



**O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**THE BEHAVIOR OF TYPE B CELLS IN CLASSIC CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA: AN
INTEGRATIVE REVIEW**

**EL COMPORTAMIENTO DE LAS CÉLULAS TIPO B EN LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA
CLÁSICA: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA**

Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso¹, Paulo Rodrigo Lima Braz², Francisca Mirla Alves Araújo³, Emanuela Aquino da Silva⁴, Nadja Mara de Sousa Lopes⁵, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard⁶

e3122454

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i12.2454>

PUBLICADO: 12/2022

RESUMO

Introdução: A leucemia linfóide crônica (LLC) se dá pelo aumento da população clonal de linfócitos B disfuncional, onde há prevalência de linfócitos B maduros, localizados no sangue periférico, na medula óssea, baço e nos linfonodos. Esse tipo de leucemia afeta com maior frequência homens com idade igual ou superior a 55 anos. A LLC é uma doença hereditária e multifatorial. **Objetivo:** Compreender o comportamento das células B na leucemia linfóide crônica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa. A pergunta que norteou a elaboração desse manuscrito foi: 'Como os linfócitos B participam da LLC?'. As buscas foram realizadas no período de setembro a outubro de 2022, nas bases de dados BVS e *ScienceDirect*, utilizando os seguintes descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading* (MeSH): 'Leukemia, B Cell, Chronic', 'Chronic Lymphocytic Leukemia', 'Leukemia, Chronic B-Lymphocytic', 'Leucemia Linfocítica Crônica de Células B', 'Leucemia Linfocítica Crônica Tipo Células B'. Foram incluídos textos em português, inglês e espanhol publicados a partir de 2017, excluindo duplicidades e textos que não abordavam as células B como tema central do estudo. **Resultados:** Vê-se a LLC como uma neoplasia linfoproliferativa crônica, caracterizada pelo acúmulo de linfócitos B maduros no sangue periférico, linfonodos, baço e medula. **Discussão:** Observa-se que a apoptose desregulada dessas células resulta na agregação nesses sítios citados anteriormente. **Conclusão:** Necessita-se de mais estudos acerca do comportamento das células B na LLC, evidenciando as características desse tipo celular.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia Linfoproliferativa. Leucemia Linfóide Crônica. Linfoma de Células B. Imunidade Celular do Tipo B.

ABSTRACT

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) occurs due to the increase in the clonal population of dysfunctional B lymphocytes, where there is a prevalence of mature B lymphocytes, located in peripheral blood, bone marrow, spleen and lymph nodes. This type of leukemia most often affects men aged 55 and over. CLL is a hereditary and multifactorial disease. **Objective:** To understand the behavior

¹ Faculdade Maurício de Nassau

² Graduando em farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Ceará, Brasil.

³ Graduada em Biologia pela Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA/Sobral-CE). Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil.

⁴ Graduada em Pedagogia pela Universidade Vale do Acaraú (Uva/Fortaleza-CE). Graduada em Tecnólogo em Radiologia pela Fateci, Graduando pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil.

⁵ Doutora em Ciências Farmacêuticas, Mestre em ciências farmacêuticas pela universidade federal do Ceará, coordenadora de curso de pós-graduação na faculdade IDE no curso de farmácia em Fortaleza, Professora de graduação do Centro Universitário Maurício de Nassau. Farmacêutica com habilidade em indústria pela Universidade Federal do Ceará. Farmacêutica responsável técnica no município de Maracanaú pela área de vigilância em saúde IV.

⁶ Pós-doutorado em saúde coletiva, Doutora em Ciências Farmacêuticas, Mestre em ciências Fisiológicas, Especialista em Gestão pública de saúde, farmacêutica com habilidade em análises clínicas pela Universidade Federal do Ceará. Professora universitária em imunologia clínica, farmacognosia, farmacologia. Centro Universitário Maurício de Nassau



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
 Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
 Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

of B cells in chronic lymphocytic leukemia. Methodology: This is an integrative literature review. The question that guided the preparation of this manuscript was: 'How do B lymphocytes participate in CLL?'. Searches were carried out from September to October 2022, in the BVS and ScienceDirectct databases, using the following descriptors indexed in Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Heading (MeSH): 'Leukemia, B Cell, Chronic', 'Chronic Lymphocytic Leukemia', 'Leukemia, Chronic B-Lymphocytic', 'Leucemia Linfocítica Crônica de Células B', 'Leucemia Linfocítica Crônica Tipo Células B'. Texts in Portuguese, English and Spanish published from 2017 onwards were included, excluding duplicates and texts that did not address B cells as the central theme of the study. Results: CLL is seen as a chronic lymphoproliferative neoplasm, characterized by the accumulation of mature B lymphocytes in peripheral blood, lymph nodes, spleen and bone marrow. Discussion: It is observed that the unregulated apoptosis of these cells results in aggregation in these previously mentioned sites. Conclusion: More studies are needed on the behavior of B cells in CLL, showing the characteristics of this cell type.

KEYWORDS: *Lymphoproliferative Leukemia. Chronic Lymphoblastic Leukemia. B Cell Lymphoma. Type Cellular Immunity.*

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfocítica crónica (LLC) se presenta por el aumento de la población clonal de linfocitos B disfuncionales, donde predominan los linfocitos B maduros, localizados en sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. Este tipo de leucemia afecta con mayor frecuencia a hombres de 55 años o más. una enfermedad hereditaria y multifactorial. Objetivo: Comprender el comportamiento de las células B en la leucemia linfocítica crónica. Metodología: Esta es una revisión integrativa de la literatura. La pregunta que guió la elaboración de este manuscrito fue: '¿Cómo participan los linfocitos B en la LLC?'. Las búsquedas se realizaron de septiembre a octubre de 2022, en las bases de datos BVS y ScienceDirectct, utilizando los siguientes descriptores indexados en Health Sciences Descriptors (DeCS) y Medical Subject Heading (MeSH): 'Leukemia, B Cell, Chronic', 'Chronic Lymphocytic Leukemia', 'Leukemia, Chronic B-Lymphocytic', 'Leucemia Linfocítica Crônica de Células B', 'Leucemia Linfocítica Crônica Tipo Células B'. Se incluyeron textos en portugués, inglés y español publicados a partir de 2017, excluyendo duplicados y textos que no abordaran las células B como tema central del estudio. Resultados: La LLC se presenta como una neoplasia linfoproliferativa crónica, caracterizada por la acumulación de linfocitos B maduros en sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo y médula ósea. Discusión: Se observa que la apoptosis no regulada de estas células da como resultado la agregación en estos sitios previamente mencionados. Conclusión: Se necesitan más estudios sobre el comportamiento de las células B en la LLC, que muestren las características de este tipo celular.

PALABRAS CLAVE: *Leucemia Linfoproliferativa. leucemia linfóide crónica. linfoma de células B. Inmunidad celular tipo B.*

INTRODUÇÃO

A neoplasia linfoproliferativa, também conhecida como leucemia linfóide crônica (LLC), se dá pelo aumento da população clonal de linfócitos B disfuncionais, onde há prevalência de linfócitos B maduros, de tamanho pequeno, arredondados e irregulares, localizados no sangue periférico, na medula óssea, baço e nos linfonodos. Esses achados podem estar associados a prolinfócitos e paraimunoblastos ao qual formam centros de proliferação nos tecidos infiltrados (CONCEPCIÓN; QUINTERO; ROMERO, 2021).

Esse tipo de leucemia afeta com maior frequência homens com idade igual ou superior a 55 anos, apesar de mulheres e alguns homens acima de 30 anos também poderem ser acometidos. A LLC é uma doença hereditária, sendo que os familiares em primeiro grau têm três vezes mais chances



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
 Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
 Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

de serem afetados. Por ser também considerada uma doença multifatorial, a LLC envolve fatores que contribuem para o seu aparecimento, como fatores ambientais, histórico de imunodeficiências, exposição às toxinas e idade avançada (CONCEPCIÓN; QUINTERO; ROMERO, 2021).

Na LLC é comum que o diagnóstico seja feito de modo acidental, visto que esse tipo de neoplasia é heterogêneo, e há uma variação quanto à sua evolução, pois os achados clínico-hematológicos de uma pessoa podem diferir de outra. Diante disso, tem sido propostas condutas personalizadas e mais adequadas para o tratamento da doença, e para tal fim é sempre avaliado, através da clínica, as características do paciente, da massa neoplásica encontrada e sua malignidade demonstrada por marcadores tumorais, assim como suas alterações citogenéticas e moleculares, e, por fim, a resposta terapêutica do indivíduo com LLC (CONCEPCIÓN; QUINTERO; ROMERO, 2021).

A grande maioria das pessoas com LLC possuem anomalias cromossômicas nos cromossomos 6,11,13,14 e 17, sendo a mutação nos cromossomos 6,14 e 17 a forma mais grave, ocasionando um prognóstico ruim. A LLC pode ser consequência de uma expansão policlonal de células B CD5+, guiada por um antígeno que, com o tempo, devido ação de agentes mutantes, a transformou em proliferação monoclonal de células B CD5+ neoplásicas, com a capacidade de se amontoar, devido à inibição da apoptose (BLANCO *et al.*, 2017).

Já se sabe que as células B na LLC expressam baixos níveis de IgS, IgM e IgD, quando comparadas a células B normais, e nesse processo da doença o fator de necrose tumoral e a interleucina 10 (IL-10) atuam como fatores de crescimento. Portanto, indivíduos acometidos por LLC podem sofrer com distúrbios imunológicos, resultando na imunodeficiência e autoimunidade, além de alterar a imunidade celular (BLANCO *et al.*, 2017). Isto posto, o objetivo desse trabalho é compreender o comportamento das células do tipo B na leucemia linfóide crônica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. Neste tipo de revisão objetiva-se avaliar, criticar e sintetizar a literatura de uma temática específica, permitindo e possibilitando novos quadros teóricos e novas perspectivas (SNYDER, 2019). A sua elaboração se dá em seis fases, a saber: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; e apresentação da revisão integrativa (SOUSA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Dito isto, este manuscrito tem como pergunta norteadora: 'Como os linfócitos B participam da LLC?'. As buscas foram realizadas no período de setembro a outubro de 2022, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *ScienceDirect* utilizando os seguintes descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading* (MeSH): "*Leukemia, B Cell, Chronic*"; "*Chronic Lymphocytic Leukemia*", "*Leukemias, Chronic B-Lymphocytic*", "*Leucemia Linfocítica Crônica de Células B*", "*Leucemia Linfocítica Crônica Tipo Células B*". Quanto as equações de busca utilizaram-se: "*Leukemia, B Cell, Chronic*" AND *Chronic Lymphocytic Leukemia*; "*Chronic*



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

Lymphocytic Leukemia” AND Leukemias, Choronic B-Lymphocytic.

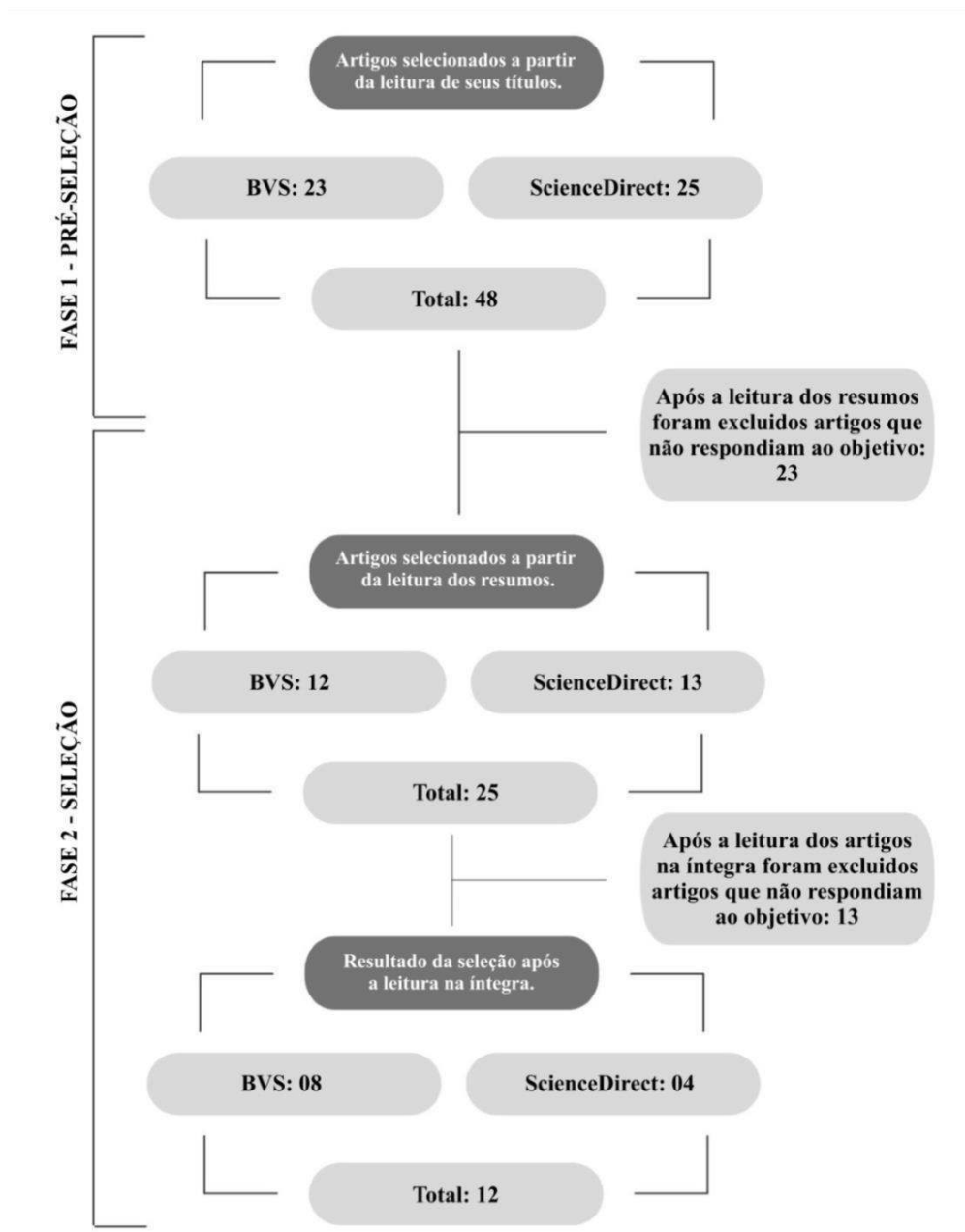
Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, que retratassem a LLC; que explanassem o comportamento dos linfócitos B nesse processo patológico; e descrevessem os impactos desse comportamento no sistema imune do indivíduo acometido, artigos com textos completos disponíveis, publicados no período de 2017 a 2022. O recorte temporal se justifica pela necessidade de buscar estudos atuais sobre a temática. Foram excluídos textos que não abordavam a células B como tema central do estudo. O processo de seleção dos artigos deu-se em duas fases, sendo a fase 1, a etapa de pré-seleção, onde os artigos foram selecionados a partir da leitura de seus títulos. A fase 2, etapa de seleção, subdividiu-se em outras duas fases, a saber: artigos selecionados a partir de seus resumos, e posteriormente selecionados a partir da leitura na íntegra. Na figura 1 observa-se o processo de seleção dos artigos, pelo qual foi possível definir a amostra final deste manuscrito.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

Figura 1. Diagrama do processo de seleção dos artigos utilizados no estudo.



Fonte: Autores (2022).

RESULTADOS

Foram encontrados 48 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram eleitos 12 artigos. Para a discussão dos resultados, com o propósito de entender como a proliferação dos linfócitos B origina a leucemia linfóide crônica, e quais os impactos da progressão dessa doença no organismo humano. Deste 08 na BVS, 04 no ScienceDirect.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFOÍDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
 Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
 Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

No quadro 1, observa-se uma sistematização das principais informações contidas nos artigos selecionados, sendo possível observar autores e ano de publicação, título dos estudos, revista ao qual foi publicado e principais resultados.

Quadro 1: Sistematização quanto ao autor e ano de publicação, título, revista e principais resultados.

AUTOR (ANO)	TÍTULO	REVISTA	PRINCIPAIS RESULTADOS
CONCEPCIÓN F. Y. <i>et al.</i> , (2021)	<i>Actualidades terapéuticas en la leucemia linfóide crónica</i>	Revista Cubana de Hematología	A LLC é uma neoplasia linfoproliferativa crônica caracterizada pelo aumento de uma população linfóide clonal disfuncional com imunofenotipo B (>95%), composta principalmente por linfócitos B maduros, pequenos, redondos e levemente irregulares que são visualizados no sangue periférico, medula óssea, baço e linfonodos, associados a prolinfócitos e paraimunoblastos que formam centros de proliferação nos tecidos infiltrados.
BLANCO, D. P. <i>et al.</i> , (2017)	<i>Aspectos generales de algunas entidades dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos: La leucemia linfóide crónica</i>	Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter	A leucemia linfóide crônica (LLC) compreende um grupo de neoplasias biologicamente diferentes, caracterizadas por proliferação e acúmulo de pequenos linfócitos de aparência madura no sangue periférico (PB), medula óssea (MO) e tecidos linfóides, muitos dos quais são encontrados na fase G ₀ do ciclo celular e apenas um pequeno número de proliferação desse tipo de célula, sugerindo uma meia-vida longa.
SARMA, A. <i>et al.</i> , (2021)	<i>Chronic lymphocytic leukaemia</i>	Medicine	A proliferação mínima de células B pode ser observada no sangue periférico, nesse caso, contudo, ocorre no tecido linfóide secundário em centros de proliferação. O contato com células não tumorais resultando na ativação de células B, fazendo com que isso se torne um mecanismo potencial para o desenvolvimento de novas aberrações genômicas associadas a evolução clonal que ocorre na doença.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
 Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
 Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

<p>BLANCO, Gonzalo <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p><i>Chronic lymphocytic leukemia-like monoclonal B-cell lymphocytosis exhibits an increased inflammatory signature that is reduced in early-stage chronic lymphocytic leukemia</i></p>	<p>Experimental Hematology</p>	<p>Os macrófagos promovem a proliferação de células B estimulada por BCR e monócitos exercem efeitos de suporte sobre células B normais. Monócitos em pacientes com LLC aumentaram a viabilidade normal de células B, que também sugere que apoiar interações entre monócitos e as células B não são exclusivas das células B tumorais. A cultura de monócitos de controles saudáveis em pacientes com LLC junto com o mesmo clone de células B tumorais seria útil para esclarecer se as diferenças nas características inflamatórias observadas entre os três grupos podem ser atribuídas a diferenças nos efeitos de suporte de tumor de monócitos.</p>
<p>CHOWDHURY, Zachariah <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p><i>De novo chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia or B-cell prolymphocytic leukemia? The importance of integrating clinico-morphological and immunophenotypic findings in distinguishing chronic lymphoproliferative diseases with circulating phase</i></p>	<p>Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.</p>	<p>A Leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL) é uma doença linfoproliferativa esporádica, responsável por pelo menos 1% de todas as malignidades de células B maduras. Caracteriza-se pela proliferação neoplásica de prolinfócitos com envolvimento esplênico proeminente. A distinção crítica de B-PLL de LLC e Leucemia Linfocíticacrônica/Leucemia Prolinfocítica(CLL/PLL) é baseada na porcentagem de prolinfócitos no sangue periférico.</p>
<p>CHAUFFAILLE, M. L.L.F.C. <i>et al.</i>, (2020)</p>	<p><i>Detection of somatic TP53 mutations and 17p deletions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a review of the current methods</i></p>	<p>Hematology, Transfusion and Cell Therapy</p>	<p>A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia hematológica que se caracteriza por um acúmulo progressivo de linfócitos B CD5 + no sangue periférico, linfonodos, baço e medula óssea.</p>
<p>HELALY <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p><i>High Bax/Bcl-2 ratio is associated with good prognosis and better survival in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia</i></p>	<p>Hematol Oncol Stem Cell Ther</p>	<p>Há uma agregação de células LLC no sangue periférico, medula óssea, linfonodos e baço que pode ser resultado da apoptose desregulada dessas células. Mecanismos mitocondriais (intrínsecos) e receptores (extrínsecos) são responsáveis pela atividade apoptótica das células LLC. A família BCL-2 de proteínas de anti-apoptose, por exemplo, Bcl-2, Bcl-W, Bcl-XL e pró-apoptose, por exemplo, Bax, Bak, Bok, Bad, são</p>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
 Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
 Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

			importantes para fazer a regulação apoptótica intrínseca das células LLC, pois a regulação positiva da proteína anti-apoptótica Bcl-2 é um fator chave para a longevidade anormal e diminuição da degradação apoptótica das células LLC.
MAD'AROVÁ, M. et al., (2018)	<i>Identification of new phosphorylation sites of CD23 in B-cells of patients whit chronic lymphocytic leukemia</i>	Leukemia Research	A leucemia linfocítica crônica de células B (B-CLL) afeta a faixa etária adulta. Sua característica é expressa pelo aumento de CD23 em B células no sangue. A B-CLL não é apenas uma doença com acúmulo de linfócitos de longa duração em repouso, mas também um processo que envolve a proliferação e morte de células. O CD23 associado à membrana e suas formas solúveis têm sido estudados nas suas diferentes funções, desde adesão celular, apresentação de antígenos, crescimento e diferenciação de células B e T. As isoformas de CD23b são expressas por células B malignas.
MARRERO, Y. T., et al., (2019)	<i>Leucemia linfoide crónica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos / B-cell chronic lymphoid leukemia: a review of its etiopathogenic, molecular and prognostic aspects</i>	Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoterapia	Estruturas primárias compartilhadas podem ser identificadas entre as imunoglobulinas (Ig) expressas pelas células B que não são aparentes no repertório de Ig altamente diversificado de células B normal. Nos tecidos linfoides secundários parece haver uma melhor sinalização do RCB de células leucêmicas e ativação de receptores do TNF como ativador e modulador transmembrana interator ligantes de cálcio e ciclofilina, antígeno de maturação de células B.
GALVANO, C. et al., (2019)	<i>Mutaciones del gen NOTCH1 en la leucemia linfocítica crónica/NOTCH1 gene mutations in chronic lymphocytic leukemia</i>	Salud(i)Cience	A LLC é caracterizada pela acumulação excessiva de linfócitos B no sangue periférico, medula óssea e glândlios linfáticos. Como resultado de um desequilíbrio entre a diminuição de apoptose e aumento da proliferação de um subgrupo de células leucêmicas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

<p>SABDIA, Muhammed B. <i>et al.</i>, (2022)</p>	<p><i>Neoantigens – the next frontier in precision immunotherapy for B-cell lymphoproliferative disorders</i></p>	<p>Blood Reviews</p>	<p>A LLC é a leucemia adulta mais prevalente do mundo ocidental. Caracterizada pelo acúmulo monoclonal de linfócitos B maduros CD5+ CD19+ CD23+ sldim no sangue periférico. Neoantígenos também foram identificados a partir de alterações genéticas que são frequentemente observados em LPDs de células B e outros hematológicos malignidades. Ressalta a vacinação com peptídeos de neoantígenos sintéticos no tratamento de LPDs de células B e outras malignidades.</p>
<p>WHITAKER, J. A. <i>et al.</i>, (2021)</p>	<p><i>The humoral immune response to high-dose influenza vaccine in persons with monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)</i></p>	<p>Experimental Hematology</p>	<p>O imunofenótipo da MBL é idêntico ao da LLC. A MBL é classificada em MBL de “baixa contagem” (LC) ou “alta contagem” (HC) MBL, dependendo se a contagem de células B está abaixo ou acima de 0,5 10⁹ /L. Somente uma parte dos casos de MBL, aqueles com alta contagem de MBL, chamam a atenção clínica quando os pacientes apresentam linfocitose leve identificada no hemograma completo. Pessoas com LLC e MBL também demonstraram ter um risco maior de infecção grave do que a população em geral.</p>

Fonte: Autores (2022).

DISCUSSÃO

A partir das análises dos artigos, é possível discutir a definição da leucemia linfocítica crônica (LLC), assim como ação dos linfócitos B e seu comportamento nessa doença linfoproliferativa.

Definição da Leucemia Linfocítica Crônica Clássica

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia que compromete os linfócitos. Essa patologia atinge mais o ocidente, geralmente acomete o sexo masculino, podendo formar uma massa nos tecidos linfoides, ocasionada pelo aumento de células B desordenadas, atingindo assim o sistema imune do indivíduo. De acordo com Blanco *et al.*, (2017), a leucemia linfocítica crônica (LLC) compreende um grupo de neoplasias biologicamente diferentes, caracterizadas por proliferação e acúmulo de pequenos linfócitos de aparências madura no sangue periférico (PB), medula óssea (MO) e tecidos linfoides, muitos dos quais encontrados na fase Go do ciclo celular, apenas um pequeno número de proliferação desse tipo de célula, sugerindo uma meia-vida longa.

A leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL) é uma doença linfoproliferativa, esporádica,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
 Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
 Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

responsável por pelo menos um 1% de todas as malignidades de células B maduras (CHOWDHURY *et al.*, 2020).

O aumento de células B se caracteriza pelo aumento de uma população linfóide clonal disfuncional com imunofenotipo B (>95%), contendo principalmente linfócitos B maduros, redondos e levemente irregulares, observados no sangue periférico, medula óssea, baço, e linfonodos, relacionados a prolifócitos e paraimunoblastos que formam centros de proliferação nos tecidos infiltrados (CONCEPCION *et al.*, 2021). Sabdia *et al.* (2022), confirmam o que foi dito anteriormente por Concepcion *et al.*, (2021), quando fala que na LLC há uma acumulação monoclonal de linfócitos B maduros CD5+, CD19+, CD23+, no sangue periférico.

Chauffaille *et al.* (2020), reafirmam que a leucemia linfocítica crônica (LLC) é a neoplasia hematológica caracterizada por um acúmulo progressivo de linfócitos B CD5+ no sangue periférico, linfonodos, baço e medula óssea. Em relação ao microambiente tumoral, notou-se que ele influencia na ativação e proliferação de células B leucêmicas e que a proliferação mínima de células B pode ser observada no sangue periférico, ocorrendo no tecido linfóide secundário em centros de proliferação. É no tecido linfóide onde ocorre o contato com células não tumorais, resultando na ativação de células B, fazendo com que isso se torne um mecanismo potencial para o desenvolvimento de novas aberrações genômicas associadas à evolução clonal que ocorre na doença (SARMA *et al.*, 2021).

Segundo a linha de estudos de Galvano *et al.*, (2019), relatam que a LLC também é caracterizada entre a diminuição da apoptose e aumento da proliferação de um subgrupo de células leucêmicas.

Segundo Sabdia *et al.*, (2022), foram identificados neoantígenos a partir de alterações genéticas que são frequentemente observados em LPDs de células B e outros hematológicos malignidades, ressaltando que a vacinação com peptídeos de neoantígenos sintéticos no tratamento de LPDs de células B e outras malignidades.

O comportamento dos linfócitos B na doença linfoproliferativa e o impacto no sistema imune

Sabe-se que os indivíduos acometidos por LLC podem sofrer com distúrbios imunológicos, resultando na imunodeficiência e autoimunidade, além de alterar a imunidade celular (BLANCO *et al.*, 2017). Segundo Mad'avorá *et al.* (2018), a LLC é expressa pelo aumento de CD23 em células B, células no sangue, medula óssea e tecidos linfóides secundários. Contudo, não é apenas uma doença com acúmulo de linfócitos de longa duração em repouso, mas também um processo que envolve a proliferação e morte de células que requerem assistência do microambiente circundante para serem mantidas. Blanco *et al.*, (2021), contextualizam que a estimulação de células B, podem estimular a produção de citocinas com IL8 e CCL3, e é mais frequente na U-CLL que o macrófago promove a proliferação de células B estimuladas por BCR e monócitos exercendo efeitos de suporte sobre células B normais sobreviventes.

As estruturas primárias compartilhadas podem ser identificadas entre as imunoglobulinas (Ig)



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

expressas pelas células B normais. Nos tecidos linfóides secundários parece haver uma melhor sinalização do RCB de células leucêmicas e ativação de receptores do TNF como ativador e modular a transmembrana interna ligantes de cálcio e ciclofilina, antígeno de maturação de células B (MARRERO *et al.*, 2019).

No estudo sobre a apoptose desregulada dessas células pode resultar na agregação de LLC em todos os sítios já ditos anteriormente. Os mecanismos mitocondriais (intrínsecos) e receptores (extrínsecos) são responsáveis pela atividade apoptótica das células LLC (HELALY *et al.*, 2021). A família BCL-2 de proteínas de anti-apoptose, por exemplo, Bcl-2, Bcl-W, Bcl-XL e pró- apoptose, por exemplo, Bax, Bak, BoK, Bad, são importantes para fazer a regulação apoptótica intrínseca das células LLC, pois, a regulação positiva das proteínas anti-apoptótica Bcl-2 é um fator-chave para a longevidade anormal e diminuição da degradação apoptótica das células LLC (HELALY *et al.*, 2021).

A dificuldade de encontrar estudos sobre a LLC de células B em relação a LLC de células T, se apresentou como a principal limitação desta pesquisa. Assim ressaltamos a importância de mais estudos a respeito da temática, os quais são de extrema relevância.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, observa-se que o aumento de uma população linfóide com funcionalidade comprometida, formada principalmente por linfócitos B maduros, redondos e levemente irregulares, se acumulam no sangue periférico, e regiões como a medula óssea, baço e linfonodos, formando centros de proliferação nos tecidos infiltrados, caracterizando a LLC de células B.

Em suma, nota-se a necessidade de mais estudos sobre o comportamento das células B na leucemia linfóide crônica, evidenciando as características desse tipo celular, tendo como exemplo: a morfologia e a linhagem celular que a célula pertence, assim como seu processo de maturação, uma vez que a célula perdeu a capacidade de controlar sua proliferação, se tornando uma célula neoplásica.

REFERÊNCIAS

BLANCO, D. P. *et al.* Aspectos generales de algunas entidades dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos: la leucemia linfóide crónica. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 33, n. 4, p. 15-24, 2017.

BLANCO, G. *et al.* Chronic lymphocytic leukemia–like monoclonal B-cell lymphocytosis exhibits an increased inflammatory signature that is reduced in early-stage chronic lymphocytic leukemia. **Experimental Hematology**, v. 95, p. 68-80, 2021.

CHAUFFAILLE, M. D. L. L.; ZALCBERG, I.; BARRETO, W. G.; BENDIT, I. Detection of somatic TP53 mutations and 17p deletions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a review of the current methods. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 261-268, 2020.

CHOWDHURY, Z. *et al.* De novo chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia or B-cell prolymphocytic leukemia? The importance of integrating clinico-morphological and immunophenotypic findings in distinguishing chronic lymphoproliferative diseases with circulating phase. **Autopsy and Case Reports**, v. 11, 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS TIPO B NA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA CLÁSSICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
Maria Aurineide Barbosa da Silva Cardoso, Paulo Rodrigo Lima Braz, Francisca Mirla Alves Araújo,
Emanuela Aquino da Silva, Nadja Mara de Sousa Lopes, Cybelle Façanha Barreto Medeiros Linard

CONCEPCIÓN FERNÁNDEZ, Y.; QUINTERO SIERRA, Y.; ROMERO GONZÁLEZ, A. Actualidades terapéuticas en la leucemia linfóide crónica. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 37, n. 3, 2021.

GALVANO, C.; DOS SANTOS, P. Mutaciones del gen NOTCH1 en la leucemia linfocítica crónica NOTCH1 gene mutations in chronic lymphocytic leukemia. **Salud(i) Ciencia**, v. 23, n. 4, p. 332-338, mar. 2019.

HELALY, N. A. *et al.* High Bax/Bcl-2 ratio is associated with good prognosis and better survival in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia Research**, v. 107, p. 106604, 2021.

MAĐAROVÁ, M. *et al.* Identification of new phosphorylation sites of CD23 in B-cells of patients with chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia Research**, v. 70, p. 25-33, 2018.

MARRERO, Y. T. *et al.* Leucemia linfóide crónica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 35, n. 1, p. 1-14, 2019.

SABDIA, M. B.; PATCH, A. M.; TSANG, H.; GANDHI, M. K. Neoantigens—the next frontier in precision immunotherapy for B-cell lymphoproliferative disorders. **Blood Reviews**, v. 100969, 2022.

SARMA, A. *et al.* Chronic lymphocytic Leukemia. **Medicine**, v. 49, n. 5, p. 286-292, 2021.

SNYDER, H. Literature review as a research methodology: No overview and guidelines. **Journal of Business Research**, v. 104, p. 333-339, 2019.

SOUSA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

WHITAKER, J. A. *et al.* The humoral immune response to high-dose influenza vaccine in persons with monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). **Vaccine**, v. 39, n. 7, p. 1122-1130, 2021.