

Student name: Elluri Seetharami Reddy

Entry number: 2018BLZ8464

Title: B-cell Receptor Characterization of Plasmablasts and Memory B Cells in Human Dengue Natural Infections

ABSTRACT

B-cell responses play a central role in protecting against viral infections. Upon activation, naïve B cells proliferate and differentiate into short-lived antibody-secreting effector cells, known as plasmablasts. These antibodies engage in various immune effector functions, including the neutralization of the infecting virus. A subset of these primed B cells develop into long-lived memory B cells, which can mount rapid and robust recall antibody responses if the host re-encounters the same pathogen.

Research over the past several decades has revealed that as the B cells transition from naïve to effector to memory recall response states, their B cell receptors (BCRs) undergo evolution, enabling the immune system to mount increasingly precise and effective responses. This capacity to tailor responses to specific antigens is a hallmark of adaptive immunity, primarily driven by somatic hypermutation, which leads to affinity maturation of the BCRs. Despite these critical insights, our understanding of B cell responses during natural viral infections in humans, particularly those infections that occur naturally for the second time, remains limited. A deeper understanding of these is essential for gaining novel insights on immunological memory, pathogen recognition, and the evolution of adaptive immunity during repetitive natural infections.

Dengue virus (DENV) is a valuable model for studying immune responses during natural viral infections in humans. In endemic regions, such as India, four antigenically related dengue virus

serotypes (DENV1-4) co-circulate. A primary infection with any of the four serotypes induces long-term immunity to that serotype but not to others, making reinfections with heterologous serotypes common. This natural pattern of sequential infections enables studies to investigate how the effector and memory B cell responses generated in response to a secondary natural infection differ from those induced during a primary infection.

In this study, we analyzed human B cell response at a single-cell level by generating and characterizing monoclonal antibodies from sorted plasmablasts and memory B cells derived from primary and secondary dengue infections. We find that B cell responses following primary infection are dominated by low-affinity, poorly neutralizing antibodies with minimal somatic hypermutation, whereas secondary infections induce a markedly enhanced response characterized by higher affinity, broader, and more potently neutralizing antibodies. This maturation of the B cell repertoire reinforces classical immunological paradigms of affinity maturation and highlights the functional evolution of humoral immunity in natural viral infections.

वायरल संक्रमण से बचाव में बी-कोशिका प्रतिक्रियाएँ केंद्रीय भूमिका निभाती हैं। सक्रिय होने पर, नैव बी कोशिकाएँ बढ़ती हैं और अल्पकालिक एंटीबॉडी-स्रावी प्रभावकारी कोशिकाओं में विभेदित हो जाती हैं, जिन्हें प्लाज़्माब्लास्ट कहा जाता है। ये एंटीबॉडी विभिन्न प्रतिरक्षा प्रभावकारी कार्यों में संलग्न होती हैं, जिनमें संक्रमित वायरस को बेअसर करना शामिल है। इन प्राइमड बी कोशिकाओं का एक उपसमूह लंबे समय तक रहने वाली मेमोरी बी कोशिकाओं में परिवर्तित हो जाता है, जो मेज़बान द्वारा उसी रोगजनक का फिर से सामना किए जाने पर तेज़ और मज़बूत रिकॉल एंटीबॉडी प्रतिक्रियाएँ उत्पन्न कर सकता है। पिछले कई दशकों के शोध से पता चला है कि जैसे-जैसे बी कोशिकाएँ नैव से प्रभावकारी और मेमोरी रिकॉल प्रतिक्रिया अवस्थाओं में परिवर्तित होती हैं, उनके बी सेल रिसेप्टर्स (बीसीआर) विकास से गुजरते हैं, जिससे प्रतिरक्षा प्रणाली अधिक सटीक और प्रभावी प्रतिक्रियाएँ देने में सक्षम होती है। विशिष्ट प्रतिजनों के प्रति प्रतिक्रियाओं को अनुकूलित करने की यह क्षमता अनुकूली प्रतिरक्षा की एक पहचान है, जो मुख्य रूप से दैहिक अतिउत्परिवर्तन द्वारा संचालित होती है, जो बीसीआर की आत्मीयता परिपक्वता की ओर ले जाती है। इन महत्वपूर्ण जानकारी के बावजूद, मनुष्यों में प्राकृतिक वायरल संक्रमणों के दौरान बी सेल प्रतिक्रियाओं की हमारी समझ, विशेष रूप से वे संक्रमण जो स्वाभाविक रूप से दूसरी बार होते हैं, सीमित बनी हुई है। इनके बारे में गहन समझ प्रतिरक्षात्मक स्मृति, रोगजनक पहचान और बार-बार होने वाले प्राकृतिक संक्रमणों के दौरान अनुकूली प्रतिरक्षा के विकास पर नई अंतर्दृष्टि प्राप्त करने के लिए आवश्यक है।

डेंगू वायरस (DENV) मनुष्यों में प्राकृतिक वायरल संक्रमणों के दौरान प्रतिरक्षा प्रतिक्रियाओं का अध्ययन करने के लिए एक मूल्यवान मॉडल है। भारत जैसे स्थानिक क्षेत्रों में, चार एंटीजेनिक रूप से संबंधित डेंगू वायरस सीरोटाइप (DENV1-4) सह-परिसंचारित होते हैं। चारों सीरोटाइप में से

किसी एक के साथ एक प्राथमिक संक्रमण उस सीरोटाइप के लिए दीर्घकालिक प्रतिरक्षा उत्पन्न करता है, लेकिन अन्य के लिए नहीं, जिससे विषम सीरोटाइप के साथ पुनः संक्रमण आम हो जाता है। अनुक्रमिक संक्रमणों का यह प्राकृतिक पैटर्न अध्ययनों को यह जांचने में सक्षम बनाता है कि द्वितीयक प्राकृतिक संक्रमण की प्रतिक्रिया में उत्पन्न प्रभावकारी और स्मृति बी सेल प्रतिक्रियाएँ प्राथमिक संक्रमण के दौरान प्रेरित प्रतिक्रियाओं से कैसे भिन्न होती हैं।

इस अध्ययन में, हमने प्राथमिक और द्वितीयक डेंगू संक्रमणों से प्राप्त सॉर्ट किए गए प्लाज़्माब्लास्ट और मेमोरी बी कोशिकाओं से मोनोक्लोनल एंटीबॉडी उत्पन्न कर और उनकी विशेषताएँ बताकर एकल-कोशिका स्तर पर मानव बी सेल प्रतिक्रिया का विश्लेषण किया। हम पाते हैं कि प्राथमिक संक्रमण के बाद बी सेल प्रतिक्रियाओं में कम आत्मीयता, न्यूनतम दैनिक अतिउत्परिवर्तन के साथ, कमजोर निष्क्रिय करने वाले एंटीबॉडी का प्रभुत्व होता है; जबकि द्वितीयक संक्रमण उच्च आत्मीयता, व्यापक और अधिक शक्तिशाली रूप से निष्क्रिय करने वाले एंटीबॉडी की विशेषता वाली एक उल्लेखनीय रूप से बढ़ी हुई प्रतिक्रिया को प्रेरित करते हैं। बी सेल प्रदर्शनों की यह परिपक्वता आत्मीयता परिपक्वता के शास्त्रीय प्रतिरक्षात्मक प्रतिमानों को पुष्ट करती है और प्राकृतिक वायरल संक्रमणों में ह्यूमरल प्रतिरक्षा के कार्यात्मक विकास को उजागर करती है।