

IM-H06	<i>B celler, rearrangement og isotypeskift</i>	Modul b10 E08
--------	--	---------------

IM-H06 - B celler, rearrangement og isotypeskift

I B celler sammensættes V, (D) og J gen segmenter der fører til dannelse af et unikt antistof molekyle. De molekulære processer, og de involverede proteiner i denne proces, vil blive gennemgået. Ligeledes vil de mekanismer der er involveret i indsættelse eller deletering af nukleotider imellem gensegmenterne, og som bidrager til en yderligere forøgelse af diversiteten i antistof repertoire, blive gennemgået. Isotype skift, der involverer ændring af immunglobulinklassen, f.eks. IgM til IgG, med en ændring i effektorfunktioner til følge, vil ligeledes blive belyst. Endeligt vil affinitetsmodning på det genetisk niveau og central og perifer B celle tolerance blive gennemgået.

Anbefalet lit.: Abbas et al.: Cell. Mol. Immunol., kap. 8 (153-169), kap. 10 (228-234), kap 11 (243-246, 258-262)

Kap 8 Lymphocyte Development and the Rearrangement and Expression of antigen Receptor genes

Lymfocytter udtrykker meget varierende antigen receptorer der er i stand til at genkende flere forskellige mikroorganismer. Denne variation er genereret under udviklingen af mature B og T lymfocytter. Maturationen af B- og T-lymfocytter involverer en serie af begivenheder, der foregår i lymfoide væv.

- Dannelse af B- og T-lymfocytter fra progenitor celler
- Rearrangement af antigen receptor gener
- Selektion
- Proliferation
- Differentiering af B- og T-celler

Pluripotente stamceller i knoglemarv refereres til hæmatopoietisk stamcelle, der giver ophav til flere forskellige linjer. B-celler udvikles til follikulære, marginal zone og B-1 B-celler og T-celler udvikles til CD4 hjælperceller og CD8 cytotoxiske T-lymfocytter og $\gamma\delta$ T-celler.

Den tidlige B- og T-celle udviklingen er karakteriseret ved proliferation af progenitorer, stimuleret hovedsageligt af cytokine IL-7, hvilket resulterer øget antal i celler. IL-7 bliver produceret af stromaceller i knoglemarv og thymus.

Gener (Ig og TCR gener) der koder for forskellige antigenreceptorer af B- og T-lymfocytter, er genereret af rearrangeringen i individuelle lymfocytter af forskellige variabler (V) region gensegmenter med diversitet (D) og/eller joining (J) gensegment. Man kalder denne proces for specifikke gen re-arrangering *V(D)J recombination*.

Der findes 3 loci, en Ig tungkæde, en Ig κ letkæde og en Ig λ letkæde, og hver af dem findes på forskellige kromosomer hhv. 14, 2 og 22.

I et Ig let kæde protein (κ og λ), er V domain er kodet af V og J gensegmenter, mens den Ig tungkæde protein, V domain er kodet af V, D og J gensegmenter. VDJ junction inkluderer D og J gensegmenter og andre forbindelser i IgH og TCR β , og VJ junction inkluderer J segmenter og andre forbindelser i Ig letkæde og TCR α . Det danner en tredje hypervariable region, også kendt som complementarity determining region (CDR3) af antistoffer og TCRs.

Rekombinationsprocessen involverer følgende trin:

IM-H06	<i>B cells, rearrangement og isotypeskift</i>	Modul b10 E08
--------	---	---------------

- Kromatin åbnes ved en specifik region af antigenreceptor
- Cleavage: Dobbelt-strengt DNA brydes op enzymatisk ved RSS-kodende sekvens junctins using machinery der er lymphoid specifik
- Coding end processing: Nukleotider bliver tilføjet eller fjernet
- Joining: Enderne bliver sammen med ligase
- Ny antigenreceptor gen er nu klar til transskription

Kløvning er katalyseret af RAG1 og RAG2.

Kap 10 B cell activation and antibody production

Et antal af begivenheder der er karakteristiske for T-hjælpecelle-afhængigt antistof respons inkluderer affinitet maturation, isotype switching, og generation af memory B-celler. Disse begivenheder finder sted i germinalcentre. B-celler bliver aktiveret af T-hjælpeceller i stedet mellem folliklerne og T-celle zoner. Efter 4-7 dage migrerer B-celler tilbage efter stimulation med antigenet til folliklerne og begynder at proliferere hurtige, former en lys region af follikel kaldet germinalcentret. Inden i germinalcentret findes et mørkt område, hvor der findes prolifererende B-celler. Hastighed for proliferation er ca. 6-12 timer, hvor en enkel lymfocyt bliver til ca. 5000 i 5 dage. Disse B-celler kaldes nu centroblaster.

Formationen af germinalcentre er afhængige af T-hjælpeceller og interaktion mellem CD40L og CD40 og er derfor observeret kun hos antistof respons til T-hjælpecelle-afhængige antigenet. I respons til CD40 (inducerer isotype switching i induktion af AID gen = aktivtets inducerende deaminase der er vigtige for isotype switching og somatisk mutation. AID omdanner cytosine til uracil i enkelt strengt DNA) og cytokiner (binder sig til cytokine receptorer på B-celler og inducerer transskriptionsfaktorer) nogle af aktiverede IgM- og IgD-udtrykkende B-celler undergår processen af tungkæde isotype switching førende til produktion af antistoffer med tungkæder af forskellige klasser som γ , α og ϵ .

Switching forekommer i C regionen og splejsning af mRNA. Cytokiner er IL-4, IL-5, INF- γ og TGF- β .

Disse B-celler migrerer til et lyst område i germinalcenteret, hvor de differentieres til centrocytter og møder follikulære dendritiske celler afsløringen antigenet. B-celler med højeste affinitet Ig receptorer her overlever og de differentieres videre til antistof-secernerende plasmaceller eller memory B-celler. De forskellige antistoffer udfører forskellige effektor funktioner og involveret i bekæmpelse af forskellige typer af infektioner. Isotype switching i respons til forskellige typer af mikroorganismer er reguleret af type af T-hjælpeceller der bliver aktiveret af disse mikroorganismer.