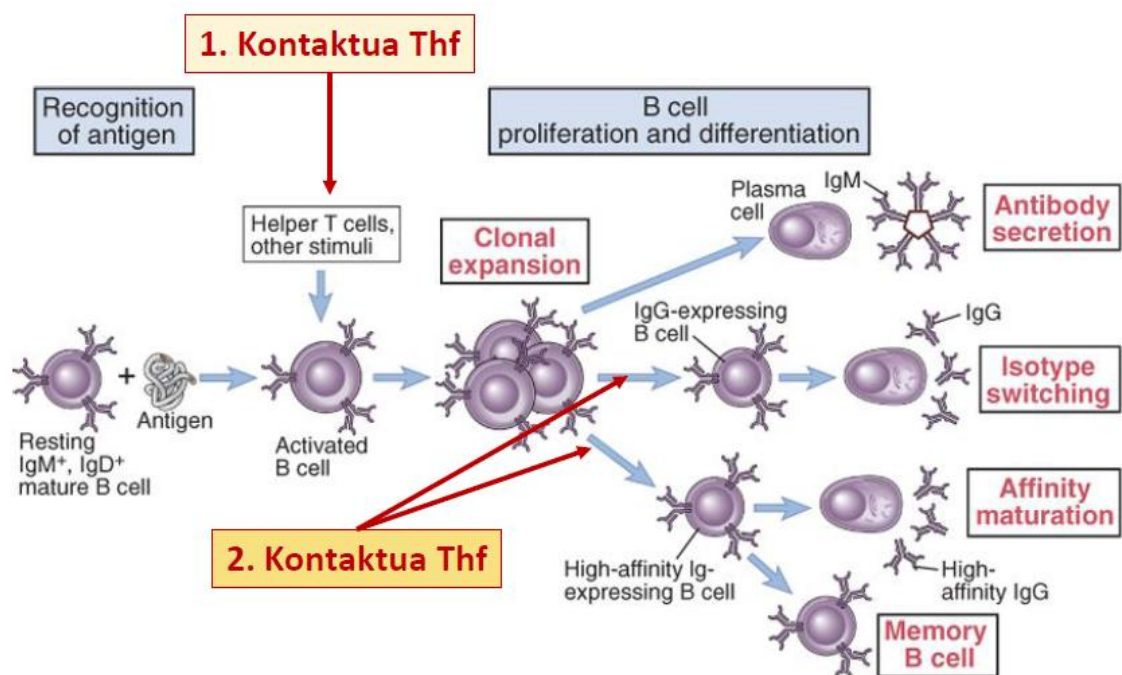
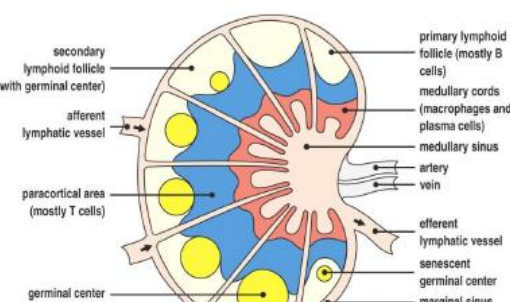


10.GAIA: B LINFOZITOEN AKTIBAZIOA

B linfzitoak hezur muinean sortu eta jasaten dute heltze prozesua. Heldu eta birjinak direlarik linfa organo sekundarioetara mugituko dira, bertan antigenoarekin elkartzean aktibatu eta hedapen klonala emateko. Hala ere, batzuetan antigenoarekin bigarren kontaktu bat eman beharko da, aktibazio osorako.

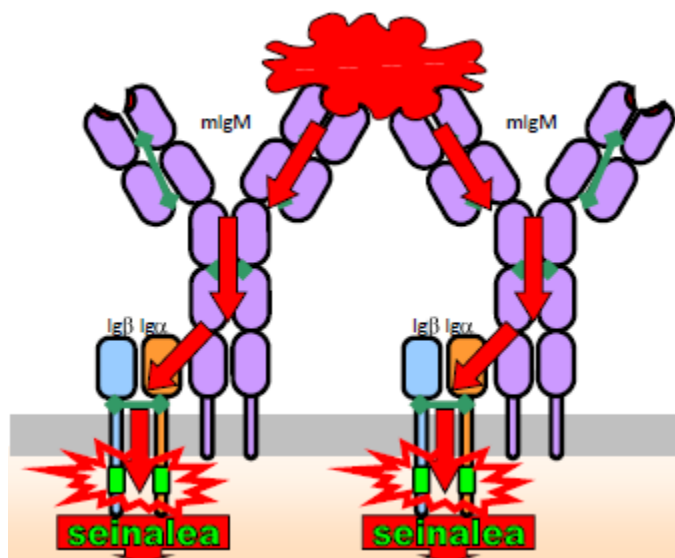


B linfzito birjinak linfa organo periferikoetan egoten dira eta horietan folikuluetatik zirkulatzen dute antigenoaren bila. Folikuluetaraino sarrera CXCL13 kimiokinagatik gidatuta dago. Kimiokina hauek zelula dendritiko folikularrek (FDC) eta folikuluen estromako zelulek jariatzen dituzte, folikuluetan daudelarik. CXCL13 kimiokina hauek, B linfzitoetan dituzten CXCR5 hartzaileetara lotzen dira, horrela, B linfzitoen erakarpina ematen delarik folikuluetara.

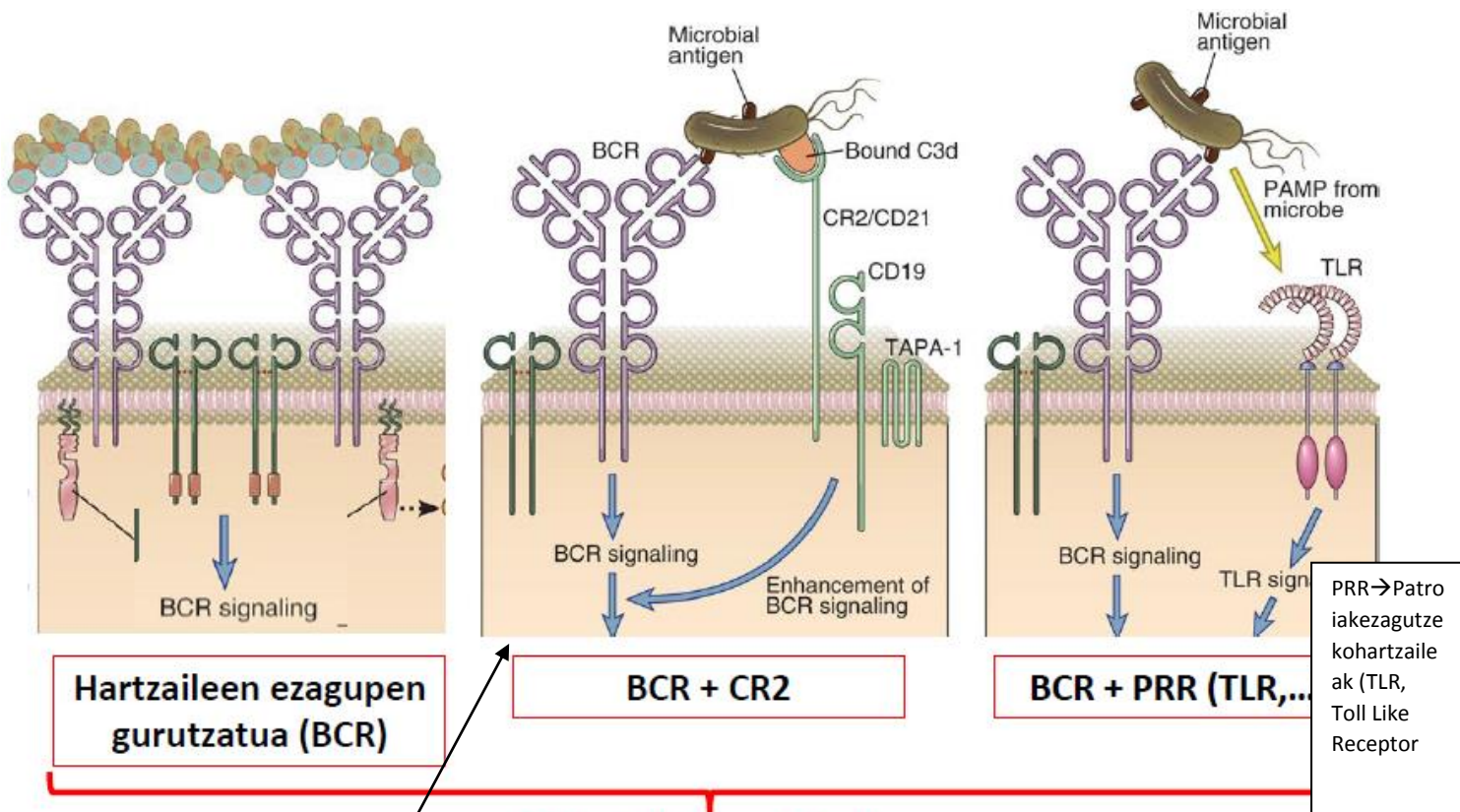


B linfzito espezifikoen aktibazioa antigenoa mintzeko IgM eta IgD molekuletara lotzen denean haziko da, lotura bat baino gehiago ematea beharrezkoa delarik lotura indartsua lortzeko, lotura gurutzatuak.

Aktibaziorako transdukzio seinaleak bideratu behar dira. Antigenoa besikula endosomikoetan barneratuko du B linfzitoak eta ondoren prozesatu

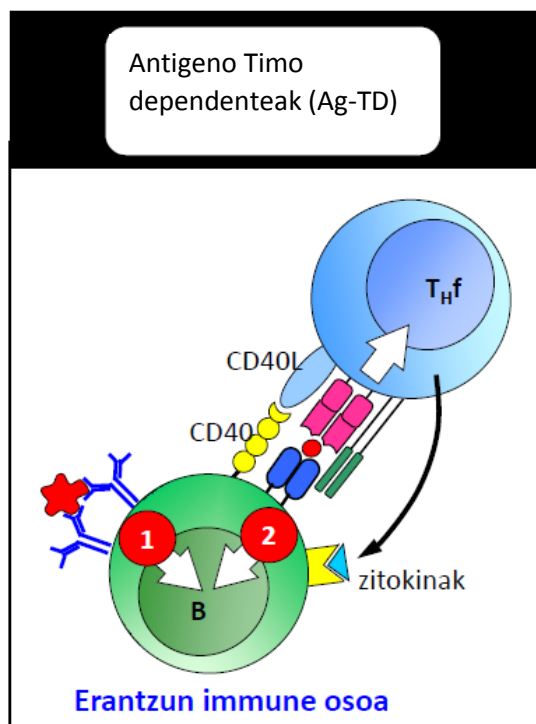


Bide ohikoena da BL aktibatzeko.
Ag T independenteekin erabiltzen da.



B2 linfzitoen aktibazioa

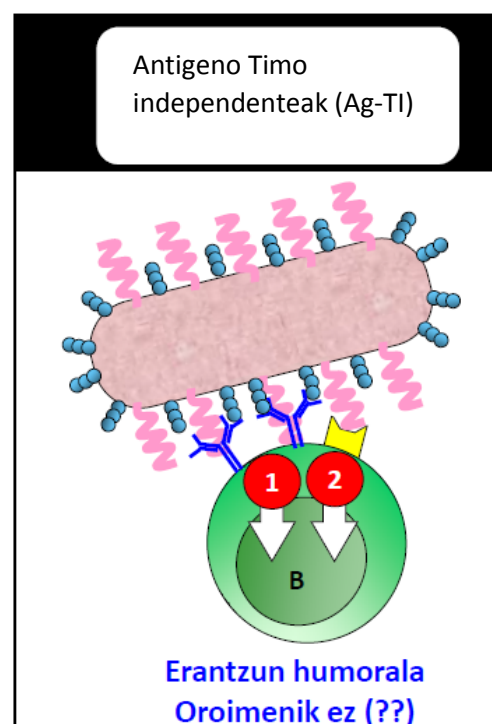
Antigeno T-independentetee kinerabiltzen da.



Seinalea indartzeko CR2 hartzaileak parte hartzen du. Ag T-independentetee kinerabiltzen da

1. seinalea antigenoak emango du eta 2.a berriz, Th linfzitoak.

Aktibazio hobea lortuko da, oroimena sortuko delarik



1. seinalea antigenoak emango du eta bigarrena karbohidrato batek adibidez.

ANTIGENOAK

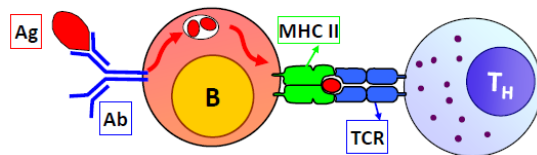
Timo menpeko antigenoak:

- Proteinak dira, izan ere, aurkeztu egin behar dira
- T linfzito laguntzaileek parte hartu behar dute, erantzun oso espezializatua emateko, izan ere, B linfzitoak aktibatze beharrezkoak dira.
- Isotipo aldaketa ematen da: IgM, IgG, IgA eta IgE-ren heldzea
- Afinitate altuko antigorputzak ekoizten dituzten B linfzitoak aktibatzen dira, afinitatearen heldzea emango delarik.
- Oroimen B zelulak sortuko dira

Antigeno timo- independenteak:

- Beste osagai kimiko batzuek osaturik daude antigenoak: polisakaridoak, lipidoak...
- T linfzitoek ez dute parte hartzen
- Isotipo aldaketa eskasa emango da: IgM (eta IgG batzuk)
- Afinitate baxuko antigorputzak ekoizten dituzten B linfzitoak aktibatuko dira.
- Oroimen B zelulen eraketa soilik antigeno batzuekin emango da.

Nahiz eta ez espezifikoa izan, azkarragoa denez ematen da.

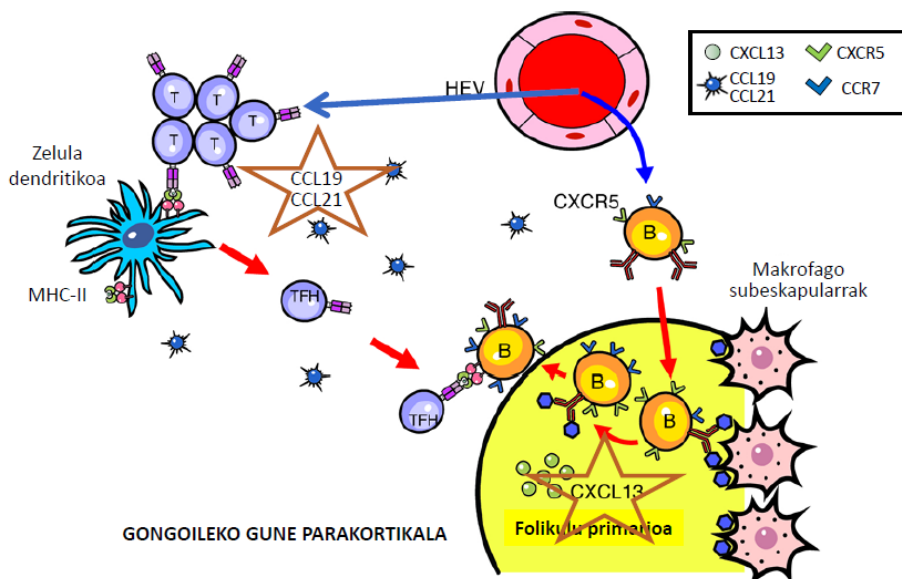
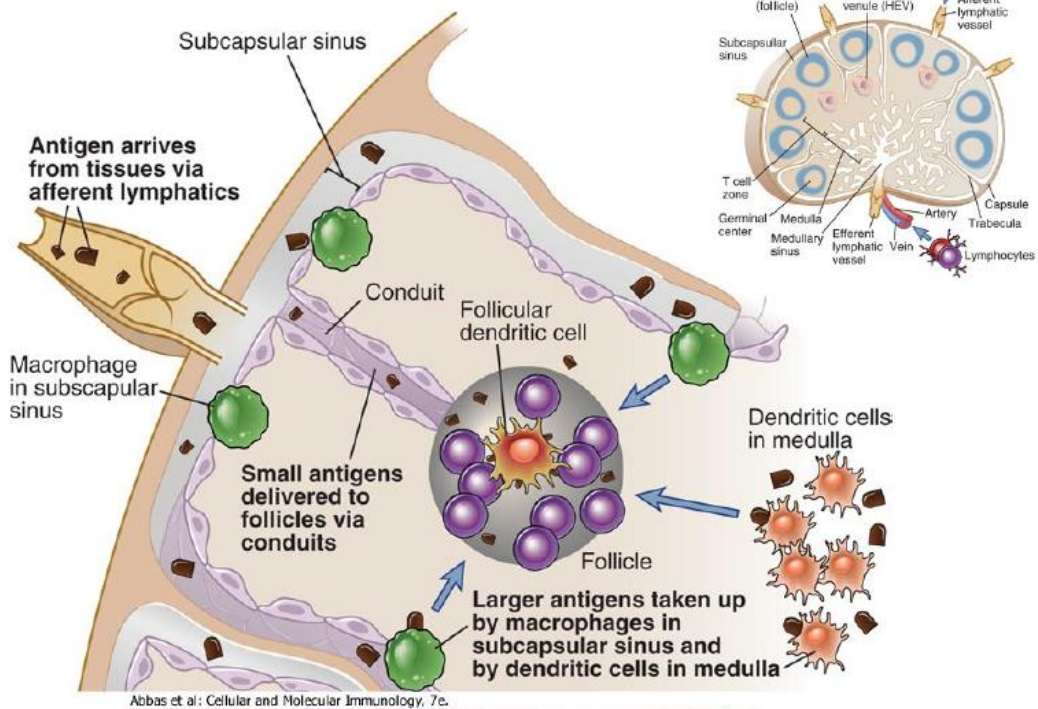


Timo menpeko antigenoak

Linfa gongoiletara antigenoak linfa hodi aferentetik sartzen dira, eta linfzito birjinak berriz odoletik. B linfzitoak folikulueta daude, CXCL13 kimiokinak erakarrita, hauentzako hartzaileak izango baitituzte hasiera batean.

Antigenoa isolaturik dagoela edo makrofagoen mintzean daudela ezagutu ditzakete B linfzitoek. Lehenengo kasuan, antigenoa linfa zehar sartu eta linfzitoek zuzenean detektatuko dituzte. Bigarren kasuan berriz, sinu subkapilarrean dauden makrofagoek antigenoak lotuko dituzte euren mintzean eta folikulueta mugituko dira, bertan B linfzitoek ezagutu ditzaten (ez dute antigenoa prozesatuko, zuzenean mintzean lotu eta erakutsi baizik).

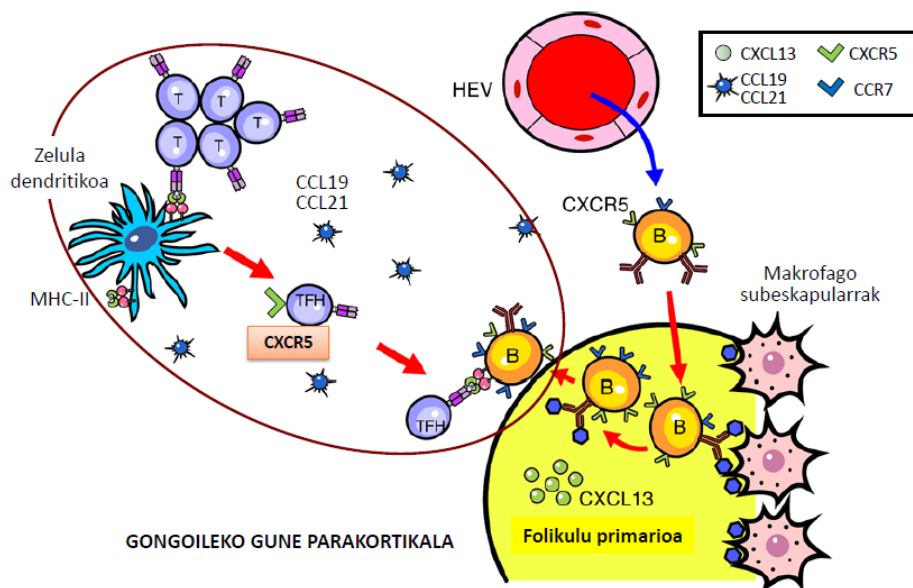
Timo-menpeko antigenoak



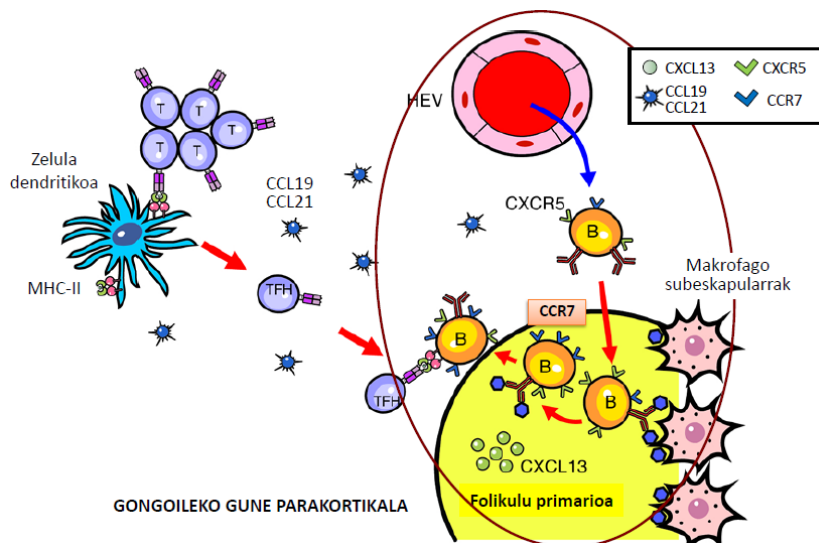
Esan bezala, linfzito birjinak odolaren bitartez iritsiko dira linfa organo sekundarioetara. Bertan daudela, T linfzito birjinak parakortexera joango dira, CCL19 eta CCL21 kimiokinek erakarrita, hauek lotzeko hartzailleak izango baitituzte. B linfzito birjinak berriz, folikuluetara doaz, hasieran folikulu primario izango direnak, CXCL13 kimiokinak erakarrita.

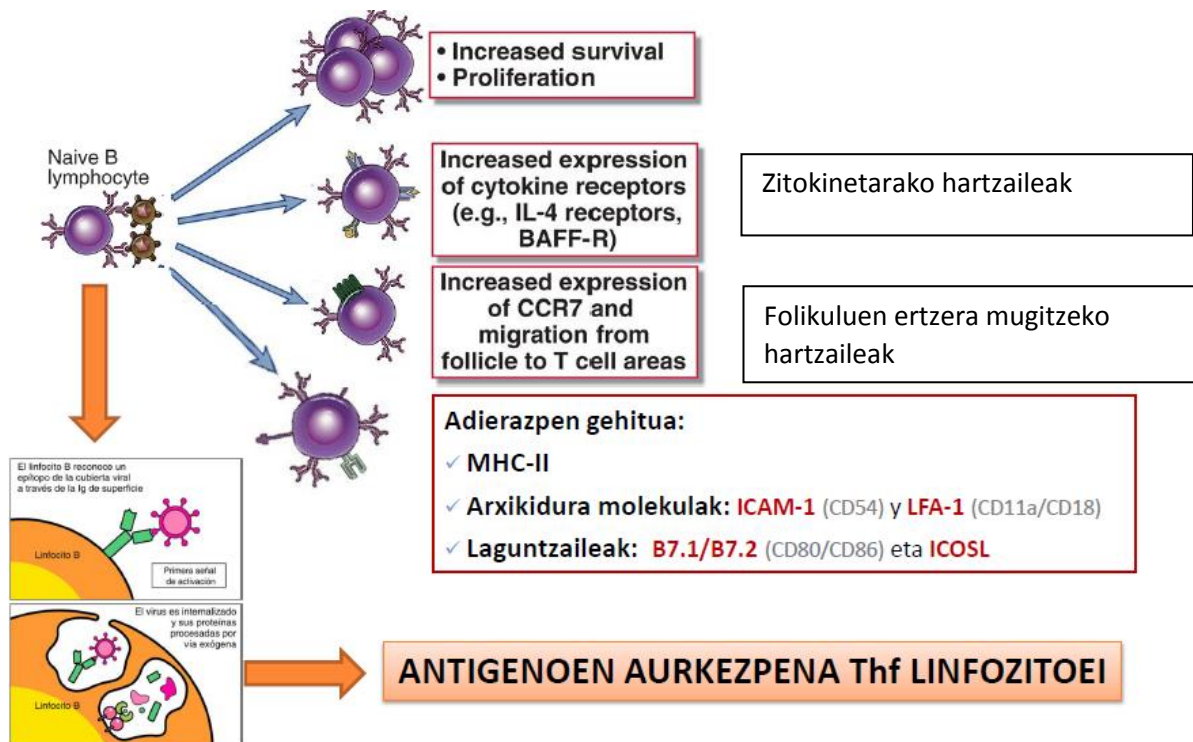
Zelula dendritikoek antigenoa harrapatzean linfa organo sekundarioetara mugituko dira T linfzito laguntzaileei (TFh populazioan ezberdintzen dira) antigenoa aurkezteko. Beraz, T linfzitoek antigenoa ezagutu eta aktibatzean hainbat aldaketa pairatuko dituzte, hartzaillei dagokionez:

Alde batetik, CD40L hartzaillearen adierazpena eta zitokinen jariapena areagotuko dira eta bestetik, batez ere Thf linfzitoetan, bi aldaketa emango dira, CCR7 hartzailen kontzentrazioa mintzean gutxituko da, zeinari esker linfzitoa parakortexean mantenduko den, eta CXCR5 hartzaillearen kontzentrazioa handituko da. CXCR5 hartzailari esker folikuluen ertzean ekoizten den beste kimiokina bat ezagutuko dute T linfzitoek eta beraz, bertara mugituko dira.



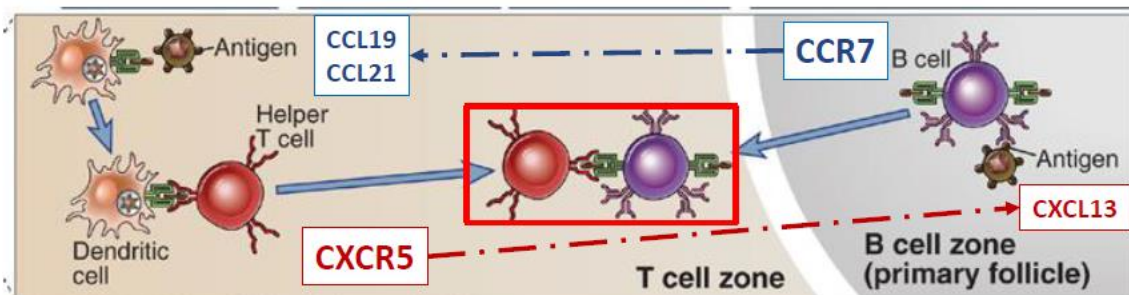
B linfzitoek berriz, HEVetatik heltzen dira CXCR5 hartzaileen kontzentrazio altua daukatelako, CXCL13 zitokina lotzeko. Antigenoa ezagutuko dute eta aktibatu egingo dira eta antigenoa disolbaturik edo makrofago subeskapularretan aurkeztuak egon daitezke. B linfzitoek antigenoa barneratu eta prozesatuko dute, ondoren MHCII molekuletan aurkezteko, antigeno aurkezleak baitira eta ondoren kimiokina hartzaileen adierazpena aldatuko dute folikuluaren ertzerantz mugitzeko eta Thf linfzitoekin elkarreragiteko: CXCR5 hartzailearen adierazpena gutxituko da eta CCR7-arena handitu.





Gune parakortikala:
CCL19 eta CCL21

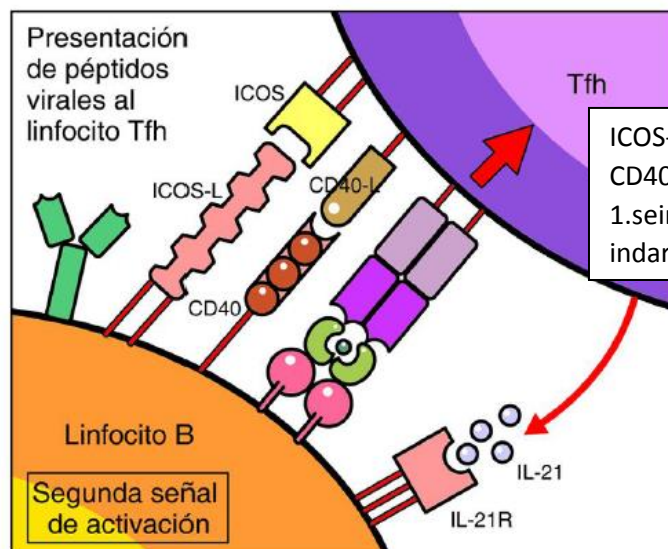
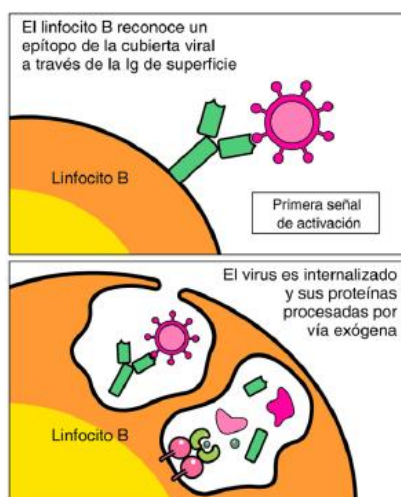
Folikulu primarioa
CXCL13



Parakortexean zeluladendritikoek antigenoa aurkeztu kodute eta ondorioz T linfocitoak aktibatuko dira. Zitokinen hartzaileen adierazpena aldatu da eta ondorioz folikuluaren ertzeramugitu kodir.

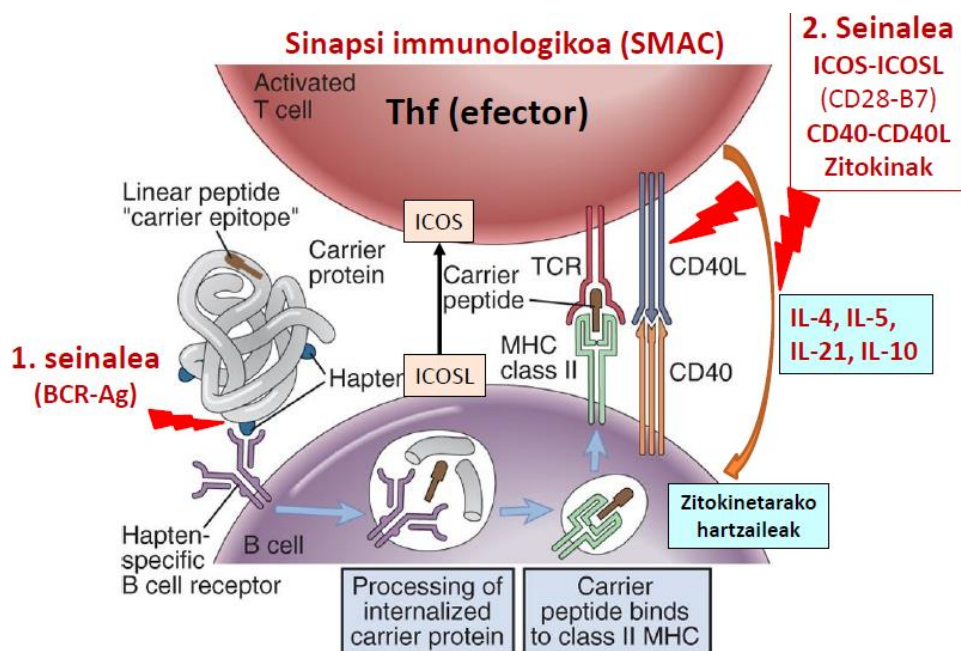
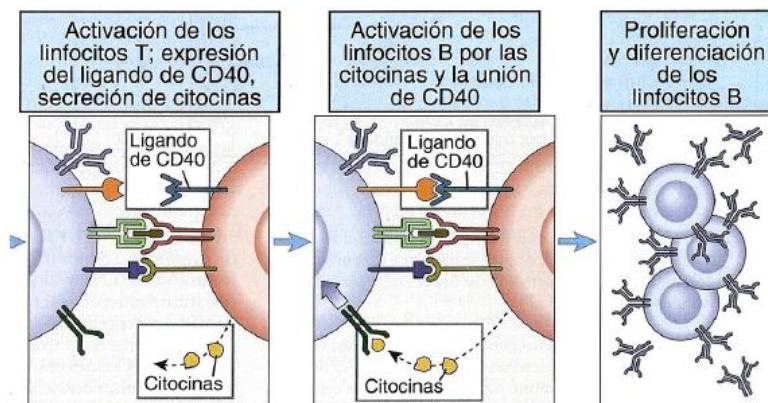
B – Thf kontaktua

Folikuluetan B linfocitoek antigenoa ezagutu eta ondorioz aktibatuegingo dira. Zitokinen hartzaileen adierazpena aldatu da eta ondorioz folikuluaren ertzeramugitu kodir.

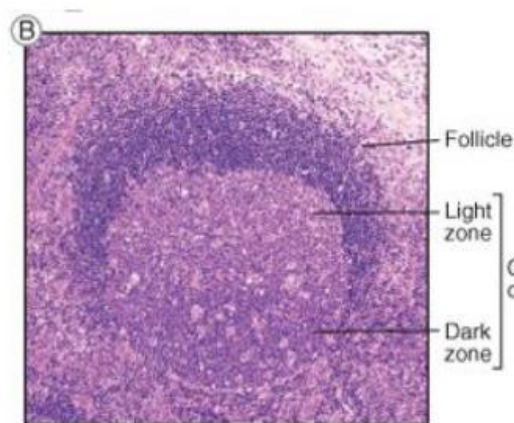
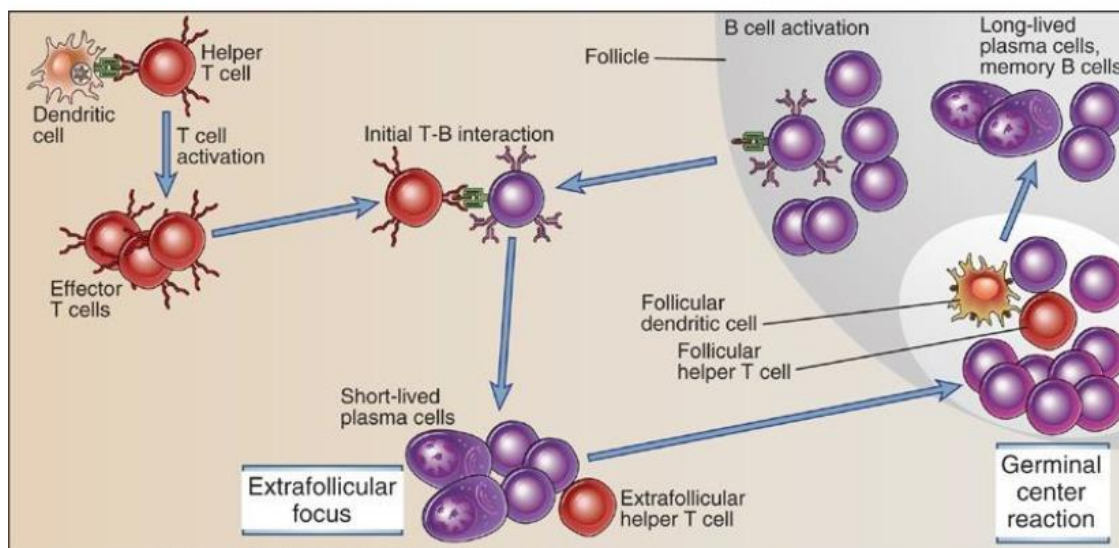


ICOS-ICOSL eta CD40-CD40L loturek 1.señalea indartukodute

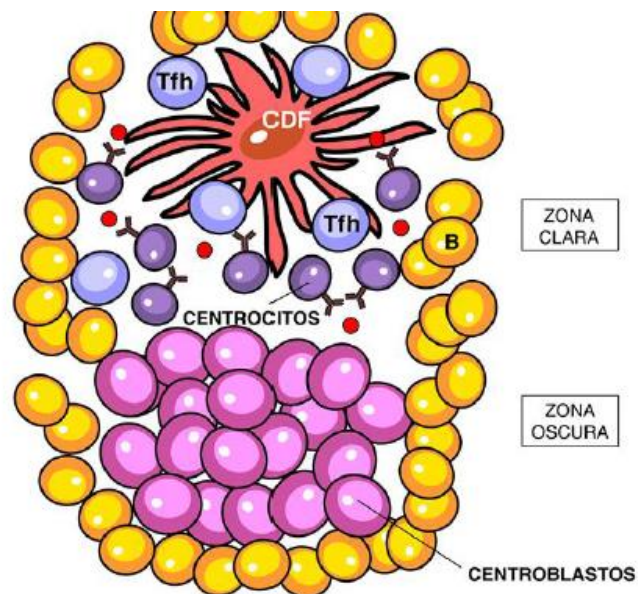
Folikuluaren ertzean daudela, T eta B linfotitoek T-B interfasean elkarri eragingo diote eta linfotitoak aktibatuko dira, izan ere, T linfotitoen CD40L eta B linfotitoen CD40-aren artean lotura emango da (baita ICOS eta ICOSL artean ere) eta IL-4, IL-2, IL-21 eta IL-10 molekulek parte hartuko dute. Ondorioz, B linfotitoen ugalketa eta desberdintzea emango da.



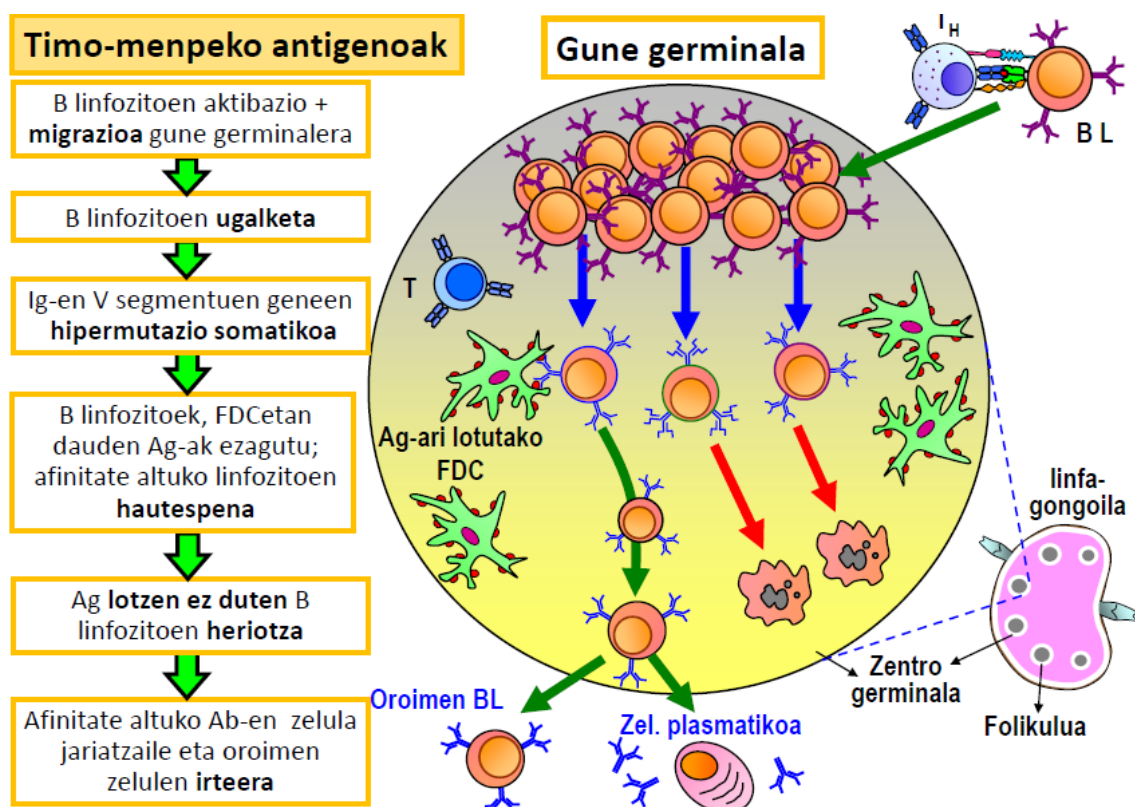
Hala ere, aktibatutako B linfozito gehienak folikulura sartuko dira berriro ere, folikuluen gune germinala eratuko dutelarik, horrela folikulu primarioa zena, sekundario bihurtuko da. Gune germinal horretan linfozitoak ugaltu egingo dira (zentroblastoak) eta isotipo aldaketa, afinitatearen heltzea (hipermutazio somatikoa) eta B linfozitoen desberdintzea (Zelula plasmatisiko edo oroimen zelula bihurtuz) emango dira.



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Im



Gune argian zelula mota desberdinak egongo dira: Thf, zelula dendritiko folikularrak eta B linfozitoak. Thf linfozitoek IL-21 ekoitziko dute, gune germinala sortzeko seinalea dena. Gune ilunean berriz, zentroblasto aktiboak egongo dira eta zentroblastoak ugaltzen ari diren B linfozitoak direlarik.



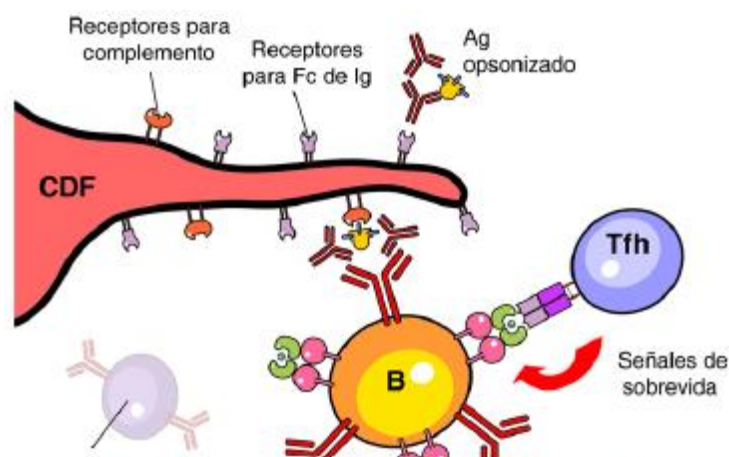
B linfzitoak gune ilunean ugaltzen hasiko dira eta hipermutazio somatikoak jasango dituzte. Hauek, ausazko mutazioak dira, afinitatea heltzeko ematen direnak, antigenoarekin kontaktuan egon eta gero. Mutazio batzuk onak eta besteak txarrak izango dira eta beraz, mutazio onak jasan dituzten B linfzito horiek positiboki hautatu behar dira. Horretarako, zelula dendritiko folikularrek mintzean antigenoa lotuta izango dute eta berriz ere, B linfzitoek antigenoa ezagutu beharko dute positiboki hautatuak izateko. Prozesua hau urratsez urrats ikusiko dugu orain:

1. Afinitatearen heltzea (hipermutazio somatikoak)

B linfzitoa aktibatzean, gune germinalean emango den prozesua da. Hipermutazio somatikoaren bidez mutazio onak zein txarrak emango dira eta mutazio onak positiboki hautatu beharko dira, afinitate altuko antigorputzak eratzeko. Hala ere, mutazio gehienak txarrak izango dira eta beraz, afinitatea edo antigenoarekiko lotura galduko da gehienetan.

Zelula dendritiko folikularrek (FDC) , gune germinalean aurkeztutako antigenoetara afinitate handiarekin lotzen diren B linfzito horiek positiboki hautatuko dira, eta horiek zelula plasmatikoa edo oroimen zelula bihurtuko dira. Aldiz, loturarik ematen ez bada, zelula apoptosira bideratuko da eta beraz, gune germinalean makrofagoak ere egongo dira, zelula horiek suntsitzeko.

FDC-ak nahiz eta zelula dendritikoak izan ez daukate MHCII-rik eta beraz, antigenoa zuzenean mintzean lotu dezakete edo antigorputzen bidez. Mintzean FCR-ak egongo dira, IG-aren alde



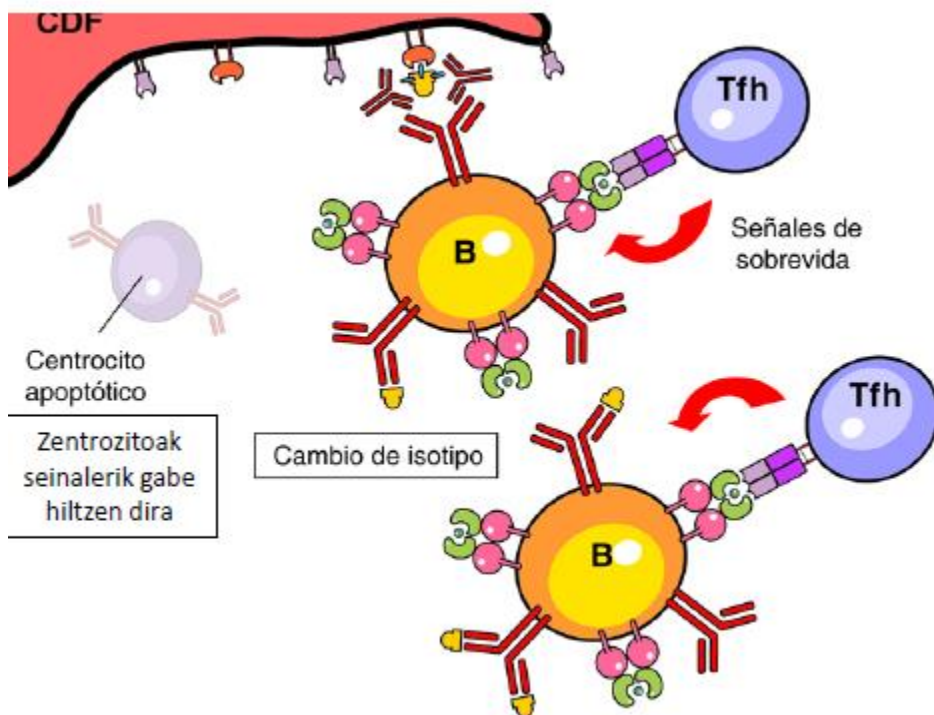
```

graph TD
    BL[BL hipermutazio ostean] -- blue --> AgRen[Ag-ren ezagutza FDC]
    AgRen -- blue --> Biziraupena[Biziraupena]
    BL -- red --> AgEz[Ag ez ezagutu FDC]
    AgEz -- red --> Apoptosia[Apoptosia]

```

NOTA: Gune germinalean makrofago asko zentrozito apoptotikoak suntsitzeko

B linfzitoa positiboki hautatzen denaren kasuan, 2. kontaktu bat eman beharko da Thf linfzitoarekin. Lotura ematen bada, biziraupen seinaleak bidaliko ditu Thf-ak eta beraz, B linfzitoaren biziraupena eta isotipo aldaketa emango dira.

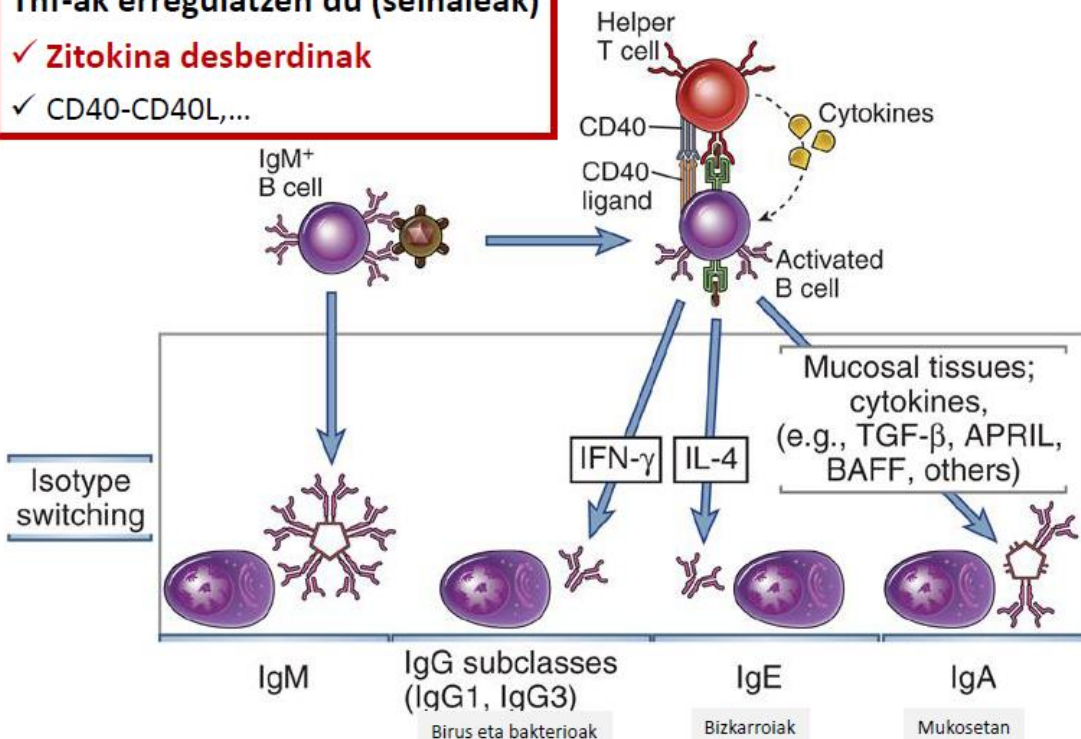


Isotipo aldaketa T linfozitoak erregulatuko du, ekoiztako zitokinen arabera. Adbidez, interferona ekoizten badu IgGa ekoiztiko da, aldiz, interleukinak jariatzen baditu, IgEa ekoiztiko da.

Thf-ak erregulatu du (seinaleak)

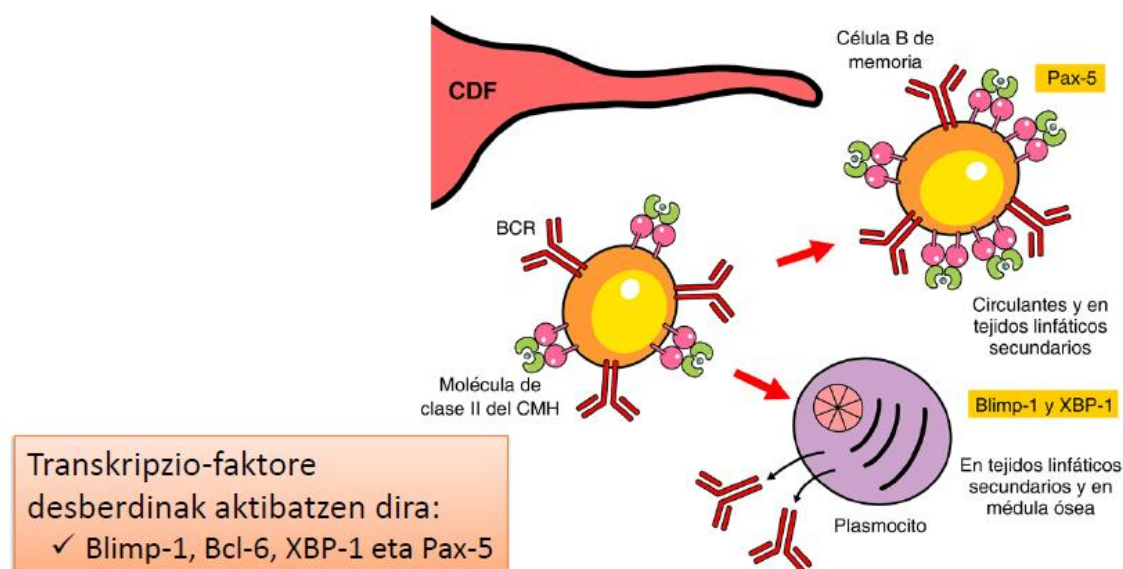
✓ **Zitokina desberdinak**

✓ CD40-CD40L,...



3. B linfzitoen desberdintzea

Ez da ezagutzen zeren arabera desberdintzen diren B linfzitoak oroimen zelula edo zelula efektorean. Hala ere, ezaguna da transkripzio faktore desberdinak aktibatzen direla bata edo bestea bihurtzeko.



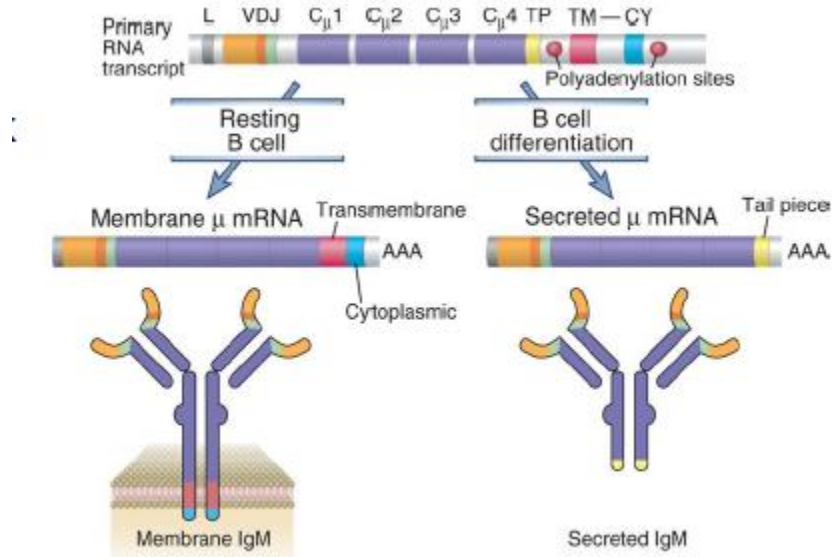
Ugalketa gelditzen da eta gune germinaletik irteten dira

Zelula plasmaticoak

Zelula hauek antigorputzak ekoitziko dituzte eta beraz, ez dute BCR-rik izango mintzean. Horretarako, mRNAren prozesamendu desberdina emango da mintzeko aldea eta buztan zitoplasmatikoa galtzeko.

Bi taldetan banatzen dira:

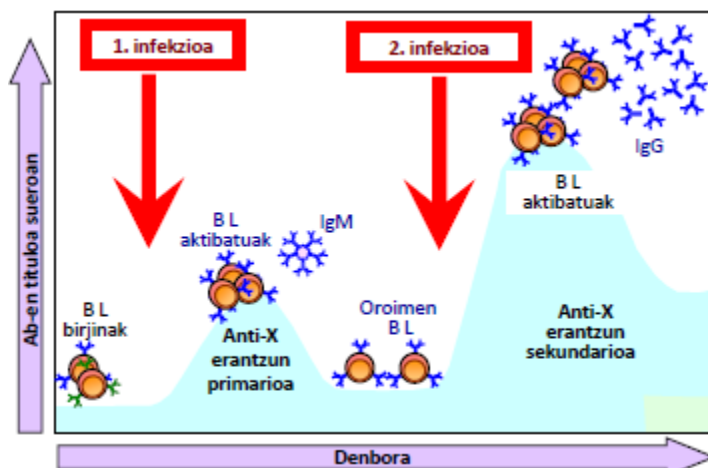
- Bizitza laburreko zelula plasmatisakoak: linfa organo sekundarioetan (gune estrofolikularretan bereziki), periferian... geratzen dira, antigorputzak oso azkar ekoizteko.
- Bizitza luzeko zelula plasmatisakoak (%10-20): Gehienak hezur muinean doaz bertan ekoizten baitira gorputzeko antigorputz gehienak. Hezur muinean CXCL12 izeneko kimiokina ekoizten da eta B linfotitoek CXCR4 hartzailea izango dute hau ezagutu eta bertara migratzeko. Antigorputz hauek, antigenoarekin kontaktuan egon eta hilabete edo urteak pasa ondoren ekoiztiko dituzte. Beste ehun batzuetan ere kokatu daitezke.

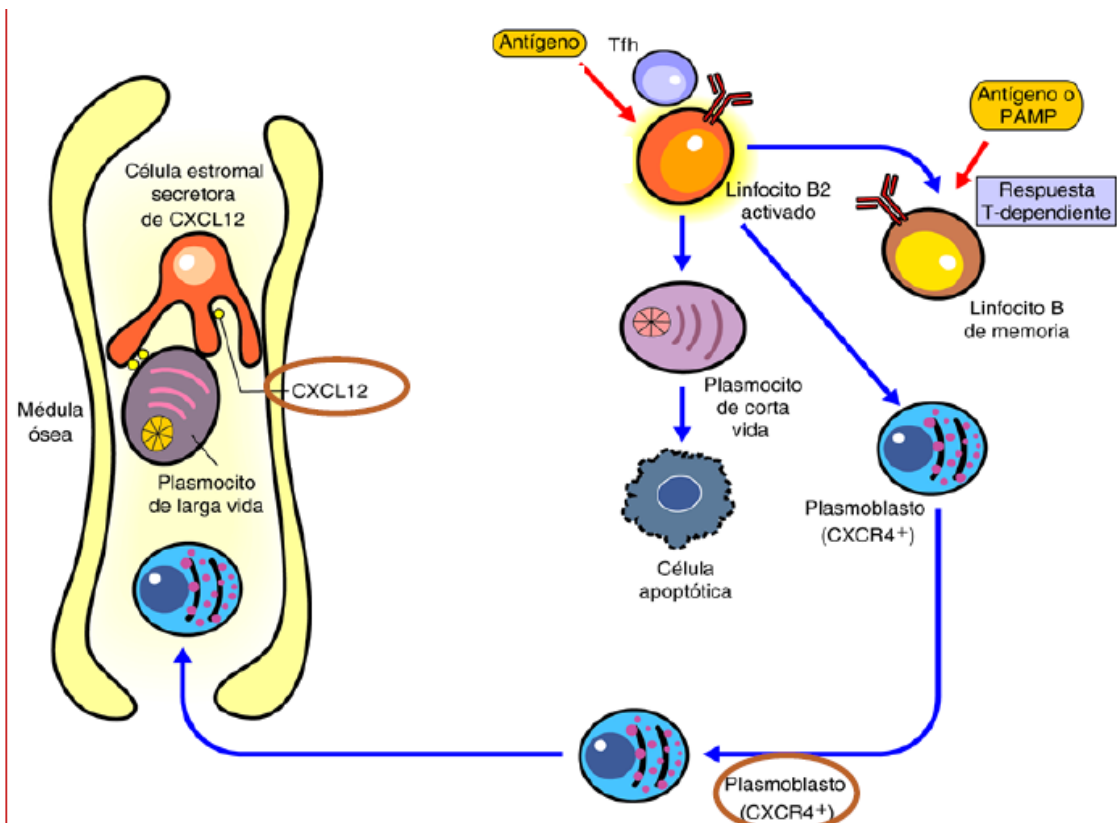


Oroimeneko B linfotitoa

Denbora luzean zehar bizirauteko ahalmena dute. Linfa organo sekundario eta odolietik zirkulatzen egongo dira, baina batzuk hezur muinean kokatu daitezke. Antigeno berdina topatuz gero, honen aurkako erantzun azkarra eragingo dute eta horretarako, afinitate altuko hartzaileak (BCR) eta MHC-II asko dituzte, T linfotitoekin azkar interakzionatzeko. Isotipoz aldatutako Ig-ak dituzte, (IgG).

Txertoak, T linfotito laguntzaileak aktibatzeke gai izan behar dira, modu honetan afinitatearen heldzea eta oroimenezko B linfotitoen eraketa emango delako.





Antígeno timo independienteak

Mota hauetako antigenoekin, B linfzitoek ez dute Th linfzitoen laguntzarik behar aktibatuak izateko eta antigorputzen ekoizpena estimulatzeko. Afinitate baxuko antigorputzak ekoizten dituzte eta orokorrean isotipo aldaketa eskasa jasaten dute; gehienak IgM motakoak dira (eta IgG gutxi batzuk).

| | T-Dependientes | TI-1 | TI-2 |
|---|----------------|------|---------------|
| <i>Producción de anticuerpos en:</i> | | | |
| Individuos normales | sí | sí | sí |
| Individuos sin linfocitos T | no | sí | sí |
| <i>Características de la respuesta:</i> | | | |
| Cambio de isotipo | sí | no | no |
| Maduración de afinidad | sí | no | no |
| Respuesta secundaria | sí | no | no |
| Activación B policlonal | no | sí | no |
| Epítomos repetitivos | no | no | sí |
| Ejemplos | proteínas | LPS | polisacáridos |

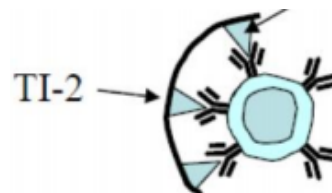
Ekoizten diren antigorputzak ez direnez oso ezpezifikoak eta gainera antigorputz batzuk antígenoarekin kontaktuan egon gabe sortzen direnez, berezko immunitatea eta adaptatiboaren arteko zubia dela esan daiteke. Hori dela eta, garrantzitsuak dira lehenengo defentsan, bakterio eta birusen aurka batez ere (gripea), antigorputzak oso azkar sintetizatze gaitasuna dutelako. Esan bezala, IgM-ak dira gehienak eta hauek erantzun azkarra emango dute.

Hala ere, orokorrean ez dira oroimen zelularik sortzen eta isotipo aldaketa ere oso gutxitan ematen da.

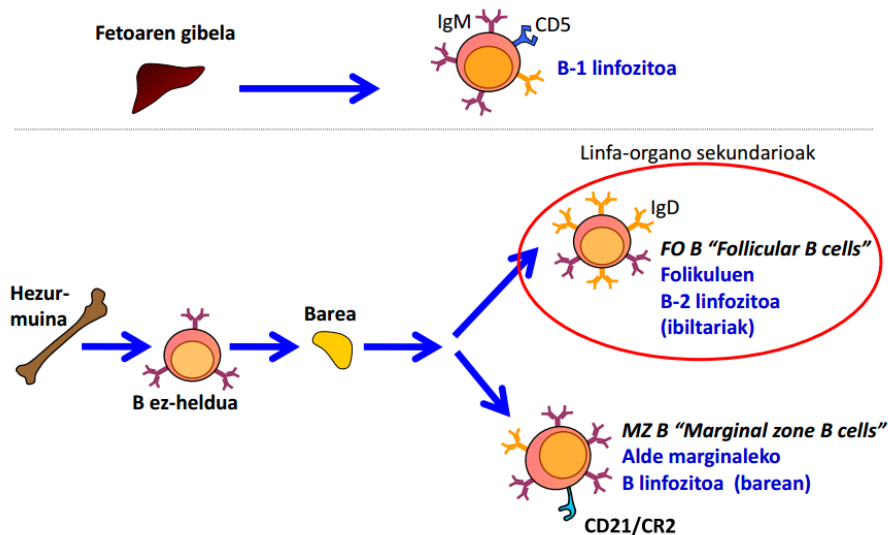
Gehienak antígeno **ez proteikoak** ezagutzen dituzte: polisakaridoak, mintzeko glukolipidoak, azido nukleikoak... Hauek ezin dira prozesatu eta MHC molekulatan aurkeztu.

2 antígeno mota bereizten dira:

- TI-1: mitogenikoak: LPS
 - B linfzitoen aktibazio poliklonala eragiten dute, hau da, klon asko aktibatzen dira. Batzuetan gehiegi gainera, eta autoimmunitatea sortzeko arriskua egon daiteke.
 - PRRak (TLR) erabiltzen dituzte seinalea indartzeko, patroiak ezagutzeko hartzailea.
 - IgM polierreaktiboak ez dira espezifikoak
- TI-2: Polibalenteak: epitopo asko errepikatuak
 - BCRen elkargurutzapen maximoa ematen da, lotura asko lortzen dira eta honekin seinale indartsua. Th-rik gabeko B linfzitoen aktibazioa ematen da
 - Bakterio-kapsulen polisakaridoak, fosfatidilkolina, proteina polimerikoak...ezagutzen dituzte
 - IgM polierreaktiboak dira, afinitate baxukoak



B linfzitoen azpipopulazioak daudela badakigu. Ohikoetan B linfzito folikularrak badira ere beste bi talde ezagutzen ditugu:



B1 linfotitoak

Fetuan sortzen dira, fetuaren gibelako zelula hematopoietikoetatik. Peritonean, pleuran eta mukosetan agertzen dira eta mantentzeko ugalketari esker autoerregenerazio lokala dute. Oso erantzun azkarra ematen dute, 3 egunetan. IgM-ak modu espontaneoan jariatzen dituzte, antigenoarekin kontaktuan egon gabe: **Antigorputz Naturalak**. Hauek bakterio kapsuladunen, birusen eta zelula apoptotikoen suntsiketa burutuko dute.

Esan bezala, gehienak IgM-ak izaten dira, IgD, IgA eta IgG gutxi batzuk badaude ere. V geneen errepertorioa nahiko mugatua denez, dibertsitate gutxi erakusten dute eta Ig polierreaktiboak izaten dira, molekula desberdinek konpartitutako epitopoak ezagutzen dituzte afinitate baxuarekin.

Hauek ere antigeno **ez proteiko**en kontrako antigorputzak ekoizten dituzte eta bi seinale jasotzen dituzte:

1.seinalea → BCR eta antigeno ez proteikoaren lotura. Polisakaridoak, lipopolisakaridoak, fosfatidilkolina eta proteina polimerikoak izan ohi dira (timo independenteak batez ere).

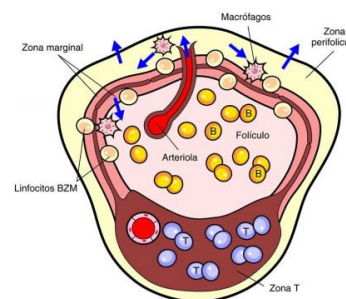
2.seinalea → CD40L – CD40 lotura, zitokinak (BAFF, B-cell activation factor), PAMP-ak...

Hauen funtzio nagusia mikrobiota komentsalaren kontrola mantentzea eta mukosetatik sartzen diren patogenoen aurkako defentsa izango da.

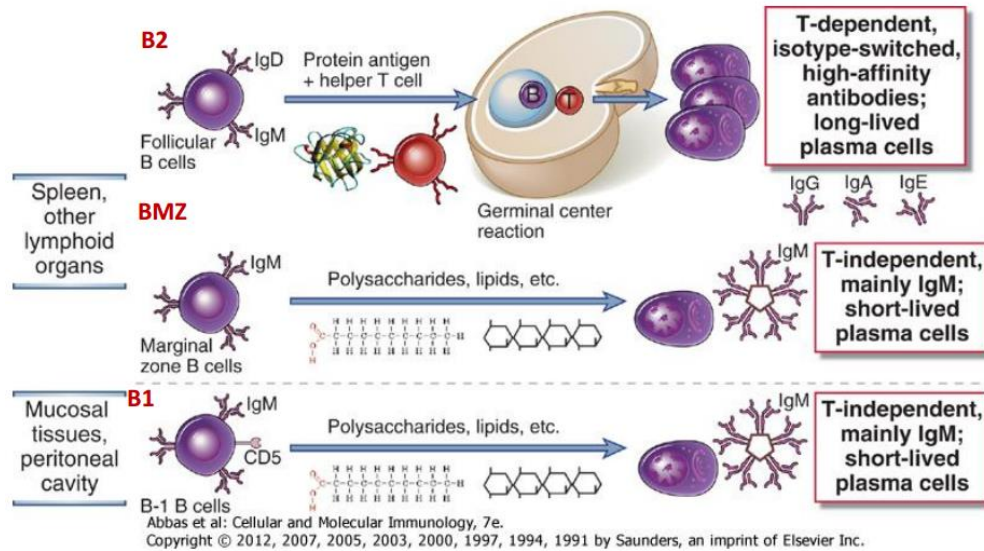
Barearen alde marginaleko B linfotitoak (BMZ)

Barean daude eta batez ere IgMak ekoizten dituzte bakterio kapsuladunen polisakaridoen kontra. Antigenoarekin kontaktatu eta 3-4 egun geroago antigorputz polierreaktibo, espezifikoak eta afinitate baxukoak ekoizten dituzte. Ez dira antigorputz naturalak, beraz, antigenoarekin kontaktuan egon ondoren ekoizten direlako, baina erantzun azkarra ematen dute.

Ikusi da, barerik ez duten pertsonetan (umeetan batez ere) ez dela bakterio kapsuladunen aurkako erantzun egokia ematen eta beraz, gaixotasun infekziosoen intzidentzia handitu egiten dela.



B linfzito hauen aktibazioa konplementuarekiko menpekkoa da eta bi seinale behar izaten dituzte: bata BCR eta antigenoaren arteko ezagutza (bakterio kapsuladunen polisakaridoak) eta bestea CR2 molekularena (+CD19-CD81)-C3b ala C3d, seinalea indartzeko.



B1 eta BMZ erantzun immune innato eta adaptatiboaren arteko muga kokatu daitezkeela esan dugu. Lehenengo defentsa izango da bakterio kapsuladunen auka arnasbideetan eta heste-bideetan (B1) eta odolean (BMZ).