

A B LIMFOCITÁK ÉLETE ÉS HALÁLA

Sármay Gabriella

egyetemi tanár, Eötvös Loránd Tudományegyetem Immunológiai Tanszék – sarmayg@cerberus.elte.hu

A szervezet immunológiai egyensúlyának fenntartása – vagyis a környezet patogén ingeire adott hatékony immunválasz, ugyanakkor a saját struktúrákkal szembeni válaszképtelenség (tolerancia) kialakítása – az antigént fajlagosan felismerő B és T limfociták aktív működésének eredményeként jön létre. A B sejtek az ellenanyagtermeléssel járó, ún. humorális immunválaszért, míg a T limfociták a sejtjes immunválasz létrejöttéért felelősek. A B és a T sejtek funkciójukat egymással és a természetes immunválasz sejtjeivel szoros együttműködésben fejtik ki. Az antigén fajlagos felismerése, amely a két sejttypusnál eltérő mechanizmussal történik, mind a B, mind a T sejteknél *receptorok* közvetítésével megy végbe. Fejlődésük során a sejtek aktív tanulási folyamat eredményeként sajátítják el azt a képességüket, hogy a saját és nem saját struktúrákat megkülönböztessék. Ebben a folyamatban az antigénfelismerő receptorok közreműködésével a sejtekbe érkező jelek döntő szerepűek, meghatározzák a sejtek sorsát: a túlélést (pozitív szelekció) vagy a programozott sejtpusztulást (negatív szelekció).

Ismereteink a B sejtek antigén felismerő receptoraira vonatkozólag régebbiek, ami arra vezethető vissza, hogy a sérumból az *ellenanyagok*, más néven *immunglobulinok* (Ig) viszonylag könnyen tisztíthatók és vizsgálhatók. 1900-ban Paul Erlich receptor-elmélete vetette fel először, hogy a sejtek felszínén levő antigén receptorok és a keringésben kimutatható, az antigént fajlagosan felismerő ellenanyagok azonosak lehetnek. Ebben az időben még sem az egyes immunkompetens

sejttypusok, sem az ellenanyag szerkezete nem volt ismert. A zseniális jóslatot a későbbi megfigyelések igazolták, és az módosításokkal ma is érvényes. Mai ismereteink szerint a B sejteken kifejeződő sejt felszíni immunglobulinok (slg) a B sejt receptor komplex (BCR) antigénfelismerésért felelős egységei, melyek a sejtmembránhoz való kapcsolódást biztosító néhány aminosav kivételével azonosak a plazmasejtjé érett B sejtek által termelt ellenanyagokkal.

A B sejtek fejlődése a csontvelőben kezdődik, és alapvetően a sejt felszíni immunglobulinok irányítása alatt áll (Meffre et al., 2000). A slg kezdetben azáltal vezérlik a B sejtek fejlődését, hogy felismerik a sejtek környezetében levő saját struktúrákat, és ezzel irányítják a B sejtek negatív és pozitív szelekcióját. Érett stádiumban, a sejtfejlődés antigéntől függő szakaszában az slg közvetítik a B sejtek aktiválódásához vezető jelet, kiváltják a sejtmembrán fehérjéinek átrendeződését és az antigén internalizációját is, ezzel lehetővé teszik az antigén feldolgozását és az antigénből származó peptidek bemutatását a T sejtek számára, s ezzel hozzájárulnak a T sejtek aktiválásához.

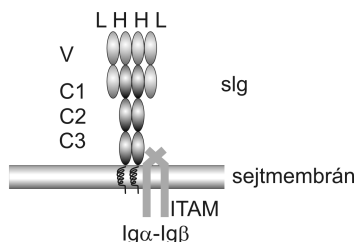
A B sejtek az egész élet folyamán állandóan képződnek a csontvelőben, ahonnan érett formában a perifériás nyirokszervekbe, a lépbe és a nyirokcsomókba vándorolnak. A sejtfejlődés folytonossága ellenére a B sejtek száma a periférián állandó, mivel az antigénnel való találkozást követően plazmasejtjé érnek, melyek nagy része elpusztul. Azok a B sejtek, amelyek bizonyos időn belül

nem találkoznak antigénnel, szintén erre a sorsra jutnak. A B sejtek életben maradását a BCR által közvetített jelek biztosítják, amelyek kivédik a programozott sejthalálhoz vezető jeleket. Érett B sejtekben a BCR a sejtek aktiválódásához, a klonális osztódáshoz vezető jeleket közvetít, míg éretlen B sejtekben, érdekes módon, a BCR programozott sejtpusztulás (apoptózis) kiváltására is képes (DeFrance et al. 2002).

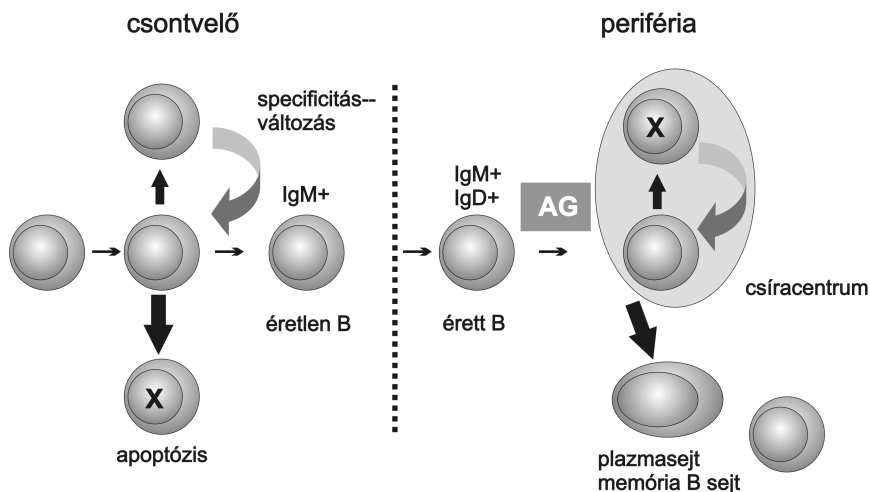
Hogyan továbbíthat a BCR a sejtek életét meghatározó jeleket? A slg szerkezetének megismerése fényt derített arra, hogy a két nehéz- és két könnyűláncból álló, diszulfid hidakkal összekapcsolt molekula jeltovábbításra önmagában nem alkalmas, hiszen csupán négy aminosavból áll a sejten belüli szakasza. A jelátadásért a slg transzmembrán doménjéhez nem kovalens kötással kapcsolódó két járulékos fehérjelánc, az Ig α és Ig β láncok felelősek, amelyek egymással diszulfid hidak segítségével heterodimert alkotva csatlakoznak az antigénfelismerő slg alegységhez (1. ábra) (Schamel-Reth, 2000). A járulékos láncok sejten belüli doménjében az ún. immunoreceptor tirozin alapú aktivációs motívum (ITAM) található, melynek tiro-

zinjai a sejttaktiváció kezdeti lépései során az Src családba tartozó tirozin kinázok aktiválásának eredményeként foszforilálódnak. Ezt egy további tirozin kináz (Syk) a jeltovábbító láncok foszfortirozin maradékaihoz való kapcsolódása és aktiválódása, valamint számos sejten belüli fehérje foszforilációja követi (DeFranco et al., 1995).

A B sejtek fejlődése két szakaszra osztható, a korai sejttejlődés az antigéntől független, míg a későbbi lépéseket az antigén irányítja (2. ábra). Az antigéntől független B sejt fejlődés a csontvelőben zajlik, ahol a *pro-B sejtek*, majd a *pre-B sejtek* túlélését a



1. ábra • A B sejt receptor komplex szerkezete. L, könnyűláncok; H, nehézláncok; V, variábilis domének; C, konstans domének; Ig α -Ig β , jelátvivő járulékos láncok.



2. ábra • A B sejtek fejlődése

csontvelői sztrómasejtekkel való szoros kapcsolat biztosítja. A BCR fehérjeláncai közül elsőként az Ig α és Ig β láncok jelennek meg a pro-B sejtek felszínén, ezek funkciója ebben a stádiumban nem tisztázott. Megjelenésük előfeltétele az elsőként átrendeződő Ig lánc, a μ nehézlánc sejt felszíni kifejeződésének. A kezdetben csak a citoplazmában kimutatható μ lánc a pre-B sejtek felszínén már komplexet alkot az Ig α és Ig β láncokkal. Ez a pre-BCR könnyüláncot még nem, helyette pót-könnyüláncokat tartalmaz, amelyek kapcsolódnak a μ lánchoz (Burrows – Cooper, 1997). A B sejtek fejlődésének első, a slg által ellenőrzött pontja a működőképes μ lánc génátrendeződése és fehérje sejt felszíni expressziója. Sokáig vitatott volt, hogy mi lehet a pre-BCR liganduma, milyen molekulákat ismerhet fel, amelyek a további sejtfejlődést biztosítják. Az utóbbi évek kutatómunkája során vált világossá, hogy maga a megfelelő leolvasási keretben történő Ig nehézlánc génátrendeződés és a funkcióképes fehérje sejt felszíni megjelenése az előfeltétele a további fejlődésnek (Rolink et al., 2001). Ez tehát az első pozitív szelekciós lépés, mely a pro-B- pre-B sejt átmenetet irányítja, és jeleket továbbít a nagy pre-B sejtek intenzív osztódásához. Ennek hiányában, ha például hibás leolvasás eredményeként nem működőképes pre-BCR jön létre, a sejt programozott sejthalállal (apoptózis) elpusztul. A helyes átrendeződés egyben gátolja a nehézlánc további átrendeződését (allél exklúzió), és így biztosítja a „jó” receptor megtartását is. A pre-BCR által továbbított jel tehát konstitutív, vagyis ligandum kötődését nem igényli (Rolink et al., 2000).

Saját munkánk során egér B sejt vonalakon végzett kísérleteinkkel kapcsolódtunk be a pre-BCR által közvetített jelátadás érdekes kérdésének vizsgálatába. Megállapítottuk, hogy a jelátadás egyik fontos, adapter molekulája, a B sejt „linker” fehérje (BLNK) a pre-B sejt vonal sejtjeiben konstitutív ti-

rozinon foszforilált állapotban van, és ezen a pre-BCR m lánc specifikus ellenanyaggal való keresztkötése, amivel egy esetleges ligandum kötődését szeretnénk volna szimulálni, nem változtat lényegesen (Kövesdi et al., 2002). A foszforilált BLNK összekapcsolja a Syk tirozin kinázt a további jelátadásban fontos molekulákkal, mint például a Bruton-típusú protein kináz (Btk) és a foszfolipáz C γ (PLC γ), amelyek kapcsolódnak a BLNK foszfortirozinjaihoz. Ez további fehérjefoszforilációs lépéseket tesz lehetővé.

A sejtmembrán szerveződésének vizsgálata során az utóbbi években írták le, hogy a sejt felszíni receptorok éppúgy, mint a membrán belső felén a receptorokhoz csatlakozó, jelátadásban részt vevő molekulák nem úsznak szabadon a membrán lipid tengerében, hanem ún. koleszterinben gazdag membrán mikrodoménekben helyezkednek el. Ezek a membrán lipid tutajok (raftok) fontos szerepet töltenek be a jeltovábbításban, hiszen összegyűjtik a jelátadásban részt vevő enzimeket és azok szubsztrátjait, s ezzel felerősítik a jelet (Pierce, 2002). Megállapítottuk, hogy amíg az érett B sejtekben csak a ligandum kötődése, és a BCR átrendeződése váltja ki e fontos jeltovábbító fehérjék lipid tutajokba való áthelyeződését, a pre-B sejtekben a BLNK és a hozzá kapcsolódó PLC γ konstitutív módon a lipid tutajokban foglal helyet, s így ligandumkötés hiányában is állandó jeltovábbításra képes (Kövesdi et al., 2002). Újabb vizsgálatok igazolták elképzelésünk helyességét. Néhány hónapja írták le, hogy a B sejtek korai fejlődését irányító Pax5 transzkripciósfaktor pre-B sejtekben aktiválja a BLNK gén expresszióját, amely a molekula foszforilációjához vezet. A Pax5 hiányában vagy a BLNK mutációja esetén nincs jelátadás, és a B sejtek fejlődése megreked a pro-B stádiumban (Schebesta et al., 2002). A BLNK tehát kulcsmolekulája a pre-BCR által közvetített konstitutív jelátadásnak. A pre-BCR sokrétű feladatot tölt be:

biztosítja a pre-B sejtek túlélését, proliferációs szignálokat és végül a könnyűlánc génátrendeződéséhez vezető jeleket indukál. A pre-BCR közvetítette jelek váltják ki a rekombinációt aktiváló gének (Rag1 és Rag2) átmenti szuppresszióját is, amely az allél exklúzióért, tehát a további nehézlánc génátrendeződés letiltásáért felelős.

A pre-BCR megjelenése után a sejtek citokinigénye megváltozik. Korábban az IL-7-re és a sztrómasejtek által termelt más citokinekre volt szükségük a túléléshez, és a további fejlődéshez. A késői, kis pre-B sejtek már érzéketlenek ezekre a faktorokra, miután elveszítik a megfelelő receptoraikat. Megindulnak viszont olyan génátírási folyamatok, melyek más növekedési faktorok kötődését teszik lehetővé, ami végül az *éretlen B sejtek* kialakulásához vezet (Burrows – Cooper, 1997). Ezt a Rag gének expressziójának újabb hulláma előzi meg, és így megindulhat a könnyűlánc gének átrendeződése. E folyamat lezárulásával kifejlődnek az éretlen B sejtek, amelyek már az érett B sejtekre jellemző BCR-rel rendelkeznek. Ez a stádium nagyon fontos a B sejtek életében, hiszen receptoraik ekkor ismerhetnek fel először környezetükben levő saját molekulákat. A B sejtek ekkor sajátítják el a saját és nem saját struktúrák megkülönböztetésére szolgáló képességüket. Az éretlen B sejtek receptoraik nagy mennyiségben jelen lévő saját struktúrával találkoznak. Azok a sejtek, amelyeknek a receptoraik a saját molekulákat nagy affinitással ismerik fel programozott sejthalállal elpusztulnak, vagy pedig arra kényszerülnek, hogy új könnyűláncot hozzanak létre, s ezzel megváltoztassák a BCR specificitását. A könnyűláncok közül először a kappaláncot kódoló gén V és J szegmentuma – rendeződik át. Sikertelenség esetén, vagyis ha az így kialakult saját struktúrára specifikus, ezt követheti még néhány újabb VJ rekombináció kipróbálása, majd a lambdalánc génátrendeződése következik. Miután a könnyű- és a nehézláncok hipervariábilis

régiói együttesen biztosítják az antigén felismerését, az újabb könnyűlánc megjelenése a BCR specificitását megváltoztathatja. Ezt a jelenséget *receptor átszerkesztésnek* (*receptor editing*) nevezzük (Nemazee, 2000). Ha az új receptor már nem ismer fel további saját molekulát, az éretlen B sejt tovább fejlődik és átmeneti éretlen (tranzicionális T1 és T2) állapot után érett B sejté alakul. Abban az esetben, ha a többszöri génátrendeződés sem sikeres, megvalósul az autoreaktív receptorral rendelkező B sejt apoptózisa. Az éretlen fejlődési stádiumban tehát a BCR által közvetített jel irányítja a sejtek további sorsát, ezúttal a negatív szelekciót.

Sokan próbáltak fényt deríteni arra a paradoxonra, hogy miképpen közvetíthet ugyanaz a BCR teljesen eltérő jeleket a B sejt érési stádiumától függően, nevezetesen, éretlen B sejtekben receptor-átszerkesztést, illetve apoptózist kiváltó, míg érett B sejtekben aktivációhoz és klonális osztódásához vezető jeleket. Számos eltérést találtak az érett és éretlen B sejt jelátviteli folyamatai között, de pontos válasz még ma sem adható erre a kérdésre.

Az egyik lényeges eltérés az, hogy az érett sejtek receptoraik a sejtmembrán lipid tutajaihoz kapcsolódó jelátviteli komplexen (szignáloszóma) keresztül indítják el a sejten belüli aktivációs jeleket, míg az éretlen sejtekben a jelátvitel a lipid raftoktól függetlenül történik (Pierce, 2002). Bár a kérdés még vitatott, saját vizsgálataink során arra a következtetésre jutottunk, hogy ez feltehetően a BCR által közvetített jel időtartamát befolyásolja. A lipid tutajokhoz kapcsolódó jel hosszan megtartott, míg az ettől független jel csak átmeneti jellegű lehet. Ezt a kérdést szubletálisan besugárzott egereken vizsgáltuk, amelyek a besugárzást követő tizennégy nap eltelte után immunrendszerüket helyreállítják, és lépük ekkor nagyrészt éretlen, tranzicionális B sejteket tartalmaz (Koncz et al. 2002). A tranzicionális B sejtek apoptózis-

ra rendkívül érzékenyek, a BCR keresztükötése IgM-specifikus ellenanyaggal – ami a nagy affinitású saját struktúra felismerését modellezi –, elindítja a programozott sejthalált. A korai jelátadási lépéseket vizsgálva megállapítottuk, hogy a BCR által indukált tirozin foszforilációs mintázat, valamint a sejten belüli calciumválasz nem mutat lényeges eltérést érett és éretlen sejteken. Ezzel szemben különbséget találtunk az extracelluláris szignálok által regulált kinázok (Erk) foszforilációjának kinetikájában. Érett B sejteken ezek a jelek több óráig fennálltak, míg éretlen B sejteken rövid idő (30-60 perc) elteltével lecsengtek (Koncz et al., 2002; Sármay et al., 2002). Az Erk 1,2 aktiválódásának előfeltétele treoninon és tirozinon történő foszforilációja, amelynek következtében a p-Erk a sejtmagba jut, és ott a korai aktivációs gének átírását kiváltó faktorokat (transzkripciós faktorokat) foszforilálja szerinen. Az Erk-ről leírták, hogy hosszú ideig megtartott foszforilációja szükséges a c-fos transzkripciós faktor foszforilálásához, stabilizálásához és aktiválásához. Az, hogy az Erk foszforilációját átmenetinek találtuk az éretlen B sejtekben, arra enged következtetni, hogy aktivációs gének átírására ebben az esetben nincs lehetőség, amelynek hiányában feltételezünk szerint a sejt elpusztul.

De vajon mi indítja el a B sejt programozott elpusztulásához vezető jelet? Ennek vizsgálatára összehasonlítottuk az érett és éretlen B sejtekben a BCR közvetítésével kiváltható apoptózishoz vezető utakat. Az éretlen B sejtek apoptózisát nem a tumor nekrosis faktor receptor családba tartozó molekulák (halál-receptorok) ún. halál-doménjei indukálják a citoplazmában, hanem a BCR közvetített túlélő jel hiányában a *mitokondriumtól függő apoptotikus útvonal* indul el (nem közölt eredmény). Ennek az a lényege, hogy a mitokondrium membrán depolarizációja következtében citokróm C szabadul fel, amely egy további faktorhoz kötődve aktiválja az apoptózisban kulcsszerepet játszó

proteázok, a kaszpázok egyikét, és ez a továbbiakban a sejtmagba jutva a DNS degradációját, s így a sejt elpusztulását idézi elő. Más vizsgálatok arra utalnak, hogy bizonyos protein kináz C (PKC) izoenzimek aktivációjában lehet különbség az érett és éretlen sejtek között, ami az utóbbiak esetében apoptózishoz vezet. Az apoptózishoz vezető, mitokondriumtól függő útvonalat érett B sejtekben a bcl-2 géncsalád tagjai, illetve a túlélést elősegítő jelátviteli folyamatok bizonyos fehérjék foszforilációján keresztül (anti-apoptotikus jelek) gátolhatják. Legújában leírták a B sejt aktiváló faktort (BAFF), amely a tumor nekrosis faktor család tagja, és receptorát (BAFF-R), amely tranzicionális éretlen B sejtek számára közvetít túlélést biztosító jeleket (Mackay – Browning, 2002). E jel hiányában a B sejtek további fejlődése érett B sejté nem lehetséges.

Érett B sejtekben a receptorok három csoportja szabályozza a sejtek életben maradását: az első a *BCR*, amely érett B sejtekben az aktivációs gének átírásához vezető jel pályákat aktiválja, a második a halál-receptor (*Fas/CD95*), mely a B sejtnek szükségtelen aktiválódását akadályozza meg a T sejtektől független antigénekre adott válasz során. Ugyancsak ez a molekula lehet felelős a kis affinitású, esetleg autoreaktív B sejt klónok elpusztításáért, amelyek a szomatikus mutáció eredményeképpen keletkeznek a csíracentrumban. Így a fenti mechanizmus lehet felelős a keletkező ellenanyag affinitásának növekedéséért, az affinitás éréséért. Végül a harmadik receptorcsalád a *BAFF-R*, amely kizárólag perifériás B sejtekre hat, ezeken belül a tranzicionálisan éretlen, illetve a marginális zónába tartozó B sejtek éréséhez vezető jeleket közvetíti (Defrance et al., 2002).

Az B sejtek a tranzicionális stádiumot elhagyva érett B sejtekké alakulnak. Az érett B sejtek a T sejtekkel együttműködve adnak immunválaszt bizonyos, T sejtektől függő antigénekre (Lindhout et al., 1997). Ennek

során a B sejt, amely a slg-en keresztül felismeri az antigént, osztódásba kezd, és kialakítja a csíracentrumokat. Itt megy végbe a *szomatikus mutáció és az affinitás érés*. Az antigéntől függő B sejt fejlődésre az a jellemző, hogy a sejt különböző jelek közvetítésével „menekül” a programozott sejthalál elől. Legelőször a T sejtek számára a dendritikus sejtek, valamint a B sejtek bemutatják az antigénből eredő peptideket. A B és a T sejtek ugyanannak az antigénnek eltérő epitópjait ismerik fel. A slg felismeri az antigént, amelyet a B sejt feldolgoz, és bemutat a T sejtek számára. A slg tehát nemcsak aktiválási jeleket közvetít, hanem az antigén internalizálásáért is felelős. A T sejt aktiválódik, és maga is aktiválási jeleket küld a B sejt számára. Ez a B sejteken jelenlevő CD40 és a T sejtek membránján megjelenő CD40 ligandum kölcsönhatásának eredményeként megy végbe. A csíracentrum kialakulása után a következő ellenőrzési pont a B sejtek életben tartására a folliculáris dendritikus sejtekkel (FDC) való kölcsönhatás során kapcsolódik meg. A sejtek között több ponton kapcsolat alakul ki. Az FDC az Fc receptorán megkötött antigénnel a BCR-en keresztül, az adhéziós molekulái segítségével, valamint a sejtmembránok közvetlen kapcsolódása révén apoptózist gátló jeleket közvetít a B sejtekbe. Ekkor történik a szomatikus mutáció, amikor a gyorsan osztódó B sejtek receptorának variábilis doménjében bekövetkező mutációk eredményeként a változó affinitással rendelkező B sejtek jönnek létre. Csak azok a sejtek maradnak életben, amelyek receptora az antigént nagy affinitással köti, mert csak ebben az esetben jöhet létre a BCR által közvetített erős anti-apoptotikus szignál. A kis affinitású, esetleg autoreaktivitást mutató sejtek apoptózissal elpusztulnak, bár lehetőség van az autoreaktív receptorok esetében a *receptor revíziójára*, vagyis újabb könnyűlánc gén V - J rekombinációra is. E folyamatok végeredményeképpen az életben maradó,

nagy affinitású receptorral rendelkező B sejtek kerülnek a következő ellenőrzési pontra, amikor az FDC-vel és az antigén specifikus T sejtekkel egyaránt kölcsönhatásba lépve a B sejtek további anti-apoptotikus, és aktiválódáshoz, osztódáshoz vezető jeleket kapnak. Közben a T sejtek aktiválódása is végbemeleg. A B sejteken az apoptózist kiváltó molekulák kifejeződése csökken, a CD40 és a BCR által közvetített jelek pedig erősödnek. A CD40-en keresztül érkező jelek hatására elindul az izotípusváltás is, vagyis a B sejtek más izotípusú (IgM helyett IgG) ellenanyagot kezdenek termelni. Az osztódó B sejtekből néhány osztódási ciklus után kialakulnak az ellenanyag-termelő plazmasejtek, illetve egy részükből a memóriasejtek.

Ez utóbbi lépésekhez a segítő T sejtekből érkező citokinekre is szükség van.

A B sejtek aktiválódásához vezető jelátviteli folyamatokat nemcsak a BCR, hanem ún. ko-receptorok is befolyásolják. A IIb típusú Fc receptorok negatív, míg a kettes típusú komplement receptor, illetve annak jelátvivő egysége, a CD19 pozitív szabályozó hatású. Ezeknek a ko-receptoroknak fontos szerepük van nemcsak az érett, hanem az éretlen B sejtek jelátviteli folyamatainak szabályozásában is (Buhl – Cambier, 1997).

Az érett B sejtekben a BCR-en keresztül történő stimuláció során tirozin foszforilációval kezdődő komplex biokémiai folyamatok indulnak el, amelyek végül a korai gének expressziójához és az apoptózis gátlásához vezetnek. A járulékos Iga/Igb láncokon levő ITAM a scr családba tartozó kinázok aktiválódásának eredményeként tirozinon foszforilálódik. A foszforilálódott ITAM-ok egy további kináz a Syk-et kötik. Az ITAM-hoz kötődött Syk molekulák egymást keresztbe foszforilálják, aktiválják, majd számos szubsztátot foszforilálnak, köztük a BLNK-t és a Gab adapter-fehérjeiket is. Ezután a foszforilált BLNK-hoz kapcsolódó Btk és PLC γ aktiválódik. A PLC γ membrán fosz-

folipidek hidrolízisén keresztül az intracelluláris Ca^{2+} szint emelésével járul hozzá a Ca^{2+} -tól függő enzimek aktiválásához. A harmadik sejtaktivációs útvonal a foszfatidil inozitol 3-kináz (PI3-K) aktiválódásával kezdődik. A PI3-K által foszforilált foszfoinozítidek szerepe bizonyos jeltovábbító molekulák, például a Gab1 adapterfehérje membránhoz rögzítése. A foszforilált Gab számos további jelátadó fehérjét toboroz a BCR közelébe, felerősítve ezzel a BCR közvetítésével elindított jelet. A jelek összegződése végül a sejt válaszához vezet (DeFranco et al., 1995; Gold et al., 2000).

Az utóbbi idők során derült fény arra, hogy a B sejtek hibás működése következtében az autoreaktivitással rendelkező sejtek maradhatnak életben. Ezek aktiválódva patológiás autoreaktív klónokat hozhatnak létre, ami végül autoimmun betegségek kialakulásához vezethet (Zouali, 2002). Éppen ezért lényeges a B sejtek ontogenezise során lejátszódó események pontos és részletes felderítése, mert ezzel lehetőségünk nyílik a patológiás folyamatokba való beavatkozásra.

Kulcsszavak: *apoptózis, B sejt, ellenanyag, ontogenezis, sejtaktiválódás*

IRODALOM

- Buhl, Anne Mette – Cambier, John C. (1997): Coreceptor and Accessory Regulation of B-cell Antigen Receptor Signal Transduction. *Immunological Reviews*. 160, 127-38.
- Burrows, Peter D. – Cooper, Max D. (1997): B Cell Development and Differentiation. *Current Opinion in Immunology*. 9, 2, 239-244.
- DeFrance, Thierry – Casamayor-Palleja, M. – Kramer, P. H. (2002): The Life and Death of a B Cell. *Advances in Cancer Research*. 86, 195-225.
- DeFranco, Anthony L. – Richards, J. D. – Blum, J. H. – Stevens, T.L. – Law, D. A. – Chan, V. W. – Datta, S. K. – Foy, S. P. – Hourihane, S. L. – Gold, M. R. – et al. (1995): Signal Transduction by the B-cell Antigen Receptor. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 766, 195-201.
- Gold, Michael R. – Ingham, R. J. – McLeod, S. J. – Christian, S. L. – Scheid, M. P. – Duronio, V. – Santos, L. – Matsuuchi, L. (2000): Targets of B-cell Antigen Receptor Signaling: the Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/glycogen Synthase Kinase-3 Signaling Pathway and the Rap1 GTPase. *Immunological Reviews*. 176, 1, 47-68.
- Koncz Gábor – Bodor Cs. – Kövesdi D. – Gáti R. – Sármay G. (2002): BCR Mediated Signal Transduction in Immature and Mature B Cells. *Immunology Letters*. 82, 1-2, 41-49.
- Kövesdi, Dorottya – Koncz, G. – Iványi-Nagy, R. – Caspi, Y. – Ishiai, M. Kurosaki, T., Gergely, J. – Haimovich, J. – Sármay, G. (2002): Developmental Differences in B Cell Receptor-induced Signal Transduction. *Cellular Signalling*. 14, 6, 563-572.
- Lindhout, Ernst – Koopman, G. – Pals, S. T. – de Groot, C. (1997): Triple Check for Antigen Specificity of B Cells During Germinal Centre Reactions. *Immunology Today*. 18, 12, 573-576.
- Mackay, Fabienne – Browning, Jeffrey L. (2002): BAFF: A Fundamental Survival Factor for B Cells. *Nature Reviews. Immunology*. 2, 7, 465-75.
- Meffre Eric – Casellas R. – Nussenzweig M. C. (2000): Antibody Regulation of B Cell Development. *Nature. Immunology*. 1, 5, 379-385.
- Nemazee David (1999): Receptor Editing in B Cells. *Advances in Immunology*. 74, 89-126.
- Pierce, Susan K. (2002): Lipid Rafts and B-cell Activation. *Nature Reviews. Immunology*. 2, 2, 96-105.
- Rolink, Antonius G. – Schaniel C. – Andersson J. – Melchers F. (2001): Selection Events Operating at Various Stages in B Cell Development. *Current Opinion in Immunology*. 13, 2, 202-207.
- Rolink, Antonius G. – Winkler T. – Melchers F. – Andersson J. (2000): Precursor B Cell Receptor-Dependent B Cell Proliferation and Differentiation Does Not Require the Bone Marrow or Fetal Liver Environment. *The Journal of Experimental Medicine*. 191, 1, 23-32.
- Sármay Gabriella – Koncz G. – Bodor, C. – Kövesdi D. – Gáti R. – Gergely J. (2002): Signaling pathways leading to apoptosis or survival in immature and mature B cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 973, 181-185.
- Schamel, WolfgangW. – Reth, Michael (2000): Monomeric and Oligomeric Complexes of the B Cell Antigen Receptor. *Immunity*. 13, 1, 5-14.
- Schebesta Michael – Pfeffer P. L. – Busslinger M. (2002) Control of Pre-BCR Signaling by Pax5-dependent Activation of the BLNK Gene. *Immunity*. 17, 4, 473-485.
- Zouali, Moncef (2002): B Cell Diversity and Longevity in Systemic Autoimmunity. *Molecular Immunology*. 38, 12-13, 895-901.