

Introducción

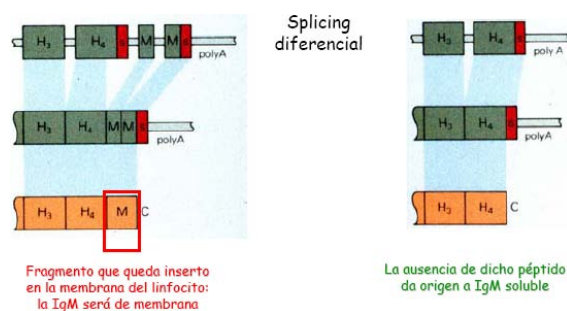
- ⇒ Conocido el mecanismo de generación de la variabilidad de las inmunoglobulinas es posible comprender que con un limitado número de genes se puedan generar Ig muy diversas, capaces de interactuar eficazmente con un antígeno por singular y extraño que este sea.
- ⇒ Sin embargo, por qué cuando administramos 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
- ⇒ 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, dependiendo de cómo se procese el mensajero
- ⇒ 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 poliadenilación, dando origen a cualquiera de los dos tipos de inmunoglobulinas de membrana. Permanecen asociadas a la membrana celular
- ⇒ Ambos tipos de inmunoglobulinas poseen la misma región variable
- ⇒ 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 autoradiografía, revela la existencia de linfocitos que por casualidad son capaces de reconocer a dicho antígeno. 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

- ⇒ El antígeno es reconocido por una inmunoglobulina de membrana del linfocito B
- ⇒ Activación y proliferación de dicho linfocito:
 - ⇒ Expansión clonal
 - ⇒ Diferenciación a célula plasmática
 - ⇒ Producción de anticuerpos
- ⇒ 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
- ⇒ Inicialmente expresa 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.



- ⇒ 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

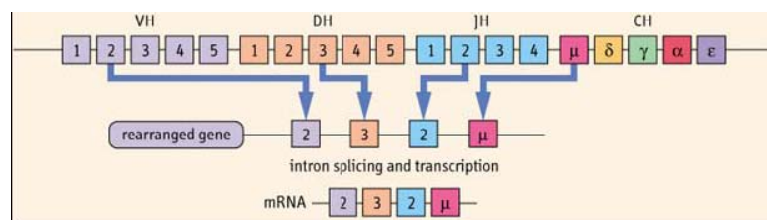
- ⇒ Durante la respuesta primaria, un cierto número de linfocitos no completa su total diferenciación a célula plasmática, y queda como células de memoria
- ⇒ Ello explica que la respuesta secundaria sea más rápida, más intensa y más duradera que la primaria.
- ⇒ La administración de un segundo antígeno, 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
- ⇒ 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).
- ⇒ Tras la primera estimulación antigénica, los linfocitos B que perviven, 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).
- ⇒ 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.



- ⇒ Señales que controlan el cambio de clase de las inmunoglobulinas
 - ⇒ IFN- γ (Th1) \rightarrow IgG
 - ⇒ IL-5 (Th2) \rightarrow IgA
 - ⇒ IL-4 (Th2) \rightarrow IgE
- ⇒ Demostración de la existencia de anticuerpos en la membrana de los linfocitos B, y en el citosol de las células plasmáticas



