

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

EMANOELLE MARIA GRANADO

CÉLULAS B E SUAS FUNÇÕES

BAURU
2016

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

EMANOELLE MARIA GRANADO

CÉLULAS B E SUAS FUNÇÕES

Trabalho de conclusão do curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob orientação da Prof^ª Dra. Ana Paula Fávaro Trombone

BAURU
2016

Granado, Emanuelle Maria

G7486c

Células B e suas funções efetoras / Emanuelle Maria Granado. -
- 2016.

20f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Fávaro Trombone.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)
- Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP

1. Humoral immune response. 2. Regulatory B cells. 3. Effector
B cells. I. Trombone, Ana Paula Fávaro. II. Título.

EMANOELLE MARIA GRANADO

CÉLULAS B E SUAS FUNÇÕES

Trabalho de conclusão do curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob orientação da Prof.^a Dra. Ana Paula Fávaro Trombone

Banca examinadora:

Prof.a. Dra. Ana Paula Fávaro Trombone (Orientadora)
Universidade do Sagrado Coração

Prof.a. Dra. Luciana Raquel Vincenzi Facchin
Instituto Lauro de Souza Lima

Doutoranda Heloisa Marques
Programa de Pós-Graduação Biologia Oral
Universidade do Sagrado Coração

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.”

(Martin Luther King)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, amparo presente na hora da angústia, e aos meus pais Evandro e Gislaine, que sempre demonstraram apoio aos meus estudos, lutando desde o início e me incentivando para que esse sonho se tornasse realidade. Agradeço por toda a dedicação, amor, carinho. A eles, meu muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer, em primeiro lugar, a Deus, pelo dom do discernimento, pela fé, força, coragem e por durante esse período estar me guardando e guiando meus passos.

Aos meus pais, pela capacidade de acreditar e investir em mim. Mãe, seu cuidado, afeto e dedicação foi, em diversos momentos, a esperança para continuar. Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estive sozinha nessa caminhada.

Agradeço à toda minha família, que me garantiu todo suporte, apoio e carinho necessário para realização desse sonho.

Gostaria de agradecer à Profa. Dra. Ana Paula Fávoro Trombone, pela disponibilidade, dedicação e paciência, me auxiliando durante todo o tempo e acima de tudo acreditando em minha capacidade. Muito obrigada!

Agradeço à Profa. Dra. Heloisa Marques, pelo suporte, amparo e estímulo durante toda realização do presente trabalho.

Agradeço à Profa. Dra. Luciana Raquel Vincenzi Facchin, pela disponibilidade.

Agradeço aos meus amigos Anna Karla, Beatriz, Júlia, Juliana e Pedro Henrique que se demonstraram presentes durante esse período, me apoiando sempre que necessário. Obrigada por todo afeto e paciência!

Agradeço às amigas feitas ao longo desses quatro anos, Amanda, Caroline, Franciele, Gabriela, Giovana, Giovanna, Karoline e Manoela. Por todos os momentos compartilhados, afeto e compreensão durante esse período.

A todos, meu muito obrigado! Sei que se hoje torno um sonho realidade, dentro dele existe parte de muitos de vocês.

RESUMO

A imunologia estuda no sentido geral as respostas imunes e todos os eventos celulares e moleculares, os quais são responsáveis pela alta capacidade de reconhecimento de microrganismos, possuindo características como especificidade e memória. Neste contexto, as células B, responsáveis pela resposta imune adaptativa humoral, apresenta papel importante na secreção de anticorpos, os quais desempenham diversas funções efetoras. Porém, estudos recentes têm demonstrado que as células B podem produzir citocinas, semelhantes às células T, o que permitiu a sua subdivisão em células B efetoras e células B regulatórias. Assim, as células B podem contribuir para a fase efetora da resposta imune por meio da produção citocinas, como por exemplo, IFN-gama, IL-12, IL-6 e IL-2, ou podem contribuir para a manutenção de tolerância por meio da expressão de citocinas regulatórias tais como a IL-10 e TGF-beta. Desta forma, por meio de uma revisão sistemática, com seleção de artigos baseados no critério de inclusão e exclusão, o objetivo deste trabalho foi revisar as funções da célula B, incluindo as células B efetoras e regulatórias. A compreensão deste novo papel da célula B será fundamental para o entendimento da resposta imune adaptativa, e consequentemente, da sua função na defesa contra microrganismos.

Palavras-chaves: Resposta imune humoral, Células B Regulatória, Célula B efetora.

ABSTRACT

Immunology studies the immune responses and all the cellular and molecular events. The immune response shows high capacity for recognition of microorganisms, possessing characteristics as specificity and memory. In this context, the B cells are responsible for humoral immune response and it plays an important role in the secretion of antibodies, which play various effector functions. Recently studies have shown that B cells can produce cytokines similar to T cells allowing their subdivision into effector B cells and regulatory B cell. Thus, B cells may contribute to the effector phase of immune responses by producing cytokines such as IFN-gamma, IL-12, IL-6 and IL-2, or they may contribute to the maintenance of tolerance by expression of regulatory cytokines such as IL-10 and TGF-beta. Through a systematic review with selection of articles based on the criteria of inclusion and exclusion, the objective of this study was to review the functions of the cell B, including effector and regulatory B cells. The knowledge of this new role of B cell is fundamental to understanding the adaptive immune response and the defense against microorganisms.

Keywords: Humoral immune response, Regulatory B cells, effector B cell.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
4 METODOLOGIA	18
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
6 REFERÊNCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

A imunologia estuda no sentido geral as respostas imunes e todos os eventos celulares e moleculares que acontecem desde a primeira interação até a eliminação de um microrganismo, sendo que esta apresenta dois momentos distintos e complementares: a resposta imune inata e a resposta imune adaptativa. A resposta imune inata é considerada a primeira linha de defesa contra os microrganismos, e seus principais componentes são: barreiras físicas e químicas, células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas, células naturais assassinas (NK) ou, proteínas sanguíneas, incluindo membros do sistema complemento e outros mediadores da inflamação. Quanto a resposta imune adaptativa, esta possui como uma das principais características ampla diversidade no reconhecimento de microrganismos e memória imunológica. Adicionalmente, a mesma é subdividida em imunidade celular e imunidade humoral, sendo mediadas pelos linfócitos T e B, respectivamente.

Em relação a resposta imune humoral, os linfócitos B são originados a partir de células tronco hematopoiéticas e a sua maturação acontece na medula óssea. Após esta etapa, as células B maduras (virgens) recirculam até encontrarem os antígenos nos órgãos linfoides secundários. Neste local, por meio da ligação do antígeno as imunoglobulinas de membrana (IgM e IgD) ocorrerá o início da ativação dessas células, resultando na sua proliferação e diferenciação, gerando assim, plasmócitos secretores de anticorpos e células B de memória. Classicamente, a imunidade humoral é mediada por anticorpos secretados, os quais desempenham diversos mecanismos efetores, tais como: a) neutralização de microrganismos e toxinas, b) opsonização, c) citotoxicidade celular, e d) ativação do sistema complemento. Porém, recentemente diversos estudos têm demonstrado que além dessas funções, as células B podem secretar uma ampla variedade de citocinas, tais como IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-alfa, IFN-gama, TNF-alfa e TGF-beta. Essas evidências indicam que as células B possuem grande potencial na regulação da resposta imune, podendo atuar tanto por meio da secreção de citocinas com ação inflamatória ou pela secreção de citocinas anti-inflamatórias, atuando assim, de forma semelhante aos linfócitos T, ou seja, desempenhando ação efetora ou regulatória. Diante destes achados, este trabalho tem por objetivo revisar as principais funções das células B na resposta imune adaptativa.

2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática é apresentar as principais funções das células B na resposta imune adaptativa.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O sistema imunológico é composto por diversas células e moléculas encarregadas da organização complexa e sincronizada que acontecerá em diferentes momentos da vida do organismo (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015). Ao se deparar com um patógeno, o sistema imunológico responderá de maneira especializada, podendo ser dividido em duas fases, a resposta imunológica inata e posteriormente, a resposta imunológica adaptativa (MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2014).

A resposta imunológica inata também é chamada de sistema imunológico natural por alguns autores. Esta constitui a primeira barreira de defesa contra os microrganismos ou agentes estranhos ao nosso organismo, assim, antes mesmo do aparecimento de uma alteração no organismo com o surgimento de um ponto de infecção, o organismo estará preparado com respostas celulares e bioquímicas específicas para iniciar uma resposta à agressão recebida ou à presença do agente agressor (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015). As barreiras físicas e químicas do nosso organismo, as células, como neutrófilos e macrófagos (que desempenham a função fagocítica), células dendríticas e células naturais assassinas (NK), os componentes do sistema complemento e os mediadores inflamatórios, compõem a resposta imunológica inata (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015).

O sistema imunológico inato possui especificidade para moléculas compartilhadas por grupos de microrganismos relacionados (distingue somente classes de microrganismo), os chamados PAMPs (padrões moleculares associados ao patógeno) e também para moléculas produzidas por células danificadas do hospedeiro, denominados DAMPs (padrões moleculares associados ao dano) (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015). Adicionalmente, os receptores da resposta inata possuem diversidade limitada, pois são codificados por genes herdados (MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2014).

Quanto ao sistema imunológico adaptativo, o mesmo apresenta uma grande diversidade, quando comparado ao sistema inato, pois, os receptores dos linfócitos são produzidos por recombinação somática de segmentos de genes, permitindo assim, o reconhecimento de diferentes antígenos de um mesmo microrganismo ou distinguir antígenos de diferentes microrganismos da mesma classe. Uma outra característica específica e muito importante da resposta adaptativa é a memória imunológica, que consiste no aumento da capacidade de combater infecções repetidas pelo mesmo microrganismo (ABBAS;

LICHTMAN; PILAI, 2015). Cabe ressaltar que ambas as respostas, inata e adaptativa, possuem a característica de não reagirem a substâncias próprias do organismo.

Baseado no tipo de linfócito, a resposta imune adaptativa pode ser dividida em imunidade celular e imunidade humoral, sendo mediadas pelos linfócitos T e B, respectivamente. Quanto a resposta humoral, a qual é o foco desta revisão, os linfócitos B tem origem a partir de células tronco hematopoiéticas e a sua maturação acontece na medula óssea. Nos órgãos linfoides secundários, os linfócitos B maduros (virgens), quando estimulados por patógenos, proliferam e se diferenciam em plasmócitos ou células B de memória (HOFFMAN; LAKKIS; CHALASANI, 2016; ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015).

Os linfócitos são divididos em três classes principais, sendo classificados com base na ontogenia e localização anatômica: linfócitos B, B1 e B2, que derivam da zona marginal (MZ) e de células B foliculares (FO), representadas na imagem a seguir: (HOFFMAN; LAKKIS; CHALASANI, 2016)

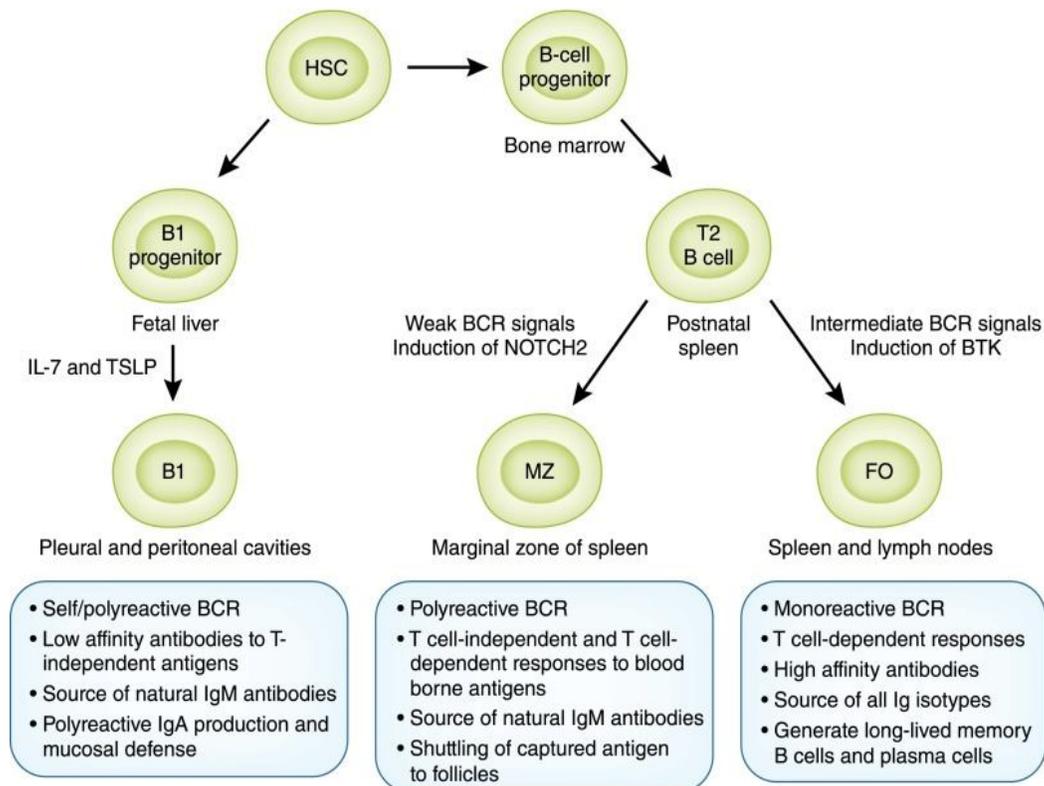


Figura 2: Subconjuntos de linhagens de células B e suas funções. Retirada da fonte HOFFMAN; LAKKIS; CHALASANI, 2016.

Linfócitos B1 surgem a partir de linfócitos B1 progenitores no fígado fetal e persistem como uma população de auto renovação durante todo o período neonatal, enquanto que, os linfócitos B2 se desenvolvem a partir de células B de transição 2 (T2) as quais se originam a partir de precursores da medula óssea. (HOFFMAN; LAKKIS; CHALASANI, 2016)

A estrutura desses linfócitos apresenta núcleo grande e possui o retículo endoplasmático rugoso, com o complexo de Golgi extremamente desenvolvido em seu citoplasma; quando em repouso estas organelas não se apresentam desenvolvidas, além de representarem cerca de 5 a 15% do total de leucócitos na corrente sanguínea (HOFFMAN; LAKKIS; CHALASANI, 2016).

Nos órgãos linfoides secundários, os linfócitos B identificam e atuam como células apresentadoras de antígenos para células T (SHEN; FILLATREAU, 2015). Esses antígenos são reconhecidos pelos linfócitos B graças aos receptores existentes na membrana da célula, que são glicoproteínas que correspondem a proteínas complexas que se designam por imunoglobulinas (IgM e IgD) (HAMZE; DESMTEZ; GUGLIELMI, 2013). Após esta interação, os linfócitos ativados passarão por seguidos ciclos celulares, onde passam por várias mitoses. Este processo é denominado de expansão clonal, pois como estas células serão originadas a partir de um linfócito específico, todas terão o mesmo tipo de receptor na membrana, tornando-se então clones das células iniciais. Parte destas células se diferenciarão em plasmócitos, que quando ativos podem produzir 5000 moléculas de anticorpos por segundo. Os anticorpos secretados pelos plasmócitos, através da corrente sanguínea, alcançarão o sítio de infecção e executarão seus mecanismos efetores para proteger o hospedeiro do microrganismo em questão (HAMZE; DESMTEZ; GUGLIELMI, 2013). Quanto às células B de memória, estas persistem no organismo por períodos longos e são capazes de responder rapidamente a uma segunda exposição ao mesmo patógeno. É baseado nesta característica o efeito protetor de muitas vacinas de sucesso (LINO et al, 2016).

Os anticorpos secretados pelos plasmócitos, também denominados como imunoglobulinas (Ig), exercem várias atividades de acordo com o seu isotipo (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE). Neste contexto, os mecanismos efetores realizados pelos anticorpos são: a) neutralização de microrganismos e toxinas (principalmente IgG e IgA), b) opsonização (IgG e IgE), c) citotoxicidade celular (IgG), e d) ativação do sistema complemento (IgG e IgM). A neutralização de microrganismos e toxinas consiste no bloqueio da interação de antígenos à receptores celulares, sendo assim, ocorre a inibição da ação dos mesmos. A neutralização

requer somente as regiões de ligação dos antígenos com as dos anticorpos, portanto, pode ser mediada apenas por fragmentos Fab de anticorpos específicos (MALE, et al., 2014).

Quanto a opsonização, esta é mediada por anticorpos do isotipo IgG e IgE, ou seja, estes anticorpos revestem o microrganismo (opsonizam). No caso da IgG, sua porção Fc se ligará aos receptores presentes em fagócitos, facilitando assim a fagocitose de microrganismos, tais como bactérias e fungos. Por outro lado, a IgE está envolvida na opsonização de helmintos, que resultará na degranulação de eosinófilos e mastócitos, promovendo assim a eliminação destes microrganismos (MALE, et al., 2014).

Outro mecanismo de ação é a citotoxicidade celular mediada por anticorpos, o qual envolve as células (NK). Durante esse processo, células infectadas, expressando antígenos, são revestidas por anticorpos (geralmente do isotipo IgG), os quais são reconhecidos pelas células NK. Este reconhecimento ocorre via receptores da porção Fc, presentes na superfície das células NK, e resultará na ativação da célula NK, resultando na morte da célula infectada (MALE, et al., 2014).

Em relação a ativação do sistema complemento, a mesma pode ocorrer através dos anticorpos, sendo conhecida como a via clássica de ativação (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015). O sistema complemento é composto por diversas proteínas, e uma vez ativado, resultará na produção de diversos componentes que desempenharão funções variadas. Neste contexto, as funções do complemento incluem: a) opsonização de microrganismos por fragmentos proteolíticos C3b, seguida pela ligação a receptores específicos para esses fragmentos presentes em fagócitos, facilitando a fagocitose; b), estimulação das respostas inflamatórias por meio dos componentes C3a, C4a e C5a, que recrutarão os neutrófilos resultando na eliminação dos microrganismos; e c) citólise mediada pela formação do MAC (complexo de ataque à membrana), que consiste na formação de uma estrutura, semelhante a um cilindro, composta por vários fragmentos do sistema complemento (C5-C9), que acarretará a lise osmótica do microrganismo. (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015).

As funções da resposta humoral acima citadas, são desempenhadas pelos anticorpos secretados pelos plasmócitos, e até alguns anos atrás, esta era a função primordial da célula B, ou seja, secretar anticorpos. Porém, recentemente, diversos estudos têm demonstrado que as células B podem secretar citocinas, desempenhando papel similar aos linfócitos T. Assim, atualmente, as células B podem ser divididas em efectoras e regulatórias, baseado nas citocinas secretadas por elas. De fato, estudos têm demonstrado que as citocinas secretadas pelas células B podem estimular ou comprometer a ação de diversos componentes que atuam na

resposta imunológica, regulando assim, de forma positiva ou negativa o sistema imunológico (LUND, 2008; LINO et al, 2016).

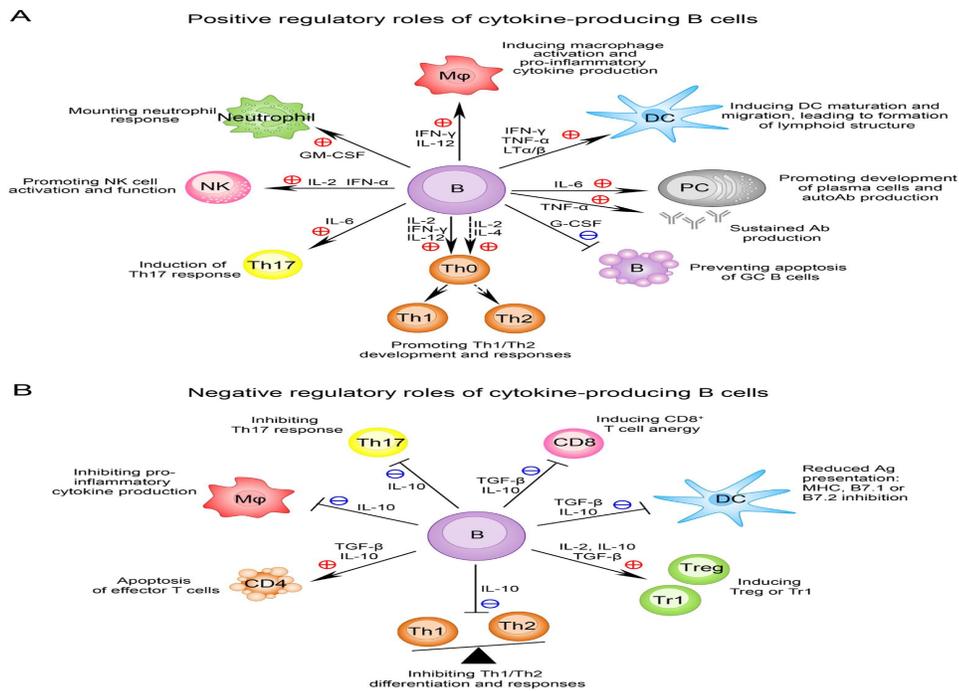


Figura 2: Principais citocinas produzidas pelas células B efetora e regulatória. Retirada da fonte BAO e CAO, 2014.

Desta forma, as células B efetoras secretam uma variedade de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF-alfa e IFN-gama), conforme demonstrado na Figura 1, que têm como função primordial estimular o sistema imunológico, promovendo assim, a eliminação de microrganismo (LUND, 2008). Dentre as citocinas secretadas, destaca-se a IL-2, que estimulam a proliferação dos linfócitos (T e B) e células NK. De fato, alguns estudos comprovaram que, após infecção, as células B são capazes de secretar IL-2 promovendo a expansão e diferenciação de linfócitos T (BAO; CAO, 2014; SHEN; FILLATREAU, 2015; HAMZE; DESMTEZ; GUGLIELMI, 2013). Adicionalmente, estudo descrito por Bao e Cao (2014) demonstrou que as células B produtoras de citocinas são críticas para estimular o perfil Th2 e proteger o hospedeiro contra infecção por parasita *in vivo*, indicando que a citocina possui a capacidade de regular as respostas imunológicas.

A interleucina IL-4 (outra citocina secretada pelas células B), em estudos de Lund e colaboradores demonstrou ser capaz de restaurar o desenvolvimento de células Th2, porém, em células B ativadas onde há a ausência de OX40L, não foi possível restaurar as respostas

Th2, fato que indicou o importante papel de sinais coestimuladores na resposta imunológica (BAO; CAO, 2014).

Outra citocina efetora, é a IL-6, que atua como uma citocina pró-inflamatória e estimula o fator 2 de células B (BSF2) (BAO; CAO, 2014; VARELLA; FORTE, 2001). Estudos demonstraram que após a ativação de células B, principalmente por infecção viral, ocorreu a indução de grandes quantidades de IL-6 (SHEN; FILLATREAU, 2015). Além disso, a IL-6 estimula a diferenciação para o perfil Th17 e o desenvolvimento de células produtoras de anticorpos (BAO, CAO, 2014; SHEN; FILLATREAU, 2015).

Quanto a produção dos interferons (IFN) pela célula B, estas citocinas são importantes, pois, o IFN-alfa, produzido por monócitos, macrófagos, fibroblastos e células dendríticas, atua na resposta antiviral degradando o RNAm-viral e inibindo a síntese proteica com consequente inibição da replicação viral (VARELLA; FORTE, 2001). Adicionalmente, o IFN-alfa é responsável, juntamente com a IL-2, pela ativação das células NK. Fundamental também para ativação da resposta imune, é a produção de IFN-gama, pois esta citocina tem como função ativar o macrófago, permitindo assim, a eliminação do microrganismo fagocitado por estas células. De fato, experimentos *in vitro* demonstraram que células B, quando estimuladas por IL-12, poderiam secretar IFN-gama, promovendo a diferenciação para o perfil Th1. Adicionalmente, após o estímulo com *Listeria monocytogenes*, observou-se que as células B foram capazes de secretar IFN-gama (SHEN; FILLATREAU, 2015). Esse comportamento foi observado em diversas doenças, dentre elas: inflamação intestinal crônica, doença periodontal, diabetes mellitus, esclerose múltipla e artrite reumatóide. (HAMZE; DESMTEZ; GUGLIELMI, 2013). Além disso, um subconjunto de células B, denominado células B-1, são capazes de secretar o GM-CSF, o qual é responsável por estimular a produção de granulócitos e monócitos. (ABBAS; LICHTMAN; BAO; CAO, 2014; PILAI, 2015).

Quanto a função regulatória das células B (Breg), conforme demonstrado na Figura 1, a mesma é atribuída principalmente às citocinas IL-10 e TGF-beta, pois, atualmente, acredita-se que por meio da secreção dessas citocinas, as Bregs são capazes de suprimir a resposta imunológica (ROSSER; MAURI, 2015; SERRÁN et al, 2015). De fato, a IL-10 é uma citocina que possui a função de inibir macrófagos ativados, células dendríticas, e a diferenciação para o perfil Th17, enquanto que o TGF-beta é capaz de inibir a proliferação e as funções efetoras de células T, a proliferação das células B, a diferenciação para o perfil Th17, além de inibir a ativação de macrófagos. Ainda em relação às Bregs, cabe ressaltar que

um dos principais desafios atualmente é identificar um fator de transcrição específico para as Bregs, semelhante ao Foxp3 para as células T regulatórias (Tregs) (HAMZE; DESMTEZ; GUGLIELMI, 2013).

Assim, diante dos achados apresentados, atualmente as células B possuem mecanismos efetores que vão além da ação dos anticorpos, e desta forma, esta população provavelmente possui um papel na imunorregulação semelhante às células T. Porém, cabe ressaltar que estudos adicionais serão necessários para o completo entendimento das funções das células B na resposta imune.

4 METODOLOGIA

O presente estudo corresponde a uma pesquisa de revisão sistemática, com seleção de artigos baseados no critério de inclusão e exclusão.

As palavras chaves utilizadas foram pré-definidas como estratégia de busca primária e recurso de localização do material bibliográfico, sendo elas: “Imunologia”, “Resposta adaptativa”, “Células B”, “Citocinas”, “Imunoglobina”.

Foram incluídas as literaturas específicas considerando os seguintes critérios de inclusão: (1) literaturas finalizadas e disponíveis no momento das consultas nas bases de dados Medline/PubMed; (2) publicações em língua inglesa ou língua portuguesa.

As literaturas que não observassem os critérios de inclusão descritos acima não foram utilizadas neste estudo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos recentes sugerem que as células B, além de secretarem anticorpos, os quais fazem parte da resposta imune humoral, são capazes de produzir citocinas, as quais podem atuar estimulando ou inibindo o sistema imunológico. Porém, estudos adicionais serão necessários para o completo entendimento das funções das células B na resposta imunológica.

6 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia Celular e Molecular**. 8° ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

BAO, Y.; CAO, X. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, Shanghai, v. 55, p. 10-23, may, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794622>>. Acesso em: 23 out. 2016.

BAO; Y. *et al.* Identification of IFN- γ -producing innate B cells. **Cell Research**. Shangai, v. 24, p. 161–176, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915900/#__ffn_sectitle> Acesso em: 15 set. 2016.

HAMZE, M.; DESMETZ, C.; GUGLIELMI, P. B cell-derived cytokines in disease. **Eur. Cytokine Netw**. Montpellier, v. 24, p. 20-26, march, 2013. Disponível em: <http://www.jle.com/fr/revues/ecn/e-docs/b_cell_derived_cytokines_in_disease_296445/article.phtml?tab=texte>. Acesso em: 23 out. 2016.

HOFFMAN, W.; LAKKIS F. G.; CHALASANI, G. B Cells, Antibodies, and More. **American Society of Nephrology**. Pittsburgh, v. 11, p. 137-154, january, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702236/>>. Acesso em: 23 out. 2016.

KARNOWSKI; A. *et al.* B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator. **The Journal of Experimental Medicine**. Victoria, v. 209 (11), p. 2049-2064, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478936/#__ffn_sectitle> Acesso em: 15 set. 2016.

KOUSKOFF; V. *et al.* Antigens varying in affinity for the B cell receptor induce differential B lymphocyte responses. **The Journal of Experimental Medicine**. Denver, v. 188 (8), p.

1453-1464, 1998. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2213405/?report=reader#__ffn_sectitle>

Acesso em: 15 set. 2016.

LINO, A. C. *et al.* Cytokine-producing B cells: a translational view on their roles in human and mouse autoimmune diseases. **Immunological reviews**. France, v. 269, p. 130-144, 2016.

Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/wo11/doi/10.1111/imr.12374/full>>. Acesso em: 23 out. 2016.

LUND, F. E. Cytokine-producing B lymphocytes – key regulators of immunity. **National institute of health**. New York, v.1, june, 2008. . Disponível em: <<https://www.nih.gov/>>.

Acesso em: 8 set. 2016.

MALE, D. *et al.* **Fundamentos da Imunologia**. 8º ed. Barueri-S.P: Editora Manole Ltda, 2014.

MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. **Imunobiologia de Janeway**. Porto Alegre: ArtMed, 8ª edição. 2014.

ROSSER, E. C.; MAURI, C. Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function.

Immunity perspective. London, v. 42, p. 607-612, april, 2015. Disponível em:

<[http://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(15\)00134-X](http://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(15)00134-X)>. Acesso em: 23 out. 2016.

SERRÁN, M. G. *et al.* The regulatory role of B cells in autoimmunity, infections and cancer:

Perspectives beyond IL10 production. **Febs Letters**, Córdoba, v. 589, p. 3362-3369,

september, 2015. Disponível em: <

<http://www.nature.com/nri/journal/v15/n7/full/nri3857.html?message-global=remove>>.

Acesso em: 23 out. 2016.

SHEN, P.; FILLATREAU, S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. **Nature reviews**. Berlin, v. 15, p. 441-451, july, 2015. Disponível em:

<<http://www.nature.com/nri/journal/v15/n7/full/nri3857.html>>. Acesso em: 23 out. 2016.

MONTECINO-RODRIGUEZ, E.; DORSHKIN, K. B-1 B cell development in the fetus and adult. **Immunity**. Los Angeles, v. 36, p. 13–21, 2012. Disponível em: <
[http://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613\(12\)00007-6.pdf](http://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613(12)00007-6.pdf)>. Acesso em: 15 set. 2016.

PILLAI, S.; CARIAPPA, A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. **Nature Reviews Immunology**. V. 9, p. 767–777, 2009. Disponível em: <
<http://www.nature.com/nri/journal/v9/n11/full/nri2656.html>> Acesso em: 15 set. 2016.

VARELLA, P. P. V.; FORTE, W. C. Citokines: a review. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. São Paulo, v. 24, p. 1-7, 2001. Disponível em: <
<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol244/citocinas.htm>>. Acesso em: 15 set. 2016.