
Aspectos inmunológicos relacionados con la generación de linfomas y autoinmunidad

Ricardo García-Muñoz

Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja.

IMMUNOLOGIC ASPECTS RELATED TO THE GENERATION OF LYMPHOMAS AND AUTOIMMUNITY

Recibido: 16 Marzo 2010

Aceptado: 25 Marzo 2010

RESUMEN

El desarrollo de linfomas y autoinmunidad es una compleja interacción entre diversos factores patológicos. Más allá de anomalías genéticas, existen una variedad de factores ambientales y microbianos, así como procesos inmuno-reguladores y mecanismos de tolerancia que pueden inducir tanto autoinmunidad como varios tipos de síndromes linfoproliferativos.

El objetivo de la presente revisión es resumir los posibles mecanismos dañinos en el desarrollo de los linfocitos, los mecanismos de control y las respuestas inmunes que favorezcan la adquisición de autoinmunidad, o que inducen la aparición y proliferación de linfocitos malignos.

PALABRAS CLAVE: Autoinmunidad / Linfoma / Control de tolerancia / Edición de receptor / Recombinación VDJ.

ABSTRACT

The development of lymphomas and autoimmunity is an intricate interplay among various pathogenic factors. Besides genetic abnormalities, a variety of environmental and microbial factors, as well as abnormal immune-regulatory processes and tolerance mechanisms can lead to autoimmunity and the generation of different lymphoma subtypes.

The aim of the present review is to summarize potentially harmful steps in the development of lymphocytes, tolerance checkpoints and immune responses that induce the acquisition of autoimmunity or the proliferation of neoplastic lymphocytes.

KEY WORDS: Autoimmunity / Lymphoma / Tolerance check points / Receptor editing / VDJ recombination.

INTRODUCCIÓN

El riesgo de padecer un síndrome linfoproliferativo se encuentra incrementado en pacientes con enfermedades reumatológicas e inmunodeficiencias. Además, esta relación es bidireccional, ya que los pacientes con síndromes linfoproliferativos sufren fenómenos autoinmunes e inmunodeficiencia. Estos fenómenos se desencadenan como resultado del mismo proceso linfoproliferativo o por sus tratamientos. Sin embargo, a pesar de que estos fenómenos están bien establecidos, las interacciones del sistema inmune en estos procesos son complejas y existe poca información sobre los mecanismos fisiopatológicos que expliquen en un mismo paciente la adquisición de un síndrome linfoproliferativo y autoinmunidad concomitante. En el siguiente trabajo se resume la respuesta inmune normal y se revisan los procesos inmunológicos implicados en la generación de linfomas y autoinmunidad, haciendo énfasis en la fisiología de la tolerancia inmunológica central y periférica.

EL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es el conjunto de moléculas, células, tejidos y órganos que actúan en conjunto para defendernos contra las infecciones^(1,2). Los microorganismos o las moléculas dañinas están compuestos por antígenos⁽³⁾. La respuesta inmune se divide en inmunidad innata o natural y en inmunidad específica o adaptativa⁽¹⁾. La inmunidad innata consiste en la protección frente a la infección basada en mecanismos que existen antes de que aquella se produzca y que son capaces de responder con rapidez a los microorganismos y de reaccionar de forma esencialmente igual a distintas infecciones⁽¹⁾. El sistema inmunitario innato está constituido por las barreras epiteliales, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), los linfocitos NK, el sistema del complemento y las citocinas, elaboradas en su mayor parte por los fagocitos mononucleares, que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células de la inmunidad innata⁽¹⁾. El sistema inmunitario adaptativo es la forma de inmunidad dependiente de los linfocitos y estimulada por la exposición a microorganismos o antígenos^(1,2). Se caracteriza por una exquisita especificidad por distintas macromoléculas y por el desarrollo de memoria inmunológica, que es la capacidad para responder de una manera más enérgica a exposiciones repetidas al mismo antígeno^(1,2). Los antígenos son moléculas que se unen a un anticuerpo y/o receptor del linfocito B (BCR) o a un receptor de linfocito T (TCR)⁽¹⁾. Los antígenos que se unen a anticuerpos son moléculas de diversa naturaleza como proteínas y polisacáridos⁽¹⁾. Los receptores de linfocito T sólo se unen a fragmentos peptídicos de proteínas que han formado un

complejo con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC)⁽¹⁾. Las moléculas del MHC son proteínas que actúan como moléculas presentadoras de péptidos para su reconocimiento por los linfocitos T⁽¹⁾. Existen dos tipos de moléculas del MHC denominadas Clase I y Clase II⁽¹⁾. Las moléculas Clase I se encuentran en la mayoría de las células nucleadas y se unen a péptidos procedentes de proteínas citosólicas⁽¹⁾. Estos complejos MHC Clase I-péptido son reconocidas por los linfocitos T CD8⁺⁽¹⁾. Las MHC Clase II se encuentran sobre todo en células presentadoras de antígeno como los macrófagos, los linfocitos B y las células dendríticas; unen péptidos procedentes de proteínas incorporadas a las células por endocitosis o fagocitosis y son reconocidas por los linfocitos T CD4⁺⁽¹⁾.

LA RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune se inicia cuando un microorganismo o molécula interacciona con receptores en la superficie de las células presentadoras de antígeno como son los receptores Toll-like⁽³⁾ o algunos receptores de señales de peligro (danger model)⁽⁴⁾ activando a la célula presentadora de antígeno para que inicie una respuesta inmune^(3,4). Las proteínas del complemento y otras opsoninas destruyen a los microorganismos y favorecen los fenómenos de fagocitosis y quimiotaxis, favoreciendo la migración de células fagocíticas o linfocitos al lugar de la infección^(5,6).

Las células presentadoras de antígeno son células que muestran fragmentos peptídicos o antígenos asociados MHC en su superficie con el fin de activar a linfocitos T específicos de esos antígenos⁽²⁾. Además, pueden transportar antígenos hacia los órganos linfoides para iniciar una respuesta inmune adaptativa^(1,2). Entre las células presentadoras de antígeno se encuentran células fagocíticas como los macrófagos, los cuales tienen funciones importantes en la inmunidad innata y específica^(1,2). Los macrófagos se activan cuando quedan expuestos a productos microbianos como las endotoxinas o a las citocinas de los linfocitos T como el INF- γ ⁽²⁾. Los macrófagos activados fagocitan y destruyen los microorganismos, secretan citocinas proinflamatorias y presentan los antígenos a los linfocitos T cooperadores⁽²⁾.

Existen otras células presentadoras de antígenos especializadas, denominadas células dendríticas foliculares, las cuales presentan antígenos sobre su superficie (sin procesar) para que puedan ser reconocidos por los linfocitos B⁽²⁾. Estas células dendríticas foliculares expresan receptores del complemento, receptores Fc para la fracción cristalizante de las inmunoglobulinas y ligando de CD40, y tienen largas prolongaciones citoplasmáticas que constituye una parte esencial de la arquitectura del folículo linfoide⁽²⁾. Además

están especializadas en atrapar inmuno-complejos antígeno-anticuerpo sobre su superficie celular⁽⁷⁾. Recientemente se ha demostrado que los linfocitos B de la zona marginal esplénica pueden transportar antígenos por medio de sus receptores CD21 y CD35 y depositarlos en las células dendríticas foliculares^(8,9). Los folículos linfoides son las zonas de los ganglios linfáticos o del bazo ricas en linfocitos B, donde éstos proliferan y se diferencian inducidos por los antígenos⁽¹⁰⁾. En las respuestas de linfocitos B a antígenos proteicos que dependen de linfocitos T se forman centros germinales en el interior de los folículos⁽¹⁰⁾.

Los linfocitos B también son células presentadoras de antígeno, ya que la unión del BCR (inmunoglobulina de membrana) al antígeno proporciona una señal adecuada a la célula B para englobar el antígeno, procesarlo intracelularmente y expresar fragmentos peptídicos unidos a moléculas del MHC Clase II en la superficie del linfocito B^(1,2).

Cuando una célula presentadora de antígeno le presenta un antígeno a un linfocito T estos cooperan con la respuesta inmune humoral y la amplifican o ejercen la respuesta inmune celular⁽²⁾.

La respuesta inmune celular es una forma de inmunidad en la que participan los linfocitos T y que actúa como mecanismo de defensa frente a los microorganismos que sobreviven a los fagocitos o que infectan a células no fagocíticas⁽¹⁾. Entre las respuestas inmunes celulares se encuentran la activación de los macrófagos que presentan antígenos en las MHC para que destruyan los microorganismos intracelulares, la respuesta mediada por los linfocitos T CD4⁺ Th1⁽¹⁾ (secretores de IL-2 e INF- γ) y la eliminación de células infectadas por virus por los linfocitos T citotóxicos CD8⁺^(1,11). Existe un tipo de inmunidad celular innata ejercida por las células NK ("natural killer"), una subpoblación de linfocitos distintos de los B y T que destruye células infectadas por virus o microorganismos intracelulares mediante mecanismos líticos directos y a través de la secreción de INF- γ ⁽²⁾. Las células NK no expresan receptores de antígeno y su activación está regulada por una combinación de receptores de la superficie celular que son estimuladores (reconocen MICA, MICB y moléculas activadoras) e inhibidores (los que reconocen MHC propios)⁽²⁾.

La respuesta inmune humoral se desarrolla cuando un linfocito B reconoce un antígeno a través de su BCR. Estos linfocitos B pueden diferenciarse hacia células plasmáticas que secretan un aporte inmediato de anticuerpos específicos para un determinado antígeno durante la respuesta inmune primaria. Los anticuerpos producidos por estas células plasmáticas son de vida media corta, de isotipo IgM y de baja afinidad debido a la ausencia de mutaciones somáticas⁽¹²⁾.

Alternativamente, los linfocitos B expuestos a un antígeno, pueden migrar a los folículos linfoides y centros germinales. Dentro de los centros germinales los linfocitos B inician su diferenciación hacia células plasmáticas o linfocitos B de memoria, sufriendo un cambio de isotipo de inmunoglobulina, maduración de la afinidad para el antígeno por hipermutación somática y revisión del receptor^(10,12). Los linfocitos B activados por antígeno forman inicialmente la zona oscura del centro germinal, la cual se compone de células en rápida división denominadas centroblastos⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Los centroblastos dejan de expresar Bcl-2 e inmunoglobulinas de superficie, siendo susceptibles a la apoptosis. Sin embargo, expresan el factor de transcripción nuclear Bcl-6 y reexpresan CD10 (ver apartado maduración de linfocitos B)⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. En esta zona los centroblastos sufren proliferación, cambio de isotipo y mutaciones somáticas con posterior diferenciación hacia centrocitos⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Los centrocitos retienen Bcl-6 positivo, permanecen con Bcl-2 negativos y reexpresan la inmunoglobulina en su superficie con afinidades variables inducidas por la hipermutación somática⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Los centrocitos migran hacia la zona clara donde encuentran una red muy densa de células dendríticas foliculares y linfocitos T CD4⁺ Th (Th1 secretan INF- γ o Th2 que secretan IL-6, IL-4, IL-13 e IL-10)⁽¹⁰⁻¹³⁾. Los centrocitos no proliferan en la zona clara. Los centrocitos que experimentan una afinidad moderada o alta sufren una selección positiva, sin embargo, los centrocitos que pierden el BCR o de baja afinidad, pueden retornar a la zona oscura o sufrir una selección negativa y morir por apoptosis⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Tanto los centroblastos como los centrocitos expresan niveles bajos de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y niveles altos de FAS, un receptor cuyo ligando produce apoptosis⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Por lo tanto, los centroblastos que no progresan a centrocitos y los centrocitos que no son rescatados por antígeno o coestimulación por los linfocitos T antígeno específicos mueren por apoptosis⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Los centrocitos que reconocen el antígeno se salvan de la apoptosis por la regulación positiva de Bcl-2⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Las células dendríticas foliculares también expresan receptores del complemento, por lo que pueden inducir señales coestimuladoras secundarias en los linfocitos B por medio del CD21⁽¹²⁾. Los linfocitos T específicos de antígeno pueden salvar a los centrocitos por medio de la interacción CD40L-CD40 o por citocinas⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Los centrocitos que son rescatados se convierten en células plasmáticas o linfocitos B de memoria⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Las células B supervivientes a este proceso dejan de expresar Bcl-6 y salen del centro germinal⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Las células B de memoria responden rápidamente a la estimulación antigénica repetida, generalmente son IgM⁺IgD⁻ y expresan marcadores de superficie pan-B (CD19⁺CD20⁺CD22⁺CD79⁺) aunque pierden la expresión de CD5, CD10 y Bcl-6⁽¹⁶⁾. Las células plasmáticas

son BSAP/PAX-5 negativas y expresan inmunoglobulinas sólo en su citoplasma. Estas células plasmáticas continúan expresando algunos marcadores como el CD19, CD38, CD138 y CD79, pero no otros marcadores B⁽¹⁶⁾. Existe otra región denominada zona del manto folicular donde permanecen los linfocitos B en reposo que no son activados por antígeno⁽¹²⁾.

Los anticuerpos producidos por las células plasmáticas son el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares, capsulados y sus toxinas⁽¹²⁾.

Después de reconocer un antígeno, tanto los linfocitos B como los linfocitos T sufren una expansión clonal que desemboca en la producción de anticuerpos y la generación de linfocitos T efectores/cooperadores. Cuando el antígeno es eliminado, la respuesta inmune cesa mediante un proceso llamado muerte inducida por activación en la que interviene el receptor de FAS y su ligando en las células B activadas y los linfocitos T efectores, induciendo apoptosis⁽¹⁷⁾. Bajo condiciones normales, las células apoptóticas son fagocitadas por los macrófagos, lo cual induce la producción de citocinas anti-inflamatorias como el TGF- β y la IL-10⁽⁶⁾. De este modo se genera un microambiente antiinflamatorio y sin moléculas coestimuladoras que favorece la generación de linfocitos T reguladores (Tr1, Th3 y T CD4⁺Foxp3⁺)⁽¹⁸⁾, los cuales pueden secretar citocinas como la IL-10 (Tr1)^(19-22,24), TGF- β , (Th3)⁽²³⁾ o mediar la inhibición de la proliferación por contactos célula-célula e inhibiendo la producción de IL-2 (CD4⁺Foxp3⁺)^(22,24). Al final de la respuesta inmune persisten unos pocos linfocitos T y B de memoria.

MADURACIÓN Y TOLERANCIA DE LOS LINFOCITOS B

Tanto los linfocitos B como los linfocitos T se originan a partir de las células madre de estirpe linfoide. Sin embargo, las células progenitoras de linfocitos T migran hacia el timo donde maduran los linfocitos T y las células progenitoras de linfocitos B permanecen en la médula ósea hasta que se desarrollan los linfocitos B maduros. Por esta razón, la médula ósea y el timo se consideran órganos linfoides primarios⁽²⁵⁾.

RECEPTORES DEL LINFOCITO T Y B

Tanto los linfocitos B como los linfocitos T requieren que durante su proceso de maduración se genere un receptor de membrana (BCR o TCR, respectivamente) que interaccione con un antígeno. Para crear estos receptores se necesita que las células reorganicen los segmentos del DNA que codifican las cadenas pesada y ligera de las inmunoglobulinas (en el caso de los linfocitos B) o las cadenas α y β en el receptor

del linfocito T^(12,26-30). Para codificar el receptor de linfocitos B humanos, las enzimas de actividad recombinasa (RAG) deben combinar los segmentos VDJ (recombinación del gen VDJ) para generar un rearreglo productivo que codifique para una inmunoglobulina funcional (12). En el humano, el locus de la cadena H contiene aproximadamente 51 genes V (variable), 30 D (diversidad), y 6 J (unión) (12). El locus de la cadena κ contiene aproximadamente 32 genes V y 5 genes J funcionales. El locus de la cadena λ contiene 29 genes V y 4 genes J funcionales⁽¹²⁾. Dependiendo del estadio de diferenciación, estos genes son reordenados por las enzimas RAG. En el caso de las células T la estructura del gen TCR es análoga a la que se ha descrito para la inmunoglobulina de membrana de los linfocitos B⁽²⁸⁾. El reordenamiento genético del TCR es un proceso reglado que implica el empalme de un segmento D a un segmento J, que a su vez se empalma a un segmento V y finalmente a un segmento C^(28,29). Cada segmento o familia consta de varios miembros: aproximadamente 50 a 100 para la V, 15 para la D, de 6 a 60 para la J y 1 ó 2 para la C⁽²⁸⁾. Este proceso de reordenamiento también está dirigido por las enzimas RAG.

MADURACIÓN Y DESARROLLO DEL LINFOCITO B

La célula más precoz ya diferenciada hacia la estirpe B de la médula ósea es el linfocito pro-B^(12,13,30). Los linfocitos pro-B no poseen inmunoglobulinas de superficie, sin embargo inician el reordenamiento (rearreglo DH-JH) del ADN de gen de la cadena pesada μ gracias a que en este estadio se expresan por primera vez las proteínas RAG^(12,13,30). Los linfocitos pro-B pueden ser identificados mediante inmunofenotipo, ya que estas células expresan CD34, HLA-DR, CD10, CD19, CD24 y la enzima TdT⁽³⁰⁾. Si el reordenamiento es productivo se expresa la cadena pesada de la inmunoglobulina μ en el citoplasma del linfocito como resultado de un reordenamiento VH-DH-JH productivo, denominándose entonces linfocito pre-B^(12,13). En el estadio de linfocito pre-B existe todavía TdT y los antígenos CD10 y CD19, pero se pierde el antígeno CD34⁽³⁰⁾. Algunas de las cadenas pesadas μ de los linfocitos pre-B se asocian a un grupo de proteínas denominadas cadenas ligeras subrogadas que son estructuralmente homólogas a las cadenas ligeras κ y λ pero invariables (es decir, son idénticas en todos los linfocitos B)^(12,13). Los complejos formados por μ y las cadenas intermedias denominados receptores de linfocitos pre-B (pre-BCR) se expresan en poca cantidad en la superficie^(12,13). Los pre-BCR productivos inhiben de forma irreversible el reordenamiento del locus de la cadena pesada del otro cromosoma. Si el primer reordenamiento no es productivo debido a las deleciones o cambios del marco de lectura,

los genes del segundo cromosoma alélico pueden reordenarse asegurando que un linfocito B solo posea un reordenamiento productivo (exclusión alélica)⁽²⁷⁾. Si ninguno de los dos reordenamientos es productivo el linfocito B muere por apoptosis. Los receptores pre-BCR se asocian a otras proteínas conocidas como $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ que actúan en la transducción de señales del receptor del linfocito B^(12,13). Las señales transmitidas por el pre-BCR estimulan el reordenamiento de las cadenas ligeras^(12,13). Las enzimas RAG reordenan (rearreglo V_L - J_L) inicialmente los genes de cadenas ligeras κ , si no son productivos ninguno de los dos alelos se inicia el reordenamiento de las cadenas ligera λ ⁽¹³⁾. En el humano la proporción κ/λ en la inmunoglobulina de superficie de los linfocitos B maduros es 1.5:1^(12,13). Cuando se produce un rearreglo productivo y se produce la cadena ligera, ésta se asocia con la cadena pesada μ sintetizada previamente para formar el receptor IgM. Cuando los linfocitos expresan el receptor de linfocito B IgM se denominan linfocitos inmaduros^(12,13,30). Los linfocitos B inmaduros expresan los marcadores CD20, CD21, CD22, CD24 y CD40 e IgM de superficie pero disminuyen el nivel de CD10 y pierden el TdT^(12,13,30). En ratones, se ha demostrado recientemente que los linfocitos B inmaduros que reconocen autoantígenos con alta afinidad en la médula ósea por medio de su receptor IgM no generan suficientes receptores de membrana para pasar al siguiente estadio madurativo (por ejemplo endocitando sus receptores inmediatamente cuando se expresan en la superficie)^(31,32). Esto genera la reexpresión de los genes RAG, promoviendo la edición del receptor (cambio de isotipo de la cadena ligera) para intentar cambiar su afinidad, y además sufren un proceso de desdiferenciación (“back differentiation”) hacia estadios más primitivos como células pre-B o pro-B, reexpresando genes de estadios iniciales de diferenciación⁽³²⁾. El siguiente estadio madurativo es el de linfocito B maduro, en el que además de IgM de superficie se expresa la IgD ^(12,13).

Los linfocitos B maduros (IgM^+IgD^+) salen de la médula ósea y migran hacia el bazo, donde continúan su maduración hasta convertirse en linfocitos B maduros vírgenes⁽¹³⁾. Los linfocitos B que salen de la médula y entran inicialmente en el bazo reciben el nombre de linfocitos B transicionales (T1)⁽¹³⁾. Los linfocitos T1 (IgM^{high} , IgD^{low} , $CD21^{low}$, $CD23^-$) deben pasar por un proceso de selección^(13,33). Los linfocitos T1 que responden potentemente contra autoantígenos derivados del torrente sanguíneo son eliminados (selección negativa). Los linfocitos T1 que sobreviven se convierten en linfocitos T2 (IgM^{high} , IgD^{high} , $CD21^{high}$, $CD23^+$)⁽³³⁾. Los linfocitos T2 son rescatados si son capaces de reconocer antígenos con baja afinidad (selección positiva)⁽¹³⁾. Los linfocitos T2 que no son capaces de reconocer antígenos mueren por apoptosis⁽¹³⁾. En humanos se ha detectado

una población de linfocitos B transicionales o que han salido recientemente de la médula ósea que expresan el fenotipo $CD10^+CD24^{high}CD38^{high}IgM^{high}Bcl-2$ negativo⁽³⁴⁾. Algunos linfocitos B maduros pueden expresar RAG y se asocian con la expresión de $CD5$ ^(34,35). Como resultado de esta selección solo del 1 al 3% de los linfocitos transicionales esplénicos se convierten en células maduras vírgenes⁽¹³⁾.

Las células maduras vírgenes (“naïve”) se dividen en dos grandes grupos de linfocitos B negativos para CD10: los linfocitos B marginales (IgM^{high} , IgD^{low} , $CD21^{high}$, $CD23^-$) y los linfocitos B foliculares (IgM^{high} , IgD^{int} , $CD21^{int}$, $CD23^+$)⁽³³⁾. Una vez que se completa este proceso de maduración, los linfocitos B recirculan y se localizan en los ganglios linfáticos, las placas de Peyer, el bazo y los tejidos linfoides asociados a mucosas formando folículos^(12,13). En general, los folículos se forman para responder a los antígenos dependientes de linfocitos T, por lo que requieren de la activación y cooperación de los linfocitos T⁽¹⁰⁾.

El bazo (pero no los ganglios linfáticos) contiene una zona marginal en el límite de la pulpa blanca en donde se localizan linfocitos B, macrófagos y células dendríticas, formando una región especializada en respuestas a antígenos independientes de células T⁽¹³⁾. Los linfocitos B de la zona marginal esplénica pueden reconocer antígenos y convertirse en linfocitos B de memoria IgM^+CD27^{+} ^(36,37). Los linfocitos B marginales se consideran la primera línea de defensa, y secretan principalmente IgM de baja afinidad contra antígenos bacterianos y contra autoantígenos (autoanticuerpos naturales)⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. El papel de estos autoanticuerpos naturales es limpiar los autoantígenos de las células apoptóticas y transportarlos a la médula ósea para favorecer la tolerancia, o eliminar antígenos extraños que puedan desencadenar enfermedades autoinmunes por mecanismos de mimetismo molecular⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Un dato muy interesante es que los linfocitos B de la zona marginal pueden transportar antígenos hacia los folículos linfoides y depositarlos en las células dendríticas para que estas a su vez estimulen a linfocitos B foliculares⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. También se ha demostrado que los linfocitos B de la zona marginal esplénica juegan un papel importante en la defensa contra infecciones bacterianas y lipopolisacáridos⁽⁴⁰⁾.

PUNTOS DE CONTROL PARA FAVORECER LA TOLERANCIA

Existen cuatro puntos de control para evitar la aparición de linfocitos B autorreactivos. El primer punto de control se localiza en la médula ósea, el segundo punto de control se localiza en el bazo, el tercer punto de control se localiza en órganos linfoides periféricos fuera del centro germinal y el cuarto punto se localiza dentro de centro germinal.

El primer punto de control en la médula ósea evita la generación de clonas autorreactivas por los mecanismos de delección, anergia y edición de receptor^(35,47-53). Este punto intenta controlar la autoinmunidad en los estadios precoces de diferenciación a los linfocitos pro-B hasta los linfocitos B inmaduros^(35,47-53). Recientemente se ha demostrado que tanto los macrófagos como las células dendríticas de la médula ósea expresan la fracción del complemento C1q⁽⁴⁸⁾; esta fracción se une a las células apoptóticas y a los inmunocomplejos, pudiendo favorecer la retención de autoantígenos en el estroma medular y facilitar la tolerancia central de células B. La tolerancia de los linfocitos B en la médula ósea está favorecida gracias a que los linfocitos T inmaduros de la médula ósea no pueden secretar citocinas ni ayuda mediante el CD40 L⁽⁵⁰⁾. Por lo tanto, aunque un linfocito B reconozca un autoantígeno, la falta de cooperación mantendrá el Bcl-2 en niveles bajos favoreciendo su muerte por apoptosis.

En el segundo punto de control en el bazo, se evita la generación de clonas autorreactivas por medio de selección negativa y positiva. Aquí se controla la autoinmunidad de los linfocitos B transicionales^(13,54).

Estos dos estadios son importantes, ya que intentan disminuir la cantidad de linfocitos B autorreactivos en estadios precoces de la maduración. Cuando un linfocito en un estadio de inmadurez (Pre-B hasta T2) reconoce fuertemente un auto-antígeno, inicialmente regula negativamente las inmunoglobulinas de superficie e intenta cambiar su afinidad por medio de la expresión alélica de otra cadena κ o λ en su receptor de inmunoglobulina (edición de receptor); si no lo logra, el linfocito permanecerá anérgico (baja inmunoglobulina de membrana o IgM^{low}, IgD⁺, y bajo Bcl-2) y con el tiempo morirá por apoptosis (delección). Si la edición del receptor cambia su afinidad por el auto-antígeno, se le permite continuar con su proceso de maduración^(31,52,53,55).

El tercer punto de control (pre-centro germinal) se encuentra en el secuestro de células autorreactivas en la zona marginal-manto y la anergia, en el cual las células autorreactivas reducen la expresión de su receptor IgM de superficie por haber reconocido un autoantígeno. Esto disminuye su supervivencia y produce una parada en la maduración de la célula B^(31,56,57). Estos dos mecanismos previenen que los linfocitos maduros vírgenes autorreactivos participen en reacciones del centro germinal y se conviertan en linfocitos B autorreactivos de memoria de vida media larga o en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos. Es interesante el hecho de que en la zona marginal esplénica se acumulan linfocitos B autorreactivos, sin embargo, el secuestro de estas células en esta zona evita que participen en los centros germinales y reciban cooperación de linfocitos

T, cambien de isotipo o sufran mutación somática, previniendo la generación autoanticuerpos de alta afinidad y de isotipos diferentes al IgM.

El cuarto punto de control (centro germinal) es cuando los linfocitos B maduros autorreactivos reconocen un antígeno y sufren un proceso denominado ignorancia aprendida; en ella se produce la regulación negativa de la IgM e IgD de superficie aunque persiste su fenotipo de linfocito B maduro folicular^(58,59). En el centro germinal, la ausencia de cooperación por los linfocitos T, la deficiente secreción de citocinas como Bly, el aumento de la susceptibilidad a la apoptosis inducida por Fas y la revisión del receptor contribuyen a limitar la autoreactividad. A pesar de estos mecanismos de tolerancia se ha demostrado que linfocitos B IgG⁺ de memoria adquieren autoreactividad durante la hipermutación somática⁽⁶⁰⁾.

CONTROL DE LA AUTOREACTIVIDAD EN LINFOCITOS B DE MEMORIA

Se ha demostrado que en humanos se produce una selección negativa de linfocitos B maduros vírgenes antes de que se sometan al proceso de hipermutación somática, manteniendo únicamente un 1-2 % de linfocitos B de memoria IgM⁺CD27⁺.

MADURACIÓN Y TOLERANCIA DE LOS LINFOCITOS T

Las células progenitoras linfoides se diferencian hacia células progenitoras de linfocitos T, las cuales salen de la médula y migran hacia el timo. En el ratón, tan sólo de 50 a 100 células madre originarias de médula ósea entran cada día en el timo⁽²⁸⁾. Una vez en el timo, los linfocitos T tienen que llevar a cabo con éxito el reordenamiento de los genes de las dos cadenas del receptor del linfocito T (TCR), la α y la β ^(2,28,29). De una manera similar a los linfocitos B, los genes de las cadenas del TCR constan de cuatro segmentos conocidos como las regiones V (variable) D (diversidad), J (unión) y C (constante) que son reordenadas por las enzimas RAG 8^(2,28,29). En los estadios tempranos de maduración los linfocitos T también expresan la enzima TdT que puede introducir nucleótidos adicionales no codificados en el genoma para aumentar más la diversidad de los genes reordenados^(2,28,29). La producción de linfocitos T en el timo garantiza la generación de un gran repertorio de TCR con la variabilidad necesaria para reconocer una amplia gama de antígenos, sin embargo, también genera linfocitos autorreactivos capaces de provocar una enfermedad autoinmune^(28,29). Para evitar clonas autorreactivas en el timo se producen procesos de selección positiva y negativa

para inducir tolerancia^(2,28,29). El desarrollo de los linfocitos T tiene lugar en un microambiente proporcionado por el estroma epitelial del timo. El timo se divide en dos compartimentos, la corteza donde se encuentran los linfocitos T inmaduros y la médula que contiene los linfocitos T maduros^(2,28,29). El primer progenitor de timocitos carece de CD4, CD8 y CD25 aunque expresa CD44⁺, y sus genes de TCR se encuentran como en la línea germinal⁽²⁸⁾. Posteriormente estas células van aumentando la expresión de CD25 convirtiéndose en CD4-CD8-CD25⁺CD44⁺⁽²⁸⁾. En el siguiente estadio madurativo los linfocitos se convierten en CD4-CD8-CD25⁺CD44⁻, y sufren una breve expansión y proliferación seguida de la expresión de las enzimas de actividad recombinasa RAG-1 y RAG-2 e inician el reordenamiento de los genes de la cadena β ⁽²⁸⁾. Los linfocitos que logran reordenar adecuadamente una cadena β , continúan con el rearreglo de la cadena α . Una pequeña población de linfocitos T lleva a cabo un reordenamiento de una segunda pareja de genes de TCR conocidos como γ y δ ⁽²⁸⁾. En este momento los linfocitos T son CD4-CD8-CD44-CD25⁻ y se inicia la regulación positiva de CD8 y CD4⁽²⁸⁾. Finalmente, los linfocitos pasan de CD4-CD8⁻ a CD4⁺CD8⁺ y progresan a CD4⁺CD8⁻ o CD4-CD8⁺, definiendo los subtipos de linfocitos T en colaboradores o citotóxicos respectivamente^(28,19). Al igual que los linfocitos B, los linfocitos T que no logran rearreglar su TCR mueren por apoptosis.

Después de reordenar y expresar adecuadamente su TCR, es preciso que entren en contacto con complejos MHC/péptido antigénico que se encuentran en la superficie de las células del epitelio tímico y las células dendríticas^(2,28,29). Si el TCR reconoce el complejo MHC/péptido antigénico se regulan positivamente los marcadores CD5 y CD69 así como el factor antiapoptótico Bcl-2 (selección positiva)⁽²⁸⁾. En el caso de que no reconozcan el MHC/péptido, los linfocitos mueren por apoptosis. El proceso de selección negativa implica la eliminación de los linfocitos T mediante apoptosis si el TCR interacciona con una afinidad demasiado alta con los complejos MHC/péptido antigénico autólogo (propio)^(2,28,29). Por lo tanto solo sobreviven los linfocitos T que reconocen el complejo MHC/péptido antigénico propio con una afinidad intermedia^(2,28,29). Los linfocitos T CD4⁺CD8⁺ con receptores capaces de reconocer las moléculas MHC Clase I regulan negativamente el CD4 y siguen expresando el CD8⁺. Los linfocitos T CD4⁺CD8⁺ que reconocen los MHC Clase II dejan de expresar CD8 y permanecen siendo CD4⁺^(2,28,29).

Una vez revisados estos aspectos básicos de inmunología, en los siguientes apartados se revisará el impacto de los procesos inmunológicos en el desarrollo de autoinmunidad o síndromes linfoproliferativos.

LINFOMAS

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos. Actualmente se conocen aproximadamente 30 variantes que dependen del tipo de célula linfoide implicada en la proliferación maligna. Se clasifican en dos grandes grupos: los linfomas de Hodgkin y los linfomas No Hodgkin, dentro de los cuales existen linfomas de células B y linfomas de células T/NK.

ETIOLOGÍA DE LOS LINFOMAS HODGKIN Y NO HODGKIN

En la mayoría de los casos la causa de los linfomas no Hodgkin (LNH) es desconocida. Sin embargo, en algunos casos es posible detectar algunos factores de riesgo tales como inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, e infecciones crónicas o que causan inmunosupresión así como en los pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores. Por ejemplo, los pacientes con inmunodeficiencias congénitas⁽⁶²⁾, adquiridas o con hipogamaglobulinemia tienen mayor riesgo de desarrollar un LNH. Los pacientes con enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca, Lupus eritematoso sistémico, el Síndrome de Sjögren o la anemia hemolítica autoinmune también tienen un riesgo incrementado de desarrollar linfomas⁽⁶¹⁾. Algunos agentes infecciosos como el virus de Epstein Barr juegan un papel importante en el desarrollo de ciertos tipos de linfoma como el linfoma de Burkitt's, el linfoma NK/T nasal, los síndromes linfoproliferativos post-transplante y algunos tipos de linfoma asociados al SIDA⁽⁶³⁾ e inmunodeficiencias congénitas⁽⁶²⁾. Otros microorganismos como el *Helicobacter pylori*, la *Borrelia burgdorferi*, el *Campylobacter jejuni*, o la *Chlamydia psittacci* se asocian con los linfomas MALT⁽⁶³⁾. El virus de la hepatitis C también se asocia con linfomas del tipo MALT y con el linfoma marginal esplénico^(63,64). El retrovirus HTLV-1 causa la leucemia linfoma T del adulto. El virus de Epstein Barr también se ha asociado con la generación de linfoma Hodgkin⁽⁶³⁾.

AUTOINMUNIDAD Y LINFOMAS

La autoinmunidad se define como un estado del sistema inmunitario adaptativo caracterizado por una respuesta a autoantígenos que ocurre cuando fracasan los mecanismos de autotolerancia. Como se describió previamente, el sistema inmune debe garantizar la generación de múltiples clones con capacidad para responder contra una infinidad de antígenos, muchos de ellos dañinos para el organismo.

Sin embargo, esto tiene el riesgo de producir clonas que reconozcan autoantígenos, por lo que ha desarrollado múltiples mecanismos para inducir tolerancia. Es aquí donde se encuentra el punto de intersección entre el desarrollo de linfomas y el desarrollo de clonas autorreactivas que induzcan fenómenos autoinmunes. A continuación describiremos los principales mecanismos conocidos que generan linfomas, que aumentan la diversidad para responder a antígenos extraños y que también incrementan en el riesgo de generar autoinmunidad. En esencia, la aparición de un linfocito maligno o un linfocito autorreactivo es consecuencia de un error en cualquiera de los mecanismos que intentan generar un receptor de linfocito B funcional, no autorreactivo y con mayor afinidad por un antígeno, como son la recombinación VDJ, la hipermutación somática, el cambio de isotipo y la edición o revisión del receptor.

TRANSLOCACIONES, LINFOMAS Y AUTOINMUNIDAD

Debido a que durante la maduración de los linfocitos se reorganizan los genes para formar un BCR o TCR, es probable que se produzcan translocaciones accidentales de genes distantes. La secuenciación del genoma de los genes de los BCR o TCR indica que estos errores pueden producirse en el momento de la recombinación VDJ en el estadio de linfocitos pre-B o pre-T, y durante el cambio de isotipo e hipermutación somática en el centro germinal. Desde el punto de vista teórico también podrían generarse translocaciones durante la edición/revisión del receptor.

RECOMBINACIÓN VDJ, HIPERMUTACIÓN SOMÁTICA, EDICIÓN DE RECEPTOR Y CAMBIO DE ISOTIPO EN LA INDUCCIÓN DE NEOPLASIAS Y AUTOINMUNIDAD

AUTOINMUNIDAD

Durante el proceso de recombinación VDJ se generan receptores que reconocen autoantígenos, hecho que se pone de manifiesto porque solo sobreviven cerca del 5% de los linfocitos T después del proceso de selección (positiva y negativa) que sufren en el timo⁽²⁸⁾. De manera análoga a lo que ocurre con los linfocitos T, grandes cantidades de linfocitos B autorreactivos mueren en la médula ósea, aunque algunos logran evitar la muerte cambiando sus cadenas ligeras y evitando el reconocimiento del autoantígeno (edición de receptor)^(52,53). A pesar de esto, y en comparación con los linfocitos T que salen del timo, una gran proporción de los linfocitos B que salen de la médula ósea son autorreactivos

y pasan a ser destruidos por mecanismos de tolerancia periférica o secuestrados en la zona marginal del bazo^(31,56,57). Se ha demostrado que la presencia de clonas B autorreactivas va disminuyendo durante los estadios de maduración en personas sanas; sin embargo esto no ocurre en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES) ni en la artritis reumatoide (AR)^(31,35,65). Como consecuencia de esta alteración en la tolerancia los pacientes con LES tienen una alta frecuencia (35 a 50%) de linfocitos B autorreactivos en la periferia, en comparación con el 20% de individuos sanos⁽⁶⁶⁾. Incluso se ha detectado en sangre periférica una alta frecuencia de linfocitos B que expresan RAG1 y RAG2 en comparación con donantes sanos^(66,67), sugiriendo que rearrreglos VDJ o de edición de receptor aberrantes participan en la aparición de autoinmunidad. Otra posible explicación es que muchas de estas células sean linfocitos B anérgicos, en proceso de delección o intentando realizar una edición de receptor. Esto podría explicar parte de la linfopenia observada en los pacientes con LES y el hallazgo de que estos pacientes presentan una disminución significativa de linfocitos B maduros vírgenes (CD19⁺CD27⁻) en comparación con linfocitos B de memoria (CD19⁺CD27⁺) con múltiples mutaciones somáticas⁽⁶⁸⁾.

La presencia de clonas autorreactivas que expresan RAG podría ser el resultado de la migración de linfocitos B inmaduros autorreactivos que serán secuestrados en la zona marginal esplénica, ya que se ha demostrado en modelos murinos de lupus [p.e. en ratones NZB/NZW FI ("BWF1 mice")] que un incremento en el tamaño de la zona marginal precede al desarrollo de lupus murino^(69,70). La hipermutación somática también puede generar linfocitos B autorreactivos que requieren revisión de receptor y reexpresión de RAG, e incluso se ha demostrado que linfocitos B IgG⁺ de memoria adquieren autorreactividad durante la hipermutación somática⁽⁶⁰⁾. Se ha sugerido que errores en la hipermutación somática pueden asociarse con LES y síndromes linfoproliferativos como la enfermedad de cadenas pesadas y o Enfermedad de Franklin⁽⁷¹⁾. También se ha detectado un incremento de linfocitos B RAG positivos en tejido sinovial de pacientes con AR, sugiriendo que en centros germinales ectópicos se pueden dar rearrreglos aberrantes⁽⁷²⁾. Siguiendo esta línea se han comunicado translocaciones cromosómicas que se asocian más frecuentemente al desarrollo de linfomas en pacientes con síndrome de Sjögren. Un grupo de investigadores identificó la presencia de una translocación del proto-oncogén Bcl-2 en cinco de siete pacientes con síndrome de Sjögren y linfoma mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^(73,74). En cambio, no hubo translocación de Bcl-2 en 50 biopsias de glándulas salivares de pacientes con síndrome de Sjögren sin evidencia de linfoma. Es interesante que, en los siete pacientes previamente

mencionados, el análisis de las biopsias tomadas antes del desarrollo del linfoma no mostró evidencia de la translocación de Bcl-2.

En resumen, se ha demostrado que los pacientes con autoinmunidad tienen múltiples defectos en los puntos de control de tolerancia, lo cual genera una acumulación de clonas autorreactivas y persistencia de la actividad de RAG.

LINFOMAS

En la maduración de los linfocitos se pueden producir errores durante el proceso de recombinación VDJ, que resultan en translocaciones cromosómicas en las que están involucrados los genes de las inmunoglobulinas (IGH e IGL) y oncogenes^(75,76). Se conoce que la translocación Bcl-2-IGH asociada al linfoma folicular ocurre por un error causado al intentar el reordenamiento (rearreglo DH-JH) del ADN del gen de la cadena pesada μ en los linfocitos pro-B, pre-B o linfocitos B inmaduros (rearreglo VHDHJH)^(77,78). Sin embargo, a pesar de que la translocación ocurre en estadios tempranos de maduración, dicho evento no es suficiente para generar un linfoma, e incluso se ha detectado dicha translocación en individuos sanos⁽⁷⁹⁾. Otra característica importante es que cuando un linfocito B adquiere la translocación Bcl-2-IGH continúa con su proceso de maduración y puede participar en las respuestas inmunes en los centros germinales adquiriendo el fenotipo de célula B de memoria y mutaciones en las IGH (cadenas pesadas de las inmunoglobulinas) secundarias al proceso de hipermutación somática. Desafortunadamente, en algunos casos la participación de estas células B con translocación Bcl-2-IGH en los centros germinales puede desembocar en la aparición de un linfoma folicular⁽⁸⁰⁾.

ERRORES EN LA RECOMBINACIÓN VDJ TAMBIÉN PUEDE PRODUCIR TRANSLOCACIONES QUE SON COMUNES EN LAS LEUCEMIAS Y LINFOMAS DE CÉLULAS T

Otra fuente de translocaciones surge en el cambio de isotipo durante el proceso de recombinación en el centro germinal^(81,82). Estas translocaciones incluyen genes como Myc en algunos linfomas de Burkitt, Bcl-6 en linfomas difusos de células grandes B e IRF4, c-Maf, FGFR3 y MMSET en el mieloma múltiple^(81,82). La mayoría de estos linfomas muestran hipermutación somática como consecuencia de su paso a través del centro germinal⁽⁸³⁾.

Otros tipos de linfomas como los linfomas del Manto presentan translocaciones en las que está involucrado el gen CCND1. Sin embargo, en la mayoría de los casos estos

linfomas no muestran hipermutación somática, lo cual sugiere la posibilidad de que estas células presenten una parada en su maduración antes de entrar en un centro germinal⁽⁸⁴⁾. Un hallazgo interesante en este tipo de linfoma es el hecho de que la mayoría de los linfomas del manto expresan la cadena ligera λ ⁽⁸⁵⁾, en contraste con otros linfomas que utilizan preferentemente la cadena ligera κ . Esta observación junto con la positividad del marcador CD5 y la negatividad del CD10, apoya el hecho de que cuando los linfocitos B maduros vírgenes salen a la periferia la especificidad de su BCR no es definitiva y pueden reexpresar RAG antes de que las células entren en un centro germinal. La presencia de cadenas λ puede sugerir un incremento de la edición/visión de receptor⁽⁸⁶⁾, la cual teóricamente puede generar translocaciones. Además, se ha detectado que los genes que utilizan para formar la Ig se asocian frecuentemente con autoinmunidad^(56,86,87). Una especulación interesante es que los linfocitos B de la zona del manto son linfocitos B que fueron excluidos del centro germinal por ser autorreactivos o que durante el proceso de hipermutación somática se volvieron autorreactivos contra antígenos del citoplasma de células apoptóticas.

Rupturas en el DNA generadas durante la hipermutación somática también pueden resultar en recombinación aberrante y translocaciones cromosómicas. De hecho, en el linfoma de Burkitt las translocaciones de Myc y la IGH o IGL (cadena ligera de las inmunoglobulinas) se ha visto que los puntos de ruptura del DNA frecuentemente caen dentro de las regiones diana de la hipermutación somática, indicando que probablemente errores durante este proceso pueden desencadenar linfomas. Algunos tipos de síndromes linfoproliferativos como la enfermedad de cadenas pesadas se asocian a alteraciones provocadas por la hipermutación somática⁽⁸⁸⁾. Translocaciones cromosómicas de Bcl-6 han sido detectadas en un 35-40% de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B de centro germinal y en el 10-15% de los pacientes con linfoma folicular. En los linfomas difusos de células grandes B de fenotipo activado las translocaciones ocurren post-centro germinal o cuando los linfocitos B salen del centro germinal. Esto es muy importante, ya que los linfomas difusos de células grandes B en los pacientes con LES son preferentemente linfomas difusos de células B de fenotipo activado⁽⁸⁹⁾.

En el curso de la hipermutación somática se pueden generar nuevas clonas autorreactivas, por lo que existe un mecanismo denominado revisión del receptor, mediante el cual se reexpresan RAG1 y RAG2 en el centro germinal para regular la autorreactividad y la disminución en la afinidad de las células B durante la hipermutación somática. De este modo se favorecen tanto el incremento de afinidad contra

un antígeno invasor como la tolerancia. Estos datos indican que las translocaciones cromosómicas por reordenamiento VDJ como el Bcl-2 y CCND1 pueden ocurrir teóricamente en subpoblaciones de linfocitos B de centro germinal o incluso en linfocitos B esplénicos. Los linfomas esplénicos de la zona marginal se asocian en un 10-20% con autoinmunidad y se ha detectado que los linfocitos malignos en este tipo de linfomas pueden presentar segmentos VH tanto mutados como no mutados⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Esto sugiere que, en algunos casos, la autoinmunidad puede ser debida al secuestro en el bazo de linfocitos B maduros vírgenes con reordenamientos VDJ que dieron lugar a un BCR autorreactivo, y en otros a la generación de autoinmunidad durante la hipermutación somática en un centro germinal (T dependiente) o al reconocer un antígeno independiente de linfocitos T.

La estimulación repetida de los linfocitos B por infecciones crónicas o por autoantígenos también se ha asociado con el riesgo de presentar algunos tipos de linfomas como el linfoma MALT y los linfomas de zona marginal⁽⁶³⁾. En los linfomas MALT se han detectado translocaciones cromosómicas (API2-MALT1, IGH-BCL10, IGH-MALT1 e IGH-FOXP1) y este tipo de linfomas se ha asociado a infecciones crónicas por *Helicobacter pylori* (Linfoma MALT gástrico), *Chlamydia psittaci* (Linfoma MALT de conjuntiva ocular), *Campylobacter jejuni* (enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado o Enfermedad de cadenas pesadas α) y *Borrelia burgdoferi* (Linfomas MALT extranodales)⁽⁶³⁾. Los linfomas esplénicos de zona marginal también se han asociado a infecciones crónicas, sobre todo con el virus de la hepatitis C⁽⁶³⁾. Tanto la hipermutación somática como el cambio de isotipo están implicados en los procesos de transformación en los linfomas MALT. También se ha detectado que los linfocitos B malignos involucrados en linfomas de la zona marginal expresan frecuentemente mutaciones, y el segmento V que utilizan para formar sus inmunoglobulinas tiene una fuerte homología con el factor reumatoide⁽⁶³⁾. Los factores reumatoides son autoanticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos situados en el fragmento Fc de las moléculas de inmunoglobulina G. Este dato es muy interesante, ya que algunos linfomas de glándulas salivares en pacientes con síndrome de Sjögren también usan segmentos de inmunoglobulinas con actividad de factor reumatoide. En los pacientes con síndrome de Sjögren se observa una proliferación monoclonal de linfocitos B en el 20 a 30% de los pacientes. Se ha propuesto que ésta proliferación podría progresar a linfoma por estimulación repetida de los linfocitos B por autoantígenos e interacciones CD40-CD40L proporcionadas por los linfocitos T CD4⁺. De este modo se inhibe su apoptosis y se favorece la aparición de alteraciones genéticas y cromosómicas que progresan desde la aparición

de un linfoma MALT hasta el desarrollo de un linfoma difuso de células grandes B agresivo⁽⁹³⁾.

AUTOINMUNIDAD EN LOS SUBTIPOS DE LINFOMA

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin es un linfoma de etiología desconocida, sin embargo, en un 20-50% de los casos está asociado con infección por virus de Epstein Barr. Aunque finalmente puede afectar todo el sistema linfoide del organismo, tiene un patrón localizado. Además, en muchos casos el patrón de extensión es predecible. El diagnóstico se establece por biopsia y requiere la revisión de un patólogo experto. La enfermedad de Hodgkin se clasifica en predominio linfocítico nodular y el linfoma de Hodgkin clásico que se divide en cuatro subtipos: rico en linfocitos, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfoide. El linfoma de Hodgkin clásico se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg y en la mayoría de los casos deriva de células B de centro germinal.

Recientemente se ha descrito que las células de Reed-Sternberg puedan ser el resultado de una reprogramación con des-diferenciación que recuerda a células progenitoras indiferenciadas^(95,96). Como se comentó anteriormente, se ha demostrado en ratones un fenómeno parecido cuando las células B inmaduras reconocen autoantígenos. En estas células B murinas se reexpresan los genes RAG en paralelo con un proceso de des-diferenciación (back differentiation) hacia estadios más primitivos como células pre-B o pro-B, reexpresando genes de estadios iniciales de diferenciación. Otro dato interesante es que tanto en las células del linfoma Hodgkin como en las células de Reed-Sternberg se han detectado mutaciones somáticas con rearrreglo de los genes de inmunoglobulinas, lo cual sugiere un origen de centro germinal o post-centro germinal. Una especulación interesante es que las células de Reed-Sternberg correspondan a linfocitos B autorreactivos que sufrieron un proceso de desdiferenciación, ya que estas células también se han detectado en pacientes con LES.

Además de este mecanismo, un aumento de linfocitos T reguladores Tr1 y CD4⁺Foxp3⁺^(97,98) puede contribuir tanto a la baja incidencia de autoinmunidad como a la inmunosupresión que presentan estos pacientes. Es interesante que el fallo de los linfocitos Tr1 puede conducir a inflamación o autoinmunidad, como en la esclerosis múltiple⁽⁹⁹⁾, pero un exceso de estas células puede evitar la autoinmunidad. Consistente con nuestros hallazgos es el hecho de que existen pocos casos de linfoma de Hodgkin y lupus eritematoso sistémico en grandes cohortes de pacientes.

Linfoma difuso de células grandes B

Este tipo de linfoma representa entre el 30-40% de los linfomas no Hodgkin. Este tumor es clínicamente agresivo y puede presentarse tanto en los ganglios linfáticos como en sitios extranodales. La localización extranodal puede afectar el tracto gastrointestinal, el hueso, la piel, el sistema nervioso central, el hígado y el bazo. Sin embargo, la presentación en médula ósea y/o sangre periférica es rara. La mayoría de los casos se generan de novo, aunque existen algunos casos que representan la transformación de un linfoma que previamente era de bajo grado como el linfoma folicular, los linfomas MALT, los linfomas de zona marginal y la leucemia linfocítica crónica. Los linfomas difusos de células B tienen un patrón de crecimiento difuso que oblitera la arquitectura normal de los ganglios o sitios extranodales. En la mayoría de los casos las células neoplásicas se asemejan a los centroblastos o inmunoblastos. Otros aspectos morfológicos que pueden aparecer son células multilobuladas, "Reed-Sternberg cell like" y/o anaplásicas. Los linfomas difusos de células grandes B expresan CD19, CD20, CD22, BSAP/PAX5 y CD79a, aunque ocasionalmente pueden perder alguno o varios de estos marcadores. El 30% de estos linfomas expresan CD10 y el 80% expresa Bcl-6. Bcl-2 es positivo aproximadamente en el 50% de los casos. Frecuentemente se detecta la expresión de IRF4/MUM1. Aproximadamente un tercio de los casos de linfoma difuso de célula grandes B expresa CD43, frecuentemente asociado a la pérdida de expresión de antígenos pan-B; esto obliga a realizar estudios adicionales, ya que ésta molécula puede ser expresada en tumores mieloides y de linfocitos T. En casos ocasionales, los linfomas difusos de células grandes B son CD5+, lo que representa un mal pronóstico. Estas células se generan de novo o pueden representar casos de transformación de leucemias linfocíticas crónicas (síndrome de Richter). Los linfomas difusos de células grandes B también pueden ser divididos en linfomas difusos de células grandes B de centro germinal (CD10+ Bcl-6+) o activados (IRF/MUM1).

En un estudio en el que se analizaron pacientes con lupus eritematoso sistémico y linfoma difuso de células grandes B se observó que el linfoma difuso de células grandes B de fenotipo activado (IRF4 positivo) fue más frecuente que el de centro germinal. Además, de esos 16 pacientes 7 presentaron estadio IV (43%). El hecho de que los linfomas de los pacientes con LES presenten IRF4 (marcador de linfocito B de memoria) y que tienen relativamente más linfocitos B de memoria CD19+CD27+ circulantes con múltiples mutaciones somáticas es consistente con el origen de centro germinal (Bcl-6, CD10+) y activado (IRF4) de estos linfomas. Se ha descrito que los genes VH4 se usan de forma preferente en células con cambio de isotipo y en células B involucradas en la formación de

anticuerpos anti-DNA y aglutininas frías. El uso frecuente de los genes VH4-34 mutados en los linfocitos B de memoria CD19+CD27+ de los pacientes con lupus sugiere que estas células responden a autoantígenos como el DNA. En resumen, la hipermutación somática, así como el cambio de isotipo en el centro germinal y post-centro germinal parecen ser los mecanismos implicados en la generación de linfoma difuso de células grandes B secundaria a estimulación por probables autoantígenos.

Linfoma folicular

El linfoma folicular se presenta generalmente como una enfermedad diseminada con una afectación frecuente de la médula ósea. El linfoma folicular se asocia inicialmente con una enfermedad de curso indolente; sin embargo, la transformación hacia un linfoma difuso de células grandes B ocurre en el 25 a 35% de los casos. En estos casos, los pacientes se deterioran clínicamente de forma rápida y mueren ya que el tumor es generalmente refractario al tratamiento. Los casos típicos de linfoma folicular se caracterizan predominantemente por un patrón folicular de crecimiento. Se piensa que las células neoplásicas centroblastos y centrocitos se originan de células B del centro germinal. Las células del linfoma folicular expresan CD19, CD20, CD22, BSAP/PAX-5, y CD79a. Usualmente expresan inmunoglobulina de superficie (IgM con o sin IgD, IgG o IgA); sin embargo, unos pocos casos pierden la expresión de su inmunoglobulina de superficie. Las células tumorales del linfoma folicular usualmente expresan antígenos asociados a los centros foliculares como el CD10 y el Bcl-6. En contraste con los linfomas del manto y los la LLC-B, estas células no expresan CD43. Cuando se detecta un patrón de crecimiento folicular, los folículos neoplásicos están asociados con una malla de células dendríticas foliculares CD21+. Las células tumorales expresan en general la proteína anti-apoptótica Bcl-2, lo cual contrasta con las células B normales que participan en el centro germinal, que normalmente silencian la expresión de Bcl-2. Esto distingue los folículos neoplásicos de los folículos reactivos. La expresión anormal de la proteína Bcl-2 es debida a la translocación IGH-Bcl-2.

El linfoma folicular frecuentemente debuta con estadios avanzado de enfermedad (20% estadio I-III) y afectación de la médula ósea en más de un 60%. En la literatura médica reciente no se ha asociado ninguna enfermedad autoinmune específica con el linfoma folicular.

Linfoma de la zona marginal esplénico

El linfoma de la zona marginal esplénico es una neoplasia rara que corresponde con menos del 1% de los linfomas. Este linfoma afecta al bazo, a los ganglios del hilio esplénico,

la médula ósea y la sangre periférica. La mayoría de los pacientes se presentan con esplenomegalia, y manifestaciones como trombopenia y anemia hemolítica autoinmune y/o linfocitos vellos en sangre periférica. En el bazo, las células neoplásicas afectan la tanto la pulpa blanca como la pulpa roja. Dentro de la pulpa blanca las células neoplásicas rodean o reemplazan los centros germinales, encarando la zona del manto e infiltrando la zona marginal. En la pulpa roja las células tumorales forman nódulos y bandas, e infiltran los sinusoides. Usualmente, en la sangre periférica las células neoplásicas circulantes tienen citoplasma relativamente abundante y proyecciones vellosas en un polo de la célula. El inmunofenotipo es positivo para CD19, CD20 y CD79a y generalmente expresan IgM e IgD, pero son negativas para CD10, CD5, CD23, Bcl-1 y Bcl-6. El linfoma marginal esplénico es CD43 negativo a diferencia de los linfomas de zona marginal nodal y extranodal. Un pequeño número de estos linfomas puede progresar a un linfoma de células grandes. Las alteraciones cromosómicas en el cromosoma 7 son las más frecuentes. Uno de los tratamientos de primera elección es la esplenectomía; sin embargo, este tratamiento altera la distribución de la enfermedad conduciendo a un incremento de la infiltración en la médula ósea y la presencia de infiltrados nodulares. En el 20% de los casos existen fenómenos de autoinmunidad y el 95% de los pacientes tiene afectación de la médula ósea. Algunos casos de linfoma de zona marginal esplénico se asocian a infecciones como la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Se han detectado linfomas esplénicos de zona marginal con genes VH mutados y no mutados.

En primer lugar, como se comentó anteriormente, en la zona marginal esplénica se producen fenómenos de tolerancia. Sin embargo, se ha demostrado que clonas autorreactivas migran desde la médula hacia el bazo. En segundo lugar, hay datos que demuestran cómo los linfocitos de la zona marginal transportan antígenos hacia las células dendríticas para estimular a los linfocitos B foliculares. La observación clínica de que la esplenectomía altera la distribución de la enfermedad favoreciendo la infiltración de la médula ósea, nos permite especular que los linfocitos vellosos malignos puedan estar transportando autoantígenos desde el bazo hacia la médula ósea o a ganglios regionales. Si bien este transporte de autoantígenos puede favorecer la autoinmunidad, también puede favorecer la tolerancia reteniendo autoantígenos en la médula ósea para favorecer la selección negativa de nuevos linfocitos B autorreactivos. Finalmente, el incremento en la frecuencia de fenómenos autoinmunes contra células sanguíneas como la anemia hemolítica autoinmune y la trombopenia autoinmune podría estar inducida por falta de tolerancia hacia antígenos propios

en la zona marginal esplénica o a respuestas independientes de linfocitos T iniciadas por linfocitos B autorreactivos. Otro factor importante es la hipocomplementemia, la cual podría asociarse con autoinmunidad por disminución de la retención de complejos inmunes en la médula para favorecer tolerancia central.

Linfomas MALT

Los linfomas MALT son linfomas de células B indolentes que comprenden el 7-8% de todos los linfomas y un 50% de los linfomas gástricos. Aunque frecuentemente se diagnostican en el estómago, los linfomas MALT también pueden presentarse en otros sitios como la órbita, las glándulas salivares y la piel. Muchos casos de linfoma MALT parecen estar asociados a procesos inflamatorios crónicos, como la infección por *Helicobacter pylori*, que está frecuentemente asociada al linfoma MALT gástrico, y la infección por *Chlamydia psittaci* en los linfomas MALT oculares. Además los pacientes con enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto también están asociados con un incremento en el riesgo de linfomas MALT. Con frecuencia, las células tumorales proceden de la zona marginal de folículos reactivos en los tejidos linfoides asociados a la mucosa (MALT) y se extienden hasta las áreas interfoliculares. En los tejidos epiteliales, las células tumorales pueden extenderse dentro del epitelio, formando lesiones linfoepiteliales, lo cual es característico pero no diagnóstico de los linfomas MALT. Inmunofenotípicamente, estos linfomas expresan IgM, IgA o IgG de membrana, pero generalmente no expresan IgD. En contraste con el linfoma esplénico de zona marginal, muchos casos de linfoma MALT son CD43⁺, e igualmente positivos para CD19, CD20 y CD79a. También pueden expresar CD21 y CD35. Como regla general, los linfomas MALT no expresan CD5, sin embargo, se han descrito algunos casos de linfoma MALT CD5⁺ con un curso agresivo y tendencia a la diseminación. Como otros tipos de linfomas de la zona marginal, en los linfomas MALT se observa frecuentemente la infiltración de la malla de células dendríticas foliculares por células tumorales Bcl-2 positivas pero CD10 y Bcl-6. Además, las lesiones linfoepiteliales características se acentúan con las tinciones para citoqueratinas y marcadores de linfomas B. Del mismo modo, en los linfomas MALT se detectan frecuentemente numerosas alteraciones cromosómicas como la trisomía 3 y la trisomía 18. Las translocaciones más frecuentes son API2-MALT, IGH-Bcl-10, IGH-MALT1 e IGH-FOXP1.

Entre los mecanismos más importantes en la generación de linfoma MALT se encuentran la estimulación persistente por antígenos (algunos de ellos autoantígenos) así como la cooperación de los linfocitos T. De nuevo, un error en

hipermutación somática parece ser la causante tanto de la generación de traslocaciones clonales autorreactivas como de translocaciones, al intentar aumentar la afinidad por antígenos bacterianos persistentes.

Linfoma del Manto

Generalmente, los pacientes con linfoma del manto son varones de edad avanzada que se presentan con enfermedad ganglionar. El sitio extranodal más frecuente es el tracto gastrointestinal, que representa aproximadamente el 30% de los casos. Además del tracto gastrointestinal, la médula ósea y el bazo también están frecuentemente afectados. Se postula que el origen celular de este linfoma son las células B CD5⁺ CD23⁻ no estimuladas de la zona interior del manto; sin embargo, el tipo celular preciso no ha sido definitivamente determinado. Las células neoplásicas son generalmente de pequeño o mediano tamaño con contornos nucleares irregulares y escasa cantidad de citoplasma. También se observan histiocitos epitelioides dispersos. Los linfomas del manto son positivos para marcadores pan-B como CD19, CD20, CD22, BSAP/PAX-5 y CD79a. Expresan una alta densidad de inmunoglobulina de membrana, usualmente IgM sola o co-expresando IgM e IgD. Las células neoplásicas son CD5⁺, una característica no observada en el linfoma folicular y presente solo en una pequeña fracción de linfomas de zona marginal. En contraste con la LLC, la cual también es CD5⁺, la mayoría de los casos del linfoma de la zona del manto no expresan CD23 pero expresan FMC-7. La mayoría de los linfomas del manto pierden la expresión de CD10 y Bcl-6 típicamente expresadas en los linfomas de centro germinal. Las células tumorales del linfoma del manto usualmente expresan CD43 y frecuentemente se asocian a la pérdida del CD21 o CD35 de la malla de células dendríticas foliculares. En contraste con otras neoplasias maduras con inmunoglobulinas de superficie, las cuales usualmente expresan una restricción de cadenas ligeras κ , las células del linfoma de manto expresan más frecuentemente la cadena ligera λ . El linfoma del manto sufre característicamente la traslocación IGH-Bcl-1 (CCND1), que es relativamente única de este tumor si exceptuamos la leucemia de células peludas y algunos casos de mieloma múltiple. Sin embargo, observaciones clínicas recientes están investigando la posibilidad de un subtipo de linfoma indolente que expresa esta translocación. La transformación histológica del linfoma de manto a linfomas de células grandes no ocurre.

Recientemente se ha descrito un caso de linfoma de Manto asociado con anemia hemolítica autoinmune⁽¹⁰⁰⁾. Es interesante el hecho que los linfomas de manto expresen casi siempre la cadena ligera λ , ya que esto implica que intentaron inicialmente rearrreglar las cadenas κ y se formaron

receptores aberrantes, no productivos o autorreactivos. Los análisis de mutaciones somáticas muestran que la mayoría de las células no están mutadas. Junto con el hecho de que frecuentemente se afectan los órganos linfoides centrales en la tolerancia como son la médula ósea, esto sugiere que la translocación IGH-Bcl-1 se generó ya sea durante la recombinación VDJ (médula ósea) o durante la edición de receptor (médula ósea y bazo). Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de la edición de receptor en el mantenimiento de la tolerancia, y surgen como un nuevo mecanismo capaz de generar translocaciones⁽¹⁰¹⁾.

Linfoma T periférico

El linfoma T periférico comprende del 60 al 70% de los linfomas T y del 5 al 7% de todos los linfomas no Hodgkin. Los linfomas T periféricos usualmente afectan a los adultos de mediana edad. El 27% de los pacientes se presentan con estadio I o IIIE, 12% estadio III y 61% estadio IV. Generalmente, los pacientes con linfoma de células T tienen marcadores de mal pronóstico y síntomas B. Estos linfomas presentan los antígenos asociados con células T como el CD3, CD5 y CD7, aunque se expresan de manera variable. Sin embargo, alguno de los antígenos de células T maduras usualmente se ha perdido (CD5 o CD7). Los linfomas T CD4⁺ son más comunes que los que expresan CD8. El 90% de los pacientes tienen clonalidad en los genes rearrreglados del TCR. Alteraciones en genes como P53, K-Ras, C-kit y β caderina se encuentran en los linfomas T periféricos.

Linfoma T angioinmunoblástico

Este es un linfoma de difícil diagnóstico. Se ha observado proliferación oligoclonal de linfocitos B y T, y se cree que es un desorden autoinmune. Las células tumorales expresan CD4 y en ocasiones CD8. Las zonas ocupadas por la lesión presentan una importante proliferación de vénulas postcapilares ramificadas, y alrededor es posible observar una red perivascular de células dendríticas CD21⁺CD23⁺. En el linfoma T angioinmunoblástico también se observa una respuesta de célula B intensa, que en el 10% de casos es de carácter clonal. Afecta a individuos adultos mayores y se presenta con linfadenopatías generalizadas (79%) y hepatoesplenomegalia (70%). La mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados (estadios III y IV). La característica más relevante de la entidad es el contexto clínico en el que se presenta: exantema cutáneo (40%), prurito (50%), fiebre (70%), pérdida de peso y alteraciones analíticas como hipergammaglobulinemia policlonal (70%) o anemia hemolítica Coombs positiva. Pueden detectarse crioprecipitados, anticuerpos anti-músculo liso y células basófilas circulantes. Este linfoma también tiene una inmunodeficiencia asociada.

La sintomatología clínica que se asocia con esta entidad es debida a los fenómenos inmunológicos que acompañan a la proliferación tumoral.

CONCLUSIONES

Los mecanismos que generan diversidad en el repertorio inmunológico son los mismos implicados en el desarrollo de autoinmunidad y síndromes linfoproliferativos. Los mecanismos de recombinación VDJ, edición de receptor, hipermutación somática y cambio de isotipo son los principales encargados de mantener la diversidad para la defensa contra microorganismos y evitar la autoinmunidad, pero errores en estos mecanismos causan linfomas, inmunodeficiencia o manifestaciones autoinmunes.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Ricardo García-Muñoz
 Hospital San Pedro
 C/ Piqueras, 98
 26006 Logroño. La Rioja (España)
 Phone: +34 941 298000
 E-mail: rgmunoz@riojasalud.es

REFERENCIAS

1. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:37-49.
2. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:108-117.
3. Medzhitov R, Janeway CA. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 2002; 296:298-300.
4. Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self. *Science* 2002; 296:301-305.
5. Wallport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1058-1066.
6. Wallport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1140-1144.
7. Aydar Y, Sukumar S, Szakal AK, Tew JG. The influence of immune complex-bearing follicular dendritic cells on the IgM response, Ig class switching, and production of high affinity IgG. *J Immunol* 2005; 174:5358-66.
8. Cinamon G, Zachariah MA, Lam OM, Foss FW Jr, Cyster JG. Follicular shuttling of marginal zone B cells facilitates antigen transport. *Nat Immunol* 2008; 9:54-62.
9. Kraal G. Antigens take the shuttle. *Nat Immunol* 2008; 9:11-12.
10. MacLennan IC. Germinal centres. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:117-139.
11. Liu CC, Young LH, Young JD. Lymphocyte-mediated cytolysis and disease. *N Engl J Med* 1996; 335:1651-1659.
12. Diamond B, Grimaldi C. B cells. In: Ruddy S, Harrys ED Jr. Sledge CB, Budd RC, Sargent JS, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. 2001. p 131-150.
13. Dorshkind K, Rawlings DJ. B cell development. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th ed. 2005. p 119-134.
14. Tarlinton D. B-cell memory: are subsets necessary? *Nat Rev Immunol* 2006; 6:785-790.
15. Matthias P, Rolink AG. Transcriptional networks in developing and mature B cells. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:497-508.
16. Chiu A, Chadburn A. Pathology of B-cell non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma. *Cancer Treat Res* 2006; 131:1-48.
17. Feig C, Peter ME. How apoptosis got the immune system in shape. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37:S61-70.
18. Zow W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 295-307.
19. Kemper C, Chan AC, Green JM, Brett KA, Murphy KM, Atkinson JP. Activation of human CD4+ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype. *Nature* 2003; 421:388-392.
20. Levings MK, Gregori S, Tresoldi E, Cazzaniga S, Bonini C, Roncarolo MG. Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25+CD4+ Tr cells. *Blood* 2005; 105:1162-1169.
21. Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C, Narula S, Levings MK. Type 1 T regulatory cells. *Immunol Rev* 2001; 182:68-79.
22. von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol* 2005; 6:338-344.
23. Cobbold S, Waldmann H. Infectious tolerance. *Curr Opin Immunol* 1998; 10:518-524.
24. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol* 2008; 9:239-244.
25. Boehm T, Bleul CC. The evolutionary history of lymphoid organs. *Nat Immunol* 2007; 8:131-135.
26. Fuxa M, Skok JA. Transcriptional regulation in early B cell development. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:129-136.
27. Cedar H, Bergman Y. Choreography of Ig allelic exclusion. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:1-10.
28. Budd RC, Fortner KA. T cells. In: Ruddy S, Harrys ED Jr. Sledge CB, Budd RC, Sargent JS, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. 2001. p 113-129.
29. Clayberger C, Krensky AM. T-cell and NK-cell immunity. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th ed. 2004. p 135-147.
30. Hystad ME, Myklebust JH, Bø TH, Sivertsen EA, Rian E, Forfang L, et al. Characterization of early stages of human B cell development by gene expression profiling. *J Immunol* 2007; 179:3662-3671.
31. Shlomchik MJ. Sites and stages of autoreactive B cell activation and regulation. *Immunity* 2008; 28:18-28.
32. Schram BR, Tze LE, Ramsey LB, Liu J, Najera L, Vegoe AL, et al. B cell receptor basal signaling regulates antigen-induced Ig light chain rearrangements. *J Immunol* 2008; 180:4728-4741.
33. Allman D, Pillai S. Peripherical B cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:1-9.
34. Hillion S, Saraux A, Youinou P, Jamin C. Expression of RAGs in peripheral B cells outside germinal centers is associated with the expression of CD5. *J Immunol* 2005; 174:5553-5561.

35. Yurasov S, Nussenzweig MC. Regulation of autoreactive antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:421-426.
36. Weller S, Braun MC, Tan BK, Rosenwald A, Cordier C, Conley ME, et al. Human blood IgM "memory" B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire. *Blood* 2004; 104:3647-3654.
37. Tangye SG, Good KL. Human IgM+CD27+ B cells: memory B cells or "memory" B cells? *J Immunol* 2007; 179:13-19.
38. Timens W, Boes A, Poppema S. Human marginal zone B cell are not an activated B cell subset: strong expression of CD21 as a putative mediator for rapid B cell activation. *Eur J Immunol* 1989; 19:2163-2166.
39. Wen L, Brill-Dashoff J, Shinton SA, Asano M, Hardy RR, Hayakawa K. Evidence of marginal-zone B cell-positive selection in spleen. *Immunity* 2005; 23:297-308.
40. Lopes-Carvalho T, Foote J, Kearney JF. Marginal zone B cells in lymphocyte activation and regulation. *Curr Opin Immunol* 2005; 17:244-250.
41. Carroll MC. The complement system in B cell regulation. *Mol Immunol* 2004; 41:141-146.
42. Julien S, Soulas P, Garaud JC, Martin T, Pasquali JL. B cell positive selection by soluble self-antigen. *J Immunol* 2002; 169:4198-4204.
43. Kohler H, Bayry J, Nicoletti A, Kaveri SV. Natural autoantibodies as tools to predict the outcome of immune response? *Scand J Immunol* 2003; 58:285-289.
44. Ferguson AR, Youd ME, Corley RB. Marginal zone B cells transport and deposit IgM-containing immune complexes onto follicular dendritic cells. *Int Immunol* 2004; 16:1411-1422.
45. Cinamon G, Zachariah MA, Lam OM, Foss FW Jr, Cyster JG. Follicular shuttling of marginal zone B cells facilitates antigen transport. *Nat Immunol* 2008; 9:54-62.
46. Kraal G. Antigens take the shuttle. *Nat Immunol* 2008; 9:11-12.
47. Shimizu I, Kawahara T, Haspot F, Bardwell PD, Carroll MC, Sykes M. B-cell extrinsic CR1/CR2 promotes natural antibody production and tolerance induction of anti- α GAL-producing B-1 cells. *Blood* 2007; 109:1773-1781.
48. Tripodo C, Porcasi R, Guarnotta C, Ingraio S, Campisi V, Florena AM, Franco V. C1q production by bone marrow stromal cells. *Scand J Immunol* 2007; 65:308-309.
49. Kline G, Barrington R, Mandle R, Carroll MC. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th ed. 2004. p 720-735.
50. Sapozhnikov A, Pewzner-Jung Y, Kalchenko V, Krauthgamer R, Shachar I, Jung S. Perivascular clusters of dendritic cells provide critical survival signals to B cells in bone marrow niches. *Nat Immunol* 2008; 9:388-395.
51. Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Thomas S, Nussenzweig MC, Wardemann H. A checkpoint for autoreactivity in human IgM+ memory B cell development. *J Exp Med* 2006; 203:393-400.
52. Vela JL, Ait-Azzouzene D, Duong BH, Ota T, Nemazee D. Rearrangement of mouse immunoglobulin kappa deleting element recombining sequence promotes immune tolerance and lambda B cell production. *Immunity* 2008; 28:161-170.
53. Nemazee D. Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:728-740.
54. Julien S, Soulas P, Garaud JC, Martin T, Pasquali JL. B cell positive selection by soluble self-antigen. *J Immunol* 2002; 169:4198-4204.
55. Dingjan GM, Middendorp S, Dahlenborg K, Maas A, Grosveld F, Hendriks RW. Bruton's tyrosine kinase regulates the activation of gene rearrangements at the lambda light chain locus in precursor B cells in the mouse. *J Exp Med* 2001; 193:1169-1178.
56. Cappione A 3rd, Anolik JH, Pugh-Bernard A, Barnard J, Dutcher P, Silverman G, Sanz I. Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2005; 115:3205-3216.
57. Li Y, Li H, Weigert M. Autoreactive B cells in the marginal zone that express dual receptors. *J Exp Med* 2002; 195:181-188.
58. Heltemes-Harris L, Liu X, Manser T. Progressive surface B cell antigen receptor down-regulation accompanies efficient development of antinuclear antigen B cells to mature, follicular phenotype. *J Immunol* 2004; 172:823-833.
59. Morris SC, Moroldo M, Giannini EH, Orekhova T, Finkelman FD. In vivo survival of autoreactive B cells: characterization of long-lived B cells. *J Immunol* 2000; 164:3035-3046.
60. Tiller T, Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Nussenzweig MC, Wardemann H. Autoreactivity in human IgG+ memory B cells. *Immunity* 2007; 26:205-213.
61. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008; 111:4029-4038.
62. Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev* 2008; 22:261-281.
63. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006; 107:3034-3044.
64. Ramos-Casals M, De Vita S, Tzioufas AG. Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev* 2005; 4:8-15.
65. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science*. 2003; 301:1374-1377.
66. Hillion S, Youinou P, Jamin C. Peripheral expression of RAG in human B lymphocytes in normal and pathological conditions is dependent on interleukin-6. *Autoimmun Rev* 2007; 6:415-420.
67. Girschick HJ, Grammer AC, Nanki T, Vazquez E, Lipsky PE. Expression of recombination activating genes 1 and 2 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1255-1263.
68. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2000; 165:5970-5979.
69. Amano H, Amano E, Moll T, Marinkovic D, Ibnou-Zekri N, Martínez-Soria E, et al. The Yaa mutation promoting murine lupus causes defective development of marginal zone B cells. *J Immunol* 2003; 170:2293-2301.
70. Atencio S, Amano H, Izui S, Kotzin BL. Separation of the New Zealand Black genetic contribution to lupus from New Zealand Black determined expansions of marginal zone B and B1a cells. *J Immunol* 2004; 172:4159-4166.
71. García-Muñoz R, Panizo E, Rodríguez-Otero P, Mugueta-Uriaque MC, Rifón J, Llorente L, Panizo C. Systemic Lupus Erythematosus and Franklin's disease: when somatic mutation mechanism makes a mistake. *Rheumatology* 2008; 47:1105-1106.

72. Meffre E, Davis E, Schiff C, Cunningham-Rundles C, Ivashkiv LB, Staudt LM, et al. Circulating human B cells that express surrogate light chains and edited receptors. *Nat Immunol* 2000; 1:207-213.
73. Pisa EK, Pisa P, Kang HI, Fox RI. High frequency of t(14;18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjögren's syndrome patients. *J Exp Med* 1991; 174:1245-1250.
74. De Vita S, Ferraccioli G, De Re V, Dolcetti R, Carbone A, Bartoli E, Boiocchi M. The polymerase chain reaction detects B cell clonalities in patients with Sjögren's syndrome and suspected malignant lymphoma. *J Rheumatol* 1994; 21:1497-1501.
75. Küppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999; 341:1520-1529.
76. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:251-262.
77. Cotter F, Price C, Zucca E, Young BD. Direct sequence analysis of the 14q+ and 18q- chromosome junctions in follicular lymphoma. *Blood* 1990; 76:131-135.
78. Jäger U, Böcskőr S, Le T, Mitterbauer G, Bolz I, Chott A, et al. Follicular lymphomas' BCL-2/IgH junctions contain templated nucleotide insertions: novel insights into the mechanism of t(14;18) translocation. *Blood* 2000; 95:3520-3529.
79. Roulland S, Navarro JM, Grenot P, Milili M, Agopian J, Montpellier B, et al. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals: a novel intermediate step in early lymphomagenesis. *J Exp Med* 2006; 203:2425-2431.
80. Staudt LM. A closer look at follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2007; 356:741-742.
81. Küppers R, Dalla-Favera R. Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. *Oncogene* 2001; 20:5580-5594.
82. Willis TG, Dyer MJ. The role of immunoglobulin translocation in the pathogenesis of B cell malignancies. *Blood* 2000; 96:808-822.
83. Stamatopoulos K, Belessi C, Papadaki T, Stavroyianni N, Hadzidimitriou A, Kosmas C, et al. Somatic hypermutation patterns in germinal center B cell malignancies. *Hematology* 2003; 8:319-328.
84. Thelander EF, Rosenquist R. Molecular genetic characterization reveals new subsets of mantle. *Leuk Lymph* 2008; 4:1042-1049.
85. Kilo MN, Dorfman DM. The utility of flow cytometric immunophenotypic analysis in the distinction of small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia from mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:451-457.
86. Walsh SH, Thorsélius M, Johnson A, Söderberg O, Jerkeman M, Björck E, et al. Mutated VH genes and preferential VH3-21 use define new subsets of mantle cell lymphoma. *Blood* 2003; 101:4047-4054.
87. Schram BR, Tze LE, Ramsey LB, Liu J, Najera L, Vegoe AL, et al. B cell receptor basal signalling regulates antigen-induced Ig light chain rearrangements. *J Immunol* 2008; 180:4728-4741.
88. Goossens T, Klein U, Küppers R. Frequent occurrence of deletions and duplication during somatic hypermutation: implications for oncogene translocations and heavy chain disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 95:2463-2468.
89. Löftröm B, Backlin C, Sundtröm C, Ekblom A, Lundberg IE. A closer look at non Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish Systemic Lupus Erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1627-1632.
90. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, Traverse-Glehen A, Salles G, Berger F, Coiffier B. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol* 2003; 4:95-103.
91. Oscier D, Owen R, Jonson S. Splenic marginal zone Lymphoma. *Blood Rev* 2005; 19:39-51.
92. Franco V, Florena AM, Iannito E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003; 101:2464-2472.
93. Masaka Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimm Rev* 2004; 3:175-182.
94. King JK, Costenbader KH. Characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Clin Rheumatol* 2007; 26:1491-1494.
95. Mathas S. The pathogenesis of Classical Hodgkin lymphoma: a model for B-cell plasticity. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007; 21:787-804.
96. Thomas R, Re D, Wolf J, Diehl V. Part 1: Hodgkin's lymphoma-molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004; 5:11-18.
97. Marshall NA, Christie LE, Munro LR, Culligan DJ, Johnston PW, Barker RN, Vickers MA. Immunosuppressive regulatory T cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103:1755-1762.
98. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martinez A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood* 2006; 108:2957-2964.
99. Martinez-Forero I, Garcia-Munoz R, Martinez-Pasamar S, Inoges S, Lopez-Diaz de Cerio A, et al. IL-10 suppressor activity and ex vivo Tr1 cell function are impaired in multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2008; 38:576-586.
100. Eve HE, Rule SA. Autoimmune haemolytic anaemia associated with mantle cell lymphoma. *Int J Hematol* 2010;91:322-5.
101. García-Muñoz R, Panizo C, Bendandi M, Llorente L. Autoimmunity and lymphoma: is mantle cell lymphoma a mistake of the receptor editing mechanism? *Leuk Res* 2009;33:1437-1439.