

RESPOSTA IMUNE A C. PSEUDOTUBERCULOSIS E PAPEL DOS MACRÓFAGOS

Andréia de Souza

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Marcos Silva

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Estadual da Bahia (UNEB)

Vera Vale

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Estadual da Bahia (UNEB)

Antônio Pedro Froes

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Soraya Trindade

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Estadual de Feira de Santana – Bahia (UEFS)

Lília Moura-Costa

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

José Tadeu Raynal

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Roberto Meyer

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

RESUMO

Corynebacterium pseudotuberculosis é uma bactéria intracelular facultativa com capacidade sobreviver e se multiplicar dentro de macrófagos, é o agente causador da linfadenite caseosa, doença infectocontagiosa crônica de ocorrência mundial, que acomete principalmente caprinos e ovinos, caracterizada pela formação de granulomas. Além dos caprinos e ovinos, o microrganismo pode causar também a linfangite ulcerativa em equinos e granulomas superficiais em bovinos e suínos.

A formação do granuloma é parte do mecanismo de defesa do hospedeiro para limitar a disseminação do microrganismo, as lesões granulomatosas são formadas por um centro necrótico contendo material de consistência caseosa, cercado por camadas concêntricas de células do sistema imune, delimitado por uma cápsula de tecido conjuntivo . Além disso, a transmissão pode ocorrer também pela entrada do agente etiológico pelas mucosas, por infecção via oral e respiratória, ou por aerossol de granulomas pulmonares sobre a pele de animais que sofreram lesões. A LC é responsável por significativos prejuízos econômicos para a cadeia produtiva de ovinos e caprinos no mundo todo . As perdas econômicas são evidenciadas através da diminuição da produção de carne e leite, desvalorização da pele devido a cicatrizes, depreciação da lã, deficiência nos índices reprodutivos do rebanho, retardo no desenvolvimento dos animais, custo das drogas e da mão de obra para tratar os granulomas superficiais. Na forma visceral, a doença acomete órgãos, levando ao quadro de perda de peso crônica podendo levar a morte do animal e/ou condenação da carcaça na linha de abate . No Brasil, especialmente na região nordeste que possui a maior concentração de rebanhos do país, a LC causa grandes prejuízos, principalmente para os pequenos criadores que têm a caprinocultura como sua principal fonte de renda familiar. Conhecer o processo de interação da Cp com o macrófago permite compreender os mecanismos de sinalização que ocorre nos macrófagos que são essenciais na defesa do hospedeiro, responsáveis por iniciar a resposta imune inata contra microrganismos, através do reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno que interagem com receptores específicos para componentes bacterianos, como os receptores semelhante ao toll.

Palavras chaves: *Corynebacterium pseudotuberculosis*, macrófagos, defesa, hospedeiro.

INTRODUÇÃO

A Linfadenite Caseosa (LC) é uma doença crônica, infectocontagiosa, que acomete pequenos ruminantes, caracterizada pela formação de granulomas em linfonodos e vísceras, causada por uma bactéria gram-positiva, intracelular facultativa de macrófagos, a *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Esta enfermidade acarreta sérias perdas econômicas para as atividades de criação de ovinos e caprinos, e é reconhecida como doença de importância mundial em decorrência da alta prevalência e pelos prejuízos econômicos nos rebanhos, devido a diminuição da produção de leite, carnes e eficácia reprodutiva, desvalorização da pele, condenação de carcaças e nos casos mais graves morte do animal (Meyer et al., 2002; D'afonseca et al., 2008). No Brasil a LC é endêmica e há dificuldades associadas com

o controle e prevenção tratando-se de um sério problema para a caprinocultura nacional, atividade desenvolvida em grande parte por pequenos produtores nordestinos, prejudicando a economia de subsistência regional, onde esta atividade assume uma importância social. Este fato aliado a inexistência de vacinas eficientes na indução de imunoproteção, incentiva pesquisas em busca do melhor entendimento da relação parasita-hospedeiro, além de aspectos da patogênese e virulência desse microorganismo no intuito de aprimorar vacinas e testes imunodiagnósticos. São indicadores importantes dessa relação a interação entre as variantes atenuada e selvagem de *C. pseudotuberculosis* com sua célula hospedeira, uma vez que os macrófagos desempenham importante papel no início da resposta imune inata e orientação da resposta imune adaptativa, essencial para combater a infecção por patógenos intracelulares através da indução de resposta tipo Th1, que aumenta os mecanismos microbicidas dos macrófagos (Autenrieth et al., 1996; Igwe et al., 1999; Kerschen et al., 2004).

CORYNEBACTERIUM PSEUDOTUBERCULOSIS - CARACTERÍSTICAS GERAIS

O gênero *Corynebacterium* pertence à família *Corynebacteriaceae* (*Actinomycetae*), na qual estão incluídos os gêneros *Nocardia*, *Rhodococcus* e *Mycobacterium* (Paule et al., 2004; Mckean et al., 2005; D'afonseca et al., 2008).

Corynebacterium pseudotuberculosis é uma bactéria intracelular facultativa de macrófagos, que se caracteriza como um bacilo Gram-positivo curto (0,5 a 0,6 µm por 1 a 3 µm), imóvel, pleomórfico, desprovido de esporos, anaeróbio facultativo. Pode se apresentar na forma cocóide, isolado, formando grupamentos irregulares ou em paliçada (Collett, Bath, Cameron, 1994; Baird & Fontaine, 2007).

No meio de cultura ágar sangue ovino ou bovino, *C. pseudotuberculosis* é isolado a partir de 48 horas de incubação, apresentando colônias brancas ou opacas, rodeadas por delicado halo de beta-hemólise. Após 72 horas de incubação, as colônias podem atingir 2 a 3 mm de diâmetro e assumem coloração creme-amarelada (Quinn et al., 1994; Moura-Costa, 2002; Pugh, 2004). A adição de soro fetal bovino, extratos de leveduras, triptona ou albumina ao caldo infusão cérebro-coração (BHI) favorecem a multiplicação do microorganismo (Batey, 1986; Dorella et al. 2009; Carvalho et al., 2013). Seu crescimento ótimo ocorre em temperatura de 37°C e em pH de 7,0 a 7,2 (Quinn et al., 1994; Dorella et al., 2006b). Bioquimicamente, *C. pseudotuberculosis* é catalase e urease positiva, fermenta carboidratos (maltose, manose, glicose), sem produção de gás, é beta-hemolítica e produz a exotoxina fosfolipase D (PLD) (Songer, 1988; Moura-Costa, 2002; Abreu et al., 2008).

C. pseudotuberculosis possui dois biótipos denominados *ovis* e *equi*. O biótipo *equi* possui capacidade de reduzir o nitrato a nitrito, enquanto o biótipo *ovis* não reduz este substrato. O biótipo *equi* infecta preferencialmente os equinos, enquanto o biótipo *ovis* acomete os ovinos e caprinos (Batey, 1986; Belchior, *et al.*, 2006). Os bovinos podem ser infectados pelos dois biovars, com predomínio do biótipo *equi* (Costa *et al.*, 1998; Radostits *et al.*, 2007; Guimaraes *et al.*, 2011).

C. pseudotuberculosis apresenta lipídios ou ácidos corinomicólicos associados à parede celular à semelhança do ácido micólico de *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de não apresentar álcool-ácido resistência (Moura-Costa, 2002). Esta fração lipídica da parede bacteriana é responsável por uma proteção mecânica e bioquímica da ação das enzimas hidrolíticas dos lisossomos, permitindo assim a resistência à digestão enzimática, bem como sobrevivência como um patógeno intracelular facultativo em macrófagos. Esses lipídios potencializam os efeitos citotóxicos no hospedeiro e estão diretamente relacionados a formação do granuloma, sendo reconhecidos como fator importante na virulência do microrganismo (Smith *et al.*, 1997; Williamson, 2001; Meyer *et al.*, 2005). Esses lipídios podem também ter ação letal sobre os macrófagos, por ação tóxica direta sobre estas células (Billington *et al.*, 2002; Paule *et al.*, 2004; Baird & Fontaine, 2007).

Outro importante fator de virulência de *C. pseudotuberculosis* é a exotoxina hemolítica fosfolipase D, que atua na disseminação bacteriana e sobrevivência no hospedeiro (Mcnamara *et al.*, 1994). Esta toxina é capaz hidrolisar a esfingomiéline, um importante componente estrutural de membrana, o que compromete as células do endotélio vascular, aumentando a permeabilidade e favorecendo a disseminação do patógeno a partir do local inicial da infecção (Pépin *et al.*, 1989; Hodgson *et al.*, 1999; Baird & Fontaine, 2007). Além de auxiliar na disseminação, essa exotoxina provoca também uma reação inflamatória intensa (Tambourgi, 2006). A fosfolipase D demonstra uma atividade hemolítica em sinergia com a fosfolipase C de *Rhodococcus equi* (Songer, 1997). Outras atividades biológicas da PLD foram associadas à formação de necrose após injeção intradérmica, a inibição da migração e mortalidade neutrofílica e a aderência a eritrócitos (Yozwiak & Songer, 1993).

A espécie e higidez dos animais, os biótipos do microrganismo, a capacidade de manutenção no interior de fagócitos, o estabelecimento de lesões granulomatosas, aliadas à ação da enzima fosfolipase D, provavelmente determinam a patogenicidade do microrganismo e o estabelecimento das infecções nos animais (Moura-Costa, 2002; Radostits, *et al.*, 2007).

PATOGÊNESE

Corynebacterium pseudotuberculosis é o agente causador da linfadenite caseosa (LC), doença infectocontagiosa crônica de ocorrência mundial, que acomete principalmente caprinos e ovinos, caracterizada pela formação de granulomas (Williamson, 2001; Paton et al., 2005; Alves, Santiago, Pinheiro, 2007).

Além dos caprinos e ovinos o microrganismo pode causar também a linfangite ulcerativa em equinos e granulomas superficiais em bovinos e suínos (Smith & Sherman, 1994; Jesse et al., 2011), já foram registrados raros casos humanos classificados como infecções ocupacionais, que não se estenderam além de uma linfadenopatia localizada (Liu et al., 2005; Mills et al., 1997; Peel et al., 1997; Baird & Fontaine, 2007).

O ingresso do agente etiológico ocorre principalmente através da pele ou mucosa ferida (Radostits et al., 2007; Baird & Fontaine, 2007). Após a entrada do microrganismo, a infecção segue com a disseminação da bactéria livre ou dentro de fagócitos até os linfonodos ou órgãos internos onde granulomas caseosos são desenvolvidos (McKean et al., 2005). Pode ocorrer a formação de granulomas em linfonodos superficiais (mandibular, parotídeo, retrofaríngeo, prescapular, popliteal e retromamário), caracterizando a forma superficial ou externa da LC e em linfonodos internos (mediastinal, lombar) ou em órgãos internos (pulmão, fígado, baço e rins), caracterizando a LC interna ou visceral, forma mais grave da doença (Menziez, 1998; Al-Gaabary, Osman, Oreiby, 2009; Guimarães et al., 2011). Pequenas lesões granulomatosas também podem ocorrer no local de acesso, comumente na região subcutânea (Kuria et al., 2001; Soares, et al., 2007). A distribuição da infecção do foco primário até os órgãos internos ocorre por via linfática e hematogênica (Collett, Bath, Cameron, 1994).

A localização dos granulomas depende principalmente da via de entrada do microrganismo (Arsenault et al., 2003). As lesões de cabeça e pescoço são mais comuns, nos caprinos. Em ovinos, a forma visceral da doença é mais frequente (Hirsh & Zee, 1999; Williamson, 2001).

Após fagocitose e fusão do fagossomo com o lisossomo, *C. pseudotuberculosis* continua a multiplicar-se dentro dos vacúolo, levando a morte celular e liberação da bactéria, o que resulta na lesão necrótica (Walker *et al.*, 1994; Souza *et al.*, 2011).

A formação do granuloma é parte do mecanismo de defesa do hospedeiro para limitar a disseminação do microrganismo (Batey, 1986; Pépin, 1991, Pekelder, 2000). As lesões granulomatosas são formadas por um centro necrótico contendo material de consistência caseosa, cercado por camadas concêntricas de células do sistema imune (macrófagos e linfócitos), delimitado por uma cápsula de tecido conjuntivo (Pépin *et al.*, 1994; Radostits *et al.*, 2007). Devido ao dano tecidual local e a fibrose extensa associada à persistência bacteriana, o granuloma também é considerado como um processo imunopatológico (Batey, 1986; Pépin, 1991).

A ruptura das lesões granulomatosas libera grande número de bactérias viáveis e a transmissão ocorre principalmente pelo contato físico direto do material caseoso do granuloma drenante dos animais infectados com a pele ferida dos animais sadios (Paton *et al.*, 1995; Simmons *et al.*, 1997; Baird & Fontaine, 2007). A contaminação do ambiente é importante na ocorrência da linfadenite caseosa (Brown, Olander, Alves, 1987), visto que as bactérias são capazes de sobreviver por extenso período de tempo (meses a anos) no ambiente, podendo ocorrer a transmissão de forma indireta, via fômites contaminados. Além disso, a transmissão pode ocorrer também pela entrada do agente etiológico pelas mucosas, por infecção via oral e respiratória, ou por aerossol de granulomas pulmonares sobre a pele de animais que sofreram lesões. O confinamento dos animais favorece a transmissão da infecção (Williamson *et al.*, 2001; Dorella *et al.*, 2006c; Motta *et al.*, 2010).

OCORRÊNCIA E IMPORTÂNCIA ECONÔMICA

A Linfadenite Caseosa ocorre em diversos países do mundo e tem grande importância naqueles que apresentam grande rebanho de caprinos e ovinos como Austrália, Nova Zelândia, Inglaterra, França, Holanda, África do Sul, Oriente Médio, Estados Unidos, Canadá, Venezuela, Uruguai, Brasil, entre outros (Arsenault *et al.*, 2003; Chirino-Zarraga, Scaramelli, Rey Valeirón, 2005; Belchior, *et al.*, 2006; Dorella *et al.*, 2006a; Ivanović *et al.*, 2009).

No Brasil, a linfadenite caseosa apresenta ocorrência variável (Riet-Corrêa et al., 2004). A região nordeste do Brasil é a que apresenta relatos de maior frequência de LC em decorrência provavelmente da grande concentração de ovinos e caprinos e do tipo de vegetação que contém espinhos (caatinga) que causariam ferimentos na pele e na cavidade oral dos animais, favorecendo a disseminação da doença, notadamente, em caprinos (Moura-Costa, 2002; Riet-Corrêa et al., 2004). No Estado da Bahia o estudo sorológico, realizado por Meyer (2004) em 19 municípios do semiárido baiano demonstrou a presença de anticorpos séricos contra *C. pseudotuberculosis* em 46,6% dos caprinos analisados.

A LC é responsável por significativos prejuízos econômicos para a cadeia produtiva de ovinos e caprinos no mundo todo (Arsenault et al., 2003). As perdas econômicas são evidenciadas através da diminuição da produção de carne e leite, desvalorização da pele devido a cicatrizes, depreciação da lã, deficiência nos índices reprodutivos do rebanho, retardo no desenvolvimento dos animais, custo das drogas e da mão de obra para tratar os granulomas superficiais. Na forma visceral, a doença acomete órgãos, levando ao quadro de perda de peso crônica podendo levar a morte do animal e/ou condenação da carcaça na linha de abate (Vale, et al., 2003; Arsenault et al., 2003; Radostits, et al., 2007; Baird & Fontaine, 2007).

No Brasil, especialmente na região nordeste que possui a maior concentração de rebanhos do país, com cerca de 91% da população de caprinos e 56% da população de ovinos (Alves & Pinheiro, 1997; IBGE, 2010), a LC causa grandes prejuízos, principalmente para os pequenos criadores que têm a caprinocultura como sua principal fonte de renda familiar (Moura-Costa, 2002; Meyer, 2004; Dorella et al., 2006a).

MACRÓFAGO: CARACTERÍSTICAS GERAIS

O macrófago é a principal célula diferenciada do sistema mononuclear fagocítico, constituindo um dos principais componentes do sistema imunológico e uma das primeiras linhas de defesa contra infecções, após as barreiras naturais da pele e mucosas (Zwilling & Eisenstein, 1994; Parslow et al., 2004; Sasmono & Hume, 2004).

Ontogeneticamente, os macrófagos são originários de células precursoras do saco vitelínico, migrando para o fígado, baço e medula óssea antes e logo após o nascimento. Nos indivíduos adultos, os macrófagos têm origem em uma célula pluripotente mieloide, presente na medula óssea, a partir da qual são originadas diferentes células progenitoras, entre elas as unidades formadoras de colônia de granulócitos e monócitos (UFC-GM) (Abbas, Lichtman, Pober, 2000). As UFC-GM dão origem aos monoblastos os quais se diferenciam em pró-monócitos que já apresentam capacidade de pinocitose e expressam uma série de receptores característicos de macrófagos. Os pró-monócitos, por sua vez, dão origem aos monócitos, que saem da medula óssea e ganham a circulação sanguínea (Lee; Wang; Milbrandt, 1996; Kennedy & Abkowitz, 1997).

Os monócitos permanecem na circulação por cerca de 1-3 dias, de onde migram para diversos tecidos, onde se diferenciam e formam uma população residente de macrófagos, com tempo de vida variando entre 2 e 4 meses (Fujiwara & Kobayashi, 2005; Tacke & Randolph, 2006).

Os macrófagos são caracterizados por fenótipo heterogêneo, consequência de ampla distribuição tecidual, diferenciação celular variada, resultante de adaptações aos microambientes onde residem, e resposta a muitos estímulos endógenos e exógenos (Gordon, 2003; Fujiwara & Kobayashi, 2005). Após penetrar nos tecidos, os macrófagos aumentam de tamanho, e seu diâmetro pode aumentar até cinco vezes, atingindo de 60 a 80µm. Verifica-se também o desenvolvimento de número extremamente grande de lisossomos no seu citoplasma, conferindo-lhe aspecto de saco repleto de grânulos (Auger, Ross, 1992).

Macrófagos residentes são denominados aqueles que não sofreram nenhum estímulo extracelular. Eles são células menores, quando comparadas à células ativadas, com poucas projeções citoplasmáticas, localizados em diversos tecidos saudáveis, incluindo os macrófagos do tecido conjuntivo, do fígado (células de Kupffer), do pulmão (macrófagos alveolares), dos linfonodos, baço, medula óssea, dos fluidos serosos (macrófagos pleurais e peritoneais), da pele (histiócitos, células de Langerhans), entre outros residentes em diferentes tecidos que mostram diferentes padrões de função (Stout & Suttles, 2004).

Macrófagos ativados caracterizam-se por apresentarem diversas alterações funcionais, bioquímicas e morfológicas. Estas células têm sua atividade metabólica e atividade fagocítica rapidamente aumentadas. Os macrófagos ativados são maiores que os não ativados, possuem maior habilidade

para se aderir e se distribuir, maior capacidade de endocitose e fusão de lisossomos com vacúolos endocíticos, aumento do consumo de oxigênio e produção de grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) (Fujiwara & Kobayashi, 2005; Gordon, 2007; Maurya et al., 2007).

Os macrófagos estão envolvidos em diversos processos como remodelamento tecidual durante a embriogênese, reparo de ferimentos, remoção de células lesadas, senescentes ou apoptóticas após uma agressão ou infecções, hemopoiese e homeostase, além de reconhecer e destruir células tumorais e fornecer uma linha de defesa contra microrganismos invasores, estando envolvidos em todas as fases da resposta imune (Klimp *et al.*, 2002; Hong *et al.*, 2005).

Durante o processo inflamatório, ocorre aumento do número de monócitos circulantes e da sua produção na medula óssea, assim como redução do tempo de permanência dos mesmos na circulação, uma vez que há migração dessas células para o foco da lesão (Grabher et al., 2007). No sítio inflamatório, o macrófago passa por um processo de ativação, tornando-se apto a desempenhar funções complexas como quimiotaxia, fagocitose, processamento e apresentação de antígenos, lise de parasitas intracelulares e imunomodulação através da produção de várias citocinas e fatores de crescimento (Gordon, 1995).

Existem duas formas distintas de ativação dos macrófagos: ativação clássica e ativação alternativa (Gordon, 2003; Mosser & Edwards, 2008). Macrófagos ativados pela via clássica, chamados M1, em geral produzem níveis elevados de IL-12 e baixos níveis de IL-10, participando como indutores e efetores de resposta imune Th1. A ativação "clássica" pode ocorrer em presença das citocinas interferon γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (tumor necrosis factor - TNF). Estas células apresentam atividades citotóxicas, resultado de sua capacidade de secretar ROS e RNS, como o óxido nítrico (NO), peroxinitrito (ONOO-), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e superóxido (O₂⁻) e citocinas pró-inflamatórias, com liberação de TNF, IL-1 e IL-6 (Edwards et al., 2006; Mosser & Edwards, 2008). Dessa maneira a ativação clássica de macrófagos estimula a fagocitose e capacidade de eliminar o patógeno (Gordon, 2003).

Mediadores distintos foram reportados como inibidores do desenvolvimento de células M1, atribuindo propriedades antiinflamatórias aos macrófagos, os quais são coletivamente designados M2, provenientes de uma ativação "alternativa". Células M2 referem-se a várias formas de ativação de macrófagos, incluindo aquelas após exposição a IL-4 e IL-13, e também a complexos imunes, IL-10 ou glicocorticóides (Gordon, 2003).

Geralmente, células M2 produzem níveis reduzidos de citocinas inflamatórias, secretam moléculas anti- inflamatórias, como IL-10 e TGF- β (Transforming growth factor- β), e induzem resposta imune Th2 (Mantovani et al., 2004). Sendo assim, a ativação alternativa leva a redução da fagocitose e capacidade de eliminar o patógeno e estão envolvidos em angiogênese e remodelamento de tecido (Gordon, 2003).

Os macrófagos derivados da medula óssea e os macrófagos peritoneais são as duas fontes mais convenientes para o isolamento de macrófagos. Os macrófagos da medula óssea são facilmente derivados a partir de precursores da medula óssea após 7 dias em cultura na presença de fator estimulador de colônia de macrófago e granulócito (Granulocyte- Macrophages-Colony Stimulant Factor - GM-CSF) (Weischenfeldt & Porse, 2008). Por outro lado, os macrófagos peritoneais, são facilmente obtidos da cavidade peritoneal de camundongos e purificados pela aderência em placas de cultura de plástico ou vidro (Figura 1). Além disso, a injeção de tioglicolato induz uma resposta inflamatória caracterizada pela presença precoce de neutrófilos, porém após 3-5 dias o peritônio se torna um microambiente com fácil isolamento de macrófagos elicitados (Souza et al., 2006; Ferreira, et al., 2007).

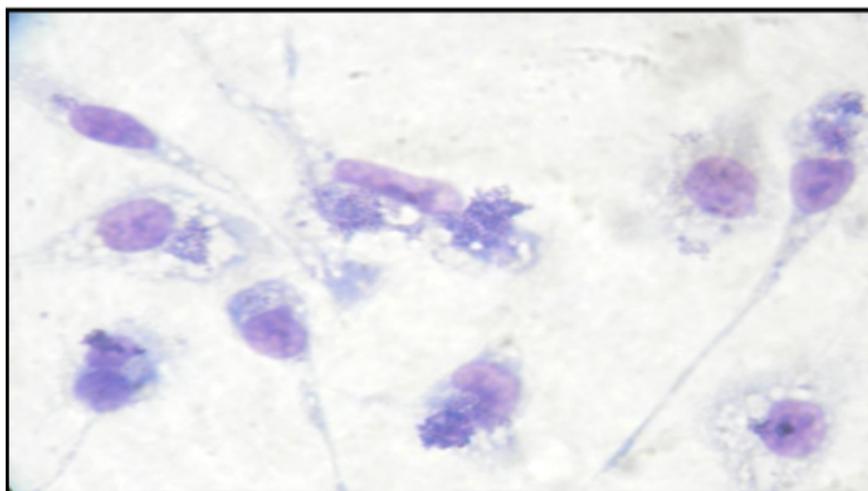


Figura 1. Macrófagos obtidos da cavidade peritoneal de camundongos CBA infectados por *C. pseudotuberculosis* corados pelo método de Wright Gimsan visualizados em microscópio óptico com aumento de 100x. Fonte: Arquivo do Autor.

RESPOSTA IMUNE A *C. PSEUDOTUBERCULOSIS* E PAPEL DOS MACRÓFAGOS

A importância das subpopulações de macrófagos para o funcionamento do sistema imune é absolutamente reconhecida (Unanue, 1997).

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do hospedeiro contra patógenos e os principais tipos celulares envolvidos incluem células NK (natural killer), neutrófilos e macrófagos (Lehrnbecher et al., 2008; Loose & Van De Wiele, 2009).

Os macrófagos são essenciais na defesa do hospedeiro (Nathan & Hibbs, 1991), responsáveis por iniciar a resposta imune inata contra microrganismos, através do reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno (Pathogen Associated Molecular Patterns – PAMPs) que interagem com receptores específicos para componentes bacterianos, como os receptores semelhante ao toll (Toll Like Receptors - TLR) (Taylor et al., 2005; Ottenhoff et al., 2005).

Vários tipos de receptores para padrões moleculares (Patterns Recognition Receptors – PRR) estão presentes em macrófagos e células dendríticas (DC) e, nesse contexto, os TLR têm alcançado posição de destaque na literatura científica atual. Os TLR são moléculas transmembranas que contêm um domínio externo à membrana com sequências ricas em leucina, particular para cada TLR, e uma cauda intracelular que mostra grande homologia com o domínio intracelular do receptor para a citocina IL-1 (IL-1R), chamada TIR (domínio Toll/IL-1R) (Gay & Keith, 1991; Jeannin, et al., 2008; Tukhvatulin et al., 2010). A ativação do TLR por seus ligantes induz o recrutamento de proteínas adaptadoras específicas (Carty et al., 2006). Essas proteínas adaptadoras transduzem o sinal do TIR, ativando quinase e fatores de transcrição como NF- κ B e STAT-1 (Yamamoto & Akira, 2004). Dá-se, dessa maneira, a produção de diferentes moléculas efetoras, citocinas pró-inflamatórias, entre outros mediadores, responsáveis pelas diferentes respostas geradas a partir do reconhecimento de estruturas padrões de patógenos (Kawai & Akira, 2011).

Uma grande variedade de citocinas é secretada pelos macrófagos. As interleucinas IL-1, IL-6, IL-8 e o TNF, modulam respostas imunes inatas e sinalizam linfócitos T, via IL-10, IL-12, entre outras a iniciar respostas específicas contra patógenos (Murtaugh & Foss, 2002). A IL-6 estimula a produção de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos e produção de neutrófilos (Leal et al., 1999; Dias et al., 2011). Essa citocina pró-inflamatória está envolvida na ativação de células T e diferenciação de células B (Van Snick, 1990). Segundo Rutherford (1993), a IL-6 tem um papel importante para a manutenção das células hematopoiéticas primitivas, particularmente das células da linhagem granulocítica-macrofágica.

O TNF- α e a IL-1 α atuam aumentando a permeabilidade vascular permitindo a passagem de células recrutadas da resposta imune inata, além de promover a ativação destas células. O TNF- α também pode atuar como indutor de coagulação, sendo um importante agente na formação de granuloma (Dias et al., 2011). A IL-1 também pode levar a proliferação linfocitária, em parte pela estimulação de outra citocina, a IL-2, de ativação de células T (Wood et al., 1993). A IL-2, além de estimular a proliferação dos linfócitos, atua aumentando a ação citolítica das células NK (Leal et al., 1999; Van Crevel et al., 2002).

O GM-CSF, aumenta o número de macrófagos além de promover ativação dessas células (Metcalf & Burgess, 1982; Zhan, et al., 1998). O maior efeito do GM-CSF nos monócitos e macrófagos é aumentar suas funções fagocíticas e metabólicas incluindo aumento da síntese de moléculas tóxicas e liberação de outras citocinas pró-inflamatórias. Por esse motivo, o GM-CSF tem um papel importante na resposta imune contra patógenos intracelulares (JONES, 1996). Sua atividade biológica primária é a indução de colônias maduras de granulócitos e/ou macrófagos (Metcalf & Burgess, 1982).

Dessa maneira, com o reconhecimento dos PAMPs pelos PRRs iniciam-se várias respostas rápidas ao sistema imune inato, como a fagocitose, a produção de compostos antimicrobianos e mediadores inflamatórios, como citocinas e óxido nítrico (NO), que agem matando o microorganismo. Entretanto, bactérias intracelulares, como é o caso de *C. pseudotuberculosis*, são resistentes à degradação dentro dos fagócitos e tendem a causar infecções crônicas (Tashjian & Campbell, 1983; Reinout et al., 2002). Com a persistência dos agentes infecciosos, tem-se início a uma resposta imune mais eficiente, a resposta imune adaptativa (ou adquirida) (Lehrnbecher et al., 2008; Loose & Van De Wiele, 2009).

Através da apresentação de antígenos às células T, e produção de diversas moléculas, macrófagos e DC orientam a resposta imune adaptativa, conduzindo para expansão e diferenciação de linfócitos específicos (Bronte & Zanoelo, 2005).

O processo de apresentação de antígeno envolve a ligação de peptídeos antigênicos a moléculas MHC II. Após a internalização dos antígenos por endocitose, complexos peptídeos/MHC II serão formados em diversas vesículas do sistema endossomal/lisossomal, principalmente nos compartimentos tardios.

Os fagossomos por si só possuem pequena atividade microbicida, e participarão de um processo de maturação que envolve uma série de complexos eventos de fusão de endossomos e lisossomos para a formação de fagolisossomos. A maturação do fagossomo resulta numa forte acidificação intravesicular, atividade proteolítica lisossomal e geração de ROS (Underhill & Ozinsky, 2002; Neild; Murata; Roy, 2005).

A subpopulação Th1 de linfócitos T CD4⁺ secreta IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-23 e TNF sendo responsáveis pela geração de uma resposta imune celular e ativação de macrófagos (Murtaugh, Foss, 2002). O IFN- γ estimula o macrófago a produzir NO efetivando a ação microbicida desta célula, tornando as células Th1 essenciais para o controle da fase crônica da infecção (Ottenhoff et al., 2005).

O IFN- γ tem sido descrito como o principal constituinte do fator de ativação de macrófagos (MAF). A ligação de TNF- α , GM-CSF ou IL-2 aos receptores na superfície de macrófagos fazem parte da atividade do MAF (Auger & Ross, 1992). Segundo Mosser e Edwards (2008), o IFN- γ pode ser produzido tanto durante uma resposta adaptativa pelos linfócitos Th1 ou TCD8⁺, ou durante uma resposta imune inata pelas células NK e macrófagos, porém de maneira mais transiente e incapaz de sustentar uma população de macrófagos ativados. Ademais, o IFN- γ aumenta a exibição de MHC de superfície e de receptores Fc e ativa quinases que, por sua vez, ativam fatores de transcrição, além de induzir a expressão de moléculas co-estimulatórias (Meyer et al., 2005; Abbas; Lichtman; Prober, 2008). A IL-12 induz a produção de IFN- γ pela imunidade celular adquirida e inata (Okamura et al., 1998). Essa citocina age sinergicamente em

uma variedade de células, incluindo, macrófagos, DC, células T e células NK estimulando a produção de IFN- γ , TNF e IL-2 e espécies reativas intermediárias oxidativas (Airoldi et al., 2000). Subsequentemente, a IL-12 pode induzir a produção de IL-10 nos linfócitos e fagócitos, por sua vez, a IL-10 inibe ou regula a produção de IL-12 (TRINCHIERI, G., 1997). Estudos sugerem o envolvimento de IL-12 (p40), IL-23 e IL-27 na defesa do hospedeiro contra infecção causada por *Mycobacterium tuberculosis*. IL-27 parece ter propriedades biológicas similares a IL-12, que incluem potencialização da produção de IFN- γ por células NK e células T (Kawakami, 2004).

O TNF- α não somente potencializa a produção de IFN- γ , como também aumenta a síntese de NO pelos macrófagos ativados por IFN- γ (Kawakami, 2004). O TNF- α age em sinergia com o IFN- γ e promove a morte de bactéria intracelular (Silva et al., 1995). Hernandez e colaboradores (1994) sugerem que a ação do TNF- α depende do perfil de citocinas predominante no momento em que ocorreu a indução de resposta imune via célula T. Na presença de uma resposta puramente Th1, o TNF- α possuiria um papel protetor comportando-se como um ativador de macrófagos e em presença de uma resposta do tipo Th1, Th2 ou Th0, o TNF- α possuiria um papel maléfico comportando-se como causador do dano tissular.

Os macrófagos ativados convertem o oxigênio molecular em ROS e RNS, principalmente o óxido nítrico, os quais são altamente reativos na oxidação de agentes que destroem os microrganismos. Estes são considerados os mecanismos microbicidas mais importantes gerados pelos fagócitos profissionais (Espey et al., 2002; Remer et al., 2005).

Dessa maneira, a resistência adaptativa a infecções causadas por bactérias intracelulares facultativas está relacionada a células T CD4 e, mais especificamente, aos clones produtores de citocinas padrão Th1, principalmente pela produção de IFN- γ e TNF- α que aumentam a atividade bactericida dos macrófagos, além de estimular linfócitos T CD8, que participam do mecanismo de defesa através da citotoxicidade, destruindo os macrófagos infectados (Silva et al., 2001; Machado et al., 2004; Vale, 2005).

A subpopulação de linfócitos Th2, as quais produzem IL-4, IL-13 e IL-5, apresentam uma menor importância na imunidade protetora contra os patógenos intracelulares (Murtaugh, Foss, 2002; Varin

& Gordon, 2009). Entretanto o desenvolvimento de um perfil Th2 também é necessário, principalmente por atuar na formação de granulomas, de maneira que, a formação destes está ligada à expressão de citocinas como IFN, TNF, IL-4, IL- 2 e MCP-1 (Pépin et al., 1997).

A IL-4 pode ativar um tipo de macrófago que estaria basicamente envolvido no reparo tecidual, estimulando fibroblastos e promovendo deposição de matriz extracelular que atuaria na formação do granuloma (Wynn, 2004; Mosser & Edwards, 2008). Os macrófagos tratados *in vitro* com IL-4 e IL-13, citonas pró-inflamatórias e são menos eficientes que os macrófagos classicamente ativados em produzir radicais tóxicos de oxigênio e nitrogênio (Edwards et al., 2006). Os macrófagos de reparação tecidual podem ser prejudiciais ao hospedeiro quando a produção de matriz extracelular é desregulada, levando a fibrose, que em alguns órgãos como pulmões, rins e fígado podem ser relacionadas com doenças crônicas (Mosser & Edwards, 2008).

O subgrupo (Th3) de células T CD4+, denominado células T regulatórias (T reg), têm efeitos inibitórios na ativação de células T naïve antígeno específicas, o que é parcialmente mediado por IL-10 e TGF- β (Groux et al., 1997). Segundo Shevach (2000) essas células T reg são essenciais para o controle da resposta imune.

Apesar da IL-10 ser considerada como pertencente prioritariamente ao perfil das células T regulatórias, esta citocina pode ser produzida por células NK, monócitos, macrófagos, células dendríticas, linfócitos B, principalmente por células Th2 e durante infecções crônicas pelas células Th1 (Carter et al., 2011; Motomura et al., 2011).

A IL-10 regula negativamente a citotoxicidade da célula T e a produção de IL-12, TNF e IFN- γ e também diminui a apresentação de antígenos para as células T (Fiorentino et al., 1991; Pestaka et al., 2004). De acordo com Hesse e colaboradores (1999) a IL-10 produzida em resposta a bactérias gram-positivas é simplesmente um mecanismo de feedback negativo induzido pela produção abundante de IL-12. A IL-10 também estimula a maturação de células B e produção de anticorpos (Rousset et al., 1992; Wilson, et al., 2007).

A IL-10 atua também na regulação da formação de fibrose, importante para a formação do granulo-

ma, mediada por IL-4, Nessa regulação do granuloma a IL-10 interage com as citocinas do perfil Th1 como IFN- γ suprimindo a deposição de colágeno (Wynn, 2004; Mosser & Edwards, 2008).

Nesse contexto, macrófagos regulatórios podem surgir durante os estágios tardios de uma resposta imune adaptativa e sua principal função parece ser a de amortecer a resposta imune e limitar a inflamação (Martinez et al., 2008).

Ademais, estudos em caprinos, em ovinos e em murinos revelam que durante a infecção por *C. pseudotuberculosis* há uma forte resposta imune humoral. Entretanto é consenso que a resposta humoral isoladamente não é capaz de eliminar a infecção, embora seja extremamente importante quando associada à resposta celular (Muckle et al., 1992).

Segundo Machado e colaboradores (2004) esses anticorpos não interferem com a multiplicação do organismo, mas são capazes de impedir a disseminação da infecção do local de inoculação para órgãos internos. Adicionalmente, em associação com o complemento, os anticorpos podem lisar bactérias e funcionar como opsoninas, facilitando a fagocitose. Sabe-se, entretanto, que para proteção efetiva o desenvolvimento de uma resposta celular duradoura é fundamental (Simmons et al., 1997).

Enfim, a imunidade a patógenos intracelulares, como é o caso de *C. pseudotuberculosis* é atribuída a mecanismos básicos como o inato e o adaptativo, este último sendo mediado tanto pela imunidade celular como pela imunidade humoral (Lan et al., 1998) e os macrófagos possuem um papel central no início da resposta inata e adquirida e depende da forma de sua ativação, a efetividade da resposta imune (Fujimura et al, 2000).

ÓXIDO NÍTRICO: PRODUÇÃO POR MACRÓFAGOS E MECANISMO DE AÇÃO

O óxido nítrico é um gás solúvel em água e em lipídeo, de fórmula química NO, considerado uma espécie reativa de nitrogênio. É sintetizado pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS) que é expressa como três isoformas distintas em mamíferos (Santoro et al., 2001), sendo a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) a isoforma presente nos macrófagos, pois sua expressão ocorre sob indução. Numerosos produtos microbianos e citocinas, principalmente IFN- γ e TNF- α , estimulam a expressão da iNOS (Drapier et al., 1988; Marletta, 1994; Flora Filho; Zilberstein, 2000). A iNOS utiliza oxigênio e elé-

trons da NADPH para oxidar o substrato L-arginina em um intermediário OH-L-arginina, que é então oxidado resultando na liberação de NO e L-citrulina (Lowenstein & Padalko, 2004).

O óxido nítrico resultante da ativação da iNOS possui ação citotóxica e citostática para microrganismos intracelulares (Arturo et al., 2010).

A citotoxicidade do NO que promove a destruição de agentes infecciosos, resulta da sua ação direta ou

da sua reação com outros compostos liberados durante o processo inflamatório. A base bioquímica para a ação direta do NO consiste na sua reação com metais presentes nas enzimas do patógeno, principalmente o ferro. Desta forma, enzimas cruciais para o ciclo de Krebs, para a cadeia transportadora de elétrons, para a síntese de DNA e para o mecanismo de proliferação celular são inativadas. A ação citotóxica indireta do NO consiste, principalmente, na sua reação com intermediários reativos do oxigênio, como a reação entre NO e o ânion superóxido (O_2^-) que resulta na formação de peroxinitrito, um potente oxidante de proteínas (Beckman & Koppenol, 1996; Xiomara & Stein, 2006). A peroxidação de membranas fosfolipídicas, pode alterar a fluidez de membranas biológicas e levar a perda da integridade celular (Cadenas & Cadenas, 2002).

Os fatores de transcrição que participam da expressão da iNOS são NF κ B, AP-1, STAT-1a, IRF1 e outros (Bogdan, 2001). Dependendo da origem do estímulo, diferentes vias de sinalização estão envolvidas na expressão da iNOS. Além disso, a própria produção de NO regula a transcrição da iNOS, visto que baixas concentrações de NO ativam a translocação de NF κ B para o núcleo, e conseqüentemente, aumenta a expressão da iNOS. Da mesma forma, altas concentrações de NO inibem a sua produção, prevenindo assim que ocorra uma produção descontrolada de NO (Umansky et al., 1998; Connelly, 2001).

A medida indireta de NO é frequentemente feita pela reação de Griess, onde seus metabólitos estáveis, nitrato (NO_3^-) e nitrito (NO_2^-) são avaliados. Esta metodologia pressupõe a redução prévia do nitrato a nitrito, utilizando-se a enzima nitrato redutase ou cádmio e a posterior determinação do nitrito pela reação de Griess (Tsikas, 2007).

PROTEÍNAS GTPASE RAB – CARACTERÍSTICAS GERAIS

As proteínas Rab contituem o maior membro da superfamília Ras de pequenas guanosina trifosfato (GTPases), que regulam o tráfego de vesículas intracelulares, transdução de sinal transmembrana, rearranjos do citoesqueleto, entre outras funções (Novick & Zerial, 1997; Zerial & Mcbride, 2001; Stenmark, 2009).A família Rab foi assim nomeada porque a primeira proteína semelhante a Ras foi encontrada no cérebro de ratos (Rab) (Touchot et al., 1987). Existem mais de 70 membros da família Rab identificados em mamíferos, que são altamente conservados entre as células eucarióticas (Pereira-Leal & Seabra, 2000).

Muitas GTPases Rab parecem ser produtos de duplicação de genes, uma vez que podem ser identificadas várias isoformas intimamente relacionadas com 75-95% de identidade de sequência e sobreposição de funções. Em geral, a maioria das GTPases Rab diferem em sua terminação carboxila (Stenmark & Olkkonen, 2001).

Estas proteínas estão localizadas na face citoplasmática de organelas distintas (Chavrier et al., 1990a; Goud et al., 1990; Van Der Sluijs et al., 1992), e podem regular diferentes etapas do transporte vesicular, controlando o direcionamento e/ou fusão das vesículas. O movimento preciso da membrana para a sua organela de destino é conduzido por proteínas Rab específicas e seus efetores específicos (Novick & Zerial, 1997; Zerial & Mcbride, 2001; Seabra & Wasmeier, 2004).

Rabs são ativas em seu estado ligada a guanosina trifosfato (GTP) e inativas em seu estado ligada a guanosina difosfato (GDP) (Pei, et al., 2012).

O estado de ativação é regulado por fatores de troca do nucleotídeo guanina (GEFs) e proteínas de ativação GTPase (GAPs), que promovem os estados ativos e inativo, respectivamente (Schmidt & Hall, 2002; Bernards & Settleman, 2004).

Rab ligada a GDP encontra-se no citoplasma e está associada com GDI (inibidor da dissociação do GDP), o GDI é liberado por meio da interação com o fator de deslocamento GDI (GDF) permitindo o recrutamento de Rab para a membrana. Rab é ativada pela substituição do GDP por GTP pelo GEF (Zhang, et al., 2009; Pei, et al., 2012).

Na forma ativa, ligada ao GTP, as GTPases Rab recrutam conjuntos específicos de proteínas efetoras para as membranas. Através de seus efetores, as GTPases Rab regulam a formação e o movimento da vesícula dependente da actina e da tubulina, e a fusão da membrana (Stenmark, 2001). Rab é inativada por hidrólise de GTP que é facilitada após interação com uma proteína GAP resultando em uma renova-
da associação com o GDI, reciclando as GTPases Rab de volta para o citoplasma (Goody, 2005; Zhang, et al., 2009).

PAPEL DE RAB 5 E RAB 7 NA MATURAÇÃO DO FAGOSSOMO

As proteínas Rab estão envolvidas no controle da via fagocítica. Rab5 e Rab7 são enriquecidas em endossomos iniciais e tardios, respectivamente e nos mamíferos desempenham um papel específico e coordenado em um processo sequencial durante a maturação do fagossomo (Jordens, et al., 2005; Pei, et al., 2012).

Rab5 exerce um papel importante na fusão entre endossomos precoces e fagossomos primários durante a fagocitose (Jahraus et al., 1998; Alvarez-Dominguez & Stahl, 1999). Rab 5 é recrutada de forma transitória para o fagossomo e é essencial para o recrutamento de Rab7 e para a progressão de fagolisossomos. Rab7 substitui Rab5, e o compartimento rapidamente adquire propriedades degradativas. Rab7 está diretamente envolvida na agregação e fusão de estruturas endocíticas tardias / lisossomos na fase final da maturação do fagossomo (Desjardins et al., 1994; Vieira, et al., 2003; Rink et al., 2005). Os lisossomos mantêm pH baixo (cerca de 4,5), injetando prótons e contém um conjunto de enzimas hidrolíticas para destruir proteínas, lipídios, polissacarídeos e ácidos nucleicos (Forgac, 1998).

A progressão de um fagossomo precoce para um fagossomo tardio (com concomitante recrutamento de Rab7) ocorre através da ação de efetores de Rab5 (Rink et al., 2005). O termo efetor implica uma proteína que responde a um Rab específico e medeia pelo menos um elemento de seus efeitos downstream. Os efetores ligam a um Rab específico seletivamente no seu estado ligado a GTP. Cada Rab parece sinalizar através de uma variedade de efetores que atuam de modo a converter o sinal de uma proteína Rab a vários aspectos diferentes de transporte de membrana, contribuindo, assim, para a especificidade do tráfego de membrana (de Renzis et al., 2002).

EEA1 (antígeno 1 endosomal inicial) é um efetor essencial de Rab5 que orquestra eventos de fusão entre o endossomo precoce e o fagossomo. Rab5 ativo (ligado a GTP) recruta Vps34, uma quinase 3 fosfatidilinositol - (PI3K), que cobre a membrana fagossomal com fosfato 3-fosfatidilinositol (PI3P). O PI3P por sua vez recruta proteínas contendo domínios FYVE, incluindo o EEA1 (Simonsen et al., 1998; Vieira et al., 2003; Flannagan et al., 2009).

Um dos efetores bem caracterizados de Rab7 é a molécula RILP (proteína lisossomal de interação com Rab7), que promove a fusão entre fagossomos e lisossomos. RILP possui dois domínios distintos: um que se liga com a forma ligada a GTP de Rab7 e outro que recruta o complexo dineína / dinactina. Essas proteínas motoras conduzem o movimento do fagossomo em direção aos lisossomos (Cantalupo, et al., 2001; Jordens, et al., 2001, Harrison, et al., 2003).

Desta maneira, a fusão dos fagossomos com endossomos precoces, tardios e lisossomos, amplamente regulada pelas proteínas Rab5 e Rab 7 é fundamental para a morte de patógenos intracelulares e apresentação de antígenos pelos macrófagos (Desjardins et al, 1994, 1997; Jahraus et al, 1994;. Via et al, 1997; Vieira et al., 2003).

MODULAÇÃO DAS PROTEÍNAS RAB POR PATÓGENOS INTRACELULARES

Diversos patógenos intracelulares sobrevivem nas células hospedeiras com uma estratégia semelhante de controle do fagossomo através da manipulação da função das proteínas Rab (Zhang, 2009). Desta maneira, estes patógenos exploram o sistema Rab para evadir das defesas dos hospedeiros e se replicar, colonizando compartimentos vacuolares (fagossomos modificados) nas células de seu hospedeiro (Brumell et al. 2007; Hutagalung & Novick, 2011).

Os patógenos intracelulares podem inibir ou retardar a maturação do fagossomo por restringir a fusão com os lisossomos, ou inibir as interações com a via endocítica / lisossomal completamente (Finlay & Falkow, 1997; Sinai & Joiner, 1997; Meresse et al, 1999). *Mycobacterium tuberculosis* consegue evitar a destruição pelas enzimas lisossomais interrompendo a maturação normal do fagossomo para fagolisossomo (Bhatt & Salgame, 2007; Rohde et al., 2007).

Espécies de micobactérias relacionadas, incluindo, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium marinum*, compartilham a capacidade de colonizar um fagossomo não degradativo em macrófagos (Crowle et al., 1991; Sturgill-Koszycki et al., 1994). A maturação do fagossomo contendo micobactérias é bloqueado na fase Rab5-positiva (Brumell & Scidmore, 2007). Apesar da retenção de Rab5, os fagossomos das micobactérias não recrutam Rab7 (VIA et al., 1997). Além disso, o efetor de Rab5, EEA1 também está visivelmente ausente destes compartimentos (Deretic et al., 2006).

Infecções parasitárias também podem afetar os níveis de expressão de Rab em células hospedeiras após a infecção. A expressão de Rab7 é regulada negativamente durante a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em cardiomiócitos (Batista, et al., 2006).

No caso da *Leishmania*, associado ao uso de um ciclo bifásico adaptado para diferentes ambientes, promastigotas modulam a composição molecular do fagossomo precoce após sua formação (Besteiro et al., 2007). *L. donovani* inibe interações com endossomos tardios e lisossomos (Desjardins, Descoteaux, 1997; Scianimanico et al., 1999). Desta maneira, Rab e seus efetores são alvos de muitos microorganismos infecciosos que desenvolveram mecanismos para evadir as defesas do hospedeiro, escondendo-se e replicando em um ambiente intracelular (Brumell et al. 2007; Zhang et al., 2009; HUTAGALUNG & NOVICK, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Linfadenite Caseosa (LC) é uma doença crônica, infectocontagiosa, que afeta pequenos ruminantes, causada pela bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis*. No Brasil, a LC é endêmica e representa um sério problema para a caprinocultura, especialmente no nordeste do país. É uma bactéria intracelular facultativa de macrófagos que forma granulomas em linfonodos e órgãos. A bactéria possui mecanismos de virulência, como a produção de exotoxina hemolítica fosfolipase D, que auxilia

na disseminação e sobrevivência no hospedeiro. Os macrófagos desempenham um papel crucial na defesa do hospedeiro contra patógenos intracelulares, como a *C. pseudotuberculosis*. A ativação dos macrófagos é essencial para combater a infecção, através da produção de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, que são responsáveis pela eliminação dos patógenos. Proteínas como Rab5 e Rab7 estão envolvidas na maturação do fagossomo, sendo essenciais para a destruição de patógenos intracelulares. No entanto, alguns patógenos intracelulares têm a capacidade de modular a função dessas proteínas, evitando a destruição e persistindo no hospedeiro. Isso mostra a importância da compreensão da interação entre os patógenos e as células hospedeiras para desenvolver estratégias eficazes de combate a doenças como a LC.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K.; Lichtman, A. H.; Pober, J. S. (2000). *Cellular and molecular immunology*. 4. ed.: W.B Saunders.
- Abbas, A. K.; Lichtman, A. H.; Pober, J. S. (2008). *Imunologia celular e molecular*. 6. ed. São Paulo: Elsevier
- Abreu, S. R. de O., Mota, R. A., Rosinha, G. M. S., Forner, O., Pinheiro Júnior, J. W., Pereira, R. R. B., Castro, R. S. de ., Elisei, C., Soares, C. O., Araújo, F. R., & Madureira, R. C.. (2008). Comparação genotípica de isolados de *Corynebacterium pseudotuberculosis* de caprinos e ovinos do sertão de Pernambuco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 28(10), 481–487. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008001000007>
- Airoidi, I., Gri, G., Marshall, J. D., Corcione, A., Facchetti, P., Guglielmino, R., Trinchieri, G., & Pistoia, V. (2000). Expression and function of IL-12 and IL-18 receptors on human tonsillar B cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 165(12), 6880–6888. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.12.6880>
- Al-Gaabary, M. H.; Osman, S. A.; Oreiby, A. F. (2009). Caseous lymphadenitis in sheep and goats: clinical, epidemiological and preventive studies. *Small Ruminant Research*. v. 87: p. 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.10.008>
- Alvarez-Dominguez, C., & Stahl, P. D. (1999). Increased expression of Rab5a correlates directly with accelerated maturation of *Listeria monocytogenes* phagosomes. *The Journal of biological chemistry*, 274(17), 11459–11462. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.17.11459>
- Alves, F. S. F. E Pinheiro, R. R. (1997). Linfadenite caseosa: recomendações e medidas profiláticas. *Sociedade Nacional de Agricultura*, ano 100.
- Alves, F. S. F.; Santiago, L. B.; Pinheiro, R. R. (2007). Linfadenite Caseosa: O Estado da Arte. *Embrapa Caprinos*, Doc. 74, Ceará.
- Arsenault, J., Girard, C., Dubreuil, P., Daignault, D., Galarneau, J. R., Boisclair, J., Simard, C., & Bélanger, D. (2003). Prevalence of and carcass condemnation from maedi-visna, paratuberculosis and caseous lymphadenitis in culled sheep from Quebec, Canada. *Preventive veterinary medicine*, 59(1-2), 67–81. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(03\)00060-6](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(03)00060-6)

- Wilkins-Rodríguez, A. A., Escalona-Montaño, A. R., Aguirre-García, M., Becker, I., & Gutiérrez-Kobeh, L. (2010). Regulation of the expression of nitric oxide synthase by *Leishmania mexicana* amastigotes in murine dendritic cells. *Experimental parasitology*, 426–434. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.07.014>
- Auger, M. J.; Ross, J. A. (1992). The biology of the macrophages. The natural immune system: the macrophage. Eds. C. E. Lewis & J. O. D. McGee, IRL Press, Oxford, New York, Tokio.
- Autenrieth, I. B., Kempf, V., Sprinz, T., Preger, S., & Schnell, A. (1996). Defense mechanisms in Peyer's patches and mesenteric lymph nodes against *Yersinia enterocolitica* involve integrins and cytokines. *Infection and immunity*, 1357–1368. doi: <https://doi.org/10.1128/iai.64.4.1357-1368.1996>
- Baird, G. J., & Fontaine, M. C. (2007). *Corynebacterium pseudotuberculosis* and its role in ovine caseous lymphadenitis. *Journal of comparative pathology*, 179–210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.07.002>
- Batey R. G. (1986). Pathogenesis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Australian veterinary journal*, 63(9), 269–272. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1986.tb08064.x>
- Batista, D. G., Silva, C. F., Mota, R. A., Costa, L. C., Meirelles, M. N., Meuser-Batista, M., & Soeiro, M. N. (2006). *Trypanosoma cruzi* modulates the expression of Rabs and alters the endocytosis in mouse cardiomyocytes in vitro. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 54(6), 605–614. <https://doi.org/10.1369/jhc.5A6654.2005>.
- Beckman, J. S., & Koppenol, W. H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, ugly. *The American journal of physiology*, 271(5 Pt 1), C1424–C1437. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424>
- Belchior, S. E.; Gallardo, A.; Abalos, A.; Jodor, N.; Jensen, O. (2006). Actualización sobre linfadenitis caseosa: el agente etiológico y la enfermedad. *Revista Veterinaria (Argentina)*. v. 23: p. 258-78.
- Bernards, A., & Settleman, J. (2004). GAP control: regulating the regulators of small GTPases. *Trends in cell biology*, 14(7), 377–385. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2004.05.003>
- Besteiro, S., Williams, R. A., Coombs, G. H., & Mottram, J. C. (2007). Protein turnover and differentiation in *Leishmania*. *International journal for parasitology*, 37(10), 1063–1075. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.03.008>
- Bhatt, K., & Salgame, P. (2007). Host innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of clinical immunology*, 27(4), 347–362. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9084-0>
- Billington, S. J., Esmay, P. A., Songer, J. G., & Jost, B. H. (2002). Identification and role in virulence of putative iron acquisition genes from *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *FEMS microbiology letters*, 208(1), 41–45. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2002.tb11058.x>
- Bogdan C. (2001). Nitric oxide and the regulation of gene expression. *Trends in cell biology*, 11(2), 66–75. [https://doi.org/10.1016/s0962-8924\(00\)01900-0](https://doi.org/10.1016/s0962-8924(00)01900-0)
- Bronte, V., & Zanovello, P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nature reviews. Immunology*, 5(8), 641–654. <https://doi.org/10.1038/nri1668>
- Brown, C. C., Olander, H. J., & Alves, S. F. (1987). Synergistic hemolysis-inhibition titers associated with caseous lymphadenitis in a slaughterhouse survey of goats and sheep in Northeastern Brazil. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 51(1), 46–49.
- Brumell, J. H., & Scidmore, M. A. (2007). Manipulation of rab GTPase function by intracellular bacterial pathogens. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 71(4), 636–652. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00023-07>
- Cadenas, S., & Cadenas, A. M. (2002). Fighting the stranger-antioxidant protection against endotoxin toxicity. *Toxicology*, 180(1), 45–63. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00381-5](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00381-5)

Cantalupo, G., Alifano, P., Roberti, V., Bruni, C. B., & Bucci, C. (2001). Rab-interacting lysosomal protein (RILP): the Rab7 effector required for transport to lysosomes. *The EMBO journal*, 20(4), 683–693.

<https://doi.org/10.1093/emboj/20.4.683>

Carter, N. A., Vasconcellos, R., Rosser, E. C., Tulone, C., Muñoz-Suano, A., Kamanaka, M., Ehrenstein, M. R., Flavell, R. A., & Mauri, C. (2011). Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 186(10), 5569–5579. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100284>

Carty, M., Goodbody, R., Schröder, M., Stack, J., Moynagh, P. N., & Bowie, A. G. (2006). The human adaptor SARM negatively regulates adaptor protein TRIF-dependent Toll-like receptor signaling. *Nature immunology*, 7(10), 1074–1081. <https://doi.org/10.1038/ni1382>

Carvalho, D. M.; Castro, T. L. P.; Santos, C. S.; Carvalho, R. D.; Bastos, B.; Bagano, P.; Meyer, R.; Azevedo, V.; Pacheco, L. G. C. (2013). Expressão Diferencial de Reguladores Transcricionais da Bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis* Durante Contato com Fatores do Hospedeiro. *Diálogos & Ciência*, n. 33, p. 35-38. <https://doi.org/10.7447/dc.2013.008>

Chavrier, P., Parton, R. G., Hauri, H. P., Simons, K., & Zerial, M. (1990a). Localization of low molecular weight GTP binding proteins to exocytic and endocytic compartments. *Cell*, 62(2), 317–329. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90369-p](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90369-p)

Chirino-Zarraga, C.; Scaramelli, A.; Rey Valeirón, C. (2005). Bacteriological characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in Venezuelan goats flocks. *Small Ruminants Research*. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.06.017>

Collett, M. G.; Bath, G. F. E Cameron, C. M. (1994). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections. In: *Infections diseases of livestock with special reference to Southern Africa*. Oxford University Press. v. 2: p. 1387-1395.

Connelly, L., Palacios-Callender, M., Ameixa, C., Moncada, S., & Hobbs, A. J. (2001). Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 166(6), 3873–3881. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.6.3873>

Costa, L. R., Spier, S. J., & Hirsh, D. C. (1998). Comparative molecular characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis* of different origin. *Veterinary microbiology*, 62(2), 135–143. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(98\)00202-8](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(98)00202-8)

Costa, L. F. de M. (2002). *Corynebacterium pseudotuberculosis*, o agente etiológico da linfadenite caseosa em caprinos. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 1(1), 105–115. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v1i1.4248>

Crowle, A. J., Dahl, R., Ross, E., & May, M. H. (1991). Evidence that vesicles containing living, virulent *Mycobacterium tuberculosis* or *Mycobacterium avium* in cultured human macrophages are not acidic. *Infection and immunity*, 59(5), 1823–1831. <https://doi.org/10.1128/iai.59.5.1823-1831.1991>

D'Afonseca, V., Moraes, P. M., Dorella, F. A., Pacheco, L. G., Meyer, R., Portela, R. W., Miyoshi, A., & Azevedo, V. (2008). A description of genes of *Corynebacterium pseudotuberculosis* useful in diagnostics and vaccine applications. *Genetics and molecular research : GMR*, 7(1), 252–260. <https://doi.org/10.4238/vol7-1gmr438>

de Renzis, S., Sönnichsen, B., & Zerial, M. (2002). Divalent Rab effectors regulate the sub-compartmental organization and sorting of early endosomes. *Nature cell biology*, 4(2), 124–133. <https://doi.org/10.1038/ncb744>

- Deretic, V., Singh, S., Master, S., Harris, J., Roberts, E., Kyei, G., Davis, A., de Haro, S., Naylor, J., Lee, H. H., & Vergne, I. (2006). Mycobacterium tuberculosis inhibition of phagolysosome biogenesis and autophagy as a host defence mechanism. *Cellular microbiology*, 8(5), 719–727. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00705>
- Desjardins, M., & Descoteaux, A. (1997). Inhibition of phagolysosomal biogenesis by the Leishmania lipophosphoglycan. *The Journal of experimental medicine*, 185(12), 2061–2068. <https://doi.org/10.1084/jem.185.12.2061>.
- Desjardins, M., Huber, L. A., Parton, R. G., & Griffiths, G. (1994). Biogenesis of phagolysosomes proceeds through a sequential series of interactions with the endocytic apparatus. *The Journal of cell biology*, 124(5), 677–688. <https://doi.org/10.1083/jcb.124.5.677>
- Dias, A. A., Silva, F. C., Jr, Santos, L. S., Ribeiro-Carvalho, M. M., Sabbadini, P. S., Santos, C. S., Filardy, A. A., Miyoshi, A., Azevedo, V. A., Hirata, R., Jr, Villas-Bôas, M. H., & Mattos-Guaraldi, A. L. (2011). Strain-dependent arthritogenic potential of the zoonotic pathogen *Corynebacterium ulcerans*. *Veterinary microbiology*, 153(3-4), 323–331. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.06.007>
- Dorella, F. A. (2009). Análise do potencial vacinal de linhagens recombinantes e selvagens inativadas de *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Tese (Doutorado em Genética) - Departamento de Biologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Minas Gerais, MG.
- Dorella, F. A., Estevam, E. M., Pacheco, L. G., Guimarães, C. T., Lana, U. G., Gomes, E. A., Barsante, M. M., Oliveira, S. C., Meyer, R., Miyoshi, A., & Azevedo, V. (2006a). In vivo insertional mutagenesis in *Corynebacterium pseudotuberculosis*: an efficient means to identify DNA sequences encoding exported proteins. *Applied and environmental microbiology*, 72(11), 7368–7372. <https://doi.org/10.1128/AEM.00294-06>
- Dorella, F. A., Fachin, M. S., Billault, A., Dias Neto, E., Soravito, C., Oliveira, S. C., Meyer, R., Miyoshi, A., & Azevedo, V. (2006b). Construction and partial characterization of a *Corynebacterium pseudotuberculosis* bacterial artificial chromosome library through genomic survey sequencing. *Genetics and molecular research : GMR*, 5(4), 653–663.
- Dorella, F. A., Pacheco, L. G., Oliveira, S. C., Miyoshi, A., & Azevedo, V. (2006c). *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Veterinary research*, 37(2), 201–218. <https://doi.org/10.1051/vetres:2005056>
- Drapier, J. C., Wietzerbin, J., & Hibbs, J. B., Jr (1988). Interferon-gamma and tumor necrosis factor induce the L-arginine-dependent cytotoxic effector mechanism in murine macrophages. *European journal of immunology*, 18(10), 1587–1592. <https://doi.org/10.1002/eji.1830181018>
- Edwards, J. P., Zhang, X., Frauwirth, K. A., & Mosser, D. M. (2006). Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations. *Journal of leukocyte biology*, 80(6), 1298–1307. <https://doi.org/10.1189/jlb.0406249>
- Espey, M. G., Miranda, K. M., Thomas, D. D., Xavier, S., Citrin, D., Vitek, M. P., & Wink, D. A. (2002). A chemical perspective on the interplay between NO, reactive oxygen species, and reactive nitrogen oxide species. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 962, 195–206. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04068.x>
- Ferreira, C. K. O.; Prestes, J.; Donatto, F. F.; Vieira, W. H. B.; Palanch, A. C.; Cavaglieri, C. R. (2007). Efeitos agudos do exercício de curta duração sobre a capacidade fagocitária de macrófagos peritoneais em ratos sedentários. *Rev. bras. fisioter.* São Carlos, v. 11 (3): p. 191-197. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552007000300004>

- Finlay, B. B., & Falkow, S. (1997). Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 61(2), 136–169. <https://doi.org/10.1128/membr.61.2.136-169.1997>
- Florentino, D. F., Zlotnik, A., Mosmann, T. R., Howard, M., & O'Garra, A. (1991). IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 147(11), 3815–3822.
- Flannagan, R. S., Cosío, G., & Grinstein, S. (2009). Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nature reviews. Microbiology*, 7(5), 355–366. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2128>
- Flora Filho, R., & Zilberstein, B. (2000). Oxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções [Nitric oxide: the simple messenger passing through complexity. Metabolism, synthesis and functions]*. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), 46(3), 265–271. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302000000300012>
- Forgac M. (1998). Structure, function and regulation of the vacuolar (H⁺)-ATPases. *FEBS letters*, 440(3), 258–263. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)01425-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)01425-2)
- Fujimura, N., Sumita, S., Aimonio, M., Masuda, Y., Shichinohe, Y., Narimatsu, E., & Namiki, A. (2000). Effect of free radical scavengers on diaphragmatic contractility in septic peritonitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(6), 2159–2165. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.9912144>
- Fujiwara, N., & Kobayashi, K. (2005). Macrophages in inflammation. *Current drug targets. Inflammation and allergy*, 4(3), 281–286. <https://doi.org/10.2174/1568010054022024>
- Gay, N. J., & Keith, F. J. (1991). *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature*, 351(6325), 355–356. <https://doi.org/10.1038/351355b0>
- Goody, R. S., Rak, A., & Alexandrov, K. (2005). The structural and mechanistic basis for recycling of Rab proteins between membrane compartments. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 62(15), 1657–1670. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-4486-8>
- Gordon S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nature reviews. Immunology*, 3(1), 23–35. <https://doi.org/10.1002/eji.200737638>
- Goud, B., Zahraoui, A., Tavitian, A., & Saraste, J. (1990). Small GTP-binding protein associated with Golgi cisternae. *Nature*, 345(6275), 553–556. <https://doi.org/10.1038/345553a0>
- Grabher, C., Cliffe, A., Miura, K., Hayflick, J., Pepperkok, R., Rørth, P., & Wittbrodt, J. (2007). Birth and life of tissue macrophages and their migration in embryogenesis and inflammation in medaka. *Journal of leukocyte biology*, 81(1), 263–271. <https://doi.org/10.1189/jlb.0806526>
- Groux, H., O'Garra, A., Bigler, M., Rouleau, M., Antonenko, S., de Vries, J. E., & Roncarolo, M. G. (1997). A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*, 389(6652), 737–742. <https://doi.org/10.1038/39614>
- Guimarães, AS, Borges, FC, Pauletti, RB, Seyffert, N., Ribeiro, D., Lage, AP, Heinemann, MB, Miyoshi, A., & Gouveia, AM (2011). LINFADENITE CASEOSA: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E CONTROLE.
- Harrison, R. E., Bucci, C., Vieira, O. V., Schroer, T. A., & Grinstein, S. (2003). Phagosomes fuse with late endosomes and/or lysosomes by extension of membrane protrusions along microtubules: role of Rab7 and RILP. *Molecular and cellular biology*, 23(18), 6494–6506. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.18.6494-6506.2003>

Hernandez-Pando, R., & Rook, G. A. (1994). The role of TNF-alpha in T-cell-mediated inflammation depends on the Th1/Th2 cytokine balance. *Immunology*, 82(4), 591–595.

Hirsh, D.; Zee, Y. (1999) *Microbiologia Veterinária*. Ed. Guanabara Koogan, 2o edição, p.87.

Hodgson, A. L., Carter, K., Tachedjian, M., Krywult, J., Corner, L. A., McColl, M., & Cameron, A. (1999). Efficacy of an ovine caseous lymphadenitis vaccine formulated using a genetically inactive form of the *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D. *Vaccine*, 17(7-8), 802–808. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(98\)00264-3](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(98)00264-3)

Hong, S. H., Jeong, H. J., Chung, H. S., Kim, H. R., Chae, H. J., Shin, T., Seo, Y., & Kim, H. M. (2005). An herbal formula, Herbkinex, enhances cytokines production from immune cells. *Journal of ethnopharmacology*, 98(1-2), 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.003>

Hutagalung, A. H., & Novick, P. J. (2011). Role of Rab GTPases in membrane traffic and cell physiology. *Physiological reviews*, 91(1), 119–149. <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2009>

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Pecuária Municipal, 2010. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/protabl.asp?c=73&z t&o=23&i=P>.

Igwe, E. I., Rüssmann, H., Roggenkamp, A., Noll, A., Autenrieth, I. B., & Heesemann, J. (1999). Rational live oral carrier vaccine design by mutating virulence-associated genes of *Yersinia enterocolitica*. *Infection and immunity*, 67(10), 5500–5507. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.10.5500-5507.1999>

Ivanović, S., Žutić, M., Pavlović, I., Žujović, M., 2009. Caseous lymphadenitis in goats. *Biotechnology in Animal Husbandry* 25, 999–1007.

Jahraus, A., Storrie, B., Griffiths, G., & Desjardins, M. (1994). Evidence for retrograde traffic between terminal lysosomes and the prelysosomal/late endosome compartment. *Journal of cell science*, 107 (Pt 1), 145–157. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.1.145>.

Jahraus, A., Tjelle, T. E., Berg, T., Habermann, A., Storrie, B., Ullrich, O., & Griffiths, G. (1998). In vitro fusion of phagosomes with different endocytic organelles from J774 macrophages. *The Journal of biological chemistry*, 273(46), 30379–30390. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.46.30379>

Jeannin, P., Jaillon, S., & Delneste, Y. (2008). Pattern recognition receptors in the immune response against dying cells. *Current opinion in immunology*, 20(5), 530–537. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.04.013>

Jesse, F. F. A.; Sang, S. L.; Saharee, A. A.; Shahirudin, S. (2011). Pathological Changes in the Organs of Mice Model Inoculated with *Corynebacterium pseudotuberculosis* Organism. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*. v. 34 (1): p. 145–149.

Jones T. C. (1996). The effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rGM-CSF) on macrophage function in microbial disease. *Medical oncology* (Northwood, London, England), 13(3), 141–147. <https://doi.org/10.1007/BF02990842>

Jordens, I., Marsman, M., Kuijl, C., & Neefjes, J. (2005). Rab proteins, connecting transport and vesicle fusion. *Traffic* (Copenhagen, Denmark), 6(12), 1070–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2005.00336.x>

- Kawai, T., & Akira, S. (2011). Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 34(5), 637–650. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.006>
- Kawakami, K., Kinjo, Y., Uezu, K., Miyagi, K., Kinjo, T., Yara, S., Koguchi, Y., Miyazato, A., Shibuya, K., Iwakura, Y., Takeda, K., Akira, S., & Saito, A. (2004). Interferon-gamma production and host protective response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice lacking both IL-12p40 and IL-18. *Microbes and infection*, 6(4), 339–349. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.01.003>
- Kennedy, D. W., & Abkowitz, J. L. (1997). Kinetics of central nervous system microglial and macrophage engraftment: analysis using a transgenic bone marrow transplantation model. *Blood*, 90(3), 986–993.
- Kerschen, E. J., Cohen, D. A., Kaplan, A. M., & Straley, S. C. (2004). The plague virulence protein YopM targets the innate immune response by causing a global depletion of NK cells. *Infection and immunity*, 72(8), 4589–4602. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.8.4589-4602.2004>
- Klimp, A. H., de Vries, E. G., Scherphof, G. L., & Daemen, T. (2002). A potential role of macrophage activation in the treatment of cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 44(2), 143–161. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(01\)00203-7](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00203-7)
- Kuria, J. K., Mbutia, P. G., Kang'ethe, E. K., & Wahome, R. G. (2001). Caseous lymphadenitis in goats: the pathogenesis, incubation period and serological response after experimental infection. *Veterinary research communications*, 25(2), 89–97. <https://doi.org/10.1023/a:1006400617235>
- Lan, D. T., Taniguchi, S., Makino, S., Shirahata, T., & Nakane, A. (1998). Role of endogenous tumor necrosis factor alpha and gamma interferon in resistance to *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in mice. *Microbiology and immunology*, 42(12), 863–870. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1998.tb02362.x>
- Leal, I. S., Smedegård, B., Andersen, P., & Appelberg, R. (1999). Interleukin-6 and interleukin-12 participate in induction of a type 1 protective T-cell response during vaccination with a tuberculosis subunit vaccine. *Infection and immunity*, 67(11), 5747–5754. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.11.5747-5754.1999>
- Lee, S. L., Wang, Y., & Milbrandt, J. (1996). Unimpaired macrophage differentiation and activation in mice lacking the zinc finger transplantation factor NGFI-A (EGR1). *Molecular and cellular biology*, 16(8), 4566–4572. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.8.4566>
- Lehrnbecher, T., Koehl, U., Wittekindt, B., Bochennek, K., Tramsen, L., Klingebiel, T., & Chanock, S. J. (2008). Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implication for immunotherapeutic strategies. *The Lancet. Oncology*, 9(3), 269–278. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70071-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70071-8)
- Liu, D. T., Chan, W. M., Fan, D. S., & Lam, D. S. (2005). An infected hydrogel buckle with *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *The British journal of ophthalmology*, 89(2), 245–246. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.051698>
- Loose, D., & Van de Wiele, C. (2009). The immune system and cancer. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 24(3), 369–376. <https://doi.org/10.1089/cbr.2008.0593>
- Lowenstein, C. J., & Padalko, E. (2004). iNOS (NOS2) at a glance. *Journal of cell science*, 117(Pt 14), 2865–2867. <https://doi.org/10.1242/jcs.01166>
- Machado, P. R. L.; Araújo, M. I. A. S.; Carvalho, L.; Carvalho, E. M. (2004). Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. RJ. v. 79 (6): p. 647-664. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962004000600002>
- Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A., & Locati, M. (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in immunology*, 25(12), 677–686. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.015>

- Marletta M. A. (1994). Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. *Cell*, 78(6), 927–930. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90268-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90268-2)
- Martinez, F. O., Sica, A., Mantovani, A., & Locati, M. (2008). Macrophage activation and polarization. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 13, 453–461. <https://doi.org/10.2741/2692>
- Maurya, M. R., Benner, C., Pradervand, S., Glass, C., & Subramaniam, S. (2007). Systems biology of macrophages. *Advances in experimental medicine and biology*, 598, 62–79. https://doi.org/10.1007/978-0-387-71767-8_6
- McKean, S., Davies, J., & Moore, R. (2005). Identification of macrophage induced genes of *Corynebacterium pseudotuberculosis* by differential fluorescence induction. *Microbes and infection*, 7(13), 1352–1363. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.05.002>
- McNamara, P. J., Bradley, G. A., & Songer, J. G. (1994). Targeted mutagenesis of the phospholipase D gene results in decreased virulence of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Molecular microbiology*, 12(6), 921–930. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb01080.x>
- Menzies, A. (1998). Caseous lymphadenitis of sheep and goat. *The Merck Veterinary Manual*. ed 8. Whitehouse Station, N. J. Merck & co. p. 55-56.
- Méresse, S., Steele-Mortimer, O., Moreno, E., Desjardins, M., Finlay, B., & Gorvel, J. P. (1999). Controlling the maturation of pathogen-containing vacuoles: a matter of life and death. *Nature cell biology*, 1(7), E183–E188. <https://doi.org/10.1038/15620>
- Metcalf, D., & Burgess, A. W. (1982). Clonal analysis of progenitor cell commitment of granulocyte or macrophage production. *Journal of cellular physiology*, 111(3), 275–283. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041110308>
- Meyer, R. (2004). *Corynebacterium pseudotuberculosis* e o hospedeiro caprino: Aspectos de prevalência, da imunidade e do imunodiagnóstico. Tese de Doutorado. Programa de Pós- graduação em Imunologia – Universidade Federal da Bahia.
- Meyer, R., Carminati, R., Cerqueira, R. B., Vale, V., Viegas, S., Martinez, T., Nascimento, I., Schaer, R., Silva, J. A. H. da, Ribeiro, M., Régis, L., Paule, B., & Freire, S. M. (2002). Avaliação da resposta imune humoral em caprinos inoculados com uma vacina viva atenuada liofilizada contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 1(1), 42–48. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v1i1.4093>
- Meyer, R., Regis, L., Vale, V., Paule, B., Carminati, R., Bahia, R., Moura-Costa, L., Schaer, R., Nascimento, I., & Freire, S. (2005). In vitro IFN-gamma production by goat blood cells after stimulation with somatic and secreted *Corynebacterium pseudotuberculosis* antigens. *Veterinary immunology and immunopathology*, 107(3-4), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.05.002>
- Mills, A. E., Mitchell, R. D., & Lim, E. K. (1997). *Corynebacterium pseudotuberculosis* is a cause of human necrotising granulomatous lymphadenitis. *Pathology*, 29(2), 231–233. <https://doi.org/10.1080/00313029700169944>
- Mosser, D. M., & Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature reviews. Immunology*, 8(12), 958–969. <https://doi.org/10.1038/nri2448>
- Motomura, Y., Kitamura, H., Hijikata, A., Matsunaga, Y., Matsumoto, K., Inoue, H., Atarashi, K., Hori, S., Watarai, H., Zhu, J., Taniguchi, M., & Kubo, M. (2011). The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4+ T cells. *Nature immunology*, 12(5), 450–459. <https://doi.org/10.1038/ni.2020>
- Motta, R. G.; Cremasco, A. C. M.; Ribeiro, M. G. (2010). Infecções por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em animais de produção. *Veterinária e Zootecnia*. v. 17 (2): p. 200-213.

- Muckle, C. A., Menzies, P. I., Li, Y., Hwang, Y. T., & van Wesenbeeck, M. (1992). Analysis of the immunodominant antigens of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Veterinary microbiology*, 30(1), 47–58. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(92\)90093-9](https://doi.org/10.1016/0378-1135(92)90093-9)
- Murtaugh, M. P., & Foss, D. L. (2002). Inflammatory cytokines and antigen presenting cell activation. *Veterinary immunology and immunopathology*, 87(3-4), 109–121. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(02\)00042-9](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(02)00042-9)
- Nathan, C. F., & Hibbs, J. B., Jr (1991). Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Current opinion in immunology*, 3(1), 65–70. [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(91\)90079-g](https://doi.org/10.1016/0952-7915(91)90079-g)
- Neild, A., Murata, T., & Roy, C. R. (2005). Processing and major histocompatibility complex class II presentation of *Legionella pneumophila* antigens by infected macrophages. *Infection and immunity*, 73(4), 2336–2343. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.4.2336-2343.2005>
- Novick, P., & Zerial, M. (1997). The diversity of Rab proteins in vesicle transport. *Current opinion in cell biology*, 9(4), 496–504. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(97\)80025-7](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(97)80025-7)
- Okamura, H., Tsutsui, H., Kashiwamura, S., Yoshimoto, T., & Nakanishi, K. (1998). Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Advances in immunology*, 70, 281–312. [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(08\)60389-2](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60389-2)
- Ottenhoff, T. H., Verreck, F. A., Hoeve, M. A., & van de Vosse, E. (2005). Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 85(1-2), 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2004.09.011>
- Parslow, Tristram G. (2004). *Imunologia médica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 684 p.
- Paton, M. W.; Collett, M. G.; Pepin, M.; Bath, G. F. (2005). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections. In: Coetzer, J.A.W., Tustin, R.C. (Eds.), *Infectious Diseases of Livestock*, 3 rd ed. Oxford University Press Southern Africa, Cape Town, p. 1917–1930.
- Paule, B. J. A., Azevedo, V., Moura-Costa, L. F., Freire, S. M., Regis, L. F., Vale, V. L. C., Bahia, R. C., Carminati, R., Nascimento, I., & Meyer, R. (2004). Análise por SDS-PAGE e Western blot de antígenos somáticos e extracelulares de *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 3(1), 44–52. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v3i1.4408>
- Peel, M. M., Palmer, G. G., Stacpoole, A. M., & Kerr, T. G. (1997). Human lymphadenitis due to *Corynebacterium pseudotuberculosis*: report of ten cases from Australia and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24(2), 185–191. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.2.185>
- Pei, G., Bronietzki, M., & Gutierrez, M. G. (2012). Immune regulation of Rab proteins expression and intracellular transport. *Journal of leukocyte biology*, 92(1), 41–50. <https://doi.org/10.1189/jlb.0212076>
- Pekelder, J. J. (2000) Caseous lymphadenitis. In: MARTIN, W. B.; AITEKEN, I. D. *Diseases of Sheep*. 3. ed. Iowa: Blackwell Publishing, p. 270-274.
- Pereira-Leal, J. B., & Seabra, M. C. (2000). The mammalian Rab family of small GTPases: definition of family and subfamily sequence motifs suggests a mechanism for functional specificity in the Ras superfamily. *Journal of molecular biology*, 301(4), 1077–1087. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4010>
- Pugh, G. D. (2004). *Sheep and goat medicine*. New York: Elsevier; 2004.
- Quinn, P. J.; Carter, M. E.; Markey, B.; Carter, G. R. (1994). *Corynebacterium* species and *Rhodococcus equi*: QUINN PJ. *Clinical veterinary microbiology*. London: Wolfe, p. 881-4.

- Radostits, O. M.; Blood, D. C.; Gay, C. C. (2007). *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cat, sheep, pigs, goats and horses*. 9th ed. Philadelphia: Bailliere Tindall, p. 830-9.
- Reinout, Van Crevel, Tom H. M. Ottenhoff, And Jos W. M. Van Der Meer. (2002). *Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis*. The Netherlands. Vol. 15, No. 2.
- Remer, K. A., Reimer, T., Brcic, M., & Jungi, T. W. (2005). Evidence for involvement of peptidoglycan in the triggering of an oxidative burst by *Listeria monocytogenes* in phagocytes. *Clinical and experimental immunology*, 140(1), 73–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02740.x>
- Riet-Corrêa, F.; Schild, A. L.; Mendez, M. C.; Lemos, R. A. A. (2004). *Doenças de ruminantes e equinos*. 2ª ed. São Paulo: Varela.
- Rink, J., Ghigo, E., Kalaidzidis, Y., & Zerial, M. (2005). Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes. *Cell*, 122(5), 735–749. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.043>
- Rohde, K., Yates, R. M., Purdy, G. E., & Russell, D. G. (2007). *Mycobacterium tuberculosis* and the environment within the phagosome. *Immunological reviews*, 219, 37–54. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00547.x>
- Rousset, F., Garcia, E., Defrance, T., Péronne, C., Vezzio, N., Hsu, D. H., Kastelein, R., Moore, K. W., & Banchereau, J. (1992). Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(5), 1890–1893. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.5.1890>
- Rutherford, M. S., Witsell, A., & Schook, L. B. (1993). Mechanisms generating functionally heterogeneous macrophages: chaos revisited. *Journal of leukocyte biology*, 53(5), 602–618. <https://doi.org/10.1002/jlb.53.5.602>
- Santoro, G., Romeo, C., Impellizzeri, P., Ientile, R., Cutroneo, G., Trimarchi, F., Pedale, S., Turiaco, N., & Gentile, C. (2001). Nitric oxide synthase patterns in normal and varicocele testis in adolescents. *BJU international*, 88(9), 967–973. <https://doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.02446.x>
- Schmidt, A., & Hall, A. (2002). Guanine nucleotide exchange factors for Rho GTPases: turning on the switch. *Genes & development*, 16(13), 1587–1609. <https://doi.org/10.1101/gad.1003302>
- Scianimanico, S., Desrosiers, M., Dermine, J. F., Méresse, S., Descoteaux, A., & Desjardins, M. (1999). Impaired recruitment of the small GTPase rab7 correlates with the inhibition of phagosome maturation by *Leishmania donovani* promastigotes. *Cellular microbiology*, 1(1), 19–32. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.1999.00002.x>
- Seabra, M. C., & Wasmeier, C. (2004). Controlling the location and activation of Rab GTPases. *Current opinion in cell biology*, 16(4), 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2004.06.014>
- Shevach E. M. (2000). Regulatory T cells in autoimmunity*. *Annual review of immunology*, 18, 423–449. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.423>
- Silva, C. L., Bonato, V. L., Lima, K. M., Coelho-Castelo, A. A., Faccioli, L. H., Sartori, A., De Souza, A. O., & Leão, S. C. (2001). Cytotoxic T cells and mycobacteria. *FEMS microbiology letters*, 197(1), 11–18. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10575.x>
- Silva, J. S., Vespa, G. N., Cardoso, M. A., Aliberti, J. C., & Cunha, F. Q. (1995). Tumor necrosis factor alpha mediates resistance to *Trypanosoma cruzi* infection in mice by inducing nitric oxide production in infected gamma interferon-activated macrophages. *Infection and immunity*, 63(12), 4862–4867. <https://doi.org/10.1128/iai.63.12.4862-4867.1995>

- Simmons, C. P., Hodgson, A. L., & Strugnell, R. A. (1997). Attenuation and vaccine potential of aroQ mutants of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Infection and immunity*, 65(8), 3048–3056. <https://doi.org/10.1128/iai.65.8.3048-3056.1997>
- Simonsen, A., Lippé, R., Christoforidis, S., Gaullier, J. M., Brech, A., Callaghan, J., Toh, B. H., Murphy, C., Zerial, M., & Stenmark, H. (1998). EEA1 links PI(3)K function to Rab5 regulation of endosome fusion. *Nature*, 394(6692), 494–498. <https://doi.org/10.1038/28879>
- Sinai, A. P., & Joiner, K. A. (1997). Safe haven: the cell biology of nonfusogenic pathogen vacuoles. *Annual review of microbiology*, 51, 415–462. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.51.1.415>
- Smith, I. J., Squires, M. B., & McGregor, H. (1997). Caseous lymphadenitis: an increasing cause for concern. *The Veterinary record*, 140(24), 635.
- Smith, M. C. & Sherman, D. (1994). Caseous Lymphadenitis. In *Goat Medicine*. 1.ed. Iowa: Lea & Febier, p. 47-61.
- Soares, A. T.; Viana, J. A.; Lemos, P. F. B. A. (2007). Recomendações Técnicas para Produção de Caprinos e Ovinos. *Tecnologia & Ciência Agropecuária*. v. 1 (2): p.45-51.
- Songer J. G. (1997). Bacterial phospholipases and their role in virulence. *Trends in microbiology*, 5(4), 156–161. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(97\)01005-6](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01005-6)
- Songer, J. G., Beckenbach, K., Marshall, M. M., Olson, G. B., & Kelley, L. (1988). Biochemical and genetic characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *American journal of veterinary research*, 49(2), 223–226.
- Souza, B. M. (2011). Construção de um mutante para o gene sigH codificador do fator sigma alternativo σ^H e análise do papel desse fator na resposta de *Corynebacterium pseudotuberculosis* a diferentes condições de estresse ambiental. Dissertação (Mestrado em Genética) - Departamento de Biologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Minas Gerais, MG.
- Souza, L. R.; Cavalcanti, B. N.; Aun, C. E.; Marques, M. M. (2006). Efeito do estímulo de substâncias liberadas por cimentos endônticos sobre macrófagos em cultura. *Rev Inst. Ciências Saúde*. v. 24(2): p. 125-30.
- Stenmark, H., & Olkkonen, V. M. (2001). The Rab GTPase family. *Genome biology*, 2(5), REVIEWS3007. <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-5-reviews3007>
- Stenmark H. (2009). Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 10(8), 513–525. <https://doi.org/10.1038/nrm2728>
- Stout, R. D., & Suttles, J. (2004). Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. *Journal of leukocyte biology*, 76(3), 509–513. <https://doi.org/10.1189/jlb.0504272>
- Sturgill-Koszycki, S., Schlesinger, P. H., Chakraborty, P., Haddix, P. L., Collins, H. L., Fok, A. K., Allen, R. D., Gluck, S. L., Heuser, J., & Russell, D. G. (1994). Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science (New York, N.Y.)*, 263(5147), 678–681. <https://doi.org/10.1126/science.8303277>
- Sturgill-Koszycki, S., Schlesinger, P. H., Chakraborty, P., Haddix, P. L., Collins, H. L., Fok, A. K., Allen, R. D., Gluck, S. L., Heuser, J., & Russell, D. G. (1994). Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science (New York, N.Y.)*, 263(5147), 678–681. <https://doi.org/10.1126/science.8303277>
- Tacke, F., & Randolph, G. J. (2006). Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets. *Immunobiology*, 211(6-8), 609–618. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2006.05.025>

- Tambourgi, DV, Pedrosa, MF, de Andrade, RM, Billington, SJ, Griffiths, M., & van den Berg, CW (2007). As esfingomielinasas D induzem a associação direta de C1q à membrana eritrocitária, causando hemólise autóloga mediada pelo complemento. *Imunologia molecular*, 44(4), 576–582. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.02.002>
- Tashjian, J. J., & Campbell, S. G. (1983). Interaction between caprine macrophages and corynebacterium pseudotuberculosis: an electron microscopic study. *American journal of veterinary research*, 44(4), 690–693.
- Taylor, P. R., Martinez-Pomares, L., Stacey, M., Lin, H. H., Brown, G. D., & Gordon, S. (2005). Macrophage receptors and immune recognition. *Annual review of immunology*, 23, 901–944. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115816>
- Touchot, N., Chardin, P., & Tavitian, A. (1987). Four additional members of the ras gene superfamily isolated by an oligonucleotide strategy: molecular cloning of YPT-related cDNAs from a rat brain library. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(23), 8210–8214. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.23.8210>
- Trinchieri G. (1997). Citocinas que atuam ou são secretadas por macrófagos durante a infecção intracelular (IL-10, IL-12, IFN-gama). *Opinião atual em imunologia*, 9(1), 17–23. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(97\)80154-9](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(97)80154-9)
- Tsikas D. (2007). Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. *Journal of chromatography. Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 851(1-2), 51–70. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.07.054>
- Tukhvatulin, A. I., Logunov, D. Y., Shcherbinin, D. N., Shmarov, M. M., Naroditsky, B. S., Gudkov, A. V., & Gintsburg, A. L. (2010). Toll-like receptors and their adapter molecules. *Biochemistry. Biokhimiia*, 75(9), 1098–1114. <https://doi.org/10.1134/s0006297910090038>
- Umansky, V., Hehner, S. P., Dumont, A., Hofmann, T. G., Schirmacher, V., Dröge, W., & Schmitz, M. L. (1998). Co-stimulatory effect of nitric oxide on endothelial NF-kappaB implies a physiological self-amplifying mechanism. *European journal of immunology*, 28(8), 2276–2282. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199808\)28:08<2276::AID-IMMU2276>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199808)28:08<2276::AID-IMMU2276>3.0.CO;2-H)
- Unanue E. R. (1997). Studies in listeriosis show the strong symbiosis between the innate cellular system and the T-cell response. *Immunological reviews*, 158, 11–25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1997.tb00988.x>
- Underhill, D. M., & Ozinsky, A. (2002). Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annual review of immunology*, 20, 825–852. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.103001.114744>
- Vale, V. L. C. (2005). Avaliação de aspectos da resposta imune de camundongos contra *C. pseudotuberculosis*. Tese de doutorado. Programa de Pós-graduação em Imunologia – Universidade Federal da Bahia.
- Vale, V., Freire, S., Ribeiro, M., Regis, L., Bahia, R., Carminati, R., Paule, B. J. A., Nascimento, I., & Meyer, R. (2003). Reconhecimento de antígenos por anticorpos de caprinos naturalmente infectados ou imunizados contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 2(2), 192–200. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v2i2.4286>

- Van Crevel, R., Ottenhoff, T. H., & van der Meer, J. W. (2002). Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clinical microbiology reviews*, 15(2), 294–309. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.2.294-309.2002>
- Van der Sluijs, P., Hull, M., Webster, P., Mâle, P., Goud, B., & Mellman, I. (1992). The small GTP-binding protein rab4 controls an early sorting event on the endocytic pathway. *Cell*, 70(5), 729–740. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90307-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90307-x)
- Van Snick J. (1990). Interleukin-6: an overview. *Annual review of immunology*, 8, 253–278. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.08.040190.001345>
- Via, L. E., Deretic, D., Ulmer, R. J., Hibler, N. S., Huber, L. A., & Deretic, V. (1997). Arrest of mycobacterial phagosome maturation is caused by a block in vesicle fusion between stages controlled by rab5 and rab7. *The Journal of biological chemistry*, 272(20), 13326–13331. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.20.13326>
- Vieira, O. V., Bucci, C., Harrison, R. E., Trimble, W. S., Lanzetti, L., Gruenberg, J., Schreiber, A. D., Stahl, P. D., & Grinstein, S. (2003). Modulation of Rab5 and Rab7 recruitment to phagosomes by phosphatidylinositol 3-kinase. *Molecular and cellular biology*, 23(7), 2501–2514. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.7.2501-2514.2003>
- Walker, J., Jackson, H. J., Eggleton, D. G., Meeusen, E. N., Wilson, M. J., & Brandon, M. R. (1994). Identification of a novel antigen from *Corynebacterium pseudotuberculosis* that protects sheep against caseous lymphadenitis. *Infection and immunity*, 62(6), 2562–2567. <https://doi.org/10.1128/iai.62.6.2562-2567.1994>
- Williamson L. H. (2001). Caseous lymphadenitis in small ruminants. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 17(2), 359–vii. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30033-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30033-5)
- Wilson, M. S., Mentink-Kane, M. M., Pesce, J. T., Ramalingam, T. R., Thompson, R., & Wynn, T. A. (2007). Immunopathology of schistosomiasis. *Immunology and cell biology*, 85(2), 148–154. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100014>
- Wood, K. J.; Austyn, J. M. (1993). *Principles of cellular and molecular immunology*. Oxford University press Inc. New York.
- Wynn T. A. (2004). Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nature reviews. Immunology*, 4(8), 583–594. <https://doi.org/10.1038/nri1412>
- Xiomara, G.; Stein, F. (2006). Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L- arginine/nitric oxide area of Nitric Oxide. *Semin Pediatr Infect Dis*. v. 17: p. 55-7.
- Yamamoto, M., & Akira, S. (2004). *Nihon rinsho*. Japanese journal of clinical medicine, 62(12), 2197–2203.
- Yozwiak, M. L., & Songer, J. G. (1993). Effect of *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D on viability and chemotactic responses of ovine neutrophils. *American journal of veterinary research*, 54(3), 392–397.
- Zerial, M., & McBride, H. (2001). Rab proteins as membrane organizers. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2(2), 107–117. <https://doi.org/10.1038/35052055>
- Zhan, Y., Lieschke, G. J., Grail, D., Dunn, A. R., & Cheers, C. (1998). Essential roles for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and G-CSF in the sustained hematopoietic response of *Listeria monocytogenes*-infected mice. *Blood*, 91(3), 863–869.
- Zhang, M., Chen, L., Wang, S., & Wang, T. (2009). Rab7: roles in membrane trafficking and disease. *Bioscience reports*, 29(3), 193–209. <https://doi.org/10.1042/BSR20090032>
- Zwilling, B. S.; Eisenstein, T. K. (1994). *Macrophage-pathogen interactions*. New York: Marcel Dekker 634p.