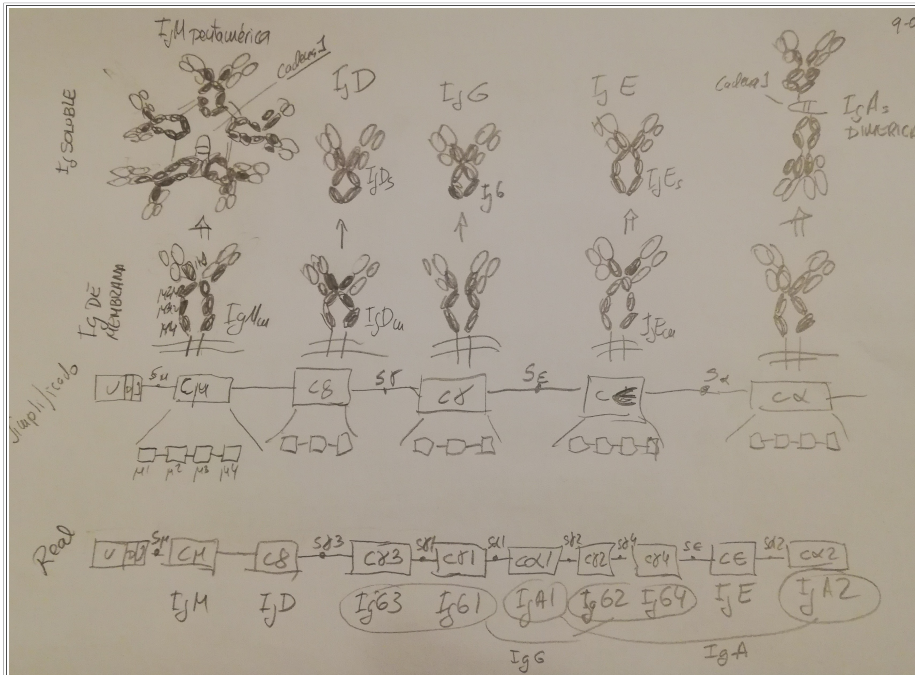


Tema 9 . Producción de anticuerpos en respuesta a primera exposición a antígenos replicativos o no replicativos (Primoinfección o primera inmunización). Activación y diferenciación de linfocitos B vírgenes. Cooperación T:B. Sinapsis inductora y efectora. Activación de linfocitos B memoria (respuesta secundaria). Activación del complemento y funciones del complemento

1. Ontogenia de linfocitos B. Maduración de linfocitos B en médula ósea
2. Linfocitos B inmaduros. Expresión de IgM en membrana. Concepto de exclusión alélica
3. Subtipos de linfocitos B. Linfocitos B-1, Linfocitos de zona marginal (ZM) y linfocitos B-2 (Foliculares). Características
4. Respuestas T-Independientes.
 1. TI-2
 1. Protagonizadas por linfocitos B-1 y B de Zona marginal
 2. Responde a antígenos de alta organización (bacterias con cápsula y virus sin membrana)
 3. Secreción de IgM
 4. No generan linfocitos B memoria
 2. TI-1. No en todas las especies. Respuestas a LPS
5. Respuesta T-dependientes
 1. Activación del linfocito T y linfocito B específicos en regiones T y B de ganglio linfático reconociendo complejos pMHC-II en célula dendrítica o antígeno íntegro respectivamente
 2. Procesamiento del antígeno por linfocito B y presentación de complejos pMHC-II a linfocitos T activados
 3. Diferenciación a célula secretora de IgM (también IgG a veces) en focos primarios por células plasmáticas de vida media corta
 4. Formación de centro germinal
 1. Cambio de isotipo y generación de mutaciones puntuales: selección de centrocitos cuyas mutaciones hayan aumentado afinidad
 2. Aparición de linfocitos B memoria y células plasmáticas de vida media larga que han cambiado de isotipo y tienen dominio variable de cadena pesada y ligera mutados.
6. Sinapsis T:B. Papel de la interacción CD40-CD40L
7. Ejemplos de procesamiento de antígeno por linfocito B. Ejemplos de como linfocitos T y B específicos frente a un antígeno cooperan reconociendo epítomos diferentes.
8. Importancia de interacciones en dictar el tipo de reordenamiento de región constante de cadena pesada realizado en centro germinal. Isotipos preponderantes en respuestas TH1 y TH2
9. Concepto de antígenos replicativos y no-replicativos
 1. Respuesta primaria: Activación y diferenciación de linfocitos B vírgenes
 2. Respuesta secundaria: Activación de linfocitos B memoria y en menor medida linfocitos B vírgenes
 3. Respuesta a primo-infección se solapan respuestas primarias y secundarias
 1. Importancia del tiempo de permanencia del microorganismo.
10. Variables a tener en cuenta al predecir si hay o no anticuerpos en el suero de un animal en un momento dado
 1. Existencia o no de células B memoria
 2. Existencia o no de células plasmáticas de vida media larga
 3. Existencia o no de cooperación T:B
 4. Tiempo que tarda linfocitos B en convertirse en células plasmáticas
 5. Tiempo que viven células plasmáticas
 6. Tiempo que tarda en secretarse los isotipos de inmunoglobulinas ya secretados.



Esta imagen representa la estructura de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas cuando se han secretado (anticuerpos) o cuando están en la membrana de linfocitos B (receptor de antígeno de linfocito B)

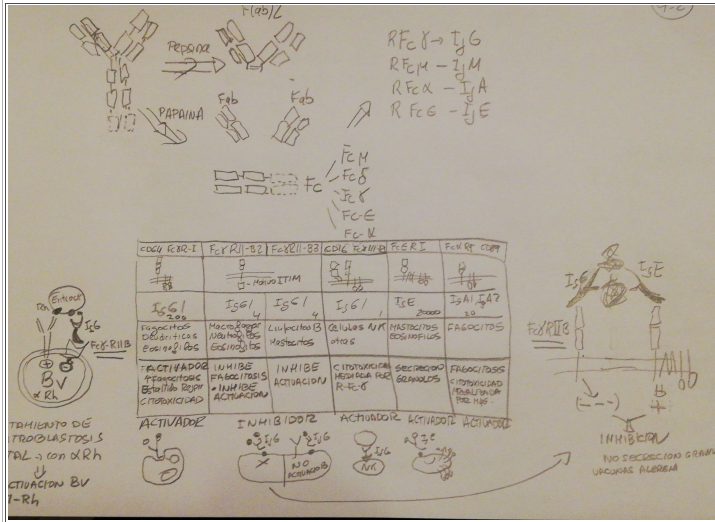
Se representa la región genética en donde están codificados los diferentes isotipos y como se utiliza el alfabeto griego para identificar genes o proteína de cadena pesada y latino para nombrar inmunoglobulinas formadas por dos cadenas pesadas y dos ligeras.

Los dominios están codificados C están codificados en exones

Dominio VH	Está en región Fab. Contacta con el antígeno. Requiere reordenamiento segmentos genéticos para traducirse. Formada por segmentos VDJ
Dominio CH1	Está en región Fab. No contacta con el antígeno. El exón que lo codifica no se reordena
Dominio VL	Está en Región Fab. Contacta con el antígeno. Requiere reordenamiento segmentos genéticos para traducirse. Formada por segmentos VJ
Dominio CL	En región Fab. No contacta con el antígeno. El exón que lo codifica no se reordena
Dominios CH2, CH3 (CH4)	En región Fc. No contacta con el antígeno. Zona de unión a C1q y receptores Fc. Los exones que lo codifican no se reordenan

Exones dominio constante	Cμ1, Cμ2, Cμ3, Cμ4	Cδ1, Cδ2, Cδ3	Cγ1, Cγ2, Cγ3	Cε1, Cε2, Cε3	Cα1, Cα2, Cα3	Cκ1, Cκ2	Cλ1, Cλ2
Proteína cadena pesada o ligera con VH o VL	μ	δ	γ	ε	α	κ	λ
Pesada - Ligera	IgM	IgD	IgG	IgE	IgA	IgM, IgD, IgG, IgE, IgA	IgM, IgD, IgG, IgE, IgA

Se denomina inmunoglobulina a la molécula formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Se puede expresar en la membrana de B vírgen y B memoria o ser secretada por células plasmáticas. En ese momento se llama anticuerpo. En función de los dominios de cadena pesada expresada se denominan IgM, IgD, IgG, IgE o IgA.



La región Fc de inmunoglobulinas está formada por los dominios constantes de las dos cadenas pesadas que no contactan con la cadena ligera.

Hay receptores para las regiones Fc de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas en diferentes estirpes celulares.

Algunos de estos receptores Fc favorecen funciones efectoras como fagocitosis (Fc-gamma-RI) o secreción de histamina (Fc.epsilon RI), pero también hay receptores Fc que inhiben funciones efectoras (como son los receptores Fc-gamma-RII-B). La unión de IgG a estos receptores dificulta la activación de linfocitos B específicos para el antígeno opsonizado por IgG o inhiben la degradación inducida por la unión de IgE a Fc-epsilon. Por ello los tratamientos de desensibilización frente a un alérgeno buscan la secreción de IgG frente al alérgeno

Los anticuerpos tienen dos regiones funcionalmente diferentes

- Región F(ab')₂. Contiene las dos zonas de interacción con el antígeno al incluir los dos dominios variables de cadena pesada y ligera
- Región Fc. Contiene los dominios constantes de la cadena pesada que no tienen interacción con el dominio constante de la cadena ligera.
 - Es reconocida por Receptores Fc presentes en diferentes células del organismo. Son específicas de isotipo, esto es, los receptores Fc-gamma unen IgG pero no IgA. No hay receptores Fc-mu en células fagocíticas.
 - Mayoritariamente estos receptores Fc son activadores, pero también hay inhibidores (Fcε-RIIb). Tienen los mismos ligandos que los activadores (IgG) y por ello es un poco difícil predecir cuando van a jugar un papel en la respuesta inmune.
 - Los receptores inhibidores juegan un papel muy importante en la inhibición de la liberación de histamina por mastocitos cuando hay IgG e IgE o en la activación de linfocitos B vírgenes. Este efecto en T vírgenes parece estar en la base del efecto de los anticuerpos anti-Rh dado antes del parto en el bloqueo de la producción de IgG anti-Rh

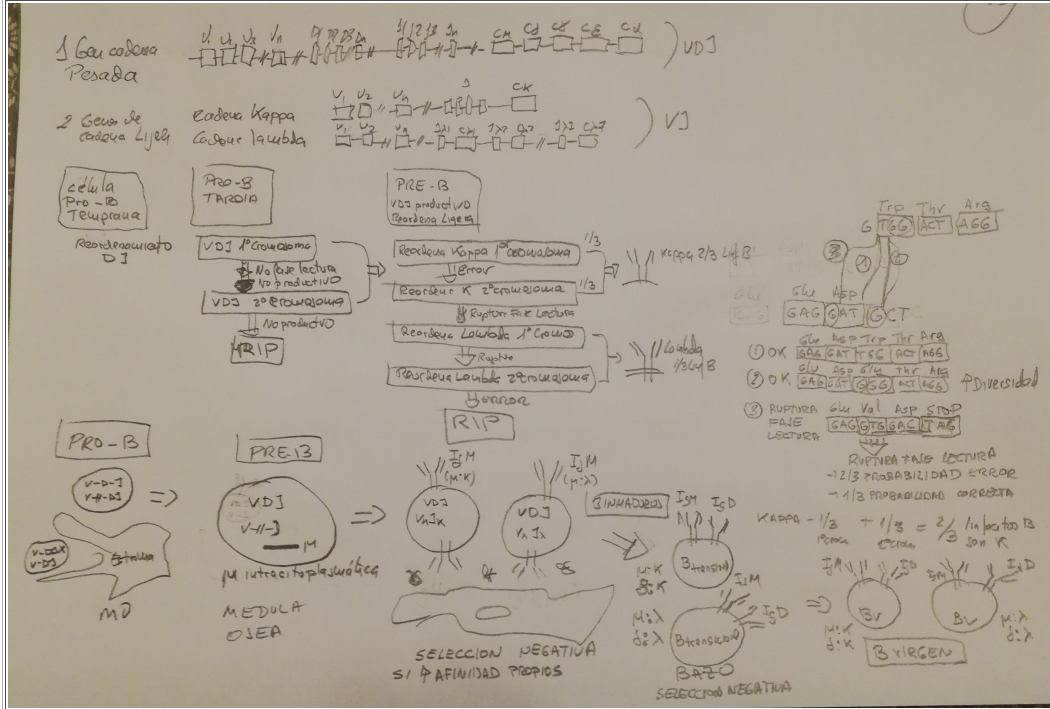
ISOTIPO DE INMUNOGLOBULINAS. Hay 9 isotipos, que se agrupan en 5 familias. Estos isotipos se pueden expresar en la membrana de los linfocitos B en forma de receptor de membrana, o solubles (ya secretados, anticuerpos). En este caso los isotipos IgM e IgA forman pentámeros o dímeros.

Existen varias regiones del DNA con capacidad para codificar los exones constantes de cadena pesada que se nombran como C y una letra griega. La región constante de la cadena pesada determina el denominado isotipo. Los isotipos se definen en función de los aminoácidos de los dominios constantes de cadena pesada codificados en la región constante de cadena pesada.

Tras el contacto con el antígeno los linfocitos B en respuestas T-dependientes se reordenan la REGIÓN CONSTANTE DE INMUNOGLOBULINAS. El reordenamiento permite que aguas abajo del neo-exón de dominio variable de cadena pesada se encuentre información genética de otro isotipo de inmunoglobulina que no sea mu (IgM). La recombinación se hace en regiones intrónicas denominadas S (switch) y NO son cabeza con cola.

El cambio de isotipo requiere contacto con el antígeno y activación de linfocito T. Cuando se ha producido el cambio de isotipo, el RNAm contiene la región constante inmediatamente aguas abajo a VDJ.

Algunos isotipos de inmunoglobulina polimerizan cuando se secretan por células plasmáticas (IgM e IgA).



Ontogenia de linfocitos B con la caracterización de células pro-B, pre-B, B inmadura (médula ósea) y B vírgen (órganos linfoides secundarios)

Cada estadio se caracteriza por una etapa del reordenamiento de las regiones variables de cadena pesada o ligera y por su localización.

Se desarrolla el concepto de reordenamiento productivo (sin ruptura de la fase de lectura de los segmentos genéticos V, D y J)

- Los **linfocitos B** son células que se encuentran en periferia (fuera de la médula ósea) que expresan inmunoglobulina de membrana
- Proviene de la diferenciación de **progenitores o precursores B** presentes en médula ósea, que deben reordenar los segmentos genéticos que codifican el dominio variable de cadena pesada (VDJ) y ligera (VJ).
- Se denomina **células B inmaduras** a las células localizadas en MO y que expresan inmunoglobulina de membrana. Estas células sufren selección negativa si reconocen moléculas en Médula ósea. El isotipo de inmunoglobulina que expresa es IgM.
- Cuando salen de médula ósea, algunos linfocitos B, los denominados B-transicionales expresan simultáneamente IgM e IgD. Ello NO es un cambio de isotipo, ya que no hay reorganización del DNA. Se logra mediante el procesamiento alternativo del RNA nuclear de la cadena pesada
- Los linfocitos B transicionales que no han sido seleccionados negativamente se convierten en B vírgenes. Si recirculan por órganos linfocíticos secundarios se denominan B foliculares, y expresan IgM e IgD simultáneamente

¿Cómo se elige qué cadena ligera va a unirse a la cadena pesada?. En humanos existen **dos genes de cadena ligera codificado en cromosomas diferentes**. Las células pre-B (que ya han reordenado la cadena pesada) reordenan los segmentos genéticos (VJ) de la cadena ligera Kappa. ara poder interpretar por que hay la posibilidad de que se reordenen dos regiones genéticas debemos comprender que el conseguir un **reordenamiento productivo** (capaz de producir un RNAm adecuado) no es fácil. Si el reordenamiento rompe la fase de lectura (no productivo) detecta que no se expresa la inmunoglobulina de membrana (no hay cadena ligera) y reordena ahora los segmentos genéticos VJ de la región Lambda. Aquí se muestran ejemplos de reordenamiento productivo (1, 2 y 3) y no productivo (4,5). La unión entre los segmentos V y J no es preciso, por ello se puede romper la fase de

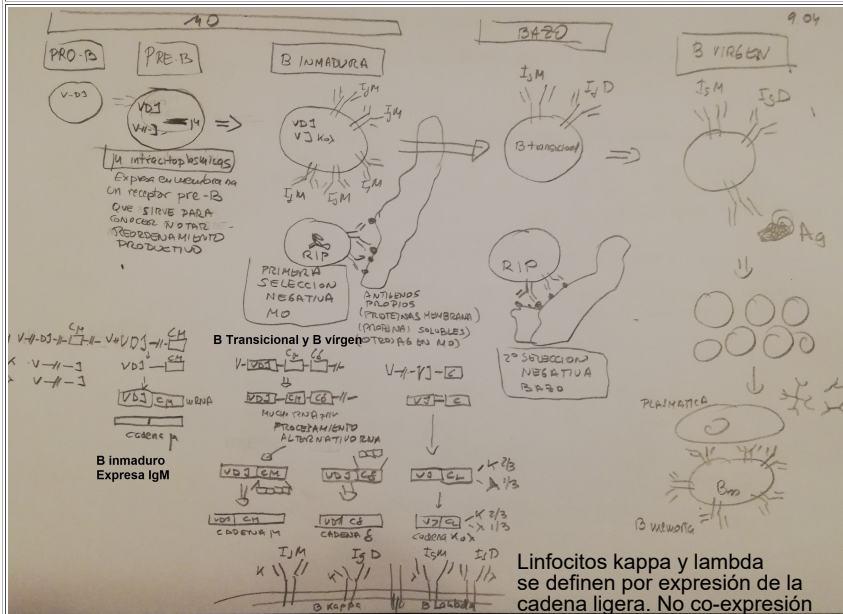
lectura. En este caso se han analizado tres recombinaciones en tres células pre-B diferentes. Dos de estos reordenamientos son productivos (1 y 2) y otro no (3) ya que se rompe la fase de lectura de los tripletes del segmento J, apareciendo un codon stop.

Por tanto los linfocitos B pueden ser Kappa (los más numerosos y que expresan la cadena ligera kappa en su inmunoglobulina de membrana) o linfocitos lambda (los menos numerosos).

La expresión de ambas cadenas ligeras son mutuamente excluyentes. Si un linfocito es kappa no ha intentado reordenar lambda, luego no hay RNAm de lambda. Si son linfocitos B lambda no han reordenado productivamente kappa, y por ello NO pueden tener RNAm adecuado de la cadena kappa. P

Exclusión alélica. Existe un proceso denominado exclusión alélica por el que cuando una célula progenitora B **reordena de manera productiva** el reordenamiento VDJ (pesada) o VJ (ligera) se inhibe el reordenamiento del otro cromosoma. Ello se debe a que se ha seleccionado un sistema de generación de diversidad en que cada linfocito B tiene un único receptor de antígeno, por lo que sólo puede tener un único gen reordenado (el paterno o el materno) productivamente, y por ello hay una única secuencia de cadena mu y una única secuencia de cadena ligera, Kappa o lambda.

- Imaginemos que se sospecha la existencia de un tumor de linfocitos B (linfoma No Hodgking). Se extrae un ganglio linfático afectado y toda la arquitectura del ganglio está alterada. Si analizara qué cadenas pesadas expresaría la mayoría de las células B de ese ganglio afectado sería:
 - Habría un porcentaje de células B kappa+ o lambda+ parecido
 - La mayoría de los linfocitos serían Kappa o lambda
 - La mayoría de los linfocitos B expresarían simultáneamente kappa o lambda.
 - [Imagen de electroforesis](#)
 - [Electroforesis en trinchera](#)



La selección negativa ocurre en estadios en donde se expresa la inmunoglobulina en la membrana (ya reordenados los segmentos variables de la cadena pesada y ligera).

Ocurre en dos localizaciones, en médula ósea en el estadio de linfocito B inmaduro y en bazo en el estadio de linfocitos B transicionales. Con ello se intenta evitar la producción de autoanticuerpos.

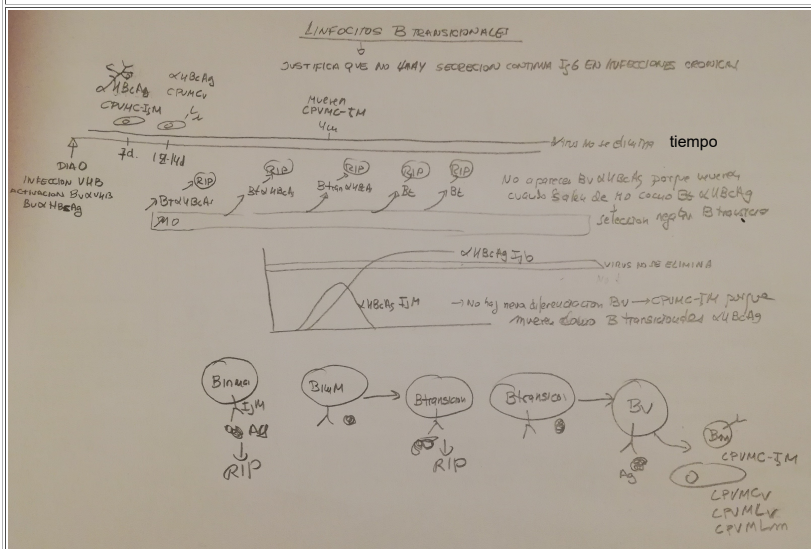
Sin embargo la selección negativa en linfocitos B no es tan eficaz como en linfocitos T existiendo linfocitos B autorreactivos que no se diferencian a células plasmáticas por ausencia de colaboración T. Por ello hay linfocitos B autorreactivos pero no autoanticuerpos, no células plasmáticas autorreactivas.

Linfocitos kappa y lambda se definen por expresión de la cadena ligera. No co-expresión

Expresión de IgM de membrana en linfocitos B inmaduros de Médula Ósea. En linfocitos B inmaduros sólo se expresa en membrana el isotipo IgM. Ello se debe a que la RNA polimerasa se detiene cuando ha copiado Cmu (región DNA que codifica todos los dominios constantes de cadena pesada). A la proteína codificada por el mRNA que contiene los exones Cmu se denomina **cadena mu** (letra griega). En la siguiente diapositiva se analiza en detalle la estructura genética de la cadena mu, que cuando se une a la **cadena ligera se denominará IgM** (la inmunoglobulina se describe con la letra latina mayúsculas que corresponde a la letra griega del loci de cadena pesada)

Hay algunos linfocitos B (linfocitos B vírgenes foliculares y su precursor B transicionales), presentes en órganos linfoides secundarios y que recirculan que al salir de médula ósea hacen una transcripción más larga, llegando a la región que codifica los exones constantes delta. Del RNA primario procesan de manera alternativa dos mRNA, uno que codifica la **cadena pesada-mu** y otra la **cadena pesada-delta**. Cuando se unan a la cadena ligera estas células expresarán **simultáneamente IgM e IgD en membrana** (linfocitos B vírgenes). Es importante señalar que dado que la expresión de la cadena-mu y la cadena-delta se hace por procesamiento alternativo del RNA primario, Tanto la IgM como la IgG expresada en membrana **tienen la misma especificidad antigénica** pero distinta secuencia en dominios constantes de cadena pesada. Estos linfocitos T juegan un papel en la RESPUESTA T-DEPENDIENTE.

ANIMACIÓN DE MALE <http://www1.us.elsevierhealth.com/studentconsult/studentConsult640.html>



La selección negativa en el estadio de B transicional explica como la secreción de igM anti-viral en infecciones crónicas no se perpetúa en el tiempo

Para que haya un linfocito B, su receptor de antígeno no ha tenido que contactar con ningún antígeno (propio o no) en el estadio de B inmaduro o B transicional.

Los linfocitos B cuando contactan con su antígeno proliferan y se diferencian a célula B memoria o a célula plasmática secretora de inmunoglobulina (anticuerpos)

La médula ósea está continuamente generando células pro-B, que se diferencian a pre-B, B inmadura, etc.

Los linfocitos B transicionales también sufren selección negativa en Bazo.

La selección negativa de B inmaduras en MO o de B transicionales en Bazo hace que en infecciones crónicas como ocurre en algunos pacientes infectados por el Virus de Hepatitis B (VHB) no se produzca IgM más que al inicio de la infección, cuando continuamente se están produciendo B inmaduros que con una frecuencia 1/100.000 reconocerían antígenos virales. Mueren antes de convertirse en B vírgenes por selección negativa, y por ello no se pueden convertir en células plasmáticas

- Células que contactan con el antígeno:
 - **Linfocitos B vírgenes:** Son heterogéneos como ya hemos visto (linfocitos B Foliculares, linfocitos B de zona marginal y linfocitos B1).
 - **Linfocitos B memoria.** En principio sólo aparecen en **respuesta T-dependiente**, y por tanto contra estructuras moleculares que **contienen proteínas**. No secretan anticuerpos. Proviene de la activación de linfocitos B vírgenes que en lugar de convertirse en células plasmáticas, cambian el isotipo y mutan los genes del neocódon

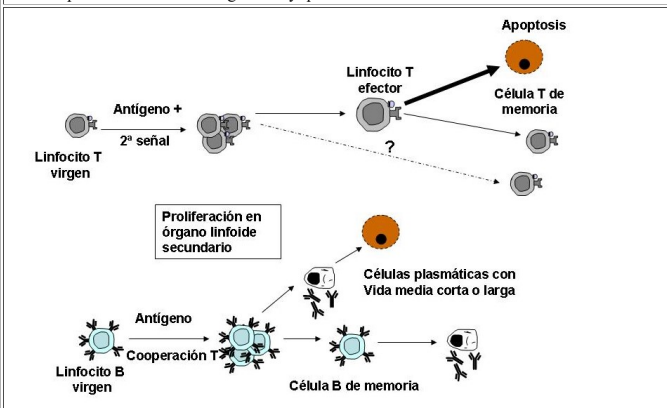
variable para aumentar su afinidad por el antígeno. Tienen una vida media larga. Cuando se activan al reconocer con alta afinidad su antígeno específico se convierten en células plasmáticas de vida media larga en su mayor parte.

o **Células que secretan anticuerpos y que ya no contactan con el antígeno.**

- **Plasmoblastos:** Son células plasmáticas recién generadas. Son capaces de dividirse y de migrar (por ejemplo a mucosas). Expresa todavía marcadores de linfocitos B tales como CD19 o CD20. Pueden por ello ser eliminadas con anticuerpos anti-CD20. Tienen una gran importancia en la respuesta inmune de mucosas (tema posterior).
- **Células plasmáticas de vida media corta:** Son células plasmáticas maduras, que no proliferan ni son capaces de migrar a otros tejidos y que no son capaces de vivir durante un periodo prolongado de tiempo, tal vez porque no son capaces de entrar en nichos celulares que permiten una larga supervivencia. Normalmente están localizadas en órganos linfocíticos secundarios (ganglio y bazo), aunque también se encuentran en lámina propia. No se encuentran en Médula ósea.
- **Células plasmáticas de vida media larga.** Viven durante meses y años y están persistentemente secretando anticuerpos sin que sea necesaria la presencia de antígeno. Estas células plasmáticas suponen la primera línea de defensa frente a re-infecciones. Suelen producirse como consecuencia de la activación de linfocitos B memoria, aunque también pueden provenir en baja frecuencia de linfocitos B vírgenes en respuesta T dependientes, sobre todo si contienen PAMPs. Se generan en centros germinales y la inmunoglobulina secretada NO es IgM. **Anidan en médula ósea** y tal vez en lámina propia

	Tiempo que viven	Inmunoglobulina de membrana (Igm)	¿Pueden detectar la presencia de un microorganismo?	¿Secretan inmunoglobulinas?	¿Tienen capacidad de proliferación?	Se diferencian a	Isotipo de inmunoglobulina presente en membrana/secretado.	Otras características
Linfocitos B vírgenes	Meses	SÍ	SÍ	NO	SÍ, tras contactar con su antígeno específico	Células plasmáticas de vida media corta (alto porcentaje) o de vida media larga (bajo porcentaje)	IgM o IgM/IgD	Presentes en órganos linfocíticos secundarios
Linfocitos B memoria	Años	SÍ	SÍ	NO	SÍ, tras contactar con su antígeno específico	Células plasmáticas de vida media corta (bajo porcentaje) o de vida media larga (alto porcentaje)	IgG o IgA o IgE. <small>Nunca IgM o IgD.</small> (cambio de isotipo)	En órganos linfocíticos secundarios. No necesitan presencia de antígeno para sobrevivir
Plasmoblastos	Se transforman en plasmáticas	¿SÍ?	¿SÍ?	SÍ	¿SÍ?	Células plasmáticas sin capacidad de proliferación y que no expresan Ig de membrana (Igm), que es el receptor de antígeno. de linfocito B (BCR).	IgA sobre todo.	Sobre todo aparecen en mucosas y bazo
Células plasmáticas de vida media corta	meses (3-9)	NO	NO	SÍ	NO		IgM o IgG o IgA o IgE o incluso IgD	Se localizan en órganos linfocíticos secundarios. No mueren cuando se elimina el antígeno
Células plasmáticas de vida media Larga	Años	NO	NO	SÍ	NO		IgG o IgA o IgE. <small>Nunca IgM o IgD.</small> (cambio de isotipo)	Anidan en médula ósea o lámina propia. No requiere contacto con antígeno para secretar anticuerpos durante años

En la respuesta a diferentes antígenos hay que determinar si:



Tanto las células plasmáticas como los linfocitos B memoria vienen de la diferenciación de linfocitos B vírgenes. Las células plasmáticas son células terminales, no pueden revertir a B memoria

- Se producen células B memoria?
- ¿Se produce cambio de isotipo?
- ¿Se producen células plasmáticas de vida media corta?
- ¿Se producen células plasmáticas de vida media larga?
- Hay tres tipos de linfocitos B, que se diferencian unos de otros en su capacidad de dar lugar a células B memoria o a de experimentar o no cambio de isotipo o de diferenciarse a células plasmáticas en ausencia de cooperación de linfocitos T.
- Las células plasmáticas de Vida Media Larga se encuentran en Médula ósea o en Lámina propia, pero NO se encuentran en órganos linfocíticos secundarios

DIFERENCIACIÓN DE LINFOCITOS B A CÉLULAS SECRETORAS DE INMUNOGLOBULINAS. COOPERACIÓN DE LINFOCITOS T.

- La función de los linfocitos B es convertirse en células secretoras de inmunoglobulinas (plasmoblastos o células plasmáticas). Los linfocitos B vírgenes expresan inmunoglobulina en membrana, pero NO la secretan. Para ello deben contactar con un antígeno con alta afinidad y diferenciarse a células secretoras de inmunoglobulinas.
- Aunque hasta este momento hemos asumido que el reconocimiento de un antígeno por un linfocito B en ganglio con una afinidad superior o igual a $10^{-5}M$ conducía a su conversión en célula plasmática, esto no es así. Se ha demostrado que en la mayor parte de los casos la diferenciación de linfocitos B a célula plasmática requiere cooperación de linfocitos T, aunque a veces esta diferenciación puede ocurrir en ausencia de cooperación T. Por ello la diferenciación de linfocitos B a células secretoras de inmunoglobulinas se divide en
 - o Diferenciación a célula plasmática T-Independiente (TI)
 - o Diferenciación a células plasmáticas T-dependiente (TD)
- Los linfocitos B son Heterogéneos (Linfocitos B1, Linfocitos B de Zona Marginal y Linfocitos Foliculares). Existe en algunos de estas poblaciones un sesgo en el repertorio de cadena pesada y ligera para reconocer ciertos antígenos (por ejemplo polisacáridos) Es algo semejante al sesgo en el repertorio del TCR de linfocitos NKT.
 - o Linfocitos B1 (presentes en mucosas), linfocitos B-ZM (de zona marginal de bazo) y poblaciones MZ-like en ganglios cuando reconocer de manera específica un tipo de antígenos denominados de alta organización, se convierten en células plasmáticas en ausencia de cooperación T. **Son los linfocitos B implicados en las respuestas T-independientes.**
 - o Los linfocitos Foliculares (también llamados B2) responden a antígenos de alta o baja organización, pero NO se convierten en células plasmáticas en ausencia de cooperación T. Son los linfocitos B implicados en las respuestas T-Dependientes.
- Las señales transmitidas en el linfocito B por antígenos de alta y baja organización son diferentes, mucho más intensas en el caso de antígenos de alta organización con epítomos repetidos ya que producen la agregación masiva de la inmunoglobulina de membrana (BCR).

ANTIGENOS ALTA ORGANIZACIÓN EPÍTOPOS REPETIDOS

ANTIGENOS DE BAJA ORGANIZACIÓN

LINFOCITOS B ZONA MARGINAL BAZO - BZM

LINFOCITO B PERITONEO Y OTRAS MUCOSAS B-1

LINFOCITOS B ORGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS SECRETO LINF B DE ZONA MARGINAL BAZO B-folículos B-2

9:05

CAPSULA BACTERIAS VIRUS SIN ENVOLTURA

GRUPO SANGUINEOS A y B

FORMAS MEDICAMENTOS BACTERIAS SIN CARERA VIRUS (SIN ENVOLTURA, CAPSULA ANTICUERPO)

PRODUCCION DE ANTICUERPOS T-INDEPENDIENTE

PRODUCCION AC T-INDEPENDIENTE

CELULAS PLASMATICAS DE VIDA MEDIA CORTA

CELULAS PLASMATICAS SECRETORAS DE IgM e IgA

CELULAS PLASMATICAS VIDA MEDIA INTERMEDIA. IgG

NO B MEMORIA

NO MUTACIONES

CAMBIO ISOTIPO SIN CENTRO GERMINAL

NO CENTRO GERMINAL

PROBABLEMENTE B1 o B-2H

NO SE CONVIERTEN EN CPVNC-2H YA QUE NO PUEDEN RECIBIR COOPERACION DE TFH AL NO ESTAR PROXIMOS

NO POSIBILIDAD DE SINAPSE EFECTORA B1:TFH B-2H:TFH

SIEMPRE PRODUCCION DE ANTICUERPOS DESDE DE EXISTENCIA COOPERACION DE LINFOCITOS T CD4+ TFH.

GENERACION CELULAS PLASMATICAS VIDA MEDIA CORTA (CPVMCv)

PROVIENEN DE Bv

GENERACION CELULAS PLASMATICAS DE VIDA MEDIA LARGA (CPVML)

PUEDEN PROVEENIR DE BU → CPVMLv (DE B VIRGEN)

PUEDEN PROVEENIR DE Bm → CPVMLm (DE B MEMORIA)

SE GENERAN B MEMORIA

HAY MUTACIONES EN REGIONES VDJ y VJ

HAY CAMBIO DE ISOTIPO ⇒ REORDENAMIENTO EN INTRONES (COMBINAS)

DE CADENA PESADA - VDJH y VH

OCURREN EN CENTROS GERMINALES

ZONA B

ZONA T

PHMC

CENTRO GERMINAL

Bm → Bm → Bm

CPVNC-2H ⇒ PRE-CENTRO GERMINAL

NO M/MS

Hay linfocitos B capaces de diferenciarse a célula plasmática sin cooperación T cuando reconocen antígenos de alta organización. No se forman centros germinales y no hay mutaciones en los anticuerpos secretados. Aunque la respuesta es sobre todo dirigida a la rápida secreción de IgM (3-4 días), también se puede secretar IgA e incluso IgG (vacunas de polisacáridos). Respuesta aparece a los dos años de vida. Respuesta a grupos sanguíneos A y B

Otros linfocitos B localizados en órganos linfoides secundarios se diferencian a plasmáticas tras reconocer antígenos de alta o baja organización requiriendo cooperación T. Se pueden generar plasmáticas que secreten cualquier isotipo, se generan centros germinales y con ello se generan mutaciones en las regiones V que aumentan afinidad por el antígeno, B memoria y células plasmáticas de vida media larga (CPVML)

- Producción de Anticuerpos de manera T-Independiente La hacen linfocitos B de zona marginal de Bazo o linfocitos B-1 presentes en mucosas y peritoneo cuando reconocen antígenos de ALTA ORGANIZACIÓN. Esta respuesta depende de la edad, no existiendo en menores de dos años Hay dos tipos
 - Respuestas en donde solamente se secreta IgM. Respuesta a grupos sanguíneos A y B
 - Respuesta donde se secreta IgG. Ocurre en adultos con mayor frecuencia. Aparece en vacunas que contienen solamente polisacárido
 - Respuestas en donde hay IgA. Respuesta T-independiente en Mucosas (ver capítulo 10)

RESPUESTA T-DEPENDIENTE

	Antígeno de alta organización	Antígeno de baja organización
Estructura	Epítipo repetido masivamente	Epítopos sin distancia fija
Ejemplos	Bacterias con cápsula Virus sin envoltura	Virus con envoltura, bacterias sin cápsula, helminths, hongos, etc.
Tipo de respuesta	T-independiente	T-dependiente
Representación gráfica		

Los antígenos de **alta organización** producen una **alta agregación de la inmunoglobulina de membrana** de linfocitos específicos B1 o ZM. Esta **agregación masiva de la Ig de membrana en la al contactar con epítipos repetitivos y próximos (cápsula de bacterias o virus sin membrana)**. Esta agregación induce la **diferenciación a células plasmáticas sin cooperación T de linfocitos B-1 y B-ZM.**

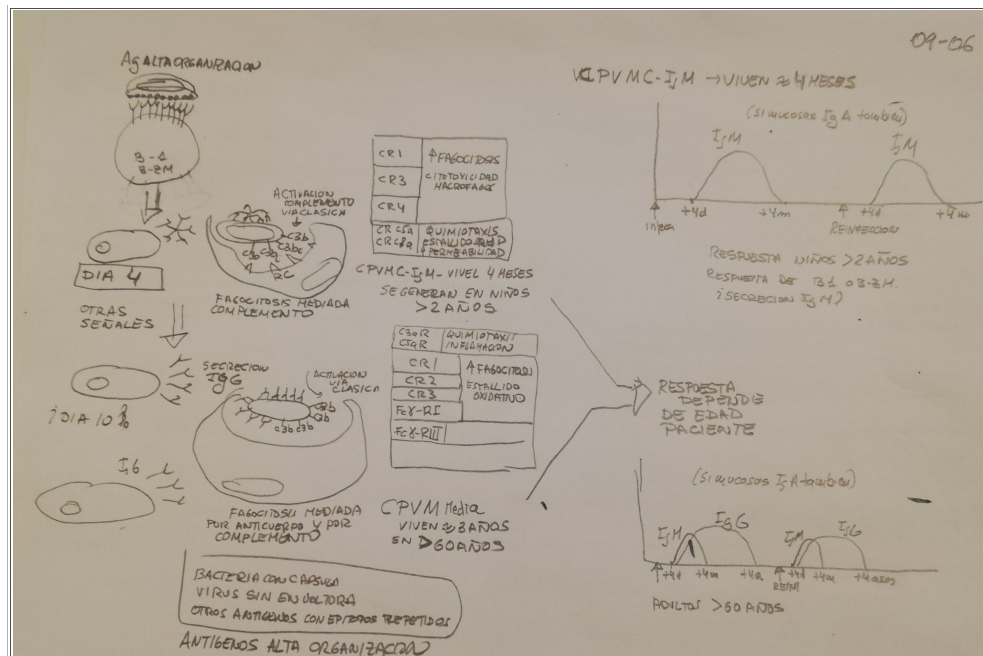
- Son:**
- Cápsulas de bacterias
 - Proteínas superficiales de virus SIN Envoltura
 - Estructuras con epítipos repetidos que carecen de proteínas
 - Vacunas de sólo polisacáridos
 - ¿DNA?



	Estructura/origen	Consecuencias
Antígenos de alta organización	Polisacáridos de la cápsula de bacterias Proteínas de superficie de virus sin membrana ¿DNA, lípidos?	Diferenciación a células plasmáticas en ausencia de cooperación T. Sólo son capaces de diferenciarse ciertas subpoblaciones de linfocitos B presentes en mucosas, bazo y ganglio (B de zona Marginal y B-1).
Antígenos de baja organización	Resto de antígenos	Diferenciación a células plasmáticas en presencia de cooperación T.

SECRECIÓN DE ANTICUERPOS. Cuando los linfocitos B contactan con su antígeno específico se pueden convertir en células secretoras de inmunoglobulina. Para ello lo único que deben hacer es procesar el RNA primario de cadena pesada de una manera diferente a como lo hacen los linfocitos B vírgenes o B memoria.

- Las células plasmáticas procesan el RNA primario de cadena pesada eliminado en el rNAm lon mini-exones que codifican las regiones transmembranosa e intracitoplasmática. Por ello son ahora capocases de SECRETAR la inmunoglobulina que antes del contacto con el antígeno estaba anclada a membrana.



Aquí se desarrolla la secreción de anticuerpos de una manera T-independiente frente a antígenos de alta organización por parte de linfocitos Bm2 o B1

Esta respuesta tiene lugar a partir de los 2 años, no genera B memoria.

El isotipo de inmunoglobulina secretado por células plasmáticas es sobre todo IgM (e IgA si el antígeno penetra por mucosa)

Esta IgM pentamérica soluble al contactar con el antígeno induce la activación del complemento por vía clásica y con ello la producción de anafilatoxinas y la opsonización del antígeno por fragmentos de factores del complemento que pueden interactuar con receptores de complemento presentes en diferentes estirpes celulares

Las vacunas de solo polisacáridos han demostrado que en mayores de 60 años se producen abundantes células plasmáticas secretoras de IgG que viven 3-4 años aún en ausencia de centros germinales y sin que se generen células B memoria. Es un motivo de intensa investigación

La Respuesta T-independiente sólo ocurre en Mayores de Dos años y es más efectiva con la Edad, siendo muy duradera en mayores de 60 años. Gran importancia en la fagocitosis de bacterias con cápsula al producirse la secreción de IgM anti-cápsula a día 4, pudiendo activar el complemento por vía clásica en la cápsula, opsonizando la bacteria y realizándose la fagocitosis mediada por complemento. No hay Receptores para Fcmu

Los linfocitos B ZM (y además B1 como refleja esta gráfica en mucosas o MZ-like en ganglio) que contactan con microorganismos/antígenos de alta organización

- Se diferencian a célula secretora de inmunoglobulina sin cooperación T. Secretan IgM dado que NO se produce cambio de isotipo (a veces sí ocurre pero su justificación será más adelante en el curso).
 - En humanos adultos se puede detectar en ocasiones IgG producida por células B-1 o B-ZM. Las células plasmáticas que lo producen viven 3-4 años.
- Si el antígeno de alta organización en un microorganismo que contiene proteínas, se produce SIMULTÁNEAMENTE también una respuesta T-dependiente, con producción de IgG y de células B memoria.

Fagocitosis: Como no hay receptores Fc-μ en células fagocíticas, la fagocitosis de la bacteria a la que se ha unido IgM se hace por fagocitosis mediada por complemento secundaria a la unión covalente de fragmentos de C3 a la superficie de la bacteria.

Este tipo de respuesta sólo aparece al inmunizar con vacunas formadas por polisacáridos sin proteínas aparecen respuestas de IgM con baja concentración de IgG. Ello no ocurre frente a ningún microorganismo, sólo frente a cierto tipo de vacunas que aumentan la fagocitosis de bacterias con cápsulas de polisacáridos. Hay dos tipos de vacunas cuya utilidad depende de la producción de anticuerpos específicos frente a hidratos de carbono de la cápsula de bacterias, que son la Vacuna frente a 23 serotipos de neumococo (Pnumo 23) y frente al polisacárido Vi de Salmonella Typhi. Como se inyectan en piel las células que responden a estos antígenos de manera T-independiente son las células MZ-like presentes en ganglio.

Justificación de la curva en donde se refleja la concentración de anticuerpos específicos contra el polisacárido en el eje de las Y y el tiempo tras la inmunización en el eje de las X.

1. Hasta TRES días después de la inmunización no se detectan anticuerpos en sangre. Ello se debe a que se tarda tres días en que las células MZ-like presentes en ganglio se conviertan en células secretoras de Ac.
2. El isotipo secretado es IgM (en humanos también se secreta IgG, lo que no es algo inesperado)
3. La concentración de anticuerpos anti-polisacárido aumenta dado que se generan muchas células plasmáticas que secretan anticuerpos
4. A partir de un momento la concentración de anticuerpos específicos baja. Ello se debe a que las células plasmáticas son de vida media corta y mueren en pocas semanas
5. En una segunda inmunización, la respuesta es idéntica. Ello indica que NO se han generado células B memoria.

ABO blood group antigens

blood group (phenotype)	genotypes	antigens	antibodies to ABO in serum
A	AA, AO	A	anti-B
B	BB, BO	B	anti-A
AB	AB	A and B	none
O	OO	H	anti-A and anti-B

© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

Existe otro grupo denominado Bombay, que carece de antígeno H. Por ello estos pacientes tienen células plasmáticas que secretan anticuerpos contra antígeno H, antígeno A y antígeno B. Ello hace que estos pacientes tengan anticuerpos capaces de interactuar con antígenos presentes en eritrocitos de pacientes del grupo A (antígeno A), grupo B (antígeno B) o grupo O (antígeno H), y por ello sólo pueden recibir sangre de otro paciente del grupo Bombay.

RESPUESTA A GRUPOS SANGUÍNEOS COMO RESPUESTA T-INDEPENDIENTE DIRIGIDA CONTRA ANTÍGENOS DE NATURALEZA GLUCÍDICA EN DONDE HAY UNA RESPUESTA DE IgM Y NO DE IgG.

Hay presentes en humanos y animales anticuerpos de isotipo IgM que están presentes en nuestro organismo sin necesidad de que nos hayamos visto expuestos al antígeno. Un ejemplo de ello son los anticuerpos contra los antígenos A y B de grupo sanguíneo.

Se mantiene una concentración constante de anticuerpos de isotipo IgM contra polisacáridos presentes en la membrana de muchas células del organismo, tanto hematias como células endoteliales, linfocitos, plaquetas, etc.. Estos anticuerpos frente a los grupos sanguíneos tienen una serie de características peculiares:

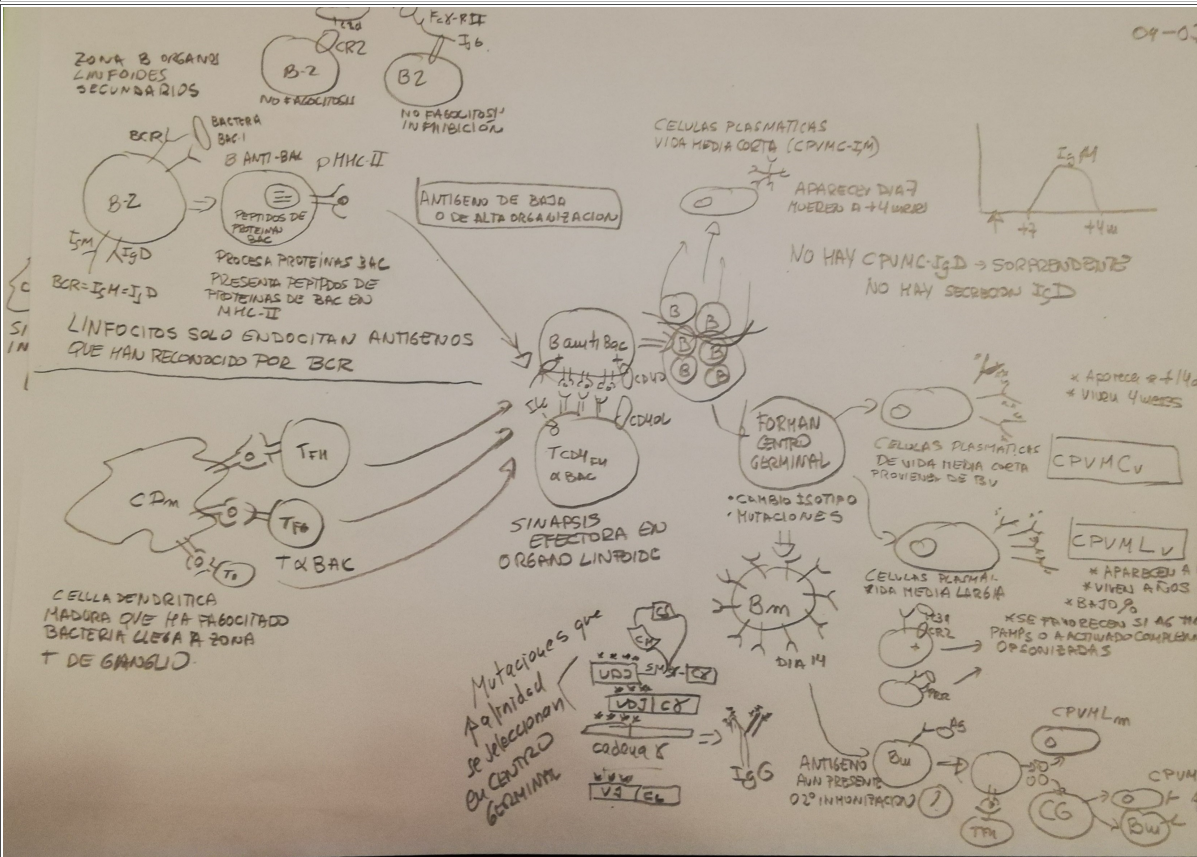
1. Son de isotipo IgM. Como excepción, los pacientes del grupo 0 pueden tener en su sangre anticuerpos anti-A y anti-B de isotipo IgG. No he encontrado la explicación de esta excepción
2. Esos anticuerpos no existen en el momento del nacimiento. Comienzan a detectarse a los 3-6 meses de vida posnatal y alcanzan concentraciones máximas a 5-10 años de vida
3. Esos anticuerpos están dirigidos contra los antígenos de grupos sanguíneos que NO expresan. Ello queda reflejado en la figura de la izquierda.
4. Como estos anticuerpos **aparecen sin exposición previa a sangre o tejidos de humanos** con grupo sanguíneo diferente, se considera que la unión de estos anticuerpos a los grupos sanguíneos A y B se hacen por reacción cruzada, y que realmente estos anticuerpos se generaron en linfocitos B que contactaron con glúcidos presentes en bacterias, aunque no se excluye que también estén presentes estos antígenos glucídicos en virus, pólenes, etc.
5. Como están presentes continuamente durante toda la vida, se considera que lo más probable es que estén producidos por linfocitos B que han contactado con glúcidos presentes en bacterias de la flora comensal, y que por ello estén producidos por linfocitos B1, presentes en mucosa, produciéndose una estimulación continuada en el tiempo. Las células plasmáticas que mueren son sustituidas por nuevas células plasmáticas.
6. Sorprende el hecho de que no haya normalmente IgG. Por lo que veremos a continuación si los glúcidos estuvieran en la superficie de bacterias, podría haber cooperación T:B, y con ello producción de IgG, lo que no ocurre. La única explicación que se me ocurre es que las células plasmáticas que los generan provengan de linfocitos B1 que NO respondan a las señales de

linfocitos T o que NO puedan contactar con linfocitos T y formar centros germinales. Es una paradoja. ¿Mueren como B inmaduras?

	Grupos sanguíneos (A,B,AB,0) Antígenos A y B (tb H)	Grupo sanguíneo Rh (antígeno D proteico)
Respuesta T-independiente	SÍ	NO
Respuesta T-Dependiente	NO	SÍ
El Ag es un glúcido	SÍ	NO
Producción de IgM anti-grupo sanguíneo sin contacto hematíes que expresen antígeno grupo sanguíneo no propio (isohemaglutininas)	SÍ	NO
Producción de IgG anti-grupo sanguíneo sin necesidad de contacto previo con hematíes que expresen grupo sanguíneo no propio	NO	NO
Producción IgG tras contacto hematíes Rh+	NO	Si
Presentes en hematíes	SÍ	SÍ
Presente en células endoteliales	SÍ	NO

CONCEPTO DE PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS EN PRESENCIA DE COOPERACIÓN T. LINFOCITOS B FOLICULARES

- Los **linfocitos B foliculares** necesitan cooperación T para convertirse en células secretoras de inmunoglobulinas, tanto si reconocen antígenos de alta organización (bacteria con cápsula) como si reconocen antígenos de baja organización (toxoides), aunque siempre tienen que tener un componente proteico
- Es dudoso si los linfocitos B1 (mucosas), MZ (bazo) o MZ-like (ganglio) son capaces también de recibir cooperación T y hacer respuesta T-dependientes. De una manera académica es razonable pensar que sí, que superpuesta a una respuesta T-independiente puede haber una T-dependiente si hay componente proteico. Ello no ocurriría si estos linfocitos no pudieran hacer sinapsis con linfocitos T por su localización anatómica, o que la sinapsis no condujera a la formación de centros germinales.
- Activación de linfocitos B y T vírgenes.
 - El punto esencial es que los **linfocitos B NO son células con capacidad fagocítica por receptores PRR o de opsoninas (RC o RFc)**. Sin embargo son capaces de endocitar cualquier estructura que hayan unido por su inmunoglobulina de membrana con alta afinidad. Esta interacción tiene lugar en órganos linfocides secundarios donde llega el antígeno libre, no procesado.
 - Los linfocitos T vírgenes se activan al reconocer complejos pMHC-II en la membrana de células dendríticas maduras en órganos linfocides secundarios.
- La endocitosis del antígeno unido a la IgM o IgD de membrana de los linfocitos B foliculares hace que el antígeno se transporte a vesículas. Aunque el linfocito B no es una célula fagocítica, sí puede procesar el antígeno presente en vesícula (en forma de complejos pMHC-II). Lo hace de una manera similar a como lo hacen células dendríticas
- Ello hace que se generen péptidos del antígeno en las vesículas de los linfocitos B específicos frente a él. Estos péptidos pueden ser presentados en moléculas MHC-II (pMHC-II) en la membrana de células B específicas frente al antígeno
- Los linfocitos B que han procesado y presentado el antígeno en MHC-II se mueven a la zona de contacto con linfocitos T de órganos linfocides secundarios
- Allí pueden contactar con linfocitos T CD4+ efectores (Tfh) que provienen de linfocitos T vírgenes cuando contactaron con una célula dendrítica madura que endocitó/fagocitó el antígeno por micropinocitosis o por PRR de membrana, y que al convertirse en efector no sale de ganglio (como lo hacen los linfocitos Th1, Th2 o Th17), sino que quedan en ganglio y se mueven a la zona limitrofe con el área B
- En esa zona de contacto, se puede producir una sinapsis efectora entre los linfocitos B específicos frente al antígeno (que expresan complejos pMHC-II en donde el péptido proviene del antígeno) y los linfocitos T específicos frente al complejo pMHC-II que expone en membrana ese linfocito B. Ello conduce a la secreción de citoquinas y al contacto entre CD40L (presente en Tfh y CD40 (presente en la membrana de linfocitos B).
- Las señales transmitidas por los receptores de citoquinas y CD40, en linfocitos B que contactaron con el antígeno a través de la IgM o IgD de membrana les hace convertirse en células plasmáticas que secretan IgM (células plasmática pre-centro germinal) o formar un centro germinal, en donde se convierten en células plasmáticas o linfocitos B memoria que secretan o expresan en membrana un isotipo de inmunoglobulina anti-Ag que NO es ni IgM ni IgG. Esas células plasmática o linfocitos B memoria que salen de centro germinal tienen una afinidad por el antígeno superior que el que tenían los linfocitos B que recibieron cooperación T y que forman los centros germinales al experimentar un proceso de permisividad a mutaciones y de selección..



- El punto esencial es que los linfocitos B NO son células con capacidad fagocítica por receptores PRR o de opsoninas (RC o RFc). Sin embargo son capaces de endocitar cualquier estructura que hayan unido por su inmunoglobulina de membrana con alta afinidad. Esta interacción tiene lugar en la Zona B de órganos linfocides secundarios donde llega el antígeno libre, no procesado.
- Los linfocitos T vírgenes se activan al reconocer complejos pMHC-II en la membrana de células dendríticas maduras en la zona T de órganos linfocides secundarios.
- Los linfocitos B que han procesado y presentado el antígeno en MHC-II se mueven a la zona de contacto con linfocitos T de órganos linfocides secundarios
- Allí pueden contactar con linfocitos T CD4+ efectores (Tfh) que provienen de linfocitos T vírgenes cuando contactaron con una célula dendrítica madura que

endocitó/fagocitó el antígeno por micropinocitosis o por PRR de membrana, y que al convertirse en efector no sale de ganglio (como lo hacen los linfocitos Th1, Th2 o Th17), sino que quedan en ganglio y se mueven a la zona limítrofe con el área B

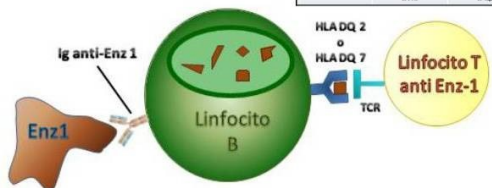
Los linfocitos T y B vírgenes reconocen su antígeno en diferentes zonas del ganglio. Los linfocitos T hacen la sinapsis inductora y se convierten en linfocitos Th que migran a tejidos o en linfocitos Tfh que quedan en ganglio. Los linfocitos T y B que han reconocido el antígeno (linfocitos activados/primados) se buscan uno a otro al moverse a una zona frontera entre la zona B y T de ganglio

- La endocitosis del antígeno unido a la IgM o IgD de membrana de los linfocitos B foliculares hace que el antígeno se transporte a vesículas. Aunque el linfocito B no es una célula fagocítica, sí puede procesar el antígeno presente en vesícula. Lo hace de una manera similar a como lo hacen células dendríticas
- Ello hace que se generen péptidos del antígeno en las vesículas de los linfocitos B específicos frente a él. Estos péptidos pueden ser presentados en moléculas MHC-II (pMHC-II) en la membrana de células B específicas frente al antígeno
- En esa zona de contacto, se puede producir una sinapsis efectora entre los linfocitos B específicos frente al antígeno (que expresan complejos pMHC-II en donde el péptido proviene del antígeno) y los linfocitos T específicos frente al complejo pMHC-II que exprese en membrana ese linfocito B. Ello conduce a la secreción de citoquinas y al contacto entre CD40L (presente en Tfh y CD40 (presente en la membrana de linfocitos B).
- La activación (proliferación y diferenciación) de linfocitos B vírgenes requieren dos señales en una respuesta T-independiente

SINAPSIS EFECTORA

• Paciente tipaje HLA-A3,11; B13,14; DR3,4 y DQ2,7.

Tabla 4	Alélos HLA-DR	Alélos HLA-DQ
ProtM serot. 1	Ninguno	DQ4, DQ5
Int-1	Todos menos DR7	DQ8
Enz-1	Ninguno	Todos menos DQ6
Exo-1	Todos menos DR3	Todos menos DQ2



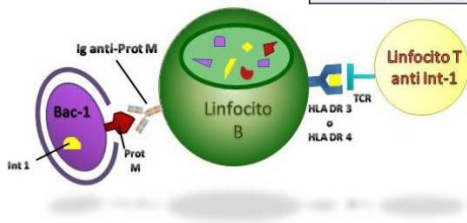
RESPUESTA T-DEPENDIENTE. Se produce una sinapsis efectora entre linfocitos B y T específicos frente al antígeno.

En la respuesta T dependiente los linfocitos B específicos frente a un microorganismo lo endocitan junto a la inmunoglobulina de membrana, lo degradan en vesículas y lo presentan en forma de complejos pMHC-II a linfocitos T CD4+ efecores Tfh. Se establece una sinapsis efectora en donde los linfocitos B reciben señales a través de receptores de citoquinas o de moléculas de membrana como CD40 y se convierten en linfocitos B memoria o en células secretoras de inmunoglobulinas.

Esta figura ha sido elaborada por vuestros compañeros en un TAD de otro año. Se observa como los linfocitos B anti-Enz1 presentan un complejo pMHC-II a un linfocito T fh anti-enz1, que reconoce péptidos de Enz-1 en DQ2 o DQ7

• Paciente tipaje HLA-A3,11; B13,14; DR3,4 y DQ2,7.

Tabla 4	Alélos HLA-DR	Alélos HLA-DQ
ProtM serot. 1	Ninguno	DQ4, DQ5
Int-1	Todos menos DR7	DQ8
Enz-1	Ninguno	Todos menos DQ6
Exo-1	Todos menos DR3	Todos menos DQ2

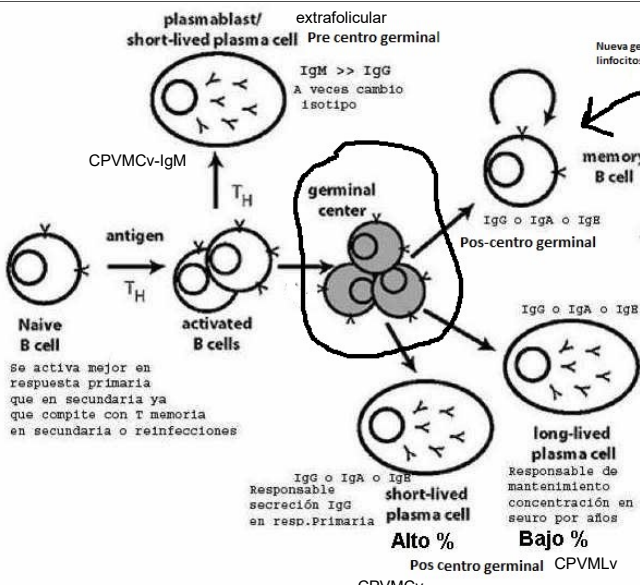


Cuando se fagocita un complejo multimolecular (complejo antigénico), como una bacteria o un virus, los linfocitos B que reconocen una estructura de superficie (en este caso protM, aunque podría ser un polisacárido) endocitaría TODA LA BACTERIA, no sólo ProtM, y generaría péptidos de todas las proteínas bacterianas. Los péptidos de todas esas proteínas no propias que se encajaban en los alelos MHC-II del linfocito B podrían ser reconocidos por linfocitos T, que los reconocerían en forma de complejos pMHC-II. Así se MULTIPLICAN las posibilidades de recibir cooperación T y de convertirse en células memoria o en células secretoras de Ac. En este caso los linfocitos B anti-protM reciben cooperación de linfocitos T anti-Int1. No pueden recibir cooperación de linfocitos T anti-ProtM porque ninguno de los péptidos de protM, en este problema, se pueden unir a los alelos MHC-II presentes en este individuo

Los linfocitos B son anti-Prot-M y los anticuerpos secretados por las células plasmáticas en las que se diferencian estos linfocitos B son anti-Prot-M.

Linfocito B: anti-proteína-M
Linfocitos T: Anti-Int-1
Anticuerpo secretados: Anti-Prot-M

• Linfocitos B anti-ProtM : Linfocitos T CD4+ anti-Int1



RESPUESTA DE LINFOCITOS B VÍRGENES

Los linfocitos B foliculares que han recibido cooperación T pueden formar centros germinales, de donde se generan tanto células plasmáticas como linfocitos B memoria. Tanto los linfocitos B memoria como las células plasmáticas post-centro germinal tienen una mayor afinidad por el antígeno, al aparecer mutaciones puntuales



RESPUESTA DE LINFOCITOS B MEMORIA

Esta figura es esencial para entender la generación de células plasmáticas de una manera T-dependiente.

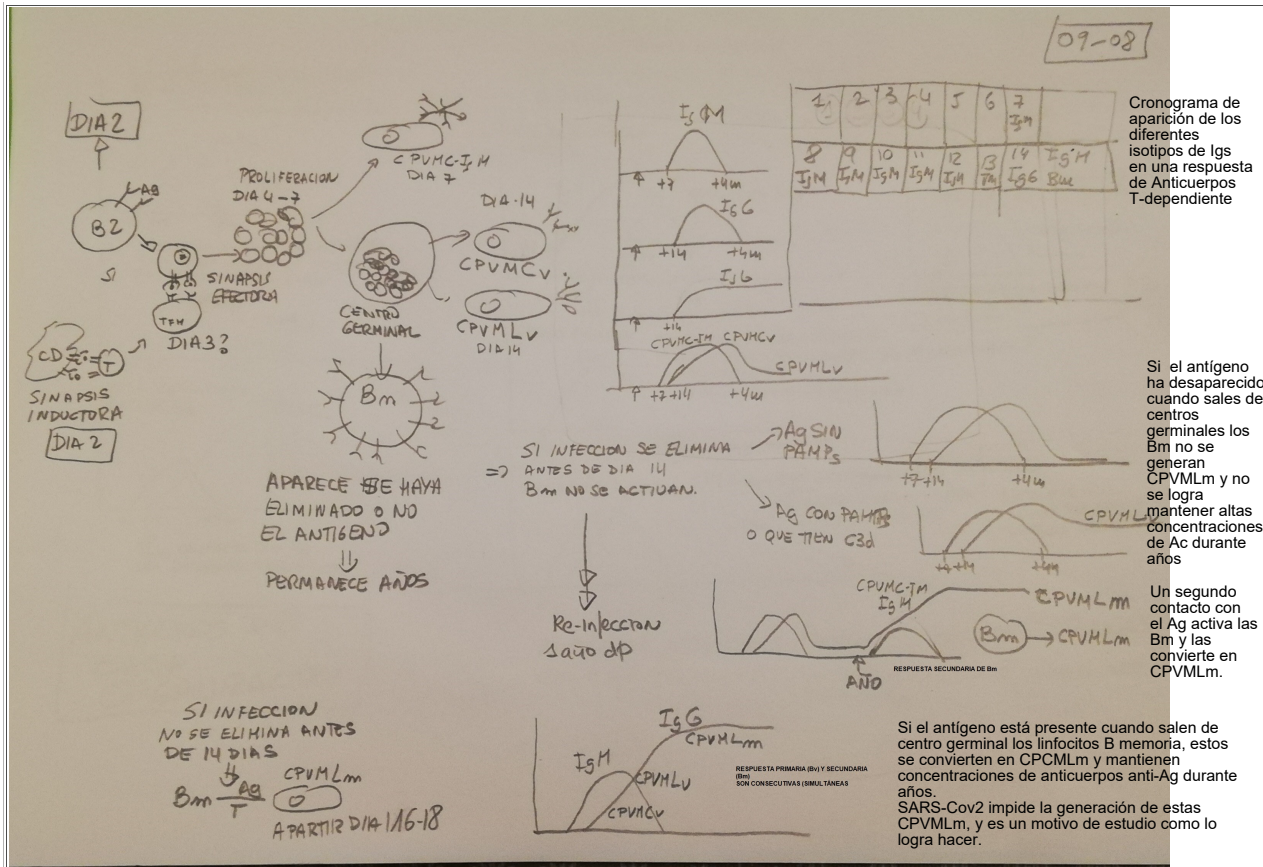
Prestar especial atención a las siglas empleadas para definir las células plasmáticas que no se refleja en los libros sino que está ideada por mí para facilitar su identificación.

CPVMCv-IgM: Células Plasmáticas de Vida Media Corta provenientes de Bv que secretan IgM. Son células plasmáticas que se generan antes de que se formen los centros germinales (se denominan precentrogerminal o extrafolicular). Proviene de Bv que han unido antígeno y que han recibido cooperación T. Secretan IgM y son de vida media corta.

CPVLMl: Células Plasmáticas de Vida Media Larga provenientes de Bv que NO secretan IgM sino otro isotipo ya que se han generado en un centro germinal. La inmunoglobulina secretada está mutada

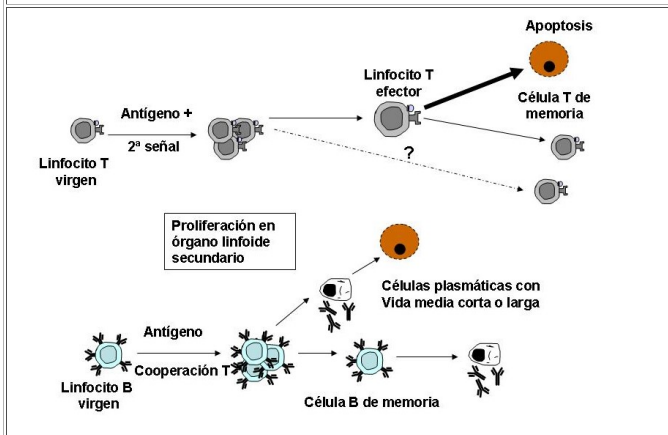
CPVLMl: Células Plasmáticas de Vida Media Larga proveniente de Bv que no secretan IgM. Se generan en centros germinales, la Ig que secretan está mutada y se generan en cantidad suficiente si el antígeno tiene PAMPs.

CPVLMl: Células Plasmáticas de Vida Media Larga provenientes de B memoria. Se pueden generar sin la formación de un nuevo centro germinal y por ello aparecen 48h después del contacto de la Bm con el Ag tras recibir cooperación T.



En una respuesta T-dependiente los linfocitos B foliculares se diferencian a **células plasmáticas** secretoras en dos momentos diferentes:

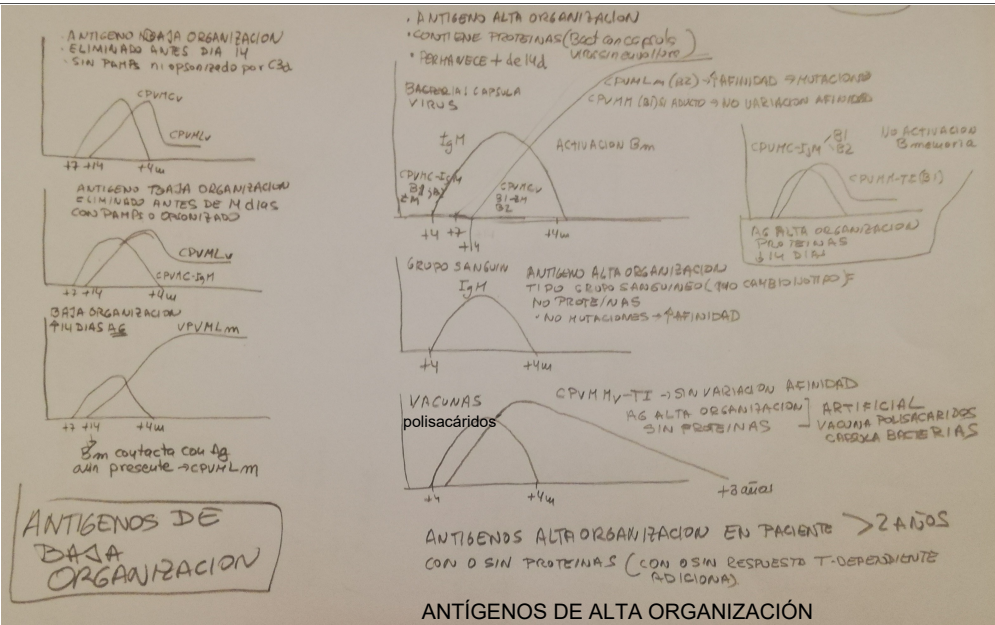
- **Antes de formar centros germinales (pre-centro germinal).**
 - Estas células plasmáticas son de vida media corta y **secretan IgM** ya que el cambio de isotipo tiene lugar fundamentalmente en centro germinal. Estas células plasmáticas se denominan extrafolliculares o pre-centro germinal. Son las células que denominamos CPVMC-IgM
 - Las respuestas T-independientes NUNCA forman centros germinales. El cambio de isotipo en respuestas T-independientes a IgG o IgA se hace SIN formar centros germinales.
- **Al salir de centro germinal (post-centro germinal).**
 - Algunos linfocitos B activados y que han recibido cooperación T forman centros germinales. En ellos se hacen permisivos a la aparición de mutaciones en los dominios variables de cadena pesada y ligera, sobreviviendo las células cuyas mutaciones hayan aumentado la afinidad por el antígeno. Además, las células que forman centro germinal cambian de isotipo. Después de entrar en centro germinal. Estas células plasmáticas provienen de células B que han cambiado el isotipo y por ello secretan isotipos que NO son ni IgM ni IgD. Se denominan células plasmáticas post-centro germinal.
 - Pueden ser de **vida media corta** (la mayoría). Se localizan en ganglio o bazo. Los denominamos CPVMCv
 - Pueden ser de **vida media larga**. Sin embargo parecen suponer un bajo porcentaje a no ser que los linfocitos B hayan reconocido señales de peligro a través de receptores de inmunidad innata. Estas señales pueden provenir de TLR localizados en la membrana celular o en vesículas o citoplasma. Los denominamos CPVMLv, ya que provienen de B vírgenes
 - En Centro germinal también se producen **Linfocitos B memoria pos-centro germinal** que han cambiado de isotipo y que por tanto expresan en membrana un isotipo que no es ni IgM ni IgD.
 - Estos linfocitos B memoria pueden volver a contactar con el antígeno en dos circunstancias:
 - Después de una segunda inmunización si en el tiempo que ha tardado en generarse los linfocitos B memoria el antígeno ha sido eliminado. Constituye en estos casos la denominada respuesta secundaria.
 - Inmediatamente si el microorganismo está aún presente porque no se ha eliminado. En este caso se produce una respuesta continua en donde no se aprecia nítidamente una respuesta primaria y una secundaria.
 - La mayor parte de las células plasmáticas que proceden de la diferenciación de linfocitos B memoria son **células plasmáticas de vida media larga** que migran y localizan en médula ósea. Los denominamos CPVMLm ya que provienen de Bm



En esta figura se muestran las diferencias en la generación de linfocitos T memoria y B memoria (Sólo en respuestas T-dependientes).

* Linfocitos B memoria se generan a partir de linfocitos B activados que entran en centro germinal tras recibir cooperación T. Se generan se haya o no eliminado el microorganismo

* Los linfocitos T memoria se generan a partir de células efectoras tras la eliminación del microorganismo.



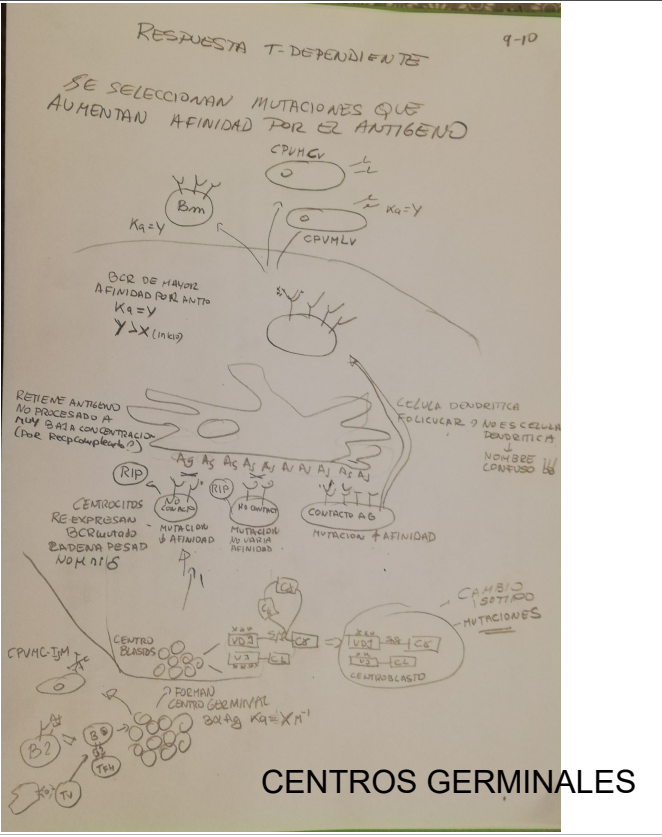
En la columna de la izquierda se muestra la respuesta de Ac frente a antígenos de baja organización en función de que el antígeno permanezca o no más de 14 días y con ello se generen o no CPVLM

En la columna de la derecha se muestra la cinética de producción de anticuerpos frente a antígenos de ALTA organización

Si el antígeno es proteico o forma parte de un complejo antigénico que contiene proteínas (cápsula de una bacteria), hay cooperación T:B y se pueden formar CPVLM si el antígeno permanece más de 14 días.

En la respuesta a grupos sanguíneos A y B o a antígenos de alta organización sin proteínas se produce una respuesta de IgM (o IgA) que a veces se acompaña de secreción de IgG no mutada y sin la formación de centros germinales

En esta gráfica se muestra la cinética de producción de anticuerpos específicos frente a un determinado antígeno en respuestas T-dependientes y T-independientes. Destaca como se pueden generar respuestas MIXTAS, en donde hay simultáneamente una respuesta T-dependiente y una T-independiente frente a un mismo antígeno (por ejemplo la cápsula de una bacteria, columna derecha, fila superior).



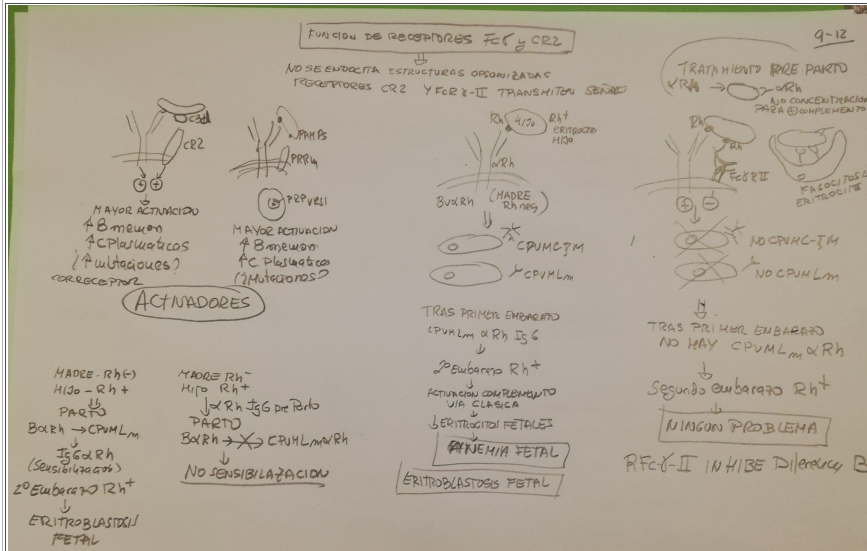
En centro germina se producen **dos hechos esenciales** que caracterizan la respuesta TD de linfocitos B-FO

1. Mutaciones puntuales en la región del DNA donde se ha producido el reordenamiento VDJ o VJ. Esas mutaciones son al azar y cambian la afinidad por el antígeno. Posteriormente veremos que se seleccionan mutaciones que aumentan afinidad por el antígeno
2. Se produce un cambio de isotipo al reordenarse las regiones constantes de los genes que codifican las regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulinas.
3. Las células plasmáticas generadas secretan una inmunoglobulina mutada y de mayor afinidad que la de los linfocitos B que generaron el centro germinal, y de un isotipo que no es IgM
4. Algunos linfocitos B que salen de centro germinal NO optan por convertirse en células plasmáticas de vida media corta o larga sino en células B memoria, que NO secretan anticuerpos sino que expresan en su membrana una inmunoglobulina de membrana mutada de un isotipo que NO es IgM.

Las MUTACIONES que aparecen en la región VDJ y VJ del DNA son al azar y por ello pueden aumentar o disminuir la afinidad por el antígeno. En centro germinal **sólo sobreviven los linfocitos B cuya mutación haya conducido a un aumento de afinidad**. Los demás mueren en el centro germina. En esta gráfica se muestra como el **antígeno** está en centro germinal unido a unas células denominadas Células Dendríticas Centro-Foliculares a través de receptores de complemento o Receptores Fc (si hay anticuerpos preformados). En la gráfica se refleja como pueden aparecer mutaciones que disminuyen la afinidad (las más frecuentes) o que aumentan afinidad por antígeno (menos frecuentes). Sólo los linfocitos B cuyas mutaciones hayan aumentado su afinidad por el antígeno sobreviven, son las seleccionadas in vivo y son las células capaces de salir de centro germinal. **CAMBIO DE ISOTIPO**. Aparecen reordenamientos en la región Intrónica del gen de cadena pesada de inmunoglobulina, poniéndose aguas abajo del neoexón VDJ una región constante de cadena pesada que no sea IgM. Notar que IgD e IgM se eliminan siempre de manera simultánea dado que no existe región S(delta) aguas arriba de región Cdelta.

CENTROS GERMINALES

	Generación de células plasmáticas de vida media Corta	Generación de células plasmáticas de vida media larga
Diferenciación de linfocitos B vírgenes	Alto porcentaje	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo porcentaje si PRRs de B (membrana, vesícula o citoplasma) no reconocen PAMPs (vacunas no replicativas) • Mayor porcentaje si contienen PAMPs (vacunas replicativas)
Diferenciación de linfocitos B memoria	Bajo porcentaje	Alto porcentaje tanto si hay interacción PRR:PAMPs (replicativa) como si no lo hay (No replicativa)



Los linfocitos B tienen receptores para la región Fc de IgG i para fragmentos de complemento. Ninguno de estos receptores inducen la fagocitosis del antígeno

El receptor Fc-gamma-B2 induce señales que LMITAN la activación de linfocitos B y su transformación en plasmáticas frente a ciertos antígenos (de tamaño suficiente para tener varias moléculas de IgG unidas)

Este hecho justifica el empleo de anticuerpos anti-Rh al final del embarazo para evitar la generación de CPVML anti-Rh en madres Rh negativas expuestas al antígeno Rh durante el parto (hijo Rh positivo)

El receptor de complemento CR2 por el contrario favorece la activación de linfocitos B y su diferenciación a célula plasmática

Los Linfocitos B vírgenes tienen receptores de complemento (CR2) o para la región Fc de IgG (Fc-g-RII)

- El receptor de Complemento transmite señales co-estimuladoras, facilitando la conversión del linfocito B específico en células plasmática o B memoria
- El receptor Fc-gamma transmite señales inhibitorias en B vírgenes, dificultando su diferenciación a Bm o a célula plasmática.

Un ejemplo de la señalización inhibitoria del receptor Fc-gamma-IIB en linfocitos B es el tratamiento PREVENTIVO de la **eritroblastosis fetal (Enfermedad hemolítica del recién nacido)** en el que se administran antes del parto anticuerpos anti-Rh. Hemos estudiado como la producción de anticuerpos frente a los antígenos A y B de grupos sanguíneos las hacen linfocitos B-1 presentes en mucosa y son de isotipo IgM.

Por el contrario la respuesta frente al grupo Rh se hace a partir de célula B-FO (B-2) , que se convierten en células secretoras de IgG anti-Rh si hay activación de linfocitos B memoria.

Si no se toma ninguna iniciativa, durante el parto de un bebé Rh+ en una madre Rh(-), los hematies Rh+ del bebé activarían los linfocitos B anti-Rh de la madre, que se convertirían en células plasmáticas de vida media larga dado que los hematies permanecen mucho tiempo en la madre (es una especie de transfusión). Ello hace que en un nuevo embarazo, los anticuerpos anti-Rh de la madre puedan atravesar la placenta y destruir intrauterinamente los hematies del feto si también son Rh+.

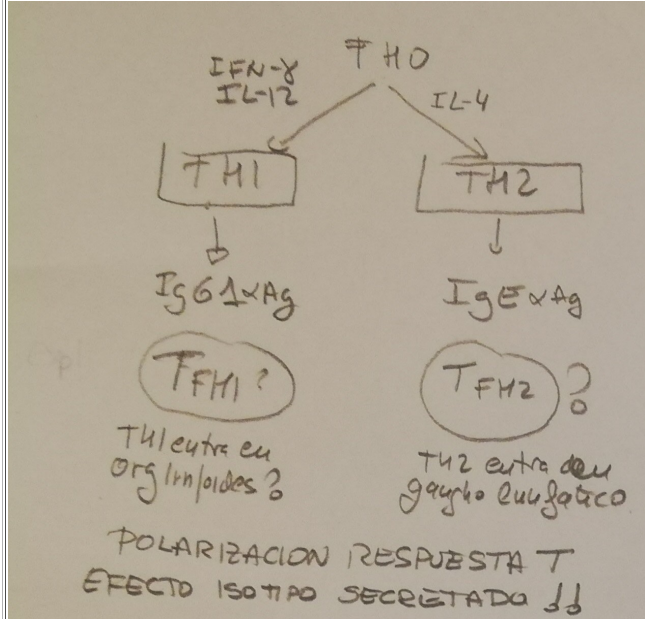
No es evidente como un hematie puede llegar a ganglio, pero es mucho más fácil comprender como un hematie llega a bazo, donde hay linfocitos R FO (B2) y linfocitos T. La diferenciación de linfocitos B vírgenes a célula plasmática se ve inhibida cuando el receptor de antígeno y el receptor Fc-gamma-IIB reconoce el mismo inmunocomplejo.

Por el contrario, la diferenciación de los linfocitos B memoria a células plasmáticas no se ve influida por la presencia del antígeno formando parte de inmunocomplejos. Por ello las reinfecciones conducen a una nueva generación de células plasmáticas de vida media larga tras diferenciación de linfocitos B memoria específicos aún cuando hay anticuerpos que pueden formar. Como resultado hay poca IgM y Mucha IgG en una re-infección.

El éxito terapéutico del tratamiento preventivo con anti-Rh puede tener otros componentes, además de la intercepción del eritrocito opsonizado con Bv anti-Rh. Estos anticuerpos anti-Rh logran la rápida eliminación del antígeno (hematis del niño Rh+).

Los anticuerpos anti-D (anti-Rh) utilizados farmacológicamente probablemente tengan dos efectos:

- Favorecen destrucción por el complejo de ataque del complemento y la fagocitosis de los hematies sin que lleguen a ganglio linfático o bazo o sin que se activen células B vírgenes y por tanto la generación de células plasmáticas.
- Esta hipótesis se ve favorecida por la observación de que la generación de IgG anti-Rh es poco frecuente si la madre y el hijo NO tienen compatibilidad de los grupos A o B, y los anticuerpos de la MADRE se unen a los antígenos A o B del hijo. Ello se debe a que se produce una rápida eliminación de estos hematies y no activan linfocitos B de la madre.
- La formación de inmunocomplejos (hematies-Rh+anti-Rh) hace que las regiones Fc de la IgG interactuacionen con receptores Fc-gamma que transmiten señales inhibitorias en linfocitos B vírgenes, impidiendo la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas aún cuando los linfocitos sean anti-Rh y hayan reconocido su antígeno en la superficie de un hematie (ver más adelante)

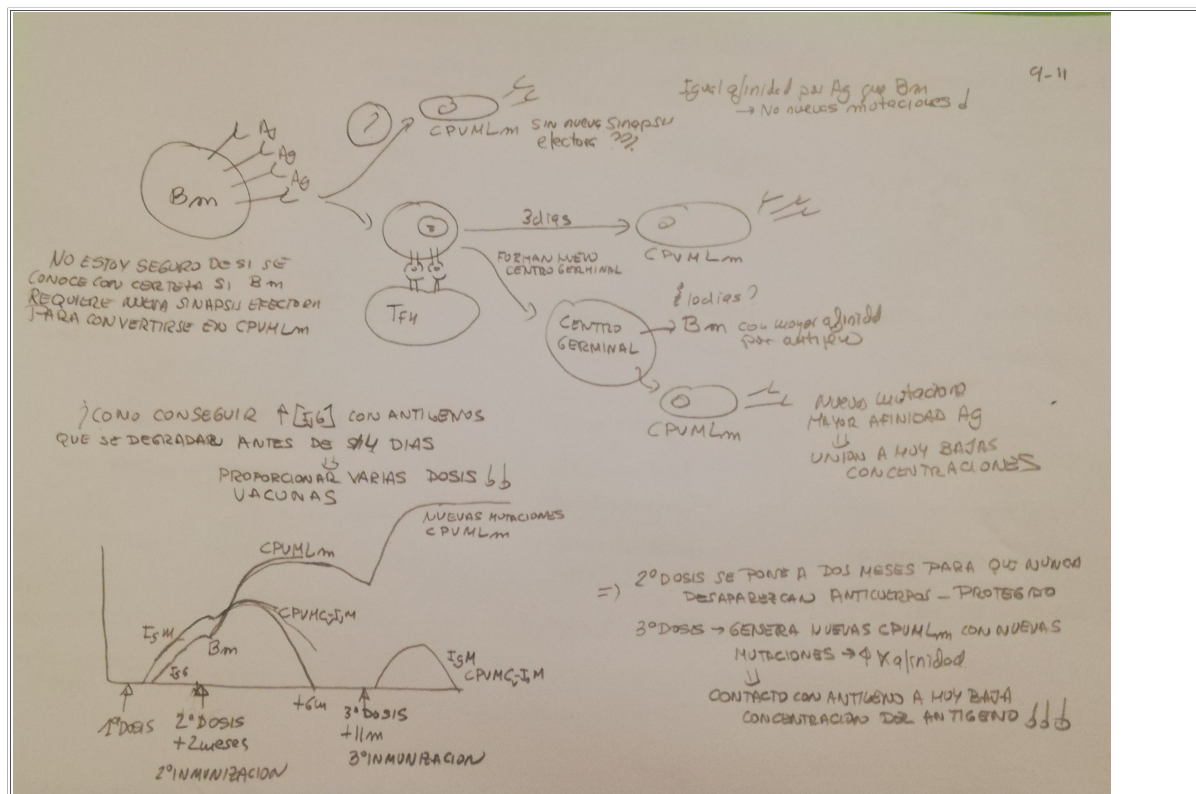


El cambio de isotipo no es al azar, depende de las señales provenientes de linfocitos T efectores TH1 o TH2. De hecho el microorganismmo determina en gran medida el tipo de inmunoglobulina secretada, algo semejan te a lo que vimos en la generación de la tercera señal en linfocitos T vírgenes

Las respuestas polarizadas a TH1 cursan con una producción de IgG1, en donde parece jugar un papel la secreción de IFN-gamma. En las infecciones por helmintos polarizadas a Th2 curasan con concentraciones apreciables de IgE anti-helminto..

Como ya hemos estudiado en el Tema-08 existen unos linfocitos T denominados **linfocitos T foliculares o Tfh** que NO son TH1 ni TH2 ni TH17 que cooperan con linfocitos B para su diferenciación a células plasmáticas. Al contrario de lo que ocurre con los linfocitos TH1 y TH2 **nunca abandonan el ganglio linfático como células T efectoras** y por tanto no están presentes en la zona de infección. Su función es cooperar con linfocitos B. Su caracterización no es fácil y no se conoce si hay algún tipo de isotipo que cuya secreción se favorece sobre otros, aunque se considera que juegan un papel en la secreción tanto de IgM como de IgG. La relación entre Tfh y TH1 y TH2 no es clara. En teoría, los linfocitos efectores TH1, TH2 presentes en zona de invasión pueden volver a ganglio y hacerse Tfh en condiciones en que PERSISTA EL ANTÍGENO.

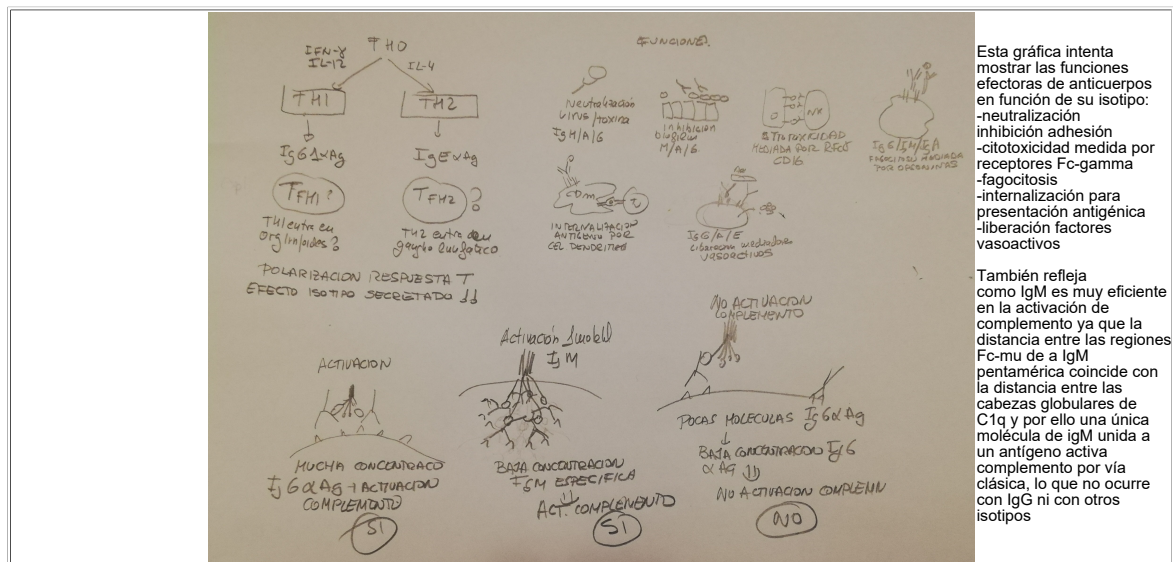
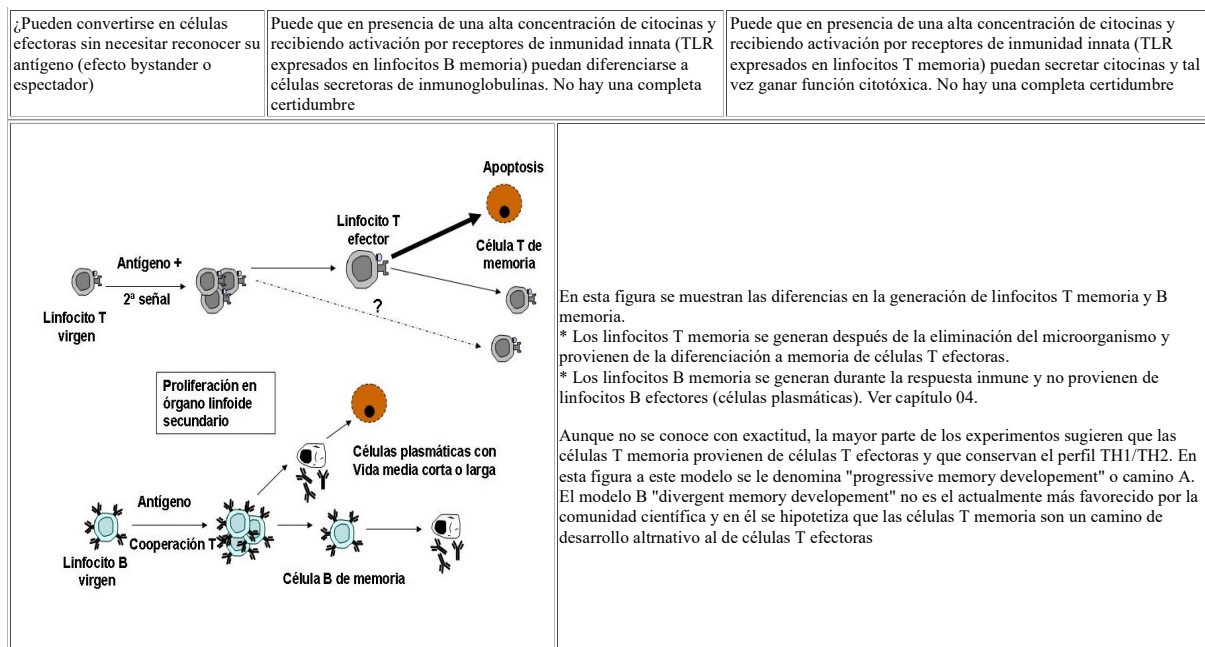
Otra posibilidad es que los linfocitos Tfh provengan de linfocitos Th0 que iban a ser Th1 pero que no salen de ganglio, contactan con linfocitos B y quedan en ganglio como Tfh1. En ambos casos los Tfh provenientes de linfocitos TH1 que vuelven a ganglio o de pre-Th1, secretan interleucinas como IFN-gamma, y por ello favorecen el cambio de isotipo marcado por Th1 (ver más adelante). Lo mismo ocurriría en respuestas polarizadas a Th2.



El contacto con un antígeno de linfocitos Bm induce su rápida conversión en CPVLMm.

- No se con certeza si para su diferenciación requieren una nueva sinapsis efectora con Tfh
- Está comprobado que esta nueva sinapsis efectora sí es necesaria par la generación de un nuevo centro germinal, en donde se produce una nueva permisividad a la aparición de mutaciones en las regiones VDJ y VJ de cadena pesada y ligera, por lo que se producen Bm y Anticuerpos específicos de mayor afinidad por el antígeno
- La respuesta de los linfocitos Bm se suele llamar respuesta secundaria. Es la que aparece en la segunda o tercer dosis de vacunas no replicativas, como por ejemplo toxoide tetánico. Los Bm generados en la primera dosis y que no pudieron activarse dado que al aparecer la vacuna se había degradado, se activan con una segunda dosis de antígeno, generándose CPVLMm. Con esta segunda dosis también se activan Bv que se han generado a partir de B inmaduras de Médula ósea. La producción de IgM (en concentración) es inferior a la de la respuesta primaria dado que los Bv compiten con los Bm por el contacto con el antígeno.

	Linfocitos B memoria	Linfocitos T memoria
Célula de la que provienen	Célula virgen que recibe cooperación T y entra en centro germinal Linfocito B memoria que reconoce un antígeno T dependiente, recibe cooperación T y entra en centro germinal por segunda vez	Linfocitos T efector. No está descartado que algunas células T memoria provengan de células T que no hayan sido nunca efectoras , sino que sean una ruta diferente
Cuando se generan	Durante la primoinfección o reinfección en el momento en el que los linfocitos B salen de centro germinal después de ser seleccionado. El antígeno puede estar presente si es un agente replicativo.	Después de que haya sido eliminada la infección y se produzca la fase de contracción de la respuesta inmune
Donde se encuentran	Recirculando por sangre y linfa. Se acumulan en órganos linfocides secundarios. No en tejidos	<ul style="list-style-type: none"> • Recirculando en sangre y linfa y anidando en ganglio linfático y otros órganos linfoides secundarios (células T memoria central) • En tejidos NO inflamados. Ello se debe a que todos o algunos linfocitos T memoria son capaces de atravesar el endotelio no inflamatorio (T memoria efectoras y Tm residentes) • En esta figura aparecen ambas hipotéticas subpoblaciones de células T memoria. En la figura postulan que NO provienen de células T efectoras, lo que es dudoso
¿Qué les hace sobrevivir?	No se conoce	Reconocimiento de complejos pMHC-I o pMHC-II propios e interleucinas (IL-7, IL-15, otras)
Cuanto viven	Años	Años
¿Cómo se pueden diferenciar de linfocitos vírgenes?	Expresan en membrana un isotipo de inmunoglobulina que NO es IgM (IgG, IgA, IgE)	Expresa en membrana moléculas de adhesión en una mayor cantidad (densidad de moléculas de adhesión). También por el procesamiento alternativo de CD45 que hay en linfocitos T vírgenes (CD45RA) y en T memoria (CD45RO)
¿Dónde contacta con su antígeno específico?	En órganos linfoides secundarios (ganglio linfático)	* En órganos linfoides secundarios (linfocitos T memoria central). * En tejidos ya que allí hay linfocitos T memoria (linfocitos T memoria efectoras y Tm residentes).
¿Qué hacen cuando vuelven a contactar con el antígeno?	Se convierten en células plasmáticas de vida media larga y tras entrar en centro germinal vuelve a generar un número mayor de linfocitos B memoria de mayor afinidad	Se convierten en linfocitos T efectoras recordando de que linfocitos T efectoras provienen (TH2, TH1, TH17). Tras la eliminación del microorganismo vuelve a acontecer una nueva fase de contracción con la supervivencia de algunas células T memoria
¿Se sabe que determina que linfocito T o B activado se convierta o no en célula memoria?	No hay certidumbre	Parece que los linfocitos T IL-7R positivos tienen tendencia a convertirse en células T memoria. Experimento
¿Se requiere cooperación de linfocitos T CD4+?	Sí	Parece que los linfocitos T CD8+ sólo se convierten en memoria si han recibido cooperación de linfocitos T CD4+: Experimento Necesidad de linfocitos T CD4+ para generar CD8+ eficaces en lucha frente a ciertos virus antes de generar memoria.
Tiempo que tardan en convertirse en células efectoras tras contacto con su antígeno específico	2-3 días	2-3 días. Puede que incluso menos cuando reconocen el antígeno en tejidos ya que estos linfocitos T memoria-efectoras ganan funciones efectoras muy rápidamente (horas).



Los anticuerpos cumplen un gran abanico de funciones efectoras, y algunas de ellas pueden ser realizadas por varios isotipos, mientras que otras son características de ciertos isotipos, o algunos de ellos son más relevantes que los otros. Un ejemplo es la activación del complemento, donde una sola molécula de IgM pentamérica que se haya unido al antígeno permite la activación del complemento por vía clásica. Por el contrario hay ciertos isotipos de inmunoglobulinas que no activan complemento o si lo hacen necesitan una gran concentración de anticuerpos, que permita que dos regiones Fc de dos moléculas de IgG estén próximas en el espacio y puedan contactar con dos cabezas globulares de la misma molécula de C1q

Isotipos secretados (en suero)	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
No refleja Isotipos en membrana presentes en células B vírgenes o memoria.					
Concentración en suero	1,5 mg/ml	0,04 mg/ml	13 mg/ml	2,1 mg/ml	30 nanogramos/ml
Permite Fagocitosis mediada por Anticuerpos por células fagocíticas (con Rfc para ese isotipo)	NO	NO	SÍ (depende de subtipo)	SÍ (+)	NO
Permite citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) a través Rfc	NO	NO	SÍ (depende de subtipo)	NO	NO
Se une a Mastocitos y permite degranulación cuando contacta con antígeno (mastocitos cargados)	NO	NO	NO	NO	SÍ
Activación de complemento por vía clásica	SÍ	NO	SÍ (depende de subtipo)	NO	NO
Fagocitosis mediada por complemento tras su activación por vía clásica.	SÍ	NO	SÍ (depende de subtipo)	SÍ (+)	NO
Atraviesa epitelio y por ello se encuentra en luz de tubo digestivo o respiratorio o mamario	SÍ	NO	POCO (FcRN)	SÍ (como dímero) S.I. Mucoso	NO
Se transporta a través de placenta y por ello feto tiene esos anticuerpos maternos en mamíferos	NO	NO	SÍ (depende de subtipo)	NO	NO
Se extravasa y se encuentra presente en espacio extravascular en condiciones no inflamatorias	POCO	NO	SÍ (depende de subtipo)	SÍ (como monomero)	NO
Localización de células plasmáticas que lo secretan	Ganglio o bazo	Amígdala, nasofaringe	Médula ósea, ganglio, bazo	Tejidos (lámina propia)	Tejidos (lámina propia, dermis, etc)

Capacidad de Neutralización. Depende de Afinidad y Avidez	Baja por no estar mutada. Mayor avidez por estructura pentámerica	NO. No está mutada y tiene una baja concentración.	Si por mutaciones y aumento afinidad	Si por mutaciones y aumento afinidad	No por su baja concentración en suero
Otras acciones relevantes de esos isotipos		Ninguna		Neutralización en luz de sistema digestivo, respiratorio y excretor	Papel anti-helminthos. Citotoxicidad eosinófilos y expulsión helminto.
Vida media de cada isotipo en esta gráfica	10 días	3 días	21 días (depende de subtipo)	6 días	2 días

Las diferencias entre isotipos vienen por las siguientes razones:

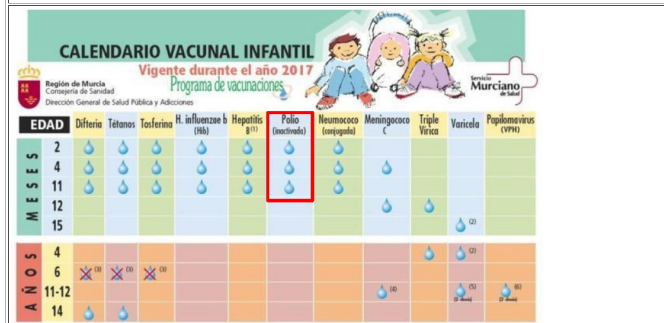
- La mayor parte de las actividades diferenciales dependen de la presencia o no de receptores de membrana para dominios constantes de los diferentes isotipos.
- **Neutralización.** Tienen que ver con concentración de anticuerpos y afinidad. IgE e IgD no tiene capacidad neutralizante por su baja concentración en suero.
- **Activación de complemento.** Tienen que ver con la capacidad de unión simultánea a dos cabezas globulares de C1q. Los isotipos que no activan complemento o lo hacen de una manera muy deficiente son isotipos que no unen o unen poco C1q cuando han interactuado con el antígeno. IgM activa muy bien complemento porque la ganancia de a función enzimática de C1r y C1s depende de que dos cabezas globulares de C1q contacten SIMULTANEAMENTE con dos regiones Fc de los anticuerpos que han unido Ag. **La distancia entre las regiones Fc de IgM son las idóneas para lograr este propósito.** Por ello una única molécula de IgM pentamérico unido a un microorganismo puede activar complemento por vía clásica. Se **necesita mucha mayor cantidad de moléculas de IgG unidas a un microorganismo para la activación de complemento** dado que dos de ellas deben estar muy próximas en el espacio.
- Los isotipos de inmunoglobulinas que NO unen complemento se consideran de **baja capacidad inflamatoria**. Probablemente esta es una de las razones por las que el isotipo más importante en la luz del tubo digestivo es IgA, para evitar inflamación que cause diarreas y deshidratación o distress respiratorio en sistema respiratorio..

DATOS EXPERIMENTALES QUE PONEN DE MANIFIESTO LA IMPORTANCIA DEL TIEMPO DE PERMANENCIA DEL ANTÍGENO EN EL ORGANISMO PARA LA GENERACIÓN DE CÉLULAS PLASMÁTICAS DE VIDA MEDIA LARGA (activación o no de células Bm durante primera exposición al antígeno)

La importancia del tiempo de permanencia del microorganismo en el organismo viene dado por la demora de la inmunización con virus atenuados hasta los 12 meses de vida. La razón estriba en que hasta los 8 meses de vida puede haber anticuerpos maternos anti-sarampión, anti-Rubeola, anti-parotiditis o anti-varicela en la sangre del niño. Esos anticuerpos neutralizarían los virus vacunales e impediría que permaneciera el tiempo suficiente (más de 12 días) para que los linfocitos B memoria generados contactaran con el virus y se convirtieran en células plasmáticas de vida media larga.

Si la inmunización con estas vacunas atenuadas se hace a partir de los 12 meses de vida, no habrá anticuerpos anti-virales maternos, no hay neutralización de los virus vacunales, y ellos permanecen el tiempo suficiente para que las células B memoria generadas contacten con los virus no eliminados y se diferencien a células plasmáticas de vida media larga (más de 12 días).

Se podría en teoría inmunizar con estas vacunas virales atenuadas antes de 8 meses de vida, pero deberían darse como mínimo dos dosis. Con la primera generaríamos linfocitos B memoria que no podrían contactar con el virus porque ha sido eliminado. Con la segunda inmunización estos linfocitos B memoria anti-virus vacunales se convertirían en células plasmáticas de vida media larga, que secretarían anticuerpos continuamente y protegerían al individuo de la infección por el virus, al neutralizarlo y eliminarlo.



Este es el calendario vacunal de la región de Murcia del año 2012. Como se ve hay ciertas vacunas que hay que poner varias veces (3 veces con intervalos de 2 meses) y otras basta una sola dosis.

Vacunas no replicativas: No son organismos vivos pudiendo ser subunidades (proteínas de la superficie del virus), toxoides, polisacáridos de la cápsula unidos covalentemente a toxoides (vacunas conjugadas), microorganismos inactivados/muertos (polio), etc. Se necesitan varias dosis ya que cuando aparecen las células B memoria ya no hay antígeno (se ha eliminado dado que permanece tan sólo 7-10 días y las células memoria no salen de centro germinal hasta día 12-15) y no se pueden convertir en células secretoras de inmunoglobulina de vida media larga de manera eficaz. Ejemplo: Difteria, tétanos, tosferina, H. influenza B, Hepatitis B, Polio, meningococo C, Papiloma virus

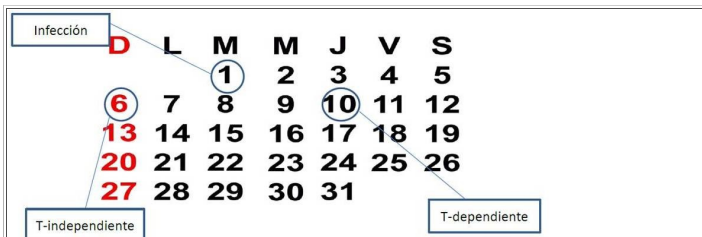
Vacunas Replicativas atenuadas: Se requiere una única dosis ya que los microorganismos atenuados están aún presentes cuando se generan las células B memoria, que se convierten en células secretoras de inmunoglobulina de vida media larga. Ejemplo Triple vírica, Varicela,

	Vacunación	Infección
Primer contacto	Primera inmunización (dosis)	Primoinfección
Segundo contacto	Segunda inmunización	Re-infección
	Dosis de recuerdo	

	Duración tras inmunización en organismo	Permanencia anticuerpos específicos en suero tras una ÚNICA dosis	Duración anticuerpos específicos en suero tras 2-3 dosis
Toxoides: Difteria, tétanos, tosferina	<7 días	Meses. Ineficaz producción células plasmáticas vida media larga. No protección duradera	Años. Eficaz producción células plasmáticas vida media larga tras segunda inmunización.
Vacunas conjugadas: Hemofilius, Influenza y meningitis C	<7 días	Meses. Ineficaz producción células plasmáticas vida media larga. No protección duradera	Años. Eficaz producción células plasmáticas vida media larga tras segunda inmunización.
Virus muerto: Polio	<7 días	Meses. Ineficaz producción células plasmáticas vida media larga. No protección duradera	Años. Eficaz producción células plasmáticas vida media larga tras segunda inmunización.
Proteínas virales superficie: hepatitis B y papiloma virus	<7 días	Meses. Ineficaz producción células plasmáticas vida media larga. No protección duradera	Años. Eficaz producción células plasmáticas vida media larga tras segunda inmunización.
Virus atenuados: Sarampión, rubeola y parotiditis (triple vírica) u varicela	>14 días	Años. Eficaz producción células plasmáticas vida media larga tras única inmunización.	Se pone dosis de recuerdo a los cinco años para generar nuevas células plasmáticas de vida media larga de mayor afinidad.

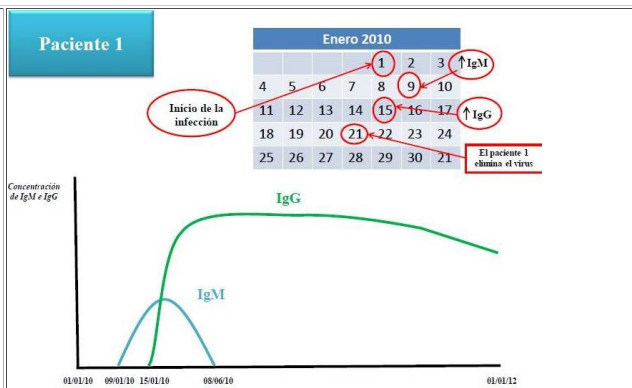
Hay ocasiones en donde con una única inmunización se logra mantener durante tiempo concentraciones de anticuerpos específicos con una sola dosis de antígenos que se eliminan antes de los 12 días. Se interpreta que el porcentaje de células plasmáticas de vida media corta y larga pos-centro germinal que surgen de la diferenciación de células B vírgenes es variable en función de si los PRR presentes en linfocitos B tienen contacto o no con PAMPs. En caso de ocurrir, se generan más células plasmáticas de vida media larga que acumulan muchas mutaciones. Es un campo de intensa investigación. Hay investigadores que consideran que el reconocimiento de PRRs por PAMPs presentes en linfocitos B pueden ayudar no sólo a la generación de células plasmáticas de vida media larga a partir de Bv, sino a favorecer mutaciones en regiones variables de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina (ver más adelante).

No se descarta que en este tipo de vacunas (normalmente puestas en adultos, como la de la gripe) se pueden activar Bm que den reacción cruzada con el antígeno vacunal.



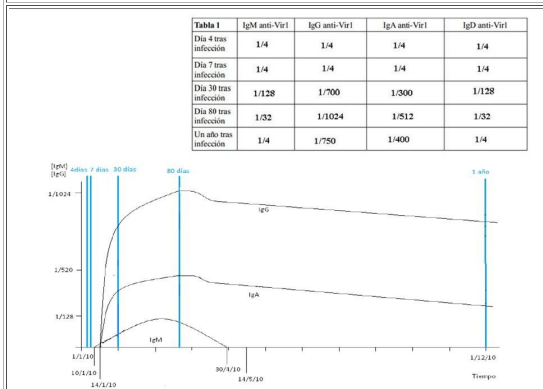
En esta gráfica se muestra una respuesta a una bacteria con cápsula o a una virus sin membrana en donde se produce una respuesta de anticuerpos tanto T-dependiente como T independiente. Se observa como la respuesta T-independiente es más rápida, ya que no requiere cooperación T (día 6). Por el contrario la respuesta T-dependiente (de IgM) no ocurre hasta día 10.

Esta imagen refleja como frente a microorganismos de alta organización se produce una producción de anticuerpos T-independiente (Bzm y B1) y T dependiente (B2) y como la T-independiente aparece antes ya que no requiere cooperación T



En esta gráfica se muestra como la producción de IgM (por células plasmáticas pre-foliculares/pre centro-germinal, día 9) es anterior a la de IgG (por células plasmáticas pos-centro germinal, día 15). En este caso las células memoria se generaron antes del día 21, momento en el que desaparece el microorganismo, lo que les permitió convertirse en células plasmáticas de vida media larga y secretar IgG durante años.

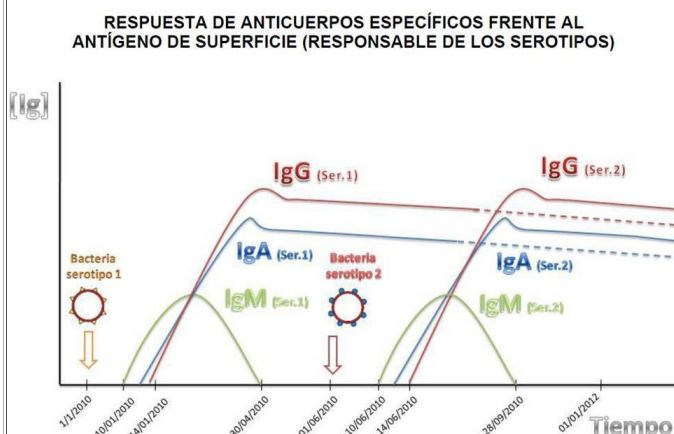
Se refleja como en una respuesta de Ac T-dependiente la secreción de IgM es previa a la de IgG.



Esta imagen muestra como se deben calcular los títulos de anticuerpo posibles en una fecha determinada

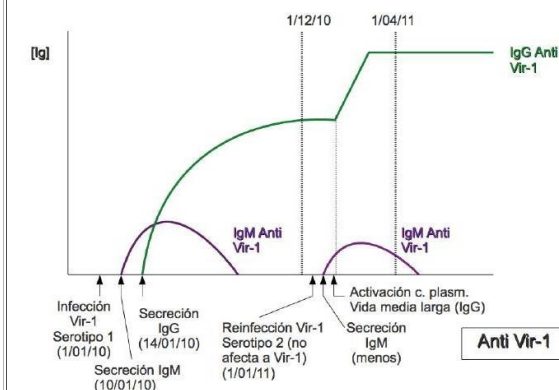
Relación entre la concentración de anticuerpos y el título de anticuepos, lo veremos en una práctica

La desaparición del microorganismo NO CONDUCE A LA DESAPARICIÓN DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS. Aunque se haya eliminado el microorganismo, las células plasmáticas siguen secretando anticuerpos hasta que mueren. De hecho, si un microorganismo se elimina a día 7, antes de que secrete IgM, tras la desaparición del microorganismo aparecerá IgM e IgG contra el microorganismo, ya que los linfocitos B anti-microorganismo están programados para secretar anticuerpos ya, y lo hacen haya o no microorganismo (ver tabla superior)



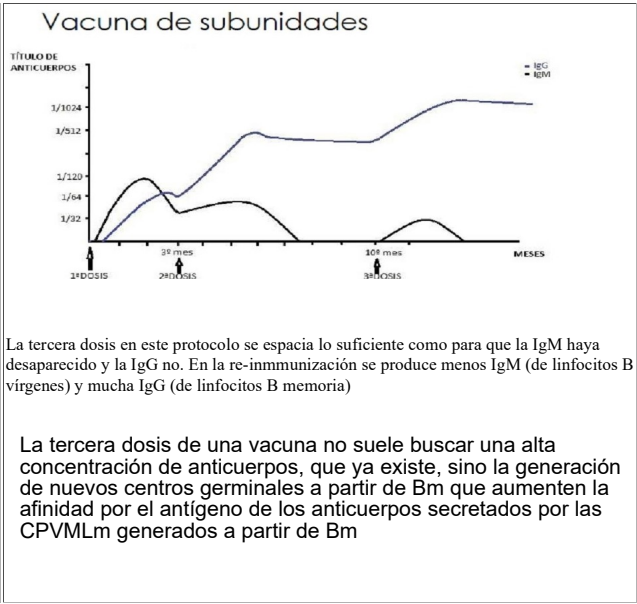
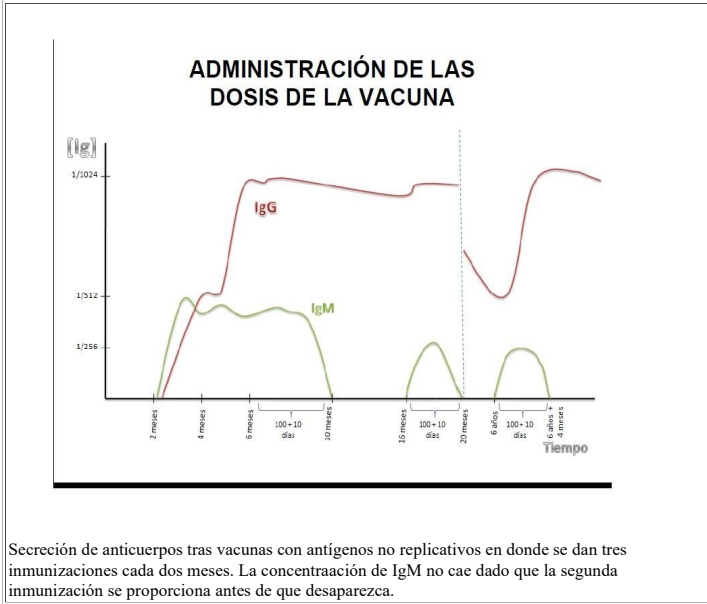
Aquí se muestra como cuando un linfocito B memoria no interacciona con alta afinidad con un microorganismo de otro serotipo, se produce una respuesta idéntica a la de la primoinfección

Esta imagen refleja que los linfocitos B memoria generados frente a un serotipo NO son capaces de activarse cuando el paciente se infecta con otro serotipo. Entre serotipos NO hay reactividad cruzada



En cambio si los linfocitos B memoria contactan con alta afinidad con el antígeno, se diferencian rápidamente a células plasmáticas (antes de lo que aparece en esta figura), incrementándose la concentración de IgG anti-microbiana muy rápidamente. La presencia de una menor concentración de IgM en la reinfección está relacionado con una competencia entre linfocitos B memoria y B vírgenes para contactar con el antígeno, habiendo un menor número de linfocitos B vírgenes con posibilidades de activarse. Los linfocitos B vírgenes han generado por la diferenciación de progenitores de MO entre enero del 2010 y enero del 2011

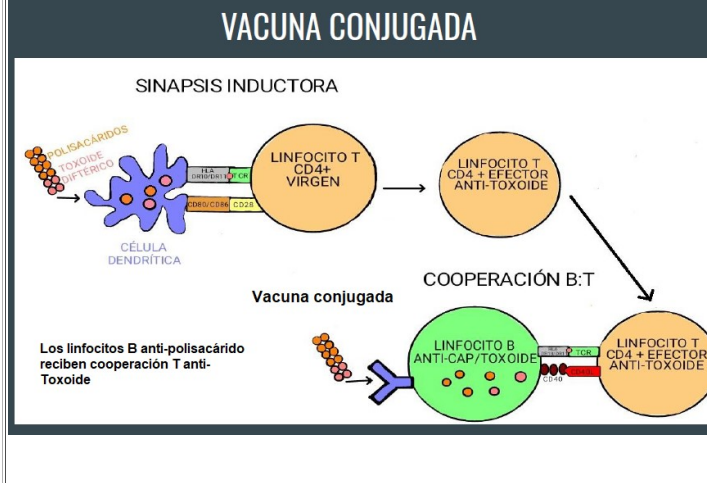
Esta gráfica representa la respuesta frente a una proteína común a ambos serotipos y que llega a la zona B de órganos linfocídeos secundarios. Normalmente no protegen de la infección



COOPERACIÓN T:B!!!!!!!!!!!!

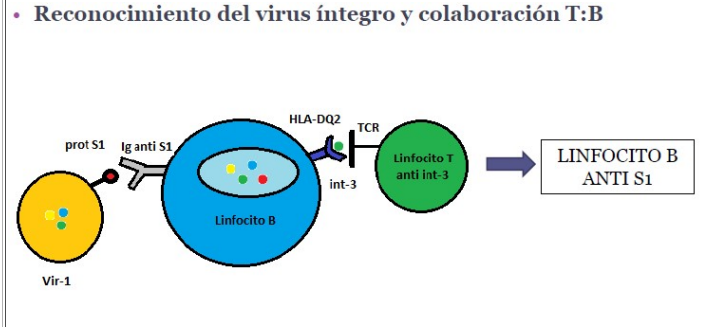
Linfocitos B funcionan como células presentadoras de antígeno

- No Tienen receptores tipo lectina, por lo que no tienen capacidad de endocitosis o fagocitosis mediada por receptores de inmunidad innata
- No tienen micropinocitosis o macropinocitosis
- Los receptores Fc-gamma y los receptores de complemento NO están implicados en fagocitosis, sino en señalización (ver más adelante)
- Endocitan, procesan y presentan antígenos que hayan sido unidos de manera específica por la Inmunoglobulina de membrana (Receptor de antígeno de linfocito B) Por ello son células presentadoras de antígeno específicas.



Este concepto de **hapteno-carrier** se utiliza en vacunas en donde se pretende obtener anticuerpos contra Hidratos de Carbono de la cápsula de bacterias. Se unen de manera covalente el oligosacárido que se repite de manera masiva a lo largo de la cápsula a una proteína carrier, en este caso toxoide (el antígeno es el complejo polisacárido-toxoide). Los linfocitos B anti-polisacárido reciben cooperación de linfocitos T que reconocen complejos pMHC-II en donde el péptido proviene del toxoide, y también es específico contra el complejo antigénico hapteno-carrier [Animación en flash](#)

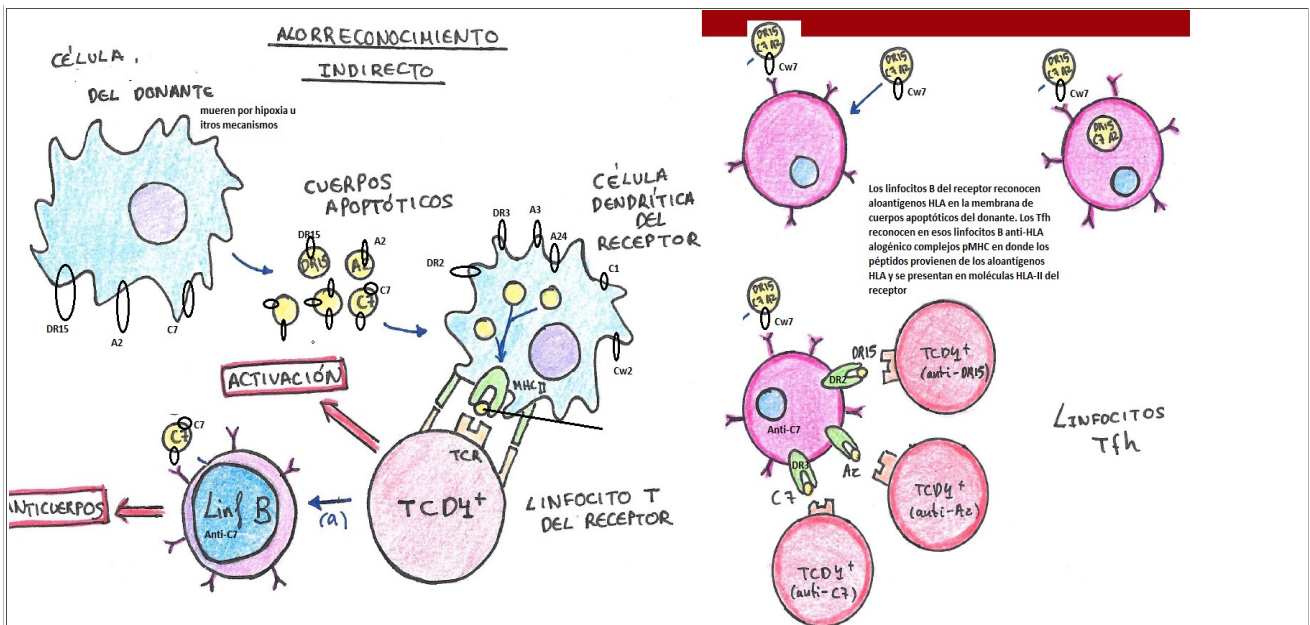
En este ejemplo se pone de manifiesto la importancia de que los epítomos reconocidos por los linfocitos B y T formen parte de un antígeno multimolecular. En este caso el objetivo es lograr la conversión de una molécula NO inmunogénica en inmunogénica (capaz de inducir producción de anticuerpos). Un hapteno de linfocitos B es una molécula no propia sin epítomos repetidos y que carece de componente proteico (por ello no puede despertar ni una respuesta T-independiente ni T-dependiente). Hay linfocitos B capaces de interactuar con el hapteno, pero no pueden recibir cooperación T, por ello no se diferencian ni a células plasmáticas ni a células B memoria (por ello se considera no inmunogénico). Si el hapteno se une a una proteína "portadora" no propia de forma covalente, los linfocitos B anti-hapteno endocitarán el antígeno multimolecular hapteno-portador y podrán recibir cooperación de linfocitos T anti-portador. Si el hapteno y el portador se administran de forma no conjugada los linfocitos B anti-hapteno NO endocitarán la proteína "portadora" y no habrá cooperación T:B y no conversión a células secretoras de anticuerpos ni a células B memoria.



En este caso el antígeno es un virus. Los linfocitos B con capacidad neutralizante reconocen estructuras de superficie del virus íntegro, por ejemplo HA o NA si fuera el virus de la gripe. En la figura es la proteína S1

Al endocitar el virus (antígeno) lo procesa en vesículas y lo presenta a linfocitos T anti-virales en forma de complejos pMHC-II.. Los péptidos siempre provendrán de proteínas virales pero NO tienen porque ser la misma que la reconocida por el linfocito B que ha endocitado el virus, puede ser tanto proteínas de superficie como del interior. Por ejemplo anti-Int3

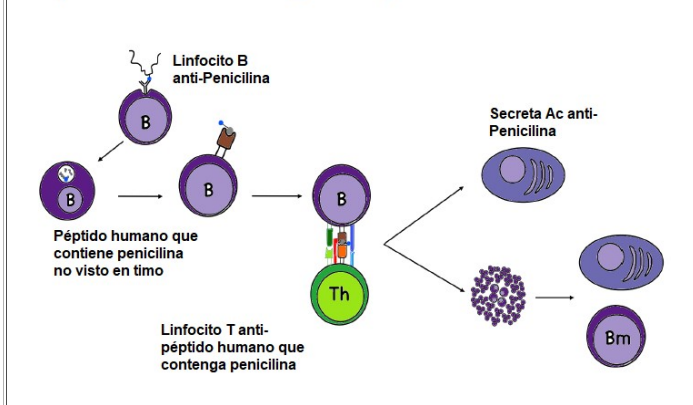
Sin embargo los anticuerpos secretados serán contra S1, no importa de donde provengan los péptidos que presenta a linfocitos T anti-virales y que este reconoce. El linfocito B busca recibir cooperación para secretar Ac contra moléculas de superficie del virus, y no le importa la especificidad antigénica del linfocito T cooperador mientras siga siendo anti-viral



La cooperación T:B es más difícil cuando el antígeno es una proteína de membrana de una célula (por ejemplo moléculas MHC alógenas en transplante). El linfocito B debe endocitar el antígeno en forma de exosomas o cuerpos apoptóticos (vesículas secretadas que contienen proteínas de membrana). El linfocito T reconoce un péptido de la molécula HLA alógena enclavada en MHC-II propio, coopera y el linfocito B secreta anticuerpos contra la molécula alógena

¿Los péptidos presentados en MHC-II en la membrana del linfocito B específico podrían provenir de moléculas MHC-II alógenas? ¿Y de MHC-I alógenas?. Mirar la imagen.

Captura del antígeno y colaboración T-B



Los fármacos pueden funcionar como haptenos, uniéndose de modo covalente a moléculas propias. Pueden unirse tanto a proteínas solubles (en espacio extracelular) como a proteínas localizadas en la membrana de células propias. En este caso la penicilina aparece unida a la superficie de un eritrocito, pero puede unirse también a moléculas del suero o del espacio extracelular. Se puede producir la cooperación T:B si, como en este caso, el linfocito T reconoce un péptido de la proteína de eritrocito que contenga penicilina. Ese péptido propio modificado por penicilina no está presente en timo y por tanto hay linfocitos T vírgenes que se pueden activar. Los linfocitos B anti-penicilina endocitan también esta proteína propia modificada y puede presentar el péptido propio-penicilina a linfocitos T efectores, que hacen que los linfocitos B anti-penicilina se conviertan en células secretoras de anticuerpos anti-penicilina.

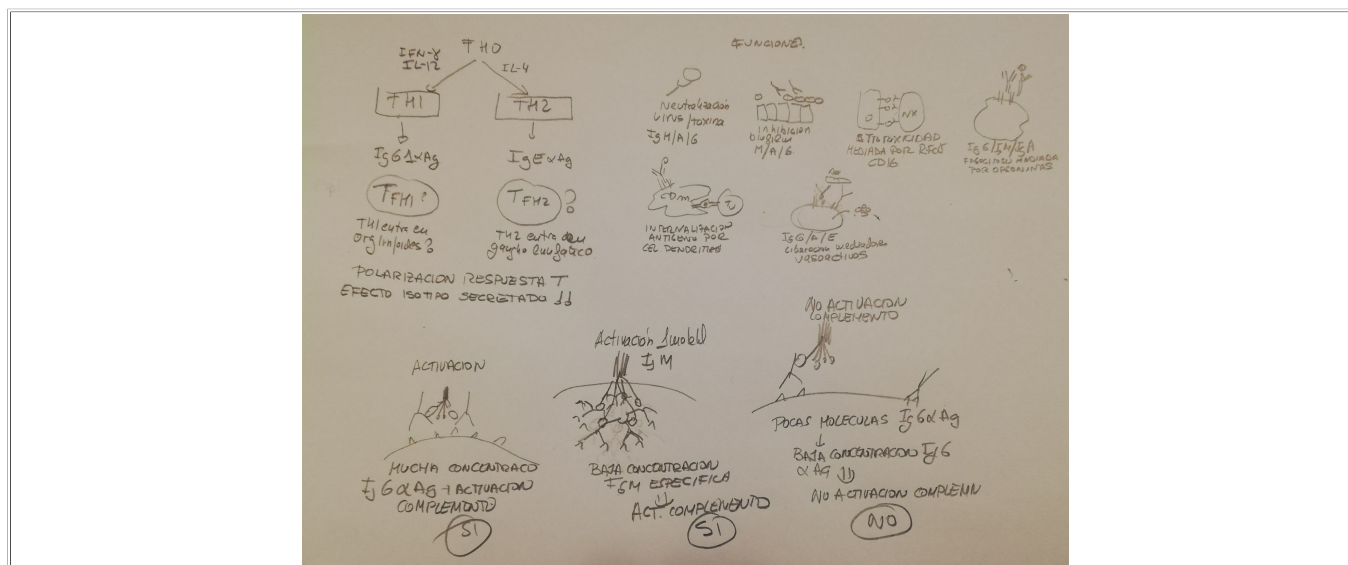
La penicilina se une a proteínas del suero (por ejemplo Prot-1), y que los linfocitos B reconocen la penicilina (hapteno) y los linfocitos T la prote4ina Prot-1 modificada (se debe enclavar en el complejo pMHC-II el péptido de Prot-1 que tenga unido de manera covalente penicilina). Los anticuerpos penicilina ya se unirán a todas las estructuras que tengan penicilina unida de manera covalente, y si penicilina está unida a la membrana de un eritrocito, puede aparecer anemia hemolítica (anemia producida por la lisis por complemento de eritrocitos), sin necesidad de que el linfocito B anti-penicilina haya unido un hematoc que ha tenido que llegar a ganglio linfático..

Otro ejemplo de cooperación T:B frente aun diferente epitopo que conduce a autoinmuidad (enfermedad celíaca)

En este caso se producen auto-anticuerpos contra proteínas presentes en la pared de eritrocitos (proteína banda-3). Ello se debe a que los micoplasmas arrancan estas moléculas (su porción de glicolípidos) de la pared de eritrocitos. Los linfocitos B autorreactivos frente a esos glicolípidos endocitan el micoplasma y reciben cooperación T de linfocitos T anti-micoplasma, logrando la diferenciación de los linfocitos B autorreactivos y la producción de autoanticuerpos que producen anemia, proceso que a veces se asocia a infección por micoplasma.

	Complejo antigénico reconocido por linfocito B	Localización de Epitopo reconocido relevante	Especificidad antigénica de linfocito B que endocita vacuna conjugada	Proteína de la que proviene el péptido del complejo pMHC-II presentado a linfocitos Th	Especificidad antigénica de linfocito Th	Consecuencias
Vacuna conjugada. Polisacárido unido covalentemente a toxoide	Vacuna conjugada	Polisacárido	Anti-polisacárido	Toxoide	Anti-toxoide	Anticuerpos IgG de alta afinidad anti-polisacárido aun cuando polisacárido no es una proteína
Nucleosoma	Nucleosoma	DNA	DNA (linfocitos B autorreactivos)	Proteínas que forman parte del nucleosoma. En la figura Histona-1 (H1) (linfocitos T autorreactivos)	Anti-H1, puede haber contra otras proteínas de nucleosoma	Auto-anticuerpos IgG de alta afinidad contra DNA propio
Virus Vir-1	Virus Vir-1	Proteína de superficie de Vir-1	Anti-Vir-1 Anti-proteína de superficie	Todas las proteínas virales. Proteínas localizadas en la superficie o en el interior del virus	Anti-Vir-1. Contra las proteínas virales que generen péptidos capaces de enclavarse en alelos MHC-II del individuo respondedor.	Anticuerpos IgG de alta afinidad contra Ag de superficie aun cuando esa proteína no se enclava en MHC-II del paciente.
Bacteria con cápsula Cap-1	Bacteria Cap-1	Polisacárido de la cápsula	anti-polisacárido bacteriano	Cualquier proteína de la bacteria Cap-1. No evidente si linfocito B fagocita bacteria entera o fragmentos bacterianos que contienen cápsula y proteínas.	Anti-Cap-1 Contra las proteínas bacterianas que generen péptidos capaces de enclavarse en alelos MHC-II del individuo respondedor.	Anticuerpos IgG de alta afinidad anti-polisacárido aun cuando polisacárido no es una proteína

Cuerpos apoptóticos de donante que expresan MHC-I y MHC-II en membrana	Cuerpos apoptóticos	Alelos MHC-I o MHC-II no propios	anti-alelos no propios	Alelos MHC-I o MHC-II no propios	Contra los alelos no propios que generen péptidos capaces de enclavarse en alelos MHC-II del individuo respondedor (propios).	Anticuerpos anti-alelos del donante no compartidos. (no presentes en el receptor)
Gluten-transglutaminasa (Gluten -TG)	Gluten-TG	Transglutaminasa (Ag propio en donde hay B autorreactivas pero no T-autorreactivas)	Transglutaminasa (propio)	Gluten (no propio)	Gluten	Auto-anticuerpos anti-transglutaminasa.
Micoplasma-glicolípido	Micoplasma-glicolípido (lo arranca dela membrana)	Glicolípido (Ag propio en donde hay B autorreactivas)	Glicolípido (propio)	Proteínas del micoplasma	Anti-micoplasma. Contra proteínas del micoplasma que generen péptidos capaces de enclavarse en alelos MHC-II del paciente infectado por micoplasma.	Auto-anticuerpos contra glicolípidos presentes en la membrana del eritrocito. Anemia hemolítica.
Penicilina-eritrocito Penicilina-proteína propia Prot-1	Penicilina-eritrocito Penicilina-proteína propia Prot-1	Penicilina	anti-penicilina	Proteína Prot-1 modificada por Penicilina. Propio modificado, péptido no presente en timo	anti-Prot-1 modificada. Se activan si péptido que contiene penicilina se enclava en alelos MHC-II del paciente	Anticuerpos anti-penicilina aún cuando penicilina NO es una proteína.



Isotipos secretados (en suero) No refleja Isotipos en membrana presentes en células B vírgenes o memoria.	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Concentración en suero	1,5 mg/ml	0,04 mg/ml	13 mg/ml	2,1 mg/ml	30 nanogramos/ml
Permite Fagocitosis mediada por Anticuerpos por células fagocíticas (con RFc para ese isotipo)	NO	NO	Sí (depende de subtipo)	SÍ (+)	NO
Permite citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) a través RFc	NO	NO	Sí (depende de subtipo)	NO	NO
Se une a Mastocitos y permite degranulación cuando contacta con antígeno (mastocitos cargados)	NO	NO	NO	NO	Sí
Activación de complemento por vía clásica	Sí	NO	Sí (depende de subtipo)	NO	NO
Fagocitosis mediada por complemento tras su activación por vía clásica.	Sí	NO	Sí (depende de subtipo)	SÍ (+)	NO
Atraviesa epitelio y por ello se encuentra en luz de tubo digestivo o respiratorio o mamario	Sí	NO	POCO (FcRN)	Sí (como dímero) S.I. Mucoso	NO
Se transporta a través de placenta y por ello feto tiene esos anticuerpos maternos en mamíferos	NO	NO	Sí (depende de subtipo)	NO	NO
Se extravasa y se encuentra presente en espacio extravascular en condiciones no inflamatorias	POCO	NO	Sí (depende de subtipo)	Sí (como monomero)	NO
Localización de células plasmáticas que lo secretan	Ganglio o bazo	Dudoso	Médula ósea, ganglio, bazo	Tejidos (lámina propia)	Tejidos (lámina propia, dermis, etc)
Capacidad de Neutralización. Depende de Afinidad y Avidéz	Baja por no estar mutada. Mayor avidéz por estructura pentámerica	NO. No está mutada y tiene una baja concentración.	Sí por mutaciones y aumento afinidad	Sí por mutaciones y aumento afinidad	No por su baja concentración en suero
Otras acciones relevantes de esos isotipos		Ninguna		Neutralización en luz de sistema digestivo y respiratorio y excretor	Papel anti-helminfos. Citotoxicidad eosinófilos y expulsión helminto.
Vida media de cada isotipo en esta gráfica	10 días	3 días	21 días (depende de subtipo)	6 días	2 días

Reordenamiento DNA	Procesamiento alternativo RNA
--------------------	-------------------------------

Expresión IgM en linfocitos B inmaduros	Reordenamiento segmentos genéticos VDJ (cadena pesada) o VJ (cadena ligera)	Eliminación de intrones como en el resto de genes
Expresión IgM e IgD simultáneamente en linfocitos B maduros	No hay reordenamientos nuevos	Hay un procesamiento de un RNA primario que contiene todos los exones que codifican dominios constantes mu y delta
Secreción de IgM	NO	Sí, eliminación minixones que codifican región transmembranosa e intracitoplasmática en el paso de RNA primario a RNAm
Cambio de isotipo	Sí. Se reordenan regiones de DNA en donde se encuentran las regiones constantes de cadena pesada	NO
Secreción de un isotipo diferente de IgM	Ya tiene región constante de cadena pesada reordenado (fila superior). En secreción NO hay cambios DNA	Sí, eliminación minixones que codifican región transmembranosa e intracitoplasmática en el paso de RNA primario a RNAm
Mutaciones en centro germinal	NO. Hay mutaciones, pero no es un reordenamiento.	NO

Acontecimientos en zona de infección				
Antígenos replicativos			Antígenos no replicativos (toxoides)	
Primoinfección		Reinfección	Primera inmunización	Segunda inmunización
0-4 horas	Fagocitosis por macrófagos Secreción citocinas quimiocinas por mastocitos y macrófagos Células dendríticas endocitan microorganismo y migran a gangliolinfático		Fagocitosis por macrófagos Secreción citocinas quimiocinas por mastocitos y macrófagos Células dendríticas endocitan microorganismo y migran a gangliolinfático	
4-96 horas	Reclutamiento de células sistema inmune innato (neutrófilos, células NK, monocitos)	Contacto de anticuerpos IgG mutados con microorganismo desde las primeras horas Reclutamiento linfocitos T efectores a partir de 48 horas (Tcm) o antes (Tme) Reclutamiento células sistema inmune innato	Reclutamiento de células sistema inmune innato (neutrófilos, células NK, monocitos)	Contacto de anticuerpos IgG mutados con microorganismo a partir 72 horas Reclutamiento linfocitos T efectores Reclutamiento células sistema inmune innato Generación de células plasmáticas de vida media larga
96 horas-eliminación infección	Contacto de anticuerpos IgM e IgG con microorganismo Reclutamiento linfocitos T efectores Generación de células plasmáticas de vida media larga		Contacto de anticuerpos IgM e IgG con microorganismo Reclutamiento linfocitos T efectores Generación de células B memoria pero no de células plasmáticas de vida media larga	

RESÚMENES DE LO ESTUDIADO EN COOPERACIÓN T:B

	Isotipo de membrana Bvirgen	Antígeno reconocido	Ejemplo	Necesidad Cooperación Linfocitos T	Rapidez de respuesta	Lugar contacto antígeno	Células B Memoria	¿Cambio de isotipo?	Células plasmáticas vida media corta	Células plasmáticas vida media larga	Isotipo secretado	Aparición
Linfocitos B1	IgM	Hidratos de carbono. ¿Otros Antígenos de alta organización como DNA o proteínas virus sin membrana?	Bacterias comensales Anticuerpos frente antígenos A y B de grupo sanguíneo	NO (Respuesta T independiente)	???????	Mucosa	NO	NO	SÍ	NO	IgM e IgA enmucosas ¿IgD?	¿Menores dos años?
Linfocitos ZM	IgM	Hidratos de carbono. ¿Otros Antígenos de alta organización como DNA o proteínas virus sin membrana?	Bacterias con cápsula. ¿Vacunas de polisacáridos?	NO (Respuesta T independiente)	Rápida (3-4 días)	Bazo ¿Organo linfoide secundario?	NO	NO Sí en humanos	SÍ	A VECES meses	IgM A veces IgG	Mayores de dos años
Linfocitos Foliculares	IgM e IgD	Cualquier estructura. Estructuras de alta/baja organización	Vacunas replicativas y no replicativas.	SÍ (respuestas de anticuerpos T-dependientes)	Lenta (7-10 días)	Órganos linfoides secundarios	SÍ	SÍ	SÍ (secretoras de IgM e IgG/E/A) semanas	SÍ (secretoras de IgG/E/A) Años	IgM IgG IgA IgE	Menores de dos años
¿Linfocitos Foliculares? ¿Linfocitos MZ-like presentes en ganglio?		Estructuras de alta organización con o sin componente proteico (proteínas de superficie de virus sin membrana, polisacáridos repetidos de cápsula bacteriana, DNA)	Respuesta a virus sin membrana. Bacterias con cápsula. ¿Vacunas de polisacáridos?	Respuestas Rápida T-independiente	¿Rápida? ¿3-4 días?	Órganos linfoides secundarios	???	?	SÍ	???	IgM ¿IgG/E/A?	Mayores de dos años.

	Consecuencias del reconocimiento de epítomos masivamente repetidos (microorganismo con alta organización: virus sin membrana y bacterias con cápsula) o vacunas de sólo polisacáridos	Consecuencias del reconocimiento de epítomos no repetidos (baja organización) (la mayoría de los microorganismos/antígenos) en AUSENCIA de cooperación T.	Consecuencias del reconocimiento de antígenos de baja o alta organización en presencia de cooperación de linfocitos TH1, TH2 o T _H efectores con linfocitos T activados específicos frente al mismo microorganismo/antígeno sea este de baja o alta organización.
Linfocitos B de zona marginal o B1 o linfocitos B presentes en ganglio MZ-like	Secreción de IgM. Células plasmáticas de vida media corta. A veces cambio de isotipo en humanos con secreción de IgG, pero sin generación linfocitos B memoria (mutados).	No tiene consecuencias. Sólo se activan de maner T-independiente con antígenos de alta organización ya que requieren agregación masiva de IgM de membrana	No hay cooperación T. Hay una cierta controversia de si estas subpoblaciones pueden participar también en respuesyas T-dependientes
Linfocitos B Foliculares	Proliferación y presentación complejo pMHC-II en membrana. No hay secreción de inmunoglobulina en ausencia de cooperación T.	Proliferación y presentación complejo pMHC-II en membrana. No hay secreción de inmunoglobulina ya que para ello requieren cooperación T	Conversión en células secretoras de IgM. Cambio de isotipo/mutación neoxones VDJ/VJ. Generación células memoria. En ciertas condiciones conversión en células secretoras de IgG de vida media larga.
Consecuencias de la respuesta de los linfocitos B de un paciente en estas circunstancias	<ul style="list-style-type: none"> Aparición a día 3-4 de células secretora de IgM de vida media corta Aparición IgM específica en suero que desaparece en menos de 2-4 meses 	No hay secreción de anticuerpos específicos, ya que ninguna población de linfocitos B puede convertirse en células plasmáticas con antígenos de baja organización en ausencia de cooperación T.	Siempre: <ul style="list-style-type: none"> Aparición células secretoras de IgM e IgG de vida media corta Desarrollo células B memoria A veces Producción células plasmáticas de vida media larga secretoras de IgG u otro isotipo.
Ejemplos	Vacuna de polisacáridos	Inmunodeficiencias de linfocitos T	Resto de vacunas

	Respuesta T-independiente	Respuesta T-dependiente	Isotipos de Ig secretados	Vida media plasmáticas
Grupos sanguíneos A y B	SÍ (Linfocitos B1)	NO	IgM	Corta
Antígenos de alta organización				
Vacunas que contienen sólo polisacáridos (sin proteína)	SÍ (población presente en ganglio ¿B-foliculares? ¿MZ-like?)	NO	IgM IgG (humanos)	Corta e intermedia
Bacterias con cápsula (alta organización)	SÍ (Linfocitos B zona Marginal Bazo, ¿Otras?)	SÍ (Linfocitos B foliculares presentes en bazo o ganglio). Linfocitos B anti-Bac presentan complejos pMHC.II con péptidos bacterianos	IgM IgG/A/E	Corta Corta y Larga
Virus sin envoltura (alta organización)	SÍ (Linfocitos B zona Marginal Bazo, ¿Otra población presente en ganglio?)	SÍ (Linfocitos B foliculares presentes en bazo o ganglio). Linfocitos B anti-Vir presentan complejos pMHC.II con péptidos virales	IgM IgG/A/E	Corta Corta y Larga
Antígenos de baja organización				
Bacterias sin cápsula	NO	SÍ (Linfocitos B foliculares presentes en bazo o ganglio)	IgM IgG/A/E	Corta corta y larga
Virus con envoltura	NO	SÍ (Linfocitos B foliculares presentes en bazo o ganglio)	IgM IgG/A/E	Corta corta y larga
Toxoides	NO	SÍ (Linfocitos B foliculares presentes en bazo o ganglio)	IgM IgG/A/E	Corta corta y larga
Vacunas conjugadas	NO	SÍ (Linfocitos B foliculares presentes en bazo o ganglio)	IgM IgG/A/E	Corta corta y larga
Haptenos (bajo tamaño, baja organización, no proteínas)	NO	NO		
Hapteno-proteínportadora (transportadora) Hapteno-carrier	NO	SÍ (Linfocitos B foliculares presentes en bazo o ganglio)	IgM IgG/A/E	Corta corta y larga

	Aparición IgM tras primoinfección	Aparición de IgG tras primoinfección	Aparición B memoria	Células plasmáticas de vida media corta	Células plasmáticas vida media larga secretora de IgG	Momento de aparición células B capaces de generar esa respuesta
Respuesta T-independiente	3-5 días (pre Centro Germinal)	No suele haber. Hay excepciones	No suele haber	SÍ. Secretoras de IgM (tal vez también algo de IgG)	NO (puede haber excepciones en adultos)	A los dos años de vida.
Respuesta T-dependiente	7-10 días (pre Centro Germinal)	10-20 días (pos-CentroGerminal)	10-20 días (pos-Centro Germinal)	SÍ. Algunas de ellas secretan IgM (pre.centro germinal) y otras IgG u otro isotipo (pos-centro germinal). Son las que predominan en la diferenciación de linfocitos B vírgenes, sobre todo si el antígeno no contiene PAMPs.	<ul style="list-style-type: none"> Bajo porcentaje si activación B vírgenes. Casi inexistentes con única inmunización con antígenos no replicativas (polen, fármacos, vacunas no vivas) que se eliminan antes de día 10-20. Alto porcentaje si activación B memoria (antígeno replicativo presente más de 10-20 días tras infección o inmunización si vacunas atenuadas. 	Desde el momento del nacimiento