

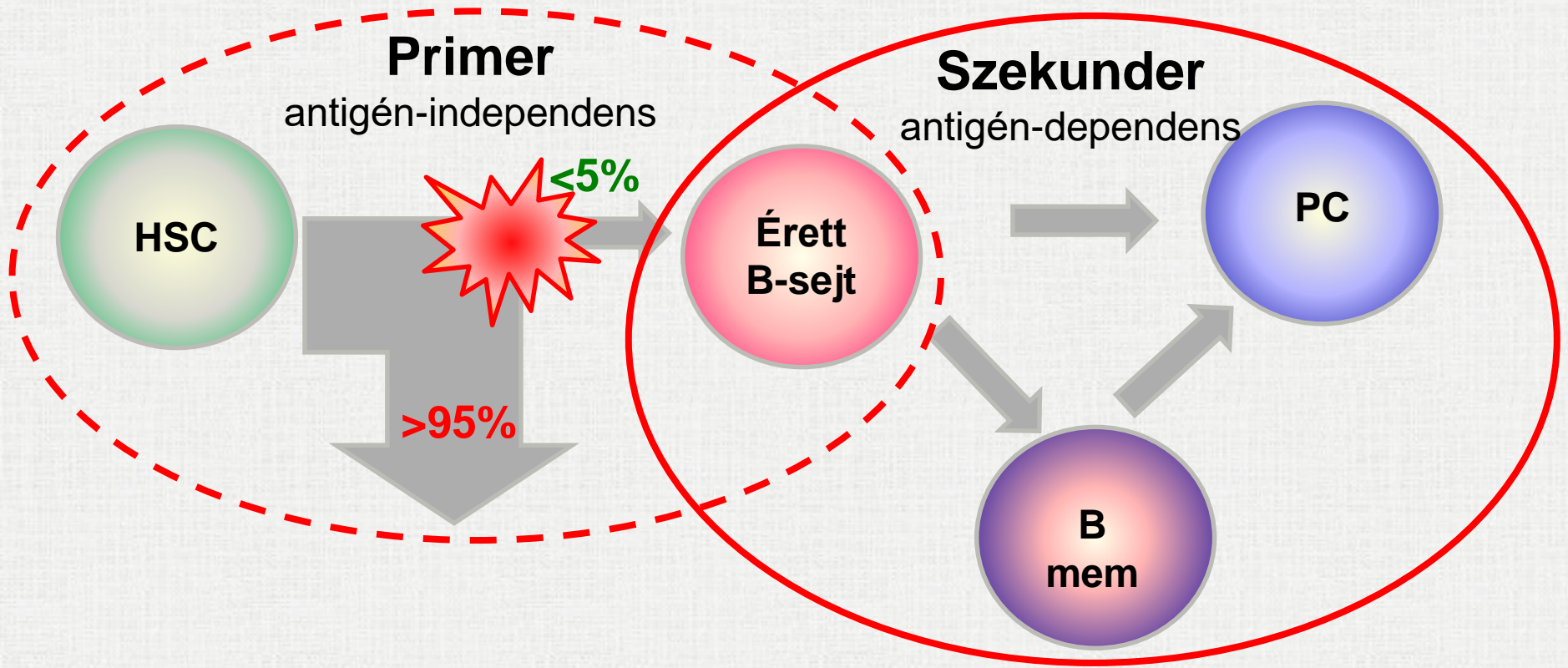
Immunológia alapjai

13-14. előadás

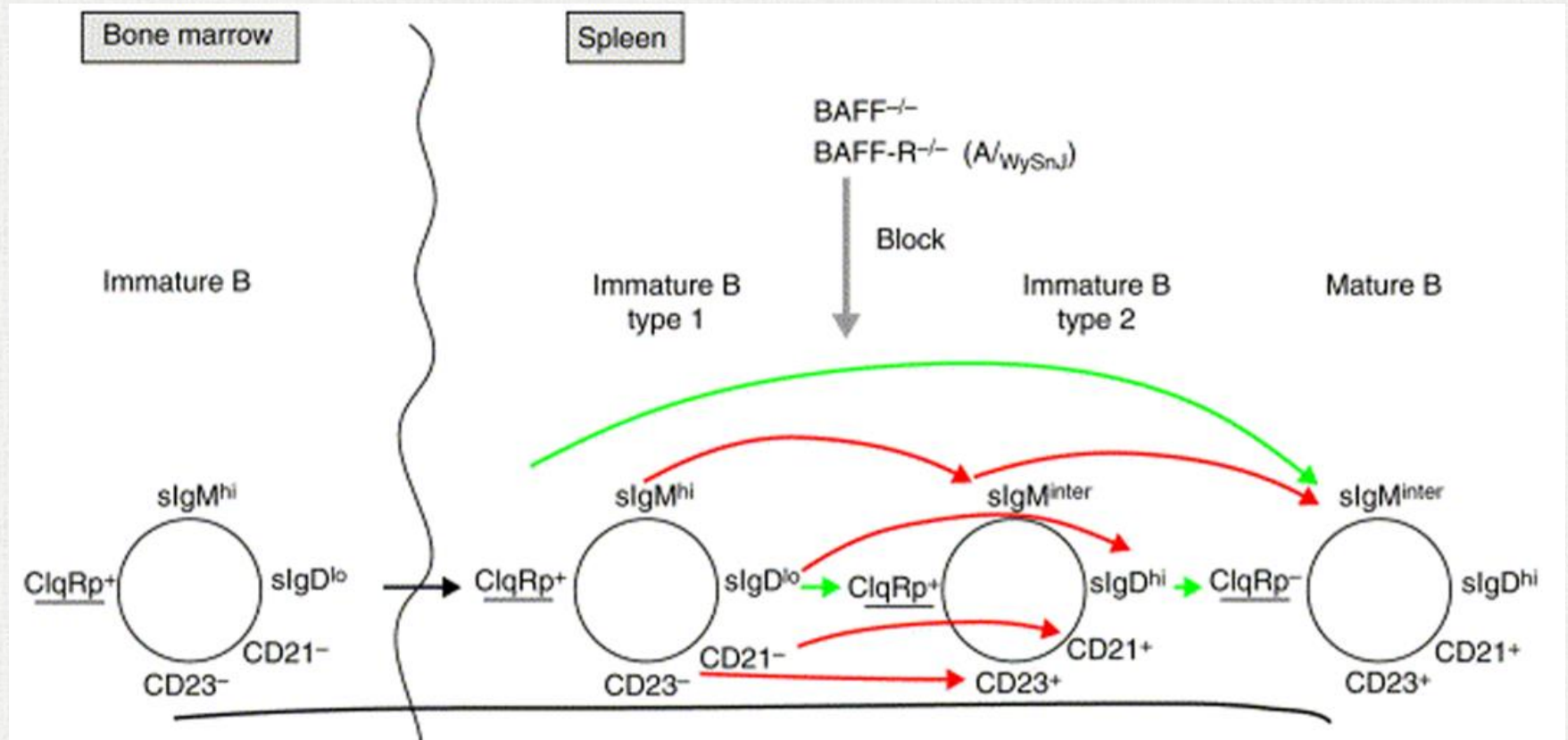
A humorális immunválasz formái és lefolyása:

extrafolikuláris reakció és csíracentrum reakció, affinitás-érés és izotípus-váltás.

A B-sejt fejlődés szakaszai



Perifériás pre-immun B-sejt differenciálódás



B-sejt alcsoportok és jellemzőik

- **B-1 B sejtek:** embrionális eredet, ön-megújítás, alacsony affinitású autoantitest-termelés, gyakori előfordulás újszülöttekben és CLL-ben, testüregi tartózkodás.

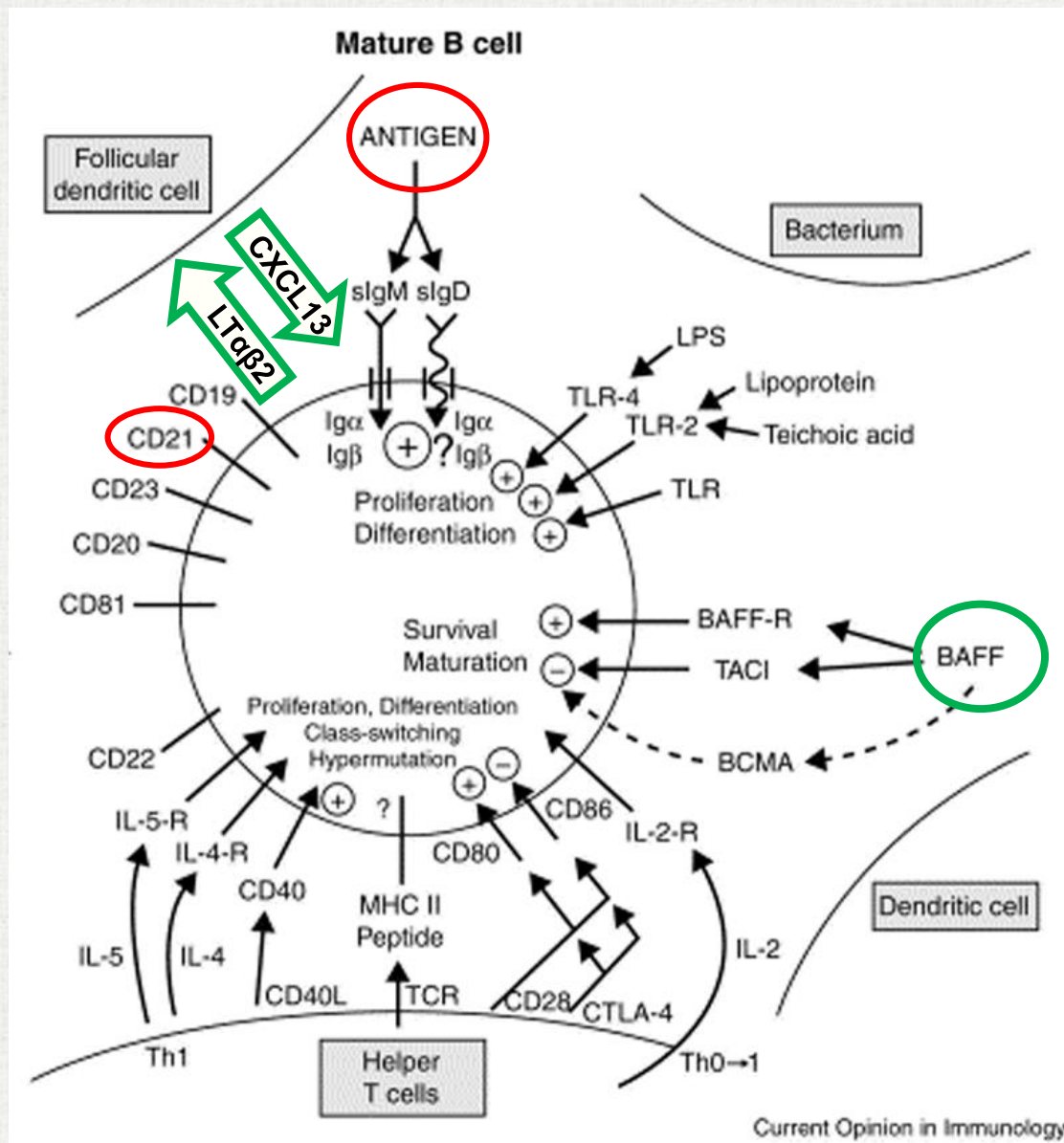
(CD5+, CD43+, IgM+++/IgD+)

- **Marginális zóna B-sejtek:** Csontvelői eredet, az Ig megoszlás hasonló a B-1 B-sejtekhez, a folliculáris B-sejtektől eltérő fejlődési szabályzók, viszonylag helyhez kötött.

(IgM+++/IgD+, CD21++, CD23+/-)

- **Konvencionális folliculáris B-sejtek.** Csontvelői eredet, recirkulál (IgM+/IgD++, CD21+, CD23++).

B-sejt szenzorok

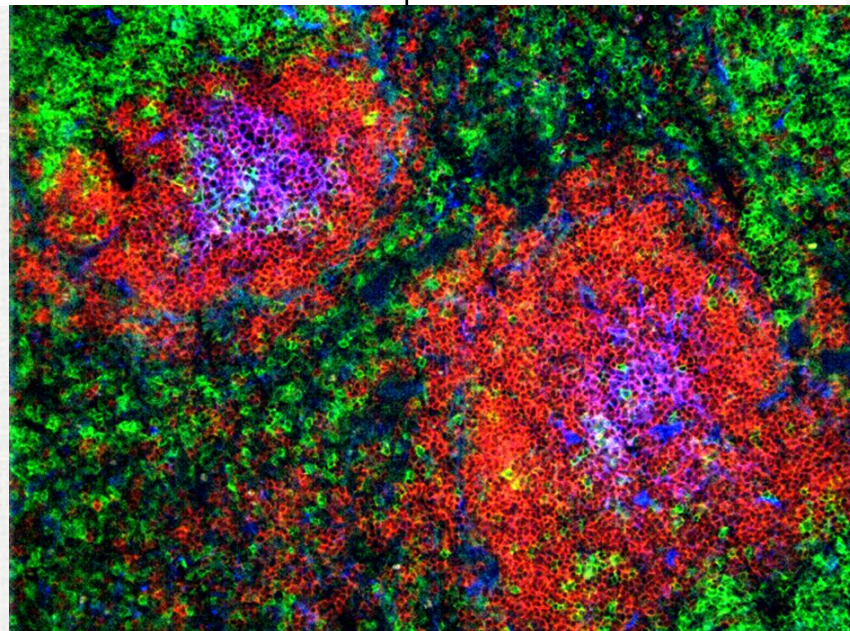
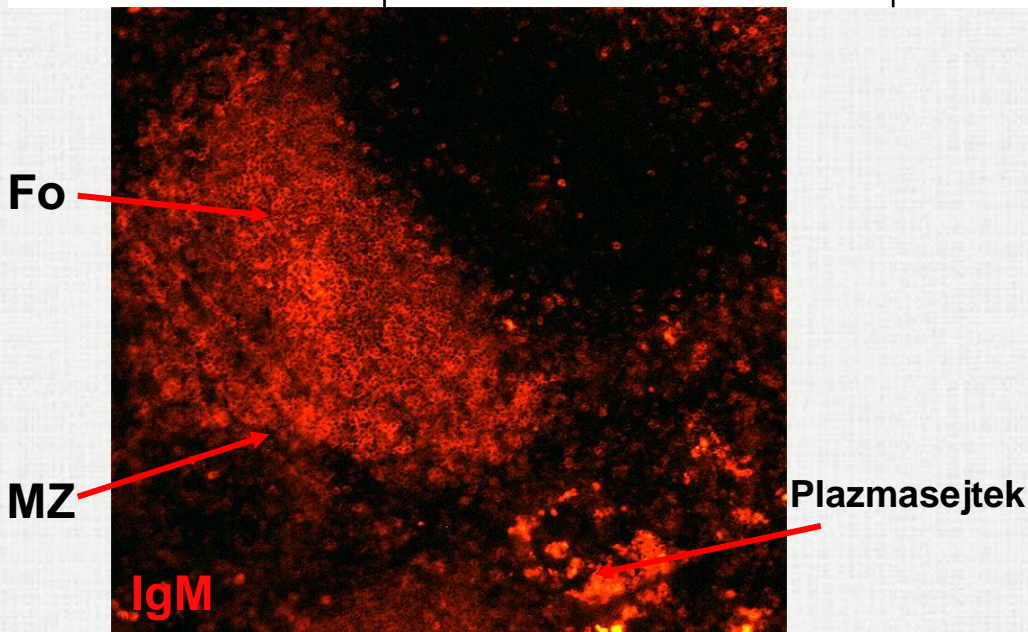


Antitest-termelés módjai

- **B-1 B-sejtek:** IgM/IgA szekréció (konstitutív – bél/lép tengely: PEC B-1 sejtek ↔ lép ↔ bél lamina propria PC?)
- **B-2 B-sejtek:** antigén-stimulus utáni differenciálódása
 - *Extrafolikuláris (plazmasejtes) reakció* (T-independens és korai T-dependens humorális immunválaszok): (a) BcR/TLR
(b) BcR/BAFF→TACI
 - *Centrum generativum reakció* (késői T-dependens humorális immunválasz)

Az antigén szerepe az antitest-termelés módjának meghatározásában

| Antigén típusa | Korai reakció típus | Későbbi reakció típus | Eredmény |
|----------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| T-independens | Plazmasejtes reakció (3-14 nap) | - | IgM-termelés + Memória - |
| T-dependens | Plazmasejtes reakció (3-7 nap) | Csíracentrum reakció (7-14 nap) | IgM/G-termelés + Memória + |



A centrum germinativum reakcióban részt vevő fontosabb sejtes elemek

- **B-2 B-sejtek**
 - ***MZ B-sejtek:** korai válasz/IgM/Ag-transzport
 - **Fo B-sejtek:** kvázi-klonális expanszió
- **T-sejtek:** T_{FH} differenciálódás
- **„Tingible body” makrofágok (TBM):** elpusztult sejtek fagocitózisa
- ***FDC:** Ag-retenció
- **(*LTi:** immunválasz utáni nyirokszövet-remodelling??)

***TNF/LT függés**

A humorális immunválasz főbb folyamatai

I. B-sejt aktiváció és áthelyeződés

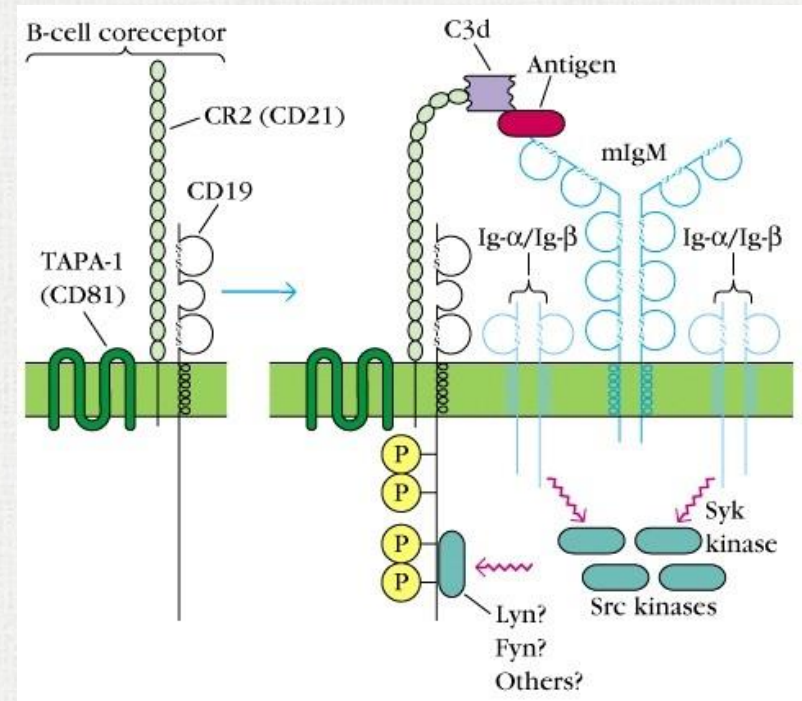
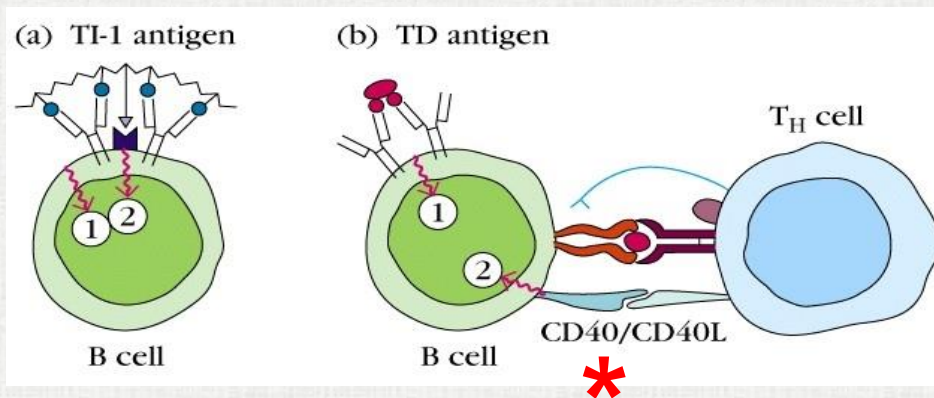
1. **Aktiváció:** „1. jel”: BcR antigén-kötése

„2. jel”: A ko-receptorok ligand-kötése

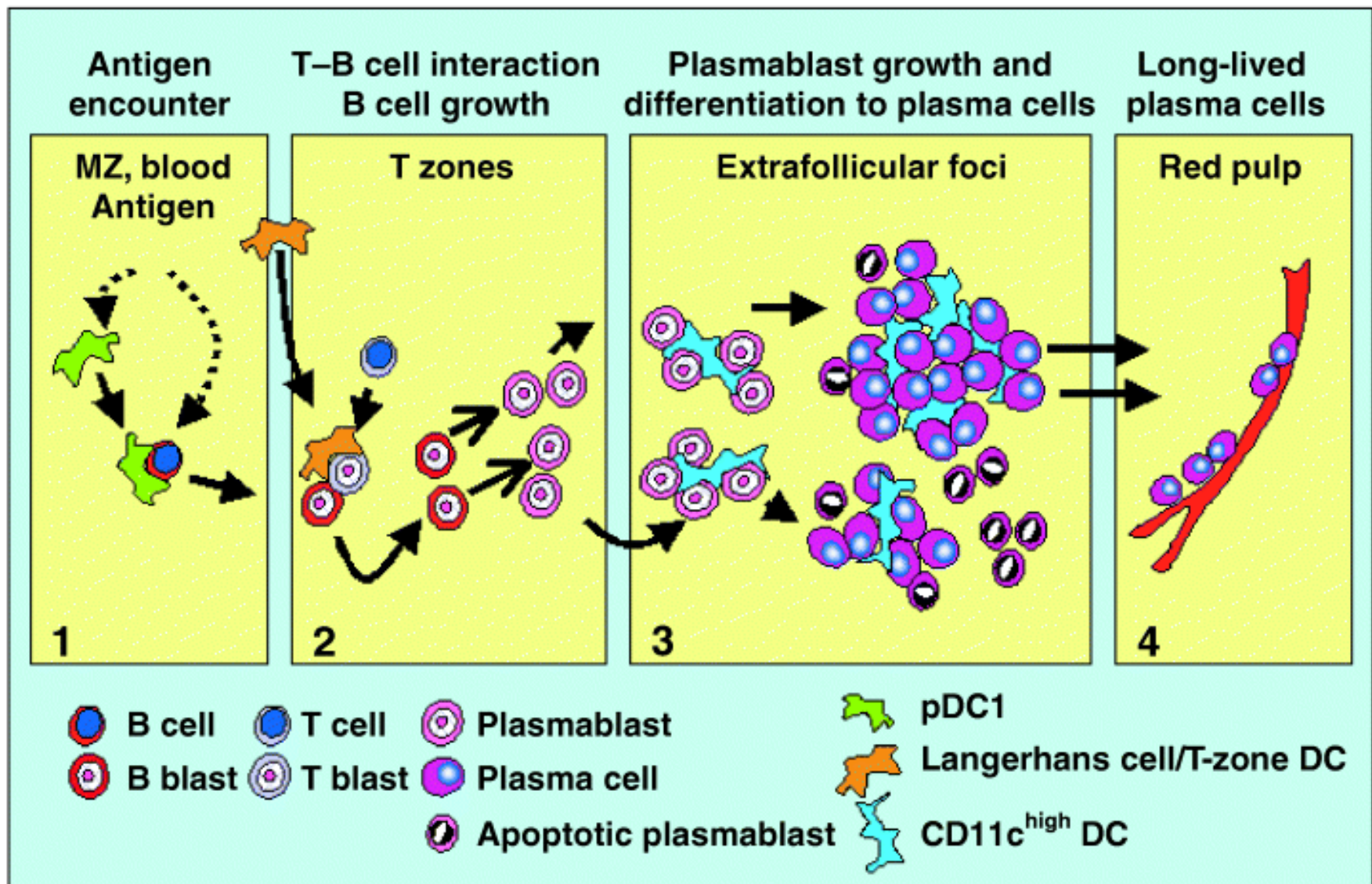
2. **Áthelyeződés:** Nyiroktüsző → T/B határ

Nyugvó B-sejt: CXCR5 > CCR7

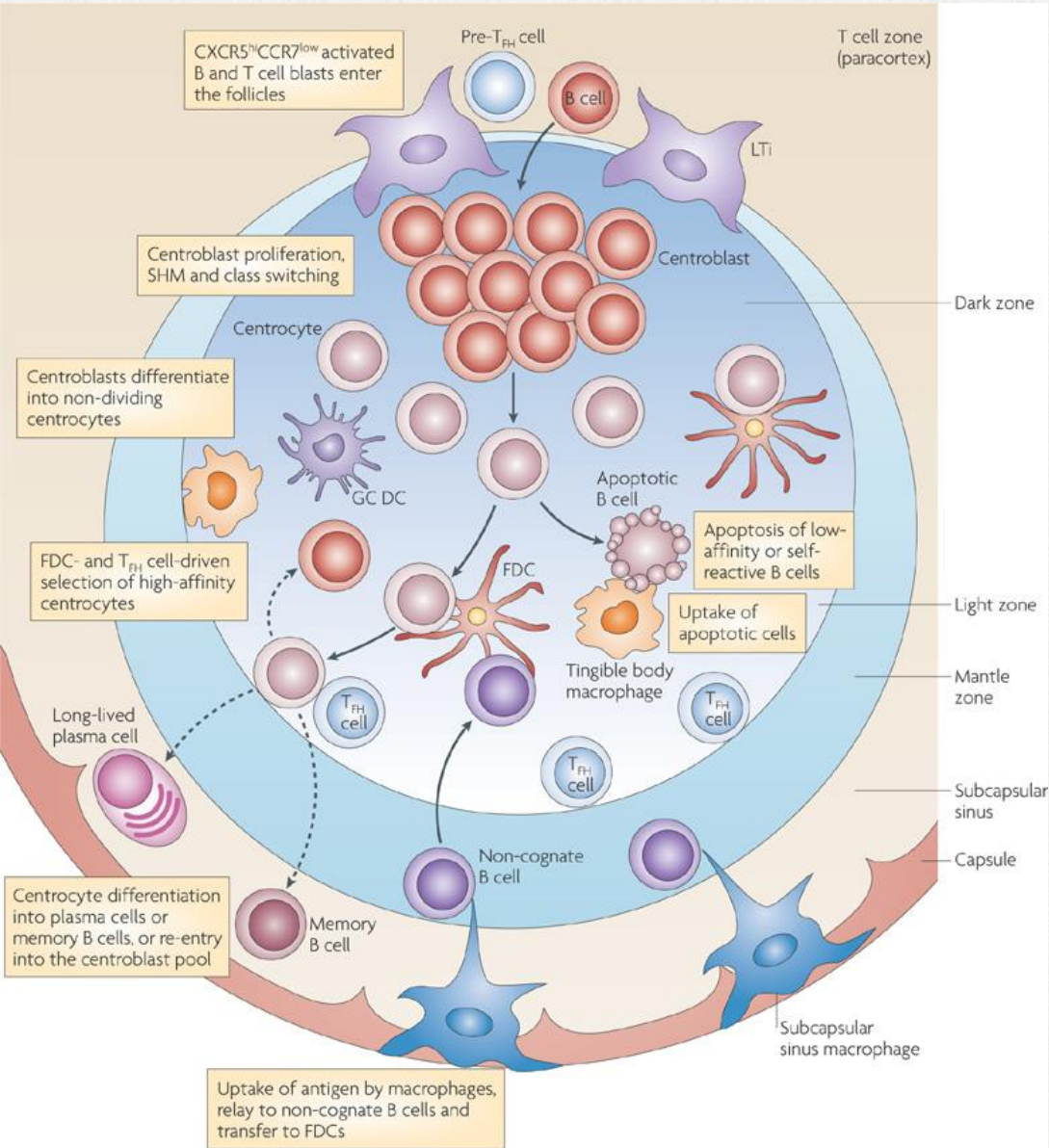
Aktivált B-sejt: CXCR5 < CCR7



I. szakasz: Extrafollikuláris reakció



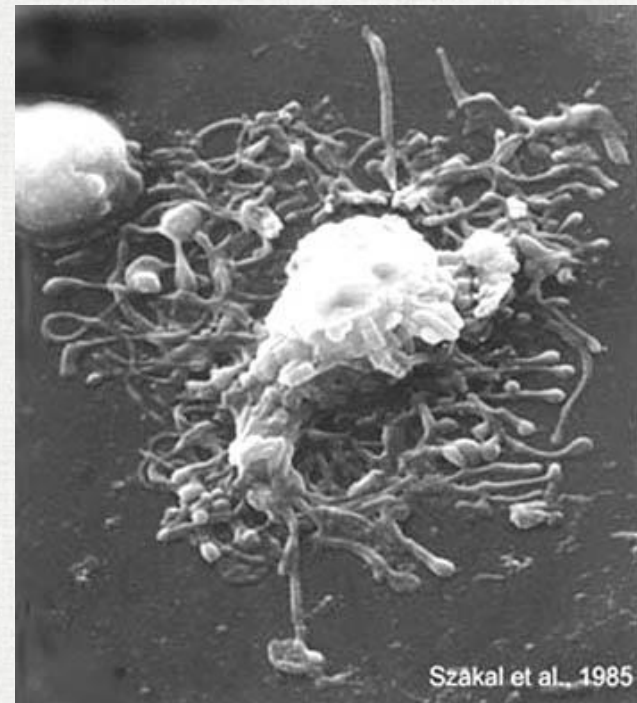
II. szakasz: Centrum germinativum képződés



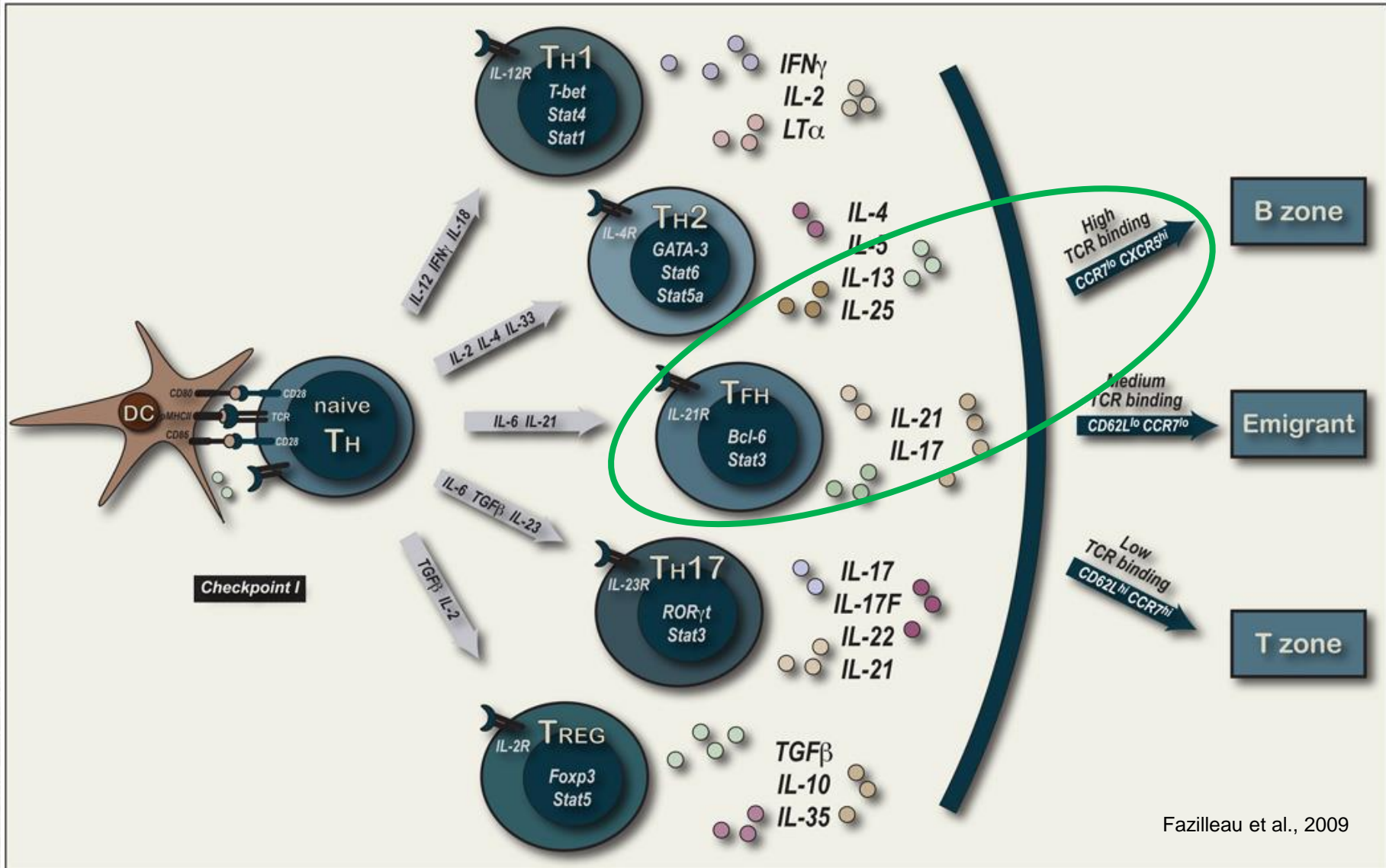
Folikuláris dendritikus sejtek: A B-sejt szelekció sejtes mediátorai

FDC:

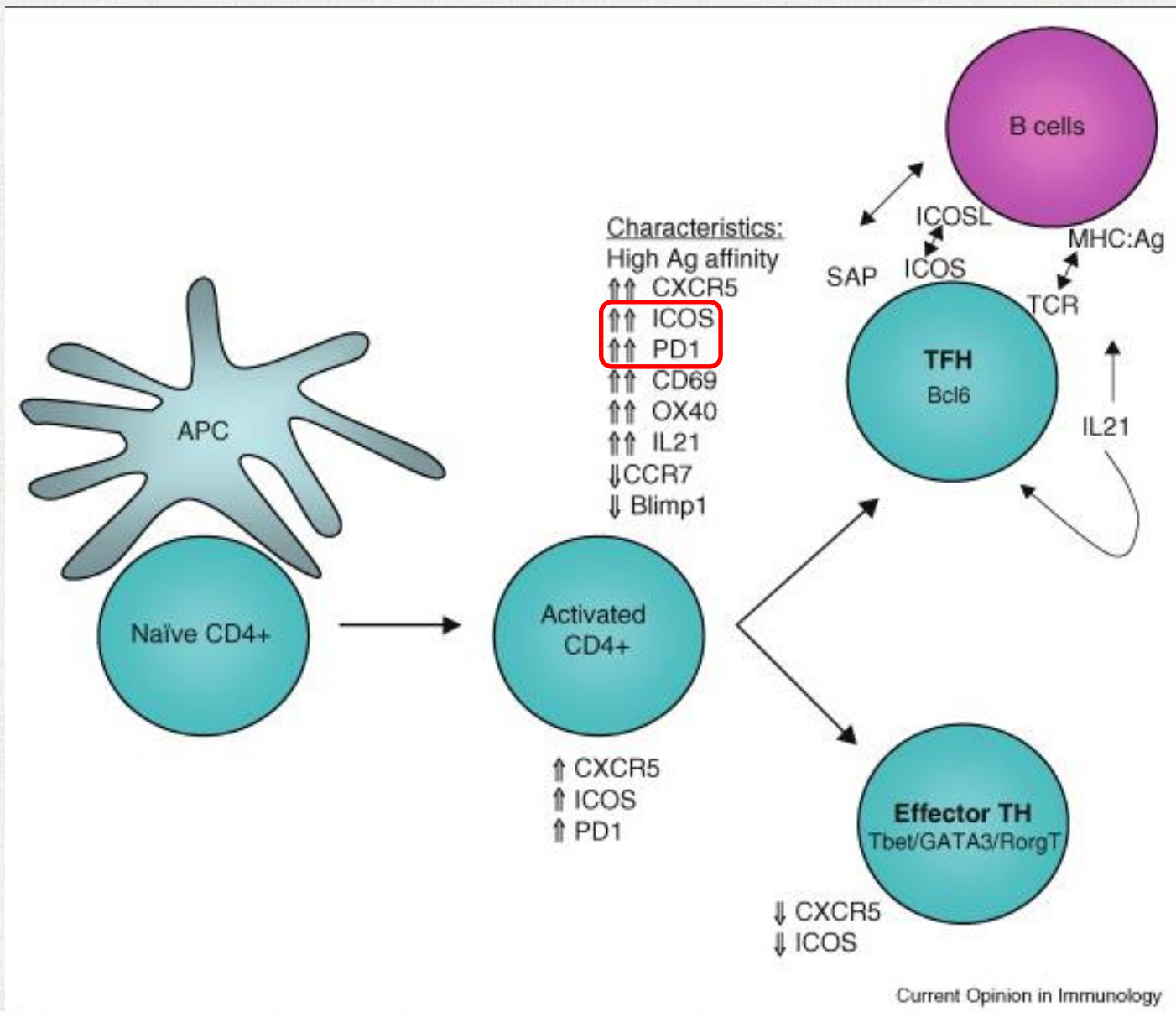
- Valószínűleg helyi mesenchymális eredet
- Nem fagocitál, non-adherens
- Felszíni markerek: CD21/35, Fc γ R indukálható VCAM-1 – *Centroblast* megkötése
- LT β R-dependens differenciálódás, TNF-dependens elhelyezkedés
- Antigéneknek immunkomplex formájában való tartós megkötése (*Antitest-komplement*)



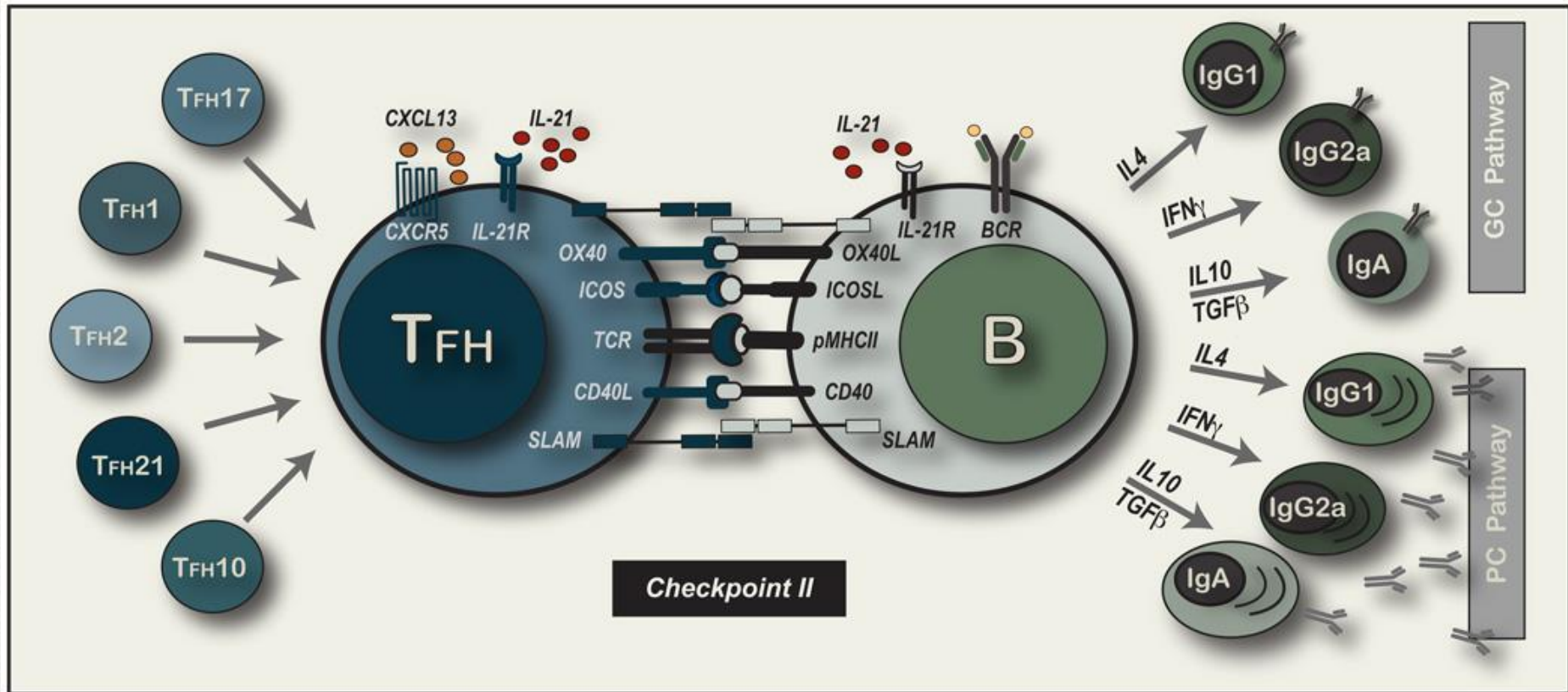
T_{FH} sejtek polarizációja a TcR affinitás alapján



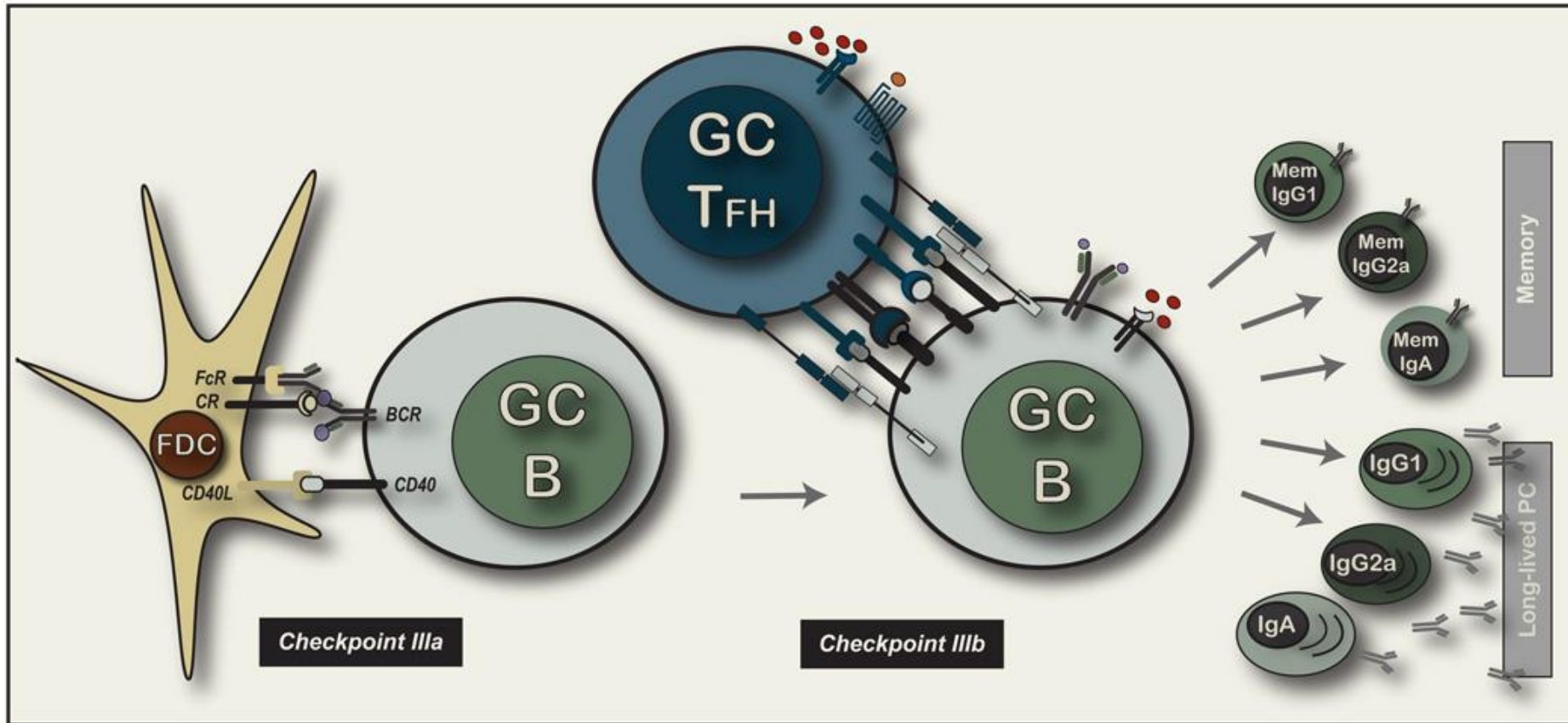
T_{FH} sejtek képződés



A T_{FH} alcsoportok szerepe az Ig izotípus meghatározásában



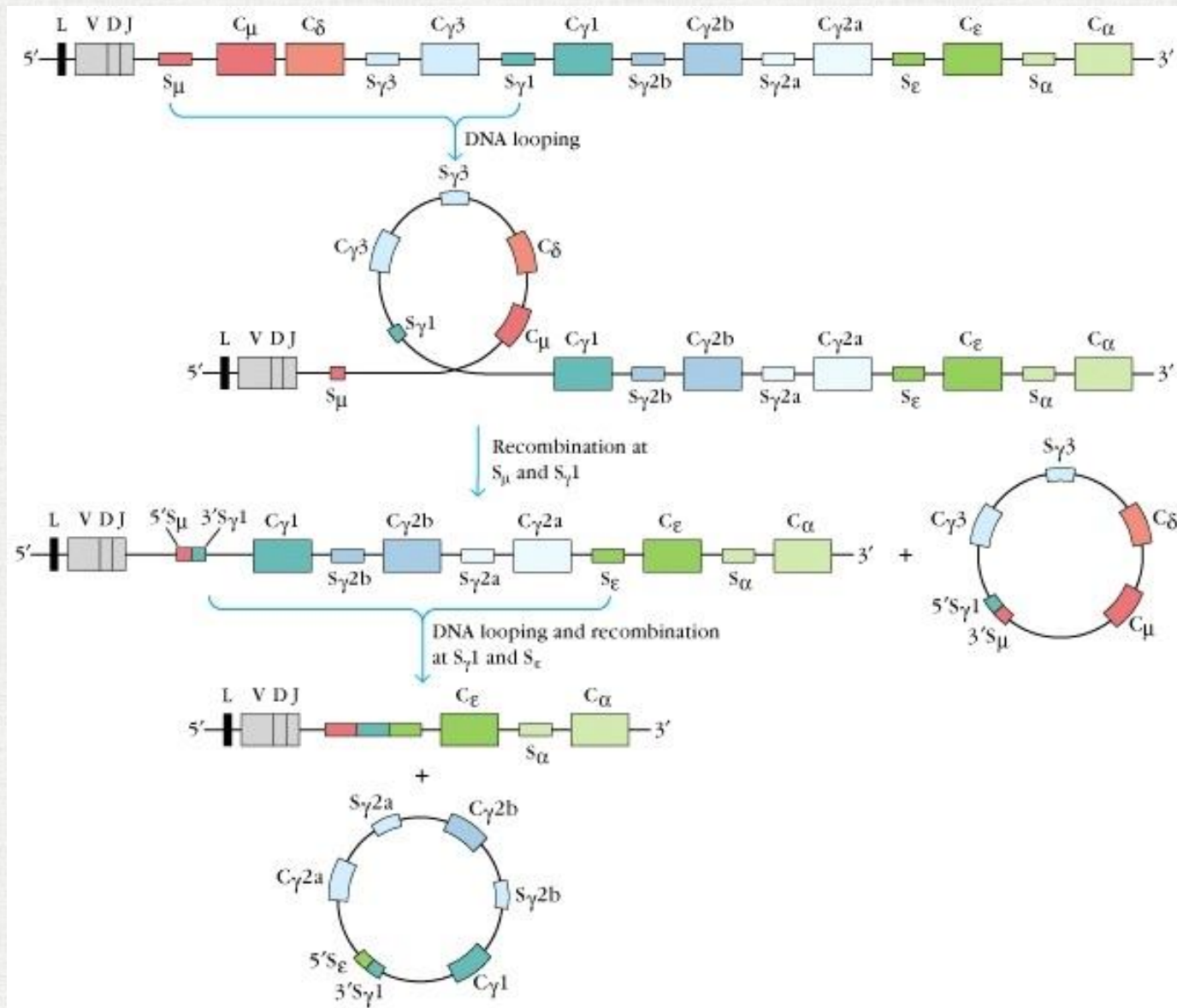
A T_{FH} - FDC - B sejtés interakciók kapcsolódása a CG reakció során



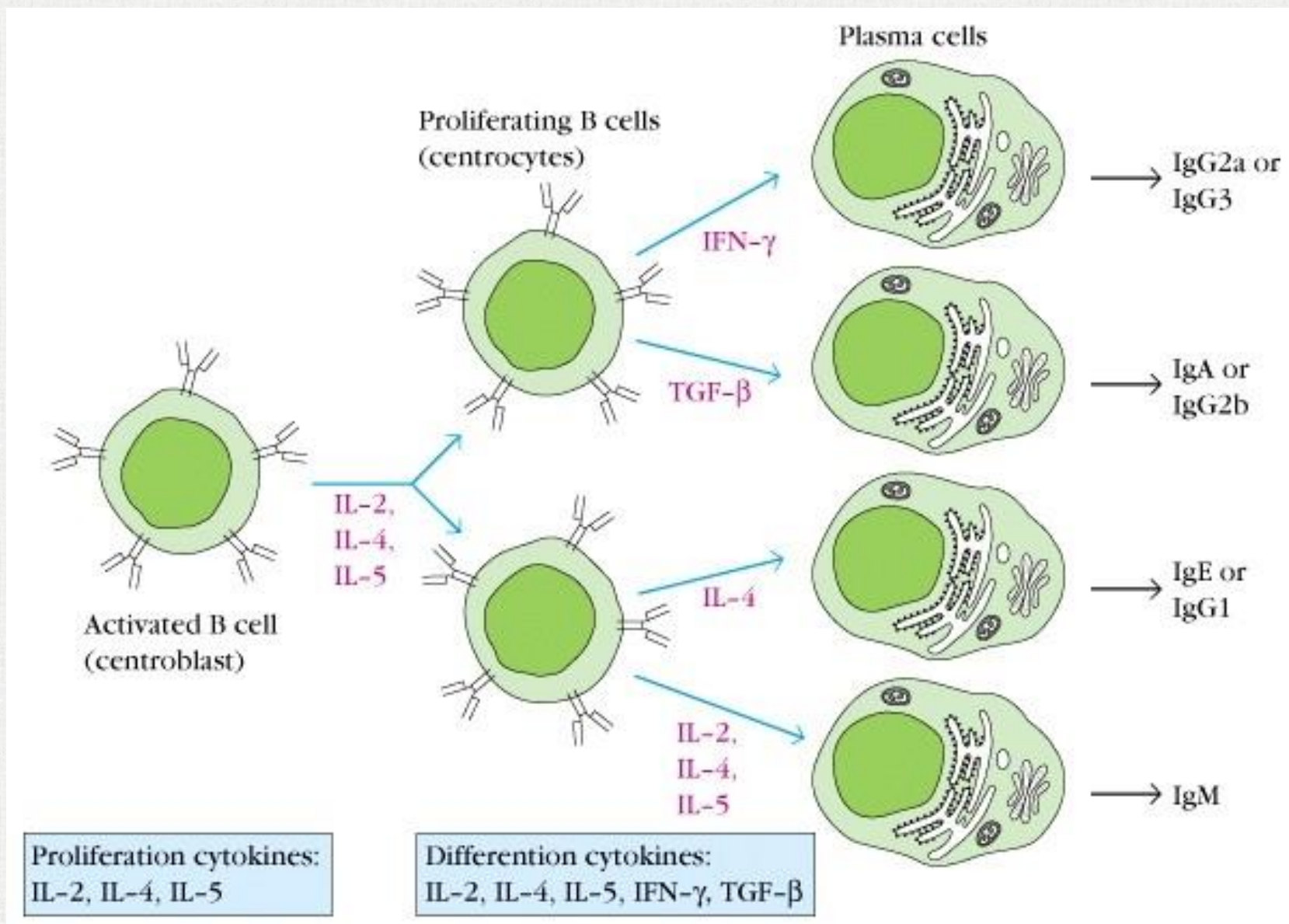
Az affinitás-érés mechanizmusa

1. **BcR antigén-kötés/B-T-sejt kontaktus** kialakulása.
2. **Kettős szálú DNS-törés** (tompá végek) a CDR-eken belül (szintén Bcl-6 és c-myc).
3. **AID (aktiváció-indukált citidin deamináz)**, kiálló 3' és 5' végek képzése,
4. **Egyszeri (de ismételt) nukleotid-csere**: error-prone (hibára hajlamos) DNS-polimeráz.

Ig-izotípus expresszió: A rekombináció mechanizmusa

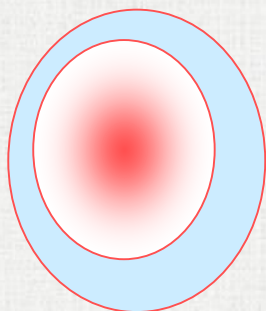


Ig-izotípus expresszió: Citokin szabályozás



Folikuláris vagy extrafollikuláris út: a Bcl-6 és a Blimp-1 közötti mérleg

T/B határ



Aktivált B-sejt

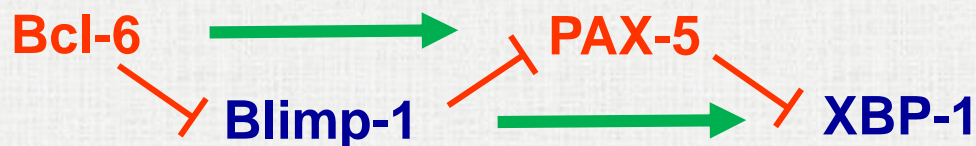
Folikuláris út: *Centroblast*

Bcl-6 ↑ : Blimp-1 gátlás

PAX-5: XBP-1 gátlás

Extrafollikuláris út: *Plasmablast*

Blimp-1 ↑: a PAX-5 által szabályzott szignalizáló komponensek gátlása (BCR, CD19, etc)



A sejt-pusztulás mechanizmusa

BcR és CD40 stimulálása: Ag és CD40L

Extrinsic út:

Fas expresszió fokozódás: Ligand kötés

↓
Caspase 8 indukció



Intrinsic út:

Az anti-apoptotikus Bcl-2 família aktiválása
ismételt BcR (CD21) stimuláció során

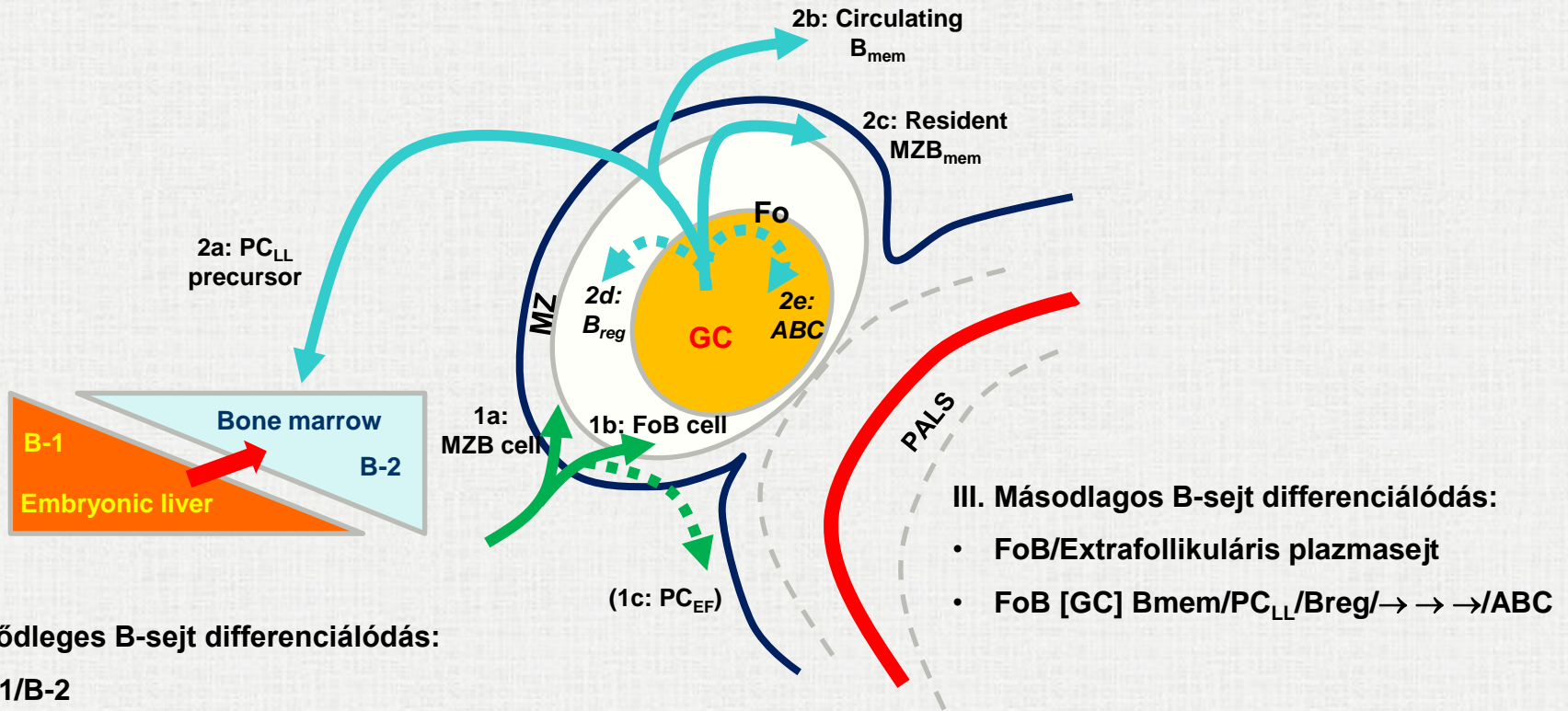
A mitokondrium-membrán stabilizálása



Az Ig-gén változásai és jellemzőik

| <i>Ig gén változás</i> | <i>Ag/AID</i> | <i>RAG-I/II</i> | <i>Túlélést elősegíti</i> | <i>Citokin irányítás</i> | <i>Effektor út</i> |
|-------------------------|---------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| <i>VDJ (H/L)</i> | - | + | + | - | - |
| <i>Affinitás érés</i> | + | - | + | - | - |
| <i>Izotípus váltás</i> | + | - | - | + | + |
| <i>Fehérje-változás</i> | | | | mlg → sol. Ig | |

A B-sejt differenciálódás döntési pontjai



I. Elsődleges B-sejt differenciálódás:

- B-1/B-2

II. Pre-immun B-sejt differenciálódás:

- MZB/FoB

III. Másodlagos B-sejt differenciálódás:

- FoB/Extrafollikuláris plazmasejt
- FoB [GC] B_{mem}/PC_{LL}/B_{reg}/→ → →/ABC

Szabályzó B-sejtek csoportjai

Breg: regulátoros B-sejtek (IL-10 és egyéb összetevők közvetítésével)

- *Azonosítás:* B-sejt eltávolítás súlyosbította autoimmun betegségek és krónikus gyulladás lefolyását
- *Eredet:* Feltételezhetően külön differenciálódási irányú alcsoport, (a) BcR stimulálást és TLR2/4/9 aktiválást követően, (b) IFN α /CD40, (c) IL-35/IL-1 β /IL-6 hatására jelennek meg.
- *Szabályzó hatás:* (a) IL-10 (b) TGF β , (c) FasL, PD-L1 közvetítésével, az immunválasz korai szakaszában
- *Terápiás jelentőség:* Korai kilökődésben a B-sejt depléción fokozza, későbbi szakaszban gátolja a rejekciót,

ABC: Age-associated B cells/T-bet⁺/CD11c⁺ (T-sejtes TF/DC-marker)

- *Azonosítás:* intracelluláris patogénekkal való immunizálást követően lépben, sejtfelszíni jellemzők (CD11c) alapján
- *Eredet:* bizonytalan, BcR/TLR7 stimulált sejtek
- *Szabályzó hatás:* IL-10/TNF/Th17 elköteleződés elősegítése
- *Terápiás jelentőség:* BAFFR⁺ miatt kompetíció Fo és MZ B-sejtekkel és csontvelői primer B-sejt képződéssel → B-sejtes lymphopenia időskorban az ABC sejtek (CD21⁻/CD23⁻) relatív dominanciájával