



MAPEAMENTO TRANSCRIPTÔMICO DA NEUROINFLAMAÇÃO EM BV2 INDUZIDA POR LPS: BASES PARA INTEGRAÇÃO COM ALVOS BIOATIVOS DO ESPILANTOL

TRANSCRIPTOMIC MAPPING OF NEUROINFLAMMATION IN BV2 CELLS INDUCED BY LPS: BASIS FOR INTEGRATION WITH BIOACTIVE TARGETS OF SPILANTHOL

Kawanny Kássia Silva Lima  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

Érica Mendes da Silva  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

Luna Maria Alcântara Arruda  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

Saulo José Figueiredo Mendes  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.



Revista
Práxis em Saúde

Ano IV | Volume IV | n I | Florianópolis | 2026 | ISSN: 2966-1056

DOI: <https://doi.org/10.56579/prxis.v4i1.3186>

MAPEAMENTO TRANSCRIPTÔMICO DA NEUROINFLAMAÇÃO EM BV2 INDUZIDA POR LPS: BASES PARA INTEGRAÇÃO COM ALVOS BIOATIVOS DO ESPILANTOL

TRANSCRIPTOMIC MAPPING OF NEUROINFLAMMATION IN BV2 CELLS INDUCED BY LPS: BASIS FOR INTEGRATION WITH BIOACTIVE TARGETS OF SPILANTHOL

Kawanny Kássia Silva Lima , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.¹

Érica Mendes da Silva , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.²

Luna Maria Alcântara Arruda , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.³

Saulo José Figueiredo Mendes , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.⁴

Resumo: A inflamação no sistema nervoso central constitui um fator determinante na progressão de diversas doenças neurológicas, tendo a microglia como um de seus principais mediadores. Considerando o potencial modulador do espilantol, alcaloide bioativo do jambu (*Acmella oleracea*), este estudo teve como objetivo investigar, por meio de análises *in silico*, genes e vias associados à neuroinflamação. Foram utilizados dados públicos de RNA-seq de células BV2 estimuladas com LPS (GSE79898), submetidos a análises de expressão diferencial, enriquecimento funcional (GO e KEGG) e construção da rede de interação proteína-proteína (PPI). Os resultados evidenciaram separação entre os grupos no PCA, indução acentuada de genes pró-inflamatórios como IL1B, IL6, PTGS2 e NOS2, além da ativação de vias clássicas de resposta imune, como TNF, NF-κB e IL-17. A repressão gênica foi restrita e pouco coordenada. Esses achados sugerem um efeito potencial de modulação pelo espilantol em genes chaves do processo neuroinflamatório.

Palavras-chave: Inflamação Neuronal; Compostos Naturais; Modelagem *in Silico*; Alvos Moleculares.

Abstract: Inflammation in the central nervous system is a determining factor in the progression of several neurological diseases, with microglia as one of its main mediators. Considering the modulatory potential of spilanthol, a bioactive alkaloid from jambu (*Acmella oleracea*), this study aimed to investigate, through *in silico* analyses, genes and pathways associated with neuroinflammation. Public RNA-seq data from LPS-stimulated BV2 cells (GSE79898) were used, subjected to differential expression analyses, functional enrichment (GO and KEGG), and protein-protein interaction (PPI) network construction. The results showed separation between groups in the PCA, marked induction of pro-inflammatory genes such as IL1B, IL6, PTGS2, and NOS2, in addition to the activation of classic immune response pathways, such as TNF, NF-κB, and IL-17. Gene repression was restricted and poorly coordinated. These findings suggest a potential modulating effect of spilanthol on key genes of the neuroinflammatory process.

Keywords: Neuronal Inflammation; Natural Compounds; *In Silico* Modeling; Molecular Targets.

¹ Discente do Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: kwkassia4@outlook.com

² Discente do Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: ericamendes2609@gmail.com

³ Discente do Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: israelmartins169@gmail.com

⁴ Docente do Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: kwkassia4@outlook.com

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central (SNC) abriga um sistema imune intrínseco altamente especializado, no qual células da glia, como micróglia e astrócitos, desempenham funções essenciais na regulação da resposta inflamatória, um processo denominado neuroinflamação (Piek; Tamussino, 2023). Embora fundamental para a manutenção da homeostase e para a defesa contra agressões, essa resposta pode assumir caráter patológico quando exacerbada ou desregulada, contribuindo para a progressão de doenças neurológicas (Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021).

A neuroinflamação impacta a plasticidade neuronal e a função sináptica, podendo comprometer processos cognitivos e comportamentais (Andreazzi; Correa; Cibim, 2024). Fatores como infecções, traumas, toxinas e doenças autoimunes podem desencadear esse processo (Piek; Tamussino, 2023).

A resposta inflamatória neural constitui um elemento-chave no avanço de múltiplas doenças neurodegenerativas, assumindo um papel duplo: enquanto mecanismo protetor do sistema nervoso contra ameaças externas, também pode agir como fator desencadeador de efeitos nocivos em condições neurológicas, envolvendo a ativação das células gliais, que, diante de estímulos patológicos, passam a secretar citocinas pró-inflamatórias e moléculas neurotóxicas. Essa mudança de um estado de defesa para um estado pró-inflamatório intensifica o dano neuronal, acelera a degeneração e contribui para a piora do quadro clínico (Wang; Shi; Luo *et al.*, 2022).

O papel das micróglia e dos astrócitos nesse contexto é central, pois sua ativação desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e TNF- α , que contribuem para a degeneração neuronal. Além disso, esse processo pode comprometer a barreira hematoencefálica, permitindo a entrada de células e moléculas inflamatórias no SNC e ampliando os danos. Pesquisas indicam ainda que a inflamação periférica influencia diretamente os processos neuroimunes, sugerindo que estratégias terapêuticas voltadas à redução da resposta inflamatória sistêmica podem trazer benefícios em doenças neurodegenerativas (Mayne; White; McMurran *et al.*, 2020).

Nesse contexto, os compostos naturais vêm despertando crescente interesse como potenciais moduladores da inflamação no SNC. A ampla diversidade química dessas substâncias, aliada ao baixo perfil de toxicidade, representa uma vantagem significativa na busca por agentes capazes de atenuar a ativação glial exacerbada e a liberação de mediadores pró-inflamatórios, atuando de forma complementar às abordagens farmacológicas já consolidadas (Pires; Porfírio; Kato; Oliveira, 2023).

Dentre esses compostos, destaca-se o espilantol, um alcaloide obtido a partir do jambu (*Acmella oleracea*). Essa planta medicinal é amplamente difundida na América do Sul, com forte presença na região norte do Brasil, onde é tradicionalmente cultivada e utilizada pelos povos amazônicos. Além de seu uso tradicional, o jambu integra a culinária típica, estando presente em pratos como pato-no-tucupi e tacacá, bem como em saladas frescas e xaropes naturais (Feito Brasil, 2024).

Uma das características mais notáveis do jambu é a sensação de formigamento e dormência nos lábios, atribuída justamente ao espilantol (Lima, 2021). Esse alcaloide está presente em toda a planta do gênero *Acmella*, concentrando-se especialmente nas inflorescências, e apresenta um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo efeitos analgésicos, antinociceptivos, ansiolíticos, anti-inflamatórios, antimutagênicos, entre outros (Barbosa; Carvalho *et al.*, 2016). Demonstra ampla biodisponibilidade, podendo atravessar diferentes barreiras fisiológicas, incluindo a hematoencefálica (Boonen; Baert *et al.*, 2010a; Boonen; Baert *et al.*, 2010b; Veryser; Wynendaele *et al.*, 2014).

No entanto, embora o espilantol apresente propriedades biológicas promissoras, os mecanismos moleculares que fundamentam sua atuação nos processos inflamatórios do sistema nervoso permanecem pouco esclarecidos. Nesse cenário, as análises *in silico* surgem como ferramentas estratégicas capazes de fornecer previsões detalhadas sobre a interação de moléculas com alvos biológicos, permitindo não apenas identificar potenciais sítios de ligação, mas também inferir mecanismos moleculares subjacentes à sua atividade farmacológica. Diante dessa perspectiva, o presente estudo teve como objetivo caracterizar o perfil transcriptômico da ativação microglial induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em células BV2, por meio da análise de dados públicos de RNA-seq, identificando genes diferencialmente expressos e suas principais vias de sinalização associadas à neuroinflamação. Além disso, buscou-se estabelecer uma base para a integração desses genes e vias com potenciais alvos moleculares do espilantol, visando fornecer subsídios para futuras investigações sobre o papel desse composto bioativo na modulação da resposta inflamatória em microglia.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Para alcançar tal propósito, foram conduzidas análises computacionais organizadas em etapas sequenciais que abrangeram desde a aquisição e pré-processamento de dados transcriptômicos públicos até a análise de expressão diferencial, enriquecimento funcional e construção da rede de interação proteína-proteína (PPI). Para simular um modelo de inflamação microglial relevante ao contexto da atuação do espilantol, utilizou-se um conjunto de dados públicos de RNA-seq disponíveis no GEO, cujas etapas metodológicas são descritas a seguir.

AQUISIÇÃO DOS DADOS PÚBLICOS

A aquisição dos dados públicos de RNA-seq foi realizada por meio do repositório Gene Expression Omnibus (GEO), mantido pelo NCBI, sob o número de acesso GSE79898. Esse conjunto contém perfis transcriptômicos de células microgliais murinas da linhagem BV2, estimuladas com lipopolissacarídeo (LPS) ou mantidas em condições controle por 4 h (Das *et al.*, 2015). Os arquivos de contagem de transcritos por gene foram obtidos como arquivos suplementares no formato.count.txt.

PRÉ-PROCESSAMENTO E CONTROLE DE QUALIDADE

Os dados foram processados no ambiente R (versão 4.x). A leitura das tabelas de contagem foi realizada com o pacote `data.table` (Dowle; Srinivasan, 2021). Para reduzir ruídos de baixa expressão, foram mantidos apenas genes com no mínimo 10 leituras em três ou mais amostras (Love; Huber; Anders, 2014).

ANÁLISE DE EXPRESSÃO DIFERENCIAL

A análise de expressão diferencial foi conduzida com o pacote `DESeq2` (Love; Huber; Anders, 2014). As contagens foram normalizadas pela estimativa de fatores de tamanho, e a transformação estabilizadora de variância (VST) foi aplicada para visualização. O modelo de regressão binomial negativa foi ajustado considerando a condição experimental (LPS vs. controle). Genes diferencialmente expressos (DEGs) foram definidos como aqueles com valores ajustados de $p_{adj} < 0,05$ (correção de Benjamini-Hochberg) e $|\log_2FC| \geq 1$. A redução do viés nos valores de fold change foi obtida com a função `lfcShrink` (`type = "ashr"`) (Stephens, 2017).

ANOTAÇÃO GÊNICA

A anotação gênica foi conduzida utilizando o pacote `org.Mm.eg.db` (Carlson, 2019), sendo os identificadores RefSeq (NM_...) convertidos para símbolos oficiais (SYMBOL) e identificadores Entrez. Para isso, utilizou-se a função `bitr` do pacote `clusterProfiler` (Yu; Wang; Han; He *et al.*, 2012).

ANÁLISE DE ENRIQUECIMENTO FUNCIONAL

A análise de enriquecimento funcional foi realizada com o `clusterProfiler` (Yu; Wang; Han; He *et al.*, 2012), utilizando termos do Gene Ontology (GO, categoria Biological Process) e vias do Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Os DEGs foram submetidos à análise de sobre-representação utilizando identificadores Entrez como entrada. Para reduzir redundância de termos funcionais em GO, aplicou-se a função `simplify` com limiar de similaridade semântica de 0,6. Termos e vias foram considerados significativos quando $p_{adjust} < 0,05$.

CONSTRUÇÃO DA REDE DE INTERAÇÃO PROTEÍNA-PROTEÍNA (PPI)

Os genes diferencialmente expressos (DEGs) obtidos na comparação entre células BV2 tratadas com LPS e controle foram convertidos para ortólogos humanos utilizando o pacote `biomaRt` (Durinck *et al.*, 2009). A lista de DEGs humanos foi submetida ao banco STRING v11.5 (Szklarczyk *et al.*, 2021), com a espécie definida como *Homo sapiens*. Foram consideradas apenas interações de alta confiança ($score \geq 0,7$), abrangendo evidências experimentais, de banco de dados e coexpressão. A rede resultante foi exportada e analisada no Cytoscape v3.9.1 (Shannon *et al.*, 2003).

PREDIÇÃO DOS ALVOS DO ESPILANTOL

A predição dos potenciais alvos moleculares do espilantol foi realizada por meio de diferentes ferramentas de farmacologia de sistemas com abordagens complementares, de forma a aumentar a confiabilidade dos resultados. Foram utilizadas as plataformas SwissTargetPrediction (Gfeller *et al.*, 2014), SuperPred (Nickel *et al.*, 2014), PASS Protein Target Prediction (Lagunin *et al.*, 2010) e o Comparative Toxicogenomics Database (CTD) (Davis *et al.*, 2021). As listas de proteínas obtidas em cada base foram posteriormente padronizadas em símbolos oficiais humanos, garantindo consistência na nomenclatura e permitindo a integração direta com os genes diferencialmente expressos identificados na análise de RNA-seq.

INTEGRAÇÃO DAS REDES E ANÁLISE COMPARATIVA

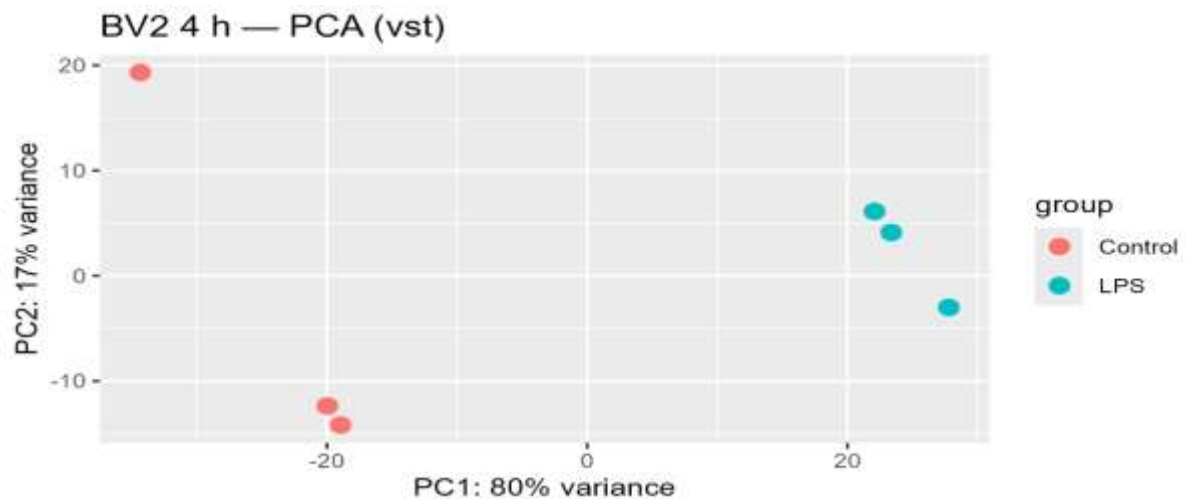
As listas de DEGs humanos e de alvos preditos do espilantol foram comparadas por meio de um diagrama de Venn, construído no R com o pacote VennDiagram, para identificar genes comuns entre os dois conjuntos. Os genes de interseção foram destacados na rede integrada no Cytoscape, permitindo avaliar visualmente a sobreposição entre os genes modulados pela ativação microglial e os potenciais pontos de ação farmacológica do espilantol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ANÁLISE GLOBAL DO TRANSCRIPTOMA POR PCA

A análise global da expressão gênica foi inicialmente explorada por meio da Análise de Componentes Principais (PCA), utilizando os dados transformados pela função VST do pacote DESeq2. Essa abordagem permitiu reduzir a dimensionalidade do conjunto de dados transcriptômicos, de modo a visualizar a distribuição das amostras de acordo com a variabilidade global de expressão. O primeiro componente principal (PC1) explicou aproximadamente 80% da variância total, enquanto o segundo componente principal (PC2) contribuiu com cerca de 10% da variância. Observou-se que as amostras pertencentes ao grupo controle se agruparam de forma consistente em um quadrante do gráfico, enquanto as amostras estimuladas com LPS apresentaram clara separação ao longo do eixo PC1, indicando que o tratamento foi o principal fator responsável pela variabilidade global do transcriptoma. A ausência de sobreposição entre os grupos e a proximidade entre as réplicas biológicas reforçam a reprodutibilidade do experimento e demonstram que o estímulo inflamatório foi capaz de induzir mudanças transcriptômicas amplas e consistentes nas células BV2. Esse resultado confirma que a ativação por LPS exerce um efeito dominante no perfil global de expressão gênica, estabelecendo as bases para a identificação de genes diferencialmente expressos, análises funcionais subsequentes e a investigação de compostos bioativos, como o espilantol (Melo, 2008).

Figura 1 – Análise de Componentes Principais (PCA) das células BV2 após 4 h de tratamento.

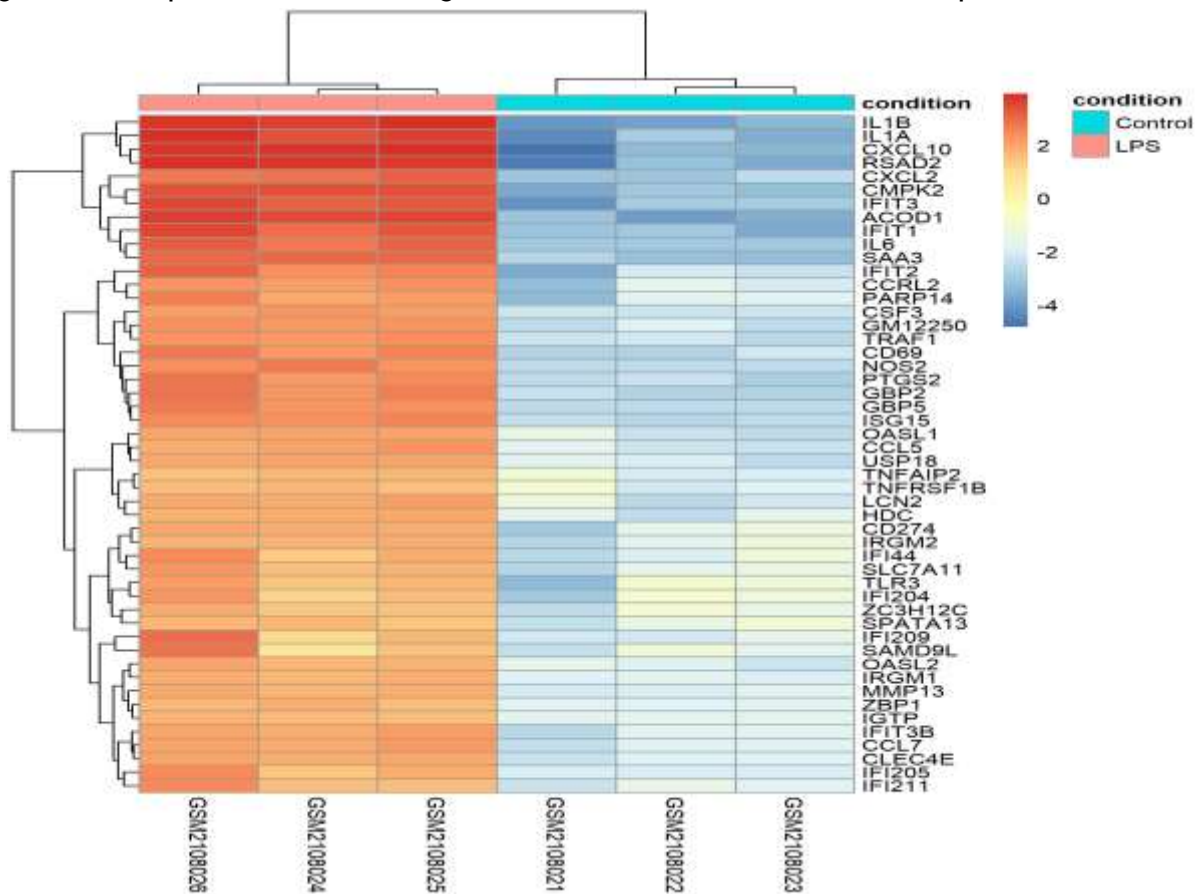


Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

PADRÕES DE EXPRESSÃO GÊNICA (HEATMAP)

A análise de mapa de calor dos 50 genes com maior variabilidade (Figura 2) reforçou a separação observada no PCA, evidenciando perfis transcriptômicos distintos entre controle e LPS. O agrupamento hierárquico demonstrou alta consistência entre as réplicas de cada grupo, confirmando a robustez do experimento. Nas células estimuladas com LPS, observaram-se níveis elevados de expressão de genes pró-inflamatórios e de resposta imune, como IL1B, IL1A, CXCL10, IL6, PTGS2 e NOS2, além de genes associados à resposta ao interferon (IFIT1, IFIT3, ISG15) e quimiocinas como CCL5. Em contrapartida, esses mesmos genes apresentaram baixa expressão nas amostras controle, destacando um padrão contrastante e consistente de ativação inflamatória e antiviral induzido pelo LPS. Esses achados revelam um eixo molecular inflamatório bem definido, que pode servir como referência para explorar como o espilantol interage com alvos relacionados à resposta imune (Stein, 2020).

Figura 2 – Mapa de calor dos 50 genes com maior variabilidade de expressão

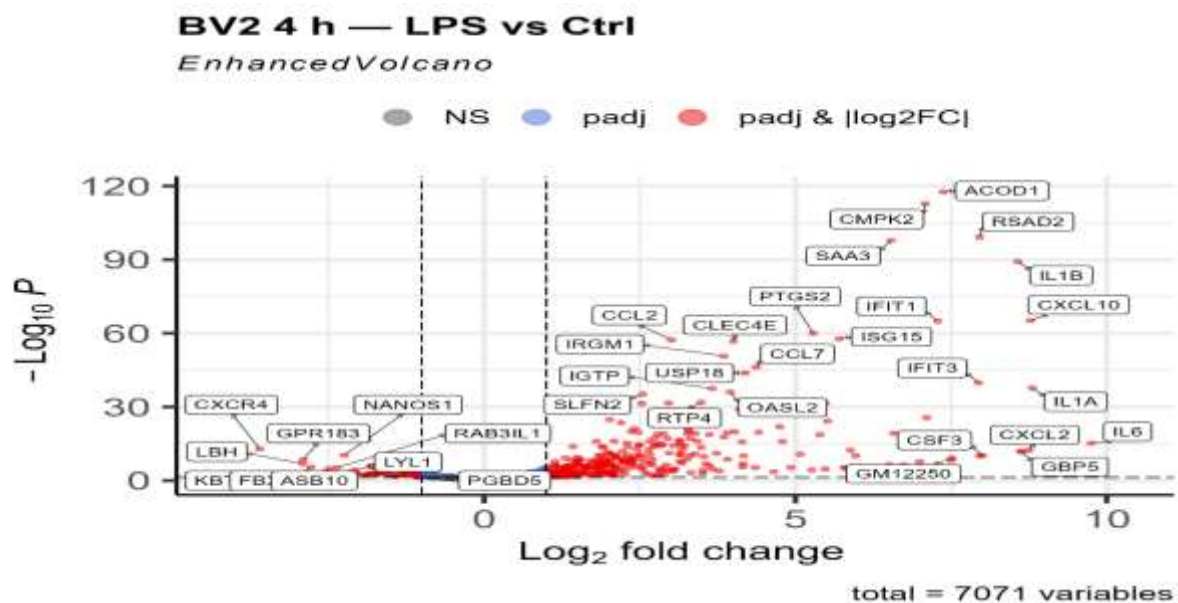


Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

IDENTIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS ALVOS MOLECULARES

A análise de expressão diferencial foi representada pelo Volcano Plot (Figura 3), que evidencia os genes com alterações mais significativas em termos de significância estatística e magnitude de expressão. Observou-se que a estimulação das células BV2 com LPS desencadeou uma resposta transcriptômica ampla, com numerosos genes apresentando forte aumento de expressão. Entre os mais destacados, encontram-se citocinas e quimiocinas centrais para a resposta inflamatória, como IL1B, IL1A, IL6, CXCL10, CCL2 e CCL5, além de genes reguladores como PTGS2 (COX-2) e NOS2. A análise também revelou a indução de genes relacionados à resposta ao interferon, incluindo IFIT1, IFIT3, ISG15 e OASL, que reforçam a ativação de eixos imunes clássicos mediados por TLR/NF-κB e vias de sinalização de interferon. Esses achados destacam um conjunto de genes centrais para a ativação microglial, confirmando a natureza robusta da resposta inflamatória desencadeada pelo LPS (Lazear; Schoggins; Diamond, 2019).

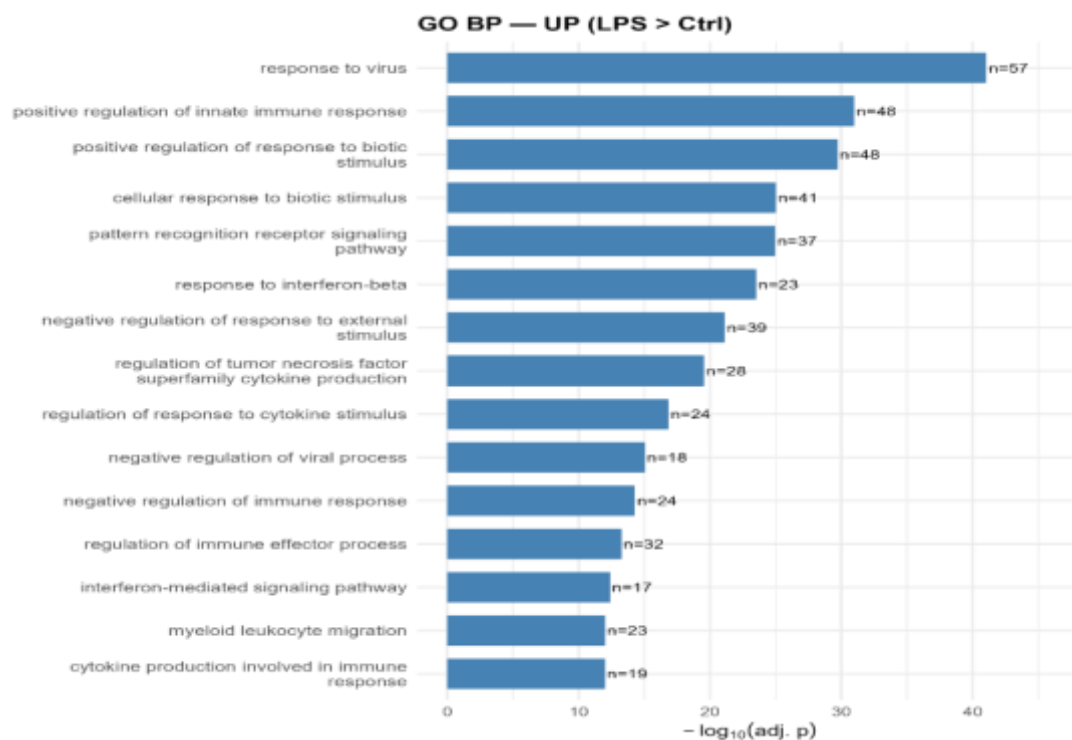
Figura 3 – Volcano plot da análise de expressão diferencial entre células BV2 controle e estimuladas com LPS.



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

ENRIQUECIMENTO FUNCIONAL: PROCESSOS BIOLÓGICOS (GO)

Figura 4 – Termos do Gene Ontology (GO: Biological Process) enriquecidos para genes com aumento de expressão em células BV2 tratadas com LPS



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

A análise de enriquecimento funcional (Figura 4) demonstrou que o tratamento com LPS induziu uma forte ativação de processos relacionados à resposta imune inata e inflamatória. Esses achados reforçam o papel do LPS como potente estimulador de vias pró-inflamatórias e confirmam a ativação coordenada de mecanismos centrais de defesa imune nas células BV2 (Saade, 2021).

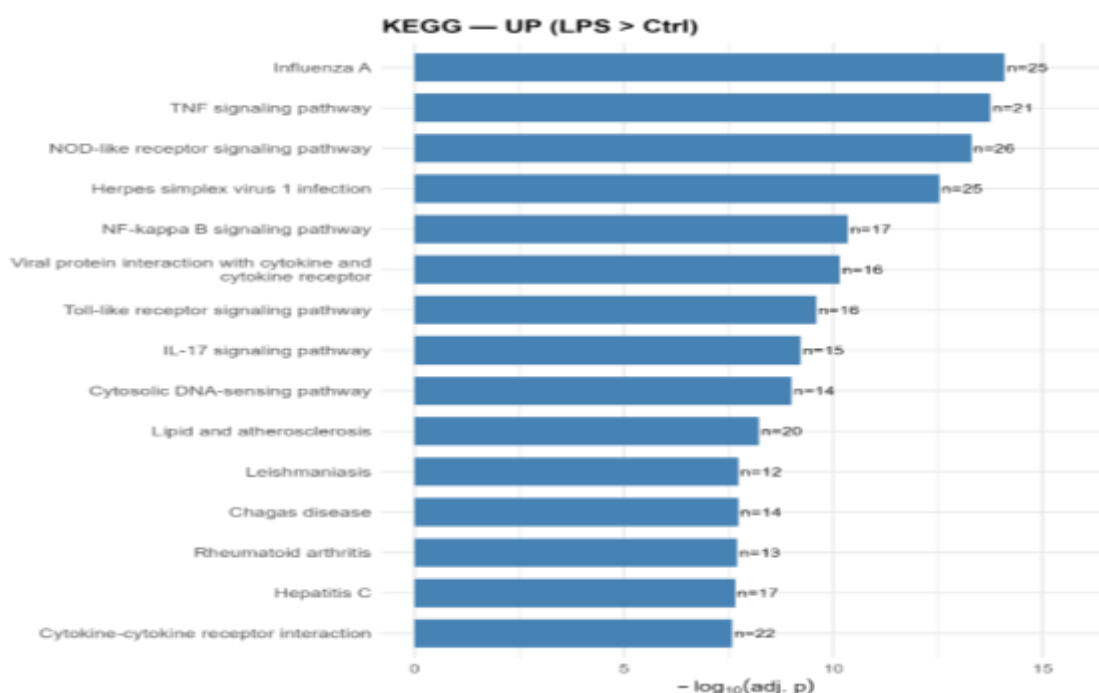
ENRIQUECIMENTO FUNCIONAL: VIAS DE SINALIZAÇÃO (KEGG – GENES UP E DOWNREGULATED)

A análise de enriquecimento funcional pelo KEGG revelou que os genes *up-regulated* estão fortemente associados a vias clássicas de inflamação e imunidade inata, como as de sinalização por TNF, NF-κB, NOD-like e Toll-like *receptors*, além de interações citocina-receptor e vias mediadas por IL-17 (Figura 5). Essas associações confirmam a ativação coordenada da microglia pelo LPS e a indução de um perfil pró-inflamatório robusto.

Por outro lado, os genes *down-regulated* apresentaram enriquecimento restrito (Figura 6), envolvendo apenas algumas vias, como lúpus sistêmico eritematoso e formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos, refletindo essencialmente assinaturas relacionadas a genes nucleossomais e respostas de estresse celular.

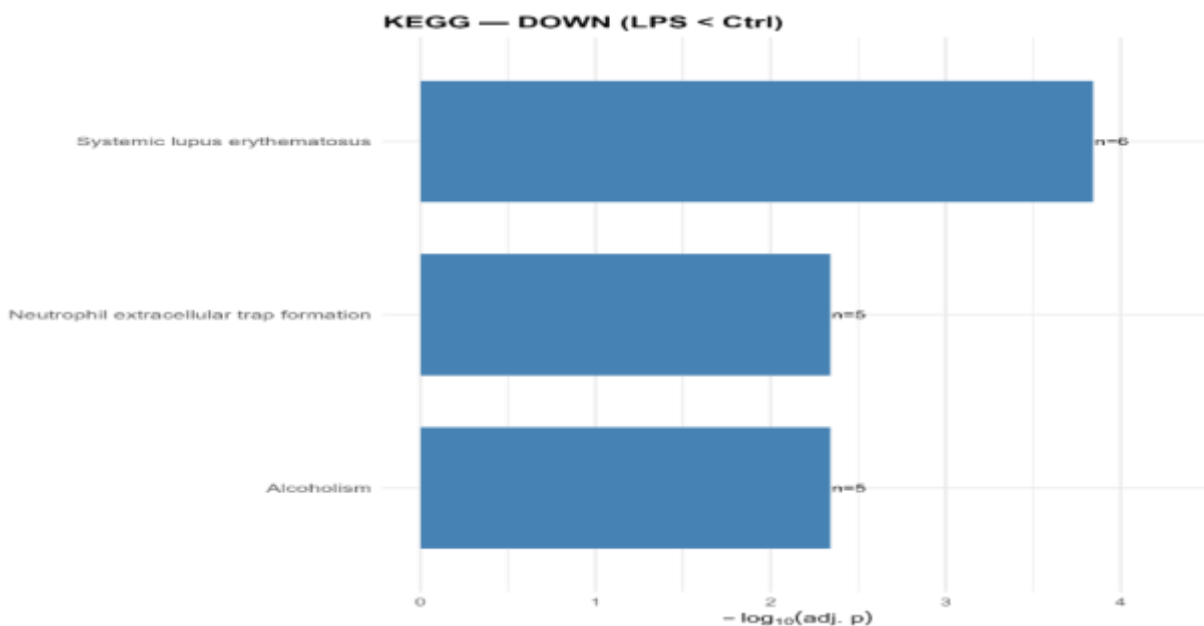
De forma integrada, os resultados indicam que o efeito do LPS sobre as células BV2 é predominantemente indutivo e pró-inflamatório, com forte ativação de eixos de defesa imune inata e apenas repressão gênica limitada e pouco organizada.

Figura 5 – Vias de sinalização KEGG enriquecidas para genes up-regulated em células BV2 tratadas com LPS



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Figura 6 – Vias de sinalização KEGG enriquecidas para genes down-regulated em células BV2 tratadas com LPS

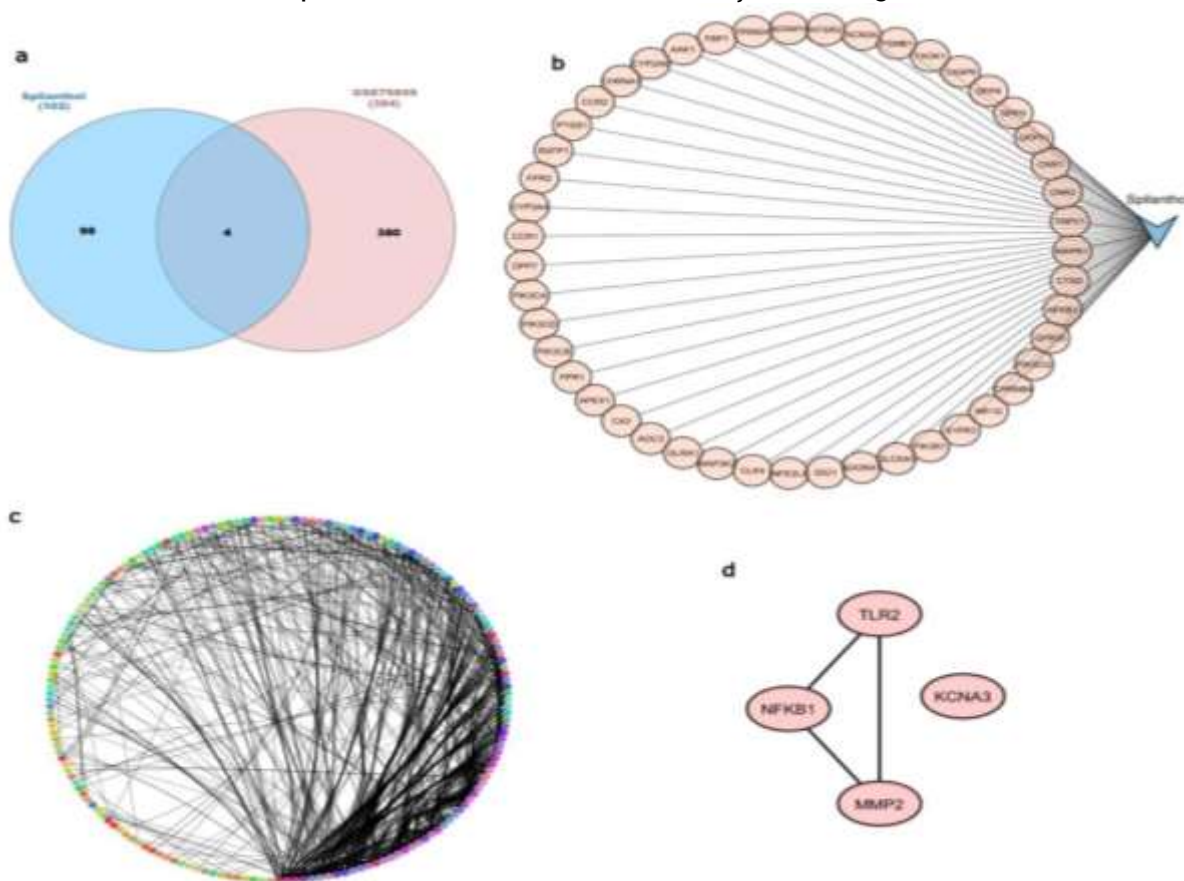


Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

IDENTIFICAÇÃO DE GENES EM COMUM ENTRE O ESPILANTOL E O MODELO DE INFLAMAÇÃO MICROGLIAL

A análise comparativa entre os alvos moleculares preditos do espilantol e os genes diferencialmente expressos no modelo de inflamação microglial (GSE79898) evidenciou uma sobreposição restrita, composta por apenas quatro genes em comum (Figura 7). Entre eles, destacaram-se TLR2, NFKB1, MMP2 e KCNA3, os quais estão diretamente associados a processos centrais da resposta inflamatória. O TLR2 é um receptor fundamental no reconhecimento de padrões moleculares microbianos e na ativação inicial da micróglia, enquanto o NFKB1 representa um regulador mestre da transcrição de citocinas pró-inflamatórias. A MMP2 está relacionada à degradação da matriz extracelular e à progressão da inflamação, e o KCNA3, um canal de potássio voltagem-dependente, participa da regulação do potencial de membrana e da ativação de células imunes. Essa interseção limitada, porém biologicamente relevante, reforça a hipótese de que o espilantol pode atuar de forma seletiva sobre proteínas estratégicas da rede inflamatória, modulando alvos críticos envolvidos na neuroinflamação microglial (Brancaglion, 2022).

Figura 7 – Interseção entre alvos preditos do espilantol e genes diferencialmente expressos no modelo de inflamação microglial



- (a) Diagrama de Venn mostrando a sobreposição de quatro genes em comum entre os 102 alvos do espilantol e os 384 DEGs obtidos a partir do GSE79898. (b) Rede de interação representando os alvos moleculares preditos do espilantol. (c) Rede de coexpressão dos genes diferencialmente expressos identificados no modelo experimental. (d) Genes em comum entre espilantol e DEGs (TLR2, NFKB1, KCNA3 e MMP2), evidenciando sua relevância na regulação da resposta inflamatória microglial.

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

As análises de enriquecimento funcional confirmaram a ativação coordenada de processos ligados à imunidade inata e a ativação de vias de sinalização centrais, como TNF, NF- κ B, IL-1/IL-6 e IL-17, enquanto a repressão gênica mostrou-se limitada e pouco organizada. A integração desses achados com a análise *in silico* dos alvos do espilantol evidenciou quatro genes em comum (TLR2, NFKB1, MMP2 e KCNA3), que representam pontos estratégicos de convergência entre a resposta inflamatória e a ação potencial do composto. Esses genes, diretamente associados à ativação microglial, à regulação transcricional e à remodelação tecidual, sugerem mecanismos plausíveis pelos quais o espilantol pode modular a neuroinflamação. Em conjunto, os dados obtidos não apenas validam o modelo experimental utilizado, mas também destacam o espilantol como um

candidato promissor à intervenção em vias críticas da resposta inflamatória no sistema nervoso central (Babkina; Sergeeva; Gorbacheva, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo evidenciou que a estimulação de células BV2 com LPS desencadeia uma resposta inflamatória ampla e consistente, caracterizada pela ativação de genes e vias clássicas da imunidade inata. Esses resultados confirmam a adequação do modelo de inflamação microglial utilizado e fornecem um repertório de alvos moleculares de relevância para futuras investigações. Diante desse cenário, o espilantol desponta como um candidato promissor à modulação da neuroinflamação, reforçando o potencial de compostos naturais como alternativas inovadoras no estudo de mecanismos associados às doenças do sistema nervoso central. Além disso, pesquisas complementares, sobretudo experimentais, poderão aprofundar a compreensão de seus mecanismos e validar sua aplicação terapêutica.

REFERÊNCIAS

ANDREAZZI, M. M. K.; CORREA, L. J. L. F.; CORREA, A. L. F.; CIBIM, G. D. O papel da neuroinflamação na progressão da demência: perspectivas atuais e medidas terapêuticas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 8, e16830, 2024. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e16830.2024>

BABKINA, II; SERGEEVA, SP; GORBACHEVA, LR O papel do NF- κ B na neuroinflamação. **Neurochemical Journal**, v. 15, n. 2, p. 114-128, 2021.

BARBOSA, A. F.; CARVALHO, M. G. de; SMITH, R. E.; SABAA-SRUR, A. U. O. Spilanthol: occurrence, extraction, chemistry and biological activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 1, p. 128-133, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.07.024>

BLIGHE, K.; RANA, S.; LEWIS, M. **EnhancedVolcano: publication-ready volcano plots with enhanced colouring and labeling**. R package version 1.4.0, 2019.

BOONEN, J.; BAERT, B.; ROCHE, N.; BURVENICH, C.; DE SPIEGELEER, B. Transdermal behaviour of the N-alkylamide spilanthol (affinin) from *Spilanthes acmella* (Compositae) extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, p. 77-84, 2010a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.046>

BOONEN, J.; BAERT, B.; BURVENICH, C.; BLONDEEL, P.; DE SAEGER, S.; DE SPIEGELEER, B. LC-MS profiling of N-alkylamides in *Spilanthes acmella* extract and the transmucosal behavior of its main bioactive spilanthol. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 53, n. 3, p. 243-249, 2010b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.02.010>

BRANCAGLION, Guilherme Andrade. **Desenvolvimento de derivados de produtos naturais e hits com atividades anti-inflamatória, antinociceptiva e antineoplásica**. 2022. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências) – Universidade de Campinas, Campinas, 2022.

CARLSON, M. **org.Mm.eg.db: Genome wide annotation for Mouse**. R package version 3.8.2, 2019.

DAS, A. *et al.* Transcriptome sequencing reveals that LPS-triggered transcriptional responses in BV2 microglial cells are predominantly mediated by MyD88-dependent pathways. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, p. 401, 2015.

DAVIS, A. P. *et al.* The Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2021. **Nucleic Acids Research**, v. 49, D1, p. D1138–D1143, 2021.

DOWLE, M.; SRINIVASAN, A. **data.table: extension of data.frame**. R package version 1.14.2, 2021.

DURINCK, S. *et al.* Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with biomaRt. **Nature Protocols**, v. 4, p. 1184–1191, 2009.

FEITO BRASIL. Jambu: saiba tudo sobre o fruto símbolo da rica biodiversidade brasileira. **Feito Brasil**, 03 ago. 2024. Disponível em: <https://feitobrasil.com/blogs/blog-feito/jambu-saiba-tudo-sobre-o-fruto-simbolo-da-rica-biodiversidade-brasileira>. Acesso em: 8 set. 2025.

GFELLER, D. *et al.* SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. **Nucleic Acids Research**, v. 42, n. W1, p. W32–W38, 2014.

LAGUNIN, A. *et al.* PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. **Bioinformatics**, v. 26, n. 5, p. 746–748, 2010.

LAZEAR, H. M.; SCHOGGINS, J. W.; DIAMOND, M. S. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 907–923, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025>.

LIMA, Tatiana Maria de Freitas Gomes. **Caracterização de extrato de Jambu (Acmella ciliata) e análise do potencial de aplicação como ingrediente funcional**. 2021. 92f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.

LOVE, MI.; HUBER, W.; ANDERS, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. **Genome Biology**, v. 15, n. 12, p. 550, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8>

MAYNE, K.; WHITE, J. A.; McMURRAN, C. E.; RIVERA, F. J.; DE LA FUENTE, A. G. Aging and neurodegenerative disease: is the adaptive immune system a friend or foe? **Frontiers in**

Aging Neuroscience, v. 12, p. 572090, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.572090>

MELO, Edielle de Sant'Anna. **Alterações de expressão gênica na tolerância ao LPS: análise da participação dos linfócitos B na regulação gênica da tolerância**. 2008. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

NICKEL, J. *et al.* SuperPred: update on drug classification and target prediction. **Nucleic Acids Research**, v. 42, W1, p. W26–W31, 2014.

PIEK, Jurgen M.; TAMUSSINO, Karl. Neuroinflammation: The Devil Is in the Details. **Journal of the American College of Surgeons**, [s. l.], v. 237, n. 5, p. 796–797, 2023.

PIRES, M. R. de L.; PORFÍRIO, L. M. de O.; KATO, K. C.; OLIVEIRA, T. S. de. A contribuição de plantas medicinais e da fitoterapia no tratamento do Alzheimer. **Enciclopédia Biosfera**, Jandaia-GO, Centro Científico Conhecer, v. 20, n. 45, p. 1-[s. p.], 2023. DOI: https://doi.org/10.18677/EnciBio_2023C1

SAADE, Marina. **Efeitos da proteína GPNMB na modulação de processos inflamatórios causados pelo LPS em células da microglia e astrócitos de ratos**. 2021. Tese de Mestrado (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

SANTOS, Balbino Lino dos. **Efeito do flavonoide agatisflavona na modulação do NLRP3-inflamossoma, micro-RNAs e citocinas pró-inflamatórias associados à resposta microglial a estímulos inflamatórios e peptídeos A β -amiloide**. 2023. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Imunologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2023.

SHANNON, P. *et al.* Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome Research**, v. 13, n. 11, p. 2498–2504, 2003.

STEIN, Renan. **Abordagem química e investigação do efeito anti-inflamatório de *Acmella oleracea* (L.) RK Jansen em modelos pré-clínicos**. 2020.

STEPHENS, M. False discovery rates: a new deal. **Biostatistics**, v. 18, n. 2, p. 275-294, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxw041>

SZKLARCZYK, D. *et al.* STRING v11: protein–protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. **Nucleic Acids Research**, v. 49, D1, p. D605–D612, 2021.

VERYSER, L.; WYNENDAELE, E.; TAEVERNIER, L.; VERBEKE, F.; JOSHI, T.; TATKE, P.; DE SPIEGELEER, B. N-alkylamides: from plant to brain. **Functional Foods in Health and Disease**, v. 4, p. 264-275, 2014. DOI: <https://doi.org/10.31989/ffhd.v4i6.6>

WANG, T.; SHI, C.; LUO, H.; ZHENG, H.; FAN, L.; TANG, M.; SU, Y.; YANG, J.; MAO, C.; XU, Y. Neuroinflammation in Parkinson's disease: triggers, mechanisms, and immunotherapies. **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, v. 28, n. 4, p. 364-381, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073858421991066>.

WOODBURN, Samuel C.; BOLLINGER, Justin L.; WOHLEB, Eric S. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. **Journal of Neuroinflammation**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–16, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>

WU, Y.; ZHONG, L.; YU, Z.; QI, J. Anti-neuroinflammatory effects of tannic acid against lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells via inhibition of NF- κ B activation. **Drug Development Research**, v. 80, n. 2, p. 262-268, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21490>.

YU, G.; WANG, L. G.; HAN, Y.; HE, Q. Y. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. **OMICS: A Journal of Integrative Biology**, v. 16, n. 5, p. 284-287, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1089/omi.2011.0118>