

La célula de Reed Sternberg: Crónica de una apoptosis que no fue, y es aún, capaz de matar

Carlos Ponzinibbio

carlopon@gmail.com



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

Fecha de recepción: 2/9/2012
Fecha de aprobación: 11/10/2012

HEMATOLOGIA, Vol. 17 N° 1: 46-54
Enero-Abril, 2013

RESUMEN

Desde su reconocimiento morfológico inicial como célula marcadora del linfoma Hodgkin hasta el esclarecimiento del origen de la célula de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) en una célula B que falló en la recombinación genética durante la hipermutación somática centro-germinativa transcurrió más de una centuria. Establecida la entidad de origen y clonalidad de la célula, restaba por aclarar los mecanismos empleados para evadir la apoptosis y estimular su proliferación. La expresión fenotípica aberrante de la célula de HRS y la activación constitutiva de vías de señalización como la del factor NF- κ B y JAK-STAT contribuyeron en cierta medida a explicar esos mecanismos. El descubrimiento del virus de Epstein-Barr como mecanismo patogénico en prácticamente la mitad de los casos también puso su parte en las explicaciones buscadas. La notable interacción de las células de HRS con el microambiente celular, en la que escasas células tumorales tienen un potencial notable sobre la estroma que constituye la mayor parte de la masa tumoral, es también motivo de análisis y ha quedado clara la mutua interdependencia a través de la producción de una multitud de cito y quemoquinas.

Palabras clave: Células de Reed-Sternberg, Linfoma Hodgkin, Reed-Sternberg, Hodgkin, Linfomas

SUMMARY

More than a century passed since its initial morphological recognition as an indicator of Hodgkin's lymphoma until the clarification of the origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cell in a B-cell that failed in its genetic recombination during germinal-central somatic hypermutation. After establishing the cell's origin entity and clonality, it was still needed to explain the mechanisms by which

it escapes apoptosis and stimulates proliferation. The aberrant phenotypic expression of HRS cells and the constitutive activation of signaling channels, such as NF- κ B and JAK-STAT, partly helped explain these mechanisms. The discovery of the Epstein-Barr virus as a pathogenic mechanism in almost half of the cases also helped find an explanation. The remarkable interaction of HRS cells with cellular microenvironment, in which scarce tumor cells have vast potential over the stroma that constitutes most of the tumor mass, is also subject to analysis and the mutual interdependence has been made clear through the production of multiple cyto and chemokines.

Key words: Reed Stenberg cell, Hodgkin's lymphoma, Apoptosis.

A MODO DE BREVE RESEÑA HISTÓRICA

Discurriendo el fin de la primera mitad del siglo XIX coincidieron en el Guy's Hospital de la ciudad de Londres, tres ilustres médicos, tres de los integrantes de aquella legión de atentos observadores y profundos pensadores que a lo largo de las dos últimas centurias, supieron escribir la Historia de la Medicina Moderna. Los tres médicos referidos fueron Thomas Hodgkin, Thomas Addison y Richard Bright¹.

El nombre de Thomas Hodgkin quedaría grabado en la historia por la enfermedad a la que Samuel Wilks le concediera su epónimo. Fue también él quien estableció los criterios para determinar la malignidad de una neoplasia: "aparición del tumor, tendencia a la diseminación, agrandamiento de los ganglios linfáticos vecinos, síntomas generales y caquexia"².

Thomas Hodgkin, tal vez no fue consciente del hecho que por su trabajo sobre las glándulas absorbentes y el bazo, quedaría asociado en forma permanente a los linfomas, a todos los linfomas en general, ya sea por afirmación directa o, alternativamente, por exclusión. Tampoco, probablemente, sería consciente que abría la puerta de un profundo misterio en el estudio de la patología humana, misterio que habría de durar por más de 150 años.

Mientras cumplía con su rol de curador del Museo de Anatomía Patológica en el Guy's Hospital de Londres, en 1832 Thomas Hodgkin describió siete casos de pacientes con aumento del tamaño de lo que se denominan como ganglios linfáticos (Glándulas Absorbentes) y el bazo³, postulando que el origen de la afectación era el mismo para ambos territorios, debido al aspecto macroscópico de las lesiones, y que estas lesiones se iniciaban en los ganglios para extenderse luego al bazo, tornándose en un proceso terriblemente caquético con la muerte como punto final.

Un tiempo después Samuel Wilks recopiló 13 casos similares y los describió llamándolos como: "*Enfermedad de Hodgkin*" en 1866⁴.

En la segunda mitad del siglo XIX, la causa de las enfermedades discurría por terrenos ambiguos, y las infecciones, eran las que se llevaban la mayor parte de los enfermos. La enfermedad descrita se parecía a otras enfermedades infecciosas, particularmente a la tuberculosis, pero sólo se parecía. De ese modo se iba instalando en la medicina de la época un dilema: cual era la causa y origen de la misma?

Fue T. Langhans quien en 1872 describió con detalle los hallazgos anatómicos-patológicos de la Enfermedad, haciendo por vez primera una clara alusión a la presencia de unas llamativas células gigantes inmersas en un contexto histológico aparentemente inflamatorio y desorganizado, con abundantes células linfoides, células reticulares, células plasmáticas, eosinófilos y eventualmente, en algunos casos, con bandas de tejido conectivo que circunscribían aparentes nódulos. Muy poco después, en 1878, Greenfield también describió las células gigantes multinucleadas inmersas en un ambiente inflamatorio en los ganglios examinados de pacientes referibles a la enfermedad y le impuso al cuadro observado el nombre de *linfadenoma*.

Paralelamente, transcurriendo también la segunda mitad del siglo XIX se iban reconociendo otras patologías del tejido linfóide, de características variables según los casos, pero con la diferencia en que la masa tumoral se hallaba constituida mayoritariamente por células linfoides, con variantes más o

menos diferenciadas. Rudolph Virchow hizo mención a un caso de un paciente derivado en consulta y fallecido con múltiples ganglios en el cuello que mostraban una proliferación de células similares a las que él mismo había descrito en la leucemia, pero que llamativamente, no se encontraban en la sangre. Propuso entonces para este caso la denominación de "*Linfosarcoma*". Como ya se iba observando que había pacientes que tenían afectación tumoral en los ganglios y otros que la tenían en la sangre y otros en ambos, Julius Cohnheim (1839-1884), discípulo de Virchow introdujo el término de *seudoleucemia* para designar la afectación tumoral ganglionar por proliferación de células linfoides malignas cuando se hallaba ausente la expresión de las células anormales en la sangre circulante. Durante todo ese tiempo reinó una cierta confusión en la designación de las patologías, variando con el autor que hacía la descripción de los casos que pudiera haber encontrado, confusión que se acentuaba más aún, ante la falta de concordancia en el pensamiento sobre la causa determinante de la patología descrita⁵.

Hacia fines del siglo XIX Paltauf primero y Sternberg luego, estudiando los ganglios de pacientes afectados por la llamada Enfermedad de Hodgkin, realizaron una descripción minuciosa del tejido ganglionar en la enfermedad pero manteniendo aún la confusión sobre el origen de la misma. Karl Sternberg tituló su trabajo como "*tuberculosis atípica de las glándulas linfáticas que ocurre con el aspecto clínico de la seudoleucemia*", convencido del origen inflamatorio de la misma.

Poco después, en 1903, la patóloga estadounidense, Dorothy Reed señaló también la presencia de células gigantes multinucleadas en esta enfermedad que también creyó inflamatoria, pero descartando la tuberculosis como causa pues no logró su transmisión mediante la inoculación en animales⁶ al intentar seguir los postulados establecidos por R. Koch para las enfermedades infecciosas. La historia recogió ambas descripciones denominando a las células bizarras, gigantes, multinucleadas y con nucleólos muy conspicuos como células de Reed Sternberg (RS)⁴.

Durante la primera mitad del S.XX continuó cierto grado de confusión de términos. P. Introzzi en el libro de Ferrata señaló que "*en el complejo entramado de las afecciones de los ganglios linfáticos con carácter aleucémico*" se podía distinguir una enfermedad que indicó con el término de Linfogranuloma maligno y en el texto se muestran ilustraciones que se corresponden claramente con la histología del Linfoma Hodgkin. Llamó la atención sobre las escasas células que él cita como de Sternberg dispuestas en un contexto de otras

células inflamatorias en lo que llamó la fase celular de la enfermedad. Entre las células inflamatorias menciona la presencia de numerosos eosinófilos y planteó la discusión sobre el origen de los mismos: el desarrollo in situ o la atracción quimiotáctica positiva por alguna sustancia particular de la enfermedad⁷.

Del conjunto de los numerosos trabajos realizados entre la segunda mitad del S.XIX y los primeros decenios del S.XX quedaba claro que la afectación maligna propiamente linfática de los ganglios linfáticos podía separarse en grandes grupos. C J Watson citó en el libro de H. Downey, "Handbook of Hematology" de 1938, entre otros, el trabajo de Ghon y Roman en el que haciendo referencia al estudio de 103 casos designados como de pseudoleucemia, 56 correspondían a la Enfermedad de Hodgkin, 31 a linfosarcomas y 9 casos auténticos de pseudoleucemia⁸. Para la Enfermedad de Hodgkin la masa tumoral aparecía mayoritariamente inflamatoria pero con células gigantes multinucleadas y de nucléolos conspicuos: las células de Reed-Sternberg, que constituían una muy pequeña parte de la población celular total de la lesión tisular ganglionar. En este grupo, caracterizado por la presencia de las células de Reed Sternberg, la morfología podía ser variable acorde a la constitución del tejido estromal y la relación cuantitativa entre células de Reed Sternberg y linfocitos. En los casos de linfosarcoma, la masa tumoral se encontraba mayoritariamente conformada por células linfoides o "reticulares". De este modo quedaba claramente asentado en la patología humana la presencia de una enfermedad de comportamiento maligno pero con escasas células anormales (neoplásicas).

Sin abundar en detalles sobre la evolución de los intentos de ordenamiento de las patologías linfoides tumorales malignas, pues no sería el tema del presente análisis- baste decir en este punto, que el primer intento orgánico de clasificación de la entonces llamada Enfermedad de Hodgkin fue propuesto por Jackson y Parker en 1944 en consideración a la histomorfología, con la constitución celular, la relación entre células gigantes anormales y la estroma celular, y la evolución clínica de los casos analizados⁹.

La última instancia significativa en el ordenamiento de la Enfermedad de Hodgkin fue propuesta mucho más recientemente, luego que se reconociera la existencia de dos formas que difieren tanto en la morfología y la inmunogenética de las células linfomatosas, como en la composición del microambiente celular. La forma clásica, con sus cuatro variantes histológicas: Predominio Linfocitario, Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta y Depleción Linfocitaria; y la variante: una forma histológica rica en linfocitos,

con un patrón de crecimiento predominantemente nodular y células de Reed-Sternberg con morfología tipo L&H, designada como Predominio Nodular Rico en Linfocitos (LHPL)^{10, 11} que se presenta en aproximadamente un 5% del total de pacientes¹².

LAS CÉLULAS DE HODGKIN/ REED-STERNBERG

Como explicar entonces el poder de las células de Reed-Sternberg para que siendo tan pocas, pudieran inducir la formación de una masa tumoral inflamatoria de constitución variable, que cuando librada la enfermedad a su evolución natural condujera a la caquexia y a la muerte del enfermo? De donde provenían estas células? Que tipo de células eran ellas? Fig. 1.

En el común de las neoplasias, las células transformadas tienen carácter clonal, provienen de una célula originalmente transformada y proliferan para conformar la masa tumoral. Fig. 2.

En la entonces denominada Enfermedad de Hodgkin, la morfología parecía indicar que las células de RS era el sólo tipo celular transformado. Entiéndase que se describieron células semejantes, con variantes también, tal y como lacunares o pop-corn (L&H) mientras que a las de núcleo aparentemente indiviso se las llamó células de Hodgkin. Posteriormente se decidió que las células de la variante nodular rica en linfocitos (LHPL) al diferir ontogénica e inmunofenotípicamente se las debía llamar células LP¹³. De tal modo, hoy se reconocen dos tipos celulares definidos en el linfoma Hodgkin: las clásicas células de Reed Sternberg y su variante mononuclear, la célula de Hodgkin, presentes en las formas clásicas del linfoma (conocidas en conjunto con la sigla de células HRS); y las células LP, presentes en la variedad nodular rica en linfocitos. Fig. 3.

El dilema sobre el origen y la clonalidad de estas células dominó casi todo el siglo XX pese a que el armamentario de la biología molecular iba en vertiginoso progreso desentrañando otros dilemas biológicos y estableciendo linajes y subpoblaciones celulares de todo orden y lugar. Fue establecido que el tejido linfático otorga el sustrato al Sistema Inmune y que existen poblaciones B, T y NK. Fue también establecido que para la respuesta adaptativa era necesaria la recombinación genética para producir un receptor adecuado y que la recombinación genética se realizaba en los centros germinales de los órganos linfoides periféricos¹⁴. Se supo que las células que lograban una recombinación genética satisfactoria

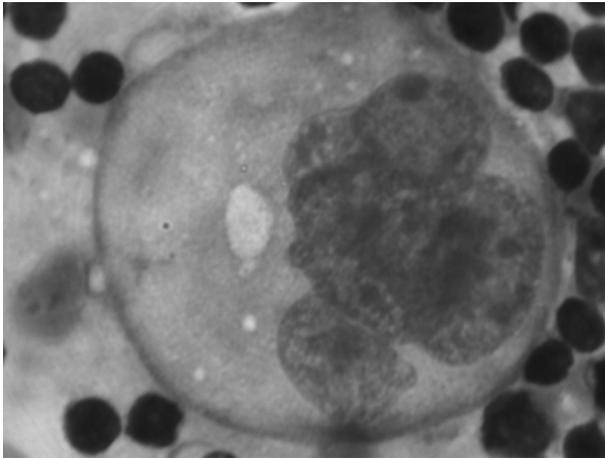


Fig. 1.- Célula de Reed Sternberg . May Grünwald-Giemsa . 1000 x.

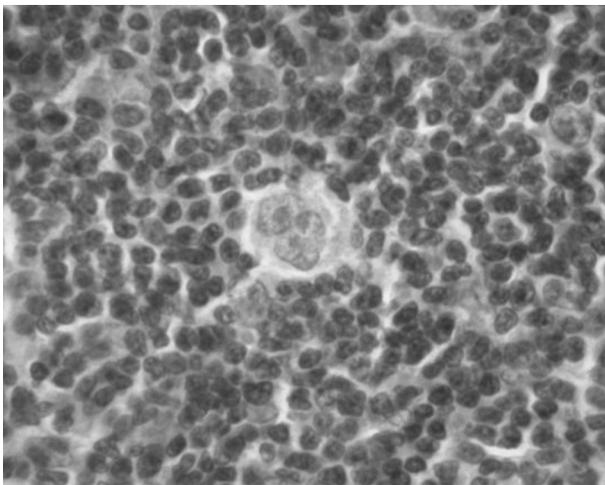


Fig. 2.- Linfoma Hodgkin, Célula de Reed-Sternberg en el centro. H&E. 400x.

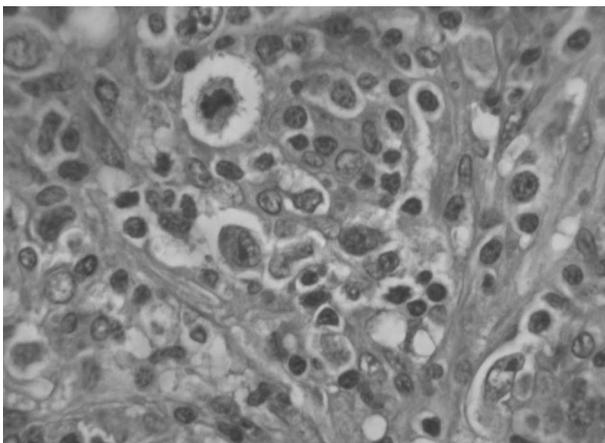


Fig. 3.-Linfoma Hodgkin, Esclerosis Nodular. Célula de Reed Sternberg momificada. H&E. 400x.

podían diferenciarse con la ayuda de linfocitos ayudadores en células productoras de inmunoglobulinas o almacenar la información como memoria inmune. Si las células que fallaban en la recombinación genética debían morir¹⁵. Se reconoció a la apoptosis¹⁶ y se supo que las células del sistema inmune que debían morir lo harían por apoptosis. No obstante el desarrollo de estos conocimientos no se lograba reconocer el origen de las células de HRS y tampoco se tenía certeza si estas células constituían la expresión del clon neoplásico dada la escasez de células de RS en el tejido de los ganglios afectados¹⁷.

Al finalizar el siglo XX, algunos trabajos realizados con células aisladas de efusiones pleurales, o de repetidas biopsias ganglionares permitieron la realización de estudios citogenéticos y de hibridación in situ, demostrando formalmente el carácter clonal de las células de HRS Kùppers y sus colaboradores, en 1994, diseccionando los ganglios obtenidos de tres variantes histológicas de LH, Predominio Linfocitario, Esclerosis Nodular y Depleción Linfocitaria y aislando estas células del tejido circundante por micromanipulación luego de la inmunomarcación con CD 15, CD 30, y CD 20 en el caso de PL, utilizando PCR concluyeron en forma definitiva que, en la mayoría de los casos, estas células reconocían un origen en células B post centro-germinales, células que habían fallado la recombinación apropiada durante el proceso de hipermutación somática centro-germinal para responder a un antígeno determinado¹⁸. Figura 4. Que entonces se hallarían destinadas a la muerte por apoptosis, pero que por algún tipo de mutación paralizante, estas células no se habían muerto y sí en cambio, habían devenido células neoplásicas e inmortales¹⁹. La certificación del carácter clonal y neoplásico de las células de HRS y LP determinó que se moviera la designación de la patología desde Enfermedad hacia Linfoma de Hodgkin²⁰.

No obstante se presentaba otro dilema : por qué estas células que fallaron en lograr una adecuada recombinación genética para la síntesis de un receptor útil no murieron si debían haberlo hecho según los cánones del tejido linfático ?

INGERENCIA DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Para ese entonces aparecía el conocimiento de otro elemento importante en la etiología del LH: el ubicuo virus de Epstein Barr (VEB)²¹. Este gammaherpesvirus, aislado por Sir Anthony Epstein a partir de una muestra de tumor de Burkitt africano²², rápidamente se demostró extendido por todo el mundo

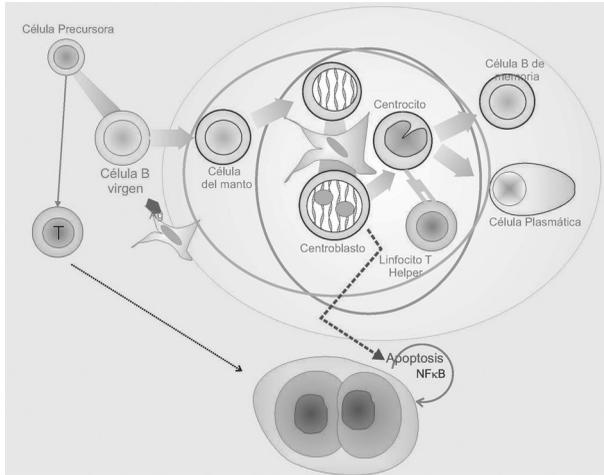


Fig. 4.– Origen de la Célula de Reed-Sternberg: Luego del contacto con el antígeno la célula B migra al centro germinativo. Realizada la hipermutación somática satisfactoriamente, interactuando con células T helper puede seguir dos caminos de diferenciación, plasmocítico o de memoria. Si la hipermutación somática falla, la célula debería morir por apoptosis. La célula de HRS resiste la inducción a la apoptosis y sobre-expresa NF- κ B.

y afectando la mayoría de la población adulta. Se demostró que el VEB tiene la capacidad de infectar las células B a través de la unión a su receptor CD 21 y que una vez infectada la célula se establece un episoma permanente en la misma capaz de inducir la expresión de diferentes productos génicos del virus en la superficie de la misma. Observar el virus en tejido linfático de pacientes con la enfermedad, podía constituir un hecho casual, desde que el 85% de la población mundial está infectada con el virus, o por el contrario ser un hecho causal en la enfermedad. En 1985 se puso por primera vez en evidencia el antígeno nuclear del VEB (EBNA) en los núcleos de células de HRS en tres ganglios consecutivos²³ quedando este hecho corroborado ulteriormente y asentado en la literatura²⁴.

El VEB, al menos en los casos positivos para el mismo, otorgaría a las células una señal de supervivencia adicional capaz de sobrepasar a la orden para la apoptosis. Se reconoce que al menos en un 50% de los casos, el VEB juega un papel en la patogenia de la enfermedad y esto lo logra a través de la expresión de sus proteínas de membrana LMP1, LMP2 y EBNA-1 y dos pequeños ARN designados como EBER1 y EBER 2. La expresión de estas proteínas determina la conformación en las células infectadas de un patrón de expresión denominado como Latencia Tipo II²⁵. Sería entonces posible que la infección por VEB, que se acepta como un acontecimiento temprano en la transformación neoplásica, otorgue las señales de supervivencia

da necesarias para las células de HRS constituyendo una alternativa a las señales que normalmente provee el BCR a las células B en el centro germinativo²⁶. La proteína viral LMP1 se agrega en la membrana celular y actuaría como ligando que estimula el receptor CD 40 como contribución adicional para la activación del factor de transcripción NF- κ B y la represión de genes de diferenciación B²⁷.

REPROGRAMACIÓN GENÉTICA, EVASIÓN DE LA APOPTOSIS Y SOBREVIVENCIA

Si bien la mayoría de las células HRS serían de linaje B por su ontogenia, la expresión inmunofenotípica no se corresponde con el mismo, esto es por la falta de expresión de los marcadores habituales: receptor de células B (BCR), CD 19, CD 20, CD 22, CD 45, CD 79^a, Syk²⁸.

Se encuentra establecido que la transformación neoplásica resulta de la acumulación de suficientes cambios genéticos en una célula y que una de las características fenotípicas de las células transformadas es la autosuficiencia de señales de crecimiento, esto es: la independencia de los factores que normalmente regulan y controlan la proliferación y diferenciación celular²⁹. La expresión fenotípica aberrante y el escape a la apoptosis a la que estarían destinadas las células de HRS debería obedecer entonces a algún tipo de re-programación genética en las células asociada a la transformación neoplásica.

La falta de expresión fenotípica correspondiente a las células B podría explicarse por la de-regulación de factores de transcripción, tal y como EBF, Oct-2, Bob 1 y PU.1 normalmente necesarios para la diferenciación de linaje B³⁰, no obstante la observación en las células de HRS de la persistencia del factor esencial para el compromiso B, Pax 5, que se encuentra presente en la mayoría de los casos. Llama pues entonces la atención que no se han hallado mutaciones de este factor de transcripción que expliquen la alteración de la transcripción de los genes blanco del mismo²⁸. También llama la atención que el factor de transcripción NOTCH, que normalmente participa en la derivación de las células progenitoras hacia el linaje T, se encuentra expresado constitutivamente en las células de HRS³¹, probablemente estimulado por la unión constitutiva de su ligando *jagged-1*³². A su vez, la sobre-expresión del factor de transcripción NOTCH 1 determinaría la sobre-expresión del factor GATA 2, otro factor importante en la diferenciación hemopoyética y que se encuentra sobre-expresado en las células de HRS³³. El otro conjunto de proteínas trascendentes en la diferenciación hemopoyética es

el grupo de las proteínas Polycomb que reprimen la transcripción génica a través de la remodelación de la cromatina y regulan la autoreplicación de los progenitores hemopoyéticos. Algunos integrantes de esta familia proteica se encuentran sobre- expresados en las células de HRS pudiendo reprimir la diferenciación de las células hacia el fenotipo B y contribuir a la expresión de marcadores de otros linajes hemopoyéticos³⁴ participando de ese modo en la expresión de la aberración fenotípica de las células de HRS

El rescate de la apoptosis de las células de HRS es un elemento clave para la patogenia de la enfermedad. Es de hacer notar que estas células expresan varios receptores asociados a la familia de receptores de necrosis tumoral (TNF), son ellos CD30, CD40, CD95, TACI, BCMA y RANK³⁵.

La pérdida de los factores de transcripción relacionados con el linaje B podría explicar en parte, la resistencia a la apoptosis mediada por activación de FAS/CD 95 a través de la expresión de la proteína inhibidora de la apoptosis c-FLIP. Normalmente, la expresión génica de FAS se eleva durante el estadio centrogerminal de las células B, sugiriendo que esta vía estaría involucrada en la selección negativa de las células luego de la hipermutación somática³⁶. La prevención de la apoptosis estaría en parte mediada por la sobre-expresión de la proteína c-FLIP, el inhibidor natural de la apoptosis mediada por FAS. Resultaría entonces que las células de HRS habrían adquirido un fenotipo resistente a la apoptosis mediada por FAS en el centro germinativo³⁷. Puesto que no se han hallado prácticamente mutaciones de FAS en las células de HRS, la explicación se encontraría en que varios estudios han puesto en evidencia una expresión constitutiva de la proteína c-FLIP en células de HRS proveyendo, al hacer uso ilegítimo de c-FLIP, la evidencia necesaria para justificar la resistencia a la apoptosis mediada por FAS de las células de HRS³⁸.

Al analizar la capacidad proliferativa de las células de HRS se debe considerar que a partir de 1996 se sabe que el factor de transcripción nuclear kappa-B (NFκ-B) está sobre-expresado en el Linfoma Hodgkin³⁹. En el sistema inmune normalmente el factor de transcripción NFκ-B juega un papel central en la respuesta linfocitaria, promoviendo la expresión de genes pro-proliferativos y anti-apoptóticos. Normalmente se encuentra retenido en el citoplasma de las células formando un complejo multimolecular con su inhibidor natural IκB, y ante el estímulo proveniente de la unión del ligando a su receptor se activan quinasas que desprenden por fosforilación al IβB que es entonces degradado por los proteosomas dejando en libertad al NFκ-B para su traslocación al núcleo celu-

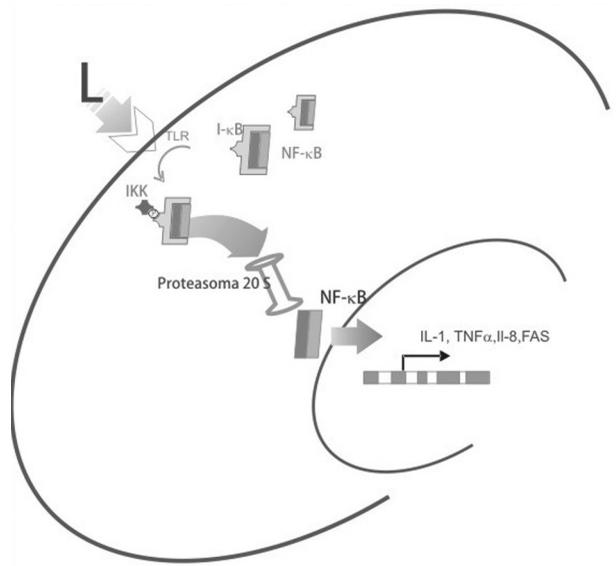


Fig. 5.- Activación del factor de transcripción NF-κB. Siguiendo a la unión del Ligando al Receptor, la fosforilación del complejo multimolecular separa al factor de transcripción NF-κB de su inhibidor I-κB, permitiéndole la traslocación al núcleo celular para inducir la transcripción de genes blanco.

lar para iniciar la transcripción de los genes blanco⁴⁰ Figura 5. Mientras que normalmente la expresión del NFκ-B es sólo transitoria en las células B normales, en las células de HRS podría constituir el switch necesario para su supervivencia⁴¹. Los mecanismos de sobre-expresión del factor de transcripción NFκ-B no están del todo dilucidados aún, pero podrían participar la sobre-expresión del gen c-REL, que codifica para una de las 5 proteínas constitutivas del NFκ-B, así como la activación de los receptores CD 30 y CD 40 en forma independiente del ligando⁴². El gen REL muestra amplificación genómica con ganancia de función al menos en la mitad de los casos estudiados de Linfoma Hodgkin⁴³. Otra vía de estimulación de la proliferación potencialmente activada en las células de HRS sería la vía de señalización JAK- STAT. Las proteínas STAT 5A y STAT 5B han sido observadas expresándose constitutivamente en las células de HRS y podrían explicar la sobre-expresión de CD 30 y la de-regulación del BCR⁴⁴. Al menos en parte, esta sobre-expresión de la vía JAK-STAT podría ser explicada por el hallazgo en las células de HRS de mutaciones somáticas que inactivan el gen de la proteína supresora de señalamiento de citoquinas (SOCS 1) en un mecanismo de supresión de una proteína supresora⁴⁵. Mas aún, dentro del concepto de supresión de elementos supresores se ha descrito mas recientemente la identificación de un nuevo gen supresor de tumor de la familia del factor de

necrosis tumoral, TNFAIP3 frecuentemente inactivado por mutaciones somáticas en las células HRS⁴⁶. Este gen codifica para una proteína, designada como proteína A20 que actúa como un regulador negativo para el factor de transcripción NFκ-B. Los autores señalan que en los casos en los que detectaron esta mutación fueron negativos para el VEB, sugiriendo que la mutación de este gen y la infección por VEB podrían constituir pasos alternativos en la génesis de las células de HRS⁴⁷.

Además de las dos vías de señalización de proliferación previamente señaladas, podrían existir vías adicionales de reprogramación genética en la célula de HRS. Al respecto, se menciona que se ha detectado la activación constitutiva de la vía de señalización PI3K_AKT_ERK⁴⁸ en líneas celulares derivadas de Linfoma Hodgkin y en células de HRS tomadas de tumores primarios.

Del análisis presentado se podría concluir que exista a la fecha evidencia molecular que permitiría explicar, de alguna manera, parte de las características primordiales de la célula de HRS: el escape a la apoptosis y la proliferación independiente.

LAS CÉLULAS Y SU AMBIENTE

Fue dicho antes, que son escasas las células de RS y abundante el estroma, y que la constitución del mismo puede adquirir una morfología variable evidenciada en la clasificación histológica del Linfoma Hodgkin. Por tal razón, tendría que haber una explicación para semejante poder de las células de HRS. Por lo que hasta ahora se sabe, las células de HRS producen un conjunto muy amplio de citoquinas; IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p35, IL-13, IL-15, LTα, IFN-γ, TGF-β; expresan receptores de citoquinas: ILs-R, IL-5R, IL6R, IL-9R, IL-13R. Las quemoquinas halladas son también varias: TARC (CCL17), MDC (CCL22), IP-10 (CXCL10)

RANTES (CXCL5) y MCP-4 (CCL13) (49) de modo que las células inflamatorias en el tejido del Linfoma Hodgkin son reclutadas en un proceso activo, tal y como en la década del 30 lo intuyera P. Introzzi al mencionar la presencia de numerosos eosinófilos en la fase celular del Hodgkin cuando no se sabía nada aún de la realidad existencial de estas sustancias. Los mediadores IL-5, CCL 5, CCL 28 y GM-CSF serían los responsables de este reclutamiento⁵⁰. En conjunto, pareciera que estos mediadores químicos serían suficientes para la construcción de un ambiente propicio y necesario para las células transformadas. Las citoquinas de tipo T_h2 promueven el reclutamiento de linfocitos CD 4 que expresan el ligando CD 40⁵¹.

Parte de estas células T contarían con una función de células reguladoras -T_{reg}⁵², que constituyen la mayoría de linfocitos hallados en el tejido ganglionar afectado. Estas células T_{reg} contribuirían a evadir el ataque a las células de HRS por linfocitos citotóxicos mientras que la producción de IL-10, TGFβ y galectina 1 paralizaría la acción de las células T_h1⁵³. La estimulación de fibroblastos a través de la producción de bFGF y TNFβ conllevaría no solo a la proliferación fibroblástica, sino también a la producción de eotaxina que en conjunto con IL-5 promovería también el reclutamiento de eosinófilos⁵⁴. También sintetizan GM-CSF⁵⁰, que explicaría la frecuente leucocitosis hallada en los pacientes portadores de la enfermedad. A través de la producción de GM-CSF se promovería el reclutamiento de macrófagos, macrófagos que a la luz de nuevos conocimientos, parecieran desempeñar un papel en el desarrollo del Linfoma. Por lo menos se ha publicado que existiría una relación entre la cantidad de macrófagos CD 68+ y la sobrevida del enfermo, cuantos mas macrófagos presentes en la lesión tisular, menor expectativa de vida para el paciente⁵⁵.

En conjunto, se podría expresar que en una comunicación de dos sentidos, no sólo las células de HRS secretan una multitud de mediadores, sino que las células que integran la estroma de la lesión reclutadas por las células neoplásicas, serían también proveedoras de señales de supervivencia necesarias para la célula de HRS, de modo el beneficio aparece como mutuo y ventajoso para la enfermedad y desventajoso para el poseedor de la misma.

Si bien, recientemente numerosos trabajos se han ocupado de aclarar aspectos del dilema planteado por las células de RS, es de esperar que próximas investigaciones alcancen a revertir el título del presente trabajo: que la apoptosis sea y se pierda la capacidad de matar.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.historiadelamedicina.org/hodgkin.html>
2. Bronchud M. Preface en: Principles of Molecular Oncology, ed por Bronchud M., Foote M., Peters W. Robinson M. 2000. IX. Humana Press, New Jersey.
3. Küppers R., Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cell's in Hodgkin's Disease. **Annu Rev Immunol** 1998;16: 471-493
4. Strum S. The Natural History, Histopathology, Staging and Mode of Spread of Hodgkin's Disease. **Ser Hemat** 1973; VI: 20-115.
5. Lukes R., Butler J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's Disease. **Cancer Res** 1966; 26: 1063-1081.
6. Dawson P. Whatever happened to Dorothy Reed. **Ann Diagn Pathol** 2003; 7: 195-203.
7. Introzzi P. en Ferrata A. **Le Emopatie**, Parte speciale, Vol II, 1935; pp700-806. Societa Editrice Libreria, Milano.

8. Watson C. Lymphosarcoma and leucosarcoma, en: Downey H. **Handbook of Hematology**, 1938; section XLIV: 3051-3099. ed por. Harper & Bros, New York.
9. Jackson H & Parker F. Hodgkin's Disease. II Pathology. **NEJM** 1944; 231:35-44.
10. Harris N., Jaffe E., Diebold j., et al . The World health Organization Classification of Hematological Malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Arlie House, Virginia, noviembre 1997. **Mod Pathol** 2000;13:193-207
11. Vijnovich Baron A. Anatomía patológica de la Enfermedad de Hodgkin. **Hematología** 2000; 4: 84-92.
12. Küppers R. Molecular biology of Hodgkin Lymphoma. **Hematology** 2009. Am Soc Hematol Education Program Book 2009:491-496.
13. Küppers R. The biology of Hodgkin Lymphoma. **Nature Rev Cancer** 2009; 9: 15-27.
14. Ponzinibbio C. Cap. 1 Ontogenia linfoide, en Manual de Oncohematología, Las neoplasias linfoides, Tartas N, Zerga M. Sánchez Avalos J. 2009, Buenos Aires
15. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. **Nature** 1996; 381: 751-758.
16. Ponzinibbio C. Apoptosis: Una revisión para el hematólogo. **Hematología** 1999; 3: 5-15.
17. Thomas R., Re D., Wolff J & Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma-molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. **Lancet Oncol** 2004; 5: 11-18.
18. Kuppers R., Rajewsky K., Zhao M. et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994; 91: 10962-10966.
19. Schmitz R., Stanelle J., Hansman M , Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. **Annu Rev Pathol** 2009; 4: 151-174.
20. Re D., Thomas R., behringer K & Diehl V. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biological insights and therapeutic potential. **Blood** 2005; 105: 4553-4560
21. Young L., Rickinson A. Epstein-Barr virus: 40 years on. **Nat Rev Cancer** 2004; 4: 757-768.
22. Epstein M, Achong B., Barr Y. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. **Lancet** 1964; 283: 702-703
23. Poppema S, van Imhoff G, Torensma R, Smit J. Lymphadenopathy morphologically consistente with Hodgkin diseases associated with Epstein Barr virus infection. **Am J Clin Pathol** 1985; 84: 385-90).
24. Beltramino M. Calmet R., Gatica Valdes M: Virus de Epstein Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. **Hematología** 2005; 9: 39-54.
25. Bornkamm G. Epstein Barr virus and its role in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: un unresolved issue. **Sem Cancer Biol** 2009; 19: 351-365.
26. Küppers R. B-cells under influence: transformation of b cells by Epstein-Barr virus . **Nat Rev Immunol** 2003; 3:801-812
27. Vockerodt M., Morgan S., Kuo M. et al The Epstein-Barr virus oncoprotein, latent membrane protein 1, reprograms germinal centre B cells towards a Hodgkin's Reed-Sternberg like phenotype. **J Pathol** 2008; 216: 83-92.
28. Schwering I, Bräuninger A., Klein U., et al. Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and reed Sternberg cells of Hodgkin Lymphoma. **Blood** 2003;101:15051512.
29. Kalderon D. En: Molecular Oncology, ed por Bronchud M., Foote M., Peters W. Robinson M. 2000. chap 6 p 127-67. Humana Press New Jersey.
30. Stein H., Marafioti T., Foss HD. et al . Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. **Blood** 2001;97: 496-501.
31. Jundt F., Anagnostopoulos I, Förster R et al. Activated NOTC1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic larve cell lymphoma. **Blood** 2002; 99: 3398-3403.
32. Jundt F., Acikgöz O., Kwon SH et al . Aberrant expression of Notch1 interferes with the B lymphoid phenotype of neoplastic B cells in classical Hodgkin lymphoma. **Leukemia** 2008; 22: 1587-1594.
33. Schneider E., Torlakovic E., Stütler A. et al The early transcription factor GATA-2 is expressed in classical Hodgkin's lymphoma. **J Pathol** 2004; 204: 538-545.
34. Sánchez Beato M., Sánchez E., García J. et al Abnormal PcG protein expression in Hodgkin Lymphoma. Relation with E2F6 and NkKb transcription factors. **J Pathol** 2004; 204: 528-537.
35. Yurchenko M., Sidorenko S. Hodgkin's lymphoma: the role of cell surface receptors in regulation of tumor cell fate. **Exp Oncol** 2010; 32: 214-223.
36. Martínez-Valdés H., Guret C., de Boutellier O. et al .Human germinal center B cells express the apoptosis-indiing genes Fas, c-myc, P53 and Bax but not the survival gene bcl-2. **J Exp Med** 1996; 183: 971-977.
37. Thomas R., Kallenborn A., Wickenhauser C. et al. Constitutive expression of c-FLIP in Hodgkin and Reed Sternberg cells. **Am J Pathol** 2002; 160: 1521-1528.
38. Maggio E., van den berg A., de Jong D. et al. Low frecuencia of FAS mutations in Reed Sternberg cells of Hodgkin's Lymphoma. **Am J Pathol** 2003; 162: 29-35.
39. Bargou R., Leng C., Krappman D. et al. High level NF-κB and Oct-2 is a common feature of cultured Hodgkin/Reed -Sternberg cells. **Blood** 1996; 87: 4340-4347.
40. Baldwin A. The NF-κB and IκB proteins: New discoveries and insights. **Annu Rev Immunol** 1996;14: 649-681.
41. Jungnickel B., Staratschek-Jox A., Bräuninger A. et al. Clonal deleterious mutations in the IκBk gene in the malignant cells in Hodgkin Lymphoma. **J Exp Med** 2000; 191: 395-401
42. Emmerich F., Meiser M., Hummel M. et al. Overexpression of I kappa B alpha without inhibition of NF-κB activity and mutations in the I kappa B alpha gene in Reed Sternberg cells. **Blood** 1999; 94: 3129-3134.
43. Barth T., Martin-Subero J., Joos S., et al. Gains of 2p involving the Rel locus correlate with nuclear c-Rel protein accumulation in neoplastic cells of classical Hodgkin lymphoma. **Blood** 2003; 101: 3681-3686.
44. Scheeren F., Diehl S., Smit L. et al. IL-21 is expressed in Hodgkin Lymphoma and activates STAT5: evidence of activated STAT5 is required for Hodgkin lymphomagenesis. **Blood** 2008; 111: 4706-4715.
45. Mottok A., Reneé C., Willenbrock K. et al. Somatic hypermutation of SOCS1 in lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma is accompanied by high Jak2 expression and activation of STAT6. **Blood** 2007; 110: 3387-3390.
46. Schimtz R., HnasmannM., Bohle V. et al. *TNFAIP3* (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. **J Exp Med** 2009; 206: 981-989
47. Küppers R. The biology of Hodgkin lymphoma. **Nat Rev Cancer** 2009; 9: 15-27.
48. Dutton A., Reynolds G., Dawson C. et al. Constitutive activation of phosphatidyl-inositide 3 kinase contributes to the

- survival of Hodgkin's lymphoma cells through a mechanism involving Akt kinase and mTOR. **J Pathol** 2005; 205: 498-506.
- 48, Poppema S. Immunobiology and pathophysiology of Hodgkin lymphomas. **Hematology** 2005, Am Soc Hematol Education program Book 2005: 231-238.
50. Skinnider B., Mak T. The role of cytokines in classical Hodgkin Lymphoma. **Blood** 2002; 99: 4283-4297.
51. Carbone A., Ghossein A., Gruss H et al. CD40 ligand is constitutively expressed in a subset of T cell lymphomas and on microenvironmental reactive T cells of follicular lymphomas and Hodgkin's Disease. **Am J Pathol** 1995;147: 912-922.
- 52, Marshall N., Christie L., Munro I., et al. Immunosuppressive regulatory T cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma. **Blood** 2004; 103: 1755-1762.
- 53, Gandhi M., Moll G., Smith C. et al. Galectin -1 mediated suppression of Epstein -Barr virus-specific T -cell immunity in classical Hodgkin lymphoma. **Blood** 2007; 110: 1326-1329.
- 54, Jundt F., Anagnostopoulos I., Bommert K et al . Hodgkin/Reed Sternberg cells induce fibroblasts to secrete eotaxin, a potent chemoattractant for T cells and eosinophils. **Blood** 1999; 94: 2065-2071.
- 55, Steidl C., Tang Lee M., Shah S. et al. Tumor associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. **N Engl J Med** 2010; 362: 875-885.