

Células B regulatórias: caracterização geral e evidências de sua atuação na imunidade tumoral

Regulatory B cells: general characterization and evidence of their role in tumor immunity

Células B regulatórias: caracterización general y evidencia de su papel en la inmunidad tumoral

Recebido: 19/11/2019 | Revisado: 22/11/2019 | Aceito: 26/11/2019 | Publicado: 28/11/2019

Giovanna Rosa Degasperi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-2532>

Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Brasil

E-mail: grdegasperi@yahoo.com.br

Rafaela Silveira Ximenes de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3262-3064>

Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Brasil

E-mail: rafaelaxns@gmail.com

Natalia Colonato Guidotti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-2791>

Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Brasil

E-mail: nataliacolonato@gmail.com

Georgia Barcia Borré

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4322-6574>

Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Brasil

E-mail: georgia.borre@gmail.com

Vinicius Barbieri

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0922-3708>

Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Brasil

E-mail: vinicius.b.lanfredi@yahoo.com.br

Mayra de Almeida Basílio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4068-7009>

Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Brasil

E-mail: maabasilio@gmail.com

Juliana Ronchi Corrêa

Resumo

As células B regulatórias (Bregs) são células que modulam a resposta imunológica através da secreção de interleucinas como a IL-10, IL-35 e TGF- β . Diferentes subconjuntos de células Bregs variam não apenas em seu fenótipo, mas também em seu mecanismo de ação. Alguns estudos identificaram a presença de células Bregs durante o desenvolvimento de alguns tipos de tumores. O objetivo deste artigo foi realizar um levantamento da literatura sobre alguns dos fenótipos de células Bregs, sua origem, seus mecanismos de modulação de resposta imunológica, bem como sua atuação em alguns tipos de tumores. Como metodologia, foram utilizadas as bases de dados SciELO e PubMed e os descritores “células B regulatórias”, associada com “IL-10” e “imunidade tumoral” para levantamento de artigos originais e de revisão. Foram encontrados 108 artigos referentes ao tema e foram selecionados 74 artigos levando em consideração os objetivos propostos para esta revisão. Conclui-se que diversos são os fenótipos das células Bregs e que estas células atuam na maioria das vezes através de mecanismos de imunossupressão favorecendo desta forma o desenvolvimento e progressão de algumas doenças, a exemplo do câncer. A compreensão dos mecanismos pelos quais as células Bregs influenciam o perfil de resposta imunológica em determinadas doenças é importante para projetar imunoterapias seguras e eficazes direcionadas a estas células.

Palavras-chave: Células Breg; IL-10; Imunidade tumoral.

Abstract

Regulatory B cells (Bregs) are cells that modulate the immune response through secretion of interleukins such as IL-10, IL-35 and TGF- β . Different subsets of Breg cells vary not only in their phenotype, but also in their action mechanism. Studies have identified the presence of Breg cells during the development of some types of tumors. The aim of this paper is to survey the literature on some of the Bregs cell's phenotypes, their origin and their immune response modulation mechanisms, as well as their role in some types of tumors. Regarding methodology, the SciELO and PubMed databases and their descriptors “regulatory B cells”, associated with “IL-10” and “tumor immunity” were used in order to survey both original and review articles. We found 108 articles referring to the subject from which 74 articles were selected taking into consideration the objectives proposed for this review. We conclude that

there are several phenotypes of Breg cells and that these cells act mostly through immunosuppression mechanisms, thus enabling the development and progression of some diseases, such as cancer. Understanding the mechanisms by which Breg cells influence the immune response profile in certain diseases is important for designing safe and effective immunotherapies targeted at these cells.

Keywords: Breg cells; IL-10; Tumor immunity.

Resumen

Las células B regulatórias (Bregs) son células que modulan la respuesta inmune a través de la secreción de interleucinas como IL-10, IL-35 y TGF- β . Los diferentes subconjuntos de células Bregs varían no solo en su fenotipo, sino también en su mecanismo de acción. Algunos estudios han identificado la presencia de células Bregs durante el desarrollo de algunos tipos de tumores. El objetivo de este trabajo fue estudiar la literatura sobre algunos de los fenotipos de células Bregs, su origen, sus mecanismos de modulación de la respuesta inmune, así como su papel en algunos tipos de tumores. Como metodología, se utilizaron las bases de datos SciELO y PubMed y los descriptores “células B regulatórias”, asociadas con “IL-10” e “inmunidad tumoral” para examinar artículos originales y revisar. Se encontraron 108 artículos que hacen referencia al tema y se seleccionaron 74 artículos teniendo en cuenta los objetivos propuestos para esta revisión. Se concluye que hay varios fenotipos de células Bregs y que estas células actúan principalmente a través de mecanismos de inmunosupresión, favoreciendo así el desarrollo y la progresión de algunas enfermedades, como el cáncer. Comprender los mecanismos por los cuales las células de Bregs influyen en el perfil de respuesta inmune en determinadas enfermedades es importante para diseñar inmunoterapias seguras y efectivas dirigidas a estas células.

Palabras clave: Células Breg; IL-10; Inmunidad tumoral

1. Introdução

As células B são conhecidas pelo controle da resposta imunológica através da produção de anticorpos e apresentação de antígenos às células T (LeBien & Tedder, 2008). Recentemente, estudos apontaram que as células B também podem exercer um papel imunossupressor e desta forma influenciar na patogênese de doenças inflamatórias e autoimunes e no desenvolvimento tumoral (Sarvaria, Madrigal, & Saudemont, 2017; Cai, Zhang, & Wei, 2019)

Diversos artigos apontam que a hipótese de que as células B poderiam contribuir para a supressão da resposta imunológica surgiu em 1974, quando foi demonstrado seu papel na supressão da resposta de hipersensibilidade do tipo retardada (DTH) (Katz, Parker, & Turk, 1974; Neta & Salvin, 1974). Recentemente, especialmente com base em estudos que envolvem modelos experimentais animais para autoimunidade e tumores, foi possível caracterizar uma variedade de células B regulatórias (Bregs) que apresentam fenótipos diferentes. Desta forma, estas células utilizam mecanismos diversos para modular o sistema imune, sendo estes, mediados especialmente através da produção de IL-10.

Em camundongos saudáveis, as células B com atividade reguladora constituem 1% a 5% das células B do baço ou linfonodo e até 10% de células B da cavidade peritoneal. A estimulação dos receptores BCR, CD40 ou TLR induz a um aumento nestas porcentagens (Lampropoulou et al., 2008; Maseda et al., 2013; Yang et al., 2012; Fillatreau, Sweenie, McGeachy, Gray, & Anderton, 2002). Em sangue periférico de humanos, a porcentagem de células B produtoras de IL-10 é em torno de 1-2% (Blair et al., 2010). Dentre as células Bregs que já foram caracterizadas, este artigo tem como o objetivo revisar as células B10, CD138⁺B, TIM-1⁺B e B-1a com relação a origem, fenótipos e também quanto a atuação na resposta imune a tumores.

2. Metodologia

Como metodologia, foram utilizadas as bases de dados SciELO e PubMed e os descritores “células B regulatórias”, associada com “IL-10” e “imunidade tumoral” para levantamento de artigos originais e de revisão. Foram encontrados 108 artigos referentes ao tema e foram selecionados 74 artigos, independente do ano em que foram publicados. Na seleção foram considerados artigo originais e de revisão. A maior parte dos artigos foram encontrados na base de dados PubMed.

3. Revisão de Literatura

Desenvolvimento de células B regulatórias: Um panorama geral dos subconjuntos e origem

Alguns subconjuntos ou fenótipos de células Bregs foram caracterizados, incluindo células B10, plasmoblastos, B1a, TIM⁺ e GrB⁺. Enquanto os fenótipos B1a e TIM⁺ parecem ser exclusivos de camundongos, o fenótipo GrB⁺ tem sido encontrado em humanos. Cada um desses subtipos expressa marcadores específicos na membrana. Estes marcadores podem ser

comuns a mais de um subtipo (Yanaba, Bouaziz, Matsushita, Tsubata, & Tedder, 2009; O'Garra et al., 1992; Matsumoto et al., 2014; Ding et al., 2011; Lindner et al., 2013) (**Tabela 1**). O desenvolvimento das células B ocorre através de uma célula tronco hematopoiética na medula óssea que se diferencia em pró-B na própria medula ou no progenitor B1 no fígado fetal. No fígado fetal, a partir do progenitor são geradas as células B-1a e B-1b que se alojam nas cavidades peritoneal e pleural (Beaudin, & Forsberg, 2016).

Tabela 1: Marcadores de membrana em diferentes subconjuntos de células Bregs.

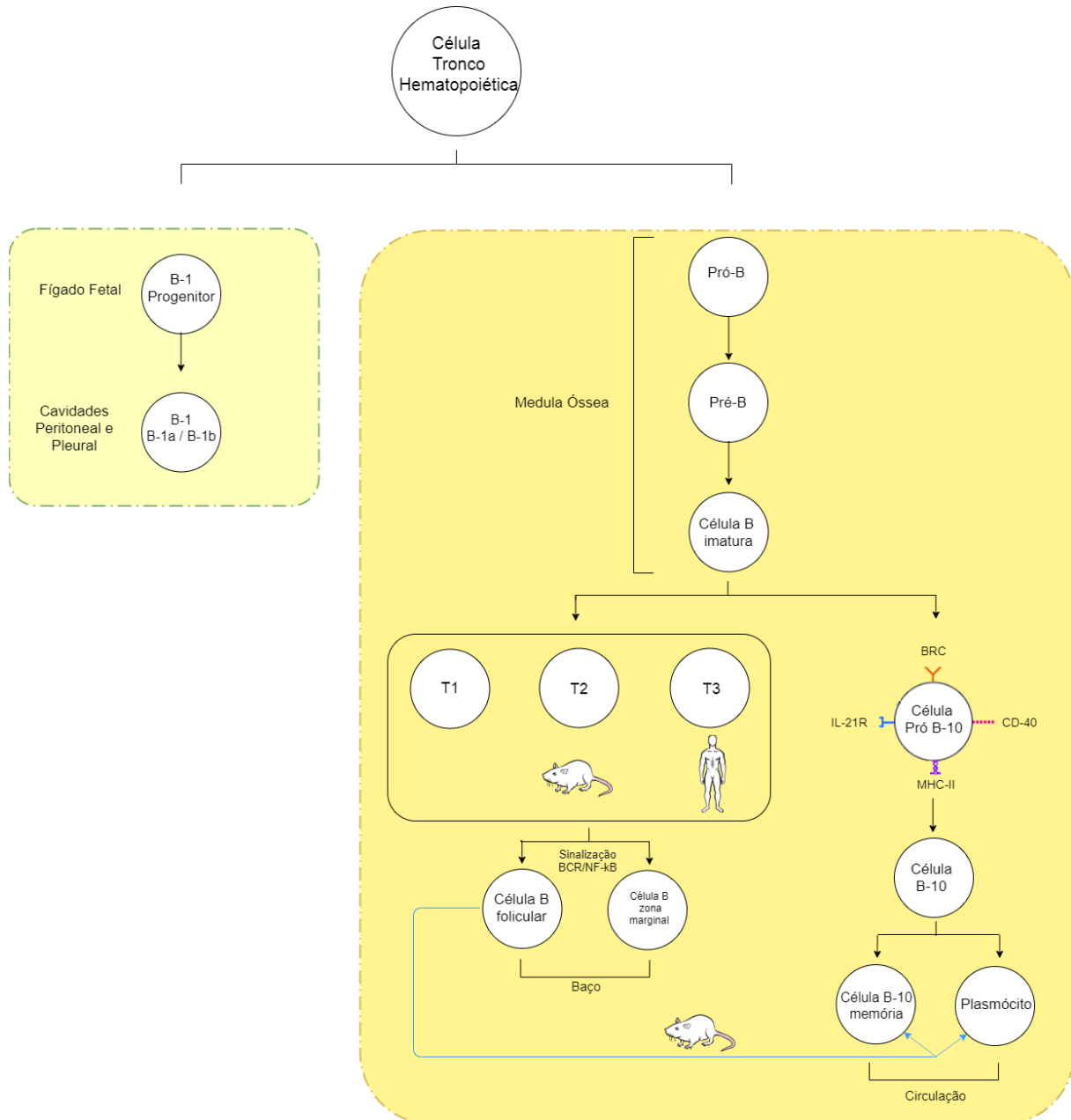
Subconjunto de células B	Marcadores CD em Camundongos		Marcadores CD em Humanos						
	CD1d ^{hi}	CD5 ⁺	CD19 ⁺	CD5 ⁺	CD24 ^{hi}	CD1d ^{hi}	CD27 ⁺	CD27 ⁺	
Células B10	CD1d ^{hi}	CD5 ⁺	CD19 ⁺	CD5 ⁺	CD24 ^{hi}	CD1d ^{hi}	CD27 ⁺	CD27 ⁺	
Células B1-a	CD19 ⁺	CD5 ⁺							
Células TIm1 ⁺	TIm1 ⁺	CD19 ⁺							
Plasmoblastos	CD138 ⁺	CD44 ^{hi}	CD19 ⁺	CD24 ^{hi}					
Células GrB ⁺			CD27 ^{int}	CD38 ^{hi}	CD19 ⁺	CD38 ⁺	CD1d ⁺	IgM CD147 ⁺	

F

Fonte: Próprio autor, 2019.

Na medula óssea, as células pró-B se transformam em células pré-B após o rearranjo das cadeias leve e pesada do receptor de células B. Posteriormente, as células sobreviventes tornam-se células B imaturas (Alhabbab et al., 2019). As células B imaturas passam por estágios intermediários de T1 a T3. Recentemente, foi relatado que a ligação ao CD40 é essencial para sobrevivência de células nos estágios T1 e T2, bem como para a transição de T1 para T2 (Tanwar et al., 2017). A partir destes estágios e envolvendo uma rede de vias de sinalização complexa que envolvem BCR, NF-κB e NOTCH 2, surgem as células B folicular e B de zona marginal (Hwang, Boullaran, Harrison, & Kehrl, 2018). As células de zona marginal expressam BCR e TLR. A ligação de PAMPS de patógenos aos TLRs faz com que as células de zona marginal passem a produzir anticorpos independente de células T. Os anticorpos são de baixa afinidade e conferem proteção rápida e temporária contra microorganismos invasores (Pone et al., 2012). Já as células foliculares representam células B maduras que se diferenciam em células de memória ou plasmócitos produtores de anticorpos de alta afinidade (Radbruch et al., 2006). Células B de memória e plasmócitos também são gerados a partir de células pró-B10 (Candando, Lykken, & Tedder, 2008) (**Figura 1**).

Figura 1. Modelo proposta para a geração de células B-1a e B-10.



Fonte: Próprio autor, 2019.

Características de alguns fenótipos de células B regulatórias

A co-expressão de $CD1d^+$ e $CD5^+$, além do $CD19^+$ em camundongos, tem sido usada para caracterizar uma população de células B esplênicas, que produzem exclusivamente IL-10, conhecidas como células B10 (Mauri, & Menon, 2015). Foi demonstrado que os fatores de transcrição Blimp-1 e STAT3 atuam em conjunto para a produção de IL-10 neste fenótipo (Wang et al., 2019). A relevância das células B10 na modulação da resposta imunológica foi evidenciada em um modelo de encefalomielite autoimune experimental (EAE), no qual a depleção de células B10 antes da indução da doença resultou em exacerbação da mesma,

acompanhada de aumento da infiltração de células T no sistema nervoso central. Porém, uma melhora na progressão da doença, foi observada após a transferência adotiva de células B10 esplênicas (Matsushita, Yanaba, Bouaziz, Fujimoto, & Tedder, 2008). Foi demonstrado também que as células B10 também pode suprimir, através da IL-10, a síntese de IFN- γ por células TCD8⁺ o que resulta em inibição de atividade anti-tumoral por estas células (Zhang, Gallastegui, & Rosenblatt, 2015; Sarvaria, Madrigal, & Saudemont, 2017).

As células CD138⁺ são caracterizadas como plasmoblastos produtores de IL-10 que em (Rosser, & Mauri, 2015). Alguns estudos sugerem que estas células possuem a habilidade de regular simultaneamente a resposta inflamatória e a produção de anticorpos. Os plasmoblastos CD138⁺ foram encontrados em linfonodos de camundongos portadores de EAE, e na ausência destas células houve uma exacerbação da doença. Foi reportado também que células CD138⁺ foram essenciais para inibir as células dendríticas na indução da geração de células T efetoras que atuam favorecendo a autoimunidade (Matsumoto et al., 2014). Adicionalmente, células CD138⁺ esplênicas, foram capazes de inibir a inflamação associada a EAE, bem como algumas infecções bacterianas através da secreção de IL-10 e de IL-35 (Shen et al., 2014). A IL-35 é uma interleucina importante para a função de células T regulatórias e também para a produção de IL-10 por células CD138⁺ (Collison et al., 2007; Wang et al., 2014). A IL-10 e IL-35 são importantes para inibição de células Th1 e Th17 e ativação de células T regulatórias. Desta forma, os estudos sugerem que as células B138⁺ podem ser uma população distinta de células B ou um tipo celular que se adapta a diferentes microambientes como linfonodos e baço, secretando diferentes interleucinas.

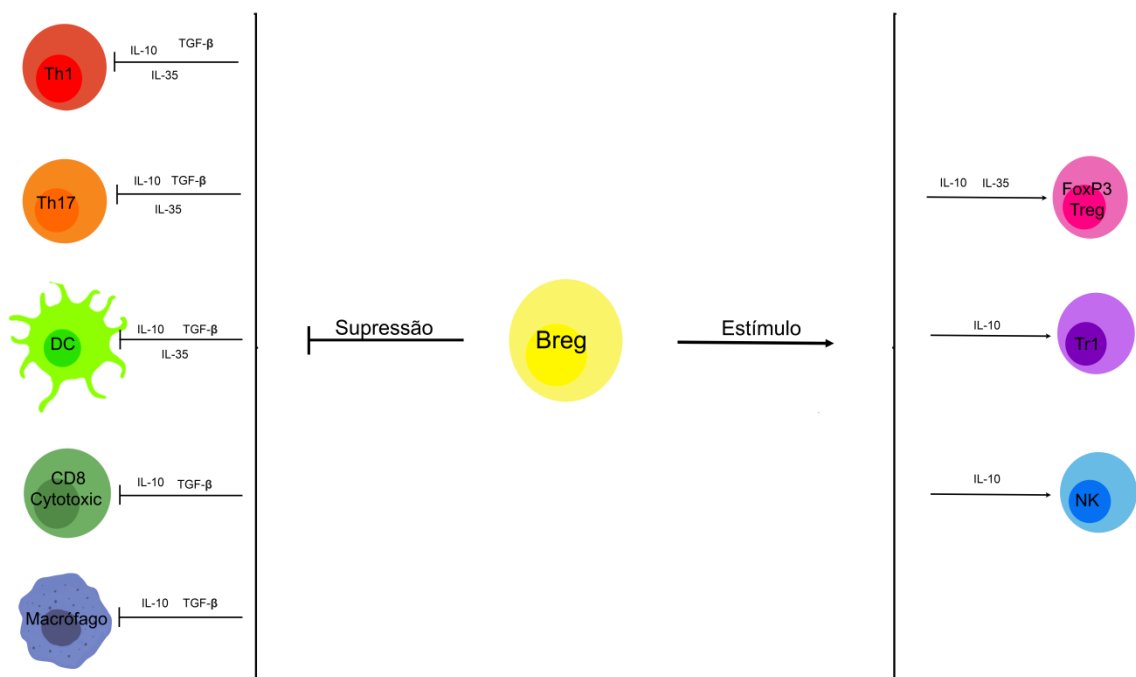
As células B10 e os plasmoblastos CD138⁺ descritos acima são células derivadas de células B-2 convencionais. No entanto, um outro subtipo de células B caracterizadas como B-1a derivam das células B-1 não-convencionais. As células B-1a são caracterizadas pela expressão de CD5⁺ e pela capacidade reguladora também através da produção de IL-10, porém, alguns estudos evidenciam que a estas células promovem a diferenciação de células Th1 e Th17 e inibem as células T regulatórias, desta forma, contribuem para a patogênese de algumas doenças autoimunes como Lupus Eritematoso Sistêmico e Diabetes Tipo I (Wang, & Rothstein, 2012).

As células Bregs podem também produzir granzima B (Gondek, Lu, Quezada, Sakaguchi, & Noelle, 2005). Estas células foram encontradas em vários tipos de tumores, como carcinomas de mama, ovário, colo uterino, colo retal e próstata (Lindner et al., 2013).

Sabe-se, também que a produção de IL-21 por células T regulatórias induz o crescimento de células Bregs produtoras de granzima B (Lindner et al., 2013).

As células Bregs estão envolvidas não somente na resposta imune a tumores, mas também na autoimunidade (Cunningham-Rundles, 2011). Além da IL-10, outras citocinas como TNF- α , TGF- β , IL-21, IL-33 e IL-35 produzidas pelas células Bregs, modulam a resposta imune nestas doenças. As citocinas IL-10, TGF- β e IL-35 suprimem a resposta de células Th1, Th17, células dendríticas e macrófagos, porém ativam células T regulatórias e natural killer (Cai, Zhang, & Wei, 2019) (**Figura 2**).

Figura 2. Citocinas secretadas por Bregs: supressão e estímulo de células do sistema imune.



Fonte: Próprio autor, 2019.

Evidências do envolvimento das células Bregs na resposta imune a tumores

O ambiente criado pela célula tumoral é importante na modulação da resposta imune. Alguns estudos têm apontado a presença de células Bregs no ambiente tumoral. Em modelo de câncer colorretal *in vivo*, células Bregs TIM⁺ foram encontradas nos linfonodos prejudicando a resposta imune ao tumor. Neste contexto experimental, o tratamento com inibidores da via de sinalização MAPK kinase reduziu o número destas células contribuindo para potencializar a resposta imune ao tumor (Yarchoan et al., 2019)

Em outro estudo, células mononucleares foram isolada de linfonodos axilares de pacientes portadoras de tumor de mama e tratadas com anti-BCR, IL-21 ou CD40L. O estímulo com anti-BCR e IL-21 fez com que estas células Bregs produzissem granzima B. Também, foi observado que uma pequena fração destas células foi capaz de produzir perforina em todas as condições experimentais de estímulo mencionadas acima (Arabpour, Rasolmali, Talei, Mehdipour, & Ghaderi, 2019).

Na Leucemia Mielóide Aguda, a frequência de células Bregs é maior quando comparado a pacientes controles não doentes. O aumento da frequência destas células revela um prognóstico ruim para a leucemia. Já no câncer de ovário, através da secreção de IL-10, as células Bregs inibem a produção de IFN- γ pelas células TCD8⁺, bem como a expressão de CD80/CD86 (Wei et al., 2016). Também foi descrito que células Bregs facilitam a ocorrência de metástases pulmonares pelo favorecimento da geração de células Fox-P3⁺ T regulatórias (Zhou et al., 2010). As células Bregs são capazes de transformar células T efectoras em T regulatórias através da secreção do TGF- β , inibindo desta forma uma resposta imune efetiva e, portanto, favorecendo metástases tumorais (Olkhanud et al., 2011; Olkhanud et al., 2011). A angiogênese e piora de prognóstico foram também observadas na presença de células Breg no ambiente tumoral (Sarvaria et al., 2017). Outro estudo reportou altos níveis de células B10 em sangue periférico de pacientes com câncer de esôfago (Qian et al., 2015). Em estudo de modelo experimental animal de câncer de esôfago, também se foi observado aumento de células Bregs (Song et al., 2015). Em pacientes com câncer cervical um aumento de células Bregs e uma inibição de células TCD8⁺ foi evidenciado. Esta condição favoreceu um pior prognóstico e a ocorrência de metástases (Chen et al., 2019).

Conclusões

Embora cada vez mais estudos se concentrem na caracterização e funções de células Bregs, os fenótipos e o mecanismo de ação exatos que definem as populações presentes nos diversos tipos de tumores ainda não foram completamente elucidados. A caracterização de cada um dos fenótipos de células Bregs em doenças como o câncer, permite traçar estratégias de tratamento relacionadas a manipulação de vias de sinalização envolvidas com com a atuação destas células.

Referências

Akdis, M., Trautmann, A., Klunker, S., Daigle, I., Küçüksezer, U., Deglmann, W., Blaser K. (2003). T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. *The FASEB Journal*, 17(9), 1026-1035.

Alhabbab, R., Nova-Lamperti, E., Aravena, O., Burton, H., Lechler, R., Dorling, A., & Lombardi, G. (2019). Regulatory B cells: Development, phenotypes, functions, and role in transplantation. *Immunological Reviews*.

Allman, D., Lindsley, R., DeMuth, W., Rudd, K., Shinton, S., & Hardy, R. (2001). Resolution of Three Nonproliferative Immature Splenic B Cell Subsets Reveals Multiple Selection Points During Peripheral B Cell Maturation. *The Journal Of Immunology*, 167(12), 6834-6840.

Ammirante, M., Luo, J. L., Grivennikov, S., Nedospasov, S., & Karin, M. (2010). B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer. *Nature*, 464 (7286), 302–305.

Arabpour, M., Rasolmali, R., Talei, A., Mehdipour, F., & Ghaderi, A. (2019). Granzyme B production by activated B cells derived from breast cancer-draining lymph nodes. *Molecular Immunology*, 114, 172-178.

Beaudin, A., & Forsberg, E. (2016). To B1a or not to B1a: do hematopoietic stem cells contribute to tissue-resident immune cells?. *Blood*, 128(24), 2765-2769.

Brodts, P., & Gordon, J. (1978). Anti-tumor immunity in B lymphocyte-deprived mice. I. Immunity to a chemically induced tumor. *Journal of immunology*, 121(1), 359–362.

Cai, X., Zhang, L., & Wei, W. (2019). Regulatory B cells in inflammatory diseases and tumor. *International Immunopharmacology*, 67, 281-286.

Candando, K.M., Lykken, J.M., Tedder, T.F. (2008). B10 cell regulation of health and disease. *Seminars In Immunology*, 20, 26-42.

Carter, N., Rosser, E., & Mauri, C. (2012). Interleukin-10 produced by B cells is crucial for the suppression of Th17/Th1 responses, induction of T regulatory type 1 cells and reduction of collagen-induced arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 14(1), R32.

Chen, Z., Zhu, Y., Du, R., Pang, N., Zhang, F., Dong, D., Ding, Y. (2019). Role of Regulatory B Cells in the Progression of Cervical Cancer. *Mediators Of Inflammation*, 2019, 1-8.

Collison, L., Workman, C., Kuo, T., Boyd, K., Wang, Y., Sehy, D., Vignali, K. (2007). The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*, 450(7169), 566-569.

Cunningham-Rundles, C. (2011). Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clinical & Experimental Immunology*, 164, 6-11.

de Visser, K., Korets, L., & Coussens, L. (2005). De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell*, 7(5), 411-423.

Ding, Q., Yeung, M., Camirand, G., Zeng, Q., Akiba, H., & Yagita, H., Rothstein DM. (2011). Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice. *Journal Of Clinical Investigation*, 121(9), 3645-3656.

Fillatreau, S., Sweenie, C., McGeachy, M., Gray, D., & Anderton, S. (2002). B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nature Immunology*, 3(10), 944-950.

Forte, G., Sorrentino, R., Montinaro, A., Luciano, A., Adcock, I., & Maiolino, P., Morello, S. (2012). Inhibition of CD73 Improves B Cell-Mediated Anti-Tumor Immunity in a Mouse Model of Melanoma. *The Journal Of Immunology*, 189(5), 2226-2233.

Gondek, D., Lu, L., Quezada, S., Sakaguchi, S., & Noelle, R. (2005). Cutting Edge: Contact-Mediated Suppression by CD4+CD25+ Regulatory Cells Involves a Granzyme B-Dependent, Perforin-Independent Mechanism. *The Journal Of Immunology*, 174(4), 1783-1786.

Gunderson, A., & Coussens, L. (2013). B cells and their mediators as targets for therapy in solid tumors. *Experimental Cell Research*, 319(11), 1644-1649.

Han, S., Feng, S., Ren, M., Ma, E., Wang, X., Xu, L., & Xu, M. (2014). Glioma cell-derived placental growth factor induces regulatory B cells. *The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology*, 57, 63-68.

Harris, D., Haynes, L., Sayles, P., Duso, D., Eaton, S., Lepak, N., Lund, F. (2000). Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B and T cells. *Nature Immunology*, 1(6), 475-482.

Heeren, A., Koster, B., Samuels, S., Ferns, D., Chondronasiou, D., Kenter, G., Jordanova, E. (2015). High and Interrelated Rates of PD-L1+CD14+ Antigen-Presenting Cells and Regulatory T Cells Mark the Microenvironment of Metastatic Lymph Nodes from Patients with Cervical Cancer. *Cancer Immunology Research*, 3(1), 48-58.

Hsu, L., Li, K., Chu, K., & Chiang, B. (2015). A B-1a cell subset induces Foxp3⁺ T cells with regulatory activity through an IL-10-independent pathway. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(3), 354-365.

Hwang, I., Boullaran, C., Harrison, K., & Kehrl, J. (2018). Gαi Signaling Promotes Marginal Zone B Cell Development by Enabling Transitional B Cell ADAM10 Expression. *Frontiers In Immunology*, 9.

Inoue, S., Leitner, W., Golding, B., & Scott, D. (2006). Inhibitory Effects of B Cells on Antitumor Immunity. *Cancer Research*, 66(15), 7741-7747.

Iwata, Y., Matsushita, T., Horikawa, M., DiLillo, D., Yanaba, K., Venturi, G., ... Tedder, T. (2011). Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood*, 117(2), 530-541.

Jahrsdörfer, B., Vollmer, A., Blackwell, S., Maier, J., Sontheimer, K., Beyer, T., Weiner, G. (2010). Granzyme B produced by human plasmacytoid dendritic cells suppresses T-cell expansion. *Blood*, 115(6), 1156-1165.

Kammertoens, T., Qin, Z., Briesemeister, D., Bendelac, A., & Blankenstein, T. (2012). B-cells and IL-4 promote methylcholanthrene-induced carcinogenesis but there is no evidence for a role of T/NKT-cells and their effector molecules (Fas-ligand, TNF- α , perforin). *International Journal Of Cancer*, 131(7), 1499-1508.

Katz, S., Parker, D., & Turk, J. (1974). B-cell suppression of delayed hypersensitivity reactions. *Nature*, 251(5475), 550-551.

Kinoshita, T., Ishii, G., Hiraoka, N., Hirayama, S., Yamauchi, C., Aokage, K., Ochiai, A. (2013). Forkhead box P3 regulatory T cells coexisting with cancer associated fibroblasts are correlated with a poor outcome in lung adenocarcinoma. *Cancer Science*, 104(4), 409-415.

Kobayashi, T., Hamaguchi, Y., Hasegawa, M., Fujimoto, M., Takehara, K., & Matsushita, T. (2014). B Cells Promote Tumor Immunity against B16F10 Melanoma. *The American Journal Of Pathology*, 184(11), 3120-3129.

Lampropoulou, V., Hoehlig, K., Roch, T., Neves, P., Gómez, E., Sweeney, C., Fillatreau, S. (2008). TLR-Activated B Cells Suppress T Cell-Mediated Autoimmunity. *The Journal Of Immunology*, 180(7), 4763-4773.

LeBien, T., & Tedder, T. (2008). B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 112(5), 1570-1580.

Lee-Chang, C., Bodogai, M., Martin-Montalvo, A., Wejksza, K., Sanghvi, M., Moaddel, R., Biragyn, A. (2013). Inhibition of Breast Cancer Metastasis by Resveratrol-Mediated Inactivation of Tumor-Evoked Regulatory B Cells. *The Journal Of Immunology*, 191(8), 4141-4151.

Lindner, S., Dahlke, K., Sontheimer, K., Hagn, M., Kaltenmeier, C., Barth, T., Jahrsdörfer, B. (2013). Interleukin 21-Induced Granzyme B-Expressing B Cells Infiltrate Tumors and Regulate T Cells. *Cancer Research*, 73(8), 2468-2479.

Lundy, S. (2009). Killer B lymphocytes: the evidence and the potential. *Inflammation Research*, 58(7), 345-357.

Maseda, D., Candando, K., Smith, S., Kalampokis, I., Weaver, C., Plevy, S., Tedder, T. (2013). Peritoneal Cavity Regulatory B Cells (B10 Cells) Modulate IFN- γ +CD4+ T Cell Numbers during Colitis Development in Mice. *The Journal Of Immunology*, 191(5), 2780-2795.

Matsumoto, M., Baba, A., Yokota, T., Nishikawa, H., Ohkawa, Y., Kayama, H., Baba, Y. (2014). Interleukin-10-Producing Plasmablasts Exert Regulatory Function in Autoimmune Inflammation. *Immunity*, 41(6), 1040-1051.

Matsushita, T., Yanaba, K., Bouaziz, J., Fujimoto, M., & Tedder, T. (2008). Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *Journal Of Clinical Investigation*, 118, 3420.

Mauri, C., Menon, M. (2006). The expanding family of regulatory B cells. *International Immunology*, 27, 479-486.

Meiler, F., Zimmermann, M., Blaser, K., Akdis, C., & Akdis, M. (2006). T-cell subsets in the pathogenesis of human asthma. *Current Allergy And Asthma Reports*, 6(2), 91-96.

Minagawa, R., Okano, S., Tomita, Y., Kishihara, K., Yamada, H., Nomoto, K., Nomoto, K. (2004). The Critical Role of Fas-Fas Ligand Interaction in Donor-Specific Transfusion-Induced Tolerance to H-Y Antigen. *Transplantation*, 78(6), 799-806.

Moach, P., Schreiber, H., & Rowley, D. (1993). CD4+ and B lymphocytes in transplantation immunity. II. Augmented rejection of tumor allografts by mice lacking B cells. *Transplantation*, 55(6), 1356-1360.

Nelson, B. (2010). CD20+ B Cells: The Other Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *The Journal Of Immunology*, 185(9), 4977-4982.

Neta, R., & Salvin, S. B. (1974). Specific suppression of delayed hypersensitivity: the possible presence of a suppressor B cell in the regulation of delayed hypersensitivity. *Journal of immunology*, 131(6), 1716–1725.

Nzula, S., Going, J. J., & Stott, D. I. (2003). Antigen-driven clonal proliferation, somatic hypermutation, and selection of B lymphocytes infiltrating human ductal breast carcinomas. *Cancer research*, 63(12), 3275–3280.

O'garra, A., Chang, R., Go, N., Hastings, R., Haughton, G., & Howard, M. (1992). Ly-1 B (B-1) cells are the main source of B cell-derived interleukin 10. *European Journal Of Immunology*, 22(3), 711-717.

Olkhanud, P., Damdinsuren, B., Bodogai, M., Gress, R., Sen, R., Wejksza, K., Biragyn, A. (2011). Tumor-Evoked Regulatory B Cells Promote Breast Cancer Metastasis by Converting Resting CD4+ T Cells to T-Regulatory Cells. *Cancer Research*, 71(10), 3505-3515.

Olkhanud, P., Rochman, Y., Bodogai, M., Malchinkhuu, E., Wejksza, K., Xu, M., Biragyn, A. (2011). Thymic Stromal Lymphopoietin Is a Key Mediator of Breast Cancer Progression. *The Journal Of Immunology*, 186(10), 5656-5662.

Pone, E. J., Zhang, J., Mai, T., White, C. A., Li, G., Sakakura, J. K., Patel, P. J., Al-Qahtani, A., Zan, H., Xu, Z., & Casali, P. (2012). BCR-signalling synergizes with TLR-signalling for induction of AID and immunoglobulin class-switching through the non-canonical NF- κ B pathway. *Nature Communications*, 767.

Qian, L., Bian, G., Zhou, Y., Wang, Y., Hu, J., Liu, X., & Xu, Y. (2015). Short communication Clinical significance of regulatory B cells in the peripheral blood of patients with oesophageal cancer. *Central European Journal Of Immunology*, 2, 263-265.

Radbruch, A., Muehlinghaus, G., Luger, E., Inamine, A., Smith, K., Dörner, T., & Hiepe, F. (2006). Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nature Reviews Immunology*, 6(10), 741-750.

Rafei, M., Hsieh, J., Zehntner, S., Li, M., Forner, K., Birman, E., Galipeau, J. (2009). A granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-15 fusokine induces a regulatory B cell population with immune suppressive properties. *Nature Medicine*, 15(9), 1038-1045.

Rosser, E., & Mauri, C. (2015). Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function. *Immunity*, 42(4), 607-612.

Sarvaria, A., Madrigal, J., & Saudemont, A. (2017). B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, 14(8), 662-674.

Schioppa, T., Moore, R., Thompson, R., Rosser, E., Kulbe, H., Nedospasov, S., Balkwill, F. (2011). B regulatory cells and the tumor-promoting actions of TNF - during squamous carcinogenesis. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 108(26), 10662-10667.

Shah, S., Divekar, A., Hilchey, S., Cho, H., Newman, C., Shin, S., Rosenblatt, J. (2005). Increased rejection of primary tumors in mice lacking B cells: Inhibition of anti-tumor CTL and TH1 cytokine responses by B cells. *International Journal Of Cancer*, 117(4), 574-586.

Shen, P., Roch, T., Lampropoulou, V., O'Connor, R., Stervbo, U., Hilgenberg, E., Fillatreau, S. (2014). IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*, 507(7492), 366-370.

Song, S., Yuan, P., Li, P., Wu, H., Ni, W., Lu, J., & Wei, W. (2015). Protective Effects of Total Glucosides of Paeony on N-nitrosodiethylamine-induced Hepatocellular Carcinoma in Rats via Down-regulation of Regulatory B Cells. *Immunological Investigations*, 44(6), 521-535.

Tanwar, S., Dhar, A., Varanasi, V., Mukherjee, T., Boppana, R., Basak, S., Rath, S. (2017). Mediation of transitional B cell maturation in the absence of functional Bruton's tyrosine kinase. *Scientific Reports*, 7(1).

Tedder, T. (2015). B10 Cells: A Functionally Defined Regulatory B Cell Subset. *The Journal of Immunology*, 194(4), 1395-1401.

Wang, R., Yu, C., Dambuza, I., Mahdi, R., Dolinska, M., Sergeev, Y., Egwuagu, C. (2014). Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease. *Nature Medicine*, 20(6), 633-641.

Wang, Y., & Rothstein, T. (2012). Induction of Th17 cell differentiation by B-1 cells. *Frontiers In Immunology*, 3.

Wang, Y., Tsai, D., Ko, Y., Yang, T., Lin, I., Hung, K., & Lin, K. (2019). Blimp-1 Contributes to the Development and Function of Regulatory B Cells. *Frontiers In Immunology*, 10.

Wei, X., Jin, Y., Tian, Y., Zhang, H., Wu, J., Lu, W., & Lu, X. (2016). Regulatory B cells contribute to the impaired antitumor immunity in ovarian cancer patients. *Tumor Biology*, 37(5), 6581-6588.

Wejksza, K., Lee-Chang, C., Bodogai, M., Bonzo, J., Gonzalez, F., Lehrmann, E., ... Biragyn, A. (2013). Cancer-Produced Metabolites of 5-Lipoxygenase Induce Tumor-Evoked Regulatory B Cells via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α . *The Journal Of Immunology*, 190(6), 2575-2584.

Yanaba, K., Bouaziz, J., Matsushita, T., Magro, C., St.Clair, E., & Tedder, T. (2008). B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease. *Immunological Reviews*, 223(1), 284-299.

Yanaba, K., Bouaziz, J., Matsushita, T., Tsubata, T., & Tedder, T. (2009). The Development and Function of Regulatory B Cells Expressing IL-10 (B10 Cells) Requires Antigen Receptor Diversity and TLR Signals. *The Journal Of Immunology*, 182(12), 7459-7472.

Yang, M., Deng, J., Liu, Y., Ko, K., Wang, X., Jiao, Z., Lu, L. (2012). IL-10–Producing Regulatory B10 Cells Ameliorate Collagen-Induced Arthritis via Suppressing Th17 Cell Generation. *The American Journal Of Pathology*, 180(6), 2375-2385.

Yarchoan, M., Mohan, A., Dennison, L., Vithayathil, T., Ruggieri, A., Lesinski, G., Armstrong, T. (2019). MEK inhibition suppresses B regulatory cells and augments anti-tumor immunity. *Plos One*, 14(10), e0224600.

Zhang, Y., Eliav, Y., Shin, S., Schreiber, T., Podack, E., Tadmor, T., & Rosenblatt, J. (2013). B lymphocyte inhibition of anti-tumor response depends on expansion of Treg but is independent of B-cell IL-10 secretion. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 62(1), 87-99.

Zhang, Y., Gallastegui, N., & Rosenblatt, J. D. (2015). Regulatory B cells in anti-tumor immunity. *International immunology*, 27(10), 521–530.

Zhang, Y., Morgan, R., Podack, E., & Rosenblatt, J. (2013). B cell regulation of anti-tumor immune response. *Immunologic Research*, 57(1-3), 115-124.

Zhou, P., Qiu, J., L'Italien, L., Gu, D., Hodges, D., Chao, C., & Schebye, X. (2010). Mature B Cells Are Critical to T-cell-mediated Tumor Immunity Induced by an Agonist Anti-GITR Monoclonal Antibody. *Journal Of Immunotherapy*, 33(8), 789-797.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Giovanna Rosa Degasperi – 15%

Rafaela Silveira Ximenes de Souza – 15%

Natalia Colonato Guidotti – 15%

Georgia Barcia Borré – 15%

Vinicius Barbieri – 15%

Mayra de Almeida Basílio – 15%

Juliana Ronchi Corrêa – 10%