**. Springer, Dordrecht, 1998, p. 67-83.

AHMED, Shade'A. et al. Anticancer Effects of Fucoxanthin through Cell Cycle Arrest, Apoptosis Induction, Angiogenesis Inhibition, and Autophagy Modulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 24, p. 16091, 2022.

ALGHAZWI, Mousa et al. In vitro studies of the neuroprotective activities of astaxanthin and fucoxanthin against amyloid beta (A β 1-42) toxicity and aggregation. **Neurochemistry international**, v. 124, p. 215-224, 2019.

ANAND, Muthusamy; SURESH, Santhanakrishnan. Marine seaweed *Sargassum wightii* extract as a low-cost sensitizer for ZnO photoanode based dye-sensitized solar cell. **Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology**, v. 6, n. 3, p. 035008, 2015.

ANDRADE, E. R.; SENEDA, M. M.; ALFIERI, A. A. Consequências da produção das espécies reativas de oxigênio na reprodução e principais mecanismos antioxidantes. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 34, n. 2, p. 79–85, 2010.

AQUINO, Camila Henriques de. Methodological issues in randomized clinical trials for prodromal Alzheimer's and Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 694329, 2021.

AQUINO, Leonardo de Medeiros. **Xantofilas Marinhas Bioativas**: fucoxantina e astaxantina, uma revisão das suas atividades biológicas. Monografia (Graduação em Biomedicina). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

ARAMILLO IRIZAR, Peer et al. Transcriptomic alterations during ageing reflect the shift from cancer to degenerative diseases in the elderly. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2018.

ARSLAN, Fatih et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. **Stem cell research**, v. 10, n. 3, p. 301-312, 2013.

ASHOK, Anushruti et al. Antioxidant Therapy in Oxidative Stress-Induced Neurodegenerative Diseases: Role of Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems in Clinical Translation. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, p. 408, 2022.

BAKER, Darren J.; PETERSEN, Ronald C. Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives. **The Journal of clinical investigation**, v. 128, n. 4, p. 1208-1216, 2018.

BARBOSA, Mariana; VALENTÃO, Patrícia; ANDRADE, Paula B. Bioactive compounds from macroalgae in the new millennium: implications for neurodegenerative diseases. **Marine drugs**, v. 12, n. 9, p. 4934-4972, 2014.

BARRY, Frank P.; MURPHY, J. Mary. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. **The international journal of biochemistry e cell biology**, v. 36, n. 4, p. 568-584, 2004.

BAUER, Cláudia Marlene. **Otimização da produção de fucoxantina pela diatomácea *Phaeodactylum tricornutum***: análise computacional associada a cultivos in vitro. Tese (Doutorado em Biotecnologia e Biociências). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

BEHRENS, P. F. et al. Extracellular glutamate and other metabolites in and around RG2 rat glioma: an intracerebral microdialysis study. **Journal of neuro-oncology**, v. 47, n. 1, p. 11-22, 2000.

BELTRAMI, Antonio P. et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. **Cell**, v. 114, n. 6, p. 763-776, 2003.

BEPPU, Fumiaki et al. Single and repeated oral dose toxicity study of fucoxanthin (FX), a marine carotenoid, in mice. **The Journal of toxicological sciences**, v. 34, n. 5, p. 501-510, 2009.

BERTRAND, Martine. Carotenoid biosynthesis in diatoms. **Photosynthesis research**, v. 106, n. 1, p. 89-102, 2010.

BLAESS, Sandra; HERRERA CARMONA, Antonio José. Factors contributing to dopaminergic cell death. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, 16, 1136930., 2023.

BLAYLOCK, Russell L. Parkinson's disease: microglial/macrophage-induced immunoexcitotoxicity as a central mechanism of neurodegeneration. **Surgical neurology international**, v. 8, 2017.

BOEHM, Fritz; EDGE, Ruth; TRUSCOTT, George. Interactions of dietary carotenoids with activated (singlet) oxygen and free radicals: Potential effects for human health. **Molecular nutrition & food research**, v. 56, n. 2, p. 205-216, 2012.

BRAIDY, Nady; SMANI, Tarik; NAZIROGLU, Mustafa. Involvements of TRP Channels, Oxidative Stress and Apoptosis in Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 2021.

BROCKMUELLER, Aranka et al. Stem Cells and Natural Agents in the Management of Neurodegenerative Diseases: A New Approach. **Neurochemical Research**, p. 1-15, 2022.

BROOKS, Robert W.; ROBBINS, Paul D. Treating age-related diseases with somatic stem cells. **Exosomes, Stem Cells and MicroRNA**, p. 29-45, 2018.

BURBULLA, Lena F. et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. **Science**, v. 357, n. 6357, p. 1255-1261, 2017.

CALKINS, Marcus J. et al. The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease. **Antioxidants & redox signaling**, v. 11, n. 3, p. 497-508, 2009.

CHEN, Shiu-Jau et al. Cytoprotective potential of fucoxanthin in oxidative stress-induced age-related macular degeneration and retinal pigment epithelial cell senescence in vivo and in vitro. **Marine Drugs**, v. 19, n. 2, p. 114, 2021b.

CHEN, Shiu-Jau et al. Protective effects of fucoxanthin dampen pathogen-associated molecular pattern (Pamp) lipopolysaccharide-induced inflammatory action and elevated intraocular pressure by activating nrf2 signaling and generating reactive oxygen species. **Antioxidants**, v. 10, n. 7, p. 1092, 2021c.

CHEN, Yen-Cheng et al. Alleviative effect of fucoxanthin-containing extract from brown seaweed *Laminaria japonica* on renal tubular cell apoptosis through upregulating Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 in chronic kidney disease mice. **Journal of ethnopharmacology**, v. 224, p. 391-399, 2018.

CHEN, Yen-Cheng et al. Combined protective effects of oligo-fucoidan, fucoxanthin, and L-carnitine on the kidneys of chronic kidney disease mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 892, p. 173708, 2021a.

CHENG, David et al. Regulation of Keap1–Nrf2 signaling: the role of epigenetics. **Current opinion in toxicology**, v. 1, p. 134-138, 2016.

CHI, Hao; CHANG, Hui-Yun; SANG, Tzu-Kang. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 10, p. 3082, 2018.

CHIURCHIU, Valerio; MACCARRONE, Mauro. Chronic inflammatory disorders and their redox control: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. **Antioxidants & redox signaling**, v. 15, n. 9, p. 2605-2641, 2011.

CHOI, Jane Ru; YONG, Kar Wey; NAM, Hui Yin. Current Status and Perspectives of Human Mesenchymal Stem Cell Therapy 2020. **Stem Cells International**, v. 2022, 2022.

COBLEY, James Nathan; FIORELLO, Maria Luisa; BAILEY, Damian Miles. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. **Redox biology**, v. 15, p. 490-503, 2018.

COLLIN, Fabrice. Chemical basis of reactive oxygen species reactivity and involvement in neurodegenerative diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 10, p. 2407, 2019.

COOPERSTONE, J. L.; SCHWARTZ, S. J. Recent insights into health benefits of carotenoids. **Handbook on natural pigments in food and beverages**, p. 473-497, 2016.

CUMMINGS, Jeffrey. Disease modification and Neuroprotection in neurodegenerative disorders. **Translational Neurodegeneration**, v. 6, p. 1-7, 2017.

D'ORAZIO, Nicolantonio et al. Fucoxantin: A treasure from the sea. **Marine Drugs**, Basel, v. 10, n. 3, p. 604–616, 2012.

DAS, Swadesh K. et al. Fucoxanthin induces apoptosis in osteoclast-like cells differentiated from RAW264. 7 cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 10, p. 6090-6095, 2010.

DAS, Swadesh K.; HASHIMOTO, Takashi; KANAZAWA, Kazuki. Growth inhibition of human hepatic carcinoma HepG2 cells by fucoxanthin is associated with down-regulation of cyclin D. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1780, n. 4, p. 743-749, 2008.

DE LUCA, Vincenzo et al. Mining the biodiversity of plants: a revolution in the making. **Science**, v. 336, n. 6089, p. 1658-1661, 2012.

DEJESUS-HERNANDEZ, Mariely et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. **Neuron**, v. 72, n. 2, p. 245-256, 2011.

DERWENSKUS, Felix et al. Pressurized extraction of unsaturated fatty acids and carotenoids from wet *Chlorella vulgaris* and *Phaeodactylum tricornutum* biomass using subcritical liquids. **Gcb Bioenergy**, v. 11, n. 1, p. 335-344, 2019.

DHAMI, Mahadev; RAJ, Khadga; SINGH, Shamsheer. Neuroprotective Effect of Fucoxanthin against Intracerebroventricular Streptozotocin (ICV-STZ) Induced Cognitive Impairment in Experimental Rats. **Current Alzheimer Research**, v. 18, n. 8, p. 623-637, 2021.

DIN, Nur Akmal Solehah et al. Brown Algae as Functional Food Source of Fucoxanthin: A Review. **Foods**, v. 11, n. 15, p. 2235, 2022.

DOMANSKYI, Andrii; PARLATO, Rosanna. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. **Antioxidants**, v. 11, n. 3, p. 504, 2022.

DONG, Xiao-xia; WANG, Yan; QIN, Zheng-hong. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 30, n. 4, p. 379-387, 2009.

DUHAMEL, Marie et al. Spatial analysis of the glioblastoma proteome reveals specific molecular signatures and markers of survival. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 6665, 2022.

DURAN, Raquel Cuevas-Diaz et al. Brain region-specific gene signatures revealed by distinct astrocyte subpopulations unveil links to glioma and neurodegenerative diseases. **Eneuro**, v. 6, n. 2, 2019.

E SAVASKAN, Nicolai et al. Neurodegeneration in the brain tumor microenvironment: glutamate in the limelight. **Current neuropharmacology**, v. 13, n. 2, p. 258-265, 2015.

EBRAHIMI, Tahereh et al. Transplantation of stem cells as a potential therapeutic strategy in neurodegenerative disorders. **Current Stem Cell Research & Therapy**, v. 16, n. 2, p. 133-144, 2021.

ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica Pathophysiological features of sporadic Alzheimer's disease. **Rev Bras Neurol**, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

ENGLERT, Gerhard; BJØRNLAND, Terje; LIAAEN-JENSEN, Synnøve. 1D and 2D NMR study of some allenic carotenoids of the fucoxanthin series. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 28, n. 6, p. 519-528, 1990.

EREKAT, Nour S. Apoptosis and its therapeutic implications in neurodegenerative diseases. **Clinical Anatomy**, v. 35, n. 1, p. 65-78, 2022.

FAKHRI, Sajad et al. Marine natural products: promising candidates in the modulation of gut-brain axis towards neuroprotection. **Marine Drugs**, v. 19, n. 3, p. 165, 2021.

FERDOUS, Khondoker Adeba et al. Neuroprotective Function of Fucoxanthin in Oxidative Stress-Mediated Mitochondrial Dysfunction. **Current Developments in Nutrition**, v. 6, n. Supplement_1, p. 787-787, 2022.

FERNANDES, Fátima et al. Chemical profiling of edible seaweed (Ochrophyta) extracts and assessment of their in vitro effects on cell-free enzyme systems and on the viability of glutamate-injured SH-SY5Y cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 116, p. 196-206, 2018.

FERREIRA, Joana Tavares et al. Retinal neurodegeneration in diabetic patients without diabetic retinopathy. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 57, n. 14, p. 6455-6460, 2016.

FOO, Su Chern et al. Increased fucoxanthin in *Chaetoceros calcitrans* extract exacerbates apoptosis in liver cancer cells via multiple targeted cellular pathways. **Biotechnology Reports**, v. 21, p. e00296, 2019.

FORÉS-MARTOS, Jaume et al. Transcriptomic and genetic associations between Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and cancer. **Cancers**, v. 13, n. 12, p. 2990, 2021.

FORNO, Lysia S. Neuropathologic features of Parkinson's, Huntington's, and Alzheimer's diseases. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 648, p. 6-16, 1992.

FRAKE, Rebecca A. et al. Autophagy and neurodegeneration. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 1, p. 65-74, 2015.

FRIEDLANDER, Robert M. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 14, p. 1365-1375, 2003.

FU, Hongjun; HARDY, John; DUFF, Karen E. Selective vulnerability in neurodegenerative diseases. **Nature neuroscience**, v. 21, n. 10, p. 1350-1358, 2018.

GAN, Li et al. Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms. **Nature neuroscience**, v. 21, n. 10, p. 1300-1309, 2018.

GIRI, Saumyakanti; DUTTA, Pallobi; GIRI, Tapan Kumar. Inulin-based carriers for colon drug targeting. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 64, p. 102595, 2021.

GISMONDI, Gualberto. **Etica fondamentale della scienza: fondamenti e principi dell'impegno tecnoscintifico**. Assisi: Cittadella, 1997.

GRIEBEL, Guy et al. The selective GSK3 inhibitor, SAR502250, displays neuroprotective activity and attenuates behavioral impairments in models of

neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease in rodents. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 18045, 2019.

GUAN, Biyun et al. Advances in fucoxanthin research for the prevention and treatment of inflammation-related diseases. **Nutrients**, v. 14, n. 22, p. 4768, 2022.

GU, Lei; GUO, Zhefeng. Alzheimer's A β 42 and A β 40 peptides form interlaced amyloid fibrils. **Journal of neurochemistry**, v. 126, n. 3, p. 305-311, 2013.

HA, Ae Wha; NA, Se Jung; KIM, Woo Kyoung. Antioxidant effects of fucoxanthin rich powder in rats fed with high fat diet. **Nutrition Research and Practice**, v. 7, n. 6, p. 475-480, 2013.

HANNAN, Md Abdul et al. Neuroprotective potentials of marine algae and their bioactive metabolites: Pharmacological insights and therapeutic advances. **Marine drugs**, v. 18, n. 7, p. 347, 2020.

HEKMATIMOGHADDAM, Seyedhossein; ZARE-KHORMIZI, Mohamad Reza; POURRAJAB, Fatemeh. Underlying mechanisms and chemical/biochemical therapeutic approaches to ameliorate protein misfolding neurodegenerative diseases. **Biofactors**, v. 43, n. 6, p. 737-759, 2017.

HEO, Soo-Jin et al. Cytoprotective effect of fucoxanthin isolated from brown algae *Sargassum siliquastrum* against H₂O₂-induced cell damage. **European food research and technology**, v. 228, n. 1, p. 145-151, 2008.

HEO, Soo-Jin et al. Evaluation of anti-inflammatory effect of fucoxanthin isolated from brown algae in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 8-9, p. 2045-2051, 2010.

HEO, Soo-Jin; JEON, You-Jin. Protective effect of fucoxanthin isolated from *Sargassum siliquastrum* on UV-B induced cell damage. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 95, n. 2, p. 101-107, 2009.

HITOE, Shoketsu; SHIMODA, Hiroshi. Seaweed fucoxanthin supplementation improves obesity parameters in mild obese Japanese subjects. **Functional Foods in Health and Disease**, v. 7, n. 4, p. 246-262, 2017.

HOSOKAWA, Masashi et al. Apoptosis-inducing effect of fucoxanthin on human leukemia cell line HL-60. **Food Science and Technology Research**, v. 5, n. 3, p. 243-246, 1999.

HOSOKAWA, Masashi et al. Fucoxanthin induces apoptosis and enhances the antiproliferative effect of the PPAR γ ligand, troglitazone, on colon cancer cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1675, n. 1-3, p. 113-119, 2004.

HU, Di et al. Application of Marine Natural Products against Alzheimer's Disease: Past, Present and Future. **Marine Drugs**, v. 21, n. 1, p. 43, 2023.

HU, Lixun et al. Neuroprotective role of fucoxanthin against cerebral ischemic/reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 signaling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 106, p. 1484-1489, 2018.

HU, Rong et al. Regulation of NF-E2-related factor 2 signaling for cancer chemoprevention: antioxidant coupled with antiinflammatory. **Antioxidants & redox signaling**, v. 13, n. 11, p. 1679-1698, 2010.

IBÁÑEZ, Kristina et al. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses. **PLoS genetics**, v. 10, n. 2, p. e1004173, 2014.

LIO, Kumiko; OKADA, Yumika; ISHIKURA, Masaharu. Single and 13-week oral toxicity study of fucoxanthin oil from microalgae in rats. **Shokuhin eiseigaku zasshi. Journal of the Food Hygienic Society of Japan**, v. 52, n. 3, p. 183-189, 2011.

IKRAM, Muhammad et al. Antioxidant and neuroprotective effects of caffeine against Alzheimer's and Parkinson's disease: Insight into the role of Nrf-2 and A2AR signaling. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 902, 2020.

INNOK, Wansiri et al. In silico and in vitro anti-AChE activity investigations of constituents from *Myrtagyna speciosa* for Alzheimer's disease treatment. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 35, n. 3, p. 325-336, 2021.

ISONAKA, Risa; KATAKURA, Takashi; KAWAKAMI, Tadashi. Effect of inhibition of superoxide dismutase on motor neurons during growth: comparison of phosphorylated and non-phosphorylated neurofilament-containing spinal neurons by histogram distribution. **Brain research**, v. 1470, p. 11-16, 2012.

JAMES, Rani; HARIDAS, Namitha; DEB, Kaushik D. Clinical applications of mesenchymal stem cells. In: **Biointegration of Medical Implant Materials**. Woodhead Publishing, 2020. p. 101-116.

JANEIRO, Denise Inês Simões. **Estratégias terapêuticas baseadas nos mecanismos fisiopatológicos conhecidos na Doença de Alzheimer**. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2015.

JENSEN, Arne. The effect of seaweed carotenoids on egg yolk coloration. **Poultry Science**, v. 42, n. 4, p. 912-916, 1963.

JEON, Seon-Min et al. Fucoxanthin-rich seaweed extract suppresses body weight gain and improves lipid metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice. **Biotechnology journal**, v. 5, n. 9, p. 961-969, 2010.

JIANG, Xi et al. Fucoxanthin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice via AMPK-NF- κ B pathway. **Metabolic Brain Disease**, v. 34, n. 2, p. 431-442, 2019.

JOEL, J. Global fucoxanthin market 2016 industry trends, sales, supply, demand, analysis and forecast to 2021. **Analysis and Forecast. New York**, 2016.

JOHN LIN, Chia-Ching et al. Identification of diverse astrocyte populations and their malignant analogs. **Nature neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 396-405, 2017.

JONAS, Hans. **The imperative of responsibility**: In search of an ethics for the technological age. Chicago/London: University of Chicago Press, 1984.

JUNG, Hyun Ah et al. Kinetics and molecular docking studies of fucosterol and fucoxanthin, BACE1 inhibitors from brown algae *Undaria pinnatifida* and *Ecklonia stolonifera*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 89, p. 104-111, 2016.

JUNG, Hyun et al. Fucoxanthin inhibits myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in nasal polyp-derived fibroblasts via modulation of smad-dependent and smad-independent signaling pathways. **Marine drugs**, v. 16, n. 9, p. 323, 2018.

KABIR, Md Tanvir et al. Therapeutic promise of carotenoids as antioxidants and anti-inflammatory agents in neurodegenerative disorders. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112610, 2022.

KACHHWAHA, Neetu et al. Marine Algal Bioactive Metabolites and their Pharmacological Applications. **Therapeutic Implications of Natural Bioactive Compounds**, v. 3, p. 118-134, 2022.

KADEKARU, Takashi. Safety evaluation of fucoxanthin purified from *Undaria pinnatifida*. **Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi**, v. 55, p. 304-308, 2008.

KANAZAWA, Kazuki et al. Commercial-scale preparation of biofunctional fucoxanthin from waste parts of brown sea algae *Laminaria japonica*. **Food science and technology research**, v. 14, n. 6, p. 573-573, 2008.

KANDA, Hideki et al. Extraction of fucoxanthin from raw macroalgae excluding drying and cell wall disruption by liquefied dimethyl ether. **Marine Drugs**, v. 12, n. 5, p. 2383-2396, 2014.

KARPIŃSKI, Tomasz M.; ADAMCZAK, Artur. Fucoxanthin—An antibacterial carotenoid. **Antioxidants**, v. 8, n. 8, p. 239, 2019.

KHAW, Yam Sim et al. The critical studies of fucoxanthin research trends from 1928 to June 2021: A bibliometric review. **Marine Drugs**, v. 19, n. 11, p. 606, 2021.

KIM, Ju Young et al. Human cystine/glutamate transporter: cDNA cloning and upregulation by oxidative stress in glioma cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1512, n. 2, p. 335-344, 2001.

KIM, Kil-Nam et al. Fucoxanthin induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through a ROS-mediated Bcl-xL pathway. **Toxicology in vitro**, v. 24, n. 6, p. 1648-1654, 2010a.

KIM, Kil-Nam et al. Fucoxanthin inhibits the inflammatory response by suppressing the activation of NF- κ B and MAPKs in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. **European journal of pharmacology**, v. 649, n. 1-3, p. 369-375, 2010b.

KIM, Mi-Bo et al. Fucoxanthin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress by activating nuclear factor E2-related factor 2 via the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway in macrophages. **European Journal of Nutrition**, v. 60, p. 3315-3324, 2021.

KIM, Saeromi et al. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice. **PLoS One**, v. 7, p. e45757, 2012.

KIM, Se-Kwon; PANGESTUTI, Ratih. Biological activities and potential health benefits of fucoxanthin derived from marine brown algae. **Advances in food and nutrition research**, v. 64, p. 111-128, 2011.

KIM, Won-Serk et al. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. **Journal of dermatological science**, v. 49, n. 2, p. 133-142, 2008.

KISHK, Ali et al. Review of Current Human Genome-Scale Metabolic Models for Brain Cancer and Neurodegenerative Diseases. **Cells**, v. 11, n. 16, p. 2486, 2022.

KLUS, Petr et al. Neurodegeneration and cancer: where the disorder prevails. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2015.

KOMBA, Shiro; KOTAKE-NARA, Eiichi; TSUZUKI, Wakako. Degradation of fucoxanthin to elucidate the relationship between the fucoxanthin molecular structure and its antiproliferative effect on caco-2 cells. **Marine drugs**, v. 16, n. 8, p. 275, 2018.

KONISHI, Izumi et al. Halocynthiaxanthin and fucoxanthinol isolated from *Halocynthia roretzi* induce apoptosis in human leukemia, breast and colon cancer cells. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 142, n. 1-2, p. 53-59, 2006.

KOROVESIS, Dimitris; RUBIO-TOMÁS, Teresa; TAVERNARAKIS, Nektarios. Oxidative Stress in Age-Related Neurodegenerative Diseases: An Overview of Recent Tools and Findings. **Antioxidants**, v. 12, n. 1, p. 131, 2023.

KOTAKE-NARA, E.; TERASAKI, M.; NAGAO, A. Characterization of apoptosis induced by fucoxanthin in human promyelocytic leukemia cells. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 69, n. 1, p. 224–227, 2005a.

KOTAKE-NARA, Eiichi; ASAI, Akira; NAGAO, Akihiko. Neoxanthin and fucoxanthin induce apoptosis in PC-3 human prostate cancer cells. **Cancer letters**, v. 220, n. 1, p. 75-84, 2005b.

KOTAKE-NARA, Eiichi; SUGAWARA, Tatsuya; NAGAO, Akihiko. Antiproliferative effect of neoxanthin and fucoxanthin on cultured cells. **Fisheries Science**, v. 71, n. 2, p. 459-461, 2005.

KRITSILIS, Marios et al. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 10, p. 2937, 2018.

KRÜGER, João Victor. **Avaliação dos efeitos do carotenoide fucoxantina na laminina em células de glioblastoma multiforme humano**. Monografia (Bacharel em Ciências Biológicas). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis 2018.

KUMAR, Subodh et al. Therapeutics effect of mesenchymal stromal cells in reactive oxygen species-induced damages. **Human Cell**, p. 1-14, 2021.

LEE, A. et al. Fucoxanthin from microalgae *Phaeodactylum tricornutum* inhibits pro-inflammatory cytokines by regulating both NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021a.

LEE, A.-Hyeon et al. Validation of fucoxanthin from microalgae *Phaeodactylum tricornutum* for the detection of amyloid burden in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. **Applied Sciences**, v. 11, n. 13, p. 5878, 2021b.

LEE, Yew Mun; HE, Weifeng; LIOU, Yih-Cherng. The redox language in neurodegenerative diseases: oxidative post-translational modifications by hydrogen peroxide. **Cell Death & Disease**, v. 12, n. 1, p. 1-13, 2021.

LEE, Nayoung et al. The Role of Fucoxanthin as a Potent Nrf2 Activator via Akt/GSK-3 β /Fyn Axis against Amyloid- β Peptide-Induced Oxidative Damage. **Antioxidants**, v. 12, n. 3, p. 629, 2023.

LENART, Peter; NOVAK, Jan; BIENERTOVA-VASKU, Julie. PIWI-piRNA pathway: Setting the pace of aging by reducing DNA damage. **Mechanisms of ageing and development**, v. 173, p. 29-38, 2018.

LEWERENZ, Jan; MAHER, Pamela. Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases—what is the evidence?. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, p. 469, 2015.

LI, Donghui et al. Fabricating hydrophilic particles with oleic acid and bovine serum albumin to improve the dispersibility and bioaccessibility of fucoxanthin in water. **Food Hydrocolloids**, v. 118, p. 106752, 2021a.

LI, Jian-Ming et al. Inverse correlation between Alzheimer's disease and cancer: implication for a strong impact of regenerative propensity on neurodegeneration?. **BMC neurology**, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2014.

LI, Na et al. Advances in fucoxanthin chemistry and management of neurodegenerative diseases. **Phytomedicine**, p. 154352, 2022.

LI, Yang et al. Fucoxanthin metabolites exert anti-fibrogenic and antioxidant effects in hepatic stellate cells. **Journal of Agriculture and Food Research**, v. 6, p. 100245, 2021b.

LI, Yuelian et al. Fucoxanthinol from the diatom *Nitzschia laevis* ameliorates neuroinflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglia. **Marine drugs**, v. 18, n. 2, p. 116, 2020.

LIN, Hong-Ting Victor et al. Effects of low-molecular-weight fucoidan and high stability fucoxanthin on glucose homeostasis, lipid metabolism, and liver function in a mouse model of type II diabetes. **Marine drugs**, v. 15, n. 4, p. 113, 2017a.

LIN, Jiajia et al. Fucoxanthin, a marine carotenoid, attenuates β -amyloid oligomer-induced neurotoxicity possibly via regulating the PI3K/Akt and the ERK pathways in SH-SY5Y cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017b, 2017.

LIN, Jiajia et al. Fucoxanthin, a marine carotenoid, reverses scopolamine-induced cognitive impairments in mice and inhibits acetylcholinesterase in vitro. **Marine Drugs**, v. 14, n. 4, p. 67, 2016.

LIN, Michael T.; BEAL, M. Flint. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Nature**, v. 443, n. 7113, p. 787-795, 2006.

LIU, Cheng-Ling; CHIU, Yu-Ting; HU, Miao-Lin. Fucoxanthin enhances HO-1 and NQO1 expression in murine hepatic BNL CL. 2 cells through activation of the Nrf2/ARE system partially by its pro-oxidant activity. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 59, n. 20, p. 11344-11351, 2011.

LIU, Cheng-Ling; LIANG, Ai-Ling; HU, Miao-Lin. Protective effects of fucoxanthin against ferric nitrilotriacetate-induced oxidative stress in murine hepatic BNL CL. 2 cells. **Toxicology in Vitro**, v. 25, n. 7, p. 1314-1319, 2011.

LIU, Jingwangwei et al. Fucoxanthin Prevents Long-Term Administration L-DOPA-Induced Neurotoxicity through the ERK/JNK-c-Jun System in 6-OHDA-Lesioned Mice and PC12 Cells. **Marine Drugs**, v. 20, n. 4, p. 245, 2022.

LIU, Mingjun et al. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. **Life sciences**, v. 255, p. 117850, 2020.

LIU, Yugang et al. Fucoxanthin activates apoptosis via inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway and suppresses invasion and migration by restriction of p38-MMP-2/9 pathway in human glioblastoma cells. **Neurochemical research**, v. 41, n. 10, p. 2728-2751, 2016.

LIU, Zhepeng; XIANG, Yaqian; SUN, Guihong. The KCTD family of proteins: structure, function, disease relevance. **Cell & bioscience**, v. 3, n. 1, p. 1-5, 2013.

LIU, Zonglin et al. Fucoxanthin Isolated from *Undaria pinnatifida* Can Interact with *Escherichia coli* and *Lactobacilli* in the Intestine and Inhibit the Growth of Pathogenic Bacteria. **Journal of Ocean University of China**, v. 18, n. 4, p. 926-932, 2019.

LOPES, Flávia Garcia. **Estudo dos efeitos antitumorais do carotenóide fucoxantina em células de glioblastoma humano**. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e do Desenvolvimento). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2018.

LOPEZ MORATALLA, Natalia. Quel est l'apport de la science dans l'affirmation du caractère personnel de l'embryon?. **Problèmes de bioéthique**, p. 103-122, 2009.

LÓPEZ-RIOS, L. et al. Toxicological assessment of Xanthigen® nutraceutical extract combination: Mutagenicity, genotoxicity and oral toxicity. **Toxicology Reports**, v. 5, p. 1021-1031, 2018.

LOURENÇO-LOPES, Catarina. Efecto neuroprotector de fucoxantina extraída a partir de macroalgas marinas. In: VÉLEZ-CHICA, Juan Carlos et al. **IX Foro Iberoamericano de los Recursos Marinos y Acuicultura**. Portoviejo: Ediciones, Universidad Técnica de Manabí (UTM), 2020, pp.485-497.

LOURENÇO-LOPES, Catarina et al. Biological action mechanisms of fucoxanthin extracted from algae for application in food and cosmetic industries. **Trends in Food Science & Technology**, v. 117, p. 163-181, 2021.

LORENZO, José M. et al. Proximate composition and nutritional value of three macroalgae: *Ascophyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus* and *Bifurcaria bifurcata*. **Marine drugs**, v. 15, n. 11, p. 360, 2017.

LOWE, Sarah et al. **100 of the world's worst invasive alien species**: a selection from the global invasive species database. Auckland: Invasive Species Specialist Group

(ISSG), 2000. Disponível em: http://www.iucngisd.org/gisd/100_worst.php. Acesso em: 21 abr. 2023.

LÜ, Jian-Ming et al. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 14, n. 4, p. 840-860, 2010.

MA, Sun Young et al. Fucoxanthin inhibits profibrotic protein expression in vitro and attenuates bleomycin-induced lung fibrosis in vivo. **European journal of pharmacology**, v. 811, p. 199-207, 2017.

MA, Zhaoxiang et al. Fucoxanthin-loaded oil-in-water emulsion-based delivery systems: Effects of natural emulsifiers on the formulation, stability, and bioaccessibility. **ACS omega**, v. 4, n. 6, p. 10502-10509, 2019.

MAEDA, Hayato et al. Anti-oxidant and fucoxanthin contents of brown alga Ishimozuku (*Sphaerotrichia divaricata*) from the West Coast of Aomori, Japan. **Marine Drugs**, v. 16, n. 8, p. 255, 2018.

MAEDA, Hayato et al. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice. **J. of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 19, p. 7701-7706, 2007.

MAEDA, Hayato. Nutraceutical effects of fucoxanthin for obesity and diabetes therapy: a review. **Journal of Oleo Science**, p. ess14226, 2015.

MAITI, Panchanan; MANNA, Jayeeta; DUNBAR, Gary L. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. **Translational neurodegeneration**, v. 6, n. 1, p. 1-35, 2017.

MANGALMURTI, Aman; LUKENS, John R. How neurons die in alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 75, p. 102575, 2022.

MANOCHKUMAR, Janani et al. The neuroprotective potential of carotenoids in vitro and in vivo. **Phytomedicine**, v. 91, p. 153676, 2021.

MAO, Hu et al. Fucoxanthin attenuates oxidative damage by activating the sirt1/nrf2/ho-1 signaling pathway to protect the kidney from ischemia-reperfusion injury. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2022, 2022.

MAPKs/AP-1 pathways and activation of PKA/CREB pathway in lipopolysaccharide-activated BV-2 microglial cells. **Neurochemical Research**, v. 42, n. 2, p. 667-677, 2017.

MARTANO, Simona et al. Inorganic Nanomaterials versus Polymer-Based Nanoparticles for Overcoming Neurodegeneration. **Nanomaterials**, v. 12, n. 14, p. 2337, 2022.

MARTINS, Bruna et al. Biological Potential, Gastrointestinal Digestion, Absorption, and Bioavailability of Algae-Derived Compounds with Neuroprotective Activity: A Comprehensive Review. **Marine Drugs**, v. 20, n. 6, p. 362, 2022.

MEI, C. et al. Antitumor effects of laminaria extract fucoxanthin on lung cancer. **Marine Drugs**, v. 15, n. 2, p. 1–12, 2017.

MEINITA, Maria Dyah Nur; HARWANTO, Dicky; CHOI, Jae-Suk. Seaweed Exhibits Therapeutic Properties against Chronic Diseases: An Overview. **Applied Sciences**, v. 12, n. 5, p. 2638, 2022.

METIBEMU, Damilohun Samuel; OGUNGBE, Ifedayo Victor. Carotenoids in Drug Discovery and Medicine: Pathways and Molecular Targets Implicated in Human Diseases. **Molecules**, v. 27, n. 18, p. 6005, 2022.

MICELI, Vitale et al. Therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells: the need of cell priming for cell-free therapies in regenerative medicine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 763, 2021.

MIKAMI, Koji; HOSOKAWA, Masashi. Biosynthetic pathway and health benefits of fucoxanthin, an algae-specific xanthophyll in brown seaweeds. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 7, p. 13763-13781, 2013.

MIKAMI, N. et al. Reduction of HbA1c levels by fucoxanthin-enriched akamoku oil possibly involves the thrifty allele of uncoupling protein 1 (UCP1): A randomised controlled trial in normal-weight and obese Japanese adults. **Journal of Nutritional Science**, v. 6, n. 5, p. 1–9, 2017.

MILLER, Ram R.; ROUBENOFF, Ronenn. Emerging interventions for elderly patients—The promise of regenerative medicine. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 105, n. 1, p. 53-60, 2019.

MINO, Jean-Christophe; FRATTINI, Marie-Odile; FOURNIER, Emmanuel. Pour une médecine de l'incurable. **Études**, v. 408, n. 6, p. 753-764, 2008.

MIYASHITA, Kazuo; HOSOKAWA, Masashi. Fucoxanthin in the management of obesity and its related disorders. **Journal of Functional Foods**, v. 36, p. 195-202, 2017.

MIYASHITA, Kazuo et al. Nutraceutical characteristics of the brown seaweed carotenoid fucoxanthin. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 686, p. 108364, 2020.

MOHAMADNIA, Sonia et al. Production of fucoxanthin by the microalga *Tisochrysis lutea*: A review of recent developments. **Aquaculture**, v. 516, p. 734637, 2020.

MOHIBBULLAH, Md et al. A Systematic Review on Marine Algae-Derived Fucoxanthin: An Update of Pharmacological Insights. **Marine Drugs**, v. 20, n. 5, p. 279, 2022.

MOHIBBULLAH, Md et al. Neuroprotective effects of fucoxanthin and its derivative fucoxanthinol from the phaeophyte *Undaria pinnatifida* attenuate oxidative stress in hippocampal neurons. **Journal of Applied Phycology**, v. 30, n. 6, p. 3243-3252, 2018.

MOK, Il-Kyoon et al. Development, quantification, method validation, and stability study of a novel fucoxanthin-fortified milk. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 64, n. 31, p. 6196-6202, 2016.

MONDAL, Mondal et al. Mechanism of Biological Aging-A Review. **International Journal of Physiology**, v. 9, n. 1, p. 23-29, 2021.

MOREAU, Dimitri et al. Cultivated microalgae and the carotenoid fucoxanthin from *Odontella aurita* as potent anti-proliferative agents in bronchopulmonary and epithelial cell lines. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 22, n. 1, p. 97-103, 2006.

MOREAU, Dimitri et al. Cultivated microalgae and the carotenoid fucoxanthin from *Odontella aurita* as potent anti-proliferative agents in bronchopulmonary and epithelial cell lines. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 22, n. 1, p. 97-103, 2006.

MOTATAIANU, Anca et al. Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Synergy of Genetic and Environmental Factors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 16, p. 9339, 2022.

MUHAMMAD, Suleiman Alhaji et al. Efficacy of stem cell secretome in the treatment of traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. **Molecular Neurobiology**, p. 1-16, 2022.

NAGAPPAN, Hemlatha et al. Malaysian brown seaweeds *Sargassum siliquosum* and *Sargassum polycystum*: Low density lipoprotein (LDL) oxidation, angiotensin converting enzyme (ACE), α -amylase, and α -glucosidase inhibition activities. **Food Research International**, v. 99, p. 950-958, 2017.

NAMITHA, K. K.; NEGI, P. S. Chemistry and biotechnology of carotenoids. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 50, n. 8, p. 728-760, 2010.

NAZAR, Abdullah Bin Abdul et al. Prophylaxis Through Marine-Derived Bioactive Compounds Toward Neurodegenerative Disorders. In: ELUMALAI; LAKSHMI. **Functional Foods and Therapeutic Strategies for Neurodegenerative Disorders**. Singapore: Springer, pp. 101-120, 2022.

NEUMANN, Ulrike et al. Fucoxanthin, a carotenoid derived from *Phaeodactylum tricornutum* exerts antiproliferative and antioxidant activities in vitro. **Antioxidants**, v. 8, n. 6, p. 183, 2019.

NGUYEN, Hung et al. Stem cell therapy for neurological disorders: a focus on aging. **Neurobiology of disease**, v. 126, p. 85-104, 2019.

NGUYEN, Truyen; NIOI, Paul; PICKETT, Cecil B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. **Journal of biological chemistry**, v. 284, n. 20, p. 13291-13295, 2009.

NICAISE, Alexandra M. et al. Stem cells of the aging brain. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, 2020.

NORRA, I. et al. Effect of drying temperature on the content of fucoxanthin, phenolic and antioxidant activity of Malaysian brown seaweed, *Sargassum* sp. **Journal of tropical agriculture and food science**, v. 45, n. 1, p. 25-36, 2017.

OKUZUMI, J. et al. Inhibitory effects of fucoxanthin, a natural carotenoid, on N-myc expression and cell cycle progression in human malignant tumor cells. **Cancer letters**, v. 55, n. 1, p. 75-81, 1990.

OLIVA, Anthony A. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy: A regenerative medicine approach to geroscience. **Aging Medicine**, v. 2, n. 3, p. 142-146, 2019.

OLIVEIRA, Daniel Sabino de. **Pesquisa da mutação C9ORF72 e de suas características clínicas nos pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica, demência frontotemporal e parkinsonismo atípico**. Dissertação (Mestrado em Neurologia e Neurociências). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

OLIVEIRA, Êndel A. G. de; TRENTIN, A. G. Meio condicionado das células estromais mesenquimais na redução do estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 7, 2021.

OLIYAEI, Najmeh et al. Multiple roles of fucoxanthin and astaxanthin against Alzheimer's disease: Their pharmacological potential and therapeutic insights. **Brain Research Bulletin**, v. 193, p. 11-21, 2022.

ONISHI, Tomohiro et al. A novel glycogen synthase kinase-3 inhibitor 2-methyl-5-(3-{4-[(S)-methylsulfinyl] phenyl}-1-benzofuran-5-yl)-1, 3, 4-oxadiazole decreases tau

phosphorylation and ameliorates cognitive deficits in a transgenic model of Alzheimer's disease. **Journal of neurochemistry**, v. 119, n. 6, p. 1330-1340, 2011.

ONYANGO, Isaac G. Modulation of mitochondrial bioenergetics as a therapeutic strategy in Alzheimer's disease. **Neural regeneration research**, v. 13, n. 1, p. 19, 2018.

PÁDUA, D. et al. Bioactive compounds from brown seaweeds: Phloroglucinol, fucoxanthin and fucoidan as promising therapeutic agents against breast cancer. **Phytochemistry Letters**, v. 14, p. 91-98, 2015.

PAJOT, Anne et al. Fucoxanthin from algae to human, an extraordinary bioresource: Insights and advances in up and downstream processes. **Marine drugs**, v. 20, n. 4, p. 222, 2022.

PANGESTUTI, Ratih et al. Fucoxanthin ameliorates inflammation and oxidative responses in microglia. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 61, n. 16, p. 3876-3883, 2013.

PARK, Han-A. et al. Anti-apoptotic effects of carotenoids in neurodegeneration. **Molecules**, v. 25, n. 15, p. 3453, 2020.

PAUDEL, Pradeep et al. Characterizing fucoxanthin as a selective dopamine D3/D4 receptor agonist: Relevance to Parkinson's disease. **Chemico-Biological Interactions**, v. 310, p. 108757, 2019.

PENG, J. et al. Fucoxanthin, a Marine Carotenoid Present in Brown Seaweeds and Diatoms: Metabolism and Bioactivities Relevant to Human Health. **Marine Drugs**, v. 9, n. 10, p. 1806– 1828, 2011.

PLUN-FAVREAU, Helene et al. Cancer and neurodegeneration: between the devil and the deep blue sea. **PLoS genetics**, v. 6, n. 12, p. e1001257, 2010.

PRABHASANKAR, P. et al. Edible Japanese seaweed, wakame (*Undaria pinnatifida*) as an ingredient in pasta: Chemical, functional and structural evaluation. **Food Chemistry**, v. 115, n. 2, p. 501-508, 2009.

PRASANSUKLAB, Anchalee; BRIMSON, James M.; TENCOMNAO, Tewin. Potential Thai medicinal plants for neurodegenerative diseases: A review focusing on the anti-glutamate toxicity effect. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 10, n. 3, p. 301-308, 2020.

PRENTICE, David A. Current science of regenerative medicine with stem cells. **Journal of Investigative Medicine**, v. 54, n. 1, p. 33-37, 2006.

PRUTEANU, Lavinia-Lorena et al. Transcriptomics predicts compound synergy in drug and natural product treated glioblastoma cells. **Plos one**, v. 15, n. 9, p. e0239551, 2020.

QUAINI, Federico et al. Chimerism of the transplanted heart. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 1, p. 5-15, 2002.

RAHIMI, Bahareh et al. The secretome of mesenchymal stem cells and oxidative stress: challenges and opportunities in cell-free regenerative medicine. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 7, p. 5607-5619, 2021.

RAMOS, Dalton Luiz de Paula et al. **Bioética, pessoa e vida: Uma abordagem personalista**. São Caetano do Sul: Difusão Editora, 2018.

RAVI, Hindupur; ARUNKUMAR, Ranganathan; BASKARAN, Vallikannan. Chitosan-glycolipid nanogels loaded with anti-obese marine carotenoid fucoxanthin: Acute and sub-acute toxicity evaluation in rodent model. **Journal of Biomaterials Applications**, v. 30, n. 4, p. 420-434, 2015.

REKATSINA, Martina et al. Pathophysiology and therapeutic perspectives of oxidative stress and neurodegenerative diseases: a narrative review. **Advances in therapy**, v. 37, n. 1, p. 113-139, 2020.

SACHINDRA, Nakkarike M. et al. Radical scavenging and singlet oxygen quenching activity of marine carotenoid fucoxanthin and its metabolites. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 55, n. 21, p. 8516-8522, 2007.

SANCHES, M. A. Brincando de Deus: bioética e as marcas sociais da genética. **Revista Brasileira de Bioética**, v. 4, n. 1-2, p. 118-119, 2008.

SANCHES, Mário Antonio. **Bioética, Ciência e transcendência**. São Paulo: Edicoes Loyola, 2004.

SANGEETHA, R. K.; BHASKAR, N.; BASKARAN, V. Comparative effects of β -carotene and fucoxanthin on retinol deficiency induced oxidative stress in rats. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 331, n. 1, p. 59-67, 2009b.

SANGEETHA, Ravi Kumar; BHASKAR, Narayan; BASKARAN, Vallikannan. Fucoxanthin restrains oxidative stress induced by retinol deficiency through modulation of Na⁺ K⁺-ATPase and antioxidant enzyme activities in rats. **European Journal of Nutrition**, v. 48, n. 3, p. 189-189, 2009a.

SANTOS, Ricardo Ribeiro; SOARES, Milena Botelho Pereira; CARVALHO, Antônio Carlos Campos. Bone marrow cells transplant in the treatment of chronic chagasic cardiomyopathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 6, 2004.

SASAKI, Keisuke et al. Oral administration of fucoxanthin increases plasma fucoxanthinol concentration and antioxidative ability and improves meat color in broiler chicks. **The Journal of Poultry Science**, v. 47, n. 4, p. 316-320, 2010.

SATOMI, Yoshiko. Antitumor and cancer-preventative function of fucoxanthin: A marine carotenoid. **Anticancer research**, v. 37, n. 4, p. 1557-1562, 2017.

SAYRE, Lawrence M.; PERRY, George; SMITH, Mark A. Oxidative stress and neurotoxicity. **Chemical research in toxicology**, v. 21, n. 1, p. 172-188, 2008.

SCHUBERT, David; PIASECKI, Dana. Oxidative glutamate toxicity can be a component of the excitotoxicity cascade. **Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 19, p. 7455-7462, 2001.

SELIVANOV, Vitaly A. et al. Reactive oxygen species production by forward and reverse electron fluxes in the mitochondrial respiratory chain. **PLoS computational biology**, v. 7, n. 3, p. e1001115, 2011.

SEO, Jiyeon; PARK, Mikyoung. Molecular crosstalk between cancer and neurodegenerative diseases. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 77, n. 14, p. 2659-2680, 2020.

SERENÓ, Lúdia et al. A novel GSK-3 β inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. **Neurobiology of disease**, v. 35, n. 3, p. 359-367, 2009.

SETH, Kunal et al. Bioprospecting of fucoxanthin from diatoms—Challenges and perspectives. **Algal Research**, v. 60, p. 102475, 2021.

SHAFI, Ovais. Inverse relationship between Alzheimer's disease and cancer, and other factors contributing to Alzheimer's disease: a systematic review. **BMC neurology**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2016.

SHIMODA, Hiroshi et al. Anti-pigmentary activity of fucoxanthin and its influence on skin mRNA expression of melanogenic molecules. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 9, p. 1137-1145, 2010.

SHIRATORI, Kenji et al. Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. **Experimental eye research**, v. 81, n. 4, p. 422-428, 2005.

SIDOROVA, Yulia; DOMANSKYI, Andrii. Detecting oxidative stress biomarkers in neurodegenerative disease models and patients. **Methods and Protocols**, v. 3, n. 4, p. 66, 2020.

SILVA, Joana et al. Antioxidant and neuroprotective potential of the brown seaweed *Bifurcaria bifurcata* in an in vitro Parkinson's disease model. **Marine drugs**, v. 17, n. 2, p. 85, 2019.

SINGH, Anju et al. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1583, 2019.

SOUZA, Cleidiane Silva Vieira de. **Avaliação da atividade antiobesidade do extrato aquoso dos frutos de Libidibia ferrea (Mart.) LP Queiroz em ratos wistar**. Dissertação (Mestrado em Patologia). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

STAHL, Wilhelm; SIES, Helmut. Antioxidant activity of carotenoids. **Molecular aspects of medicine**, v. 24, n. 6, p. 345-351, 2003.

STEDNITZ, Sarah J. et al. Selective toxicity of L-DOPA to dopamine transporter-expressing neurons and locomotor behavior in zebrafish larvae. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 52, p. 51-56, 2015.

STEINRÜCKEN, Pia et al. Comparing EPA production and fatty acid profiles of three *Phaeodactylum tricornutum* strains under western Norwegian climate conditions. **Algal research**, v. 30, p. 11-22, 2018.

STEVENS, M. L. T.; CRIGGER, NANCY J. **Bioethics in America: Origins and Cultural Politics**. Baltimore/London: The Johns Hopkins University Press, 2004.

SU, Jingqian et al. Fucoxanthin, a marine xanthophyll isolated from *Conticribra weissflogii* ND-8: Preventive anti-inflammatory effect in a mouse model of sepsis. **Frontiers in pharmacology**, v. 10, p. 906, 2019.

ŠUDOMOVÁ, Miroslava et al. A microbiological, toxicological, and biochemical study of the effects of fucoxanthin, a marine carotenoid, on *Mycobacterium tuberculosis* and the enzymes implicated in its cell wall: A link between mycobacterial infection and autoimmune diseases. **Marine drugs**, v. 17, n. 11, p. 641, 2019.

SUGAWARA, Tatsuya et al. Antiangiogenic activity of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 26, p. 9805-9810, 2006.

SUI, Yue et al. Fucoxanthin@ polyvinylpyrrolidone nanoparticles promoted oxidative stress-induced cell death in Caco-2 human colon cancer cells. **Marine Drugs**, v. 19, n. 2, p. 92, 2021.

SUN, Guoqing et al. Fucoxanthin attenuates behavior deficits and neuroinflammatory response in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease in mice. **Pharmacognosy Magazine**, v. 16, n. 67, p. 51, 2020.

SYED, Yahiya Y. Sodium oligomannate: first approval. **Drugs**, v. 80, n. 4, p. 441-444, 2020.

TAKATANI, Naoki et al. Fucoxanthin inhibits hepatic oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 528, n. 2, p. 305-310, 2020.

UMEHARA, Mikihisa et al. Inhibition of shoot branching by new terpenoid plant hormones. **Nature**, v. 455, n. 7210, p. 195-200, 2008.

URIKURA, Itaru; SUGAWARA, Tatsuya; HIRATA, Takashi. Protective effect of fucoxanthin against UVB-induced skin photoaging in hairless mice. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 75, n. 4, p. 757-760, 2011.

VALKO, Marian et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

VAN BALKOM, Tim D. et al. The Effects of Cognitive Training on Brain Network Activity and Connectivity in Aging and Neurodegenerative Diseases: a Systematic Review. **Neuropsychology review**, v. 30, n. 2, p. 267-286, 2020.

VAN STEENWYK, Gretchen; MANSUY, Isabelle M. Epigenetics and the impact of early-life stress across generations. In: FINK, George. **Stress: Genetics, Epigenetics and Genomics (Volume 4: Handbook of Stress)**. Cambridge: Academic Press, p. 297-307, 2021.

WANG, Ji et al. Molecular mechanisms of glutamate toxicity in Parkinson's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 14, p. 585584, 2020.

WANG, Sheng Kelvin et al. Extracts from New Zealand *Undaria pinnatifida* containing fucoxanthin as potential functional biomaterials against cancer in vitro. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 5, n. 2, p. 29-42, 2014.

WANG, Xia et al. Fucoxanthin exerts cytoprotective effects against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in L02 cells. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

WANG, Xinkun; MICHAELIS, Elias K. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 2, p. 12, 2010.

WANG, Zhengchao et al. The anticancer effects and mechanisms of fucoxanthin combined with other drugs. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 145, n. 2, p. 293-301, 2019.

WILLING, Alison E. et al. Mobilized peripheral blood cells administered intravenously produce functional recovery in stroke. **Cell transplantation**, v. 12, n. 4, p. 449-454, 2003.

WILLSTÄTTER, Richard; PAGE, Harold J. Untersuchungen über Chlorophyll. XXIV. Über die Pigmente der Braunalgen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 404, n. 3, p. 237-271, 1914.

WOO, Myoung-Nam et al. Fucoxanthin supplementation improves plasma and hepatic lipid metabolism and blood glucose concentration in high-fat fed C57BL/6N mice. **Chemico-biological interactions**, v. 186, n. 3, p. 316-322, 2010.

WU, Kai-Min et al. The role of the immune system in Alzheimer's disease. **Ageing research reviews**, v. 70, p. 101409, 2021.

WU, Wei et al. Fucoxanthin prevents 6-OHDA-induced neurotoxicity by targeting Keap1. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2021, 2021.

XIANG, Siying et al. Fucoxanthin inhibits β -amyloid assembly and attenuates β -amyloid oligomer-induced cognitive impairments. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 20, p. 4092-4102, 2017.

XIAO, Han et al. Advances in studies on the pharmacological activities of fucoxanthin. **Marine drugs**, v. 18, n. 12, p. 634, 2020.

YANG, Guanyu et al. Fucoxanthin alleviates oxidative stress through Akt/Sirt1/FoxO3 α signaling to inhibit HG-induced renal fibrosis in GMCs. **Marine Drugs**, v. 17, n. 12, p. 702, 2019.

YANG, Haoyue et al. Role of Fucoxanthin towards Cadmium-induced renal impairment with the antioxidant and anti-lipid peroxide activities. **Bioengineered**, v. 12, n. 1, p. 7235-7247, 2021c.

YANG, Mengxiang et al. Fucoxanthin has potential for therapeutic efficacy in neurodegenerative disorders by acting on multiple targets. **Nutritional Neuroscience**, p. 1-14, 2021a.

YANG, Mengxiang et al. PLGA-PEG Nanoparticles Facilitate In Vivo Anti-Alzheimer's Effects of Fucoxanthin, a Marine Carotenoid Derived from Edible Brown Algae. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 34, p. 9764-9777, 2021b.

YANG, Yuan-Ping et al. Anti-inflammatory effect of fucoxanthin on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. **Natural product research**, v. 34, n. 12, p. 1791-1795, 2020.

YOUNG, Peter NE et al. Imaging biomarkers in neurodegeneration: current and future practices. **Alzheimer's research & therapy**, v. 12, n. 1, p. 1-17, 2020.

YU, Jie et al. Fucoxanthin prevents H₂O₂-induced neuronal apoptosis via concurrently activating the PI3-K/Akt cascade and inhibiting the ERK pathway. **Food & nutrition research**, v. 61, n. 1, p. 1304678, 2017.

YU, Rui-xue et al. Effects of fucoxanthin on proliferation and apoptosis in human gastric adenocarcinoma MGC-803 cells via JAK/STAT signal pathway. **European journal of pharmacology**, v. 657, n. 1-3, p. 10-19, 2011.

ZAHRA, Walia et al. The global economic impact of neurodegenerative diseases: Opportunities and challenges. **Bioeconomy for Sustainable Development**, p. 333-345, 2020.

ZARAGOZÁ, M. C. et al. Toxicity and antioxidant activity in vitro and in vivo of two *Fucus vesiculosus* extracts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 17, p. 7773-7780, 2008.

ZEYDAN, Burcu; KANTARCI, Kejal. Decreased glutamine and glutamate: an early biomarker of neurodegeneration. **International psychogeriatrics**, v. 33, n. 1, p. 1-2, 2021.

ZHANG, Hui et al. Fucoxanthin: A promising medicinal and nutritional ingredient. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2015, p. 723515, 2015.

ZHANG, Li et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2017a.

ZHANG, Tianning et al. Photoelectrochemical Complexes of Fucoxanthin-Chlorophyll Protein for Bio-Photovoltaic Conversion with a High Open-Circuit Photovoltage. **Chemistry–An Asian Journal**, v. 12, n. 23, p. 2996-2999, 2017b.

ZHANG, Xiang-Sheng et al. Fucoxanthin mitigates subarachnoid hemorrhage-induced oxidative damage via sirtuin 1-dependent pathway. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 12, p. 5286-5298, 2020.

ZHANG, Xin et al. In Vivo Assessment of the Effects of Mono-Carrier Encapsulated Fucoxanthin Nanoparticles on Type 2 Diabetic C57 Mice and Their Oxidative Stress. **Antioxidants**, v. 11, n. 10, p. 1976, 2022.

ZHANG, Y. et al. Comparative evaluation of the radical-scavenging activities of fucoxanthin and its stereoisomers. **Molecules**, v. 19, p. 2100–2113, 2014.

ZHANG, Zhenya et al. Potential chemoprevention effect of dietary fucoxanthin on urinary bladder cancer EJ-1 cell line. **Oncology reports**, v. 20, n. 5, p. 1099-1103, 2008.

ZHAO, Dong et al. Anti-neuroinflammatory effects of fucoxanthin via inhibition of Akt/NF- κ B and MAPKs/AP-1 pathways and activation of PKA/CREB pathway in

lipopolysaccharide-activated BV-2 microglial cells. **Neurochemical Research**, v. 42, n. 2, p. 667-677, 2017.

ZHAO, X. et al. Neuroprotective effect of fucoxanthin on β -amyloid-induced cell death. **J. Chin. Pharm. Sci**, v. 24, p. 467-474, 2015.

ZHENG, Jian et al. Fucoxanthin protects cultured human keratinocytes against oxidative stress by blocking free radicals and inhibiting apoptosis. **Biomolecules & Therapeutics**, v. 21, n. 4, p. 270, 2013.

ZHU, Yue et al. Effects of fucoxanthin on autophagy and apoptosis in SGC-7901 cells and the mechanism. **Journal of cellular biochemistry**, v. 119, n. 9, p. 7274-7284, 2018.

ZUCKER, Shoshanna N. et al. Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf9. **Molecular cell**, v. 53, n. 6, p. 916-928, 2014.

ANEXOS



February 16th, 2023

To Whom it May Concern,

This Letter signifies that Elsevier Inc. has accepted the chapter, Neuroprotection Induced by Fucoxanthin, authored by Claudia Beatriz Nedel, Tetsade Piermartiri, Endel de Oliveira, Flavia Lopes, and Joao Pinto, for publication in Natural Molecules in Neuroprotection and Neurotoxicity, ISBN: 9780323951180, edited by Marcos de Oliveira.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Samantha Allard". The signature is fluid and cursive, with the first name being more prominent.

Samantha Allard

Editorial Project Manager

Elsevier | 525 B Street, Suite 1650, San Diego, CA 92101, USA

s.allard@elsevier.com | www.elsevier.com

Phone: +1 (619) 699 – 6768