



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Modulación del cambio de isotipo de las inmunoglobulinas por señales del sistema inmunitario innato

Irene Puga^{a,*}, Andrea Cerutti^{a,b,c} y Montserrat Cols^b

^a Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, Barcelona, España

^b Immunology Institute, Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, EE. UU.

^c Catalan Institute for Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de agosto de 2013

Aceptado el 2 de septiembre de 2013

Palabras clave:

Linfocitos B
Inmunoglobulinas
Cambio de isotipo
Sistema inmune innato
Receptores toll-like
BAFF
APRIL

R E S U M E N

Los linfocitos B maduros emergen de la médula ósea y continúan diversificando su repertorio genético de inmunoglobulinas a través de 2 procesos dependientes de antígeno, conocidos como hipermutación somática y cambio de isotipo. Estos 2 procesos requieren AID, una enzima con la capacidad de editar el ADN. Predominantemente, ambos procesos tienen lugar en los centros germinales, donde los linfocitos B interactúan con antígenos peptídicos presentados por los linfocitos T, en lo que se conoce como respuesta T-dependiente (TD). Estudios recientes demuestran que los linfocitos B reciben ayuda adicional de células del sistema inmune innato, que incluyen células «natural killer T», células dendríticas y distintos granulocitos, especialmente neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Estos tipos celulares del sistema inmune innato mejoran las respuestas TD, activando vías de señalización que ayudan a los linfocitos B presentes en diferentes compartimentos, ya sea en los centros germinales, ya en los centros posgerminales linfoides o en la médula ósea. Además de mejorar y complementar la actividad de los linfocitos B en respuestas TD, las células del sistema inmune innato son capaces de producir señales por las cuales se puede iniciar una respuesta T-independiente. Este tipo de respuestas T-independiente se da en zonas específicas como la mucosa y la zona marginal del bazo. En estos casos, los linfocitos B inician respuestas que inducen a la generación rápida de anticuerpos de una manera innata. En esta revisión discutiremos los avances más recientes en los campos de la modulación del cambio de isotipo en los linfocitos B cuando estos han sido activados por células del sistema inmune innato.

© 2013 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Immunoglobulin class switch recombination by innate immune system signals

A B S T R A C T

Keywords:

B cells
Immunoglobulins
Class switching
Innate immune system
Toll-like receptors
B-cell activating factor
A proliferation-inducing ligand

Mature B cells emerge from the bone marrow and continue to diversify their immunoglobulin genes through 2 antigen-dependent processes known as somatic hypermutation and class switch recombination. These processes require AID, a DNA-editing enzyme. Although both processes predominantly occur in germinal center B cells engaged in a T cell-dependent (TD) antibody response against protein antigens recent, evidence shows that B cells receive additional help from invariant natural killer T cells, dendritic cells, and various granulocytes, including neutrophils, eosinophils, and basophils. These innate immune cells enhance TD antibody responses by delivering B-cell helper signals whether in germinal centers, postgerminal lymphoid centers, or the bone marrow. In addition to enhancing and complementing the B-cell helper activity of canonical T cells, invariant natural killer T cells, dendritic cells, and granulocytes can deliver T cell-independent B-cell helper signals at the mucosal interface and in the marginal zone of the spleen to initiate rapid innate-like antibody responses. In this review, we discuss recent advances in the role of innate cells in B-cell helper signals and in antibody diversification and production.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El sistema inmune de los mamíferos se compone de 2 ramas, el sistema adaptativo y el sistema innato. Este último es capaz de construir respuestas protectoras rápidas para hacer frente a

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: ipuga@imim.es (I. Puga).

patógenos invasivos. El sistema inmune innato incluye células dendríticas (DC por sus siglas en inglés), macrófagos, granulocitos y células «natural killer» (NK), las cuales participan en respuestas rápidas pero inespecíficas al reconocer estructuras microbianas genéricas a través de receptores de patrones de reconocimiento, los cuales incluyen los receptores toll-like (TLR)¹. Por otro lado, el sistema inmune adaptativo incluye linfocitos T y B, los cuales son capaces de mediar respuestas altamente específicas, pero temporalmente más lentas. Estos linfocitos son capaces de reconocer epítomos antigénicos a través de receptores altamente diversificados gracias a recombinaciones somáticas². Estos receptores de linfocitos B confieren protección al producir anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas (Ig), las cuales son capaces de reconocer antígenos a través de dominios de unión que pueden ser de baja o alta afinidad^{3,4}. Los precursores de los linfocitos B en médula ósea generan Ig altamente diversificadas a través de un proceso de recombinación genética. Este proceso es independiente de antígeno y lo lleva a cabo una endonucleasa conocida como RAG (del inglés, «recombination activating gene»). Esta enzima yuxtapone fragmentos no contiguos variables (V), diversos (D) y de unión (J, de «join» en inglés), los cuales conforman las regiones V de las inmunoglobulinas donde se unirá el antígeno⁵. Después de varios procesos de maduración, distintos subgrupos de linfocitos B maduros, los cuales coexpresan IgM e IgD en su superficie, emergen de la médula ósea y colonizan distintos compartimentos linfoides, donde pueden iniciar la fase antígeno-dependiente del desarrollo de los linfocitos B.

Los linfocitos B residentes en el folículo, conocidos como células B-2, participan fundamentalmente en respuestas de anticuerpos T-dependientes (TD), las cuales se asocian a determinantes altamente específicos, generalmente vinculados a proteínas microbianas⁶. La reacción del centro germinal en folículos linfoides genera anticuerpos de alta afinidad en respuestas TD, y está estrechamente regulada por linfocitos T de folículo (T_{FH}, «T-follicular helper»). Este subtipo de linfocito T_{FH} tiene como características fundamentales la expresión del receptor inducible y coestimulador de linfocitos T, el receptor de quimiocina CXCR5, el receptor de inhibición de respuesta de muerte celular programada (PD-1), y el factor de transcripción Bcl-6^{7,8}. Los linfocitos T_{FH} proporcionan señales de ayuda a los linfocitos B del folículo vía CD40L (ligando de CD40), y las citocinas IL-21, IL-4 e IL-10^{7,8}. Estudios recientes han demostrado la participación de otros subtipos muy especializados de linfocitos T en respuestas de anticuerpo folicular. Estos subtipos incluyen linfocitos T reguladores de folículo y células NKT invariantes (iNKT)⁹⁻¹³.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la existencia de diferentes subgrupos de linfocitos B capaces de generar respuestas de anticuerpos rápidas independientes de células T (TI). Estos subtipos de linfocitos B extrafoliculares se conocen como linfocitos B-1, linfocitos de la zona marginal del bazo (o linfocitos IgM de memoria en humanos) y linfocitos B perisinusoidales de médula ósea¹⁴⁻¹⁸. Estos subtipos de linfocitos B se caracterizan por responder y generar anticuerpos frente a determinantes altamente conservados asociados a microbios de tipo carbohidrato y glucolipídico. Se conoce que las respuestas de anticuerpo TI se dan generalmente en mucosa o en la zona marginal del bazo. A diferencia de las células B foliculares, que expresan principalmente los BCR monorreactivos, muchas células B de la zona marginal del bazo expresan BCR polirreactivos que pueden reconocer patrones moleculares bacterianos^{17,19,20}. En algunos casos, el perfil de reconocimiento de estos BCR polirreactivos es ampliamente similar al de los TLR. Los linfocitos B de la zona marginal también expresan altos niveles de TLR, permitiendo así la cooperación entre los sistemas innatos y adaptativos. En efecto, la doble activación de BCR y TLR por moléculas microbianas conservadas, tales como el lipopolisacárido (LPS) o peptidoglicano, pueden estimular respuestas de anticuerpos de baja afinidad que actúen rápidamente en espera

de las respuestas más lentas de linfocitos foliculares que generan anticuerpos de alta afinidad^{19,21,22}.

En esta minirrevisión de la literatura publicada recientemente, discutiremos los avances más recientes que han permitido ampliar nuestro conocimiento de los mecanismos por los cuales el sistema inmune innato aporta señales de ayuda a los linfocitos B.

Células dendríticas y células epiteliales aportan señales de cambio de isotipo a linfocitos B

Las DC, después de recibir un estímulo a través de sus TLR, son capaces de activar a otras DC liberando BAFF y APRIL, así como ácido retinoico (un metabolito de la vitamina A)²³. Al mismo tiempo, estas citocinas actúan activando células del sistema inmunitario innato como macrófagos, granulocitos y células epiteliales de mucosa, las cuales también son capaces de liberar BAFF y APRIL. Estas moléculas pertenecen a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés «tumor necrosis factor») y cooperan con ligandos de TLR para inducir cambio de isotipo (CSR, del inglés «class switch recombination») en linfocitos B de mucosa del intestino. En la mucosa intestinal habitan grandes comunidades de bacterias comensales, las cuales se mantienen separadas del resto del sistema a través de distintas estrategias, generando protección sin causar inflamación. Una de las estrategias principales para conseguir un estado no-inflamatorio incluye la producción de manera TI de anticuerpos IgA por linfocitos B residentes en los folículos de la mucosa, como por ejemplo las denominadas «placas de Peyer» o las zonas extrafoliculares²⁴ (fig. 1). La IgA neutraliza toxinas, bacterias patógenas, así como moléculas inflamatorias de origen microbiano, como sería el ejemplo del LPS²⁵. Simultáneamente, la presencia de IgA impide la unión de bacterias comensales en la superficie epitelial a través del impedimento estérico, la inducción de aglutinación bacteriana, el enmascaramiento de epítomos de adhesión y las interacciones con la capa de mucus a través del complemento secretor de la IgA²⁶. Otra de las funciones fundamentales de la IgA es la interacción con receptores de DC para facilitar el muestreo de antígenos intestinales²⁷.

En ambientes foliculares intestinales, las células dendríticas residentes liberan otras citocinas que pueden inducir la producción de grandes cantidades de IgA, como es el caso de TGF- β . Los linfocitos T helper de folículo intestinal liberan citocinas como CD40L, IL-21 y también TGF- β , que mejoran la producción de IgA no inflamatoria y al mismo tiempo disminuyen la producción de IgG proinflamatoria²⁴ (fig. 1). Recientemente se ha demostrado cómo las células plasmáticas producen IgA específica para bacterias comensales en las placas de Peyer²⁸. Los autores a través de modelos de ratón demostraron que el correceptor de muerte celular programada PD-1 es necesario para la correcta selección de células plasmáticas productoras de IgA en el intestino. Aún así, la depleción de PD-1 no es una propiedad intrínseca de las células productoras de IgA, sino que la ausencia de este receptor afecta la diferenciación de linfocitos T_{FH}. Ratones deficientes en PD-1 exhiben alteraciones en la composición de su microbiota intestinal, sugiriendo la necesidad de un equilibrio entre el sistema inmune y la flora intestinal residente²⁸.

Los linfocitos B de las placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos pueden ser inducidos a CSR de IgA de una forma TI en respuesta a señales emergentes de células dendríticas plasmacitoides (pDC), las cuales son capaces de liberar grandes cantidades de BAFF y APRIL en respuesta a interferón de tipo I generado por células estromales del intestino²⁹. Otra localización intestinal donde se produce el CSR son los «folículos linfoides aislados». Este tipo particular de folículos contienen células inductoras del tejido linfóide, caracterizadas por liberar otra molécula de la familia del TNF, la linfoxina- β , después de recibir señales vía TLR de bacterias

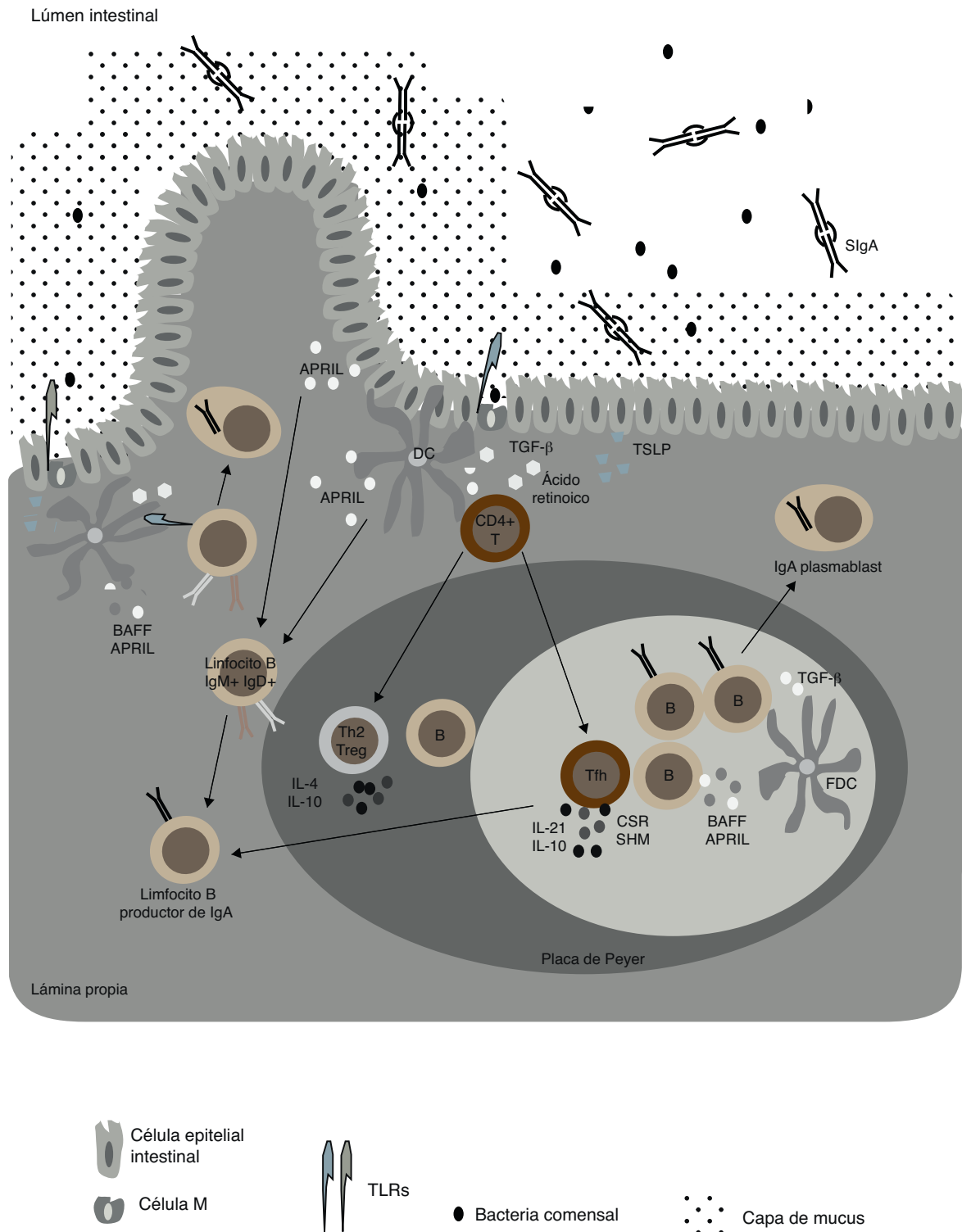


Figura 1. Redes celulares importantes en las respuestas de mucosa asociada a IgA. Células epiteliales intestinales «condicionan» células dendríticas (DC) cuando liberan TSLP (del inglés «thymic stromal lymphopoietin») y ácido retinoico en respuesta a la activación de sus TLR por bacterias comensales. Distintos subgrupos de DC intestinales, discutidas en el texto, liberan TGF-β, IL-10, ácido retinoico y óxido nítrico (NO), los cuales promueven las respuestas IgA en las placas de Peyer y en los ganglios linfáticos mesentéricos (MLN). A su vez, las distintas poblaciones de DC son capaces de inducir linfocitos T reguladores (Treg) y T helper (Th), incluso T_{fh}, las cuales derivan en sí mismas de Treg. Los linfocitos T_{fh} activan a su vez células B foliculares vía CD40L, TGF-β, IL-4, IL-10 e IL-21. Por su parte, las DC foliculares aumentan la producción de IgA al liberar factores activadores de células B pertenecientes a la familia de los TNF (BAFF y APRIL). Por otra parte, cuando DC foliculares son activadas por TLR ligandos y ácido retinoico secretan TGF-β, también promueven el aumento de la producción de IgA en folículos intestinales. Asimismo, existen subgrupos de DC intestinales capaces de inducir la producción de IgA de manera T-independiente, ya sea en ganglios linfáticos mesentéricos o en la lámina propia, al liberar BAFF, APRIL, ácido retinoico y NO en respuesta a ligandos TLR de bacterias comensales o IFN-β de células estromales. En humanos, estas señales T-independientes podrían inducir cambio de isotipo de IgM o de IgA1 a IgA2. Los anticuerpos IgA surgidos de todas estas reacciones atraviesan las células epiteliales intestinales por un proceso de transcitosis mediado por el receptor polimérico de Ig.

comensales³⁰. La interacción de la linfotóxina- β con su receptor de membrana en células estromales induce en estas últimas la liberación de quimiocinas que atienden la acción de las DC, como la CCL19 y la CCL21³⁰. La función del TNF en células dendríticas es la de estimular la producción de TGF- β , una citocina capaz de inducir CSR a IgA de forma TI, en cooperación con BAFF y APRIL, ambos también liberados por DC activadas por ligandos específicos de TLR³⁰.

Además de los folículos linfoides aislados, otra de las zonas intestinales donde hay producción de IgA es la lámina propia intestinal, donde linfocitos B se encuentran de forma dispersa y sin formar estructuras de folículo^{27,31}. La producción de IgA en esta zona específica del intestino recibe el apoyo de múltiples subtipos de células dendríticas residentes en el mismo distrito de la lámina propia, las cuales aportan señales activadoras a los linfocitos B de manera TI. Un subtipo de DC que participa activamente en este tipo de procesos se conoce como TipDC³². Las TipDC producen iNOS (en inglés «inducible nitric oxide synthase») después de recibir señales de citocinas de la familia del TNF, las cuales ayudan a la producción de IgA, ya que incrementan la expresión del receptor de TGF- β en linfocitos B vía óxido nítrico, de manera que los linfocitos B se sensibilizan a señales inducibles provenientes de TGF- β para empezar a producir IgA³². Señales microbianas de tipo TLR activan las TipDC y su propia producción de BAFF y APRIL. Otro subtipo de DC residente en lámina propia son las que constitutivamente expresan el receptor de flagelina (TLR5)³³. Estas DC tienen una expresión de TLR4 muy baja o no detectable y se ha demostrado que son capaces de inducir el CSR a IgA de forma TI al liberar ácido retinoico e IL-6, cuando bacterias comensales con compuestos de flagelina en su membrana activan los TLR5 de este tipo de DC³³.

Además de DC, las células epiteliales intestinales pueden liberar señales activadoras de CSR a IgA como BAFF y APRIL, al reconocer bacterias por múltiples TLR^{34,35}. Esta vía epitelial contribuye a la generación de anticuerpos específicos de isotipo IgA2, los cuales son resistentes a la degradación a bajo pH³⁴. Además, las células epiteliales pueden ampliar las funciones de activación de las CD colindantes liberando la citocina TSLP («thymic stromal lymphopoietin») ^{34,35}. TSLP es una citocina perteneciente a la familia de la IL-7, y está descrita por ser capaz de aumentar la producción de BAFF y APRIL en DC que hayan sido estimuladas a su vez por TLR^{34,35}. Otra forma que tienen las CD de promover respuestas de linfocitos B, además de proporcionar factores que ayudan al CSR, es presentando antígenos TI intactos a los mismos linfocitos B³⁶. Recientemente, se ha podido demostrar la existencia de un subtipo de DC dedicadas a reconocer bacterias directamente en la luz intestinal, ya que contienen proyecciones dendríticas que o bien atraviesan las «tight-junctions», o son capaces de proyectar dendritas a través de poros transcelulares formados por células epiteliales especializadas, conocidas como células M^{37–39}. Otros subtipos de DC de mucosa capturan antígenos de bajo peso molecular, los cuales pueden atravesar pasajes formados por células «goblet»⁴⁰. Todos estos tipos especializados de DC podrían reciclar antígenos TI no procesados y, a la vez, presentarlos directamente en la superficie de los linfocitos B⁴¹. Teniendo en cuenta que tanto BAFF como APRIL son citocinas que activan vías de supervivencia en células plasmáticas⁴², la combinación de estímulos emergentes de DC así como células epiteliales puede crear una vía alternativa para la continua producción de anticuerpos IgA, fundamentales para una buena defensa contra patógenos y para el control de comensales en la mucosa intestinal.

Células natural killer T invariantes proporcionan señales reguladoras de linfocitos B

Como hemos mencionado al principio de esta revisión, la regulación de las respuestas de células B foliculares no se restringe a

células T_{FH}, ya que existen señales adicionales que pueden provenir de otros subconjuntos de linfocitos T, como es el ejemplo de las células iNKT (fig. 2). Estas células expresan un receptor de linfocitos T (TCR) invariante V α 14⁺ que reconoce antígenos glucolipídicos presentados por una molécula no polimórfica similar a MHC-I, conocida como CD1c^{43,44}. Después de reconocer el glucolípido α -galactosilceramida en el CD1d expresado en DC o macrófagos subcapsulares presentes en órganos linfoides secundarios como bazo y ganglios linfáticos, las células iNKT proporcionan ayuda a los linfocitos B mediante la formación de DC eficientes en la presentación de antígeno o macrófagos con capacidad de expresar CD40L e interferones^{43,44}. Posteriormente, la expansión de células T_{FH} conduce a la formación de una reacción de centro germinal que induce la producción de IgG de forma moderada, a la maduración de afinidad a través de la hipermutación somática (SHM por sus siglas en inglés: «somatic hypermutation») y a la memoria inmunológica⁴⁵.

Estudios más recientes han demostrado que las células iNKT también pueden ayudar de forma más directa a los linfocitos B. En efecto, una subpoblación de células iNKT regula la expresión de CXCR5 después de interactuar con glucolípidos presentados por los linfocitos B que expresan CD1d¹¹. Posteriormente, la entrada en el folículo estimula las células iNKT que activan un programa mediado por BCL6 a la diferenciación a células NKT_{FH} que expresan CD40L, IL-21 y otras moléculas de coestimulación como son el coestimulador inducible (ICOS) y PD-1^{9,11} (fig. 2). La reacción posterior de centro germinal induce una fuerte producción primaria de IgG, pero no induce la maduración de afinidad o a la memoria inmune^{9,11}. En la zona extrafolicular también se puede dar una interacción dependiente de CD1d entre linfocitos B y células iNKT, pero se induce predominantemente la producción de IgM y cierta producción de IgG⁴⁶. Similar a las vías TI, estas células iNKT permiten la producción de una rápida oleada de anticuerpos IgG e IgM mutados contra patógenos invasivos (fig. 2).

Activación de los linfocitos B mediante la actuación de los granulocitos

Los granulocitos son células del sistema inmune innato caracterizadas por la presencia de un núcleo multilobulado y una variedad de gránulos citoplásmicos, los cuales permiten la identificación de 3 poblaciones de granulocitos morfológica y funcionalmente distintas: neutrófilos, eosinófilos y basófilos⁴⁷. Así como otros tipos celulares del sistema inmune innato, los granulocitos detectan la presencia de microbios o productos microbianos mediante receptores de reconocimiento de firmas moleculares microbianas altamente conservadas, incluyendo los TLR. Estos sensores microbianos no específicos liberan señales de activación que estimulan las funciones fagocíticas y citotóxicas de los granulocitos, promoviendo así la contención inicial y eliminación de los microbios invasivos¹.

Además de contener compuestos citotóxicos e inflamatorios, los granulocitos liberan citocinas, quimiocinas y otros mediadores inmunes que promueven el reclutamiento y activación de monocitos y DC^{48–50}. Los granulocitos pueden además modular la respuesta inmune adaptativa mediante la liberación de citocinas capaces de inducir directamente la activación y diferenciación de los linfocitos T^{48,50}. El papel de los granulocitos en las respuestas de linfocitos B es menos conocido, pero estudios recientes han puesto de manifiesto diferentes mecanismos por los cuales ciertos subtipos de granulocitos envían señales a linfocitos B y células plasmáticas, modulando su actividad.

Los basófilos

Durante años, los basófilos han sido unas células enigmáticas que representan menos del 1% de los leucocitos en sangre en

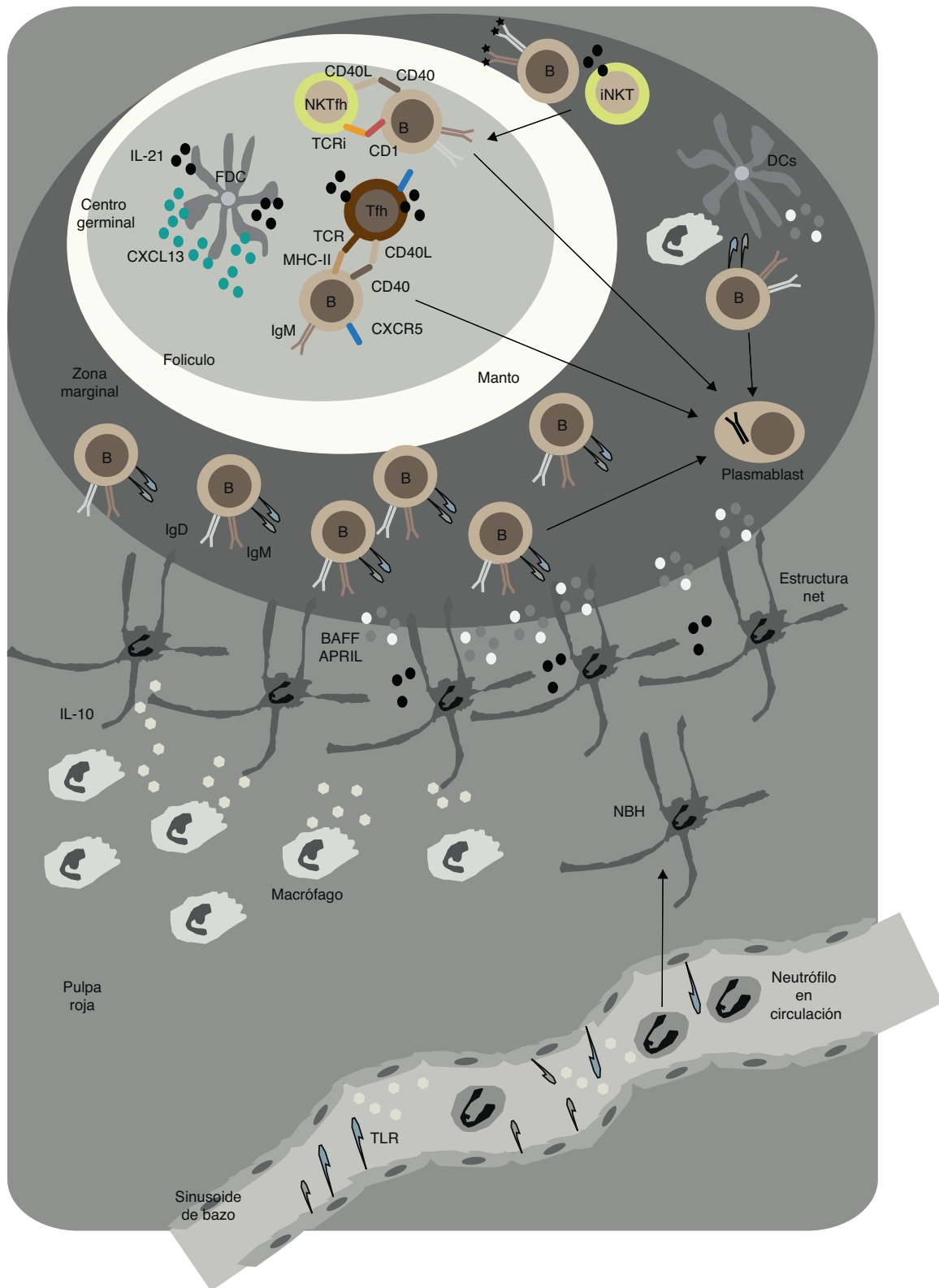


Figura 2. Respuestas T-dependientes y T-independientes en los folículos y en la zona marginal del bazo en humanos. En el folículo, linfocitos B se activan mediante la acción de los linfocitos T_{fh} y las células dendríticas foliculares (FDC). Tras interactuar con los linfocitos B, los linfocitos iNKT se diferencian a linfocitos NKT_{fh}. Mediante la expresión de CD40L, IL-21 y otros factores activadores de linfocitos B, las T_{fh} inducen la formación del centro germinal y el cambio de isotipo de IgM a IgG y la hipermutación somática. Estas reacciones generan linfocitos B memoria y células plasmáticas de alta afinidad. Los linfocitos NKT_{fh} inducen una reacción de centro germinal caracterizada por la producción de IgG sin prácticamente maduración de la afinidad. En la zona marginal, neutrófilos N_{BH} inducen la producción de anticuerpos por los linfocitos B de la zona marginal (MZ), mediante la secreción de BAFF, APRIL y otras moléculas estimuladoras. Las estructuras parecidas a los NETS que forman pueden ayudar a la activación de los linfocitos B de la MZ. Macrófagos y células endoteliales de las sinusoides del bazo activadas por señales TLR pueden ayudar a la formación de N_{BH}. La interacción de los N_{BH} y los linfocitos B de la MZ permite la formación de un repertorio innato de IgM, IgG e IgA que puede actuar como rápida barrera protectora frente la invasión sistémica por microbios.

condiciones normales. Son la mayor fuente de histamina y otros compuestos vasoactivos liberados durante procesos alérgicos, y son también fundamentales en la defensa de infecciones por parásitos⁴⁸. Recientemente se ha podido demostrar la participación de los basófilos en respuestas humores de linfocitos B. Además de presentar complejos antígeno-MCH-II a linfocitos T CD4⁺, los basófilos liberan IL-4 e IL-6, induciendo la formación de linfocitos Th2 con capacidad de activar linfocitos B⁵¹.

Los basófilos pueden capturar eficientemente antígenos solubles mediante los anticuerpos IgE unidos a receptores de superficie FcεRI. El reconocimiento de antígeno por IgE de baja afinidad no provoca la liberación de histamina, sino la regulación positiva de la expresión de CD40L y la liberación de IL-4 e IL-6 por basófilos. El conjunto de estos factores mejora las respuestas humores mediante la inducción de linfocitos Th2 que secretan citocinas activadoras de linfocitos B que incluyen IL4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13⁵². Sorprendentemente, los basófilos también pueden activar los linfocitos B directamente, como se ejemplifica por su capacidad para desencadenar el CSR de IgM a IgE e IgG4 cuando los linfocitos B han sido estimulados a través de IL-4, IL-13 y CD40L⁵³.

Además de IgE, los basófilos también unen en su superficie IgD, aunque el receptor de IgD sigue siendo desconocido. IgD es un isotipo enigmático que se ha conservado a lo largo de la evolución desde los peces hasta humanos⁵⁴. Linfocitos B maduros y transicionales que surgen de médula ósea expresan receptores IgM e IgD en su superficie, pero la expresión de IgD generalmente disminuye al contacto con el antígeno afín. No obstante, grupos de linfocitos B activados en la mucosa del tracto respiratorio superior pueden dar lugar a células plasmáticas secretoras de IgD mediante un proceso de CSR no convencional de IgM a IgD^{55,56}. Los anticuerpos IgD producidos por las células plasmáticas del tracto respiratorio superior se caracterizan por estar altamente hipermutados, pero en gran parte se han encontrado por ser polirreactivos al poder enlazar múltiples determinantes antigénicos de comensales y patógenos, promoviendo así la protección de la mucosa^{55–58}. Además de cruzar la barrera epitelial para llegar a la superficie de la mucosa, la IgD es capaz de entrar en la circulación sanguínea donde puede interactuar con basófilos, monocitos y neutrófilos⁵⁶. En el caso de los basófilos, la unión de IgD induce la liberación de péptidos antimicrobianos (catelicidina), factores de opsonización (pentraxina PTX3), citocinas inflamatorias (TNF e IL-1β), citocinas inductoras de Th2 (IL-4 e IL-13), y factores estimulantes de linfocitos B (BAFF y APRIL)⁵⁶. Consistente con estos resultados, se ha demostrado también que la activación de basófilos por IgD está incrementada en los trastornos autoinflamatorios asociados a TNF e IL-1β⁵⁶.

Los eosinófilos

Presentes en un 1-4% del total de leucocitos en sangre, están principalmente implicados en respuestas contra parásitos y respuestas alérgicas⁵⁰. Estudios recientes han demostrado que también pueden modular la respuesta adaptativa mediante la expresión de moléculas MHC-II, así como mediante la secreción de citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos y factores de crecimiento^{50,59}. Mediante la expresión en superficie de receptores FcγRII, los eosinófilos unen anticuerpos específicos para alérgenos IgG1 e IgG3, aunque no son capaces de reconocer o unir IgG4. Los eosinófilos han sido descritos también por expresar FcαRI (o CD89), que es el receptor que reconoce IgA⁵⁰, indicando una posible ruta de modulación de la homeostasis intestinal, la cual no ha sido descrita hasta la fecha con claridad. Estudios recientes han demostrado que los eosinófilos son claves en la producción sustentada de anticuerpos en la médula ósea^{60,61}. En efecto, los eosinófilos son capaces de producir y liberar grandes cantidades de APRIL, citocina capaz de promover la supervivencia a largo plazo de las células plasmáticas en nichos específicos de la médula ósea⁶¹. En general, se

conoce que las células plasmáticas surgen de una reacción de centro germinal y es necesaria una liberación continuada de estímulos para su supervivencia. De esta forma, la supervivencia promovida por factores secretados por eosinófilos es esencial para la liberación continua de anticuerpos de alta afinidad en circulación y para una respuesta humoral eficiente y sostenida.

En la médula ósea los eosinófilos han sido descritos como secretores de IL-6, otra citocina crítica en la diferenciación y la supervivencia de células plasmáticas⁶¹. En presencia de antígeno que pueden reconocer a través de sus receptores de alta o baja afinidad, los eosinófilos de la médula ósea liberan IL-4 e IL-10, las cuales mejoran la estimulación de células plasmáticas y su supervivencia^{60,61}.

Las señales de supervivencia proporcionadas por los eosinófilos son críticas para el correcto mantenimiento de la población de células plasmáticas en médula ósea dado que la depleción de eosinófilos se traduce en un aumento rápido del ratio de apoptosis en células plasmáticas⁶¹. No es sorprendentemente que los eosinófilos de la médula ósea tengan también una comunicación con células del estroma. Estas últimas liberan CXCL12, una quimocina que se une al receptor CXCR4 también presente en células plasmáticas^{61,62}. Dado el papel clave descrito para los eosinófilos en la migración de células plasmáticas, así como su retención en médula ósea, es de esperar que la depleción de sistémica eosinófilos haga aumentar el número de células plasmáticas en el bazo, así como en los ganglios linfáticos⁶¹.

Los neutrófilos

Este subtipo de granulocitos son los más abundantes en la circulación sanguínea, y son capaces de movilizarse rápidamente para eliminar patógenos y células necróticas en áreas de infección o inflamación⁶³. Después de migrar a tejidos periféricos, los neutrófilos activan programas de defensa que promueven la fagocitosis, la destrucción intracelular y la inflamación. Los neutrófilos pueden interactuar con células del sistema inmune innato y adaptativo mediante la liberación de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento^{49,63}.

En relación específica con las respuestas de linfocitos B, se ha demostrado que los neutrófilos pueden aumentar la producción de anticuerpos TD mediante la recopilación y transporte de antígeno a DC, así como promoviendo el reclutamiento, la activación y diferenciación de linfocitos T CD4⁺⁶⁴. Al mismo tiempo, se ha podido demostrar que los neutrófilos también liberan moléculas relacionadas con la biología de linfocitos B, como CD40L, BAFF y APRIL^{65,66}. La producción de BAFF y APRIL por parte de los neutrófilos y otras células del sistema inmune innato, así como otros tipos celulares como son las células epiteliales, mejora las respuestas extrafoliculares independientes de células T. Este tipo particular de respuesta TI es llevada a cabo por linfocitos B situados en mucosa así como en la zona marginal del bazo (MZ por sus siglas en inglés).

Se ha descrito cómo los neutrófilos pueden colonizar la MZ del bazo en respuesta a infecciones en la circulación sanguínea^{67,68}. Estudios recientemente publicados por nuestro grupo han demostrado que los neutrófilos ocupan áreas perifoliculares de la MZ del bazo en ausencia de infección o inflamación mediante una vía no inflamatoria que comienza durante la vida fetal⁶⁹. Esta colonización se ve acelerada después del nacimiento, momento que coincide con la colonización de las superficies mucosas por parte de bacterias comensales⁶⁹. Los neutrófilos del bazo no solo se han descrito en el ser humano, se encuentran también en el ratón y en los primates. Este tipo particular de neutrófilos liberan señales inductoras de respuestas de anticuerpo de linfocitos B de la MZ, y por lo tanto se ha definido como neutrófilos «B-helper» o N_{BH}⁶⁹ (fig. 2). Al comparar neutrófilos en circulación con N_{BH}, se ha demostrado que estos últimos expresan un fenotipo activado y secretan más

factores estimulantes de linfocitos B como BAFF, APRIL, CD40L e IL-21⁶⁹. Estas características únicas probablemente reflejan la activación y la reprogramación de las células N_{BH} por señales microambientales locales solamente presentes en el bazo. Ligandos de TLR microbianos también pueden estimular la reprogramación de los neutrófilos convencionales a N_{BH} mediante la liberación de citocinas no inflamatorias, como son IL-10, por parte de las células endoteliales sinusoidales del bazo y posiblemente otros tipos celulares presentes en este órgano como los macrófagos.

Se ha demostrado que los N_{BH} inducen la expresión de AID, fomentando el CSR a IgG e IgA, así como a la formación de células secretoras de anticuerpos (o plasmablastos), pero al mismo tiempo pueden suprimir la activación de linfocitos T, por lo menos *in vitro*⁶⁹. Al ejercer esta doble función, los N_{BH} pueden promover las respuestas contra antígenos extracelulares TI y reducir al mínimo las respuestas de linfocitos B foliculares contra antígenos TD. En consecuencia, los N_{BH} entrarían en los espacios foliculares del bazo solamente bajo condiciones inflamatorias, quizá para promover la actividad de los linfocitos T. Consistente con esta teoría, se ha podido demostrar que pacientes inmunodeficientes con alteraciones cuantitativas o funcionales de neutrófilos (neutropenias) tienen un menor número de linfocitos B de la MZ, así como unos niveles reducidos de IgG e IgA contra hidratos de carbono TI, pero no contra antígenos de proteínas TD en estado estacionario⁶⁹.

El mecanismo por el cual los N_{BH} activan los linfocitos B de la MZ probablemente implica la colonización de la mucosa por bacterias comensales⁶⁹. Se ha podido demostrar la presencia de cantidades discretas de productos microbianos, como el LPS, presentes en la zona peri-MZ poco después del nacimiento⁶⁹. Otra característica definitoria de estos N_{BH} es la presencia de unas estructuras similares a las trampas extracelulares de neutrófilos (NETS, «neutrophil extracellular traps» en inglés). Estas estructuras se han descrito por aparecer cuando los neutrófilos atrapan productos microbianos, como por ejemplo ARN bacteriano, y establecen extensas interacciones con los linfocitos B de la MZ^{69,70}. Las estructuras NETS, al atrapar antígenos comensales presentes en sangre y posiblemente procedentes de las superficies de mucosa, o ya sea por activación por parte de ligandos de TLR, podrían facilitar la activación de los linfocitos B de la MZ en condiciones de homeostasis^{71,72}.

En general, la interacción entre los N_{BH} y los linfocitos de la MZ puede ser un instrumento muy eficiente para la generación de una segunda línea de defensa innata (o natural) basada en la producción de anticuerpos contra la invasión sistémica por antígenos comensales y por microbios que rompen la primera barrera de la mucosa.

Conclusiones

Los distintos miembros del sistema inmune innato han recibido en el pasado distintos grados de atención, sobre todo focalizado en las DC y los macrófagos. De esta forma, los granulocitos, como conjunto de distintas y específicas poblaciones, han permanecido menos estudiados. Los granulocitos han estado clásicamente relacionados con respuestas tipo 2 (Th2) TD, pero hay pocos ejemplos de estudios que relacionen los granulocitos directamente con poblaciones de células B.

Aún así, en los últimos años se ha puesto de manifiesto la gran interconectividad entre el sistema inmune innato y el adaptativo en distintos niveles, cuya plasticidad es fundamental para promover respuestas duraderas para hacer frente a patógenos invasivos. Los granulocitos están tomando un papel central en estas respuestas, así como con su papel fundamental para promover esta interconectividad entre las distintas ramas del sistema inmune. El estudio de las respuestas fomentadas por granulocitos para la activación de células B puede ser beneficioso para el mejor desarrollo de nuevas vacunas, así como la promoción sustentada de respuestas inmunes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nos gustaría aprovechar esta oportunidad para dar las gracias al Ministerio de Ciencia e Innovación por su subvención SAF 2011-25241 y el programa Juan de la Cierva (IP), el apoyo del European Research Council 2011 Advanced Grant 20.110.310 (AC), a las ayudas a investigación de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) AI61093, AI057653, AI95613, AI96187 i AI07437 (AC). Al mismo tiempo estamos agradecidos por sus comentarios durante la redacción de este manuscrito a Alfie y Ruby Magee y Kira Siesto.

Bibliografía

- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2001;1:135–45.
- Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. *Cell*. 2006;124:815–22.
- Batista FD, Iber D, Neuberger MS. B cells acquire antigen from target cells after synapse formation. *Nature*. 2001;411:489–94.
- Lanzavecchia A. Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature*. 1985;314:537–9.
- Bassing CH, Swat W, Alt FW. The mechanism and regulation of chromosomal V(D)J recombination. *Cell*. 2002;109 Suppl:S45–55.
- MacLennan IC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:117–39.
- Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol*. 2011;29:621–63.
- Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med*. 2012;209:1241–53.
- Chang PP, Barral P, Fitch J, Pratama A, Ma CS, Kallies A, et al. Identification of Bcl-6-dependent follicular helper NKT cells that provide cognate help for B cell responses. *Nat Immunol*. 2012;13:35–43.
- Chung Y, Tanaka S, Chu F, Nurieva RI, Martinez GJ, Rawal S, et al. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med*. 2011;17:983–8.
- King IL, Fortier A, Tighe M, Dibble J, Watts GF, Veerapen N, et al. Invariant natural killer T cells direct B cell responses to cognate lipid antigen in an IL-21-dependent manner. *Nat Immunol*. 2012;13:44–50.
- Leonardo SM, de Santis JL, Malherbe LP, Gauld SB. Cutting edge: In the absence of regulatory T cells, a unique Th cell population expands and leads to a loss of B cell anergy. *J Immunol*. 2012;188:5223–6.
- Linterman MA, Pierson W, Lee SK, Kallies A, Kawamoto S, Rayner TF, et al. Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat Med*. 2011;17:975–82.
- Cariappa A, Mazo IB, Chase C, Shi HN, Liu H, Li Q, et al. Perisinusoidal B cells in the bone marrow participate in T-independent responses to blood-borne microbes. *Immunity*. 2005;23:397–407.
- Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: Virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:118–32.
- Choi YS, Baumgarth N. Dual role for B-1a cells in immunity to influenza virus infection. *J Exp Med*. 2008;205:3053–64.
- Martin F, Kearney JF. Marginal-zone B cells. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:323–35.
- Weill JC, Weller S, Reynaud CA. Human marginal zone B cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:267–85.
- Bendelac A, Bonneville M, Kearney JF. Autoreactivity by design: Innate B and T lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2001;1:177–86.
- Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197–216.
- Martin F, Oliver AM, Kearney JF. Marginal zone and B1 B cells unite in the early response against T-independent blood-borne particulate antigens. *Immunity*. 2001;14:617–29.
- Pone EJ, Zhang J, Mai T, White CA, Li G, Sakakura JK, et al. BCR-signalling synergizes with TLR-signalling for induction of AID and immunoglobulin class-switching through the non-canonical NF-κB pathway. *Nat Commun*. 2012;3:767.
- Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW, et al. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*. 2010;33:71–83.
- Dullaers M, Li D, Xue Y, Ni L, Gayet I, Morita R, et al. A T cell-dependent mechanism for the induction of human mucosal homing immunoglobulin A-secreting plasmablasts. *Immunity*. 2009;30:120–9.
- Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity*. 2008;28:740–50.
- Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:421–34.
- Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:273–93.

28. Kawamoto S, Tran TH, Maruya M, Suzuki K, Doi Y, Tsutsui Y, et al. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut. *Science*. 2012;336:485–9.
29. Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M, et al. Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. *Immunity*. 2011;34:247–57.
30. Tsuji M, Suzuki K, Kitamura H, Maruya M, Kinoshita K, Ivanov II, et al. Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*. 2008;29:261–71.
31. Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, Suzuki K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:243–73.
32. Tezuka H, Abe Y, Iwata M, Takeuchi H, Ishikawa H, Matsushita M, et al. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Nature*. 2007;448:929–33.
33. Ueda Y, Liao D, Yang K, Patel A, Kelsoe G. T-independent activation-induced cytidine deaminase expression, class-switch recombination, and antibody production by immature/transitional 1 B cells. *J Immunol*. 2007;178:3593–601.
34. He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*. 2007;26:812–26.
35. Xu W, He B, Chiu A, Chadburn A, Shan M, Buldys M, et al. Epithelial cells trigger frontline immunoglobulin class switching through a pathway regulated by the inhibitor SLPI. *Nat Immunol*. 2007;8:294–303.
36. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004;303:1662–5.
37. Chieppa M, Rescigno M, Huang AY, Germain RN. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *J Exp Med*. 2006;203:2841–52.
38. Lelouard H, Fallet M, de Bovis B, Meresse S, Gorvel JP. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterology*. 2012;142(592–601):e593.
39. Niess JH, Brand S, Gu X, Landsman L, Jung S, McCormick BA, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*. 2005;307:254–8.
40. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012;483:345–9.
41. Bergtold A, Desai DD, Gavhane A, Clynes R. Cell surface recycling of internalized antigen permits dendritic cell priming of B cells. *Immunity*. 2005;23:503–14.
42. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK, Ahonen C, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med*. 2004;199:91–8.
43. Barral P, Polzella P, Bruckbauer A, van Rooijen N, Besra GS, Cerundolo V, et al. CD169(+) macrophages present lipid antigens to mediate early activation of iNKT cells in lymph nodes. *Nat Immunol*. 2010;11:303–12.
44. Silk JD, Hermans IF, Gileadi U, Chong TW, Shepherd D, Salio M, et al. Utilizing the adjuvant properties of CD1d-dependent NK T cells in T cell-mediated immunotherapy. *J Clin Invest*. 2004;114:1800–11.
45. Galli G, Pittoni P, Tonti E, Malzone C, Uematsu Y, Tortoli M, et al. Invariant NKT cells sustain specific B cell responses and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:3984–9.
46. Barral P, Eckl-Dorna J, Harwood NE, de Santo C, Salio M, Illarionov P, et al. B cell receptor-mediated uptake of CD1d-restricted antigen augments antibody responses by recruiting invariant NKT cell help in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:8345–50.
47. Iwasaki H, Akashi K. Myeloid lineage commitment from the hematopoietic stem cell. *Immunity*. 2007;26:726–40.
48. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:45–69.
49. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:519–31.
50. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:147–74.
51. Denzel A, Maus UA, Rodriguez Gomez M, Moll C, Niedermeier M, Winter C, et al. Basophils enhance immunological memory responses. *Nat Immunol*. 2008;9:733–42.
52. Sullivan BM, Liang HE, Bando JK, Wu D, Cheng LE, McKerrow JK, et al. Genetic analysis of basophil function in vivo. *Nat Immunol*. 2011;12:527–35.
53. Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G, Aubry JP, Brunner T, Blasey H, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature*. 1993;365:340–3.
54. Chen K, Cerutti A. The function and regulation of immunoglobulin D. *Curr Opin Immunol*. 2011;23:345–52.
55. Arpin C, de Bouteiller O, Razanajaona D, Fugier-Vivier I, Briere F, Banchereau J, et al. The normal counterpart of IgD myeloma cells in germinal center displays extensively mutated IgVH gene, Cmu-Delta switch, and lambda light chain expression. *J Exp Med*. 1998;187:1169–78.
56. Chen K, Xu W, Wilson M, He B, Miller NW, Bengtén E, et al. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nat Immunol*. 2009;10:889–98.
57. Koelsch K, Zheng NY, Zhang Q, Duty A, Helms C, Mathias MD, et al. Mature B cells class switched to IgD are autoreactive in healthy individuals. *J Clin Invest*. 2007;117:1558–65.
58. Liu YJ, de Bouteiller O, Arpin C, Briere F, Galibert L, Ho S, et al. Normal human IgD+IgM-germinal center B cells can express up to 80 mutations in the variable region of their IgD transcripts. *Immunity*. 1996;4:603–13.
59. Lacy P, Moqbel R. Eokines: Synthesis, storage and release from human eosinophils. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997;92 Suppl 2:125–33.
60. Chu VT, Berek C. Immunization induces activation of bone marrow eosinophils required for plasma cell survival. *Eur J Immunol*. 2012;42:130–7.
61. Chu VT, Fröhlich A, Steinhäuser G, Scheel T, Roch T, Fillatreau S, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. *Nat Immunol*. 2011;12:151–9.
62. Winter O, Moser K, Mohr E, Zotos D, Kaminski H, Szyska M, et al. Megakaryocytes constitute a functional component of a plasma cell niche in the bone marrow. *Blood*. 2010;116:1867–75.
63. Nathan C. Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:173–82.
64. Tani K, Murphy WJ, Chertov O, Oppenheim JJ, Wang JM. The neutrophil granule protein cathepsin G activates murine T lymphocytes and upregulates antigen-specific Ig production in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282:971–6.
65. Huard B, McKee T, Bosshard C, Durual S, Matthes T, Myit S, et al. APRIL secreted by neutrophils binds to heparan sulfate proteoglycans to create plasma cell niches in human mucosa. *J Clin Invest*. 2008;118:2887–95.
66. Scapini P, Nardelli B, Nadali G, Calzetti F, Pizzolo G, Montecucco C, et al. G-CSF-stimulated neutrophils are a prominent source of functional BlyS. *J Exp Med*. 2003;197:297–302.
67. Balázs M, Martin F, Zhou T, Kearney JF. Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses. *Immunity*. 2002;17:341–52.
68. Kesteman N, Vansanten G, Pajak B, Goyert SM, Moser M. Injection of lipopolysaccharide induces the migration of splenic neutrophils to the T cell area of the white pulp: role of CD14 and CXC chemokines. *J Leukoc Biol*. 2008;83:640–7.
69. Puga I, Colls M, Barra CM, He B, Cassis L, Gentile M, et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. *Nat Immunol*. 2012;13:170–80.
70. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532–5.
71. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3, 73ra20.
72. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3, 73ra19.