

NANOTECNOLOGIA: EFEITOS DO USO DE NANOPARTÍCULAS EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Camilla Rayza dos Santos Barros¹

Juliana Vila Verde Ribeiro²

Jullia Ingrid Rodrigues Martins³

Glaucia Lemes de Carvalho⁴

Angela Guimaraes Pedreira⁵

RESUMO: Objetivos: Nos últimos anos vários estudos estão focando na utilização de nanopartículas com compostos bioativos no tratamento de doenças neurodegenerativas, visto que esses compostos bioativos são capazes de combater os efeitos deletérios da neuroinflamação e do estresse oxidativo. As nanopartículas vêm como alternativa para proteger os compostos contra danos proteolíticos e melhorar a sua eficácia na entrega e na atividade biológica. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre levantamento de dados e resultados de testes que utilizaram nanopartículas no combate de doenças neurodegenerativas. Metodologia: Foram utilizados sites de busca, como, SCIELO, PUBMED e SCIENCE, através das palavras-chave: resumos, nanopartículas, nanobiotecnologia, neuroinflamação e compostos bioativos. Resultados: A partir da busca tivemos bons resultados sobre o uso de nanopartículas em doenças neurodegenerativas, destacamos três achados relevantes e conforme as pesquisas encontramos um estudo sobre o efeito das nanopartículas contendo peptídeos bioativos sobre os processos neuroinflamatórios e estresse oxidativo, onde mostraram resultados promissores, uma vez que os peptídeos bioativos podem combater a neuroinflamação através da interação com os receptores imunológicos nas células cerebrais e/ou vias inflamatórias a jusante. E também achados por Coelho, G (2019), em seus experimentos sobre o efeito da indometacina intercalada em nanopartícula de hidróxido duplo lamelar (HDL) em modelo de neuroinflamação subaguda induzida por lipopolissacarídeo (LPS), foi capaz de recuperar mais rapidamente os efeitos deletérios induzidos pelo LPS. **Em outro achado, buscas feitas por Dewey, R (2024), testou nanopartículas de ouro e comprovou um efeito promissor na reversão de déficits cerebrais na esclerose múltipla e Parkinson.** Conclusões: De acordo com os estudos, observa-se que a utilização de nanopartículas no combate a seus efeitos neurovegetativos é eficaz, uma vez que esta revisão bibliográfica obteve resultados relevantes através de pesquisas de alto impacto comprovando a eficácia da mesma. Estes achados contribuem para os avanços da ciência e melhora da saúde pública.

2092

Palavras-chave: Nanopartículas. Nanobiotecnologia. Neuroinflamação. Compostos Bioativos.

¹ Graduada em Biologia- Centro Universitário de Goiás Uni-Anhanguera.

² Doutora em Fisiologia e Bioquímica - Universidade Federal de Goiás.

³ Graduada em Biomedicina -Universidade Paulista.

⁴ Graduada em Biologia - Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

⁵ Graduada em Psicologia Faculdade Pitágoras-Linhares.

ABSTRACT: Objectives: In recent years, several studies have focused on the use of nanoparticles with bioactive compounds in the treatment of neurodegenerative diseases, since these bioactive compounds are capable of combating the deleterious effects of neuroinflammation and oxidative stress. Nanoparticles are an alternative for protecting compounds against proteolytic damage and improving their delivery efficiency and biological activity. The aim of this study is to carry out a literature review of data and test results using nanoparticles to combat neurodegenerative diseases. Methodology: Search sites such as PUBMED and SCIENCE were used, using the keywords: abstracts, nanoparticles, nanobiotechnology, neuroinflammation and bioactive compounds. Results: From the search we had good results on the use of nanoparticles in neurovegetative diseases, we highlight three relevant findings and according to the research we found a study on the effect of nanoparticles containing bioactive peptides on neuroinflammatory processes and oxidative stress, where they showed promising results, since bioactive peptides can fight neuroinflammation through interaction with immune receptors in brain cells and / or downstream inflammatory pathways. And also findings by Coelho, G (2019), in his experiments on the effect of indomethacin intercalated in double hydroxide lamellar nanoparticle (HDL) in a model of subacute neuroinflammation induced by lipopolysaccharide (LPS), was able to recover more quickly the deleterious effects induced by LPS. In another finding, Dewey, R (2024), tested gold nanoparticles and found a promising effect in reversing brain deficits in multiple sclerosis and Parkinson's disease. Conclusions: According to the studies, it can be seen that the use of nanoparticles to combat neurodegenerative effects is effective, since this literature review obtained relevant results through high-impact research proving its effectiveness. These findings contribute to advances in science and improvements in public health.

2093

Keywords: Nanoparticles. Nanobiotechnology. Neuroinflammation. Bioactive Compounds.

1 - INTRODUÇÃO

A doença neurodegenerativa é uma das doenças mais comuns durante o envelhecimento e tem afetado a população de forma desenfreada levando demência. Os transtornos neurodegenerativos são, sem dúvida, um problema que vem aumentando cada vez mais nas ciências da saúde, isso se dá em reposta aos estilos de vida pouco saudáveis. Em buscas de comprovações científicas em relação ao uso de nanopartículas em doenças neurodegenerativas, podemos observar duas doenças que mais afeta a população nos dias de hoje, dentre elas a Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson. Nesse estudo vamos citar também a Esclerose Multipla, pois foi uma das doenças beneficiadas pelo uso de nanopartículas.

A Doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. Em geral, a DA de acometimento tardio, de incidência ao redor de 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica,

enquanto a DA de acometimento precoce, de incidência ao redor de 40 anos, mostra recorrência familiar. A DA de acometimento tardio e a DA de acometimento precoce são uma mesma e indistinguível unidade clínica e nosológica.

A Doença de Parkinson é estudada especialmente pela literatura biomédica. De acordo com essa literatura, ela resulta de uma alteração do sistema extrapiramidal que provoca a redução dos neurônios dopaminérgicos da substância negra (Machado, 2000; Samii, Nutt; Ranson, 2004). Essa alteração neurológica ocasiona, ainda segundo essa literatura, características motoras consideradas clássicas na doença: tremor; rigidez muscular; lentidão na execução dos movimentos (Samii, Nutt; Ranson, 2004; Dias; Limongi, 2003; Murdoch, 1997). O tremor, frequente nos membros, é definido como “movimentos rítmicos, involuntários” (Cnoackaert et al., 2008, p.289). Essa característica motora pode ser mais bem percebida distalmente, como nos dedos das mãos, mas algumas vezes pode ser vista nas pálpebras, na língua, na face ou em outras partes do corpo. A rigidez corresponde a um aumento da resistência muscular notado durante a execução de movimentos (Samii, Nutt; Ranson, 2004; Limongi, 2001).

A Esclerose Múltipla é uma doença neurológica desmielinizante autoimune crônica provocada por mecanismos inflamatórios e degenerativos que comprometem a bainha de mielina que revestem os neurônios das substâncias branca e cinzenta do sistema nervoso central. Alguns locais no sistema nervoso podem ser alvo preferencial da desmielinização característica da doença, o que explica os sintomas mais frequentes: o cérebro, o tronco cerebral, os nervos ópticos e a medula espinhal.

2094

A ciência e a tecnologia vêm andando juntas nos dias de hoje, e essas doenças que vem afetando a população vem ganhando destaque para os estudos científicos. O interesse pela nanotecnologia vem da necessidade da sociedade por dispositivos cada vez menores e mais leves. O estudo desta nova área da ciência mostra que estes materiais não possuem simplesmente dimensões reduzidas, mas apresentam propriedades que os permitem desempenhar funções específicas. Com o avanço da tecnologia, necessita-se cada vez mais de dispositivos menores e mais leves desta necessidade, nasceu o interesse em nanotecnologia (ASKELAND; PHULÉ, 2008).

Os benefícios da nanotecnologia vão desde salvar vidas, avanços para a redução de impactos ambientais, desenvolvimento de novas aplicações e até mesmo, melhorar a performance de produtos utilizados no dia a dia. Há grande expectativa dos benefícios que a nanotecnologia combinada com conhecimentos de física, química, genética, tecnologias de

informação e comunicação e ciências cognitivas podem proporcionar à medicina, computação, meio ambiente etc (RATTNER, 2004).

Deste modo este trabalho tem como principal objetivo esclarecer os benefícios do uso de nanopartículas em doenças neurodegenerativas afim de contribuir para as pesquisas científicas e benefícios na saúde pública, nos tópicos a seguir ressaltamos os principais achados, evidenciando algumas comprovações científicas desse uso.

2 - METODOLOGIA

Este estudo constituiu-se de uma pesquisa bibliográfica com perspectiva descritiva em busca de esclarecer sobre o uso de nanopartículas com compostos bioativos em doenças neurovegetativas. Foi feita uma revisão bibliográfica nos seguintes periódicos, Science direct, PubMed e Scielo. O critério de seleção para leitura foi desde o ano 2014 a 2024 e usamos como palavra-chave doenças neurodegenerativas, nanopartículas, nanobiotecnologia, neuroinflamação, compostos bioativos. Foram encontrados inúmeros artigos sobre o tema, mostrando o quanto os avanços tecnológicos na saúde vêm ganhando destaque.

Foram lidos 10 artigos sobre doenças neurodegenerativas, 10 sobre nanotecnologia, dentre esses artigos foram achados inúmeros experimentos com uso de nanopartículas, sendo lidos apenas 10, contudo 3 pesquisas sobre o efeito do uso de nanopartículas destacaram-se, sendo elas utilizadas para produção dessa revisão bibliográfica, em busca de enriquecer as pesquisas científicas em relação a esse tema. 2095

3 - REVISÃO DE LITERATURA

3.1 - Efeito das nanopartículas contendo peptídeos bioativos sobre os processos neuro inflamatórios e estresse oxidativo

A utilização de peptídeos bioativos na área nutracêutica e médica tem aumentado devido a sua alta bioatividade em diferentes sistemas biológicos (MARTINEZ-SANCHEZ; GABALDÓN-HERNÁNDEZ; MONTORO-GARCÍA, 2020), tais como atividade antioxidante (GRAZIANI et al., 2021; PAULA et al., 2022), atividade quelante (RIBEIRO; BATISTA; FERNANDES, 2019), atividade anti-hipertensiva (NAKAHARA et al., 2010), antitrombótica (CHENG et al., 2019), antihiperlicemiante e hipoglicemiante (VALENCIA-MEJÍA et al., 2019), hipocolesterêmica (FERREIRA et al., 2015), anti-inflamatória (GALLAND et al., 2022), ansiolítica (CHATAIGNER et al., 2021). A bioatividade dos peptídeos bioativos se dá pela composição de aminoácidos, estrutura e tamanho molecular (GRAZIANI et al., 2021; PAULA et al., 2022; RIBEIRO, 2017).

A presença de aminoácidos hidrofóbicos carregados positivamente, por exemplo, é uma característica importante para a atividade antioxidante e anti-inflamatória (LI et al., 2018). Já o tamanho do peptídeo contribui para o poder de penetrabilidade nos tecidos, maior afinidade em interagir com compostos intracelulares e receptores de membrana, podendo inibir ou ativar vias de sinalização do organismo (GALLAND et al., 2022).

Os peptídeos bioativos podem combater a neuroinflamação através da interação com os receptores imunológicos nas células cerebrais e/ou vias inflamatórias a jusante. Alguns estudos relatam que os peptídeos bioativos são capazes de inibir as vias pró-inflamatórias da quinase N-terminal e proteína quinase ativada por mitógenos (JNK/MAPK), e do fator nuclear kappa B (NF- κ B) em modelos *in vitro* e *in vivo* (KAMINSKA, 2005). Estudos feitos em camundongos modificados para doença de Alzheimer comprovaram que peptídeos do leite reduziram a expressão de fatores inflamatórios como o TNF α , proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1/CCL2) e óxido nítrico induzível (iNOS) no hipocampo (MIN et al., 2017). No combate ao envelhecimento utilizando camundongos idosos, a administração de peptídeos hidrolisados de peixe-lanterna aumentou os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (CHAIA et al., 2016). E peptídeos derivados de soja e leite reduziram a expressão periféricas de fatores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-6, IL-1 β , interferon- γ e IL-7 em cólon e aorta abdominal de camundongos (NAKAMURA et al., 2013). Algumas dessas respostas podem ser observadas na Figura 1.

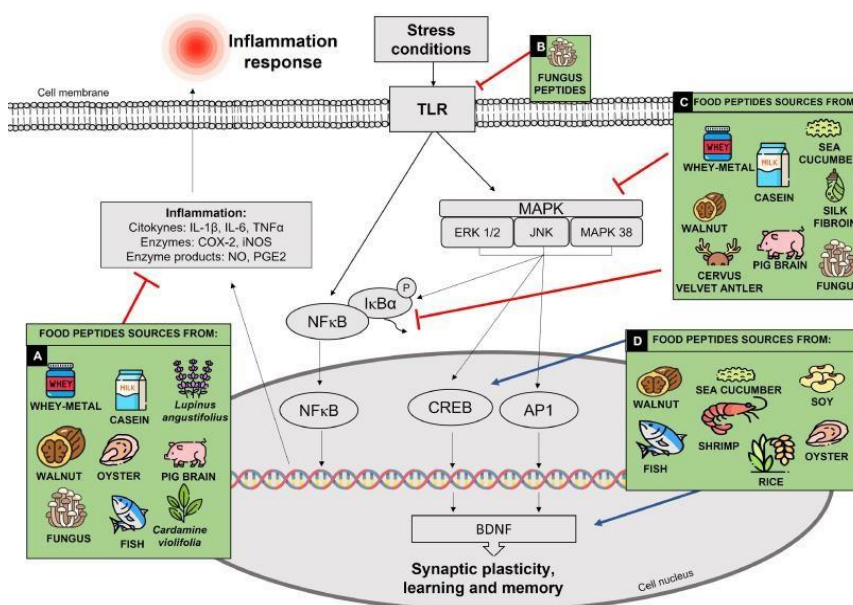


Figura 1. Mecanismo molecular em que peptídeos bioativos de diferentes fontes alimentares atuam para o combate e prevenção da inflamação. (Fonte: (GALLAND et al., 2022)).

Além do efeito na neuroinflamação, os peptídeos bioativos também são bons candidatos como agentes protetores e/ou moduladores do estresse oxidativo, uma vez que eles apresentam atividade antioxidante e efeito neuroprotetor (MÖLLER et al., 2008). Estudos conduzidos por Graziani e colaboradores (2021) demonstraram que a administração de peptídeos de feijão comum (PV₃) em cultura de células endoteliais ocasionou um aumento dos níveis de óxido nítrico (NO) e reduziu os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) sem causar morte celular. Os resultados também demonstraram que os peptídeos apresentam um efeito citoprotetor contra H₂O₂ por meio de mecanismos redutores de espécies reativas de oxigênio. Além disso, estudos feitos por Paula e colaboradores (2022) mostraram que o PV₃ apresentou atividade antioxidante *in vitro* contra a radical DPPH•, mostrando que os peptídeos têm boa capacidade antioxidante.

No entanto, a aplicação de peptídeos de feijão endurecido como agentes neuromoduladores exige que essas moléculas cheguem ativas e funcionais no sistema nervoso central. Para que os peptídeos exerçam atividades biológicas no cérebro eles percorrem um longo caminho (XU et al., 2019a). Quando administrados oralmente, esses peptídeos devem percorrer o trato digestivo até a porção de absorção no epitélio intestinal. Nesse percurso, essas biomoléculas podem sofrer alterações/degradações em função (1) das condições ácidas do estômago que podem alterar a ionização das cadeias laterais dos aminoácidos, e (2) da presença de enzimas digestivas durante o trânsito gastrointestinal, o que pode ocasionar fragmentação da estrutura nativa do peptídeo e redução de seu potencial bioativo (RODRIGUES et al., 2022; SHEN,; MATSUI, 2019). 2097

Uma vez que os peptídeos alcancem a luz intestinal, sua absorção pode acontecer por vias paracelulares, transcitose, difusão transcelular ou via mediação pelo transportador peptídico 1 (PepT₁) (SMITH; CLÉMENÇON; HEDIGER, 2013). Uma vez absorvidos, os peptídeos podem ficar funcionais por minutos ou horas, a depender dos mecanismos de depuração e/ou metabolismo de primeira passagem (GALLAND et al., 2022). Uma vez que o peptídeo alcance o sistema nervoso central, suas características de tamanho e carga irão determinar a eficiência de acesso ao cérebro via barreira hematoencefálica e, a partir daí, o peptídeo poderá desempenhar suas funções biológicas (CHATAIGNER et al., 2021).

A diversidade de etapas até alcançar a biofase e os diversos pontos possíveis de interferência na atividade biológica dessas biomoléculas faz mandatória a busca de alternativas biotecnológicas que protejam a estrutura proteica de degradação ao mesmo tempo que otimizem os processos de absorção intestinal e passagem através da barreira hematoencefálica.

Nesse cenário, o uso de tecnologias de nanoencapsulação podem ser utilizadas, melhorando não só as características de estabilidade e absorção desses bioativos, mas também contribuindo para o aumento da concentração do ativo na biofase, redução das taxas de depuração e eliminação via metabolismo de primeira passagem (AKHAVAN-MAHDAVI et al., 2022).

Os efeitos deletérios da neuroinflamação e do estresse oxidativo na saúde dos indivíduos tem sido exaustivamente estudado em função de sua relação com o desenvolvimento doenças neurodegenerativas como Alzheimer (DA), Parkinson (DP), demência, narcolepsia e autismo.

Nesse sentido, a busca por compostos bioativos de origem natural que possam ser capazes de modular a resposta inflamatória e estresse oxidativo, com especial atuação no sistema nervoso central é fundamental para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas e preventivas para o manejo desses eventos fisiológicos. Além disso, buscar alternativas para melhorar a qualidade de vida e prognóstico de pacientes que apresentam patologias decorrentes de processos oxidativos e neuroinflamação vai de encontro com o objetivo 3 de desenvolvimento sustentável proposto pela ONU, com a proposta de garantir o acesso à saúde de qualidade, de modo a assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos e todas, em todas as idades.

3.2 - Nanopartícula de indometacina e seus efeitos em modelo neuroinflamatório

2098

O estudo propôs a avaliar o efeito da indometacina intercalada em nanopartícula de hidróxido duplo lamelar (HDL) em modelo de neuroinflamação subaguda induzida por lipopolissacarídeo (LPS).

Os resultados mostraram que, embora não significativos, tanto a indometacina livre quanto intercalada foi capaz de recuperar mais rapidamente os efeitos deletérios induzidos pelo LPS em relação a ingestão de alimentos e perda de peso.

Frente aos testes comportamentais e análise esplênica, a indometacina livre ou intercalada não induziu qualquer alteração naquelas induzidas pelo LPS apenas. No entanto, foi observado que tanto o fármaco livre quanto intercalado foi capaz de atenuar a ativação microglial no hipocampo e no córtex somatossensorial induzida por LPS. Portanto, foi mostrado que a indometacina intercalada é capaz de atenuar os processos neuroinflamatórios induzidos por LPS, embora estes efeitos não sejam tão pronunciados na periferia.

3.3 - Nanopartículas de ouro e seu efeito na esclerose múltipla e parkinson

Os resultados dos ensaios clínicos de fase dois no UT Southwestern Medical Center mostraram que uma suspensão de nanocristais de ouro tomada diariamente por pacientes com

esclerose múltipla (EM) e doença de Parkinson (DP) reverteu significativamente os déficits de metabólitos ligados à energia atividade no cérebro e resultou em melhorias funcionais.

A função cerebral saudável depende de um fornecimento contínuo de energia às células deste órgão através de uma molécula chamada adenosina trifosfato (ATP). A idade causa um declínio no metabolismo energético cerebral, evidente na diminuição da proporção de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD^+) e seu parceiro, dinucleotídeo de nicotinamida adenina + hidrogênio (NADH).

No entanto, estudos demonstraram que em condições neurodegenerativas como EM, DP e esclerose lateral amiotrófica (ELA) – também conhecida como doença de Lou Gehrig – este declínio na relação NAD^+/NADH é muito mais rápido e mais grave. Estudos em células, modelos animais e pacientes humanos sugeriram que interromper ou reverter esse déficit energético poderia levar a um declínio mais lento ou até mesmo a uma recuperação parcial em pacientes com doenças neurodegenerativas.

Foi utilizado nanocristais de ouro em um agente terapêutico administrado por via oral para doenças neurodegenerativas, incluindo um tratamento experimental denominado CNM-Au8. Esses nanocristais atuam como catalisadores que melhoram a relação NAD^+/NADH , alterando positivamente o equilíbrio energético das células cerebrais – fenômeno demonstrado em modelos celulares e animais em estudos anteriores. 2099

Para determinar se o CNM-Au8 estava atingindo o alvo pretendido em pacientes humanos, os pesquisadores da UTSW recrutaram 11 participantes com EM recorrente e 13 com Parkinson para dois ensaios clínicos de fase dois, REPAIR-MS e REPAIR-PD. Esses participantes receberam uma varredura inicial de espectroscopia de ressonância magnética (RM) cerebral para determinar sua relação basal de NAD^+/NADH e os níveis de outras moléculas associadas ao metabolismo energético celular. Depois de tomarem uma dose diária de CNM-Au8 durante 12 semanas, os testes incluíram uma segunda espectroscopia de RM.

Juntos, os 24 pacientes tiveram um aumento médio nas suas proporções NAD^+/NADH de 10,4% em comparação com o valor basal, mostrando que o CNM-Au8 tinha como alvo o cérebro conforme pretendido. Outras moléculas energéticas, incluindo o ATP, normalizadas para o grupo significam ao final do tratamento, outro efeito potencialmente benéfico. Usando uma pesquisa validada para resultados funcionais na DP, foi descoberto que os pacientes do estudo com essa condição relataram melhora nas “experiências motoras da vida diária” em determinado momento, sugerindo que tomar CNM-Au8 poderia melhorar os

sintomas funcionais de sua doença. Nenhum dos pacientes apresentou efeitos colaterais adversos graves associados ao CNM-Au8.

Embora estes resultados sejam encorajadores, são necessários estudos adicionais. O REPAIR-MS continuará a inscrever participantes para verificar se resultados semelhantes podem ser reproduzidos na EM progressiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A década de 1980 marca o ponto de partida da nanotecnologia: a capacidade de sintetizar, manipular e visualizar matéria em escala nanométrica. Novos poderes para alcançar a nanoescala trouxeram-nos a possibilidade sem precedentes de atingir diretamente a escala das interações biomoleculares e a motivação para criar nanoestruturas inteligentes que pudessem contornar os obstáculos que dificultam o sucesso das abordagens farmacológicas tradicionais. Quarenta anos depois, a integração progressiva das bio e nanotecnologias está a começar a produzir uma transformação na forma como detectamos, tratamos e monitorizamos doenças e problemas médicos não resolvidos.

As nanopartículas estão sendo bastante utilizadas principalmente na indústria farmacêutica com o intuito de controlar a taxa e o período de liberação do fármaco ou composto bioativo natural. Diversos tipos de nanopartículas têm sido extensivamente estudados como sistemas de carreamento de moléculas bioativas com fins terapêuticos, apresentando propriedades interessantes de liberação controlada, capacidade de atravessar barreiras biológicas, proteção do ativo contra rápida degradação e depuração, além de aumentar a concentração da molécula de interesse na biofase (EL-SAY; EL-SAWY, 2017; TIERNEY et al., 2017). Atualmente, diferentes tipos de nanopartículas têm sido utilizados para melhorar as características de solubilidade e absorção de proteínas e peptídeos de importância biológica, podendo ser utilizados lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas poliméricas (CHARCOSSET, 2009; CHAU; WU; YEN, 2007). 2100

À medida que a pesquisa foi avançando ficou nítido o quanto a ciência e tecnologia estão consideravelmente evoluindo na saúde pública, um dos assuntos mais divulgados pelos pesquisadores gira em torno de buscas incansáveis para melhora e bem estar de pacientes com doenças neurovegetativas. É notável os benefícios que esses estudos já vêm trazendo para sociedade, mas diversos estudos ainda estão em processo de mais descobertas.

Esta revisão bibliográfica buscou enfatizar pesquisas que comprovam os efeitos promissores de nanopartículas em doenças neurovegetativas afim de enriquecer e esclarecer os

benefícios dos estudos da nanobiotecnologia na saúde pública, visto que atualmente a saúde coletiva tem um grande problema global, onde as doenças mentais são negligenciadas e quando descobertas já se encontram em grau avançado, pesquisas como essas vem com intuito de evidenciar o quanto a tecnologia e ciência estão ajudando nos tratamentos e também enfatizar a importância de estudos relacionadas a doenças degenerativas.

Podemos assim concluir de acordo com esse trabalho que nosso objetivo foi alcançado uma vez que ressaltamos as pesquisas de alto impacto e benefícios o efeito do uso de nanopartículas aos pacientes portadores de doenças neurovegetativas, assim como também comprovamos a importância da ciência e tecnologia, através de grandes avanços na nanotecnologia e produção de nanopartículas na saúde.

REFERÊNCIAS

AKHAVAN-MAHDAVI, S. et al. Corrigendum to “Nanodelivery systems for dlimonene; techniques and applications” [Food Chem. 384 (2022) 132479]. Food Chemistry, v. 389, p. 133133, 30 set. 2022.

CHAIA, H.-J. et al. Peptides from hydrolysate of lantern fish (*Benthoosema pterotum*) proved neuroprotective in vitro and in vivo - ScienceDirect. Journal of Functional Foods, v. 24, 2016.

CHATAIGNER, M. et al. Fish Hydrolysate Supplementation Containing n-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Peptides Prevents LPS-Induced Neuroinflammation. Nutrients, v. 13, n. 3, p. 824, mar. 2021.

FERREIRA, E. S. et al. Hypocholesterolaemic effect of rat-administered oral doses of the isolated 7S globulins from cowpeas and adzuki beans. Journal of Nutritional Science, v. 4, p. e7, 16 fev. 2015.

GALLAND, F. et al. Food-derived bioactive peptides: Mechanisms of action underlying inflammation and oxidative stress in the central nervous system. Food Chemistry Advances, v. 1, 2022.

GARCÍA, S. Unravelling the molecular mechanisms associated with the role of food-derived bioactive peptides in promoting cardiovascular health | Elsevier Enhanced Reader. Journal of Functional Foods, v. 64, 2020.

GRAZIANI, D. et al. Oxidant and antioxidant effects of a low molecular weight peptide fraction from hardened bean (*Phaseolus vulgaris*) on endothelium. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 54, n. 6, 2021.

KAMINSKA, B. MAPK signalling pathways molecular targets for antiinflammatory therapy— from molecular mechanisms to therapeutic benefits. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics, Inhibitors of Protein Kinases (4th International Conference, Inhibitors of Protein Kinases) and Associated Workshop: Modelling of Specific Molecular Recognition Processes (Warsaw, Poland, June 25-29, 2005). v. 1754, n. 1, p. 253-262, 30 dez. 2005.

NAKAHARA, T. et al. Antihypertensive effect of peptide-enriched soy sauce-like seasoning and identification of its angiotensin I-converting enzyme inhibitory substances. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, n. 2, p. 821– 827, 27 jan. 2010.

MARTINEZ-SANCHEZ, S.; GABALDÓN-HERNÁNDEZ, J.; MONTORO-

GARCÍA, S. Unravelling the molecular mechanisms associated with the role of food-derived bioactive peptides in promoting cardiovascular health | Elsevier Enhanced Reader. *Journal of Functional Foods*, v. 64, 2020.

RODRIGUES, W. P. S. et al. In vivo effect of orally given polyvinyl alcohol/starch nanocomposites containing bioactive peptides from *Phaseolus vulgaris* beans. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, v. 209, n. Pt 1, p. 112213, jan. 2022.

RIBEIRO, J. V. V. Estudo das atividades biológicas de frações proteicas do feijão comum (*Phaseolus vulgaris*) cultivar pérola. 30 jun. 2017.

RIBEIRO, J. V. V.; BATISTA, K. A.; FERNANDES, K. F. Potential Iron and Copper Chelating Activity of Naturally Occurring Peptides and Protein Fractions from Common Bean (*Phaseolus Vulgaris*). *International Journal of Biochemistry & Physiology*, v. 4, n. 3, 2019.

VALENCIA-MEJÍA, E. et al. Antihyperglycemic and hypoglycemic activity of naturally occurring peptides and protein hydrolysates from easy-to-cook and hard-to-cook beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, v. 121, p. 238–246, jul. 2019.

COELHO, G. Efeitos neuromoduladores de sistemas nanoparticulados inorgânicos contendo indometacina em modelo de neuroinflamação induzido por lipopolissacarídeo. PPGCOM. Disponível em: <https://ppgocm.propesp.ufpa.br/index.php/br/agenda/defesas/383-proteina-piwili-como-possivel-agente-no-cancer-gastrico-2>, fev, 2019. Acesso em: 22 de abril de 2024. 2102

REN, J., DEWEY, RB, RYNDERS A. *et al.* Evidência de envolvimento de alvos cerebrais na doença de Parkinson e esclerose múltipla pela nanomedicina experimental, CNM-Au8, nos ensaios clínicos de fase 2 do REPAIR. *J Nanobiotechnol* 21, 478 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02236-z>.

MARTIOLLI, ANDREZA COPATTO SERRA; PINHEIRO, Fabriciano. Nanotecnologia: Uma breve discussão sobre os impactos da nanotecnologia à saúde humana e ao meio ambiente, 2019.

NAT REY DIS, Primers. *Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med* 378;2 nejm.org January 11, 2018.

SÔNIA CONTERA, JORGE BERNADINO DE LA SERNA, TERESA D TETLEY, Biotecnologia, nanotecnologia e medicina. 17 de dezembro de 2020.