

# 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
- > Většina vývoje T lymfocytů – thymus

## B. Periferní lymfatické orgány

Finální specializace (diferenciace)

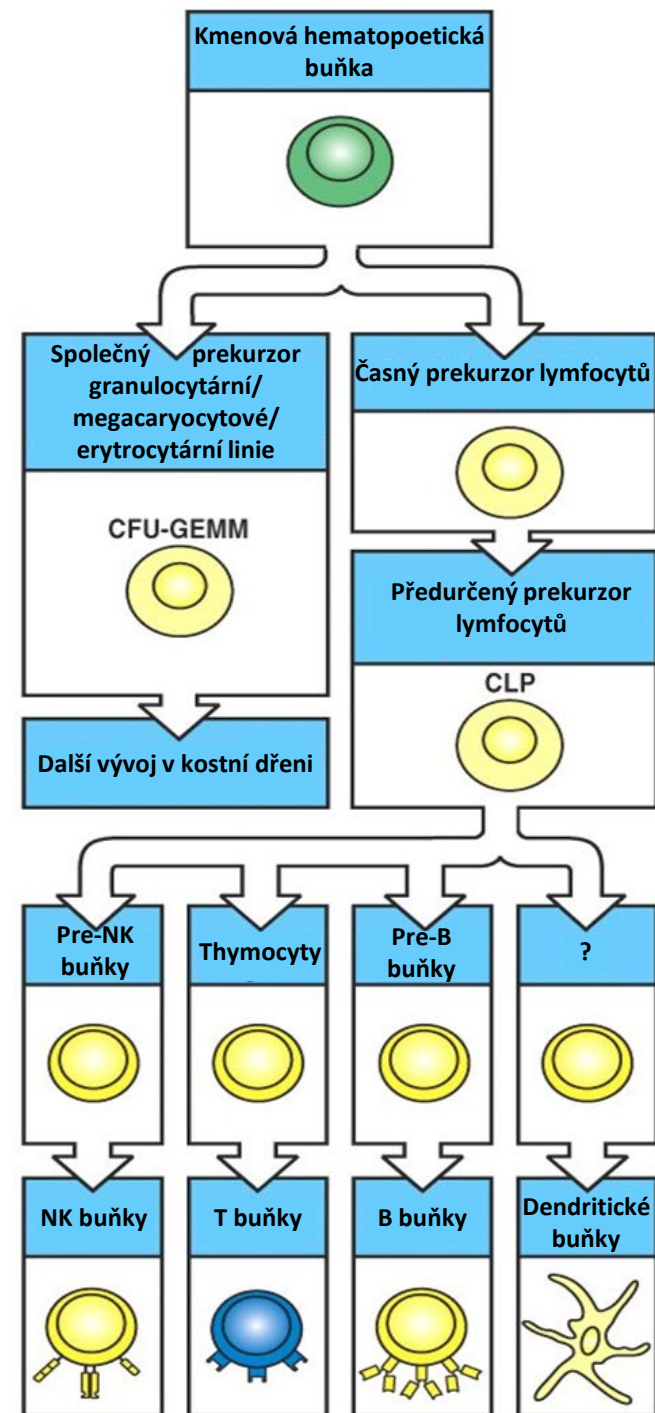


Figure 7-3  
Immunobiology, 6/e.  
(© Garland science 2005)

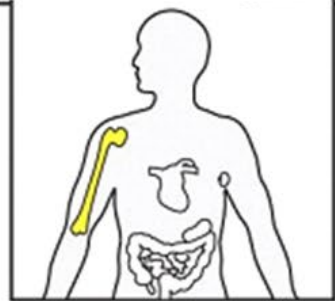
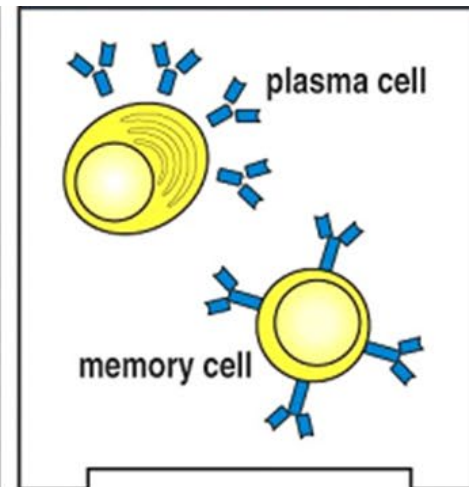
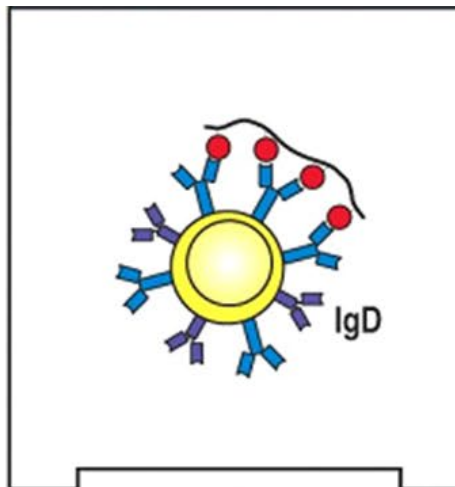
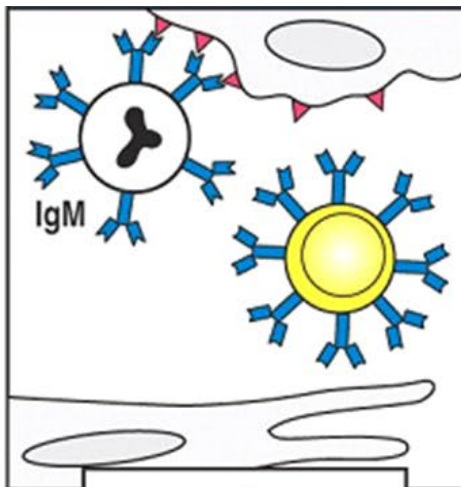
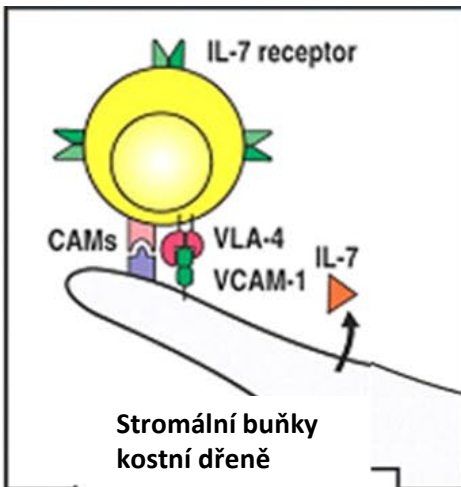
# Vývoj B lymfocytů

Prekurzory B lymfocytů přeskupují geny imunoglobulinů.

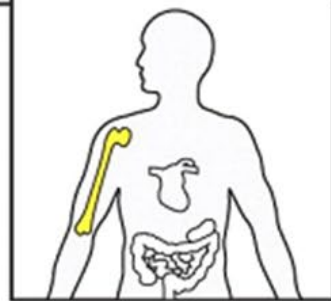
Odstraňování B lymfocytů vážících se na vlastní antigenní (Ag) struktury.

Aktivace zralých B lymfocytů vážících se na cizí Ag struktury.

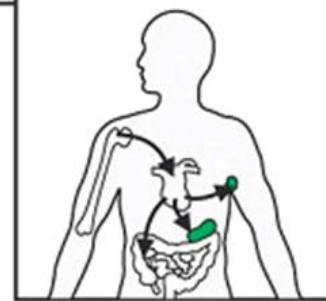
Aktivované B lymfocyty se stávají plazmatickými nebo paměťovými buňkami.



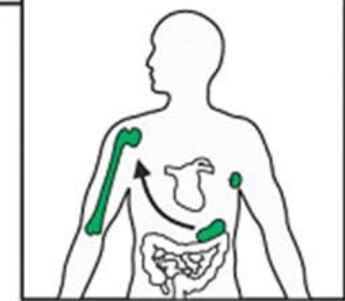
Formace receptorů B lymfocytů.



Negativní selekce.

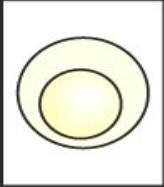
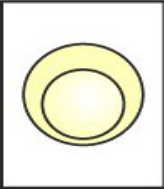

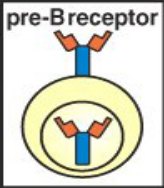
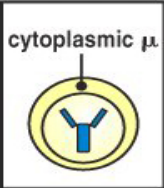


B lymfocyty migrují do periferních lymfatických orgánů.

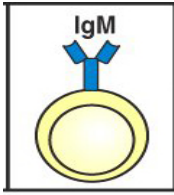
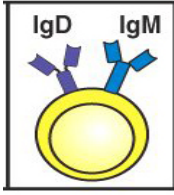
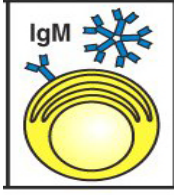
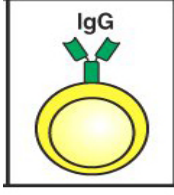



Sekrece protilátek plazmatickými buňkami a uchovávání paměťových buněk v kostní dřeně, epiteliích a lymfatických orgánech.

# Vývojová stádia B lymfocytů

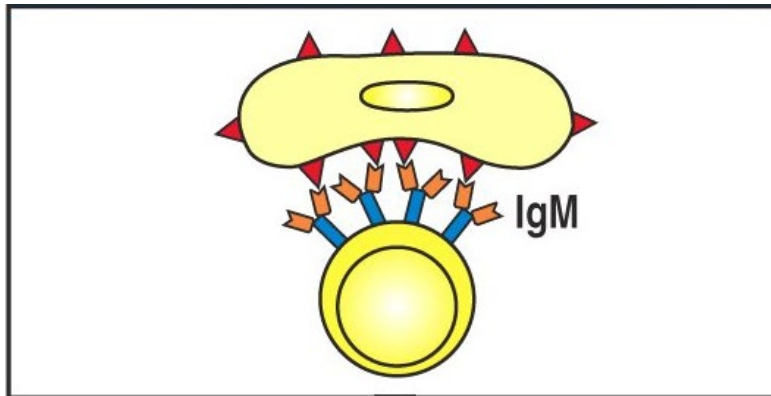
Vývoj	Změna morfologie	Vývojové stádium	Přeskupení genů pro L a H řetězce	Expresse receptorů nebo sekrece Ab	Expresse vybraných povrchových znaků
Antigen nezávislý		Kmenová buňka	-		CD34
		Časný pro-B lymfocyt	D-J geny H řetězců		CD34; CD45R; IL-7R; CD19; CD38
		Pozdní pro-B lymfocyt	V-DJ geny H řetězců		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

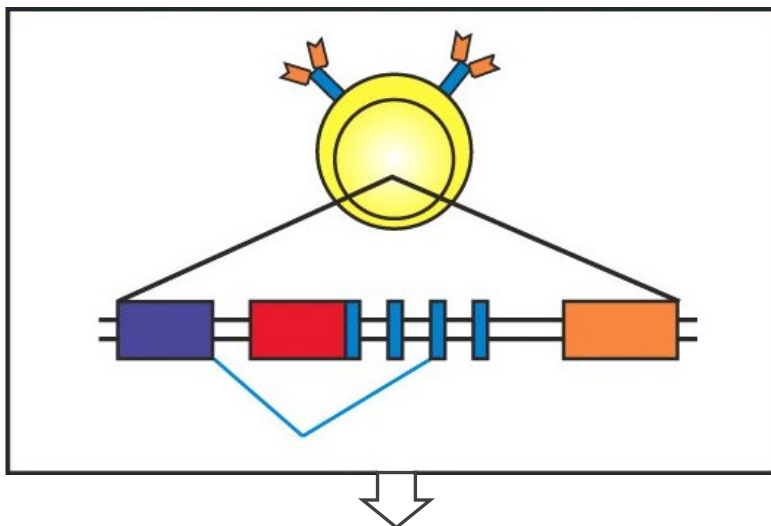
Vývoj	Změna morfologie	Vývojové stádium	Přeskupení genů pro L a H řetězce	Expresse receptorů nebo sekrece Ab	Expresse vybraných povrchových znaků
Antigen nezávislý		Nezralý B lymfocyt	V-J geny L řetězců	Membránová exprese IgM	CD45R; CD19; CD20; CD40
		Zralý naivní B lymfocyt	Alternativní sestřih $\mu$ řetězce a tvorba $\delta$ řetězce	Membránová exprese IgM, IgD	CD45R; CD19; CD20; <b>CD21</b> ; CD40
Antigen závislý		Plazmatická buňka s krát. životností	Alternativní sestřih $\mu$ řetězce	Sekrece IgM	CD45R; CD19; CD20; <b>CD21</b> ; CD40
		Paměťová buňka	Somatická mutace	Membránová exprese IgG, IgA	CD45R; CD19; CD20; <b>CD21</b> ; CD40
		Plazmatická buňka s dlouh. život.	Alternativní sestřih	Membránová exprese IgG, sekrece IgG, IgA, IgE	<b>CD135</b> ; CD38

# Princip negativní selekce vznikajících B lymfocytů

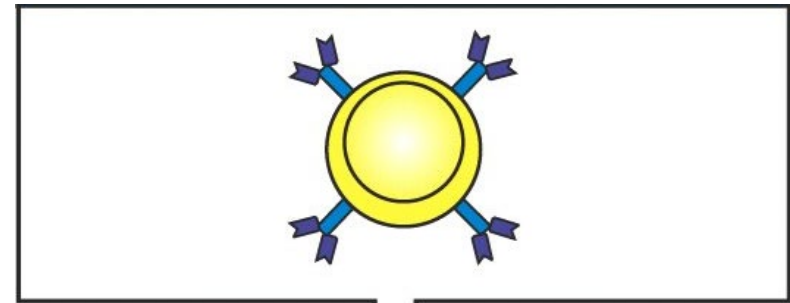
Silná vazba B-receptorů  
(povrchových IgM) s vlastními Ag.



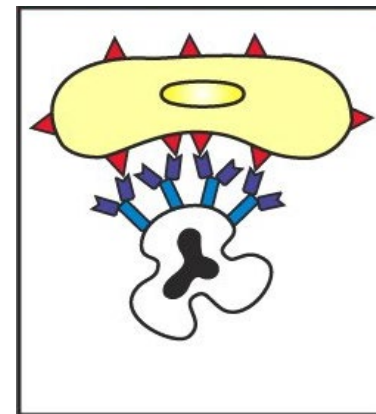
Zastavení vývoje B lymfocytů; pokračování  
přeskupování genů variabilní oblasti L řetězce.



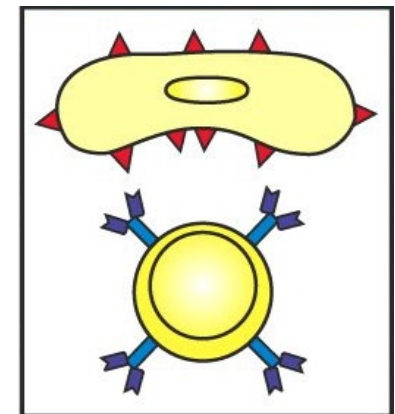
Exprese nových receptorů.



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.



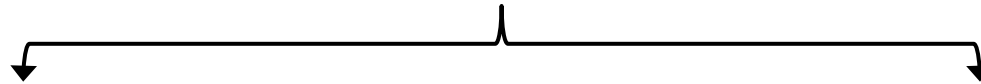
# Indukce tolerance / selekce B lymfocytů mimo kostní dřeň

**Kostní dřeň**



**Krev a lymfatické orgány**

Doplňující indukce tolerance



V případě rozpoznání vlastních struktur přes BCR vznikají sebe tolerantní B lymfocyty a B lymfocyty neschopné odpovědi (anergní lymf. - proces klonální anergie) = chybí kostimulace

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 solubilními mediátory:**

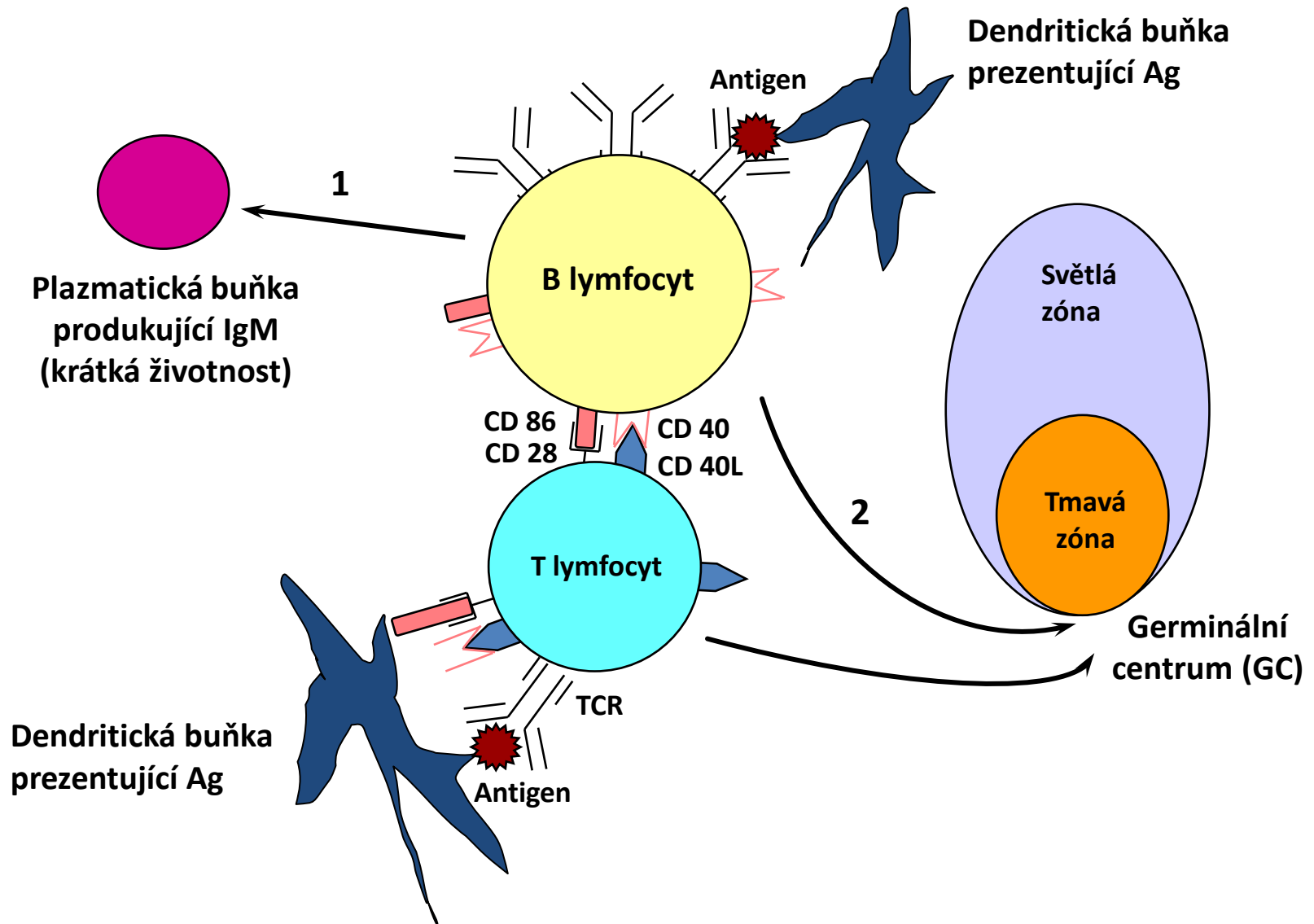
B lymfocyty zůstávají v lymfatických uzlinách. Dlouho žijící recirkulující naivní B lymfocyty mají poločas života 3-8 týdnů.



**Stimulace antigenem**

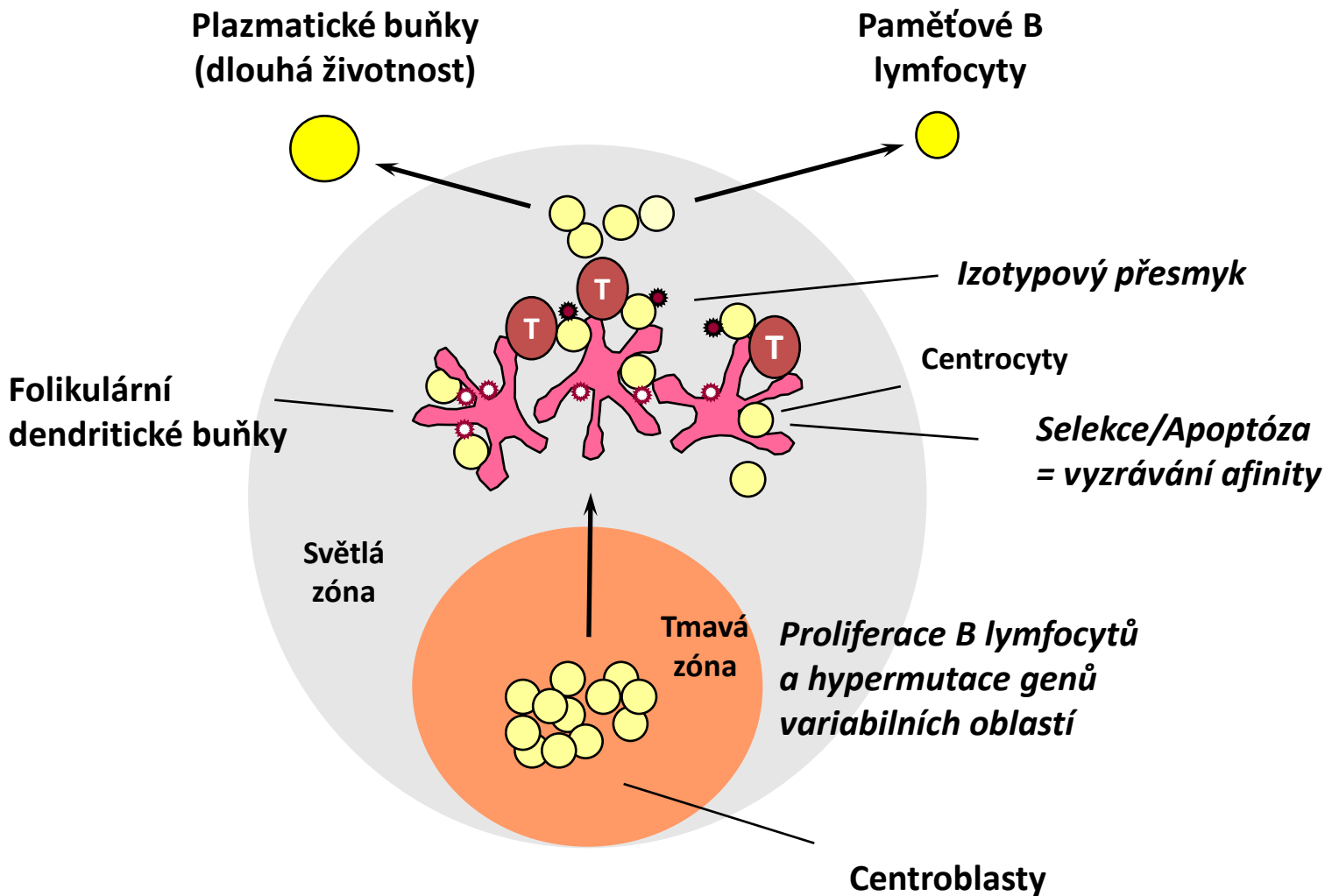
Dlouho žijící recirkulující paměťové B lymfocyty exprimující vysoce afinitní IgG, IgA, nebo IgE.

# Aktivace B lymfocytů antigenem

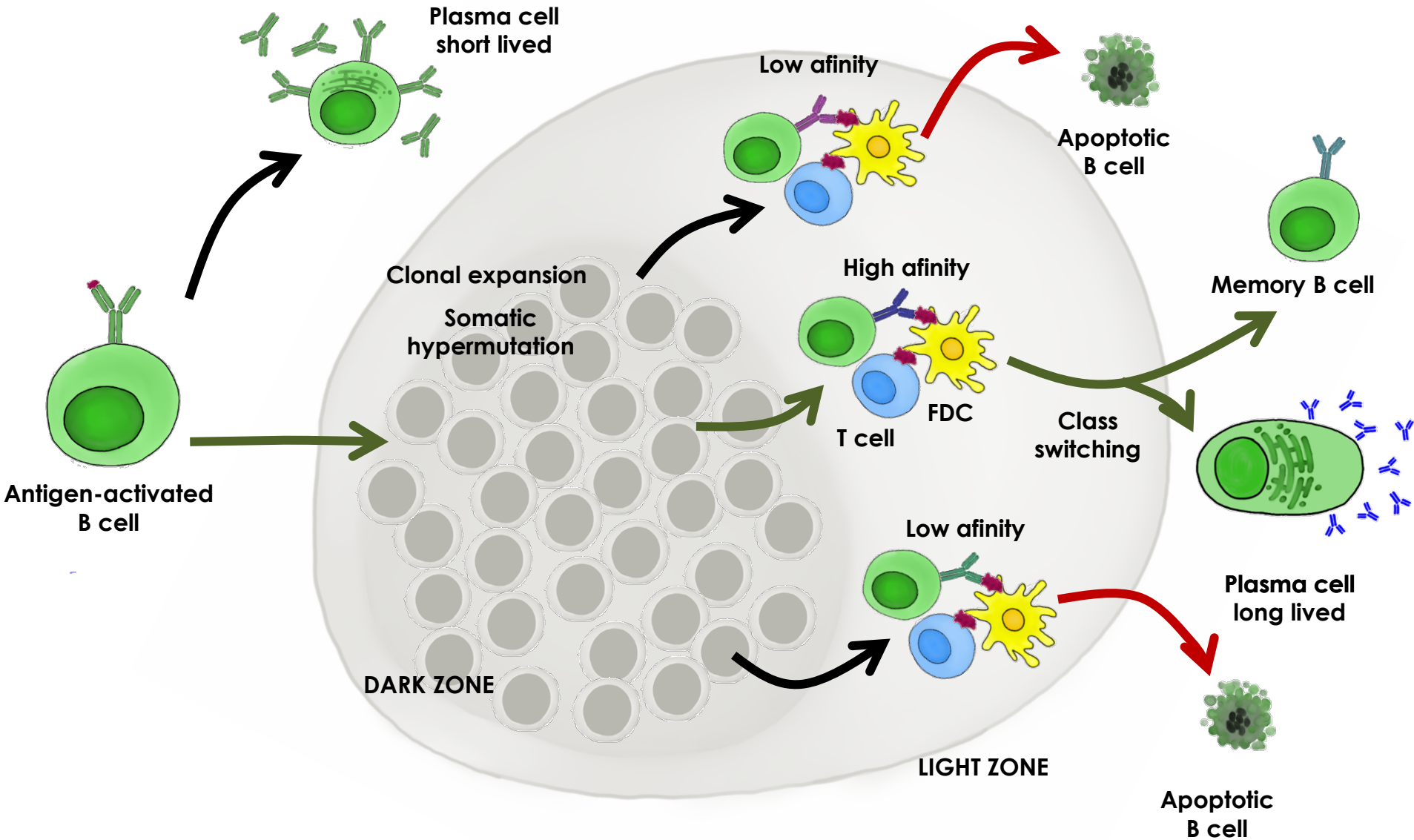




# Následný vývoj B lymfocytů v germinálních centrech sekundárních lymfatických orgánů



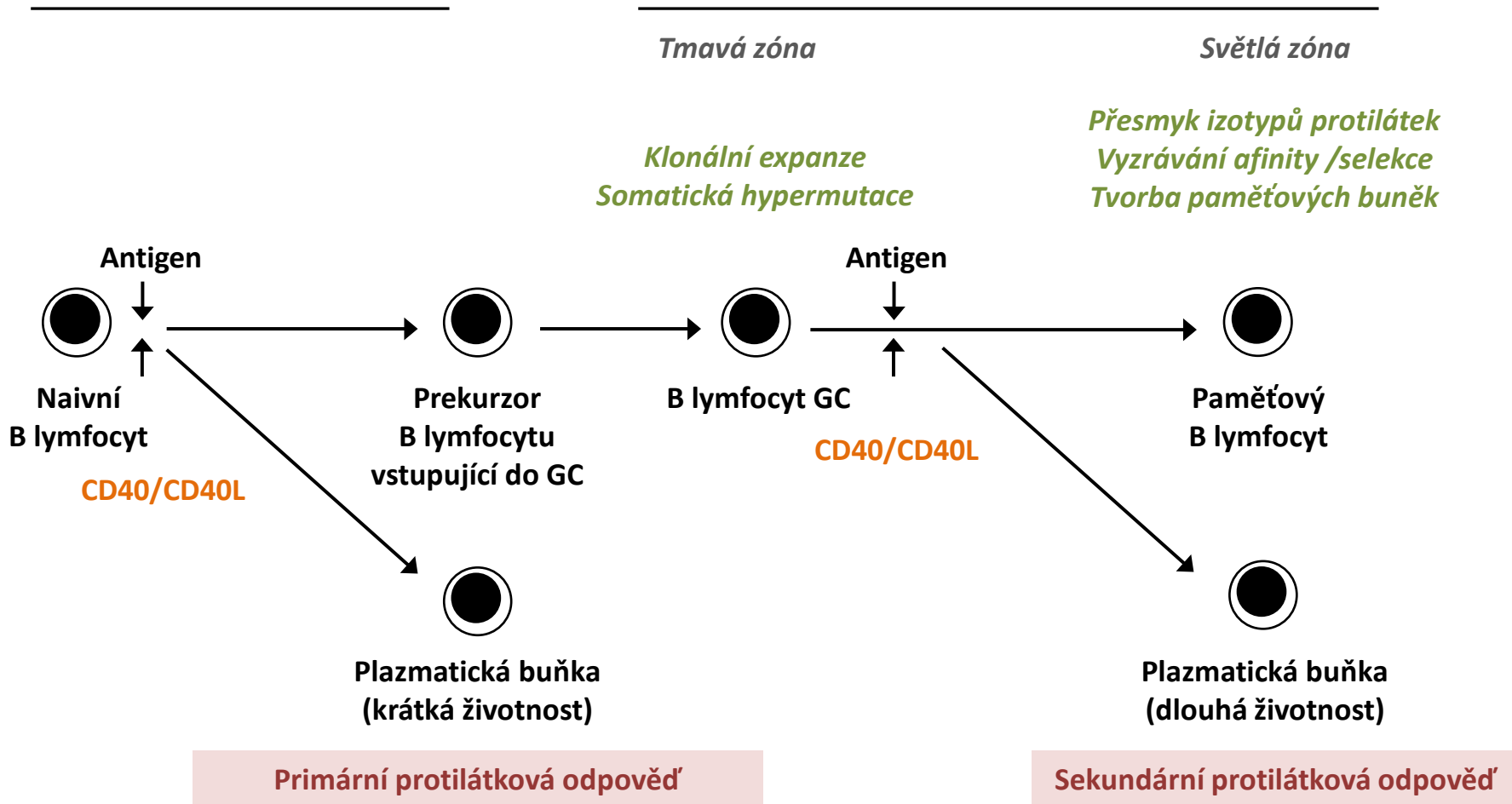
# Tvorba germinálních center a vývoj B lymfocytů -opakování



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

*mimo germinální centra*

*v germinálních centrech (GC)*

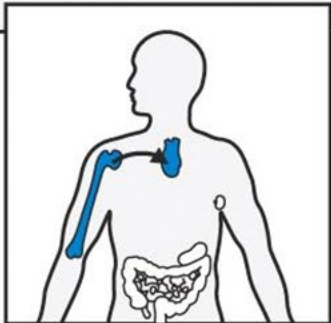
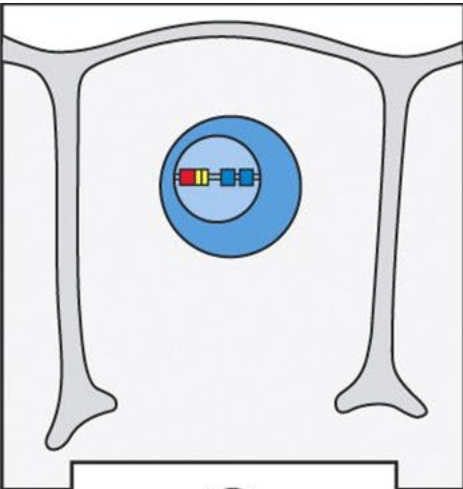


## Dělení B lymfocytů podle lokalizace a funkce

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	?

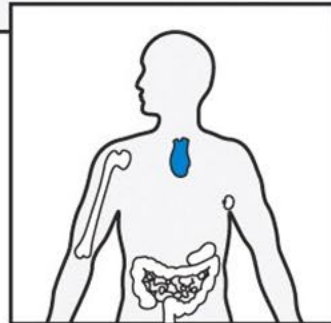
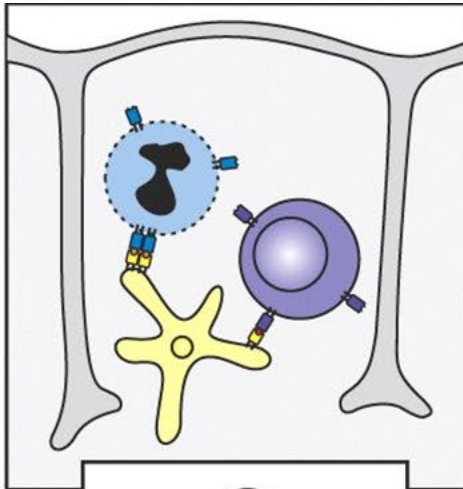
# Vývoj T lymfocytů

Prekurzory T lymfocytů přeskupují geny receptorů.



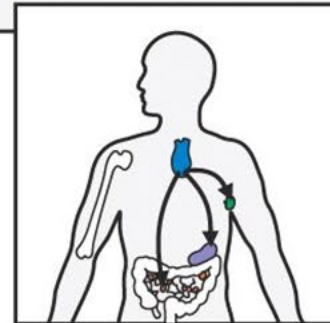
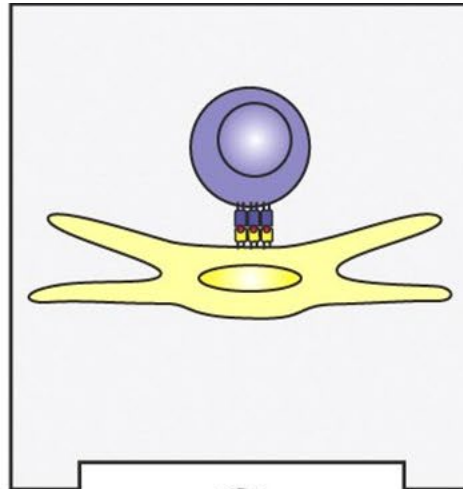
Progenitory T lymf. migrují z kostní dřeně do thymu.

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



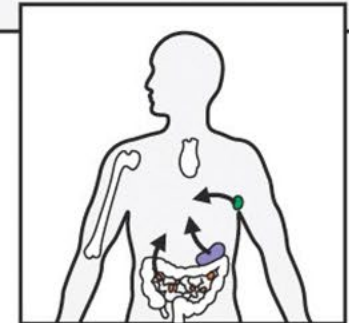
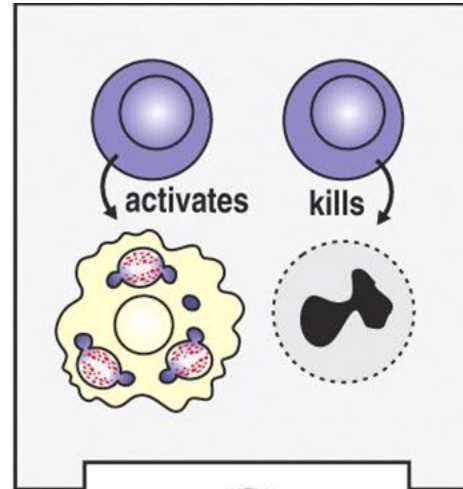
Pozitivní a negativní selekce v thymu.

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



Zralé T lymf. migrují do periferních lymfatických orgánů.

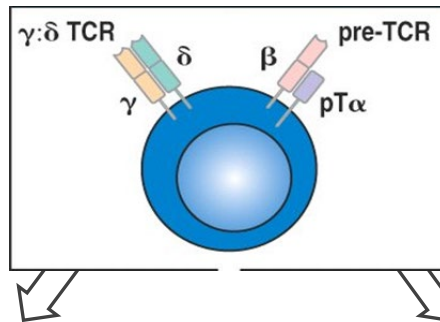
Aktivované T lymfocyty proliferují a migrují do místa infekce, kde přispívají k eliminaci patogenů.



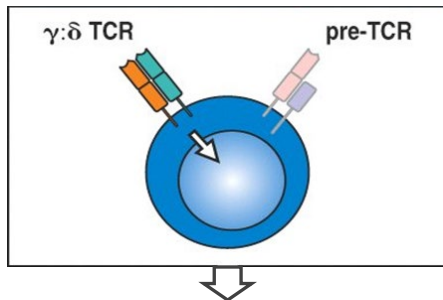
Aktivované T lymf. migrují do místa infekce.

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

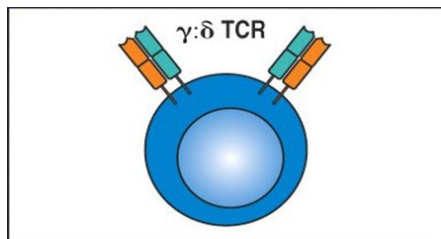
Dvakrát negativní T lymfocyty přeskupují  $\gamma$ ,  $\delta$  a  $\beta$  geny.



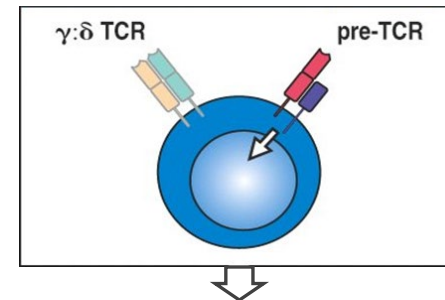
Signály přes  $\gamma:\delta$  TCR vypínají geny  $\beta$  řetězce a směřují lymfocyt do linie exprimující  $\gamma:\delta$  TCR.



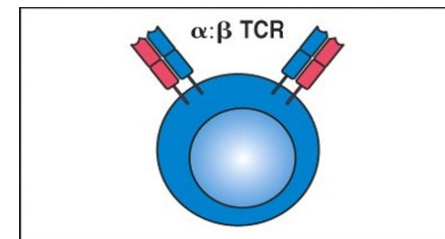
$\gamma:\delta$  T lymfocyty zrají a migrují do periferie.



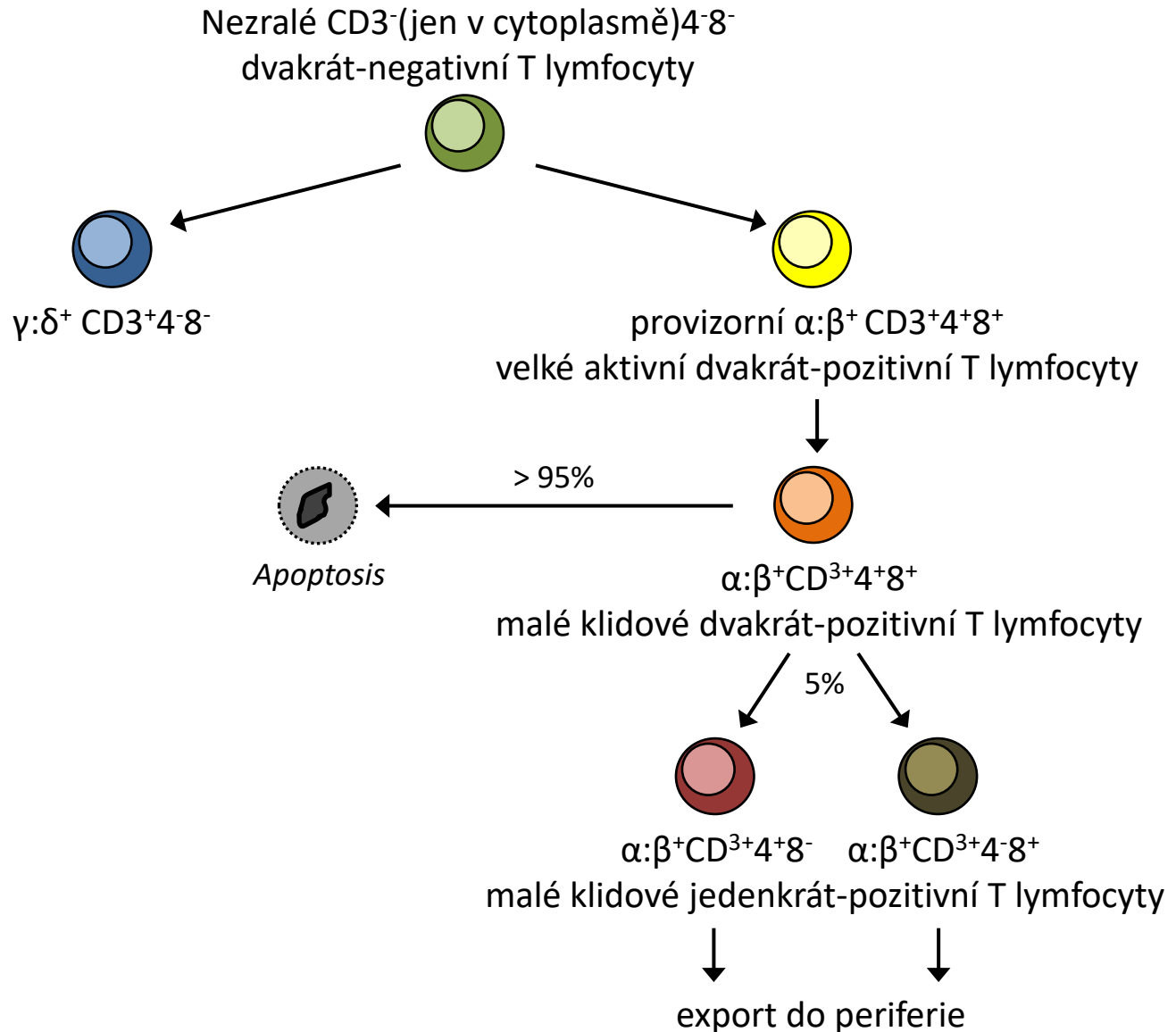
Signály přes pre-TCR vypínají geny  $\gamma$  a  $\delta$  řetězců a směřují lymfocyt do linie exprimující  $\alpha:\beta$  TCR.



Přeskupení TCR $\alpha$  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

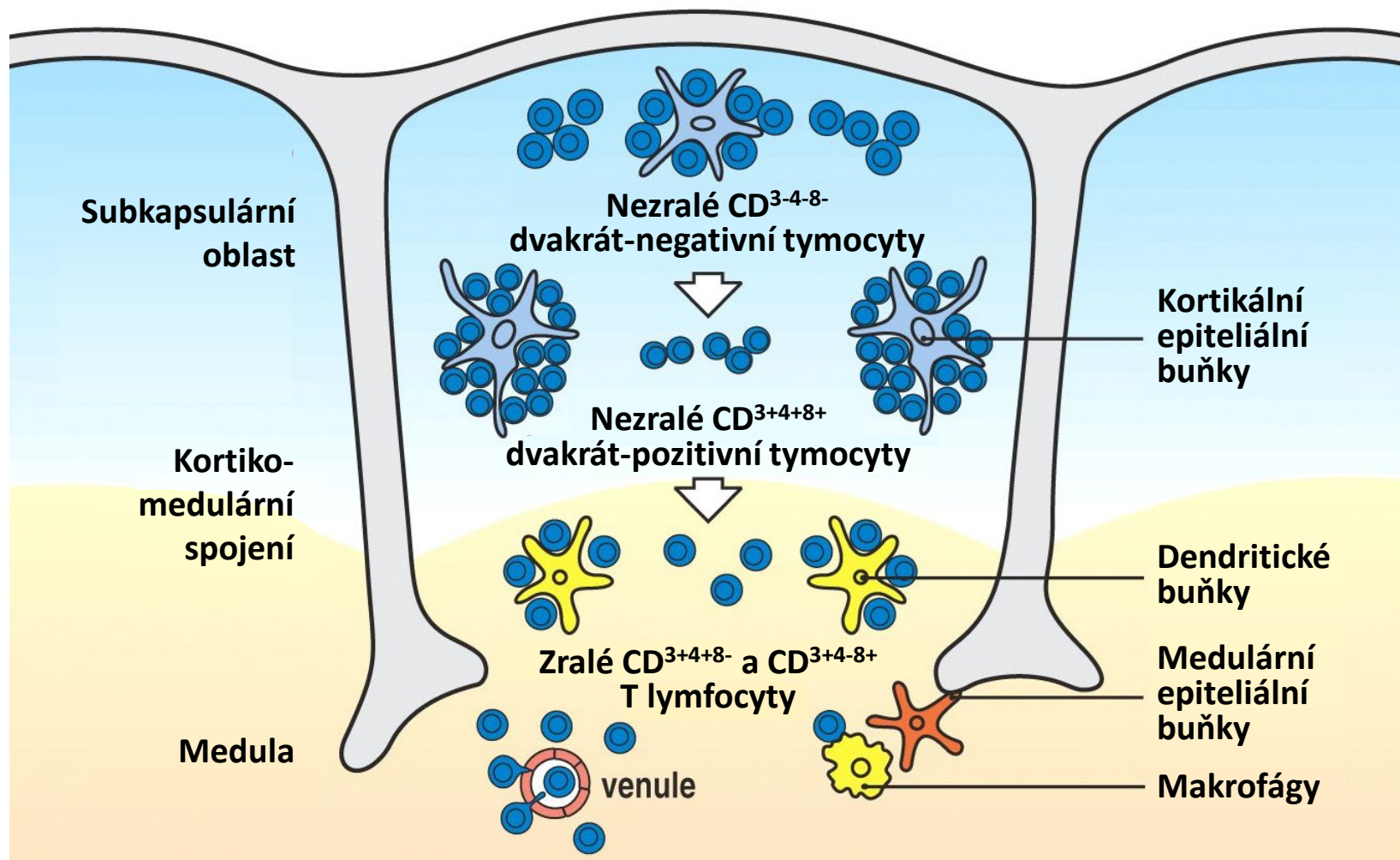
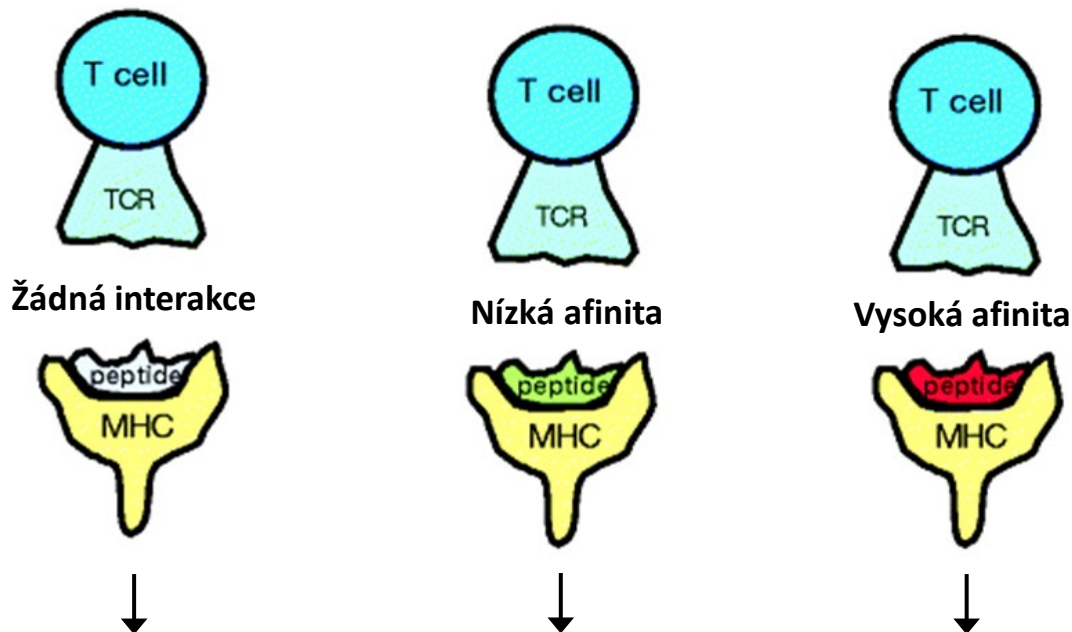


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland science 2005)



# 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)

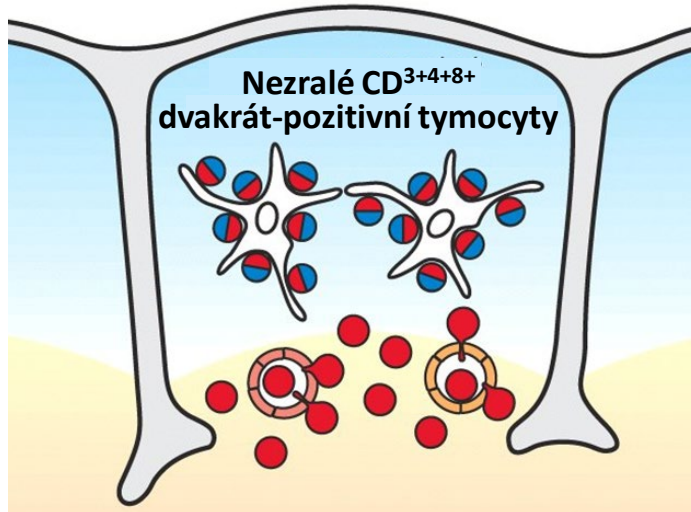
Nízká  
životnost  
a proliferace

Proliferace  
a stimulace  
dlouhého přežití

Velmi rychlá  
proliferace a tvorba  
efektorových  
a paměťových  
lymfocytů

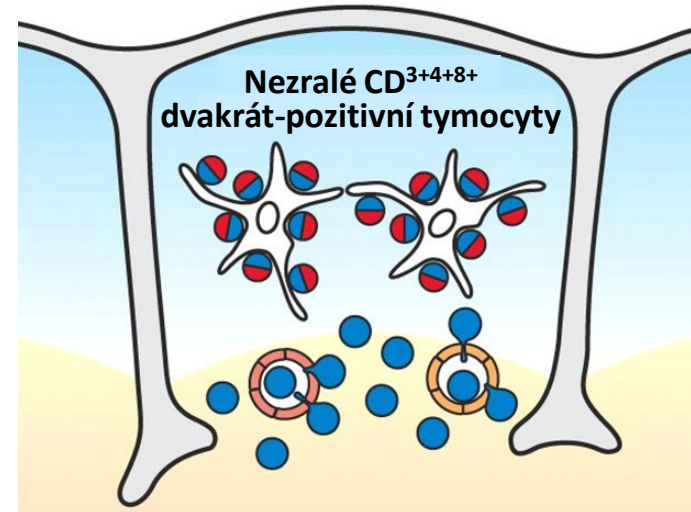
# Určení, zda vyvíjející se T lymfocyty budou dále exprimovat CD4 nebo CD8 a vzniknou tak pomocné nebo cytotoxické T lymfocyty

Receptory T lymfocytů  
rozeznávají MHC I



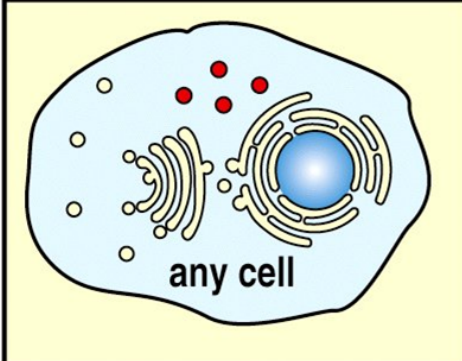
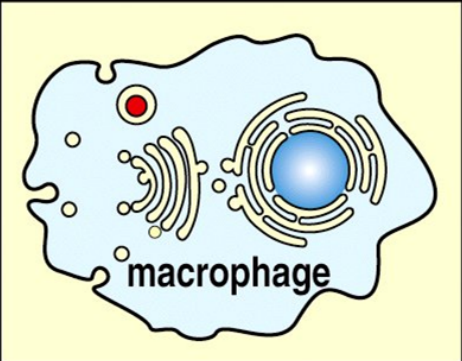
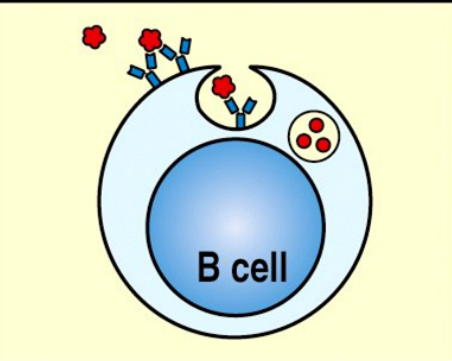
Dozrávají pouze CD8<sup>+</sup> T lymfocyty  
– cytotoxické T lymfocyty

Receptory T lymfocytů  
rozeznávají MHC II



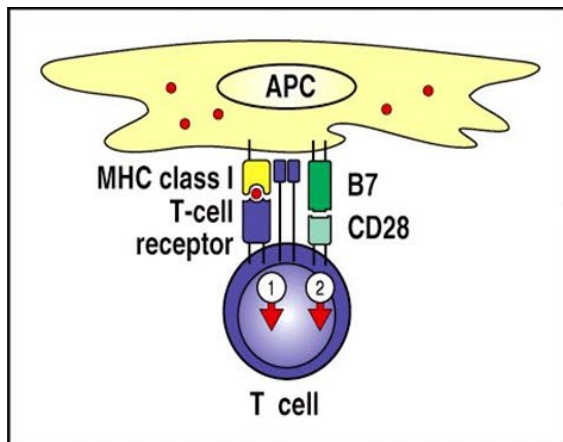
Dozrávají pouze CD4<sup>+</sup> T lymfocyty  
–  pomocné T lymfocyty

# Specificita odpovědi CD8<sup>+</sup> nebo CD4<sup>+</sup> T lymfocytů na určitý typ patogenu

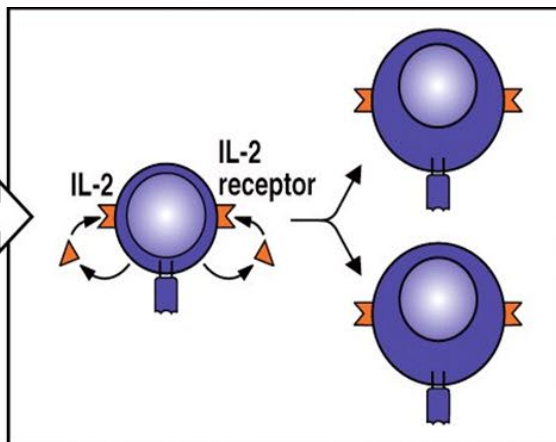
	Intracelulární patogeny	Fagocytované patogeny	Extracelulární patogeny a toxiny
			
Degradovány	Cytosol	Endocytární vezikuly (nízké pH)	Endocytární vezikuly (nízké pH)
Antigen prezentován	MHC I	MHC II	MHC II
Antigen rozeznáván	CD8 <sup>+</sup> T lymfocyty	CD4 <sup>+</sup> T lymfocyty	CD4 <sup>+</sup>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

# Cytotoxické T lymfocyty (CD8<sup>+</sup> T lymfocyty, Tc lymfocyty)

Stimulace naivních  
T lymfocytů



Proliferace/diferenciace  
T lymfocytů



Usmrcení infikovaných buněk  
cytotoxickými T lymfocyty

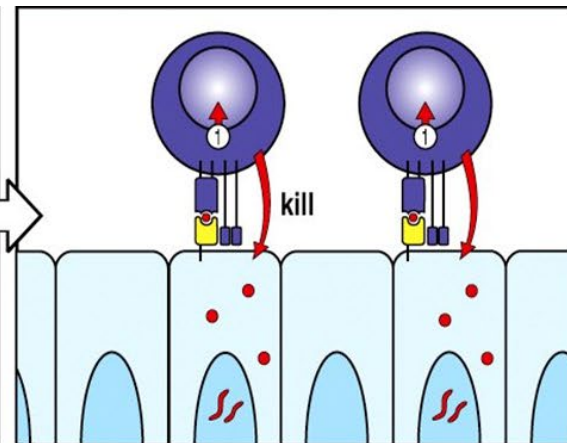
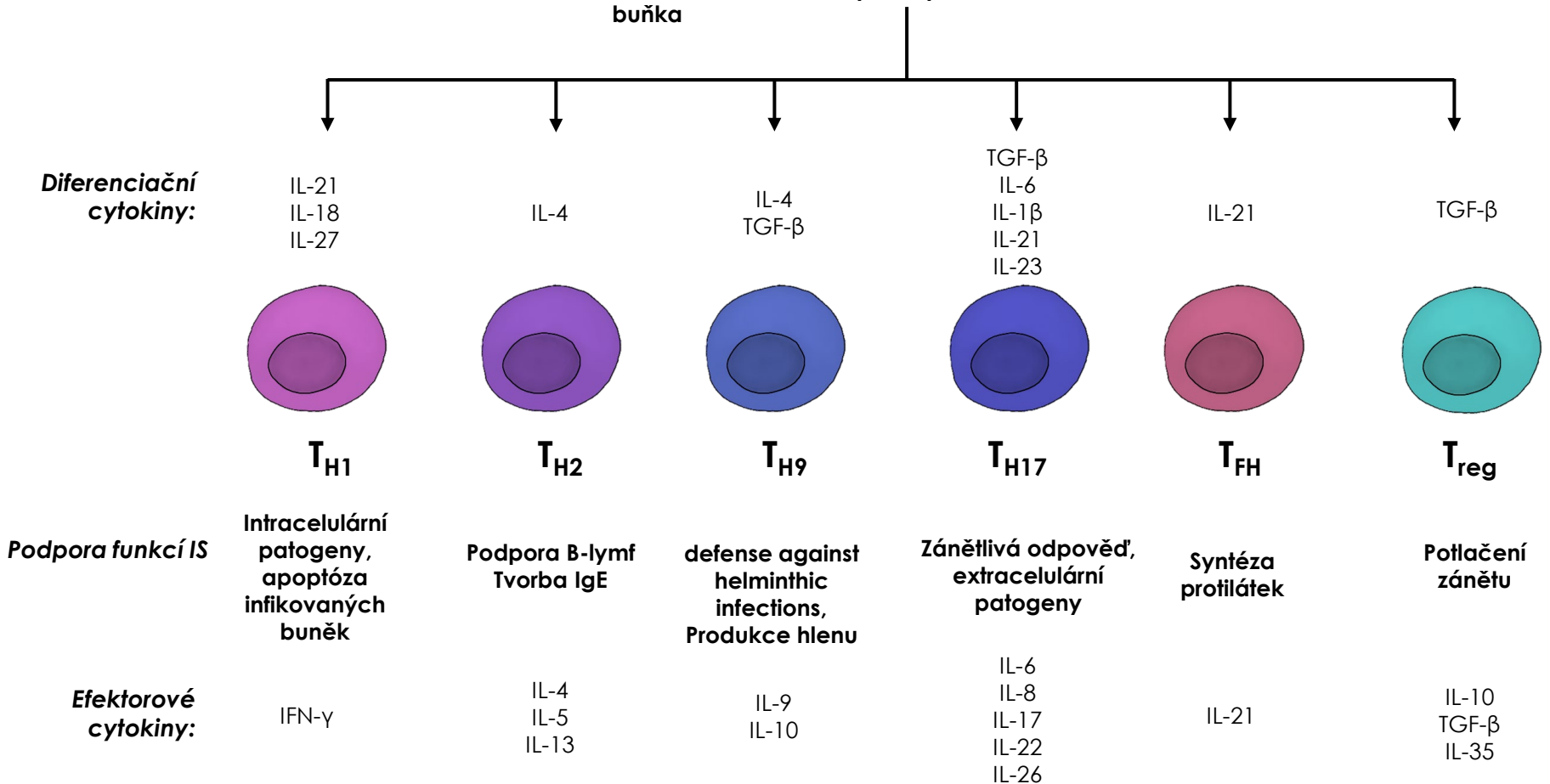
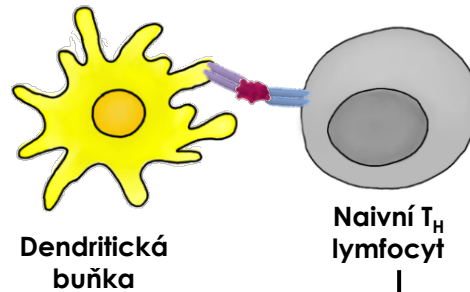
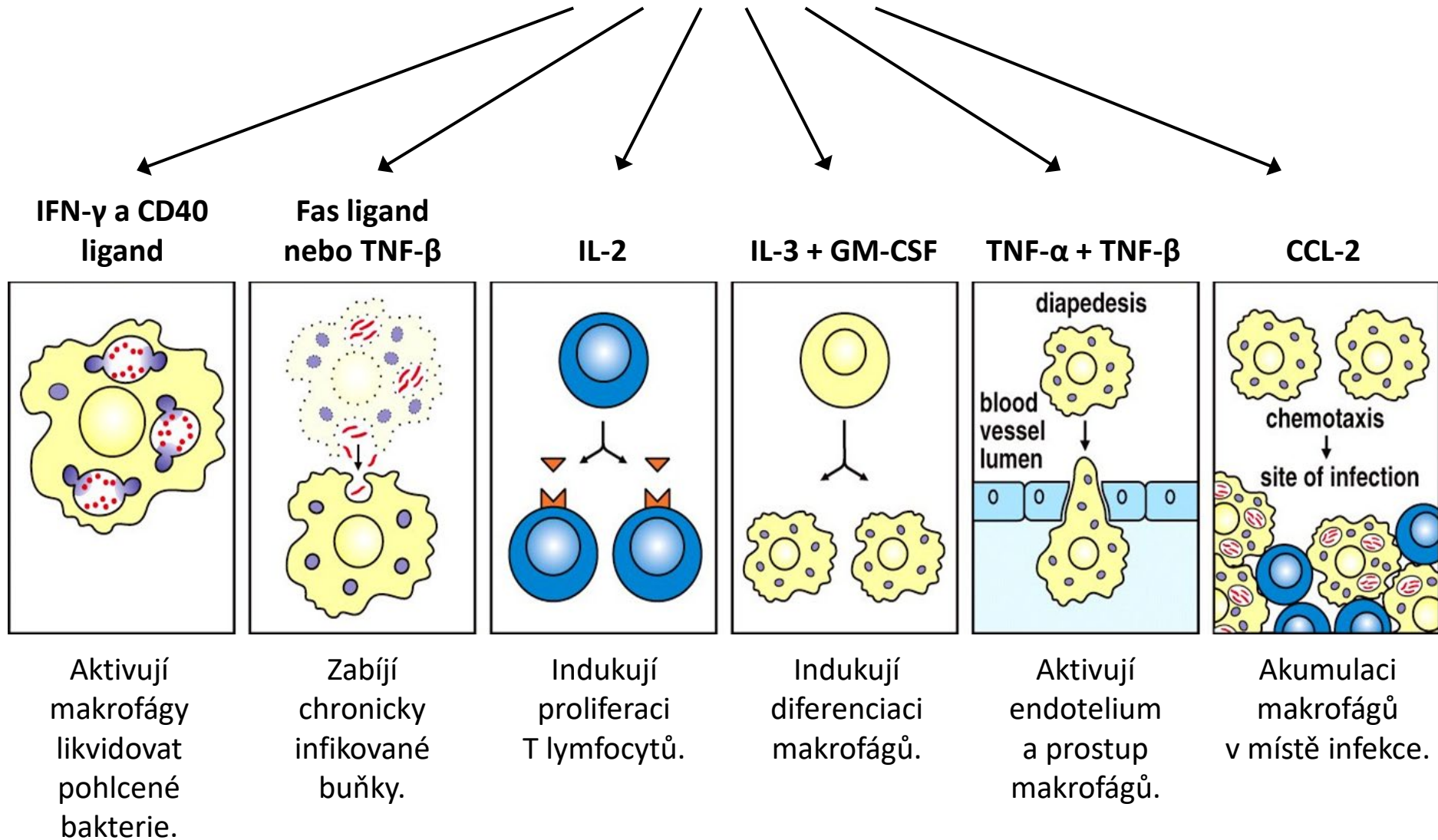


Figure 8-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland science 2005)

# Subpopulace Th lymfocytů



# Aktivované Th1 lymfocyty



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

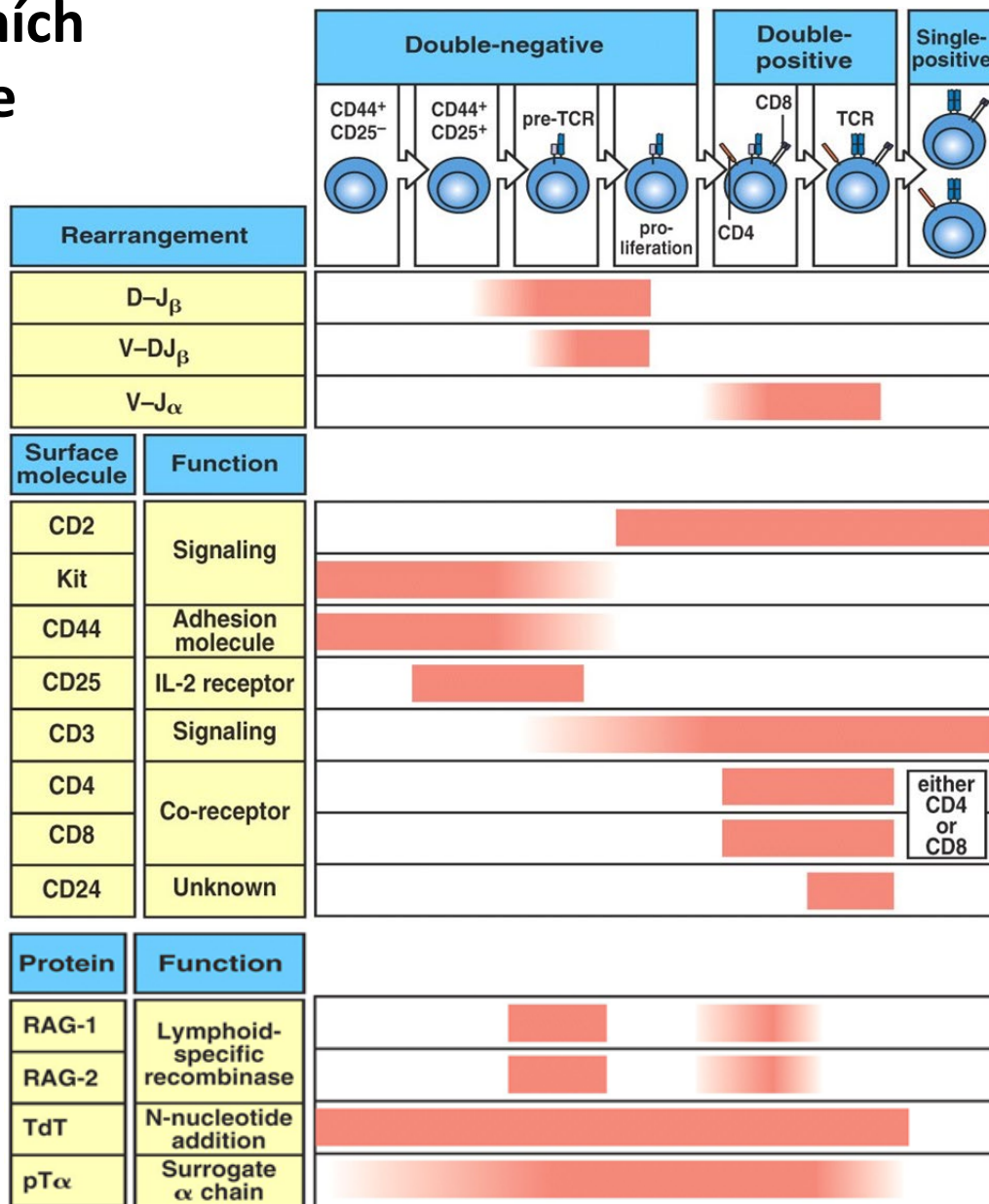


Figure 7-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland science 2005)

# Cirkulace lymfocytů

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

Naivní lymfocyty vstupují do lymfatických uzlin z krevního řečiště.

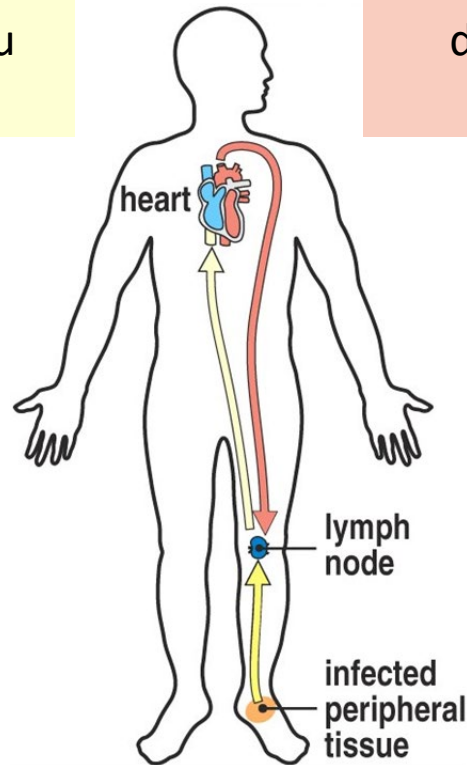
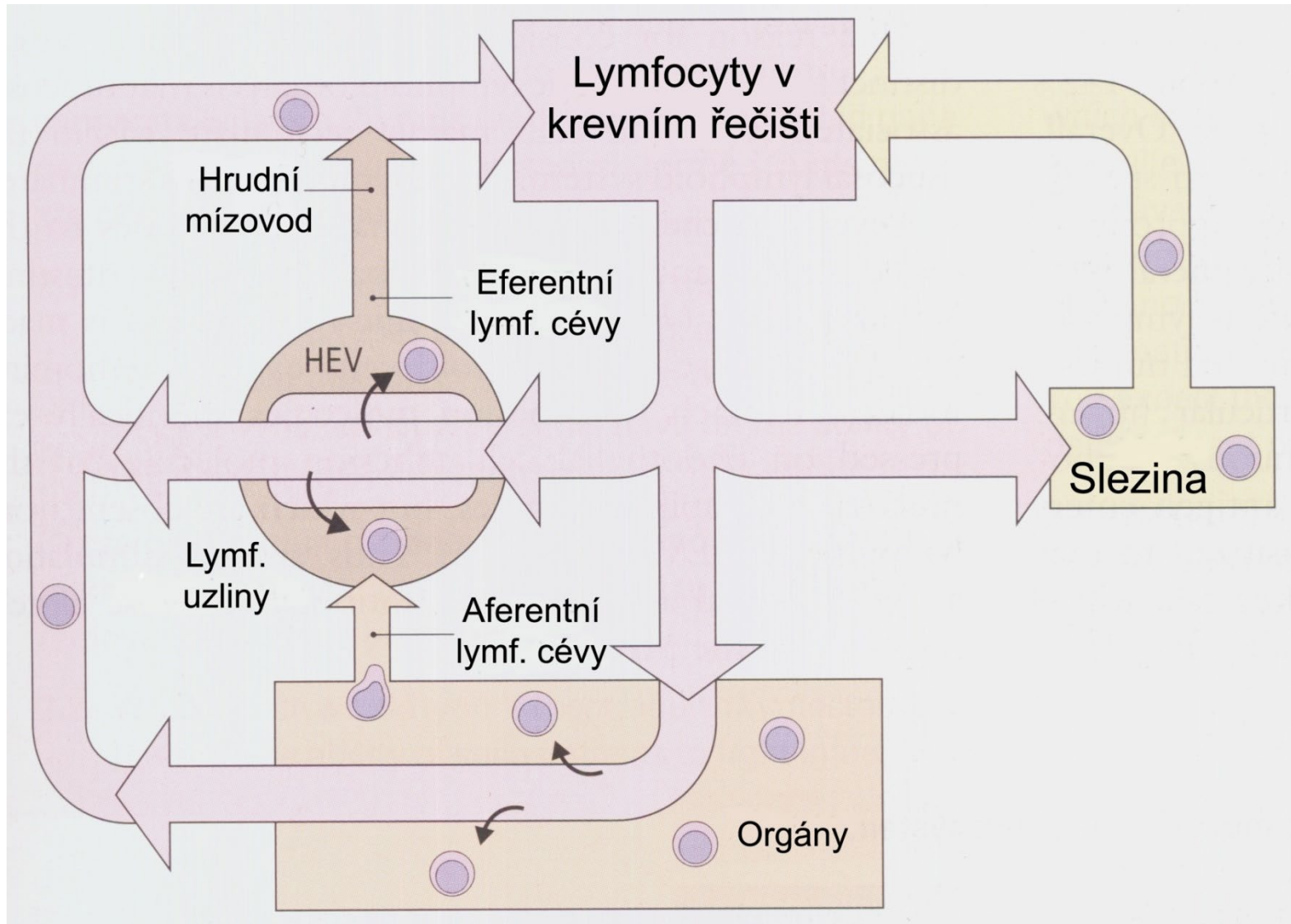


Figure 1-11 Immunobiology, 6/e.  
(© Garland science 2005)

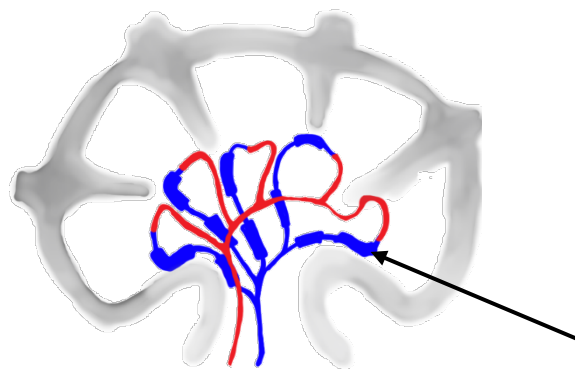
Antigeny nebo antigen prezentující buňky z místa infekce se lymfou dostávají do lymfatických uzlin.



# Cirkulace lymfocytů

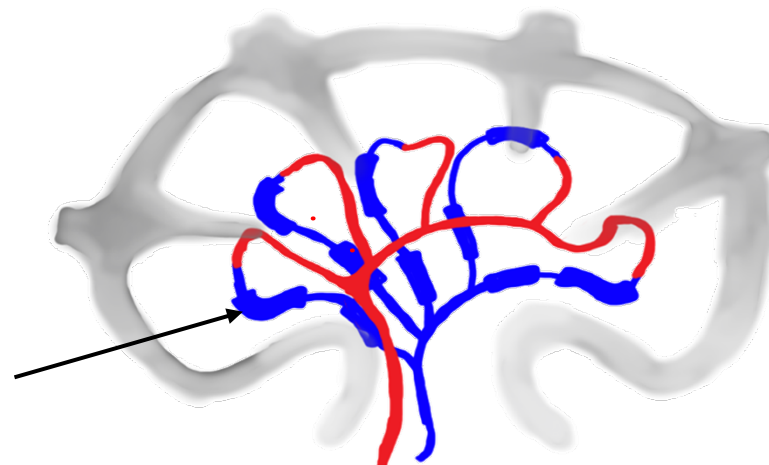
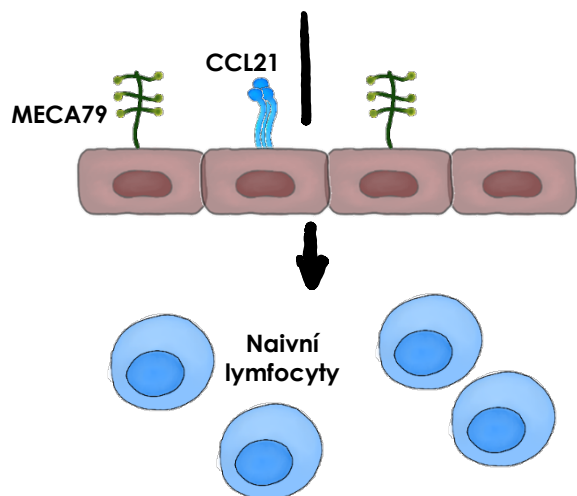


# Cirkulace lymfocytů v mízní uzlině díky HEV

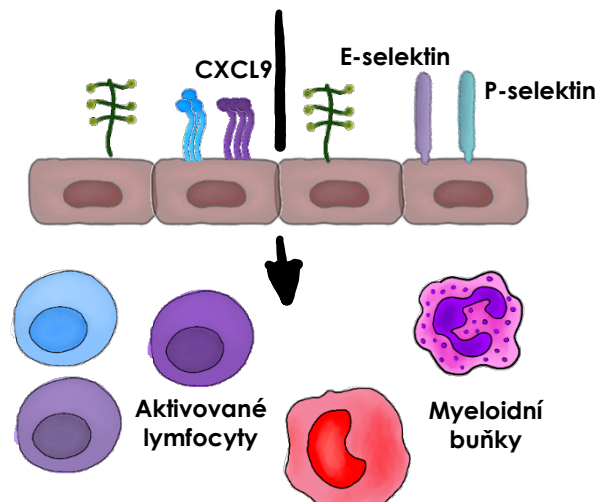


HEV

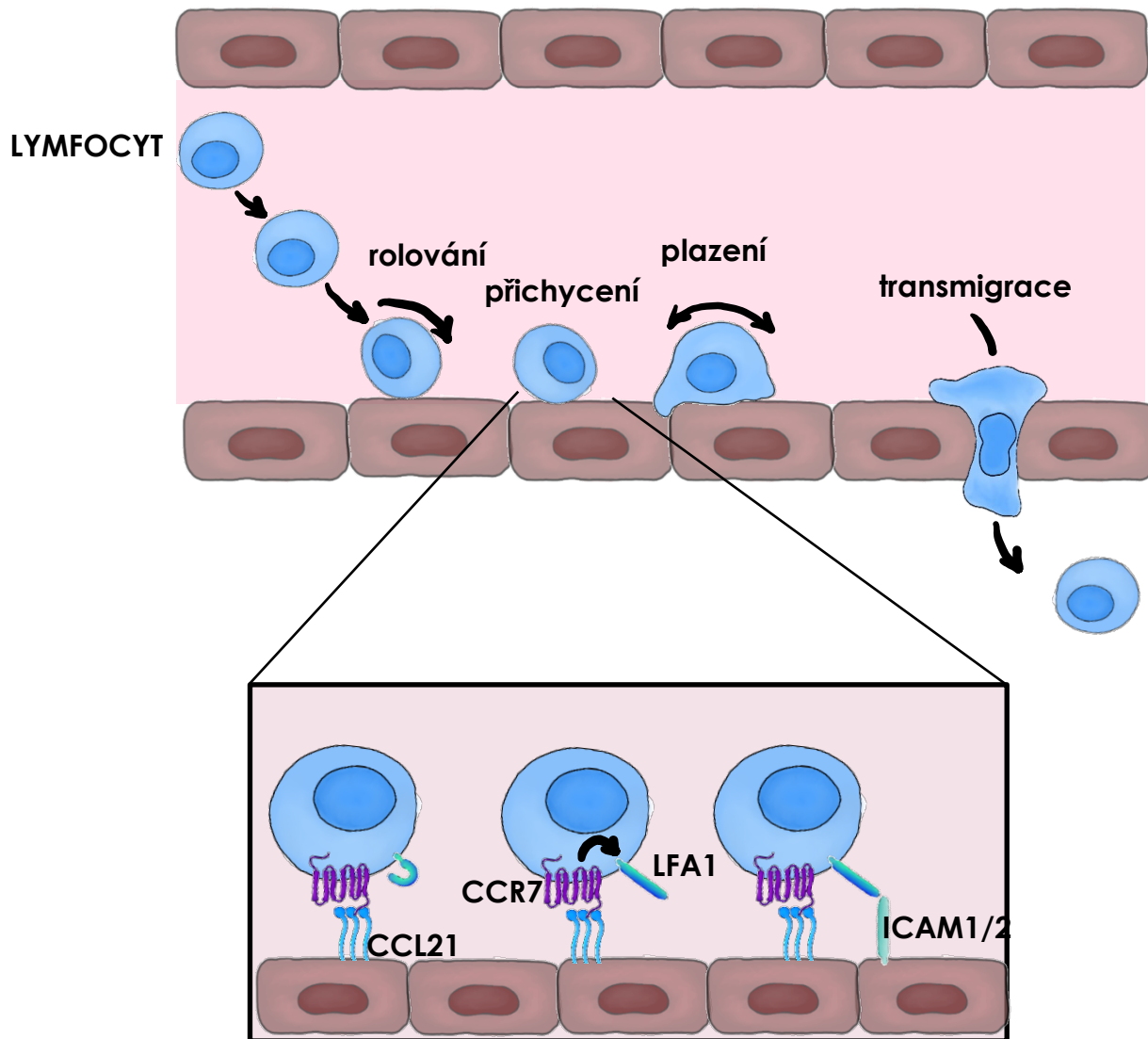
KLIDOVÉ STÁDIUM



ZÁNĚT

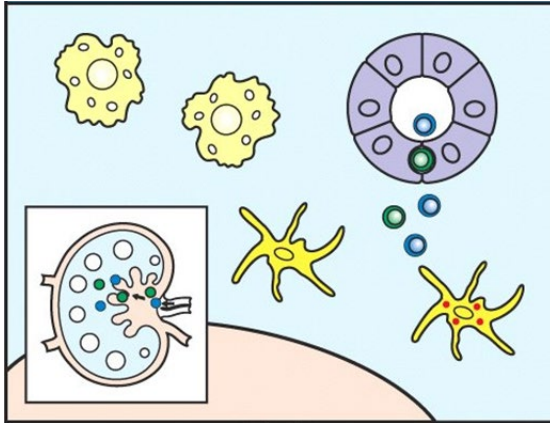


# Migrace lymfocytů do mízní uzliny přes HEV

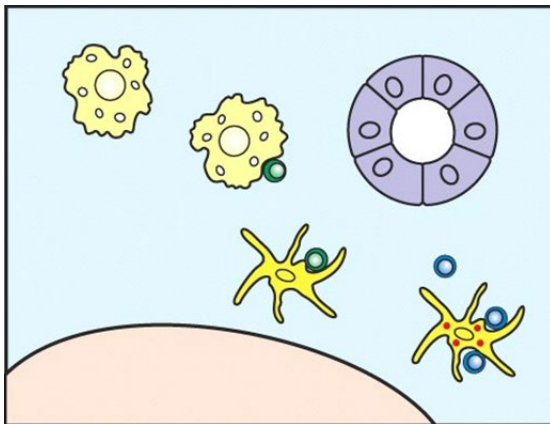


# Cirkulace lymfocytů

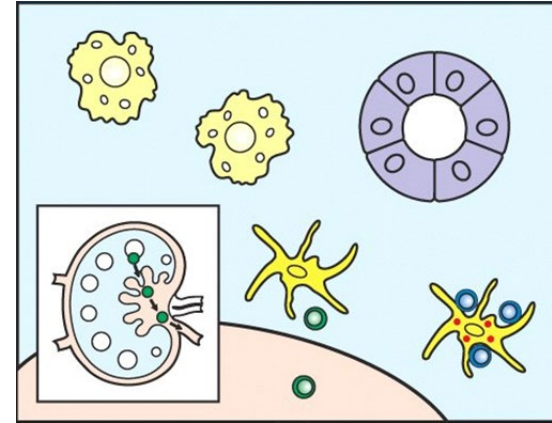
T lymfocyty vstupují do lymfatických uzlin přes cévy s vysokým endotelem.



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.

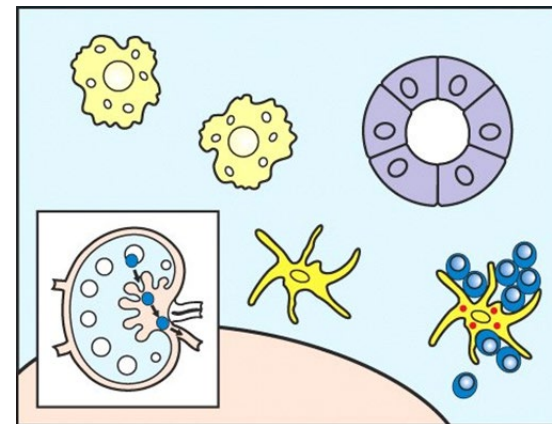


Figure 8-4  
Immunobiology, 6/e.  
(© Garland science 2005)

## 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 intenzívně 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.

