

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 15/02/2025.

ARTHUR ALVES SARTORI

**AÇÃO IMUNOMODULADORA DE CONSTITUINTES ISOLADOS
DA PRÓPOLIS DE JUREMA-PRETA (*Mimosa tenuiflora*) EM
CÉLULAS MONONUCLEARES DO SANGUE PERIFÉRICO**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Julio de Mesquita Filho"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

AÇÃO IMUNOMODULADORA DE CONSTITUINTES ISOLADOS
DA PRÓPOLIS DE JUREMA-PRETA (*Mimosa tenuiflora*) EM
CÉLULAS MONONUCLEARES DO SANGUE PERIFÉRICO

ARTHUR ALVES SARTORI

ORIENTADOR: PROF. TITULAR JOSÉ MAURÍCIO SFORCIN

CO-ORIENTADORA: DRA. KARINA BASSO SANTIAGO

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para
obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de
concentração: Biomoléculas – Estrutura e Função

Orientador: Prof. Titular José Maurício Sforcin

BOTUCATU-SP

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Sartori, Arthur Alves.

Ação imunomoduladora de constituintes isolados da
própolis de jurema-preta (*Mimosa tenuiflora*) em células
mononucleares do sangue periférico / Arthur Alves Sartori.
- Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: José Maurício Sforcin

Coorientador: Karina Basso Santiago

Capes: 21100004

1. Própolis. 2. Inflamação. 3. Leucócitos mononucleares.
4. Imunomodulação.

Palavras-chave: Compostos isolados; Imunomodulação;
Inflamação; Leucócitos mononucleares; Própolis.

Agradecimentos

Aos meus pais, Francisco e Maria Lucia, por sempre darem tanto valor ao estudo e ao respeito. A cada passo que dou eu torço pra que eu esteja honrando todos seus ensinamentos e apoio.

Ao meu irmão, Marcos Vinicius, pela amizade, incentivo e amparo. Gostaria que você soubesse o quão grato sou pelo sentimento de poder contar com você.

Ao meu orientador e, cada dia mais, amigo, José Maurício Sforcin. É incrível ter um orientador que admiro não apenas profissionalmente, mas muito, também, como pessoa. Obrigado por cada conselho que tem me ajudado a crescer tanto enquanto trilho esse caminho.

À minha co-orientadora, Dra. Karina Basso Santiago, por tudo que aprendi ao longo desses anos. Fico muito feliz de ter acompanhado um de seus sonhos se realizarem, torço muito pra que todos os outros também se realizem.

A todos que convivi no Laboratório de Imunomodulação por Produtos Naturais desde minha primeira iniciação científica, mas em especial aos atuais colegas com os quais dividi todos os dias do meu mestrado, Nicolas e Mariana, por todo trabalho, companheirismo, discussões científicas e momentos de descontração na rotina do laboratório.

Aos meus colegas de casa, Beatriz, Marina e Gustavo, pela convivência diária repleta de desabafos e risadas.

À república Nutritivas, por serem minha família em Botucatu, por me amarem e me acolherem. Vocês estão em grande parte dos melhores momentos que vivi nessa cidade, desde as festas até as tardes de filme mais ternas. Eu amo muito cada uma de vocês.

Aos meus amigos Maria Laura, Giovana, Sávio e Carol, e ao meu parceiro Rafael, eu me sinto sortudo todos os dias por poder compartilhar a vida com vocês.

A todos os docentes, discentes e funcionários do Setor de Microbiologia e Imunologia, por todo auxílio e pelas conversas durante os cafés na copa.

Ao Prof. Titular Jairo Kenupp Bastos, pela concessão das amostras utilizadas neste trabalho e pela parceria no Projeto Temático da FAPESP (2017/04138-8).

Ao Prof. Dr. Willian Fernando Zambuzzi e ao Me. Anderson Moreira Gomes, pela colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de Mestrado (2021-2023) concedida para execução deste projeto.

*“Se na bandeira resta algum coração,
quando ele pulsa, ela sangra vermelha”*

PITTY

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Nome por extenso	Nome em inglês
CLR	Receptores de Lectina tipo C	C-type Lectin Receptor
COX	Cicloxigenase	Cyclooxygenase
DAMP	Padrões Moleculares Associados a Danos	Damage-associated Molecular Patterns
DEXA	Dexametasona	Dexamethasone
DMT	Dimetiltryptamina	N,N-dimethyltryptamine
DSMO	Dimetilsulfóxido	Dimethylsulfoxide
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERK	Quinase Regulada por Fatores Extracelulares	Extracellular Signal-regulated Kinase
GAPDH	Gliceraldeído 3-fosfato Desidrogenase	Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase
HPLC-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada à Detecção por Arranjo de Diodos	High-Performance Liquid Chromatography – Diode Array Detector
I κ B	Proteína Inibitória κ B	κ B Inhibitory Protein
IKK	Proteína Quinase de I κ B	I κ B Kinase Protein
IL	Interleucina	Interlekin
JNK	C-Jun N-terminal Quinase	C-jun N-terminal Kinase
KF	Canferide	Kaempferide
LPS	Lipopolissacarídeo	Lipopolysaccharide
LTB4	Leucotrieno B4	Leukotriene B4
MAPK	Proetína Quinase Ativada por Mitógeno	Mitogen-activated Protein Kinase
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade	Major Histocompatibility Complex
MTT	3-(4,5 Dimetiliazol-2-il)-2,5-Difenil Brometo de Tetrazolina	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide

NF- κ B	Fator Nuclear Kappa B	Nuclear Fator Kappa B
NLR	Receptores do tipo NOD	NOD-like Receptor
PAMP	Padrões Moleculares Associados a Patógenos	Pathogen-associated Molecular Pattern
PBMC	Células Mononucleares do Sangue Periférico	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PBS	Salina tamponada com fosfato	Phosphate buffered saline
PGE2	Prostaglandina E2	Prostaglandin E2
PM	Própolis de <i>Mimosa tenuiflora</i>	<i>Mimosa tenuiflora</i> Propolis
PRR	Receptor de Reconhecimento de Padrões	Pattern Recognition Receptor
RLR	Receptores do tipo RIG-I	RIG-I-like Receptor
RT-qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa em Tempo Real	Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
SK	Sakuranetina	Sakuranetin
ST	Santin	Santin
TLR	Receptor do tipo Toll	Toll-like Receptor
TMB	3,3',5,5' Tetrametilbenzidina	3,3',5,5'-Tetrametilbenzidine
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa	Tumor Necrosis Factor Alpha

RESUMO

Inflamação é um conjunto de eventos vasculares, moleculares e atividade celular desencadeado por estímulos nocivos. Caso não seja devidamente controlada, a cascata de eventos inflamatórios pode levar ao desenvolvimento de diversas condições patológicas. Diferentes intervenções terapêuticas têm sido utilizadas para o controle e tratamento de doenças inflamatórias, mas o uso prolongado de anti-inflamatórios glicocorticoides como a dexametasona pode ocasionar efeitos colaterais como imunossupressão. Assim, o interesse por novas estratégias para o tratamento de doenças inflamatórias, como o uso de produtos naturais com propriedades anti-inflamatórias tem sido crescente. A própolis é um produto apícola com diversas atividades biológicas. Recentemente, está sendo investigada uma nova amostra de própolis produzida na caatinga nordestina, tendo como fonte vegetal predominante a *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir. O presente trabalho foi delineado visando avaliar o potencial efeito imunomodulador do extrato de própolis de *M. tenuiflora* e de três de seus constituintes isolados (*santin*, *sakuranetin* e *kaempferide*) em células mononucleares do sangue periférico (PBMC). Foi avaliada a viabilidade celular e produção de citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) de PBMCs estimuladas previamente ou não com LPS. Também foi analisada a produção de metabólitos do ácido araquidônico (PGE2 e LTB4), e vias intracelulares (NF- κ B e p38 MAPK). Apenas as maiores concentrações de própolis afetaram a viabilidade celular. Em condições basais, *santin* estimulou a produção de citocinas, enquanto *kaempferide* apresentou perfil inibitório. Todos os tratamentos reduziram a produção de citocinas pró-inflamatórias induzida pelo LPS, mas apresentaram perfis diferentes em relação à produção da citocina anti-inflamatória estudada (IL-10). Nenhum dos tratamentos, nem mesmo o LPS, afetou a produção de PGE2 e LTB4, o que pode não ter sido devidamente detectado. A expressão gênica de vias intracelulares não apresentou resultados conclusivos. Nossos dados evidenciam a ação imunomoduladora da própolis de jurema-preta e seus compostos isolados sobre PBMCs, especialmente a ação anti-inflamatória de todos os tratamentos estudados após ativação das culturas celulares com LPS. Este trabalho abre perspectivas para novos estudos junto a esta linha de pesquisa e fornece subsídios para a elaboração de novos fármacos e abordagens terapêuticas incluindo os constituintes isolados desta amostra de própolis da caatinga.

Palavras-chave: própolis; PBMC; inflamação; imunomodulação.

ABSTRACT

Inflammation is a set of vascular, molecular events and cellular activity triggered by harmful stimuli. If not properly controlled, the cascade of inflammatory events can lead to the development of various pathological conditions. Several therapeutic interventions have been used for controlling and treating inflammatory diseases, but the prolonged use of glucocorticoid anti-inflammatory drugs such as dexamethasone can cause side effects including immunosuppression. Thus, interest in new strategies for the treatment of inflammatory diseases, such as the use of natural products with anti-inflammatory properties, has increased. Propolis is a bee product with several biological activities. Recently, a new sample of propolis produced in the northeastern “caatinga” with *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir as the predominant vegetable source is being investigated. The present work was designed to evaluate the potential immunomodulatory effect of *M. tenuiflora* propolis extract and three isolated constituents (santin, sakuranetin and kaempferide) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC). Cell viability and cytokine production (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-10) of PBMCs stimulated previously or not with LPS were evaluated. The production of arachidonic acid metabolites (PGE2 and LTB4) and intracellular pathways (NF- κ B and p38 MAPK) were also analyzed. Only the highest concentrations of propolis affected cell viability. In basal conditions, santin stimulated cytokine production, while kaempferide showed an inhibitory profile. All treatments reduced the production of pro-inflammatory cytokines induced by LPS, showing different profiles regarding the production of the anti-inflammatory cytokine IL-10. None of the treatments, not even LPS, affected PGE2 and LTB4 production, which may not have been properly detected. The gene expression of intracellular pathways did not show conclusive outcomes. Our data showed the immunomodulatory action of “jurema-preta” propolis and its isolated compounds on PBMCs, especially the anti-inflammatory action of all treatments after activation of cell cultures with LPS. This work opens perspectives for new studies along this line of research and provides subsidies for the development of new drugs and therapeutic approaches including the isolated constituents of this sample of “caatinga” propolis.

Keywords: propolis; PBMC; inflammation; immunomodulation.

Sumário

1. Introdução	11
2. Objetivos	20
3. Material e Métodos	21
3.1. Obtenção do extrato hidroalcoólico de própolis e isolamento de seus constituintes	21
3.2. Obtenção de células mononucleares do sangue periférico e condições experimentais .	21
3.3. Avaliação da viabilidade celular por MTT	22
3.4. Determinação de citocinas pela técnica de ELISA	22
3.5. Determinação de prostaglandina E2 e leucotrieno B4	23
3.6. Expressão gênica do NF-κB e p38 MAPK por RT-qPCR	23
3.7. Análise estatística	24
4. Resultados	25
4.1. Viabilidade celular	25
4.2. Produção de citocinas	25
4.3. Produção de eicosanoides	31
4.4. Avaliação de vias intracelulares	31
5. Discussão	32
6. Conclusões	40
7. Referências bibliográficas	41
Anexo 1	49

6. Conclusões

A finalização deste projeto de pesquisa com células humanas permitiu concluir que:

- ✓ Em condições basais, o *santin* apresentou ação estimuladora sobre PBMCs, enquanto o *kaempferide* exibiu ação inibitória. Estes achados permitem concluir que os constituintes da própolis de jurema-preta apresentam perfil imunomodulador, o que pode ser interessante dependendo do contexto estudado;
- ✓ Na presença de LPS, a própolis de *M. tenuiflora* apresentou atividade inibitória sobre a produção de citocinas por PBMCs, o que indica seu caráter anti-inflamatório;
- ✓ Neste contexto, os compostos isolados também apresentaram ação inibitória sobre PBMCs. Somente com relação a IL-10, os constituintes apresentaram perfil variável de resposta;
- ✓ Este corpo de dados revela o potencial anti-inflamatório desta nova amostra de própolis, bem como de seus componentes químicos, afetando parâmetros imunológicos e abrindo perspectivas para o estudo de determinados eventos biológicos que possam ser favorecidos pelas variáveis estudadas.

7. Referências bibliográficas

- ABAD, M. J.; BERMEJO, P.; ALVAREZ, M.; GUERRA, J. A.; SILVÁN, A. M.; VILLAR, A. M. Flavonoids and a sesquiterpene lactone from *Tanacetum microphyllum* inhibit anti-inflammatory mediators in LPS-stimulated mouse peritoneal macrophages. **Planta Medica**, v. 70, n. 01, p. 34-38, 2004.
- ARULSELVAN, P.; FARD, M. T.; TAN, W. S.; GOTHAI, S.; FAKURAZI, S.; NORHAIZAN, M. E.; KUMAR, S. S. Role of antioxidants and natural products in inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1-15, 2016.
- AZAB, A.; NASSAR, A.; AZAB, A. N. Anti-inflammatory activity of natural product. **Molecules**, v. 21, n. 10, p. 1321, 2016.
- BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1-2, p. 114-117, 2005.
- BANKOVA, V.; POPOVA, M.; TRUSHEVA, B. Propolis volatile compounds: chemical diversity and biological activity: a review. **Chemistry Central Journal**, v. 8, n. 1, p. 1-8, 2014.
- BEZERRA, J. J. L.; PINHEIRO, A. A. V.; LUCENA, R. B. Phytochemistry and teratogenic potential of *Mimosa tenuiflora* (willd.) poir.(Fabaceae) in ruminants: a systematic review. **Toxicon**, v. 195, p. 78-85, 2021.
- BHAVSA, P. K.; LEVY, B. D.; HEW, M. J.; PFEFFER, M. A.; KAZANI, S.; ISRAEL, E.; CHUNG, F. K. Corticosteroid suppression of lipoxin A4 and leukotriene B4 from alveolar macrophages in severe asthma. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2010.
- BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, p. 114147, 2020.
- BRAAKHUIS A. Evidence on the health benefits of supplemental propolis. **Nutrients**, v.11, n. 11, p. 2705, 2019.
- BÚFALO, M. C.; BORDON-GRACIANI, A. P.; CONTI, B. J.; GOLIM, M. A.; SFORCIN, J. M. The immunomodulatory effect of propolis on receptors expression, cytokine production and fungicidal activity of human monocytes. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n. 10, p. 1497-1504, 2014.
- BÚFALO, M. C.; SFORCIN, J. M. The modulatory effects of caffeic acid on human monocytes and its involvement in propolis action. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 5, p. 740-745, 2015.

- BUKOWSKA, B.; MICHALOWICZ, J.; MARCZAK, A. The effect of catechol on human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 39, n. 1, p. 187-193, 2015.
- CAIN, D. W.; CIDLOWSKI, J. A. Immune regulation by glucocorticoids. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 4, p. 233-247, 2017.
- CARDOSO, E. O.; CONTI, B. J.; SANTIAGO, K. B.; CONTE, F. L.; OLIVEIRA, L. P. G.; HERNANDES, R. T.; GOLIM, M. A.; SFORCIN, J. M. Phenolic compounds alone or in combination may be involved in propolis effects on human monocytes. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 1, p. 99-108, 2017.
- CHEN, L.; DENG, H.; CUI, H.; FANG, J.; ZUO, Z.; DENG, J.; LI, Y.; WANG, X.; ZHAO, L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204, 2018.
- CONNOLLY, P. H.; CAIOZZO, V. J.; ZALDIVAR, F.; NEMET, D.; LARSON, J.; HUNG, S.; HECK, J. D.; HATFIELD, G. W.; COOPER, D. M. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. **Journal of applied physiology**, v. 97, n. 4, p. 1461-1469, 2004.
- CONTE, F. L.; SANTIAGO, K. B.; CONTI, B. J.; CARDOSO, E. O.; OLIVEIRA, L. G. P.; FELTRAN, G. S.; ZAMBUZZI, W. F.; GOLIM, M. A.; CRUZ, M. T.; SFORCIN, J. M. Propolis from southeastern Brazil produced by *Apis mellifera* affects innate immunity by modulating cell marker expression, cytokine production and intracellular pathways in human monocytes. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 73, p. 135–144, 2021.
- CONTE, F. L.; PEREIRA, A. C.; BRITES, G.; FERREIRA, I.; SILVA, A. C.; SEBASTIÃO, A. I.; MATOS, P.; PEREIRA, C.; BATISTA, M. T.; SFORCIN, J. M.; CRUZ, M. T. Exploring the antioxidant, anti-inflammatory and antiallergic potential of Brazilian propolis in monocytes. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n. 2, p. 100231, 2022.
- CONTI, B. J.; SANTIAGO, K. A.; BÚFALO, M. C.; HERRERA, Y. F.; ALDAY, E.; VELAZQUES, C.; HERNANDES, J.; SFORCIN, J. M. Modulatory effects of propolis samples from Latin America (Brazil, Cuba and Mexico) on cytokine production by human monocytes. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 10, p. 1431-1438, 2015.
- CONTI, B. J.; SANTIAGO, K. B.; CARDOSO, E. O.; FREIRE, P. P.; CARVALHO, R. F.; GOLIM, M. A.; SFORCIN, J. M. Propolis modulates miRNAs involved in TLR-4 pathway, NF- κ B activation, cytokine production and in the bactericidal activity of human dendritic cells. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 68, n. 12, p. 1604-1612, 2016.

- COSTA, P.; ALMEIDA, M. O.; LEMOS, M.; ARRUDA, C.; CASOTI, R.; SOMENSI, L. B.; BOEING, T.; MARIOTT, M.; SILVA, R. C. M. V. A. F.; STEIN, B. P.; SOUZA, P.; SANTOS, A. C.; BASTOS, J. K.; SILVA, L. M.; ANDRADE, S. F. Artepillin C, drupanin, aromadendrin-4'-O-methyl-ether and kaempferide from Brazilian green propolis promote gastroprotective action by diversified mode of action. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 226, p. 82-89, 2018.
- DAKPA, G.; SENTHIL KUMAR, K. J.; TSAO, N. W.; WANG, S. Y. Antcin A, a phytosterol regulates SARS-CoV-2 spike protein-mediated metabolic alteration in THP-1 cells explored by the 1H-NMR-based metabolomics approach. **Phytotherapy Research**, v. 37, p. 885-902, 2022.
- DAVILA, J. A. A.; DE LOS RIOS, A. H. An overview of peripheral blood mononuclear cells as a model for immunological research of *Toxoplasma gondii* and other apicomplexan parasites. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 1-10, 2019.
- DE JAGER, W.; TE VELTHUIS, H.; PRAKKEN, B. J.; KUIS, W.; RIJKERS, G. T. Simultaneous detection of 15 human cytokines in a single sample stimulated peripheral blood mononuclear cells. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 10, n. 1, p. 133-139, 2003.
- ELGAZAR, A. A.; SELIM, N. M.; ADEL-HAMID, N. M.; EL-MAGD, M. A.; EL HEFNAWY, H. M. Isolates from *Alpinia officinarum* Hance attenuate LPS-induced inflammation in HepG2: evidence from in silico and in vitro studies. **Phytotherapy research**, v. 32, n. 7, p. 1273-1288, 2018.
- FAUDZI, S. M. M.; ABDULLAH, M. A.; MANAP, M. R. A.; ISMALI, A. Z.; RULLAH, K.; ALUWI, M. F. F. M.; RAMLI, A. N. M.; ABAS, F. LAJIS, N. H. Inhibition of nitric oxide and prostaglandin E2 production by pyrrolylated-chalcones: synthesis, biological activity, crystal structure analysis, and molecular docking studies. **Bioorganic Chemistry**, v. 94, p. 103376, 2020.
- FERGUSON, L. R. Chronic inflammation and mutagenesis. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 690, n. 1-2, p. 3-11, 2010.
- FERREIRA, J. M.; FERNANDES-SILVA, C. C.; SALATINO, A.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. New própolis type from north-east Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 97, n. 11, p. 3552-3558, 2017a.
- FERREIRA, J. M.; FERNANDES-SILVA, C. C.; SALATINO, A.; MESSAGE, D.; NEGRI, G. Antioxidant activity of a geopropolis from northeast Brazil: chemical characterization and

- likely botanical origin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, p. 1-6, 2017b.
- FERRERO-MILIANI, L.; NIELSE, O. H.; ANDERSEN, P. S.; GIRARDIN, S. E. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 147, n. 2, p. 227-235, 2007.
- FRATELLONE, P. M.; TSIMIS, F.; FRATELLONE, G. Apitherapy products for medicinal use. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 22, n. 12, p. 1020-1022, 2016.
- GHENSI, P.; CUCCHI, A.; BONACCORSO, A.; FERRONI, L.; GARDIN, C.; MORTELLARO, C.; ZAVAN, B. In vitro effect of bromelain on the regenerative properties of mesenchymal stem cells. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 30, n. 4, p. 1064-1067, 2019.
- GUDKOV, A. V.; KOMAROVA, E. A. p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 11, p. a026161, 2016.
- HOFFMANN, A.; NATOLI, G.; GHOSH, G. Transcriptional regulation via the NF- κ B signaling module. **Oncogene**, v. 25, n. 51, p. 6706-6716, 2006.
- KANY, S.; VOLLRATH, J. T.; RELJA, B. Cytokines in inflammatory disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, p. 6008, 2019.
- KAMINSKA, B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy—from molecular mechanisms to therapeutic benefits. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, v. 1754, n. 1-2, p. 253-262, 2005.
- KAWABATA, A. Prostaglandin E2 and pain - an update. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 8, p. 1170-1173, 2011.
- KIM, E. K.; CHOI, E. J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1802, n. 4, p. 396-405, 2010.
- KIM, K. Y.; KANG, H. Sakuranetin inhibits inflammatory enzyme, cytokine, and costimulatory molecule expression in macrophages through modulation of JNK, p38, and STAT1. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1-8, 2016.
- KIM, B. Y.; SON, Y.; LEE, J.; CHOI, J.; KIM, C. D.; BAE, S. S.; EO, S. K.; KIM, K. Dexamethasone inhibits activation of monocytes/macrophages in a milieu rich in 27-oxygenated cholesterol. **PLoS One**, v. 12, n. 12, p. e0189643, 2017.

- KÖNIG, S.; PACE, S.; PEIN, H.; HEINEKAMP, T.; KRAMER, J.; ROMP, E.; STRAßBURGER, M.; TROISI, F.; PROSCHAK, A.; DWORSCHAK, J.; SCHERLACH, K.; ROSSI, A.; SAUTEBIN, L.; HAEGGSTRÖM, J. Z.; HERTWECK, C.; BRAKHAGE, A. A.; GERSTMEIER, J.; PROSCHAK, E.; WERZ, O. Gliotoxin from *Aspergillus fumigatus* abrogates leukotriene b4 formation through inhibition of leukotriene a4 hydrolase. **Cell Chemical Biology**, v. 26, n. 4, p. 524-534. e5, 2019.
- KOROTKOVA, M.; WESTMAN, M.; GHEORGHE, K. R.; AF KLINT, E.; TROLLMO, C.; ULFGREN, A. K.; KLARESKOG, L.; JAKOBSSON, P. J. Effects of antirheumatic treatments on the prostaglandin E2 biosynthetic pathway. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 11, p. 3439-3447, 2005.
- KUMKARNJANA, S.; SUTTISRI, R.; NIMMANNIT, U.; SUCONTPHUNT, A.; KHONGKOW, M.; KOOBKOKKRUAD, T.; VARDHANABHUTI, N. Flavonoids kaempferide and 4, 2'-dihydroxy-4', 5', 6'-trimethoxychalcone inhibit mitotic clonal expansion and induce apoptosis during the early phase of adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Journal of Integrative Medicine**, v. 17, n. 4, p. 288-295, 2019.
- LEE, J. K.; KIM, N. J. Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1287, 2017.
- LIU, T.; ZHANG, L.; JOO, D.; SUN, S. C. NF- κ B signaling in inflammation. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2017.
- MARKIEWSKI, M. M.; LAMBRIS, J. D. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. **The American Journal of Pathology**, v. 171, n. 3, p. 715-727, 2007.
- MARTINEZ, J.; SILVÁN, A. M.; ABAD, M. J.; BERMEJO, P.; VILLAR, A.; SÖLLHUBER, M. Isolation of two flavonoids from *Tanacetum microphyllum* as PMA-induced ear edema inhibitors. **Journal of Natural Products**, v. 60, n. 2, p. 142-144, 1997.
- MA, X.; TIAN, Y.; XUE, K.; HUAI, Y.; PATIL, S.; DENG, X.; HAO, Q.; LI, D.; MIAO, Z.; ZHANG, W.; QIAN, A. Kaempferide enhances antioxidant capacity to promote osteogenesis through FoxO1/ β -catenin signaling pathway. **European Journal of Pharmacology**, v. 911, p. 174555, 2021.
- MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-435, 2008.
- MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 771-776, 2010.

- MELAKU, Y.; WORKU, T.; TADESSE, Y.; MEKONNEN, Y.; SCHMIDT, J.; ARNOLD, N.; DAGNE, E. Antiplasmodial compounds from leaves of *Dodonaea angustifolia*. **Current Bioactive Compounds**, v. 13, n. 3, p. 268-273, 2017.
- NATHAN, C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 3, p. 173-182, 2006.
- NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871-882, 2010.
- OSPELT, C.; GAY, S. TLRs and chronic inflammation. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 42, n. 4, p. 495-505, 2010.
- PARK, Y. K.; PAREDES-GUZMAN, J. F.; AGUIAR, C. L.; ALENCAR, S. M.; FUJIWARA, F. Y. Chemical constituents in *Baccharis dracunculifolia* as the main botanical origin of southeastern Brazilian propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 5, p. 1100-1103, 2004.
- PLATANIAS, L. C. Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies. **Blood**, v. 101, n. 12, p. 4667-4679, 2003.
- POLDERMAN, J. A. W.; FARHANG-RAZI, V.; VAN DIEREN, S.; KRANKE, P.; DEVRIES, J. H.; HOLLMANN, M.W.; PRECKEL, B.; HERMANIDES, J. Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients—an abridged Cochrane systematic review. **Anaesthesia**, v. 74, n. 7, p. 929-939, 2019.
- RHEN, T.; CIDLOWSKI, J. A. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 16, p. 1711-1723, 2005.
- RIPARI, N.; SARTORI, A. A.; HONORIO, M. S.; CONTE, F. L.; TASCA, K. I.; SANTIAGO, K. B.; SFORCIN, J. M. Propolis antiviral and immunomodulatory activity: a review and perspectives for COVID-19 treatment. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 73, n. 3, p. 281-299, 2021.
- SALATINO, A.; TEIXEIRA, É. W.; NEGRI, G. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. **Evidence-Based Complementay and Alternative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 33-38, 2005.
- SALATINO, A.; FERNANDES-SILVA, C. C.; RIGHI, A. A.; SALATINO, M. L. F. Propolis research and the chemistry of plant products. **Natural Product Reports**, v. 28, n. 5, p. 925-936, 2011.
- SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. How diverse is the chemistry and plant origin of Brazilian propolis? **Apidologie**, v. 52, p. 1075-1097, 2021.
- SANTANA, F. P.; SILVA, R. C.; GRECCO, S. D. S.; PINHEIRO, A. J.; CAPERUTO, L. C.; ARANTES-COSTA, F. M.; CLAUDIO, S. R.; YOSHIZAKI, K.; MACCHIONE, M.; RIBEIRO, D. A.; TIBÉRIO, I. F. L. C.; LIMA-NETO, L. G.; LAGO, J. H. G.; PRADO, C. M.

- Inhibition of MAPK and STAT3-SOCS3 by sakuranetin attenuated chronic allergic airway inflammation in mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, p. 1-14, 2019.
- SANTIAGO, K. B.; CONTI, B. J.; CARDOSO, E. D. O.; GOLIM, M. D. A.; SFORCIN, J. M. Immunomodulatory/anti-inflammatory effects of a propolis-containing mouthwash on human monocytes. **Pathogens and Disease**, v. 74, n. 8, p. ftw081, 2016.
- SARAIVA, M.; O'GARRA, A. The regulation of IL-10 production by immune cells. **Nature reviews immunology**, v. 10, n. 3, p. 170-181, 2010.
- SARAIVA, M.; VIEIRA, P.; O'GARRA, A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 1, p. e20190418, 2020.
- SERHAN, C. N.; SAVILL, J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. **Nature Immunology**, v. 6, n. 12, p. 1191-1197, 2005.
- SFORCIN, J. M. Biological properties and therapeutic applications of propolis. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 6, p. 894-905, 2016.
- SFORCIN, J. M.; BANKOVA, V. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 2, p. 253-260, 2011.
- SIMMONS, D. L. What makes a good anti-inflammatory drug target? **Drug discovery today**, v. 11, n. 5-6, p. 210-219, 2006.
- SON, N. T.; RIBEIRO, V. P.; BASTOS, J. K. Flavonoids from green propolis of the Northeastern Brazilian Caatinga *Mimosa tenuiflora* (Wild.) Poir.: A chemotaxonomic aspect. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 104, p. 104473, 2022.
- STOMPOR, M. A review on sources and pharmacological aspects of sakuranetin. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 513, 2020.
- SÜLSEN, V. P.; CAZORLA, S. I.; FRANK, F. M.; REDKO, F. C.; ANESINI, C. A.; COUSSIO, J. D.; MALCHIODI, E. L.; MARTINO, V. S.; MUSCHIETTI, L. V. Trypanocidal and leishmanicidal activities of flavonoids from Argentine medicinal plants. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 77, n. 4, p. 654, 2007.
- SZOKA, L.; NAZARUK, J.; STOCKI, M.; ISIDOROV, V. Santin and cirsimaritin from *Betula pubescens* and *Betula pendula* buds induce apoptosis in human digestive system cancer cells. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 25, n. 24, p. 11085-11096, 2021.
- TAGUCHI, L.; PINHEIRO, N. M.; OLIVO, C. R.; CHOQUETA-TOLEDO, A.; GRECCO, S. S.; LOPES, F. D. T. Q. S.; CAPERUTO, L. C.; MARTINS, M. A.; TIBERIO, I. F. L. C.; CÂMARA, N. O.; LAGO, J. H. G.; PRADO, C. M. A flavanone from *Baccharis retusa* (Asteraceae) prevents elastase-induced emphysema in mice by regulating NF- κ B, oxidative stress and metalloproteinases. **Respiratory research**, v. 16, n. 1, p. 1-15, 2015.

- TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 805-820, 2010.
- TIE, F.; DING, J. HU, N.; DONG, Q.; CHEN, Z.; WANG, H. Kaempferol and kaempferide attenuate oleic acid-induced lipid accumulation and oxidative stress in HepG2 cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8847, 2021.
- TURNER, M. D.; NEDJAI, B.; HURST, T.; PENNINGTON, D. J. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signaling and inflammatory disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1843, n. 11, p. 2563-2582, 2014.
- VILLARREAL, S. M. L.; LUÉVANO, J. H. E.; HERNANDEZ, R. A. P.; GARCIA, E. S.; STAR, M. J. V.; RIOS, R. C.; TAPIA, M. G.; LUIS, O. E. R.; MONTES, A. C. Preliminary study of the antimicrobial, anticoagulant, antioxidant, cytotoxic, and anti-inflammatory activity of five selected plants with therapeutic application in dentistry. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 13, p. 7927, 2022.
- WANG, D.; ZHANG, X.; LI, D.; HAO, W.; MENG, F.; WANG, B.; HAN, J.; ZHENG, Q. Kaempferide protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 1-11, 2017.
- WEIS, W. A.; RIPARI, N.; CONTE, F. L.; HONORIO, M. S.; SARTORI, A. A.; MATUCCI, R. H.; SFORCIN, J. S. An overview about apitherapy and its clinical applications. **Phytomedicine Plus**, v. 2, p. 100239, 2022.
- YAMAMOTO, M.; TAKEDA, K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. **Gastroenterology research and practice**, v. 2010, p. 1-8, 2010.
- ZABAIU, N.; FOUACHE, A.; TROUSSON, A.; BARON, S.; ZELLAGUI, A.; LAHOEL, M.; LOBACCARO, J. M. A. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 207, p. 214-222, 2017.
- ZHONG, M.; WANG, H. Q.; YAN, H. Y.; WU, S.; GU, Z. Y.; LI, Y. H. Santin inhibits influenza A virus replication through regulating MAPKs and NF- κ B pathways. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 21, n. 12, p. 1205-1214, 2019.