AMANDA PEREIRA DE FREITAS

**“EFEITO DA CROTOXINA E SUA SUBUNIDADE CB ISOLADAS
DO VENENO DE *Crotalus durissus terrificus* SOBRE AS
CÉLULAS DENDRÍTICAS: MODULAÇÃO DA ATIVAÇÃO DAS
CÉLULAS T *IN VITRO E IN VIVO*”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Imunologia

Orientadora: Dra. Eliana Faquim de Lima Mauro

São Paulo
2018

RESUMO

FREITAS, A, P. **Efeito da crotoxina e sua subunidade CB isoladas do veneno de *Crotalus durissus terrificus* sobre as células dendríticas: modulação da ativação das células T *in vitro* e *in vivo*.** 2018. 165 f. Tese (Doutorado em: Imunologia)- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Células dendríticas (DCs) participam tanto da geração da resposta imune adaptativa como na manutenção da tolerância. O veneno da cascavel *Crotalus durissus terrificus*, sua principal toxina, crotoxina (CTX) e sua subunidade CB (fosfolipase A₂), apresentam efeito supressor sobre o sistema imunológico. Neste trabalho foi avaliado o efeito da CTX e CB sobre a ativação/função das DCs e consequente indução de resposta adaptativa específica anti-Ovalbumina (OVA). Primeiramente, foi verificada a eficiência do processo de maturação das DCs incubadas com OVA associada ao LPS. Os resultados obtidos nesse modelo *in vitro* mostraram que a CTX e CB inibiram a maturação das DCs estimuladas com OVA + LPS, caracterizada por menor expressão de moléculas coestimuladoras, MHC-II e secreção de citocinas pró-inflamatórias. Em contraste, a CTX e CB induziram maior expressão de ICOS-L, PDL1/2 nas DCs incubadas com OVA + LPS assim como a expressão de RNAm para IL-10 e TGF- β . Além disso, ambas as toxinas foram capazes de aumentar a expressão de PDL1, mas não de ICOS-L ou PDL-2 em DCs. Com relação ao mecanismo envolvido no efeito da CTX e CB sobre as DCs, os resultados mostraram o envolvimento dos receptores peptídeo-formil (FPRs) e a via da 5-Lipoxigenase nesse processo. Sobre a imunidade adaptativa, os resultados mostraram menor proliferação de células TCD3⁺ ou TCD4⁺ obtidas de animais imunizados com OVA quando co-cultivadas com DCs incubadas com ConA ou OVA + LPS na presença de CTX ou CB. A diferenciação de células Th1 e Th2 foi inibida pela adição de CTX ou CB nas co-culturas com DCs estimuladas com LPS. No entanto, verificou-se aumento da população Treg nas co-culturas de células CD4⁺ e DCs incubadas com LPS + CTX ou CB em comparação com DCs estimuladas somente com LPS. A CTX e CB inibiram a diferenciação de células CD4⁺ Tbet⁺ e CD4⁺Gata3⁺ nas co-culturas de TCD4⁺ purificados de animais DO 11.10 com DCs estimuladas com OVA + LPS. No entanto, apenas a CTX foi capaz de induzir aumento da porcentagem de células CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺. Em experimentos *in vivo*, foi observada menor proliferação e secreção de IL-2 e IFN γ nas culturas de células de camundongos imunizados com OVA que receberam CTX ou CB quando estimuladas com OVA em comparação com o observado nas culturas de células de camundongos imunizados com OVA. CTX e CB administradas *in vivo* em camundongos imunizados com OVA também inibiram a porcentagem de células CD4⁺IFN γ ⁺, CD4⁺IL-4⁺ e promoveram aumento da população CD4⁺IL-10⁺ em comparação com o obtido em camundongos imunizados somente com a OVA. Em relação à imunidade humoral, a produção de anticorpos IgG1 e IgG2a anti-OVA também foi inibida em camundongos imunizados com OVA que receberam a CTX ou CB. Além disso, a reação de hipersensibilidade do tipo tardio foi suprimida somente em camundongos imunizados com OVA e que receberam a CTX. Estes dados demonstram que a CTX e CB exercem efeito regulador sobre o sistema imune inato e adaptativo e os FPRs bem como a via da 5-lipoxigenase estão envolvidos nessa ação imunomoduladora.

Palavras- chave: *Crotalus durissus terrificus*. Células dendríticas. Toxinas ofídicas. Linfócitos. Imunomodulação.

ABSTRACT

FREITAS, A, P. **Effect of crotoxin and its CB subunit isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom on dendritic cells: modulation of T cell activation *in vitro* and *in vivo*.** 2018. 165 p. Ph. D. these (Immunology)- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Dendritic cells (DCs) are involved in both the generation of the adaptive immune response and maintenance of the tolerance. The *Crotalus durissus terrificus* rattlesnake venom, its main toxin, crotoxin (CTX) and CB (phospholipase A₂) subunit have suppressive effect on the immune system. In this work it was analyzed the effect of CTX and its CB subunit on the activation/function of DCs and consequent induction of anti-ovalbumin immune response. Firstly, the efficiency of the DCs maturation incubated with OVA associated with LPS was verified. Following, the results obtained in this *in vitro* model showed that CTX and CB inhibited the maturation of DCs stimulated with OVA + LPS, characterized by lower expression of costimulatory, MHC-II molecules on DCs as well as secretion of proinflammatory cytokines. In contrast, CTX and CB induced an enhancement of ICOS-L, PDL1/2 expression on DCs incubated with OVA+LPS as well as the expression of IL-10 and TGF- β RNAm. In addition, both toxins were able to increase the expression of PDL1, but not ICOS-L or PDL-2, on DCs. Regarding the mechanism involved in the effect of CTX and CB on DCs, the results showed the involvement of the formyl-peptide receptors (FPRs) and the 5-Lipoxygenase pathway in this process. On adaptive immunity, the results showed lower proliferation of TCD3⁺ or TCD4⁺ cells obtained from mice immunized with OVA when co-cultured with DCs incubated with ConA or OVA + LPS in the presence of CTX or CB. The differentiation of Th1 and Th2 cells were inhibited by the addition of CTX or CB in co-cultures with DCs stimulated with LPS. However, it was verified increased Treg population in co-culture of CD4⁺ cells and DCs incubated with LPS plus CTX or CB compared with DCs LPS-stimulated. CTX and CB inhibited the differentiation of CD4⁺Tbet⁺ and CD4⁺Gata 3⁺ cells in co-cultures of TCD4⁺ purified from DO11.10 mice with DCs stimulated with OVA + LPS. However, only CTX was able to increase the percentage of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ cells. In *in vivo* experiments, it was observed lower proliferation and IL-2 and IFN γ secretions in cell cultures of mice immunized with OVA that received CTX or CB incubated with OVA compared with those observed in cell culture of OVA-immunized mice. The administration of CTX and CB *in vivo* in mice immunized with OVA also inhibited the percentage of CD4⁺IFN γ ⁺, CD4⁺IL-4⁺ cells and increased the CD4⁺IL-10⁺ population compared with those observed in mice immunized with OVA. In relation to the humoral immunity, the production of anti-OVA IgG1 and IgG2a antibodies was also inhibited in mice immunized with OVA that received CTX or CB. In addition, the delayed hypersensitivity reaction (DTH) was also diminished in mice immunized with OVA that received the CTX. These data demonstrate that CTX and CB exert regulatory effect on innate and adaptive immune system and that FPRs as well as the 5-lipoxygenase pathway are involved in this immunomodulatory activity.

Keywords: *Crotalus durissus terrificus*. Dendritic cells. Ophidian toxins. Lymphocytes. Immunomodulation.

1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é capaz de detectar a presença de patógenos (Durai e Murphy, 2016), danos no tecido e também participa do reparo tecidual. Para tanto, componentes do sistema imune inato e adaptativo estão presentes em todos os tecidos e órgãos do indivíduo com o intuito de reconhecer agentes potencialmente patogênicos presentes no sangue, superfícies de mucosas incluindo o trato gastrointestinal, respiratório, urinário, trato urogenital, e por fim no tecido cutâneo (Hu e Pasare, 2013).

Assim sendo, o sistema imune desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase que inclui a distinção entre antígenos próprios que devem ser tolerados (como por exemplo, a microbiota comensal) ou de antígenos que devem induzir a geração de respostas efectoras, desde que sua magnitude e qualidade sejam adequadas para cada tipo de patógeno/infecção do hospedeiro (Costa-Pinto *et al.*, 2006; Veiga-Fernandes e Mucida, 2016).

A resposta imune inata compreende a primeira linha de defesa do organismo contra inúmeros patógenos/antígenos e seus componentes são essenciais para a geração da imunidade adaptativa (Itano e Jenkins, 2003; Catron *et al.*, 2004). Com isso, sabe-se que as células dendríticas (DCs) constituem uma população heterogênea de células apresentadoras de antígenos (APCs) profissionais (Maldonado-López e Moser, 2001; Merad *et al.*, 2013) que exercem várias funções, dentre elas, intersecção do sistema imune inato e adaptativo (Steinman e Cohn, 1973; Maldonado-López e Moser, 2001; Merad *et al.*, 2013). Nesse sentido, as DCs são as principais APCs, sendo importantes na regulação de respostas imunes entre a indução de tolerância e a ativação do sistema imunológico (Kapsenberg, 2003; Sie e Korn, 2016).

1.1. Origem e distribuição das DCs

Até o presente momento, as DCs podem ser classificadas em quatro tipos de acordo com marcadores fenotípicos: DCs mieloides (DC convencional ou cDC), DCs plasmocitoides (pDCs), células de Langerhans e DCs derivadas de monócitos sendo essa, por sua vez, envolvida com processos inflamatórios (Merad *et al.*, 2013).

As cDCs são encontradas nos tecidos não linfoides periféricos, linfonodos e sangue. Uma vez ativadas, essas células migram dos tecidos não-linfoides para órgãos linfoides secundários (Wojas e Pajtasz-Piasecka, 2010; Segura e Amigorena, 2013).

DCs convencionais expressam na superfície a integrina CD11c, o complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II) (Steinman *et al.*, 1979; Metlay *et al.*, 1990; Merad *et al.*, 2013), marcador hematopoético CD45 e o receptor para Flt3, também denominado quinase hepática fetal 2 (Flk2) ou CD135 (Merad *et al.*, 2013). Essa população de DCs pode ser dividida ainda, em residentes de órgãos linfoides e migratórias. DCs residentes de tecidos linfoides permanecem nesses locais durante todo o seu ciclo de vida e são fenotipicamente imaturas exibindo baixa expressão de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80 e CD86). As cDCs migratórias podem estar presentes nos tecidos periféricos e em órgãos não linfoides como pele, fígado, rim e pulmão. Essas cDCs migram via sistema linfático para os tecidos linfoides com um fenótipo maduro, ou seja, alta expressão de moléculas coestimuladoras e de MHC. Esta migração de DCs derivadas de tecido é aumentada em resposta a estímulos inflamatórios (Zhan *et al.*, 2012; Hu e Pasare, 2013; Segura e Amigorena, 2013).

Estudos em modelo murinos também mostram que as cDCs podem ser subdivididas em dois tipos: cDC do tipo 1 (cDC1) e cDCs do tipo 2 (cDC2) com base na expressão do marcador da superfície celular, no perfil de expressão gênica e em sua dependência de diferentes fatores de transcrição para o seu desenvolvimento (Schlitzer *et al.*, 2015; Guillemins *et al.*, 2016).

As cDCs1 caracterizam-se por expressar CD8 α ou CD103⁺ sendo especializada na apresentação cruzada de antígenos exógenos via MHC-I para linfócitos (LTs) CD8⁺ em resposta a infecções virais. Essas células são propensas a secretar a interleucina (IL) 12p70 (IL-12p70) induzir a diferenciação dos linfócitos T auxiliares (Th) CD4⁺ para o tipo 1 (Th1), mas também são capazes de produzir citocinas imuno-regulatórias como o fator de transformação de crescimento (TGF β) e IL-10. Portanto, essas células em estado imaturo são importantes na indução da tolerância, no entanto quando ativadas desencadeiam respostas Th durante a inflamação (Merad *et al.*, 2013).

Em relação às cDCs do tipo 2, essas por sua vez, caracterizam-se por expressar CD11b, sendo responsáveis em apresentar o peptídeo antigênico via

MHC-II para as células TCD4⁺ como por exemplo, em resposta a infecções por helmintos ou fungos resultando na polarização dos linfócitos para o perfil Th2 ou Th17, respectivamente (Mildner e Jung, 2014). Essas células apresentam menor capacidade de apresentação antigênica cruzada em comparação com as cDCs 1 (Merad *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2016).

Em contraste com as cDCs, as pDCs de murinos são caracterizadas pela expressão intermediária de CD11c, ausência de CD11b (Ginhoux *et al.*, 2009; Guilliams *et al.*, 2016), assim como baixa expressão de moléculas coestimuladoras e MHC-II. Estas células podem estar envolvidas tanto na indução da imunidade adaptativa como mediando tolerância (Wright *et al.*, 2013). As pDCs são caracterizadas também pela sua capacidade de produzir grandes quantidades de interferon (IFN) do tipo I em resposta à estímulos virais (Merad *et al.*, 2013). Com relação à sua distribuição, essas células acumulam-se principalmente no sangue e nos tecidos linfoides e entram nos gânglios linfáticos através da circulação sanguínea. A figura 1 ilustra os diferentes tipos de DCs.

Figura 1- Tipos de células dendríticas
Fonte: (Dress *et al.*, 2018)

Células de Langerhans, por sua vez, são abundantes na epiderme, como por exemplo, no epitélio escamoso estratificado da pele e tecidos mucosos. Essas células são caracterizadas por expressarem CD103⁺, CD11b⁺ e CD207, ou ainda marcadores típicos de DCs, como MHCII, CD11c e CD11b (Merad *et al.*, 2008; Schlitzer *et al.*, 2013).

Diferentes metodologias têm sido empregadas para induzir a diferenciação de DCs a partir de monócitos humanos (Sallusto e Lanzavecchia, 1994), assim como células progenitoras hematopoiéticas humanas e de camundongos (Caux *et al.*, 1992; Inaba, Steinman, *et al.*, 1992; Caux *et al.*, 1996). Dentre eles, DCs murinas podem ser geradas a partir de medula óssea (BMDCs) cultivadas *in vitro* na presença somente do fator de estimulação de colônias de granulócitos/ macrófagos (GM-CSF) (Inaba, Inaba, *et al.*, 1992) ou em conjunto com a IL-4 (Masurier *et al.*, 1999; Son *et al.*, 2002; Wells *et al.*, 2005). Ambos os métodos de cultura resultam na produção de populações de DCs heterogêneas com propriedades fenotípicas e estimuladoras distintas.

1.2. Maturação das DCs

As DCs imaturas (iDCs) são caracterizadas por sua alta atividade endocítica, baixa expressão de moléculas coestimuladoras, bem como produção de citocinas (Mellman e Steinman, 2001). As DCs, na ausência de estímulo de maturação, desempenham papel crítico na manutenção da tolerância periférica (Tsitoura *et al.*, 1999).

O primeiro mecanismo envolvido na captação de antígenos ocorre por intermédio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) inatos que estão diretamente envolvidos com a maturação das DCs (Medzhitov e Janeway, 1997). Dentre os PRRs expressos pelas DCs destaca-se os do tipo *Toll* (TLR) (Terrazas *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2015) que desempenham um papel proeminente no reconhecimento de padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) e alguns padrões moleculares associado a danos (DAMPs) (Moll, 2003; Kawai e Akira, 2011). Portanto, PAMPs e DAMPs interagem com diferentes receptores na superfície das iDCs, assim como de macrófagos desencadeando o processo de ativação destas células (Mellman e Steinman, 2001; Medzhitov e Janeway, 2002; Reis E Sousa *et al.*, 2003; Akira *et al.*, 2006; Chan *et al.*, 2012; Fang *et al.*, 2014) e consequentemente o padrão de ativação da imunidade adaptativa (Jeon *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2016).

Neste contexto, as DCs e os macrófagos podem ser ativados pelos produtos da parede celular de bactérias Gram-positivas (Takeuchi *et al.*, 1999; Means *et al.*, 2000), bactérias Gram-negativas (Qureshi *et al.*, 1999), espiroquetas (Brightbill *et al.*,

1999), leveduras (Underhill *et al.*, 1999) e micobactérias (Means *et al.*, 2000) por meio do TLR4 e TLR2.

Comum à vários TLRs, a cauda citoplasmática do TLR4 contém o domínio IL-1R (TIR) (Imler e Hoffmann, 2003; O'Neill e Bowie, 2007) que, após a interação do TLR com seu ligante, recruta várias proteínas adaptadoras intracelulares como a MyD88 (proteína adaptadora fator de diferenciação mieloide 88), as quais ativam uma série de proteínas quinases chamadas IRAKs 4 (quinase 4 associada a IL-1) e proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs) levando à ativação de fatores de transcrição como fator nuclear kappaB (NF-κB) e a proteína ativadora 1 (AP-1) responsáveis pela transcrição de genes envolvidos com a ativação celular, produção de citocinas dentre outros (Akira *et al.*, 2001; Lee e Kim, 2007; Shen *et al.*, 2008; Guma *et al.*, 2011).

Como exemplo, a interação entre a molécula de lipopolissacarídeo (LPS) com o TLR4 (Takeda *et al.*, 2003) expresso em DCs induz a maturação desta célula que inclui aumento da expressão do complexo MHC/peptídeo, moléculas coestimuladoras, acompanhado da produção de citocinas inflamatórias, tais como IL-12, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNFα) (Steinman e Pope, 2002; Fujihara *et al.*, 2003; Miller *et al.*, 2005; Dudek *et al.*, 2013). Assim, a ativação das DCs determina a ativação dos linfócitos T e geração da resposta celular adaptativa (Gause *et al.*, 1999; Takeda *et al.*, 2003; Van Kooyk e Geijtenbeek, 2003; Ma e Clark, 2009).

1.3. Indução e regulação da resposta imune adaptativa por DCs

DCs, ao entrar em contato com agentes potencialmente patogênicos, capturam, processam esses antígenos em peptídeos, sofrem mudanças fenotípicas e funcionais e migram para os órgãos linfoides secundários (Schraml e Reis E Sousa, 2015). Esse processo de migração das DCs para os nódulos linfáticos drenantes ocorre através dos vasos linfáticos e requer a expressão do receptor de quimiocina CCR7, que torna essas APCs sensíveis à ação quimiotática dos seus ligantes CCL19 e CCL21 (Cyster, 1999; Sallusto e Lanzavecchia, 2000; 2013). Essas duas quimiocinas são constitutivamente produzidas nos órgãos linfoides e atraem também as células T *naïves* do sangue para os órgãos linfoides secundários (Sallusto e Lanzavecchia, 2000). Dessa maneira, nos órgãos linfoides, as DCs

podem induzir ativação e proliferação de células T CD4⁺ ou CD8⁺ (Timmerman e Levy, 1999; Gunzer *et al.*, 2001). Assim sendo, as DCs apresentam os peptídeos antigênicos para as células T CD4⁺ ou CD8⁺, em associação com as moléculas de MHC-II e MHC-I, respectivamente e coestimuladoras. Os LTs tornam-se ativados, proliferam, diferenciam-se em subpopulações distintas e efectoras de uma resposta imune adaptativa antígeno-específica (Reis E Sousa *et al.*, 1999; Mellman e Steinman, 2001; Weigel *et al.*, 2002; Mempel *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2009; Joffre *et al.*, 2012; Tan *et al.*, 2012; Davison *et al.*, 2013).

Para a ativação dos LTCD4⁺ pelas APCs, como as DCs, três eventos de sinalização são necessários: o primeiro sinal é mediado pela ligação do receptor de células T (TCR) ao complexo MHC-II/peptídeo apresentado pela APC (Zygmunt e Veldhoen, 2011).

Interações entre outras moléculas expressas nas APCs e nos LTs fornecem a coestimulação necessária para a ativação e diferenciação dessas células T (Schwartz *et al.*, 1990; June *et al.*, 1994; Croft, 2003). Portanto, a interação entre a molécula CD28 expressa nos LTs e seus ligantes CD80/CD86 nas APCs fornecem o 2º sinal necessário para a proliferação e diferenciação das células T humanas ou murinas (Ding *et al.*, 1993; Lenschow *et al.*, 1996; Mondino *et al.*, 1996).

Na superfície das APCs, a molécula CD86 é expressa em baixos níveis e é rapidamente aumentada após a ativação da célula, enquanto que a expressão de CD80 é induzida mais tardiamente. A expressão mais rápida de CD86 pode indicar sua maior participação como coestimuladora durante a iniciação da resposta imune que a CD80, entretanto isto não está definido visto que ambas compartilham as mesmas funções (Diehl *et al.*, 2000; Wallet *et al.*, 2005). Além disso, a interação entre a molécula CD40 expressa pelas APCs e o ligante de CD40 (CD40L-CD154) na membrana de linfócitos é importante na ativação de linfócitos T, bem como na própria APC (Peng *et al.*, 1996; Diehl *et al.*, 2000; Macdonald *et al.*, 2002; O'sullivan e Thomas, 2003).

Por fim, o 3º sinal é mediado pelas citocinas secretadas no ambiente de contato entre os linfócitos e as DCs induzindo a ativação e diferenciação destes LTs (Ding *et al.*, 1993; Frucht *et al.*, 2001; Guernonprez *et al.*, 2002; Watford *et al.*, 2003; Carbone *et al.*, 2004).

A capacidade de DCs maduras de apresentar o peptídeo antigênico aos LTs *naïves* e promover a sua diferenciação em subpopulações distintas é, portanto,

atribuída ao aumento da expressão do MHC, das moléculas coestimuladoras e capacidade de secretar diferentes citocinas (Enk *et al.*, 1993; Hope *et al.*, 1995; Macatonia *et al.*, 1995; Scheicher *et al.*, 1995; Zhou e Tedder, 1995; Blauvelt *et al.*, 1996; Cella *et al.*, 1996; Koch *et al.*, 1996; Jonuleit *et al.*, 1997; De Saint-Vis *et al.*, 1998; Stoll *et al.*, 1998; Fukao *et al.*, 2000).

Durante a interação entre as DCs e os linfócitos T, o padrão de secreção de citocinas ou a prevalência de alguma delas está diretamente relacionado com a diferenciação dos linfócitos TCD4⁺ em populações distintas. A IL-12 está correlacionada com a diferenciação dos linfócitos TCD4⁺ para a subpopulação Th1, enquanto que a diferenciação da população de Th2 é resultante da presença de IL-4 (secretada por células Natural killer- NK) e/ou IL-10 via inibição da sinalização da IL-12. DCs secretoras de IL-10 e/ou TGFβ induzem a diferenciação das células TCD4⁺ reguladoras (Tregs). A polarização das células Th17 por DCs e citocinas ainda não está completamente elucidada, há evidências da participação da IL-23 na geração destas células (Gately *et al.*, 1998; Macdonald *et al.*, 2002; Mannon *et al.*, 2004; Kaiko *et al.*, 2008). Portanto, dependendo da natureza destes três sinais (Gause *et al.*, 1999; Takeda *et al.*, 2003; Sutton *et al.*, 2009; Zygmunt e Veldhoen, 2011) as células T *naïves* diferenciam-se em populações efetoras distintas como células Th do tipo Th1, Th2, Th17 e Tregs (Gause *et al.*, 1999; Maldonado-López e Moser, 2001; Kapsenberg, 2003; Takeda *et al.*, 2003; Van Kooyk e Geijtenbeek, 2003; Ma *et al.*, 2012).

Linfócitos Th1 são classicamente descritos como as principais células secretoras de interferon-gama (IFN-γ) (Badovinac *et al.*, 2000; Dalton *et al.*, 2000; Yamazaki *et al.*, 2007; Wright *et al.*, 2013) e expressam o fator de transcrição T-bet e STAT-4 (Szabo *et al.*, 2000). A subpopulação Th2, por sua vez, é produtora de altas quantidades de IL4, IL-5 e IL-13 mediadas pela ativação dos fatores de transcrição GATA-3 e STAT-6 (Zheng e Flavell, 1997; Rissoan *et al.*, 1999). As células Th17 expressam o fator de transcrição RORγt, são secretoras de IL-17 e participam das reações inflamatórias (Moser e Murphy, 2000; Sutton *et al.*, 2009).

As células Tregs expressam o fator de transcrição FoxP3 (TCD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) e estão envolvidas com o controle da ativação do sistema imune em várias situações e manutenção da tolerância periférica (Roncarolo e Battaglia, 2007). Essas células podem atuar via contato, ou seja, ligação do receptor CTLA-4 (antígeno 4 associado com linfócito T citotóxico ou CD152) do linfócito T

com os receptores CD80 ou CD86 em APCs (Mccoy e Le Gros, 1999; Mills, 2004) ou via secreção de citocinas imunorreguladoras como a IL-10 e TGF- β (Takahashi *et al.*, 2000; Roncarolo *et al.*, 2001; Shevach *et al.*, 2001; Setoguchi *et al.*, 2005; Tran, 2013; Wright *et al.*, 2013). IL-10 secretada por células T age suprimindo as funções das DCs, inibindo a produção de IL-2, citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-12 e TNF- α) e a sinalização intracelular via CD28 (Moore *et al.*, 2001). Trabalhos descrevem também, que a presença de TGF- β , juntamente com a IL-10, pode estar associada com a indução de tolerância e geração de células Tregs (Doetze *et al.*, 2000; Grütz, 2005). Em outras situações, DCs ao apresentar antígenos para os linfócitos T podem também induzir anergia dessas células (Mempel *et al.*, 2004; Davison *et al.*, 2013).

Está bem estabelecido na literatura que a Concanavalina A (ConA) é responsável em estimular a proliferação de LTs. ConA é uma lectina vegetal capaz de se ligar a receptores glicosilados de superfície como o TCR dos LTs (Ahmann *et al.*, 1978; Chatila *et al.*, 1987). A ligação de ConA com células T promove um aumento na taxa de entrada de cálcio na célula, proporcionando assim o estímulo para uma eventual síntese de DNA resultando na proliferação dessas células (Lichtman *et al.*, 1983; Gosselin *et al.*, 1995).

Como apresentado na figura 2, APCs (DCs ou monócitos/macrófagos) apresentam antígenos através da molécula de MHC-II para células T *naïves* (Th0) nos tecidos linfoides secundários, levando à expansão e diferenciação clonal de LTs em células efetoras ou Treg, de acordo com a estimulação combinada por diferentes citocinas, assim como foi mencionado anteriormente.

Figura 2- Diferenciação de linfócitos T *naïve* em várias subpopulações por intermédio da apresentação antigênica mediada por APCs em uma resposta imune normal.
 Fonte: adaptado de (Idris-Khodja *et al.*, 2014)

Sobre a modulação da imunidade adaptativa pelas DCs, trabalhos descrevem que além das moléculas CD80 e CD86, outras também participam desse processo como as moléculas ligantes de PD-1 (morte programada-1) e PD-2 (PDL-1 ou B7-H1; PDL-2 ou B7DC), ligante de OX40 (OX40L) e ligante de ICOS ou ICOSL (coestimulador induzível ICOS) (Hubo *et al.*, 2013).

ICOSL é expressa nas APCs, como células B (Hu *et al.*, 2011), macrófagos e DCs (Swallow *et al.*, 1999; Yoshinaga *et al.*, 2000). PDL-1 e PDL-2 também são expressas em DCs, bem como em outros tipos de células (Freeman *et al.*, 2000; Brown *et al.*, 2003). Sabe-se ainda, que a expressão de PDL-1 é regulada por estímulos inflamatórios. A PDL-2, por sua vez é restrita à DCs e macrófagos (Yamazaki *et al.*, 2002), sendo predominantemente expressas em DCs tolerogênicas e assim, estão envolvidas na geração de células T regs e manutenção do estado de tolerância periférica (Hubo *et al.*, 2013).

Quanto aos mecanismos reguladores dos LTs, cinco moléculas pertencentes à família CD28 são expressas em diferentes fases da diferenciação dessas células tais como: CD28, CTLA-4, ICOS (coestimulador induzível de células T), PD1 e BTLA (Sharpe e Freeman, 2002; Bour-Jordan e Bluestone, 2009). A molécula PD-1 no linfócito T interage com PDL-1 ou PDL-2 nas APCs, como as DCs (Yamazaki *et al.*,

2002; Zhong *et al.*, 2007), o que resulta em sinais inibitórios para os LTs inibindo a ativação do PI3K (inibidor de fosfatidilinositol-3-cinase) (Keir *et al.*, 2008). Em resumo, a sinalização por PD-1 regula as respostas imunológicas e assim participa na tolerância periférica (Nishimura *et al.*, 2001; Krupnick *et al.*, 2005; Riley, 2009).

A molécula ICOS também é descrita com um importante regulador das células T e assim, do sistema imune adaptativo (Hutloff *et al.*, 1999). Trabalhos descrevem que a sinalização via ICOS é importante para a tolerância imune e, portanto no controle da geração de autoimunidade (Herman *et al.*, 2004; Prevot *et al.*, 2010). Além disso, a interação de ICOS no linfócito T com ICOSL na APC é importante na geração e expansão de células Treg Foxp3⁺ quando na presença de um antígeno (Burmeister *et al.*, 2008; Linterman *et al.*, 2009).

Em murinos, ICOS é um importante marcador de célula Tregs (Grinberg-Bleyer *et al.*, 2010; Gomez De Agüero *et al.*, 2012) e desempenha papel indispensável na indução e manutenção da tolerância imunológica, por meio da regulação da diferenciação de células T efetoras (Lischke *et al.*, 2012). Neste contexto, alguns trabalhos mostram que DCs que apresentam alta expressão da molécula ICOSL são capazes de gerar células Tregs que secretam IL-10 (Han *et al.*, 2006; Ito *et al.*, 2007).

Além das citocinas, componentes lipídicos podem modular a ativação dos linfócitos T e consequentemente a resposta imune adaptativa. Estudos evidenciaram que as lipoxinas (LXs), em particular a lipoxina A₄ (LXA₄), são eicosanoides produzidos após a resposta pró-inflamatória e, dentre as diversas funções podem participar como anti-inflamatórios e mediadores pró-resolução da inflamação. A LXA₄ é gerada pela lipoxigenação de ácido araquidônico (AA) pela ação das enzimas 15-Lipoxigenase (15-LO) e/ou 5-LO em células epiteliais, monócitos, neutrófilos, células dendríticas (Serhan *et al.*, 1984; Scannell *et al.*, 2007; Sordi *et al.*, 2013; Rodríguez *et al.*, 2014).

Lípidos bioativos derivados de ácidos graxos, como o AA, desempenham um papel essencial na regulação da inflamação. O AA é liberado da membrana celular predominantemente pela fosfolipase citosólica A2α (cPLA₂) e é processado por uma variedade de enzimas para formar os eicosanoides. As ciclooxigenases (COX) produzem prostaglandinas (PGs), incluindo PGE₂, prostaciclina, bem como tromboxano A₂ (TXA₂). A enzima 5-LO controla outra via chave no metabolismo do AA, e seus principais produtos incluem o leucotrieno B₄ (LTB₄) e os cisteinil

leucotrienos: leucotrieno C4 (LTC₄), leucotrieno D4 (LTD₄) e leucotrieno E4 (LTE₄). Outros produtos da via 5-LO incluem o ácido 5-hidroxi-eicosatetraenóico, o ácido 5-oxo-eicosatetraenóico, as lipoxinas A₄ e B₄, bem como as resolvinas e protectinas, derivadas dos ácidos eicosapentaenóico ou docosahexaenóico (Schwab e Serhan, 2006; Peters-Golden e Henderson, 2007; Pidgeon *et al.*, 2007; Steinhilber *et al.*, 2010).

A LXA₄ se liga ao receptor peptídeo-formil (FPR) do tipo 2 acoplado à proteína G. A literatura descreve três FPRs (FPR, FPRL1 e FPRL2) identificados em humanos, e fpr1 e fpr2 encontrados em camundongos (Le *et al.*, 2002; Migeotte *et al.*, 2006). Fpr2 de murino, assim como o FPR2 de humanos, também reconhece o mediador lipídico LXA₄ e os peptídeos N-terminais da anexina I (AnxA1) que desencadeiam respostas anti-inflamatórias (Chiang *et al.*, 2000; Levy *et al.*, 2002).

A relevância dos FPRs como receptores de reconhecimento de padrões para peptídeos formilados tem sido bem estabelecida com relação à defesa do hospedeiro (Le *et al.*, 2002; Migeotte *et al.*, 2006) a diversos agentes patogênicos como em infecções bacterianas (Gao *et al.*, 1999). Os FPRs são expressos principalmente em fagócitos como neutrófilos, monócitos, macrófagos e DCs bem como em células imunes como os linfócitos T e B (Le *et al.*, 2002; Migeotte *et al.*, 2006; Panaro *et al.*, 2006). Um estudo mostra que o extrato de *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) pode induzir como mecanismo de supressão a LXA₄ e assim, inibir a produção de IL-12 nas DCs em modelo *in vivo* ou *in vitro* (Aliberti *et al.*, 2002).

A funcionalidade das DCs está, portanto relacionada ao tipo de interação/reconhecimento dos diversos patógenos ou seus produtos, ao seu estágio de ativação e maturação e às condições do microambiente, como presença de citocinas ou agentes imunomoduladores (Müller *et al.*, 2002; Kubach *et al.*, 2005; Kabelitz *et al.*, 2006). Neste contexto, inúmeros trabalhos demonstram a ativação e maturação das DCs via interação dos patógenos com os PRRs. No entanto, também tem sido demonstrado que alguns patógenos ou produtos secretados por eles apresentam a capacidade de modular/inibir o sistema imune por diferentes mecanismos, sendo um deles a inibição da ativação das DCs (Rescigno, 2002); Van Liempt *et al.*, 2007; Poncini *et al.*, 2008; Hamilton *et al.*, 2009; Mattos *et al.*, 2011; Vukman *et al.*, 2013).

Além disso, outros estudos vêm mostrando que o veneno total da cascavel *Crotalus durissus terrificus* (*C.d.terrificus* / *C.d.t*) ou suas subunidades possuem a

capacidade de inibir o processo inflamatório, assim como outros mecanismos imunes (Sampaio *et al.*, 2010).

1.4. *Crotalus durissus terrificus* e os principais componentes de seu veneno

A *C.d.terrificus*, denominada popularmente como cascavel ou bioquira é encontrada nas zonas altas e secas do Brasil, também é comum nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, áreas de Mato Grosso, Rondônia, Amazonas, Pará a oeste, incluindo Paraguai, Uruguai e Argentina (Guidolin *et al.*, 2013). As serpentes do gênero *Crotalus* estão distribuídas em regiões áridas e rochosas, de baixa vegetação, sendo raramente encontradas em floresta. São répteis robustos, pouco ágeis e apresentam como característica mais evidente a presença de chocalho ou guizo na extremidade caudal (Campbell e Lamar, 1989).

A literatura descreve que a toxicidade bem como a letalidade observada nos envenenamentos por serpentes do gênero *Crotalus* variam de acordo com a idade (Jimenez Porras, 1964), o sexo (Marsh e Glatston, 1974), hábitos alimentares (Daltry *et al.*, 1996), localização geográfica (Rodrigues *et al.*, 1998; Francischetti *et al.*, 2000) e a sazonalidade (Magro *et al.*, 2001).

O envenenamento por *C.d.terrificus* é caracterizado pela ação neurotóxica, miotóxica e alterações da coagulação sanguínea. Em casos moderados ou graves, observam-se desordens hemostáticas, paralisia respiratória, hipotensão e falência renal aguda (Azevedo-Marques *et al.*, 1985; Azevedo-Marques *et al.*, 1987; Hernández Cruz *et al.*, 2008).

O veneno total *C. d. terrificus* (CdtV) é uma mistura complexa de substâncias biologicamente ativas, como peptídeos, enzimas (5-nucleotidase, fosfodiesterase, trombina, L amino-oxidase) e toxinas (crotamina, crotoxina, giroxina, convulxina), os quais são responsáveis pelos vários efeitos observados nos envenenamentos (Sano-Martins *et al.*, 2001; Hernández Cruz *et al.*, 2008).

Dentre as toxinas identificadas, a crotoxina (CTX) representa a fração majoritária do veneno (cerca de 60%). Essa toxina é um complexo hetero-dimérico com massa molecular de aproximadamente 24 kDa (Hendon e Fraenkel-Conrat, 1971) composto por duas subunidades associadas de forma não covalente (Neumann e Habermann, 1955; Hendon e Fraenkel-Conrat, 1971) denominadas:

crotoxina A ou crotapotina (CA) que é ácida, não tóxica e enzimaticamente inativa e a crotoxina B (CB) ou fosfolipase A₂ (PLA₂), que por sua vez é básica, tóxica e apresenta atividade enzimática (Rübsamen *et al.*, 1971; Aird *et al.*, 1986; Faure *et al.*, 1994; Sampaio *et al.*, 2010). Além disso, variações de CTX inter e intra-espécies têm sido descritas nos venenos de *C. durissus* sugerindo a presença de isoformas de CA e CB (Pereañez *et al.*, 2012).

As subunidades CA e CB são importantes para a atividade da CTX, sendo a primeira considerada como molécula carreadora, ou seja, chaperona dirigindo a subunidade CB para o seu receptor na membrana celular, o que potencializa a toxicidade da PLA₂ (Bon *et al.*, 1989). A CTX circula como um complexo até que reconheça o sítio específico da membrana alvo e, após a ligação da subunidade CB em seu receptor de membrana a CA é liberada no meio (Chang e Su, 1981; Radvanyi *et al.*, 1989).

A subunidade CA apresenta massa molecular de aproximadamente 9,5 kDa (Aird *et al.*, 1986) e consiste de três cadeias polipeptídicas (α , β e γ) ligadas por pontes de dissulfeto (Pereañez *et al.*, 2012) geradas através da quebra proteolítica do precursor da crotapotina. Doley e Kini isolaram do veneno de *C.d.terrificus* quatro isoformas de CA que foram denominadas CA1, CA2, CA3 e CA4 (Doley e Kini, 2009). Estes mesmos autores relatam ainda, que a crotapotina previne interações não específicas entre a PLA₂ e fosfolípidos da membrana na junção neuromuscular sugerindo que, quando a CTX atinge a membrana alvo, é formado um complexo ternário transiente entre o receptor e as subunidades da CTX.

Quanto à subunidade CB, essa fosfolipase, está presente não só em venenos de serpentes, mas também nos venenos de vespas, abelhas e no suco pancreático de mamíferos (Harris e Franson, 1991). A subunidade CB (14,5 kDa) é formada por uma cadeia simples de 122 aminoácidos ligados por sete pontes de sulfeto (Aird *et al.*, 1986). As PLA_{2s} apresentam um amplo espectro em relação as suas atividades biológicas, dentre elas: ação neurotóxica, cardiotoxica, edematogênica, anticoagulante, hemolítica e miotóxica (Kini e Evans, 1989; Montecucco *et al.*, 2008).

1.5. Sistema imune e veneno crotálico

A CTX, além de apresentar as atividades biológicas clássicas identificadas, também exerce ação imunomoduladora e anti-inflamatória (Sampaio *et al.*, 2010).

Em alguns modelos experimentais foi mostrado que essa atividade da CTX sobre o sistema imune pode ser mediada pelas subunidades CA e/ou CB isoladas (Landucci *et al.*, 1995; Garcia *et al.*, 2003; Sampaio *et al.*, 2005; Zambelli *et al.*, 2008).

Nesse sentido, Sampaio e colaboradores (Sampaio *et al.*, 2001) mostraram que o veneno crotálico, além de inibir a capacidade fagocítica e de espraçamento dos macrófagos, promove a produção de óxido nítrico (NO), peróxido de nitrogênio (H₂O₂), metabolismo de glucose e glutamina, o que sugere efeito dual sobre as funções dessa célula.

Em 2003, esse mesmo grupo de pesquisadores mostrou que a CTX é o componente do veneno crotálico responsável pela inibição da atividade fagocítica de macrófagos residentes ou ativados pela injeção de tioglicolato ou *Mycobacterium bovis* (BCG) da cavidade peritoneal de ratos (Sampaio *et al.*, 2003).

Além disso, em outro trabalho foi mostrado que o efeito da CTX, assim como do veneno total sobre as funções do macrófago está relacionado à sua capacidade de alterar o rearranjo do citoesqueleto, inibição da fosforilação de tirosinas e diminuição das proteínas Rho GTPases associadas à membrana, as quais estão envolvidas na sinalização de processos intracelulares e atividade fagocitária dessas células (Niedergang e Chavrier, 2005).

Modelos experimentais *in vivo* e *in vitro* mostraram que a CTX apresenta também ação anti-tumoral, ou seja, interferindo no crescimento do tumor (Rudd *et al.*, 1994; Donato *et al.*, 1996). Costa e colaboradores (Costa *et al.*, 2013) relataram que o efeito da CTX sobre o crescimento do tumor também é dependente da sua ação sobre os macrófagos, os quais são essenciais no microambiente tumoral.

Em modelo *in vitro* foi mostrado que a incubação da cultura de neutrófilos com CdtV ou CTX inibiu a atividade fagocitária dos neutrófilos. O mesmo foi observado em modelo *in vivo*, onde a administração do veneno bruto ou ainda, do complexo CTX em ratos inibiu a atividade fagocítica dos neutrófilos após a indução da inflamação com carragenina (Lima *et al.*, 2012). Células obtidas do baço de camundongos tratados com CTX quando incubadas com ConA secretaram menores níveis de IL-4, IL-6 e IL-10 (Cardoso *et al.*, 2001; Rangel-Santos, Lima, *et al.*, 2004).

Quanto à participação das subunidades da CTX sobre sistema imune, foi mostrado que a CB, mas não a CA, é responsável em inibir o espraçamento e atividade fagocítica de macrófagos em modelo *in vivo* e *in vitro* (Sampaio *et al.*, 2005).

Além disso, também foi mostrado que a incubação de macrófagos com o veneno bruto, CTX, sua subunidade CB, mas não a CA, induzem a produção de LXA₄, PGE₂ e LTB₄. Além disso, foi verificado que a injeção intraperitoneal da subunidade CB da CTX em camundongos induziu a síntese de prostaglandina D₂ (PGD₂) e PGE₂ (Moreira *et al.*, 2008).

Cardoso *et al.* (2001) demonstraram que a CTX induz em camundongos acentuada diminuição no número de leucócitos circulantes. Além disso, estes autores verificaram que há diminuição no número de monócitos e aumento de neutrófilos circulantes (Cardoso *et al.*, 2001). Em outro trabalho, a administração da CTX ou CB em ratos resultou em diminuição do número de leucócitos e linfócitos na circulação sanguínea. Em contrapartida, houve aumento de células B e T nos nódulos linfáticos mesentéricos (Zambelli *et al.*, 2008).

Por outro lado, outros estudos descrevem que a administração da crotopotina *in vivo* é capaz de modular negativamente o desenvolvimento de doenças autoimunes como a neurite em ratos Lewis (Castro *et al.*, 2007) e a encefalomielite, sendo este efeito acompanhado pela menor resposta proliferativa de linfócitos T encefalitogênicos cultivados com macrófagos peritoneais murinos e aumento da produção de PGE₂ na cultura celular (Garcia *et al.*, 2003). Em outro trabalho foi mostrado que a CA inibe significativamente o edema da pata de ratos induzido por carragenina tanto na fase precoce como tardia da resposta inflamatória (Landucci *et al.*, 1995).

Quanto aos mecanismos envolvidos na ação da CTX sobre os macrófagos, Costa e colaboradores mostraram que o bloqueio dos FPRs com um antagonista seletivo (Boc-2) bloqueou tanto o efeito estimulador da CTX sobre a produção de NO₂, H₂O₂ e IL-1β destas células como o efeito inibitórios delas sobre a proliferação de células tumorais (Costa *et al.*, 2013).

Em modelo *in vivo*, o efeito inibitório da CTX sobre o edema, migração celular e a adesão de leucócitos em vênulas pós-capilares do músculo cremaster foi abolido em camundongos tratados com Boc-2 seguida da injeção com carragenina em camundongos (Nunes *et al.*, 2010) indicando que o efeito anti-inflamatório da toxina depende da ativação de FPRs. Outro estudo também mostra que o tratamento *in vivo* e *in vitro* com inibidor da 5-lipoxigenase (zileuton), mas não com o inibidor da cicloxigenase (indometacina) aboliu o efeito inibitório do veneno total, CTX ou CB sobre a fagocitose de macrófagos (Sampaio *et al.*, 2006).

O conjunto destes resultados sugere, portanto, que a CTX possa interferir com a indução da imunidade adaptativa via modulação de componentes da imunidade inata, como as DCs. Em vista disso, nós mostramos que a CTX e a CB, mas não a CA, foram capazes de inibir a maturação das DCs incubadas com ligante de TLR4, como o LPS, caracterizada por menor expressão de moléculas coestimuladoras, MHC-II, NF- κ Bp65, via das MAPKs (p38/ ERK1/2), assim como secreção de citocinas pró-inflamatórias. Os resultados indicaram ainda, a participação dos FPRs nesse efeito. Além disso, CTX e CB induziram a secreção de IL-10, PGE₂ e LXA₄ em DCs incubadas com LPS. Baixa proliferação e secreção de IL-2 também foram verificadas em co-cultura de células CD3⁺ e DCs incubadas com LPS + CTX ou LPS + CB em comparação com DCs estimuladas com LPS (Freitas, 2014).

Em vista desses relatos descrevendo as moléculas que estão envolvidas na capacidade das DCs em induzir ativação da imunidade adaptativa ou gerar tolerância e ainda, os diferentes trabalhos mostrando a ação da CTX e CB sobre essas células, fica evidente a relevância em estudar a participação dessas moléculas no processo de modulação da resposta imune exercida pela toxina e sua subunidade CB em um modelo de antígeno específico convencional.

Antígenos proteicos como a ovalbumina (OVA) são comumente utilizados como ferramentas para entender os mecanismos que regulam a ativação ou controle do sistema imune (Puigneró *et al.*, 1995; Wang *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 1996; Miki K e T, 2016). Dessa maneira, o estudo do efeito modulador da CTX e CB em modelos *in vivo* e *in vitro* de resposta de linfócitos T OVA-específica pode acrescentar informações relevantes sobre os mecanismos envolvidos na regulação da resposta imune exercida pela CTX e CB.

7. CONCLUSÃO

Os dados na literatura, em conjunto com os outros obtidos pelo nosso grupo permitiram, mais uma vez, constatar que a CTX e CB modulam a atividade funcional das DCs, e a consequente geração da imunidade adaptativa mediada pelos linfócitos TCD4⁺. Assim sendo, este trabalho de investigação corrobora com estudos anteriores e contribui com informações relevantes, sobre os mecanismos de imunidade inata que influenciam a imunidade adaptativa com ênfase no papel das DCs nesse processo. Além disso, o entendimento dos mecanismos envolvidos na ação moduladora da CTX e sua fração fosfolipásica, pode contribuir para novos estudos voltados para o desenvolvimento de substâncias com propriedades terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA-RODRIGUEZ, E. V. et al. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. **Nat Immunol**, v. 8, n. 9, p. 942-9, Sep 2007.
- AGALIOTI, T. et al. T. **J Autoimmun**, v. 87, p. 50-60, Feb 2018.
- AHMANN, G. B.; SACHS, D. H.; HODES, R. J. Requirement for an Ia-bearing accessory cell in Con A-induced T cell proliferation. **J Immunol**, v. 121, n. 5, p. 1981-9, Nov 1978.
- AHRENS, B. et al. Lipopolysaccharide stimulation of dendritic cells induces interleukin-10 producing allergen-specific T cells in vitro but fails to prevent allergic airway disease. **Exp Lung Res**, v. 35, n. 4, p. 307-23, May 2009.
- AIRD, S. D. et al. A complete amino acid sequence for the basic subunit of crotoxin. **Arch Biochem Biophys**, v. 249, n. 2, p. 296-300, Sep 1986.
- AKIRA, S.; TAKEDA, K.; KAISHO, T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. **Nat Immunol**, v. 2, n. 8, p. 675-80, Aug 2001.
- AKIRA, S.; UEMATSU, S.; TAKEUCHI, O. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 783-801, Feb 2006.
- ALEXANDER, J.; CURTIS, J. Development of delayed hypersensitivity responses in Mycobacterium lepraemurium infections in resistant and susceptible strains of mice. **Immunology**, v. 36, n. 3, p. 563-7, Mar 1979.
- ALIBERTI, J. et al. Lipoxin-mediated inhibition of IL-12 production by DCs: a mechanism for regulation of microbial immunity. **Nat Immunol**, v. 3, n. 1, p. 76-82, Jan 2002.
- ALMEIDA, C. E. S. et al. Crotoxin from Crotalus durissus terrificus is able to down-modulate the acute intestinal inflammation in mice. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p. e0121427, 2015.
- AZEVEDO-MARQUES, M. M. et al. Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by South American rattlesnake (Crotalus durissus terrificus) envenomation in Brazil. **Toxicon**, v. 23, n. 4, p. 631-6, 1985.
- AZEVEDO-MARQUES, M. M.; HERING, S. E.; CUPO, P. Evidence that Crotalus durissus terrificus (South American rattlesnake) envenomation in humans causes myolysis rather than hemolysis. **Toxicon**, v. 25, n. 11, p. 1163-8, 1987.
- BADOVINAC, V. P.; TVINNEREIM, A. R.; HARTY, J. T. Regulation of antigen-specific CD8+ T cell homeostasis by perforin and interferon-gamma. **Science**, v. 290, n. 5495, p. 1354-8, Nov 2000.

BAILEY, S. L. et al. CNS myeloid DCs presenting endogenous myelin peptides 'preferentially' polarize CD4⁺ T(H)-17 cells in relapsing EAE. **Nat Immunol**, v. 8, n. 2, p. 172-80, Feb 2007.

BANCHEREAU, J. et al. Immunobiology of dendritic cells. **Annu Rev Immunol**, v. 18, p. 767-811, 2000.

BANCHEREAU, J.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells and the control of immunity. **Nature**, v. 392, n. 6673, p. 245-52, Mar 1998.

BANDEIRA-MELO, C. et al. Cutting edge: lipoxin (LX) A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 block allergen-induced eosinophil trafficking. **J Immunol**, v. 164, n. 5, p. 2267-71, Mar 2000.

BLAUVELT, A. et al. Interleukin-15 mRNA is expressed by human keratinocytes Langerhans cells, and blood-derived dendritic cells and is downregulated by ultraviolet B radiation. **J Invest Dermatol**, v. 106, n. 5, p. 1047-52, May 1996.

BON, C. et al. Crotoxin, half-century of investigations on a phospholipase A2 neurotoxin. **Acta Physiol Pharmacol Latinoam**, v. 39, n. 4, p. 439-48, 1989.

BON, C.; KINI, R. M. Venom Phospholipase A2 Enzymes: Structure, Function and Mechanism. v. 17, n. 4, p. 269-285, 1988.

BOUR-JORDAN, H.; BLUESTONE, J. A. Regulating the regulators: costimulatory signals control the homeostasis and function of regulatory T cells. **Immunol Rev**, v. 229, n. 1, p. 41-66, May 2009.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem**, v. 72, p. 248-54, May 1976.

BREIT, S. et al. A strict requirement of interleukin-4 for interleukin-4 induction in antigen-stimulated human memory T cells. **Eur J Immunol**, v. 26, n. 8, p. 1860-5, Aug 1996.

BRIGATTE, P. et al. Walker 256 Tumor Growth Suppression by Crotoxin Involves Formyl Peptide Receptors and Lipoxin A4. **Mediators Inflamm**, v. 2016, p. 2457532, 2016.

BRIGHTBILL, H. D. et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. **Science**, v. 285, n. 5428, p. 732-6, Jul 1999.

BRINKMANN, V. et al. Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4⁺ T cells. **J Exp Med**, v. 178, n. 5, p. 1655-63, Nov 1993.

BROWN, J. A. et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. **J Immunol**, v. 170, n. 3, p. 1257-66, Feb 2003.

BURMEISTER, Y. et al. ICOS controls the pool size of effector-memory and regulatory T cells. **J Immunol**, v. 180, n. 2, p. 774-82, Jan 2008.

CAMPBELL, J. A.; LAMAR, W. W. The venomous reptiles of Latin America. In: (Ed.). Comstock, Ithaca, 1989. p.330-373.

CARBONE, F. R.; BELZ, G. T.; HEATH, W. R. Transfer of antigen between migrating and lymph node-resident DCs in peripheral T-cell tolerance and immunity. **Trends Immunol**, v. 25, n. 12, p. 655-8, Dec 2004.

CARDOSO, D. F. et al. Role of crotoxin, a phospholipase A2 isolated from *Crotalus durissus terrificus* snake venom, on inflammatory and immune reactions. **Mediators Inflamm**, v. 10, n. 3, p. 125-33, Jun 2001.

CARDOSO, D. F.; MOTA, I. Effect of *Crotalus* venom on the humoral and cellular immune response. **Toxicon**, v. 35, n. 4, p. 607-12, Apr 1997.

CASTRO, F. R. et al. The effect of treatment with crotapotin on the evolution of experimental autoimmune neuritis induced in Lewis rats. **Toxicon**, v. 49, n. 3, p. 299-305, Mar 2007.

CATRON, D. M. et al. Visualizing the first 50 hr of the primary immune response to a soluble antigen. **Immunity**, v. 21, n. 3, p. 341-7, Sep 2004.

CAUX, C. et al. GM-CSF and TNF-alpha cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. **Nature**, v. 360, n. 6401, p. 258-61, Nov 1992.

CAUX, C. CD34+ hematopoietic progenitors from human cord blood differentiate along two independent dendritic cell pathways in response to GM-CSF+TNF alpha. **J Exp Med**, v. 184, n. 2, p. 695-706, Aug 1996.

CAVANI, A. et al. Human CD4+ T lymphocytes with remarkable regulatory functions on dendritic cells and nickel-specific Th1 immune responses. **J Invest Dermatol**, v. 114, n. 2, p. 295-302, Feb 2000.

CELLA, M. et al. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. **J Exp Med**, v. 184, n. 2, p. 747-52, Aug 1996.

CHAN, J. K. et al. Alarmins: awaiting a clinical response. **J Clin Invest**, v. 122, n. 8, p. 2711-9, Aug 2012.

CHANG, C. C.; SU, M. J. A study on the interaction of crotapotin with crotoxin phospholipase A2, notexin and other presynaptic neurotoxins. **Br J Pharmacol**, v. 73, n. 2, p. 495-503, Jun 1981.

CHATILA, T. A. et al. Requirement for mitogen, T cell-accessory cell contact, and interleukin 1 in the induction of resting T-cell proliferation. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 44, n. 2, p. 235-47, Aug 1987.

CHEN, D. Y. et al. Dextromethorphan inhibits activations and functions in dendritic cells. **Clin Dev Immunol**, v. 2013, p. 125643, 2013.

CHEN, H. et al. Effects of leukotriene B4 and prostaglandin E2 on the differentiation of murine Foxp3+ T regulatory cells and Th17 cells. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 80, n. 4, p. 195-200, Apr 2009.

CHEN, Y. et al. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. **Science**, v. 265, n. 5176, p. 1237-40, Aug 1994.

CHEN, Z.; O'SHEA, J. J. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. **Immunol Res**, v. 41, n. 2, p. 87-102, 2008.

CHIANG, N. et al. Activation of lipoxin A(4) receptors by aspirin-triggered lipoxins and select peptides evokes ligand-specific responses in inflammation. **J Exp Med**, v. 191, n. 7, p. 1197-208, Apr 2000.

CHIANG. et. al. The lipoxin receptor ALX: potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. **Pharmacol Rev**, v. 58, n. 3, p. 463-87, Sep 2006.

CLISH, C. B. et al. Local and systemic delivery of a stable aspirin-triggered lipoxin prevents neutrophil recruitment in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 14, p. 8247-52, Jul 1999.

COOLS, N. et al. Immunosuppression induced by immature dendritic cells is mediated by TGF-beta/IL-10 double-positive CD4+ regulatory T cells. **J Cell Mol Med**, v. 12, n. 2, p. 690-700, Apr 2008.

COOMBES, J. L. et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. **J Exp Med**, v. 204, n. 8, p. 1757-64, Aug 2007.

COSTA, E. S. et al. Involvement of formyl peptide receptors in the stimulatory effect of crotoxin on macrophages co-cultivated with tumour cells. **Toxicon**, v. 74, p. 167-78, Nov 2013.

COSTA-PINTO, F. A. et al. Neural correlates of IgE-mediated allergy. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1088, p. 116-31, Nov 2006. ISSN 0077-8923.

CROFT, M. Costimulation of T cells by OX40, 4-1BB, and CD27. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 14, n. 3-4, p. 265-73, 2003 Jun-Aug 2003. ISSN 1359-6101.

CYSTER, J. G. Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. **Science**, v. 286, n. 5447, p. 2098-102, Dec 1999. ISSN 0036-8075.

DALTON, D. K. et al. Interferon gamma eliminates responding CD4 T cells during mycobacterial infection by inducing apoptosis of activated CD4 T cells. **J Exp Med**, v. 192, n. 1, p. 117-22, Jul 2000.

DALTRY, J. C.; WÜSTER, W.; THORPE, R. S. Diet and snake venom evolution. **Nature**, v. 379, n. 6565, p. 537-40, Feb 1996. ISSN 0028-0836.

DAVISON, G. M.; NOVITZKY, N.; ABDULLA, R. Monocyte derived dendritic cells have reduced expression of co-stimulatory molecules but are able to stimulate autologous T-cells in patients with MDS. **Hematol Oncol Stem Cell Ther**, v. 6, n. 2, p. 49-57, Jun 2013.

DE SAINT-VIS, B. et al. The cytokine profile expressed by human dendritic cells is dependent on cell subtype and mode of activation. **J Immunol**, v. 160, n. 4, p. 1666-76, Feb 1998.

DEVCHAND, P. R. et al. Human ALX receptor regulates neutrophil recruitment in transgenic mice: roles in inflammation and host defense. **FASEB J**, v. 17, n. 6, p. 652-9, Apr 2003.

DIEHL, L. et al. The role of CD40 in peripheral T cell tolerance and immunity. **J Mol Med (Berl)**, v. 78, n. 7, p. 363-71, 2000. ISSN 0946-2716.

DING, L. et al. IL-10 inhibits macrophage costimulatory activity by selectively inhibiting the up-regulation of B7 expression. **J Immunol**, v. 151, n. 3, p. 1224-34, Aug 1993.

DOETZE, A. et al. Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by T(h)3/T(r)1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta but not by a T(h)1 to T(h)2 shift. **Int Immunol**, v. 12, n. 5, p. 623-30, May 2000.

DOLEY, R.; KINI, R. M. Protein complexes in snake venom. **Cell Mol Life Sci**, v. 66, n. 17, p. 2851-71, Sep 2009.

DONATO, N. J. et al. Regulation of epidermal growth factor receptor activity by crotoxin, a snake venom phospholipase A2 toxin. A novel growth inhibitory mechanism. **Biochem Pharmacol**, v. 51, n. 11, p. 1535-43, Jun 1996.

DRESS, R. J.; WONG, A. Y.; GINHOUX, F. Homeostatic control of dendritic cell numbers and differentiation. **Immunol Cell Biol**, v. 96, n. 5, p. 463-476, May 2018.

DUDEK, A. M. et al. Immature, Semi-Mature, and Fully Mature Dendritic Cells: Toward a DC-Cancer Cells Interface That Augments Anticancer Immunity. **Front Immunol**, v. 4, p. 438, Dec 2013.

DUFTON, N. et al. Anti-inflammatory role of the murine formyl-peptide receptor 2: ligand-specific effects on leukocyte responses and experimental inflammation. **J Immunol**, v. 184, n. 5, p. 2611-9, Mar 2010.

DUGAST, A. S.; VANHOVE, B. Immune regulation by non-lymphoid cells in transplantation. **Clin Exp Immunol**, v. 156, n. 1, p. 25-34, Apr 2009.

DURAI, V.; MURPHY, K. M. Functions of Murine Dendritic Cells. **Immunity**, v. 45, n. 4, p. 719-736, Oct 2016.

ENK, A. H. et al. An essential role for Langerhans cell-derived IL-1 beta in the initiation of primary immune responses in skin. **J Immunol**, v. 150, n. 9, p. 3698-704, May 1993.

EVANS, H. G. et al. Optimal induction of T helper 17 cells in humans requires T cell receptor ligation in the context of Toll-like receptor-activated monocytes. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 43, p. 17034-9, Oct 2007.

FANG, H. et al. TLR4 is essential for dendritic cell activation and anti-tumor T-cell response enhancement by DAMPs released from chemically stressed cancer cells. **Cell Mol Immunol**, v. 11, n. 2, p. 150-9, Mar 2014.

FAURE, G.; BON, C. Several isoforms of crotoxin are present in individual venoms from the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. **Toxicon**, v. 25, n. 2, p. 229-34, 1987.

FAURE, G.; BON, C. Crotoxin, a phospholipase A2 neurotoxin from the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*: purification of several isoforms and comparison of their molecular structure and of their biological activities. **Biochemistry**, v. 27, n. 2, p. 730-8, Jan 1988.

FAURE, G. et al. The origin of the diversity of crotoxin isoforms in the venom of *Crotalus durissus terrificus*. **Eur J Biochem**, v. 223, n. 1, p. 161-4, Jul 1994.

_____. Multiplicity of acidic subunit isoforms of crotoxin, the phospholipase A2 neurotoxin from *Crotalus durissus terrificus* venom, results from posttranslational modifications. **Biochemistry**, v. 30, n. 32, p. 8074-83, Aug 1991.

FAVORETTO, B. C. et al. Immunomodulatory effects of crotoxin isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom in mice immunised with human serum albumin. **Toxicon**, v. 57, n. 4, p. 600-7, Mar 2011.

FRANCISCHETTI, I. M. et al. Intraspecific variation in the venoms of the South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*). **Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol**, v. 127, n. 1, p. 23-36, Aug 2000.

FREEMAN, G. J. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. **J Exp Med**, v. 192, n. 7, p. 1027-34, Oct 2000.

FREITAS, A. P. **Estudo do potencial regulador da crotoxina e suas subunidades isoladas do veneno de *Crotalus durissus terrificus* sobre a atividade funcional das células dendríticas.** p.139. 2014

FREITAS, A. P. et al. Crotoxin Isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom modulates the functional activity of dendritic cells via formyl peptide receptors. **J Immunol Res**, v. 2018, p. 7873257, 2018.

FRUCHT, D. M. et al. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. **Trends Immunol**, v. 22, n. 10, p. 556-60, Oct 2001.

FUJIHARA, M. et al. Molecular mechanisms of macrophage activation and deactivation by lipopolysaccharide: roles of the receptor complex. **Pharmacol Ther**, v. 100, n. 2, p. 171-94, Nov 2003.

FUKAO, T.; MATSUDA, S.; KOYASU, S. Synergistic effects of IL-4 and IL-18 on IL-12-dependent IFN-gamma production by dendritic cells. **J Immunol**, v. 164, n. 1, p. 64-71, Jan 2000.

FUKAURA, H. et al. Induction of circulating myelin basic protein and proteolipid protein-specific transforming growth factor-beta1-secreting Th3 T cells by oral administration of myelin in multiple sclerosis patients. **J Clin Invest**, v. 98, n. 1, p. 70-7, Jul 1996.

FUNK, C. D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. **Science**, v. 294, n. 5548, p. 1871-5, Nov 2001.

GAO, J. L.; LEE, E. J.; MURPHY, P. M. Impaired antibacterial host defense in mice lacking the N-formylpeptide receptor. **J Exp Med**, v. 189, n. 4, p. 657-62, Feb 1999.

GARCIA, F. et al. Crota-potin induced modification of T lymphocyte proliferative response through interference with PGE2 synthesis. **Toxicon**, v. 42, n. 4, p. 433-7, Sep 2003.

GATELY, M. K. et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. **Annu Rev Immunol**, v. 16, p. 495-521, 1998.

GAUSE, W. C. et al. The development of CD4+ T effector cells during the type 2 immune response. **Immunol Res**, v. 20, n. 1, p. 55-65, 1999.

GINHOUX, F. et al. The origin and development of nonlymphoid tissue CD103+ DCs. **J Exp Med**, v. 206, n. 13, p. 3115-30, Dec 2009.

GIULIETTI, A. et al. An overview of real-time quantitative PCR: applications to quantify cytokine gene expression. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 386-401, Dec 2001.

GODFREY, W. R. et al. In vitro-expanded human CD4(+)CD25(+) T-regulatory cells can markedly inhibit allogeneic dendritic cell-stimulated MLR cultures. **Blood**, v. 104, n. 2, p. 453-61, Jul 2004.

GOMEZ DE AGÜERO, M. et al. Langerhans cells protect from allergic contact dermatitis in mice by tolerizing CD8(+) T cells and activating Foxp3(+) regulatory T cells. **J Clin Invest**, v. 122, n. 5, p. 1700-11, May 2012.

GOSSELIN, D.; TURCOTTE, R.; LEMIEUX, S. Phenotypic characterization of two cell populations involved in the acquisition of suppressor activity by cultured spleen cells from Mycobacterium lepraemurium-infected mice. **Clin Exp Immunol**, v. 102, n. 3, p. 515-22, Dec 1995.

GREENWALD, R. J.; FREEMAN, G. J.; SHARPE, A. H. The B7 family revisited. **Annu Rev Immunol**, v. 23, p. 515-48, 2005.

GRINBERG-BLEYER, Y. et al. IL-2 reverses established type 1 diabetes in NOD mice by a local effect on pancreatic regulatory T cells. **J Exp Med**, v. 207, n. 9, p. 1871-8, Aug 2010.

GROUX, H. et al. A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. **Nature**, v. 389, n. 6652, p. 737-42, Oct 1997.

GRÜTZ, G. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. **J Leukoc Biol**, v. 77, n. 1, p. 3-15, Jan 2005.

GUERMONPREZ, P. et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. **Annu Rev Immunol**, v. 20, p. 621-67, 2002.

GUIDOLIN, F. R. et al. Characterization of anti-crotalic antibodies. **Toxicon**, v. 66, p. 7-17, May 2013.

GUILLIAMS, M. et al. Unsupervised High-Dimensional Analysis Aligns Dendritic Cells across Tissues and Species. **Immunity**, v. 45, n. 3, p. 669-684, 09 2016.

GUMA, M. et al. Constitutive intestinal NF- κ B does not trigger destructive inflammation unless accompanied by MAPK activation. **J Exp Med**, v. 208, n. 9, p. 1889-900, Aug 2011.

GUNZER, M. et al. Dendritic cells and tumor immunity. **Semin Immunol**, v. 13, n. 5, p. 291-302, Oct 2001.

HABERMANN, E.; BREITHAUPT, H. Mini-review. The crotoxin complex--an example of biochemical and pharmacological protein complementation. **Toxicon**, v. 16, n. 1, p. 19-30, 1978.

HAMILTON, C. M. et al. The Fasciola hepatica tegumental antigen suppresses dendritic cell maturation and function. **Infect Immun**, v. 77, n. 6, p. 2488-98, Jun 2009.

HAMMER, G. E.; MA, A. Molecular control of steady-state dendritic cell maturation and immune homeostasis. **Annu Rev Immunol**, v. 31, p. 743-91, 2013.

HAN, X. et al. Chlamydia infection induces ICOS ligand-expressing and IL-10-producing dendritic cells that can inhibit airway inflammation and mucus overproduction elicited by allergen challenge in BALB/c mice. **J Immunol**, v. 176, n. 9, p. 5232-9, May 2006.

HARRIS, L. K.; FRANSON, R. C. [1-14C]oleate-labeled autoclaved yeast: a membranous substrate for measuring phospholipase A2 activity in vitro. **Anal Biochem**, v. 193, n. 2, p. 191-6, Mar 1991.

HENDON, R. A.; FRAENKEL-CONRAT, H. Biological roles of the two components of crotoxin. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 68, n. 7, p. 1560-3, Jul 1971.

HERMAN, A. E. et al. CD4+CD25+ T regulatory cells dependent on ICOS promote regulation of effector cells in the prediabetic lesion. **J Exp Med**, v. 199, n. 11, p. 1479-89, Jun 2004.

HERNÁNDEZ CRUZ, A. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines release in mice injected with *Crotalus durissus terrificus* venom. **Mediators Inflamm**, v. 2008, p. 874962, 2008.

HERRICK, C. A. et al. Th2 responses induced by epicutaneous or inhalational protein exposure are differentially dependent on IL-4. **J Clin Invest**, v. 105, n. 6, p. 765-75, Mar 2000.

HILKENS, C. M.; ISAACS, J. D.; THOMSON, A. W. Development of dendritic cell-based immunotherapy for autoimmunity. **Int Rev Immunol**, v. 29, n. 2, p. 156-83, Apr 2010.

HIMMELRICH, H. et al. The IL-4 rapidly produced in BALB/c mice after infection with *Leishmania major* down-regulates IL-12 receptor beta 2-chain expression on CD4+ T cells resulting in a state of unresponsiveness to IL-12. **J Immunol**, v. 161, n. 11, p. 6156-63, Dec 1998.

HOLZER, M.; MACKESSY, S. P. An aqueous endpoint assay of snake venom phospholipase A2. **Toxicon**, v. 34, n. 10, p. 1149-55, Oct 1996.

HOPE, J. C. et al. Identification of dendritic cells as a major source of interleukin-6 in draining lymph nodes following skin sensitization of mice. **Immunology**, v. 86, n. 3, p. 441-7, Nov 1995.

HSIEH, C. S. et al. Differential regulation of T helper phenotype development by interleukins 4 and 10 in an alpha beta T-cell-receptor transgenic system. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 89, n. 13, p. 6065-9, Jul 1992.

_____. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. **Science**, v. 260, n. 5107, p. 547-9, Apr 1993.

HU, H. et al. Noncanonical NF-kappaB regulates inducible costimulator (ICOS) ligand expression and T follicular helper cell development. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 108, n. 31, p. 12827-32, Aug 2011..

HU, W. et al. Differential outcome of TRIF-mediated signaling in TLR4 and TLR3 induced DC maturation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 112, n. 45, p. 13994-9, Nov 2015.

HU, W.; PASARE, C. Location, location, location: tissue-specific regulation of immune responses. **J Leukoc Biol**, v. 94, n. 3, p. 409-21, Sep 2013.

HUBO, M. et al. Costimulatory molecules on immunogenic versus tolerogenic human dendritic cells. **Front Immunol**, v. 4, p. 82, 2013.

HUTLOFF, A. et al. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. **Nature**, v. 397, n. 6716, p. 263-6, Jan 1999.

IDRIS-KHODJA, N. et al. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. **Eur Heart J**, v. 35, n. 19, p. 1238-44, May 2014.

IMLER, J. L.; HOFFMANN, J. A. Toll signaling: the TIREless quest for specificity. **Nat Immunol**, v. 4, n. 2, p. 105-6, Feb 2003.

INABA, K. et al. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. **J Exp Med**, v. 176, n. 6, p. 1693-702, Dec 1992.

_____. Identification of proliferating dendritic cell precursors in mouse blood. **J Exp Med**, v. 175, n. 5, p. 1157-67, May 1992.

ITANO, A. A.; JENKINS, M. K. Antigen presentation to naive CD4 T cells in the lymph node. **Nat Immunol**, v. 4, n. 8, p. 733-9, Aug 2003.

ITO, T. et al. Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand. **J Exp Med**, v. 204, n. 1, p. 105-15, Jan 2007.

IWAMOTO, S. et al. TNF- α drives human CD14⁺ monocytes to differentiate into CD70⁺ dendritic cells evoking Th1 and Th17 responses. **J Immunol**, v. 179, n. 3, p. 1449-57, Aug 2007.

JALECO, S. et al. Homeostasis of naive and memory CD4⁺ T cells: IL-2 and IL-7 differentially regulate the balance between proliferation and Fas-mediated apoptosis. **J Immunol**, v. 171, n. 1, p. 61-8, Jul 2003.

JEON, Y. T. et al. Modulation of Dendritic Cell Activation and Subsequent Th1 Cell Polarization by Lidocaine. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0139845, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26445366> >.

JIMENEZ PORRAS, J. M. INTRASPECIFIC VARIATIONS IN COMPOSITION OF VENOM OF THE JUMPING VIPER, BOTHROPS NUMMIFERA. **Toxicon**, v. 2, p. 187-95, Dec 1964.

JOFFRE, O. P. et al. Cross-presentation by dendritic cells. **Nat Rev Immunol**, v. 12, n. 8, p. 557-69, Jul 2012.

JONULEIT, H. et al. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. **J Exp Med**, v. 192, n. 9, p. 1213-22, Nov 2000.

_____. Dendritic cells as a tool to induce anergic and regulatory T cells. **Trends Immunol**, v. 22, n. 7, p. 394-400, Jul 2001.

_____. Induction of IL-15 messenger RNA and protein in human blood-derived dendritic cells: a role for IL-15 in attraction of T cells. **J Immunol**, v. 158, n. 6, p. 2610-5, Mar 1997.

JOZEFOWSKI, S. et al. Leukotrienes modulate cytokine release from dendritic cells. **Immunology**, v. 116, n. 4, p. 418-28, Dec 2005.

JUNE, C. H. et al. The B7 and CD28 receptor families. **Immunol Today**, v. 15, n. 7, p. 321-31, Jul 1994.

JUSTIZ, V. E RAMPHULL, K. **Hypersensitivity Reactions , Delayed .** 2018.

KABELITZ, D.; WESCH, D.; OBERG, H. H. Regulation of regulatory T cells: role of dendritic cells and toll-like receptors. **Crit Rev Immunol**, v. 26, n. 4, p. 291-306, 2006.

KAIKO, G. E. et al. Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? **Immunology**, v. 123, n. 3, p. 326-38, Mar 2008.

KAPLAN, D. H. et al. Autocrine/paracrine TGFbeta1 is required for the development of epidermal Langerhans cells. **J Exp Med**, v. 204, n. 11, p. 2545-52, Oct 2007.

KAPSENBERG, M. L. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. **Nat Rev Immunol**, v. 3, n. 12, p. 984-93, Dec 2003.

KARUNARATHNE, D. S. et al. Programmed Death-1 Ligand 2-Mediated Regulation of the PD-L1 to PD-1 Axis Is Essential for Establishing CD4(+) T Cell Immunity. **Immunity**, v. 45, n. 2, p. 333-45, Aug 2016.

KAWAI, T.; AKIRA, S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. **Immunity**, v. 34, n. 5, p. 637-50, May 2011.

KEIR, M. E. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. **Annu Rev Immunol**, v. 26, p. 677-704, 2008.

KIM, S. D. et al. The agonists of formyl peptide receptors prevent development of severe sepsis after microbial infection. **J Immunol**, v. 185, n. 7, p. 4302-10, Oct 2010.

KINI, R. M.; EVANS, H. J. A model to explain the pharmacological effects of snake venom phospholipases A2. **Toxicon**, v. 27, n. 6, p. 613-35, 1989.

KLAVER, E. J. et al. Trichuris suis-induced modulation of human dendritic cell function is glycan-mediated. **Int J Parasitol**, v. 43, n. 3-4, p. 191-200, Mar 2013.

KNITTEL, P. S. et al. Characterising the enzymatic profile of crude tentacle extracts from the South Atlantic jellyfish *Olindias sambaquiensis* (Cnidaria: Hydrozoa). **Toxicon**, v. 119, p. 1-7, Sep 2016.

KOCH, F. et al. High level IL-12 production by murine dendritic cells: upregulation via MHC class II and CD40 molecules and downregulation by IL-4 and IL-10. **J Exp Med**, v. 184, n. 2, p. 741-6, Aug 1996.

KRUPNICK, A. S. et al. Murine vascular endothelium activates and induces the generation of allogeneic CD4+25+Foxp3+ regulatory T cells. **J Immunol**, v. 175, n. 10, p. 6265-70, Nov 2005.

KUBACH, J. et al. Dendritic cells: sentinels of immunity and tolerance. **Int J Hematol**, v. 81, n. 3, p. 197-203, Apr 2005.

KUCHROO, V. K. et al. B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially the Th1/Th2 developmental pathways: application to autoimmune disease therapy. **Cell**, v. 80, n. 5, p. 707-18, Mar 1995.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, n. 5259, p. 680-5, Aug 1970.

LANDUCCI, E. C. et al. Inhibition of carrageenin-induced rat paw oedema by crotapotin, a polypeptide complexed with phospholipase A2. **Br J Pharmacol**, v. 114, n. 3, p. 578-83, Feb 1995.

LANZAVECCHIA, A.; SALLUSTO, F. Dynamics of T lymphocyte responses: intermediates, effectors, and memory cells. **Science**, v. 290, n. 5489, p. 92-7, Oct 2000.

LATCHMAN, Y. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. **Nat Immunol**, v. 2, n. 3, p. 261-8, Mar 2001.

LE GROS, G. et al. Generation of interleukin 4 (IL-4)-producing cells in vivo and in vitro: IL-2 and IL-4 are required for in vitro generation of IL-4-producing cells. **J Exp Med**, v. 172, n. 3, p. 921-9, Sep 1990.

LE, Y.; MURPHY, P. M.; WANG, J. M. Formyl-peptide receptors revisited. **Trends Immunol**, v. 23, n. 11, p. 541-8, Nov 2002.

LEE, M. S.; KIM, Y. J. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. **Annu Rev Biochem**, v. 76, p. 447-80, 2007.

LEIBUNDGUT-LANDMANN, S. et al. Syk- and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17. **Nat Immunol**, v. 8, n. 6, p. 630-8, Jun 2007.

LENARDO, M. et al. Mature T lymphocyte apoptosis--immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. **Annu Rev Immunol**, v. 17, p. 221-53, 1999.

LENSCHOW, D. J. et al. Differential effects of anti-B7-1 and anti-B7-2 monoclonal antibody treatment on the development of diabetes in the nonobese diabetic mouse. **J Exp Med**, v. 181, n. 3, p. 1145-55, Mar 1995.

LENSCHOW, D. J.; WALUNAS, T. L.; BLUESTONE, J. A. CD28/B7 system of T cell costimulation. **Annu Rev Immunol**, v. 14, p. 233-58, 1996.

LEVY, B. D. et al. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). **Nat Med**, v. 8, n. 9, p. 1018-23, Sep 2002.

LIANG, L.; SHA, W. C. The right place at the right time: novel B7 family members regulate effector T cell responses. **Curr Opin Immunol**, v. 14, n. 3, p. 384-90, Jun 2002.

LICHTMAN, A. H.; SEGEL, G. B.; LICHTMAN, M. A. The role of calcium in lymphocyte proliferation. (An interpretive review). **Blood**, v. 61, n. 3, p. 413-22, Mar 1983.

LIMA, T. S. et al. Crotoxin, a rattlesnake toxin, induces a long-lasting inhibitory effect on phagocytosis by neutrophils. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 237, n. 10, p. 1219-30, Oct 2012.

_____. Crotoxin, a rattlesnake toxin, down-modulates functions of bone marrow neutrophils and impairs the Syk-GTPase pathway. **Toxicon**, v. 136, p. 44-55, Sep 2017.

LINTERMAN, M. A. et al. Roquin differentiates the specialized functions of duplicated T cell costimulatory receptor genes CD28 and ICOS. **Immunity**, v. 30, n. 2, p. 228-41, Feb 2009.

LISCHKE, T. et al. Comprehensive analysis of CD4+ T cells in the decision between tolerance and immunity in vivo reveals a pivotal role for ICOS. **J Immunol**, v. 189, n. 1, p. 234-44, Jul 2012.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402-8, Dec 2001.

LUO, X. et al. Dendritic cells with TGF-beta1 differentiate naive CD4+CD25- T cells into islet-protective Foxp3+ regulatory T cells. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 8, p. 2821-6, Feb 2007.

MA, C. S. et al. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. **J Exp Med**, v. 209, n. 7, p. 1241-53, Jul 2012.

MA, D. Y.; CLARK, E. A. The role of CD40 and CD154/CD40L in dendritic cells. **Semin Immunol**, v. 21, n. 5, p. 265-72, Oct 2009.

MACATONIA, S. E. et al. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ T cells. **J Immunol**, v. 154, n. 10, p. 5071-9, May 1995.

MACDONALD, A. S. et al. Cutting edge: Th2 response induction by dendritic cells: a role for CD40. **J Immunol**, v. 168, n. 2, p. 537-40, Jan 2002.

MACHADO, F. S. et al. Anti-inflammatory actions of lipoxin A4 and aspirin-triggered lipoxin are SOCS-2 dependent. **Nat Med**, v. 12, n. 3, p. 330-4, Mar 2006.

MAGRO, A. J. et al. Intraspecific variation in the venom electrophoretic profile recently captured *Crotalus durissus terrificus* snakes. **J. Venomous Animals and Toxins**, v. 7, n. 2, p. 276-301, 2001.

MAHNKE, K.; BEDKE, T.; ENK, A. H. Regulatory conversation between antigen presenting cells and regulatory T cells enhance immune suppression. **Cell Immunol**, v. 250, n. 1-2, p. 1-13, 2007 Nov-Dec 2007.

MAHNKE, K. et al. Interaction of regulatory T cells with antigen-presenting cells in health and disease. **Chem Immunol Allergy**, v. 94, p. 29-39, 2008. ISSN 1660-2242. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802334> >.

_____. Immature, but not inactive: the tolerogenic function of immature dendritic cells. **Immunol Cell Biol**, v. 80, n. 5, p. 477-83, Oct 2002.

MALDONADO, R. A.; VON ANDRIAN, U. H. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. **Adv Immunol**, v. 108, p. 111-65, 2010.

MALDONADO-LÓPEZ, R.; MOSER, M. Dendritic cell subsets and the regulation of Th1/Th2 responses. **Semin Immunol**, v. 13, n. 5, p. 275-82, Oct 2001.

MALEK, T. R. The biology of interleukin-2. **Annu Rev Immunol**, v. 26, p. 453-79, 2008.

MANETTI, R. et al. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. **J Exp Med**, v. 177, n. 4, p. 1199-204, Apr 1993.

MANNON, P. J. et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. **N Engl J Med**, v. 351, n. 20, p. 2069-79, Nov 2004.

MARGUTI, I. et al. Expansion of CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells by bone marrow-derived dendritic cells. **Immunology**, v. 127, n. 1, p. 50-61, May 2009.

MARSH, N.; GLATSTON, A. Some observations on the venom of the rhinoceros horned viper, *Bitis nasicornis* Shaw. **Toxicon**, v. 12, n. 6, p. 621-8, Dec 1974.

MASURIER, C. et al. Immunophenotypical and functional heterogeneity of dendritic cells generated from murine bone marrow cultured with different cytokine combinations: implications for anti-tumoral cell therapy. **Immunology**, v. 96, n. 4, p. 569-77, Apr 1999.

MATSUI, K.; TAMAI, S.; IKEDA, R. Effects of Macrolide Antibiotics on Th1 Cell and Th2 Cell Development Mediated by Langerhans Cells. **J Pharm Pharm Sci**, v. 19, n. 3, p. 357-366, 2016 Jul - Sep 2016.

MATSUMOTO, K. et al. B7-DC regulates asthmatic response by an IFN-gamma-dependent mechanism. **J Immunol**, v. 172, n. 4, p. 2530-41, Feb 2004.

MCADAM, A. J.; SCHWEITZER, A. N.; SHARPE, A. H. The role of B7 co-stimulation in activation and differentiation of CD4+ and CD8+ T cells. **Immunol Rev**, v. 165, p. 231-47, Oct 1998.

MCCOY, K. D.; LE GROS, G. The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses. **Immunol Cell Biol**, v. 77, n. 1, p. 1-10, Feb 1999.

MEANS, T. K.; GOLENBOCK, D. T.; FENTON, M. J. The biology of Toll-like receptors. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 11, n. 3, p. 219-32, Sep 2000.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. A. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. **Curr Opin Immunol**, v. 9, n. 1, p. 4-9, Feb 1997.

_____. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. **Science**, v. 296, n. 5566, p. 298-300, Apr 2002.

MELLMAN, I.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. **Cell**, v. 106, n. 3, p. 255-8, Aug 2001.

MEMPEL, T. R.; HENRICKSON, S. E.; VON ANDRIAN, U. H. T-cell priming by dendritic cells in lymph nodes occurs in three distinct phases. **Nature**, v. 427, n. 6970, p. 154-9, Jan 2004.

MERAD, M.; GINHOUX, F.; COLLIN, M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. **Nat Rev Immunol**, v. 8, n. 12, p. 935-47, Dec 2008.

MERAD, M. et al. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. **Annu Rev Immunol**, v. 31, p. 563-604, 2013.

METLAY, J. P. et al. The distinct leukocyte integrins of mouse spleen dendritic cells as identified with new hamster monoclonal antibodies. **J Exp Med**, v. 171, n. 5, p. 1753-71, May 1990.

MIGEOTTE, I.; COMMUNI, D.; PARMENTIER, M. Formyl peptide receptors: a promiscuous subfamily of G protein-coupled receptors controlling immune responses. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 17, n. 6, p. 501-19, Dec 2006.

MIKI K, N. K., BOHNENKAMP H, YOSHIMOTO; T, M. R., KAMIGAKI T. **Dendritic cells pulsed with peptivator® ovalbumin induce both ova-specific CD4+ and CD8+ t cells and cause antitumor effects in a mouse model of lymphoma.** 17 2016.

MILDNER, A.; JUNG, S. Development and function of dendritic cell subsets. **Immunity**, v. 40, n. 5, p. 642-56, May 2014.

MILLER, L. S. et al. MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against *Staphylococcus aureus*. **Immunity**, v. 24, n. 1, p. 79-91, Jan 2006.

MILLER, S. I.; ERNST, R. K.; BADER, M. W. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. **Nat Rev Microbiol**, v. 3, n. 1, p. 36-46, Jan 2005.

MILLS, K. H. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? **Nat Rev Immunol**, v. 4, n. 11, p. 841-55, Nov 2004.

MOCELLIN, S. et al. The dual role of IL-10. **Trends Immunol**, v. 24, n. 1, p. 36-43, Jan 2003.

MOLL, H. Dendritic cells and host resistance to infection. **Cell Microbiol**, v. 5, n. 8, p. 493-500, Aug 2003.

MONDINO, A.; KHORUTS, A.; JENKINS, M. K. The anatomy of T-cell activation and tolerance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 93, n. 6, p. 2245-52, Mar 1996.

MONTECUCCO, C.; GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B. Cellular pathology induced by snake venom phospholipase A2 myotoxins and neurotoxins: common aspects of their mechanisms of action. **Cell Mol Life Sci**, v. 65, n. 18, p. 2897-912, Sep 2008.

MOORE, C. et al. Dendritic cells and B cells cooperate in the generation of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) allogeneic T cells. **Transplant Proc**, v. 42, n. 1, p. 371-5, 2010 Jan-Feb 2010.

MOORE, K. W. et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **Annu Rev Immunol**, v. 19, p. 683-765, 2001. >.

MOREIRA, V. et al. Secretory phospholipases A(2) isolated from *Bothrops asper* and from *Crotalus durissus terrificus* snake venoms induce distinct mechanisms for biosynthesis of prostaglandins E2 and D2 and expression of cyclooxygenases. **Toxicon**, v. 52, n. 3, p. 428-39, Sep 2008.

MOSER, M.; MURPHY, K. M. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. **Nat Immunol**, v. 1, n. 3, p. 199-205, Sep 2000.

MOU, H. B. et al. TGF-beta1 treated murine dendritic cells are maturation resistant and down-regulate Toll-like receptor 4 expression. **J Zhejiang Univ Sci**, v. 5, n. 10, p. 1239-44, Oct 2004.

MURPHY, T. L. et al. Transcriptional Control of Dendritic Cell Development. **Annu Rev Immunol**, v. 34, p. 93-119, 05 2016.

MÜLLER, G. et al. Interleukin-10-treated dendritic cells modulate immune responses of naive and sensitized T cells in vivo. **J Invest Dermatol**, v. 119, n. 4, p. 836-41, Oct 2002.

NELSON, B. H. IL-2, regulatory T cells, and tolerance. **J Immunol**, v. 172, n. 7, p. 3983-8, Apr 2004.

NEUMANN, W. P.; HABERMANN, E. [Crotactin, the main toxin from venom from the Brazilian rattlesnake, *Crotalus terrificus terrificus*]. **Biochem Z**, v. 327, n. 3, p. 170-85, 1955.

NGUYEN, L. T. et al. Cross-linking the B7 family molecule B7-DC directly activates immune functions of dendritic cells. **J Exp Med**, v. 196, n. 10, p. 1393-8, Nov 2002.

NIEDERGANG, F.; CHAVRIER, P. Regulation of phagocytosis by Rho GTPases. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 291, p. 43-60, 2005.

NISHIMURA, H. et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. **Immunity**, v. 11, n. 2, p. 141-51, Aug 1999.

_____. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. **Science**, v. 291, n. 5502, p. 319-22, Jan 2001.

NOGUEIRA-NETO, F. E. S. et al. The analgesic effect of crotoxin on neuropathic pain is mediated by central muscarinic receptors and 5-lipoxygenase-derived mediators. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 91, n. 2, p. 252-60, Dec 2008.

NUNES, F. P. et al. Crotoxin is responsible for the long-lasting anti-inflammatory effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom: involvement of formyl peptide receptors. **Toxicon**, v. 55, n. 6, p. 1100-6, Jun 2010.

O'NEILL, L. A.; BOWIE, A. G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. **Nat Rev Immunol**, v. 7, n. 5, p. 353-64, May 2007.

O'SULLIVAN, B.; THOMAS, R. CD40 and dendritic cell function. **Crit Rev Immunol**, v. 23, n. 1-2, p. 83-107, 2003.

PANARO, M. A. et al. Biological role of the N-formyl peptide receptors. **Immunopharmacol Immunotoxicol**, v. 28, n. 1, p. 103-27, 2006.

PARK, J.; BRYERS, J. D. Chemokine programming dendritic cell antigen response: part II - programming antigen presentation to T lymphocytes by partially maintaining immature dendritic cell phenotype. **Immunology**, v. 139, n. 1, p. 88-99, May 2013.

PENG, X. et al. Accessory signaling by CD40 for T cell activation: induction of Th1 and Th2 cytokines and synergy with interleukin-12 for interferon-gamma production. **Eur J Immunol**, v. 26, n. 7, p. 1621-7, Jul 1996.

>.

PEREAÑEZ, J. A.; GÓMEZ, I. D.; PATIÑO, A. C. Relationship between the structure and the enzymatic activity of crotoxin complex and its phospholipase A2 subunit: an in silico approach. **J Mol Graph Model**, v. 35, p. 36-42, May 2012.

PERRIN, P. J. et al. B7-mediated costimulation can either provoke or prevent clinical manifestations of experimental allergic encephalomyelitis. **Immunol Res**, v. 14, n. 3, p. 189-99, 1995.

PETERS-GOLDEN, M.; HENDERSON, W. R. Leukotrienes. **N Engl J Med**, v. 357, n. 18, p. 1841-54, Nov 2007.

PIDGEON, G. P. et al. Lipoxygenase metabolism: roles in tumor progression and survival. **Cancer Metastasis Rev**, v. 26, n. 3-4, p. 503-24, Dec 2007.

PONCINI, C. V. et al. Trypanosoma cruzi induces regulatory dendritic cells in vitro. **Infect Immun**, v. 76, n. 6, p. 2633-41, Jun 2008.

POULIOT, M.; SERHAN, C. N. Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 inhibit tumor necrosis factor-alpha-initiated neutrophil responses and trafficking: novel regulators of a cytokine-chemokine axis relevant to periodontal diseases. **J Periodontal Res**, v. 34, n. 7, p. 370-3, Oct 1999.

PREVOT, N. et al. Abrogation of ICOS/ICOS ligand costimulation in NOD mice results in autoimmune deviation toward the neuromuscular system. **Eur J Immunol**, v. 40, n. 8, p. 2267-76, Aug 2010.

PUIGNERÓ, V.; SALGADO, J.; QUERALT, J. Effects of cyclosporine and dexamethasone on IgE antibody response in mice, and on passive cutaneous anaphylaxis in the rat. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 108, n. 2, p. 142-7, Oct 1995.

QURESHI, S. T. et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4). **J Exp Med**, v. 189, n. 4, p. 615-25, Feb 1999. I

RADHAKRISHNAN, S. et al. Naturally occurring human IgM antibody that binds B7-DC and potentiates T cell stimulation by dendritic cells. **J Immunol**, v. 170, n. 4, p. 1830-8, Feb 2003.

RADVANYI, F. et al. Binding of crotoxin, a presynaptic phospholipase A2 neurotoxin, to negatively charged phospholipid vesicles. **J Neurochem**, v. 53, n. 4, p. 1252-60, Oct 1989.

RAMSTEDT, U. et al. Lipoxin A-induced inhibition of human natural killer cell cytotoxicity: studies on stereospecificity of inhibition and mode of action. **J Immunol**, v. 138, n. 1, p. 266-70, Jan 1987.

RANGEL-SANTOS, A. et al. A comparative study of biological activities of crotoxin and CB fraction of venoms from *Crotalus durissus terrificus*, *Crotalus durissus cascavella* and *Crotalus durissus collilineatus*. **Toxicon**, v. 43, n. 7, p. 801-10, Jun 2004.

_____. Immunosuppressive role of principal toxin (crotoxin) of *Crotalus durissus terrificus* venom. **Toxicon**, v. 44, n. 6, p. 609-16, Nov 2004.

REIS E SOUSA, C. et al. Regulation of dendritic cell function by microbial stimuli. **Pathol Biol (Paris)**, v. 51, n. 2, p. 67-8, Mar 2003.

REIS E SOUSA, C.; SHER, A.; KAYE, P. The role of dendritic cells in the induction and regulation of immunity to microbial infection. **Curr Opin Immunol**, v. 11, n. 4, p. 392-9, Aug 1999.

RESCIGNO, M. Dendritic cells and the complexity of microbial infection. **Trends Microbiol**, v. 10, n. 9, p. 425-61, Sep 2002.

RICARDI, R. **Estudo dos mecanismos de supressão da resposta imune induzida pela crotoxina do veneno de *Crotalus durissus terrificus***. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo: 114f. p. 2010.

RILEY, J. L. PD-1 signaling in primary T cells. **Immunol Rev**, v. 229, n. 1, p. 114-25, May 2009.

RINCÓN, M. et al. Interleukin (IL)-6 directs the differentiation of IL-4-producing CD4+ T cells. **J Exp Med**, v. 185, n. 3, p. 461-9, Feb 1997.

RISSOAN, M. C. et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. **Science**, v. 283, n. 5405, p. 1183-6, Feb 1999.

RIZZUTI, D. et al. *Helicobacter pylori* inhibits dendritic cell maturation via interleukin-10-mediated activation of the signal transducer and activator of transcription 3 pathway. **J Innate Immun**, v. 7, n. 2, p. 199-211, 2015.

RODRIGUES, V. M. et al. Geographic variations in the composition of myotoxins from *Bothrops neuwiedi* snake venoms: biochemical characterization and biological activity. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol**, v. 121, n. 3, p. 215-22, Nov 1998.

RODRÍGUEZ, M. et al. Polarization of the innate immune response by prostaglandin E2: a puzzle of receptors and signals. **Mol Pharmacol**, v. 85, n. 1, p. 187-97, Jan 2014.

ROEDERER, M. Spectral compensation for flow cytometry: visualization artifacts, limitations, and caveats. **Cytometry**, v. 45, n. 3, p. 194-205, Nov 2001.

ROLIM-ROSA, R.; VIERA, E. G. J.; SILLES-VILLARROEL, M. **Análise comparativa pelo Instituto Butantan. Mem. Inst. Butantan: 259- 267 p. 1980- 1981.**

RONCAROLO, M. G. et al. Type 1 T regulatory cells. **Immunol Rev**, v. 182, p. 68-79, Aug 2001.

RONCAROLO, M. G.; BATTAGLIA, M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. **Nat Rev Immunol**, v. 7, n. 8, p. 585-98, Aug 2007.

RONCAROLO, M. G.; LEVINGS, M. K. The role of different subsets of T regulatory cells in controlling autoimmunity. **Curr Opin Immunol**, v. 12, n. 6, p. 676-83, Dec 2000.

ROYCHOWDHURY, S.; SVENSSON, C. K. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. **AAPS J**, v. 7, n. 4, p. E834-46, Dec 2005.

RUDD, C. E. et al. Molecular interactions, T-cell subsets and a role of the CD4/CD8:p56lck complex in human T-cell activation. **Immunol Rev**, v. 111, p. 225-66, Oct 1989.

RUDD, C. J. et al. In vitro comparison of cytotoxic effects of crotoxin against three human tumors and a normal human epidermal keratinocyte cell line. **Invest New Drugs**, v. 12, n. 3, p. 183-4, 1994.

RÖCKEN, M.; URBAN, J.; SHEVACH, E. M. Antigen-specific activation, tolerization, and reactivation of the interleukin 4 pathway in vivo. **J Exp Med**, v. 179, n. 6, p. 1885-93, Jun 1994.

RÜBSAMEN, K.; BREITHAUPT, H.; HABERMANN, E. Biochemistry and pharmacology of the crotoxin complex. I. Subfractionation and recombination of the crotoxin complex. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 270, n. 3, p. 274-88, 1971.

SALAMA, A. D. et al. Critical role of the programmed death-1 (PD-1) pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. **J Exp Med**, v. 198, n. 1, p. 71-8, Jul 2003.

SALLUSTO, F.; LANZAVECCHIA, A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. **J Exp Med**, v. 179, n. 4, p. 1109-18, Apr 1994.

_____. Understanding dendritic cell and T-lymphocyte traffic through the analysis of chemokine receptor expression. **Immunol Rev**, v. 177, p. 134-40, Oct 2000.

SAMBROOK, J.; GETHING, M. J. Protein structure. Chaperones, paperones. **Nature**, v. 342, n. 6247, p. 224-5, Nov 1989.

SAMPAIO, S. C. et al. Lipxygenase-derived eicosanoids are involved in the inhibitory effect of *Crotalus durissus terrificus* venom or crotoxin on rat macrophage phagocytosis. **Toxicon**, v. 47, n. 3, p. 313-21, Mar 2006.

_____. Contribution of crotoxin for the inhibitory effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom on macrophage function. **Toxicon**, v. 41, n. 7, p. 899-907, Jun 2003.

_____. Crotoxin: novel activities for a classic beta-neurotoxin. **Toxicon**, v. 55, n. 6, p. 1045-60, Jun 2010.

_____. Inhibitory effect of phospholipase A(2) isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom on macrophage function. **Toxicon**, v. 45, n. 5, p. 671-6, Apr 2005.

_____. Crotoxin induces actin reorganization and inhibits tyrosine phosphorylation and activity of small GTPases in rat macrophages. **Toxicon**, v. 47, n. 8, p. 909-19, Jun 2006.

_____. *Crotalus durissus terrificus* snake venom regulates macrophage metabolism and function. **J Leukoc Biol**, v. 70, n. 4, p. 551-8, Oct 2001.

SAMUELSSON, B. et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. **Science**, v. 237, n. 4819, p. 1171-6, Sep 1987.

SANO-MARTINS, I. S. et al. Coagulopathy following lethal and non-lethal envenoming of humans by the South American rattlesnake (*Crotalus durissus*) in Brazil. **QJM**, v. 94, n. 10, p. 551-9, Oct 2001.

SCANNELL, M. et al. Annexin-1 and peptide derivatives are released by apoptotic cells and stimulate phagocytosis of apoptotic neutrophils by macrophages. **J Immunol**, v. 178, n. 7, p. 4595-605, Apr 2007.

SCHEICHER, C. et al. Uptake of microparticle-adsorbed protein antigen by bone marrow-derived dendritic cells results in up-regulation of interleukin-1 alpha and interleukin-12 p40/p35 and triggers prolonged, efficient antigen presentation. **Eur J Immunol**, v. 25, n. 6, p. 1566-72, Jun 1995.

SCHLITZER, A.; MCGOVERN, N.; GINHOUX, F. Dendritic cells and monocyte-derived cells: Two complementary and integrated functional systems. **Semin Cell Dev Biol**, v. 41, p. 9-22, May 2015.

SCHLITZER, A. et al. IRF4 transcription factor-dependent CD11b⁺ dendritic cells in human and mouse control mucosal IL-17 cytokine responses. **Immunity**, v. 38, n. 5, p. 970-83, May 2013.

SCHRAML, B. U.; REIS E SOUSA, C. Defining dendritic cells. **Curr Opin Immunol**, v. 32, p. 13-20, Feb 2015.

SCHWAB, J. M.; SERHAN, C. N. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. **Curr Opin Pharmacol**, v. 6, n. 4, p. 414-20, Aug 2006.

SCHWARTZ, B. R. et al. Identification of surface proteins mediating adherence of CD11/CD18-deficient lymphoblastoid cells to cultured human endothelium. **J Clin Invest**, v. 85, n. 6, p. 2019-22, Jun 1990.

SCHWEITZER, A. N. et al. Role of costimulators in T cell differentiation: studies using antigen-presenting cells lacking expression of CD80 or CD86. **J Immunol**, v. 158, n. 6, p. 2713-22, Mar 1997.

SEDER, R. A. et al. The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine-producing potential of CD4+ T cells from T cell receptor transgenic mice. **J Exp Med**, v. 176, n. 4, p. 1091-8, Oct 1992.

SEGURA, E.; AMIGORENA, S. Inflammatory dendritic cells in mice and humans. **Trends Immunol**, v. 34, n. 9, p. 440-5, Sep 2013.

SERHAN, C. N.; HAMBERG, M.; SAMUELSSON, B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 81, n. 17, p. 5335-9, Sep 1984.

SETOGUCHI, R. et al. Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. **J Exp Med**, v. 201, n. 5, p. 723-35, Mar 2005.

SHARPE, A. H.; FREEMAN, G. J. The B7-CD28 superfamily. **Nat Rev Immunol**, v. 2, n. 2, p. 116-26, Feb 2002.

SHEN, H. et al. Dual signaling of MyD88 and TRIF is critical for maximal TLR4-induced dendritic cell maturation. **J Immunol**, v. 181, n. 3, p. 1849-58, Aug 2008.

SHEVACH, E. M. et al. Control of T-cell activation by CD4+ CD25+ suppressor T cells. **Immunol Rev**, v. 182, p. 58-67, Aug 2001.

SHINER, E. K.; HOLBROOK, B. C.; ALEXANDER-MILLER, M. A. CD4+ T cell subset differentiation and avidity setpoint are dictated by the interplay of cytokine and antigen mediated signals. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e100175, 2014.

SIE, C.; KORN, T. Dendritic cells in central nervous system autoimmunity. **Semin Immunopathol**, Nov 2016.

SILVA, M. C.; GONÇALVES, L. R.; MARIANO, M. The venom of South American rattlesnakes inhibits macrophage functions and is endowed with anti-inflammatory properties. **Mediators Inflamm**, v. 5, n. 1, p. 18-23, 1996.

SON, Y. I. et al. A novel bulk-culture method for generating mature dendritic cells from mouse bone marrow cells. **J Immunol Methods**, v. 262, n. 1-2, p. 145-57, Apr 2002.

SORDI, R. et al. Dual role of lipoxin A4 in pneumosepsis pathogenesis. **Int Immunopharmacol**, v. 17, n. 2, p. 283-92, Oct 2013.

SORNASSE, T. et al. Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naive human neonatal CD4+ T cells, analyzed at the single-cell level. **J Exp Med**, v. 184, n. 2, p. 473-83, Aug 1996.

SPANBROEK, R. et al. 5-lipoxygenase expression in dendritic cells generated from CD34(+) hematopoietic progenitors and in lymphoid organs. **Blood**, v. 96, n. 12, p. 3857-65, Dec 2000.

_____. 5-Lipoxygenase expression in Langerhans cells of normal human epidermis. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, n. 2, p. 663-8, Jan 1998.

STEINBRINK, K. et al. Interleukin-10-treated human dendritic cells induce a melanoma-antigen-specific anergy in CD8(+) T cells resulting in a failure to lyse tumor cells. **Blood**, v. 93, n. 5, p. 1634-42, Mar 1999.

_____. Induction of tolerance by IL-10-treated dendritic cells. **J Immunol**, v. 159, n. 10, p. 4772-80, Nov 1997.

_____. Pillars Article: Induction of Tolerance by IL-10-Treated Dendritic Cells. **J. Immunol**. 1997. 159: 4772-4780. **J Immunol**, v. 197, n. 5, p. 1547-55, 09 2016.

STEINHILBER, D. et al. 5-lipoxygenase: underappreciated role of a pro-inflammatory enzyme in tumorigenesis. **Front Pharmacol**, v. 1, p. 143, 2010.

STEINMAN, L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. **Nat Med**, v. 13, n. 2, p. 139-45, Feb 2007.

STEINMAN, R. M.; COHN, Z. A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. **J Exp Med**, v. 137, n. 5, p. 1142-62, May 1973.

STEINMAN, R. M. et al. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleen dendritic cells, new surface markers, and maintenance in vitro. **J Exp Med**, v. 149, n. 1, p. 1-16, Jan 1979.

STEINMAN, R. M.; POPE, M. Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy. **J Clin Invest**, v. 109, n. 12, p. 1519-26, Jun 2002.

STENFELDT, A. L. et al. Cyclosporin H, Boc-MLF and Boc-FLFLF are antagonists that preferentially inhibit activity triggered through the formyl peptide receptor. **Inflammation**, v. 30, n. 6, p. 224-9, Dec 2007.

STOLL, S. et al. Production of functional IL-18 by different subtypes of murine and human dendritic cells (DC): DC-derived IL-18 enhances IL-12-dependent Th1 development. **Eur J Immunol**, v. 28, n. 10, p. 3231-9, Oct 1998.

SUDOWE, S. et al. The role of interleukin-4 in the regulation of sequential isotype switch from immunoglobulin G1 to immunoglobulin E antibody production. **Scand J Immunol**, v. 51, n. 5, p. 461-71, May 2000.

SUTTON, C. E. et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. **Immunity**, v. 31, n. 2, p. 331-41, Aug 2009.

SVAJGER, U.; OBERMAJER, N.; JERAS, M. Dendritic cells treated with resveratrol during differentiation from monocytes gain substantial tolerogenic properties upon activation. **Immunology**, v. 129, n. 4, p. 525-35, Apr 2010.

SWALLOW, M. M.; WALLIN, J. J.; SHA, W. C. B7h, a novel costimulatory homolog of B7.1 and B7.2, is induced by TNFalpha. **Immunity**, v. 11, n. 4, p. 423-32, Oct 1999.

SZABO, S. J. et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. **Cell**, v. 100, n. 6, p. 655-69, Mar 2000.

TAE, Y. M. et al. Airway activation of formyl peptide receptors inhibits Th1 and Th17 cell responses via inhibition of mediator release from immune and inflammatory cells and maturation of dendritic cells. **J Immunol**, v. 188, n. 4, p. 1799-808, Feb 2012.

TAKAHASHI, T. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. **J Exp Med**, v. 192, n. 2, p. 303-10, Jul 2000.

TAKEDA, K.; KAISHO, T.; AKIRA, S. Toll-like receptors. **Annu Rev Immunol**, v. 21, p. 335-76, 2003.

TAKEUCHI, O. et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. **Immunity**, v. 11, n. 4, p. 443-51, Oct 1999.

TAN, Y. et al. Maturation of morphology, phenotype and functions of murine bone marrow-derived dendritic cells (DCs) induced by polysaccharide Kureha (PSK). **Hum Vaccin Immunother**, v. 8, n. 12, p. 1808-16, Dec 2012.

TEAGUE, T. K. et al. Activation changes the spectrum but not the diversity of genes expressed by T cells. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 22, p. 12691-6, Oct 1999.

TERRAZAS, C. A. et al. Helminth-excreted/secreted products are recognized by multiple receptors on DCs to block the TLR response and bias Th2 polarization in a cRAF dependent pathway. **FASEB J**, v. 27, n. 11, p. 4547-60, Nov 2013.

TIMMERMAN, J. M.; LEVY, R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. **Annu Rev Med**, v. 50, p. 507-29, 1999.

TORCHINSKY, M. B. et al. Innate immune recognition of infected apoptotic cells directs T(H)17 cell differentiation. **Nature**, v. 458, n. 7234, p. 78-82, Mar 2009.

TRAN, D. Q. In vitro suppression assay for functional assessment of human regulatory T cells. **Methods Mol Biol**, v. 979, p. 199-212, 2013.

TSITOURA, D. C. et al. Intranasal exposure to protein antigen induces immunological tolerance mediated by functionally disabled CD4+ T cells. **J Immunol**, v. 163, n. 5, p. 2592-600, Sep 1999.

UNDERHILL, D. M. et al. The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. **Nature**, v. 401, n. 6755, p. 811-5, Oct 1999.

VAN BEELEN, A. J. et al. Stimulation of the intracellular bacterial sensor NOD2 programs dendritic cells to promote interleukin-17 production in human memory T cells. **Immunity**, v. 27, n. 4, p. 660-9, Oct 2007.

VAN KOOYK, Y.; GEIJTENBEEK, T. B. DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. **Nat Rev Immunol**, v. 3, n. 9, p. 697-709, Sep 2003.

VAN LIEMPT, E. et al. Schistosoma mansoni soluble egg antigens are internalized by human dendritic cells through multiple C-type lectins and suppress TLR-induced dendritic cell activation. **Mol Immunol**, v. 44, n. 10, p. 2605-15, Apr 2007.

VAUGHN, M. W.; PROSKE, R. J.; HAVILAND, D. L. Identification, cloning, and functional characterization of a murine lipoxin A4 receptor homologue gene. **J Immunol**, v. 169, n. 6, p. 3363-9, Sep 2002.

VEIGA-FERNANDES, H.; MUCIDA, D. Neuro-Immune Interactions at Barrier Surfaces. **Cell**, v. 165, n. 4, p. 801-11, May 2016.

VUKMAN, K. V.; ADAMS, P. N.; O'NEILL, S. M. Fasciola hepatica tegumental coat antigen suppresses MAPK signalling in dendritic cells and up-regulates the expression of SOCS3. **Parasite Immunol**, v. 35, n. 7-8, p. 234-8, Jul 2013.

WAKKACH, A. et al. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation in vivo. **Immunity**, v. 18, n. 5, p. 605-17, May 2003.

WALLET, M. A.; SEN, P.; TISCH, R. Immunoregulation of dendritic cells. **Clin Med Res**, v. 3, n. 3, p. 166-75, Aug 2005.

WANG, L. F. et al. Epicutaneous exposure of protein antigen induces a predominant Th2-like response with high IgE production in mice. **J Immunol**, v. 156, n. 11, p. 4077-82, Jun 1996.

WATFORD, W. T. et al. The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 14, n. 5, p. 361-8, Oct 2003.

WEBER, M. et al. Interstitial dendritic cell guidance by haptotactic chemokine gradients. **Science**, v. 339, n. 6117, p. 328-32, Jan 2013.

WEIGEL, B. J. et al. Comparative analysis of murine marrow-derived dendritic cells generated by Flt3L or GM-CSF/IL-4 and matured with immune stimulatory agents on the in vivo induction of antileukemia responses. **Blood**, v. 100, n. 12, p. 4169-76, Dec 2002.

WELLS, J. W. et al. Influence of interleukin-4 on the phenotype and function of bone marrow-derived murine dendritic cells generated under serum-free conditions. **Scand J Immunol**, v. 61, n. 3, p. 251-9, Mar 2005.

WOJAS, J.; PAJTASZ-PIASECKA, E. [Dendritic cell-regulatory T-cell interaction]. **Postepy Hig Med Dosw (Online)**, v. 64, p. 167-74, Mar 2010.

WRIGHT, P.; UTRIAINEN, L.; MILLING, S. Dendritic cells and regulatory T cells in spondyloarthritis. **Curr Opin Rheumatol**, v. 25, n. 4, p. 440-7, Jul 2013.

YAMAZAKI, S. et al. Dendritic cells are specialized accessory cells along with TGF- β for the differentiation of Foxp3⁺ CD4⁺ regulatory T cells from peripheral Foxp3 precursors. **Blood**, v. 110, n. 13, p. 4293-302, Dec 2007.

_____. Direct expansion of functional CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells. **J Exp Med**, v. 198, n. 2, p. 235-47, Jul 2003.

_____. Effective expansion of alloantigen-specific Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells by dendritic cells during the mixed leukocyte reaction. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 103, n. 8, p. 2758-63, Feb 2006.

YAMAZAKI, T. et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. **J Immunol**, v. 169, n. 10, p. 5538-45, Nov 2002.

YE, R. D. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIII. Nomenclature for the formyl peptide receptor (FPR) family. **Pharmacol Rev**, v. 61, n. 2, p. 119-61, Jun 2009.

YOSHINAGA, S. K. et al. Characterization of a new human B7-related protein: B7RP-1 is the ligand to the co-stimulatory protein ICOS. **Int Immunol**, v. 12, n. 10, p. 1439-47, Oct 2000.

ZAMBELLI, V. O. et al. Crotoxin alters lymphocyte distribution in rats: Involvement of adhesion molecules and lipoxygenase-derived mediators. **Toxicon**, v. 51, n. 8, p. 1357-67, Jun 2008.

ZELANTE, T. et al. Interleukin-2 production by dendritic cells and its immunoregulatory functions. **Front Immunol**, v. 3, p. 161, 2012.

ZHAN, Y. et al. The inflammatory cytokine, GM-CSF, alters the developmental outcome of murine dendritic cells. **Eur J Immunol**, v. 42, n. 11, p. 2889-900, Nov 2012.

ZHANG, B. W. et al. T cell responses in calcineurin A α -deficient mice. **J Exp Med**, v. 183, n. 2, p. 413-20, Feb 1996.

ZHANG, L. et al. Lipoxin A4 negatively regulates lipopolysaccharide-induced differentiation of RAW264.7 murine macrophages into dendritic-like cells. **Chin Med J (Engl)**, v. 120, n. 11, p. 981-7, Jun 2007.

ZHANG, Y. et al. TLR4 and TLR9 signals stimulate protective immunity against blood-stage *Plasmodium yoelii* infection in mice. **Exp Parasitol**, v. 170, p. 73-81, Nov 2016.

ZHENG, W.; FLAVELL, R. A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. **Cell**, v. 89, n. 4, p. 587-96, May 1997.

ZHONG, X. et al. PD-L2 expression extends beyond dendritic cells/macrophages to B1 cells enriched for V(H)11/V(H)12 and phosphatidylcholine binding. **Eur J Immunol**, v. 37, n. 9, p. 2405-10, Sep 2007.

ZHOU, L. J.; TEDDER, T. F. A distinct pattern of cytokine gene expression by human CD83+ blood dendritic cells. **Blood**, v. 86, n. 9, p. 3295-301, Nov 1995.

ZHU, J.; YAMANE, H.; PAUL, W. E. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). **Annu Rev Immunol**, v. 28, p. 445-89, 2010.

ZWIJNENBURG, P. J. et al. IL-1 receptor type 1 gene-deficient mice demonstrate an impaired host defense against pneumococcal meningitis. **J Immunol**, v. 170, n. 9, p. 4724-30, May 2003.

ZYGMUNT, B.; VELDHOEN, M. T helper cell differentiation more than just cytokines. **Adv Immunol**, v. 109, p. 159-96, 2011.