

O uso do licopeno e os efeitos benéficos para a prevenção do Alzheimer: Uma mini revisão integrativa

Gustavo Henrique Santos Mouro¹; Enzo Gabriel Oliveira Silva¹; Ruan Jeferson Fontenele Rodrigues¹; Wellington Taylor Giovanuci Filho¹; Luis Felipe Pinheiro de Souza¹; Paulo Ricardo Casagrande Lazzarini¹; Wesley Gomes da Silva².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Licopeno é um antioxidante natural que possui alta capacidade de neutralizar radicais livres além de promover diversos efeitos neuroprotetores. A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa que causa deficiências de aprendizado e memória em idosos. E o objetivo desse estudo é entender a relação do uso do licopeno e seus benefícios para a prevenção da doença de Alzheimer. Nesta mini revisão integrativa usou-se como base cinco artigos selecionados a partir de pesquisa na fonte de dados Google Scholar e PubMed, utilizando os descritores estabelecidos, com enfoque em artigos publicados entre 2015 e 2023 e que responderam à questão norteadora. De uma forma geral, pode-se notar que o licopeno possui ação antioxidante e dessa maneira ajuda na prevenção do Alzheimer e de doenças neurodegenerativas. E levando em conta estudos sobre a A β 1-42 e sobre biomarcadores, fica bastante claro a correlação entre uma síndrome inflamatória e o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Sendo assim, pode-se perceber que a intervenção através da administração de licopeno age de forma significativa de modo a prevenir o desenvolvimento de Alzheimer em ratos, células amnióticas e vermes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Medicina preventiva. Licopeno. A β .

INTRODUÇÃO

O licopeno é um carotenoide, um pigmento natural que dá cor aos alimentos, presente principalmente em alimentos de cor vermelha, como tomate, goiaba, melancia e morango. Ele é um antioxidante poderoso, capaz de neutralizar os radicais livres e proteger as células do organismo contra o estresse oxidativo (HUANG et al., 2020). O licopeno tem sido amplamente estudado por seus potenciais efeitos benéficos à saúde, incluindo a prevenção de doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente pessoas idosas. É a forma mais comum de demência, representando cerca de 60-70% dos casos. A doença de Alzheimer é caracterizada pela perda gradual de funções cognitivas, como memória, linguagem, pensamento abstrato e habilidades de execução de tarefas. A patologia da doença de Alzheimer é marcada pela presença de placas de proteína beta-amiloide, emaranhados de proteína tau no cérebro e presença de estresse oxidativo, que levam à morte das células cerebrais. Essas placas e emaranhados são formados por proteínas anormais que se acumulam no cérebro e interferem no seu funcionamento normal (MALTUNA-AZKARGORTA et al., 2021).

O licopeno por suas características anti-inflamatórias pode ser utilizado na prevenção e tratamento de doenças neurológicas crônicas, podendo causar efeitos benéficos e de grande eficiência na vida desses pacientes.

Sendo assim, o objetivo desse estudo é descrever o uso do licopeno e seus benefícios para a prevenção da doença de Alzheimer, levando em conta a correlação existente entre as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do licopeno e o caráter inflamatório da fisiopatologia do Alzheimer e os seus biomarcadores.

METODOLOGIA

Trata-se de uma mini revisão integrativa da literatura de caráter descritivo, que buscou responder de maneira concisa a questão norteadora: Como o licopeno altera o metabolismo no sentido de atenuar o desenvolvimento de doenças como o Alzheimer?

E foram utilizadas as seguintes etapas para a elaboração: identificação do tema, questão norteadora, utilização da estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome), e o DecsMesh para encontrar os descritores utilizados na base de dados eletrônicas, com os critérios de inclusão e exclusão, avaliação dos artigos e resultados evidenciados.

Foi realizado uma busca de artigos nas seguintes bases de dados: Google escolar e Pubmed. Os descritores usados para essa pesquisa foram: “doença de Alzheimer”, “medicina preventiva”, “APO E” e “licopeno”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 8 anos, gratuitos, originais, no inglês, texto completo. Foram excluídos estudos não publicados em forma de artigo e que não respondam à pergunta norteadora.

RESULTADOS

Nesta pesquisa, será descrita uma análise dos resultados apresentados pelos cinco artigos selecionados. De uma forma geral, deve-se notar que a eficiência do Licopeno pode ser notada, visto que

todos os artigos citados possuem estudos que demonstram o potencial do licopeno na prevenção e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas, especialmente a doença de Alzheimer.

De acordo com Wen-jing et al. (2021), cujo o desenho de estudo é experimental em animais, a administração de uma microemulsão de licopeno pode melhorar a função cognitiva e a neurogênese em ratos com doença de Alzheimer induzida por beta-amiloide (A β). Sendo que, grande parte desses resultados decorreu da aplicação do teste Morris em ratos, que é um teste comportamental amplamente utilizado para avaliar a memória espacial em roedores. Os resultados mostraram que os ratos tratados com microemulsão de licopeno tiveram um desempenho significativamente melhor no teste do que os ratos do grupo de controle.

Os testes histológicos também avaliaram a neurogênese no hipocampo dos ratos tratados com licopeno. E os resultados mostraram que a administração de licopeno aumentou significativamente o número de células progenitoras neurais e o número de células neurais maduras no hipocampo dos ratos com doença de Alzheimer induzida por A β . Além disso, o estudo mostrou que a administração da microemulsão de licopeno aumentou a expressão de proteínas relacionadas à neurogênese, como a proteína precursora do neurotrofina-3 (NT-3) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), enquanto reduziu a expressão de proteínas relacionadas à morte celular, como a caspase-3 (WEN – JING et al., 2021).

Ainda no mesmo estudo de Wen-jing et al. (2021), os pesquisadores também descobriram que o licopeno ativa a via de sinalização Wnt/ β -catenina no cérebro dos ratos com doença de Alzheimer induzida por A β , o que leva a um aumento da neurogênese e uma redução da morte celular. Sendo ainda que, essa via de sinalização é uma importante via para o desenvolvimento e a regeneração do sistema nervoso central.

De acordo com Cuiqin Huang et al. (2019), cujo desenho de estudo é estudo experimental *in vitro*, com uso de modelo de cultura de neurônios murinos. O licopeno possui efeitos neuroprotetores contra danos oxidativos e apoptóticos em neurônios expostos ao agente oxidante t-BHP e seus efeitos protetores neuronais certamente estão associados a ativação da via PI3K/Akt. Posto isso, o licopeno promove efeitos neuroprotetores, principalmente através da ativação da via PI3K/Akt, via reguladora da proliferação, diferenciação e apoptose dos neurônios. O tratamento com licopeno dos neurônios murinos expostos a t-BHP (potente oxidante) regulou positivamente a via PI3K/Akt, resultando na redução do dano oxidativo e apoptose neuronal dos neurônios murinos.

No estudo de Xu et al. (2020), cujo desenho de estudo é Modelo animal experimental *in vivo*. A combinação entre o transplante de células epiteliais amnióticas humanas e licopeno ajuda na melhora da cognição e pode beneficiar do ajuste de substâncias inflamatórias, pró inflamatórias e anti-inflamatórias por intermédio do ajustamento da ativação do receptor do tipo Toll 4 e do plexo coroide. O estudo pode fornecer uma nova teoria e uma prevenção experimental para o tratamento da doença de Alzheimer. A junção entre o licopeno e as células epiteliais amnióticas humanas diminuiu a deposição de A β no

hipocampo em ratos com doença de Alzheimer, sugerindo que o licopeno pode ser uma molécula protetora para várias lesões do campo neurológico que estão relacionadas com o peptídeo β -amilóide.

De acordo com Fang et al. (2020), cujo desenho de estudo é análise unidirecional para teste post hoc. O licopeno possivelmente evita danos celulares induzidos por $A\beta$ ativando a via de sinalização PI3K/Akt/Nrf2 e reduzindo a expressão de BACE em células M146L. Portanto, o licopeno pode ter potencial no tratamento da Doença de Alzheimer. O licopeno aliviou o estresse oxidativo e a apoptose, ativou a via de sinalização PI3K/Akt/Nrf2, proteínas antioxidantes e antiapoptóticas reguladas para cima e proteínas proapoptóticas reguladas para baixo. Além disso, o licopeno inibiu a atividade da β -secretase (BACE) em células M146L.

E por fim no estudo de Wei Chen et al. (2015), cujo desenho de estudo é experimental tanto in vitro quanto in vivo, empregando células humanas e um modelo animal (*Caenorhabditis elegans*) para investigar os impactos do licopeno na liberação de $A\beta_{1-42}$ e seu potencial tóxico em modelos de Alzheimer.

Os resultados obtidos na pesquisa revelaram que o tratamento com licopeno ocasionou uma significativa redução na secreção de $A\beta_{1-42}$ nas células humanas SH-SY5Y, que são células derivadas de células de neuroblastoma humano. Ademais, o licopeno promoveu a diminuição na expressão de proteínas responsáveis pela produção de $A\beta_{1-42}$, como a proteína precursora de amiloide (APP) e a enzima beta-secretase 1 (BACE1). Os dados também demonstraram que o licopeno reduziu a toxicidade do $A\beta_{1-42}$ em *C. elegans*, pois foi possível constatar o aumento da atividade locomotora e a redução na expressão de genes associados à toxicidade do $A\beta_{1-42}$, ou seja, o licopeno além de combater o excesso dessa proteína nos tecidos nervosos, ela atua impedindo também sua expressão gênica, sendo efetivo no combate ao Alzheimer.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos nos estudos em questão, o uso de licopeno está diretamente ligado com a prevenção de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer. Um exemplo claro e benéfico disso é redução da toxidade e da expressão gênica da proteína $A\beta_{1-42}$ em células humanas e em um modelo animal de *C. elegans* (WEI CHEIN et al., 2015). Além disso, a literatura utilizada sugere que o uso do licopeno tem resultados magníficos quando usados em conjunto com células amnióticas humanas, atuando mais uma vez na redução da deposição de $A\beta_{1-42}$ via ajustamento do receptor do Tipo Toll 4 e do plexo coróide, atuando como uma forma de proteção do arcicórtex e das estruturas neurológicas relacionadas ao Alzheimer (XU et al., 2020).

Ademais, fica claro a utilização de biomarcadores como a da proteína $A\beta_{1-42}$ não só nos tecidos nervosos e sangue, mas também no líquido cefalorraquidiano, sendo importantíssimo para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer, uma vez que como citado previamente, a presença desse

biomarcador em excesso (ANTOINE LEUZY et al., 2021). No estudo de Fang et al. (2020). Mostra que gerando deposição, levará a uma inflamação nervosa, podendo levar a apoptose via ativação do sistema imune. Nesse sentido, o licopeno além dos efeitos citados anteriormente possui efeitos celulares, agindo como antioxidante, antiapoptótico e como um anti-inflamatório.

Outrossim, foi verificado que em ratos que foram induzidos com a doença de Alzheimer, participando do teste de Moris posteriormente, o uso do licopeno trouxe aos ratos melhor capacidade no teste, melhorando a neuroplasticidade cerebral, gerando também substâncias neurogênicas, como o fator derivado do cérebro (BDNF) e a ativação de vias sinalizadoras que reduziram a apoptose neuronal do sistema nervoso das cobaias animais (WEN – JING NING et al., 2021).

Ante o exposto, fica claro a correlação benéfica entre licopeno e prevenção, diagnóstico e tratamento do Alzheimer, tendo em vista que a doença é de caráter crônico e neurodegenerativo, quanto mais cedo for o diagnóstico e tratamento, melhores serão as condições de vida do paciente enquanto enfrenta a doença (MALTUNA-AZKARGORTA et al., 2021). Sendo assim, o licopeno possui papel protetor do licopeno contra o dano oxidativo e a apoptose neuronal induzidos pelo t-BHP, um agente estressor oxidativo comum. Os resultados do estudo sugerem que o licopeno é capaz de prevenir o dano oxidativo e a apoptose neuronal por meio da ativação da via de sinalização PI3K/Akt, comprovando assim a linha de pesquisa (HUANG et al., 2019).

Os estudos abrangem o potencial terapêutico do licopeno no tratamento da doença de Alzheimer, evidenciando sua ação neuroprotetora, antioxidante e neurogênica, reduzindo a secreção, toxicidade e expressão genética do A β . Porém mais estudos são necessários para avaliar a eficácia do licopeno na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer, entretanto os resultados dos estudos mais recentes são positivos e demonstram um alto grau de eficiência terapêutica.

CONCLUSÃO

Com base nos artigos supra citados pode-se concluir que o potencial terapêutico do licopeno no tratamento da doença de Alzheimer é real e que há evidências de sua ação neuroprotetora, antioxidante e neurogênica, reduzindo a secreção, toxicidade e expressão genética do A β . Porém mais estudos são necessários para avaliar o seu verdadeiro potencial na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

JING AZKARGORTA, M. A. et al. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. **Neurology**, nov. 2021. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition-495-linkresolver-blood-biomarkers-in-alzheimers-disease-S2173580820300109>. Acesso em: 08/03/2023.

CHEN, W. et al. Lycopene attenuates A β secretion and its toxicity in human cell and Caenorhabditis elegans models of Alzheimer disease¹⁻⁴². **Neuroscience Letters**, v. 608, nov. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394015301725?via%3Dihub>. Acesso em: 08/03/2023.

FANG, Y. et al. Lycopene alleviates oxidative stress via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway in a cell model of Alzheimer's disease. **Peer Journal**, jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289143/>. Acesso em: 08/03/2023.

HUANG, C. et al. Lycopene protects against t-BHP-induced neuronal oxidative damage and apoptosis via activation of the PI3K/Akt pathway. **Molecular Biology Reports**, v.46, p. 3387-3397, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-019-04801-y>. Acesso em: 08/03/2023.

LEUZY, A. et al. Current advances in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. **Current opinion in Neurology**, abr. 2021. Disponível em: https://journals.lww.com/co-neurology/Full-text/2021/04000/Current_advances_in_plasma_and_cerebrospinal_fluid.17.aspx. Acesso em: 08/03/2023.

NING, W. et al. Lycopene-Loaded Microemulsion Regulates Neurogenesis in Rats with A β -Induced Alzheimer's Disease Rats Based on the Wnt/ β -catenin Pathway. **Neural Plasticity**, v. 2021, ID 5519330, 2021. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/np/2021/5519330/>. Acesso em: 08/03/2023.

XU, Z. et al. A combination of lycopene and human amniotic epithelial cells can ameliorate cognitive deficits and suppress neuroinflammatory signaling by choroid plexus in Alzheimer's disease rat. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 88, fev. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286320305908?via%3Dihub>. Acesso em: 08/03/2023.