

MICHAELLE FERNANDA REZENDE DE BARROS

Parasitas e resposta imunitária: A ação da resposta inata

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharelado Biomedicina sob orientação da Prof. Dra. Maria Creuza do Espírito Santo Barros.

Parasitas e resposta imunitária: a ação da resposta inata

Michaelle Fernanda Rezende de Barros¹
Maria Creuza do Espírito Santo Barros²

Resumo

A imunidade inata é composta por uma rede de tecidos, células de defesa e moléculas de secreção, apresentando uma eficácia no combate aos parasitas como a *Leishmania sp.*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* e *Schistosoma mansoni*, entre outros, impedindo sua disseminação pelo organismo. Atua em conjunto com resposta adaptativa, caracterizando-se pela sua rapidez na resposta ao patógeno. Seus mecanismos de ataque são do tipo fagocitose, degranulação e NETose, tendo cada um sua especificidade em termos de ação e combate aos parasitas unicelulares e pluricelulares. Portanto, a presente revisão tem com objetivo narrar os tipos de ataque das células da imunidade inata com ênfase nos macrófagos, eosinófilos e neutrófilos e o mecanismo de evasão e escape de alguns parasitas, discutindo os mecanismos patogênicos envolvidos na relação parasita-hospedeiro. Os métodos descritos fornecem informações importantes para o entendimento desses processos de defesa, assim como a descoberta de alvos terapêuticos, criação de novos fármacos e métodos de diagnóstico.

Palavras-chave: imunidade inata, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, evasão.

Parasites and immune response: the action of the innate response

Abstract

The innate immunity is composed of a network of tissues, defense cells and secretion molecules, presenting an efficacy in the fight against the parasites such as *Leishmania sp.*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* and *Schistosoma mansoni*, among others, preventing their dissemination by the organism. It acts in conjunction with adaptive response, characterized by its rapid response to the pathogen. Its attack mechanisms are phagocytosis, degranulation and NETose, each of which has its specificity in terms of action and combat to the unicellular and pluricellular parasites. The present review aims at describing the types of innate immune cell attack with emphasis on macrophages, eosinophils and neutrophils, and the mechanism of evasion and escape of some parasites, discussing the pathogenic mechanisms involved in the parasite-host relationship. The methods described provide important information for the understanding of these defense processes, as well as the discovery of therapeutic targets, creation of new drugs and diagnostic methods.

Keywords: innate immunity, macrophages, eosinophils, neutrophils, evasion.

¹ Estudante de Biomedicina do UniCEUB

² Professora Dra. do curso de Biomedicina do UniCEUB

LISTA DE ABREVIATURAS

IL – Interleucina

IFN- γ – Interferon Gama

MPO – Mieloperoxidase

NE – Elastase Neutrófila

NO – Óxido nítrico

EROs – Espécie reativa de oxigênio

LPG – Lipopolissacarídeo

Gp63 – Glicoproteína 63

PAMPs – Padrão Molecular associado a patógeno

ADCC – Citotoxicidade celular dependente de anticorpo

NET – *Neutrophil extracellular traps*

1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico tem como finalidade manter o organismo livre de infecções parasitárias, bacterianas e virais, reconhecendo tudo o que é impróprio para o corpo como um agressor. É constituído por dois tipos de imunidade, a inata e a adaptativa, sendo a primeira mais rápida e sem especificidade, já a adaptativa ou adquirida é mais lenta criando memória para antígenos específicos (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Estima-se que as infecções pelos helmintos e enteroprotzoários acometem aproximadamente cerca de 3,5 bilhões de pessoas no mundo das quais, 450 milhões, a maior parte são crianças, encontram-se doentes (TEREZINHA MARTA; MARTINS., 2003).

A imunidade do organismo humano tem o principal papel de construir uma defesa contra agentes infecciosos, impedindo a sua disseminação no organismo, evitando que ocorra uma infecção, o qual é um grande fator de mortalidade. Há dois tipos de imunodeficiência, a primária que vem de distúrbios genéticos levando a falha ou ausência da resposta imunológica, sendo definidas por infecções de repetição. A imunodeficiência secundária é a perda da função imune como resultado da exposição a alguns fatores (MACHADO *et al.*, 2004).

A imunidade inata tem como uma das características uma rapidez em sua resposta, isso ocorre porque seu mecanismo de defesa já está preparado e seus componentes estão em vários lugares estratégicos do meio externo, como pele e mucosas, mesmo sem ter tido contato com agentes infecciosos, é composta por barreiras anatômicas, moléculas de secreção e componentes celulares, ou seja, estão a todo tempo preparados para atacar (PAGLIARONE; MOREIRA, 2012).

Para formar este preparo existem células de defesas nos tecidos conjuntivos chamada de células residentes, como por exemplo, os macrófagos e mastócitos que possuem vida longa, quando necessário um aumento na quantidade dessas células no tecido, as células progenitoras vindas da medula hematopoiética são ativadas para uma maior produção. Além das células residentes, existem também as células transientes, que são células migratórias vindas do sangue para o tecido conjuntivo para a defesa do organismo. A

atração dessas células se dá por sinais químicos transmitidos por células inflamatórias, por exemplo, que estimulam a saída dos leucócitos dos vasos sanguíneos para o tecido (ABRAHAMSOHN, 2007).

Um dos mecanismos de defesa usado pelos leucócitos é a liberação de peptídeos como as defensinas e catelicidinas. As defensinas são produzidas pelas células epiteliais das superfícies mucosas e leucócitos no intestino a partir do estímulo de algumas citocinas, tem como finalidade controlar a quantidade de micro-organismos. Já as catelicidinas são produzidas pelos neutrófilos, células da barreira epitelial da pele, entre outros, a partir dos estímulos por citocinas e produtos microbianos, cuja função é proteger o organismo de múltiplos mecanismos, como a toxicidade direta e uma variedade de micro-organismos (ABBAS *et al.*, 2015).

Diferentemente da imunidade inata, a resposta adquirida tem a necessidade de uma ativação, ou seja, entrar em contato com um agente patogênico, essa ativação ocorre em células chamadas de linfócitos, que são células especializadas. Sua característica é a especificidade, reconhecimento diversificado, memória, entre outros. Os mecanismos de defesa dado pelos linfócitos T age contra patógenos intracelulares de células fagocíticas ou não fagocíticas, como macrófagos e eritrócitos. Os linfócitos B têm como característica a produção de anticorpos pós-contato com antígenos, criando memória, além dos linfócitos existem também as células apresentadoras de antígenos (APC) que apresentam antígenos por via molécula de complexo de histocompatibilidade (MHC) para os linfócitos T (CORDEIRO *et al.*, 2010).

A imunidade inata tem ação não só por células, mas também através de barreiras físicas como: a pele que evita a entrada de micro-organismos pela junção das células epiteliais, superfícies das mucosas que liberam mucos que possuem substâncias microbicidas, além de cílios; Barreiras químicas: como pH, que dependendo de sua concentração entre ácido e base conseguem matar o patógeno; Barreiras biológicas: categoria em que as células do sistema imune, anticorpos e citocinas fazem parte. Alguns dos componentes celulares da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas e células *natural killer* (NK) (HYDE *et al.*, 2002).

Cada um desses componentes da imunidade inata tem funções diferentes. Dentre os agranulócitos existem os macrófagos que são células

vindas da maturação dos monócitos, possuindo uma vida longa de meses ou anos nos tecidos, sua função é a fagocitose, ou seja, engolfam patógenos em bolsas chamadas de fagossomos onde os micro-organismos sofrem ações enzimáticas para sua destruição. As células dendríticas mostram que há uma relação entre as respostas inata e adaptativa por apresentarem antígenos para os linfócitos T e são localizadas nos tecidos periféricos. Quando imaturas são muito eficazes na captura dos antígenos que são processados dentro da célula e é expresso, apresentando sua proteína em seu MHC na superfície. Quando se liga ao antígeno ela se torna ativa, passa pela circulação linfática até chegar aos linfonodos, podendo sofrer maturação pelas células NK, Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPS), linfócitos T, moléculas pró-inflamatórias, interferons e das prostaglandinas (CRUVINEL *et al.*, 2010).

As células NK que apresentam citoplasma granular e marcadores de superfície, são importantíssimas na vigilância imunológica. Estas células são linfócitos circulantes, essa semelhança se dá por apresentarem marcadores de superfícies, função efetora citotóxica pela liberação de perforinas, granzimas, citocinas, interferon gama (IFN- γ) e relação com as células dendríticas. O que as diferem dos linfócitos T é que elas são timo independentes e têm ausência do receptor de célula T, molécula essencial da resposta imunológica do linfócito T. As células *natural killer* são essenciais no reconhecimento de células alteradas (cancerígenas - induzindo a apoptose) e células infectadas por bactérias, parasitas ou vírus por apresentarem diversos tipos de receptores celulares, induzindo a célula anormal à morte (JOBIM; JOBIM, 2008).

Dentre os granulócitos existem os eosinófilos que tem uma das ações antiparasitária mais eficazes e potentes, são ativados a partir de uma sequência de estímulos que levam a um aumento de Th2 que produz IL-4 promovendo o aumento de anticorpo do tipo IgE, e também produz IL-5 que ativa os eosinófilos para se ligarem ao imunocomplexo secretando seus grânulos citoplasmáticos (HOGAN *et al.*, 2008). Os neutrófilos são um dos granulócitos mais encontrados e em maiores quantidades no sangue, com um papel importante nas fases iniciais das reações inflamatórias. Assim como os macrófagos, os neutrófilos têm como principal função a fagocitose, além da capacidade de degranulação. Recentemente foi descoberto que os neutrófilos tem a capacidade de formar uma rede com seu DNA e componentes nucleares

com ação microbicida, impedindo a disseminação dos micro-organismos, mecanismo esse chamado de NETs (*neutrophil extracellular traps* – armadilha extracelular de neutrófilos) (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

Assim como os eosinófilos e neutrófilos, existem outros dois granulócitos com a atividade parecida por meio da degranulação, que são os mastócitos e os basófilos. Os mastócitos são de extrema importância na imunidade inata em condições patológicas. Sua ativação é dependente de receptores de imunoglobulinas de baixa e alta afinidade como: FcγRIII, FcγRII e FcεRI. Essa célula participa também da reparação tecidual em fase crônica e mecanismo de inflamação (RECH, 2006). Os Basófilos são células efetoras do sistema imunitário inato que está associada com reações alérgicas e infecções por helmintos, porém seu desenvolvimento *in vivo* são altamente desconhecidos (OHNMACHT; VOEHRINGER, 2009).

Dentre os agentes infecciosos que podem causar infecções, os parasitas dos tipos protozoários, helmintos e artrópodes que agem como ectoparasitas, são entre si diferentes em questões filogenéticas, sendo seres unicelulares no caso dos protozoários e multicelulares no caso das vermes, podendo alguns deles envolver mais de um hospedeiro, por exemplo, vetor e humano, e com formas variáveis podendo infectar células ou tecidos diferentes no hospedeiro. As doenças causadas por esses parasitas são: Malárias, Doença de Chagas, Esquistossomose, entre outros (BRASIL, 2000).

Os parasitas do tipo multicelulares, normalmente são muito resistentes ao sistema imune porque possuem uma membrana muito espessa, já alguns dos unicelulares têm sua reprodução dificultada porque passam uma longa parte do seu ciclo dentro de células, possuindo inúmeras estratégias para fugir do sistema imune. Um dos mecanismos de ataques mais conhecidos usados pelo sistema imune é a fagocitose, mas no caso dos parasitas, alguns conseguem escapar dos fagossomos formado para sua destruição. Um exemplo disso é a *Leishmania spp.*, o *Trypanosoma cruzi* e o *Toxoplasma gondii* que tem a capacidade de evadir células da própria imunidade inata ou em outros tecidos do hospedeiro fugindo da ação do próprio sistema imune. Todos esses por sua vez garantem sua progressão na sua infecção. Os helmintos por serem grandes, são impossíveis de serem fagocitados, mas os

eosinófilos com sua capacidade de degranulação conseguem se ligar aos vermes, matando-o (COELHO-CASTELO *et al.*,2009).

Este trabalho tem como objetivo descrever os principais processos de ação das células da imunidade inata com ênfase nos macrófagos, eosinófilos e neutrófilos contra parasitas unicelulares e pluricelulares, explicando como esses parasitas unicelulares conseguem evadir os macrófagos e a interação entre as células da resposta inata para reverter essa evasão.

2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica com formato narrativo. Para a pesquisa foram consultadas as bases bibliográficas Google acadêmico, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), artigos acadêmicos, revistas e livros. Foram pesquisados em artigos e estudos nos idiomas em português, inglês e espanhol dos últimos 16 anos, nos quais as palavras-chave foram: *imunidade inata*, *macrófagos*, *eosinófilos*, *neutrófilos*, *evasão*. A pesquisa foi realizada entre os anos de 2000 a 2016.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Imunidade Inata

A imunidade inata ou natural é o primeiro mecanismo de defesa a chegar ao local onde esta acontecendo à infecção. Essa atividade imediata se dá antes mesmo de ter se ligado ao antígeno, e são ativadas antes do desenvolver da resposta adaptativa. A resposta inata serve como um alerta para o sistema imune para manter uma resposta ativa contra esse patógeno. É uma imunidade que possui várias estratégias de defesas, não se baseia só em células de defesa, mas também em barreiras físicas e barreiras químicas. O conjunto dessas estratégias se torna um potente mecanismo de defesa do organismo (ABBAS, 2007; CRUVINEL *et al.*, 2010).

A barreira física é composta por uma pele intacta e as mucosas, é considerada como um primeiro mecanismos de defesas contra os micro-organismos, quase nenhum patógeno é capaz de penetrar nela (CUNHAS, 2016). A barreira química já é diferente, sua composição como o pH ácido que impede a proliferação de micro-organismos, por exemplo, na microbiota vaginal que o pH se mantém ácido em seu nível normal, variando entre 3,8 e 4,2, meio não satisfatório para alguns patógenos (HYDE, 2002). A barreira biológica já abrange uma área um pouco maior por envolver a temperatura corporal que é em torno de 37°C, para alguns micro-organismos isso é muito alta e para outros muito baixos. Além de tensão de oxigênio, equilíbrio hormonal e também células de defesa, principalmente da imunidade inata (PEREIRA, 2010).

O sistema complemento é o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos. É constituído por proteínas tanto solúveis no plasma como expressa na membrana celular, é ativado por diversos mecanismos por duas vias, clássica e alternativa (ITURRY-YAMAMOTO; PORTINHO, 2001).

Parasitas é um termo que se utiliza para qualquer tipo de patógeno, mas essa denominação tem sido usada para os metazoários, protozoários, ectoparasitas e helmintos. Estes possuem uma diferença filogenética, variando de um ser unicelular até um verme multicelular. Alguns destes parasitas possuem características parecidas como os ciclos biológicos, mais de um tipo de hospedeiro, capacidade de infectar tecidos diferentes, entre outros. Porém,

estes patógenos em sociedade causam um grande impacto socioeconômico, principalmente em comunidades onde o saneamento básico é precário, expondo a população a uma série de doenças como Malária e Esquistossomose, que podem levar a óbito (COELHO-CASTELO *et al.*, 2009).

Uma das principais formas de combate da imunidade inata contra estes parasitas é a fagocitose, realizada pelos macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. O reconhecimento dos patógenos por essas células se dá pelos padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs – *pathogen-associated molecular patterns*) por via dos seus receptores de reconhecimento padrão (PRRs – *patterns recognition receptors*) (YAOCHITE, 2012).

3.2 Células *Natural Killer*

As células *natural killer* tem origem da medula óssea, de um mesmo progenitor dos linfócitos T (LTs) (CRUVINEL *et al.*, 2010). Essas células expressam diversos receptores de superfícies também expressos nos LTs que tem como função a identificação de agentes infecciosos e de células transformadas ou infectadas (JOBIM; JOBIM 2008). Esses receptores expressos são tanto de ativação da célula para o ataque ou de inibição, e o que determina essa ativação é o equilíbrio entre eles. Uma parte ou classe desses receptores são pertencentes à classe das imunoglobulinas (KIR), e a outra classe faz parte da classe das lecitinas do tipo-C. No ser humano existem 14 tipos de receptores do tipo KIR, sendo 8 inibidores e seis ativadores (CRUVINEL *et al.*, 2010).

As células NKs reconhecem as células transplantadas, infectadas ou alteradas pela a presença ou ausência de moléculas de HLA ou MHC que são próprias e expressas na superfície de todas as células. A diminuição da expressão de MHC de classe I ou mesmo a ausência dessas moléculas ativam as NKs tornando-as agressivas e potencialmente destruidoras. As células normais apresentam níveis normais dessas proteínas HLA em sua superfície e, quando essa molécula é reconhecida, gera um sinal de inibidor nas NKs, impedindo a destruição das mesmas (JOBIM; JOBIM, 2008).

A expansão da atividade das NKs ocorre através da estimulação pela citocina IL-15, produzida pelos macrófagos, e também pela IL-12, que é um indutor forte na produção de IFN- γ e ação de citólise (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Quando um parasita tem capacidade de resistir à fagocitose e se replica no interior dos fagócitos, tem a estimulação da produção de IL-12. Citocina no qual ativam as NKs que passam a produzir IFN- γ , essa produção tem como finalidade aumentar a secreção de substâncias microbicidas no interior dos fagócitos infectados (YAOCHITE, 2012).

A destruição das células infectadas ou citólise ocorre através das ações enzimáticas presente dentro das NKs, essas enzimas que são liberadas, como as perforinas, que formam buracos na membrana da célula alvo, e granzimas que entram nas células através desses poros, desencadeando a apoptose celular e exterminação do agente infeccioso (CRUVINEL *et al.*, 2010).

3.3 Células Dendríticas

As células dendríticas (CD) são as células que fazem ligação entre a imunidade inata e adaptativa, porque além de fazer parte e serem ativadas pela imunidade inata, elas também expõem antígenos aos linfócitos. As CDs maduras são muito eficazes na detenção de antígenos, enquanto as maduras são ótimas na apresentação. Em particular, as CD apresentadoras de antígenos são essenciais para iniciar uma resposta adaptativa (BAIDA, 2007).

As CDs fagocíticas residem em sua maior parte em tecidos, e provam seu ambiente por fagocitose e pinocitose, pesquisando por patógenos invasores. Quando um patógeno penetra em um tecido ou na corrente sanguínea são primeiramente reconhecidos pelos PRRs, que se localizam na superfície das CDs. A ligação entre as CDs e o parasita faz com que as essas células migrem dos tecidos periféricos para os tecidos linfoides. Essa migração matura as CDs tornando-as poderosas células apresentadoras de antígenos (EDWARDS *et al.*, 2002).

A citocina IL-12 é uma das citocinas mais importantes produzidas pelas CDs para auxiliar no combate a um parasito, como por exemplo, contra o *Toxoplasma gondii*. Em um estudo mostrou que: a deficiência de CDs suprime a produção de IL-12 em camundongos, que aumentou a infecção aguda por *T. gondii* e, ao injetarem células dendríticas de camundongos selvagens em camundongos deficientes antes da infecção a produção de IL-12 e IFN- γ foi restaurada, aumentando a resistência contra a infecção. Essa produção de IL-12 é rápida e crucial na ativação de células NK para produzir IFN- γ e na

proliferação de células TCD4+ e CD8+ do tipo Th1, que também produzem IFN- γ (MACHADO, 2014).

3.4 Macrófagos

Os macrófagos antes de sua migração para os tecidos conjuntivos são chamados de monócitos por estarem ainda na corrente sanguínea. Quando os monócitos sofrem diferenciação podem se tornar tanto macrófagos quanto células apresentadoras de antígenos. São excelentes fagócitos, engolfando patógenos e restos celulares (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Depois do reconhecimento pelos macrófagos, o patógeno é engolfado, há a formação de uma vesícula chamada de fagossomo que se funde com os lisossomos (organelas citoplasmáticas que possuem enzimas para digestão celular), formando o fagolisossomo. A ação de algumas enzimas e de reativos de nitrogênio e oxigênio que estão nestas vesículas resulta na morte do agente infeccioso. Essa atividade microbicida é ativada através da exposição do fagócito a partículas microbianas ou através de citocinas liberadas pelos linfócitos T, como o IFN- γ (YAOCHITE, 2012).

O *Toxoplasma gondii* é um parasita intracelular que induz uma resposta imune para o controle da proliferação de seus taquizoítos. Este patógeno induz de forma direta os macrófagos a produzirem vários tipos de interleucinas como a IL-1B, IL-12 e fator de necrose tumoral (TNF- α), que neste caso irão agir sobre as células NK para produzirem IFN- γ , que é um mediador inflamatório importante na atividade antitoxoplasma, que irá potencializar a atividade microbicida dos macrófagos. A produção de radicais tóxicos de oxigênio e intermediários de nitrogênio faz parte dos mecanismos efetores de macrófagos. Esses eventos agem como primeira linha de defesa contra a infecção do *T. gondii* antes da formação da atividade da resposta imune adaptativa (CORDEIRO *et al.*, 2010).

Com a liberação da citocina pró-inflamatória IL-12 pelos macrófagos e também células dendríticas infectados, a resposta imune anti-toxoplasma é gerada, e essa expressão é acionada pela estimulação de receptores Toll-like, responsável pelo reconhecimento de superfície microbiano e na geração de sinais que levam a produção de citocinas pró-inflamatórias para a ativação da resposta imune inata. As NKs e LTs responde sinalização de IL-12 e, ativando

Janus quinase, responsável pela fosforilação de STAT1, fator que se direciona ao núcleo celular para regular a expressão genes efetores importantes, para que haja resistência contra o *T. gondii*. Impedir essa sinalização é um mecanismo de evasão encontrado pelo parasito (BARROS *et al.*, 2012).

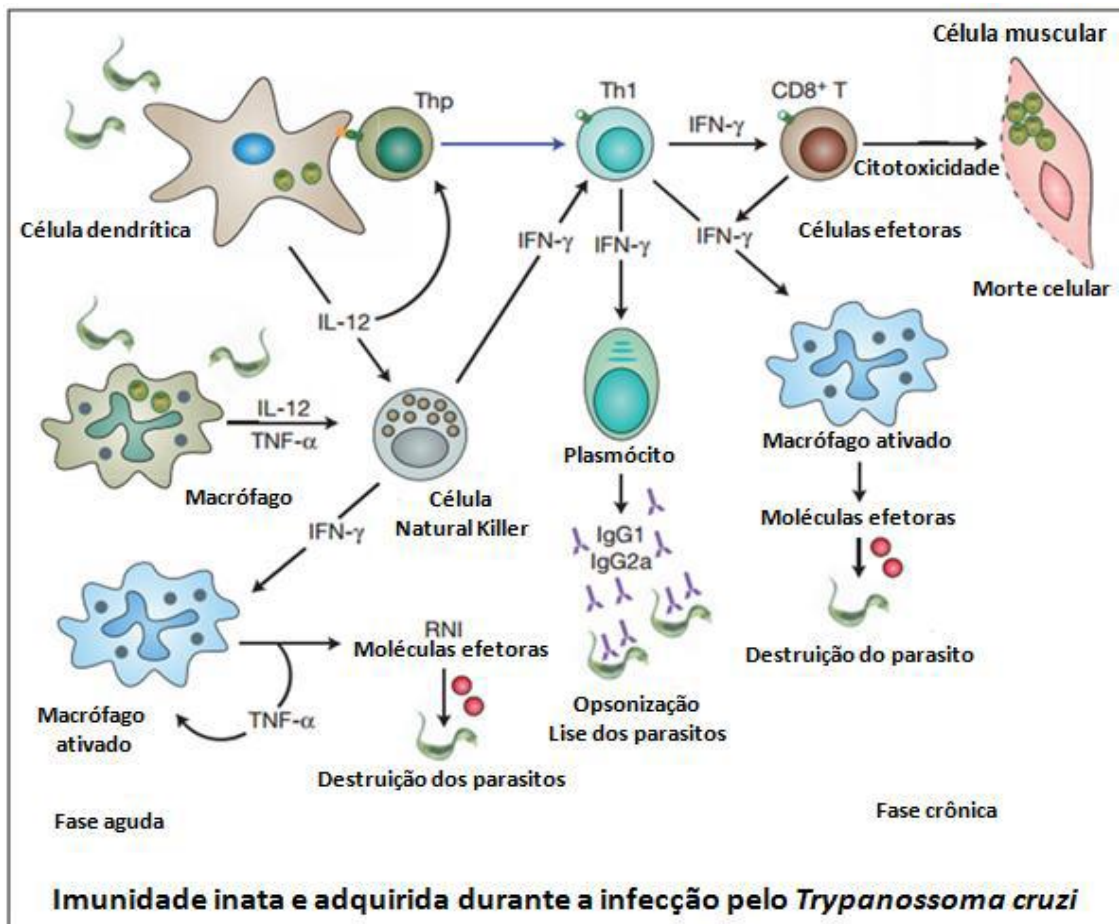
A importância do IFN- γ foi mostrada em estudos sobre toxoplasmose ocular no qual se avaliava a produção de citocinas pelas células mononucleares do sangue periférico contra o antígeno da toxoplasmose em pacientes com a doença. Esses pacientes foram separados em quatro grupos: com toxoplasmose ocular adquirida (1), toxoplasmose ocular congênita (2), soronegativo (3) e soropositivo (4). Pacientes do grupo 1 apresentaram maiores níveis de IL-1, enquanto pacientes do grupo 4 apresentavam maiores níveis de IL-12 e IFN- γ assim como os paciente do grupo do grupo 2 em relação aos soronegativos. Foi possível observar que essas citocinas são de extrema importância na modulação da resposta imune na toxoplasmose ocular e a deficiência na produção de determinadas citocinas pode levar a uma progressão das lesões oculares, em relação a um maior número de parasitas (CORDEIRO *et al.*, 2010).

No caso do *Trypanosoma cruzi* as formas tripomastigota não produz o ácido siálico, que é essencial para sua entrada na célula hospedeira, mas possuem glicoproteínas chamadas de transialidases, de ação enzimática presente em sua membrana que captura o ácido siálico da célula hospedeira, utilizado para a interiorização do parasito na célula hospedeira. Em compensação, na fase aguda da infecção, o sistema imune inato e adaptativo age junto e de forma harmônica para tentar impedir a disseminação deste parasito (SARMENTO, 2008).

Em um primeiro momento da invasão do *T. cruzi* a imunidade inata desempenha um papel crucial na resistência do hospedeiro à infecção: atuando como primeira barreira, as células do sistema imune inato (macrófagos, células NK e DC) produzem citocinas (IL-12, TNF- α e IFN- γ) e moléculas efetoras (reativos intermediários de nitrogênio e oxigênio), que controlam a replicação parasitária. Ao mesmo tempo, células do sistema imune inato, particularmente, DCs, fazem uma ponte entre a imunidade inata e adquirida, produzindo citocinas (IL-12) necessárias para a diferenciação e expansão clonal de células T auxiliar 1 (T helper 1 – Th1) CD4+, assim como células T CD8+ e B. IFN- γ

produzido por células Th1 CD4+ ou células T CD8+, ativam mecanismos efetores em macrófagos, que destroem formas amastigotas e tripomastigotas fagocitadas, enquanto a atividade citotóxica realizada pelas células T CD8+ destroem células com amastigotas internalizadas. **Figura 1** (LOURDES, 2013).

Figura 1. Imunidade inata e adquirida durante a infecção pelo *T. cruzi*.



FONTE: LOURDES (2013).

3.4.1 Mecanismo de Evasão

Mesmo com tamanha competência imunológica, fagócitos mononucleares (macrófagos) sofrem um mecanismo de escape do parasita chamado de evasão, onde vivem e se proliferam (BARRAL, 2005).

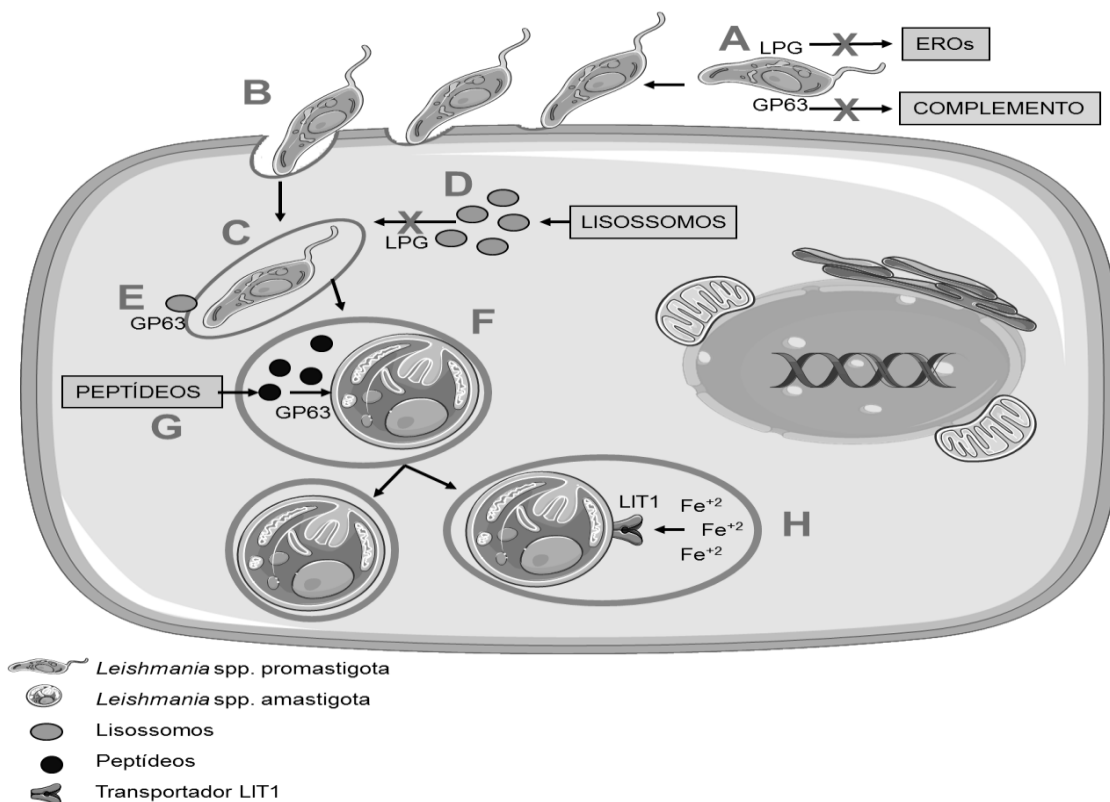
Um exemplo clássico disso são os parasitas do gênero *Leishmania* que não conseguem penetrar de forma ativa nos fagócitos, mas dependem da atividade fagocítica dessas células. A interação entre o macrófago e a *Leishmania* ocorre pelo receptor da célula hospedeira (CR1, CR3, manose-fucose), de moléculas que estão na superfície da membrana do micro-

organismo lipofosfoglicanos (LPG) e uma glicoproteína também de superfície (gp63) (CASTELLANO, 2005). A LPG ajuda na sobrevivência das promastigotas, impedindo que no interior do macrófago ocorra a fusão do fagossomos com os lisossomos, além de também proteger as promastigotas das elevações dos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs), produzidas no momento de fagocitose como um meio de combate ao patógeno nos fagossomos que no caso tornarão a forma de amastigota, que é mais adaptada ao pH ácido do meio. Mas, se mesmo assim o fagolisossomo for formado a GP63 age como protetora, inibindo as enzimas fagolisossomais (BARROS *et al.*, 2012).

As espécies de *Leishmania* costumam-se multiplicar em vacúolos individuais, formando perto dos amastigotas. Provavelmente o lúmen dos fagolisossomos contenha vários nutrientes essenciais para a sobrevivência do parasita como: as purinas, heme, vitaminas; e cátions: ferro e magnésio, tudo isso vindo a partir do fagolisossomo do macrófago, porém é pobre em hexose. A gliconeogênese também não é capaz de suprir a necessidade completa de hexoses dos amastigotas. Para a sobrevivência das *Leishmanias* é necessário à absorção por elas de aminoácidos essenciais dos fagolisossomos, o que deriva de uma grande família de aminoácidos permeases. Contudo, o metabolismo desses aminoácidos junto com a respiração mitocondrial podem aumentar os níveis de EROs, as enzimas superóxido dismutase e tripartitioninaredutase são essenciais para manter a virulências das *Leishmanias* spp. (BARROS *et al.*, 2012).

Mecanismos específicos de patogenicidade de *Leishmania* spp. (A) Lipofosfoglicano (LPG) e glicoproteína de superfície principal (GP63) na superfície do promastigota, proteção contra espécies reativas de oxigênio (EROs) e evasão do sistema complemento; (B) Adesão e fagocitose de promastigotas pelo macrófago; (C) Formação do fagossomo; (D) LPG, inibição da fusão do fagossomo com os lisossomos; (E) GP63, inibição das enzimas fagolisossomais, caso haja formação de fagolisossomo; (F) Amastigotas nos fagolisossomos; (G) GP63, inibição da degradação de peptídeos; (H) Transportador LIT1, capta ferro do fagolisossomo como mostra a **figura 2**.

Figura 2. Mecanismos específicos de patogenicidade de *Leishmanias* pp.



FONTE: BARROS (2012).

Uma das formas utilizadas pelos macrófagos para controlar essa infecção é a liberação de IL-12 que é importante para produção de IFN- γ e ativação de células T efectoras em Th1, ou seja, a IL-12 é essencial para o desenvolvimento de uma resposta imune que se torna um alvo do parasita, que controlará a expressão desta citocina. Um estudo mostrou que tanto o parasita quanto a molécula de LPG quando isoladas são capazes de inibir exclusivamente a produção da IL-12 sem interferir em outras citocinas (CATELLANO, 2005).

Além da inibição da IL-12, como estratégia de defesa do parasito, os macrófagos também sofrem ação de citocinas anti-inflamatórias IL-10 e TGF- β que regulam a atividade inflamatória. Ação dessas citocinas para a progressão da doença não é confirmado, mas alguns estudos indicam que a produção aumentada dessas citocinas pode contribuir para o crescimento incontrolável do parasita, dificultando o tratamento e a cura das lesões causadas pelas *Leishmanias*. Outra estratégia é diminuir a expressão das moléculas de MHC de classe II, através da ação do glicosil-inositol-fosfolípidos. A forma

amastigota consegue também internalizar e degradar as moléculas de MHC-II e diminuir a expressão da molécula de sinalização como a B7-1 dos macrófagos. A degradação dessas moléculas dificulta a amplificação da resposta anti-*Leishmania* que facilita o escape e manutenção da infecção desse parasito (CASTELLANO, 2005).

A variação antigênica é estratégia adotada por vários micro-organismos, no qual é caracterizada por mutações genéticas que podem modificar os epítomos que já foram reconhecidos por anticorpos ou outros componentes do sistema imune, dificultando a eliminação do agente infeccioso (YAOCHITE, 2012).

3.5 Eosinófilos

Os eosinófilos são granulócitos muito eficientes no combate às infecções, tem uma ação antiparasitária voltada principalmente para os helmintos, tendo uma das respostas potencialmente fortes e eficientes do organismo. São reunidos em locais de infecções por parasitas e reações alérgicas através de moléculas de adesão e quimiocinas. Seu mecanismo de ação ocorre através de citotoxicidade mediadas por células que depende de anticorpos, tendo participação do FcεRI, que é um receptor de IgE (CRUVINEL, *et al.*, 2010)

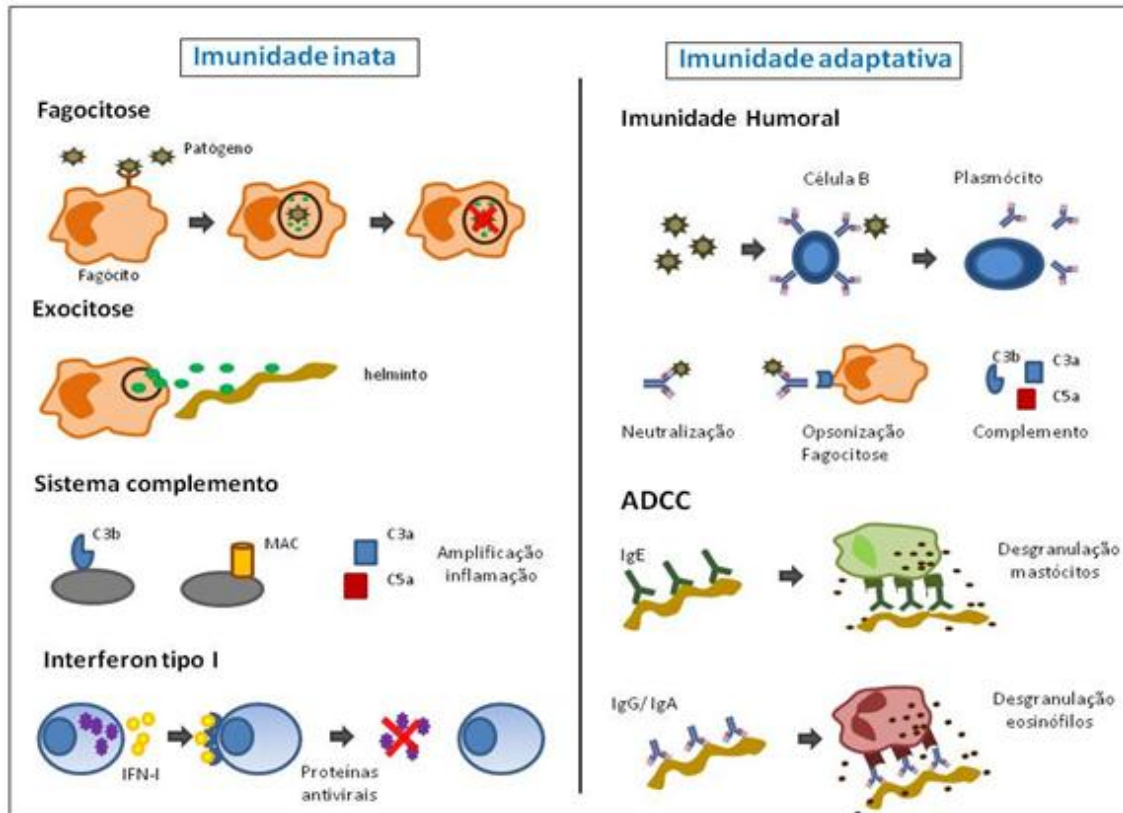
Os Helmintos (vermes) são organismos pluricelulares (metazoários), parasita de plantas e animais, incluindo o homem. Possuem dois ramos ou filos no reino animal: os Platyhelminthes, vermes achatados, em forma de fita; e os Nematelminthes, vermes cilíndricos, com tubo digestivo completo. Fazem parte dessas famílias o *Hymenolepis nana*, *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Schistosoma mansoni* (Platyhelminthes); *Ascaris lumbricooides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Ancilostoma duodenales*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis* (Nematelminthes) entre outros. Cada um desses vermes possui seu ciclo, no qual o hospedeiro depois de infectado abriga as formas sexuadas adultas eliminando seus ovos nas fezes (CASTINHEIRAS; MARTINS, 2003).

Em relação à imunidade inata contra helmintos, à fagocitose por macrófago ou neutrófilos é impossível por causa do tamanho da larva, sendo necessária uma estratégia diferente do sistema imune inato para eliminar o

patógeno (YAOCHITE, 2012). As células T CD4+ ou T CD8+ do tipo 2 da imunidade adaptativa são produtoras de citocinas do tipo IL-4, IL-5 e IL-13 no qual uma das funções é induzir os linfócitos B para a produção de anticorpos, que nesse caso é do tipo principalmente de IgE, mas também IgA e IgG que vão ativar os eosinófilo, os mastócitos e basófilos, que são fundamentais na defesa contra helmintos (MACHADO *et al.*, 2004).

Durante o processo, os anticorpos produzidos se ligam aos patógenos revestindo toda a extensão de sua membrana, em seguida os eosinófilos reconhecem esses anticorpos se aderindo pela ligação do FcεRI com a IgE ligada ao antígeno alvo, liberando seus grânulos citoplasmáticos. Depois de ativados, os grânulos catiônicos eosinofílicos liberados pelos eosinófilos induzem uma inflamação devido a essa liberação. Esses grânulos são compostos por peroxidase eosinofílica, proteína catiônica eosinofílica, proteína básica principal e neurotoxina derivada de eosinófilos, que tem enorme potencial citotóxico nos parasitas (CRUVINEL *et al.*, 2010) Como mostra a **figura 3**.

Figura 3. Imunidade contra agentes infecciosos extracelulares.



FONTE: YAOCHITE (2012).

A proteína catiônica eosinofílica (ECP) é bactericida, promove a degranulação dos mastócitos e é tóxico para os parasitas do tipo helmintos. Seu mecanismo de ação envolve a formação de poros na membrana-alvo que permite a entrada de outros componentes citotóxicos, além disso, ela também inibe a proliferação de linfócitos T e suprime a produção de anticorpos pelos linfócitos B avisando para encerrar a produção. A peroxidase eosinofílica induz a formação e espécie reativa de oxigênio (EROs) e óxido nítrico (NO), isso promove um estresse na célula, chamado de estresse oxidativo, levando a célula a morte por apoptose e necrose (HOGAN *et al.*, 2008).

Os eosinófilos também tem uma capacidade de destruir esquistossômulos por meio da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (OLIVEIRA, 2011). Um tipo de defesa dos helmintos é que eles induzem a produção de vários anticorpos policlonais não específico do parasita e muito pouco específico contra o parasita, protegendo assim o helminto da degranulação mediada por IgE dos eosinófilos, mastócitos e basófilos (ERB, 2007).

3.6 Mastócitos

Os mastócitos são também granulócitos vindos de progenitores hematopoiéticos na medula óssea. Normalmente não são encontrados na circulação. Os mastócitos já maduros tem forma estratégica de distribuição sob o epitélio da pele e mucosas, junto aos vasos sanguíneos e nervos, estão em grande maioria em áreas que ficam em contato com o meio ambiente (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Os mastócitos, em sua estrutura, possui uma com membrana receptores de alta afinidade para a imunoglobulina E (IgE). Altas quantidades desse receptor são encontradas em mastócitos e basófilos, quantidades menores são encontradas nos eosinófilos, células dendríticas, monócitos e 30% das células B. A maior parte dos IgE que se localiza nos tecidos está ligada ao receptor FcεRI dos macrófagos. A ligação cruzada dos IgE pré-formados ligado ao receptores FcεRI com os antígenos, gera uma liberação e a produção de uma série de mediadores a partir da ativação de varias tirosina-quinase (RECH; GRAÇA, 2006).

Em defesa, os mastócitos possui uma ótima capacidade de degranulação, principalmente contra o *Schistosoma mansoni* (helminto). A ativação dependente de FcεRI tem uma participação crucial da resposta imune adquirida em termos de produção de anticorpos e citocinas. Os linfócitos TCD4+ ou TCD8+ do tipo 2 produzem citocinas como IL-4, IL-5 e IL-10, que tem como uma de suas várias funções a ativação de linfócitos B para produção de anticorpos. Os anticorpos do tipo IgE circulantes se ligam aos basófilos e/ou mastócitos, no qual iram produzir histamina e outros mediadores que levam a destruição dos helmintos pela liberação de seus grânulos citoplasmáticos (OLIVEIRA, 2011).

3.7 Basófilos

Os basófilos são células efectoras do sistema imune inato associada a reações alérgicas e infecções por parasitas helmintos. Porém, uma boa parte de seu desenvolvimento e funções *in vivo* ainda é desconhecida. Estão em mínima quantidade no sangue, cerca de 0,3% a 1%. Mesmo que não estejam, em condições normais presentes em tecidos, eles podem ser recrutados para sítios inflamatórios, juntamente com os eosinófilos. Seus grânulos pertencentes apresentam mediadores muito comuns aos dos mastócitos como a histamina, mediadores de lipídeos, serina proteases e, as interleucinas. Os basófilos são encontrados nos pulmões de pacientes com asma alérgica, contribuindo para patogênese durante asmas fatais, por outro lado contribuem para imunidade contra helmintos porque são fonte de liberação de IL-4 e IL-13(OHNMACHT; VOEHRINGER, 2009).

Os basófilos expressam também FcεRI que reconhece a IgE e são ativados por complexos de IgE-antígeno, contribuindo também para reações de hipersensibilidade imediata (CRUVINEL *et al.*, 2010). A ativação dos basófilos é mediada pela reticulação de moléculas IgE ligadas a superfície da membrana do parasita. Após essa ativação os basófilos liberam seus grânulos tóxicos sobre o helminto, perfurando sua membrana (OHNMACHT; VOEHRINGER, 2009).

Uma característica das infecções por helmintos, é que eles induzem uma resposta Th2 forte, caracterizado pelo aumento das células CD4+ que segregam citocinas como IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 que fazem o número de

eosinófilos, mastócitos e basófilos aumentarem no sangue e no local da infecção, como intestino e fígado por exemplo. Porém, a característica das infecções por helmintos é o aumento das quantidades de IgE no soro do indivíduo infectado (ERB, 2007).

Em resposta aos helmintos, o sistema imunológico tenta criar um ambiente inabitável no lúmen intestinal para que os vermes sejam expelidos do corpo, neste caso as interleucinas IL-3 e IL-4 induzem a expressão de vários genes e moléculas de sinalização dependente de STAT6 o que leva a uma produção de IgE e IgG1, moléculas similares resistina e trevo intestinal fator 2 promovem a ativação do músculo liso e a produção de muco pelas células caliciformes intestinais onde o verme deslizará pelo intestino. Neste caso a ação dos basófilos se dá pela liberação das citocinas IL-3 e IL-4 (VALDIVA-SILVA, 2012).

3.8 Neutrófilos

Os Neutrófilos são os granulócitos mais abundantes no sangue, com ação importante nas fases precoces de infecções e reações inflamatórias. Possuem grânulos azurófilos ou primários, caracterizados pela presença de mediadores, como catepsina, elastase e defensinas; grânulos secundário, associado a secreção de lactoferrina, por exemplo; e grânulos terciários, tendo as proteínas catepsinas e gelatinases como principais. São as células que chegam mais rápido a um sítio de infecção, sendo atraídos por quimiocinas, como a IL-8, e ativados por vários estímulos diferentes, como micro-organismos, interleucinas, citocinas e outros (MACHADO, 2014). Essas células possuem em seu interior a mieloperoxidase, e outras substâncias com atividade microbiana (LIMA, 2015).

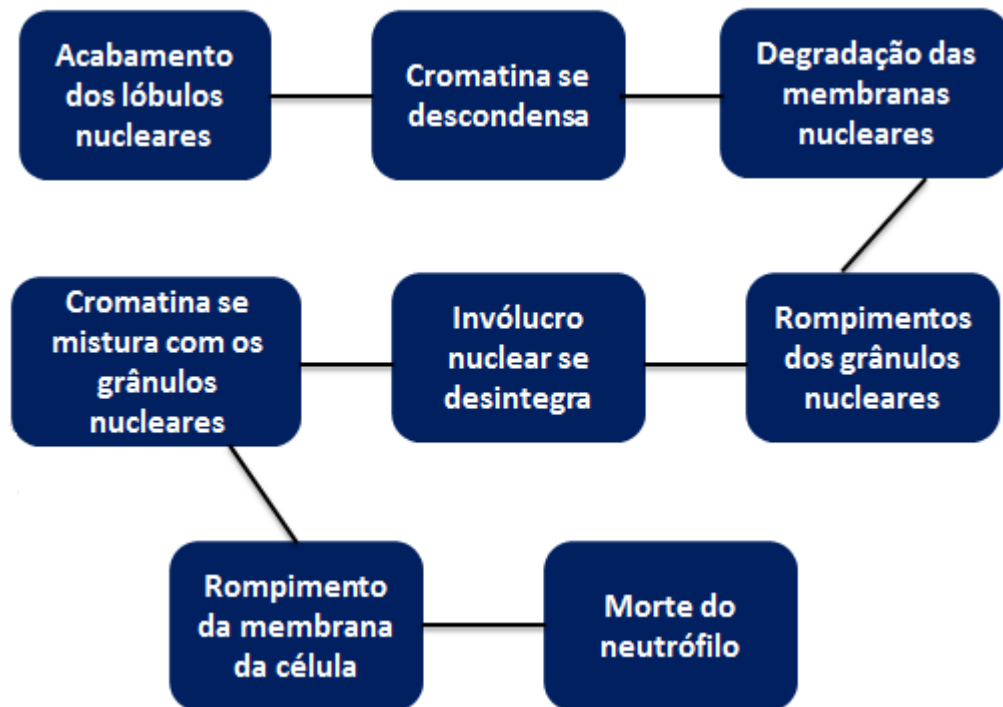
As atividades contra micro-organismos mais conhecidas dos neutrófilos é a fagocitose e a degranulação. Na defesa contra *Leishmania*, por exemplo, os neutrófilos fagocitam as formas promastigotas e são destruídas através do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que deriva do metabolismo oxidativo, hidrolases ácidas, proteases, peptídeos antimicrobianos e produção de óxido nítrico (NO). Quando esses granulócitos são infectados, os mesmos começam a liberar IL-8 e MIP- B, moléculas importantes para que mais neutrófilos e macrófagos sejam atraídos para o sítio de infecção (BACELLAR; CARVALHO, 2005).

Contudo, não são somente esses dois mecanismos de ataques realizados pelos neutrófilos. Recentemente foi descoberta uma terceira estratégia de ataque, essas células liberam armadilhas que prendem os invasores (como rede de pesca) e os atacam com várias substâncias, resultando na morte do patógeno. Essa armadilha é conhecida como NETs (*neutrophil extracellular traps* – armadilha extracelular de neutrófilos) (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

Netose é o termo que é usado para descrever a morte do neutrófilo para a formação de NETs. A *netose* é um tipo de morte celular porque os componentes do DNA e proteínas são liberados em forma de rede para o meio extracelular onde os micro-organismos são capturados ficando presos na rede. Essa estrutura em forma de rede não serve só para enlaçar os micro-organismos, mas também para concentrar moléculas antimicrobianas. Esse tipo de morte difere da necrose e apoptose porque não ocorre exposição de fosfatidilserina na membrana externa da célula e nem fragmentação do DNA. Além disso, pesquisas mostraram que o tratamento dos neutrófilos com inibidores de caspases e de necrose não interferiram no processo de NETose, mostrando que essas vias tem formas independentes, com o objetivo de impedir que o patógenose dissemine (LIMA, 2015).

Este processo é muito complexo, se inicia pelo acabamento dos lóbulos nucleares, a cromatina se descondensa, ocorre à degradação das membranas nuclear interna e externa com simultâneo rompimento dos grânulos, o invólucro nuclear se desintegra e a cromatina se mistura com as proteínas granulares. Finalizada pelo rompimento da membrana celular decorrendo na morte do neutrófilo e liberação da NET para o meio externo. É encontrada em torno de 24 proteínas nessa rede, a maioria delas são de origem granular, umas nucleares e, raramente citoplasmáticas. Para que ocorra esse processo é necessário a formação de EROs sintetizado pela enzima NADPH oxidase. Nos neutrófilos dos pacientes com doença granulomatosa crônica, por exemplo, possui o gene que gera NADPH oxidase alterado fazendo com que os neutrófilos não realizem sua ação microbicida com eficiência (ANDRADE; PENAFORTE; VELOSO, 2016) Como mostra o **fluxograma 1**.

Fluxograma 1. Processo de formação do NET.



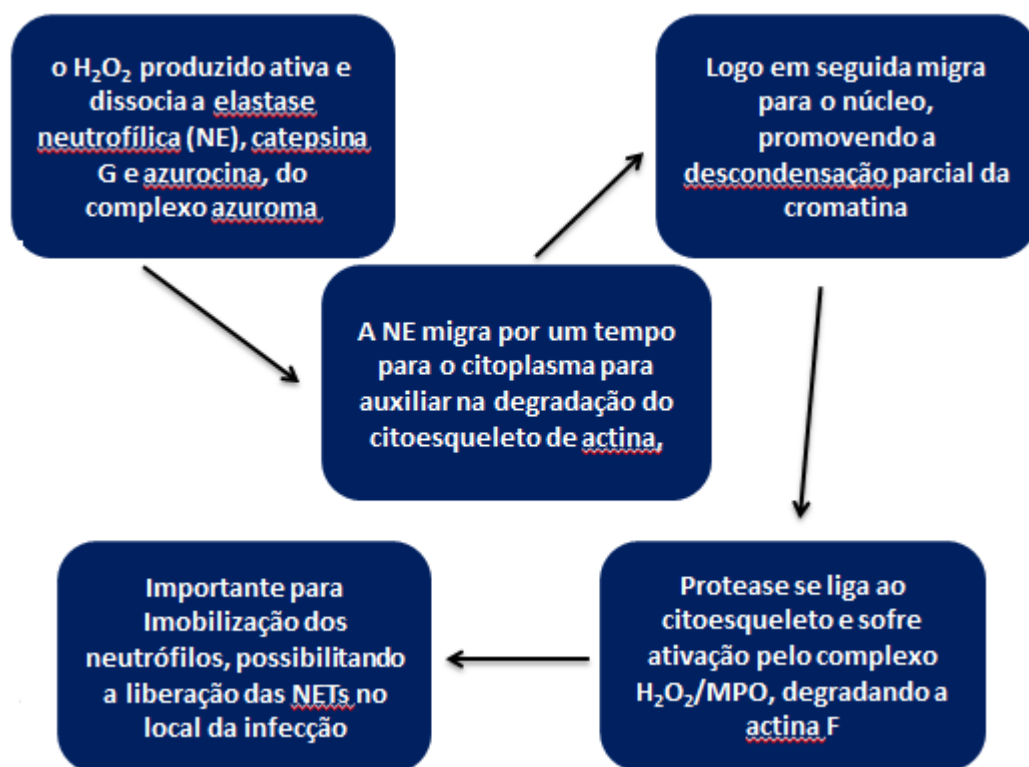
FONTE: DA AUTORA (2016).

Em resposta aos parasitas, no caso das *Leishmanias*, já se sabe que elas são capazes de induzir a formação das NETs por neutrófilos de sangue humano, e que o aumento da proporção desses protozoários, em relação as células de defesa, induzia a formação de mais redes. Em um teste para saber se a armadilha realmente resultava na morte do parasita, foi adicionado uma enzima chamada de DNase, que em contato com a armadilha desfez toda a estrutura diminuindo o índice de morte do protozoário. Em termos de mecanismo de morte da *Leishmania* no caso, houve uma avaliação da ação das proteínas na rede, e viu-se que as histonas e calprotectina quando tratadas com um anticorpo que neutralizava seus efeitos, a sobrevivência desse parasito aumentou mesmo preso nas redes íntegras (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

Quando ocorre a ativação da NETose, o H_2O_2 produzida ativa e dissocia a elastase neutrofílica (NE), catepsina G e azurocina, do complexo azuroma (contém mieloperoxidase (MPO), lactoferrina, lisozima e proteinase 3). A NE migra por um tempo para o citoplasma para auxiliar na degradação do citoesqueleto de actina, e logo em seguida o núcleo, promovendo a descondensação parcial da cromatina. Depois da saída dos grânulos, a protease se liga ao citoesqueleto e sofre ativação pelo complexo H_2O_2 /MPO,

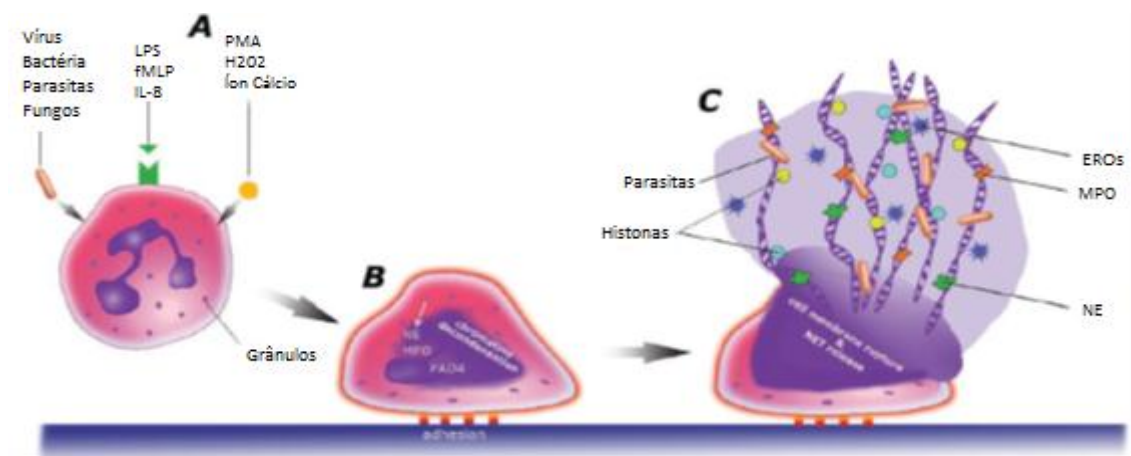
degradando a actina F. Essa atividade é importante para imobilizar os neutrófilos, possibilitando a liberação das NETs no local da infecção. A ausência desses compostos, como por exemplo, a NE ou MPO e H_2O_2 , não produz a NET. Como mostra o Fluxograma 2, Figura 4 e Figura 5 (ANDRADE; PENAFORTE; VELOSO, 2016).

Fluxograma 2. Esquema molecular da formação do NET.



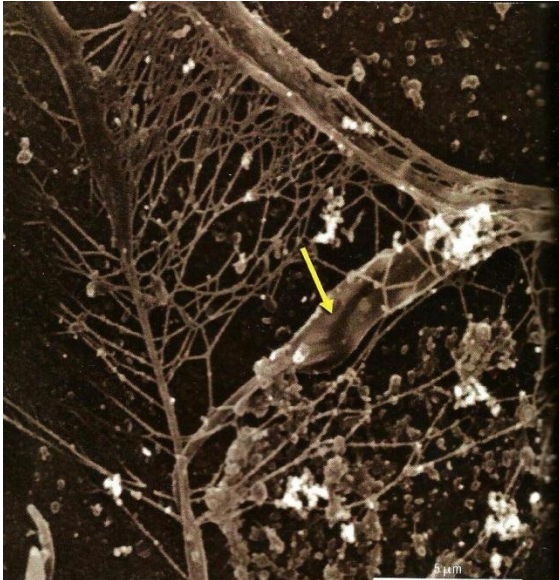
FONTE: DA AUTORA (2016).

Figura 4: Mecanismo de liberação de NET (MPO - Mieloperoxidase; EROs – espécie reativa de oxigênio; NE – elastase de neutrófilos).



FONTE: HAUTE (2015).

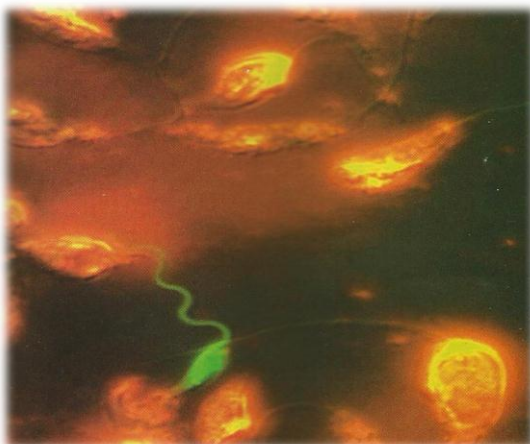
Figura 5. *Leishmania* presa em uma rede extracelular produzidas pelos neutrófilos. Imagem por microscopia eletrônica.



FONTE: NASCIMENTO (2011).

As histonas são as proteínas em maiores quantidades nas NETs, o mecanismo de toxicidade dessas proteínas não foi exatamente claro, porém as histonas são proteínas catiônicas, então há uma possibilidade de que elas se associem as membranas microbianas, rompendo-as ou tornando-as mais frágeis e suscetíveis a outros ataques (BRINKMANN *et al.*, 2004) **figura 6**.

Figura 6. Histonas isoladas. Demonstração de que essas proteínas são capazes de matar protozoários do gênero *Leishmania sp.* Parasitas vivos (em verde) e mortos (em laranja e amarelo).



Contudo, os micro-organismos criaram estratégias de escape da armadilha extracelular dos neutrófilos. Como o exemplo de algumas bactérias que liberam a enzima DNase para que a rede seja degradada e ela volte a circular. No caso da *Leishmania*, em um estudo foi descoberto que o seu glicolípido (LPG) expresso na membrana induz a formação das NETs e a enzima 3' nucleotidase/ nuclease(3'NT/nu), que foi descrito para ser envolvido na alimentação e infecção do parasita. E mostrou também que a *Leishmania infantum* pode escapar das NETs através da atividade da 3'NT/nu, atribuindo assim uma nova função para essa enzima (GUIMARÃES-COSTA *et al.*, 2014).

Mesmo este processo de NETose sendo muito importante na imunidade para proteger o organismo de infecções, a produção reduzida ou excessiva pode ter vários efeitos adversos, como doenças inflamatórias crônicas, doenças autoimunes e vários tipos de cânceres. Devido a isso, mecanismos reguladores parecem participar na modulação para liberação dessas redes (ANDRADE; PENAFORTE; VELOSO, 2016).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os parasitas são um grande problema de saúde pública, principalmente em regiões onde o saneamento básico é precário onde a comunidade fica exposta a infecções recorrentes por diversos tipos de parasitas como o da Malária, Doença de chagas, Toxoplasmose, Esquistossomose entre outros.

Por sorte o organismo humano possui um sistema imunológico muito eficiente e seus métodos de ataque e proteção são cruciais para manter a homeostasia do organismo.

Como foi de relato neste trabalho, a imunidade inata possui estratégias bem elaboradas no combate aos parasitas invasores, nos quais suas células de defesa estão prontamente ativas para iniciar um ataque que resulte na eliminação do patógeno. Os três métodos mais citados aqui foi a fagocitose, degranulação e netose, cada uma desses processos possui mecanismos diferentes para de formação e ataque.

A fagocitose é muito bem realizada pelos macrófagos e outras células da resposta inata, de modo que em contato com o parasita ela o engolfa mantendo-o dentro de fagossomo onde irá sofrer ações de enzimas lisossomais e reativos intermediários de oxigênio e nitrogênio. Mesmo o macrófago sofrendo um processo de evasão por alguns parasitas, ele recebe apoio de outras células da imunidade tanto inata quanto adaptativa através de citocinas para concluir o processo de morte do patógeno.

A degranulação pelos eosinófilos é o um processo que mostra que há uma interação entre as imunidades inata e adaptativa, de modo que para esse processo ser realizado é necessário a produção de anticorpos do tipo IgE pelos linfócitos B. Após a marcação dos helmintos por esse anticorpos os eosinófilos reconhecem pelo seu receptor específico liberando seus grânulos citoplasmáticos resultando na morte do verme.

A netose é um mecanismo bem diferenciado dos neutrófilos, quando em contato com o parasito a uma mudança estrutural em seus núcleos liberando seu DNA em forma de rede, onde o parasita fica preso sofrendo ações enzimáticas de proteínas nucleares como histonas e elastase, impedindo a disseminação do parasita e levando-o a morte.

5. REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K. **Imunologia celular e molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ANDRADE, F.F.D.; PENAFORTE, C.L.; VELOSO, A.C. Mecanismos moleculares de formação das armadilhas extracelulares dos neutrófilos e seu papel na imunidade inata. **Arquivo Ciência e Saúde**, Belo Horizonte, v. 23, n. 2, p. 03 – 08, Abr/Jul. 2016.

BACELLAR, O.; CARVALHO, E.M. Imunopatogênese da Leishmania Visceral. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 75, n. 1, p. 24 – 34 jan./jun. 2005.

BARRAL, A. **Resposta imune contra parasitas**. Disponível em: http://www.medicina.ufba.br/imuno/aulas/2005_01_03.pdf. Acesso em: 17 out 2016.

BARROS, M.P., *et al.* Mecanismos específicos de patogenicidade de protozoários intracelulares: *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium* spp. **Revista Liberato**, Novo Hamburgo, v. 3, n.20, p. 01-19, Jul/Dez. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/GBDIP001_total.pdf. Acesso em: 17 out. 2016.

BRINMANN, V.*et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria. **Science**, Washington, v. 303, n. 5663, p. 5 a 1532, Mar. 2004.

BRINKMANN, V.; ZYCHLINSKY, A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin?. **The Journal of Cell Biology**, Alabama, v. 198, n. 5, p. 83 a 773, Set. 2012.

CASTELLANO, L.R.C. Resposta imune anti-Leishmania e mecanismos de evasão. **Vitae Academia Biomédica Digital**, Caracas, n.25, p. 1-10, Out. 2005.

CASTIÑHEIRAS, T.M.P.P., MARTINS, F.S.V. **Infecções por helmintos e enteroprotzoários.** Disponível em: <http://www.cives.ufrj.br/informes/helmintos/hel-0ya.pdf> . Acesso em: 15 out 2000.

COELHO-CASTELO, A.A.M. *et al.* Resposta imune a doenças infecciosas. **Revista Medicina de Ribeirão Preto.** Ribeirão Preto, v. 42, n. 2, p. 42-127, Jun. 2009.

CORDEIRO, C. A. *et al.* Imunologia da retinocoroiditexoplásmica. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia.** Belo Horizonte, v. 73, n. 6, p. 548-551, Out. 2010.

CRUVINEL, W.M. *et al.* Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia,** São Paulo, v. 50, n. 4, p. 61 – 434, Maio 2010.

EDWARDS, A.D., *et al.* Microbial Recognition Via Toll-Like Receptor-Dependent and -Independent Pathways Determines the Cytokine Response of Murine Dendritic Cell Subsets to CD40 Triggering. **The Journal of Immunology,** Bethesda, v. 169, n. 7, p. 3652 a 3660, Out. 2002.

GUIMARÃES-COSTA, A.B. *et al.* 3'-nucleotidase/nuclease activity allows Leishmania parasites to escape killing by Neutrophil Extracellular Traps. **Infection and Immunity,** Washington, v. 82, n. 4, p. 1732 a 1740, Fev. 2014.

HAUTE, G.V. **Efeito do ácido gálico sobre a apoptose e formação de NETs de neutrófilos.** 64f. Mestrado. Programa de pós-graduação em Medicina e ciências da saúde. Rio Grande do Sul, 2015.

HOGAN, S.P. *et al.* Eosinophils: biological properties and role in health and disease. **Clinical and Experimental Allergy.** Oxford, v. 38, n. 5, p. 709-750, Jun. 2008.

HYDE, R.M. **Imunologia.** 4. Ed. Rio de Janeiro: Kogan, 2002.

INFOESCOLA. **Sistema Imunológico**. São Paulo, 2016. Disponível em: <http://www.infoescola.com.br>. Acesso em: 17 out 2016.

ITURRY-YAMOTO, G.R.; PORTINHO, C.P. Sistema complemento: Ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. **Revista da associação médica brasileira**. São Paulo, v. 47, n. 1, p. 41 -51, Jan./Mar. 2001.

JOBIM, M.; JOBIM, L.F.J. Células natural killer e vigilância imunológica. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4 (suplemento), p. S58, 2008.

LIMA, M.P.L. **Estudo do envolvimento do receptor nuclear PPAR gama no controle de infecções**. 68f. Mestrado. Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro, 2015.

LOURDES, R.A. **Aspectos parasitológicos, imunológicos e moleculares da resposta dependente do receptor do tipo Toll 9 na infecção experimental por cepas de diferentes linhagens de *Trypanosoma cruzi***. Doutorado. 154f. Programa de pós-graduação em parasitologia. Belo Horizonte, 2013.

MACHADO, P.R.L. *et al.* Mecanismo de resposta immune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-662, Nov/Dez. 2004.

MOL **Microscopia OnLine**. Características e componentes do tecido conjuntivo – 2. São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.icb.udp.br>. Acesso em: 7 out 2016.

NASCIMENTO, M.T.C.; GUIMARÃES-COSTA, A.B.; SARAIVA, E.M. Armadilhas geradas por neutrófilos prendem e matam micro-organismos. **Ciência Hoje**. Rio de Janeiro, v. 48, n. 285, p. 30 – 35, Set. 2011.

OHNMACHT, C.; VOEHRINGER, D. Basophil effector function homeostasis during helminth infection. **Blood**, Munique, v. 113, n. 12, p. 1-11, Mar. 2009.

OLIVEIRA, S.M. **Resposta imuno-alérgica de pacientes com esquistossomose em região de baixa endemicidade.** 141f. Pós-graduação em patologia. Fortaleza, 2011.

PEREIRA, J.M.S. **Imunologia.** Disponível em: <http://cloud.fciencias.com/wp-content/uploads/2014/11/Imunologia-SEBENTA.pdf>. Acesso em: 17 out. 2016.

POGLIARONE, A.C. **Imunidade Inata.** Mestrado. 6f. Programa de pós-graduação em imunologia básica aplicada. Ribeirão Preto, 2012.

RECH, R.R.; GRAÇA, D.L. Mastócitos em condições normais e patológicas. **Veterinária Notícias.** Uberlândia, v. 12, n. 1, p. 51 a 60, Jan./Jun. 2006.

SARMENTO, R.R. **Interação do *Trypanossoma cruzi* com a resposta imune inata.** Mestrado. 74f. Programa de pós-graduação em patologia. Uberaba, 2008.

URBAN, B.C.; TODRYK, S. Malária pigment paralyzes dendritic cells. **Journal of Biology.** Oxford, v. 5, n. 4, p. 1-4, Abr. 2006.

YAOCHITE, J.N.U. **Imunidade aos agentes infecciosos.** Pós-graduação. 6f. Programa de pós-graduação em imunologia básica e aplicada. Ribeirão Preto, 2012.