

MAGDALENA ELŻBIETA FELIKSBROT, MARIA ALEKSANDRA KRÓL,
JADWIGA DWILEWICZ-TROJACZEK

Limfopoeza komórek B u człowieka

B cell Lymphopoiesis in Human

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie

Streszczenie

Proces dojrzewania komórek B rozpoczyna się w szpiku kostnym od wielopotencjalnej komórki macierzystej, która daje początek linii mieloidalnej i limfoidalnej. Z limfoidalnej komórki B rozwija się wczesna komórka pro-B, następnie pro-B, pre-pre-B, pre-B i dojrzały limfocyt B, który po aktywacji antygenem różnicuje się do komórki pamięci i do komórek wytwarzających przeciwciała. Na poszczególnych etapach dojrzewania komórki B następuje rearanżacja genów odpowiedzialnych za rozpoznanie antygeny, ponadto każdy etap charakteryzuje się ekspresją określonych antygenów jądrowych, cytoplazmatycznych i powierzchniowych, dochodzi zatem do zmian fenotypowych komórki B, a także zmienia się jej wielkość. Znaczącą rolę w obydwu procesach, rearanżacji genów i ekspresji określonych antygenów, odgrywa związek komórek B z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego przez molekuly adhezyjne i cytokiny (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 1033–1040*).

Słowa kluczowe: komórki B, limfopoeza, genotyp, fenotyp, szpik kostny.

Abstract

The development of B cells starts from the multipotential stem cell in the bone marrow. This multipotential stem cell begins myeloid and lymphoid lineage. Early pro-B cell develops from lymphoid B cell, then it develops into pro-B, pre-pre-B, pre-B and at last mature B lymphocyte. Mature B cell activated by the antigen differentiates into memory cells or cells, which produce antibodies. B lineage cells undergo characteristic rearrangement of genes. Every stadium of B cells maturation is characteristic by typical expression of nuclear, cytoplasm and surface antigens and the size of cells changes during maturation of the B cells. The relationship between B cells and the bone marrow microenvironment plays important role in the rearrangement of genes and expression of typical antigens (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 1033–1040*).

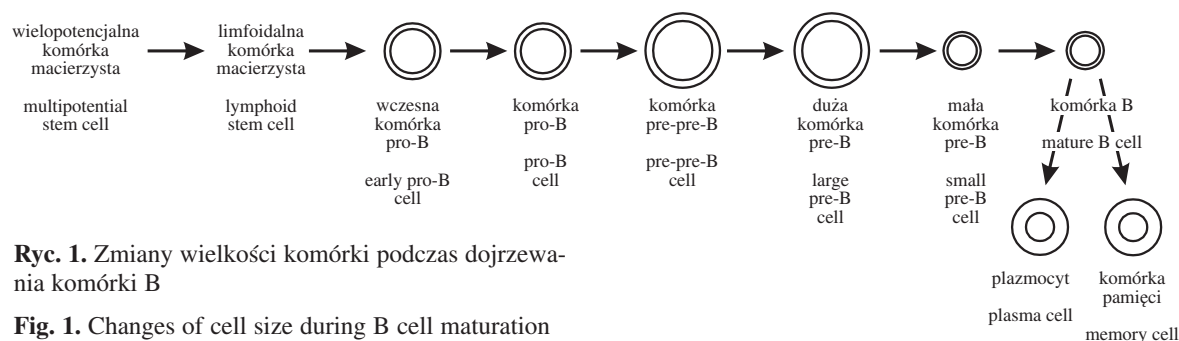
Key words: B cell, lymphopoiesis, genotype, phenotype, bone marrow.

Pierwszym narządem w rozwoju zarodkowym i płodowym, w którym pojawiają się komórki krwiotwórcze, jest pęcherzyk żółtkowy [1]. Następnie czynności krwiotwórcze w życiu płodowym człowieka przejmują wątroba płodowa i stopniowo pod koniec tego okresu szpik będący źródłem wielopotencjalnych komórek macierzystych [1–5]. Wielopotencjalne komórki macierzyste charakteryzują się dwoma funkcjami: zdolnością do samoodnowy i możliwością różnicowania się do określonych linii komórkowych [1, 6].

Proces różnicowania i dojrzewania linii komórek B można podzielić na dwa etapy: na fazę „niezależną od antygeny” i fazę „zależną od antygeny” [7]. Faza pierwsza rozwoju limfocytów B zachodzi w szpiku. Komórki ukierunkowują się do li-

nii B, a następnie, po przejściu kilku etapów, dojrzewają do postaci komórek B charakteryzujących się obecnością powierzchniowych immunoglobulin klasy M. Komórki te wydostają się ze szpiku i zaczynają migrować do ośrodków rozmnażania w obwodowych narządach limfatycznych: węzłów chłonnych, migdałków podniebiennych, śledziony i grudek chłonnych w przewodzie pokarmowym. Jeśli w tym czasie zetkną się ze specyficznym antygenem, dochodzi do rozwoju drugiej fazy „zależnej od antygeny” aż do szczytu plazmocyty, efektorowej komórki odporności humoralnej. Wtedy dojrzale komórki B w wyniku kontaktu z antygenem zaczynają wytwarzać przeciwciała [6, 8].

Poszczególne etapy dojrzewania limfocytów charakteryzują się zmianą wielkości komórki (ryc. 1)



Ryc. 1. Zmiany wielkości komórki podczas dojrzewania komórki B

Fig. 1. Changes of cell size during B cell maturation

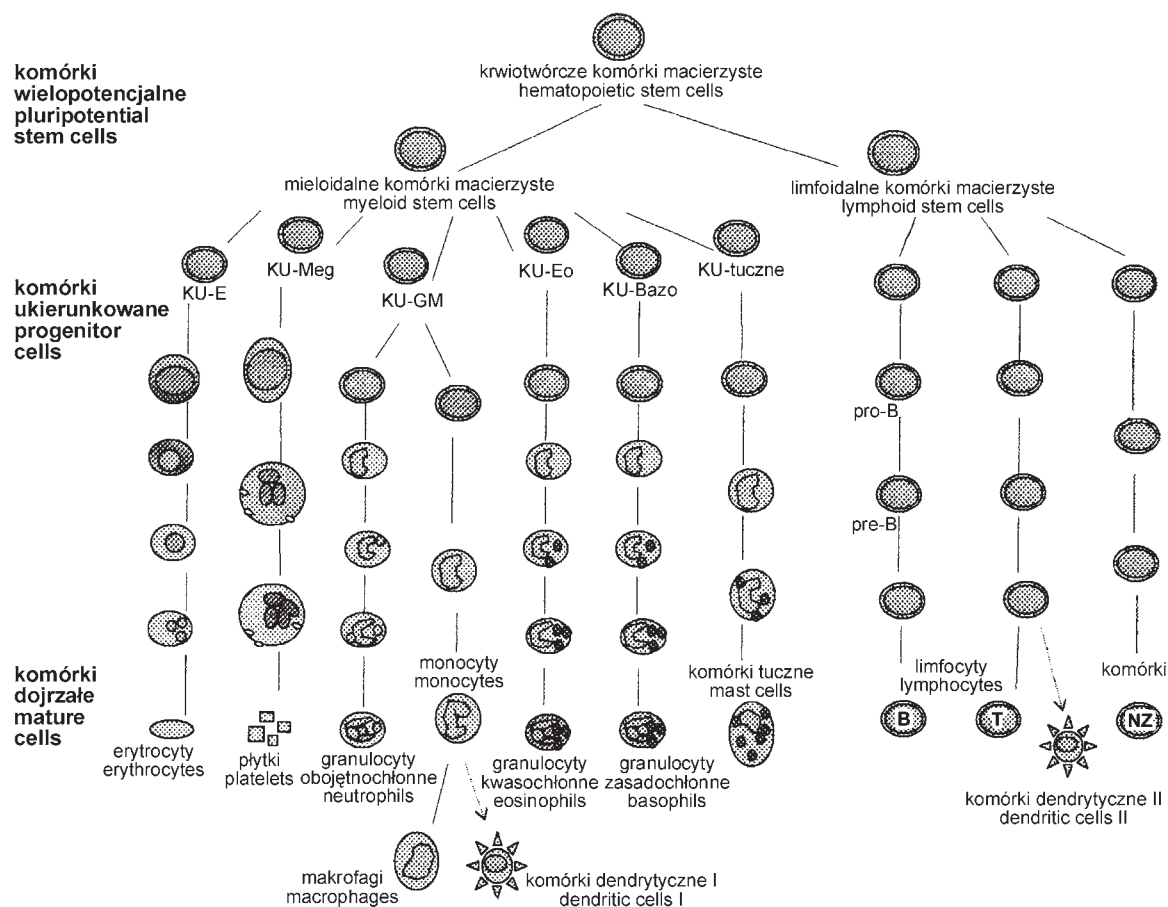
[9], rearanżacją genów odpowiedzialnych za rozpoznanie antygenów [10] oraz ekspresją określonych antygenów jądrowych, cytoplazmatycznych i powierzchniowych; dochodzi wtedy również do zmian fenotypowych komórki B. Znaczącą rolę w obydwu procesach, rearanżacji genów i ekspresji określonych antygenów, odgrywa związek komórek B z mikrośrodowiskiem szpiku przez molekuly adhezyjne i cytokiny [2, 3, 6, 8].

Proces dojrzewania komórki B rozpoczyna się od wielopotencjalnej komórki macierzystej, która daje początek linii mieloidalnej i limfoidalnej (ryc. 2).

Wielopotencjalna komórka macierzysta cha-

rakteryzuje się ekspresją antygenów CD34, CD117 (*c-kit receptor*) i CD123 (IL-3 α R) [4, 10, 11]. Komórki te różnią się siłą ekspresji antygenów CD123. Na progenitorowych komórkach dla linii B i linii mieloidalnej obserwuje się dużą ekspresję antygenów CD123 [12].

Limfoidalna komórka macierzysta wykazuje nadal ekspresję antygenów CD34 i CD117 i nabywa antygeny CD10 oraz CD38. Marker CD10, nazywany dawniej CALLA (*common acute lymphoblastic leukaemia antigen* – powszechny antygen ostrej białaczki limfoblastycznej), jest typowy dla wczesnych prekursorów komórek B i pojawia się



Ryc. 2. Hematopoeza [1]

Fig. 2. Hematopoiesis [1]

wcześniej niż antygen powierzchniowy CD19, charakterystyczny dla wszystkich komórek B, począwszy od stadium pro-B aż po dojrzałą komórkę B (tzw. pan-B antygen) [10]. W przeciwieństwie do antygenu CD19 CD10 nie jest antygenem „zarezerwowanym” jedynie dla komórek B, ale jest również wykrywany na protymocytach, fibroblastach, granulocytach i komórkach nabłonka nerek.

Pierwszym sygnałem wskazującym, że limfoidalna komórka macierzysta będzie różnicować się do linii komórek B jest rearanżacja genów części zmiennej łańcucha ciężkiego.

Część zmienna łańcucha ciężkiego jest kodowana przez trzy geny: *V* (*variable*), *D* (*diversity*), *J* (*joining*) [10, 13], leżące na 14. chromosomie człowieka. Część stała łańcucha ciężkiego jest kodowana przez gen *C* położony na tym samym chromosomie, ale oddalony od genów kodujących część zmienną. Proces jest inicjowany w stadium wczesnej komórki pro-B przez rearanżację jednego z 30 segmentów genu D_H i jednego z 6 elementów genu J_H ($D \rightarrow J_H$), w wyniku połączenia tych segmentów powstaje transkrypt $DJ_H C\mu$, który pojawia się w okresie życia płodowego w komórce CD34+ jeszcze przed pojawieniem się na tej komórce antygenu CD19, wtedy w cytoplazmie jest eksponowane $Ig\alpha$ (CD79 α) i opisane poniżej białko V-pre-B. Segmenty genu D_H podlegają regulacji już podczas ontogenezy człowieka [14].

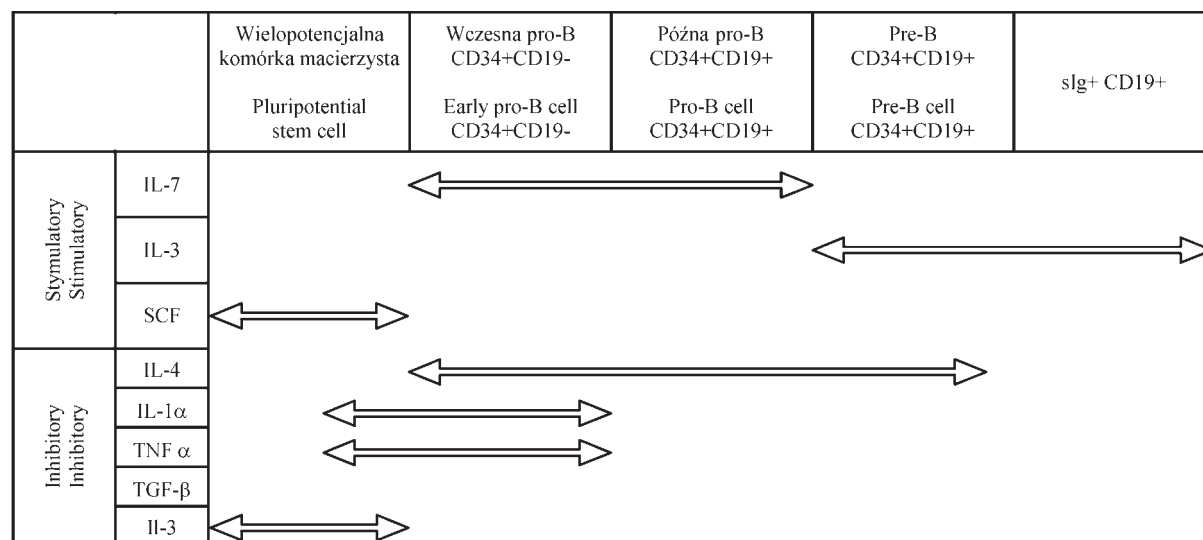
Następnie jeden z około 50 funkcjonalnych segmentów genu V_H dołącza się do nowo utworzonej sekwencji DJ_H (VDJ_H), co kończy się wytwarzaniem łańcucha ciężkiego (V_H). Transkrypt VDJ_H $C\mu$ jest wykrywany tylko na komórce wykazującej ekspresję antygenu CD19. W wyniku tego

procesu pojawia się łańcuch ciężki μ w cytoplazmie i zachodzi to w stadium pre-B [13–15].

Rekombinację genów *VDJ* w komórce B aktywują produkty genów *RAG* (*recombination activation genes* – gen aktywujący rekombinację): *RAG1* i *RAG2* [14–17], przy czym produkty genu *RAG2* są wykrywane później niż *RAG1* [2]. Istotną rolę w rearanżacji genów *VDJ* odgrywa wewnątrzjądrowa TdT (*terminal deoxynucleotidyl transferase* – transferaza końcowych deoksynukleotydów), która odpowiada za dołączanie nukleotydów na złączach genów kodujących łańcuchy ciężkie przeciwciał [9, 10, 13]. W stadium komórki pro-B obserwuje się znacznie większą ekspresję *RAG1/2* i TdT niż na etapie komórki pre-pre-B stanowiącej wczesne stadium komórki pre-B [17].

Następny etap rearanżacji genów dotyczy rearanżacji genów dla części zmiennej łańcuchów lekkich. Proces jest poprzedzony utworzeniem łańcucha pseudo-L (ϕ LC) na etapie komórki pro-B. Łańcuch pseudo-L u ludzi składa się z dwóch połączonych ze sobą peptydów V-pre-B i 14,1, które są produktami genów o tych samych nazwach [13, 17]. Łańcuch pseudo-L może łączyć się mostkami dwusiarczkowymi z łańcuchami ciężkimi, tworząc tzw. pierwotne receptory immunoglobulinowe (pre-BCR) obecne na komórkach pre-B. Wtedy po osiągnięciu przez łańcuch ciężki μ powierzchni komórki B wraz z $\text{Ig}\alpha$ (CD79 α), $\text{Ig}\beta$ (CD79 β) i ϕ LC (kompleks μ HC/ $\text{Ig}\alpha\beta$ / ϕ LC) zostaje zatrzymana rekombinacja w obrębie genów dla łańcucha ciężkiego i rozpoczyna się rearanżacja genów dla części zmiennej łańcuchów lekkich [13, 16].

Geny dla łańcuchów lekkich λ znajdują się na 22. chromosomie człowieka, a dla łańcuchów lekkich κ na chromosomie 2. [16]. Łańcuchy lekkie są kodowane przez dwa geny V i J [13]. Kappa



Ryc. 3. Wpływ cytokin na limfopoezę komórek B [8]

Fig. 3. Effect of cytokines on B cells lymphopoiesis [8]

Tabela 1. Zmiany ekspresji i rearanżacji genów w czasie dojrzewania komórek B**Table 1.** Changes of genes expression and genes rearrangement during B cells maturation

		Limfoidalna komórka macierzysta (Lymphoid stem cell)	Komórka pro-B (Pro-B cell)	Komórka pre-pre-B (Pre-pre-B cell)	Komórka pre-B (Pre-B cell)	Niedojrzały limfocyt B (Early B cell)	Dojrzały limfocyt B (Mature B cell)
Ekspresja genów (Genes expression)	RAG1/2	+	+	+++	+/-	+	-
	TdT	+	+	+	+/-	-	-
Rearanżacja genów (Genes rearrangement)		D→J _H	V _H →DJ _H pseudo- (V-pre-B i 14,1)	V _H DJ _H μ V _L →J _L κ	V _L →J _L κ/λ	V _L →J _L κ/λ	V(D)Jμ δ

mRNA jest wykrywane na wczesnym etapie limfopoezy, w komórkach CD34+CD19-. Jeśli nie nastąpi prawidłowe ustawienie genów *V*, *J* łańcuchów lekkich κ, dochodzi do rearanżacji genów *V*, *J* i połączenia z genem *C* łańcuchów lekkich λ [2, 3, 5, 7, 18, 19]. Komórki, które nie są w stanie dokonać skutecznej rearanżacji, czyli nie dochodzi do odpowiedniej rekombinacji genów, ulegają apoptozie, dlatego tak wiele komórek pre-B ginie w czasie rozwoju. Komórki podlegają apoptozie, do której dochodzi dzięki obniżeniu się ekspresji genu *Bcl-2* [13, 20].

Zmiany na poziomie molekularnym (rearanżacja genów dla łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin) wiążą się ze zmianą ekspresji antygenów powierzchniowych. Jednym z pierwszych markerów limfoidalnych komórek B jest CD45RA, który pojawia się jeszcze przed antygenem CD19 i jest obecny na wszystkich komórkach TdT+ [10, 13]. Bardzo wczesnym markerem powierzchniowym limfocytów B jest antygen CD99, występujący tylko na prekursorowych komórkach linii B [21].

Podsumowując najwcześniejsze etapy rozwoju komórki B, można stwierdzić, że wielopotentjalna komórka macierzysta CD34+CD117+CD123+TdT+ różnicuje się do limfoidalnej komórki macierzystej CD34+CD117+CD10+CD38+TdT+ i na tym etapie rozpoczyna się także rearanżacja genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego, następnie limfoidalna komórka macierzysta ukierunkowuje się do linii B, o czym świadczy dalsza rearanżacja genów, a także antygeny powierzchniowe CD45RA i CD99; dalej utrzymują się antygeny CD34, CD10, CD38 i TdT [22].

Na etapie komórki pro-B, poza markerem CD19, który, jak już wspomniano, jest markerem pan-B, pojawia się jeszcze CD22 i CD72 [10, 23]. Na wszystkich komórkach CD19+ występuje również HLA-DR (*human leukocyte antigens* – antygeny ludzkich leukocytów), a HLA-DP pojawia się dopiero po utracie przez komórki B antygeny

CD34 i TdT; wtedy również zwiększa się ekspresja HLA-DR, osłabia się natomiast ekspresja antygeny CD10 [10]. W stadium pro-B nadal utrzymuje się ekspresja CD34 i CD38, ale nie zachodzi wtedy ekspresja antygeny CD10 [22].

Jak już wspomniano, charakterystycznym antygenem dla wczesnych etapów hematopoezy jest TdT, która jest wykrywana już w wątrobie płodowej, grasicy i szpiku. TdT jest specyficzna dla niedojrzałych komórek limfoidalnych, takich jak CD19+CD34+ (pro-B) i komórek CD19+ CD10+, czyli komórek pre-pre-B. Dodatkowo komórki TdT+ wykazują silną ekspresję antygeny CD24 [9].

Komórki pre-pre-B zyskują ponownie antygen CD10, który utraciły na poprzednim etapie. Pojawia się również nowy antygen CD20 występujący początkowo w małej gęstości, jednak w miarę dojrzewania komórek B jego ekspresja rośnie [10]. Na komórkach CD20+ pojawia się HLA-DQ. Komórki pre-pre-B tracą antygen CD38, który pojawia się ponownie na etapie komórki pre-B; obserwuje się również ekspresję nowego antygeny CD40, który odgrywa istotną rolę w interakcji między komórkami B i T przez CD154 (CD40L) na komórkach T. Na powierzchni komórki limfoidalnej B w tym stadium stwierdza się receptor pre-BCR, o czym wspomniano powyżej. Jest to moment utraty przez komórkę antygeny CD34, TdT, a także cytoplazmatycznego łańcucha ciężkiego μ.

Na kolejnym etapie dojrzewania limfocyty B komórka zaczyna tracić antygen CD10, na powierzchni pojawia się wtedy IgM, a nie ma IgD.

Wczesna (niedojrzała) komórka B to ostatni etap dojrzewania w szpiku kostnym. Komórka ta jest opisywana fenotypowo: CD19+sIgM+sIgD– oraz występuje koekspresja CD24, CD38, CD43 [9]. W miarę dojrzewania przybywa powierzchniowych IgD, a spada ekspresja CD10, CD43 i CD38 [10]. Taki dojrzały limfocyt B przechodzi do krwi obwodowej i dalej do obwodowych narządów limfatycznych, gdzie następuje dalszy rozwój

i selekcja komórek B. Około 10% limfocytów B każdego dnia dojrzewa i wydostaje się ze szpiku [9, 16, 22–24].

Niezwyczajnie ważne znaczenie dla całego procesu limfopoezy B ma mikrośrodowisko szpiku, którego istotnymi elementami są komórki zrębu szpiku (komórki podścieliska szpiku), ich cząsteczki powierzchniowe oraz wydzielane cytokiny [7, 8]. Kluczowymi cytokinami w procesie różnicowania się i dojrzewania wczesnych prekursorów B są: działająca synergicznie interleukina 7 (IL-7) oraz SCF (*stem cell factor* – czynnik komórek macierzystych). Podobne wspomagające działanie ma również Flt-3 ligand. IL-7 stymuluje proliferację ludzkich prekursorowych komórek B, w trakcie dojrzewania komórki tracą wrażliwość na IL-7, co jest związane ze zmniejszaniem się ekspresji receptora dla tej interleukiny (IL-7R) [2, 3, 8, 13, 14, 17, 19].

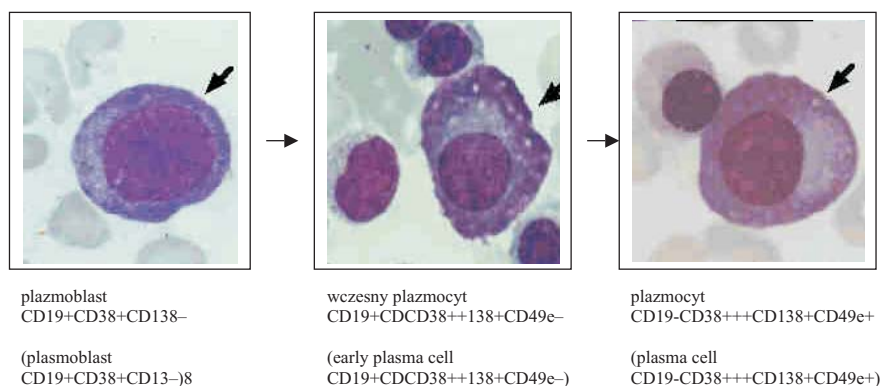
Do czynników hamujących proliferację prekursorów B należy zaliczyć TGF- β , TNF- α , IL-4, IL-1 α , które mogą indukować apoptozę tych komórek [3, 13]. TGF- β hamuje proliferację komórek na poziomie pre-B przez zahamowanie sekrecji IL-7 przez komórki podścieliska szpiku i działa aż do stadium komórki plazmatycznej [8, 25]. Podobne działanie wykazują steroidy płciowe hamujące odpowiedź komórek na IL-7 [9]. Niektórzy autorzy dowodzą, że istotne znaczenie hamujące limfopoezę B we wczesnym stadium ma również IL-3. IL-3 jest wytwarzana przez aktywowane komórki T, monocyty i komórki podścieliska. Interleukina hamuje różnicowanie się limfoidalnych komórek macierzystych w komórki linii B, zatem pełni funkcję inhibitora dla komórek niewykazujących jeszcze ekspresji antygeny CD19+, indukuje natomiast proliferację komórek pre-B [26].

Interakcje między komórkami podścieliska szpiku a komórkami prekursorowymi B nie odbywają się jedynie za pośrednictwem cytokin. Ogromne znaczenie ma tu również kontakt bezpośredni. Molekularny mechanizm przylegania prekursorów B do komórek podścieliska szpiku polega głównie na interakcji między integryną VLA-4 (*very late antigen* – antygen bardzo późny) eksploatowaną przez prekursory B, a będącą dla niej ligandem VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule* – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń), znajdującą się na powierzchni komórek podścieliska. Integryna VLA-4 odgrywa istotniejszą rolę dla proliferacji komórek pro-B (CD34+CD10–) i komórek pre-pre-B (CD34+CD19+) niż dla komórek pre-B (CD34–CD19+). Ekspresja VLA-4 obniża się w miarę dojrzewania komórek B. O znaczącej roli adhezji komórkowej zależnej od systemu VLA-4 \leftrightarrow VCAM-1 może świadczyć to, że neutralizujące przeciwciała anty-VLA-4 i anty-VCAM-1 hamują limfopoezę B zarówno u my-

szy, jak i u ludzi. Integryna VLA-5 występuje na normalnych komórkach B, ale nie odgrywa istotnej roli w adhezji komórek do komórek podścieliska szpiku [8, 13]. Podobne działanie hamujące limfopoezę B u myszy ma blokowanie cząstki CD44 (ekspresja na prekursorach B i komórkach podścieliska szpiku). Blokowanie cząstki CD40 za pomocą przeciwciała anty-CD40 stymuluje natomiast indukujący wpływ IL-3 na proliferację komórek pre-B (CD34–CD10+), a hamuje odpowiedź komórek pro-B (CD34+CD10–) na działanie IL-7 [8].

Komórki CD19+sIgM+ (dziewicze limfocyty B) wydostają się ze szpiku przez zatokę centralną i migrują do obwodowych narządów limfatycznych i jeśli wtedy zetkną się ze specyficznym antygenem, dochodzi do drugiej fazy limfopoezy „zależnej od antygeny”. Odpowiedź komórek B na aktywację antygenową charakteryzuje się tworzeniem ośrodków rozmnażania (GC – *germinal centers*) we wtórnych narządach układu chłonnego [7, 10]. Dochodzi do szybkiej proliferacji blastycznych komórek B. Po około 4 dniach od stymulacji antygenowej blasty B przeistaczają się w centroblasty, które wykazują ekspresję antygeny CD77 i nie posiadają sIg. Centroblasty w ciemnej strefie ośrodków rozmnażania proliferują i właśnie wtedy dochodzi do somatycznych hipermutacji w genach kodujących część zmienną przeciwciała (IgV). Centroblasty dają początek centrocytom, u których dochodzi do reekspresji sIg. Centrocyty migrują do strefy jasnej, gdzie zachodzi interakcja z komórkami dendrytycznymi grudek (FDC – *follicular dendritic cell*). W tym procesie istotną rolę odgrywa antygen związany z czynnością limfocytów (LFA-1 – *lymphocyte function-associated antigen*) (CD11a/CD18) i VLA-4 (integryna $\alpha_4\beta_1$, CD49d/CD29) na limfocytach oraz ICAM-1 (CD54) i VCAM-1 (CD106) na FDC [20]. Komórki dendrytyczne grudek są obecne w ośrodkach rozmnażania grudek limfatycznych w strefie komórek B węzłów chłonnych, śledziony i tkanki limfoidalnej związanej z błonami śluzowymi (MALT – *mucosa-associated lymphoid tissue*), gdzie prezentują antygen komórkom B. Centrocyty wykazujące małe powinowactwo do antygeny ulegają apoptozie, a te wykazujące duże powinowactwo pobierają antygen i prezentują go komórkom T. W grudkach chłonnych powstają wtedy wtórne blasty, a następnie różnicują się do komórek pamięci lub komórek plazmatycznych.

Centrocyty o małym powinowactwie w ośrodkach rozmnażania ulegają apoptozie, ponieważ ich receptory dla antygeny nie są uaktywnione. Jeżeli centrocyt otrzyma sygnał od komórki T za pośrednictwem FasL (*Fas ligand*), również obumiera. Centrocyty w ośrodkach rozmnażania mogą prze-



Ryc. 4. Obraz morfologiczny i fenotyp poszczególnych stadiów dojrzewania komórki plazmatycznej [16, 33]

Fig. 4. Morphologic and phenotype feature of plasma cells during their maturation [16, 33]

Antygeny Antigens	Wielopotencjalna komórka macierzysta Pluripotential stem cell	Limfoidalna komórka macierzysta Lymphoid stem cell	Komórka pro-B Pro-B cell	Komórka pre-pre-B Pre-pre-B cell	Komórka pre-B Pre-B cell	Niedojrzały limfocyt B Early B cell	Dojrzały limfocyt B Mature B cell	Aktywowany /blastyczna limfocyt B Activated B cell
TdT								
CD34								
CD123								
CD117								
CD45RA								
CD99								
CD10								
CD38								
CD19								
CD20								
CD72								
HLA-DR								
HLA-DQ								
HLA-DP								
cdg								
sIgM								
sIgD								
Pre-BCR								
IL-7R								

Ryc. 5. Ekspresja charakterystycznych antygenów podczas dojrzewania komórek B [4, 10, 16, 38, 39]

Fig. 5. Expression of typical antigens during B cells maturation [4, 10, 16, 38, 39]

trwać, kiedy ich receptory dla antygeny zostaną uaktywnione. Ich przeżycie może być wydłużone przez otrzymanie sygnału od komórki T za pośrednictwem CD40L z udziałem lub bez FasL.

Komórki B o fenotypie CD20++CD38+ podlegają w ośrodkach rozmnażania silnej proliferacji pod wpływem CD40L i cytokin Il-2 i Il-10 oraz przekształcają się w blasty o słabszej ekspresji CD20 (CD20+CD38+). Proces ten trwa około 4 dni, po czym przez kolejne 4 dni w kontakcie

z CD40L i cytokinami Il-2 i Il-10 blasty przekształcają się w komórki pamięci CD20++CD38-. W przypadku braku obecności CD40L blasty przekształcają się w komórki plazmatyczne [20, 27, 28].

Charakterystycznym antygenem komórek pamięci jest CD27, glikoproteina typu I, eksponowana na komórkach B, większości komórek T, która jest członkiem rodziny receptora TNF. Receptor ten wyróżnia się unikatową budową z powtarzającą się

sekwencją bogatą w cysteinę. Ekspresja CD27 zwiększa się wraz z wiekiem, np. w krwi pępowinowej na komórkach B nie odnaleziono CD27, a 40% komórek B w krwi obwodowej u dorosłego człowieka wykazuje ekspresję CD27. CD70 na aktywowanych komórkach T uczestniczy w interakcji z CD27 na komórkach pamięci, przyczyniając się do generowania komórek plazmatycznych [9, 10].

Efektorową komórką odpowiedzi humoralnej jest komórka plazmatyczna (plazmocyty). W obwodowych narządach limfatycznych komórki pamięci są aktywowane przez antygen i w wyniku tego kontaktu powstają plazmoblasty. We krwi obwodowej plazmoblasty stanowią około 0,1% jednojądrowych komórek krwi [29]. CD19+CD20-CD38+CD56-CD138-HLA-DR+sIg+ to fenotyp określający plazmoblasty. CD138 jest jednym z antygenów rozróżniających plazmoblast od komórki plazmatycznej, na której stwierdza się ekspresję antygeny CD138. Różnicowanie plazmoblastów w plazmocyty przejawia się zwiększeniem ekspresji an-

tygeny CD38 i ekspresji cytoplazmatycznego Ig oraz przez obniżanie ekspresji HLA-DR. Wczesne komórki plazmatyczne nie wykazują ekspresji CD49e (VLA-5), która jest charakterystyczna dla dojrzałego plazmocytu [30]. Dojrzały plazmocyty wykazuje również znacznie silniejszą ekspresję antygeny CD38 na swojej powierzchni [31, 32]. Dodatkowo plazmocyty wykazuje ekspresję CD44+, CD49d+ (VLA-4), a nie wykazuje ekspresji antygeny CD19 [33, 34]. Komórki plazmatyczne mają również charakterystyczną morfologię – zawierają więcej cytoplazmy oraz siateczki śródplazmatycznej [35]. Il-6 jest istotnym czynnikiem przeżycia dla plazmoblastów i wczesnych plazmocytów człowieka, a także czynnikiem różnicowania tych komórek w dojrzałe plazmocyty [29, 30, 32] (ryc. 4).

Komórka plazmatyczna jest efektorową komórką odporności humoralnej [6], która wytwarza i wydziela duże ilości przeciwciał o tej samej swoistości, co receptory dla antygeny stymulowanych komórek rodzielskich.

Piśmiennictwo

- [1] **Jędrzejczak WW:** Hematopoeza – struktura, funkcja, zaburzenia, metody badań. W: Podstawy hematologii. Red.: Dmoszyńska A, Robak T, Czelej, Lublin 2003, wyd. 1., 1–23.
- [2] **Billips LG, Lassoued K, Nunez C, Wang J, Kubagawa H, Gartland GL, Burrows PD, Cooper MD:** Human B-cell development. *Ann N Y Acad Sci* 1995, 764, 1–8.
- [3] **Burrows PD, Cooper MD:** B cell development and differentiation. *Curr Opin Immunol* 1997, 9, 239–244.
- [4] **Di Giusto D, Chen S, Combs J, Webb S, Namikawa R, Tsukamoto A, Chen BP, Galy AHM:** Human fetal bone marrow early progenitors for T, B, and myeloid cells are found exclusively in the population expressing high levels of CD34. *Blood* 1994, 84, 421–432.
- [5] **Reya T, Grosschedl R:** Transcriptional regulation of B-cell differentiation. *Curr Opin Immunol* 1998, 10, 158–165.
- [6] **Dwilewicz-Trojaczek J:** Charakterystyka i czynniki prognostyczne w niektórych typach chłoniaków o mniejszym stopniu złośliwości. Akademia Medyczna, Warszawa 1996, 11–18.
- [7] **Caligaris-Cappio F, Ferrarini M:** B cells and fate in health and disease. *Immunol Today* 1996, 17, 206–208.
- [8] **Ryan DH, Tang J:** Regulation of human B cell lymphopoiesis by adhesion molecules and cytokines. *Leuk Lymphoma* 1994, 17, 375–389.
- [9] **Kincade PW, Medina KL, Payne KJ, Rossi MID, Tudor Kim-Sue RS, Yamashita Y, Kouro T:** Early B-lymphocyte precursors and their regulation by sex steroids. *Immunol Rev* 2000, 175, 128–137.
- [10] **Agematsu K, Hokibara S, Nagumo H, Komiyama A:** CD27: a memory B-cell marker. *Immunol Today* 2000, 21, 204–206.
- [11] **Pahal GS, Jauniaux E, Kinnon C, Thrasher A, Rodeck CH:** Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183, 1029–1034.
- [12] **Huang S, Chen Z, Yu JF, Young D, Bashey A, Ho AD, Law P:** Correlation between Il-3 receptor expression and growth potential of human CD34+ hematopoietic cells from different tissues. *Stem Cells* 1999, 17, 265–272.
- [13] **Feleszko W:** Dojrzewanie limfocytów. W: Immunologia. Red.: Jakóbsiak M, PWN, Warszawa 2000, wyd. 3, 121–140.
- [14] **Bertrand III FE, Billips LG, Burrows PD, Gartland GL, Kubagawa H, Schroeder Jr HW:** IgD_H gene segment transcription and rearrangement before surface expression of the pan-B-cell marker CD19 in normal human bone marrow. *Blood* 1997, 90, 736–744.
- [15] **Bertrand III FE, Billips LG, Gartland GL, Kubagawa H, Schroeder Jr HW:** The J chain gene is transcribed during B and T lymphopoiesis in humans. *J Immunol* 1996, 156, 4240–4244.
- [16] **Ghia P, Boekel E, Rolink AG, Melchers F:** B-cell development: a comparison between mouse and man. *Immunol Today* 1998, 19, 480–484.
- [17] **Melchers F, Rolink A, Grawunder U, Winkler TH, Karasuyama H, Ghia P, Andersson J:** Positive and negative selection events during B lymphopoiesis. *Curr Opin Immunol* 1995, 7, 214–227.
- [18] **Girschick HJ, Lipsky PE:** The kappa gene repertoire of human neonatal B cells. *Mol Immunol* 2001, 38, 1113–1127.
- [19] **LeBien TW:** B-cell lymphopoiesis in mouse and man. *Curr Opin Immunol* 1998, 10, 188–195.

- [20] **Liu Y, Bouteiller O, Fugier-Vivier I:** Mechanism of selection and differentiation in germinal centers. *Curr Opin Immunol* 1997, 9, 256–262.
- [21] **Dworzak MN, Fritsch G, Fleischer Ch, Printz D, Froschl G, Buchinger P, Mann G, Gadner H:** CD99 (MIC2) expression in paediatric B-lineage leukaemia/lymphoma reflects maturation-associated patterns of normal B-lymphopoiesis. *Br J Haematol* 1999, 105, 690–695.
- [22] **Pontvert-Delucq S, Breton-Gorius J, Schmitt C, Baillou C, Guichard J, Najman A, Lemoine FM:** Characterization and functional analysis of adult human bone marrow cell subsets in relation to B-lymphoid development. *Blood* 1993, 82, 417–429.
- [23] **Chapple MR, MacLennan CM, Johnson GD:** A phenotypic study of B lymphocyte subpopulations in human bone marrow. *Clin Exp Immunol* 1990, 81, 166–172.
- [24] **Uckun FM, Haissig S, Ledbetter JA, Fidler P, Myers DE, Kuebebeck V, Weisdorf D, Gajl-Peczalska K, Kersley JH, Ramsay NKC:** Developmental hierarchy during early human B cell ontogeny after autologous bone marrow transplantation using autografts depleted of CD19+ B cell precursors by an anti-CD19 pan-B-cell immunotoxin containing pokeweed antiviral protein. *Blood* 1992, 79, 3369–3379.
- [25] **Lebman DA, Edmiston JS:** The role of TGF- β in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes. *Microbes Infect* 1999, 1, 1297–1304.
- [26] **Koichiro M, Kohichiro T, Taira M, Asano S, Tatsutoshi N:** Inhibitory effect of interleukin 3 on early development of human B-lymphopoiesis. *Br J Haematol* 2001, 114, 690–697.
- [27] **Cariappa A, Pillai S:** Antigen-dependent B cell development. *Curr Opin Immunol* 2002, 14, 241–249.
- [28] **Han S, Zheng B, Takahashi Y, Kelsoe G:** Distinctive characteristics of germinal center B cells. *Immunology* 1997, 9, 255–260.
- [29] **Jego G, Robillard N, Puthier D, Amiot M, Accard F, Pineau D, Harousseau JL, Bataille R, Pellat-Deceunynck C:** Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells. *Blood* 1999, 94, 701–712.
- [30] **Rawstron AC, Fenton JAL, Ashcroft J, English A, Jones RA, Richards SJ, Pratt G, Owen R, Davies FE, Child JA, Jack AS, Morgan G:** The interleukin-6 receptor alpha-chain (CD126) is expressed by neoplastic but not normal plasma cells. *Blood* 2000, 96, 3880–3886.
- [31] **Kawano MM, Huang N, Harada H, Harada Y, Sakai A, Tanaka H, Iwato K, Kuramoto A:** Identification of immature and mature myeloma cells in the bone marrow of human myelomas. *Blood* 1993, 82, 564–570.
- [32] **Kawano MM, Mihara K, Huang N, Tsujimoto T, Kuramoto A:** Differentiation of early plasma cells on bone marrow stromal cells requires interleukin 6 for escaping from apoptosis. *Blood* 1995, 85, 487–494.
- [33] **Harada H, Kawano MM, Huang N, Harada Y, Iwato K, Tanabe O, Tanaka H, Sakai A, Asaoku H, Kuramoto A:** Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood* 1993, 81, 2658–2663.
- [34] **Rawstron AC, Owen RG, Davies FE, Johnson RJ, Jones RA, Richards SJ, Evans PA, Child A, Smith GM, Jack AS, Morgan GJ:** Circulating plasma cells in multiple myeloma: characterization and correlation with disease stage. *Br J Haematol* 1997, 97, 46–55.
- [35] **Harada Y, Kawano MM, Huang N, Mahmoud MS, Lisukov IA, Mihara K, Tsujimoto T, Kuramoto A:** Identification of early plasma cells in peripheral blood and their clinical significance. *Br J Haematol* 1996, 92, 184–191.
- [36] **LeBien TW:** Fates of human B cell precursors. *Blood* 2000, 96, 9–23.
- [37] **Loken MR, Shah VO, Dattilio KL, Civin CI:** Flow cytometric analysis of human bone marrow. II. Normal B lymphocyte development. *Blood* 1987, 70, 1316–1324.

Adres do korespondencji:

Magdalena Elżbieta Feliksbro
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych AM
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: m.feliksbro@post.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.10.2004 r.

Po recenzji: 20.01.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 26.04.2005 r.

Received: 28.10.2004

Revised: 20.01.2005

Accepted: 26.04.2005