RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/06/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho" - Instituto de Biociências

Campus Botucatu, SP

Programa de Pós-graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MODULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE MARCADORES DE DISFUNÇÕES DA PELE E DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS A PARTIR DA DIETA ENRIQUECIDA COM O SUBPRODUTO DO CAFÉ (*Coffea arabica)*

MARIANA NAKABARA GAROZZO

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CLAUDIO DI STASI

Botucatu, SP

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho" - Instituto de Biociências

Campus Botucatu, SP

Programa de Pós-graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas

MODULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE MARCADORES DE DISFUNÇÕES DA PELE E DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS A PARTIR DA DIETA ENRIQUECIDA COM O SUBPRODUTO DO CAFÉ (*Coffea arabica)*

MARIANA NAKABARA GAROZZO

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CLAUDIO DI STASI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências Biomoleculares e Farmacológicas do Instituto de Biociências de Botucatu e Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Botucatu, SP

2024

G237m

Garozzo, Mariana Nakabara
Modulação da expressão gênica de marcadores de disfunções da pele e de doenças neurodegenerativas a partir da dienta enriquecida com o subproduto do café (Coffea arabica) / Mariana Nakabara Garozzo. -- Botucatu, 2024
53 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Luiz Claudio Di Stasi

1. Expressão gênica. 2. Intestino. 3. Subproduto do café. 4. Pele. 5. Cérebro. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Modulação da expressão gênica de marcadores de disfunções da pele e de doenças neurodegenerativas a partir da dieta enriquecida com o subproduto do café (Coffea arabica)

AUTORA: MARIANA NAKABARA GAROZZO
ORIENTADOR: LUIZ CLAUDIO DI STASI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. LUIZ CLAUDIO DI STASI (Participaçao Presencial)
Departamento de Biofisica e Farmacologia / Instituto de Biociencias de Botucatu UNESP

Prof. Dr. ANA ELISA VALENCISE QUAGLIO (Participaçao Presencial)
P&D / Verum Brasil Comércio Alimentício

Profª. Drª. ELLEN TANUS RANGEL (Participaçao Presencial)
Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Goiás

Botucatu, 05 de dezembro de 2024

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO
Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP

“Happiness only real when shared”

- Alexander Supertramp

DEDICATÓRIA

À minha invencível mãe, Erika;

Ao meu dedicado pai, Daniel;

E a todos os Professores que já cruzaram o meu caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, por todo suporte e estrutura concedido durante a minha criação, principalmente ao meus pais, Erika e Daniel, meus avós Yurico, Filippo e Arlete, e minha irmã Fernanda. Sou privilegiada de ter crescido ao lado de vocês.

Agradeço ao Professor Luiz Claudio Di Stasi, pela oportunidade, confiança e orientação durante o processo mais desafiador e engrandecedor da minha vida até hoje. Que eu tenha sido tão boa aluna quanto o senhor é como orientador.

Agradeço aos meus grandes amigos Eduardo, Carolina, Matheus, Kevin, Luca, Rafael, Nicholas, Heloisa, Isadora, Pedro e Estevam, que tanto estiveram presentes na construção de uma jornada universitária prazerosa. A vida com vocês é mais colorida.

Agradeço aos meus colegas do Laboratório FitoFarmaTec, Juliana, Bruna, Julia, Gabriela, Beatriz, Fabio, Vinícius, Yuri, Ana, Laís, Erika, Luíz, Tainan, e Nathalia pelas colaborações, ensinamentos, conversas e experiências. Trabalhar com vocês torna o processo acadêmico curiosamente leve e divertido.

Agradeço a Makaila e Xavier, meus animais de estimação, que foram minha principal companhia tanto em momentos de estudo, como em momentos de descanso, por me mostrarem um amor puro e genuíno desatado de questões humanas.

Agradeço a UNESP, que me mostrou a vantajosa vida de morar em Botucatu e realizou o sonho de me tornar uma profissional feliz e satisfeita no exercício de um trabalho altruísta como bióloga.

Agradeço à CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

Agradeço ao CNPQ, pelo projeto do edital MAI/DAI em parceria com a UNESP.

Agradeço à Fapesp e à empresa Verum Ingedients do Brasil pelo suporte via projeto PIPE-FAPESP, no qual aprendi a ser pesquisadora.

PRÓLOGO

Nascida na capital de São Paulo e cercada por todas as oportunidades que a cidade grande oferece, segui a vocação de bióloga após muitas dúvidas sobre o que fazer e quem se tornar durante a vida. Ingressei em 2018 no curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho e me mudei para Botucatu, encontrando na cidade um inesperado lar. Me formei no Bacharelado e Licenciatura Plena, tendo me aproximado especialmente da Educação, da Biologia Marinha e finalmente da Farmacologia, onde encontrei as principais oportunidades de realizar todas as minhas ambições. Valorizo as ideias críticas que têm intenção de transformar a sociedade e sigo aproveitando as oportunidades que me aparecem, tendo sempre em mente: a Ciência nos traz a luz, e a Educação nos traz a liberdade.

Atividades realizadas durante o Mestrado (2022-2024)

Disciplinas cursadas

Disciplinas cursadas	Ano	Carga Horária	Conceito
Bases e Atualizações em Farmacologia e Biotecnologia	2022	45	A
Seminários em Biofísica	2022	90	A
Interação microbiota e sistema imune de mucosas	2023	60	A
Ciência e Sociedade	2023	60	A
Tópicos Especiais em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas - Screener: um jogo educacional sobre a descoberta e Desenvolvimento de Fármacos e medicamentos	2023	45	A
Total		**300 h**	

Participação em eventos científicos

Evento	Ano
XXII Jornada de Nutrição da Unesp de Botucatu	2023
IX Simpósio de Plantas Medicinais no Vale do São Francisco	2023
3rd Internacional Conference on Natural Products and Human Health	2023

III France-Brazil Meeting on Natural Products	2023
Semana de Estudos Agropecuários e Florestais de Botucatu	2023
I Simpósio do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas	2023

Trabalhos apresentados em eventos científicos

GAROZZO, MN; PETRY, JCA; HENRIQUE, LJA; ALMEIDA, NS; JUNIOR, LDA; QUAGLIO, AEV; DIAS, RLA; DI STASI, LC. Atividade moduladora do subproduto do café (*Coffea arabica*) na microbiota intestinal em camundongos. IX Simpósio de Plantas Medicinais do Vale do São Francisco e 3rd France-Brazil Meeting on Natural Products. Setembro de 2023.

HENRIQUE, LJA; ALMEIDA, NS; PETRY, JCA; GAROZZO, MN; QUAGLIO, AEV; DI STASI, LC. Modulação da microbiota intestinal de camundongos C57BL/6 pela suplementação dientética com farinha do caroço de açaí (*Euterpe oleracea mart.*). XXVII Congresso Brasileiro de Nutrologia. Outubro de 2023.

HENRIQUE, LJA; ALMEIDA, NS; PETRY, JCA; GAROZZO, MN; COSTA, EF; QUAGLIO, AEV; DI STASI, LC. Atividade moduladora pela dieta suplementada com o caroço de *Euterpe oleracea mart.* E seus efeitos em marcadores de desordens cutâneas. XXVII Congresso Brasileiro de Nutrologia. Outubro de 2023.

ALMEIDA, NS; HENRIQUE, LJA; PETRY, JCA; GAROZZO, MN; QUAGLIO, AEV; DI STASI, LC. Modulação da microbiota intestinal pela suplementação da farinha de *Musa spp AAA* em camundongos C57BL/6. XXVII Congresso Brasileiro de Nutrologia. Outubro de 2023.

GAROZZO, MN. Modulação da expressão gênica de marcadores da pele na dieta enriquecida com subproduto do café (*Coffea arabica*). Novembro de 2023.

Formação complementar

Mini-curso: Determinação estrutural de produtos naturais. Alcaloides Isoquinolínicos. Carga horária de 4 horas. Presencialmente na Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), PE, Brasil. Agosto de 2023.

Mini-curso: PD&I de Fitoterápicos do bioma cerrado. Carga horária de 4 horas. Presencialmente na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), MS, Brasil. Outubro de 2023.

Curso: Além da madeira: explorando o potencial farmacológico, social e empreendedor. Carga horária de 22h. Presencialmente na Universidade Estadual Paulista (UNESP), SP, Brasil. Novembro de 2023.

Colaboração em outros projetos de Pesquisa

Fermentação in vitro no mapeamento da atividade prebiótica em produtos de origem vegetal (Fabio Perez Ferraz de Mello – Tese de Doutorado)

Modulação da microbiota intestinal pela dieta enriquecida com o caroço de *Euterpe oleracea Mart.* e seus efeitos em marcadores de disfunções neurodegenerativas e dermatológicas (Laís Janaína Aparecida Henrique – Tese de Doutorado em andamento)

Desenvolvimento de fibra prebiótica derivada de subproduto da cadeia agrícola brasileira: polpa de *Coffea arabica* (Julia da Costa Aguiar Petry – Dissertação de Mestrado)

Modulação da microbiota intestinal pela *Musa spp* AAA e seus efeitos em marcadores de doenças da pele (Nathalia Soares de Almeida – Tese de Doutorado em andamentos)

Outras atividades

Tutoria da disciplina de Inglês no Cursinho Popular Atena, do Instituto de Biociências de Botucatu. Março a dezembro de 2023.

Tutoria da disciplina de Biologia (frentes de Zoologia e Fisiologia) no Cursinho Popular Atena, do Instituto de Biociências de Botucatu. Início em março de 2024.

RESUMO

O café é uma planta de alto valor econômico e cultural devido a bebida que se prepara a partir de sua semente. Do plantio à bebida, partes do seu fruto como casca e polpa, tornam-se descarte e muitos compostos bioativos são desperdiçados. Na busca de diminuir este desperdício e o impacto ambiental gerado pelo descarte, a indústria farmacêutica é vista como grande potencial na pesquisa para a transformação desse resíduo em um subproduto de valor agregado na área da saúde. Neste contexto, o subproduto do café torna-se material de estudos a partir da sua implementação na dieta, e a sua digestão é avaliada em dois eixos do organismo que estão diretamente ligados ao intestino: eixo Intestino-Pele e eixo Intestino-Cérebro. Para que os estudos sobre a interferência do subproduto do café, por meio da digestão, interagissem nos eixos citados, foram utilizadas amostras de intestino, pele e cérebro de camundongos e análises de expressão gênica de genes previamente selecionados com atividades conhecidas em processos inflamatórios e disfuncionais da pele e em processos neurodegenerativos no cérebro. Dos 368 genes avaliados, 16 apresentaram resultados estatísticos significativos, sendo 8 no intestino, Cldn4, Pax3, Psen2, Jun, Prss8, Sirt1, Tgm1 e Tyr; 4 na pele: Hsp90aa1, Panx3, Cdk11 e Muc1; e 4 no cérebro, Acss2, IL-6, Tgm1 e Tgm5. Destes resultados, o subproduto do café demonstrou uma atividade mais benéfica em relação ao cérebro e a marcadores de doenças neurodegenerativas do que nos marcadores dermatológicos e intestinais.

Palavras-chave: Subproduto do café; Intestino, Pele, Cérebro, Expressão gênica.

ABSTRACT

Coffee is a plant of high economic and cultural value due to the beverage made from its seeds. From planting to the drink, parts of its fruit, such as the skin and pulp, become waste, and many bioactive compounds are discarded. To reduce this waste and the environmental impact caused by disposal, the pharmaceutical industry is seen as a major potential player in researching the transformation of this waste into a value-added by-product in the health sector. In this context, the coffee by-product becomes the subject of studies focused on its implementation in the diet, with digestion being evaluated through two axes of the body that are directly linked to the intestine: the Gut-Skin Axis and the Gut-Brain Axis. To study how the coffee by-product influences these axes through digestion, samples from the intestine, skin, and brain of mice were used, along with gene expression analyses of previously selected genes known for their roles in inflammatory processes and dysfunctions in the skin and neurodegenerative processes in the brain. Out of the 368 genes evaluated, 16 showed statistically significant results, with 8 in the intestine, Cldn4, Pax3, Psen2, Jun, Prss8, Sirt1, Tgm1 and Tyr; 4 in the skin, Hsp90aa1, Panx3, Cdk11 e Muc1; and 4 in the brain, Acss2, IL-6, Tgm1 e Tgm5. These results indicated that the coffee by-product exhibited more beneficial activity concerning the brain and markers of neurodegenerative diseases than with dermatological and intestinal markers.

Keywords: Coffee byproduct; Intestine; Skin; Brain; Gene expression.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....12

2. OBJETIVO.....17

2.1 Objetivos específico.....17

3. MATERIAL E MÉTODOS.....18

3.1 Produto teste.....18

3.2 Delineamento experimental.....18

3.3 Análises de expressão gênica.....19

3.3.1 Extração de RNA e quantificação.....28

3.3.2. Transcrição reversa e PCR quantitativo.....28

3.3.3. Normalização dos dados e cálculo dos valores de Foldchange.....28

3.4. Análise estatística.....28

4. RESULTADOS.....29

4.1. Dados clínicos.....29

4.2. Influência da intervenção dietária com *Coffea arabica* na expressão gênica de marcadores do Intestino.....30

4.3 Sobre a expressão gênica de marcadores analisados na Pele.....31

4.4. Sobre a expressão gênica de marcadores analisados no Cérebro.....32

5. DISCUSSÃO.....33

6. CONCLUSÃO.....46

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INTRODUÇÃO

O café (*Coffea arabica*, Rubiaceae) é uma planta mundialmente conhecida devido a bebida que se produz a partir da sua semente. No Brasil, ele se apresenta como um produto essencial tanto em âmbito econômico quanto sociocultural, de forma que é onde se instala a sua maior produção agrícola e seu segundo maior consumo (GUERRA *et al.*, 2021). Do plantio à bebida, encontram-se diversos processos que se caracterizam na comercialização de um produto de alta qualidade e rentabilidade (CORADI; BORÉM; OLIVEIRA, 2008). A lavagem, estocagem e transporte no pós-colheita são essenciais na manutenção da integridade dos frutos, que podem acarretar processos de fermentação ou de desenvolvimento de fungos se realizados de forma indevida (REZENDE, 2013). Após esta fase, os frutos selecionados passam por vias de processamento como a via seca, ou via úmida, para a formação inicial do grão de café que será comercializado (DURÁN et al., 2016). Tanto na via seca, como na via úmida, há a perda de substâncias ou compostos dos frutos, como efluentes líquidos da polpa e a casca (REZENDE, 2013). Em adição, é importante ressaltar que a quantidade de resíduos agroindustriais gerados durante toda a cadeia produtiva do café pode resultar em um não aproveitamento de 30% a 40% dos produtos. Essa colocação se torna problemática quando se pensa em questões ambientais, principalmente quando relacionado ao seu descarte, que se torna poluente. Assim, é de interesse governamental e industrial planejar de modo mais efetivo o seu manuseio, bem como encontrar uma finalidade útil ao devido resíduo, tornando-o em um subproduto (ELLEN et al., 2020). No caso do café, considerando principalmente os resíduos de casca, pode-se estimar uma quantidade muito próxima a de comercialização do próprio grão (30 milhões de sacas por ano). Entretanto, este resíduo apresenta constituintes moleculares bioativos que poderiam ser transformados em muitos produtos de alto valor agregado se explorado seu uso em diferentes indústrias (SOCCOL, 2000).

É nesta lacuna que a indústria farmacêutica se apresenta como grande potência na busca científica pela utilização do subproduto do café como matéria prima na elaboração de cosméticos ou medicamentos (VALENTE, 2015). Acrescenta-se, ainda, a ideia de que a implementação do uso de produtos naturais na saúde destaca-se quando comparado ao uso de medicamentos alopáticos sintéticos, que podem apresentar efeitos adversos indesejáveis no organismo (PAL; SHUKLA, 2003). O uso de produtos naturais, principalmente derivados de plantas, estão sendo altamente recomendados como aliados na manutenção da boa saúde, bem como na prevenção de doenças ao longo da vida

(PUGLIA; LAURO, 2019; EKOR, 2014). Nesse sentido, unem-se as ideias de redução de resíduos agrícolas para diminuição da interferência poluente no meio ambiente, com o potencial da indústria farmacêutica e alimentícia em explorar o uso de subprodutos em suas pesquisas e o interesse populacional de consumir produtos naturais na busca de uma vida mais saudável. Concordantemente, utilizar o subproduto do café como objetivo de estudo não apenas concretiza a íntima relação destas colocações, mas também destaca a propriedade da pesquisa científica brasileira no assunto, devido ao seu altíssimo consumo e produção (DURÁN et al., 2016). Uma das possibilidades de colocar este tipo de estudo em prática é a partir do uso do subproduto do café por meio de sua implementação na dieta, já que a ingestão é o principal processo de absorção dos nutrientes de interesse. O intestino, portanto, é um órgão intrinsicamente necessário de ser estudado neste trabalho.

O intestino é um órgão do trato gastrointestinal dividido em duas grandes porções: delgado e grosso. O intestino delgado é dividido em três segmentos sendo eles duodeno, jejuno e íleo, e realiza funções de término de digestão, secreções endócrinas e absorção de nutrientes. Já o intestino grosso (Figura 1) está relacionado a absorção de água, formação das fezes e secreção de muco, e apresenta características importantes como presença da microbiota intestinal (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 1995). Das porções anatômicas e fisiológicas do intestino grosso, pode-se destacar ceco, cólon e o reto (ELLIS; MAHADEVAN, 2014).

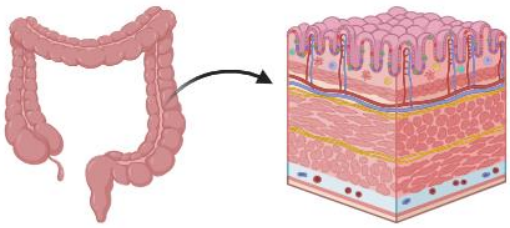


Figura 1: Ilustração esquemática da anatomia do intestino grosso e recorte dos principais tecidos e tipos celulares, realizados no aplicativo BioRender.

A microbiota intestinal é um grande conjunto de microrganismos presentes principalmente no intestino grosso, incluindo vírus, fungos, arqueias e especialmente bactérias, que participam ativamente de funções regulatórias no organismo hospedeiro como funções digestivas, imunes, hormonais e até manutenção da funcionalidade de órgãos distantes (DI VINCENZO et al., 2023; CALATAYUD et al., 2020). A relação mutualística entre a microbiota e o hospedeiro permite que o organismo se mantenha em homeostase se não apresentar processo de disbiose, em que esta microbiota apresenta

desequilíbrio na diversidade de microrganismos benéficos e patogênicos (ÁLVAREZ et al., 2021; SINHA; LIN; FERENCZI, 2021).

Além do intestino, um segundo destaque deste estudo procura clarear a relação entre intestino e pele (Figura 2), devidos as semelhanças entre esses órgãos, de modo que ambos são interface do organismo com o meio ambiente, e possuem características comuns como tecidos altamente vascularizados e presença de comunidade microbiana, que constituem o sistema de barreira e realizam proteção do organismo conta patógenos externos (CALATAYUD et al., 2020).

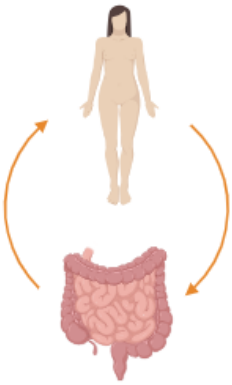


Figura 2: esquema do Eixo Intestino-Pele realizado no aplicativo ilustrativo BioRender.

A pele é o maior órgão do corpo humano e tem como principal função revestir o organismo de modo a criar um isolamento do ambiente interno ao externo. Ela possui duas importantes camadas, sendo epiderme, mais externa, e derme, mais interna, que estão em constante transformação e realizam funções importantes de comunicação (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019). Estudos demonstram que o papel do processo de digestão, absorção e produção de metabólitos da microbiota intestinal está intimamente ligado a ocorrências na pele, como o envelhecimento celular (BOYAJIAN et al., 2021). Pode-se afirmar, portanto, uma relação de comunicação bidirecional entre o intestino e a pele, sendo denominada Eixo Intestino-Pele (ANDRADE et al., 2023). Embora este estudo e a relação de suas microbiotas aponte grandes conexões, ainda há muitos mecanismos desconhecidos dessa interação e sua relação com o desenvolvimento de doenças (SINHA; LIN; FERENCZI, 2021). Um exemplo de caso deste eixo pode ser constatado na expressão da psoríase como fator de predisposição da obesidade, sendo o seu caminho contrário também válido, devido ao desencadeamento de processos inflamatórios (ANDRADE et al., 2023). De modo a elucidar a comunicação entre esses

dois órgãos e a expressão de distúrbios e doenças interseccionais, é importante que se estude os marcadores genéticos e vias comuns dos processos de absorção e distribuição dos nutrientes, autofagia, inflamação, estresse oxidativo, barreira e atividade imune que os compõem.

Assim como a pele, o cérebro também é um órgão que já foi testemunhado em conter relações intrínsecas com o intestino, pondo em evidência o eixo Intestino-Cérebro (Figura 3). O cérebro é um órgão constituído por tecido nervoso e é o maior órgão do encéfalo. É parte fundamental do sistema nervoso central, que também inclui a medula espinhal e é responsável por coordenar e controlar diversas funções vitais do corpo humano. Essas funções cerebrais são variadas e complexas, abrangendo desde a resposta a estímulos sensoriais até a execução de movimentos, a regulação das emoções, a comunicação, o processamento de pensamentos e a memória. Ele recebe informações dos órgãos sensoriais, processa, e gera respostas apropriadas, desempenhando um papel crucial na interação do organismo com o ambiente (THAU; REDDY; SINGH, 2022).

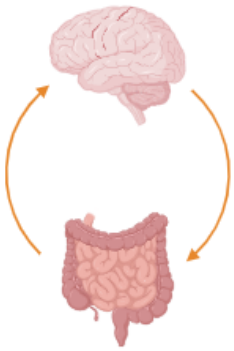


Figura 3: esquema do Eixo Intestino-Cérebro realizado no aplicativo ilustrativo BioRender.

A conexão nervosa entre o intestino e o cérebro é realizada principalmente pelo nervo vago, mas possui uma diversa população neuronal complementar ao sistema. O Sistema Nervoso Entérico, encontrado por toda a área gastrointestinal, faz parte do sistema nervoso periférico que controla a sua fisiologia e também é essencial na emissão de sinais no eixo citado (SINGH; DAWSON; KULKARNI, 2021). Uma outra evidência do eixo Intestino-Cérebro consiste na participação da microbiota intestinal e seus metabólitos, ao lado das fibras aferentes vagais, no processo de interocepção do organismo, em que o cérebro recebe e processa informações sobre o seu estado fisiológico interno (MAYER; NANCE; CHEN, 2022). Em adição, interações entre o intestino e o cérebro são referenciadas em estudos de doenças neurodegenerativas, de modo a

compreender e elucidar os mecanismos de intensificação dos sintomas (QUIGLEY, 2017; TAN; LIM; LANG, 2022). As doenças degenerativas são caracterizadas primeiramente pela perda de neurônios no Sistema Nervoso Central, tendo como exemplo a Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e Doença de Huntington, mas cada uma apresenta seus mecanismos moleculares únicos que permitem o desenvolvimento da doença e, portanto, estudar alguns dos marcadores moleculares que permeiam as doenças neurodegenerativas é uma boa abordagem de pesquisa (SINGH; DAWSON; KULKARNI, 2021).

Desta forma, para elucidar a interação entre o intestino com a pele e o cérebro, análise de expressão gênica de diferentes marcadores, que podem ser descritas como respostas a determinados fatores ambientais que desencadeiam processos moduladores, de ativação ou inibição em um organismo, tecido ou célula por meio do RNA é uma importante e valiosa ferramenta de pesquisa. Com exceções às células gaméticas, todas as células do organismo possuem material genético idêntico devido ao processo de mitose ocorrido a partir da célula mãe na embriogênese (MARTINS; MACIEL FILHO, 2010). A expressão gênica passa a ser fundamental no processo de diferenciação e designação de função celular (MARTINS; MACIEL FILHO, 2010; STRACHAN; READ, 2013). O estudo da expressão gênica atualmente usa a metodologia do RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, em tradução, Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa) para quantificar a expressão ou não-expressão de genes de interesse localizados em órgãos ou vias em estudos a depender da introdução do fator externo (STRACHAN; READ, 2013). No caso deste trabalho, o fator externo é o subproduto do café e os seus efeitos na expressão gênica de vias comuns ao eixo Intestino-Pele e ao eixo Intestino-Cérebro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GUERRA, Antonio Fernando *et al*. Cafés do Brasil: pesquisa, sustentabilidade e inovação. In: TELHADO, Samuel Filipe Pelicano *et al*. **Tecnologias Poupa-Terra 2021**. Brasília: Embrapa, 2021. p. 63-75.

CORADI, P. C.; BORÉM, F. M.; OLIVEIRA, J. A. Qualidade do café natural e despolpado após diferentes tipos de secagem e armazenamento. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 12, n. 2, p. 181–188, abr. 2008.

REZENDE, João Eudes de. **Série tecnológica cafeicultura**: preparo do café: via seca e via úmida. Reduto: Emater, 2013. 6 p. Disponível em: http://www.sapc.embrapa.br/arquivos/consorcio/publicacoes_tecnicas/Preparo_do_cafe_via_seca_e_via_umida.pdf. Acesso em: 30 nov. 2023.

DURÁN, Carlos AA et al. Café: Aspectos Gerais e seu Aproveitamento para além da Bebida. **Revista virtual de química**, v. 9, n. 1, p. 107-134, 2017.

RICARDINO, Isadora Ellen Feitoza; SOUZA, Maria Nathalya Costa; DA SILVA NETO, Irineu Ferreira. Vantagens e possibilidades do reaproveitamento de resíduos agroindustriais. **Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente**, v. 1, n. 8, p. 55-79, 2020.

SOCCOL, Carlos Ricardo. Resíduo de café: um substrato promissor para a produção industrial de bioprodutos com alto valor agregado. In: Simpósio de Pesquisa dos Cafés do Brasil (1.: 2000: Poços de Caldas, MG). Palestras. Brasília, D.F.: Embrapa Café, 2002. (374p.), p. 83-98.

VALENTE, Joana Miguel Leite Duarte. **Subprodutos alimentares: novas alternativas e possíveis aplicações farmacêuticas**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa (Portugal).

PUGLIA, C.; LAURO, M. R. Botanicals: Innovative Tools for Pharmaceutical, Cosmetic and Nutraceutical. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 24, p. 4504–4505, 11 out. 2019.

EKOR, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Frontiers in Pharmacology**, v. 4, 2014.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

DI VINCENZO, F. et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. **Internal and Emergency Medicine**, 28 jul. 2023.

ÁLVAREZ, J. et al. Microbiota intestinal y salud. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 44, n. 7, p. 519–535, ago. 2021.

CALATAYUD, P. A.; ROLIM, L. M.; SORANZ, M. A.; SANTO, E. D.; DUTRA, M. O papel do intestino nas doenças dermatológicas: Revisão de literatura. **BWS Journal (Descontinuada)**, *[S. l.]*, v. 3, p. 1–12, 2020. Disponível em: https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/56. Acesso em: 20 fev. 2024.

BERNARDO, Ana Flávia Cunha; SANTOS, Kamila dos; SILVA, Débora Parreiras da. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em foco**, Itajubá, v. 1, n. 11, p. 1221-33, 2019.

ANDRADE, I. F. G.; GUREVICH, L. RELAÇÃO MICROBIOTA INTESTINAL E PELE SAUDÁVEL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA CONCISA. **BWS Journal (Descontinuada)**, *[S. l.]*, v. 6, p. 1–11, 2023. Disponível em: https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/395. Acesso em: 20 fev. 2024.

SINHA, S.; LIN, G.; FERENCZI, K. The skin microbiome and the gut-skin axis. **Clinics in Dermatology**, v. 39, n. 5, p. 829–839, set. 2021.

MARTINS, E. A. C.; MACIEL FILHO, P. R. Mecanismos de expressão gênica em eucariotos. **Revista da Biologia**, v. 4, p. 1–5, jun. 2010.

STRACHAN, Tom; READ, Andrew. **Genética Molecular Humana**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda, 2013.

ELLIS, H.; MAHADEVAN, V. Anatomy of the caecum, appendix and colon. **Surgery (Oxford)**, v. 32, n. 4, p. 155–158, abr. 2014.

FUJIWARA-TANI, R. et al. Claudin-4: A New Molecular Target for Epithelial Cancer Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5494, 13 mar. 2023.

LIU, W.; LI, M. The role of claudin-4 in the development of gastric cancer. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 55, n. 9, p. 1072–1078, 1 set. 2020.

FERRARI, A. L. et al. Expressão dos protooncogenes c-fos, c-myc e c-jun em miométrio normal e mioma humanos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 10, out. 2006.

MENG, Q.; XIA, Y. c-Jun, at the crossroad of the signaling network. **Protein & Cell**, v. 2, n. 11, p. 889–898, 17 nov. 2011.

VOGT, P. K. Jun, the oncoprotein. **Oncogene**, v. 20, n. 19, p. 2365–2377, 30 abr. 2001.

LI, Y. et al. Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APC Min/+ mice. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 6, p. 1231–1238, jun. 2012.

MITSUYAMA, K. et al. Pro-inflammatory signaling by Jun-N-terminal kinase in inflammatory bowel disease. **International Journal of Molecular Medicine**, 1 mar. 2006.

BARLOW, A. J. et al. Tcof1 acts as a modifier of Pax3 during enteric nervous system development and in the pathogenesis of colonic aganglionosis. **Human Molecular Genetics**, v. 22, n. 6, p. 1206–1217, 15 mar. 2013.

BOUDJADI, S. et al. The expression and function of PAX3 in development and disease. **Gene**, v. 666, p. 145–157, ago. 2018.

MAYER, E. A.; NANCE, K.; CHEN, S. The Gut–Brain Axis. **Annual Review of Medicine**, v. 73, n. 1, p. 439–453, 27 jan. 2022.

SINGH, A.; DAWSON, T. M.; KULKARNI, S. Neurodegenerative disorders and gut-brain interactions. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 13, 1 jul. 2021.

THAU, Lauren; REDDY, Vamsi; SINGH, Paramvir. **Anatomy, Central Nervous System**. 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/. Acesso em: 16 abr. 2024.

ESQUIVEL, P.; JIMÉNEZ, V. M. Functional properties of coffee and coffee by-products. **Food Research International**, v. 46, n. 2, p. 488–495, maio 2012.

KRÁL, E.; RUKOV, J. L.; MENDES, A. C. Coffee Cherry on the Top: Disserting Valorization of Coffee Pulp and Husk. **Food Engineering Reviews**, 9 ago. 2023.

BAO, Y. et al. PRSS8 suppresses colorectal carcinogenesis and metastasis. **Oncogene**, v. 38, n. 4, p. 497–517, 24 jan. 2019.

YANG, W. et al. Differential gene expression of tight-junction proteins and their correlation with PRSS8 and prognosis in colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 15_suppl, p. e15548–e15548, 20 maio 2021.

CHEN, Li-Mei. **Prostasin in human health and disease**. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2023.

ERKERT, L. et al. Alzheimer's disease-related presenilins are key to intestinal epithelial cell function and gut immune homoeostasis. **Gut**, p. gutjnl-2023-331622, 29 abr. 2024.

LANOISELÉE, H.-M. et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. **PLOS Medicine**, v. 14, n. 3, p. e1002270, 28 mar. 2017.

CARUSO, R. et al. Defective expression of SIRT1 contributes to sustain inflammatory pathways in the gut. **Mucosal Immunology**, v. 7, n. 6, p. 1467–1479, nov. 2014.

DEVI, K.; SINGH, N.; JAGGI, A. S. Dual role of sirtuin 1 in inflammatory bowel disease. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 42, n. 5, p. 385–391, 2 set. 2020.

WELLMAN, A. S. et al. Intestinal Epithelial Sirtuin 1 Regulates Intestinal Inflammation During Aging in Mice by Altering the Intestinal Microbiota. **Gastroenterology**, v. 153, n. 3, p. 772–786, set. 2017.

ZU, G. et al. Clinicopathological significance of SIRT1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta analysis. **International Journal of Surgery**, v. 26, p. 32–37, fev. 2016.

ECKERT, R. L. et al. Transglutaminase Regulation of Cell Function. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 383–417, abr. 2014.

ELLI, L. et al. Transglutaminases in inflammation and fibrosis of the gastrointestinal tract and the liver. **Digestive and Liver Disease**, v. 41, n. 8, p. 541–550, ago. 2009.

WU, R. et al. A pan-cancer analysis of the oncogenic and immunological roles of transglutaminase 1 (TGM1) in human cancer. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 150, n. 3, p. 123, 12 mar. 2024

ZOLGHADRI, S. et al. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 279–309, 1 jan. 2019.

MORI, D. et al. Primary colonic malignant melanoma. **Pathology International**, v. 56, n. 12, p. 744–748, 10 dez. 2006.

TESSIER, D. J. et al. Melanoma Metastatic to the Colon. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 46, n. 4, p. 441–447, abr. 2003.

BHATIA, A. et al. Extracellular and Non-Chaperone Function of Heat Shock Protein−90α Is Required for Skin Wound Healing. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 138, n. 2, p. 423–433, fev. 2018.

YUAN, Z.; WANG, L.; CHEN, C. Analysis of the prognostic, diagnostic and immunological role of HSP90α in malignant tumors. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 8 set. 2022.

ZUEHLKE, A. D. et al. Regulation and function of the human HSP90AA1 gene. **Gene**, v. 570, n. 1, p. 8–16, out. 2015.

O'DONNELL, B. L. et al. PANX3 Channels Regulate Architecture, Adhesion, Barrier Function, and Inflammation in the Skin. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 143, n. 8, p. 1509- 1519.e14, ago. 2023.

ZHANG, P. et al. Pannexin 3 regulates skin development via Epiprofin. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1779, 19 jan. 2021.

AHMED, R. L. et al. CDK11 Loss Induces Cell Cycle Dysfunction and Death of BRAF and NRAS Melanoma Cells. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 2, p. 50, 2 abr. 2019.

DOS SANTOS PAPARIDIS, N. F.; CANDURI, F. The Emerging Picture of CDK11: Genetic, Functional and Medicinal Aspects. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 8, p. 880–888, 16 mar. 2018.

GAJDUŠKOVÁ, P. et al. CDK11 is required for transcription of replication-dependent histone genes. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 27, n. 5, p. 500–510, 4 maio 2020.

ABDOU, A. G. et al. Immunolocalization of MUC1 in chronic plaque psoriasis. **Journal of Immunoassay and Immunochemistry**, v. 40, n. 5, p. 515–527, 3 set. 2019.

APOSTOLOPOULOS, V.; STOJANOVSKA, L.; GARGOSKY, S. E. MUC1 (CD227): a multi-tasked molecule. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 72, n. 23, p. 4475–4500, 21 dez. 2015.

ARCINIEGAS, E. et al. **Histology and histopathology from cell biology to tissue engineering**. [s.l.] F. Hernández y Juan F. Madrid. Universidad de Murcia: Departamento de Biología Celular e Histología, 2015.

KUFE, D. W. Emergence of MUC1 in Mammals for Adaptation of Barrier Epithelia. **Cancers**, v. 14, n. 19, p. 4805, 30 set. 2022.

EGERVARI, G.; BERGER, S. L. ACSS2 and the metabolic-epigenetic axis in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. S2, 7 dez. 2020.

KARGBO, R. B. Inhibition of ACSS2 for Treatment of Cancer and Neuropsychiatric Diseases. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, n. 8, p. 1100–1101, 8 ago. 2019.

LIN, Y. et al. ACSS2-dependent histone acetylation improves cognition in mouse model of Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 18, n. 1, p. 47, 12 jul. 2023.

LING, R. et al. Acetyl-CoA synthetase 2(ACSS2): a review with a focus on metabolism and tumor development. **Discover Oncology**, v. 13, n. 1, p. 58, 7 jul. 2022.

POURSHAFIE, N. et al. ACSS2 upregulation enhances neuronal resilience to aging and tau-associated 1 neurodegeneration 2. **USA School of Medicine**, [s.d.].

ZHANG, H. et al. ACSS2-related autophagy has a dual impact on memory. **Chinese Neurosurgical Journal**, v. 5, n. 1, p. 14, 11 dez. 2019.

KAUR, S. et al. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 115327, mar. 2020.

KUMMER, K. K. et al. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. **Cytokine**, v. 144, p. 155582, ago. 2021.

LYRA E SILVA, N. M. et al. Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 251, 28 abr. 2021. PAL, S. K.; SHUKLA, Y. Herbal medicine: current status and the future. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, v. 4, n. 4, p. 281–8, 2003.

TRIPATHY, D. et al. Increased transcription of transglutaminase 1 mediates neuronal death in in vitro models of neuronal stress and Aβ1–42-mediated toxicity. Neurobiology of Disease, v. 140, p. 104849, jul. 2020.

BOYAJIAN, J. L. et al. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence. Nutrients, v. 13, n. 12, p. 4550, 18 dez. 2021.

QUIGLEY, E. M. M. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 12, p. 94, 17 dez. 2017.

TAN, A. H.; LIM, S. Y.; LANG, A. E. The microbiome–gut–brain axis in Parkinson disease — from basic research to the clinic. **Nature Reviews Neurology**, v. 18, n. 8, p. 476–495, 24 ago. 2022.

MENDONÇA, L. M. V. L.; PEREIRA, R. G. F. A.; MENDES, A. N. G. Parâmetro bromatológicos de grãos crus e torrados de cultivares de café (Coffea arabica L.). Ciência e Tecnologia de Alimentos, v. 25, n. 2, p. 239–243, jun. 2005.

BOBKOVÁ, A. et al. Comparative Analysis of Selected Chemical Parameters of Coffea arabica, from Cascara to Silverskin. **Foods**, v. 11, n. 8, p. 1082, 8 abr. 2022.

MACHADO, M. et al. Coffee by-products: An underexplored source of prebiotic ingredients. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 64, n. 20, p. 7181–7200, 6 ago. 2024.

DUNLEAVY, K. A.; RAFFALS, L. E.; CAMILLERI, M. Intestinal Barrier Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease: Underpinning Pathogenesis and Therapeutics. Digestive Diseases and Sciences, v. 68, n. 12, p. 4306–4320, 29 dez. 2023.

WOLFE, M. S. Targeting γ-secretase for familial Alzheimer's disease. Medicinal Chemistry Research, v. 30, n. 7, p. 1321–1327, 27 jul. 2021.

YANG, Y. et al. Regulation of SIRT1 and Its Roles in Inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 11 mar. 2022. DUARTE, L. et al. Transglutaminases: part I—origins, sources, and biotechnological characteristics. World Journal of Microbiology and Biotechnology, v. 36, n. 1, p. 15, 2 jan. 2020.

PINA DORE, M. et al. Tissue transglutaminase activity in human gastric mucosa according to *Helicobacter pylori* infection. Experimental Biology and Medicine, v. 243, n. 15–16, p. 1161–1164, 12 nov. 2018.

CHEN, B.; FEDER, M. E.; KANG, L. Evolution of heat-shock protein expression underlying adaptive responses to environmental stress. Molecular Ecology, v. 27, n. 15, p. 3040–3054, 2 ago. 2018.

MILLER, K. D. et al. Targeting ACSS2 with a Transition-State Mimetic Inhibits Triple-Negative Breast Cancer Growth. **Cancer Research**, v. 81, n. 5, p. 1252–1264, 1 mar. 2021.

COMERFORD, S. A. et al. Acetate Dependence of Tumors. Cell, v. 159, n. 7, p. 1591–1602, dez. 2014.

ROSE-JOHN, S. et al. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. Nature Reviews Immunology, v. 23, n. 10, p. 666–681, 17 out. 2023.

SPOOREN, A. et al. Interleukin-6, a mental cytokine. Brain Research Reviews, v. 67, n. 1–2, p. 157–183, jun. 2011.

CANDI, E. et al. Expression of Transglutaminase 5 in Normal and Pathologic Human Epidermis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 119, n. 3, p. 670–677, set. 2002.

LEE, W.-S. et al. Cross-species genetic screens identify transglutaminase 5 as a regulator of polyglutamine-expanded ataxin-1. **Journal of Clinical Investigation**, v. 132, n. 9, 2 maio 2022.