



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017008734-0 B1



(22) Data do Depósito: 02/11/2015

(45) Data de Concessão: 23/11/2021

(54) Título: ACELERADOR DE PRODUÇÃO DE PROTEÍNA TAU E AGENTE PREVENTIVO OU TERAPÊUTICO E COMPOSIÇÃO ALIMENTÍCIA PREVENTIVA OU TERAPÊUTICA PARA DOENÇAS CAUSADAS POR DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA TAU

(51) Int.Cl.: A61K 35/62; A23L 33/10; A61P 25/28; A61P 43/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/11/2014 JP 2014-223977.

(73) Titular(es): WELL STONE CO..

(72) Inventor(es): YOICHI ISHII; TAKAYUKI NEMOTO; TAKESHI OKAMOTO.

(86) Pedido PCT: PCT JP2015080934 de 02/11/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/072392 de 12/05/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/04/2017

(57) Resumo: ACELERADOR DE PRODUÇÃO DE PROTEÍNA TAU E AGENTE PREVENTIVO OU TERAPÊUTICO E COMPOSIÇÃO ALIMENTÍCIA PREVENTIVA OU TERAPÊUTICA PARA DOENÇAS CAUSADAS POR DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA TAU, sendo um objetivo da presente invenção fornecer um acelerador de produção de proteína Tau que contém um produto natural como um ingrediente ativo; um agente preventivo ou terapêutico para uma doença causada por deficiência de proteína Tau; e uma composição alimentícia preventiva ou terapêutica para uma doença causada por deficiência de proteína Tau, sendo que são fornecidos: um acelerador de produção de proteína Tau que contém um pó seco, um produto moído e/ou um extrato de uma minhoca como um ingrediente ativo; um agente preventivo ou terapêutico para uma doença causada por deficiência de proteína Tau; e uma composição alimentícia preventiva ou terapêutica para uma doença causada por deficiência de proteína Tau, sendo que a doença causada por deficiência de proteína Tau é preferencialmente doença de Alzheimer.

ACELERADOR DE PRODUÇÃO DE PROTEÍNA TAU E AGENTE PREVENTIVO OU TERAPÊUTICO E COMPOSIÇÃO ALIMENTÍCIA PREVENTIVA OU TERAPÊUTICA PARA DOENÇAS CAUSADAS POR DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA TAU

[001] CAMPO DA TÉCNICA

[002] A presente invenção refere-se a um acelerador de produção de proteína Tau; um agente preventivo ou terapêutico para uma doença causada por deficiência de proteína Tau e uma composição alimentícia para o tratamento ou prevenção de uma doença causada por deficiência de proteína Tau.

[003] ESTADO DA TÉCNICA

[004] As proteínas Tau são um tipo de proteína associada ao microtúbulo. As proteínas Tau são particularmente abundantes em neurônios do sistema nervoso central e têm uma função de ligação a uma proteína chamada tubulina que constitui principalmente um componente de citoesqueleto, microtúbulos e que estabiliza, desse modo, microtúbulos e promove a montagem de tubulina em microtúbulos. Além de tubulina, as proteínas Tau também são conhecidas por se associarem a outras moléculas de sinalização (família Src, PI3K, Fyn) e por promoverem o surgimento de neurite e prolongamento de cones de crescimento de nervos (consultar, por exemplo, os Documentos não patente 1 a 3).

[005] A fosforilação das proteínas Tau pode ocorrer excessivamente *in vivo*. Quando as proteínas Tau são excessivamente fosforiladas, sua ligação à tubulina é inibida e, como um resultado, os microtúbulos são reduzidos ou os microtúbulos são desestabilizados e o transporte de substância intracelular é suprimido (consultar, por exemplo, Documentos não patente 4 e 5). As proteínas Tau excessivamente fosforiladas se agregam entre si para formar

agregados denominados emaranhados neurofibrilares. A doença de Alzheimer e a paralisia supranuclear progressiva que envolvem tal formação de emaranhados neurofibrilares são classificadas em doenças neurodegenerativas chamadas tauopatia.

[006] Foram propostos métodos de tratamento de uma tauopatia compensando-se as funções das proteínas Tau. Por exemplo, a Patente nº U.S. 5.580.898 sugere o uso de paclitaxel [TAXOL (marca registrada)] para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer através da estabilização de microtúbulos. Adicionalmente, o Documento de Patente 1 descreve um método terapêutico eficaz de tauopatia com uso de um estabilizador de microtúbulo, epotilona D.

[007] Enquanto isso, principalmente nos países orientais, os extratos de minhoca e os pós de minhoca seca foram usados desde tempos antigos como agentes preventivos e agentes terapêuticos para várias doenças e exemplos de seu uso que foram conhecidos incluem agentes redutores de pedra na bexiga, agentes promotores de excreção de pedra na bexiga, agentes terapêuticos para icterícia, agentes tônicos ocitócicos, agentes de crescimento de cabelo, afrodisíacos, antipiréticos, agentes terapêuticos para convulsão, promotores de circulação sanguínea, agentes terapêuticos para hemiplegia, analgésicos indiretos, diuréticos, agentes anti-hipertensivos e antiasmáticos.

[008] Entretanto, nenhum relatório foi feito do uso de minhocas para a prevenção e tratamento de tauopatia, tal como doença de Alzheimer.

[009] DOCUMENTOS RELACIONADOS À TÉCNICA

[010] DOCUMENTO DE PATENTE

[011] Documento de Patente 1: Publicação de Pedido de Patente Não Examinado (Tradução de Pedido de PCT) nº JP 2011-

522782

[012] DOCUMENTOS DE NÃO PATENTE

[013] Documento de não patente 1: Lee, G. Biochimica et Biophysica Acta (2005) 1739: 323/330

[014] Documento de não patente 2: Reynolds, CH et al., The Journal of Biological Chemistry (2008) 283: 18.177/18.186

[015] Documento de não patente 3: Nemoto, T et al., Neurochemistry International (2011) 59: 880/888

[016] Documento de não patente 4: Bramblett GT, et al., Neuron (1993) 10: 1.089 a 1.099.

[017] Documento de não patente 5: Yoshida H, T al., J Neurochem (1993) 61: 1.183 a 1.186

[018] SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[019] PROBLEMAS A SEREM SOLUCIONADOS PELA INVENÇÃO

[020] Acredita-se que o tratamento de tauopatia, tal como doença de Alzheimer, envolve a administração de fármaco ao longo do tempo; por essa razão, um fármaco que é seguro e que tem poucos efeitos colaterais é particularmente necessário e há, desse modo, uma demanda por um agente terapêutico ou preventivo naturalmente derivado que compensa as funções de proteína Tau que não funciona normalmente devido à fosforilação.

[021] Em vista do que foi descrito acima, um objetivo da presente invenção é fornecer um acelerador de produção de proteína Tau que compreende um produto natural como um ingrediente ativo; um agente terapêutico ou preventivo para doenças causadas por deficiência de proteína Tau, bem como uma composição alimentícia e uma composição farmacêutica para um aprimoramento dos sintomas de doenças causadas por deficiência de proteína Tau.

[022] MEIOS PARA SOLUCIONAR OS PROBLEMAS

[023] Ou seja, o acelerador de produção de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é distinguido pelo fato de que compreende um pó seco, um produto moído e/ou um extrato de uma minhoca como um ingrediente ativo.

[024] O agente preventivo ou terapêutico para uma doença causada por deficiência de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é distinguido pelo fato de que compreende o acelerador de produção de proteína Tau descrito acima.

[025] A composição alimentícia preventiva ou terapêutica para uma doença causada por deficiência de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é distinguida pelo fato de que compreende o acelerador de produção de proteína Tau descrito acima.

[026] No agente preventivo ou terapêutico para uma doença causada por deficiência de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é preferencial que a doença causada por deficiência de proteína Tau seja doença de Alzheimer.

[027] Na composição alimentícia preventiva ou terapêutica para uma doença causada por deficiência de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é preferencial que a doença causada por deficiência de proteína Tau seja doença de Alzheimer.

[028] O método de produção de um acelerador de produção de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é distinguido pelo fato de que compreende o uso de um pó seco, um produto moído ou um extrato de uma minhoca.

[029] O método de produção de um agente preventivo ou terapêutico para uma doença causada por deficiência de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é distinguido pelo fato de que compreende o uso de um pó seco, um produto moído ou um extrato de

uma minhoca.

[030] O método de produção de uma composição alimentícia preventiva ou terapêutica para uma doença causada por deficiência de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é distinguido pelo fato de que compreende o uso de um pó seco, um produto moído ou um extrato de uma minhoca.

[031] O método de promoção de produção de proteína de Tau, de acordo com a presente invenção, é distinguido pelo fato de que compreende o uso de um pó seco, um produto moído e/ou um extrato de uma minhoca.

[032] O pó seco, o produto moído ou o extrato de uma minhoca, de acordo com a presente invenção, é para o uso no tratamento de uma doença causada por deficiência de proteína Tau.

[033] O método de tratamento ou prevenção de uma doença causada por deficiência de proteína Tau, de acordo com a presente invenção, é distinguido pelo fato de que compreende administração de um pó seco, um produto moído e/ou um extrato de uma minhoca a um indivíduo em uma dose eficaz.

[034] EFEITOS DA INVENÇÃO

[035] De acordo com a presente invenção, um acelerador de produção de proteína Tau que compreende um produto natural como um ingrediente ativo, um agente terapêutico ou preventivo para doenças causadas por deficiência de proteína Tau, bem como uma composição alimentícia e uma composição farmacêutica para um aprimoramento dos sintomas de doenças causadas por deficiência de proteína Tau podem ser fornecidos.

[036] BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[037] **A Figura 1** fornece fotografias que mostram os resultados de técnica de Western blot que foi realizada para investigar

as mudanças nas quantidades de proteína Tau (Tau), Akt, GSK-3 β e β -actina produzida em neurônios do hipocampo de ratos durante a cultura em um meio de cultura com pó de minhoca seca dissolvido (48 horas, 37 °C, concentração de pó de minhoca seca dissolvido: 100 ng/ml) bem como as mudanças nas quantidades de proteína fosforilada Tau (Tau), Akt e GSK-3 β (pTau, pAkt e pGSK-3 β , respectivamente). As colunas "-" e "+" mostram os resultados de cultura de neurônios do hipocampo de ratos em um meio de cultura NM5 e um meio de cultura preparado dissolvendo-se pó de minhoca seca em um meio de cultura NM5 (100 ng/ml), respectivamente. Observa-se, aqui, que as proteínas Tau, Akt e GSK-3 β foram avaliadas com uso de Ser396, Ser473 e Ser9 como um índice de fosforilação, respectivamente.

[038] **A Figura 2** fornece gráficos que mostram as concentrações de proteína Tau (Tau), Akt e GSK-3 β , bem como as concentrações de proteína fosforilada Tau (pTau), Akt (pAkt) e GSK-3 β (pGSK-3 β), que foram quantificadas a partir dos resultados de técnica de Western blot mostrados na Figura 1 com uso de um software de análise de imagem ImageJ64. **A Figura 2A** mostra, a partir do lado esquerdo, a concentração de pTau e a concentração de proteína Tau, em que ambas são baseadas em β -actina, bem como na razão de pTau, em relação à proteína Tau; a Figura 2B mostra, a partir do lado esquerdo, a concentração de pAkt e a concentração de Akt, em que ambas são baseadas em β -actina, bem como na razão de pAkt em relação a Akt; e a Figura 2C mostra, a partir do lado esquerdo, a concentração de pGSK-3 β e a concentração de GSK-3 β , em que ambas são baseadas em β -actina, bem como na razão de pGSK-3 β em relação a GSK-3 β .

[039] **A Figura 3A** fornece fotografias que mostram os

resultados de técnica de Western blot que foi realizada para investigar as mudanças nas quantidades das proteínas Tau (Tau) e β -actina produzidas em neurônios do hipocampo de ratos durante a cultura em um meio de cultura com pó de minhoca seca dissolvido (48 horas, 37 °C), de acordo com mudanças na concentração de pó de minhoca seca dissolvido; e a Figura 3B é um gráfico que mostra as mudanças na concentração de proteína Tau com base em β -actina, que foram quantificadas com uso de um software de análise de imagem ImageJ64.

[040] **A Figura 4A** fornece fotografias que mostram os resultados de técnica de Western blot que foi realizada para investigar as mudanças nas quantidades das proteínas Tau (Tau) e β -actina produzidas em neurônios do hipocampo de ratos durante a cultura em um meio de cultura com pó de minhoca seca dissolvido (37 °C, concentração de pó de minhoca seca dissolvido: 100 ng/ml), de acordo com as mudanças na duração do período de cultura; e a Figura 4B é um gráfico que mostra as mudanças na concentração de proteína Tau com base em β -actina, que foram quantificadas com uso de um software de análise de imagem ImageJ64.

[041] **A Figura 5** mostra imagens com imunomarcacão por fluorescência de proteína Tau (Tau) e pTau em neurônios do hipocampo de ratos que foram cultivados a t 37 °C por 48 horas em um meio de cultura NM5 ou em um meio de cultura preparado dissolvendo-se pó de minhoca seca em um meio de cultura NM5 (100 ng/ml). A fileira superior (Nenhum) mostra as imagens com fluorescência obtidas para os neurônios do hipocampo de ratos no meio de cultura, enquanto a fileira inferior (RW) mostra as imagens com fluorescência obtidas para os neurônios do hipocampo de ratos no meio de cultura com pó de minhoca seca dissolvido. A coluna esquerda

mostra as imagens com fluorescência de proteína Tau; a coluna central mostra as imagens com fluorescência de pTau; e a coluna direita mostra as imagens com fluorescência de proteína Tau e pTau.

[042] MODOS PARA REALIZAR A INVENÇÃO

[043] No método da presente invenção, a minhoca usada como uma matéria-prima não é particularmente restrita, e os exemplos de minhocas que podem ser usadas incluem *L. umbricusrubellus*, *Lumbricus terrestris*, *Eisenia foetida*, *Allolobophora caliginosa*, *Dendrobaena octaedra*, *Allolobophora japonica* Michaelsen, *Drawida hattamimizu* Hatai, *Pheretima divergens* Michaelsen, *Pheretima communissima*, *Pheretima agrestis*, *Pheretima sieboldi* Horst, *Pheretima hilgendorfi*, *Pontodrilus matsushimensis* Iizuka, *Tubifex hattai* Nomura, e *Limnodrilus gotoi* Hatai (= *L. Socialis* Stephenson).

[044] Na presente invenção, o termo "pó seco" de uma minhoca significa pó obtido secando-se um produto moído ou um extrato de uma minhoca pré-tratada ou não tratada. O termo "produto moído" de uma minhoca significa uma minhoca pré-tratada ou não tratada moída em uma forma de pasta ou líquida. O termo "extrato" de uma minhoca significa um extrato obtido dissolvendo-se uma minhoca pré-tratada ou não tratada ou um produto moído da mesma em água ou um solvente orgânico e, subsequentemente, removendo-se ou separando-se frações insolúveis. O pré-tratamento não é particularmente restrito e exemplos do mesmo incluem o tratamento descrito abaixo para a remoção de sujeira e similares. Adicionalmente, o pó seco, o produto moído e o extrato de uma minhoca também podem ser submetidos a um pós-tratamento, exemplos dos quais incluem granulação, filtração, purificação, concentração, diluição e ajuste de pH.

[045] O método de trituração para obtenção de um produto moído de uma minhoca não é particularmente restrito, e a trituração pode ser realizada com uso, por exemplo, de um homogeneizador, um liquidificador, um homomisturador, um triturador ou um aparelho de esmagamento de célula de alta pressão.

[046] O método de extração para obtenção de um extrato de uma minhoca não é particularmente restrito e a extração pode ser realizada, por exemplo, dissolvendo-se o pó seco ou um produto moído da minhoca em um solvente de extração e, subsequentemente, removendo-se ou separando-se as frações insolúveis. Os exemplos do solvente de extração incluem água, soluções aquosas e solventes orgânicos, tais como etanol, acetona e acetato de etila, e esses solventes de extração podem ser individualmente usados, ou dois ou mais dos mesmos podem ser usados em combinação. Entre os mesmos, água, etanol ou uma solução aquosa de etanol é preferencialmente usado.

[047] O método de secagem para obtenção de um produto seco de uma minhoca não é particularmente restrito, e a secagem pode ser realizada por um método de secagem, tal como liofilização, secagem por calor ou secagem por aspersão. Entre os mesmos, a liofilização é preferencial pelas razões descritas acima.

[048] Na presente invenção, o pó seco, o produto moído ou o extrato da minhoca pode ser incorporado em uma quantidade eficaz, de acordo com o propósito do mesmo. A quantidade apropriada depende de uma variedade de fatores, tal como o propósito pretendido, a rota e o modo de administração e o método de produção do pó seco, ou similares, da minhoca; entretanto, com o propósito de prevenir doenças causadas por deficiência de proteína Tau ou de tratar uma doença moderada, a quantidade apropriada é preferencialmente 1

a 15.000 mg/dia, mais preferencialmente 12 a 1.800 mg/dia, ainda mais preferencialmente 120 a 180 mg/dia, em termos do peso do pó seco da minhoca obtida removendo-se as matérias digeridas que permanecem no trato digestivo da minhoca, bem como a sujeira e similares que aderem à pele da minhoca, conforme descrito abaixo, triturando-se a minhoca e, então, liofilizando-se o produto moído resultante. Adicionalmente, com o propósito de tratar uma doença grave causada por deficiência de proteína Tau, a quantidade apropriada é preferencialmente 1 a 15.000 mg/dia, mais preferencialmente, 18 a 3.600 mg/dia, ainda mais preferencialmente 180 a 360 mg/dia.

[049] As formas do acelerador de produção de proteína Tau, o agente terapêutico, o agente preventivo e a composição alimentícia da presente invenção não são particularmente restritos e podem ser qualquer um dentre uma forma sólida, uma forma de pó, uma forma semissólida e uma forma líquida.

[050] Na presente invenção, o pó seco, o produto moído ou o extrato da minhoca pode ser usado como estiver. Alternativa e particularmente, o acelerador de produção de proteína Tau, o agente terapêutico e o agente preventivo da presente invenção podem conter um veículo farmacologicamente aceitável e podem ser administrados oral ou parenteralmente (por exemplo, administração intravenosa ou administração direta ao sítio afetado) na forma de um comprimido, um grânulo, um pó, uma cápsula, uma cápsula maleável, um líquido, um produto injetável, um supositório ou um agente de liberação sustentada ou similares. Como o veículo farmacologicamente aceitável, por exemplo, um excipiente, um agente ligante, um desintegrante, um agente fluidizante, um lubrificante, um agente de revestimento, um agente de suspensão, um corante, um agente adoçante ou um

tensoativo pode ser usado, e o resultante pode ser produzido na forma de uma preparação farmacêutica comum, de acordo com um método conhecido. Adicionalmente, outro componente (ou componentes) preventivo ou terapêutico e aditivo (ou aditivos) farmacêuticamente aceitável também pode ser incorporado.

[051] Na presente invenção, particularmente no acelerador de produção de proteína Tau e na composição alimentícia da presente invenção, um aditivo (ou aditivos) usualmente usado em produtos alimentícios também pode ser incorporado. Os exemplos de aditivos que podem ser usados incluem um excipiente, um agente ligante, um desintegrante, um agente fluidizante, um lubrificante, um agente de revestimento, um agente de suspensão, um corante, um agente adoçante e um tensoativo, e o resultante pode ser produzido na forma de uma composição alimentícia comum, de acordo com um método conhecido. Adicionalmente, outro produto (ou produtos) alimentício ou componente (ou componentes) derivado de alimento pode ser incorporado também.

[052] Na presente invenção, dentre um pó seco, um produto moído e um extrato de minhocas, a partir do ponto de vista da estabilidade de armazenamento no processo de produção, é preferencial usar um pó seco de uma minhoca. O pó seco de uma minhoca pode ser dissolvido e/ou disperso em um líquido, tal como água, antecipadamente, e o resultante pode ser subsequentemente misturado com outro componente (ou componentes), exemplos dentre os quais incluem veículos convencionais e aditivos que são usados farmacêuticamente e/ou em produtos alimentícios.

[053] Na presente invenção, a doença causada por deficiência de proteína Tau não é particularmente restrita; entretanto, é preferencialmente uma tauopatia, mais preferencialmente uma

selecionada a partir do grupo que consiste em doença de Alzheimer, doença de Pick, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, encefalopatia traumática crônica, demência frontotemporal e parkinsonismo ligado ao cromossomo 17, complexo parkinsonismo-demência de Guam, demência senil com predominância de emaranhados neurofibrilares acompanhada por emaranhados neurofibrilares similares àqueles de doença de Alzheimer livre de placa amiloide, ganglioglioma, gangliocitoma, panencefalite esclerosante subaguda, esclerose tuberosa, doença de Hallervorden-Spatz, demência frontotemporal e degeneração lobar frontotemporal. A doença causada por deficiência de proteína Tau é particular e preferencialmente a doença de Alzheimer.

[054] Para administração oral de uma minhoca como uma matéria-prima, é preferencial remover as matérias digeridas que permanecem no trato digestivo da minhoca, a sujeira que adere à pele e similares. Na presente invenção, o método para tal remoção não é particularmente restrito e a remoção pode ser realizada por um método conhecido. Por exemplo, um método de permissão de que uma minhoca viva excrete solo amarelo contido no trato digestivo imergindo-se a minhoca em uma solução aquosa de um sal de alcalino, tal como um sal de sódio ou um sal de potássio (método descrito na Publicação de Pedido de Patente Não Examinado nº JP H1-47718, H1-47719, H1-47720 e H1-268639) ou um método de remoção de húmus do trato digestivo de uma minhoca viva deixando-se a minhoca em uma solução ácida aquosa mantida a 6 a 26 °C por 0,1 a 5 horas (método descrito na Publicação de Pedido de Patente Não Examinado nº JP H3-72427) pode ser empregado.

[055] Na presente invenção, como um método de remoção, é preferencial colocar a minhoca em contato com o cloreto

de metal e/ou ácido hidrocarboxílico descrito abaixo.

[056] O cloreto de metal é um cloreto de pelo menos um metal selecionado a partir do grupo que consiste em potássio, sódio, magnésio e cálcio. Ou seja, o cloreto de metal é pelo menos um selecionado a partir do grupo que consiste em potássio cloreto, cloreto de sódio, cloreto de magnésio e cloreto de cálcio. Adicionalmente, o cloreto de metal também pode ser uma mistura desses cloretos de metal, ou uma mistura de um ou mais desses cloretos de metal e outros componente (ou componentes) inócuo que pode ser adicionado aos produtos alimentícios. Os exemplos de tais misturas incluem sais dietéticos, sais de rocha e sais láuricos. O cloreto de metal pode ser usado aspergindo-se o mesmo em uma forma de pó sobre uma minhoca viva, e isso causa um contato entre a minhoca e o cloreto de metal.

[057] Após a permissão de que o cloreto de metal entre em contato com a minhoca viva, é preferencial colocar a minhoca viva em contato com um ácido hidrocarboxílico da maneira descrita abaixo. Alternativamente, a minhoca pode ser colocada em contato com um ácido hidrocarboxílico da maneira descrita abaixo, sem um contato precedente com o cloreto de metal.

[058] O contato com o ácido hidrocarboxílico também pode ser feito aspergindo-se o ácido hidrocarboxílico em uma forma de pó sobre a minhoca viva. Alternativamente, a minhoca viva pode ser imersa em uma solução aquosa do ácido hidrocarboxílico que tem um pH de 2 até 5. Em casos em que o contato com o ácido hidrocarboxílico é feito após um contato com o cloreto de metal, é preferencial que o contato com o ácido hidrocarboxílico seja feito imediatamente após o contato com o cloreto de metal. Também é preferencial que a minhoca seja lavada com água antes de ser colocada em contato com o ácido

hidrocarboxílico. Removendo-se o cloreto de metal lavando-se com água e, então, colocando-se a minhoca em contato com o ácido hidrocarboxílico, um pó de minhoca seca que tem uma alta atividade enzimática pode ser obtido. Quando a minhoca é lavada com água antes do contato com o ácido hidrocarboxílico, a lavagem da minhoca com água é realizada preferencialmente dentro de 30 minutos, mais preferencialmente dentro de 20 minutos, após a iniciação do contato com o cloreto de metal. O método de lavagem da minhoca com água não é particularmente restrito, e um método conhecido pode ser empregado.

[059] Se minhocas vivas forem deixadas em contato com pó de ácido hidrocarboxílico por um longo período, as minhocas serão mortas, de modo que suas funções vitais serão perdidas e as matérias digeridas em seus tratos digestivos não serão mais excretadas. Por essa razão, é preferencial diluir o ácido hidrocarboxílico com água tão logo quanto possível, preferencialmente dentro de 30 segundos, mais preferencialmente dentro de 20 segundos, de modo a ajustar o pH a uma faixa de 2 até 5.

[060] Visto que um ácido hidrocarboxílico cria um ambiente de vida desagradável para minhocas, as minhocas vivas, seguindo seu instinto de autopreservação, tentam melhorar o ambiente de vida através de descarga de fluidos corporais e excreção. Adicionalmente, visto que os ácidos carboxílicos têm propriedades desinfetantes, espera-se que os mesmos não apenas desempenhem um papel na promoção de excreção de matérias digeridas e similares que permanecem no trato digestivo, conforme descrito acima, mas também tenham um efeito de matar as bactérias que aderem às minhocas.

[061] No método descrito acima, qualquer ácido

hidrocarboxílico cristalino pode ser usado independentemente da quantidade de seus grupos hidróxi e grupos carboxila, desde que o mesmo assuma uma forma cristalina sob as condições de seu uso. Ou seja, o ácido hidrocarboxílico cristalino pode ser qualquer um dentre ácidos monocarboxílicos mono-hidróxi, ácidos policarboxílicos mono-hidróxi, ácidos monocarboxílicos poli-hidróxi e ácidos policarboxílicos poli-hidróxi.

[062] Os exemplos do ácido hidrocarboxílico usado na presente invenção incluem ácido glicólico, ácido láctico, ácido acético, ácido β -hidroxipropiônico, ácido α -hidróxi-n-butírico, ácido β -hidróxi-n-butírico, ácido α -hidróxi-n-valérico, ácido β -hidróxi-n-valérico, ácido málico, ácido α -metilmálico, ácido α -hidroxiglutarico, ácido β -hidroxiglutarico, ácido cítrico, ácido malônico e ácido succínico. Entre os mesmos, ácido láctico, ácido acético, ácido málico, ácido cítrico, ácido malônico e ácido succínico são preferenciais devido ao fato de que os mesmos podem ser usados em produtos alimentícios, e facilmente obtidos. Os ácidos carboxílicos descritos acima podem ser usados individualmente, ou dois ou mais dos mesmos podem ser usados em combinação.

[063] A água constitui 65% dos tecidos de uma minhoca viva. Embora as funções de autopreservação de uma minhoca viva permaneça eficaz por um certo tempo, a morte da minhoca viva resulta no início de atividades enzimáticas; por essa razão, exige-se que se controle cuidadosamente o período de colocação da minhoca viva sob um ambiente de vida desagradável. A duração desse período varia, dependendo das condições; entretanto, é usualmente em uma faixa de 3 a 180 minutos.

[064] É preferencial que a minhoca viva, desse modo, tratada com ácido hidrocarboxílico seja lavada com água e, então,

moída em um produto moído na forma líquida ou na ou forma de pasta. A lavagem é preferencialmente realizada com água pura. O método de lavagem não é particularmente restrito, e um método de lavagem conhecido com água pode ser empregado. O tempo total do processo de tratamento antes da trituração, ou seja, a duração do período da aspersão do cloreto de metal na minhoca viva até a conclusão da remoção do ácido hidrocarboxílico, lavando-se com água, é preferencialmente não mais do que 240 minutos.

[065] O método de trituração não é particularmente restrito e, por exemplo, a trituração é usualmente realizada a 1 a 25 °C, com uso de um homogeneizador, um liquidificador, um homomisturador, um triturador, um aparelho de esmagamento de célula de alta pressão ou similares. A partir do ponto de vista de degradação de inibição dos componentes de minhoca, é preferencial que a trituração seja realizada a uma temperatura baixa, mais preferencialmente a uma temperatura de 2 até 15 °C.

[066] O produto moído obtido triturando-se a minhoca é colocado em uma bandeja de aço inoxidável ou similares e submetido à liofilização. Nesse processo, um gás de decomposição pode ser gerado devido ao fato de que as enzimas contidas no corpo vivo da minhoca estão inativos nas células vivas, mas atuam instantaneamente nas células mortas. A fim de inibir a geração de um gás de decomposição, é preferencial que, antes de ser liofilizado, o produto moído seja, de modo momentâneo, rapidamente resfriado e congelado de -18 °C a -35 °C, de modo a suprimir as ações enzimáticas.

[067] Dessa maneira, para a preparação de pó de minhoca sem prejudicar as ações farmacológicas inerentes da minhoca, é preferencial que a minhoca moída seja rapidamente

congelada. Por outro lado, um congelamento excessivamente rápido não é preferencial, devido ao fato de que, quando a minhoca moída é congelada em um período de tempo excessivamente curto, as impurezas existentes junto com as proteínas que são os maiores componentes de uma pasta de minhoca podem formar pontos de partes não congeladas e, desse modo, podem não ser separadas. Por essa razão, o congelamento é realizado a uma temperatura baixa de -18 °C a -35 °C ao longo de um período de preferencialmente 20 a 240 horas, mais preferencialmente 50 a 170 horas.

[068] Para a liofilização, é importante selecionar as condições que permitem a remoção de água, bem como de impurezas, sem deixar qualquer impureza. Consequentemente, é preferencial que a liofilização seja realizada sob uma pressão de 50 Pa ou menos, enquanto aumenta a temperatura por etapas, em uma faixa de -60 °C a +90 °C, ao longo de um período de 10 a 60 horas.

[069] Como um método de liofilização, por exemplo, conforme descrito acima, após congelar o produto moído a uma temperatura de -18 °C a -35 °C, ao longo de um período de 20 a 240 horas, o resultante é liofilizado a vácuo ao longo de um período de 10 a 60 horas, enquanto aumenta a temperatura em várias etapas em uma faixa de -60 °C a +90 °C e reduz a pressão em várias etapas em uma faixa de 25 a 40 Pa, por onde um pó de minhoca seca amarelo pálido estéril pode ser obtido.

[070] Adicionalmente, também é preferencial incorporar as etapas de dissolver o produto moído desse modo liofilizado em água ou em uma solução aquosa de etanol e remover ou separar as frações insolúveis. A etapa de remoção ou de separação de frações insolúveis pode ser realizada da mesma maneira, conforme descrito acima, e compreende a precipitação realizada deixando-se a solução resultante

em descanso, centrifugação, filtração e similares. A etapa de dissolução do produto moído liofilizado em água ou em uma solução aquosa de etanol é preferencialmente realizada com agitação ou chacoalhamento. O tempo exigido para dissolução do produto moído liofilizado em água é preferencialmente 1 a 120 minutos, mais preferencialmente 5 a 80 minutos. A concentração de etanol da solução aquosa de etanol não é particularmente restrita; entretanto, é preferencialmente 10 a 70% (v/v), mais preferencialmente 30 a 60%.

[071] Como o acelerador de produção de proteína Tau, o agente terapêutico, o agente preventivo e a composição alimentícia da presente invenção, um sobrenadante obtido a partir de água ou de solução aquosa de etanol em que a minhoca moída liofilizada é dissolvida, conforme descrito acima, pode ser usado, visto que o mesmo está no estado de uma solução aquosa, ou pode ser usado na forma de um concentrado após a evaporação de água do mesmo. O sobrenadante também pode ser seco para que seja usado em uma forma de pó e o pó obtido secando-se o sobrenadante pode ser dissolvido em água para uso. Adicionalmente, o pó obtido liofilizando-se uma pasta de minhoca pode ser usado como estiver, sem ser dissolvido em água ou em uma solução aquosa de etanol.

[072] Na presente invenção, como um método de remoção, antes do tratamento de colocação minhocas vivas sob um ambiente desagradável, ou seja, antes de colocar as minhocas vivas em contato com um cloreto de metal ou um ácido hidrocarboxílico, conforme descrito acima, é preferencial que as minhocas vivas sejam transferidas para uma caixa achatada, tal como uma caixa de pão, e deixadas em descanso por 10 a 50 horas em um local iluminado, seguido por remoção de sujeira que adere à pele da minhoca. A duração do tempo em que se deixa as minhocas vivas em um local

iluminado é mais preferencialmente 12 a 24 horas. Nesse processo, é preferencial que a quantidade das minhocas vivas contidas na caixa achatada seja tal quantidade que as minhocas sejam amontoadas até uma espessura de 30 a 60 mm, preferencialmente 40 a 50 mm. Deve-se ter cuidado, de modo que a caixa achatada não contenha matéria estranha, tal como areia ou lama e, visto que as minhocas são noturnas e, desse modo, tornam-se ativas em suas atividades quotidianas em local escuro e isso pode levar a sua exaustão física, é preferencial empregar um método de cultura com luz ou similares durante a noite, de modo a manter a caixa achatada sob uma condição de luz. Esse tratamento faz com que as minhocas vivas exibam seu instinto de autoproteção e tentem manter seu ambiente de vida excretando-se as matérias digeridas que permanecem em seus tratos digestivos, cobrindo-se seu corpo inteiro com os excrementos e prevenindo, desse modo, a evaporação de água. Desse modo, removendo-se repetidamente essa sujeira de cobertura, a saber, excrementos, por um meio apropriado, as matérias digeridas nos tratos digestivos das minhocas e a sujeira que adere a sua pele podem ser eventualmente removidas.

[073] A sujeira que adere à pele das minhocas pode ser removida, por exemplo, cobrindo-se as minhocas vivas com um tecido não tecido e permitindo-se que a sujeira se adsorva ao tecido. Realizando-se esse processo de deixar as minhocas em um local iluminado e removendo-se a sujeira que adere a sua pele, em combinação com o processo de colocar as minhocas em contato com o um cloreto de metal e/ou um ácido hidrocarboxílico descrito acima, a excreção posterior e a remoção de matérias tóxicas contidas no corpo de minhocas podem ser esperadas.

[074] Na presente invenção, como um método para

obtenção de um pó de minhoca seca, os métodos a seguir são preferenciais, particularmente a partir do ponto de vista da estabilidade de armazenamento do pó seco resultante.

[075] (A-1) Um método de produção de um pó de minhoca seca, em que o método compreende as etapas de:

[076] colocar a minhoca viva em contato com um cloreto de pelo menos um metal selecionado a partir do grupo que consiste em potássio, sódio, magnésio e cálcio; e

[077] subsequentemente colocar a minhoca viva em contato com um ácido hidrocarboxílico em forma de pó, diluir o resultante com água para ajustar o pH para 2 a 5, manter a diluição resultante por 3 a 180 minutos, lavar a minhoca viva com água, triturar a minhoca viva e, então, liofilizar o produto moído obtido desse modo.

[078] (A-2) Um método de produção de um pó de minhoca seca, em que o método compreende as etapas de:

[079] colocar uma minhoca viva em contato com um cloreto de pelo menos um metal selecionado a partir do grupo que consiste em potássio, sódio, magnésio e cálcio; e

[080] subsequentemente imergir e manter a minhoca viva por 3 a 180 minutos em uma solução aquosa de ácido hidrocarboxílico que tem um pH ajustado de 2 a 5, lavar a minhoca viva com água, triturar a minhoca viva e, então, liofilizar o produto moído obtido desse modo.

[081] (A-3) O método de produção de um pó de minhoca seca, de acordo com o (A-1) ou (A-2) descrito acima, que compreende adicionalmente as etapas de: dissolver o produto moído liofilizado desse modo em água ou em uma solução aquosa de etanol; remover ou separar frações insolúveis; e, então, liofilizar posteriormente o

resultante.

[082] Adicionalmente, após a liofilização do produto moído obtido triturando-se a minhoca viva, a partir do ponto de vista de esterilização do produto seco resultante, o produto seco é preferencialmente tratado a quente a uma temperatura de 110 °C ou mais alta, mas inferior a 130 °C. Quando a temperatura de aquecimento é inferior a 110 °C, o produto seco pode não ser esterilizado suficientemente, ao passo que, quando a temperatura de aquecimento é 130 °C ou mais alta, as enzimas contidas no produto de minhoca seca são inativadas e suas atividades são, desse modo, reduzidas, o que não é preferencial. A temperatura de aquecimento é mais preferencialmente 115 a 125 °C. O método de aquecimento não é particularmente restrito, e exemplos do mesmo incluem um método de soprar ar quente; um método com uso de uma camisa de aquecimento; um método de aquecimento da matéria em uma bandeja ou similares com uso de um aquecedor; e um método com uso de um incubador de termostato. O tempo de aquecimento é preferencialmente 30 segundos a 130 minutos, mais preferencialmente 30 minutos a 90 minutos, ainda mais preferencialmente 60 minutos a 90 minutos. Um tempo de aquecimento excessivamente curto pode resultar em esterilização insuficiente, enquanto um tempo de aquecimento excessivamente longo pode causar a perda de atividades enzimáticas, sendo que nenhum deles é preferencial. Quando as enzimas contidas em um líquido são submetidas ao tratamento térmico descrito acima, as atividades das enzimas são perdidas; por essa razão, na presente invenção, é preferencial usar um pó de minhoca seca.

[083] Na presente invenção, como um método para obtenção de um produto moído de uma minhoca, os métodos a seguir

são preferenciais.

[084] (B-1) Um método de produção de um produto moído de uma minhoca, em que o método compreende as etapas de:

[085] colocar uma minhoca viva em contato com um cloreto de pelo menos um metal selecionado a partir do grupo que consiste em potássio, sódio, magnésio e cálcio; e

[086] subsequentemente colocar a minhoca viva em contato com um ácido hidrocarboxílico em forma de pó, diluir o resultante com água para ajustar o pH para 2 a 5, manter a diluição resultante por 3 a 180 minutos, lavar a minhoca viva com água e, então, triturar a minhoca viva.

[087] (B-2) Um método de produção de um produto moído de uma minhoca, em que o método compreende as etapas de:

[088] colocar uma minhoca viva em contato com um cloreto (cloretos) de um metal (ou metais) selecionado a partir do grupo que consiste em potássio, sódio, magnésio e cálcio; e

[089] subsequentemente imergir e manter a minhoca viva por 3 a 180 minutos em uma solução aquosa de ácido hidrocarboxílico que tem um pH ajustado de 2 até 5, lavar a minhoca viva com água e, então, triturar a minhoca viva.

[090] Na presente invenção, como um método para obtenção de um extrato de minhoca, os métodos a seguir são preferenciais.

[091] (C-1) Um método de produção de um extrato de minhoca, em que o método compreende as etapas de:

[092] colocar uma minhoca viva em contato com um cloreto de pelo menos um metal selecionado a partir do grupo que consiste em potássio, sódio, magnésio e cálcio; e

[093] subsequentemente colocar a minhoca viva em

contato com um ácido hidrocarboxílico em forma de pó, diluir o resultante com água para ajustar o pH para 2 a 5, manter a diluição resultante por 3 a 180 minutos, lavar a minhoca viva com água, triturar a minhoca viva, liofilizar o produto moído resultante, dissolver o produto liofilizado desse modo em água ou em uma solução aquosa de etanol, e, então, remover ou separar frações insolúveis.

[094] (C-2) Um método de produção de um extrato de minhoca, em que o método compreende as etapas de:

[095] colocar uma minhoca viva em contato com um cloreto (ou cloretos) de um metal (ou metais) selecionado a partir do grupo que consiste em potássio, sódio, magnésio e cálcio; e

[096] subsequentemente imergir e manter a minhoca viva por 3 a 180 minutos em uma solução aquosa de ácido hidrocarboxílico que tem um pH ajustado de 2 até 5, lavar a minhoca viva com água, triturar a minhoca viva, liofilizar o produto moído resultante, dissolver o produto liofilizado desse modo em água ou em uma solução aquosa de etanol, e, então, remover ou separar frações insolúveis.

[097] EXEMPLOS

[098] A presente invenção será, agora, descrita em mais detalhes, a título de exemplos da mesma. A presente invenção, entretanto, não é restrita pelos exemplos a seguir por nenhum meio. Observa-se aqui que, a menos que especificado de outro modo, a “%” usada abaixo é toda baseada em massa.

[099] PREPARAÇÃO DE PÓ DE MINHOCA SECA

[100] Após deixar 30 kg de minhocas vermelhas vivas (*Lumbricus rubellus*) em descanso em um local iluminado por 24 horas e remover a sujeira que adere a sua pele, as minhocas vermelhas vivas foram espalhadas em uma espessura de cerca de 5 cm em um

prato achatado, e 250 g de cloreto de sódio foi salpicado uniformemente no mesmo. As minhocas foram lavadas com água 20 minutos após isso. Então, 15 segundos após salpicar 250 g de ácido cítrico nas minhocas da mesma maneira, 30 L de água pura foram adicionados às mesmas para diluição. Nesse processo, o pH da solução resultante foi 2,25 imediatamente após a adição de água e 2,74 após a conclusão da diluição. Quando salpicadas com o pó de ácido cítrico, as minhocas excretaram fluido corpóreo amarelo imediatamente. Após a diluição com água, as minhocas foram mantidas nesse estado por 20 minutos. Posteriormente, as minhocas vivas foram retiradas da solução aquosa de ácido cítrico de sujeira resultante, lavadas com água e subsequentemente trituradas a 10 °C com uso de um homogeneizador para preparar uma pasta de minhoca. Então, após submeter essa pasta de minhoca à desgaseificação a vácuo de modo a remover os gases contidos na mesma, a pasta de minhoca foi transferida para uma bandeja de aço inoxidável onde a pasta de minhoca foi instantânea e rapidamente resfriada a -35 °C e mantida nessa temperatura por 50 horas para ser lentamente congelada. A pasta de minhoca congelada desse modo foi mantida a -35 °C sob uma pressão de 0 Pa por 2 horas. Após isso, a pasta de minhoca foi aquecida e seca a 25 °C sob uma pressão de 40 Pa por 10 horas, a 40 °C sob uma pressão de 35 Pa por 14 horas e, então, a 65 °C sob uma pressão de 35 Pa por 12 horas e, por último, o resultante foi mantido a uma temperatura de 80 °C e a uma pressão de 25 Pa por 6 horas, liofilizando a vácuo, desse modo, a pasta de minhoca. Por meio desse tratamento, um pó de minhoca seca amarelo claro que tem um teor de água de 8% em massa foi obtido.

[101] O pó de minhoca seca obtido desse modo foi tratado termicamente com uso de um aparelho de aquecimento RM-

50D (fabricado por Okawara MFG. CO., Ltd.). Quanto às condições de aquecimento, o pó de minhoca seca foi aquecido a 120 °C ao longo de um período de 90 minutos, mantido a 120 °C por 20 minutos e, então, resfriado a 40 °C ao longo de um período de 240 minutos. Após isso, o pó de minhoca seca foi retirado.

[102] O pó de minhoca seca tratado termicamente desse modo foi dissolvido em 50% de solução aquosa de etanol, de modo que uma razão, de etanol: pó liofilizado, de 20:1 (v/p) foi alcançada, e a solução resultante foi agitada por 1 hora a 1.500 rpm sob temperatura ambiente (25 °C). Então, a solução foi centrifugada por 15 minutos a 4 °C e 10.000 xg, e o sobrenadante resultante foi separado e concentrado a vácuo a 75 °C por 15 minutos. Esse sobrenadante foi transferido para uma bandeja de aço inoxidável onde o sobrenadante foi instantânea e rapidamente resfriado a -35 °C e mantido nessa temperatura por 50 horas para ser lentamente congelado. A pasta de minhoca congelada desse modo foi mantida a -35 °C sob uma pressão de 0 Pa por 2 horas. Após isso, a pasta de minhoca foi aquecida e seca a 25 °C sob uma pressão de 40 Pa por 10 horas, a 40 °C sob uma pressão de 35 Pa por 14 horas e, então, a 65 °C sob uma pressão de 35 Pa por 12 horas e, por último, o resultante foi mantido a uma temperatura de 80 °C e a uma pressão de 25 Pa por 6 horas, liofilizando a vácuo, desse modo, a pasta de minhoca para obter um pó de minhoca seca A-1.

[103] CULTURA DE NEURÔNIO DE HIPOCAMPO DE RATO

[104] As células nervosas (neurônios) isoladas da região de hipocampo de um embrião de rato no 18º dia de gestação foram cultivadas a 37 °C por 7 dias.

[105] QUANTIFICAÇÃO DE PROTEÍNA TAU E PROTEÍNA TAU FOSFORILADA

[106] Os neurônios do hipocampo de ratos cultivados desse modo foram cultivados a 37 °C em 1 ml de meio de cultura com pó de minhoca dissolvido liofilizado, cada um preparado dissolvendo-se o pó de minhoca seca A-1 obtido acima em um meio de cultura, Meios Neurais 5 (NM5), a uma concentração de 0, 1, 10, 100 ou 1.000 ng/ml (número de célula: $1 \times 10^6/12$ em placa de poço). A formulação do meio de cultura NM5 é conforme a seguir:

[107] 230 ml de Neurobasal (Gibco 21103-049)

[108] 12,5 ml de soro de cavalo (Sigma H 1270)

[109] 2,5 ml de penicilina/ estreptomicina (Gibco 15140122)

[110] 5 ml de Glutamax 1 (Gibco 35050-061)

[111] 2% de suplemento B27 (Gibco 17504044)

[112] Subsequentemente, após um período de tempo arbitrário, os neurônios do hipocampo de ratos foram recuperados, lavados duas vezes com solução de PBS(-) e, então, ajustados com um tampão de amostra, e a quantidade de proteína Tau e aquela de proteína fosforilada Tau foram avaliadas pela técnica de Western blot. A quantidade de proteína e a quantidade de fosforilação foram determinadas com uso de um software de análise de imagem, ImageJ64, com base nos resultados da técnica de Western blot. A quantidade de proteína e a quantidade de fosforilação também foram avaliadas da mesma maneira por moléculas de Akt e GSK-3 β posicionadas na sinalização a montante da proteína Tau.

[113] Nos neurônios do hipocampo de ratos que foram cultivados nos meios de cultura com pó de minhoca seca dissolvido, nenhum aumento significativo na quantidade de proteína foi encontrado por AKt e GSK-3 β (Figuras 1, 2B e 2C); entretanto, verificou-se que a quantidade de proteína Tau foi aumentada e que a

proteína foi produzida em mais do que o dobro da quantidade, conforme comparado ao controle (""; cultivado em um meio de cultura NM5) (Figuras 1 e 2ª. Além disso, em relação ao aumento na quantidade de proteína Tau alcançada com uso dos meios de cultura com pó de minhoca seca dissolvido, o aumento máximo foi encontrado em uma concentração de pó de minhoca seca de 100 ng/ml e um período de cultura de 48 horas (Figuras 3 e 4).

[114] LOCALIZAÇÃO INTRACELULAR DE PROTEÍNA TAU E PROTEÍNA TAU FOSFORILADA

[115] Os neurônios do hipocampo de ratos cultivados acima foram cultivados a 37 °C em 2 ml de uma solução preparada dissolvendo-se o pó de minhoca seca A-1 obtido acima em um meio de cultura NM5 a uma concentração de 100 ng/ml (número de célula: $2 \times 10^5/6$ em placa de poço (com um vidro de cobertura no fundo)).

[116] Então, após 48 horas, os neurônios do hipocampo de ratos foram recuperados e fixados com 4% de para formaldeído, e a localização intracelular foi examinada por proteína Tau e proteína Tau fosforilada por imunomarcação.

[117] No controle ("Nenhum"; cultivado em um meio de cultura NM5), mesmo as neurites foram claramente observadas com fosforilação de proteína Tau; entretanto, nos neurônios de hipocampo cultivados no meio de cultura com pó de minhoca seca dissolvido, nenhuma imagem clara de fosforilação foi confirmada nas neurites (Figura 5).

[118] A partir dos resultados acima, é observado que o pó de minhoca seca não apenas aumenta significativamente a quantidade de proteína Tau, mas também reduz a quantidade de fosforilação, especialmente nas neurites.

REIVINDICAÇÕES

1. USO DO ACELERADOR DE PRODUÇÃO DE PROTEÍNA

TAU compreendendo pó seco, produto moído e/ou extrato de minhoca vermelha (*Lumbricus rubellus*) caracterizado pelo fato de ser para preparação de um agente terapêutico para tratamento ou prevenção de tauopatia selecionada da doença de Pick, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, encefalopatia traumática crônica, demência frontotemporal e parkinsonismo ligado ao cromossomo 17, complexo parkinsonismo-demência de Guam, demência senil com predominância de emaranhados neurofibrilares acompanhada por emaranhados neurofibrilares similares aos da doença de Alzheimer livre de placa amiloide, ganglioglioma, gangliocitoma, panencefalite esclerosante subaguda, esclerose tuberosa, doença de Hallervorden-Spatz, demência frontotemporal e degeneração lobar frontotemporal.

2. USO DO ACELERADOR DE PRODUÇÃO DE PROTEÍNA

TAU, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o pó seco, produto moído e/ou extrato de minhoca vermelha (*Lumbricus rubellus*) está na forma de composição alimentícia.

FIG. 1

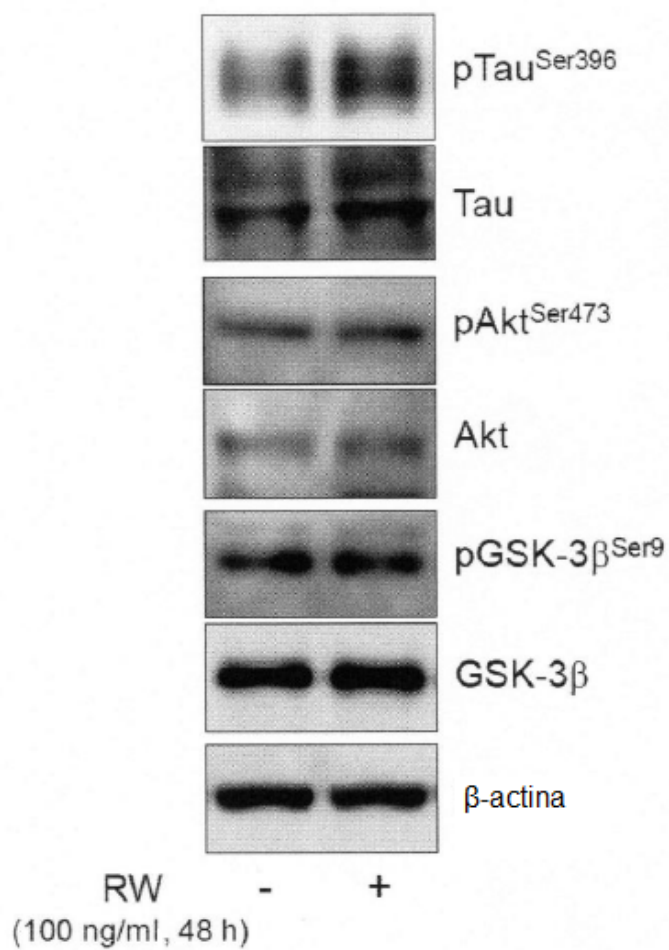


FIG. 2 A

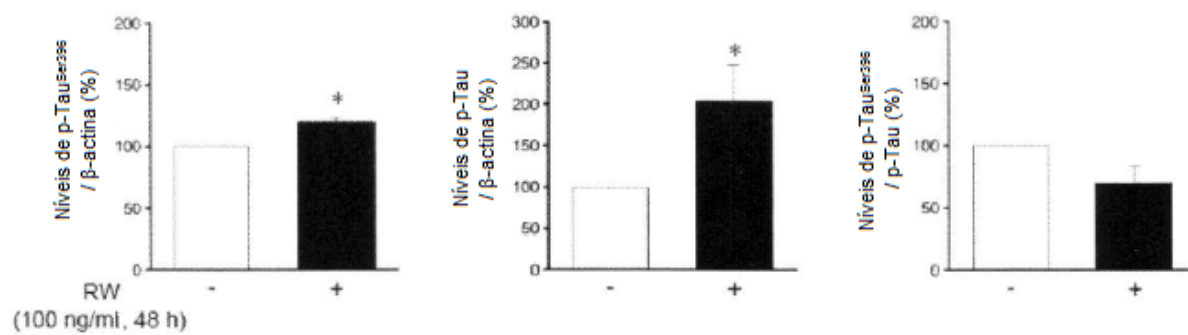


FIG. 2 B

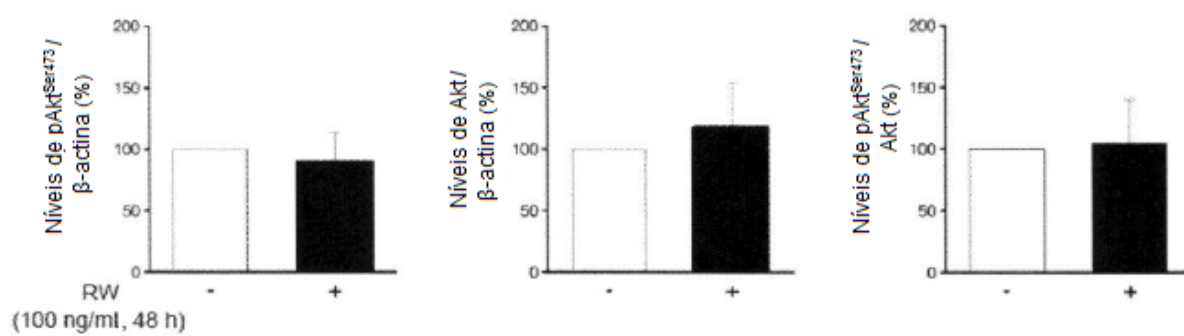


FIG. 2 C

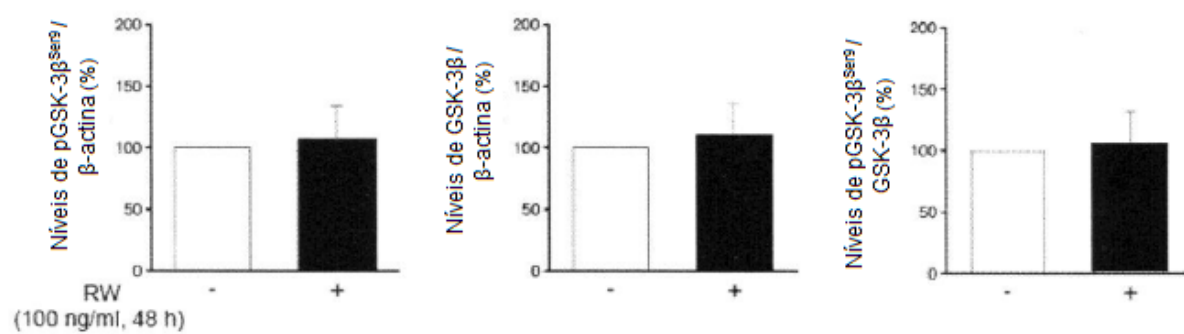


FIG. 3 A

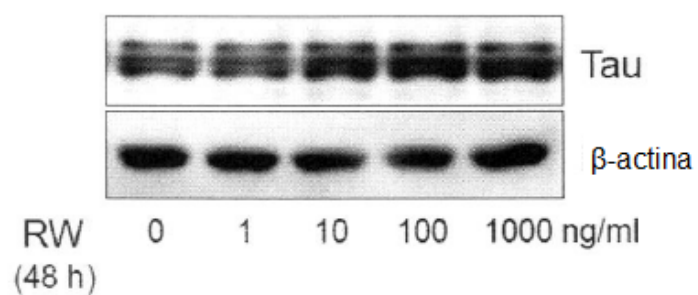


FIG. 3 B

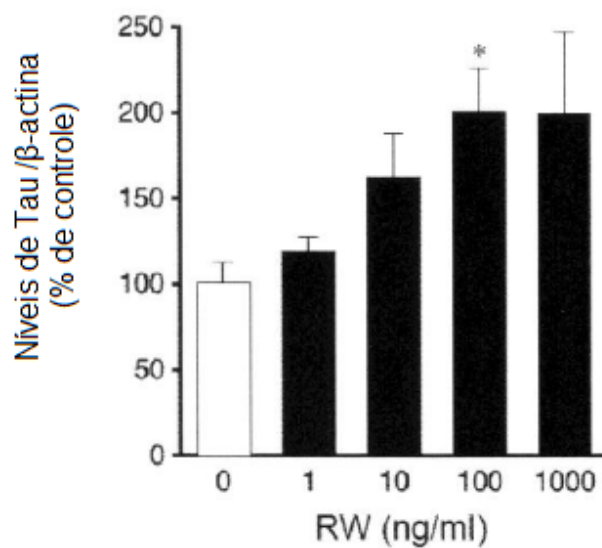


FIG. 4 A

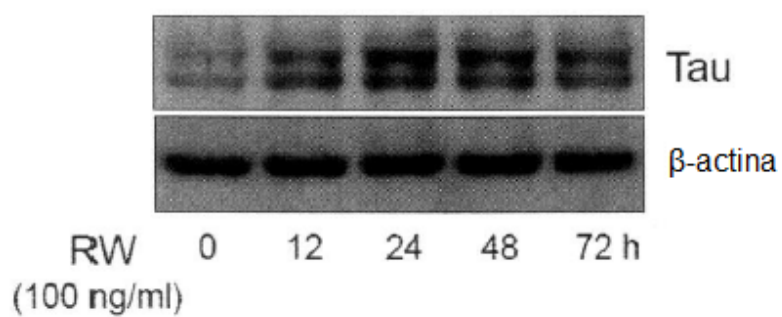


FIG. 4 B

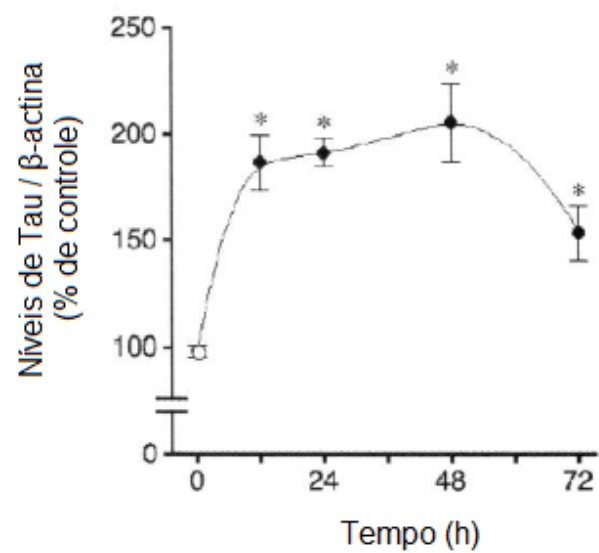


FIG. 5

