



UNIVERSIDAD DE  
**C** CIENCIAS MEDICAS **S**  
**Cienfuegos**

V Festival de las Ciencias medicas

**TÍTULO: “LA ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS B Y SU  
EVOLUCIÓN CIENTÍFICA”**

**Autores:**

Wendy Silva Soca\*\*

Beatriz Herrera Chaviano\*

Juan Andrés Ramírez Crespo\*

**Tutor:**

Dr. Julio Fernandez Aguilal\*\*\*

\*Estudiantes de tercer año de la Carrera de Medicina

\*\*Estudiante de tercer año de la Carrera de medicina. Alumna ayudante en Hematología.

\*\* Doctor en Medicina. Especialista en Hematología.

**Enero de 2021**

## **“Año 63 de la Revolución”**

### **Resumen:**

Los Linfocitos B son células multifuncionales en el mantenimiento de la inmunidad. El entendimiento actual de la selección clonal, activación, proliferación y deleción de células B encuentra sus inicios en un artículo teórico publicado en la revista Australian Journal of Science, escrito por Sir Frank MacFarlane Burnet en 1957. Para la realización del trabajo se plantearon como objetivos conocer la historia del descubrimiento de la ontogenia, activación, proliferación, diferenciación y especialización de los linfocitos B para llevar a cabo una respuesta inmunitaria y explicar el proceso desde la activación de los linfocitos B hasta su evolución a células de memoria. Se utilizaron 14 bibliografías en formato digital e impreso. Los linfocitos B son uno de los tipos celulares más importantes de la respuesta inmunitaria. El conocimiento de su evolución científica es importante porque sirve como base para las futuras generaciones de inmunólogos, así como basamento científico de sus futuras investigaciones.

**Palabras clave:** Linfocito B, activación, evolución.

## **Índice:**

Introducción-----	1
Objetivos-----	5
Desarrollo-----	6
Conclusiones-----	19
Anexos	

## **Introducción:**

Los Linfocitos B son un tipo celular que cumple múltiples funciones en el mantenimiento de la inmunidad y ante la reexposición de noxas. Los linfocitos B se originan y maduran en medula ósea pero una vez que hayan completado estos cambios se ubican en los ganglios linfáticos, donde se activan en presencia de un agente extraño, con la ayuda de otro tipo celular, los Linfocitos T CD4 + o Linfocitos T helper; aunque bajo ciertas circunstancias pueden hacerlo en ausencia de estos. Las células B durante su maduración expresan diferentes moléculas de superficie que son útiles para su identificación y conocimiento de su capacidad funcional la cual es secretar anticuerpos capaces de unirse a cualquier organismo o molécula que plantee una amenaza para el huésped. Los anticuerpos secretados tienen sitios de unión a antígenos idénticos a los de moléculas receptoras sobre la superficie de células B. Los anticuerpos pertenecen a la clase de proteínas conocidas como inmunoglobulinas, y una vez secretados, pueden proteger de diversas maneras al huésped contra los efectos patogénicos de virus, bacterias o parásitos invasores.<sup>1-4</sup>

El entendimiento actual de la selección clonal, activación, proliferación y deleción de células B encuentra sus inicios en un artículo teórico publicado en la revista Australian Journal of Science, escrito por Sir Frank MacFarlane Burnet en el

transcurso de un solo fin de semana en 1957. En este artículo, fundamentado en investigación previa efectuada por Neils Jerne, David Talmage, Peter Medawar y otros, Burnet expuso la hipótesis de la selección clonal, que proporcionó los fundamentos conceptuales para todo el campo de la inmunología, en otras palabras, dio a generaciones de inmunólogos la base para el pensamiento acerca de la diversidad de receptor de células B, el tráfico de linfocitos y la memoria inmunitaria, todo esto en una época en la que quienes se dedicaban a este campo aún no estaban seguros de las diferencias entre células T y B. En este artículo predijo la vasta gama de especificidades de anticuerpos existentes; cuando en la actualidad es difícil apreciar la presciencia de la sugestión de Burnet de que: “la teoría requiere en alguna etapa en el desarrollo embrionario temprano un proceso genético para el cual no hay precedente disponible. De alguna manera, es necesario imaginar una ‘aleatorización’ de la codificación de la cual depende parte de la especificación de moléculas de gammaglobulina, de modo que después de varias generaciones de células, en células mesenquimales tempranas, hay especificaciones en los genomas para casi cualquier variante que pueda existir como una molécula de gammaglobulina”. Burnet, cuatro años después de la elucidación de la estructura bicatenaria del ADN, postuló que hay segmentos genéticos móviles.<sup>1-7</sup>

En este nuevo artículo Burnet predice la necesidad de delección clonal en el repertorio de linfocitos en desarrollo, a fin de eliminar células B que portan receptores con especificidad para antígenos propios del repertorio de células B primarias.<sup>7,10</sup>

Los dos tipos principales de respuestas de células B son desencadenados por tipos de antígenos estructuralmente distintos. El primer tipo de respuesta se genera en el momento de reconocimiento de antígenos proteínicos, y requiere la participación de células T auxiliares CD4+. Dado que las células T están involucradas, esta clase de respuesta de células B se conoce como respuesta dependiente de T (td), y está mediada por células B B-2 que se unen a antígenos td. Dado que las células B B-2 representan la mayor parte de las células B, se

hará referencia de manera sistemática al subgrupo de células B B-2 simplemente como “células B”, y las otras subclases de células B se distinguirán por sus nombres particulares como células B B-1, de la zona marginal, o B-10. La respuesta dependiente de T requiere dos señales distintas. La primera es generada cuando un antígeno multivalente se une y forma enlaces covalentes con receptores de inmunoglobulina de membrana (mIg). La segunda señal es proporcionada por una célula T activada, que se une a la célula B tanto por medio de su receptor de antígeno como mediante una interacción separada entre CD40 sobre la célula B y CD40L (CD154) sobre la célula TH activada. La célula T unida a continuación suministra citocinas y otras señales a su célula B pareja para completar el proceso de activación.<sup>4,6,8</sup>

El segundo tipo de respuesta se dirige hacia antígenos multivalentes o altamente polimerizados, y no requiere ayuda de células T; este tipo de respuesta se denomina respuesta independiente de T, y los antígenos que desencadenan esas respuestas son antígenos independientes de T (ti). Una clase de antígenos ti (antígenos TI-1) que interactúa con la célula B por medio tanto de mIg como de receptores inmunitarios innatos. Los antígenos TI-1 son mitogénicos (inducen proliferación) para casi todas las células B a concentraciones altas, como resultado de su capacidad para unirse a receptores de reconocimiento de patrones (prr) sobre la superficie de la célula B. Sin embargo, a concentraciones más bajas, sólo activan las células B que se unen a antígeno con sus receptores Ig. La otra clase de antígenos T1, los antígenos T1-2, incluye antígenos altamente repetitivos, como polisacáridos capsulares bacterianos. Estos antígenos no son inherentemente mitogénicos, pero su capacidad para formar enlace covalente con una fracción grande de los receptores Ig sobre la superficie de una célula B les permite suministrar una señal de activación en ausencia de ayuda de células T. Muchos antígenos TI-2 son unidos de manera específica y covalente por el componente del complemento C3d, y ratones con agotamiento de C3d montan respuestas inadecuadas a antígenos T1-2. Casi todas las respuestas independientes de T están mediadas por tipos de células B B-1 y de la zona marginal.<sup>7</sup>

Parte de las células B que han proliferado en respuesta al Ag y a la colaboración de los LTh se diferencia a células plasmáticas. En consecuencia, a las citoquinas liberadas por los LTh (IL2, IL4, IL6) y a los coestimuladores, los Linfocitos B llevan a cabo dos procesos: El cambio de isotipo (clase) de cadena pesada. La maduración de la afinidad.<sup>7-10</sup>

El otro camino que pueden seguir las células B activadas es evolucionar a “células de memoria “. Este tipo celular adquiere la capacidad de sobrevivir largos periodos de tiempo (más de 10 años). Estas células ya han madurado su afinidad y cambiado los isotipos de cadena pesada, pero no secretan Ig, el fin de ellas es crear una “memoria inmunológica” que sea capaz de reconocer más rápido y eficazmente al mismo Ag en una reexposición.<sup>1-14</sup>

### **Problema científico**

¿Cómo se lleva a cabo el proceso de activación de los linfocitos B, teniendo como base su evolución científica?

### **Justificación del estudio**

Este trabajo permitirá al lector comprender el proceso de origen por el que transcurren los linfocitos B, así como su proceso de activación, proliferación, diferenciación y especialización para llevar a cabo una respuesta inmunitaria, dejando una memoria inmunológica para una respuesta más rápida y eficaz en futuras reexposiciones., no sin antes conocer su evolución científica.

**Objetivos:**

1-Describir la ontogenia, activación, proliferación, diferenciación y especialización de los linfocitos B para llevar a cabo una respuesta inmunitaria.

2-Explicar el proceso desde la activación de los linfocitos B hasta su evolución a células efectoras.

## Desarrollo:

Los estudios en la época de la inmunología, como se le conoce en la historia de la inmunología al periodo de 1920-1950, articularon una serie de observaciones que permitieron definir conceptos como especificidad inmunológica, maduración de la afinidad, cambio de isotipo, exclusión alélica, fragmentos variables y constantes de los anticuerpos, así como la introducción de métodos cuantitativos para evaluar la magnitud de una respuesta inmunitaria. Sin embargo, la identidad de las células responsables de la producción de estos anticuerpos se mantuvo en la oscuridad durante casi todo este periodo. La descripción de las células plasmáticas se inició desde la segunda mitad del siglo XIX y quizá la reseña histológica más detallada se la debemos a Santiago Ramón y Cajal, quien en 1890 las encontró en una lesión sifilítica y las denominó células cianófilas (o “corpúsculos de protoplasma basófilo”); pero la asociación de estas células como el origen de los anticuerpos séricos se dio mucho tiempo después. Durante el decenio de 1930 surgieron los primeros indicios de que las células plasmáticas eran las responsables de la producción de los anticuerpos séricos, pero en los decenios de 1940 y 1950 esta asociación quedó demostrada realmente. La siguiente gran aportación se dio gracias al trabajo de Bruce Glick, quien al extirpar quirúrgicamente la bursa de Fabricio consiguió demostrar que la producción de anticuerpos estaba abatida. Este trabajo seminal no se publicó en una revista de difusión amplia, sino en una revista especializada de circulación más restringida: *Poultry Sciences*, en 1956. Max D Cooper, en 1965, recopiló y extendió los resultados de este trabajo en un artículo que describió las funciones de los dos órganos linfoides primarios de las aves: el timo y la bursa de Fabricio. La remoción temprana de la bursa de Fabricio en los pollos genera disminución muy severa en la producción de anticuerpos, sin un efecto aparente en el rechazo de aloinjertos; mientras que la extirpación temprana del timo afecta gravemente la capacidad de rechazar aloinjertos y también a la inmunidad humoral.<sup>1,2,5,6</sup>

Así, éste y muchos otros trabajos demostraron que las células derivadas de la bursa de Fabricio son los precursores de las células plasmáticas productoras de anticuerpos y, por tanto, de la inmunidad humoral. El equivalente de la bursa de Fabricio en los mamíferos estudiados resultó ser la médula ósea, cuyo nombre en inglés es bone marrow, por lo que se asentó la terminología para estos linfocitos, quedando de manera definitiva como linfocito B.<sup>1,2</sup> A lo largo de la historia, el campo de la inmunología del desarrollo de los linfocitos B ha progresado paralelamente, aunque en dirección opuesta al de la biología de las células troncales hematopoyéticas. Mientras que en el primer caso la búsqueda de los progenitores tempranos en la médula ósea evolucionó a partir de los hallazgos funcionales en las células maduras, en el segundo, la identificación de las células seminales determinó el establecimiento de los principios básicos de diferenciación de los sistemas complejos y la construcción de modelos hematopoyéticos jerárquicos basados en estadios críticos de diferenciación, compromiso y maduración de los progenitores y precursores. Así, el conocimiento generado en la interface entre la inmunología y la hematología ha tenido la más notable contribución en la ontogenia de los linfocitos B. En 1965 se reconoció la conspicua población de células B como un linaje hematopoyético linfoide distinto, con un papel central en la respuesta inmunitaria adaptativa y características funcionales únicas, pero no fue hasta 32 años después cuando la clonación del progenitor linfoide común de ratón dio inicio a la elucidación de su origen celular. Los años intermedios fueron clave en la determinación de sus cinéticas de proliferación y el descubrimiento de la composición y mecanismos moleculares de expresión de sus receptores de antígeno (BCR), en tanto que los subsecuentes establecieron que la enzima recombinasa RAG1 marca el inicio del programa de diferenciación linfoide. La recombinación somática, así como las cascadas de señalización implicadas en la activación linfocitaria, fueron piedras angulares para ambas piezas del conocimiento.<sup>2,4,6</sup>

Otro hallazgo importante fue la demostración, por RRA Coombs y Martin Raff y sus grupos, acerca de que los linfocitos B tienen inmunoglobulinas sobre su membrana; estas moléculas no sólo son útiles para identificar a esta población

celular, sino también constituyen el receptor para el antígeno (BCR o receptor de la célula B). Con estos hallazgos se inició formalmente el estudio de la ontogenia de estas células, y se encontraron moléculas de superficie que sirvieron de marcadores para definir estados discretos de diferenciación y diversos estudios funcionales que permitieron comenzar a entender cómo es que los linfocitos B reconocen a los antígenos y cómo son activados por éstos.<sup>1</sup>

El entendimiento actual de la selección clonal, activación, proliferación y deleción de células B encuentra sus inicios en un artículo teórico publicado en la revista *Australian Journal of Science*, escrito por Sir Frank MacFarlane Burnet <sup>(Anexo 1)</sup> en el transcurso de un solo fin de semana en 1957. En este artículo, fundamentado en investigación previa efectuada por Neils Jerne, David Talmage, Peter Medawar y otros, Burnet expuso la hipótesis de la selección clonal, que proporcionó los fundamentos conceptuales para todo el campo de la inmunología. La hipótesis de la selección clonal sugirió por vez primera que la molécula receptora sobre la superficie de linfocitos, y los productos anticuerpo secretados por esa célula tenían especificidades de unión a antígeno idénticas. Además, planteó que la estimulación de una célula B única daría lugar a la generación de una clona de células que tenían la especificidad de receptor idéntica a la de la célula original, y que estas clonas emigrarían hacia los órganos linfoides secundarios y funcionarían dentro de los mismos.<sup>2,4,7,8</sup> Las células hijas dentro de cada clona no sólo serían capaces de secretar grandes cantidades de anticuerpos para neutralizar el agente patógeno, sino que algunas células de la progenie permanecerían viables dentro del organismo y disponibles para neutralizar una infección secundaria por el mismo agente patógeno. En otras palabras, en un artículo brillante el profesor Burnet dio a generaciones de inmunólogos la base para el pensamiento acerca de la diversidad de receptor de células B, el tráfico de linfocitos y la memoria inmunitaria, todo esto en una época en la que quienes se dedicaban a este campo aún no estaban seguros de las diferencias entre células T y B. El artículo de Burnet predijo además la generación de la vasta gama de especificidades de anticuerpos que en la actualidad se sabe que existe. Ahora, en la segunda década del siglo XXI, es difícil incluso empezar a apreciar la

presciencia de la sugestión de Burnet de que “la teoría requiere en alguna etapa en el desarrollo embrionario temprano un proceso genético para el cual no hay precedente disponible. De alguna manera, es necesario imaginar una ‘aleatorización’ de la codificación de la cual depende parte de la especificación de moléculas de gammaglobulina, de modo que después de varias generaciones de células, en células mesenquimales tempranas, hay especificaciones en los genomas para casi cualquier variante que pueda existir como una molécula de gammaglobulina”. Sólo cuatro años después de la elucidación de la estructura bicatenaria del DNA, Burnet estaba postulando que hay segmentos genéticos móviles.<sup>7</sup>

El artículo finaliza con una floritura, en la cual Burnet predijo la necesidad de delección clonal en el repertorio de linfocitos en desarrollo, a fin de eliminar células B que portan receptores con especificidad para antígenos propios. Su formulación de la hipótesis de la selección clonal, junto con el brillante trabajo experimental que realizó con otros sobre la generación de la tolerancia inmunológica, dieron lugar a que se le otorgara el Premio Nobel para Fisiología y Medicina en 1960, junto con Sir Peter Medawar.<sup>3,7,8</sup> Los principios esenciales de la hipótesis de la selección clonal se resumen a continuación <sup>7</sup> (Anexo 2):

Los linfocitos B inmaduros portan receptores de inmunoglobulina (Ig) sobre su superficie celular. Todos los receptores sobre una célula B única tienen especificidad idéntica para antígeno.

En el momento de estimulación con antígeno, la célula B madura migra hacia los órganos linfoides; ahí se replicará. Sus descendientes clonales portarán el mismo receptor que la célula B parental, y secretarán anticuerpos con una especificidad idéntica para antígeno.

Al final de la respuesta inmunitaria, más células B que portan receptores para el antígeno estimulador permanecerán en el huésped que las que estuvieron presentes antes de la exposición a antígeno. Estas células B de memoria a continuación serán capaces de montar una respuesta secundaria aumentada.

Las células B con receptores para antígenos propios son eliminadas durante el desarrollo embrionario.

La aceptación generalizada de la propuesta de Burnet llevó a la pregunta fundamental de cómo se genera la diversidad de los receptores en los linfocitos capaces de reconocer el universo antigénico. La pregunta anterior quedó resuelta molecularmente después del abordaje en 1976 por Susumu Tonegawa: el receptor es ensamblado a través de recombinación somática de segmentos de genes (V, D, J) que se encuentran en la línea germinal. Además, los mecanismos de diversidad de unión, conversión génica e hipermutación somática incrementan sustancialmente la diversidad de los receptores de los linfocitos.<sup>2,3,8</sup>

En 1974, una estudiante mexicana, Érika Rebeca Abney, en el laboratorio del Dr. RME Parkhouse, del National Institute for Medical Research, en Mill Hill, Londres, Inglaterra, describió una de las moléculas más enigmáticas de los linfocitos B: la inmunoglobulina D. Más tarde, Abney, en colaboración con Max D Cooper, describieron que la IgD identifica las etapas terminales del proceso de maduración de los linfocitos B y mostraron que la heterogeneidad en la expresión de los diversos isotipos de inmunoglobulinas acompañan el proceso de diferenciación de las células B.<sup>1</sup>

Por muchos años, los investigadores buscaron la señal biológica que estimula la diferenciación y maduración de linfocitos B a células plasmáticas, productoras de anticuerpos. El rápido progreso de la biología del linfocito B condujo al descubrimiento de dos miembros de la familia del factor de necrosis tumoral: en 1998, Hahne y colaboradores caracterizaron las propiedades estructurales y funcionales de la proteína APRIL (a proliferation-inducing ligand); y en 1999, simultáneamente cuatro grupos de investigadores describieron en la literatura médica el estimulador de linfocitos B, conocido por sus siglas en inglés como BLyS, BAFF, THANK y TALL1. En situaciones normales, el BLyS se expresa en células dendríticas, monocitos y macrófagos, y se fija a tres receptores de la familia TNF sobre la superficie de linfocitos B: BAFF-R, BCMA y TACI. BAFF-R es el principal mediador de los efectos de BLyS para la supervivencia y maduración

de la célula B. APRIL solamente se fija a los receptores BCMA y TACI. Para investigar el papel fisiológico de BLyS se generaron ratones transgénicos que producen cantidades excesivas de proteína BLyS, lo cual provoca hiperplasia severa de linfocitos B en el bazo y ganglios linfáticos, títulos altos de inmunoglobulinas, desarrollo de anticuerpos contra ADN nativo y nefritis que simula lupus y tardíamente síndrome de Sjögren. En ratones deficientes de BLyS pero no de APRIL, el resultado es el bloqueo del desarrollo de células B, la disminución de IgG e IgM y la ausencia de células B maduras. La administración de BLyS y APRIL recombinante induce acumulación de linfocitos B maduros en ratones, hipergammaglobulinemia y aumento de la respuesta inmune humoral.<sup>2,3,4,9</sup>

Experimentalmente se ha corroborado que el receptor de antígeno del linfocito B se expresa como un tipo de receptor en forma monoalélica y es altamente específico en el reconocimiento del antígeno. Más aún, desde 1975 la producción de inmunoglobulinas por líneas celulares inmortalizadas o hibridomas, son una poderosa tecnología basada en la biología de los linfocitos B y es aplicada en la biología experimental, en el quehacer médico como estrategia para el diagnóstico de enfermedades y en el desarrollo de vacunas.<sup>8</sup>

Como ya se ha expuesto, los linfocitos B maduros que responden al antígeno proceden de precursores de la médula ósea antes del estímulo antigénico y pueblan los órganos linfáticos periféricos, que son los lugares donde los linfocitos interactúan con los antígenos extraños.<sup>1,5,6,10,11</sup> Estos antígenos deben ser capturados y transportados a las zonas de linfocitos B de los órganos linfáticos. Los antígenos inician entonces el proceso de activación del linfocito B, trabajando a menudo en concierto con otras señales que se generan durante las respuestas inmunitarias innatas desencadenadas por los microbios durante las infecciones o con adyuvantes en las vacunas.<sup>10-13</sup>

La mayoría de los linfocitos B vírgenes maduros son linfocitos B foliculares que recirculan constantemente en la sangre y migran de un órgano linfático secundario al siguiente en busca del antígeno. Los linfocitos B foliculares entran en los tejidos

linfáticos secundarios y después migran a los folículos, las zonas de linfocitos B de estos tejidos. El desplazamiento hacia los folículos linfáticos está guiado por la quimiocina CXCL13 secretada por las células dendríticas foliculares, el principal tipo de célula estromal del folículo, así como por otras células estromales. La CXCL13 se une al receptor para quimiocinas llamado CXCR5 situado en los linfocitos B vírgenes recirculantes, y atrae a estas células a los folículos.<sup>10</sup>

El antígeno puede llegar a los linfocitos B vírgenes en los órganos linfáticos en diferentes formas y por múltiples vías. Los antígenos que entran atraviesan una barrera epitelial, así como los antígenos que están en la circulación son recogidos y llevados a los folículos mediante varios mecanismos. En cualquier caso, el antígeno que se presenta a los linfocitos B está generalmente en su estructura tridimensional original intacta y no ha sido procesado por las células presentadoras de antígenos. Esta es, por supuesto, una distinción importante entre las formas de los antígenos reconocidas por los linfocitos B y T.<sup>10-14</sup>

Los linfocitos B foliculares vírgenes sobreviven durante períodos limitados hasta que se encuentran con el antígeno, La supervivencia del linfocito B folicular depende de señales del BCR, así como de los impulsos recibidos de una citocina de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) llamado BAFF (factor activador del linfocito B, del inglés B cell-activating factor of the TNF family, también conocido como BLyS, por estimulador del linfocito B, del inglés B lymphocyte stimulator), que proporciona señales de maduración y supervivencia a través del receptor para BAFF. BAFF y un ligando relacionado, APRIL, puede activar otros dos receptores, TACI y BCMA, que participan en estadios posteriores de la activación y diferenciación del linfocito.<sup>9,10</sup> Estas citocinas se producen sobre todo en las células mielocíticas de los folículos linfáticos en la médula ósea.<sup>10</sup>

La activación de los linfocitos B específicos frente al antígeno la inicia la unión del antígeno a moléculas de Ig de membrana, que, en comunión con las proteínas Iga e Ig/3 asociadas, constituyen el complejo receptor para el antígeno de los linfocitos B maduros. El receptor del linfocito B para el antígeno, en primer lugar, la unión del antígeno al receptor envía señales bioquímicas a los linfocitos B que inician el

proceso de activación, o sea, inicia una cascada de fosforilaciones con el fin de activar a factores de transcripción para inducir la expresión de nuevos genes necesarios para la activación del Linfocito B.<sup>10,12</sup> En segundo lugar, el receptor interioriza el antígeno unido en vesículas endosómicas y, si el antígeno es una proteína, se procesa en péptidos que pueden presentarse en la superficie del linfocito B para su reconocimiento por los linfocitos T o cooperadores.<sup>10,12,13</sup>

Aunque el reconocimiento del antígeno puede iniciar respuestas del linfocito B, por sí solo es habitualmente inadecuado para estimular una proliferación y diferenciación significativas del linfocito B. Para inducir respuestas completas, otros estímulos cooperan con la unión del BCR al antígeno, como las proteínas del complemento, los receptores de reconocimiento del patrón y, en el caso de los antígenos proteínicos, los linfocitos T cooperadores.<sup>10,12</sup>

La activación del linfocito B la facilita el correceptor CR2/ CD21 situado en los linfocitos B, que reconoce fragmentos del complemento unidos de forma covalente al antígeno o que forman parte de inmunocomplejos que contienen el antígeno. La activación del complemento suele observarse con los microbios, que activan este sistema sin los anticuerpos por las vías alternativa y de la lectina, y en presencia de anticuerpos por la vía clásica. En todas estas situaciones se generan fragmentos del complemento que se unen a los microbios. Uno de estos fragmentos, llamado C3d, es reconocido por el receptor para el complemento CR2 (también llamado CD21), que aumenta la fuerza de las señales del BCR y así funciona como un correceptor para los linfocitos B. Algunos polisacáridos no microbianos activan también el complemento por las vías alternativa o de la lectina, y esta es una de las razones por las que tales antígenos son capaces de inducir respuestas de anticuerpos sin la ayuda del linfocito T.<sup>10,12</sup>

Los productos microbianos se unen a receptores del tipo Toll situados en los linfocitos B, lo que aumenta la activación del linfocito B. Los linfocitos B humanos expresan varios receptores del tipo Toll (TLR), como el TLR5, que reconoce la flagelina bacteriana; el TLR7 endosómico, que reconoce el ARN uncatenario; y el TLR9, que es específico del ADN sin metilación rico en CpG en los endosomas. Los

linfocitos B murinos (pero no los humanos) también expresan TLR4 en la superficie celular, que reconoce al LPS. Estos receptores de reconocimiento del patrón facilitan señales que potencian o cooperan con las procedentes del receptor del linfocito B durante la activación del linfocito B. Además, la activación de las células mielocíticas a través de receptores de reconocimiento del patrón puede promover la activación del linfocito B indirectamente de dos formas. Las células dendríticas activadas a través del TLR contribuyen significativamente a la activación del linfocito T cooperador que estimula a los linfocitos B en respuestas a los antígenos proteínicos. Las células mielocíticas activadas por el TLR pueden secretar APRIL y BAFF, citocinas que pueden inducir respuestas del linfocito B independientes de T.<sup>10</sup>

Los dos tipos principales de respuestas de células B son desencadenados por tipos de antígenos estructuralmente distintos:

El primer tipo de respuesta se genera en el momento de reconocimiento de antígenos proteínicos, y requiere la participación de células T auxiliares CD4+. Dado que las células T están involucradas, esta clase de respuesta de células B se conoce como respuesta dependiente de T (Td), y está mediada por células B B-2 que se unen a antígenos Td. Dado que las células B B-2 representan la mayor parte de las células B, se hará referencia de manera sistemática al subgrupo de células B B-2 simplemente como “células B”, y las otras subclases de células B se distinguirán por sus nombres particulares como células B B-1, de la zona marginal, o B-10. La respuesta dependiente de T requiere dos señales distintas. La primera es generada cuando un antígeno multivalente se une y forma enlaces covalentes con receptores de inmunoglobulina de membrana (mIg) (Anexo 3- a). La segunda señal es proporcionada por una célula T activada, que se une a la célula B tanto por medio de su receptor de antígeno como mediante una interacción separada entre CD40 sobre la célula B y CD40L (CD154) sobre la célula TH activada. La célula T unida a continuación suministra citocinas y otras señales a su célula B pareja para completar el proceso de activación.<sup>7,10,12</sup>

El segundo tipo de respuesta se dirige hacia antígenos multivalentes o altamente polimerizados, y no requiere ayuda de células T; este tipo de respuesta se denomina respuesta independiente de T, y los antígenos que desencadenan esas respuestas son antígenos independientes de T (Ti). Una clase de antígenos Ti (antígenos TI-1), interactúa con la célula B por medio tanto de mlg como de receptores inmunitarios innatos. Los antígenos TI-1 son mitogénicos (inducen proliferación) para casi todas las células B a concentraciones altas, como resultado de su capacidad para unirse a receptores de reconocimiento de patrones (PRR) sobre la superficie de la célula B. Sin embargo, a concentraciones más bajas, sólo activan las células B que se unen a antígeno con sus receptores Ig (Anexo 3- b). La otra clase de antígenos T1, los antígenos T1-2, incluye antígenos altamente repetitivos, como polisacáridos capsulares bacterianos. Estos antígenos no son inherentemente mitogénicos, pero su capacidad para formar enlace covalente con una fracción grande de los receptores Ig sobre la superficie de una célula B les permite suministrar una señal de activación en ausencia de ayuda de células T. Muchos antígenos TI-2 son unidos de manera específica y covalente por el componente del complemento C3d, y ratones con agotamiento de C3d montan respuestas inadecuadas a antígenos T1-2 (Anexo 3- c). Casi todas las respuestas independientes de T están mediadas por tipos de células B B-1 y de la zona marginal.<sup>7,10,12</sup>

Los Ag proteicos no pueden inducir por si solos la activación de los Linfocitos B, si no que requieren la estimulación de los Linfocitos CD4 + (LTh). Las células B específicas para el Ag, lo unen a su receptor, lo internalizan y lo procesan en vesículas endosómicas. Estas proteínas endocitadas son degradadas por enzimas presentes en los endosomas y lisosomas para generar pequeños péptido (10 a 30 AA) que podrán unirse a las moléculas del MHCII. Estas son sintetizadas en el Retículo endoplasmico rugoso y luego son transportadas al endosoma donde se unen a los péptido. Luego este complejo péptido-MHCII se expresa en la membrana y junto con estos se expresan otras proteínas llamadas "coestimuladores". Finalmente, en la membrana de Linfocito B se encuentran el

péptido unido a la molécula del MHCII y sus coestimuladores, cuyo fin es poder “presentar” el Ag a los LTh. Por esta función a las células B se las incluye dentro del grupo de “células presentadoras de Ag” (APC). Los LTh presentan en su membrana receptores para el MHCII y ligandos para los coestimuladores, que cuando interactúan con estos activan a los LTh. Una vez activados estos secretan citoquinas para estimular la proliferación y diferenciación del Linfocito B. Las citoquinas no son específicas para cada Ag, aunque hayan sido secretadas por la activación de un LTh específico. Las citoquinas desempeñan dos funciones principales: 1) Estimulan la proliferación y diferenciación de los Linfocitos B. 2) Determinan que tipo de Ig se producirá por la activación de las células B.<sup>10,12,14</sup>

Si bien a la mayoría de los Ag a los que nos vemos sometidos son Ag proteicos, existe otro tipo que pueden ser: polisacáridos, glucopeptidos y ácidos nucleicos. Estos Ag no son internalizados, si no que ejercen su acción por señalizaciones intracelulares producidas por el receptor del Linfocito B. Generalmente la respuesta producida por este tipo de Ag, se compone de Ac de escasa afinidad y un repertorio de células de memoria bajo. La importancia práctica de este tipo de reacción, es que muchos Ag de las paredes bacterianas son polisacáridos y este es el mecanismo principal de la activación de los Linfocitos B en la inmunidad frente a las infecciones bacterianas.<sup>7,10,112</sup>

Parte de las células B que han proliferado en respuesta al Ag y a la colaboración de los LTh se diferencia a células plasmáticas. En consecuencia, a las citoquinas liberadas por los LTh (IL2, IL4, IL6) y a los coestimuladores, los Linfocitos B llevan a cabo dos procesos: a) El cambio de isotipo (clase) de cadena pesada. b) La maduración de la afinidad. a). Cambio de isotipo de cadena pesada Hasta el momento mencionamos solo dos tipos de Ig, las IgM e IgD, estas poseen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, el isotipo (clase) de cadena pesada de la IgM es m y de la IgD es d. En este momento el Linfocito solo puede expresar esta Ig, pero como mencionamos antes, poseen los segmentos génicos para todas la Ig (IgA1, IgA2, IgM, IgD, IgE, IgD, IgG1, IgG2, IgG3). Una vez que el Linfocito es activado puede cambiar de isotipo de cadena pesada m o d por cualquier otra (a,

g, e), lo que determinará el tipo de Ig que se producirá. Hay que aclarar dos cosas. Uno, lo que se cambia es el isotipo de la cadena pesada y no el segmento variable, por lo tanto, cambia el tipo de Ig pero no la afinidad. También se debe entender que el tipo de Ig a producir depende de la estimulación del LTh. Básicamente este es un proceso sencillo de reordenamiento de los genes. Si recordamos el complejo VDJ se encuentra en posición 5' respecto al segmento C<sub>m</sub> (C<sub>m</sub> es el segmento que más cerca se encuentra del complejo VDJ, pero en dirección 3' están los otros C<sub>d</sub>, C<sub>a</sub>, C<sub>g</sub>, y C<sub>e</sub>). Lo que ocurre es lo siguiente, el complejo VDJ se combina con otro segmento C y se elimina el ADN intercalado. b) Maduración de la afinidad. Este es un proceso por el cual las Ig aumentan su afinidad por un Ag determinado. Este mecanismo va seguido de la supervivencia de las células B, que pueden hacerlo y las que no sufren apoptosis. Este cambio se produce solo frente a los Ag proteicos. Las recombinaciones somáticas de este fenómeno no se conocen bien aún.<sup>7,10,12</sup>

El otro camino que pueden seguir las células B activadas es evolucionar a “células de memoria “. Este tipo celular adquiere la capacidad de sobrevivir largos periodos de tiempo (más de 10 años). Estas células ya han madurado su afinidad y cambiado los isotipos de cadena pesada, pero no secretan Ig, el fin de ellas es crear una “memoria inmunológica” que sea capaz de reconocer más rápido y eficazmente al mismo Ag en una reexposición.<sup>7,10,12,13</sup>

En el estudio de los linfocitos B se han destacado muchos científicos de diferentes partes del mundo. Cabe destacar el trabajo del biólogo australiano Frank MacFarlane Burnet, pues en su labor con respecto al tema se encuentran los inicios del entendimiento actual de la selección clonal, activación, proliferación y deleción del linfocito B.

La célula B evoluciona en dependencia del antígeno reconocido, de esta manera se elabora una respuesta adecuada para el tratamiento del antígeno, y al final de dicha respuesta inmunológica quedan las células de memoria para en una futura exposición al mismo antígeno, ocurra una respuesta más rápida y eficaz.

El estudio de los linfocitos B como una de las dos principales células de la inmunidad adquirida, es muy importante en el campo de la medicina como ciencia y para la formación del médico general, puesto que el simple hecho de saber la vida y la función de esta célula, da el cimiento necesario para el diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades. Aun así, se hace necesario más descubrimientos acerca de este tema, puesto que el linfocito B puede dar más de sí como objeto de investigación para la ciencia de la inmunología.

## **Conclusiones:**

Los linfocitos B son uno de los tipos celulares más importantes de la respuesta inmunitaria de los mamíferos. Su gran plasticidad funcional, la repercusión pleiotrópica de sus efectos y el establecimiento de sus interacciones con otros tipos celulares posiciona a los linfocitos B como células centrales en la inmunidad.

El conocimiento de su evolución científica es muy importante porque sirve como base para las futuras generaciones de inmunólogos, así como basamento científico de sus futuras investigaciones.

La historia aún no concluye porque sigue el descubrimiento de nuevas funciones, que tendrán que ser incorporadas al cuerpo principal del conocimiento acerca de los mecanismos mediante los cuales funciona la respuesta inmunológica. Así, podemos concluir con una felicitación para los linfocitos B por estos años de dura investigación, y por muchos años más de crecimiento robusto.

## **Bibliografía:**

1. Santos Argumedo L. Diversidad fenotípica y funcional de los linfocitos B. Revista Alergia México [Internet]. 2015 [citado 31 oct 2019]; 62(4): [aprox. 302-311 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4867/486755028009.pdf>
2. Rodríguez-Tafur Dávila J. Historia de la Inmunología[Internet]. enero 2019. SlinderShare: Juan Rodríguez-Tafur Dávila; 2019 [citado 1 nov 2019]. Disponible en: <https://es.slindershare.net/mobile/rodrigueztafur/historia-de-la-inmunologia-51867758>
3. Iglecias Gamarras A, Siachoque H, Pons Estel B, Félix Restrepo J, Gerardo Quintana L, Gómez Gutiérrez A. Historia de la autoinmunidad. Primera Parte: La Inmunología ¿desde dónde y hacia dónde?. Revista Colombiana de reumatología [Internet]. 2009 [citado 1 nov 2019]; 16(1): [aprox. 12-23 p.]. Disponible en: [https://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232009000100002](https://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232009000100002)
4. López Herrera G. Los linfocitos B y las inmunodeficiencias primarias. Revista Alergia México [Internet]. 2016 [citado 1 nov 2019]; 4(1): [aprox. 58-70 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64862>
5. Cabrerizo Granados D, Georgiana Ioja A. TLOs: Cuando el sistema inmune se asienta en el campo de batalla [Internet]. 2015 [citado 31 oct 2019]. Disponible en: <https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqlla/documentos/Numero27/Destac>

ado\_3.pdf

6. Balandrán J C, Pelayo R. Ontogenia de los linfocitos B. Revista Alergia México [Internet]. 2016 [citado 31 oct 2019]; 63(1): [aprox. 71-79 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4867/486755022001.pdf>

7. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. Cap 12: Activación, diferenciación y generación de memoria de células B. En: Kuby Inmunología. 7ma. ed. Editorial: McGraw-Hill Education; 2014 .p. 385-414.

8. Claudio-Piedras F, Lanz-Mendoza H. Evolución y filogenia de los linfocitos B. Revista Alergia México [Internet]. 2016 [citado 31 oct 2019]; 63(2): [aprox. 190-200 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4867/486755023010.pdf>

9. Mercado U. Estimulador de linfocitos B en lupus eritematoso sistémico. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2012 [citado 31 oct 2019]; 50(4): [aprox. 349-350 p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745496001.pdf>

10. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Cap 12: Activación del linfocito B y producción de anticuerpos. En: Inmunología celular y molecular. 8va. ed. Editorial: Elsevier Inc; 2015.p. 239-264.

11. Surco Luna V J. Inmunidad Humoral. Revista de Actualización Clínica [Internet]. 2011 [citado 30 oct 2019]; 13(1): [aprox. 654-657 p.]. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v13/v13\\_a05.pdf](http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v13/v13_a05.pdf)

12. Aquino Esperanza J A, Luponio A, Aguirre Ojea, Brandan N. Linfocitos B[Tesis]. Corrientes, Argentina: UNNE, Facultad de medicina; 2017. Disponible en: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/linfocitos%20b.pdf>

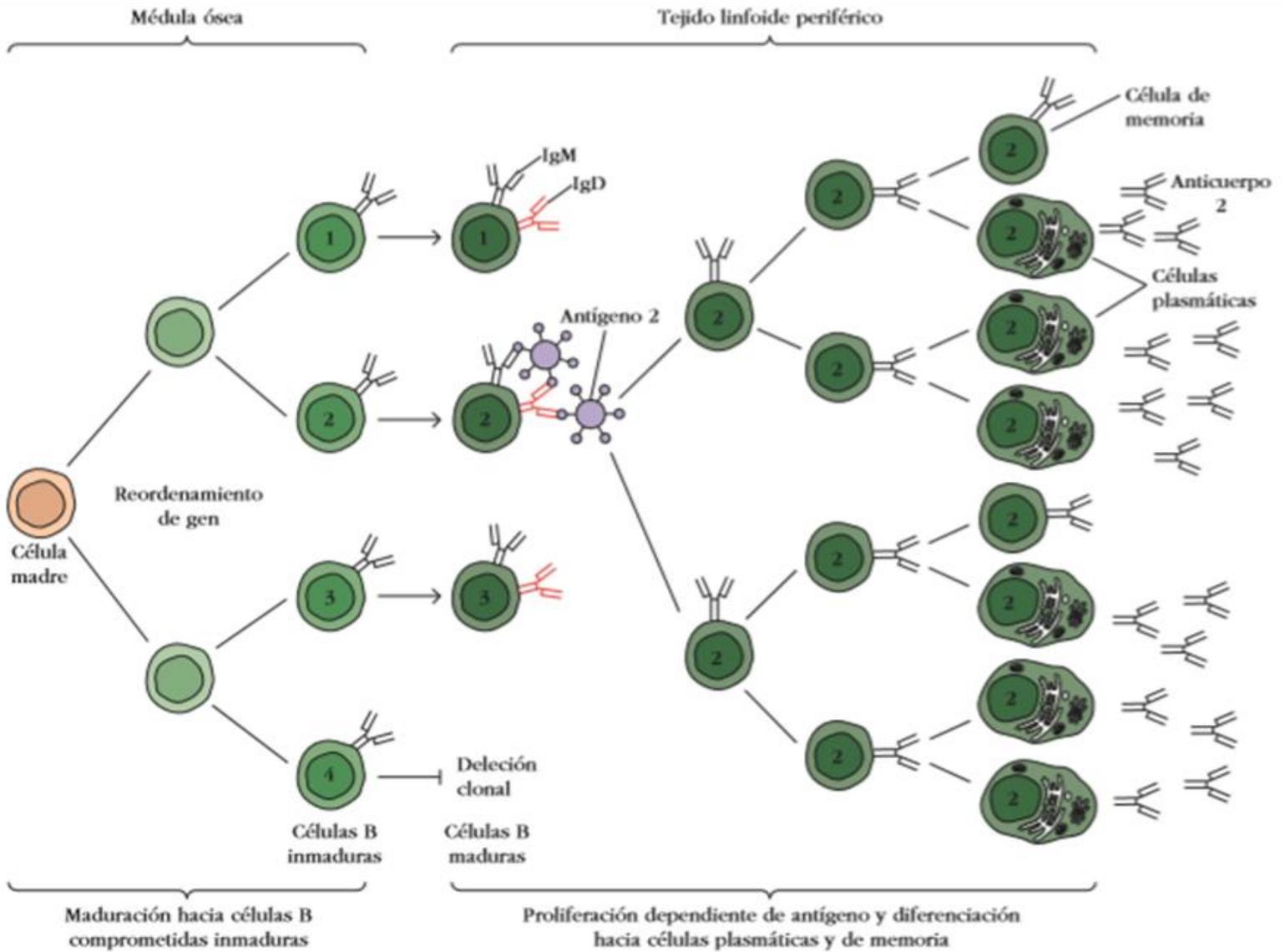
13. Sánchez M L. Activación y cascada de señalización de los linfocitos B. Revista de la Asociación Bioquímica Argentina [Internet]. 2016 [citado 31 oct 2019]; 80(2): [aprox. 34-44p.]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/17796>

14. Alonso Castillo A, Cantera Ocegüera D, Hernández Hernández V, Seiglie Díaz F. Síndrome de activación macrofágica: simulación de una sepsis generalizada[Tesis]. La Habana, Cuba: Hospital Pediátrico Universitario "William Soler"; 2014. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v81n4/ped08409.pdf>>

**Anexo 1:** Sir MacFarlane Burnet, 1899-1985.

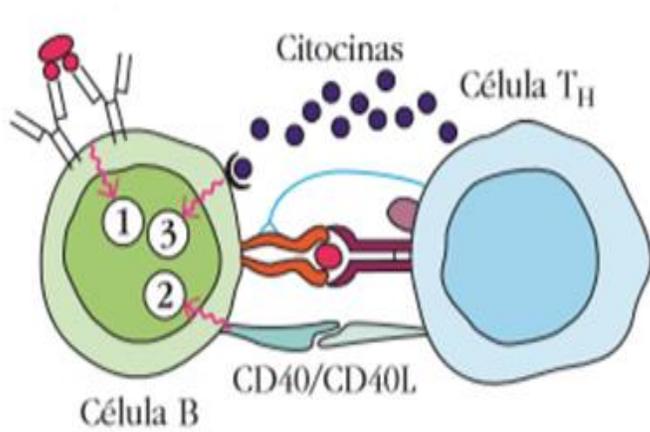


## Anexo 2: Maduración y selección clonal de linfocitos B.

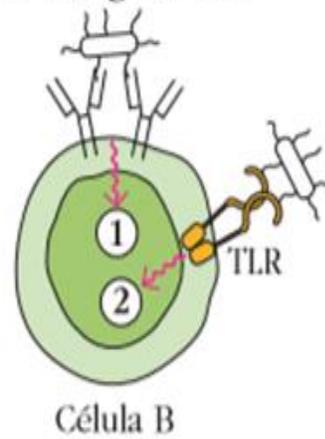


**Anexo 3:** Diferentes tipos de antígenos emiten señales por medio de unidades de citosinas diferentes.

a) Antígeno TD



b) Antígeno TI-1



c) Antígeno TI-2

