

Immunológia alapjai

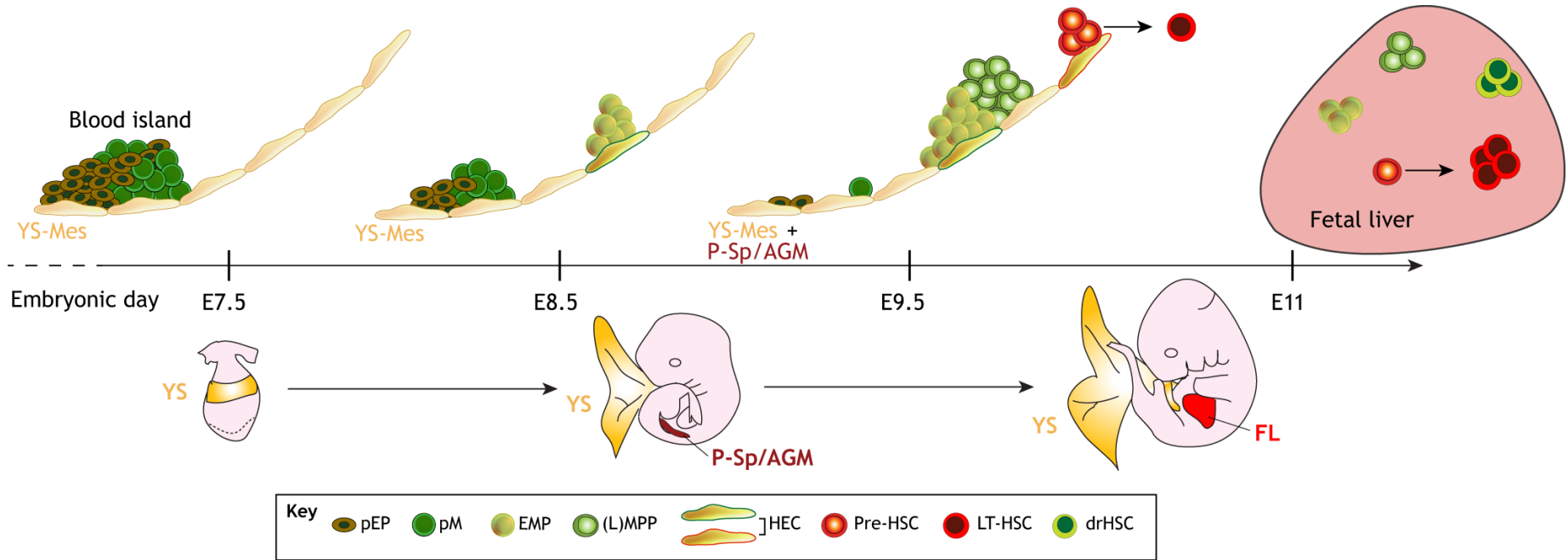
10. előadás

Primer B-sejt fejlődés: fejlődési szakaszok és ellenőrző pontok

A vérsejtképzés általános kérdései

- **A vérképzés ontogenezise** – *mezodermás differenciálódás*
- **A folyamatos vérképzés fenntartása** – *a differenciálódó (kisebbség) és nyugvó állapotú (többség) közötti arány fenntartása*
- **A vérsejtek képzése őssejtből** – *az egyedileg (a) serkentő/gátló transzkripciós faktorok együttes hatása (b) sejtfelszíni és szolúbilis mediátorok hatásának kombinálódásával → az **szöveti jellemzőktől függően eltérő termékek***

A vérképző szövetek ontogenezise



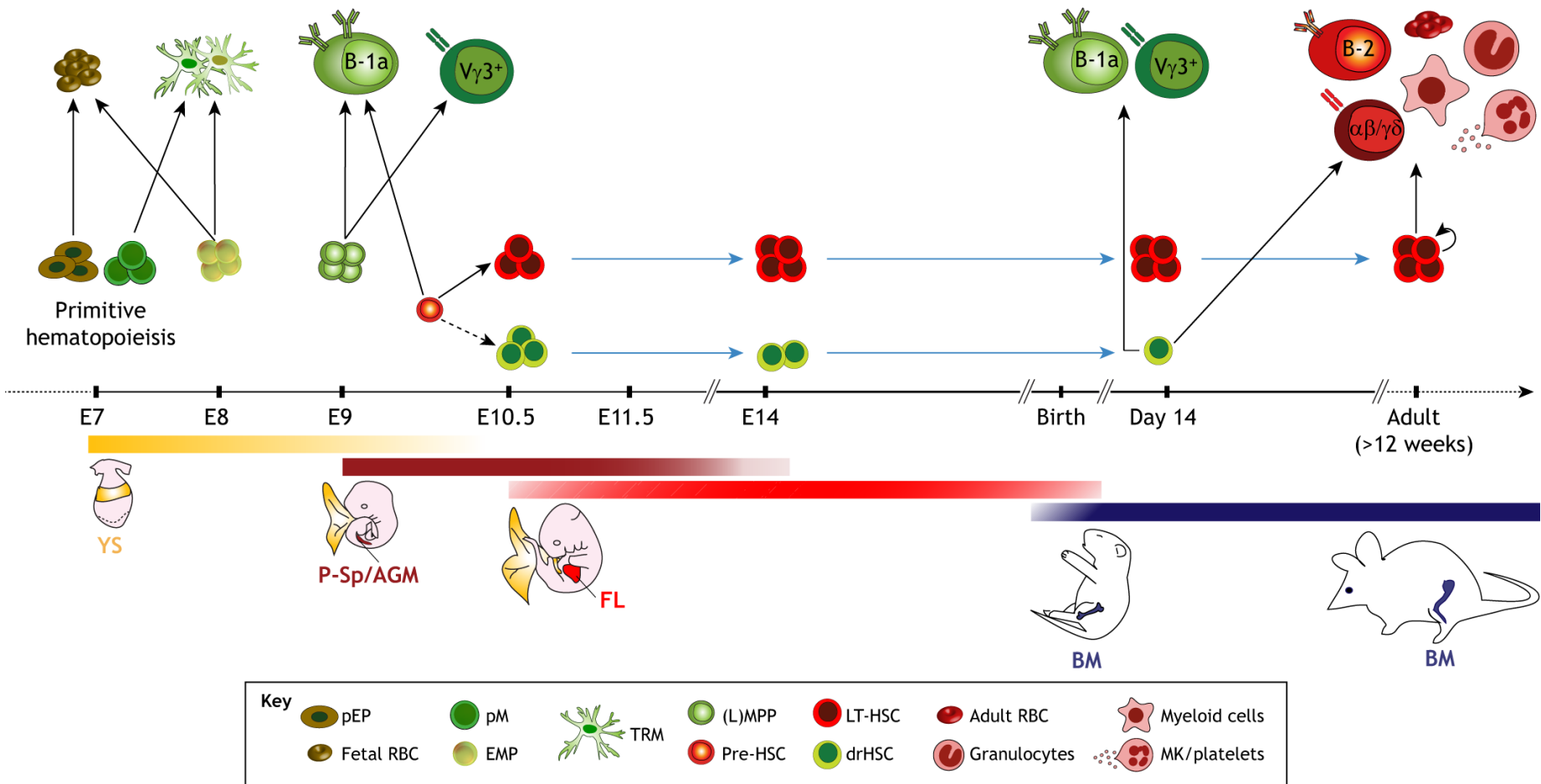
- **EXTRAEMBRIÓNÁLIS**

- Szikzacskó, placenta:
erythromyeloid prekursorok →
felnőtt szöveti makrofágok

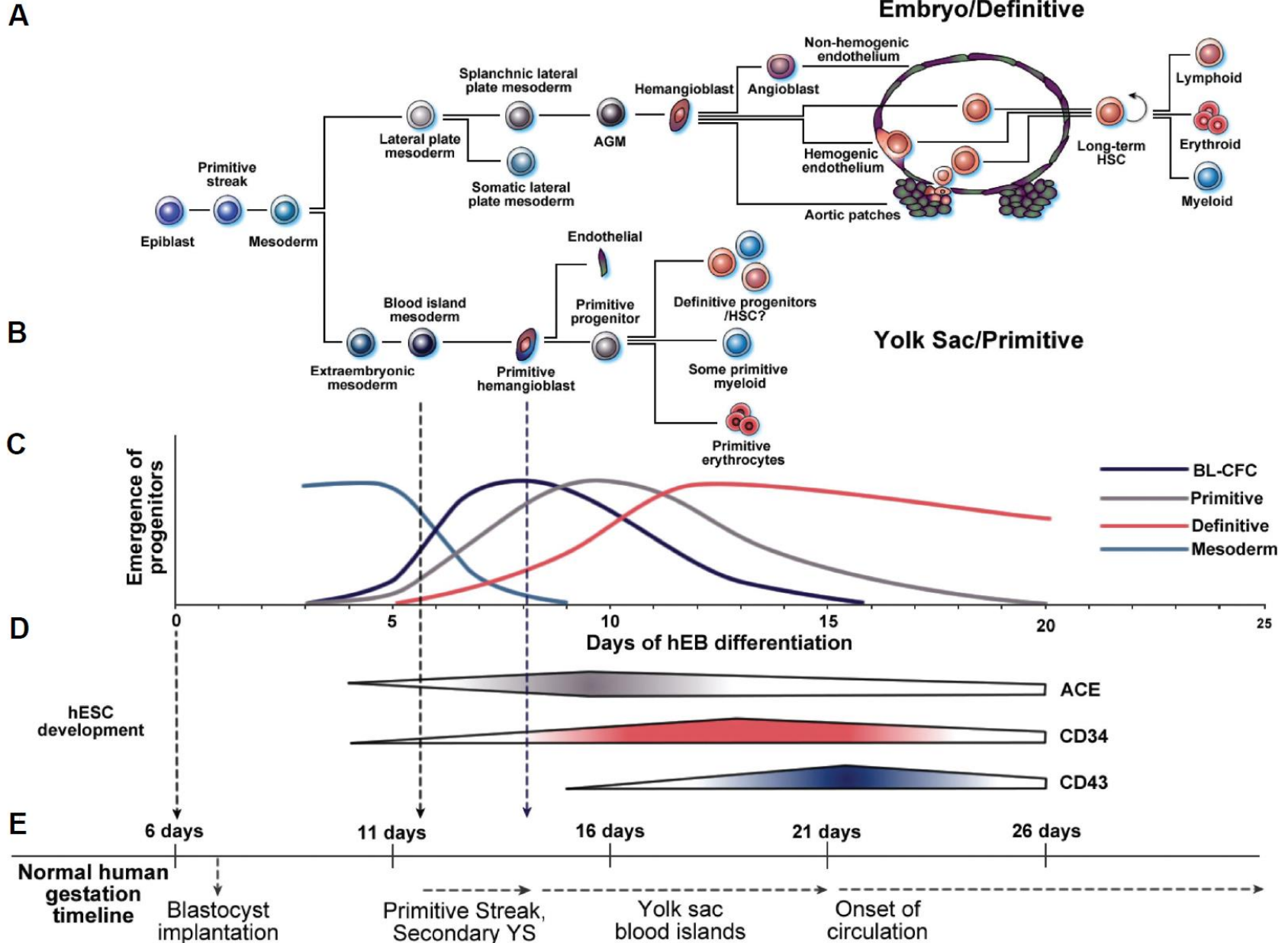
- **INTRAEMBRIÓNÁLIS**

- AGM → embrionális máj és lép
→ csontvelő: definitív

A lymphoid sejtek képződésének sorrendje



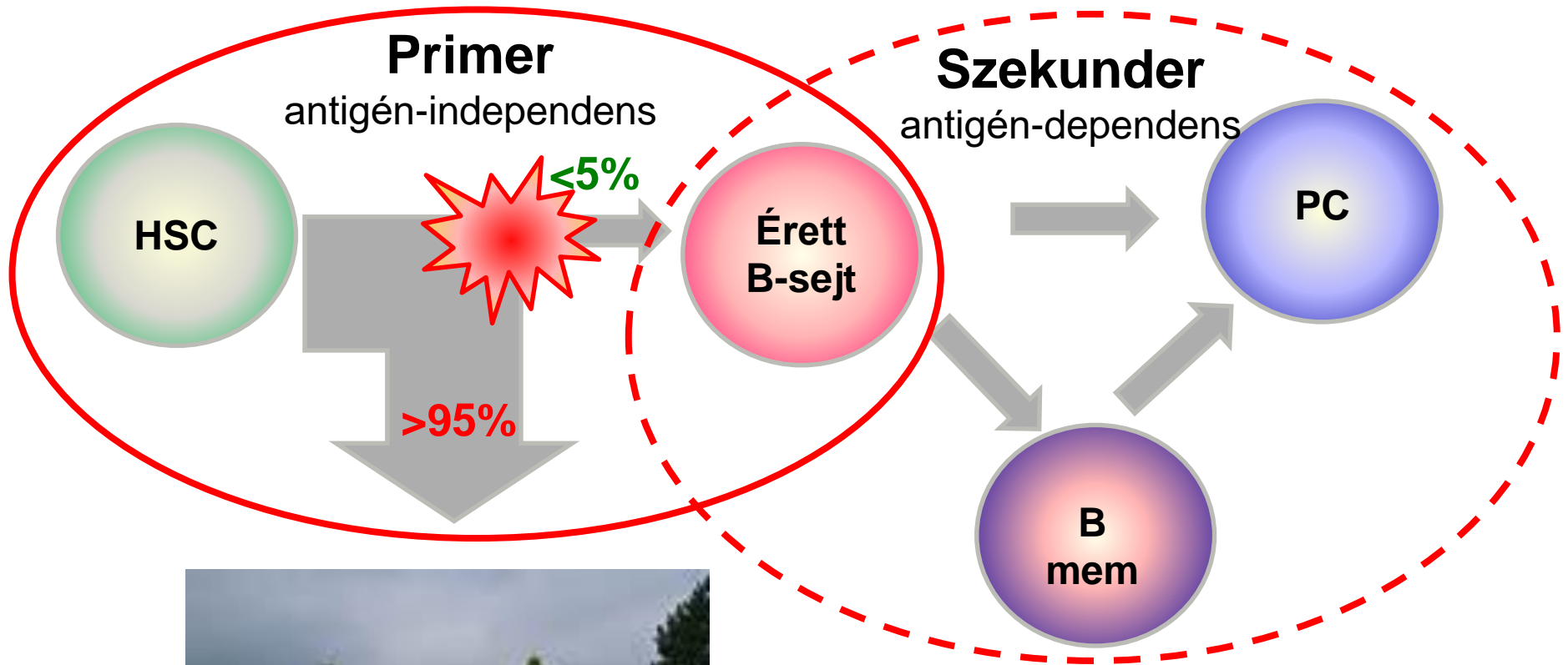
A vérképző szövetek ontogenezise emberben



B-sejt differenciálódás: kulcskérdések

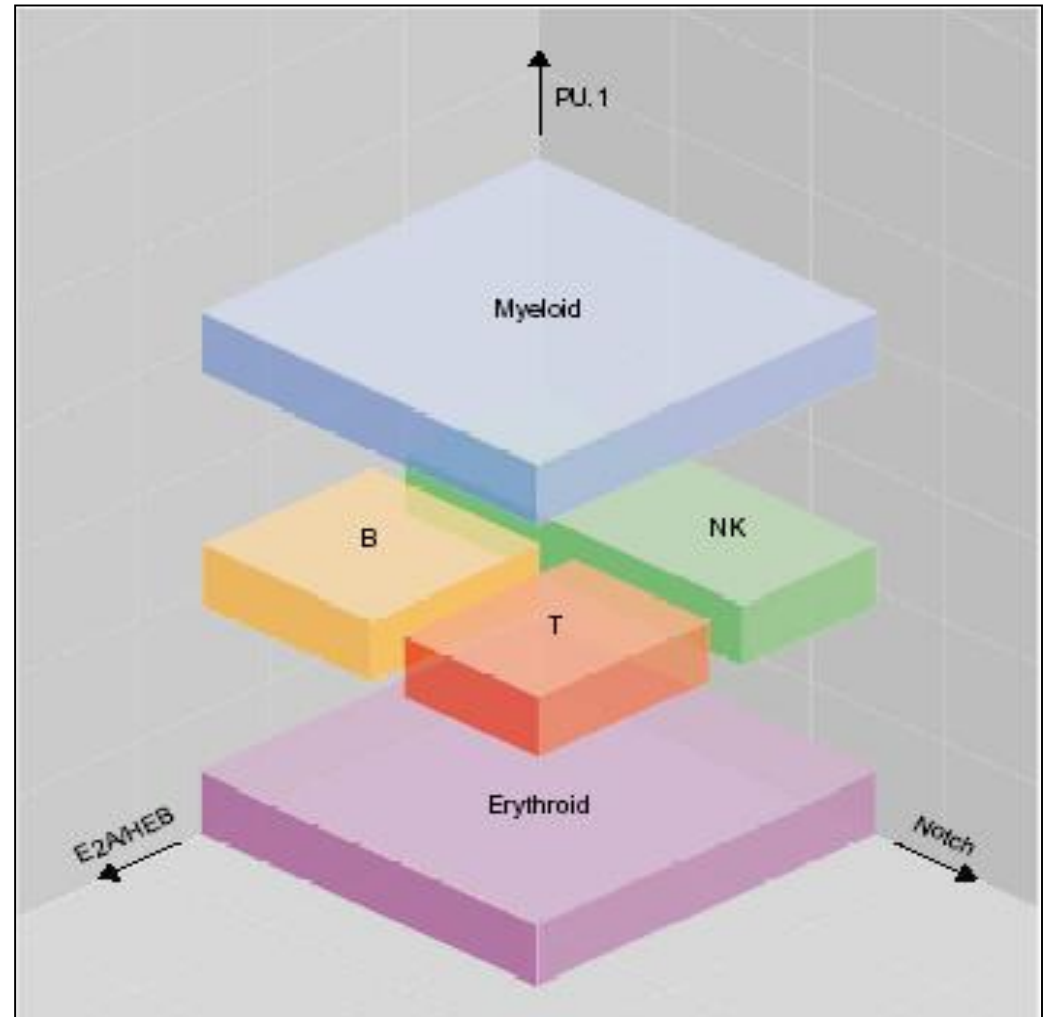
1. Vérképző őssejtek: egy nomád sejtcsoport.
2. Elköteleződés és túlélés: A B-sejt irányú specifikáció
3. Differenciálódás: „*Gnothi seauton*”
4. A B-sejtes társadalom kasztjai az eredet, elhelyezkedés és sejtfelszíni jellemzők alapján
5. Az immunológiai funkciókon túl: a B-sejtek szövet-építő szerepe

A B-sejt fejlődés szakaszai

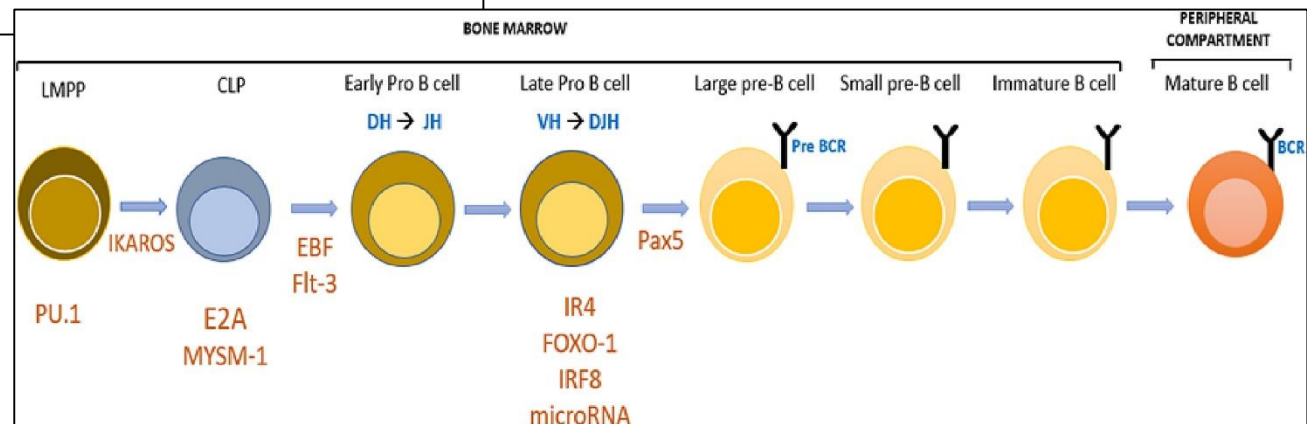
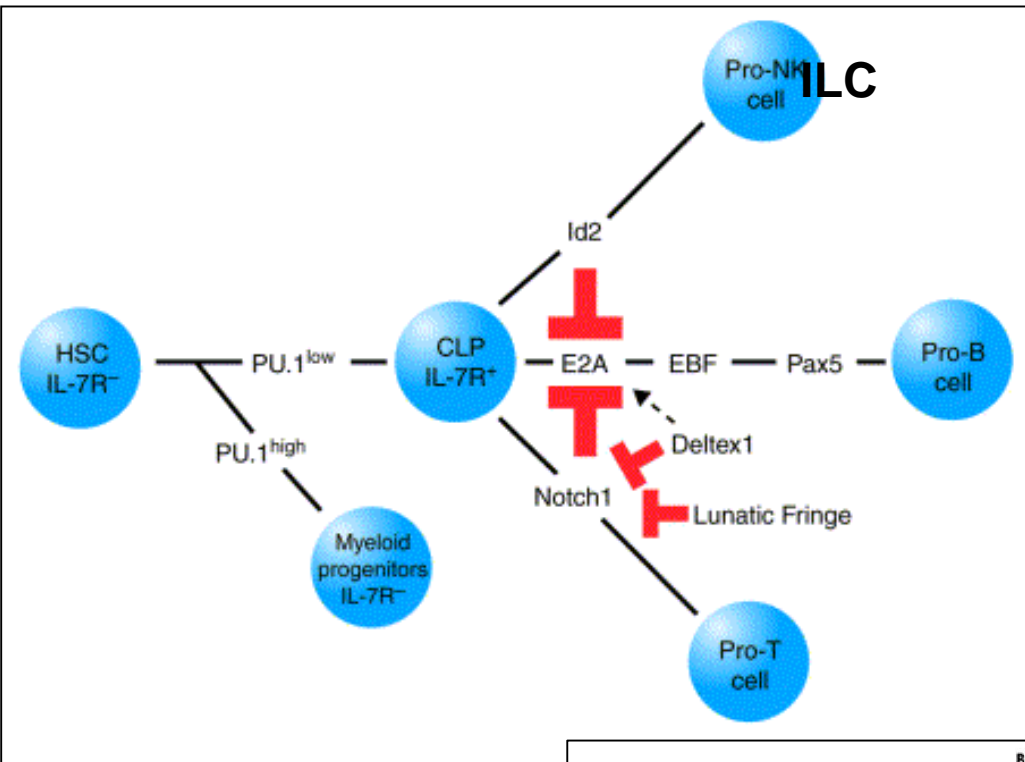


Ly/My elköteleződés – a GATA-1 és PU.1 egyensúly alapján

Ikaros (Aiolos, Eos,
Daedalus és Pegasus):
A lymphoid elköteleződés
fenntartása



B/T/NK elköteleződés – az E2A (B), Notch (T) és Id2 (NK) hatása



A csontvelői stroma szerepe

1. Adhézió: – CD44, VCAM-1
2. Növekedési faktorok: IL-7, IL-3, SCF.
3. Válasz-módosítók: Wnt, ECM komponensek.
4. Kemokin-termelés: SDF-1/CXCR4 ligand.

A B-sejt:stroma kölcsönhatások összetevői

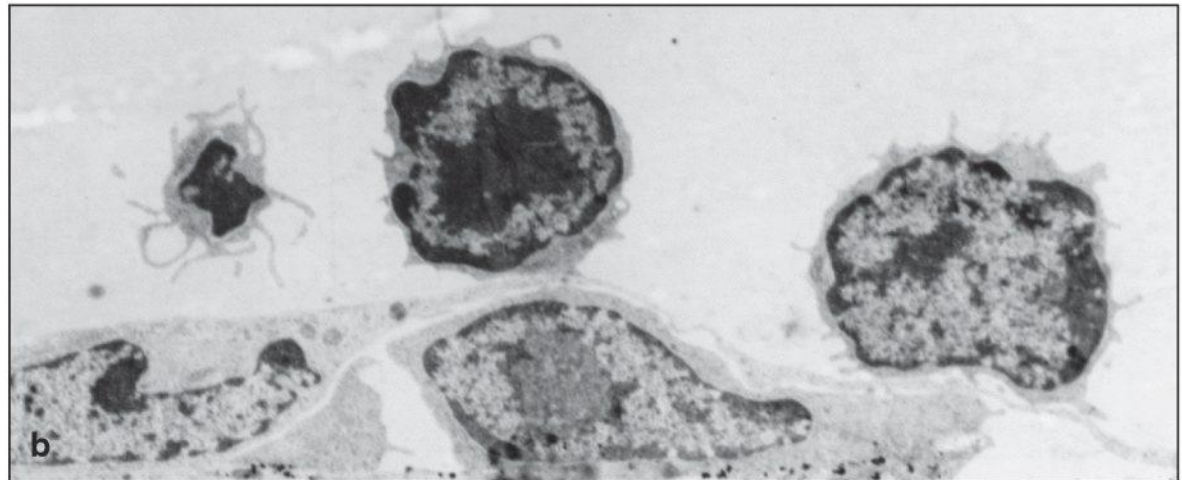
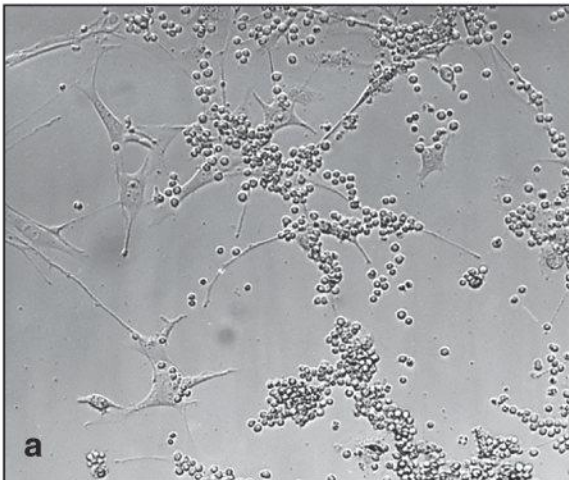
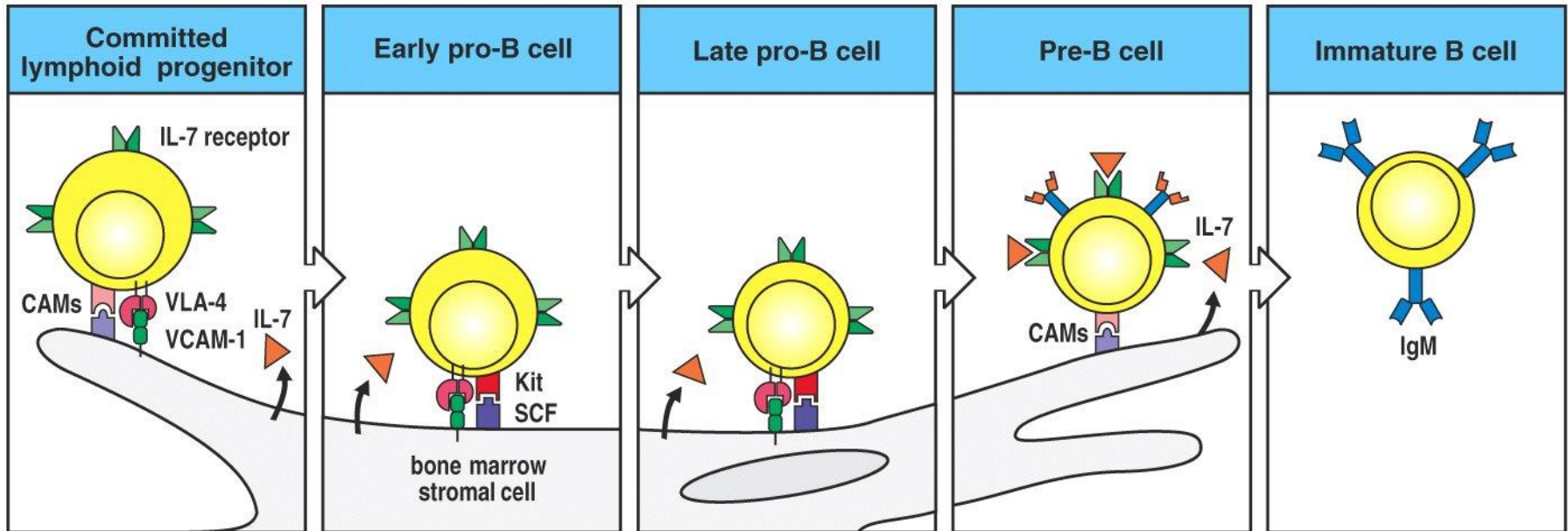


Figure 7-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

B-sejt fejlődés I: HSC > “nagy pre-B”

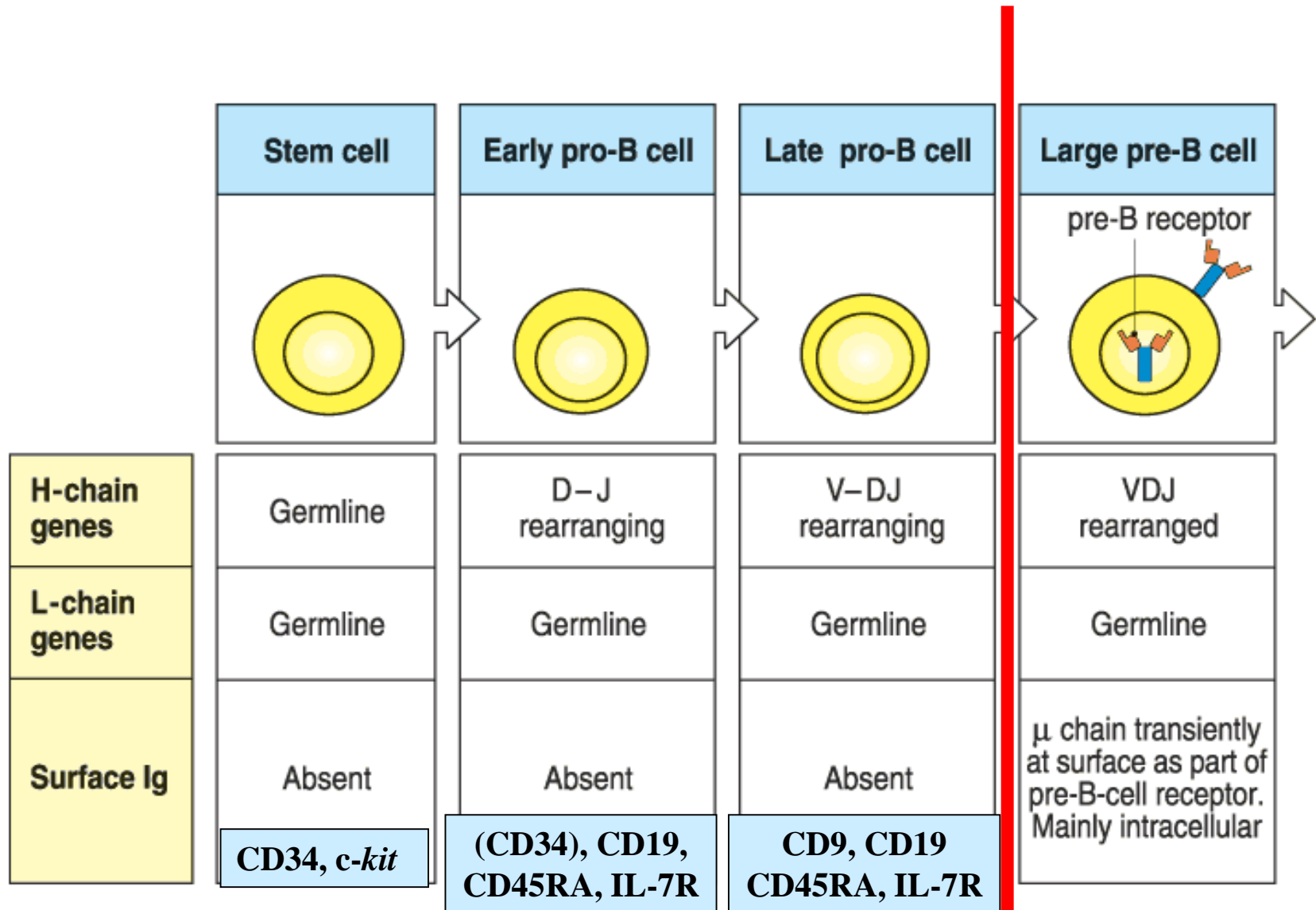


Fig 7.5 part 1 of 2 © 2001 Garland Science

B-sejt fejlődés II. “kis pre-B” > “érett B”

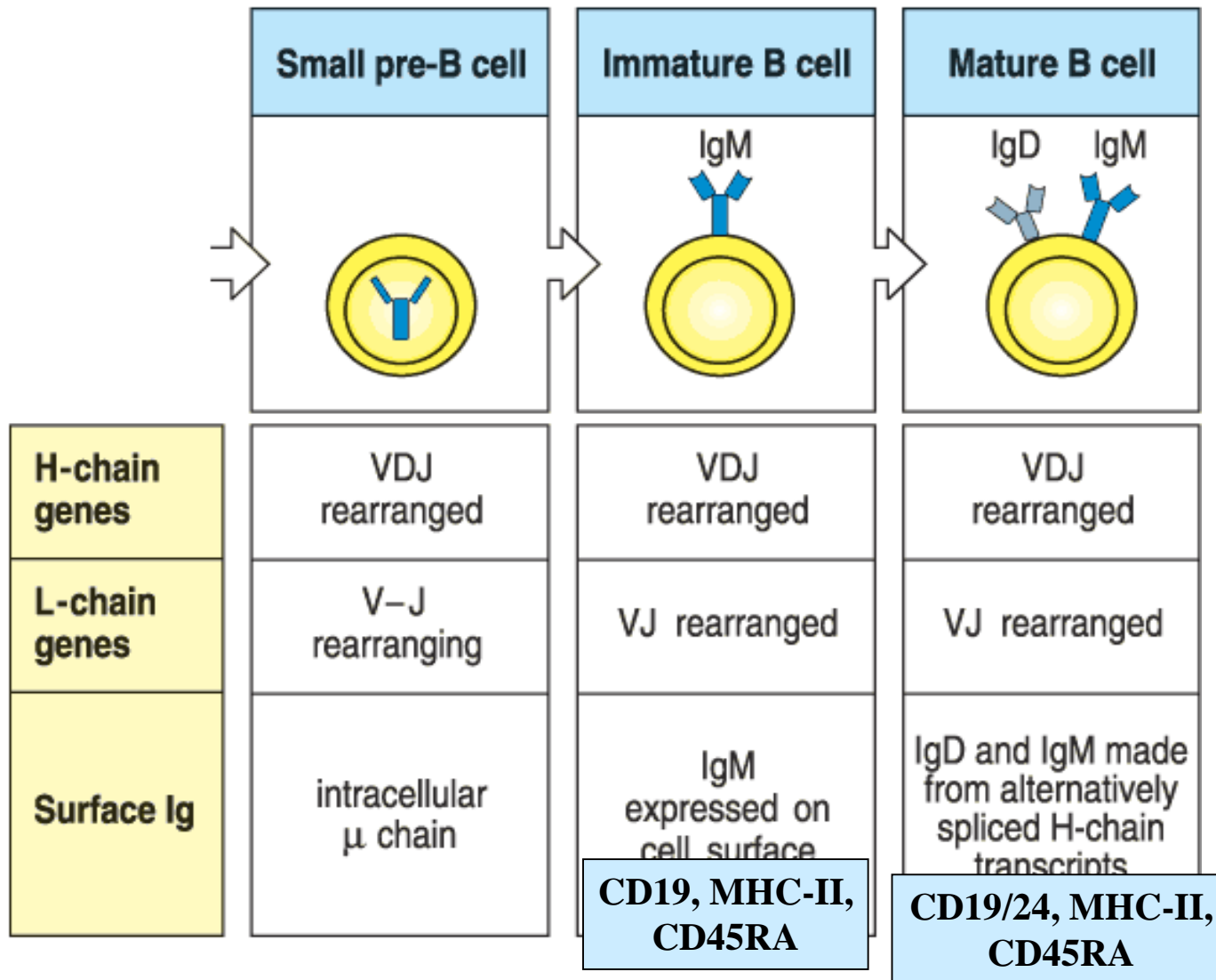
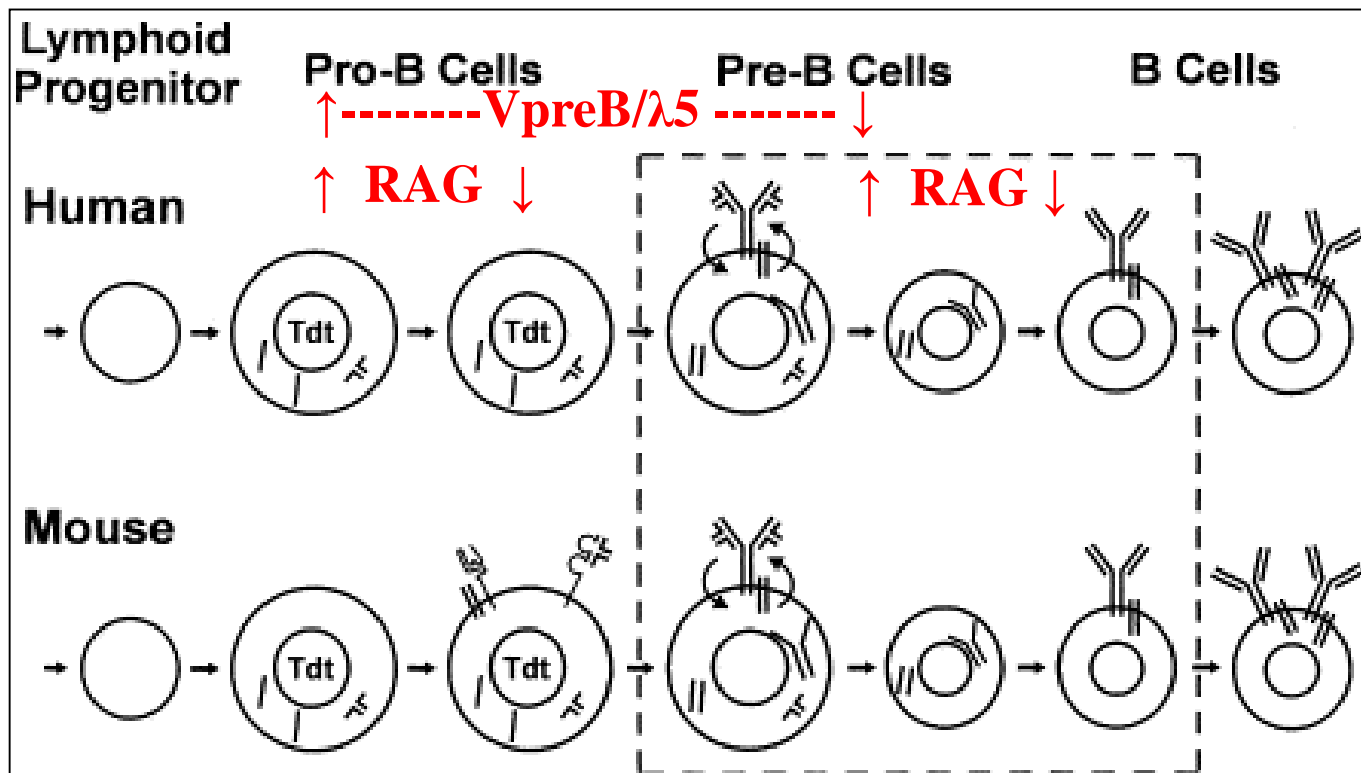


Fig 7.5 part 2 of 2 © 2001 Garland Science

preBcR – BcR váltás



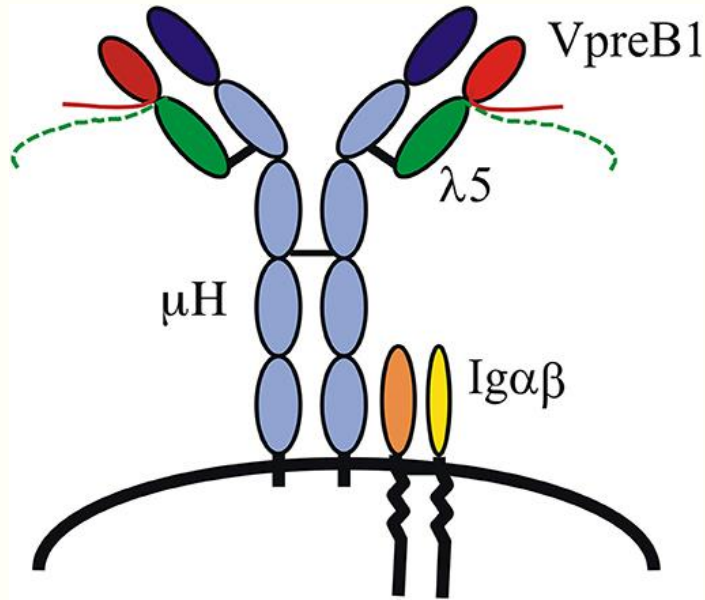
Szabályzó elemek:

preBcR: IgH(tm)/VpreB/λ5 → hiányuk súlyos B-sejt érési zavart okoz

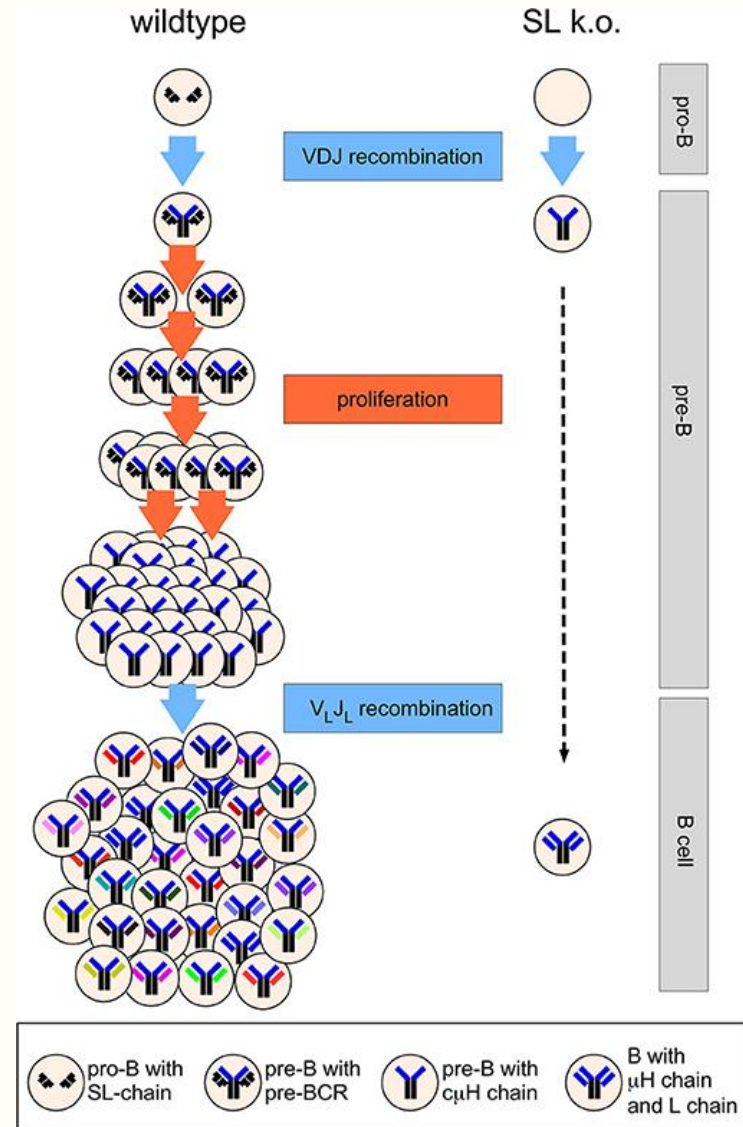
Funkció: stromális ligand kötése (?)

TdT: hiányában nincs N-inszerció → B-1 sejt dominancia

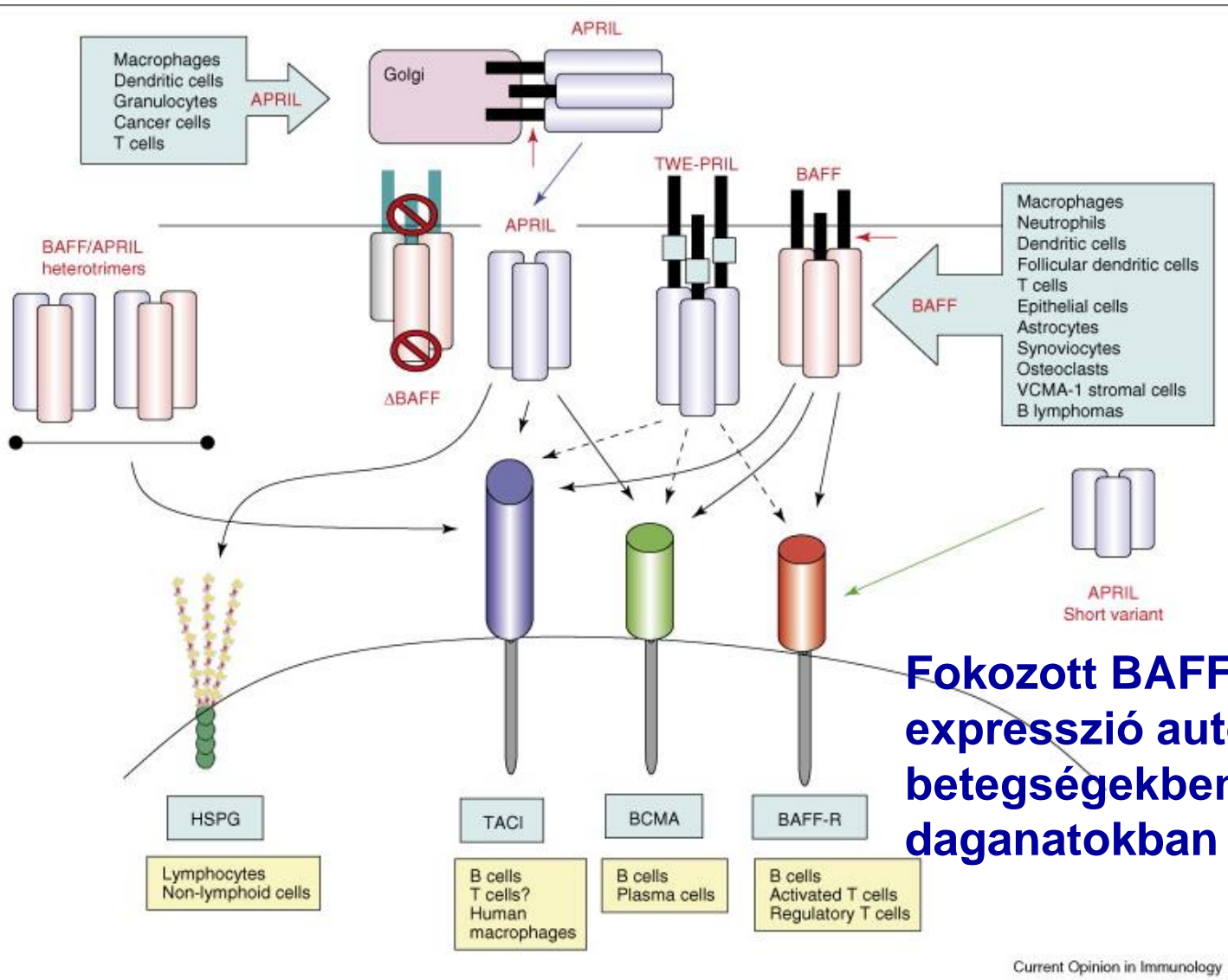
A preBcR fejlődési szerepe



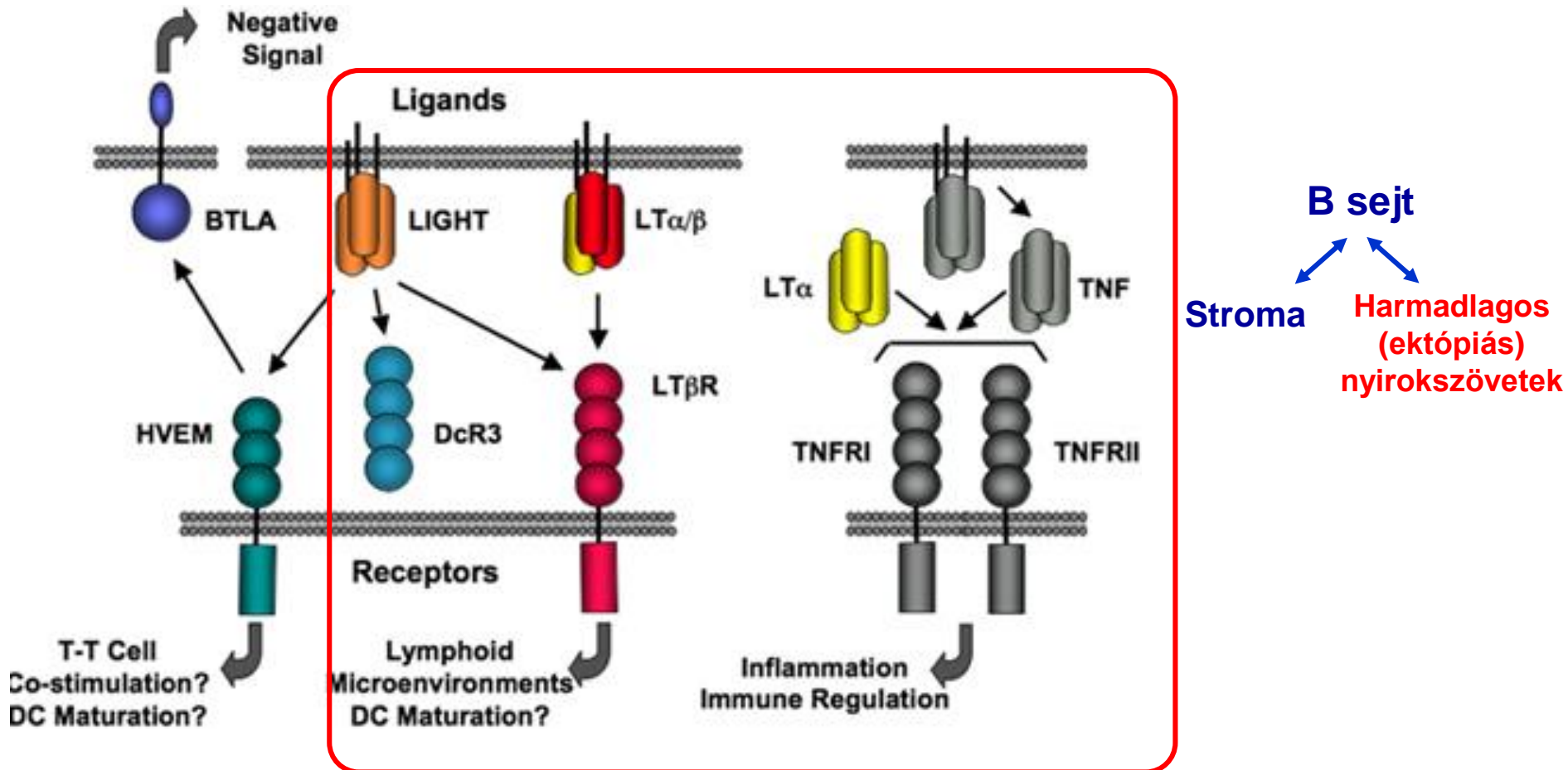
- Sejtosztódás – általában 5 osztódási ciklus
- Túlélés – *feltételezett ligandumok hatására*
- A pre-B-sejtek pozitív szelekciója
- A RAG rekombináz gátlása- *IgH allél-kizárás*
- Az IgH készlet kialakítása
- Negatív szelekció - *tolerancia*



A perifériás B-sejtek pre-immun túlélése



A B-sejtek szövet-építő szerepe a perifériás nyirokszövetekben



A naív B-sejt készlet szerveződése

A különbség típusa	Alcsoport	Jellemzők
Fejlődéstani eredet	B-1	Embrionális vérképző őssejt eredet; ön-megújítás, alacsony affinitású autoantitest-termelés (TdT-független BcR), gyakori megjelenés újszülöttekben és B-CLL-ben, testüregi elhelyezkedés (CD5+, CD43+, IgM++/IgD+)
	B-2	Csontvelői őssejt eredet
Szöveti elhelyezkedés (a B-2 alcsoporton belül)	Folikuláris B-sejtek (FoB)	Perifériá nyirokszövetekben, recirkulálnak (IgM+/IgD++, CD21+, CD23++)
	Marginális zóna B-sejtek (MZB)	A lép MZ-ban (és a MALTBAN) helyezkednek el, Ig-fenotípus a B-1 B-sejtekhez hasonlít, viszonylag szesszilisek (IgM++/IgD+, CD21++, CD23+/-)
Funkcionális specializáció	Regulátor és egyéb citokin-termelő B-sejtek (Breg)	IL-10 és/vagy GM-CSF termelése
Életkor-függő megjelenés	Időskorra jellemző B-sejtek (ABC)	Gyakori megjelenés időskorban és autoimmun betegségekben (T-bet/CD11c)

Összefoglaló – B-sejt fejlődés

A B-sejtek különböző elsődleges forrásokban fejlődhetnek

A meghatározza az alcsoport-preferenciát (B-1 vagy B-2)

A B-sejt fejlődés egy folyamat-sor mentén történik

lymphoid/B-sejt elköteleződés: transzkripcionális kontroll

az átrendeződés hatékonyság elenőrzése – a preBcR szerepe

tolerancia/klonális deléció/csendesítés: a BcR/preBcR affinitáson alapul

A B-sejt készletet kialakító egyéb faktorok

BAFF és homológjainak B-sejt túlélést elősegítő szerepe

A B-sejtek nem-BcR/Ig-függő funkciói:

a folliculáris stroma LT/TNF receptorokon keresztüli indukciója

B-sejt alcsoportok:

eredet, szöveti elhelyezkedés, fenotípus és citokin termelési jellemzők