

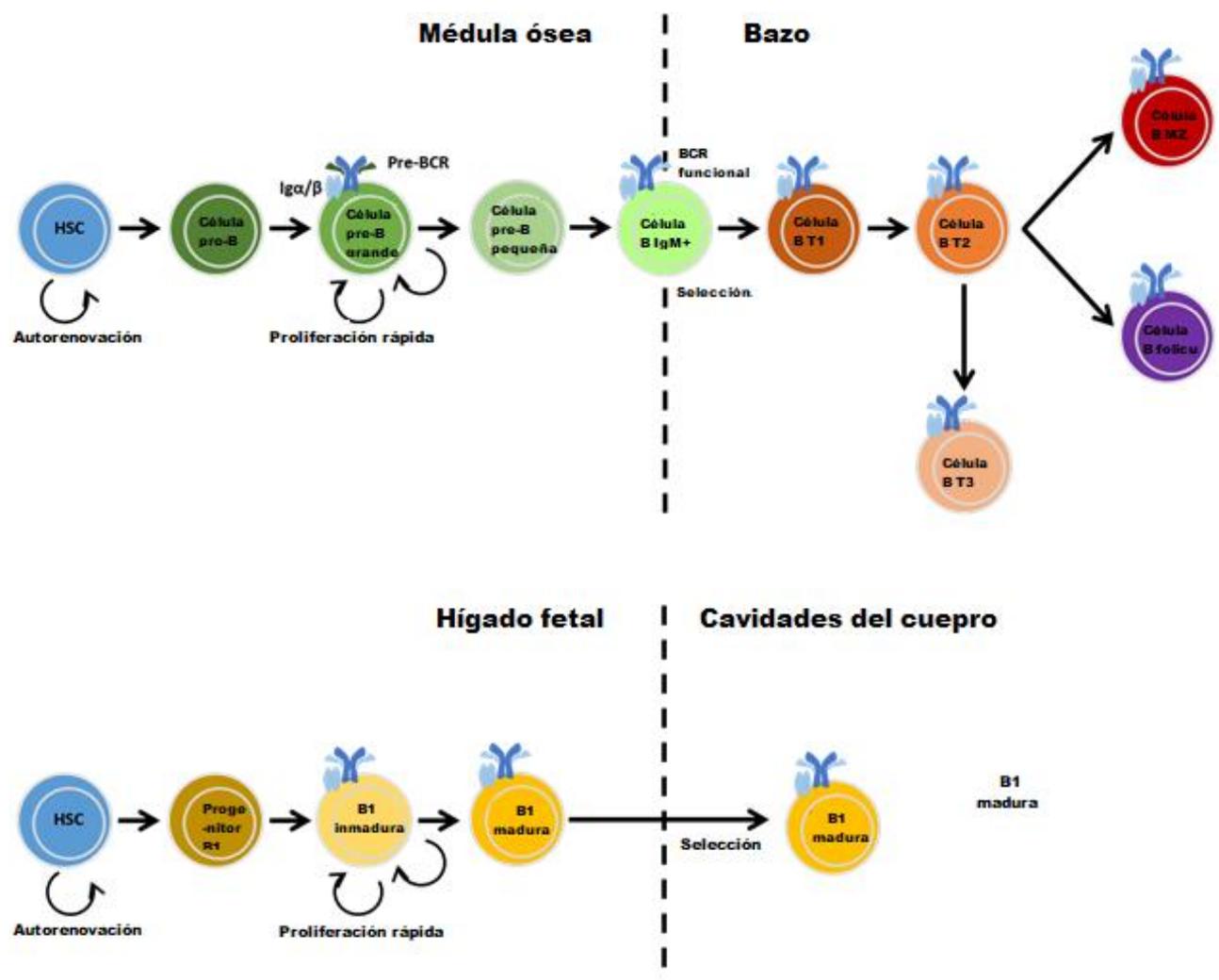
# Células B

Ali Roghanian, Facultad de Medicina de la Universidad de Southampton, Reino Unido; Rebecca Newman, Instituto Francis Crick, Reino Unido

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

Revisión: África González Fernández, CINBIO, Universidad de Vigo, Vigo, España

El desarrollo temprano de las células B, así como el compromiso con la diferenciación del linaje de las células B ocurre a nivel del hígado fetal en la época prenatal, y se traslada a la médula ósea durante el resto de nuestras vidas. Las células B son el centro del sistema inmunitario adaptativo humoral y son responsables de producir inmunoglobulinas (Ig) específicas de antígenos (conocidas como anticuerpos), dirigidas frente a invasores patógenos. La función de las células B fue descubierta en los años 60 por Max Cooper, que demostró que las gallinas, a las cuales se les había extraído la Bolsa de Fabricio (lugar de producción de linfocitos B en aves y de donde proviene la letra "B"), no eran capaces de producir anticuerpos. Hasta el momento se han descrito varias subpoblaciones de células B, cada una con funciones diferentes en las respuestas inmunitarias humorales innatas y adaptativas.



Desarrollo y tipo de células B (Rebecca Newman; adaptado al español por Jesús Gil-Pulido)

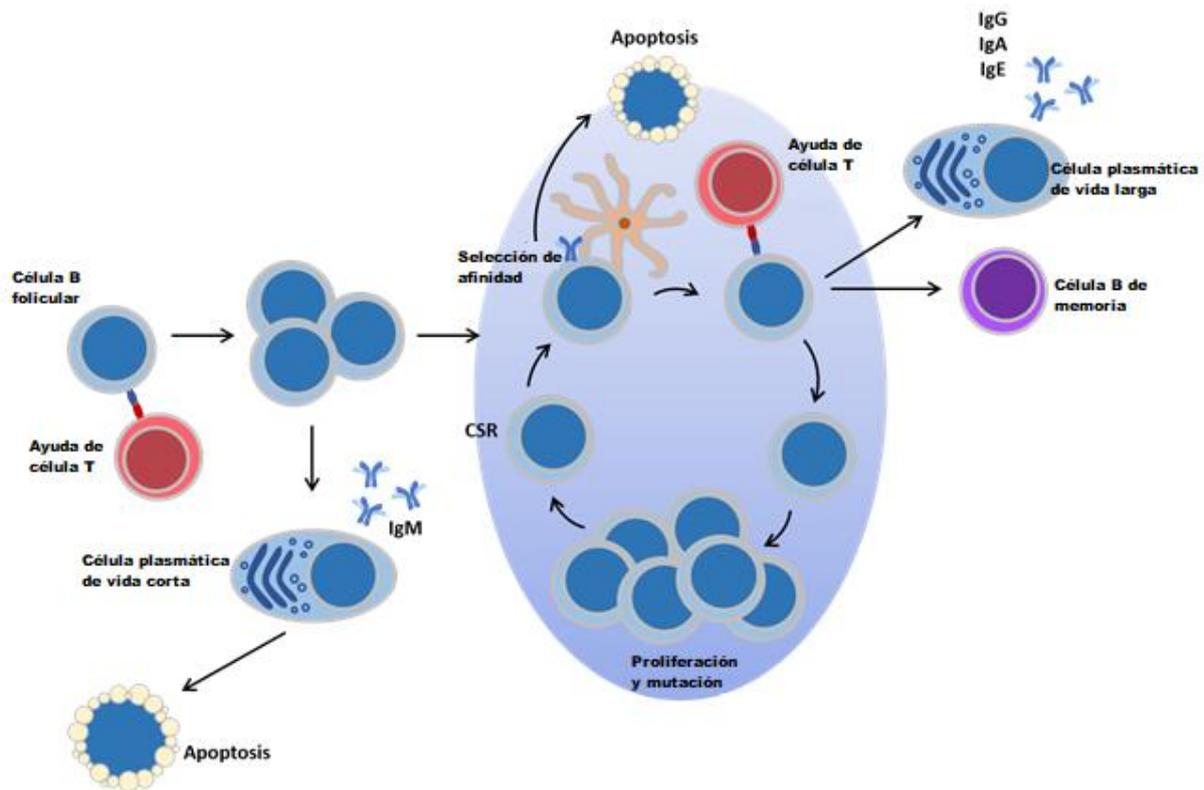
## **Desarrollo de células B**

Las inmunoglobulinas constan de dos cadenas pesadas y ligeras idénticas que se unen por puentes disulfuro. Lo primero que ocurre durante el desarrollo de las células B es el reordenamiento génico de las cadenas pesadas de la Ig, con la recombinación D-J a nivel de progenitores linfoides (CLPs) y células pre-pro B. Tras este primer paso, ocurre la recombinación V-DJ, que dará lugar a una cadena pesada funcional en las células grandes pre-B. Esta cadena pesada recombinada se asocia con la cadena ligera subrogada y el dímero  $Ig\alpha/\beta$  para formar el receptor de célula pre-B (pre-BCR), que se expresa en la superficie. La señalización a través del pre-BRC favorece una intensa proliferación y diferenciación hacia el estado de células pre-B pequeñas. En estado quiescente, estas células llevan a cabo el reordenamiento V-J de la cadena ligera, lo que promueve la producción de un BCR funcional completo con una especificidad única y expresado en forma de IgM en la superficie de las células B inmaduras. Para prevenir autorreactividad, las células B inmaduras que reconocen antígenos capaces de producir entrecruzamiento entre los recién expresados BCRs, son eliminadas por una variedad de mecanismos. Después de producirse en la médula ósea, las células B inmaduras migran al bazo, donde seguirán con el proceso de diferenciación hacia los estados de célula B de transición, conocidos como T1 y T2, antes de diferenciarse en células B maduras foliculares de larga vida (FO) o células B de la zona marginal (MZ). Como vemos, las células B experimentan tanto una fase de selección antígeno-dependiente como antígeno-independiente, un proceso estrechamente regulado por gran variedad de eventos de señalización. Las células B T3 no dan lugar a células B maduras, pero representan un subgrupo de células B anérgicas que han sido apartadas durante el desarrollo.

Además de las células B FO y MZ, existe un tercer grupo de células B maduras llamadas células B1. Éstas se localizan en distintos tejidos, como el bazo, el intestino, la cavidad peritoneal y pleural. Las células B1 tienen un origen hematopoyético distinto en el hígado fetal, y la primera ola de linfopoiesis en el embrión parece estar inclinada al desarrollo de células B1.

## **Respuesta de células B frente al antígeno**

Las células B FO circulan por los órganos linfoides secundarios en busca de sus antígenos. Tras encontrarlos, reciben ayuda de las células T, lo que abre varias posibilidades de desarrollo. Por un lado, pueden iniciar el proceso de diferenciación plasmático, dando lugar a plasmablastos extra foliculares y convertirse en células plasmáticas secretoras de IgM. Estas células no presentan mutaciones somáticas de los genes de Ig y tienen una vida corta, pero son importantes en la respuesta inicial frente al antígeno. La segunda posibilidad de desarrollo es el establecimiento de un centro germinal, una estructura especializada en la que las células B pueden llevar a cabo distintas rondas de proliferación, acompañado de un proceso de maduración de la afinidad, es decir, un proceso iterativo por el que ocurren mutaciones somáticas en los genes de las Ig, y que resultará en la selección de un grupo de células B que pueden unir antígenos con una alta especificidad. Estas células también pueden llevar a cabo conmutación de isotipos. Las células B de memoria y las células plasmáticas con mutaciones somáticas en los genes de Ig y que han sufrido conmutación de isotipos suelen abandonar los centros germinales.



**Tipos de respuestas de células B al antígeno** (Rebecca Newman)

### Células B reguladoras

Las células B juegan un papel importante en la inducción de células T CD4+, no así en las CD8+. La magnitud de la respuesta de células T CD4+ es menor tras la administración de un patógeno en aquellos ratones que son deficientes en, o que no presentan, células B. Pero estos linfocitos también podrían ser capaces de influir negativamente sobre las respuestas inmunitarias de tipo T, lo que ha llevado a pensar en la existencia de células B reguladoras (Breg). Las células B productoras de interleucina-10 con una función supresora se denominan B10. Éstas reducen la severidad de ciertas patologías en modelos animales, como por ejemplo durante la encefalitis autoinmune experimental (EAE), un modelo animal que asemeja la esclerosis múltiple en humanos, donde la secreción de IL-10 permite disminuir la actividad de las células T en el sistema nervioso central. Otras células Breg, con capacidad para secretar factor transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), han sido identificadas en otros modelos animales de autoinmunidad, cáncer o infección, lo que apoya el concepto de la existencia de estas células, que podrían tener un importante papel en el mantenimiento de la tolerancia.