

**UNIVERSIDADE CIDADE DE SÃO PAULO - UNICID CURSO DE CIÊNCIAS  
BIOLÓGICAS**

**ABORDAGENS DA LITERATURA ATUAL DO PROCESSO  
NEUROINFLAMATÓRIO EM MODELO ANIMAL INFECTADO PELO *Toxoplasma  
gondii*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**Fernanda Veras de Souza<sup>1</sup>; Elizama Carneiro Machado Bezerra<sup>2</sup> ; William Matiazzi<sup>3</sup>**

1. Aluna do Curso de Ciências Biológicas; 2. Mestre em Ciências Biológicas -  
Parasitologia (USP); 3. Mestre em Ciências Biológicas - Zoologia (UNICID)

**ABSTRACT**

*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) is a Euryxene parasite, in which the felines are the definitive hosts and the other warm-blooded animals the intermediate hosts, having clinical importance mainly in immunocompromised individuals, being able to cause behavioral changes in a rodent model. Among the neurophysiological mechanisms used to explain this phenomenon is the influence of the immune response on the Central Nervous System (CNS). Since neuroimmunology has been gaining scientific space in recent years, the objective of this article was to evaluate the approaches of the current literature on the neuroinflammatory process in an animal model infected by *T. gondii*, using an integrative literature review. Articles that met the inclusion criteria were included in this review, indexed in the PUBMED (National Library of Medicine) and SCOPUS databases, which carried out experimental research with rodents from January 2017 to May 2021. In all, 16 were found. articles, and 10 were selected for full reading and 6 were excluded. The approaches evaluated were: a) Correlation between physical state or animal behavior and neuroinflammation; b) influence of astrocytes and microglia in the neuroinflammatory process; c) influence of the immune response to changes in neurotransmitters and d) other immunological factors and their influence on the CNS. The integrative review allowed the discussion of the main approaches in the literature on the subject, giving an overview, in which some considerations were made that may contribute to the development of new experimental research, which evaluate the influence of the immune response in the CNS of parasitized animals.

**Keywords:** *Toxoplasma gondii*; immunology; Central Nervous System.

## RESUMO

O *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) é um parasita eurixeno, no qual os felinos são os hospedeiros definitivos e os demais animais de sangue quente os hospedeiros intermediários, tendo importância clínica principalmente em indivíduos imunocomprometidos, podendo causar alterações comportamentais em modelo roedor. Dentre os mecanismos neurofisiológicos utilizados para se explicar tal fenômeno, está a influência da resposta imunológica no Sistema Nervoso Central (SNC). Uma vez que a neuroimunologia vem ganhando espaço científico nos últimos anos, o objetivo deste artigo se deu por avaliar as abordagens da literatura atual do processo neuroinflamatório em modelo animal infectado pelo *T. gondii*, valendo-se de uma revisão integrativa da literatura. Foram incluídos nesta revisão, artigos que atendiam aos critérios de inclusão, indexados nas bases de dados PUBMED (National Library of Medicine) e SCOPUS, que realizaram pesquisa experimental com roedores no período de janeiro de 2017 a maio de 2021. Ao todo foram encontrados 16 artigos, e 10 foram selecionados para a leitura na íntegra e 6 foram excluídos. As abordagens avaliadas foram: a) Correlação entre estado físico ou comportamento animal e neuroinflamação; b) influência dos astrócitos e micróglia no processo neuroinflamatório; c) influência da resposta imune para a alterações de neurotransmissores e d) outros fatores imunológicos e sua influência no SNC. A revisão integrativa permitiu a discussão das principais abordagens da literatura sobre o tema, dando um panorama geral, no qual, foram realizadas algumas considerações que podem contribuir para o desenvolvimento de novas pesquisas experimentais, que avaliem a influência da resposta imune no SNC de animais parasitados.

**Palavras-chaves:** *Toxoplasma gondii*; imunologia; Sistema Nervoso Central.

## REFERÊNCIAS

BATISTA, J.S.; STILL, M.K.; JOHANSON, D.; THOMPSON, A.J.; O'BRIEN, A.C.; LUKENS, R.J.; HARRIS, H.T. **Gasdermin-D-dependent IL-1 $\alpha$  release from microglia promotes protective immunity during chronic *Toxoplasma gondii* infection.** *Nature Communications*. VA, 22908. Julho, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17491-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17491-z>. Acesso em: 22 Jun, 2021.

BERENREITEROVÁ, M.; FLEGR, J.; KUBENA, A.A.; NEMEC, P. **The distribution of *Toxoplasma gondii* cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis.** *PLoS one*. vol.6, n.12, Dez, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028925>. Disponível em: The Distribution of *Toxoplasma gondii* Cysts in the Brain of a Mouse with Latent Toxoplasmosis: Implications for the Behavioral Manipulation Hypothesis (nih.gov). Acesso em: 8 mar, 2021.

BEZERRA, E.C.M.; DOS SANTOS, S.V.; DOS SANTOS, T.C.C.; DE ANDRADE JUNIOR, H.F.; MEIRELES L.R. **Behavioral evaluation of BALB/c (*Mus musculus*) mice infected with genetically distinct strains of *Toxoplasma gondii*.** *Microb Pathog*. p. 126:279-286. Jan, 2019. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.11.021. Disponível em: Behavioral evaluation of BALB/c (*Mus musculus*) mice infected with genetically distinct strains of *Toxoplasma gondii* - PubMed (nih.gov). Acesso em: 26 Out, 2021.

BISWAS, A.; FRENCH, T.; DUSEDAL, P.H.; MULLER, N.; BURCHARDT, R.M.; DUDECK, A.; BANK, U.; SCHULER, T.; DUNAY, R.I. **Behavior of Neutrophil Granulocytes during *Toxoplasma gondii* Infection in the Central Nervous System.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Junho, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00259>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00259/full>. Acesso em: 08 Set, 2021.

BOILLAT, M.; HAMMOUDI, P.M.; DOGGA, S.K.; PAGÈS, S.; GOUBRAN, M.; RODRIGUEZ, I.; FAVRE, D.S. **Neuroinflammation-Associated Aspecific Manipulation of Mouse Predator Fear by *Toxoplasma gondii*.** *Cell Reports*. vol.30, n.2, p.320-334. Janeiro, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124719316699>. Acesso em: 22 jun, 2021.

DUBEY, J.P.; LINDSAY D.S.; SPEER, C.A. **Structures of *Toxoplasma Gondii* Tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts.** *Clinical Microbiology Reviews*, vol.11, n.2, p.267-299. Abril, 1998. DOI: 10.1128/CMR.11.2.267. Disponível em: Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts | Clinical Microbiology Reviews. Acesso em: 8 mar, 2021.

DUBEY, J.P. **Toxoplasmosis of Animals and Humans**. Boca Raton, Flórida. 2010. CRC Press. 2ed. p.1-313. International standard book number: 978-1-4200-9236-3. Toxoplasmosis of Animals and Humans - J. P. Dubey - Google Livros. Acesso em: 30 Abril, 2021.

DUSEDAL, P.H.; KLEVEMAN, J.; FIGUEIREDO, A.C; BISWAS, A.; STEFFEN, J.; KLICHE, S.; HAAK, S.; ZAGREBELSKY, M.; KORTE, M.; DUNAY, R.I. **p75NTR regulates brain mononuclear cell function and neuronal structure in Toxoplasma infection-induced neuroinflammation**. *Wiley Online Library*. Dezembro, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.23553>. Disponível em: 17 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/glia.23553>. Acesso em: 22 jun, 2021.

ERCOLE, F, F.; MELO, L, S.; ALCOFORADO, C, L, G, C. **Revisão integrativa versus revisão sistemática**. *Revista mineira de Enfermagem*. V. 18.1. 2014. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>. Disponível em: REME - Revista Mineira de Enfermagem - Revisão integrativa versus revisão sistemática. Acesso em: 23 Out, 2021.

ESTATO, V.; STIPURSKY, J.; GOMES, F.; MERGENER, C.T.; TEIXEIRA, F.E.; ALLODI, S.; TIBIRIÇÁ, E.; BARBOSA, S.H.; ADESSE, D. **The Neurotropic Parasite Toxoplasma gondii Induces Sustained Neuroinflammation with Microvascular Dysfunction in Infected Mice**. *The American Journal of Pathology*. vol. 188, i. 11, p. 2674-2687. Agosto, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.07.007>. Disponível em: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(17\)31119-7/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(17)31119-7/fulltext). Acesso em: 24 Jun, 2021.

FRENCH, T.; ISRAEL, N.; DUSEDAL, P.H; TERSTEEGEN, A.; STEFFEN, J.; CAMMANN, C.; TOPFSTEDT, E.; DIETERICH, D.; SCHULER, T.; SEIFERT, U.; DUNAY, R.I. **The Immunoproteasome Subunits LMP2, LMP7 and MECL-1 Are Crucial Along the Induction of Cerebral Toxoplasmosis**. *Frontiers in Immunology*. Abril, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.619465>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.619465/full>. Acesso em: 29 Jun, 2021.

GROER, M.W.; YOLKEN, R.H.; XIAO, J.C.; BECKSTEAD, J.W.; FUCHS, D.; MOHAPATRA, S.S.; SEYFANG, A.; POSTOLACHE, T.T. **Prenatal depression and anxiety in Toxoplasma gondii-positive women**. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. vol.204, n.5, e.1-7, p.433. Mai, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.01.004>. Disponível em: Prenatal depression and anxiety in Toxoplasma gondii-positive women - ScienceDirect. Acesso em: 30 Abril, 2021.

HOUSE, P.K.; VYAS, A.; & SAPOLSKY, R. **Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of Toxoplasma gondii infected rats**. *PloS one*, v.6, n.12, Dez, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028925> Disponível em: Predator Cat Odors Activate Sexual Arousal Pathways in Brains of Toxoplasma gondii Infected Rats (plos.org). Acesso em: 15 mar. 2021.

KOSHY, A.A.; DIETRICH, H.K.; CHRISTIAN, D.A.; MELEHANI, J.H.; SHASTRI, A.J.; HUNTER, C.A.; BOOTHROYD, J.C. **Toxoplasma co-opts host cells it does not invade.** *PLoS Pathog*, vol.8, n.7, Jul, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002825>. Disponível em: *Toxoplasma Co-opts Host Cells It Does Not Invade* (plos.org). Acesso em: 15 mar, 2021.

LANG, D.; SCHOTT, H.B; HAM, V.M; MORTON, L.; KULIKOVSKAJA, L.; MOLINA, H.R; PIELOT, R.; KLAWONN, F.; MONTAG, D.; JANSCH, L.; GUNDELFINGER, D. E.; SMALLA, H.K.; DUNAY, R.I. **Chronic Toxoplasma infection is associated with distinct alterations in the synaptic protein composition.** *Journal of neuroinflammation*. Agosto, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1242-1>. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-018-1242-1#article-info>. Acesso: 28 Jun, 2021.

LI, Y.; SEVERANCE, G.E; VISCIDI, P.R; YOLKEN, H.R; XIAO, J. **Persistent Toxoplasma Infection of the Brain Induced Neurodegeneration Associated with Activation of Complement and Microglia.** *ASM Journals*. vol.87, n.8. Julho, 2019. DOI: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00139-19> . Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00139-19>. Acesso em: 24 Jun, 2021.

MCFARLAND, R.; WANG, T.Z; JOUROUKHIN, Y.; LI, Y.; MYCHKO, O.; COPPENS, I.; XIAO, J.; BRANDO, J.L.; YOLKEND, H.R.; SIBLEY, D.; PLETNIVOK, V.M. **AAH2 gene is not required for dopamine-dependent neurochemical and behavioral abnormalities produced by Toxoplasma infection in mouse.** *Science Direct*. vol.347, p. 193-200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.023>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432818301372>. Acesso em: 26 Jun, 2021.

MENDES, K, D, S.; SILVEIRA, R, C, C, P.; GALVÃO, M, C. **Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** *Scielo*. Out, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 24 Out, 2021.

MENEZES, T, R.; AMORIM, A, R, A.; BLASCOVI-ASSIS, S, M. **Atividade física e lazer na síndrome de Down: uma revisão integrativa.** *Cad. Pós-Grad. Distúrb. Desenvolv*. V. 21, N. 1, P. 144-165. Junho, 2021. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-03072021000100009&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-03072021000100009&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 20 Out, 2021.

MONTOYA, J.G.; LIESENFELD, O. **Toxoplasmosis.** *Lancet*, vol.363, p. 1965-1976. Jun. 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X). Disponível em: *Toxoplasmosis - The Lancet*. Acesso em: 16 mar, 2021.

PARLOG, A.; SCHLUTER D.; DUNAY I, R. **Toxoplasma gondii-induced neuronal alterations.** *Parasite Immunol.* p. 37(3):159-70. Mar. 2015. DOI: 10.1111/pim.12157. PMID: 25376390. Disponível em: [Toxoplasma gondii-induced neuronal alterations - Parlog - 2015 - Parasite Immunology - Wiley Online Library](#). Acesso em: 22 out, 2021.

SALVIONE, A.; BELLOY, M.; FERRIEU, C.V.; VASSEUR, V.; BLANIÉ, S.; LIBLAU, S.R.; SUBERBIELLE, E.; ROBAY, A.E.; BLANCHARD, N. **Robust Control of a brain-persisting parasite through MHC I Presentation by Infected Neurons.** *Cell Reports.* Junho, 2019. vol, 27, i.11, e.8, p.3254-3268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.051>. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(19\)30680-1?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124719306801%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(19)30680-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124719306801%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 08 Set, 2021.

SOUZA, W.; DUARTE, É.D.S.M; LEMBRUGER, L.; ATTIAS, M.; & VOMMARO, R.C. **Organização estrutural do taquizoítio de Toxoplasma gondii.** *Scientia Medica.* vol.20, n.1, p. 19 131-143. 2010. DOI: <https://doi.org/10.7476/9788575415719.0005>. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/download/5957/4881> . Acesso em: 8 mar, 2021.

TEDLA, Y.; SHIBRE, T.; ALI, O.; TADELE, G.; WOOLDE, A.; MANUEL, Y.; ASRAT, D.; ASEFFA, A.; MIHRET, W.; ABEBE, M.; ALEM, A.; MEDHIN, G.; HABTE, A. **Serum antibodies to Toxoplasma gondii and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study.** *Ethiop Med.* vol.49, n.3, p.:211-202011. Jul, 2011. PMID: 21991754. Disponível em: [Serum antibodies to Toxoplasma gondii and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. - Abstract - Europe PMC](#). Acesso em: 30 Abril, 2021.

TENTER, A.M.; HECKEROTH, A.R.; WEISS, L.M. **Toxoplasma gondii: from animals to humans.** *International journal for parasitology*, vol.30, n.13, p. 1217-1430. Nov. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(00\)00124-7](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00124-7). Disponível em: [Toxoplasma gondii: from animals to humans \(nih.gov\)](#). Acesso em: 16 mar, 2021.

TORREY, E.F; YOLKEN, R.H. **Toxoplasma gondii and Schizophrenia.** *Emerg Infect Dis.* vol.3, n.9, pg.1375–13809. Nov. 2003. DOI: <https://dx.doi.org/10.3201%2Fid0911.030143>. Disponível em: [Toxoplasma gondii and Schizophrenia \(nih.gov\)](#). Acesso em: 30 Abril, 2021.

WANG, T.; SUN, X.; QIN, W.; ZHANG, X.; WU, L.; LI, Y.; ZHOU, C.; ZHOU, H.; HE, S.; CONG, H. **From inflammatory reactions to neurotransmitter changes: Implications for understanding the neurobehavioral changes in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*.** *Science Direct*. vol. 359, p.737-748. Fevereiro, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.09.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432818305564?via%3Dihub>. Acesso em: 26 Jun, 2021.

WEISS, L.M.; DUBEY, J.P. **Toxoplasmosis: A history of clinical observations** *Int J Parasitol*. vol.38, n.8, p.895-901. Fev. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.02.004>. Disponível em: Toxoplasmosis: a history of clinical observations (nih.gov). Acesso em: 17 mar, 2021.