

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Giancarlo Tomazzoni de Oliveira

**EFEITOS GLIOPROTETORES DO RESVERATROL EM CÉLULAS MICROGLIAIS**

Porto Alegre

2021

Giancarlo Tomazzoni de Oliveira

## **EFEITOS GLIOPROTETORES DO RESVERATROL EM CÉLULAS MICROGLIAIS**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. André Quincozes dos Santos

Porto Alegre

2021

## CIP - Catalogação na Publicação

de Oliveira, Giancarlo Tomazzoni  
EFEITOS GLIOPROTETORES DO RESVERATROL EM CÉLULAS  
MICROGLIAIS / Giancarlo Tomazzoni de Oliveira. --  
2021.  
46 f.  
Orientador: André Quincozes dos Santos.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto  
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,  
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Glioproteção. 2. Glioterapia. 3. Microglia. 4.  
Neuroinflamação. 5. Resveratrol. I. Quincozes dos  
Santos, André, orient. II. Título.

Giancarlo Tomazzoni de Oliveira

## **EFEITOS GLIOPROTETORES DO RESVERATROL EM CÉLULAS MICROGLIAIS**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 14 de Dezembro de 2021.

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Dr<sup>a</sup> Adriana Fernanda Kuckartz Vizuete - UFRGS

---

Dr<sup>a</sup> Larissa Daniele Bobermin - UFRGS

---

Prof. Dr. André Quincozes dos Santos - UFRGS

## AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos não poderiam começar com outras pessoas diferente dos meus pais, Ana Lúcia e Lindomar. Desde o início, vocês fizeram tudo ao seu alcance para me dar a possibilidade de chegar ao ensino superior. Na verdade, eu sempre contei com o apoio de vocês para chegar onde eu quisesse. Depois de muito abdicar, estamos em mais uma etapa de celebração: um grande passo rumo a minha formação profissional, científica e pessoal. Vocês tiveram um dedinho em todas as oportunidades que tive. Palavras são insuficientes para expressar o quão grato eu sou, e por isso eu prefiro agir. Tudo que conquisto não é meu – é nosso. Amo vocês, para todo sempre.

Gostaria também de agradecer ao meu orientador desta etapa. André, tu me aceitaste no LABGLIO e topaste o desafio de me orientar de forma remota durante a maior pandemia do século (até agora), sem antes ter me conhecido profundamente. Mesmo com teus afazeres, nunca recuaste e participaste ativamente comigo durante todo o processo. Quero continuar demonstrando minha gratidão participando das atividades remotas e presenciais do grupo e, se meus esforços permitirem, trabalhando na pós-graduação. Agradeço também aos demais integrantes do LABGLIO por terem me acolhido e pelo bom humor durante a pandemia, vocês também foram muito importantes nesse processo.

Um brinde aos meus amigos que há tempos não vejo. Não citarei nomes, mas sem vocês, eu não teria condições psicológicas de atravessar o caos que estamos vivendo. Todos os dias, todas as noites, vocês estavam comigo. Nas *gameplays* de madrugada, nas discussões políticas, nos *memes* sem sentido, nas críticas ao Inter, nas filosofias de bar, nos vídeos de gatos, nos desabafos, nas *selfies* ruins, todas as pequenas coisas pelas quais não somos suficientemente gratos todos os dias.

Por fim, muito obrigado a todas as pessoas, sejam elas da UFRGS ou não, que dedicam esforços para a democratização do ensino. Seja por ministrarem uma aula com ímpeto e alegria, seja por divulgarem a produção realizada em nossa universidade, seja por distribuírem acesso a fontes, vocês contribuem para que o conhecimento seja uma oportunidade, não um privilégio. Por este motivo, vocês também contribuíram para eu chegar nesta etapa e desejar ir além.

## RESUMO

A microglia é a célula imune inata residente predominantemente encontrada no parênquima cerebral. Entre suas funções, destacam-se a produção e liberação de mediadores capazes de regular o estado neuroinflamatório do sistema nervoso central (SNC). Modular a função microglial pode ser relevante para doenças do SNC cuja etiologia é associada à neuroinflamação. Uma das moléculas mais estudadas nesse contexto é o resveratrol. Neste artigo, foram revisados os principais mecanismos moleculares de modulação microglial pelo resveratrol. A literatura indica que o resveratrol promove a inibição de mediadores gliotóxicos e estimulação de mediadores glioprotetores. Isto se deve, potencialmente, à sua modulação sobre o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e inflamassoma NLRP3 (do inglês *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*), que são mediadores *upstream* da produção de citocinas e/ou ativação de caspases. Além disso, o resveratrol é ativador de sirtuína 1 (SIRT1), Nrf2 (do inglês *nuclear factor erythroid 2-Related factor 2*) e proteína cinase ativada por AMP (AMPK). Neste sentido, o resveratrol é capaz de modular a morfofuncionalidade das células microgliais, sendo assim considerado um agente glioprotetor. Por este motivo, investiga-se cada vez mais seu potencial em terapias que tenham a glia - em especial a microglia - como alvo celular, processo alcinado como glioterapia.

Palavras-chave: glioproteção; glioterapia; microglia; neuroinflamação; resveratrol.

## ABSTRACT

Microglia are the predominant innate resident cells in the cerebral parenchyma. Its functions include the production and release of mediators capable of regulating the neuroinflammatory status of the central nervous system (CNS). Modulating the microglial function could be relevant to neurological diseases, which etiology is associated with neuroinflammation. In this context, one of the most studied molecules is resveratrol. In this review, the main effects and molecular mechanisms by which resveratrol modulates morphofunctional properties of microglia were reviewed. The literature indicates that resveratrol promotes the inhibition of gliotoxic and stimulation of glioprotective mediators. This effect happens due to its modulation on nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) and NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 inflammasome (NLRP3), which are upstream mediators of the production and/or activation of cytokines and caspases. Resveratrol also induces the gene expression of sirtuin 1 (SIRT1), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and AMPK-activated protein kinase (AMPK). Due to its protective and/or preventive effects in microglial cells, resveratrol has been considered a glioprotective compound. Thus, its role in therapies focusing on glial cells – particularly microglia – as therapeutic targets (event known as gliotherapy) should be investigated.

**Keywords:** glioprotection; gliotherapy; microglia; neuroinflammation; resveratrol.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Mediadores associados ao efeito glioprotetor do resveratrol em células microgliais.....	22
---	----



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Efeitos glioprotetores do resveratrol em células microgliais .....	24
--	----

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO COMPREENSIVA .....</b>	<b>10</b>
1.1	JUSTIFICATIVA .....	11
1.2	OBJETIVOS .....	12
1.2.1	Objetivo geral.....	12
1.2.2	Objetivos específicos.....	12
<b>2</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>13</b>
1	<b>Introdução .....</b>	<b>16</b>
2	<b>Morfofuncionalidade das células microgliais no SNC .....</b>	<b>16</b>
2.1	<i>Funções microgliais .....</i>	<i>16</i>
2.2	<i>Ativação e heterogeneidade microglial .....</i>	<i>16</i>
2.3	<i>Componentes microgliais da neuroinflamação .....</i>	<i>17</i>
2.4	<i>Papel da microglia na função sináptica .....</i>	<i>18</i>
3	<b>Resveratrol .....</b>	<b>18</b>
4	<b>Efeitos glioprotetores do resveratrol em microglia .....</b>	<b>19</b>
4.1	<i>Mecanismos de glioproteção do resveratrol em células microgliais .....</i>	<i>19</i>
4.2	<i>Efeitos glioprotetores de outras moléculas em células microgliais .....</i>	<i>23</i>
5	<b>Glioterapia, microglia e resveratrol .....</b>	<b>23</b>
	<b>Referências .....</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>37</b>
	<b>ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA INTERNATIONAL JOURNAL OF DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE .....</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO COMPREENSIVA

O sistema nervoso central (SNC) é subdividido nas seguintes estruturas anatômicas: cérebro, cerebelo, tronco cerebral e medula espinhal (BEAR *et al.*, 2016). Ele é funcionalmente associado ao recebimento e coordenação de respostas acerca de estímulos proprioceptivos e externos ao corpo (BEAR *et al.*, 2016). A nível celular, o SNC é composto por dois grupos de células altamente especializadas: os neurônios e as células gliais (BEAR *et al.*, 2016).

As células gliais são subdivididas em dois grandes grupos distintos, com particularidades de origem embrionária, morfologia e funções celulares: (1) macroglia (composta por astrócitos, oligodendrócitos e polidendrócitos) e (2) microglia (JÄKEL & DIMOU, 2017). As células microgliais são associadas a inúmeras funções do SNC, como imunovigilância, neurogênese, sinaptogênese, fagocitose de *debris* celulares e secreção de fatores reguladores do estado neuroinflamatório e oxidativo (KETTENMANN *et al.*, 2013). São também células cuja ativação é sensível a diversos estímulos de origens próprias e não-próprias, incluindo citocinas, quimiocinas e peptídeos (KIERDORF & PRINZ, 2013). Por esse motivo, a microglia tem tido o seu papel progressivamente explorado tanto em condições fisiológicas quanto patológicas em diversos modelos experimentais *in vivo* e *in vitro* (FATOBA *et al.*, 2020).

Nos anos 2000, devido ao seu reconhecido efeito em macrófagos periféricos, a molécula denominada resveratrol passou a ser investigada também quanto a sua ação em parâmetros bioquímicos microgliais (LORENZ *et al.*, 2003). O potencial terapêutico do resveratrol vem sendo explorado como alternativa protetora e/ou preventiva em diversas patologias neurológicas (BERMAN *et al.*, 2017), particularmente as associadas à neuroinflamação e, conseqüentemente, à microglia (SALTER & STEVENS, 2017). É sugerido que o resveratrol, a partir da modulação de vias de sinalização que regulam o estado inflamatório, o balanço energético e a resposta celular ao estresse oxidativo em células microgliais, pode exercer efeito neuroprotetor (BASTIANETTO *et al.*, 2015). Este efeito sobre as células gliais visando sua preservação morfofuncional, e com conseqüente impacto em todas as células do SNC, tem sido nomeado de “glioproteção” (QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A microglia é um tipo de célula glial extremamente relevante para a síntese e liberação de diversos mediadores inflamatórios e redox celulares. Considerando que a neuroinflamação e o estresse oxidativo são elementos fundamentais da patofisiologia de inúmeras doenças do SNC, a modulação da morfofuncionalidade microglial é atualmente estudada em modelos experimentais. Neste sentido, esta revisão bibliográfica visa compilar informações relevantes para descrever os efeitos e os mecanismos celulares através dos quais a molécula de resveratrol pode modular a morfofuncionalidade de células microgliais, focando no potencial glioprotetor do resveratrol sobre estas células.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Este trabalho de conclusão de curso (TCC) tem por objetivo revisar bibliograficamente a literatura científica em diferentes bases de dados (PubMed, Portal de Periódicos CAPES, SciELO, Scopus, *Google Scholar* e *Web of Science*) visando revisar a ação do resveratrol na modulação das células microgliais.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- I. Descrever as características morfofuncionais das células microgliais;
- II. Revisar conceitos gerais sobre o resveratrol;
- III. Revisar mecanismos celulares e evidências *in vitro* e *in vivo* da ação glioprotetora do resveratrol nas células microgliais;
- IV. Analisar o potencial glioterapêutico do resveratrol em células microgliais.

## 2 ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo científico a ser submetido ao período *International Journal of Developmental Neuroscience*.

### **Glioprotective effects of resveratrol in microglial cells**

Giancarlo Tomazzoni <sup>+,1</sup> André Quincozes-Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

E-mail:andrequincozes@ufrgs.br

André Quincozes-Santos – 0000-0001-8611-4890

+ Corresponding author: E-mail: giantomazzoni1@gmail.com

Giancarlo Tomazzoni – 0000-0001-6979-4900

## ABSTRACT

Microglia are the predominant innate resident cells in the cerebral parenchyma. Its functions include the production and release of mediators capable of regulating the neuroinflammatory status of the central nervous system (CNS). Modulating the microglial function could be relevant to diseases which etiology is associated with neuroinflammation. In this context, one of the most studied molecules is resveratrol. In this review, the main effects and molecular mechanisms by which resveratrol modulates morphofunctional properties of microglia were reviewed. The literature indicates that resveratrol promotes the inhibition of gliotoxic and stimulation of glioprotective mediators. This effect happens due to its modulation on nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) and NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 inflammasome (NLRP3), which are upstream mediators of the production and/or activation of cytokines and caspases. Resveratrol also induces the gene expression of sirtuin 1 (SIRT1), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and AMPK-activated protein kinase (AMPK). Due to its protective and/or preventive effects in microglial cells, resveratrol has been considered a glioprotective compound. Thus, its role in therapies focusing on glial cells – particularly microglia – as therapeutic targets (event known as gliotherapy) should be investigated.

Keywords: glioprotection; gliotherapy; microglia; neuroinflammation; resveratrol.

## RESUMO

A microglia é a célula imune inata residente predominantemente encontrada no parênquima cerebral. Entre suas funções, destaca-se a produção e liberação de mediadores capazes de regular o estado neuroinflamatório do sistema nervoso central (SNC). Modular a função microglial pode ser relevante para doenças do SNC cuja etiologia é associada à neuroinflamação. Uma das moléculas mais estudadas nesse contexto é o resveratrol. Neste artigo, foram revisados os principais mecanismos moleculares de modulação microglial pelo resveratrol. A literatura indica que o resveratrol promove a inibição de mediadores gliotóxicos e estimulação de mediadores glioprotetores. Isto se deve, potencialmente, à sua modulação sobre o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e inflamassoma NLRP3 (do inglês *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*), que são mediadores *upstream* da produção de citocinas e/ou ativação de caspases. Além disso, o resveratrol é ativador de sirtuína 1 (SIRT1), Nrf2 (do inglês *nuclear factor erythroid 2-Related factor 2*) e proteína cinase ativada por AMP (AMPK). Neste sentido, o resveratrol é capaz de modular a morfofuncionalidade das células microgliais, sendo assim, considerado um agente glioprotetor. Por este motivo, investiga-se cada vez mais seu potencial em terapias que tenham a glia - em especial a microglia - como alvo celular, processo alcunhado como glioterapia.

Palavras-chave: glioproteção; glioterapia; microglia; neuroinflamação; resveratrol.

## Lista de abreviaturas:

Português	Inglês
<b>A<math>\beta</math></b> – peptídeo beta amiloide	<b>A<math>\beta</math></b> – beta amyloid peptide
<b>AMPK</b> - Proteína cinase ativada por AMP	<b>AMPK</b> - AMP-activated protein kinase
<b>BHE</b> - Barreira hematoencefálica	<b>BBB</b> - Blood-brain barrier
<b>CaMKK<math>\beta</math></b> - Proteína cinase $\beta$ dependente de cálcio/calmodulina	<b>CaMKK<math>\beta</math></b> - Calcium/calmodulin-dependent protein kinase
<b>CD33</b> - <i>Cluster</i> de diferenciação 33	<b>CD33</b> - Cluster of differentiation 33
<b>COX-2</b> - Ciclo-oxigenase 2	<b>CNS</b> - Central nervous system
<b>DAMPs</b> – Padrões moleculares associados a dano	<b>COX-2</b> - Cyclooxygenase 2
<b>FOXO</b> - <i>Class O of forkhead box transcription factors</i>	<b>DAMPs</b> - Damage-associated molecular patterns
<b>ERO</b> - Espécies reativas de oxigênio	<b>FOXO</b> - Class O of forkhead box transcription factors
<b>ERN</b> - Espécies reativas de nitrogênio	<b>HO-1</b> - Heme oxygenase 1
<b>HO-1</b> - Heme oxigenase-1	<b>Iba1</b> - Ionized calcium binding adaptor molecule 1
<b>Iba1</b> - <i>Ionized calcium binding adaptor molecule 1</i>	<b>I<math>\kappa</math>B</b> - Inhibitor of kappa B
<b>I<math>\kappa</math>B</b> - Proteína inibidora de kappa B	<b>IKK</b> - I $\kappa$ B kinase
<b>IKK</b> - I $\kappa$ B-cinase	<b>IL-1<math>\beta</math></b> - Interleukin 1 beta
<b>IL-1<math>\beta</math></b> - Interleucina 1 beta	<b>IL-6</b> - Interleukin 6
<b>IL-6</b> - Interleucina 6	<b>IL-18</b> - Interleukin 18
<b>IL-18</b> - Interleucina 18	<b>iNOS</b> - Inducible nitric oxide synthase
<b>iNOS</b> - Óxido nítrico sintase induzível	<b>KEAP1</b> - Kelch-like ECH-associated protein 1
<b>KEAP1</b> - <i>Kelch-like ECH-associated protein 1</i>	<b>MPTP</b> - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
<b>MPTP</b> - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina	<b>NF-<math>\kappa</math>B</b> - Fator nuclear kappa B
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b> - Fator nuclear kappa B	<b>NLRP3</b> - NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3
<b>NLRP3</b> - <i>NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3</i>	<b>NO</b> – Nitric oxide
<b>NO</b> - Óxido nítrico	<b>Nrf2</b> - Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
<b>Nrf2</b> - <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>	<b>P2X7R</b> - Purinorreceptor 7 de P2X
<b>P2X7R</b> - Purinorreceptor 7 de P2X	<b>PAMPs</b> – Padrões moleculares associados a patógenos
<b>PAMPs</b> – Padrões moleculares associados a patógenos	<b>PPAR</b> - Receptores ativados por proliferadores de peroxissomo
<b>PPAR</b> - Receptores ativados por proliferadores de peroxissomo	<b>PRRs</b> - Receptores reconhecedores de padrão
<b>PRRs</b> - Receptores reconhecedores de padrão	<b>Siglec-11</b> - <i>Sialic acid-binding Ig superfamily lectin 11</i>
<b>Siglec-11</b> - <i>Sialic acid-binding Ig superfamily lectin 11</i>	<b>SIRT1</b> - Sirtuína 1
<b>SIRT1</b> - Sirtuína 1	<b>SNC</b> - Sistema nervoso central
<b>SNC</b> - Sistema nervoso central	<b>TGF-<math>\beta</math></b> - Fator de crescimento transformador beta
<b>TGF-<math>\beta</math></b> - Fator de crescimento transformador beta	<b>TLRs</b> - Receptores <i>toll-like</i>
<b>TLRs</b> - Receptores <i>toll-like</i>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> - Fator de necrose tumoral alfa
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> - Fator de necrose tumoral alfa	<b>TREM2</b> - <i>Triggering receptor expressed on myeloid cells 2</i>
<b>TREM2</b> - <i>Triggering receptor expressed on myeloid cells 2</i>	



## 1. Introdução

O sistema nervoso central (SNC) é celularmente composto pelos neurônios e pelas células gliais, as quais são subdivididas em dois grandes grupos: macroglia (astrócitos, oligodendrócitos e células progenitoras de oligodendrócitos) e microglia, sendo cada tipo celular bem definido quanto às suas particularidades embrionárias, morfológicas e funcionais (JÄKEL & DIMOU, 2017). A microglia, têm tido o seu papel progressivamente explorado tanto em condições fisiológicas, quanto patológicas, em diversos modelos experimentais *in vivo* e *in vitro* (FATOBA *et al.*, 2020).

A molécula “resveratrol” apresenta importantes efeitos biológicos, e desde os anos 2000, passou a ser investigada também quanto ao seu efeito modulador sobre parâmetros microgliais (LORENZ *et al.*, 2003), sobretudo no contexto prevenção ou tratamento de patologias neurológicas associadas à neuroinflamação (BERMAN *et al.*, 2017; SALTER & STEVENS, 2017). O resveratrol é capaz de modular a funcionalidade microglial frente a estímulos pró-inflamatórios que podem participar da patogênese de diversas doenças do SNC (BASTIANETTO *et al.*, 2015). Este efeito modulador em células gliais visando sua preservação morfofuncional, e que pode impactar outras células neurais, tem sido nomeado de “glioproteção” (QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021).

Considerando o exposto acima, este artigo visa revisar os principais efeitos do resveratrol sobre células microgliais, focando no potencial glioprotetor desta molécula. Para isso, os principais tópicos desta revisão incluem: i) descrição da morfofuncionalidade microglial; ii) resveratrol; iii) efeitos e principais mecanismos glioprotetores do resveratrol em microglia; e iv) potencial papel do resveratrol na glioterapia. Foram analisados 148 artigos a partir da pesquisa dos termos “microglia”, “resveratrol”, “glioprotection”, “neuroprotection” e “neuroinflammation” nas bases de dados PubMed, Google Scholar, Scopus, SciELO, Portal de Periódicos CAPES e Web of Science.

## 2. Morfofuncionalidade das células microgliais no SNC

Em 1919, o cientista espanhol Pío del Río-Hortega publicou quatro artigos que descreveram pela primeira vez, em detalhes, protocolos para identificação, morfologia, origem embrionária e funções celulares de células microgliais, marcando assim a grande explosão científica dessas células (SIERRA *et al.*, 2016).

### 2.1. Funções microgliais

A microglia é definida atualmente como a célula fagocitária mais abundante residente do SNC (COLONNA & BUTOVSKY, 2017; BACHILLER *et al.*, 2018). Funcionalmente, a microglia pode estar associada a funções relevantes desde o neurodesenvolvimento embrionário até o cérebro adulto (COLONNA & BUTOVSKY, 2017; LENZ & NELSON, 2018). As diversas funções microgliais incluem (KETTENMANN *et al.*, 2013): (a) imunovigilância dinâmica, modificada a partir de seus fenótipos celulares “vigilante” e “reativo”; (b) participação na neurogênese e sinaptogênese; (c) regulação da densidade, conectividade e plasticidade sinápticas, via poda sináptica; (d) secreção de moléculas moduladoras das células adjacentes; (e) fagocitose de *debris* celulares e (f) regulação do estado inflamatório do SNC, produzindo e liberando mediadores inflamatórios, a partir de respostas a estímulos danosos próprios ou não próprios.

### 2.2. Ativação e heterogeneidade microglial

Por ser uma célula sensível à presença de estímulos nocivos exógenos ou endógenos, em resposta a estes, ela modifica sua morfologia e expressão gênica - processo este conhecido como “reatividade microglial” (KETTENMANN *et al.*, 2011). O grupo de genes que codificam

elementos do aparato sensorial microglial é denominado “sensoma”. Compõem a heterogeneidade do sensoma microglial os receptores reconhecedores de padrões (PRRs), os receptores de citocinas e quimiocinas, entre outros (HICKMAN *et al.*, 2013; KIERDORF & PRINZ, 2013). Estes genes expressam proteínas localizadas na membrana plasmática e/ou citosol e, por isso, a reatividade microglial é sensível a diversos estímulos endógenos (próprios) e exógenos (não-próprios), como DAMPs (do inglês *Damage-Associated Molecular Patterns*) e PAMPs (do inglês *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) (KIELIAN, 2006; KETTENMANN *et al.*, 2011).

A microglia também pode ser identificada no SNC de mamíferos a partir de marcadores clássicos, que são expressos exclusivamente por células microgliais: Iba1 (do inglês *ionized calcium binding adaptor molecule 1*), TREM2 (do inglês *triggering receptor expressed on myeloid cells 2*) (MOTA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020) e, em humanos, Siglec-11 (do inglês *Sialic acid-binding Ig superfamily lectin 11*) (HANE *et al.*, 2021). Seu perfil de reatividade foi inicialmente dividido em um sistema binário de polarização (BACHILLER *et al.*, 2018): M1 (microglia pró-inflamatória) e M2 (microglia anti-inflamatória), dois fenótipos opostos. Em modelos de cultura celular primária, a microglia pró-inflamatória costuma ter seu perfil secretor associado à produção e liberação de mediadores inflamatórios neurotóxicos como a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), espécies reativas de oxigênio (ERO), espécies reativas de nitrogênio (ERN) e citocinas como interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre outros (CARNIGLIA, 2017; BACHILLER *et al.*, 2018). Já a microglia anti-inflamatória costuma ser tradicionalmente associada às interleucinas 4 e 10, além do fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e a enzima arginase 1, associados à neuroproteção (CHERRY *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2014; SALVI *et al.*, 2017).

Embora ainda possa ser encontrada na literatura científica atual, a veracidade biológica destas divisões e associações passou a ser questionada, pois avanços nas tecnologias de sequenciamento de genoma, transcriptoma e análises de células únicas permitiram identificar uma ampla heterogeneidade microglial em seus estados reativos e vigilantes (RANSOHOFF, 2016). Sua expressão gênica pode variar de acordo com a localização no SNC, o estágio do neurodesenvolvimento, seu perfil proteômico e transcriptômico, além dos tipos e níveis de insultos detectados (RANSOHOFF, 2016). É proposto que os hormônios sexuais também influenciam o transcriptoma microglial desde sua produção neonatal, provocando um dimorfismo sexual que se estende pela fase adulta (VILLA *et al.*, 2018; STRATOULIAS *et al.*, 2019). Esta heterogeneidade microglial é capaz de interferir em suas propriedades bioquímicas e eletrofisiológicas, na sua resposta a um determinado estímulo (STRATOULIAS *et al.*, 2019) e em suas interações com neurônios e células gliais circundantes (GERTIG & HANISCH, 2014; STRATOULIAS *et al.*, 2019). Além disso, mesmo na ausência de estímulos nocivos, as células microgliais utilizam seus processos ramificados para constantemente escanear (verificar) o microambiente na busca por esses estímulos (NIMMERJAHN *et al.*, 2005). Há o entendimento, portanto, de que a microglia existe muito além de somente dois fenótipos, pois ela não possui um estado biologicamente inativo (microglia quiescente/*resting microglia*). Sendo assim, esta revisão utilizará preferencialmente os termos gerais “microglia reativa” ou “microglia vigilante”.

### 2.3. Componentes microgliais da neuroinflamação

O termo neuroinflamação costuma se referir ao processo de produção de mediadores inflamatórios por diversas células nervosas no SNC em resposta a um estímulo nocivo, resultando em reparo ou morte celular, além da remoção de tecido morto (CARSON *et al.*, 2006; KAUR *et al.*, 2020). Frente a uma situação de homeostase, a neuroinflamação é um processo agudo, controlado e autolimitado (SUGIMOTO *et al.*, 2016; DOKALIS & PRINZ,

2019). Quando a neuroinflamação não é resolvida, seja por persistência do estímulo ou por incapacidade de resolução por parte dos mediadores inflamatórios, sua cronicidade pode causar dano tecidual e vascular, estando associada à patogênese de doenças do SNC (NATHAN & DING, 2010). A microglia não é o único tipo de célula imune nem o único tipo de fagócito mononucleado do tecido nervoso (PRINZ *et al.*, 2021), mas é a única residente no parênquima cerebral, sendo considerada o principal componente da defesa inata do SNC e peça central da regulação do estado neuroinflamatório, justificando o interesse em seu estudo na imunidade e neuroinflamação (PAPE *et al.*, 2019; PRINZ *et al.*, 2021).

Molecularmente, a neuroinflamação depende do balanço entre diferentes tipos de mediadores (HENEKA *et al.*, 2015). Mediadores produzidos pela microglia reativa incluem citocinas pró-inflamatórias (HANISCH, 2002; SMITH *et al.*, 2012), quimiocinas (GUEDES *et al.*, 2018) e caspases (BURGUILLOS *et al.*, 2011; VENERO *et al.*, 2013; SHEN *et al.*, 2018). Também são produzidas ERO e ERN (NENISKYTE & BROWN, 2013; SIMPSON & OLIVER, 2020), prostaglandinas (LEVI *et al.*, 1998; FIGUEIREDO-PEREIRA *et al.*, 2015; HENEKA *et al.*, 2015), bem como pode haver a indução da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2) (MINGHETTI & LEVI, 1998; VIJITRUTH *et al.*, 2006). Mais especificamente, alguns fatores neuroinflamatórios têm ganhado destaque no estudo da microglia reativa, como por exemplo o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) (ZHANG *et al.*, 2017; DRESSELHAUS & MEFFERT, 2019), iNOS (SIERRA *et al.*, 2014; SONAR & LAL, 2019), e os inflamassomas (MARTINON *et al.*, 2002), em particular o NLRP3 (do inglês *NOD, LRR and pyrin domain-containing protein 3*) (SHAO *et al.*, 2015; BROZ & DIXIT, 2016; HANSLIK & ULLAND, 2020).

#### 2.4. Papel da microglia na função sináptica

O sistema imune inato e as células microgliais do SNC possuem funções além da defesa contra estímulos nocivos (WU *et al.*, 2015), sendo importantes também para a homeostase do desenvolvimento e manutenção da atividade sináptica, impactando assim nos circuitos neuronais do SNC (MARINELLI *et al.*, 2019). Isso ocorre pois existe uma via heterogênea e bidirecional entre esses tipos celulares: tanto a microglia quanto os neurônios produzem fatores solúveis que podem modular as funções um do outro, assim como possuem interação receptor-ligante dependendo de seu contato físico direto (WOHLEB, 2016; SZEPEZI *et al.*, 2018).

Durante o neurodesenvolvimento, sobretudo durante as duas semanas pós-natais, a microglia é um importante componente do chamado poda sináptica (TREMBLAY *et al.*, 2011). Este fenômeno consiste na otimização dos circuitos neuronais do SNC através da fagocitose de neurônios ou sinapses imaturas, inativas ou redundantes, o que demanda a participação da microglia (ANDOH *et al.*, 2019). Já no cérebro maduro, a microglia mantém sua importância para a regulação da atividade nos terminais pré e pós sinápticos. A microglia exerce, portanto, ao menos parcialmente, um nível de controle sobre o funcionamento das sinapses no SNC em todas as fases do neurodesenvolvimento (MARINELLI *et al.*, 2019), sendo determinante para os estados de homeostase ou dano sináptico (HONG *et al.*, 2016; SZEPEZI *et al.*, 2018).

### 3. Resveratrol

Moléculas derivadas de plantas vêm historicamente atraindo interesse científico quanto aos seus benefícios na saúde humana por conta de suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (MURUGAIYAH & MATTSON, 2015). Dentro deste contexto, um dos derivados de plantas que mais tem sido explorado quanto ao seu potencial terapêutico é o resveratrol (DE SÁ COUTINHO *et al.*, 2018). O resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno) é um composto fenólico natural, com importantes efeitos biológicos (LANGCAKE & PRYCE, 1976). Sua história na ciência teve início em 1939, quando este composto foi primeiramente

isolado a partir do heléboro branco (*Veratrum grandiflorum*) (PEZZUTO, 2019). Sabe-se hoje que as principais fontes alimentícias do resveratrol são plantas da família das vitáceas (*Vitis sp.*), sobretudo a casca e sementes de uvas vermelhas e roxas (*Vitis vinifera*) e seus derivados, como vinhos e sucos (QUADROS-GOMES *et al.*, 2018). Nos anos 80, o resveratrol foi associado ao “paradoxo francês”, evento pelo qual a população francesa possui baixa taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares, apesar do elevado consumo de gordura saturada (RENAUD & DE LORGERIL, 1992). Desde então, o número de publicações sobre o resveratrol aumentou significativamente, incluindo modelos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos (SMOLIGA *et al.*, 2011). Além disso, esta molécula passou a ser comercializada como suplemento nutricional em cápsulas em diferentes dosagens, sendo ingerido por diferentes perfis de consumidores ao redor do mundo (ASCHEMANN-WITZEL & GRUNERT, 2015; NOVELLE *et al.*, 2015).

Neste sentido, o resveratrol é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (REGE *et al.*, 2014; BASTIANETTO *et al.*, 2015), bem como modular o transcriptoma e morfologia das células microgliciais, inibindo vias pró-inflamatórias e estimulando um perfil fagocitário nestas células (WIEDEMANN *et al.*, 2018). Por este motivo, é considerado que o resveratrol exerce efeitos glioprotetores (QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021), particularmente em células microgliciais. Estes efeitos podem ser relevantes para a prevenção e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas (SUN *et al.*, 2010; REGE *et al.*, 2014; MÖLLER & BODDEKE, 2016; PANNU & BHATNAGAR, 2019; KOMOROWSKA *et al.*, 2020; SHINN & LAGALWAR, 2021).

#### 4. Efeitos glioprotetores do resveratrol em microglia

Os efeitos moduladores do resveratrol na microglia são, em sua maioria, avaliados a partir de modelos *in vitro* e *in vivo* avaliando parâmetros bioquímicos, celulares, imunológicos e moleculares (PORRO *et al.*, 2015; WIEDEMANN *et al.*, 2018), sendo a reatividade microglial induzida por lipopolissacarídeo (LPS) um dos mais frequentemente utilizados (CAPIRALLA *et al.*, 2011). Como um agente que atua sobre múltiplos alvos (KURŠVIETIENĖ *et al.*, 2016; [a]WANG *et al.*, 2020), é proposto que o resveratrol exerça efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes sobre a microglia a partir de diversos mecanismos celulares (BASTIANETTO *et al.*, 2015; PORRO *et al.*, 2015), não apenas em culturas primárias mas também em células Iba1-positivas (MOTA *et al.*, 2020). Assim, faz-se necessário explorar os mecanismos moleculares de glioproteção do resveratrol e seus benefícios para o SNC.

##### 4.1. Mecanismos de glioproteção do resveratrol em células microgliciais

É proposto que o resveratrol pode modular moléculas *upstream* (à montante) nas vias de sinalização microgliciais associadas à produção e liberação de mediadores neuroinflamatórios (Tabela 1). Entre as mais relevantes, estão os inflamassomas, complexos multiproteicos citosólicos presentes em células imunes reativas capazes de ativar enzimas caspases pró-inflamatórias em resposta à ativação de PRRs (MARTINON *et al.*, 2002; BROZ & DIXIT, 2016). O inflamassoma mais descrito na literatura é o NLRP3 (BROZ & DIXIT, 2016). Na ativação canônica, este complexo é capaz de ativar pró-caspase-1 em caspase-1 efetora (SHAO *et al.*, 2015; BROZ & DIXIT, 2016). Esta caspase, por sua vez, é responsável pela maturação do mediador inflamatório IL-1 $\beta$  em células microgliciais (HE *et al.*, 2019). Além disso, a caspase-1 também pode ser associada à morte celular por apoptose ou por piroptose (ZHENG *et al.*, 2020). Em modelo de neuroinflamação induzida por encefalopatia associada a sepse, a expressão de NLRP3 e formação de IL-1 $\beta$  na linhagem microglial BV-2 foi inibida de forma dose-dependente pelo resveratrol (SUI *et al.*, 2016). Em modelo *in vitro* de amiloidopatia, o resveratrol reverteu a hiperexpressão de NLRP3 induzida pelo peptídeo  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ), assim como diminuiu significativamente a expressão de diversos outros mediadores, incluindo a

expressão de caspase-1 efetora e liberação de IL-1 $\beta$  e interleucina 6 (IL-6) (FENG & ZHANG, 2019). A inibição de NLRP3 promovida pelo resveratrol também foi recentemente verificada em células da linhagem N9 (TUFEKCI *et al.*, 2021).

Outro mecanismo relevante é o NF- $\kappa$ B, um complexo proteico formado por homo ou heterodímeros de cinco monômeros da família Rel de fatores de transcrição: p50, p52, RelA (também chamada de p65), RelB e c-Rel (HAYDEN & GHOSH, 2008; LIU *et al.*, 2017). O complexo NF- $\kappa$ B é encontrado no citoplasma, associado à proteína inibidora de  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) ([a]ZHANG *et al.*, 2017). Modificações pós-traducionais no sistema I $\kappa$ B, como a fosforilação promovida por I $\kappa$ B-cinase (IKK), são capazes de provocar sua liberação do complexo e promover a translocação nuclear de NF- $\kappa$ B, onde irá interferir na expressão gênica (HAYDEN & GHOSH, 2008). O processo de ativação de NF- $\kappa$ B tem início com a ativação de receptores de membrana por estímulos, como receptores *Toll-like* (TLRs) por PAMPs e DAMPs (KOPITAR-JERALA, 2015; LIU *et al.*, 2017). Na microglia reativa, sua ativação é associada à produção de diversos mediadores pró-inflamatórios. Em modelo animal de depleção parcial da enzima IKK em microglia hipocampal, percebeu-se que houve uma diminuição nos níveis de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e ERN produzidos em resposta ao ácido cálcico (CHO *et al.*, 2008). Em modelo *in vitro* de amiloidopatia, o resveratrol diminuiu a degradação da I $\kappa$ B-alfa (I $\kappa$ B- $\alpha$ ) e fosforilação de NF- $\kappa$ B (FENG & ZHANG, 2019). A modulação do complexo NF- $\kappa$ B pelo resveratrol também foi observada em outros modelos de reatividade microglial induzida por LPS (CAPIRALLA *et al.*, 2011; DRAGONE *et al.*, 2014; SUBEDI *et al.*, 2018), incluindo células da linhagem N9 (LU *et al.*, 2010). Nestes estudos, o resveratrol foi capaz de reverter a hiperexpressão de prostaglandina E2, iNOS e produção de óxido nítrico (NO) induzidas por LPS (LU *et al.*, 2010; ZHONG *et al.*, 2012).

Outra via de sinalização modulada pelo resveratrol em células microgliais é a associada ao Nrf2 (do inglês, *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), cuja expressão está fortemente relacionada a ativação de genes contra os estresses oxidativo e nitrosativo, além do processo inflamatório (WAKABAYASHI *et al.*, 2010; MA, 2013). O Nrf2 pode regular, dentre outros, a expressão de ferritina, glutationa peroxidase e heme oxigenase-1 (HO-1), o que pode explicar seus efeitos de redução na expressão das citocinas IL-6 e IL-1 $\beta$  em modelos animais de inflamação (AHMED *et al.*, 2017; ZHUANG *et al.*, 2019). Sua expressão é regulada principalmente pela proteína KEAP1 (do inglês *Kelch-like ECH-associated protein 1*), um homodímero capaz de ligar ao Nrf2 e apresentá-la para ubiquitinação por complexos proteicos contendo enzima E3 ligase, o que resultará na sua degradação proteossomal (ROBLEDINOS-ANTÓN *et al.*, 2019; QIN *et al.*, 2019). Estima-se que a enzima KEAP1 também é relevante para a degradação da subunidade beta da enzima IKK, impedindo a translocação nuclear de NF- $\kappa$ B, inibindo a atividade pró-inflamatória desta via (LEE *et al.*, 2009; SAHA *et al.*, 2020). Culturas microgliais primárias derivadas do cérebro de ratos *knockout* para Nrf2 expostos diariamente ao 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) apresentaram aumento da expressão de parâmetros associados à neuroinflamação, como TNF- $\alpha$ , IL-6, e RNS (ROJO *et al.*, 2009). O resveratrol é um conhecido inibidor de KEAP1 (PALSAMY & SUBRAMANIAN, 2011; CHENG *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2021). Em modelo *in vitro* de células microgliais, o resveratrol foi capaz de reduzir a expressão de IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  após exposição à rotenona (SUN *et al.*, 2021). Este efeito é atribuído, ao menos parcialmente, ao seu efeito inibitório em KEAP1 e hiperexpressão do Nrf2 (SUN *et al.*, 2021). O aumento da expressão de Nrf2 em microglia reativa também foi induzido pela polidatina, um derivado glicosídico do resveratrol (LV *et al.*, 2019).

A participação das sirtuínas também é reconhecida em relação a glioproteção mediada pelo resveratrol. Estas enzimas com atividade histona-desacetilase são capazes de promover a desacetilação de resíduos de lisina de diversos alvos moleculares, incluindo a proteína p53 e os fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e FOXO (do inglês *class O of forkhead box transcription factors*)

(REN *et al.*, 2019; JIAO & GONG, 2020). Além disso, a sirtuína 1 (SIRT1) participa da regulação do processo inflamatório (WOJCIK *et al.*, 2009). Em culturas de células microgliais da linhagem BV-2, a exposição aguda a estímulos neuroinflamatórios provocou a diminuição da expressão de SIRT1 e aumento dos níveis das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-6, efeitos que foram revertidos pelo resveratrol (YE *et al.*, 2013). Em outros modelos *in vitro* de reatividade microglial, a hiperexpressão de SIRT1 provocada pelo resveratrol reduziu a sinalização de NF- $\kappa$ B (CHEN *et al.*, 2005) e iNOS (ZHANG *et al.*, 2017). O efeito da SIRT1 sobre o NF- $\kappa$ B pode ser atribuído à desacetilação em resíduos de lisina neste complexo (YEUNG *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2017). A expressão de SIRT1 também é aumentada pelo resveratrol em modelo de estresse microglial induzido pelo anestésico sevoflurano (TANG *et al.*, 2021). O mesmo efeito do resveratrol sobre SIRT1 também foi verificado na linhagem N9 (LI *et al.*, 2015).

A proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) microglial também pode ser modulada pelo resveratrol. A AMPK é composta de três subunidades: uma catalítica ( $\alpha$ 1 ou  $\alpha$ 2) e duas regulatórias ( $\beta$ 1 ou  $\beta$ 2/  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2, ou  $\gamma$ 3) (GALLIC *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2014). A exposição de células microgliais a concentrações de sulfeto de hidrogênio levou ao aumento da expressão de AMPK via proteína cinase  $\beta$  dependente de cálcio/calmodulina (CaMKK $\beta$ ) (ZHOU *et al.*, 2014). É proposto que, uma vez ativada por cinases *upstream*, a AMPK pode fosforilar diferentes alvos *downstream* (a jusante) e resultar no aumento ou diminuição de mediadores microgliais da neuroinflamação, como a via do fator de transcrição Nrf2, a qual é relevante para a expressão dos genes da HO-1 e glutational-S-transferase (VILLHARDT *et al.*, 2016; SAITO *et al.*, 2019). O resveratrol revelou-se como um ativador de AMPK em células microgliais em modelo *in vitro* de estresse glial por exposição à morfina (HAN *et al.*, 2014) e em astrócitos primários derivados de ratos com injúria no nervo infraorbital (YANG *et al.*, 2016). O aumento da expressão de AMPK, bem como de SIRT1, pode ser relevante também para inibir a sinalização de NLRP3 (TUFEKCI *et al.*, 2021).

**Tabela 1 - Mediadores associados ao efeito glioprotetor do resveratrol em células microgliais.**

VIA MOLECULAR	EFEITOS BIOLÓGICOS	MODELO CELULAR	ATIVADOR MICROGLIAL	REFERÊNCIAS
NLRP3	↓ Expressão de NLRP3	BV-2	ATP+LPS	SUI et al., 2016
			A $\beta$	FENG & ZHANG, 2019
		N9	ATP+LPS	TUFEKCI et al., 2021
NF- $\kappa$ B	↓ Fosforilação de I $\kappa$ B- $\alpha$	BV-2	LPS	CAPIRALLA et al., 2011
				ZHONG et al., 2012
				SUBEDI et al., 2018
		N13	DRAGONE et al., 2014	
	N9	ATP+LPS	TUFEKCI et al., 2021	
Nrf2	↑ Expressão de Nrf2	BV-2	LPS	LV et al., 2019
	↑ Expressão de KEAP1		Rotenona	SUN et al., 2021
SIRT1	↑ Expressão de SIRT1	BV-2	A $\beta$	CHEN et al., 2005
			LPS	YE et al., 2013
		BV-2/N9	LPS	LI et al., 2015
		N9	LPS/IFN $\gamma$	[a]ZHANG et al., 2017
			ATP+LPS	TUFEKCI et al., 2021
Cultura Primária	Sevoflurano	TANG et al., 2021		
AMPK	↑ Fosforilação de AMPK	BV-2	Morfina	HAN et al., 2014
		BV-2	IL-1 $\beta$ +TNF- $\alpha$	YANG et al., 2016
	↑ Expressão de AMPK	N9	ATP+LPS	TUFEKCI et al., 2021

Efeitos do resveratrol sobre o inflamassoma NLRP3 (*NOD*-, *LRR*- and *pyrin domain-containing protein 3*), os fatores de transcrição NF- $\kappa$ B (Fator nuclear kappa B) e Nrf2, (*nuclear factor erythroid 2-Related factor 2*) e os mediadores SIRT1 (Sirtuína 1) e AMPK (Proteína cinase ativada por AMP) em modelos experimentais de células microgliais. Os efeitos biológicos, aumento ou diminuição estão representados respectivamente por setas (↑) ou (↓). ATP (adenosina trifosfato), LPS (lipopolissacarídeo), A $\beta$  (peptídeo beta-amiloide), IFN $\gamma$  (interferon gama), IL-1 $\beta$  (interleucina-1 beta), TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa).

#### 4.2. Efeitos glioprotetores de outras moléculas em células microglicais

Há um grande interesse em identificar efeitos glioprotetores a partir de moléculas novas, projetadas para ter atividade moduladora exclusivamente sobre células gliais em diversos modelos experimentais (MÖLLER & BODDEKE, 2016). Na doença de Parkinson, são analisados agonistas de receptores canabinoides, antagonistas de receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPAR) e flavonoides (LIU *et al.*, 2019). Já na doença de Alzheimer, são avaliados fármacos que atuam no metabolismo microglial de triptofano e inibidores de *cluster* de diferenciação 33 (CD33), um receptor transmembrana expresso preferencialmente por células microglicais no SNC (BIBER *et al.*, 2019). São reportados também efeitos glioprotetores do fármaco tianeptina (SLUSARCZYK *et al.*, 2018), esquisanterina A (LI *et al.*, 2018), o flavonoide tilirosida (VELAGAPUDI *et al.*, 2018) e os antibióticos ciprofloxacino e levofloxacino (ZUSSO *et al.*, 2019). Perspectivas futuras incluem como alvo para modulação o receptor P2X7R (do inglês P2X *purinoceptor 7*), capaz de ativar o inflamassoma NLRP3 (MARTIN *et al.*, 2018). Fármacos como a ceftriaxona (ALTHOBAITI *et al.*, 2016), minociclina (RYU *et al.*, 2004) e riluzol (FRIZZO *et al.*, 2004) são associados à modulação de parâmetros de células gliais e poderão ser melhor avaliados quanto à modulação específica sobre células microglicais.

### 5. Glioterapia, microglia e resveratrol

A função de células gliais, em particular da microglia, é relevante para a determinação do estado neuroinflamatório, bem como para a patogênese de diversas doenças neurológicas (COLONNA & BUTOVSKY, 2017). Há, portanto, interesse em modular especificamente sua morfofuncionalidade a partir de moléculas glioprotetoras (MÖLLER & BODDEKE, 2016; QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021), conforme Figura 1. O crescente interesse clínico em avaliar moléculas glioprotetoras em terapias farmacológicas que tenham como alvo celular as células gliais é o evento alcinado como “glioterapia” (MÖLLER & BODDEKE, 2016).

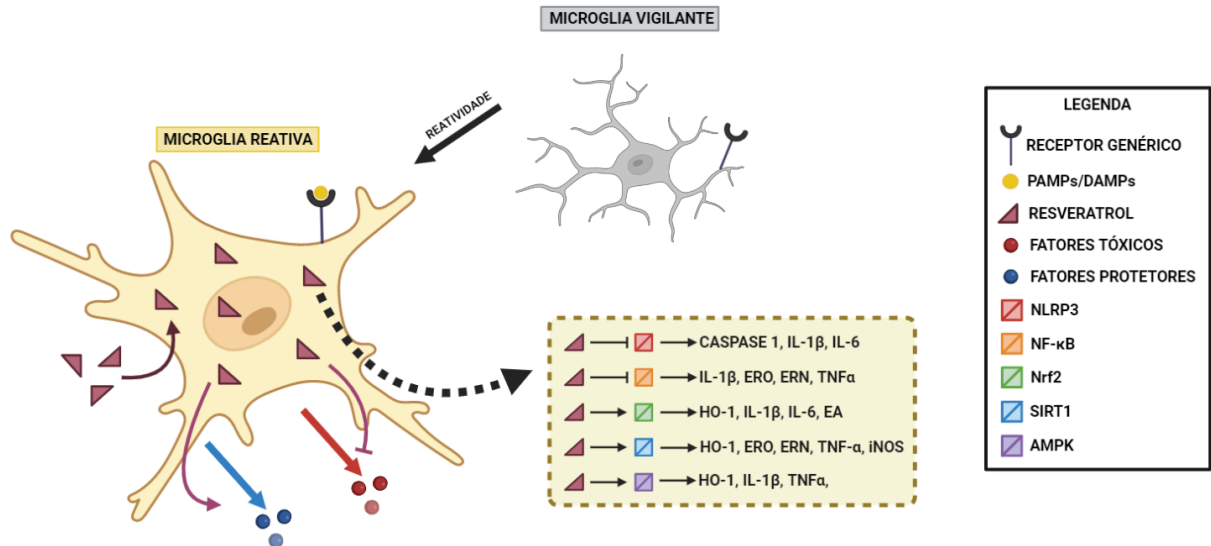
Apesar de diversas moléculas terem seus efeitos glioprotetores reconhecidos, a glioterapia é considerada uma perspectiva futura da glioproteção. Isso ocorre porque ainda existem problemas a serem resolvidos quanto à farmacocinética das moléculas glioprotetoras, sobretudo ao que diz respeito sobre sua habilidade de cruzar a BHE e a especificidade para com alvos celulares e moleculares. Especificamente para polifenóis como o resveratrol, estes sofrem intenso metabolismo de primeira passagem no fígado (ALMEIDA *et al.*, 2009) através de enzimas glicuronil transferases e sulfotransferases (WALLE *et al.*, 2004; SERGIDES *et al.*, 2015). Além disso, são também moléculas de meia-vida curta (INTAGLIATA *et al.*, 2019) e pouca hidrossolubilidade (ANDRADE *et al.*, 2018). Assim, é necessário adotar medidas para que o resveratrol ou outras moléculas possam ser consideradas estratégias glioterapêuticas (ANDRADE *et al.*, 2018). Um grande exemplo disto são sistemas que permitam sua passagem pela BHE em concentrações elevadas o suficientes para desempenhar seus efeitos glioprotetores *in vivo* no SNC (WALLE *et al.*, 2004; SERGIDES *et al.*, 2015), como nanoformulações, como lipossomas e nanopartículas sólidas e poliméricas (SUMMERLIN *et al.*, 2015; ANDRADE *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2020). Outras soluções incluem pró-drogas que melhoraram os parâmetros farmacocinéticos do resveratrol, como sua distribuição tecidual, tempo de meia vida e área sobre curva (LIANG *et al.*, 2013; PEÑALVER *et al.*, 2018). Além disso, outros estudos avaliam usos alternativos do resveratrol, por exemplo como adjuvante (LEE, 2015; CHEN & TRAPP, 2016).

É importante salientar que, além das estratégias que visam melhorar suas características farmacocinéticas, o resveratrol demonstra eficácia *in vivo per se* (BAUR & SINCLAIR, 2006; GAMBINI *et al.*, 2015). Alguns de seus metabólitos glicuronídeos e sulfatos mantêm certo nível de atividade biológica, além de modularem inúmeras vias de sinalização que são capazes de regular eventos redox e inflamatórios, comumente alterados em doenças neurológicas (LU



*et al.*, 2013; SPRINGER & MOCO, 2019). Dessa forma, o potencial do resveratrol como agente glioterápico poderá ser melhor definido nos próximos anos, bem como outras moléculas poderão ser utilizadas de maneira específica sobre as células microgлияis.

**Figura 1 - Efeitos glioprotetores do resveratrol em células microgлияis.**



Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou a dano (DAMPs) podem promover a reatividade microgлияl, que pode liberar tanto fatores tóxicos quanto protetores. O resveratrol pode exercer seu efeito glioprotetor em células microgлияis a partir da inibição ou ativação de mediadores como o inflamassoma NLRP3 (*NOD*-, *LRR*- and *pyrin domain-containing protein 3*) e os fatores de transcrição NF-κB (Fator nuclear kappa B), Nrf2, (*nuclear factor erythroid 2-Related factor 2*), SIRT1 (Sirtuína 1) e a proteína AMPK (Proteína cinase ativada por AMP). Estes mediadores são relevantes para o controle da síntese, ativação e/ou secreção de fatores inflamatórios e oxidativos, como por exemplo, caspase 1, interleucina 1 beta (IL-1β), interleucina 6 (IL-6), espécies reativas de oxigênio (ERO), espécies reativas de nitrogênio (ERN), TNF-α (Fator de necrose tumoral alfa), heme oxigenase 1 (HO-1), óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e enzimas antioxidantes (EA). Figura criada com BioRender.

## REFERÊNCIAS

- Ahmed, S.M.U. *et al.* (2017) 'Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(2), pp. 585–597. doi:10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
- Almeida, L. *et al.* (2009) 'Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers', *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(S1), pp. S7–S15. doi:10.1002/mnfr.200800177.
- Althobaiti, Y.S. *et al.* (2016) 'Effects of Ceftriaxone on Glial Glutamate Transporters in Wistar Rats Administered Sequential Ethanol and Methamphetamine', *Frontiers in Neuroscience*, 10, p. 427. doi:10.3389/fnins.2016.00427.
- Andoh, M., Ikegaya, Y. and Koyama, R. (2019) 'Synaptic Pruning by Microglia in Epilepsy', *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), p. 2170. doi:10.3390/jcm8122170.
- Andrade, S. *et al.* (2018) 'Resveratrol Brain Delivery for Neurological Disorders Prevention and Treatment', *Frontiers in Pharmacology*, 9, p. 1261. doi:10.3389/fphar.2018.01261.
- Aschemann-Witzel, J. and Grunert, K.G. (2015) 'Resveratrol food supplements: a survey on the role of individual consumer characteristics in predicting the attitudes and adoption intentions of US American and Danish respondents', *BMC Public Health*, 15(1), p. 110. doi:10.1186/s12889-015-1348-7.
- Bachiller, S. *et al.* (2018) 'Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, p. 488. doi:10.3389/fncel.2018.00488.
- Bastianetto, S., Ménard, C. and Quirion, R. (2015) 'Neuroprotective action of resveratrol', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(6), pp. 1195–1201. doi:10.1016/j.bbadis.2014.09.011.
- Baur, J.A. and Sinclair, D.A. (2006) 'Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence', *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), pp. 493–506. doi:10.1038/nrd2060.
- Berman, A.Y. *et al.* (2017) 'The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials', *npj Precision Oncology*, 1(1), pp. 1–9. doi:10.1038/s41698-017-0038-6.
- Biber, K. *et al.* (2019) 'Microglial Drug Targets in AD: Opportunities and Challenges in Drug Discovery and Development', *Frontiers in Pharmacology*, 10, p. 840. doi:10.3389/fphar.2019.00840.
- Broz, P. and Dixit, V.M. (2016) 'Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling', *Nature Reviews Immunology*, 16(7), pp. 407–420. doi:10.1038/nri.2016.58.
- Burguillos, M.A. *et al.* (2011) 'Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity', *Nature*, 472(7343), pp. 319–324. doi:10.1038/nature09788.

- Capiralla, H. *et al.* (2012) 'Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A $\beta$ -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT signaling cascade', *Journal of Neurochemistry*, 120(3), pp. 461–472. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07594.x.
- Carniglia, L. *et al.* (2017) 'Neuropeptides and Microglial Activation in Inflammation, Pain, and Neurodegenerative Diseases', *Mediators of Inflammation*, 2017, p. e5048616. doi:10.1155/2017/5048616.
- Carson, M.J. *et al.* (2006) 'CNS immune privilege: hiding in plain sight', *Immunological Reviews*, 213(1), pp. 48–65. doi:10.1111/j.1600-065X.2006.00441.x.
- Chen, C.-C. *et al.* (2014) 'Amelioration of LPS-Induced Inflammation Response in Microglia by AMPK Activation', *BioMed Research International*, 2014, p. e692061. doi:10.1155/2014/692061.
- Chen, J. *et al.* (2005) 'SIRT1 Protects against Microglia-dependent Amyloid- $\beta$  Toxicity through Inhibiting NF- $\kappa$ B Signaling', *Journal of Biological Chemistry*, 280(48), pp. 40364–40374. doi:10.1074/jbc.M509329200.
- Chen, Z. and Trapp, B.D. (2016) 'Microglia and neuroprotection', *Journal of Neurochemistry*, 136(S1), pp. 10–17. doi:10.1111/jnc.13062.
- Cheng, L. *et al.* (2018) 'Resveratrol-Induced Downregulation of NAF-1 Enhances the Sensitivity of Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine via the ROS/Nrf2 Signaling Pathways', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, p. e9482018. doi:10.1155/2018/9482018.
- Cherry, J.D., Olschowka, J.A. and O'Banion, M.K. (2014) 'Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed', *Journal of Neuroinflammation*, 11(1), p. 98. doi:10.1186/1742-2094-11-98.
- Chiara, P. *et al.* (2015) 'Reviewing the Role of Resveratrol as a Natural Modulator of Microglial Activities', *Current Pharmaceutical Design*, 21(36), pp. 5277–5291.
- Cho, I.-H. *et al.* (2008) 'Role of microglial IKK $\beta$  in kainic acid-induced hippocampal neuronal cell death', *Brain*, 131(11), pp. 3019–3033. doi:10.1093/brain/awn230.
- Colonna, M. and Butovsky, O. (2017) 'Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration', *Annual Review of Immunology*, 35(1), pp. 441–468. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052358.
- De Sá Coutinho, D. *et al.* (2018) 'Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol: Mechanistic Insights', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), p. 1812. doi:10.3390/ijms19061812.
- Dokalis, N. and Prinz, M. (2019) 'Resolution of neuroinflammation: mechanisms and potential therapeutic option', *Seminars in Immunopathology*, 41(6), pp. 699–709. doi:10.1007/s00281-019-00764-1.
- Dragone, T. *et al.* (2014) 'Resveratrol counteracts lipopolysaccharide-mediated microglial inflammation by modulating a SOCS-1 dependent signaling pathway', *Toxicology in Vitro*, 28(6), pp. 1126–1135. doi:10.1016/j.tiv.2014.05.005.

- Dresselhaus, E.C. and Meffert, M.K. (2019) 'Cellular Specificity of NF- $\kappa$ B Function in the Nervous System', *Frontiers in Immunology*, 10, p. 1043. doi:10.3389/fimmu.2019.01043.
- Fatoba, O., Itokazu, T. and Yamashita, T. (2020) 'Microglia as therapeutic target in central nervous system disorders', *Journal of Pharmacological Sciences*, 144(3), pp. 102–118. doi:10.1016/j.jphs.2020.07.004.
- Feng, L. and Zhang, L. (2019) 'Resveratrol Suppresses A $\beta$ -Induced Microglial Activation Through the TXNIP/TRX/NLRP3 Signaling Pathway', *DNA and Cell Biology*, 38(8), pp. 874–879. doi:10.1089/dna.2018.4308.
- Figueiredo-Pereira, M.E. *et al.* (2015) 'Neuroinflammation and J2 prostaglandins: linking impairment of the ubiquitin-proteasome pathway and mitochondria to neurodegeneration', *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7, p. 104. doi:10.3389/fnmol.2014.00104.
- Frizzo, M.E. dos S. *et al.* (2004) 'Riluzole enhances glutamate uptake in rat astrocyte cultures', *Cellular and Molecular Neurobiology*, 24(1), pp. 123–128. doi:10.1023/b:cemn.0000012717.37839.07.
- Galic, S. *et al.* (2011) 'Hematopoietic AMPK  $\beta$ 1 reduces mouse adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in obesity', *The Journal of Clinical Investigation*, 121(12), pp. 4903–4915. doi:10.1172/JCI58577.
- Gambini, J. *et al.* (2015) 'Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, p. e837042. doi:10.1155/2015/837042.
- Gomes, B.A.Q. *et al.* (2018) 'Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, p. e8152373. doi:10.1155/2018/8152373.
- Guedes, J.R. *et al.* (2018) 'Roles of Microglial and Monocyte Chemokines and Their Receptors in Regulating Alzheimer's Disease-Associated Amyloid- $\beta$  and Tau Pathologies', *Frontiers in Neurology*, 9, p. 549. doi:10.3389/fneur.2018.00549.
- Han, Y. *et al.* (2014) 'Resveratrol reduces morphine tolerance by inhibiting microglial activation via AMPK signalling', *European Journal of Pain*, 18(10), pp. 1458–1470. doi:10.1002/ejp.511.
- Hane, M., Chen, D.Y. and Varki, A. (2021) 'Human-specific microglial Siglec-11 transcript variant has the potential to affect polysialic acid-mediated brain functions at a distance', *Glycobiology*, 31(3), pp. 231–242. doi:10.1093/glycob/cwaa082.
- Hanisch, U.-K. (2002) 'Microglia as a source and target of cytokines', *Glia*, 40(2), pp. 140–155. doi:10.1002/glia.10161.
- Hanisch, U.-K. and Gertig, U. (2014) 'Microglial diversity by responses and responders', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, p. 101. doi:10.3389/fncel.2014.00101.
- Hanslik, K.L. and Ulland, T.K. (2020) 'The Role of Microglia and the Nlrp3 Inflammasome in Alzheimer's Disease', *Frontiers in Neurology*, 11, p. 1063. doi:10.3389/fneur.2020.570711.

- Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2008) ‘Shared Principles in NF- $\kappa$ B Signaling’, *Cell*, 132(3), pp. 344–362. doi:10.1016/j.cell.2008.01.020.
- He, W. *et al.* (2019) ‘Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 $\beta$  release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model’, *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), p. 78. doi:10.1186/s12974-019-1459-7.
- Heneka, M.T. *et al.* (2015) ‘Neuroinflammation in Alzheimer’s disease’, *The Lancet Neurology*, 14(4), pp. 388–405. doi:10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
- Hickman, S.E. *et al.* (2013) ‘The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing’, *Nature Neuroscience*, 16(12), pp. 1896–1905. doi:10.1038/nn.3554.
- Hong, S., Dissing-Olesen, L. and Stevens, B. (2016) ‘New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease’, *Current Opinion in Neurobiology*, 36, pp. 128–134. doi:10.1016/j.conb.2015.12.004.
- Intagliata, S. *et al.* (2019) ‘Strategies to Improve Resveratrol Systemic and Topical Bioavailability: An Update’, *Antioxidants*, 8(8), p. 244. doi:10.3390/antiox8080244.
- Jäkel, S. and Dimou, L. (2017) ‘Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation’, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, p. 24. doi:10.3389/fncel.2017.00024.
- Jiao, F. and Gong, Z. (2020) ‘The Beneficial Roles of SIRT1 in Neuroinflammation-Related Diseases’, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, p. e6782872. doi:10.1155/2020/6782872.
- Kaur, N. *et al.* (2020) ‘Neuroinflammation Mechanisms and Phytotherapeutic Intervention: A Systematic Review’, *ACS Chemical Neuroscience*, 11(22), pp. 3707–3731. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00427.
- Kettenmann, H. *et al.* (2011) ‘Physiology of Microglia’, *Physiological Reviews*, 91(2), pp. 461–553. doi:10.1152/physrev.00011.2010.
- Kettenmann, H., Kirchhoff, F. and Verkhratsky, A. (2013) ‘Microglia: New Roles for the Synaptic Stripper’, *Neuron*, 77(1), pp. 10–18. doi:10.1016/j.neuron.2012.12.023.
- Kielian, T. (2006) ‘Toll-like receptors in central nervous system glial inflammation and homeostasis’, *Journal of Neuroscience Research*, 83(5), pp. 711–730. doi:10.1002/jnr.20767.
- Kierdorf, K. and Prinz, M. (2013) ‘Factors regulating microglia activation’, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, p. 44. doi:10.3389/fncel.2013.00044.
- Komorowska, J., Wątroba, M. and Szukiewicz, D. (2020) ‘Review of beneficial effects of resveratrol in neurodegenerative diseases such as Alzheimer’s disease’, *Advances in Medical Sciences*, 65(2), pp. 415–423. doi:10.1016/j.advms.2020.08.002.
- Kopitar-Jerala, N. (2015) ‘Innate Immune Response in Brain, NF-Kappa B Signaling and Cystatins’, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 8, p. 73. doi:10.3389/fnmol.2015.00073.
- Kuršvietienė, L. *et al.* (2016) ‘Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol’, *Medicina*, 52(3), pp. 148–155. doi:10.1016/j.medici.2016.03.003.

- Langcake, P. and Pryce, R.J. (1976) 'The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury', *Physiological Plant Pathology*, 9(1), pp. 77–86. doi:10.1016/0048-4059(76)90077-1.
- Lee, D.-F. *et al.* (2009) 'KEAP1 E3 Ligase-Mediated Downregulation of NF- $\kappa$ B Signaling by Targeting IKK $\beta$ ', *Molecular Cell*, 36(1), pp. 131–140. doi:10.1016/j.molcel.2009.07.025.
- Lee, J.-A. *et al.* (2015) 'Resveratrol as a Bioenhancer to Improve Anti-Inflammatory Activities of Apigenin', *Nutrients*, 7(11), pp. 9650–9661. doi:10.3390/nu7115485.
- Lee, Y. *et al.* (2014) 'Therapeutically Targeting Neuroinflammation and Microglia after Acute Ischemic Stroke', *BioMed Research International*, 2014, p. e297241. doi:10.1155/2014/297241.
- Lenz, K.M. and Nelson, L.H. (2018) 'Microglia and Beyond: Innate Immune Cells As Regulators of Brain Development and Behavioral Function', *Frontiers in Immunology*, 9, p. 698. doi:10.3389/fimmu.2018.00698.
- Levi, G., Minghetti, L. and Aloisi, F. (1998) 'Regulation of prostanoid synthesis in microglial cells and effects of prostaglandin E2 on microglial functions', *Biochimie*, 80(11), pp. 899–904. doi:10.1016/S0300-9084(00)88886-0.
- Li, C. *et al.* (2018) 'Schisantherin A Attenuates Neuroinflammation in Activated Microglia: Role of Nrf2 Activation Through ERK Phosphorylation', *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(5), pp. 1769–1784. doi:10.1159/000491059.
- Li, L. *et al.* (2015) 'Overexpression of SIRT1 Induced by Resveratrol and Inhibitor of miR-204 Suppresses Activation and Proliferation of Microglia', *Journal of Molecular Neuroscience*, 56(4), pp. 858–867. doi:10.1007/s12031-015-0526-5.
- Liang, L. *et al.* (2013) 'Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion study of resveratrol and its prodrug 3,5,4'-tri-O-acetylresveratrol in rats', *Phytomedicine*, 20(6), pp. 558–563. doi:10.1016/j.phymed.2012.12.012.
- Liu, C.-Y. *et al.* (2019) 'Pharmacological Targeting of Microglial Activation: New Therapeutic Approach', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, p. 514. doi:10.3389/fncel.2019.00514.
- Liu, T. *et al.* (2017) 'NF- $\kappa$ B signaling in inflammation', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), pp. 1–9. doi:10.1038/sigtrans.2017.23.
- Lorenz, P. *et al.* (2003) 'Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells', *Nitric Oxide*, 9(2), pp. 64–76. doi:10.1016/j.niox.2003.09.005.
- Lu, D.-L. *et al.* (2013) 'Influence of Glucuronidation and Reduction Modifications of Resveratrol on its Biological Activities', *ChemBioChem*, 14(9), pp. 1094–1104. doi:10.1002/cbic.201300080.
- Lu, X. *et al.* (2010) 'Resveratrol differentially modulates inflammatory responses of microglia and astrocytes', *Journal of Neuroinflammation*, 7(1), p. 46. doi:10.1186/1742-2094-7-46.
- Lv, R. *et al.* (2019) 'Polydatin attenuates spinal cord injury in rats by inhibiting oxidative stress and microglia apoptosis via Nrf2/HO-1 pathway', *Life Sciences*, 217, pp. 119–127. doi:10.1016/j.lfs.2018.11.053.

- Ma, Q. (2013) 'Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity', *Annual review of pharmacology and toxicology*, 53, pp. 401–426. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320.
- Marinelli, S. *et al.* (2019) 'Microglia-neuron crosstalk: Signaling mechanism and control of synaptic transmission', *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 94, pp. 138–151. doi:10.1016/j.semcdb.2019.05.017.
- Martin, E. *et al.* (2019) 'New role of P2X7 receptor in an Alzheimer's disease mouse model', *Molecular Psychiatry*, 24(1), pp. 108–125. doi:10.1038/s41380-018-0108-3.
- Martinon, F., Burns, K. and Tschopp, J. (2002) 'The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL- $\beta$ ', *Molecular Cell*, 10(2), pp. 417–426. doi:10.1016/S1097-2765(02)00599-3.
- Minghetti, L. and Levi, G. (1998) 'Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanoids and nitric oxide', *Progress in Neurobiology*, 54(1), pp. 99–125. doi:10.1016/S0301-0082(97)00052-X.
- Möller, T. and Boddeke, H.W.G.M. (2016) 'GLIA Special Issue: Gliotherapeutics', *Glia*, 64(10), pp. 1608–1608. doi:10.1002/glia.23052.
- Mota, M. *et al.* (2020) 'Neuroprotective epi-drugs quench the inflammatory response and microglial/macrophage activation in a mouse model of permanent brain ischemia', *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), p. 361. doi:10.1186/s12974-020-02028-4.
- Murugaiyah, V. and Mattson, M.P. (2015) 'Neurohormetic phytochemicals: An evolutionary–bioenergetic perspective', *Neurochemistry International*, 89, pp. 271–280. doi:10.1016/j.neuint.2015.03.009.
- Nathan, C. and Ding, A. (2010) 'Nonresolving Inflammation', *Cell*, 140(6), pp. 871–882. doi:10.1016/j.cell.2010.02.029.
- Neniskyte, U. and Brown, G.C. (2013) 'Analysis of Microglial Production of Reactive Oxygen and Nitrogen Species', in Joseph, B. and Venero, J.L. (eds) *Microglia: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press (Methods in Molecular Biology), pp. 103–111. doi:10.1007/978-1-62703-520-0\_12.
- Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F. and Helmchen, F. (2005) 'Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo', *Science*, 308(5726), pp. 1314–1318. doi:10.1126/science.1110647.
- Novelle, M.G. *et al.* (2015) 'Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go?', *Ageing Research Reviews*, 21, pp. 1–15. doi:10.1016/j.arr.2015.01.002.
- Palsamy, P. and Subramanian, S. (2011) 'Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2–Keap1 signaling', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812(7), pp. 719–731. doi:10.1016/j.bbadis.2011.03.008.
- Pape, K. *et al.* (2019) 'Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders', *Nature Reviews Neurology*, 15(6), pp. 317–328. doi:10.1038/s41582-019-0174-4.

- Pannu, N. and Bhatnagar, A. (2019) 'Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, pp. 2237–2251. doi:10.1016/j.biopha.2018.11.075.
- Peñalver, P. *et al.* (2018) 'Alkylated resveratrol prodrugs and metabolites as potential therapeutics for neurodegenerative diseases', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146, pp. 123–138. doi:10.1016/j.ejmech.2018.01.037.
- Pezzuto, J.M. (2019) 'Resveratrol: Twenty Years of Growth, Development and Controversy', *Biomolecules & Therapeutics*, 27(1), pp. 1–14. doi:10.4062/biomolther.2018.176.
- Prinz, M. *et al.* (2021) 'Microglia and Central Nervous System–Associated Macrophages—From Origin to Disease Modulation', *Annual review of immunology*, 39, pp. 251–277. doi:10.1146/annurev-immunol-093019-110159.
- Qin, J.-J. *et al.* (2019) 'Dual roles and therapeutic potential of Keap1-Nrf2 pathway in pancreatic cancer: a systematic review', *Cell Communication and Signaling*, 17(1), p. 121. doi:10.1186/s12964-019-0435-2.
- Quincozes-Santos, A. *et al.* (2021) 'Gliotoxicity and Glioprotection: the Dual Role of Glial Cells', *Molecular Neurobiology*. doi:10.1007/s12035-021-02574-9.
- Ransohoff, R.M. (2016) 'A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist?', *Nature Neuroscience*, 19(8), pp. 987–991. doi:10.1038/nn.4338.
- Rege, S.D. *et al.* (2014) 'Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, p. 218. doi:10.3389/fnagi.2014.00218.
- Ren, Z. *et al.* (2019) 'The role of different SIRT1-mediated signaling pathways in toxic injury', *Cellular & Molecular Biology Letters*, 24(1), p. 36. doi:10.1186/s11658-019-0158-9.
- Renaud, S. and Lorgeril, M. de (1992) 'Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease', *The Lancet*, 339(8808), pp. 1523–1526. doi:10.1016/0140-6736(92)91277-F.
- Robledinos-Antón, N. *et al.* (2019) 'Activators and Inhibitors of NRF2: A Review of Their Potential for Clinical Development', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, p. e9372182. doi:10.1155/2019/9372182.
- Rojo, A.I. *et al.* (2010) 'Nrf2 regulates microglial dynamics and neuroinflammation in experimental Parkinson's disease', *Glia*, 58(5), pp. 588–598. doi:10.1002/glia.20947.
- Ryu, J.K. *et al.* (2004) 'Minocycline inhibits neuronal death and glial activation induced by  $\beta$ -amyloid peptide in rat hippocampus', *Glia*, 48(1), pp. 85–90. doi:10.1002/glia.20051.
- Saha, S. *et al.* (2020) 'An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation', *Molecules*, 25(22), p. 5474. doi:10.3390/molecules25225474.
- Saito, Mariko, Saito, Mitsuo and Das, B.C. (2019) 'Involvement of AMP-activated protein kinase in neuroinflammation and neurodegeneration in the adult and developing brain', *International Journal of Developmental Neuroscience*, 77(1), pp. 48–59. doi:10.1016/j.ijdevneu.2019.01.007.



- Salter, M.W. and Stevens, B. (2017) 'Microglia emerge as central players in brain disease', *Nature Medicine*, 23(9), pp. 1018–1027. doi:10.1038/nm.4397.
- Salvi, V. *et al.* (2017) 'Role of Atypical Chemokine Receptors in Microglial Activation and Polarization', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, p. 148. doi:10.3389/fnagi.2017.00148.
- Sergides, C. *et al.* (2016) 'Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in healthy male and female volunteers', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11(1), pp. 164–170. doi:10.3892/etm.2015.2895.
- Shao, B.-Z. *et al.* (2015) 'NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review', *Frontiers in Pharmacology*, 6, p. 262. doi:10.3389/fphar.2015.00262.
- Shen, X. *et al.* (2018) 'Caspases orchestrate microglia instrumental functions', *Progress in Neurobiology*, 171, pp. 50–71. doi:10.1016/j.pneurobio.2018.09.007.
- Shinn, L.J. and Lagalwar, S. (2021) 'Treating Neurodegenerative Disease with Antioxidants: Efficacy of the Bioactive Phenol Resveratrol and Mitochondrial-Targeted MitoQ and SkQ', *Antioxidants*, 10(4), p. 573. doi:10.3390/antiox10040573.
- Sierra, A. *et al.* (2014) 'Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) in Microglia of the Developing Quail Retina', *PLOS ONE*, 9(8), p. e106048. doi:10.1371/journal.pone.0106048.
- Sierra, A. *et al.* (2016) 'The “Big-Bang” for modern glial biology: Translation and comments on Pío del Río-Hortega 1919 series of papers on microglia', *Glia*, 64(11), pp. 1801–1840. doi:10.1002/glia.23046.
- Simpson, D.S.A. and Oliver, P.L. (2020) 'ROS Generation in Microglia: Understanding Oxidative Stress and Inflammation in Neurodegenerative Disease', *Antioxidants*, 9(8), p. 743. doi:10.3390/antiox9080743.
- Ślusarczyk, J. *et al.* (2018) 'Targeting the NLRP3 Inflammasome-Related Pathways via Tianeptine Treatment-Suppressed Microglia Polarization to the M1 Phenotype in Lipopolysaccharide-Stimulated Cultures', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), p. 1965. doi:10.3390/ijms19071965.
- Smith, J.A. *et al.* (2012) 'Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases', *Brain Research Bulletin*, 87(1), pp. 10–20. doi:10.1016/j.brainresbull.2011.10.004.
- Smoliga, J.M., Baur, J.A. and Hausenblas, H.A. (2011) 'Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials', *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(8), pp. 1129–1141. doi:10.1002/mnfr.201100143.
- Sonar, S.A. and Lal, G. (2019) 'The iNOS Activity During an Immune Response Controls the CNS Pathology in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis', *Frontiers in Immunology*, 10, p. 710. doi:10.3389/fimmu.2019.00710.
- Springer, M. and Moco, S. (2019) 'Resveratrol and Its Human Metabolites—Effects on Metabolic Health and Obesity', *Nutrients*, 11(1), p. 143. doi:10.3390/nu11010143.
- Stratoulas, V. *et al.* (2019) 'Microglial subtypes: diversity within the microglial community', *The EMBO Journal*, 38(17), p. e101997. doi:10.15252/embj.2019101997.

- Subedi, L., Baek, S.-H. and Kim, S.Y. (2018) ‘Genetically Engineered Resveratrol-Enriched Rice Inhibits Neuroinflammation in Lipopolysaccharide-Activated BV2 Microglia Via Downregulating Mitogen-Activated Protein Kinase-Nuclear Factor Kappa B Signaling Pathway’, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, p. e8092713. doi:10.1155/2018/8092713.
- Sugimoto, M.A. *et al.* (2016) ‘Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset?’, *Frontiers in Immunology*, 7, p. 160. doi:10.3389/fimmu.2016.00160.
- Sui, D. *et al.* (2016) ‘Resveratrol Protects against Sepsis-Associated Encephalopathy and Inhibits the NLRP3/IL-1 $\beta$  Axis in Microglia’, *Mediators of Inflammation*, 2016, p. e1045657. doi:10.1155/2016/1045657.
- Summerlin, N. *et al.* (2015) ‘Resveratrol nanoformulations: Challenges and opportunities’, *International Journal of Pharmaceutics*, 479(2), pp. 282–290. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.01.003.
- Sun, A.Y. *et al.* (2010) ‘Resveratrol as a Therapeutic Agent for Neurodegenerative Diseases’, *Molecular Neurobiology*, 41(2), pp. 375–383. doi:10.1007/s12035-010-8111-y.
- Sun, W. *et al.* (2021) ‘Resveratrol attenuates rotenone-induced inflammation and oxidative stress via STAT1 and Nrf2/Keap1/SLC7A11 pathway in a microglia cell line’, *Pathology - Research and Practice*, 225, p. 153576. doi:10.1016/j.prp.2021.153576.
- Szepesi, Z. *et al.* (2018) ‘Bidirectional Microglia–Neuron Communication in Health and Disease’, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, p. 323. doi:10.3389/fncel.2018.00323.
- Tang, X. *et al.* (2021) ‘Resveratrol ameliorates sevoflurane-induced cognitive impairment by activating the SIRT1/NF- $\kappa$ B pathway in neonatal mice’, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 90, p. 108579. doi:10.1016/j.jnutbio.2020.108579.
- Tremblay, M.-È. *et al.* (2011) ‘The Role of Microglia in the Healthy Brain’, *Journal of Neuroscience*, 31(45), pp. 16064–16069. doi:10.1523/JNEUROSCI.4158-11.2011.
- Tufekci, K.U. *et al.* (2021) ‘Resveratrol Inhibits NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis and miR-155 Expression in Microglia Through Sirt1/AMPK Pathway’, *Neurotoxicity Research* [Preprint]. doi:10.1007/s12640-021-00435-w.
- Velagapudi, R., El-Bakoush, A. and Olajide, O.A. (2018) ‘Activation of Nrf2 Pathway Contributes to Neuroprotection by the Dietary Flavonoid Tiliroside’, *Molecular Neurobiology*, 55(10), pp. 8103–8123. doi:10.1007/s12035-018-0975-2.
- Venero, J.L., Burguillos, M.A. and Joseph, B. (2013) ‘Caspases Playing in the Field of Neuroinflammation: Old and New Players’, *Developmental Neuroscience*, 35(2–3), pp. 88–101. doi:10.1159/000346155.
- Vijitruth, R. *et al.* (2006) ‘Cyclooxygenase-2 mediates microglial activation and secondary dopaminergic cell death in the mouse MPTP model of Parkinson’s disease’, *Journal of Neuroinflammation*, 3(1), p. 6. doi:10.1186/1742-2094-3-6.
- Vilhardt, F. *et al.* (2017) ‘Microglia antioxidant systems and redox signalling’, *British Journal of Pharmacology*, 174(12), pp. 1719–1732. doi:10.1111/bph.13426.

- Villa, A. *et al.* (2018) ‘Sex-Specific Features of Microglia from Adult Mice’, *Cell Reports*, 23(12), pp. 3501–3511. doi:10.1016/j.celrep.2018.05.048.
- Wakabayashi, N. *et al.* (2010) ‘When NRF2 Talks, Who’s Listening?’, *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(11), pp. 1649–1663. doi:10.1089/ars.2010.3216.
- Walle, T. *et al.* (2004) ‘High Absorption but Very Low Bioavailability of Oral Resveratrol in Humans’, *Drug Metabolism and Disposition*, 32(12), pp. 1377–1382. doi:10.1124/dmd.104.000885.
- [a]Wang, W. *et al.* (2020) ‘Resveratrol: Multi-Targets Mechanism on Neurodegenerative Diseases Based on Network Pharmacology’, *Frontiers in Pharmacology*, 11, p. 694. doi:10.3389/fphar.2020.00694.
- Wang, Y. *et al.* (2020) ‘Resveratrol mediates mechanical allodynia through modulating inflammatory response via the TREM2-autophagy axis in SNI rat model’, *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), p. 311. doi:10.1186/s12974-020-01991-2.
- Wiedemann, J., Rashid, K. and Langmann, T. (2018) ‘Resveratrol induces dynamic changes to the microglia transcriptome, inhibiting inflammatory pathways and protecting against microglia-mediated photoreceptor apoptosis’, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 501(1), pp. 239–245. doi:10.1016/j.bbrc.2018.04.223.
- Wohleb, E.S. (2016) ‘Neuron–Microglia Interactions in Mental Health Disorders: “For Better, and For Worse”’, *Frontiers in Immunology*, 7, p. 544. doi:10.3389/fimmu.2016.00544.
- Wojcik, M., Mac-Marcjanek, K. and Wozniak, L.A. (2009) ‘Physiological and pathophysiological functions of SIRT1’, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(3), pp. 386–394. doi:10.2174/1389557510909030386.
- Wu, Y. *et al.* (2015) ‘Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity’, *Trends in Immunology*, 36(10), pp. 605–613. doi:10.1016/j.it.2015.08.008.
- Yang, B. *et al.* (2020) ‘Nanoformulations to Enhance the Bioavailability and Physiological Functions of Polyphenols’, *Molecules*, 25(20), p. 4613. doi:10.3390/molecules25204613.
- Yang, Y. *et al.* (2016) ‘Resveratrol suppresses glial activation and alleviates trigeminal neuralgia via activation of AMPK’, *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), p. 84. doi:10.1186/s12974-016-0550-6.
- Ye, J. *et al.* (2013) ‘Protective effect of SIRT1 on toxicity of microglial-derived factors induced by LPS to PC12 cells via the p53-caspase-3-dependent apoptotic pathway’, *Neuroscience Letters*, 553, pp. 72–77. doi:10.1016/j.neulet.2013.08.020.
- Yeung, F. *et al.* (2004) ‘Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase’, *The EMBO Journal*, 23(12), pp. 2369–2380. doi:10.1038/sj.emboj.7600244.
- [a] Zhang, Q., Lenardo, M.J. and Baltimore, D. (2017) ‘30 Years of NF- $\kappa$ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology’, *Cell*, 168(1), pp. 37–57. doi:10.1016/j.cell.2016.12.012.
- Zhang, S. *et al.* (2017) ‘Resveratrol Attenuates Microglial Activation via SIRT1-SOCS1 Pathway’, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, p. e8791832. doi:10.1155/2017/8791832.

Zheng, D., Liwinski, T. and Elinav, E. (2020) 'Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms', *Cell Discovery*, 6(1), pp. 1–22. doi:10.1038/s41421-020-0167-x.

Zhong, L.-M. *et al.* (2012) 'Resveratrol Inhibits Inflammatory Responses via the Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway in Cultured LPS-Stimulated Microglial Cells', *PLOS ONE*, 7(2), p. e32195. doi:10.1371/journal.pone.0032195.

Zhou, X. *et al.* (2014) 'CaMKK $\beta$ -Dependent Activation of AMP-Activated Protein Kinase Is Critical to Suppressive Effects of Hydrogen Sulfide on Neuroinflammation', *Antioxidants & Redox Signaling*, 21(12), pp. 1741–1758. doi:10.1089/ars.2013.5587.

Zhuang, Y. *et al.* (2019) 'Resveratrol Attenuates Oxidative Stress-Induced Intestinal Barrier Injury through PI3K/Akt-Mediated Nrf2 Signaling Pathway', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, p. e7591840. doi:10.1155/2019/7591840.

Zusso, M. *et al.* (2019) 'Ciprofloxacin and levofloxacin attenuate microglia inflammatory response via TLR4/NF- $\kappa$ B pathway', *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), p. 148. doi:10.1186/s12974-019-1538-9.

### 3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As células microgliais são cruciais para a determinação do estado inflamatório do SNC. Em resposta a um estímulo nocivo, elas produzem e secretam diferentes mediadores capazes de mediar a proliferação, diferenciação e morte das células nervosas e sinapses circundantes. As referências analisadas nesta revisão permitem afirmar que o resveratrol apresentou importantes efeitos em modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*. Além disso, estudos pré-clínicos publicados até o momento permitem afirmar que os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes do resveratrol no SNC são atribuídos, ao menos parcialmente, a seus efeitos na microglia. Os efeitos glioprotetores do resveratrol geralmente ocorrem na expressão e/ou ativação de vias de sinalização ou liberação de mediadores inflamatórios e espécies reativas (Figura 1), e corroboram seu potencial glioterapêutico – prevenção e/ou tratamento clínicos de doenças do SNC. Por fim, esta revisão caracterizou importantes ações glioprotetoras do resveratrol em microglia, com foco na modulação da morfofuncionalidade microglial.

## REFERÊNCIAS

BASTIANETTO, Stéphane; MÉNARD, Caroline; QUIRION, Rémi. Neuroprotective action of resveratrol. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1852, n. 6, Resveratrol: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes, p. 1195–1201, 2015.

BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

BERMAN, Adi Y. *et al.* The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. **npj Precision Oncology**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1–9, 2017.

CHEN, Zhihong; TRAPP, Bruce D. Microglia and neuroprotection. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 136, n. S1, p. 10–17, 2016.

FATOBA, Oluwaseun; ITOKAZU, Takahide; YAMASHITA, Toshihide. Microglia as therapeutic target in central nervous system disorders. **Journal of Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 144, n. 3, p. 102–118, 2020.

GAMBINI, J. *et al.* Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2015, p. e837042, 2015.

JÄKEL, Sarah; DIMOU, Leda. Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 11, p. 24, 2017.

KETTENMANN, Helmut; KIRCHHOFF, Frank; VERKHRATSKY, Alexei. Microglia: New Roles for the Synaptic Stripper. **Neuron**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 10–18, 2013.

KIERDORF, Katrin; PRINZ, Marco. Factors regulating microglia activation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 7, p. 44, 2013.

KOMOROWSKA, Justyna; WĄTROBA, Mateusz; SZUKIEWICZ, Dariusz. Review of beneficial effects of resveratrol in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. **Advances in Medical Sciences**, [s. l.], v. 65, n. 2, p. 415–423, 2020.

LORENZ, Peter *et al.* Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells. **Nitric Oxide**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 64–76, 2003.

MÖLLER, Thomas; BODDEKE, Hendrikus W. G. M. GLIA Special Issue: Gliotherapeutics. **Glia**, [s. l.], v. 64, n. 10, p. 1608–1608, 2016.

QUINCOZES-SANTOS, André *et al.* Gliotoxicity and Glioprotection: the Dual Role of Glial Cells. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02574-9>.

REGE, Shraddha D. *et al.* Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 6, p. 218, 2014.

SALTER, Michael W.; STEVENS, Beth. Microglia emerge as central players in brain disease. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 23, n. 9, p. 1018–1027, 2017.

SHINN, Lindsey J.; LAGALWAR, Sarita. Treating Neurodegenerative Disease with Antioxidants: Efficacy of the Bioactive Phenol Resveratrol and Mitochondrial-Targeted MitoQ and SkQ. **Antioxidants**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 573, 2021.

SUN, Albert Y. *et al.* Resveratrol as a Therapeutic Agent for Neurodegenerative Diseases. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 375–383, 201

# ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA INTERNATIONAL JOURNAL OF DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE

Wiley Online Library

Search



Login / Register

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE**



HOME | ABOUT ▾ | CONTRIBUTE ▾ | BROWSE ▾



## Author Guidelines

The *International Journal of Developmental Neuroscience* (IJDN) publishes original research papers, reviews and communications on both basic and clinical aspects of the developing nervous system. Please see our full Aims & Scope [here](#).

Please submit your manuscript online [here](#).

“ From January 2022, IJDN will be moving to an e-only format. ”

### Submission

Submission implies that the content has not been published previously (except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or as a preprint); that it is not under consideration for publication elsewhere; and that its publication is approved by all authors. IJDN will consider articles previously published on preprint servers. Please find the Wiley preprint policy [here](#). To verify originality, articles will be checked by iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and text similarity with other published articles. IJDN requires the submitting author to provide an ORCID iD when submitting a manuscript. Creating an ORCID account and obtaining an ID takes around 2 minutes. Please see Wiley's resources on ORCID [here](#).

### Free Format Submission

IJDN now offers [Free Format submission](#) for a simplified and streamlined submission process.

Before you submit, you will need:

- Your manuscript: this should be an editable file including text, figures, and tables, or separate files—whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including abstract, introduction, methods, results, and conclusions. Figures and tables should have legends. Figures should be uploaded in the highest resolution possible. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent throughout the manuscript. Supporting information should be submitted in separate files. If the manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers, and the editorial office will send it back to you for revision. Your manuscript may also be sent back to you for revision if the quality of English language is poor.

- Submit an article
- Get Content alerts
- Subscribe to this journal

Published on behalf of the International Society for Developmental Neuroscience



**DIVERSITY**  
in Research Jobs

Please [contact us](#) to see your job listed here

**Nurse Practitioner - Will Erwin Headache Center - Neurosciences**  
Houston, MO |

Location: Texas Medical Center- Houston, TX  
Position Type: Full Time/ Exempt Position Summary: UTHHealth Neurosciences (UTHN) is a dynamic team that...

Employer: The University of Texas Health Science Center at Houston

[Apply for this job](#)



- An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>. (*Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.*)
- The title page of the manuscript, including:
  - Your co-author details, including affiliation and email address. (*Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.*)
  - Statements relating to our ethics and integrity policies, which may include any of the following (*Why are these important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication*):
    - data availability statement
    - funding statement
    - conflict of interest disclosure
    - ethics approval statement
    - patient consent statement
    - permission to reproduce material from other sources
    - clinical trial registration

If you are transferring or re-submitting your work after submission to another journal, you do not need to reformat your article. Only after your article has been considered by IJDN and is invited to resubmit after review will it need to be reformatted to IJDN style.

#### **Article Preparation Support**

[Wiley Editing Services](#) offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

#### **Preprint policy:**

Please find the Wiley preprint policy [here](#).

This journal accepts/does not accept articles previously published on preprint servers.

IJDN will consider for review articles previously available as preprints. You may also post the submitted version of a manuscript to a preprint server at any time. You are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

#### **Editorial Policies and Ethical Considerations**

IJDN is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#). Read Wiley's Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors [here](#). Please see Wiley's Publication Ethics Guidelines [here](#).

For manuscripts reporting medical studies involving human participants, you will need to provide a statement identifying the ethics committee that approved the study, that the study conforms to recognized standards and that you have obtained any individual's free prior informed consent.

For research using animals you will need to confirm that ethical and legal approval was obtained prior to the start of the study and state the name of the body giving the approval. You should also state whether experiments were performed in accordance with relevant institutional and national guidelines and regulations. IJDN endorses the [ARRIVE Guidelines](#) for reporting experiments, and expects you to refer to these guidelines before submission of a manuscript.

***Conflict of Interest Statement***

You will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process even if you have no competing interests to declare. Any interest or relationship, financial or otherwise, that might be perceived as influencing authors' objectivity is considered a potential source of conflict of interest. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If you have no conflict to declare you should include the following statement in your manuscript: "The Authors declare that they have no conflict of interest". It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose ALL pertinent commercial and other relationships and agree the statement.

***Research Resource Identifiers (RRIDs)***

We encourage you to add Research Resource Identifiers (RRIDs) for critical reagents and tools. More information can be found [here](#).

***Funding***

You should list all funding sources in the Acknowledgments section (e.g. "Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]"). You are responsible for the accuracy of your funder designation to facilitate compliance with funder requirements. If in doubt, please check the [Open Funder Registry](#) for the correct nomenclature.

***Authorship***

The list of authors should accurately illustrate who contributed to the work. All those listed as authors should qualify for authorship according to the following criteria: 1. Have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; and 2. Been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; and 3. Given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and 4. Agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Contributions from anyone who does not meet all four criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in the Acknowledgments section (for example, to recognize contributions from people who provided technical help, collation of data, writing assistance, acquisition of funding, or a department chairperson who provided general support).

You are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting your manuscript. All listed authors should have contributed to the manuscript substantially and have agreed to the final submitted version. Review [editorial standards](#) and scroll down for a description of authorship criteria.

**Data Sharing and Data Availability**

This journal expects data sharing. Review [Wiley's Data Sharing policy](#) where you will be able to see and select the data availability statement that is right for your submission.

IJDN recognizes the many benefits of archiving research data and expects that data supporting the results in your paper will be archived in an appropriate public repository. You are required to provide a data availability statement to describe the availability, or the absence, of shared data. Where data have been shared, you are required to include in your data availability statement a link to the repository you have used, and to cite the data you have shared. Whenever possible the scripts and other artefacts used to generate the analyses presented in the paper should also be publicly archived. If sharing data compromises ethical standards or legal requirements, then you are not expected to share it.

**Data Citation**

Please review [Wiley's Data Citation policy](#).

**Data Protection**

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication. Please review [Wiley's Data Protection Policy](#) to learn more.

**Manuscript Requirements****Manuscript Preparation Tips**

Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available [here](#). [Wiley Editing Services](#) offers expert help in English language editing, translation, manuscript formatting and figure preparation, and greatly improves the chances of a manuscript being accepted. Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

In particular, we encourage you to consult Wiley's best practice tips on [Writing for Search Engine Optimization](#).

**Article Structure:**

At revision stage, you should submit your article as an editable file, with original figure files submitted separately.

**Title page Information:** please include the full names of all authors and the authors' institutional affiliations where the work was conducted (with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted). Please clearly indicate who will handle correspondence at all stages of publication.

**Title:** titles are often used in information-retrieval systems and should be concise and informative, containing the major key words and no abbreviations.

**Abstract:** the article abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions.

**Illustrated Abstract:** IJDN's online table of contents will display a small image alongside a short abstract. Please either submit an additional figure or nominate an existing figure from your manuscript that best represents the scope of your paper for use as the illustrated abstract. This should be colourful and contain minimal text to attract readers. In addition, please provide a short abstract consisting of 2-3 sentences (max 100 words) highlighting the major findings.



**Keywords:** please provide a maximum of six keywords. These keywords will be used for indexing purposes.

**Abbreviations:** in general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly. Initially, use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

**Introduction:** state the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

**Materials and Methods:** provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

**Results/Discussion/Conclusion:** results should be clear and concise. The Discussion should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusion section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

**Acknowledgments:** collate acknowledgments in a separate section at the end of the article before the references.

**References:** please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOIs is highly encouraged. *This journal uses Harvard reference style; as the journal offers Free Format submission, however, this is for information only and you do not need to format the references in your article. This will instead be taken care of by the typesetter.*

If you wish to format the references yourself they should be arranged according to the following example:

Almeida, A., Cobos, A., Tavares, I., & Lima, D. (2002). Brain afferents to the medullary dorsal reticular nucleus: A retrograde and anterograde tracing study in the rat. *The European Journal of Neuroscience*, 16, 81–95. IJDN encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your reference list. Please review Wiley's data citation policy [here](#).

**Video:** IJDN accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total.

**Supporting Information:** this is material that is not essential to your article but provides greater depth and background. It should be submitted with your article as a separate file, is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc. [Click here](#) for Wiley's FAQs on Supporting Information.

**Footnotes/Endnotes:** footnotes/endnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article.

**Figures:** figures should be submitted as individual files. A wide variety of formats, sizes and resolutions are accepted. [Click here](#) for the figure requirements. Ensure that each figure has a caption.

**Tables:** tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

#### Word Count

Article Type	Abstract	Main Text	Tables/Figures and References
Research Article	<b>3,000 (introduction until conclusion)</b>	Title page; Abstract; Text; References; Footnotes; Figure Legends; Tables	no limits on figures/tables
Review Article	3500	None	no limits on figures/tables
Short Communication	2000 words	None	no more than 3 figures/tables
Letter to the Editor	700 words	None	no more than 2 figures/table
Commentary	1000 words	None	no more than 2 figures/table
Editorial	A suggestion of 1000 words.		

## **Author Licensing**

Upon acceptance of an article, the corresponding author will receive an email prompting them to log in to Author Services, where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be required to complete a copyright agreement on behalf of all authors of the paper. Please ensure permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources. You may choose to publish under the terms of the journal's standard copyright agreement, or [OnlineOpen](#) under the terms of a Creative Commons License. General information regarding licensing and copyright is available [here](#).

**Self-Archiving:** You may post the submitted version of your manuscript to non-commercial servers at any time. Please update any pre-publication versions with a link to the final published article. The journal's copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please click [here](#) for more detailed information.

**Open Access fees:** Authors who choose to publish using Hybrid Open Access will be charged a fee. A list of Article Publication Charges for Wiley journals is available [here](#).

**Funder Open Access:** Please click [here](#) for more information on Wiley's compliance with specific Funder Open Access Policies.

**Archiving Services:** Wiley deposits all articles with a non-profit dark archive for archiving in order to guarantee long-term survival of all contributions.

## **Reproduction of Copyright Material**

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is your responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit [Wiley's Copyright Terms & Conditions FAQ](#).

The corresponding author is responsible for obtaining written permission to reproduce the material "in print and other media" from the publisher of the original source, and for supplying Wiley with that permission upon submission.

## **Publishing Process**

### ***Peer Review and Acceptance***

Once submitted, papers will be sent to review if the Editor-in-Chief determines that the paper meets appropriate quality and relevance requirements. Articles that are not rejected at this point will be sent to at least two independent peer reviewers for assessment. The Editor-in-Chief will make a publication decision based on comments received from the peer reviewers. The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to journal readership. Manuscripts are single-blind peer reviewed. Wiley's policy on the confidentiality of the review process is [available here](#).

### ***Refer & Transfer Program***

Wiley believes that no valuable research should go unshared. This journal participates in [Wiley's Refer & Transfer](#) program. If your manuscript is not accepted, you may receive a recommendation to transfer your manuscript to another suitable Wiley journal, either through a referral from the journal's editor or through our Transfer Desk Assistant.

**Accepted Articles**

Manuscripts are published online shortly after receipt in production, prior to copy-editing or typesetting, and appear in PDF format only. They are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked, and are indexed at this point by PubMed.

**Proofs**

You will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML proofs online. Proofs should be carefully checked for any copyediting or typesetting errors. Online guidelines are provided within the system. No special software is required. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email.

**Early View**

IJDN's Early View service (Online Version of Record) publishes articles on Wiley Online Library before inclusion in an issue. Once the article is published on Early View, no further changes to the article are possible. The Early View article is fully citable and carries an online publication date and DOI for citations.

**Author Name Change Policy**

In cases where authors wish to change their name following publication, Wiley will update and republish the paper and redeliver the updated metadata to indexing services. Our editorial and production teams will use discretion in recognizing that name changes may be of a sensitive and private nature for various reasons including (but not limited to) alignment with gender identity, or as a result of marriage, divorce, or religious conversion. Accordingly, to protect the author's privacy, we will not publish a correction notice to the paper, and we will not notify co-authors of the change. Authors should contact the journal's Editorial Office with their name change request.

**Post Publication****Offprints**

Free access to the final PDF offprint of your article will be available via Author Services. Additional paper offprints may be ordered online [here](#).

**Access and Sharing**

Wiley supports responsible sharing. Please review Wiley's guidelines on sharing your research [here](#).

**Promoting Your Article**

To find out how best to promote your article, click [here](#).

**Measuring the Impact of Your Article**

Wiley helps authors measure the impact of their research through specialist partnerships with [Kudos](#) and [Altmetric](#).

**Editorial Office Contact Details**

[IJDNoffice@wiley.com](mailto:IJDNoffice@wiley.com)