

**Designação do Projeto | NewFood4Thought:** Exploração do potencial de nutrientes bioativos para a prevenção da doença de Alzheimer e do envelhecimento cognitivo através de ensaios in vitro, verificação in vivo e quantificação dos benefícios para a saúde in silico/ Exploring the potential of bioactive nutrients for the prevention of Alzheimer's disease and cognitive aging through in vitro assays, in vivo verification, and in silico quantification of health benefits

**Código do Projeto |** PTDC/ASP-PLA/28350/2017

**Proponente |** Instituto Português do Mar e da Atmosfera, I.P.

**Participantes |** Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa)

**Investigador Responsável |** Narcisa Maria Mestre Bandarra (IPMA)

**Co-IR |** Isabel Palmira Joaquim Castanheira

**Data de início |** 19-09-2018

**Data de conclusão |** 18-09-2021

**Investimento total elegível |** 231 955,17€

**Investimento total elegível-INSA |** 50 000€

**Programa financiador |** OE

#### **Breve Descrição do Projeto |**

O projeto NewFood4Thought procura encontrar soluções nutricionais que contribuam para a redução dos problemas de saúde ligados ao declínio cognitivo, seja a um nível moderado ou de patologia grave (doença de Alzheimer). Para cumprir este objetivo, será realizado um estudo em profundidade com recurso a biomarcadores e usados métodos analíticos que lancem luz sobre os mecanismos que despoletam o processo de declínio cognitivo e uma modelação matemático-estatística avançada que limite enviesamentos e assegure uma avaliação realista de possíveis efeitos da dieta na saúde cognitiva.

Tem sido sugerida uma ligação entre o consumo de ácidos gordos polinsaturados  $\Omega 3$ , em particular, ácido docosahexaenóico (DHA), e uma menor intensidade dos processos

de declínio da função cognitiva. Vários estudos têm salientado a importância de vitaminas do complexo B (em especial B9 e B12) e selênio (Se) para o bom funcionamento do sistema nervoso e a manutenção de uma atividade neuronal sã. Especificamente, tem sido chamada a atenção para a menor absorção de alguns destes nutrientes essenciais em resultado do envelhecimento do trato gastrointestinal. Este é um aspeto fundamental que sublinha a importância dos aspetos nutricionais para a saúde dos tecidos neuronais. Por conseguinte, o estado atual de conhecimento suscita a hipótese da existência de uma interação positiva, porventura sinérgica, entre o DHA e vitaminas do complexo B e o Se na prevenção do envelhecimento das capacidades cognitivas. Daqui decorre a opção pela formulação de um protótipo nutracêutico, constituído por cavala (rica em DHA, Se e vitamina B12) e quinoa (rica em vitamina B9). Embora a quinoa tenha pouca importância na alimentação ocidental, a sua composição específica justifica a sua escolha, sendo o seu custo económico contrabalançado pela cavala, um peixe acessível e barato.

Para entender melhor o elo entre componentes dietéticos e o estado das funções cognitivas, este projeto pretende explorar os diferentes segmentos que separam a ingestão de um alimento da bioatividade dos seus componentes nos neurónios. Um primeiro segmento diz respeito à bioacessibilidade dos referidos constituintes, usando-se um modelo avançado de digestão *in vitro* para a aquilatação destes efeitos. Um segundo aspeto a considerar é o destino metabólico dos nutrientes bioativos escolhidos. Tal irá requerer um modelo animal para o estudo *in vivo* com colheita de sangue e outros tecidos e análise destes. Neste contexto, será crucial quantificar os teores de docosanóides (metabolitos do DHA), das diferentes formas de Se (selenito, selenato, selenometionina) e dos metabolitos dos vitâmeros. Diferentes dosagens dos nutrientes-chave serão correlacionadas com alterações quantificadas dos biomarcadores e indicadores. Deste modo, os resultados obtidos lançarão luz na relação dose-resposta entre os referidos compostos bioativos e a função cognitiva.

## **Project Summary |**

The NewFood4Thought project seeks to find nutritional solutions that contribute to the reduction of health problems linked to cognitive decline, whether at a moderate or severe level (Alzheimer's disease). To achieve this objective, an in-depth study using biomarkers, analytical methods that shed light on the mechanisms of cognitive decline and an advanced mathematical-statistical modeling that limits biases and ensures a realistic evaluation of possible effects of diet on cognitive health.

A connection has been suggested between the consumption of polyunsaturated fatty acids  $\Omega 3$ , in particular, docosahexaenoic acid (DHA), and a lower intensity of the processes of cognitive decline. Several studies have highlighted the importance of B vitamins (in particular B9 and B12) and selenium (Se) for the proper functioning of the nervous system and the maintenance of healthy neuronal activity. Specifically, attention has been drawn to the lower absorption of some of these essential nutrients because of the ageing of the gastrointestinal tract. This is a fundamental aspect that underlines the importance of nutritional aspects for the health of neuronal tissues. Therefore, the current state of knowledge raises the hypothesis of a positive synergistic interaction between DHA and B vitamins and the prevention of aging of cognitive abilities. This results in the option of formulating a nutraceutical prototype composed of mackerel (rich in DHA, Se and vitamin B12) and quinoa (rich in vitamin B9). Although quinoa is of little importance in Western diet, its specific composition justifies its choice, and its economic cost is counterbalanced by mackerel, an affordable fish.

To better understand the link between dietary components and the state of cognitive functions, this project aims to explore the different steps that separate a food's ingestion from the bioactivity of its components in neurons. A first step concerns the bioaccessibility of the said constituents, using an advanced *in vitro* digestion model for the evaluation of these effects. A second aspect to consider is the metabolic fate of the chosen bioactive nutrients. This will require an animal model for *in vivo* study with collection of blood and other tissues and analysis of these. In this context, it will be crucial to quantify the levels of docosanoids (DHA metabolites), the different forms of

Se (selenite, selenate, selenomethionine) and vitamer metabolites. Different dosages of key nutrients will be correlated with quantified changes in biomarkers and indicators. Thus, the results obtained will shed light on the dose-response relationship between said bioactive compounds and cognitive function.