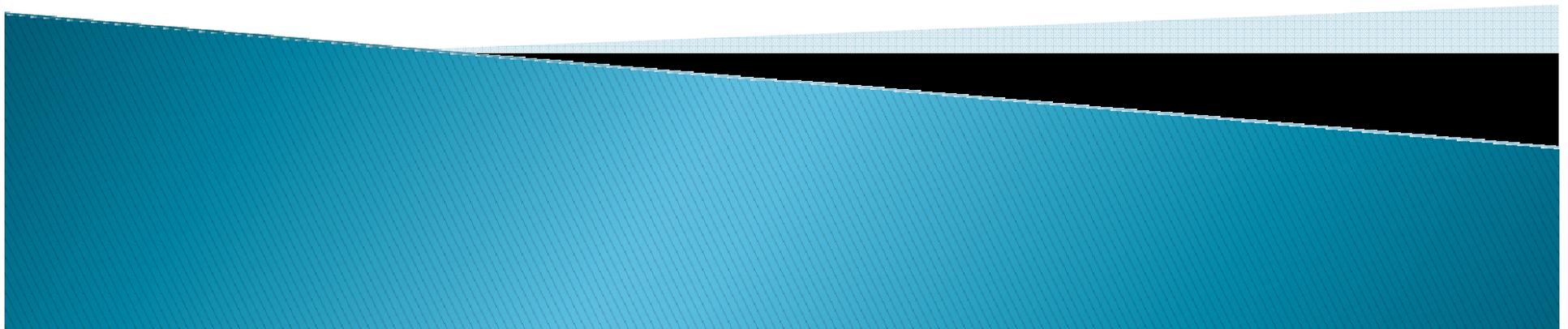
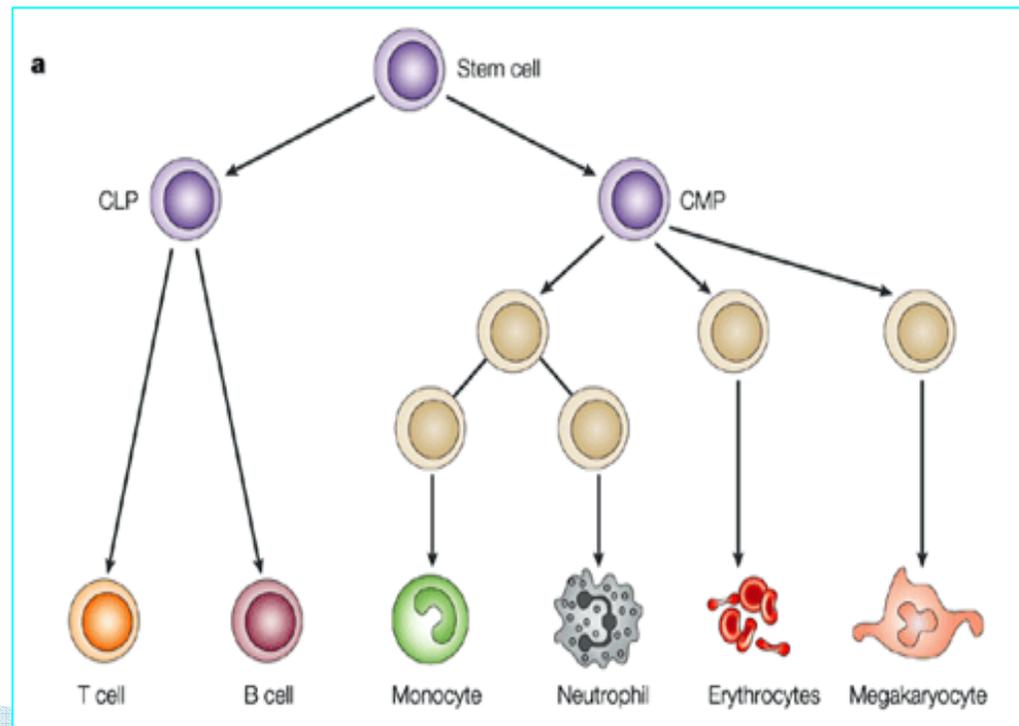


Ontogenia B

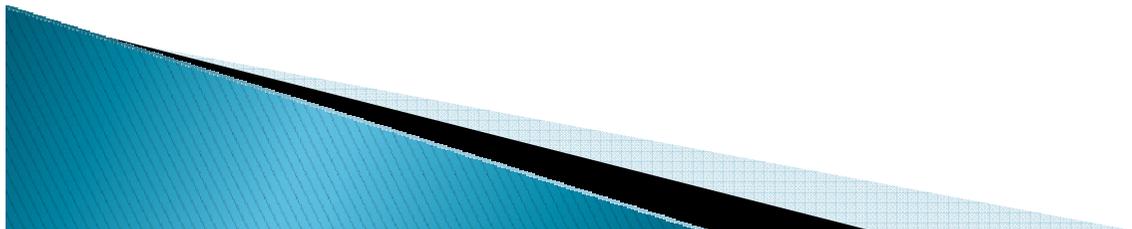


Ontogenia B

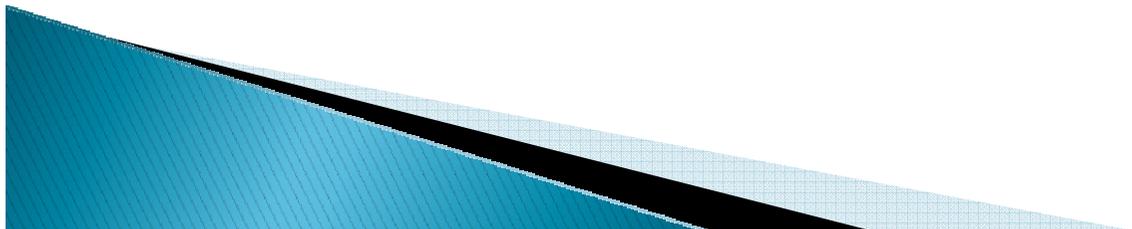
- LOS LINFOCITOS B,T Y NK SE ORIGINAN DE UN PROGENITOR LINFOIDE COMÚN CLP, ORIGINADO A PARTIR DE UNA SC
- A DIFERENCIA DE LOS LINF T LOS LINFOCITOS B MADURAN EN LA MÉDULA ÓSEA.



- ▶ MADURACION DE LOS LB :
- ▶ OCURRE EN VARIAS ETAPAS QUE DEBEN COMPLETARSE CORRECTAMENTE PARA AVANZAR EN EL PROCESO DE MADURACIÓN.
- ▶ EN UNA PRIMERA ETAPA SE PRODUCEN LOS REARREGLOS DE LOS GENES QUE CODIFICAN LOS RECEPTORES ANTIGÉNICOS.
- ▶ LUEGO SE EVALÚA LA CAPACIDAD DEL RECEPTOR DE RECONOCER ANTÍGENOS PROPIOS PRESENTES EN LOS ÓRGANOS LINFÁTICOS PRIMARIOS.



- ▶ EL DESARROLLO DE LAS CELULAS B DEPENDE DE LA PRESENCIA DE CÉLULAS ESTROMALES EN LA MÉDULA ÓSEA, QUE SECRETAN:
 - IL 7
 - SCF
 - SDF
- ▶ LOS DISTINTOS ESTADIOS SE DIFERENCIAN POR:
- ▶ LA EXPRESIÓN DE LAS CADENAS L Y H DE LA Ig DEL RECEPTOR Y POR DETERMINADAS PROTEÍNAS PRESENTES EN LA SUPERFICIE DE LAS CÉLULAS.

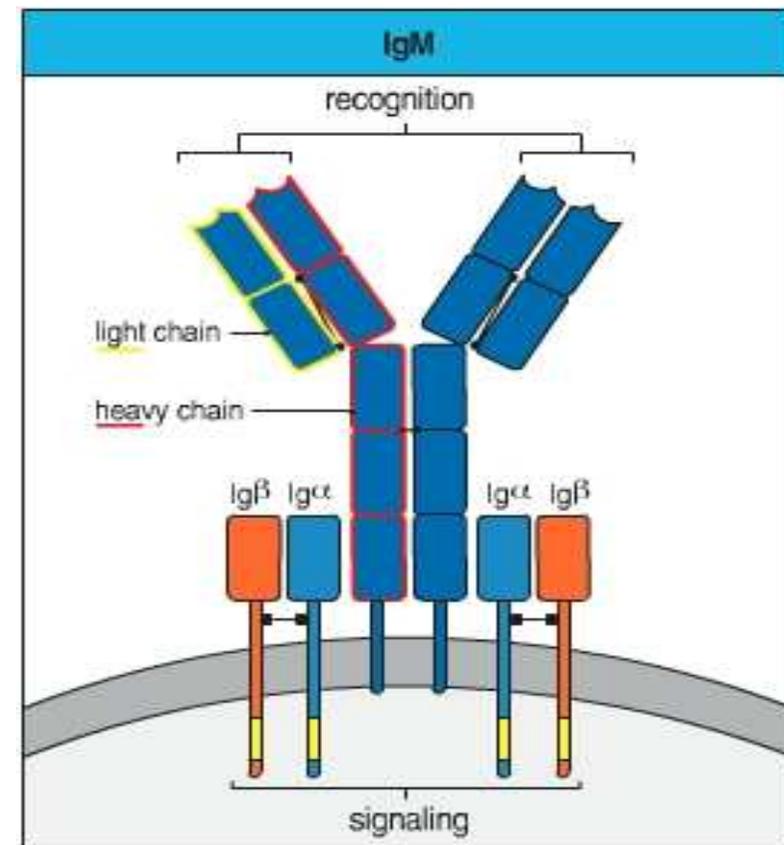


Antígenos de diferenciación expresados por los linfocitos B durante su desarrollo

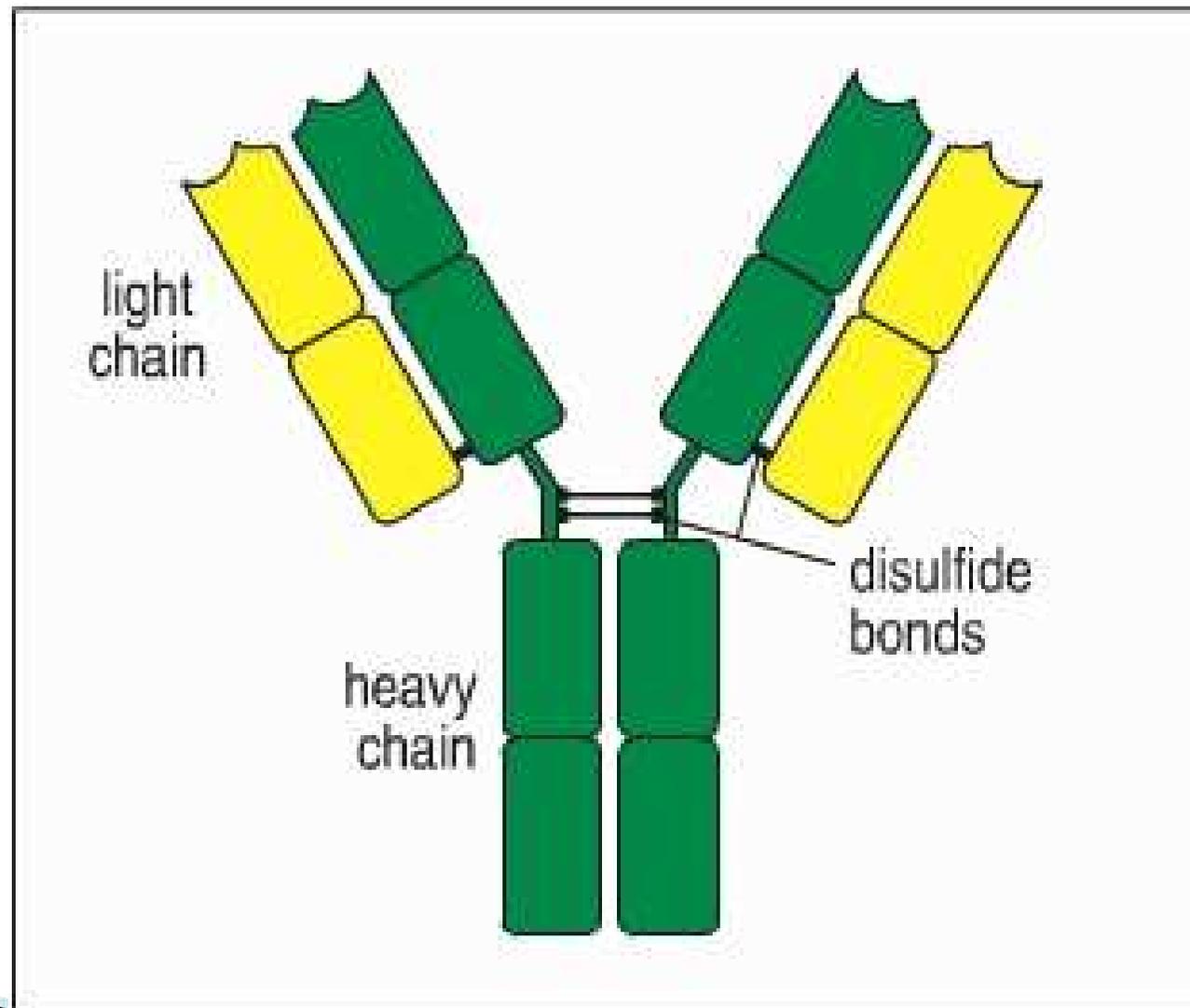
PRO B	PRE B	B Inmaduro	BTR1	BTR2	B maduro
CD10+					
CD19+	CD19+	CD19+	CD19+	CD19+	CD19+
CD20+	CD20+	CD20+	CD20+	CD20+	CD20+
				CD21+	CD21+
				CD23+	CD23+
CD40+	CD40+	CD40+	CD40+	CD40+	CD40+
CD45+	CD45+	CD45+	CD45+	CD45+	CD45+
CMH II+	CMH II+	CMH II+	CHM II+	CHM II+	CHM II+
	PRE-BCR+	IgM bajo	IgM IgD	IgM IgD	IgM IgD

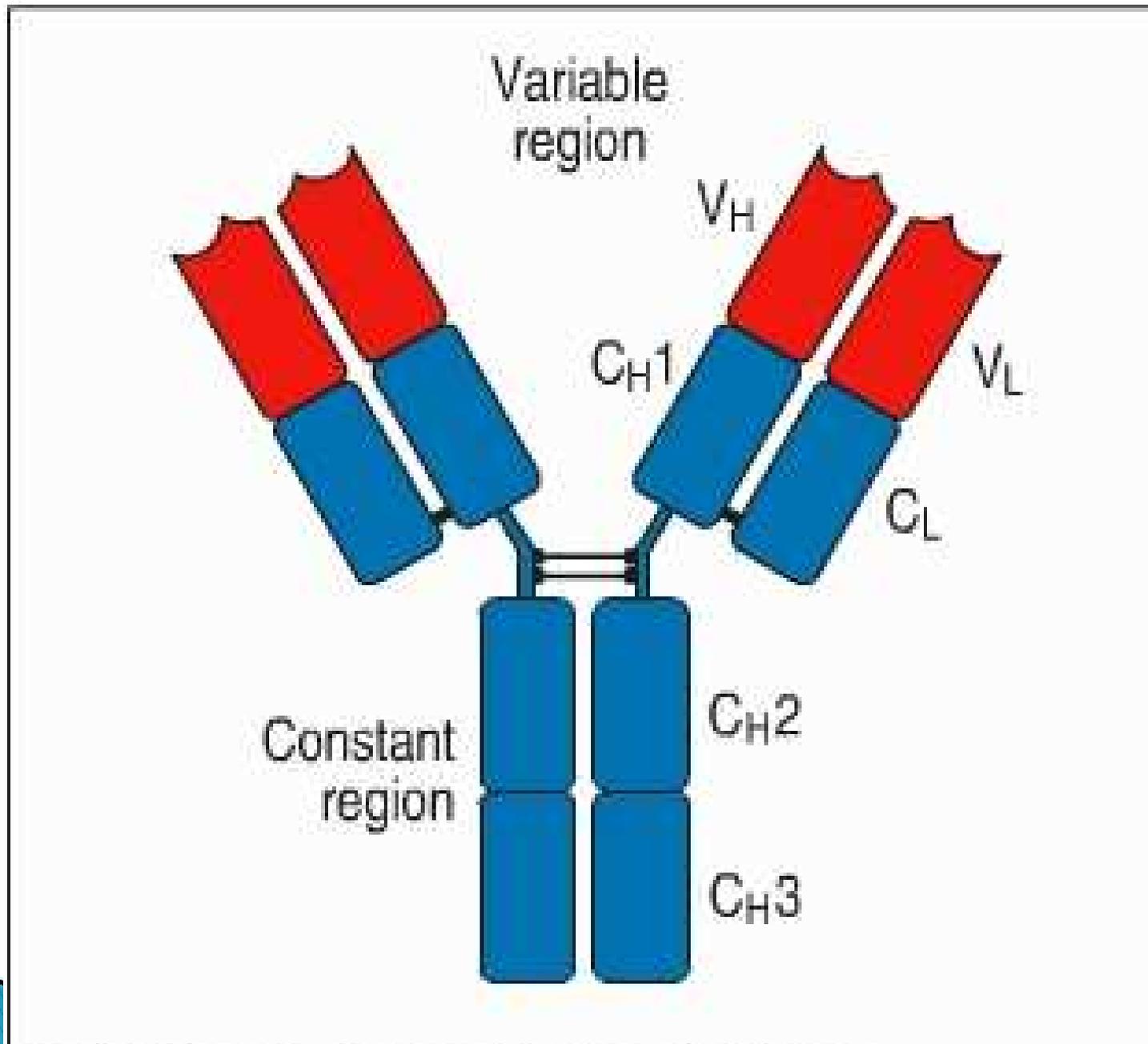
RECEPTOR DE LOS LINFOCITOS B, BCR

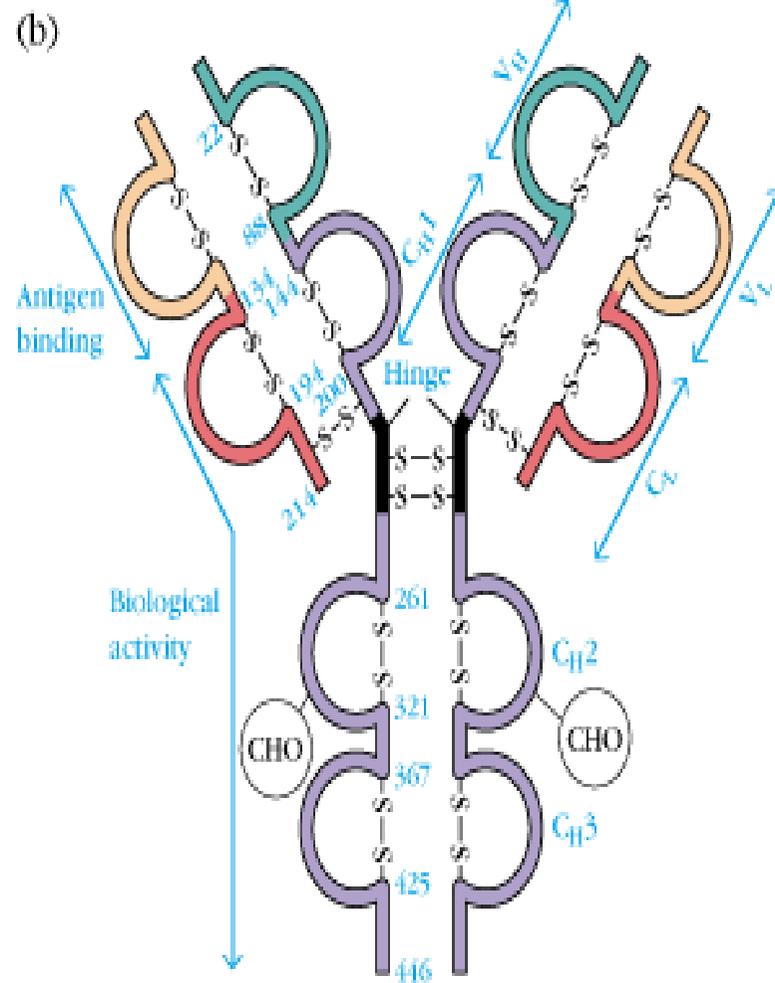
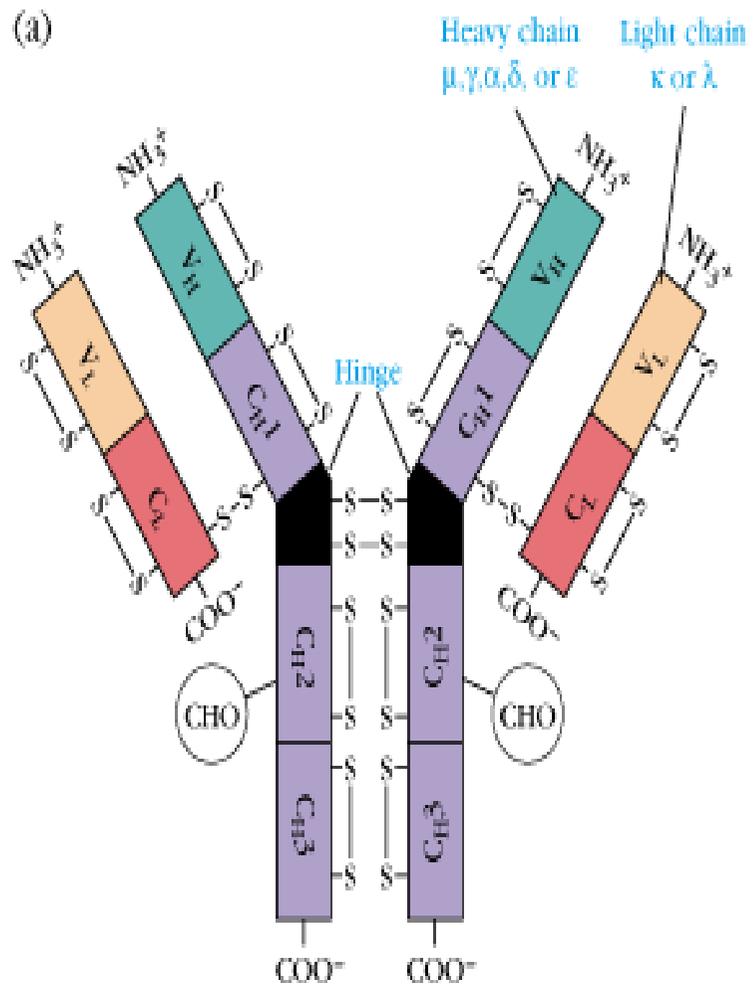
- ▶ CONSTITUÍDO POR UNA Ig DE SUPERFICIE DE MEMBRANA, ASOCIADA A UN HETERODÍMERO Ig α -Ig β
- ▶ También posee moléculas coestimuladoras CR2 O CD21,CD19 y TAPA1 que potencian la activación de los LB con menor concentración de antígeno



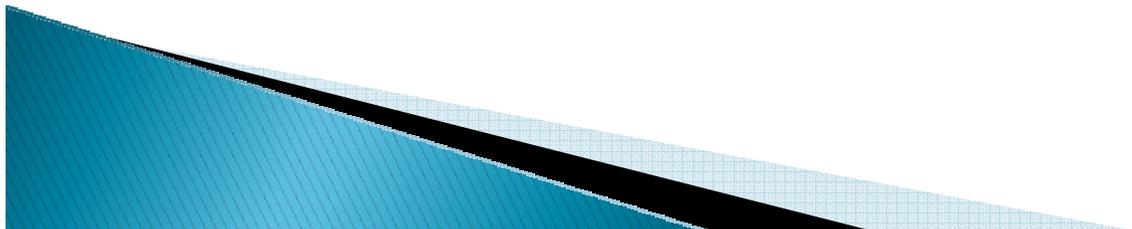
ESTRUCTURA DE INMUNOGLOBULINAS





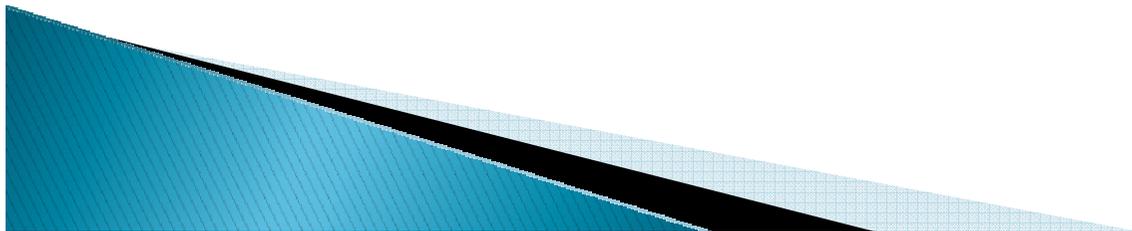


- ▶ FUNCIONES DE LA INMUNOGLOBULINAS:
- ▶ A) SE UNEN A LOS ANTÍGENOS Y ACTIVAN AL SISTEMA DEL COMPLEMENTO
- ▶ ACTIVAN A UNA GRAN VARIEDAD DE CÉLULAS EFECTORAS A TRAVÉS DE LOS RF_c .
- ▶ LOS BCR NO CUMPLEN CON ESTAS FUNCIONES PORQUE ESTÁN ANCLADOS A LA MEMBRANA, SÓLO LLEVARÁN A CABO LA FUNCIÓN DE RECONOCER LOS ANTÍGENOS



FUNCIONES DE LOS BCR

- ▶ La primera subunidad es una inmunoglobulina (Ig) de membrana, que actúa como receptor, responsable del reconocimiento específico del antígeno (Ag).
- ▶ La segunda subunidad corresponde al complejo accesorio $Ig\alpha/Ig\beta$, responsable del transporte y expresión de BCR en la membrana y de la transducción de señales de activación, cuando el receptor se une al epitopo antigénico.



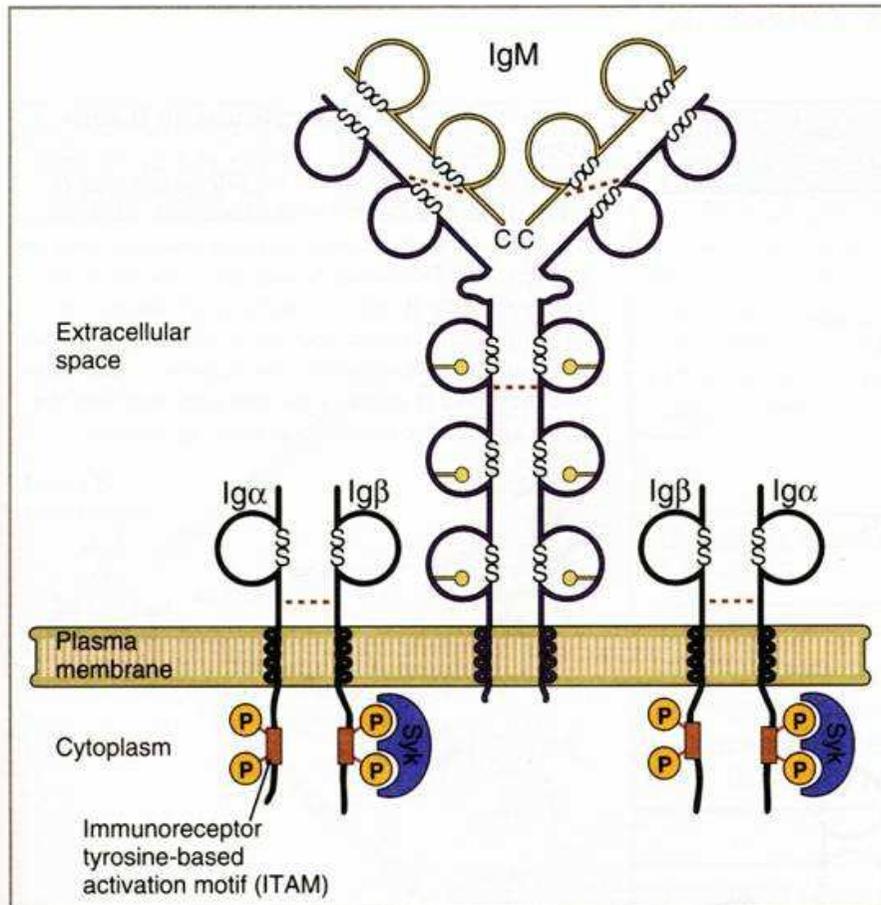
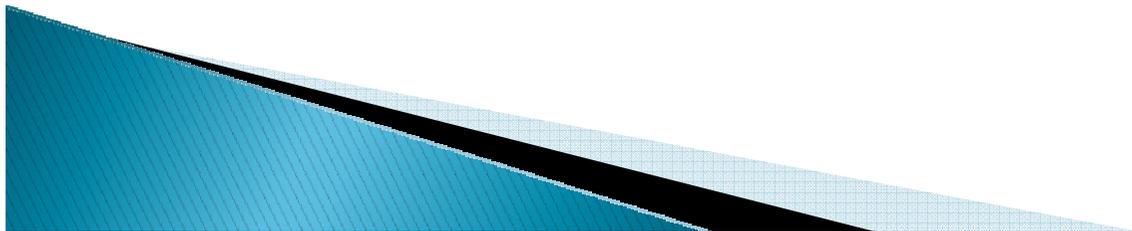


Figure 9-3 B cell antigen receptor complex. Membrane IgM (and IgD) on the surface of mature B cells is associated with the invariant Ig α and Ig β molecules that contain ITAMs in their cytoplasmic tails that mediate signaling functions. Note the similarity to the T cell receptor complex (see Fig. 6-5). Ig, immunoglobulin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif.

- ▶ Luego del reconocimiento antigénico, los linfocitos se activan y proliferan, para entrar finalmente en una etapa de diferenciación que los convertirá en linfocitos B de memoria o en células plasmáticas.
- ▶ Las células plasmáticas sintetizan y secretan anticuerpos (Ac) que corresponden a la forma soluble de la Ig que tiene en su membrana los linfocitos B de los cuales derivan estas células plasmáticas.

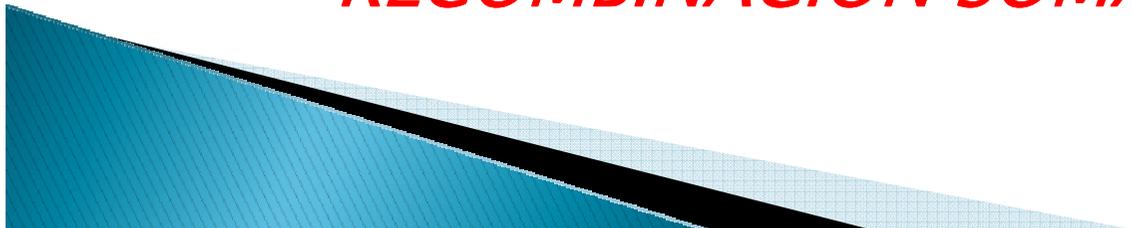


TEORIA DE LA DIVERSIDAD SOMÁTICA

- ▶ REARREGLOS DEL ADN QUE CODIFICAN LA REGIÓN VARIABLE DE LA Ig, TANTO DE LA CADENA PESADA COMO DE LA LIVIANA.
- ▶ REGIÓN VARIABLE DE LA CADENA PESADA CODIFICADA POR 3 GENES VDJ.
- ▶ REGIÓN VARIABLE DE LA CADENA LIVIANA CODIFICADA POR 2 GENES VJ.



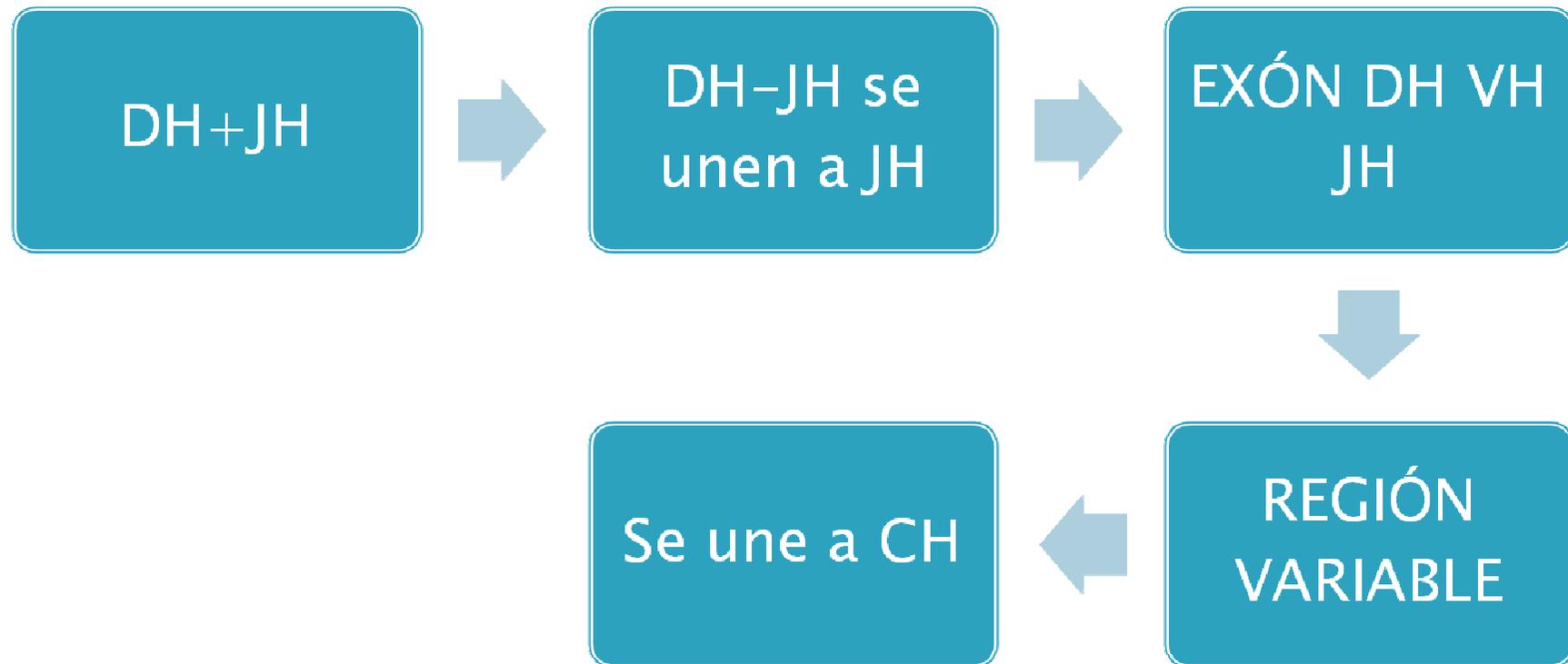
RECOMBINACIÓN SOMÁTICA



DOMINIOS VARIABLES DE LAS CADENAS LIVIANAS

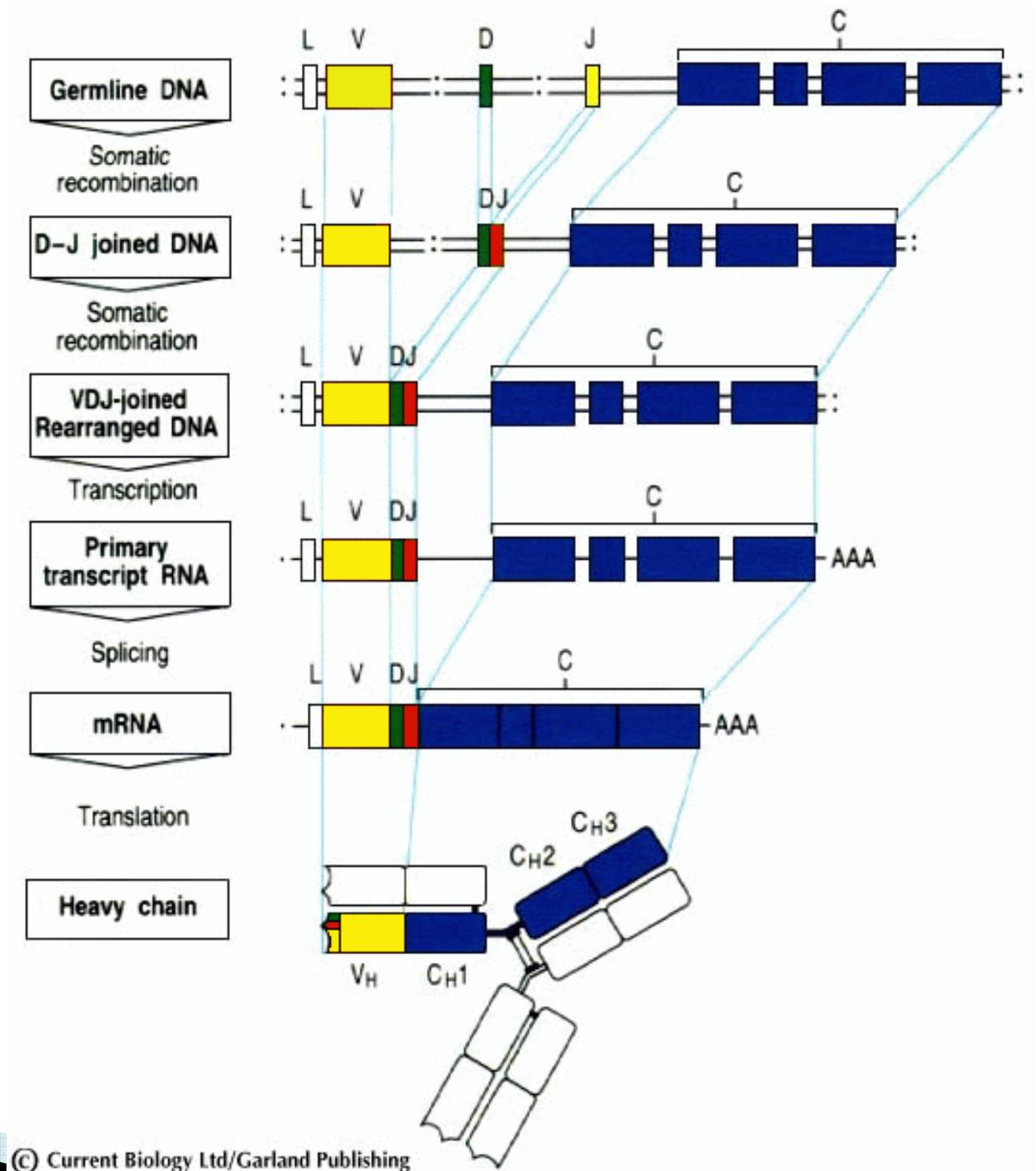


DOMINIO VARIABLE DE LA CADENA PESADA



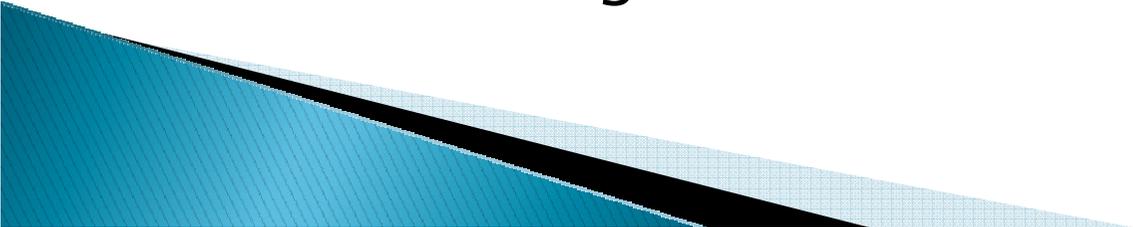
El dominio variable de la cadenas pesadas y livianas de los anticuerpos es generado por la recombinación de segmentos génicos

V, D y J en el caso de las pesadas y V y J en el caso de las livianas



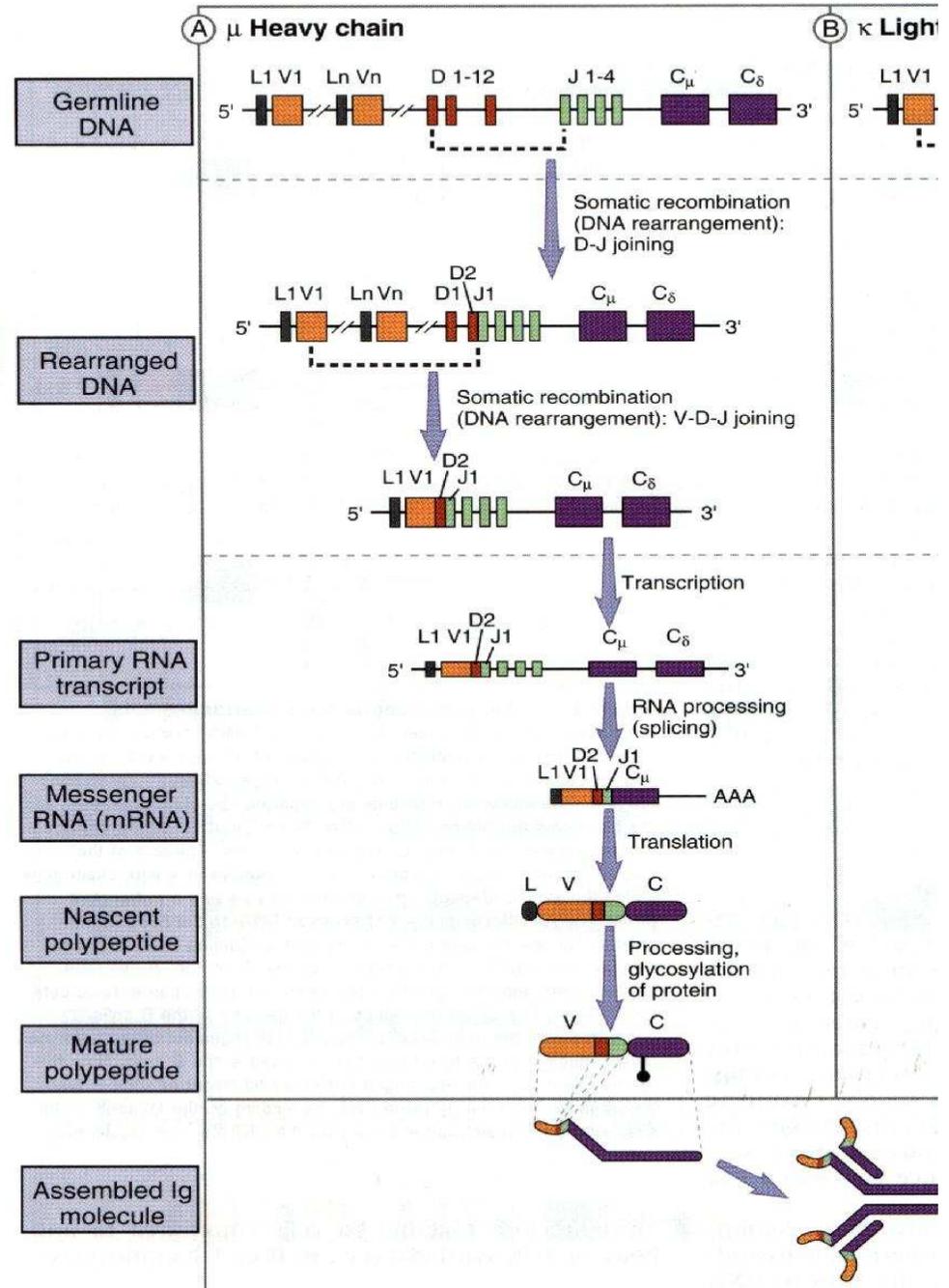
ESTADIOS DE MADURACIÓN

ESTADIO PRO B:

- ▶ SON LAS CÉLULAS MÁS INMUADURAS
 - ▶ POSEEN AÚN LA CAPACIDAD DE AUTORREGENERARSE.
 - ▶ EN ESTE ESTADIO SE PRODUCEN LOS REARREGLOS DE LA CADENA PESADA (H) DE LA INMUNOGLOBULINA, PARA LA REGIÓN VARIABLE DE ESTA CADENA EXISTEN TRES GENES DISTINTOS VDJ, CON SUS VARIANTES ALÉLICAS
 - ▶ TAMBIÉN EXISTEN DISTINTOS GENES PARA LA PORCIÓN CONSTANTE, QUE DETERMINARÁN EL ISOTIPO DE Ig. EN ESTE ESTADIO SERÁ C μ
- 

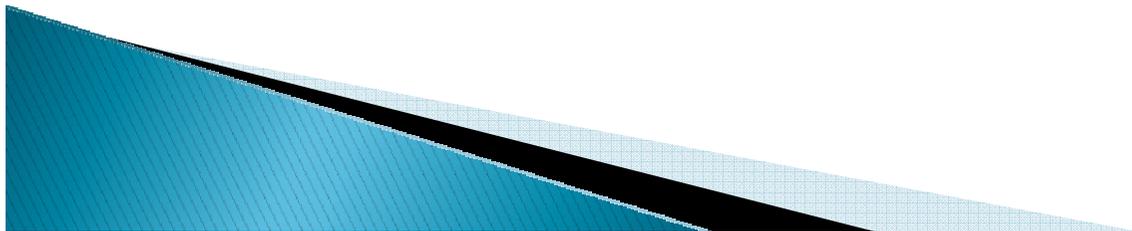
Reordenamiento de los genes que codifican para las inmunoglobulinas

Dos alelos:
el reordenamiento exitoso de uno de ellos inhibe el reordenamiento del otro:
EXCLUSIÓN ALÉLICA



ESTADIO PRE B: Se genera el pre receptor de la célula B.

- ▶ Ensamblado de la cadena H rearmada con la cadena L **sustituta**.
- ▶ una vez en la membrana se asocia al heterodímero $Ig\alpha$ y $Ig\beta$ para formar el pre BCR.
- ▶ El pre BCR traduce señales de supervivencia y las células comienzan a proliferar, hasta que comienzan los rearmados de la cadena L



RAG1 + RAG2 \longrightarrow RECOMBINASA

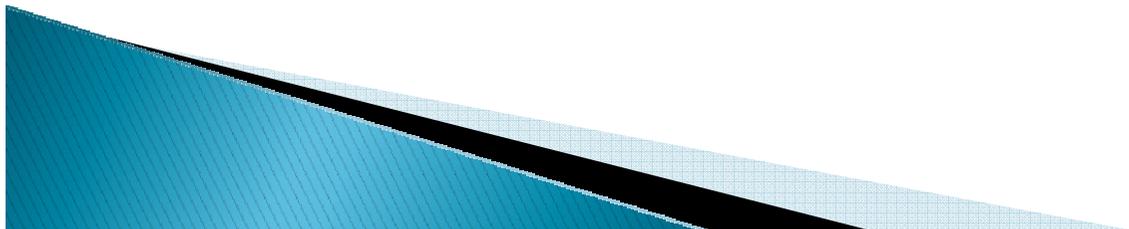
Rearreglos productivos
de L κ en un cromosoma

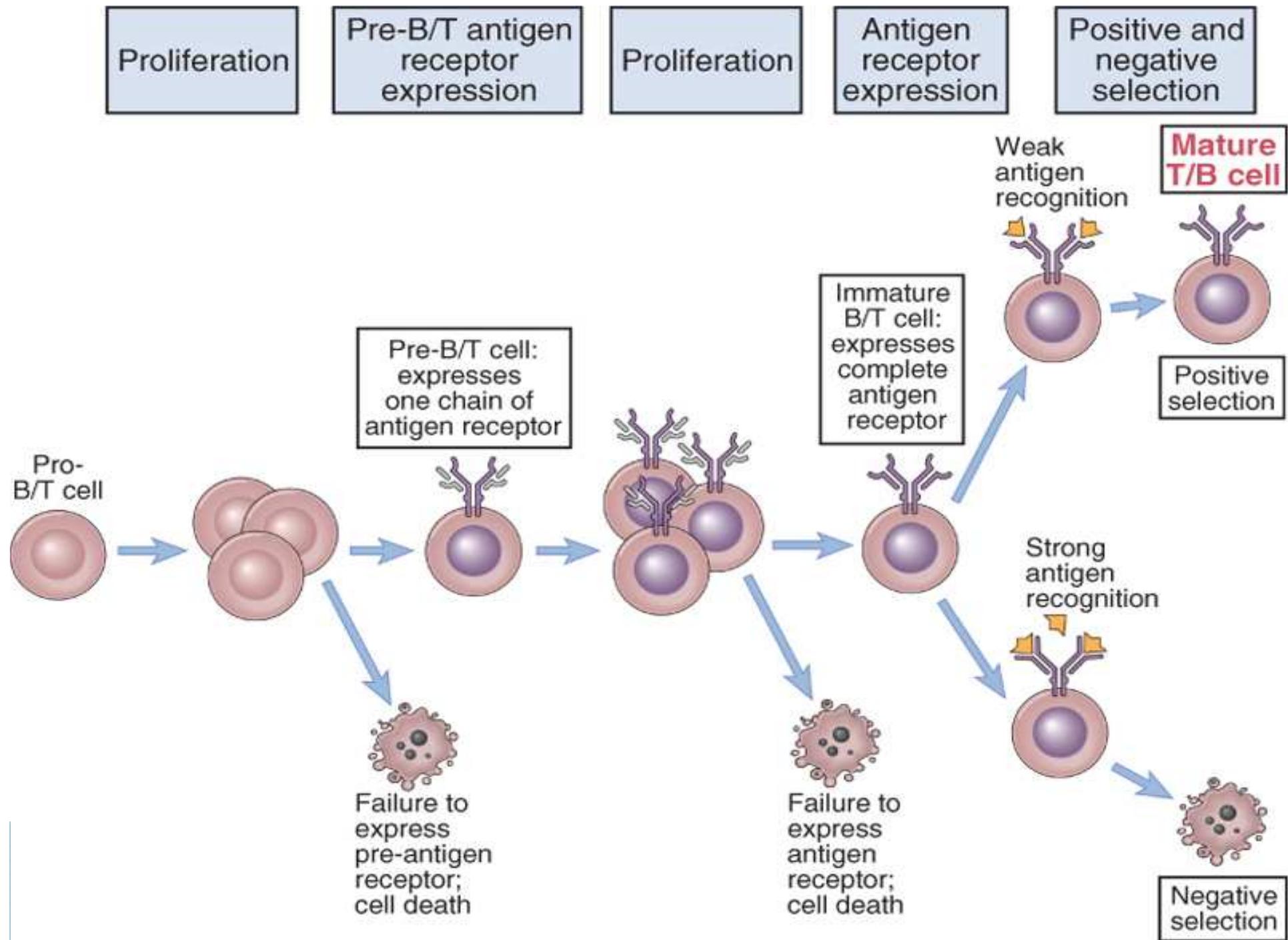
si no funciona

En el otro cromosoma

si no es exitoso

rearreglos en los cromosomas de la cadena L λ





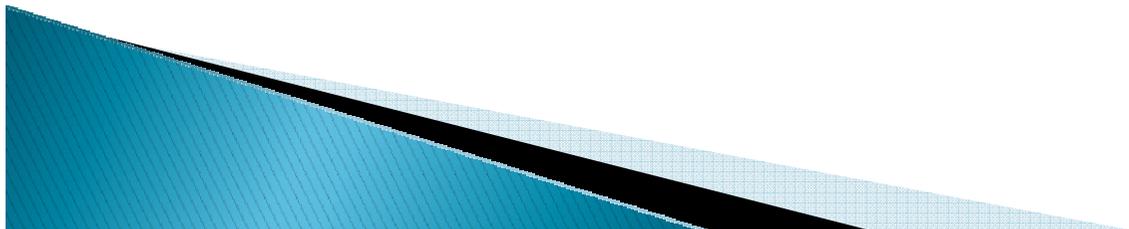
ESTADIO B INMADURO

- ▶ La cadena L rearmeglada con éxito se sintetiza y se une a una cadena H μ para formar el BCR característico de el estado B inmadero.

IgM+Ig α Ig β

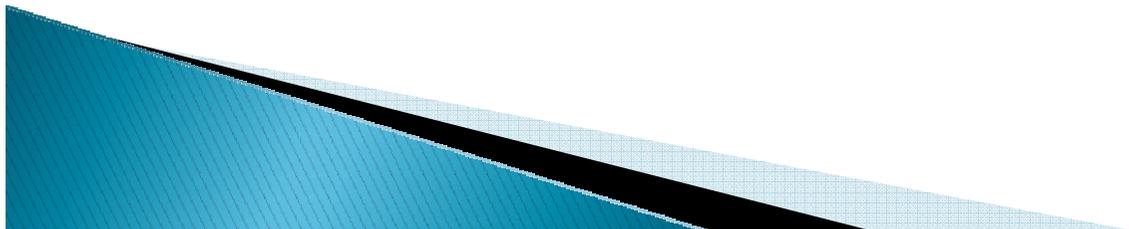


BCR

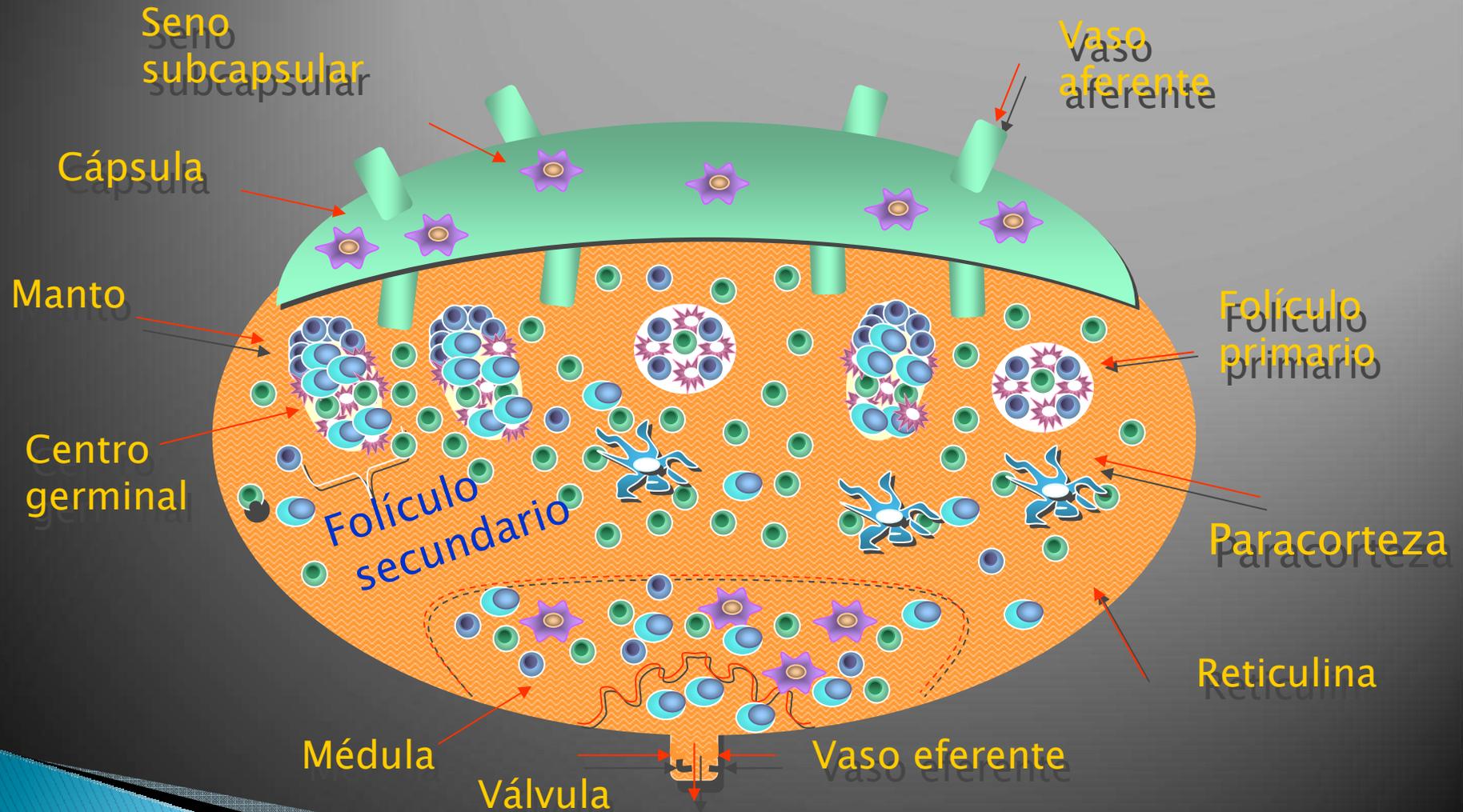


MADURACIÓN PERIFÉRICA DE LOS LINFOCITOS B

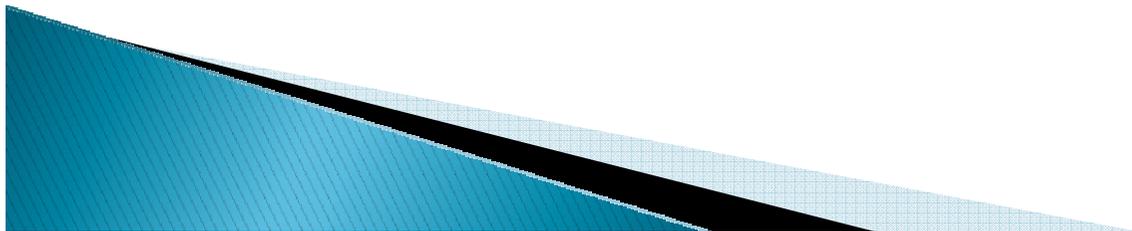
- ▶ LOS LINFOCITOS QUE SOBREVIVEN A LA TOLERANCIA CENTRAL MIGRAN AL BAZO PARA TERMINAR SU MADURACIÓN
- ▶ LOS LINFOCITOS QUE SE ENCUENTRAN EN LA PERIFERIA DEL BAZO EN UN ESTADIO INTERMEDIO ENTRE INMADURO Y MADURO SE DENOMINAN LINFOCITOS **B TRANSICIONALES**. HAY 2 POBLACIONES DE ESTOS LB: Btr1 y Btr2

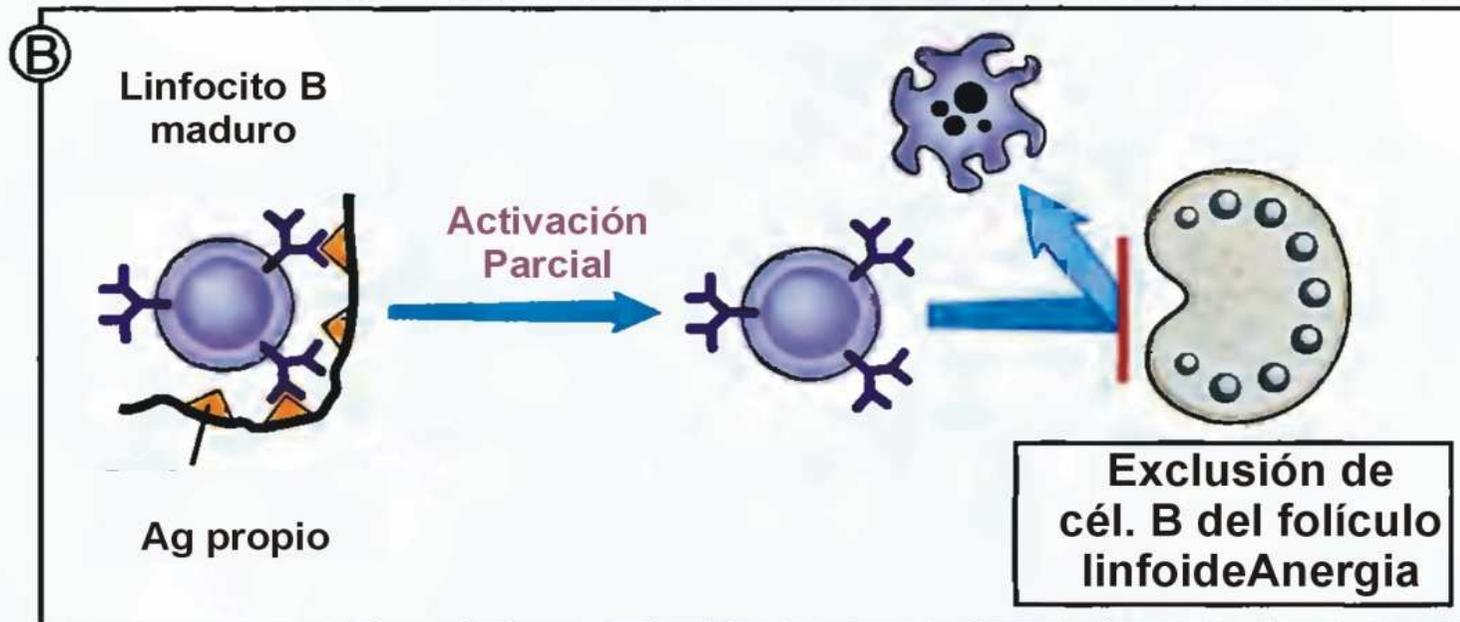


Órganos secundarios: nódulos linfáticos, sitio de activación de la respuesta inmune

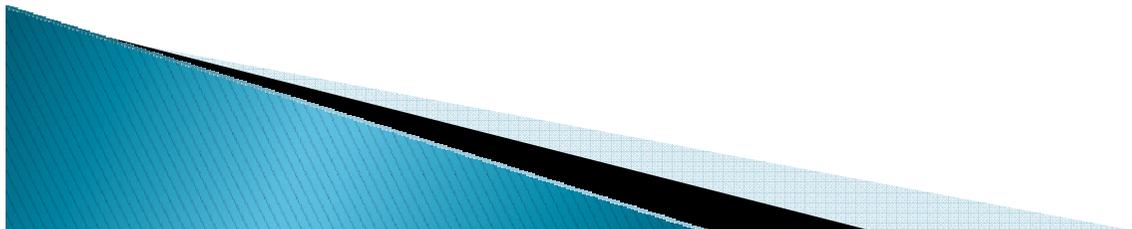


- ▶ Btr1 se ubican en la vaina periarteriolar del bazo (PALP)
- ▶ Si estos linfocitos reciben señales de la moléculas del entorno mueren. Este proceso de selección negativa llamado tolerancia periférica evita que los LB autorreactivos continúen madurando



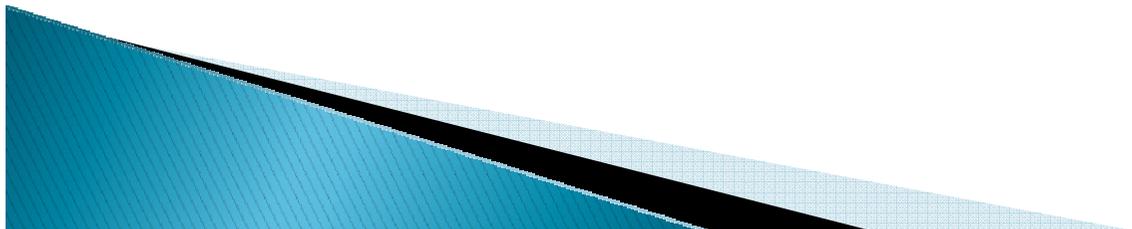


- ▶ Los que sobreviven dan lugar a los linfocitos Btr2 que se ubican en los folículos esplénicos y que maduraran a linfocitos B maduros
- ▶ Necesitan señales de supervivencia dadas por su BCR(no esta claro el ligando)
- ▶ También es necesaria la presencia de una citocina BAFF para esta transición de Btr1 a Btr2 y a linfocito B maduro
- ▶ Los LB maduros coexpresan en su membrana IgM e IgD



Poblaciones de linfocitos B

- ▶ LINFOCITOS B1:
- ▶ Son las primeras células que se producen durante el desarrollo embrionario
- ▶ Se producen en el hígado fetal
- ▶ Se encuentran en mayor concentración en las cavidades pleurales y peritoneal
- ▶ Expresan altos niveles de IgM e IgD



ORIGEN DE LAS CELULAS B1 : dos teorías

- ▶ LB1 Y LB2 se originan de distintos precursores LB1 en hígado fetal y LB2 en M.O
- ▶ Progenitor común que se diferencia a LB1 por interacciones de su BCR con epitopes repetitivos llamados Ag T independientes de tipo 2



▶ FUNCION :

- ▶ Producir anticuerpos contra antígenos no proteicos : polisacaridos

fosfatidilcolina

lipopolisacaridos

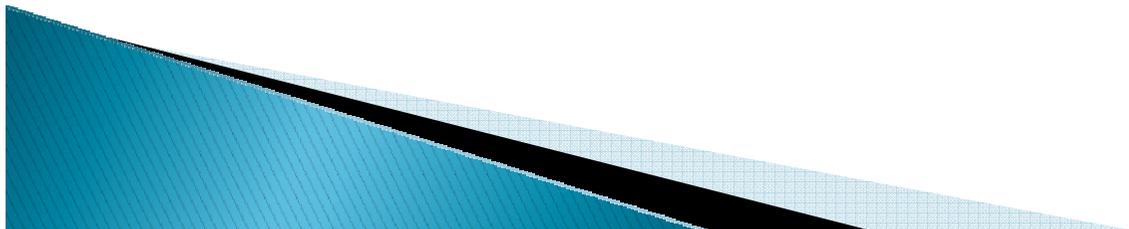
AgT ind. tipo2

Activación requiere: Ag T ind. Tipo 2

células T

células dendríticas para

producir IgA en las mucosas

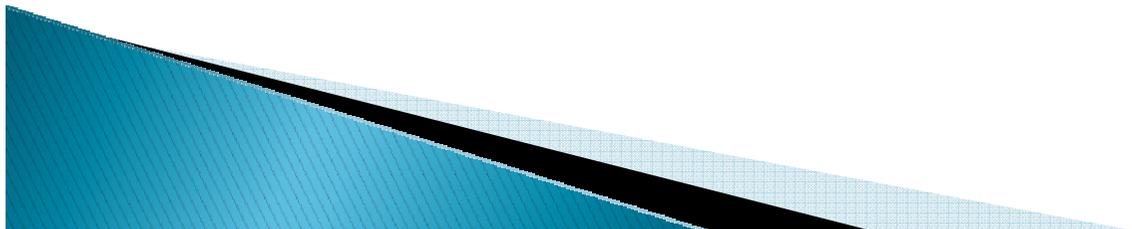


- ▶ LB1 producen IgM sin necesidad de exposición a antígenos



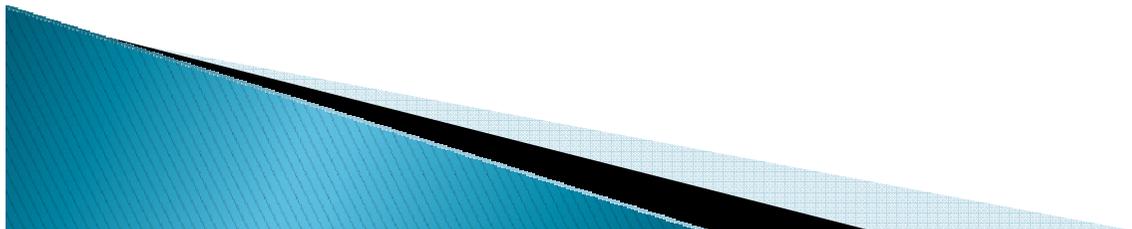
ANTICUERPOS NATURALES

- ▶ Protección contra infecciones
- ▶ Depuración de células apoptóticas
- ▶ Vigilancia inmunitaria contra tumores



LINFOCITOS MZB

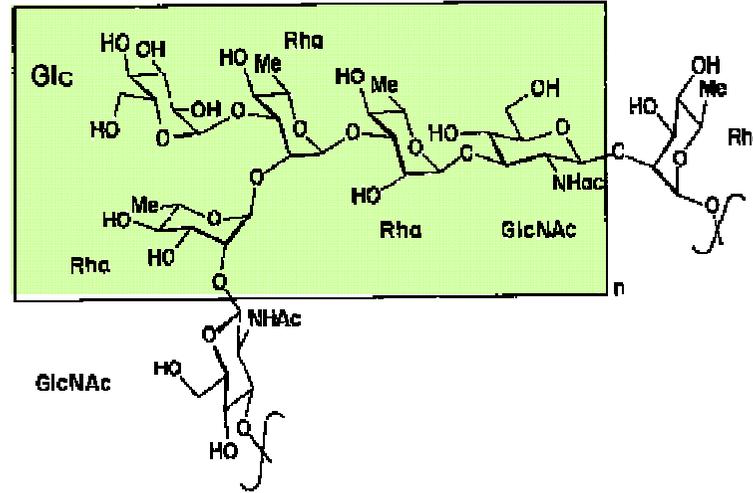
- ▶ Se encuentran en la zona marginal del bazo
- ▶ Responden frente a antígenos TI tipo2(bacterias encapsuladas) que llegan por sangre.
- ▶ El complemento (componente C3D) cumple un papel muy importante en la activación de los MZB.
- ▶ Producen IgM.



La respuesta de anticuerpos T independiente es crítica contra patógenos encapsulados que escapan a la fagocitosis y activación del complemento



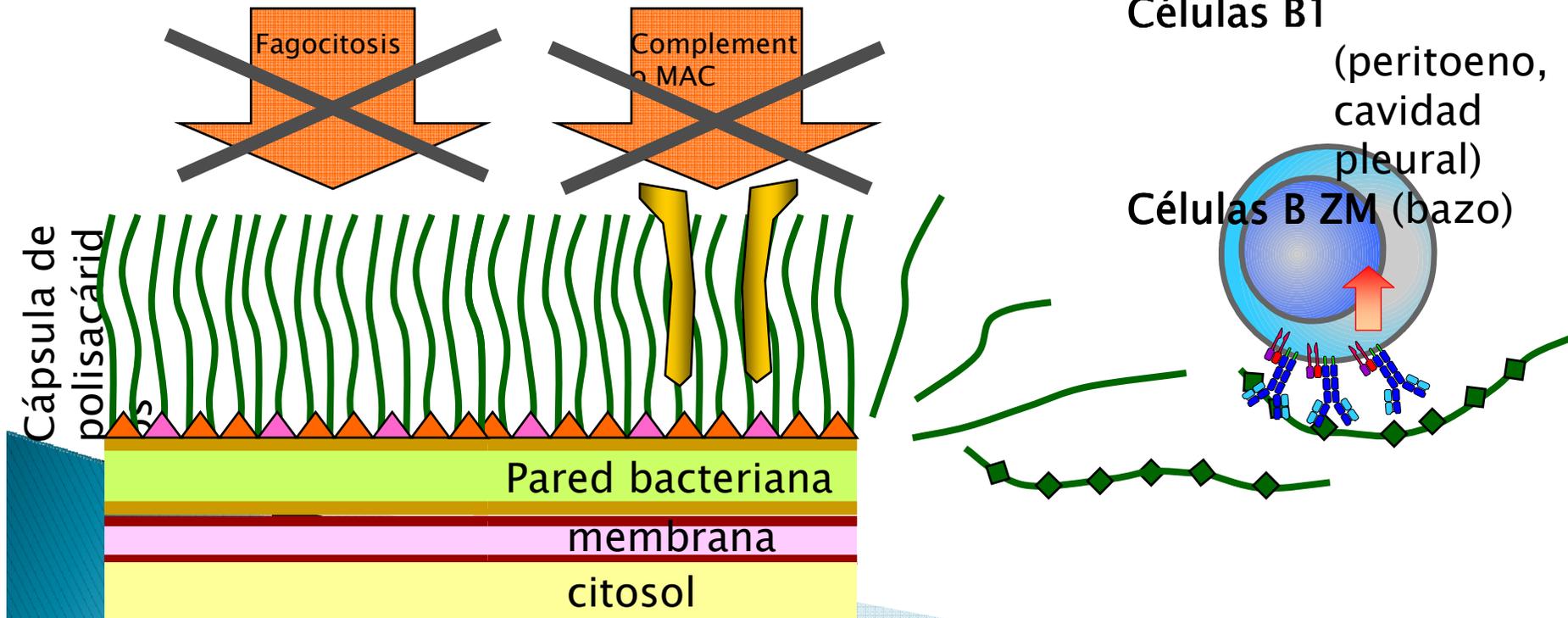
Polisacáridos capsulares (ej. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*)



Células B1

(peritono, cavidad pleural)

Células B ZM (bazo)



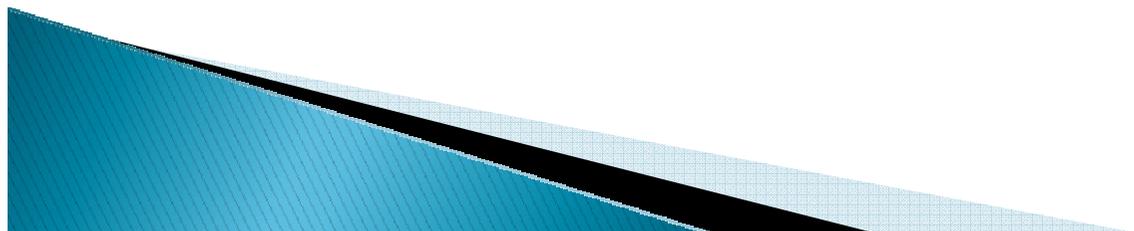
LINFOCITOS B2

- ▶ *FUNCIÓN:* Reconocer antígenos proteicos y diferenciarse a célula productora de anticuerpos gracias a la colaboración de LTh2.

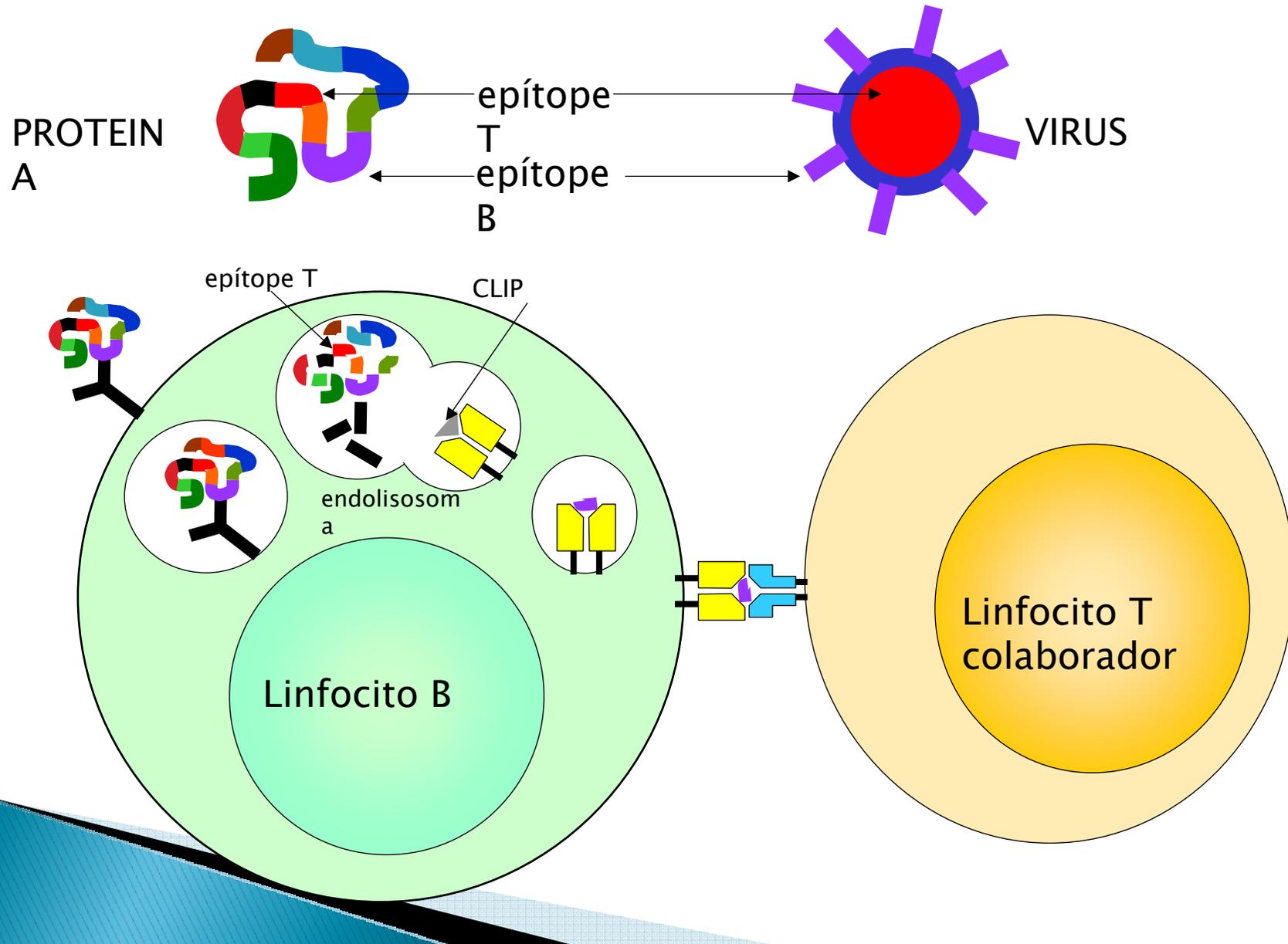
ACTIVACIÓN:

1. Reconocimiento del antígeno por el BCR.
2. Endocitosis del antígeno, procesamiento y presentación de este en la superficie en un contexto MHCII

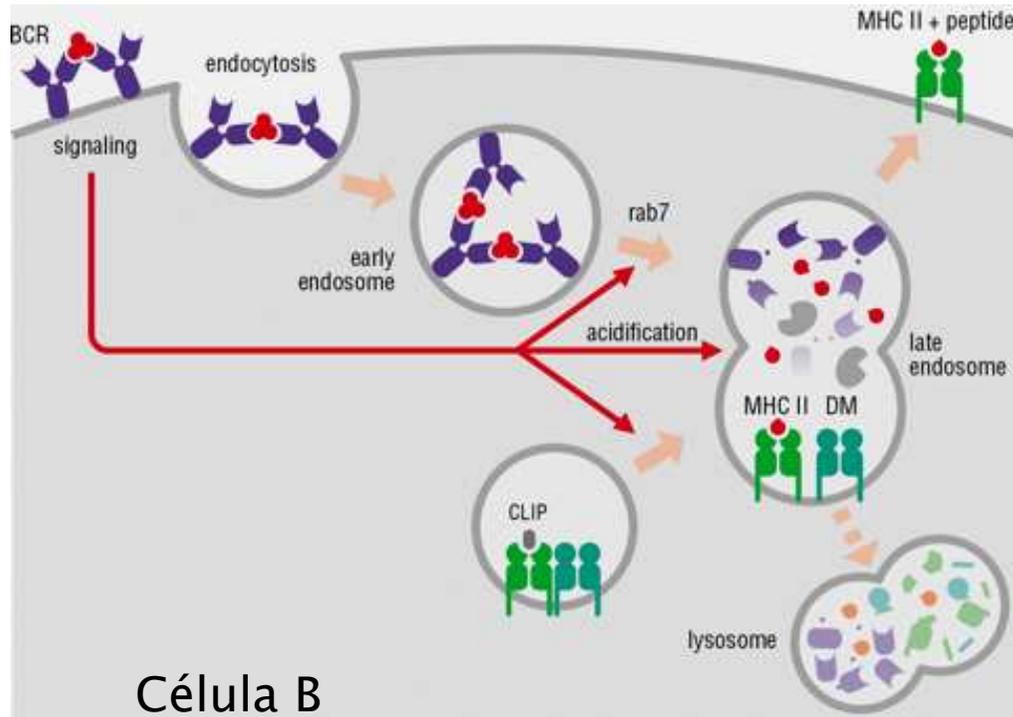
reconocido por LTh2



Los linfocitos T colaboradores activan células B que reconocen el mismo antígeno o complejo antigénico (linked recognition)

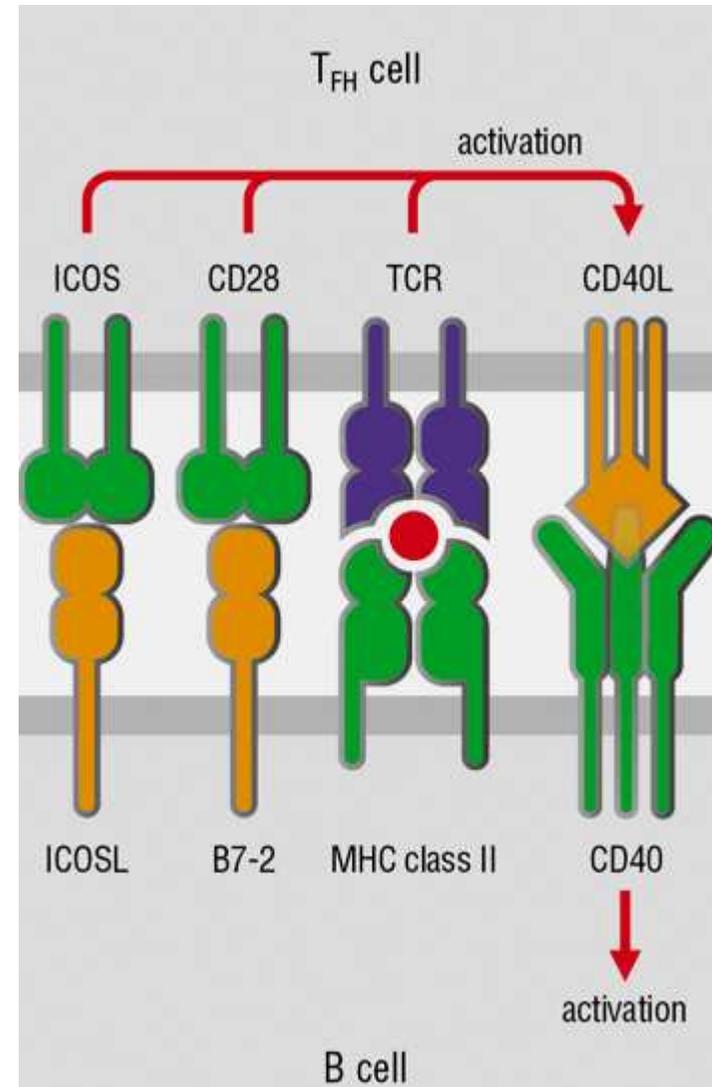


Varias interacciones moleculares dan lugar a una activación efectiva de la célula B, en particular la interacción con el Ligando para CD40



Célula B

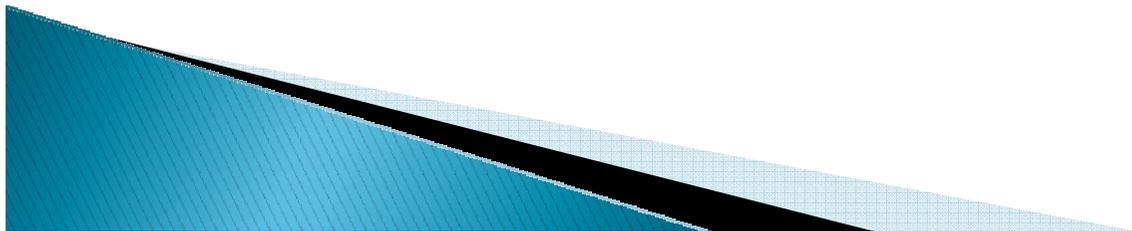
Nótese que solamente los antígenos que son proteínas o que están asociados a proteínas pueden generar péptidos para cargar en el MHC



B cell

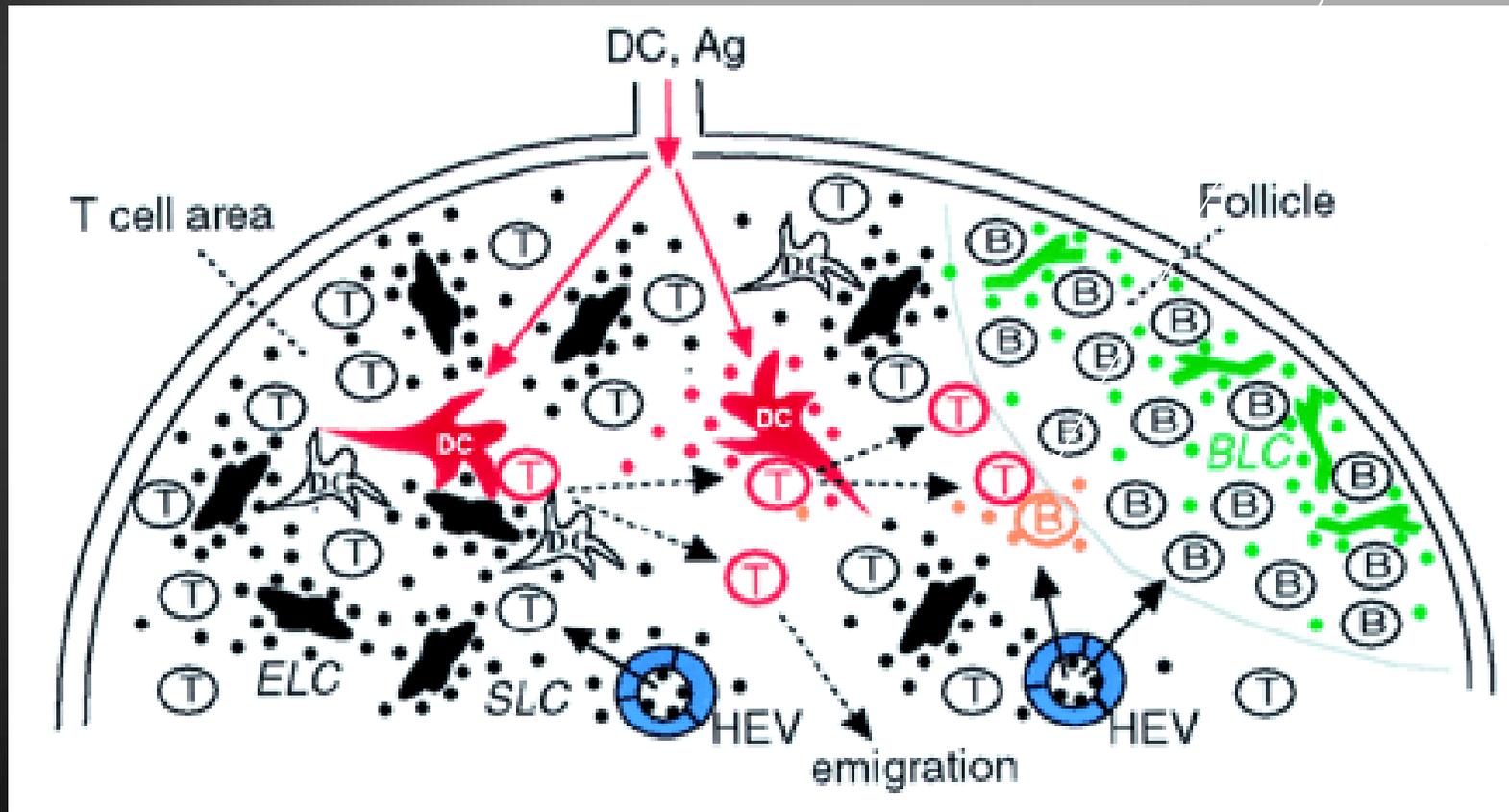
FORMACIÓN DEL CENTRO GERMINAL

- ▶ Antígeno reconocido por una CPA es transportado a un ganglio drenante donde se encuentran con los LTn que llegan por el endotelio de las vénulas altas HEV, los que se diferencian a Th2
- ▶ Los LB son atraídos al sitio por la quimiocina CXCL 13 producida por las CFD



Migración celular: QUEMOKINAS

CCR4: expresado sobre Th, permitir interacción con células B

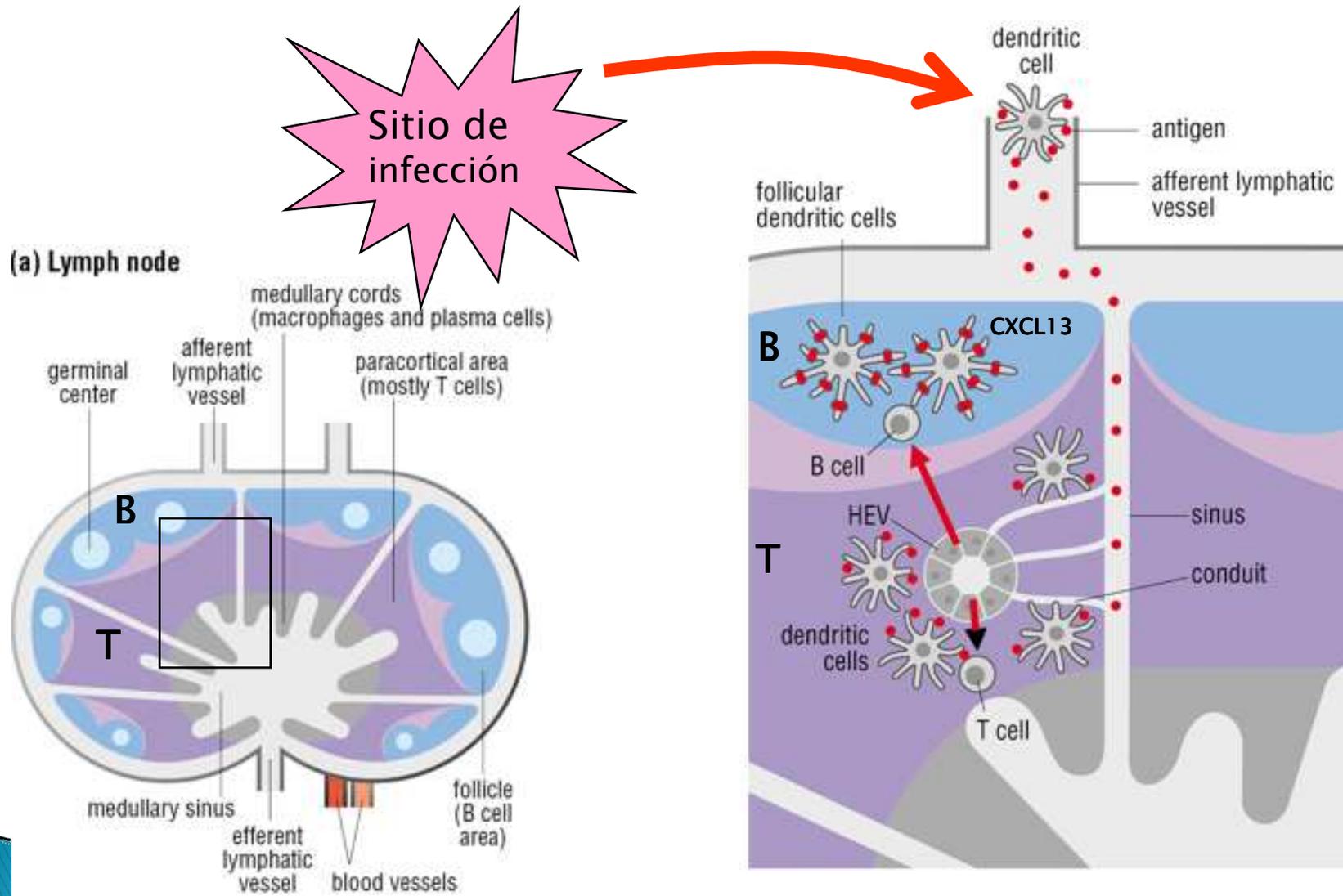


CCR7:
Expresado sobre los linfocitos T
"naive" y DC maduras

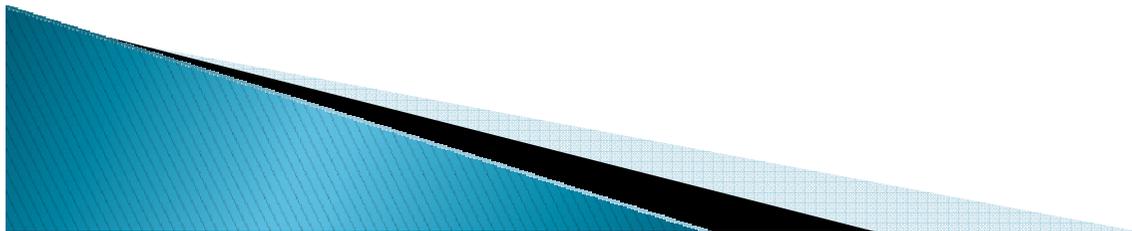
CXCR4:
expresado sobre
los linfocitos B

Respuesta T dependiente:

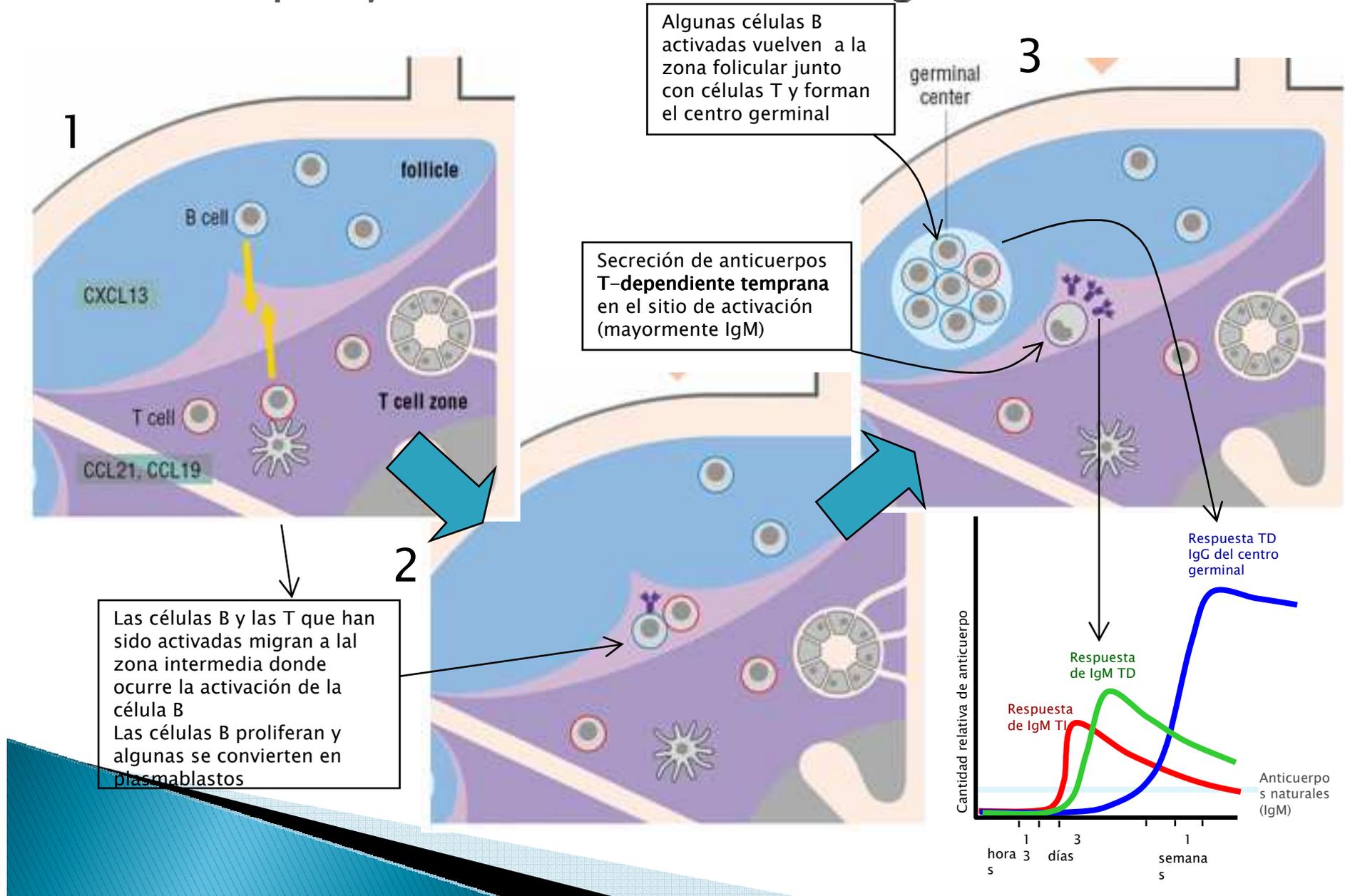
La activación de las células B foliculares vírgenes ocurre en los órganos linfoides secundarios, en forma concertada con la activación de los linfocitos T



- ▶ Los LBn se encuentran con los LTh2 e interaccionan y ambos proliferan durante varios días
- ▶ Algunos LB migran hacia la médula del ganglio para diferenciarse a CP que producirán los primeros anticuerpos, IgM
- ▶ Otros migran al interior del folículo para seguir proliferando y formar el centro germinal

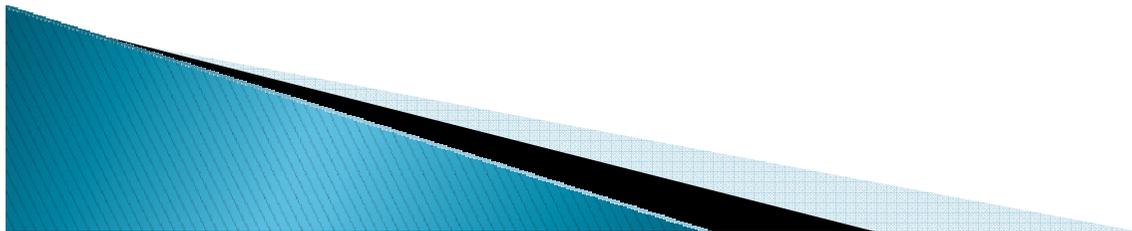


Las células T colaboradoras inducen una primer respuesta de anticuerpos y la reacción del centro germinal

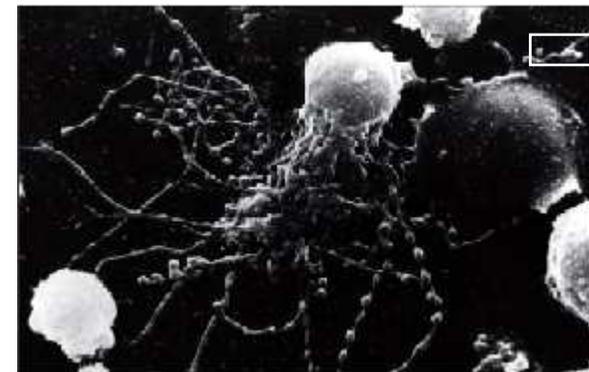
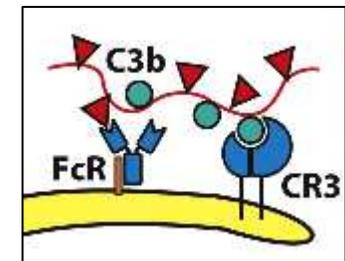
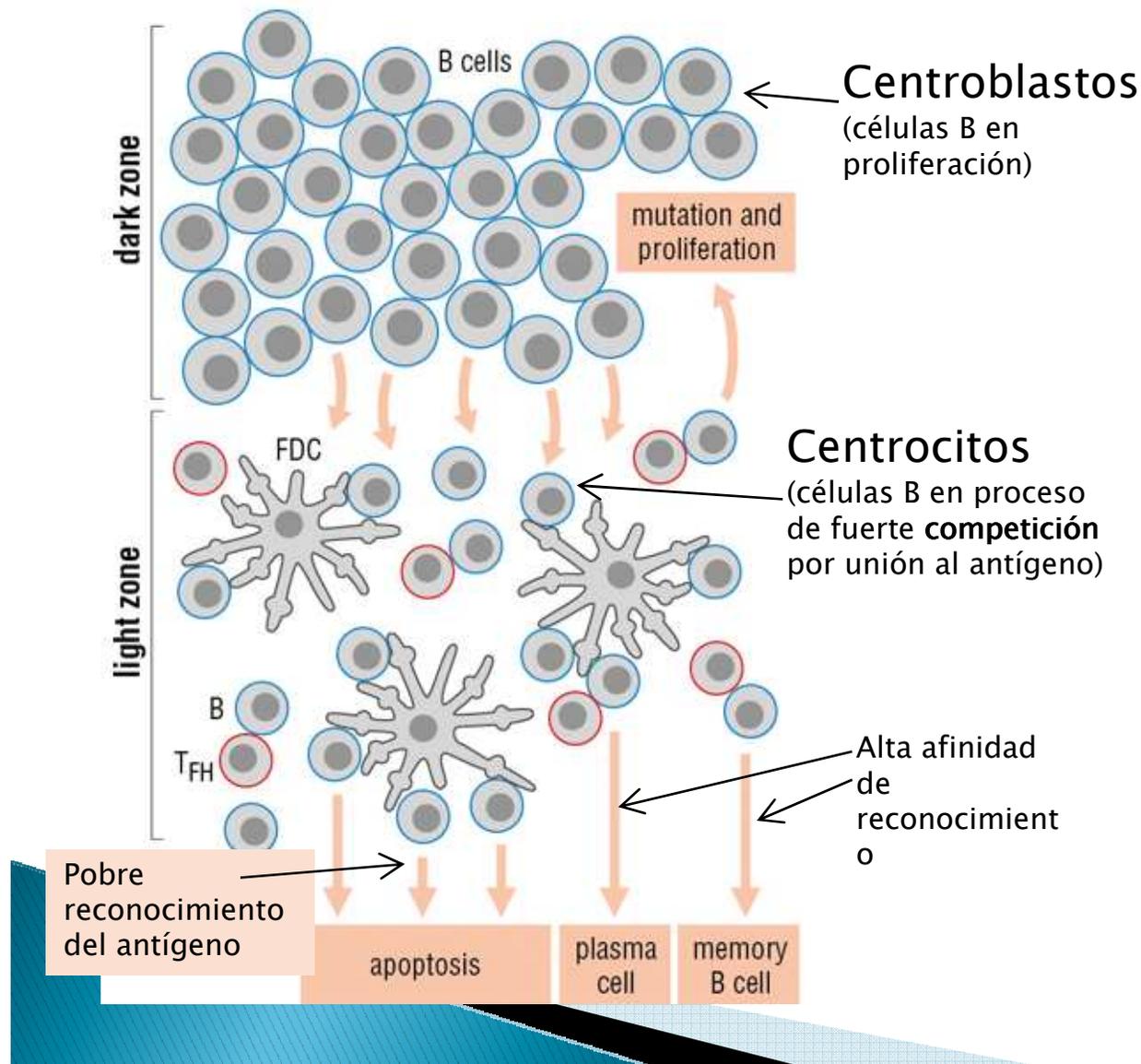


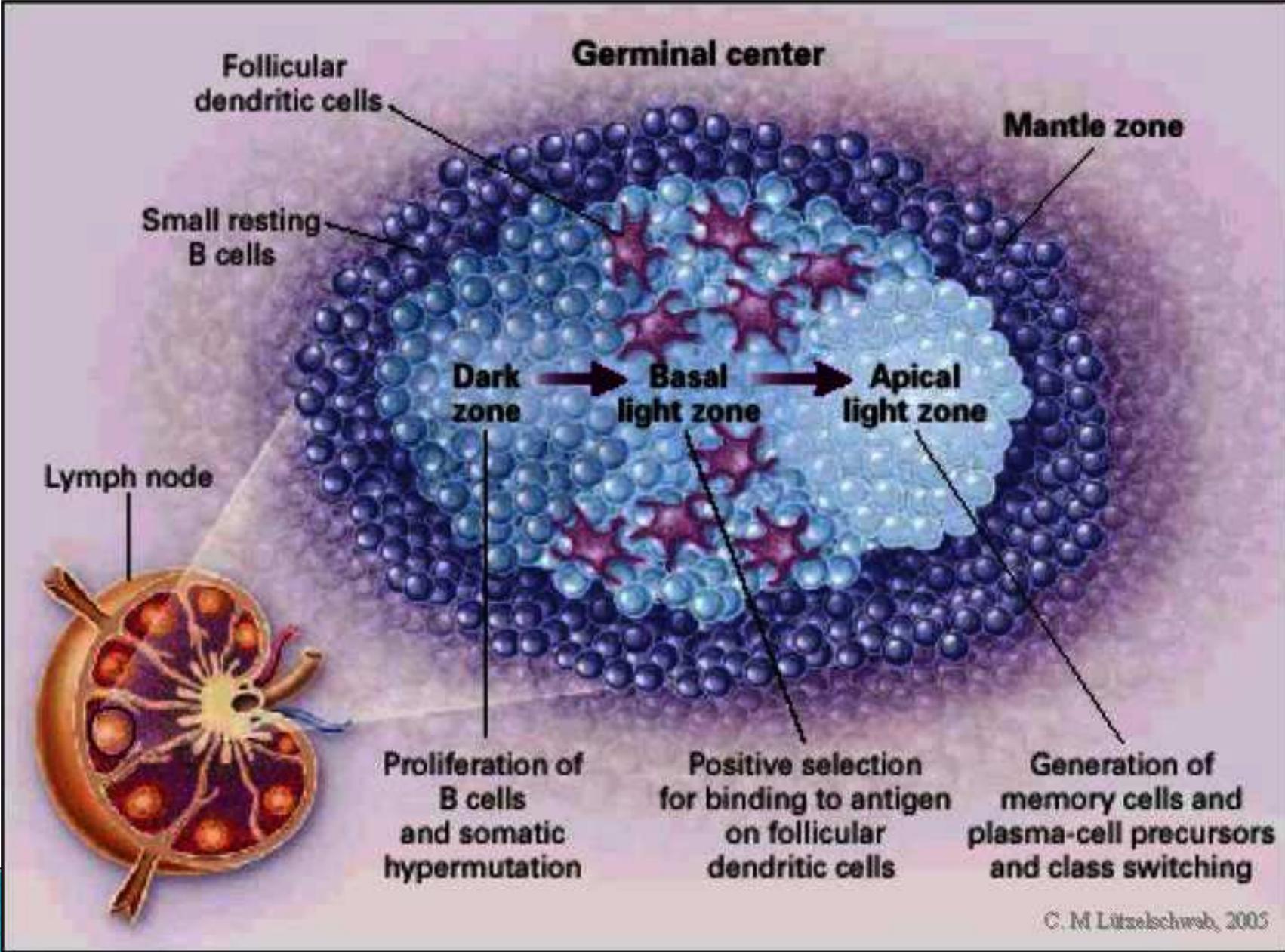
CENTRO GERMINAL

- ▶ Formado por LB en proliferación llamados centroblastos que forman la zona oscura y por TCD4+ y CFD y LB que dejaron de proliferar llamados centrocitos, estos forman la zona clara



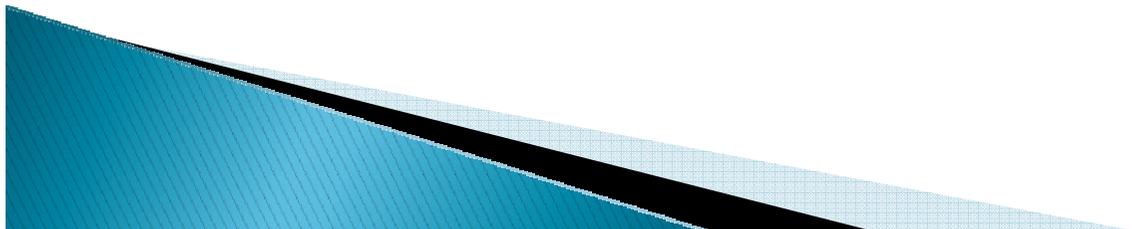
El centro germinal es una estructura que permite la proliferación y diferenciación de las células B, dando lugar a la producción de anticuerpos de alta afinidad, con cambio de clase, y generación de células B de memoria





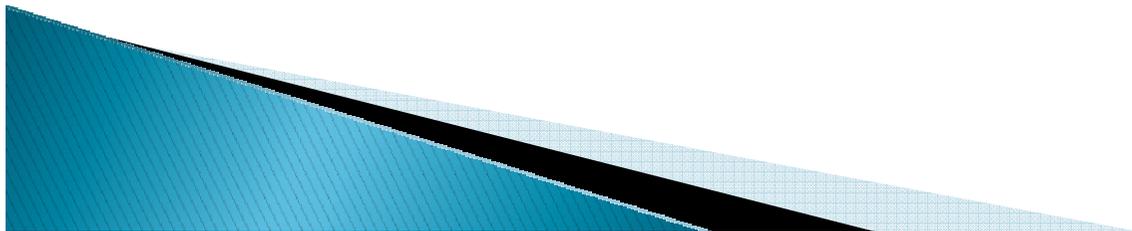
Hipermutación somática

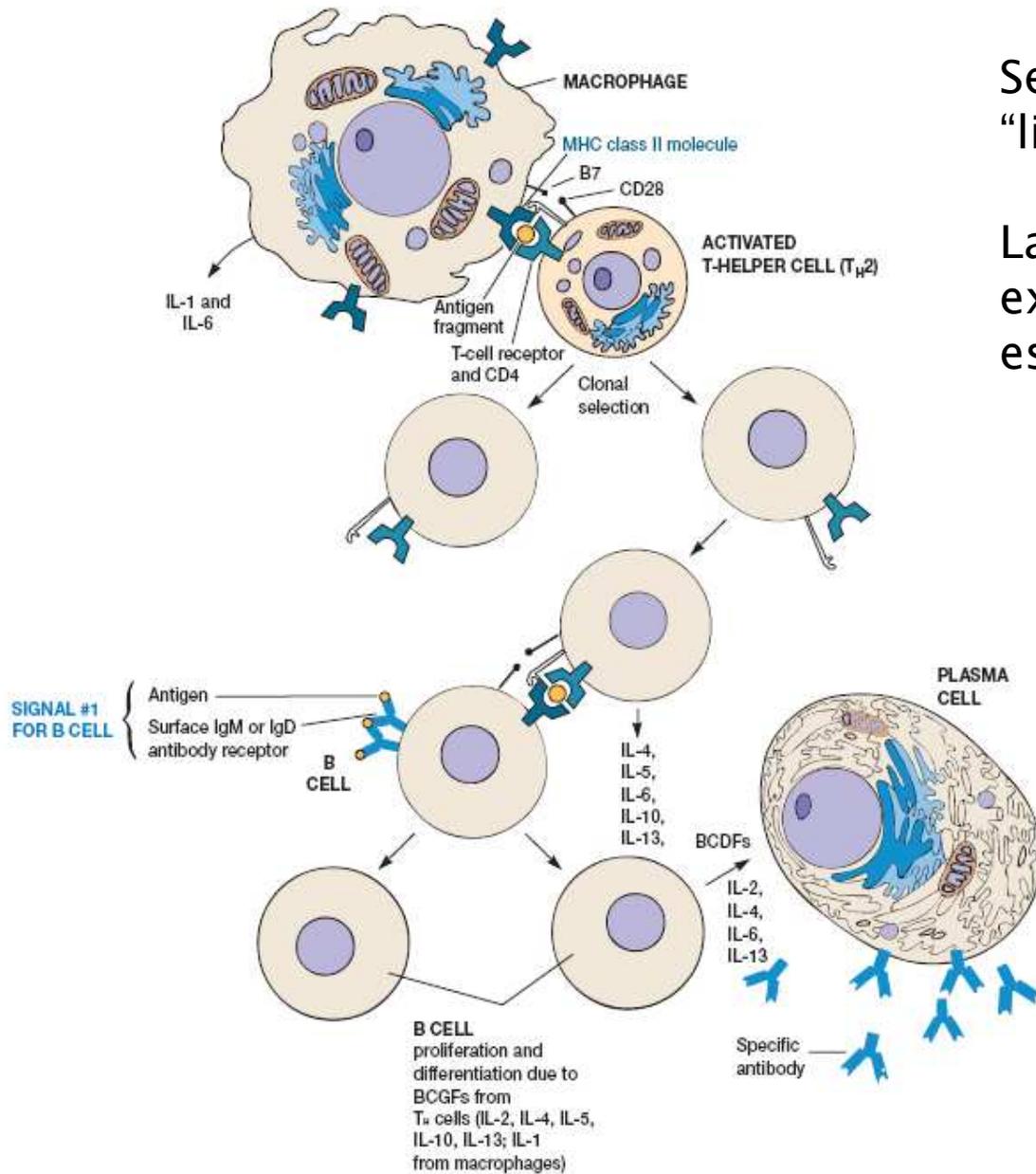
- ▶ Ocorre en los centrocitos
- ▶ Son mutaciones puntuales que ocurren en cada división celular, por lo que las células hijas expresan porciones VDJ diferentes a su progenitor
- ▶ Ocurren con el objetivo de generar anticuerpos mas afines a los antígenos
- ▶ No son completamente azarosas, ocurren en “puntos calientes”, en la regiones CDR
- ▶ Los centrocitos con mutaciones que aumenten la afinidad serán seleccionados



¿CÓMO SE PRODUCE ESTA SELECCIÓN?

- ▶ Los centrocitos mueren al poco tiempo si no reciben señales de supervivencia enviadas por los LT al unirse al complejo MHCII
- ▶ Cuando el centrocito se pone en contacto con un Ag, lo endocita y lo presenta como MHC II al TCD4+
- ▶ Se liberan señales de supervivencia por aumento de la expresión de moléculas antiapoptóticas como BCL2 y el aumento de FAS unido cFLIPL que impide la activación de la caspasa 8 por lo que no entra en apoptosis





Selección de la población de “linfocitos correctos”

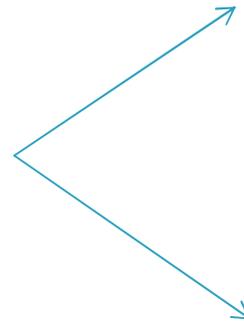
La teoría de la selección clonal explica la aparición de los Ac específicos.

Figure 32.28 T-Dependent Antigen Triggering of a B Cell. Schematic diagram of the events occurring in the interactions of macrophages, T-helper cells, and B cells that produce humoral immunity. Many cytokines (e.g., IL-1, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) stimulate B-cell proliferation and may be called B-cell growth factors (BCGFs). Cytokines such as IL-2, IL-4, IL-6, and IL-13 stimulate B-cell differentiation and are called B-cell differentiation factors (BCDFs).

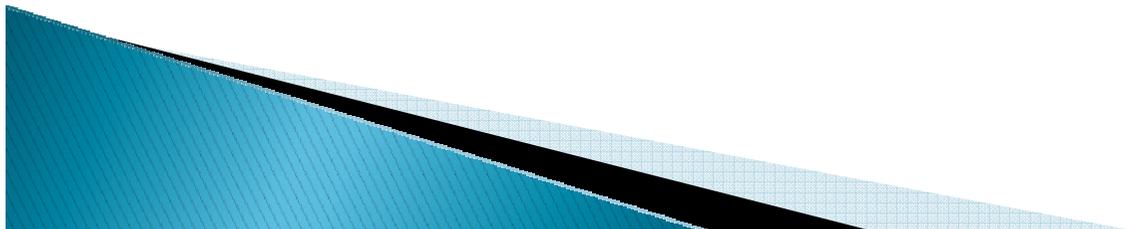
DIFERENCIACIÓN DE LOS CENTROCITOS

Centrocitos que sobreviven a la selección clonal dan lugar a

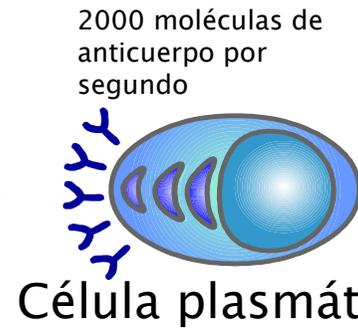
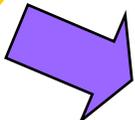
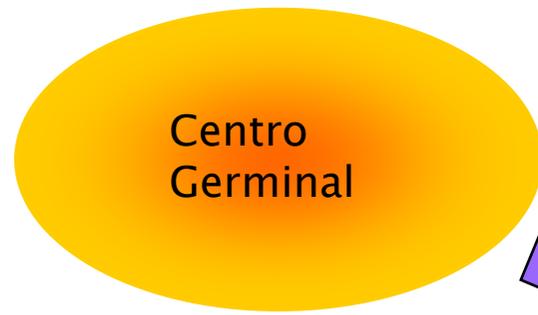
PLASMOCITOS productores de Ig



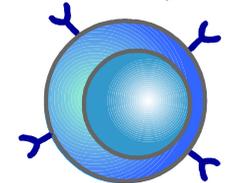
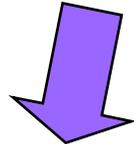
LB de memoria



El centro germinal es necesario para que se generen células plasmáticas secretoras de anticuerpos y células de memoria

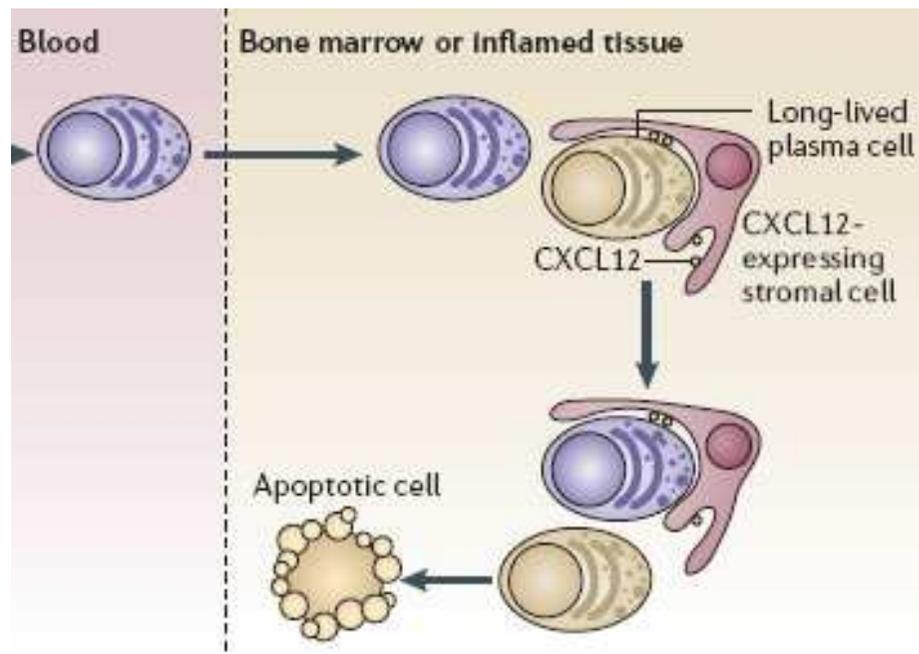


Larga vida (años)
Si reciben estímulo continuo en "nichos" de supervivencia



Célula B de memoria

Tienen menores requerimientos de activación que las células B vírgenes



Las células plasmáticas deben competir por nichos de supervivencia y eso regula la composición de anticuerpos

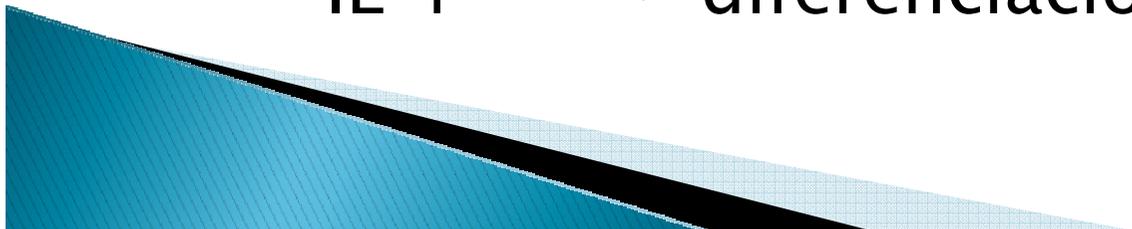
¿QUÉ DETERMINA SU DIFERENCIACIÓN?

1. La afinidad del BCR por el antígeno
2. Las interacciones de LT y LB durante la colaboración T-B en el centro germinal
 - ▶ señales traducidas por CD40 al LB hacen que se diferencie a LB de memoria
 - ▶ señales traducidas por OX40L al LB hacen que se diferencie a plasmoblasto

Las interleuquinas liberadas por los LT

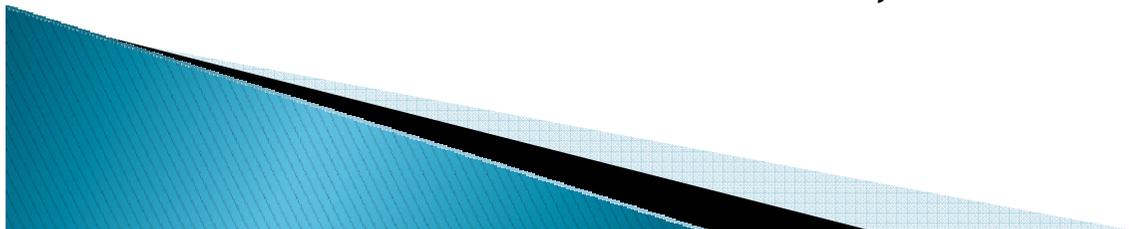
IL 10 → diferenciación a plasmoblasto

IL 4 → diferenciación a LB de memoria



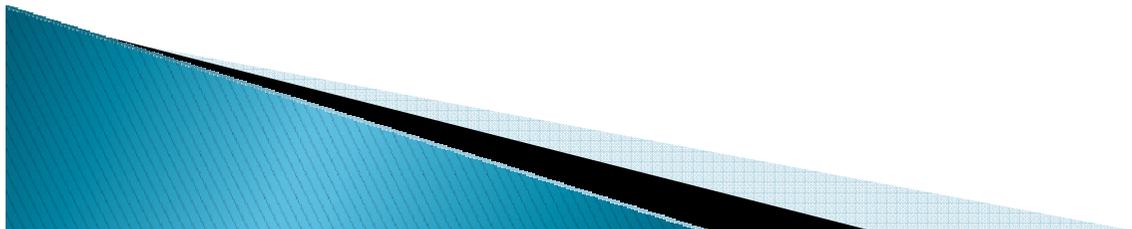
CÉLULAS PLASMÁTICAS

- ▶ Una vez que se diferencian migran a la médula ósea
- ▶ Su función es secretar Ig
- ▶ Desaparece de su membrana las moléculas mediadoras de activación celular: BCR, CD19, CD21, MHCII
- ▶ Aumenta la relación citoplasma/núcleo
- ▶ Su vida media en M.O depende de factores solubles y de membrana secretados por las células del estroma, se destaca la IL6



LB DE MEMORIA

- ▶ Abandonan el centro germinal y recirculan en los tejidos linfáticos periféricos
- ▶ Expresan BCR de alta afinidad y grandes niveles de MHCII
- ▶ La re exposición al Ag induce una rápida y masiva expansión clonal de estos linfocitos
- ▶ El reingreso del LB de memoria al centro germinal tiene como resultado un nuevo aumento de los anticuerpos que se producen





**▶ GRACIAS Y
FELIZ PRIMAVERA
PARA
TODOS!!!!!!!**