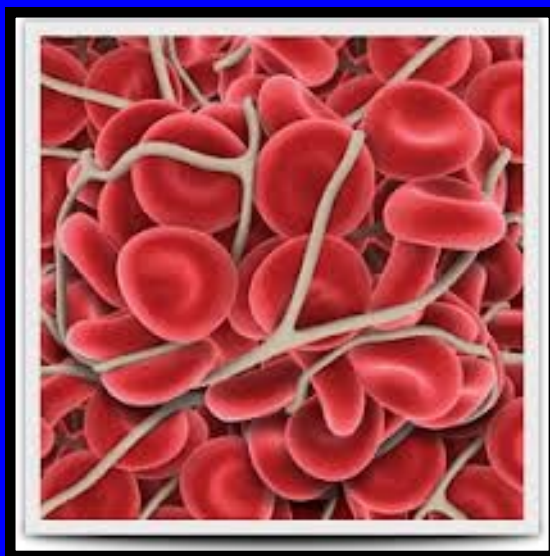




NATTO-E

(NATTOKINASE)



ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA

COADJUVANTE NO TRATAMENTO DOENÇAS CARDÍACAS

COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO ALZHEIMER



NATTO-E

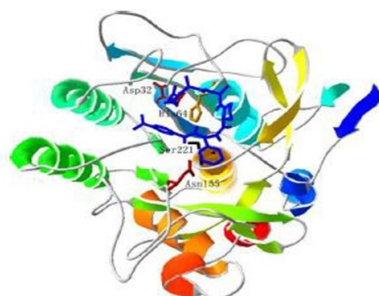
(NATTOKINASE)

NOME QUÍMICO: Nattokinase [EC 3.4.21.-]; Serine Endopeptidase

FÓRMULA MOLECULAR: Sequencia de Aminoácidos – AQSVPYGISQIKAPA-LHSQGYTGS.

PESO MOLECULAR: ~ 27 kDa

FÓRMULA ESTRUTURAL:



[4]

DOSAGEM USUAL: 50 mg a 200 mg / dia (1200 CFU = 100 mg)

1) INTRODUÇÃO

1.1 Natto

Alimento tradicional japonês feito a partir de soja fermentada associada a bactéria *Bacillus subtilis*. Conhecido como uma rica fonte de proteínas, o natto e o mi-sô - pasta de soja, formaram uma fonte vital de nutrição no Japão feudal. Natto possui cheiro e sabor forte e textura viscosa. Utilizado com propósitos medicamentosos para doenças cardíacas e vasculares há mais de 1000 anos, especialmente na Regiões Orientais do Japão (Kanto, Tohoku e Hokkaido). [1], [2]

1.2 Nattokinase

Enzima fibrinolítica potente extraída e purificada a partir do alimento japonês chamado "NATTO". É uma protease da serina do tipo subtilisina composta por 275 resíduos de aminoácidos. Nattokinase foi descoberta por um Químico Fisiologista japonês, que após testar mais de 173 alimentos naturais como potenciais



NATTO-E

(NATTOKINASE)

agentes trombolíticos, encontrou o que estava procurando quando Natto caiu sobre um trombo artificial (fibrina) em uma placa de Petri a 37 ° C (aproximadamente a temperatura corpórea). O trombo em torno do natto dissolveu-se gradualmente e após 18 horas tinha desaparecido por completo. O químico chamou a recente descoberta de enzima "nattokinase", que significa "enzima de natto". [3]

1.3 Benefícios:

- ajuda na normalização da pressão arterial;
- ajuda na prevenção da formação de coágulos sanguíneos e consequente dissolução natural dos coágulos existentes;
- dissolve com sucesso a fibrina e aprimora a capacidade natural do sistema para manter os vasos sanguíneos limpos;
- aumenta a produção natural de plasmina do corpo, bem como outros componentes de dissolução de coágulos sanguíneos importantes, como uroquinase;
- ajudar na prevenção de: angina, derrame, veias varicosas, espasmos e dores musculares;
- ajuda na prevenção da doença de Alzheimer. [5]

1.4 Contra-indicações

A Nattokinase não deve ser usada por pessoas com coagulopatia, ou por pessoas que estejam recebendo Coumadin (varfarina), aspirina, ou qualquer outro medicamento que influencie a coagulação sanguínea (a menos que esteja sob a supervisão de um médico). [5]



NATTO-E

(NATTOKINASE)

2) MECANISMO DE AÇÃO

2.1 NATTOKINASE & ATIVIDADE TROMBOLÍTICA

O corpo humano produz vários tipos de enzimas na formação do trombo, mas apenas uma enzima é responsável pela sua dissolução - a plasmina.

As propriedades de nattokinase assemelham-se a plasmina. Ela aumenta a capacidade natural do corpo no combate a formação de coágulos sanguíneos de várias formas diferentes;

- dissolvendo a fibrina diretamente;
- aumentando a produção no corpo de plasmina e outros agentes de dissolução do coágulo, incluindo a uroquinase (endógena). [6],[7]

2.2 NATTOKINASE & PRESSÃO ARTERIAL

Estudos demonstraram que **Nattokinase** tem a capacidade de baixar a pressão sanguínea, atuando como um inibidor da ECA natural. Isto significa que ele causa bloqueio da ação da enzima conversora da angiotensina, menor formação de angiotensina II - potente vasoconstritor e estimulador da aldosterona.

Em estudos clínicos, nattokinase demonstrou redução de 10 por cento em leituras de pressão total no sangue. [8]



NATTO-E

(NATTOKINASE)

2.3 NATTOKINASE & DOENÇA DE ALZHEIMER

A fibrina é uma proteína que é naturalmente encontrado no sangue e é responsável pela formação de coágulos de sangue e tecido cicatricial. Normalmente, nossos corpos mantêm os níveis de fibrina em cheque com enzimas que quebram qualquer excesso de fibrina. No entanto, com o avançar da idade as enzimas que quebram as fibrinas vão se tornando mais escassas, permitindo desta maneira, maior produção de fibrina. Isso pode levar ou contribuir para muitas doenças graves, incluindo o mal de Alzheimer.

Uma das causas da Doença de Alzheimer é a formação de placas rígidas entre as células cerebrais. Estas placas são constituídas por uma proteína denominada beta-amilóide - pequeno fragmento de uma proteína produzida naturalmente no cérebro denominada proteína precursora de amilóide. Beta-amilóide é geralmente repartido e eliminado, mas isso não ocorre de forma tão eficiente à medida que envelhecemos.

Existe uma barreira que impede que substâncias nocivas no sangue entrem dentro do cérebro - barreira hematoencefálica.

Estudos têm demonstrado que o avançar da idade está relacionado com danos na barreira hematoencefálica, permitindo que as proteínas de fibrina e de outras substâncias transpassem esta barreira e atinjam o cérebro. Uma vez no interior do cérebro, a fibrina junta com qualquer beta-amilóide e ocorre a formação de coágulos. Estes coágulos obstruem o fluxo sanguíneo e contribuem para a inflamação, causando danos cerebrais e conduzindo à perda de memória e outros problemas associados com a doença de Alzheimer.

Os pesquisadores vêm estudando a fibrina como uma forma potencial para tratamento do Alzheimer. Cientistas da *Universidade Rockefeller*, descobriram que podiam reduzir a inflamação e danos dos vasos sanguíneos cerebrais de



NATTO-E

(NATTOKINASE)

ratinhos com Alzheimer, diminuindo a quantidade de fibrina no sangue com uma enzima natural - NATTOKINASE.

Um outro estudo posterior mostrou que a ruptura da fibrina reduziu a quantidade de depósitos de amilóide encontradas nos vasos sanguíneos do cérebro de ratos com Alzheimer, e conseqüentemente causando melhorias em sua memória. [9],[10],[11],[12],[13]

3) ESTUDOS CIENTÍFICOS

3.1 Efeito Trombolítico de nattokinase num modelo de trombose induzida quimicamente em ratos.

Objetivo: neste estudo, foram investigados os efeitos trombolíticos de nattokinase sobre um trombo na artéria carótida comum de rato no qual as células endoteliais da parede do vaso foram feridos por ácido acético.

Estudo: parte do vaso ocluído fora corado para CD61 antígeno por imunofluorescência, utilizando um anticorpo monoclonal, o antígeno foi localizado em torno da superfície dos vasos sanguíneos obstruídos. Este resultado sugeriu que a trombose oclusiva foi causada por agregação de plaquetas. Além disso, a trombólise com a uroquinase (UK; 50000 UI / kg, iv) ou ativador de plasminogênio tecidual (tPA; 13300 UI / kg, iv) no modelo foi observada para restaurar o fluxo de sangue ao longo de um período de acompanhamento de 60 min. Os resultados indicaram que o modelo induzido quimicamente foi útil para o rastreamento e avaliação de um agente trombolítico. A avaliação da atividade trombolítica de nattokinase usando este modelo foi comparada com plasmina e elastase.

Resultados: a recuperação do fluxo de sangue arterial com nattokinase, plasmina e elastase foram 62,0 + / - 5,3%, 15,8 + / - 0,7% e 0%, respectivamente.

Conclusão: os resultados indicam que a atividade trombolítica de nattokinase é mais forte do que a plasmina ou elastase in vivo. [14]

3.2 Efeitos da Nattokinase sobre a pressão arterial

O objetivo deste estudo foi examinar os efeitos que a suplementação de nattokinase exerceu sobre a pressão arterial em indivíduos com pré-hipertensão ou hipertensão em estágio 1.

O estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Neste, 86 participantes com idades entre 20 e 80 anos de idade, com pressão sanguínea sistólica inicial não tratada de 130 a 159 mmHg receberam **nattokinase** (2.000 FU / cápsula) ou uma cápsula de placebo durante 8 semanas.

Ao final do protocolo, 73 dos 86 participantes completaram o protocolo. Comparado com o grupo controle, as mudanças líquidas na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica ao final das 8 semanas foram (ver fig.1):

Pressão Sistólica: -5,55 mmHg (95% intervalo de confiança [IC], -10,5 a -0,57 mmHg; $p < 0,05$)

Pressão Diastólica: -2,84 mmHg (IC, -5,33 a -0,33 mmHg, $p < 0,05$), respectivamente, após a intervenção de 8 semanas.

Conclusão: a suplementação com nattokinase resultou numa redução tanto da pressão sistólica quanto da diastólica.

Estes achados sugerem que o aumento da ingestão de nattokinase pode desempenhar um papel importante na prevenção e tratamento da hipertensão. [15]

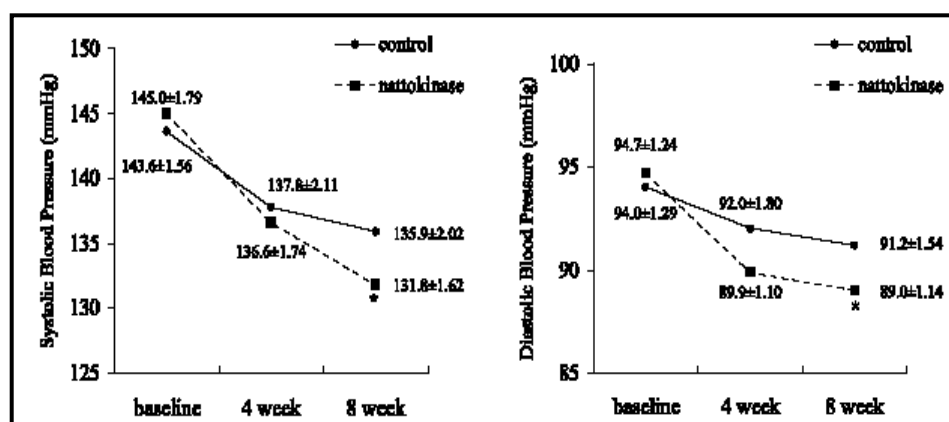


Fig.1



NATTO-E

(NATTOKINASE)

3.3 Transporte de nattokinase sobre o trato intestinal de ratos.

Administração intraduodenal de nattokinase (NK) a uma dose de 80 mg / kg, resultou na degradação de fibrinogênio no plasma, sugerindo transporte de NK através do trato intestinal de ratos normais. A ação de NK na clivagem de fibrinogênio no plasma a partir de amostras de sangue tiradas a intervalos após a administração intraduodenal da enzima foi analisada por eletroforese em gel de dodecilsulfato de sódio de sulfato de poliacrilamida (SDS-PAGE) e análise através de *Western blotting* com uma cadeia gama de fibrinogênio anti-anticorpo. Em paralelo com o processo de degradação, os tempos de recalcificação de plasma foram notavelmente prolongados com NK. Os resultados indicam que NK é absorvido a partir do trato intestinal de ratos, e que NK cliva o fibrinogênio no plasma após a administração intraduodenal da enzima. [16]

3.4 Aumento da atividade fibrinolítica do plasma por administração oral de nattokinase.

Confirmou-se que a administração oral de Nattokinase (ou natto) produziu um aumento leve e frequente da atividade fibrinolítica do plasma, tal como indicado pelos parâmetros fibrinolíticos e produção de ativador do plasminogênio tecidual. Cápsulas NK foram também administrados por via oral a cães com trombose induzida experimentalmente, e a lise do trombo foi observado por angiografia. Os resultados obtidos sugerem que a Nattokinase representa um composto para utilização possível, não só no tratamento de embolia, mas também na prevenção da doença. [17]



NATTO-E

(NATTOKINASE)

3) REFERÊNCIAS:

1. Soy intake shown to reduce mortality rate from cancer and CVD. Nagata C. Ecological study of the association between soy product intake and mortality from cancer and heart disease in Japan. *Int J Epidemiol*. 2000 Oct;29 (5):832-6.
2. Fujita M, Nomura K, Hong K, Ito Y, Asada A, Nishimuro S. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 Dec 30;197 (3):1340-7 Biotechnology Research Laboratories, JCR Pharmaceuticals Co., Ltd., Kobe, Japan.
3. Wang C, Du M, Zheng D, et al. Purification and characterization of Nattokinase from *Bacillus subtilis* Natto B-12. *J Agric Food Chem*; 2009; 57: 9722-9.
4. Zheng ZL, Zuo ZY, Liu ZG, et al. Construction of a 3D model of nattokinase, a novel fibrinolytic enzyme from *Bacillus natto*. A novel nucleophilic catalytic mechanism for nattokinase. *J Mol Graph Model*. 2005; 23 (4): 373-80.
5. http://biovea-brasil.com/product_detail.aspx?NAME=NATTOKINASE-50mg-120-C%C3%A1psulas-de-Gel&PID=3136&OS=204#top-of-page
6. Prevent Heart Attack and Stroke with Potent Enzyme that Dissolves Deadly Blood Clots in Hours. Health Sciences Institute, March 2002.
7. Sumi H. Interview With Doctor of Medicine Hiroyuki Sumi. Japan Bio Science Laboratory Co. Ltd.
8. Maruyama M, Sumi H. Effect of Natto Diet on Blood Pressure. *JTTAS*, 1995.
9. Vinters HV, Wang ZZ, Secor DL. Brain parenchymal and microvascular amyloid in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 1996;6(2):179-195.
10. Paul J, Strickland S, Melchor JP. Fibrin deposition accelerates neurovascular damage and neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. *J Exp Med*. 2007; 204(8):1999-2008.
11. Merkle DL, Cheng CH, Castellino FJ, Chibber BA. Modulation of fibrin assembly and polymerization by the beta-amyloid of Alzheimer's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(6):650-658.
12. Cortes-Canteli M, Paul J, Norris EH, et al. Fibrinogen and beta-amyloid association alters thrombosis and fibrinolysis: a possible contributing factor to Alzheimer's disease. *Neuron*. 2010;66(5):695-709.
13. Deane R, Zlokovic BV. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4(2):191-197.
- Hsu RL, Lee KT, Wang JH, Lee LY, Chen RP. Amyloid-degrading ability of nattokinase from *Bacillus subtilis* natto. *J Agric Food Chem*. 2009;57(2):503-508.
14. Fujita M, Hong K, Ito Y, Fujii R, Kariya K, Nishimuro S; Thrombolytic effect of nattokinase on a chemically induced thrombosis model in rat; *Biol Pharm Bull*. 1995 Oct;18(10):1387-91.
15. Kim JY, Gum SN, Paik JK, et al. Effects of nattokinase on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2008; 31(8): 1583-8.
16. Fujita M, Hong K, Ito Y, Misawa S, Takeuchi N, Kariya K, Nishimuro S. Transport of nattokinase across the rat intestinal tract. *Biol Pharm Bull* 1995 Sep; 18 (9): 1194-6.
17. Sumi H, Hamada H, Nakanishi K, Hiratani H; Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase; *Acta Haematol*. 1990;84(3):139-43; Department of Physiology, Miyazaki Medical College, Japan.