



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

YAN BRITTO DE FREITAS CARIBÉ

PRODUTOS NATURAIS COMO UMA ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Recife
2022

YAN BRITTO DE FREITAS CARIBÉ

**PRODUTOS NATURAIS COMO UMA ALTERNATIVA PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Prof^a Dra. Norma Buarque Gusmão

Coorientadora: Prof^a Dra. Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena

Recife
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Caribé, Yan Britto de Freitas.

Produtos naturais como uma alternativa para o tratamento da doença de Alzheimer / Yan Britto de Freitas Caribé. - Recife, 2022.
46p : il., tab.

Orientador(a): Norma Buarque Gusmão

Cooorientador(a): Kêsia Xisto de Fonseca Ribeiro de Sena

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. Doença de Alzheimer. 2. Inibidores de acetilcolinesterase. 3. Agregação beta-amilóide. 4. Produtos naturais. 5. Antioxidante. I. Gusmão, Norma Buarque. (Orientação). II. Sena, Kêsia Xisto de Fonseca Ribeiro de. (Coorientação). III. Título.

570 CDD (22.ed.)

YAN BRITTO DE FREITAS CARIBÉ

**PRODUTOS NATURAIS COMO UMA ALTERNATIVA PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como pré-
requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 28/06/2022

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Profa. Dr. Norma Buarque Gusmão
UFPE/ Departamento de antibióticos

Coorientador: Profa.Dra. Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena
UFPE/ Departamento de antibióticos

Profa.Dra. Rosilma de Oliveira Araújo Melo
Centro universitário Maurício de Nassau

Profa. Dra.Evelyne Gomes Solidônio
Centro universitário Tiradentes de Pernambuco

Suplente: MsC Amanda Maria de Silva
UFPE

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Prof^a Dra. Norma Buarque Gusmão do departamento de Antibióticos pela paciência e pelo comprometimento comigo e com a elaboração do trabalho, estando sempre disponível para tirar as minhas dúvidas e me auxiliar no desenvolvimento do conteúdo. Agradeço, também, à minha coorientadora Prof^aDra. Kêsia Xisto da Fonseca do departamento de Antibióticos por me apresentar à minha orientadora e pelo suporte que me deu nos momentos que precisei.

Aos meus amigos Erik Luís e Larissa Magalhães por sanarem algumas das dúvidas que tinha antes de iniciar a elaboração do TCC e ao meu amigo Ruan Demétrio pelas palavras de conforto e por levantar minha moral quando precisei.

À minha mãe, por sempre me ligar e ficar no meu pé mesmo quando eu me esquecia de ligar por dias para dar notícias, me fazendo sentir querido.

Gostaria de agradecer também à minha namorada Wadna Évany por estar comigo em todos os momentos e me dar o apoio emocional que eu precisava nos momentos mais difíceis.

Obrigado por me auxiliarem, ainda que não soubessem, a finalizar essa etapa da minha vida.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez” (GEORGE BERNARD SHAW)

BRITTO, Yan. **Produtos naturais como uma alternativa para o tratamento da doença de Alzheimer**. 2022. 44 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

A doença de Alzheimer, também conhecida como demência senil é uma patologia caracterizada, principalmente, pela perda de memória ocasionada por perda sináptica e destruição neuronal. A progressão da doença pode levar à incapacitação, que inclui depressão, agressividade e alteração na percepção da realidade, sintomas que aparecem em mais de 50% dos casos. É uma patologia de etiologia parcialmente esclarecida que não possui cura, apresentando apenas medicamentos paliativos para o tratamento. Os medicamentos utilizados em 2022 como aducanumab, donepezil e galantamina, onde apenas o último é um produto natural, baseiam-se em atrasar a progressão da doença, amenizando os seus sintomas e apresentando-se em muitos casos, insatisfatórios. É sabido que o parênquima cerebral de portadores da doença de Alzheimer apresenta depósitos fibrilares amiloides associados à diferentes tipos de placas senis e que ocorre formação de novos neurofibrilares associados à hiperfosforilação da proteína tau. Sabe-se também, que durante o curso da doença ocorre uma perda elevada de acetilcolina e de receptores muscarínicos e nicotínicos para a mesma, levando a uma disfunção colinérgica. A partir desses achados, algumas hipóteses foram propostas para tentar elucidar os mecanismos pelo qual a doença ocorre, das quais destacam-se: hipótese da cascata amiloide e hipótese colinérgica. Essa pesquisa teve por objetivo: compilar produtos naturais promissores e seus derivados com potencial terapêutico para o tratamento da doença de Alzheimer, buscando elucidar os seus mecanismos de ação como uma alternativa aos medicamentos atualmente utilizados. Foi realizada uma revisão de literatura do tipo integrativa, guiada pela pergunta norteadora: quais os produtos naturais com potencial terapêutico para tratamento da doença de Alzheimer? Foram utilizadas obras da literatura científica para obtenção de artigos, coletados dos bancos de dados: ScienceDirect e PubMed e compreendidos entre o período de 2011 e 2022. Ao todo foram encontrados 38 produtos naturais com resultados significativos para atuação nas cascatas amilóide ou colinérgica, onde 6 desses apresentam potencial de ação em ambas as cascatas, além de propriedades antioxidantes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Inibidores de acetilcolinesterase. Agregação beta-amiloide. Produtos naturais. Antioxidante.

BRITTO, Yan. **Natural products as an alternative to the treatment of Alzheimer's disease**. 2022. 44 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

Alzheimer's disease, also known as senile dementia, is a pathology mainly characterized by memory loss caused by synaptic loss and neuronal destruction. The progression of the disease can lead to disability, which includes depression, aggression and altered perception of reality, symptoms that are present in more than 50% of the cases. It's a pathology of partially clarified etiology that has no cure, having only palliative drugs as treatment. The drugs used in 2022 such as aducanumab, donepezil and galantamine, whereas only the latter is a natural product, are based on delaying the progression of the disease, alleviating its symptoms, and in many cases, being unsatisfactory. It is known that the brain parenchyma of patients with Alzheimer's disease has fibrillar amyloid deposits associated with different types of senile plaques and that the formation of neurofibrillary tangles associated with the hyperphosphorylation of tau protein occurs. It is also known that during the course of the disease there is a high loss of acetylcholine and muscarinic and nicotinic receptors for the same, leading to cholinergic dysfunction. Based on these findings, some hypotheses were proposed to try to elucidate the mechanisms by which the disease occurs, of which the following stand out: the amyloid cascade hypothesis and the cholinergic hypothesis. This research aimed to: compile promising natural products and their derivatives with therapeutic potential for the treatment of Alzheimer's disease, seeking to elucidate their mechanisms of action as an alternative to the drugs currently used. An integrative literature review was carried out, guided by the guiding question: what are the natural products with therapeutic potential for the treatment of Alzheimer's disease? Works from the scientific literature were used to obtain articles, collected from the databases: ScienceDirect and PubMed and comprised between the period of 2011 and 2022. In all, 38 natural products were found with significant results for acting on the amyloid or cholinergic cascades, where 6 of these show potential action in both cascades, in addition to antioxidant properties.

Key words: Alzheimer's disease. Acetylcholinesterase inhibitors. Beta amyloid aggregation. Natural products. Antioxidant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cascata amiloide e processo de agregação de A β

Figura 2 – Cascata colinérgica e interações da AChE

Figura 3 – Fluxograma dos resultados

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Produtos naturais com potencial de ação na cascata amilóide

Tabela 2 – Produtos naturais com potencial inibitório para acetilcolinesterase.

Tabela 3 – Produtos naturais com propriedades antioxidantes

Tabela 4 – Produtos naturais com potencial de ação misto

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
AKBA	acetil-11-beta-cetoácido boswélico
APP	Proteína precursora amilóide
A β	Peptídeo beta-amilóide
BACE1	β -secretase 1
BHE	Barreira hematoencefálica
CAS	Sítio catalítico ativo
ChAT	Colina acetiltransferase
DA	Doença de Alzheimer
DHEC	Dihidroergocristina
EGCG	(-) -epigallocatequina-3-galato
FDA	Food and Drug Administration
GSH	Glutathione
GSK-3 β	Glicogênio sintase quinase 3-beta
LPS	Lipopolissacarídeo
NF-kB	Fator nuclear kappa B
NFT	Novelos neurofibrilares
NGF	Fator de crescimento neuronal
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
Nrf-2	fator nuclear derivado eritróide 2
PAS	Sítio periférico aniônico.
PSEN1	Presenilina-1
PSEN2	Presenilina-2
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNC	Sistema nervoso central
SOD2	Superóxido dismutase 2
TrkA	Tropomiosina relativa à quinases A

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

2.2 Objetivo específico

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Hipótese da cascata amiloide

4.2 Hipótese colinérgica

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Produtos naturais que atuam na cascata amiloide

5.2 Produtos naturais que atuam como inibidores de acetilcolinesterase

5.3 Produtos naturais com ação antioxidante

5.4 Produtos naturais com potencial de ação misto

6 CONCLUSÃO

7 REFERÊNCIAS

1 Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia relacionada à perda de sinapses e morte neuronal, o que repercute comumente em perda da memória de curto prazo e leva a alterações psicossomáticas, podendo, em casos mais graves, incapacitar o indivíduo acometido. Distúrbios comportamentais como ansiedade, depressão e agressividade estão presentes em quase 50% dos casos, que evolui para perda de memória e total demência em estágios mais avançados, podendo levar o paciente a um estado vegetativo (JANG, 2022).

Os mecanismos pelo qual a doença de Alzheimer acontece ainda não são completamente elucidados e os fármacos adotados para o tratamento baseiam-se em amenizar os sintomas. É conhecido que portadores da doença de Alzheimer apresentem destruição neuronal ocasionada pela deposição de placas amilóides no exterior dos neurônios, assim como um acúmulo de filamentos anómalos da proteína **Tau** e novos neurofibrilares, além de intensa inflamação com ativação da neuroglia. A presença de inflamação, espécies reativas de oxigênio e perda acelerada de acetilcolina são alterações também encontradas na patologia.

Na tentativa de elucidar os mecanismos pelos quais a doença se desenvolve, duas principais hipóteses foram desenvolvidas:

1) Hipótese da cascata amiloide: na qual ocorre agregação e deposição de substância beta-amiloide, onde monômeros tóxicos de peptídeo beta-amiloide se agregam para formar dímeros e então oligômeros que existem em diferentes formas, podendo alguns, iniciar uma cascata que leva à formação de fibrilas e deposição de placas insolúveis que são neurotóxicas e ativam as células da glia (CHEN; *et al*, 2017);

2) Hipótese colinérgica: na qual ocorre disfunção no sistema colinérgico, ocasionando depleção nos níveis de acetilcolina, degeneração de neurônios colinérgicos, redução da ação de acetiltransferase e acetilcolinesterase; culminando em uma deficiência cognitiva (SHARMA, 2019).

Nos últimos 38 anos, aproximadamente 25% de todos os medicamentos aprovados eram produtos naturais ou derivados, porcentagem que cresce para até 65% para fármacos antibacterianos e anticancerígenos. Apesar dos produtos naturais oferecerem as melhores opções para se encontrar moléculas potenciais, a maior parte dos fármacos são sintéticos (NEWMAN; CRAGG, 2019). Esse número é menor se comparado a anos anteriores e reforça a necessidade de se encontrar

novas moléculas naturais com potencial terapêutico ou que sirvam de modelo para novos sintéticos.

Em 2022, seis medicamentos são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DA, dos quais, quatro são inibidores de acetilcolinesterase e o quinto é um antagonista de baixa afinidade do receptor NMDA. Este último é o medicamento “*aducanumab*”, sendo um anticorpo monoclonal que atua diretamente em agregados beta-amilóides, reduzindo a formação de placas senis (BESHIR; *et al*, 2022). Dentre os fármacos utilizados, ainda, a galantamina se destaca por ser o único de origem natural, extraída de *Galanthus nivalii*, porém sua eficácia se limita apenas a atrasar o desenvolvimento dos sintomas.

Outros medicamentos, como antipsicóticos, são muitas vezes administrados de modo a combater sintomas comportamentais que podem surgir da doença. Percebe-se, então, que os tratamentos da DA apenas retardam os sintomas, apresentando, ainda, eficácia insatisfatória. Torna-se, então, importante, encontrar novas estratégias terapêuticas para lidar com essa enfermidade, visto que um novo caso de demência surge a cada 3 segundos e que o número de casos é esperado para dobrar daqui a 20 anos, numa projeção que em 2050, o número de casos haverá triplicado (TSARBOPOULOS, 2020).

Em 2019, Ayaz et al. relatam que as 119 substâncias naturais aprovadas para uso clínico frente a DA, são extraídas de menos que 90 espécies de plantas medicinais. Os produtos naturais em destaque, apresentam o paradigma de “um composto, múltiplos alvos”, onde uma molécula natural pode agir em diversos alvos específicos da doença de Alzheimer. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho então foi reunir, na literatura, dados recentes acerca de moléculas naturais promissoras para o tratamento da doença de Alzheimer, buscando elucidar os seus mecanismos de ação e seu potencial de atuação em alguma das vias teóricas para o tratamento da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Compilar dados científicos acerca de produtos naturais com ação farmacoterapêutica na doença de Alzheimer com uma alternativa aos fármacos atualmente empregados.

2.2 Objetivos específicos

1. Descrever sobre a fisiopatologia da DA, discorrendo sobre as hipóteses apresentadas para manifestação da mesma.
2. Classificar os produtos naturais encontrados com potencial de ação na cascata amilóide.
3. Classificar os produtos naturais encontrados de acordo com seu potencial de ação na cascata colinérgica, atuando como inibidores de acetilcolinesterase.
4. Classificar em moléculas com propriedades antioxidantes, possuindo um espectro de ação misto.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, em que foram utilizadas obras da literatura científica para análise de produtos naturais com algum potencial terapêutico no tratamento da doença de Alzheimer. Foi realizada a análise de obras nas línguas inglesa e portuguesa, incluindo artigos e resumos que foram obtidos a partir de bases de dados como: periódicos CAPES, Science Direct e Pubmed. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves para refinar as pesquisas: doença de Alzheimer, inibidores de acetilcolinesterase, agregação beta-amiloide, produtos naturais e antioxidante. As obras foram pesquisadas de acordo com um intervalo de tempo de 2011 a 2022, sendo filtrados por critérios de inclusão e exclusão. Foram considerados critérios de inclusão: obedecer à pergunta norteadora, obedecer ao período de 2011 a 2022 e apresentar algum produto natural com potencial terapêutico para o tratamento da doença de Alzheimer. Os critérios de exclusão foram: fuga do tema, artigos anteriores a 2011 e artigos incompletos ou sem resultados significativos. Foi selecionado um total de 127 artigos, dos quais apenas 46 responderam aos critérios de inclusão, sendo utilizados na pesquisa. A leitura dos artigos foi possibilitada devido aos periódicos CAPES e disponibilizados pela UFPE.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência, afetando mais de dez milhões de pessoas no mundo, enquanto esse número aumenta cada vez mais ao passo que aumenta a parcela da população idosa. Como uma doença com etiologia ainda não completamente elucidada, hipóteses de como a doença se desenvolve foram propostas. Apesar da causa da DA ser desconhecida, alguns fatores são citados como contribuintes: perda neuronal, mutações genéticas, amiloidose cerebrovascular e concentrações reduzidas de neurotransmissores como acetilcolina (BESHIR; *et al*, 2022).

A hipótese amilóide propõe que o peptídeo beta-amilóide (A β) seja o principal causador da doença, sugerindo que a acumulação desse peptídeo em formas mais neurotóxicas eventualmente causem declínio cognitivo (CHEN; *et al*, 2019). Outra hipótese apresentada tem sido a do déficit no sistema colinérgico, na qual há uma perda nos níveis de acetilcolina (ACh), relatada a partir de uma disfunção na enzima colina acetiltransferase (ChAT) (BREIJYEH; KARAMAN, 2020). A busca de atingir-se um equilíbrio nos níveis de neurotransmissores, o que inclui a ACh, levou à formulação dos primeiros fármacos, centrados na inibição de acetilcolinesterase (AChE) - de modo a combater a perda acelerada de ACh (MARUCCI; *et al*, 2020).

4.1 Hipótese da cascata amiloide

Na teoria da cascata amiloide, ocorre acumulação e agregação anormal de A β , derivados da proteína precursora amiloide (APP), a partir de uma reação enzimática sequencial ocasionada por β -secretases e γ -secretases, levando à formação e deposição de placas amiloides. A ocorrência de hiperfosforilação e agregação da proteína TAU, leva à formação de novos neurofibrilares (NFT), que também se acumulam, levando à disfunção neuronal. Essas proteínas causadoras da DA, adicionalmente, possuem a propriedade de espalhar-se de célula para célula, similar ao comportamento observado por príons (TSARBOPOULOS, 2020).

Os peptídeos A β são clivados de um precursor muito maior, a APP, que é uma proteína de membrana expressa em vários tecidos, majoritariamente nos neurônios,

sendo implicada como um regulador de reparo e formação sináptica. APP é clivada pela β -secretase 1 (BACE1) e por γ -secretases para formar um peptídeo de 37 a 49 aminoácidos, o A β . APP pode ser clivada inicialmente pela α -secretase (via não amiloide) ou pela β -secretase (via amilóide). Quando clivada pela α -secretase, a APP libera um fragmento de 83 aminoácidos C-terminal (APP-C83). Quando clivada por β -secretase, libera um fragmento de 99 aminoácidos C-terminal (APP-C99), que é clivado subsequentemente por γ -secretase até as formas finais mais neurotóxicas do peptídeo: A β 40 e A β 42. Como demonstrado na figura 1, esses monômeros de A β podem se agregar em oligômeros, protofibrilas e fibrilas amilóides, que são maiores e insolúveis, podendo formar placas amiloides, enquanto os monômeros e oligômeros, menores, podem se espalhar pelo cérebro (CHEN; *et al*, 2017).

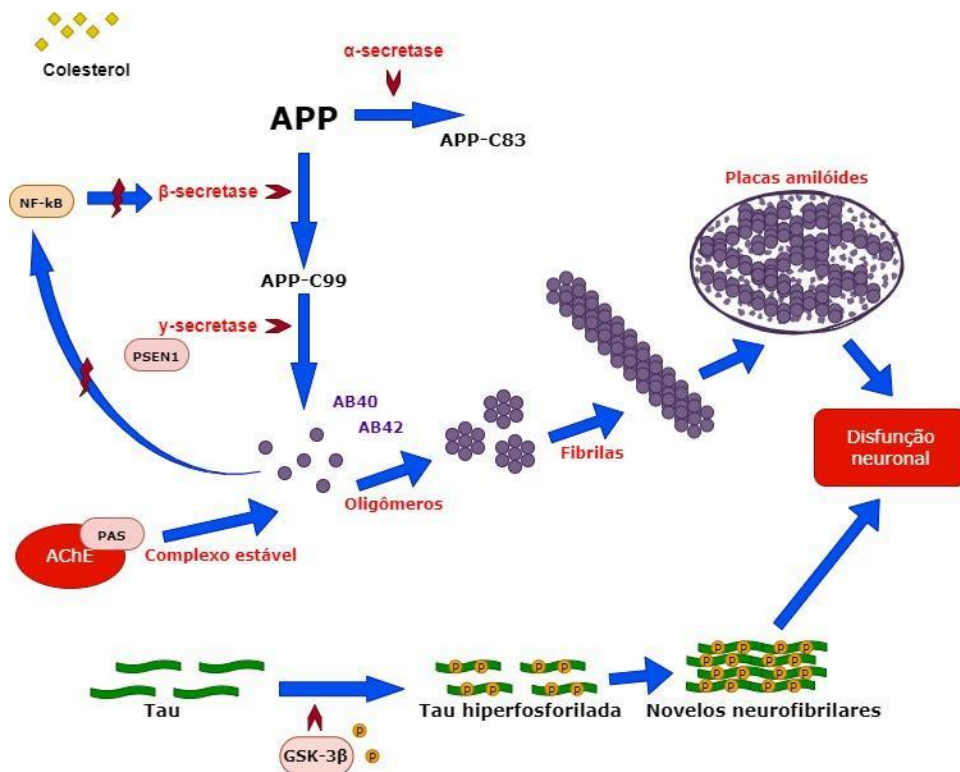


Figura 1 – Cascata amiloide e processo de agregação de A β (fonte: autor).

Adicionalmente, a γ -secretase é um complexo composto de quatro proteínas, das quais as presenilina-1 (PSEN1) e presenilina-2 (PSEN2) ganham destaque. Os genes que codificam essas proteínas podem sofrer mutações capazes de contribuir para a DA. Existem 179 mutações para o gene da PSEN1 e 14 para o gene da PSEN2 associadas à DA de forma autossômica dominante. A mutação nesses genes

infiere diretamente no complexo de γ -secretase, favorecendo a formaço de formas mais neurotóxicas de $A\beta$ como $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ (TIWARI; *et al*, 2019)

Muitas das tentativas de terapia para DA envolvem estratégias de inibiço da agregação amiloide e anti-fosforilaço, como inibidores de glicogênio sintase quinase 3-beta (GSK-3 β), onde a proteína TAU é um de seus substratos (TSARBOPOULOS, 2020). A GSK-3 β também é capaz de regular a clivagem dos fragmentos C-terminais de APP, contribuindo para a agregação de $A\beta$, além de aumentar o estresse oxidativo nas mitocôndrias (TIWARI; *et al*, 2019).

A proteína TAU é promotora do conjunto de microtúbulos axonais, sendo proposto que possui um papel importante em manter projeções neuronais, afetando a função sináptica. A perda da vinculação de TAU aos microtúbulos, pode contribuir para a disfunção sináptica. A proteína TAU participa da formação de NFT, onde sua versão hiperfosforilada é encontrada em grande quantidade. A fosforilaço de TAU reduz a habilidade da proteína de se vincular aos microtúbulos, induzindo uma auto agregação em novelos e filamentos, presumivelmente pela alteração de carga e de estrutura dentro do domínio de vinculação ao microtúbulo (NASERI; *et al*, 2019)

Terapias tendo como alvo a diminuiço do $A\beta$ também são estudadas, como controle da clivagem de APP por meio da inibiço de BACE1, que tem se mostrado mais eficaz que a inibiço de γ -secretase. Terapias com anticorpos monoclonais como o medicamento **Aducanumab**, tem se mostrado promissoras (TSARBOPOULOS, 2020) Sua funcionalidade se dá por ser um anticorpo monoclonal IgG1 completamente humano que age clivando oligômeros e protofibrilas em monômeros e aminoácidos. A controvérsia de seu uso é o fato de seus testes haverem sido realizados apenas em pacientes com comprometimento cognitivo leve, limitando sua indicação para todos os pacientes com DA (BESHIR; *et al*, 2022).

Outra molécula importante na cascata amiloide é o fator nuclear kappaB (NF- κ B), um fator de transcriço expresso de forma ubíqua e que regula a expressão de muitos genes, responsável pela codificação de proteínas envolvidas e processos de inflamaço e imunidade. A neurotoxicidade induzida por $A\beta$ tem sido correlacionada

com aumento dos níveis de NF- κ B, notado por sua presença no cérebro de pacientes com DA (SHAL; *et al*, 2018). O aumento de NF- κ B induzido pela neurotoxicidade de A β pode iniciar um ciclo contínuo como demonstrado no estudo de PARIS; *et al*, 2011, no qual compostos capazes de inibir a ativação de NF- κ B, inibiam a clivagem beta do APP. Sendo encontrada uma grande relação entre a inibição de NF- κ B e níveis mais baixos de A β 40 e A β 42, indicando que houve regulação da transcrição de BACE1. A presença de A β induz maiores níveis de NF- κ B, que por sua vez, regula a transcrição de BACE1, aumentando os níveis de A β novamente.

Outra associação muito estudada envolve A β e as membranas lipídicas, onde os níveis de colesterol e sua distribuição podem condicionar a produção e acumulação de A β , estimulando a clivagem de APP. Evidências sugerem que divisões de A β se acumulam mais em domínios lipídicos, área na qual também se infere ocorrer a clivagem de APP por β e γ -secretases (FABIANI; ANTOLLINI, 2019).

4.2 Hipótese colinérgica

A hipótese colinérgica sugere que a causa da DA seja a redução na síntese de acetilcolina. Investigações bioquímicas no cérebro de pacientes com DA demonstram redução na atividade de ChAT, enzima responsável pela acetilação da colina com acetil-CoA, formando acetilcolina. Estudos indicam uma redução no número de receptores de acetilcolina nicotínicos e muscarínicos localizados nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. Terapias desenvolvidas ao longo dos anos baseiam-se no uso de inibidores de AChE e estimulação colinérgica pré-sináptica e pós-sináptica com agonistas nicotínicos e muscarínicos. Porém, o uso de agonistas não possui eficácia comprovada, diferentemente do uso de inibidores de AChE, que já são utilizados (BARAGE; SONAWANE, 2015).

O uso de inibidores de AChE é empregado para limitar a degradação de ACh, melhorando as funções cognitivas com o aumento na concentração. Os fármacos empregados para o tratamento de DA são, em sua maioria, inibidores de AChE, possuindo a capacidade apenas de adiar a progressão da doença. Donepezil, rivastigmina e galantamina foram aprovados pela FDA para tratamento da doença,

onde apenas a galantamina é um produto natural. A eficácia desses fármacos é limitada, além de compartilharem efeitos colaterais como insônia, náusea, diarreia, fraqueza muscular, dor no peito e batimentos cardíacos irregulares (SHARMA, 2019).

Os inibidores de AChE partem do pressuposto de inibir a enzima acetilcolinesterase catabólica, levando à uma maior disponibilidade do neurotransmissor ACh na fenda sináptica dos neurônios colinérgicos (ALI; *et al*, 2015). Muitas moléculas apresentam-se como promissores inibidores das cascatas de sinalização que desenvolvem a DA, na qual se torna necessária também uma boa permeabilidade à barreira hematoencefálica (BHE), para garantir o maior aproveitamento dessas moléculas pelo sistema nervoso central (SNC), além de diminuir a dose necessária para se obter o resultado esperado, diminuindo a toxicidade (TIWARI; *et al*, 2019)

Outra hipótese na vertente colinérgica é a deficiência de neurotrofinas, que possuem papel fundamental na regulação da função neuronal. Um exemplo é o fator de crescimento neuronal (NGF), que possui papel importante no desenvolvimento e manutenção da função colinérgica do SNC, cognição e formação de memória (BARAGE; SONAWANE, 2015). Durante a DA, os neurônios do prosencéfalo, responsáveis pela maior inervação colinérgica do córtex cerebral, sofrem intensa degeneração. NGF ativa vias de sinalização celular que ativam um receptor vinculado à membrana: tropomiosina relativa à quinases A (TrkA), como demonstrado na figura 2. A ligação de NGF ao locus gênico colinérgico induz hipertrofia, estimulando a atividade de ChAT e consequentemente a liberação de ACh em regiões alvo (YANG; *et al*, 2014; BREIJYEH; KARAMAN, 2020). Níveis reduzidos de NGF levam a um encolhimento do neurônio com perda da densidade de fibras, resultando em neurotransmissão colinérgica diminuída. Além disso, a perda do receptor TrkA pode ser vista no prosencéfalo basal e no córtex de pacientes com DA (BARAGE; SONAWANE, 2015).

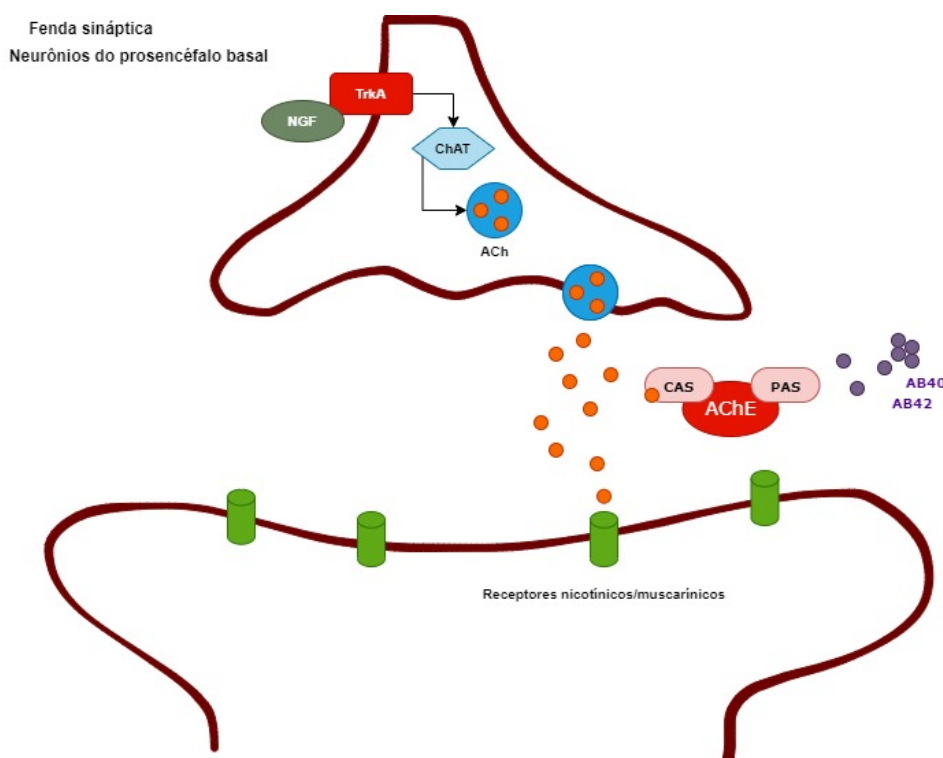


Figura 2- Cascata colinérgica e interações da AChE (fonte: autor).

A AChE pode acelerar a progressão da DA por meio de dois mecanismos: o sítio catalítico ativo (CAS) da AChE é responsável pela degradação de acetilcolina, enquanto seu sítio periférico aniônico (PAS) é capaz de estabelecer um complexo estável com o peptídeo A β , expedindo a oligomerização desses monômeros e auxiliando na agregação desses em fibrilas. Estudos indicam que a presença de AChE em meio com A β promove uma agregação três vezes maior do que quando AChE não está presente (POURSHOJAEI; *et al*, 2019). Moléculas capazes de vincular-se ao domínio PAS mostraram-se capazes de desacelerar a agregação de A β provocada pela presença de AChE no meio. Além disso, moléculas inibidoras apenas do domínio CAS são capazes de promover a degradação de AChE, mas falham em reduzir a agregação beta-amiloide (KRACMAROVA; *et al*, 2015).

4.3 Produtos naturais

Os produtos naturais, como descritos por Newman; Cragg (2019), apresentam-se como as melhores opções para encontrar moléculas potenciais para o tratamento de diversas doenças, onde os medicamentos atuais podem apresentar-se ineficazes ou perdendo eficácia. A importância de se pesquisar produtos naturais

se baseia no fato de serem adquiridos de fontes renováveis, além de servirem como estímulos terapêuticos poderosos e também como modelos para a síntese de moléculas derivadas que apresentem maior afinidade por certos sítios de ação contemplados pelos produtos naturais testados (DRASAR; PAVEL, KHRIPACH; VLADIMIR, 2019).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após leitura e análise dos artigos selecionados, foi constatado que 28 apresentavam estudos sobre produtos naturais, abrangendo um total de 65 produtos naturais, onde 38 desses apresentaram resultados significativos, como mostra o fluxograma da figura 3.

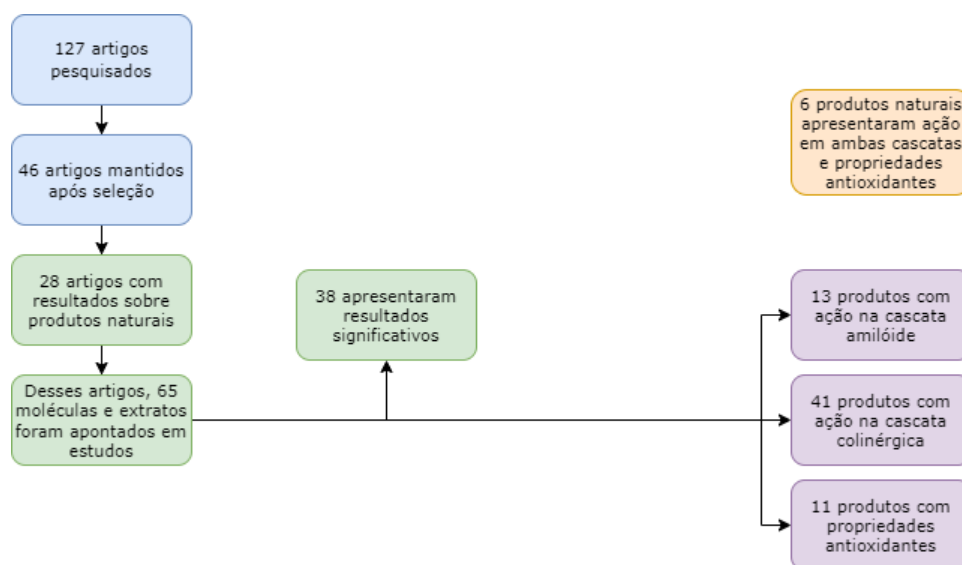


Figura 3- Fluxograma dos resultados (fonte: autor).

Os produtos naturais destacados foram filtrados de acordo com o mecanismo de ação que apresentaram no tratamento da doença de Alzheimer, sendo divididos em 3 categorias: 1) Produtos naturais que atuam na cascata amiloide; 2) Produtos naturais que atuam como inibidores de acetilcolinesterase; 3) Produtos naturais com ação antioxidante. Adicionalmente, produtos naturais que apresentaram potencial de ação em ambas as cascatas e possivelmente propriedades antioxidantes foram divididos em uma categoria própria: 4) produtos naturais que apresentaram potencial de ação misto.

5.1 Produtos naturais que atuam na cascata amiloide

Um estudo *in vitro* com 27 biflavonóides realizado por Sirimangkalakitti; *et al*, (2019) demonstrou eficácia em reduzir a agregação beta-amiloide. Biflavonóides são polifenóis que consistem em dois flavonoides unidos por ligações de carbono. O

estudo mostrou que quanto maior a quantidade de carbonos em sua ligação (C3' - C8"), maior a eficácia em reduzir a agregação beta-amiloide. Sendo observado que quanto maior a quantidade de radicais metoxila (O-CH₃) na molécula, menor sua capacidade de inibição da agregação. Amentoflavona, isolada de *Cunninghamia lanceolata* (abeto chinês), e seus derivados sem o radical metoxila e hinokiflavona, isolada de *Aghatis dammara* (pinheiro amboina) obtiveram os melhores resultados. Amentoflavona apresentou boa permeabilidade à BHE por difusão, além de forte inibição de BACE1, apresentando concentração média para inibição de 50% da molécula alvo (IC₅₀) de 5 µM para inibição da agregação Aβ. Hinokiflavona apresentou IC₅₀ de 9,5 µM para agregação Aβ.

Em um estudo realizado por Leirós; *et al* (2015), quatro tipos de gracilinas, derivadas de *Spongionella sp.* foram testadas para seu potencial de inibição de BACE1 e redução dos níveis de Aβ em dois modelos de DA: *in vitro* com células da linhagem celular de neuroblastoma BE (2) -M7, capazes de expressar componentes da cascata amiloide e *in vivo* com uma linhagem de ratos transgênicos do tipo 3xTg-AD, apresentando mutações na PSEN1. A pesquisa analisou os efeitos das gracilinas H, A, L e **Tretrahidroaplisulfurina**. Apenas a gracilina L 1µM apresentou resultados significativos para inibição de BACE1, proporcionando redução de 24,6% na atividade da enzima. Em seguida, apresentou potencial inibitório potente para Aβ₄₂ analisados dos cérebros dos ratos transgênicos tratados, com inibição de 86,2% nos níveis de Aβ₄₂ em depósitos solúveis. Gracilina H apresentou inibição de 83,9% nos níveis de Aβ₄₂ em depósitos solúveis. Nenhuma das moléculas testadas apresentou resultados significativos na inibição de depósitos insolúveis.

Os efeitos neuroprotetores da epigallocatequina-3-galato (EGCG), um polifenol bioativo presente em *Camellia sinensis* (chá-da-índia), foram descritos por YOUN; *et al*, (2022). Um estudo *in vivo* em ratos com modelo transgênico de APP, recebendo EGCG a uma concentração de 20 mg/kg/dia por três meses foi capaz de reduzir em até 60% os agregados beta-amiloides no córtex frontal. Outros estudos realizados com camundongos demonstraram efeitos semelhantes, na qual foi observada redução no número de agregados e depósitos beta-amiloides, diminuição na expressão de APP e BACE1 e redução da oligomerização de monômeros de Aβ. Estudos indicam que o EGCG é capaz de ligar-se ao Aβ em seu núcleo hidrofóbico

C-terminal, impedindo a formação de novas lâmina-beta para ocorrer agregação beta-amilóide. O polifenol mostrou-se, também, capaz de ligar-se a fibrilas de A β maduras, transformando-as em agregados amorfos não tóxicos. Adicionalmente, EGCG foi capaz de inibir a ativação do fator de transcrição NF-kB (OLAJIDE; SARKER, 2020).

O estudo de Heiner; *et al*, (2018) com a planta *Sideris scardica* (chá-da-montanha grego) buscou avaliar sua capacidade de inibir a agregação beta-amiloide *in vivo* em um modelo animal do nematódeo *Caenorhabditis elegans*, modelo para doenças neurodegenerativas. A partir das folhas foram preparados cinco extratos etanólicos em diferentes concentrações. Os modelos animais de *C. elegans* transgênicos do tipo CL2006, que apresentam A β em suas células musculares, foram utilizados, no qual o produto natural EGCG foi utilizado como controle para os extratos. A maior redução de agregação beta-amilóide foi visualizada nos extratos etanólicos de concentração 40 e 50%, com redução de aproximadamente 21% no número de placas amiloides.

No estudo descrito por Tzarbopoulos (2020) usando a planta *Crocus sativus* (açafrão), foi testada a sua capacidade protetora contra DA. O estudo *in vitro* utilizou o modelo de cultura celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y com maior expressão de APP como teste para os compostos naturais TC-4 e CRC. O composto TC-4 foi capaz de causar diminuição nos níveis de BACE1, APP-C99 e γ -secretase, provando-se efetivo também na supressão de GSK-3 β .

O estudo com o produto natural dihidroergocristina (DHEC), o princípio ativo do medicamento Hidergina, foi realizado por LEI; *et al* (2015). DHEC é um produto natural encontrado na Hidergina, que é uma mistura de quatro alcalóides produzida pelo fungo *Claviceps purpurea* (chamado de esporão do centeio). Na pesquisa, 417 produtos naturais foram analisados com uso de luciferase para inibição de γ -secretase, onde dihidroergocristina é um inibidor conhecido. Dos produtos analisados, apenas 8 mostraram-se capazes de inibir a γ -secretase em valores consideráveis. O DHEC mostrou-se capaz de suprimir a produção de A β em modelos de γ -secretase celulares e não celulares *in vitro*. DHEC apresentou IC₅₀ de 25 μ M para inibição de γ -secretase em modelo celular sem afetar a viabilidade das

mesmas. A aplicação de DHEC em cultura celular fibroblástica de paciente com DA e mutação para o gene da PSEN1 demonstrou redução total de 35% nos níveis de A β .

No estudo com plantas norte-africanas realizado por Raafat (2021) foram analisados 6.842 constituintes de mais de 1.000 plantas disponíveis nos bancos de dados de compostos africanos. Destes, apenas 94 constituintes foram isolados, sendo submetidos à testes *in silico* para identificação da relação entre os compostos e DA, utilizando-se de proteínas importantes na patologia de DA como BACE1 e monoaminoxidase-B (MAO-B) de modo a identificar compostos capazes de interagir com essas proteínas-alvo, diminuindo suas funções. As plantas pesquisadas que obtiveram maior número de interações composto-alvo foram: *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão), que possui quercetina em sua composição; *Piper nigrum* (pimenta preta); *Juniperus communis* (zimbros); *Levisticum officinale* (levístico) e *Origanum vulgare* (orégano).

Joseph (2022), utilizou o extrato de *Physalis minima* (groselha nativa), testou os seus efeitos neuroprotetores. O extrato etanólico foi realizado a partir das frutas e utilizado *in vivo* como tratamento de ratos com modelo de DA, a D-galactose foi utilizada para induzir o envelhecimento acelerado e deterioração cognitiva em ratos. O extrato foi testado para sua capacidade de inibição de AChE pelo método de Ellman e seu potencial antioxidante medido pela capacidade de captura de óxido nítrico (NO). O extrato foi testado, também, para determinar a capacidade inibitória de AChE, apresentando um IC₅₀ de 23,46 μ g/mL com alcance inibitório de até 90% na concentração de 50 μ g/mL. No teste de capacidade antioxidante, o extrato obteve um IC₅₀ de 67,30 μ g/mL para captura de NO, demonstrando resultados moderados. Adicionalmente, foi observada a capacidade do extrato de reduzir os níveis de NFT, conferida após a histopatologia do cérebro dos ratos testados.

Clementi; *et al* (2015), demonstraram o potencial neuroprotetor do extrato de *Aloe arborecens* (babosa candelabro), uma espécie de babosa originária da África, usando células cancerígenas de neuroblastoma humano IMR32, tratadas com A β . As células foram divididas em grupos tratados e não tratados pelo extrato e incubadas por 48h. O grupo tratado pelo extrato apresentou preservação neuronal de até 60% em comparação com o grupo celular não tratado. Os efeitos do extrato

foram avaliados de forma morfológica por microscopia contraste de fase, onde células tratadas pelo extrato apresentaram superfície celular intacta com típicas extensões citoplasmáticas. É sugerido que o efeito protetor do extrato se dá por sua capacidade de reduzir os níveis de ROS, pois não houve estresse oxidativo no grupo tratado em comparação com grupo celular que não recebeu o extrato.

Em 2020, LIU; *et al*, com o intuito de analisar a capacidade do óleo essencial de *Citrus lemon* (limão) e melhorar a disfunção cognitiva causada pela DA, demonstraram a capacidade inibitória de AChE *in vivo* em ratos com modelo experimental de DA. O óleo essencial de limão (LEO) foi utilizado de maneira inalatória em ratos transgênicos do tipo APP/PS1, que possuem APP quimérica e mutação na PSEN1. Ratos tratados com LEO mostraram grande redução nos componentes de depósitos amiloides (26%) quando comparados a ratos APP/PS1 sem tratamento. LEO mostrou-se capaz de inibir a AChE no hipocampo de ratos tratados, diminuindo seus níveis em 43% em comparação com ratos não tratados. A proposta para como LEO afetaria os níveis de AChE parece estar associada à uma disfunção na cascata de GSK-3 β , capaz de influenciar a sinalização colinérgica e induzir eventos de fosforilação de TAU. LEO foi capaz de reduzir GSK-3 β em 63% nos grupos tratados.

Os efeitos neuroprotetores dos ácidos boswélicos foram relatados por Siddiqui; *et al* (2021). Esses ácidos podem ser encontrados em *Genus boswellia* (boswélia), árvore conhecida pela extração de sua goma. Ácidos alfa e beta boswélicos são a maioria na goma, assim como beta-cetoácido boswélico (KBA) e acetil-11-beta-cetoácido boswélico (AKBA). Estudos *in vivo* indicam que os ácidos boswélicos são capazes de inibir AChE em ratos com modelo de DA induzida por trimetilina, um agente orgânico capaz de causar destruição neuronal e elevação nos níveis de AChE. Estudos demonstram que AKBA foi capaz de reduzir os níveis de BACE1, possuindo também, facilidade de atravessar a BHE. Adicionalmente, em um estudo com roedores que receberam uma dose de 5 mg/kg de AKBA, houve significativa supressão da sinalização de NF-kB.

Um estudo com antia, um produto derivado dos cogumelos *Hericium erinaceus* (juba-de-leão) foi realizado por (SAYED; GHONEUM, 2020). No estudo, o

produto foi administrado *in vitro* em ratos com modelo de DA induzido por injeção de estreptozotocina (STZ). Um extrato de antia foi preparado em água destilada, ao passo que os ratos foram divididos em 5 grupos, um controle, e os outros que receberam a mesma dose de STZ, mas doses diferentes do extrato. Os ratos tratados por antia apresentaram níveis de GSH equivalentes a 78% do controle, em oposição a 15% apresentado pelos ratos não tratados, além de apresentarem nível normal de citocinas pró-inflamatórias, revertendo o aumento ocasionado pela STZ. Uma menor taxa de expressão de A β também foi observada, chegando a uma redução de 50% em comparação com o grupo não tratado. Adicionalmente, foi observada uma menor expressão de NF-kB e uma supressão de 43% na GSK-3 β em relação ao grupo que não recebeu o extrato.

Os valores de inibição e mecanismos de ação dos produtos naturais contemplados para inibição da cascata amiloide podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1 – Produtos naturais com potencial de ação na cascata amiloide (fonte: autor).

Planta originária	Nome popular	Extrato ou fração	Método	Inibição da agregação A β	Efeitos secundários	Referências
<i>Physalis minima</i>	Groselha nativa	Extrato etanólico	<i>In vivo</i>	—	Redução de novos neurofibrilares	JOSEPH; RAVI, 2022
<i>Cunninghamia lanceolata</i>	Abeto chinês	Amentoflavona	<i>In vitro</i>	IC50 5 uM	Inibição de BACE1	SIRIMANGKALA KITTI; et al, 2019
<i>Agathis dammara</i>	Pinheiro amboina	Hinokiflavona	<i>In vitro</i>	IC50 9.5 uM	—	SIRIMANGKALA KITTI; et al, 2019
<i>Spongionella sp.</i>	Esponja	Gracilina L	<i>In vitro In vivo</i>	—	Inibição de BACE1 (24.6%) Inibição do peptídeo A β -42 (86.2%)	LEIRÓS; et al, 2015
<i>Spongionella sp.</i>	Esponja	Gracilina H	<i>In vitro In vivo</i>	—	Inibição do peptídeo A β -42 (83.9%)	LEIRÓS; et al, 2015
<i>Camellia sinensis</i>	chá-da-índia	EGCG	<i>In vitro In vivo</i>	60%	Redução da clivagem de APP Redução na expressão de BACE1 Dissolução de fibrilas beta-amilóides Redução de NF-k β	YOUN; et al, 2022 OLAJIDE; SARKER, 2020
<i>Aloe arborecens</i>	Babosa candelabro	Extrato fosfato salino	<i>In vitro</i>	—	Preservação neuronal (90%)	CLEMENTI; et al, 2015
<i>Citrus lemon</i>	Limão	Óleo essencial	<i>In vivo</i>	—	Diminuição da deposição amilóide (26%) Supressão de GSK-3 β (63%)	LIU; et al, 2020

<i>Boswellia serrata</i>	Incenso indiano	AKBA	In vivo	—	Redução na expressão de BACE1 Redução na produção de peptídeo A β Redução de NF- κ B	SIDDIQUI; et al, 2021
<i>Hericium erinaceus</i>	Juba-de-leão	Antia	In vivo	—	Inibição do peptídeo A β 1-42 (50%) Inibição de NK- κ B Supressão de GSK-3 β (42%)	SAYED; GHONEUM, 2020
<i>Crocus sativus</i>	Açafrão	Trans-crocina 4 (TC4)	In vitro	—	Redução na expressão de BACE1 Supressão de GSK-3 β Redução de APP-C99	TSARBOPOULOS, 2020
<i>Claviceps purpurea</i>	Esporão-do-centeio	Dihidroergocristina	In vitro	—	Inibição de γ -secretase Redução nos níveis de A β (35%)	LEI; et al, 2015
<i>Sideris scardica</i>	Chá-da-montanha grego	Extrato etanólico 50%	In vivo	21%	—	HEINER; et al, 2018

5.2 Produtos naturais que atuam como inibidores de acetilcolinesterase

Kaufmann; *et al* (2011) realizaram ensaios utilizando 34 óleos essenciais que foram extraídos de plantas, de modo a encontrar algum tipo de inibição para AChE. Os extratos das plantas apresentam características dos fenilpropanóides e monoterpenos, classes conhecidas por potencial neuroprotetor. As medidas de inibição da AChE foram testadas pelo ensaio colorimétrico de Ellman. Como resultado, mirtenol, o óleo essencial de *Campomanesia xanthocarpa* (guabiroba) e carvacrol, óleo essencial de *Origanum vulgare* (orégano), apresentaram os melhores resultados. Mirtenol apresentou IC₅₀ de 0,17 mM, podendo ter seu potencial derivado de um grupamento aldeído, capaz de ligar-se a aminas livres ou grupos sulfidríla da AChE, formando uma transformação covalente por meio de bases de Schiff. Carvacrol apresentou IC₅₀ de 0,21 mM, sendo teorizado que seu radical hidroxila fenólico, se liga à AChE, induzindo à uma alteração estrutural e perda de função.

No estudo realizado por Rezende; *et al* (2019), foram analisadas 5 espécies de flores comestíveis para as seguintes determinações: capacidade de inibição de AChE e propriedades antioxidantes e antimicrobianas. As flores analisadas foram:

Hibiscus sabdariffa (hibisco laranja), *Dianthus caryophyllus* (cravo), *Helianthus annuus* (girassol) e *Saintpaulia ionantha* (violetas rosa e lilás) em extratos etanólicos. Quatro amostras de flores apresentam capacidade inibitória da AChE, onde as violetas rosa e lilás apresentam capacidade inibitória de 55 +/- 2 e 57 +/- 3% respectivamente. O potencial antioxidante das flores foi avaliado pelo método de captura de DPPH e também de captura do radical ABTS. Hibisco laranja apresentou o maior potencial de captura de DPPH, com IC50 de 739,6 µg/mL e de captura de ABTS, com IC50 de 120 µg/mL.

O estudo sobre fitocompostos pesquisados de 2000 a 2021 realizado por Taqui; et al (2022) para analisar a capacidade de inibição da AChE de produtos naturais. Das plantas analisadas, foram consideradas apenas as com alto potencial de inibição de AChE (IC50 <20 µg/mL), onde os extratos de 16 fitocompostos foram analisados com seus resultados podendo ser encontrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Produtos naturais com potencial inibitório para acetilcolinesterase (fonte: autor)

Planta originária	Nome popular	Extrato ou fração	Partes usadas	IC50	Referências
<i>Coptis chinensis</i>	Fio-de-ouro chinês	Extrato metanólico	—	0,031 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Myrciaria floribunda</i>	Cambuiva	Óleo essencial	Casca	0,08 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Carpolobia lutea</i>	Pitanga	Fração acetato-etilica	Raiz	0,3 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Salvia leriifolia</i>	Sálvia benta	Óleo essencial	Partes aéreas	0,32 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Eucharis bonplandii</i>	Eucharis	Fração alcalóide	Bulbo	0,72 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Huperzia tetragona</i>	Pteridófita	Fração alcalóide	Partes aéreas	0,9 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Berberis darwinii</i>	Uva-espim de Darwin	Extrato metanólico	Casca do caule	1,23 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Coptis chinensis</i>	Fio-de-ouro chinês	Extrato aquoso	—	2,5 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Morus alba</i>	Amora	Fração acetato-etilica	Casca da raiz	2,5 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Crinum moorei</i>	Lírio natal	Diclorometano	Bulbo	2,9 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Geissospermum laevis</i>	Tringuaba	Alcalóide indólico	Casca do caule	2,9 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Buchanania axillaris</i>	Amêndoa cudappah	Extrato metanólico	Raiz	4,96 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Huperzia serrata</i>	Musgo dentado	Fração alcalóide	Partes aéreas	5,96 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Colocasia antiquorum</i>	Taioba brava	Petróleo-éter	Tubérculo	6,4 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Pycnostachys reticulata</i>	Soldado azul	Extrato etanólico	Raiz	8,8 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Senna obtusifolia</i>	Mata-pasto	Fração acetato-etilica	Folhas	9,4 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Albizia adianthifolia</i>	Coroa-plana	Fração acetato-etilica	—	10,04 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Hancornia speciosa</i>	Mangaba	Extrato etanólico	Casca	10,13 µg/mL	PENIDO; et al, 2017
<i>Illicium verum</i>	Anis estrelado	Galantamina	Fruta	10,14 µg/mL	TAQUI; et al, 2022

<i>Myracrodruon urunduva</i>	Aroeira	Extrato etanólico	Casca	10,75 µg/mL	PENIDO; et al, 2017
<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Erva garra-de-gato	Fração alcalóide	Tronco	10,8 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Nelumbo nucifera</i>	Flor de lótus	Fração alcalóide	Folhas	12,2 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Copaifera langsdorffii</i>	Copaiba	Extrato etanólico	Casca	14,86 µg/mL	PENIDO; et al, 2017
<i>Zanthoxylum nitidum</i>	Cinza espinhosa da folha brilhante	Fração alcalóide	Raíz	17,4 µg/mL	TAQUI; et al, 2022
<i>Stryphnodendron coriaceum</i>	Barbatimão	Extrato etanólico	Folhas	17,56 µg/mL	PENIDO; et al, 2017
<i>Pavetta indica</i>	Pavetta indiana	Extrato metanólico	Partes aéreas	17,8 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Zephyrantes carinata</i>	Lírio-zéfiro	Fração alcalóide	—	17,96 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Crinum jagus</i>	Lírio de são cristóval	Fração alcalóide	—	18,28 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Psidium guajava</i>	Goiaba	Extrato etanólico	Folhas	18,98 µg/mL	PENIDO; et al, 2017
<i>Rumex hastatus</i>	Doca folha-de-flecha	Flavanóides	—	20 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Physalis minima</i>	Groselha nativa	Extrato etanólico	Fruta	23,46 µg/mL	JOSEPH; RAVI, 2022
<i>Mangifera indica</i>	Manga	Extrato etanólico	Folhas	29,67 µg/mL	PENIDO; et al, 2017
<i>Piper nigrum</i>	Pimenta preta	Extrato etanólico	—	30 µg/mL	AHMED; et al, 2021
<i>Stemona sessilifolia</i>	Baibu	Stenina B	Raíz	2,1 µM	AHMED; et al, 2021
<i>Stephania epigaea</i>	Stephania	Dihidrocentrina	Casca	2,98 µM	AHMED; et al, 2021
<i>Lycopodium clavatum</i>	Musgo chifre-de-veado	Extrato metanólico	—	5,2 µM	AHMED; et al, 2021
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Sálvia vermelha	Diterpeno criptotanshinona	Raíz	4,09 µM	AHMED; et al, 2021
<i>Ferula pseudalliacea</i>	Assafétida	Acetato de kamonolol	Raíz	63,9 µM	DASTAN; et al, 2020
<i>Campomanesia xanthocarpa</i>	Guabiroba	Mirtenal	—	0,17mM	KAUFMANN; et al 2011
<i>Origanum vulgare</i>	Orégano	Carvacrol	—	0,21mM	KAUFMANN; et al 2011
<i>Claviceps purpurea</i>	Esporão-do-centeio	Análogo M3 do ácido lisérgico	—	0,3 mM	ALZWEIRI; et al, 2021

Uma revisão acerca de produtos naturais extraídos de plantas de modo a analisar seu potencial de neuroproteção, especificamente, inibição de AChE, foi realizado por (AHMED; et al, 2021). Das plantas analisadas, foram consideradas apenas as que possuíam alto potencial de inibição de AChE (IC₅₀ <20 µg/mL e < 6 µM). As plantas com esse potencial foram as seguintes: *Zephyrantes carinata* (lírio-zéfiro) com IC₅₀ aproximado de 17,96 µg/mL; *Eucharis bonplandii* (eucharis) com IC₅₀ aproximado de 0,72 µg/mL; *Crinum jagus* (lírio-de-são-cristóvão) com IC₅₀ aproximado de 18,28 µg/mL; *Berberis darwinii* (uva-espim de Darwin) com IC₅₀ aproximado de 1,23 µg/mL; *Albizia adianthifolia* (coroa-plana) com IC₅₀ aproximado de 10,04 µg/mL; *Salvia leriifolia* (sálvia benta) com IC₅₀ aproximado de 0,32 µg/mL; *Rumex hastatus* (doca folha-de-flecha) com IC₅₀ aproximado de 20 µg/mL; *Coptis chinensis* (fio-de-ouro chinês) com IC₅₀ aproximado de 0,031 µg/mL; *Salvia miltiorrhiza* (sálvia vermelha) com IC₅₀ aproximado de 4,09 µM; *Lycopodium clavatum* (musgo chifre-de-veado) com IC₅₀ aproximado de 5,2 µM; *Stephania*

epigaea (stephania) com IC₅₀ aproximado de 4,36 μ M para epiganina B e 2,98 μ M para diidrocentrina e *Stemona sessilifolia* (baibu) IC₅₀ aproximado de 2,1 μ M.

Uma pesquisa realizada por WÓJCIK; *et al* (2020) com diferentes tipos de mel buscou testar os seus potenciais de inibição de AChE. Dos 47 tipos de mel polonês testados para essa finalidade, o com maior potencial de inibição foi de trigo-sarraceno, com uma inibição total de AChE de 39,51%. Os tipos de mel foram comparados de acordo com seus níveis de compostos fenólicos e seus resultados expressos em mg equivalentes de ácido gálico a cada 100g de mel. O mel de trigo-sarraceno apresentou a maior composição de compostos fenólicos, com 1267,96 mg de ácido gálico a cada 100g.

A pesquisa realizado com acetato de kamanolol verificou-se o potencial de inibir a AChE. As raízes de *Ferula pseudalliacea* (assafétida) foram utilizadas para realizar um extrato de n-hexano e obter 7 frações, que foram submetidas ao método de Ellman. A fração B4 apresentou o melhor IC₅₀ para inibição de AChE. A purificação da fração B4 foi realizada para obtenção de acetato de kamanolol, ao passo que a molécula purificada também foi submetida ao ensaio de Ellman e apresentou IC₅₀ de 63,9 μ M (DASTAN; *et al*, 2020).

A pesquisa com plantas do nordeste brasileiro, testou os potenciais antioxidantes e os compostos fenólicos, onde as que obtiveram os melhores resultados foram testadas para capacidade inibitória de AChE. Ao todo, 6 extratos etanólicos de plantas foram escolhidas por apresentarem os melhores resultados de captura dos radicais DPPH e ABST e de inibição da AChE. As plantas foram as seguintes: *Hancornia speciosa* (mangaba) com valores de IC₅₀ em μ g/mL de 10,13 para AChE, 30,7 para captura de DPPH e 2,18 para captura de ABTS; *Copaifera langdorsffii* (copaíba) com valores de IC₅₀ em μ g/mL de 14,86 para AChE, 45,23 para captura de DPPH e 2,6 para captura de ABTS; *Myracrodruon urunduva* (aroeira) com valores de IC₅₀ em μ g/mL de 10,75 para AChE, 48,01 para captura de DPPH e 2,14 para captura de ABTS; *Mangifera indica* (manga) com valores de IC₅₀ em μ g/mL de 29,67 para AChE, 50,78 para captura de DPPH e 2,13 para captura de ABTS; *Psidium guajava* (goiaba) com valores de IC₅₀ em μ g/mL de 18,98 para AChE, 40,42 para captura de DPPH e 2,22 para captura de ABTS e

Stryphnodendron coriaceum (barbatimão) com valores de IC50 em µg/mL de 17,56 para AChE, 45,09 para captura de DPPH e 1,96 para captura de ABTS (PENIDO; et al, 2017).

Alzweiri; et al (2021) analisaram os potenciais de neuroproteção, inibição de AChE e propriedades anti-inflamatórias de análogos do ácido lisérgico, um alcaloide do fungo *Claviceps purpurea* (espório-do-centeio). Análogos do ácido lisérgico foram utilizados *in silico* contra alvos moleculares envolvidos na DA e então comparados com ensaios *in vitro*. Os análogos foram sintetizados de acordo com a simplificação da estrutura do ácido lisérgico, de modo a tentar melhorar sua eficácia, deixando intactas as estruturas conhecidas por conferir potencial inibitório de AChE. Ao todo, 16 análogos foram sintetizados e testados em diferentes linhagens celulares, utilizando o donepezil como controle. Os análogos M3, M5 e M8, que mantinham maior similaridade estrutural com o ácido lisérgico, obtiveram os melhores resultados. Em linhagens de células neuronais foi observado alta capacidade de redução do estresse do retículo endoplasmático, relacionado à apoptose celular. No teste de inibição de AChE, o análogo M3 apresentou IC50 de 0.3 mM. Análogo M5 apresentou 25% de captura de NO *in vitro*.

5.3 Produtos naturais com ação antioxidante

Não foram encontrados produtos naturais com propriedades apenas antioxidantes, apresentando também propriedades como inibição de AChE e alguma forma de inibição da cascata amiloide. A tabela 3 apresenta os produtos naturais que apresentam propriedades antioxidantes.

Tabela 3 – Produtos naturais com propriedades antioxidantes (fonte: autor).

Planta originária	Nome popular	Extrato ou fração	Captura de radicais	Diminuição de ROS	Referências
<i>Hancornia speciosa</i>	Mangaba	Extrato etanólico	DPPH (30,7 µg/mL) ABTS (2,18 µg/mL)	—	PENIDO; et al, 2017
<i>Copaifera langsdorffii</i>	Copaíba	Extrato etanólico	DPPH (45,23 µg/mL) ABTS (2,6 µg/mL)	—	PENIDO; et al, 2017
<i>Myracrodruon urunduva</i>	Aroeira	Extrato etanólico	DPPH (48,01 µg/mL) ABTS (2,14 µg/mL)	—	PENIDO; et al, 2017
<i>Mangifera indica</i>	Manga	Extrato etanólico	DPPH (50,78 µg/mL) ABTS (2,13 µg/mL)	—	PENIDO; et al, 2017

<i>Psidium guajava</i>	Goiaba	Extrato etanólico	DPPH (40,42 µg/mL) ABTS (2,22 µg/mL)	—	PENIDO; et al, 2017
<i>Stryphnodendron coriaceum</i>	Barbatimão	Extrato etanólico	DPPH (45,09 µg/mL) ABTS (1,96 µg/mL)	—	PENIDO; et al, 2017
<i>Physalis minima</i>	Groselha nativa	Extrato etanólico	NO (67,30 µg/mL)	—	JOSEPH; RAVI, 2022
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Hibisco laranja	Extrato etanólico	DPPH (739,6 µg/mL) ABTS (120 µg/mL)	—	REZENDE; et al 2019
<i>Aloe arborecens</i>	Babosa candelabro	Extrato fosfato salino	—	Controle do potencial oxidativo celular	CLEMENTI; et al, 2015
<i>Hericium erinaceus</i>	Juba-de-leão	Antia	—	Aumento de GSH Redução de MDA (50%)	SAYED; GHONEUM, 2020
<i>Claviceps purpurea</i>	Esporão-do-centeio	Análogo M5 do ácido lisérgico	NO (25%)	—	ALZWEIRI; et al, 2021

5.4 Produtos naturais que apresentaram potencial de ação misto.

Elmorsy; *et al* (2021), analisaram os efeitos neuroprotetores *in vivo* do extrato metanólico de *Acacia catechu* (khair) em ratos. O extrato foi preparado pela extração, a quente, com metanol. Neste estudo, foram utilizados 60 ratos divididos em grupos, onde foram tratados com cloreto de alumínio, de forma a mimetizar um modelo de Alzheimer, um grupo foi com o extrato metanólico. O extrato foi testado para sua capacidade de inibição de AChE e seu potencial antioxidante. O extrato demonstrou capacidade de inibição da AChE efetiva, com IC₅₀ de 24 µg/mL. Houve redução nos níveis de ROS e redução no declínio de GSH em ratos tratados pelo extrato. Adicionalmente, a avaliação histopatológica demonstrou redução significativa (>50%) nos níveis de TAU e Aβ nos ratos tratados quando comparados ao grupo controle. O extrato, também, foi avaliado para a captura do radical DPPH, apresentando resultados positivos na concentração de 10 µg/mL.

Polygala tenuifolia (Yuan Zhi) e seu potencial neuroprotetor foi descrito em um estudo realizado por DENG; *et al*, (2020). A erva é rica em triterpeno saponinas e poligalasaponinas, tenuifolina, tenuigenina e ácido poligálico. A tenuigenina, isolada do extrato total, mostrou-se capaz de reduzir os níveis de peptídeo Aβ *in vitro* em células de neuroblastoma humano SH-SY5Y APP695 por meio da inibição da atividade de BACE1. Também foi capaz de inibir, *in vivo*, a agregação beta-amiloide em ratos com modelo de DA, reduzindo sua neurotoxicidade, além de aumentar a expressão de superóxido dismutase-2 (SOD2). Tenuigenina mostrou-se capaz de

reduzir a acumulação de A β , ao passo que ácido poligálico reduziu a atividade de AChE em ratos testados. Tenuigenina apresentou também efeito antioxidante, em parte por aumentar os níveis de SOD2, diminuindo a geração de espécies reativa de oxigênio (ROS) induzidos por peróxido de hidrogênio; sendo capaz de também de elevar os níveis de glutathione (GSH). Adicionalmente, a tenuigenina apresentou capacidade de reduzir a expressão de GSK-3 β e de inibir a ação da AChE com IC₅₀ de 263.7 μ g/mL.

O estudo realizado por LUO; *et al* (2020) *in vivo* e *in vitro* com moléculas sintetizadas a partir de derivados da graveolinina foi verificado seus efeitos neuroprotetores como inibição de AChE e inibição da agregação beta-amiloide. A graveolinina é um alcalóide isolado do extrato de *Ruta graveolens* (arruda) e possui forma estrutural parecida com a da tacrina (um conhecido inibidor de AChE). As moléculas foram testadas *in vitro* com linhagem celular humana de hepatoma HepG2 e *in vivo* em ratos tratados com escopolamina, um antagonista de receptores muscarínicos. De todas as moléculas testadas, o análogo 5F apresentou os melhores efeitos de inibição de AChE *in vitro* pelo método de Ellman, com IC₅₀ de 0.72 μ M. Adicionalmente, o análogo 5F mostrou-se proficiente na inibição de A β em até 62,52%. É importante notar-se que o análogo 5F apresentou capacidade de ligação ao domínio PAS da AChE, característica que pode explicar sua proficiência na inibição de A β .

Os efeitos neuroprotetores e antioxidantes de *Gingko biloba* (avenca) foram descritos por Singh; *et al* (2019). *Gingko biloba* possui vários compostos químicos em sua composição, como ginkgolídeos A, B, C e J, ácido ginkgólico e flavonóides como quercetina e kaempferol. *Gingko* foi capaz de, *in vivo*, proteger contra a indução de neurotoxicidade por meio de A β , bloqueando cascatas que levam à fibrilação do peptídeo. Mostrou-se capaz de reduzir as concentrações de A β no cérebro por meio da redução dos níveis de colesterol livre circulante, relacionado ao processamento de APP e início da agregação amilóide. Houve aumento da expressão de transtirretina, uma proteína capaz de sequestrar monômeros de A β *in vitro*. O efeito de inibição da agregação beta-amilóide foi observado em ginkgolídeo J e quercetina, essa última capaz de atenuar os níveis basais e reduzir os níveis

formados de ROS em célula de neuroblastoma humano *in vivo*, além de aumentar o nível de proteínas com potencial antioxidante como a GSH.

Os efeitos neuroprotetores e antioxidantes da quercetina foram pesquisados por KHAN; *et al*, (2019). A quercetina é um dos flavonoides mais presentes em plantas comestíveis e comumente estudadas como *Gingko biloba*, *Ruta graveolens* e *Camellia sinensis*. Estudos indicam que a quercetina é capaz de inibir AChE *in vitro*, com IC₅₀ de 19.8 µg/mL, além de reduzir a produção de Aβ por meio da inibição de BACE1. Foi demonstrado que a quercetina é capaz de interferir na formação de espécies oligoméricas neurotóxicas de Aβ, além de desestabilizar fibrilas já formadas. A estrutura da quercetina a possibilita formar um aduto com Aβ₄₂, tendo como alvo resíduos de lisina nas posições 16 e 28, diminuindo assim a capacidade de agregação com outros monômeros. Mostrou-se também, capaz de inibir NF-κB *in vitro* (OLAJIDE; SARKER, 2020) e induzir o fator nuclear derivado eritróide 2 (Nrf-2), um importante regulador das defesas celulares contra estresse oxidativo; e paroxonase-2, uma enzima antioxidante. Adicionalmente em outro estudo com ratos, quercetina foi capaz de reduzir a neuroinflamação ocasionada por lipopolissacarídeo (LPS), prevenindo neurodegeneração (AYAZ; *et al*, 2019)

O estudo realizado por Shanmuganathan; *et al* (2015) testou a capacidade de prevenir a agregação e desagregação das fibrilas maduras com o uso de *Padina gymnospora* (alga-funil). Sua capacidade de inibir a ação da AChE, também, foi avaliada pelo seu composto alfa-bisabolol. Sendo preparado um extrato das folhas usando o solvente acetona, esse foi incubado com peptídeos Aβ₂₅₋₃₅ por 48h, onde foi utilizado um ensaio de fluorescência de tioflavina-T para medir a formação de fibrilas na amostra. Nas primeiras 48h a fluorescência apresentava-se alta (3.57 +/- 0.52 AU), onde no grupo tratado pelo extrato, a fluorescência havia diminuído em mais de 50% (1.68 +/- 0.84 AU), indicando prevenção na formação de fibrilas a partir de oligômeros. O composto alfa-bisabolol foi testado pela sua capacidade de inibição da AChE por meio de ensaio de absorbância pelo método de Ellman, apresentando um IC₅₀ de 10 µg/mL.

Em 2018, HE; *et al*, realizaram o estudo *in vitro* com híbridos da cumarina, encontrada na fruta *Dipteryx odorata* (cumaru) e ditiocarbamato, de modo a atuar

nos domínios CAS e PAS da AChE. Neste estudo, 8 análogos foram testados frente a inibição de AChE pelo método de Ellman, onde a maioria dos compostos apresentou uma potente inibição para AChE, em especial o composto 8f com IC₅₀ de 0.0089 μ M, sendo 2,4 vezes mais potente que o donepezil. A substância apresentou boa permeabilidade à BHE, além de baixa toxicidade quando testado em células de neuroblastoma humano SH-SY5Y em todas as concentrações testadas (6.25 - 100 μ M). O composto 8G cumarina ditiocarbamato apresentou boa permeabilidade à BHE e capacidade de vincular-se ao domínio PAS da AChE.

Os valores de inibição e suas respectivas ações nas cascatas amilóide, colinérgica e suas possíveis propriedades antioxidantes podem ser observadas na tabela 4.

Tabela 4 – Produtos naturais com potencial de ação misto (fonte: autor).

Planta originária	Nome popular	Extrato ou fração	Método	IC ₅₀ AChE	Efeitos apresentados	Referências
<i>Acacia catechu</i>	Khair	Extrato metanólico (casca)	<i>In vitro In vivo</i>	24 μ g/mL	Inibição do peptídeo A β 1-42 (>50%) Captura de radical DPPH (10 μ g/mL) Aumento de GSH	ELMORSY; et al, 2021
<i>Polygala tenuifolia</i>	Yuan Zhi	Extrato etanólico (raiz seca) Tenuigenina	<i>In vitro In vivo</i>	263,7 μ g/mL	Inibição de BACE1 Redução da acumulação de A β Redução de neurotoxicidade Supressão de GSK-3 β Aumento de GSH Aumento de SOD	DENG; et al, 2020
<i>Ruta graveolens</i>	Arruda	Análogo 5F da graveolinina	<i>In vitro in vivo</i>	0,72 μ M	Inibição da agregação A β (62.52%) Ligação ao domínio PAS da AChE	LUO; et al, 2020
<i>Ginkgo biloba</i>	Avenca	Quercitina Gingkolídeo J	<i>In vivo In vitro In silico</i>	19,8 μ g/mL	Redução na expressão de BACE1 Diminuição da capacidade de agregação de A β 42 Inibição de NF-K β Aumento de GSH Redução nos níveis de colesterol circulante	KHAN; et al, 2019 SINGH; et al, 2019
<i>Padina gymnospora</i>	Alga-funil	Extrato de acetona (folhas)	<i>In vitro</i>	10 μ g/mL	Inibição da formação de	SHANMUGANATHAN; et al, 2015

<i>Dipteryx odorata</i>	Cumaru	8G cumarina ditiocarbamato	<i>In vitro</i>	0,0089 μ M	fibrilas Ligação ao domínio PAS da AChE	HE; et al, 2018
-------------------------	--------	----------------------------	-----------------	----------------	--	-----------------

38 dos 65 produtos naturais encontrados apresentaram resultados significativos, o que inclui valor de IC₅₀ menor que 20 μ g/mL ou menor que 6 μ M para inibição de AChE; valores de inibição para peptídeos A β ou inibição da agregação acima de 50%, apresentando mais de um alvo de atuação na mesma cascata ou ambas. Vale destacar que algumas moléculas apresentaram maior potencial do que outras ou mecanismos de ação mais específicos.

As frações de gracilinas L e H, derivadas da *Spongionella sp.* Apresentaram alto potencial de inibição do peptídeo A β 42 especificamente, um dos mais neurotóxicos, apresentando inibição de até 86,2%. Dos 19 produtos naturais testados para seu potencial de ação na cascata amilóide, 8 apresentam capacidade inibitória para BACE1, NF-kB e redução no processamento de APP, todas funções que afetam diretamente a formação de peptídeos A β .

Em termos de inibição da AChE, os valores mais baixos de IC₅₀ foram apresentados pelo extrato metanólico de *Coptis chinensis*, com IC₅₀ de 0,031 μ g/mL e para a fração 8G cumarina ditiocarbamato, análogo sintetizado a partir da extração de cumarina de *Dipteryx odorata*, com IC₅₀ de 0,0089 μ M. A fração 8G cumarina ditiocarbamato, adicionalmente ao análogo 5F da graveolinina extraída de *Ruta graveolens*, foram as únicas a apresentarem potencial de ligar-se ao domínio PAS da AChE, impedindo a formação de complexo estável com peptídeos A β .

6 CONCLUSÃO

Após análise dos artigos, fica evidente a complexidade das cascatas que teorizam como a fisiopatologia da DA se desenvolve, abrindo espaço para moléculas atuarem em pontos específicos que levam ao produto final de agregação de peptídeos A β ou degradação colinérgica, impedindo a progressão da patologia. Pôde ser observado o benefício da pesquisa e manuseio de produtos naturais como alternativas para o tratamento da doença de Alzheimer, dado o número elevado de moléculas com propriedades terapêuticas diversas. Como demonstrado pelos resultados, a maior parte das moléculas derivadas de produtos naturais possuía mais de um sítio de ação, promovendo a possibilidade de formulação de fármacos multipotentes, capazes de agir em diferentes cascatas de sinalização que envolvem o desenvolvimento da doença. A identificação de moléculas com essas propriedades produz recursos terapêuticos para novas estratégias de combate à doença de Alzheimer.

7. REFERÊNCIAS

AHMED, SAGHEER; *et al.* Potential therapeutic natural products against Alzheimer's disease with Reference of Acetylcholinesterase. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 139 (2021) 111609.

ALI, THIBAUT B.; *et al.* Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors in Dementia, According to the Pharmacovigilance Databases of the United-States and Canada. *PLOS ONE* December 7, (2015).

ALZWEIRI, MUHAMMED; *et al.* The structural simplification of lysergic acid as a natural lead for synthesizing novel anti-Alzheimer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 47 (2021) 128205.

AYAZ, MUHAMMAD; *et al.* Editorial: Natural Products-Based Drugs: Potential Therapeutics Against Alzheimer's Disease and Other Neurological Disorders. *Front. Pharmacol.*, 26 November (2019).

BARAGE, SAGAR H.; SONAWANE, KAILAS D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides* 52 (2015) 1–18.

BESHIR, SEMIRA ABDI; *et al.* Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *International Journal of Alzheimer's Disease* Volume (2022), Article ID 9343514, 10 pages.

BREIJYEH, ZEINAB; KARAMAN, RAFIK. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* (2020), 25, 5789.

CHEN, GUO-Fang; *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica* (2017): 1205–1235.

CLEMENTI, MARIA ELISABETTA; *et al.* Aloe arborescens Extract Protects IMR-32 Cells against Alzheimer Amyloid Beta Peptide via Inhibition of Radical Peroxide Production. *Natural Product Communications* Vol. 10 (11) (2015).

DASTAN, DARA; VALIDI, SEMANE; EBADI, AHMAD. Kamonolol acetate from *Ferula pseudalliacea* as AChE inhibitor: in vitro and in silico studies. *Structural Chemistry* (2020) 31:965–973.

DENG, XINXIN; *et al.* *Polygala tenuifolia*: a source for anti-Alzheimer's disease drugs. *PHARMACEUTICAL BIOLOGY* (2020), VOL. 58, NO. 1, 410–416.

DRASAR, PAVEL; KHRIPACH, VLADIMIR. Growing Importance of Natural Products Research. *Molecules* (2020), 25, 6.

EL SAYED, NESRINE S.; GHONEUM, MAMDOOH H. ANTIA, a Natural Antioxidant Product, Attenuates Cognitive Dysfunction in Streptozotocin-Induced Mouse Model of Sporadic Alzheimer's Disease by Targeting the Amyloidogenic, Inflammatory, Autophagy, and Oxidative Stress Pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume (2020), Article ID 4386562, 14 pages.

ELMORSY, EKRAMY; *et al.* The protective effect of Indian Catechu methanolic extract against aluminum chloride-induced neurotoxicity, A rodent model of Alzheimer's disease. *Heliyon* 7 (2021) e06269.

FABIANI, CAMILA; ANTOLLINI, SILVA S. Alzheimer's Disease as a Membrane Disorder: Spatial Cross-Talk Among Beta-Amyloid Peptides, Nicotinic Acetylcholine Receptors and Lipid Rafts. *Frontiers in Cellular Neuroscience* July (2019) | Volume 13 | Article 309.

HE, QI; *et al.* Coumarin-dithiocarbamate hybrids as novel multitarget AChE and MAO-B inhibitors against Alzheimer's disease: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry* 81 (2018) 512–528.

HEINER, FELIX; FEISTEL, BJORN; WINK, MICHAEL. Sideritis scardica extracts inhibit aggregation and toxicity of amyloid- β in *Caenorhabditis elegans* used as a model for Alzheimer's disease. *PeerJ* (2018).

[JANG, I. LI, B; RIPHAGEN J. M.; DICKERSON, B. C.; SALAT](#), DAVID H. Multiscale structural mapping of Alzheimer's disease neurodegeneration. *NeuroImage: Clinical*. Vol 33, 102948. 2022.

JOSEPH, LITTY; RAVI, CHINCHU. Physalis minima L. Fruit- A Promising Approach To Alzheimer's Disease. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine* 2 (2022) 100038

KAUFMANN, DOROTHEA; DOGRA, ANUDEEP KAUR; WINK MICHAEL. Myrtenal inhibits acetylcholinesterase, a known Alzheimer target. *JPP* (2011), 63: 1368–1371.

KHAN, HAROON; *et al.* Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease. *Biomolecules* (2020), 10, 59.

KRACMAROVÁ, ALZBETA; DRTINOVÁ, LUCIE; POHANKA MIROSLAV. POSSIBILITY OF ACETYLCHOLINESTERASE OVEREXPRESSION IN ALZHEIMER DISEASE PATIENTS AFTER THERAPY WITH ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS. *ACTA MEDICA (Hradec Králové)* (2015); 58(2): 37–42.

LEI, XILING; *et al.* The FDA-approved natural product dihydroergocristine reduces the production of the Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *Scientific Reports* | (2015) 5:16541.

LEIRÓS, MARTA; *et al.* Gracilins: Spongionella-derived promising compounds for Alzheimer disease. *Neuropharmacology* 93 (2015) 285e293.

LIU, BONAN; *et al.* Lemon essential oil ameliorates age-associated cognitive dysfunction via modulating hippocampal synaptic density and inhibiting acetylcholinesterase. *AGING* 2020, Vol. 12, No. 9.

LUO, WEN; *et al.* Synthesis, in vitro and in vivo biological evaluation of novel graveoline derivatives as potential anti-Alzheimer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 28 (2020) 115190.

MARUCCI, GABRIELLA; *et al.* Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 190 (2021) 108352.

NASERI, NIMA N.; *et al.* The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* (2019) July 13; 705: 183–194.

NEWMAN, DAVID J.; CRAGG, GORDON M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.* (2020), 83, 770–803.

OLAJIDE, OLUMAYOKUN A.; SARKER, SATYAJIT D. Alzheimer's disease: natural products as inhibitors of neuroinflammation. *Infammopharmacology* (2020) 28:1439–1455.

PARIS, DANIEL; *et al.* Flavonoids lower Alzheimer's A β production via an NF κ B dependent mechanism. *Bioinformation* 6(6): 229-236 (2011).

PENIDO, ALEXANDRE BATISTA; *et al.* Medicinal Plants from Northeastern Brazil against Alzheimer's Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume* (2017), Article ID 1753673, 7 pages.

POURSHOJAEI, YAGHOUB; *et al.* Phenoxyethyl Piperidine/ Morpholine Derivatives as PAS and CAS Inhibitors of Cholinesterases: Insights for Future Drug Design. *Scientific Reports* | (2019) 9:19855.

RAFAAT, KARIN. Identification of phytochemicals from North African plants for treating Alzheimer's diseases and of their molecular targets by in silico network pharmacology approach. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 11 (2021) 268e278.

REZENDE, FLÁVIA A. G. G.; *et al.* Edible Flowers as Innovative Ingredients for Future Food Development: Anti-Alzheimer, Antimicrobial and Antioxidant Potential. *CHEMICAL ENGINEERING TRANSACTIONS* VOL. 75, (2019).

SHAL, BUSHRA; *et al.* Anti-neuroinflammatory Potential of Natural Products in Attenuation of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology* May (2018) | Volume 9 | Article 548.

SHANMUGANATHAN, Balakrishnam; *et al.* Antiaggregation Potential of *Padina gymnospora* against the Toxic Alzheimer's Beta-Amyloid Peptide 25–35 and Cholinesterase Inhibitory Property of Its Bioactive Compounds. *PLOS ONE* November 4, (2015).

SHARMA, KAMLESH. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Molecular Medicine REPORTS* 20 (2019): 1479-1487.

SIDDIQUI, AISHA; *et al.* Mechanistic role of boswellic acids in Alzheimer's disease: Emphasis on anti-inflammatory properties. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 144 (2021) 112250.

SINGH, SANDEEP KUMAR; *et al.* Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* (2019) 16:666–674.

SIRIMANGKALAKITTI, NATCHANUN; *et al.* Naturally occurring biflavonoids with amyloid β aggregation inhibitory activity for development of anti-Alzheimer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 29 (2019) 1994–1997.

TAQUI, RASHID; *et al.* Advances on plant extracts and phytochemicals with acetylcholinesterase inhibition activity for possible treatment of Alzheimer's disease. *Phytomedicine Plus* 2 (2022) 100184.

TIWARI, SNEHAM; *et al.* Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine* (2019):14 5541–5554.

TSARBOPOULOS, ANTHONY. Alzheimer's disease: exploring nature's 'medicinal chest' for new therapeutic agents. *BioMol Concepts* (2020); 11: 201–208.

WÓJCIK, EWA BARANOWASKA; SZWAJGIER, Dominik; MIECZAN, Anna Winiarska. Honey as the Potential Natural Source of Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease. *Plant Foods for Human Nutrition* (2020) 75:30–32.

YANG, GHANG; *et al.* Enhancement of the nonamyloidogenic pathway by exogenous NGF in an Alzheimer transgenic mouse model. *Neuropeptides* 48 (2014) 233–238.

YOUN, KUMJU; HO, CHI-TANG; JUN, MIRA. Multifaceted neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical studies focused on β -amyloid peptide. *Food Science and Human Wellness* 11 (2022) 483-493.

