

Respon Imun Terhadap Infeksi *Toxoplasma Gondii*

Selfi Renita Rusjdi

Abstrak

Toxoplasma gondii merupakan parasit golongan protozoa intraseluler yang menyebabkan penyakit zoonosis yaitu toksoplasmosis. Gejala toksoplasmosis dapat berlangsung tanpa gejala hingga menimbulkan gangguan neurologis berat bahkan kematian pada individu *immunocompromised*. Infeksi *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) dapat terjadi secara kongenital maupun didapat. Respon imun host terhadap infeksi *T. gondii* dimulai saat parasit masuk ke dalam tubuh dan melakukan invasi intraseluler. Respon imun alamiah ini akan menghasilkan IFN- γ dan menginduksi mediator inflamasi yang dapat menghambat multiplikasi *T.gondii* serta menstimulus terbentuknya respon imun adaptif.

Kata kunci: infeksi, respon imun, *Toxoplasma gondii*

Abstract

Toxoplasma gondii is intracellular protozoan parasite that can cause zoonotic disease toxoplasmosis. Clinical manifestation of toxoplasmosis ranges from asymptomatic to severe neurological disorders in immunocompromised individuals. Infection of *Toxoplasma gondii* may be congenital and acquired. Host immune response for resistance to *T.gondii* begins when parasite invades intracellular parts of host. Innate immunity produces IFN- γ and induces other inflammatory mediators which is able to inhibit *T.gondii* ,ultiplication and also stimulates adaptif immune response.

Keywords: infection, immune, *Toxoplasma gondii*

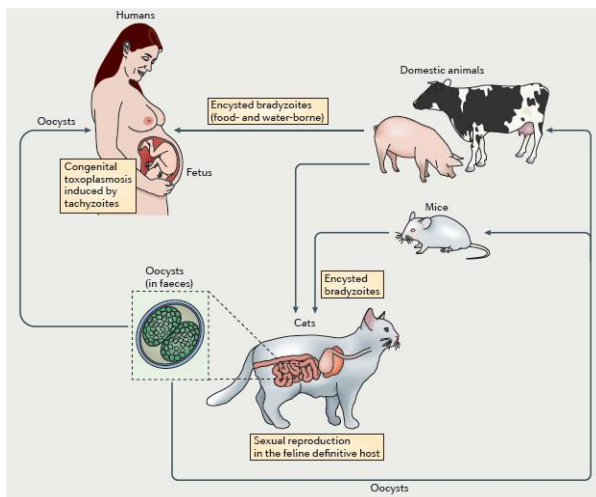
Afiliasi penulis: Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang.

Korespondensi : Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kampus Limau Manis. Email: selfirenitarusjdi@med.unand.ac.id
Telp: +62811660536

PENDAHULUAN

Toxoplasma gondii adalah parasit yang tergolong ke dalam protozoa intraseluler yang dapat menginfeksi manusia dan hewan vertebrata.¹ Infeksi dapat terjadi secara kongenital, termakan daging hewan yang mengandung kista jaringan, termakan makanan atau minuman yang terkontaminasi ookista maupun melalui transfusi. Pada saat parasit masuk ke dalam saluran cerna, parasit akan berubah bentuk menjadi stadium takizoit yang dapat menyebar ke seluruh jaringan tubuh. Pada individu *immunocompetent*, keadaan ini dapat diredam oleh sistem imun. Pada imunitas yang baik, bentuk takizoit tersebut nantinya akan berubah menjadi bentuk bradizoit (kista jaringan) yang nantinya akan menetap seumur hidup di tubuh individu yang mengalami infeksi.²

Infeksi *Toxoplasma gondii* dapat berlangsung tanpa gejala hingga menimbulkan gejala berat. Berat ringannya gejala ini sangat tergantung pada strain parasit dan status imunitas host. Sebagian besar kasus terjadi asimtomatis dengan prevalensi di beberapa area bisa mencapai hingga 70%. Infeksi kongenital dapat menimbulkan lahir cacat seperti hidrosefalus, korioretinitis, kalsifikasi intraserebral bahkan abortus.^{2,3} Toksoplasmosis juga dapat menimbulkan klinis yang sangat berat pada pasien dengan gangguan imunitas seperti pada pasien AIDS, *Hyper IgM syndrome* dan termasuk pasien yang menjalani terapi untuk keganasan dan pasien yang mendapat agent immunosupresif. Walaupun demikian, toksoplasmosis tidak menutup kemungkinan untuk menimbulkan gejala pada individu immunocompeten. Keadaan ini terjadi apabila infeksi disebabkan oleh strain *T.gondii* yang virulen. Klinis yang ditimbulkan oleh strain virulen dapat berupa penyakit mata yang berat bahkan dapat menimbulkan kematian.^{4,5}



Gambar 1. Transmisi *Toxoplasma gondii* pada manusia⁶

INVASI INTRASELULER TOXOPLASMA GONDII

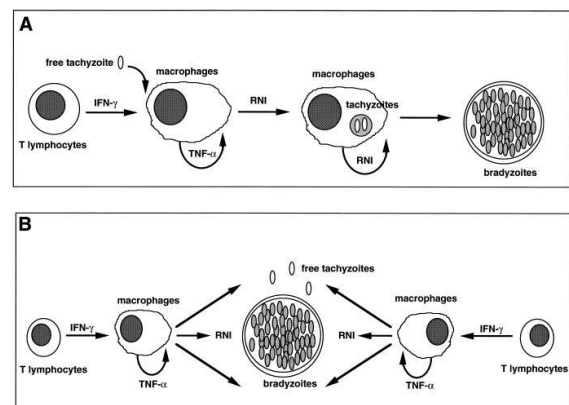
Mukosa intestinal terdiri satu lapis epitel yang mengandung beberapa limfosit intraepitelial. Lamina propia mengandung berbagai jenis sel yang dapat mencegah terjadinya invasi patogen dari luar. Sel tersebut antara lain sel T, makrofag dan sel dendrit. Sel – sel tersebut dapat mentolerir keberadaan bakteri komensal yang terdapat di dalam saluran cerna. Imunitas yang terdapat di lapisan mukosa ini merupakan sistem pertahanan tubuh lini pertama dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi *Toxoplasma gondii*. Respon terhadap infeksi parasit ini melibatkan 3 interaksi yaitu interaksi antara *T.gondii*, sistem imun host dan flora komensal saluran pencernaan. Gangguan pada imunitas mukosa akan mengakibatkan serangan patogen dan dapat menimbulkan inflamasi kronik pada mukosa.^{7,8}

Pada saat terjadinya infeksi akut, ookista yang berasal dari tinja hospes definitif tertelan oleh manusia. Di dalam saluran cerna, ookista pecah dan keluar bentuk sporozoit. Sporozoit ini nantinya akan menginvasi dan berproliferasi dalam enterosit (sel usus) di dalam suatu ruang yang disebut *Parasitophorous vacuole*, dibentuk oleh tiga protein hasil sekresi organel yang berperan penting dalam proses invasi *T.gondii* ke dalam sel host, yaitu *micronemes*, *dense granules* dan *rhostry*. *Parasitophorous vacuole* berperan penting dalam transportasi nutrient dari host ke dalam sel parasit dan mencegah terjadinya fusi lisosom.^{9,10}

Pada saat sporozoit berhasil menginvasi enterosit, sporozoit akan berdiferensiasi menjadi bentuk takizoit. Bentuk takizoit merupakan bentuk yang mempunyai kemampuan untuk bereplikasi dengan cepat. Apabila enterosit sudah dipenuhi oleh takizoit, membran sel akan ruptur (pecah) sehingga takizoit keluar dan dapat menginfeksi sel lain. Jika proses terus berlanjut, takizoit dapat menyebar ke seluruh jaringan tubuh terutama jaringan otot dan otak.^{11,12}

Terdapat dua hipotesis mengenai proses replikasi takizoit di dalam jaringan host *immunocompetent*.¹¹

- Respon imun host secara aktif menginduksi pembentukan kista dan perubahan bentuk takizoit menjadi bentuk bradizoit. *Activated macrophage* menghasilkan NO (RNI) menekan perkembangan parasit dan menginduksi ekspresi subset bradizoit specific antigen. Pada infeksi akut pembentukan NO akan menimbulkan inflamasi sedangkan pada infeksi kronis pembentukan NO akan menekan inflamasi
- Sistem imun host tidak mempengaruhi pembentukan kista tetapi ketika kista telah terbentuk sistem imun mempengaruhi perubahan bentuk takizoit menjadi bentuk bradizoit melalui sitokin Th1.



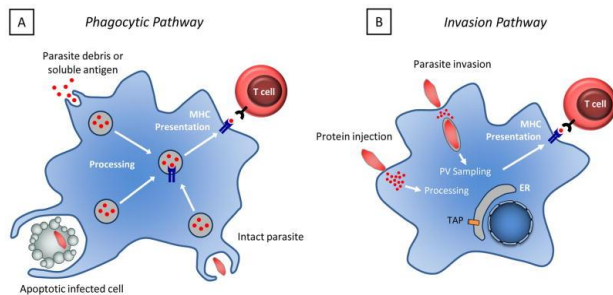
Gambar 2. Hipotesis proses replikasi takizoit¹¹

VIRULENSI PARASIT

Tingkat keparahan infeksi dipengaruhi oleh faktor lingkungan, genetik host, strain *Toxoplasma gondii*, stadium parasit yang menginfeksi dan cara infeksi. Terdapat 3 genotype *T.gondii* yang berhasil diidentifikasi di Amerika Utara dan Eropa Barat, yaitu: Tipe 1, Tipe 2 dan Tipe 3.¹³ Tipe 1 dikenal sangat

virulen terhadap tikus, Tipe 2 bersifat virulen pada manusia. menjadi penyebab infeksi tersering di Eropa dan Amerika Utara dan Tipe 3 bersifat avirulen. Dari beberapa laporan kasus diketahui bahwa ocular toksoplasmosis sering disebabkan oleh *T. gondii* Tipe 1.^{12,13}

PROSES PRESENTASI ANTIGEN TOXOPLASMA GONDII UNTUK MEMBENTUK IMUNITAS SPESIFIK



Gambar 3. Proses presentasi antigen oleh Antigen Presenting Cell¹⁴

Proses pengenalan antigen *Toxoplasma gondii* untuk memicu respon imun spesifik dapat terjadi melalui dua proses, yaitu:¹⁴

- Pengenalan antigen terjadi melalui proses fagositosis dari sel yang terinfeksi, parasit utuh, antigen parasit atau melalui proses endositosis dari debris atau soluble antigen parasit.
- Pengenalan antigen juga bisa terjadi melalui proses invasi. Proses invasi yang terjadi pada sel yang terinfeksi dapat melalui pelepasan soluble antigen parasit, atau sampling antigen parasit dari parasitophorous vacuole dengan endoplasmic reticulum. Antigen parasit juga dapat diinjeksikan ke dalam sel host melalui kejadian invasi utuh yang gagal.

RESPON IMUN ALAMIAH TERHADAP TOXOPLASMA GONDII

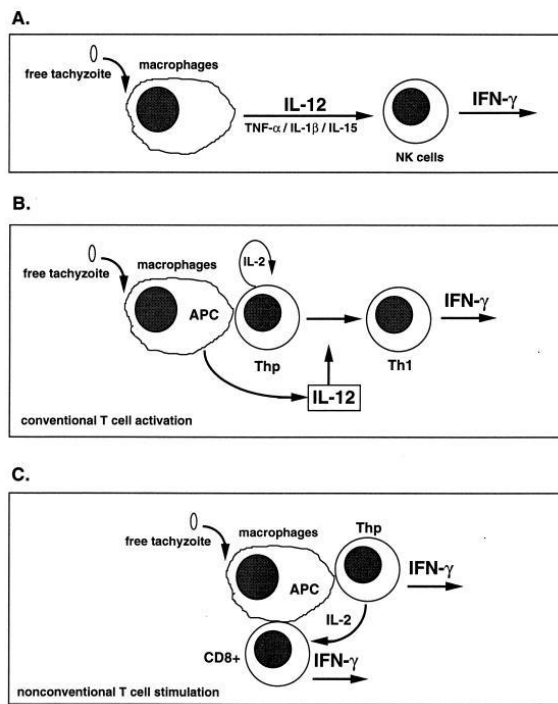
Respon imun seluler memegang peranan penting dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi *T. gondii*. Elemen penting yang terlibat dalam imunitas

ini adalah sel makrofag, sel T, sel NK, dan sitokin. Antibodi memegang peranan kecil tetapi tetap diperlukan untuk penegakkan diagnosis. Respon imun alamiah dimulai segera setelah infeksi terjadi, mencapai puncak pada minggu pertama dan menurun setelah 2 minggu.¹⁵

Pada saat terjadinya infeksi *T. gondii*, sel monosit, netrofil dan sel dendrit direkrut dari intravaskuler menuju lokasi infeksi. Salah satu fungsi sel tersebut adalah untuk menghasilkan IL-12 yang akan menstimulasi sel NK dan sel T untuk memproduksi Interferon-gamma (IFN- γ). Interferon-gamma (IFN- γ) adalah mediator utama untuk melawan *T. gondii* dan mampu meningkatkan mekanisme intraseluler untuk membunuh parasit dan menghambat replikasinya. Respon imun ke arah Th1 terjadi pada saat infeksi oleh patogen intraseluler yang ditandai dengan produksi IL-12 dan IFN- γ .¹⁶

Terdapat tiga mekanisme yang menginduksi pembentukan IFN- γ pada infeksi *Toxoplasma gondii*, yaitu:¹¹

- Jalur T-cell-independent
 - Jalur ini dikendalikan oleh IL-12 bersama dengan TNF- α , IL-1 β , and IL-15. Semua sitokin proinflamasi ini mengaktifasi sel NK untuk memproduksi IFN- γ yang akan mengaktifasi makrofag untuk mengelimir parasit.
- Jalur conventional T-cell-dependent
 - Pengenalan antigen kepada sel Thelper oleh Antigen Presenting Cell (APC) seperti makrofag dan sel dendrit akan menyebabkan terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel Thelper menjadi subset Th1. Diferensiasi menjadi subset Th1 ini dibantu oleh IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag dan IL-2 yang dihasilkan oleh *undifferentiated Thelper*.
- Jalur non conventional T-cell-dependent
 - Toxoplasma gondii* mampu menginduksi IFN- γ tanpa dibantu oleh IL-12. IFN- γ diproduksi oleh sel Thelper dan sel NK yang diaktivasi oleh IL-2 yang diproduksi oleh sel Thelper

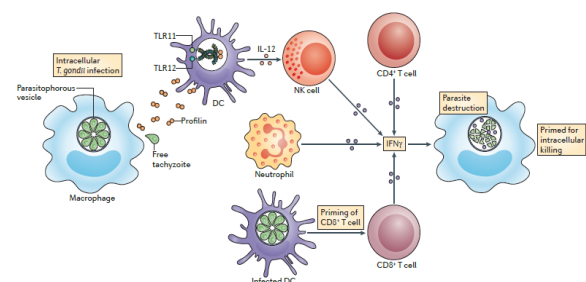


Gambar 4. Produksi IFN-Y pada infeksi *Toxoplasma gondii*¹¹

Respon alamiah untuk memproduksi IL-12 pada toksoplasmosis terjadi apabila imunitas host yang telah tersensitisasi oleh parasit. Reseptor yang berperan dalam respon imun alamiah ini adalah *Toll Like Receptors* (TLRs). TLRs yang berperan spesifik terhadap infeksi *T.gondii* adaah TLRs 2, 4, 9 dan 11, 12 dan 13. TLR11 bersifat responsif terhadap *profilin-like molecule* pada parasit protozoa sedangkan TLRs 2 dan TLRs4 berperan untuk mengenal glycosylphosphatidylinositols pada permukaan parasite.^{6,17}

Respon imun alamiah yang terjadi segera setelah disensitisasi oleh *T.gondii* adalah produksi IL-12 oleh sel dendrit diikuti oleh neutrofil, monosit dan makrofag. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa rendahnya kadar IL-12 akan menyebabkan peningkatan kerentanan untuk mengalami toksoplasmosis. Sebaliknya mekanisme pertahanan tubuh terhadap *T.gondii* akan meningkat apabila dilakukan intervensi berupa pemberian IL-12. Peranan neutrofil juga terlihat pada penelitian yang menunjukkan bahwa kurangnya jumlah sel neutrofil akan mengakibatkan kurangnya produksi IL-12 dan penurunan aktifitas sel inflamasi termasuk monosit.¹⁸

Peranan IFN- γ sangat penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi *Toxoplasma gondii*. IFN- γ diproduksi oleh sel NK, sel CD4, CD8, dan neutrofil. Produksi IFN- γ oleh sel NK sangat tergantung pada pengenalan profilin *T.gondii* oleh sel dendrit yang dimediasi oleh *Toll-like receptor* 11 (TLR11). IFN- γ yang dihasilkan oleh sel CD4 dan CD8 yang teraktivasi oleh sel dendrit akan berperan dalam pertahanan selama infeksi infeksi kronis. Mekanisme induksi neutrofil untuk menghasilkan IFN- γ masih belum diketahui pasti karena diketahui oleh induksi produksi IFN- γ oleh neutrofil tidak diatur oleh TLRs atau IL-12.⁶

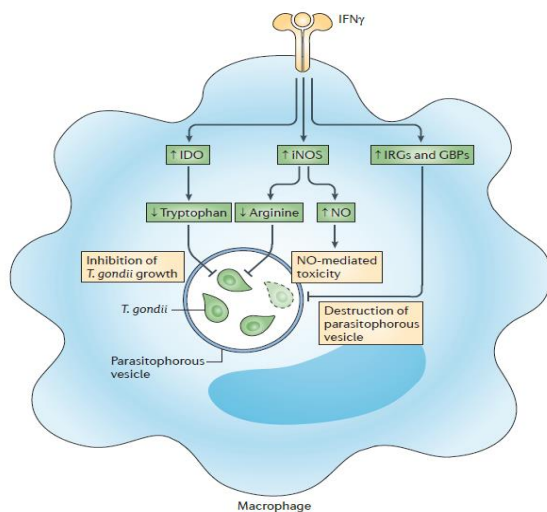


Gambar 5. IFN- γ sebagai respon seluler terhadap infeksi *Toxoplasma gondii* ⁶

Peranan IFN- γ sangat penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi *Toxoplasma gondii*. IFN- γ diproduksi oleh sel NK, sel CD4, CD8, dan neutrofil. Produksi IFN- γ oleh sel NK sangat tergantung pada pengenalan profilin *T.gondii* oleh sel dendrit yang dimediasi oleh *Toll-like receptor* 11 (TLR11). IFN- γ yang dihasilkan oleh sel CD4 dan CD8 yang teraktivasi oleh sel dendrit akan berperan dalam pertahanan selama infeksi infeksi kronis. Mekanisme induksi neutrofil untuk menghasilkan IFN- γ masih belum diketahui pasti karena diketahui oleh induksi produksi IFN- γ oleh neutrofil tidak diatur oleh TLRs atau IL-12. ⁶

IFN- γ mempunyai efek pleiotropik pada sel yang terinfeksi *T.gondii*. Efek pleiotropik ini mengakibatkan penekanan replikasi parasit dengan mengekspresikan *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), *immune-related GTPase* (IRGs) dan *guanylate-binding protein* (GBPs). IDO akan mengurangi *tryptophan* yang merupakan asam amino essensial untuk pertumbuhan *T.gondii*. iNOS berperan dalam meningkatkan produksi NO (Nitric

Oxide) dan menekan produksi arginin yang berguna dalam replikasi parasit. NO bersifat toksik terhadap parasit. IRGs dan GBPs berperan dalam merusak *parasitophorous vacuole* yang merupakan suatu organel yang mengandung *T.gondii* yang berguna untuk melindungi parasit dari mekanisme lisis dari endolisosom. Apabila *parasitophorous vacuole* rusak, parasit akan menjadi rentan dan mudah untuk dieliminasi. Mekanisme pleiotropik IFN- γ dalam mengeliminasi parasit ini bisa terjadi pada berbagai jenis sel lainnya yang mempunyai reseptor untuk IFN- γ .⁶



Gambar 6. Peranan IFN- γ dalam mengeliminasi parasit pada sel yang terinfeksi⁶

Netrofil merupakan sumber alternatif penghasil IL-12 pada toksoplasmosis. Dari beberapa penelitian ditemukan bahwa penurunan kadar IL-12 menyebabkan terjadinya peningkatan replikasi parasit. Pada mencit yang mengalami defisiensi reseptor kemokin CXCR2, yang berperan dalam rekrutmen netrofil ke lokasi infeksi, akan mengalami peningkatan jumlah parasit pada susunan saraf pusat. Netrofil juga berperan sebagai sel efektor untuk membunuh parasit melalui mekanisme fagositosis, menghasilkan *reactive chemical species*, dan pembentukan *extracellular traps* untuk menghambat perkembangan parasit.¹⁴

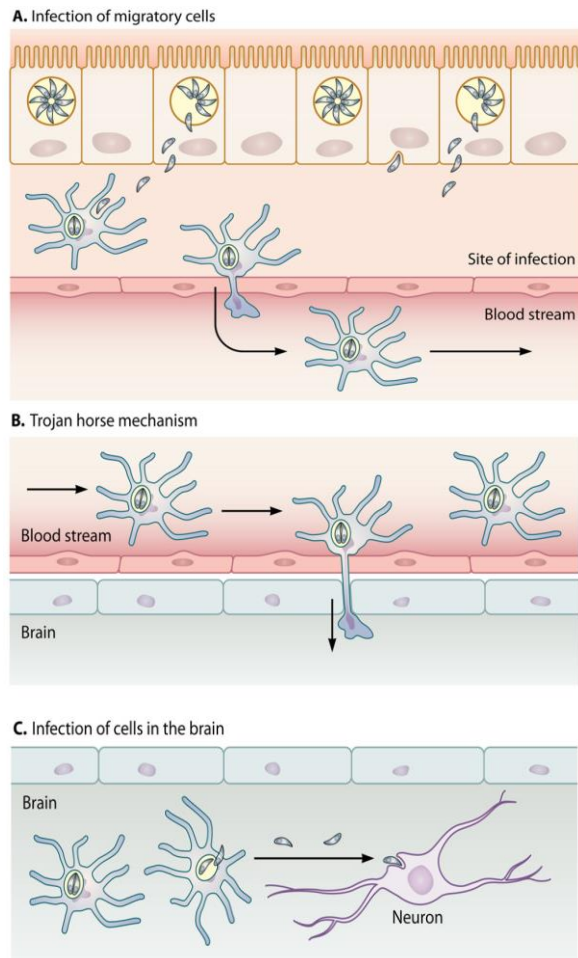
Monosit juga berperan dalam imunitas host terhadap toksoplasmosis. Pada penelitian dengan mencit yang mengalami defisiensi reseptor kemokin CCR2 yang berperan dalam rekrutmen monosit ke

lokasi infeksi akan mengakibatkan terjadinya peningkatan suseptibilitas terhadap infeksi *T.gondii*. Monosit juga dapat menghasilkan *nitric oxide synthase* (iNOS) yang mengkatalisis terbentuknya *nitric oxide* (NO) yang dapat menghambat replikasi parasit.¹²

Sel NK merupakan populasi sel yang berperan dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi *T.gondii* melalui produksi IFN- γ . Puncak aktifitas sel NK terjadi pada masa awal infeksi, dan walaupun aktivitasnya meningkat selama infeksi kronis, peranan sel NK tidak begitu penting pada infeksi kronis. IL-12 yang diproduksi oleh sel netrofil, monosit dan sel dendrit akan meningkatkan produksi IFN- γ oleh sel NK. Sel NK juga berperan dalam imunitas spesifik terhadap *T.gondii* melalui produksi IL-12 akibat interaksi dengan sel dendrit.¹²

INVASI TOXOPLASMA GONDII KE ORGAN EKSTRA INTESTINAL

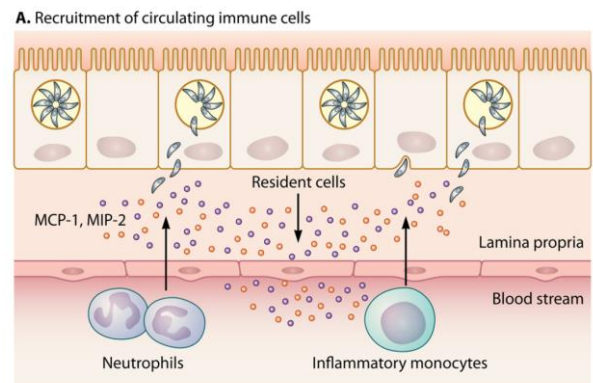
Invasi *Toxoplasma gondii* dapat berlanjut ke organ ekstra intestinal. Keadaan ini biasanya terjadi pada keadaan imunitas host mulai terganggu seperti pada keadaan *immunocompromised*. Organ ekstraintestinal yang dapat terinfeksi adalah otak, mata, otot uterus dan lainnya. Pada saat terjadi infeksi pada orang tersebut, sel emim efektor akan bermigrasi ke lokasi infeksi untuk melawan parasit. Sebagian sel tersebut ada yang masuk kembali ke sirkulasi sistemik dan sebagian lagi ada yang masuk ke jaringan atau organ yang lain sambil membawa parasit yang masih hidup. *T.gondii* juga mempunyai kemampuan untuk menembus sawara darah otak sehingga dapat menginfeksi susunan saraf pusat. Proses ini dikenal dengan nama *Trojan Horse Mechanism*. Parasit ini dapat keluar dari sel makrofag atau sel dendrit yang membawanya untuk selanjutnya menginfeksi sel di susunan saraf pusat. Pada lokasi tersebut, *T.gondii* dapat berubah menjadi bentuk bradizoit dan kemudian akan membentuk kista jaringan yang dapat menetap selama infeksi kronik. Apabila imunitas host mengalami gangguan, kista jaringan akan pecah dan menyebabkan reaktivasi akut berupa cerebral toxoplasmosis yang sering berakhir dengan kematian^{12,14}.



Gambar 7. Invasi *Toxoplasma gondii* ke susunan saraf pusat¹²

PENARIKAN DAN MIGRASI SEL EFEKTOR KE LOKASI INFEKSI

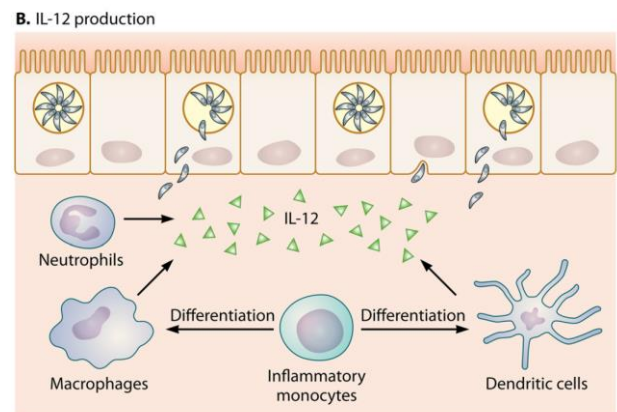
Pada saat tertelan ookista matang, bradizoit maupun kista jaringan, *Toxoplasma gondii* akan segera berubah menjadi bentuk sporozoit. Sporozoit ini akan menginvasi enterosit dan dalam waktu 48 jam setelah infeksi akan segera berubah menjadi bentuk takizoit yang mampu melakukan replikasi dengan cepat. Respon imun host segera bekerja saat terjadi invasi dengan pelepasan berbagai kemokin yang dapat menarik lekosit ke lamina propria yang terinfeksi. Kemokin yang bekerja antara lain adalah *Monocyte chemotactic protein (MCP-1/CCL-2)* dan *Macrophage inflammatory protein (MIP-2/CXCL8)*. Pada keadaan ini imunitas host akan bekerja mengeliminasi secara langsung, produksi sitokin maupun proses pengenalan antigen parasit untuk memulai imunitas adaptif.¹²



Gambar 8. Penarikan dan migrasi sel efektor ke lokasi infeksi¹²

PRODUKSI IL-12

IL-12 mempunyai beberapa efek selama beberapa hari di awal infeksi, antara lain; produksi IFN- γ , *cell-mediated cytotoxicity*, proliferasi sel dan diferensiasi sel. Produksi IL-12 sangat tergantung pada kemokin yang dihasilkan sel epitel dan sel efektor di lokasi infeksi. Netrofil dan monosit merupakan sel yang pertama kali bermigrasi ke lokasi infeksi. Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendrit.¹²



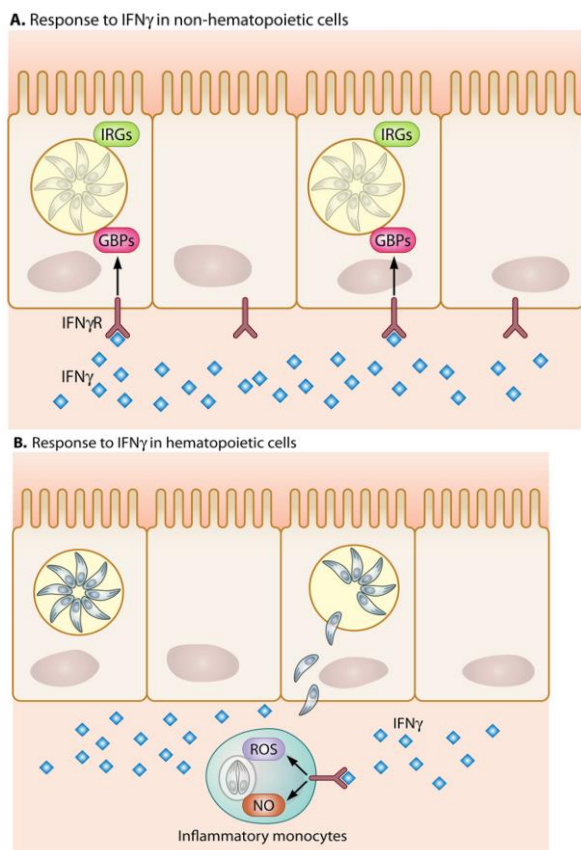
Gambar 9. Peranan IL-12 pada infeksi *Toxoplasma gondii*¹²

RESPON IL-12

IL-12 yang dihasilkan oleh netrofil, makrofag dan sel dendrit akan merangsang sel NK, sel CD4⁺ dan CD8⁺ untuk menghasilkan IFN- γ .¹²

RESPON IFN- γ

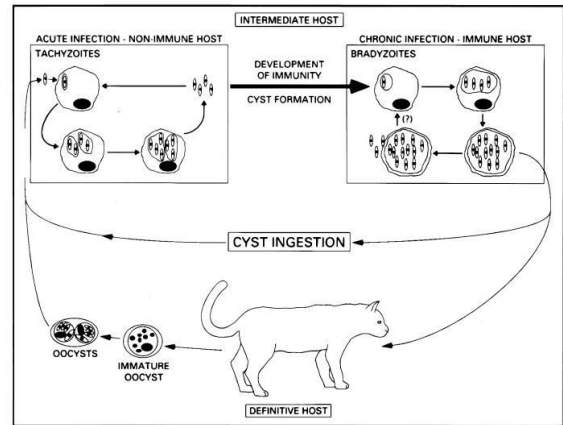
Pada infeksi *Toxoplasma gondii*, akan terjadi produksi IFN- γ oleh berbagai jenis sel seperti netrofil, makrofag dan sel dendrit. Interaksi antara IFN- γ dengan sel non-hematopoietik, akan menyebabkan terbentuknya *guanylate binding-protein* (GBPs) dan *immunity-related protein GTPases* (IRGs) di dalam *parasitophorous vacuole* yang berguna untuk menghambat pertumbuhan dan perkembangan parasit serta mengeliminasi parasit. Pada sel monosit, IFN- γ akan mengakibatkan terbentuknya ROS dan NO yang bersifat toksik terhadap parasit¹².



Gambar 10. Respon seluler terhadap IFN- γ ¹²

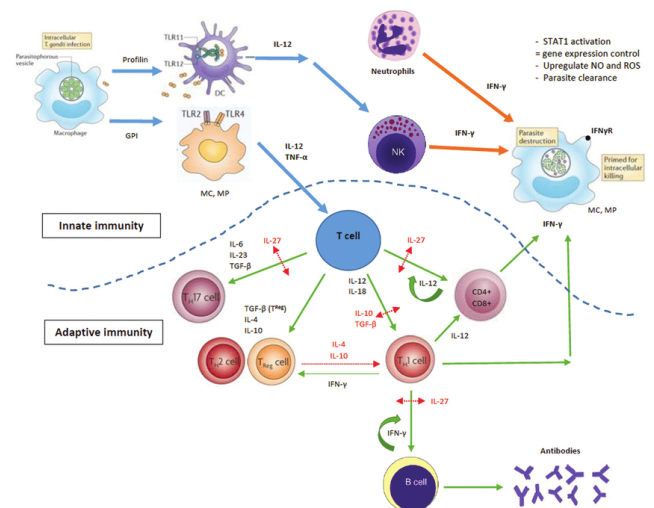
Pada keadaan infeksi kronis atau infeksi yang berlangsung terus menerus, maka tubuh manusia sudah mulai mengenal antigen. Dengan kata lain, tubuh sudah mulai membentuk sistem kekebalan spesifik. Pada saat ini, takizoit berubah menjadi bentuk bradizoit. Bentuk bradizoit ini tumbuh lebih lambat sehingga sering juga disebut (*slow growing bradyzoite*). Bradizoit ini menetap dalam kista di jaringan otot dan sistem saraf pusat. Pada kondisi imunokompromais, kista ini dapat ruptur sehingga

dapat terjadi infeksi akut kembali. Keberadaan bradizoit dalam kista jaringan ini merupakan suatu *escape mechanism* karena bradizoit ini dilindungi oleh dinding kista yang dibentuk oleh *host tissue-derived product*, sehingga tidak dianggap benda asing.¹¹



Gambar 11. Proses terjadinya infeksi dari hospes defenitif ke manusia berdasarkan perkembangan imunitas¹¹

RESPON IMUN ADAPTIF TERHADAP TOXOPLASMA GONDII



Gambar 12. Interaksi *innate immunity* dan *adaptive immunity*¹⁹

Sel yang berperan di fase awal infeksi *T.gondii* adalah sel dendrit, monosit dan makrofag. *T.gondii* akan berinteraksi dengan TLR11 dan TLR12 di permukaan sel dendrit dan akan menyebabkan produksi IL-12. Makrofag akan menginduksi TNF- α sebagai respon terhadap ikatan antara senyawa

glycosylphosphatidylinositol (GPI) pada permukaan parasit dengan TLR2 dan TLR4 makrofag. Respon imun alamiah ini akan menghasilkan IFN- γ yang disekresikan oleh sel NK. Pada waktu yang bersamaan, proses ini juga menginduksi mediator inflamasi yang dapat menghambat multiplikasi *T.gondii* dan menstimulus terbentuknya respon imun adaptif. Respon imun adaptif yang terbentuk didominasi oleh sel Th1 dan aktivasi sel CD8 yang mensekresikan IFN- γ . Diferensiasi sel Th1 diinduksi oleh IL-12 dan IL-18, sedangkan diferensiasi sel Th17 diinduksi oleh transforming growth factor beta (TGF- β). Polarisasi ke arah Th1 ini bersifat saling berlawanan dengan Th2 dan Treg. IL-4 dan IL-10 akan menekan diferensiasi dan aktifitas sel Th1. IL-10 dan IL-27 merupakan kunci yang mengatur respon imun agar tidak terjadi hiperaktifitas Th1. Produksi IFN- γ pada respon imun alamiah dan adaptif bertanggung jawab untuk mengontrol parasite.¹⁹

DAFTAR PUSTAKA

- Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii*--the first 100 years. *J Eukaryot Microbiol.* 2008; 55 (6): 467-75.
- Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology.* 2009;39(12):1385-94.
- Havelaar AH, Kemmeren JM, Kortbeek LM. Disease burden of congenital toxoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1467-74.
- Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(12):1089-101.
- Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, Djossou F, Panchoe D, Punwasi W, *et al.* Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):e88-95.
- Yarovinsky F. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. *Nat Rev Immunol.* 2014;14: 109-21.
- Cohen BS, Denkers EY. Border manuver: deployment of mucosal immune defenses against *Toxoplasma gondii*. *Mucosal immunology.* 2014; 7:744-52.
- Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut.* 2013;62:1653-64.
- Cesbron-Delauw MF, Gendrin C, Travier L, Ruffiot P, Mercier C. Apicomplexa in mammalian cells: trafficking to the parasitophorous vacuole. *Traffic* 2008;9(5):657-64.
- Lim DC, Cooke BM, Doerig C, Saeij JP. *Toxoplasma* and *Plasmodium* protein kinases: roles in invasion and host cell remodelling. *International journal for parasitology.* 2012;42(1):21-32.
- Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(4):569-88.
- Pittman KJ, Knoll KL. Long-term relationships: the complicated interplay between the host and the developmental stages of *Toxoplasma gondii* during acute and chronic infections. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2015;79(4):387-401.
- Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *The Journal of infectious diseases.* 1995;172(6):1561-6.
- Dupont DC, Christian AD, Hunter AC. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin Immunopathol.* 2012 Nov; 34(6):793-813.
- Filiseti D, Candolfi E. Immune response to *Toxoplasma gondii*. *Ann Ist Super Sanità.* 2004; 40(1):71-80.
- Gazzinelli RT, Wysocka M, Hayashi S, Denkers EY, Hieny S, Caspar P, Trinchieri G, Sher A. Parasit-induced IL-12 stimulates early IFN- γ synthesis and resistance during acute infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.* 1994 Sep 15; 153(6):2533-43.
- Debierre-Grockiego F, Campos MA, Azzouz N, Schmidt J, Bieker U, Resende MG, *et al.* Activation of TLR2 and TLR4 by glycosylphosphatidylinositols derived from *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.* 2007 Jul 15; 179(2):1129-37.
- Tosh WK, Mittereder L, Bonne-Annee S, Nutman BT, Singer MS, Sher A, *et al.* The IL-12 response of primary human dendritic cells and monocytes to *Toxoplasma gondii* is stimulated by phagocytosis of live parasites rather than host cell invasion. *J Immunol.* 2016;196(1):345-56.
- Molan A, Nosaka K, Hunter M, Wang W. The role of *Toxoplasma gondii* as a possible inflammatory agent in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in humans. *Family Medicine and Community Health.* 2016; 4(4): 44-62.