

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 09/12/2018.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara

Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia

# **Papel do inflamassoma NLRP3 em modelo de infecção sistêmica por *Sporothrix schenckii***

Amanda Costa Gonçalves

Araraquara

2016



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara

Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia

## **Papel do inflamassoma NLRP3 em modelo de infecção sistêmica por *Sporothrix schenckii***

Amanda Costa Gonçalves

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como pré-requisito para a obtenção do título de Doutor em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia, área de concentração Imunologia Clínica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Iracilda Zeppone Carlos

Araraquara

2016

**Ficha Catalográfica**

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**G635p** Gonçalves, Amanda Costa  
Papel do inflamassoma NLRP3 em modelo de infecção sistêmica  
por *Sporothrix schenckii* / Amanda Costa Gonçalves. – Araraquara, 2016  
155 f. :

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita  
Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação  
em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia

Orientador: Iracilda Zeppone Carlos

1. Inflamassoma NLRP3. 2. Citocinas. 3. Piroptose. 4. *Sporothrix  
schenckii*. I. Carlos, Iracilda Zeppone, orient. II. Título.

**CAPES: 40300005**

AMANDA COSTA GONÇALVES

PAPEL DO INFLAMASSOMA NLRP3 EM MODELO DE INFECÇÃO SISTÊMICA POR *Sporothrix schenckii*

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista - UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Doutor(a) em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia

Araraquara, 09 de dezembro de 2016.

BANCA EXAMINADORA



---

IRACILDA ZEPPONE CARLOS



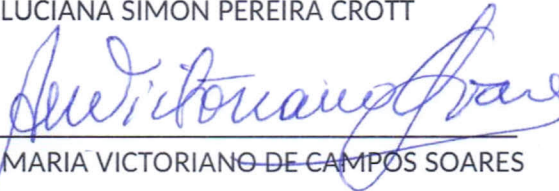
---

FERNANDA DE FREITAS ANÍBAL



---

LUCIANA SIMON PEREIRA CROTT



---

ANGELA MARIA VICTORIANO DE CAMPOS SOARES



---

CLENI MARA MARZOCCHI MACHADO

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Imunologia Clínica do Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP) com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por meio da concessão da bolsa de doutorado (Processo nº 2013/03190-5).

“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante.”

Augusto Branco

## DEDICATÓRIA

*Àqueles que são minha essência:*

*Meus pais, Mara Izilda e José Roberto*

*Meu noivo, Ricardo*

*Amo vocês!!!*



## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por estar sempre presente em minha vida, iluminando e guiando meus caminhos, pelos obstáculos vencidos e pela certeza de que tudo daria certo.

Aos meus pais, **Mara Izilda e José Roberto**, por todo incentivo e por não medirem esforços para a realização desta etapa.

Ao meu noivo, **Ricardo**, por me apoiar, compreender meus momentos de ausência e me fazer feliz.

À minha orientadora, **Profa Dra Iracilda Zeppone Carlos**, pelo direcionamento acadêmico durante todos estes anos, pela oportunidade de tornar possível essa conquista acadêmica e pela confiança depositada em mim.

Ao **Prof Dr Dário Simões Zamboni** por ter cedido os animais utilizados neste estudo.

Ao **Prof Dr Cleverton Roberto de Andrade** pela ajuda na análise histológica.

À minha amiga e técnica do laboratório, **Marisa Campos Polesi Placeres**, pela ajuda durante todas as etapas, pela companhia diária, apoio, carinho e amizade.

Ao amigo de trabalho, **Lucas Souza Ferreira**, pela ajuda nos infinitos experimentos e no desenvolvimento da tese e artigos.

À equipe do **Laboratório de Imunologia Clínica**, Lucas, Francine, Juliana, Malú, Camila, Carol, Deivys, Damiana e Prof Alexander pela amizade e pelos momentos compartilhados.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo apoio financeiro por meio da concessão da bolsa de doutorado (Processo nº 2013/03190-5).

Aos professores que compõem a banca, pela disposição e interesse em avaliar este trabalho.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, cujos nomes não foram citados, mas sabem da sua importância para que este dia chegasse.

**MUITO OBRIGADA A TODOS !!!**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C – Graus Celsius

ASC - *Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain*

BHI – *Brain heart infusion*

BSA – Soro albumina bovina

CO<sub>2</sub> – Dióxido de Carbono

DAMP - *Damage-associated molecular pattern*

DNA – Ácido desoxirribonucléico

dpi – dia pós-infecção

ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

EROS – Espécies reativas do oxigênio

F1 – Fração álcali-insolúvel

FITC - Isotiocianato de fluoresceína

FLICA - *Fluorescent-labeled inhibitor of caspases*

g - Força gravitacional

g – Grama

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – peróxido de hidrogênio

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – Ácido Sulfúrico

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IFN-γ - Interferon gama

IL - Interleucina

iNOS – Óxido nítrico sintase induzível

IRN – Intermediários reativos do nitrogênio

IRO – Intermediários reativos do oxigênio

KO - *Knockout*

LeY – Extrato lipídico

LPS - Lipopolissacarídeo

mL - Mililitro

mM - Milimolar

MTT - Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio

MyD88 – *Myeloid differentiation primary response gene 88*

NaNO<sub>2</sub> – Nitrito de sódio

NaOH - Hidróxido de sódio

NF- $\kappa$ B – Fator nuclear kappa B

ng – Nanogramas

NK - *Natural killer*

NLR - *NOD-like receptor*

NLRP3 - *NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3*

nmols – Nanomols

NO - Óxido Nítrico

NOD - *Nucleotide-binding oligomerization domain*

PAMP - *Pathogen-associated molecular pattern*

PBS - Solução salina tamponada de fosfatos

PE – Ficoeritrina

PECs - Células do exsudato peritoneal

pg – Picogramas

PI – Iodeto de propídeo

pmol – Picomol

pNPP – p-Nitrofenil fosfato

PRR - *Pattern recognition receptor*

DS - Desvio padrão

TGF- $\beta$  - *Transforming Growth Factor  $\beta$*

Th – Linfócito T *helper*

TLR – *Toll-like receptor*

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa

TRIF – *Toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein inducing*

UFC – Unidades formadoras de colônias

UV - Ultra-violeta

WT - *Wild-type*

$\mu$ g - Micrograma

$\mu$ L - Microlitro

$\mu$ mols – Micromols

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma das atividades desenvolvidas .....	48
<b>Figura 2.</b> Determinação das unidades formadoras de colônias presentes no baço dos animais infectados por <i>S. schenckii</i> .....	61
<b>Figura 3.</b> Determinação da presença de fungo no baço dos animais infectados com <i>S. schenckii</i> .....	62
<b>Figura 4.</b> Determinação do índice esplênico .....	63
<b>Figura 5.</b> Determinação dos parâmetros esplênicos .....	64
<b>Figura 6.</b> Avaliação da toxicidade dos antígenos fúngicos nas culturas de macrófagos peritoneais .....	66
<b>Figura 7.</b> Avaliação da toxicidade dos diferentes estímulos em estudo quando expostos aos esplenócitos totais .....	67
<b>Figura 8.</b> Determinação da produção de óxido nítrico .....	69
<b>Figura 9.</b> Produção da citocina IL-1 $\beta$ .....	71
<b>Figura 10.</b> Produção da citocina IL-17 .....	72
<b>Figura 11.</b> Produção da citocina IL-18 .....	74
<b>Figura 12.</b> Determinação da produção de IFN- $\gamma$ .....	75
<b>Figura 13.</b> Determinação da ativação de caspase-1 e da morte celular por piroptose .....	77

<b>Figura 14.</b> Gráficos <i>dotplots</i> representativos da ativação de caspase-1 .....	78
<b>Figura 15.</b> Determinação da presença de células Th17, Th1 e Th17/Th1 .....	81
<b>Figura 16.</b> Gráficos <i>dotplots</i> representativos da expressão dos fatores de transcrição Tbet, ROR $\gamma$ t e Tbet/ROR $\gamma$ t .....	82
<b>Figura 17.</b> Determinação da presença de células T reguladoras .....	83
<b>Figura 18.</b> Determinação da presença de células T citotóxicas .....	85
<b>Figura 19.</b> Histogramas representativos da determinação de células T citotóxicas .....	86

## SUMÁRIO

Lista de Abreviatuas e Siglas .....	VIII
Lista de Figuras .....	X
<b>CAPÍTULO I</b>	
<b>RESUMO</b> .....	16
<b>ABSTRACT</b> .....	17
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	22
2.1. <i>Sporothrix schenckii</i> e a esporotricose .....	22
2.2. Imunologia e o <i>Sporothrix schenckii</i> .....	30
2.3. Receptores <i>Nod-like</i> e o inflamassoma .....	37
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	45
3.1. Objetivo geral .....	45
3.2. Objetivos específicos .....	45
<b>4. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	46
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	49
5.1. Microrganismo e condições de cultura .....	49
5.2. Reativação de <i>Sporothrix schenckii</i> .....	49
5.3. Obtenção dos antígenos de <i>Sporothrix schenckii</i> .....	49
5.3.1. Extrato lipídico .....	50
5.3.2. Fração álcali-insolúvel .....	50
5.4. Animais .....	51
5.5. Grupos experimentais .....	51

5.6. Método de infecção dos animais .....	51
5.7. Determinação do modelo experimental .....	52
5.7.1. Unidades formadoras de colônias .....	52
5.7.2. Análise histológica .....	52
5.7.3. Parâmetros e índices esplênicos .....	53
5.7.4. Teste de sobrevivência .....	53
5.8. Obtenção das células do exsudato peritoneal .....	53
5.9. Obtenção dos esplenócitos totais .....	54
5.10. Avaliação da viabilidade das células do exsudato peritoneal .....	54
5.11. Avaliação da viabilidade dos esplenócitos totais .....	55
5.12. Determinação da produção de óxido nítrico .....	55
5.13. Obtenção do sobrenadante da cocultura .....	56
5.14. Determinação da liberação <i>ex vivo</i> de citocinas .....	56
5.15. Marcação da caspase-1 ativa com FAM-FLICA .....	57
5.16. Fenotipagem dos esplenócitos .....	58
5.17. Análise dos resultados .....	59
<b>6. RESULTADOS</b> .....	60
6.1. O inflamassoma NLRP3 pode controlar a infecção por <i>S. schenckii</i> .....	60
6.2. O inflamassoma NLRP3 favorece a resposta inflamatória no baço durante a infecção .	63
6.3. Avaliação da toxicidade dos antígenos do fungo frente às células imunológicas do hospedeiro .....	65
6.4. A liberação de óxido nítrico é deficiente na ausência do receptor NLRP3 na fase inicial da infecção.....	68
6.5. O inflamassoma NLRP3 está relacionado à produção de IL-1 $\beta$ e IL-17 .....	70

6.6. A produção de IL-18, mas não de IFN- $\gamma$ , parece ser dependente do inflamassoma NLRP3 .....	73
6.7. A ativação do inflamassoma NLRP3 desencadeia maior expressão de caspase-1 e morte celular por piroptose .....	76
6.8. O desenvolvimento de células Th17 e Th17/Th1 é prejudicado na ausência do inflamassoma NLRP3 .....	79
6.9. O inflamassoma não-funcional estimula o desenvolvimento de células T citotóxicas ..	84
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	87
<b>8. CONCLUSÕES</b> .....	98
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	99
<b>CAPÍTULO II</b>	
1. Artigo .....	117
<b>ANEXO</b> .....	155



# CAPÍTULO I

## Resumo

A esporotricose é uma infecção fúngica causada pelas espécies do complexo *Sporothrix*, incluindo *Sporothrix schenckii sensu stricto*. Os receptores de reconhecimento padrão (PRRs), pertencentes às células da resposta imune inata, reconhecem os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Uma classe de PRRs que tem sido associada ao reconhecimento de fungos é a dos receptores *Nod-like* (NLR). Após o reconhecimento de PAMPs, os receptores *NLR family pyrin domain-containing 3* (NLRP3), em conjunto com a molécula adaptadora *Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain* (ASC) e com a caspase-1, formam o inflamassoma NLRP3. Quando ativado, este complexo protéico promove a maturação das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18, que influenciam no desenvolvimento das respostas imune Th17 e Th1, respectivamente. O inflamassoma NLRP3 também é responsável pela piroptose, uma morte celular inflamatória regulada por caspase-1. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o papel do inflamassoma NLRP3 em modelo de infecção sistêmica por *S. schenckii*, utilizando um camundongo selvagem (WT) e três diferentes camundongos knockout (KO): NLRP3<sup>-/-</sup>, ASC<sup>-/-</sup> e Casp-1<sup>-/-</sup>. Todos os animais KO foram mais suscetíveis que os WT na infecção por *S. schenckii*. A ativação do inflamassoma NLRP3 foi essencial para a liberação *ex vivo* de NO, IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-18, mas não para IFN- $\gamma$ . Além disso, *S. schenckii* desencadeou maior expressão de caspase-1 ativa e maior porcentagem de células em piroptose nos animais WT. Em adição, o inflamassoma NLRP3 também foi crucial para a formação de respostas imunes adaptativas, visto que as frequências de células Th17 e Th1/Th17 estavam reduzidas nos animais KO infectados. Por outro lado, a ausência de ativação deste complexo proteico resultou em aumento da frequência de células T citotóxicas nesta infecção. Em conclusão, nossos resultados mostraram que o inflamassoma NLRP3 correlaciona o desencadeamento das respostas imunes inata e adaptativa no reconhecimento de *S. schenckii*, contribuindo com a resposta protetora do hospedeiro durante a infecção por este fungo.

**Palavras chaves:** Inflamassoma NLRP3, citocinas, piroptose e *Sporothrix schenckii*.

## Abstract

Sporotrichosis is a mycosis caused by fungi from the *Sporothrix schenckii* species complex, whose prototypical member is *Sporothrix schenckii sensu stricto*. Pattern recognition receptors (PRRs) recognize and respond to pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and shape the following adaptive immune response. A family of PRRs most frequently associated to fungal recognition is the nucleotide-binding oligomerization domain–like receptor (NLR). After recognition of a PAMP, NLR family pyrin domain–containing 3 (NLRP3) binds to apoptosis-associated speck–like protein containing a caspase recruitment domain (ASC) and caspase-1 to form the NLRP3 inflammasome. When activated, this complex promotes maturation of the pro-inflammatory cytokines interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-18 that influence the development of the Th17 and Th1 immune responses, respectively. In addition, the NLRP3 inflammasome is responsible for pyroptosis, a highly inflammatory cell death regulated by caspase-1. In this work, we aimed to evaluate the role of the NLRP3 inflammasome to the outcome of the *S. schenckii* infection using a wild-type mice (WT) and three different knockout mice (KO): NLRP3<sup>-/-</sup>, ASC<sup>-/-</sup>, and Casp-1<sup>-/-</sup>. All the KO mice were more susceptible to the infection than the WT during the *S. schenckii* infection. Furthermore, the NLRP3 inflammasome seems to be critical to the *ex vivo* release of NO, IL-1 $\beta$ , IL-18, and IL-17, but not IFN- $\gamma$ . The *S. schenckii* infection led to increased activation of caspase-1 and cell death by pyroptosis in WT mice. Also, a role for the inflammasome in shaping the adaptive immune response was suggested by lower frequencies of type 17 helper T (Th17) and Th1/Th17 cells in *S. schenckii*-infected KO mice. On the other hand, absence of any of the inflammasome components resulted in increased frequency of cytotoxic T cells in this infection. As a whole, our results indicate the NLRP3 inflammasome links the innate recognition of *S. schenckii* to the adaptive immune response, thus contributing to protective response in the infection by this fungus.

**Keywords:** NLRP3 inflammasome, cytokines, pyroptosis and *Sporothrix schenckii*.

## 1. Introdução

As infecções fúngicas têm aumentado de forma significativa nos últimos anos, uma vez que a utilização de antibióticos de amplo espectro e de terapias imunossupressoras, dentre outros fatores, têm facilitado o aparecimento de novos fungos patogênicos e o surgimento de doenças micóticas antes incomuns. Este fato tem se tornado um problema grave de saúde pública devido aos inúmeros prejuízos causados por micoses nos seres humanos e em outros animais (van de Veerdonk *et al.*, 2015). As espécies do complexo *Sporothrix*, incluindo *Sporothrix pallida*, *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix luriei*, *Sporothrix mexicana* e *Sporothrix schenckii sensu stricto* são os agentes etiológicos da esporotricose, uma doença micótica, que afeta os seres humanos e outros animais, caracterizada pela evolução aguda e crônica de lesões nodulares cutâneas ou subcutâneas que podem se disseminar para outros tecidos. A infecção do hospedeiro ocorre pela inoculação pós-traumática do fungo presente no solo, plantas e em matéria orgânica em decomposição, pela inalação de conídios ou ainda pela transmissão zoonótica, especialmente de cães e gatos (Barros *et al.*, 2011; Oliveira *et al.*, 2014; Rodrigues *et al.*, 2016).

A esporotricose tem sido relatada em vários países, e em muitos desses locais ocorreram epidemias desta doença, principalmente, naqueles localizados em regiões com climas tropicais e subtropicais. No entanto, por não ser uma doença de notificação compulsória, sua exata prevalência é desconhecida. No Brasil, os casos de esporotricose têm aumentado, pois, entre os anos de 1987 e 1997, foram diagnosticados 13 casos da doença em humanos, enquanto que uma epidemia, com mais de 750 humanos, 1.503 gatos e 64 cães doentes, foi observada entre os anos de 1998 e 2004 (Schubach *et al.*, 2008; Chakrabarti *et al.*, 2015). Na cidade do Rio de Janeiro, onde a esporotricose é hiperendêmica, a situação é especialmente preocupante, pois entre 1998 e 2009 foram confirmados aproximadamente 2.200 casos de humanos e 3.244 de felinos com a doença (Barros *et al.*, 2010).

A variedade de apresentações clínicas da esporotricose, assim como a regressão espontânea da doença em alguns casos, depende de diversos fatores, tais como a virulência e a profundidade da cepa inoculada, a carga do inóculo e o estado imunológico do hospedeiro (Barros *et al.*, 2011). As

formas mais graves da doença têm sido observadas, principalmente, em pacientes imunocomprometidos, como aqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), diagnosticados com diabetes mellitus, com histórico de uso abusivo do álcool ou que fazem uso de drogas imunossupressoras, sugerindo que a patogenia da infecção por *S. schenckii* está intimamente relacionada aos mecanismos de defesa do hospedeiro (Vasquez-del-Mercado *et al.*, 2012; Govender *et al.*, 2015).

Os mecanismos imunológicos envolvidos na resistência e na suscetibilidade do hospedeiro à infecção por *S. schenckii* ainda não foram totalmente compreendidos (Carlos *et al.*, 2009), mas trabalhos realizados em nosso laboratório mostraram que há participação efetiva das respostas imunes inata, celular e humoral no combate a este patógeno (Carlos *et al.*, 2015). Foi demonstrado que as células T auxiliares do tipo 1 (Th1) e Th2 são desenvolvidas contra antígenos específicos presentes na parede celular de *S. schenckii* (Maia *et al.*, 2006) e, mais recentemente, o desenvolvimento de uma resposta Th17 protetora, com a participação de células Th17 e células mistas Th1/Th17, bem como a liberação *ex vivo* aumentada de interleucina (IL)-17 e IL-22, na infecção por *S. schenckii* (Ferreira *et al.*, 2015).

O reconhecimento inato de patógenos por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) desempenha um papel crítico na resolução das infecções (Erwig e Gow, 2016). Para prevenir a invasão de patógenos, os PRRs monitoram os espaços intra e extracelulares a fim de reconhecerem e responderem aos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e aos padrões moleculares associadas a danos celulares (DAMPs) (Guo *et al.*, 2015). Em fungos, as substâncias presentes na parede celular, tais como  $\beta$ -glucana, quitina e manana são os principais PAMPs reconhecidos pelos PRRs (Plato *et al.*, 2015).

Atualmente, há pelo menos cinco grandes famílias de PRRs que operam de forma coordenada para reconhecer os sinais de estresse produzidos pelas células durante uma infecção ou lesão celular: *Toll-like receptors* (TLRs), *C-type lectin receptors* (CLRs), *retinoic acid inducible gene-1* (RIG-I)-*like receptors* (RLRs), *absent-in-melanoma* (AIM)-*like receptors* (ALRs) e, mais

recentemente, os *nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs)* (Erwig e Gow, 2016; Kim *et al.*, 2016). Nesse sentido, estudos realizados em nosso laboratório, mostraram a importância dos receptores TLR-2 e TLR-4 no reconhecimento de *S. schenckii*, pois a ausência desses receptores reduziu de forma surpreendente a produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, NO e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), anti-inflamatórios (IL-10), morte celular por apoptose e índices de fagocitose, sugerindo uma participação importante desses receptores na esporotricose (Sassá *et al.*, 2009, 2012; Negrini *et al.*, 2013, 2014). Assim, há uma razão para se acreditar que outros PRRs possam participar no desencadeamento da resposta imune do hospedeiro contra *S. schenckii*.

Os receptores NLRs são PRRs encontrados no citosol de células granulocíticas e devido à sua localização atuam como uma segunda linha de defesa para o hospedeiro (Zoete *et al.*, 2014). Sabe-se que há vários subtipos dos receptores NLRs, como NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRC4, AIM2, dentre outros; e que cada um destes receptores possui capacidade específica para reconhecer determinados PAMPs e DAMPs (Saavedra *et al.*, 2015). Entretanto, o receptor NLRP3 surgiu como o mais versátil devido à sua ampla especificidade, pois tem sido associado ao reconhecimento de diversos agentes patogênicos, incluindo alguns importante fungos, como *Candida albicans* (Joly *et al.*, 2009; Hise *et al.*, 2009; van de Veerdonk *et al.*, 2011), *Aspergillus fumigatus* (Said Sadier *et al.*, 2010), *Cryptococcus neoformans* (Guo *et al.*, 2014) e *Paracoccidioides brasiliensis* (Tavares *et al.*, 2013; Ketelut-Carneiro *et al.*, 2015).

Após a sinalização e o reconhecimento de partículas estranhas, os receptores NLRP3 se ligam à molécula adaptadora *Apoptosis-associated Speck-like protein containing a Caspase recruitment domain* (ASC), que por sua vez, ativa a caspase-1, formando o inflamassoma NLRP3. Quando ativado, este complexo proteico por meio da clivagem mediada por caspase-1 promove a maturação da pró-IL-1 $\beta$  e da pró-IL-18 em suas respectivas formas ativas (Ulland *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2016). Por sua vez, as citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18 contribuem para a defesa antifúngica do hospedeiro por aumentarem a capacidade antimicrobiana dos fagócitos e iniciarem as

respostas imunes adaptativas Th17 e Th1, respectivamente (van de Veerdonk *et al.*, 2011). Além de induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, o inflamassoma NLRP3 também protege o hospedeiro contra os patógenos invasores por meio da piroptose, uma morte celular altamente inflamatória regulada pela caspase-1 (de Vasconcelos *et al.*, 2016).

Por ser importante para o desencadeamento da resposta imune do hospedeiro frente a vários agentes agressores e devido a seu papel protetor em várias doenças, incluindo as fúngicas, o inflamassoma NLRP3 tem sido um alvo promissor para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (van de Veerdonk *et al.*, 2015). Recentemente, mostramos que macrófagos peritoneais de camundondos Balb/c infectados com *S. schenckii* tiveram reduzida atividade de caspase-1, concomitantemente à diminuição da secreção de IL-1 $\beta$  e IL-18 na 4<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> semanas pós-infecção (Gonçalves *et al.*, 2015). Interessantemente, essa redução na atividade de caspase-1 ocorreu no mesmo período em que foram relatados, em modelos experimentais semelhantes, aumento da multiplicação fúngica no baço e fígado, assim como imunossupressão, dos animais infectados com *S. schenckii* (Carlos *et al.*, 2009, 2015), sugerindo-se, portanto, o envolvimento do inflamassoma na esporotricose.

Por fim, devido à importante participação dos receptores TLR-2 e TLR-4 no reconhecimento de *S. schenckii* e as evidências do envolvimento do inflamassoma nesta infecção, muito provavelmente, outros PRRs podem estar envolvidos com a proteção do hospedeiro na esporotricose. Deste modo, considerando o crescente número de casos de esporotricose e a importância do inflamassoma NLRP3 nas infecções fúngicas, tornou-se relevante compreender o papel deste complexo proteico na regulação da resposta imune do hospedeiro na infecção por *S. schenckii*, possibilitando assim o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento desta doença.

## 8. Conclusões

O inflamassoma NLRP3 desempenha importante papel protetor na infecção por *S. schenckii*, uma vez que:

- ✓ Foi crítico para controlar a infecção, assim como para desencadear a resposta inflamatória. Além do mais, promoveu a ativação de caspase-1 e, portanto, o processo de piroptose.
- ✓ Foi essencial para a produção das citocinas IL-1 $\beta$ , IL-17 e IL-18, mas não de IFN- $\gamma$  e, em consequência desses perfis, foi responsável pelo desenvolvimento de células Th17 e células mistas Th17/Th1, mas não de células Th1 somente.
- ✓ Por outro lado, o inflamassoma não-funcional estimulou o desenvolvimento de células T reguladoras e células T citotóxicas.



## 9. Referências Bibliográficas

- ACCARIAS, S.; LUGO-VILLARINO, G.; FOUCRA, G.; NEUROLLES, O.; BOULLIER, S.; TABOURET, G. Pyroptosis of resident macrophages differentially orchestrates inflammatory responses to *Staphylococcus aureus* in resistant and susceptible mice. *Eur. J. Immunol.* v.45, p.794–806, 2015.
- ALBA-FIERRO, C. A.; PÉREZ-TORRES, A.; LÓPEZ-ROMERO, E.; CUÉLLAR-CRUZ, M.; RUIZ-BACA, E. Cell wall proteins of *Sporothrix schenckii* as immunoprotective agents. *Rev Iberoam Micol.* v.31, n.1, p.86–89, 2014.
- ALEGRANCI, P.; RIBEIRO, L. C.; FERREIRA, L. S.; NEGRINI, T. C.; MAIA, D. C.; TANSINI, A.; GONÇALVES, A. C.; PLACERES, M. C.; CARLOS, I. Z. The predominance of alternatively activated macrophages following challenge with cell wall peptide-polysaccharide after prior infection with *Sporothrix schenckii*. *Mycopathologia*, v.176, p.57-65, 2013.
- ALMEIDA, S. R. Therapeutic monoclonal antibody for sporotrichosis. *Front Microbiol* v.8, p.403-409, 2012.
- ALMEIDA-PAES, R.; FRASES, S.; FIALHO MONTEIRO, P. C.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; NOSANCHUK, J. D. Growth conditions influence melanization of Brazilian clinical *Sporothrix schenckii* isolates. *Microbes Infect*, v.11, n.5, p.554–562, 2009.
- ALTAMURA, M.; CARADONNA, L.; AMATI, L.; PELLEGRINO, N. M.; URGESI, G.; MINIELLO, S. Splenectomy and sepsis: the role of the spleen the immune-mediated bacteria clearance. v.23, n.2, p.153-161, 2001.
- ALVIANO, C. S.; TRAVASSOS, L. R.; SCHAUER, R. Sialic acids in fungi: a minireview. *Glycoconj. J.*, v.16, n.9, p.545-554. 1999.
- ANAND, P. K.; KANNEGANTI, T. D. NLRP6 in infection and inflammation. *Microbes Infect.*, v.15, n.10-11, p.661–668, 2013.
- ANAND, P. K.; MALIREDDI, R. K.; KANNEGANTI, T. D. Role of the Nlrp3 inflammasome in microbial infection. *Front Microbiol*, v.2, p.2-12, 2011.
- AUNG, A. K.; THE, B. M.; McGRATH, C.; THOMPSON, P. J. Pulmonary sporotrichosis: case series and systematic analysis of literature on clinico-radiological patterns and management outcomes. *Med Mycol*, v. 51, p. 534–544, 2013.
- BALLOY, V.; HUERRE, M.; LATGÉ, J. P.; CHIGNARD, M. Differences in patterns of infection and inflammation for corticosteroid treatment and chemotherapy in experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Infect. Immun.*, v.73, p.494-503, 2005.
- BARROS, M. B.; SCHUBACH, A. O.; VALLE, A. C.; GUTIERREZ GALHARDO, M. C.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; SCHUBACH, T. M.; REIS, R. S.; WANKE, B.; MARZOCHI, K. B.; CONCEIÇÃO, M. J. Cattransmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis*, v. 38, p. 529–535, 2004.
- BARROS, M. B.; ALMEIDA-PAES, R.; SCHUBACH, O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clin. Microbiol. Rev.* v.24, n.4, p.633-654, 2011.
- BARROS, M. B.; SCHUBACH, T. P.; COLL, J. O.; GREMIÃO, I. D.; WANKE, B.; SCHUBACH, A. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. *Rev Panam Salud Publica*, v. 27, p. 455–460, 2010.

BATISTA-DUHARTE, A.; PEREIRA, S. A.; FREITAS, D. F. S.; PORTUONDO, D.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; CARLOS, I. Z. Therapeutic and Prophylactic Tools for Sporotrichosis: Current Strategies and Future Tendencies. In: Carlos, I.Z., Ed. Sporotrichosis. New developments and future prospects. Switzerland: Springer International Publishing. 146-177, 2015.

BAUERNFEIND, F.; HORNING, V. Of inflammasomes and pathogens – sensing of microbes by the inflammasome. *EMBO Mol Med*, v. 5, p. 814–826, 2013.

BECKER, H. M. G.; GUIMARÃES, R. E. S.; NASCIMENTO, E.; BECKER, C. G.; GONÇALVES, D. U.; CROSARA, P. F. T. B. Cytokines profile and HLA typing in tolerant and non-tolerant patients to aspirin with nasossinusul polyposis. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*, v.69, n.3, 2003.

BECKER, K. L.; IFRIM, D. C.; QUINTIN, J.; NETEA, M. G.; van de VEERDONK, F. L. Antifungal innate immunity: recognition and inflammatory networks. *Semin Immunopathol*, v.37, p.107–116, 2015.

BEDOUI, S.; HEATH, W. R.; MUELLER, S. N. CD4(+) T cell help amplifies innate signals for primary CD8 (+) T-cell immunity. *Immunol Rev.*, v.272, n.1, p.52-64, 2016.

BERGSBAKEN, T.; FINK, S. L.; COOKSON, B. T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*, n.7, v.2, p. 99–109, 2009.

BONIFAZ, A.; VÁSQUEZ-GONZÁLEZ, D.; PERUSQUIA-ORTIZ, A. M. Subcutaneous mycoses: chromoblastomycosis, sporotrichosis and mycetoma. *J Dtsch Dermatol.*, v. 48, p.619-627, 2010.

BONIFAZ, A.; ARAIZA, J, PEREZ-MEJIA, A.; OCHOA, L. A.; TORIELLO, C. Intradermal test with sporotrichin in a community in the Sierra Norte de Puebla. *Dermatol Rev Mex*, v. 57, p. 428–432, 2013.

BORGES, T. S.; ROSSI, C. N.; FEDULLO, J. D.; TABORDA, C. P.; LARSSON, C. E. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the claws of domestic cats (indoor and outdoor) and in captivity in São Paulo (Brazil). *Mycopathologia*, v.176, n.1-2, p.129-137, 2013.

BORGHI, M.; DE LUCA, A.; PUC CETTI, M. JAEGER, M.; MENCACCI, A.; ROMANI, L. Pathogenic NLRP3 inflammasome activity during *Candida* infection is negatively regulated by IL-22 via activation of NLRC4 and IL-1Ra. *Cell Host Microbe*, v.18 p.198–209, 2015.

BRYSON, K. J.; WEI, X. Q.; ALEXANDER, J. Interleukin-18 enhances a Th2 biased response and susceptibility to *Leishmania mexicana* in BALB/c mice. *Microbes Infect.* v.10, n.7, p.834–839, 2008.

BURNS, M. J.; KAPADIA, N. N.; SILMAN, E. F. Sporotrichosis. *West J Emerg Med.*, v. 10. n. 3, p. 204, 2009.

CARLOS, I. Z.; SGARBI, D. B.; ANGLUSTER, J.; ALVIANO, C. S.; SILVA, C. L. Detection of cellular immunity with the soluble antigen of the fungus *Sporothrix schenckii* in the systemic form of the disease. *Mycopathologia*, v.117, n.3, p.139-144, 1992.

CARLOS, I. Z.; ZINI, M. M.; SGARBI, D. B.; ANGLUSTER, J.; ALVIANO, C. S.; SILVA, C. L. Disturbances in the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor in disseminated murine sporotrichosis. *Mycopathologia*, v.127, n.3, p.189-94, 1994.

CARLOS, I. Z., SGARBI, D. B. G., PLACERES, M. C. P. Host organism defense by a peptide-polysaccharide extracted from the fungus *Sporothrix schenckii*. *Mycopathologia*, v.144, p.9-14, 1999.

CARLOS, I. Z.; SGARBI, D. B.; SANTOS, G. C.; PLACERES, M. C. *Sporothrix schenckii* lipid inhibits macrophage phagocytosis: involvement of nitric oxide and tumour necrosis factor-alpha. *Scand. J. Immunol*, v.57, n.3, p.214–220, 2003.

- CARLOS, I. Z.; SASSA, M. F.; SGARBI, D. B.; PLACERES, M. C.; MAIA, D. C. Current research on the immune response to experimental sporotrichosis. *Mycopathologia*. v.168, p.1–10, 2009.
- CARLOS, I. Z.; FERREIRA, L. S.; GONÇALVES, A. C. Models of experimental sporotrichosis and immune response against *Sporothrix schenckii*. In: Carlos, I.Z., Ed. Sporotrichosis. New developments and future prospects. Switzerland: Springer International Publishing. 103-131, 2015.
- CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. A. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, v.1, p.17–24, 2003.
- CHAKRABARTI, A.; BONIFAZ, A.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; MOCHIZUKI, T.; LI, S. Global epidemiology of sporotrichosis. *Medical Mycology*, v. 53, p. 3–14, 2015.
- CHARALAMPOS, A.; ROILIDES, E. Cytokines and fungal infections. *J. Hematol.*, v.129, p.583-596, 2005.
- CHUNG, Y.; CHANG, S. H.; MARTINEZ, G. J.; YANG, X. O.; NURIEVA, R.; KANG, H. S.; MA, L.; WATOWICH, S. S.; JETTEN, A. M.; TIAN, Q.; DONG, C. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*. v.30, n.4, p.576-587, 2009.
- CIRACI, C.; JANCZY, J. R.; SUTTERWALA, F. S.; CASSEL, S. L. Control of innate and adaptive immunity by the inflammasome. *Microbes and infection/Institut Pasteur*, v.14, n.14, p.1263–1270, 2012.
- DAVIS, B. K.; WEN, H.; TING, J. P. The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *An. rev. immunol.*, v.29, n.1, p.707-735, 2011.
- de ALMEIDA, J. R.; KAIHAMI, G. H.; JANNUZZI, G. P.; de ALMEIDA, S. R. Therapeutic vaccine using a monoclonal antibody against a 70-kDa glycoprotein in mice infected with highly virulent *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*. *Med Mycol.*, 2015 v.53, n.1, p.42-50, 2015.
- de VASCONCELOS, N. M.; van OPDENBOSCH, N.; LAMKANFI, M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms. *Cell Mol Life Sci.*, v.73, n.11-12, p.2335-2347, 2016.
- DEEPE Jr, G. S.; GIBBONS, R. S. Interleukins 17 and 23 Influence the Host Response to *Histoplasma capsulatum*. *J Infect Dis.*, v.200, n.1, p.142–151, 2009.
- DINARELLO, C. A. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med*. v.201, n.9, p.1355-1359, 2005.
- DINARELLO, C. A.; NOVICK, D.; KIM, S.; KAPLANSKI, G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol.*, v. 8, p. 284:289, 2013.
- DOSTERT, C.; PÉTRILLI, V.; van BRUGGEN, R.; STEELE, C.; MOSSMAN, B. T.; TSCHOPP, J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science (New York, N.Y.)*, v. 320, p. 674–677, 2008.
- DUPONT, N.; LACAS-GERVAIS, S.; BERTOUT, J.; PAZ, I.; FRECHE, B.; VAN NHIEU, G. T., VAN DER GOOT, F. G.; SANSONETTI, P. J.; LAFONT, F. Shigella phagocytic vacuolar membrane remnants participate in the cellular response to pathogen invasion and are regulated by autophagy. *Cell Host Microbe*, v. 6, p. 137-149, 2009.
- ELINAV, E.; FLAVELL, R. A. Integrative inflammasome activity in the regulation of intestinal mucosal immune responses. *Mucosal Immunology*, v.6, n.1, p.4-13, 2012.
- ELLIOTT, E. I.; SUTTERWALA, F. S. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. *Immunological Reviews*, v. 265, p. 35-52, 2015.

- ERWIG, L. P.; GOW, N. A. Interactions of fungal pathogens with phagocytes. *Nat Rev Microbiol.*, v.14, n.3, p.163-176, 2016.
- ESPINOSA, V.; RIVERA, A. Cytokines and the regulation of fungus-specific CD4 T cell differentiation. *Cytokine*, v.58, p.100–106, 2012.
- FERNANDES, K. S.; NETO, E. H.; BRITO, M. M.; SILVA, J. S.; CUNHA, F. Q.; BARJA-FIDALGO, C. Detrimental role of endogenous nitric oxide in host defence against *Sporothrix schenckii*. *Immunology*, v.123, p.469–479, 2008.
- FERRARI, D.; CHIOZZI, P.; FALZONI, S.; HANAU, S.; Di VIRGILIO, F. Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin. *J. Exp. Med.*, v. 185, p. 579–582, 1997.
- FERRARI, D.; PIZZIRANI, C.; ADINOLFI, E.; LEMOLI, R. M.; CURTI, A.; IDZKO, M.; PANTHER, E.; Di VIRGILIO, F. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J. Immunol.*, v. 176, p. 3877–3883, 2006.
- FERREIRA, L. S.; GONÇAVES, A. C.; PORTUONDO, D. L.; MAIA, D. C. G.; PLACERES, M. C. P.; BATISTA-DUHARTE, A.; CARLOS, I. Z. Optimal clearance of *Sporothrix schenckii* requires an intact Th17 response in a mouse model of systemic infection. *Immunobiology* v.220, p.985–992, 2015.
- FIGUEIREDO, C.; LIMA, O. C.; CARVALHO, L.; LOPES-BEZERRA, L. M.; MORANDI, V. The in vitro interaction of *Sporothrix schenckii* with human endothelial cells is modulated by cytokines and involves endothelial surface molecules. *Microb Pathog.*, v.36, p.177– 188, 2004.
- FONTES, P. C.; KITAKAWA, D.; CARVALHO, Y. R.; BRANDÃO, A. A.; CABRAL, L. A.; ALMEIDA, J. D. Sporotrichosis in an HIV-positive man with oral lesions: a case report. *Acta Cytol.*, v.51, p.648-650, 2007.
- FRANCO, D. L.; NASCIMENTO, R. C.; FERREIRA, K. S.; ALMEIDA, S. R. Antibodies against *Sporothrix schenckii* enhance TNF- $\alpha$  production and killing by macrophages. *Scand J Immunol.*, v.75, n.2, p.142-146, 2012.
- FREITAS, D. F.; VALLE, A. C.; ALMEIDA PAES, R.; BASTOS, F. I.; GALHARDO, M. C. Zoonotic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. *Clin Infect Dis*, v. 50, p.453, 2010.
- FREITAS, D. F.; DO VALLE, A. C.; DE ALMEIDA PAES, R.; BASTOS, F. I.; GALHARDO, M. C. Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. *Clin Infect Dis.*, v.50, n.3, p.453, 2011.
- FREITAS, D. F.; LIMA, I. A. R.; CURI, C. L.; JORDÃO, L.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M.; VALLE, A. C. F.; GALHARDO, M. C. G.; CURI, A. L. L. Acute dacryocystitis: another clinical manifestation of sporotrichosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.109, n.2, p.262-264, 2014.
- GALIMBERTI, R.; TORRE, A. C.; BAZTÁN, M. C.; RODRIGUEZ-CHIAPPETTA, F. Emerging systemic fungal infections. *Clinics in Dermatology*, v.30, p.633–650, 2012.
- GAUTHIER, G.; KLEIN, B. S. Insights into fungal morphogenesis and immune evasion: fungal conidia, when situated in mammalian lungs, may switch from mold to pathogenic yeasts or spore-forming spherules. *Microbe Wash DC*, v.3, p.416–423, 2008.

- GHORESCHI, K.; LAURENCE, A.; YANG, X. P. TATO, C. M.; McGEACHY, M. J.; KONKEL, J. E.; RAMOS, H. L.; WEI, L.; DAVIDSON, T. S.; BOULADOUX, N.; GRAINGER, J. R.; CHEN, Q.; KANNO, Y.; WATFORD, W. T.; SUN, H. W.; EBERL, G.; SHEVACH, E. M.; BELKAID, Y.; CUA, D. J.; CHEN, W.; O'SHEA, J. J. Generation of pathogenic TH 17 cells in the absence of TGF- $\beta$  2 signalling. *Nature*, v.467, n7318, p.967–971, 2010.
- GOMES, M.T.R.; CAMPOS, P. C.; OLIVEIRA, F. S.; CORSETTI, P. P.; BORTOLUCI, K. R.; CUNHA, L. D.; ZAMBONI, D. S.; OLIVEIRA, S. C. Critical Role of ASC Inflammasomes and bacterial type IV secretion system in caspase-1 activation and host innate resistance to *Brucella abortus* infection. *The Journal of Immunology*, v.190, p.3629–3638, 2013.
- GONÇALVES, A. C.; MAIA, D. C.; FERREIRA, L. S.; MONNAZZI, L. G.; ALEGRANCI, P.; PLACERES, M. C.; BATISTA-DUHARTE, A.; CARLOS, I. Z. Involvement of major components from *Sporothrix schenckii* cell wall in the caspase-1 activation, nitric oxide and cytokines production during experimental sporotrichosis. *Mycopathologia*. v.179, p.21-30, 2015.
- GONÇALVES, V. M.; MATTEUCCI, K. C.; BUZZO, C. L.; MIOLLO, B. H.; FERRANTE, D.; TORRECILHAS, A. C.; RODRIGUES, M. M.; ALVAREZ, J. M.; BORTOLUCI, K. R. NLRP3 controls *Trypanosoma cruzi* infection through a caspase-1-dependent IL-1R-independent NO production. *PLoS Negl Trop Dis.*, v.7, n.10, p.:e2469, 2013.
- GONZALEZ, A.; DE GREGORI, W.; VELEZ, D.; RESTREPO, A.; CANO, L. E. Nitric oxide participation in the fungicidal mechanism of gamma interferon-activated murine macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis* conidia. *Infection Immun.*, v.68, n.5, p.2546–2552, 2000.
- GORFU, G.; CIRELLI, K. M.; MELO, M. B.; MAYER-BARBER, K.; CROWN, D.; KOLLER, B. H.; MASTERS, S.; SHER, A.; LEPPLA, S. H.; MOAYERI, M.; SAEIJ, J. P. J.; GRIGG, M. E. Dual Role for Inflammasome sensors NLRP1 and NLRP3 in murine resistance to *Toxoplasma gondii*. *MBIO*, v.5, n.1, p.1113-1117, 2014.
- GORR, S. U. Antimicrobial peptides of the oral cavity. *Periodontol 2000*, v.51, p.152–180, 2009.
- GOVENDER, N. P.; MAPHANGA, T. G.; ZULU, T. G.; PATEL, J.; WALAZA, S.; JACOBS, C.; EBONWU, J. I.; NTULI, S.; NAICKER, S. D.; THOMAS, J. An Outbreak of Lymphocutaneous Sporotrichosis among Mine-Workers in South Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. v.9, n.9, 2015.
- GOZALBO, D.; MANEU, V.; GIL, M. L. Role of IFN-gamma in immune responses to *Candida albicans* infections. *Front Biosci*, n.1, v.19, p.1279-1290, 2014.
- GREEN, L. C.; WAGNER, D. A.; GLOGOWSKI, J.; SKIPPER, P. L.; WISHNOK, J. S.; TANNENBAUM, S. R. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*, v.126, p.131-138, 1982.
- GREEN, J.T.; RICHARDSON, C.; MARSHALL, R.W.; RHODES, J.; McKIRDY, H.C.; THOMAS, G.A.; WILLIAMS, G. T. Nitric oxide mediates a therapeutic effect of nicotine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.*, v.14, p.1429-1434, 2000.
- GROCOTT, R. G. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technic. *Am J Clin Pathol [S.I.]*, v. 25, n. 8, p. 975-9, 1955.
- GROSS, O.; POECK, H.; BSCHIEDER, M.; DOSTERT, C.; HANNESSCHLAGER, N.; ENDRES, S.; HARTMANN, G.; TARDIVEL, A.; SCHWEIGHOFFER, E.; TYBULEWICZ, V.; MOCSAI, A.; TSCHOPP, J.; RULAND, J. Syk kinase signalling couples to the NLRP3 inflammasome for anti-fungal host defence. *Nature*, v.459, n.7245, p.433-436, 2009.

- GUARRO, J.; GENE, J.; STCHIGEL, A. M. Developments in fungal taxonomy. *Clin. Microbiol. Rev.*, v.12, p.454–500, 1999.
- GUO, C.; CHEN, M.; FA, Z.; LU, A.; FANG, W.; SUN, B.; CHEN, C.; LIAO, W.; MENG, G. Acapsular *Cryptococcus neoformans* activates the NLRP3 inflammasome. *Microbes Infect*, v. 16, n. 10, p. 845-854, 2014.
- GUO, H.; CALLAWAY, J. B.; TING, J. P.Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat med*, n. 7, v.21, 2015.
- GUO, L.; JUNTILLA, I. S.; PAUL, W. E. Cytokine-induced cytokine production by conventional and innate lymphoid cells. *Trends Immunol.*, v.33, n.12, p.598-606, 2012.
- GUO, S.; YANG, C.; DIAO, B.; HUANG, X.; JIN, M.; CHEN, L.; YAN, W.; NING, Q.; ZHENG, L.; WU, Y.; CHEN, Y. The NLRP3 Inflammasome and IL-1 $\beta$  accelerate immunologically mediated pathology in experimental viral fulminant hepatitis. *PLoS Pathog.*, 1005155, 2015.
- GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; DO VALLE, A. C.; FRAGA, B. L.; SCHUBACH, A. O.; HOAGLAND, B. R.; MONTEIRA, P. C.; BARROS, M. B. Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Mycoses*, v.53, p.78–80, 2010.
- HALLE, A.; HORNUNG, V.; PETZOLD, G. C.; STEWART, C. R.; MONKS, B. G.; REINHECKEL, T.; FITZGERALD, K. A.; LATZ, E.; MOORE, K. J.; GOLENBOCK, D. T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat. Immunol.*, v. 9, p. 857–865, 2008.
- HARDINSON, S. E.; BROWN, G. D. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. *Nat Immunol*, v. 13, p. 817-822, 2012.
- HEID, M. E.; KEUEL, P. A.; KAMGA, C.; SHIVA, S.; WATKINS, S. C.; SALTER, R. D. Mitochondrial reactive oxygen species induces NLRP3-dependent lysosomal damage and inflammasome activation. *J Immunol* v. 191, p. 5230–5238, 2013.
- HEKTOEN, L.; PERKINS, C. F. Refractory Subcutaneous Abscesses caused by *Sporothrix schenckii*, a new Pathogenic Fungus. *J Exp Med.*, v.5, p.77-89, 1900.
- HERNÁNDEZ-SANTOS, N.; GAFFEN, S. L. Th17 cells in immunity to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe.*, v.11, n.5, p.425-435, 2012.
- HISE, A. G.; TOMALKA, J.; GANESAN, S.; PATEL, K.; HALL, B. A.; BROWN, G. D.; FITZGERALD, K. A. An essential role for the NLRP3 inflammasome in host defense against the human fungal pathogen *Candida albicans*. *Cell Host Microbe*, v.5, p.487-497, 2009.
- HOGAN, L. H.; KLEIN, B. S.; LEVITZ, S. M. Virulence factors of medically important fungi. *Clin Microbiol.*, v.9, n.4, p.469-488, 1996.
- HORNUNG, V.; BAUERNFEIND, F.; HALLE, A.; SAMSTAD, E. O.; KONO, H.; ROCK, K. L.; FITZGERALD, K. A.; LATZ, E. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*, v. 9, p. 847–856, 2008.
- HU, Y.; MAO, K.; ZENG, Y.; CHEN, S.; TAO, Z.; YANG, C et al. Tripartite-motif protein 30 negatively regulates NLRP3 inflammasome activation by modulating reactive oxygen species production. *J Immunol*, v.185, p.7699–7705, 2010.

HU, Z.; YAN, C.; LIU, P.; HUANG, Z.; MA, R.; ZHANG, C.; WANG, R.; ZHANG, Y.; MARTINON, F.; MIAO, D.; DENG, H.; WANG, J.; CHANG, J.; CHAI, J. Crystal structure of NLRC4 reveals its autoinhibition mechanism. *Science*, v.341, n.6142, p.172–175, 2013.

HUAI, W.; ZHAO, R.; SONG, H.; ZHAO, J.; ZHANG, L.; ZHANG, L.; GAO, C.; HAN, L.; ZHAO, W. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates NLRP3 inflammasome activity by inhibiting NLRP3 transcription. *Nat Commun*, 5:4738, 2014.

HUANG, G.; WANG, Y.; CHI, H. Regulation of Th17 cell differentiation by innate immune signals. *Cell Mol Immunol.*, n.9, v.4, p.287-295, 2012.

HUANG, W.; NA, L.; FIDEL, P. L.; SCHWARZENBERGER, P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J. Infect. Dis.*, v.190, p.624–631, 2004.

ITO, M.; YANAGI, Y.; ICHINOHE, T. Encephalomyocarditis virus viroporin 2B activates NLRP3 inflammasome. *PLoS Pathog*, v.8, n.8, p.e1002857, 2012.

ITO, S.; HARA, Y.; KUBOTA, T. CARD8 is a negative regulator for NLRP3 inflammasome, but mutant NLRP3 in cryopyrin-associated periodic syndromes escapes the restriction. *Arthritis Res Ther* v.12, n.1, p.R52, 2014.

JIN, J.; YU, Q.; HAN, C.; HU, X.; XU, S.; WANG, Q.; WANG, J.; LI, N.; CAO, X. LRRFIP2 negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages by promoting Flightless-I-mediated caspase-1 inhibition. *Nat Commun*, 4: 2075, 2013.

JO, E. K.; KIM, J. K.; SHIN, D. M.; SASAKAWA, C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol.*, v.13, n.2, p.148–159, 2016.

JOLY, S.; MA, N.; SADLER, J. J.; SOLL, D. R.; CASSEL, S. L.; SUTTERWALA, F. S. Cutting edge: *Candida albicans* hyphae formation triggers activation of the NLRP3 inflammasome. *J. Immunol.*, v.183, n.6, p.3578–3581, 2009.

JUANG, S. S.; MOON, J. S.; XU, J. F.; IFEDIGBO, E.; RYTER, S. W.; CHOI, A. M et al. Carbon monoxide negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, v.308, p.1058–1067, 2015.

KAGAMI, S.; RIZZO, H. L.; KURTZ, S. E.; MILLER, L. S.; BLAUVELT, A. IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against *Candida albicans*. *J Immunol*, v.185, p.5453–5462, 2010.

KANETSUNA, F.; CARBONELL, L. M.; MORENO, R. E.; RODRIGUES, J. Cell wall composition of the yeast and mycelial forms of *Paracoccidioides brasiliensis*. *J. Bacteriol.*, v.97, p.1036-1041, 1969.

KANETSUNA, F., CARBONELL, L. M. Cell wall glucan of the yeast and mycelial forms of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal Bacteriol.*, v.101, n.3, p.675-680, 1970.

KANETSUNA, F.; CARBONELL, L. M.; AZUMA, I.; YAMAMURA, Y. Biochemical studies on thermal dimorphism of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal Bacteriol.*, v.110, n.1, p.208-218, 1972.

KANNEGANTI, T. D.; LAMKANFI, M.; NÚÑEZ, G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity*. v.27, n.4, p.549-559, 2007.

KANNEGANTI, T. D.; LAMKANFI, M.; KIM, Y. G.; CHEN, G.; PARK, J. H.; FRANCHI, L.; VANDENABEELE, P.; NÚÑEZ, G. Pannexin-1-mediated recognition of bacterial molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling. *Immunity*, v. 26, p. 433–443, 2007.

- KARKI, R.; MAN, S. M.; MALIREDDI, R. K.; GURUNG, P.; VOGEL, P.; LAMKANFI, M.; KANNEGANTI, T. D. Concerted activation of the AIM2 and NLRP3 inflammasomes orchestrates host protection against *Aspergillus* infection. *Cell Host Microbe*, v.17, n.3, p.357-368, 2015.
- KAYAGAKI, N.; WARMING, S.; LAMKANFI, M.; VANDE WALLE, L.; LOUIE, S.; DONG, J.; NEWTON, K.; QU, Y.; LIU, J.; HELDENS, S.; ZHANG, J.; LEE, W. P.; ROOSE-GIRMA, M.; DIXIT, V. M. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, v.16, n.7371, p.117-121, 2011.
- KETELUT-CARNEIRO, N.; SILVA, G. K.; ROCHA, F. A.; MILANEZI, C. M.; CAVALCANTI-NETO, F. F.; ZAMBONI, D. S.; SILVA, J. S. IL-18 triggered by the Nlrp3 inflammasome induces host innate resistance in a pulmonary model of fungal infection. *J Immunol*. v.194, n.9, p. 4507-4517, 2015.
- KHADER, S. A.; GAFFEN, S. L.; KOLLS, J. K. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa. *Mucosal Immunol.*, v.2, n.5, p.403-411, 2009.
- KIM, Y. K.; SHIN, J. S.; NAHM, M. H. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei Med J*, v.57, n.1, p.:5-14, 2016.
- KIM, J. J.; JO, E. K. NLRP3 inflammasome and host protection against bacterial infection. *J Korean Med Sci.*, v. 28, n. 10, p. 1415-1423, 2013.
- KORN, T.; BETTELLI, E.; OUKKA, M. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol.*, v.27, p.485-517, 2009.
- KUMAR, H.; KAWAI, T.; AKIRA, S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.*, v.30, n.1, p.16-34, 2011.
- LA HOZ, R. M.; BADDLEY, J. W. Subcutaneous fungal infections. *Curr Infect Dis Rep*, v.14, p.530-539, 2012.
- LACAZ, C. S.; PORTO, E.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. Guia para Identificação: fungos, actinomicetos, algas de interesse médico. São Paulo: *Sarvier*, p.344-353, 1998.
- LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; De MELO, N. T. Esporotricose e outras micoses gomadas. *Tratato de Micologia. São Paulo: Sarvier*. Cap. 20, p.479-497, 2002.
- LAMKANFI, M.; DIXIT, V. M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, v.157, n.5, p.1013-1022, 2014.
- LAMKANFI, M.; VANDE WALLE, L.; KANNEGANTI, T. D. Deregulated inflammasome signaling in disease. *Immunol Rev.*, v. 243, n. 1, p. 163-173, 2011.
- LATZ, E.; XIAO, S.; STUTZ, A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*, v. 13, n. 6, 2013.
- LEE, W. W.; KANG, S. W.; CHOI, J., LEE, S. H.; SHAH, K.; EYNON, E. E.; FLAVELL, R. A.; KANG, I. Regulating human Th17 cells via differential expression of IL-1 receptor. *Blood*, v.115, p.530-540, 2010.
- LEE, Y.; KUCHROO, V. Defining the functional states of Th17 cells. *F1000Res*. v.4, p.132. 2015
- LEI, G.; CHEN, M.; LI, H.; NIU, J. L.; WU, S.; MAO, L.; LU, A.; WANG, H.; CHEN, W.; XU, B.; LENG, Q.; XU, C.; YANG, G.; AN, L.; ZHU, L. P.; MENG, G. Biofilm from a clinical strain of *Cryptococcus neoformans* activates the NLRP3 inflammasome. *Cell Res.*, v.23, n.7, p.965-968, 2013.



- LIMA-JUNIOR, D. S.; COSTA, D. L.; CARREGARO, V.; CUNHA, L. D.; SILVA, A. L.; MINEO T. W.; GUTIERREZ, F. R.; BELLIO, M.; BORTOLUCI, K. R.; FLAVELL, R. A.; BOZZA, M. T.; SILVA, J. S.; ZAMBONI, D. S. Inflammasome-derived IL-1 $\beta$  production induces nitric oxide-mediated resistance to Leishmania. *Nature medicine*. v.19, n.7, 2013.
- LOPES-BEZERRA, L. M.; SCHUBACH, A.; COSTA, R. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Ann. Brazil. Acad. Sciences*, v. 78, p. 293-308, 2006.
- LÓPEZ-ROMERO, E.; REYES-MONTES, R.; PÉREZ-TORRES, A.; RUIZ-BACA, E.; VILLAGÓMEZ-CASTRO, J. C.; MORA-MONTES, H. M.; FLORES-CARREÓN, A.; TORIELLO, C. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. *Future Microbiol.*, v.6, n.1, p.85-102, 2011.
- LU, A.; WU, H. Structural mechanisms of inflammasome assembly. *FEBS J.* v.282, n.3, p.435–444, 2015.
- LUCKHEERAM, R. V.; ZHOU, R.; VERMA, A. D.; XIA, B. CD4+T Cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012:925135.
- LUTZ, A.; SPLENDORE, A. On a mycosis observed in men and mice: Contribution to the knowledge of the so-called sporotrichosis. *Revista Médica de São Paulo.*, v.21, p.443–450, 1907.
- LYON, G. M.; ZURITA, S.; CASQUERO, J.; HOLGADO, W.; GUEVARA, J.; BRANDT, M. E.; DOUGLAS, S.; SHUTT, K.; WARNOCK, D. W.; HAJIEH, R. A. Population-based surveillance and a case-control study of risk factors for endemic lymphocutaneous sporotrichosis in Peru. *Clin Infect Dis*, v. 36, p. 34–39, 2003.
- MA, J.; BECKER, C.; REYES, C.; UNDERHILL, D. M. Cutting edge: FYCO1 recruitment to dectin-1 phagosomes is accelerated by light chain 3 protein and regulates phagosome maturation and reactive oxygen production. *J Immunol*, v. 192, p. 1356-1360, 2014.
- MADRID, I. M.; MATTEI, A. S.; FERNANDES, C. G.; NOBRE, O.; MEIRELES, M. C. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in southern Brazil. *Mycopathologia*, v.173, n.4, p.265-273, 2012.
- MADRID, I. M.; XAVIER, M. O.; MATTEI, A. S.; FERNANDES, C. G.; GUIM, T. N.; SANTIN, R.; SCHUCH, L. F.; NOBRE, M. O.; ARAÚJO MEIRELES, M. C. Role of melanin in the pathogenesis of cutaneous sporotrichosis. *Microbes Infect*, v.12, n.2, p.162–165, 2010.
- MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: An Overview and Therapeutic Options. *Dermatology Research and Practice*, doi: 10.1155/2014/272376, 2014.
- MAIA, D. C., SASSA, M. F.; PLACERES, M. C.; CARLOS, I. Z. Influence of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in murine systemic infection induced by *Sporothrix schenckii*. *Mycopathologia* v.161, p.11–19, 2006.
- MAIA, D. C.; GONÇALVES, A. C.; FERREIRA, L. S.; MANENTE, F. A.; PORTUONDO, D. L.; VELLOSA, J. C. POLES, M. C.; BATISTA-DUHARTE, A.; CARLOS, I. Z. Response of cytokines and hydrogen peroxide to *Sporothrix schenckii* exoantigen in systemic experimental infection. *Mycopathologia*, v.181, n.3-4, p.207-215, 2016.
- MALIREDDI, R. K.; KANNEGANTI, T. D. Role of type I interferons in inflammasome activation, cell death, and disease during microbial infection. *Front Cel and Infect Microbiol*, v.3, p.77, 2013.
- MAO, K.; CHEN, S.; CHEN, M.; MA, Y.; WANG, Y.; HUANG, B et al. Nitric oxide suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock. *Cell Res*, v.23, p.201–212, 2013.

- MAO, L.; ZHANG, L.; LI, H.; CHEN, W.; WANG, H.; WU, S.; GUO, C.; LU, A.; YANG, G.; AN, L.; ABLIZ, P.; MENG, G. Pathogenic Fungus *Microsporium canis* Activates the NLRP3 Inflammasome. *Infect. Immun.* v.82, n.2, p.882-892, 2014.
- MARIATHASAN, S.; WEISS, D. S.; NEWTON, K.; McBRIDE, J, O'ROURKE, K.; ROOSE-GIRMA, M.; LEE, W. P.; WEINRAUCH, Y.; MONACK, D. M.; DIXIT, V. M. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*, v. 440, p. 228–232, 2006.
- MARTINON, F., BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro-IL-beta. *Mol Cell.* v.10, p.417–426, 2002.
- MARTINON, F.; PETRILLI, V.; MAYOR, A.; TARDIVEL, A.; TSCHOPP, J. Gout-associated uric acid crystals activate the Nalp3 inflammasome. *Nature*, v.440, p.237-241, 2006.
- MARTINON, F.; MAYOR, A.; TSCHOPP, J. The inflammasomes: guardians of the body. *An. rev. immunol.*, v.27, p.229-265, 2009.
- MESA-ARANGO, A. C.; REYES-MONTES, M. R.; PEREZ-MEJIA, A.; NAVARRO-BARRANCO, H.; SOUZA, V.; ZÚNIGA, G.; TORIELLO, C. Phenotyping and genotyping of *Sporothrix schenckii* isolates according to geographic origin and clinical form of sporotrichosis. *J Clin Microbiol*, v.40, n.8, p.3004–3011, 2002.
- MIRKOV, I.; STOJANOVIC, I.; GLAMOCLIIJA, J.; STOSIC-GRUJICIC, S.; ZOLOTAREVSKI, L.; KATARANOVSKI, D.; KATARANOVSKI, M. Differential mechanisms of resistance to sublethal systemic *Aspergillus fumigatus* infection in immunocompetent BALB/c and C57BL/6 mice. *Immunobiology.*, v.216, n.1-2, p.234–242, 2011.
- MLAMBO, G.; SIGOLA, L. B. Rifampicin and dexamethasone have similar effects on macrophage phagocytosis of zymosan, but differ in their effects on nitrite and TNF- $\alpha$  production. *Int Immunopharmacol*, v.3, p.513–522, 2003.
- MOREIRA, A. P.; DIAS-MELICIO, L. A.; SOARES, A. M. V. C. Interleukin-10 but not transforming growth factor beta inhibits murine activated macrophages *Paracoccidioides brasiliensis* killing: Effect on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and NO production. *Cellular Immunology*, v.263, p.196–203, 2010.
- MORETTI, S.; BOZZA, S.; OIKONOMOU, V.; RENGA, G.; CASAGRANDE, A.; IANNITTI, R. G.; PUCETTI, M.; GARLANDA, C.; KIM, S.; LI, S.; VAN DE VEERDONK, F. L.; DINARELLO, C. A.; ROMANI, L. IL-37 inhibits inflammasome activation and disease severity in murine aspergillosis. *PLoS pathogens*, v.10, n.11, p.e1004462, 2014.
- MORRIS-JONES, R. Sporotrichosis. *Clin. Exp. Dermatol.* v.27, p.427–431, 2002.
- MORRIS-JONES, R.; YOUNGCHIM, S.; GOMES, B. L.; AISEN, P.; HAY, R. J.; NOSANCHUK, J. D.; CASADEVALL, A.; HAMILTON, A. J. Synthesis of melanin-like pigments by *Sporothrix schenckii* in vitro and during mammalian infection. *Infect Immun*, v.71, p.4026-4033, 2003.
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, v.65, p.55, 1983.
- MOSSER, D. M.; EDWARDS, J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.*,v.8, p.958–969, 2008.
- MÜLLER, B. Cytokine imbalance in non-immunological chronic disease. *Cytokine*, v.18, n.6, p.334-339, 2002.

- MURAKAMI, T.; OCKINGER, J.; YU, J.; BYLES, V.; McCOLL, A.; HOFER, A. M.; HORNG, T. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci*, v. 109, p. 11282–11287, 2012.
- MURPHY, K. M.; STOCKINGER, B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat Immunol.*, v.11, n.8, p.674-680, 2010.
- NAKAYAMADA, S.; TAKAHASHI, H.; KANNO, Y.; O'SHEA, J. J. Helper T cell diversity and plasticity. *Curr Opin Immunol.*, v. 24, n. 3, p. 297-302, 2012.
- NASCIMENTO, R. C.; ALMEIDA, S. R. Humoral immune response against soluble and fractionate antigens in experimental sporotrichosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.*, v.43, n.2, p.241-247, 2005.
- NASCIMENTO, R. C.; ESPÍNDOLA, N. M.; CASTRO, R. A.; TEIXEIRA, P. A.; LOUREIRO y PENHA, C. V.; LOPES-BEZERRA, L. M.; ALMEIDA, S. R. Passive immunization with monoclonal antibody against a 70-kDa putative adhesin of *Sporothrix schenckii* induces protection in murine sporotrichosis. *Eur J Immunol*, v.38, n.11, p.3080-3089, 2008.
- NEGRINI, T. C.; FERREIRA, L. S.; ALEGRANCI, P.; ARTHUR, R. A.; SUNDFELD, P. P.; MAIA, D. C. G.; SPOLIDORIO, L. C.; CARLOS, I. Z. Role of TLR-2 and fungal surface antigens on innate immune response against *Sporothrix schenckii*. *Immunol Invest*, v.42, p.36-48, 2013.
- NEGRINI, T. C.; FERREIRA, L. S.; ARTHUR, R. A.; ALEGRANCI, P.; PLACERES, M. C.; SPOLIDORIO, L. C.; CARLOS, I. Z. Influence of TLR-2 in the immune response in the infection induced by fungus *Sporothrix schenckii*. *Immunol Investigat*, v.43, p.370-390, 2014.
- NEMECEK, J. C.; WUTHRICH, M.; KLEIN, B. S. Global control of dimorphism and virulence in fungi. *Science*, v.312, p.583–588, 2006.
- NETEA, M. G.; VONK, A. G.; van den HOVEN, M.; VERSCHUEREN, I.; JOOSTEN, L. A.; van KRIEKEN, J. H.; van den BERG, W. B.; van der MEER, J. W.; KULLBERG, B. J. Differential role of IL-18 and IL-12 in the host defense against disseminated *Candida albicans* infection. *Eur J Immunol*. v.33, n.12, p.3409-3417, 2003.
- NEYRA, E.; FONTEYNE, P.; SWINNW, D.; FAUCHE, F.; BUATAMANTE, B.; NOLARD, N. Epidemiology of human sporotrichosis investigated by amplified fragment length polymorphism. *J. Clin. Microbiol.*, v.43, p. 1348-1352, 2005.
- NGUYEN, M. L. T.; JONES, S. A.; PRIER, J. E.; RUSS, B. E. Transcriptional enhancers in the regulation of T cell differentiation. *Frontiers in Immunology*, doi: 10.3389/fimmu.2015.00462, 2015.
- NOVICK, D.; KIM, S.; KAPLANSKI, G.; DINARELLO, C A. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine. *Semin Immunol.*, v.25, n.6, p.439–448, 2013.
- ODA, L. M.; KUBELKA, C. F.; ALVIANO, C. S.; TRAVASSOS, L. R. Ingestion of yeast forms of *Sporothrix schenckii* by mouse peritoneal macrophages. *Infect. Immun.*, v.39, n.2, p.497-504, 1983.
- OLIVEIRA, M. M.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C., ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia*, v.172, p.257 267, 2011.
- OLIVEIRA, M. M.; ALMEIDA-PAES, R.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. *Rev Iberoam Micol*. v.31, n.1, p.2–6, 2014.

- OROFINO-COSTA, R.; BÓIA, M. N.; MGALHAES, G. A.; DAMASCO, P. S.; BERNARDES-ENGEMANN, A. R.; BENVENUTO, F.; SILVA, I. C.; LOPES-BEZERRA, L. M. Arthritis as a hypersensitivity reaction in a case of sporotrichosis transmitted by a sick cat: clinical and serological follow up of 13 months. *Mycoses*, v.53, p.81-83, 2010.
- PAIVA-OLIVEIRA, E. L.; SILVA, A. C.; da SILVA, R. M.; SEVENINI, L. A.; de MELO, H. A.; LAGROTA-CANDIDO, J.; QUIRICO-SANTOS, T. Inflammasome and its clinical impact: literature review. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v.11, n.1, p.96-102, 2012.
- PANDIYAN, P.; CONTI, H. R.; ZHENG, L.; PETERSON, A. C.; MATHERN, D. R.; HERNÁNDEZ-SANTOS, N.; EDGERTON, M.; GAFFEN, S. L.; LENARDO, M. J. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells promote Th17 cells in vitro and enhance host resistance in mouse *Candida albicans* Th17 cell infection model. *Immunity*, v.34, n.3, p.422-434, 2011.
- PAPPAS, P. G.; TELLEZ, I.; DEEP, A. E.; NOLASCO, D.; HOLGADO, W.; BUSTAMANTE, B. Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis*, v.30, p. 65-70, 2000.
- PEREIRA, M. S. F.; MORGANTETTI, G. F.; MASSIS, L. M.; HORTA, C. V.; HORI, J. I.; ZAMBONI, D. S. Activation of NLRC4 by flagellated bacteria triggers caspase-1-dependent and -independent responses to restrict *Legionella pneumophila* replication in macrophages and *in vivo*. *Journal of Immunology*, v.187, n.12, p.6447-6455, 2011.
- PÉREZ-SÁNCHEZ, L.; GONZÁLEZ, E.; COLON-LORENZO, E. E.; GONZÁLEZ-VELÁSQUEZ, W.; GONZÁLES-MÉNDEZ, R.; RODRÍGUEZ-DEL VALLE, N. Interaction of the heterotrimeric G protein alpha subunit SSG-1 of *Sporothrix schenckii* with proteins related to stress response and fungal pathogenicity using a yeast two-hybrid assay. *BMC Microbiol*, v.10, p.317, 2010.
- PHILPOTT, D. J.; YAMAOKA, S.; ISRAEL, A.; SANSONETTI, P. J. Invasive *Shigella flexneri* activates NF-Kappa B through a lipopolysaccharide-dependent innate intracellular response and leads to IL-8 expression in epithelial cells. *J Immunol*, v.165, p.903-914, 2000.
- PIETRELLA, D.; RACHINI, A.; PINES, M.; PANDEY, N.; MOSCI, P.; BISTONI, F.; d'ENFERT, C.; VECCHIARELLI, A. Th17 cells and IL-17 in protective immunity to vaginal candidiasis. *PLoS One*, v.6, n.7, p.e22770, 2011.
- PINKE, K. H.; LIMA, H. G.; CUNHA, F. Q.; LARA, V. S. Mast cells phagocyte *Candida albicans* and produce nitric oxide by mechanisms involving TLR-2 and Dectin-1. *Immunobiology*, v.221, n.2, p.220-227, 2016.
- PLATO, A.; HARDISON, S. E.; BROWN, G. D. Pattern recognition receptors in antifungal immunity. *Semin Immunopathol*, v.37, p.97-106, 2015.
- PLUDDMANN, A.; MUKHOPADHYAY, S.; GORDON, S. Innate immunity to intracellular pathogens: macrophage receptors and responses to microbial entry. *Immunol Rev*, v. 240, p. 11-24, 2011.
- PORTUONDO, D. L.; BATISTA-DUHARTE, A.; FERREIRA, L. S.; MARTÍNEZ, D. T.; POLESÍ, M. C.; DUARTE, R. A.; de PAULA e SILVA, A. C.; MARCOS, C. M.; ALMEIDA, A. M.; CARLOS, I. Z. A cell wall protein-based vaccine candidate induce protective immune response against *Sporothrix schenckii* infection. *Immunobiology*, v.221, n.2, p.300-309, 2016.
- PRENAFETA-BOLDU, F. X.; SUMMERBELL, R.; de HOOG, G. S. Fungi growing on aromatic hydrocarbons: biotechnology's unexpected encounter with biohazard? *FEMS Microbiol Rev*, v.30, p.109-130, 2006.

- PREVIATO, J. O.; PHILIP, A. J., GORIN, R. H.; TRAVASSOS, L. R. Soluble and insoluble glucans from different cell types of the human pathogen *Sporothrix schenckii*. *Exper Mycol.*, 1979; v.3, p.92-110. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147597579800213>.
- RAJAN, J. V.; RODRIQUEZ, D.; MIAO, E. A.; ADEREM, A. The NLRP3 inflammasome detects encephalomyocarditis virus and vesicular stomatitis virus infection. *J Virol*, v.85, n.9, p.4167-4172, 2011.
- RATHINAM, V. K.; JIANG, Z.; WAGGONER, S. N.; SHARMA, S.; COLE, L. E.; WAGGONER, L.; VANAJA, S. K.; MONKS, B. G.; GANESAN, S.; LATZ, E.; HORNUNG, V.; VOGEL, S. N.; SZOMOLANYI-TSUDA, E.; FITZGERALD, K. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nature immunology*, v.11, n.5, p.395-402, 2010.
- REIS, R. S.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. M.; TAVARES, P. M.; MONTEIRO, P. C.; SCHUBACH, T. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Molecular characterization of *Sporothrix schenckii* isolates from humans and cats involved in the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, v.104, p.769-774, 2009.
- RICHARDSON, J. P.; MOYES, D. L. Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection. *Virulence*. v.6, n.4, p.327-337, 2015.
- RODRIGUES, A. M.; HOOG, S.; CAMARGO, Z. P. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Medical Mycology*, v.51, 405-412, 2013.
- RODRIGUES, A. M.; de HOOG, G. S.; ZHANG, Y et al. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. *Emerg Microbes Infect* 3, e32, 2014.
- RODRIGUES, A. M.; CHOAPPA, C. R.; FERNANDES, G. F.; de HOOG, G. S.; de CAMARGO, Z. P. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. *Fungal Biol.*, v.120, n.2, p.246-264, 2016.
- ROLDÁN-MARÍN, R.; CONTRERAS-RUIZ, J.; ARENAS, R.; VAZQUEZ-del-MERCADO, E.; TOUSSAINT-CAIRE, S.; VEGA-MEMIJÉ, M. E. Fixed sporotrichosis as a cause of a chronic ulcer on the knee. *Int Wound J*, v.6, p.63-66, 2009.
- ROMAGNANI, S.; MAGGI, E.; LIOTTA, F.; COSMI, L.; ANNUNZIATO, F. Properties and origin of human Th17 cells. *Molecular Immunology.*, v.47, p.3-7, 2009.
- ROMANI, L. Immunity to fungal infections. *Nat. Rev. Immunol.* v.11, p.275- 288, 2011.
- ROMERO-MARTINEZ, R.; WHEELER, M.; GUERRERO-PLATA, A.; RICO, G.; TORRES-GUERRERO, H. Biosynthesis and functions of melanin in *Sporothrix schenckii*. *Infect. Immun.*, v.68, p.3696-3703, 2000.
- RUIZ-BACA, E.; TORIELLO, C.; PEREZ-TORRES, A.; SABANERO-LOPEZ, M.; VILLAGOMEZ-CASTRO, J. C.; LOPEZ-ROMERO, E. Isolation and some properties of a glycoprotein of 70 kDa (Gp70) from the cell wall of *Sporothrix schenckii* involved in fungal adherence to dermal extracellular matrix. *Med.Mycol.*, v.47, p.185-196, 2009.
- SAAVEDRA, P. H. V.; DEMON, D.; GORP, H. V, LAMKANFI, M. Protective and detrimental roles of inflammasomes in disease. *Semin Immunopathol.*, v.37, n.4, p.313-322, 2015.
- SAGE, P. T.; SHARPE, A. H. T follicular regulatory cells in the regulation of B cell responses. *Trends Immunol.*, v. 36, n. 7, p. 408-410, 2015.

SAID-SADIER, N.; PADILLA, E.; LANGSLEY, G.; OJCIUS, D. M. *Aspergillus fumigatus* stimulates the NLRP3 inflammasome through a pathway requiring ROS production and the Syk tyrosine kinase. *PLoS One.*, v.5, n.4, p.e10008, 2010.

SAKAGUCHI, S.; WING, K.; ONISHI, Y.; PRIETO-MARTIN, P.; YAMAGUCHI, T. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol.*, v.21, n.10, p.1105–1111, 2009.

SANDOVAL-BERNAL, G.; BARBOSA-SABANERO, G.; SHIBAYAMA, M., PEREZ-TORRES, A.; TSUTSUMI, V.; SABANERO, M. Cell wall glycoproteins participate in the adhesion of *Sporothrix schenckii* to epithelial cells. *Mycopathologia*, v.171, n.4, p.251–259, 2010.

SASSÁ, M. F.; SATURI, A. E.; SOUZA, L. F.; RIBEIRO, L. C. ; SGARBI, D. B.; CARLOS, I. Z. Response of macrophage Toll-like receptor 4 to a *Sporothrix schenckii* lipid extract during experimental sporotrichosis. *Immunology*, v.128, p.301-309, 2009.

SASSÁ, M. F.; FERREIRA, L. S.; RIBEIRO, L. C. A.; CARLOS, I. Z. Immune response against *Sporothrix schenckii* in TLR-4-Deficient mice. *Mycopathologia*. v.174, p.21-30, 2012.

SCHENK, B. On Refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus, possibly related to Sporotrichia. *Bull Johns Hosp.*, v.9, p.286-290, 1898.

SCHUBACH, A.; BARROS, M. B.; WANKE, B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis.*, v.21, n.2, p.129–133, 2008.

SGARBI, D. B., da SILVA, A. J.; CARLOS, I. Z.; SILVA, C. L.; ANGLUSTER, J.; ALVIANO, C. S. Isolation of ergosterol peroxide and its reversion to ergosterol in the pathogenic fungus *Sporothrix schenckii*. *Mycopathologia*, v.139, p.9–14, 1997.

SHIMONAKA, H.; NOGUCHI, T.; KAWAI, K.; KASEGAWA, I.; NOZAWA, Y.; ITO, Y. Immunochemical studies on the human pathogen *Sporothrix schenckii*: effects of chemical and enzymatic modification of the antigenic compounds upon immediate and delayed reactions. *Infect. Immun.*, v.11, n.6, p.1187-1194, 1975.

SILVA, M. B. T.; COSTA, M. M. M.; TORRES, C. C. S.; GUTUIERREZ, M. C.; VALLE, A. C. F.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; SABROZA, P. C.; OLIVEIRA, R. M. Urban sporotrichosis: a neglected epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* v. 28, p. 1867–1880, 2012.

STEENBERGEN, J. N.; NOSANCHUK, J. D.; MALLIARIS, S. D., CASADEVALL, A. Interaction of *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, and *Histoplasma capsulatum* with *Acanthamoeba castellanii*. *Infect Immun*, v.72, n.6, p.3478–3488, 2004.

STROWIG, T.; HENAO-MEJIA, J.; ELINAV, E.; FLAVELL, R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*, v.481, n.7381, p.278-286, 2012.

STUYT, R. J.; NETEA, M. G.; VERSCHUEREN, I.; FANTUZZI, G.; DINARELLO, C. A.; VAN DER MEER, J. W.; KULLBERG, B. J. Role of interleukin-18 in host defense against disseminated *Candida albicans* infection. *Infect Immun*. v.70, n.6, p.3284-3286, 2002.

STUYT, R. J.; NETEA, M. G.; van KRIEKEN, J. H.; van der MEER, J. W.; KULLBERG, B. J. Recombinant interleukin-18 protects against disseminated *Candida albicans* infection in mice. *J Infect Dis*. v.189, n.8, p.1524-1527, 2004.

SUTTON, C. E.; LALOR, S. J.; SWEENEY, C. M.; BRERETON, C. F.; LAVELLE, E. C.; MILLS, K. H. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*, v.31, n. 7081, p. 331–341, 2009.

- TACHIBANA, T.; MATSUYAMA, T.; MITSUYAMA, M. Involvement of CD4+ T cells and macrophages in acquired protection against infection with *Sporothrix schenckii* in mice. *Med Myc.*, v. 37, n. 6, p. 397-404, 1999.
- TAVARES, A. H.; MAGALHÃES, K. G.; ALMEIDA, R. D.; CORREA, R.; BURGEL, P. H.; BOCCA, A. L. NLRP3 Inflammasome activation by *Paracoccidioides brasiliensis*. *PLOS Negl Trop Dis*, v. 7, n. 12, p. 2595, 2013.
- TEIXEIRA, P. A.; CASTRO, R. A.; NASCIMENTO, R. C.; TRONCHIN, G.; PEREZ-TORRES, A.; LAZÉRA, M.; ALMEIDA, S. R.; BOUCHARA, J. P.; LOUREIROY-PENHA, C. V.; LOPES-BEZERRA, L. M. Cell surface expression of adhesins for fibronectin correlates with virulence in *Sporothrix schenckii*. *Microbiolog*, v. 155, p. 3730–3738, 2009.
- TEIXEIRA, P. A.; De CASTRO, R. A.; FERREIRA, F. R.; CUNHA, M. M.; TORRES, A. P.; PENHA, C. V.; ROZENTAL, S.; LOPES-BEZERRA, L. M. L-DOPA accessibility in culture medium increases melanin expression and virulence of *Sporothrix schenckii* yeast cells. *Med Mycol*, v. 48, n. 5, p. 687-95, 2010.
- TÉLLEZ, M. D.; BATISTA-DUHARTE, A.; PORTUONDO, D.; QUINELLO, C.; BONNE-HERNÁNDEZ, R.; CARLOS, I. Z. *Sporothrix schenckii* complex biology: environment and fungal pathogenicity. *Microbiology*, v.160, p.2352–2365, 2014.
- TOMA, C.; HIGA, N.; KOIZUMI, Y.; NAKASONE, N.; OGURA, Y.; McCOY, A. J.; FRANCHI, L.; UEMATSU, S.; SAGARA, J.; TANIGUCHI, S.; TSUTSUI, H.; AKIRA, S.; TSCHOPP, J.; NÚÑEZ, G.; SUZUKI, T. Pathogenic *Vibrio* activate NLRP3 inflammasome via cytotoxins and TLR/nucleotide-binding oligomerization domain-mediated NF-kappa B signaling. *J Immunol*, v. 184, n. 9, p. 5287-5297, 2010.
- TOMALKA, J.; GANESAN, S.; AZODI, E.; PATEL, K.; MAJMUDAR, P.; HALL, B. a; FITZGERALD, K. a; HISE, A. G. A novel role for the NLRC4 inflammasome in mucosal defenses against the fungal pathogen *Candida albicans*. *PLoS pathogens*, v. 7, n. 12, p. e1002379, 2011.
- TORRES-GUERRER, H.; ARENAS-LOPEZ, G. UV irradiation induced high frequency of colonial variants with altered morphology in *Sporothrix schenckii*. *Med Mycol*, v. 36, n. 2, p. 81–87, 1998.
- TRZECIZK-RYCZEK, A.; TOKARZ-DEPTULA, B.; DEPTULA, W. Antifungal immunity in selected fungal infections. *Postepy Hig Med Dosw.*, v. 69, p. 469-474, 2015.
- ULLAND, T. K.; FERGUSON, P. J.; SUTTERWALA, F. S. Evasion of inflammasome activation by microbial pathogens. *J Clin Invest.*, v. 125, n. 2, p. 469-477, 2015.
- VALENTÍN-BERRÍOS, S.; GONZÁLEZ-VELÁZQUEZ, W.; PÉREZ-SÁNCHEZ, L.; GONZÁLES-MÉNDEZ, R.; RODRÍGUEZ - DEL VALLE, N. Cytosolic phospholipase A2: a member of the signalling pathway of a new G protein alpha subunit in *Sporothrix schenckii*. *BMC Microbiol.*, v. 9, p. 100, 2009.
- van BRUGGEN, R.; KOKER, M. Y.; JANSEN, M.; van HOUTT, M.; ROOS, D.; KUIJPERS, T. W.; van den BERG, T. K. Human NLRP3 inflammasome activation is Nox1-4 independent. *Blood*, v. 115, p. 5398–5400, 2010.
- van de VEERDONK, F. L.; JOOSTEN, L. A. B.; SHAW, P. J.; SMEEKENS, S. P.; MALIREDDI, R. K.; van der MEER, J. W. M.; KULLBERG, B. J.; NETEA, M. G.; KANNEGANTI, T. D. The inflammasome drives protective Th1 and Th17 cellular responses in disseminated candidiasis. *Eur. J. Immunol.*, v. 41, n. 8, p. 2260–2268, 2011.

- van de VEERDONK, F. L.; NETEA, M. G.; DINARELLO, C. A.; JOONSTEN, L. A. Inflammasome activation and IL-1b and IL-18 processing during infection. *Trends in Immunology.*, v. 32, n. 3 p. 110-116, 2011.
- van de VEERDONK, F. L.; JOOSTEN, L. A.; NETEA, M. G. The interplay between inflammasome activation and antifungal host defense. *Immunological Reviews*, v. 265, n. 1, p. 172–180, 2015.
- VAN OPDENBOSCH, N.; GURUNG, P.; VANDE WALLE, L.; FOSSOUL, A.; KANNEGANTI, T. D.; LAMKANFI, M. Activation of the NLRP1b inflammasome independently of ASC-mediated caspase-1 autoproteolysis and speck formation. *Nat Commun.*, v. 5, p. 3209, 2014.
- VANDE WALLE, L.; VAN OPDENBOSCH, N.; JACQUES, P.; FOSSOUL, A.; VERHEUGEN, E.; VOGEL, P.; BEYAERT, R.; ELEWAUT, D.; KANNEGANTI, T. D.; van LOO, G.; LAMKANFI, M. Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis. *Nature*, v. 512, n. 7512, p. 69–73, 2014.
- VÁSQUEZ-del-MERCADO, E.; ARENAS, R.; PaADILLA-DESGARENES, C. Sporotrichosis. *Clinics in Dermatology*. v. 30, n. 4, p. 443-447, 2012.
- VELDHOEN, M.; HOCKING, R. J.; ATKINS, C. J.; LOCKSLEY, R. M.; STOCKINGER, B. TGF-beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.*, v. 24, n. 2, p. 179–189, 2006.
- VERA-CABRERA, L.; SALINAS-CARMONA, M. C.; WAKSMAN, N.; MESSEGUER-PÉREZ, J.; OCAMPO-CANDIANI, J.; WELSH, O. Host defenses in subcutaneous mycoses. *Clinics in Dermatology* v. 30, p. 382–388, 2012.
- VERDAN, F. F.; FALEROS, J. C.; FERREIRA, L. S.; MONNAZZI, L. G.; MAIA, D. C.; TANSINE, A.; PLACERES, M. C.; CARLOS, I. Z.; SANTOS-JUNIOR, R. R. Dendritic cell are able to differentially recognize *Sporothrix schenckii* antigens and promote Th1/Th17 response in vitro. *Immunobiology*, v. 271, n. 8, p. 788-794, 2012.
- WELLINGTON, M.; KOSELYNY, K.; SUTTERWALA, F. S.; KRYSANA, D. J. *Candida albicans* triggers NLRP3-mediated pyroptosis in macrophages. *Eukaryotic Cell*, v. 13, n. 2, p. 329–340, 2014.
- WUTHRICH, M.; DEEPE, G.; KLEIN, B. Adaptive immunity to fungi. *Annu Rev Immunol.*, v. 30, p. 115–148, 2012.
- WINKLER, S.; ROSEN-WOLFF, A. Caspase-1: an integral regulator of innate immunity. *Semin Immunopathol.*, v. 37, n. 4, p. 419–427, 2015.
- XU, L.; KITANI, A.; FUSS, I.; STROBER, W. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4+CD25-Foxp3-T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta. *J Immunol.*, v.178, n. 11, p.6725–6729, 2007.
- YANG, C. S.; SHIN, D. M.; JO, E. K. The Role of NLR-related Protein 3 Inflammasome in Host Defense and Inflammatory Diseases. *Int Neurorol J*. v.16, p.2-12, 2012.
- ZAMBETTI, L. P.; LAUDISI, F.; LICANDRO, G.; RICCIARDI-CASTAGNOLI, P.; MORTELLARO, A. The rhapsody of NLRPs: master players of inflammation...and a lot more. *Immunol Res.*, v.53, n.1-3, p.78–90. 2012.
- ZAMBONI, D. S.; LIMA-JUNIOR, D. S. Inflammasomes in host response to protozoan parasites. *Immunological Reviews* v.265, p.156–171, 2015.



ZHOU, R.; YAZDI, A. S.; MENU, P.; TSCHOPP, J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, v. 469, p. 221–225, 2011.

ZHU, J.; PAUL, W.E. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Res.* n.20, v.1, p.4-12, 2010.

ZOETE, M. R.; PALM, N. W.; ZHU, S.; FLAVELL, R. A. Inflammasomes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, v.6, a016287, 2014.