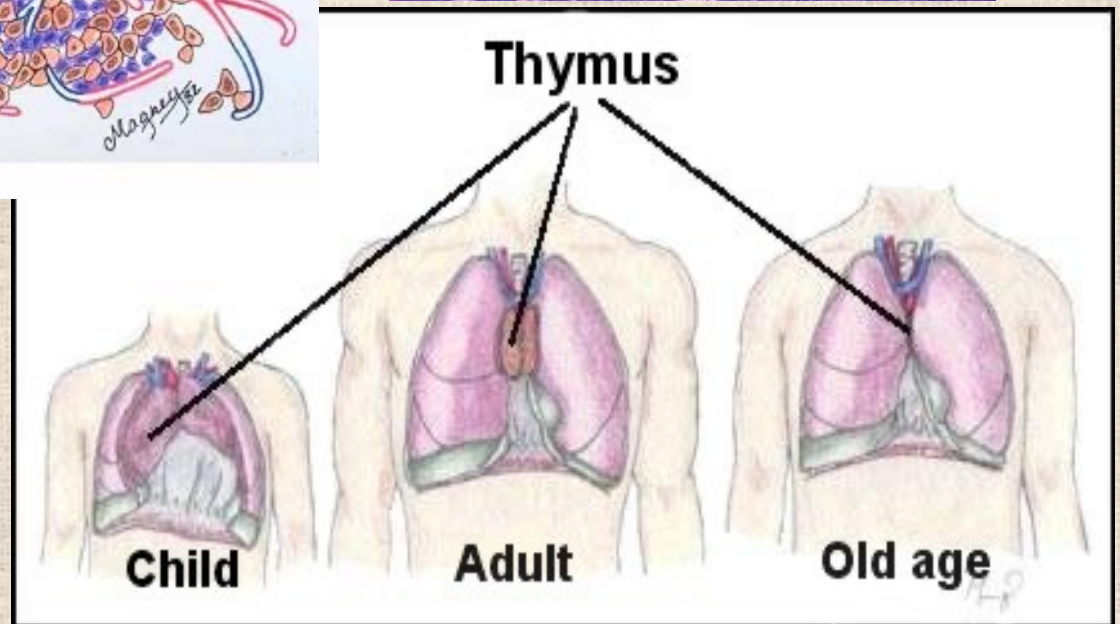
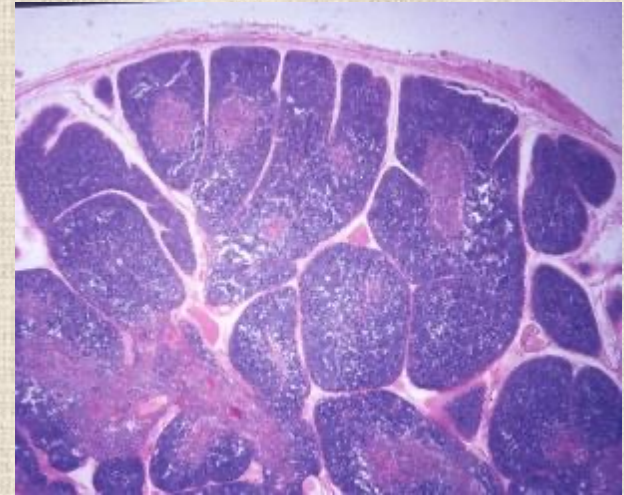
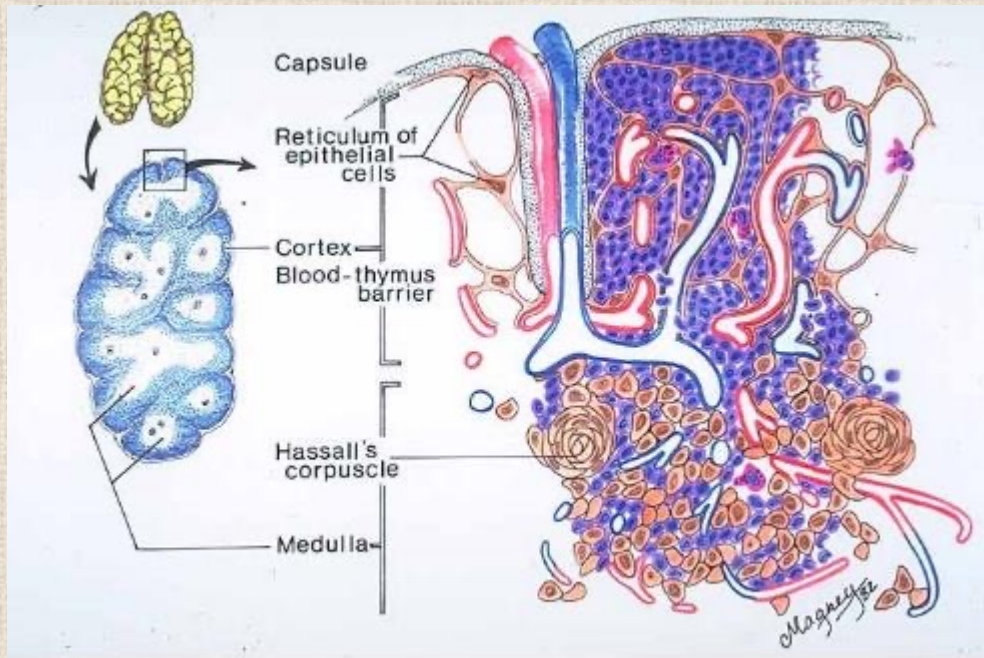


Immunológia alapjai

**T sejt fejlődés a tímuszban
Differenciálódási stádiumok,
környezeti faktorok szerepe**

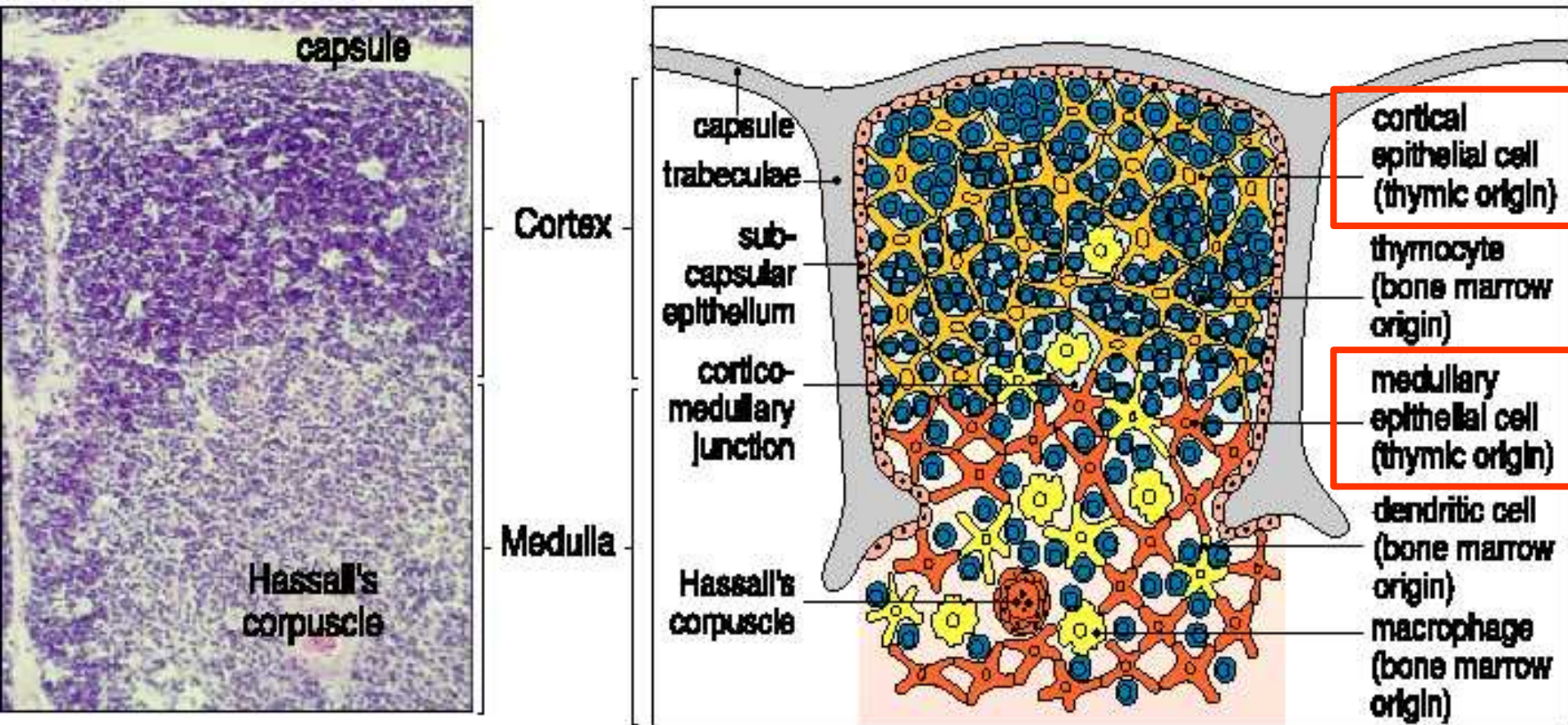
Berki Timea

A tímusz szerkezete



A tímusz lebenyke szerkezete

Figure 5.3



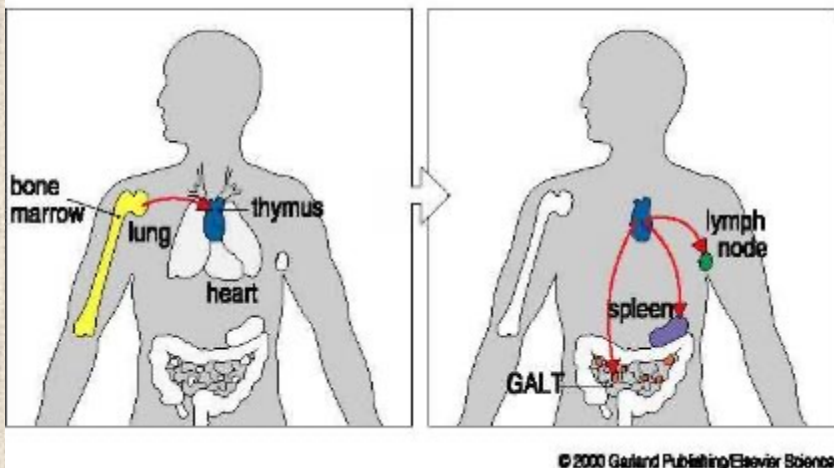
A tímusz **stróma állománya** biztosítja a T-sejt éréshez a megfelelő mikrokörnyezetet: **cTEC**, **mTEC**

T sejt származás: tímusz és egyebek



- **Tímusz az elsődleges T sejt képző hely**
- **Tímusz hiány – *nude* egér (FoXN1)**
Ectodermális(bőr) és endodermális fejlődési abnormalitások:
Jelentősen csökkent T sejtek készlet.
- **DiGeorge' s szindróma**: komplex szív, arc endorin és immun defektus
- **Tímuszon kívüli Tsejt érés**: intestinális „cryptopatch”
(Lamina Propria 1000-5000 *c-kit*⁺, CD44⁺, IL7R⁺, CD25⁻ sejt),
érés a mezenterialis nyirokcsomó és Peyer Plakk területén
(RAG-expresszió).
- Másodlagos tímusz

Figure 5.1



A perifériás T sejt készlet kialakulása

Teljes készlet:
TCR α , β : 10^{15}
TCR γ , δ : 10^{16}

A T sejt előalakok a **csontvelőben** képződnek a közös haemopoetikus őssejtből

A T sejt előalakok a véráram útján jutnak a tímuszba

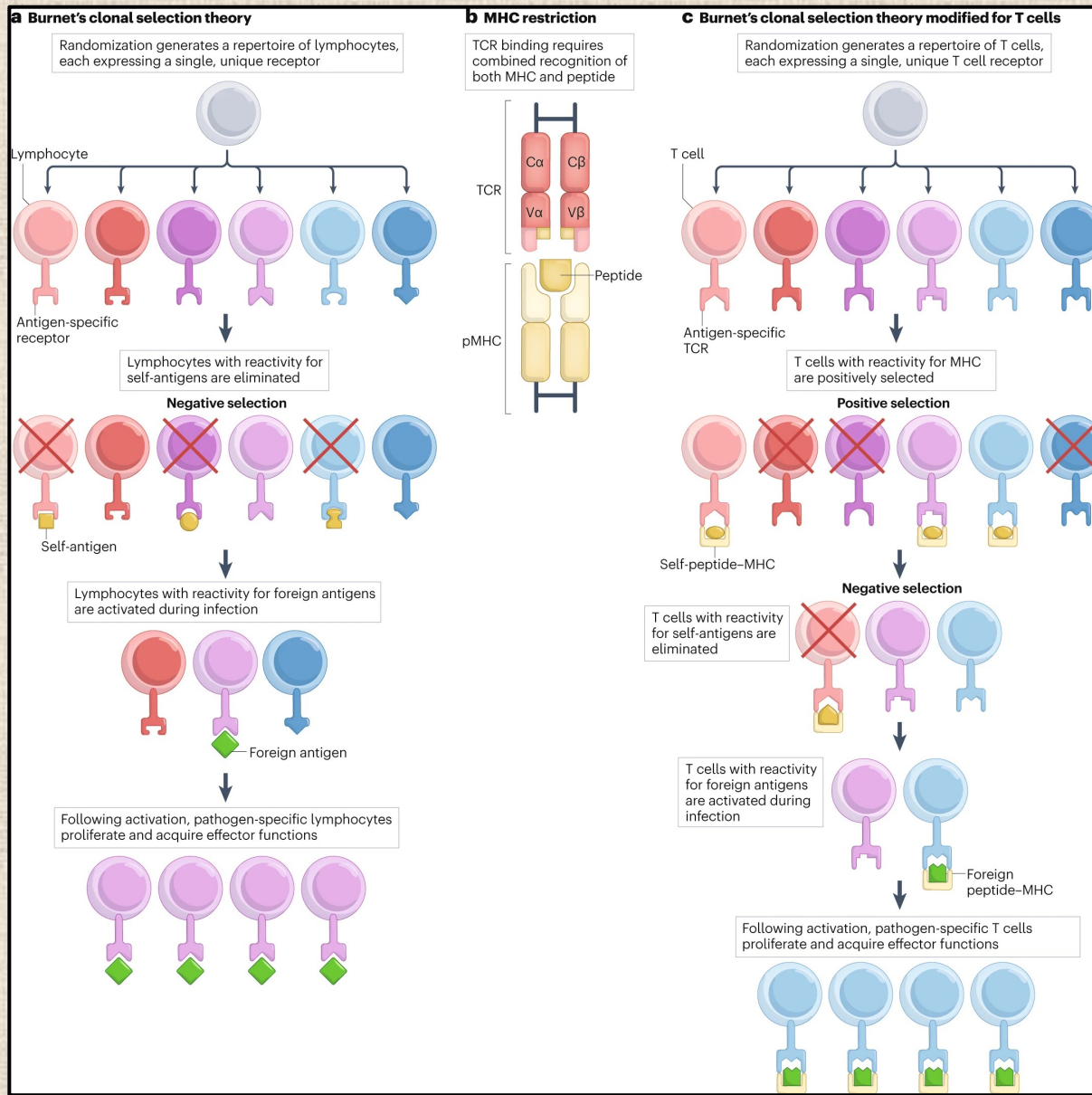
A tímuszban: T sejt érés, szelekció (edukációs lépések)
„kettős felismerés” (MHC és peptid)

Periféria: érett, TcR-t hordozó
CD4 vagy CD8 pozitív T sejtek

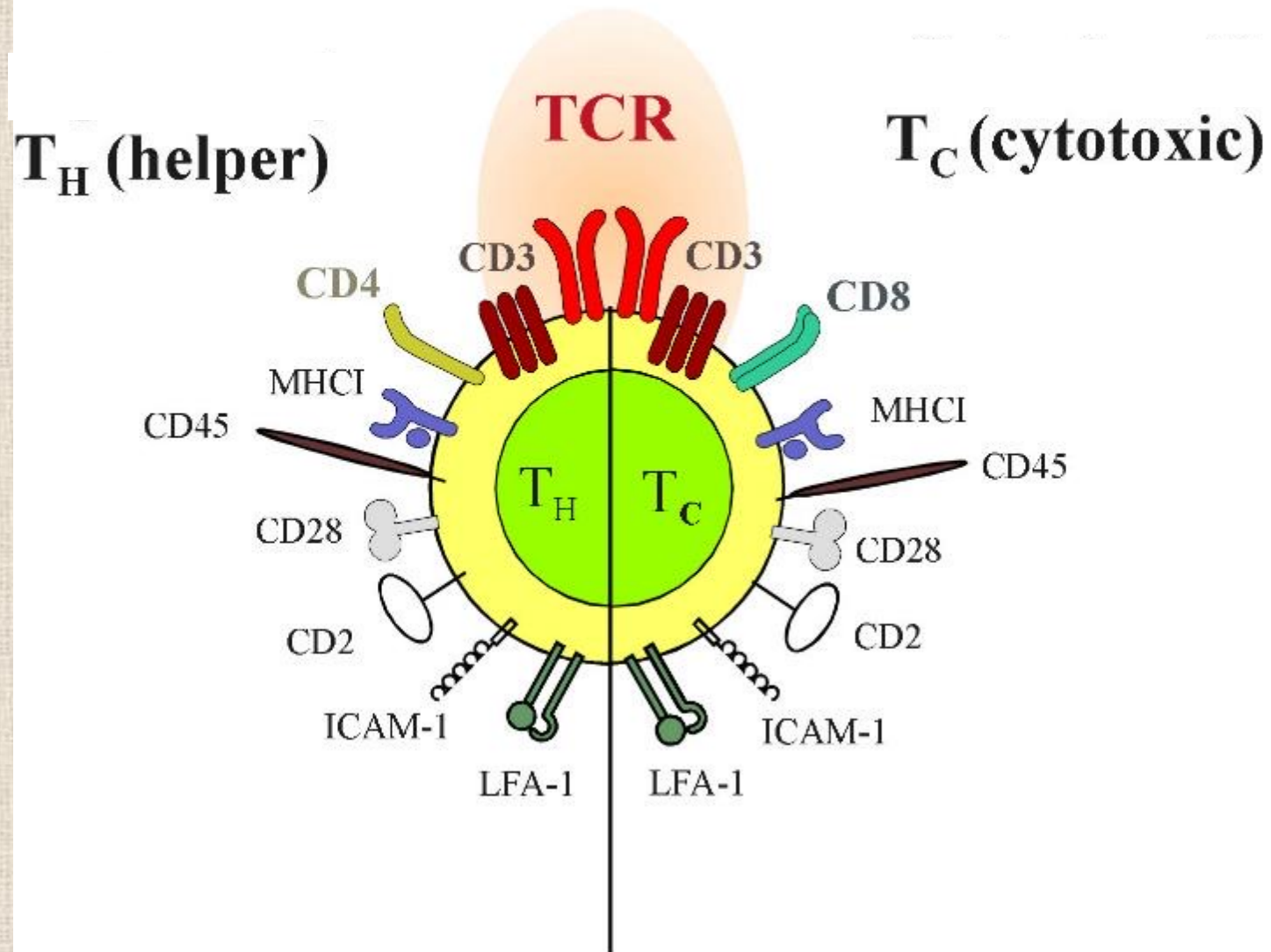
saját-MHC restrikció

Sajáttal toleráns T sejtek

A 'klonális szelekció teória' Frank Macfarlane Burnet-től származik (1956): minden limfocita egyedi antigén-specifikus receptort expresszál

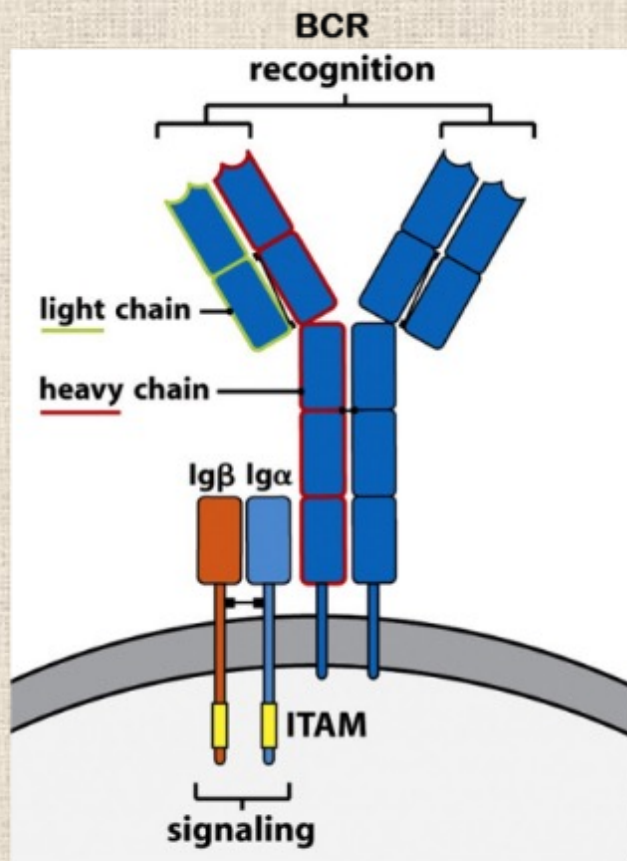


$\alpha\beta$ T limfociták

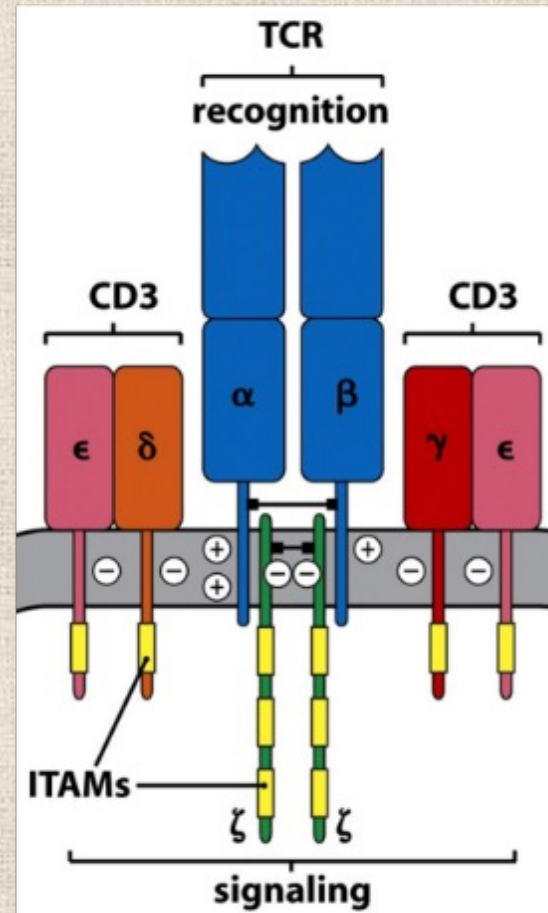


Antigen receptorok: BCR és TCR

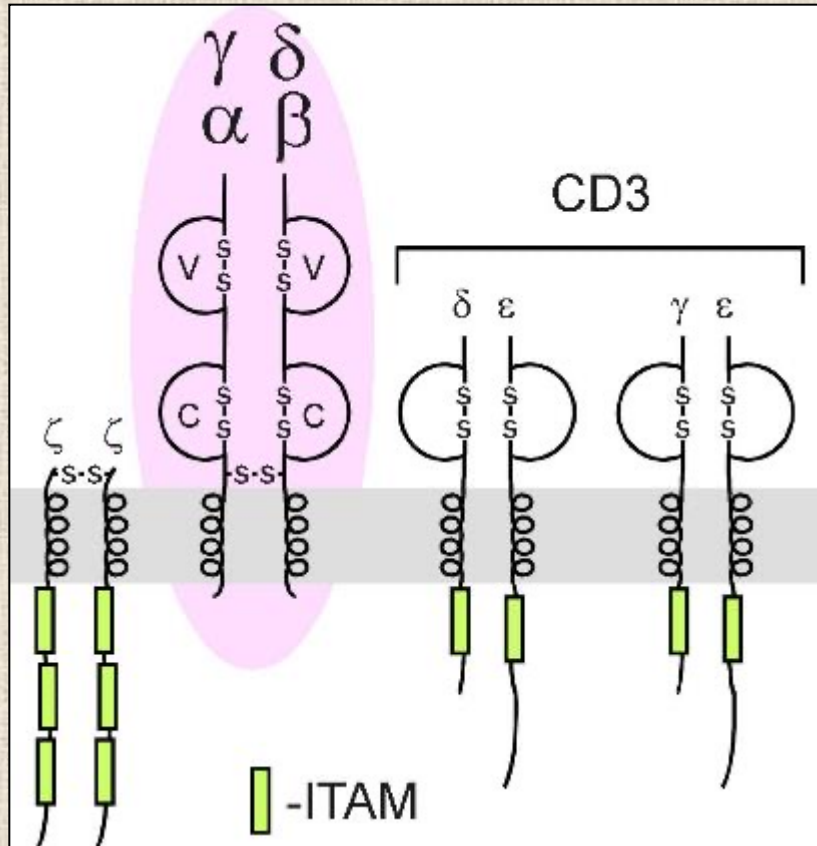
B cell Receptor



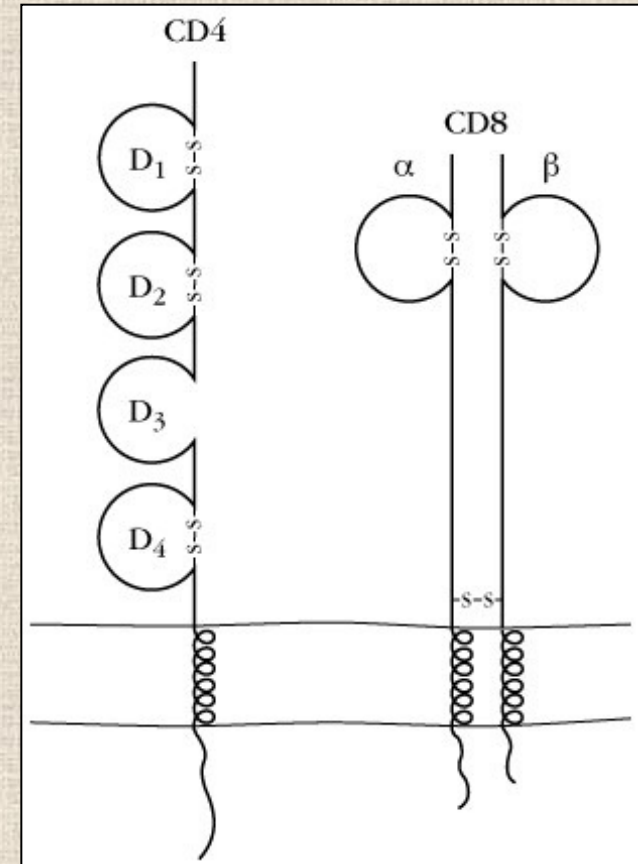
T cell Receptor



T sejt receptor komplex az érett T sejteken

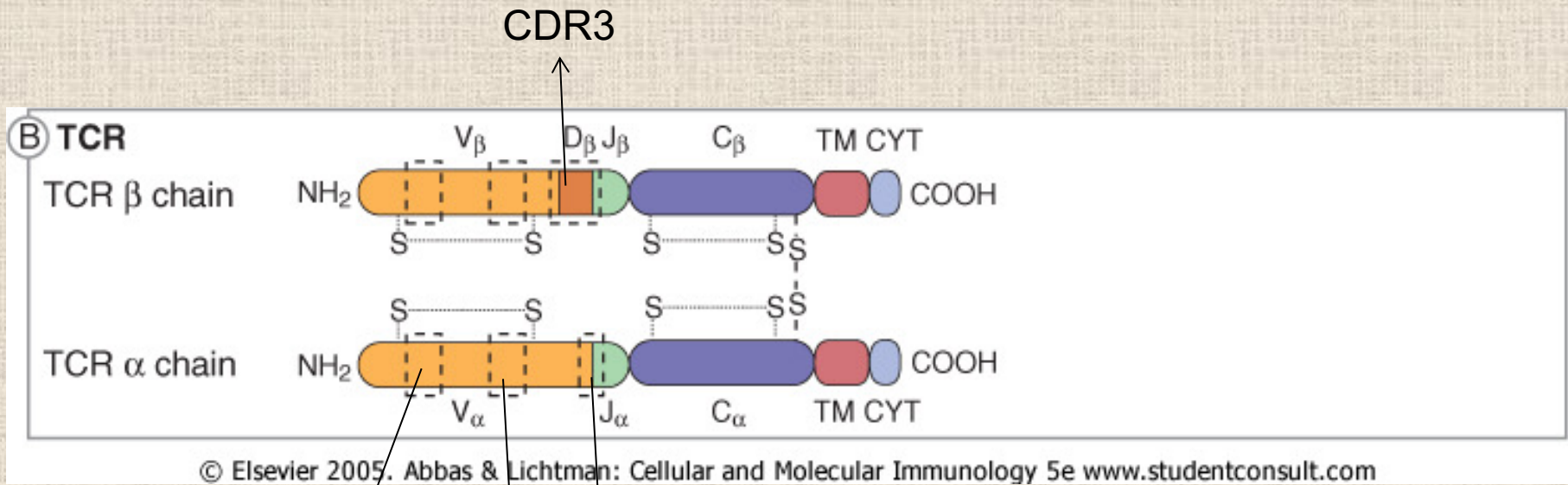


+



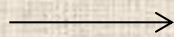
$\alpha\beta$ TcR – SP (CD4+ or CD8+)
 $\gamma\delta$ TcR – DN (CD4-CD8-)

TCR fehérje láncok és CDR régiók



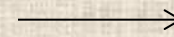
CDR1 CDR2 CDR3

TcR α
TcR γ



V-J rekombináció

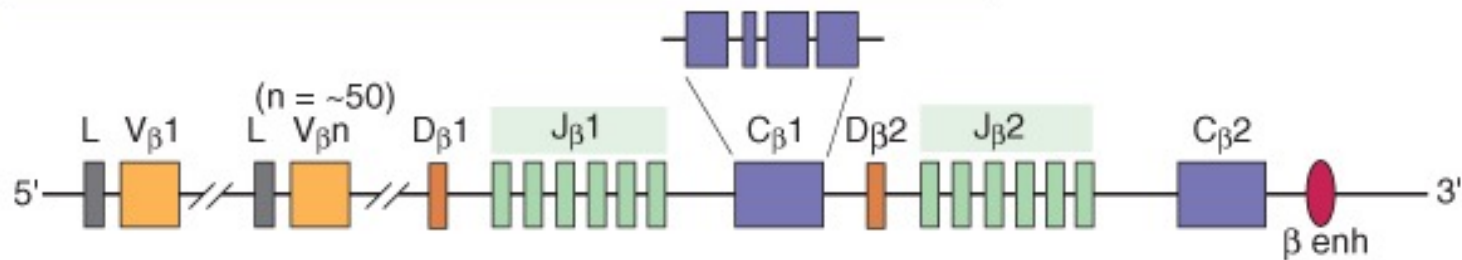
TcR β
TcR δ



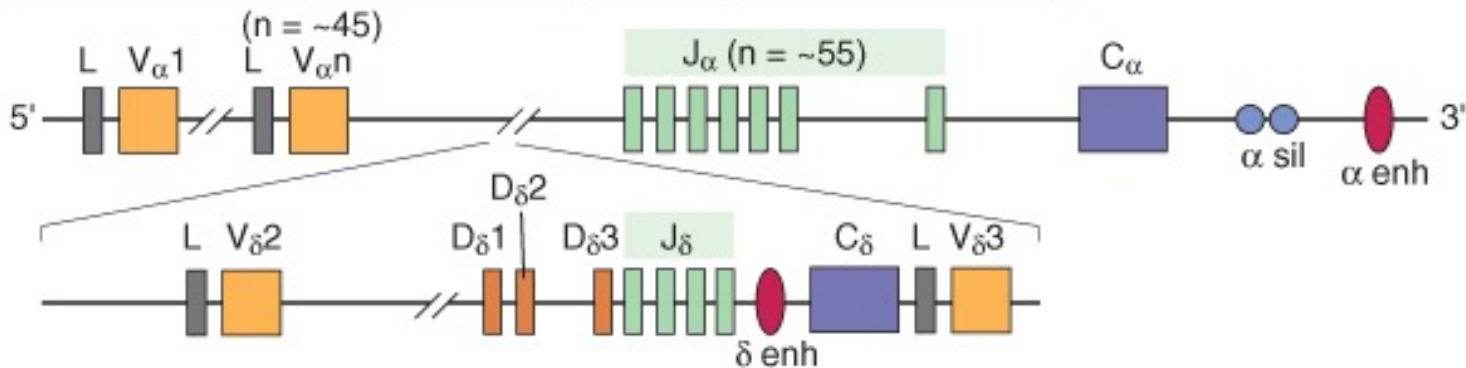
V-D-J rekombináció

TCR β , α , δ γ lokuszok

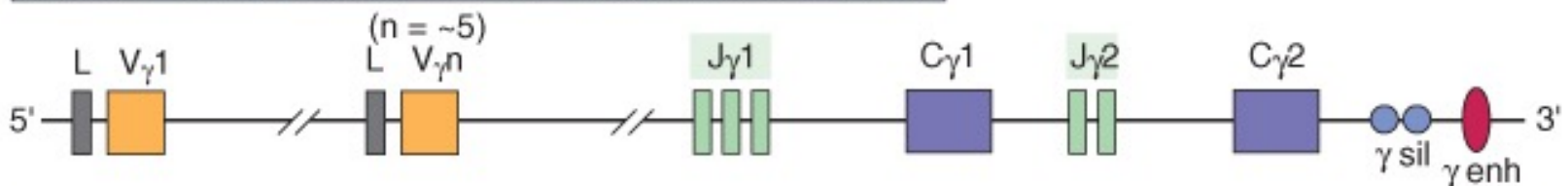
Human TCR β chain locus (620 kb; chromosome 7)

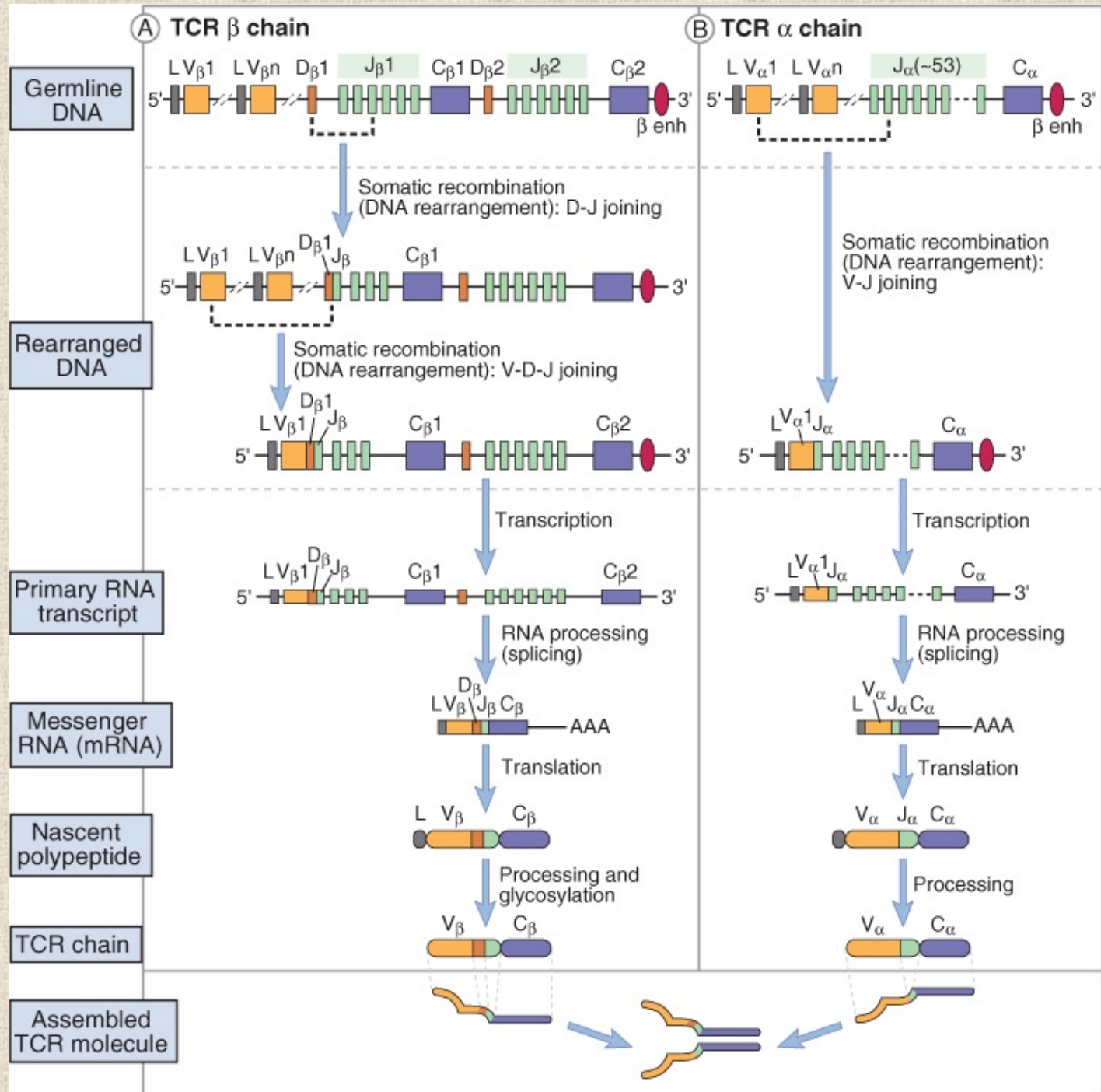


Human TCR α , δ chain locus (1000 kb; chromosome 14)



Human TCR γ chain locus (200 kb; chromosome 7)

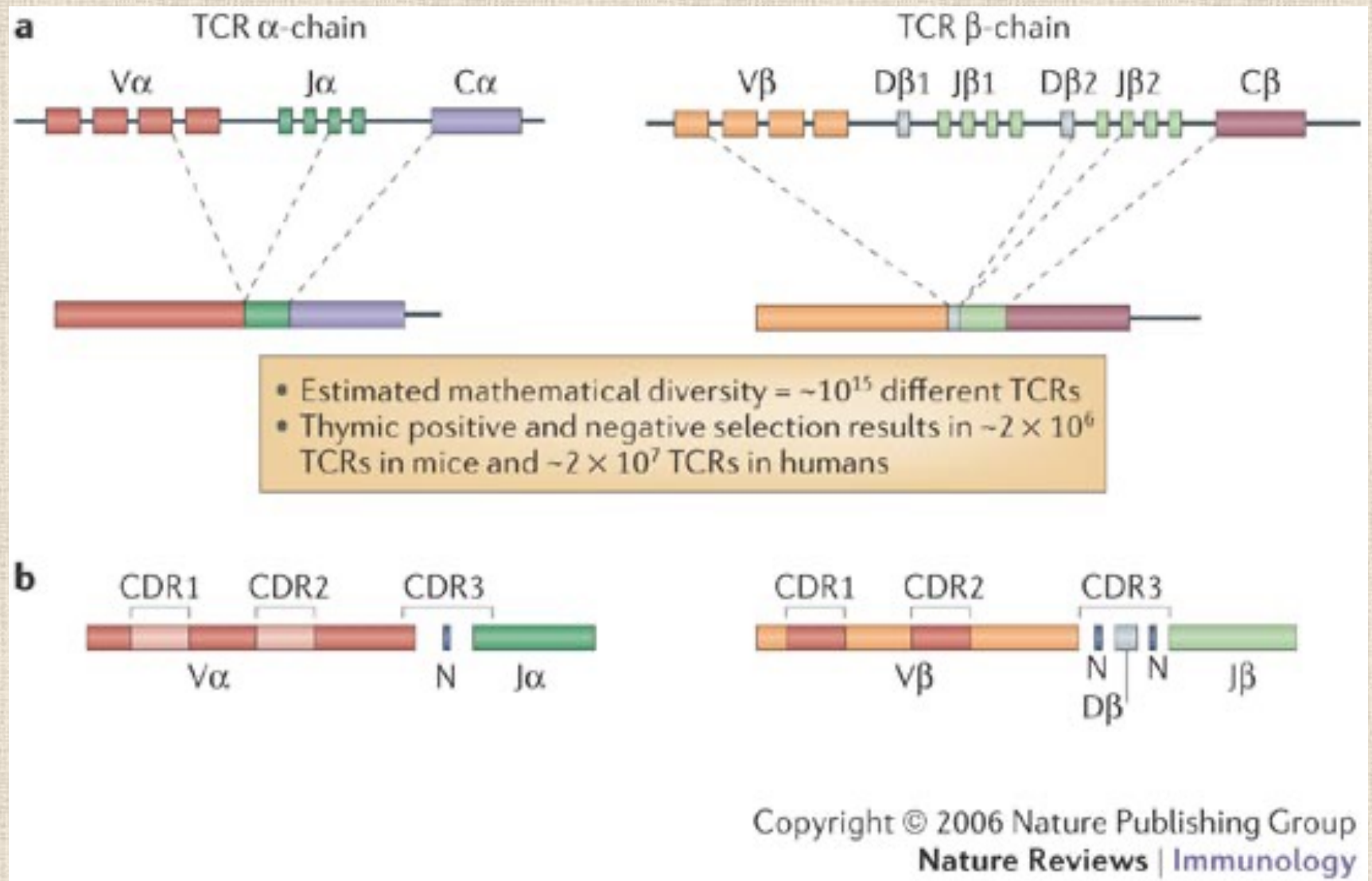




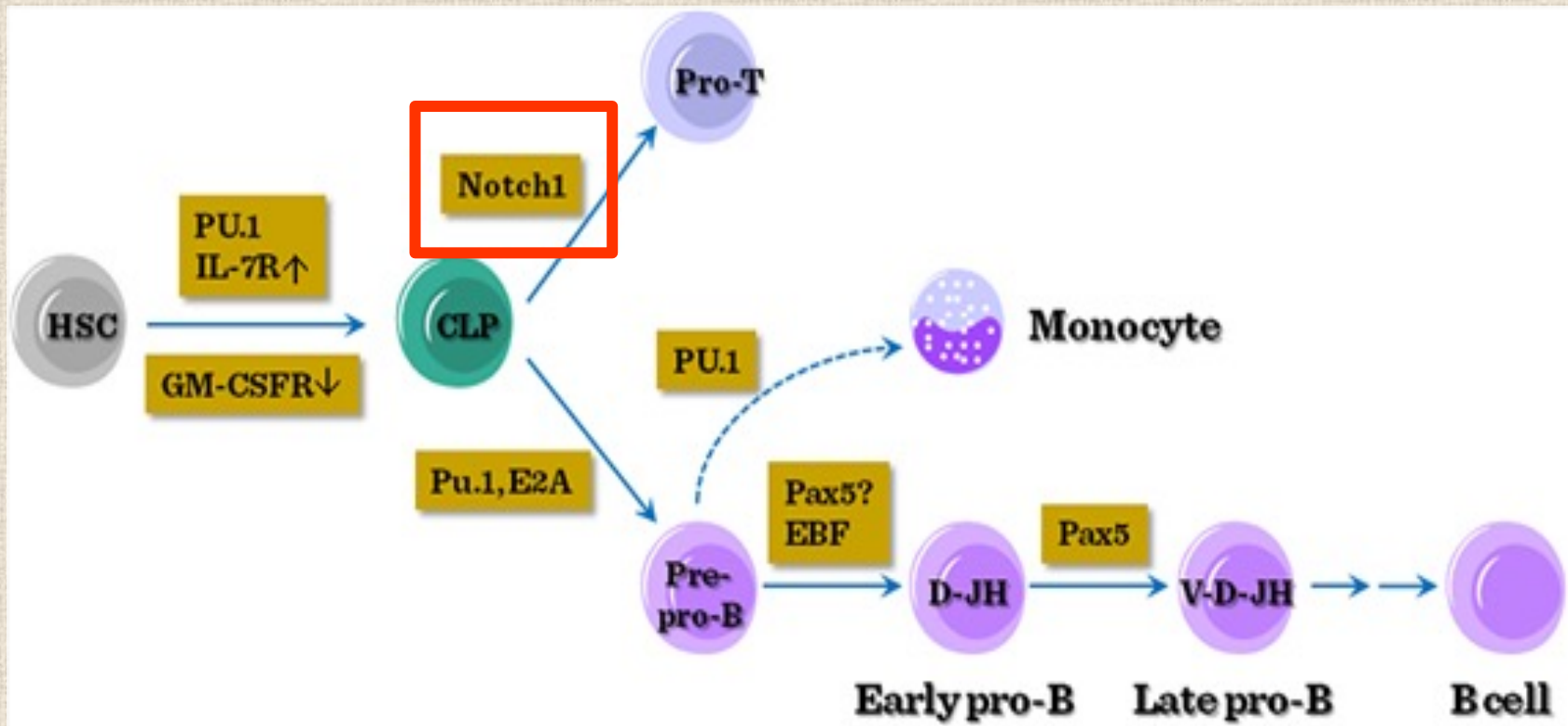
V-D-J kombinatorikus és junkcionális diverzitás a TCR repertoár kialakításában

	α	β
Number of V Gene Segments	45	50
Number of diversity (D) gene segments	0	2
Number of joining (J) gene segments	~50	12
Combinational Diversity Number of Possible V-(D)-J Combinations	<p>TCR: $\sim 3 \times 10^6$</p>	
Junctional Diversity Total potential repertoire with junctional diversity	<p>Addition of Nucleotides TCR: $\sim 10^{16}$</p>	

TCR diverzitás

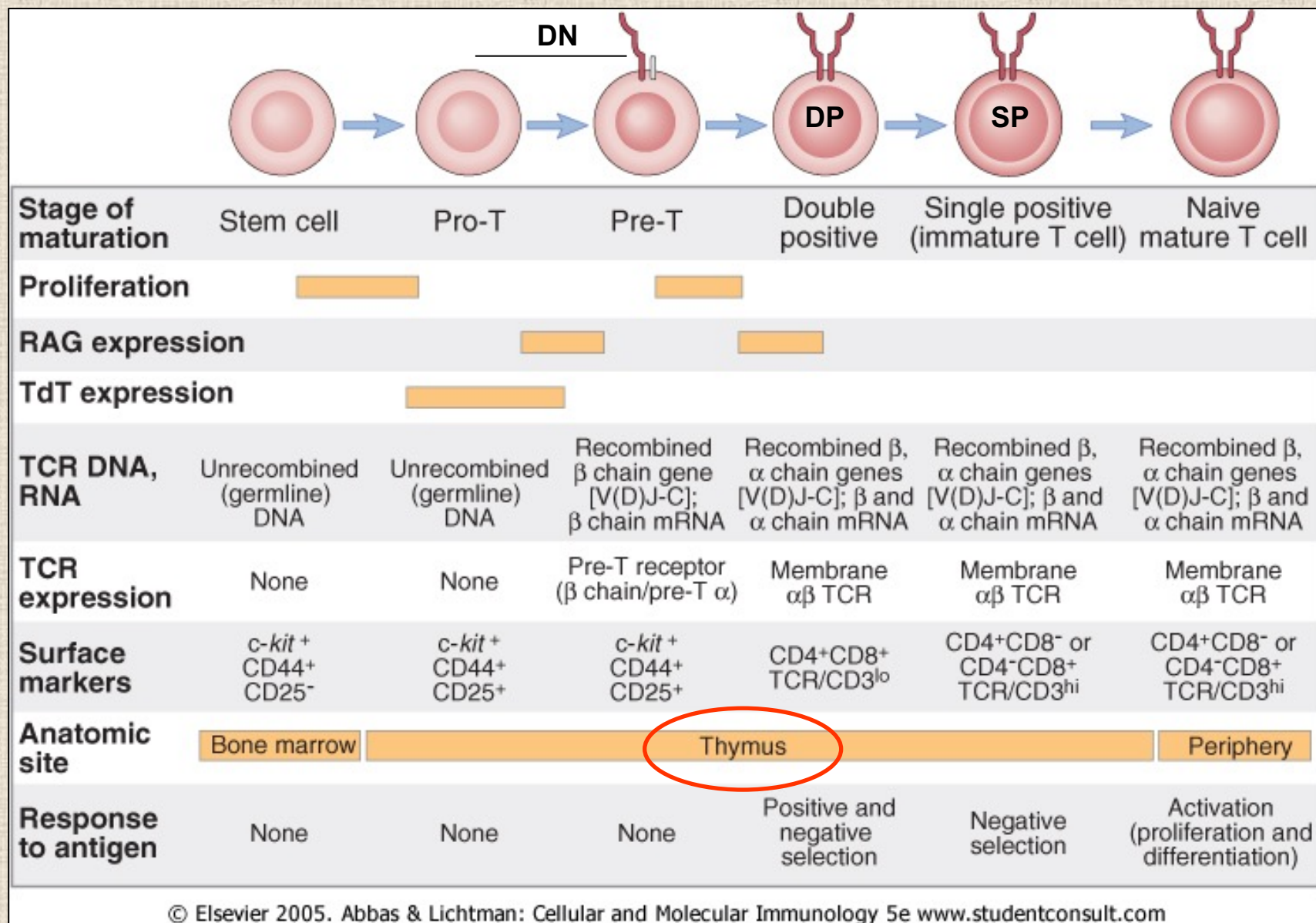


A T sejt B sejt érés elválása

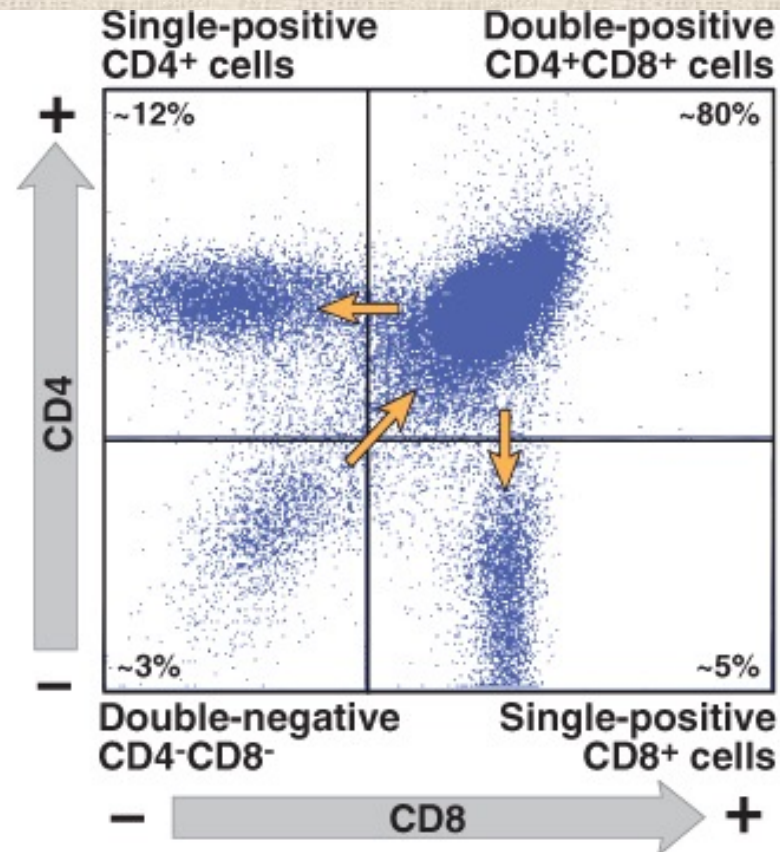


A NOTCH1 szignál szükséges a multipotens hematopoietikus progenitorok T-sejt irányú elköteleződéséhez, segíti DN timocita proliferációt és a túlélést, részt vesz a timociták fejlődésének korai DN1, DN2 és DN3 stádiumaiban és a TCR β génátrendeződés szabályozásában

Elsődleges T sejt érés stádiumai



Timocita sejtcsoportok a sejtfelszíni markerekkel elkülönítve



Timocita érés stádiumai

Figure 5.14

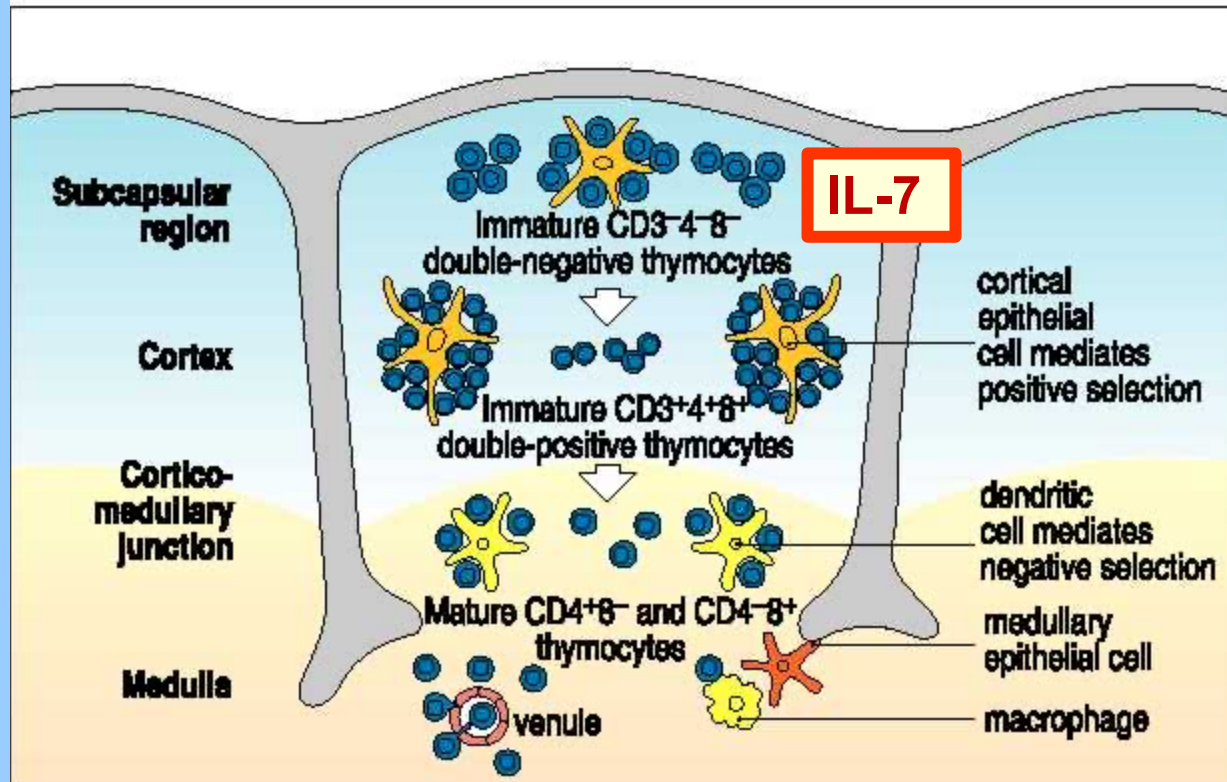
Timociták:

DN: 2-5 %

DP: 70-80%

CD4 SP: 10-15%

CD8 SP: 5-8%

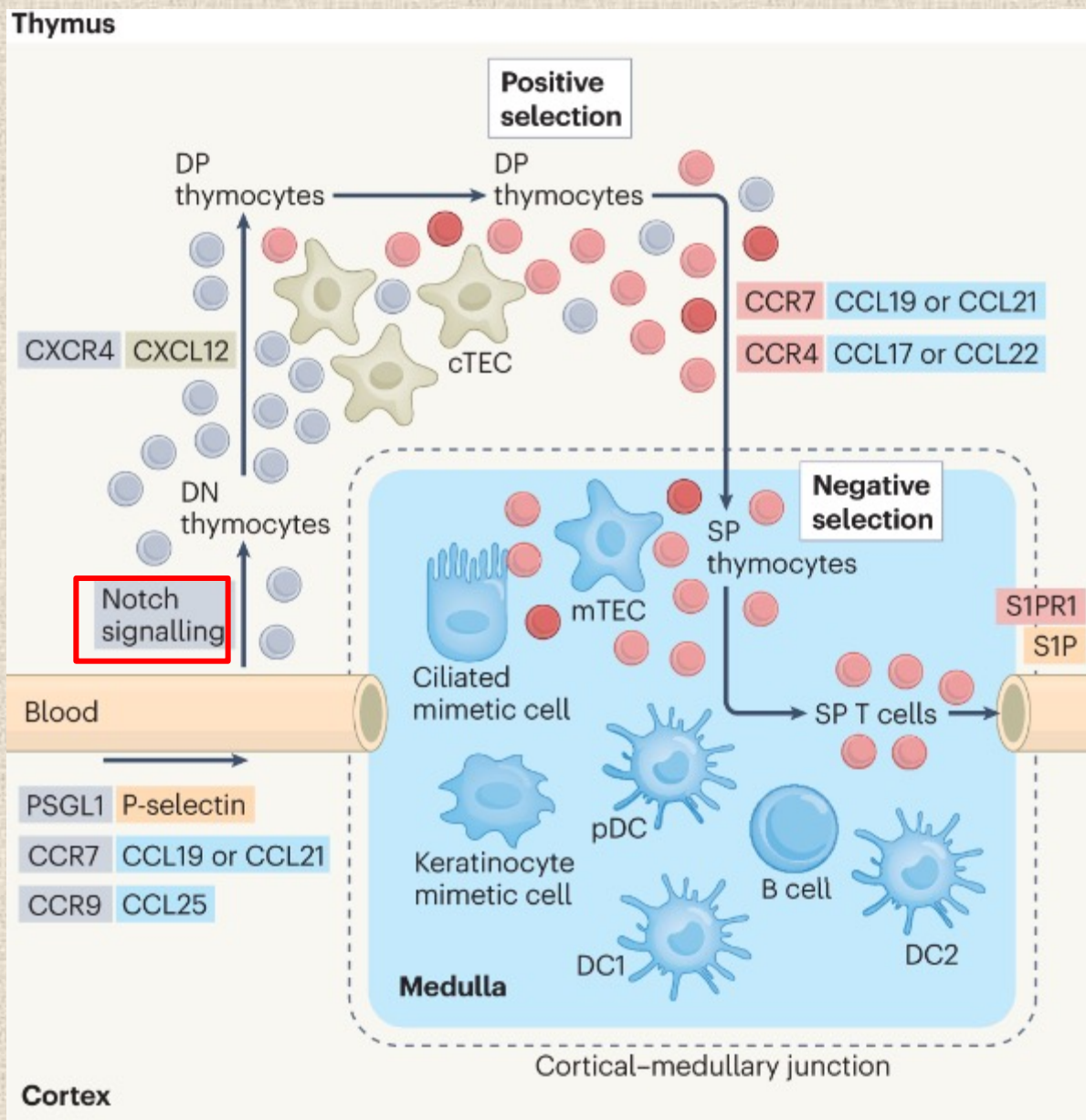


Fiatal egér: 5×10^7 T-sejt érik ki naponta

A szelekciós lépések során a sejtek 98%-a apoptózissal elpusztul

Naponta $1-2 \times 10^6$ érett T-sejt jut ki a perifériás nyirokszervekbe

A tiociták vándorolnak a tímusz egyes régióiban a pozitív és negatív szelekció érdekében



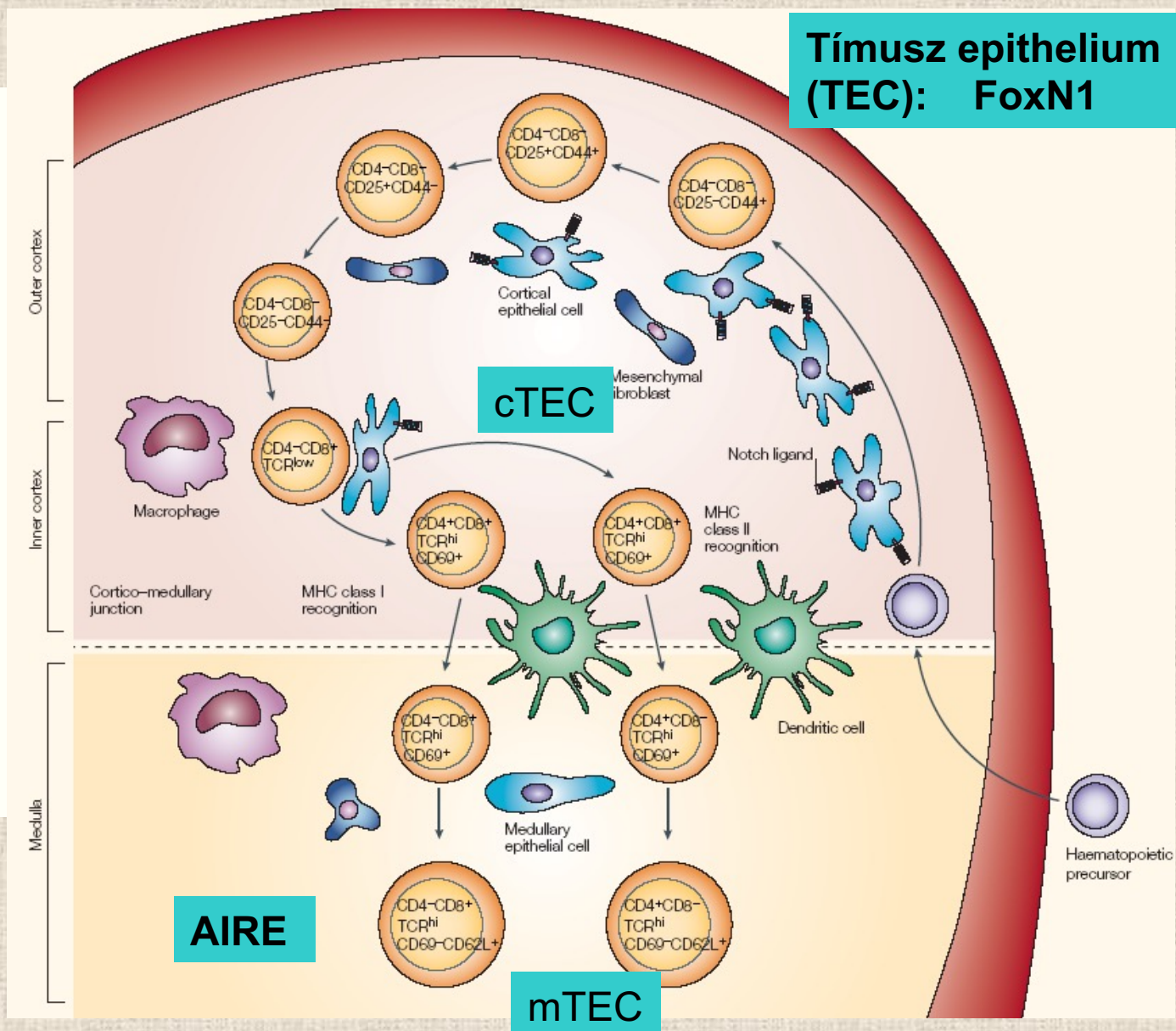
Timusz mikrokörnyezet és a T sejt fejlődés

1. **Migráció:**
Kemokinek

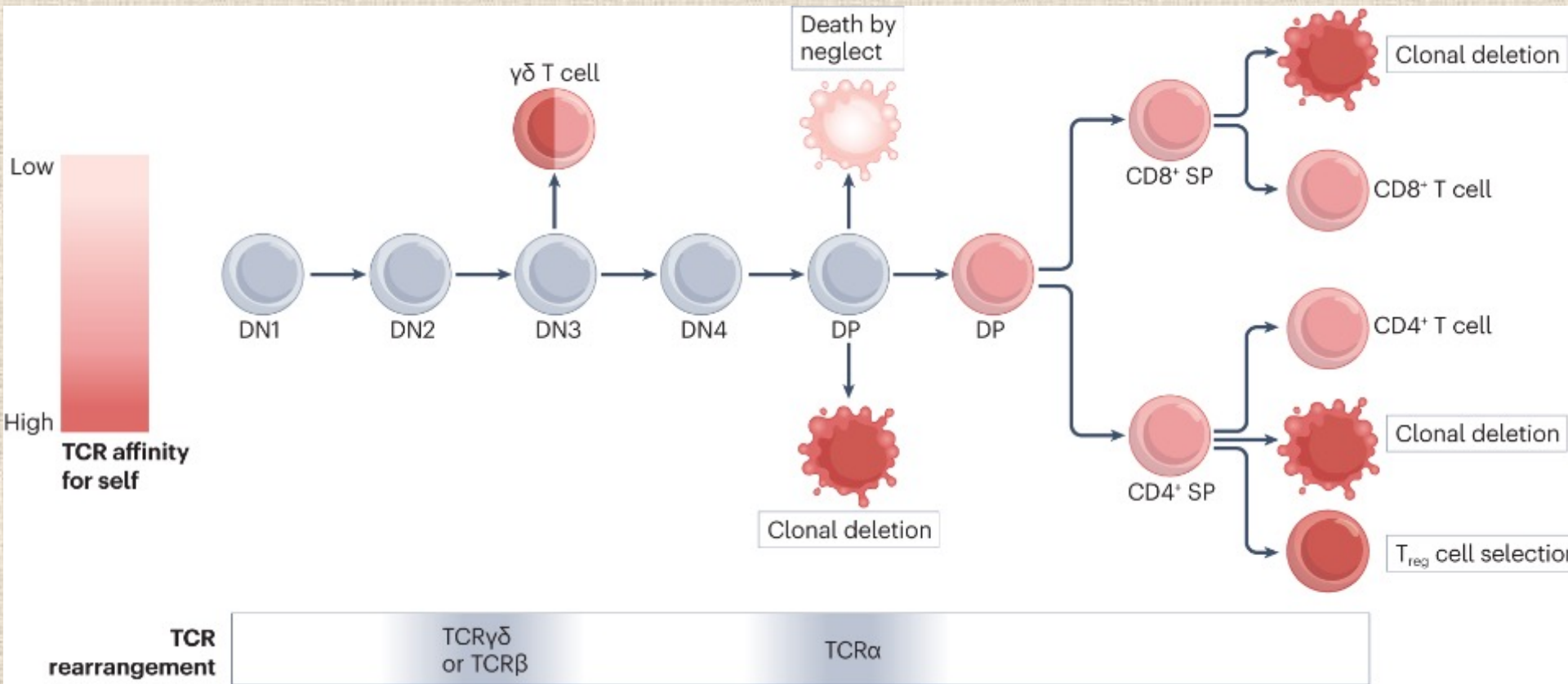
2. **Proliferáció:**
IL-7

3. **Differenciáció:**
• TcR-
génátrendeződés
• Fenotípus

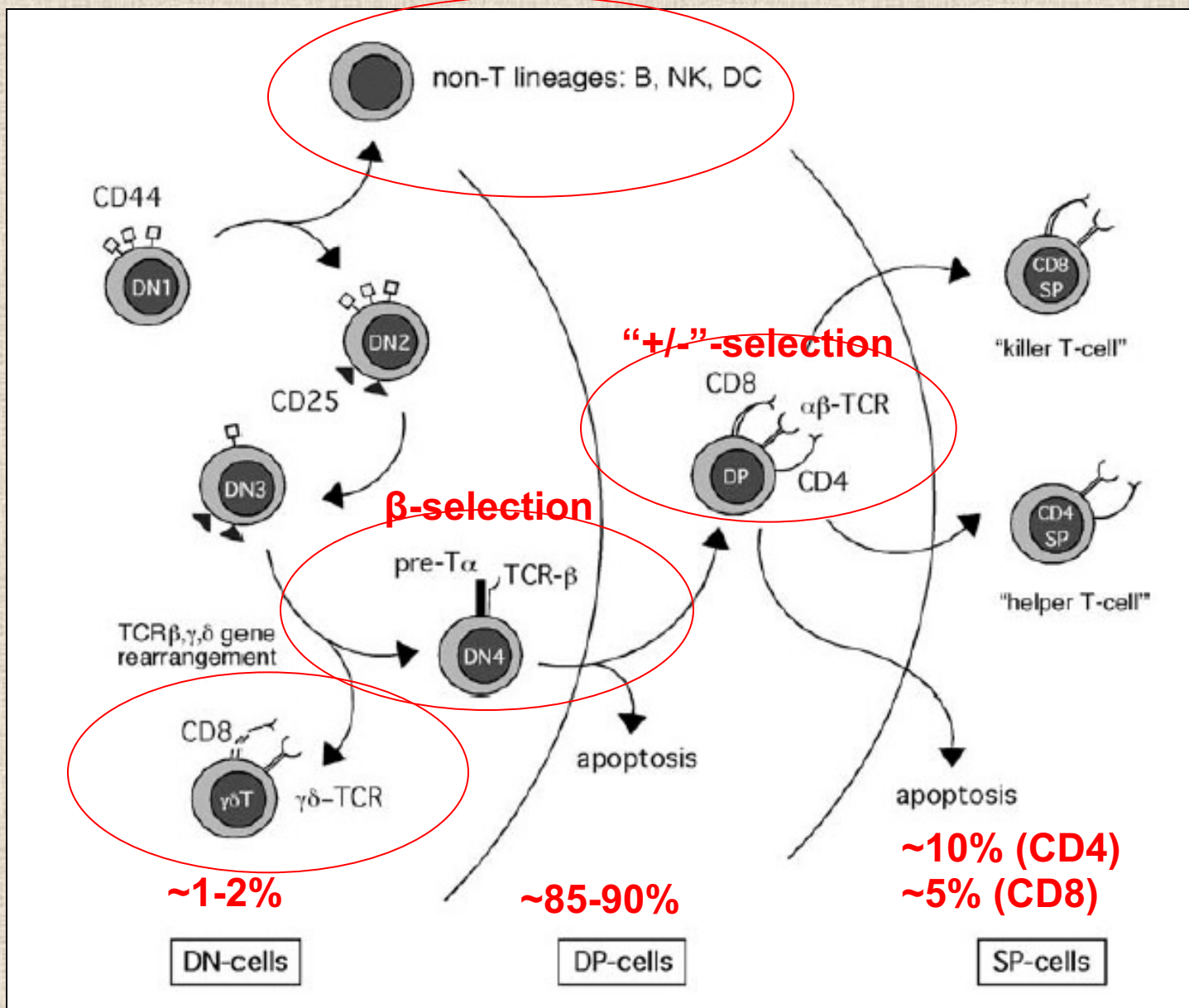
4. **Szelekció:**
Apoptosis



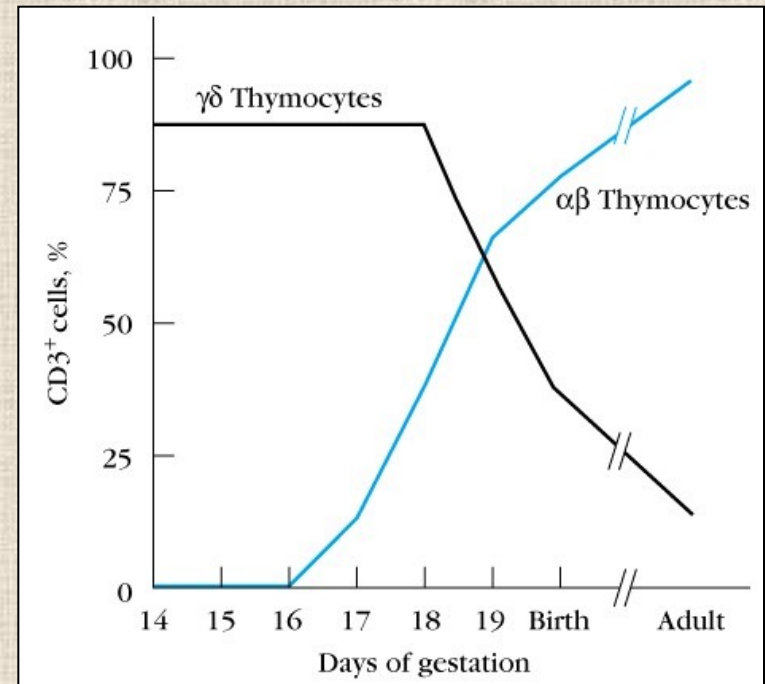
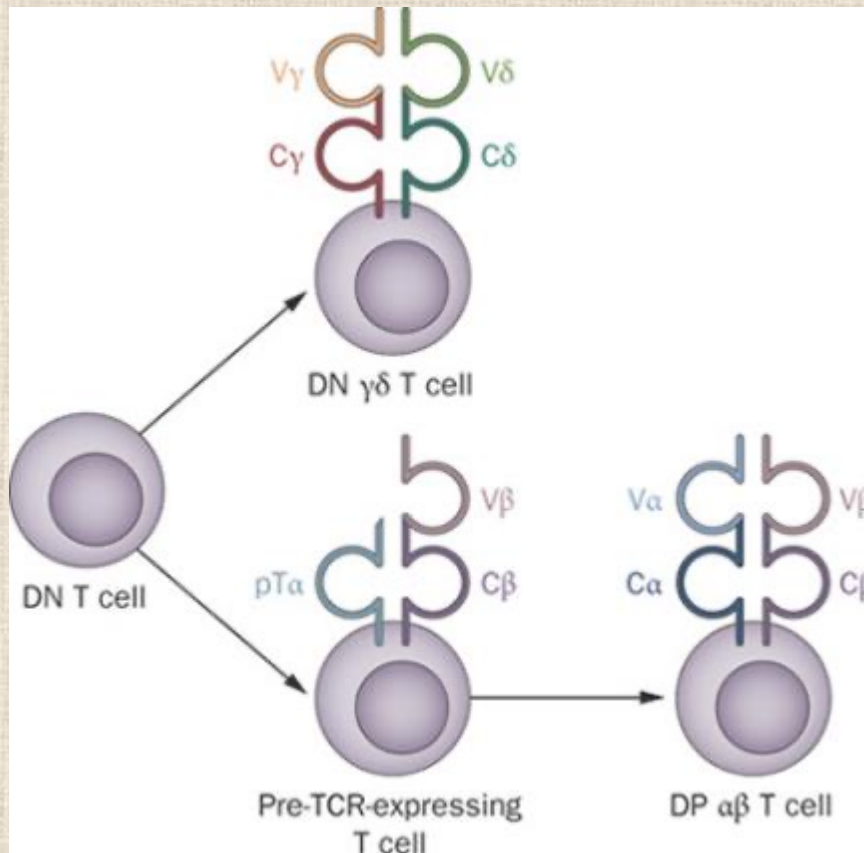
A tímuszban kisselektálódnak a sajáttal reagáló T sejtek



Elköteleződési lépések a tímocita érés során

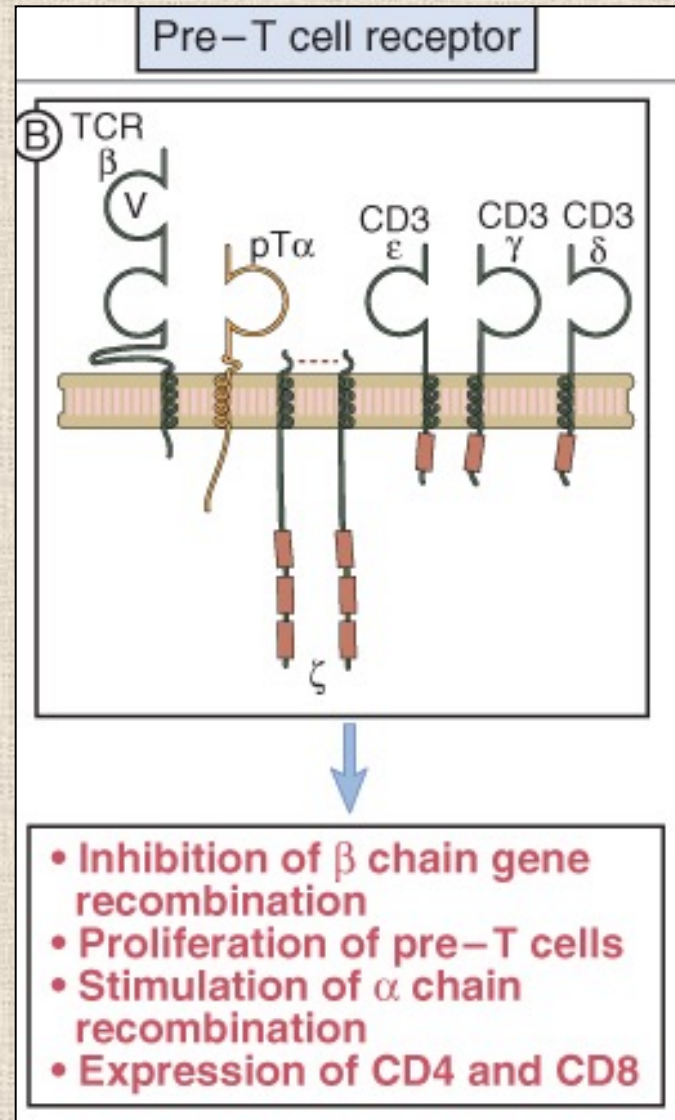


$\gamma\delta$ és $\alpha\beta$ T sejt érés

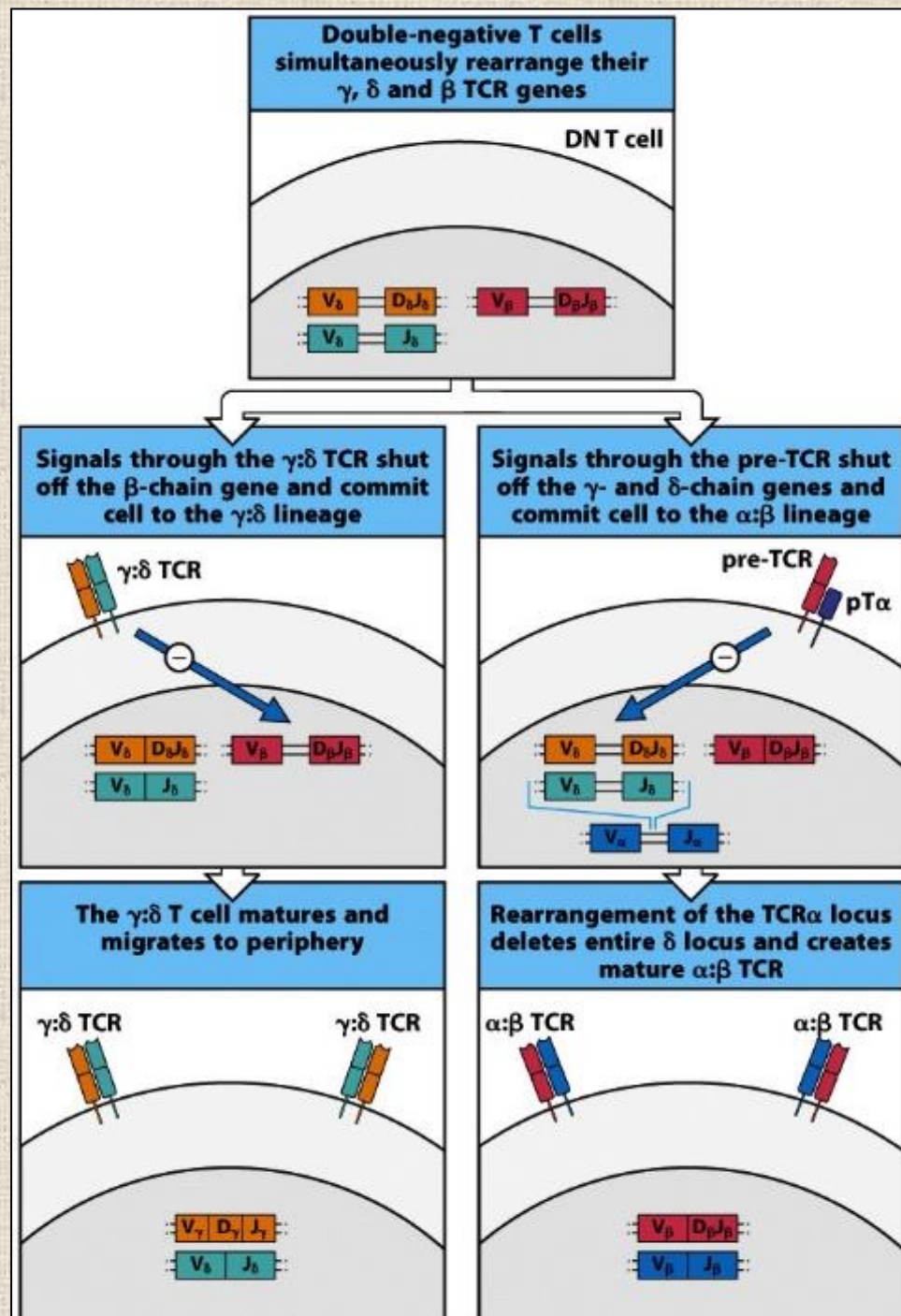


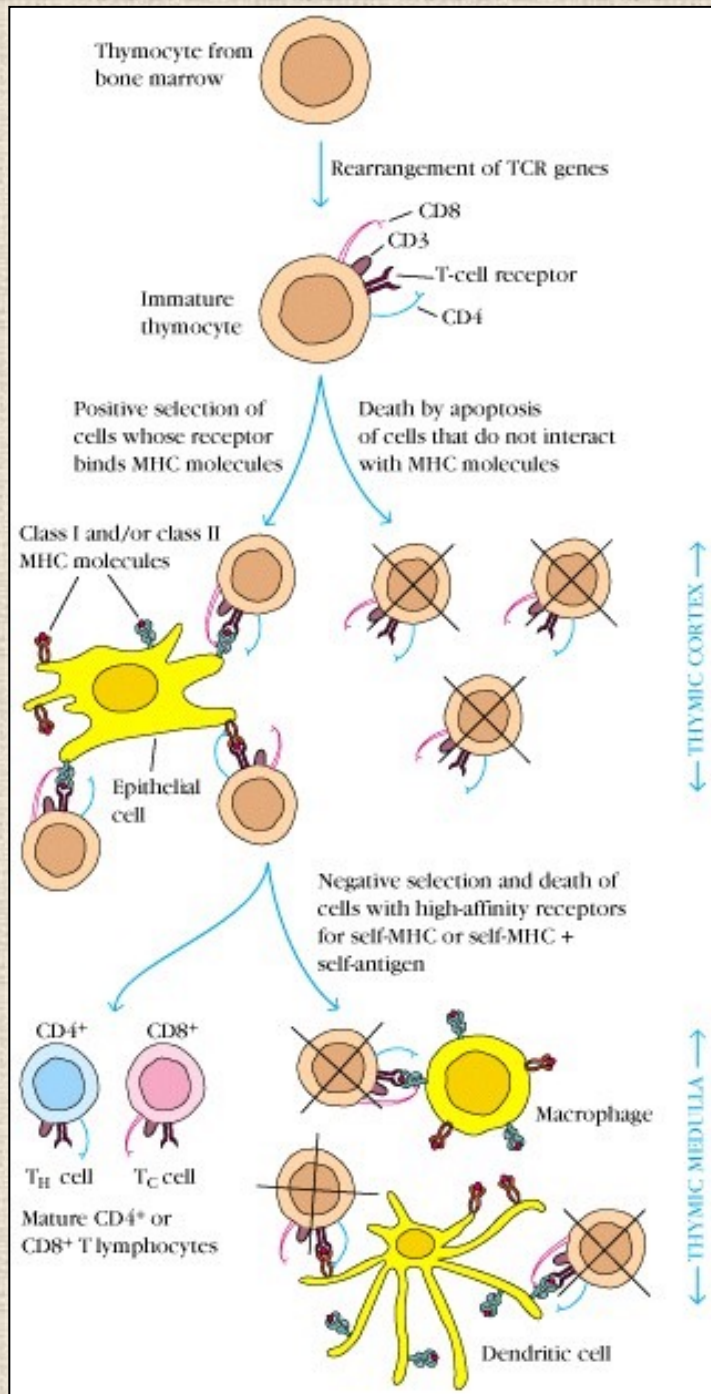
Tripodo, C. *et al.* (2009) Gamma-delta T-cell lymphomas
Nat. Rev. Clin. Oncol. doi:10.1038/nrclinonc.2009.169

A pre-T sejt receptor szerkezete és szerepe



A pre-T sejt receptor szerepe





Pozitív szelekció:

Kortikális epitél sejt (cTEC) – timocita interakció a tímusz kéregállományban

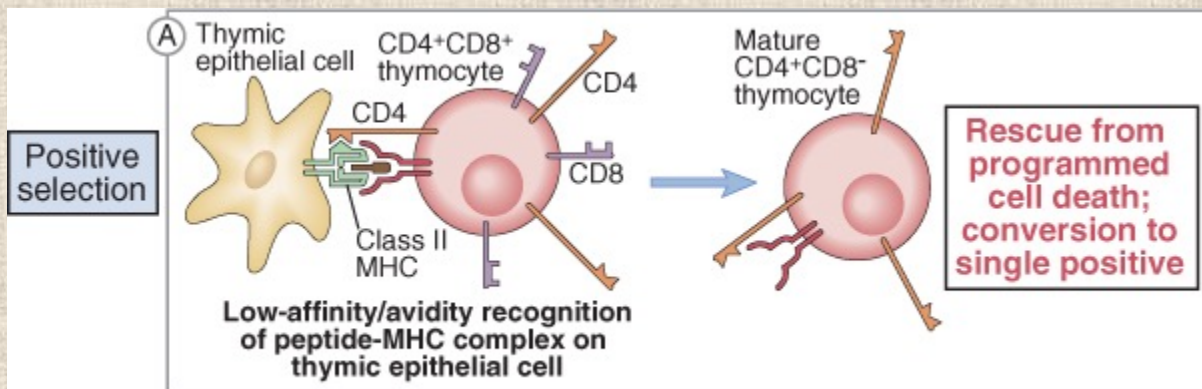
A saját MHC-t felismerő TcR-t hordozó kettős pozitív sejtek túlélése

Negatív szelekció

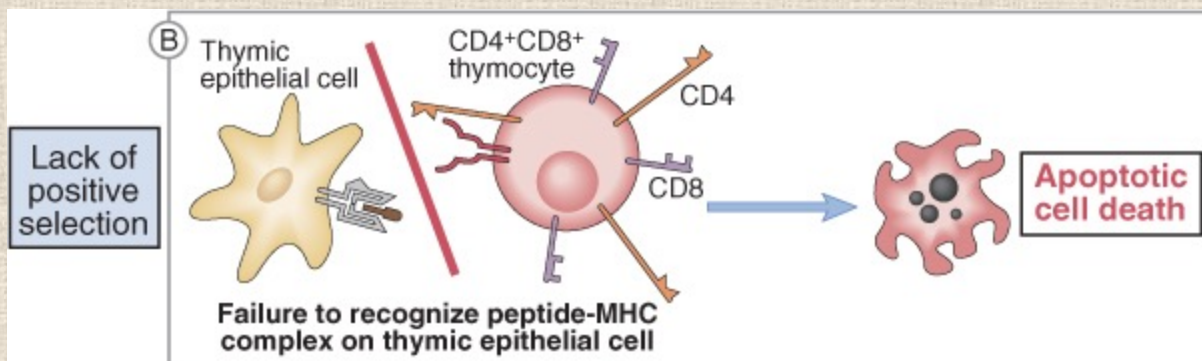
mTEC, DC, makrofág – timocita interakció a tímusz medullában

A saját MHC + saját peptiddel nagy affinitással kapcsolódó TcR-t hordozó T sejtek elpusztulnak

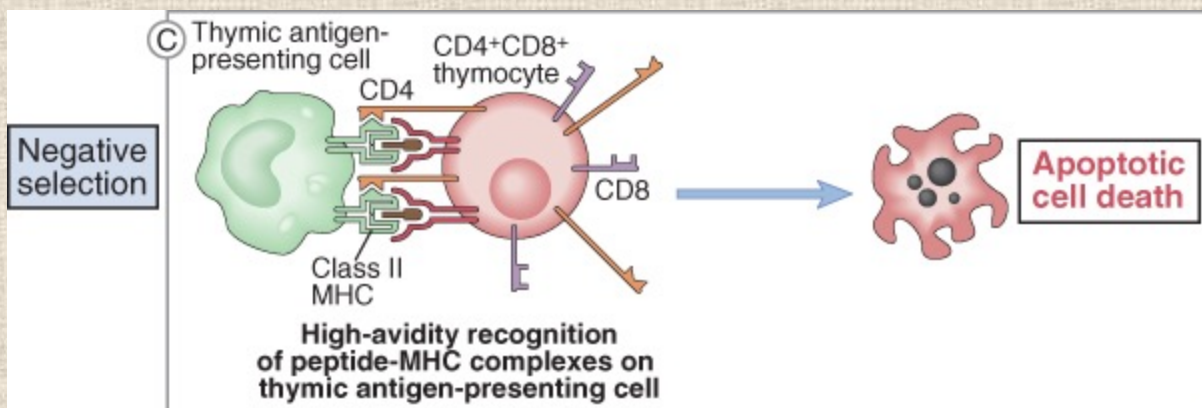
AIRE



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

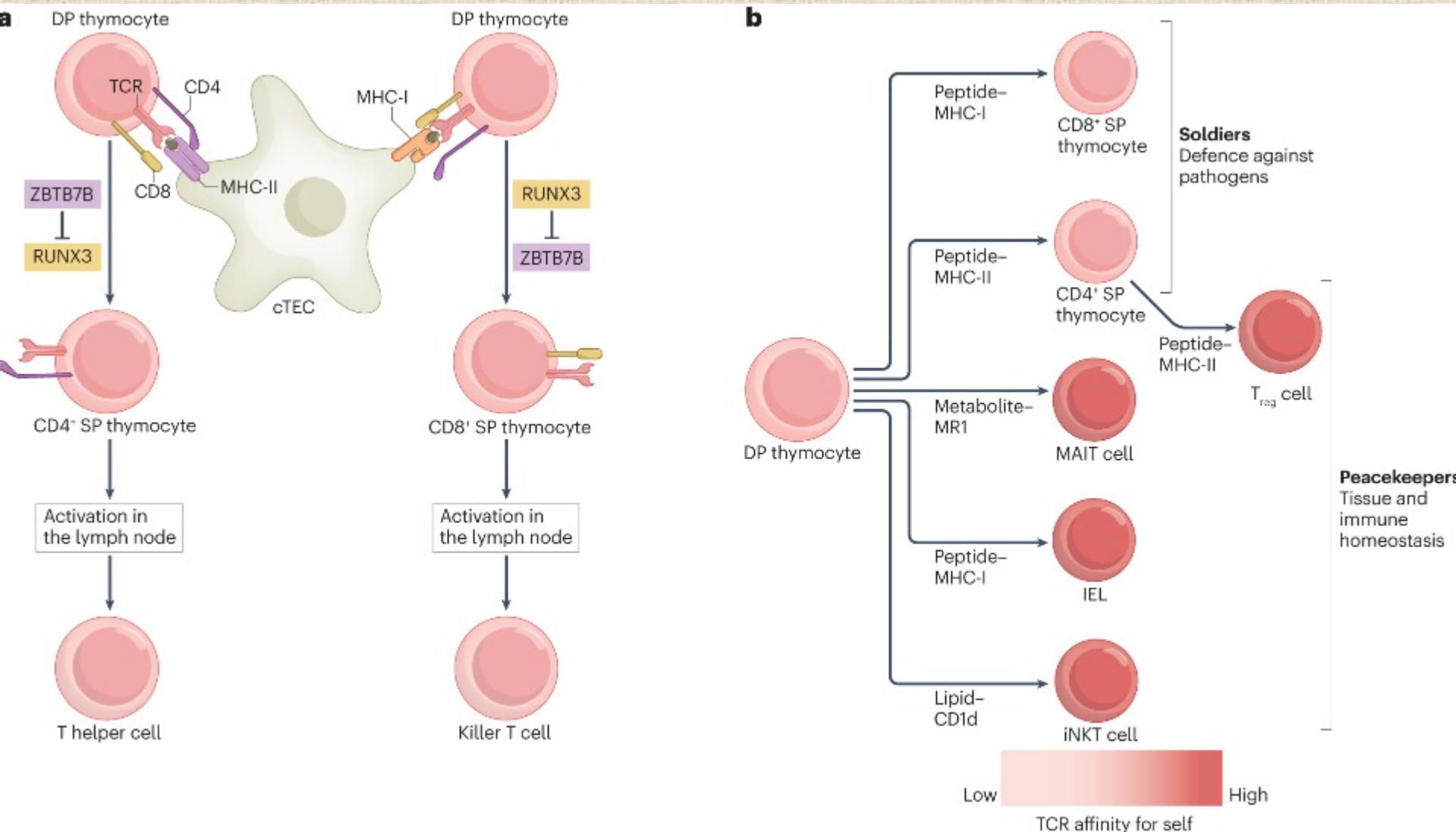


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

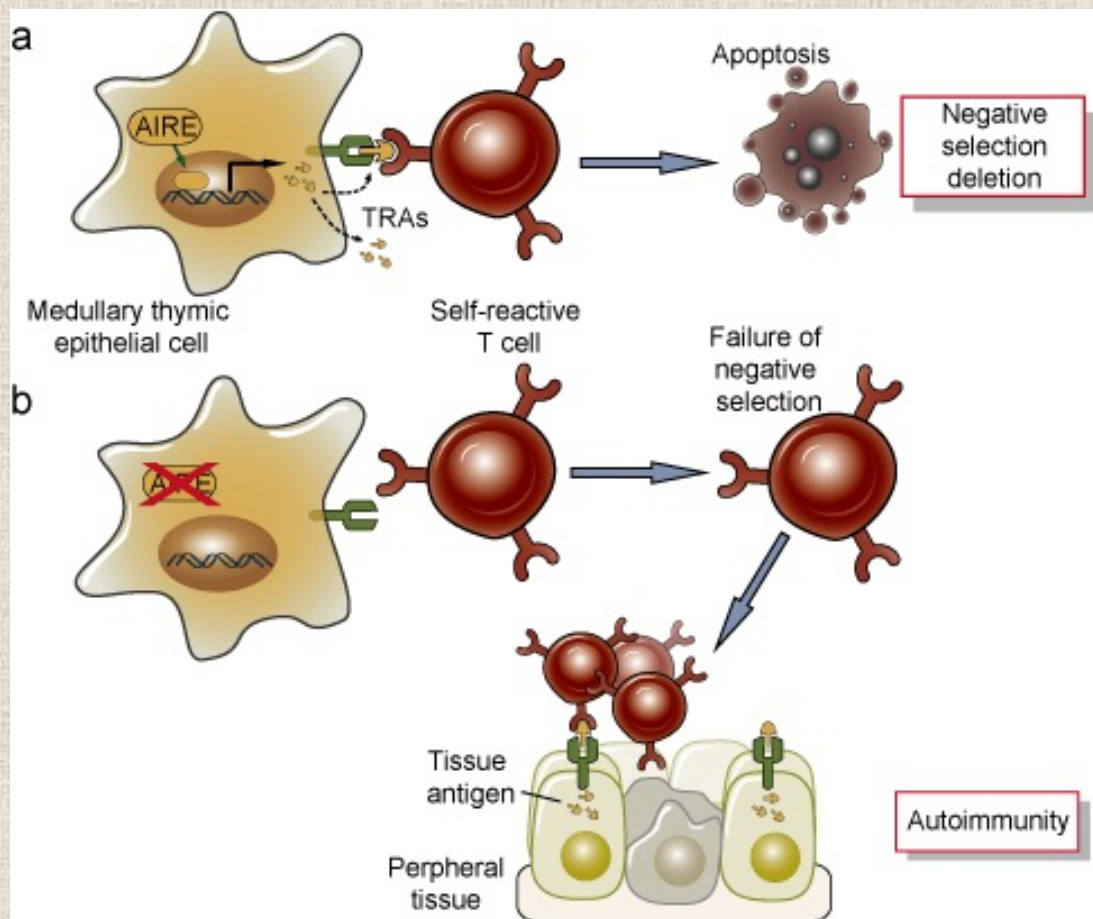


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Az MHC felsimerés határozza meg a T sejt vonalat és funkciót



A mTEC szerepe a negatív szelekcióban



mTEC = medulláris timusz epitélsejt

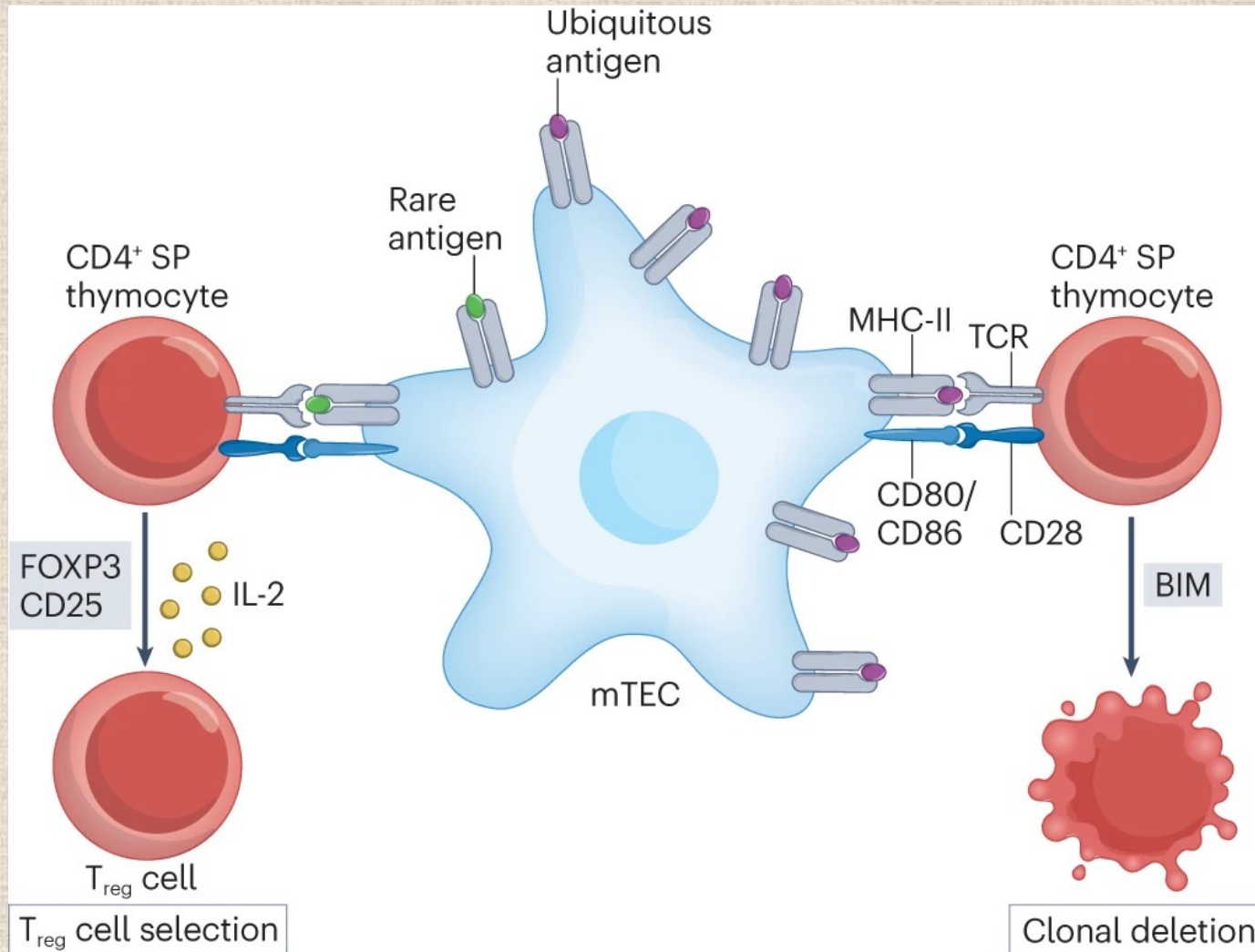
AIRE = autoimmun regulátor transzkripciós faktor

TRA = távoli szöveti antigének

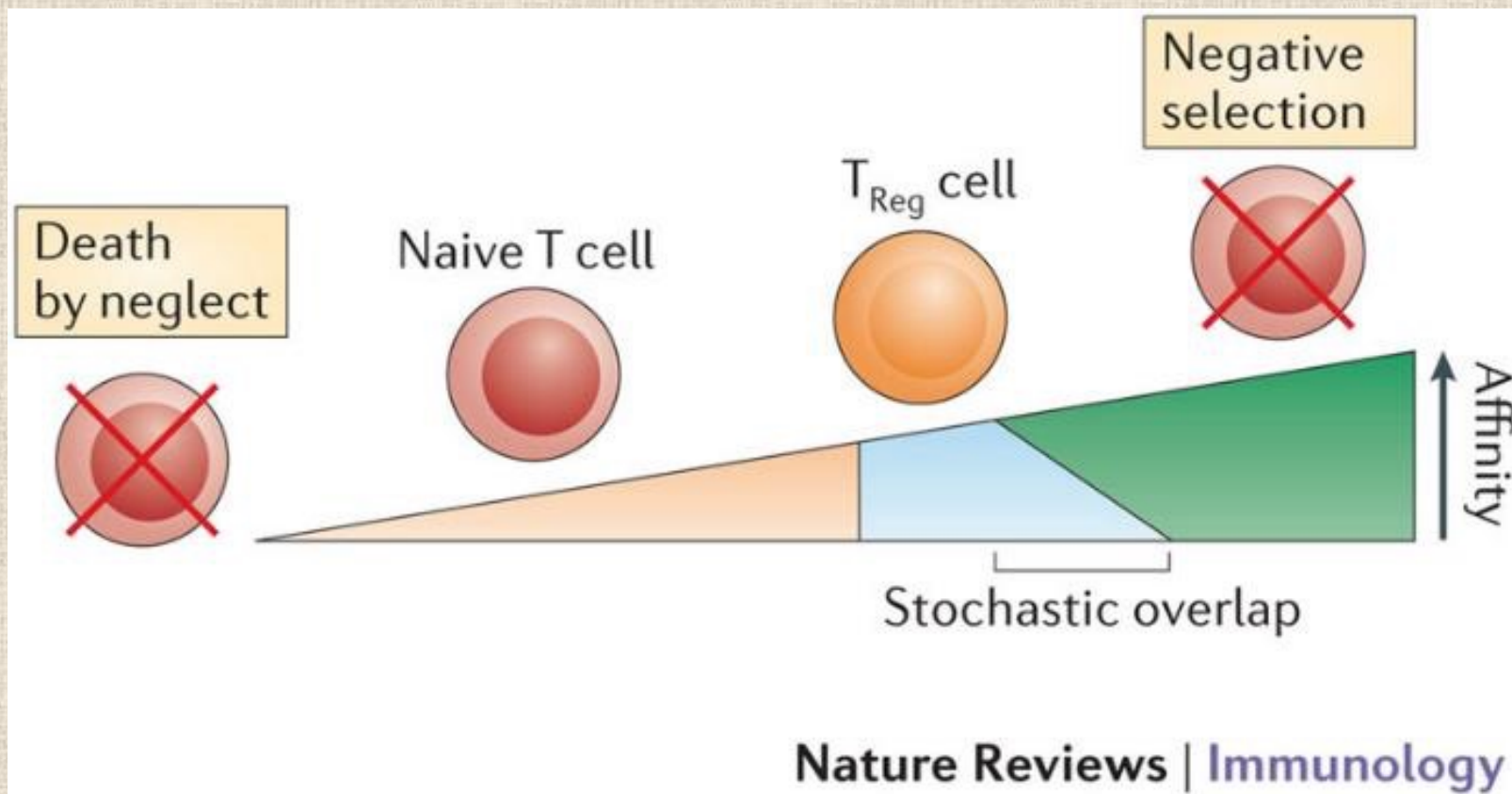
AIRE: autoimmun regulátor

- AIRE egy transzkripciós faktor amely a tímusz medullában expresszálódik és felelős a sajáttal szembeni tolerancia kialakulásáért.
- Az AIRE hatására a tímuszban számos másik szerv antigénjei is expresszálódnak. Azok a T sejtek amelyek a saját antigéneket nagy affinitással kötik elpusztulnak a negatív szelekcióban.
- Az AIRE gén mutációja egy ritka autoimmun betegség az autoimmun Polyendocrinopátia Syndrome type 1 ([APS-1](#)), másnéven Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy ([APECED](#)) okozza.

A klonális deléció és a regulatorikus T sejt szelekció a centrális (timusz) tolerancia fő mechanizmusai



A T sejt szelekció affinitás modellje



The affinity model of thymocyte selection centres on the strength of the interaction of the T cell receptor (TCR) with self-peptide–MHC complexes as a crucial determinant of cell fate. Weak interactions are required to protect thymocytes from death by neglect and to promote the positive selection of naive T cells. Strong interactions cause negative selection by apoptosis

A T sejt differenciálódás lépései

1. Elindul vagy a TCR β vagy a γ/δ láncok átrendeződése.
2. Kialakul a pre-T sejt receptor komplex pT α /TCR β /CD3 (pTCR), allél kizárás, IL-7-függő osztódás - *β -szelekció*.
3. Elindul a TCR α gén átrendeződése.
4. Befejeződik a TCR α/β gének átrendeződése, a CD4/CD8 molekulák egyidejű expressziója figyelhető meg: kettős pozitív timocita (DP)
5. A tímusz kortikális epitéliumon (cTEC) megjelenő MHC/peptid komplexek felismerése: – *pozitív szelekció*.
6. A medulláris epitéliumon és az APC-ken expresszált MHC-peptid komplex felismerése, erős kötése: – *negatív szelekció*.
7. Erős, vagy hosszan tartó kapcsolódás a mTEC sejttel meghatározza, hogy CD4 vagy Treg (CD4/CD25+) alcsoport képződik

T sejt eredetű malignus folyamatok





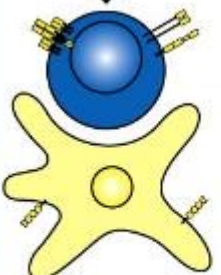
Disease	Cell	Characteristic cell-surface markers	Location
	Stem cell 	CD34	Bone marrow
Common acute lymphoblastic leukemia (C-ALL or B-ALL)	Lymphoid progenitor 	CD10 CD19 CD20	Thymus
Thymoma	Thymic stromal cell or epithelial cell 	Cytokeratins	
Acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)	Thymocyte 	CD1	
Sézary syndrome Adult T-cell leukemia Mycosis fungoides Chronic lymphocytic leukemia (CLL) T prolymphocytic leukemia (TPLL)	T cell 	CD3/TCR CD4 or CD8	Periphery

Figure 7-43 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)