



**MTA-ELTE
Immunológiai
Kutatócsoport**

Biológiai Intézet

**Immunológiai
Tanszék**

A B sejtek érése, aktivációja, az immunglobulin osztályok kialakulása és szerepe

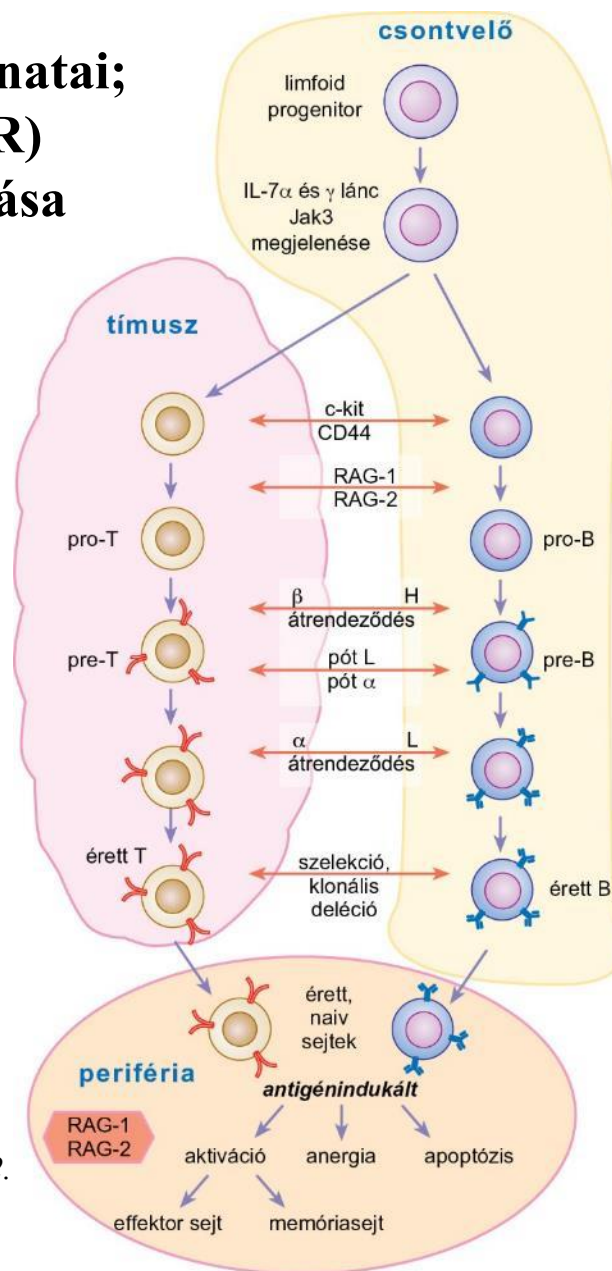
Erdei Anna

SE, PhD kurzus 2025. április

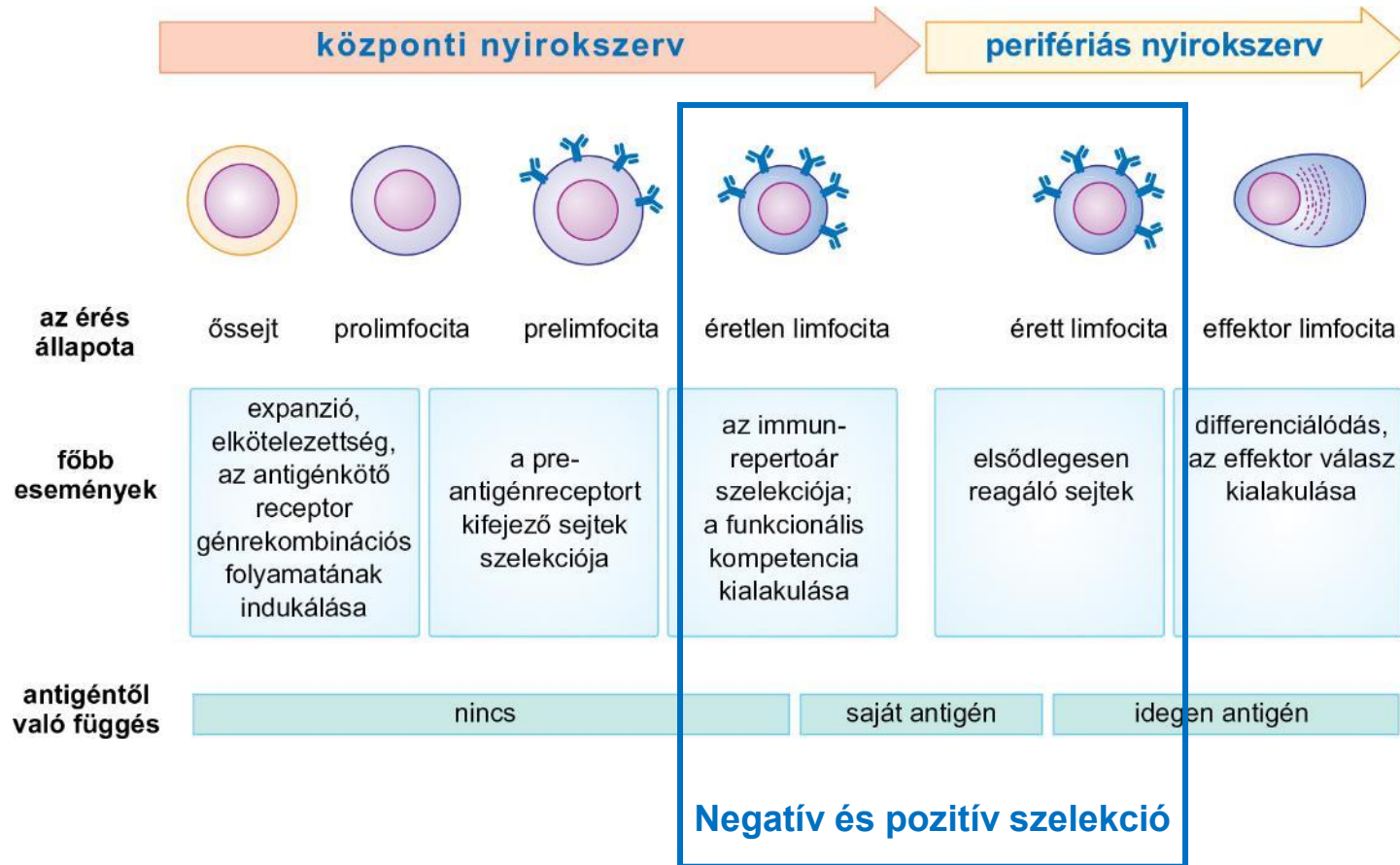
A B-sejtek érése, az Ig-repertoár kialakulása,
ellenanyagok

A B- és a T-limfociták érésének közös mozzanatai; az antigénfelismerő receptort (TCR, BCR) kifejező érett, naív T- és B-sejtek kialakulása

*kizárólag a T és a B limfocitákban
zajlik le az antigénfelismerő receptorok
génjeinek átrendeződése,
csak ezek a sejtek fejeznek ki
TCR-t, ill. BCR-t*

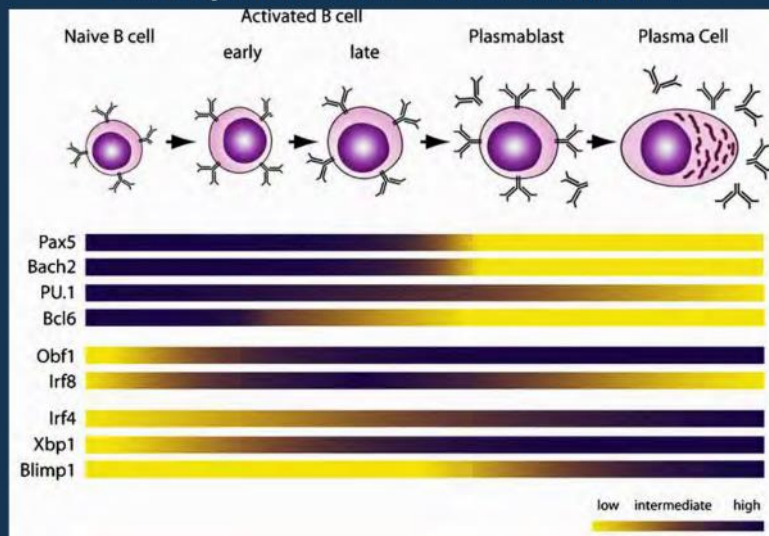


A limfociták érése



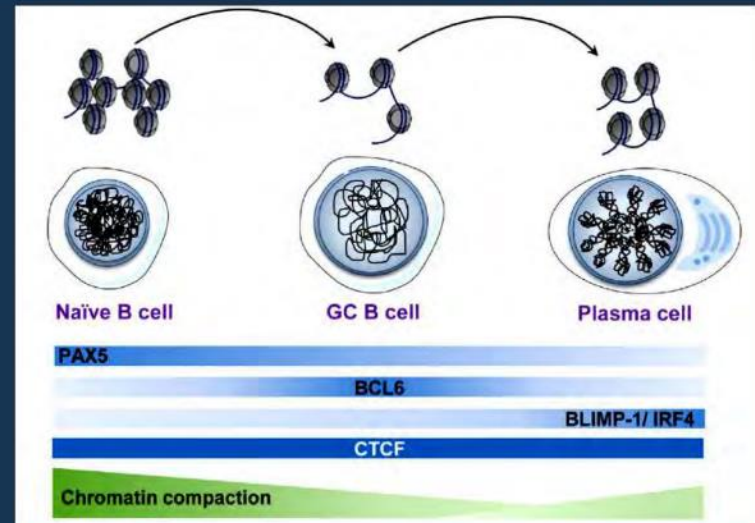
Transzkripciós faktorok, kromatin organizáció

Transcriptional regulators involved in B-cell development and B-cell activation I.



Transzkripciós faktorok: DNS-hez kötődő fehérjék, melyek elősegítik vagy gátolják egy-egy gén kifejeződését, vagyis, hogy róluk mRNS-átíródás (transzkripció) történjen.

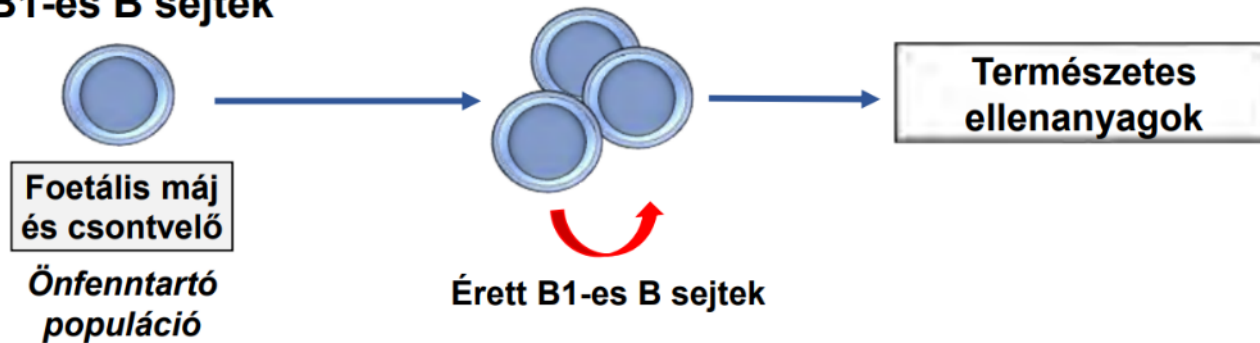
Dynamic Evolution of 3D Chromatin Organization across Mammalian Terminal B Cell Differentiation



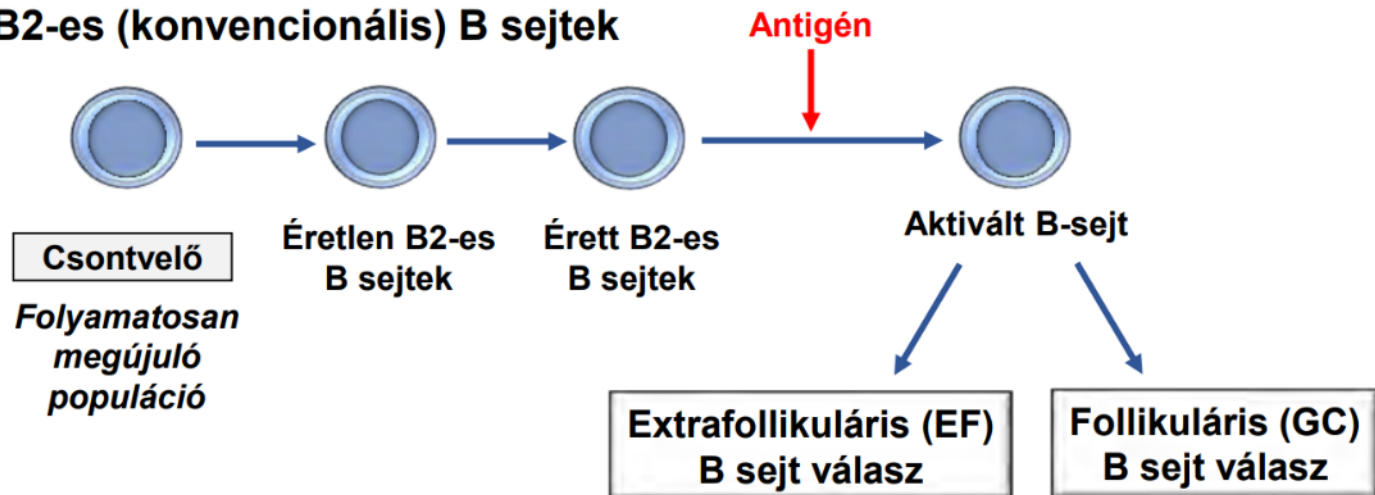
Azagra A, Marina-Zarate E, Ramiro AR, Javierre BM, Parra M. From Loops to Looks: Transcription Factors and Chromatin Organization Shaping Terminal B Cell Differentiation. Trends Immunol. 2020 Jan;41(1):46-60.

B sejt fejlődési vonalak

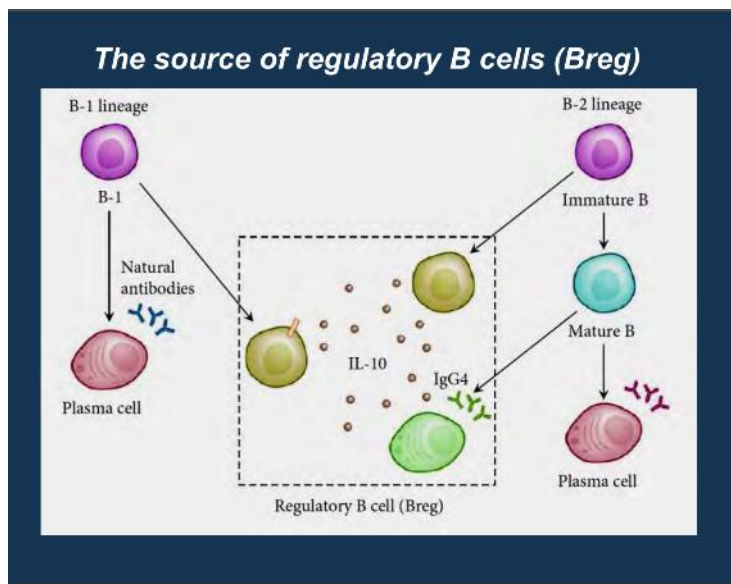
B1-es B sejtek



B2-es (konvencionális) B sejtek



Regulátoros B (Breg) sejtek

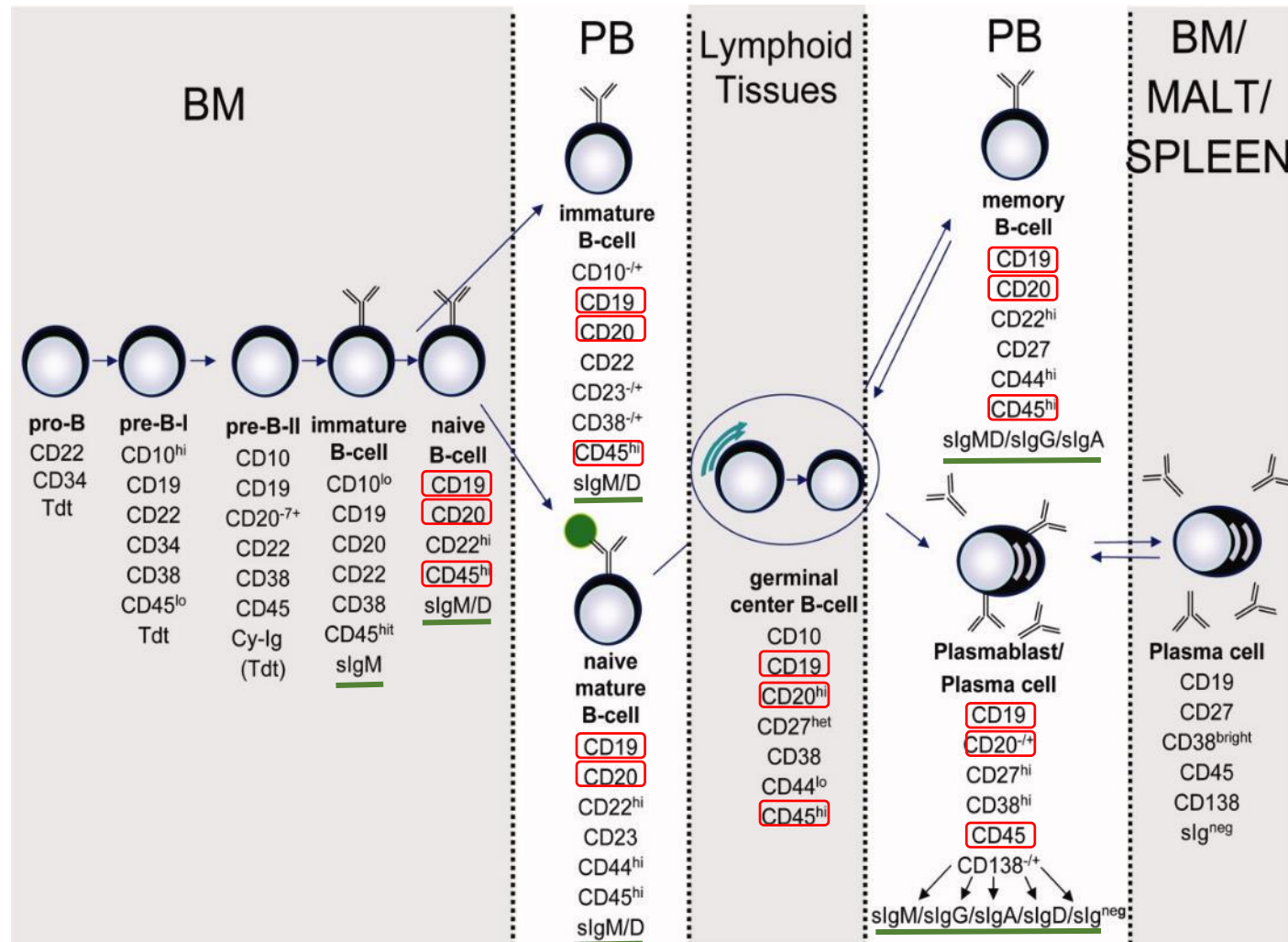


Regulátor B-sejtek: IL-10, IL-35 és TGF beta termelés révén immunológiai toleranciát kiváltó sejtek. Gátolják a pro-inflammatórikus limfociták (patogén T-sejtek) és expanzióját

Role of Bregs in immunological diseases

Type of diseases	Alterations of Breg in diseases		
	Diseases	Breg	investigated subsets
Autoimmune diseases	Immune thrombocytopenia	Decrease	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}
	Myasthenia gravis	Decrease	CD19 ⁺ CD1d ^{hi} CD5 ⁺ CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}
	Multiple sclerosis and Experimental	Decrease	CD19 ⁺ IL-10 ⁺
	Autoimmune Encephalomyelitis		CD19 ⁺ IL-10 ⁺ TGF-β ⁺
	Psoriasis	Decrease	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi} IL10 ⁺
	Rheumatoid arthritis	Decrease	CD19 ⁺ TIM1 ⁺ IL10 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD1d ⁺ IL10 ⁺ CD19 ⁺ CD24 ⁺ FOXP3 ⁺
			CD19 ⁺ CD27 ⁺ IL-10 ⁺
	Systemic lupus erythematosus	Increase	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}
			CD25 ^{hi} Foxp3 ^{hi}
	Dermatomyositis	Decrease	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}
Allergy	Systemic sclerosis	Decrease	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi} CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD24 ^{hi}
	Allergic asthma	Increase	CD19 ⁺ IL10 ⁺ CD1d ^{hi} IgD ⁺ IgM ^{hi} CD5 ⁺ CD21 ^{hi}
	Inflammatory disease	Decrease	CD19 ^{hi} CD1d ^{hi} CD24 ^{hi} CD38 ^{hi} CD5 ⁺ Bregs
Primary Immunodeficiency	Inflammatory bowel disease	Increase	
	Acute respiratory distress syndrome	Increase	
	Selective IgM deficiency disease	Increase	CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD38 ⁺
	Selective IgA deficiency disease	Decrease	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}
Infectious diseases	Common variable immunodeficiency disease	Increase	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi} IL-10 ⁺
	Chronic hepatitis B virus infection	Increase	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}
	Tuberculosis infection	Increase	CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD1d ⁺
	Leshmaniasis	Increase	CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD27 ⁺ IL10 ⁺ CD19 ⁺ CD21 ⁺ CD5 ⁺ CD1d ⁺ CD23 ^{hi}
	Leprosy	Increase	IL10, FOXP3, PD-L1
	Breast cancer	Increase	CD19 ⁺ CD25 ^{hi} CD69 ^{hi}
Malignancies			B7-H1 ^{hi} CD81 ^{hi} CD86 ^{hi} CD62L ^{hi} IgM ^{hi} CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD38 ⁺ PD-L1
	Esophageal cancer	Increase	CD5 ⁺ CD19 ⁺ Foxp3 ⁺
	Hepatocellular carcinoma	Increase	

Human B-sejt alpopulációk a csontvelőben, vérben, limfoid szövetben

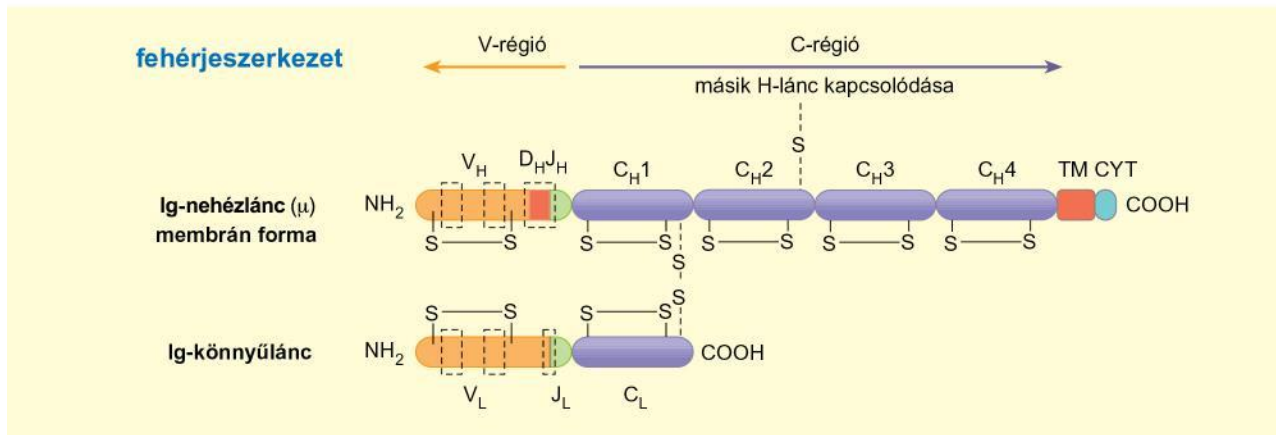
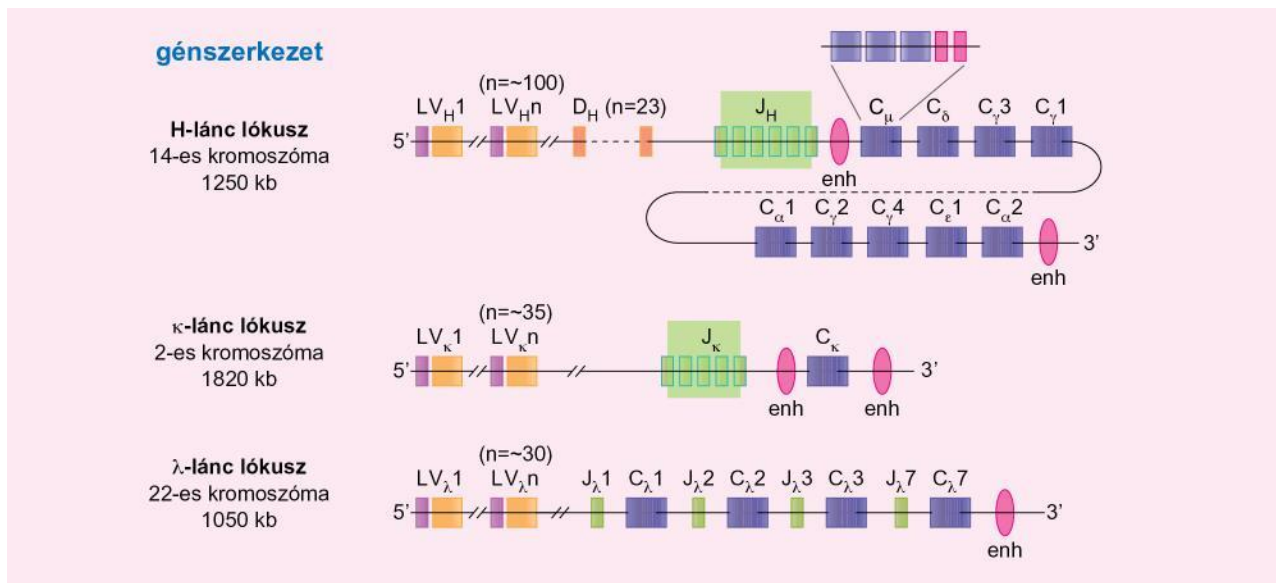


Human peripheral blood B-cell compartments: A crossroad in B-cell traffic

Cytometry Part B Clinical, Volume: 78B, Issue: S1, Pages: S47-S60, First published: 14 December 2010, DOI: (10.1002/cyto.b.20547)

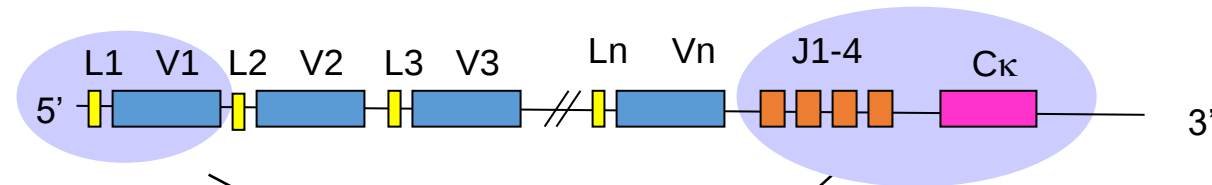
Ig gének szerkezete, kifejeződése, a B-sejt repertoár

Az immunglobulin gének szerveződése és a kifejeződő fehérje szerkezete

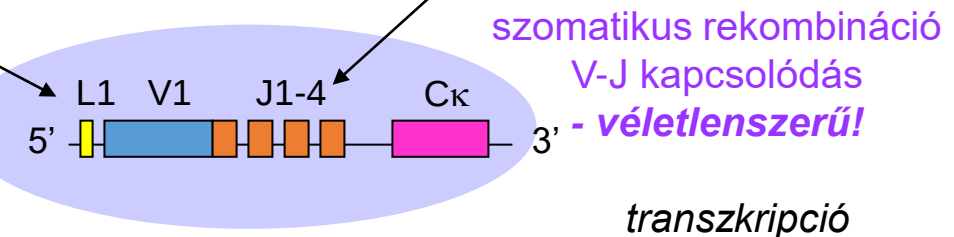


A k könnyűláncot kódoló gének szerveződése, átrendeződése a *B* limfocitákban

Csírvonal DNS



Átrendeződött DNS



Primer RNS átírat



átalakítás

mRNS



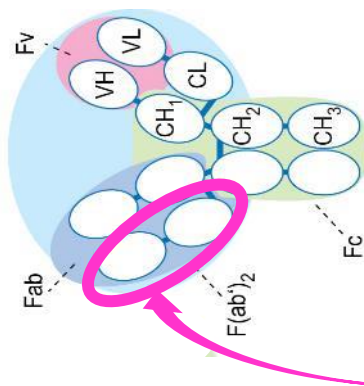
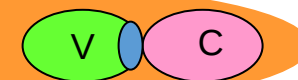
transzláció

naszcens polipeptid

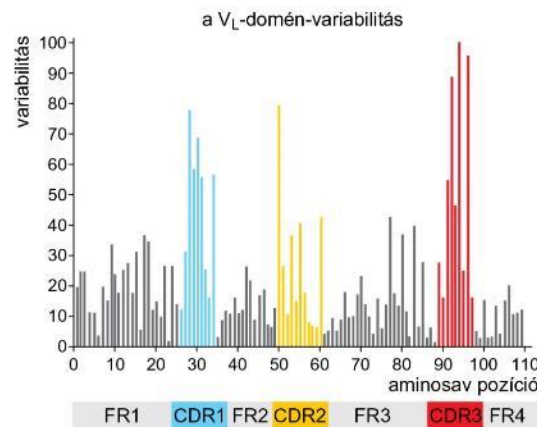
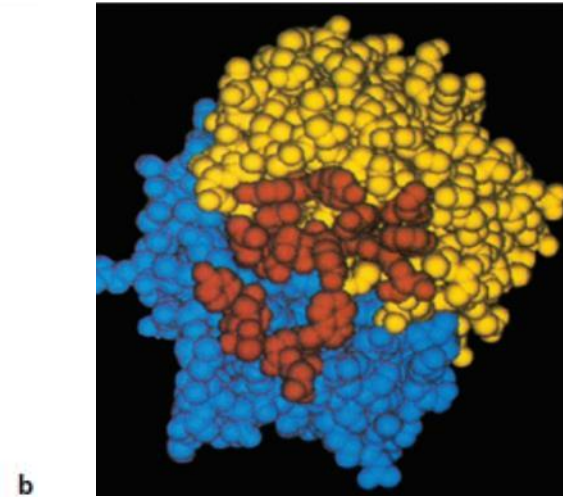
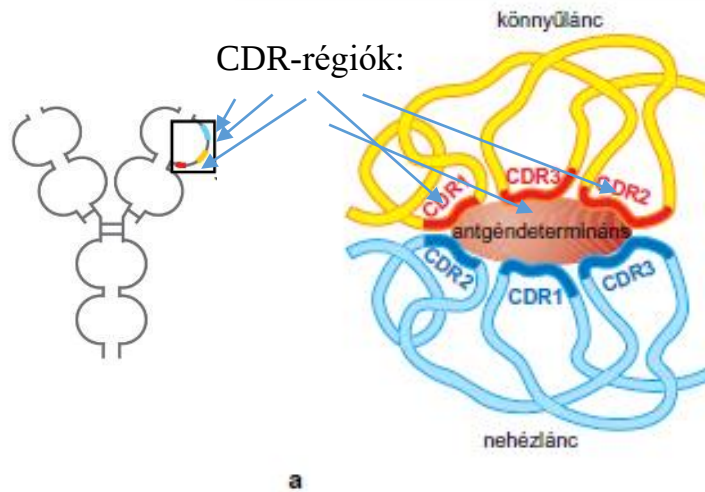


módosítás

könnyűlánc

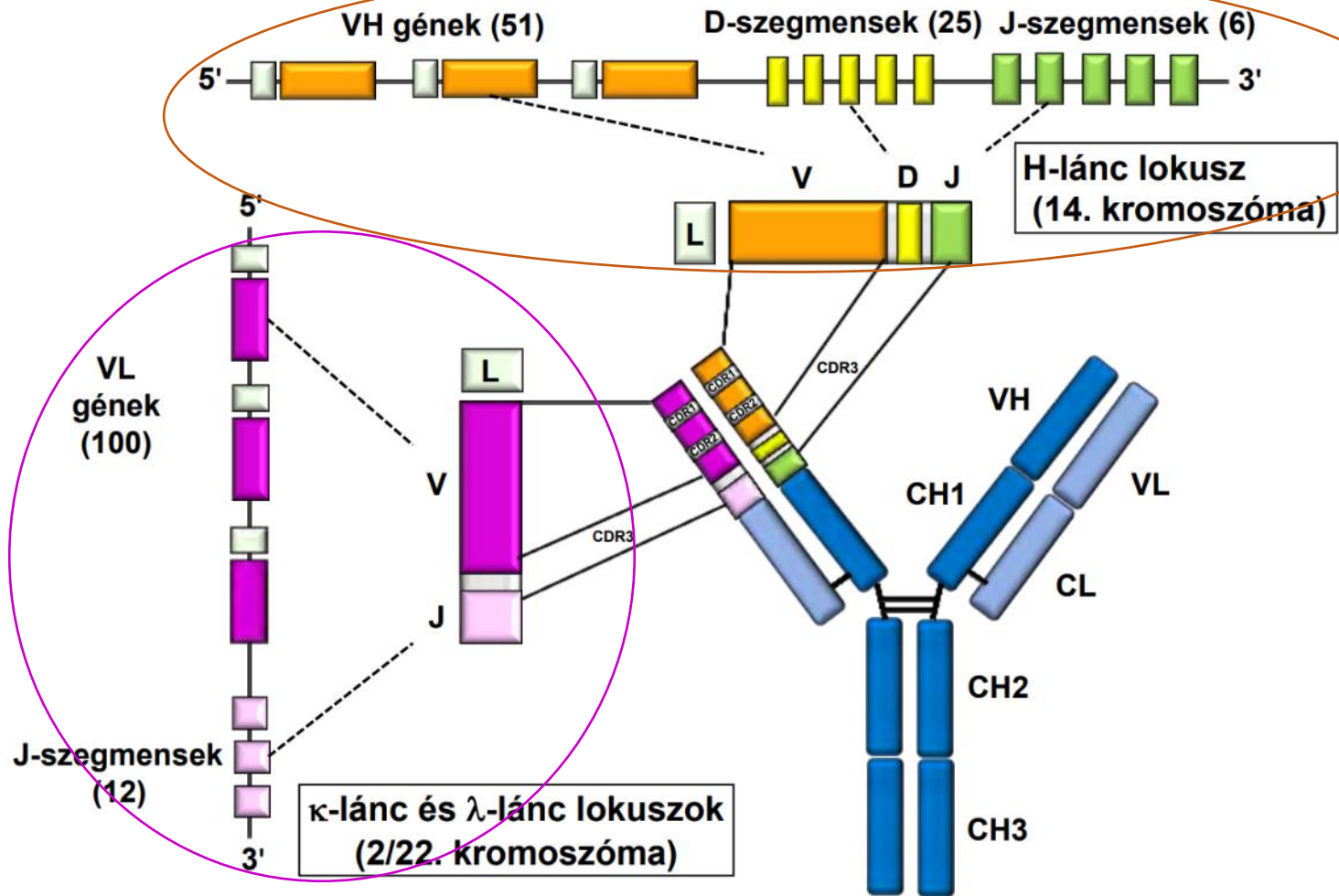


Könnyűláncok variábilis régiójának szerkezete



Az Ig antigén-determinánshoz kapcsolódó
molekulaszakaszai;
*a CDR1, CDR2, CDR3 régióban a
legnagyobb a változatosság
az egyes Ig-molekulák esetében*

Az immunglobulinok nehéz- és könnyűláncait kódoló gének átrendeződése



B sejt repertoár(ok)

Potenciális B sejt repertoár ($\sim 10^{15}-10^{18}$)

Elvileg ennyi, különböző specificitású B sejt klón jöhetne létre a csontvelőben.

Véletlenszerű génátrendeződések (szabad V-D-J rekombináció)

Szabad láncrekombináció (H + L láncok)

A harmadik hipervariábilis régióban:
„N” és „P” nukleotidok
Deléciók
D-szegmensek fúziója
D-szegmensek inverziója
Génkonverzió

Szomatikus mutációk...

Preferenciális génátrendeződések
(nem teljesen véletlenszerű V-D-J rekombináció)

Pozitív és negatív szelekció (klónkiesés)

Receptor szerkesztés (editing)....

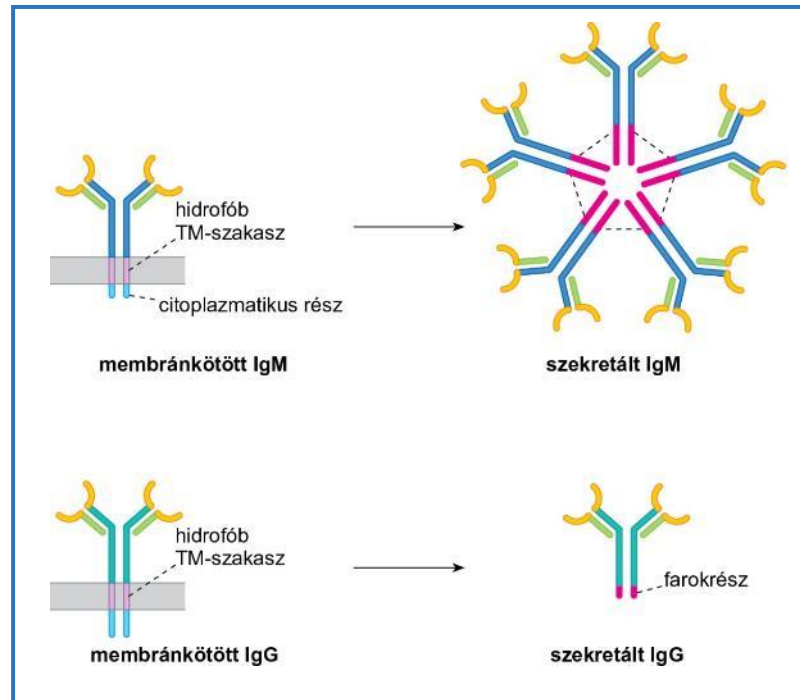
Megjelenő (*emergent*) B sejt repertoár ($\sim 10^{12}-10^{13}$)

A csontvelőben életünk során ténylegesen keletkező B sejt klónok összessége.

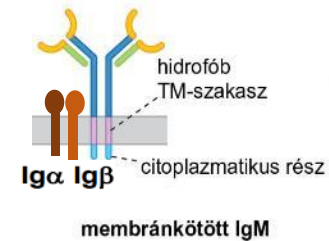
Aktuális, vagy rendelkezésre álló (*available*) B sejt repertoár ($\sim 10^8-10^9$)

Adott pillanatban a nyirokszervekben és a keringésben található, érett, naiv (CD27⁻/slgD⁺) B sejtek összessége

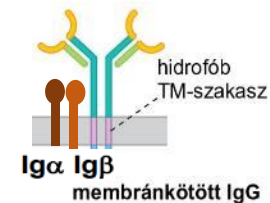
Az immunglobulinok membránkött és szekretált formája; a B-sejtek receptorainak (BCR) antigénfelismerő egysége immunglobulin molekula



BCR az IgM⁺ B-sejteken



BCR az IgG⁺ B-sejteken

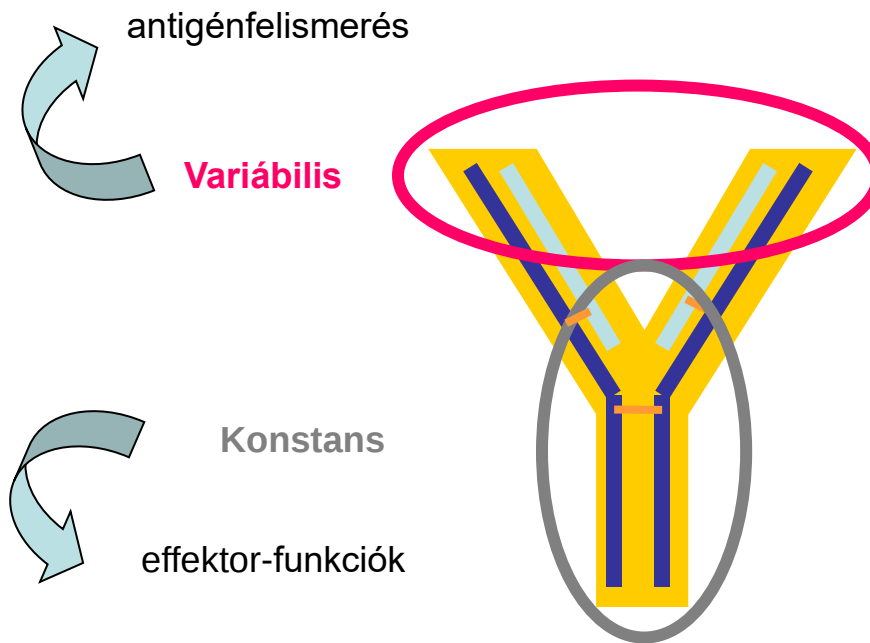


— μ -lánc C-régió
 — γ -lánc C-régió
 — L-lánc C-régió

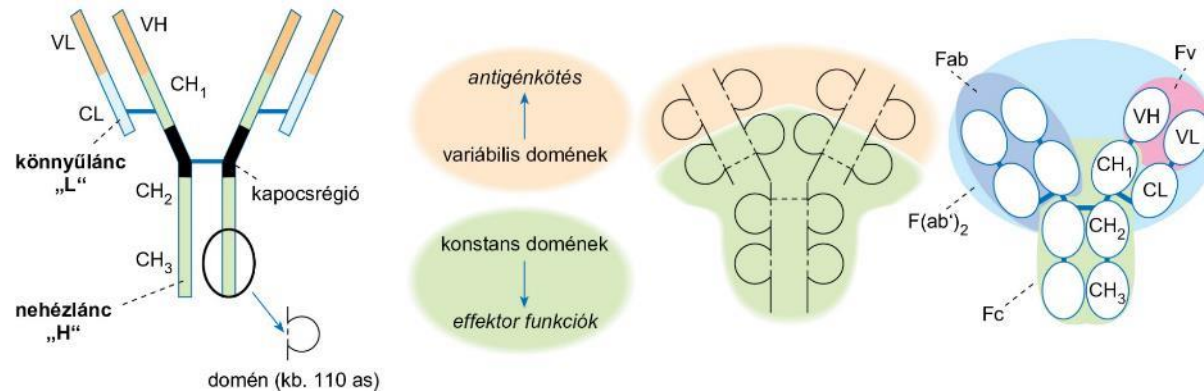
— H- és L-lánc V-régió
 — transzmembránszakasz
 — farokrész

Immunglobulinok

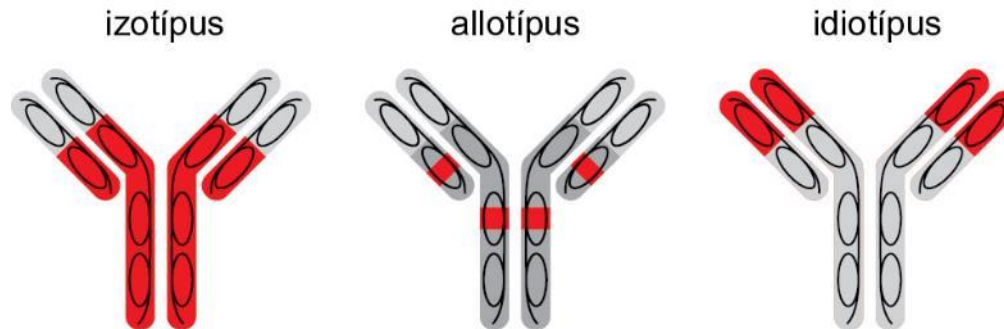
Az ellenanyag molekula szerkezete



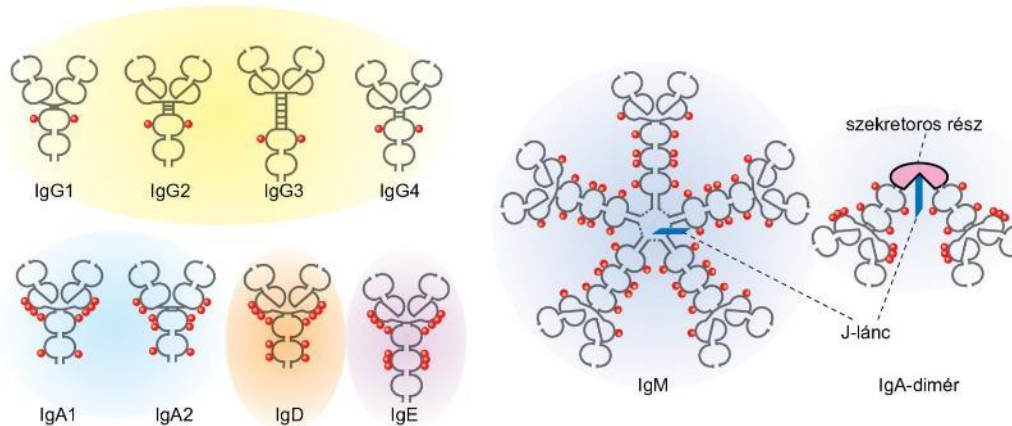
Az Ig molekula általános szerkezeti felépítése háromféle módon ábrázolva



Az immunoglobulinok izo-, allo- és idiotípus-változatai



Humán Ig-izotípusok és jellemzői



10.1. táblázat: Emberi Ig-osztályok, alosztályok (izotípusok) és néhány jellemzőjük

Ig- osztály (izotípus)	Alosztály	H-lánc	Méret (kDa)	Szérumkonc. (mg/ml)	Szérum felezési idő (nap)	Szekvetált forma	Funkció
IgM	Nincs	μ	970	1,5	5	Pentamer	Naív B-sejt antigénkötő receptor, komplement aktiválás
IgD	Nincs	δ	184	Nyomokban	3	Monomer	Naív B-sejt antigénkötő receptor
IgG	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	γ 1, γ 2, γ 3, γ 4	146 (IgG3: 165)	13,5 (IgG1: 9, IgG2: 3, IgG3: 1, IgG4: 0,5)	23 (IgG3: 7)	Monomer	„Switched” B-sejt antigénkötő receptor, opsonizáció, ADCC*, komplement aktiválás, maternális immunitás, B-sejtek visszacsatolásos gátlása
IgA	IgA1, IgA2	α 1, α 2	160	3,5 (IgA1: 3 IgA2: 0,5)	6	Monomer, dimer és trimer	„Switched” B-sejt antigénkötő receptor, nyálkahártya immunitás
IgE	Nincs	ϵ	188	0.05	2	Monomer	„Switched” B-sejt antigénkötő receptor, azonnali hiperszenzitivitás

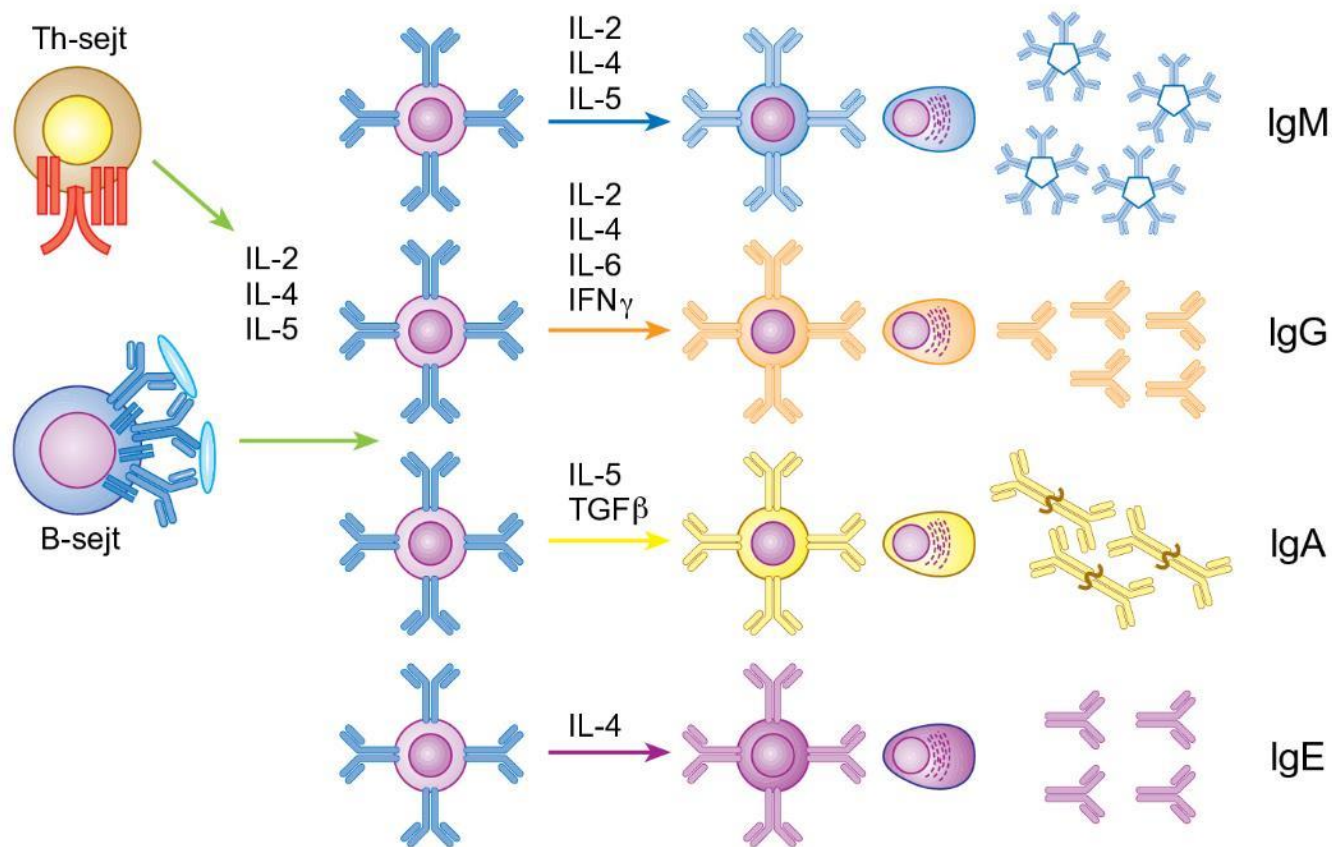
*ADCC – ellenanyagfüggő sejt által kiváltott citotoxicitás

14.3. táblázat: Az emberi immunglobulin osztályok és alosztályok funkciói

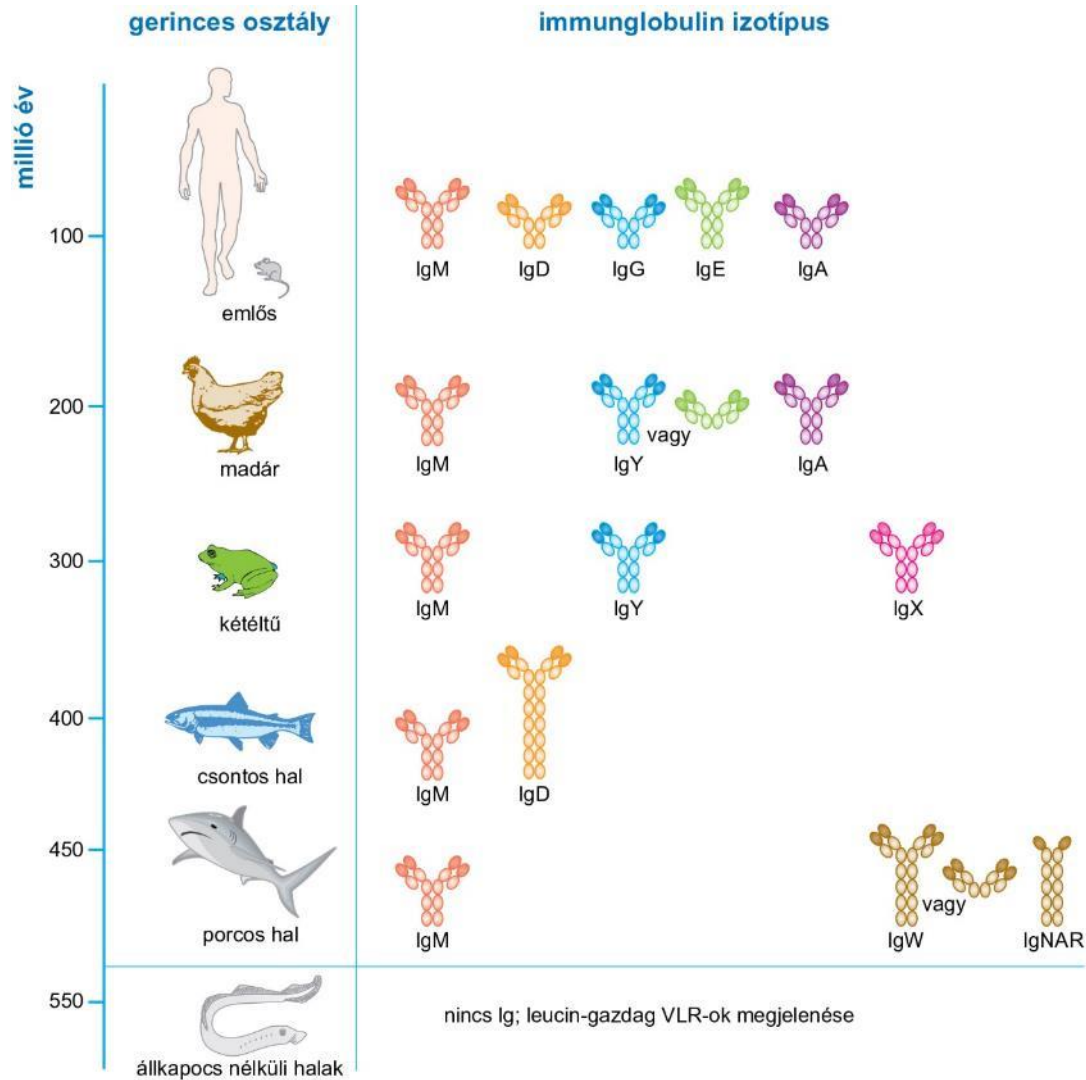
Effektor funkció	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralizáció	+	–	++	++	++	++	++	–
Opszonizáció	–	–	+++	–	++	+	+	–
NK-sejtes citotoxicitás	–	–	++	–	++	–	–	–
Hízósejtek aktiválása	–	–	–	–	–	–	–	++++
Transzport epitéliumon	+	–	–	–	–	–	+++	–
Transzport placentán át	–	–	+	+	+	+	–	–
Diffúzió a vérerekből	–	–	++	++	++	++	+	++

Immunológia (szerk.: Erdei A., Prechl J., Sármay G.)
Medicina, 2012. 10.2. ábra és 10.1. és 14.3. táblázat

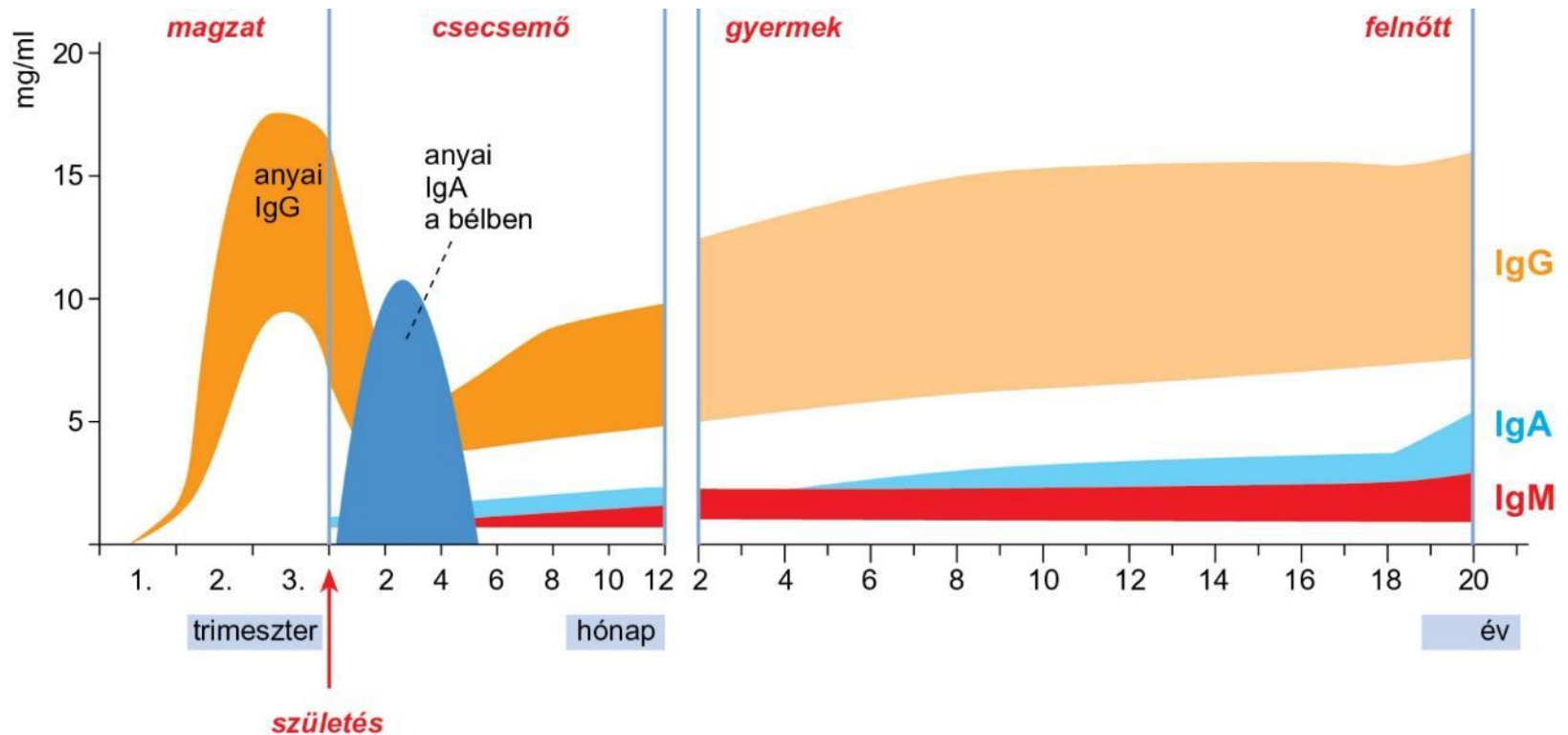
Citokinek részvétele a nehézlánc izotípusváltásának létrejöttében



Az immunglobulin osztályok kialakulása a gerincesek evolúciója során



Az Ig-osztályok megjelenése az egyedfejlődés során



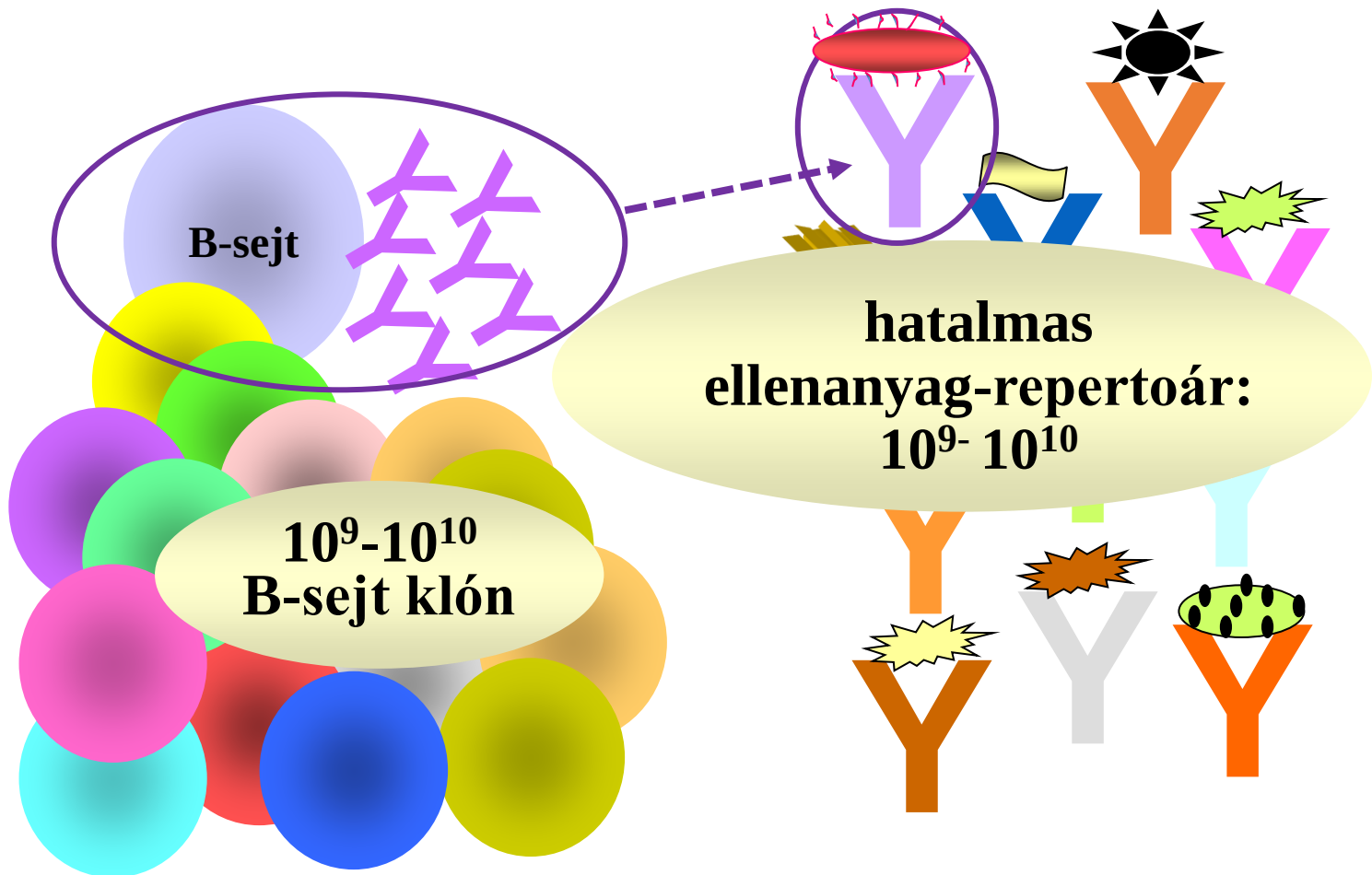
A humorális immunválasz kialakulása

The background of the slide is filled with numerous small, 3D-rendered spheres in various colors including orange, purple, green, blue, and pink. These spheres are scattered across the entire frame, creating a textured, cellular appearance.

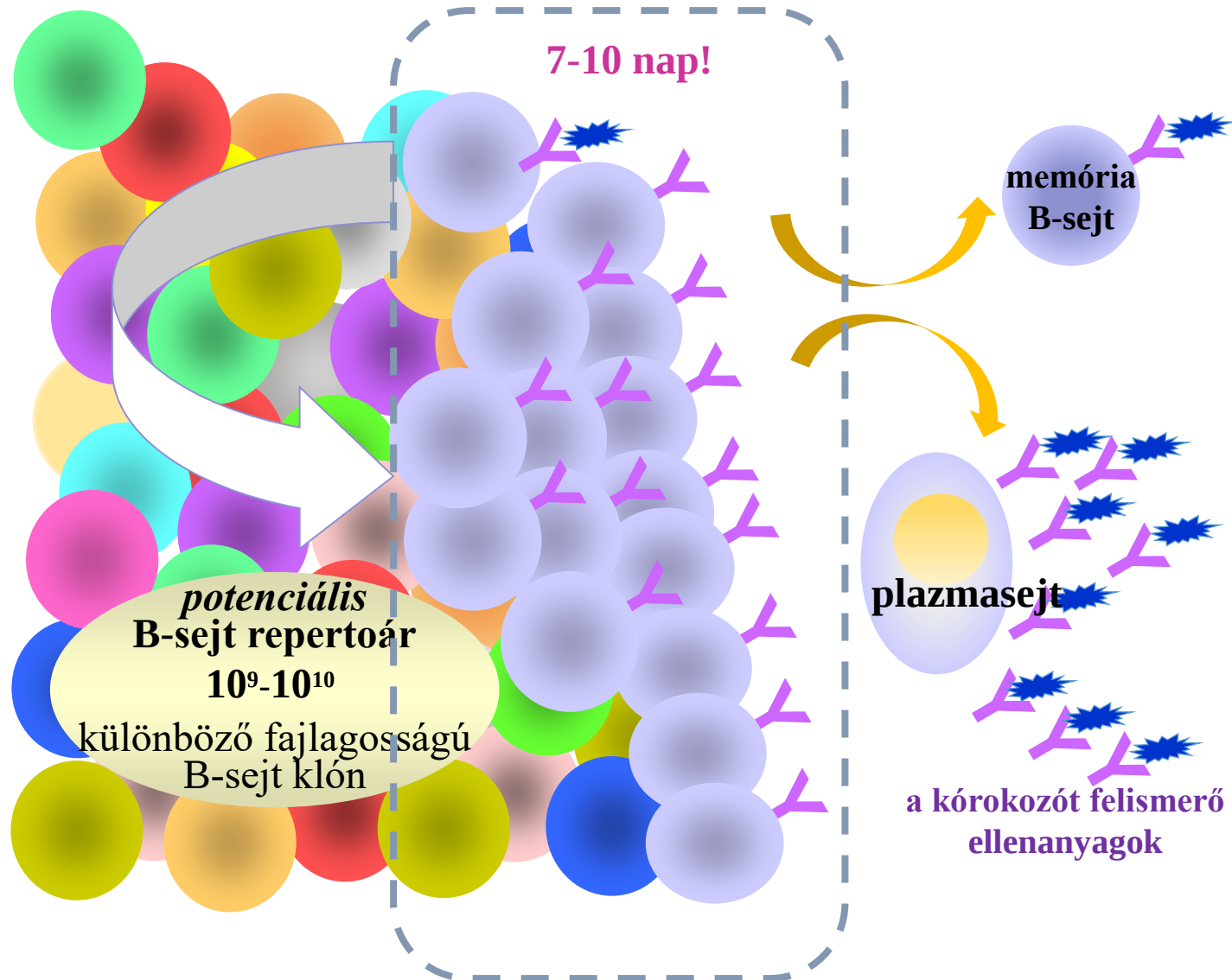
A limfocita-repertoár kialakulása és fenntartása
folyamatos és dinamikus;
a csontvelőben (B-sejtek) és a tímuszban (T-sejtek) zajlik,
az antigénkötő receptorok láncait kódoló gén-szegmentumok
szomatikus rekombinációjával

1.000.000.000

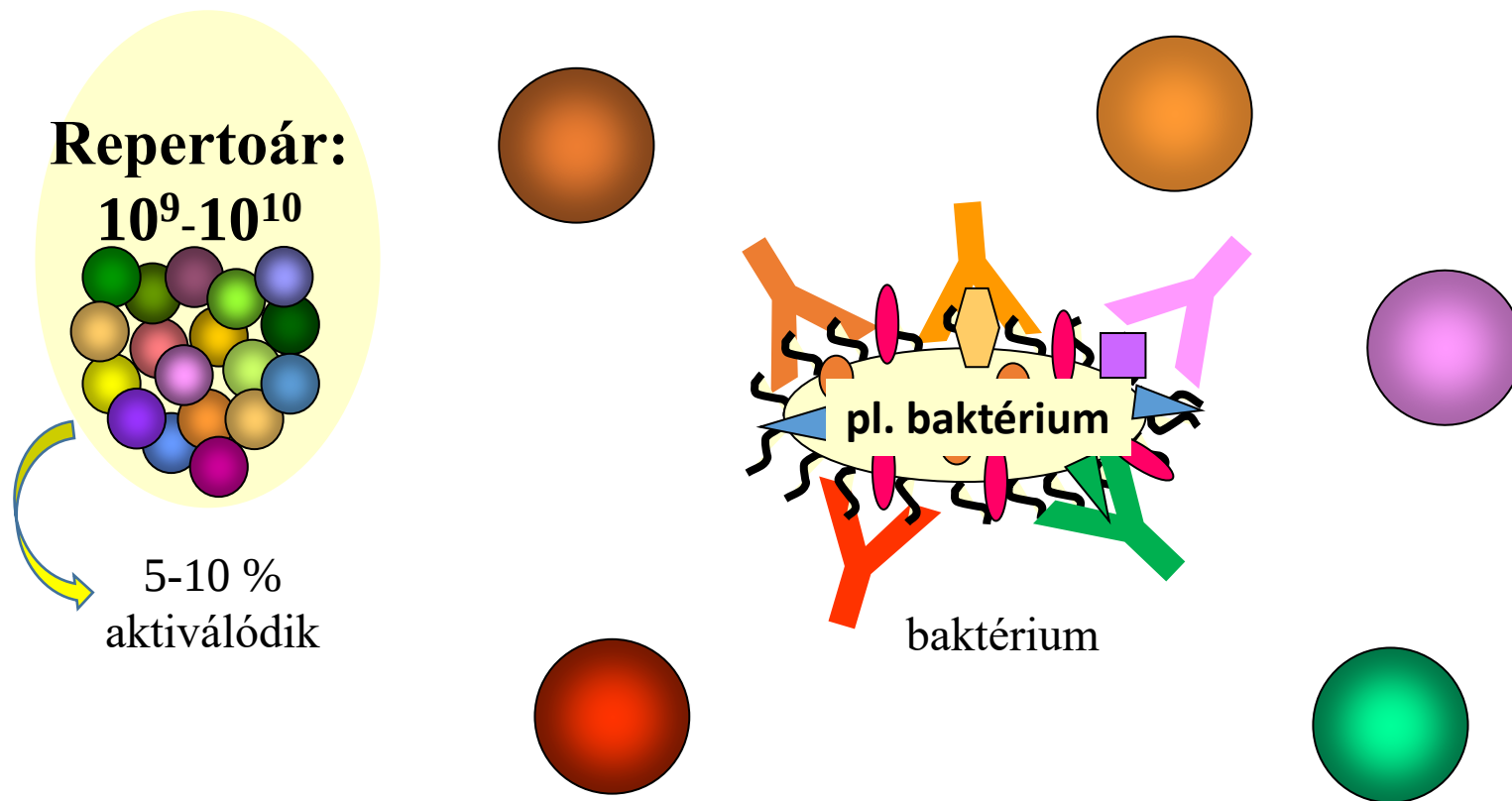
**A nagyfokú fajlagos felismerés alapja a humorális immunválasz során:
*a nagyméretű elérhető repertoár és a B-sejt klónok, ill. a klonálisan
felszaporodó sejtek által termelt Ig-k sokfélesége (specifitása) biztosít***



Az antigén-specifikus B-sejt klón szelekciója, expansziója és effektor-sejtté differenciálódása – 7-10 nap!



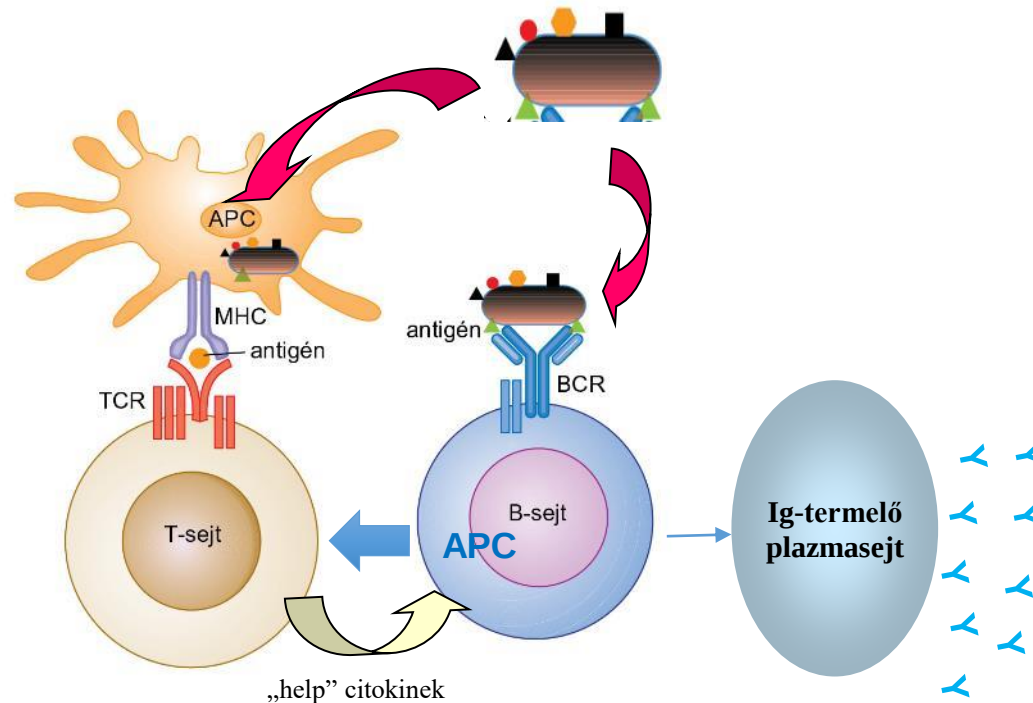
**Egy adott antigén (kórokozó) hatására
több klón aktiválódik a perifériás nyirokszervekben,
mert egy antigénen több különböző antigéndetermináns van,
többféle fajlagosságú ellenanyag keletkezik**



a fizioiógiás váiasz poliklonális

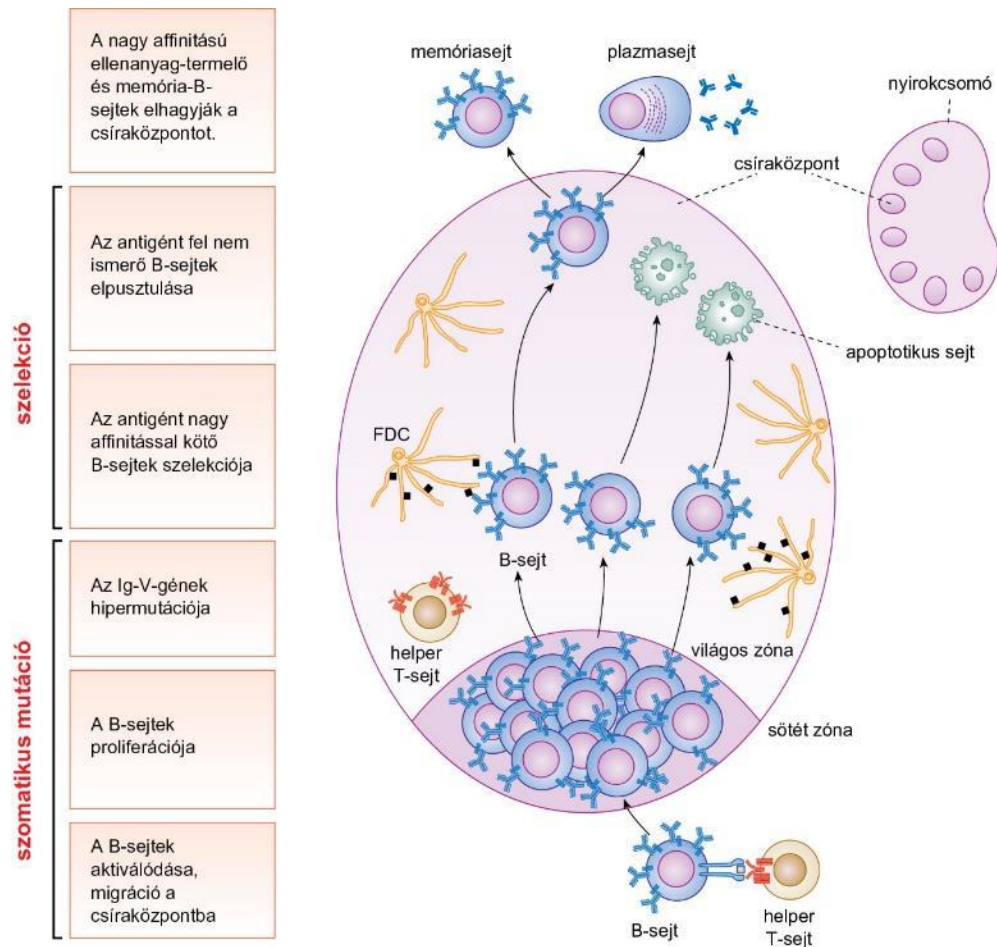
Immunsejtek együttműködése a humorális immunválasz során

Dendritikus-sejtek és T- és B-limfociták együttműködése a humorális immunválasz kialakulása során

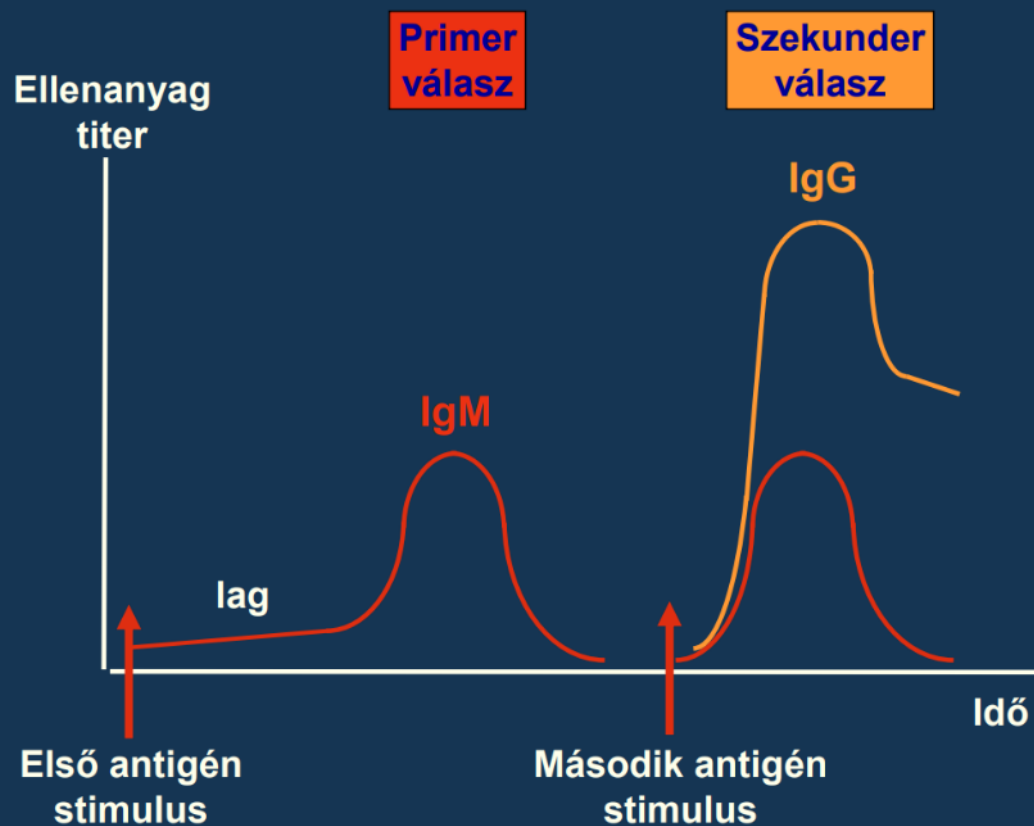


Csak akkor alakul ki hatékony B-sejt válasz, ha a T- és a B-sejt közötti kapcsolatot **ugyanaz az antigén** váltja ki („cognate cooperation”)

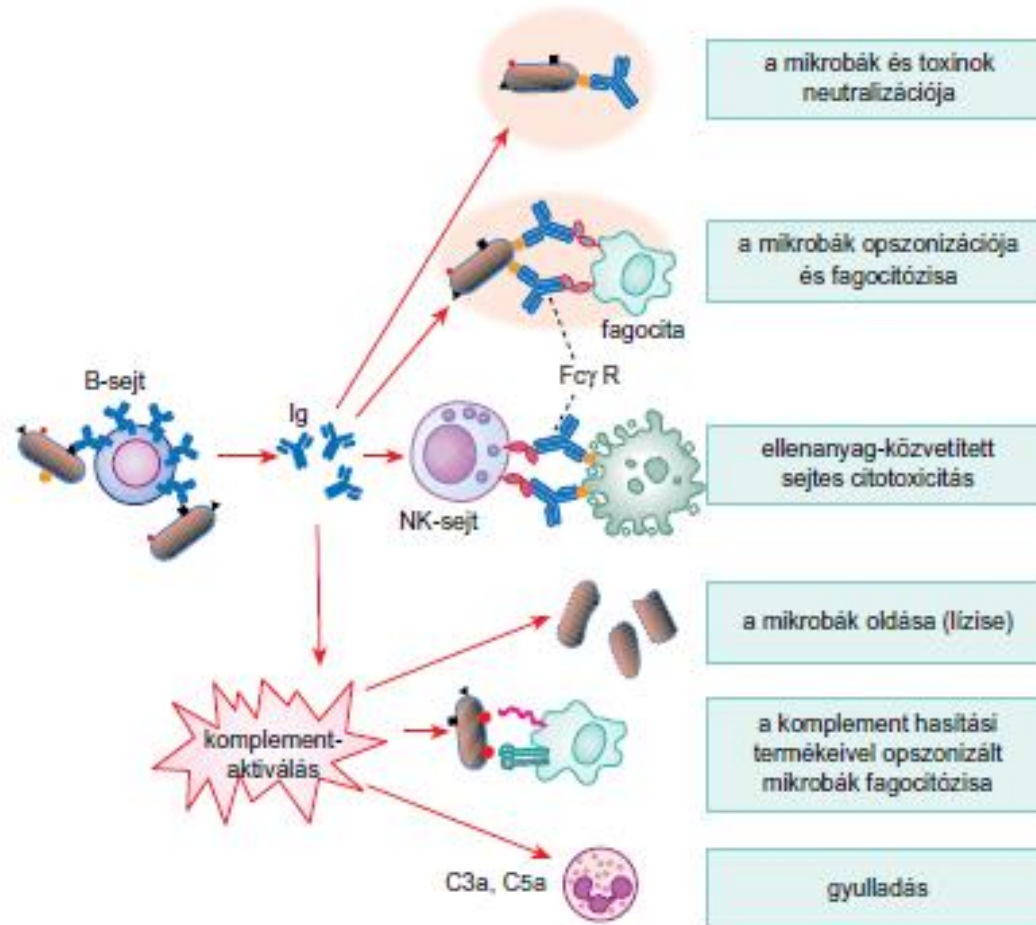
A csíráközpontban zajló folyamatok



A primer és a szekunder humorális immunválasz



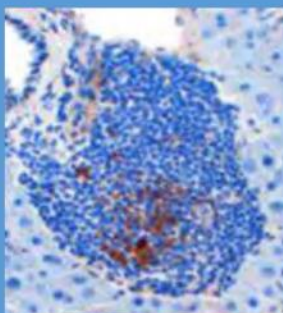
Az ellenanyagok által közvetített effektor funkciók



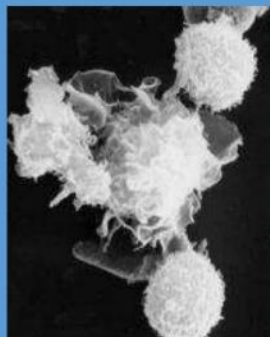
*Immunológia (szerk.: Erdei A., Prechl J., Sármay G.) Medicina, 2012.
14.17. ábra*

A B-sejtek szerepe az autoimmun betegségek patogenezisében

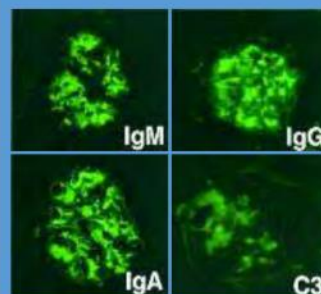
**Lymphoid neo-
organogenesis**



**Antigén-
bemutató**



**Immun-
komplexek**



**Autoantitest
termelés**



**Rheumatoid
arthritis**
(synoviumban)
Sjögren-syndroma
(nyálmirigyben)

Sclerosis multiplex

**Systemás lupus
erythematosus**

**Rheumatoid
arthritis**

**Systemás lupus
erythematosus**

**Rheumatoid
arthritis**

Graves betegség

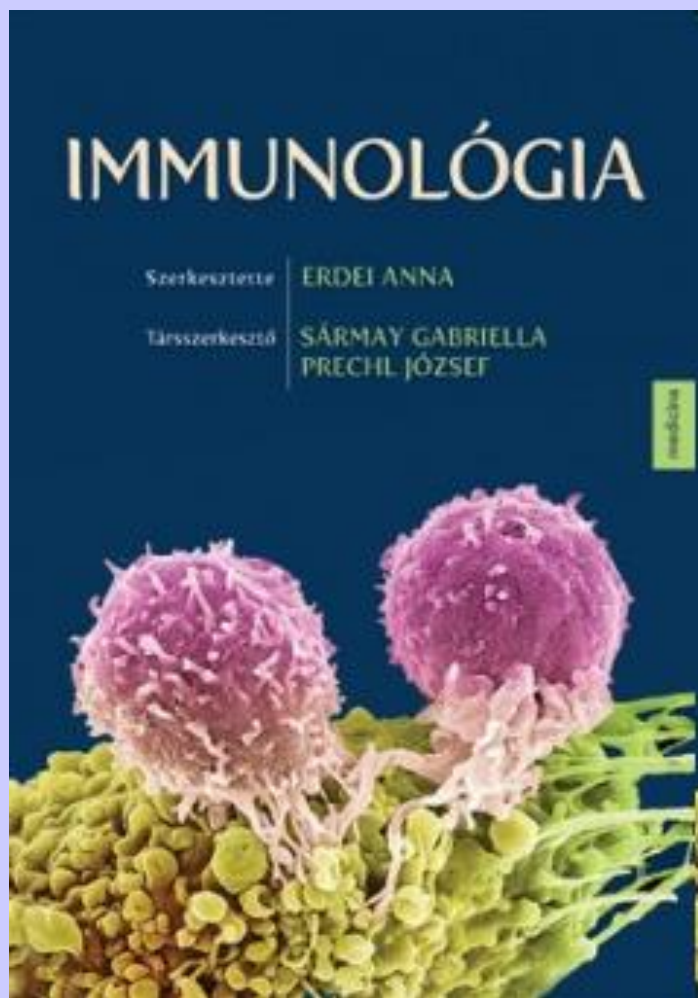
Myasthenia gravis

**Autoimmun
haemolyticus
anaemia**

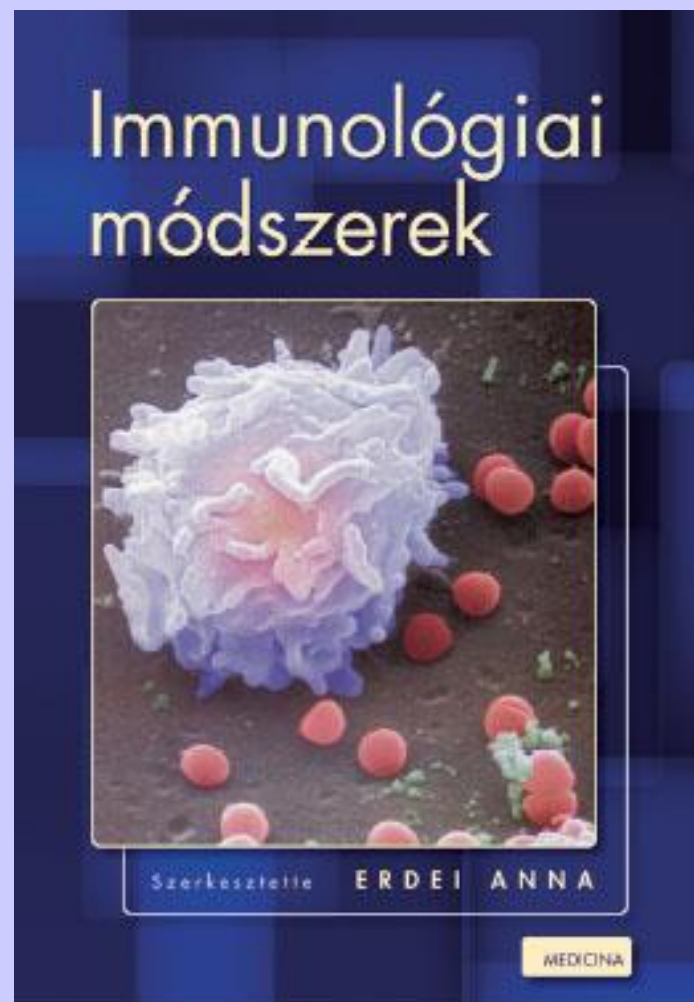
A close-up, slightly blurred photograph of a dense field of flowering plants. The plants have small, numerous blossoms. The upper portion of the image is dominated by a deep purple or magenta color, while the lower portion features a mix of white and pale yellow blossoms. The overall effect is a vibrant, textured background of natural colors.

Köszönöm a figyelmet

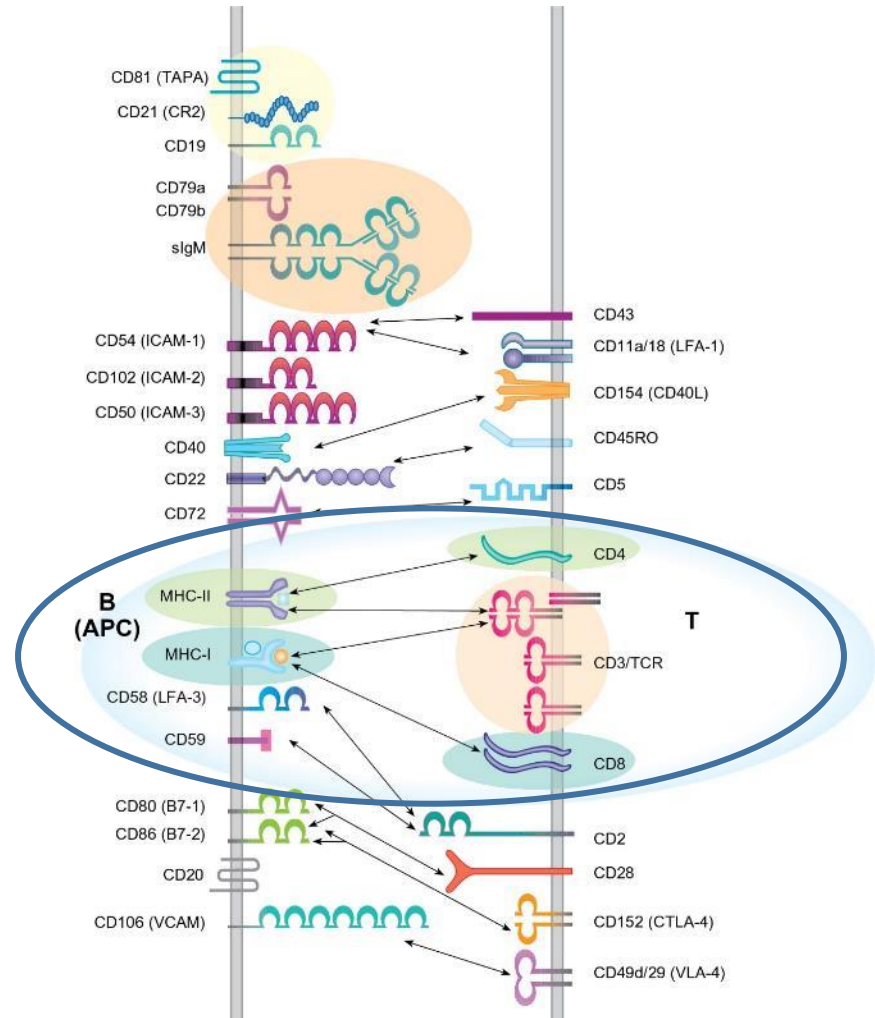
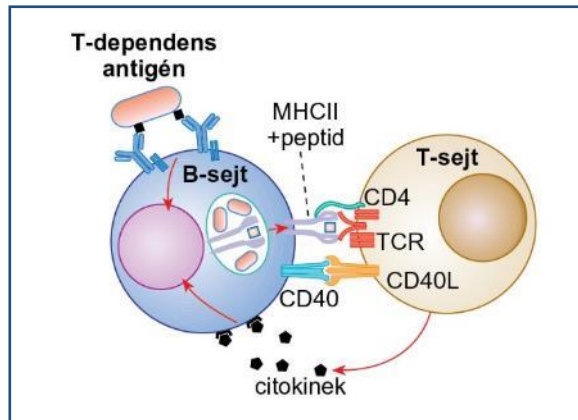
Tankönyvek – Medicina Kiadó



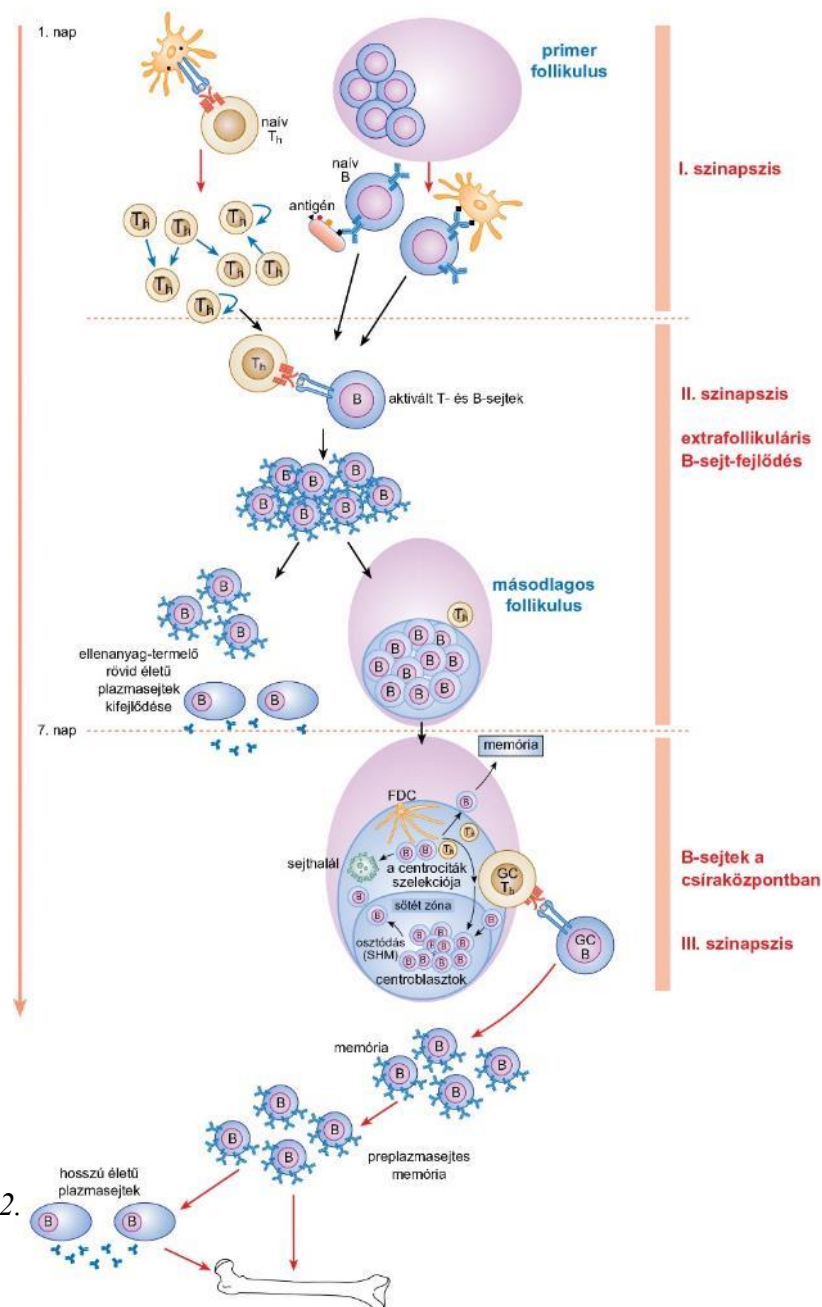
http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/adatok.html



A T- és a B-limfociták között kialakuló molekula-kapcsolatok „immunológiai szinapszis”



A TD antigénekre adott immunválasz korai és késői fázisai



Immunológia (szerk.: Erdei A., Prechl J., Sármay G.) Medicina, 2012.
10.7. ábra