

Activación de las células B y formación de centros germinales

Vivian Turner, Instituto Roslin y Escuela Royal (Dick) de Ciencias Veterinarias, Universidad de Edimburgo

Traducción: Jesús Gil-Pulido, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

Activación de las células B

Las células B se activan cuando su receptor de célula B (BCR) se une a antígenos solubles o unidos a membrana. Tras la unión, el BCR se activa, forma microagregados y se favorecen cascadas de señalización. Tras una fase de contracción, el microagregado forma una sinapsis inmunológica que permite la interacción estable entre células T y B para favorecer una señalización bidireccional activa.

Tras activarse, las células B pueden iniciar el proceso de conmutación de isotipos. En su forma inactiva, las células B expresan IgM/IgD, pero tras activarse pueden producir IgA, IgE, IgG o mantener la expresión de IgM. Esto se consigue mediante la escisión de isotipos no deseados (Figura 1). Las citocinas, producidas por las células T y otras células, son importantes para determinar qué isotipo expresarán las células B.

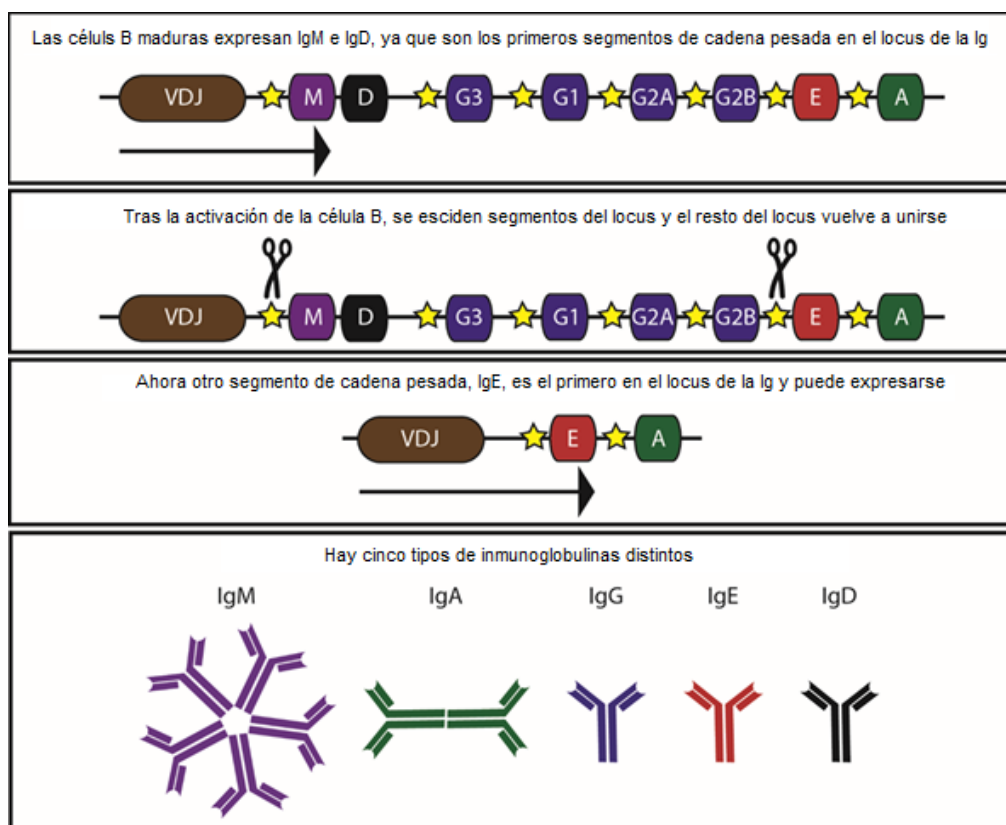


Figure 1: Conmutación de isotipos. Tras la recombinación VDJ puede haber conmutación de isotipos. Durante este proceso, los genes de inmunoglobulinas (Ig) no deseados se escinden, lo que permite la expresión de los genes adecuados. En este ejemplo, la escisión provoca la expresión final de IgE. Existen cinco isotipos que pueden aparecer en distintas circunstancias. Por ejemplo, la IgE es común en respuestas alérgicas como el asma.

Los centros germinales

Las células B producen dos tipos de respuestas inmunitarias. En las respuestas independientes de células T, las células B pueden activarse directamente tras reconocer al antígeno. En las respuestas dependientes de células T, las células B necesitan ayuda de estas últimas para poder activarse.

En este último caso, las células B activadas se mueven hacia los bordes de las zonas de células T para interactuar con ellas (Figura 2). Estas células T, de tipo *helper*, expresan CD40 ligando, que interactúa con CD40 expresado en las células B, lo que provoca una adhesión estable. Las citocinas secretadas por las células T permiten la proliferación y conmutación de isotipo en las células B y mantienen los centros germinales. Sin estas señales, las respuestas de los centros germinales colapsarían rápidamente.

Las células B que encuentran antígeno y proliferan pueden abandonar el folículo y diferenciarse en células plasmáticas de vida corta llamadas plasmablastos (Figura 2), células productoras de anticuerpos con capacidad de neutralizar antígenos extraños. Aunque no sobreviven más de tres días, esta respuesta supone una importante ayuda para frenar la rápida división de algunos patógenos como los virus.

Los centros germinales tienen una zona clara y otra oscura. Es en esta última donde las respuestas inmunitarias comienzan y donde las células B proliferan rápidamente y llevan a cabo hipermutación somática. Durante este proceso se producen mutaciones aleatorias en los dominios variables del BCR gracias a la enzima deaminasa de citidina inducida por activación (AID). Posteriormente, las células B entran en la zona clara y compiten unas con otras por los antígenos. Si la mutación resulta en un incremento de la afinidad del BCR, ese clon de célula B puede tener ventaja frente a otros clones y sobrevivir. Se piensa que es en la zona clara donde también ocurre la conmutación de isotipos, aunque los centros germinales no son importantes para este proceso. Las células B pueden migrar entre ambas zonas para llevar a cabo distintas rondas de hipermutación somática. El fin de un centro germinal es producir células B con un BCR de alta afinidad para el antígeno inicial.

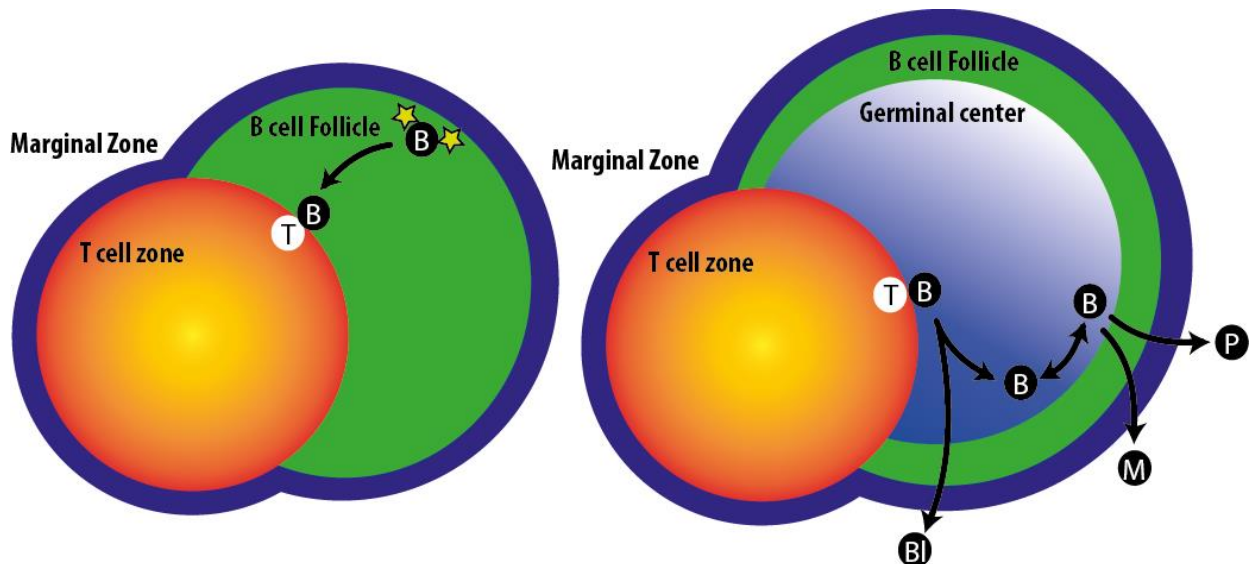


Figura 2: Migración de las células B durante una respuesta inmunitaria. Cuando las células B (B) se encuentran por primera vez con el antígeno (★), migran hacia los bordes de las zonas T y B para recibir señales de supervivencia por parte de las células T (T). Si las reciben, comenzarán a proliferar y a formar plasmablastos (Bl) o centros germinales (azul). Las células B pueden moverse entre las zonas claras y oscuras del centro germinal para llevar a cabo hipermutación somática y conmutación de isotipos. Finalmente, pueden abandonar los centros germinales como células de memoria de alta afinidad (M) o células plasmáticas (P).

Células plasmáticas y células B de memoria

Las células B abandonan los centros germinales como células plasmáticas de alta afinidad y células B de memoria (Figura 3). Las primeras secretan anticuerpos específicos frente a su antígeno durante semanas y migran a la médula ósea, donde pueden residir de forma indefinida, listas para encontrarse con el antígeno y responder muy rápidamente. Las células B de memoria circulan por todo el organismo en busca de los antígenos para los que su BCR tiene alta afinidad, respondiendo también muy rápido e impidiendo la infección. Este es el mecanismo por el que la vacunación funciona. Como tu organismo ha sido expuesto previamente a antígenos, las células del sistema inmunitario pueden responder muy deprisa para eliminarlo en la próxima exposición, lo que impide que enfermes.

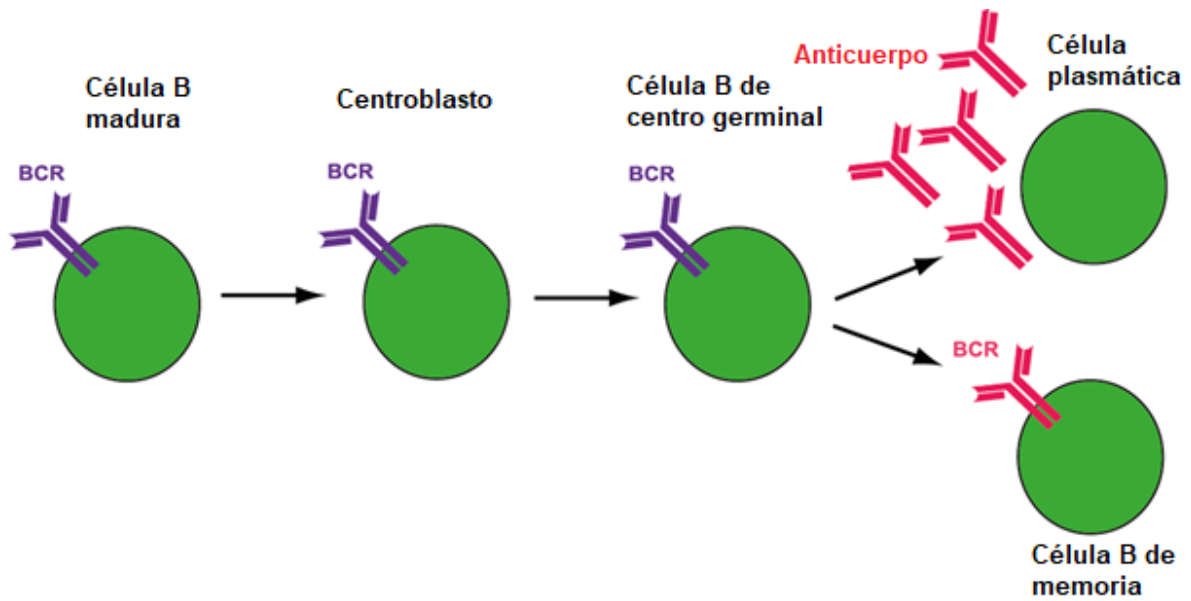


Figura 3: Diferenciación de células B tras activación. Cuando una célula B madura se encuentra con su antígeno, se activa. Esto hace que prolifere y se convierta en un centroblasto, capaz de formar centros germinales. Las células B de los centros germinales llevan a cabo hipermutación somática y conmutación de isotipos. Aparecen así células plasmáticas y de memoria con un receptor de alta afinidad frente al antígeno original. Las células plasmáticas tienen una vida larga y pueden secretar anticuerpos durante semanas después de la infección inicial.