

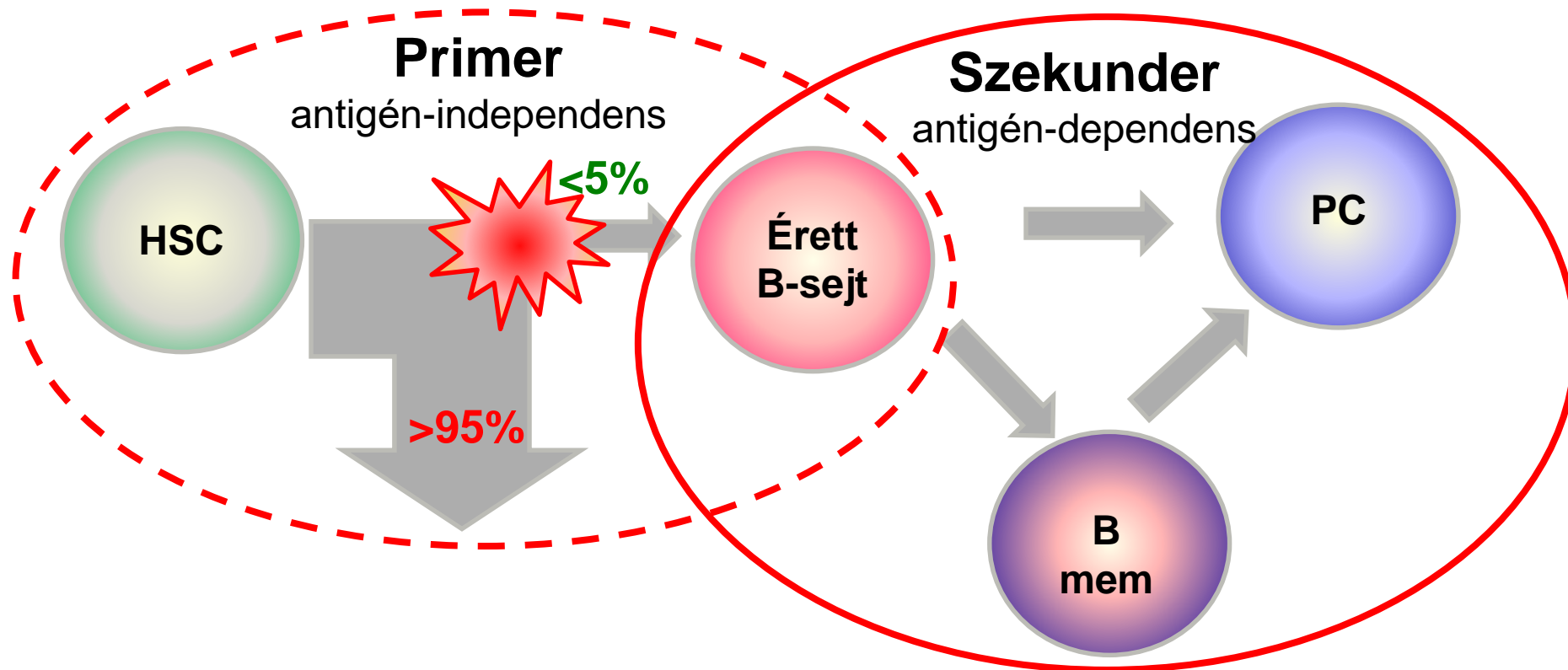
Immunológia alapjai

13-14. előadás

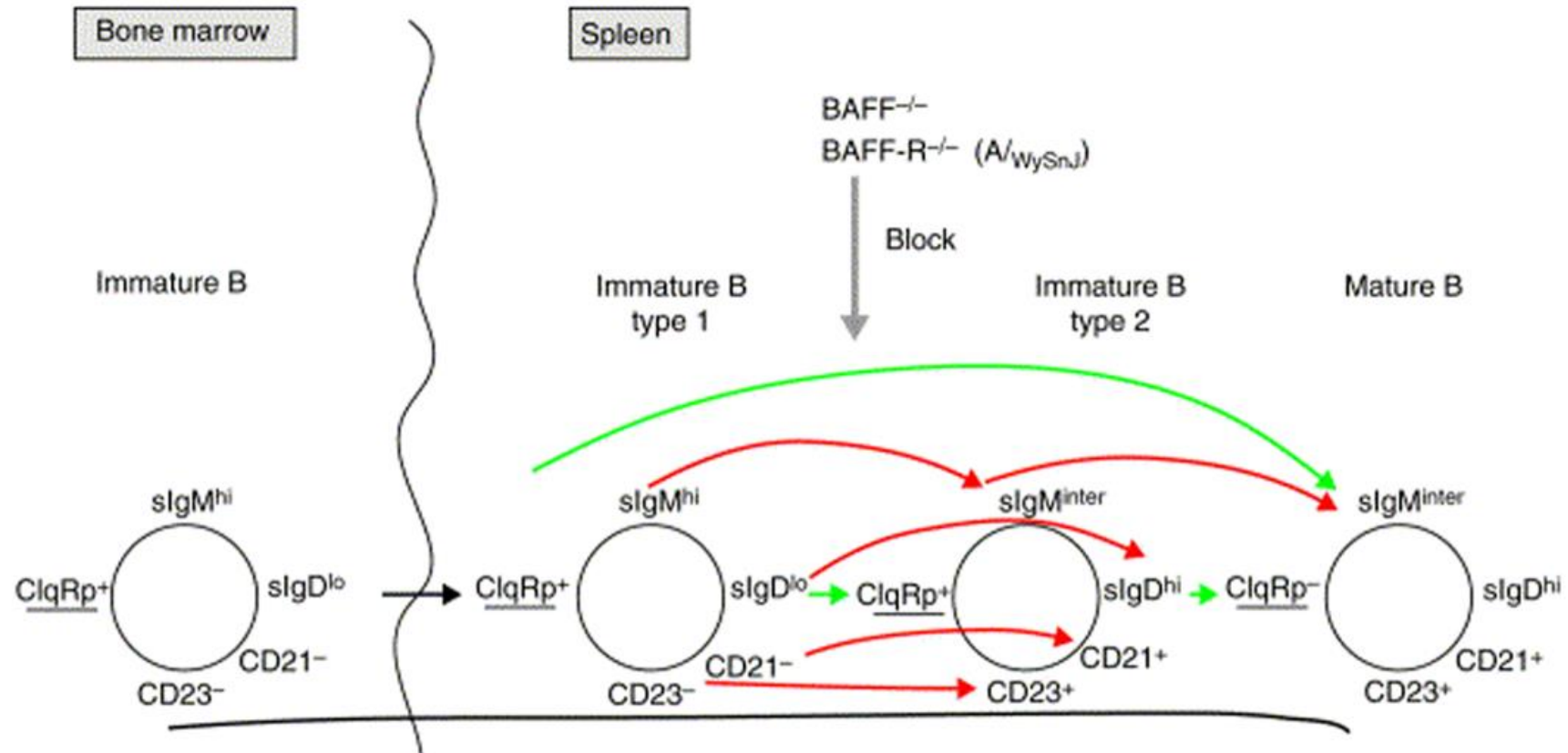
A humorális immunválasz formái és lefolyása:

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

A B-sejt fejlődés szakaszai



Perifériás pre-immun B-sejt differenciálódás



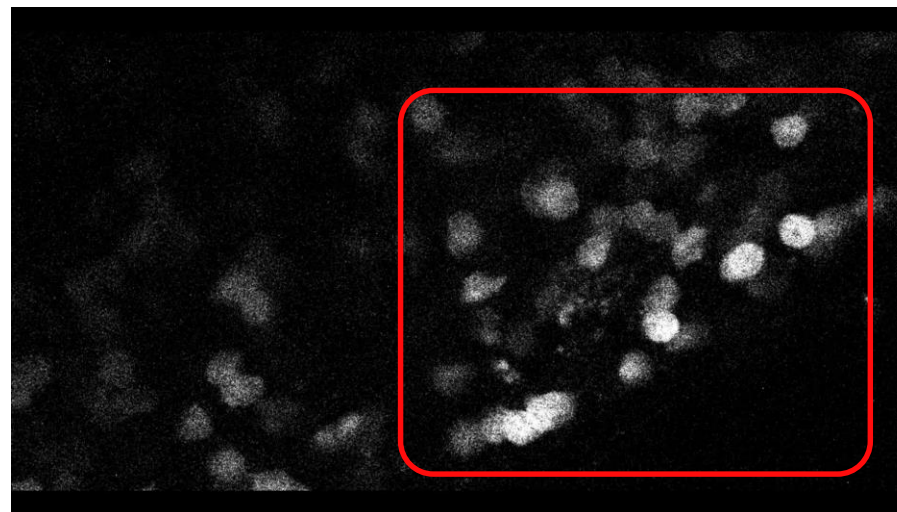
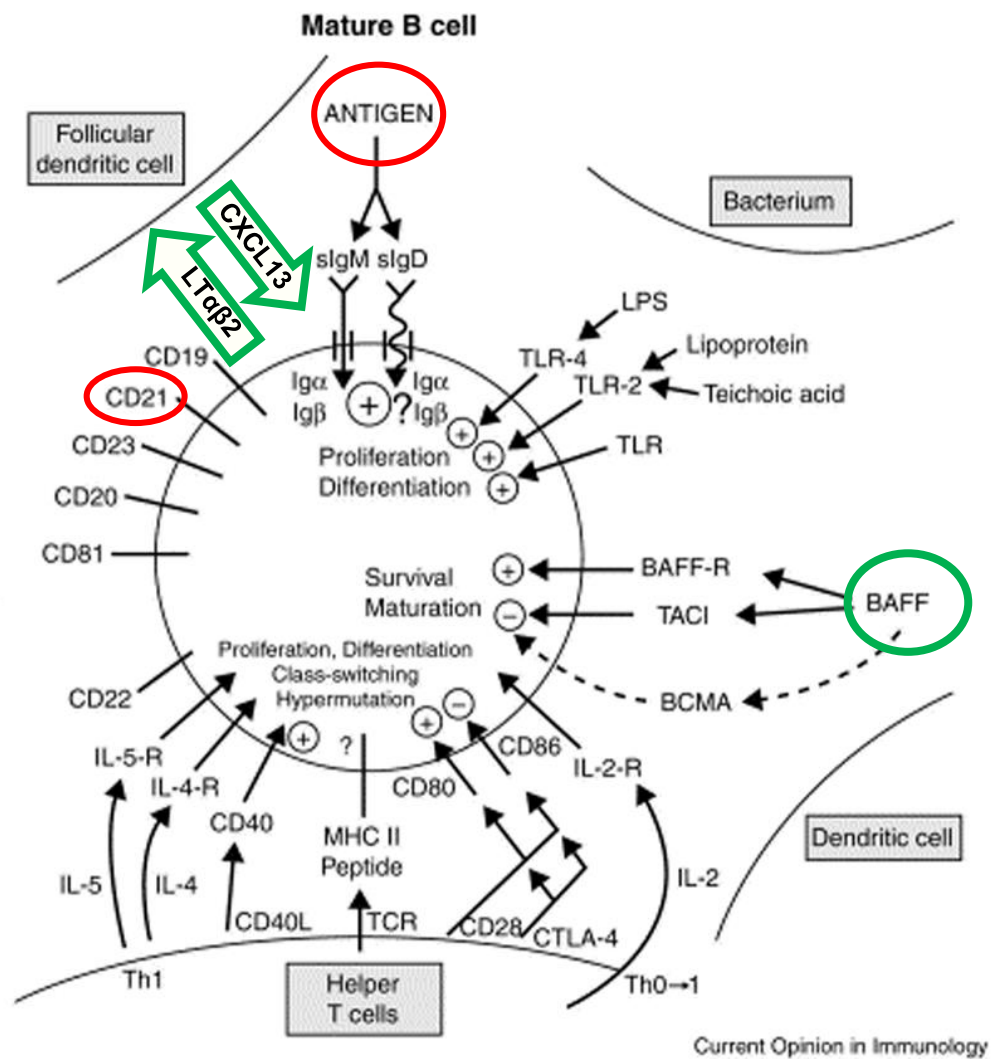
A naív B-sejt készlet szerveződése

A különbség típusa	Alcsoport	Jellemzők
Fejlődéstani eredet	B-1	Embriónális 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)

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 (egérben).
(CD5+, CD43+, IgM++/IgD+)
- **Marginális zóna B-sejtek:** Csontvelői eredet, az Ig izotípus megoszlás hasonló a B-1 B-sejtekhez, a follikuláris B-sejtektől eltérő fejlődési szabályzók, viszonylag helyhez kötött.
(IgM++/IgD+, CD21++, CD23+/-)
- **Konvencionális follikuláris B-sejtek.** Csontvelői eredet, recirkulál (IgM+/IgD++, CD21+, CD23++).

B-sejt szenzorok



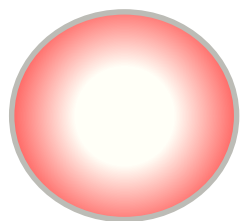
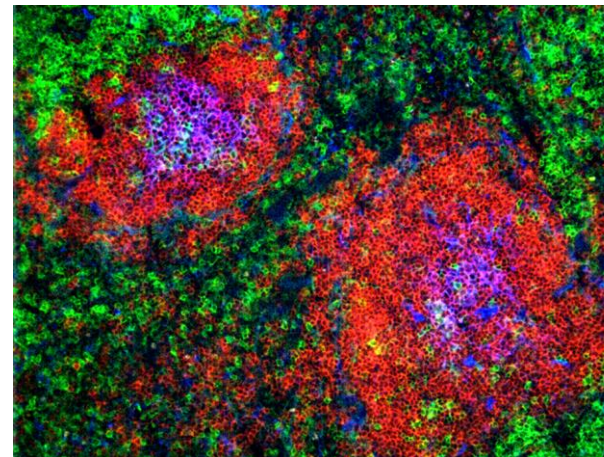
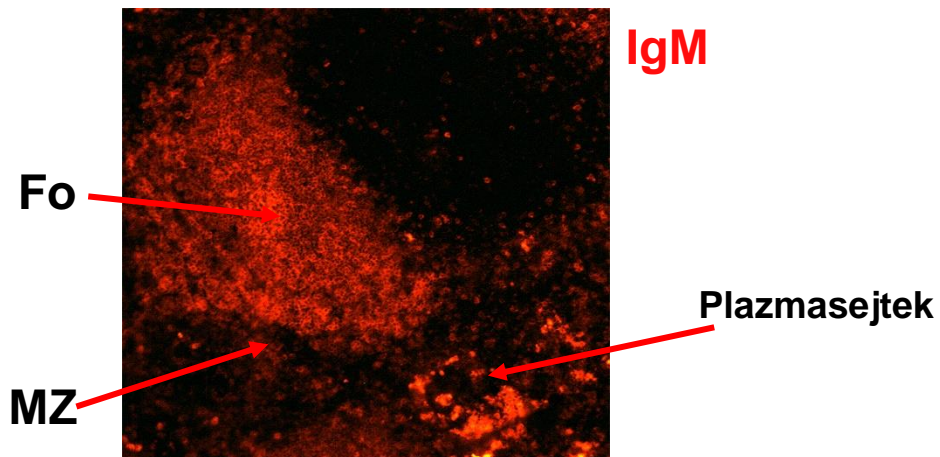
Antitest-termelés módjai



- **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)
 - *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 +



T-independens válasz

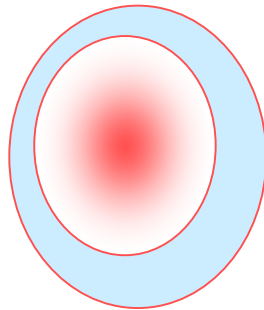
→ *Extrafollikuláris reakció - PC*

→ *Centrum germinativum reakció – PC/Bmem*

T-dependens válasz

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

T/B határ



Aktivált B-sejt

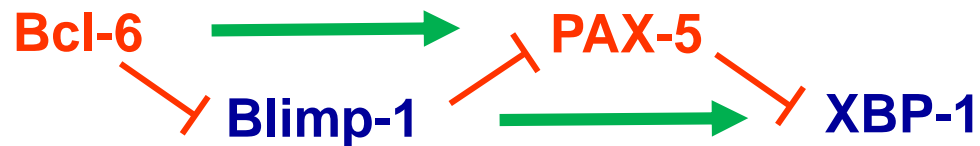
Folikuláris út: Centroblast

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 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??)

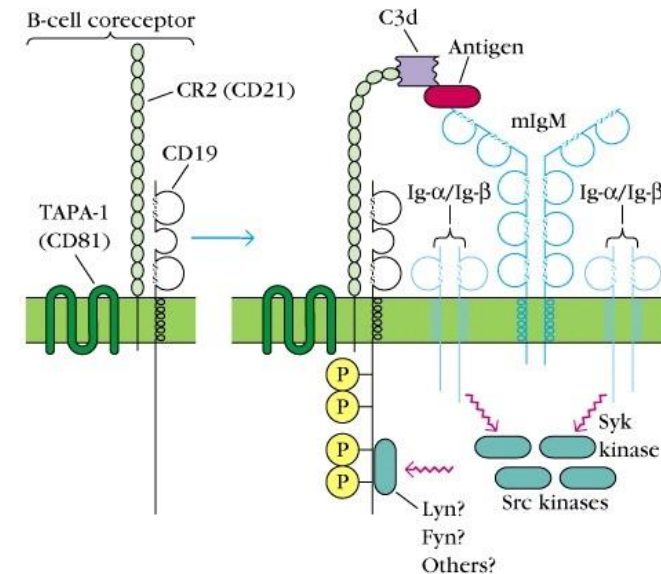
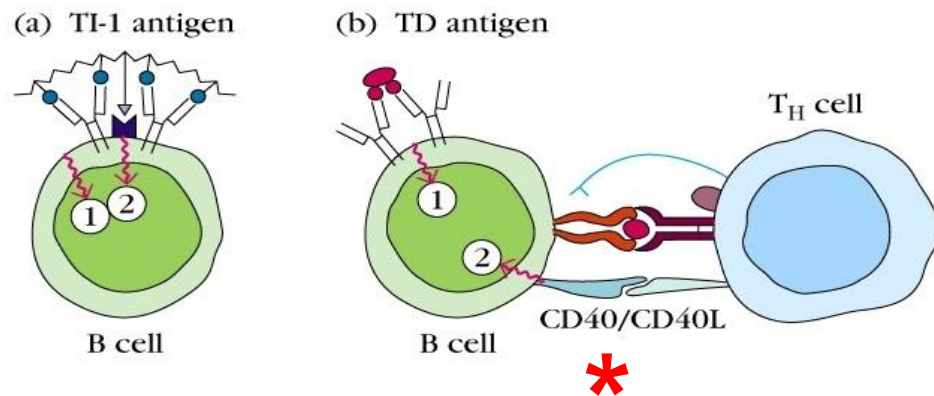
A humorális immunválasz főbb eseményei

I. B-sejt aktiváció és áthelyeződés

1. Aktiváció:

„1. jel”: BcR antigén-kötése

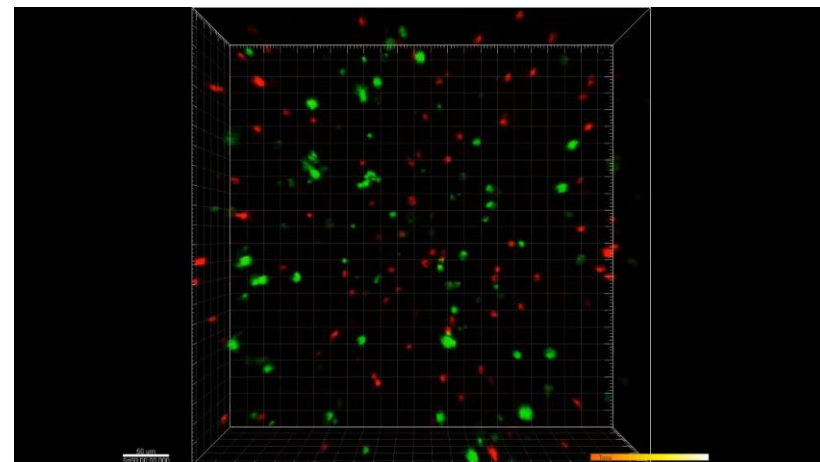
„2. jel”: A ko-receptorok ligand-kötése



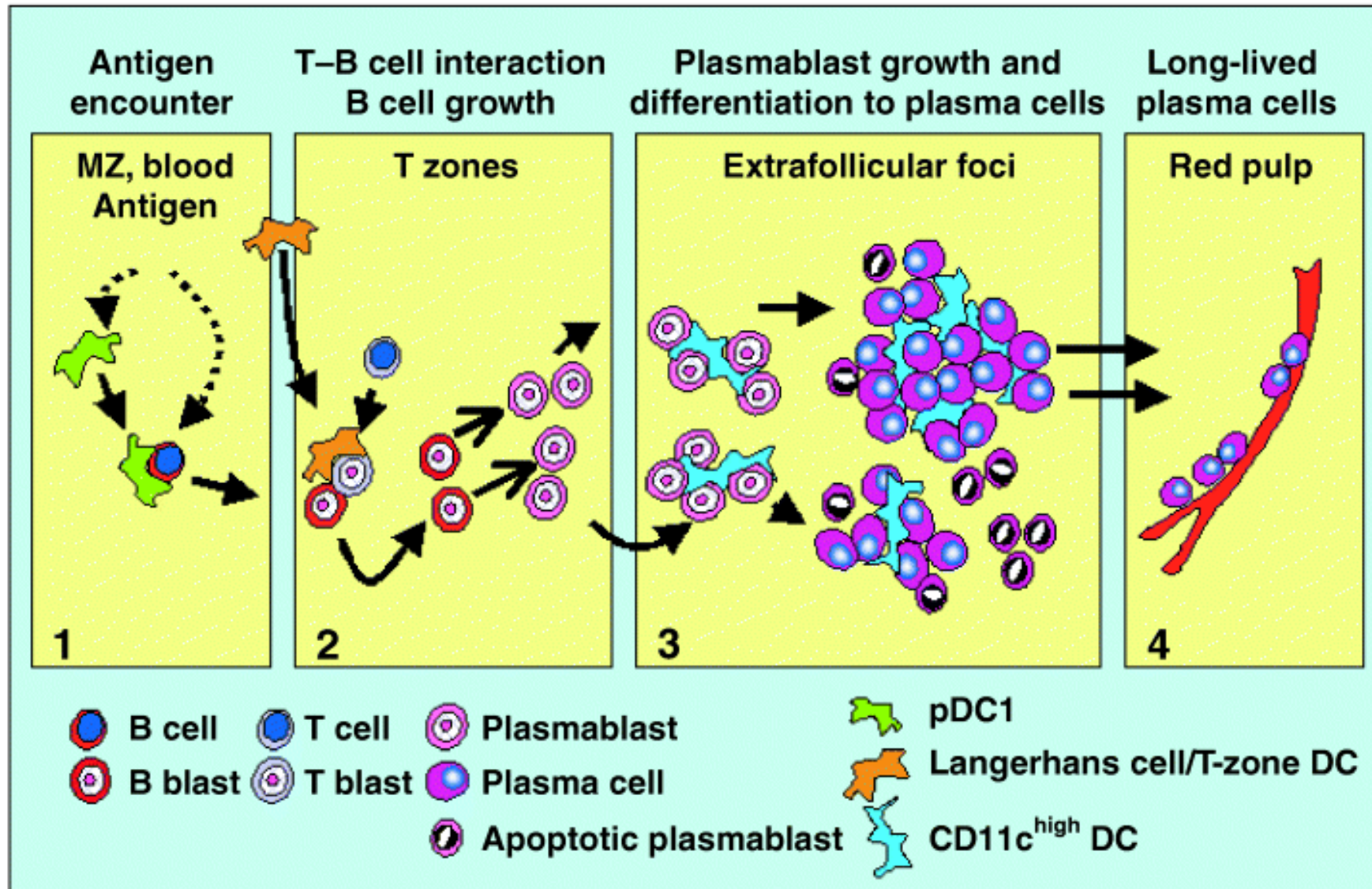
2. Áthelyeződés: Nyiroktüsző → T/B határ

Nyugvó B-sejt: CXCR5 > CCR7

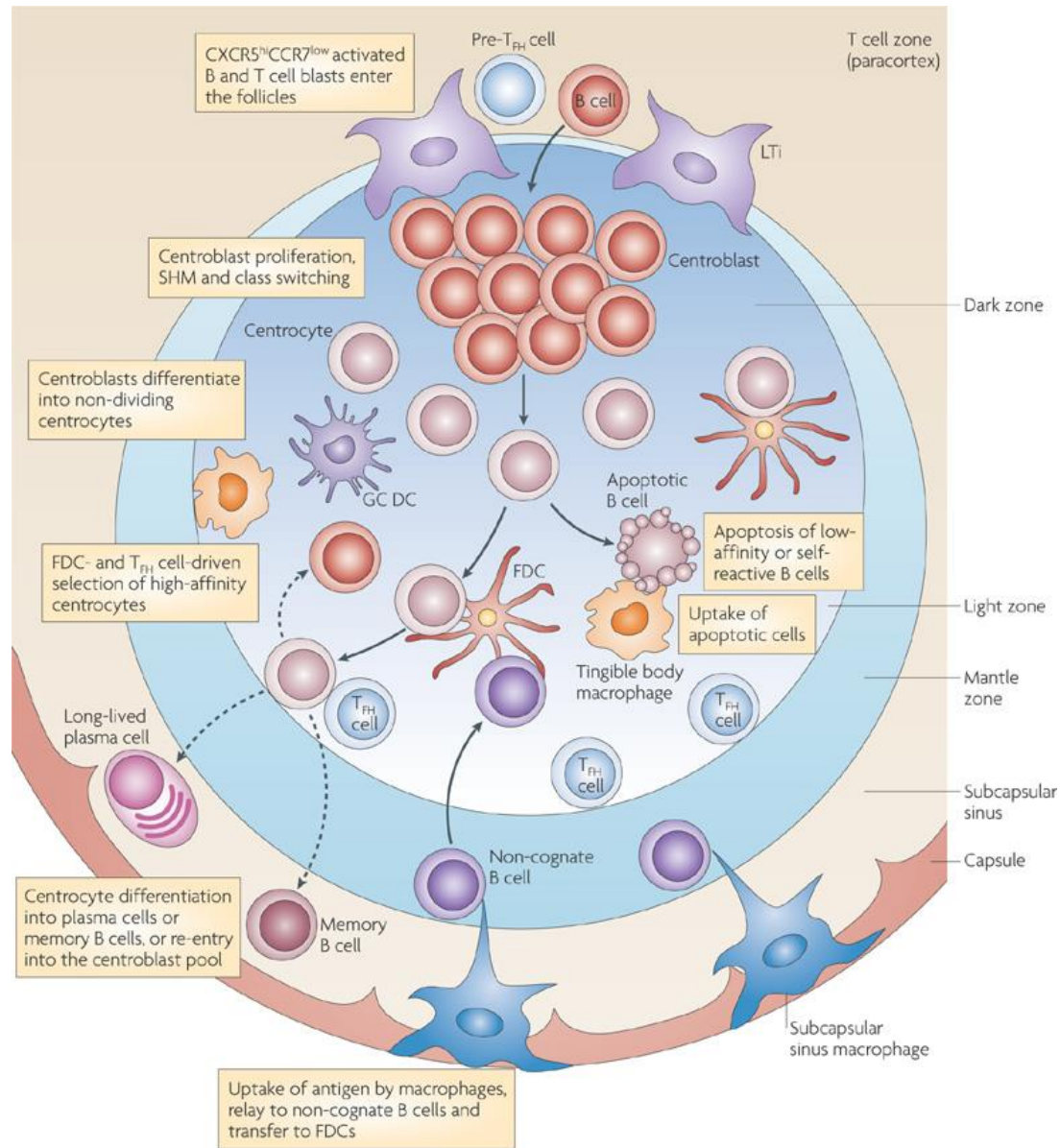
Aktivált B-sejt: CXCR5 < CCR7



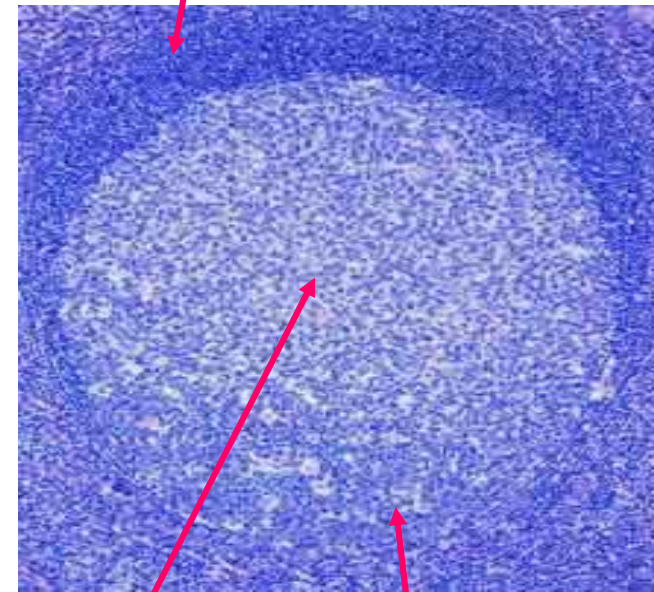
I. szakasz: Extrafollikuláris reakció



II. szakasz: Centrum germinativum képződés



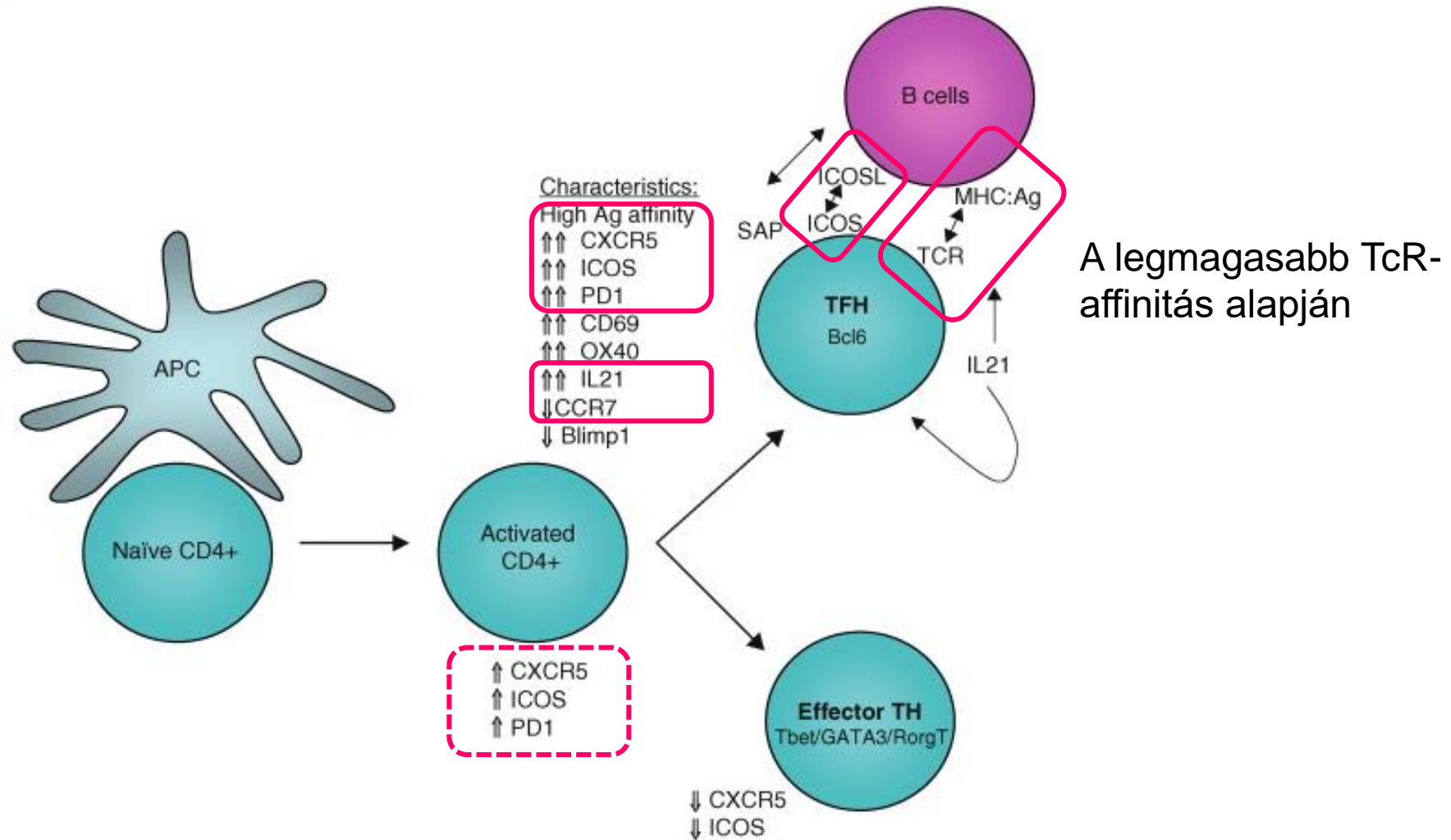
Köpenyzóna:
Nyugvó B-sejtek



Világos zóna:
Centrociták és FDC

Sötét zóna:
Centroblasztok és TBM

T_{FH} sejtek képződés



A legmagasabb TcR-affinitás alapján

CG szerkezet: dinamikus DZ/LZ polarizáció, centroblaszt/centrocita megoszlás

Paradoxon: motilis sejtek \leftrightarrow fixált CG/DZ

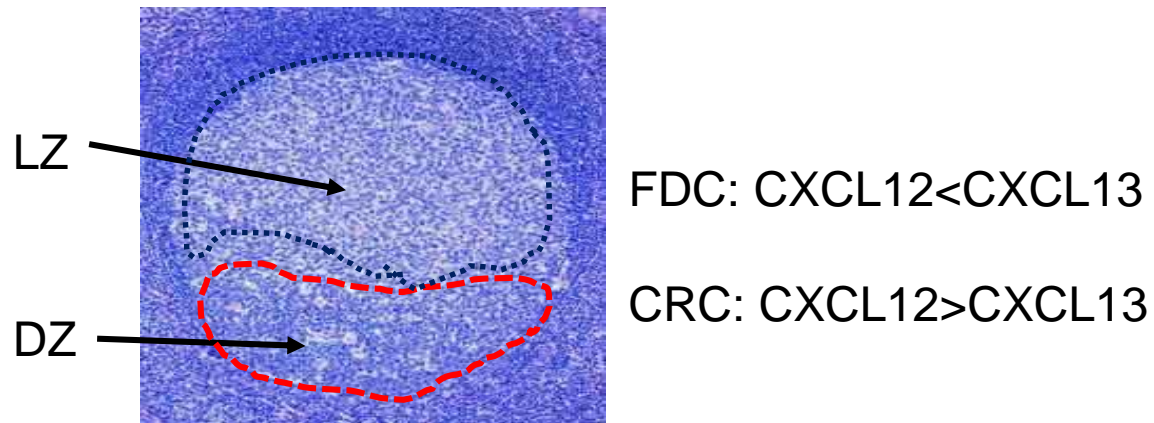
T-zóna/Follikulus: CCR7/CXCR5 - CCL21/CXCL13

LZ:DZ: CXCR4/CXCR5⁺ : CXCR4⁺/CXCR5⁺ - CXCL12/CXCL13

Partner sejt: GC LZ: FDC (CXCL13), GC DZ: CXCL12-termelő stromális sejt (CRC)

Egyéb: S1P (szfingozin-1-foszfát) - S1PR3, GGG (geranil-geranil glutation) - P2RY8

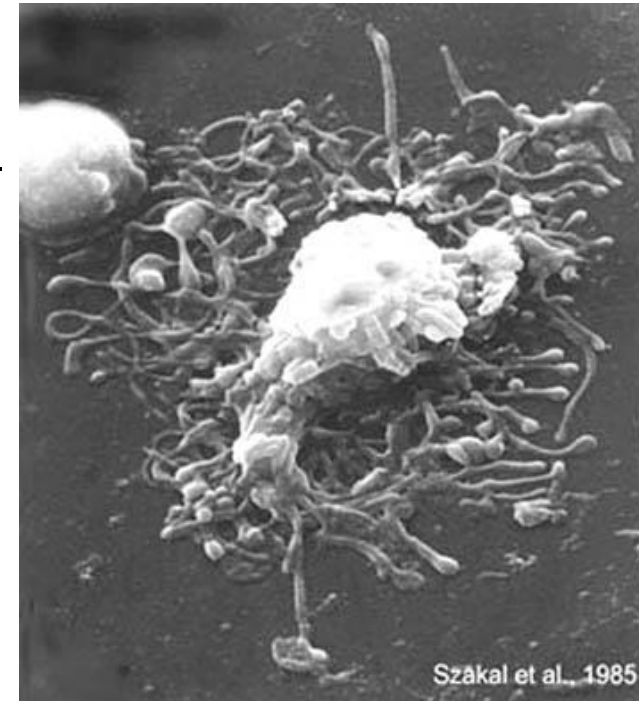
Jelentőség: agresszív B-sejtes limfomákban mutáció \rightarrow disszemináció



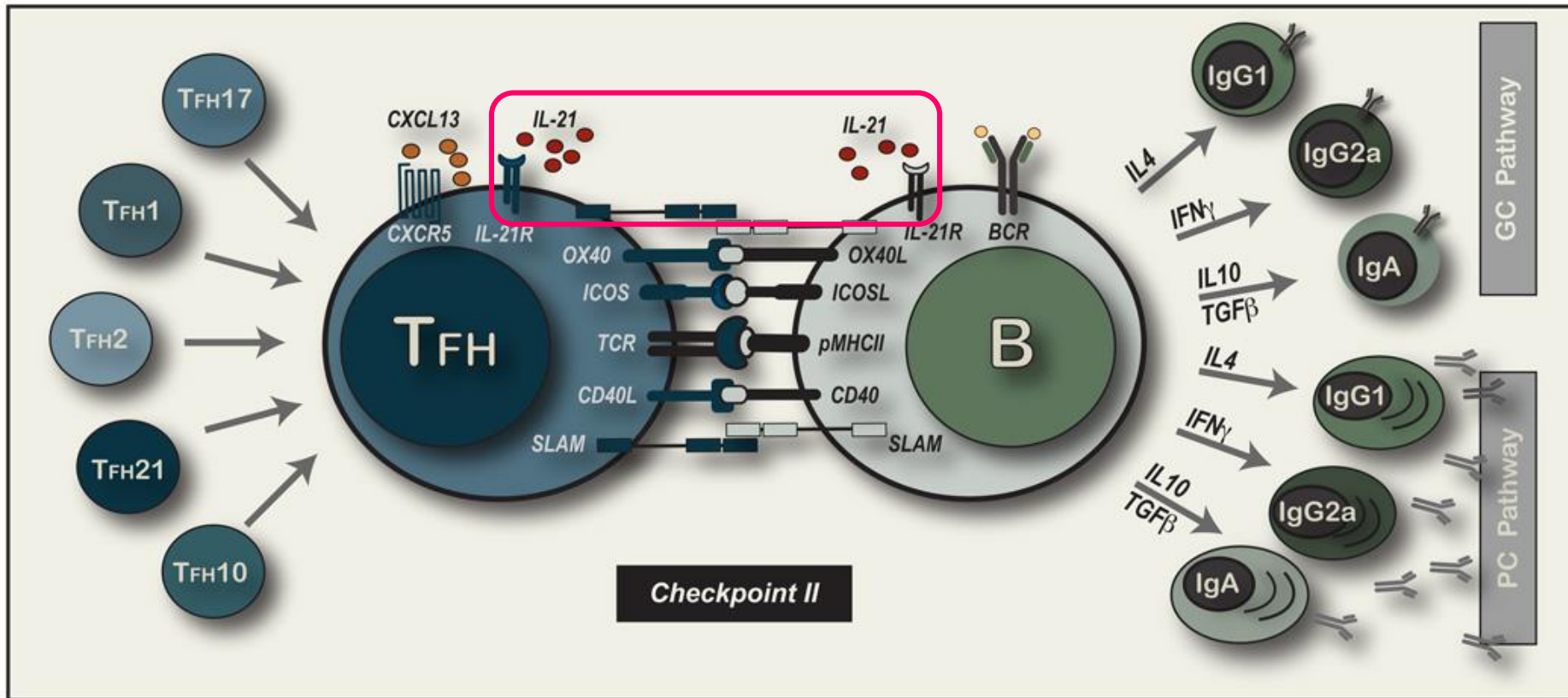
Folikuláris dendritikus sejtek: A B-sejt szelekció mediátorai

FDC:

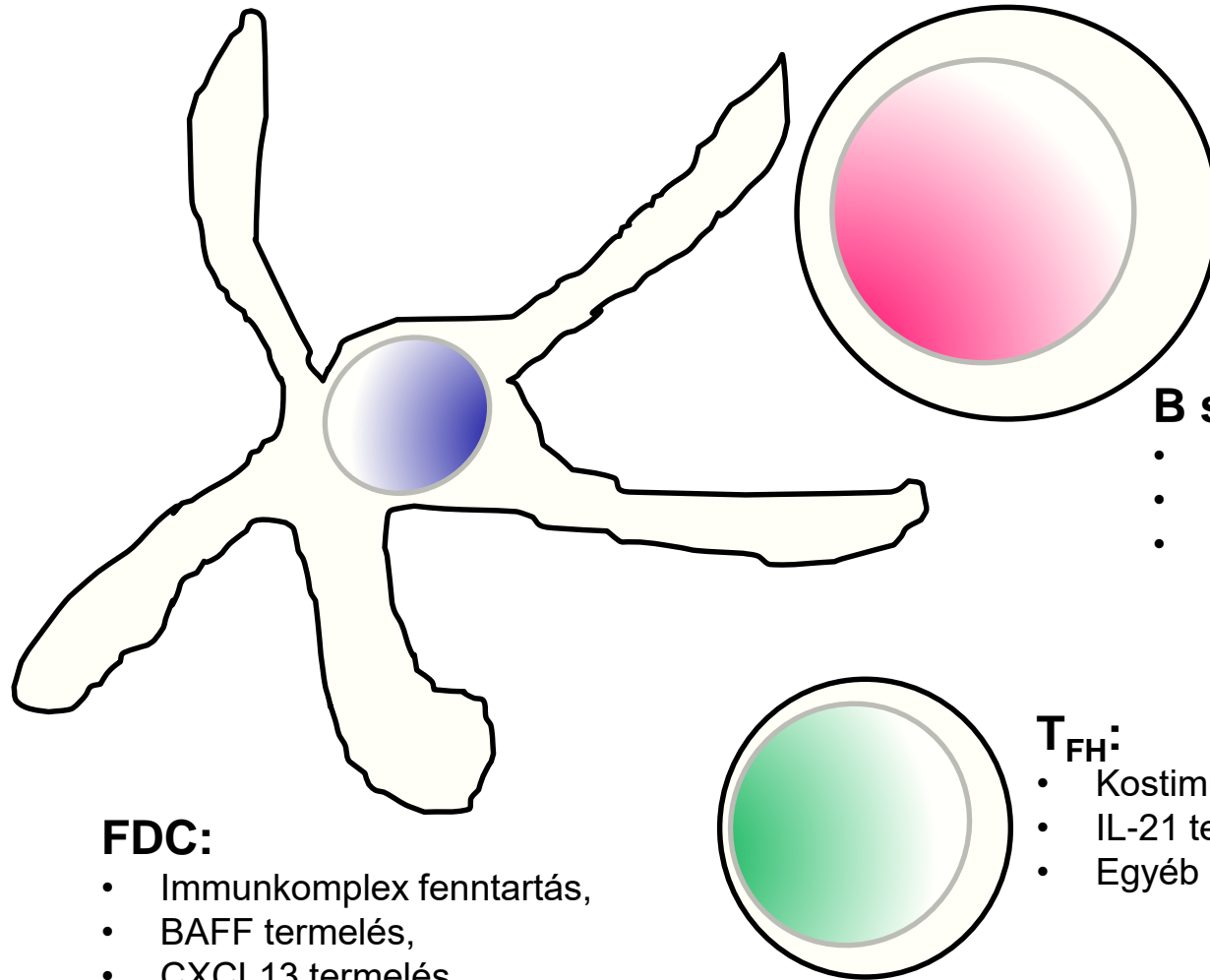
- Helyi mesenchymális eredet
- Nem fagocitál, non-adherens
- Felszíni markerek: CD21/35, Fc γ R indukálható VCAM-1 –
Centroblast megkötése
- LT β R-dependens differenciálódás, TNF-dependens elhelyezkedés
- Antigéneknek immunkomplex formájában való tartós megkötése (*Antitest-komplement*)



A T_{FH} alcsoportok szerepe az Ig izotípus meghatározásában



A T_{FH} - FDC – B-sejt kapcsolódások CG reakció során



FDC:

- Immunkomplex fenntartás,
- BAFF termelés,
- CXCL13 termelés

B sejtek:

- MHC/Ag prezentáció
- Kostimulátor ligandok (CD40, ICOSL)
- TNF/LT ligandok – FDC túlélés

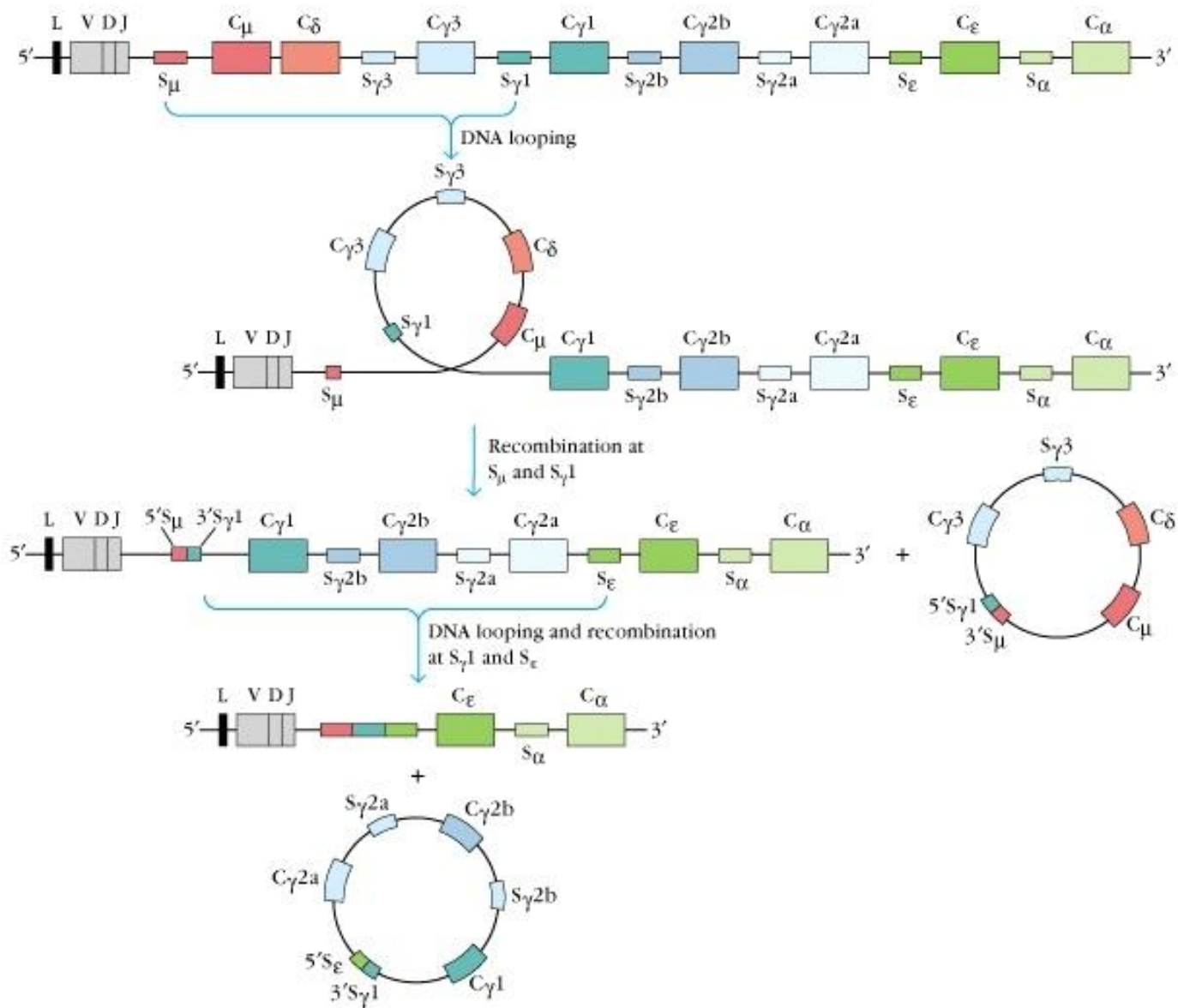
T_{FH} :

- Kostimulációs molekulák (CD40L, ICOS)
- IL-21 termelés
- Egyéb citokinek – Ig izotípus váltás

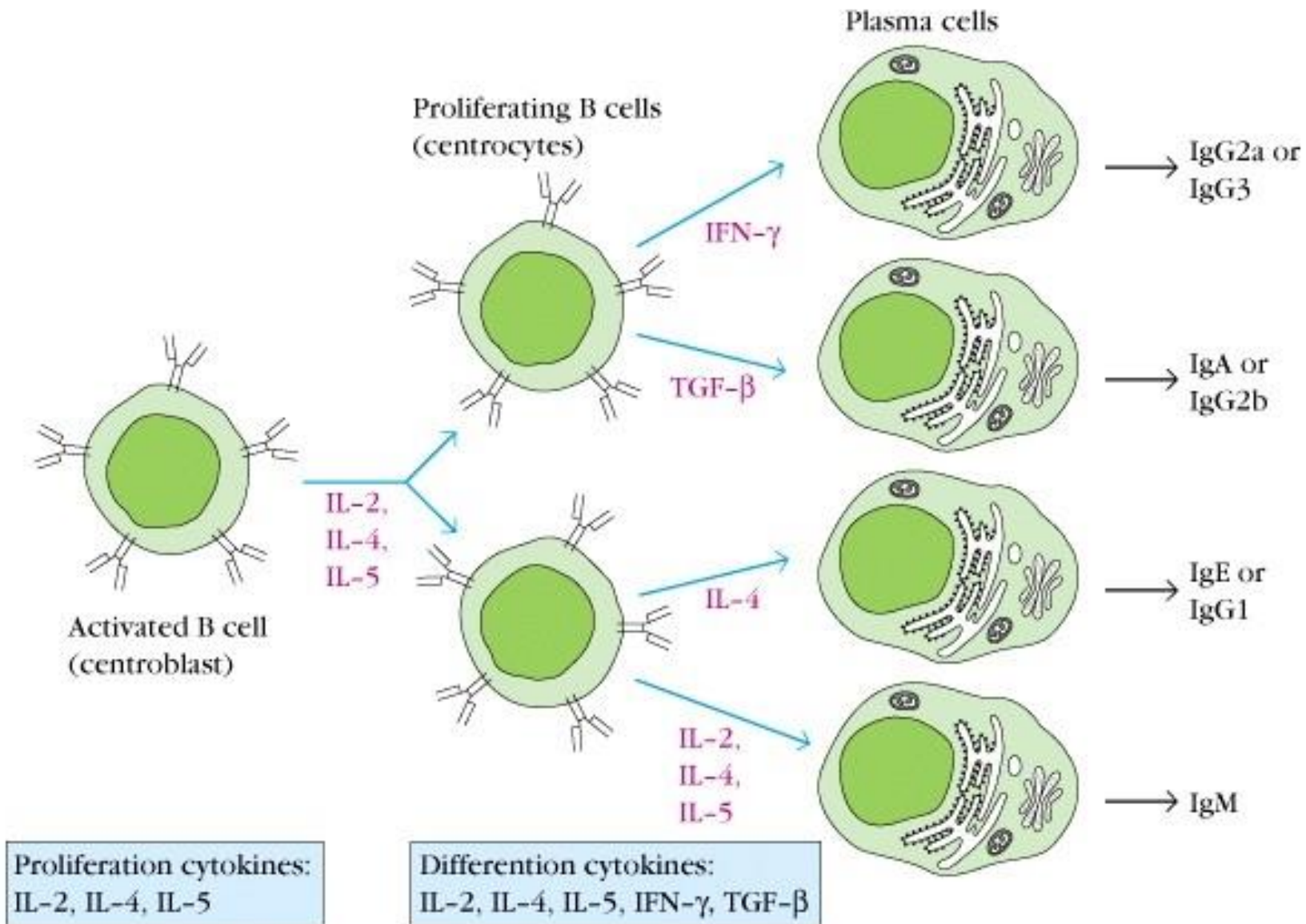
Az affinitás-érés mechanizmusa

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

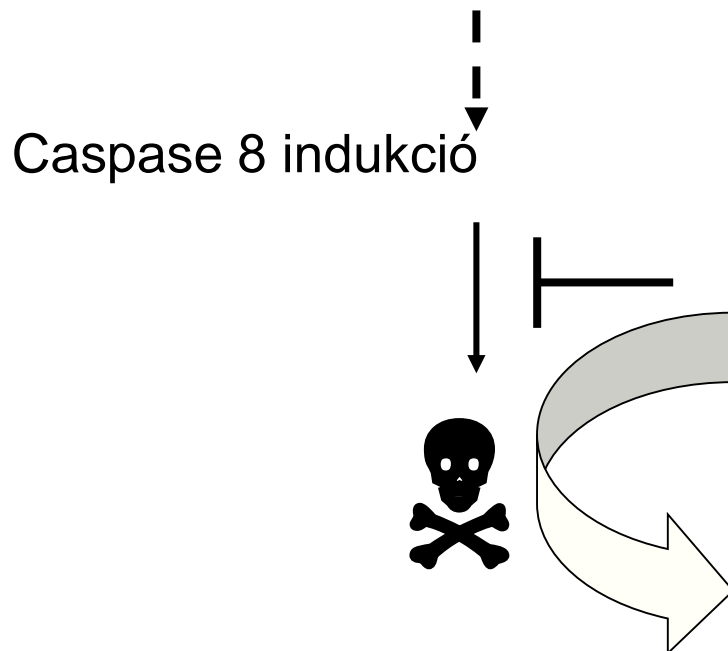


A sejt-pusztulás mechanizmusa

BcR és CD40 stimulálása: Ag és CD40L

Extrinsic út:

Fas expresszió fokozódás: Ligand kötés



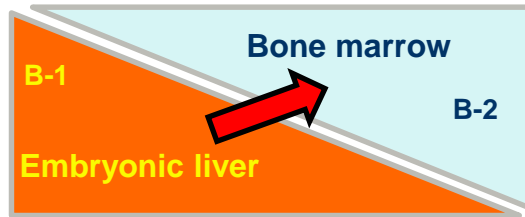
Intrinsic út:

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

A mitokondrium-membrán stabilizálása



A B-sejt differenciálódás döntési pontjai



Elsődleges B-sejt differenciálódás:

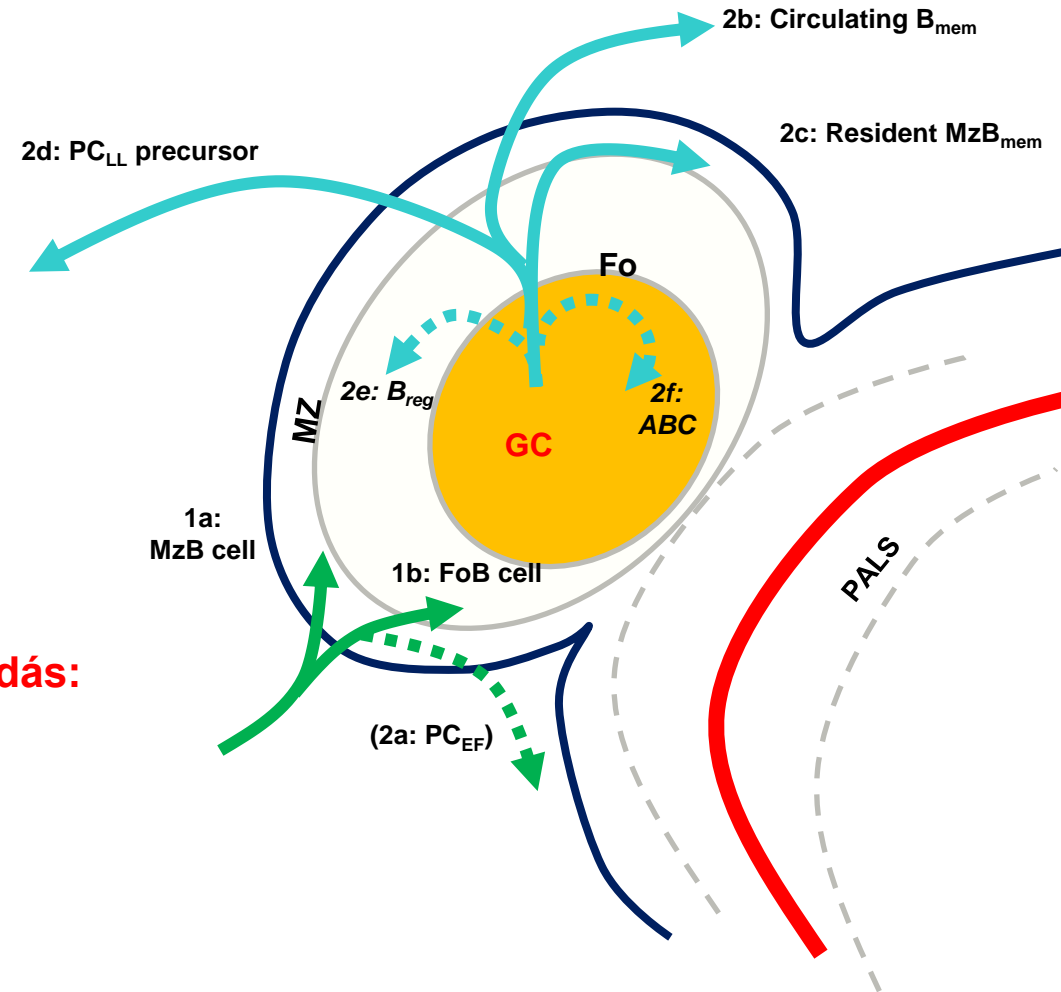
- B-1/B-2

1. Pre-immun B-sejt differenciálódás:

- FoB/MzB (1a/1b)

2. Ag-indukált másodlagos B-sejt differenciálódás:

- *Extrafollikuláris plazmasejt* (2a)
- *GC reakció*
 - Keringő B_{mem} (2b), MzB-rezidens B_{mem} (2c)
 - Hosszú élettartamú plazmasejt (2d)
 - Regulátor B_{reg} autoimmun/aging B sejtek (ABC) (2e, 2f)



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>				mIg → sol. Ig	

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