



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

Keywords:

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

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

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 como 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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3390985>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3390985>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)