

LIDIANE ZITO GRUND

**PAPEL DAS CITOCINAS IL-5 E IL-17A NA DIFERENCIAÇÃO DE
CÉLULAS PRODUTORAS DE ANTICORPOS DE VIDA LONGA (ASC)
INDUZIDA PELO VENENO DO PEIXE *Thalassophryne nattereri***

Dissertação apresentada ao departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Imunologia

Orientador: Dra. Mônica Lopes Ferreira

São Paulo

2009

RESUMO

GRUND, L. Z. PAPEL DAS CITOCINAS IL-5 E IL-17A NA DIFERENCIAÇÃO DE CÉLULAS PRODUTORAS DE ANTICORPOS DE VIDA LONGA (ASC) INDUZIDA PELO VENENO DO PEIXE *Thalassophryne nattereri*. 2009. 115 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Recentemente demonstramos que o veneno do peixe *T. nattereri* é capaz de induzir uma resposta imune de memória com alta produção de IL-5, altos níveis de anticorpos IgG antígeno-específicos por até seis meses após imunização e ainda a diferenciação de células B220^{neg}, indicativo de células produtoras de anticorpos de vida longa (*antibody-secreting cells* – ASC). Desta forma, nos propusemos a avaliar o efeito *in vivo* do veneno na indução da diferenciação de células B1a e ASC em diferentes compartimentos (peritônio, baço e medula óssea), os fatores envolvidos na manutenção da resposta de memória e o papel das citocinas IL-5 e IL-17A na diferenciação e manutenção das ASC. BALB/c foram imunizados intraperitonealmente nos dias 0 e 14 com o veneno e foram sangrados e mortos nos dias 21, 28, 48, 74 e 120 para obtenção do plasma, do lavado da cavidade peritoneal, do baço e da medula óssea femoral. Os níveis plasmáticos de anticorpos e das citocinas no sobrenadante das células foram determinados por ELISA e os subtipos de células B avaliados por citometria de fluxo. Os resultados mostram que o veneno promoveu esplenomegalia acompanhada de intensa proliferação celular e formação de centros germinativos por até 120 dias após a imunização e induziu alta e constante produção de anticorpos específicos IgG1, IgG2a e IgE. Além disso, observamos a expansão de células B1a no peritônio e no baço dos animais imunizados, bem como a diferenciação de 5 populações de ASC CD138^{pos} que variaram quando a expressão das moléculas B220 e CD43 (B220^{high} CD43^{high}, B220^{low} CD43^{low}, B220^{neg} CD43^{low}, B220^{low} CD43^{high}, and B220^{neg} CD43^{high}). A produção de citocinas e

quimiocinas inflamatórias (KC, TNF- α , IL-1 β , IL-6) bem como a alta e constante produção de IL-5 e IL-17A pelas células dos três compartimentos, além da retenção do veneno pelas células dendríticas foliculares do baço parecem fornecer os estímulos necessários para formação e manutenção das ASC induzidas pelo veneno. Finalmente avaliamos o papel destas citocinas na resposta de memória formada para o veneno, tratamos os animais com anticorpos anti-IL-5 e anti-IL-17A, antes da imunização e da dose reforço. A ausência de ambas as citocinas no momento da estimulação antigênica induziu uma diminuição no número total de esplenócitos, mas não conseguiu reverter a esplenomegalia nem a formação de centros germinativos induzidas pelo veneno. No entanto, a regulação na expressão da molécula B220 pelas citocinas se mostrou evidente, uma vez que a população de ASC B220^{neg} formada a partir da imunização com veneno desapareceu completamente após o tratamento. Nossos dados sugerem um papel importante para IL-5 e IL-17A na geração e sobrevivência de ASC B220^{neg} e na proliferação de células B1a no baço, contribuindo para a manutenção da resposta de memória protetora de longa duração. Apoio: FAPESP.

Palavras-chave: *Thalassophryne nattereri*; células produtoras de anticorpos de vida longa (ASC); células B1a; memória imunológica; anticorpos de alta afinidade; citocinas inflamatórias; IL-5; IL-17A.

ABSTRACT

GRUND, L. Z. THE ROLE OF IL-5 AND IL-17A IN THE DIFFERENTIATION OF LONG-LIVED ANTIBODY SECRETING CELLS (ASC) INDUCED BY *Thalassophryne nattereri* FISH VENOM. 2009. 115 f. Master thesis (Immunology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

We demonstrated recently that *T. nattereri* fish venom is able to induce a memory immune response with a production of high levels of IL-5 and venom-specific IgG for six months after immunization and the differentiation of B cells B220^{neg}, an indicative of long-lived antibody-secreting cells - ASC. Thus we proposed here to assess the *in vivo* effect of the venom on memory response analyzing the B1a cells and ASC differentiating in different compartments (peritoneum, spleen and bone marrow). The factors involved in the maintenance of memory response and the role of cytokine IL-5 and IL-17A in the differentiation and maintenance of ASC were also evaluated. Balb/c mice immunized twice (days 0 and 14) with 10 µg of venom adsorbed in alum were bled and killed at days 21, 28, 48, 74 and 120 to detection of antibodies by Elisa and PCA and of B cell subtypes by flow cytometry. The results showed that venom promoted splenomegaly accompanied by intense cell proliferation and germinal centers formation for 120 days after immunization and induced high and persistent production of venom-specific IgG1, IgG2a and IgE. Furthermore, we observed an expansion of B1a cells in the peritoneum cavity and spleen. Based on the expression of CD43 and B220 in CD138^{pos} ASC, we reveal five subtypes of memory B cells (B220^{high} CD43^{high}, B220^{low} CD43^{low}, B220^{neg} CD43^{low}, B220^{low} CD43^{high}, and B220^{neg} CD43^{high}) in all compartments. The production of inflammatory cytokines and chemokines (KC, TNF-α, IL-1β, IL-6), the secretion of high levels of IL-5 and IL-17A by cells of the all compartments, as well as the large amounts of venom retained in the surface of follicular dendritic cells

(FDCs) in spleen seem to provide a special microenvironment to maintenance of ASC. Finally, to address the role of cytokines IL-5 and IL-17A in persistent memory response induced by *T. nattereri* venom, we treated mice with anti-IL-5 and anti-IL-17A before the immunization and rechallenge. The treatment with both neutralizing antibodies was not able to reverse the splenomegaly and germinal centers formation induced by venom, but regulation of B220 expression on ASC was evident: both antibodies reduced the number of ASC B220^{neg} induced by venom. Our data suggest an important role for IL-5 and IL-17A on the development and maintenance of B220^{neg} ASC and B1a population, contributing to maintenance of long-term protective immunity by the venom. Support: FAPESP.

Keywords: *Thalassophryne nattereri*; long-lived antibody secreting cells (ASC); B1a cells, immunological memory, high-affinity antibodies, inflammatory cytokines, IL-5, IL-17A.

1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui uma extensa linha costeira de aproximadamente 7.400 km e uma ampla variação em sua fauna, contendo animais de águas temperadas e tropicais. Essa diversidade propicia a existência de grande número de animais potencialmente perigosos que podem favorecer a ocorrência de acidentes em humanos.

A produção de toxinas por animais aquáticos é uma estratégia importante que garante sua sobrevivência em um ecossistema altamente competitivo. Assim, para defender-se ou defender seu território, estes animais produzem um número enorme de metabólitos, cujas combinações resultam em uma grande variedade de estruturas químicas e moléculas complexas como peptídeos e proteínas com propriedades químicas e farmacológicas diferentes das apresentadas pelos venenos de animais terrestres (RUSSELL et al., 1971). Trabalhos realizados com toxinas oriundas de animais aquáticos vêm demonstrando que elas representam uma vasta fonte de substâncias com distintas atividades farmacológicas (OLIVEIRA et al., 1990; NUIJEN et al., 1999; RINEHART et al., 2000; CVETKOVIC et al., 2002; VAN-KESTEREN et al., 2002).

Os peixes de importância toxinológica podem ser agrupados em venenosos ou peçonhentos. Os peixes venenosos obtêm suas toxinas incorporando veneno de plantas, algas ou outros organismos através da cadeia trófica ou possuem vias metabólicas para a produção de seus venenos. Alguns exemplos são o baiacu, a garoupa, barracuda e bicuda. Já os peixes peçonhentos apresentam glândulas especializadas na secreção de substâncias tóxicas e um aparato especializado na inoculação do veneno. Embora no Brasil não haja relatos de acidentes fatais com peixes peçonhentos, estes podem ser responsáveis por acidentes graves que levam a diversos graus de morbidade.

Praticamente todas as famílias e gêneros de peixes peçonhentos têm representantes nos mares e rios do Brasil (HADDAD JR et al., 2000), entretanto os que mais causam acidentes são as arraias (HADDAD JR., 2004), os bagres (HADDAD JR., 2000), os peixes-escorpião (FIGUEIREDO e MENEZES, 1978; HADDAD JR. et al., 2003) e

o niquim (AUTO, 1992; ALMEIDA e ROCHA, 1989; FONSECA e LOPES-FERREIRA, 2000; HADDAD JR et al., 2003; FACÓ et al., 2005).

Os niquins pertencem à família *Batrachoididae* e são agrupados em 15 espécies, das quais somente quatro são encontradas no Brasil: *Thalassophryne nattereri*, *Thalassophryne punctata*, *Thalassophryne reticulata* e *Thalassophryne amazonica*. Os únicos relatos de acidentes referem à espécie *T. nattereri* encontrada nas regiões norte e nordeste do país.

O *T. nattereri* possui um aparelho inoculador de veneno completo presente nos quatro espinhos localizados nas regiões dorsal e lateral. Os espinhos são canaliculados e pontiagudos e possuem comunicação com as glândulas de veneno. Os acidentes acometem principalmente banhistas e pescadores e ocorrem quando o peixe é pisado ou tocado, acometendo 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 seqüelas 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 e ROCHA, 1989; AUTO, 1992; FONSECA e LOPES-FERREIRA, 2000; HADDAD JR. et al., 2003).

Vale ressaltar, que o uso de analgésicos, antiinflamatórios ou de antibióticos não é capaz de reverter o quadro decorrente do envenenamento que evolui independente da utilização dos medicamentos. Acidentes provocados pelo *T. nattereri* vêm sendo notificados em Salvador (ALMEIDA e ROCHA, 1989), Alagoas (AUTO, 1992; FONSECA e LOPES-FERREIRA, 2000), Fortaleza (MONTEIRO et al., 2003), Natal e Pará (HADDAD JR et al., 2003).

Trabalhos realizados com o veneno de *T. nattereri* em murinos reproduzem o envenenamento visto em humanos e demonstram sua ação local: dor, edema e necrose, independente da presença das atividades hemorrágica ou fosfolipásica A2 (LOPES-FERREIRA et al., 1998; FONSECA e LOPES-FERREIRA, 2000). Na micro-circulação de cremaster de camundongos foi demonstrada intensa coagulação intravascular com parada do fluxo sangüíneo nas vênulas pós-capilares e em capilares e pontos de

estrangulamento periódico e reversível em toda a extensão das arteríolas e também vasoconstrição (LOPES-FERREIRA et al., 2002).

A análise histológica da lesão provocada pelo veneno também mostrou presença de edema, mionecrose, hiperemia e/ou congestão nas veias e vênulas, presença de trombos, além de pouco infiltrado celular inflamatório, achados que podem justificar o comprometimento da regeneração tecidual por até 28 dias da injeção do veneno (LOPES-FERREIRA et al., 2001). A injeção do veneno no coxim plantar de camundongos induz liberação de importantes citocinas, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e pobre resposta inflamatória celular. O veneno também afeta a viabilidade de células mononucleares (J774A1) em cultura (LIMA et al., 2003). Além disso, verificou-se experimentalmente que o veneno é capaz de alterar a fisiologia renal interferindo principalmente nos parâmetros vasculares (FACÓ et al., 2003).

Lopes-Ferreira e colaboradores (2004) demonstraram que somente inibidores de caliceína tecidual e plasmática reduzem a nocicepção e o edema induzidos pelo veneno. A participação do sistema caliceína-cininogênio-cinina foi confirmada uma vez que o veneno promove a clivagem de substratos sintéticos derivados do cininogênio humano liberando calidina (Lys-BK), apresentando, portanto uma atividade cininogénica semelhante à caliceína tecidual. Ao contrário, as atividades tóxicas induzidas pelo veneno não são reduzidas por antiinflamatórios comumente utilizados na clínica médica, como dexametasona e indometacina, nem pelo inibidor da enzima óxido nítrico sintase (L-NAME), bem como pelo antagonista de serotonina (ciproheptadina) (LOPES-FERREIRA et al., 1998).

Na busca por uma terapia eficiente para o envenenamento pelo *T. nattereri*, trabalhos realizados por nosso grupo demonstraram a importância de anticorpos específicos produzidos em coelhos ou eqüinos na neutralização das atividades tóxicas (LOPES-FERREIRA et al., 2000; PIRAN-SOARES et al., 2003). Além disso, comprovamos 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 (PIRAN-SOARES et al., 2007). Além da verificação da persistência de anticorpos IgG anti-veneno em camundongos, neste trabalho também foi

demonstrado que pacientes acidentados pelo peixe apresentam altos níveis de IgG anti-veneno por até seis meses após o acidente.

Assim, estes dados mostram que a diferenciação de células B de memória e células plasmáticas de longa duração (*antibody-secreting cells* – ASC) no envenenamento pelo *T. nattereri* pode representar uma fonte importante de anticorpos protetores e garante a imunidade de longo prazo.

Em 2006 realizamos um estudo sobre a resposta imune humoral e celular induzida pelo veneno do *T. nattereri* em camundongos, avaliando principalmente os tipos de celulares esplênicos predominantes, a produção de citocinas e a produção de anticorpos específicos (GRUND et al., 2006). Neste trabalho demonstramos uma associação entre as citocinas secretadas pelas distintas populações de linfócitos T e a produção das subclasses de anticorpos gerados, sendo a grande produção de anticorpos IgG1 veneno-específicos e IgE total associada aos altos níveis de IL-5, e os altos níveis de IFN- γ a anticorpos IgG2a. Estes resultados indicam que o veneno de induz uma resposta imune mista, com diferenciação de clones de linfócitos dos tipos Th1 e Th2. E ainda, de maneira interessante, seis meses após a imunização os animais foram desafiados novamente com o veneno e produziram altos níveis de anticorpos IgG antígeno-específico de memória. Investigamos também os diferentes padrões de expressão de moléculas nas células esplênicas dos animais imunizados e com resposta persistente e encontramos um aumento de linfócitos T CD4⁺ e linfócitos B com baixa expressão da molécula CD45R/B220. A presença de resposta T dirigida com altos níveis de anticorpos IgG específicos confirmam que células B com funções efetoras e/ou de memória foram geradas.

Concluimos, portanto que a resposta imune gerada para o veneno pode induzir resposta imune de memória e a diferenciação de células B produtoras de anticorpos negativas para a molécula B220, sugerindo a diferenciação em células produtoras de anticorpos de vida longa. Esta área tornou-se, portanto o nosso objeto de estudo proposto neste trabalho.

Quando a célula B virgem encontra o antígeno nos órgãos linfóides secundários com um ambiente apropriado que inclui citocinas, células T auxiliares e células

dendríticas foliculares elas se tornam ativas e proliferam. Algumas dessas células B ativadas pelo antígeno se desenvolvem fora do folículo linfóide para se tornarem plasmócitos de vida curta. Outro grupo se diferencia no próprio centro-germinativo e desenvolve-se em células B de memória e/ou em ASC (SLIFKA et al., 1998; MANZ et al., 2002; SHAPIRO-SHELEF et al., 2005). A formação do centro germinativo favorece um ambiente dinâmico e especializado que coordena a maturação de afinidade da célula B antígeno-específica através de ciclos de hipermutação somática e seleção direcionada pelo antígeno, culminando na geração de células de memória de alta afinidade (JACOB et al., 1991; BEREK et al., 1991; HEYZER-WILLIAMS et al., 1993).

Sabe-se que as células B de memória expressam tipicamente IgM, IgG ou IgA de membrana e carregam mutações somáticas dentro da região variável da porção CDR (RAJEWSKY, 1996; KLEIN et al., 1998; TANGYE et al., 1998). Estas células podem expressar vários marcadores de superfície como CD19, CD20, CD27 e B220 e embora demonstrem preferência para se localizarem nos sítios de sua formação elas também recirculam (BAINÉ e THORBECKE, 1982) e montam respostas vigorosas para o antígeno original após uma segunda exposição.

Já a rara população de células ASC (frequência de 1% das células da medula óssea em indivíduos saudáveis) (HOOIJKAAS et al., 1983; TERSTAPPEN et al., 1990) mantém altos títulos de anticorpos de alta afinidade na circulação por longos períodos de tempo, ocupando nichos limitados na medula óssea (MANZ et al., 1998) no baço (SMITH et al., 1997) e em locais inflamados (SLIFKA et al., 1995; SMITH et al., 1996; MANZ et al., 1997). Essas células expressam várias moléculas de adesão como VLA-4, VLA-5, CD9, CD44, CD43 e CD138 (sindecin-1) (ARCE et al., 2004; RIDLEY et al., 1993; MEDINA et al., 2002) e possuem capacidade migratória heterogênea em resposta a quimiocinas e podem, por exemplo, migrar para a medula óssea em resposta a quimiocina CXCL12 (CXC ligand 12, ou stromal cell-derived factor 1 ou SDF-1) (HAUSER et al., 2002; WEHRLI et al., 2001). Trabalhos recentes sugerem que a longevidade das ASC não é somente uma capacidade intrínseca das células, mas também uma resposta a fatores do micro-ambiente como as citocinas IL-6, TNF α e IL-5 (SZE et al., 2000; CASSESE et al., 2003).

As ASC, embora sejam parte do compartimento B de memória diferem fenotipicamente das células B de memória convencionais por não apresentarem marcadores de superfície como CD19, MHC de classe II, CD20 ou CD45R/B220 (SMITH et al., 1996; MANZ et al., 1998) e expressarem moléculas como CD138 (sindecán-1), CD62L, CD43, CD38 e recentemente descrito a molécula CD93 (HEYZER-WILLIAMS et al., 2001; KALLIES et al., 2004; CHEVRIER et al., 2009).

As células B do compartimento de memória também podem ser formadas a partir de um subtipo não convencional de células B maduras, as chamadas células B1 que se distinguem das células B convencionais (B2) por apresentarem diferentes fenótipos de superfície, localização anatômica, capacidade de auto-reabastecimento e repertório de anticorpos (KANTOR, 1991) e por serem células com características de defesa inata (KANTOR, 1993; TAKATSU et al., 1994) e de vida longa (ROTHSTEIN et al., 2002).

As células B1 são conhecidas por serem uma fonte primária de anticorpos naturais IgM de baixa afinidade que apresentam papel importante em períodos iniciais de defesa contra bactérias, vírus e certos parasitas, antes do estabelecimento de respostas imunes adaptativas (MARTIN et al., 2001; BENEDICT et al., 1999; BOES et al., 1998; HAAS et al., 2005; BAUMGARTH et al., 2000) e são fontes de anticorpos de reações cruzadas com uma variedade de antígenos próprios (KOCKS e RAJEWSKY, 1989; CASALI e NOTKINS, 1989) tornando-se células produtoras de imunoglobulinas de todos os isótipos (KANTOR, 1993) principalmente em resposta a estimulação antigênica, por lipopolissacarídeo ou citocinas. Além disso, seus progenitores são abundantes no feto e no fígado, mas não na medula óssea de animais adultos (HAYAKAWA et al., 1985). Possui capacidade de auto-abastecimento principalmente nas cavidades peritoneal e pleural, sendo virtualmente ausentes no linfonodo e no sangue periférico onde é mais convencional a presença de células B2.

Células B1 expressam constitutivamente três tipos de marcadores de superfície Mac-1 (CD11b/CD18), FcεR (CD23) e a cadeia alfa do receptor de IL-5 (IL-5Rα) e apresentam super expressos os genes BLIMP-1 e XBP-1 (TUMANG et al., 2005) o que explica sua capacidade de longa vida e produção de IgM natural e contínua. Hasting e colaboradores definiram as células B1 como células que expressam B220^{low} IgM^{high} IgD^{low}

CD23^{neg/low}. Essas células podem ainda ser subdivididas nas populações B1a e B1b, diferenciando-se pela expressão de CD5 nas células B1a (HARDY e HAYAKAWA, 1994).

A população B1b representa apenas uma pequena porção destas células, ainda pouco conhecidas. Não está claro se esses dois subtipos são distintos tipos celulares ou dois estágios de desenvolvimento da mesma população uma vez que o CD5 é um regulador negativo expresso em células anérgicas ou nas células B1a após exposição a auto-antígenos (HIPPEN et al., 2000).

Quando as células B1a são ativadas na cavidade peritoneal ou pleural induzem a ativação e produção de citocinas pelos linfócitos T de forma muito mais eficiente do que as células B convencionais (ZHONG et al., 2007). Ha e colaboradores (2006) demonstraram que a sinalização por receptores do tipo Toll (TLRs) nas células B1 induz uma rápida, específica e transiente regulação da expressão de integrinas e da molécula CD9, permitindo o deslocamento da matriz local e alta velocidade de movimento das células em resposta a quimiocinas. Essas células podem, portanto migrar para os órgãos linfóides secundários tornando-se células produtoras de anticorpos de vida longa (BIKAH et al., 1996). Além da produção de citocinas, aumento da capacidade de apresentação de antígenos, e diferenciação em ASC, a expansão das células B1a também tem sido bastante associada à autoimunidade (HAYAKAWA et al., 1984, 1990; HARDY e HAYAKAWA, 1994; HARDY, 2006)

Diante do exposto, entendemos ser necessária uma avaliação do efeito do veneno de *Thalassophryne nattereri* na diferenciação de linfócitos B. Primeiramente focamos nossa investigação na avaliação do desencadeamento da resposta imune de anticorpos de memória para em seguida avaliarmos a diferenciação de linfócitos B através da análise da expressão de moléculas de superfície específicas para distintas subpopulações em diferentes compartimentos. Esperamos com isso obter resultados que possam auxiliar no esclarecimento da maturação de células produtoras de anticorpos e sua sobrevivência, como também para o entendimento dos mecanismos de ação do veneno de *T. nattereri* o que conseqüentemente poderá possibilitar o desenvolvimento de tratamentos mais específicos e adequados.

6 CONCLUSÃO

Finalmente, nossos dados permitem um maior esclarecimento da resposta humoral de memória induzida no envenenamento pelo peixe *T. nattereri* e da complexa organização do compartimento de células B de memória, principalmente do subtipo de longa sobrevivência (ASC) com distintos fenótipos e muito provavelmente com sub-especialidades funcionais. Ademais, este trabalho também suporta a idéia de que IL-5 e IL-17A participam na geração e na sobrevivência de ASC com fenótipo B220^{high/low/neg} e na manutenção esplênica de células B1a.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

AHUJA, A.; ANDERSON, S. M.; KHALIL, A.; SHLOMCHIK, M. J. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 105, p. 4802-4807, 2008.

ALI, S.; HUBER, M.; KOLLEWE, C.; BISCHOFF, S. C.; FALK, W.; MARTIN, M. U. IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 104, p. 18660-18665, 2007.

ALLAKHVERDI, Z.; SMITH, D. E.; COMEAU, M. R.; DELESPESE, G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. **J. Immunol.**, v. 179, p. 2051-2054, 2007.

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.

AMIGORENA, S.; SALAMERO, J.; DAVOUST, J.; FRIDMAN, W. H.; BONNEROT, C. Tyrosine-containing motif that transduces cell activation signals also determines internalization and antigen presentation via type III receptors for IgG. **Nature**, v. 358, p. 337-341, 1992.

AMIGORENA, S.; LANKAR, D.; BRIKEN, V.; GAPIN, L.; VIGUIER, M.; BONNEROT, C. Type II and III receptors for immunoglobulin G (IgG) control the presentation of different T cell epitopes from single IgG-complexed antigens. **J. Exp. Med.**, v. 187, p. 505-515, 1998.

ANDERSON, C. F.; OUKKA, M.; KUCHROO, V. J.; SACKS, D. CD4⁺ CD25⁻ Foxp3⁺ Th1 cells are the source of IL-10-mediated immune suppression in chronic cutaneous leishmaniasis. **J. Exp. Med.**, v. 204, p. 285-297, 2007.

ARCE, S.; LUGER, E.; MUEHLINGHAUS, G.; CASSESE, G.; HAUSER, A.; HORST, A.; LEHNERT, K.; ODENDAHL, M.; HÖNEMANN, D.; HELLER, K. D.; KLEINSCHMIDT, H.; BEREK, C.; DÖRNER, T.; KRENN, V.; HIEPE, F.; BARGOU, R.; RADBRUCH, A.; MANZ, R. A. CD38 low IgG-secreting cells are precursors of various CD38 high-expressing plasma cell populations. **J. Leukoc. Biol.**, v. 75, p. 1022-1028, 2004.

* De acordo com:

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

ARIBOT, G.; ROGIER, C.; SARTHOU, J. L.; TRAPE, J. F.; BALDE, A. T.; DRUILHE, P.; ROUSSILHON, C. Pattern of immunoglobulin isotype response to *Plasmodium falciparum* blood-stage antigens in individuals living in a holoendemic area of Senegal (Dielmo, west Africa). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 54, p. 449–457, 1996.

AUCAN, C.; TRAORE, Y.; TALL, F.; NACRO, B.; TRAORÉ-LEROUX, T.; FUMOUX, F.; RIHET, P. High immunoglobulin G2 (IgG2) and low IgG4 levels are associated with human resistance to *Plasmodium falciparum* malaria. **Infect. Immun.**, v. 68, p. 1252–1258, 2000.

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.

BAUMGARTH, N.; HERMAN, O. C.; JAGER, G. C.; BROWN, L. E.; HERZENBERG, L. A.; CHEN, J. B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin M antibodies are nonredundant components of the protective response to influenza virus infection. **J. Exp. Med.**, v. 192, p. 271–280, 2000.

BENEDICT, C. L.; KEARNEY, J. F. Increased junctional diversity in fetal B cells results in a loss of protective anti-phosphorylcholine antibodies in adult mice. **Immunity**, v. 10, p. 607-617, 1999.

BENNER, R.; RIJNBEEK, A. M.; SCHREIER, M. H.; COUTINHO, A. Frequency analysis of immunoglobulin V-gene expression and functional reactivities in bone marrow B cells. **J. Immunol.**, v. 126, p. 887-890, 1981.

BEREK, C.; BERGER, A.; APEL, M. Maturation of the immune response in germinal centers. **Cell**, v. 67, p. 1121-1129, 1991.

BIKAH, G.; CAREY, J.; CIALLELLA, J. R.; TARAKHOVSKY, A.; BONDADA, S. CD5-mediated negative regulation of antigen receptor-induced growth signals in B-1 B cells. **Science**, v. 274, p. 1906-1909, 1996.

BOES, M.; PRODEUS, A. P.; SCHMIDT, T.; CARROLL, M. C.; CHEN, J. A critical role of natural immunoglobulin M in immediate defense against systemic bacterial infection. **J. Exp. Med.**, v. 188, p. 2381–2386, 1998.

BOUHAROUN-TAYOUN, H.; DRUILHE, P. Plasmodium falciparum malaria: evidence for an isotype imbalance which may be responsible for delayed acquisition of protective immunity. **Infect. Immun.**, v. 60, p. 1473–1481, 1992.

BOYCE, J. A.; AUSTEN, K. F. No audible wheezing: nuggets and conundrums from mouse asthma models. **J. Exp. Med.**, v. 201, p. 1869-1873, 2005.

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.

BRENNAN, F. R.; O'NEILL, J. K.; ALLEN, S. J.; BUTTER, C.; NUKI, G.; BAKER, D. CD44 is involved in selective leucocyte extravasation during inflammatory central nervous system disease. **Immunology**, v. 98, p. 427-435, 1999.

BRYANT, V. L.; MA, C. S.; AVERY, D. T.; LI, Y.; GOOD, K. L.; CORCORAN, L. M.; DE WAAL, M. R.; TANGYE, S. G. Cytokine-mediated regulation of human B cell differentiation into Ig-secreting cells: predominant role of IL-21 produced by CXCR5+ T follicular helper cells. **J. Immunol.**, v. 179, p. 8180-8190, 2007.

CALAME, K. L.; LIN, K. I.; TUNYAPLIN, C. Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 21, p. 205-230, 2003.

CALISSANO, C.; MODIANO, D.; SIRIMA, B.S.; KONATE, A.; SANOU, I.; SAWADOGO, A.; PERLMANN, H.; TROYE-BLOMBERG, M.; PERLMANN, P. IgE antibodies to Plasmodium falciparum and severity of malaria in children of one ethnic group living in Burkina Faso. **Am. J. Trop. Med.**, v. 69, p. 31–35, 2003.

CAPRON, A.; DOMBROWICZ, D.; CAPRON, M. Helminth infections and allergic diseases: from the Th2 paradigm to regulatory networks. **Clin. Rev. Allergy Immunol.**, v. 26, p. 25-34, 2004.

CASALI, P.; SCHETTINO, E. W. Structure and function of natural antibodies. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, v. 210, p. 167–179, 1996.

CASALI, P.; NOTKINS, A. L. CD5+ B lymphocytes, polyreactive antibodies and the human B-cell repertoire. **Immunol. Today**, v. 10, p. 364-368, 1989.

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.

CHACKERIAN, A. A.; OLDHAM, E. R.; MURPHY, E. E.; SCHMITZ, J.; PFLANZ, S.; KASTELEIN, R. A. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. **J. Immunol.**, v. 179, p. 2551-2555, 2007.

CHEN, R.; FAIRLEY, J. A.; ZHAO, M. L.; GIUDICE, G. J.; ZILLIKENS, D.; DIAZ, L. A.; LIU, Z. Macrophages, but not T and B lymphocytes, are critical for subepidermal blister formation in experimental bullous pemphigoid: macrophage-mediated neutrophil infiltration depends on mast cell activation. **J. Immunol.**, v. 169, p. 3987-3992, 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.

CHOE, J.; CHOI, Y. S. IL-10 interrupts memory B cell expansion in the germinal center by inducing differentiation into plasma cells. **Eur. J. Immunol.**, v. 28, p. 508-515, 1998.

CHUMPITAZI, B. F.; LEPERS, J. P.; SIMON, J.; DELORON, P. IgG1 and IgG2 antibody responses to Plasmodium falciparum exoantigens correlate inversely and positively, respectively, to the number of malaria attacks. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, v. 14, p. 151-157, 1996.

COCKS, B. G.; DE WAAL, M. R.; GALIZZI, J. P.; DE VRIES, J. E.; AVERSA, G. IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand. **Int. Immunol.**, v. 5, p. 657-663, 1993.

COFFMAN, R. L.; CARTY, J. A. T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon-gamma. **J. Immunol.**, v. 136, p. 949-954, 1986.

COFFMAN, R. L.; SEYMOUR, B. W.; LEBMAN, D. A.; HIRAKI, D. D.; CHRISTIANSEN, J. A.; SHRADER, B.; CHERWINSKI, H. M.; SAVELKOUL, H. F.; FINKELMAN, F. D.; BOND, M. W. The role of helper T cell products in mouse B cell differentiation and isotype regulation. **Immunol. Rev.**, v. 102, p. 5-28, 1988.

CRIBBS, D. H.; GHOCHIKYAN, A.; VASILEVKO, V.; TRAN, M.; PETRUSHINA, I.; SADZIKAVA, N.; BABIKYAN, D.; KESSLAK, P.; KIEBER-EMMONS, T.; COTMAN, C. W.; AGADJANYAN, M. G. Adjuvant-dependent modulation of Th1 and Th2 responses to immunization with beta-amyloid. **Int. Immunol.**, v. 15, p. 505-514, 2003.

CVETKOVIC, R. S.; FIGGIT, D. P.; PLOSKER, G. L. ET- 743. **Drugs**, v. 62, p. 1185-1192, 2002.

DENZEL, A.; MAUS, U. A.; RODRIGUEZ, G. M.; MOLL, C.; NIEDERMEIER, M.; WINTER, C.; MAUS, R.; HOLLINGSHEAD, S.; BRILES, D. E.; KUNZ-SCHUGHART, L. A.; TALKE, Y.; MACK, M. Basophils enhance immunological memory responses. **Nat. Immunol.**, v. 9, p. 733-742, 2008.

DIENZ, O.; EATON, S. M.; BOND, J. P.; NEVEU, W.; MOQUIN, D.; NOUBADE, R.; BRISO, E. M.; CHARLAND, C.; LEONARD, W. J.; CILIBERTO, G.; TEUSCHER, C.; HAYNES, L.; RINCON, M. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4+ T cells. **Exp. Med.**, v. 206, p. 69-78, 2009.

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.

DURHAM, S. R.; TILL, S. J. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 102, p. 157-164, 1998.

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. 2426-33, 2009.

EISENBARTH, S. C.; COLEGIO, O. R.; O'CONNOR, W.; SUTTERWALA, F. S.; FLAVELL, R. A. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. **Nature**, v. 453, p. 1122-1126, 2008.

ENDRES, R.; ALIMZHANOV, M. B.; PLITZ, T.; FUTTERER, A.; KOSCO-VILBOIS, M. H.; NEDOSPASOV, S. A.; RAJEWSKY, K.; PFEFFER, K. Mature follicular dendritic cell

networks depend on expression of lymphotoxin beta receptor by radioresistant stromal cells and of lymphotoxin beta and tumor necrosis factor by B cells. **J. Exp. Med.**, v. 189, p. 159-168, 1999.

ETTINGER, R.; KUCHEN, S.; LIPSKY, P. E. The role of IL-21 in regulating B-cell function in health and disease. **Immunol. Rev.**, v. 223, p. 60-86, 2008.

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.

FACÓ, P. E.; BARBOSA, P. S.; BEZERRA, G. P.; MARTINS, A. M.; GUIMARÃES, J. A.; LOPES-FERREIRA, M.; MONTEIRO, H. S. Epidemiology of the injuries caused by *Thalassophryne nattereri* (niquim) in Ceara State (1992). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, p. 479-482, 2005.

FIGUEIREDO, J. L.; MENEZES, N. A. Manual de Peixes Marinhos do Brasil – II. Teleostei (1). Museu de Zoologia - Universidade de São Paulo. São Paulo. p. 34-95, 1978.

FISH, S. C.; DONALDSON, D. D.; GOLDMAN, S. J.; WILLIAMS, C. M.; KASAIAN, M. T. IgE generation and mast cell effector function in mice deficient in IL-4 and IL-13. **J. Immunol.**, v. 174, p. 7716-7724, 2005.

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.

FORSTER, I.; RAJEWSKY, K. Expansion and functional activity of Ly-1+ B cells upon transfer of peritoneal cells into allotype-congenic, newborn mice. **Eur. J. Immunol.**, v. 17, p. 521-528, 1987.

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.

FUKUDA, M.; TSUBOI, S. Mucin-type O-glycans and leukosialin. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1455, p. 205-217, 1999.

GALLI, S. J. Mast cells and basophils. **Curr. Opin. Hematol.**, v. 7, p. 32-39, 2000.

GAUCHAT, J. F.; AVERSA, G.; GASCAN, H.; DE VRIES, J. E. Modulation of IL-4 induced germline epsilon RNA synthesis in human B cells by tumor necrosis factor-alpha, anti-CD40 monoclonal antibodies or transforming growth factor-beta correlates with levels of IgE production. **Int. Immunol.**, v. 4, p. 397-406, 1992.

GEHA, R. S.; JABARA, H. H.; BRODEUR, S. R. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 3, p. 721-732, 2003.

GILFILLAN, A. M.; TKACZYK, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 6, p. 218-230, 2006.

GONZALEZ, M.; MACKAY, F.; BROWNING, J. L.; KOSCO-VILBOIS, M. H.; NOELLE, R. J. The sequential role of lymphotoxin and B cells in the development of splenic follicles. **J. Exp. Med.**, v. 187, p. 997-1007, 1998.

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.

GULLEY, M. L.; OGATA, L. C.; THORSON, J. A.; DAILEY, M. O.; KEMP, J. D. Identification of a murine pan-T cell antigen which is also expressed during the terminal phases of B cell differentiation. **J. Immunol.**, v. 140, p. 3751-3757, 1988.

HA, S. A.; TSUJI, M.; SUZUKI, K.; MEEK, B.; YASUDA, N.; KAISHO, T.; FAGARASAN, S. Regulation of B1 cell migration by signals through Toll-like receptors. **J. Exp. Med.**, v. 203, p. 2541-2550, 2006.

HAAS, K. M.; POE, J. C.; STEEBER, D. A.; TEDDER, T. F. B-1a and B-1b cells exhibit distinct developmental requirements and have unique functional roles in innate and adaptive immunity to *S. pneumoniae*. **Immunity**, v. 23, p. 7-18, 2005.

HADDAD JR. V. **Atlas de animais aquáticos perigosos do Brasil: guia médico de identificação e tratamento.** São Paulo: Editora Rocca, 2000. p.145.

HADDAD JR. V.; PARDAL, P. P. O.; CARDOSO, J. L.; MARTINS, I. A. The venomous toadfish *Thalassophryne nattereri* (niquim or miquim): Report 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.

HADDAD, JR. V.; NETO, D. G.; DE PAULA NETO, J. B.; DE LUNA MARQUES, F. P.; BÁRBARO, K. C. Freshwater stingrays: study of epidemiologic, clinic and therapeutic aspects based on 84 envenomings in humans and some enzymatic activities of the venom. **Toxicon**, v. 43, p. 287-294, 2004.

HAMANO, Y.; ARASE, H.; SAISHO, H.; SAITO, T. Immune complex and Fc receptor-mediated augmentation of antigen presentation for in vivo Th cell responses. **J. Immunol.**, v. 164, p. 6113-6119, 2000.

HARADA, M.; MAGARA-KOYANAGI, K.; WATARAI, H.; NAGATA, Y.; ISHII, Y.; KOJO, S.; HORIGUCHI, S.; OKAMOTO, Y.; NAKAYAMA, T.; SUZUKI, N.; YEH, W. C.; AKIRA, S.; KITAMURA, H.; OHARA, O.; SEINO, K.; TANIGUCHI, M. IL-21-induced Bepsilon cell apoptosis mediated by natural killer T cells suppresses IgE responses. **J. Exp. Med.**, v. 203, p. 2929-2937, 2006.

HAYAKAWA, K.; HARDY, R. R.; HONDA, M.; HERZENBERG, L. A.; STEINBERG, A. D.; HERZENBERG, L. A. Ly-1 B cells: functionally distinct lymphocytes that secrete IgM autoantibodies. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 81, p. 2494-2498, 1984.

HAYAKAWA, K.; HARDY, R. R.; HERZENBERG, L. A.; HERZENBERG, L. A. Progenitors for Ly-1 B cells are distinct from progenitors for other B cells. **J. Exp. Med.**, v. 161, p. 1554-1568, 1985.

HAYAKAWA, K.; CARMACK, C. E.; HYMAN, R.; HARDY, R. R. Natural autoantibodies to thymocytes: origin, VH genes, fine specificities, and the role of Thy-1 glycoprotein. **J. Exp. Med.**, v. 172, p. 869-878, 1990.

HARDY, R. R.; HAYAKAWA, K. CD5 B cells, a fetal B cell lineage. **Adv. Immunol.**, v. 55, p. 297-339, 1994.

HARDY, R. R.; HAYAKAWA, K. B cell development pathways. **Ann. Rev. Immunol.**, v. 19, p. 595-621, 2001.

HARDY, R. R. B-1 B cell development. **J. Immunol.**, v. 177, p. 2749-2754, 2006.

HAUSER, A. E.; DEBES, G. F.; ARCE, S.; CASSESE, G.; HAMANN, A.; RADBRUCH, A.; MANZ, R. A. Chemotactic responsiveness toward ligands for CXCR3 and CXCR4 is regulated on plasma blasts during the time course of a memory immune response. **J. Immunol.**, v. 169, p. 1277-1282, 2002.

HEYZER-WILLIAMS, M. G.; MCLEAN, M. J.; LALOR, P. A.; NOSSAL, G. J. Antigen-driven B cell differentiation in vivo. **J. Exp. Med.**, v. 178, p. 295-307, 1993.

HEYZER-WILLIAMS, L. J.; COOL, M.; HEYZER-WILLIAMS, M. G. Antigen-specific B cell memory: expression and replenishment of a novel B220(-) memory b cell compartment. **J. Exp. Med.**, v. 191, p. 1149-1166, 2000.

HEYZER-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.

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

HIPPEN, K. L.; TZE, L. E.; BEHRENS, T. W. CD5 maintains tolerance in anergic B cells. **J. Exp. Med.**, v. 191, p. 883-890, 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, p. 1297-1301, 1986.

HO, L. H.; OHNO, T.; OBOKI, K.; KAJIWARA, N.; SUTO, H.; IIKURA, M.; OKAYAMA, Y.; AKIRA, S.; SAITO, H.; GALLI, S. J.; NAKAE, S. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-FcepsilonRI signals. **J. Leukoc. Biol.**, v. 82, p. 1481-1490, 2007.

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.

HORUK, R. Chemokines beyond inflammation. **Nature**, v. 393, p. 524-525, 1998.

HOYER, K. K.; PANG, M.; GUI, D.; SHINTAKU, I. P.; KUWABARA, I.; LIU, F. T.; SAID, J. W.; BAUM, L. G.; TEITELL, M. A. An anti-apoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. **Am. J. Pathol.**, v. 164, p. 893-902, 2004.

HOYER, B. F.; MOSER, K.; HAUSER, A. E.; PEDDINGHAUS, A.; VOIGT, C.; EILAT, D.; RADBRUCH, A.; HIEPE, F.; MANZ, R. A. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. **J. Exp. Med.**, v. 199, p. 1577-1584, 2004.

HSU, H. C.; YANG, P.; WANG, J.; WU, Q.; MYERS, R.; CHEN, J.; YI, J.; GUENTERT, T.; TOUSSON, A.; STANUS, A. L.; LE, T. V.; LORENZ, R. G.; XU, H.; KOLLS, J. K.; CARTER, R. H.; CHAPLIN, D. D.; WILLIAMS, R. W.; MOUNTZ, J. D. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. **Nat. Immunol.**, v. 9, p. 166-175, 2008.

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.

HURLIN, P. J.; DEZFOULI, S. Functions of myc: max in the control of cell proliferation and tumorigenesis. **Int. Rev. Cytol.**, v. 238, p. 183-226, 2004.

IHKURA, M.; SUTO, H.; KAJIWARA, N.; OBOKI, K.; OHNO, T.; OKAYAMA, Y.; SAITO, H.; GALLI, S. J.; NAKAE, S. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. **Lab. Invest.**, v. 87, p. 971-978, 2007.

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.

ISHIZAKA, K. Cellular events in the IgE antibody response. **Adv. Immunol.**, v. 23, p. 1-75, 1976.

IVANOV, I. I.; MCKENZIE, B.S.; ZHOU, L.; TADOKORO, C. E.; LEPELLEY, A.; LAFAILLE, J. J.; CUA, D. J.; LITTMAN, D. R. The orphan nuclear receptor ROR gamma

directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. **Cell.**, v. 126, p. 1121-1133, 2006.

JACOB, J.; KELSOE, G.; RAJEWSKY, K.; WEISS, U. Intraclonal generation of antibody mutants in germinal centres. **Nature**, v. 354, p. 389-392, 1991.

JANKOVIC, D.; TRINCHIERI, G. IL-10 or not IL-10: that is the question. **Nat. Immunol.**, v. 8, p. 1281-1283, 2007.

JANKOVIC, D.; KULLBERG, M. C.; FENG, C. G.; GOLDSZMID, R. S.; COLLAZO, C. M.; WILSON, M.; WYNN, T. A.; KAMANAKA, M.; FLAVELL, R. A.; SHER, A. Conventional T-bet(+)Foxp3(-) Th1 cells are the major source of host-protective regulatory IL-10 during intracellular protozoan infection. **J. Exp. Med.**, v. 204, p. 273-283, 2007.

JEANNIN, P.; LECOANET, S.; DELNESTE, Y.; GAUCHAT, J. F.; BONNEFOY, J. Y. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. **J. Immunol.**, v. 160, p. 3555-3561, 1998.

JOHNSON, K.; SHAPIRO-SHELEF, M.; TUNYAPLIN, C.; CALAME, K. Regulatory events in early and late B-cell differentiation. **Mol. Immunol.**, v. 42, p. 749-761, 2005.

JONES, A. T.; FEDERSPIEL, B.; ELLIES, L. G.; WILLIAMS, M. J.; BURGENER, R.; DURONIO, V.; SMITH, C. A.; TAKEI, F.; ZILTENER, H. J. Characterization of the activation-associated isoform of CD43 on murine T lymphocytes. **J. Immunol.**, v. 153, p. 3426-3439, 1994.

JORDAN, M. B.; MILLS, D. M.; KAPPLER, J.; MARRACK, P.; CAMBIER, J. C. Promotion of B cell immune responses via an alum-induced myeloid cell population. **Science**, v. 304, p. 1808-1810, 2004.

KALIA, V.; SARKAR, S.; GOURLEY, T. S.; ROUSE, B. T.; AHMED, R. Differentiation of memory B and T cells. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 18, 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.

KANTOR, A. A new nomenclature for B cells. **Immunol. Today**, v. 12, p. 388, 1991.

KANTOR, A. B.; HERZENBERG, L. A. Origin of murine B cell lineages. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 11, p. 501-538, 1993.

KAWAKAMI, K. Promising immunotherapies with Th1-related cytokines against infectious diseases. **J. Infect. Chemother.**, v. 9, p. 201-209, 2003.

KAWANO, M.; HIRANO, T.; MATSUDA, T.; TAGA, T.; HORII, Y.; IWATO, K.; ASAOKU, H.; TANG, B.; TANABE, O.; TANAKA, H. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. **Nature**, v. 332, p. 83-85, 1988.

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.

KNODEL, 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, p. 1972-1980, 2001.

KOBAYASHI, S.; HARUO, N.; SUGANE, K.; OCHS, H.D.; AGEMATSU, K. Interleukin-21 stimulates B-cell immunoglobulin E synthesis in human beings concomitantly with activation-induced cytidine deaminase expression and differentiation into plasma cells. **Hum. Immunol.**, v. 70, p. 35-40, 2009.

KOCKS, C.; RAJEWSKY, K. Stable expression and somatic hypermutation of antibody V regions in B-cell developmental pathways. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 7, p. 537-559, 1989.

KOOL, M.; SOULLIE, T.; VAN, N. M.; WILLART, M. A.; MUSKENS, F.; JUNG, S.; HOOGSTEDEN, H. C.; HAMMAD, H.; LAMBRECHT, B. N. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. **J. Exp. Med.**, v. 205, p. 869-882, 2008.

KORSMEYER, S. J. BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death. **Cancer Res.**, v. 59, p. 1693-1700, 1999.

KRAFT, S.; KINET, J. P. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 7, p. 365-378, 2007.

KROESE, F. G.; BUTCHER, E. C.; STALL, A. M.; LALOR, P. A.; ADAMS, S.; HERZENBERG, L. A. Many of the IgA producing plasma cells in murine gut are derived from self-replenishing precursors in the peritoneal cavity. **Int. Immunol.**, v. 1, p. 75–84, 1989.

KUCHEN, S.; ROBBINS, R.; SIMS, G. P.; SHENG, C.; PHILLIPS, T. M.; LIPSKY, P. E.; ETTINGER, R. Essential role of IL-21 in B cell activation, expansion, and plasma cell generation during CD4+ T cell-B cell collaboration. **J. Immunol.**, v. 179, p. 5886-5896, 2007.

KUHN, R.; RAJEWSKY, K.; MULLER, W. Generation and analysis of interleukin-4 deficient mice. **Science**, v. 254, p. 707-710, 1991.

KUROWSKA-STOLARSKA, M.; KEWIN, P.; MURPHY, G.; RUSSO, R. C.; STOLARSKI, B.; GARCIA, C. C.; KOMAI-KOMA, M.; PITMAN, N.; LI, Y.; NIEDBALA, W.; MCKENZIE, A. N.; TEIXEIRA, M. M.; LIEW, F. Y.; XU, D. IL-33 induces antigen-specific IL-5+ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. **J. Immunol.**, v. 181, p. 4780-4790, 2008.

LALOR, P. A.; NOSSAL, G. J.; SANDERSON, R. D.; HEYZER-WILLIAMS, M. G. Functional and molecular characterization of single, (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl (NP)-specific, IgG1+ B cells from antibody-secreting and memory B cell pathways in the C57BL/6 immune response to NP. **Eur. J. Immunol.**, v. 22, p. 3001-3011, 1992.

LANGRISH, C. L.; CHEN, Y.; BLUMENSCHN, W. M.; MATTSON, J.; BASHAM, B.; SEDGWICK, J. D.; MCCLANAHAN, T.; KASTELEIN, R. A.; CUA, D. J. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. **J. Exp. Med.**, v. 201, p. 233-240, 2005.

LEBMAN, D. A.; COFFMAN, R. L. Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T cell-stimulated clonal B cell cultures. **J. Exp. Med.**, v. 168, p. 853-862, 1988.

LI, Y. S.; WASSERMAN, R.; HAYAKAWA, K.; HARDY, R. R. Identification of the earliest B lineage stage in mouse bone marrow. **Immunity**, v. 5, p. 527-535, 1996.

LIGHVANI, A. A.; FRUCHT, D. M.; JANKOVIC, D.; YAMANE, H.; ALIBERTI, J.; HISSONG, B. D.; NGUYEN, B. V.; GADINA, M.; SHER, A.; PAUL, W. E.; O'SHEA, J. J. T-bet is rapidly induced by interferon-gamma in lymphoid and myeloid cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 98, p. 15137-15142, 2001.

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.

LIPSKY, P. E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. **Nat. Immunol.**, v. 2, p. 764-766, 2001.

LLORENTE, L.; RICHAUD-PATIN, Y.; FIOR, R.; COCER-VARELA, J.; WIJDENES, J.; FOURRIER, B. M.; GALANAUD, P.; EMILIE, D. In vivo production of interleukin-10 by non-T cells in rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and systemic lupus erythematosus. A potential mechanism of B lymphocyte hyperactivity and autoimmunity. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 1647-1655, 1994.

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.

LUND, F. E.; GARVY, B. A.; RANDALL, T. D.; HARRIS, D. P. Regulatory roles for cytokine-producing B cells in infection and autoimmune disease. **Curr. Dir. Autoimmun.**, v. 8, p. 25 – 54, 2005.

MCLENNAN, I. C. Germinal centers. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 12, p. 117-139, 1994.

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.

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

MARTIN, F.; OLIVER, A. M.; KEARNEY, J. F. Marginal zone and B1 B cells unite in the early response against T-independent blood-borne particulate antigens. **Immunity**, v. 14, p. 617-629, 2001.

MARTIN, F.; KEARNEY, J. F. B1 cells: similarities and differences with other B cell subsets. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 13, p. 195-201, 2001.

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

MCINTIRE, J. J.; UMETSU, S. E.; AKBARI, O.; POTTER, M.; KUCHROO, V. K.; BARSH, G. S.; FREEMAN, G. J.; UMETSU, D. T.; DEKRUYFF, R. H. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. **Nat. Immunol.**, v. 2, p. 1109-1116, 2001.

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.

MEDINA, F.; SEGUNDO, C.; CAMPOS-CARO, A.; GONZALEZ-GARCIA, I.; BRIEVA, J. A. The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression. **Blood**, v. 99, p. 2154-2161, 2002.

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, p. 515-525, 1998.

METCALFE, D. D. Differential diagnosis of the patient with unexplained flushing/anaphylaxis. **Allergy Asthma Proc.**, v. 21, p. 21-24, 2000.

METCALFE, D. D.; BARAM, D.; MEKORI, Y. A. Mast cells. **Physiol. Rev.**, v. 77, p. 1033-1079, 1997.

METZGER, H. The receptor with high affinity for IgE. **Immunol. Rev.**, v. 125, p. 37-48, 1992.

METZGER, W. G. ; OKENU, D. M. ; CAVANAGH, D. R. ; ROBINSON, J. V.; BOJANG, K. A. ; WEISS, H. A. ; MCBRIDE, J. S. ; GREENWOOD, B. M. ; CONWAY, D. J. Serum IgG3 to the Plasmodium falciparum merozoite surface protein 2 is strongly associated with a reduced prospective risk of malaria. **Parasite Immunol.**, v. 25, p. 307-312, 2003.

MIZOGUCHI, A.; BHAN, A. K. A case for regulatory B cells. **J. Immunol.**, v. 176, p. 705-710, 2006.

MONTELEONE, G.; PALLONE, F.; MACDONALD, T. T. Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses. **Trends Immunol.**, v. 29, p. 290-294, 2008.

MOORE, K. W.; DE WAAL, M. R.; COFFMAN, R. L.; O'GARRA, A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 19, p. 683-765, 2001.

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.

MOULIN, D.; DONZE, O.; TALABOT-AYER, D.; MEZIN, F.; PALMER, G.; GABAY, C. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. **Cytokine**, v. 40, p. 216-225, 2007.

MUKAI, K.; MATSUOKA, K.; TAYA, C.; SUZUKI, H.; YOKOZEKI, H.; NISHIOKA, K.; HIROKAWA, K.; ETORI, M.; YAMASHITA, M.; KUBOTA, T.; MINEGISHI, Y.; YONEKAWA, H.; KARASUYAMA, H. Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. **Immunity**, v. 23, p. 191-202, 2005.

NDUNGU, F. M.; BULL, P. C.; ROSS, A.; LOWE, B. S.; KABIRU, E.; MARSH, K. Naturally acquired immunoglobulin (Ig) G subclass antibodies to crude asexual *Plasmodium falciparum* lysates: evidence for association with protection for IgG1 and disease for IgG2. **Parasite Immunol.**, v. 24, p. 77-82, 2002.

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.

NEURATH, M. F.; FINOTTO, S.; GLIMCHER, L. H. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. **Nat. Med.**, v. 8, p. 567-573, 2002.

NUIJEN, B.; BOUMA, M.; HENRAR, R.; MANADA, C.; BULT, A.; BEIJNEN, J. H. Compatibility and stability of apolidine, a novel marine-derive depsipeptide antitumor agent, in infusion devices, and its hemolytic and precipitation potential upon i.v. administration. **Anticancer Drugs**, v. 10, p. 879-886, 1999.

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.

OLIVERA, B. M.; RIVIER, J.; CRAIG C.; CECILIA, A. R.; CORPUZ, G. P.; ABOGADIE, F.; MENA E. E.; WOODWARD, S. R.; HILLYARD, D. R.; Cruz, L. J. Diversity of *Conus* neuropeptides. **Science**, v. 249, p. 257-263, 1990.

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., III; 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. **J. Immunol.**, v. 173, p. 5361-5371, 2004.

OZAKI, K.; SPOLSKI, R.; FENG, C. G.; QI, C. F.; CHENG, J.; SHER, A.; MORSE, H. C. III.; 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.

PARRISH-NOVAK, J.; DILLON, S. R.; NELSON, A.; HAMMOND, A.; SPRECHER, C.; GROSS, J. A.; JOHNSTON, J.; MADDEN, K.; XU, W.; WEST, J.; SCHRADER, S.; BURKHEAD, S.; HEIPEL, M.; BRANDT, C.; KUIJPER, J. L.; KRAMER, J.; CONKLIN, D.; PRESNELL, S. R.; BERRY, J.; SHIOTA, F.; BORT, S.; HAMBLY, K.; MUDRI, S.; CLEGG, C.; MOORE, M.; GRANT, F. J.; LOFTON-DAY, C.; GILBERT, T.; RAYOND, F.; CHING,

A.; YAO, L.; SMITH, D.; WEBSTER, P.; WHITMORE, T.; MAURER, M.; KAUSHANSKY, K.; HOLLY, R. D.; FOSTER, D. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. **Nature**, v. 408, p. 57-63, 2000.

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.; KOMEGAE, 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.

PELED, J. U.; KUANG, F. L.; IGLESIAS-USSEL, M. D.; ROA, S.; KALIS, S. L.; GOODMAN, M. F.; SCHARFF, M. D. The biochemistry of somatic hypermutation. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 26, p. 481-511, 2008.

PENE, J.; GUGLIELMI, L.; GAUCHAT, J. F.; HARRER, N.; WOISETSCHLAGER, M.; BOULAY, V.; FABRE, J. M.; DEMOLY, P.; YSSEL, H. IFN-gamma-mediated inhibition of human IgE synthesis by IL-21 is associated with a polymorphism in the IL-21R gene. **J. Immunol.**, v. 177, p. 5006-5013, 2006.

PENE, J.; ROUSSET, F.; BRIERE, F.; CHRETIEN, I.; BONNEFOY, J. Y.; SPITS, H.; YOKOTA, T.; ARAI, N.; ARAI, K.; BANCHEREAU, J. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 85, p. 6880-6884, 1988.

PUNNONEN, J.; AVERSA, G.; COCKS, B. G.; MCKENZIE, A. N.; MENON, S.; ZURAWSKI, G.; DE WAAL, M. R.; DE VRIES, J. E. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 90, p. 3730-3734, 1993.

RADBRUCH, A.; MUEHLINGHAUS, G.; LUGER, E. O.; INAMINE, A.; SMITH, K. G.; DORNER, T.; HIEPE, F. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 6, p. 741-750, 2006.

RAJEWSKY, K. Clonal selection and learning in the antibody system. **Nature**, v. 381, p. 751-758, 1996.

RAHMAN, Z.; YOSHIKAWA, H.; NAKAJIMA, Y.; TASAKA, K. Down-regulation of Pim-1 and Bcl-2 is accompanied with apoptosis of interleukin-6-depleted mouse B-cell hybridoma 7TD1 cells. **Immunol. Lett.**, v. 75, p. 199-208, 2001.

REFAELI, Y.; VAN, P. L.; LONDON, C. A.; TSCHOPP, J.; ABBAS, A. K. Biochemical mechanisms of IL-2-regulated Fas-mediated T cell apoptosis. **Immunity**, v. 8, p. 615-623, 1998.

REID, R. R.; PRODEUS, A. P.; KHAN, W.; HSU, T.; ROSEN, F. S.; CARROLL, M. C. Endotoxin shock in antibody-deficient mice: unraveling the role of natural antibody and complement in the clearance of lipopolysaccharide. **J. Immunol.**, v. 159, p. 970-975, 1997.

RIDLEY, R. C.; XIAO, H.; HATA, H.; WOODLIFF, J.; EPSTEIN, J.; SANDERSON, R. D. Expression of syndecan regulates human myeloma plasma cell adhesion to type I collagen. **Blood**, v. 81, p. 767-774, 1993.

RINEHART, K. L. Antitumor compounds from tunicates. **Med. Res. Rev.**, v.20, p. 1-27, 2000.

ROLDAN, E.; BRIEVA, J. A. Terminal differentiation of human bone marrow cells capable of spontaneous and high-rate immunoglobulin secretion: role of bone marrow stromal cells and interleukin 6. **Eur. J. Immunol.**, v. 21, p. 2671-2677, 1991.

ROTHSTEIN, T. L. Cutting edge commentary: two B-1 or not to be one. **J. Immunol.**, v. 168, p. 4257-4261, 2002.

RUSSELL, F. E. **Poisonous Marine Animals**. New York: TFH Publications, 1971.

SAITO, T.; KITAYAMA, D.; SAKAMOTO, A.; TSURUOKA, N.; ARIMA, M.; HATANO, M.; MIYAZAKI, M.; TOKUHISA, T. Effective collaboration between IL-4 and IL-21 on B cell activation. **Immunobiology**, v. 213, p. 545-555, 2008.

SCHMITZ, J.; OWYANG, A.; OLDHAM, E.; SONG, Y.; MURPHY, E.; MCCLANAHAN, T. K.; ZURAWSKI, G.; MOSHREFI, M.; QIN, J.; LI, X.; GORMAN, D. M.; BAZAN, J. F.; KASTELEIN, R. A. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. **Immunity**, v. 23, p. 479-490, 2005.

SCHWALLER, J.; SCHNEIDER, P.; MHAWECH-FAUCEGLIA, P.; MCKEE, T.; MYIT, S.; MATTHES, T.; TSCHOPP, J.; DONZE, O.; LE GAL, 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.

SEUBERT, A.; MONACI, E.; PIZZA, M.; O'HAGAN, D. T.; WACK, A. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. **J. Immunol.**, v. 180, p. 5402-5412, 2008.

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.

SIRAGANIAN, R. P. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 15, p. 639-646, 2003.

SKIBINSKI, G.; SKIBINSKA, A.; STEWART, G. D.; JAMES, K. Enhancement of terminal B lymphocyte differentiation in vitro by fibroblast-like stromal cells from human spleen. **Eur. J. Immunol.**, v. 28, p. 3940-3948, 1998.

SLIFKA, M. K.; AHMED, R. B cell responses and immune memory. **Dev. Biol. Stand.**, v. 95, p. 105-115, 1998.

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.

SLIFKA, M. K.; MATLOUBIAN, M.; AHMED, R. Bone marrow is a major site of long-term antibody production after acute viral infection. **J. Virol.**, v. 69, p. 1895-1902, 1995.

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.

SMITH, K. G.; LIGHT, A.; O'REILLY, L. A.; ANG, S. M.; STRASSER, A.; TARLINTON, D. bcl-2 transgene expression inhibits apoptosis in the germinal center and reveals differences in the selection of memory B cells and bone marrow antibody-forming cells. **J. Exp. Med.**, v. 191, p. 475-484, 2000.

SNAPPER, C. M.; PAUL, W. E. B cell stimulatory factor-1 (interleukin 4) prepares resting murine B cells to secrete IgG1 upon subsequent stimulation with bacterial lipopolysaccharide. **J. Immunol.**, v. 139, p. 10-17, 1987.

SOKOL, C. L.; BARTON, G. M.; FARR, A. G.; MEDZHITOV, R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. **Nat. Immunol.**, v. 9, p. 310-318, 2008.

SPOLSKI, R.; LEONARD, W. J. The Yin and Yang of interleukin-21 in allergy, autoimmunity and cancer. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 20, p. 295-301, 2008.

STAVNEZER, J.; GUIKEMA, J. E.; SCHRADER, C. E. Mechanism and regulation of class switch recombination. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 26, p. 261-292, 2008.

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, p. 4224-4230, 1988.

SUTO, A.; NAKAJIMA, H.; HIROSE, K.; SUZUKI, K.; KAGAMI, S.; SETO, Y.; HOSHIMOTO, A.; SAITO, Y.; FOSTER, D. C.; IWAMOTO, I. Interleukin 21 prevents antigen-induced IgE production by inhibiting germ line C(epsilon) transcription of IL-4-stimulated B cells. **Blood**, v. 100, p. 4565-4573, 2002.

SZABO, S. J.; KIM, S. T.; COSTA, G. L.; ZHANG, X.; FATHMAN, C. G.; GLIMCHER, L. H. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. **Cell**, v. 100, p. 655-669, 2000.

SZE, D. M.; TOELLNER, K. M.; GARCIA, D. V.; TAYLOR, D. R.; MACLENNAN, I. C. Intrinsic constraint on plasmablast growth and extrinsic limits of plasma cell survival. **J. Exp. Med.**, v. 192, p. 813-821, 2000.

TAKATSU, K.; TAKAKI, S.; HITOSHI, Y. Interleukin-5 and its receptor system: implications in the immune system and inflammation. **Adv. Immunol.**, v. 57, p. 145-190, 1994.

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

TANGTEERAWATANA, P.; MONTGOMERY, S. M.; PERLMANN, H.; LOOAREESUWAN, S.; TROYE-BLOMBERG, M.; KHUSMITH, S. Differential regulation of IgG subclasses and IgE antimalarial antibody responses in complicated and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. **Parasite Immunol.**, v. 29, p. 475-83, 2007.

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.

TAYLOR, R. R.; ALLEN, S. J.; GREENWOOD, B. M.; RILEY, E. M. IgG3 antibodies to Plasmodium falciparum merozoite surface protein 2 (MSP2): increasing prevalence with age and association with clinical immunity to malaria. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 58, p. 406-413, 1998.

TEBO, A. E.; KREMENER, P.; LUTY, A. J. Plasmodium falciparum: a major role for IgG3 in antibody-dependent monocyte-mediated cellular inhibition of parasite growth in vitro. **Exp. Parasitol.**, v. 98, p. 20-28, 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.

TRAGGIAL, E.; PUZONE, R.; LANZAVECCHIA, A. Antigen dependent and independent mechanisms that sustain serum antibody levels. **Vaccine**, v. 21, p. 35-37, 2003.

TSUJIMURA, Y.; OBATA, K.; MUKAI, K.; SHINDOU, H.; YOSHIDA, M.; NISHIKADO, H.; KAWANO, Y.; MINEGISHI, Y.; SHIMIZU, T.; KARASUYAMA, H. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. **Immunity**, v. 28, p. 581-589, 2008.

TUMANG, J. R.; FRANCES, R.; YEO, S. G.; ROTHSTEIN, T. L. Spontaneously Ig-secreting B-1 cells violate the accepted paradigm for expression of differentiation-associated transcription factors. **J. Immunol.**, v. 174, p. 3173-3177, 2005.

TURNER, C. A. JR.; MACK, D. H.; DAVIS, M. M. Blimp-1, a novel zinc finger-containing protein that can drive the maturation of B lymphocytes into immunoglobulin-secreting cells. **Cell**, v. 77, p. 297-306, 1994.

VAN KESTEREN, C.; TWELVES, C.; BOWMAN, A.; HOEKMAN, K.; LOPEZ-JAZARO JIMENO, J.; GUZMÁN, C.; MATHOT, R. A.; SIMPSON, A.; VERMORKEN J. B.; SMYTL, J.; SCHELLENS, J. H.; HILLEBRAND, M. J.; ROSING, H.; BEIJNEN, J. H. Clinical pharmacology of the novel marine-derived anticancer agent ecteinascidin 743 administered as a 1-and 3-h infusion in a phase in study. **Anticancer Drugs**, v.13, p.381-393, 2002.

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

VOGELZANG, A.; MCGUIRE, H. M.; YU, D.; SPRENT, J.; MACKAY, C. R.; KING, C. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells. **Immunity**, v. 29, p. 127-137, 2008.

WEHRLI, N.; LEGLER, D. F.; FINKE, D.; TOELLNER, K. M.; LOETSCHER, P.; BAGGIOLINI, M.; MACLENNAN, I. C.; CHA-ORBEA, H. Changing responsiveness to chemokines allows medullary plasmablasts to leave lymph nodes. **Eur. J. Immunol.**, v. 31, p. 609-616, 2001.

WURSTER, A. L.; RODGERS, V. L.; SATOSKAR, A. R.; WHITTERS, M. J.; YOUNG, D. A.; COLLINS, M.; GRUSBY, M. J. Interleukin 21 is a T helper (Th) cell 2 cytokine that specifically inhibits the differentiation of naive Th cells into interferon gamma-producing Th1 cells. **J. Exp. Med.**, v. 196, p. 969-977, 2002.

WYMANN, M. P.; BJORKLOF, K.; CALVEZ, R.; FINAN, P.; THOMAST, M.; TRIFILIEFF, A.; BARBIER, M.; ALTRUDA, F.; HIRSCH, E.; LAFFARGUE, M. Phosphoinositide 3-kinase gamma: a key modulator in inflammation and allergy. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 31, p. 275-280, 2003.

ZHONG, X.; GAO, W.; DEGAUQUE, N.; BAI, C.; LU, Y.; KENNY, J.; OUKKA, M.; STROM, T. B.; ROTHSTEIN, T. L. RECIPROCAL GENERATION OF TH1/TH17 AND T(REG) CELLS BY B1 AND B2 B CELLS. **EUR. J. IMMUNOL.**, V. 37, P. 2400-2404, 2007.

ZHU, J.; YAMANE, H.; COTE-SIERRA, J.; GUO, L.; PAUL, W. E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. **Cell Res.**, v. 16, p. 3-10, 2006.

ZURAWSKI, G.; DE VRIES, J. E. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. **Immunol. Today**, v. 15, p. 19-26, 1994.