



Linfocitos B

A. Prieto Martín^a, J. Barbarroja Escudero^{a,b}, C. García Torrijos^a y J. Monserrat Sanz^a

^aDepartamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^bServicio de Enfermedades del Sistema Inmune. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- BCR
- Células B1
- Células B2
- Células B MZ
- Células B FO
- Células B memoria
- Células plasmáticas
- Anticuerpos monoclonales

Keywords:

- BCR
- B1 cells
- B2 cells
- MZ B cells
- FO B cells
- Memory B cells
- Plasma cells
- Monoclonal antibodies

Resumen

El receptor para el antígeno de las células B (BCR) les permite reconocer y responder a los antígenos, iniciando un programa de proliferación y diferenciación en células B plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas o anticuerpos, que son formas secretadas del BCR que neutralizan al patógeno. El BCR también permite que las células B memoria sean reactivadas por el antígeno en las respuestas inmunes secundarias o de recuerdo. Las células B integran la información recibida a través del BCR, con la de otros correceptores y receptores de coestimuladores e inhibidores, para producir respuestas celulares de distintos tipos, que incluyen la delección, activación, proliferación y diferenciación celular. Las células B se desarrollan en médula ósea. Sus precursores reordenan los genes que codifican para las cadenas pesada y ligera del BCR. Una vez que la célula B produce su receptor para el antígeno, si este es autorreactivo, se produce la reprogramación o la selección negativa de la célula que lo produce. Las células B maduran en la periferia, reconocen antígenos en los órganos linfoides secundarios, proliferan y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Existen varias poblaciones de células B maduras que responden de distinta manera a los antígenos. Las células B1 y las células B de la zona marginal del bazo (células B MZ) responden de manera timoindependiente produciendo IgM. Las células B foliculares (células B FO) producen de forma timodependiente anticuerpos de isotipos cambiados y de alta afinidad por el antígeno, y se diferencian en células plasmáticas y células B memoria de larga vida que mantienen nuestra inmunidad humoral.

Abstract

B lymphocytes

The B-cell antigen receptors (BCR) make it possible to recognize and respond to the antigens, initiating a program of proliferation and differentiation in immunoglobulin secreting plasma B cells or antibodies, which are secreted forms of BCR that neutralize the pathogen. The BCR also permits the memory B cell to be reactivated by the antigen in the secondary or recall immune responses. The B cells integrate the information received through the BCR with that of other co-receptors and receptors of co-stimulators and inhibitors, to produce different types of cell responses. These include deletion, activation, proliferation and cellular differentiation. B cells are developed in the bone marrow. Their precursors rearrange the genes that code for the heavy and light chain of the BCR. Once the B cell produces its antigen receptor, if it is auto-reactive, the reprogramming or negative selection of the cell it produces occurs. The B cells mature in the periphery and can recognize antigens in the secondary lymphoid organs, proliferate and differentiate into the antibody secreting plasma cells. There are several populations of mature B cells that respond differently to the antigens. Splenic marginal zone B1 cells and B cells (MZ B cells) respond in an thymus-independent antibody way, producing IgM. The follicular B cells (FO B cells) produce antibodies in a thymus-dependent antibody way with changed isotypes and having high affinity for the antigen. They differentiate in long-lived plasma cells and memory B cells that maintain our humoral immunity.

Definición e importancia de los linfocitos B

Desde un punto de vista molecular, los linfocitos B pueden definirse y caracterizarse por tener reordenados los genes para el receptor de la célula B (*B-cell receptor* [BCR]). Los linfocitos B se diferencian a partir de precursores de hígado fetal y médula ósea, y son responsables de la secreción de anticuerpos que nos proporcionan protección humoral frente a las infecciones. La importancia de las células B puede entenderse tanto desde una perspectiva fisiológica como desde una perspectiva fisiopatológica. Desde una perspectiva fisiológica, los linfocitos B son importantes porque son las células que secretan anticuerpos, con lo que son responsables de la inmunidad humoral, pero también porque son células presentadoras de antígeno a los linfocitos T. Por medio de sus inmunoglobulinas de superficie, los linfocitos B pueden endocitar selectivamente los antígenos reconocidos por las inmunoglobulinas, y presentarlos a las células T. Las células B también tienen un importante papel como células inmunorreguladoras. Asimismo, su importancia radica en que son las células responsables de la memoria inmunológica humoral, que nos proporciona protección permanente frente a patógenos que nos inmunizaron previamente.

Desde una perspectiva fisiopatológica, los linfocitos B también son importantes por las consecuencias clínicas que se derivan por defectos en su función. Alteraciones por defecto en las células B son causa de inmunodeficiencias humorales, mientras que alteraciones por hiperactividad o por respuesta inadecuada pueden subyacer en fenómenos de autoinmunidad o de hipersensibilidad/alergia, respectivamente. Las neoplasias de los linfocitos B son frecuentes, pues la biología de estas células requiere eventos de traslocación génica y fases en las que las células B proliferan activamente, y cuya anómala regulación puede dar como resultado transformaciones neoplásicas.

Anticuerpos o inmunoglobulinas de membrana como receptores celulares de la célula B para el antígeno

Los anticuerpos, sin embargo, no son solamente moléculas solubles. Constituyen también los receptores de antígeno para las células B, se encuentran en la superficie de estas células y son capaces de reconocer un antígeno y unirse a él. Sin embargo, las inmunoglobulinas de superficie no tienen por sí solas capacidad de transmisión de señales hacia el interior de la célula. Esta función la realizarán otras proteínas, $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, a las cuales se asocian los anticuerpos para constituir un complejo supramolecular que actúa como receptor de antígeno y transduce señales al interior de la célula B. En esto se parecen a los receptores de las células T, en los que el módulo TCR (*T-cell receptor*) es el encargado de reconocer el antígeno, y otras proteínas del complejo CD3 transducen la señal de reconocimiento y activación al interior celular (fig. 1).

También se parecen los receptores BCR a los TCR en que la transducción de sus señales se lleva a cabo por activa-

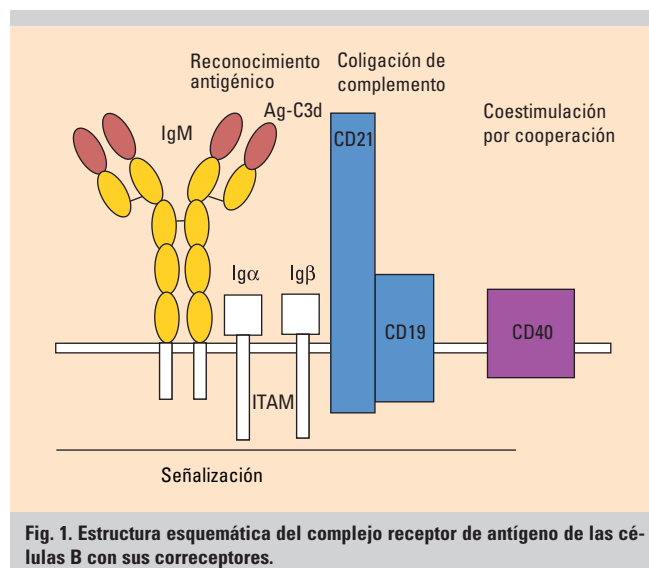


Fig. 1. Estructura esquemática del complejo receptor de antígeno de las células B con sus correceptores.

ción de tirosinquininas. Así, las proteínas que se asocian al anticuerpo de membrana $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ disponen de dominios ITAM, que son motivos activadores de tirosinquininas.

Las inmunoglobulinas situadas en la superficie de las células B funcionan como receptores celulares para el antígeno (receptor BCR). La unión del antígeno a estos receptores BCR desencadena la respuesta inmune antígeno-específica al iniciar el proceso de activación celular que permitirá la diferenciación de las células B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. En otros momentos de la ontogenia de las células B, el BCR también controla una serie de puntos de control de su desarrollo. En este caso, el BCR señala un modo independiente de antígeno en un proceso denominado señalización tónica, que permite la regulación de la fase independiente del antígeno en el desarrollo de las células B.

Los mecanismos de transducción del BCR, tanto en la señalización inducida por la unión del ligando como la independiente de ligando, han sido caracterizados en los últimos años. El complejo BCR está formado por una unidad que se une al antígeno (la inmunoglobulina transmembrana) compuesta de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras asociadas covalentemente por medio de puentes disulfuro intracatenarios y un heterodímero no asociado covalentemente formado por $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. La unión del BCR a antígenos multivalentes produce su oligomerización, que supone el agrupamiento de los heterodímeros $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. En este contexto, se produce la fosforilación de los ITAM de los dominios citoplásmicos de $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ por la enzima Lyn de la familia Src de fosfotirosinquininas que causa cambios en la conformación de $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. En su nueva conformación pueden reclutar otras moléculas como la tirosinquinasa Syk que regula la actividad de Vav mediante fosforilación de tirosina. La fosforilación de Vav es requerida para la activación del NF- κ B.

Aunque las células B pueden responder a antígenos solubles *in vitro*, en situaciones *in vivo* con mayor relevancia fisiológica, responden muchas veces a antígenos intactos asociados a membranas, como los retenidos en los receptores Fc y de complemento de las células dendríticas foliculares (*follicular dendritic cells* [FDC]). En esta situación, se forma una

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3805991>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3805991>

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