

Renan Siqueira

Importância do receptor p2x7 no controle da população de células t
auxiliares foliculares e na produção de anticorpos específicos
durante a malária causada por *Plasmodium chabaudi* E
Plasmodium vivax

Tese de doutorado apresentada ao programa de pós-graduação em imunologia do instituto de ciências biomédicas, campus cidade universitária – USP, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em ciências.

Área de concentração: Imunologia

Orientadora: Maria Regina D'Império Lima

São Paulo – SP

2019

RESUMO

Siqueira, R. Importância do Receptor P2X7 no Controle da População de Células T Auxiliares Foliculares e na Produção de Anticorpos Específicos Durante a Malária Causada por *Plasmodium chabaudi* e *Plasmodium vivax*. [Tese (Doutorado em Imunologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2019.

A malária é um importante problema de saúde pública mundial que ocorre nas áreas tropicais e subtropicais da Terra. No Brasil, está praticamente restrita à região amazônica. A doença é causada por cinco espécies de protozoários parasitos pertencentes ao gênero *Plasmodium*. A resposta imune protetora se desenvolve após repetidas exposições ao parasito, e os anticorpos desempenham um papel importante nessa proteção. As células T_{FH} são uma nova subpopulação de células T auxiliares especializadas em fornecer ajuda às células B para a formação do centro germinativo, maturação de afinidade de anticorpos e geração de células B de memória. As células T_{FH}, dentre as células T, são as que mais expressam o receptor P2X7 (P2X7R), um canal seletivo de íons que se ativa pelo ATP extracelular e está envolvido no processo de ativação e morte celular. Neste trabalho nós avaliamos o papel do P2X7R no controle da população de células T_{FH} do baço e na produção de anticorpos específicos durante a malária causada por *Plasmodium chabaudi* e *Plasmodium vivax*. Observamos que os camundongos P2X7R^{-/-} apresentavam um acúmulo precoce de células T_{FH} durante a infecção pelo *P. chabaudi*, com pico no 14^o dia pós-infecção. A eliminação do parasito, através do tratamento com cloroquina, reduziu a quantidade de células T_{FH} no baço. Uma vez que a cloroquina, além de eliminar os parasitos, possui atividade imunossupressora, realizamos experimentos de cotransferência de células, para determinar a importância da expressão do P2X7R nas células CD4⁺ no controle dessa população. Verificamos que a ausência de P2X7R nas células CD4⁺ favoreceu o acúmulo de células T_{FH} *in vivo*, independentemente do microambiente. Em relação aos mecanismos envolvidos nesse processo, constatamos que a proliferação das células T_{FH} *in vivo* não foi influenciada pela presença do P2X7R. Confirmando resultados anteriores, observamos que o estímulo com

ATP induz o aumento da exposição de fosfatidilserina nas células T_{FH}. Além disso, o estímulo com ATP extracelular causou a morte das células T_{FH} do baço de maneira dependente de P2X7R. As células T_{FH} eram mais susceptíveis à morte celular mediada por ATP do que outras populações de células T. Por outro lado, a ativação das células T_{FH} geradas durante a infecção pelo *P. chabaudi* reduziu a sensibilidade à morte celular induzida por ATP e mediada pelo P2X7R. Finalmente, utilizando ensaio de cotransferência, comprovamos a importância do P2X7R expresso nas células T_{FH} na morte dessas células *in vivo*. O acúmulo de células T_{FH} no baço de camundongos P2X7R^{-/-} infectados estava associado à maior concentração no soro de anticorpos IgG2a totais e de alta avides. A população de células B do centro germinativo, mas não de plasmócitos, também era maior no baço de camundongos P2X7R^{-/-} infectados. Em humanos, indivíduos infectados com *P. vivax* apresentando polimorfismos genéticos que levam à perda de função do P2X7R também apresentam maior concentração de anticorpos IgG3 específicos no soro. Este trabalho contribui para a compreensão do papel do receptor P2X7 na morte das células T_{FH} do baço e na aquisição de imunidade humoral durante a infecção pelo *P. chabaudi* e *P. vivax*.

Palavras-chave: Malária, ATP, P2X7R, Células T_{FH}, Morte celular, Anticorpos, Polimorfismo genético

ABSTRACT

Siqueira, R. Importance of the P2X7 Receptor in the Control of Follicular Helper T Cells and the Production of Specific Antibodies During Malaria Caused by *Plasmodium chabaudi* and *Plasmodium vivax*. [Thesis (PhD in Immunology)]. São Paulo: Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo; 2019.

Malaria is a major global public health problem that occurs in the tropical and subtropical areas of the Earth. In Brazil, it is practically restricted to the Amazon region. Malaria is caused by five species of protozoan parasites belonging to the genus *Plasmodium*. The protective immune response develops after repeated exposure to the parasite, and antibodies play an important role in this protection. T_{FH} cells are a new subpopulation of helper T cells specialized in helping B cells in germinal center formation, antibody affinity maturation, and memory B cell generation. T_{FH} cells are within T cells the ones that most express the P2X7 receptor (P2X7R), a selective ion channel that is activated by extracellular ATP and is involved in the process of cell activation and death. In this study, we evaluated the role of P2X7R in the control of T_{FH} cells in the spleen and in the production of specific antibodies during malaria caused by *Plasmodium chabaudi* and *Plasmodium vivax*. We observed that P2X7R^{-/-} mice had an early accumulation of T_{FH} cells during *P. chabaudi* infection, with a peak on the fourteenth day after infection. The elimination of the parasite with chloroquine treatment reduced the T_{FH} cell population in the spleen. Since chloroquine has immunosuppressive activity, besides eliminating parasites, we performed cell co-transfer experiments to determine the importance of P2X7R expression in CD4⁺ cells in the control of this population. We found that the absence of P2X7R in CD4⁺ cells favored the accumulation of T_{FH} cells *in vivo* regardless of the microenvironment. With regard to the mechanisms involved in this process, we found that the presence of P2X7R did not influence the proliferation of T_{FH} cells *in vivo*. Agreeing with previous results, we found that ATP stimulation induces increased exposure of phosphatidylserine in T_{FH} cells. Furthermore, the stimulus with extracellular ATP caused the P2X7R-dependent death of T_{FH} cells in the spleen. T_{FH} cells were more susceptible to ATP-

mediated cell death than other T cells. Conversely, the activation of T_{FH} cells generated during *P. chabaudi* infection reduced the sensitivity to ATP-induced and P2X7R-mediated cell death. Finally, using co-transfer assay, we demonstrated the importance of P2X7R expressed in T_{FH} cells in the death of these cells *in vivo*. The accumulation of T_{FH} cells in the spleen of infected P2X7R^{-/-} mice was associated with a higher concentration of total and high-avidity IgG2a antibodies in serum. The population of B cells in the germination center, but not of plasma cells, was higher in the spleen of infected P2X7R^{-/-} mice. In humans infected with *P. vivax*, the presence of genetic polymorphism leading to loss of P2X7R function was associated with a higher concentration of specific IgG3 antibodies in serum. This study contributes to understand the role of the P2X7 receptor in the death of T_{FH} cells in the spleen and the development of humoral immunity during infection by *P. chabaudi* and *P. vivax*.

Keywords: Malaria, ATP, P2X7R, T_{FH} cells, Cell death, Antibodies, Genetic polymorphism

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Gerais da Malária

Paludismo, impaludismo, febre palustre, maleita, sezão ou malária, todos usados como sinônimos para descrever uma doença que acomete o homem e cuja história remonta a tempos antigos. Neste trabalho, adotamos o nome malária que significa, literalmente, ar ruim (mal-aria), devido à crença popular de que a doença era causada por vapores ruins exalados dos pântanos (BRAGA & FONTES, 2011). Há relatos de que esta doença já era conhecida desde 2700 A.C. pelos chineses. Por muitos séculos a malária tem sido uma doença mortal, com grande morbidade, impactando profundamente a situação econômica e social em diversos países endêmicos (AZIZI & BAHADORI, 2013). Embora já fosse uma doença humana conhecida há muitos anos, seu agente etiológico só foi identificado no fim do século XIX. Atualmente, sabemos que a malária humana é causada por cinco espécies de parasitos pertencentes ao gênero *Plasmodium*. Das quais, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale* são espécies transmitidas de uma pessoa à outra pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. Recentemente, tem sido reportado que o *Plasmodium knowlesi*, espécie originalmente associada à malária em macacos, também infecta humanos, mas a transmissão ocorre de forma zoonótica (WHO, 2016).

1.1.1 A Malária no Mundo e no Brasil

A malária é um grave problema de saúde pública global, sendo endêmica em cerca de 87 países e territórios. As principais áreas endêmicas encontram-se na África sub-saariana, na América do Sul, em Ilhas do Pacífico e em países do sudeste Asiático. Em 2017, estimou-se a ocorrência de 219 milhões de casos de malária e 435 mil mortes no mundo (WHO, 2018). O *P. vivax* é a espécie que apresenta maior distribuição geográfica devido à capacidade de se desenvolver em clima subtropical, sendo assim a mais prevalente fora da África. Na África, o *P. falciparum* é a espécie mais prevalente correspondendo a 99% dos casos, que são responsáveis pela maioria das mortes causadas pela malária no mundo (WHO, 2017).

Nas Américas a malária está presente em 18 países com aproximadamente 560 mil casos e 110 mortes registradas em 2016. As principais áreas de transmissão encontram-se no Brasil, na Colômbia, no Peru e na Venezuela, que juntos representam mais de 80% dos casos de malária nas Américas (WHO, 2017). A ilustração 1 mostra a situação da malária na América do Sul.



Fonte: adaptado de World Malaria Report, 2017

Ilustração 1- Situação da malária na América do Sul. Casos confirmados de malária por mil habitantes em 2016. As cores representam: branca ausência de casos confirmados no período; cinza de 0.1 a 1; marrom-claro de 1 a 50; marrom-intermediário de 50 a 100 e marrom-escuro mais de 100 casos por mil habitantes.

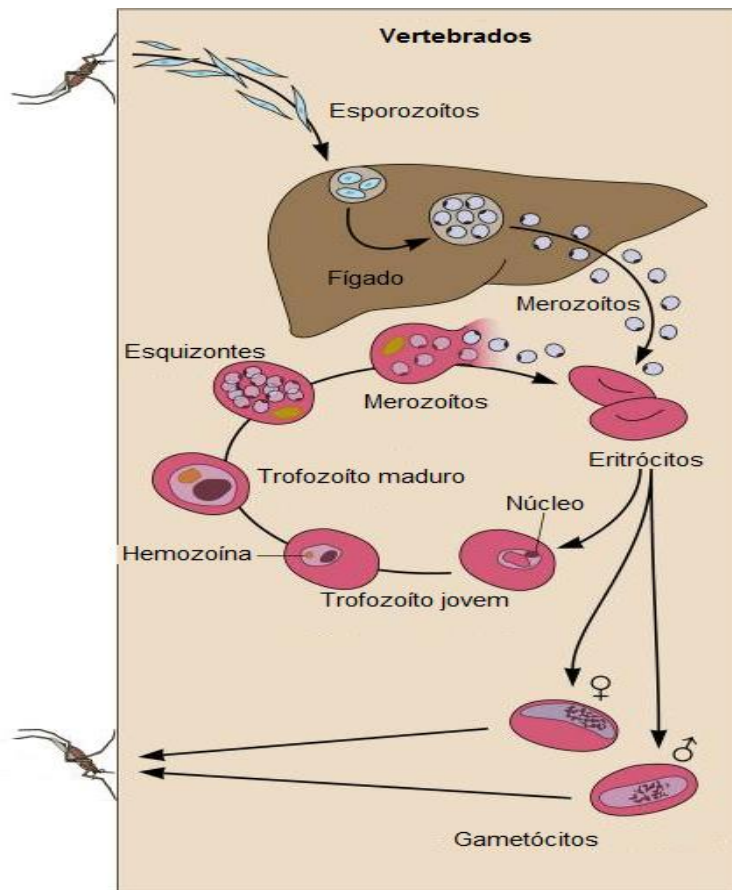
No Brasil, dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (Sivep) apontam que a maioria dos casos notificados de malária está concentrada na região Amazônica. Os estados do Acre e Amazonas apresentam quase a metade dos casos malária no Brasil (WHO, 2017). Nas regiões extra-amazônicas, apesar de poucas notificações, a doença não deve ser negligenciada, pois se observa maior letalidade que na região endêmica

devida à dificuldade de diagnóstico. Em 2015, foram registrados cerca de 143 mil casos de malária no Brasil e 35 mortes (BRASIL, 2018).

Das cinco espécies associadas à malária, apenas três estão presentes de forma autóctone no Brasil: *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. malariae* (BRASIL, 2018). Não havendo, portanto, até o presente transmissão de *P. ovale* e *P. knowlesi* que são espécies restritas a algumas regiões da África e do sudeste asiático, respectivamente. O *P. vivax* é a espécie mais prevalente, correspondendo a mais de 80% dos casos notificados (BRASIL, 2018). Na Amazônia, a prevalência de casos de malária é maior na população adulta e casos de complicações associadas à doença têm sido relatados (OLIVEIRA-FERREIRA, 2010).

1.1.2 Ciclo Biológico do Plasmódio no Hospedeiro Vertebrado

A infecção do hospedeiro vertebrado inicia-se pela inoculação dos esporozoítos na pele pela fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*. Após a inoculação, os esporozoítos alcançam a corrente sanguínea e ao atingirem o fígado infectam os hepatócitos, onde se dividem por esquizogonia. O ciclo pré-eritrocítico, também chamado de fase hepática, é totalmente assintomático e dura de 7-10 dias em humanos, dependendo da espécie, e cerca de 2 dias em camundongos. Ao final desta fase, os merozoítos liberados na corrente sanguínea infectam eritrócitos, dando início à fase sanguínea do parasitismo que é responsável pela sintomatologia da doença (WHO, 2014). Historicamente, na malária causada por *P. vivax* e *P. ovale* alguns esporozoítos podem permanecer no fígado por algumas semanas, meses e até mesmo anos em uma forma dormente chamada de hipnozoíto que é responsável pela recaída, característica típica da malária causada por estas espécies (MARKUS, 2015). A ilustração 2 mostra o ciclo de vida dos plasmódios no hospedeiro vertebrado.



Fonte: adaptado de Lee, Symington e Fidock, 2014.

Ilustração 2. Ciclo biológico dos *Plasmodium spp* no hospedeiro vertebrado.

1.1.3 Manifestações Clínicas

Os sintomas apresentados por indivíduos com malária são comuns a outras doenças infecciosas e incluem: febre alta, dor de cabeça, náuseas e dores musculares. Estes sintomas desaparecem em poucos dias se administrado o tratamento adequado. Em pessoas não tratadas podem ocorrer complicações da doença que incluem manifestações isoladas ou em conjunto de três síndromes: respiratória, malária cerebral e anemia (COWMAN et al., 2016). Em mulheres grávidas observa-se também a malária placentária (FRIED e DUFFY, 2017).

As manifestações clínicas são diferentes dependendo da espécie envolvida. O *P. vivax* invade preferencialmente eritrócitos imaturos, enquanto *P. falciparum* é menos seletivo podendo causar parasitemias mais elevadas

(WHITE et al., 2014). No passado, a malária causada por *P. vivax* era descrita como uma doença branda caracterizada pela baixa letalidade. No entanto, estudos recentes têm demonstrado que, em alguns casos, a infecção pelo *P. vivax* pode causar complicações com risco de morte semelhante à infecção pelo *P. falciparum* (ANSTEY et al., 2009; BAIRD, 2013).

A malária cerebral, uma complexa síndrome neurológica, é a principal causa de morte da malária causada por *P. falciparum*. O mecanismo envolvido nesta síndrome ainda não foi completamente elucidado. Porém, é bem estabelecida a participação de dois fatores distintos, não excludente: a expressão de proteínas do parasito na membrana dos eritrócitos, as chamadas PfEMP1 (Sigla do inglês, “Proteins of the *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1”), que são responsáveis pelo sequestro de eritrócitos parasitados na microcirculação cerebral; e a liberação de mediadores inflamatórios pelas células do endotélio vascular que leva ao aumento da permeabilidade vascular e conseqüentemente a formação do edema cerebral (WASSMER e GRAU, 2017).

A malária placentária ocorre em mulheres gestantes, especialmente na primeira gravidez, nas infecções causadas por *P. falciparum*. O fenômeno se inicia com a adesão dos eritrócitos parasitados à placenta, seguida pelo infiltrado de células, particularmente, macrófagos que são responsáveis pela liberação de citocinas pró-inflamatórias. A exacerbação da inflamação na placenta está relacionada com baixo peso ao nascer e morte neonatal ou na infância (FRIED e DUFFY, 2017).

A síndrome respiratória é outra complicação possível na malária, e é comumente associada às infecções causadas por *P. falciparum*, embora também possa ocorrer em infecções por *P. vivax* e *P. knowlesi* (WHITE et al., 2014). A patogênese da síndrome respiratória não é total compreendida, mas parece que o sequestro dos eritrócitos parasitados na microcirculação pulmonar e a resposta inflamatória induzida pelo sistema imune do hospedeiro estão envolvidos (TAYLOR et al., 2012).

A anemia é uma das principais complicações associadas à malária causada por *P. vivax* e frequentemente está relacionada a recaídas ou

infecções crônicas devido à resistência de algumas cepas ao tratamento (WHITE et al., 2014). Como o *P. vivax* infecta preferencialmente os reticulócitos, a presença contínua do parasito pode destruir a maioria destas células impedindo a renovação da população de eritrócitos, o que leva ao quadro de anemia acentuada dentro de alguns meses (NAING et al., 2014).

1.1.4 Tratamento e Profilaxia

A malária é uma doença tratável e quando o tratamento é administrado de maneira correta as chances de curas são elevadas. O objetivo primário do tratamento visa a eliminação completa do parasito da corrente sanguínea e a prevenção de complicações e mortes. De modo geral o tratamento depende da espécie de plasmódio envolvida e da presença ou não de complicações (WHO, 2015).

Nos casos de malária não complicada causada por *P. falciparum* e *P. knowlesi*, a recomendação da Organização Mundial da Saúde é o uso de combinações terapêuticas à base de artemisinina – ACTs (Sigla do inglês, “artemisinin-based combination therapies”). O uso combinado de dois princípios ativos com mecanismos de ação diferentes faz das ACTs, hoje, o antimalárico mais eficaz disponível no mercado (WHO, 2016). Nos casos de malária não complicada causada por *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*, a cloroquina ainda é o tratamento de primeira escolha, contudo, tem sido descrito algumas cepas de *P. vivax* resistentes a esta droga (ASHLEY e PHYO, 2018). O uso de primaquina via oral é recomendado associado à cloroquina nos casos de infecções causadas por *P. vivax* e *P. ovale*, na intenção de prevenir as recaídas típicas destas espécies (WHO, 2014). O tratamento dos casos de malária complicada é feito através da administração intramuscular ou intravenosa de artesunato injetável, seguida de um tratamento à base de ACTs assim que o paciente estiver apto a tomar medicamento via oral (WHO, 2014).

As estratégias para a erradicação e o controle da malária geralmente estão focadas na prevenção por meio de redução da população de vetores ou na proteção de grupos de alto risco, como por exemplo, mulheres durante o período gestacional e crianças menores de 5 anos de idade. A maioria dos

programas nacionais de prevenção da malária utiliza campanhas de distribuição em massa de redes mosquiteiras tratadas com inseticida – ITNs (Sigla do inglês, “Insecticide-treated mosquito nets”). Nos últimos quinze anos, mais de 660 mil casos de malária foram evitados na África subsariana e cerca de 73% destes casos foram atribuídos à distribuição de ITNs (WHO, 2015). A borrifação intradomiciliar com inseticidas com efeito residual – IRS (Sigla do inglês, “Indoor residual spraying”) foi a principal estratégia da campanha global de erradicação da malária que resultou na eliminação da malária em muitos países e na redução em outros (WHO, 2015).

A quimioprofilaxia é indicada em mulheres grávidas após o terceiro trimestre de gestação que visitem países de alto risco de infecção. Na África subsariana, a maioria dos países empregam o uso de Tratamento Preventivo Intermitente – IPT (Sigla do inglês, “Intermittent Preventive Treatment”) em gestantes com o uso de pirimetamina sulfadoxina (WHO, 2017). No Brasil, a quimioprofilaxia não é recomendada devido à baixa incidência parasitária anual, à ampla distribuição da rede de diagnóstico e tratamento para malária e ao predomínio de *P. vivax* em toda a área endêmica, sendo que a eficácia da quimioprofilaxia para esta espécie de *Plasmodium* é baixa (BRASIL, 2008).

Uma vacina representa um avanço no controle e prevenção contra malária. Atualmente, RTS,S/AS01 (chamada “RTS,S”) é a mais importante e avançada vacina contra malária. Estudos clínicos demonstram que a vacina é capaz de proteger crianças tanto de malária clínica como também das complicações na malária. Porém, a eficácia de proteção varia entre 20 a 30% dependendo da idade (AGNANDJI et al., 2011; WHO, 2016).

1.1.5 Modelos de Malária Murina

Para o desenvolvimento de vacinas e novas estratégias terapêuticas é indiscutível a importância de modelos animais para estudos pré-clínicos. Além disso, embora existam diferenças entre os plasmódios de humanos e roedores no nível celular e genômico; não deixa de ser claro que grande parte dos mecanismos imunológicos envolvidos na resposta imune à malária humana foi inicialmente descrita usando modelos de malária murina. Os plasmódios de

roedores possuem significativa semelhança genética e fenotípica com os plasmódios humanos (WALLIKER, CARTER e MORGAN, 1971). A utilização de modelos murinos nos permite controlar a variabilidade genética do hospedeiro e parasito, bem como variáveis como idade, sexo e meio ambiente. As principais espécies de *Plasmodium* usadas como modelo de malária experimental são: *Plasmodium yoelii*, *Plasmodium berghei* e *Plasmodium chabaudi*.

O *P. chabaudi* é uma espécie não letal em camundongos C57BL/6, que causa parasitemia elevada ao redor de uma semana após a infecção, seguida por baixos níveis do parasito que podem perdurar por mais de dois meses (LI, SEIXAS e LANGHORNE, 2001; LAMB et al., 2006). Esta espécie murina destaca-se como um modelo de malária por produzir uma doença que se assemelha em vários aspectos à causada por *P. vivax* e *P. falciparum* em humanos; apresentando febre, esplenomegalia, sequestro microvascular e indução de infecção crônica. Sendo assim, este modelo é considerado robusto para estudar os mecanismos da resposta imune à malária e sua regulação nas fases aguda e crônica da infecção (LI, SEIXAS e LANGHORNE, 2001; STEPHENS et al., 2012). Vale ressaltar, no entanto, que algumas síndromes associadas à malária humana não são observadas na infecção pelo *P. chabaudi*. Assim, por exemplo, o *P. berghei* é um modelo murino utilizado para o estudo da malária cerebral e placentária (cepa ANKA) em camundongos BALB/c (MARINHO et al., 2009), e a síndrome respiratória é avaliada utilizando essa mesma espécie (cepa ANKA) em camundongos DBA/2 (EPIPHANIO et al., 2010).

1.2 Mecanismos Efetores da Resposta Imune à Malária

A imunidade à malária é difícil de adquirir quer seja via exposição natural ou através de vacinação (SOON e HAQUE, 2018). A aquisição de imunidade à malária em condições naturais ocorre apenas após exposições repetidas ao parasito (MARSH e KINYANJUI, 2006). Ainda assim, a imunidade adquirida é suficiente para manter a parasitemia sub-microscópica e proteger os indivíduos de malária clínica, mas não para erradicação do parasito (MALES, GAYE, e

GARCIA, 2008). Além disso, foi mostrado na malária causada por *P. vivax* que exposições repetidas aos parasitos promovem a imunomodulação, o que previne de complicações da doença (CHAVES et al., 2016).

As células T CD4⁺ têm um papel importante na imunidade contra o plasmódio. Durante a fase eritrocítica, a produção de IFN- γ pelas células T_{H1} auxilia no controle dos merozoítas e eritrócitos infectados, tanto em camundongos quanto em humanos, promovendo a ativação de células fagocíticas (PEREZ-MAZLIAH e LANGHORNE, 2015). As células T CD4⁺ também são importantes no modelo experimental de malária causada pelo *P. yoelii*, por cooperar na ativação de linfócitos T CD8⁺ específicos (CARVALHO et al., 2002). As células T CD8⁺ produtoras de IFN- γ exercem um papel fundamental na defesa do hospedeiro na fase pré-eritrocítica da malária, pois são capazes de eliminar os hepatócitos parasitados (BELACHEW, 2018).

As células T_{H2} foram primeiramente descritas durante a infecção por *P. falciparum* e *P. chabaudi*, como sendo importantes para controlar a fase crônica da doença, pois auxiliariam as células B na produção de anticorpos por meio da produção de IL-4 (LANGHORNE et al., 1989; TROYE-BLOMBERG et al., 1990). Porém, atualmente, estes mesmos autores acreditam que as células T_{H2} não são importantes para ajudar as células B na produção de anticorpos, um papel que foi atribuído a uma população especializada de células T CD4⁺ como veremos a seguir (PEREZ-MAZLIAH e LANGHORNE, 2015).

No primeiro contato com o antígeno, as células B proliferam e diferenciam rapidamente em plasmócitos que produzem anticorpos. Estes anticorpos produzidos são de baixa afinidade e a maioria das células B ativadas acaba morrendo por apoptose (SMITH et al., 1996). Uma pequena parcela destas células migra para os folículos linfóides secundários, onde dão início à formação do centro germinativo. No centro germinativo, estas células passam por um processo de mudança de classe e maturação de afinidade dos anticorpos, que acaba por melhorar consideravelmente a capacidade efetora destas moléculas (MANZ, THIEL e RADBRUCH, 1997).

Estudos recentes demonstram a complexidade do processo de diferenciação das células T CD4⁺ durante o estágio sanguíneo do parasitismo pelos

plasmódios, com o desenvolvimento de células T_{r1} e T_{H17} que diferem do modelo original bifásico T_{H1}/T_{H2} (SOON e HAQUE, 2018). Atualmente, com a identificação de novas subpopulações de células T $CD4^+$, o simples paradigma T_{H1}/T_{H2} não é suficiente para explicar a complexidade de ativação das células T na malária (PEREZ-MAZLIAH e LANGHORNE, 2015). Mais recentemente uma nova população de células T $CD4^+$ produtoras de IL-21 foi descrita (SCHAERLI et al., 2000; BREITFELD et al., 2000). As células T auxiliares foliculares - T_{FH} (do inglês, “follicular helper T cells”) são uma nova subpopulação de células T auxiliares especializadas em direcionar as respostas de células B (CROTTY, 2011). Vários estudos recentes mostram que as células T_{FH} têm um papel central na proteção contra a malária (OBENG-ADJEI et al., 2015; PÉREZ-MAZLIAH et al., 2015 e 2017; FIGUEIREDO et al., 2017).

1.2.1 Células T_{FH} e Malária

A produção de anticorpos contra a maioria dos antígenos requer interação entre as células B e células T auxiliares cognatas (MA et al., 2012). As células T_{FH} são essenciais para a formação do centro germinativo, maturação de afinidade dos anticorpos e geração de células B de memória (CROTTY, 2014). As células T_{FH} foram descritas pela primeira vez no ano 2000 como uma subpopulação de células T $CD4^+$ presente nas tonsilas humanas que expressam o receptor de quimiocina C-X-C tipo 5 - CXCR5 (Sigla do inglês, “C-X-C chemokine receptor type 5”) (SCHAERLI et al., 2000; BREITFELD et al., 2000).

Além do CXCR5, várias outras moléculas são associadas ao perfil T_{FH} . As células T_{FH} expressam altos níveis da proteína de morte celular programada 1 - PD-1 (Sigla do inglês, “Programmed cell death-1”) (LOCCI et al., 2013), co-estimulador de células T induzível - ICOS (Sigla do inglês, “inducible costimulator”), (CROTTY, 2011) e CD40 ligante - CD40L (do inglês, “CD40 ligand”) (VAN ESSEN, KIKUTANI e GRAY, 1995). Estas moléculas se ligam em PD1L, ICOSL e CD40, respectivamente. Em camundongos, as células T_{FH} do centro germinativo podem ser distinguidas de seus precursores com base na expressão das moléculas de superfície. As células T_{FH} do centro germinativo

apresentam maior expressão de CXCR5 e PD1 em comparação com as células T_{FH} situadas fora desta região (UENO, BANCHEREAU e VINUESA, 2015).

Muitas das funções desempenhadas pelas células T_{FH} estão relacionadas com os marcadores de superfície expressos. O CXCR5, por exemplo, permite a migração das células T_{FH} para a zona de células B dentro dos folículos linfoides. O CD40L presente na superfície das células T_{FH} interagem com CD40 presente nas células B e estimula a diferenciação de células B e a mudança de classe de anticorpos (ARMITAGE et al., 1992). Além disso, as células T_{FH} podem desempenhar sua função de auxiliar as células B por meio da secreção de citocinas. A IL-21 secretada pelas células T_{FH} promove a diferenciação dos linfócitos B e a mudança de classe do anticorpo (OZAKI et al., 2004; PÈNE et al., 2004).

Outras moléculas usadas como marcadores de células T_{FH} não estão diretamente relacionadas à função exercida por essas células, mas sim ao programa de diferenciação celular. A molécula ICOS, por exemplo, contribui para a geração de células T_{FH} em camundongos (BOSSALLER et al., 2006) e humanos (CHOI et al., 2011). A proteína 6 do linfoma de células B - Bcl6 (Sigla do inglês, "B-cell lymphoma 6 protein"), um membro da família de repressores transcricionais que foi primeiramente identificado como um fator de transcrição regulador das células B do centro germinativo (CATTORETTI et al., 1995), é a principal molécula reguladora da diferenciação das células T_{FH} (JOHNSTON et al., 2009).

Recentemente, estudos em camundongos e em humanos têm demonstrado que as células T_{FH} presentes nos órgãos linfoides são compostas por tipos celulares que apresentam características fenotípicas, funcionais e localização distintas (UENO, BANCHEREAU e VINUESA, 2015). A origem das células T_{FH} não se restringe às células T $CD4^+$ "naive" e há algumas evidências que as células T_{H1} , T_{H2} , T_{H17} e T_{reg} podem adquirir um fenótipo T_{FH} em certas circunstâncias (CROTTY, 2011). Além disso, o controle do número de células T_{FH} parece ser necessário para a manutenção da tolerância aos antígenos próprios. Recentemente, uma população de células T regulatórias ($Foxp3^+$) que expressa CXCR5, PD1, Bcl6 e ICOS foi caracterizada (SAGE et al., 2015; SAGE e SHARPE, 2015). Estas células T folicular regulatória (T_{FR}) suprimem

as células T_{FH} *in vitro* e limitam seu número e o de células B no centro germinativo *in vivo* (LINTERMAN et al., 2012), modulando a diferenciação de plasmócitos, a mudança de classe de anticorpo e a maturação de afinidade (VACCARI e FRANCHINI, 2018). Estudos recentes têm mostrado ainda a existência de células T_{FH} de memória circulantes no sangue periférico em humanos. As células T_{FH} circulantes são um grupo heterogêneo de células que compreendem pelo menos três populações distintas: T_{H1} - like, T_{H2} - like e T_{H17} - like (MA e PHAN, 2017). Estas células diferem das células T_{FH} efectoras e de outras células T de memória, sendo caracterizadas pelo fenótipo $CCR7^+IL-7R\alpha^+CD62L^+CXCR5^+PD-1^{low}/Bcl6^{low}/$ (HALE et al., 2013; WEBER, FUHRMANN e HUTLOFF, 2012). A existência de células T_{FH} circulantes pode ser importante para geração de memória em algumas infecções como a pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV (Sigla do inglês, “Human Immunodeficiency Virus”) e a malária.

Evidências obtidas em modelos de malária murina demonstraram que as células T_{FH} são induzidas tanto nas infecções com *P. chabaudi* (PÉREZ-MAZLIAH et al., 2015) quanto *P. yoelii* (ZANDER et al., 2015). Além disso, células T_{FH} funcionais parecem ser necessárias para a produção de anticorpos eficientes durante a infecção com modelo de malária não letal, no qual IL-21 desempenha um papel importante neste processo (PÉREZ-MAZLIAH et al., 2015). Um estudo recente revelou ainda que a infecção com *P. berghei* ANKA prejudica a formação do centro germinativo no baço e compromete a diferenciação de células T_{FH} madura a partir de precursores (RYG-CORNEJO et al., 2016). Embora estes estudos em modelos experimentais sugiram um papel das células T_{FH} no controle do parasito na malária, o mecanismo pelo qual o *Plasmodium* modula a resposta de células T_{FH} e assim a imunidade humoral permanece em aberto (HANSEN et al., 2017).

Em áreas endêmicas de malária, indivíduos com infecções agudas por *P. falciparum* apresentam células T_{FH} circulantes com características fenotípicas e funcionais compatíveis com precursores T_{FH} em camundongos e apresentam baixa capacidade em fornecer ajuda às células B (OBENG-ADJEI et al., 2015). Na malária causada por *P. vivax* também já foi observada a presença de células T_{FH} circulantes que em experimentos *ex vivo* demonstraram ser

eficientes em fornecer ajuda as células B na produção de anticorpos, mas a quantidade de células T_{FH} circulantes parece estar relacionada com o número de infecções prévias (FIGUEIREDO et al., 2017).

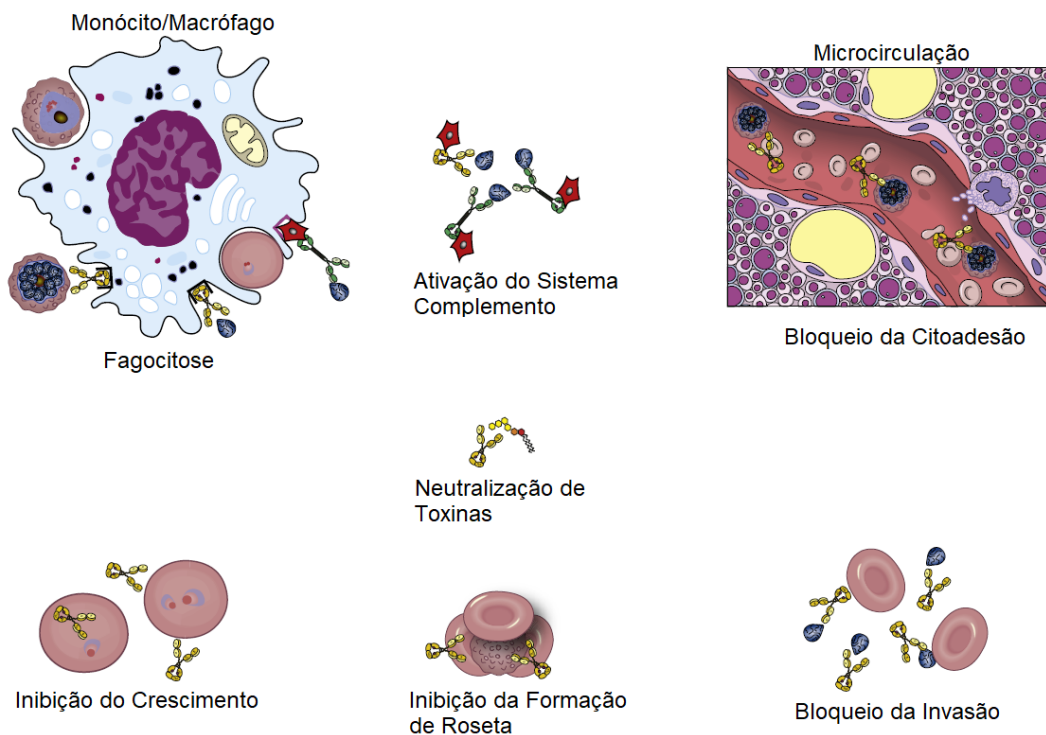
1.2.2 Anticorpos na Malária

Evidências obtidas a partir da análise de indivíduos que vivem em áreas endêmicas e modelos experimentais demonstram que a exposição ao plasmódio é capaz de induzir a resposta humoral contra antígenos da fase eritrocítica do parasito, enquanto as formas do ciclo pré-eritrocítico são pouco imunogênicas em condições naturais (HVIID, BARFOD e FOWKES, 2015). Ainda assim, anticorpos monoclonais humanos que reconhecem a proteína circumesporozoíto – CSP (Sigla do inglês, “circumsporozoite protein”) são capazes de conferir proteção estéril contra o *P. falciparum in vivo*, provavelmente pela neutralização da motilidade dos esporozoítos na pele e também pela inibição da clivagem da proteína limitando a invasão dos hepatócitos (KISALU et al., 2018). De fato, a vacina em estágio de desenvolvimento mais avançado contra a malária, denominada RTS,S, tem como princípio base a geração de anticorpos contra domínios conservados da CSP de *P. falciparum* (WARDEMANN e MURUGAN, 2018). Porém, como foi mencionado anteriormente a vacina RTS,S induz proteção apenas parcial, evidenciando a capacidade destes parasitos de escapar dos mecanismos efetores da resposta imune (AGNANDJI et al., 2011; WHO, 2016).

Os anticorpos contra os merozoítos livres desempenham um papel importante na imunidade adquirida, prevenindo ou reduzindo a replicação do parasito no sangue e a progressão da doença (MCCALLUM et al., 2016). Estes anticorpos podem exercer vários mecanismos efetores diferentes incluindo: a inibição da invasão dos eritrócitos pelos merozoítos (EGAN et al., 1999), a fagocitose dependente de anticorpo (OSIER et al., 2014) e a ativação do sistema complemento (BOYLE et al., 2015). Os anticorpos IgG1 e IgG3 em humanos e IgG2a em camundongos, que interagem com alta afinidade com receptores de Fc, apresentam maior atividade protetora na malária (CAVINATO et al., 2001; KANA et al., 2017; PERRAUT et al., 2017).

As proteínas de superfície do merozoíto – MSPs (Sigla do inglês, “Merozoite Surface Proteins”) estão envolvidas no processo de invasão dos eritrócitos e anticorpos produzidos naturalmente contra estas proteínas são detectados em indivíduos com malária (HEALER, CHIU e HANSEN, 2018). Anticorpos contra a Proteína de Superfície do Merozoíto 1 (MSP1), notadamente o fragmento C terminal 19 (MSP1₁₉) podem aglutinar os merozoítos impedindo a invasão de novos eritrócitos (GILSON et al., 2008).

Anticorpos funcionais contra os eritrócitos infectados tem como alvo principal proteínas expressas na superfície dos eritrócitos, tais como PfEMP1. Estes anticorpos exibem propriedades funcionais que incluem: inibição da adesão de eritrócitos infectados aos receptores endoteliais, bloqueando o sequestro de eritrócitos parasitados na microcirculação vascular; bloqueio da adesão dos eritrócitos infectados aos receptores da placenta; inibição da formação das rosetas e fagocitose dos eritrócitos parasitados (TEO et al., 2016). A ilustração 3 mostra uma representação dos principais mecanismos efetores dos anticorpos na malária. Os anticorpos também podem neutralizar toxinas do parasito, contribuindo para a redução da patologia (BELACHEW, 2018).



Fonte: adaptado de Teo et al., 2016.

Ilustração 3. Mecanismos efetores dos anticorpos na malária.

Vale ressaltar ainda que vacinas que visam o bloqueio da transmissão da malária se baseiam na geração de anticorpos contra os gametócitos (gametas feminino e masculino) presentes no sangue. Por exemplo, anticorpos anti-fs47, uma proteína expressa na superfície dos gametas femininos, parecem ser capazes de bloquear a fertilização de *P. falciparum* em *Anopheles gambiae* (CANEPA et al., 2018).

1.3 Receptores Purinérgicos e o Sistema Imune

A principal característica de um sistema homeostático é a habilidade de responder rapidamente a qualquer sinal de estresse que pode representar a presença de ameaça de origem endógena ou exógena (DI VIRGILIO e VUERICH, 2015). Partindo desse pressuposto, a teoria do dano trouxe a visão de que o sistema imunológico estaria mais preocupado em responder a sinais de perigo do que o próprio e não próprio, anteriormente estabelecido

(MATZINGER, 2002). Em consonância com essa teoria, o Padrão Molecular Associado ao Dano – DAMP (Sigla do inglês, “Damage Associated Molecular Pattern”) inclui moléculas liberadas de células infectadas ou tecidos injuriados que são reconhecidas pelo sistema imunológico e ativam a resposta inflamatória ou de reparo (ADINOLFI et al., 2018). Várias moléculas podem atuar como DAMP dependendo da circunstância, tais como os nucleotídeos de purina (DI VIRGILIO et al., 2017).

Os receptores purinérgicos reconhecem adenosina trifosfato – ATP (Sigla do inglês, “adenosine triphosphate”) e uracil trifosfato – UTP (Sigla do inglês, “uracil triphosphate”) extracelular e alguns de seus produtos de degradação. Atualmente existem dezenove tipos destes receptores descritos; incluindo quatro receptores do subtipo P1 que reconhecem adenosina, oito receptores do subtipo P2Y que reconhecem ATP, ADP, UTP, UDP e UDP-glicose e sete receptores do subtipo P2X que reconhecem principalmente ATP (JUNGER, 2011).

Os receptores da família P2X são expressos em várias células do sistema imune tanto em camundongos quanto em humanos, porém com poucas exceções suas funções são desconhecidas (DI VIRGILIO et al., 2017). O receptor P2X1 tem sido implicado na proliferação e na regulação do metabolismo de linfócitos T (LEDDEROSE et al., 2016). O receptor P2X4 parece estar envolvido nas respostas de células T $\gamma\delta$ (WOEHRLE et al., 2010). A função do receptor P2X5 nas células imunes ainda não foi estabelecida, porém aumento da expressão deste receptor em células T humanas ativadas já foi observado (ABRAMOWSKI et al., 2014). O receptor P2X6 não é encontrado em células do sistema imune (DI VIRGILIO, SARTI e GRASSI, 2018). O receptor P2X7 (P2X7R) é o único membro da família P2X que possui um papel relativamente mais bem estabelecido nas repostas imunológicas (DI VIRGILIO et al., 2017). Este receptor era conhecido anteriormente como P2Z e foi primeiramente caracterizado em mastócitos de ratos e chamado de receptor de ATP (COCKCROFT e GOMPERTS, 1980).

O ATP normalmente está presente em baixas concentrações no meio extracelular. Em situações de dano tecidual o ATP é liberado e pode ser reconhecido pelos receptores purinérgicos. O ATP também pode ser liberado

para o meio extracelular durante o processo de ativação celular. Dependendo da concentração, o ATP pode atuar como imunossupressor ou imunoestimulador (DI VIRGILIO e VUERICH, 2015). Em tecidos saudáveis a concentração de ATP no interstício é extremamente baixa, na ordem de nanomolar (nM), porém em sítios inflamados esta concentração pode chegar à ordem de micromolar (μM). A tabela 1 mostra os receptores P2X, seus ligantes e os principais efeitos gerados. Dentre os receptores P2X, o P2X7R é o que necessita de maior quantidade de ATP para ser ativado e o único capaz de levar à formação de poros na membrana celular em resposta ao ATP. Portanto, é provável que em condições fisiológicas a concentração de ATP extracelular não seja suficiente para ativar o P2X7R, mas no curso de uma resposta inflamatória ou em situações em que haja dano tecidual com altas concentrações de ATP extracelular este receptor possa a ser ativado (DI VIRGILIO et al., 2018).

Tabela 1. Principais subtipos de receptores P2X.

RECEPTOR	LIGANTE	AFINIDADE DE LIGAÇÃO (μM)	PRINCIPAL EVENTO
<i>P2X1</i>	ATP	0.05–1	Influxo de Ca^{2+} e Na^+
<i>P2X2</i>	ATP	1–30	Influxo de Ca^{2+}
<i>P2X3</i>	ATP	0.3–1	Influxo de Cátion
<i>P2X4</i>	ATP	1–10	Influxo de Ca^{2+}
<i>P2X5</i>	ATP	1–10	Influxo de íon
<i>P2X6</i>	ATP	1–12	Influxo de íon
<i>P2X7</i>	ATP	>100	Influxo de cátion e formação de poro

Fonte: adaptado de Junger, 2011.

1.3.1 A Importância do P2X7R no Sistema Imune

O P2X7R é uma molécula de membrana trimérica do tipo canal seletivo de íons que, em resposta ao ATP, permite o fluxo de cátions monovalentes (Na^+ , K^+) e bivalentes (Ca^{2+}) (COCKCROFT e GOMPERTS, 1980.). Porém, em altas concentrações de ATP é capaz de formar poros não seletivos na membrana de vários tipos celulares, incluindo as células do sistema imune, que permitem o influxo de moléculas grandes de até 900 Da como o brometo de etídio (HABERMACHER et al., 2015). A formação destes poros parece estar associada à presença de uma longa cauda carboxi-terminal de 293 aminoácidos, que distingue o P2X7R de outros membros da família de receptores P2X (DI VIRGILIO, SARTI e GRASSI, 2018).

No sistema imune inato, o P2X7R está envolvido na quimiotaxia e degranulação de neutrófilos, bem como, na ativação do inflamassoma NLRP3 e consequente maturação e liberação de IL-1 β e IL-18 (CEKIC e LINDEN, 2016). Em macrófagos, o P2X7R desencadeia múltiplos efeitos pró-inflamatórios sendo o mais importante deles a ativação do inflamassoma NLRP3 (DI VIRGILIO, SARTI e GRASSI, 2018). Devido a este papel central no processo inflamatório, o P2X7R tem sido visto com um potencial alvo terapêutico. Estudos usando antagonista de P2X7R ou camundongos nocaute demonstraram que a deleção ou bloqueio desse receptor em modelo experimental reduz a inflamação, por atenuar a ativação do inflamossoma, produção de IL-1 β , IFN- γ , TNF α e IL-17A (WANG et al., 2015; GALAM et al., 2016). Achados recentes mostram também que a ativação do inflamassoma NLRP3 mediada pelo P2X7R inibe a proliferação do *Toxoplasma gondii* em células epiteliais do intestino delgado humano *in vitro* (QUAN et al., 2018). Além disso, vários estudos indicam o papel do P2X7R na proteção contra patógenos intracelulares, tais como: micobactéria, clamídia e *Leishmania*, provavelmente por facilitar a fusão do fagossoma com o lisossoma, a aceleração da acidificação do vacúolo parasitário e a geração de espécies reativas de oxigênio (MOLLOY, LAOCHUMROONVORAPONG e KAPLAN, 1994; COUTINHO-SILVA et al., 2003; CHAVES et al., 2009).

Um número crescente de evidências indicam ainda que o P2X7R está envolvido na ativação, diferenciação e regulação das células T (RISSIEK et al.,

2015). Estudos em modelos experimentais têm demonstrado a importância do P2X7R em vários aspectos da biologia das células T, incluindo: ativação celular, proliferação, produção de citocinas e morte celular. Além disso, vários subtipos de células T apresentam níveis elevados de expressão do P2X7R, tais como: células T regulatórias, células NKT e células T_{FH} (ASWAD, KAWAMURA e DENNERT, 2005; KAWAMURA et al., 2006; PROIETTI et al., 2014). De fato, dentre as subpopulações de células T, as células T_{FH}, são as que mais expressam o P2X7R. Além disso, dentre os receptores P2X, as células T_{FH} expressam quase que exclusivamente o P2X7R (PROIETTI et al., 2014). A expressão de P2X7R nas células T_{FH} das placas de Peyer controla a população de células T_{FH} mediante apoptose induzida por ATP, o que favorece a tolerância imunológica à microbiota intestinal (PROIETTI et al., 2014).

Recentemente, nosso grupo de pesquisa demonstrou a importância do P2X7R na proteção contra o *P. chabaudi*, observando que camundongos deficientes em P2X7R são mais susceptíveis à malária devido a redução da população de células T_{H1}. Durante o estágio sanguíneo da malária, o P2X7R expresso nas células T CD4⁺ é ativado promovendo a imunidade protetora contra o *P. chabaudi* via expressão do fator de transcrição T-bet e secreção de IFN- γ . A deficiência de P2X7R nas células T CD4⁺ prejudica a diferenciação de células T_{H1}, promovendo a expressão de Bcl6 e consequente diferenciação para o perfil T_{FH} que aumenta a produção de anticorpos anti-plasmódio. No entanto, apesar do aumento nos níveis de anticorpos, a perda de P2X7R associada ao desbalanço T_{H1}/T_{FH} leva a uma maior parasitemia durante a fase crônica da infecção, sugerindo que P2X7R é necessário para o desenvolvimento da reposta imune celular adquirida contra *P. chabaudi* (SALLES, 2016; SALLES et al., 2017). Contudo, pouco se sabe sobre a função deste receptor na regulação das células T_{FH} na malária, que pode estar relacionada à grande susceptibilidade desta população celular à morte celular induzida pelo ATP.

1.3.2 Polimorfismos no Gene *P2RX7* Humano

O gene que codifica o P2X7R (*P2RX7*) é encontrado em pelo menos 55 espécies, mas o número de espécies que têm sido estudadas é bem menor. No homem, o gene *P2RX7* foi primeiramente descrito e está localizado no cromossoma 12q24, sendo composto por 13 éxons (SLUYTER, 2017).

Polimorfismos de nucleotídeo único – SNPs (Sigla do inglês, “single nucleotide polymorphisms”) são mutações genéticas que ocorrem em uma única base do DNA que diferem da base comumente presente na mesma posição do genoma da população. Os SNPs podem ocorrer em regiões codificadoras e não codificadoras, sendo que no primeiro caso podem ou não alterar a sequência de aminoácidos da proteína (SEAL et al., 2014). O gene *P2RX7* humano é altamente polimórfico e apresenta 686 SNPs, mas a maioria estão em regiões não codificadoras ou são sinônimos. Existem pelo menos 28 SNPs não sinônimos, dos quais apenas 16 têm efeitos conhecidos descritos sobre a função do P2X7R (SLUYTER e STOKES, 2011).

Mutações no gene *P2RX7* humano podem mudar a expressão da proteína ou sua funcionalidade, interferindo no tráfego intracelular do receptor, na ligação ao ATP, na formação do canal seletivo de íons ou na formação dos poros não seletivo na membrana, gerando fenótipos de perda ou ganho de função (KAMBUR et al., 2018). O mais bem caracterizado SNP de perda de função é o rs3751143 que ocorre na posição 1513 e leva à substituição do ácido glutâmico pela alanina na posição 496 (Glu496Ala). Em estudo *ex vivo*, células de indivíduos com Glu496Ala apresentaram maior resistência à morte celular induzida por altas concentrações extracelulares de ATP (WESSELIUS et al., 2012). Frequentemente, indivíduos que possuem a variante genética rs3751143 apresentam maior susceptibilidade à tuberculose em várias populações diferentes como, por exemplo, caucasianos russos, mestiços mexicanos, australianos e turcos (SLUYTER e STOKES, 2011). Outro SNP de perda de função que altera a sequência da proteína é o rs2230911, no qual ocorre uma mudança de treonina para serina na posição 357 (Thr357Ser), e está relacionado com incapacidade na formação de poros após estímulo com ATP (GONG e CHEN, 2015; TAO et al., 2017). Este SNP também prejudica a indução de morte celular mediada por altas concentrações de ATP em

macrófagos (SLUYTER e STOKES, 2011). Além disso, SNPs no gene que codifica o *P2RX7* têm sido associados à maior susceptibilidade a diversas condições como apresentado na tabela 2.

Tabela 2. Principais Polimorfismos de Nucleotídeo Único do Gene *P2RX7*.

NÚMERO rs	NUCLEOTÍDEO MUDADO	CONDIÇÕES RELACIONADAS
rs17525809	370T>V	Esclerose Múltipla;
rs28360447	474G>A	Osteoporose;
rs208294	489C>T	Esclerose Múltipla, sepse e dor crônica;
rs7958311	835G>A	Dor crônica;
rs28360457	946G>A	Osteoporose;
rs1718119	1068G>A	Osteoporose, ansiedade e toxoplasmose;
rs2230911	1096C>G	Osteoporose;
rs2230912	1405A>G	Osteoporose, sepse e depressão;
rs3751143	1513A>C	Osteoporose, tuberculose e risco cardiovascular;
rs1653624	1729T>A	Osteoporose.

Fonte: adaptado de Caseley et al., 2014.

6. CONCLUSÃO

Nossos achados contribuem para a compreensão do papel do P2X7R no controle da população de células T_{FH} esplênica de camundongos e na geração de anticorpos específicos de alta afinidade durante a infecção pelo *P. chabaudi* e *P. vivax*. Nossos resultados mostraram que a expressão do P2X7R é importante para o processo de morte celular das células T_{FH}, contribuindo para o acúmulo destas células na ausência do receptor e que a ausência da sinalização pelo P2X7R contribui para produção de anticorpos específicos de alta afinidade, tanto na malária causada por *P. chabaudi*, quanto por *P. vivax*. Estes resultados vislumbram possíveis aplicações de antagonistas de P2X7R para uso terapêutico ou como adjuvante no desenvolvimento de vacinas.

7. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMOWSKI, P.; OGRODOWCZYK, C.; MARTIN, R.; PONGS. A truncation variant of the cation channel P2RX5 is upregulated during T cell activation.

PLoS One, v.9, n.9, p.1-9, set., 2014.

ADINOLFI, E.; GIULIANI, A.L.; DE MARCHI, E.; PEGORARO, A.; ORIOLI, E.; DI VIRGILIO, F. The P2X7 receptor: a main player in inflammation.

Biochemical Pharmacology, v.151, n.1, p.234-244, mai., 2018.

AGNANDJI, S.T.; LELL, B.; SOULANOUDJINGAR, S.S.; FERNANDES, J.F.; ABOSSOLO, B.P.; CONZELMANN, C.; METHOGO, B.G.; DOUCKA, Y.; FLAMEN, A.; MORDMÜLLER, B.; ISSIFOU, S.; KREMSNER, P.G.; SACARLAL, J.; AIDE, P.; LANASPA, M.; APONTE, J.J.; NHAMUAVE, A.; QUELHAS, D.; BASSAT, Q.; MANDJATE, S.; MACETE, E.; ALONSO, P.; ABDULLA, S.; SALIM, N.; JUMA, O.; SHOMARI, M.; SHUBIS, K.; MACHERA, F.; HAMAD, A.S.; MINJA, R.; MTORO, A.; SYKES, A.; AHMED, S.; URASSA, A.M.; ALI, A.M.; MWANGOKA, G.; TANNER, M.; TINTO, H.; D'ALESSANDRO, U.; SORGHO, H.; VALEA, I.; TAHITA, M.C.; KABORÉ, W.; OUÉDRAOGO, S.; SANDRINE, Y.; GUIGUEMDÉ, R.T.; OUÉDRAOGO, J.B.; HAMEL, M.J.; KARIUKI, S.; ODERO, C.; ONEKO, M.; OTIENO, K.; AWINO, N.; OMOTO, J.; WILLIAMSON, J.; MUTURI-KIOI, V.; LASERSON, K.F.; SLUTSKER, L.; OTIENO, W.; OTIENO, L.; NEKOYE, O.; GONDI, S.; OTIENO, A.; OGUTU, B.; WASUNA, R.; OWIRA, V.; JONES, D.; ONYANGO, A.A.; NJUGUNA, P.; CHILENGI, R.; AKOO, P.; KERUBO, C.; GITAKA, J.; MAINGI, C.; LANG, T.; OLOTU, A.; TSOFA, B.; BEJON, P.; PESHU, N.; MARSH, K.; OWUSU-AGYEI, S.; ASANTE, K.P.; OSEI-KWAKYE, K.; BOAHEN, O.; AYAMBA, S.; KAYAN, K.; OWUSU-OFORI, R.; DOSOO, D.; ASANTE, I.; ADJEI, G.; ADJEI, G.; CHANDRAMOHAN, D.; GREENWOOD, B.; LUSINGU, J.; GESASE, S.; MALABEJA, A.; ABDUL, O.; KILAVO, H.; MAHENDE, C.; LIHELUKA, E.; LEMNGE, M.; THEANDER, T.; DRAKELEY, C.; ANSONG, D.; AGBENYEGA, T.; ADJEI, S.; BOATENG, H.O.; RETTIG, T.; BAWA, J.; SYLVERKEN, J.; SAMBIAN, D.; AGYEKUM, A.; OWUSU, L.; MARTINSON, F.; HOFFMAN, I.; MVALO, T.; KAMTHUNZI, P.; NKOMO, R.; MSIKA, A.; JUMBE, A.; CHOME, N.; NYAKUIPA, D.; CHINTEDZA, J.; BALLOU, W.R.; BRULS, M.; COHEN, J.; GUERRA, Y.; JONGERT, E.; LAPIERRE, D.; LEACH, A.; LIEVENS, M.; OFORI-ANYINAM, O.; VEKEMANS, J.; CARTER, T.; LEBOULLEUX, D.; LOUCQ, C.; RADFORD, A.; SAVARESE, B.; SCHELLENBERG, D.; SILLMAN, M.; VANSADIA, P. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. **The New England Journal of Medicine**, v.365, n.20, p.1863-1875, nov., 2011.

ANSTEY, N.M.; RUSSELL, B.; YEO, T.W.; PRICE, R.N. The pathophysiology of vivax malaria. **Trends in Parasitology**, v.25, n.5, p.220-227, mai., 2009.

AREESHI, M.Y.; MANDAL, R.K.; DAR, S.; WAHID, M.; KHAN, M.E.; PANDA, A.K.; JAWED, A.; HAQUE, S. P2X7 1513 A>C Polymorphism Confers Increased Risk of Extrapulmonary Tuberculosis: A Meta-analysis of Case-Control Studies. **Current Genomics**, v.17, n.5, p.450-458, abr., 2016.

ARMITAGE, R.J.; FANSLAW, W.C.; STROCKBINE, L.; SATO, T.A.; CLIFFORD, K.N.; MACDUFF, B.M.; ANDERSON, D.M.; GIMPEL, S.D.; DAVIS-SMITH, T.; MALISZEWSKI, C.R. Molecular and biological characterization of a murine ligand for CD40. **Nature**, v. 357, n.6373, p.80-82, mai., 1992.

- ASHLEY, E.A.; PHYO, A.P. Drugs in Development for Malaria. **Drugs**, v.78, n.9, p.861–879, mai., 2018.
- ASWAD, F.; KAWAMURA, H.; DENNERT, G. High sensitivity of CD4+CD25+ regulatory T cells to extracellular metabolites nicotinamide adenine dinucleotide and ATP: a role for P2X7 receptors. **The Journal of Immunology**, v.175, n.5, p.3075-3083, set., 2005.
- AZIZI, M.H.; BAHADORI, M. Brief historical perspectives of malaria in Iran. **Archives of Iranian Medicine**, v.16, n.2, p.131-135, fev., 2013.
- BAIRD, J.K. Evidence and implications of mortality associated with acute *Plasmodium vivax* malaria. **Clinical Microbiology Reviews**, v.26, n.1, p.36-57, jan., 2013.
- BELACHEW, E.B. Immune Response and Evasion Mechanisms of *Plasmodium falciparum* Parasites. **Journal of Immunology Research**, v.2018, n.1, p.1-6, mar., 2018.
- BOSSALLER, L.; BURGER, J.; DRAEGER, R.; GRIMBACHER, B.; KNOTH, R.; PLEBANI, A.; DURANDY, A.; BAUMANN, U.; SCHLESIER, M.; WELCHER, A.A.; PETER, H.H.; WARNATZ, K. ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5+CD4 germinal center Th cells. **The Journal of Immunology**, v.177, n.7, p.4927-4932, out., 2006.
- BOYLE, M.J.; REILING, L.; FENG, G.; LANGER, C.; OSIER, F.H.; ASPELING-JONES, H.; CHENG, Y.S.; STUBBS, J.; TETTEH, K.K.; CONWAY, D.J.; MCCARTHY, J.S.; MULLER, I.; MARSH, K.; ANDERS, R.F.; BEESON, J.G. Human antibodies fix complement to inhibit *Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes and are associated with protection against malaria. **Immunity**, v.42, n.3, p.580-590, mar., 2015.
- BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v.7, n.72, p.248-254, mai., 1976.
- BRAGA, É.M.; FONTES, C.J.F. Malária. In: NEVES, David Pereira et al. **Parasitologia Humana**. 12ª ed. Atheneu, 2011. Cap.17 p.155-176.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes**, 1ª ed. Brasília, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Resumo Epidemiológico 2018**. Disponível em: < <http://portalms.saude.gov.br/> >. Acesso em: 18 jan., 2019.
- BREITFELD, D.; OHL, L.; KREMMER, E.; ELLWART, J.; SALLUSTO, F.; LIPP, M.; FÖRSTER, R. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. **The Journal of Experimental Medicine**, v.192, n.11, p.1545-1552, dez., 2000.
- CANEPA, G.E.; MOLINA-CRUZ, A.; YENKOIDIOK-DOUTI, L.; CALVO, E.; WILLIAMS, A.E.; BURKHARDT, M.; PENG, F.; NARUM, D.; BOULANGER, M.J.; VALENZUELA, J.G.; BARILLAS-MURY, C. Antibody targeting of a specific

- region of Pfs47 blocks *Plasmodium falciparum* malaria transmission. **npj Vaccines**, v.3, n.26, p.1-9, jul., 2018.
- CARVALHO, L.H.; SANO, G.; HAFALLA, J.C.; MORROT, A.; CUROTTO, D.E.; LAFAILLE, M.A.; ZAVALA, F. IL-4-secreting CD4+ T cells are crucial to the development of CD8+ T-cell responses against malaria liver stages. **Nature medicine**, v.8, n.2, p.166-170, fev., 2002.
- CASELEY, E.A.; MUENCH, S.P.; ROGER, S.; MAO, H.J.; BALDWIN, S.A.; JIANG, L.H. Non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the P2X receptor genes: association with diseases, impact on receptor functions and potential use as diagnosis biomarkers. **International Journal of Molecular Sciences**, v.15, n.8, p.13344-13371, jul., 2014.
- CATTORETTI, G.; CHANG, C.C.; CECHOVA, K.; ZHANG, J.; YE, B.H.; FALINI, B.; LOUIE, D.C.; OFFIT, K.; CHAGANTI, R.S.; DALLA-FAVERA, R. BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. **Blood**, v.86, n.1, p.45-53, jul., 1995.
- CAVINATO, R.A.; BASTOS, K.R.; SARDINHA, L.R.; ELIAS, R.M.; ALVAREZ, J.M.; D'IMPÉRIO LIMA, M.R. Susceptibility of the different developmental stages of the asexual (schizogonic) erythrocyte cycle of *Plasmodium chabaudi chabaudi* to hyperimmune serum, immunoglobulin (Ig)G1, IgG2a and F(ab')₂ fragments. **Parasite Immunology**, v.23, n.11, p.587-597, nov., 2001.
- CEKIC, C.; LINDEN, J. Purinergic regulation of the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v.16, n.3, p.177-192, mar., 2016.
- CHAVES, S.P.; TORRES-SANTOS, E.C.; MARQUES, C.; FIGLIUOLO, V.R.; PERSECHINI, P.M.; COUTINHO-SILVA, R.; ROSSI-BERGMANN, B. Modulation of P2X(7) purinergic receptor in macrophages by *Leishmania amazonensis* and its role in parasite elimination. **Microbes and Infection**, v.11, n.10-11, p.842-849, set., 2009.
- CHAVES, Y.O.; DA COSTA, A.G.; PEREIRA, M.L.; DE LACERDA, M.V.; COELHO-DOS-REIS, J.G.; MARTINS-FILHO, O.A.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; MALHEIRO, A.; MONTEIRO, W.M.; ORLANDI, P.P.; MARINHO, C.R.; NOGUEIRA, P.A. Immune response pattern in recurrent *Plasmodium vivax* malária. **Malaria Journal**, v.15, n.1, p.1-13, ago., 2016.
- CHOI, Y.S.; KAGEYAMA, R.; ETO, D.; ESCOBAR, T.C.; JOHNSTON, R.J.; MONTICELLI, L.; LAO, C.; CROTTY, S. ICOS Receptor Instructs T Follicular Helper Cell versus Effector Cell Differentiation via Induction of the Transcriptional Repressor Bcl6. **Immunity**, v.34, n.6, p.932-946, jun., 2011.
- COCKCROFT, S.; GOMPERTS, B.D. The ATP4- receptor of rat mast cells. **Biochemical Journal**, v.188, n.3, p.789-798, jun., 1980.
- COUTINHO-SILVA, R1.; STAHL, L.; RAYMOND, M.N.; JUNGAS, T.; VERBEKE, P.; BURNSTOCK, G.; DARVILLE, T.; OJCIUS, D.M. Inhibition of chlamydial infectious activity due to P2X7R-dependent phospholipase D activation. **Immunity**, v.19, n.3, p.403-412, set., 2003.

COWMAN, A.F.; HEALER, J.; MARAPANA, D.; MARSH, K. Malaria: biology and disease. **Cell**, v.167, n.3, p.610-624, out., 2016.

CROTTY, S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). **Annual Review of Immunology**, v.29, p.621-663, abr., 2011.

CROTTY, S. T Follicular Helper Cell Differentiation, Function, and Roles in Disease. **Immunity**, v.41, n.4, p.529–542, 16 out., 2014.

CSÓKA, B.; NÉMETH, Z.H.; TÖRŐ, G.; IDZKO, M.; ZECH, A.; KOSCSÓ, B.; SPOLARICS, Z.; ANTONIOLI, L.; CSERI, K.; ERDÉLYI, K.; PACHER, P.; HASKÓ, G. Extracellular ATP protects against sepsis through macrophage P2X7 purinergic receptors by enhancing intracellular bacterial killing. **The FASEB Journal**, v.29, n.9, p.3626-3637, set., 2015.

DEL PORTILLO, H.A.; LEVITUS, G.; CAMARGO, L.M.; FERREIRA, M.U.; MERTENS, F. Human IgG responses against the N-terminal region of the Merozoite Surface Protein 1 of *Plasmodium vivax*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.87, Suppl 3, p.77-84, mar., 1992.

DI VIRGILIO, F.; CHIOZZI, P.; FERRARI, D.; FALZONI, S.; SANZ, J.M.; MORELLI, A.; TORBOLI, M.; BOLOGNESI, G.; BARICORDI, O.R. Nucleotide receptors: an emerging family of regulatory molecules in blood cells. **Blood**, v.97, n.3, p.587-600, fev., 2001.

DI VIRGILIO, F.; DAL BEN, D.; SARTI, A.C.; GIULIANI, A.L.; FALZONI, S. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. **Immunity**, v.47, n.1, p.15-31, jul., 2017.

DI VIRGILIO, F.; GIULIANI, A.L.; VULTAGGIO-POMA, V.; FALZONI, S.; SARTI, A.C. Non-nucleotide Agonists Triggering P2X7 Receptor Activation and Pore Formation. **Frontiers in Pharmacology**, v.9, n.39, p.1-10, fev., 2018.

DI VIRGILIO, F.; SARTI, A.C.; GRASSI, F. Modulation of innate and adaptive immunity by P2X ion channels. **Current Opinion in Immunology**, v.52, n.1, p.51-59, jun., 2018.

DI VIRGILIO, F.; VUERICH, M. Purinergic Signaling in the Immune System. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v.191, n.1, p.117–123, set., 2015.

DRAGANOV, D.; GOPALAKRISHNA-PILLAI, S.; CHEN, Y.R.; ZUCKERMAN, N.; MOELLER, S.; WANG, C.; ANN, D.; LEE, P.P. Modulation of P2X4/P2X7/Pannexin-1 sensitivity to extracellular ATP via Ivermectin induces a non-apoptotic and inflammatory form of cancer cell death. **Scientific reports**, v. 5, n.16222, p.1-17, nov., 2015.

EGAN, A.F.; BURGHAUS, P.; DRUILHE, P.; HOLDER, A.A.; RILEY, E.M. Human antibodies to the 19kDa C-terminal fragment of *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein 1 inhibit parasite growth *in vitro*. **Parasite Immunology**, v.21, n.3, p.133-139, mar., 1999.

EPIPHANIO, S.; CAMPOS, M.G.; PAMPLONA, A.; CARAPAU, D.; PENA, A.C.; ATAÍDE, R.; MONTEIRO, C.A.; FÉLIX, N.; COSTA-SILVA, A.; MARINHO, C.R.;

- DIAS, S.; MOTA, M.M. VEGF promotes malaria-associated acute lung injury in mice. **PLOS Pathogens**, v.6, n.5, p.1-10, mai., 2010.
- FALITI, C.E.; GUALTIEROTTI, R.; ROTTOLI, E.; GEROSA, M.; PERRUZZA, L.; ROMAGNANI, A.; PELLEGRINI, G.; DE PONTE CONTI, B.; ROSSI, R.L.; IDZKO, M.; MAZZA, E.M.C.; BICCIATO, S.; TRAGGIAI, E.; MERONI, P.L.; GRASSI, F. P2X7 receptor restrains pathogenic Tfh cell generation in systemic lupus erythematosus. **The Journal of Experimental Medicine**, v.216, n.2, p.317-336, fev., 2019.
- FIGUEIREDO, M.M.; COSTA, P.A.C.; DINIZ, S.Q.; HENRIQUES, P.M.; KANO, F.S.; TADA, M.S.; PEREIRA, D.B.; SOARES, I.S.; MARTINS-FILHO, O.A.; JANKOVIC, D.; GAZZINELLI, R.T.; ANTONELLI, L.R.D.V. T follicular helper cells regulate the activation of B lymphocytes and antibody production during *Plasmodium vivax* infection. **PLOS Pathogens**, v.13, n.7, p.1-23, jul., 2017.
- FRIED, M.; DUFFY, P.E. Malaria during Pregnancy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.7, n.6, p.1-25, jun., 2017.
- GALAM, L.; RAJAN, A.; FAILLA, A.; SOUNDARARAJAN, R.; LOCKEY, R.F.; KOLLIPUTI, N. Deletion of P2X7 attenuates hyperoxia-induced acute lung injury via inflammasome suppression. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v.310, n.6, p.L572-L581, mar., 2016.
- GILSON, P.R.; O'DONNELL, R.A.; NEBL, T.; SANDERS, P.R.; WICKHAM, M.E.; MCELWAIN, T.F.; KONING-WARD, T.F.; CRABB, B.S. MSP1(19) miniproteins can serve as targets for invasion inhibitory antibodies in *Plasmodium falciparum* provided they contain the correct domains for cell surface trafficking. **Molecular Microbiology**, v.68, n.1, p.124-138, abr., 2008.
- GONG, QIONG-YAO; CHEN, YONG. Correlation between P2X7 receptor gene polymorphisms and gout. **Rheumatology international**, v.35, n.8, p.1307-1310, ago., 2015.
- HABERMACHER, C.; DUNNING, K.; CHATAIGNEAU, T.; GRUTTER, T. Molecular structure and function of P2X receptors. **Neuropharmacology**, v.29, n.15, p.1-8, jul., 2015.
- HALE, J.S.; YOUNGBLOOD, B.; LATNER, D.R.; MOHAMMED, A.U.; YE, L.; AKONDY, R.S.; WU, T.; IYER, S.S.; AHMED, R. Distinct memory CD4+ T cells with commitment to T follicular helper- and T helper 1-cell lineages are generated after acute viral infection. **Immunity**, v.38, n.4, p.805-817, abr., 2013.
- HANSEN, D.S.; OBENG-ADJEI, N.; LY, A.; IOANNIDIS, L.J.; CROMPTON, P.D. Emerging concepts in T follicular helper cell responses to malaria. **International Journal for Parasitology**, v.47, n.2-3, p.105-110, fev., 2017.
- HEALER, J.; CHIU, C.Y.; HANSEN, D.S. Mechanisms of naturally acquired immunity to *P. falciparum* and approaches to identify merozoite antigen targets. **Parasitology**, v.145, n.7, p.839-847, jun., 2018.
- HVIID, L.; BARFOD, L.; FOWKES, F. J. I. Trying to Remember: Immunological B Cell Memory to Malaria. **Trends in Parasitology**, v.31, n.3, p.89-94, mar., 2015.

- JOHNSTON, R.J.; POHOLEK, A.C.; DITORO, D.; YUSUF, I.; ETO, D.; BARNETT, B.; DENT, A.L.; CRAFT, J.; CROTTY, S. Bcl6 and Blimp-1 Are Reciprocal and Antagonistic Regulators of T Follicular Helper Cell Differentiation. **Science**, v.325, n.5943, p.1006-1010, ago., 2009.
- JUNGER, W. G. Immune Cell Regulation by Autocrine Purinergic Signalling. **Nature Reviews. Immunology**, v.11, n.3, p.201–212, mar., 2011.
- KAMBUR, O.; KAUNISTO, M.A.; WINSVOLD, B.S.; WILSGAARD, T.; STUBHAUG, A.; ZWART, J.A.; KALSO, E.; NIELSEN, C.S. Genetic variation in P2RX7 and pain tolerance. **Pain**, v.159, n.6, p.1064-1073, jun., 2018.
- KANA, I.H.; ADU, B.; TIENDREBEOGO, R.W.; SINGH, S.K.; DODOO, D.; THEISEN, M. Naturally Acquired Antibodies Target the Glutamate-Rich Protein on Intact Merozoites and Predict Protection Against Febrile Malaria. **The Journal of Infectious Diseases**, v.215, n.4, p.623-630, fev., 2017.
- KAWAMURA, H.; ASWAD, F.; MINAGAWA, M.; GOVINDARAJAN, S.; DENNERT, G. P2X7 receptors regulate NKT cells in autoimmune hepatitis. **The Journal of Immunology**, v.176, n.4, p.2152-2160, fev., 2006.
- KAYAGAKI, N.; STOWE, I.B.; LEE, B.L.; O'ROURKE, K.; ANDERSON, K.; WARMING, S.; CUELLAR, T.; HALEY, B.; ROOSE-GIRMA, M.; PHUNG, Q.T.; LIU, P.S.; LILL, J.R.; LI, H. WU, J.; KUMMERFELD, S.; ZHANG, J.; LEE, W.P.; SNIPAS, S.J.; SALVESEN, G.S.; MORRIS, L.X.; FITZGERALD, L.; ZHANG, Y.; BERTRAM, E.M.; GOODNOW, C.C.; DIXIT, V.M. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. **Nature**, v.526, n.7575, p.666-671, out., 2015.
- KISALU, N.K.; IDRIS, A.H.; WEIDLE, C.; FLORES-GARCIA, Y.; FLYNN, B.J.; SACK, B.K.; MURPHY, S.; SCHÖN, A.; FREIRE, E.; FRANCICA, J.R.; MILLER, A.B.; GREGORY, J.; MARCH, S.; LIAO, H.X.; HAYNES, B.F.; WIEHE, K.; TRAMA, A.M.; SAUNDERS, K.O.; GLADDEN, M.A.; MONROE, A.; BONSIGNORI, M.; KANEKIYO, M.; WHEATLEY, A.K.; MCDERMOTT, A.B.; FARNEY, S.K.; CHUANG, G.Y.; ZHANG, B.; CHAKRAVARTY, S.; KWONG, P.D.; SINNIS, P.; BHATIA, S.N.; KAPPE, S.H.; SIM, K.L.; HOFFMAN, S.L.; ZAVALA, F.; PANCERA, M.; SEDER, R.A. A human monoclonal antibody prevents malaria infection by targeting a new site of vulnerability on the parasite. **Nature Medicine**, v.24, n.4, p.408-416, mai., 2018.
- LAEMMLI, U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v.227, n.5259, p.680-685, ago., 1970.
- LAMB, T.J.; BROWN, D.E.; POTOČNIK, A.J.; LANGHORNE, J. Insights into the immunopathogenesis of malaria using mouse models. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v.8, n. 6, p.1-22, mar., 2006.
- LANGHORNE, J.; GILLARD, S.; SIMON, B.; SLADE, S.; EICHMANN, K. Frequencies of CD4+ T cells reactive with *Plasmodium chabaudi chabaudi*: distinct response kinetics for cells with Th1 and Th2 characteristics during infection. **International Immunology**, v.1, n.4, p.416-424, out., 1989.
- LEDDEROSE, C.; BAO, Y.; LEDDEROSE, S.; WOHRLE, T.; HEINISCH, M.; YIP, L.; ZHANG, J.; ROBSON, S.C.; SHAPIRO, N.I.; JUNGER, W.G.

Mitochondrial Dysfunction, Depleted Purinergic Signaling, and Defective T Cell Vigilance and Immune Defense. **The Journal of Infectious Diseases**, v.213, n.3, p.456-464, fev., 2016.

LEE, A.H.; SYMINGTON, L.S.; FIDOCK, D.A. DNA repair mechanisms and their biological roles in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.78, n.3, p.469-486, set., 2014.

LI, C.; SEIXAS, E.; LANGHORNE, J. Rodent malarias: the mouse as a model for understanding immune responses and pathology induced by the erythrocytic stages of the parasite. **Medical Microbiology and Immunology**, v.3, n.189, p.115-126, abr., 2001.

LINTERMAN, M. A.; PIERSON, W.; LEE, S.K.; KALLIES, A.; KAWAMOTO, S.; RAYNER, T.F.; SRIVASTAVA, M.; DIVEKAR, D.P.; BEATON, L.; HOGAN, J.J.; FAGARASAN, S.; LISTON, A.; SMITH, K.G.; VINUESA, C.G. Foxp3 (+) follicular regulatory T cells control T follicular helper cells and the germinal centre response. **Nature Medicine**, v.17, n.8, p.975–982, jan., 2012.

LOCCI, M.; HAVENAR-DAUGHTON, C.; LANDAIS, E.; WU, J.; KROENKE, M.A.; ARLEHAMN, C.L.; SU, L.F.; CUBAS, R.; DAVIS, M.M.; SETTE, A.; HADDAD, E.K; INTERNATIONAL AIDS VACCINE INITIATIVE PROTOCOL C PRINCIPAL INVESTIGATORS.; POIGNARD, P.; CROTTY, S. Human circulating PD-1+CXCR3-CXCR5+ memory Tfh cells are highly functional and correlate with broadly neutralizing HIV antibody responses. **Immunity**, v.39, n.4, p.758-759, out., 2013.

MA, C.S.; DEENICK, E.K.; BATTEN, M.; TANGYE, S.G. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. **The Journal of Experimental Medicine**, v.209, n.7, p.1241-1253, jul., 2012.

MA, C.S.; PHAN, T.G. Here, there and everywhere: T follicular helper cells on the move. **Immunology**, v.152, n.3, p.382-387, nov., 2017.

MACKENZIE, A.B.; YOUNG, M.T.; ADINOLFI, E.; SURPRENANT, A. Pseudoapoptosis induced by brief activation of ATP-gated P2X7 receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v.280, n.40, p.33968-33976, out., 2005.

MALES, S.; GAYE, O.; GARCIA, A. Long-Term Asymptomatic Carriage of *Plasmodium Falciparum* Protects from Malaria Attacks: A Prospective Study among Senegalese Children. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v.46, n.4, p.516–522, fev., 2008.

MANZ, R. A.; THIEL, A.; RADBRUCH, A. Lifetime of Plasma Cells in the Bone Marrow. **Nature**, v.388, n.6638, p.133–134, jul., 1997.

MARINHO, C.R.; NERES, R.; EPIPHANIO, S.; GONÇALVES, L.A.; CATARINO, M.B.; PENHA-GONÇALVES, C. Recrudescence *Plasmodium berghei* from pregnant mice displays enhanced binding to the placenta and induces protection in multigravida. **PLoS One**, v.4, n.5, p.1-10, mai., 2009.

MARKUS, M.B. Do hypnozoites cause relapse in malaria? **Trends in Parasitology**, v.31, n.6, p.239-245, jun., 2015.

- MARSH, K.; KINYANJUI, S. Immune effector mechanisms in malaria. **Parasite Immunology**, v.28, n.1-2, p.51-60, jan-fev., 2006.
- MATZINGER, P. The danger model: a renewed sense of self. **Science**, v.296, n.5566, p.301-305, abr., 2002.
- MOLLOY A.; LAOCHUMROONVORAPONG, P.; KAPLAN, G. Apoptosis, but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing of intracellular bacillus Calmette-Guérin. **The Journal of Experimental Medicine**, v.80, n.4, p.1499-1509, out., 1994.
- MCCALLUM, F.J.; PERSSON, K.E.; FOWKES, F.J.; REILING, L.; MUGYENYI, C.K.; RICHARDS, J.S.; SIMPSON, J.A.; WILLIAMS, T.N.; GILSON, P.R.; HODDER, A.N.; SANDERS, P.R.; ANDERS, R.F.; NARUM, D.L.; CHITNIS, C.; CRABB, B.S.; MARSH, K.; BEESON, J.G. Differing rates of antibody acquisition to merozoite antigens in malaria: implications for immunity and surveillance. **Journal of Leukocyte Biology**, v.4, n.101, p.913-925, nov., 2016.
- NAING, C.; WHITTAKER, M.A.; NYUNT WAI, V.; MAK, J.W. Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria?: A Systematic review and meta-analysis, **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.8, n.8, p.1-11, ago., 2014.
- OBENG-ADJEI, N.; PORTUGAL, S.; TRAN, T.M.; YAZEW, T.B.; SKINNER, J.; LI, S.; JAIN, A.; FELGNER, P.L.; DOUMBO, O.K.; KAYENTAO, K.; ONGOIBA, A.; TRAORE, B.; CROMPTON, P.D. Circulating Th1-Cell-type Tfh Cells that Exhibit Impaired B Cell Help Are Preferentially Activated during Acute Malaria in Children. **Cell Reports**, v.13, n.2, p.425-439, out., 2015.
- OH, S.; SHIN, J.H.; JANG, E.J.; WON, H.Y.; KIM, H.K.; JEONG, M.G.; KIM, K.; HWANG, E.S. Anti-inflammatory activity of chloroquine and amodiaquine through p21-mediated suppression of T cell proliferation and Th1 cell differentiation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.474, n.2, p.345-350, mai., 2016.
- OLIVEIRA-FERREIRA, J.; LACERDA, M.V.; BRASIL, P.; LADISLAU, J.L.; TAUIL, P.L.; DANIEL-RIBEIRO, C.T. Malaria in Brazil: an overview. **Malaria Journal**, v.9, n.115, p.115-130, abr., 2010.
- OSIER, F.H.; FENG, G.; BOYLE, M.J.; LANGER, C.; ZHOU, J.; RICHARDS, J.S.; MCCALLUM, F.J.; REILING, L.; JAWOROWSKI, A.; ANDERS, R.F.; MARSH, K.; BEESON, J.G. Opsonic phagocytosis of *Plasmodium falciparum* merozoites: mechanism in human immunity and a correlate of protection against malaria. **BMC Medicine**, v.12, n.108, p.108-123, jul., 2014.
- OZAKI, K.; SPOLSKI, R.; ETTINGER, R.; KIM, H.P.; WANG, G.; QI, C.F.; HWU, P.; SHAFFER, D.J.; AKILESH, S.; ROOPENIAN, D.C.; MORSE, H.C.R.D.; LIPSKY, P.E.; LEONARD, W.J. Regulation of B cell differentiation and plasma cell generation by IL-21, a novel inducer of Blimp-1 and Bcl-6. **The Journal of Immunology**, v.173, n.9, p.5361-5371, nov., 2004.
- PÈNE, J.; GAUCHAT, J.F.; LÉCART, S.; DROUET, E.; GUGLIELMI, P.; BOULAY, V.; DELWAIL, A.; FOSTER, D.; LECRON, J.C.; YSSEL, H. Cutting edge: IL-21 is a switch factor for the production of IgG1 and IgG3 by human B cells. **The Journal of Immunology**, v.172, n.9, p.5154-5157, mai., 2004.

- PEREZ-MAZLIAH, D.; LANGHORNE, J. CD4 T-Cell Subsets in Malaria: TH1/TH2 Revisited. **Frontiers in Immunology**, v.5, n.671, p.671-678, jan., 2015.
- PÉREZ-MAZLIAH, D.; NG, D.H.; FREITAS DO ROSÁRIO, A.P.; MCLAUGHLIN, S.; MASTELIC-GAVILLET, B.; SODENKAMP, J.; KUSHINGA, G.; LANGHORNE, J. Disruption of IL-21 signaling affects T cell-B cell interactions and abrogates protective humoral immunity to malaria. **PLOS Pathogens**, v.11, n.3, p.1-24, mar., 2015.
- PÉREZ-MAZLIAH, D.; NGUYEN, M.P.; HOSKING, C.; MCLAUGHLIN, S.; LEWIS, M.D.; TUMWINE, I.; LEVY, P.; LANGHORNE, J. Follicular Helper T Cells are Essential for the Elimination of Plasmodium Infection. **EBioMedicine**, v.24, n.1, p.216-230, out., 2017.
- PERRAUT, R.; VARELA, M.L.; JOOS, C.; DIOUF, B.; SOKHNA, C.; MBENGUE, B.; TALL, A.; LOUCOUBAR, C.; TOURÉ, A.; MERCEREAU-PUIJALON, O. Association of antibodies to *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein-4 with protection against clinical malaria. **Vaccine**, v.35, n.48, p.6720-6726, dez., 2017.
- PERRUZZA, L.; GARGARI, G.; PROIETTI, M.; FOSSO, B.; D'ERCHIA, A.M.; FALITI, C.E.; REZZONICO-JOST, T.; SCRIBANO, D.; MAURI, L.; COLOMBO, D.; PELLEGRINI, G.; MOREGOLA, A.; MOOSER, C.; PESOLE, G.; NICOLETTI, M.; NORATA, G.D.; GEUKING, M.B.; MCCOY, K.D.; GUGLIELMETTI, S.; GRASSI, F. T Follicular Helper Cells Promote a Beneficial Gut Ecosystem for Host Metabolic Homeostasis by Sensing Microbiota-Derived Extracellular ATP. **Cell Reports**, v.18, n.11, p.2566-2575, mar., 2017.
- PRATAMA, A.; VINUESA, C.G. Control of TFH cell numbers: why and how?. **Immunology and cell biology**, v.92, n.1, p.40-48, jan., 2014.
- PROIETTI, M.; CORNACCHIONE, V.; REZZONICO JOST, T.; ROMAGNANI, A.; FALITI, C. E.; PERRUZZA, L.; RIGONI, R.; RADAELLI, E.; CAPRIOLI, F.; PREZIUSO, S.; BRANNETTI, B.; THELEN, M.; MCCOY, K. D.; SLACK, E.; TRAGGIALI, E.; GRASSI, F. ATP-Gated Ionotropic P2X7 Receptor Controls Follicular T Helper Cell Numbers in Peyer's Patches to Promote Host-Microbiota Mutualism. **Immunity**, v.41, n.5, p.789–801, nov., 2014.
- PROIETTI, M.; PERRUZZA, L.; SCRIBANO, D.; PELLEGRINI, G.; D'ANTUONO, R.; STRATI, F.; RAFFAELLI, M.; GONZALEZ, S.F.; THELEN, M.; HARDT, W.D.; SLACK, E.; NICOLETTI, M.; GRASSI, F. ATP released by intestinal bacteria limits the generation of protective IgA against enteropathogens. **Nature Communications**, v.10, n.1, p.250-261, jan., 2019.
- QI, H.; CHEN, X.; CHU, C.; LIU, D.; MA, W.; WANG, Y.; WU, L.; YAN, H.; YAN, J. Tfh cell differentiation and their function in promoting B-cell responses. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.4, n.841, p.153-180, set., 2014.
- QIN, X.; CHEN, G.; FENG, Y.; ZHU, X.; DU, Y.; PANG, W.; QI, Z.; CAO, Y. Early Treatment with Chloroquine Inhibits the Immune Response against

- Plasmodium yoelii* Infection in Mice. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v.234, n.4, p.271-80, dez., 2014.
- QUAN, J.H.; HUANG, R.; WANG, Z.; HUANG, S.; CHOI, I.W.; ZHOU, Y.; LEE, Y.H.; CHU, J.Q. P2X7 receptor mediates NLRP3-dependent IL-1 β secretion and parasite proliferation in *Toxoplasma gondii*-infected human small intestinal epithelial cells. **Parasites & Vectors**, v.11, n.1, p.1-10, jan., 2018.
- RIBATTI, D. The discovery of plasma cells: An historical note. **Immunology Letters**, v.188, n.1, p.64-67, ago., 2017.
- RISSIEK, B.; HAAG, F.; BOYER, O.; KOCH-NOLTE, F.; ADRIOUCH, S. P2X7 on Mouse T Cells: One Channel, Many Functions. **Frontiers in Immunology**, v.6, n.19, p.204, mai., 2015.
- RYG-CORNEJO, V.; IOANNIDIS, L.J.; LY, A.; CHIU, C.Y.; TELLIER, J.; HILL, D.L.; PRESTON, S.P.; PELLEGRINI, M.; YU, D.; NUTT, S.L.; KALLIES, A.; HANSEN, D.S. Severe malaria infections impair germinal center responses by inhibiting T follicular helper cell differentiation. **Cell Reports**, v.14, n.1, p.68-81, jan., 2016.
- SAGE, P.T.; TAN, C.L.; FREEMAN, G.J.; HAIGIS, M.; SHARPE, A.H. Defective TFH cell function and increased TFR cells contribute to defective antibody production in aging. **Cell reports**, v.12, n.2, p.163-171, jul., 2015.
- SAGE, PETER T.; SHARPE, ARLENE H. T follicular regulatory cells in the regulation of B cell responses. **Trends in immunology**, v.36, n.7, p.410-418, jul., 2015.
- SALLES, É.M. Efeitos da sinalização purinérgica durante a infecção aguda e crônica pelo *Plasmodium chabaudi* AS. 2016. Tese (Doutorado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2016.
- SALLES, É.M.; MENEZES, M.N.; SIQUEIRA, R.; BORGES DA SILVA, H.; AMARAL, E.P.; CASTILLO-MÉNDEZ, S.I.; CUNHA, I.; CASSADO, A.D.A.; VIEIRA, F.S.; OLIVIERI, D.N.; TADOKORO, C.E.; ALVAREZ, J.M.; COUTINHO-SILVA, R.; D'IMPÉRIO-LIMA, M.R. P2X7 receptor drives Th1 cell differentiation and controls the follicular helper T cell population to protect against *Plasmodium chabaudi* malaria. **PLOS Pathogens**, v.13, n.8, p.1-29, ago., 2017.
- SCHAERLI, P.; WILLIMANN, K.; LANG, A.B.; LIPP, M.; LOETSCHER, P.; MOSER, B. CXC Chemokine Receptor 5 Expression Defines Follicular Homing T Cells with B Cell Helper Function. **The Journal of Experimental Medicine**, v.192, n.11, p.1553-1562, dez., 2000.
- SEAL, A.; GUPTA, A.; MAHALAXMI, M.; AYKKAL, R.; SINGH, T.R.; ARUNACHALAM V. Tools, resources and databases for SNPs and indels in sequences: a review. **International Journal of Bioinformatics Research and Applications**, v.10, n.3, p.264-296, out., 2014.

- SHI, J.; ZHAO, Y.; WANG, K.; SHI, X.; WANG, Y.; HUANG, H.; ZHUANG, Y.; CAI, T.; WANG, F.; SHAO, F. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. **Nature**, v.526, n.7575, p.660-665, out., 2015.
- SIMPSON, N.; GATENBY, P.A.; WILSON, A.; MALIK, S.; FULCHER, D.A.; TANGYE, S.G.; MANKU, H.; VYSE, T.J.; RONCADOR, G.; HUTTLEY, G.A.; GOODNOW, C.C.; VINUESA, C.G.; COOK, M.C. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v.62, n.1, p.234-244, jan., 2010.
- SINGLA, N.; GUPTA, D.; JOSHI, A.; BATRA, N.; SINGH, J. Genetic polymorphisms in the P2X7 gene and its association with susceptibility to tuberculosis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v.16, n.2, p.224-229, fev., 2012.
- SLUYTER, R. The P2X7 Receptor. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.1051, n.1, p.17-53, jun., 2017.
- SLUYTER, R.; STOKES, L. Significance of P2X7 receptor variants to human health and disease. **Recent Patents on DNA & Gene Sequences**, v.5, n.1, p.41-54, abr., 2011.
- SMITH, K. G.; HEWITSON, T. D.; NOSSAL, G. J.; TARLINTON, D. M. The Phenotype and Fate of the Antibody-Forming Cells of the Splenic Foci. **European Journal of Immunology**, v.26, n.2, p.444-448, fev., 1996.
- SOARES, I.S.; DA CUNHA, M.G.; SILVA, M.N.; SOUZA, J.M.; DEL PORTILLO, H.A.; RODRIGUES, M.M. Longevity of naturally acquired antibody responses to the N- and C-terminal regions of Plasmodium vivax merozoite surface protein 1. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.60, n.3, p.357-363, mar., 1999.
- SOARES, I.S.; LEVITUS, G.; SOUZA, J.M.; DEL PORTILLO, H.A.; RODRIGUES, M.M. Acquired Immune Responses to the N- and C-Terminal Regions of *Plasmodium vivax* Merozoite Surface Protein 1 in Individuals Exposed to Malaria. **Infection and Immunity**, v.65, n.5, p.1606-1614, mai., 1997.
- SOON, M.S.F.; HAQUE, A. Recent Insights into CD4+ Th Cell Differentiation in Malaria. **The Journal of Immunology**, v. 200, n. 6, p.1965-1975, mar., 2018.
- STEPHENS, R.; CULLETON, R. L.; LAMB, T. J. The Contribution of Plasmodium Chabaudi to Our Understanding of Malaria. **Trends in Parasitology**, v.28, n.2, p.73-82, fev., 2012.
- TAO, J.H.; CHENG, M.; TANG, J.P.; DAI, X.J.; ZHANG, Y.; LI, X.P.; LIU, Q.; WANG, Y.L. Single nucleotide polymorphisms associated with P2X7R function regulate the onset of gouty arthritis. **PLoS One**, v.12, n.8, p.1-13, ago., 2017.
- TAYLOR, S.R.; GONZALEZ-BEGNE, M.; DEWHURST, S.; CHIMINI, G.; HIGGINS, C.F. MELVIN, J.E.; ELLIOTT, J.I. Sequential shrinkage and swelling underlie P2X7-stimulated lymphocyte phosphatidylserine exposure and death. **The Journal of Immunology**, v.180, n.1, p.300-308, jan., 2008.

- TAYLOR, W.R.J.; HANSON, J.; TURNER, G.D.H.; WHITE, N.J.; DONDORP, A.M. Respiratory manifestations of malaria. **Chest**, v.142, n.2, p.492-505, ago., 2012.
- TEO, A.; FENG, G.; BROWN, G.V.; BEESON, J.G.; ROGERSON, S.J. Functional Antibodies and Protection against Blood-stage Malaria. **Trends in Parasitology**, v.32, n.11, p.887-898, nov., 2016.
- TRAUTMANN, A. Extracellular ATP in the immune system: more than just a “danger signal”. **Science Signaling**, v.2, n.56, p.1-6, fev., 2009.
- TROYE-BLOMBERG, M.; RILEY, E.M.; KABILAN, L.; HOLMBERG, M.; PERLMANN, H.; ANDERSSON, U.; HEUSSER, C.H.; PERLMANN, P. Production by activated human T cells of interleukin 4 but not interferon-gamma is associated with elevated levels of serum antibodies to activating malaria antigens. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.87, n.14, p.5484-5488, jul., 1990.
- UENO, H.; BANCHEREAU, J.; VINUESA, C.G. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. **Nature Immunology**, v.16, n.2, p.142-52, fev., 2015.
- VACCARI, M.; FRANCHINI, G. T Cell Subsets in the Germinal Center: Lessons from the Macaque Model. **Frontiers in Immunology**, v.9, n.348, p.1-11, fev., 2018.
- VAN ESSEN, D.; KIKUTANI, H.; GRAY, D. CD40 ligand-transduced co-stimulation of T cells in the development of helper function. **Nature**, v.378, n.6557, p.620-3, dez., 1995.
- VINUESA, C.G.; COOK, M.C.; ANGELUCCI, C.; ATHANASOPOULOS, V.; RUI, L.; HILL, K.M.; YU, D.; DOMASCHENZ, H.; WHITTLE, B.; LAMBE, T.; ROBERTS, I.S.; COPLEY, R.R.; BELL, J.I.; CORNALL, R.J.; GOODNOW, C.C. A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity. **Nature**, v.435, n.7041, p.452-458, mai., 2005.
- WALLIKER, D.; CARTER, R.; MORGAN, S. Genetic recombination in malaria parasites. **Nature**, v.232, n.5312, p.561-2, ago., 1971.
- WANG, Q.; ZHAO, Z.; ZHANG, X.; LI, X.; ZHU, M.; LI, P.; YANG, Z.; WANG, Y.; YAN, G.; SHANG, H.; CAO, Y.; FAN, Q.; CUI, L. Naturally Acquired Antibody Responses to *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* Merozoite Surface Protein 1 (MSP1) C-Terminal 19 kDa Domains in an Area of Unstable Malaria Transmission in Southeast Asia. **PLoS One**, v.11, n.3, p. 1-20, mar., 2016.
- WANG, S.; ZHAO, J.; WANG, H.; LIANG, Y.; YANG, N.; HUANG, Y. Blockage of P2X7 attenuates acute lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome. **International immunopharmacology**, v.27, n.1, p.38-45, jul., 2015.
- WARDEMANN, H.; MURUGAN, R. From human antibody structure and function towards the design of a novel *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein

- malaria vaccine. **Current Opinion in Immunology**, v.53, n;1, p.119-123, ago., 2018.
- WEBER, J.P.; FUHRMANN, F.; HUTLOFF, A. T-follicular helper cells survive as long-term memory cells. **European Journal of Immunology**, v.42, n.8, p.1981-1988, ago., 2012.
- WESSELIUS, A.; BOURS, M.J.; ARTS, I.C.; THEUNISZ, E.H.; GEUSENS, P.; DAGNELIE, P.C. The P2X(7) loss-of-function Glu496Ala polymorphism affects *ex vivo* cytokine release and protects against the cytotoxic effects of high ATP-levels. **BMC Immunology**, v.13, n.64, p.1-9, dez., 2012.
- WESSELIUS, A.; BOURS, M.J.; HENRIKSEN, Z.; SYBERG, S.; PETERSEN, S.; SCHWARZ, P.; JORGENSEN, N.R.; VAN HELDEN, S.; DAGNELIE, P.C. Association of P2X7 receptor polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis risk in a cohort of Dutch fracture patients. **Osteoporosis International**, v.24, n.4, p.1235-1246, abr., 2013.
- WASSMER, S.C., GRAU, G.E. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front? **International Journal for Parasitology**, v.47, n.2-3, p.145-152, fev., 2017.
- WHITE, N.J.; PUKRITTAYAKAMEE, S.; HIEN, T.T.; FAIZ, M.A.; MOKUOLU, O.A.; DONDORP, A.M. Malaria. **The Lancet**, v.383, n. 9918, p.723-735, fev., 2014.
- WHO. **Global technical strategy for malaria 2016–2030 2015b**. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/areas/global_technical_strategy/en/>. Acesso em: 25 set., 2016.
- WHO. **World Malaria Report 2014**. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/>. Acesso em: 25 ago., 2015.
- WHO. **World Malaria Report 2015**. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2015/en/>. Acesso em: 25 abr., 2016.
- WHO. **World Malaria Report 2016**. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/>>. Acesso em: 23 jan., 2017.
- WHO. **World Malaria Report 2017**. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/report/en/>>. Acesso em: 23 abr., 2018.
- WHO. **World Malaria Report 2018**. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>>. Acesso em: 18 jan., 2019.
- WIKENHEISER, D.J.; GHOSH, D.; KENNEDY, B.; STUMHOFER, J.S. The Costimulatory Molecule ICOS Regulates Host Th1 and Follicular Th Cell Differentiation in Response to *Plasmodium chabaudi chabaudi* AS Infection. **The Journal of Immunology**, v.196, n.2, p.778-791, jan., 2016.

WOEHRLE, T.; YIP, L.; ELKHAL, A.; SUMI, Y.; CHEN, Y.; YAO, Y.; INSEL, P.A.; JUNGER, W.G. Pannexin-1 hemichannel-mediated ATP release together with P2X1 and P2X4 receptors regulate T-cell activation at the immune synapse. **Blood**, v.116, n.18, p.3475-3484, nov., 2010.

WOODWARD, J. Bi-allelic SNP genotyping using the TaqMan® assay. **Methods in Molecular Biology**, v.1145, n.29, p.67-74, abr., 2014.

WU, J.; LU, L.; ZHANG, L.; DING, Y.; WU, F.; ZUO, W.; ZHANG, W. Single Nucleotide Polymorphisms in P2X7 Gene Are Associated with Serum Immunoglobulin G Responses to *Mycobacterium tuberculosis* in Tuberculosis Patients. **Disease Markers**, v.2015, n.671272, p.1-7, dez., 2015.

XU, H.; GONG, C.; HE, L.; RAO, S.; LIU, X.; NIE, Y.; LIU, C.; LI, T.; DING, L.; TU, Y.; YANG, Y.; HU, F.; FAN, Y.; WANG, H.; WANG, S.; XIONG, C.; ZHONG, P.; TANG, L.; LIANG, S. Purinergic P2X7 receptor functional genetic polymorphisms are associated with the susceptibility to osteoporosis in Chinese postmenopausal women. **Purinergic Signalling**, v.13, n.3, p.339-346, set., 2017.

ZANDER, R.A.; OBENG-ADJEI, N.; GUTHMILLER, J.J.; KULU, D.I.; LI, J.; ONGOIBA, A.; TRAORE, B.; CROMPTON, P.D.; BUTLER, N.S. PD-1 Co-inhibitory and OX40 Co-stimulatory Crosstalk Regulates Helper T Cell Differentiation and Anti-Plasmodium Humoral Immunity. **Cell Host & Microbe**, v.17, n.5, p.628-641, mai., 2015.