

COMPOSTOS FENÓLICOS DE UVA EM ASTRÓCITOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS MECANISMOS CELULARES E POTENCIAIS APLICAÇÕES EM MODELOS 3D.

GABRIEL SILVA SANTOS¹;

IZABEL CRISTINA CUSTÓDIO DE SOUZA²

¹UFPel – paragabrielsantos@gmail.com

²UFPel – belcustodio20@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O cultivo celular em três dimensões (3D), especialmente como esferóides, supera limitações da cultura 2D ao preservar interações célula-célula e célula-matriz mais próximas do tecido vivo (PAMPALONI, 2007; FENNEMA, 2013). No SNC, astrócitos regulam homeostase metabólica, defesa antioxidante e resposta inflamatória, sendo os esferóides astrocitários um modelo promissor para triagem e toxicologia (DE SIMONE, 2023). A hiperglicemia crônica (p.ex., DM2) favorece um estado de “pré-ativação” glial: culturas expostas por longo prazo a alta glicose exibem hiper-reatividade a estímulos inflamatórios, com aumento de IL-6 e enzimas lisossomais sob LPS, sem perda relevante de viabilidade (ABDYEVA, 2024). Esse fenótipo contribui para a vulnerabilidade neuro-metabólica.

Nesse cenário, polifenóis do bagaço de uva, resveratrol, quercetina, antocianinas e procianidinas, reúnem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias (ALLAW, 2025; PICCOLI, 2024). Em astrócitos, o extrato de semente de uva foi capaz de induzir a secreção de IL-6 com neuroproteção parácrina a neurônios sob estresse oxidativo (FUJISHITA, 2009). O resveratrol protegeu a linhagem C6 contra H₂O₂, reduzindo ERO/ERN e iNOS/TNF- α e induzindo HO-1 (QUINCOZES-SANTOS, 2013). Quercetina e antocianinas também atenuam ativação pró-inflamatória e restauram balanço redox em astrócitos (DAVE, 2024; SANTOS, 2014). Diante disso, avaliar o extrato da farinha de bagaço de uva (GPF) em esferóides de astrócitos, cultivados sob meio com diferentes quantidades de glicose, se torna uma via pertinente para investigar respostas adaptativas mediadas por polifenóis (ABDYEVA, 2024).

Este artigo propõe então, revisar criticamente as evidências sobre os efeitos do GPF e outros polifenóis correlatos, em esferóides de astrócitos, verificando se há

respostas adaptativas antioxidantes, anti-inflamatórias e antidiabéticas sob diferentes concentrações de glicose.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura, conforme o protocolo PRISMA 2020 (PAGE, 2021). Bases: PubMed, Scopus, Web of Science (2015–2025). Pesquisa booleana:

- (i) (*astrocytes OR glial cells OR astroglial*) AND (*spheroids OR organoids OR "3D culture"*);
- (ii) (*"grape pomace" OR "grape seed extract" OR resveratrol OR quercetin OR anthocyanins OR polyphenols*) AND (*antioxidant OR anti-inflammatory OR antidiabetic OR neuroprotective*).

Sendo os critérios de inclusão, estudos *in vitro* (2D/3D esferóides) com astrócitos; *in vivo* e caracterização fitoquímica quando sustentaram mecanismos sobre estresse oxidativo, inflamação, metabolismo glicídico ou fatores neuroprotetores. Publicados na língua portuguesa, e inglesa. Excluindo os artigos sem foco em células gliais, apenas animais sem análise celular, revisões narrativas sem dados e ensaios clínicos sem correlação celular.

A seleção dos artigos foi realizada através da plataforma Rayyan, dupla triagem independente, com extração dos autores, ano, modelo da técnica utilizada (2D/3D), extrato/dose, desfechos (viabilidade, ERO/ERN, citocinas, metabolismo glicídico, entre outros).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em quantidades específicas, o resveratrol é capaz de proteger astrócitos C6 do estresse por H_2O_2 , reduzindo ERO/ERN e marcadores pró-inflamatórios, e induz HO-1, sugerindo reforço das defesas endógenas (QUINCOZES-SANTOS, 2013). Antocianinas acabam reduzindo a peroxidação lipídica e restauram GSH/GSSG em astrócitos primários expostos a manganês (SANTOS, 2014). Esses efeitos sustentam que compostos do GPF podem preservar viabilidade e integridade funcional em microambientes oxidantes. Em casos mais sofisticados, formulações nanoencapsuladas de polifenóis de bagaço (nutriosomes) mostraram biocompatibilidade e proteção *in vitro*, entretanto, em ALLAW (2025), o extrato Cannonau não reproduziu neuroproteção *in vivo* no modelo subagudo de Parkinson, ao contrário do previamente reportado para Nasco. A assinatura fenólica e a matriz de entrega parecem críticas para a eficácia *in vivo*. Ou seja, o potencial do GPF deve ser interpretado considerando composição e veículo (ALLAW, 2025). O GSE (Extrato da semente da uva) elevou o IL-6 em astrócitos e o meio condicionado conferiu neuroproteção a neurônios sob H_2O_2 (FUJISHITA,

2009), apoiando uma resposta adaptativa parácrina. Esses dados sugerem que polifenóis do GPF podem amortecer a ativação astrocitária excessiva e reprogramar vias pró-inflamatórias para um estado citoprotetor.

Como suporte mecanístico adicional, curcumina atenuou inflamação/estresse oxidativo em astrócitos via AXL→Nrf2 (LI, 2022), e antocianinas reduziram sinalização inflamatória em micróglia, indicando modulação glial ampla por polifenóis (POULOUSE, 2012). Sendo possível observar que sob alta glicose crônica (~25 mM), astrócitos tornam-se hiper-reativos com a LPS induzindo maiores quantidades de IL-6, NO e β -hexosaminidase (ABDYEVA, 2024). Polifenóis do GPF pelas ações antioxidantes e anti-inflamatórias acima têm plausibilidade para reduzir a predisposição inflamatória e restaurar homeostase, o que se alinha ao efeito antidiabético observado com GPF em modelos metabólicos (PICCOLI, 2024).

Esferóides permitem gradientes de nutrientes/oxigênio e interações multicelulares, aproximando-se do microambiente *in vivo* (PAMPALONI, 2007; FENNEMA, 2013). Em astrócitos 3D, espera-se que o GPF mostre efeitos mais representativos, incluindo manutenção de viabilidade, arquitetura e função em cenários oxidativos e glicêmicos (DE SIMONE, 2023). Embora faltem estudos diretos com GPF em esferóides astrocitários, a soma de evidências 2D/*in vivo* sustenta a hipótese de benefício adaptativo.

4. CONCLUSÕES

Os polifenóis presentes no GPF, como resveratrol, quer cetina, antocianinas, exibem ação antioxidante como as descritas: HO-1, redução ERO/ERN, potencial anti-inflamatória com redução de NF- κ B/MAPKs, além da modulação de IL-6, atenuando a hiper-reatividade em alta glicose em modelos gliais (FUJISHITA, 2009; QUINCOZES-SANTOS, 2013; DAVE, 2024; SANTOS, 2014; ABDYEVA, 2024; PICCOLI, 2024), sendo necessário mais estudos específicos para confirmar a resposta adaptativa ao GPF.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDYEVA, A. et al. Long-Term Exposure of Cultured Astrocytes to High Glucose Impact on Their LPS-Induced Activation. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(2):1122, 2024.

ALLAW, M. et al. Antioxidant and neuroprotective effects of nutriosomes and grape pomace phytochemicals... *Sci. Rep.*, 15:11947, 2025.

DAVE, A. R. et al. Anti-inflammatory effects of quercetin in LPS-activated cortical astrocytes. *Brain Behav. Immun. – Integrative*, 100095, 2024.

DE SIMONE, U. et al. Human Astrocyte Spheroids... *Int. J. Mol. Sci.*, 24(2):1421, 2023.

FENNEMA, E. et al. Spheroid culture as a tool for creating 3D complex tissues. *Trends Biotechnol.*, 31(2):108-115, 2013.

FUJISHITA, K. et al. Grape seed extract acting on astrocytes reveals neuronal protection via IL-6. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 29(8):1121-1129, 2009.

LI, J. et al. Curcumin... via the AXL/Nrf2 pathway in astrocytes. *Neurochem. Int.*, 152:105236, 2022.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement. *BMJ*, 372:n71, 2021.

PAMPALONI, F.; REYNAUD, E. G.; STELZER, E. H. K. The third dimension... *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 8(10):839-845, 2007.

PICCOLI, R. C. et al. Grape Pomace Flour ameliorates fasting glucose... *Pharmaceuticals*, 17(11):1530, 2024.

QUINCOZES-SANTOS, A. et al. Resveratrol protects C6 astrocytes... via heme oxygenase-1. *PLOS ONE*, 8(5):e64372, 2013.

SANTOS, V. S. et al. Anthocyanin-rich açaí extract attenuates manganese-induced oxidative stress in astrocytes. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 77(7):390-404, 2014.