

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

JEAN RAMOS BOLDORI

**POTENCIAL ANTIOXIDANTE DA JABUTICABA (*Myrciaria trunciflora*) NA
RESPOSTA AO ESTRESSE OXIDATIVO E OBESIDADE EM MODELOS *IN VIVO*.**

Uruguaiana

2025

JEAN RAMOS BOLDORI

**POTENCIAL ANTIOXIDANTE DA JABUTICABA (*Myrciaria trunciflora*) NA
RESPOSTA AO ESTRESSE OXIDATIVO E OBESIDADE EM MODELOS *IN VIVO*.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bioquímica da
Universidade Federal do Pampa, como
requisito parcial para obtenção do Título
de Doutor em Bioquímica.

Orientador: Dra Cristiane Casagrande
Denardin

Coorientador: Dra Francielli Weber Santos
Cibin

**Uruguaiana
2025**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais).

B687p Boldori, Jean Ramos

Potencial antioxidante da Jabuticaba (*Myrciaria trunciflora*) na resposta ao estresse oxidativo e obesidade em modelos in vivo.

88 p. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Pampa. Doutorado em Bioquímica, 2025.

Orientação: Cristiane Casagrande Denardin

1. Jabuticaba. 2. Obesidade. 3. Estresse oxidativo. 4. Roedores. 5. *C. elegans*

JEAN RAMOS BOLDORI

**POTENCIAL ANTIOXIDANTE DA JABUTICABA (*MYRCIARIA TRUNCIFLORA*) NA RESPOSTA
AO ESTRESSE OXIDATIVO E OBESIDADE EM MODELOS *IN VIVO*.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Bioquímica.

Tese defendida e aprovada em: 30 de setembro de 2025.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Cristiane Casagrande Denardin
Orientador
UNIPAMPA

Prof. Dra. Caroline Brandão Quines
UNIJUÍ

Prof. Dra. Márcia Vizzotto
EMBRAPA

Prof. Dra. Greicy Michelle Marafiga Conterato
UFRGS



Assinado eletronicamente por **CRISTIANE CASAGRANDE DENARDIN, PROFESSOR MAGISTÉRIO SUPERIOR**, em 12/01/2026, às 10:40, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1945277** e o código CRC **C93D1E6F**.

Dedico este trabalho a memória do
meu pai Juraci Boldori.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Universidade Federal do Pampa** pela oportunidade de realizar toda minha formação profissional, incluindo a graduação em farmácia, mestrado e doutorado.

A professora **Cristiane Denardin** por me orientar desde a iniciação científica até o doutorado, por todos os ensinamentos e amizade.

Aos meus colegas de **GBToxBio** pelo auxílio na execução dos experimentos e por todos os dias de amizade, apoio, risadas e chimarrão.

As amigas que sempre foram meu alicerce: **Karine Lima**, **Tayana Menezes** e **Jean Nogueira**. As pessoas que conheci durante o doutorado e que se tornaram muito mais do que minhas amigas: **Aline Caurio**, **Nathane Rodrigues** e **Erica Hahn**. Obrigado pela amizade verdadeira, pelas conversas sinceras e pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos (e irmãos) que conheci durante minhas jogatinas e que se tornaram parte essencial dos meus dias: **Carlos Eduardo**, **Luan**, **Matheus** e **Vinicius**. Obrigado pela companhia diária, pelo stress diário jogando jogos competitivos e pelos diversos conselhos.

A minha família por ser minha base, meu exemplo e meu incentivo. Minha mãe **Margareth**, minha irmã **Ariadna** e minha sobrinha **Olivia**.

Ao meu namorado e companheiro **Leonardo**, por acreditar em mim, me incentivar e por todo o cuidado durante todos esses anos.

A todos, meu muito obrigado.

“You can love a thing with your whole heart and still knows it’s time to say goodbye. Even the best journeys end, but a new one is right around the corner, and you never known where that road is gonna take you”.

Vivian Chase a.k.a. Sojourn
Overwatch (Blizzard Entertainment®)

RESUMO

O estresse oxidativo é caracterizado por um desequilíbrio entre a produção e a neutralização de radicais livres, as exposições a agentes ambientais aceleram esta produção no organismo. Este evento está relacionado diretamente com o quadro de obesidade, sendo responsável pela extensão dos danos causados pelo acúmulo de gordura no organismo. A jabuticaba, fruta nativa do Brasil, rica em compostos bioativos e com um alto potencial antioxidante, demonstrou possuir capacidade de capturar radicais e reduzir metais de transição através de técnicas antioxidantes in vitro, além disso, protegeu o nematoide *Caenorhabditis elegans* do dano oxidativo causado por agentes ambientais como o pesticida juglone, calor e a radiação ultravioleta, diminuindo a mortalidade dos animais nestes três cenários. Estes efeitos positivos podem estar sendo mediados a partir da translocação do fator de transcrição daf-16 do citosol para o núcleo das células, ativando vias de sobrevivência do animal, sendo visualizado também pelo aumento no seu tempo de vida per se. Ampliando a atividade do extrato, testou-se um modelo de obesidade em roedores, foi possível verificar que houve uma diminuição na glicemia, colesterolemia e trigliceridemia dos animais obesos, foi possível ainda verificar a diminuição de danos teciduais e modulação da atividade de enzimas antioxidantes importantes como SOD e CAT.

Palavras-Chave: jabuticaba, estresse oxidativo, obesidade.

ABSTRACT

Oxidative stress is characterized by an imbalance between the production and neutralization of free radicals, with exposure to environmental agents accelerating this production in the body. This process is directly linked to obesity, being responsible for the extent of damage caused by fat accumulation. Jabuticaba, a fruit native to Brazil, rich in bioactive compounds and with high antioxidant potential, has demonstrated the ability to scavenge radicals and reduce transition metals through in vitro antioxidant assays. Additionally, it protected the nematode *Caenorhabditis elegans* from oxidative damage caused by environmental agents such as the pesticide juglone, heat, and ultraviolet radiation, reducing mortality in these three conditions. These positive effects may be mediated by the translocation of the DAF-16 transcription factor from the cytosol to the nucleus, activating survival pathways in the organism, which is also reflected in increased lifespan. Expanding the scope of the extract's activity, it was tested in a rodent model of obesity, where reductions in blood glucose, cholesterol, and triglycerides were observed in obese animals. Moreover, there was a decrease in tissue damage and modulation of key antioxidant enzymes such as SOD and CAT.

Keywords: jabuticaba, oxidative stress, obesity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Dados epidemiológicos de obesidade e sobrepeso no Brasil nos anos de 2002 e 2023. Fonte: World Obesity Federation.....	18
Figura 2. Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Fonte: Google imagens.....	19
Figura 3. Resumo da adipogênese – síntese de novos adipócitos. Fonte: Christodoulides et al., 2009.	22
Figura 4. Esquema representativo dos principais tipos de espécies reativas de oxigênio e as reações das enzimas antioxidantes. Fonte: Adaptado de Gumulec et al., 2013.....	25
Figura 5. Volume (toneladas) de frutas exportadas pelo Brasil no ano de 2024. Fonte: ABRAFRUTAS (2025).....	26
Figura 6. Estrutura básica de um composto fenólico e a classificação deste grupo de compostos bioativos. Fonte: Google imagens.....	28
Figura 7. Frutos da jabuticabeira da espécie <i>Myrciaria trunciflora</i> . Fonte: Google imagens.....	30
Figura 8. Ciclo de vida do nematoide <i>Caenorhabditis elegans</i> . Fonte: WormBase...	34
Figura 9. Via de sinalização DAF-16, homóloga a via FOXO em humanos. Fonte: RIZKI, 2011.	35

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Aspectos gerais da obesidade	17
2.2 Estresse oxidativo e defesas antioxidantes	24
2.3 Frutas e compostos bioativos	26
2.4 Jabuticaba (<i>Myrciaria trunciflora</i>).....	30
2.5 <i>Caenorhabditis elegans</i>	32
4 OBJETIVOS.....	37
4.1 Geral	37
4.2 Específicos	37
PARTE II	38
CAPÍTULO I – ARTIGO PUBLICADO	39
PARTE III	74
6. DISCUSSÃO GERAL DA TESE	75
7. CONCLUSÃO GERAL DA TESE	78
8. PERSPECTIVAS DA TESE	80

APRESENTAÇÃO

A presente tese de Doutorado encontra-se organizada em três partes principais:

A **Parte I** apresenta a **Introdução**, **Revisão Bibliográfica** utilizada para a construção das hipóteses investigadas nesta tese. Em seguida, a **Justificativa** e os **Objetivos** (Geral e Específicos) trazem o principal questionamento do trabalho e as questões de pesquisa que nortearam a execução deste trabalho.

A **Parte II** está subdividida em dois capítulos. O **Capítulo I** traz um artigo publicado na revista Chemistry & Biodiversity. O **Capítulo II** traz um manuscrito em fase final de redação para a submissão. As seções matérias e métodos, resultados e discussão e referências bibliográficas encontram-se nos próprios artigo e manuscrito.

A **Parte III** abrange a **Discussão**, **Conclusões**, **Perspectivas** e **Referências Bibliográficas**. A **Discussão** representa uma interpretação geral dos dados obtidos nos dois trabalhos. **Conclusões** contém um resumo dos principais resultados da tese. Em seguida, está apresentado as **Perspectivas**, a qual sugere possíveis estudos futuros a partir dos resultados obtidos. A seção **Referências Bibliográficas** apresenta a bibliografia utilizadas nas partes I e III.

PARTE I

1 INTRODUÇÃO

A obesidade e o estresse oxidativo estão fortemente interligados. Diversos estudos indicam que a progressão da obesidade envolve danos oxidativos contínuos aos tecidos, os quais comprometem a sinalização celular e contribuem para o desenvolvimento de disfunções metabólicas (Colak & Pap, 2021). À medida que há acúmulo de gordura no tecido adiposo, ocorrem alterações no seu funcionamento, especialmente pela disfunção mitocondrial, que leva ao aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Marseglia et al., 2015; Savini et al., 2013). Além disso, a exposição crônica a agentes tóxicos ambientais também provoca danos celulares significativos, favorecendo o surgimento de diversas doenças (Shi et al., 2022). Esse aumento na geração de EROs é frequentemente acompanhado por uma redução nas defesas antioxidantes naturais do organismo, agravando o quadro de estresse oxidativo (Panic et al., 2022). Vale destacar que as respostas fisiológicas ao estresse oxidativo podem variar entre homens e mulheres, refletindo características biológicas específicas de cada sexo (Koceva et al., 2024; Schorr et al., 2018).

Hábitos saudáveis contribuem significativamente para a manutenção da homeostase do organismo. A ingestão de alimentos com alto valor nutricional fornece os nutrientes necessários para o equilíbrio das funções corporais, favorecendo o fortalecimento das defesas antioxidantes. Por meio da alimentação, o corpo também pode receber substâncias além dos nutrientes essenciais, como os compostos bioativos, entre eles os compostos fenólicos, que desempenham importantes funções na detoxificação e no reforço dos mecanismos antioxidantes naturais (Kalogerakou & Antoniadou, 2024; Soobrattee et al., 2005; Tobore, 2020).

As frutas são alimentos ricos em compostos fenólicos e têm seus benefícios cada vez mais comprovados por estudos científicos. A jabuticaba, uma fruta de coloração escura, tem se destacado nas pesquisas atuais devido à sua elevada concentração de compostos fenólicos, especialmente antocianinas, que se encontram principalmente em sua casca (Fernandes et al., 2020). No entanto, o consumo desse tipo de alimento ainda enfrenta resistência por parte da população, ficando abaixo do mínimo recomendado pela Organização Mundial da Saúde, que sugere a ingestão diária de pelo menos 400 gramas de frutas e vegetais (OMS, 2025).

Comprovar a riqueza em compostos bioativos e avaliar os efeitos biológicos de frutas como a jabuticaba exige o uso de diversas ferramentas científicas. Esses estudos geralmente começam com organismos mais simples e progridem até modelos mais complexos, como roedores, que apresentam maior semelhança fisiológica com os seres humanos (Lee et al., 2022; MacDougall et al., 2021). No entanto, a atividade dos extratos pode variar conforme o modelo experimental utilizado, uma vez que organismos mais complexos realizam metabolizações mais intensas, o que pode interferir na eficácia dos compostos avaliados (Harlow et al., 2018).

O estudo dos benefícios e aplicabilidades de frutas nativas é essencial para promover a saúde e valorizar a biodiversidade, ao compreender sua composição e seus efeitos biológicos, ampliamos o uso racional destes recursos, auxiliamos na preservação dos biomas brasileiros e estimulamos o consumo de uma alimentação saudável e sustentável.

2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos gerais da obesidade

A obesidade é caracterizada como um desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, isto está relacionado aos hábitos da população, com um estilo de vida sedentário associado a uma dieta pobre em fibras e rica em carboidratos e gorduras, refletindo a modernização da sociedade (Wu et al., 2025). Esta disparidade energética resulta em acúmulo de gordura anormal ou excessivo por todo o organismo (Shou & Shaw, 2023).

Estudos epidemiológicos das décadas de 80 e 90 já demonstravam que a obesidade iria se tornar um problema de saúde pública no futuro, os estudos atuais confirmam estas teorias e mostram, cada vez mais, números alarmantes em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos quanto subdesenvolvidos. Em 2025 a obesidade já é considerada uma epidemia global e gera um impacto social, na saúde da população, e econômico nos sistemas de saúde no mundo inteiro. A Federação Mundial da Obesidade (“World Obesity Federation”), uma organização dedicada ao estudo da obesidade que engloba mais de 80 associações em mais de 100 países em todo o mundo, estima que em 2030 mais de um bilhão de pessoas estarão vivendo com o quadro de obesidade, sendo uma a cinco sete mulheres e um a cada sete homens (Shou & Shaw, 2023).

Segundo este mesmo instituto, o Brasil apresentou um aumento nos quadros de obesidade e sobrepeso neste século, 12,3% dos adultos com obesidade e 30,2% considerados com sobrepeso no ano de 2001. A pesquisa mais recente, do ano de 2023, indicou 24,3% dos adultos com obesidade e 37,1% com sobrepeso, incluindo

homens e mulheres. Estes dados demonstram um aumento significativo no número de pacientes acometidos com obesidade em um intervalo de 22 anos (FIGURA 1).



Figura 1. Dados epidemiológicos de obesidade e sobrepeso no Brasil nos anos de 2002 e 2023. Fonte: World Obesity Federation.

Para um indivíduo ser considerado com obesidade ou sobrepeso, segue-se as recomendações da Organização Mundial da Saúde que utiliza o índice de massa corporal (IMC) como a principal ferramenta de medição. Pacientes que apresentem IMC superior a 25kg/m^2 são classificados com sobrepeso e IMC superior a 30kg/m^2 com obesidade, ainda podem ser subdivididos em obesidade classe I ($30 - 34,99\text{kg/m}^2$), obesidade classe II ($35 - 39,99\text{kg/m}^2$) e obesidade classe III ou mórbida ($> 40\text{kg/m}^2$) (FIGURA 2).

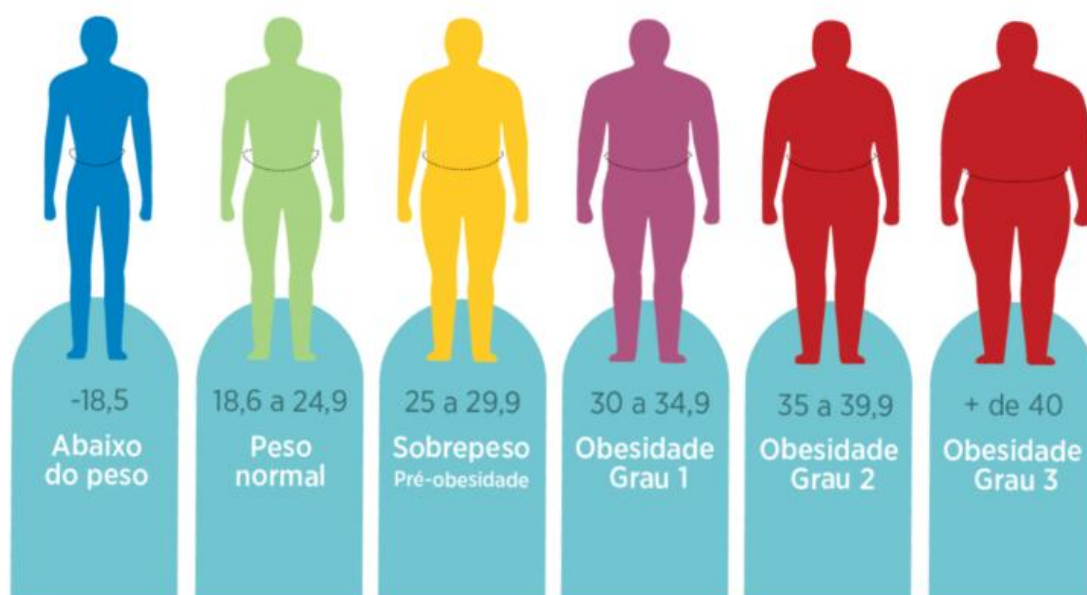


Figura 2. Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Fonte: Google imagens.

A obesidade é um quadro clínico complexo e multifatorial, desta maneira, diversos fatores influenciam o surgimento e instalação da obesidade em um indivíduo, como por exemplo: alimentação inadequada, inatividade física, fatores genéticos, fatores socioeconômicos e psicológicos. O fator mais preponderante e

que gera o maior impacto no aparecimento da obesidade é a alimentação, onde destaca-se a dieta ocidental, esta consiste em excesso na alimentação e consumo de produtos com altos teores de açúcares e gorduras, geralmente produtos ultraprocessados, e com baixos teores de fibras e compostos bioativos (Malesza et al., 2021). O segundo fator mais importante é a inatividade física, descrita como a incapacidade de realizar pelo menos 30 minutos de exercício físico moderado por dia, levando ao indivíduo a um comportamento sedentário (Haileamlak, 2019; Silveira et al., 2022). A junção destes fatores resulta em um quadro de inflamação metabólica crônica, auxiliando no agravamento do quadro de obesidade (Christ et al., 2019).

Os aspectos genéticos estão relacionados a mutações em genes que controlam o metabolismo e o apetite, como a deficiência de leptina (Patel et al., 2016). Estudos de ligação genômica ampla, para a detecção de genes relacionados a obesidade, encontraram 127 genes que estão ligados ao desenvolvimento da obesidade, entre eles destaca-se o FTO (“Fat mass and obesity associated”) que leva a um aumento de 20 – 30% no risco de obesidade (Singh et al., 2017).

Os genes trabalham para a manutenção da homeostase, estes sinalizam para a secreção de hormônios e proteínas que auxiliam o organismo a trabalhar com os nutrientes absorvidos da dieta (McCauley, 2020). Os lipídios são absorvidos no intestino delgado e enviados ao fígado através do sistema linfático na forma de quilomicrons, reorganizados e empacotados em lipoproteínas (LDL e VLDL) e enviados para os tecidos para o armazenamento (Hussain, 2014). O tecido responsável pelo armazenamento dos lipídios é o tecido adiposo e os adipócitos acumulam a gordura no seu citoplasma, estas células passam pelos processos de hipertrofia, aumentando seu tamanho à medida que vai acumulando lipídios

($0,5\mu\text{m}^3$), e hiperplasia, aumento no número de células capazes de armazenar lipídios (Sun et al., 2011).

A adipogênese, síntese de novos adipócitos, ocorre após a ativação de diversos fatores de transcrição como proteína ativadora (AP-1), Receptor ativado por proliferadores de Peroxissoma (PPAR- γ), transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs), fatores semelhantes a Krüppel (KLF), proteína de ligação a elementos reguladores de esteroide (SREBP-1) e proteínas de ligação ao intensificador de CCAAT (C/EBP), este processo transforma uma célula imatura em um adipócito maduro, sensível a sinalização da insulina, capaz de armazenar lipídios em seu interior (FIGURA 3) (Sarjeant & Stephens, 2012).

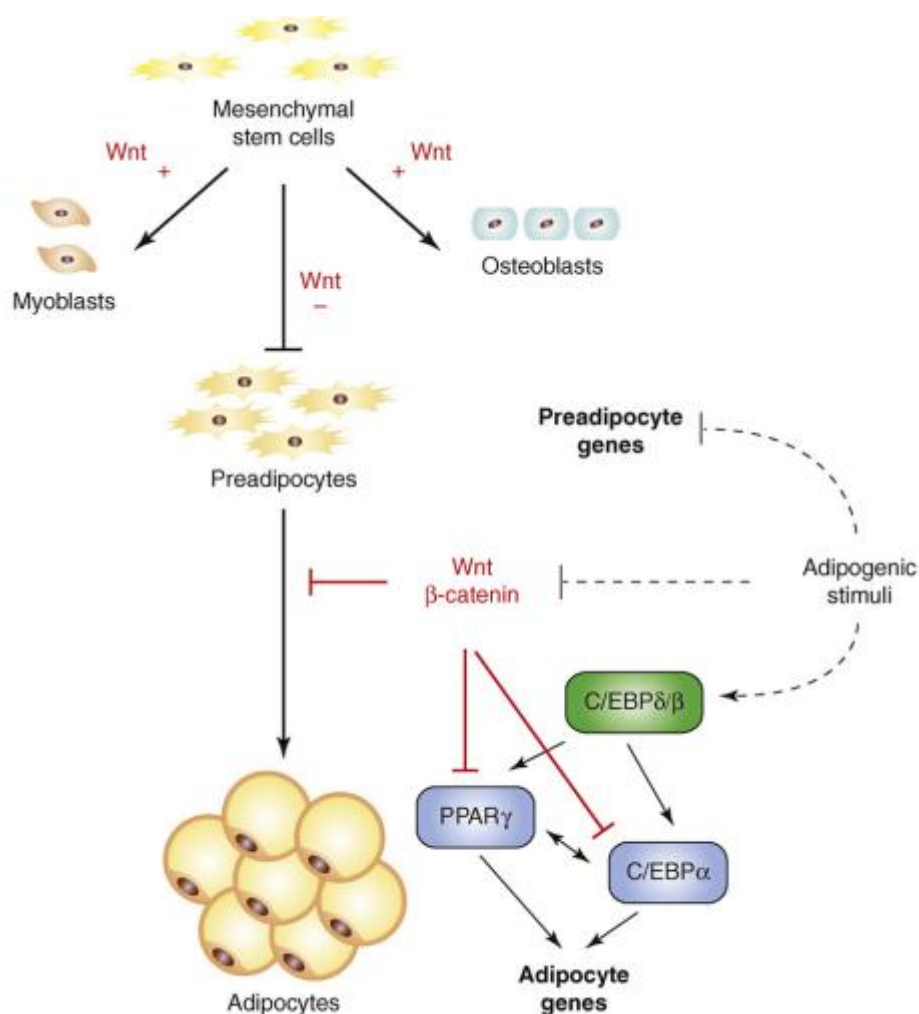


Figura 3. Resumo da adipogênese – síntese de novos adipócitos. Fonte:

Christodoulides et al., 2009.

O tecido adiposo atua como uma glândula endócrina, sendo capaz de secretar hormônios para contribuir a homeostase corporal e citocinas anti e pró-inflamatórias (Kawai et al., 2021). Dentre os hormônios destacam-se: a leptina, reguladora do apetite, através da inibição do neuropeptídeo Y; adiponectina, relacionada com aumento na sensibilidade à insulina; resistina relacionada com aumento da sinalização inflamatória; e grelina relacionada ao aumento do apetite

(Koleva et al., 2013). Além disso, o aumento na concentração de gordura visceral acumulada resulta no aparecimento de adipócitos inflamados que secretam citocinas de maneira local e sistêmica, esta ativação do sistema imunológico leva a um aumento nos processos inflamatórios em todo organismo (Kawai et al., 2021).

Todas as alterações causadas contribuem para o surgimento de doenças associadas à obesidade, a principal comorbidade associada é a diabetes mellitus tipo 2, porém outras doenças podem ser desenvolvidas como hipertensão, aterosclerose, apneia do sono, síndrome metabólica e câncer (Shipelin et al., 2022). A desregulação no metabolismo dos lipídios, associado ao processo inflamatório associado leva a resistência à insulina, fator chave para o surgimento do quadro de diabetes (Ahmed et al., 2021).

O manejo e controle da obesidade envolve principalmente alterações no estilo de vida do paciente obeso, como alteração na dieta e prática de exercícios físicos, porém estas intervenções geram resultados a longo prazo, diminuindo a adesão do paciente a este acompanhamento terapêutico. Além disso, dependendo do quadro do paciente podem ser utilizados medicamentos, principalmente moduladores do apetite, e a cirurgias plásticas que resultam na remoção da gordura através de equipamentos (Perdomo et al., 2023). Outro fator importante para a eficácia do tratamento é um acompanhamento psicológico, devido a muitos pacientes acometidos com a obesidade apresentarem quadros psicológicos como depressão e ansiedade, este acompanhamento proporciona melhora na qualidade de vida do paciente, incluindo melhora na autoestima e diminuição do isolamento social (Hachuła et al., 2023).

2.2 Estresse oxidativo e defesas antioxidantes

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas (ER) e a capacidade do organismo em neutralizá-las (van der Pol et al., 2019). Esta produção de ER pode acontecer de maneira fisiológica, durante o processo de respiração celular, ou devido a exposições ambientais. As ER incluem as espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) que podem ser classificadas como radicais livres, átomos que apresentam um elétron desemparelhado na última camada de valência e que possuem uma alta instabilidade e reatividade, ou espécies não-ramicais (Zarkovic, 2020).

Esta condição está presente em diversas doenças, incluindo na obesidade, sendo uma das responsáveis pelo agravamento do quadro e aparecimento de morbididades associadas (Fernández-Sánchez et al., 2011). Isto deve-se ao fato de que estas moléculas altamente reativas são capazes de interagir com a estrutura de proteínas, carboidratos, lipídios e DNA, resultando em danos celulares, perturbação na sinalização, alteração na estrutura celular e perda de função (Hajam et al., 2022).

Dentre as EROs destacam-se o ânion radical Superóxido ($O_2^{\bullet-}$), principal radical formado durante o processo de respiração celular, devido à redução incompleta do oxigênio (aceptor final de elétrons); radical hidroxila ($OH^{\bullet}$) considerado um dos mais reativos e prejudiciais para o organismo; e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), mais estável por não ser um radical, porém danoso quando não há sua neutralização (Villalpando-Rodriguez & Gibson, 2021)

Um organismo saudável é capaz de combater e neutralizar a produção de EROs endógena e pequenas exposições exógenas, mantendo a homeostase e o funcionamento normal do corpo. Este sistema de defesa endógeno é composto por

diversas enzimas antioxidantes: superóxido dismutase (SOD) que realiza a conversão do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio; catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx) que realiza a conversão do peróxido de hidrogênio em água, esta última utiliza a glutathiona como cofator, sendo um doador de elétrons (FIGURA 4) (Jomova et al., 2024).

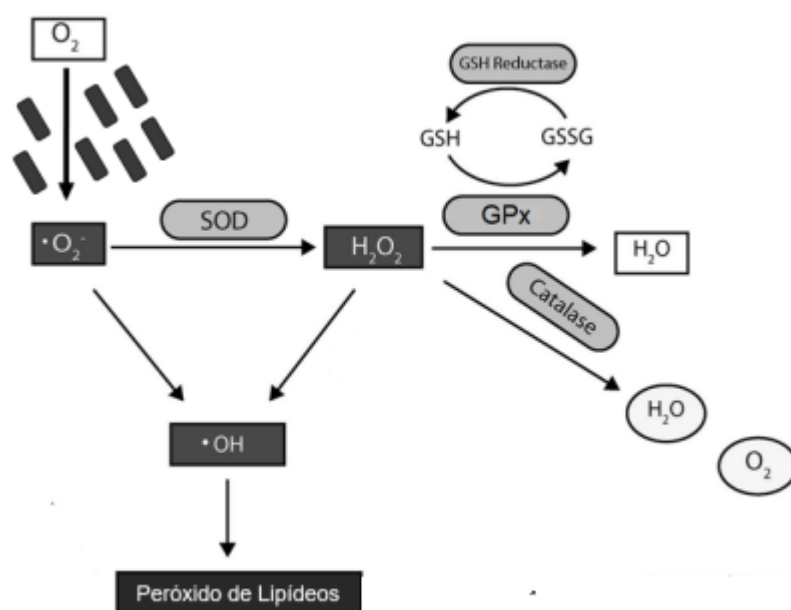


Figura 4. Esquema representativo dos principais tipos de espécies reativas de oxigênio e as reações das enzimas antioxidantes. Fonte: Adaptado de Gumulec et al., 2013.

A atividade enzimática é eficiente para a manutenção da homeostase corporal, no entanto, uma alimentação saudável proporciona para o organismo diversas biomoléculas com propriedades antioxidantes, estas substâncias atuam cedendo elétrons para os radicais livres, quelando metais de transição envolvidas nas reações de propagação oxidativa ou reestabelecendo antioxidantes endógenos

como a glutathione (GSH). Dentre estas substâncias destacam-se as vitaminas A, C e E, carotenoides e compostos fenólicos (Pingitore et al., 2015).

2.3 Frutas e compostos bioativos

As recomendações nutricionais para a saúde de um indivíduo envolvem uma alimentação saudável, rica em vegetais e frutas, que proporcionam diversos compostos como minerais, vitaminas, fibras e compostos fenólicos (Septembre-Malaterre et al., 2018). Estes produtos são considerados alimentos funcionais, pois desempenham um papel de prevenção e tratamento frente a doenças crônicas (Bailão et al., 2015).

O Brasil é um dos principais produtores e exportadores de frutas para todo o mundo, destacando a acerola e a goiaba, no entanto outras frutas tropicais estão em evidência devido à grande quantidade de compostos benéficos e aplicabilidade farmacêutica e nutracêutica como a pitanga, jabuticaba, pequi, araçá, buriti, entre outros (FIGURA 5) (Bailão et al., 2015; Paiva et al., 2023).

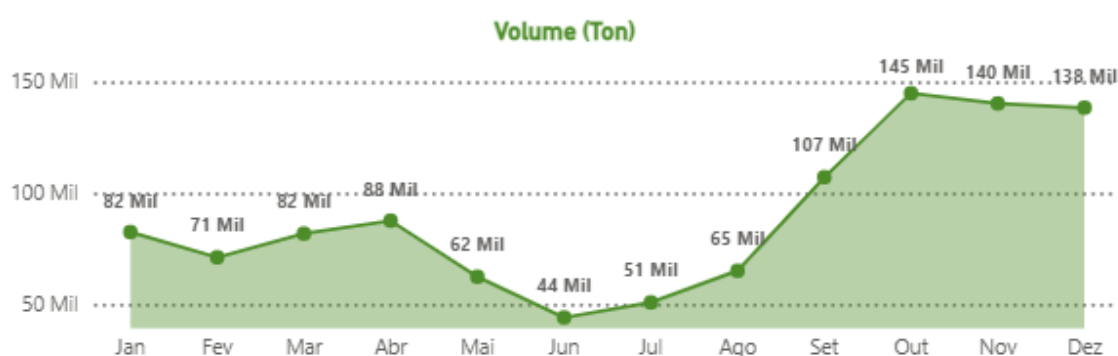


Figura 5. Volume (toneladas) de frutas exportadas pelo Brasil no ano de 2024.

Fonte: ABRAFRUTAS (2025)

As plantas e as frutas sempre foram fontes de compostos bioativos desde tempos antigos, sendo empregadas na medicina popular e tendo seus efeitos descritos devido a experimentações empíricas. A partir do avanço da ciência, foi possível extrair os compostos destes produtos, caracterizá-los e descobrir as aplicações destas substâncias (Kurek et al., 2022).

Estes compostos benéficos das plantas surgem como mecanismos de defesa e sobrevivência das plantas frente ameaças ambientais e patógenos (Salunke & Koche, 2023). Atualmente, já foram descritas diversas classes de compostos bioativos e com centenas de representantes. As classes são: compostos fenólicos que englobam os flavonoides, ácidos fenólicos, taninos e lignanas; carotenoides, compostos organossulfurados, terpenóides, alcaloides, saponinas, fitoesteróis, antocianinas e estilbenos (Pawase et al., 2024).

A classe com maior número de representantes são os compostos fenólicos (+ de 8000 representantes) (FIGURA 6), para ser classificado neste grupo a estrutura deve apresentar ao menos um anel aromático com um ou mais grupamentos hidroxilas ligados (Eseberri et al., 2022), devido à grande variedade nas estruturas químicas, os efeitos biológicos são variados, como por exemplo: antioxidante, anti-inflamatório, antienvelhecimento e antiproliferação (Rahman et al., 2022).

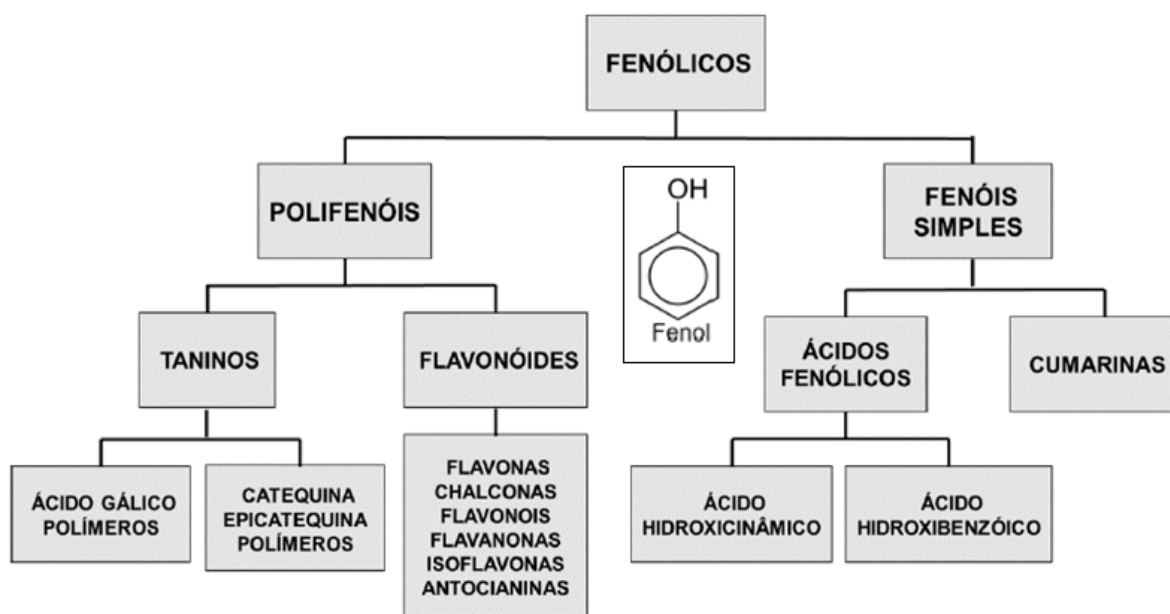


Figura 6. Estrutura básica de um composto fenólico e a classificação deste grupo de compostos bioativos. Fonte: Google imagens

A etapa chave para que um composto execute o seu benefício biológico é a absorção no organismo e substâncias como os compostos fenólicos passam por transformações enzimáticas antes de alcançarem a corrente sanguínea (Dima et al., 2020; Rahman et al., 2022). A ingestão destes compostos acontece, na maioria das vezes, como parte de uma matriz alimentar (fruta ou legume in natura) e para que haja a absorção dos nutrientes se faz necessário a liberação dos compostos desta matriz, pesquisas demonstraram que a liberação de compostos com baixo peso molecular acontece na primeira porção do intestino, onde são solubilizados em condições fisiológicas ou pela ação de hidrólise enzimática, porém outros compostos, de maior peso molecular, não são liberados e consequentemente não absorvidos nesta porção (Quirós-Sauceda et al., 2014). Devido à ampla gama de

substâncias a bioacessibilidade, biodisponibilidade e bioefetividade serão diferentes, porém, de maneira geral, considera-se que os compostos fenólicos apresentem uma baixa biodisponibilidade (Quirós-Sauceda et al., 2014).

A extração dos compostos da matriz alimentar e sua aplicação permite que possa diminuir a dose de utilização devido a maior concentração dos compostos, porém sabe-se que alguns compostos sofrem degradações no estômago, mas tende aumentar a absorção e biodisponibilidade destes compostos (Kiyimba et al., 2023).

Outro fator importante relacionado ao metabolismo dos compostos fenólicos é a metabolização pela microbiota intestinal, estudos recentes demonstram que existe uma interação benéfica entre os compostos bioativos e as bactérias presentes no intestino grosso. A microbiota é composta por inúmeras espécies de bactérias, fungos e protozoários e 70% destes micro-organismos encontram-se no trato gastrointestinal (Plamada & Vodnar, 2022). Esta interação é bastante complexa, à medida que alguns compostos possuem uma atividade antimicrobiana e favorecem o crescimento de algumas espécies de bactérias; os micro-organismos presentes são capazes de biotransformar estes compostos, tornando moléculas menores e mais absorvíveis (Domínguez-Avila et al., 2021; Williamson & Clifford, 2017). O eixo microbiota-intestino-cérebro fornece uma ampla gama de efeitos biológicos que podem ser exercidos pelos metabólitos biotransformados pelas bactérias, através de mecanismos neuroendócrinos e imunológicos, podem regular o metabolismo e equilíbrio energético, exercendo efeitos no controle da obesidade (Asadi et al., 2022; Cryan et al., 2019).

2.4 Jabuticaba (*Myrciaria trunciflora*)

A jabuticaba é uma fruta nativa da Mata Atlântica do Brasil, distribuída por uma ampla faixa territorial, indo dos estados do Pará ao Rio Grande do Sul. A jabuticabeira é uma árvore frutífera que pertence à família Myrtaceae e ao gênero *Myrciaria*/Plinia, apresenta diferentes variedades no Brasil, entre as quais se destacam três principais espécies: *Myrciaria trunciflora* O. Berg (jabuticaba de cabinho), *Myrciaria cauliflora* O. Berg (jabuticaba paulista) e *Myrciaria jaboticaba* O. Berg (jabuticaba sabará) (Neves et al., 2021).

O fruto apresenta de 2,0 a 3,5 centímetros de diâmetro e sua coloração irá variar de acordo com sua maturação, variando de vermelho, roxo e preto, quando totalmente madura; sua polpa é branca, apresenta de 1 a 4 sementes, doce e levemente ácida (FIGURA 7)



Figura 7. Frutos da jabuticabeira da espécie *Myrciaria trunciflora*. Fonte: Google imagens.

Esta fruta apresenta aplicações tecnológicas, sendo empregada em diversos produtos para consumo humano como vinhos, vinagres, licores e geleias (Dias et al.,

2016; Lima et al., 2023). Associado a sua capacidade industrial, esta fruta apresenta uma composição de nutrientes interessante, tendo em vista que possui teores elevados de fibras, sais minerais como cálcio e fósforo, vitamina C e compostos fenólicos como antocianinas (Xu et al., 2023).

Um dos principais compostos presentes na composição da jabuticaba são as antocianinas, estas encontram-se principalmente na casca, sendo responsável pela coloração escura da mesma. A casca corresponde a 50% da composição total da fruta, pesquisas já demonstraram que possuem um teor elevado de antocianinas, variando de 367 a 1.420mg a cada 100g de fruta (Fernandes et al., 2020). As principais antocianinas encontradas em frutas como a jabuticaba é a cianidina-3-glicosídeo e a delphinidina-3-glicosídeo, estas desempenham papel antioxidante, potencial anti-inflamatório e prevenção a instalação de doenças metabólicas, cardiovasculares e neurológicas (Castangia et al., 2021).

Estudos com as espécies de jabuticaba vindo sendo realizados a fim de caracterizar a sua composição e verificar quais os efeitos biológicos exercidos pelos compostos presentes nesta fruta. Avaliação fitoquímica dos frutos de jabuticaba (*Plinia trunciflora*) extraídos com etanol em uma proporção de 1:10 demonstraram presença de antocianinas e flavonoides, atividade antioxidante in vitro e capacidade antioxidante em células HepG2 expostas ao peróxido de hidrogênio (Mannino et al., 2020).

Outro estudo utilizando as cascas da jabuticaba pulverizadas e fermentadas pela microbiota colônica demonstrou efeito antiproliferativo contra células HT29 em um modelo tridimensional de câncer colorretal, este efeito sendo relacionado aos metabólitos HHDP-digaloilglicose e à di-hidroxifenil-γ-valerolactona (Augusti et al., 2021).

As outras espécies de jabuticaba também estão sendo bastante estudadas, um suco preparado com os frutos da *Myrciaria jaboticaba* preparado na proporção de 1:1 em água e administrados em pacientes humanos aumentou a capacidade antioxidante plasmática e a resposta do GLP-1 após uma refeição rica em carboidratos (Geraldi et al., 2022). Outros pesquisadores avaliaram os resíduos de jabuticaba após o processo industrial na produção manufaturada, verificando que as cascas que sobram do processamento são ricas em compostos fenólicos como antocianinas e elagitaninos, podendo ser utilizadas como matéria-prima para indústria nutracêutica (Albuquerque et al., 2020). Além disso, a adição da *Myrciaria jaboticaba* em uma dieta hipercalórica (50% kcal de gordura) foi capaz de prevenir contra as complicações da obesidade e proporcionar um perfil metabólico mais saudável para camundongos, diminuindo a secreção de citocinas inflamatórias, normalizando a secreção de adipocinas e melhorando os níveis glicêmicos (Trindade et al., 2022). Já foi demonstrado o potencial prébiótico desta espécie, modulando a microbiota intestinal e favorecendo o crescimento de espécies bacterianas benéficas e favorecendo o metabolismo energético da glicose (Loubet Filho et al., 2022).

A jabuticaba apresenta um potencial farmacêutico que ainda é pouco explorado, diversos estudos já demonstram que seus frutos apresentam grandes quantidades de compostos bioativos que desempenham papéis interessantes frente a várias doenças sistêmicas.

2.5 *Caenorhabditis elegans*

No mundo atual, é importante que novas substâncias sejam descobertas para auxiliar na saúde dos humanos, visando aumentar a gama de produtos que possam ser transformados em medicamentos ou até mesmo elucidar compostos presentes

em plantas para prevenir o aparecimento de doenças. Os estudos de identificação, caracterização, avaliação biológica exigem que vários ensaios sejam realizados para que haja a comprovação da eficácia de determinada substância, para isto, diversos animais são utilizados no processo, tendo em vista que mamíferos como roedores e coelhos apresentam uma semelhança com os humanos, consequentemente, a resposta biológica pode ser escalonada (Chang & Grieder, 2024).

Pesquisadores ao redor do mundo realizaram discussões a respeito da necessidade da utilização de tantos animais para ensaios que não apresentavam resultados efetivos, neste sentido surgiu um projeto denominado de 3Rs: *reduction* (redução), *refinement* (refinamento) e *replacement* (substituição), onde visava a redução do uso de mamíferos nas pesquisas. Este debate ético resultou no surgimento e fortalecimento do uso de modelos alternativos nas pesquisas como forma de realizar uma triagem de substâncias, para então ser aplicadas em organismos superiores (Rácz et al., 2021).

Neste sentido, surge o modelo alternativo *Caenorhabditis elegans*, um nematoide de vida livre que vive no solo, alimentando-se de bactérias, fungos e outros nematoides, não sendo considerados parasitas para humanos. Sua utilização nas pesquisas baseia-se principalmente devidos a sua facilidade de manutenção em laboratório, mantidos a 20°C em placas de petri contendo meio de cultura NGM ("*nematode growth media*") com a bactéria *Escherichia coli* como fonte de alimento (Heaton et al., 2022).

Além disto, este organismo apresenta algumas vantagens que favorecem sua utilização para estudos de envelhecimento e toxicidade como possuir um corpo transparente e de tamanho reduzido, ciclo curto de vida (20 a 25 dias) (FIGURA 8), alta reprodutibilidade, onde uma hermafrodita grávida é capaz de liberar de 200 e

300 ovos em um único ciclo reprodutivo; genoma totalmente sequenciado, facilidade de modificações genéticas com a criação de cepas com deleção de genes e/ou genes marcados com corantes fluorescentes., por fim, apresentam homologia aos mamíferos (em torno de 65%) (Shen et al., 2018).

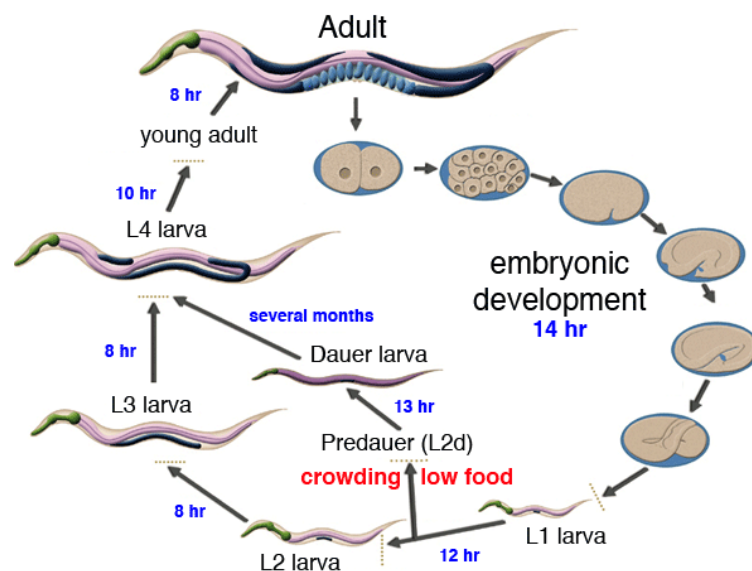


Figura 8. Ciclo de vida do nematoide *Caenorhabditis elegans*. Fonte: WormBase.

Uma das principais proteínas estudadas neste modelo é a DAF-16 (FIGURA 9), um fator de transcrição que regula a expressão de diversos genes relacionados ao estresse, longevidade e metabolismo, este fator é modulado pela via de sinalização da insulina/IGF-1. Foi demonstrado que este fator auxilia no prolongamento da longevidade dos vermes, regula a resposta oxidativa através da modulação do gene da SOD, atua em conjunto com genes de regulação do metabolismo, além disso, participa da sinalização *dauer*, onde o animal entra em uma “hibernação” metabólica em resposta a um estresse agudo (Kitisin et al., 2022; Zečić & Braeckman, 2020).

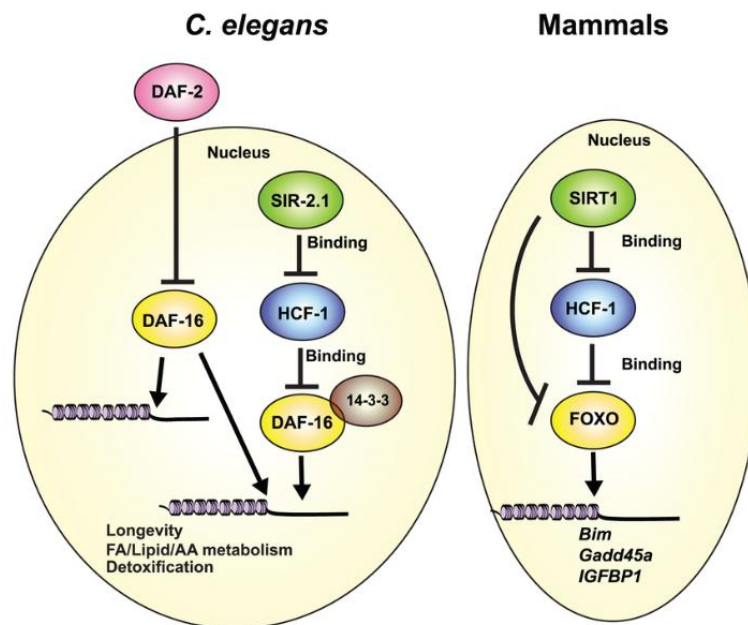


Figura 9. Via de sinalização DAF-16, homóloga a via FOXO em humanos. Fonte: RIZKI, 2011.

Ensaio são realizados para verificar o efeito antioxidante de substâncias como por exemplo: a epicatequina levou ao aumento no tempo de vida dos nematoides e diminuição da peroxidação lipídica e carbonilação de proteínas (Ayuda-Durán et al., 2019). A polpa do Barú (*Dipteryx alata*), uma fruta nativa do Brasil, aumentou a expectativa de vida dos animais e protege contra o dano da juglone via SOD-3 e DAF-16 nas concentrações de 500 e 1000ug/mL (Leite et al., 2020). Além de estudos de estresse oxidativo, o modelo pode ser utilizado para verificar o metabolismo lipídico e avaliar terapias anti-obesidade (Shen et al., 2018), um estudo utilizou uma nanopartícula de astaxantina e antocianinas misturadas e esta associação demonstrou capacidade de reduzir os níveis de triglicerídeos e ácidos graxos não esterificados em um modelo de obesidade em *C. elegans* utilizando uma dieta com alto teor de açúcares (Yu et al., 2024).

3 JUSTIFICATIVA

A identificação de novas substâncias com potencial terapêutico frente várias doenças é o grande objetivo das pesquisas na área farmacêutica. Além disso, o Brasil é um país rico em biodiversidade e possui diversas frutas que apresentam potenciais e não foram explorados completamente. Neste sentido, é importante identificar a composição química da Jabuticaba e testar seus efeitos em modelos experimentais de doença visando identificar seus efeitos e, se positivos, inserir esta fruta na alimentação da população.

Combater e/ou minimizar o estresse oxidativo é um fator chave para diminuir o agravamento de diversas doenças como a obesidade e o diabetes, tendo em vista que parte dos efeitos danosos destas doenças no organismo são baseados em complicações oxidativas. Associado a isto, a obesidade é uma epidemia que se instalou no século atual e as previsões para os próximos anos não são positivas, pesquisas demonstram um crescimento anual em diversos países do mundo.

Desta forma, este trabalho se justifica pela necessidade de expandir o conhecimento sobre as frutas nativas do Brasil e verificar seus efeitos biológicos frente a doenças amplamente difundidas como a obesidade.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Caracterizar os frutos da Jabuticaba (*Myrciaria trunciflora*) e verificar suas respostas biológicas em ensaios in vitro e in vivo, escalonando seu estudo para um modelo mais complexo de obesidade.

4.2 Específicos

Caracterizar o extrato de jabuticaba;

Avaliar a capacidade antioxidante in vitro do extrato de jabuticaba;

Verificar a toxicidade do extrato no modelo alternativo *C. elegans*;

Verificar a resposta frente ao estresse oxidativo induzido por diversas fontes;

Identificar alguma via de sinalização que pode estar sendo modulada pelo extrato de jabuticaba;

Verificar os efeitos do extrato de jabuticaba durante todo o processo de indução do quadro de obesidade;

Verificar a atividade de enzimas antioxidantes em ratos obesos expostos ao extrato de jabuticaba;

Verificar perfil oxidativo e bioquímico de ratos obesos expostos ao extrato de jabuticaba.

Verificar o comportamento dos ratos obesos expostos ao extrato de jabuticaba.

PARTE II

CAPÍTULO I – ARTIGO PUBLICADO

Esta tese será composta de um artigo científico intitulado: “**Involvement of the DAF-16/FOXO pathway in the antioxidant activity of the jaboticaba (*Myrciaria trunciflora*) extract against various stressors using *Caenorhabditis elegans***” publicado na revista Chemistry & Biodiversity.

CAPÍTULO II – MANUSCRITO PREPARADO PARA SUBMISSÃO

O segundo artigo encontra-se na forma de um manuscrito científico e está em fase final de redação e será submetido a revista com fator Qualis A1.

PARTE III

6. DISCUSSÃO GERAL DA TESE

A análise cromatográfica do extrato de jabuticaba apresentou uma grande quantidade de compostos fenólicos, principalmente ácidos fenólicos e antocianinas, um dos principais compostos encontrados nesta fruta e que possui bastante importância em seus efeitos observados é a cianidina-3-glicosídeo (Neves et al., 2021; Resende et al., 2023). Estas substâncias fornecem uma capacidade antioxidante para o extrato através da captura e neutralização dos radicais livres, além disso, fortalece as defesas naturais dos organismos, minimizando os danos dos radicais produzidos de maneira fisiológica (Ji et al., 2024; Quesada-Vázquez et al., 2024).

Além da produção endógena de radicais livres por processos fisiológicos como a respiração celular, a atividade de enzimas oxidativas e a ativação do sistema imunológico, fatores ambientais também contribuem significativamente para o aumento do estresse oxidativo no organismo. A exposição à radiação ultravioleta solar, à poluição atmosférica, à fumaça do cigarro, ao consumo excessivo de álcool, aos metais pesados e a dietas ricas em alimentos ultraprocessados são exemplos de agentes externos que intensificam a geração de EROs, promovendo danos às estruturas celulares e comprometendo a homeostase oxidativa (Manful et al., 2025).

O fortalecimento antioxidante do organismo pela adição de compostos bioativos pela dieta permite um melhor ombate ao estresse oxidativo, resultando na diminuição do envelhecimento (Song et al., 2020). Modelos alternativos invertebrados como o *Caenorhabditis elegans* proporciona uma resposta rápida na avaliação toxicológica e antioxidante de compostos (Chen et al., 2024).

O extrato de jabuticaba não demonstrou efeitos toxicológicos no verme, além disto, promoveu um maior tempo de vida e protegeu contra o dano oxidativo de agentes externos, como a juglone, uma das vias que foi efetivamente ativada para proteger o verme foi a via DAF-16, esta via envolve a translocação do fator de transcrição daf-16 para o núcleo das células. Esta migração ativa genes de defesa antioxidante, metabolismo e longevidade (Senchuk et al., 2018). Em humanos, esta via é conhecida como FOXO e exerce efeitos no metabolismo, como a regulação da glicose, podendo auxiliar no controle glicêmico em quadros de diabetes mellitus tipo 2, reduzir a lipogênese e favorecer a lipólise (Unterman, 2018; Zhang et al., 2006).

O extrato desempenhou papel efetivo como antioxidante e regulador de vias metabólicas importantes, como a DAF-16/FOXO, desta forma é importante verificar o papel destes compostos em cenários mais complexos. A obesidade e o estresse oxidativo encontram-se interligados, como causa e efeito (Manna & Jain, 2015). A principal característica do quadro de obesidade é o acúmulo de gordura por todo o organismo, isto promove aumento na produção das espécies reativas, estresse oxidativo e quebra na homeostase corporal (Arias et al., 2024). O desequilíbrio redox associado a obesidade pode causar danos em órgãos vitais importantes como o fígado e rim e de maneira progressiva pode levar aos distúrbios na função destes órgãos (Gonzalez et al., 2020).

O monitoramento da obesidade envolve parâmetros metabólicos sanguíneos, como glicemia, colesterolemia e trigliceridemia. O extrato de jabuticaba foi capaz de reduzir os níveis séricos destes marcadores no modelo de obesidade em ratos machos e fêmeas. Dados similares aos encontrados em nosso trabalho anterior utilizando o extrato da jabuticaba (Boldori et al., 2025).

Desta forma, a inserção de frutas na alimentação das pessoas é uma alternativa indicada para a prevenção e controle de doenças metabólicas como a obesidade, 400 gramas de frutas por dia é a dose recomendada pela OMS para que os efeitos benéficos sejam visualizados (Wang et al., 2018). Incentivar o consumo de frutas é essencial para prevenir o surgimento de doenças crônicas, associando estratégias que facilitem o seu acesso e ações educacionais que esclareçam seus benefícios para a população (Mendonça et al., 2022).

7. CONCLUSÃO GERAL DA TESE

As frutas são fontes ricas de compostos bioativos e seus benefícios a saúde são extensamente comprovados na literatura e o Brasil possui uma biodiversidade de produtos que está sendo explorada aos poucos, apresentando diversas frutas emergentes. A jabuticaba se encaixa neste quesito, apresentando grandes concentrações de compostos como ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas, presentes na sua polpa e casca.

O extrato fenólico concentrado da fruta apresentou capacidade antioxidante acentuada nos ensaios *in vitro*, demonstrando capacidade de capturar radicais livres (DPPH) e reduzir metais (FRAP). No modelo *in vivo*, não causou toxicidade para o nematoide e prolongou sua vida, demonstrando capacidade em atenuar o dano oxidativo fisiológico do animal. Ainda, foi capaz de proteger do dano induzido pelo pesticida juglone, pelo estresse térmico e pela radiação ultravioleta, minimizando o dano causado por fontes oxidativas exógenas.

No *C. elegans* ativou a via de sinalização do DAF-16, uma via importante para a sobrevivência do animal, ativando genes de resposta antioxidante, metabólica e longevidade. Esta via é homóloga a FOXO em humanos, via que está relacionada com o metabolismo energético em mamíferos.

No modelo de obesidade em roedores, apresentou capacidade de reduzir os níveis de glicose, triglicerídeos e colesterol no sangue dos animais obesos, além disso, minimizou o dano oxidativo em tecidos vitais para o organismo como fígado e cérebro, e modulou a atividade de enzimas antioxidantes como SOD e CAT.

Por fim, é fundamental incentivar o consumo de frutas e promover o seu fácil acesso à população, considerando os inúmeros benefícios que esses alimentos oferecem para o bom funcionamento do organismo e a prevenção de diversas

doenças. A disseminação de informações claras e acessíveis sobre seu valor nutricional é uma estratégia essencial para estimular sua inclusão na rotina alimentar, especialmente em um contexto cada vez mais marcado pelo consumo excessivo de produtos processados e pobres em nutrientes.

8. PERSPECTIVAS DA TESE

Finalização da caracterização da composição extrato realizada por cromatografia líquida acoplada a espectroscopia de massas;

Verificação da composição da microbiota intestinal dos animais, bem como a composição de ácidos graxos de cadeia curta;

Verificação de vias metabólicas associadas a obesidade;

Verificação dos efeitos do extrato digerido em modelos de obesidade em *C. elegans*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, B., Sultana, R., & Greene, M. W. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 137(December 2020), 111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
- Albuquerque, B. R., Pereira, C., Calhelha, R. C., José Alves, M., Abreu, R. M. V., Barros, L., Oliveira, M. B. P. P., & Ferreira, I. C. F. R. (2020). Jaboticaba residues (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg) are rich sources of valuable compounds with bioactive properties. *Food Chemistry*, 309(October 2019), 125735. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125735>
- Arias, C., Álvarez-Indo, J., Cifuentes, M., Morselli, E., Kerr, B., & Burgos, P. V. (2024). Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senotherapeutics, autophagy and cellular senescence as a target. *Biological Research*, 57(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40659-024-00531-z>
- Asadi, A., Shadab Mehr, N., Mohamadi, M. H., Shokri, F., Heidary, M., Sadeghifard, N., & Khoshnood, S. (2022). Obesity and gut–microbiota–brain axis: A narrative review. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(5), 1–11. <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
- Augusti, P. R., Quatrin, A., Mello, R., Bochi, V. C., Rodrigues, E., Prazeres, I. D., Macedo, A. C., Oliveira-Alves, S. C., Emanuelli, T., Bronze, M. R., & Serra, A. T. (2021). Antiproliferative effect of colonic fermented phenolic compounds from Jaboticaba (*Myrciaria trunciflora*) fruit peel in a 3d cell model of colorectal cancer. *Molecules*, 26(15). <https://doi.org/10.3390/molecules26154469>
- Ayuda-Durán, B., González-Manzano, S., Miranda-Vizuite, A., Dueñas, M., Santos-Buelga, C., & González-Paramás, A. M. (2019). Epicatechin modulates stress-resistance in *C. Elegans* via insulin/IGF-1 signaling pathway. *PLoS ONE*, 14(1), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199483>
- Bailão, E. F. L. C., Devilla, I. A., da Conceição, E. C., & Borges, L. L. (2015). Bioactive compounds found in Brazilian cerrado fruits. *International Journal of*

Molecular Sciences, 16(10), 23760–23783.
<https://doi.org/10.3390/ijms161023760>

- Boldori, J. R., Nogueira, J. C. C., Munieweg, F. R., Lunardi, A. G., de Freitas Rodrigues, C., Cibir, F. W. S., & Denardin, C. C. (2025). Jabuticaba (*Myrciaria trunciflora*) extract improves metabolic and behavioral markers of obese rats fed on a hypercaloric diet. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 105(1), 473–482. <https://doi.org/10.1002/jsfa.13845>
- Castangia, I., Manca, M. L., Allaw, M., Hellström, J., Granato, D., & Manconi, M. (2021). Jabuticaba (*Myrciaria jaboticaba*) peel as a sustainable source of anthocyanins and ellagitannins delivered by phospholipid vesicles for alleviating oxidative stress in human keratinocytes. *Molecules*, 26(21). <https://doi.org/10.3390/molecules26216697>
- Chang, M. C. J., & Grieder, F. B. (2024). The continued importance of animals in biomedical research. *Lab Animal*, 53(11), 295–297. <https://doi.org/10.1038/s41684-024-01458-4>
- Chen, X., Bahramimehr, F., Shahhamzehei, N., Fu, H., Lin, S., Wang, H., Li, C., Efferth, T., & Hong, C. (2024). Anti-aging effects of medicinal plants and their rapid screening using the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Phytomedicine*, 129(April), 155665. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155665>
- Christ, A., Lauterbach, M., & Latz, E. (2019). Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*, 51(5), 794–811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>
- Christodoulides, C., Lagathu, C., Sethi, J. K., & Vidal-Puig, A. (2009). Adipogenesis and WNT signalling. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20(1), 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.09.002>
- Colak, E., & Pap, D. (2021). The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *Journal of Medical Biochemistry*, 40(1), 1–9. <https://doi.org/10.5937/jomb0-24652>

- Cryan, J. F., O’riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Dias, D. R., Silva, M. S., de Souza, A. C., Magalhães-Guedes, K. T., Ribeiro, F. S. de R., & Schwan, R. F. (2016). Vinegar production from jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) fruit using immobilized acetic acid bacteria. *Food Technology and Biotechnology*, 54(3), 351–359. <https://doi.org/10.17113/ftb.54.03.16.4416>
- Dima, C., Assadpour, E., Dima, S., & Jafari, S. M. (2020). Bioavailability and bioaccessibility of food bioactive compounds; overview and assessment by in vitro methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 2862–2884. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12623>
- Domínguez-Avila, J. A., Villa-Rodriguez, J. A., Montiel-Herrera, M., Pacheco-Ordaz, R., Roopchand, D. E., Venema, K., & González-Aguilar, G. A. (2021). Phenolic Compounds Promote Diversity of Gut Microbiota and Maintain Colonic Health. *Digestive Diseases and Sciences*, 66(10), 3270–3289. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06676-7>
- Eseberri, I., Trepiana, J., Léniz, A., Gómez-García, I., Carr-Ugarte, H., González, M., & Portillo, M. P. (2022). Variability in the Beneficial Effects of Phenolic Compounds: A Review. *Nutrients*, 14(9), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu14091925>
- Fernandes, F. A. N., Fonteles, T. V., Rodrigues, S., de Brito, E. S., & Tiwari, B. K. (2020). Ultrasound-assisted extraction of anthocyanins and phenolics from jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*) peel: kinetics and mathematical modeling. *Journal of Food Science and Technology*, 57(6), 2321–2328. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04270-3>
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J.,

- Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., & Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3117–3132. <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>
- Geraldi, M. V., Betim Cazarin, C. B., Cristianini, M., Vasques, A. C. J., Geloneze, B., & Maróstica Júnior, M. R. (2022). Jabuticaba juice improves postprandial glucagon-like peptide-1 and antioxidant status in healthy adults: A randomised crossover trial. *British Journal of Nutrition*, 128(8), 1545–1554. <https://doi.org/10.1017/S0007114521004530>
- Gonzalez, A., Huerta-Salgado, C., Orozco-Aguilar, J., Aguirre, F., Tacchi, F., Simon, F., & Cabello-Verrugio, C. (2020). Role of Oxidative Stress in Hepatic and Extrahepatic Dysfunctions during Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1617805>
- Gumulec, J., Raudenska, M., Hlavna, M., Stracina, T., Sztalmachova, M., Tanhauserova, V., Pacal, L., Ruttkay-Nedecky, B., Sochor, J., Zitka, O., Babula, P., Adam, V., Kizek, R., Novakova, M., & Masarik, M. (2013). Determination of oxidative stress and activities of antioxidant enzymes in guinea pigs treated with haloperidol. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 5(2), 479–484. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.822>
- Hachuła, M., Kosowski, M., Zielańska, K., Basiak, M., & Okopień, B. (2023). The Impact of Various Methods of Obesity Treatment on the Quality of Life and Mental Health—A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph20032122>
- Haileamlak, A. (2019). Physical Inactivity: The Major Risk Factor for Non-Communicable Diseases. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 29(1), 810. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v29i1.1>
- Hajam, Y. A., Rani, R., Ganie, S. Y., Sheikh, T. A., Javaid, D., Qadri, S. S., Pramodh, S., Alsulimani, A., Alkhanani, M. F., Harakeh, S., Hussain, A., Haque, S., &

- Reshi, M. S. (2022). Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/cells11030552>
- Harlow, P. H., Perry, S. J., Stevens, A. J., & Flemming, A. J. (2018). Comparative metabolism of xenobiotic chemicals by cytochrome P450s in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Scientific Reports*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31215-w>
- Heaton, A., Milligan, E., Faulconer, E., Allen, A., Nguyen, T., Weir, S. M., & Glaberman, S. (2022). Variation in copper sensitivity between laboratory and wild strains of *Caenorhabditis elegans*. *Chemosphere*, 287(P1), 131883. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131883>
- Hussain, M. M. (2014). Intestinal Lipid Absorption and Lipoprotein Formation. *NIH Public Access*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Ji, W., Chen, F., Chen, Z., & Jiang, H. (2024). Research in advances in the bioactivity of plant polyphenols. *International Journal of Food Science and Technology*, 59(11), 8037–8044. <https://doi.org/10.1111/ijfs.17494>
- Jomova, K., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2024). Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. In *Archives of Toxicology* (Vol. 98, Issue 5). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>
- Kalogerakou, T., & Antoniadou, M. (2024). The Role of Dietary Antioxidants, Food Supplements and Functional Foods for Energy Enhancement in Healthcare Professionals. *Antioxidants*, 13(12), 1–37. <https://doi.org/10.3390/antiox13121508>
- Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 320(3), C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>

- Kitisin, T., Muangkaew, W., & Sukphopetch, P. (2022). *Caenorhabditis elegans* DAF-16 regulates lifespan and immune responses to *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* infections. *BMC Microbiology*, 22(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02579-x>
- Kiyimba, T., Yiga, P., Bamuwamye, M., Ogwok, P., Van der Schueren, B., & Matthys, C. (2023). Efficacy of Dietary Polyphenols from Whole Foods and Purified Food Polyphenol Extracts in Optimizing Cardiometabolic Health: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition*, 14(2), 270–282. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.01.002>
- Koceva, A., Herman, R., Janez, A., Rakusa, M., & Jensterle, M. (2024). Sex- and Gender-Related Differences in Obesity: From Pathophysiological Mechanisms to Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13). <https://doi.org/10.3390/ijms25137342>
- Koleva, D. I., Orbetzova, M. M., & Atanassova, P. K. (2013). Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance. *Folia Medica*, 55(1), 25–32. <https://doi.org/10.2478/folmed-2013-0002>
- Kurek, M., Benaida-Debbache, N., Garofulić, I. E., Galić, K., Avallone, S., Voilley, A., & Waché, Y. (2022). Antioxidants and Bioactive Compounds in Food: Critical Review of Issues and Prospects†. *Antioxidants*, 11(4), 1–23. <https://doi.org/10.3390/antiox11040742>
- Lee, S. Y., Lee, D. Y., Kang, J. H., Jeong, J. W., Kim, J. H., Kim, H. W., Oh, D. H., Kim, J. M., Rhim, S. J., Kim, G. D., Kim, H. S., Jang, Y. D., Park, Y., & Hur, S. J. (2022). Alternative experimental approaches to reduce animal use in biomedical studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68(November 2021), 103131. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103131>
- Leite, N. R., de Araújo, L. C. A., da Rocha, P. D. S., Agarrayua, D. A., Ávila, D. S., Carollo, C. A., Silva, D. B., Estevinho, L. M., Souza, K. de P., & Santos, E. L. Dos. (2020). Baru pulp (*Dipteryx alata* vogel): Fruit from the Brazilian savanna protects against oxidative stress and increases the life expectancy of

- caenorhabditis elegans via sod-3 and daf-16. *Biomolecules*, 10(8), 1–22.
<https://doi.org/10.3390/biom10081106>
- Lima, R., Silva, M. V. T., Gomes, B. A., Macedo, E. H. B. C., Santana, M. N., Amaral, A. C. F., Silva, J. R. A., Corrêa, P. G., Godoy, R. L. O., Santiago, M. C. P. A., Leitão, S. G., Simas, R. C., Carneiro, C. S., & Rodrigues, I. A. (2023). Chemical Profile and Hematoprotective Activity of Artisanal Jabuticaba (Plinia jabuticaba) Wine and Derived Extracts. *Fermentation*, 9(2).
<https://doi.org/10.3390/fermentation9020157>
- Loubet Filho, P. S., Baseggio, A. M., Vuolo, M. M., Reguengo, L. M., Telles Biasoto, A. C., Correa, L. C., Junior, S. B., Alves Cagnon, V. H., Betim Cazarin, C. B., & Maróstica Júnior, M. R. (2022). Gut microbiota modulation by jabuticaba peel and its effect on glucose metabolism via inflammatory signaling. *Current Research in Food Science*, 5, 382–391.
<https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.02.001>
- MacDougall, G., Brown, L. Y., Kantor, B., & Chiba-Falek, O. (2021). The Path to Progress Preclinical Studies of Age-Related Neurodegenerative Diseases: A Perspective on Rodent and hiPSC-Derived Models. *Molecular Therapy*, 29(3), 949–972. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.01.001>
- Malesza, I. J., Malesza, M., Walkowiak, J., Mussin, N., & Walkowiak, D. (2021). Microbiota: A Narrative Review. *High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review*, 1–31.
- Manful, C. F., Fordjour, E., Subramaniam, D., Sey, A. A., Abbey, Lord, & Thomas, R. (2025). Antioxidants and Reactive Oxygen Species: Shaping Human Health and Disease Outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15), 1–42.
<https://doi.org/10.3390/ijms26157520>
- Manna, P., & Jain, S. K. (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 13(10), 423–444.
<https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>

- Mannino, G., Perrone, A., Campobenedetto, C., Schittone, A., Margherita Berteà, C., & Gentile, C. (2020). Phytochemical profile and antioxidative properties of *Plinia trunciflora* fruits: A new source of nutraceuticals. *Food Chemistry*, 307(June 2019). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125515>
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., & Arrigo, T. (2015). Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 378–400. <https://doi.org/10.3390/ijms16010378>
- McCauley, H. A. (2020). Enteroendocrine Regulation of Nutrient Absorption. *Journal of Nutrition*, 150(1), 10–21. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz191>
- Mendonça, R. D. D., Mingoti, S. A., Gazzinelli Bethony, M. F., Martinez-Gonzalez, M. A., Bes-Rastrollo, M., & Lopes, A. C. S. (2022). Intervention for promoting intake of fruits and vegetables in Brazilians: A randomised controlled trial. *Public Health Nutrition*, 25(3), 781–793. <https://doi.org/10.1017/S1368980021004341>
- Neves, N. de A., César Stringheta, P., Ferreira da Silva, I., García-Romero, E., Gómez-Alonso, S., & Hermosín-Gutiérrez, I. (2021). Identification and quantification of phenolic composition from different species of Jabuticaba (*Plinia* spp.) by HPLC-DAD-ESI/MSn. *Food Chemistry*, 355(November 2020). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129605>
- Paiva, Y. F., Figueirêdo, R. M. F. de, Queiroz, A. J. de M., Amadeu, L. T. S., Santos, F. S. dos, Reis, C. G. dos, Carvalho, A. J. de B. A., Lima, M. dos S., Lima, A. G. B. de, Gomes, J. P., Moura, R. L., Moura, H. V., & Silva, E. T. de V. (2023). Physicochemical Aspects, Bioactive Compounds, Phenolic Profile and In Vitro Antioxidant Activity of Tropical Red Fruits and Their Blend. *Molecules*, 28(12), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules28124866>
- Panic, A., Stanimirovic, J., Sudar-Milovanovic, E., & Isenovic, E. R. (2022). Oxidative stress in obesity and insulin resistance. *Exploration of Medicine*, 3(1), 58–70. <https://doi.org/10.37349/emed.2022.00074>

- Patel, J. J., Rosenthal, M. D., Miller, K. R., Codner, P., Kiraly, L., & Martindale, R. G. (2016). The Critical Care Obesity Paradox and Implications for Nutrition Support. *Current Gastroenterology Reports*, 18(9). <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0519-8>
- Pawase, P. A., Goswami, C., Shams, R., Pandey, V. K., Tripathi, A., Rustagi, S., & G, D. (2024). A conceptual review on classification, extraction, bioactive potential and role of phytochemicals in human health. *Future Foods*, 9(September 2023), 100313. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2024.100313>
- Perdomo, C. M., Cohen, R. V., Sumithran, P., Clément, K., & Frühbeck, G. (2023). Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *The Lancet*, 401(10382), 1116–1130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02403-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02403-5)
- Pingitore, A., Lima, G. P. P., Mastorci, F., Quinones, A., Iervasi, G., & Vassalle, C. (2015). Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*, 31(7–8), 916–922. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.02.005>
- Plamada, D., & Vodnar, D. C. (2022). Polyphenols—gut microbiota interrelationship: A transition to a new generation of prebiotics. *Nutrients*, 14(1), 1–27. <https://doi.org/10.3390/nu14010137>
- Quesada-Vázquez, S., Eseberri, I., Les, F., Pérez-Matute, P., Herranz-López, M., Atgié, C., Lopez-Yus, M., Aranaz, P., Oteo, J. A., Escoté, X., Lorente-Cebrian, S., Roche, E., Courtois, A., López, V., Portillo, M. P., Milagro, F. I., & Carpéné, C. (2024). Polyphenols and metabolism: from present knowledge to future challenges. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 80(3), 603–625. <https://doi.org/10.1007/s13105-024-01046-7>
- Quirós-Sauceda, A. E., Palafox-Carlos, H., Sáyago-Ayerdi, S. G., Ayala-Zavala, J. F., Bello-Perez, L. A., Álvarez-Parrilla, E., de la Rosa, L. A., González-Córdova, A. F., & González-Aguilar, G. A. (2014). Dietary fiber and phenolic compounds as functional ingredients: Interaction and possible effect after ingestion. *Food and*

Function, 5(6), 1063–1072. <https://doi.org/10.1039/c4fo00073k>

- Rácz, A., Allan, B., Dwyer, T., Thambithurai, D., Crespel, A., & Killen, S. S. (2021). Identification of individual zebrafish (*Danio rerio*): A refined protocol for vie tagging whilst considering animal welfare and the principles of the 3rs. *Animals*, 11(3), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ani11030616>
- Rahman, M., Rahaman, S., Islam, R., Rahman, F., Mithi, F. M., Alqahtani, T., Almikhlaifi, M. A., Alghamdi, S. Q., Alruwaili, A. S., Hossain, S., Ahmed, M., Das, R., Emran, T. Bin, & Uddin, S. (2022). Role of Phenolic Compounds in Human Disease : Current. *Molecules*, 27(233), 1–36.
- Resende, L. M., Oliveira, L. S., & Franca, A. S. (2023). Polyphenols in Jabuticaba (*Plinia spp.*) Peel Flours: Extraction and Comparative Evaluation of FTIR and HPLC for Quantification of Individual Compounds. *Foods*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/foods12071488>
- Salunke, P., & Koche, D. (2023). Role of Phenolic compounds in plant defense mechanism: An updated review. *Indian J. Applied & Pure Bio*, 38(3), 1199–1215.
- Sarjeant, K., & Stephens, J. M. (2012). Adipogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(9), 1–19. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008417>
- Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V., & Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: Strategies finalized to improve redox state. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(5), 10497–10538. <https://doi.org/10.3390/ijms140510497>
- Schorr, M., Dichtel, L. E., Gerweck, A. V., Valera, R. D., Torriani, M., Miller, K. K., & Bredella, M. A. (2018). Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. *Biology of Sex Differences*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0189-3>
- Senchuk, M. M., Dues, D. J., Schaar, C. E., Johnson, B. K., Madaj, Z. B., Bowman, M. J., Winn, M. E., & Van Raamsdonk, J. M. (2018). Activation of DAF-16/FOXO

- by reactive oxygen species contributes to longevity in long-lived mitochondrial mutants in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics*. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007268>
- Septembre-Malaterre, A., Remize, F., & Poucheret, P. (2018). Fruits and vegetables, as a source of nutritional compounds and phytochemicals: Changes in bioactive compounds during lactic fermentation. *Food Research International*, 104(April 2017), 86–99. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.09.031>
- Shen, P., Yue, Y., & Park, Y. (2018). A living model for obesity and aging research: *Caenorhabditis elegans*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(5), 741–754. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1220914>
- Shi, X., Zheng, Y., Cui, H., Zhang, Y., & Jiang, M. (2022). Exposure to outdoor and indoor air pollution and risk of overweight and obesity across different life periods: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 242(April), 113893. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113893>
- Shipelin, V. A., Trusov, N. V., Apryatin, S. A., Shumakova, A. A., Timonin, A. N., Riger, N. A., Gmoshinski, I. V., & Nikityuk, D. B. (2022). Comprehensive assessment of the effectiveness of l-carnitine and transresveratrol in rats with diet-induced obesity. *Nutrition*, 95, 111561. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111561>
- Shou, J. W., & Shaw, P. C. (2023). Berberine Reduces Lipid Accumulation in Obesity via Mediating Transcriptional Function of PPAR δ . *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14). <https://doi.org/10.3390/ijms241411600>
- Silveira, E. A., Mendonça, C. R., Delpino, F. M., Elias Souza, G. V., Pereira de Souza Rosa, L., de Oliveira, C., & Noll, M. (2022). Sedentary behavior, physical inactivity, abdominal obesity and obesity in adults and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 50, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.06.001>
- Singh, R. K., Kumar, P., & Mahalingam, K. (2017). Molecular genetics of human

- obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus - Biologies*, 340(2), 87–108. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2016.11.007>
- Song, B., Wang, H., Xia, W., Zheng, B., Li, T., & Liu, R. H. (2020). Combination of apple peel and blueberry extracts synergistically induced lifespan extension: Via DAF-16 in *Caenorhabditis elegans*. *Food and Function*, 11(7), 6170–6185. <https://doi.org/10.1039/d0fo00718h>
- Soobrattee, M. A., Neergheen, V. S., Luximon-Ramma, A., Aruoma, O. I., & Bahorun, T. (2005). Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 579(1–2), 200–213. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.03.023>
- Sun, K., Kusminski, C. M., Scherer, P. E., Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). *Adipose tissue remodeling and obesity Find the latest version : Review series Adipose tissue remodeling and obesity*. 121(6), 2094–2101. <https://doi.org/10.1172/JCI45887.2094>
- Tobore, T. O. (2020). Towards a comprehensive theory of obesity and a healthy diet: The causal role of oxidative stress in food addiction and obesity. *Behavioural Brain Research*, 384(October 2019), 112560. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112560>
- Trindade, P. L., Soares, E. D. R., Inada, K. O. P., Martins, F. F., Rudnicki, M., Perrone, D., Monteiro, M., Souza-Mello, V., & Daleprane, J. B. (2022). Consumption of phenolic-rich jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) powder ameliorates obesity-related disorders in mice. *British Journal of Nutrition*, 127(3), 344–352. <https://doi.org/10.1017/S0007114521001136>
- Unterman, T. G. (2018). Regulation of Hepatic Glucose Metabolism by FoxO Proteins, an Integrated Approach. In *Current Topics in Developmental Biology* (1st ed., Vol. 127). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2017.10.005>
- van der Pol, A., van Gilst, W. H., Voors, A. A., & van der Meer, P. (2019). Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *European Journal of*

Heart Failure, 21(4), 425–435. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1320>

- Villalpando-Rodriguez, G. E., & Gibson, S. B. (2021). Reactive Oxygen Species (ROS) Regulates Different Types of Cell Death by Acting as a Rheostat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9912436>
- Wang, D. D., Li, Y., Bhupathiraju, S. N., Rosner, B. A., Sun, Q., Giovannucci, E. L., Rimm, E. B., Manson, J. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J., & Hu, F. B. (2018). *Fruit and Vegetable Intake and Mortality: Results from Two Prospective Cohort Studies of US Men and Women and a Meta- Analysis of 26 Cohort Studies*. 21(9), 1161–1170. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048996>.Fruit
- Williamson, G., & Clifford, M. N. (2017). Role of the small intestine, colon and microbiota in determining the metabolic fate of polyphenols. *Biochemical Pharmacology*, 139, 24–39. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.03.012>
- Wu, B., Wang, J., Sun, G., Li, K., Chen, Q., Wang, Y., He, X., Li, S., & Yang, W. (2025). Evaluating Anti-Diabetic Effect of Courmarin Derivative Aesculetin in Rats with Diet-Induced Obesity. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 974–984. <https://doi.org/10.1002/bab.2712>
- Xu, S., Pang, Y., Cai, X., Chen, Q., Jin, G., Zhang, M., & Huang, L. (2023). Comparative study of three cultivars of jaboticaba berry: nutrient, antioxidant and volatile compounds. *Frontiers in Plant Science*, 14(July), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1105373>
- Yu, D., Guo, M., Tan, M., & Su, W. (2024). Lipid-Lowering and Antioxidant Effects of Self-Assembled Astaxanthin–Anthocyanin Nanoparticles on High-Fat *Caenorhabditis elegans*. *Foods*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/foods13040514>
- Zarkovic, N. (2020). Roles and functions of ros and rns in cellular physiology and pathology. *Cells*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/cells9030767>
- Zečić, A., & Braeckman, B. P. (2020). DAF-16/FoxO in *Caenorhabditis elegans* and Its Role in Metabolic Remodeling. *Cells*, 9(1).

<https://doi.org/10.3390/cells9010109>

Zhang, W., Patil, S., Chauhan, B., Guo, S., Powell, D. R., Le, J., Klotsas, A., Matika, R., Xiao, X., Franks, R., Heidenreich, K. A., Sajan, M. P., Farese, R. V., Stolz, D. B., Tso, P., Koo, S. H., Montminy, M., & Unterman, T. G. (2006). FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver effects on gluconeogenic, glycolytic, and lipogenic gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 281(15), 10105–10117. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600272200>