

LIDIANE ZITO GRUND

**Influência das células T na diferenciação e manutenção de
células B de memória produtoras de anticorpos de longa vida (ASC)
induzidas na resposta imune crônica
ao veneno de *Thalassophryne nattereri***

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

Área de concentração: Imunologia

Orientadora: Dra. Carla Lima da Silva

Co-Orientadora: Dra. Mônica Lopes-Ferreira

Versão original

São Paulo
2013

RESUMO

GRUND, L. Z. **Influência das células T na diferenciação e manutenção de células B de memória produtoras de anticorpos de longa vida (ASC) induzidas na resposta imune crônica ao veneno de *Thalassophryne nattereri***. 2013. 115 f. Tese (Doutorado em Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Recentemente demonstramos que o veneno do peixe peçonhento *Thalassophryne nattereri* (Niquim) induz a formação de uma resposta imune protetora de longa duração caracterizada por células B produtoras de anticorpos de memória (Bmem) e de longa vida (ASC – *antibody secreting cells*). Estas variam quanto à expressão de B220 e CD43 (B220^{high}CD43^{high}, B220^{high}CD43^{low}, B220^{low}CD43^{high} ou B220^{neg}CD43^{high}) e dependem das citocinas IL-5 e IL-17A para diferenciação terminal (B220^{neg}) e manutenção no local inflamado. Propusemos neste trabalho investigar a presença de subtipos de linfócitos T de memória, o papel exercido pela sinalização CD4 e CD28 sobre a diferenciação e manutenção das ASC e posteriormente analisar a relação hierárquica entre os 2 tipos de células B de memória. A partir de uma combinação de abordagens *in vivo* e *in vitro* demonstramos que a formação de ASC (B220^{neg}) em camundongos BALB/c está relacionada à produção de fatores de sobrevivência produzidos por mastócitos, eosinófilos e neutrófilos bem como por linfócitos T de memória efetores (TeM) CD4⁺CD44⁺CD40L⁺Ly6C⁺ produtores de IL-4, IL-5, IL-17A e IFN- γ na cavidade peritoneal inflamada e linfócitos T de memória central (TcM) CD4⁺CD44^{high} CD40L^{neg}Ly6C^{pos} no baço e na medula óssea produtores de IL-5 e IL-23. Nossos resultados de transferência adotiva de células B de memória demonstram que quanto maior a expressão da molécula B220 nas ASC, independente da origem tecidual, maior é a dependência dos sinais gerados por ambas as moléculas CD4 e CD28 expressas nos linfócitos T dos diferentes compartimentos para a sua sobrevivência. Ainda, a sobrevivência na medula óssea das ASC no estágio final de diferenciação (ASC B220^{neg}) é regulada positivamente pelos 2 sinais. Podemos concluir que CD28 promove o processo hierárquico de diferenciação das ASC B220^{pos} para o estágio terminal ASC B220^{neg} no baço e, ao contrário, prioriza na medula óssea as ASC com alta expressão de B220. Garantindo assim que estas células em estágio intermediário de expressão de B220 possam, após contatos subsequentes com o antígeno, entrar em novos ciclos de diferenciação no GC e diversificar a resposta humoral de alta afinidade. Nossos resultados *in vitro* confirmam que o veneno conjuntamente com IL-17A induzem a diferenciação de maneira hierárquica em ASC B220^{neg} produtoras de IgG1.

Apoio: FAPESP e CNPq

Palavras-chave: *Thalassophryne nattereri*. Células B. Células T de memória. Citocinas. Anticorpos de alta afinidade. Antígeno cognato. IL-17A.

ABSTRACT

GRUND, L. Z. **Influence of T cell on differentiation and maintenance of long-lived antibody-secreting cells (ASC) induced during chronic immune response to *Thalassophryne nattereri* venom.** 2013. 115 p. Ph. D. thesis (Immunology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Recently we demonstrated that *Thalassophryne nattereri* (Niquim) fish venom induces the formation of a protective immune response characterized by memory B cells (Bmem) and the long-lived antibody-secreting cells (ASC) which vary in the expression of B220 and CD43 (B220^{high}CD43^{high}, B220^{high}CD43^{low}, B220^{low}CD43^{high} or B220^{neg}CD43^{high}) and depend on the IL-5 and IL-17A cytokines to terminal differentiation (B220^{neg}) and maintained in inflamed tissue. We have proposed in this work to investigate the presence of memory T lymphocytes subtypes, the role played by CD4 and CD28 signaling on differentiation and maintenance of ASC and subsequently analyze the hierarchical relationship between the two types of memory B cells. From a combined *in vivo* and *in vitro* approaches, we have demonstrated that formation of ASC (B220^{neg}) on BALB/c mice is related to the production of survival factors from mast cells, eosinophils and neutrophils as well as from CD4⁺ CD44⁺ CD40L⁺ Ly6C⁺ effector memory T lymphocytes (TeM) producing IL-4, IL-5, IL-17A e IFN- γ in peritoneal cavity and CD4⁺ CD44^{high} CD40L^{neg} Ly6C^{pos} central memory T lymphocytes (TcM) in spleen and bone marrow producing IL-5 e IL-23. Our results of adoptive transfer of memory B cells demonstrate that the larger expression of B220 molecule on ASC, regardless of tissue origin, the larger is the dependence of the signals generated by both CD4 and CD28 molecules expressed in T lymphocytes of different compartments for their survival. Furthermore, the survival of bone marrow ASC on the final stage of differentiation (ASC B220^{neg}) is positively regulated by 2 signals. We conclude that CD28 promotes the differentiation of the hierarchical process to ASC B220^{pos} to terminal stage of ASC B220^{neg} on the spleen and, in contrast, prioritizes on the bone marrow the ASC with high expression of B220. Ensuring then that those cells at an intermediate stage of B220 expression may, after subsequent contacts with the antigen, enter new cycles of GC differentiation and diversify the high affinity humoral response. Our *in vitro* results confirm that the venom together with IL-17A induce a hierarchical manner differentiation on ASC B220^{neg} producing IgG1.

Support: FAPESP e CNPq

Keywords: *Thalassophryne nattereri*. Memory B cells. Memory T cells. Cytokines. High affinity antibodies. Cognate antigen. IL-17A.

1 INTRODUÇÃO

A memória imunológica é um marco da resposta imune adaptativa de vertebrados superiores e é responsável pela imunidade de longo prazo contra uma enorme variedade de agentes infecciosos. A contribuição de linfócitos B para a memória imunológica T dependente se dá por duas distintas populações de células que são geradas durante a resposta imune primária no centro germinativo (*germinal center* – GC) dos órgãos linfoides secundários: linfócitos B de memória (Bmem) e linfócitos B de memória de longa vida (*antibody secreting cells* – ASC; CALAME, 2005; MANZ; THIEL; RADBRUCH, 1997; SHAPIRO-SHELEF; SLIFKA et al., 1998).

Linfócitos B de memória proliferam e produzem rapidamente anticorpos IgG após novo contato com o antígeno (HO et al., 1986; SMITH et al., 1996). Essas células expressam tipicamente IgM, IgG ou IgA de membrana e carregam mutações somáticas dentro da região variável da porção CDR (KLEIN; RAJEWSKY; KUPPERS, 1998; RAJEWSKY, 1996; TANGYE et al., 1998) e podem expressar vários marcadores de superfície como CD19, CD20, CD27 e B220. Embora demonstrem preferência para se localizarem nos sítios de sua formação elas também recirculam (BAINE; THORBECKE, 1982) e montam respostas vigorosas para o antígeno original após uma segunda exposição. No entanto, a grande maioria dos anticorpos IgG séricos antígeno-específicos é produzida por ASC residentes na medula óssea (MANZ et al., 1998; McMILLAN et al., 1972) formadas principalmente no GC dos órgãos linfoides secundários (DILOSA et al., 1991).

As ASC, embora sejam parte do compartimento B de memória diferem fenotipicamente das células B de memória por não apresentarem marcadores de superfície como CD19, MHC de classe II, CD20 ou B220 e expressam moléculas como CD138 (sindecin-1), CD62L, CD43, CD38 e a molécula CD93 (CHEVRIER et al., 2009; KALLIES et al., 2004; McHEYZER-WILLIAMS; DRIVER; HEYZER-WILLIAMS, 2001). A medula óssea é descrita como o ambiente favorável para as ASC (frequência de 1%) por produzir fatores extrínsecos que contribuem para a sua sobrevivência como as citocinas IL-6, IL-5, TNF- α e a quimiocina CXCL12, APRIL e BAFF, e expressar o ligante da molécula de adesão CD44 (CASSESE et al., 2003; HOOIJKAAS et al., 1983; INGOLG et al., 2005; MANZ et al., 2005; O'CONNOR et al., 2004; SCHWALLER et al., 2007; TERSTAPPEN et al., 1990; THOMPSON et al., 2001).

A população de ASC mantém altos títulos de anticorpos de alta afinidade na circulação por longos períodos de tempo. Além de ocuparem nichos limitados na medula óssea também povoam o baço (SMITH et al., 1997) e locais inflamados (GRUND et al., 2012). ASC sobrevivem por mais de 1 ano em camundongos, e respondem tão rápido ao estímulo antigênico quanto à população de Bmem.

Nas últimas décadas vários esforços vem sendo feitos para compreender qual a importância evolutiva de se manter duas populações de memória. Os achados demonstram que além das

diferenças fenotípicas e de localização, as Bmem e as ASC apresentam BCR com diferentes afinidades (SMITH et al., 1997). Em experimentos com antígenos virais como influenza, HIV e vírus West Nile foi possível demonstrar que as Bmem apresentam menos mutações nos genes das cadeias pesadas (VH) do BCR comparadas as ASC (WRAMMERT et al., 2008), porém são capazes de reconhecer variações em patógenos mutantes que escapam da neutralização pelos anticorpos pré-existentes produzidos pelas ASC (PURTHA et al., 2011).

Quanto à sobrevivência, acredita-se que Bmem persistem em um estado de repouso na ausência do antígeno (KALIA et al., 2006; MARUYAMA; LAM; RAJEWSKY, 2000; VIEIRA; RAJEWSKY, 1990). Porém, alguns autores acreditam que a persistência do antígeno, por meses e até anos, na forma de imunocomplexos na superfície das células dendríticas foliculares (fDC) é um fator essencial para a manutenção das Bmem e a produção de anticorpos específicos (GRAY, 2002; IMAI; YAMAKAWA; KASAJIMA, 1998; SLIFKA; AHMED, 1998; TEW et al., 1997).

Acredita-se que o processo de diferenciação das ASC obedeça uma sequência hierárquica onde Bmem B220+ CD19+ dão origem a células B com expressão intermediária da molécula B220 e estas por fim tornam-se células de longa vida, caracterizadas pela baixa expressão de B220 ou ausência deste marcador (McHEYZER-WILLIAMS et al., 2000). A molécula de B220 modula a transdução de sinal via BCR e é negativamente regulada a partir do momento que as Bmem começam a expressar moléculas de localização como VLA-4, VLA-5, CD9, CD44, CD43, apontando uma maior necessidade destas células de migração e interação com o microambiente.

Vários modelos têm sido propostos para explicar a persistência de níveis séricos de anticorpos protetores e a longevidade das ASC como, por exemplo, infecção crônica, reexposição ao antígeno, reatividade cruzada com outros antígenos ou antígenos próprios, seleção de células produtoras de anticorpos de alta afinidade em virtude da apoptose de células com baixa afinidade (SLIFKA; AHMED, 1998) e recentemente a capacidade dessas células de responderem a sinais internos e do microambiente (CASSESE et al., 2003; SHAFFER et al., 2000).

Hoje se sabe que a sobrevivência das ASC é em parte derivada de fatores intrínsecos como aumento na resistência destas células aos estímulos apoptóticos com a repressão dos fatores Pax-5 e Bcl-6 por BLIMP-1 (NERA et al., 2006), aumento na expressão do gene IRF-4 (fator regulador de interferon 4), restrito a plasmócitos originados a partir da seleção no GC (PERNIS et al., 2002) e ainda aumento da expressão de Xbp-1 que controla o estresse intracitoplasmático causado pela secreção de anticorpos (SHAFFER et al., 2000).

Células T CD4⁺ desenvolvem um papel decisivo na regulação da resposta imune através da indução de citocinas-chave. Células T CD4⁺ desempenham múltiplas funções desde a ativação de células do sistema inato de defesa, ativação de linfócitos B, T citotóxicos, assim como a ativação de células não imunes, Também exercem um papel crítico na supressão e controle da resposta imune.

Células T CD4⁺ podem se diferenciar em diferentes subtipos dependendo do estímulo de citocinas no microambiente, de fatores de transcrição e modificações epigenéticas. Estudos recentes identificaram novos subtipos de células T CD4⁺ baseado na clássica identificação antagônica T-helper 1 (Th1) e T-helper 2 (Th2) descrita por Mosmann e Coffman (1989). Estes novos subtipos incluem: Th17, *follicular helper T cell* (Tfh), T-regulador induzido (iTreg), e T regulador tipo 1 (Tr1), assim como T-helper 9 (Th9). Estes diferentes subtipos celulares são caracterizados pelo perfil de citocinas produzidas e distintas funções efetoras.

Linfócitos T CD4⁺ são um componente chave da memória imunológica. Na sua ausência, a geração de Bmem ou ASC de alta afinidade (FRANCUS; FRANCUS; SISKIND, 1991; GERSHON; PAUL, 1971) ou a manutenção e a expansão secundária de linfócitos T CD8⁺ de memória são prejudicados. A perda selectiva de ASC na medula óssea em animais deficientes nas moléculas CD80/CD86 sugere o papel essencial da sinalização via CD28 em células estromais dentro do nicho de sobrevivência na medula (SHAPIRO-SHELEF; CALAME, 2005). Ainda a perda da expressão de CD28 nas ASC pode acarretar um prejuízo na sua capacidade de sobrevivência e consequentemente na produção duradoura de anticorpos (DELOGU et al., 2006).

O peixe *Thalassophryne nattereri*, conhecido popularmente como niquim, destaca-se entre os animais peçonhentos de importância médica no Brasil pelo número de acidentes em banhistas e pescadores, principalmente nas regiões norte e nordeste. Possui um aparelho inoculador de veneno completo com quatro espinhos canaliculados e pontiagudos que possuem comunicação com as glândulas de veneno. Os acidentes acometem principalmente banhistas e pescadores e ocorrem quando o peixe é pisado ou tocado, afetando principalmente mãos e pés, o que permite o rompimento do tegumento da glândula e a liberação do veneno pelo canal. Os sintomas decorrentes do envenenamento (dor, eritema e edema) e as sequelas deixadas pelo acidente (em alguns casos o quadro clínico avança para uma necrose de difícil cicatrização) são agravados pela inexistência de um tratamento que reverta tais efeitos patológicos (ALMEIDA; ROCHA, 1989; AUTO, 1992; FONSECA; LOPES-FERREIRA, 2000; FACÓ et al., 2005; HADDAD JR. et al., 2003).

O veneno de *T. nattereri* e suas toxinas vêm sendo amplamente estudados quanto a diferentes aspectos como: os efeitos tóxicos causados nas vítimas humanas (FONSECA; LOPES-FERREIRA, 2000) e em modelos experimentais (FACÓ et al., 2003; LOPES-FERREIRA et al., 1998, LOPES-FERREIRA et al., 2001; LOPES-FERREIRA et al., 2002), os aspectos bioquímicos e farmacológicos (LOPES-FERREIRA et al., 2004; MAGALHÃES et al., 2005; MAGALHÃES et al., 2006), e a capacidade de indução de anticorpos neutralizantes para os principais efeitos tóxicos em camundongos (LIMA et al., 2003; LOPES-FERREIRA et al., 2000; PIRAN-SOARES et al., 2007).

Os trabalhos realizados por nosso grupo na busca por uma terapia eficiente para o envenenamento causado pelo peixe peçonhento *T. nattereri* demonstraram a importância de

anticorpos específicos produzidos em altos e constantes níveis em coelhos ou equinos na neutralização das atividades tóxicas (LOPES-FERREIRA et al., 2000; PIRAN-SOARES et al., 2003) e comprovaram experimentalmente que animais com altos títulos plasmáticos de anticorpos específicos apresentam menores respostas de nocicepção, edema ou necrose quando submetidos a um segundo contato com o veneno. Além da verificação da persistência de anticorpos IgG anti-veneno em camundongos, Piran-Soares e colaboradores (2007) demonstraram que pacientes acidentados pelo peixe apresentam altos níveis de IgG anti-veneno por até seis meses após o acidente.

Os estudos dos mecanismos de ação do veneno ou de suas toxinas no sistema imune tiveram início em 2006 e identificaram em camundongos que o veneno induz uma resposta mista, com diferenciação de clones de linfócitos Th1 e Th2 identificados pela produção de IL-5 e IFN- γ por células esplênicas, além da produção de anticorpos IgE total e veneno-específico IgG1 e IgG2a. Ainda, observamos que os linfócitos B destes animais apresentavam baixos níveis da molécula CD45R/B220 (GRUND et al., 2006).

A presença de resposta T dirigida com altos níveis de anticorpos IgG específicos confirmaram que células B com funções efectoras e/ou de memória foram geradas e ainda, a produção de células B negativas para a molécula B220 sugeriu a diferenciação ASC que pode representar uma fonte importante de anticorpos protetores e garantir a imunidade de longo prazo.

Estudos adicionais para o melhor entendimento do compartimento de memória gerada pelo veneno (GRUND et al., 2012) confirmaram que o veneno de *T. nattereri* é capaz de desencadear uma resposta humoral crônica. Até 74 dias da imunização observamos uma aumentada produção de anticorpos específicos IgG2a que diminuem após 120 dias. Ao contrário, os níveis de IgG1 e de IgE específicos aumentam drasticamente após 120 dias, comparados aos níveis observados entre 21–74 dias. Estes resultados indicam que a persistente interação das proteínas do veneno com as células do centro germinativo do baço promovem uma mudança de direção da resposta de Th1 para Th2. Neste estudo também confirmamos uma relação hierárquica de desenvolvimento das ASC, uma vez que o veneno induziu dependente do tempo e do compartimento (peritônio, baço ou medula óssea) células com diferentes expressões de B220 e principalmente no peritônio inflamado a diferenciação e a manutenção de células ASC terminalmente diferenciadas (B220^{neg}). Observamos que a resposta humoral crônica foi acompanhada por um intenso processo inflamatório no peritônio, caracterizado por mastócitos, eosinófilos e principalmente por neutrófilos.

Ainda neste trabalho foi demonstrado pela primeira vez o importante papel de IL-17A juntamente com IL-5 na diferenciação e na manutenção de ASC com fenótipo B220^{neg}, uma vez que o tratamento dos animais com anticorpos neutralizadores anti-IL-17A ou anti-IL-5 antes da imunização e da dose reforço com o veneno de *T. nattereri* impediu completamente a diferenciação e

manutenção de ASC B220^{neg} no local inflamado assim como a produção de IgE, induzindo a diferenciação de ASC com altos níveis da molécula B220 e a síntese preferencial de IgG2a.

Ainda neste trabalho observamos que a fase de memória da resposta humoral induzida pelo veneno é composta por linfócitos T de memória efetores (TeM) CD4⁺CD44^{high}CD40L^{pos}Ly6C^{pos} no peritônio produtores de IL-4, IL-5, IL-17A e por linfócitos T de memória central (TcM) CD4⁺CD44^{high}CD40L^{neg}Ly6C^{pos} no baço e na medula óssea produtores de IL-5 e IL-23. Em conjunto, observamos que a resposta humoral crônica induzida pelo veneno apresenta uma modulação complexa e é marcada por diferentes subtipos de linfócitos T produtores de citocinas típicas o que gera um microambiente rico em coestimulação e mediadores como citocinas.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho contribuiu para a expansão do entendimento dos fatores envolvidos na diferenciação e principalmente na manutenção da sobrevivência das células produtoras de anticorpos de longa vida (ASC). Utilizando experimentos *in vivo* e *in vitro* com animais BALB/c ou C57BL/6 com resposta imune crônica ao veneno de *T. nattereri* demonstramos que as ASC requerem mediante a sua localização (tecido inflamado, baço ou medula) ou a expressão da molécula B220 diferentes tipos de sinais cognatos (de células inatas, de linfócitos T de memória e da sinalização CD4 ou CD28) ou solúveis (IL-17A e IL-23) para a sua diferenciação terminal, sobrevivência e amplificação da produção de anticorpos específicos de memória.

REFERÊNCIAS*

- AGGARWAL, S.; GHILARDI, N.; XIE, M. H.; DE SAUVAGE, F. J.; GURNEY, A. L. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 3, p. 1910-1914, 2003.
- ALMEIDA, V. G.; ROCHA, C. M. Registro de acidentes com peixes peçonhentos e/ou venenosos. **Rev. Soc. Bras. Toxicol.**, v. 2, p. 49-51, 1989.
- APPAY, V.; DUNBAR, P. R.; CALLAN, M.; KLENERMAN, P.; GILLESPIE, G. M.; PAPAGNO, L.; OGG, G. S.; KING, A.; LECHNER, F.; SPINA, C. A.; LITTLE, S.; HAVLIR, D. V.; RICHMAN, D. D.; GRUENER, N.; PAPE, G.; WATERS, A.; EASTERBROOK, P.; SALIO, M.; CERUNDOLO, V.; McMICHAEL, A. J.; ROWLAND-JONES, S.L. Memory CD8+ T cells vary in differentiation phenotype in different persistent virus infections. **Nat. Med.**, v. 8, n. 4, p. 379-385, 2002.
- AUTO, H. F. Acidentes por peixes peçonhentos *Thalassophryne* (Niquim), considerações em torno de 32 casos. **Rev. Esc. Ciênc. Méd. Alagoas**, v. 5, p. 35-36, 1992.
- BAINE, Y.; THORBECKE, G. J. Induction and persistence of local B cell memory in mice. **J. Immunol.**, v. 128, p. 639-643, 1982.
- BASSOM, M. A.; BOMMARDT, U.; MEE, P. J.; TYBULEWICZ, V. L.; ZAMOYSKA, R. Molecular requirements for lineage commitment in the thymus-antibody-mediated receptor engagements reveal a central role for Ick in lineage decisions. **Immunology**, v. 165, p. 181-194, 1998.
- BENSON, M. J.; DILLON, S. R.; CASTIGLIONE, GEHA, R. S.; XU, S.; LAM, K. P.; NOELLE, R. J. Cutting edge: the dependence of plasma cells and independence of memory B cells on BAFF and APRIL. **J. Immunol.**, v. 180, n. 6, p. 3655-3659, 2008.
- BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. **Anal. Biochem.**, v. 72, p. 248-254, 1976.
- CASOLA, S.; OTIPOBY, K. L.; ALIMZHANOV, M.; HUMME, S.; UYTTERSROT, N.; KUTOK, J. L.; CARROLL, M. C.; RAJEWSKY, K. B cell receptor signal strength determines B cell fate. **Nat. Immunol.**, v. 5, n. 3, p. 317-327, 2004.
- CASSESE, G.; ARCE, S.; HAUSER, A. E.; LEHNERT, K.; MOEWES, B.; MOSTARAC, M.; MUEHLINGHAUS, G.; SZYSKA, M.; RADBRUCH, A.; MANZ, R. A. Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. **J. Immunol.**, v. 171, p. 1684-1690, 2003.
- CASSESE, G.; LINDENAU, S.; DE, B. B.; ARCE, S.; HAUSER, A.; RIEMEKASTEN, G.; BEREK, C.; HIEPE, F.; KRENN, V.; RADBRUCH, A.; MANZ, R. A. Inflamed kidneys of NZB / W mice are a major site for the homeostasis of plasma cells. **Eur. J. Immunol.**, v. 31, p. 2726-2732, 2001.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

CHEVRIER, S.; GENTON, C.; KALLIES, A.; KARNOWSKI, A.; OTTEN, L. A.; MALISSEN, B.; MALISSEN, M.; BOTTO, M.; CORCORAN, L. M.; NUTT, S. L.; CHA-ORBEA, H. CD93 is required for maintenance of antibody secretion and persistence of plasma cells in the bone marrow niche. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 106, p. 3895-3900, 2009.

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, 2011.

CHU, V. T.; BEREK, C. Immunization induces activation of bone marrow eosinophils required for plasma cell survival. **Eur J. Immunol.**, v. 42, p. 130-137, 2012.

CHU, V. T.; FRÖHLICH, A.; STEINHAUSER, G.; SCHEEL, T.; ROCH, T.; FILLATREAU, S.; LEE, J. J.; LÖHNING, M.; BEREK, C. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. **Nat Immunol.**, v. 12, n. 2, p. 151-159, 2011.

DELOGU, A.; SCHEBESTA, A.; SUN, Q.; ASCHENBRENNER, K.; PERLOT, T.; BUSSLINGER, M. Gene repression by Pax5 in B cells is essential for blood cell homeostasis and is reversed in plasma cells. **Immunity**, v. 24, n. 3, p.269-281, 2006.

DENKERS, E. Y.; DEL RIO, L.; BENNOUNA, S. Neutrophil production of IL-12 and other cytokines during microbial infection. **Chem. Immunol. Allergy**, v. 83, p. 95-114, 2003.

DILOSA, R. M.; MAEDA, K.; MASUDA, A.; SZAKAL, A. K.; TEW, J. G. Germinal center B cells and antibody production in the bone marrow. **J. Immunol.**, v. 146, p. 4071-4077, 1991.

DUTTON, R. W.; BRADLEY, L. M.; SWAIN, S. L. T cell memory. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 16, p. 201-223, 2008.

EDDAHRI, F.; DENANGLAIRE, S.; BUREAU, F.; SPOLSKI, R.; LEONARD, W. J.; LEO, O.; ANDRIS, F. Interleukin-6 / STAT3 signalling regulates the ability of naive T cells to acquire B cell help capacities. **Blood**, v. 113, p. 2426-2433, 2009.

FACÓ, P. E.; HAVT, A.; BARBOSA, P. S.; NOBRE, A. C.; BEZERRA, G. P.; MENEZES, D. B.; FONTELES, M. C.; LOPES-FERREIRA, M.; MONTEIRO, H. S. Effects of *Thalassophryne nattereri* fish venom in isolated perfused rat kidney. **Toxicon**, v. 42, p. 509-514, 2003.

FAZILLEAU, N.; MARK, L.; McHEYZER-WILLIAMS, L. J.; McHEYZER-WILLIAMS, M.G. Follicular helper T cells: lineage and location. **Immunity**, v. 30, n. 3, p. 324-335, 2009.

FEUERER, M.; BECKHOVE, P.; MAHNKE, Y.; HOMMEL, M.; KYEWSKI, B.; HAMANN, A.; UMANSKY, V.; SCHIRRMACHER, V. Bone marrow microenvironment facilitating dendritic cell: CD4 T cell interactions and maintenance of CD4 memory. **Int. J. Oncol.**, v. 25, n. 4, p. 867-876, 2004.

FONSECA, L. A.; LOPES-FERREIRA, M. Clinical and experimental studies regarding poisoning caused by a fish *Thalassophryne nattereri* (niquim). **An. Bras. Dermatol.**, v. 75, p. 435-443, 2000.

FOX, D. A.; CHIORAZZI, N.; KATZ, D. H. Hapten specific IgE antibody responses in mice. V. Differential resistance of IgE and IgG B lymphocytes to X-irradiation. **J. Immunol.**, v. 117, p. 1622-1628, 1976.

FRANCUS, T.; FRANCUS, Y.; SISKIND, G. W. Memory T cells enhance the expression of high-avidity naive B cells. **Cell Immunol.**, v. 134, n. 2, p. 520-527, 1991.

GAUSE, W. C. S. J.; CHEN, R. J.; GREENWALD, M. J.; HALVORSON, P.; LU, X; DI ZHOU, S. C.; MORRIS, K. P.; LEE, C. H.; JUNE, F. D.; FINKELMAN, J. F.; URBAN, R. CD28 dependence of T cell differentiation to IL-4 production varies with the particular type 2 immune response. **J. Immunol.**, v. 158, p. 4082, 1997.

GERSHON, R. K.; PAUL, W. E. Effect of thymus-derived lymphocytes on amount and affinity of anti-hapten antibody. **J. Immunol.**, v. 106, p. 872-874, 1971.

GRAY, D. A role for antigen in the maintenance of immunological memory. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 2, p. 60-65, 2002.

GRUND, L. Z.; SOUZA, V. M.; FAQUIM-MAURO, E. L.; LIMA, C.; LOPES-FERREIRA, M. Experimental immunization with *Thalassophryne nattereri* fish venom: striking IL-5 production and impaired of B220+ cells. **Toxicon**, v. 48, p. 499-508, 2006.

GRUND, L. Z.; KOMEAGAE, E. N.; LOPES-FERREIRA, M.; LIMA C. IL-5 and IL-17A are critical for the chronic IgE response and differentiation of long-lived antibody-secreting cells in inflamed tissues. **Cytokine**, v. 59, n. 2, p. 335-351, 2012.

HADDAD JR. V.; PARDAL, P. P. O.; CARDOSO, J. L.; MARTINS, I. A. The venomous toadfish *Thalassophryne nattereri* (niquim or miqum): Repor of 43 injuries provoked in fishermen of Salinópolis (Pará State) and Aracaju (Serjipe State). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 45, p. 221-223, 2003.

HEBEIS, B. J.; KLENOVSEK, K.; ROHWER, P.; RITTER, U.; SCHNEIDER, A.; MACH, M.; WINKLER, T. H. Activation of virus-specific memory B cells in the absence of T cell help. **J. Exp. Med.**, v. 199, p. 593-602, 2004.

HERNÁNDEZ-HOYOS, G.; SOHN, S. J.; ROTHENBERG, E. V.; ALBEROLA-ILA, J. Lck activity controls CD4/CD8 T cell lineage commitment. **Immunity**, v.12 ,p. 313-322, 2000.

HO, F.; LORTAN, J. E.; MACLENNAN, I. C.; KHAN, M. Distinct short-lived and long-lived antibody-producing cell populations. **Eur. J. Immunol.**, v. 16, n. 10, p. 1297-1301, 1986.

HOLDORF, A. D.; LEE, K. H.; BURACK, W. R.; ALLEN, P. M.; SHAW, A. S. Regulation of Lck activity by CD4 and CD28 in the immunological synapse. **Nat. Immunol.**, v. 3, n. 3, p. 259-264, 2002.

HOOIJKAAS, H.; PREESMAN, A. A.; VAN, O. A.; BENNER, R.; HAAIJMAN, J. J. Frequency analysis of functional immunoglobulin C and V gene expression in murine B cells at various ages. **J. Immunol.**, v. 131, p. 1629-1634, 1983.

HUARD, B.; MCKEE, T.; BOSSHARD, C.; DURUAL, S.; MATTHES, T.; MYIT, S.; DONZE, O.; FROSSARD, C.; CHIZZOLINI. C.; FAVRE, C.; ZUBLER, R.; GUYOT. J. P.; SCHNEIDER. P.; ROOSNEK, E. APRIL secreted by neutrophils binds to heparan sulfate proteoglycans to create plasma cell niches in human mucosa. **J. Clin. Invest.**, v. 118, p. 2887–2895, 2008.

IMAI, Y.; YAMAKAWA, M.; KASAJIMA, T. The lymphocyte-dendritic cell system. **Histol. Histopathol.**, v. 13, p. 469-510, 1998.

INGOLD, K.; ZUMSTEG, A.; TARDIVEL, A.; HUARD, B.; STEINER, Q. G.; CACHERO, T.G.; QIANG, F.; GORELIK, L.; KALLED, S. L.; ACHA-ORBEA, H.; RENNERT, P.D.; TSCHOPP, J.; SCHNEIDER, P.

Identification of proteoglycans as the APRIL-specific binding partners. **J. Exp. Med.**, v. 20, p. 1375–1383, 2005.

ISHIZAKA, K.; ADACHI, T. Generation of specific helper cells and suppressor cells *in vitro* for the IgE and IgG antibody responses. **J. Immunol.**, v. 117, p. 40-47, 1976.

IWATA, M.; KUWATA, T.; MUKAI, M.; TOZAWA, Y.; YOKOYAMA, M. Differential induction of helper and killer T cells from isolated CD4+CD8+ thymocytes in suspension culture. **Eur. J. Immunol.**, v. 26, p. 2081-2086, 1996.

KALIA, V.; SARKAR, S.; GOURLEY, T. S.; ROUSE, B. T.; AHMED, R. Differentiation of memory B and T cells. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 18, n. 3, p. 255-264, 2006.

KALLIES, A.; HASBOLD, J.; TARLINTON, D. M.; DIETRICH, W.; CORCORAN, L. M.; HODGKIN, P. D.; NUTT, S. L. Plasma cell ontogeny defined by quantitative changes in blimp-1 expression. **J. Exp. Med.**, v. 200, p. 967-977, 2004.

KERFOOT, S.M.; YAARI, G.; PATEL, J.R.; JOHNSON, K.L.; GONZALEZ, D.G.; KLEINSTEIN, S.H.; HABERMAN, A. M. Germinal center B cell and T follicular helper cell development initiates in the interfollicular zone. **Immunity**, v. 34, n. 6, p. 947-960, 2011.

KIKUCHI, Y.; YASUE, T.; MIYAKE, K.; KIMOTO, M.; TAKATSU, K. CD38 ligation induces tyrosine phosphorylation of Bruton tyrosine kinase and enhanced expression of interleukin 5-receptor alpha chain: synergistic effects with interleukin 5. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 92, n. 25, p. 11814-11818, 1995.

KING, I.L.; MOHRS, M. IL-4-producing CD4+ T cells in reactive lymph nodes during helminth infection are T follicular helper cells. **J. Exp. Med.**, v. 206, n. 5, p. 1001-1007, 2009.

KLEIN, U.; RAJEWSKY, K.; KUPPERS, R. Human immunoglobulin (Ig)M+IgD+ peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes: CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B cells. **J. Exp. Med.**, v. 188, p. 1679-1689, 1998.

KNÖDEL, M.; KUSS, A.W.; BERBERICH, I.; SCHIMPL, A. Blimp-1 over-expression abrogates IL-4- and CD40-mediated suppression of terminal B cell differentiation but arrests isotype switching. **Eur. J. Immunol.**, v. 31, n. 7, p. 1972-1980, 2001.

KORNBLUTH, J. Potential role of CD28-B7 interactions in the growth of myeloma plasma cells. **Curr Top. Microbiol. Immunol.**, v. 194, p. 43-49, 1995.

KOZBOR, D.; MORETTA, A.; MESSNER, H.A.; MORETTA, L.; CROCE, C.M. Tp44 molecules involved in antigen-independent T-cell activation are expressed on human plasma cells. **J. Immunol.**, v. 138, p. 4128-4132, 1987.

LEE, K.P.; TAYLOR, C.; PETRYNIAK, B.; TURKA, L.A.; JUNE, C.H.; THOMPSON, C.B. The genomic organization of the CD28 gene: implications for the regulation of CD28 mRNA expression and heterogeneity. **J. Immunol.**, v. 145, p. 344-352, 1990.

LEGNANE, G.; SEDDON, B.; LOVATT, M.; TOMLINSON, P.; SARNER, N.; TOLAINI, M.; WILLIAMS, K.; NORTON, T.; KIOUSSIS, D.; ZAMOYSKA, R. Inducible expression of a p56Lck transgene reveals a central role for Lck in the differentiation of CD4 SP thymocytes. **Immunity**, v. 12, p. 537–546, 2000.

LENSCHOW, D. J.; WALUNAS, T. L.; BLUESTONE, J. A. CD28/B7 system of T cell costimulation. **Annu. Ver. Immunol.**, v. 14, p. 233-258, 1996.

LIMA, C.; BIANCA, C. P.; MELIA PIRAN-SOARES, A.; TANJONI, I.; MOURA-DA-SILVA, A. M.; LOPES-FERREIRA, M. Characterizations of local inflammatory response induced by *Thalassophryne nattereri* fish venom in a mouse model of tissue injury. **Toxicon**, v. 42, p. 499-507, 2003.

LIN, A. M.; RUBIN, C. J.; KHANDPUR, R.; WANG, J. Y.; RIBLETT, M.; YALAVARTHI, S.; VILLANUEVA, E. C.; SHAH, P.; KAPLAN, M. J.; BRUCE, A. T. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. **J. Immunol.**, v. 187, p. 490, 2011.

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 the germinal center response. **Nat. Med.**, v. 17, n. 8, p. 975-982, 2011.

LOPES-FERREIRA, M.; BARBARO, K. C.; CARDOSO, D. F.; MOURA-DA-SILVA, A. M.; MOTA, I. *Thalassophryne nattereri* fish venom: biological and biochemical characterization and serum neutralization of its toxic activities. **Toxicon**, v. 36, p. 405-410, 1998.

LOPES-FERREIRA, M.; EMIM, J. A.; OLIVEIRA, V.; PUZER, L.; CEZARI, M. H.; ARAUJO, M. S.; JULIANO, L.; LAPA, A. J.; SOUCCAR, C.; MOURA-DA-SILVA, A. M. Kininogenase activity of *Thalassophryne nattereri* fish venom. **Biochem. Pharmacol.**, v. 68, p. 2151-2157, 2004.

LOPES-FERREIRA, M.; MOURA-DA-SILVA, A. M.; MOTA, I.; TAKEHARA, H. A. Neutralization of *Thalassophryne nattereri* (niquim) fish venom by an experimental antivenom. **Toxicon**, v. 38, p. 1149-1156, 2000.

LOPES-FERREIRA, M.; MOURA-DA-SILVA, A. M.; PIRAN-SOARES, A. A.; ANGULO, Y.; LOMONTE, B.; GUTIERREZ, J. M.; FARSKY, S. H. Hemostatic effects induced by *Thalassophryne nattereri* fish venom: a model of endothelium-mediated blood flow impairment. **Toxicon**, v. 40, p. 1141-1147, 2002.

LOPES-FERREIRA, M.; NUNEZ, J.; RUCAVADO, A.; FARSKY, S. H.; LOMONTE, B.; ANGULO, Y.; MOURA DA SILVA, A. M.; GUTIERREZ, J. M. Skeletal muscle necrosis and regeneration after injection of *Thalassophryne nattereri* (niquim) fish venom in mice. **Int. J. Exp. Pathol.**, v. 82, p. 55-64, 2001.

MAGALHÃES, G. S.; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO, I. M. J.; LOPES-FERREIRA, M.; LORENZINI, D. M.; HO, P. L.; MOURA-DA-SILVA, A. M. Transcriptome analyses of expressed sequence tags from the venom glands of the fish *Thalassophryne nattereri*. **Biochimie**, v. 88, p. 693-699, 2006.

MAGALHÃES, G. S.; LOPES-FERREIRA, M.; JUNQUEIRA-DE-AZEVEDO, I. L. M.; SPENCER, P. J.; ARAÚJO, M. S.; PORTARO, F. C. V.; MA, L.; VALENTE, R. H.; JULIANO, L.; FOX, J. W.; HO, P. L.; MOURA-DA-SILVA, A. M. Natterins, a new class of proteins with kininogenase activity characterized from *Thalassophryne nattereri* fish venom. **Biochimie**, v. 87, p. 687-699, 2005.

MANZ, R. A.; HAUSER, A. E.; HIEPE, F.; RADBRUCH, A. Maintenance of serum antibody levels. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 23, p. 367-386, 2005.

MANZ, R. A.; LOHNING, M.; CASSESE, G.; THIEL, A.; RADBRUCH, A. Survival of long-lived plasma cells is independent of antigen. **Int. Immunol.**, v. 10, p. 1703-1711, 1998.

MANZ, R. A.; THIEL, A.; RADBRUCH, A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. **Nature**, v. 388, p. 133-134, 1997.

MARUYAMA, M.; LAM, K. P.; RAJEWSKY, K. Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen. **Nature**, v. 407, p. 636-642, 2000.

MASOPUST, D.; VEZYS, V.; MARZO, A. L.; LEFRANCOIS, L. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. **Science**, v. 291, p. 2413–2417, 2001.

McHEYZER-WILLIAMS, L. J.; DRIVER, D. J.; HEYZER-WILLIAMS, M. G. Germinal center reaction. **Curr. Opin. Hematol.**, v. 8, p. 52-59, 2001.

McHEYZER-WILLIAMS, M. G.; HEYZER-WILLIAMS, L. J.; FANELLI, P. J.; BIKAH, G.; POGUE-CALEY, R. R.; DRIVER, D. J.; EISENBRAUN, M. D. Antigen-specific immunity. Th cell-dependent B cell responses. **Immunol. Res.**, v. 22, p. 223-236, 2000.

McMILLAN, R.; LONGMIRE, R. L.; YELENOSKY, R.; LANG, J. E.; HEATH, V.; CRADDOCK, C. G. Immunoglobulin synthesis by human lymphoid tissues: normal bone marrow as a major site of IgG production. **J. Immunol.**, v. 109, p. 1386-1394, 1972.

MESSIKA, E. J.; LU, P. S.; SUNG, Y. J.; YAO, T.; CHI, J. T.; CHIEN, Y. H.; DAVIS, M.M. Differential effect of B lymphocyte-induced maturation protein (Blimp-1) expression on cell fate during B cell development. **J. Exp. Med.**, v. 188, n. 3, p. 515-525, 1998.

MITSIADES, C. S. ; MITSIADES, N. ; POULAKI, V. ; SCHLOSSMAN, R. ; AKIYAMA, M. ; CHAUHAN, D. ; HIDESHIMA, T. ; TREON, S. P. ; MUNSHI, N. C. ; RICHARDSON, P. G. ; ANDERSON, K. C. Activation of NF- κ B and upregulation of intracellular anti-apoptotic proteins via the IGF-1/Akt signaling in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. **Oncogene**, v. 21, p. 5673-5683, 2002.

MOTA, I.; WONG, D. Homologous and heterologous passive cutaneous anaphylactic activity of mouse antisera during the course of immunization. **Life Sci.**, v. 8, p. 813-820, 1969.

MURANSKI, P. ; BONI, A. ; ANTONY, P. A. ; CASSARD, L. ; IRVINE, K. R. ; KAISER, A. ; PAULOS, C. M. ; PALMER, D. C. ; TOULOUKIAN, C. E. ; PTAK, K. ; GATTINONI, L. ; WRZESINSKI, C. ; HINRICHS, C. S. ; KERSTANN, K. W. ; FEIGENBAUM, L. ; CHAN, C. C. ; RESTIFO, N. P. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. **Blood**, v. 112, p. 362–373, 2008.

NERA, K. P.; KOHONEN, P.; NARVI, E.; PEIPPO, A.; MUSTONEN, L.; TERHO, P.; KOSKELA, K.; BUERSTEDDE, J. M.; LASSILA, O. Loss of Pax5 promotes plasma cell differentiation. **Immunity**, v. 24, p. 283-293, 2006.

NJAU, M. N.; KIM, J. H.; CHAPPELL, C. P.; RAVINDRAN, R.; THOMAS, L. ; PULENDRAN, B.; JACOB, J. CD28-B7 interaction modulates short- and long-lived plasma cell function. **J. Immunol.**, v. 189, n. 6, p. 2758-2767, 2012.

O'CONNOR, B. P. ; RAMAN, V. S.; ERICKSON, L. D.; COOK, W. J.; WEAVER, L. K.; AHONEN, C.; LIN, L. L.; MANTCHEV, G. T.; BRAM, R. J.; NOELLE, R. J. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. **J. Exp. Med.**, v. 199, p. 91-98, 2004.

ODENDAHL, M.; MEI, H.; HOYER, B. F.; JACOBI, A. M.; HANSEN, A.; MUEHLINGHAUS, G.; BEREK, C.; HIEPE, F.; MANZ, R.; RADBRUCH, A.; DÖRNER, T. Generation of migratory antigen-specific plasma

blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. **Blood**, v.105, n. 4, p. 1614-1621, 2005.

OPPMANN, B.; LESLEY, R.; BLOM, B.; TIMANS, J. C.; XU, Y.; HUNTE, B.; VEGA, F.; YU, N.; WANG, J.; SINGH, K.; ZONIN, F.; VAISBERG, E.; CHURAKOVA, T.; LIU, M.; GORMAN, D.; WAGNER, J.; ZURAWSKI, S.; LIU, Y.; ABRAMS, J. S.; MOORE, K. W.; RENNICK, D.; DE WAAL-MALEFYT, R.; HANNUM, C.; BAZAN, J.F.; KASTELEIN, R. A. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. **Immunity**, v. 13, n. 5, p. 715–725, 2000.

OVERWIJK, W. W.; DE VISSER, K. E.; TIRION, F. H.; DE JONG, L. A.; POLS, T. W.; VAN DER VELDEN, Y. U.; VAN DEN BOORN, J. G.; KELLER, A. M.; BUURMAN, W. A.; THEORET, M. R.; BLOM, B.; RESTIFO, N. P.; KRUISBEEK, A. M.; KASTELEIN, R. A.; HAANEN, J. B. Immunological and antitumor effects of IL-23 as a cancer vaccine adjuvant. **J. Immunol.**, v. 176, p. 5213–5222, 2006.

OZAKI, K.; SPOLSKI, R.; FENG, C. G.; QI, C. F.; CHENG, J.; SHER, A.; MORSE, H. C.; LIU, C.; SCHWARTZBERG, P. L.; LEONARD, W. J. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. **Science**, v. 298, p. 1630-1634, 2002.

PERNIS, A. B. The role of IRF-4 in B and T cell activation and differentiation. **J. Interferon Cytokine Res.**, v. 22, p. 111-120, 2002.

PIRAN-SOARES, A. A.; BRUNI, F. M.; TÁVORA, J. P. F.; GUIDOLIN, R.; HIGASHI, H. G.; FERNANDES, I.; TAKEHARA, H. A.; LOPES-FERREIRA, M. Development of a new antivenom: experimental evidence of the efficacy of horse serum against *Thalassophryne nattereri* venom. **Mem. Inst. Butantan**, v. 60, p. 95, 2003.

PIRAN-SOARES, A. A.; KOMEAGAE, E. N.; SOUZA, V. M.; FONSECA, L. A.; LIMA, C.; LOPES-FERREIRA, M. Neutralizing antibodies obtained in a persistent immune response are effective against deleterious effects induced by the *Thalassophryne nattereri* fish venom. **Toxicon**, v. 49, p. 920-930, 2007.

PUGA, I.; COLS, M.; BARRA, C. M.; HE, B.; CASSIS, L.; GENTILE, M.; COMERMA, L.; CHORNY, A.; SHAN, M.; XU, W.; MAGRI, G.; KNOWLES, D. M.; TAM, W.; CHIU, A.; BUSSEL, J. B.; SERRANO, S.; LORENTE, J. A.; BELLOSILLO, B.; LLORETA, J.; JUANPERE, N.; et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. **Nat. Immunol.**, v.13, n. 2, p. 170-180, 2011.

PURTHA, W. E.; TEDDER, T. F.; JOHNSON, S.; BHATTACHARYA, D.; DIAMOND, M. S. Memory B cells, but not long-lived plasma cells, possess antigen specificities for viral escape mutants. **J. Exp. Med.**, v. 208, n. 13, p. 2599-2606, 2011.

RAJEWSKY, K. Clonal selection and learning in the antibody system. **Nature**, v. 381, p. 751-758, 1996
REINHARDT, R. L.; KHORUTS, A.; MERICA, R.; ZELL, T.; JENKINS, M.K. Visualizing the generation of memory CD4 T cells in the whole body. **Nature**, v. 410, p. 101-105, 2001.

ROBILLARD, N. ; JEGO, G. ; PELLAT-DECEUNYNCK, C. ; PINEAU, D. ; PUTHIER, D. ; MELLERIN, M. P. ; BARILLÉ, S. ; RAPP, M. J. ; HAROUSSEAU, J. L. ; AMIOT, M. ; BATAILLE, R. CD28, a marker associated with tumoral expansion in multiple myeloma. **Clin. Cancer Res.**, v. 4, p.1521-1526, 1998.

ROZANSKI, C. H.; ARENS, R.; CARLSON, L. M.; NAIR, J.; BOISE, L. H.; CHANAN-KHAN, A. A.; SCHOENBERGER, S. P.; LEE, K. P. Sustained antibody responses depend on CD28 function in bone marrow-resident plasma cells. **J. Exp. Med.**, v. 208, n. 7, p. 1435-1446, 2011.

RULIFSON, I. C.; SPERLING, A. I.; FIELDS, P. E.; FITCH, F. W.; BLUESTONE, J. A. CD28 costimulation promotes the production of Th2 cytokines. **J. Immunol.**, v. 158, p. 658, 1997.

SALLUSTO, F.; LENIG, D.; FÖRSTER, R.; LIPP, M.; LANZAVECCHIA, A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. **Nature**, v. 401, p. 708–712, 1999.

SCHWALLER, J.; SCHNEIDER, P.; MHAWECH-FAUCEGLIA, P.; MCKEE, T.; MYIT, S.; MATTHES, T.; TSCHOPP, J.; DONZE, O.; LEGAL, F. A.; HUARD, B. Neutrophil-derived APRIL concentrated in tumor lesions by proteoglycans correlates with human B-cell lymphoma aggressiveness. **Blood**, v. 109, p. 331-338, 2007.

SHAFFER, A. L.; YU, X.; HE, Y.; BOLDRICK, J.; CHAN, E. P.; STAUDT, L. M. BCL-6 represses genes that function in lymphocyte differentiation, inflammation, and cell cycle control. **Immunity**, v. 13, p. 199-212, 2000.

SHAPIRO-SHELEF, M.; CALAME, K. Regulation of plasma-cell development. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 5, p. 230-242, 2005.

SLIFKA, M. K.; AHMED, R. Long-lived plasma cells: a mechanism for maintaining persistent antibody production. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 10, p. 252-258, 1998.

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. **Eur. J. Immunol.**, v. 26, p. 444-448, 1996.

SMITH, K. G.; LIGHT, A.; NOSSAL, G. J.; TARLINTON, D. M. The extent of affinity maturation differs between the memory and antibody-forming cell compartments in the primary immune response. **EMBO J.**, v. 16, p. 2996-3006, 1997.

SWAIN, S. L.; DUTTON, R. W.; MCKENZIE, D.; HELSTROM, H.; ENGLISH, M. Role of antigen in the B cell response. Specific antigen and the lymphokine IL-5 synergize to drive B cell lymphoma proliferation and differentiation to Ig secretion. **J. Immunol.**, v. 140, n. 12, p. 4224-4230, 1988.

TAKATSU, K. Interleukin 5 and B cell differentiation. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 9, n. 1, p. 25-35, 1998.

TAKATSU, K.; KOURO, T.; NAGAI, Y. Interleukin 5 in the link between the innate and acquired immune response. **Adv. Immunol.**, v. 101, p. 191-236, 2009.

TAN, W.; HUANG, W.; ZHONG, Q.; SCHWARZENBERGER, P. IL-17 receptor knockout mice have enhanced myelotoxicity and impaired hemopoietic recovery following gamma irradiation. **J. Immunol.**, v. 176, n. 10, p. 6186-6193, 2006.

TANGYE, S. G.; LIU, Y. J.; AVERSA, G.; PHILLIPS, J. H.; DE VRIES, J. E. Identification of functional human splenic memory B cells by expression of CD148 and CD27. **J. Exp. Med.**, v. 188, p. 1691-1703, 1998.

TANI, K.; MURPHY, W. J.; CHERTOV, O.; OPPENHEIM, J. J.; WANG, J. M. The neutrophil granule protein cathepsin G activates murine T lymphocytes and upregulates antigen-specific Ig production in mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 282, n. 4, p.971-976, 2001.

TERSTAPPEN, L. W.; JOHNSEN, S.; SEGERS-NOLTEN, I. M.; LOKEN, M. R. Identification and characterization of plasma cells in normal human bone marrow by high-resolution flow cytometry. **Blood**, v. 76, p. 1739-1747, 1990.

TEW, J. G.; WU, J.; QIN, D.; HELM, S.; BURTON, G. F.; SZAKAL, A. K. Follicular dendritic cells and presentation of antigen and costimulatory signals to B cells. **Immunol. Rev.**, v. 156, p. 39-52, 1997.

THOMPSON, J. S.; BIXLER, S. A.; QIAN, F.; VORA, K.; SCOTT, M. L.; CACHERO, T. G.; HESSION, C.; SCHNEIDER, P.; SIZING, I. D.; MULLEN, C.; STRAUCH, K.; ZAFARI, M.; BENJAMIN, C. D.; TSCHOPP, J.; BROWNING, J. L.; AMBROSE, C. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. **Science**, v. 293, p. 2108–2111, 2001.

TOKOYODA, K.; ZEHENTMEIER, S.; HEGAZY, A.N.; ALBRECHT, I.; GRÜN, J.R.; LÖHNING, M.; RADBRUCH, A. Professional memory CD4+ T lymphocytes preferentially reside and rest in the bone marrow. **Immunity**, v. 30, n. 5, p. 721-730, 2009.

TOY, D.; KUGLER, D.; WOLFSON, M.; VANDEN BOS, T.; GURGEL, J.; DERRY, J.; TOCKER, J.; PESCHON, J. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. **J. Immunol.**, v. 177, n. 1, p. 36-39, 2006.

TU, Y.; GARDNER, A.; LICHTENSTEIN, A. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT kinase pathway in multiple myeloma plasma cells: roles in cytokine-dependent survival and proliferative responses. **Cancer Res.**, v. 60, p. 6763-6770, 2002.

VIEIRA, P.; RAJEWSKY, K. The half-lives of serum immunoglobulins in adult mice. **Eur. J. Immunol.**, v. 18, p. 313-316, 1990.

WALKER, L. S.; GULBRANSON-JUDGE, A.; FLYNN, S.; BROCKER, T.; RAYKUNDALIA, C.; GOODALL, M.; FÖRSTER, R.; LIPP, M.; LANE, P. Compromised OX40 function in CD28-deficient mice is linked with failure to develop CXC chemokine receptor 5-positive CD4 cells and germinal centers. **J. Exp. Med.**, v. 190, n. 8, p. 1115-1122, 1999.

WHERRY, E. J.; TEICHGRÄBER, V.; BECKER, T. C.; MASOPUST, D.; KAECH, S.M.; ANTIA, R.; VON, ANDRIAN, U.H.; AHMED, R. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets. **Nat. Immunol.**, v. 4, n. 3, p. 225-234, 2003.

WRAMMERT, J.; SMITH, K.; MILLER, J.; LANGLEY, W. A.; KOKKO, K.; LARSEN, C.; ZHENG, N. Y.; MAYS, I.; GARMAN, L.; HELMS, C.; JAMES, J.; AIR, G. M.; CAPRA, J. D.; AHMED, R.; WILSON, P.C. Rapid cloning of high-affinity human monoclonal antibodies against influenza virus. **Nature**, v. 453, n. 7195, p. 667-671, 2008.

ZHANG, X.; LI, L.; JUNG, J.; XIANG, S.; HOLLMANN, C.; CHOI, Y. S. The distinct roles of T cell derived cytokines and a novel follicular dendritic cell-signaling molecule 8D6 in germinal center-B cell differentiation. **J. Immunol.**, v. 167, p. 49, 2001.

ZHENG, Y.; DANILENKO, D. M.; VALDEZ, P.; KASMAN, I.; EASTHAM-ANDERSON, J.; WU, J.; OUYANG, W. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. **Nature**, v. 445, n. 7128, p. 648–651, 2007.