

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/02/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



AÇÃO IMUNOMODULADORA DA PRÓPOLIS NA APRESENTAÇÃO ANTIGÊNICA

FERNANDA LOPES CONTE

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração: Biomoléculas – Estrutura e Função.

Orientador: Prof. Adj. José Maurício Sforcin

Co-orientadora: Dr^a Karina Basso Santiago

**BOTUCATU – SP
2017**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

AÇÃO IMUNOMODULADORA DA PRÓPOLIS NA APRESENTAÇÃO ANTIGÊNICA

FERNANDA LOPES CONTE

ORIENTADOR: PROF. ADJ. JOSÉ MAURÍCIO SFORCIN

CO-ORIENTADORA: Dr^a KARINA BASSO SANTIAGO

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração: Biomoléculas – Estrutura e Função.

Orientador: Prof. Adj. José Maurício Sforcin

Co-orientadora: Dr^a Karina Basso Santiago

**BOTUCATU – SP
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Conte, Fernanda Lopes.

Ação imunomoduladora da própolis na apresentação
antigênica / Fernanda Lopes Conte. - Botucatu, 2017

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. Resposta imune. 3. Monócitos. 4. Fatores
imunológicos. 5. Antígenos.

Palavras-chave: Monócitos; Própolis; Resposta imune.

Dedicatória

*Àqueles que me deram a vida,
que me orientaram no caminho do amor e da fé em Deus,
que se esforçaram pela minha educação e para a realização dos meus sonhos,
e que com muito amor e dedicação trilharam esse caminho ao meu lado:*

Aos meus amados pais, Luiz Fernando e Maria José, dedico esse trabalho.

*“[...] Agradeço a Deus por ter escolhido você para orientar os meus passos.
Foi com você que aprendi que quando a jornada torna-se difícil
Ele nos toma nos braços.” (Silvia Schmidt)*

Agradecimentos especiais

À Deus, que em seu infinito amor e bondade, me abençoa em todos os momentos e me sustenta nas batalhas da vida, concedendo-me força e coragem para enfrentar os desafios;

Ao meu irmão Tiago, e aos demais familiares, pelo incentivo, apoio e torcida no decorrer dessa jornada;

Ao meu namorado David, pelo amor a mim dedicado, pela paciência, força e companheirismo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, José Maurício Sforcin, pela confiança e oportunidade de fazer parte dessa excelente equipe. E que com empenho me orientou no desenvolvimento desse trabalho e possibilitou meu crescimento profissional;

Ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, por possibilitar a realização desse trabalho e aos funcionários da seção técnica de pós-graduação pela assistência prestada;

À minha co-orientadora, Karina Basso Santiago, e aos demais membros do grupo, Bruno, Eliza, Lucas e Yahima, pelos ensinamentos e por me auxiliarem na realização dessa pesquisa. Agradeço também aos que passaram pela equipe, Anthony, Ariane e Lívia, pelos momentos de descontração;

Aos professores Maria Teresa Cruz, Maria Terezinha Serrão Peraçoli, Marjorie de Assis Golim e João Pessoa Araújo Júnior, e suas equipes, pela ajuda prestada durante a realização desse projeto;

Aos docentes, funcionários e alunos do Departamento de Microbiologia e Imunologia, pela saudável convivência e pelas colaborações.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão do auxílio à pesquisa (2015/03493-3), que viabilizaram a realização desse projeto;

RESUMO

A própolis é um produto resinoso, elaborado pelas abelhas a partir de diferentes partes das plantas, e se destaca por suas inúmeras propriedades biológicas, e pela possibilidade de aplicação na indústria farmacêutica. Recentemente, nosso grupo tem estudado sua ação sobre monócitos – células do sistema fagocítico mononuclear que exercem importante função na resposta imune. Neste projeto, visamos investigar a possível ação moduladora da própolis na apresentação de antígenos por monócitos humanos, utilizando um antígeno infeccioso (subunidade B da enterotoxina termolábil de *Escherichia coli* - EtxB), um antígeno tumoral (MAGE-1), o ácido retinóico (AR) e lipopolissacarídeo (LPS), simultaneamente ou não a própolis, avaliando o possível efeito citotóxico dos tratamentos, a expressão de receptores celulares (TLR-2, TLR-4, HLA-DR, CD40, CD80) e a produção de citocinas (TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-12). A modulação da autofagia foi avaliada através da expressão de genes que codificam as proteínas Beclin-1 e LC3-II, utilizando a rapamicina simultaneamente ou não a própolis. A própolis não alterou a viabilidade dos monócitos humanos e exerceu efeito citoprotetor nas células incubadas com os estímulos. A própolis manteve a expressão basal dos receptores de superfície celular; porém, em associação com MAGE-1 e LPS, diminuiu a expressão de CD40 estimulada pelos antígenos isoladamente. Em associação com AR, a própolis manteve a ação do antígeno sobre os receptores. Já a associação da própolis com a EtxB, reduziu a expressão de TLR-4, CD40 e CD80. A própolis inibiu a produção de TNF- α (associada com EtxB e MAGE-1) e IL-6 (associada com AR e MAGE-1), e aumentou a produção de IL-10 (associada com MAGE-1). A própolis, isoladamente, não estimulou a expressão dos genes que codificam Beclin-1 e LC3-II, mas sua associação com rapamicina inibiu a expressão gênica induzida pelo fármaco, sugerindo sua capacidade inibitória sobre a autofagia. Nossos resultados sugerem que a própolis exerceu ação imunomoduladora na presença de antígenos, favorecendo respostas anti-inflamatórias. Ademais, seu efeito modulador na apresentação antigênica é independente da autofagia. Esses resultados abrem perspectivas para o uso da própolis no auxílio do tratamento de condições inflamatórias.

Palavras-chave: própolis; monócito; imunomodulação; apresentação antigênica.

ABSTRACT

Propolis is a resinous product made by bees from different parts of plants, showing several biological properties and a possible application in the pharmaceutical industry. Recently, our group has studied its action on monocytes – cells of the mononuclear phagocytic system that exert an important function in the immune response. In this project, we aimed to investigate the modulatory action of propolis on antigen presentation by human monocytes, using an infectious antigen (B subunit of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin – EtxB), a tumor antigen (MAGE-1), retinoic acid (RA) and lipopolysaccharide (LPS), simultaneously or not with propolis, evaluating a possible cytotoxic effect of the treatments, the expression of cellular receptors (TLR-2, TLR-4, HLA-DR, CD40, CD80) and cytokine production (TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-12). Modulation of autophagy was assessed by gene expression of Beclin-1 and LC3-II, using rapamycin simultaneously or not to propolis. Propolis did not affect the viability of human monocytes and exerted a cytoprotective effect on cells incubated with the stimuli. Propolis maintained the basal expression of cell surface receptors; however, in association with MAGE-1 and LPS, it decreased CD40 expression that was stimulated by antigens. In association with RA, propolis maintained the antigen action on receptors. The association of propolis with EtxB reduced TLR-4, CD40 and CD80 expression. Propolis inhibited TNF- α (associated with EtxB and MAGE-1) and IL-6 (associated with AR and MAGE-1), and increased IL-10 (associated with MAGE-1) production. Propolis alone did not stimulate Beclin-1 and LC3-II expression; however, in association with rapamycin, it inhibited gene expression that was induced by the drug, suggesting propolis inhibitory action on autophagy. Data suggest that propolis exerted an immunomodulatory action in the presence of antigens, favoring anti-inflammatory responses. In addition, the modulatory effect of propolis on antigen presentation is independent of autophagy. These results open perspectives for the use of propolis in the treatment of inflammatory conditions.

Keywords: propolis; monocyte, immunomodulation; antigenic presentation.

SUMÁRIO

Introdução	9
1. Própolis	9
1.1. Definição.....	9
1.2. Composição química e fontes botânicas	9
1.3. Propriedade biológicas.....	10
2. Monócitos	11
2.1. Definição.....	11
2.2. Ações dos monócitos na resposta imunológica	12
3. Autofagia	15
4. Antígenos utilizados neste projeto	16
4.1. Ácido retinóico	16
4.2. Subunidade B da Enterotoxina Termolábel de <i>Escherichia coli</i>	17
4.3. Lipopolissacarídeo	17
4.4. <i>Melanoma-associated antigen 1</i> (MAGE-1)	18
5. Justificativa do trabalho	19
Objetivos.....	20
Material e métodos	21
1. Obtenção da amostra de própolis e antígenos.....	21
2. Obtenção de monócitos humanos	22
3. Viabilidade de monócitos humanos após incubação com própolis e antígenos	23
4. Cultura de monócitos para avaliação de marcadores de superfície celular e dosagem das citocinas.....	24
4.1. Avaliação de marcadores de superfície celular por citometria de fluxo	24
4.2. Quantificação da produção de citocinas pela técnica de ELISA	25
5. Avaliação da expressão de transcritos relacionados à autofagia	26
6. Análise estatística	27
Resultados e discussão.....	28
1. Viabilidade celular	28
2. Expressão de marcadores de superfície celular	30
3. Produção de citocinas	39
4. Expressão de genes relacionados à autofagia	49
Conclusões	52
Considerações finais	54
Referências bibliográficas.....	55
Manuscrito	64
Anexo 1	86

Introdução

1. Própolis

1.1. Definição

A própolis é um produto resinoso e balsâmico, elaborado pelas abelhas a partir de diferentes partes das plantas como brotos, ramos, cascas de árvores, exsudados resinosos e botões florais, ao qual as abelhas adicionam secreções salivares, cera e pólen (Bankova, 2005). Constitui um material lipofílico, apresentando-se duro e quebradiço quando em temperaturas baixas, e com aspecto pegajoso e flexível em temperaturas mais elevadas. Seu odor é aromático e agradável e sua coloração é variada, dependendo da origem botânica, podendo apresentar-se nas cores marrom, verde, vermelha e preta (Silva-Carvalho, 2015).

A palavra própolis é originada do grego: “pro” = defesa, e “polis” = cidade (Ghisalberti, 1979). Dessa forma, a própolis é utilizada pelas abelhas para selar aberturas da colmeia, com a finalidade de controlar as variações de temperatura no seu interior. Também é utilizada para embalsamar insetos e outros invasores que morrem dentro da colmeia, com o objetivo de evitar sua decomposição e manter o ambiente interno asséptico, protegendo-o contra micro-organismos (Salatino *et al.*, 2005).

1.2. Composição química e fontes botânicas

De modo geral, a própolis é composta por cerca de 50% de resina, 30% de cera de abelha, 10% de óleos aromáticos e essenciais, 5% de pólen e 5% de outras substâncias variadas, incluindo detritos (Burdock, 1998). Porém, sua composição química é extremamente complexa, variando conforme a localização geográfica e a flora local. Foram identificados mais de 300 componentes presentes na própolis, sendo os principais componentes biologicamente ativos da própolis brasileira os ácidos diterpênicos e ácidos *p*-cumáricos prenilados. Há também chalconas, ácido benzóico, benzoaldeído, álcoois, acetona, compostos fenólicos, ácido cinâmico, ácido cafeico e derivados, di- e triterpenos (De Castro, 2001). Os constituintes da própolis como materiais cerosos, bálsamos, óleos essenciais e derivados

fenólicos, podem ser extraídos em solventes como etanol, éter, acetona, tolueno e tricloroetileno (Cunha *et al.*, 2004). A cera e as impurezas podem ser removidas durante o processamento da amostra (Burdock, 1998).

Devido à complexa e variável composição química da própolis, é importante que os estudos de suas atividades biológicas sejam sempre associados às fontes botânicas e à composição química da amostra avaliada, conforme revisado por Sforcin (2016). Assim, as principais fontes de própolis no apiário da UNESP, Campus de Botucatu, são *Baccharis dracunculifolia* DC (alecrim-do-campo), seguida de *Araucaria angustifolia* (Bert.) O. Kuntze e *Eucalyptus citriodora* Hook (Bankova *et al.*, 1999). Os compostos presentes na própolis produzida nesse apiário foram analisados por técnicas cromatográficas, revelando que dentre seus principais grupos estão os compostos fenólicos (flavonóides, ácidos aromáticos, benzopiranos), di- e triterpenos e óleos essenciais (Bankova *et al.*, 1998; Sforcin, 2007). Dados de nosso grupo evidenciaram que variações sazonais na composição da própolis não são significativas, havendo concentrações dos compostos biologicamente ativos em todas as estações do ano (Boudourova-Krasteva *et al.*, 1997; Sforcin, 2007).

1.3. Propriedades biológicas

Devido suas propriedades, a própolis tem sido utilizada na medicina popular desde a antiguidade. Os egípcios conheciam bem suas propriedades antiputrefativas e utilizavam-na para mumificação de cadáveres. Gregos e romanos empregavam a própolis no tratamento de feridas, onde exercia ação antisséptica e cicatrizante, sendo também utilizada durante a segunda guerra mundial para a mesma finalidade. Os persas descreviam-na como um medicamento para tratar eczemas, mialgia e reumatismo. Já os incas utilizavam a própolis como agente antipirético. Assim, esse apiterápico tem sido utilizado desde a antiguidade na medicina humana para diversas finalidades, mas foi em 1985 que a própolis começou a ser considerada uma substância promissora na área da farmacologia, como revisado por Silva-Carvalho *et al.* (2015). Desse modo, a própolis tem sido utilizada até os dias atuais devido às suas inúmeras propriedades biológicas e farmacológicas, e tem se destacado pela possibilidade de aplicação na indústria farmacêutica (Sforcin, 2016).

A própolis é descrita por apresentar importantes atividades biológicas, como antimicrobiana, antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora (Sforcin,

2016). Sua atividade antimicrobiana é uma das mais bem documentadas, sendo eficaz contra diferentes micro-organismos. O estudo da ação antibacteriana contra várias cepas tem demonstrado que a própolis é mais ativa contra bactérias Gram-positivas do que Gram-negativas (Sforcin *et al.*, 2000). A própolis também apresenta atividade antifúngica (Sforcin *et al.*, 2001; Ota *et al.*, 2001; Siqueira *et al.*, 2009), anti- parasitária (Freitas *et al.*, 2006; Salomão *et al.*, 2011; Da Silva *et al.*, 2013) e antiviral (Búfalo *et al.*, 2009), sendo que ela pode agir diretamente sobre os micro-organismos *in vitro* ou estimular o sistema imune para eliminá-los *in vivo* (Sforcin & Bankova, 2011). Dessa forma, a própolis pode induzir aumento na atividade antimicrobiana de macrófagos contra *Paracoccidioides brasiliensis* (Murad *et al.*, 2002), contra *Samonella* Typhimurium (Orsi *et al.*, 2005), de monócitos contra *Candida albicans* (Cardoso *et al.*, 2017), e células dendríticas (DCs) contra *Streptococcus mutans* (Conti *et al.*, 2016).

Além disso, a própolis apresenta outras atividades sobre o sistema imunológico, sendo capaz de modular os eventos iniciais da resposta imune, induzindo a expressão de moléculas importantes no desenvolvimento da resposta imunológica, como os receptores semelhante a *Toll* (TLR)-2 e TLR-4 (Orsatti *et al.*, 2010), a molécula co-estimulatória CD80 e citocinas pró e anti-inflamatórias (Búfalo *et al.*, 2014), modulando vias do sistema complemento (Ivanovska *et al.*, 1995), ativando o fator de transcrição NF- κ B (Conti *et al.*, 2016), bem como aumentando a produção de anticorpos (Sforcin *et al.*, 2005).

Nosso grupo tem investigado a ação da própolis sobre monócitos humanos, os quais foram estudados também neste trabalho de mestrado.

Considerações finais

Experimentos para avaliar a ativação de fatores de transcrição ainda serão realizados, com o objetivo de esclarecer possíveis vias pelas quais a própolis pode agir.

Ademais, projetos paralelos estão sendo desenvolvidos para melhor esclarecer o papel da própolis na diferenciação de linfócitos, avaliando se ela pode, de fato, auxiliar no desenvolvimento de um perfil de resposta. Assim, os dados obtidos em conjunto permitirão a análise dos efeitos da própolis na modulação da apresentação antigênica e ativação diferencial de linfócitos T. Esses resultados poderão implicar no uso futuro da própolis em esquemas vacinais, em terapias antitumorais, no tratamento de infecções, doenças auto-imunes, entre outros, dependendo do perfil que seja favorecido pela própolis.

Referências bibliográficas

- ABDELAZIZ, D.H.A.; KHALIL, H.; CORMET-BOYAKA, E.; AMER, A.O. The cooperation between the autophagy machinery and the inflammasome to implement an appropriate innate immune response: do they regulate each other? **Immunological Reviews**, v.265, p.194-204, 2015.
- ANDRADE, R.M.; WESSENDARP, M.; GUBBELS, M.J.; STRIEPEN, B.; SUBAUSTE, C.S. CD40 induces macrophage anti-Toxoplasma gondii activity by triggering autophagy-dependent fusion of pathogen-containing vacuoles and lysosomes. **Journal of Clinical Investigation**, v.116, p.2366-77, 2006.
- ARNOLD, C.E.; GORDON, P.; BARKER, R.N.; WILSON, H.M. The activation status of human macrophages presenting antigen determines the efficiency of Th17 responses. **Immunobiology**, v.220, p. 10–19, 2015.
- AUFFRAY, C.; SIEWEKE, M. H.; GEISSMANN, F. Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells. **Annual Review of Immunology**, v.27, p. 669–92, 2009.
- BANKOVA, V., BOUDOUROVA-KRASTEVA, G., POPOV, S., SFORCIN, J.M., FUNARI, S.R.C. Seasonal variations of the chemical composition of Brazilian propolis. **Apidologie**, v. 29, p. 361-367, 1998.
- BANKOVA, V., BOUDOUROVA-KRASTEVA, G., SFORCIN, J.M., FRETE, X., KUJUMGIEV, A., MAIMONI-RODELLA, R., POPOV, S. Phytochemical evidence for the plant origin of Brazilian propolis from São Paulo state. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 54, p. 401-5, 1999.
- BANKOVA, V. Recent trends and important developments in propolis research. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, p. 29-32, 2005.
- BLONSKA, M.; BRONIKOWSKA, J.; PIETSZ, G.; CZUBA, Z.P.; SCHELLER, S.; KROL, W. Effects of ethanol extract of propolis (EEP) and its flavones on inducible gene expression in J774A.1 macrophages. **Journal of Ethnopharmacology**, v.91, p.25–30, 2004.
- BOUDOUROVA-KRASTEVA, G., BANKOVA V., SFORCIN J.M., NIKOLOVA N., POPOV S. Phenolics from Brazilian propolis. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 52c, p. 676-9, 1997.
- BÜELER, H., MULLIGAN, R.C. Induction of antigen-specific tumor immunity by genetic and cellular vaccines against MAGE: enhanced tumor protection by coexpression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and B7-1. **Molecular Medicine**, v. 2, p. 545-55, 1996.
- BUENO-SILVA, B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGUIMOTO, E.S.; ALENCAR, S.M.; ROSALEN, P.L.; MAYER, M.P.A. Brazilian Red Propolis Attenuates Inflammatory Signaling Cascade in LPS-Activated Macrophages. **PLoS One**, v.10, n.12, 2015.
- BÚFALO, M.C., CANDEIAS, J.M., SFORCIN, J.M. *In vitro* cytotoxic effect of Brazilian green propolis on human laryngeal epidermoid carcinoma (HEp-2) cells. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 6, p. 483-7, 2009.
- BÚFALO, M.C., FERREIRA, I., COSTA, G., FRANCISCO, V., LIBERAL, J., CRUZ, M.T., LOPES, M.C., BATISTA, M.T., SFORCIN, J.M. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF-κB and MAPK activation in macrophages. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 149, p. 84-92, 2013.
- 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, p. 1497-504, 2014.

- BURDOCK, G.A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**, v. 36, p. 347-63, 1998.
- CARDOSO, E.O.; CONTI, B. J; SANTIAGO, K.B.; CONTE, F.L.; OLIVEIRA, L.P.G; HERNANDES, R.T.; GOLIM, M. A.; SFORCIN, J. Phenolic compounds alone or in combination may be involved in propolis effects on human monocytes. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.69, p.99-108, 2017.
- CAUCHETEUX, S.M.; HU-LI, J.; MOHAMMED, R.N.; AGER, A.; PAUL, W.E. Cytokine regulation of lung Th17 response to airway immunization using LPS adjuvant. **Mucosal Immunology**, 2016.
- CAVENDISH, R.L., SANTOS, J.S.; NETO, R. B.; PAIXÃO, A.O.; OLIVEIRA, J.V.; DIVINO ARAUJO, E.D.; SILVA, A.A.B.; THOMAZZI, S.M.; CARDOSO J, C.; GOMES, M.Z. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v.173, p.127-33, 2015.
- CHAKRABORTY, N.G.; CHATTOPADHYAY, S.; MEHROTRA, S.; CHHABRA, A.; MUKHERJI, B. Regulatory T-Cell Response and Tumor Vaccine-induced Cytotoxic T Lymphocytes in Human Melanoma. **Human Immunology**, v.65, p.794-802, 2004.
- CHAUX, P.; LETHÉ, B.; VAN SNICK, J.; CORTHALS, J.; SCHULTZ, E.S.; CAMBIASO, C.L.; BOON, T.; VAN DER BRUGGEN, P. A MAGE-1 peptide recognized on HLA-DR15 by CD4(+) T cells. **European Journal of Immunology**, v.31, n.6, p. 1910-6, 2001.
- CHEN, Z; LIN, F; GAO, Y; LI, Z; ZHANG, J; XING, Y; DENG, Z; YAO, Z; TSUN, A; LI, B. FOXP3 and ROR γ t: Transcriptional regulation of Treg and Th17. **International Immunopharmacology**, v.11, p.536-42, 2011.
- CHO, H.Y.; CHOI, E.K.; LEE, S.W.; KIM, K.H.; PARK, S.J.; LEE, C.K.; LEE, S.W. All-trans retinoic acid induces TLR-5 expression and cell differentiation and promotes flagellin-mediated cell functions in human THP-1 cells. **Immunology Letters**, v.136, p.97-107, 2011.
- CONTI, B. J.; BÚFALO, M. C.; GOLIM, M. A.; BANKOVA, V.; SFORCIN, J. M. Cinnamic acid is partially involved in propolis immunomodulatory action on human monocytes. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1-7, 2013.
- CONTI, B. J.; SANTIAGO, K. B.; BÚFALO, M. C.; HERRERA, Y. F.; ALDAY, E.; VELAZQUEZ, C.; HERNANDEZ, 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**. 2016.
- CROXEN, M.A.; FINLAY, B.B. Molecular mechanisms of Escherichia coli pathogenicity. **Nature Reviews Microbiology**. v.8, n.1, p.26-38, 2010.
- CUNHA, I.B.S., SAWAYA, A.C.H.F., CAETANO, F.M., SHIMIZU, M.T., MARCUCCI, M.C., DREZZA, F.T., POVIA, G.S., CARVALHO, P.O. Factors that influence the yield and composition of Brazilian propolis extracts. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, p. 964-70, 2004.
- DA SILVA, S. S.; THOMÉ, G. S.; CATANEO, A. H. D.; MIRANDA, M. M.; FELIPE, I.; ANDRADE, C. G. T. J.; WATANABE, M. A. E.; PIANA, G. M.; SFORCIN, J. M.; PAVANELLI, W. R.; CONCHON-COSTA, I. Brazilian Propolis Antileishmanial and Immunomodulatory Effects. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1-7, 2013.

- DAWSON, H.D.; COLLINS, G.; PYLE, R.; KEY, M.; WEERARATNA, A.; DEEP-DIXIT, V.; NADAL, C.N.; TAUB, D.D. Direct and indirect effects of retinoic acid on human Th2 cytokine and chemokine expression by human T lymphocytes. **BMC Immunology**, v.7, 2006.
- DE CASTRO, S.L. Propolis: biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. **Annual Review of Biomedical Science**, v. 3, p. 49-83, 2001.
- DE LASTIC, A. L.; RODI M.; MOUZAKI, A. Effect of dendritic cell state and antigen-presentation conditions on resulting T-cell phenotypes and Th cytokine profiles. **Immunobiology**, v.221, n.8, p.862-70, 2016.
- DELGADO, M.A.; DERETIC, V. Toll-like receptors in control of immunological autophagy. **Cell Death & Differentiation**, v. 16, n.7, p.976-983, 2009.
- DERETIC, V. Autophagy in immunity and cell-autonomous defense against intracellular microbes. **Immunological Reviews**, v.240, p.92-104, 2011.
- DERETIC, V.; LEVINE, B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. **Cell Host & Microbe**, v.5, p.527-54, 2009.
- DOBROVOLSKAIA, M. A.; KOZLOV, S. V. Inflammation and cancer: When NF- κ B amalgamates the perilous partnership. **Current Cancer Drug Targets**, v. 5, p. 325-44, 2005.
- DOMINGOS, M.O.; ANDRADE A, R.G.; BARBARO, K.C.; BORGES, M.M; LEWIS, D.J.; NEW, R.R. Influence of the A and B subunits of cholera toxin (CT) and Escherichia coli toxin (LT) on TNF- α release from macrophages. **Toxicon**, v.53, n.5, p.570–7, 2009.
- DONALDSON, D.S.; APOSTOLAKI, M.; BONE, H.K.; RICHARDS, C.M.; WILLIAMS, N.A. The *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin B subunit protects from allergic airway disease development by inducing CD4⁺ regulatory T cells. **Mucosal Immunology**, v.6, p. 535-46, 2013.
- EDDAHRI, F.; DENANGLAIRE, S.; BUREAU, F.; SPOLSKI, R.; LEONARD, W.J.; LEO, O.; ANDRIS, F. Interleukin-6/STAT3 signaling regulates the ability of naive T cells to acquire B-cell help capacities. **Blood**, v.113, n.11, p.2426–33, 2009.
- ELIAS, K.M.; LAURENCE, A.; DAVIDSON, T.S.; STEPHENS, G.; KANNO, Y.; SHEVACH, E.M.; O'SHEA, J.J. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. **BLOOD**, v.111, n.3, p.1013-20, 2008.
- ERTESVAG, A.; ENGEDAL, N.; NADERI, S.; BLOMHOFF, H.K. Retinoic Acid Stimulates the Cell Cycle Machinery in Normal T Cells: Involvement of Retinoic Acid Receptor-Mediated IL-2 Secretion. **The Journal of Immunology**, v.169, n.10, p.5555-63, 2002.
- ERTÜRKÜNER, S.P.; YAPRAK SARAÇ, E.; GÖÇMEZ, S.S.; EKMEKÇİ, H.; ÖZTÜRK, Z.B; SEÇKİN, İ.; SEVER, Ö.; KESKINBORA, K. Anti-inflammatory and ultrastructural effects of Turkish propolis in a rat model of endotoxin-induced uveitis. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, v. 54, n. 1, p. 49–57, 2016.
- FERRARI, M.; FORNASIERO, M.C.; ISETTA, A.M. MTT colorimetric assay for testing macrophage cytotoxic activity *in vitro*. **Immunological Methods**, v.131, p.165-72, 1990.
- FREITAS, S. F.; SHINOHARA, L.; SFORCIN, J. M.; GUIMARÃES, S. *In vitro* effects of propolis on Giardia duodenalis trophozoites. **Phytomedicine**, v. 13, p. 170-175, 2006.
- FUNAKOSHI-TAGO, M.; OHSAWA, K.; ISHIKAWA, T.; NAKAMURA, F.; UEDA, F.; NARUKAWA, Y.; KIUCHI, F.; TAMURA, H.; TAGO, K.; KASAHARA, T. Inhibitory effects of flavonoids extracted from Nepalese propolis on the LPS signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v.40, p.550–60, 2016.

- GÁLVEZ, J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. **ISRN Inflammation**, v.2014, 2014.
- GEISSMANN, F.; AUFFRAY, C.; PALFRAMAN, R.; WIRRIG, C.; CIOCCA, A.; CAMPISI, L.; NARNI-MANCINELLI, E.; LAUVAU, G. Blood monocytes: distinct subsets, how they relate to dendritic cells, and their possible roles in the regulation of T-cell responses. **Immunology and Cell Biology**, v.86, p. 398–408, 2008.
- GEISSMANN, F.; JUNG, S.; LITTMAN, D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. **Immunity**, v.19, p. 71–82, 2003.
- GHISALBERTI, E.L. Propolis: a review. **Bee World**, v. 60, p. 59-84, 1979.
- GLICK, D.; BARTH, S.; MACLEOD, K.F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. **The Journal of Pathology**, v.221, p.3-12, 2010.
- GORDON, S.; TAYLOR, P. R. Monocyte and macrophage heterogeneity. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 12, p. 953-964, 2005.
- GU, J.; SHI, W.; LUA, Y.; ZHU, Q.; LU, H.; WANG, K.; NI, X.; LU, L.; WANG, X. All-trans retinoic acid favors the development and function of regulatory T cells from liver transplant patients. **International Immunopharmacology**, v.28, n.2, p.906–10, 2015.
- HAJISHENGALLIS, G.; NAWAR, H.; TAPPING, R.I; RUSSELL, M.W.; CONNELL, T.D. The Type II Heat-Labile Enterotoxins LT-IIa and LT-IIb and Their Respective B Pentamers Differentially Induce and Regulate Cytokine Production in Human Monocytic Cells. **Infection And Immunity**, v.72, n.11, p.6351–8, 2004.
- HAN, D.C., HUANG, G.T.H., LIN, L.M., WARNER, N.A., GIM, J.S., JEWETT, A. Expression of MHC class II, CD70, CD80, CD86 and pro-inflammatory cytokines is differentially regulated in oral epithelial cells following bacterial challenge. **Oral Microbiology Immunology**, v. 18, p. 350-8, 2003.
- HARRIS, J.; DE HARO, S.A.; MASTER, S.S.; KEANE, J.; ROBERTS, E.A.; DELGADO, M.; DERETIC, V. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular Mycobacterium tuberculosis. **Immunity**, v.27, p.505-517, 2007.
- HEHLGANS, T.; PFEFFER, K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. **Immunology**, v. 115, p. 1-20, 2005.
- HELMBY, H.; GRENCIS, R. Interleukin 1 plays a major role in the development of Th2-mediated immunity. **European Journal of Immunology**, v.34, n.13, p.3674-81, 2004.
- HETTINGER, J.; RICHARDS, D. M.; HANSSON, J.; BARRA, M. M.; JOSCHKO, A. C.; KRIJGSVELD, J.; FEUERER, M. Origin of monocytes and macrophages in a committed progenitor. **Nature immunology**, v. 14, n. 8, p. 821-830, 2013.
- HU, F.; HEPBURN, H. R.; LI, Y.; CHEN, M.; RADLOFF, S. E.; DAYA, S. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 3, p. 276–83, 2005.
- HUME, D. A. The many alternative faces of macrophage activation. **Frontiers in Immunology**, v.6, 2015.
- IVANOVSKA, N.D.; DIMOV, V.B.; PAVLOVA, S.; BANKOVA, V.; POPOV, S. Immunomodulatory action of propolis. V. Anticomplementary activity of a water-soluble derivative. **Journal of Ethnopharmacology**, v.47, n.3, p.135–43, 1995.
- KHADER, S.A.; GAFFEN, S.L.; KOLLS, J.K. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa. **Mucosal Immunol**, v. 2, n.5, p.403–11, 2009.

- KHAYYAL, M.T.; EL-GHAZALY, M.A.; EL-KHATIB, A.S.; HATEM, A.M.; DE VRIES, P.J.; EL-SHAFEI, S.; KHATTAB, M.M. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v.17, n.1, p.93-102, 2003.
- KHAYYAL, M.T.; EL-HAZEK, R.M.; EL-GHAZALY, M.A. Propolis aqueous extract preserves functional integrity of murine intestinal mucosa after exposure to ionizing radiation. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.40, n.3, p.901-6, 2015.
- KONG, Y.H., JO, Y.O., CHO, C.W., SON, D., PARK, S., RHO, J., CHOI, S.Y. Inhibitory effects of cinnamic acid on melanin biosynthesis in skin. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, p. 946-8, 2008.
- KORISH, A.A.; ARAFA, M.M. Propolis derivatives inhibit the systemic inflammatory response and protect hepatic and neuronal cells in acute septic shock. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.15, n.4, p.332-8, 2011.
- KUBO, M.; MOTOMURA, Y. Transcriptional regulation of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in acquired immune cells. **Frontiers in Immunology**, v.3, 2012.
- KULKARNI, P.; SHIRAISHI, T.; RAJAGOPALAN, K.; KIM, R.; MOONEY, S.M.; GETZENBERG, R.H. Cancer/testis antigens and urological malignancies. **Nature Reviews Urology**. v.9, n.7, p.386-96, 2012.
- LARIONOV, A.; KRAUSE, A.; MILLER, W. A standard curve based method for relative real time PCR data processing. **BMC Bioinformatics**, v.6, 2005.
- LEE, H. W.; CHOI, H. J.; HA, S. J.; LEE, K. T.; KWON, Y. G. Recruitment of monocytes/macrophages in different tumor microenvironments. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**, v. 1835, n. 2, p. 170-179, 2013.
- LI, Y.; ALAM, H.B. Creating a Pro-survival and Anti-inflammatory Phenotype by Modulation of Acetylation in Models of Hemorrhagic and Septic Shock. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.710, p.107–33, 2012.
- LIU, P.T.; KRUTZIK, S.R.; KIM, J.; MODLIN, R.L. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. **The Journal of Immunology**, v.174, n.5, p.2467-70, 2005.
- LIU, G.; YING, H.; ZENG, G.; WHEELER, C.J.; BLACK, K.L.; YU, J.S. HER-2, gp100, and MAGE-1 Are Expressed in Human Glioblastoma and Recognized by Cytotoxic T Cells. **Cancer Research**, v.64, n. 14, p.4980–6, 2004.
- LU, L., LAN, Q., LI, Z., ZHOU, X., GU, J., LI, Q., WANG, J., CHEN, M., LIU, Y., LU, L., SHEN, Y., BRAND, D.D., RYFFEL, B., HORWITZ, D.A., QUISMORIO, F.P., LIU, Z., LI, B., OLSEN, N.J., ZHENG, S.G. Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, p. E3432-40, 2014.
- LUROSS, J.A.; HEATON, T.; HIRST, T.R.; DAY, M.J.; WILLIAMS, N.A. *Escherichia coli* Heat-Labile Enterotoxin B Subunit Prevents Autoimmune Arthritis Through Induction of Regulatory CD4⁺ T Cells. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 6, p.1671–82, 2002
- LUTZ, M.B. Induction of CD4⁺ Regulatory and Polarized Effector/helper T Cells by Dendritic Cells. **Immune Network**, v.16, n.1, p. 13-25, 2016.
- MA, X.; YAN, W.; ZHENG, H.; DU, Q.; ZHANG, L.; BAN, Y.; LI, N.; WEI, F. Regulation of IL-10 and IL-12 production and function in macrophages and dendritic cells. **F1000 research**, v.4, 2015.
- MANTEGAZZA, A.R.; MAGALHAES, J.G.; AMIGORENA, S.; MARKS, M.S. Presentation of phagocytosed antigens by MHC class I and II. **Traffic**, v.14, p.135-52, 2013.

- MARTINEZ, F.O.; SICA, A.; MANTOVANI, A.; LOCATI, M. Macrophage activation and polarization. **Frontiers in Bioscience**, v.13, p.453-61, 2008.
- MARTINON, F.; MAYOR, A.; TSCHOPP, J. The inflammasomes: guardians of the body. **Annual Review of Immunology**, v.27, p.229-65, 2009.
- MEDZHITOV, R. Review: Toll-like receptors and innate immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 1, p. 135-45, 2001.
- MILLER, S.I.; ERNST, R.K.; BADER, M.W. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. **Nature Reviews Microbiology**, v.3, n.1, p.36-46, 2005.
- MINTERN, J.D.; VILLADANGOS, J.A. Autophagy and mechanisms of effective immunity. **Frontiers in Immunology**, v.3, 2012.
- MOHTY, M.; MORBELLI, S.; ISNARDON, D.; SAINTY, D.; ARNOULET, C.; GAUGLER, B.; OLIVE, D. All-trans retinoic acid skews monocyte differentiation into interleukin-12-secreting dendritic-like cells. **British Journal of Haematology**, v.122, n.5, p.829–36, 2003.
- MORA, J.R.; IWATA, M.; VON ANDRIAN, U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. **Nature Reviews Immunology**, v.8, p.685-98, 2008.
- MUCIDA, D.; PARK, Y.; KIM, G.; TUROVSKAYA, O.; SCOTT, I.; KRONENBERG, M.; CHEROUTRE, H. Reciprocal TH17 and Regulatory T Cell Differentiation Mediated by Retinoic Acid. **Science**, v.317, n. 5835, p.256-60, 2007.
- MUKHERJI, B.; CHAKRABORTY, N.G.; YAMASAKI, S. Induction of antigen-specific cytolytic T cells in situ in human melanoma by immunization with synthetic peptide-pulsed autologous antigen presenting cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. U.S.A, v.92, n.17, p.8078-82, 1995.
- MURAD, J.M., CALVI, S.A., SOARES, A.M.V.C., BANKOVA, V., SFORCIN, J.M. Effects of propolis from Brazil and Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, p. 331-4, 2002.
- NAITO, Y.; YASUMURO, M.; KONDOU, K.; OHARA, N. Antiinflammatory effect of topically applied propolis extract in carrageenan-induced rat hind paw edema. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 5, p. 452–56, 2007.
- NASHAR, T.O.; HIRST, T.R.; WILLIAMS, N.A. Modulation of B-cell activation by the B subunit of *Escherichia coli* enterotoxin: receptor interaction up-regulates MHC class II, B7, CD40, CD25 and ICAM-1. **Immunology**, v.91, n.4, p.572-8, 1997.
- NAKANISHI, K.; YOSHIMOTO, T.; TSUTSUI, H.; OKAMURA, H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v.12, p.53-72, 2001.
- NAKASHIMA, K.; MURAKAMI, T.; TANABE, H.; INOUE, M. Identification of a naturally occurring retinoid X receptor agonist from Brazilian green propolis. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1840, n.10, p.3034–41, 2014.
- NORTON, E.B., LAWSON, L.B., MAHDI, Z., FREYTAG, L.C., CLEMENTS, L.D. The A subunit of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin functions as a mucosal adjuvant and promotes IgG2a, IgA, and Th17 responses to vaccine antigens. **Infection and Immunity**, v. 80, n.7, p. 2426–35, 2012.
- OKAMOTO, Y.; HARA, T.; EBATO, T.; FUKUI, T.; MASUZAWA, T. Brazilian propolis ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice by inhibiting Th1 differentiation. **International Immunopharmacology**, v.16, p.178–83, 2013.

- OKAMOTO, Y.; TANAKA, M.; FUKUI, T.; MASUZAWA, T. Brazilian propolis inhibits the differentiation of Th17 cells by inhibition of interleukin-6-induced phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v.34, n.5, p.803-9, 2012.
- ORSATTI, C.L., MISSIMA, F., PAGLIARONE, A.C., BACHIEGA, T.F., BÚFALO, M.C, ARAÚJO Jr., J., SFORCIN, J.M Propolis immunomodulatory action *in vivo* on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice. **Phytotherapy Research**, v. 24, p. 1141-6, 2010.
- ORSI, R.O., SFORCIN, J.M., FUNARI, S.R.C., BANKOVA, V. Effects of Brazilian and Bulgarian propolis on bactericidal activity of macrophages against *Salmonella* Typhimurium. **International Immunopharmacology**, v. 5, p. 359-68, 2005.
- OTA, C.; UNTERKIRCHER, C.; FANTINATO, V.; SHIMIZU, M.T. Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. **Mycoses**, v.44, p. 375–378, 2001.
- PAGLIARONE, A.C.; MISSIMA, F.; ORSATTI, C.L.; BACHIEGA, T.F.; SFORCIN, J.M. Propolis effect on Th1/Th2 cytokines production by acutely stressed mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.125, p.230-3, 2009.
- PERRY, S. E.; MOSTAFA, S. M.; WENSTONE, R.; SHENKIN, A.; MCLAUGHLIN, P. J. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? **Intensive care medicine**, v. 29, n. 8, p. 1245-1252, 2003.
- PINO-LAGOS, K.; GUO, Y.; NOELLE, R.J. Retinoic acid: A key player in immunity. **Biofactors**, v. 36, n.6, p. 430-6, 2010.
- RAPHAEL, I.; NALAWADE, S.; EAGAR, T.N.; FORSTHUBER, T.G. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. **Cytokine**. v.74, p.5-17, 2015.
- RAVIKUMAR, B.; SARKAR, S.; DAVIES, J.E.; FUTTER, M.; GARCIA-ARENCIBIA, M.; GREEN-THOMPSON, Z.W.; JIMENEZ-SANCHEZ, M.; KOROLCHUK, V.I.; LICHTENBERG, M.; LUO, S.; MASSEY, D.C.O.; MENZIES, F.M.; MOREAU, K.; NARAYANAN, U.; RENNA, M.; SIDDIQI, F.H.; UNDERWOOD, B.R.; WINSLOW, A.R.; RUBINSZTEIN, D.C. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. **Physiological Reviews**, v. 90, p.1383-435, 2010.
- RIFA'I, M.; WIDODO, N. Significance of propolis administration for homeostasis of CD4+CD25+ immunoregulatory T cells controlling hyperglycemia. **SpringerPlus**, v.3, 2014.
- ROSENFELD, Y.; SHAI, Y. Lipopolysaccharide (Endotoxin)-host defense antibacterial peptides interactions: Role in bacterial resistance and prevention of sepsis. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1758, p. 1513–22, 2006.
- SABUNCUOGLU, M.Z.; KISMET, K.; KILICOGLU, S.S.; KILICOGLU, B.; EREL, S.; MURATOGLU, S.; SUNAY, A.E.; ERDEMLI, E.; AKKUS, M.A. Propolis reduces bacterial translocation and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, n.39, p.5226-31, 2007.
- SAITO, T.; FUJITA, N.; JANG, M.H.; UEMATSU, S.; YANG, B.G.; SATOH, T.; OMORI, H.; NODA, T.; YAMAMOTO, N.; KOMATSU, M.; TANAKA, K.; KAWAI, T.; TSUJIMURA, T.; TAKEUCHI, O.; YOSHIMORI, T.; AKIRA, S. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. **Nature**, v.456, p.264-8, 2008.
- SALATINO, A., TEIXEIRA, E.W., NEGRI, G., MESSAGE, D. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, p. 33-8, 2005.

- SALOMÃO, K.; De SOUZA, E.M.; HENRIQUES-PONS, A.; BARBOSA, H.S.; DE CASTRO, S.L. Brazilian Green propolis: effects *in vitro* and *in vivo* on *Trypanosoma cruzi*. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 185918-185929, 2011.
- SANTIAGO, K.B.; CONTI, B. J.; CARDOSO, E.O.; GOLIM, M. A.; SFORCIN, J. Immunomodulatory/anti-inflammatory effects of a propolis-containing mouthwash on human monocytes. **Pathogens and disease**. v.74, n.8, 2016.
- SHELLER, J.; CHALARIS, A.; SCHMIDT-ARRAS, D.; ROSE-JOHN, S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1813, n.5, p.878–88, 2011.
- SCHMITZ, J.; OWYANG, A.; OLDHAM, E.; SONG, Y.; MURPHY, E.; MCCLANAHAN, T.K.; ZURAWSKI, G.; MOSHREFI, M.; QIN, J.; LI, X.; GORMAN, D.M.; BAZAN, J.F.; KASTELEIN, R.A. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. **Immunity**, v.23, p.479–90, 2005.
- SENHAJI, N.; KOJOK, K.; DARIF, Y.; FADAINIA, C.; ZAID, Y. The Contribution of CD40/CD40L Axis in Inflammatory Bowel Disease: An Update. **Frontiers in Immunology**, v.6, 2015.
- SFORCIN, J. M. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. **Phytotherapy research**. v.30, n.6, p.894-905, 2016.
- SFORCIN, J. M. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 113, p. 1-14, 2007.
- SFORCIN, J.M., FERNANDES Jr., LOPES, C.A.M., BANKOVA, V., FUNARI, S.R.C. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 73, p. 243-9, 2000.
- SFORCIN, J.M., ORSI, R.O., BANKOVA, V. Effect of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 98, p. 301-5, 2005.
- SFORCIN, J. M.; BANKOVA, V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, p. 253-260, 2011.
- SFORCIN, J. M.; FERNANDES JR., A.; LOPES, C. A. M.; FUNARI, S. R. C.; BANKOVA, V. Seasonal effect of Brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. **Journal of Venomous Animals and Toxins**, v. 7, p. 139-144, 2001.
- SHI, C.; PAMER, E. G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, p. 762-774, 2011.
- SILVA-CARVALHO, R.; BALTAZAR, F.; ALMEIDA-AGUIAR, C. Propolis: a complex natural product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.
- SIQUEIRA, A. B. S.; GOMES, B. S.; CAMBUIM, I; MAIA, R.; ABREU, S.; SOUZA-MOTTA, C.M.; DE QUEIROZ, L.A.; PORTO, A.L. Trichophyton species susceptibility to green and red propolis from Brazil. **Letters in Applied Microbiology**, v. 48, p. 90–6, 2009.
- TAKEDA, K., AKIRA, S. Toll-like receptors in innate immunity. **International Immunology**, v. 17, p. 1-14, 2005.
- TOWERS, C.G.; THORBURN, A. Therapeutic Targeting of Autophagy. **EBioMedicine**, v.14, p.15-23, 2016.
- TSAI, Y.C.; CHANG, H.W.; CHANG, T.T.; LEE, M.S.; CHU, Y.T.; HUNG, C.H. Effects of All-Trans Retinoic Acid on Th1- and Th2-Related Chemokines Production in Monocytes. **Inflammation**, v. 31, n. 6, p.428-33, 2008.

- TURCANU, V.; HIRST, T.R.; WILLIAMS, N.A. Modulation of human monocytes by *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin B-subunit; altered cytokine production and its functional consequences. **Immunology**, v.106, p. 316–325, 2002.
- UEDA, Y.; SHIMIZU, K.; ITOH, T.; FUJI, N.; NAITO, K.; SHIOZAKI, A.; YAMAMOTO, Y.; SHIMIZU, T.; IWAMOTO, A.; TAMAI, H.; YAMAGISHI, H. Induction of Peptide-Specific Immune Response in Patients with Primary Malignant Melanoma of the Esophagus after Immunotherapy Using Dendritic Cells Pulsed with MAGE Peptides. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v.37, n.2, p.140–5, 2007.
- VALDOR, R.; MACIAN, F. Autophagy and the regulation of the immune response. **Pharmacological Research**, v.66, p.475-483, 2012.
- VAN LIMBERGEN, J.; STEVENS, C.; NIMMO, E.R.; WILSON, D.C.; SATSANGI, J. Autophagy: from basic science to clinical application. **Mucosal Immunology**, v.2, p. 315-30, 2009.
- XIAO, S.; JIN, H.; KORN, T.; LIU, S.M.; OUKKA, M.; LIM, B.; KUCHROO, V.K. Retinoic acid increases Foxp3⁺ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF- β -driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. **The Journal of Immunology**, v.181, n.4, p.2277–84, 2008.
- XIONG, H.; PAMER, E. G. Monocytes and infection: Modulator, messenger and effector. **Immunobiology**, v. 220, p. 210–214, 2015.
- XU, Y.; JAGANNATH, C.; LIU, X.D.; SHARAFKHANEH, A.; KOLODZIEJSKA, K.E.; EISSA, N.T. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity. **Immunity**, v.27, n.1, p.135-44, 2007.
- WANG, J.; HUIZINGA, T.W.J.; TOES, R.E.M. De Novo Generation and Enhanced Suppression of Human CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells by Retinoic Acid. **The Journal of Immunology**, v.183, n.6, p.4119-26, 2009.
- WANG, K.; PING, S.; HUANG, S.; HU, L.; XUAN, H.; ZHANG, C.; HU, F. Molecular mechanisms underlying the *in vitro* anti-inflammatory effects of a flavonoid-rich ethanol extract from Chinese propolis (poplar type). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v.2013, 2013.
- YANG, H.; GU, J.; ZHU, Q.; LU, H.; WANG, K.; NI, X.; LU, Y.; LU, L. Protection of acute GVHD by all-trans retinoic acid through suppression of T cell expansion and induction of regulatory T cells through IL-2 signaling. **International Immunopharmacology**, v. 28, p. 911–16, 2015.