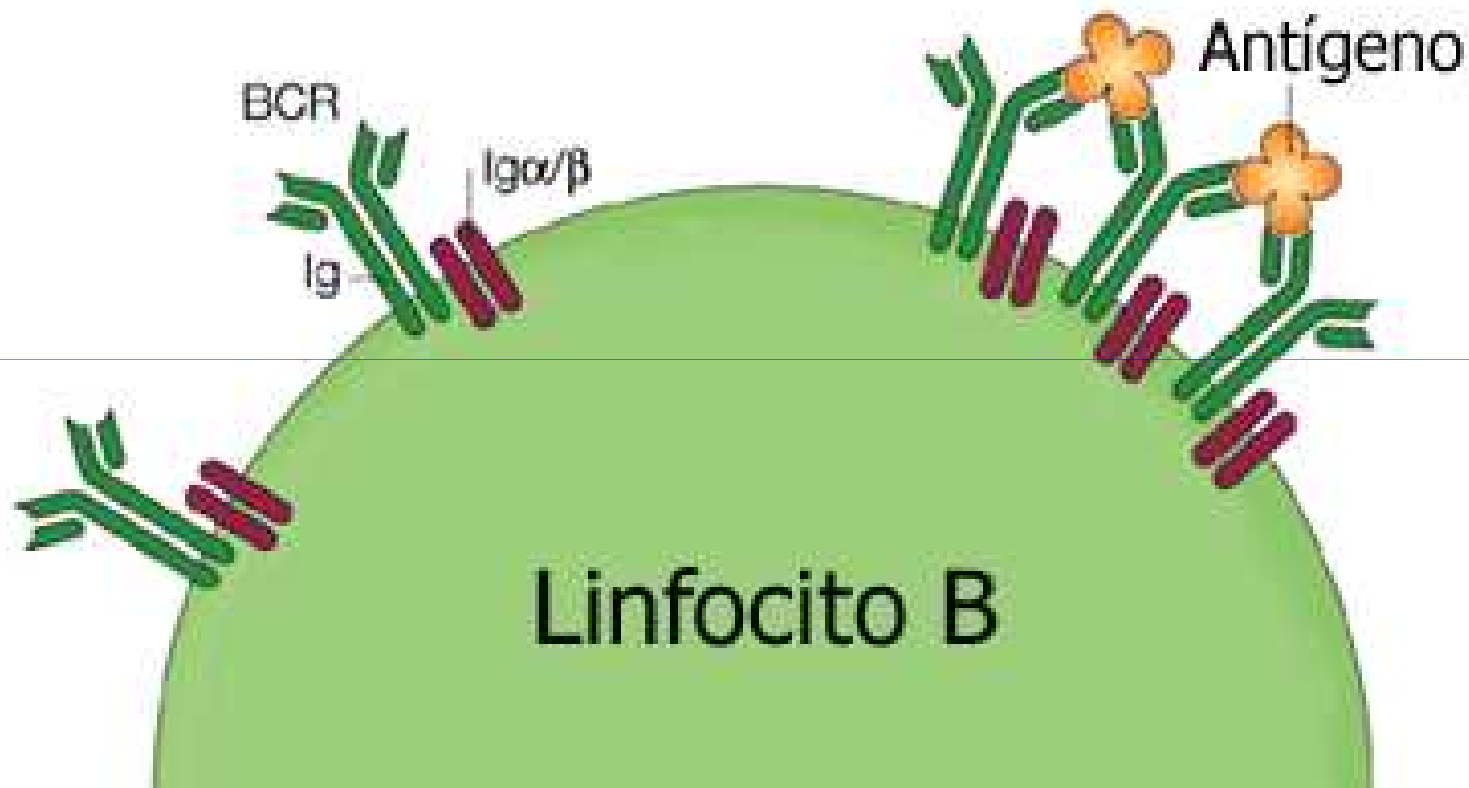


Seminario 5

2017

Inmunidad mediada por linfocitos B

Los linfocitos B reconocen al **antígeno** a través de BCR



Una porción de la inmunoglobulina del BCR (PARATOPE) interacciona con una porción del antígeno (EPITOPE)

Definición de **Antígeno**

**Molécula capaz de ser reconocida
por el receptor B o T**



SOLUBLES:

Toxinas bacterianas, proteínas solubles
lipoproteínas solubles, ácidos nucleicos, etc



PARTICULADOS:

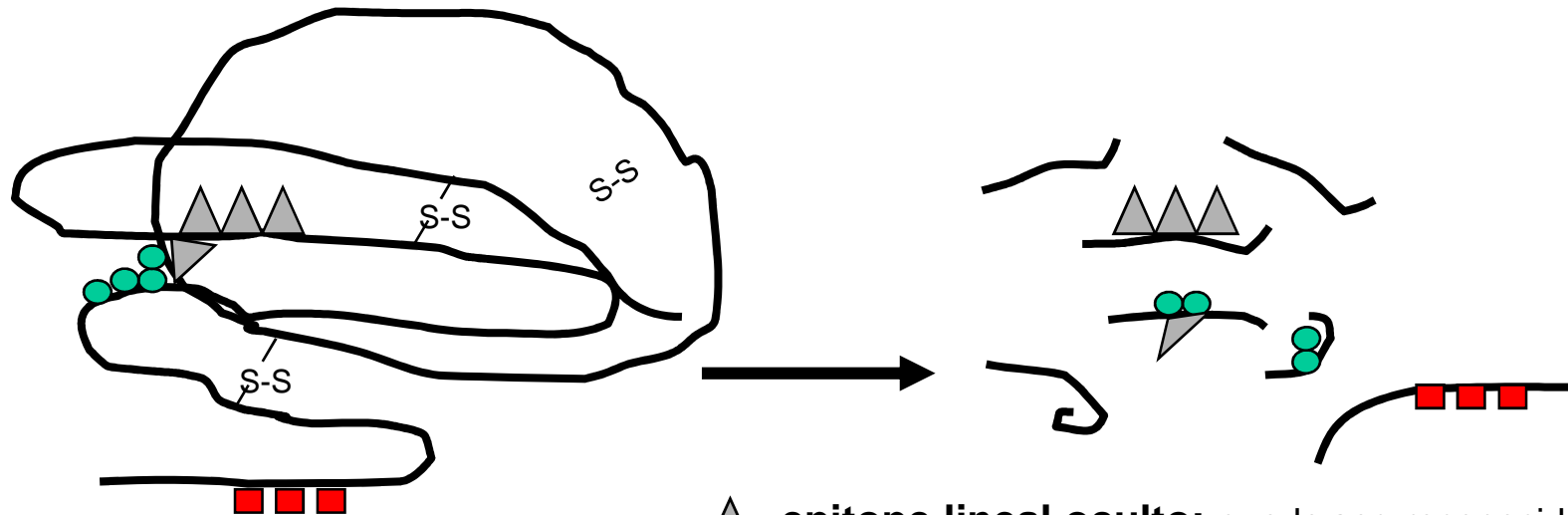
Moléculas que forman parte de la superficie celular,
proteínas de cápside de virus, etc

Moléculas adheridas artificialmente a una partícula, por ej:
partículas de látex.

Definición de EPITOPE

Porción del antígeno reconocida por el **BCR** o por el **TCR**

1- Epitope conformacional: presente en la proteína nativa. Sólo reconocido por el BCR



2- Epitope lineal:

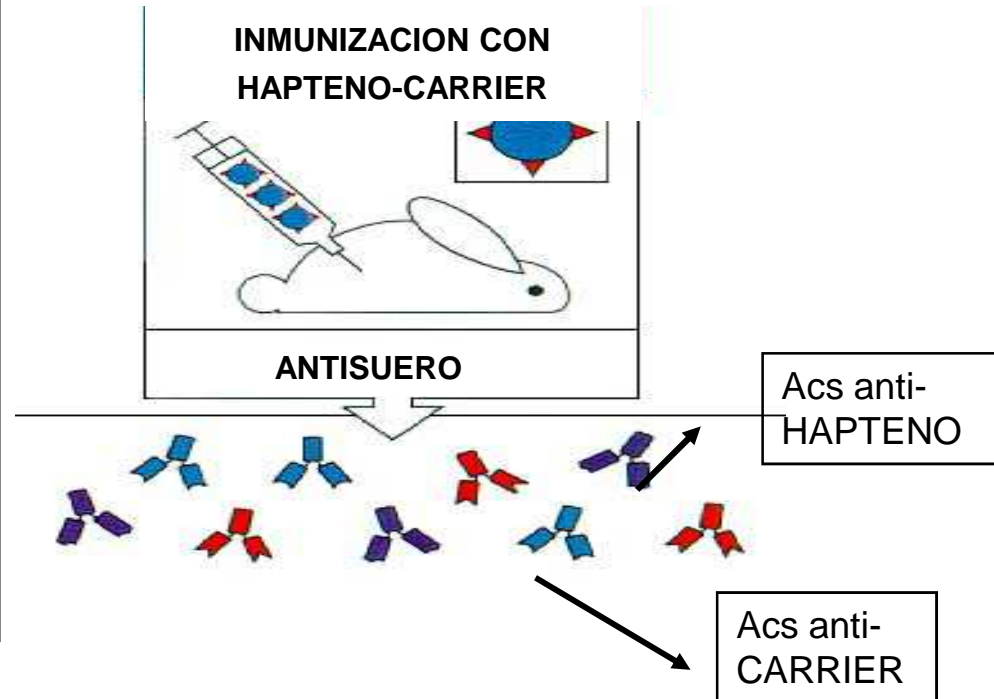
▲ **epitope lineal oculto:** puede ser reconocido por el BCR (si la molécula se denaturalizó) y por el TCR.

■ **epitope lineal no oculto:** puede ser reconocido por el BCR y el TCR.

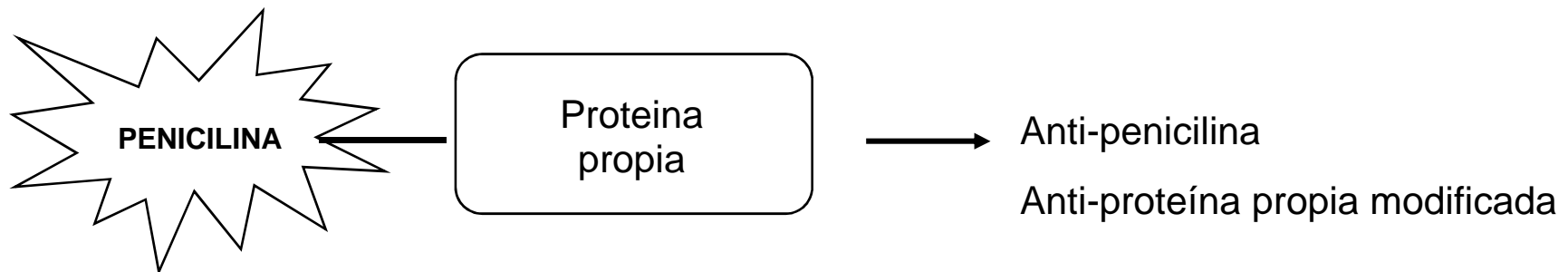
ANTIGENICIDAD e INMUNOGENICIDAD

HAPTENO

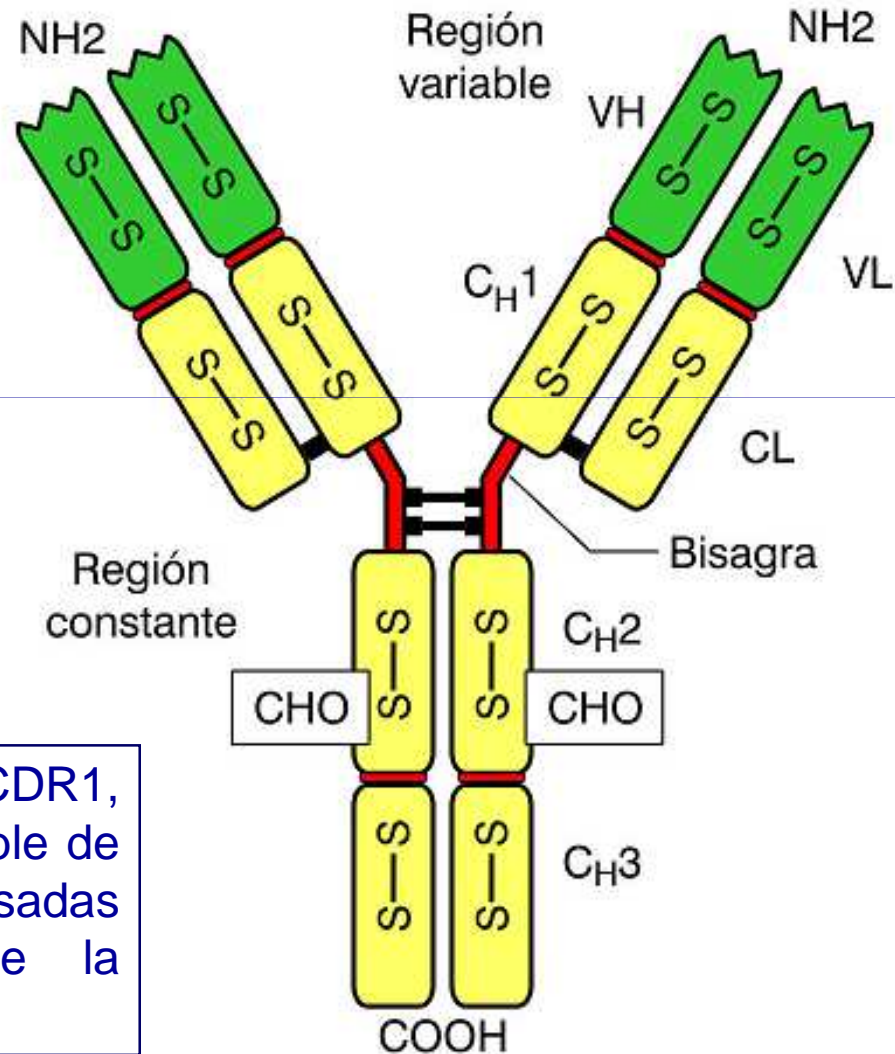
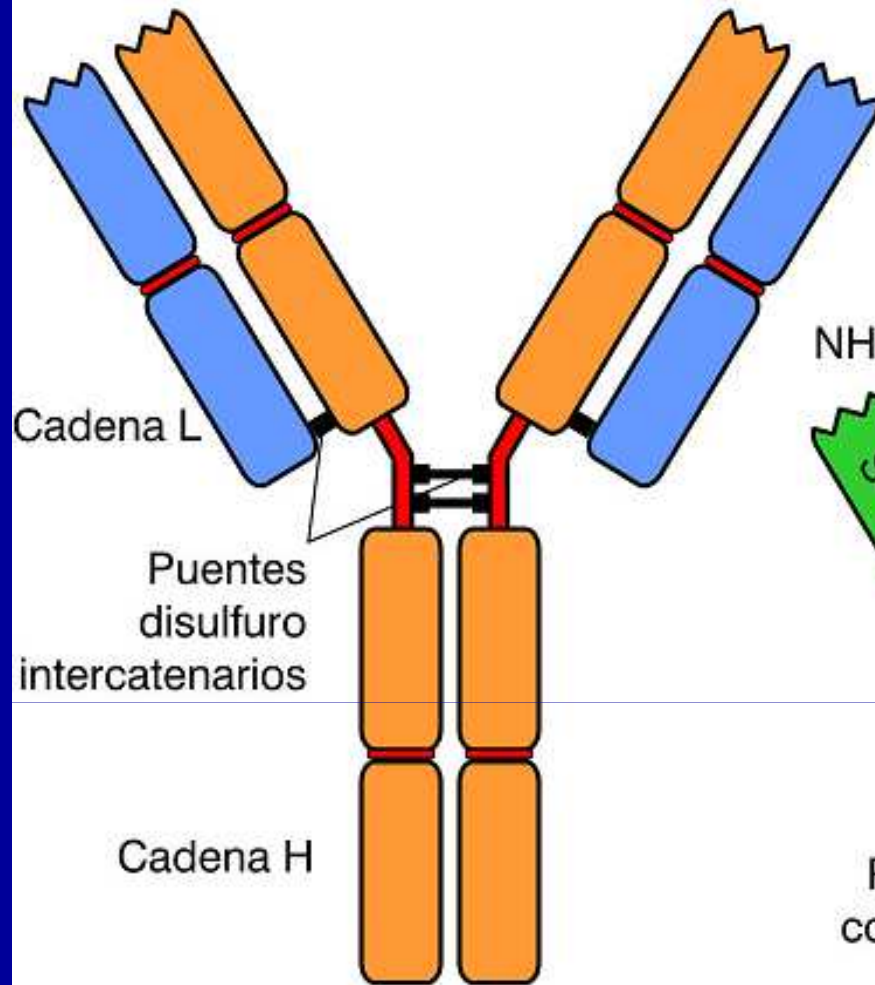
Molécula pequeña que posee un determinante antigénico y a pesar de ser reconocida por el BCR no puede inducir una respuesta inmunológica por si misma, a menos que se encuentre conjugada a una molécula de mayor tamaño, generalmente a una proteína transportadora o carrier.



Ejemplo: En algunos individuos la penicilina actúa como hapteno

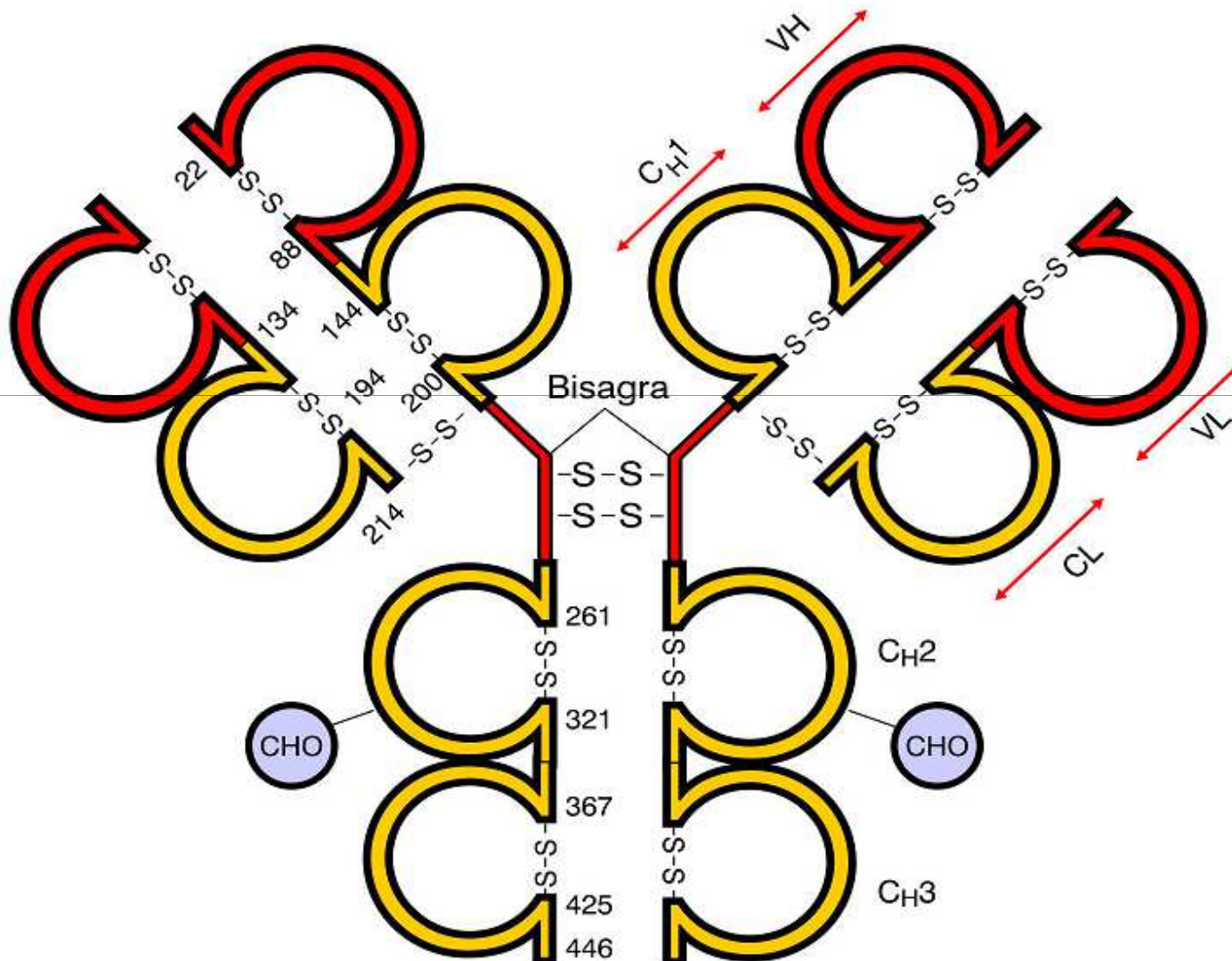


Estructura de las inmunoglobulinas



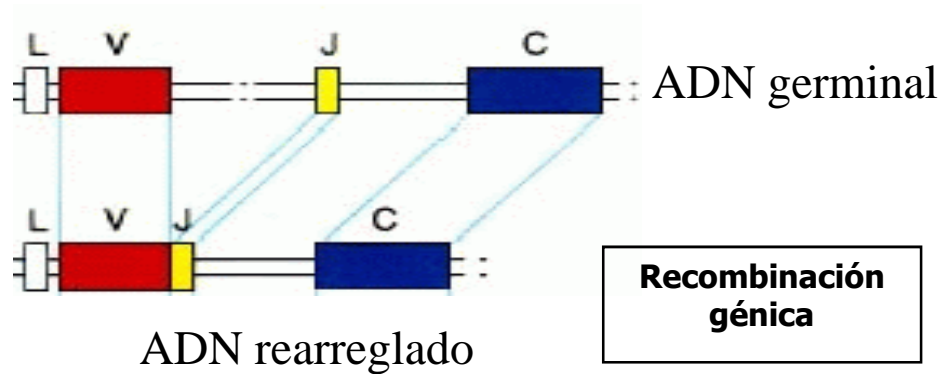
Las porciones hipervariables CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de las cadenas livianas y pesadas constituyen el **PARATOPE** de la inmunoglobulina.

Dominios de las inmunoglobulinas

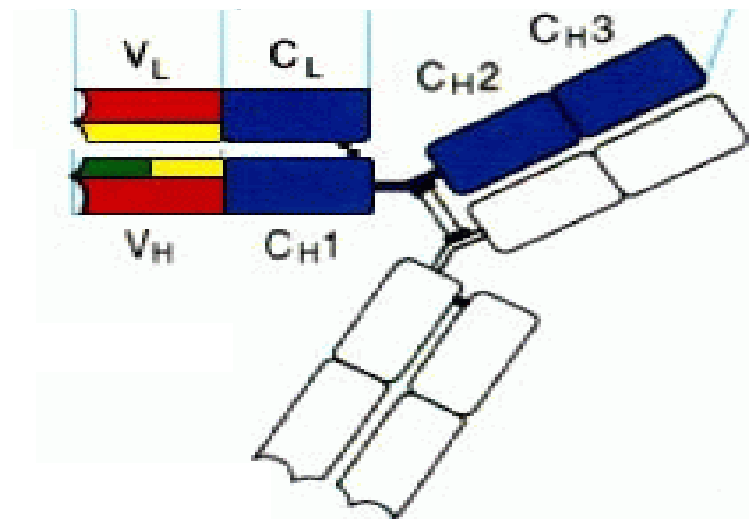
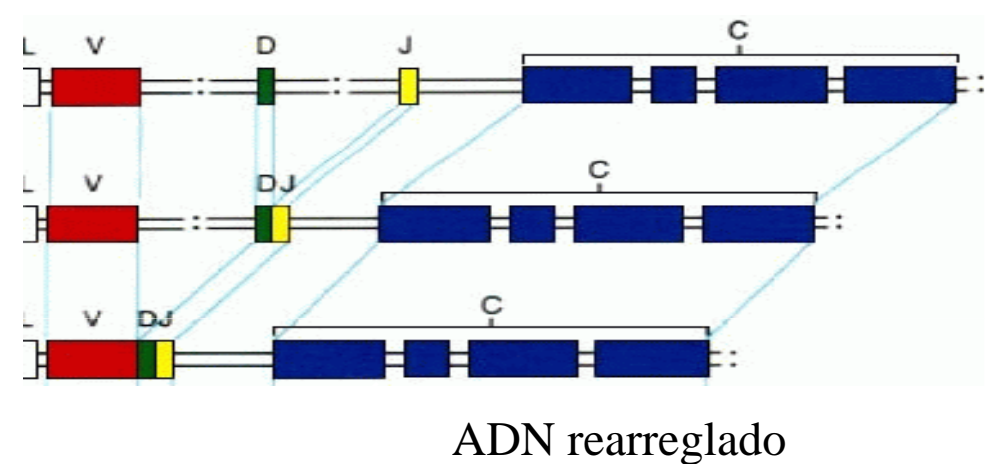


Recombinación somática de los genes de inmunoglobulinas

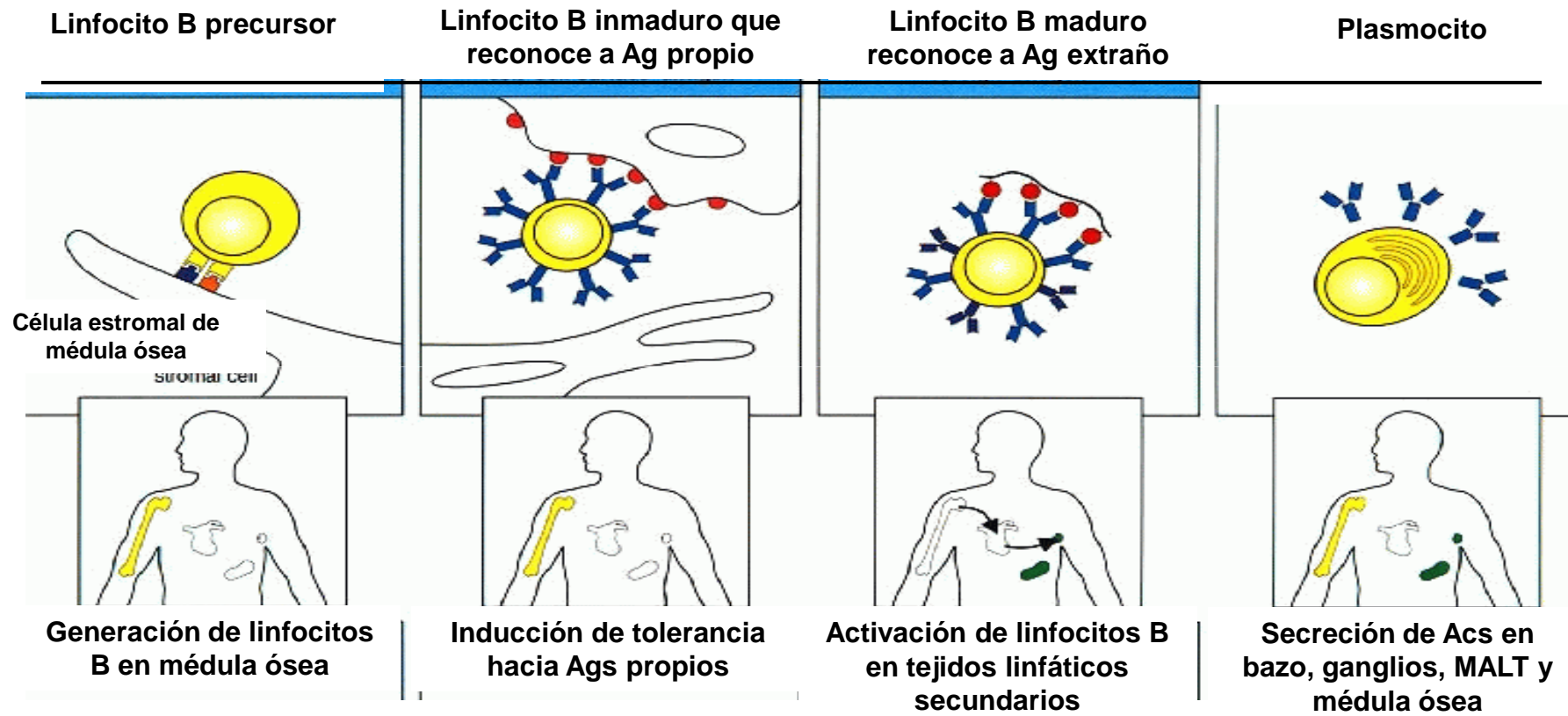
Cadena L

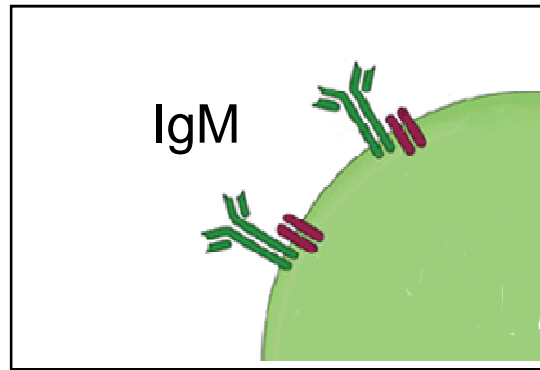


Cadena H

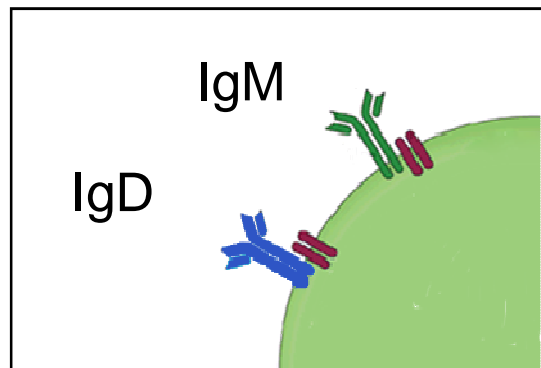


Ciclo de vida de los linfocitos B





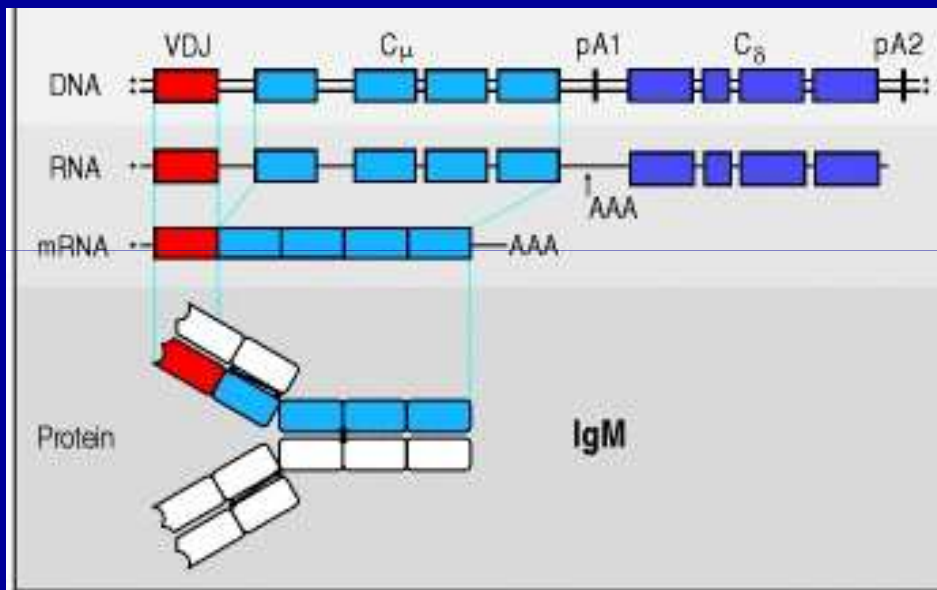
En el estadio B inmaduro, los linfocitos B expresan IgM como parte del BCR.



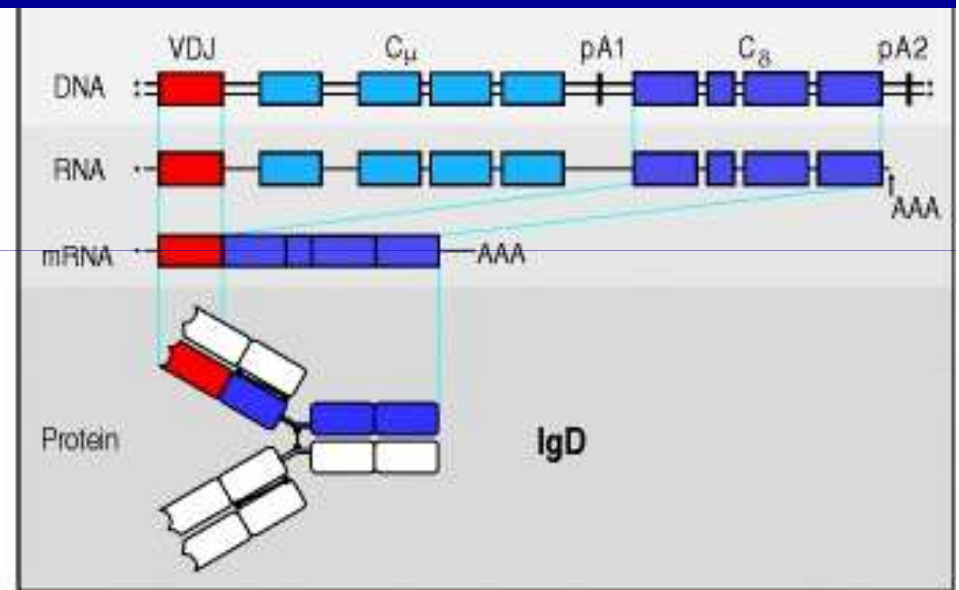
Posteriormente, comienzan a co-expresar IgM e IgD como parte del BCR.

Los linfocitos B vírgenes expresan en su superficie IgM e IgD como consecuencia de *splicing* alternativo

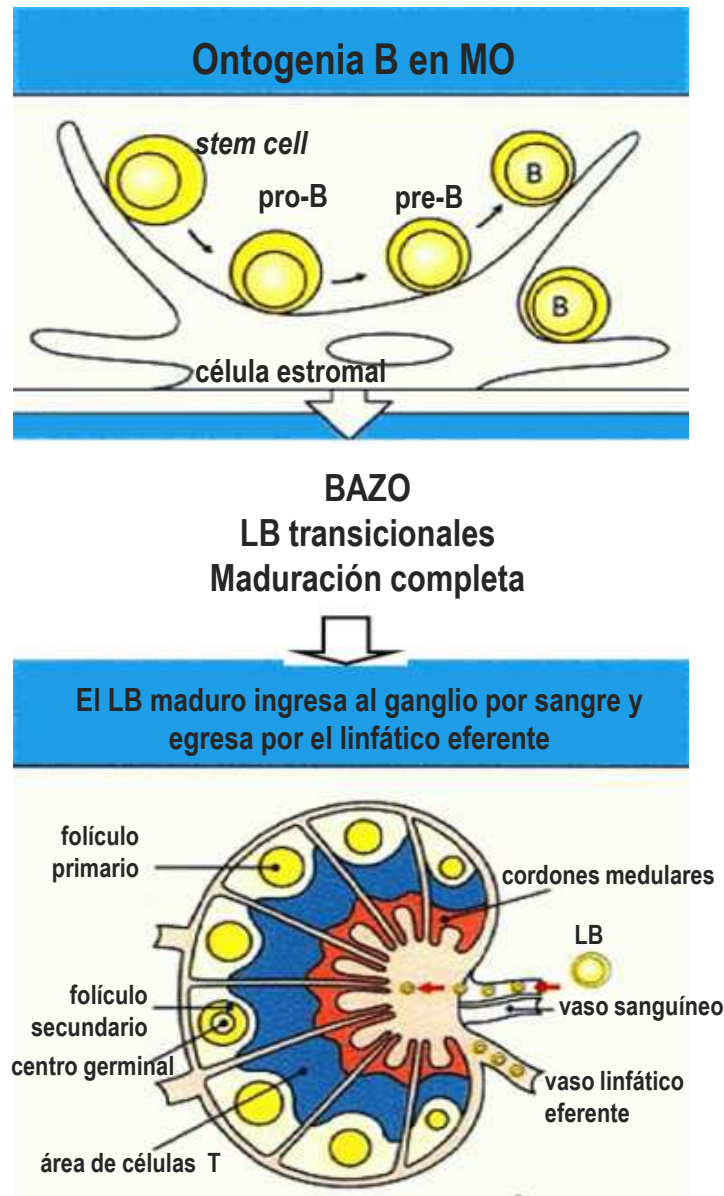
Expresión de IgM



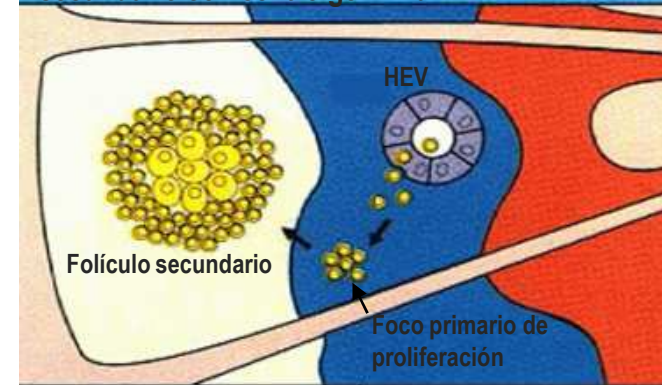
Expresión de IgD



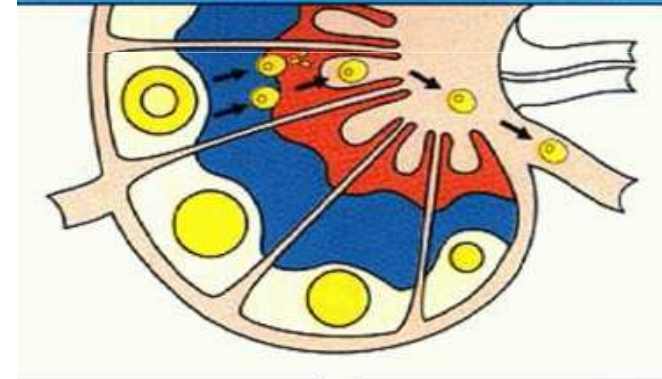
Ciclo de vida del linfocito B (LB)



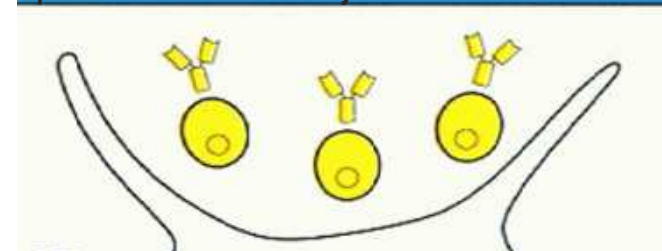
El LB que encuentra el Ag forma el foco primario de proliferación. Algunas células proliferantes migran al folículo primario formando un folículo secundario con centro germinal.



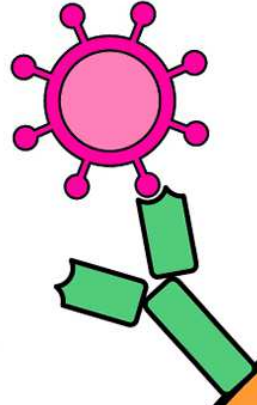
El plasmoblasto migra a los cordones medulares y se diferencia a plasmocito o deja el ganglio linfático.



El plasmoblasto migrante se diferencia a plasmocito, principalmente en la médula ósea, pero también en otros tejidos.

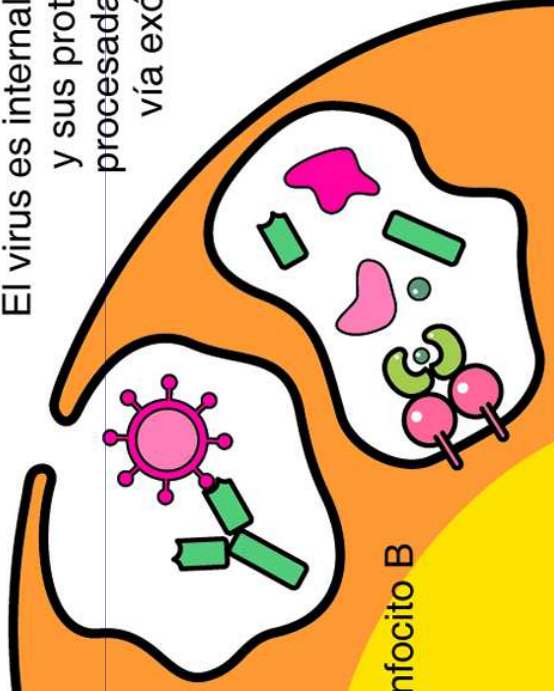


El linfocito B reconoce un epítipo de la cubierta viral a través de la Ig de superficie



Primera señal de activación

El virus es internalizado y sus proteínas procesadas por vía exógena



Linfocito B

Presentación de péptidos virales al linfocito Tfh

ICOS

ICOS-L

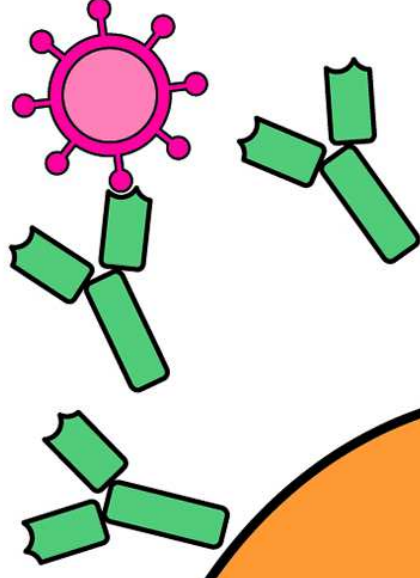
CD40-L

CD40

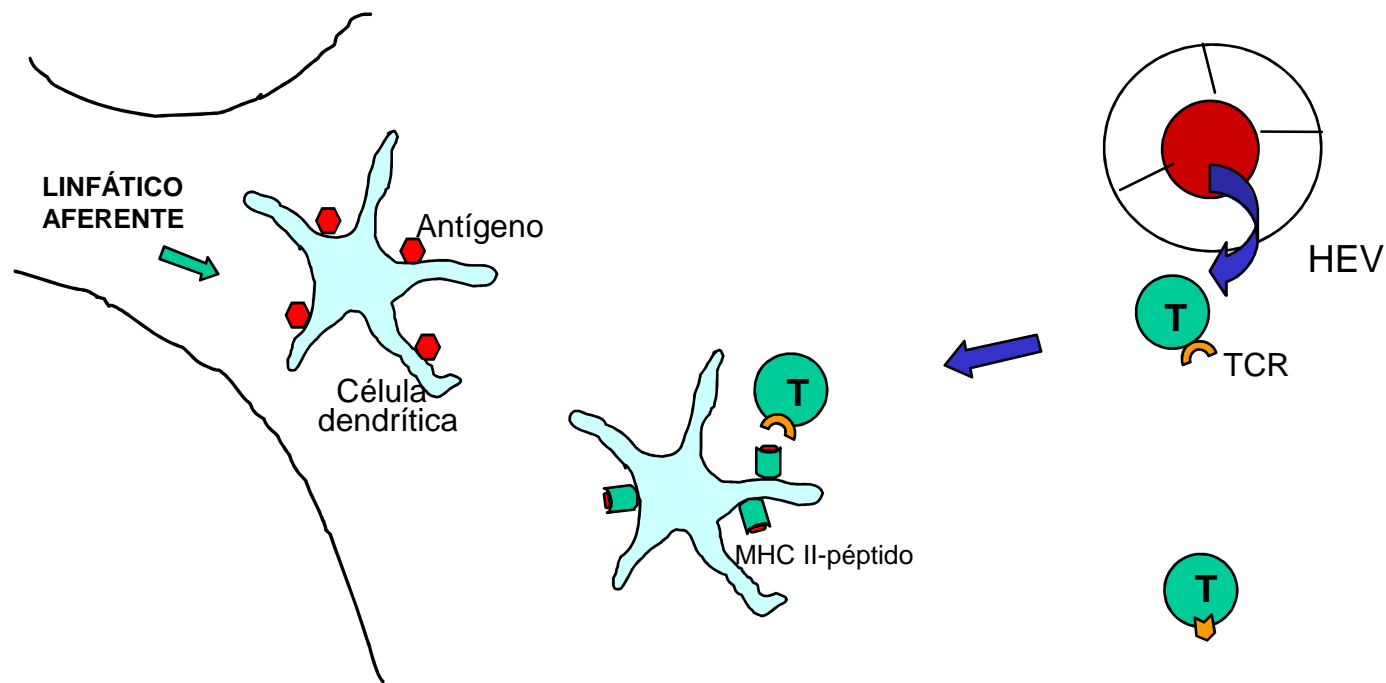
Linfocito B

Segunda señal de activación

Producción de anticuerpos específicos contra el epítipo reconocido en la cubierta viral

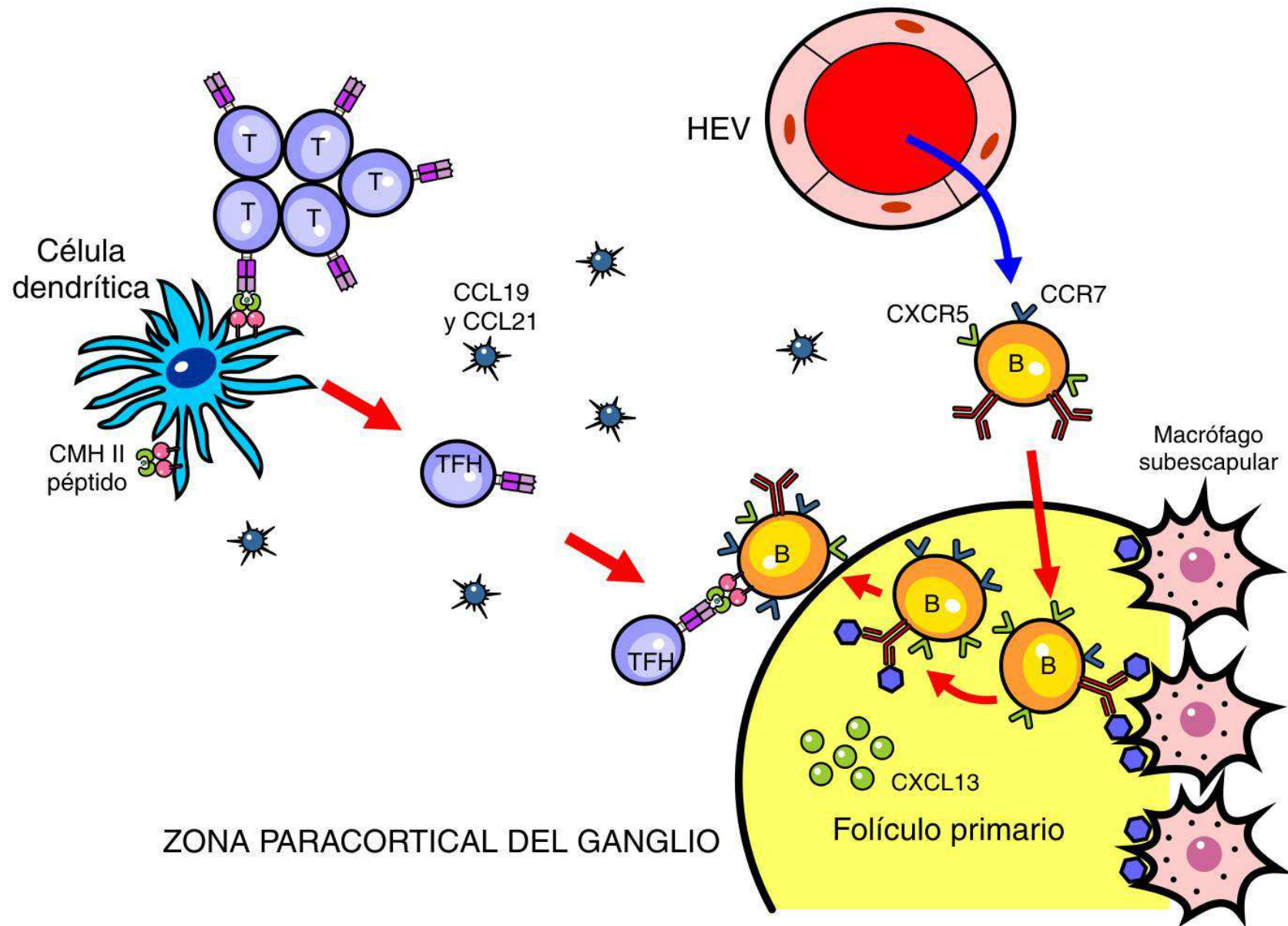


Los linfocitos T específicos se activan en la zona paracortical

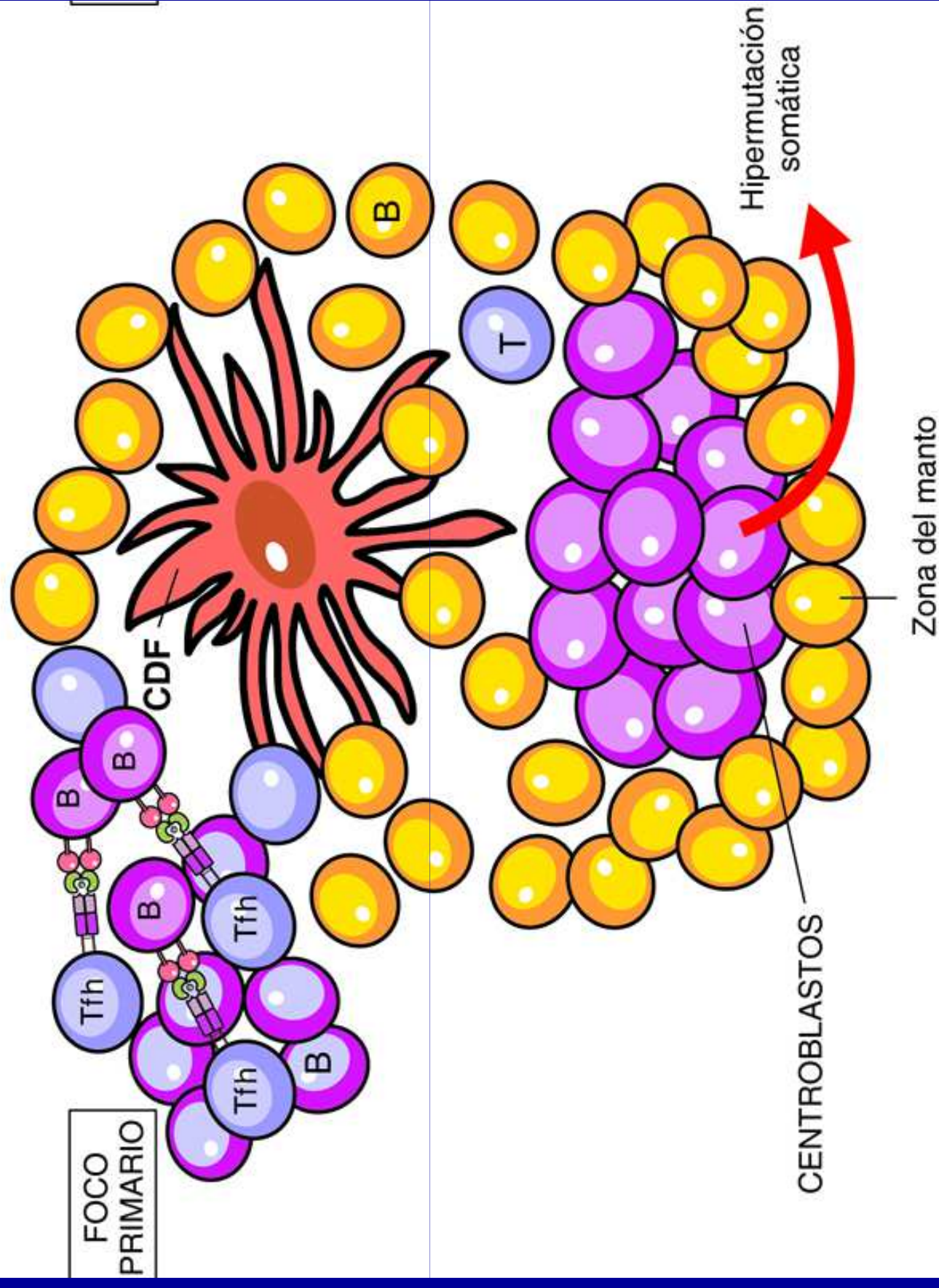


ZONA PARACORTICAL DEL GANGLIO

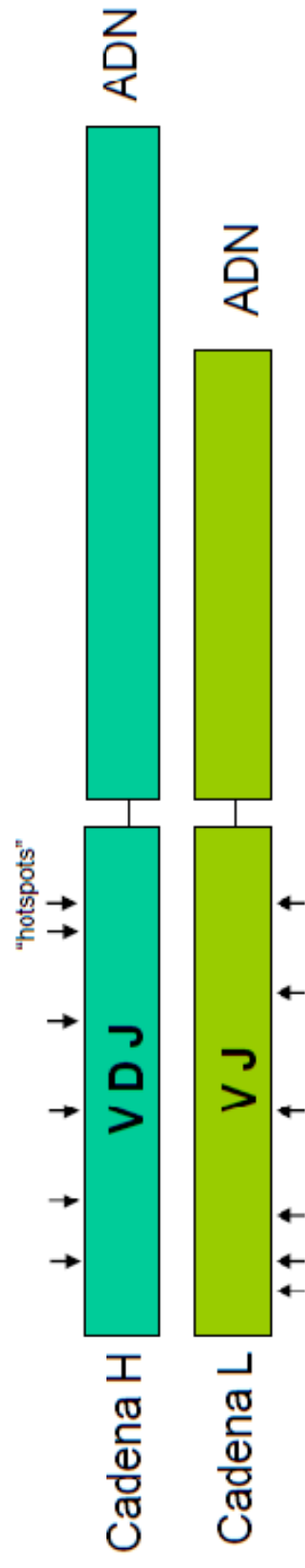
Colaboración T-B



FORMACIÓN DEL CENTRO GERMINAL



Hipermutación somática



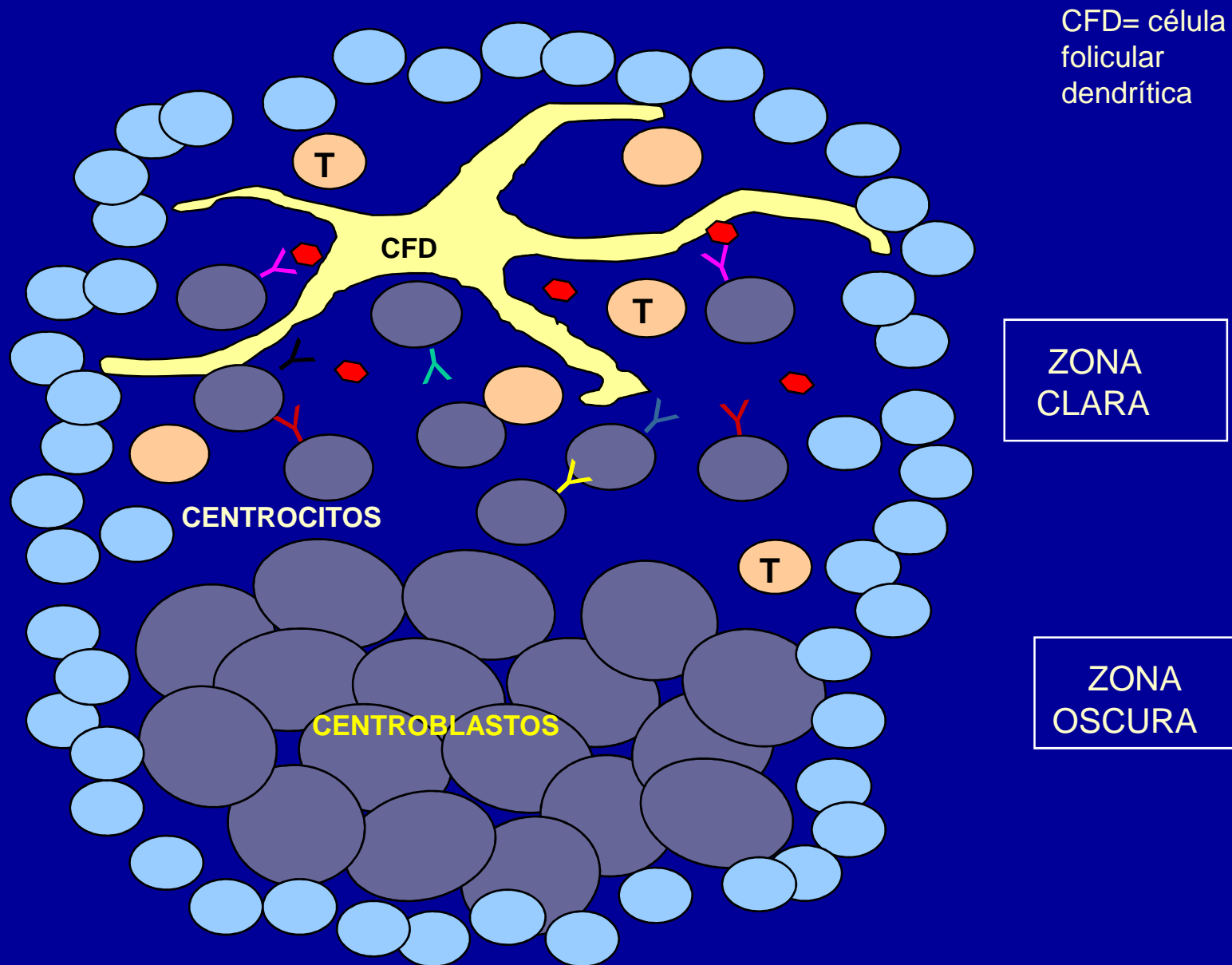
Mutaciones en la region variable
(1 par de bases cada 1000 en
cada mitosis)

50% de las células hijas en cada
mitosis porta una lg diferente

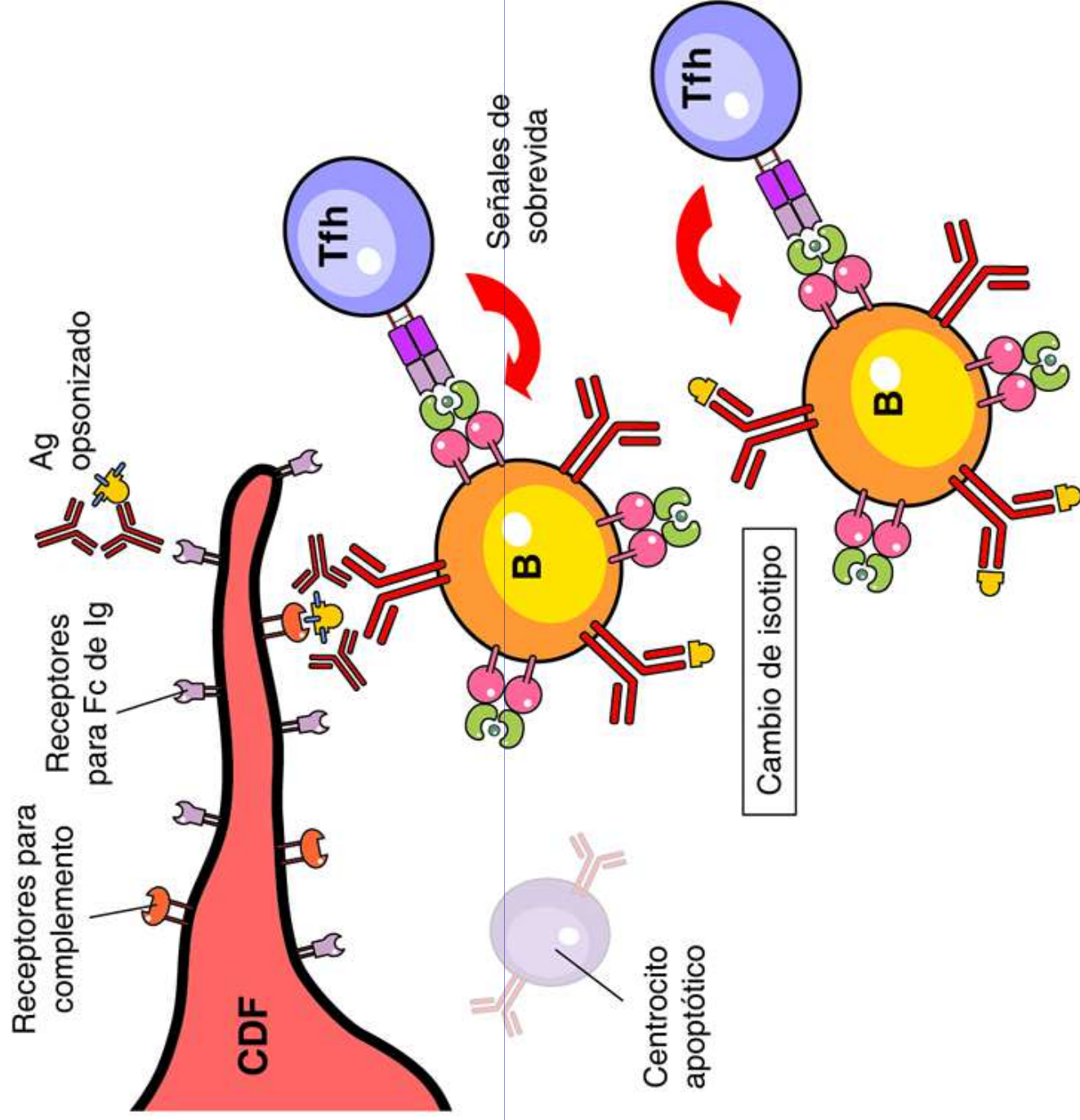
Si la mutación:

- Genera un codón stop → muerte al no expresar BCR
- Altera el *folding* de la lg → muerto al no expresar BCR
- Modifica el paratope → selección de la célula B por el Ag

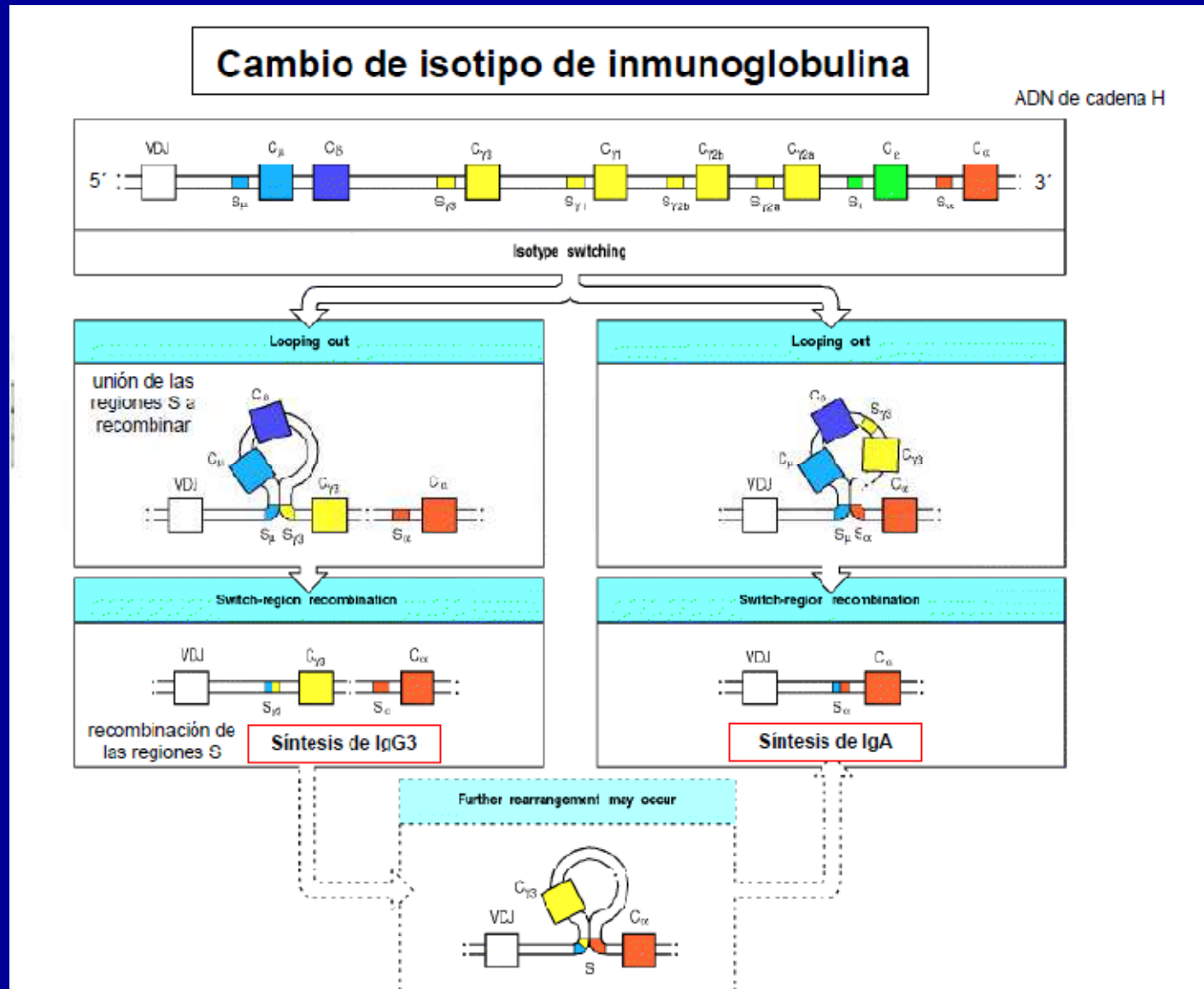
Centro germinal



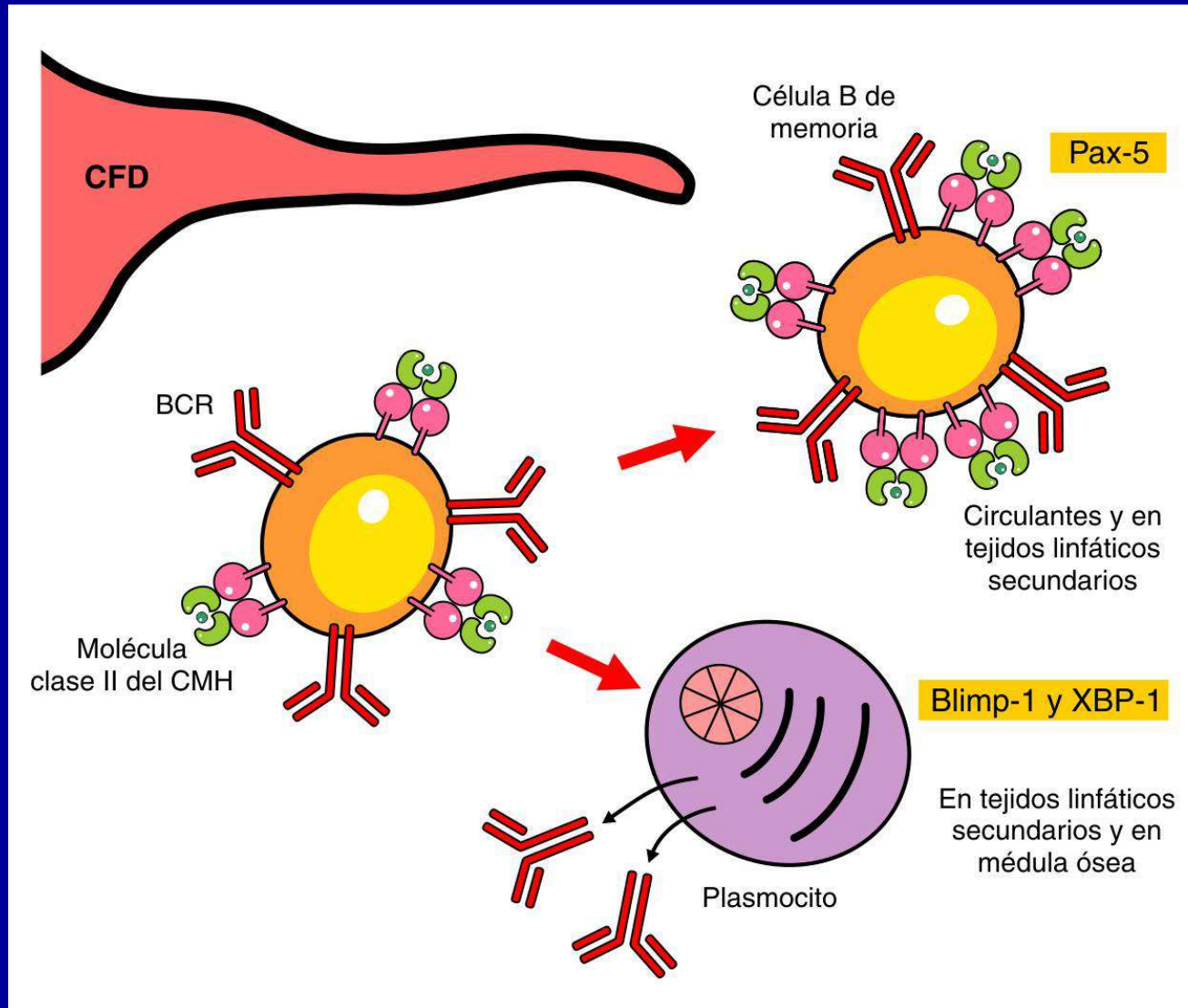
Selección de los centrocitos con BCR de mayor afinidad por antígeno



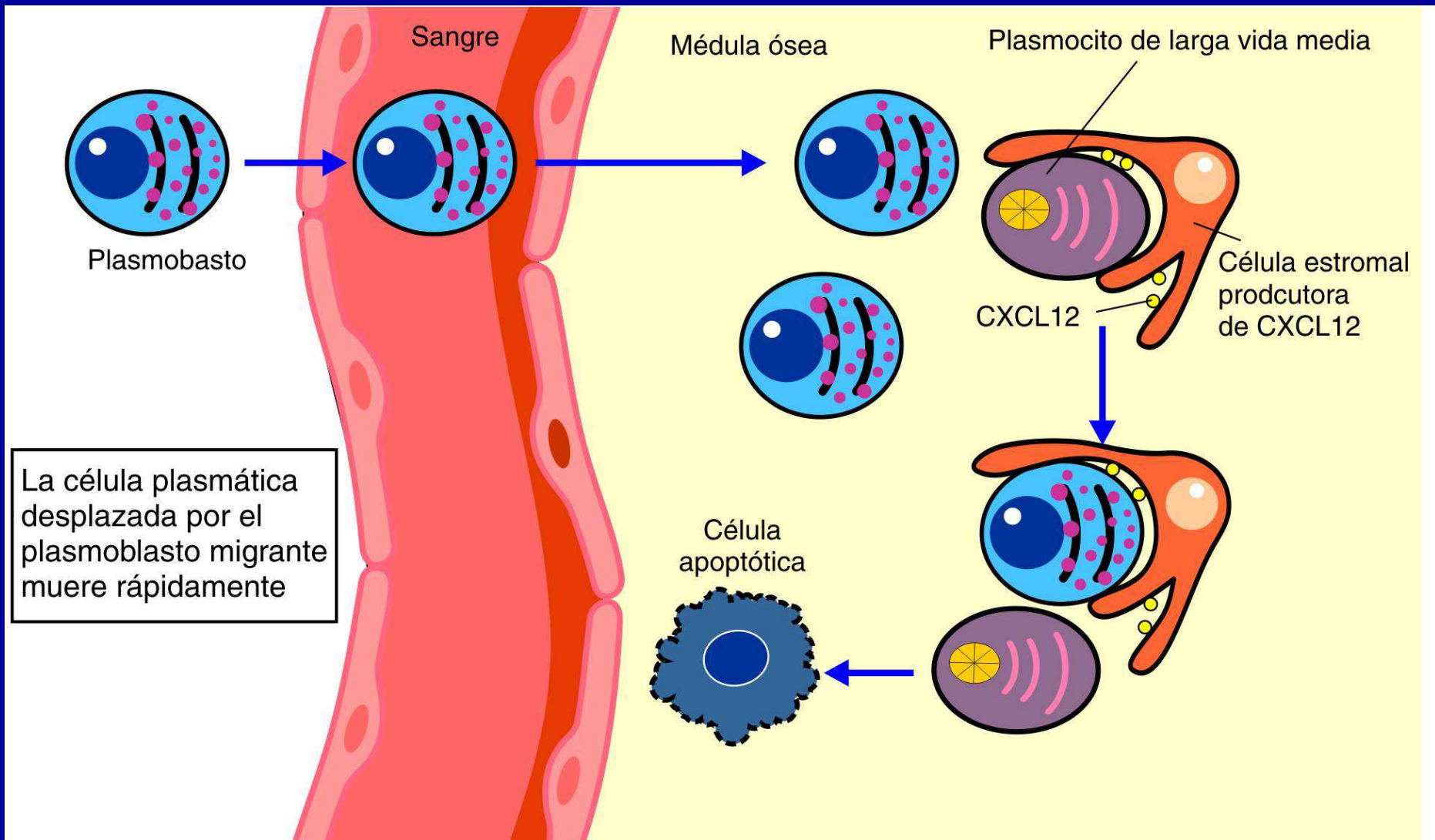
En el centro germinal, los centrocitos cambian el isotipo de la Ig que sintetizarán, como consecuencia de un proceso de recombinación de su ADN



Diferenciación del centrocito en células B de memoria y plasmoblastos/plasmocitos

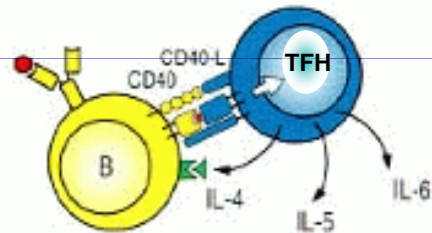


Diferenciación de plasmoblastos a plasmocitos de vida media larga en la médula ósea

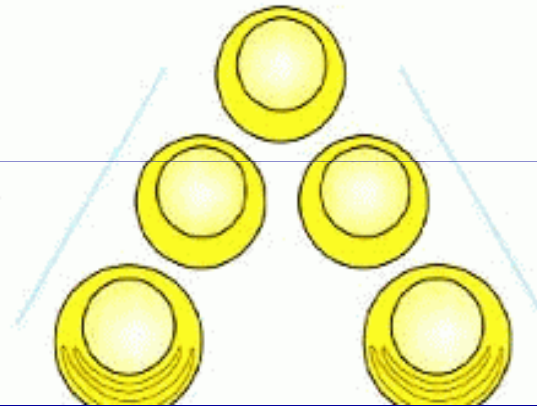


Etapas en la inducción de la respuesta B

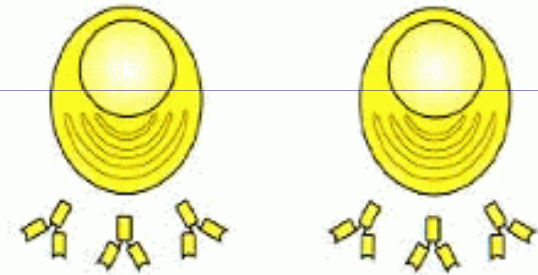
Colaboración del linfocito TFH en la activación del linfocito B



Proliferación de células B

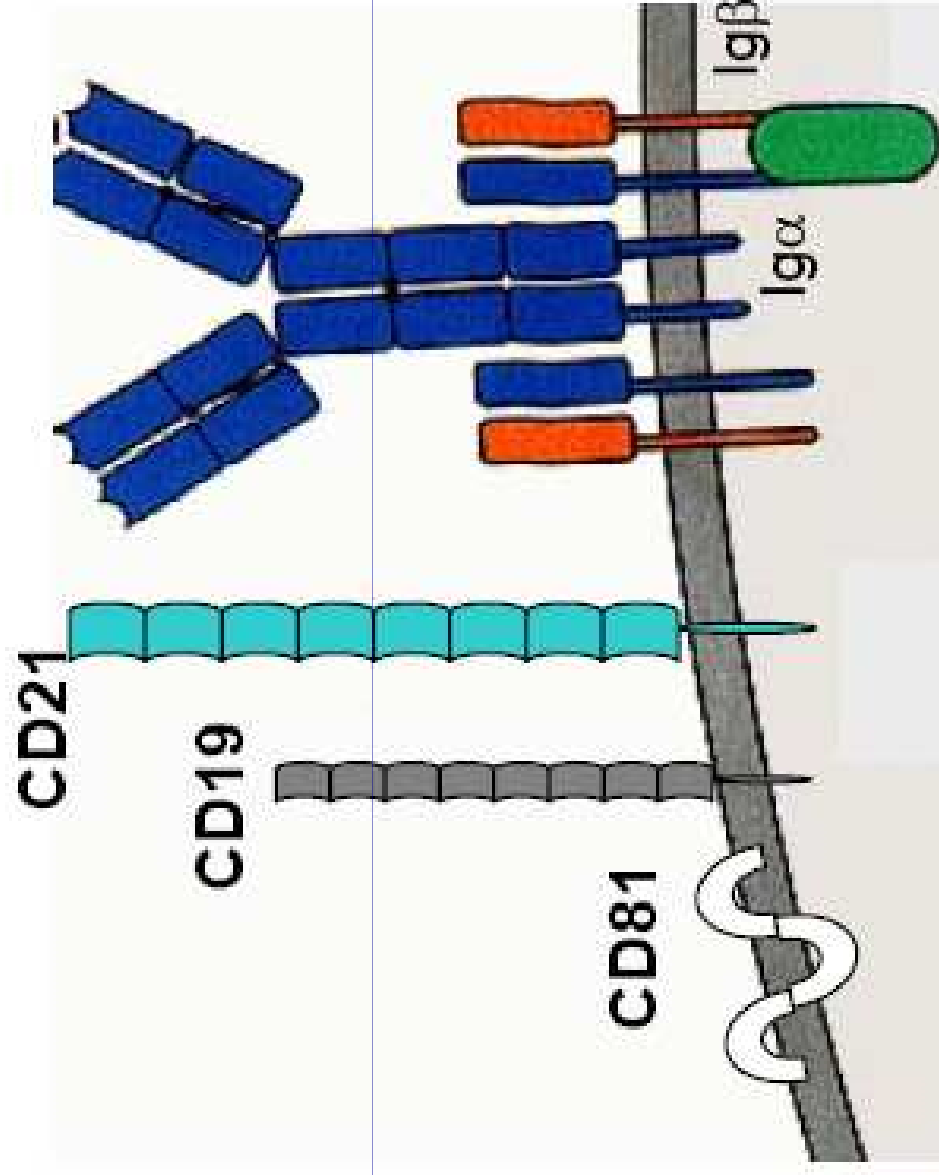


Secreción de Acs por parte de los plasmocitos



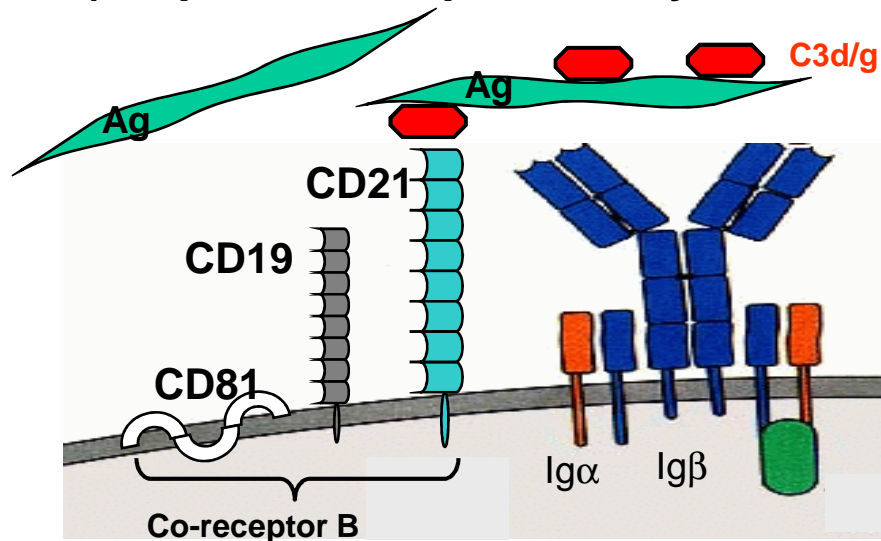
Co-receptor B

BCR



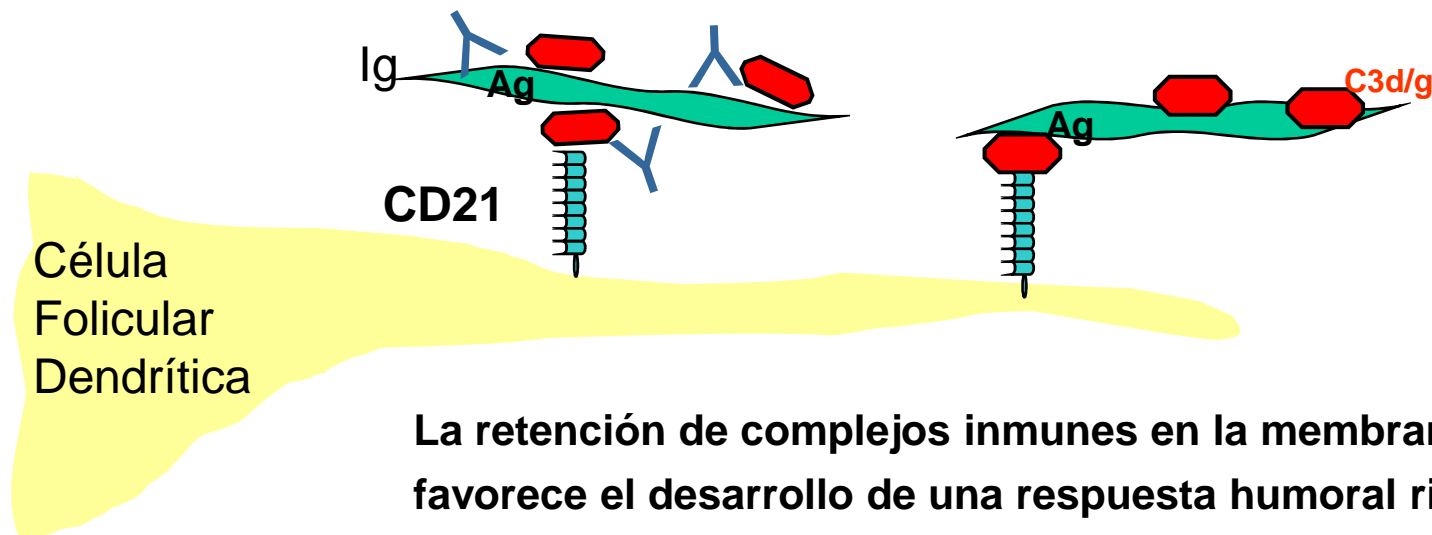
Regulación de la respuesta B por componentes de la inmunidad innata

1) Papel del complemento y sus receptores:



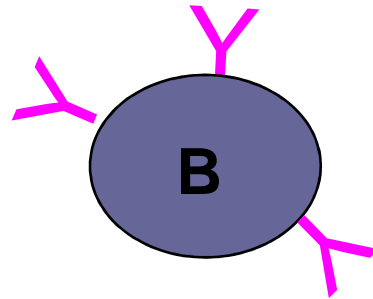
CR2 (CD21)

La unión de los componentes C3d/g y C3d al antígeno (Ag) disminuye de 100 a 1000 veces la cantidad de Ag necesario para inducir una respuesta de anticuerpos.

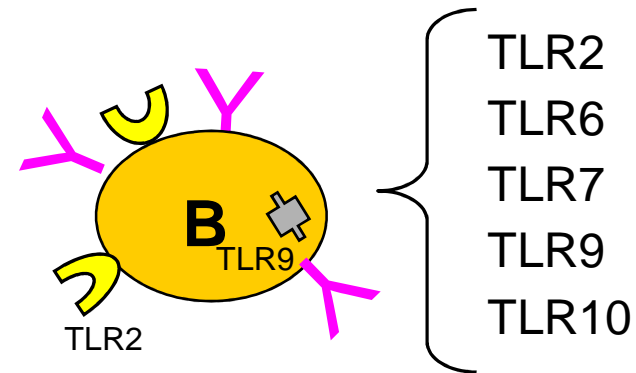


La retención de complejos inmunes en la membrana de las CFD favorece el desarrollo de una respuesta humoral rica en anticuerpos de alta afinidad hacia el antígeno y persistente en el tiempo.

2) Papel de los receptores tipo *Toll* (TLR)



Linfocito B virgen
no expresa TLRs



Linfocito B activado o de
memoria



Proliferación y
diferenciación a
plasmocitos.

Linfocitos B capaces de activarse sin colaboración de células T CD4⁺

Linfocitos B1

Linfocitos B de la zona marginal del bazo

Producen rápidamente Acs (3-4 días de ingresado el antígeno/microorganismo)

Producción de Acs polirreactivos de baja afinidad

Acs de isotipo IgM, IgA e IgG2

Se localizan en cavidad peritoneal y pleural

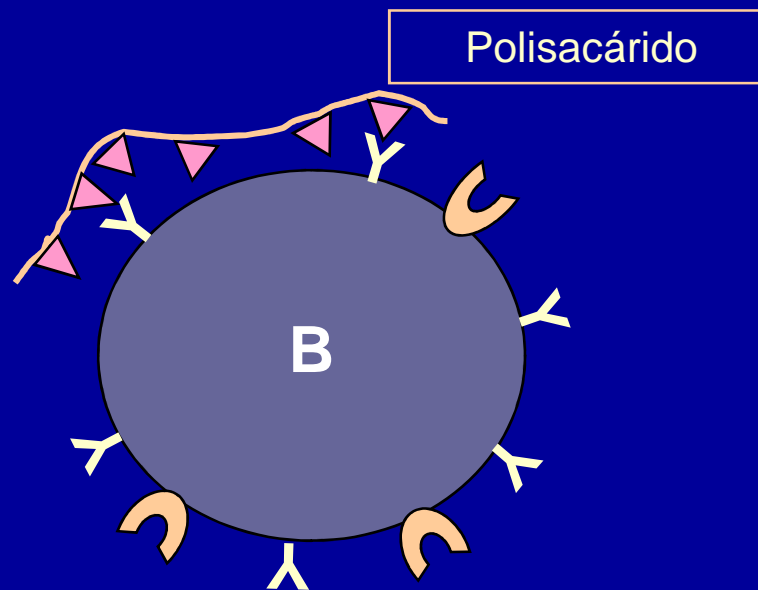
Sin aparente exposición a Ags, pueden producir también Acs naturales

Acs de isotipo IgM

Se localizan en el Bazo

Relevantes en la protección contra bacterias encapsuladas:
Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*

Los linfocitos B1 y B2M son capaces de activarse sin colaboración de células T CD4+ reconociendo antígenos T independientes de tipo II



ANTIGENOS T-independientes de tipo II:

Es un nombre genérico que se le da a aquellas moléculas con epitopes repetitivos, capaces de inducir el entrecruzamiento extensivo del BCR y permitir la proliferación y diferenciación celular a plasmocitos, en ausencia de la típica colaboración T-B.

Si bien los linfocitos B2 pueden reconocer antígenos de este estilo, sólo lograrán proliferar y diferenciarse si éstos se encuentran asociados a proteínas.

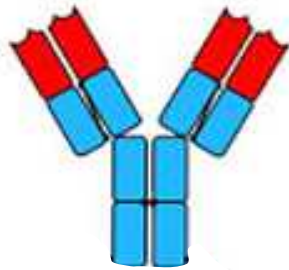
Anticuerpos naturales

- Se secretan sin exposición previa al microorganismo.
- Isotipo IgM más frecuente.
- Anticuerpos de baja afinidad y polirreactivos.
- Anticuerpos dirigidos contra epitopes antigénicos repetitivos.

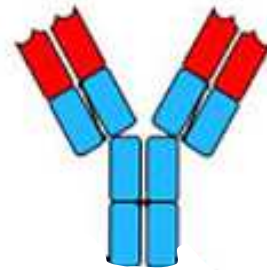
Ej: polisacáridos comunes a muchos patógenos, fosfatidil colina, fosforilcolina, LPS

Proteínas virales: hemaglutinina del virus Influenza

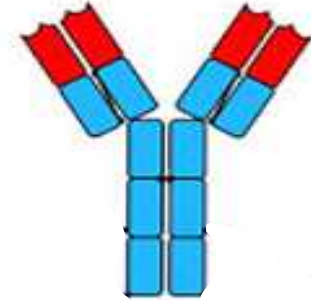
Isotipos o clases de inmunoglobulinas



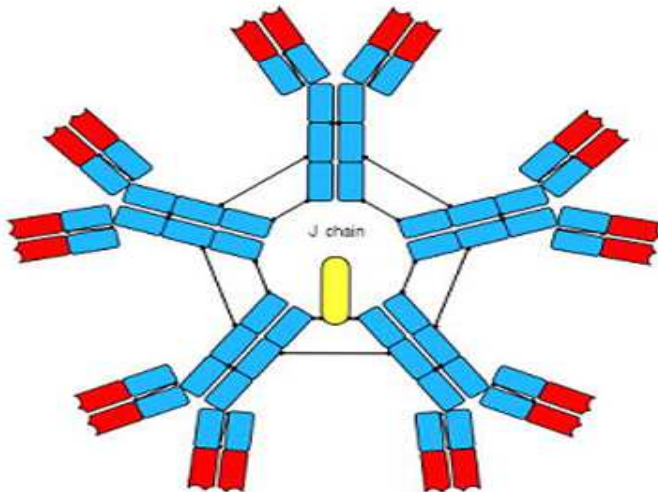
IgG



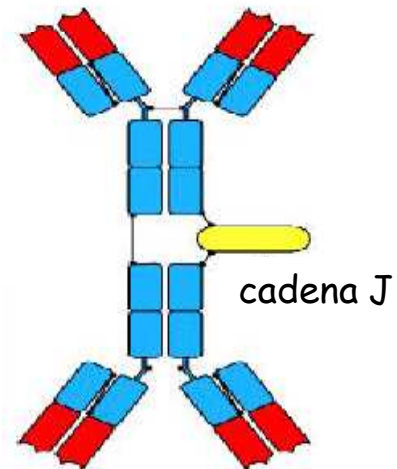
IgD



IgE

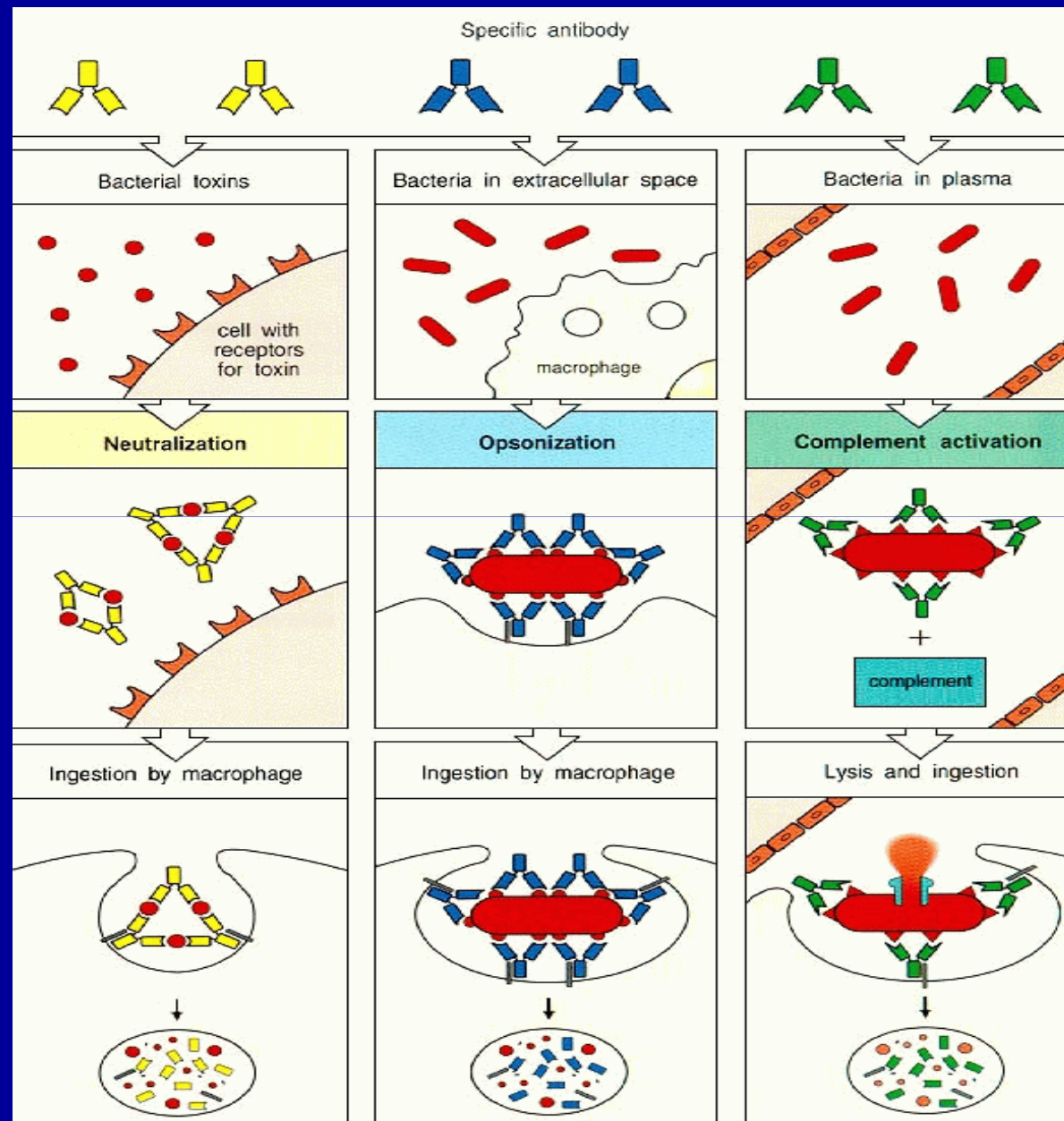


IgM

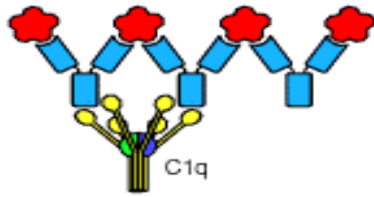


IgA

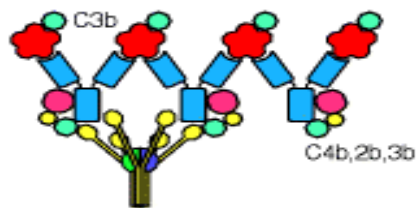
Funciones de los anticuerpos



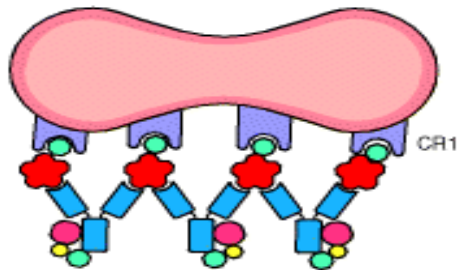
Formación de CI solubles pequeños en circulación y activación del complemento



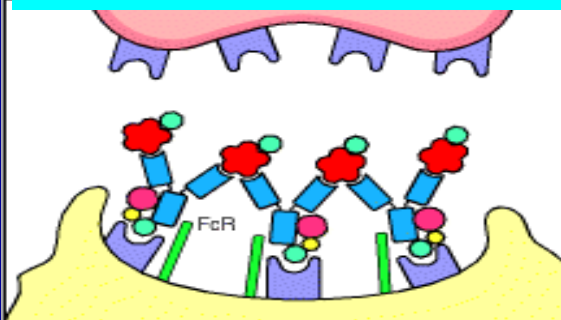
Unión covalente de C3b al CI



Unión del CI al CR1 del eritrocito por reconocimiento de C3b



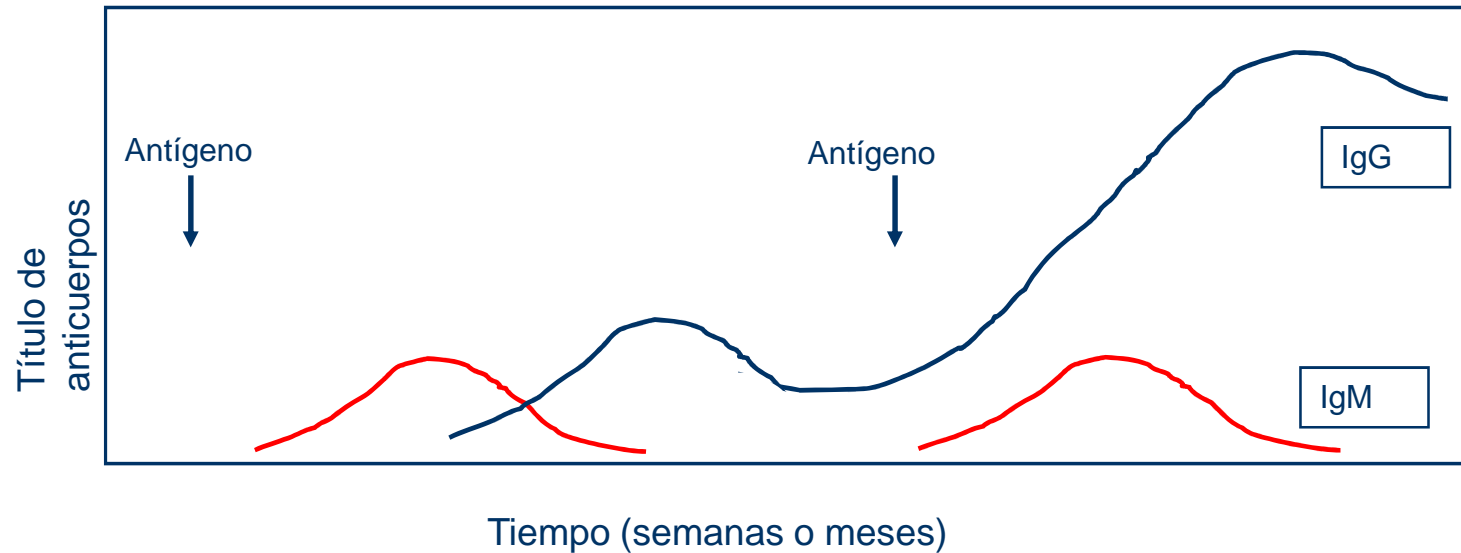
Remoción de los CI por los macrófagos esplénicos y hepáticos



Formación de complejos inmunes durante la respuesta humoral y su depuración a través del sistema mononuclear fagocítico.

Los complejos inmunes (CI) de mayor tamaño pueden ser depurados por los macrófagos esplénicos y hepáticos a través de los RFc γ y receptores CR1,CR3 y CR4, sin la mediación de los eritrocitos

Respuestas primaria y secundaria de anticuerpos

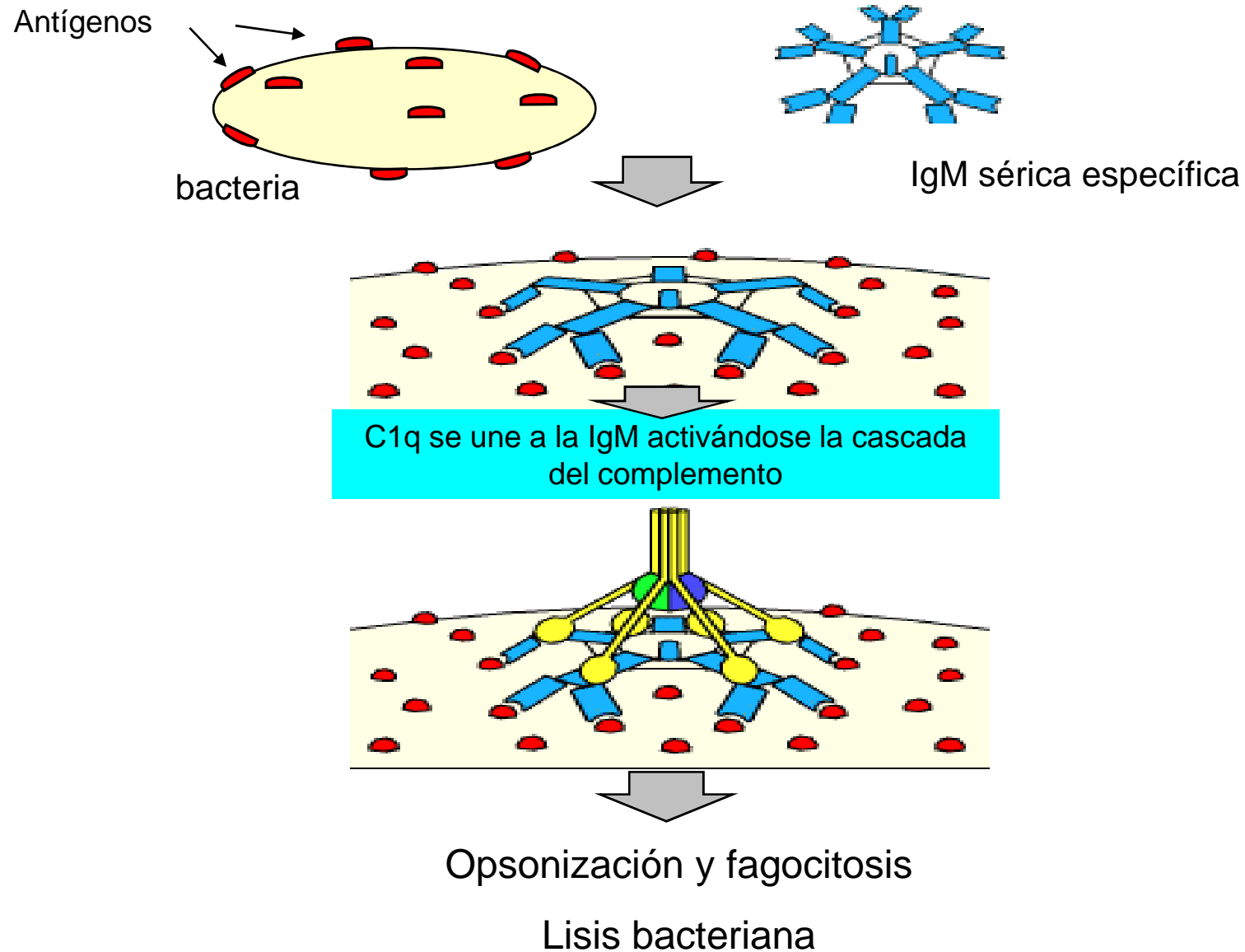


Respuesta primaria	Respuesta secundaria
fase de latencia	más corta
baja cantidad de Acs	mayor cantidad
isotipo prevalente: IgM	Predominantemente IgG (también IgA, IgE y en menor medida IgM) ♦ desarrollo de memoria inmunológica ♦ maduración de la afinidad de anticuerpos

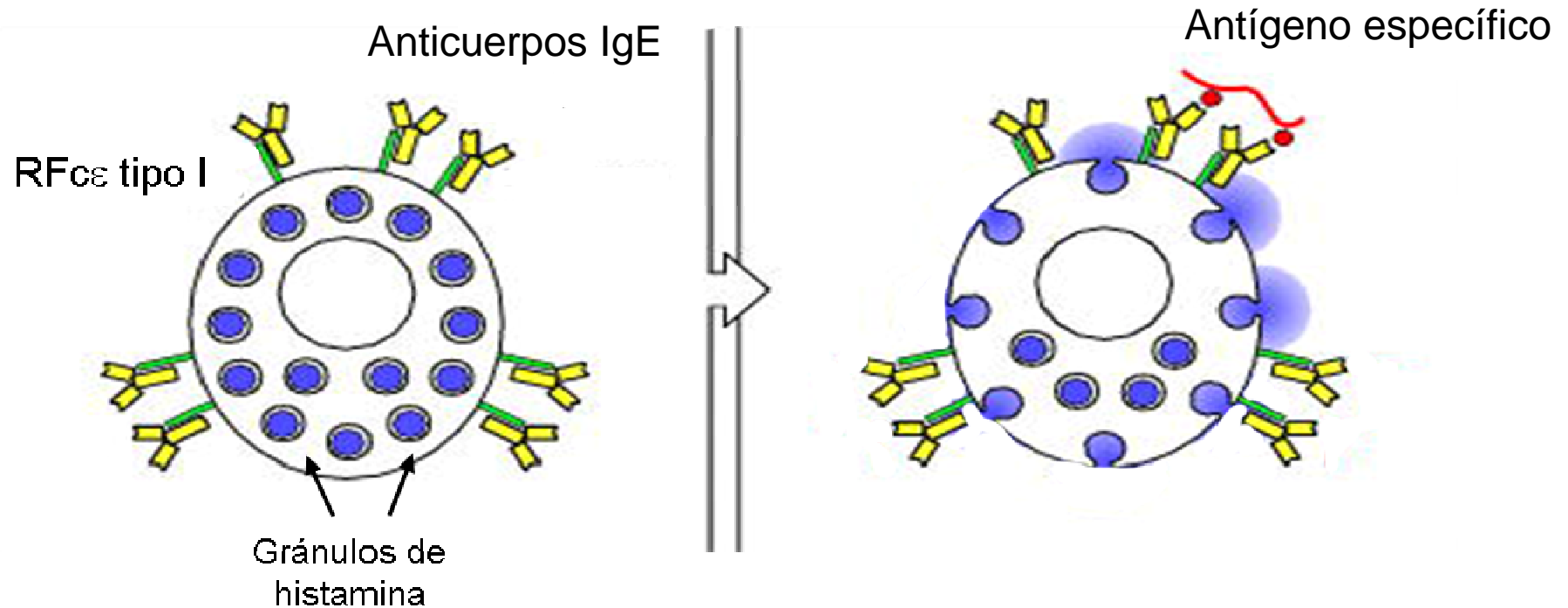
Principales características de los isotipos de Igs

	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutraliza antígenos	+	-	++	++	++	++	++	-
Activa vía clásica del C´	+++	-	++	+	++	-	-	-
Activa vía alterna del C´	-	-	-	-	-	-	-	-
Sensibiliza mastocitos	-	-	-	-	-	-	-	+++
Atraviesa placenta	-	-	++	++	++	++	-	-
Difusión extravascular	+/-	-	++	++	++	++	++	+
Nivel sérico (mg/ml)	1,5	0,04	9	3	1	0,5	2	3×10^{-5}
Vida media (días)	10	3	21	20	7	21	6	2

IgM y activación del complemento



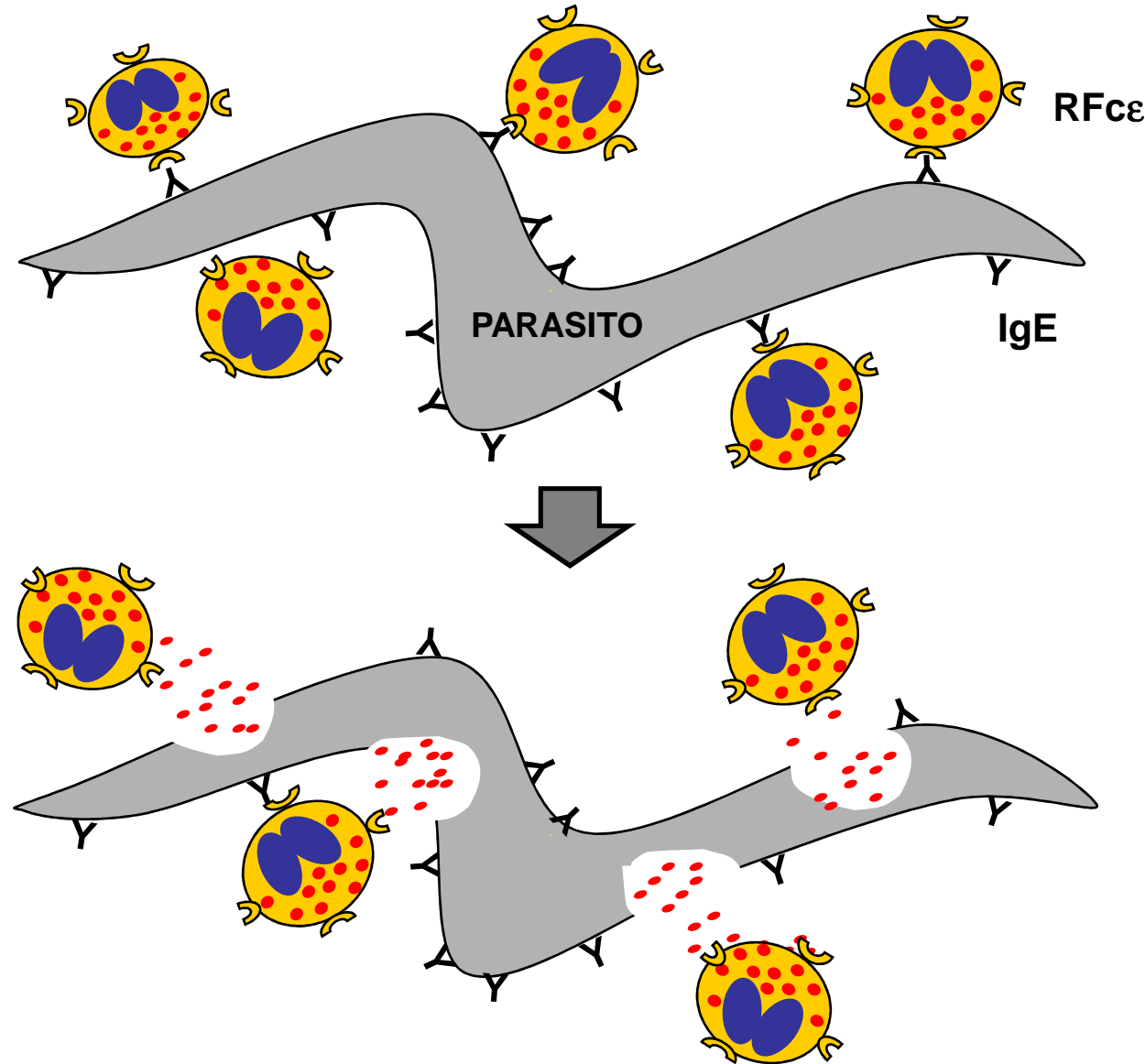
IgE y degranulación del mastocito



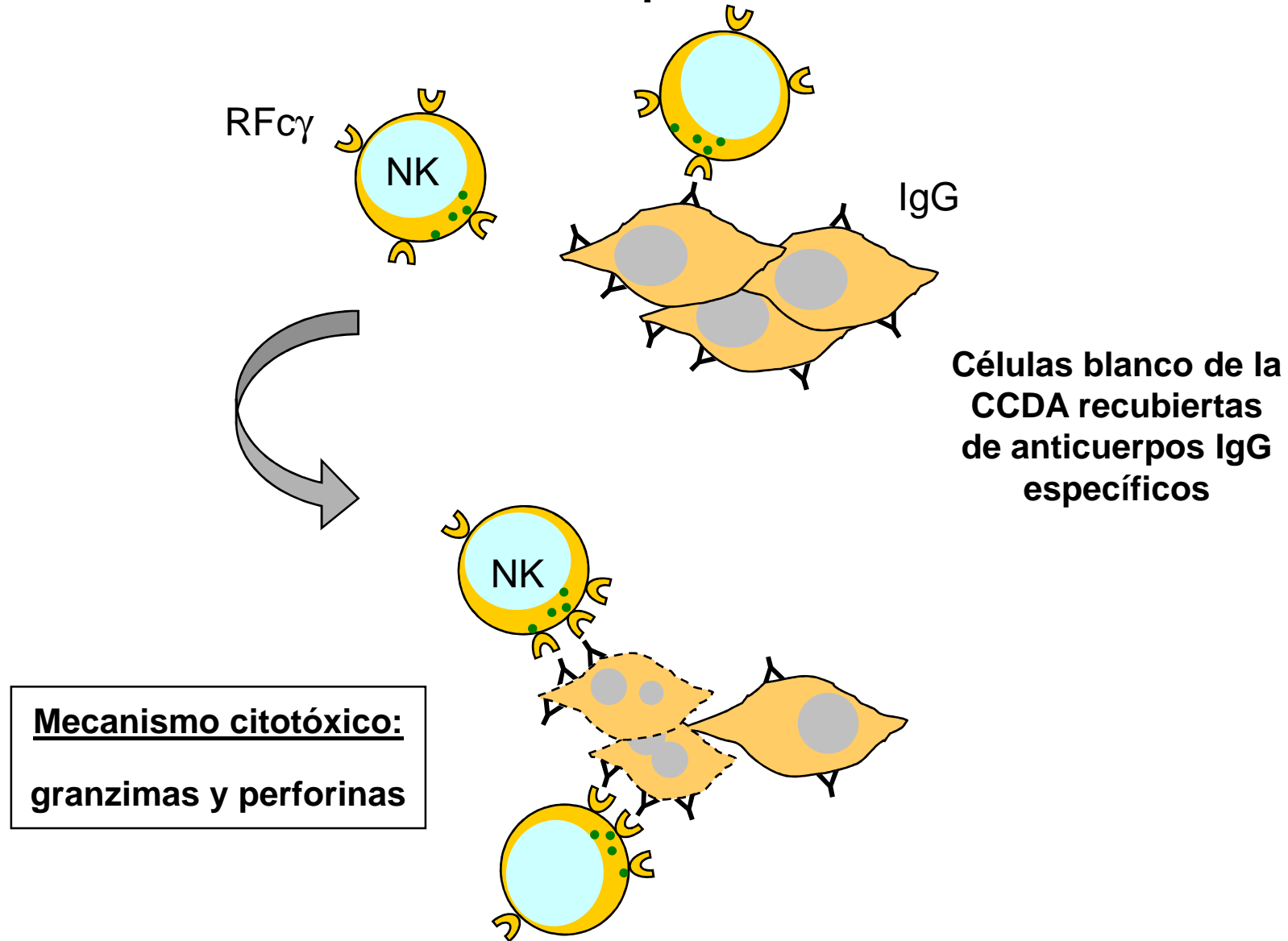
Los Fc ϵ R de los mastocitos de individuos sanos (no atópicos) se encuentran asociados a anticuerpos IgE de diversas especificidades.

El entrecruzamiento de los Fc ϵ R a consecuencia del reconocimiento del antígeno permite la activación del mastocito y su degranulación

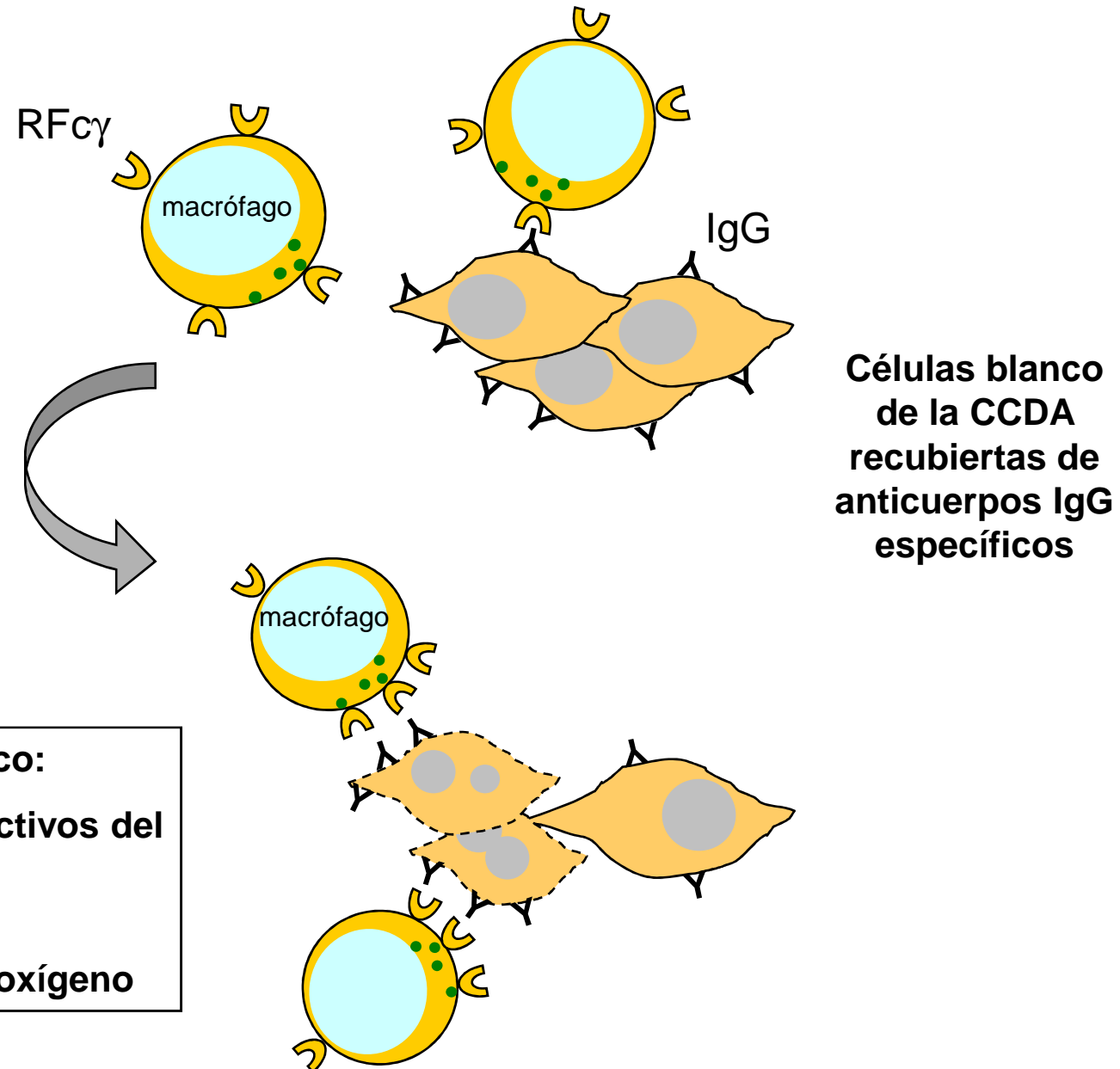
**IgE y citotoxicidad celular dependiente de Acs (CCDA)
mediada por eosinófilos (también por monocitos y
plaquetas)**



IgG y citotoxicidad celular dependiente de Acs (CCDA) mediada por células NK



IgG y citotoxicidad celular dependiente de Acs (CCDA) mediada por células de estirpe mieloide (granulocitos, monocitos, macrófagos)



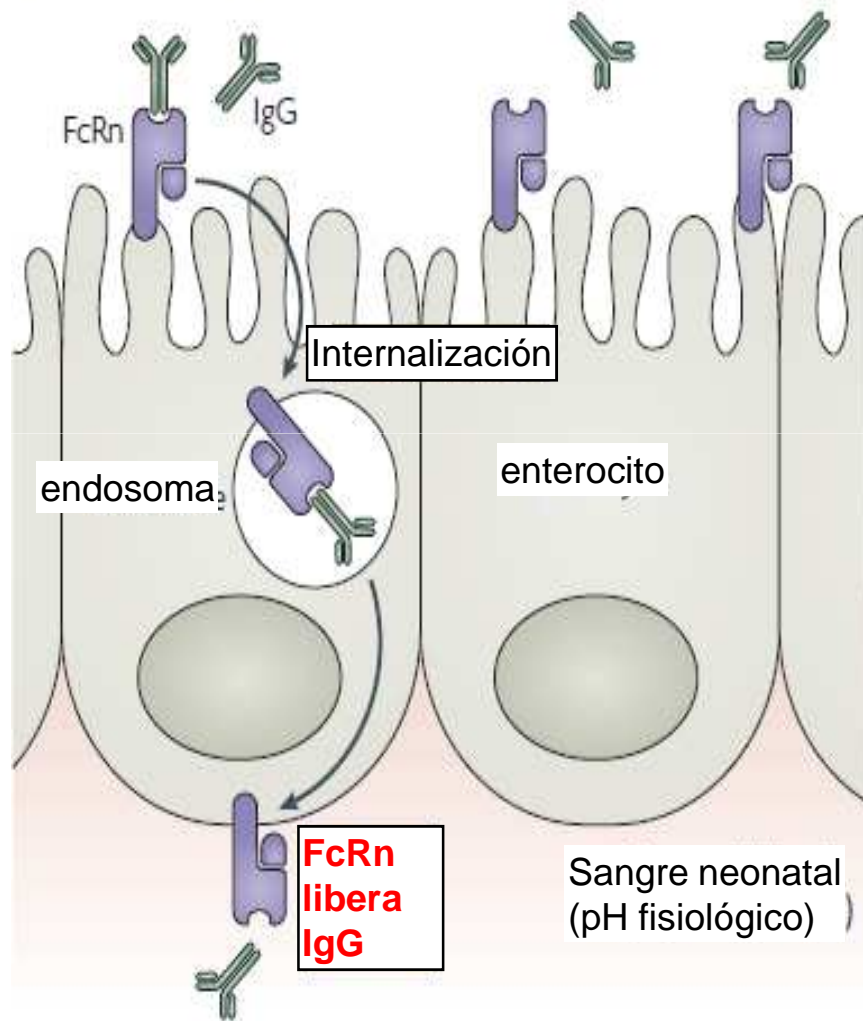
Mecanismo citotóxico:

- * Intermediarios reactivos del oxígeno**
- * Mecanismos independientes del oxígeno**

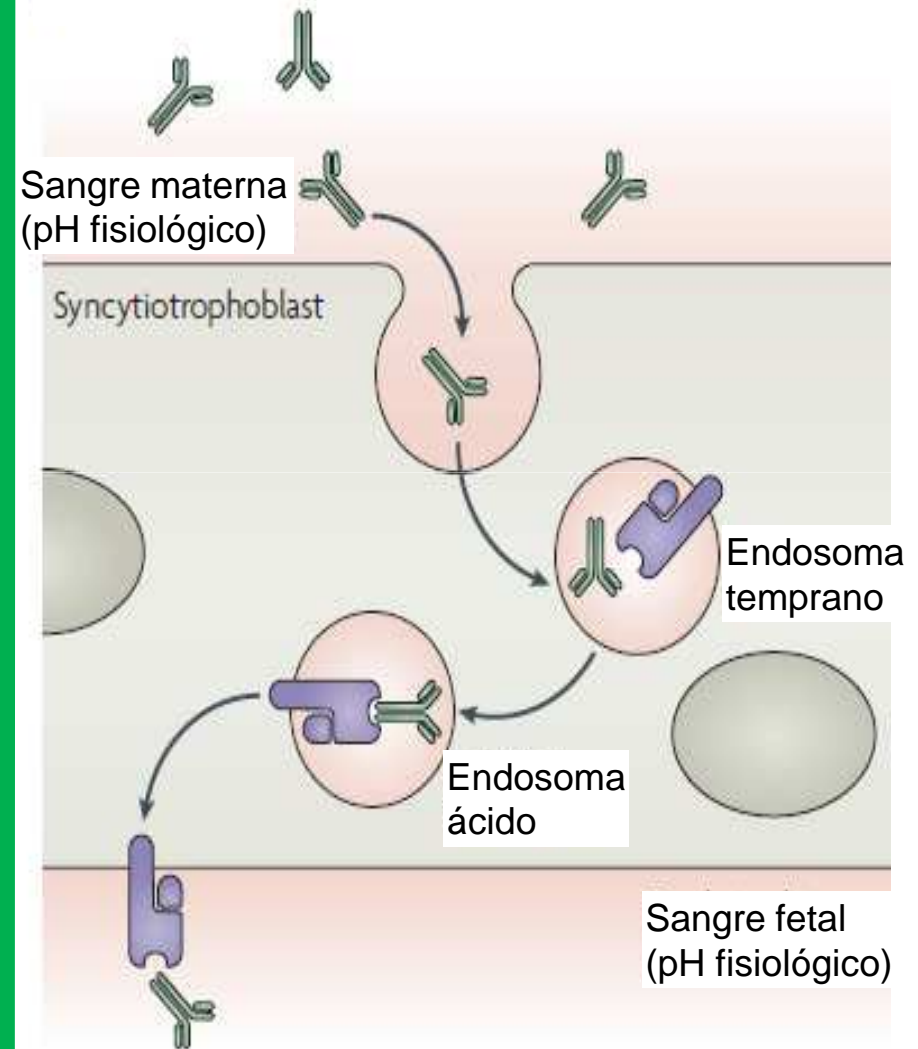
Receptor neonatal para IgG (FcRn)

VIDA NEONATAL:
captación de IgG del lumen intestinal

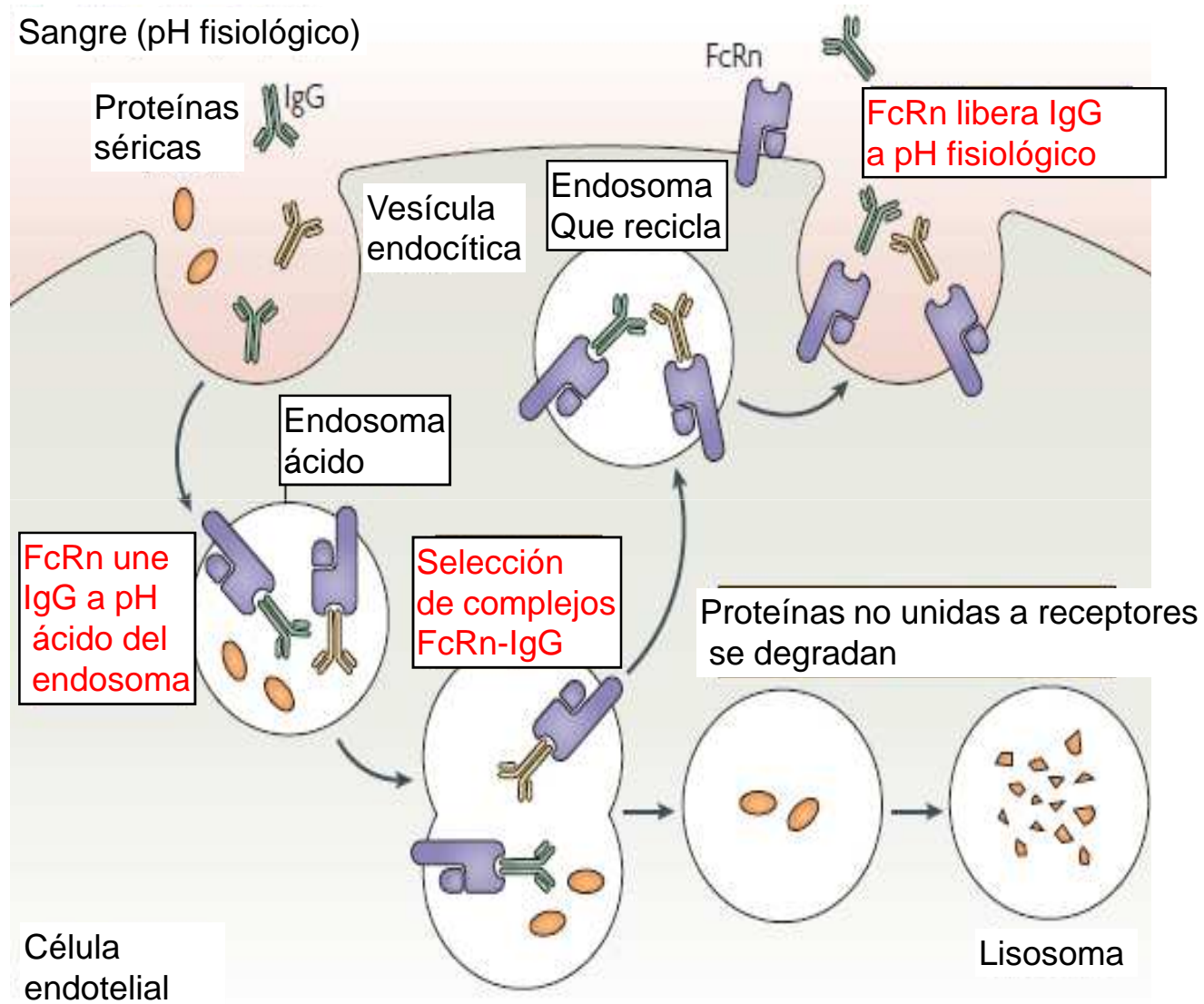
Lumen intestinal del neonato (pH ácido)



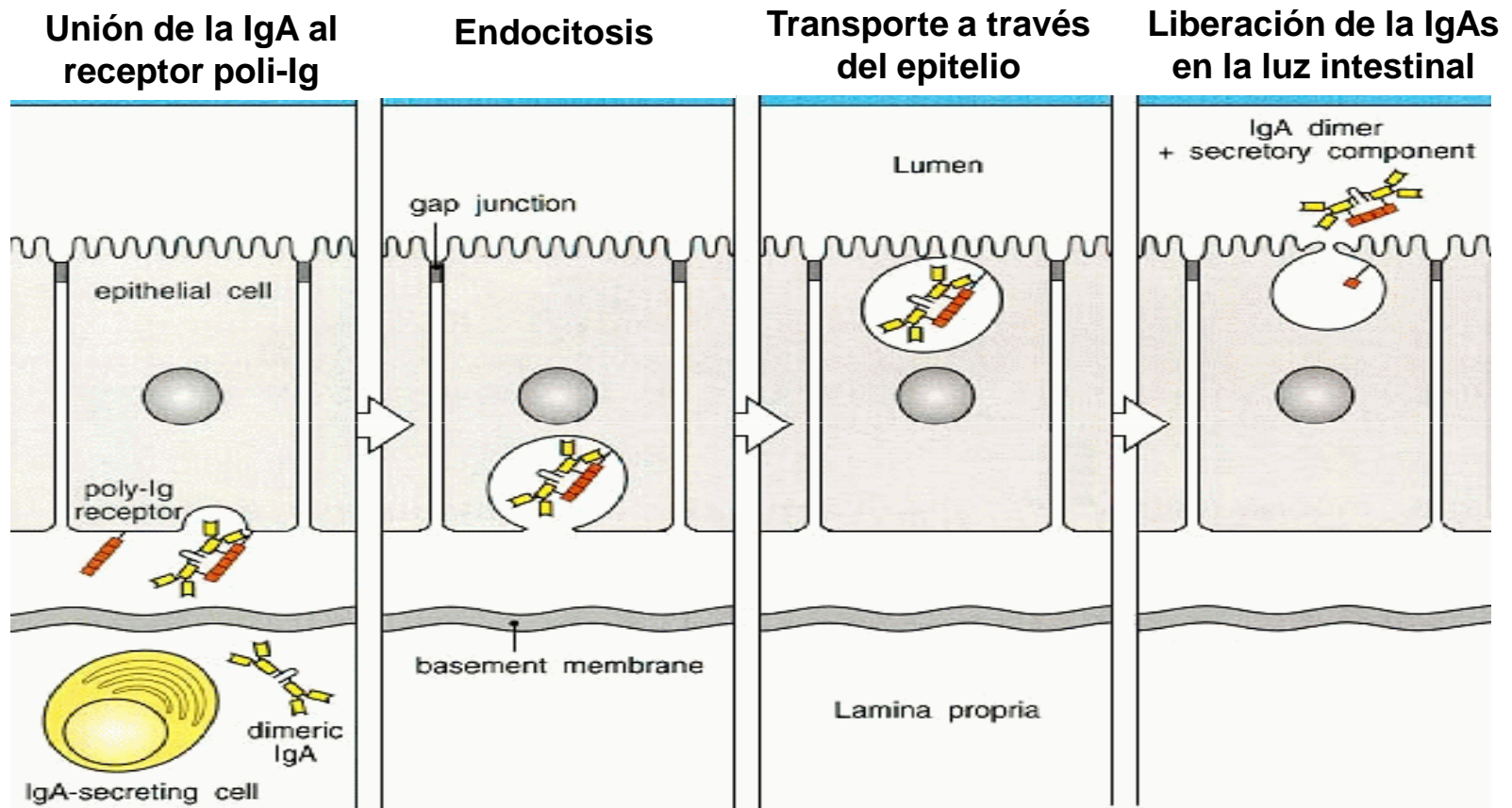
VIDA FETAL:
Captación de IgG de sangre materna



VIDA ADULTA: regulación de la vida media de la IgG



Transporte de IgA a través del epitelio



Funciones efectoras de la IgA

