

MADURACION DE LINFOCITOS B

Los linfocitos B son un tipo celular que cumple funciones en el mantenimiento de la inmunidad y ante la reexposición de antígenos. Los linfocitos B se activan y maduran en medida que van en vez de que tienen completamente estos cambios se abocan en los ganglios linfáticos, donde se activan en presencia de un antígeno extraño, con la ayuda de otro tipo celular, los Linfocitos T CD4+ o Linfocitos T Helpe; aunque bajo ciertas circunstancias pueden hacerlo en ausencia de estos.

MADURACION: La maduración linfocitaria, son los procesos + cambios irreversibles con el fin de obtener linfocitos funcionalmente activos a partir de una célula madre pluripotencial. En el hueso fetal y en la médula ósea, después del nacimiento existe una célula llamada "célula madre hematopoyética germinativa" (CMHP), de las cuales derivan todas las células de la sangre. Un grupo de estas CMHP se encuentran en estado quiescente (G0), permaneciendo así en un número constante, aunque los mismos disminuyen con la edad. La proliferación y diferenciación de las células madre comprometidas están controladas por proteínas llamadas "inductores de proliferación" tales como los factores de crecimiento y otras las células pluripotenciales (stem cell factor), granulocito - macrofago e IL3.

Los acontecimientos primarios en la maduración son:

- 1) Reordenamiento + expresión de genes de inmunoglobulina (Ig)
- 2) Proliferación celular
- 3) Selección del repertorio.

1.- Reordenamiento + expresión de genes Ig

El linfocito B, maduro, expresa en su membrana la específica (receptor) que reconoce un antígeno (Ag) en particular, estos linfocitos B maduros que tienen el mismo receptor ante el mismo Ag se lo denomina "clon". Como las Ig son glicoproteínas, cabe pensar que existen millones de genes que codifican mediante cantidad de moléculas distintas. La explicación de esto, es un proceso llamado "Recombinación somática", que lleva a cabo germinación de un linfocito cuyo nombre es "Recombinación V(D)J" en la médula ósea.

Formación De Los Genes Para el Receptor De Los Linfocitos B.

Recordando el concepto que el receptor de las células B es una Ig, + que las Ig están formadas por dos cadenas pesadas + dos cadenas ligeras, cada una de estas poseen una región constante (C) + una variable (V) dichas regiones están codificadas por un segmento distinto de ADN que al recombinarse forman un gen.

2.- Proliferación Celular.

Durante la maduración el Linfocito pasa por diversos estadios desde la CMH hasta el Lin-

focto B maduro, esta diferenciación se caracteriza por la expresión de genes y receptores. La CML comienza expresando moléculas grandes de la superficie B como CD19 y CD10, cuando esto ocurre se la denomina "célula gr-B", que no expresa ningún gen de Ig. La célula gr-B regresa al siguiente estado de desarrollo, esta es primer lugar, célula de la serie que expresa un gen de Ig, la cadena pesada m. Es la proteína es gradualmente oligomérica, pero en ambos niveles si lo encuentra en la membrana unida con cadenas lisas sustitutas que remolgan estructural pero no funcionalmente a las cadenas K o λ (no sintéticas aún) este complejo recibe el nombre de "receptor de la célula gr-B".

En la siguiente fase de la maduración se expresan las cadenas K o λ , las que se unen a la cadena pesada m y forma la IgM, regresa ahora en la membrana como receptor específico junto con las moléculas asociadas como Ig ϵ y Ig δ , este nuevo se le llama "Linfocito B inmaduro".

3.- Selección Del Repertorio.

Durante la maduración los mercederos de linfocitos B establecen interacciones con células y Ag presentes, si las células B reconocen frente a estos Ag se inicia la apoptosis. Este fenómeno de eliminación de células que no reconocen los Ag de los y el mantenimiento de los que si lo hacen, se llama "selección positiva".

Activación: Los linfocitos B participan en la "inmunidad humoral", esta se caracteriza por la producción y liberación de anticuerpos (Ac) con el fin de destruir los Ag por los cuales fueron creados.

Los Ag que inducen la activación de los linfocitos B pueden ser proteicos, polisacáridos, lípidos etc. De acuerdo a que tipo de Ag estos requieren la participación de los linfocitos T helper (LTh). De este modo encontramos que los Ag proteicos necesitan ayuda de los LTh para poder activar al linfocito B, a estos se los denomina "Ag T dependientes", mientras que los Ag no proteicos no necesitan a los LTh, esta característica les da el nombre de Ag T independientes.

Para la comprensión de la activación de los linfocitos B y un correcto desarrollo del tema diremos ahora a este en:

- Reconocimiento del Ag por los Linfocitos B
- Mecanismo de activación por Ag T dependientes
- Mecanismo de activación por Ag T independientes
- Diferenciación a células plasmáticas o productoras de Ac
- Diferenciación a células de memoria.

1.- Reconocimiento De los Ag por los Linfocitos B
El Reconocimiento se lleva a cabo por unión del Ag a una molécula de Ig de membrana (ISM o IgD) específica, que son el receptor de los linfocitos

B.

Citoplasma: Si bien el recuento de Ag son moléculas de IgM e IgD, estas no pueden enviar señales al interior de la célula, es por esto que dentro de ellas se encuentran otro tipo de Ig llamadas IgA e IgG. Este complejo se denomina "complejo receptor del linfocito B".

Una vez que se reconoce al Ag + se expresan los genes necesarios, las células B se proliferan y se diferencian por medio de varios acontecimientos:

- 1) Las células que se encuentran en G0 del ciclo celular, pasan a G1.
- 2) Superexpresión en las células por expresión de genes antitumorales.
- 3) Expresión de las moléculas de clase II del "complejo principal de histocompatibilidad (MHC II)" y coestimuladores, para actuar a los LTh.
- 4) Aumento de receptores para citoquinas.

2.- Mecanismo De Activación por Ag T dependientes.

Los Ag proteicos no pueden inducir por sí solos la activación de los Linfocitos B, si no que requieren la estimulación de los Linfocitos CD4+ (LTh). Las células B capturan el Ag, lo unen a su receptor, lo internalizan y lo procesan en vesículas endosomales. Estas proteínas endocitadas son degradadas por enzimas presentes en las endosomas y lisosomas para generar péptidos (10 a 30

AA) que podrán unirse a las moléculas del MHCII. Los LTH presentan en su membrana receptores para el MHCII y ligandos para las coestimuladoras, y cuando interactúan con estas activan a las LTh.

3.- Mecanismo de Activación por Ag T independientes.

Si bien a la mayoría de los Ag a los que nos vamos a referir son Ag proteicos, existe otro tipo que pueden ser: polisacáridos, glucoproteínas y ácidos nucleicos. Estos Ag no son internalizados, sino que ejercen su acción por señalizaciones intracelulares generadas por el receptor del Linfocito B. Generalmente la respuesta generada por este tipo de Ag, se compone de Ac de poca afinidad y un repertorio de células de memoria buda.

A: Diferenciación a células plasmáticas o productoras de anticuerpos.

Parte de las células B que han proliferado en respuesta al Ag y a la colaboración de los LTh se diferencian a células plasmáticas. En consecuencia a las citoquinas liberadas por la LTh (IL2, IL4, IL6) y a las coestimuladoras, los linfocitos B sufren a cabo dos procesos: a) El cambio de isotipo (clase) de cadenas pesada, b) la maduración de la afinidad.

a). Cambio de isotipo de cadena pesada.

Estos poseen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, el isotipo (clase) de cadena pesada de la IgM es μ y de la IgD es δ . En este momento

el linfocito solo queda expresor esta I_2 , pero como mencionamos antes, poseen los segmentos genicos que todas las I_1 ($I_1 A_1, I_1 A_2, I_1 M, I_1 D, I_1 E, I_1 O, I_1 G_1, I_1 G_2, I_1 G_3$). Una vez que el linfocito este activado puede cambiar de isotipo de cadena leve a m o d por cualquier otra (A_2, e), lo que determina el tipo de I_2 que se producira.

b) Maduración de la afinidad.

Este es un proceso por el cual las I_2 aumentan su afinidad por un A_2 determinado.

S: Diferenciación a células de memoria.

El otro camino que pueden seguir las células B activadas es evolucionar a "células de memoria".