

ORIGEN Y DESARROLLO DE LINFOCITOS B1

UNA POBLACIÓN CELULAR INVOLUCRADA EN DEFENSA Y AUTOINMUNIDAD

MARIA C. MERINO, ADRIANA GRUPPI

Departamento de Bioquímica Clínica-CIBICI. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba

Resumen Las células B1, responsables de la producción de IgM sérica en ausencia de aparente estimulación antigénica, son linfocitos B maduros con ubicación anatómica y características fenotípicas y funcionales particulares. Los linfocitos B1 se ubican mayoritariamente en cavidad peritoneal y pleural, presentan características de células activadas y son de mayor tamaño y complejidad citoplasmática que las células B convencionales. Mientras que estos últimos deben diferenciarse a células plasmáticas para poder secretar inmunoglobulinas, los linfocitos B1 liberan espontáneamente anticuerpos al medio extracelular operando bajo un programa de diferenciación particular. Los anticuerpos producidos por los linfocitos B1 tendrían un rol protector, ya que están implicados en la remoción de células envejecidas y apoptóticas, en mecanismos de inmunomodulación y en resistencia a infecciones, sin embargo su participación en procesos autoinmunes también ha sido sugerida. Muchos estudios han aportado información sobre el origen, desarrollo y diferenciación de los linfocitos B1, los cuales son analizados en esta revisión.

Palabras claves: linfocitos B1, anticuerpos naturales, cavidad peritoneal

Abstract *Origin and development of B1 lymphocytes. A cell population involved in defence and autoimmunity.* B1 lymphocytes are an anatomically, phenotypically, and functionally distinct subset of B cells producing the bulk of natural serum IgM in the absence of any apparent stimulation by specific antigens. These cells are a dominant population of B cells in peritoneal and pleural cavities and they have characteristics of activated cells and higher cell size and cytoplasmic complexity than conventional B cells. B1 cells spontaneously secrete antibodies and operate under a differentiation program that is unique and differs from the paradigm associated with Ig-secreting B-2 cells. The antibodies produced by B1 cells may participate in a variety of physiological activities since they are involved in immune regulation, clearance of senescent and apoptotic cells and resistance to infection. However, it has been suggested that they are also involved in autoimmunity. Many advances have been made to describe the origin, development and differentiation of B1 cells, which will be examined here.

Key words: B1 lymphocytes, natural antibodies, peritoneal cavity

Entre las moléculas efectoras del sistema inmune los anticuerpos son, sin lugar a dudas, cruciales para el control de infecciones, especialmente para aquellas producidas por microorganismos extracelulares o en los que su ciclo de vida transcurre con una etapa extracelular. Claras evidencias de esto se encontraron en la naturaleza cuando se informó que niños que tenían dificultades para producir inmunoglobulinas eran muy susceptibles a las infecciones, las cuales frecuentemente resultaban fatales^{1,2}. Sin embargo, los anticuerpos no siempre tienen un papel protector ya que pueden ser responsables de

daño tisular en procesos autoinmunes^{3,4}, y mediadores de procesos alérgicos⁵.

Los anticuerpos son secretados por células plasmáticas, las cuales corresponden al estadio de diferenciación terminal de los linfocitos B⁶. Existen diferentes poblaciones de linfocitos B maduros con capacidad para producir anticuerpos: 1) linfocitos B convencionales también conocidos como linfocitos B foliculares o linfocitos B2 o linfocitos B0, 2) linfocitos B de zona marginal esplénica, y 3) linfocitos B1⁷.

Durante el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa se producen anticuerpos efectoras de alta afinidad específicos para el patógeno o el inmunógeno, resultado de la interacción entre las células B y las células T cooperadoras⁸. Esta respuesta precisa pero lenta, denominada Timo dependiente o T-dependiente, involucra generalmente a las células B2⁹. Sin embargo, anticuerpos ya presentes en el suero, denominados anticuerpos na-

Recibido: 29-VIII-2005

Aceptado: 26-XII-2005

Dirección postal: Dra. Adriana Gruppi, Departamento de Bioquímica Clínica-CIBICI. Facultad de Ciencias Químicas, Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba. Argentina.
Fax: (54-0351) 4333048 e-mail: agruppi@mail.fcq.unc.edu.ar

turales, que contribuyen a la primera línea de defensa contra los agentes infecciosos extracelulares, son producidos de manera T independiente por los linfocitos B1 y los linfocitos B de zona marginal. Estos anticuerpos naturales, que representan la única protección frente a bacterias encapsuladas, son aportados mayoritariamente por los linfocitos B1 ya que estas células son numéricamente superiores a los linfocitos B de zona marginal⁸.

Características de las células B1

Las células B1, responsables de la producción de IgM sérica, constituyen una población de linfocitos B con ubicación anatómica y características fenotípicas y funcionales particulares¹⁰. Los linfocitos B1 se ubican mayoritariamente en cavidad peritoneal y pleural¹¹ y presentan el fenotipo B220^{low}IgM^{hi}CD23^{low}/CD43⁺IgD^{low}. Estas células presentan características de células activadas y son de mayor tamaño y complejidad citoplasmática que las células B2^{12,13} (Fig. 1).

Dentro de las células B1 se distinguen dos subpoblaciones: la de los linfocitos B1a que expresan el marcador pan-T, CD5, y aquella que no lo expresa correspondiente a los linfocitos B1b. Sin embargo, los linfocitos B1a y B1b son similares en cuanto a la expresión de los otros marcadores de la superficie celular^{14,15}. Los linfocitos B1a son numéricamente superiores a los B1b y es por ello que la mayoría de la información disponible sobre los linfocitos B1 se refiere a la población B1a. En esta revisión, se aclarará específicamente, cuando se disponga de la información, de que tipo de linfocitos B1 se trata.

En el ratón adulto, los linfocitos B1 están restringidos a cavidad peritoneal aunque existe una pequeña proporción de estas células en bazo¹¹. Los linfocitos B1 de cavidad peritoneal expresan, en forma constitutiva, el factor de transcripción STAT-3 fosforilado (*signal transducer and activator of transcription*), mientras que las células B2 y B1 de bazo sólo lo expresan cuando se activan. Por lo tanto, la expresión de STAT-3 fosforilado en la población de células B1 depende de la localización anatómica de las mismas¹⁶.

Las células B1 de bazo, en ratones, comparten ciertas características fenotípicas con las células B1 de peritoneo, pero son más parecidas a las células B2 esplénicas en cuanto a la expresión de STAT-3, CREB, y PU.1, y también en las señales requeridas para progresar en el ciclo celular¹⁶.

Uno de los aspectos más relevantes de las células B1 peritoneales murinas es quizás su capacidad de autorrenovación, ya que producen y liberan IL-10, factor autócrino que media la proliferación y supervivencia de las mismas^{17,18} (Fig. 1).

Además de las diferencias fenotípicas y morfológicas, se ha descrito una respuesta diferencial de las células

B1 y B2 murinas a estímulos externos¹⁹. Cuando las células B2 son estimuladas vía su receptor antigénico (BCR) con anti-inmunoglobulina se activa el metabolismo del fosfatidilinositol, el cual lleva a la producción de segundos mensajeros que dan lugar a un incremento de calcio intracelular y a la translocación de la protein Kinasa C²⁰, lo que conduce a la proliferación celular. Adicionalmente, se ha informado que las células B2 de bazo son estimuladas a entrar a la fase S del ciclo celular por la combinación de Ionóforos de calcio y ésteres de forbol como acetato de forbol miristato (PMA)^{21,22}. A diferencia de lo que ocurre con las células B2, las células B1 son capaces de entrar en la fase S por la estimulación con ésteres de forbol solamente²³. La respuesta exacerbada de los linfocitos B1 a la estimulación con éster de forbol se ve reflejada en la rápida inducción de la expresión de ciclina D2 y en el ensamblaje de ciclina D2 activa y complejos de ciclina D3 con cdk4/6^{24,25}. PMA es suficiente para inducir la síntesis y el ensamblaje de los complejos ciclina D3-cdk 4 tanto en linfocitos B1 como B2; sin embargo, PMA es capaz de activar los complejos ciclina D3-cdk 4 sólo en linfocitos B1²⁵.

Las células B1 fallan en entrar al ciclo celular en respuesta a la estimulación con anti-inmunoglobulina²⁶. Esta característica podría estar relacionada con una activación insuficiente de la fosfolipasa C y/o a la modulación de la señal de transducción por la fosfatasa SHP-1 asociada a CD5²⁷⁻²⁹. Además, se ha informado que la anti-inmunoglobulina inhibe la estimulación de las células B1 peritoneales inducida por PMA²⁶.

Origen de los linfocitos B1: análisis comparativo con los linfocitos B2

La progresión en el desarrollo de las células B se caracteriza por la expresión de marcadores específicos de cada estadio celular y por el rearrreglo de los genes que codifican para las cadenas livianas y pesadas de las inmunoglobulinas³⁰⁻³³. La asociación de las cadenas livianas y pesadas lleva a la expresión de inmunoglobulinas en la superficie de la célula, la cual forma un complejo con las cadenas Ig alfa/Ig beta dando origen al BCR.

Los linfocitos B convencionales se desarrollan, en forma continua, a partir de progenitores pluripotentes presentes en médula ósea y culminan con su maduración en bazo. En ratones se ha descrito que los LiB inmaduros que abandonan la médula ósea ingresan al bazo, donde se denominan LiB transitorios (T) T1 y allí se diferencian a otro estadio inmaduro conocido como T2, el cual finalmente da origen a los LiB2 maduros (IgM^{int}IgD^{hi}CD21^{int}CD23^{hi}) y probablemente a los LiB de zona marginal (ZM) (IgM^{hi}IgD^{lo}CD21^{hi}CD23^{low})^{34,35}. Durante este proceso de maduración ocurren eventos de selección donde muchas de estas células mueren. Los LiB inmaduros sobrevivientes

Características	Linfocitos B1 	Linfocitos B2 
Ubicación	Principalmente en cavidades peritoneal y pleural	Bazo, nódulos linfáticos, sangre periférica, médula ósea
Marcadores de superficie	B220 ^{ow} IgM ^{hi} IgD ^{ow} CD23 ^{low/c} CD5 ⁺ CD43 ⁻ Mac-1 ⁺	B220 ^{hi} IgM ^{int} IgD ^{hi} CD21 ^{int} CD23 ^{hi}
Expresión constitutiva de Stat-3p	Sí	No
Capacidad de autorrenovación	Sí	No
Producción espontánea de inmunoglobulinas	Sí	No
Incremento de Blimp-1 y XBP-1 cuando se diferencian a células secretantes de anticuerpos	No	Sí

Fig. 1.- Características diferenciales entre los linfocitos B1 y B2.

pasan a través de la zona de LiT y se ubican en los folículos primarios donde maduran a LiB2, adquiriendo la capacidad para recircular a médula ósea y nódulos linfáticos. Otra pequeña fracción de los LiB sobrevivientes migra a zona marginal dando lugar a los LiB de ZM³⁶ (Fig. 2).

A pesar que el desarrollo de los linfocitos B convencionales es conocido en detalle, el origen y desarrollo de los linfocitos B1 es controvertido³⁷. Entre la primera y tercera semana después del nacimiento, se detectan células B1 en bazo de ratones, alcanzando el máximo nivel en el día 9 post-nacimiento. Entre el día 7 y 8 después del nacimiento hay un influjo de linfocitos B a la cavidad peritoneal y en el día 8 las células que se detectan son del fenotipo B1, que no expresan Mac-1. Este último comienza a expresarse en los linfocitos B1 a las 3 semanas después del nacimiento³⁸.

Originalmente se propuso que las células B1 y B2 derivan de precursores distintos y que por lo tanto representan productos finales de dos linajes diferentes. Estos datos se obtuvieron a partir de experimentos de transferencia de células, en los cuales células de hígado fetal reconstituyeron ambos compartimientos (B1 y B2) en animales que habían sido previamente irradiados. Mientras que en los animales a los que se les transfirió células de médula ósea reconstituyeron solamente la población de células B2^{14,15, 39}. Apoyando la idea de que los linfocitos B1 provienen de un linaje único, se determinó

que el omentum y el mesodermo paraórtico de fetos contienen precursores de células B1 exclusivamente. En base a estos antecedentes, el linaje B1 parece ser exclusivamente de origen fetal, y el hecho de que las células B1 persistan a lo largo de la vida tendría que ver más con su capacidad de autorrenovación que con una generación permanente^{15, 40, 41} (Fig. 2).

También se ha propuesto un modelo de diferenciación inducida, en el cual se propone que las células B1 son consecuencia de la activación de linfocitos B convencionales con antígenos T-independientes tipo 2 o por una señalización particular vía BCR. En este modelo se sugiere que la naturaleza y la calidad de las señales dadas a través del BCR determinan la diferenciación a células B1. Sin embargo, no se sabe si estas consideraciones se puedan aplicar igualmente a todas las células B1 ya que, como mencionamos anteriormente, existen evidencias que indican que las células B1 esplénicas y peritoneales se comportan de manera diferente. En el modelo de diferenciación inducida, se propone que el estímulo a través del BCR es percibido de manera diferente por los precursores destinados a convertirse en células B1 peritoneales, que por aquellos destinados a convertirse en linfocitos B1 esplénicos, y que depende en mayor o menor medida de la presencia de varios factores nucleares que influyen en la transcripción y en la respuesta a las señales dadas a través del BCR¹⁹.

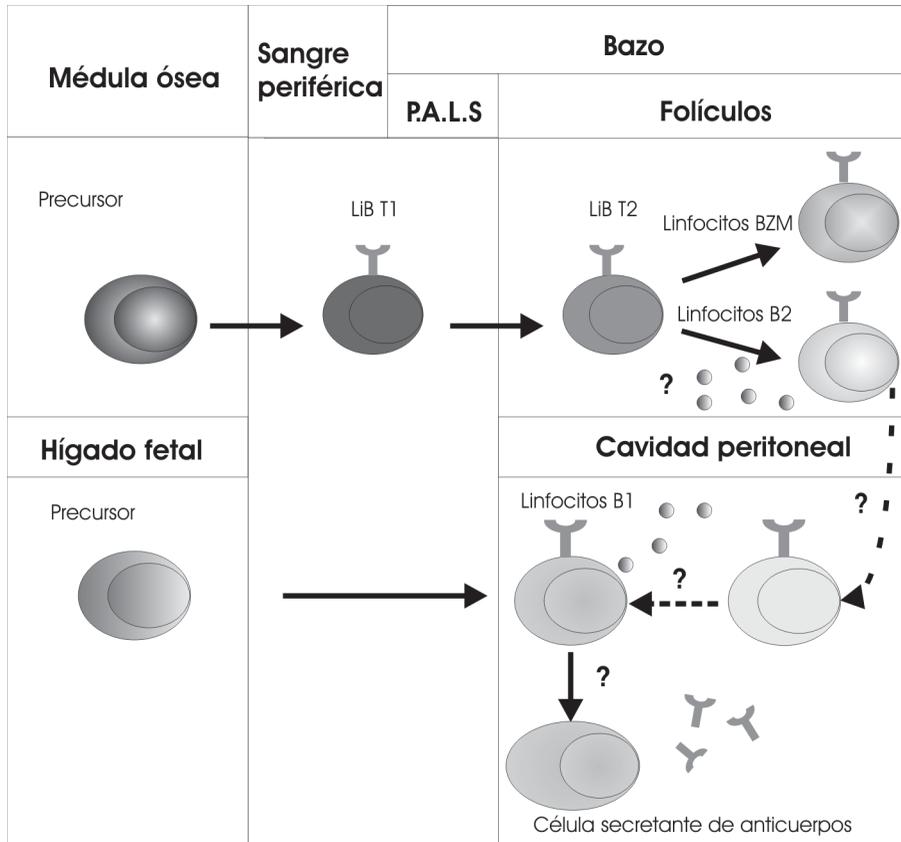


Fig. 2.— Origen de las distintas subpoblaciones de linfocitos B maduros. Las células B2 al igual que las células B de zona marginal se desarrollan a partir de precursores de médula ósea. Las células B inmaduras migran al bazo donde se convierten en células T1, que luego se diferencian a células T2, y finalmente a células B2 maduras. A su vez las células T2 darían origen a las células B de zona marginal. Por otra parte, los linfocitos B1 de peritoneo se originarían a partir de precursores localizados en hígado fetal, pero también podrían ser originados a partir de células B2. El bazo juega un papel muy importante en el mantenimiento y desarrollo de las células B1 peritoneales; lo cual sugiere que el microambiente de este órgano o factores solubles secretados por el mismo sean necesarios para la maduración de las mismas.

Con respecto a las células B1a, se han identificado precursores de las mismas en bazo⁴²⁻⁴⁴, el cual ofrecería un microambiente especializado para el desarrollo de estas células, y en el adulto funcionaría como reservorio de precursores de células B1a que provinieron de hígado fetal⁴⁵. Para determinar el papel del bazo en el desarrollo de células B1, el grupo de Carsetti realizó estudios en ratones *Hox 11-null*, los cuales presentan una asplenia congénita⁴⁵. Utilizando estos animales, demostraron que el bazo es indispensable para la generación y mantenimiento de células B1a ya que tanto los ratones con asplenia congénita como ratones esplenectomizados tienen un número reducido de células B1a y una falla en la respuesta inmune mediada por IgM frente a polisacáridos bacterianos⁴⁵. Además, y para determinar si la ausencia de bazo por sí sola y/o la falta de células B1a eran las responsables de la falla en la respuesta inmune a los polisacáridos, realizaron expe-

perimentos con ratones *Rag 2-/-* que carecen de linfocitos B1a pero que poseen bazo. Observaron que tanto en ratones esplenectomizados, como en ratones *Hox11-null* y en los *Rag2-/-* reconstituidos con médula ósea, había una correlación directa entre la falta de respuesta inmune a polisacáridos del *Streptococcus* y la ausencia de células B1a⁴⁵ (Fig. 2).

Recientemente, se ha demostrado que NFATc1 es fundamental para el desarrollo de las células B1a tanto en bazo como en peritoneo¹⁰. NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) se identificó originalmente como un factor de transcripción inducible por Ca^{2+} , necesario para la expresión de IL-2 en células T⁴⁶. Las proteínas de esta familia, NFATc1, NFATc2, y NFATc3 se expresan en células B^{47,48} y son activadas por entrecruzamiento del BCR o través de CD40⁴⁹⁻⁵¹ y se ha informado que la expresión de CD5 en las células B1a requiere de una secuencia *enhancer* que depende de NFAT⁵².

¿Por qué los linfocitos B1 son retenidos en la cavidad peritoneal?

Fenotípicamente, los linfocitos B1 presentes en la cavidad peritoneal no son muy diferentes de los linfocitos B1 esplénicos, por lo tanto una expresión diferencial de moléculas de superficie no explica el porqué esta población de linfocitos B1 se ubica en peritoneo. La IL-10, citoquina que es secretada por los propios linfocitos B1 peritoneales, participa en la retención de los mismos en la cavidad peritoneal. Se ha demostrado que tanto CXCL-12 (SDF-1) como IL-10 contribuyen de manera sinérgica al mantenimiento del compartimiento de linfocitos B peritoneales, y particularmente de la subpoblación de linfocitos B1a^{18, 53-55}. Se ha sugerido que la acción de IL-10 sobre las células B1a es potenciar los efectos de SDF-1 producido por las células mesoteliales presentes en cavidad peritoneal. Esta quemoquina tiene como función mantener la sobrevida, retener en cavidad peritoneal, y favorecer la proliferación de los linfocitos B1⁵⁶.

Función de las células B1

Una de las funciones principales de las células B1 es la producción de inmunoglobulinas, que actúan como una fuente primaria de anticuerpos frente a diferentes infecciones⁵⁷.

La información sobre los mecanismos que regulan la secreción de anticuerpos en las células B1 es controvertida. Mientras algunos investigadores han informado que los linfocitos B peritoneales secretan espontáneamente Igs al medio extracelular^{57,58}, otros indican que estas células deben migrar a los nódulos mesentéricos u otros órganos linfáticos secundarios para diferenciarse en células secretantes de anticuerpo⁵⁹.

El grupo dirigido por T. Rothstein⁵⁷ halló que los mecanismos que regulan la producción de anticuerpos en las células B1 son diferentes a los que regulan la producción de anticuerpos en las células B2. Las células B2 expresan niveles elevados de los factores de transcripción BCL-6 y PAX-5, los cuales reprimen a otros factores involucrados en la diferenciación a células plasmáticas como son BLIMP-1 y XBP-1^{60, 61}. Cuando las células B2 se diferencian a células plasmáticas, disminuyen los niveles de BCL-6 y de PAX-5, con lo cual se incrementan los niveles de BLIMP-1 y de XBP-1 y además expresan un marcador característico conocido como Syndecan-1 (CD138). Las células B1 operan bajo un programa de diferenciación único, que difiere de aquel utilizado por las células B2⁵⁷. Las células B1 presentan bajos niveles tanto de Syndecan-1 como de BCL-6, PAX-5, BLIMP-1 y XBP-1⁵⁷. Además de producir IgM natural, las células B1 también son importantes en la producción de IgA en el sistema inmune asociado a mucosas⁶².

En nuestro laboratorio hemos identificado en peritoneo, utilizando el modelo de la infección experimental con *Trypanosoma cruzi*, una población celular que produce altos niveles de anticuerpos de tipo IgM y que expresan niveles prácticamente indetectables de CD19, CD23, CD5 y Syndecan-1. Estos datos nos llevan a pensar que los linfocitos B peritoneales se diferencian a una población celular secretante de anticuerpos y que el proceso de diferenciación es acompañado por cambios fenotípicos, donde las células B1 regulan negativamente la expresión de marcadores típicos⁶³ (Fig. 1).

¿Qué importancia tienen los anticuerpos naturales?

Se conoce, desde hace tiempo, la producción por parte de los linfocitos B1 de anticuerpos reactivos con estructuras altamente conservadas presentes en la circulación de ratones y humanos normales⁶⁴. Estos anticuerpos conocidos como "naturales" están codificados por genes que se encuentran en línea germinal. Estos anticuerpos cumplen un papel fisiológico, ya que están implicados en la remoción de células envejecidas y apoptóticas, y en mecanismos de inmunomodulación⁶⁴. También tienen un papel protector contra infecciones, ya que aquellos anticuerpos naturales con especificidad anti-fosforilcolina (PC) reconocen el epítipo PC del polisacárido de la pared celular del *Streptococcus pneumoniae* y protegen a ratones de una infección letal con este microorganismo^{65, 66}. Los anticuerpos IgM anti fosfatidilcolina (PtC) tienen una función similar⁶⁷. Tanto las células B anti-PC, como las células B anti-PtC forman parte de la población de células B1^{68, 69}. Recientemente, se les ha adjudicado a estos anticuerpos otro tipo de papel protector, ya que se ha observado que anticuerpos anti-PC del idiotipo T15 protegen del desarrollo de aterosclerosis. Esta enfermedad involucra altos niveles de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, las cuales pueden ser reconocidas y neutralizadas por anticuerpos anti-PC⁷⁰. Estos hallazgos conducen a pensar que la presencia de células B autorreactivas con especificidad para moléculas dañinas le confiere ciertas ventajas al organismo³⁷.

Linfocitos B1 en humanos

Se ha demostrado que las células B de memoria IgM+ en humano son funcionalmente equivalentes a las células B1a murinas⁷¹. Sin embargo, la expresión del antígeno CD5 no define una población particular en humanos^{8, 72}. La mayoría de las células B de cordón umbilical y sangre periférica en niños expresan CD5. Esta molécula está presente en todas las poblaciones de células B del adulto en una frecuencia baja y variable⁸. Una falla en el bazo humano o en el caso de talasemia, no tiene ningún efec-

to en la frecuencia de células B CD5+. En humanos, la expresión de CD5 está relacionada con la expresión del BCR y comienza en los estadios de células B inmaduras presentes en médula ósea. La molécula CD5 no está presente en los estadios pro-B y pre-B y puede ser detectada en el estadio de célula B inmadura, con una frecuencia similar en sangre periférica. Se ha determinado que CD5 es un regulador negativo de la señalización vía BCR^{73,74}, y que su expresión podría ser un marcador de exposición previa a antígeno⁸. Sin embargo, se ha observado que la ausencia de bazo predispone a los individuos a infecciones con bacterias encapsuladas como *St. pneumoniae*⁷⁵ avalando la idea de la necesidad de este órgano en la generación de células productoras de anticuerpos anti-polisacárido.

Células B1 y autoinmunidad

La primera observación que se efectuó sobre las células B CD5+ en la patología humana, estuvo relacionado con el número y función alterada que muestran estas células en ciertas enfermedades autoinmunes no específicas de órgano, como artritis reumatoidea, lupus (LES), y síndrome de Sjögren⁷⁶. Estas enfermedades están caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos que podrían tener un papel importante en el daño tisular¹³. En un estudio realizado por Manni y col.⁷⁷ se observó que de 31 enfermos de LES, el 75% de los pacientes presentaban células B CD5+ formadoras de rosetas con eritrocitos de ratón. Estas células, además, expresaban epitopes correspondientes a linfocitos T como CD8 y CD3 y su presencia tenía relación con enfermedad activa en el momento del ensayo; aunque un 50% de aquellos que no presentan esta población linfocitaria expandida también mostraban signos de actividad clínica. En un estudio efectuado por Dauphinee y col.⁷⁸ se incluyeron 8 casos de LES en los que no se observó un aumento en esta población de linfocitos B. La expansión de las células B CD5+ también se ha asociado con la respuesta autoinmune presente en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C⁷⁹.

Se cree que la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades autoinmunes podría resultar de una regulación negativa disminuida de las células B1^{80,81}. Las células B1 tienen una conducta similar a la de las células B anérgicas, ya que como mencionamos previamente, no responden a la estimulación vía BCR²⁸. Se ha demostrado que las células B anérgicas expresan bajos niveles de CD5, y esta baja expresión de CD5 ayuda a mantener las características de no respuesta⁸². Por lo tanto, es posible que el desarrollo de un fenotipo B1 sirva para inducir un estado de tolerancia en las células B con determinadas especificidades¹³. En función de estos datos se ha propuesto que, en una enfermedad autoinmune que involucre anticuerpos, las células B1 productoras de autoanticuerpos de baja afinidad recibirían la ayuda de

las células T, entrarían a los centros germinales y sufrirían cambio de isotipo, hipermutación somática y maduración de la afinidad, dando lugar a la producción de autoanticuerpos IgG de alta afinidad⁸³. En este sentido, se ha podido determinar la presencia de mutaciones somáticas en linfocitos B CD5+ en humanos pero no en las células B1a peritoneales^{84,85}. Es posible que, una vez que las células B1 son reclutadas en los centros germinales pierdan el fenotipo de B1, lo cual hace difícil establecer el fenotipo de la célula antecesora¹³. Además de autoanticuerpos patogénicos, las células B1 contribuirían a las enfermedades autoinmunes al actuar como células presentadoras de antígenos propios a células T auto-reactivas¹³.

Células B1 y enfermedades malignas

A pesar de que las células B CD5+ predominan en la vida fetal, su número disminuye con la edad. Sin embargo, se ha demostrado que las células B CD5+ incrementan nuevamente tanto en ratones como en humanos en edad avanzada⁸⁶. Este hallazgo podría explicar la mayor incidencia de leucemia linfática crónica B y linfoma de manto, los cuales se creen representan la transformación maligna de las células B CD5+, entre individuos de edad avanzada y media respectivamente. Teniendo en cuenta la capacidad de autorrenovación de estas células y los requerimientos mínimos para la progresión en el ciclo celular, no es sorprendente que puedan sufrir una desregulación del ciclo celular y dar origen a enfermedades neoplásicas.

Bibliografía

1. Gitlin D, Hitzig WH, Janeway CA. Multiple serum protein deficiencies in congenital and acquired agammaglobulinemia. *J Clin Invest* 1956; 35: 1199-204.
2. Ramesh N, Morio T, Fuleihan R, et al. CD40-CD40 ligand (CD40L) interactions and X-linked hyperIgM syndrome (HIGM1-1). *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76: S208-13.
3. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001; 2: 764-66.
4. Jonsson R, Brokstad KA, Lipsky PE, Zouali M. B-lymphocyte selection and autoimmunity. *Trends Immunol* 2001; 22: 653-4.
5. Broide DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S65-71.
6. Calame KL. Plasma cells: finding new light at the end of B cell development. *Nat Immunol* 2001; 2: 1103-8.
7. Hardy RR, Hayakawa K. B cell development pathways. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 595-621.
8. Carsetti R, Rosado MM, Wardmann H. Peripheral development of B cells in mouse and man. *Immunol Rev* 2004; 197: 179-91.
9. Fagarasan S, Honjo T. T-Independent immune response: new aspects of B cell biology. *Science* 2000; 290: 89-92.
10. Berland R, Wortis HH. Normal B-1a cell development requires B cell-intrinsic NFATc1 activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13459-64.

11. Kroese FG, Ammerlaan WA, Deenen GJ. Location and function of B-cell lineages. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 651: 44-58.
12. Abrahao TB, Freymuller E, Mortara RA, Lopes JD, Mariano M. Morphological characterization of mouse B-1 cells. *Immunobiology* 2003; 208: 401-11.
13. Berland R, Wortis HH. Origins and functions of B-1 cells with notes on the role of CD5. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 253-300.
14. Hardy RR, Hayakawa K. CD5 B cells, a fetal B cell lineage. *Adv Immunol* 1994; 55: 297-339.
15. Kantor AB, Herzenberg LA. Origin of murine B cell lineages. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 501-38.
16. Fischer GM, Solt LA, Hastings WD, et al. Splenic and peritoneal B-1 cells differ in terms of transcriptional and proliferative features that separate peritoneal B-1 from splenic B-2 cells. *Cell Immunol* 2001; 213: 62-71.
17. O'Garra A, Chang R, Go N, Hastings R, Haughton G, Howard M. Ly-1 B (B-1) cells are the main source of B cell-derived interleukin 10. *Eur J Immunol* 1992; 22: 711-17.
18. Ishida H, Hastings R, Kearney J, Howard M. Continuous anti-interleukin 10 antibody administration depletes mice of Ly-1 B cells but not conventional B cells. *J Exp Med* 1992; 175: 1213-20.
19. Rothstein TL. Cutting edge commentary: two B-1 or not to be one. *J Immunol* 2002; 168: 4257-61.
20. Cambier JC, Ransom JT. Molecular mechanisms of transmembrane signaling in B lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1987; 5: 175-99.
21. Klaus GG, O'Garra A, Bijsterbosch MK, Holman M. Activation and proliferation signals in mouse B cells. VIII. Induction of DNA synthesis in B cells by a combination of calcium ionophores and phorbol myristate acetate. *Eur J Immunol* 1986; 16: 92-7.
22. Rothstein TL, Baeker TR, Miller RA, Kolber DL. Stimulation of murine B cells by the combination of calcium ionophore plus phorbol ester. *Cell Immunol* 1986; 102: 364-73.
23. Rothstein TL, Kolber DL. Peritoneal B cells respond to phorbol esters in the absence of co-mitogen. *J Immunol* 1988; 140: 2880-5.
24. Tanguay DA, Colarusso TP, Pavlovic S, et al. Early induction of cyclin D2 expression in phorbol ester-responsive B-1 lymphocytes. *J Exp Med* 1999; 189: 1685-90.
25. Tanguay DA, Colarusso TP, Doughty C, Pavlovic-Ewers S, Rothstein TL, Chiles TC. Cutting edge: differential signaling requirements for activation of assembled cyclin D3-cdk4 complexes in B-1 and B-2 lymphocyte subsets. *J Immunol* 2001; 166: 4273-7.
26. Rothstein TL, Kolber DL. Anti-Ig antibody inhibits the phorbol ester-induced stimulation of peritoneal B cells. *J Immunol* 1988; 141: 4089-93.
27. Morris DL, Rothstein TL. Decreased surface IgM receptor-mediated activation of phospholipase C gamma 2 in B-1 lymphocytes. *Int Immunol* 1994; 6: 1011-6.
28. Bikah G, Carey J, Ciallella JR, Tarakhovskiy A, Bondada S. CD5-mediated negative regulation of antigen receptor-induced growth signals in B-1 B cells. *Science* 1996; 274: 1906-9.
29. Sen G, Bikah G, Venkataraman C, Bondada S. Negative regulation of antigen receptor-mediated signaling by constitutive association of CD5 with the SHP-1 protein tyrosine phosphatase in B-1 B cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3319-28.
30. Ehlich A, Martin V, Muller W, Rajewsky K. Analysis of the B-cell progenitor compartment at the level of single cells. *Curr Biol* 1994; 4: 573-83.
31. Hardy RR, Carmack CE, Shinton SA, Kemp JD, Hayakawa K. Resolution and characterization of pro-B and pre-pro-B cell stages in normal mouse bone marrow. *J Exp Med* 1991; 173: 1213-25.
32. Osmond DG. B cell development in the bone marrow. *Semin Immunol* 1990; 2: 173-80.
33. Rolink A, Melchers F. Generation and regeneration of cells of the B-lymphocyte lineage. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 207-17.
34. Chung JB, Silverman M, Monroe JG. Transitional B cells: step by step towards immune competence. *Trends Immunol* 2003; 24: 343-9.
35. Martin F, Kearney JF. B-cell subsets and the mature preimmune repertoire. Marginal zone and B1 B cells as part of a "natural immune memory". *Immunol Rev* 2000; 175: 70-9.
36. Marsters SA, Yan M, Pitti RM, Haas PE, Dixit VM, Ashkenazi A. Interaction of the TNF homologues BLyS and APRIL with the TNF receptor homologues BCMA and TACI. *Curr Biol* 2000; 10: 785-8.
37. Wang H, Clarke SH. Positive selection focuses the VH12 B-cell repertoire towards a single B1 specificity with survival function. *Immunol Rev* 2004; 197: 51-9.
38. Hamilton AM, Lehuen A, Kearney JF. Immuno-fluorescence analysis of B-1 cell ontogeny in the mouse. *Int Immunol* 1994; 6: 355-61.
39. Herzenberg LA. B-1 cells: the lineage question revisited. *Immunol Rev* 2000; 175: 9-22.
40. Forster I, Rajewsky K. Expansion and functional activity of Ly-1+ B cells upon transfer of peritoneal cells into allotype-congenic, newborn mice. *Eur J Immunol* 1987; 17: 521-8.
41. Hayakawa K, Hardy RR, Stall AM, Herzenberg LA. Immunoglobulin-bearing B cells reconstitute and maintain the murine Ly-1 B cell lineage. *Eur J Immunol* 1986; 16: 1313-6.
42. Hayakawa K, Asano M, Shinton SA, et al. Positive selection of natural autoreactive B cells. *Science* 1999; 285: 113-6.
43. Hayakawa K, Hardy RR. Development and function of B-1 cells. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 346-53.
44. Arnold LW, McCray SK, Tatu C, Clarke SH. Identification of a precursor to phosphatidyl choline-specific B-1 cells suggesting that B-1 cells differentiate from splenic conventional B cells in vivo: cyclosporin A blocks differentiation to B-1. *J Immunol* 2000; 164: 2924-30.
45. Wardemann H, Boehm T, Dear N, Carsetti R. B-1a B cells that link the innate and adaptive immune responses are lacking in the absence of the spleen. *J Exp Med* 2002; 195: 771-80.
46. Shaw JP, Utz PJ, Durand DB, Toole JJ, Emmel EA, Crabtree GR. Identification of a putative regulator of early T cell activation genes. *Science* 1988; 241: 202-5.
47. Ho SN, Thomas DJ, Timmerman LA, Li X, Francke U, Crabtree GR. NFATc3, a lymphoid-specific NFATc family member that is calcium-regulated and exhibits distinct DNA binding specificity. *J Biol Chem* 1995; 270: 19898-907.
48. Timmerman LA, Healy JI, Ho SN, Chen L, Goodnow CC, Crabtree GR. Redundant expression but selective utilization of nuclear factor of activated T cells family members. *J Immunol* 1997; 159: 2735-40.
49. Verweij CL, Guidos C, Crabtree GR. Cell type specificity and activation requirements for NFAT-1 (nuclear factor of activated T-cells) transcriptional activity determined by a new method using transgenic mice to assay transcriptional activity of an individual nuclear factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 15788-95.
50. Choi MS, Brines RD, Holman MJ, Klaus GG. Induction of NF-AT in normal B lymphocytes by anti-immunoglobulin or CD40 ligand in conjunction with IL-4. *Immunity* 1994; 1: 179-87.
51. Venkataraman L, Francis DA, Wang Z, Liu J, Rothstein

- TL, Sen R. Cyclosporin-A sensitive induction of NF-AT in murine B cells. *Immunity* 1994; 1: 189-96.
52. Berland R, Wortis HH. An NFAT-dependent enhancer is necessary for anti-IgM-mediated induction of murine CD5 expression in primary splenic B cells. *J Immunol* 1998; 161: 277-85.
 53. Foussat A, Balabanian K, Amara A, et al. Production of stromal cell-derived factor 1 by mesothelial cells and effects of this chemokine on peritoneal B lymphocytes. *Eur J Immunol* 2001; 31: 350-9.
 54. Nisitani S, Tsubata T, Murakami M, Honjo T. Administration of interleukin-5 or -10 activates peritoneal B-1 cells and induces autoimmune hemolytic anemia in anti-erythrocyte autoantibody-transgenic mice. *Eur J Immunol* 1995; 25: 3047-52.
 55. Ishida H, Muchamuel T, Sakaguchi S, Andrade S, Menon S, Howard M. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Exp Med* 1994; 179: 305-10.
 56. Balabanian K, Foussat A, Bouchet-Delbos L, et al. Interleukin-10 modulates the sensitivity of peritoneal B lymphocytes to chemokines with opposite effects on stromal cell-derived factor-1 and B-lymphocyte chemoattractant. *Blood* 2002; 99: 427-36.
 57. Tumang JR, Frances R, Yeo SG, Rothstein TL. Spontaneously Ig-secreting B-1 cells violate the accepted paradigm for expression of differentiation-associated transcription factors. *J Immunol* 2005; 174: 3173-77.
 58. Hayakawa K, Hardy RR, Honda M, Herzenberg LA, Steinberg AD. Ly-1 B cells: functionally distinct lymphocytes that secrete IgM autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 2494-98.
 59. Watanabe N, Ikuta K, Fagarasan S, Yazumi S, Chiba T, Honjo T. Migration and differentiation of autoreactive B-1 cells induced by activated gamma/delta T cells in antierythrocyte immunoglobulin transgenic mice. *J Exp Med* 2000; 192: 1577-86.
 60. Lin KI, Tunyaplin C, Calame K. Transcriptional regulatory cascades controlling plasma cell differentiation. *Immunol Rev* 2003; 194: 19-28.
 61. Calame KL, Lin KI, Tunyaplin C. Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 205-30.
 62. Kroese FG, Butcher EC, Stall AM, Lalor PA, Adams S, Herzenberg LA. Many of the IgA producing plasma cells in murine gut are derived from self-replenishing pre-cursors in the peritoneal cavity. *Int Immunol* 1989; 1: 75-84.
 63. Merino C, Montes C, Acosta Rodríguez E, Gruppi A. Phenotype of antibody-secreting cells in the peritoneal cavity of *Trypanosoma cruzi* infected mice. *Book of abstracts VII Latin American Congress of Immunology* 2005; 56.
 64. Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S. Natural autoantibodies. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 812-8.
 65. Briles DE, Forman C, Hudak S, Claflin JL. Anti-phosphorylcholine antibodies of the T15 idotype are optimally protective against *Streptococcus pneumoniae*. *J Exp Med*, 1982; 156: 1177-85.
 66. Mi QS, Zhou L, Schulze DH, et al. Highly reduced protection against *Streptococcus pneumoniae* after deletion of a single heavy chain gene in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6031-6.
 67. Boes M, Prodeus AP, Schmidt T, Carroll MC, Chen J. A critical role of natural immunoglobulin M in immediate defense against systemic bacterial infection. *J Exp Med* 1998; 188: 2381-6.
 68. Masmoudi H, Mota-Santos T, Huetz F, Coutinho A, Cazenave PA. All T15 Id-positive antibodies (but not the majority of VHT15+ antibodies) are produced by peritoneal CD5+ B lymphocytes. *Int Immunol* 1990; 2: 515-20.
 69. Mercolino TJ, Arnold LW, Hawkins LA, Haughton G. Normal mouse peritoneum contains a large population of Ly-1+ (CD5) B cells that recognize phosphatidyl choline. Relationship to cells that secrete hemolytic antibody specific for autologous erythrocytes. *J Exp Med* 1988; 168: 687-98.
 70. Binder CJ, Horkko S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med* 2003; 9: 736-43.
 71. Herzenberg LA, Stall AM, Lalor PA, Sidman C, Moore WA, Parks DR. The Ly-1 B cell lineage. *Immunol Rev* 1986; 93: 81-102.
 72. Dorner T, Brezinschek HP, Foster SJ, Brezinschek RI, Farner NL, Lipsky PE. Comparable impact of mutational and selective influences in shaping the expressed repertoire of peripheral IgM+/CD5- and IgM+/CD5+ B cells. *Eur J Immunol* 1998; 28: 657-68.
 73. Gary-Gouy H, Harriague J, Dalloul A, Donnadiou E, Bismuth G. CD5-negative regulation of B cell receptor signaling pathways originates from tyrosine residue Y429 outside an immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif. *J Immunol* 2002; 168: 232-9.
 74. Gary-Gouy H, Bruhns P, Schmitt C, Dalloul A, Daeron M, Bismuth G. The pseudo-immunoreceptor tyrosine-based activation motif of CD5 mediates its inhibitory action on B-cell receptor signaling. *J Biol Chem* 2000; 275: 548-56.
 75. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105-21.
 76. Youinou P, Lydyard PM. CD5+ B cells in nonorgan-specific autoimmune diseases: a fresh look. *Lupus* 2001; 10: 523-5.
 77. Manni JA, Guilleron C, Araujo HA. Lymphocyte imbalance in autoimmunity. *Medicina (Buenos Aires)* 1989; 49: 105-8.
 78. Dauphinee M, Tovar Z, Talal N. B cells expressing CD5 are increased in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 642-7.
 79. Zuckerman E, Slobodin G, Kessel A, et al. Peripheral B-cell CD5 expansion and CD81 overexpression and their association with disease severity and autoimmune markers in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 353-8.
 80. Watanabe N, Ikuta K, Nisitani S, Chiba T, Honjo T. Activation and differentiation of autoreactive B-1 cells by interleukin 10 induce autoimmune hemolytic anemia in Fas-deficient antierythrocyte immunoglobulin transgenic mice. *J Exp Med* 2002; 196: 141-6.
 81. Murakami M, Yoshioka H, Shirai T, Tsubata T, Honjo T. Prevention of autoimmune symptoms in autoimmune-prone mice by elimination of B-1 cells. *Int Immunol* 1995; 7: 877-82.
 82. Hippen KL, Tze LE, Behrens TW. CD5 maintains tolerance in anergic B cells. *J Exp Med* 2000; 191: 883-90.
 83. Taki S, Schmitt M, Tarlinton D, Forster I, Rajewsky K. T cell-dependent antibody production by Ly-1 B cells. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 651: 328-35.
 84. Forster I, Gu H, Rajewsky K. Germline antibody V regions as determinants of clonal persistence and malignant growth in the B cell compartment. *Embo J* 1988; 7: 3693-703.
 85. Ebeling SB, Schutte ME, Logtenberg T. The majority of human tonsillar CD5+ B cells express somatically mutated V kappa 4 genes. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1405-408.
 86. Dono M, Cerruti G, Zupo S. The CD5+ B-cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 2105-11.