

Vznik a vývoj B a T lymfocytů

Lukáš Kubala

kubalal@ibp.cz

Lymfopoéza

= vznik a specializace lymfocytů

A. Centrální lymfatické orgány

- > Většina vývoje B lymfocytů – kostní dřeň
- > T lymfocyty – thymus

B. Periferní lymfatické orgány

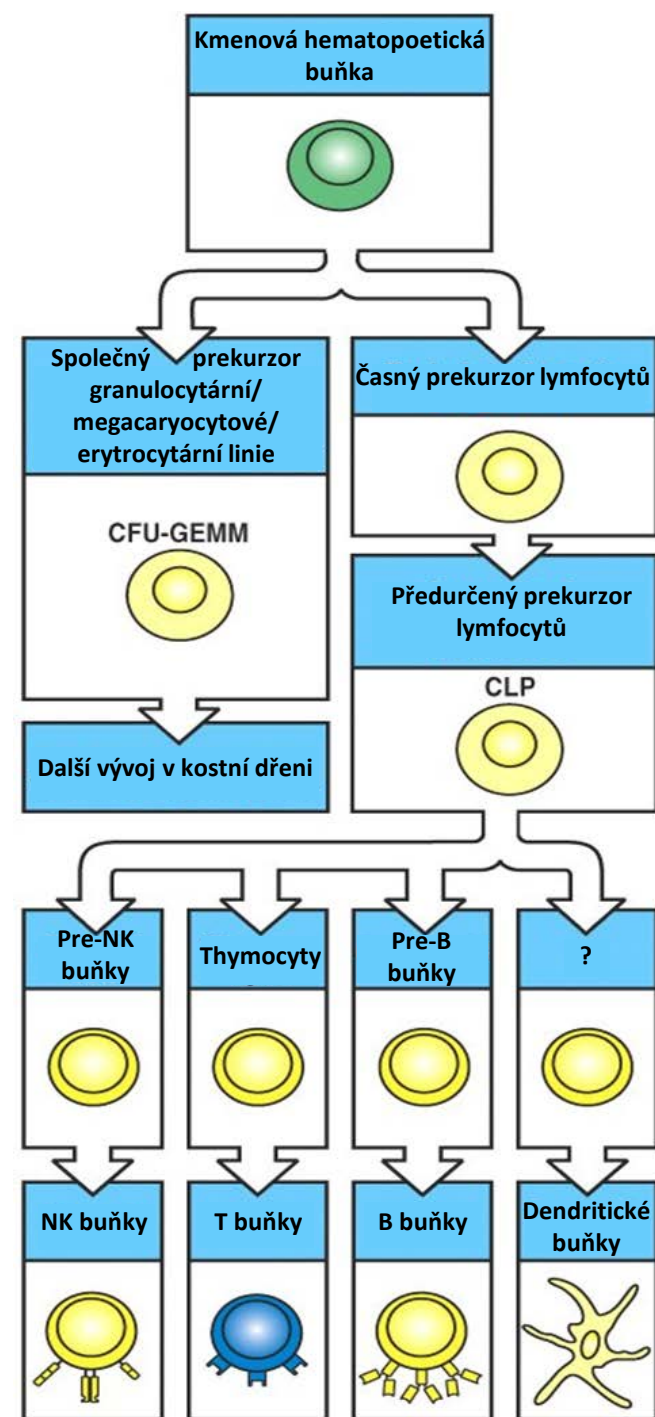


Figure 7-3
Immunobiology, 6/e.
(© Garland science 2005)

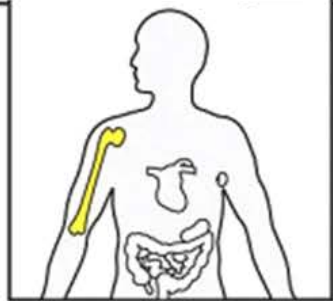
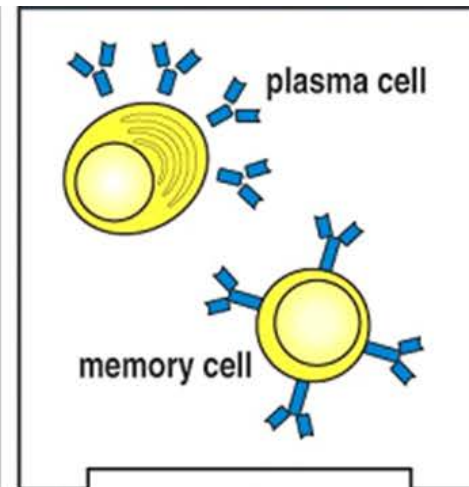
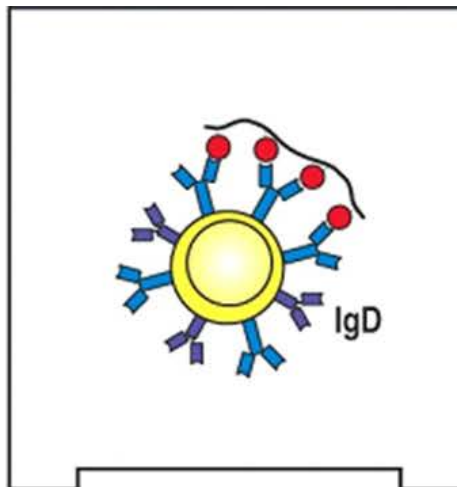
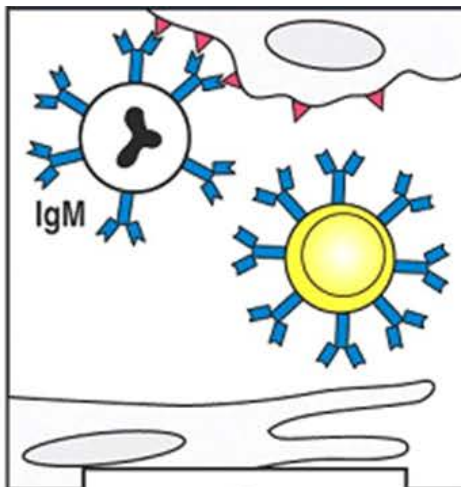
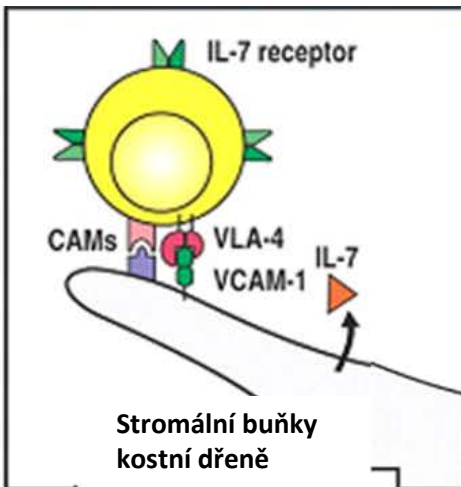
Vývoj B lymfocytů

Prekurzory B lymfocytů přeskupují geny imunoglobulinů.

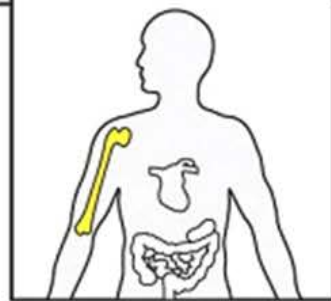
Odstraňování B lymfocytů vážících se na vlastní antigenní (Ag) struktury.

Aktivace zralých B lymfocytů vážících se na cizí Ag struktury.

Aktivované B lymfocyty se stávají plazmatickými nebo paměťovými buňkami.



Formace receptorů B lymfocytů.



Negativní selekce.


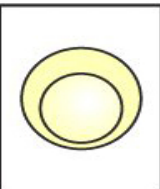
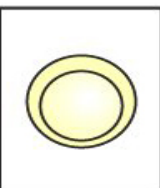
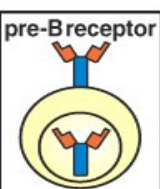
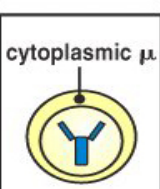


B lymfocyty migrují do periferních lymfatických orgánů.

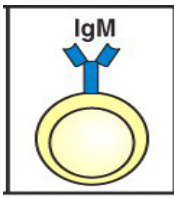
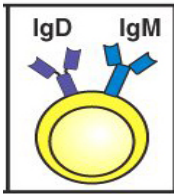
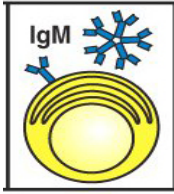
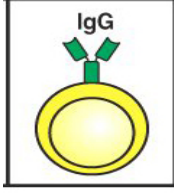



Sekrece protilátek plazmatickými buňkami a uchovávání paměťových buněk v kostní dřeně, epitelích a lymfatických orgánech.

Vývojová stádia B lymfocytů

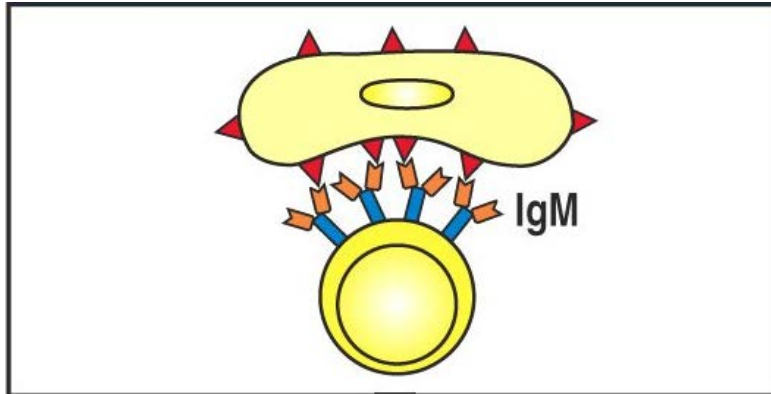
| Vývoj | Změna morfologie | Vývojové stádium | Přeskupení genů pro L a H řetězce | Expresse receptorů nebo sekrece Ab | Expresse vybraných povrchových znaků |
|-------------------|---|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| Antigen nezávislý |  | Kmenová buňka | - | | CD34 |
| |  | Časný pro-B lymfocyt | D-J geny H řetězců | | CD34; CD45R; IL-7R; CD19; CD38 |
| |  | Pozdní pro-B lymfocyt | V-DJ geny H řetězců | | CD45R; IL-7R; CD19; CD38; CD20; CD40 |
| |  | Velký pre-B lymfocyt | V-DJ geny H řetězců | Pre-B-receptor | CD45R; IL-7R; CD19; CD38; CD20; CD25 (rec. IL-2); CD40 |
| |  | Malý pre-B lymfocyt | V-J geny L řetězců | Intracelulární μ řetězec IgM | CD45R; CD19; CD38; CD20; CD40 |

Vývojová stádia B lymfocytů

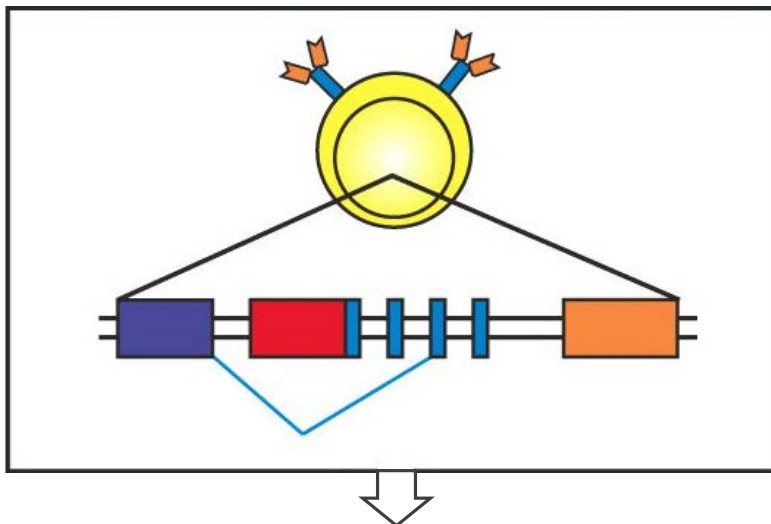
| Vývoj | Změna morfologie | Vývojové stádium | Přeskupení genů pro L a H řetězce | Expresse receptorů nebo sekrece Ab | Expresse vybraných povrchových znaků |
|-------------------|---|--------------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Antigen nezávislý |  | Nezralý B lymfocyt | V-J geny L řetězců | Membránová exprese IgM | CD45R; CD19; CD20; CD40 |
| |  | Zralý naivní B lymfocyt | Alternativní sestřih μ řetězce a tvorba δ řetězce | Membránová exprese IgM, IgD | CD45R; CD19; CD20; CD21 ; CD40 |
| Antigen závislý |  | Lymfoblast | Alternativní sestřih μ řetězce | Sekrece IgM | CD45R; CD19; CD20; CD21 ; CD40 |
| |  | Paměťová buňka | Somatická mutace | Membránová exprese IgG, IgA | CD45R; CD19; CD20; CD21 ; CD40 |
| |  | Plazmatická buňka | Alternativní sestřih | Membránová exprese IgG, sekrece IgG | CD135 ; CD38 |

Princip negativní selekce vznikajících B lymfocytů

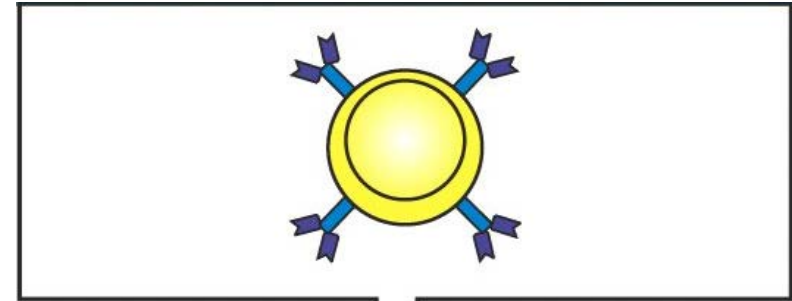
Silná vazba B-receptorů
(povrchových IgM) s vlastními Ag.



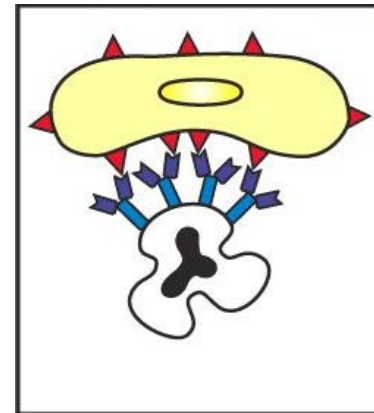
Zastavení vývoje B lymfocytů; pokračování
přeskupování genů variabilní oblasti L řetězce.



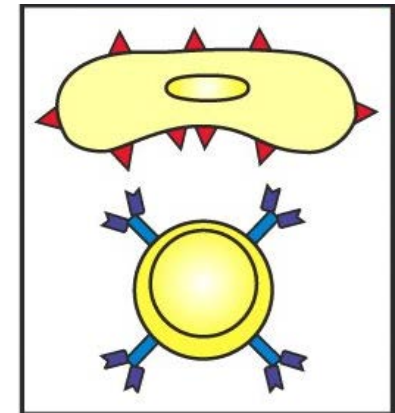
Exprese nových receptorů.



Receptor stále reaguje
s vlastními Ag =>
nezralý B lymfocyt je
eliminován apoptózou.



Receptor nereaguje s
vlastními Ag => nezralý
B lymfocyt migruje do
periferie a zraje.



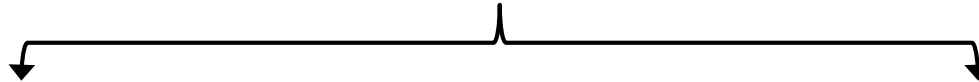
Indukce tolerance / selekce B lymfocytů mimo kostní dřeň

Kostní dřeň



Krev a lymfatické orgány

Doplňující indukce tolerance



V případě rozpoznání vlastních struktur vznikají sebe tolerantní B lymfocyty a B lymfocyty neschopné odpovědi.

B lymfocyty, které nereagují s vlastními strukturami



Bez pozitivního signálu:

B lymfocyty nezůstávají v lymfatických uzlinách a mají poločas života cca 3 dny.

Pozitivní signál:

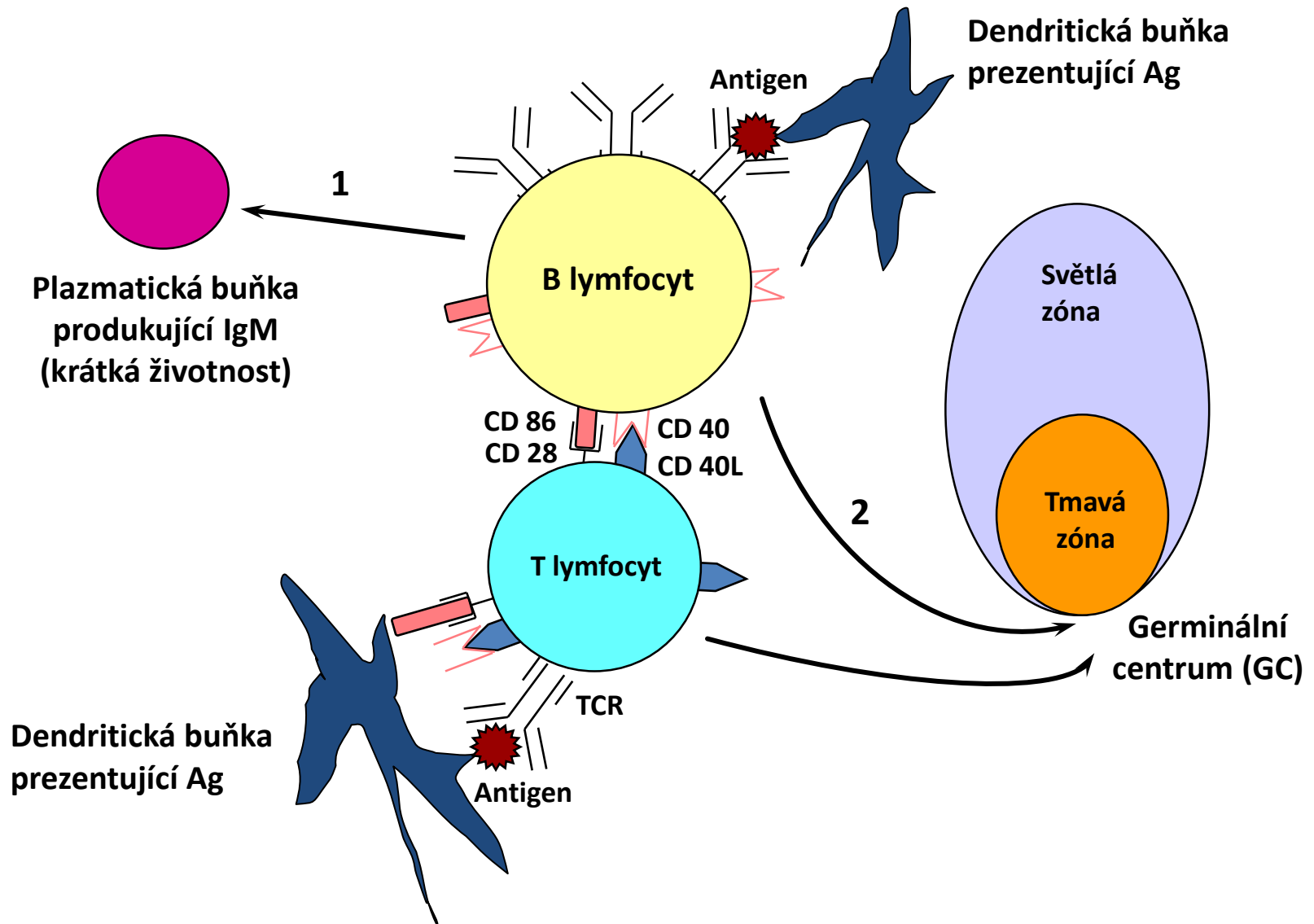
B lymfocyty zůstávají v lymfatických uzlinách. Dlouho žijící recirkulující naivní B lymfocyty mají poločas života 3-8 týdnů.



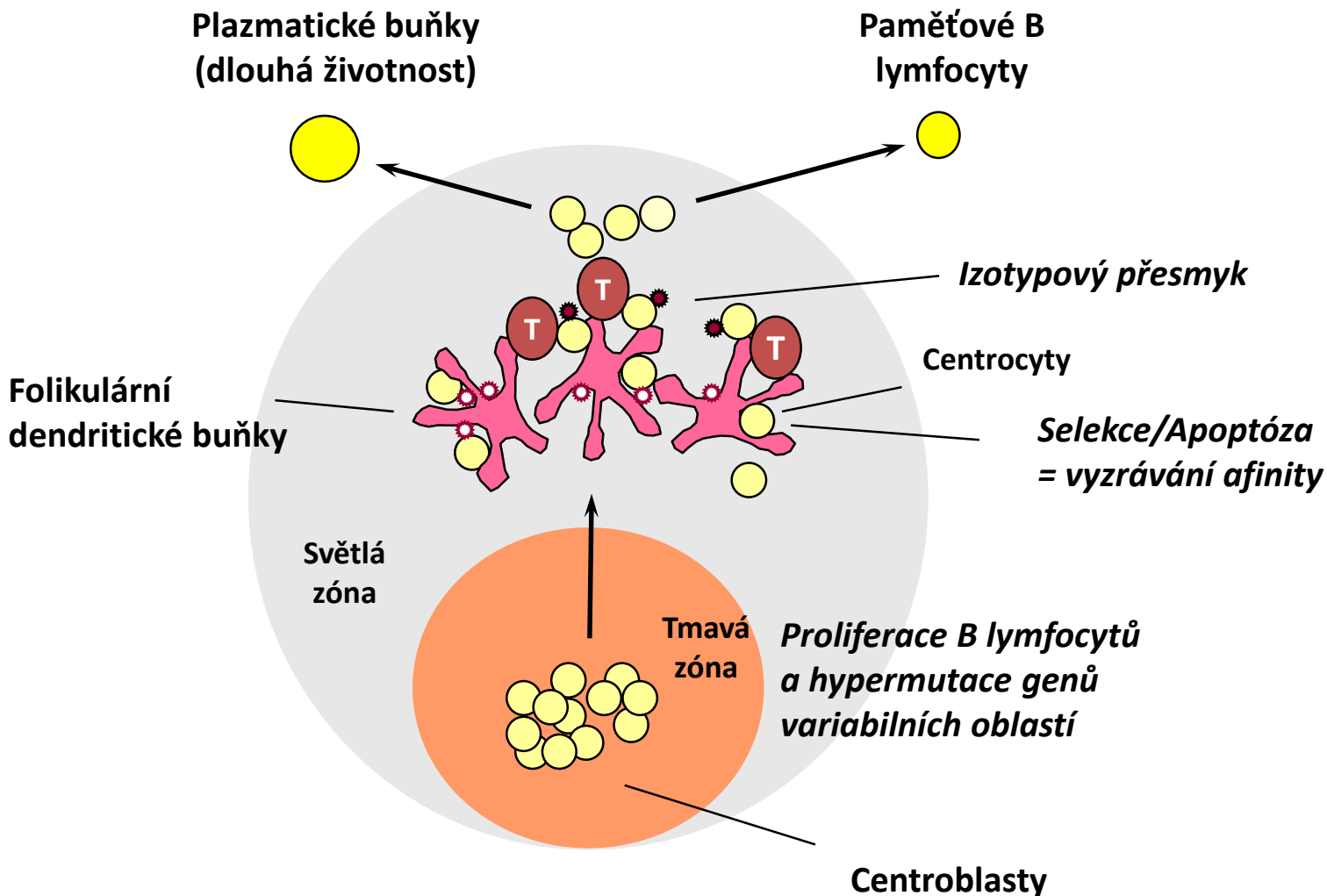
Stimulace antigenem

Dlouho žijící recirkulující paměťové B lymfocyty exprimující vysoce afinitní IgG, IgA, nebo IgE.

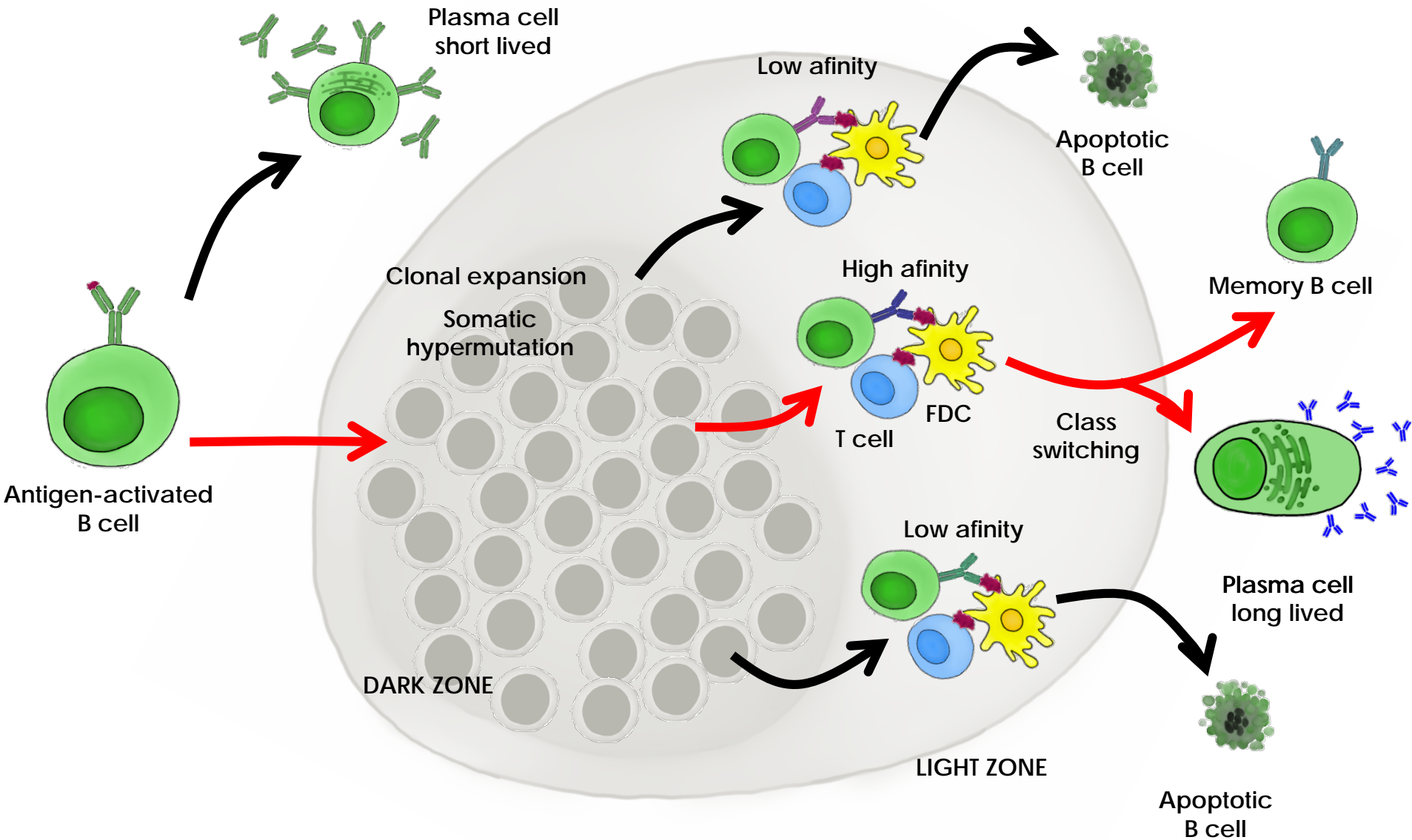
Aktivace B lymfocytů antigenem



Následný vývoj B lymfocytů v germinálních centrech sekundárních lymfatických orgánů



Tvorba germinálních center a vývoj B lymfocytů -opakování



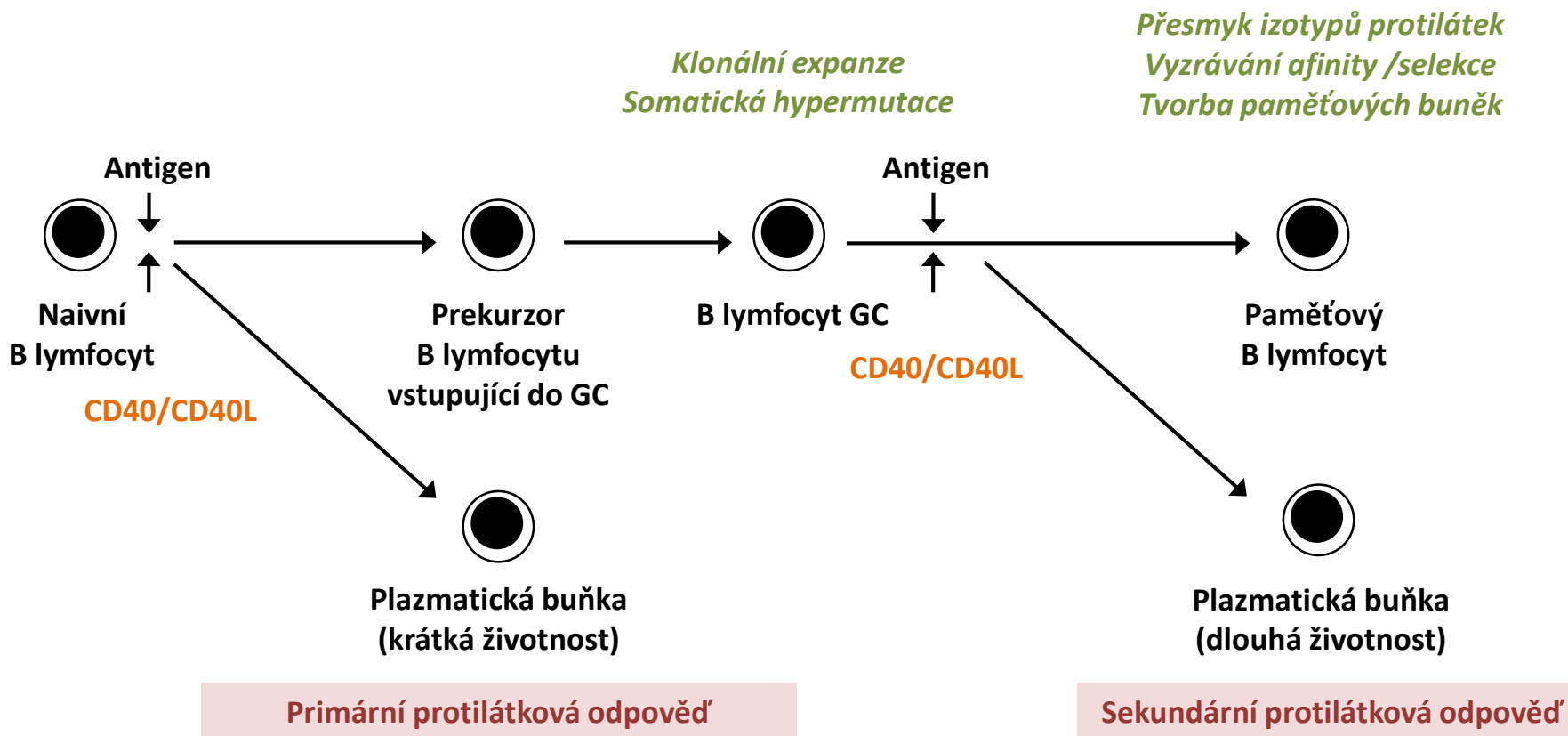
Vznik plazmatických buněk a paměťových B lymfocytů v sekundárních lymfatických orgánech – shrnutí

mimo germinální centra

v germinálních centrech (GC)

Tmavá zóna

Světlá zóna

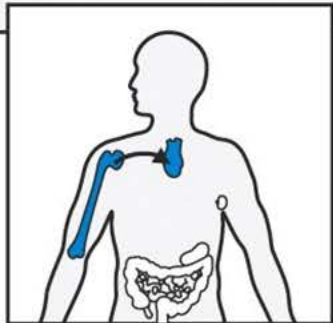
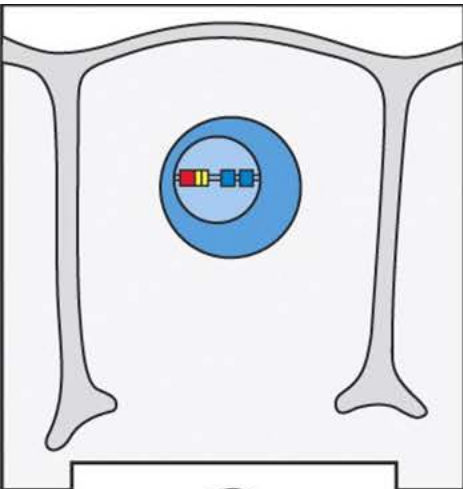


Dělení B lymfocytů podle lokalizace a funkce

| Vlastnosti | B1 | B2 (obvyklé B lymfocyty) | B lymfocyty marginální zóny |
|--|---|---------------------------------|--------------------------------|
| Prvně produkovány | fetální období | po narození | po narození |
| Repertoár variabilních oblastí | omezený | široký | částečně omezený |
| Primární lokalizace | tělní dutiny (peritoneum, pohrudnice) | sekundární lymfatické orgány | slezina |
| Způsob obnovy populace | schopnost sebeobnovy | nové z kostní dřeně | dlouho žijící |
| Spontánní produkce protilátek | vysoká | nízká | nízká |
| Izotypová třída sekretovaných protilátek | IgM >> IgG částečně IgA | IgG > IgM | IgM > IgG |
| Vyžadují podporu od T lymfocytů | ne | ano | někdy |
| Tvorba paměťových buněk | ne | ano | ? |

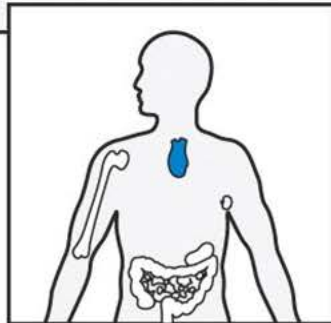
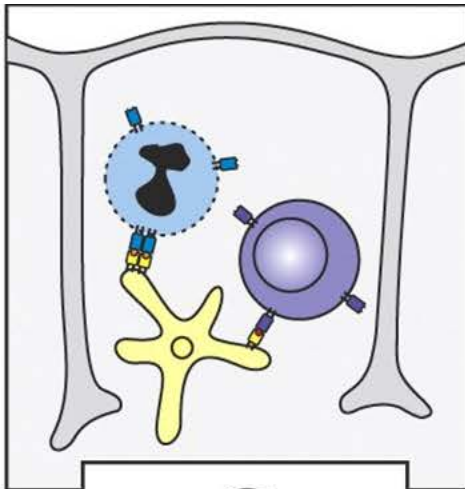
Vývoj T lymfocytů

Prekurzory T lymfocytů přeskupují geny receptorů.



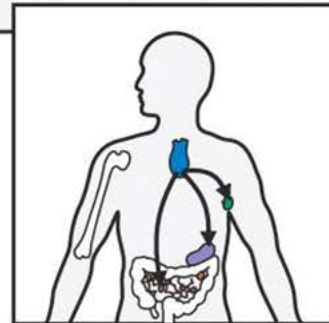
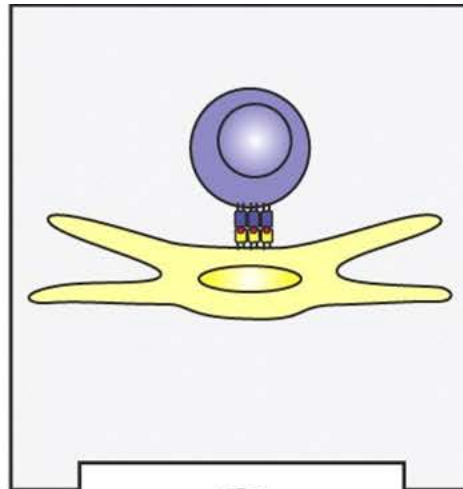
Progenitory T lymf. migrují z kostní dřeně do thymu.

Nezralé T lymfocyty rozeznávající vlastní MHC struktury dostávají signál k přežití. Ty, které reagují příliš silně s vlastními antigeny, jsou však eliminovány.



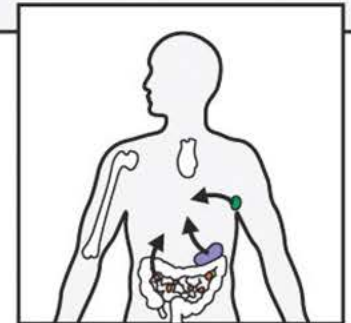
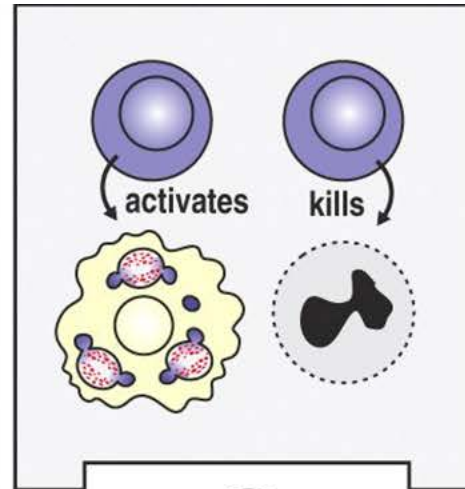
Pozitivní a negativní selekce v thymu.

Zralé T lymf. se setkávají s cizorodým antigenem v perif. lymf. orgánech a jsou aktivovány.



Zralé T lymf. migrují do periferních lymfatických orgánů.

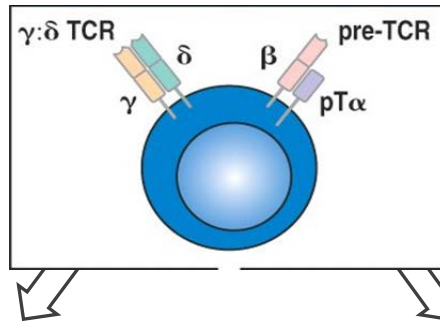
Aktivované T lymfocyty proliferují a migrují do místa infekce, kde přispívají k eliminaci patogenů.



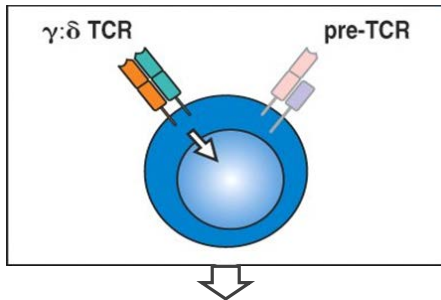
Aktivované T lymf. migrují do místa infekce.

Změny exprese řetězců receptorů T lymfocytů (TCR) během vývoje v thymu

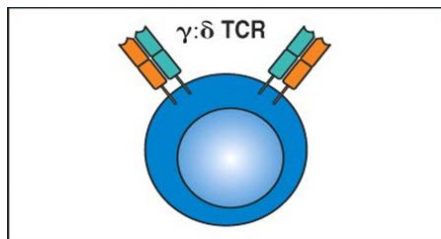
Dvakrát negativní T lymfocyty přeskupují γ , δ a β geny.



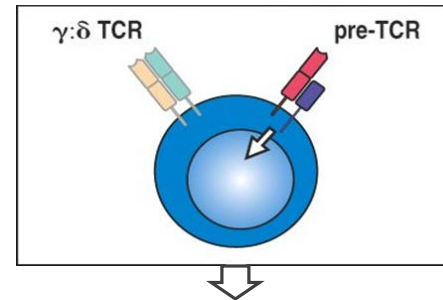
Signály přes $\gamma:\delta$ TCR vypínají geny β řetězce a směřují lymfocyt do linie exprimující $\gamma:\delta$ TCR.



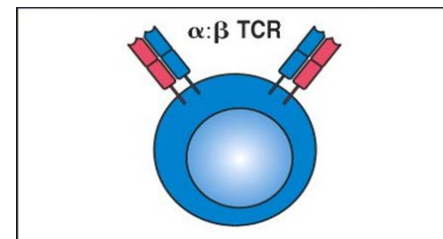
$\gamma:\delta$ T lymfocyty zrají a migrují do periferie.



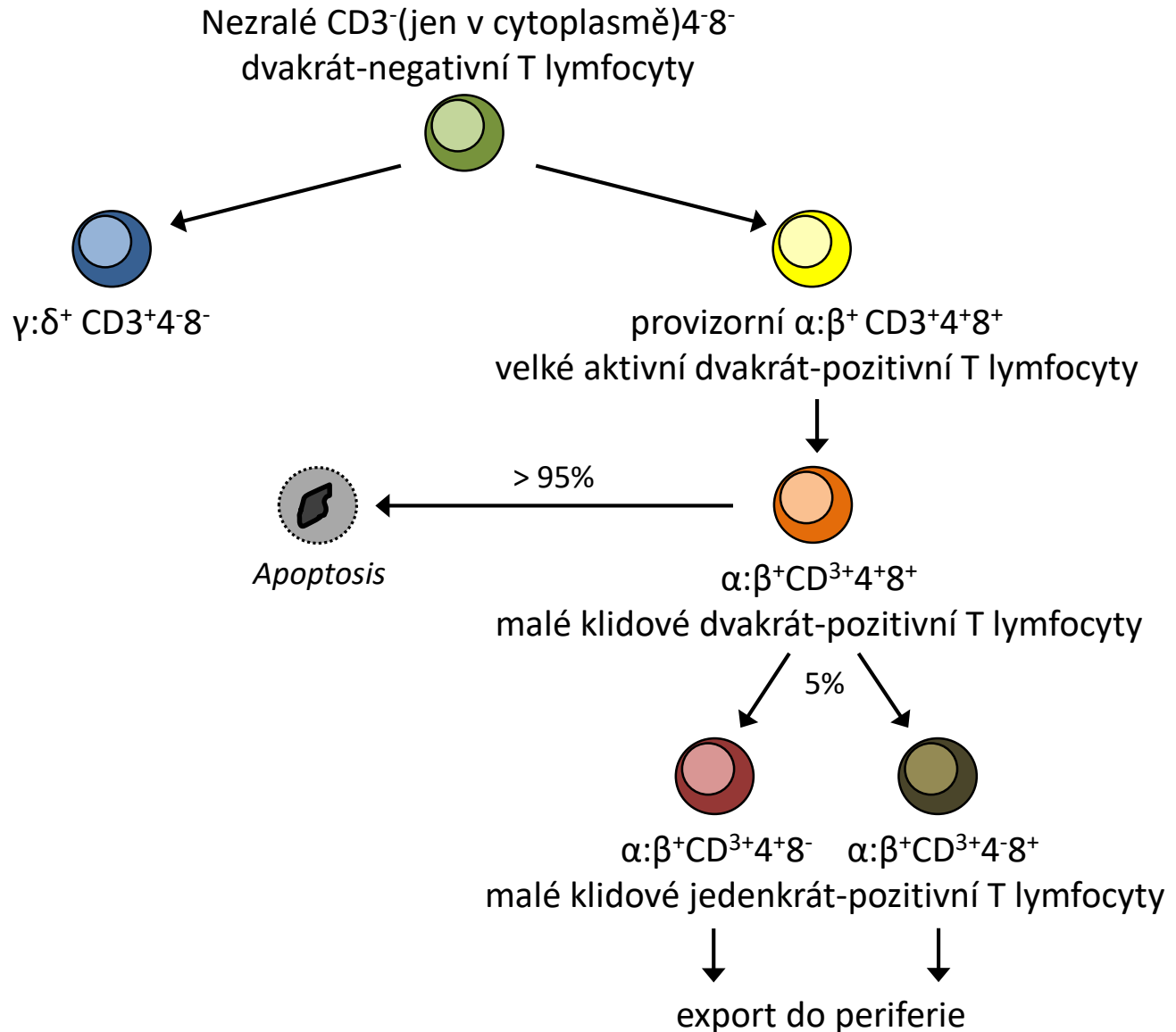
Signály přes pre-TCR vypínají geny γ a δ řetězců a směřují lymfocyt do linie exprimující $\alpha:\beta$ TCR.



Přeskupení TCR α řetězce vytvoří funkční $\alpha:\beta$ TCR. Lymfocyty zrají a migrují do periferie.



Změny exprese povrchových antigenů CD3, CD4 a CD8 během vývoje T lymfocytů - Vznik pomocných a cytotoxických T lymfocytů



Změny exprese CD4 a CD8 během vývoje T lymfocytů

- změna pozice během vývoje

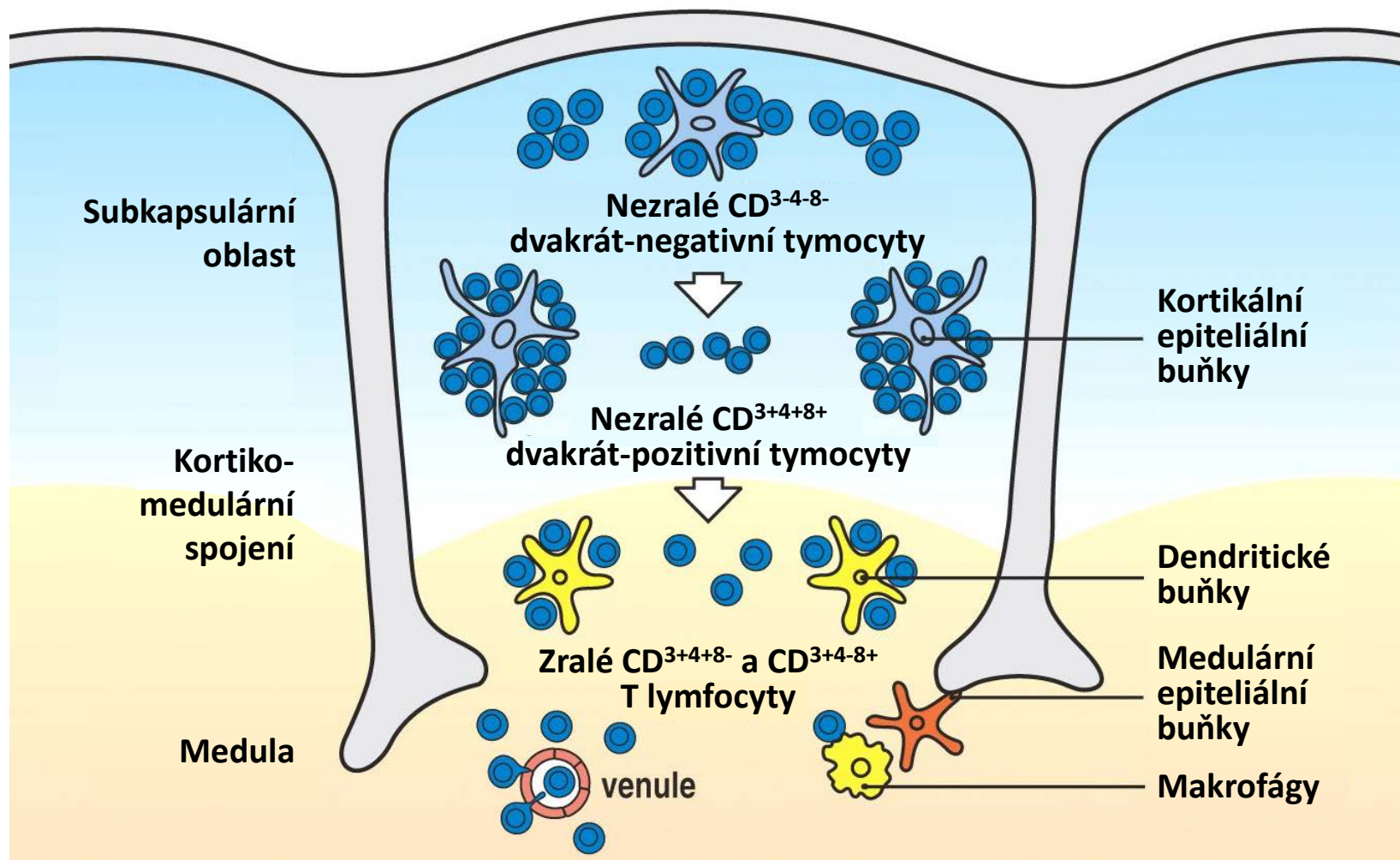
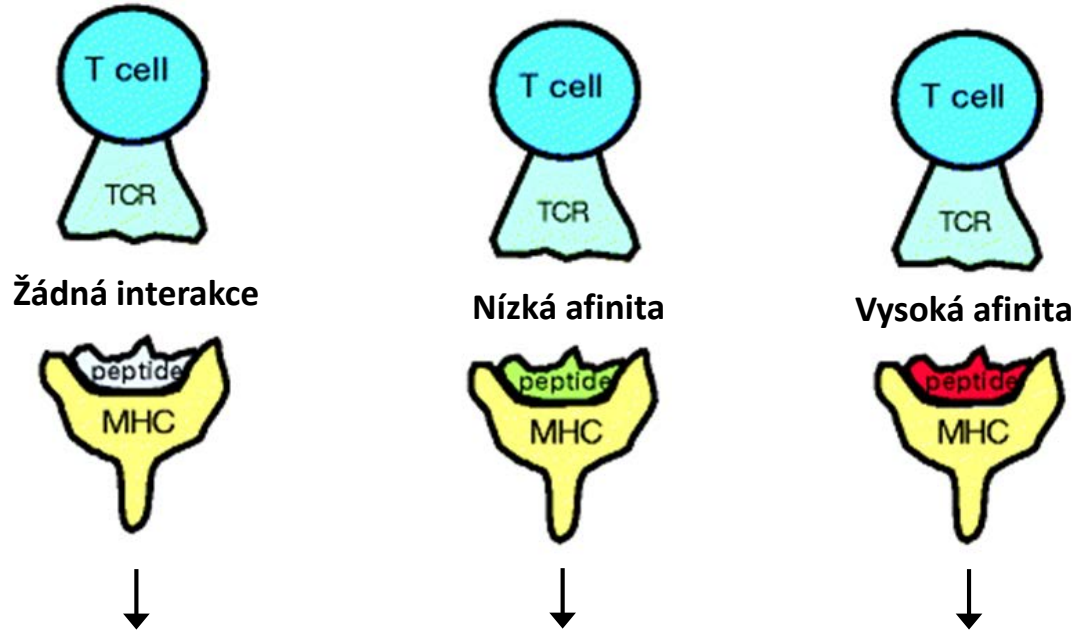


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland science 2005)

Význam různé afinity TCR k antigennímu ligandu pro vývoj T lymfocytů



Během vývoje v thymu
(vlastní Ag)

Eliminace

Pozitivní selekce,
proliferace

Negativní selekce,
eliminace

Zralé T lymfocyty v periférii
(cizorodé Ag)

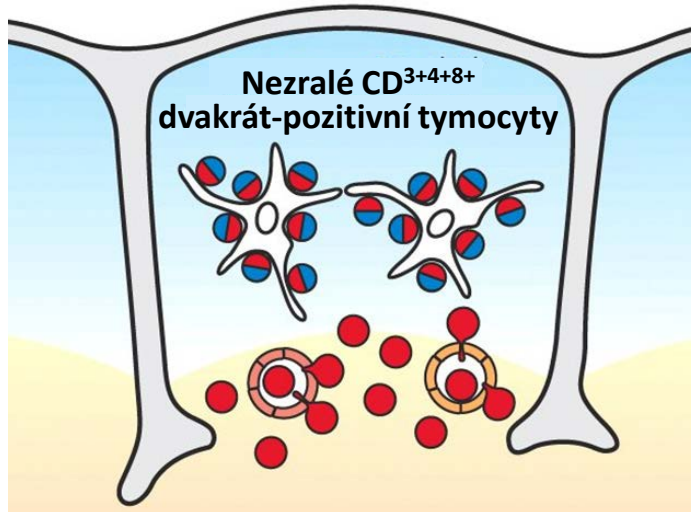
Nízká
životnost
a proliferace

Proliferace
a stimulace
dlouhého přežití

Velmi rychlá
proliferace a tvorba
efektorových
a paměťových
lymfocytů

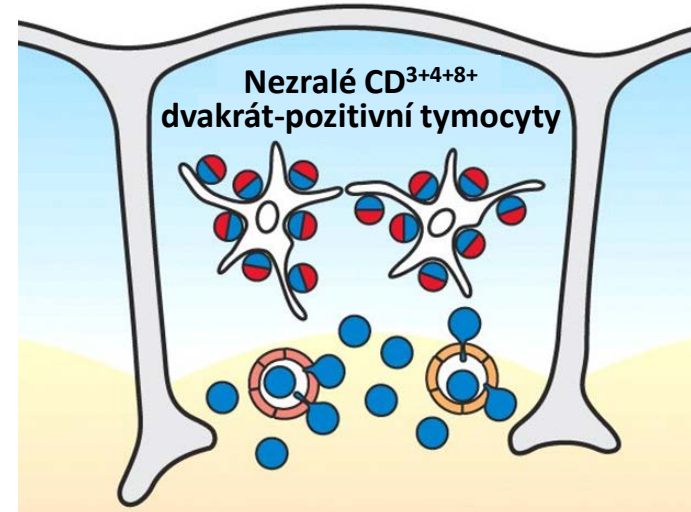
Určení, zda vyvíjející se T lymfocyty budou dále exprimovat CD4 nebo CD8 a vzniknou tak pomocné nebo cytotoxické T lymfocyty

Receptory T lymfocytů
rozeznávají MHC I



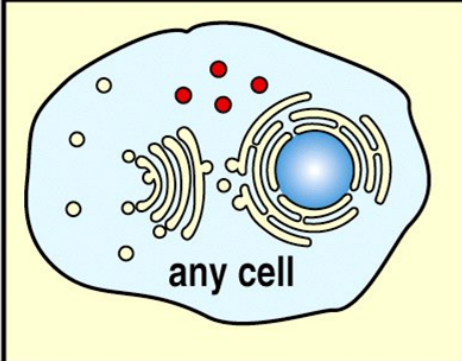
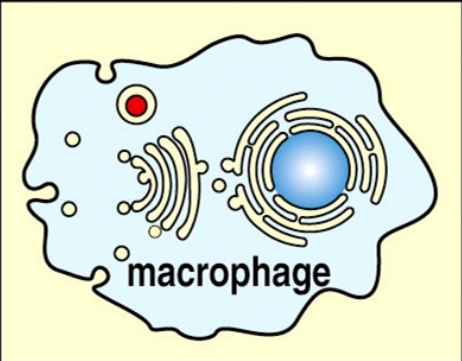
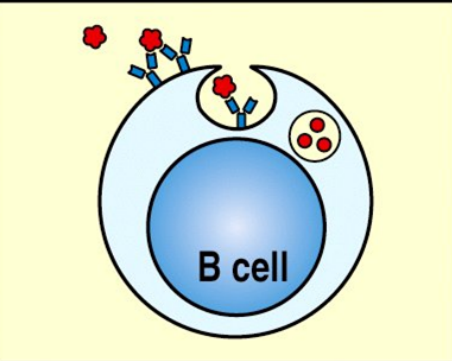
Dozrávají pouze CD8⁺ T lymfocyty
– cytotoxické T lymfocyty

Receptory T lymfocytů
rozeznávají MHC II



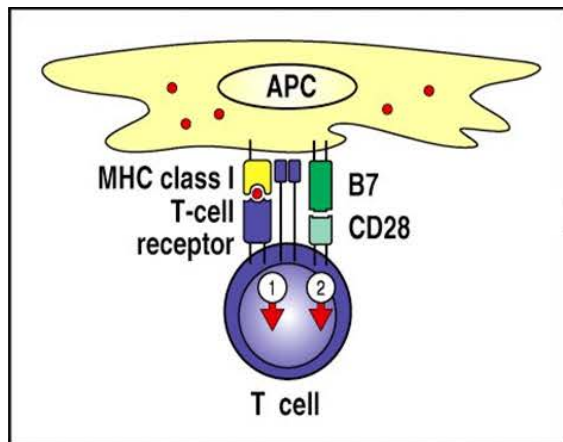
Dozrávají pouze CD4⁺ T lymfocyty
– pomocné T lymfocyty

Specificita odpovědi CD8⁺ nebo CD4⁺ T lymfocytů na určitý typ patogenu

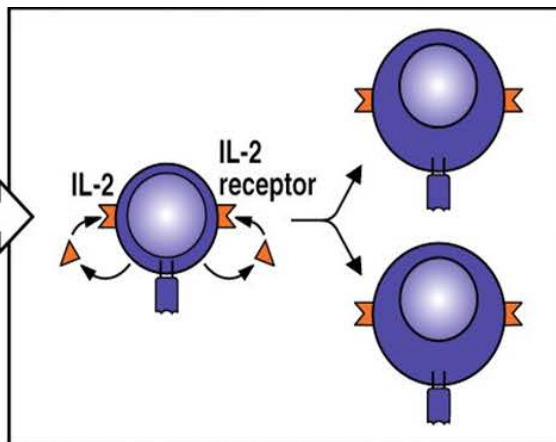
| | Intracelulární patogeny | Fagocytované patogeny | Extracelulární patogeny a toxiny |
|---|---|--|---|
| |  |  |  |
| Degradovány | Cytosol | Endocytární vezikuly (nízké pH) | Endocytární vezikuly (nízké pH) |
| Antigen prezentován | MHC I | MHC II | MHC II |
| Antigen rozeznáván | CD8 ⁺ T lymfocyty | CD4 ⁺ T lymfocyty | CD4 ⁺ T lymfocyty |
| Efekty na buňky prezentující antigen | Buněčná smrt | Aktivace buňky zabít internalizovaný patogen | Aktivace B lymfocytů k sekreci protilátek |

Cytotoxické T lymfocyty (CD8⁺ T lymfocyty, Tc lymfocyty)

Stimulace naivních
T lymfocytů



Proliferace/diferenciace
T lymfocytů



Usmrcení infikovaných buněk
cytotoxickými T lymfocyty

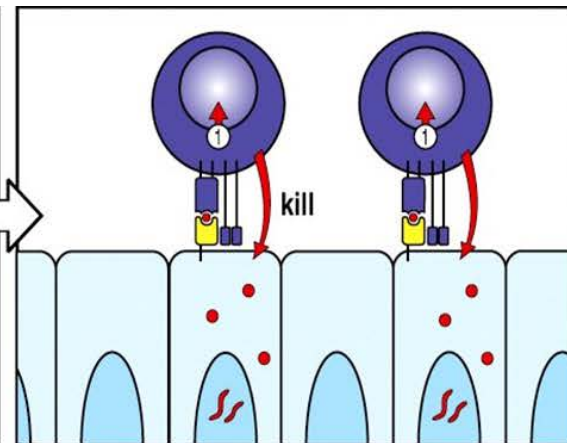
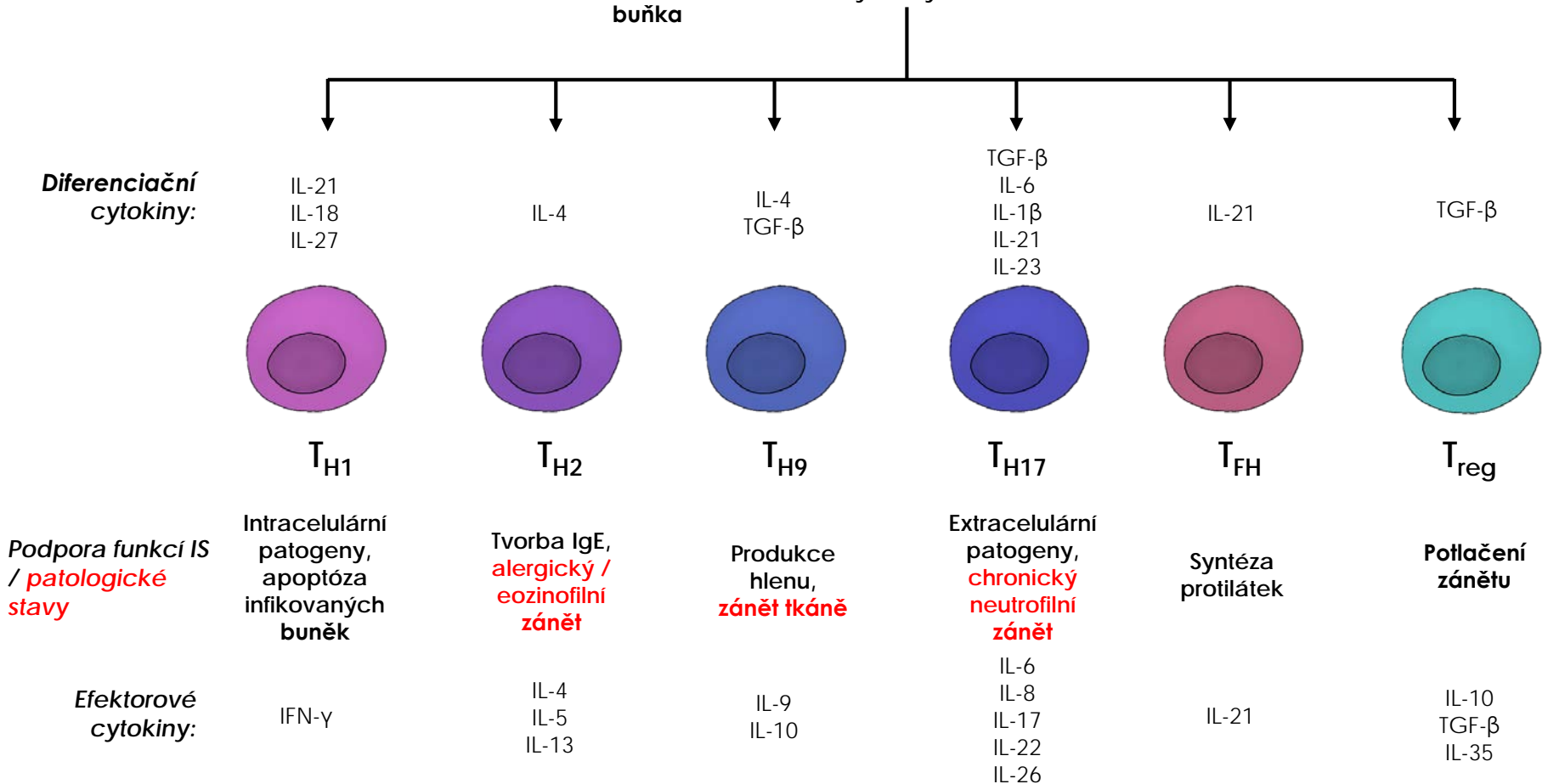
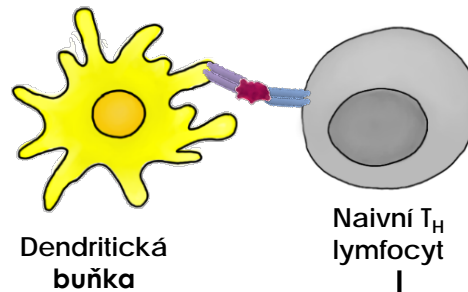
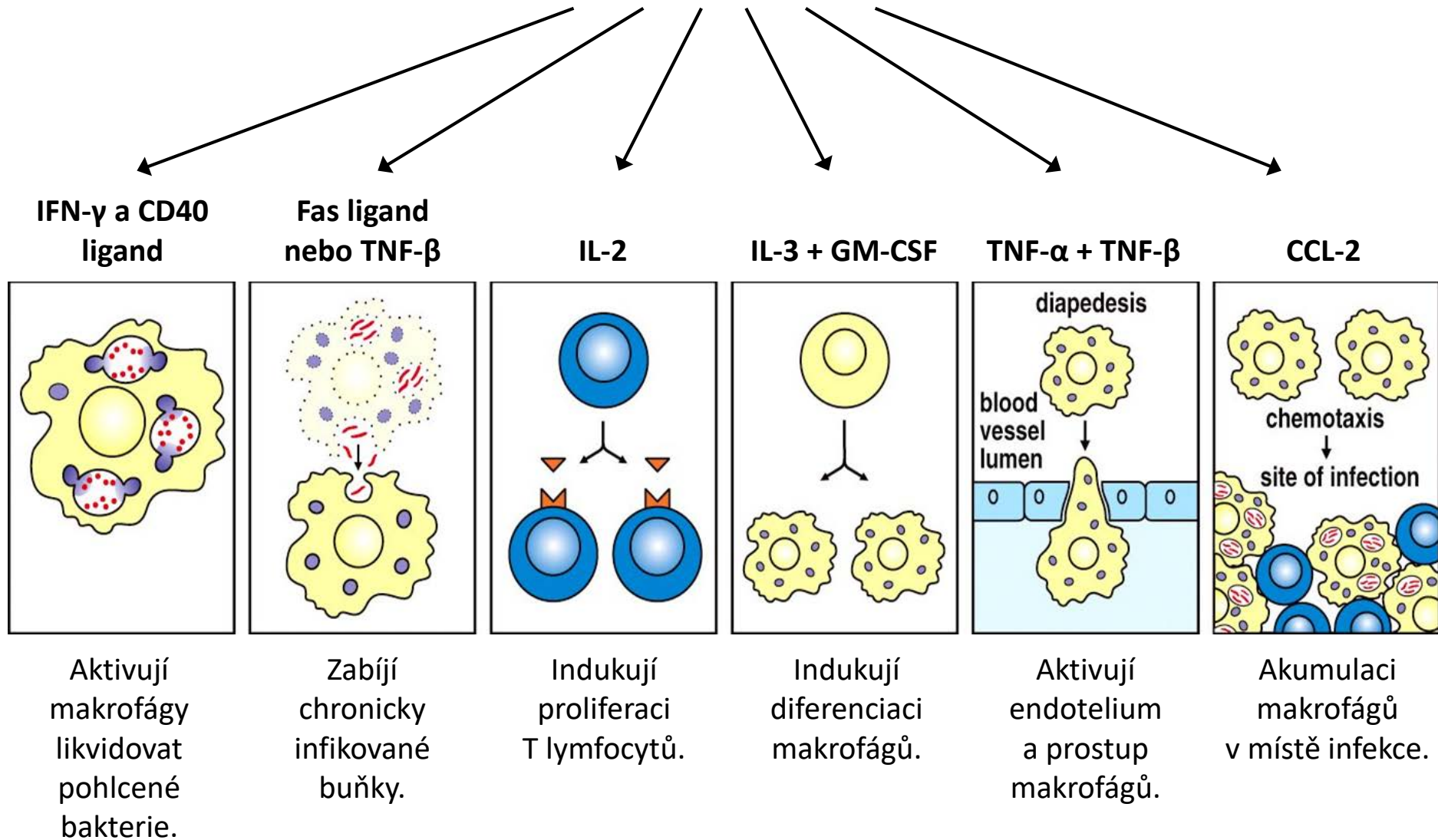


Figure 8-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland science 2005)

Subpopulace Th lymfocytů



Aktivované Th1 lymfocyty



Přeskupování genů, změny povrchové exprese charakteristických molekul a intracelulárních proteinů během vývoje T lymfocytů

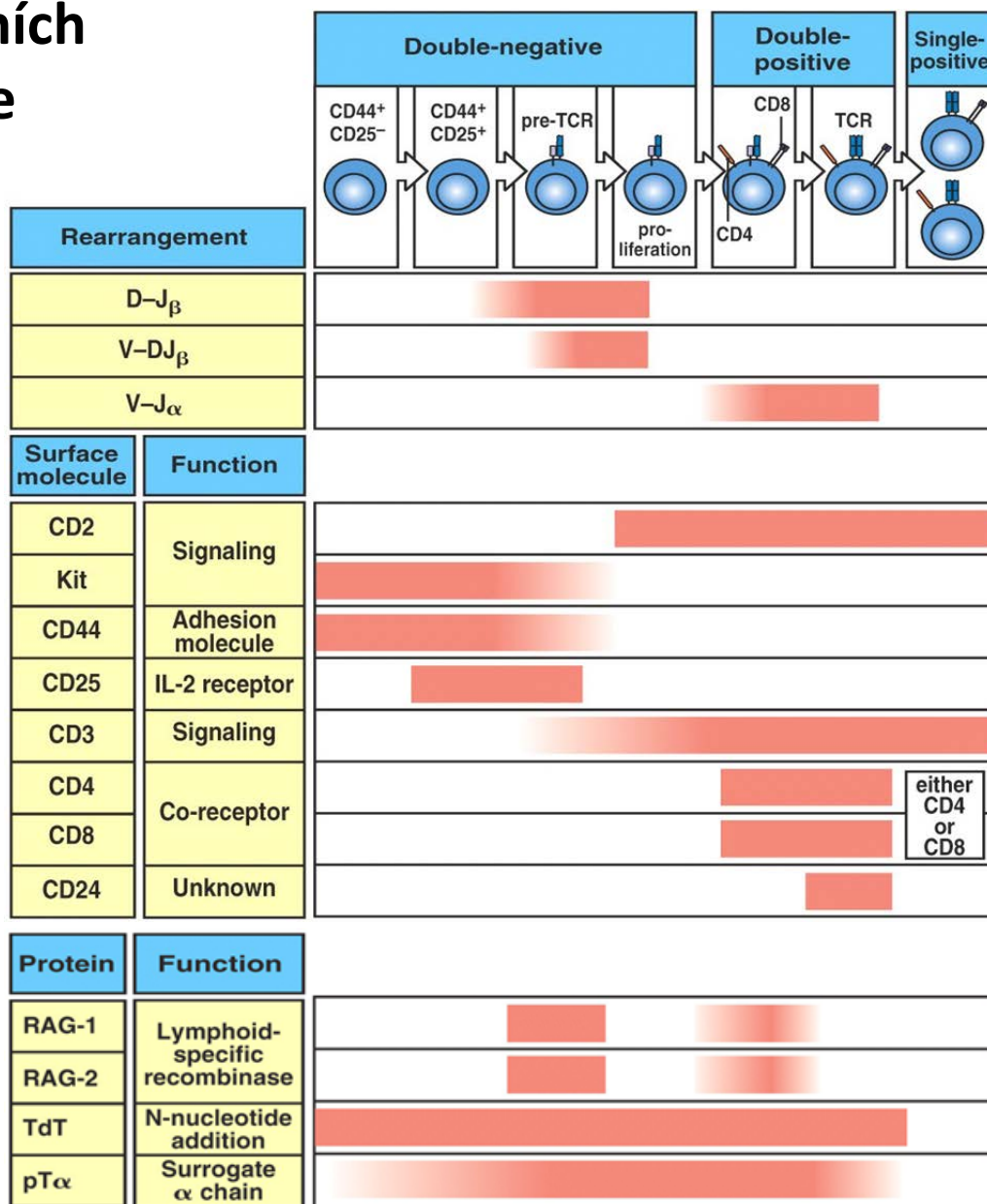


Figure 7-13 Immunobiology, 6/e.
(© Garland science 2005)

Cirkulace lymfocytů

Lymfocyty spolu s lymfou vstupují do krevního oběhu přes hrudní mízovod.

Naivní lymfocyty vstupují do lymfatických uzlin z krevního řečiště.

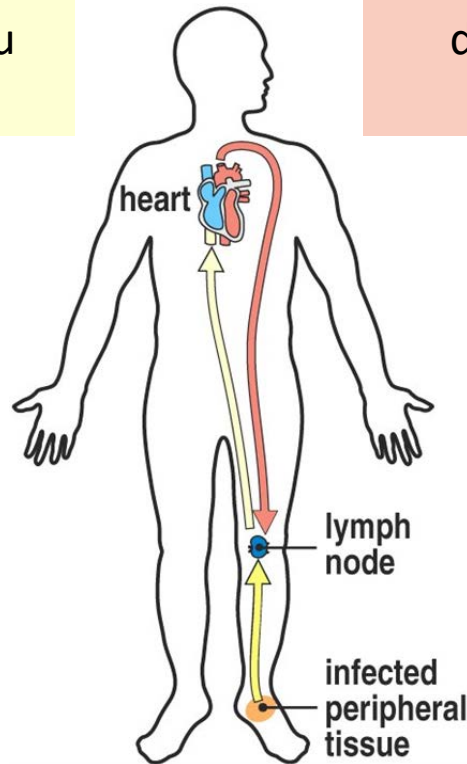
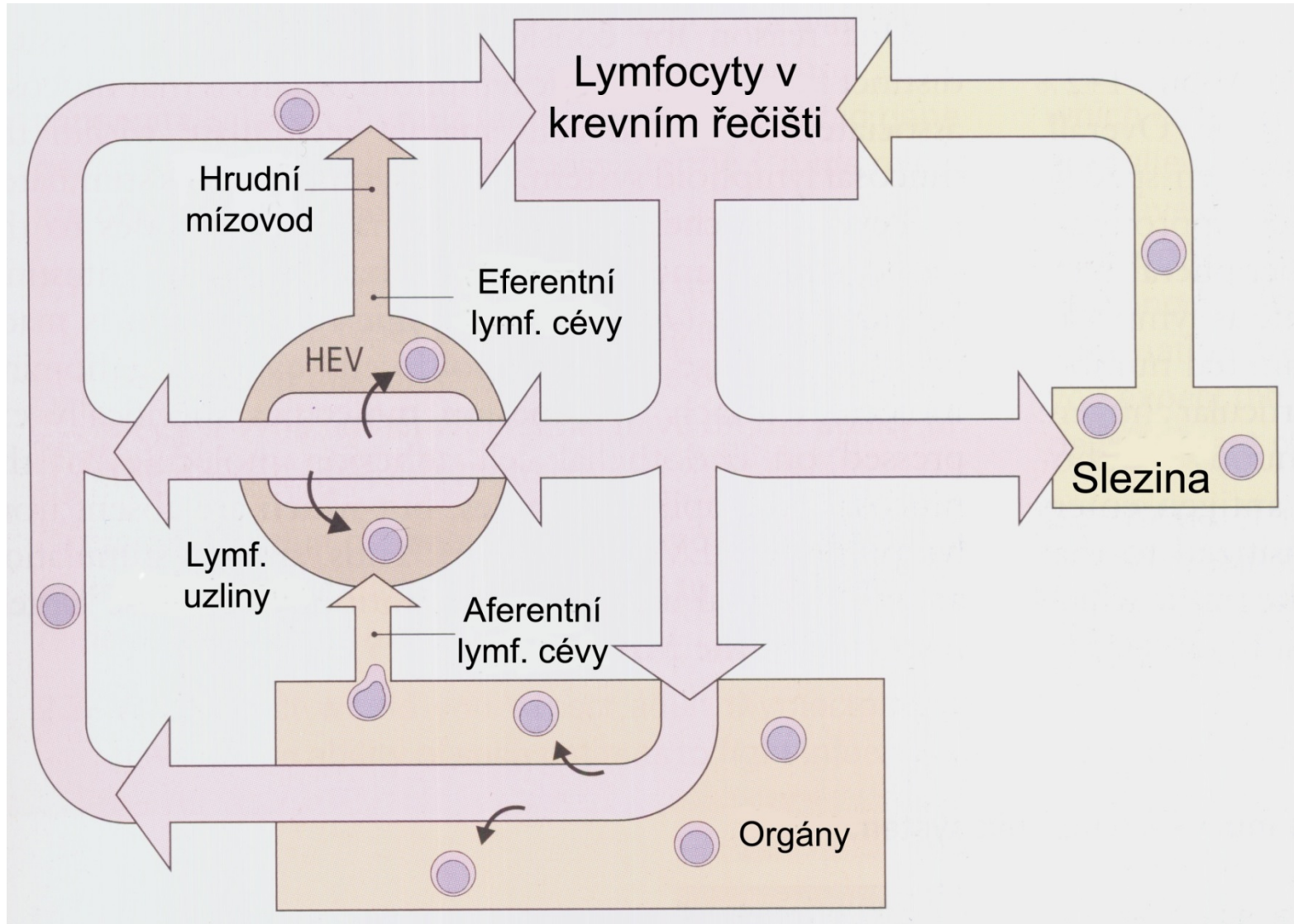


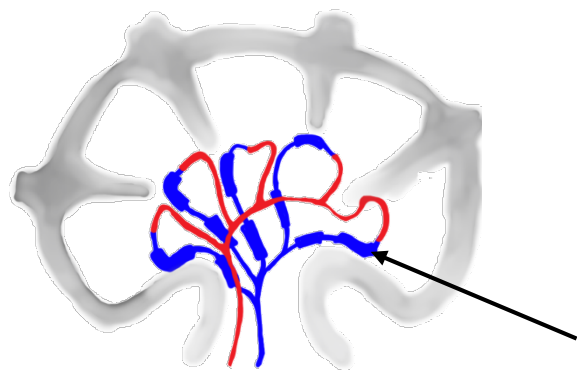
Figure 1-11 Immunobiology, 6/e.
(© Garland science 2005)

Antigeny nebo antigen prezentující buňky z místa infekce se lymfou dostávají do lymfatických uzlin.

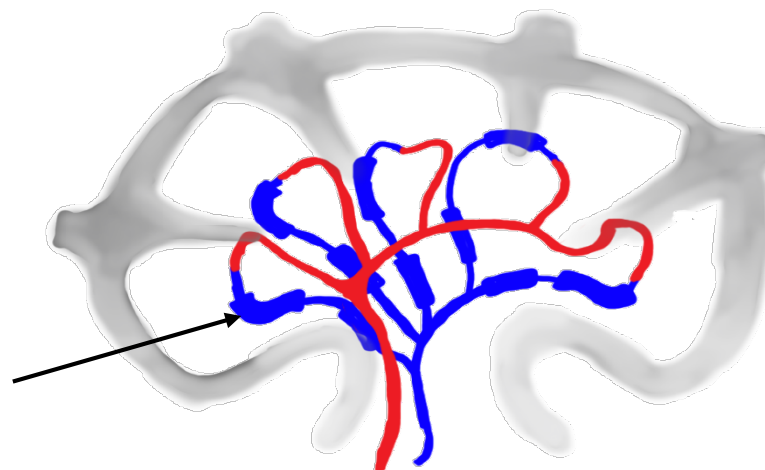
Cirkulace lymfocytů



Cirkulace lymfocytů v mízní uzlině díky HEV

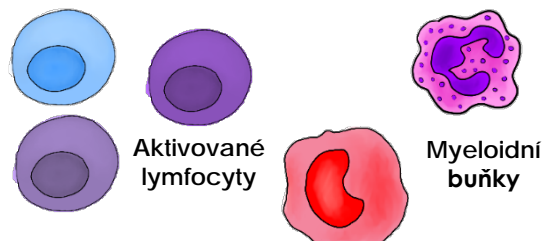
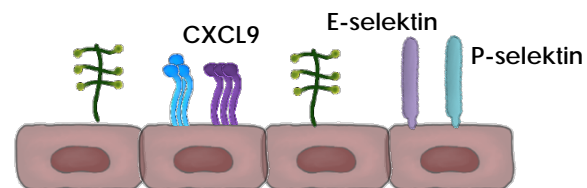
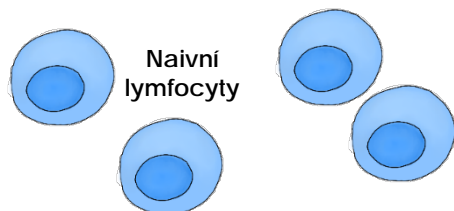
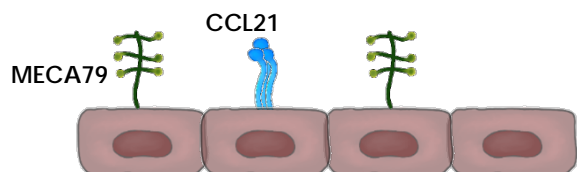


KLIDOVÉ STÁDIUM

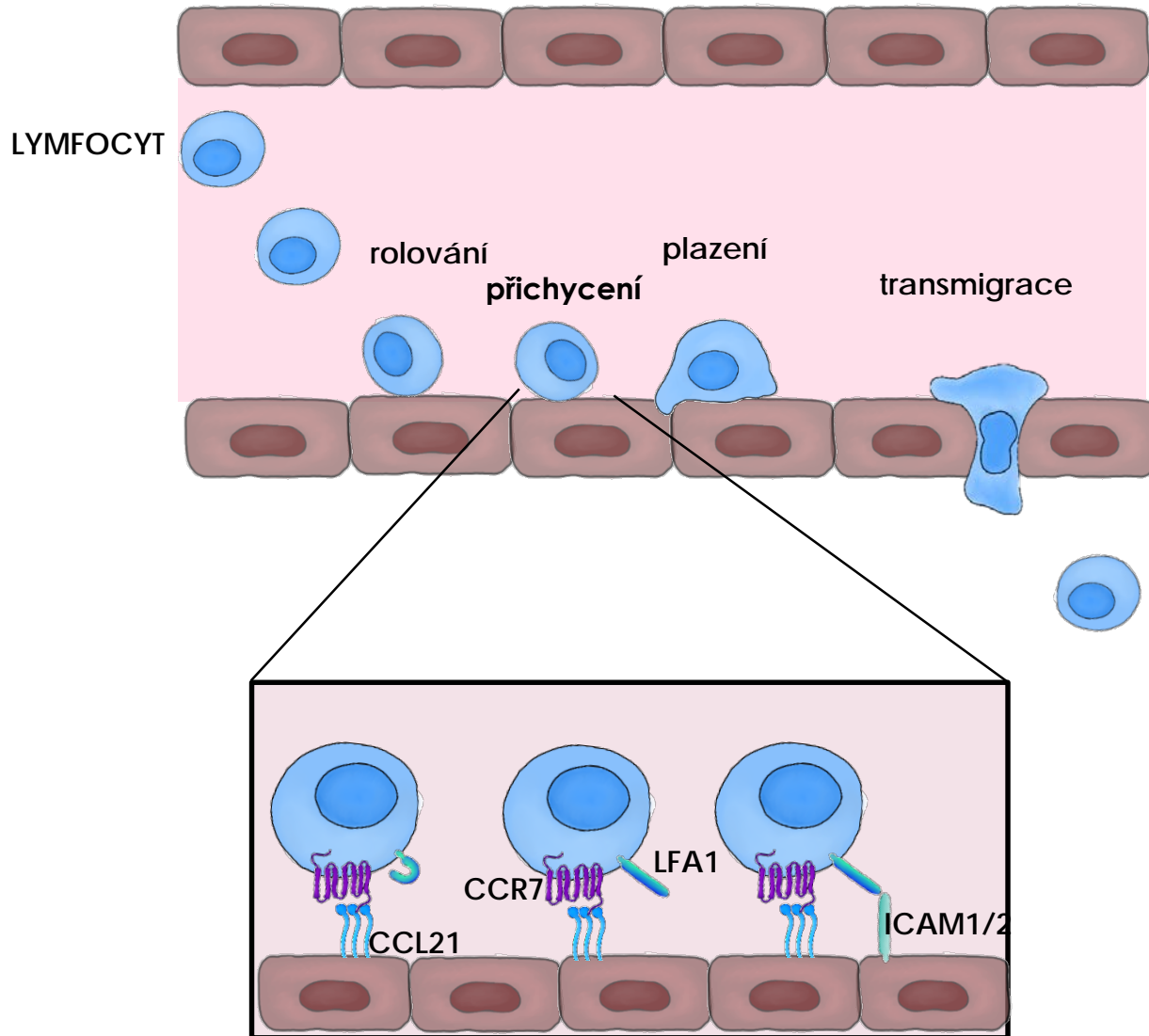


ZÁNĚT

HEV

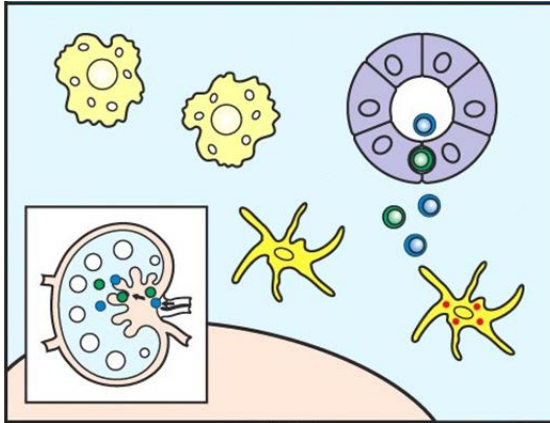


Migrace lymfocytů do mízní uzliny přes HEV

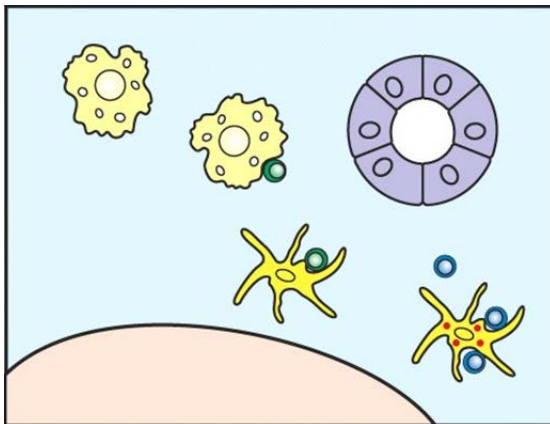


Cirkulace lymfocytů

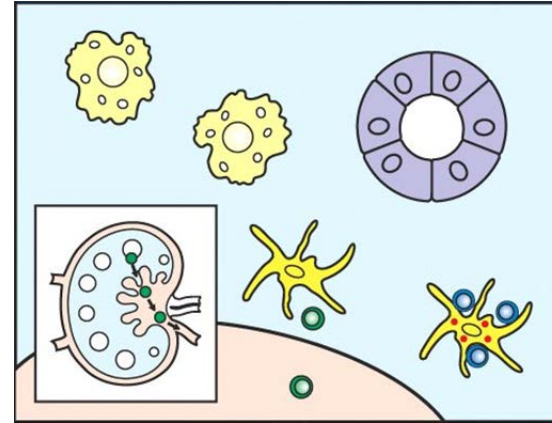
T lymfocyty vstupují do lymfatických uzlin přes cévy s vysokým endotelem.



T lymfocyty monitorují antigeny prezentované makrofágy a dendritickými buňkami.



T lymfocyty, které nerozpoznaly antigen, odcházejí z lymfatických uzlin přes lymfatické cévy.



T lymfocyty rozpoznávající antigen proliferují a stávají se efektorovými lymfocyty.

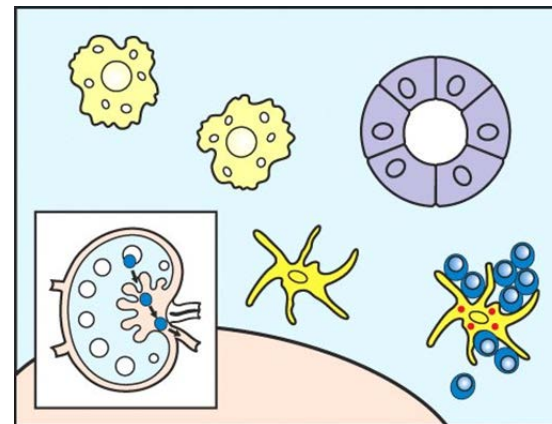


Figure 8-4
Immunobiology, 6/e.
(© Garland science 2005)

Spolupráce T a B lymfocytů – shrnutí

- > Cirkulující B lymfocyty vstoupí do lymfoidního orgánu přes HEV.
- > B lymfocyty rozeznávající specifický Ag a **a)** dávají vznik plazmatickým buňkám s krátkou životností, **b)** jsou zachyceny na hranici mezi T zónou a folikulem a jsou stimulovány k proliferaci.
- > Proliferující B lymfocyty migrují do nejbližšího folikulu, kde formují GC, dále intenzivně proliferují a somaticky mutují.
- > B lymfocyty s vysokou vazebnou aktivitou k Ag přežívají, zbylé B buňky odumírají apoptózou.
- > B lymfocyty opouštějí GC jako lymfoblasty a migrují do kostní dřeně nebo do lamina propria střeva a jiných epiteliálních povrchů, diferencují do plazmatických buněk nebo přežívají měsíce až roky jako paměťové buňky.

