

EFEITO IMUNOMODULADOR DA ATIVAÇÃO DE RECEPTORES DO TIPO TOLL EM CÉLULAS DENDRÍTICAS NA INFECÇÃO POR *Toxoplasma gondii*

EFFECT IMMUNOMODULATORY OF ACTIVATION OF THE RECEIVERS OF THE TOLL TYPE IN DENDRITIC CELLS INFECTED BY *Toxoplasma gondii*

¹LEITE, Jefferson Antônio; ²MAGNONI, Mariana Sartori ³GATTI, Luciano Lobo

¹Biólogo formado pelas FIO, Mestrando em Imunologia Básica e Aplicada – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) – Universidade de São Paulo (USP)

²Bióloga formada pelas FIO, Mestre em Biotecnologia Médica, Acadêmica do Curso de Farmácia das FIO

³Docente Orientador – Professor Doutor do Curso de Ciências Biológicas – Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO/FEMM.

RESUMO

A toxoplasmose é uma doença causada pelo parasito intracelular *Toxoplasma gondii*. Dados soro epidemiológicos apontam que a toxoplasmose possui uma distribuição mundial, que pode acometer em média 60% da população de um país. Como consequência da infecção ocorre uma resposta imune ao *T. gondii*, de tal maneira que a imunidade celular e humoral estão envolvidas no controle da infecção pelo parasito. As células infectadas com *T. gondii*, liberam proteínas que estimulam a produção de citocinas que induzem várias células do sistema imune inato a produzirem INF- γ , sendo que após a sua produção, o mesmo irá desencadear eventos que serão de extrema importância para o combate da replicação do parasito no interior das células infectados. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o envolvimento de receptores de reconhecimento padrão do tipo toll na modulação da resposta imune durante à infecção por *Toxoplasma gondii*, bem como verificar a contribuição de citocinas, e células da imunidade inata e adaptativa na imunidade à este parasito, para que assim, possa haver uma contribuição e disseminação do conhecimento científico à respeito do papel dessa citocina no controle da infecção por patógenos intracelulares. A metodologia utilizada para realização deste trabalho, consistiu em uma revisão de literatura, realizada através da pesquisa de livros e artigos na base de dados Scielo e Pubmed. Os resultados obtidos demonstraram que produtos provenientes do *T. gondii* ativam receptores do tipo toll o que leva a produção de IL-12 por células dendríticas, que passa a ativar e estimular a produção da citocina INF- γ por células da imunidade inata e adaptativa de forma que à mesma ativa células infectadas com o parasito como macrófagos e desempenhe um importante papel no controle da infecção por *Toxoplasma gondii*.

Palavras chaves: Receptores Toll. Imunidade Inata. Toxoplasmose

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a disease caused by the intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. Epidemiological data indicate that serum toxoplasmosis has a worldwide distribution, which can affect about 60% of the population of a country. As a consequence of infection occurs an immune response to *T. gondii*, so that the cellular and humoral immunity are involved in controlling the parasite infection. Cells infected with *T. gondii* release proteins that stimulate the production of cytokines that induce various cells of the innate immune system to produce IFN- γ , wherein after production, it will trigger events that are of utmost importance for combating parasite replication within infected cells. This study aimed to carry out a review on the involvement of pattern recognition receptors toll type in the modulation of the immune response during infection by *Toxoplasma gondii*, and check the contribution of cytokines and cells of the innate and adaptive immunity in immunity this parasite, so that there might be a contribution and dissemination of scientific knowledge regarding the role of this cytokine in the control of infection by intracellular pathogens. The methodology used for this work consisted of a literature review, conducted through books and research articles in Scielo and Pubmed database. The results showed that products from *T. gondii* activate receptors toll type which leads to production of IL-12 by dendritic cells, which starts to activate and stimulate the production of IFN- γ cytokine by cells of the innate and adaptive immunity so that the same active cells infected with the parasite as macrophages and plays an important role in the control of *Toxoplasma gondii* infection.

Keywords: Toll Like Receptors. Innate Immunity. Toxoplasmosis.

INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* é o agente etiológico da toxoplasmose, sendo um parasito intracelular que possui como reservatório natural felídeos domésticos e selvagens, porém o homem e muitos outros mamíferos como caprinos, ovinos, suínos, bovinos, coelhos, cães jovens, além de diversas espécies de aves como galinhas e pombos, são infectados por este parasito (AMATO et al., 2008).

A infecção pelo *T. gondii* ocorre através da ingestão de oocistos provenientes de animais infectados e que estão presentes em alimentos como carne crua ou mal cozida, água contaminada, ou também de forma congênita via transplacentária, ou seja, transmitida ao feto, o que pode gerar problemas como má formação ou até mesmo levar a morte do mesmo (WEISS et al., 2014).

De acordo com Amato et al., (2008) ciclo biológico do *T. gondii* é realizado em duas fases, sendo uma sexuada e outra assexuada. O ciclo sexuada ou enteroepitelial, inicia-se após a ingestão de formas infectantes por felídeos, sendo que estas se depositam no intestino dos mesmos e após seu período de replicação, são liberadas nas fezes por um período de 13 a 15 dias. No ambiente, através de condições ideais de temperatura, pressão, oxigenação e umidade os oocistos levam de 1 a 5 dias para se esporular e se tornar infectante. Quando estes oocistos são ingeridos por um outro hospedeiro através da ingestão de água ou alimentos contaminados, os mesmos dão origem ao ciclo extra-intestinal ou assexuada, que tem início no estomago e intestino com a ruptura dos mesmo e consequentemente a liberação de oito esporozoítos que irão passar por um processo de multiplicação até transformação em taquizoítos, estes que irão infectar quaisquer células do organismos do hospedeiro, principalmente as do sistema imunológico, como macrófagos e mastócitos, sendo que no interior destas células eles começam a se dividir rapidamente por endodiogenia, formando centenas de taquizoítos filhos no interior da célula mãe, esta que por último se rompe liberando centenas de taquizoítos na corrente sanguínea que serão capazes de infectar novas células.

Dados soro epidemiológicos apontam que a toxoplasmose possui uma distribuição mundial, podendo acometer em média 60% da população de um país. No Brasil, a soropositividade para o *T. gondii* varia entre 23 a 80% da população, enquanto que nos Estados Unidos cerca de 15 a 50% da população apresentam soropositividade para o parasito (DUBEY et al., 2012).

Como consequência da infecção ocorre uma resposta imune ao *T. gondii*, sendo que a imunidade celular e humoral estão envolvidas no controle da infecção pelo parasito, onde células como macrófagos e os monócitos auxiliados por citocinas, e receptores da imunidade inata bem como anticorpos da classe IgM e IgA impossibilitam a ação do mesmo. (CHEMELLO et al., 1998).

Conforme explicam Camargo et al., (2001) o controle da infecção ao *T. gondii* deflagra a ação da resposta imune inata com o envolvimento de uma gama de tipos celulares como macrófagos, células dendríticas, células NK (Natural Killer), neutrófilos, monócitos, bem como citocinas pró e anti-inflamatórias, uma dessas citocinas é o Interferón gama (INF- γ), que desempenha um papel fundamental na modulação da resposta imune celular a inúmeros patógenos intracelulares.

Desta forma este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o envolvimento de receptores de reconhecimento padrão do tipo toll na modulação da resposta imune durante à infecção por *Toxoplasma gondii*, bem como verificar a contribuição de citocinas, e células da imunidade inata e adaptativa na imunidade à este parasito.

METODOLOGIA

Este trabalho caracteriza-se como um estudo exploratório, realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica, que de acordo com Gil (2008), foi desenvolvida a partir de materiais já elaborados, constituído de livros e artigos científicos.

Foram utilizados dois livros, sendo um de Parasitologia Humana que engloba o tema toxoplasmose de forma mais sintetizada e outro livro específico de Toxoplasmose.

Os artigos científicos utilizados foram acessados na base de dados Scielo e Pubmed publicados nos últimos 10 anos (2006 a 2016), e todos eles internacionais, disponíveis online em texto completo. Como palavras chaves para localização dos mesmos foram utilizadas as seguintes palavras: *Toxoplasma gondii*, Innate immunity to *Toxoplasma gondii*, Interferon gamma and *Toxoplasma gondii* infection.

A coleta de dados foi realizada por meio da leitura observatória, que consiste na realização da leitura de todo o material selecionado, onde utilizou-se de uma leitura rápida para verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho; leitura mais

aprofundada das partes que interessam ao trabalho e por fim o registro das informações coletadas.

Para a seleção dos artigos e livros foram considerados como critérios de inclusão as bibliografias que abordassem a imunidade inata e seus respectivos receptores citocinas e células no controle da infecção por *Toxoplasma gondii*. Foram excluídas aquelas que não atenderam a temática proposta.

A Análise e interpretação dos resultados foram realizadas com base na leitura analítica dos artigos e conteúdos presentes nos livros selecionados, como forma de obter respostas ao problema proposto no trabalho.

DESENVOLVIMENTO

Reconhecimento do *T. gondii* por células dendríticas a partir da expressão de Toll-like receptors e a mediação da produção de INF- γ :

Um grupo de receptores imunológicos que desempenham importante função no controle da infecção por *T. gondii* são os receptores do tipo Toll ou *Toll like receptors*. Os Toll-like receptors são proteínas transmembrânicas que constituem o sistema imune inato e atuam no reconhecimento de várias vias de padrões de reconhecimento de patógenos PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) expressos por inúmeros agentes infecciosos inclusive o *T. gondii* (ABBAS et al., 2011).

A interação dos Toll-like receptors com seus respectivos ligantes estimulam o recrutamento de moléculas adaptadoras com domínio N-terminal TIR, como por exemplo a Myd88 (*signalling adaptor myeloid differentiation primary-response protein 88* ou molécula adaptadora de diferenciação mielóide 88), que é uma proteína intracelular essencial para a ativação de IL-12, IL-18 e da maioria dos receptores do tipo Toll, que gera a ativação dos fatores de transcrição NF-Kappa B e AP-1 que são fundamentais para a indução da resposta imune inata e adaptativa (AKIRA et al., 2006).

Experimentos realizados em camundongos deficientes de Toll-like receptors (TLR) e conseqüentemente Myd88 demonstraram uma produção defeituosa de IL-12 e INF- γ , o que culminou em uma suscetibilidade maior a infecção por *T. gondii* nestes camundongos, isso levou a hipótese de que a ativação de Myd88 induzida por Toll-like receptors é essencial para a resistência do hospedeiro ao parasita (SCANGA et al., 2002).

Conforme explica Jankovic et al., (2002) a ativação de Toll-like receptors por Myd88 em Células dendríticas (DCs) leva a produção de IL-12 dependente de Linfócitos T helper 1 (Th1) e estimula outras células do sistema imune inato a produzirem INF- γ . (Figura 1).

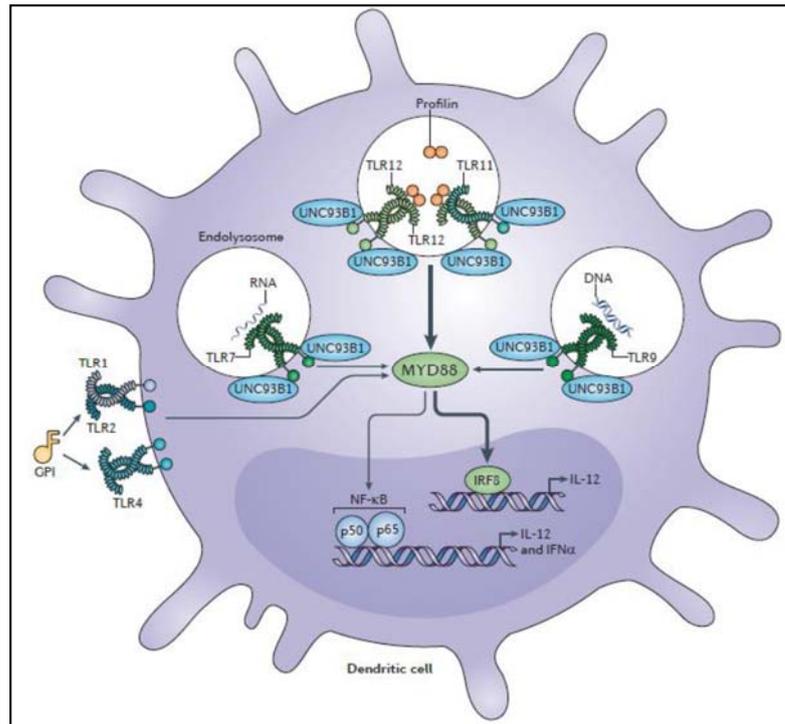
Inúmeros Toll-like receptors estão envolvidos no reconhecimento de *T. gondii*, sendo o Toll-like receptor 11 (TLR11) o principal receptor de reconhecimento do parasito na imunidade inata evidenciado em experimentos com camundongos (YAROVINSKY, 2014).

O TLR11 atua no reconhecimento da proteína de ligação à actina, denominada **profilina**, sendo que a mesma é liberada pelos parasitos num mecanismo pouco conhecido, e é essencial para os mesmos, pois, regula a motilidade do parasito e a invasão da célula hospedeira. Quando presente no interior da célula hospedeira a profilina será essencial para a replicação do parasito ou saída do mesmo das células infectadas. Por se um parasito intracelular obrigatório, a deficiência de profilina leva a uma inviabilidade do mesmo para entrada na célula hospedeira (PLATTNER et al., 2008).

Toll-like receptor 11 (TLR11) e Toll-like receptor 12 (TLR12) são os principais receptores de reconhecimento da profilina expressa por *T. gondii*. Apesar de muitas células expressarem TLR11 e TLR12 e também fator de regulação 8 de Interferón (IFN8+), as células dendríticas possuem um papel muito importante na detecção do parasito, bem como na produção de IL-12. Além disso outros Toll-like receptors como o 7 e 9 (TLR7, TLR9) estão envolvidos no reconhecimento do *T. gondii* sendo os mesmos responsáveis pela detecção do RNA e DNA genômico do parasito. Estes receptores estão presentes no endossoma das células dendríticas e podem induzir a ativação da Myd88 na ausência de TLR11 (YAROVINSKY, 2014).

O Toll-like receptor 7 é um receptor capaz de reconhecer RNA bacteriano e de parasitas nos endolisossomos presentes em células dendríticas, no caso do *T. gondii*, o TLR7 é ativado pela liberação do RNA do parasito, porém o mecanismo de imunidade ao *T. gondii* mediada por TLR7 não está bem estabelecido devido ao fato de que o mesmo só é ativado na ausência de TLR11, no entanto sabe-se que células dendríticas convencionais que possuem o receptor de membrana CD8 α +, expressam altos níveis de TLR7, mas não produzem IL-12 quando estimuladas coma infecção por *T. gondii* (EDWARDS et al., 2003).

Figura 1 Reconhecimento de produtos antigênicos provenientes do *T. gondii* e indução da produção de IL-12 por Células Dendríticas.



FONTE: Yarovinsky (2014)

O Toll-like receptor 9 (TLR9) possui uma importante influência em resposta imune a protozoários parasitas como o *T. gondii*. Além do RNA, o TLR9 também reconhece hemozoína, que é um metabólito produzido por inúmeros parasitos. Os TLR9 também podem ser ativados por oligonucleotídeos sintéticos que contêm sequências presentes no genoma do *T. gondii* (ANDRADE et al., 2013).

Estes mecanismos de ativação do TLR7, TLR9, TLR11 e TLR12 durante a infecção por *T. gondii* tem um papel importante na mediação da produção de IL-12 por células dendríticas e consequentemente ativação de Células NK (Natural Killer), Neutrófilos e Linfócitos T CD4+ e T CD8+ que passam a produzir INF-γ (BENSON et al., 2010).

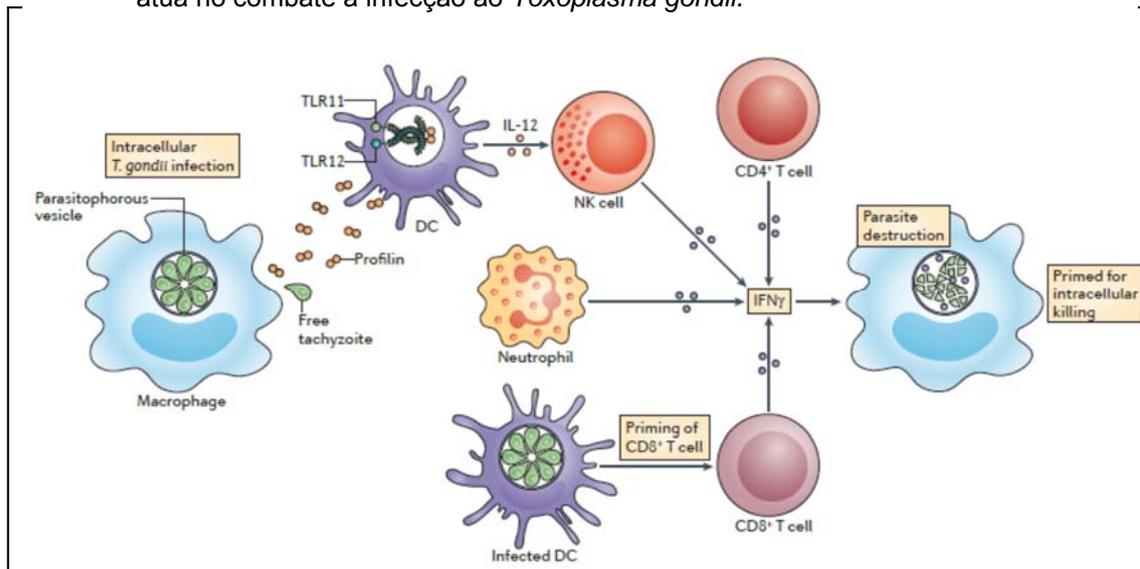
✓ **Ativação de células do sistema imune inato e produção de INF-γ:**

O Interferón (IFN) é uma citocina produzida pelas células do organismo dos animais vertebrados e alguns invertebrados, com a finalidade de defendê-los contra agentes externos, tais como bactérias, vírus, fungos e células neoplásicas. Um dos subtipos de Interferón é o interferón-gama (INF-γ), que é produzido principalmente

por Linfócitos T CD4⁺ auxiliares, Linfócitos T CD8⁺ citotóxicos, Linfócitos T helper 1 (T_h1) e por células natural Killer. Sua principal função é ativar algumas células do sistema imune inato e adaptativo, como por exemplo os macrófagos, aumentando as funções microbidas; linfócitos B, induzindo a produção de imunoglobulina G (IgG); linfócitos T, atua na diferenciação de células T helper 1; também atua em várias células aumentando a expressão de moléculas MHC de classe I e II que culmina no aumento do processamento de antígenos e apresentação a células T (ABBAS et al., 2011).

As células infectadas com *T. gondii* liberam proteínas que estimulam a produção de citocinas que induzem várias células do sistema imune inato a produzirem INF- γ , sendo que após a sua produção, o mesmo irá desencadear eventos que serão de extrema importância para o combate da replicação do parasito no interior das células infectadas. No início da infecção pelo *T. gondii*, macrófagos infectados com o parasito liberam uma proteína chamada profilina que estimula células dendríticas a ativarem os receptores do tipo Toll 11 e 12 fazendo com que a mesma passe a produzir interleucina-12, está irá ativar células NK (Natural Killer) e neutrófilos que serão estimulados a produzirem Interferón- γ (INF- γ) que exerce sua função em cooperação com o TNF- α estimulando a proliferação de linfócitos T auxiliares (CD4⁺) e T citotóxicos (CD8⁺) que sintetizam ainda mais INF- γ o que irá induzir o aumento da atividade microbicida dos macrófagos (Figura 2) (YAROVINSKY, 2014).

Figura 2 Resposta imune celular mediada por IL-12 que culmina na produção de INF- γ que atua no combate a infecção ao *Toxoplasma gondii*.



FONTE: Yarovinsky (2014).

Segundo Sturge et al., os Neutrófilos também possuem um papel essencial na produção de INF- γ , porém estudos demonstraram que essas células polimorfonucleares são capazes de produzir INF- γ de uma forma independente de IL-12, fazendo isso através de estímulos oriundos de TNF- α e IL-1 β .

A capacidade do INF- γ em eliminar o *T. gondii* em células infectadas foi demonstrada em experimentos utilizando macrófagos humanos estimulados com INF- γ recombinante. Nestes experimentos verificou-se que quando bloqueado, o INF- γ não tinha ação nos macrófagos infectados com o parasito, isso demonstrou a importância desta citocina para os macrófagos realizarem o controle da infecção do mesmo. Sendo assim, o INF- γ atua como uma importante molécula efetora que se faz necessária para a resistência das células do hospedeiro infectadas com o parasito (MURRAY et al., 1985).

✓ **INF- γ ativa macrófagos infectados com *T. gondii* e auxilia na eliminação do parasito:**

Quando infectados por *T. gondii* e ativados por INF- γ os macrófagos passam a produzir várias substâncias que irão atuar no controle da replicação do parasito (ADAMS et al., 1990).

A partir do momento em que o INF- γ passa a ter contato com os macrófagos infectados, o mesmo passa a degradar a molécula de triptofano suprimindo o crescimento e a replicação do *T. gondii*. Esta atividade antiproliferativa do INF- γ sobre o parasito é exercida pela indução da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) que converte o triptofano em n'-formil-quinurenina resultando na inibição do crescimento do *T. Gondii*(Figura 3) (FANG et al., 2004).

Em experimentos onde macrófagos infectados com *T. gondii* eram deficientes de indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) verificou-se que ao serem estimulados por INF- γ os mesmos foram incapazes de controlar a infecção pelo parasito, demonstrando assim a importância desta enzima para os macrófagos infectados (DIVANOVIC et al., 2005).

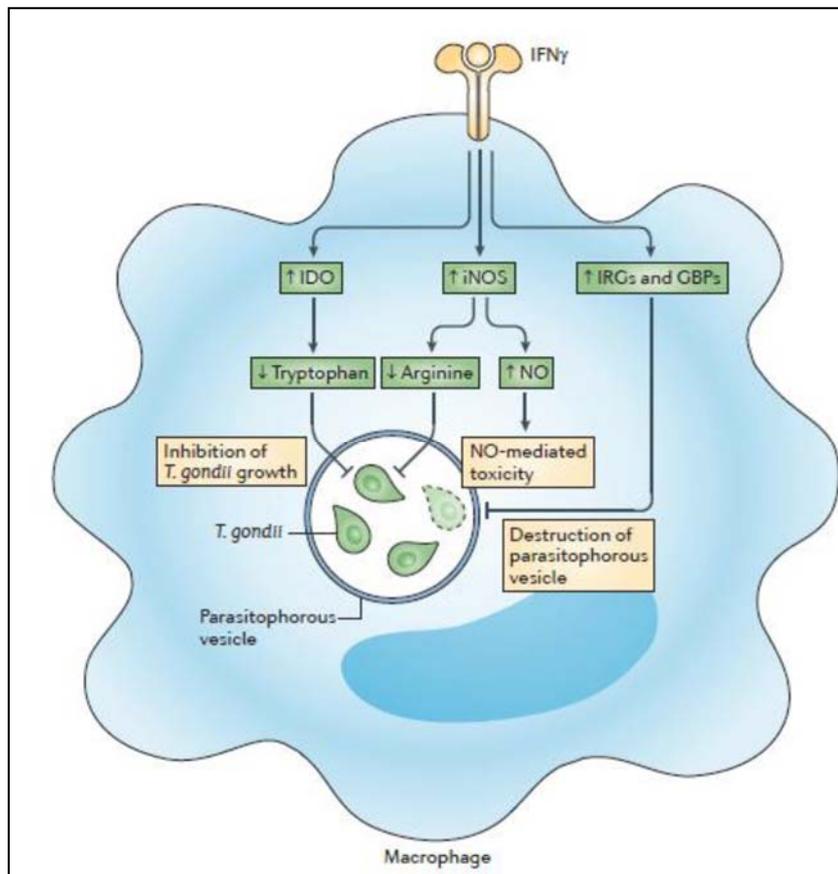
Um outro mecanismo que atua no controle da infecção em macrófagos mediada por INF- γ é a produção de óxido nítrico (NO) a partir da enzima L-arginase. O óxido nítrico possui uma importante ação microbicida em microrganismos patogênicos intracelulares, como o *T. gondii*, sendo o mesmo uma molécula altamente potente, capaz de atravessar as membranas do vacúolo parasitófago e exercer sua função neste local (FANG et al., 2004).

A síntese de óxido nítrico é realizada pela ação da enzima óxido nítrico sintetase (INOS) (do inglês = *inducible nitric oxide synthase*) a partir do aminoácido L-arginina que produz NO e L-citrulina, necessitando da presença de dois cofatores, o oxigênio e o fosfato dinucleótido adenina nicotinamida (NADPH) (FOX et al., 2005).

Quando sintetizado em macrófagos infectados com *T. gondii* o óxido nítrico é extremamente tóxico para o parasito, controlando assim sua replicação (ADAMS et al., 1990).

Além do óxido nítrico, o INF- γ também pode mediar a ação de outras substâncias como por exemplo as espécies reativas de oxigênio (EROs) que contribuem para eliminação do *T. gondii*. As espécies reativas de oxigênio possuem um importante papel na eliminação do parasito em monócitos humanos e também atuam na ativação de macrófagos de camundongos infectados com o mesmo; no casos de macrófagos humanos ainda está sendo estudado a ação das EROs na ativação dos mesmos, porém monócitos humanos infectados com o *T. gondii* produzem altas níveis de EROs que agem matando o parasito, inibindo sua replicação intracelular (YAROVINSKY, 2014).

Figura 3 Mecanismos efetores do INF- γ em macrófagos infectados com *T. gondii*



FONTE: Yarovinsky (2014).

De acordo com Taylor et al., (2000) um outro grupo de enzimas presente em macrófagos que passam a exercerem sua função quando estimuladas por INF- γ são as GTPases e as IRGs (*Immunity Related Guanosine Triphosphatases*), que são uma família de enzimas essenciais para a resistência do hospedeiro contra vários parasitas intracelulares como o *T. gondii*.

A infecção por *T. gondii*, resulta no recrutamento de IGRs para o vacúolo parasitofago. Esse processo inicia-se pelas enzimas IRGB6 e IRBG10 que recrutam IRGA6, IRGD e IRGM2. Todas essas enzimas irão se dirigir para o vacuolo parasitofago onde irão destruí-lo ocasionando a eliminação e degradação do parasito por meio da ação de lisossomos celulares (KHAMINETS et al., 2010).

A resposta imune ao *T. gondii* é consideravelmente efetora, e apesar de todos os mecanismos envolvendo INF- γ serem extremamente eficazes no controle da infecção, algumas cepas de *T. gondii* conseguem escapar do controle da resposta imune, ficando conservados em músculos esqueléticos e no cérebro, permanecendo adormecidos durante toda a vida; em casos de doenças como AIDS, leucemias e

linfomas onde o sistema imunológico fica debilitado, pode ocorrer uma reinfecção ocasionada por estes cistos (AMATO et al., 2008).

Cabe as células T CD4⁺ e T CD8⁺ bem como anticorpos IgG agirem em conjunto para controlar a reativação do parasito durante o estágio crônico a infecção (CAMARGO et al., 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, esta revisão demonstrou que o receptor do tipo toll desempenha uma função crucial na modulação da resposta imune e controle da infecção por *Toxoplasma gondii*, uma das mais importante é a produção de interleucina-12 por células dendríticas para que a mesma estimule células Natural Killer, neutrófilos, Linfócitos T CD4⁺ auxiliares e Linfócitos T CD8⁺ citotóxicos a produzirem o INF- γ , para que assim o mesmo atue nas células infectadas ativando vias intracelulares das mesmas que irão ter como objetivo final o controle da replicação do parasito.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

ADAMS, L.B. Microbiostatic effect of murine activated macrophages for *Toxoplasma gondii*, Role for synthesis of inorganic nitrogen oxides from L-arginin. **J. Immunol.** New York. v. 144, n.1, p. 2725-9, 1990.

AKIRA A. TLR signaling. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.** New York, EUA, v.16, n.1; p. 311-316, 2006.

AMATO NETO, V; et al. **Parasitologia: Uma abordagem clínica**. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 150-165, 2008.

ANDRADE, W. A; SOUZA, M.C; MARTINEZ, E.R; et al. Combined action of nucleic acidsensing Toll-like receptors and TLR11/TLR12 heterodimers imparts resistance to *Toxoplasma gondii* in mice. **Cell. Host. Microbe.** Philadelphia, USA, v.13, n.1, p. 42–53, 2013.

CAMARGO, M.E. Alguns aspectos atuais sobre o diagnostico de laboratório da toxoplasmose. **An. Acad. Nac. Med.** Rio de Janeiro, RJ, v.155, n.4, p. 236-239, 1995.

CHEMELLO, D.; ECKERT, G.U; TEIXEIRA, C.G. **Imunologia Básica e aplicada**. Porto Alegre: Sagra Luzatto, p.378, 1998.

DIVANOVIC, S; SAWTELL, N.M; TROMPETE, A; et al. Opposing biological functions of tryptophan catabolizing enzymes during intracellular infection. **J. Infect. Dis.** New York, USA, v.205, n. 1, p.152–161, 2012.

EDWARDS, A. D. DIEBOLD, S; SLACK, E.M.C; et al. Toll-like receptor expression in murine DC subsets: lack of TLR7 expression by CD8 α + DC correlates with unresponsiveness to imidazoquinolines. **Eur. J. Immunol.** Weinheim, GM, v.33, n.4, p. 827–833, 2003.

FANG, F. C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. **Nature Rev. Microbiol.** London, UK, v2, n.10, p. 820–832, 2004.

JANKOVIC, D; KULLBERG, M.C; HIENY, S; et al. In the absence of IL-12, CD4+ T cell responses to intracellular pathogens fail to default to a TH2 pattern and are host protective in an IL-10–/– setting. **Immunity.** Cambridge, MA, v.16, n.3, p. 429–439, 2002.

KHAMINETS, A. HUNN, J.P; KÖNEN, W.S; et al. Coordinated loading of IRG resistance GTPases on to the *Toxoplasma gondii* parasitophorous vacuole. **Cell. Microbiol.** New York, USA, v.12, n. 7, p. 939–961, 2010.

MURRAY, H. W; GELLENE, R. A; LIBBY, D. M; ROTHERMEL, C.D; RUBIN, B. Y. Activation of tissue macrophages from AIDS patients: in vitro response of AIDS alveolar macrophages to lymphokines and interferon- γ . **J. Immunol.** New York, EUA, v.135, n.4, p.2374–2377, 1985.

SCANGA, C. A; ALIBERTI, J; JACOVIC, D. et al. MyD88 is required for resistance to *Toxoplasma gondii* infection and regulates parasite-induced IL-12 production by dendritic cells. **J. Immunol.** New York, EUA, v.168, n.12, 5997–6001, 2002.

STURGE, C. R; BENSON, A; RAETZ, M; et al. TLR-independent neutrophil-derived IFN γ is important for host resistance to intracellular pathogens. **Proc. Natl Acad. Sci.** Washington, USA, v.110, n.26, p. 10711–10716, 2013.

TAYLOR, G. A; COLAZZO, C.M; YAP, G.S; et al. Pathogen-specific loss of host resistance in mice lacking the IFN γ -inducible gene IGTP. **Proc. Natl Acad. Sci.** Washington, USA, v.97, n.2, p. 751–755, 2000.

WEISS, M.L.; KIM, K. **Toxoplasma Gondii The Model Apicomplexan - Perspectives and Methods.** 2^a ed. London UK, p.2-1036, 2014.

YAROVINSKY, F. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. **Nat. Rev. Immunol.** London, UK. v.14, n.1, p. 109-121, 2014.