

CAPÍTULO 7

Inmunidad mediada por anticuerpos

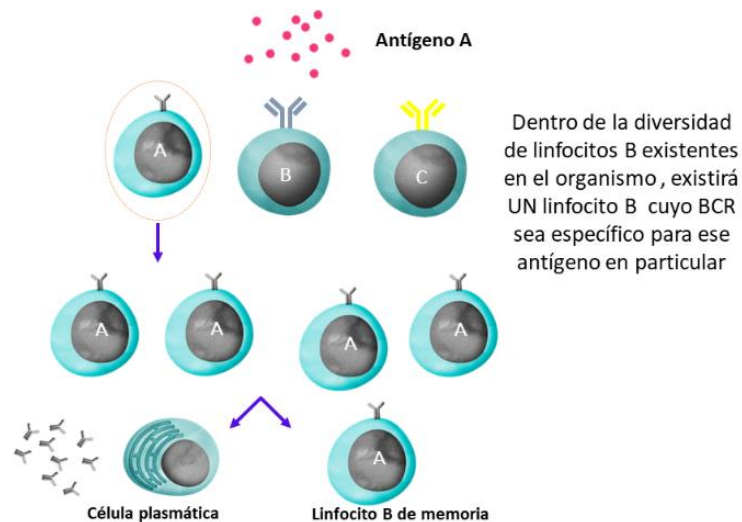
Lucía María Campero

Generalidades: especificidad y origen del BCR

La respuesta inmune adaptativa es específica frente a una gran diversidad de epitopos presentes en los microorganismos. La capacidad de un hospedador inmunocompetente de generar una respuesta adaptativa específica para un epitopo en particular refleja uno de los enunciados de la *Teoría de Selección Clonal* que postula que cada linfocito B posee múltiples copias de un mismo receptor BCR que es *único y específico* para una determinada sustancia extraña (Figura 7.1). Sobre la base de este postulado se sustenta la respuesta inmune mediada por anticuerpos, también denominada inmunidad humoral.

Figura 7.1

Representación de la teoría de selección clonal



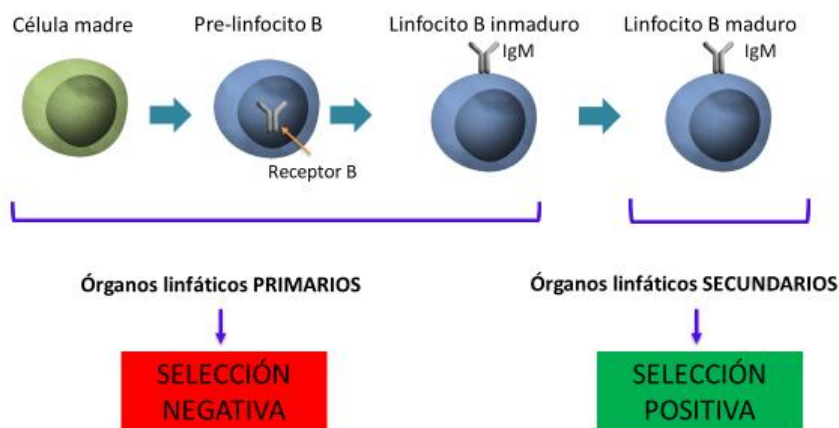
Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Las células de la inmunidad humoral comprenden a los linfocitos B (B2). Se originan en la médula ósea, a partir de una célula madre proveniente de la línea linfoide, que derivará en la formación de un *prelinfocito B*. En su interior se sintetiza el receptor BCR que será expresado en

su superficie, denominándose al estadio como *linfocito B inmaduro*. Deberá atravesar un proceso de **SELECCIÓN NEGATIVA** que ocurrirá en la misma médula ósea (Figura 7.2). Durante este proceso se expondrán epítopos propios al BCR recientemente sintetizado y se evaluará el tipo de respuesta generada. En caso de que el BCR reconociera al epítopo propio, implicaría que su BCR es autorreactivo y, por ende, incapaz de discriminar lo propio de lo no propio (extraño). Sin embargo, el sistema inmune le otorgará una nueva oportunidad al linfocito para re-editar su BCR y se evaluará nuevamente el tipo de respuesta generada frente al epítopo propio. Si continuara reconociendo como extraño a epítopos propios, ese linfocito B será eliminado por apoptosis, ya que su presencia en circulación podría resultar en daño al desencadenar una respuesta autoinmune. Este proceso de eliminación de linfocitos potencialmente autorreactivos tiene como principal objetivo garantizar la circulación de linfocitos B con receptores BCR funcionales. Una vez que el linfocito B atraviese el proceso de selección negativa, pasará al estadio de *linfocito B maduro* y se dirigirá por sangre a los órganos linfáticos secundarios, siendo estos sitios en donde cumplirá la función de contactar con el antígeno que exprese el epítopo específico para su BCR, y generar de este modo una respuesta inmune. Un hospedador posee tantos linfocitos con BCRs específicos como epítopos pudiera contactar a lo largo de su vida, reflejando de este modo la *especificidad* de la respuesta inmune adaptativa.

Figura 7.2

Origen y edición del BCR



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Circulación del linfocito B en el ganglio linfático

La respuesta inmune humoral se desencadenará cuando un linfocito B virgen contacte con su epítopo a través de su BCR. A continuación, se describirá la respuesta inmune humoral generada en el ganglio linfático, siendo similar para el resto de los órganos linfáticos secundarios.

El ganglio linfático (Figura 4.2.A) posee zonas delimitadas funcionalmente con tipos celulares característicos. La *corteza*, ubicada en la zona externa del ganglio linfático, es una zona B o timoindependiente, donde los linfocitos B representan el principal tipo celular. Éstos se encuentran organizados en *folículos primarios*, donde aguardan contactar con su epitopo específico, condicionado exclusivamente por su BCR. La *paracorteza*, ubicada inmediatamente por debajo de la corteza, es una zona T o timodependiente, y allí predominan los linfocitos T y las células dendríticas maduras. En la paracorteza se encuentran las vénulas de endotelio alto, que permiten el ingreso exclusivo de linfocitos B y T vírgenes a los órganos secundarios. Constantemente ocurren procesos quimiotácticos denominados *homing* o recirculación, donde los linfocitos vírgenes circulan ingresando por las vénulas de endotelio alto en los órganos linfáticos secundarios en búsqueda de su epitopo específico. La zona más interna del ganglio linfático es la *médula*, donde se encuentra el hilio del órgano por el cual salen la vía linfática eferente y los vasos sanguíneos.

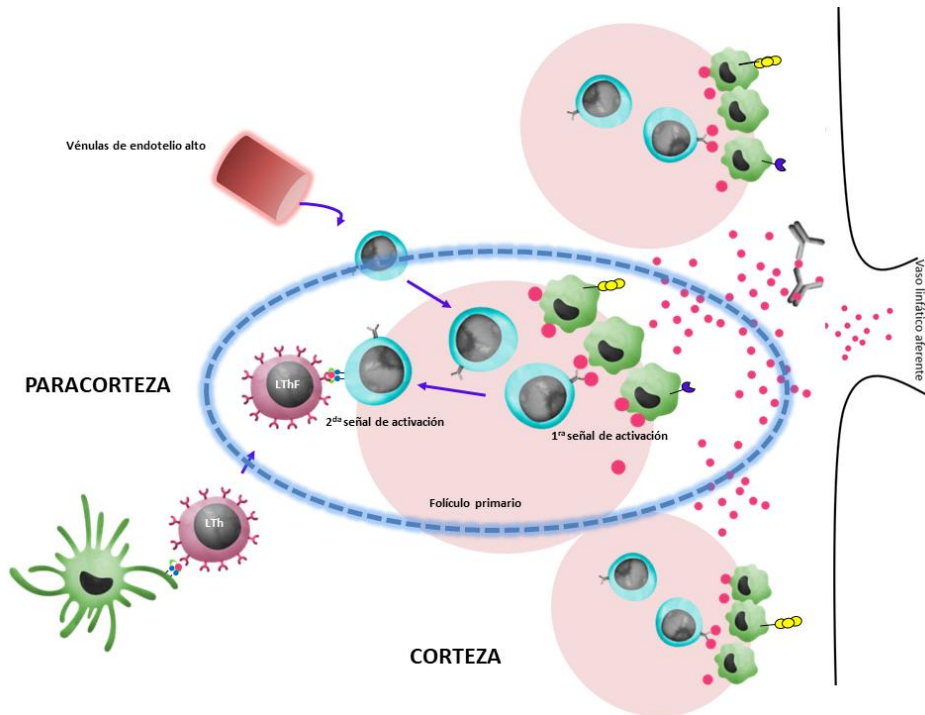
Mientras que los linfocitos B vírgenes ingresan al ganglio linfático por las vénulas de endotelio alto y para ubicarse en los folículos primarios de la corteza, los antígenos lo harán por las vías linfáticas aferentes. Desde allí, tomarán contacto con los *macrófagos subcapsulares* encargados de filtrar la linfa. Los antígenos de pequeño tamaño podrán atravesar esta malla de macrófagos sin dificultad, sin embargo, aquellos antígenos de mayor tamaño deberán hacerlo adhiriéndose a la superficie de los macrófagos (quienes están dotados de una gran diversidad de receptores para tal fin). Estos macrófagos subcapsulares carecen de capacidad fagocítica y no expresan moléculas del CMH II.

Activación de los linfocitos B vírgenes

El contacto del BCR de un linfocito B con su epitopo específico desencadenará la *primera señal de activación* (Figuras 7.3- 7.4). El linfocito B reconocerá epitopos en su conformación nativa, es decir, tal como están presentes en la naturaleza, ya sean epitopos conformacionales o lineales (estos últimos, sólo si se están expuestos en la superficie del patógeno). A diferencia de la activación de un linfocito T, los linfocitos B no requerirán de una célula presentadora de antígeno para su activación. Al recibir esta señal, el linfocito B procesará el antígeno por vía exógena y lo presentará bajo la forma de epitopo lineal (ya procesado) a un linfocito ThF. Esta interacción se denomina *segunda señal de activación* o *colaboración T-B* (Figuras 7.3- 7.4).

Figura 7.3

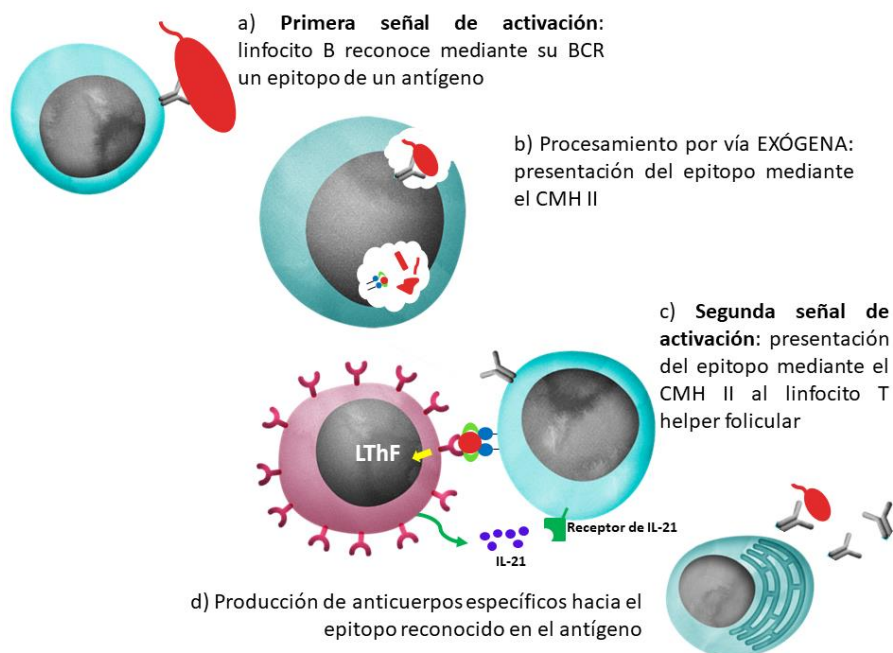
Activación del linfocito B en la corteza



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Figura 7.4

Detalle de las 2 señales de activación del linfocito B



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Esta colaboración estará dada por una cooperación mutua: el linfocito B le presentará el epítipo al LThF y consecuentemente, el LThF secretará citocinas (ej. IL-21) que permitirán la activación completa del linfocito B. Es necesario que se desencadenen las dos señales para que un linfocito B virgen se active. La colaboración T-B ocurrirá en el borde del folículo primario a través de procesos quimiotácticos que aseguran la interacción entre ambas células. Cabe recordar que un LThF se diferenció en dicho perfil a partir de un contacto inicial con una célula dendrítica (ver capítulo 6), que procesó y presentó un epítipo lineal idéntico a aquel que le está presentando el linfocito B en la colaboración T-B, fenómeno que nuevamente refleja la especificidad de la respuesta inmune adaptativa.

Procesos que ocurren dentro del centro germinativo

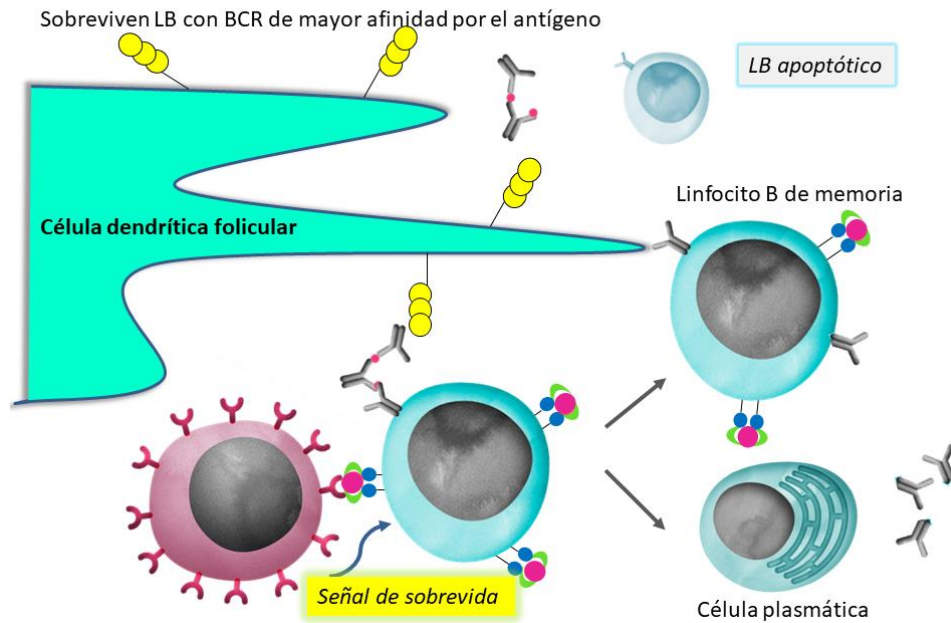
La mayoría de los linfocitos B activados atravesarán un conjunto de procesos que conllevarán a la diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, o en linfocitos B de memoria. El primer proceso que sucederá a la activación del linfocito B es la **expansión clonal**, donde se generarán clones idénticos al linfocito B recientemente activado, con BCR específicos para un epítipo determinado (aquel que lo activó en la primera señal de activación). Tras múltiples procesos mitóticos, se generará un *centro germinativo* y con ello la formación del *folículo secundario*. Estos clones atravesarán el proceso de **hipermutación somática**, que afectará a las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y livianas del BCR. Éstas mutaciones a nivel genético son azarosas, y generarán la modificación en la expresión de los aminoácidos presentes en la región hipervariable del BCR. Así, podrá ocurrir que la mutación favorezca la unión del BCR al epítipo aumentando de este modo su afinidad, o bien podrá ser una mutación perjudicial que impida una correcta unión del receptor BCR al epítipo.

Toda célula plasmática producirá anticuerpos idénticos al receptor BCR del linfocito B del cual se diferenció. Por ello, un linfocito B que sufrió una mutación perjudicial en la conformación de su BCR durante el proceso de hipermutación somática deberá ser eliminado, ya que si se diferenciase a célula plasmática produciría anticuerpos que no se unirían con afinidad al epítipo e implicaría un gasto energético en la economía celular del hospedador. Entonces ocurre el proceso de **selección positiva**, donde se pondrá a prueba al BCR tras haber sufrido las mutaciones (Figura 7.5). Este proceso estará mediado por una célula dendrítica folicular presente en los centros germinativos que, a diferencia de la célula dendrítica “convencional”, no procesará antígenos, sino que éstos están adheridos en su superficie. El linfocito B censará sobre la superficie de las células dendríticas foliculares su epítipo y si su BCR sufrió una mutación beneficiosa tendrá una elevada afinidad hacia el epítipo, y será capaz de capturarlo y procesarlo nuevamente por vía exógena para volver a presentarlo a un LThF. Es decir que ocurre una *segunda colaboración T-B*, donde el LThF le otorga una señal de supervivencia al linfocito B. En cambio, si la mutación ocurrida en el BCR resultó perjudicial, el linfocito B será incapaz de

reconocer el epítopo y procesarlo, por lo que no recibirá la señal de supervivencia al no interactuar con un LThF, y está destinado a morir por anergia y apoptosis.

Figura 7.5

Selección positiva o segunda colaboración T-B



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Los linfocitos B que son seleccionados positivamente atravesarán el último proceso denominado **cambio de isotipo** donde se modificará la región constante de las cadenas pesadas del BCR. Esta región determinará las funciones del anticuerpo que se secretará. El BCR de un linfocito B virgen es una IgM monomérica con cadenas pesadas μ , pero el cambio de isotipo provocará un cambio en esta secuencia. Por ejemplo, si ocurriese un cambio de isotipo hacia la IgG, la cadena μ será reemplazada por una cadena γ . Si el cambio de isotipo fuera hacia una IgA, la cadena μ será reemplazada por una cadena α . En última instancia, el cambio de isotipo dependerá del microorganismo en cuestión que determinará qué isotipo que es necesario sintetizar.

Si bien la mayoría de los linfocitos B activados atravesarán los procesos recientemente descritos, cuando ocurre una primoinfección, es decir, un primer contacto con el antígeno, un porcentaje de linfocitos B activados escaparán de ellos y se diferenciarán a células plasmáticas productoras de IgM. De este modo se garantiza una rápida producción de anticuerpos en los

estadios iniciales de la infección, que serán de isotipo M, debido a que el BCR en dichos linfocitos no sufrió cambio de isotipo.

Diferenciación a célula plasmática secretora de anticuerpos

Tras haber atravesado los 4 procesos recientemente descritos en el centro germinativo, el linfocito estará en condiciones de diferenciarse a *célula plasmática* o a *linfocito B de memoria*. Si se diferenciara a célula plasmática egresará del ganglio linfático por los vasos sanguíneos y se dirigirá a la médula ósea. Este sitio es el único que está dotado de nichos tróficos que garantizan su supervivencia. Ubicados allí secretarán a circulación las inmunoglobulinas que serán idénticas al BCR del linfocito B del cual se diferenció, es decir: de elevada afinidad hacia el epitopo como consecuencia del proceso de hipermutación somática y de un isotipo que fue determinado en el centro germinativo. Esta célula plasmática tendrá un RER hiperdesarrollado ya que su principal función será la síntesis y secreción de anticuerpos. Carecerá de BCR y de capacidad de expresar moléculas del CMH de tipo II.

Diferenciación a linfocito B de memoria

Si el linfocito B se diferenciara a linfocito B de memoria, la principal función será la de recircular mediante *homing* entre los órganos linfáticos secundarios en constante búsqueda de su epitopo específico. El linfocito B de memoria tendrá un BCR hipermutado que además cambió de isotipo, por lo que, si en algún momento de la vida del animal volviese a contactar con ese mismo antígeno que determinó su diferenciación, se generará una respuesta inmune humoral mucho más eficiente y rápida, produciendo anticuerpos de isotipo y afinidad elevadas para ese epitopo en particular.

Respuesta inmune primaria y secundaria

La *respuesta inmune primaria* se genera cuando un agente extraño ingresa por primera vez al hospedador (Figura 7.6). En una curva de producción de anticuerpos en la respuesta primaria, se detectará un pico de IgM alrededor de una semana posterior al contacto inicial con el antígeno. Esto se debe principalmente a los linfocitos B que, una vez activados, no atraviesan los procesos en el centro germinativo y se diferencian rápidamente a células plasmáticas productoras de IgM (idéntica al BCR que no hipermutó ni cambio de isotipo). De este modo, el hospedador tendrá anticuerpos que, si bien no son de elevada afinidad, cumplen una función protectora mientras que el resto de los linfocitos B activados están atravesando la hipermutación somática, selección

positiva y cambio de isotipo. Entre la 2^{da} y 3^{er} semana posterior al contacto inicial, se detectará un pico de inmunoglobulina de otro isotipo. Esto se deberá al resto de los linfocitos activados que sufrirán el proceso de cambio de isotipo, diferenciados a células plasmáticas productoras de anticuerpos. El isotipo de inmunoglobulina que se detectará, dependerá netamente del proceso de cambio de isotipo y en última instancia, del microorganismo causante de la infección.

La *respuesta inmune secundaria* es aquella generada frente a una reinfección o un nuevo contacto con un agente extraño (Figura 7.6). En una respuesta secundaria, a diferencia de la primaria, existirá una gran concentración de anticuerpos de isotipo distinto a M (si bien habrá niveles basales de producción de IgM). Este fenómeno estará dado por la presencia de linfocitos B de memoria, cuyo BCR hipermutó y cambió de isotipo, y por ello la respuesta generada es más rápida y eficiente comparada con la respuesta primaria.

Figura 7.6

Curva de concentración de anticuerpos en la respuesta primaria y secundaria

