

44. Clayton P, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW, ESPE/LWPWA CHA Working Group. Consensus statement on 21 hydroxylase deficiency from the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Endocrinology Society. *Horm.* 2002; 58:188-95.
45. Lajic S, Nordestrom A, Ritzen EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151(2):U63-U69.
46. Speiser P, White P. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency. *Clinical Endocrinology.* 1998; 49:411-7.
47. Hirvikoski T, Nordestrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM. Long-term follow up fo prenatally treatment children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *European Journal of Endocrinology.* 2008; 159:309-16.
48. Nyerenda MJ, Welberg LA, Seckl Jr. Programming hyperglycemia in the rat through prenatal exposure to glucocorticoids: fetal effect or maternal influence? *J. Endocrinol.* 2001; 170:653-60.
49. Hirivoski T, Nordestrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen M, Wedell A, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2007; 92(2):542-8.
50. Lajic S, Wedell A, The Bung B, Ritzen EM, Holst M. Long term somatic follow up of prenatally treatment children with congenital adrenal Hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:3872-80.
51. Brosman P, Brosman C, Kemp S, Domek D, Jelley D, Blackett P, et al. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Pediatric Adolescent Med.* 1999; 153:1272-8.
52. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2004; 89:2610-4.
53. Ritzen EM, Lajic S. Outcome of prenatal dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinologist.* 2003; 13:233-9.
54. New MI. Vindicatio of prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia with low dosis of dexamethasone. *The American Journal of Bioethics,* 2010; 10(12):67-8.

ACTUALIZACIÓN

Participación de los linfocitos B en el desarrollo de la tolerancia inmunológica durante el embarazo y patologías asociadas al mismo

Role of B-lymphocytes in the development of pregnancy immune tolerance and pregnancy-associated pathologies

Lorena Juriol¹, Natalin Valeff¹, Federico Jensen¹

¹ Laboratorio de Inmunología de la Reproducción (LIR), Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO-UBA-CONICET), CABA, Argentina.

Contacto del autor: Federico Jensen

E-mail: fjensen@unaj.edu.ar/federico.jensen@outlook.com

Correspondencia: Paraguay 2155 piso 16 (C1121ABG), CABA, Argentina

Resumen

Desde un punto de vista inmunológico, la preñez en los mamíferos placentarios (euterios) representa un fenómeno fascinante y aún no comprendido en su totalidad. Durante un período de tiempo especie dependiente, el sistema inmune materno debe ser capaz de "tolerar" la presencia de antígenos foráneos (antígenos paternos) presentes en el feto, sin comprometer la capacidad de defensa materna. Esto requiere el desarrollo de diferentes mecanismos inmunológicos que han sido seleccionados a lo largo de la evolución y que se encuentran estrictamente regulados. Estos mecanismos involucran tanto a componentes del sistema inmune innato como del adaptativo.

En esta revisión discutiremos algunos de estos mecanismos poniendo especial énfasis en la participación de los linfocitos B tanto en el desarrollo del proceso de tolerancia inmunológica que se produce durante la gestación así como la implicancia de esta población celular en ciertas patologías asociadas al embarazo.

Abstract

From an immunological point of view, pregnancy in placental mammals (eutherian) represents a fascinating and not yet fully understood phenomenon. During a specie dependent period, the maternal immune system has to be capable to tolerate the presence of foreign antigens (paternal antigens) expressed on the fetus, without compromising maternal defenses. This requires the development of different immunological mechanisms that have been selected along evolution and are strictly regulated. These mechanisms involved components from innate as well as adaptive immune system.

Here we will discuss some of these mechanisms, making an especial emphasis on the role of B- lymphocytes in the development of immune tolerance triggered during gestation as well as their participation in pregnancy-associated pathologies.

Palabras clave: embarazo, tolerancia inmunológica, linfocitos B, preeclampsia, abortos espontáneos.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII (29-35)

Key words: pregnancy, immune tolerance, B-lymphocytes, pre-eclampsia, recurrent miscarriage.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII (29-35)

INTRODUCCIÓN

El éxito reproductivo en los mamíferos placentarios se sustenta, en gran medida, en la capacidad del sistema inmune materno de adaptarse a la presencia de antígenos paternos presentes en el feto sin perder la capacidad de defensa contra agentes infecciosos. Este fenómeno inmunológico requiere el desarrollo de mecanismos específicos y altamente regulados. Más aún, fallas en la adquisición de estos mecanismos pueden conducir al desarrollo de patologías asociadas al embarazo como ser abortos recurrentes, preeclampsia y partos prematuros entre otros¹⁻⁷. En este sentido diferentes componentes del sistema inmune tanto innato como adaptativo, incluyendo linfocitos T, células dendríticas, macrófagos y células NK (*natural killers*) han sido extensamente estudiados⁸⁻¹¹. Sin embargo, a pesar de ser componentes fundamentales en el desarrollo de una respuesta inmunológica, la participación de los linfocitos B en el contexto del embarazo no ha sido sino hasta recientemente debidamente abordada.

En la presente revisión comentaremos y discutiremos detalladamente la información disponible en la bibliografía referida a la participación de los linfocitos B en el desarrollo de la tolerancia inmunológica durante la gestación así como la participación de diferentes subpoblaciones de los mismos en el desencadenamiento de ciertas patologías asociadas al embarazo.

Linfocitos B: generalidades

Los linfocitos B representan una población celular heterogénea que ha sido clásicamente dividida en dos subgrupos: los linfocitos B1 y los linfocitos B2. Estas sub-poblaciones poseen ontogenia, localización y funcionalidad diferentes¹². Más recientemente se ha descrito una tercera población de linfocitos B que debido a su capacidad inmunosupresora fueron denominados linfocitos B reguladores¹³. A continuación se describen con cierto detalle cada una de estas sub-poblaciones.

Linfocitos B2: linfocitos B foliculares y de la zona marginal

Los linfocitos B2 constituyen más del 95% de los linfocitos B presentes en sangre periférica y en los tejidos linfáticos secundarios¹⁴. A diferencia del linaje de linfocitos B1, los linfocitos B2 son producidos continuamente durante la vida postnatal a partir de precursores presentes en la médula ósea y posteriormente migran al bazo para continuar su maduración¹⁵. En este órgano, y luego de atravesar diferentes estadios transicionales, deben diferenciarse hacia unos de los siguientes linajes: linfocitos B foliculares (FO) o linfocitos B de la zona marginal (MZ). Estas poblaciones celulares presentan localización, fenotipo y funcionalidad completamente diferentes pero complementarias entre sí¹⁶. Los linfocitos B MZ se localizan estratégicamente adyacentes al seno marginal del bazo lo que les permite “censar” continuamente antígenos presentes en sangre. Gracias a la alta expresión de receptores tipo *toll* (TLRs), los linfocitos B MZ reaccionan rápidamente ante la presencia de antígenos microbianos, diferenciándose en células plasmáticas de vida corta y productoras de anticuerpos de baja afinidad, fundamentales para contener una primera ola de infección^{17,18}. A diferencia de los linfocitos B FO, la activación de los linfocitos B MZ no requiere la colaboración de linfocitos T CD4⁺. Por otro lado, los linfocitos B MZ, conjuntamente con los linfocitos B-1a, son responsables de la producción de anticuerpos naturales, los cuales no requieren la exposición a antígenos para su producción^{19,20}.

Los linfocitos B FO se localizan principalmente en los nichos foliculares del bazo y de los ganglios linfáticos. Su función principal es reconocer antígenos proteicos y diferenciarse a células plasmáticas de larga duración, productoras de anticuerpos específicos de alta afinidad, y células B de memoria²¹. Esto requiere el desarrollo de diferentes eventos inmunológicos que involucran la participación linfocitos T CD4⁺ (LT foliculares o Tfh), como ser la formación del centro germinal, maduración de la afinidad y cambio de clase de inmunoglobulina, entre otros^{22,23}. Estos procesos pueden llevar entre 5 a 7

días, un período de tiempo que puede ser fatal ante una infección de diseminación rápida y más aún en individuos con cierto compromiso del sistema inmune como es el caso de las mujeres embarazadas. Por tal motivo, la primera barrera de defensa otorgada por los linfocitos B de la zona marginal adquiere un rol preponderante durante este período.

Linfocitos B1: linfocitos B1-a y B-1b

Los linfocitos B1 se originan principalmente durante el desarrollo embrionario a partir de precursores presentes en el hígado fetal, y posteriormente durante la vida postnatal y adulta se mantienen por división celular^{24,25}. En base a la expresión del marcador de superficie CD5 se pueden distinguir dos sub-poblaciones de linfocitos B1: los linfocitos B1-a, los cuales expresan CD5, y los linfocitos B1-b que carecen de la expresión de CD5^{26,27}. Como se mencionó anteriormente, los linfocitos B1-a producen anticuerpos naturales, representando una de las primeras barreras de neutralización de agentes patógenos. Además de producir anticuerpos, los linfocitos B1-a son capaces de presentar antígenos a linfocitos T CD4⁺ vírgenes induciendo su diferenciación hacia fenotipos pro-inflamatorios (Th1/Th17)^{28,29}. Respecto de los linfocitos B1-b, se los asocia a la producción de anticuerpos de baja afinidad luego de la exposición a antígenos T independientes del tipo 2, los cuales suelen ser hidratos de carbono o proteínas que se expresan sobre la superficie de microorganismos (generalmente polisacáridos de las cápsulas bacterianas)³⁰.

Linfocitos B reguladores

En los últimos años se ha demostrado que los linfocitos B, y en particular una sub-población de estos mismos denominados linfocitos B reguladores (*Bregs*), son capaces de ejercer una fuerte función supresora en el sistema inmune³¹. Esta función está íntimamente asociada a su capacidad de producir altos niveles de la potente citoquina antiinflamatoria, IL-10 y de este modo reducir la secreción de INF- γ , TNF- α e IL-17 por parte de los linfocitos T CD4⁺^{32,33}. Más aún, si bien diferentes fenotipos de *Bregs* han sido descriptos tanto en humanos como en ratones existe un fuerte consenso en la bibliografía que la producción IL-10 es la característica distintiva de esta población celular^{13,34}. La función supresora de las células B reguladoras productoras de IL-10 ha sido claramente demostrada tanto en procesos fisiológicos como en ciertas enfermedades donde el sistema inmune adquiere relevancia³⁵⁻³⁸.

Linfocitos B y embarazo

El desarrollo y distribución de las principales poblaciones de linfocitos B2 sufre una serie de adaptaciones durante la gestación

Durante los últimos años nuestro laboratorio ha llevado adelante una serie de estudios tendiente a elucidar la participación de diferentes poblaciones de linfocitos B en el contexto del embarazo. En este sentido, nos interesó particularmente entender de qué manera los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación afectan o alteran el desarrollo, distribución y funcionalidad de los linfocitos B2.

Utilizando un modelo murino pudimos observar que durante la preñez existe una marcada disminución en la linfopoyesis de las células B2 por parte de la médula ósea³⁹. Este fenómeno de disminución de la linfopoyesis de linfocitos B había sido postulado con anterioridad y propuesto como un mecanismo protector tendiente a disminuir las posibilidades de aparición de clones de linfocitos B, cuyos receptores pudieran reconocer antígenos fetales, induciendo una respuesta inmune que pusiera en riesgo la continuidad del embarazo⁴⁰. En relación a esto último, Ait-Azzouzene et al., utilizando ratones modificados genéticamente, demostraron que durante la preñez en la médula ósea se eliminan específicamente aquellos linfocitos B en desarrollo cuyos receptores reconocen antígenos fetales⁴¹. Sin embargo, el hecho de que durante la gestación se origine un menor número de linfocitos B abrió un segundo interrogante en cuanto a la capacidad de defensa de la madre contra agentes patógenos. Este interrogante fue al menos parcialmente resuelto cuando se analizó la distribución de las principales poblaciones de linfocitos B (linfocitos B foliculares y marginales) en el bazo de hembras preñadas. Se observó que los linfocitos B inmaduros que llegan al bazo durante la preñez se diferencian principalmente hacia el linaje de linfocitos B de la zona marginal (MZ)³⁹, los cuales -como se mencionó anteriormente- poseen un fenotipo pre-activado y son capaces rápidamente de reaccionar contra agentes patógenos^{17,18}, lo que maximizaría la capacidad de defensa de la madre durante la gestación. Reforzando esta idea, en un trabajo posterior de nuestro laboratorio observamos que fallas de la preñez, como ser el desarrollo de abortos espontáneos, se asocian a un número disminuido de linfocitos B MZ en el bazo⁴².

Estos hallazgos demuestran claramente cómo el compartimento de linfocitos B se adapta durante la gestación y más aún cómo la falla en el desarrollo

de estos mecanismos adaptativos pueden conducir a fallas del embarazo (Figura 1).

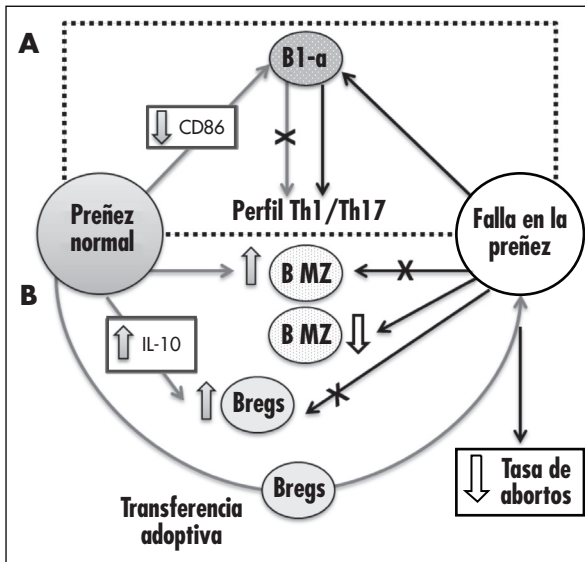


Figura 1: Representación esquemática de la participación de diferentes poblaciones de linfocitos B durante el embarazo en ratón. **A)** En preñeces normales los linfocitos B1-a disminuyen la expresión de la molécula co-estimuladora CD86 y de este modo inhiben la diferenciación de linfocitos T CD4⁺ vírgenes hacia fenotipos Th17 o Th1. Sin embargo, linfocitos B1-a de hembras con fallas de la preñez expresan niveles elevados de CD86 e inducen la diferenciación de un perfil pro-inflamatorio Th1/Th17. **B)** Las poblaciones de linfocitos B MZ y Bregs (productoras de IL-10) están incrementadas en el bazo durante la preñez normal. Esto no ocurre ante una falla en la preñez y, en el caso de los linfocitos B MZ, se observa una disminución de la misma. Por otro lado, la transferencia adoptiva de Bregs aisladas de hembras con preñeces normales a hembras con fallas de la preñez genera una disminución significativa en la incidencia de rechazo fetal en estos animales. B MZ: linfocitos B de la zona marginal; Bregs: linfocitos B reguladores; MZ: linfocitos B de la zona marginal. Cruces (X) representan inhibición y/o disminución.

Participación de los linfocitos B1-a (CD19⁺CD5⁺) en el desarrollo de la preeclampsia

La preeclampsia (PE) es una enfermedad severa que afecta a entre el 5-7% de todas las mujeres embarazadas⁴³. Los síntomas, presión sanguínea elevada y proteinuria aparecen normalmente hacia finales del segundo trimestre o durante el tercer trimestre del embarazo⁴⁴⁻⁴⁶. Si bien la etiología de la preeclampsia no se conoce en su totalidad, en los últimos años se ha postulado que podría representar una enfermedad de tipo autoinmune⁴⁷. Esto se sustenta en el hecho de que se ha descrito la presencia de autoanticuerpos en suero de mujeres preeclámplicas los cuales se encuentran ausentes en mujeres cursando embarazos normales⁴⁸⁻⁵¹. Entre otros, el autoanticuerpo contra el receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1-AA) ha gana-

do gran notoriedad al demostrarse su capacidad de inducir los síntomas de la preeclampsia al ser inyectado en ratonas preñadas⁵².

Teniendo en cuenta la importancia preponderante del AT1-AA en el desarrollo de la fisiopatología de la preeclampsia, resulta fundamental entender no sólo de qué manera actúa este autoanticuerpo sino también en qué contexto y qué tipos de linfocitos B los producen. En relación a esto último, en un trabajo previo observamos que el número de linfocitos B1-a (CD19⁺CD5⁺) se encuentra elevado en sangre periférica de mujeres preeclámplicas comparado con aquellas cursando embarazos normales en el tercer trimestre. En el mismo trabajo propusimos que este aumento del número de linfocitos B1-a en mujeres preeclámplicas podría estar regulado por los altos niveles de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) encontrada en el suero de pacientes preeclámplicas⁵³. Reforzando esta idea, demostramos que los linfocitos B1-a expresan niveles elevados del receptor de hCG y que esta hormona induce *in vitro* la proliferación de linfocitos B1-a⁵³. Finalmente comprobamos que los linfocitos B1-a son capaces de producir el autoanticuerpo contra el receptor de angiotensina (AT1-AA) ligado al desarrollo de la preeclampsia⁵³ (Figura 2). Resultará fundamental determinar en el futuro el efecto de la hCG en la activación y posterior producción de autoanticuerpos por parte de linfocitos B1-a.

Otro aspecto clave en la fisiopatología de la preeclampsia está determinado por la participación fundamental de poblaciones de linfocitos T con un fenotipo pro-inflamatorio (Th1 y Th17)^{3,4}. En un modelo murino de fallas de la preñez, que también fue propuesto como un modelo de preeclampsia, se demostró recientemente que además de producir el autoanticuerpo AT1-AA, los linfocitos B1-a tienen un rol crítico en el control de la diferenciación de los linfocitos T vírgenes hacia fenotipos pro-inflamatorios. Se demostró también que esta capacidad diferencial de los linfocitos B1-a de inducir linfocitos T vírgenes hacia fenotipos Th1/Th17 está íntimamente asociada con un aumento en la expresión de la molécula co-estimuladora CD86 en linfocitos B1-a⁵⁴ (Figura 1).

En resumen, los linfocitos B1-a tanto a través de su función humoral (producción de AT1-AA) como celular, inducción de linfocitos Th1/Th17, participarían activamente en el desarrollo de la fisiopatología de la preeclampsia.

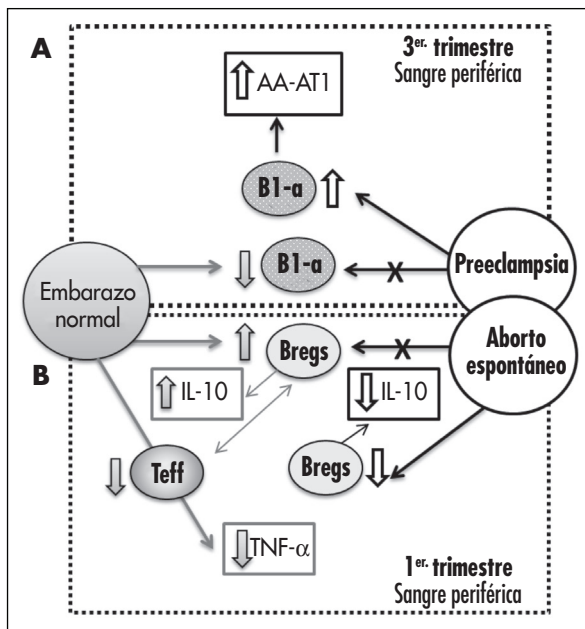


Figura 2: Representación esquemática de la participación de diferentes poblaciones de linfocitos B durante el embarazo en humanos. **A)** Los linfocitos B1-a se encuentran disminuidos durante el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, en mujeres preeclámpicas hay un incremento de esta población linfocitaria acompañado de un aumento en la producción de AA-AT1. **B)** El número de linfocitos B reguladores productores de IL-10 (Bregs) aumenta durante el primer trimestre de embarazo e inhibe la producción de TNF- α por parte de linfocitos T. Esto no ocurre en el caso de mujeres que sufren abortos espontáneos. B1-a: linfocitos B1-a; AA-AT1: auto-anticuerpos anti-receptor tipo 1 de angiotensina II; Bregs: linfocitos B reguladores; Teff: linfocitos T CD4⁺ activados. Cruces (X) representan inhibición y/o disminución.

Papel de los linfocitos B reguladores en la tolerancia inmunológica durante el embarazo

Como se mencionó previamente, durante el embarazo se desarrolla una serie de eventos inmunológicos tendiente a “permitir” la presencia del feto semiallogénico durante un período de tiempo especie dependiente. Entre otros mecanismos, se ha demostrado que la participación de citoquinas antiinflamatorias, como ser la interleuquina 10 (IL-10), tiene un rol fundamental en el correcto desarrollo de la preñez. Mientras que el predominio o la presencia de citoquinas proinflamatorias como ser el TNF- α (de su nombre en inglés: *Tumor Necrotic Factor Alpha*) se asocia a disturbios en el embarazo⁵⁵.

Las células B reguladoras poseen propiedades inmunomoduladoras asociadas principalmente a su capacidad de producir IL-10. Teniendo en cuenta esta función, se planteó analizar su participación en el embarazo. Se observó que la frecuencia de linfocitos B reguladores (CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺) aumenta significati-

vamente en sangre periférica de mujeres embarazadas cursando el primer trimestre en comparación a aquellas no embarazadas⁵⁶. Sin embargo, este aumento no se observó en mujeres que sufren abortos espontáneos en el primer trimestre. Por otro lado, estudios funcionales permitieron demostrar que los linfocitos B reguladores ejercen una fuerte función supresora en la producción de TNF- α por parte de los linfocitos T CD4⁺ durante el embarazo. De manera interesante, esta capacidad supresora se ve afectada en linfocitos B reguladores de mujeres que sufren abortos espontáneos⁵⁶. Estos resultados sugieren un rol preponderante de los linfocitos B reguladores productores de IL-10 durante la gestación (Figura 2).

Esto fue posteriormente confirmado utilizando un modelo murino de fallas de la preñez⁵⁷. Este modelo nos permitió no solamente confirmar el aumento del número de linfocitos B reguladores en hembras cursando preñeces normales sino también demostrar que la sola transferencia adoptiva de células B reguladoras provenientes de hembras con preñeces normales, en hembras que espontáneamente desarrollan abortos, disminuye significativamente la tasa de rechazo fetal característico de estos animales, confirmando de esta manera la importancia funcional de estas células en el entramado inmunológico necesario para el correcto desarrollo de la preñez⁵⁷ (Figura 1).

CONCLUSIONES

Los linfocitos B son células pleiotrópicas cuyas funciones se extienden más allá de la producción de anticuerpos. En este sentido, recientemente han ganado una gran importancia como moduladoras de la respuesta inmune a través de su capacidad de secretar un amplio rango de citoquinas, y como células presentadoras de antígenos.

El embarazo representa un desafío para el sistema inmune materno que involucra el reordenamiento tanto del sistema inmune innato como adaptativo. En este contexto, las modificaciones que sufren las diferentes sub-poblaciones de linfocitos B durante este período resultan fundamentales para el correcto desarrollo de la gestación.

REFERENCIAS

1. Wang WJ, Liu FJ, Qu HM, Hao CF, Qu QL, Xiong W, et al. Regulation of the expression of Th17 cells and regulatory T cells by IL-27 in patients with unexplained early recurrent miscarriage. *J. Reprod. Immunol.* 2013; 99:39-45.
2. Lissauer D, Goodyear O, Khanum R, Moss PA, Kilby MD. The profile of maternal CD4 T cell effector functions during normal pregnancy and in women with a history of recurrent miscarriage. *Clin. Sci. (Lond).* 2013; 126:347-54.

3. Toldi G, Rigó JJr, Stenczer B, Vászrhelyi B, Molvarec A. Increased prevalence of IL-17-producing peripheral blood lymphocytes in pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011;66:223-9.
4. Dhillion P, Wallace K, Herse F, Scott J, Wallukat G, Heath J, et al. IL-17-mediated oxidative stress is an important stimulator of AT1-AA and hypertension during pregnancy. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 303:R353-8.
5. Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012:1-2.
6. Makhseed M, Raghupathy R, El-Shazly S, Azizieh F, Al-Harmi JA, Al-Azemi MM. Pro-inflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003; 49:308-18.
7. Raghupathy R, Al-Azemi M, Azizieh F. Intrauterine growth restriction: cytokine profiles of trophoblast antigen-stimulated maternal lymphocytes. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012:1-10.
8. Ruocco MG, Chaouat G, Florez L, Bensussan A, Klatzmann D. Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burning questions. *Front Immunol.* 2014; 5:389.
9. Segerer SE, Staib C, Kaemmerer U, Frambach T, Honig A, Dietl J, et al. Dendritic cells: elegant arbiters in human reproduction. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13:1378-84.
10. Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol.* 2014; 5:298.
11. Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J. Exp. Med.* 2004; 200:951-55.
12. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood.* 2008; 112:1570-80.
13. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30:221-41.
14. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana, 6^a Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2013:279-81.
15. Hardy RR. B-cell commitment: deciding on the players. *Curr. Opin. Immunol.* 2003; 15:158-65.
16. Monroe JG, Dorshkind K. Fate decisions regulating bone marrow and peripheral B lymphocyte development. *Adv. Immunol.* 2007; 95:1-50.
17. Martin F, Kearney JF. Marginal-zone B cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2:323-35.
18. Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13:118-32.
19. Pillai S, Cariappa A, Moran ST. Marginal zone B cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2005; 23:161-96.
20. Pillai S, Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9:767-77.
21. Allman D, Pillai S. Peripheral B cell subsets. *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20:149-57.
22. Crotty S. Follicular helper CD4⁺ T cells (TFH). *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29:621-63.
23. Oliver AM, Martin F, Kearney JF. IgM^{high}CD21^{high} lymphocytes enriched in the splenic marginal zone generate effector cells more rapidly than the bulk of follicular B cells. *J. Immunol.* 1999; 162:7198-207.
24. Hayakawa K, Hardy RR, Herzenberg LA. Progenitors for Ly-1B cells are distinct from progenitors for other B cells. *J. Exp. Med.* 1985; 161:1554-68.
25. Tung JW, Mrazek MD, Yang Y, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Phenotypically distinct B cell development pathways map to the three B cell lineages in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103:6293-98.
26. 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.
27. Youinou P, Jamin C, Lydyard PM. CD5 expression in human B-cell populations. *Immunol Today.* 1999; 20:312-16.
28. Zhong X, Gao W, Degauque N, Bai C, Lu Y, Kenny J, et al. Reciprocal generation of Th1/Th17 and T(reg) cells by B1 and B2 cells. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37:2400-4.
29. Wang Y, Rothstein TL. *Front Immunol.* 2012; 3:281.
30. Alugupalli KR, Leong JM, Woodland RT, Muramatsu M, Honjo T, Gerstein RM. B1b lymphocytes confer T cell-independent long-lasting immunity. *Immunity.* 2004; 21:379-90.
31. Rincón-Arévalo H, Yassin-Noreña L, Vásquez G, Castaño D. Linfocitos B reguladores en enfermedades humanas y modelos murinos de autoinmunidad. *Inmuno.* 2013; 32:129-38.
32. Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat. Immunol.* 2002; 3:944-50.
33. Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci.* 2008; 13:985-94.
34. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, DiLillo DJ, Yanaba K, Venturi GM, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood* 2011;117:530-41.
35. DiLillo DJ, Matsushita T, Tedder TF. B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1183:38-57.
36. Lampropoulou V, Hoehlig K, Roch T, Neves P, Calderón Gómez E, Sweeney CH, et al. TLR-activated B cells suppress T cell-mediated autoimmunity. *J. Immunol.* 2008; 180:4763-73.
37. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Smith RN, Pfeffer FI, Bhan AK. Suppressive role of B cells in chronic colitis of T cell receptor alpha mutant mice. *J. Exp. Med.* 1997; 186:1749-56.
38. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Takedatsu H, Blumberg RS, Bhan AK. Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation. *Immunity.* 2002; 16:219-30.
39. Muzzio DO, Soldati R, Ehrhardt J, Utpatel K, Evert M, Zenclessen AC, et al. B cell development undergoes profound modifications and adaptations during pregnancy in mice. *Biol. Reprod.* 2014; 91:115.
40. Medina KL, Smithson G, Kincade PW. Suppression of B lymphopoiesis during normal pregnancy. *J. Exp. Med.* 1993; 178:1507-15.
41. Ait-Azzouzene D, Gendron MC, Houdayer M, Langkopf A, Bürki K, Nemazee D, et al. Maternal B lymphocytes specific for paternal histocompatibility antigens are partially deleted during pregnancy. *J. Immunol.* 1998 ;161:2677-83.
42. Muzzio DO, Ziegler KB, Ehrhardt J, Zygmunt M, Jensen F. Marginal zone B cells emerge as a critical component of pregnancy well-being. *Biol. Reprod.* 2015; 151:29-37.
43. Kanasaki K, Kalluri R. The biology of pre-eclampsia. *Kidney Int.* 2009; 76:831-37.
44. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding pre-eclampsia. *Science.* 2005; 308:1592-94.
45. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001; 357:53-56.
46. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pre-eclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation.* 2002; 9:147-60.