

O uso de nanopartículas de ouro no tratamento de doenças neurodegenerativas.

DOI: 10.5281/zenodo.13127958

Bárbara Emília Ribeiro Alcântara ^{a*}

The present article demonstrates the beneficial impact of oral treatment with CNM-Au8 on neurodegenerative diseases such as Parkinson's Disease (PD) and Multiple Sclerosis (MS). It also discusses the effects that the treatment had on different patients of different ages, highlighting its possible use as a potential therapeutic option for these diseases.

O presente artigo demonstra o impacto benéfico do tratamento oral com CNM-Au8 em doenças neurodegenerativas como a Doença de Parkinson (DP) e Esclerose Múltipla (EM). Também aborda sobre os efeitos que o tratamento causou em diferentes pacientes de diversas idades, evidenciando seu possível uso como uma potencial opção terapêutica para essas doenças.

Introdução

A doença de Parkinson é uma condição neurológica progressiva que afeta o sistema nervoso central. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), entre 1 e 2% da população global acima de 65 anos é afetada por essa doença, com prevalência aumentando com a idade. No Brasil, aproximadamente 200 mil pessoas são diagnosticadas com Parkinson, de acordo com o Ministério da Saúde. Embora mais comum após os 65 anos, cerca de 4% dos pacientes são diagnosticados antes dos 50 anos.¹ Essa doença foi descrita pela primeira vez em 1817 pelo médico inglês James Parkinson e é caracterizada pela perda de neurônios produtores de dopamina, essencial para a coordenação dos movimentos. Os sintomas incluem tremores, redução da expressão facial, dificuldade na escrita (micrografia), má postura, voz fraca, hipotensão postural, perda do olfato, sono agitado, dificuldades para caminhar e constipação. Assim, os tratamentos atuais focam na reposição de dopamina e no alívio dos sintomas, mas pesquisas contínuas buscam melhores estratégias terapêuticas, incluindo abordagens genéticas e o uso de novas tecnologias médicas.^{1,2,3}

Por outro lado, a esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central, atacando a mielina, a camada protetora dos nervos. Estima-se que a EM atinja cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo, com prevalência variando conforme a região geográfica. No Brasil, aproximadamente 35 mil pessoas convivem com a

^aUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Instituto de Química (IQ/UnB).

*E-mail: barbaraemiliaalcantara@gmail.com

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Parkinson; nanopartículas; ouro; neurodegenerativas.

Aceito em 26 de maio de 2024,

Aprovado em 16 de julho de 2024,

Publicado em 31 de julho de 2024.

doença, segundo a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM).⁴ A EM é mais comum em adultos jovens, sendo frequentemente diagnosticada entre 20 e 40 anos, e afeta mais mulheres do que homens. A causa exata da doença é desconhecida, mas acredita-se que fatores genéticos, ambientais e imunológicos desempenhem um papel importante no seu desenvolvimento. Desse modo, a esclerose múltipla ocorre quando o sistema imunológico ataca erroneamente a mielina no cérebro e a medula espinhal, resultando em inflamação e danos. Esse processo leva à formação de cicatrizes (escleroses) que podem interromper a comunicação entre o cérebro e outras partes do corpo. Os sintomas da EM são variados e podem incluir fadiga, dificuldades motoras, problemas de visão, espasmos musculares, dor, e problemas cognitivos. Logo, a natureza imprevisível da doença torna o diagnóstico e o manejo particularmente desafiadores.⁵ Embora não haja cura para a esclerose múltipla, vários tratamentos estão disponíveis para controlar os sintomas e modificar o curso da doença, incluindo o uso de nanopartículas para entrega direcionada de medicamentos e tratamentos baseados em células-tronco.⁶

Assim, as doenças neurodegenerativas (DNs) são um sério problema de saúde pública, caracterizadas pela perda progressiva de neurônios, resultando em comprometimentos cognitivos e comportamentais. Embora existam medicamentos que ajudam a controlar os sintomas dessas condições, eles não conseguem impedir a degeneração neural. Além disso, um dos principais desafios no tratamento das DNs é a baixa

solubilidade e biodisponibilidade dos medicamentos, principalmente devido à dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), que é uma membrana permeável seletiva responsável por controlar passagem de moléculas para o microambiente dos neurônios.⁷ Nesse contexto, a nanotecnologia surge como uma abordagem promissora para otimizar os tratamentos dessas doenças, com o desenvolvimento de sistemas de entrega de medicamentos em nanoescala.⁸

Figura 1. Representação da bainha de mielina danificada pela Esclerose Múltipla disponibilizada em <https://dryida.com.br/2023/01/20/esclerose-multipla-entendendo-a-doenca-autoimune/>



Entre as inovações da nanotecnologia, as nanopartículas de ouro (AuNPs) têm mostrado grande potencial no campo biomédico, especialmente para doenças cerebrais. Graças ao seu tamanho, forma, carga superficial e capacidade de funcionalização com peptídeos e outras moléculas, as AuNPs conseguem atravessar a BHE de maneira eficiente. Esta propriedade tem sido explorada tanto na terapia quanto no diagnóstico de doenças neurodegenerativas e outros distúrbios cerebrais. As AuNPs são utilizadas em técnicas de fluorescência, fotoacústica e tomografia de contraste para diagnosticar e tratar condições como acidente vascular cerebral, lesões cerebrais traumáticas, inflamação, gliomas e doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer e Parkinson.⁹

Estudos recentes destacam a aplicação das AuNPs no tratamento e diagnóstico de doenças neurodegenerativas, como a Esclerose Múltipla e Parkinson. As AuNPs podem potencialmente melhorar a entrega de medicamentos diretamente às áreas afetadas do cérebro, aumentando a eficácia dos tratamentos e diminuindo os efeitos colaterais. Logo, ao abordar as limitações dos tratamentos convencionais, como a dificuldade de atravessar a BHE, as AuNPs representam um avanço significativo no manejo das doenças

neurodegenerativas, oferecendo novas esperanças para pacientes e profissionais de saúde.^{10, 11}

Metodologia

A função cerebral depende criticamente de um fornecimento contínuo de energia química na forma de adenosina trifosfato (ATP). O envelhecimento, conhecido fator de risco para muitas doenças neurodegenerativas, compromete o metabolismo energético, resultando em uma menor captação de glicose e atividade mitocondrial reduzida, o que leva à menor disponibilidade de ATP no cérebro. Essas deficiências metabólicas são mais pronunciadas em doenças neurodegenerativas e geralmente são detectáveis antes do aparecimento dos sintomas clínicos. Nessas condições, os déficits energéticos criam um ciclo vicioso que agrava o estresse oxidativo e a neuroinflamação, exacerbando ainda mais o comprometimento energético e a neurodegeneração. A análise dos metabólitos energéticos cerebrais, especialmente o dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD+ e NADH) e o ATP, pode fornecer informações cruciais sobre os déficits energéticos em doenças neurodegenerativas. Dessa forma, a proporção NAD+/NADH é uma medida da capacidade energética global do cérebro, pois regula as atividades de várias enzimas críticas envolvidas na produção de energia celular.^{12, 13}

Para o desenvolvimento do trabalho que culminou no artigo de referência,¹² alterações na relação NAD+/NADH, juntamente com outros metabólitos críticos de energia, foram quantificadas usando imagens de espectroscopia de ressonância magnética de fósforo 31 (31P-MRS) em organismos vivos, incluindo humanos. Nesse estudo, os pesquisadores responsáveis recrutaram 11 participantes com Esclerose Múltipla recorrente e 13 com Parkinson com idades entre 30 e 80 anos para dois ensaios clínicos de fase dois. Os nanocristais de ouro foram administrados por via oral ao longo do período de 12 semanas e os participantes receberam uma varredura inicial de espectroscopia de ressonância magnética (RM) cerebral para estipular sua relação basal de NAD + /NADH e os níveis de outras moléculas associadas ao metabolismo energético celular.¹⁰

Resultados e discussão

O objetivo principal do estudo¹² foi avaliar o impacto do tratamento oral com CNM-Au8 em participantes com Doença de Parkinson (DP) ou Esclerose Múltipla (EM) utilizando a técnica de espectroscopia de ressonância

magnética de fósforo 31 (31P-MRS) de 7 teslas. Após 12 semanas de administração diária de CNM-Au8, observou-se um aumento significativo de 10,4% na relação NAD+/NADH cerebral em comparação com os valores iniciais. Essa alteração positiva foi acompanhada por um aumento nos níveis de NAD+ e uma diminuição concomitante nos níveis de NADH ao final do estudo. Esses resultados foram obtidos através de uma análise integrada pré-especificada das coortes portanto, as de DP e EM. Quando analisadas separadamente, ambas as coortes mostraram aumentos na relação NAD+/NADH, embora esses aumentos não tenham alcançado significância estatística isoladamente, provavelmente devido ao tamanho limitado da amostra.^{10, 12}

O estudo nos ensaios clínicos incluiu um protocolo de suspensão do tratamento por 6 semanas após as 12 semanas de administração contínua. Após essa suspensão, observou-se que a relação NAD+/NADH retornou aos níveis basais de pré-tratamento. Esse resultado indica que o efeito do CNM-Au8 em aumentar a relação NAD+/NADH cerebral depende da administração contínua do medicamento. Essa ausência de melhora clínica significativa durante o ensaio curto é vista como uma vantagem, pois indica a falta de efeitos sintomáticos de curto prazo que poderiam confundir a interpretação dos resultados em estudos de longo prazo.^{11, 12}

Adicionalmente, o CNM-Au8 demonstrou efeitos significativos nos níveis de ATP cerebral e no potencial de fosforilação. Desse modo, participantes com baixos níveis basais de ATP apresentaram um aumento nos níveis de ATP ao final do estudo, enquanto aqueles com níveis iniciais elevados de ATP mostraram uma redução. Uma relação semelhante foi observada entre a alteração percentual no potencial de fosforilação cerebral e os valores basais desse potencial nos participantes, indicando que CNM-Au8 ajuda a regular a bioenergética cerebral de forma adaptativa.¹²

Diante desses resultados, nota-se que a melhoria na relação NAD+/NADH sugere que o CNM-Au8 tem um potencial terapêutico significativo para corrigir os déficits metabólicos observados em doenças neurodegenerativas. Esta proporção é uma medida crucial da capacidade energética global do cérebro, e sua melhoria pode indicar uma restauração da função mitocondrial e do metabolismo energético cerebral. É importante ressaltar que CNM-Au8 é atualmente uma alternativa viável de medicamento em desenvolvimento com atividade catalítica comprovada na conversão intracelular de NADH em NAD+, o que pode ter implicações benéficas substanciais no tratamento de doenças como DP e EM.

Por último, a observação de que o fármaco pode ajustar os níveis de ATP cerebral conforme necessário sugere um efeito regulador significativo sobre o estado bioenergético do cérebro. Este efeito homeostático é especialmente relevante, pois tanto aumentos quanto diminuições nos níveis de ATP podem ser indicativos de estados patológicos das doenças aqui abordadas. Portanto, a sua capacidade de modular esses níveis aponta para seu potencial terapêutico em manter a homeostase energética no cérebro.¹¹

Conclusões

Nessa ótica, o presente artigo evidencia o impacto positivo do tratamento com CNM-Au8 em doenças neurodegenerativas como Doença de Parkinson (DP) e Esclerose Múltipla (EM). A administração oral diária de CNM-Au8 por 12 semanas resultou em um aumento significativo na relação NAD+/NADH cerebral, um indicador crucial da capacidade energética global do cérebro. Esse aumento foi acompanhado por níveis elevados de NAD+ e uma redução concomitante em NADH, sugerindo uma restauração da função mitocondrial e do metabolismo energético. Ademais, é notável que, após a suspensão do tratamento por seis semanas, a relação NAD+/NADH retornou aos níveis basais, indicando a necessidade de administração contínua para manter os benefícios observados.

Além da melhoria na relação NAD+/NADH, o estudo também revelou que o medicamento tem efeitos significativos nos níveis de ATP cerebral e no potencial de fosforilação, demonstrando uma capacidade adaptativa de regular a bioenergética cerebral. Participantes com baixos níveis basais de ATP mostraram aumentos ao final do estudo, enquanto aqueles com níveis iniciais elevados apresentaram reduções, indicando um efeito homeostático importante do tratamento.

Dessa forma, essas descobertas são particularmente relevantes, pois abordam um dos principais desafios no tratamento das doenças neurodegenerativas: a baixa solubilidade e biodisponibilidade dos medicamentos, exacerbada pela dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Com isso, a utilização de nanopartículas de ouro (AuNPs) como veículo de entrega de medicamentos representa uma abordagem inovadora e promissora, capaz de melhorar a eficácia dos tratamentos e diminuir os efeitos colaterais ao garantir a entrega direta aos locais afetados no cérebro.

Em suma, o CNM-Au8 se destaca como um potencial terapêutico eficaz para doenças neurodegenerativas, oferecendo uma nova esperança para pacientes e profissionais de saúde. Estudos futuros com coortes maiores e ensaios clínicos mais longos são necessários para confirmar esses achados e expandir o entendimento sobre os mecanismos de ação e os benefícios clínicos desse fármaco. A continuidade das pesquisas nesse campo poderá levar ao desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes com DP e EM.

Contribuições por Autor

O artigo e a inclusão de algumas observações são de Bárbara Emilia Ribeiro Alcântara.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradeço ao PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) por todo o apoio concedido através do Programa de Educação Tutorial. Agradeço também ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

Notas e referências

- 1 Parkinson, <https://www.erichfonoff.com.br/doenca-de-parkinson/>, (accessed May 25, 2024).
- 2 Home - Alliance for Aging Research, <https://www.agingresearch.org/>, <https://www.agingresearch.org/>, (accessed 25 May 2024).
- 3 Sensitive immunosensing of α -synuclein protein in human plasma samples using gold nanoparticles conjugated with graphene: an innovative immuno-platform towards early stage identification of Parkinson's disease using point of care (POC) analysis, *RSC Advances*, 2022, **12**, 4346–4357.
- 4 Inicial - ABEM | Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, <https://www.abem.org.br/>, <https://www.abem.org.br/>, (accessed 25 May 2024).
- 5 Empowering people affected by MS to live their best lives, <https://www.nationalmssociety.org>, (accessed 25 May 2024).
- 6 Home, <https://www.msif.org/>, (accessed 25 May 2024).
- 7 Barreira Hematoencefálica, <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/barreira-hematoencefalica>, (accessed 25 May 2024).
- 8 T. C. Ribeiro, R. M. Sábio, G. C. Carvalho, B. Fonseca-Santos and M. Chorilli, Exploiting mesoporous silica, silver and gold nanoparticles for neurodegenerative diseases treatment, *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, **624**, 121978.
- 9 F. U. Rehman, F. Iftikhar, C. Zhao, Z. Sajid and R. e M. Qazi, in *Gold Nanoparticles for Drug Delivery*, ed. P. Kesharwani, Academic Press, 2024, 251–276.
- 10 Daily gold nanocrystal drink promising as MS and Parkinson's treatment, <https://newatlas.com/medical/gold-nanocrystals-energy-activity-brain-neurodegenerative-disease/>, (accessed 25 May 2024).
- 11 Gold Nanocrystal Treatment Shows Promise for Neurodegenerative Diseases, <http://www.technologynetworks.com/neuroscience/news/gold-nanocrystal-treatment-shows-promise-for-neurodegenerative-diseases-384029>, (accessed 25 May 2024).
- 12 J. Ren, R. B. Dewey, A. Rynders, J. Evan, J. Evan, S. Ligozio, K. S. Ho, P. V. Sguigna, R. Glanzman, M. T. Hotchkin, R. B. Dewey and B. M. Greenberg, Evidence of brain target engagement in Parkinson's disease and multiple sclerosis by the investigational nanomedicine, CNM-Au8, in the REPAIR phase 2 clinical trials, *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, **21**, 478.
- 13 Gold nanoparticles reverse brain deficits in multiple sclerosis, Parkinson's, <https://www.utsouthwestern.edu/newsroom/articles/year-2024/feb-gold-nanoparticles-brain-deficits.html>, (accessed 26 May 2024).
- 14 L. Yao, D. Bojic and M. Liu, Applications and safety of gold nanoparticles as therapeutic devices in clinical

- trials, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2023, **13**, 960–967.
- 15 U. S. M. Center, Gold nanoparticles found to reverse brain deficits in multiple sclerosis and Parkinson's, <https://phys.org/news/2024-02-gold-nanoparticles-reverse-brain-deficits.html>, (accessed 26 May 2024).