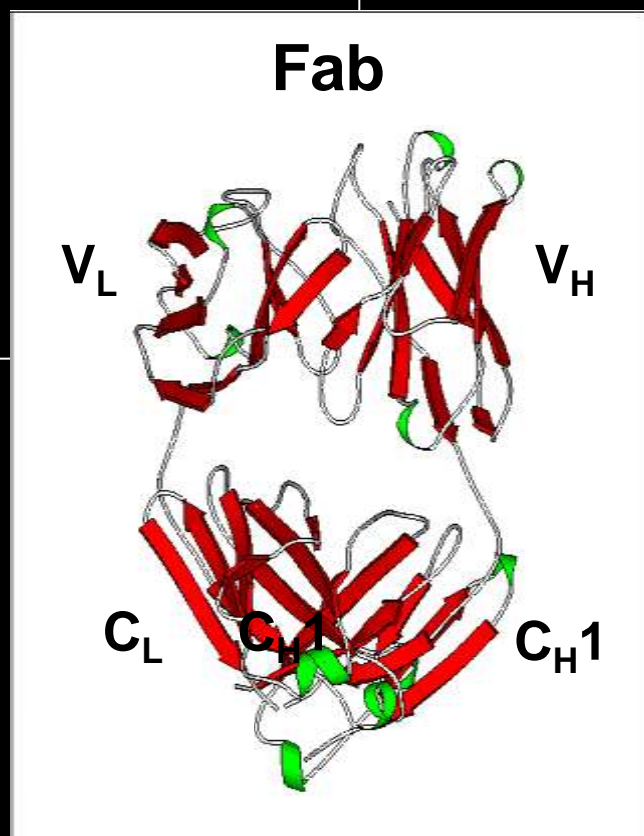
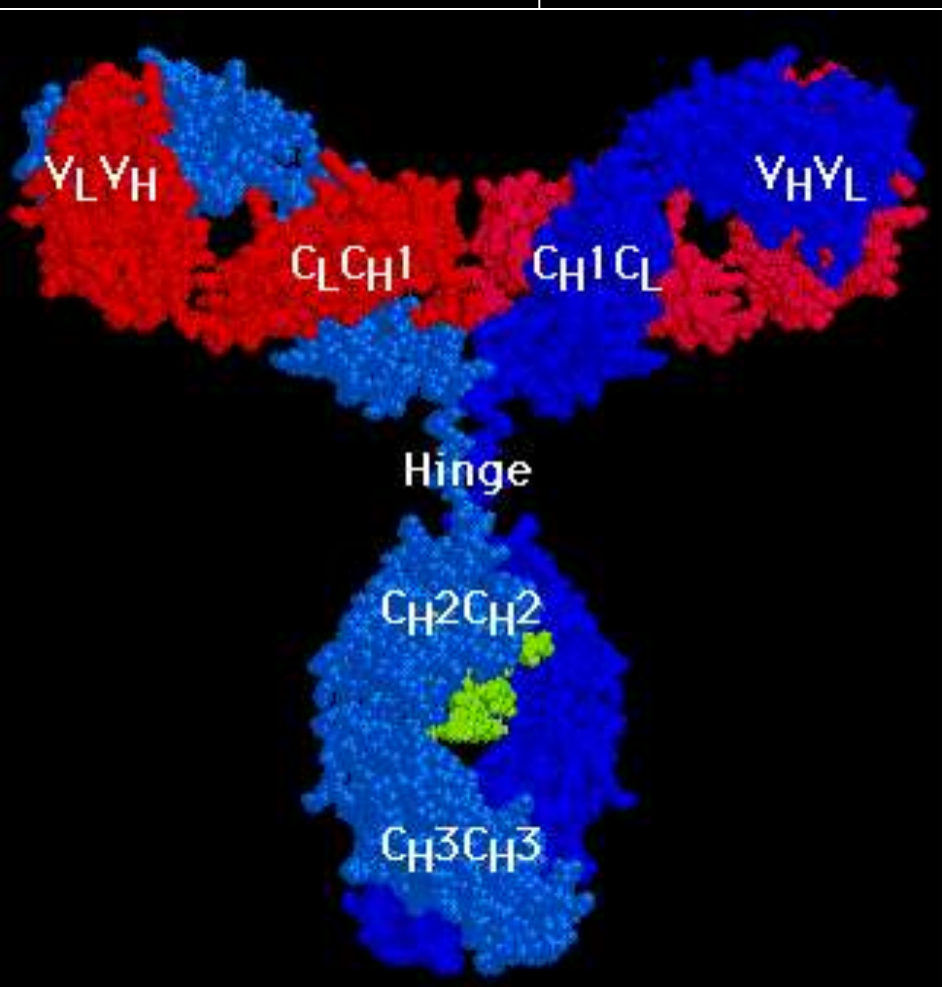
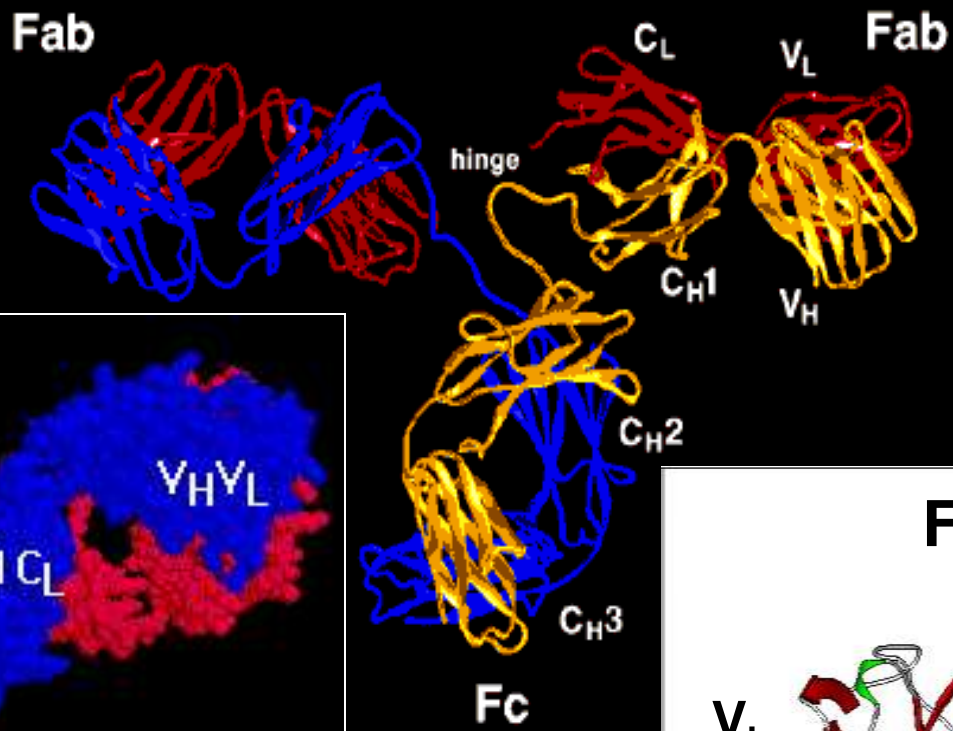


A B sejtek érése, aktivációja, az immunglobulin osztályok kialakulása

Uher Ferenc, PhD, DSc

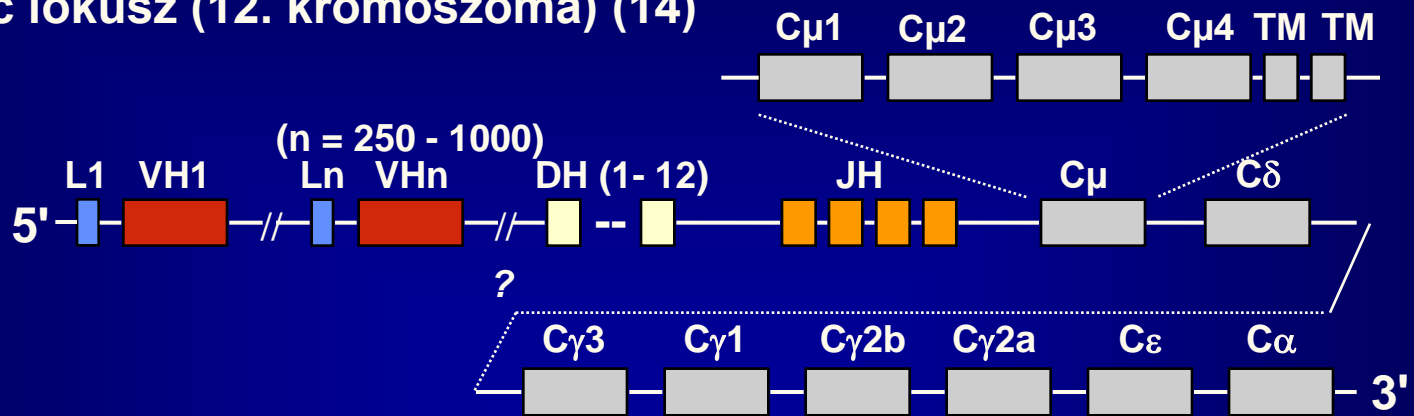
**Dél-pesti Centrumkórház - Országos Hematológiai és
Infektológiai Intézet, Budapest**

Az immunglobulinok szerkezete

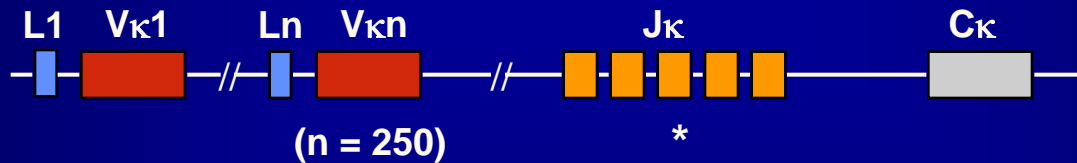


Az egér immunoglobulin géncsaládok szerveződése

H-lánc lokusz (12. kromoszóma) (14)



κ-lánc lokusz (6. kromoszóma) (2)

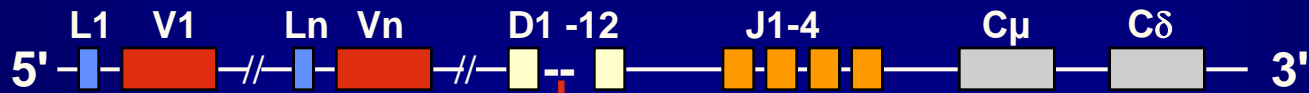


λ-lánc lokusz (16. kromoszóma) (22)



A nehézlánc génátrendeződés, transzkripció és transzláció

Csírvonal DNS



D - J rekombináció



V - D - J rekombináció

Átrendeződött DNS



Transzkripció

Primér mRNS



RNS feldolgozás

Érett mRNS



Transzláció

Polipeptidlánc



Feldolgozás, glikoziláció

Érett μ-lánc fehérje



Az ellenanyag-repertoár kialakulása

Az ellenanyag diverzitást fokozó mechanizmusok

Véletlenszerű génátrendeződés
(szabad V-D-J rekombináció)

Szabad láncrekombináció (H-D)

A harmadik hipervariábilis régió

„N” nukleotidok

Deléciók

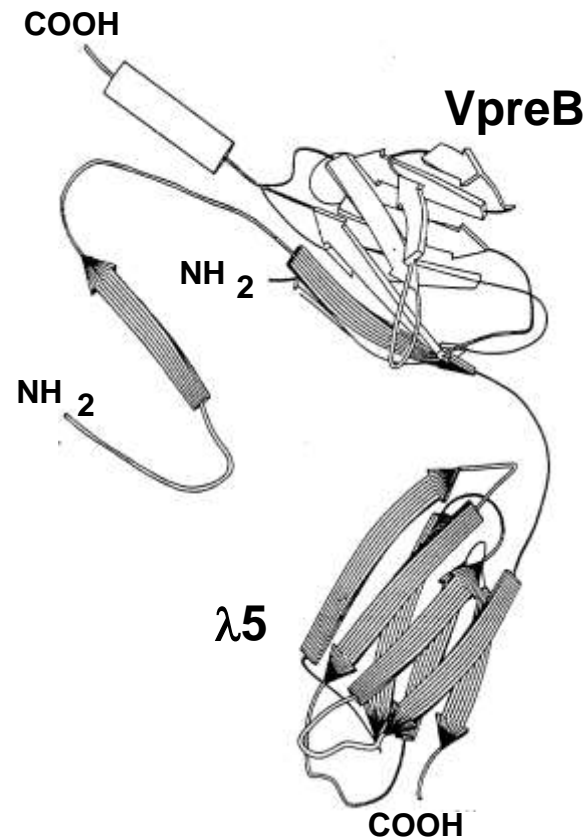
D-segmensek fúziója

D-gén inverzió

Génkonverzió

Szomatikus mutációk

A pseudo-könnyűlánc feltételezett szerkezete



Ellenanyag diverzitást fokozó mechanizmusok

Korlátozott méretű
V-gén készlet

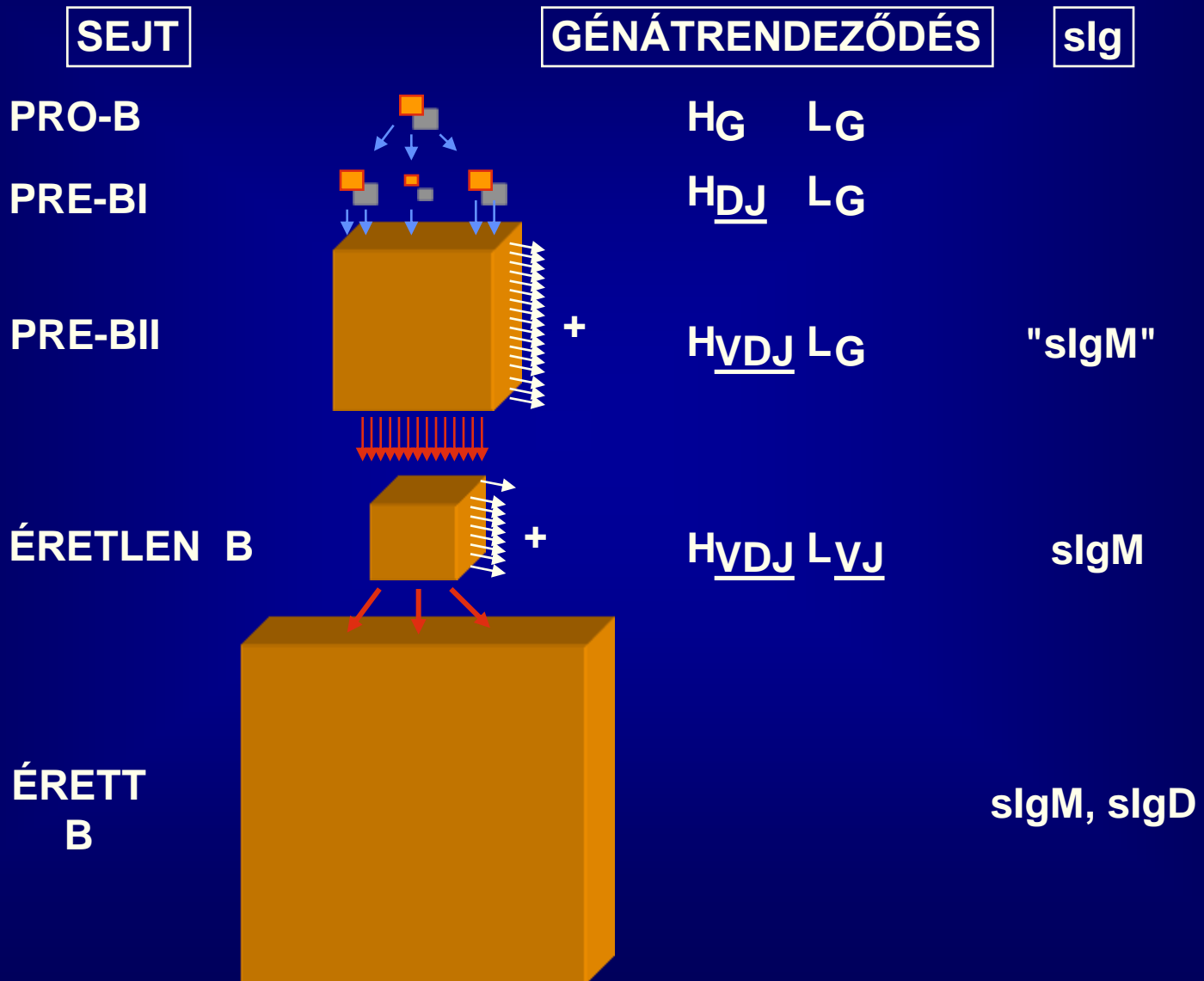
Preferenciális génát-
rendeződések

Nem véletlenszerű
V-gén asszociációk

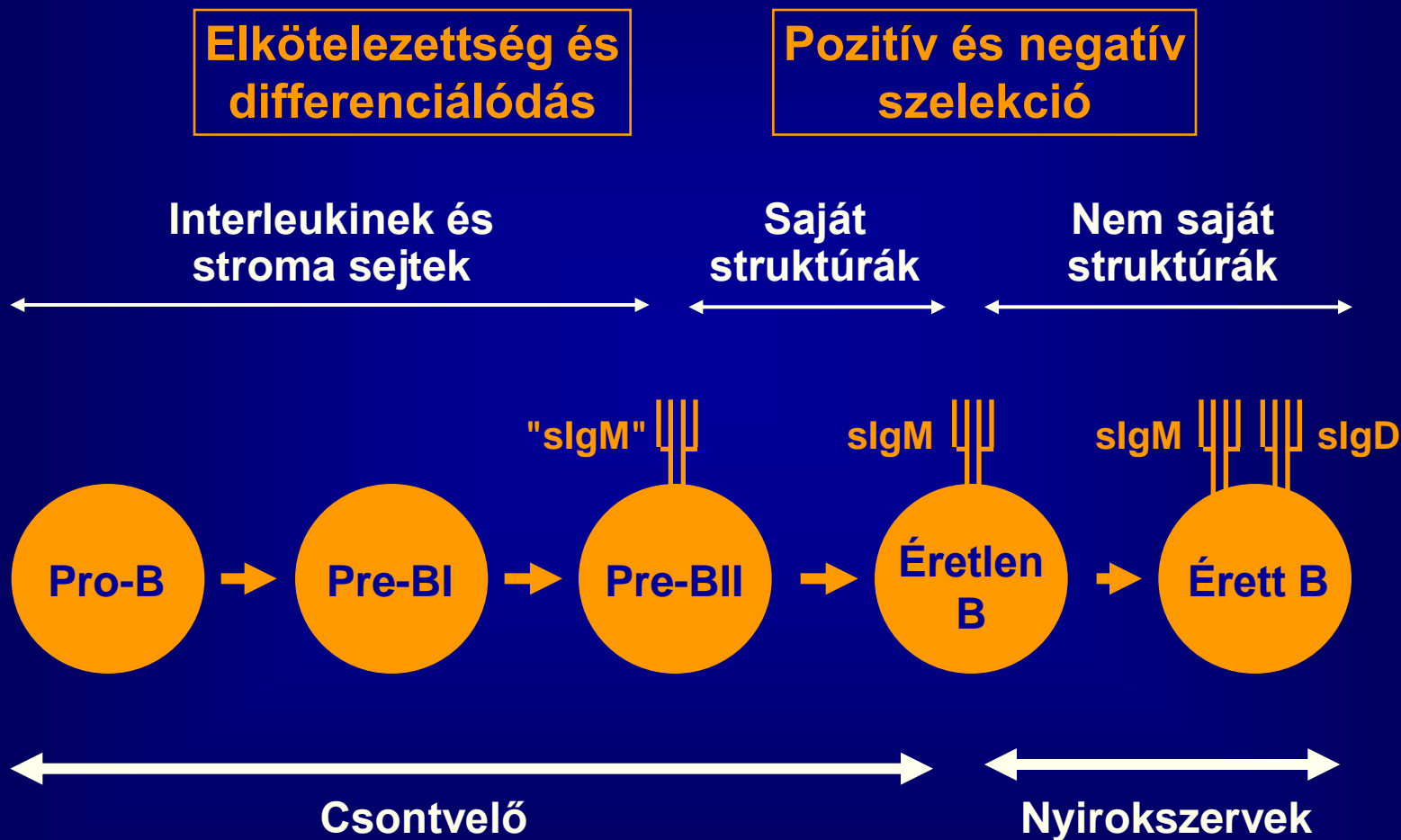
Klónkiesés (deléció)

Receptor szerkesztés
(editing)

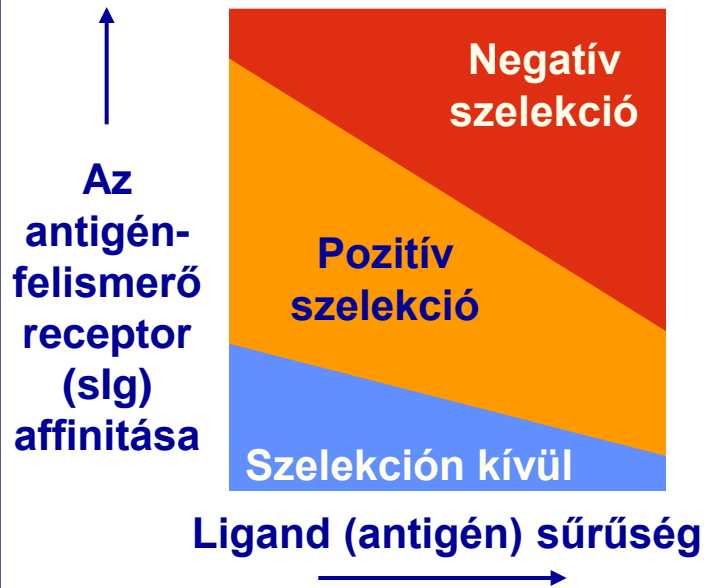
A B sejtek fejlődése



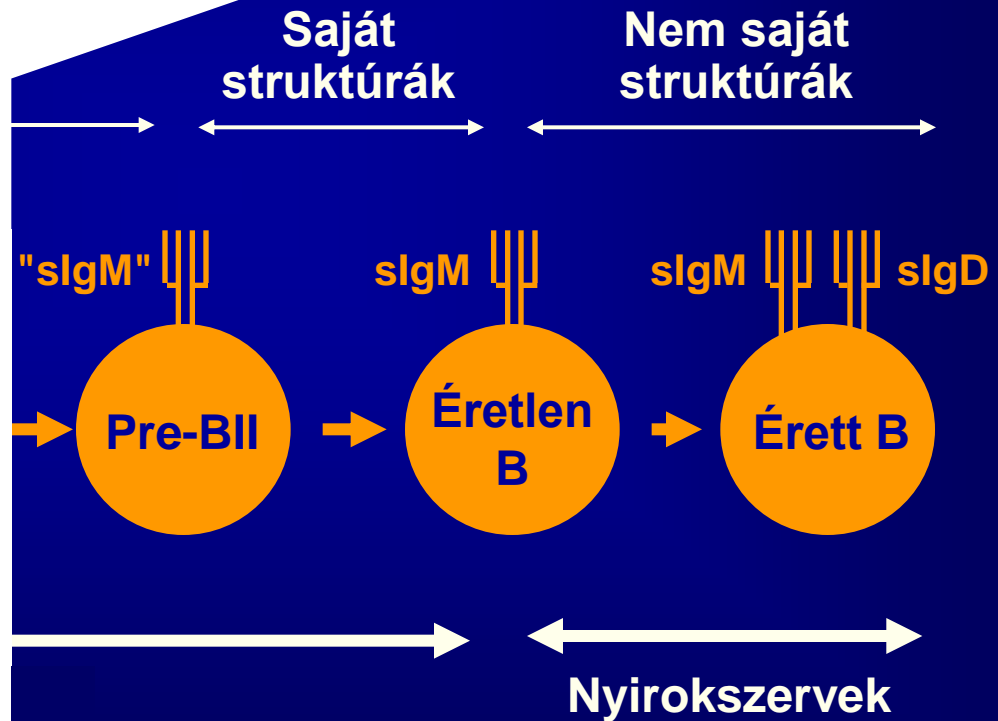
Pozitív és negatív szelekció a fejlődő B sejt repertoárban



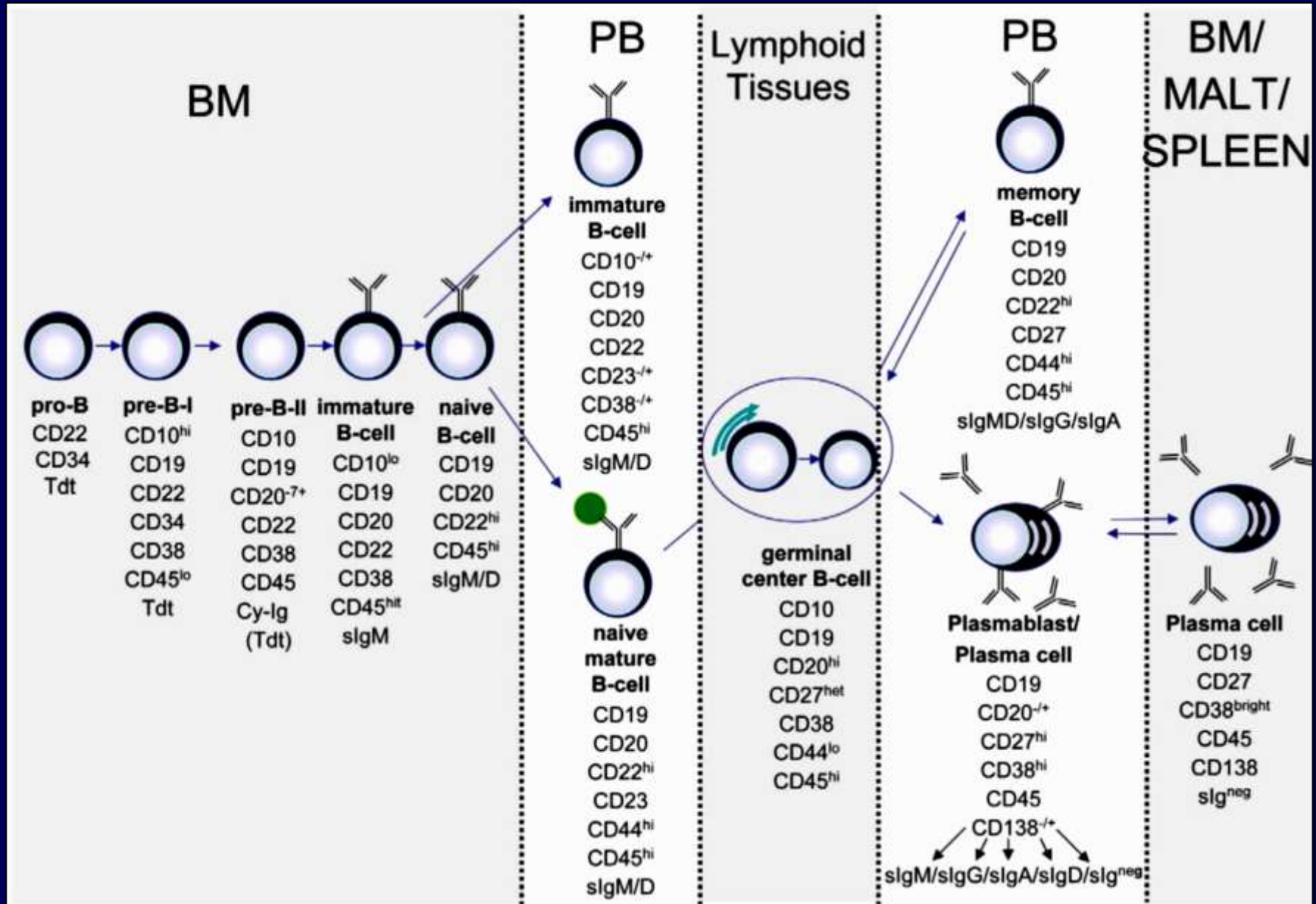
A fejlődő B sejt repertoárban érvényesülő pozitív és negatív szelekció a ligand (antigén)sűrűség, illetve az antigénfelismerő receptor(ok) affinitásának függvényében




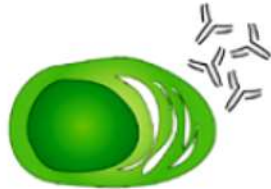
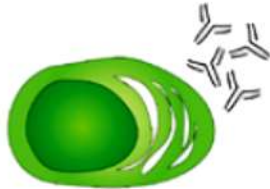

Pozitív és negatív szelekció



Human B-cell differentiation subsets in the bone marrow (BM), peripheral blood (PB), secondary lymphoid tissues and mucosa-associated lymphoid tissues (MALT) classified according to their phenotypic characteristics and IgH isotype

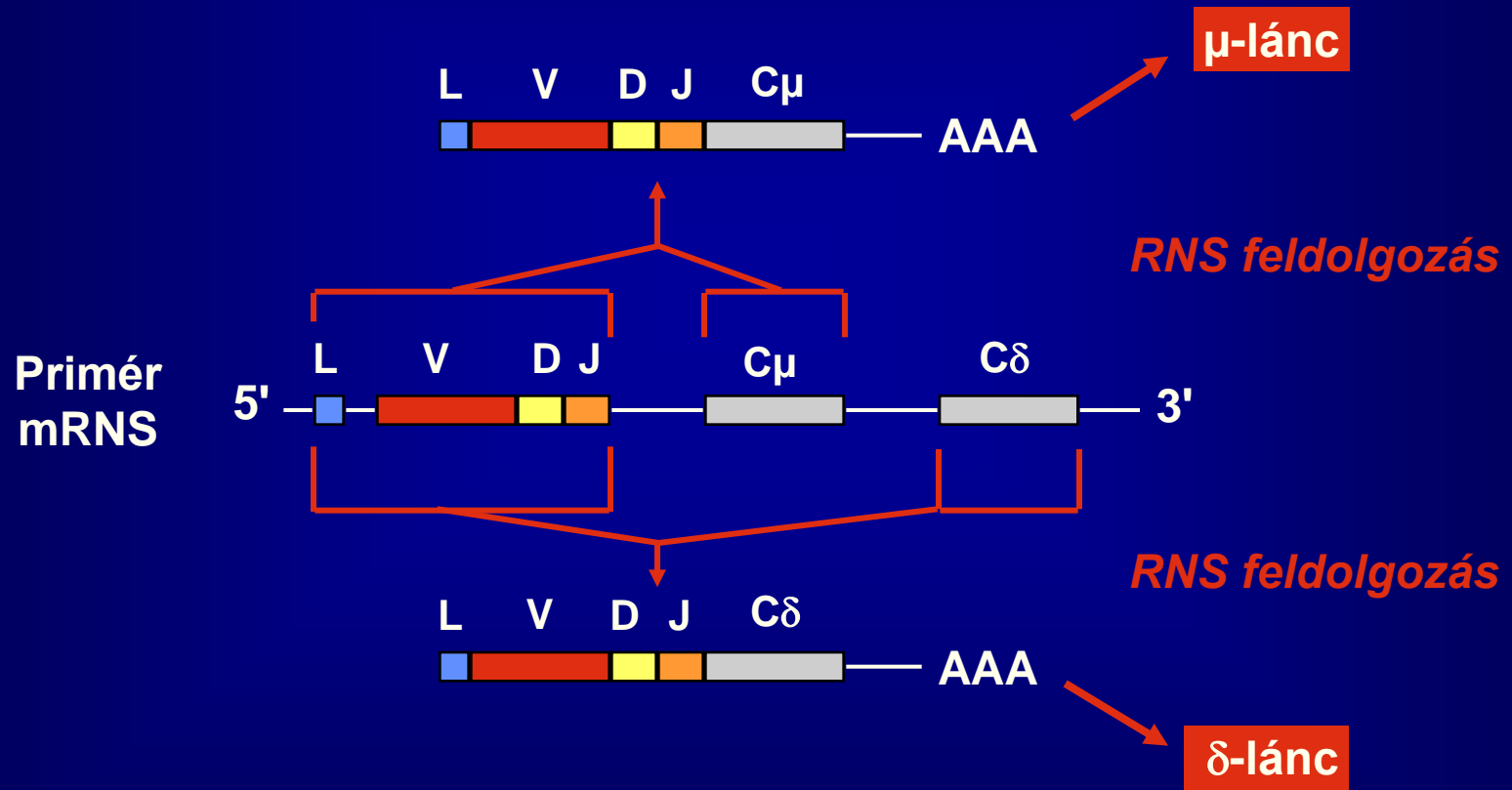


Summary of the cellular and metabolic properties associated with antibody secreting cell (ASC) maturation

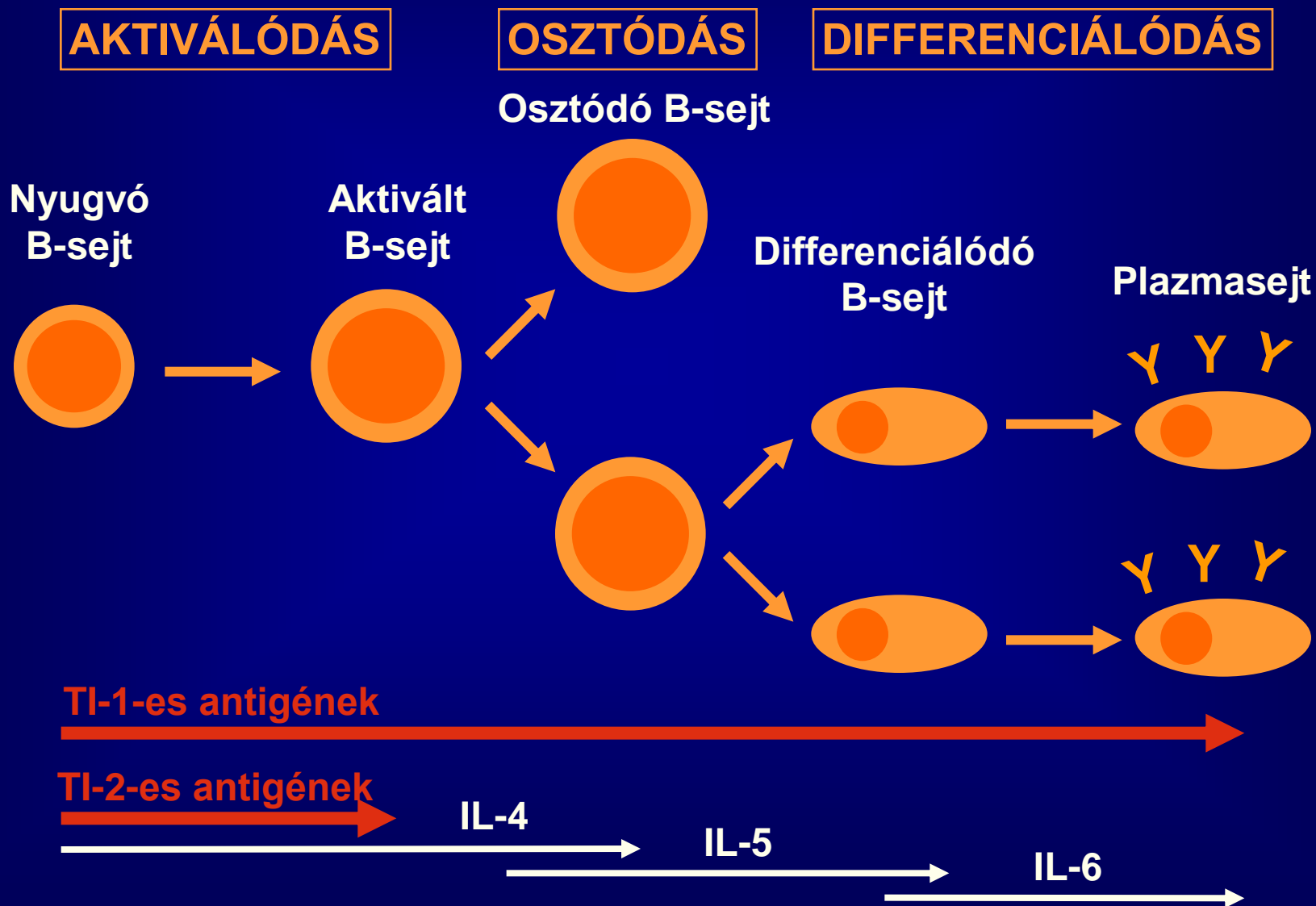
	Naive B cell	Plasmablast	Short-lived plasma cell	Long-lived plasma cell
				
Blimp-1	-	++	++	+++
Lifespan	++	+	+	+++
Proliferation	-	++	-	-
Location	BM, SLO, blood	SLO, Blood	SLO	BM, LP
Isotype	IgM/D	All isotypes	IgM>IgG	IgG>IgA>IgM
Ab secretion rate	-	++	++	++++
Glucose uptake	-	++	++	+++
Autophagy	+	++	++	+++
mTORC1 activity	-	+	+	+++
UPR	-	+++	+++	+++

Attributes of naïve B cells and the three populations of ASCs (**plasmablasts, short-lived plasma cells and long-lived plasma cells**) are shown with – indicating a lack of the component/process and +, ++, +++, +++++ indicating the level of expression/activity). Ab, antibody; BM, bone marrow; LP, lamina propria; SLO, secondary lymphoid organ; **UPR, unfolded protein response**.

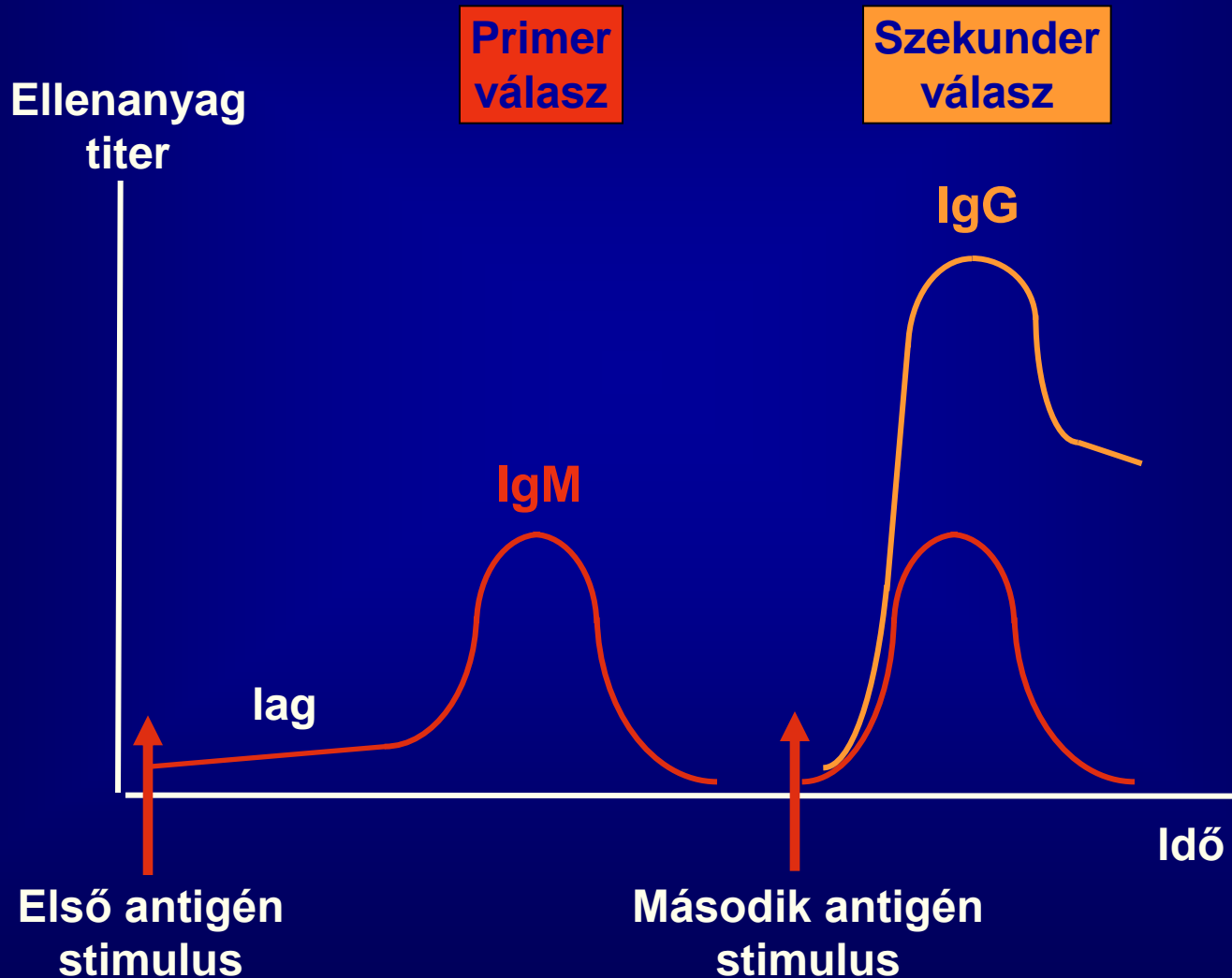
A μ - és δ -láncok koexpressziójának molekuláris mechanizmusa



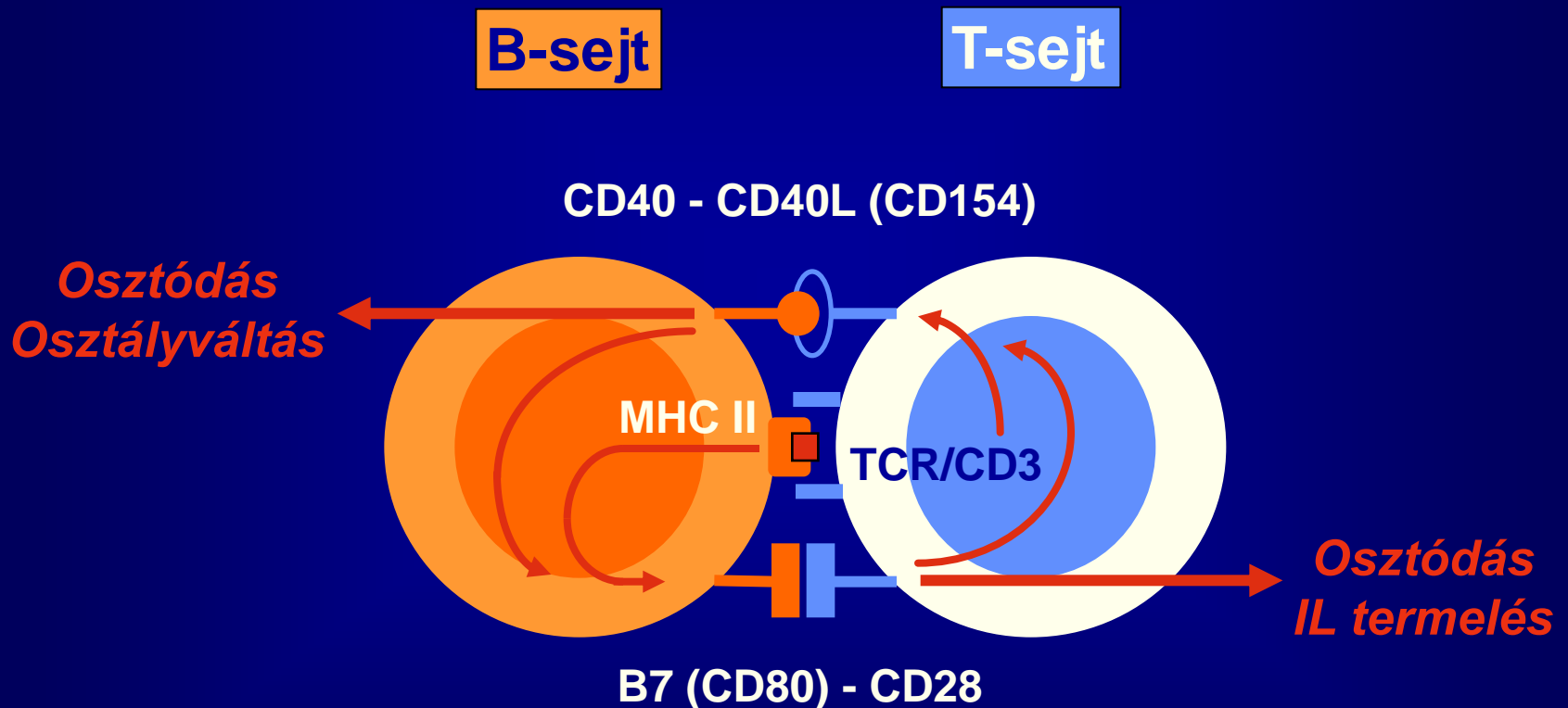
A TI-1-es és TI-2-es antigénekkal stimulált B sejtek aktivációja, proliferációja és differenciálódása



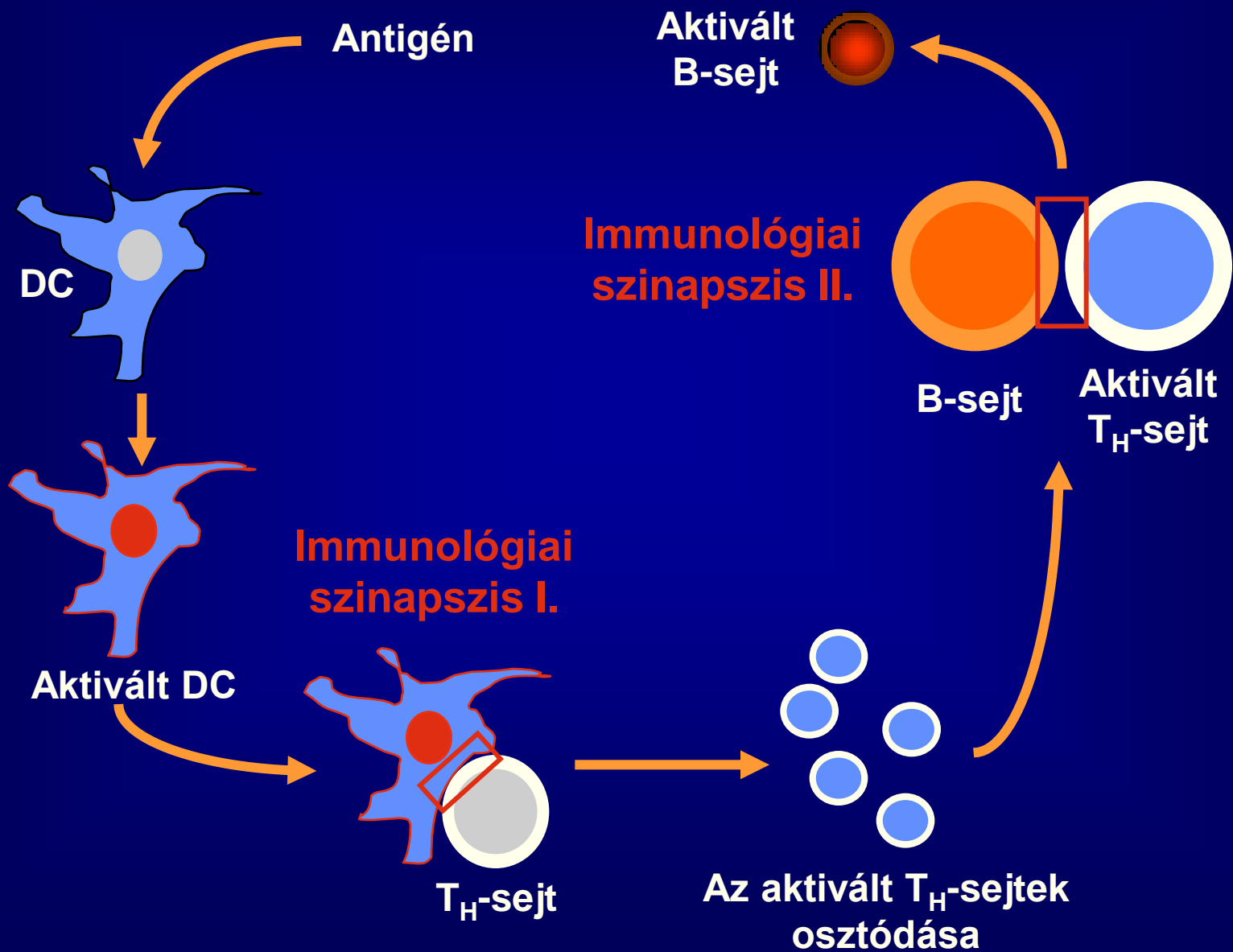
A primer és a szekunder humorális immunválasz



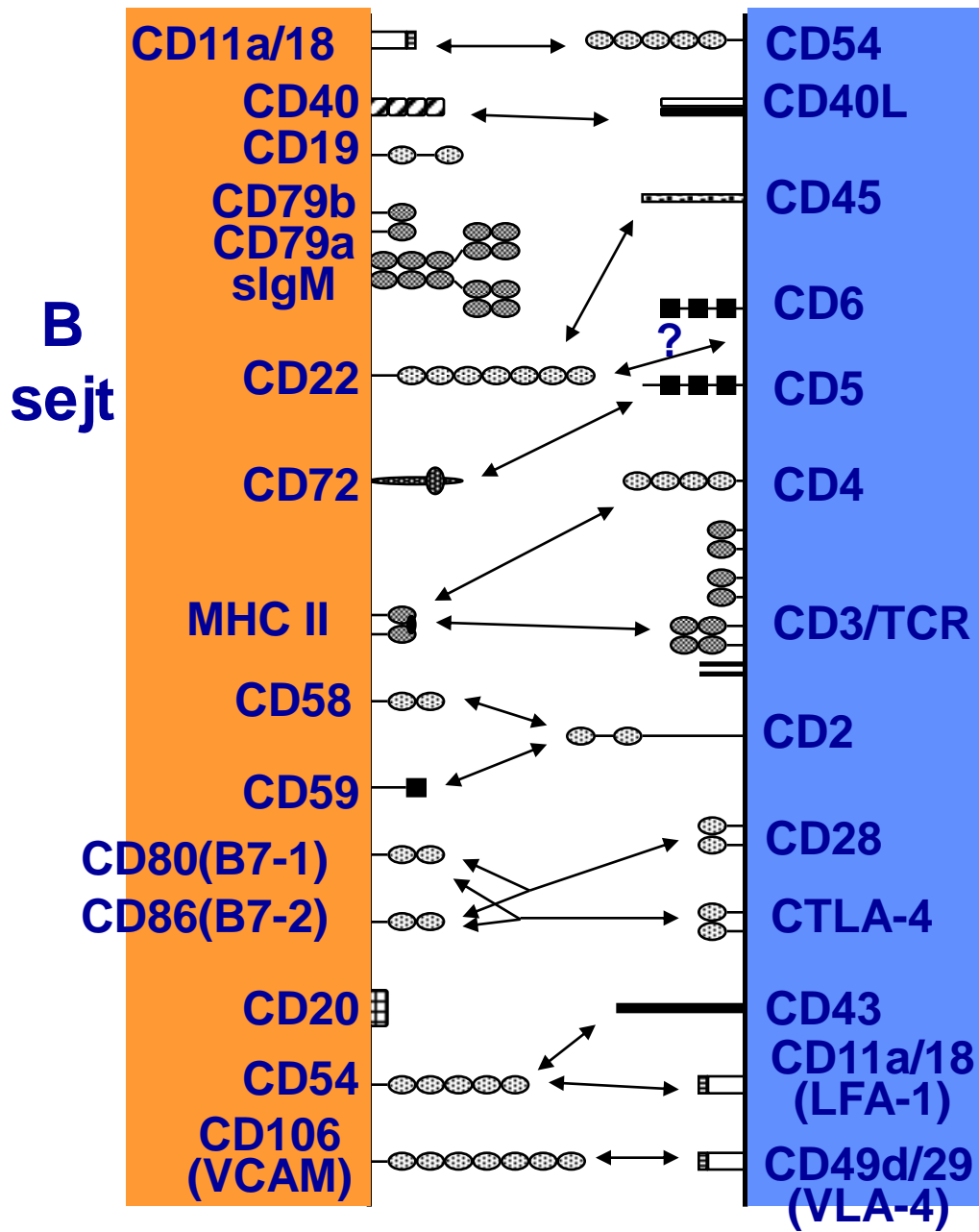
A T_H sejtek és az aktivált B-sejtek között kialakuló párbeszéd lényege



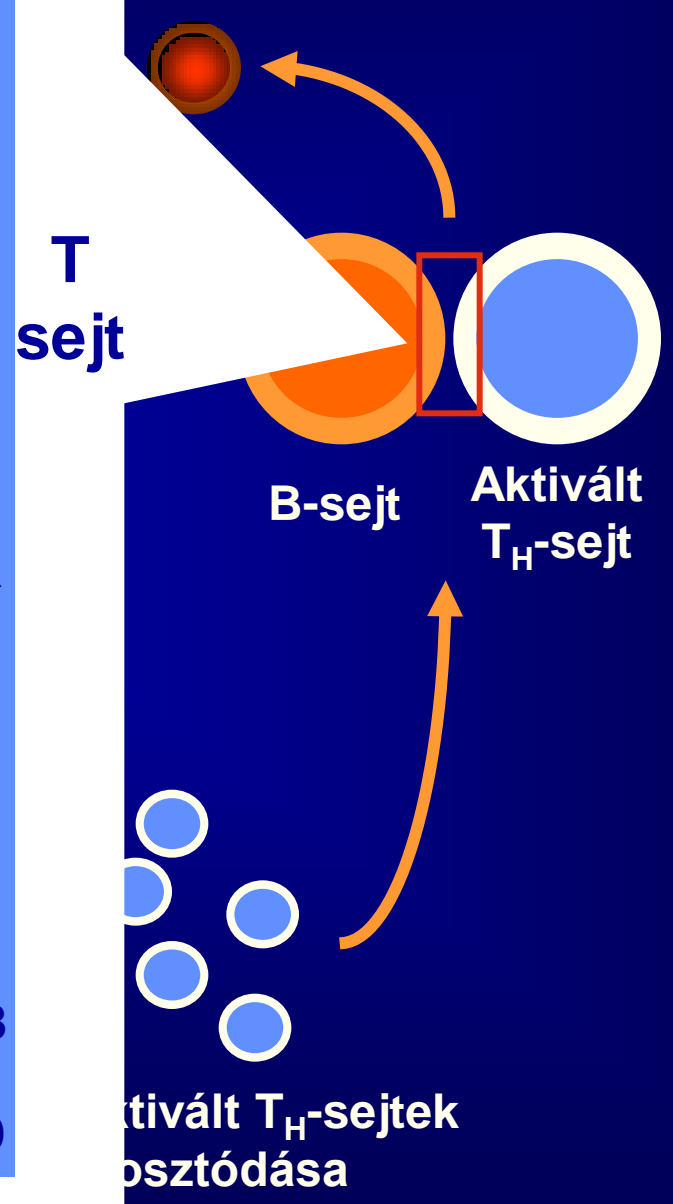
A humorális (T-sejt függő) immunválasz



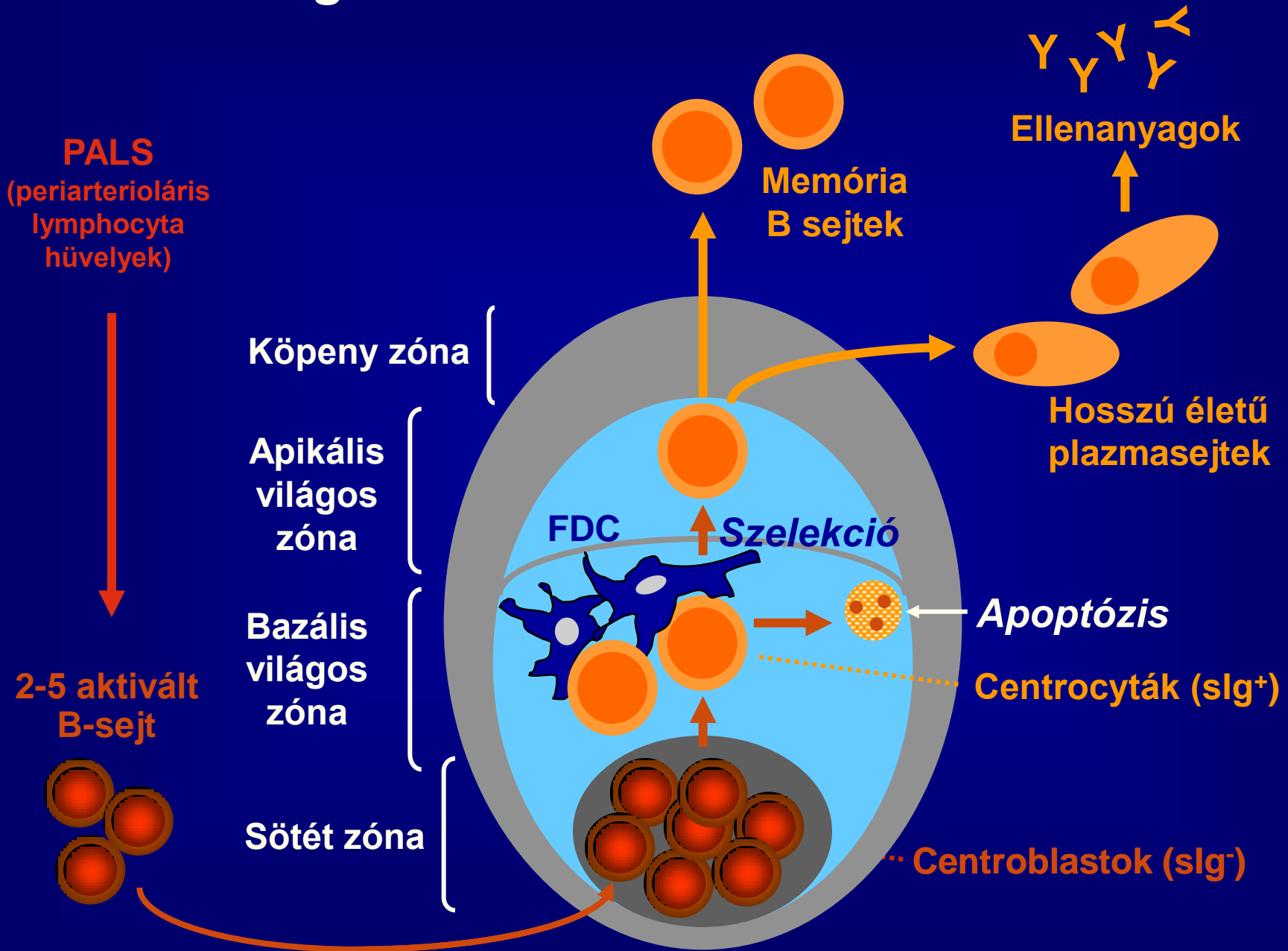
Egy immunológiai szinapszis



immunválasz

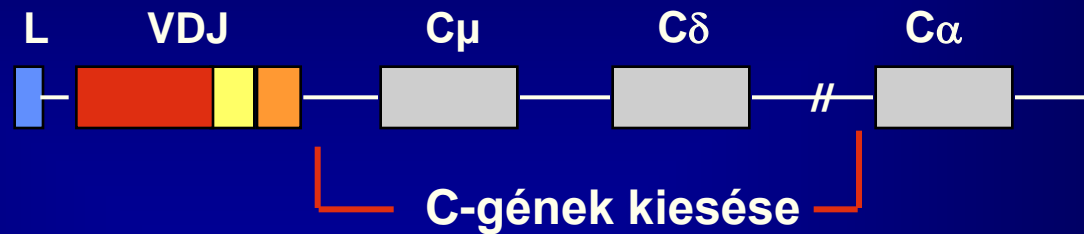


A centrum germinatívum szerkezete és működése

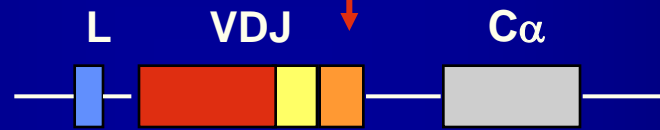


Az osztályváltás molekuláris mechanizmusa

Átrendeződött
DNS egy
IgM termelő
sejtben

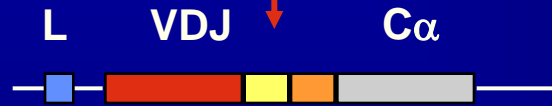


Átrendeződött
DNS egy
IgA termelő
sejtben



Transzkripció

Primér mRNS



RNS feldolgozás

Érett mRNS

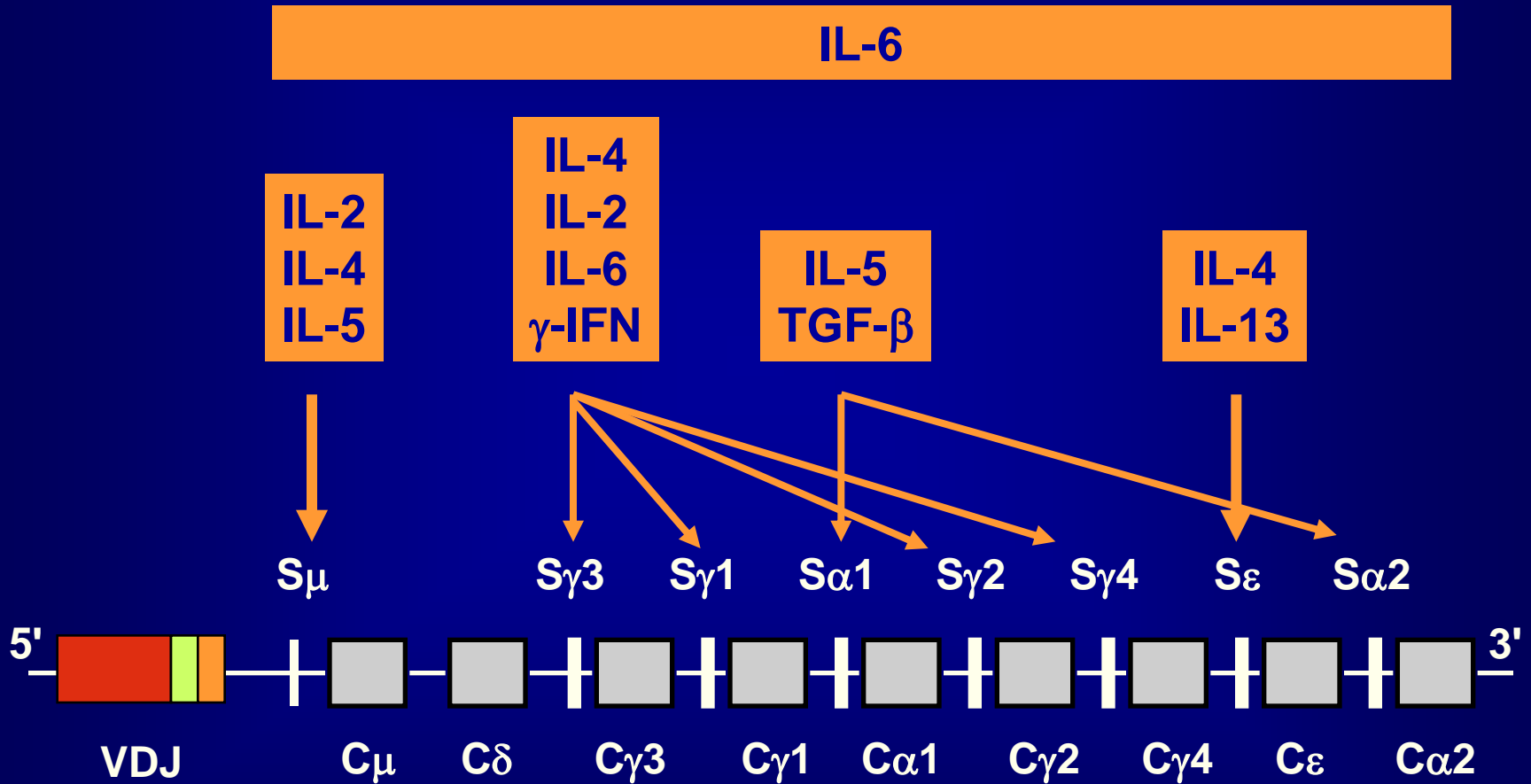


Transzláció

Polipeptidlánc

α-nehézlánc

Az osztályváltás szabályozása



A B1-es és B2-es B sejtfejlődési vonalak

B1

Önfenntartás

Foetális máj
és csontvelő



Természetes
ellenanyagok

B2

Folyamatos megújulás



Aktivált B-sejt

Rövid életű
plazmasejt

Extrafollicularis
B-sejt válasz

Memória B-sejt

GC B-sejt

Plazmasejt

Hosszú
életű
plazmasejt

Centrum
germinatívum
reakció

B-sejt szubpopulációk

	B1a	B1b	MZ B-sejt	Follicularis B-sejt	Regulátor B-sejt
Gyakoriságuk a lépben	2%	<1%	15%	>70%	
Ellenanyagok	Polispecifikus, autoreaktív, IgM > IgA >> IgG		Monospecifikus, immun, IgG > IgA >> IgM		?
Affinitás	Alacsony		Magas		
V _H -gén felhasználás	Preferenciális, <i>germ-line</i>		Véletlenszerű		IL10
„N” nukleotidok	-		+		
Szomatikus mutációk	-		+		
Markerek	CD5 ⁺ , CD23 ⁻ IgM ^{high} , IgD ^{low}	CD5 ⁻ , CD23 ⁻ IgM ^{high} , IgD ^{low}	CD5 ⁻ , CD23 ⁻ IgM ^{high} , IgD ^{low}	CD5 ⁻ , CD23 ⁺ IgM ^{low} , IgD ^{high}	CD5 ^{+/-} , CD23 ^{+/-} IgM ^{high} , IgD ^{low}

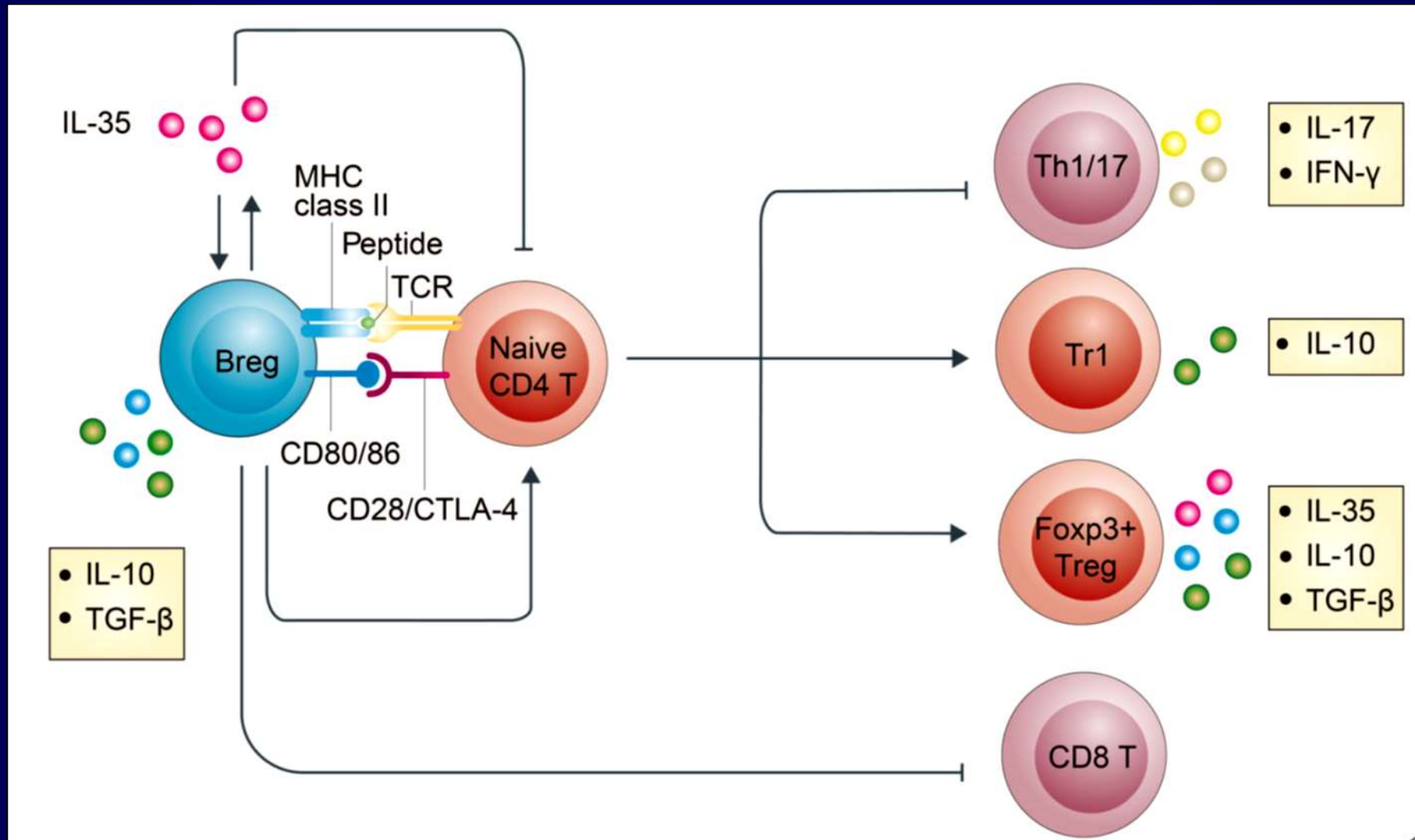
Regulatory B cells

- Besides antigen presenting and antibody production, B cells also play a role in immune regulation and tolerance induction through IL-10-dependent and -independent mechanisms.
- A variety of B-cell subsets have been documented as regulatory B cells (Bregs), but no inclusive or specific marker has been found.
- Bregs are usually induced and maintained in response to inflammation, and multiple pathways are involved in different settings.
- Pan-B-cell depletion is not always beneficial for kidney transplantation. It depends on the timing of this approach.

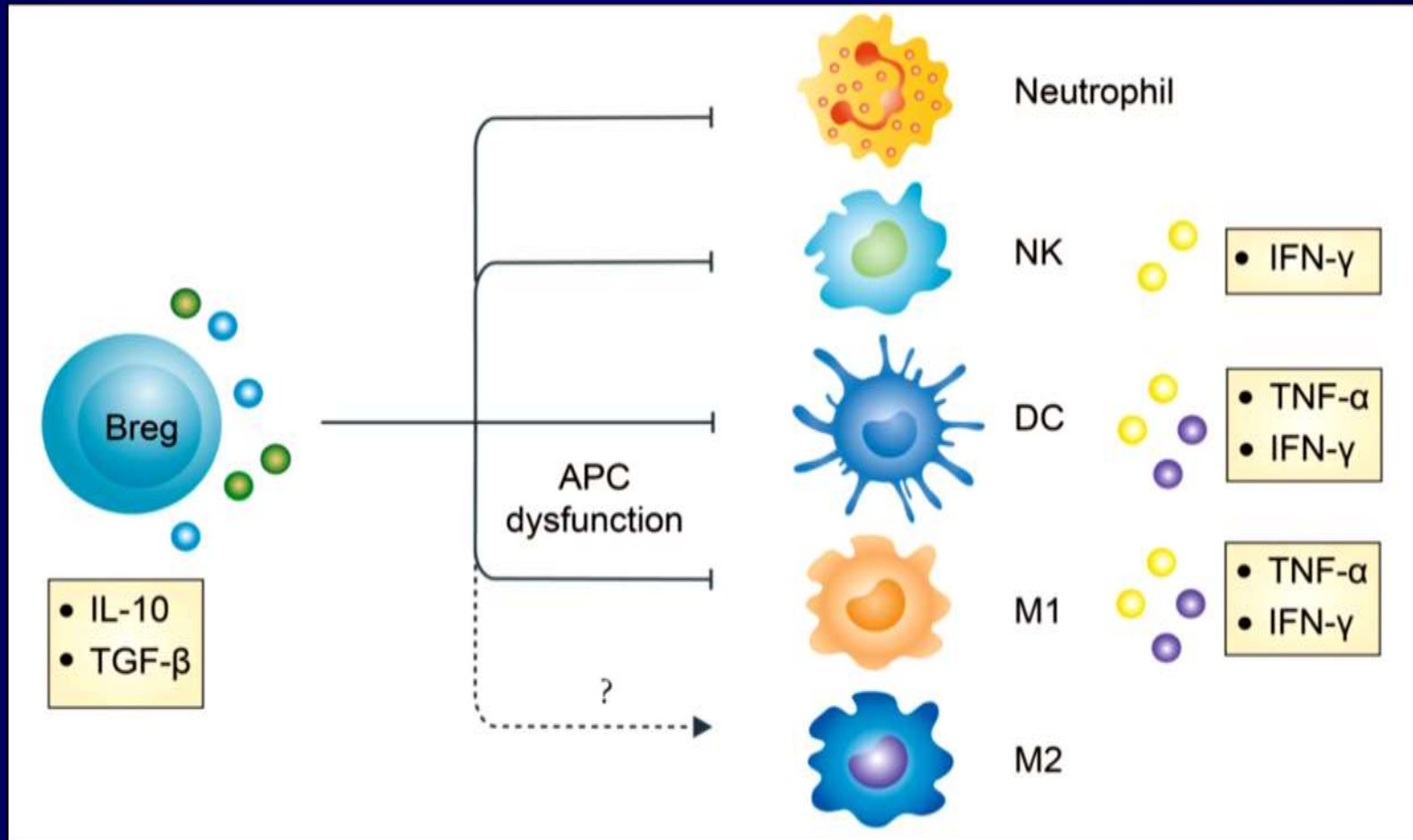
Phenotypes of human Breg subsets

Subtype	Phenotype	Mechanism of suppression
Immature B cells	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}	IL-10, PD-L1
B10 cells	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD27 ⁺	IL-10
GrB ⁺ B cells	CD19 ⁺ CD38 ⁺ CD1d ⁺ IgM ⁺ CD147 ⁺	GrB, IL-10, IDO
Br1 cells	CD25 ^{hi} CD71 ^{hi} CD73 ^{lo}	IL-10, IgG4
Plasmablasts	CD27 ^{int} CD38 ^{hi}	IL-10
—	CD39 ⁺ CD73 ⁺	Adenosine
iBregs	—	TGF- β , IDO

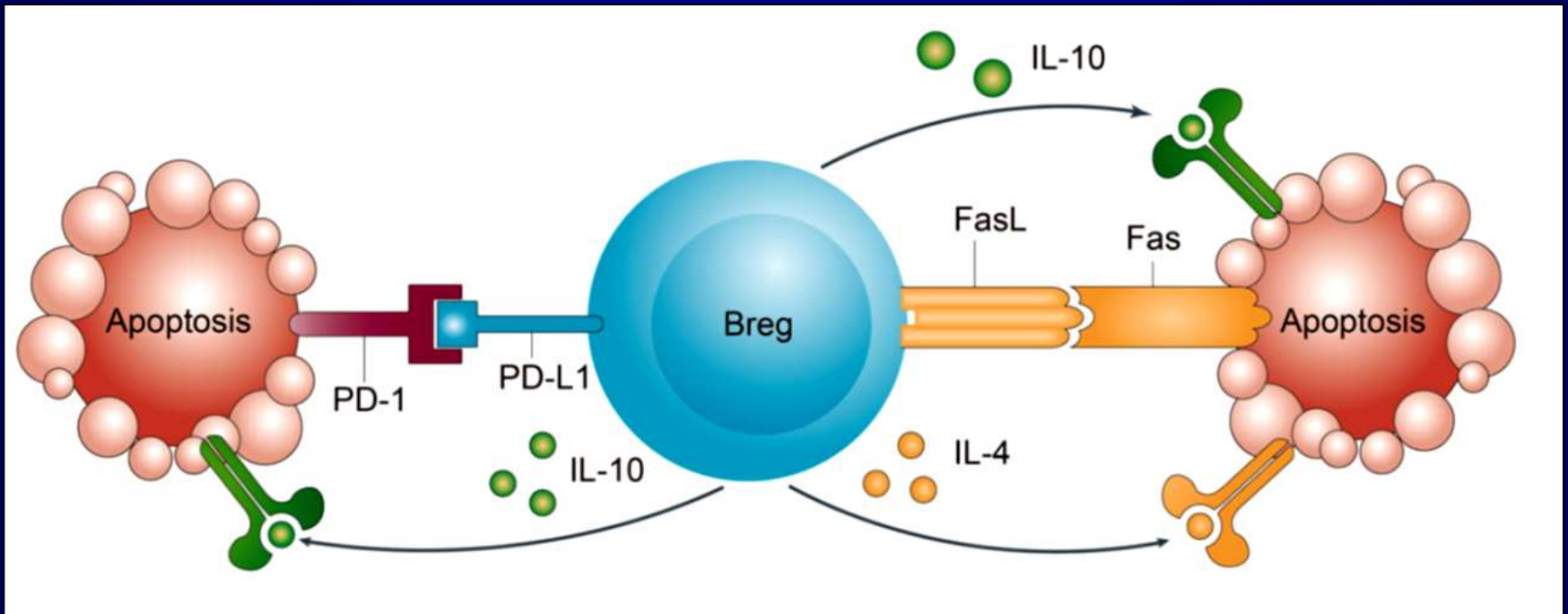
Through cell contact and anti-inflammatory cytokines, including IL-10, TGF- β , and IL-35, Bregs suppress CD4+ T-cell proliferation, induce Foxp3+ Tregs and Tr1 cells, and suppress Th1/17 differentiation and CD8+ effector T cells



IL-10 and TGF- β secreted by Bregs hamper the antigen-presenting function and cytokine secretion of dendritic cells and M1 macrophages, and they possibly induce M2 macrophages. They also negatively regulate neutrophils and NK cells

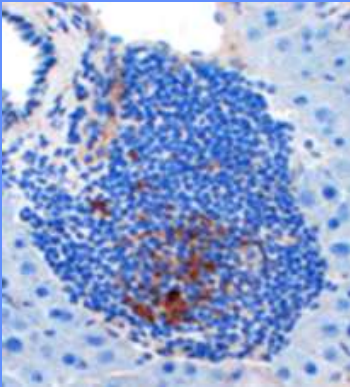


PD-L1 and FasL expressed on the surface of Bregs induce T-cell apoptosis through binding to PD-1 and Fas, respectively, together with cytokines IL-10 and IL-4

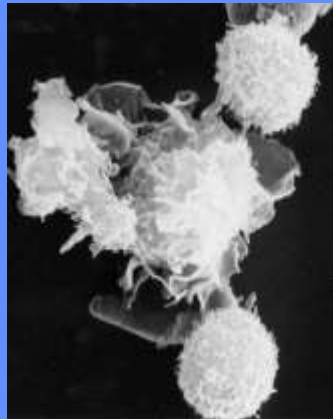


A B-sejtek szerepe az autoimmun betegségek patogenezisében

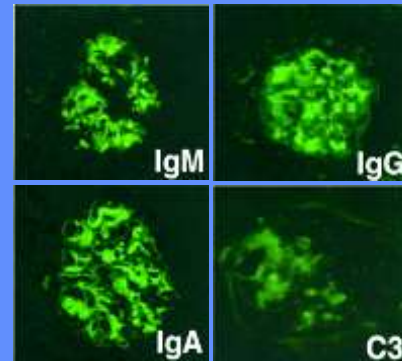
Lymphoid neo-organogenezis



Antigén-bemutató



Immun-komplexek



Autoantitest termelés



Rheumatoid arthritis

Sjögren-syndroma

Sclerosis multiplex

Systemás lupus erythematosus

Rheumatoid arthritis

Systemás lupus erythematosus

Rheumatoid arthritis

Graves betegség

Myasthenia gravis

Autoimmun haemolyticus anaemia

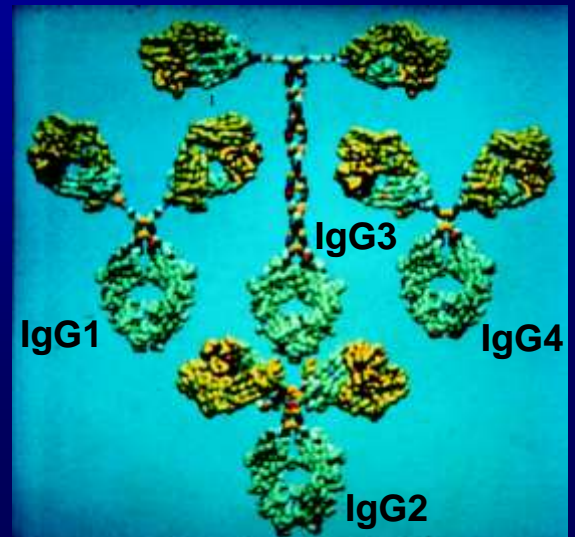
Emberi immunoglobulin izotípusok funkciója

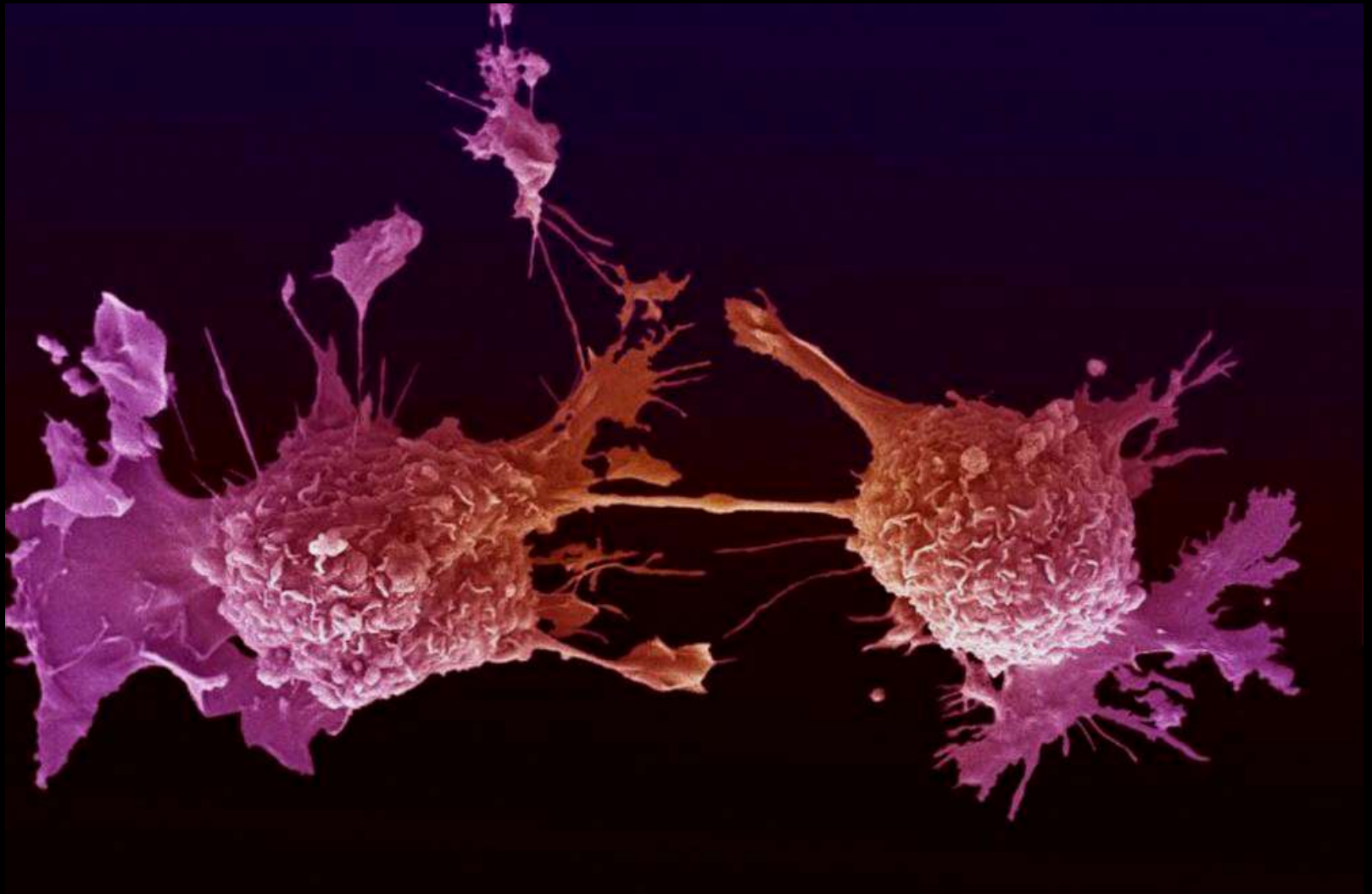
Effektor funkció	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralizáció	+	-	++	++	++	++	++	-
Opszonizáció	-	-	+++	-	++	+	+	-
NK-sejtes citotoxicitás	-	-	++	-	++	+	+	-
Hízósejtek aktivációja	-	-	-	-	-	-	-	++++
Komplement aktiválás	++++	-	++	+	++	-	+	-
Diffúzió a vérből	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++	++
Átjutás a placentán	-	-	+++	+++	+++	+++	-	-
Epitheliális transzport	+	-	-	-	-	-	+++	-

IgM



IgA





Köszönöm a figyelmet!