

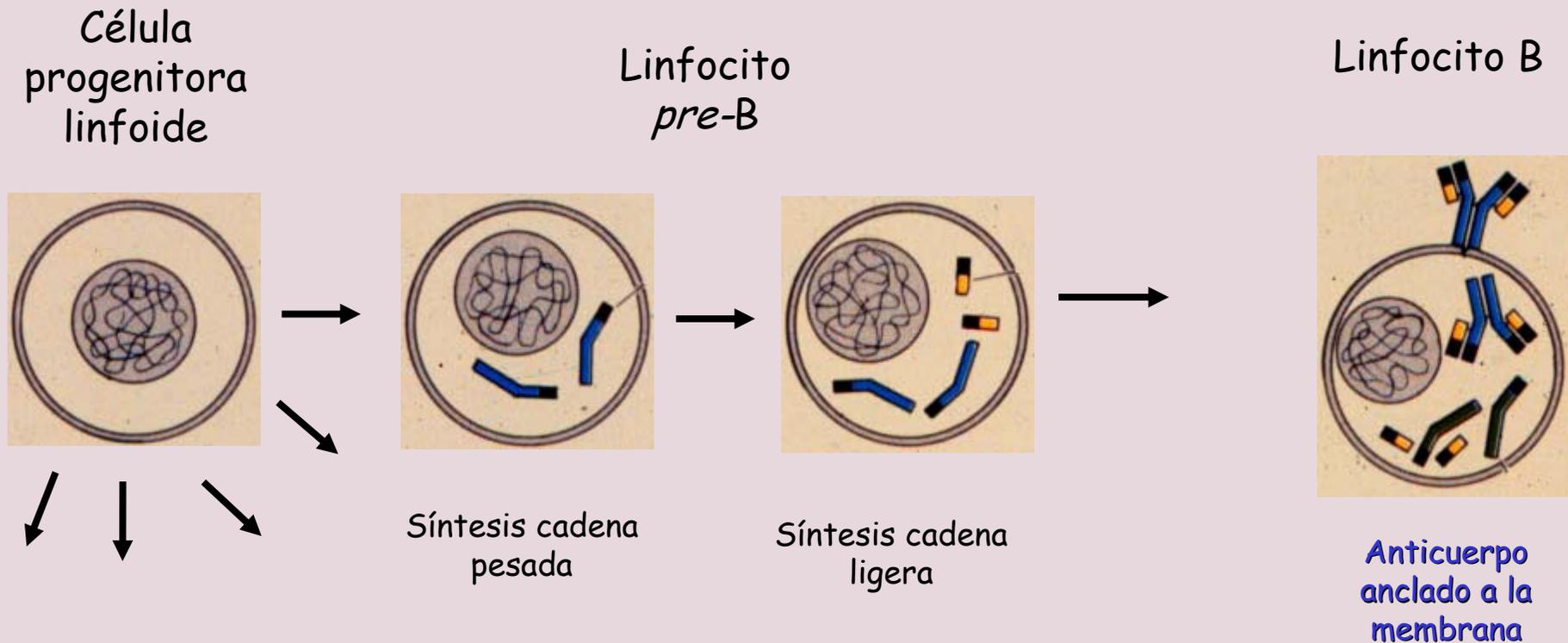
Bioquímica inmunológica

4. Selección clonal. Cambio de clase

¿Por qué la respuesta inmunitaria va dirigida solo contra el antígeno con el que hemos entrado en contacto?

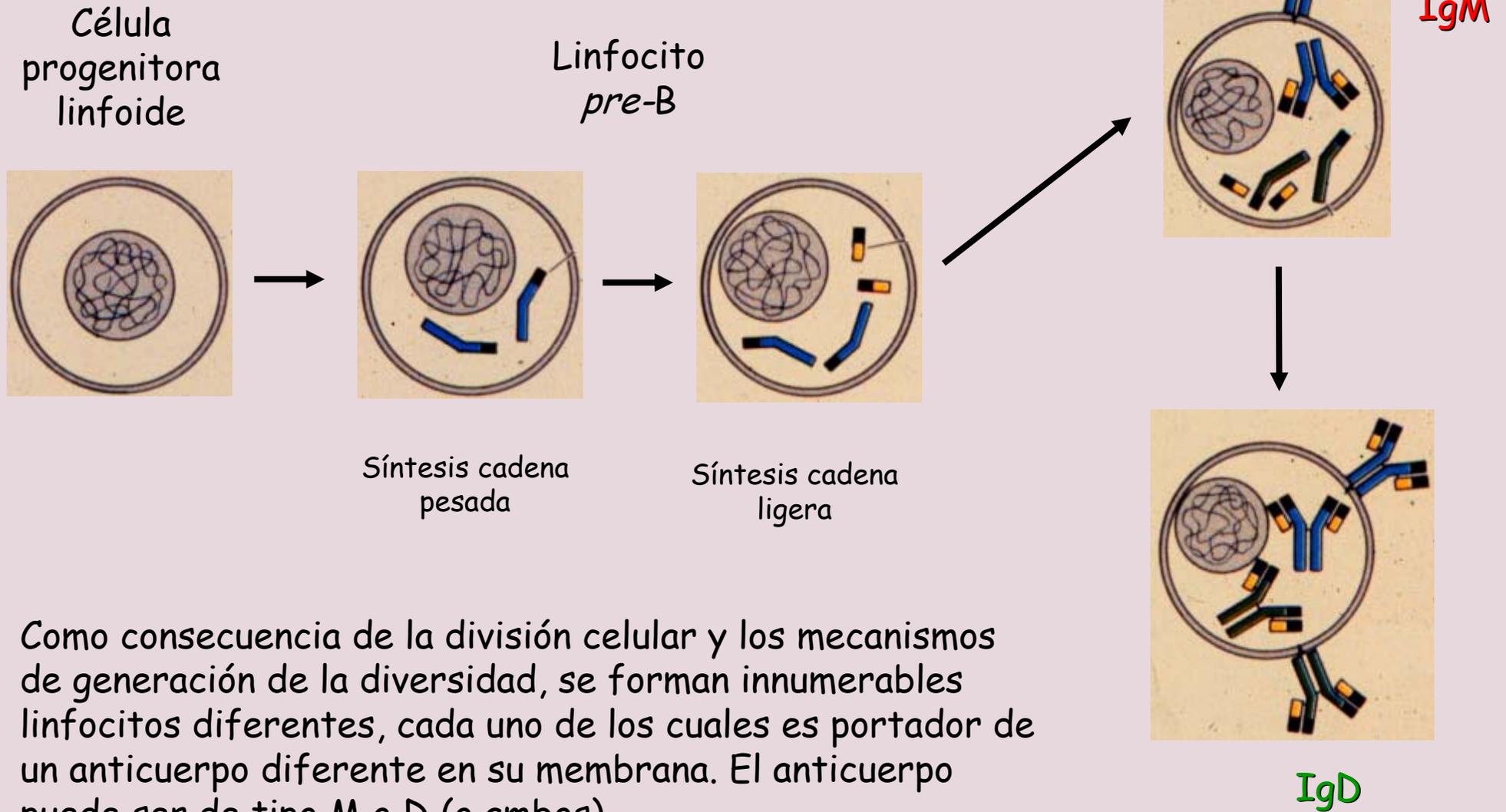
- **Conocido el mecanismo de generación de la variabilidad de las inmunoglobulinas es posible comprender que con un limitado número de genes se puedan generar Ig muy diversas, capaces de interaccionar eficazmente con un antígeno por singular y extraño que este sea.**
- **Sin embargo, por qué cuando administramos un determinado antígeno la respuesta inmunitaria humoral, si se produce, se dirige solo hacia la producción de las inmunoglobulinas que reconocen a ese antígeno?. Es decir, no es que se produzcan muchas contra todos los posibles antígenos, sino solo contra aquel con el que hemos entrado en contacto...!**

Los linfocitos B expresan anticuerpos asociados a la membrana



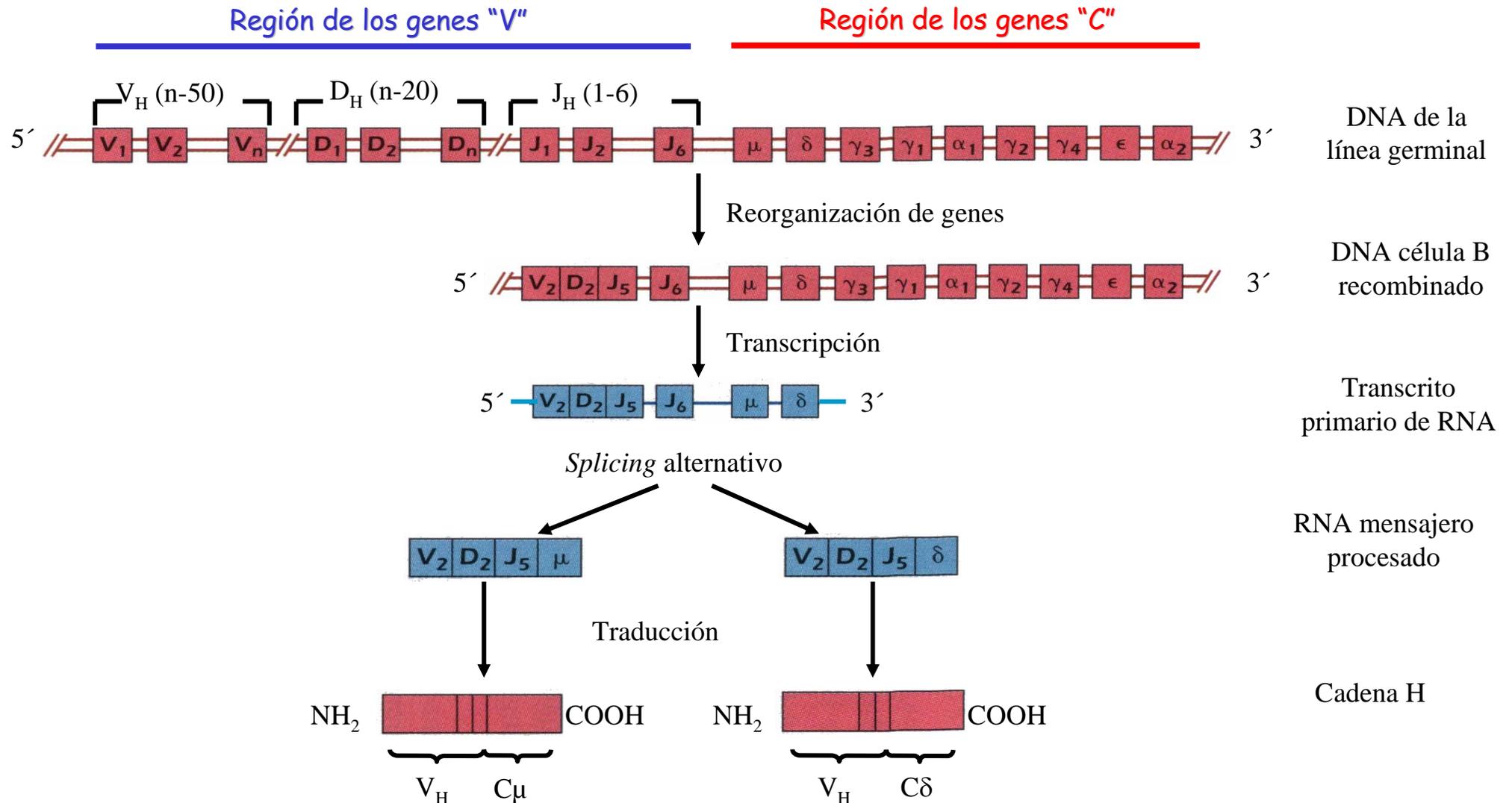
- Las células progenitoras linfoides dan origen a un elevado número de células hijas (linfocitos *pre-B*, cada una de las cuales expresa una combinación diferente de genes que codifica por la región variable de las inmunoglobulinas.
- Esa inmunoglobulina singular se expresa en la membrana de los linfocitos B

Los linfocitos B expresan IgM o IgD asociada a la membrana

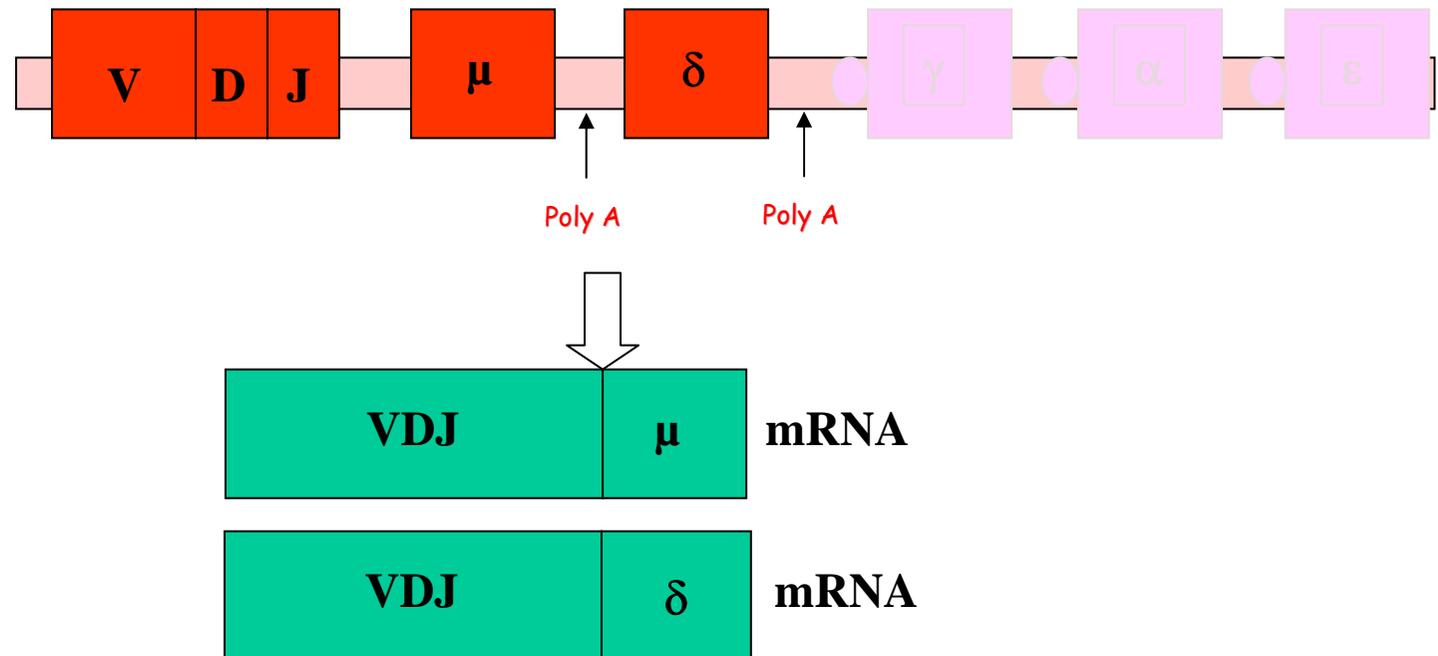
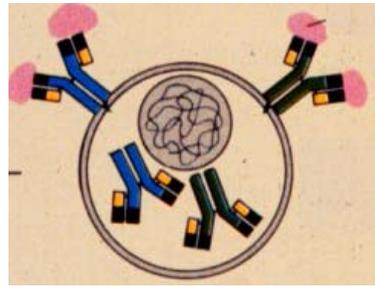


Como consecuencia de la división celular y los mecanismos de generación de la diversidad, se forman innumerables linfocitos diferentes, cada uno de los cuales es portador de un anticuerpo diferente en su membrana. El anticuerpo puede ser de tipo M o D (o ambos)

Los linfocitos B expresan inicialmente un anticuerpo (IgM o IgD) en su membrana, dependiendo de cómo se procese el mensajero

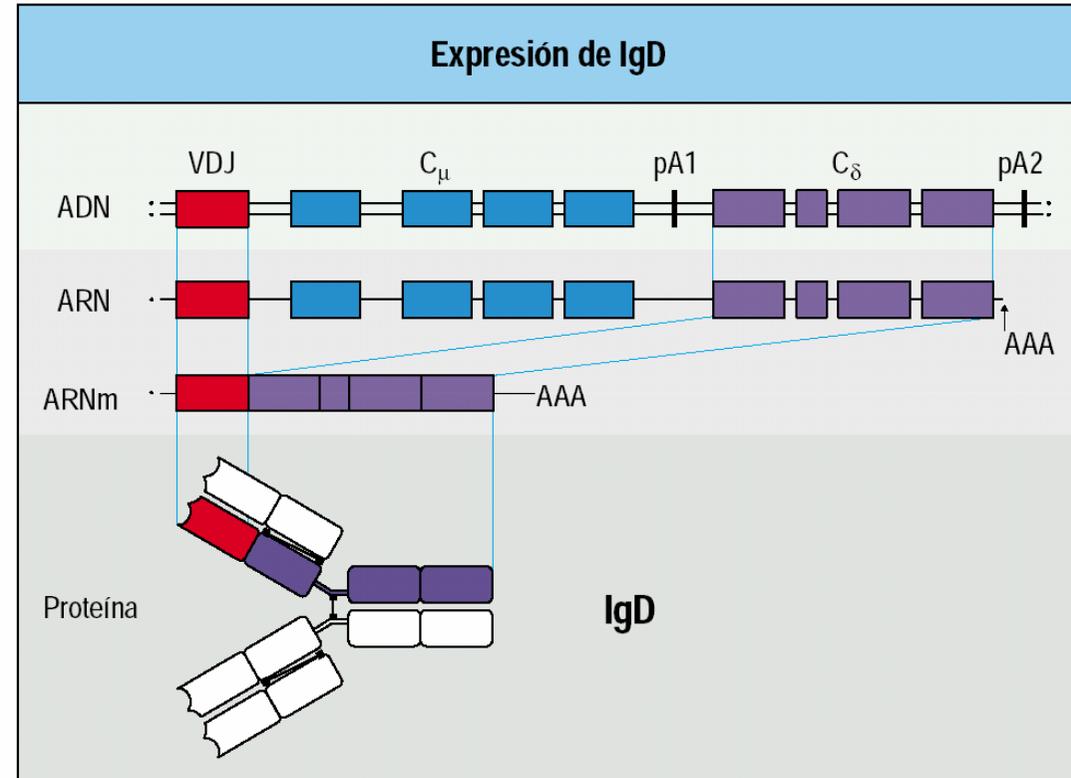
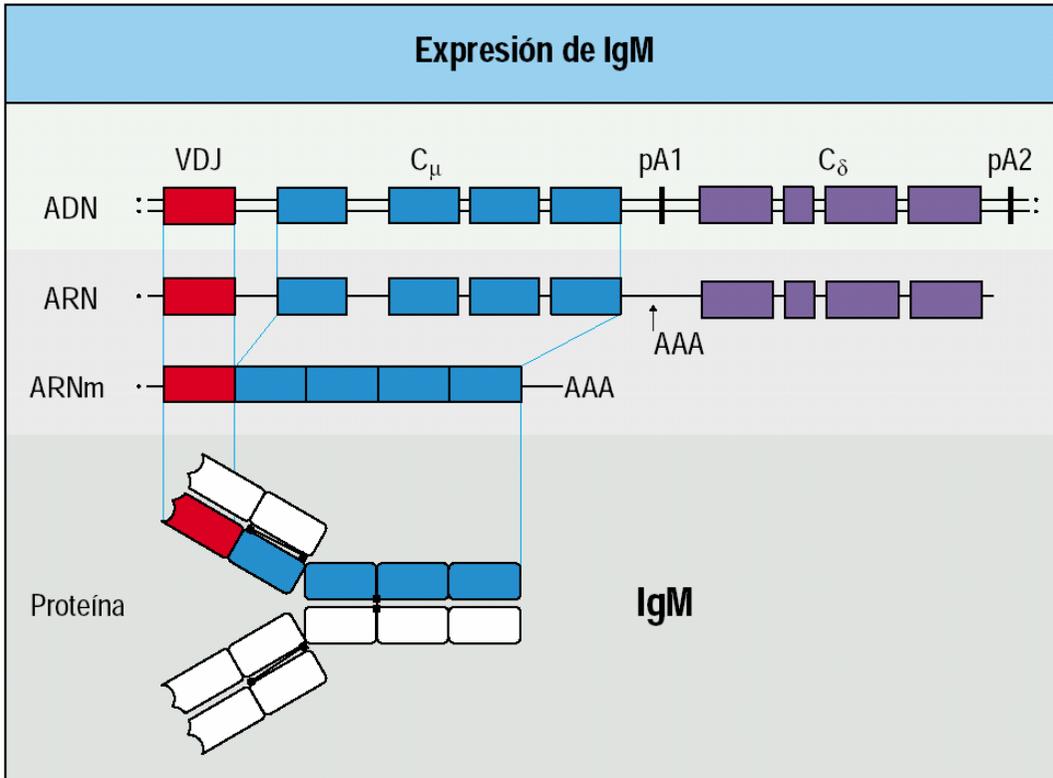
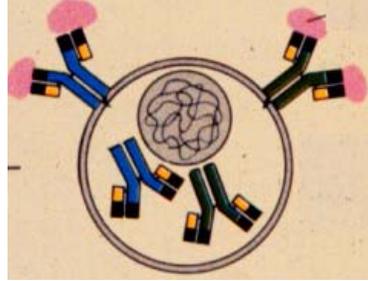


La expresión de una u otra inmunoglobulina es consecuencia de un splicing alternativo

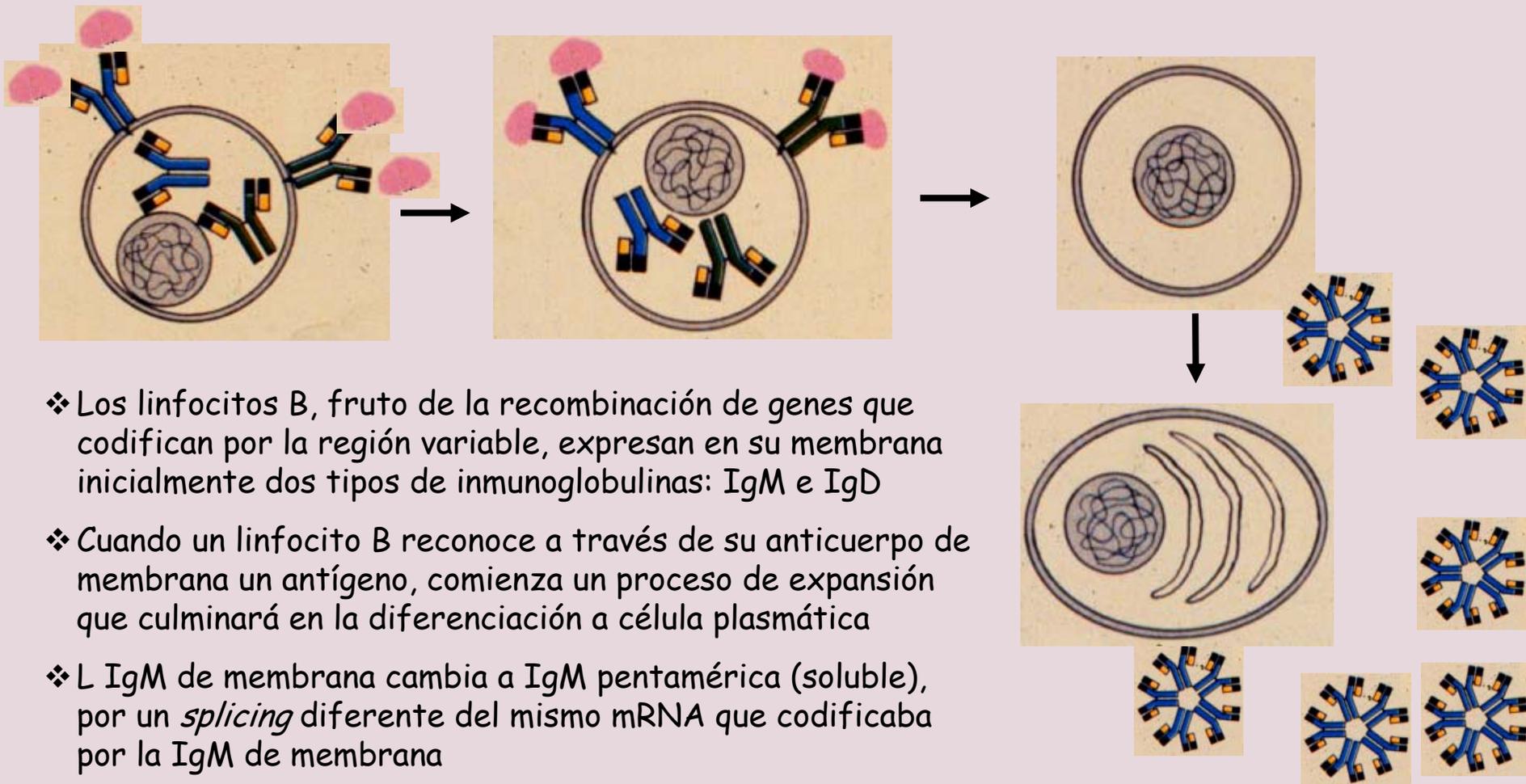


La región variable, que es la que reconoce al antígeno, es la misma en ambos tipos de inmunoglobulinas expresadas en la membrana de los linfocitos B. Cuando se transcribe el correspondiente mRNA, la región constante transcrita puede terminar en cualquiera de los dos sitios de poli-adenilación, dando origen a cualquiera de los dos tipos de inmunoglobulinas de membrana IgM o IgD.

Ambos tipos de inmunoglobulinas asociada a la membrana de los linfocitos B poseen la misma región variable



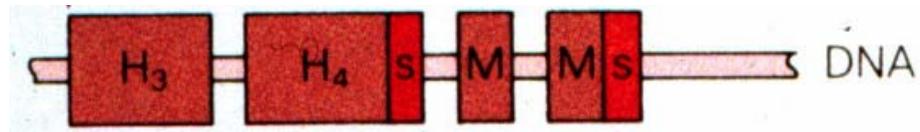
Tras el reconocimiento del antígeno por el linfocito B, se produce una estimulación, proliferación y diferenciación a célula plasmática productora de Ig solubles



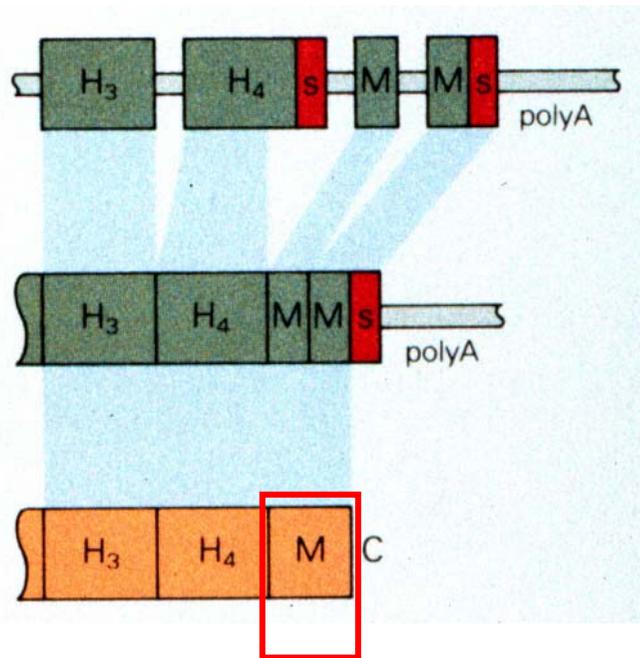
- ❖ Los linfocitos B, fruto de la recombinación de genes que codifican por la región variable, expresan en su membrana inicialmente dos tipos de inmunoglobulinas: IgM e IgD
- ❖ Cuando un linfocito B reconoce a través de su anticuerpo de membrana un antígeno, comienza un proceso de expansión que culminará en la diferenciación a célula plasmática
- ❖ L IgM de membrana cambia a IgM pentamérica (soluble), por un *splicing* diferente del mismo mRNA que codificaba por la IgM de membrana

Cambio de expresión de IgM de membrana a IgM soluble

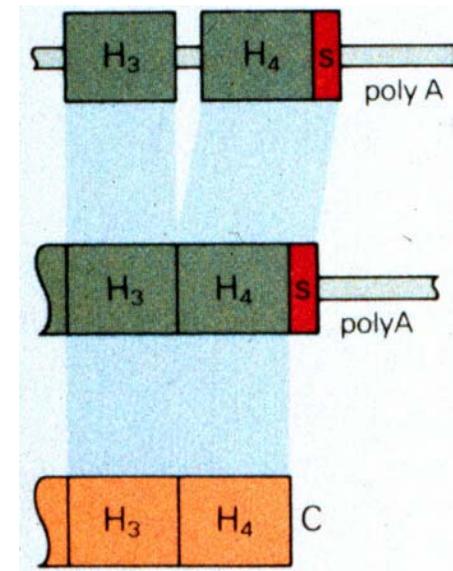
La región constante de la IgM puede ser procesada de manera diferente...



Splicing diferencial



Fragmento que queda inserto en la membrana del linfocito: la IgM será de membrana



La ausencia de dicho péptido da origen a IgM soluble

- ¿cómo es posible que cuando se inmuniza con un determinado antígeno, si hay respuesta inmune, ésta vaya dirigida contra ese antígeno y no contra cualquier otro?
- El resultado de la estimulación inmunitaria no es la producción de un ingente número de inmunoglobulinas dirigidas contra múltiples potenciales antígenos, sino solo contra el antígeno con el que hemos inmunizado
- ¿Cómo sabe el sistema inmune el tipo de inmunoglobulina que debe producir

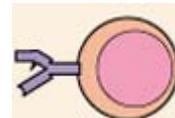
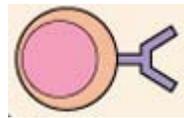
Experimento ilustrativo: La incubación de linfocitos de un voluntario con un antígeno que hemos sintetizado radioactivo, con el que nunca antes el organismo había tenido contacto, seguido de lavado de la muestra y autorradiografía, revela la existencia de linfocitos fuertemente radioactivos que son los que por *casualidad* son capaces de reconocer a dicho antígeno



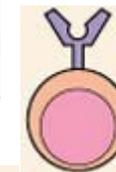
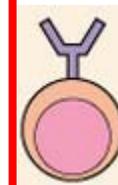
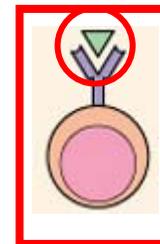
Antígeno radioactivo con el que el individuo nunca había estado en contacto



Linfocitos de la sangre de un voluntario, son incubados con el antígeno radioactivo



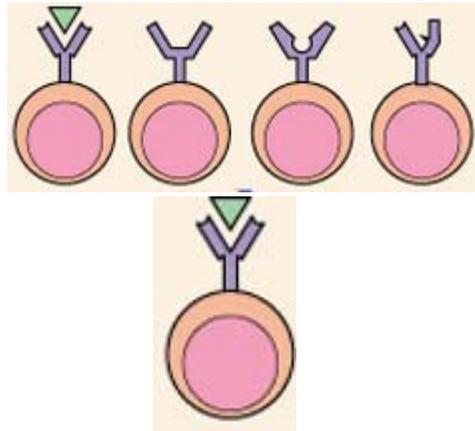
Tras lavar exhaustivamente, se prepara una extensión, se fija y se recubre de emulsión fotográfica: algún linfocito aparece con marcas de radioactividad



La gran capacidad de generación de variabilidad hace que exista siempre un linfocito que es portador de una inmunoglobulina que, *por casualidad* es capaz de reconocer a un antígeno determinado, por extraño y singular que éste sea...

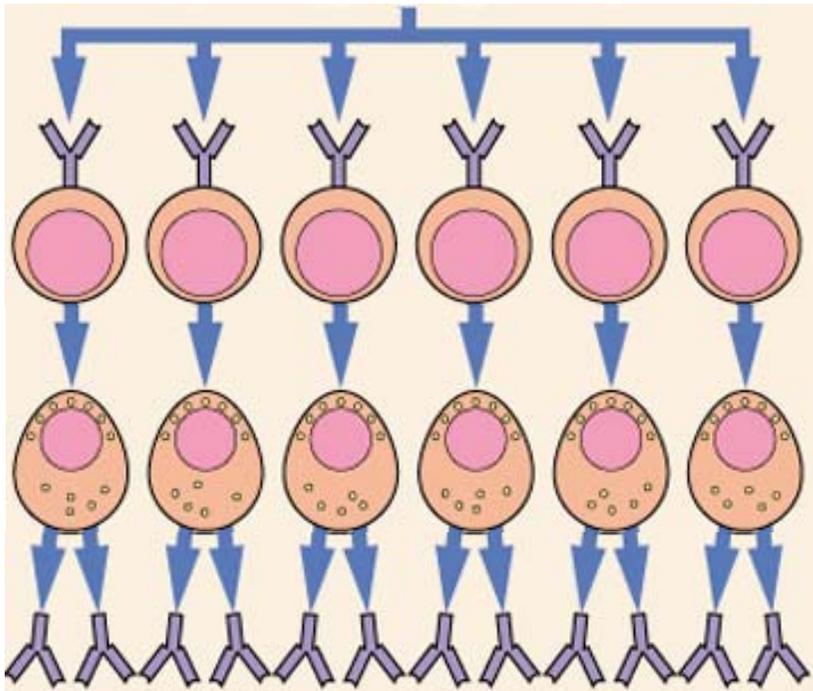


Teoría de la expansión clonal (*Burnett*)



Cuando el organismo entra en contacto con un antígeno, cabe la posibilidad exista un linfocito B circulante capaz de reconocerlo

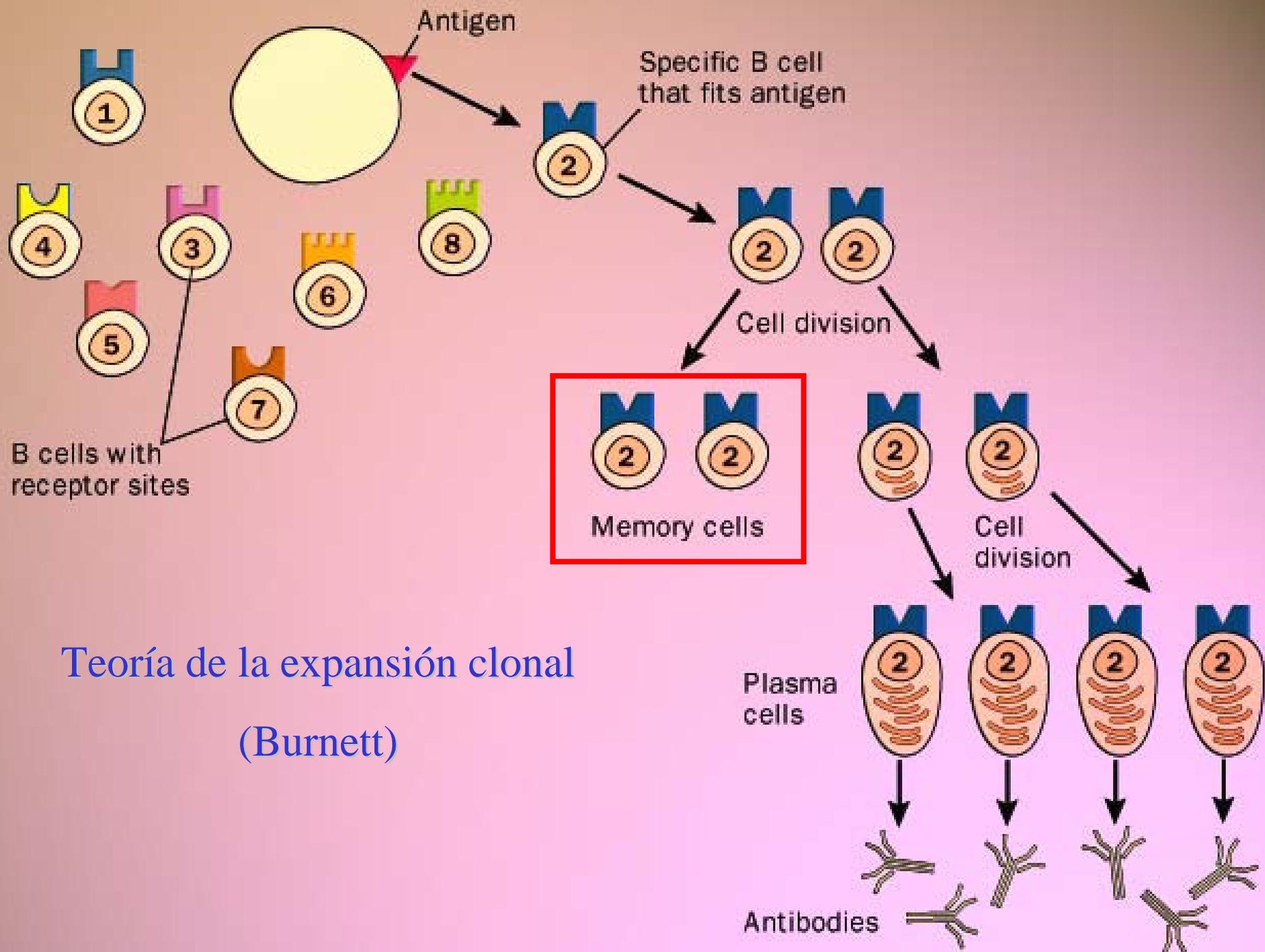
El antígeno es reconocido por la inmunoglobulina de membrana del linfocito B



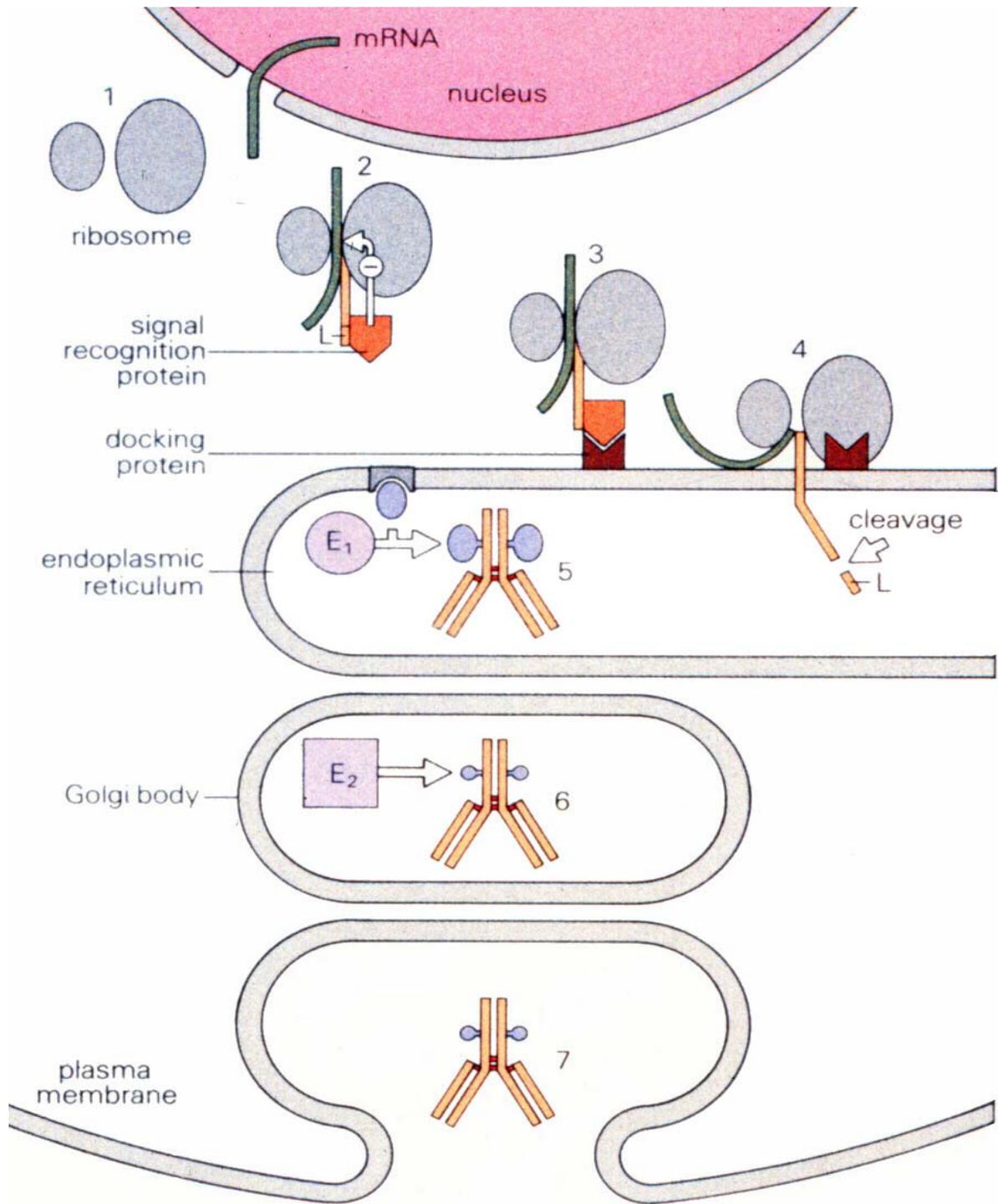
Activación y proliferación de dicho linfocito:
Expansión clonal

Diferenciación a célula plasmática

Producción de anticuerpos, cuya región variable es igual a la del linfocito B que les dio origen



Teoría de la expansión clonal
(Burnett)

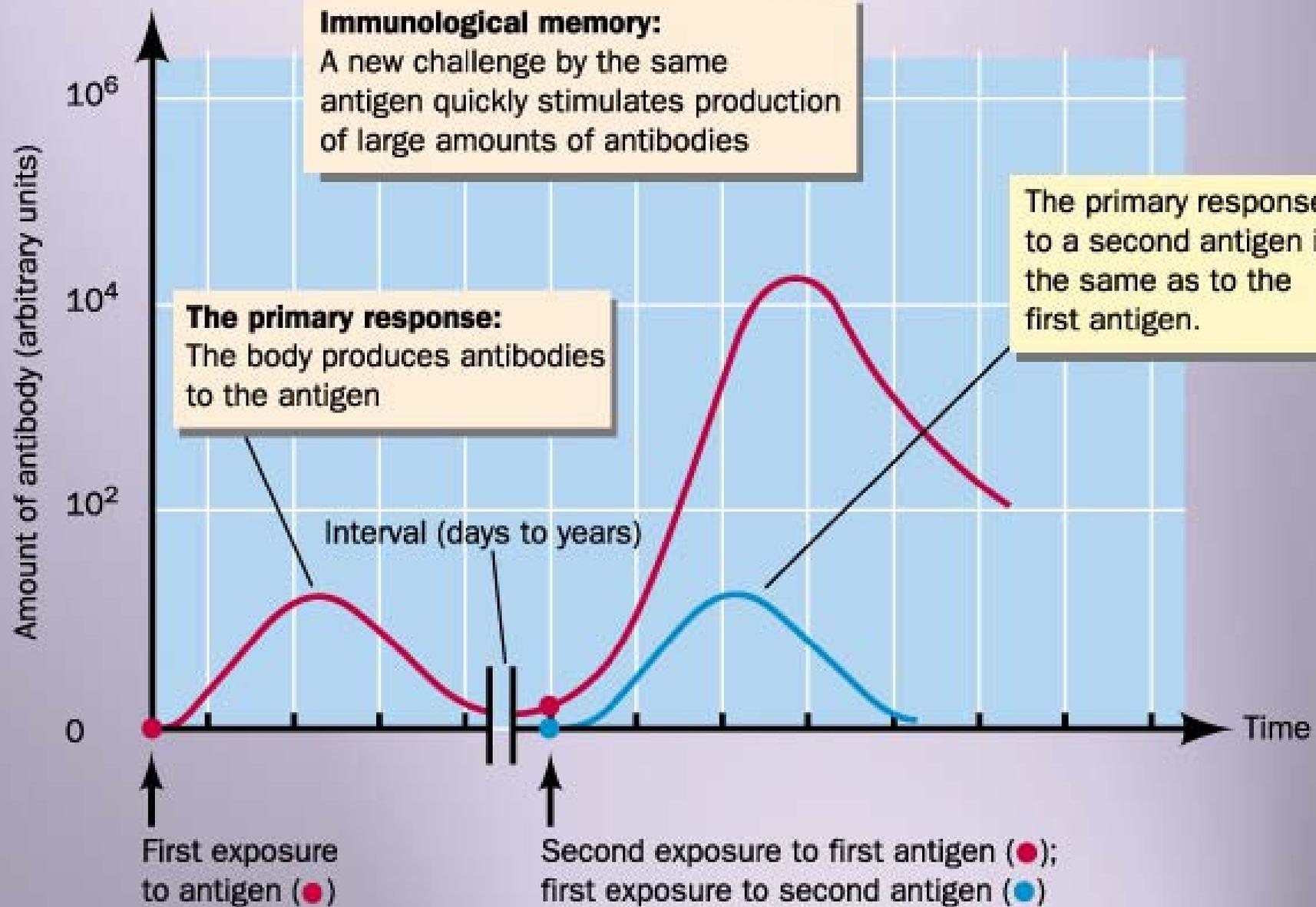


La síntesis de las inmunoglobulinas por las células plasmáticas

Tiene lugar como ocurre con todas aquellas proteínas destinadas a ser exportadas. Cada cadena es sintetizada por separado. Existe un péptido señal que las dirige hacia la luz del RER, allí pierden el péptido señal, son glicosiladas y finalmente se asocian ambas cadenas. La inmunoglobulina completa es exportada al exterior de la célula

Respuesta primaria y secundaria a un antígeno

1. La *respuesta primaria* es la que se produce cuando entramos en contacto con el antígeno por primera vez
2. Dependiendo haya o no en ese momento linfocitos circulantes que reconozcan al antígeno, se iniciará una respuesta que lleva semanas en hacerse evidente; puede incluso no haya respuesta
3. Durante la respuesta primaria, un cierto número de linfocitos no completa su total diferenciación a célula plasmática, y queda como *células de memoria*
4. Ello explica que la respuesta secundaria sea **más rápida, más intensa y más duradera** que la respuesta primaria.
5. La administración de un segundo antígeno, no influye en su respuesta primaria

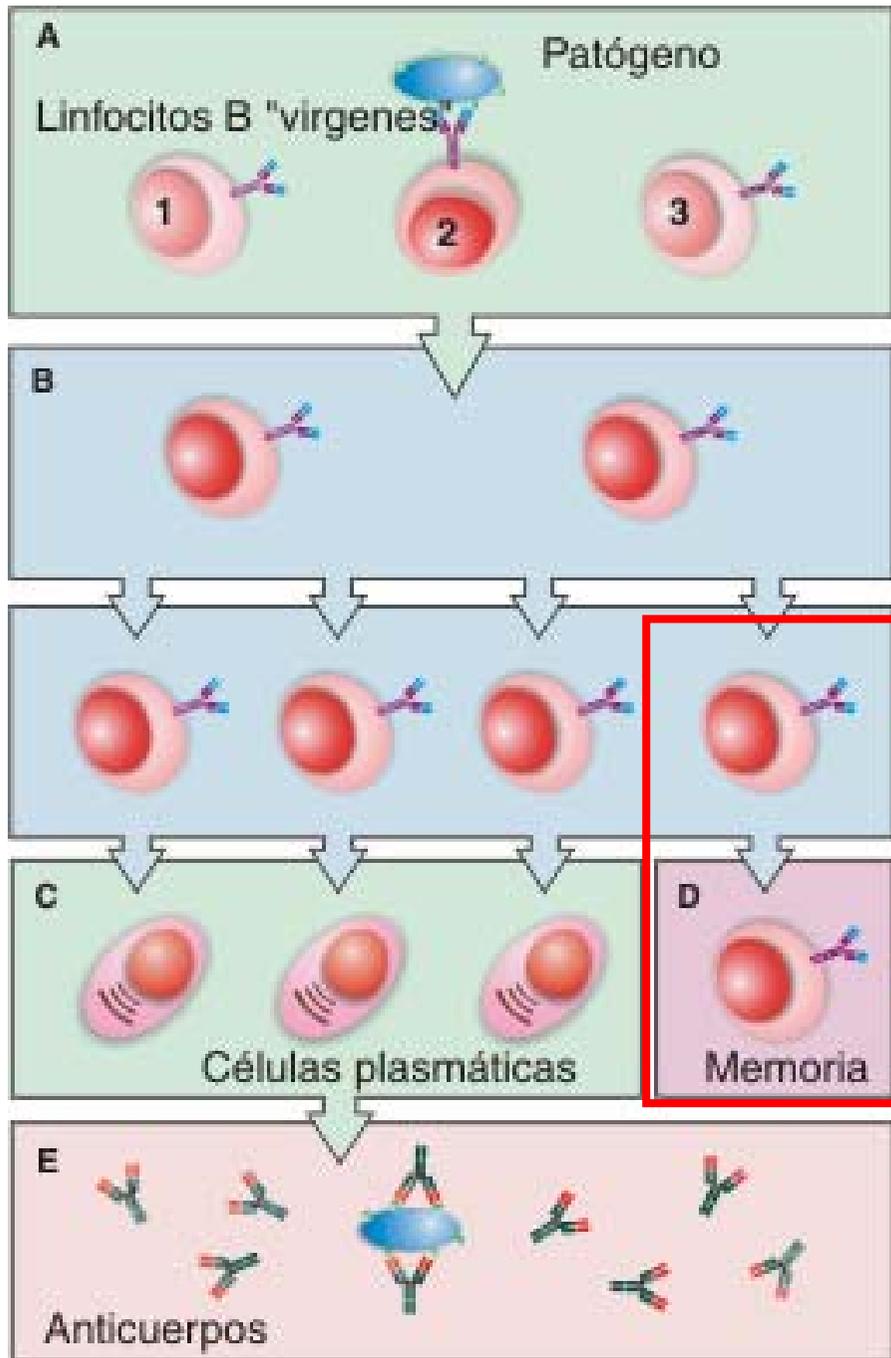


El fenómeno de la memoria inmunológica

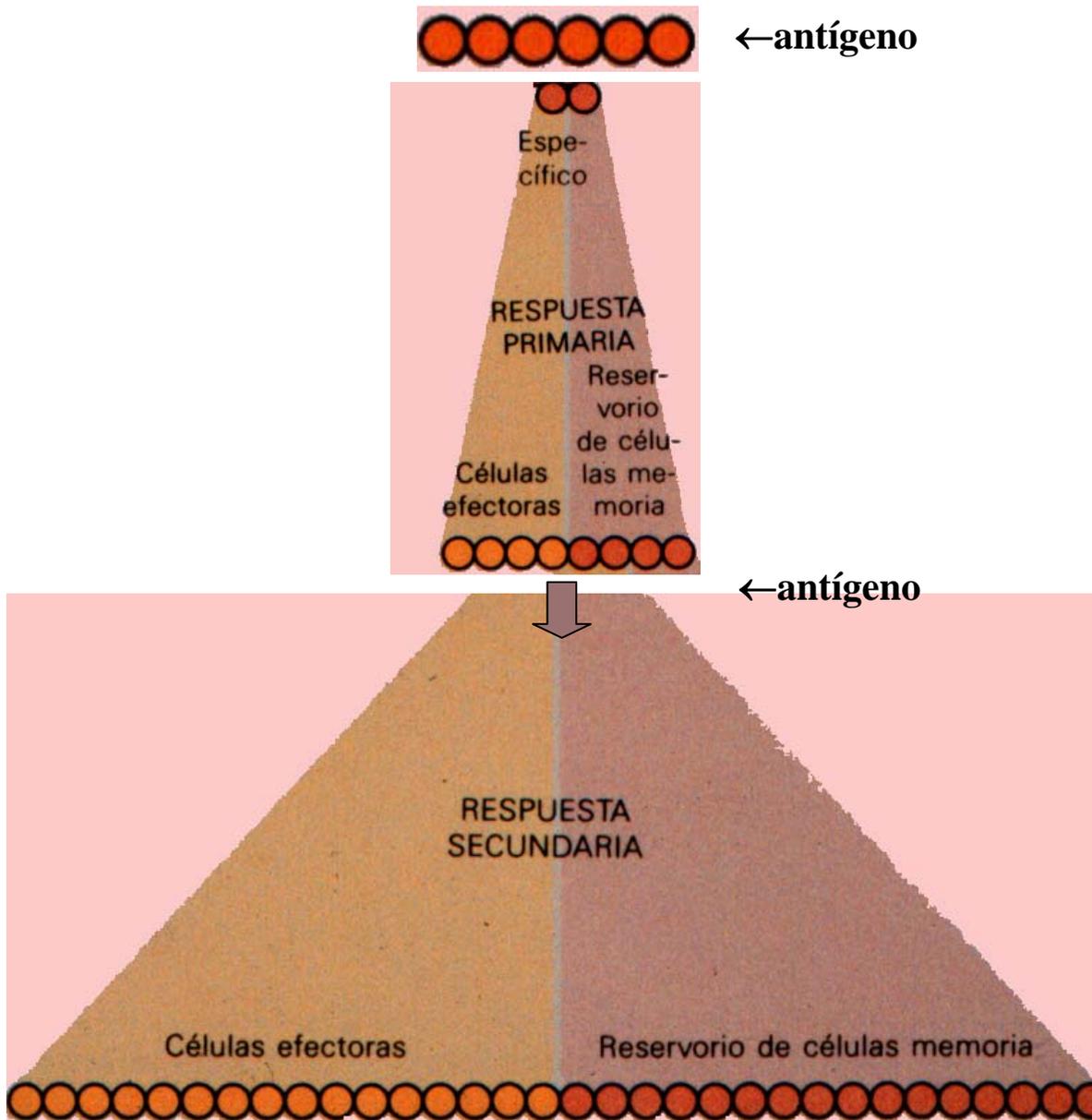
Tras el reconocimiento del antígeno por los linfocitos hay una diferenciación a linfocito B maduro

Gran parte de dichos linfocitos continúan su diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos, salvo una subpoblación linfocitaria denominada *linfocitos de memoria*

Cuando en una ocasión posterior se vea expuesto el organismo al mismo antígeno, habrá un número considerablemente superior de linfocitos que podrán ser estimulados por el antígeno: la respuesta será más rápida, intensa y duradera

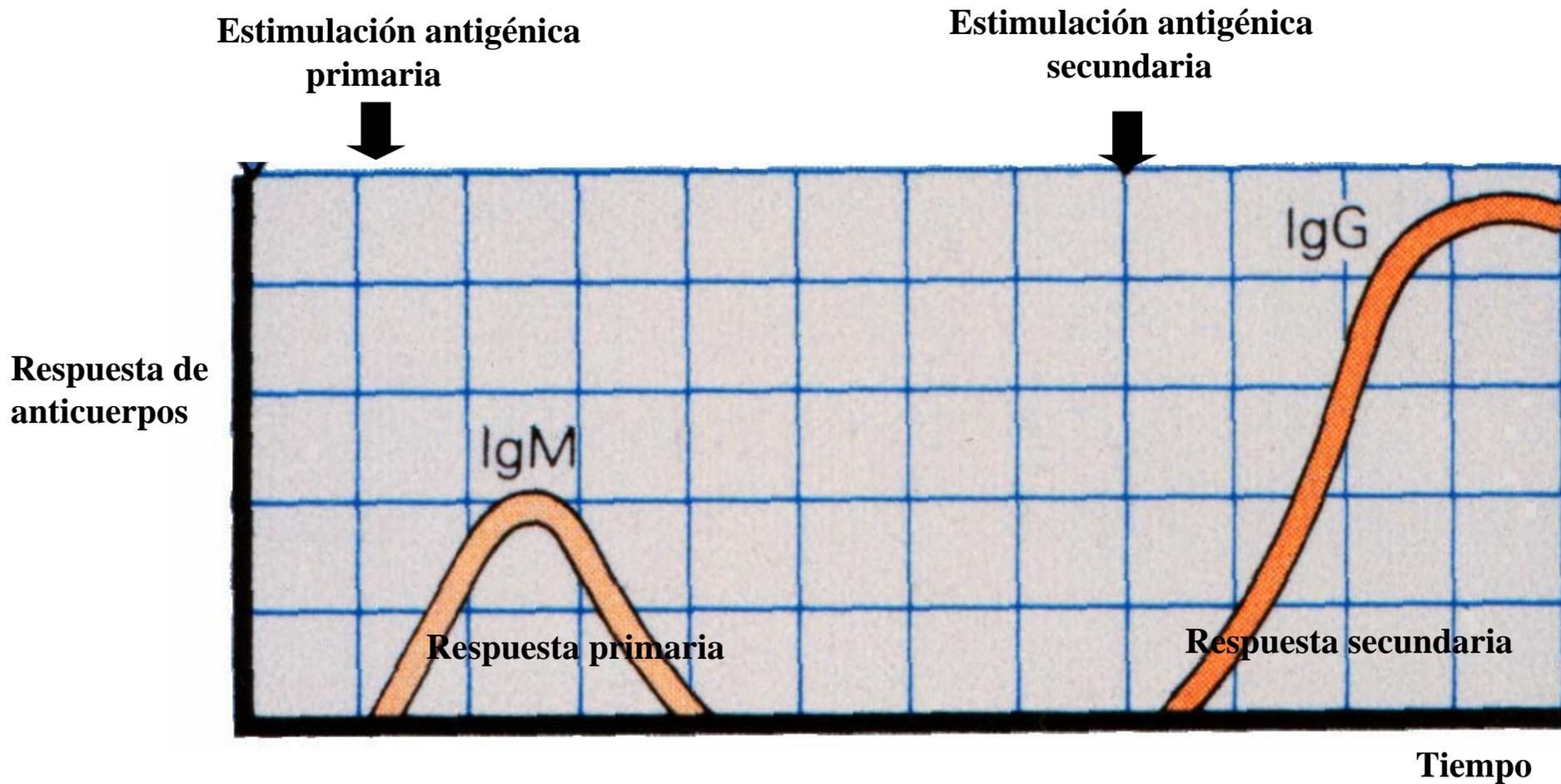


Reservorio de linfocitos vírgenes



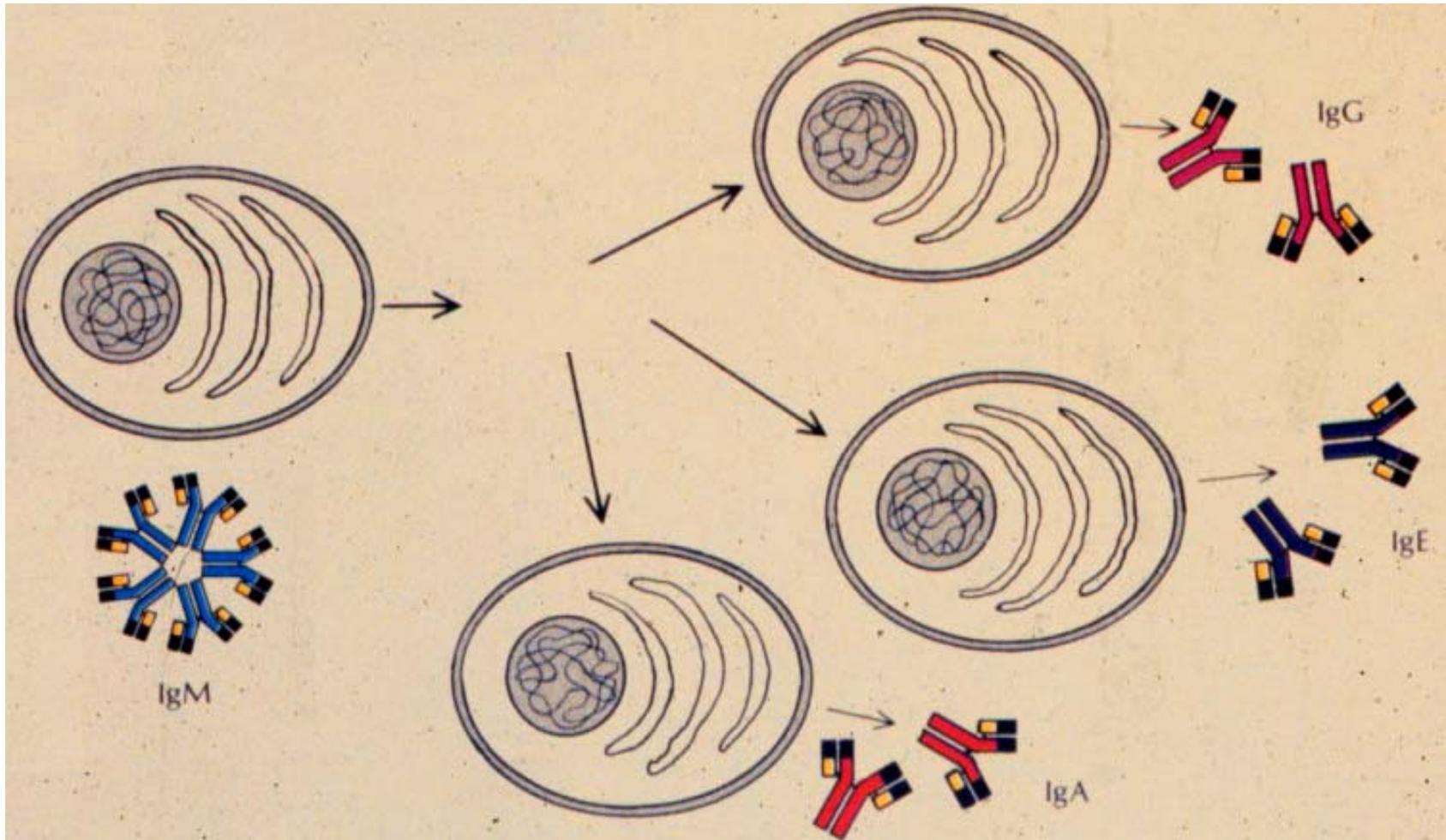
Con cada estímulo adicional, no solo se expanden las células efectoras, sino que aumenta la población de células de memoria, que podrán reactivarse en ulteriores contactos con el antígeno. Ello justifica que en posteriores contactos con el antígeno, la respuesta sea más rápida, más intensa y más duradera

El fenómeno de *cambio de clase*



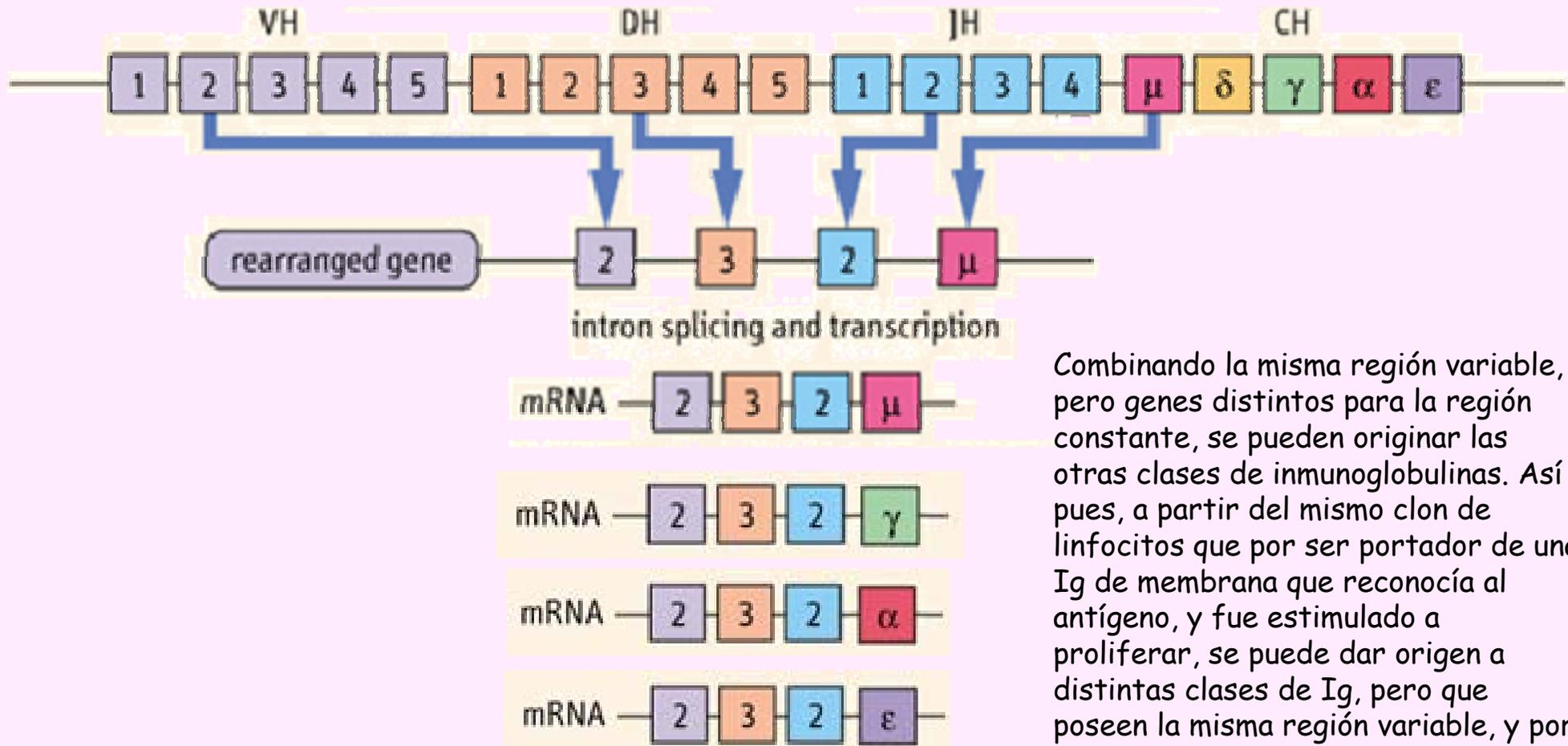
Con las sucesivas inmunizaciones, hay un cambio en el tipo de inmunoglobulinas que aparecen en el plasma. Inicialmente se encuentran IgM, que son desplazadas posteriormente por IgG. Solo se forman IgM tras la 1ª estimulación antigénica. La estimulación antigénica posterior solo da origen a IgG (o bien IgA, IgE).

El fenómeno de cambio de clase



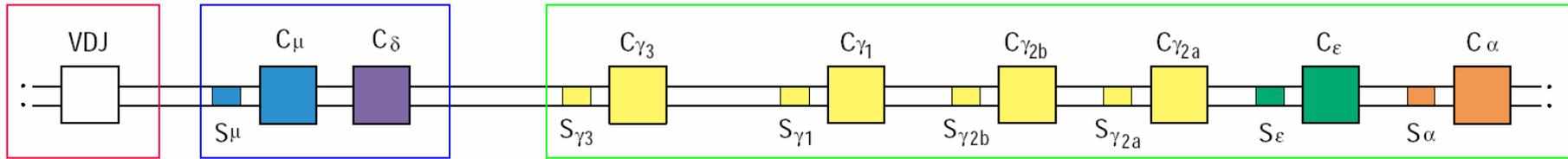
- ❖ Tras una primera estimulación antigénica, los linfocitos B que perviven en forma de células de memoria, cuando son estimulados de nuevo por el mismo antígeno, sufren un cambio en el patrón de expresión de las inmunoglobulinas, de manera que dichas células evolucionan hacia células plasmáticas productoras de otros tipos de inmunoglobulinas (*cambio de clase*). Las posteriores células de memoria están destinadas a la producción de un tipo de inmunoglobulina

Cómo ocurre el cambio de clase en las inmunoglobulinas...

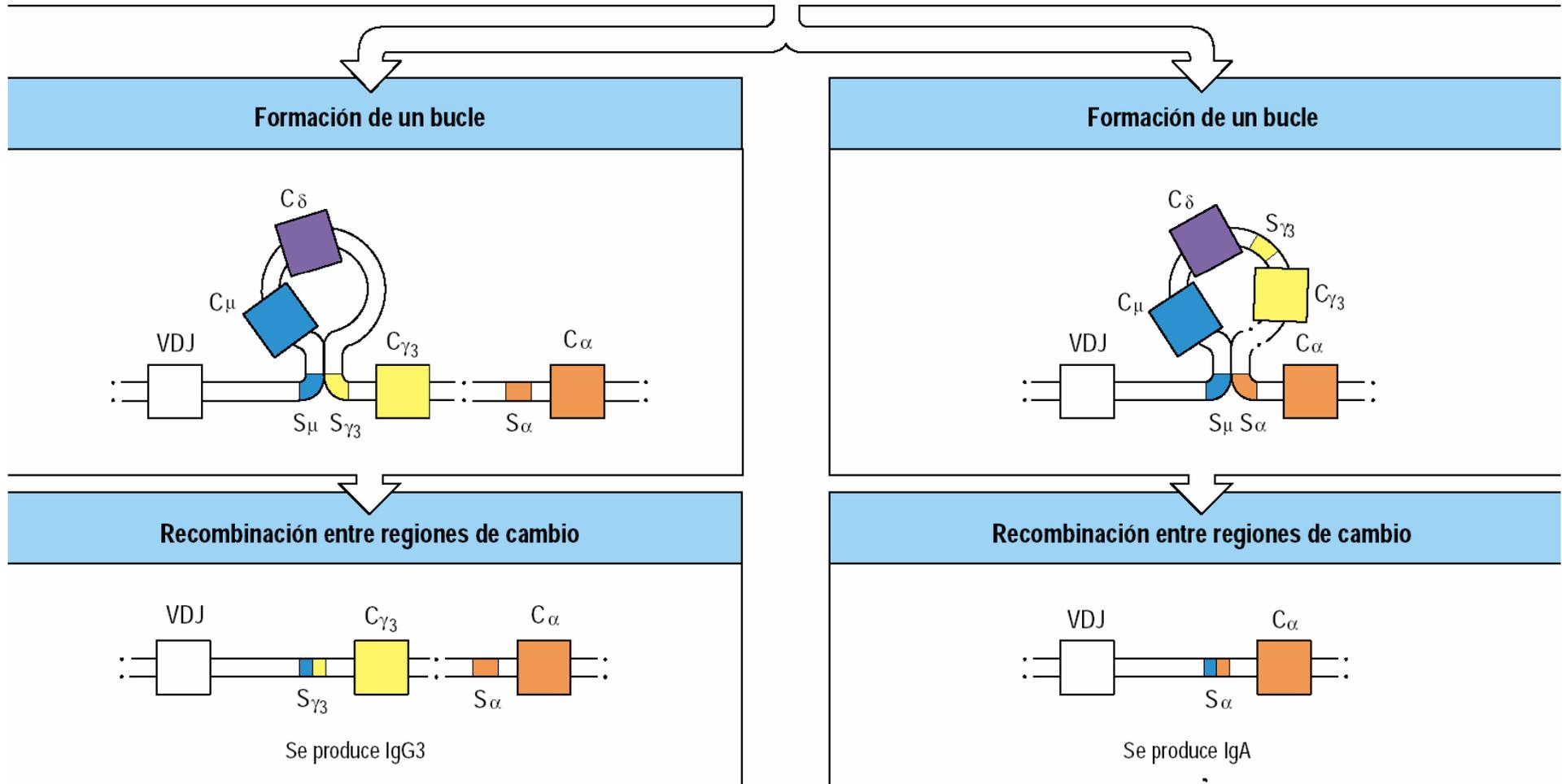


Combinando la misma región variable, pero genes distintos para la región constante, se pueden originar las otras clases de inmunoglobulinas. Así pues, a partir del mismo clon de linfocitos que por ser portador de una Ig de membrana que reconocía al antígeno, y fue estimulado a proliferar, se puede dar origen a distintas clases de Ig, pero que poseen la misma región variable, y por consiguiente la misma especificidad.

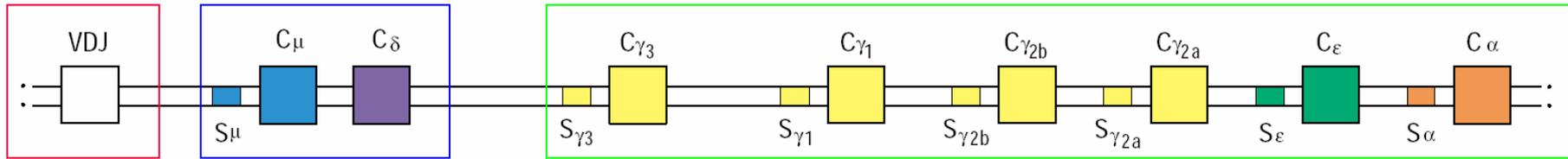
El fenómeno del cambio de clase...



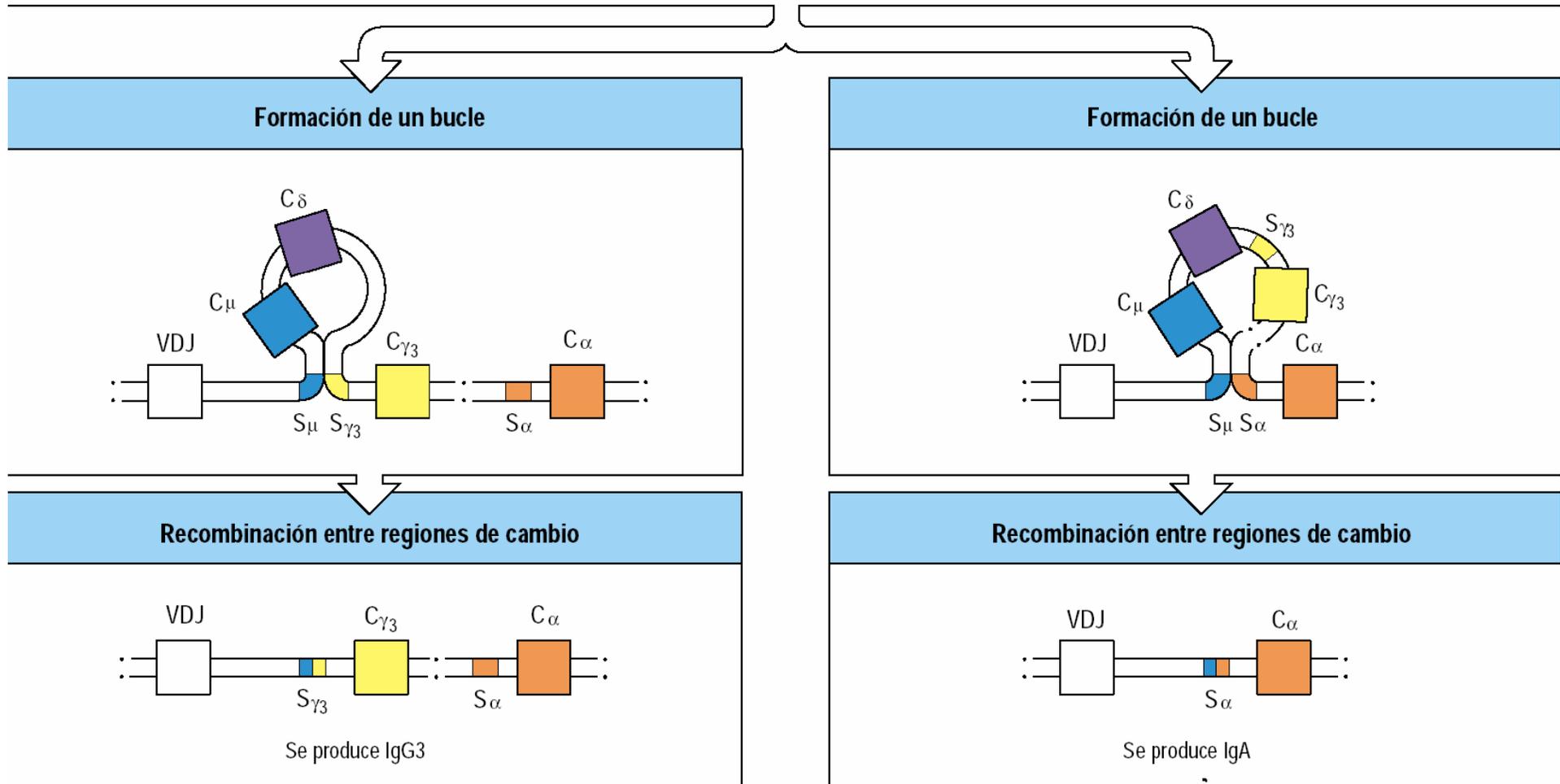
Cambio de isotipo



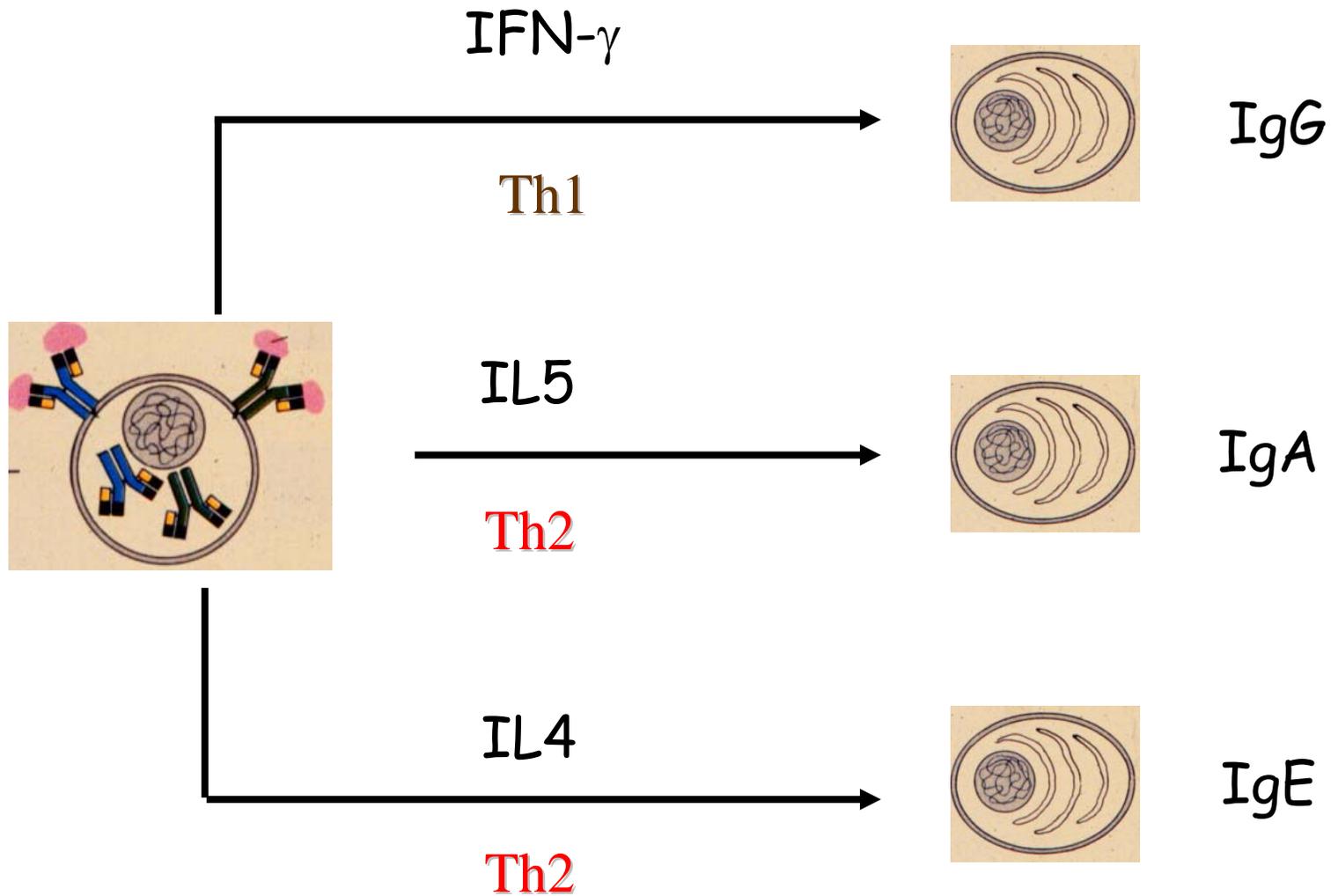
El fenómeno del cambio de clase...



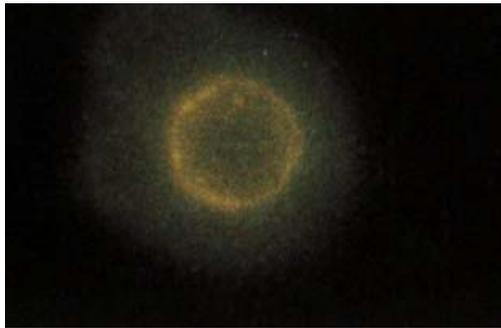
Cambio de isotipo



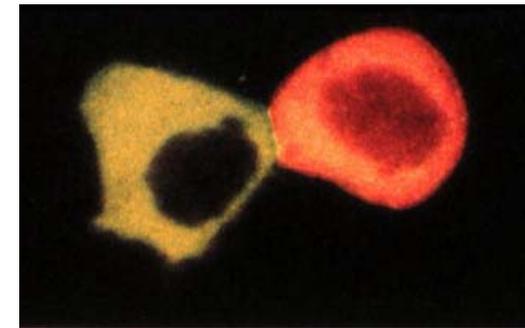
Señales que controlan el cambio de clase de las inmunoglobulinas



Demostración de la existencia de anticuerpos en la membrana de los linfocitos B, y en el citosol de las células plasmáticas

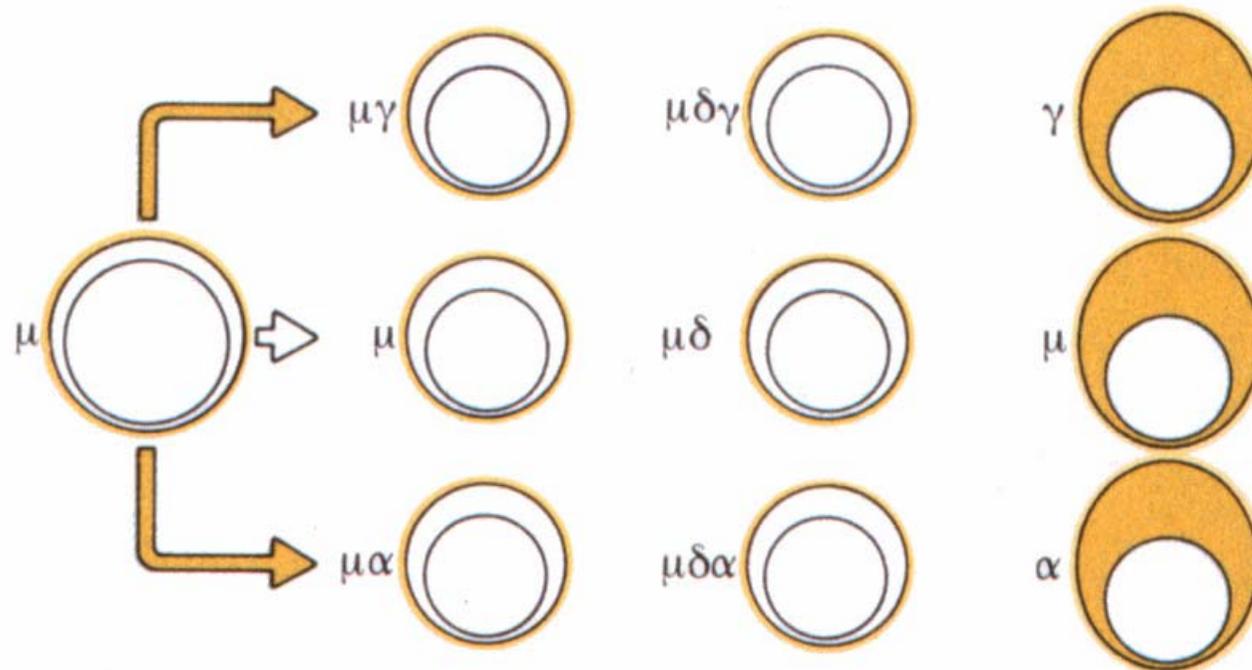


Célula B inmadura



Célula B imadura

Célula plasmática



La inmunofluorescencia revela la existencia de distintos tipos de Ig en las células

La maduración desde célula progenitora linfoide a linfocito y a célula plasmática, transcurre con una serie de cambios gradualmente en la expresión de Ig's

