

A B-sejtek szerepe és érése

BARNA GÁBOR



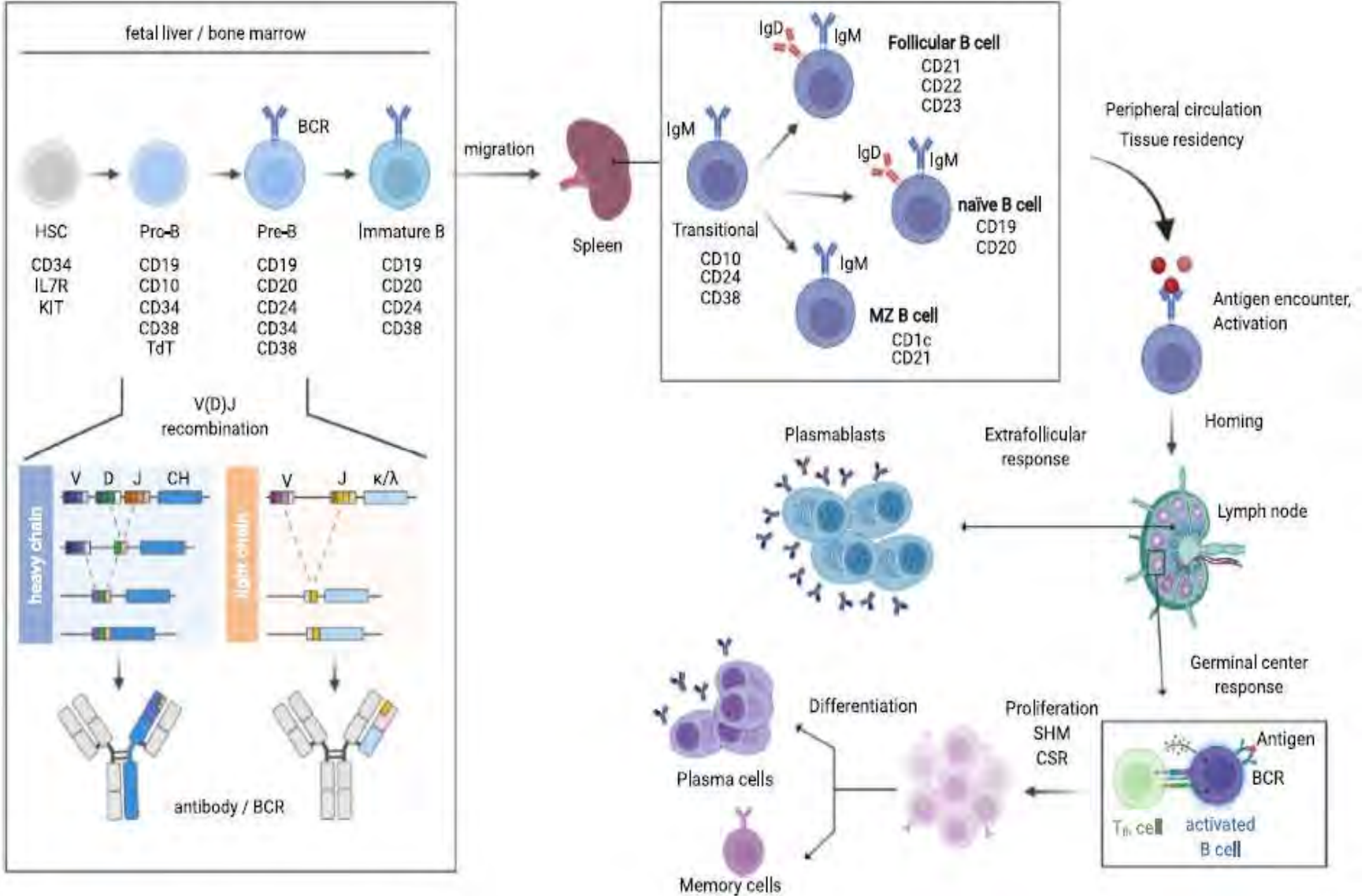
SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

B-sejtek a szervezet védelmezői

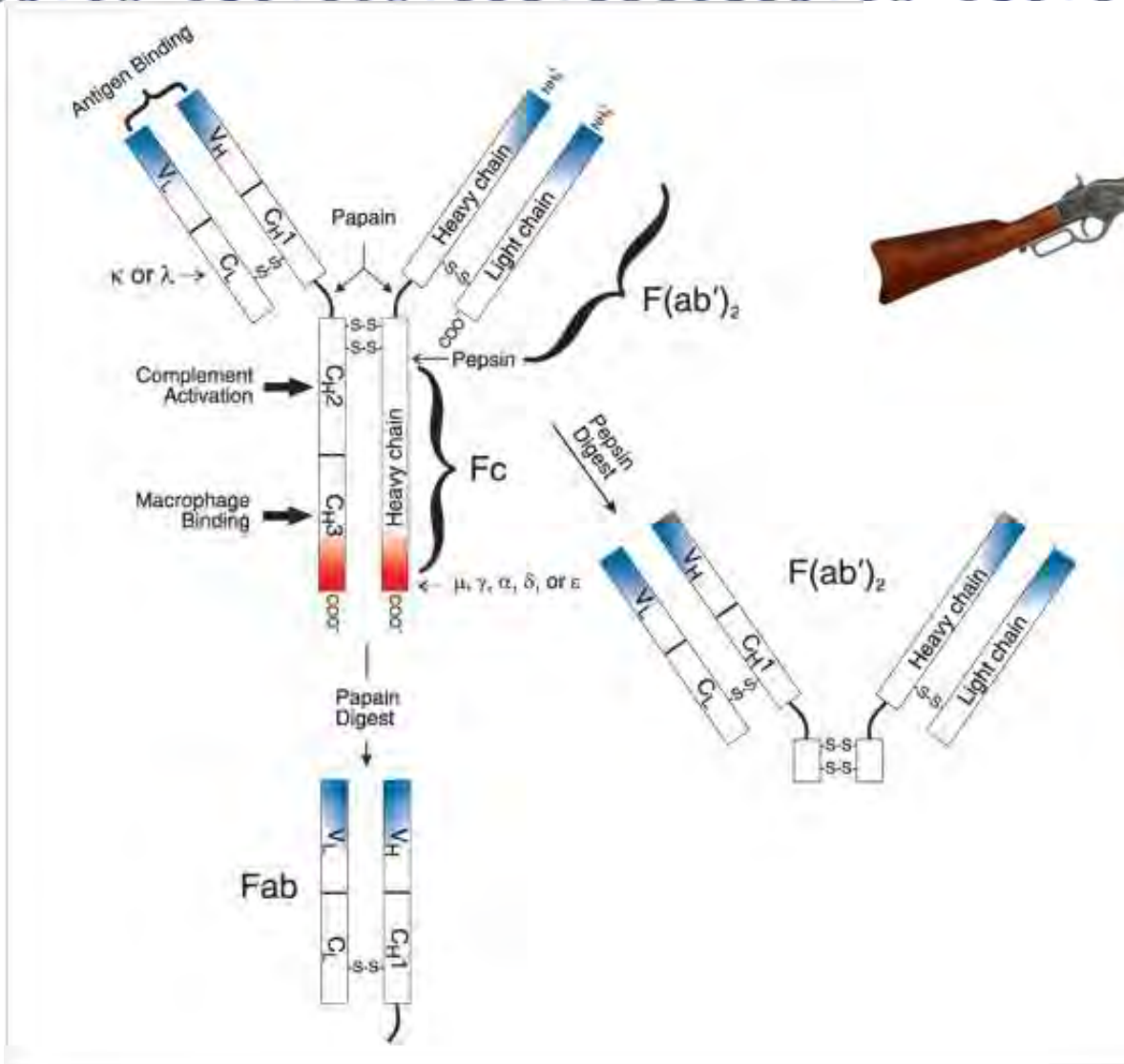


A feladathoz fel kell nőni!

B-sejtek érése



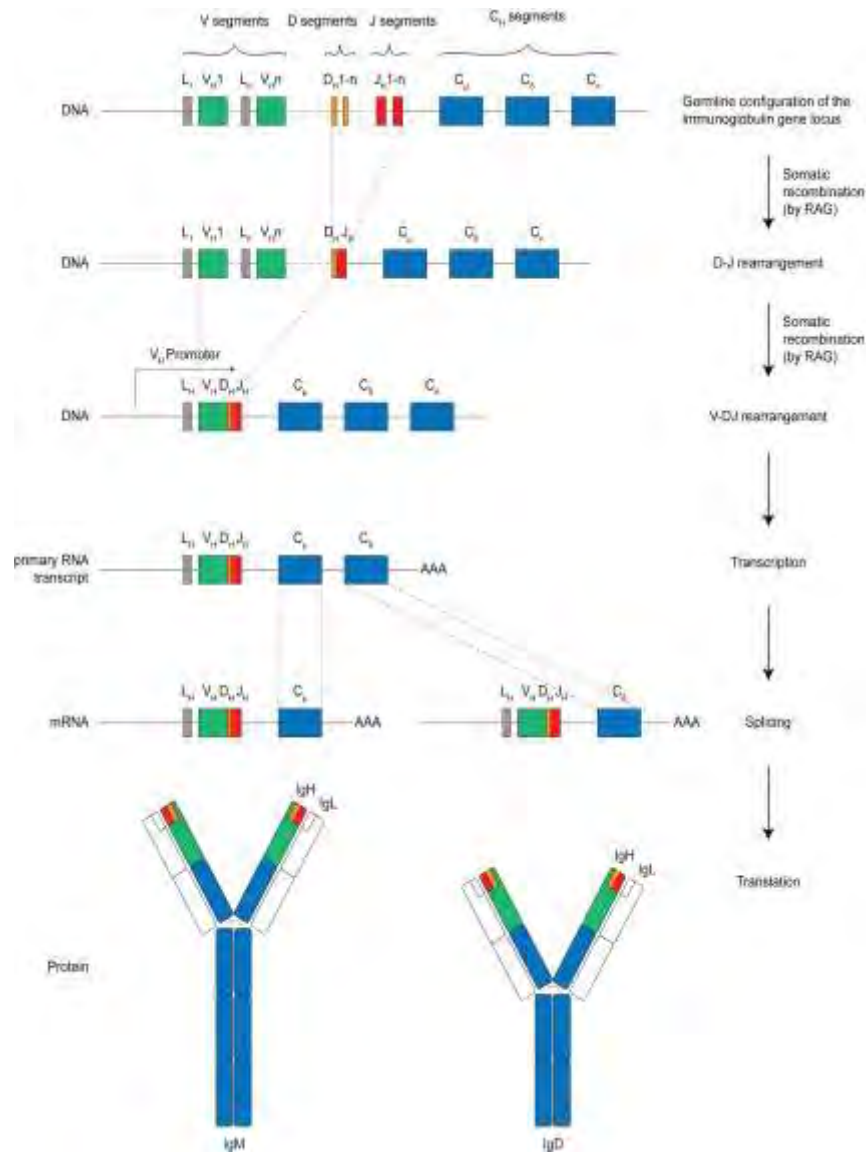
Az antitestek részei és fragmentumai



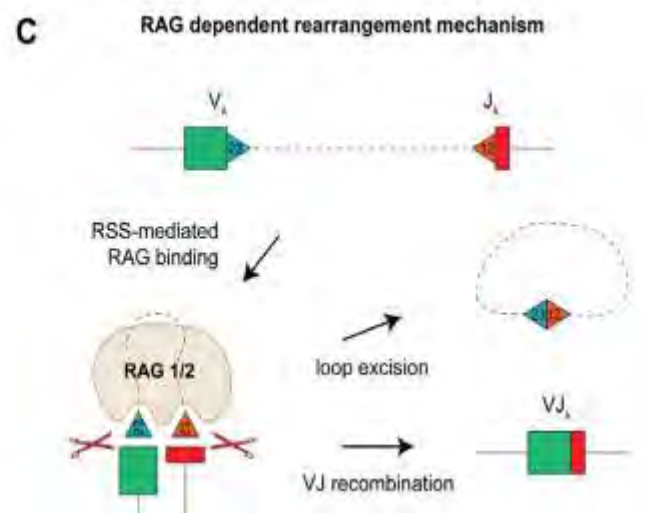
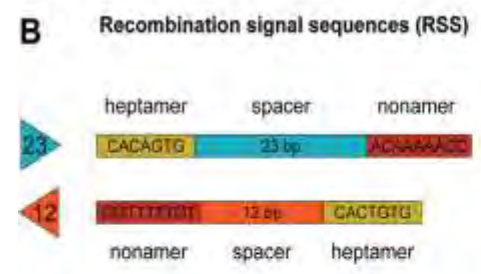
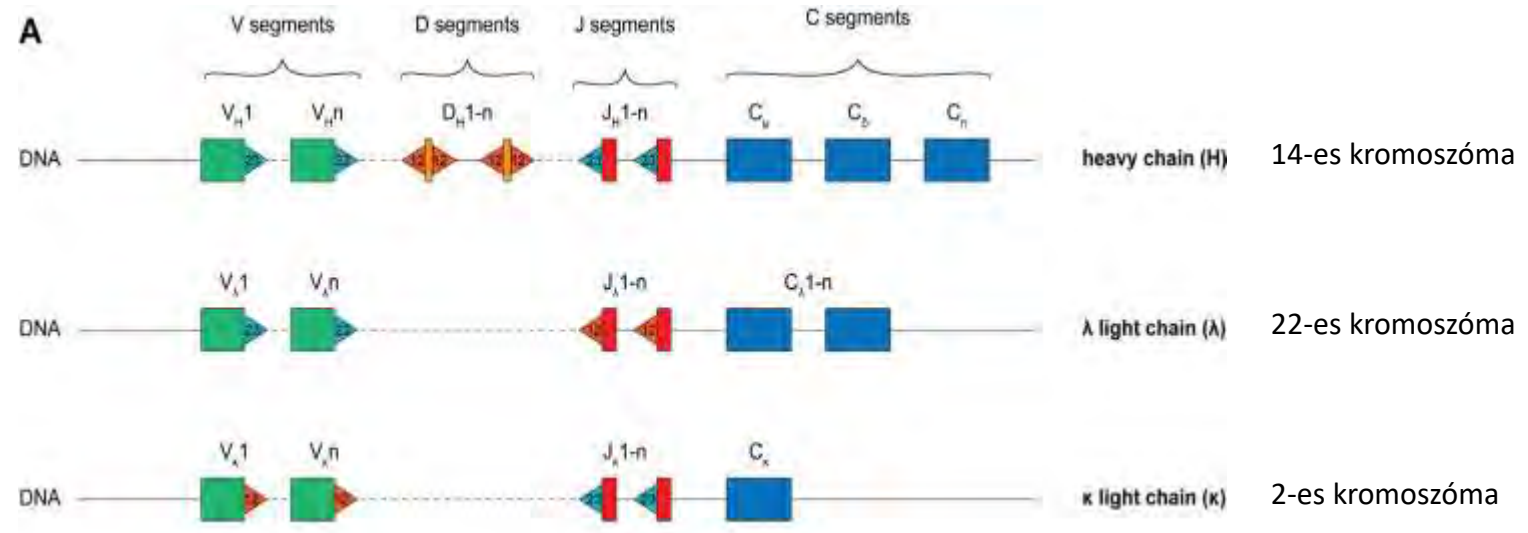
VDJ gének rekombinációja



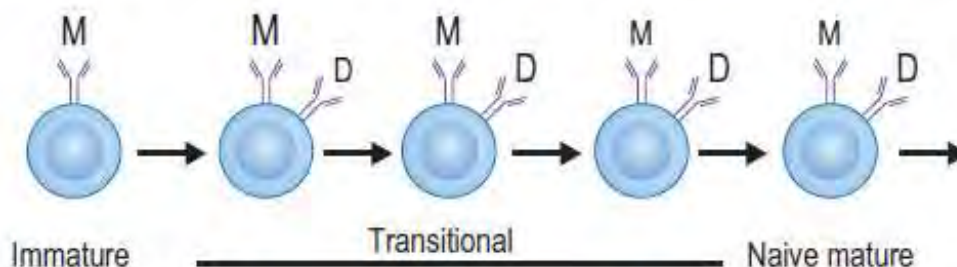
V ≈ 100
D = 23
J = 6



Rekombináció menete



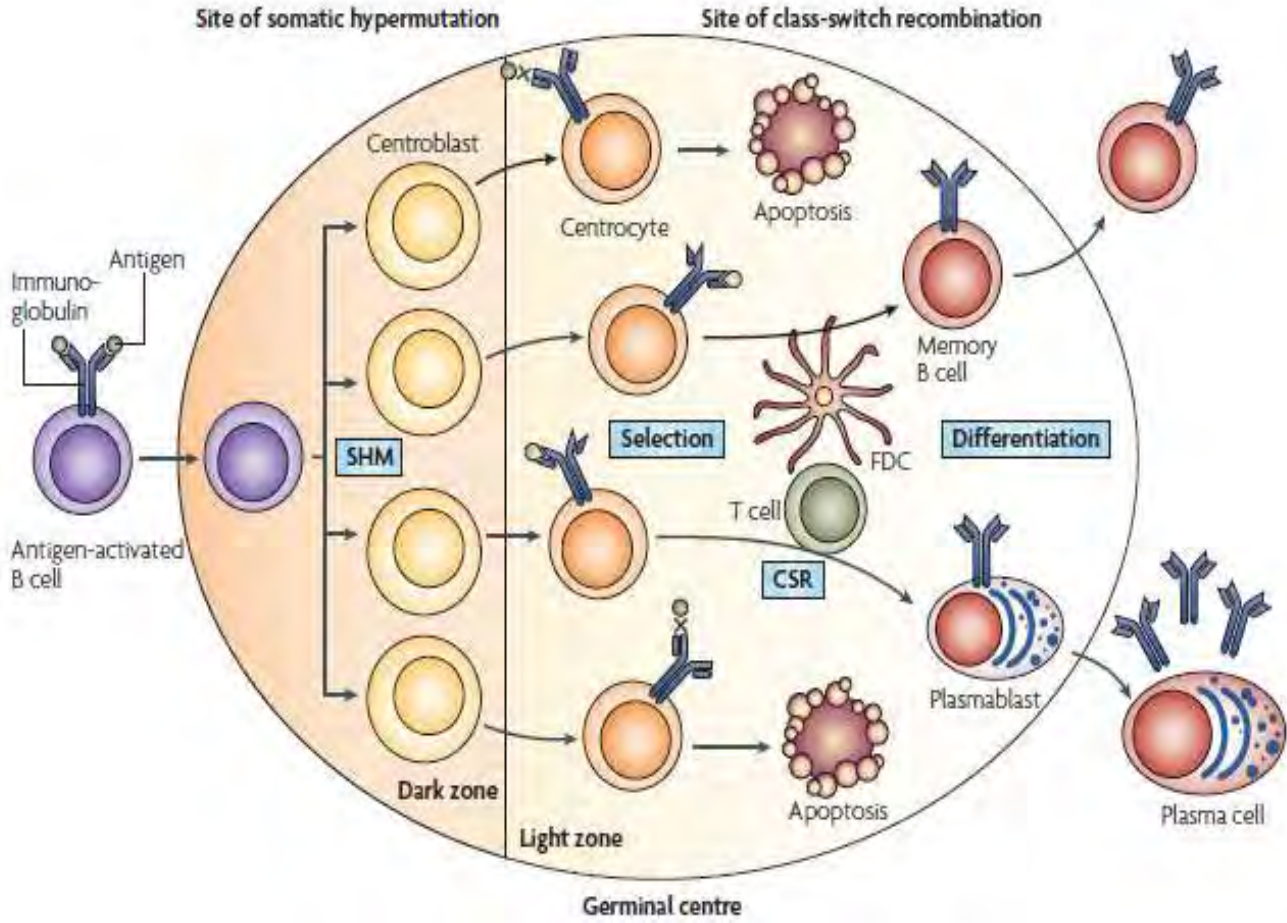
Tranzicionális B-sejtek



| | Immature | T1 | T2 | T3 | Naive mature |
|------|----------|-----|-----|-----|--------------|
| IgM | ++ | +++ | ++ | + | + |
| IgD | - | + | ++ | ++ | ++ |
| R123 | + | + | + | Int | - |
| CD10 | + | + | +/- | -/+ | - |
| CD19 | + | + | + | + | + |
| CD24 | +++ | +++ | ++ | + | + |
| CD27 | - | - | - | - | - |
| CD38 | +++ | +++ | ++ | + | + |
| CD23 | - | - | + | + | ++ |

ABCB1 transzporter akt.

Érés antigén hatására

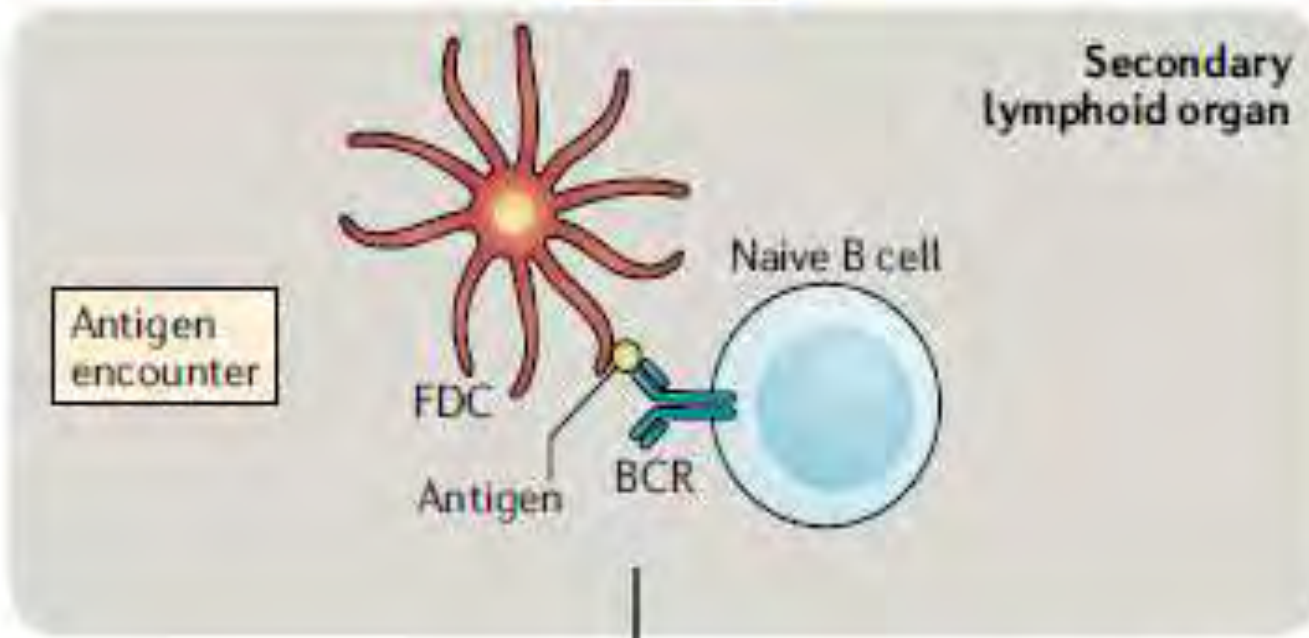


B-sejt antigén kötés

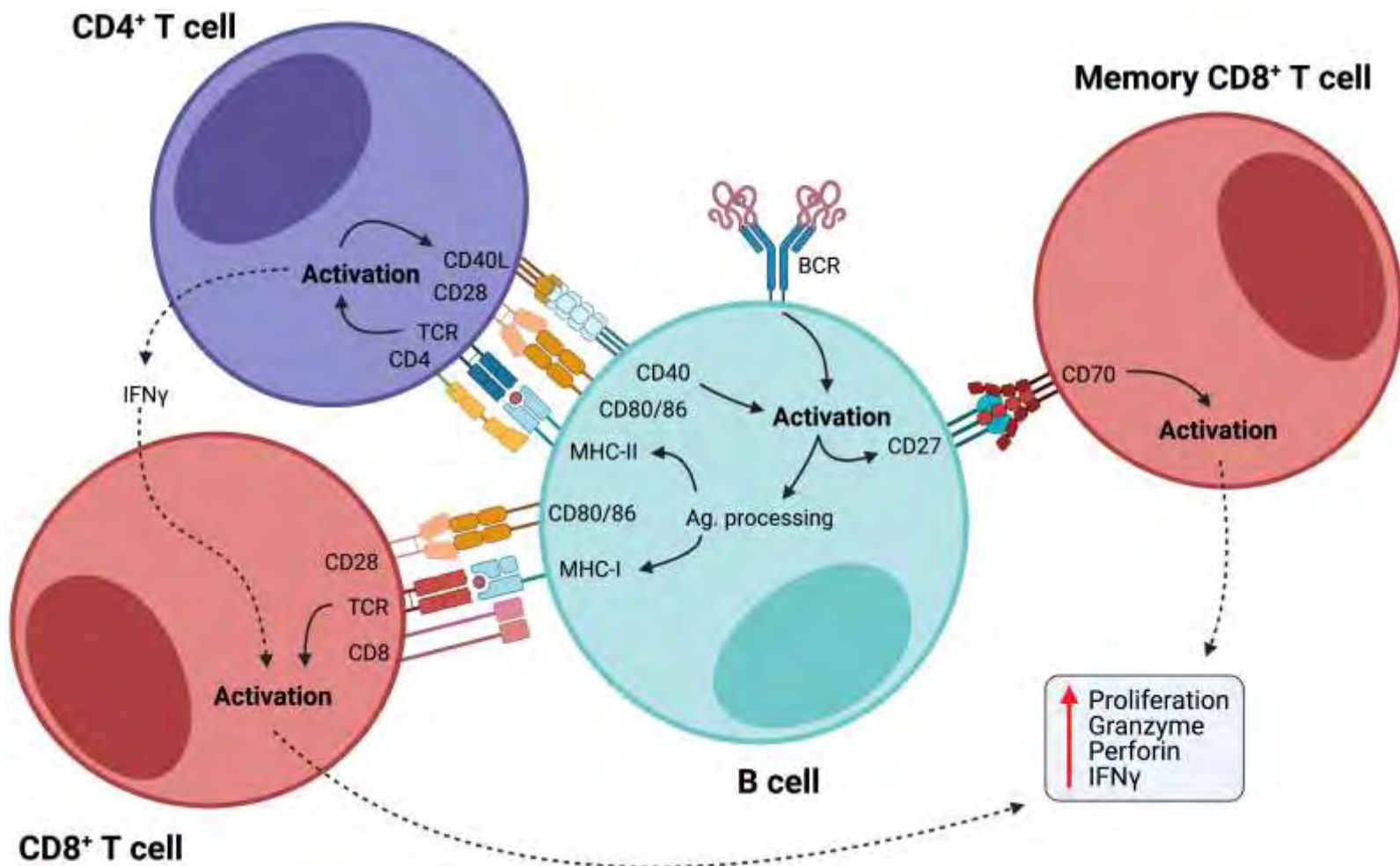


Primary response

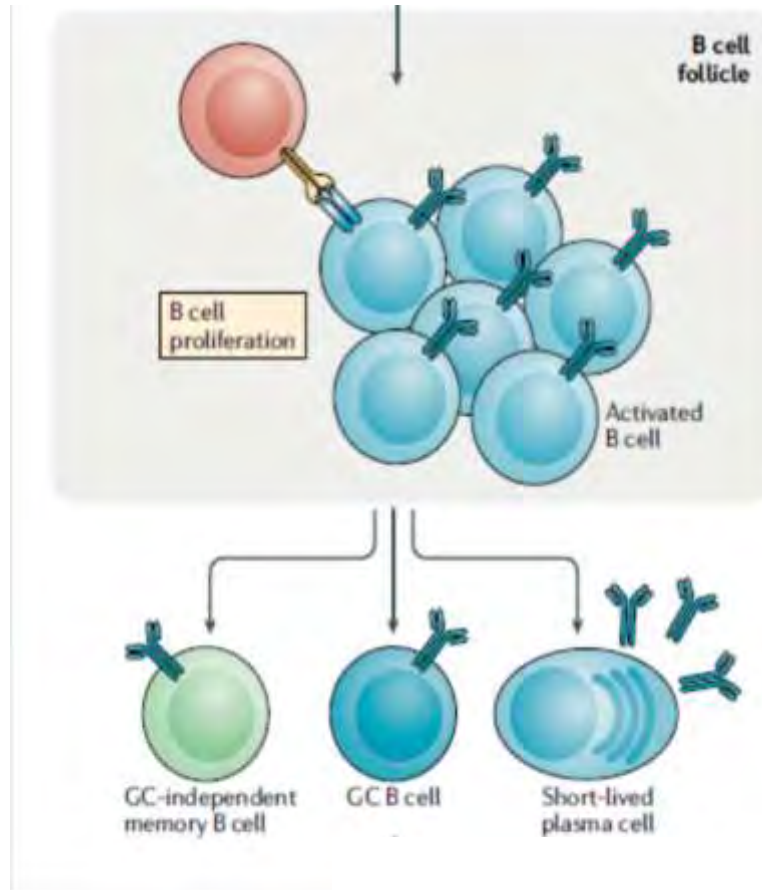
Phase 1



T-és B-sejt interakció



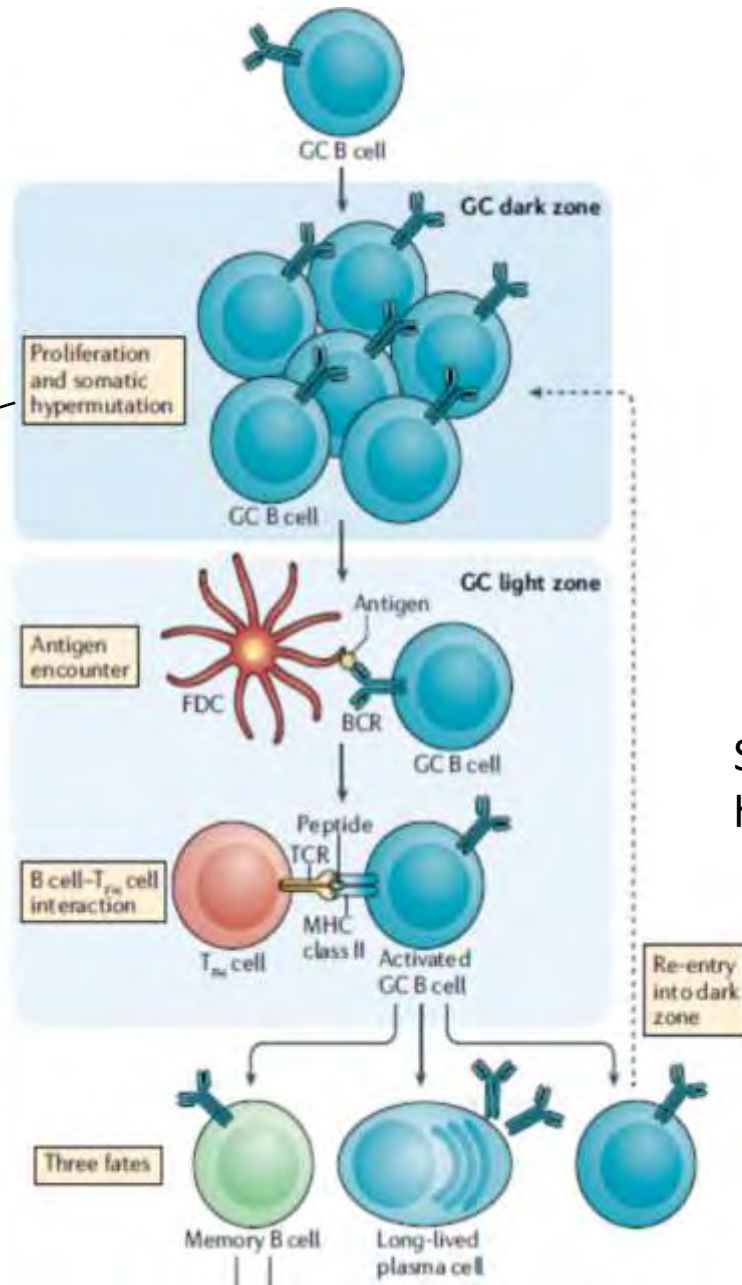
Proliferációs fázis



Affinitásérés és szelekció

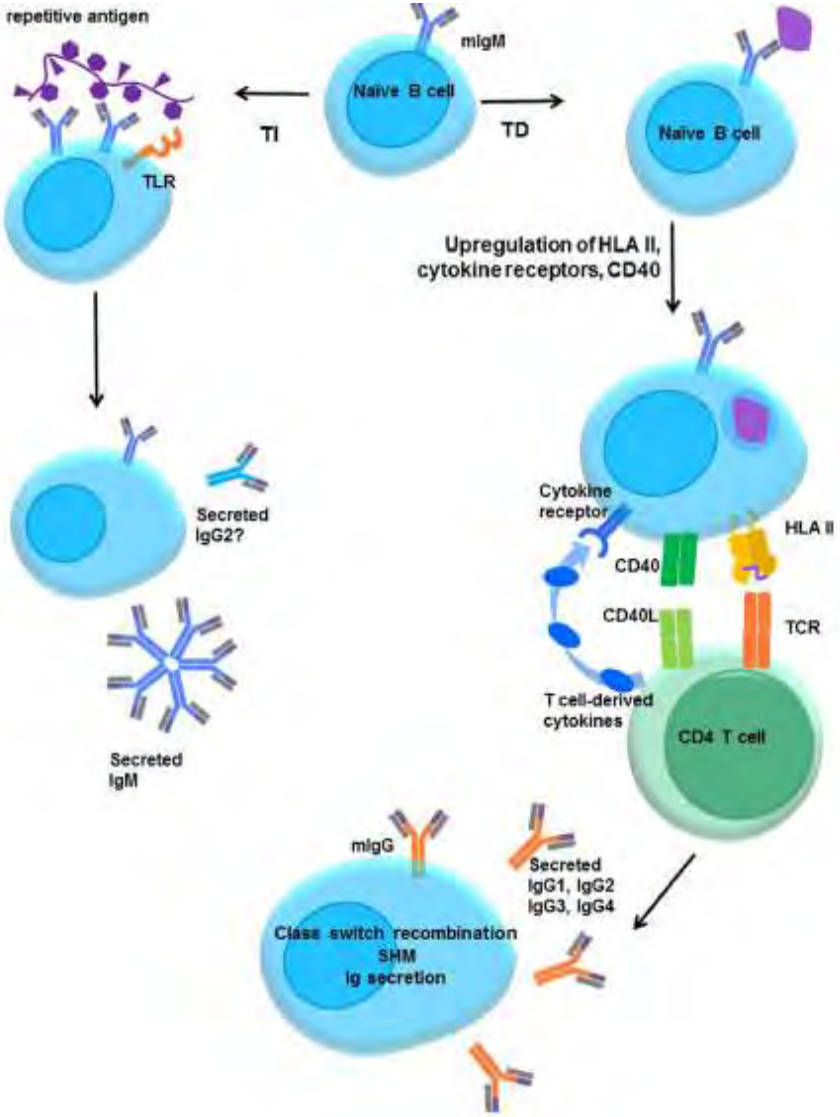
V-géneken
1mut/1000bp

10^3 - 10^4 -szer
nagyobb mutációs
ráta más génekhez
képest

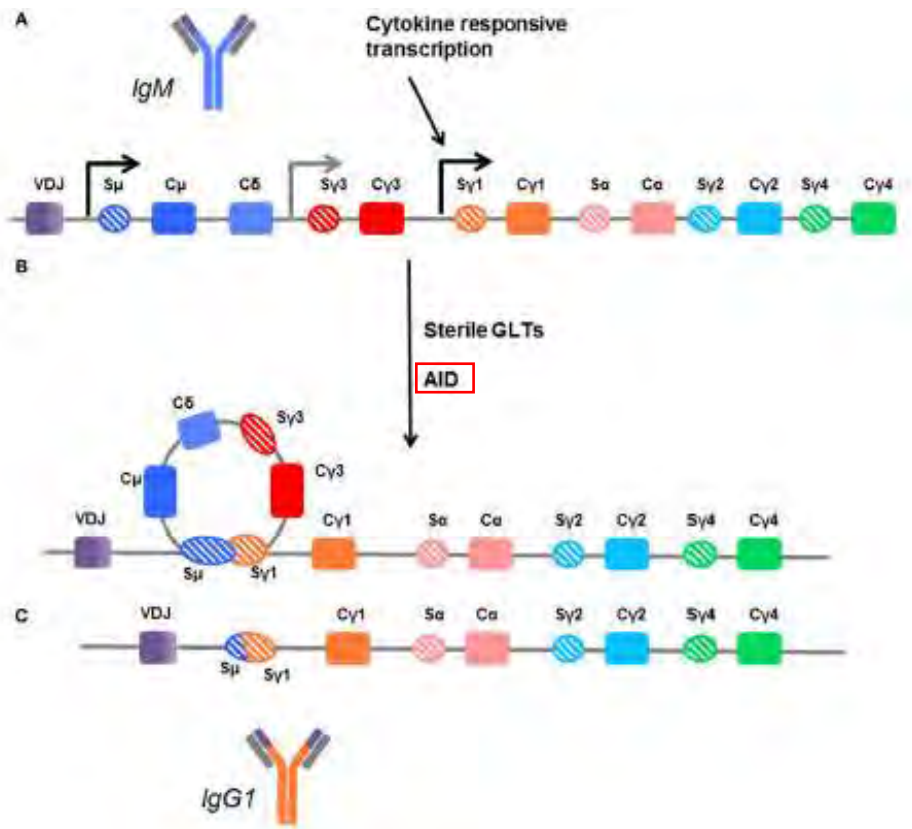


Szelekció Ag
hatására

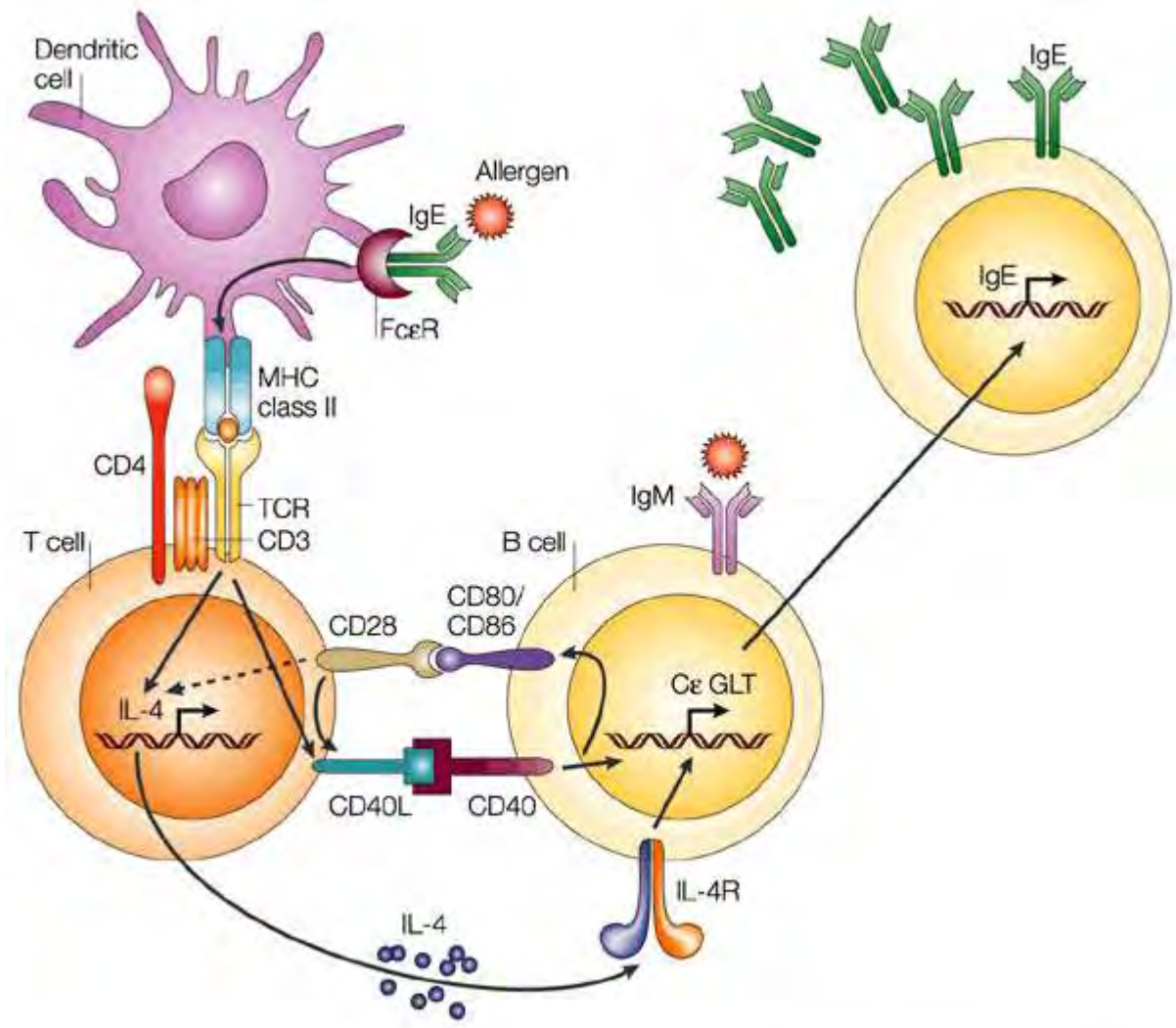
Izotípus váltás



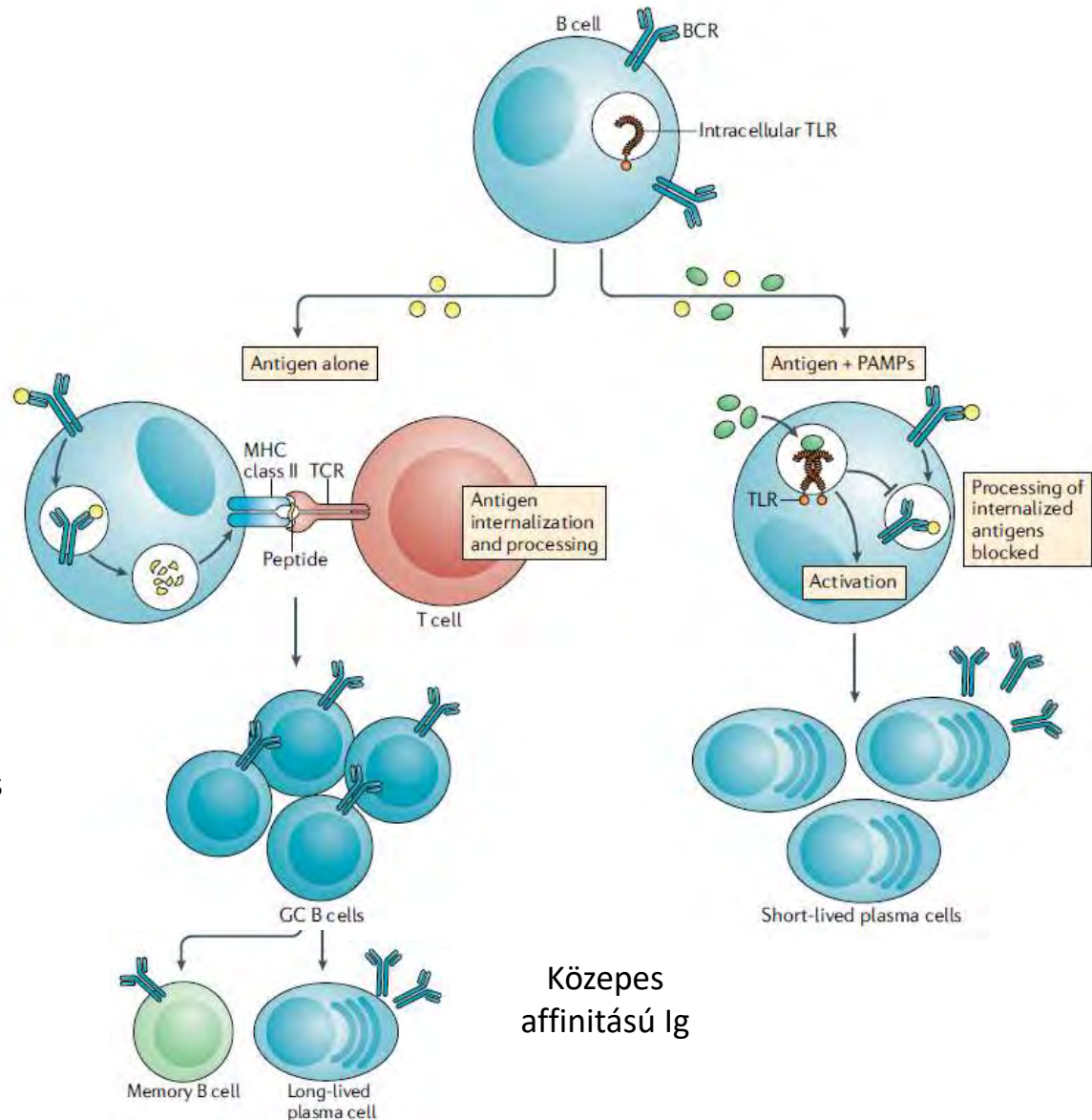
1. Vírus, bakt – Th1 akt. – IFN γ – IgG
2. Allergén, parazita – Th2 akt. – IL4 – IgE
3. Poliszacharid tokos bakt. – IgM



Izotípus váltás IgE-re



B-sejtek differenciálódása



nagy affinitású Ig

Lép, nyirokcsomó

PAMPs: Pathogen associated molecular patterns

Affinitás érés

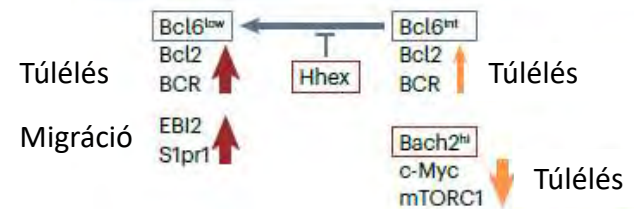
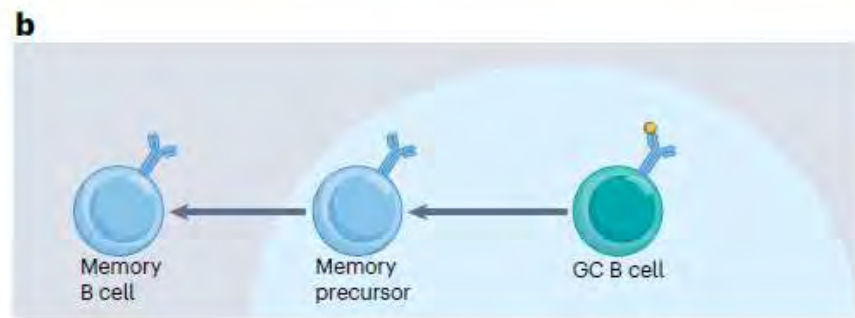
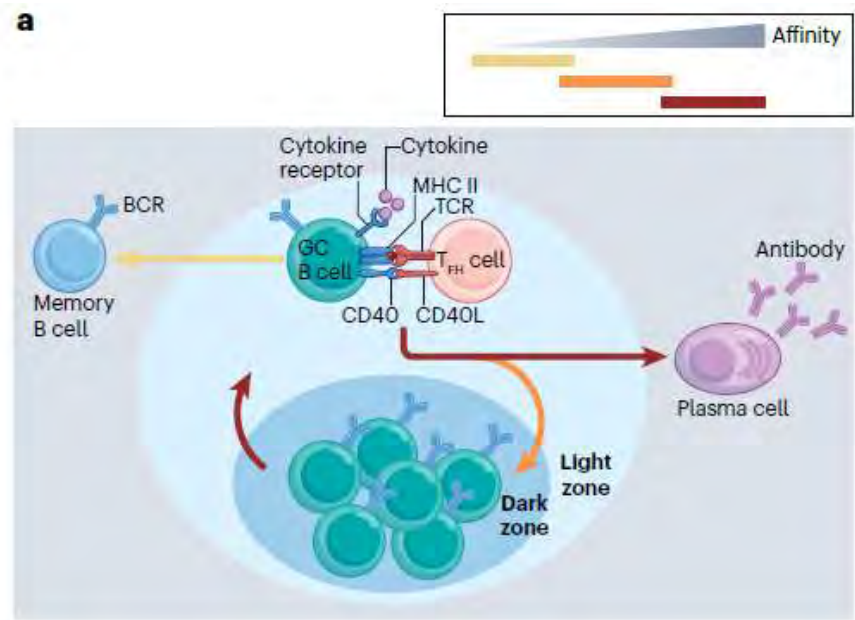
Kis affinitású Ig

Közepes affinitású Ig

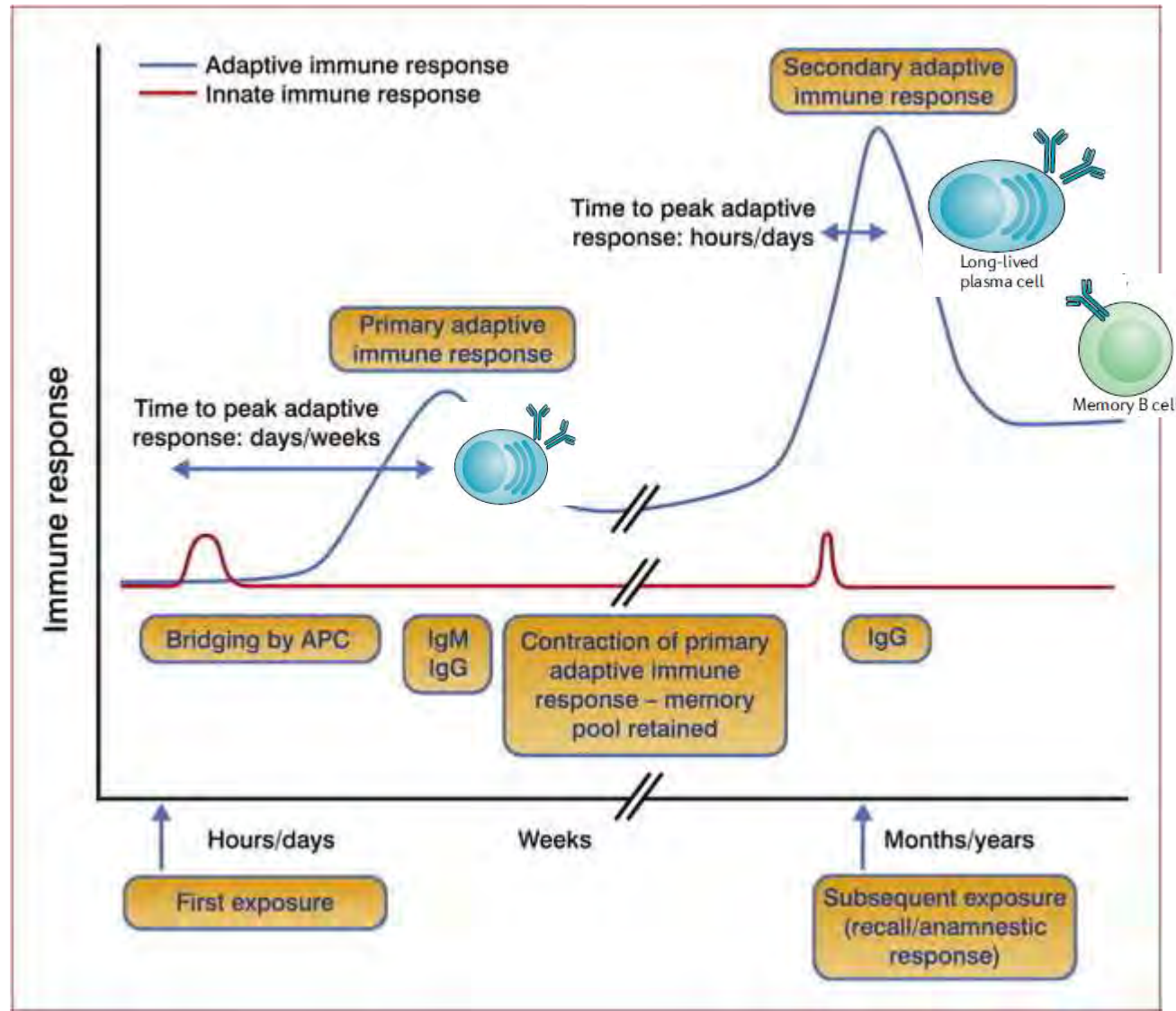
Csv.

Memory B cell Long-lived plasma cell

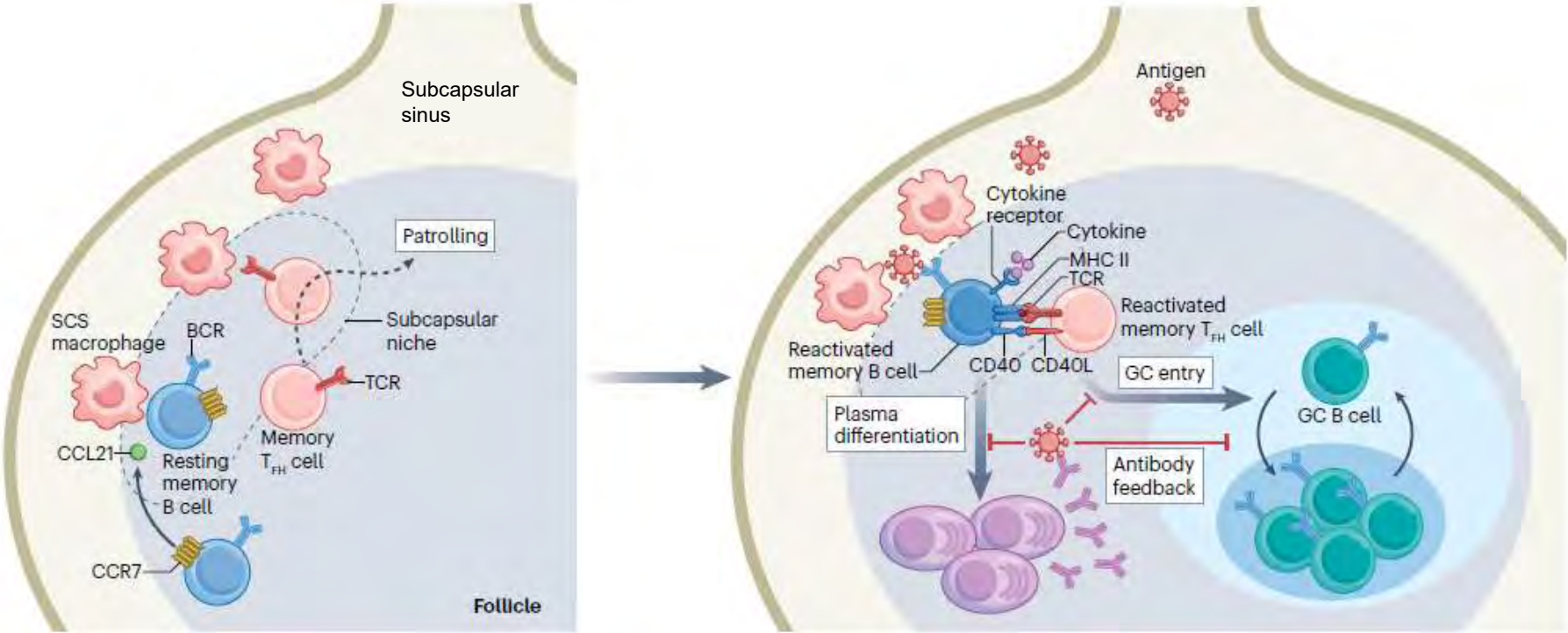
Memória B-sejtek képződése



Immun válasz



Memória B-sejtek újra aktiválódása



Subcapsular sinus (SCS)

B-sejtek fajtái



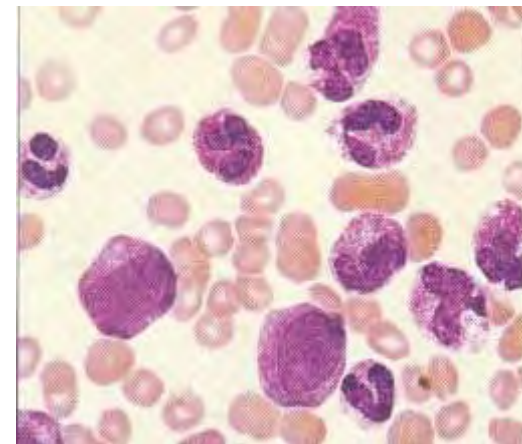
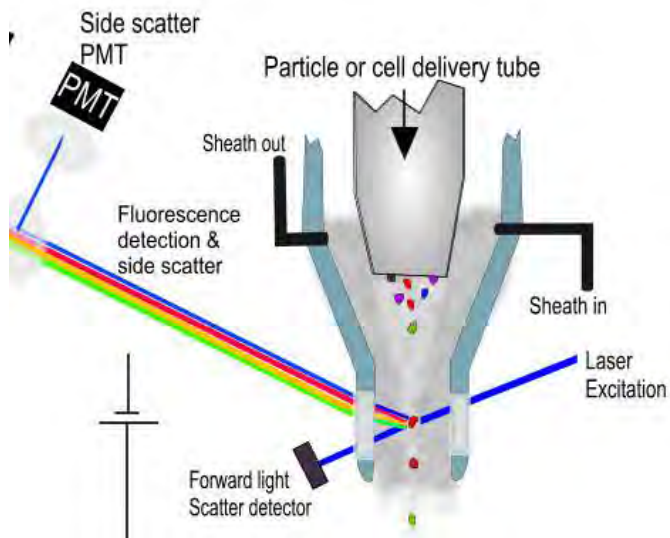
Funkció alapján:

regulátor B-sejtek – IL10 termelés – tolerancia kialakulása, gyulladás gátlás
effektor B-sejtek – IFN γ +IL12 term. – immunválasz erősítése

Fejlődés alapján:

| B1(CD5+) | Funkció | B2 (kovencionális) |
|-----------------------------|------------------|--------------------|
| Korai életkor | Keletkezés ideje | Egész élet |
| Önmegújulás | Képződés | Csontvelő |
| nagymértékű | Ig termelés | Kis mértékű |
| Polispecifikus, autoreaktív | Specifitás | Monospecifikus |
| IgM | Izotípusok | Inkább IgG |
| Szénhidrát | Ag felismerés | Inkább fehérje |
| Kis | Affinitás | Nagy |

Áramlási citometria lényege



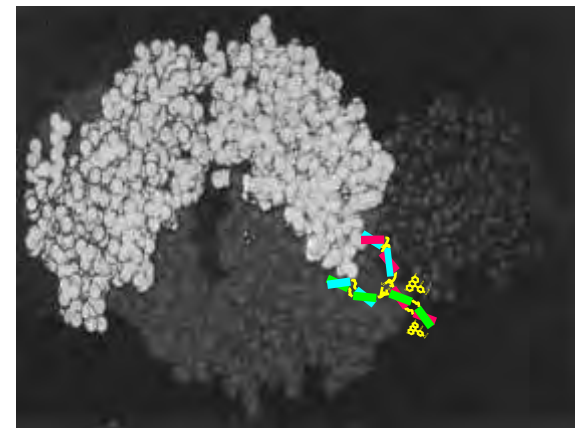
Lézerek: 488nm, 638nm, 405 nm



Analysis



Automata mintaadagolás

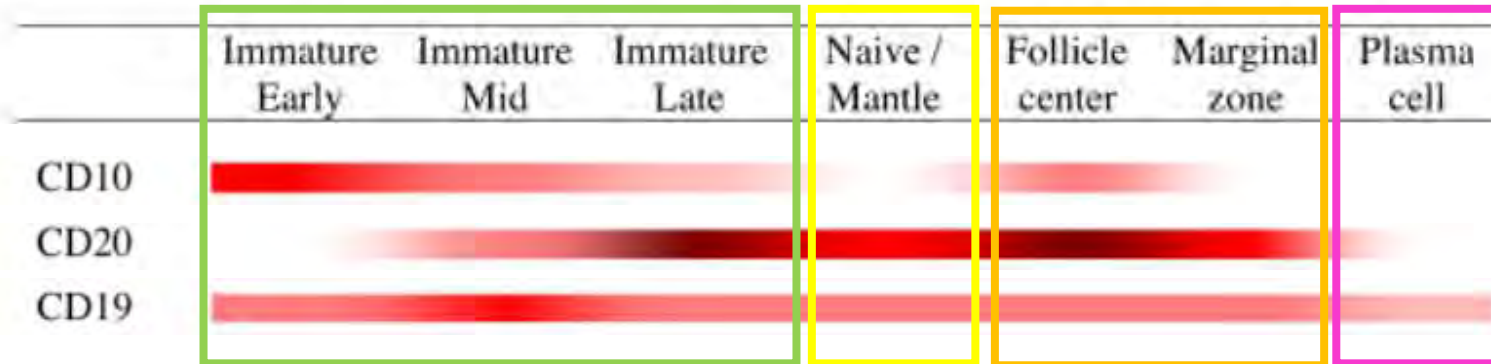


B-sejt érés markerei

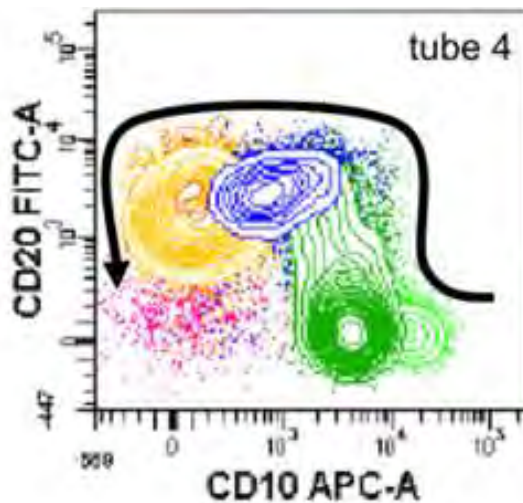


| | Immature Early | Immature Mid | Immature Late | Naive / Mantle | Follicle center | Marginal zone | Plasma cell |
|--------|-------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|----------------|
| CD45 | [Red bar] | | | | | | |
| TdT | [Red bar] | | | | | | |
| CD34 | [Red bar] | | | | | | |
| CD10 | [Red bar] | | | | | | |
| CD38 | [Red bar] | | | | | | |
| CD19 | [Red bar] | | | | | | |
| CD20 | [Red bar] | | | | | | |
| CD22 | [Red bar] | | | | | | |
| HLA-DR | [Red bar] | | | | | | |
| IgD | [Red bar] | | | | | | |
| IgM | [Red bar] | | | | | | |
| Kappa | [Red bar] | | | | | | |
| Lambda | [Red bar] | | | | | | |

B-sejt érés korai stádiumai

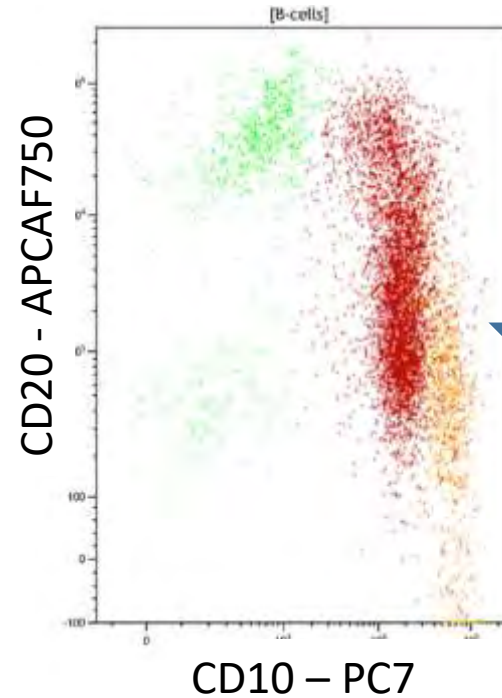
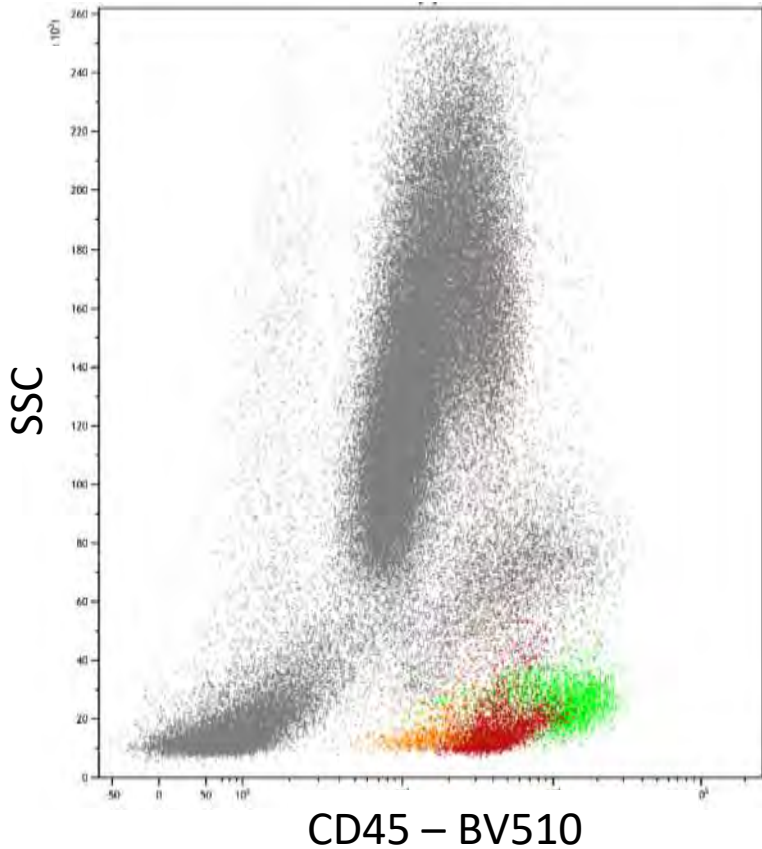


Gate: CD19+cells



- Stage 1 hematogones
- Stage 2 hematogones
- Immature B cells
- Transitional B cells
- Naive B cells
- Memory B cells
- Plasma cells

B-sejt érés



Érett B sejtek: CD10 negatív CD20 pozitív

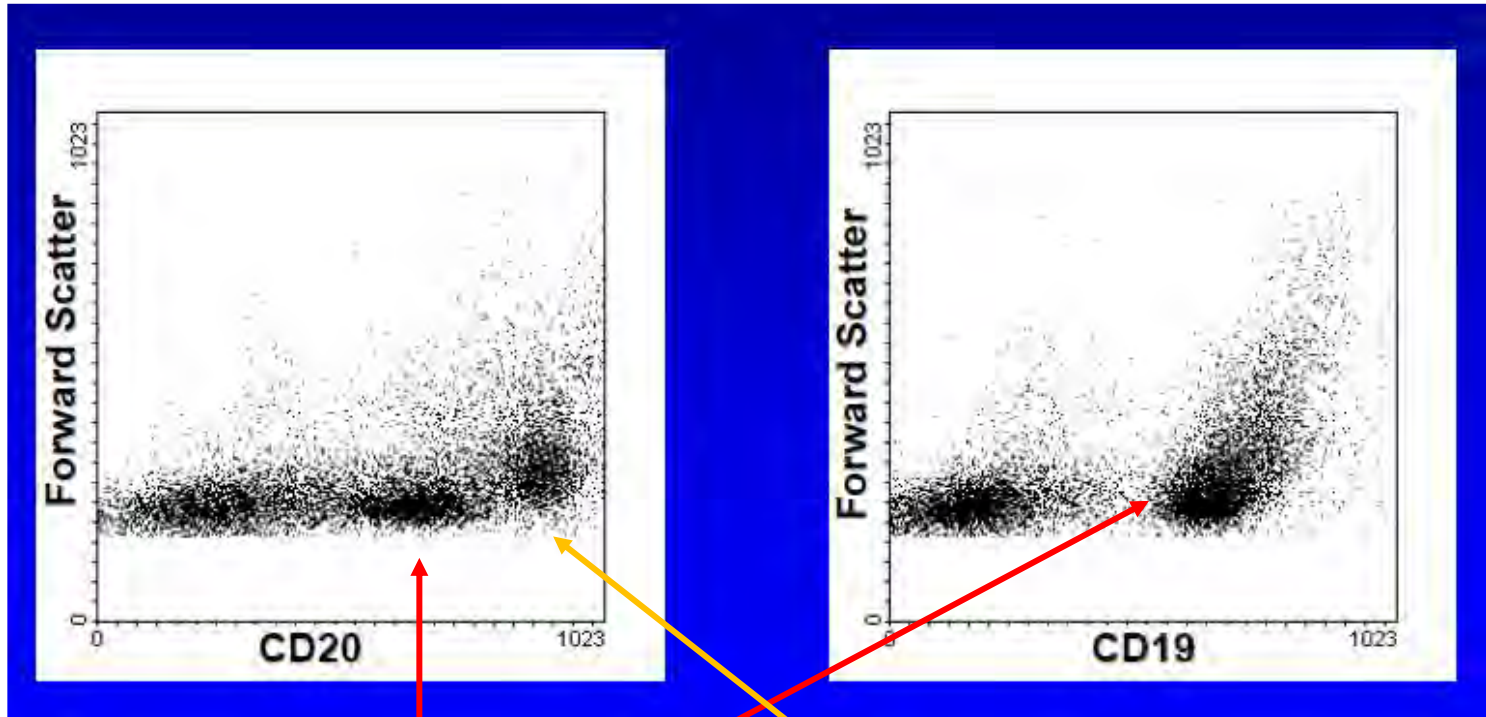
B sejt prekurzor: (mid/late) CD10 poz CD20 heterogén

B cell prekurzor: (early) CD10bright CD20 negatív

Normál (reaktív) lymphoid szövet



Sejtméret



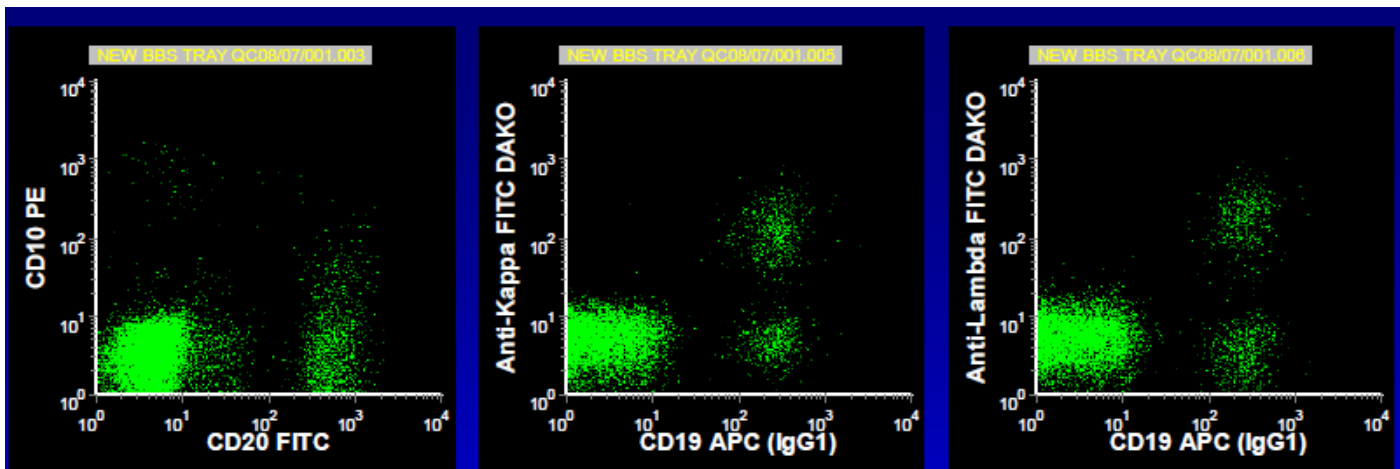
Köpenysejtek

GC sejtek

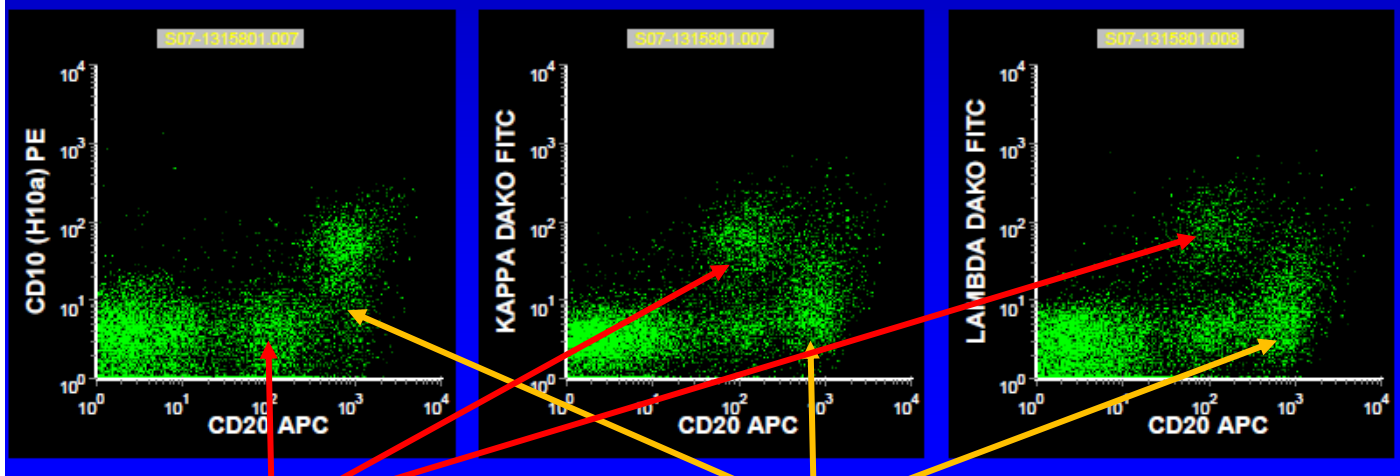
B-sejtek megjelenése



Perifériás vér



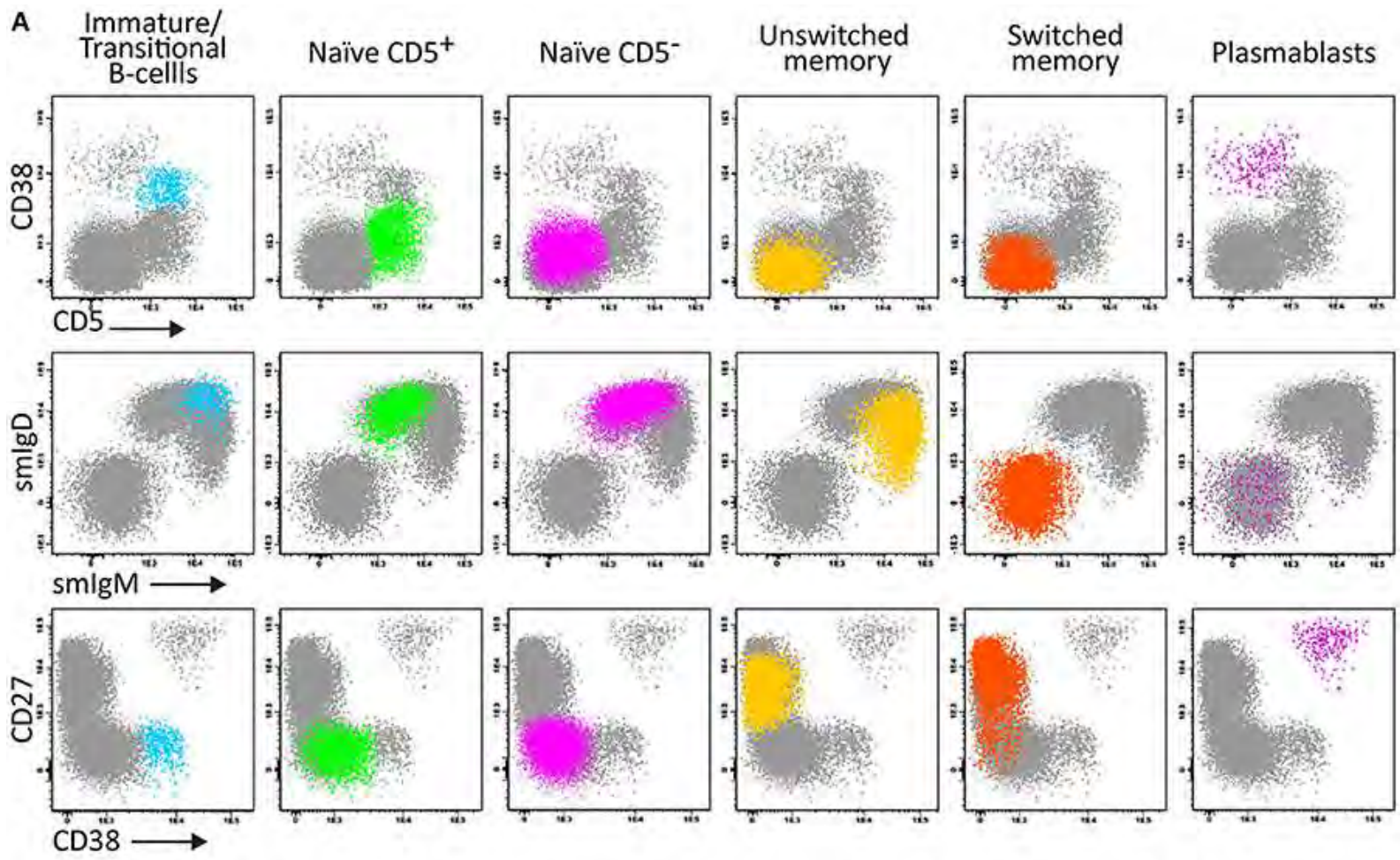
Nyirokcsomó



Köpenysejtek

GC sejtek

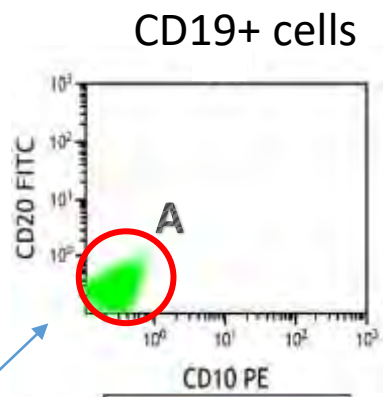
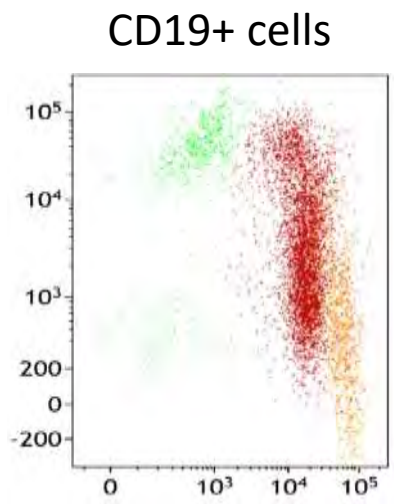
B-sejt érés citometriai szemmel



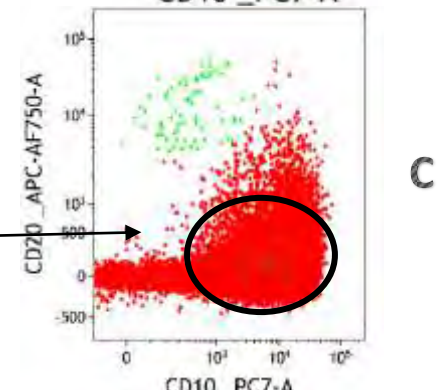
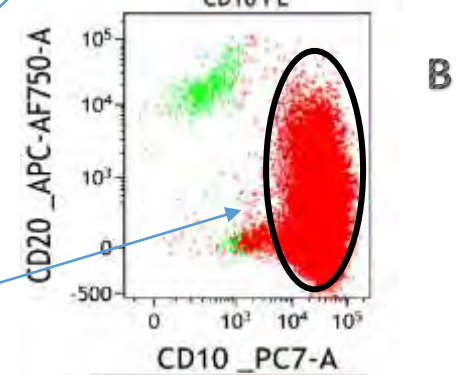
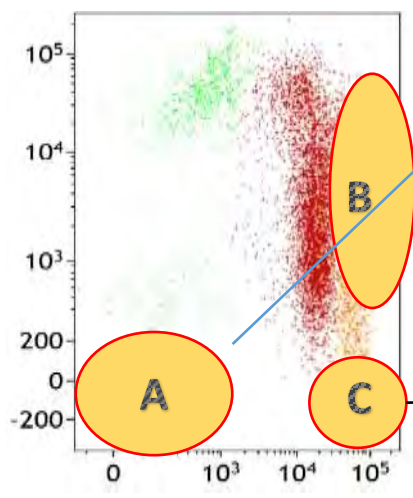
Mi a helyzet, ha valami elromlik?



B-sejtek a csontvelőben



A normál mintázattól eltérő expresszió

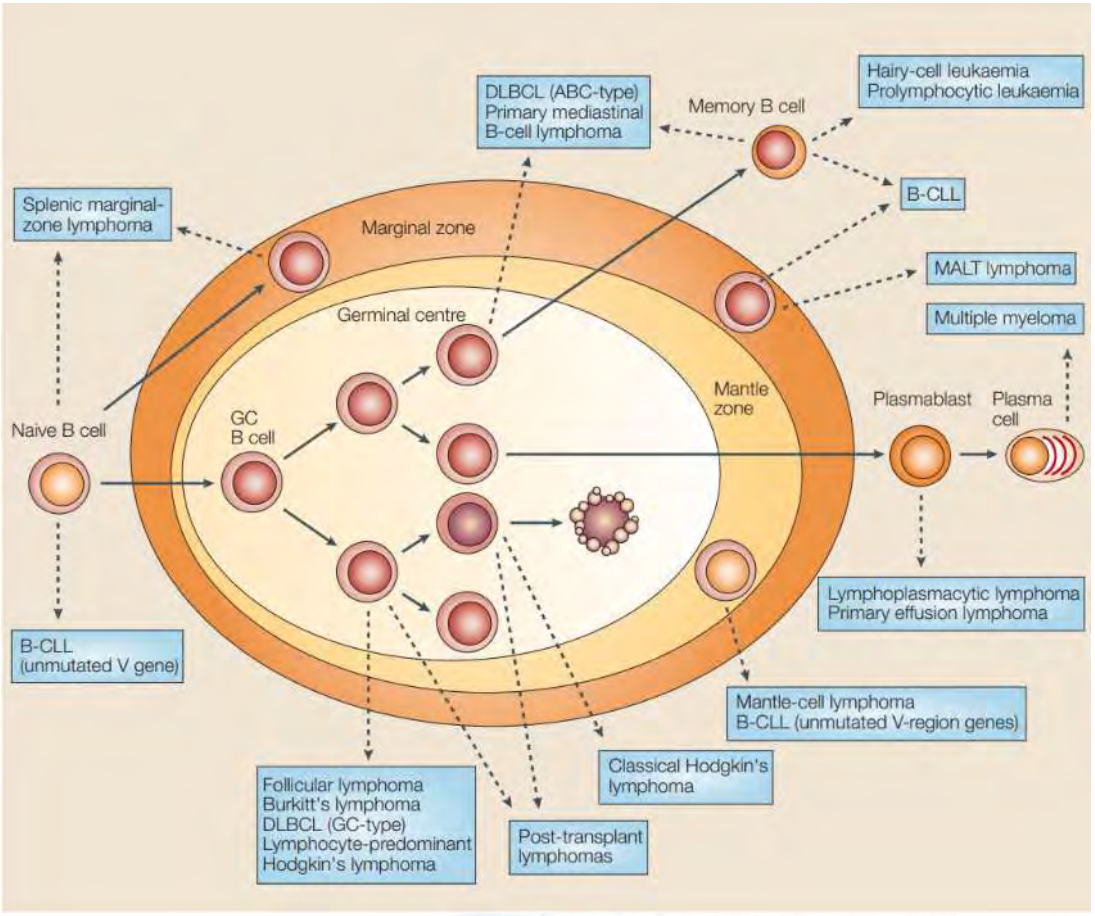


Érett B-sejtes limfómák kialakulása



- Krónikus limfoid leukémia (CLL)
- Hajas-sejtes leukémia (HCL)
- Marginális zóna limfóma (MZL)
- Köpenysejtes limfóma (MCL)
- Follikuláris limfóma (FL)
- Burkitt limfóma
- Diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL)

Centrum germinatívum:
 kóros transzlokációk
 (BCL2-IgH, CCND1-IgH, MYC-IgH...)

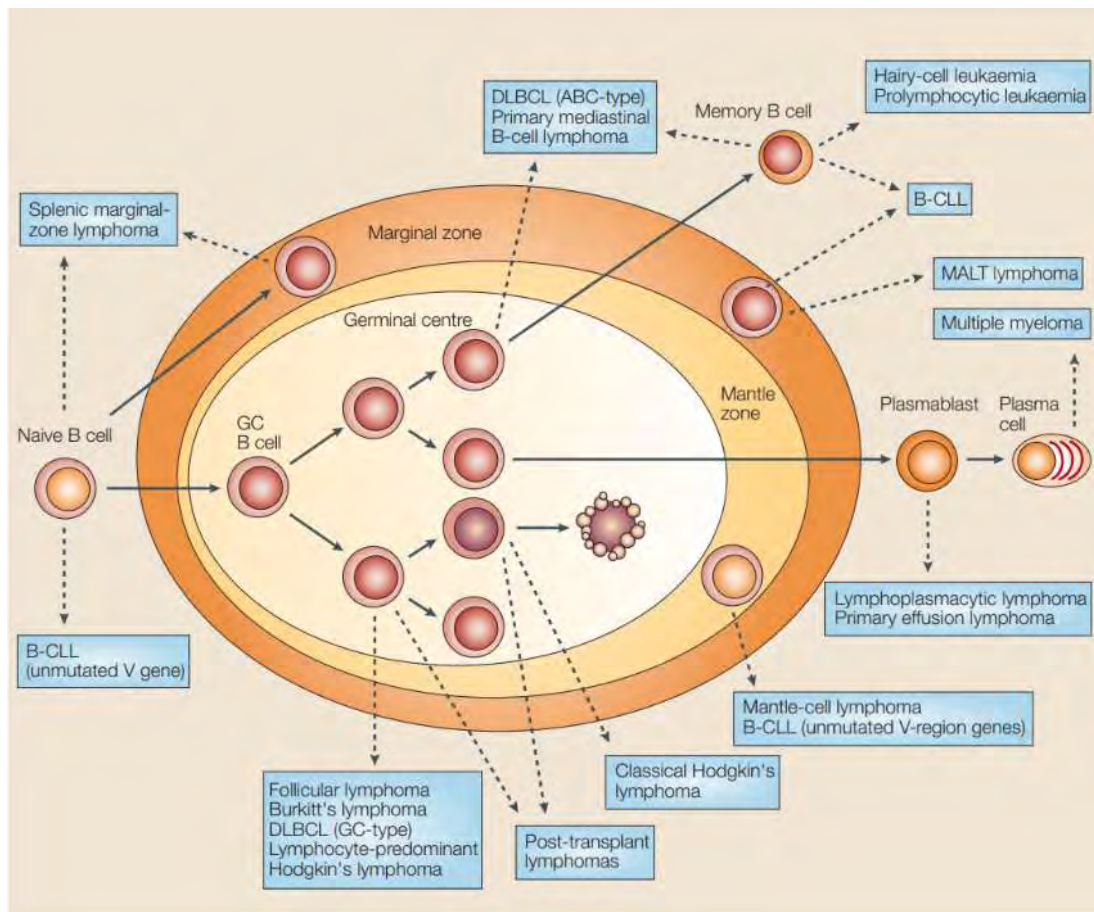


Review: > Nat Rev Clin Oncol. 2012 Apr;8(4):251-62. doi: 10.1038/nrco1589.

Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis

Kühnappert, J

Plazmasejtes myeloma



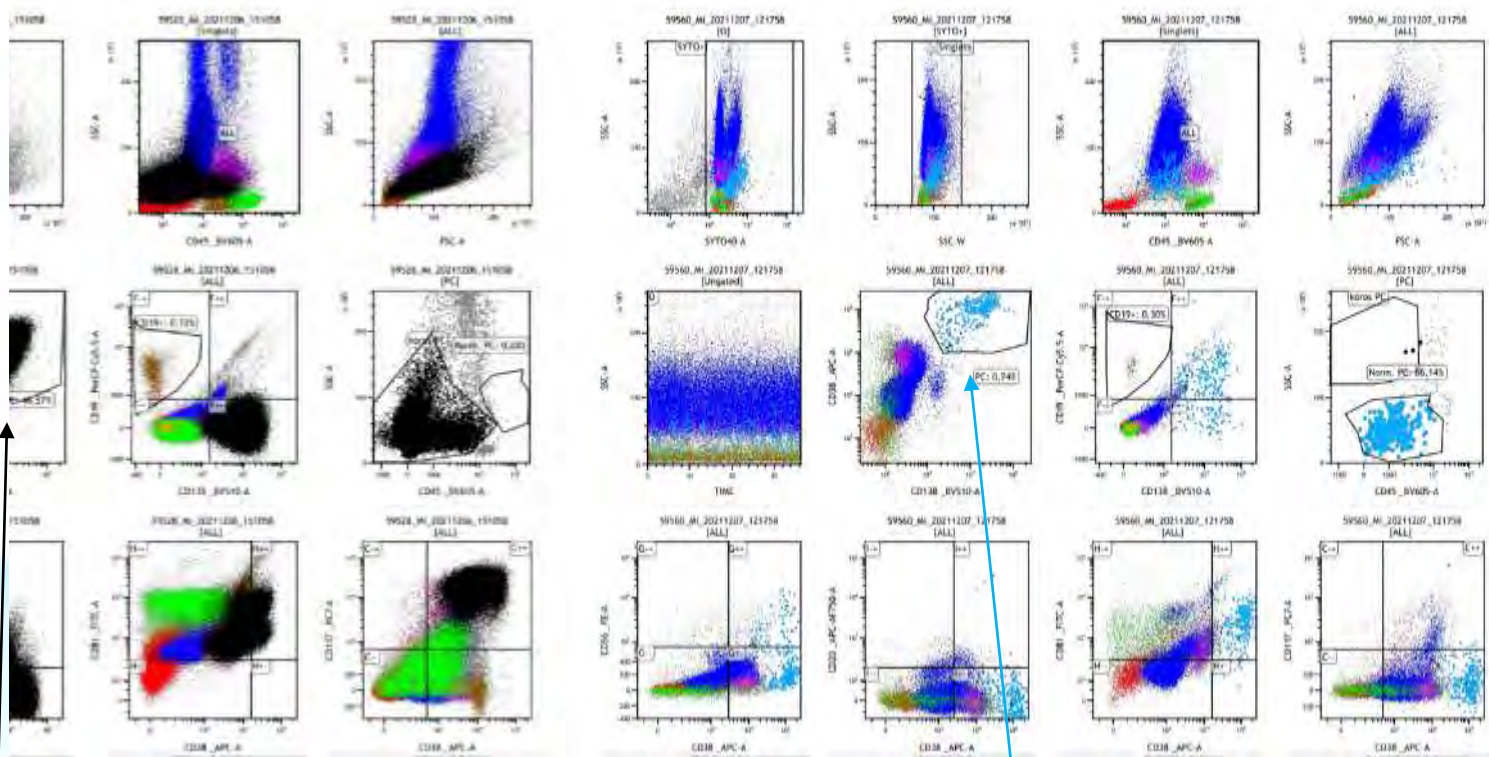
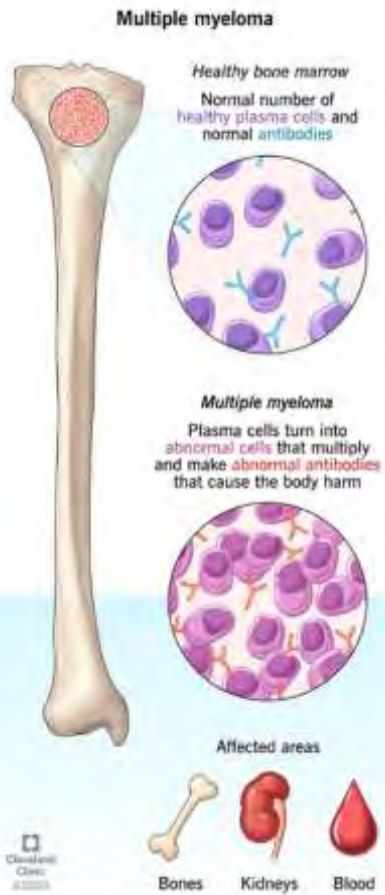
Klinikai kép:

- Csontvelői működés elégtelensége
- Fertőzésre való fogékonyság
- Csontfájdalom
- Patológiás csonttörések
- Hypercalcaemia
- Veseelégtelenség

Plazmasejtes myeloma

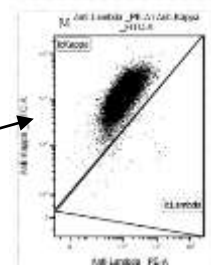


MM: SYTO-CD138-CD45-CD81-CD56-CD19-CD117-CD38-CD20

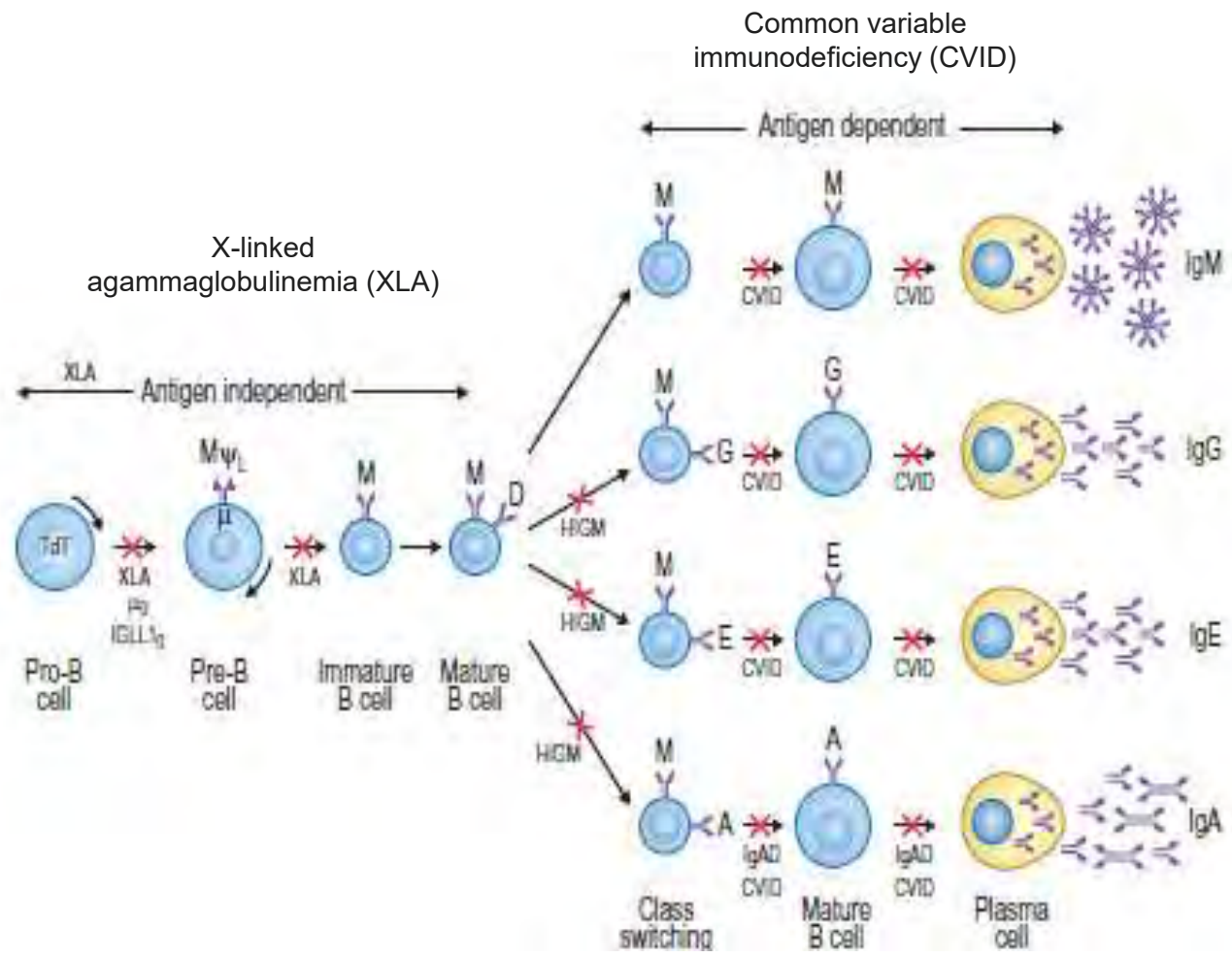


45% monoklonális kóros plazmasejt

0,5% normál plazmasejt



Humorális immun deficienciák

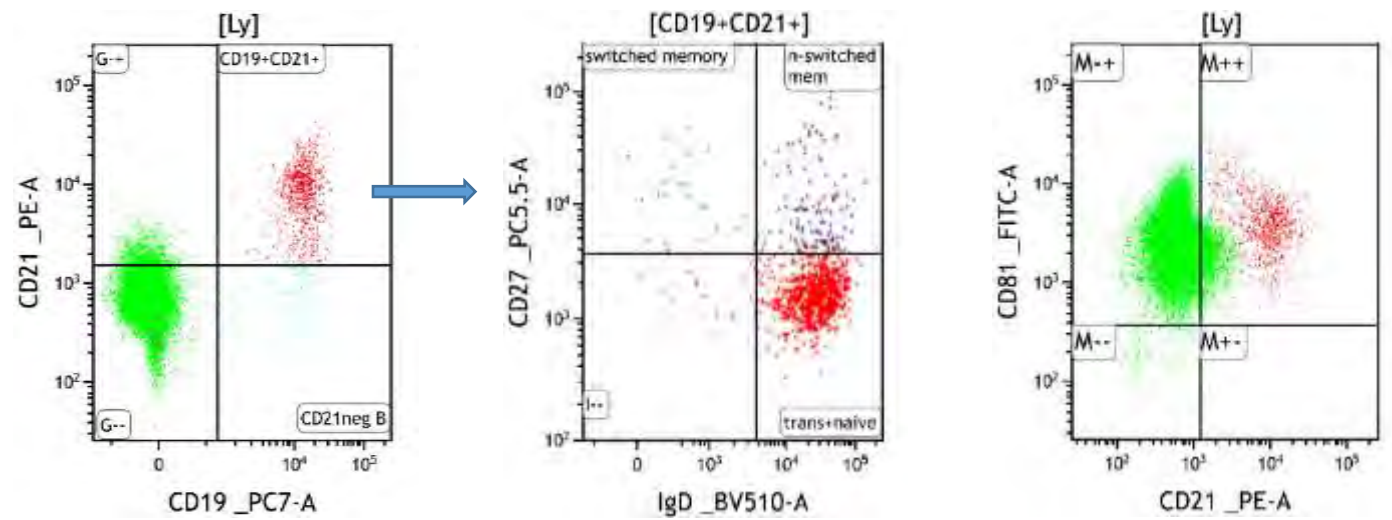


Hyper-IgM syndrome (HGM)

Immundeficiencia - CVID



B-sejt alpopulációk megoszlása



EURO-FLOW CVID panel

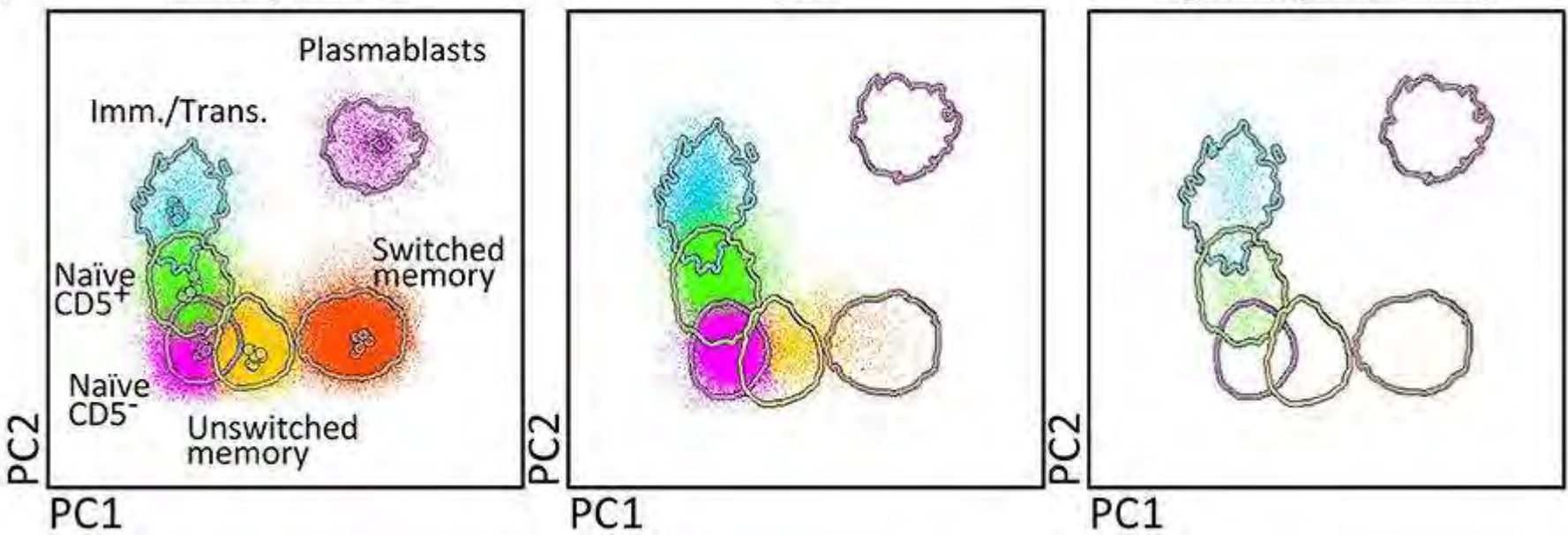


B

Healthy control

CVID

Agammaglobulinemia



Összefoglalás



Köszönöm a figyelmet!

