

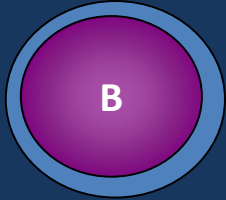
Η μελέτη των B λεμφοκυττάρων για τη Διάγνωση και Ταξινόμηση των Πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκειών

Μαριάννα Τζανουδάκη

Τμήμα Ανοσολογίας & Ιστοσυμβατότητας,
Κέντρο Αναφοράς Πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκειών-
Παιδιατρική Ανοσολογία,
Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία»

Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων

Μυελός των Οστών

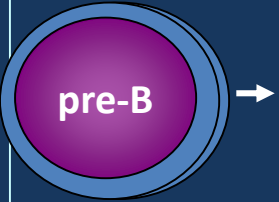


Σπλήνας

Βλαστικό Κέντρο

Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων

Μυελός των Οστών

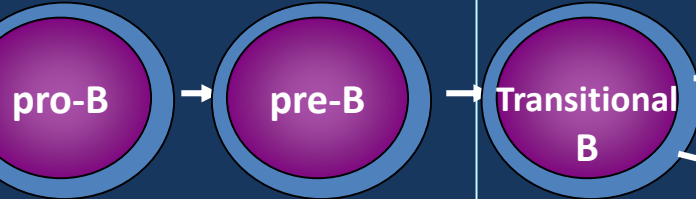


Σπλήνας

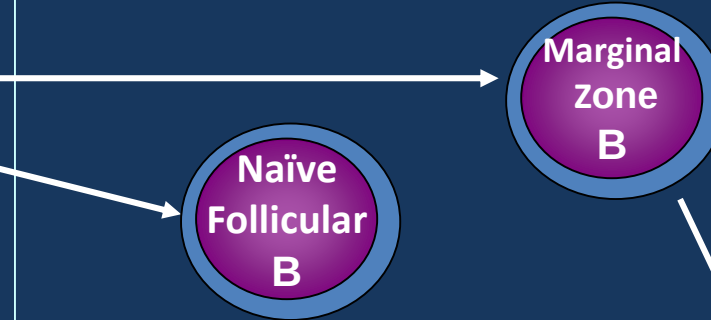
Βλαστικό Κέντρο

Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων

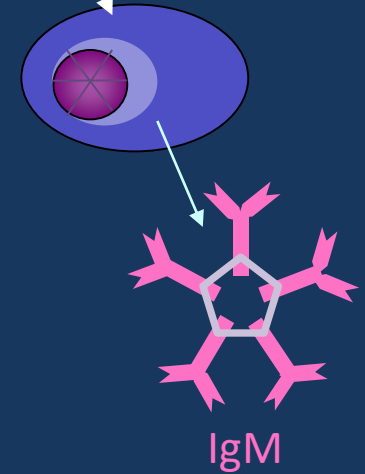
Μυελός των Οστών

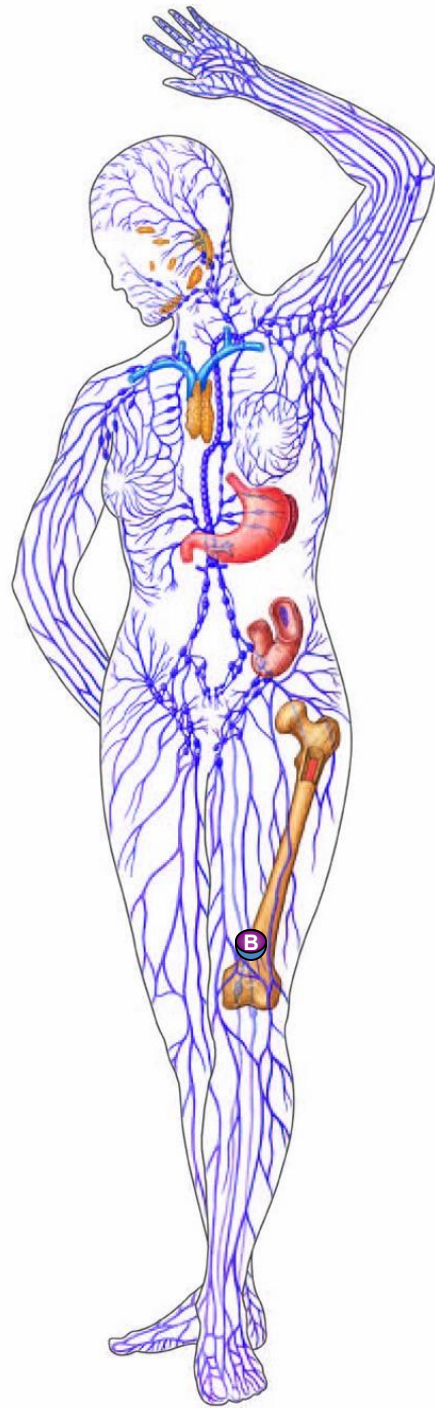


Σπλήνας

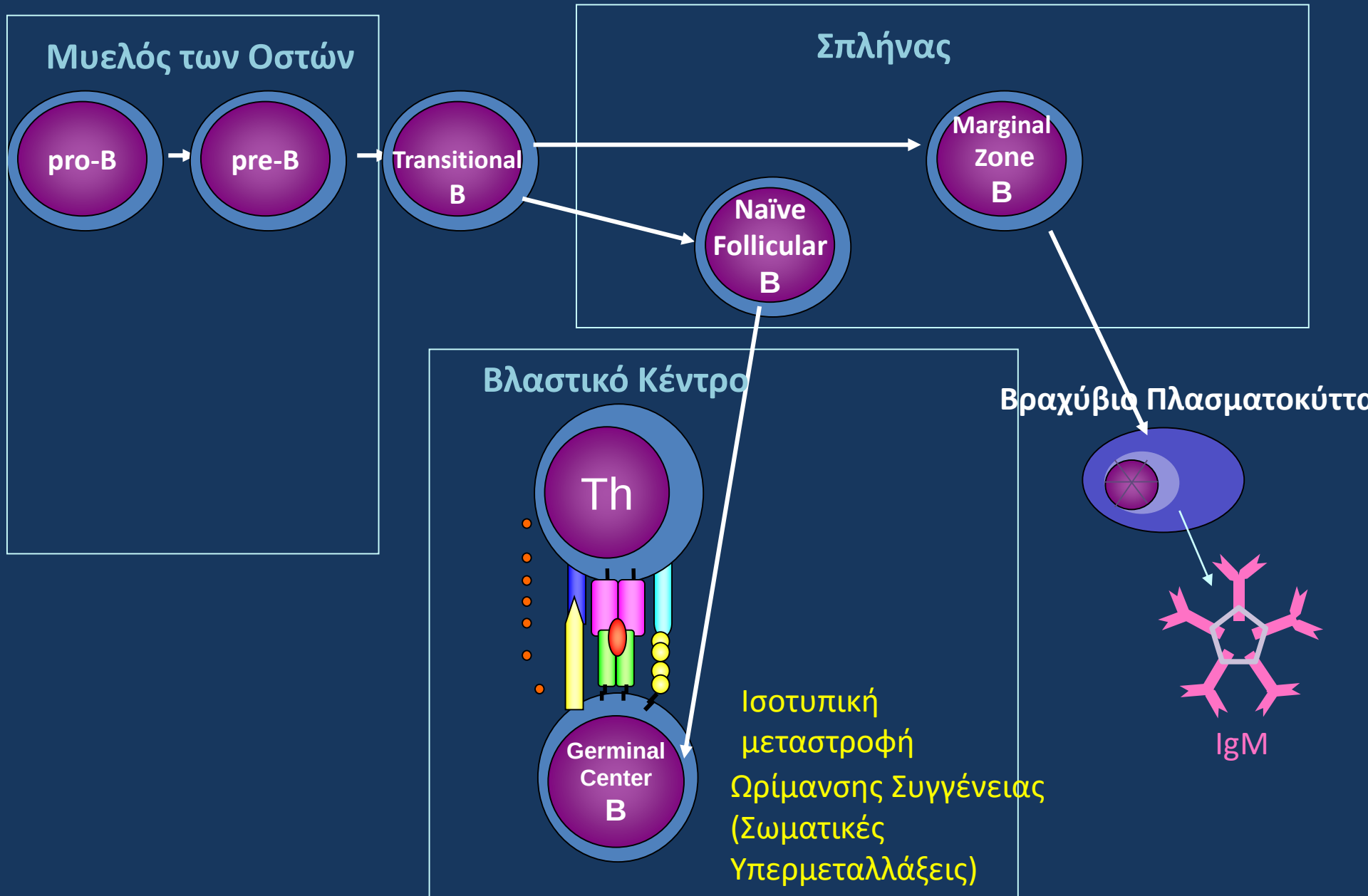


Βλαστικό Κέντρο

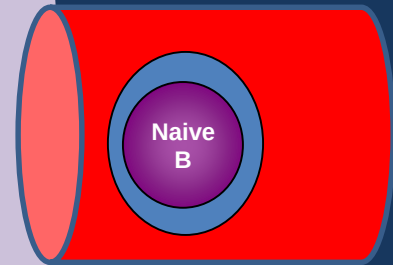
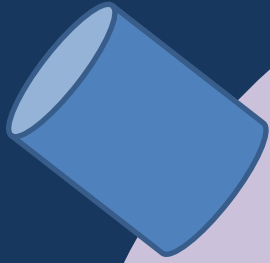




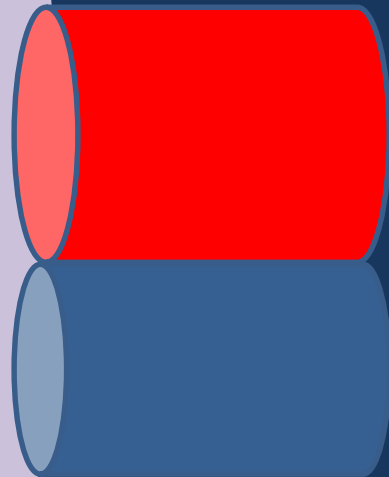
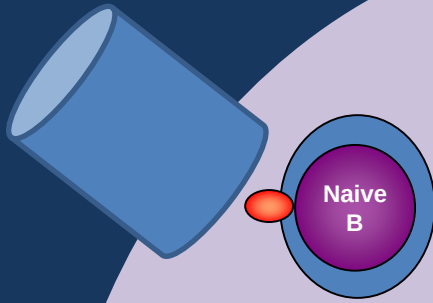
Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων



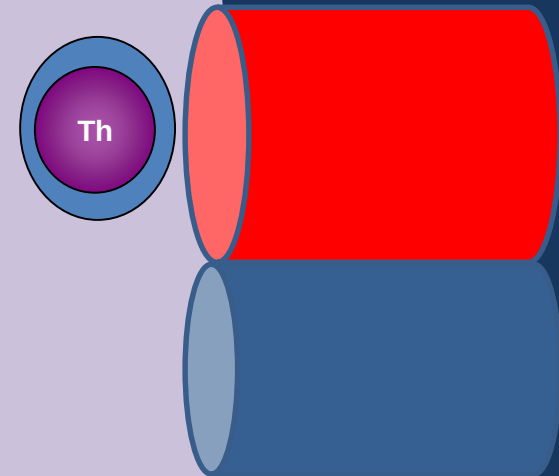
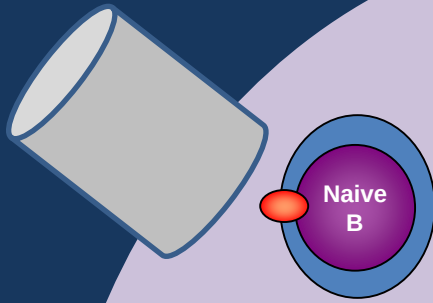
Λεμφαδένες/ Σπλήνας/ MALT



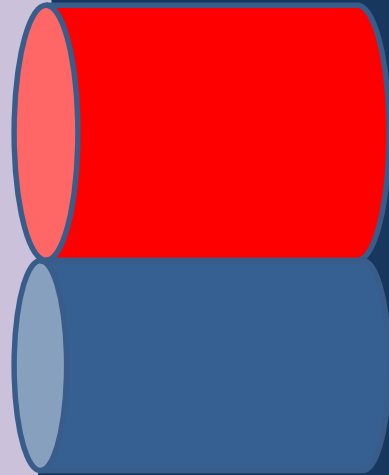
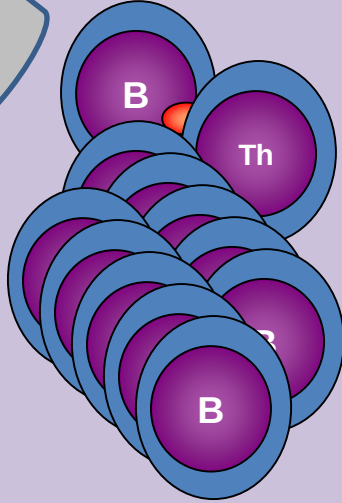
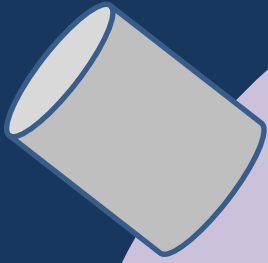
Λεμφαδένες/ Σπλήνας/ MALT



Λεμφαδένες/ Σπλήνας/ MALT



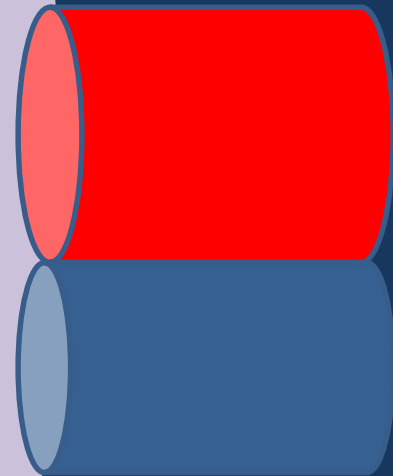
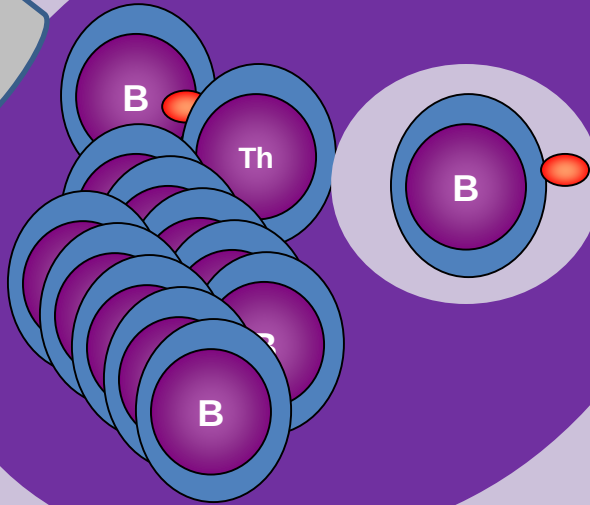
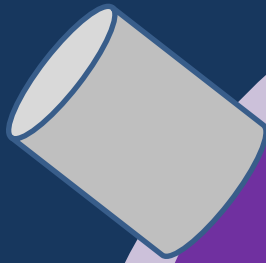
Λεμφαδένες/ Σπλήνας/ MALT



Λεμφαδένες/ Σπλήνας/ MALT

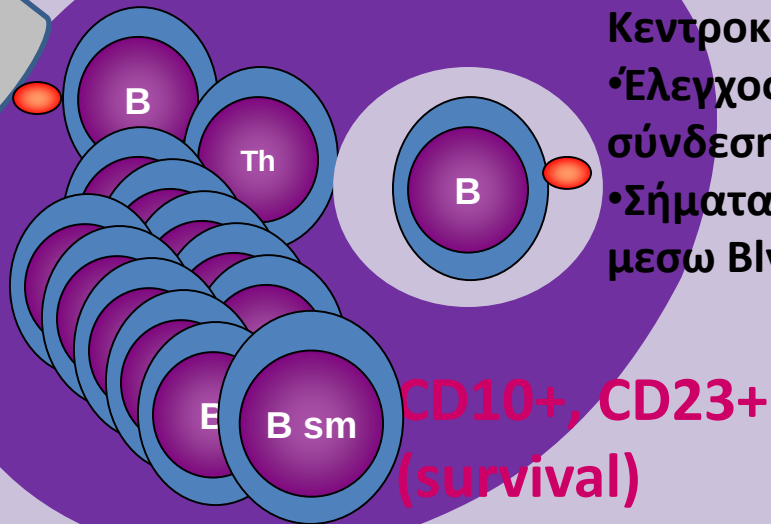
Κεντροκύτταρα
• Έλεγχος συγγένειας
σύνδεσης Ag
• Σήματα επιβίωσης
μεσω Blys

Κεντροβλάστες
(πολλαπλασιασμός,
Ισοτυπική μεταστροφή
Σωματικές Υπερμεταλλάξεις)



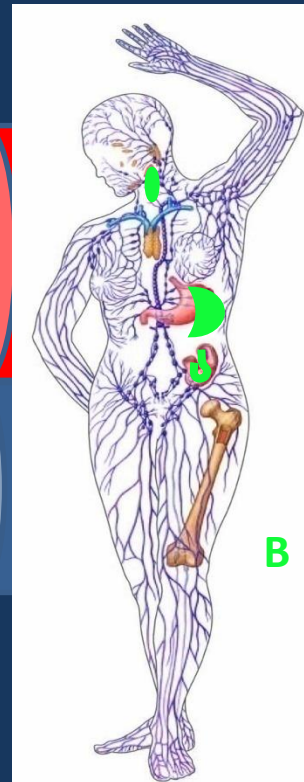
Λεμφαδένες/ Σπλήνας/ MALT

Κεντροκύτταρα
• Έλεγχος συγγένειας
• Σύνδεσης Ag
• Σήματα επιβίωσης
μεσω Blys

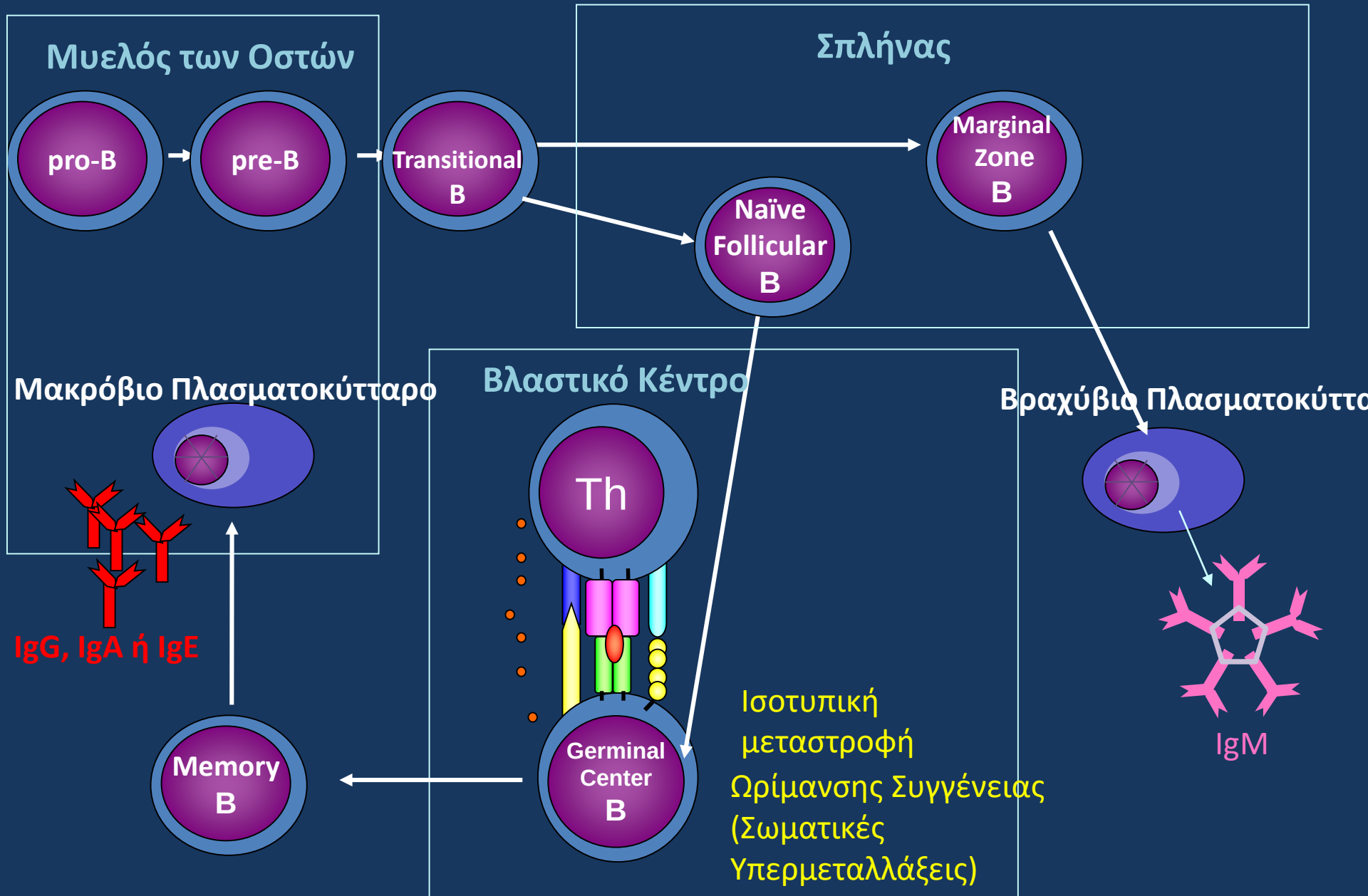


Κεντροβλάστες
(πολλαπλασιασμός,
Ισοτυπική μεταστροφή
Σωματικές Υπερμεταλλάξεις)

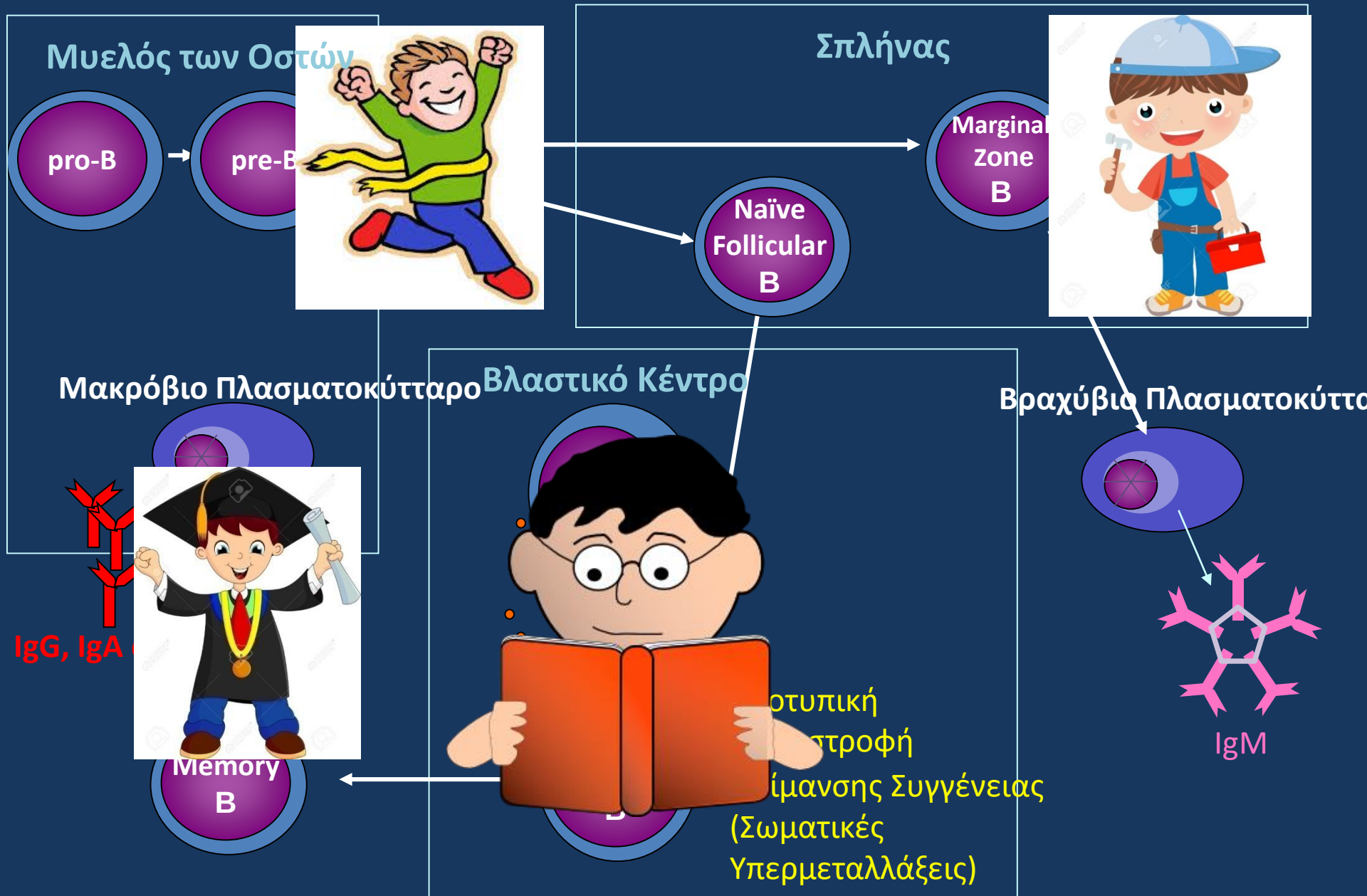
CD27+ IgD-IgM-



Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων



Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων

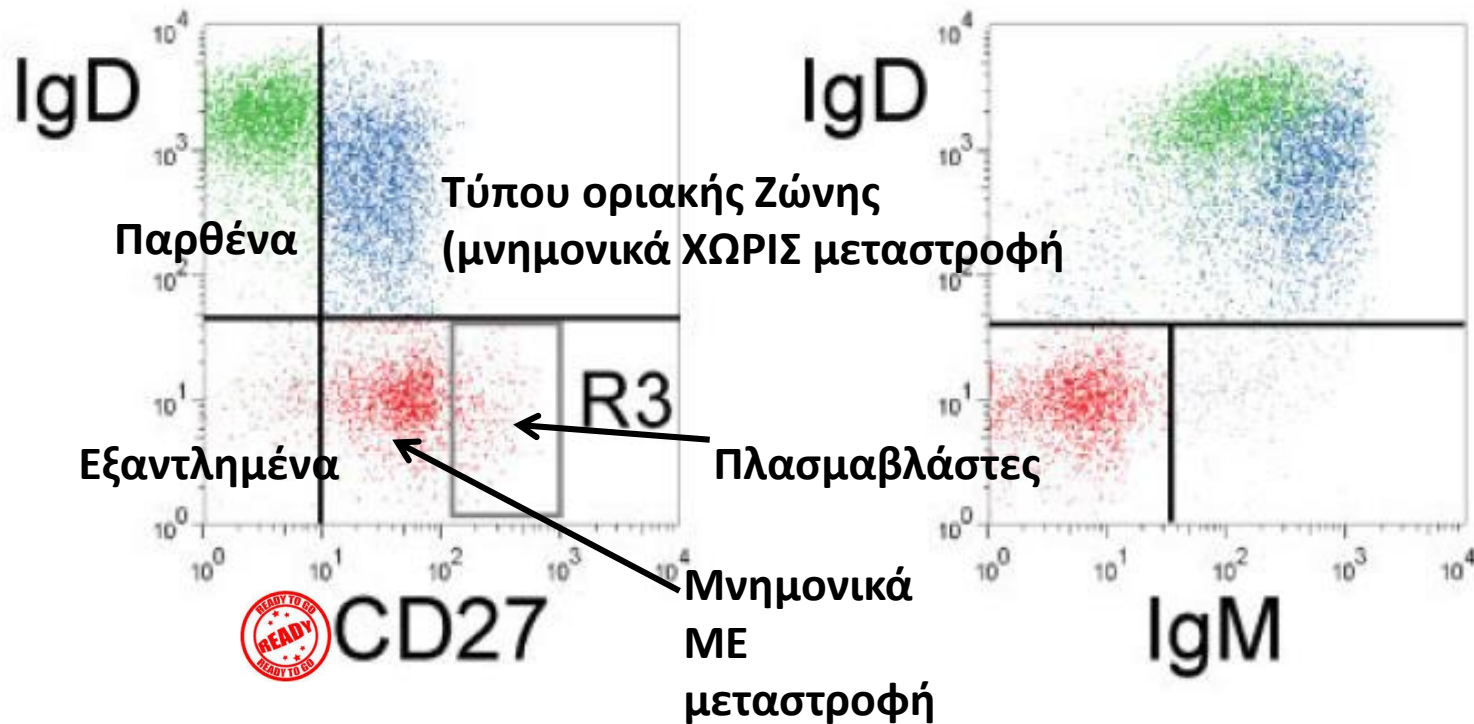


Ποιοι είναι οι χρήσιμοι δείκτες;;;

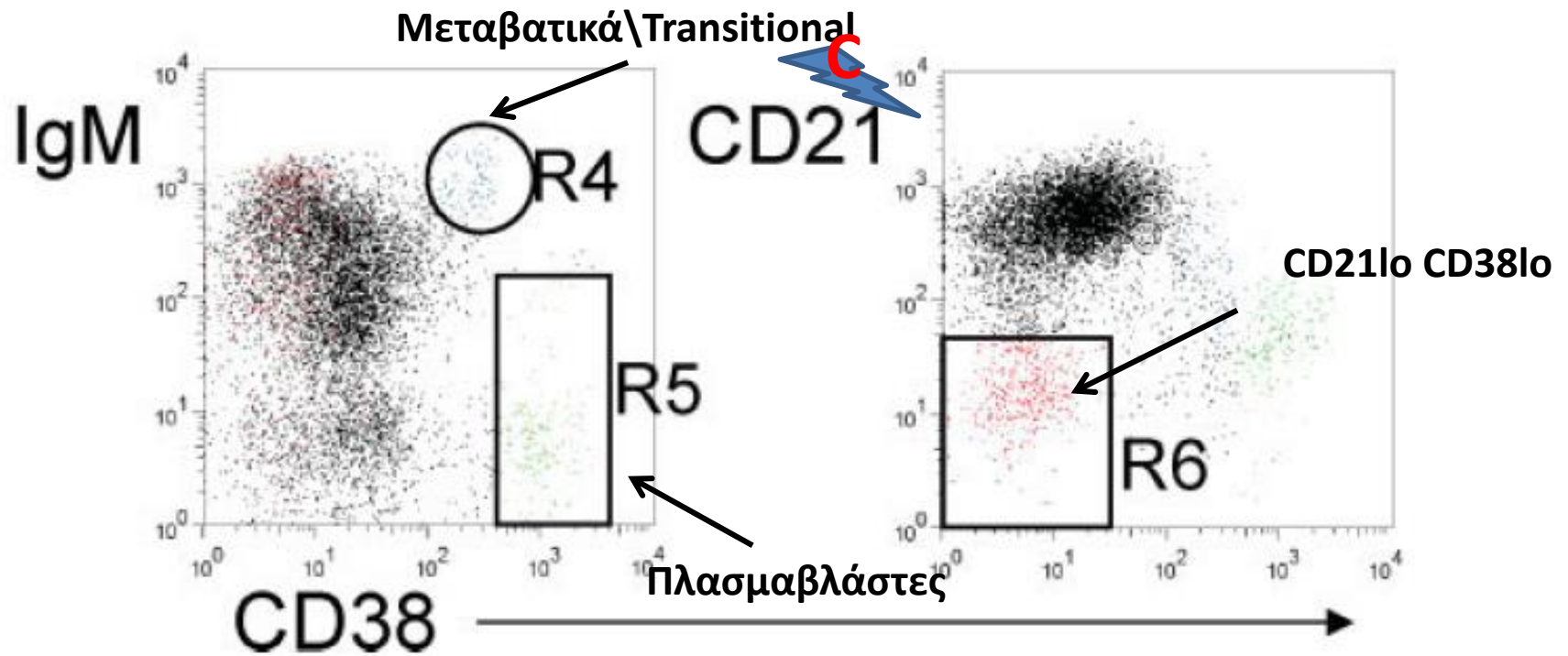
Βασικοί δείκτες για τον ανοσοφαινότυπο των Β λεμφοκυττάρων

Δείκτης	Ρόλος	 Παρθένα Transitional (μεταβατικά)	 Παρθένα Follicular (λεμφοζιδίων)	 Μνημονικά με Μεταστροφή	 Εξαντλη μένα	Πλασμα βλάστες	 Τύπου οριακής ζώνης Marginal Zone like
CD19	Σε σύμπλεγμα με CD21 και CD81- Για συνδιέγερση	+	+	+	+	+low	+
CD21	Υποδοχές Συμπληρώματος Συνδιέγερση	med	+	+	 low	med	 ++
CD27	Οικογένεια TNF-R - Συνδιέγερση	-	-	 +	-	 +	 +
CD23	FcεR- Σύνδεση με καλυμμένα με IgE Ag σε βλ. κέντρα	-	 +	-	-	-	-
CD24	GPI anchored- Κυτταρική προσκόλληση	 ++	 +	 ++	-	-	 ++
IgM		++	low/+	-	-	-	++
IgD		low	++	-	-	-	low
CD38	Ρόλος σε σχέση με κυκλικό ADP;;;	++	+	+		+++	-

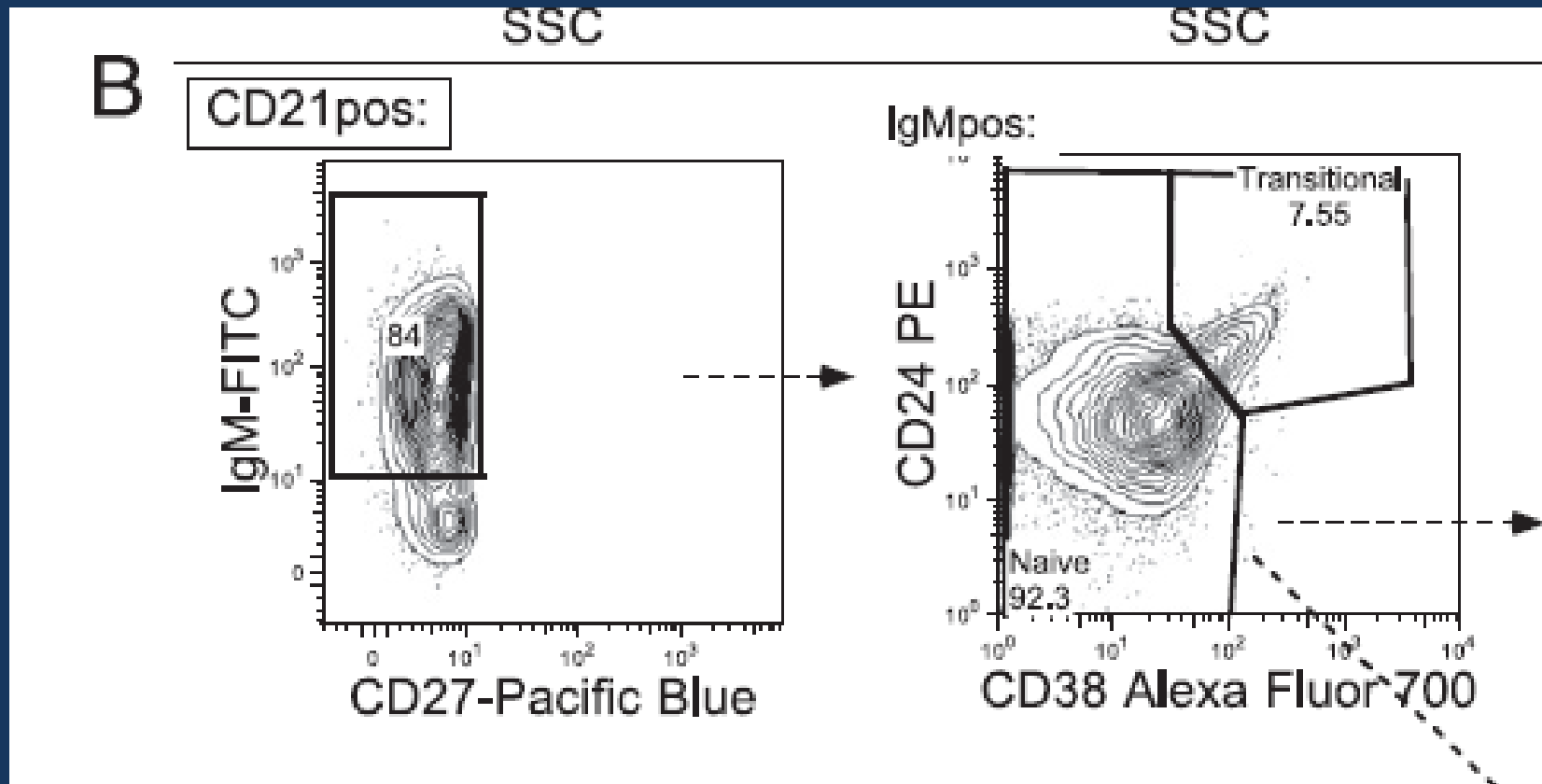
Βασικός τρόπος αναγνώρισης CD19+ πληθυσμών (I)



Βασικός τρόπος αναγνώρισης CD19+ πληθυσμών (II)

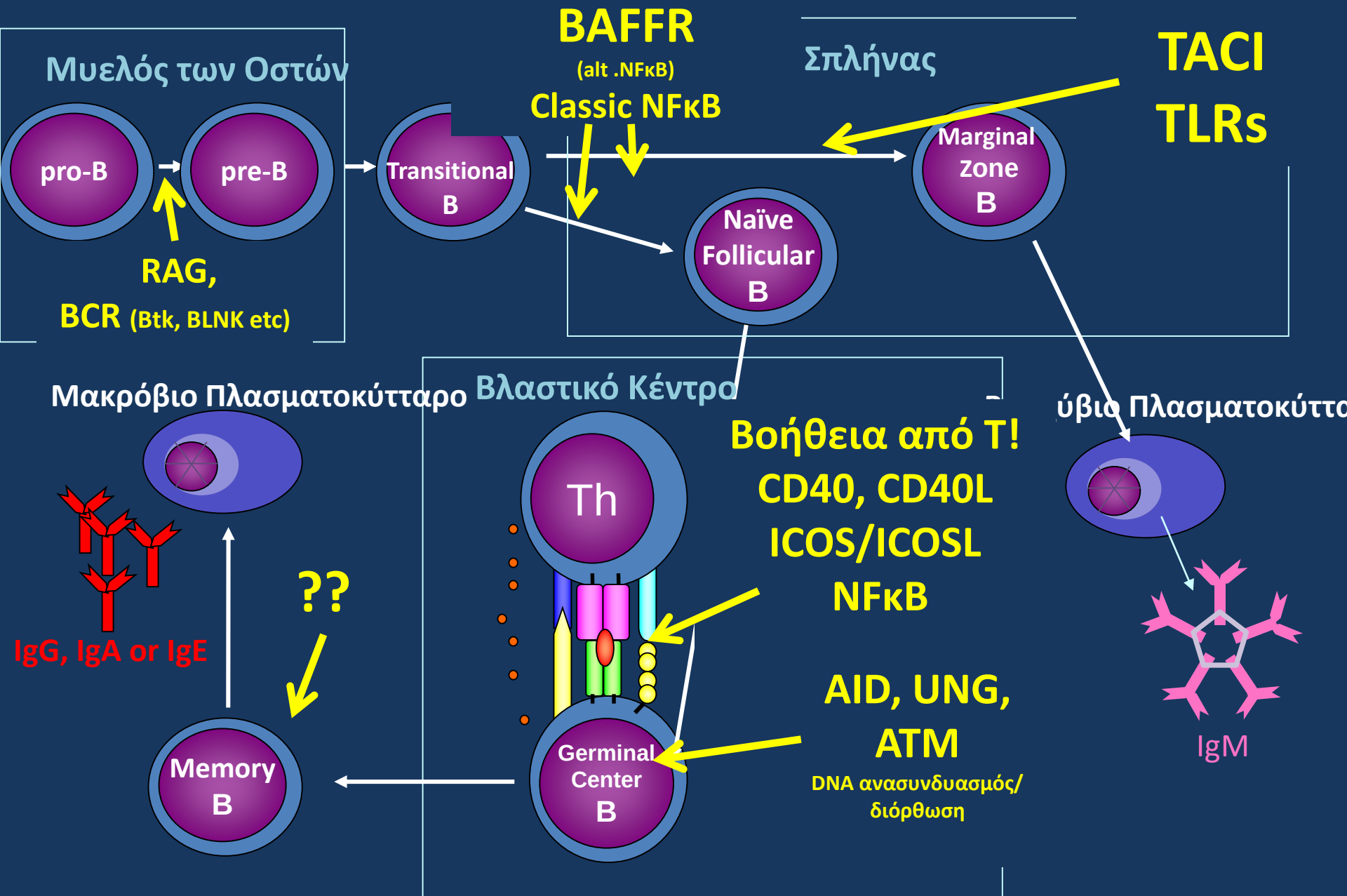


Βασικός τρόπος αναγνώρισης CD19+ πληθυσμών (III)



**Ποια μόρια είναι σημαντικά στην
ωρίμανση των B λεμφοκυττάρων;;**

Key molecules and signals in B cell development



Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων

Bone Marrow

pro-B



pre-B

Spleen

Germinal Center

V

D

J



1 2 3 4 5 6 7 8 9...

1 2 3 4 5 6 7 8 9...

1 2 3 4 5 6 7 8 9...

V

D

J



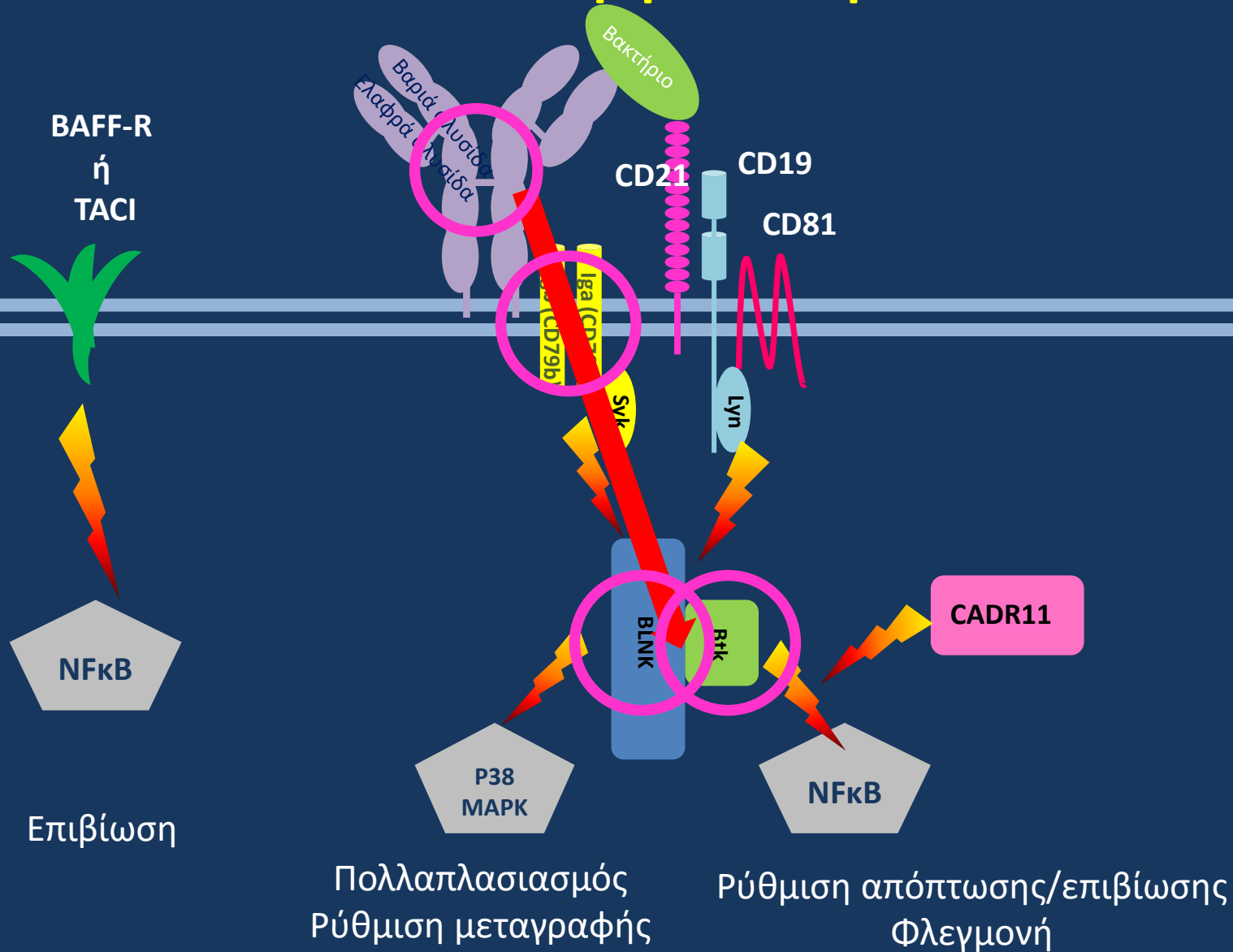


VDJ Ανασυνδυασμός

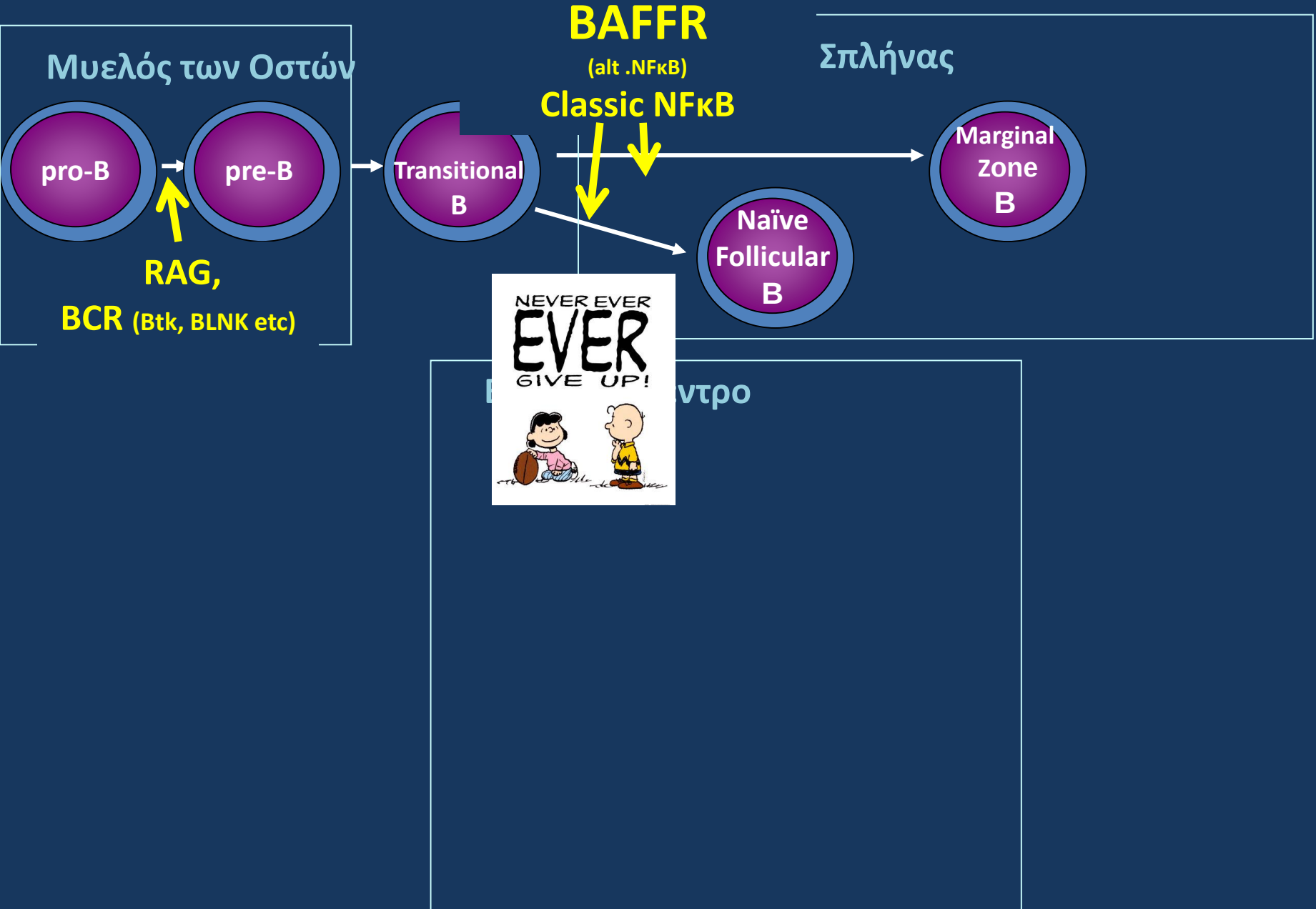
RAG!!!

Artemis, DNAligase IV, DNA PKcs...

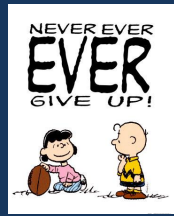
Δοχεία και οδοί μετάδοσης σήματος στα B λεμφοκύτταρα



Key molecules and signals in B cell development



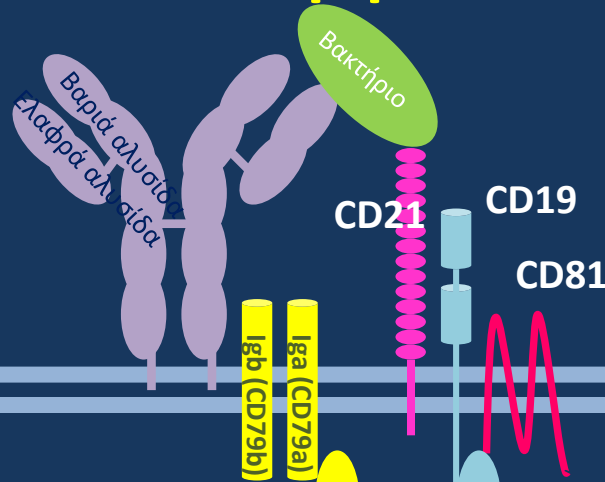
Βασικοί υποδοχείς και οδοί μετάδοσης σήματος στα Β λεμφοκύτταρα



BAFF-R
ή
TACI



Επιβίωση

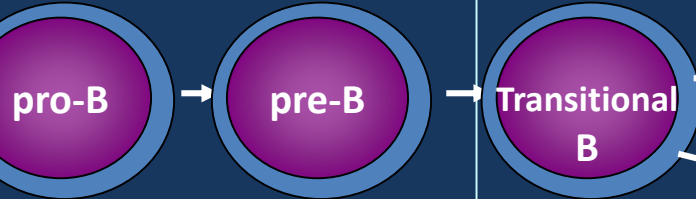


Πολλαπλασιασμός
Ρύθμιση μεταγραφής

Ρύθμιση απόπτωσης/επιβίωσης
Φλεγμονή

Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων

Μυελός των Οστών



Σπλήνας

Naïve
Follicular
B

Marginal
Zone
B

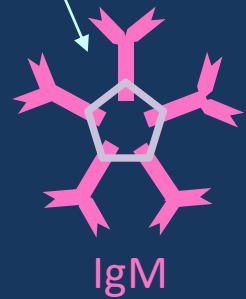
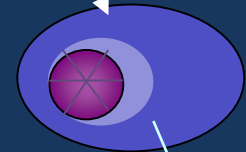
TACI
TLRs



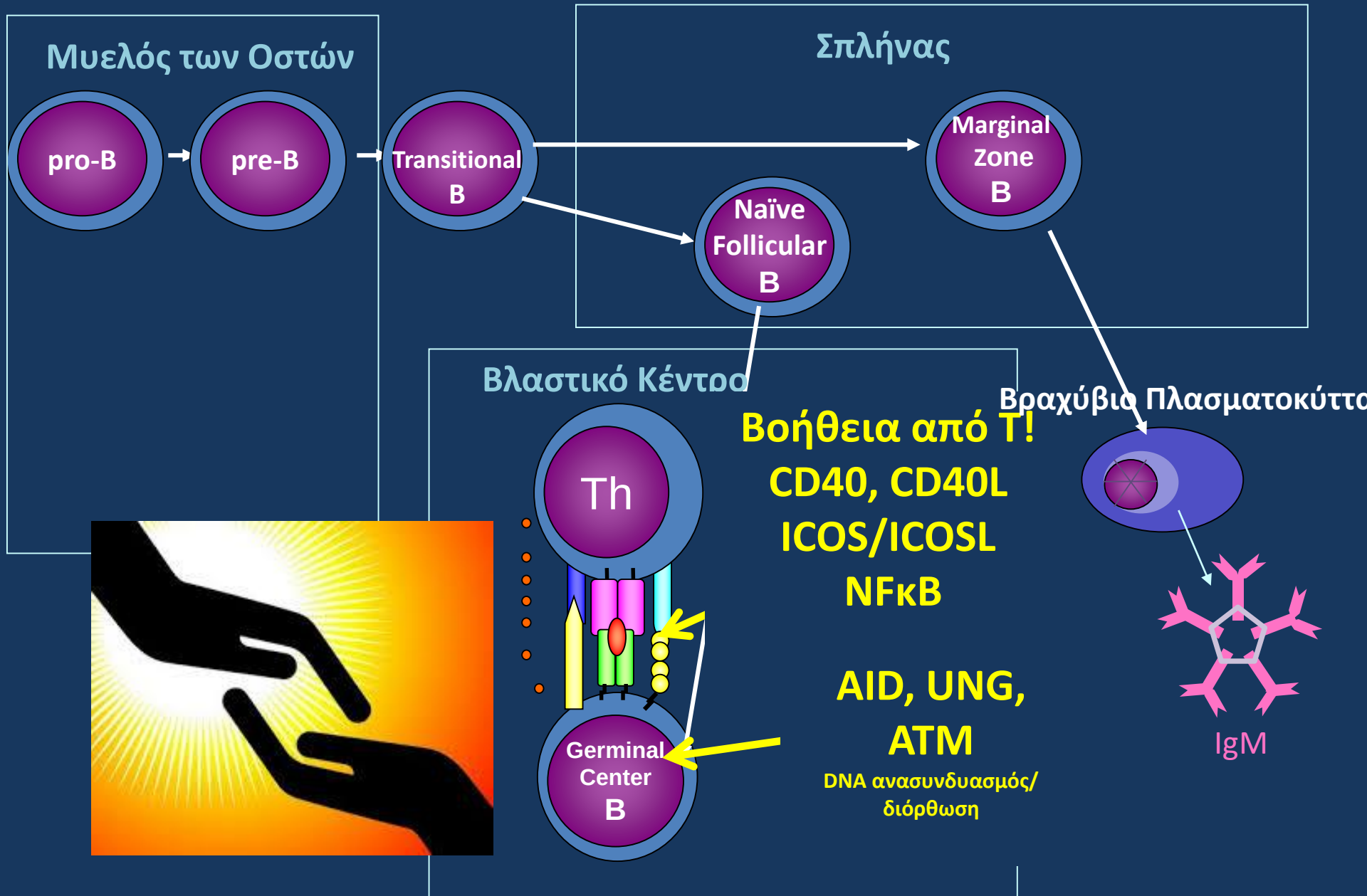
dreamstime.com

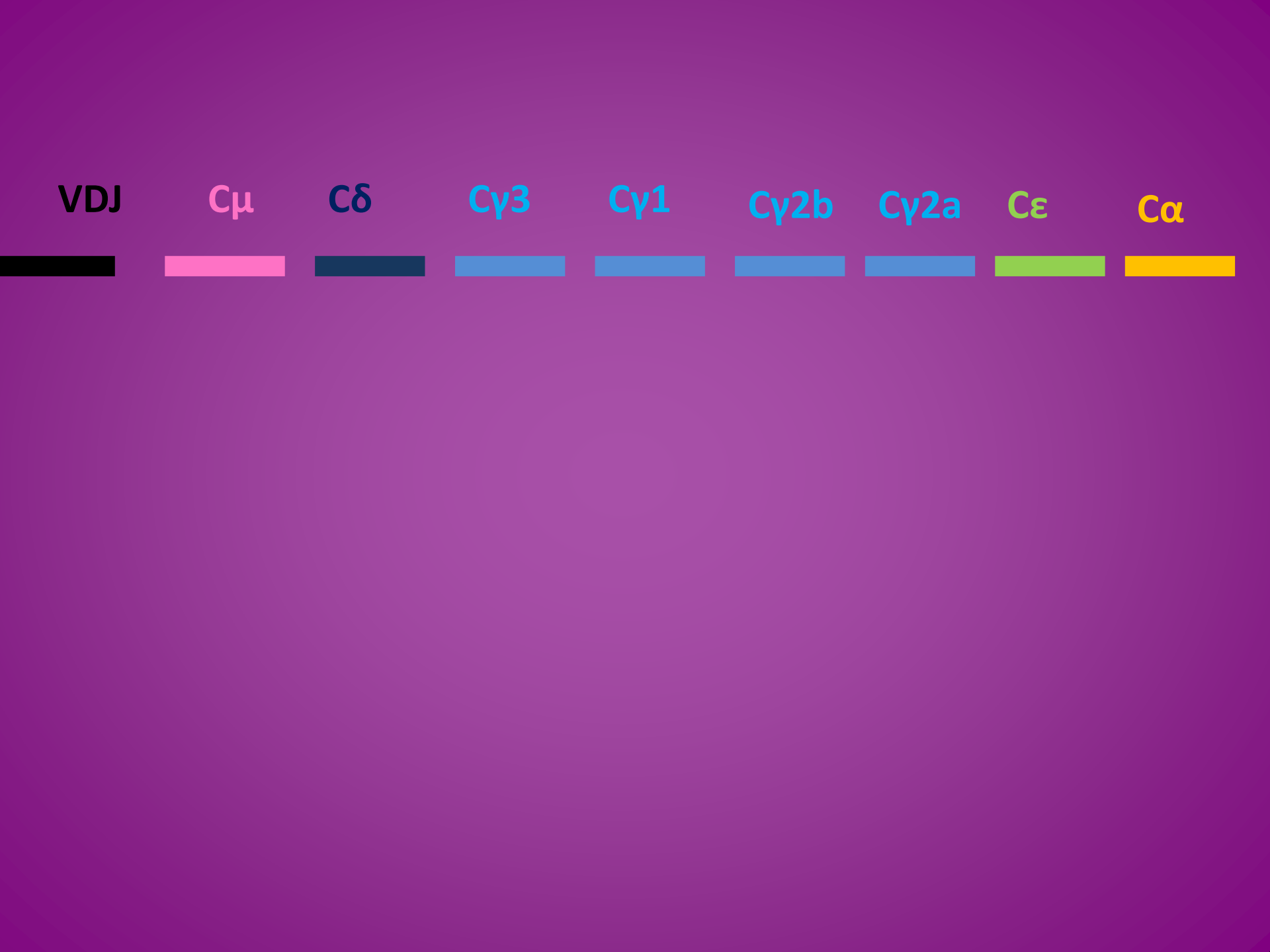
Βλαστικό Κέντρο

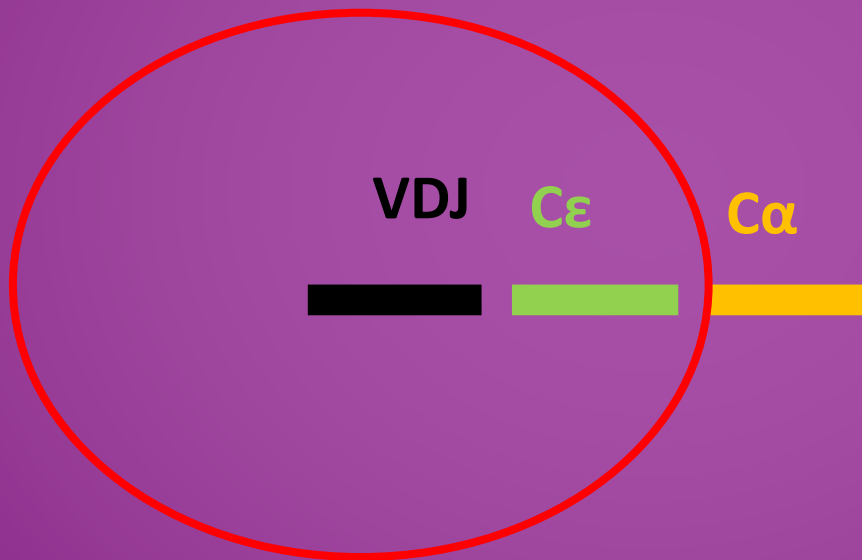
Βραχύβιο Πλασματοκύτταρο



Βασική πορεία ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων







IgE

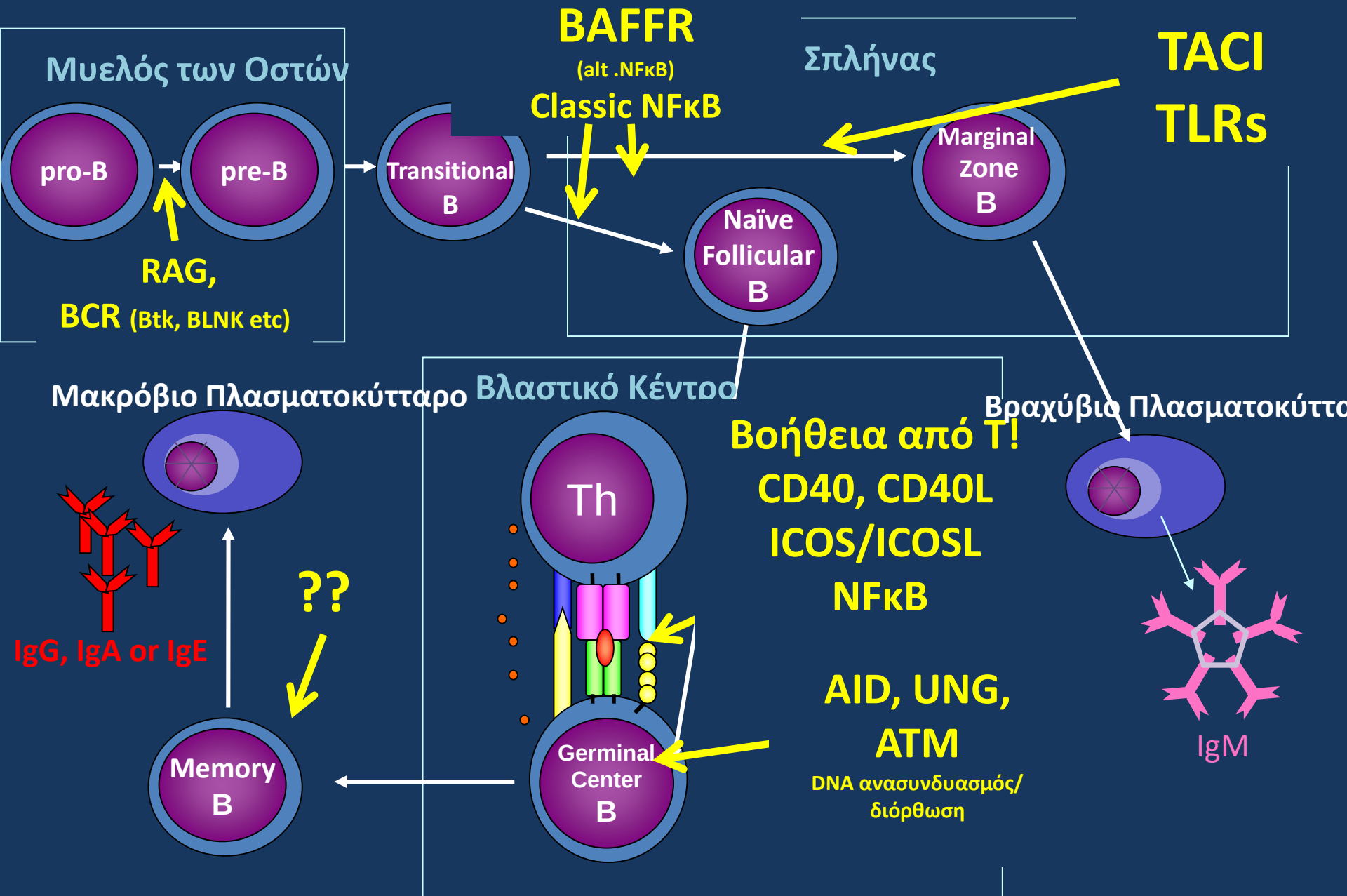


Ανασυνδυασμός

AID!!!

UNG, ATM,

Key molecules and signals in B cell development



**Πώς μπορούμε να εντοπίσουμε τη
βλάβη;;;**

Καθόλου B λεμφοκύτταρα στο Περ.Αίμα

Block σε

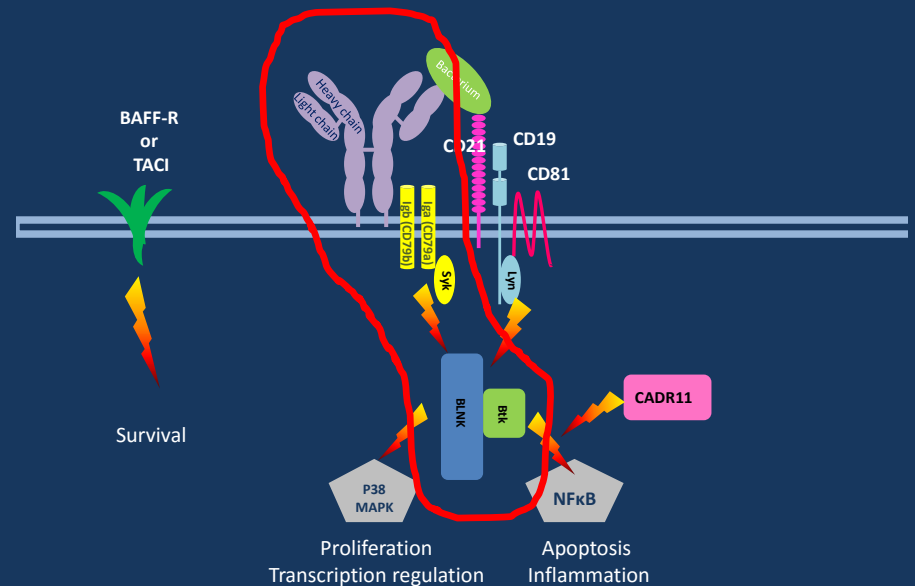
VDJ ανασυνδυασμό

(RAG1/RAG2)

NHEJ

(Artemis Cernunnos, LIG4,
DNA-PKcs)

BCR σήματα



Φαινότυπος SCID

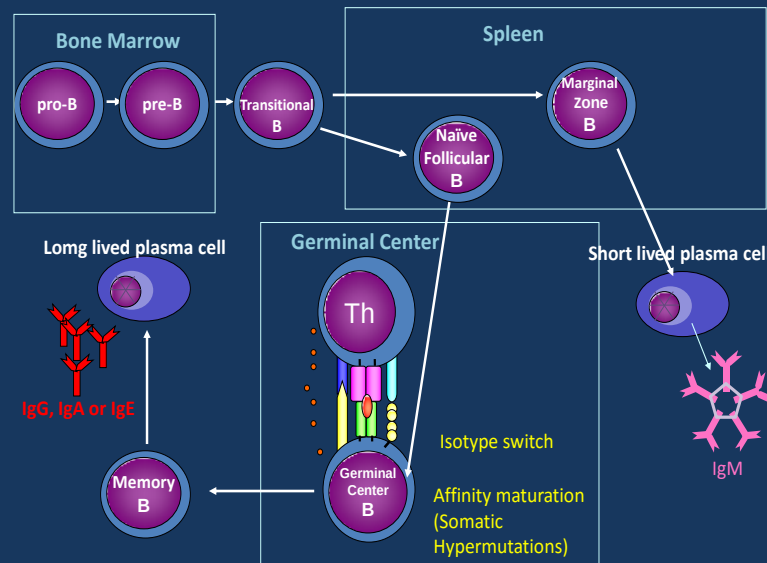
Αγαμμασφαιριναιμία

Ανιχνεύσιμα B λεμφοκύτταρα στο Περ. Αίμα με αντισωματική ανεπάρκεια

Τα B λεμφοκύτταρα μπορούν να δώσουν
πληροφορίες για τους υποκείμενους
μηχανισμούς

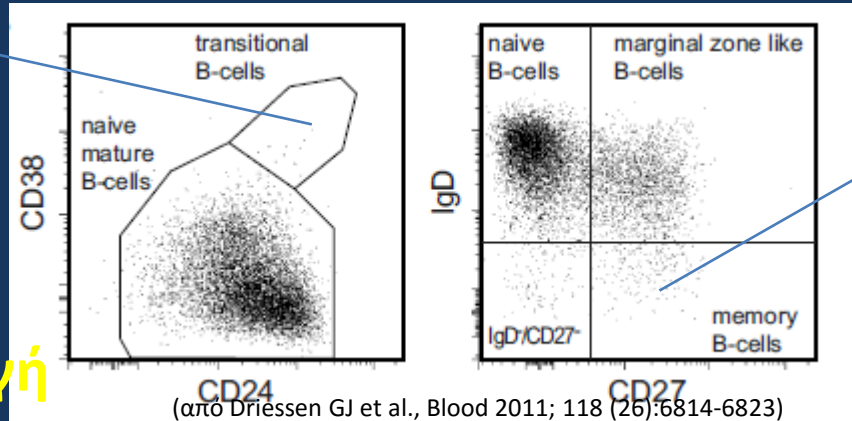
Έχουν προταθεί 5 συνδυασμοί

(Driessen GJ et al., Blood 2011; 118 (26):6814-6823)



Συνδυασμός 1

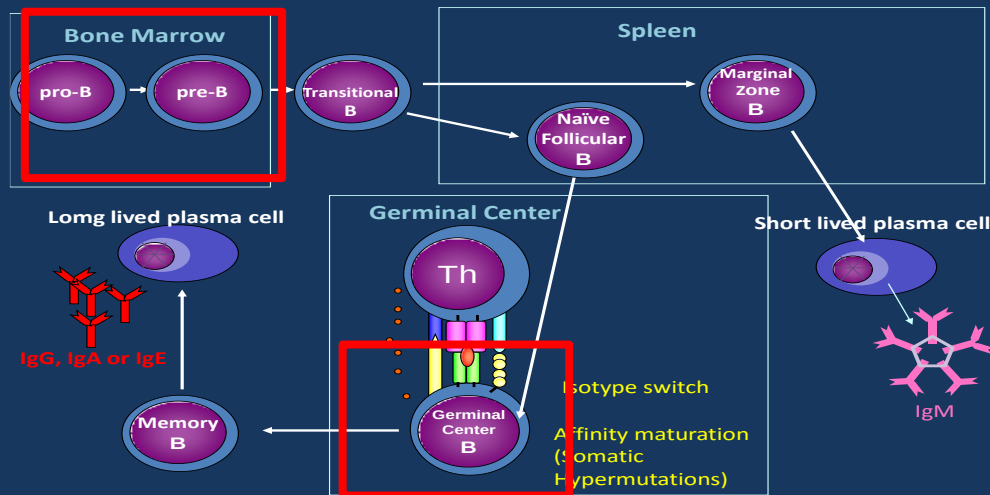
Λίγα
Μεταβατικά
(transitional)
B



Λίγα Μνημονικά B
με Μεταστροφή

Έλλειμμα σε
βλαστικό
κέντρο

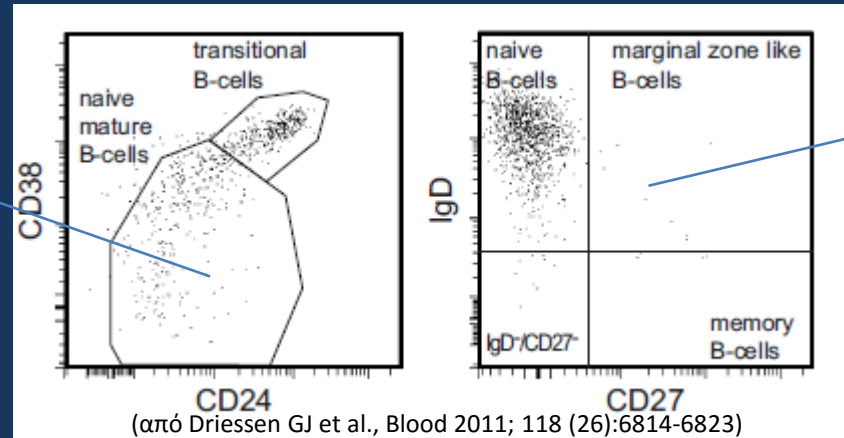
Χαμηλή παραγωγή
από ΜΟ



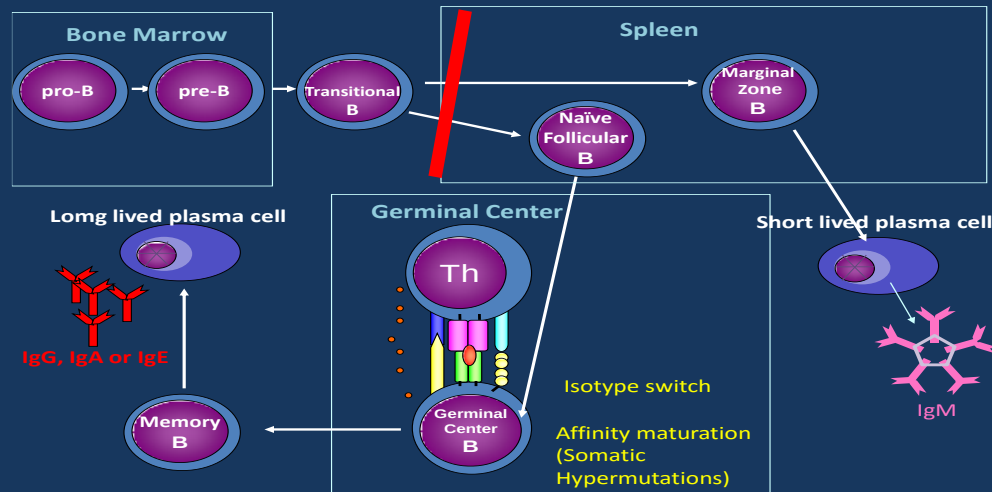
Κοινός μηχανισμός: διόρθωση DNA
(πχ. σ.Nijmegen)

Συνδυασμός 2

Χαμηλό % B
λεμφοκυττάρων
μετά τα
μεταβατικά
(συμπεριλαμβανομένων και των
παρθένων)



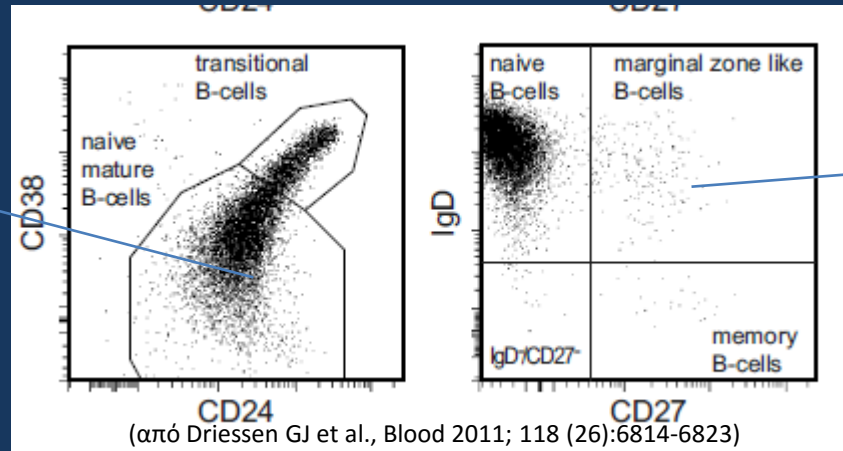
Χαμηλά
μνημονικά B



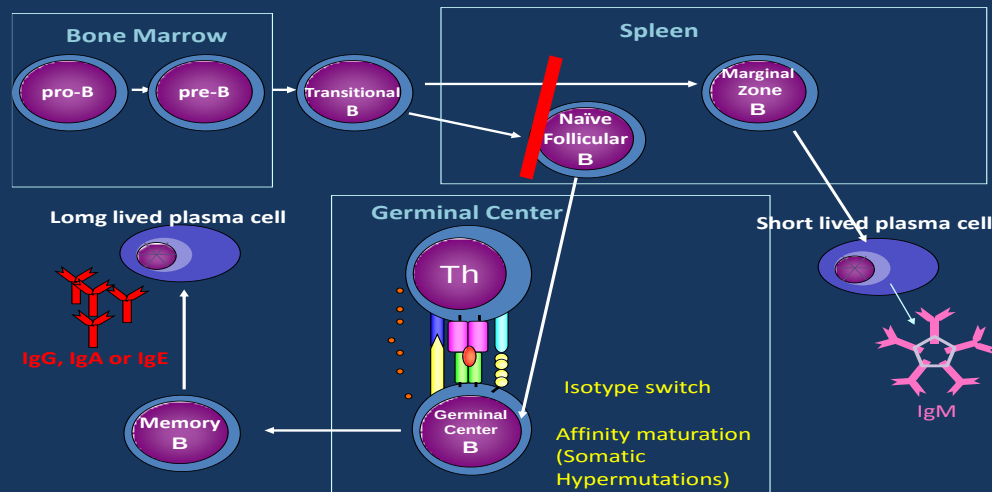
Πιθανός μηχανισμός: ανεπάρκεια σημάτων επιβίωσης
(π.χ. ανεπάρκεια BAFFR ή CARD11)

Συνδυασμός 3

Φυσιολογική
ωρίμανση
από τα
transitional B

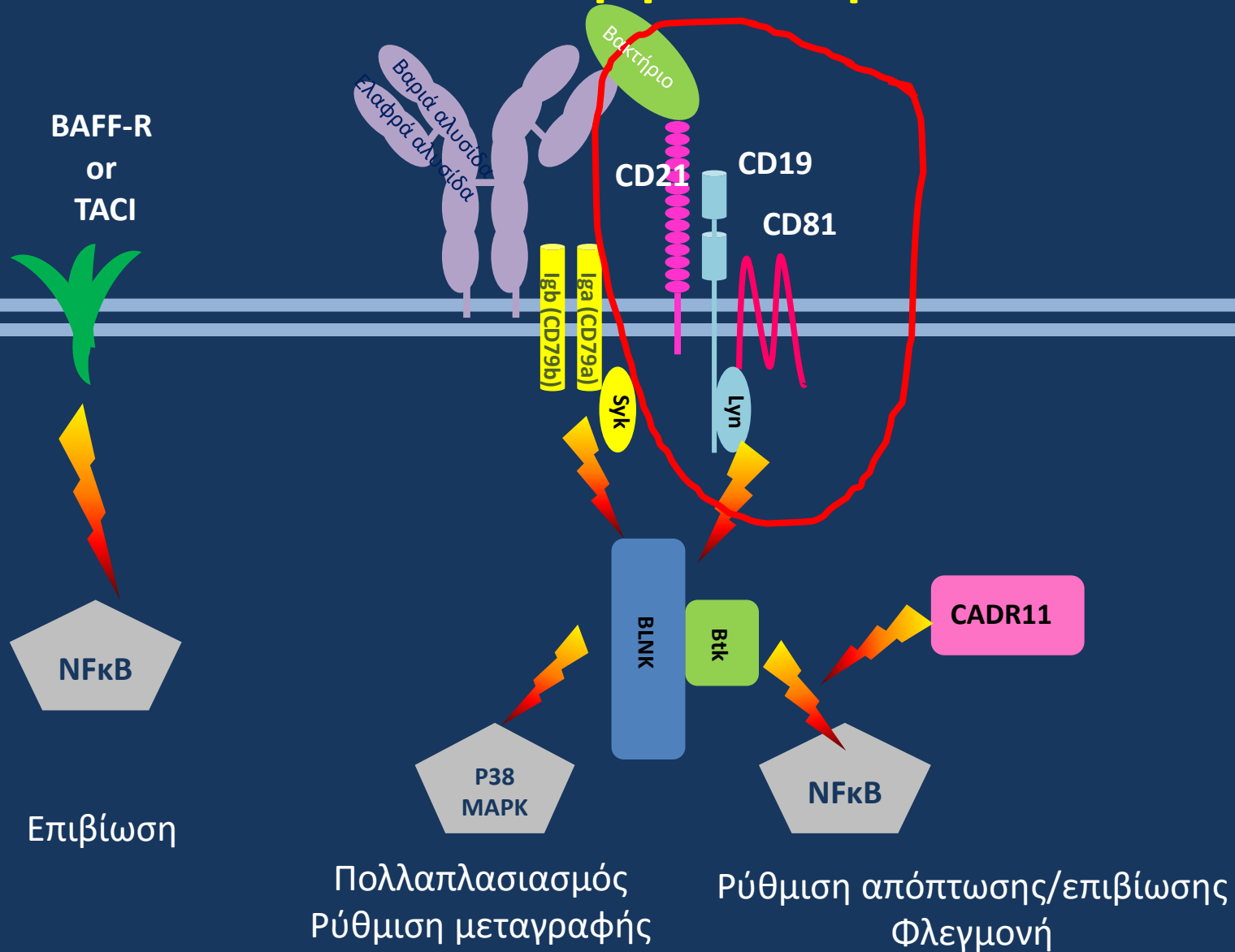


Λίγα μνημονικά
B συνολικά (ΜΕ
και ΧΩΡΙΣ
μεταστροφή)



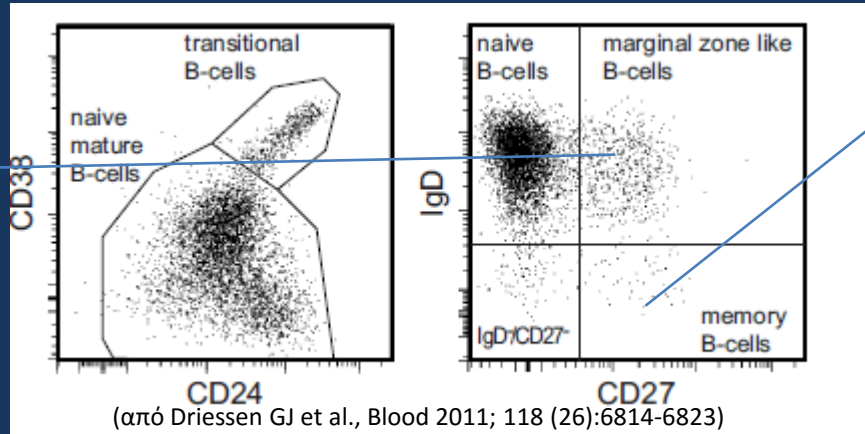
Πιθανός μηχανισμός : Πλημμελής απάντηση στον Ag:
έλλειμμα σε συνδιεγερτικά σήματα
(π.χ. ανεπάρκεια CD19, CD81, TLR σημάτων)

Βασικοί υποδοχείς και οδοί μετάδοσης σήματος στα Β λεμφοκύτταρα

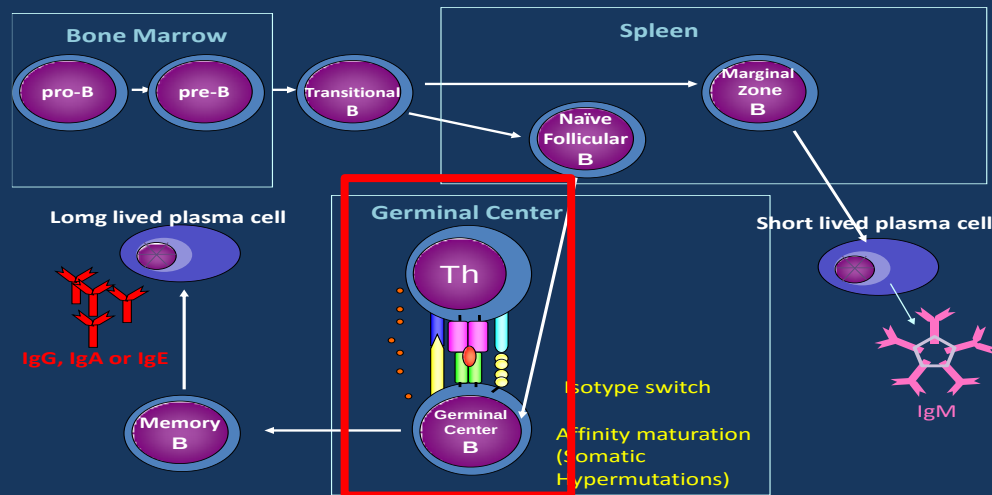


Συνδυασμός 4

Φυσιολογικά
Μνημονικά Β
ΧΩΡΙΣ
μεταστροφή
(MZ)



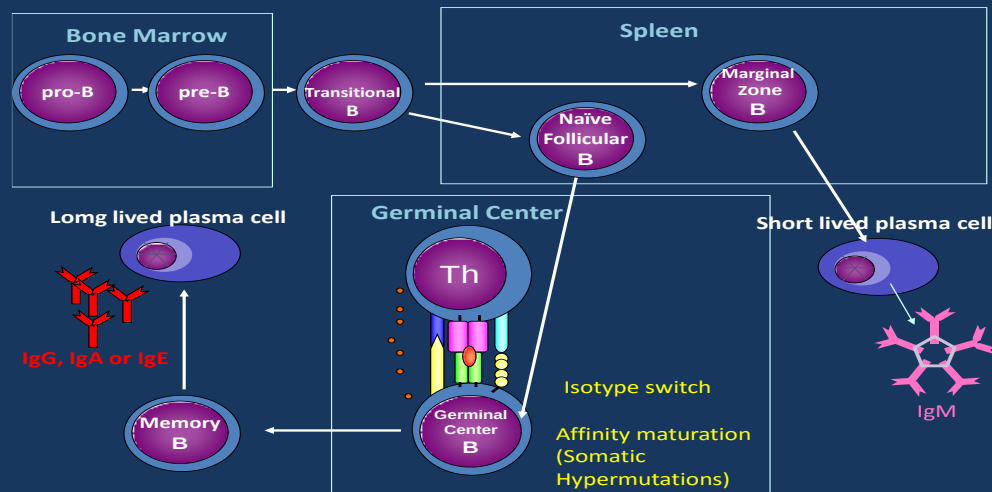
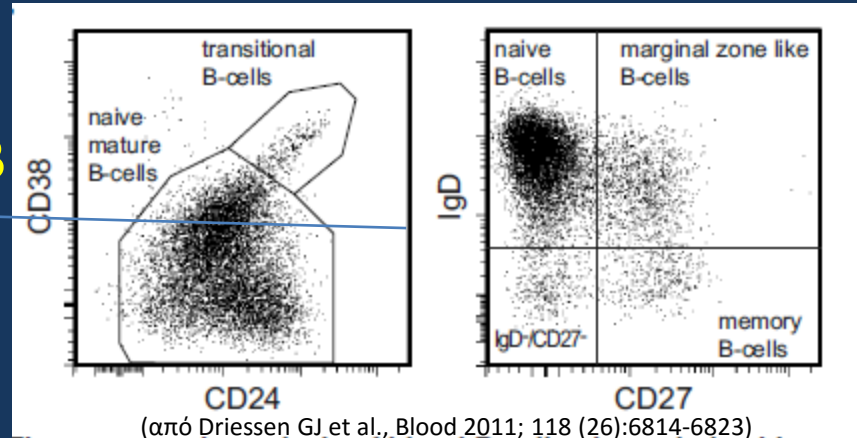
Λίγα μνημονικά
Β ΜΕ
μεταστροφή



Πιθανός μηχανισμός : Δυσλειτουργία βλαστικού κέντρου
(Ανεπάρκεια T λεμφοκυττάρων, CD40/CD40L, έλλειμμα σε
ανασυνδυασμό DNA (AID, UNG, NEMO), PIK3δ GOF)

Συνδυασμός 5

Φυσιολογικοί
υποπληθυσμοί B
λεμφοκυττάρων



Πιθανός μηχανισμός : ;;;
Πρόβλημα σε επιβίωση μετά το βλαστικό κέντρο;;

Ευρωπαϊκή Ταξινόμηση της Κοινής Ποικίλης

**Ανοσοανεπάρκειας (CVID ≈ πρωτοπαθώς χαμηλές ανοσοσφαιρίνες, χαμηλή ειδική
αντισωματική απάντηση) (EUROclass) 2008**

**>1% B cells
= ομάδα B+**

**>2% Μνημονικά B
ME μεταστροφή
= ομάδα smB+**

**≤2% Μνημονικά B
ME μεταστροφή =
ομάδα smB-**

**≥10% CD21lo B
(εξαντλημένα) =
ομάδα smB+21 lo**

**<10% CD21lo B
(εξαντλημένα) =
ομάδα
smB+21norm**



**≥10% CD21lo B
(εξαντλημένα) =
ομάδα smB-21 lo**

**<10% CD21lo B
(εξαντλημένα) =
ομάδα smB-
21norm**

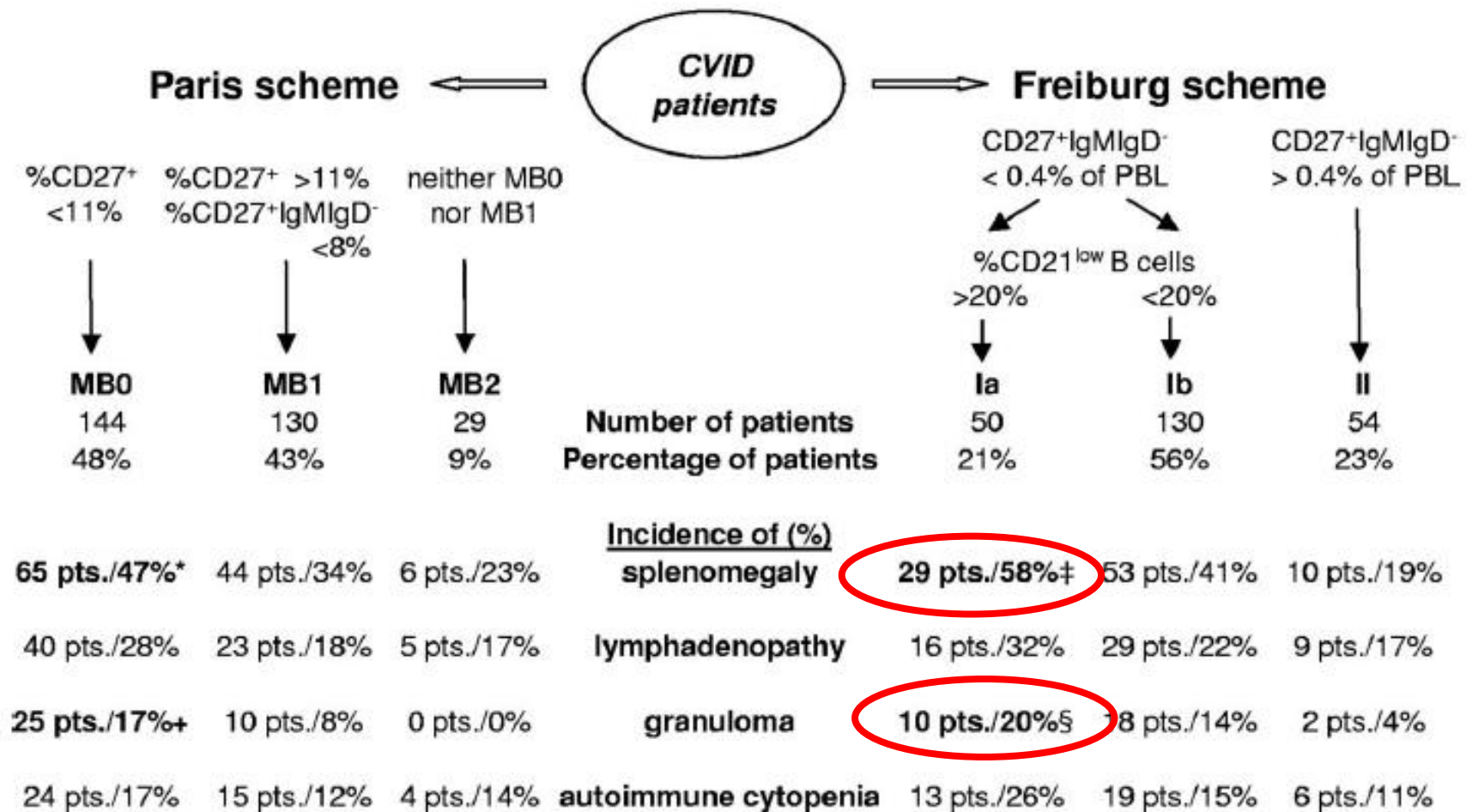
**≥9 Transitional B
(μεταβατικά) =
ομάδα smB-Trhi**

**<9% CD21lo B
(μεταβατικά) =
ομάδα smB-
Trnorm**

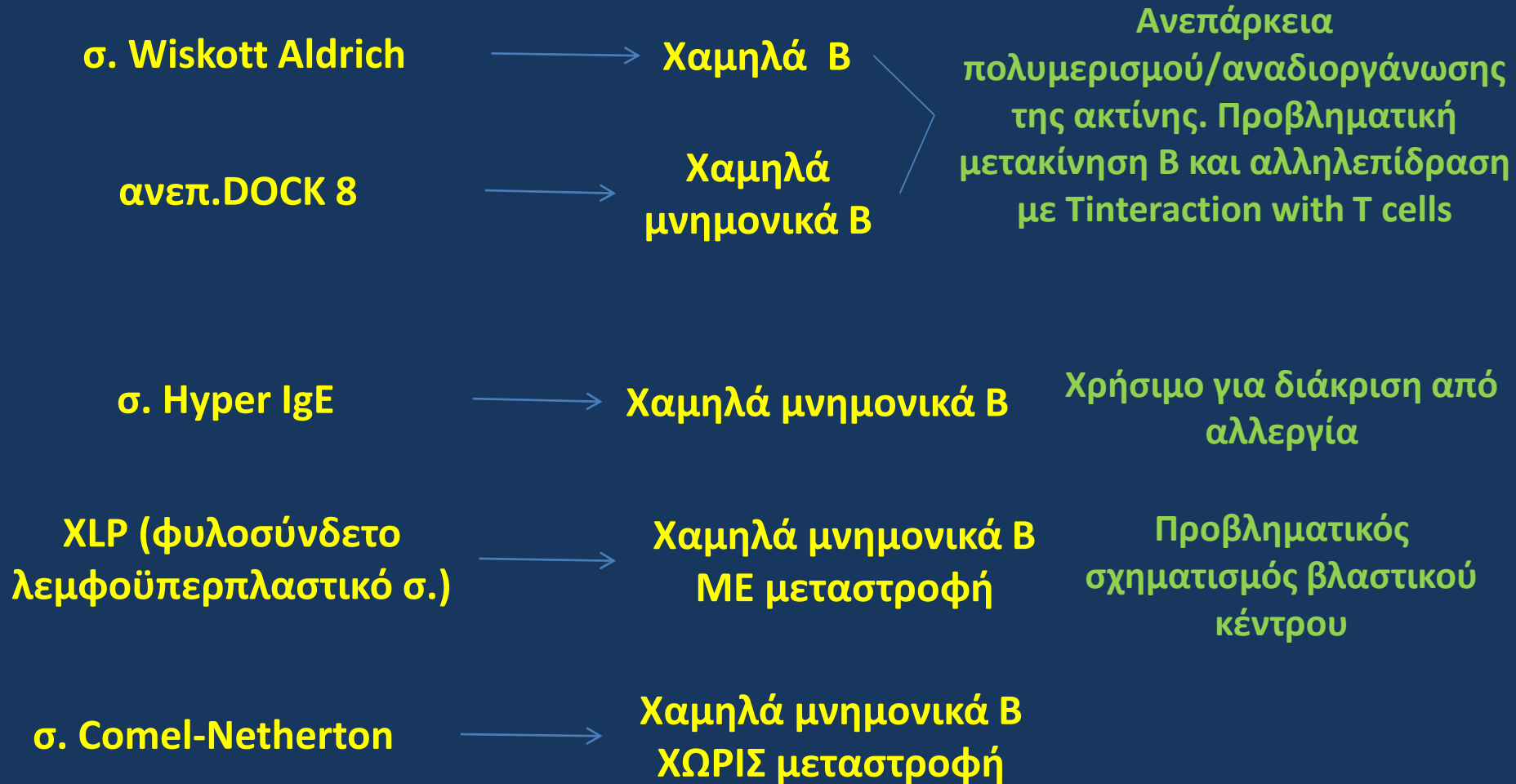
The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency

Claudia Wehr,¹ Teemu Kivioja,² Christian Schmitt,³ Berne Ferry,⁴ Torsten Witte,⁵ Efrem Eren,⁶ Marcela Vlkova,⁷ Manuel Hernandez,⁸ Drahomira Detkova,⁸ Philip R. Bos,⁹ Gonke Poerksen,¹⁰ Horst von Bernuth,¹⁰ Ulrich Baumann,¹¹ Sigune Goldacker,¹ Sylvia Gutenberger,¹ Michael Schlesier,¹ Florence Bergeron-van der Cruyssen,³ Magali Le Garff,³ Patrice Debré,³ Roland Jacobs,⁵ John Jones,⁴ Elizabeth Bateman,⁴ Jiri Litzman,⁷ P. Martin van Hagen,⁹ Alessandro Plebani,¹² Reinhold E. Schmidt,⁵ Vojtech Thon,⁷ Isabella Quinti,¹³ Teresa Espanol,⁸ A. David Webster,⁶ Helen Chapel,⁴ Mauno Vihinen,^{2,14} Eric Oksenhendler,³ Hans Hartmut Peter,¹ and Klaus Warnatz¹

BLOOD, 1 JANUARY 2008 • VOLUME 111, NUMBER 1



Κάποιες άλλες Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (εκτός της CVID) που σχετίζονται με παθολογικούς B λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς













Ευχαριστώ!

Βιβλιογραφία

- Al-Herz, W., A. Bousfiha, et al. (2014). "Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification από the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency." Front Immunol **5**: 162.
- Bousfiha, A., L. Jeddane, et al. (2015). "The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies." J Clin Immunol.
- Driessen, G. J., M. C. van Zelm, et al. (2011). "B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency." Blood **118**(26): 6814-6823.
- Duchamp, M., D. Sterlin, et al. (2014). "B-cell subpopulations in children: National reference values." Immun Inflamm Dis **2**(3): 131-140.
- Durandy, A. and S. Kracker (2012). "Immunoglobulin class-switch recombination deficiencies." Arthritis Res Ther **14**(4): 218.
- Pieper, K., B. Grimbacher, et al. (2013). "B-cell biology and development." J Allergy Clin Immunol **131**(4): 959-971.
- Vlkova, M., E. Fronkova, et al. (2010). "Characterization of lymphocyte subsets in patients with common variable immunodeficiency reveals subsets of naive human B cells marked by CD24 expression." J Immunol **185**(11): 6431-6438.
- Warnatz, K. and M. Schlesier (2008). "Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency." Cytometry B Clin Cytom **74**(5): 261-271.
- Wehr, C., T. Kivioja, et al. (2008). "The EUROclass trial: defining subομάδας in common variable immunodeficiency." Blood **111**(1): 77-85.