

AVALIAÇÃO IN SILICO DAS INTERAÇÕES MOLECULARES ENTRE O DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL COM PROTEÍNAS DO COMPLEXO NLRP-3 INFLAMASSOMA

Nelson Felipe Venas de Jesus¹
Gabriele Souza Pereira²
Camilla Melo Oliveira Leite²
Ester Meira de Almeida²
Vinícius Meneses Lelis²
Flávia Santos Sanches³
Fillipe Mendes de Araújo⁴

RESUMO

A NLRP3 é uma proteína intracelular pertencente à família NLR, ela é composta por três domínios: PYD, LRR e o NATCH. Sua função está relacionada a resposta inflamatória, formando um complexo multiproteico denominado inflamassoma. Objetivos: Demonstrar o potencial inibitório do THC frente as proteínas do complexo NLRP3-inflamassoma. Metodologia: Foram utilizados para docagem molecular os programas AutodockTools e AutodockVina. Para visualização e análise utilizou-se o software Discovery Studio Visualizer. Resultados e Discussão: Observamos interações moleculares entre o THC e domínio NATCH-NLRP3, similares ao inibidor dessa proteína. Conclusão: Esses resultados indicam que o THC pode interferir na ativação do NLRP3.

Palavras-chave: NLRP3; Inflamassoma; THC; Docking Molecular; Caspase-1.

IN SILICO EVALUATION OF MOLECULAR INTERACTIONS BETWEEN DELTA-9-TETRAHYDROCANNABINOL AND PROTEINS OF THE NLRP-3 INFLAMMASOME COMPLEX.

ABSTRACT

NLRP3 is an intracellular protein belonging to the NLR family, it is composed of three domains: PYD, LRR and NATCH. Its function is related to the inflammatory response, forming a multiprotein complex known as inflammasome. Objectives: To demonstrate the inhibitory potential of THC against the proteins of the NLRP3-inflammasome complex. Methodology: AutodockTools and AutodockVina programs were used for molecular docking. For visualization and analysis, Discovery Studio Visualizer software was used. Results and Discussion: We observed quiet molecules between THC and the NATCH-NLRP3 domain, similar to the inhibitor of this protein. Conclusion: These results indicate that THC may interfere with NLRP3 inhibition.

Keywords: NLRP3; Inflammasome; THC; Molecular Docking; Caspase-1.

Autor correspondente: *Fillipe Mendes de Araújo,

Endereço de e-mail: fillipe.araujo@animaeducacao.com.br, venasfelipe@gmail.com, gabriele.sp48@gmail.com, camilla.melo08@gmail.com, vinicius.m.lelis@gmail.com, fassanches@gmail.com, estermeira.almeida@gmail.com

¹ Graduando em Medicina, Universidade Salvador, Salvador – Bahia, bolsista PIBIC/CNPq

² Graduando em Biomedicina, Universidade Salvador, Feira de Santana – Bahia, bolsistas PIBIC/CNPq

³ Graduação em Biotecnologia, Mestranda do Laboratório de Neuroquímica e Biologia Celular, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

⁴ Doutor em imunologia, pesquisador do Grupo de Estudos e Pesquisas para o Desenvolvimento da Saúde – GEPEDES e Professor Universidade Salvador, Feira de Santana - Bahia

1 INTRODUÇÃO

Os inflamassomas são um grupo de complexos multiproteicos citosólicos formados para responder a danos celulares causados por agentes endógenos e exógenos. Quando ativo, esse complexo desencadeia a clivagem proteolítica de precursores das interleucinas pró-IL-1 β e pró-IL-18 em suas formas biologicamente ativas IL-1 β e IL-18 (HE et al., 2016). Essas moléculas atuam como mediadores químicos da resposta imune, a IL-1 β é essencial para uma resposta pró-inflamatória, enquanto a IL-18 é crucial para a produção de IFN- γ pelas células T e NK (SHARMA et al., 2021). Dentre os inflamassomas, o NLRP3 é considerado um dos mais importantes na resposta imunológica, participando na proteção contra patógenos e na sinalização de dano celular (KELLEY et al., 2019).

A proteína NLRP3 é formada por um domínio central de ligação de nucleotídeos e oligomerização denominado NACHT que possui atividade ATPase; possui um domínio carboxiterminal rico em repetição de leucinas (LRR) que age no reconhecimento de DAMPs e PAMPs e um domínio pirina (PYD) que se liga ao domínio PYD da proteína adaptadora ASC (SHARMA et al., 2021). O domínio CARD da ASC tem a função de recrutar o domínio CARD da pró-caspase-1, esta última proteína após interação com a ASC, sofrer uma autoclivagem catalítica gerando a caspase-1. As interações entre essas proteínas levam à formação do complexo multiproteico NLRP3-inflamassoma (NLRP3-ASC-Caspase 1). Em seu estado ativo, a caspase-1 do inflamassoma cliva as citocinas pró-inflamatórias pró-IL-1 β e pró-IL-18 em formas ativas, uma outra ação é clivar os substratos piroptóticos de Gasdermin D (GSDMD) resultando em um piroptose e consequente liberação massiva da IL-1 β e IL-18. A ativação exacerbada do NLRP3-inflamassoma já demonstrou estar relacionada à fisiopatologia de diversas doenças inflamatórias (YANG et al., 2019; EL-SHARKAWY et al., 2020).

O papel do NLRP3 em doenças inflamatórias é bem elucidado, sua ativação ocorre por meio de PAMPs e DAMPs, como por exemplo, o ATP, endotoxinas e agente microbianos, incluindo também as protofibrilas neurotóxicas de alfa-sinucleína, estruturas observadas na enfermidade de Parkinson (CHATTERJEE et al., 2020). Muitas evidências consideram a participação do NLRP3 na patogênese de doenças metabólicas como diabetes tipo 2, na aterosclerose, obesidade, no desenvolvimento de câncer (SHARMA et al., 2021) e em algumas doenças autoimunes (LI et al., 2020). O NLRP3 possui altos níveis de expressão no cérebro,

sendo montado e ativado na micróglia em resposta a dano neuronal. A ativação exacerbada do NLRP3 resulta em disfunção e morte neuronal evento observado nas doenças neurodegenerativas como por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica. Devido a capacidade do NLRP3-inflamassoma em induzir inflamação pela liberação de IL-1 β e IL-18, ele se tornou um potencial alvo inibitório para o tratamento de distúrbios inflamatórios. (FENG et al., 2021; PIANCONE et al., 2021; SEOK et al., 2021).

Nesse contexto, surge a importância de abordar a doença de Parkinson, uma desordem neurodegenerativa que cursa, na maior parte dos casos, com sintomas motores como bradicinesia, tremores, ataxia e instabilidade postural, decorrente da perda de neurônios dopaminérgicos na Substância Nigra (GOLDMAN; POSTUMA, 2014; OBESO et al., 2017b). Do ponto de vista fisiopatológico existem alguns fatores já elucidados que corroboram para o surgimento da doença, entre eles o estresse oxidativo e a neuroinflamação. Nessa, a micróglia, responsável pela defesa imune no SNC, desempenha um papel crucial, cujos metabólitos inflamatórios participam da degeneração em regiões dopaminérgicas do mesencéfalo (ARAÚJO et al., 2022). Quando observamos um estímulo inflamatório persistente, essa célula da glia reage liberando uma série de citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da IL-1 β , cuja origem deriva do inflamassoma, presente no citoplasma da micróglia. Modelos animais comprovaram o envolvimento de produtos do inflamassoma tipo NLRP3 no aumento da degeneração de neurônios dopaminérgicos (CHATTERJEE et al., 2020; HAQUE et al., 2020; KOPRICH et al., 2008; MCGEER; YASOJIMA; MCGEER, 2002). No entanto, as áreas de saúde enfrentam desafios na abordagem farmacológica dessas patologias, e a medicina oferta um pequeno leque terapêutico que tem por objetivo aumentar a oferta de dopamina no SNC, ou seja, não há até o presente momento opções terapêuticas que prometam reverter o quadro neurodegenerativo (SILVA et al., 2021; COORAY et al., 2020).

Nesse contexto, os canabinoides têm se destacado como alvos de estudos, com potenciais anti-inflamatórios e neuroprotetores. Dentre eles, o THC atua tanto no receptor canabinoide tipo 1 (CB1) quanto no receptor canabinoide tipo 2 (CB2) (YENILMEZ et al., 2021; DEVANE et al. 1992; MUNRO et al. 1993; MECHOULAM et al. 1995). Tanto o THC e o canabidiol (CBD) estimulam a secreção de células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC) de interferon-gama e suprimem a IL-1 β in vitro (WATZL et al., 1991). Tomando como base o potencial anti-inflamatório do THC e seu efeito sobre os níveis da citocina IL-1 β o

presente trabalho tem por objetivo avaliar *in silico* se a proteína sensora NLRP3 e as outras proteínas associadas à via de ativação e execução do complexo NLRP3-inflamassoma é alvo molecular do THC promovendo sua inibição.

2 METODOLOGIA

2.1 Docagem molecular

Para baixar a estrutura tridimensional da proteína NLRP3 no formato pdb, foi utilizada a plataforma de banco de dados AlphaFold Protein Structure Database. (<https://alphafold.ebi.ac.uk/>). Foram escolhidas estruturas cristalográficas de Homo sapiens sem mutações. O ligante THC foi baixado na plataforma ZINC15 (www.zinc.docking.org) e os inibidores MCC950 foram baixados do PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Os ligantes foram baixados no formato pdbqt e depois convertidos para o formato pdb por meio do programa OpenBabel. O software AutoDockTools foi usado para preparar proteínas e ligantes. As moléculas de água foram removidas dos receptores e os hidrogênios polares e as cargas de Kollman foram adicionados e salvos em formato pdb. Para os ligantes, as cargas de Gasteiger foram adicionadas e salvas em pdb.

Após a preparação do receptor e ligante, foi realizado o gridbox definindo o sítio de ligação com as coordenadas determinadas para a inserção dos ligantes. O sítio de ligação do NLRP3 foi determinado no domínio NACTH, pois estudos já comprovaram a interação direta do inibidor MCC950 com este domínio.

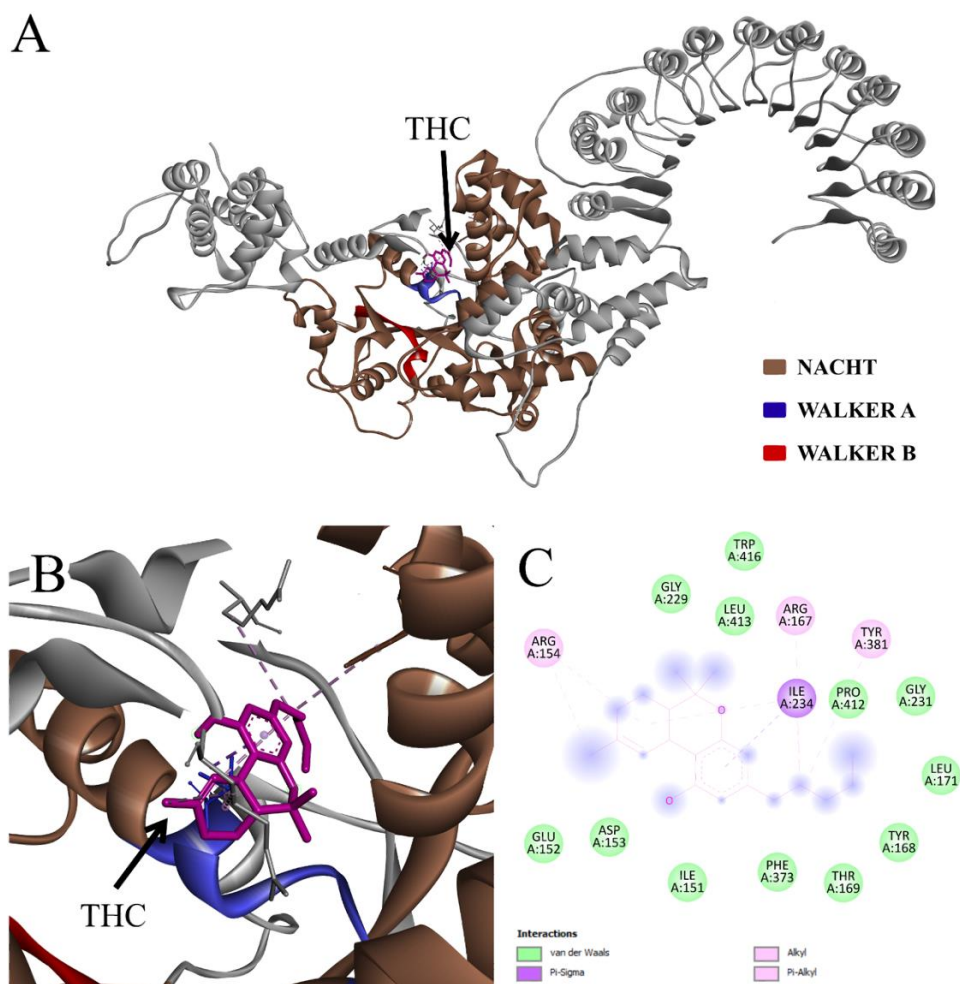
O docking foi realizado pelo programa AutoDockVina utilizando a linguagem de programação prompt de comando. Ao final, foram fornecidas as 9 melhores interações do ligante com cada proteína testada, sendo escolhida para análise aquela que apresentou o menor valor de energia livre de ligação. A visualização e análise da interação ocorreram por meio do programa BIOVIA Discovery Studio Visualizer. O canabinoide THC foi definido como o ligante e a proteína como o receptor. A análise das interações receptor-ligante e foi gerado em um diagrama 2D que permitiu visualizar as ligações intermoleculares de todos os resíduos de aminoácidos presentes na interação entre o receptor e os ligantes, bem como visualizar a interação na estrutura 3D.

3 RESULTADOS

3.1 THC realiza interações no domínio de ativação e inativação do NLRP3

Foi realizado um molecular docking testando a interação entre o THC com domínio NACHT do NLRP3, onde foi observado interações entre essas duas moléculas nessa região (Figura 1 A, B e C). A ligação entre eles apresentou um valor de energia livre de Gibbs equivalente a -9,3 kcal/mol. A energia livre de Gibbs é utilizada como princípio para analisar a espontaneidade de ligações que ocorrem nas reações químicas, vale ressaltar que quanto mais negativa for essa energia maior a atração entre as moléculas (JUNIOR, 2010; CORREIA, 2020). O domínio NACHT do NLRP3 é composto pelos aminoácidos da posição 220 a 536 e nele temos dois motivos chamados de walker A e walker B, que são de grande importância para ativação e inativação do complexo (DEKKER et al., 2021). As interações do THC no domínio NACHT ocorreu principalmente no domínio walker A, e resultou na participação de 16 aminoácidos sendo 12 ligações de van der Waals, 2 ligações Pi-Alkyl, 1 ligação Alkyl e 1 ligação Pi-sigma como apresentado na (Figura 1B e C).

Figura 1 – (A) Visualização da estrutura NLRP3 completa ligada ao THC (rosa); (B) Visualização da região NACTH (marrom) ligada ao THC; (C) Diagrama 2D demonstrando os aminoácidos e os tipos de interações NLRP3-THC



3.2 O THC e o MCC950 compartilha interações com 10 aminoácidos similares

O ligante MCC950 é um inibidor seletivo do NLRP3, atuando diretamente no domínio NACTH através de interações com o motivo Walker A. Ele estabiliza a estrutura fechada desse domínio e, conseqüentemente, impede a entrada do ATP mantendo a proteína inativa (DEKKER et al., 2021). A atividade do MCC950 já foi observada em testes *in vivo* e *in vitro* com conseqüente resposta anti-inflamatória (DE ARAÚJO et al., 2021; JIAO et al., 2020). Devido a isso, essa molécula foi utilizado como um parâmetro comparativo para os testes realizados com o THC. A energia livre de Gibbs resultante da interação MCC950/NLRP3 foi equivalente a -9.7 kcal/mol (Figura 2 A e B). Foi possível observar que, tanto o THC como o MCC950 realizam interações no motivo Walker A do domínio NACTH no NLRP3, e compartilham interações com 10 aminoácidos similares (Tabela 1). As interações entre o MCC950 com o NLRP3 apresentaram a participação de 16 aminoácidos com interações de hidrogênio convencional, ligação de carbono e hidrogênio, ligação Pi-Cation, ligação de hidrogênio doador pi, ligação Alkyl e Pi-Alkyl (Figura 2C).

Figura 2 – (A) Visualização da estrutura NLRP3 completa ligada ao MCC950 (lilás); (B) Visualização da região NACTH (marrom) ligada ao MCC950; (C) Diagrama 2D demonstrando os aminoácidos e os tipos de interações NLRP3-THC

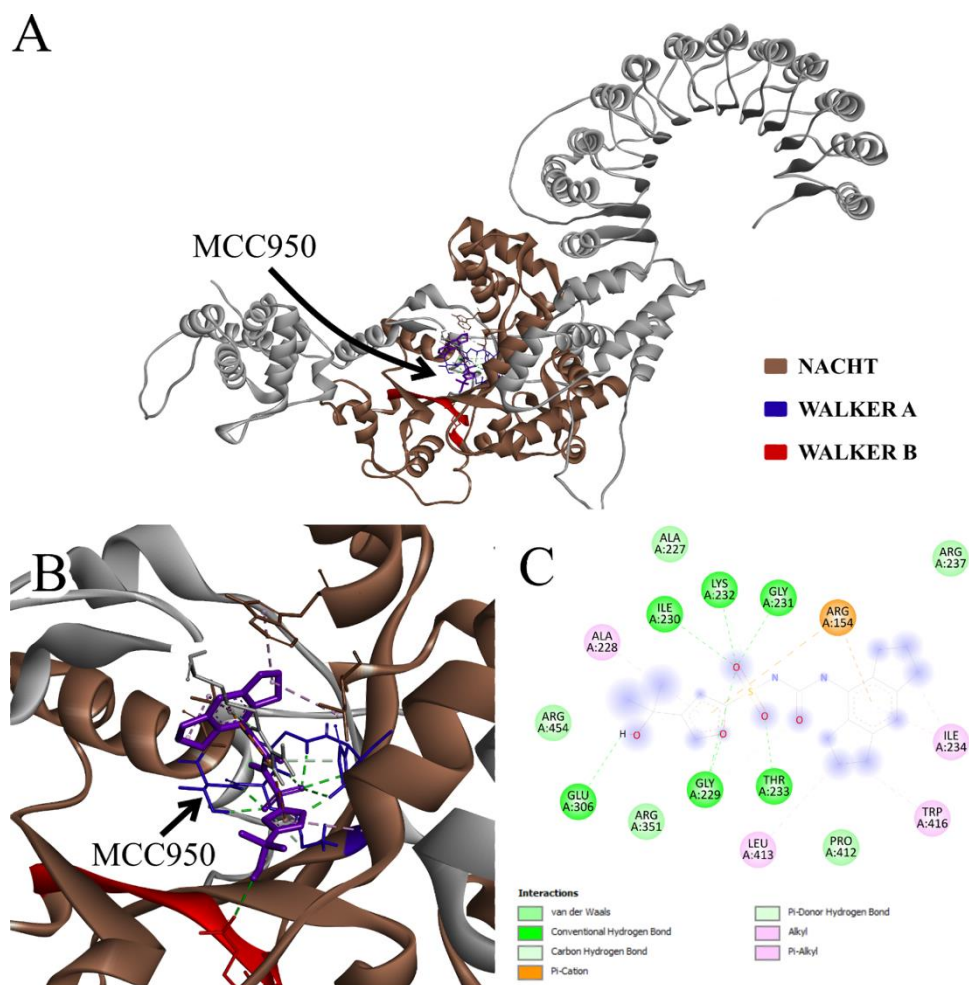


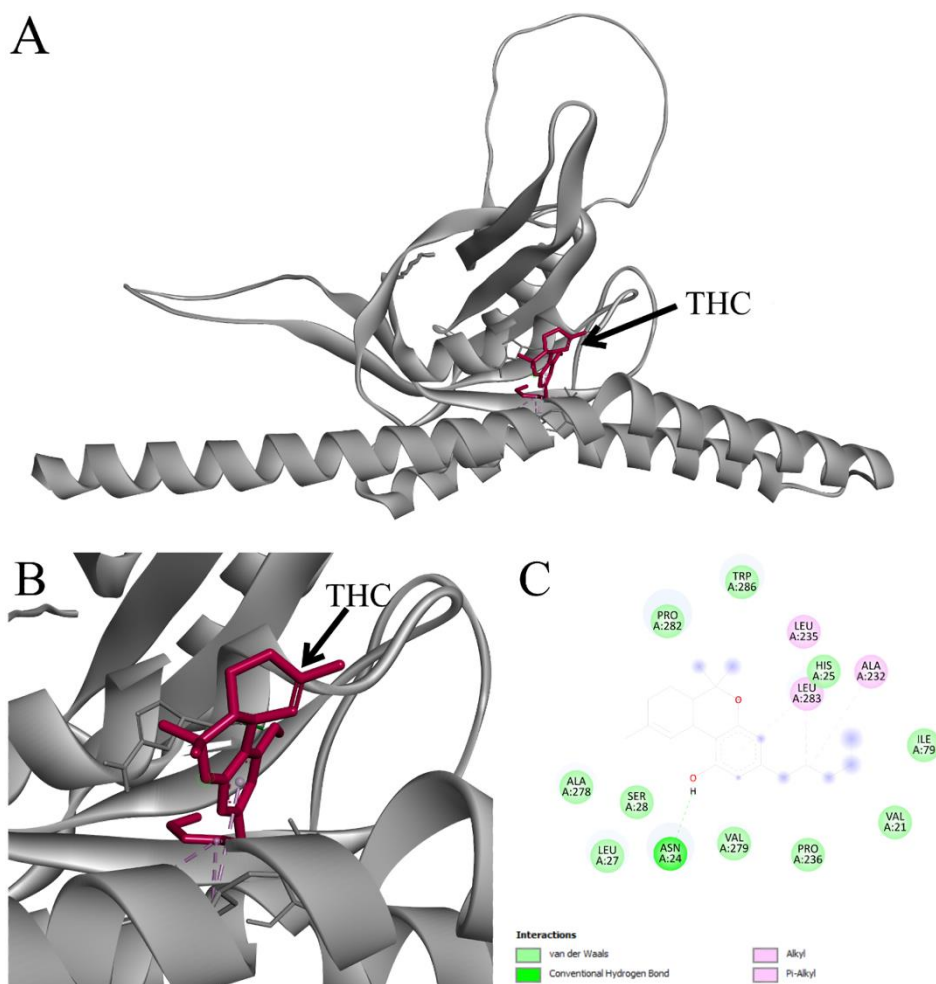
Tabela 1 - Comparação entre aminoácidos e tipos de interações das ligações NLRP3-THC e NLRP3-MCC950

AMINOÁCIDO	LIGAÇÕES MCC950	LIGAÇÕES THC
ASP: 153	Van der Waals	Van der Waals
GLY: 231	Hidrogênio convencional	Van der Waals
ARG: 154	Pi-Cation/ Alkyl	Alkyl
ILE: 234	Alkyl	Pi-Sigma
PHE: 373	Van der Waals	Van der Waals
LEU: 413	Van der Waals	Van der Waals
PRO: 412	Alkyl	Van der Waals
TRP: 416	Pi-PI Empilhada	Van der Waals
Tyr: 381	Van der Waals	Pi-Alkyl
Gly: 229	Hidrogênio convencional	Van der Waals

3.3 Interação THC e BRCC

O BRCC3 é uma desubquitinase composta por um domínio MPN⁺ contendo um motivo JAMM com Zn²⁺ que atua como metaloenzima. O motivo JAMM se liga ao domínio LRR da proteína NLRP3 para ativá-la (NIU et al., 2021). O motivo JAMM é composto pelos aminoácidos de posição 122 até 135. A interação BRCC3-THC demonstrou uma energia livre de gibbs equivalente a -7.2 kcal/mol (Figura 3 A e B), e houve participação de 14 aminoácidos com interações de Pi-Alkyl, Alkyl, hidrogênio convencional e Van der Walls (Figura 3C), entretanto nenhum dos aminoácidos descritos interagiram com o motivo JAMM da BRCC3. Esses resultados sugerem que o THC pode não ser capaz de impedir a interação BRCC3-NLRP3, mas não se pode descartar a hipótese que o THC seja capaz de influenciar na atividade desta enzima.

Figura 3 – (A) Visualização da estrutura completa do BRCC3 ligado ao THC; (B) Visualização da estrutura BRCC3 demonstrando o detalhe do sítio de interação THC-BRCC3; (C) Diagrama 2D demonstrando os aminoácidos e os tipos de interações THC- BRCC3



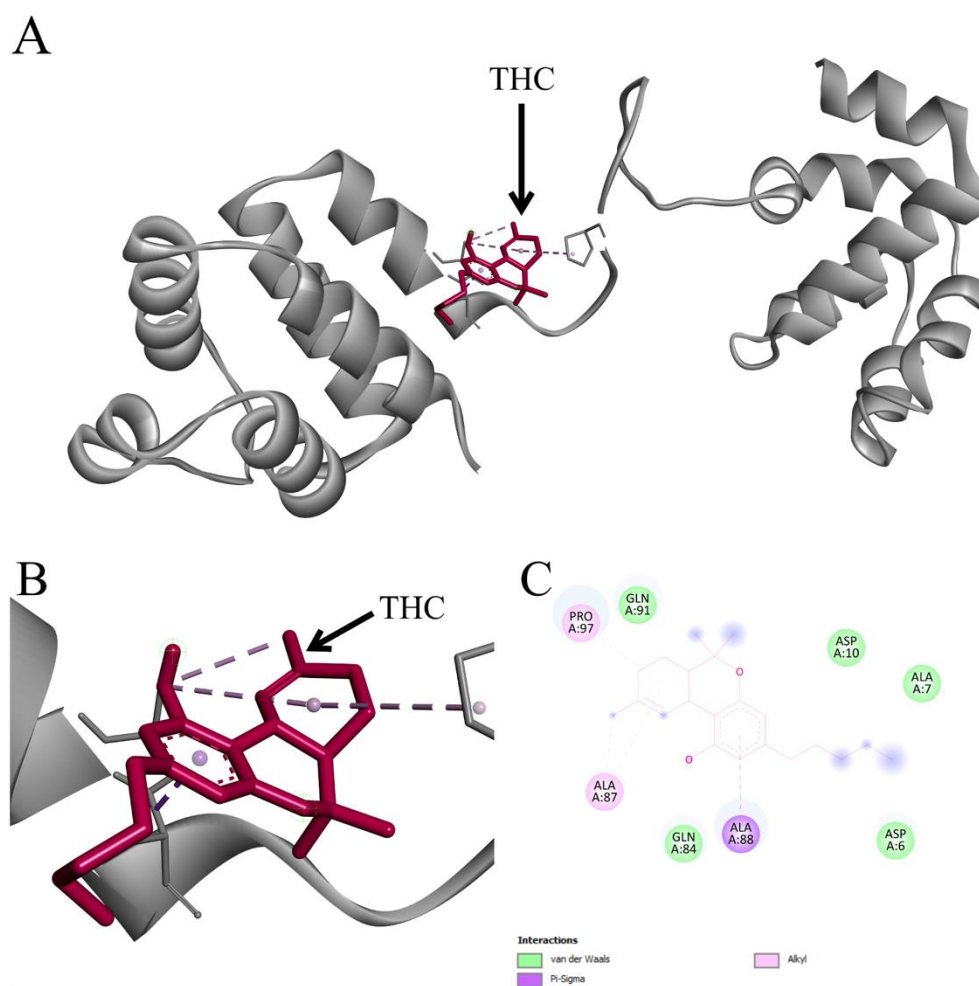
3.4 O THC foi capaz de interagir no domínio PYD da proteína adaptadora ASC

A proteína adaptadora ASC possui dois domínios de morte: o domínio PYD, composto pelos aminoácidos 1 ao 91, o qual se liga ao domínio PYD do NLRP3 e o domínio CARD, composto pelo aminoácido 107 ao 195, que é responsável pelo recrutamento da caspase-1 através da interação CARD-CASPASE-1 (LU et al., 2014). A ASC tem papel importante na formação do inflamassoma, atuando como uma ponte que permite a formação do complexo multiproteico NLRP3-ASC-Caspase1 (ARAUJO et al., 2021). O encaixe molecular foi definido na proteína completa para analisar em qual dos dois domínios o ligante tem maior afinidade. A melhor interação ocorreu no domínio PYD resultando em uma interação de -5.8 kcal/mol (Figura 4 A e

94

B), o qual participaram 8 aminoácidos realizando 5 ligações de Van der Waals, 2 Alkyl e 1 Pi-Sigma (Figura 3 C). A ligação no domínio PYD pode indicar a possibilidade do THC em impedir ou interferir na ligação NLRP3-ASC, e conseqüentemente impedir a formação do NLRP3-inflamassoma.

Figura 4 – (A) Visualização da estrutura ASC completa ligada ao THC; (B) Visualização do domínio PYD ligado ao THC; (C) Diagrama 2D demonstrando os aminoácidos e os tipos de interações THC-ASC

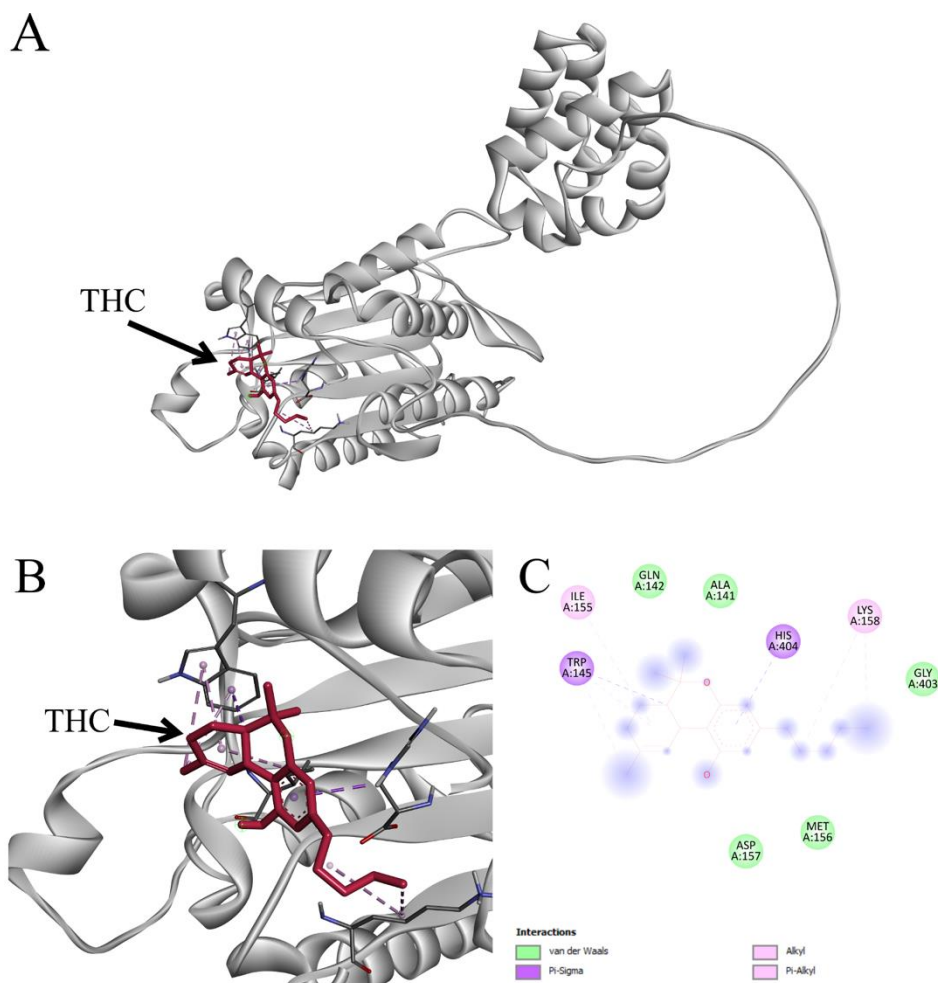


3.4 O canabinoide THC é capaz de interagir com o domínio autocatalítico da Caspase-1

A caspase-1 é uma protease que possui um domínio de proteolítico conservado e dividido em uma subunidade p20 (A120-297), um domínio catalítico de cisteína (A285), uma subunidade p10 (A317-404) e um domínio adicional de ativação e recrutamento de caspase (CARD) que

envolve os aminoácidos 1 ao 91. A autoclivagem da caspase-1 para sua ativação ocorre após sua interação com a proteína ASC, sendo as subunidades p20 e o p10 responsáveis por esse evento (LIU et al., 2020). O encaixe molecular na caspase-1 foi realizado na proteína inteira (Figura 5 A). Ao ser realizado o molecular docking entre a caspase-1 e o THC, encontramos os seguintes resultados: 9 aminoácidos interagiram com uma energia livre de Gibbs de -7.3 kcal/mol, 5 deles com ligação de Van Der Walls, 2 com ligação Pi-Sigma, 1 ligação Alkyl e 1 ligação Pi-Alkyl. O THC se ligou ao sítio p10 importante local de ativação da proteína, sugerindo um possível papel inibidor desse canabinoide.

Figura 5 – (A) Visualização da estrutura da Caspase-1 completa ligada ao THC; (B) Visualização do domínio P10 ligado ao THC; (C) Diagrama 2D demonstrando os aminoácidos e os tipos de interações Caspase1 e o THC



4 DISCUSSÃO

O inflamassoma é um complexo multiproteico citolósico responsável pela ativação dos zimogênios de citocinas pró-IL-18 e pró-IL-1 β . A estrutura do inflamassoma é formada por uma proteína sensora intracitoplasmática conhecida como NOD-like-receptor proteína (NLRP), cuja função é o reconhecimento de PAMPs e DAMPs, uma proteína adaptadora ASC o qual se acopla ao NLRP após sua ativação e uma caspase-1 que interage com a ASC, cuja função é converter a pró-IL-18 e pró-IL-1 β em suas formas ativas (HE et al, 2016). Dentre os tipos de NLRPs, o NLRP3 vem sendo muito estudado devido sua associação com diferentes enfermidades que acomete os humanos, como a Influenza na gripe, incluindo a COVID-19, diabetes, doenças neurodegenerativas incluindo a doença de Alzheimer e Parkinson (SHARMA et al., 2021). Essas duas últimas enfermidades são de caráter crônico e possuem um componente inflamatório muito intenso, que assume um papel importante na progressão dessas patologias. O tratamento atual para elas se limita ao controle dos sintomas e o NLRP-3 tem sido mostrado como alvo terapêutico promissor (COORAY et al., 2020; KELLEY et al., 2019).

Nesse contexto, a busca por novas perspectivas terapêuticas devem ser exploradas a fim de encontrar um composto com a capacidade de impedir ou reduzir a progressão dessas enfermidades neurodegenerativas crônicas. Um grupo de moléculas conhecidas como fitocanabinoides se destacam pelos seus efeitos no SNC e um componentes desse grupo conhecido como THC (delta-9-tetrahidrocanabinol), tem evidenciado na literatura atual exercer um efeito neuroprotetor, antioxidante, antiepilético e anti-inflamatório (SURYAVANSHI et al., 2022)

Neste trabalho o inibidor do inflamassoma MCC950, amplamente conhecido na literatura, foi utilizado como parâmetro positivo de interação com o NLRP3 e as interações do THC foram comparadas a fim de sugerir a partir de sua similaridade de interação um possível efeito inibitório do THC. O MCC950 é descrito como um bloqueador de vias canônicas e não canônicas do NLRP3 (ONUORA et al., 2015). O NLRP3 contém dois motivos no domínio NACHT que são importantes para sua atividade ATPase, o motivo Walker A para a ligação do ATP e o motivo Walker B necessário para a atividade da ATPase (MACDONALD et al., 2013). Funcionalmente, tem sido demonstrado que a presença do ATP ative o complexo e a atividade ATPase do motivo Walker B inative o NLRP3 (DUNCAN et al., 2007; COLL et al., 2019).

E possível notar grandes semelhanças entre as interações do THC com as interações do MCC950 no NLRP3. Os dois ligantes atual no motivo Walker A localizado no domínio NACHT, além de compartilharem interações com os mesmos aminoácidos presentes nesse motivo. Essas evidências sugerem que o canabinoide pode ter um potencial inibitório no NLRP3, impedindo a formação do inflamassoma. Outros estudos mostram que o MCC950 tem potencial inibitório para variações mutagênicas no motivo Walker B do NLRP3 em patologias diversas, reforçando o papel dessa molécula sobre o motivo Walker A, assim como foi evidenciada *in vivo* a capacidade que o MCC950 tem em inativar o NLRP3 em modelo murinos (TAPIA-ABELLÁN, 2019; NETEA.,2015).

Neste trabalho, é possível observar que a interação do THC com as outras proteínas que atuam na formação do inflamassoma (BRCC-3, AST e Caspase-1) apresentaram menor afinidade de interação quando comparadas as interações do THC com NLRP3. Na BRCC-3, os resultados não nos permitem afastar a possibilidade dessa proteína ainda ser um alvo do THC. Enquanto na proteína ASC, o THC apresentou interação no domínio de reconhecimento da caspase-1, demonstrando uma possibilidade de inibição entre essas proteínas na fase de acoplamento da pró-caspase com a ASC. A interação do canabinoide com a Caspase-1 mostrou uma ligação próximo ao sítio catalítico, embora não tivesse se ligado ao sítio diretamente.

5 CONCLUSÃO

Esse trabalho apresenta as primeiras evidências *in silico* da capacidade que o THC possui em interagir com o sensor NLRP3 e as proteínas que fazem parte do complexo multiproteico NLRP3-inflamassoma, abrindo caminho para estudos complementares *in vitro*, a fim de elucidar a atuação do THC na inibição das proteínas estudadas.

REFERÊNCIAS

BRUNI, NATASCIA et al. Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2478, 2018.

CHATTERJEE, K.; ROY, A.; BANERJEE, R.; CHOUDHURY, S. et al. Inflammasome and α -synuclein in Parkinson's disease: A cross-sectional study. **Journal of neuroimmunology**, v. 338, p. 577089, 2020.

COLL, R.C., HILL, J.R., DAY, C.J., ZAMOSHNIKOVA, A., BOUCHER, D., MASSEY, N.L., et al. MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition. **Nature Chem. Biol.** v. 15, p. 556–559, 2019.

COORAY, RUWINI; GUPTA, VEER; SUPHIOGLU, CENK. Current aspects of the endocannabinoid system and targeted THC and CBD phytocannabinoids as potential therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's diseases: a review. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 11, p. 4878-4890, 2020.

DE ARAÚJO, FILLIPE M. et al. Role of microgliosis and NLRP3 inflammasome in Parkinson's disease pathogenesis and therapy. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 42, n. 5, p. 1283-1300, 2022.

DEKKER C, MATTES H, WRIGHT M, BOETTCHER A, HINNIGER A, HUGHES N, KAPPS-FOUTHIER S, EDER J, ERBEL P, STIEFL N, MACKAY A, FARADY CJ. Crystal Structure of NLRP3 NACHT Domain With an Inhibitor Defines Mechanism of Inflammasome Inhibition. **J Mol Biol**, v. 433, n. 24, 2021.

DEVANE, WILLIAM A. et al. A novel probe for the cannabinoid receptor. **Journal of medicinal chemistry**, v. 35, n. 11, p. 2065-2069, 1992.

DUNCAN, J.A., BERGSTRALH, D.T., WANG, Y., WILLINGHAM, S.B., YE, Z., ZIMMERMANN, A.G., et al.. Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling. **Proc. Natl. Acad.** v. 104, p. 8041–8046, 2007.

EL-SHARKAWY, LINA Y.; BROUGH, DAVID; FREEMAN, SALLY. Inhibiting the NLRP3 inflammasome. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 5533, 2020.

FENG, YA-SHUO et al. The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of neurodegenerative diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111428, 2021.

GOLDMAN, J. G.; POSTUMA, R. Premotor and non-motor features of Parkinson's disease. **Current opinion in neurology**, 27, n. 4, p. 434, 2014.

HAQUE, M. E.; AKTHER, M.; JAKARIA, M.; KIM, I. S. et al. Targeting the microglial NLRP3 inflammasome and its role in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, 35, n. 1, p. 20-33, 2020.

HE, Y.; HARA, H.; NÚÑEZ, G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. **Trends in biochemical sciences**, 41, n. 12, p. 1012-1021, 2016.

KELLEY, NATHAN et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 13, p. 3328, 2019.

KOPRICH, J. B.; RESKE-NIELSEN, C.; MITHAL, P.; ISACSON, O. Neuroinflammation mediated by IL-1 β increases susceptibility of dopamine neurons to degeneration in an animal model of Parkinson's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 5, n. 1, p. 8, 2008.

LI, ZHE; GUO, JIALONG; BI, LIQI. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 130, p. 110542, 2020.

MACDONALD JA, WIJEKON CP, LIAO KC, MURUVE DA. Aspectos bioquímicos e estruturais do domínio de ligação ao ATP em proteínas NLRP humanas formadoras de inflamasomas. **Life IUBMB**. v. 65, n. 10, p. 851-62, 2013.

MCGEER, P. L.; YASOJIMA, K.; MCGEER, E. G. Association of interleukin-1 β polymorphisms with idiopathic Parkinson's disease. **Neuroscience letters**, v. 326, n. 1, p. 67-69, 2002.

MECHOULAM, RAPHAEL et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochemical pharmacology**, v. 50, n. 1, p. 83-90, 1995.

MUNRO, SEAN; THOMAS, KERRIE L.; ABU-SHAAR, MUNA. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v. 365, n. 6441, p. 61-65, 1993.

NETEA, MIHAI G. et al. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. **Annual review of immunology**, v. 33, p. 49-77, 2015.

OBESO, J.; STAMELOU, M.; GOETZ, C.; POEWE, W. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. **Movement Disorders**, 32, n. 9, p. 1264-1310, 2017.

ONUORA, SARAH. Potent small molecule extinguishes the NLRP3 inflammasome. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 4, p. 198-198, 2015.

PIANCONE, FEDERICA et al. The role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 953, 2021.

SEOK, JIN KYUNG et al. Therapeutic regulation of the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases. **Archives of Pharmacal Research**, v. 44, n. 1, p. 16-35, 2021.

SHARMA, BHESH RAJ; KANNEGANTI, THIRUMALA-DEVI. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. **Nature immunology**, v. 22, n. 5, p. 550-559, 2021.

SILVA, ANA BEATRIZ GOMES et al. Doença de Parkinson: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 41853-41874, 2021.

SURYAVANSHI, SANTOSH V. et al. Cannabinoids alleviate the LPS-induced cytokine storm via attenuating NLRP3 inflammasome signaling and TYK2-mediated STAT3 signaling pathways in vitro. **Cells**, v. 11, n. 9, p. 1391, 2022.

TAPIA-ABELLÁN, ANA et al. MCC950 closes the active conformation of NLRP3 to an inactive state. **Nature chemical biology**, v. 15, n. 6, p. 560-564, 2019.

WATZL, BERNHARD; SCUDERI, PHILIP; WATSON, RONALD R. Influence of marijuana components (THC and CBD) on human mononuclear cell cytokine secretion in vitro. **Drugs of Abuse, Immunity, and Immunodeficiency**. Boston, MA: Springer US, 1991. p. 63-70.

YANG, Y.; WANG, H.; KOUADIR, M.; SONG, H. et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. **Cell death & disease**, 10, n. 2, p. 1-11, 2019.

YENILMEZ, FERHAT et al. Cannabis in Parkinson's disease: the patients' view. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 11, n. 1, p. 309-321, 2021.