

Grundlagen der Immunologie

(Zahnmedizin)

Vorlesung 9.-10.

Lymphozytgruppen und ihre Differenzierung.

***Die Entstehung den Antigenerkennungsmolekülen
(Immunglobuline, T-Zell- Rezeptor).***

Ferenc Boldizsar

Zellen lymphoider Abstammung

Innate lymphoid cells (ILC –
angeborene lymphoide)



**KEINE ANTIGEN-
ERKENNUNGS REZEPTOREN**

Lymphozyt



Keine
unterschiede in
der Morphologie!

**ANTIGEN ERKENNUNGS
REZEPTOREN**

NATÜRLICH



$\gamma\delta$ T Zelle



B1 B Zelle

**LYMPHOZYTE
N**



T Zelle
(CD3+)



B Zelle
(CD19+)



$\alpha\beta$ T Zelle



B2 B Zelle

ADAPTIV



Helfer T Zelle
(CD4+)



Zytotoxische T Zelle
(CD8+)

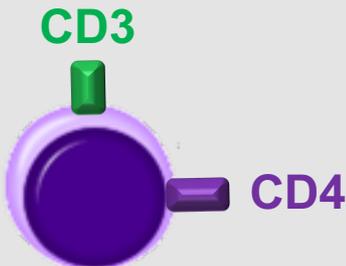
CD Marker



T Zelle



B Zelle



Bestimmte Zellen (z.B. Lymphozyten) können nicht immer aufgrund ihrer Morphologie unterschieden werden. Verschiedene Zellen können mit Hilfe von Molekülen die sie auf der Zelloberfläche oder im Zytoplasma exprimieren identifiziert und unterschieden werden. **IMMUNPHÄNOTYP**: Das charakteristische molekulare Muster eines Zelltyps wird durch die Benutzung von Antikörpern bestimmt.

Solche Oberflächenmoleküle erhielten eine standardisierte Nomenklatur:

CD = **Cluster of differentiation**, Benutzung: CD + Nummer, e.g.: CD1, CD2, CD3, CD4, etc...

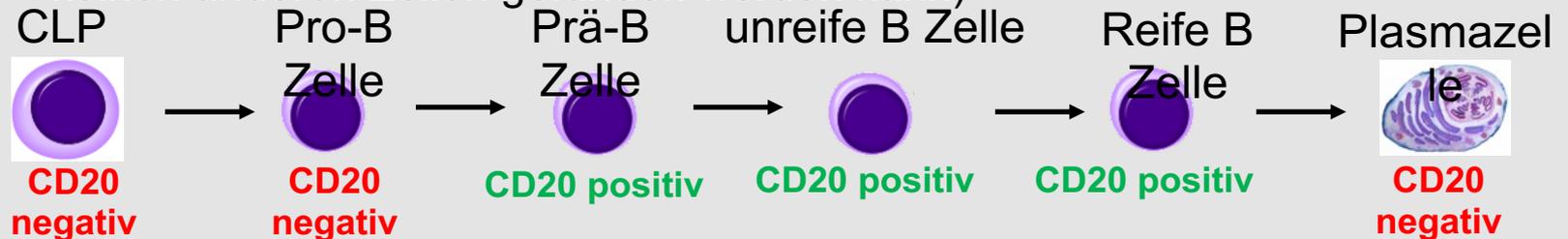
Die Struktur und Funktion der CD Marker variiert.

Beispiel für Immunphänotyp:
CD3+/CD4+/CD8- → Helfer T Zelle

Arten von CD Markern

- **Abstammungsmarker (lineage):** Moleküle die exklusiv auf Zellen einer bestimmten Abstammung exprimiert werden
 - Z.B.: CD3 → auf allen T Zellen
 - CD19 → auf allen B Zellen
- **Reifungsmarker:** Der Immunphänotyp kann in verschiedenen Reifungsstadien unterschiedlich sein. Bestimmte Moleküle werden, unter anderem, nur auf unreifen Zellen, andere auf reifen Zellen und wieder andere nur bei voll Funktionsfähigen Zellen exprimiert.

- Z.B.: CD20 (Ist gleichzeitig ein Abstammungsmarker der B Zellen da es auf keinen anderen Zellen gefunden werden kann)



- **Aktivierungsmarker:** Moleküle die von aktivierten Zellen exprimiert werden, während sie bei ruhenden Zellen entweder vollständig fehlen oder in geringerem Maße exprimiert werden, z.B.:
 - CD25 (Die alpha Kette des Interleukin-2 Rezeptors, IL-2R α , mehr dazu später)
 - CD80 und CD86 (B7-1 und B7-2, sogenannte kostimulator-Moleküle die von

Angeborene lymphoide Zellen (ILC)

- Sie können nicht aufgrund ihrer Morphologie von Lymphozyten unterschieden werden aber im Gegensatz zu adaptiven Lymphozyten können sie keine Antigene erkennen → **Sie haben keine Rezeptoren die Antigene erkennen.**
- Sie werden anhand der produzierten Zytokine und der Transkriptionsfaktoren die für ihre Bildung notwendig sind klassifiziert (siehe Vorlesungen):

– Gruppe 1 ILCs:

- **NK Zellen**
- ILC1

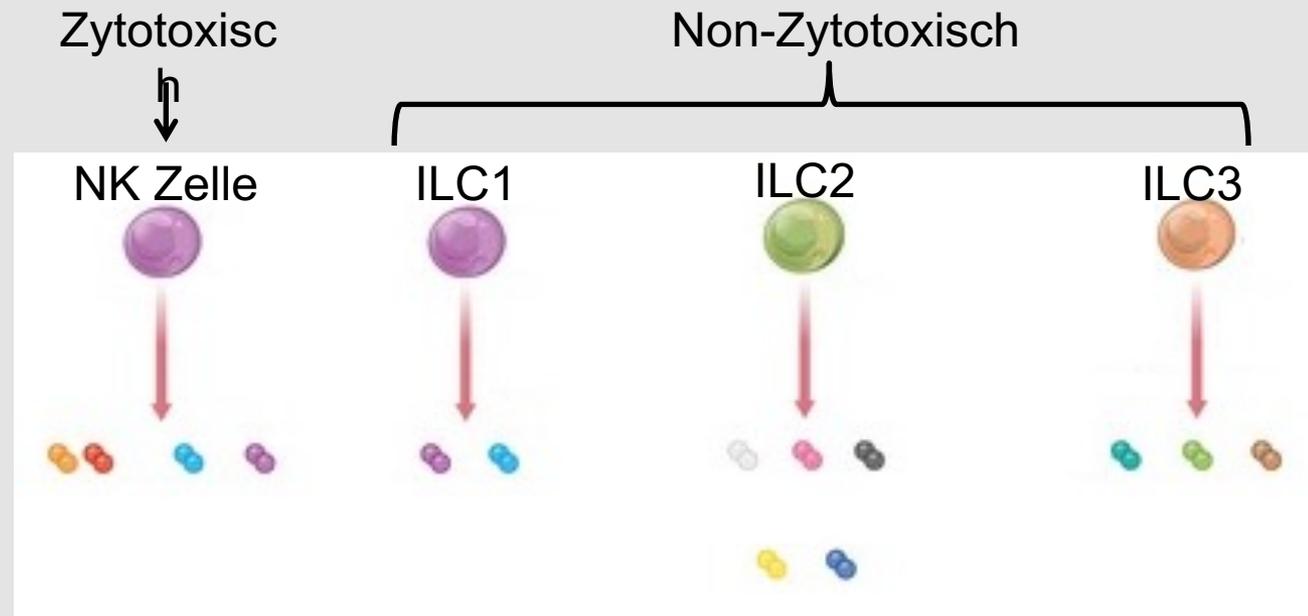
– Gruppe 2 ILCs:

- ILC2

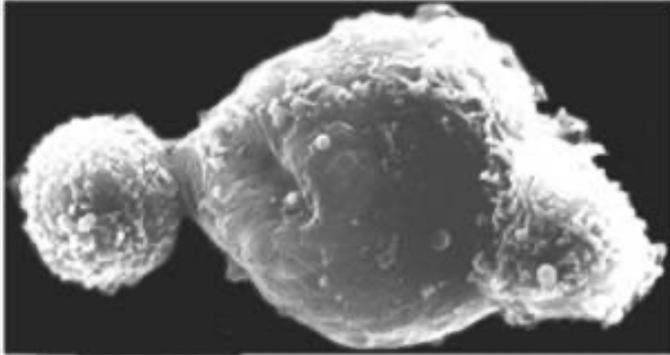
– Gruppe 3 ILCs:

- ILC3/LTi

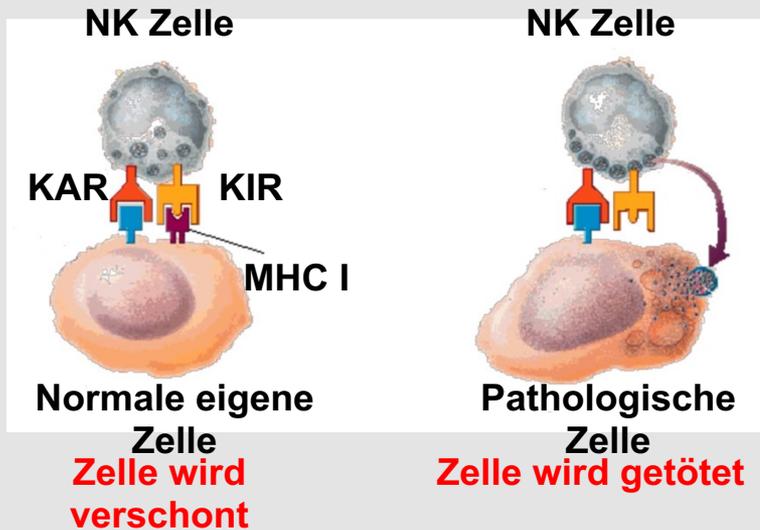
Zytokine →



Natürliche Killer Zellen (NK cells)



Zwei NK Zellen töten eine Krebszelle.
(SEM Bild)

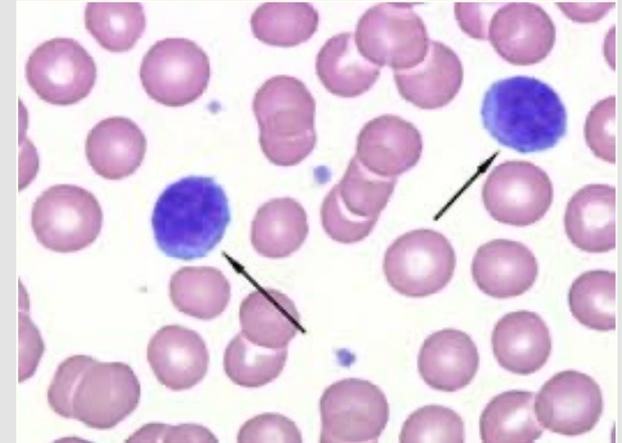


Blut Lymphzellen %:	≈ 10
Hauptfunktionen:	Töten von, mit intrazellulären Erregern infizierten, Zellen, Töten von Krebszellen
Erkennen:	KAR → Töten des Ziels KIR → Ziel verschonen Fc Rezeptor, Komplement Rezeptor
Zytotoxizität:	Fas-FasL, Perforin, Granzyme
Produzierte Mediatoren:	Zytokine Immunsystems möglich

Rot: Nur nach der Aktivierung des adaptiven

Lymphozyten

Leukozyten %:	25-40*
Hauptfunktion:	ADAPTIVE IMMUNITÄT
Erkennung:	Antigen-spezifische Rezeptoren (TCR, BCR) * Inklusive NK Zellen



B Zelle
(CD19+)



Antikörper
Produktion



Zytotoxische T Zelle
(CD8+)



Direktes töten
von Zielzellen
(infiziert oder
tumorös)

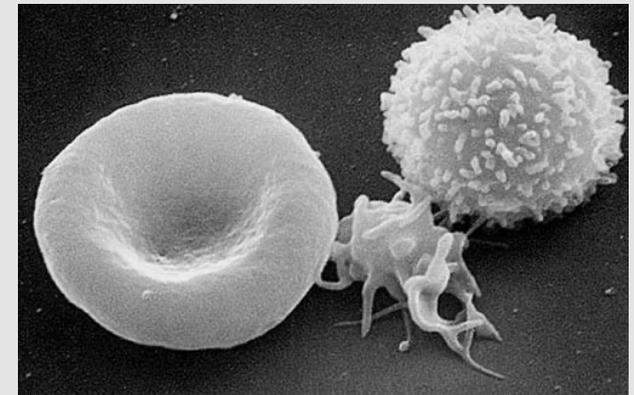


Helfer T Zelle
(CD4+)



Regulation der
Immunantwort

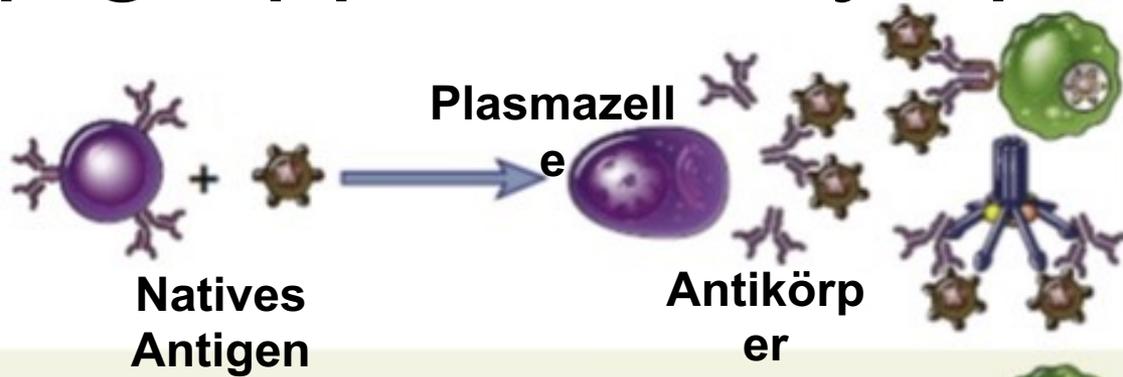
Alle der oben genannten sind ANTIGEN-
SPEZIFISCH!



Ein Erythrozyt, ein Plättchen
und ein Lymphozyt
(SEM image)

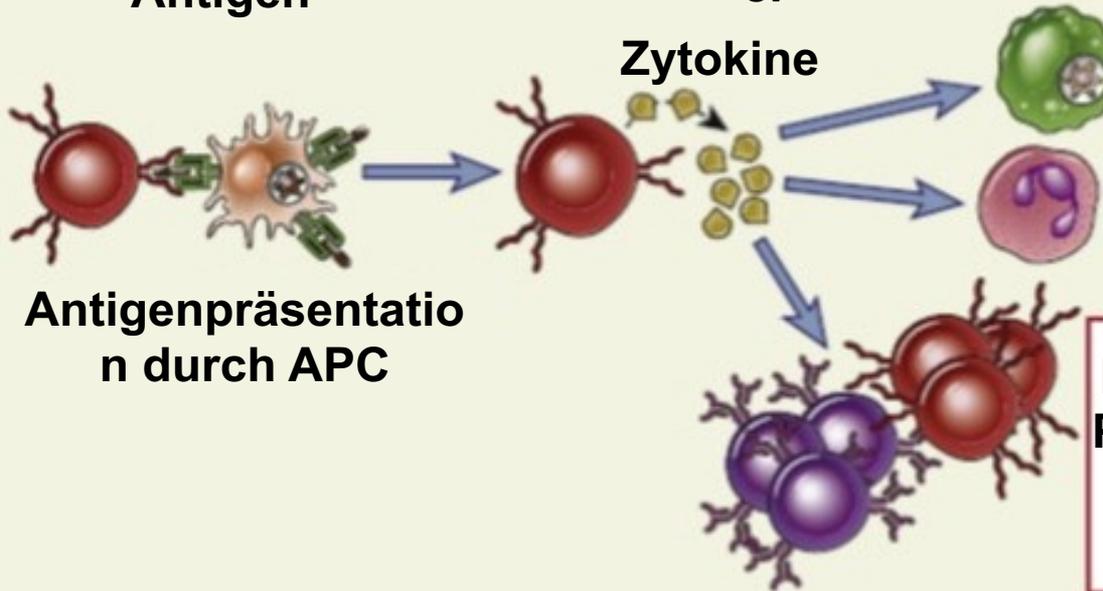
Hauptgruppen der Lymphozyten

B Zelle



Neutralisierung des Erregers, erhöhte Phagozytose

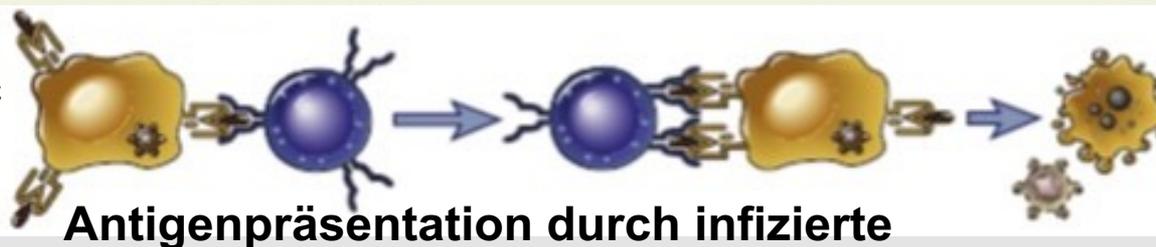
Helfer T Zelle



Activation der Makrophagen

Regulierung der Proliferation und Differenzierung zu T und B Zellen

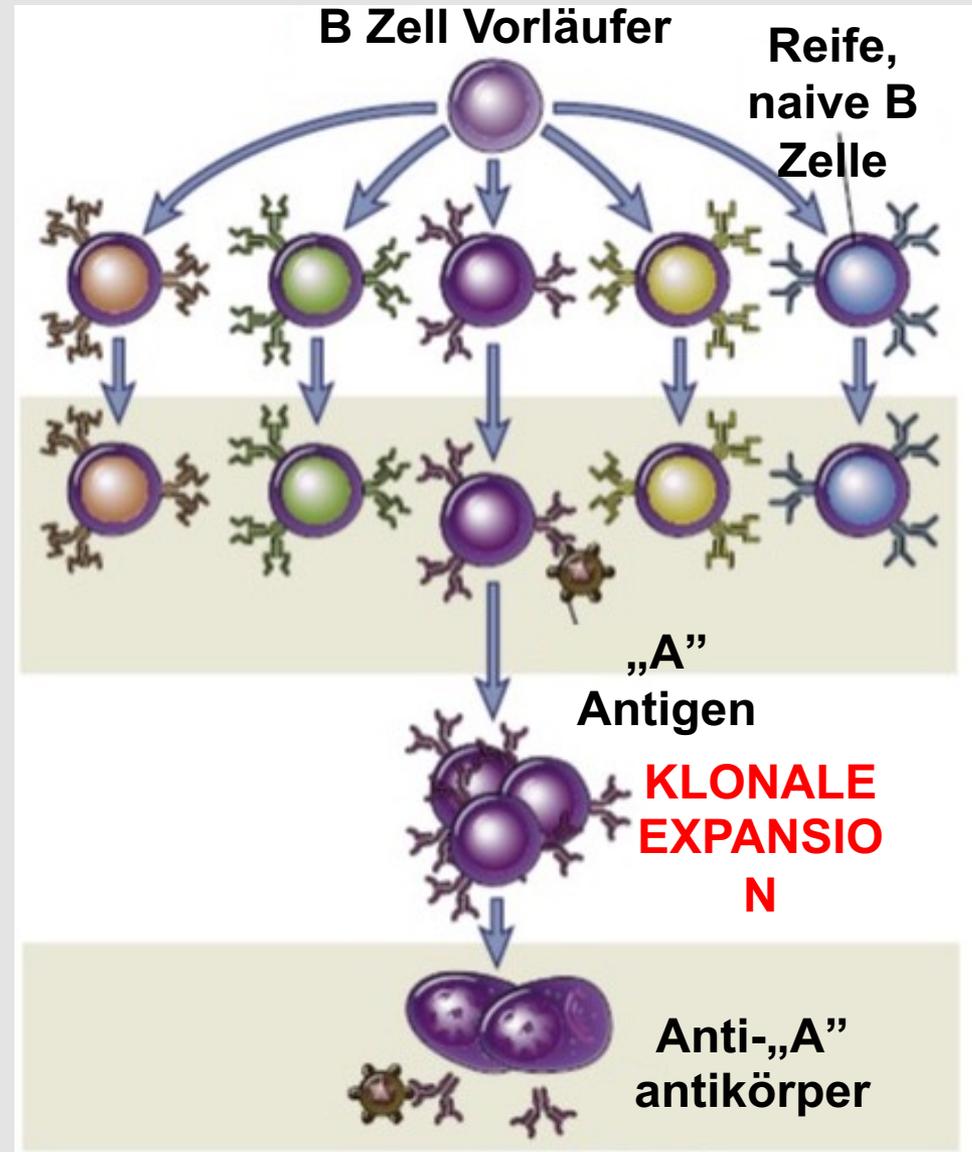
Zytotoxische T Zelle



Tötung infizierter Zellen

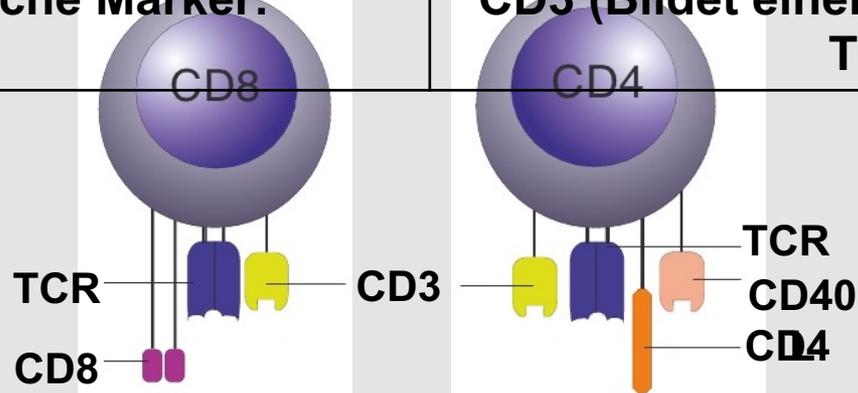
Klonalität

1. Jedes neu produzierte Lymphozyt exprimiert einen **einzigartigen antigen-bindenden Rezeptor**.
2. Nur Lymphozyten die ein **Antigen erkennen** werden **aktiviert**. Diese Zellen proliferieren und produzieren **Klone** von sich selbst. Jede Schwesterzelle hat den gleichen Antigenerkennungs Rezeptor.
3. Diese Klone werden zu **Effektor Zellen** differenzieren, die an der Immunantwort teilnehmen. (z.B. Effektor-Plasmazellen produzieren Antikörper)



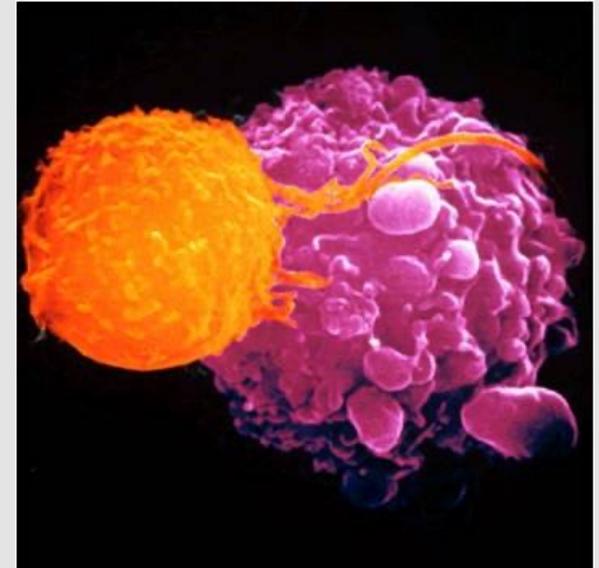
T Zellen

Hauptfunktion:	Antigenspezifische Tötung der Zielzelle (CD8+), Regulation der Immunantwort durch Zytokine (CD4+)
Erkennung:	Durch MHC, antigenspezifische TCR
Mögliche Arten von T-Zell-Rezeptoren (TCR)	$\alpha\beta$ und $\gamma\delta$
Produzierte Mediatoren:	Zytokine
Haupttypen von $\alpha\beta$ T Zellen:	CD4+ Helfer CD8+ Zytotoxisch
Bildungsorte:	Knochenmark, Thymus
Characteristische Marker:	CD3 (Bildet einen Komplex mit dem TCR)



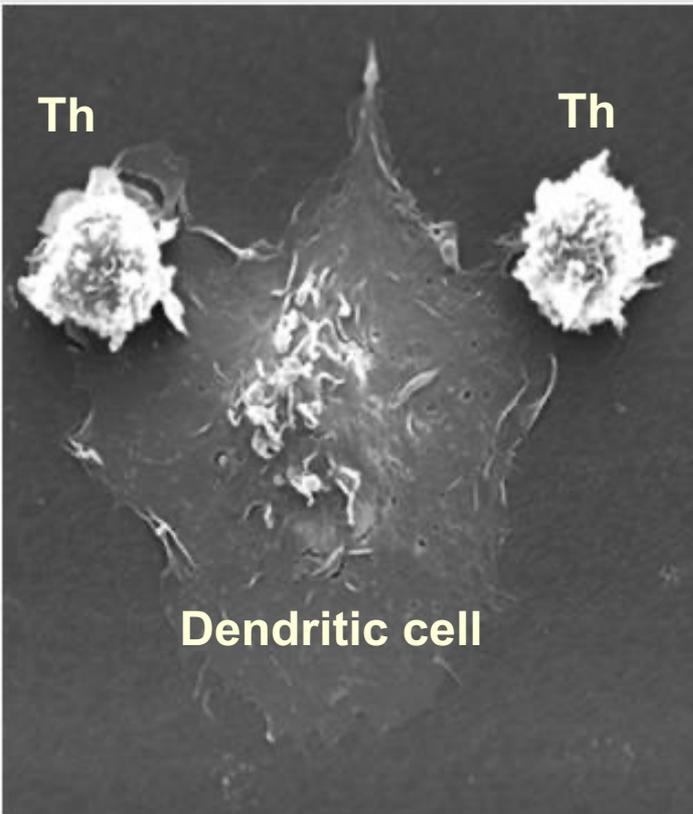
Zytotoxische T Zellen (Tc oder CTL)

Blut T Zellen:	1/3
Hauptfunktion:	Effektorzelle der zellulären Immunität
Erkennung:	Durch MHC I, Antigen-spezifischer TCR
Zielzellen zur Tötung:	Infiziert mit IZ Erregern, Krebs, Fremde- (Transplantation!)
Erkannte Antigene:	Endogene (aus dem Zytoplasma der Zielzelle)
Zytotoxizität:	Fas-FasL, Perforin, Granzyme
Immunphänotyp:	CD3+/CD8+/CD4-



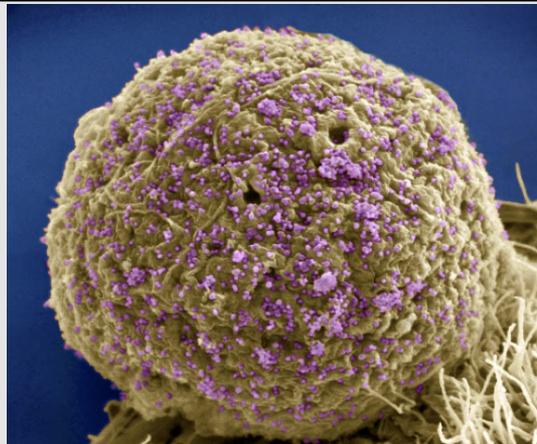
Eine zytotoxische T Zelle tötet eine Krebszelle. (SEM Bild)

Helfer T Zelle (Th)



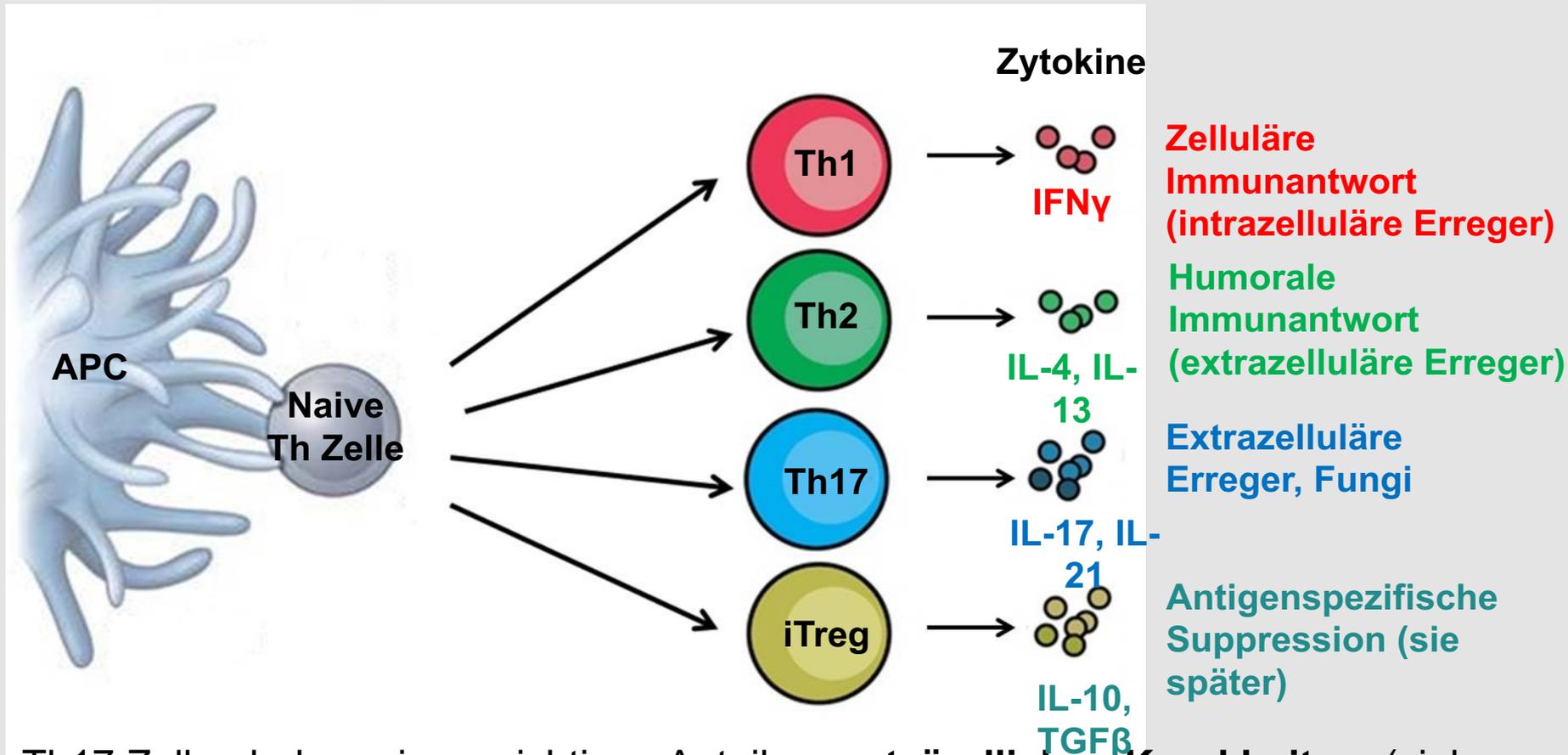
Zwei Helfer T Zellen angeheftet an einer Dendritischen Zelle.
(SEM Bild)

Blood T Zellen:	1/3
Hauptfunktion:	Regulation der Immunantwort
Erkennung:	Durch MHC II, antigenspezifische TCR
Erkannte Antigene:	Exogene (abgebaut in Phagosom)
Immunphänotyp:	CD3+/CD4+/CD8-
Rolle in Krankheiten:	Autoimmunität, HIV Infektion



Gelb-braun: Th Zelle
Lila: **HIV** Virionen
(SEM Bild)

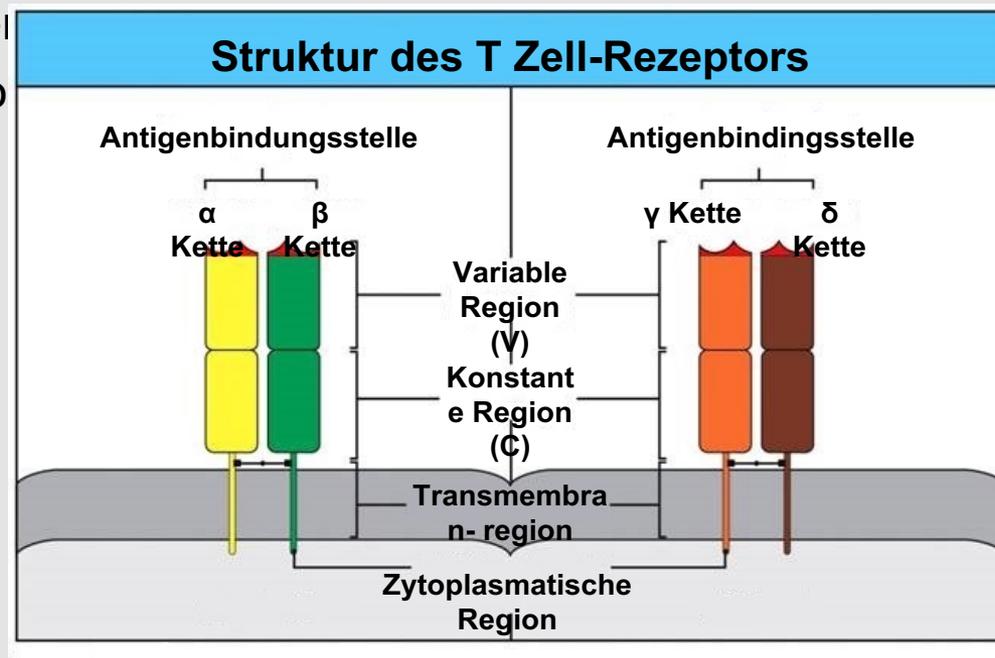
Hauptsubtypen der Th Zellen



- Th17 Zellen haben einen wichtigen Anteil an **entzündlichen Krankheiten**. (siehe später)
- **Regulatorische T Zellen** (Treg): Sie können andere Immunzellen hemmen (**Suppression**, siehe später), ihr Immunphänotyp ist: **CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺**

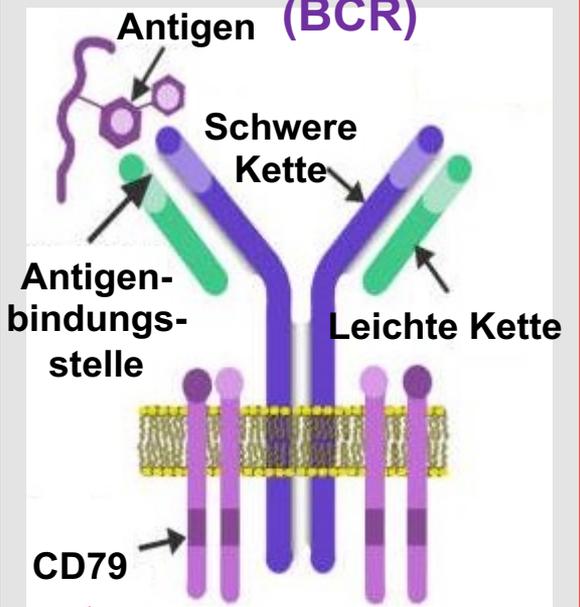
$\gamma\delta$ T Zellen

- Sie exprimieren TCRs die aus γ - und δ -Ketten bestehen.
- Sie sind “**innate-like lymphocytes**” (ähneln also ILCs), sind aber nicht so gut charakterisiert wie $\alpha\beta$ T cells.^[17.]
- Man findet sie vor allem in der **Haut** und der **Mukosa**; normalerweise als Intraepitheliale Lymphozyten (IEL). Sie können in geringen Zahlen im peripheren Blut gefunden werden.
- Sie nehmen an den frühen Phasen der Immunantwort gegen invasive Erreger teil.
- Die Antigenerkennung erfolgt über TCRs, die aus γ - und δ -Ketten bestehen.
- Sie erkennen vorwiegend MHC-unabhängige Antigene.



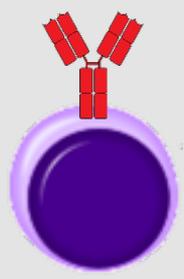
B Zellen

B Zell-Rezeptor



Signalübertragung bei Antigenbindung

Blut Lymphzellen %:	10-15
Hauptfunktionen:	Antikörper Produktion, Antigenpräsentation
Erkennung:	Native Antigene durch antigen-spezifischem BCR
Haupttypen:	B1 und B2
Bildungsort:	Knochenmark
Charakteristische Marker:	CD19 (bildet ein Komplex mit dem BCR)

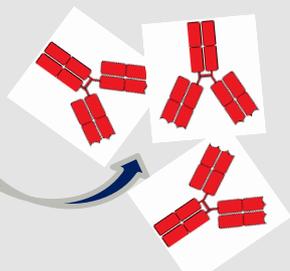


B Zelle

BCR = Oberflächen Immunoglobulin



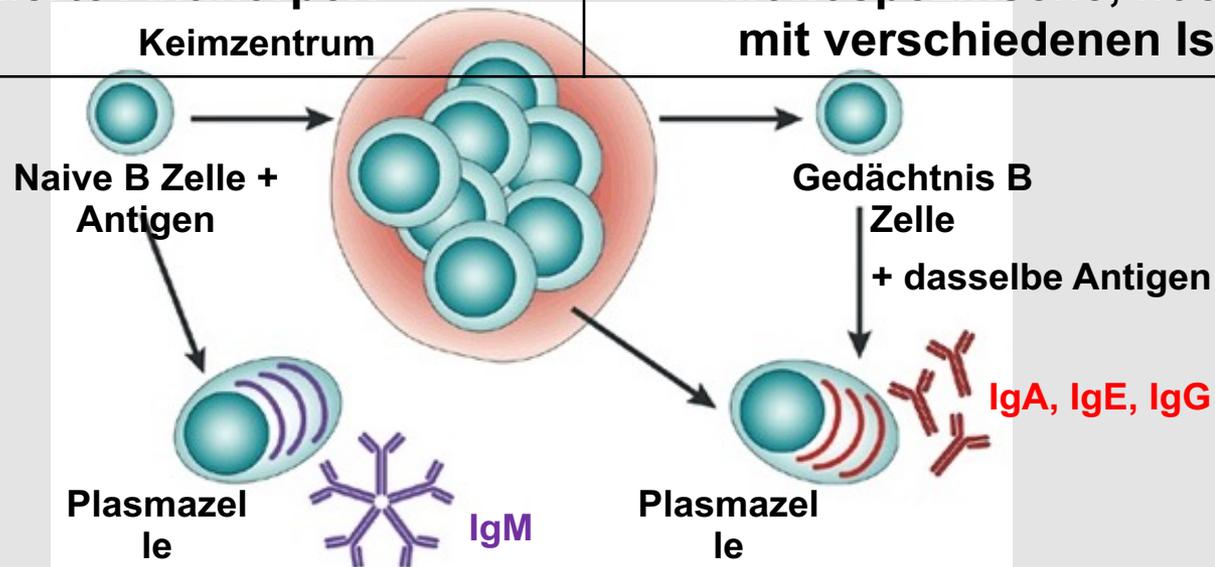
Plasmazelle



Antikörper gegen das selbe Antigen das vom BCR erkannt wird (sekretiertes Immunoglobulin)

B2 B Zellen

Auffindbar in:	Follikel der sekundären Lymphorgane, Blut
Hauptfunktionen:	Antikörper Produktion, Antigenpräsentation
Erkennung:	Native Antigene durch antigenspezifische BCR
Ort der primären Reifung:	Knochenmark
Ort der Antigen-abhängigen Reifung:	Keimzentrum
Produzierte Antikörper:	Monospezifische, hochaffine, mit verschiedenen Isotypen

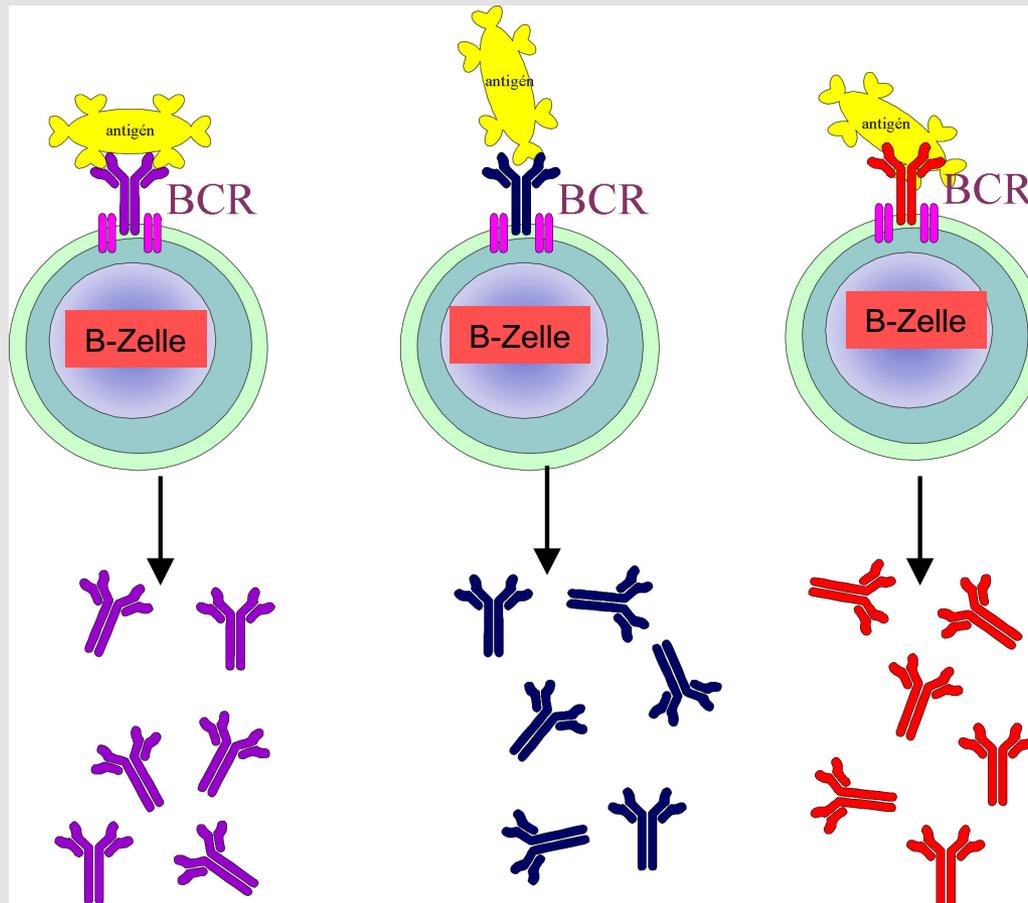


B1 B Zellen

- Nur wenige können im peripheren Blut gefunden werden.
- **Sie sind innate-like lymphocytes**, die meisten befinden sich in serösen Membranen. (z.B. Peritoneum, Pleura, Perikard)
- Sie werden zuerst im Fötus gebildet und erneuern sich selbst in der Peripherie, und nicht im Knochenmark wie es bei B2 Zellen der Fall ist.
- Sie produzieren **natürliche Autoantikörper** die evolutionär **konservierte Eigene Antigene** binden können.
- Sie wurden zuerst als CD5+ B Zellen in Mäusen beschrieben.
- Der Immunphänotyp der menschlichen B1 Zellen ist noch immer kontrovers.

	B1 cells	B2 cells
Spontane Antikörper Herstellung	Signifikant	Minimal
Isotyp der produzierten Antikörper	IgM	IgM/IgG/IgA/IgE
Affinität und Spezifität der Antikörper	Polyspezifisch mit niedriger Affinität	Monospezifisch mit hoher Affinität
Affinitätsreifung, Gedächtnis	Nein	Ja

Antikörper – B-Zell-Repertoire: 10^{11}



Tonegawa (Nobelpreis:1987)

Bei der B-Zellreifung werden die somatischen Immunglobulingene **umgeordnet** und führen **somatische Hypermuation** durch.

Im Verhältnis zum großen Repertoire werden relativ wenige Ig-V Gene vererbt.

Ziel der Lymphozytenreifung

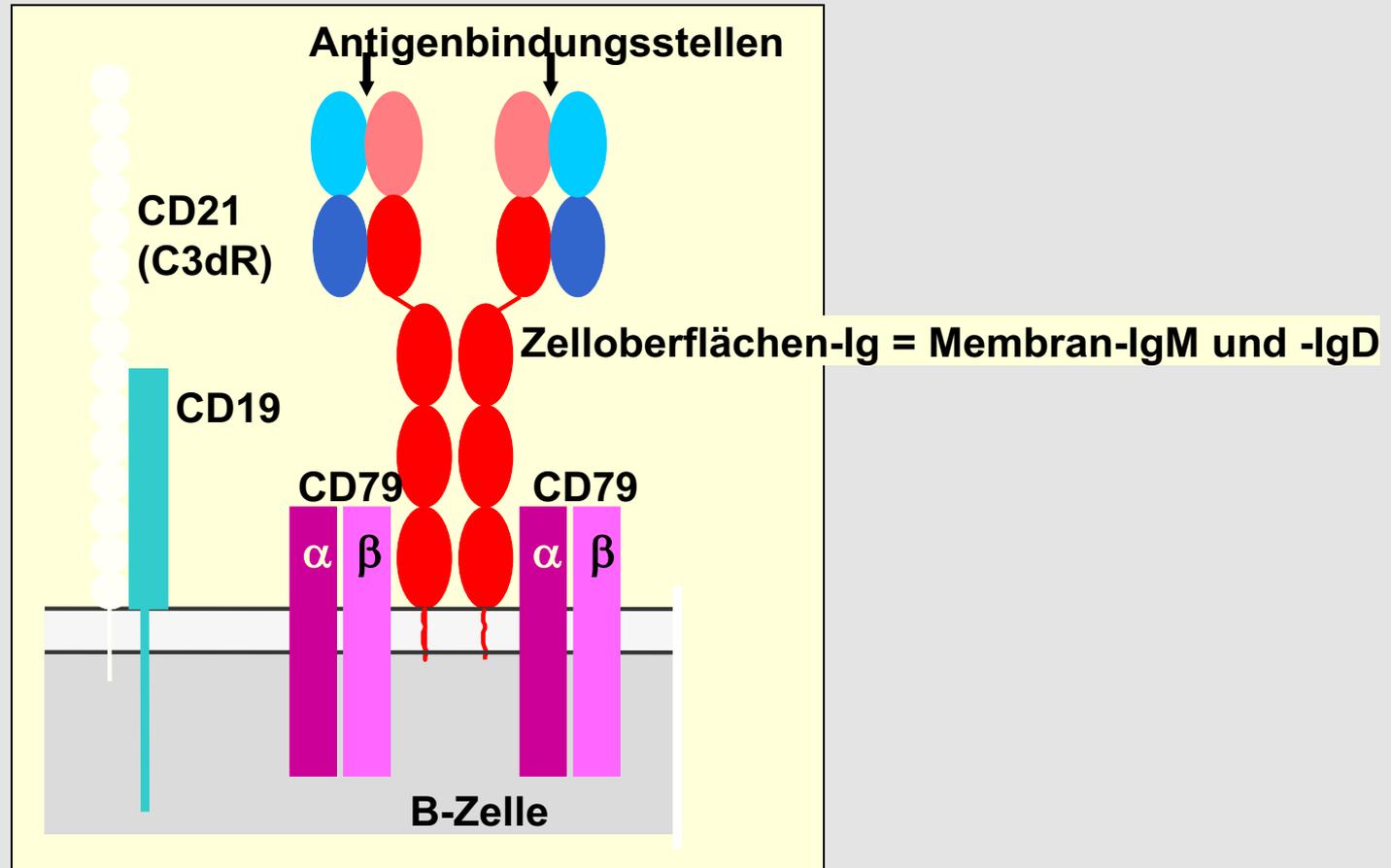
- Exprimierung von Antigenrezeptoren mit unterschiedlicher Spezifität
- Herausbildung des B- und T-Zell-Repertoires = Anzahl der Antigenerkennungsmoleküle: 10^9 - 10^{11} BcR, 10^{15} - 10^{16} TcR;

„Lymphozytenbildung = Handschuhfabrik“ – Jan Klein.

Das Immunsystem produziert viele verschiedene Antigenrezeptor-Moleküle im voraus, dann „wählt“ das Antigen den entsprechenden Rezeptor aus. Deshalb ist das Immunsystem auf alle möglichen Antigene vorbereitet.

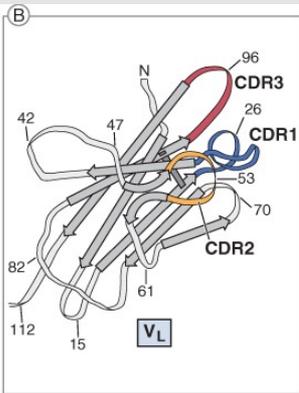
Der genetische Hintergrund der B- und T-Zell-Rezeptorproduktion ist **die Umordnung der Immunglobulin- und T-Zell-Rezeptorgene in den Vorläuferzellen.**

B-Zell-Antigenrezeptor (BcR) = Zelloberflächen-Ig

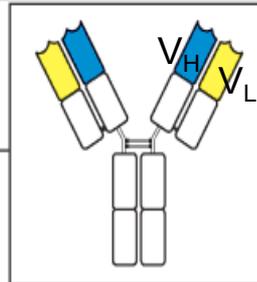


Jede einzelne B-Zelle kann ausschließlich Antikörper (BcR) einer einzigen Spezifität synthetisieren.

Die Antigenbindungsstellen der Immunglobuline enthalten die hypervariablen (CDR) Regionen



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



V = Fab

C = Fc

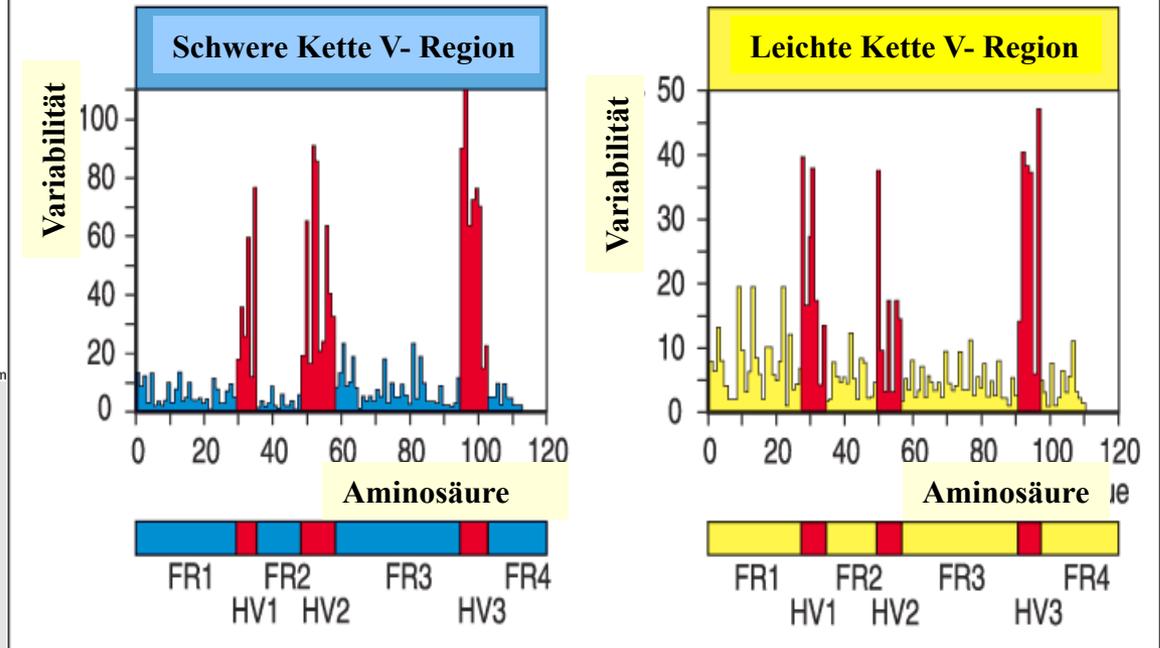
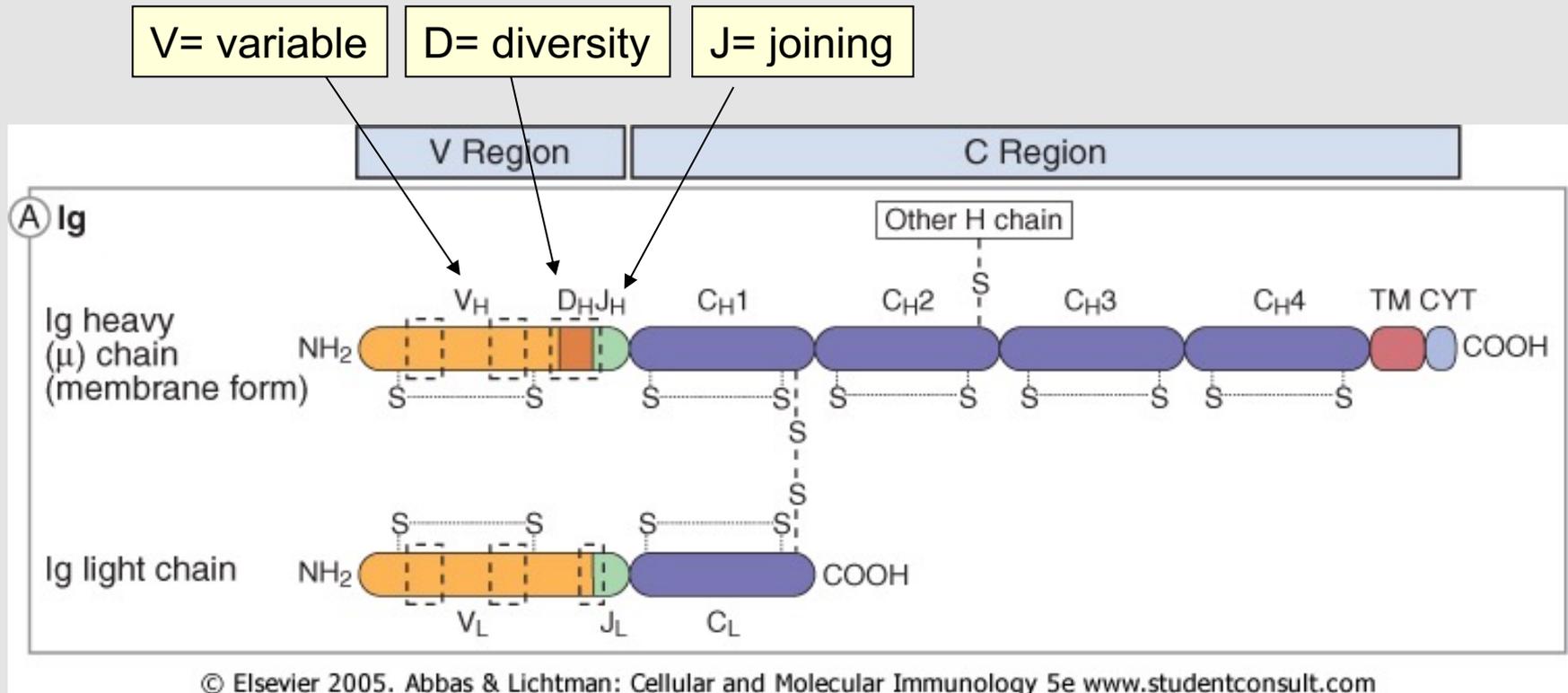


Fig 3.6 © 2001 Garland Science

Domänen der schweren und leichten Ig-Ketten



- Sowohl die **variablen (V)** als auch die **konstanten (C) Domänen (Abschnitte)** der schweren und leichten Polypeptidketten werden durch verschiedene **Genabschnitte** kodiert.
- Die Gene der schweren und leichten Polypeptidketten sind auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert.

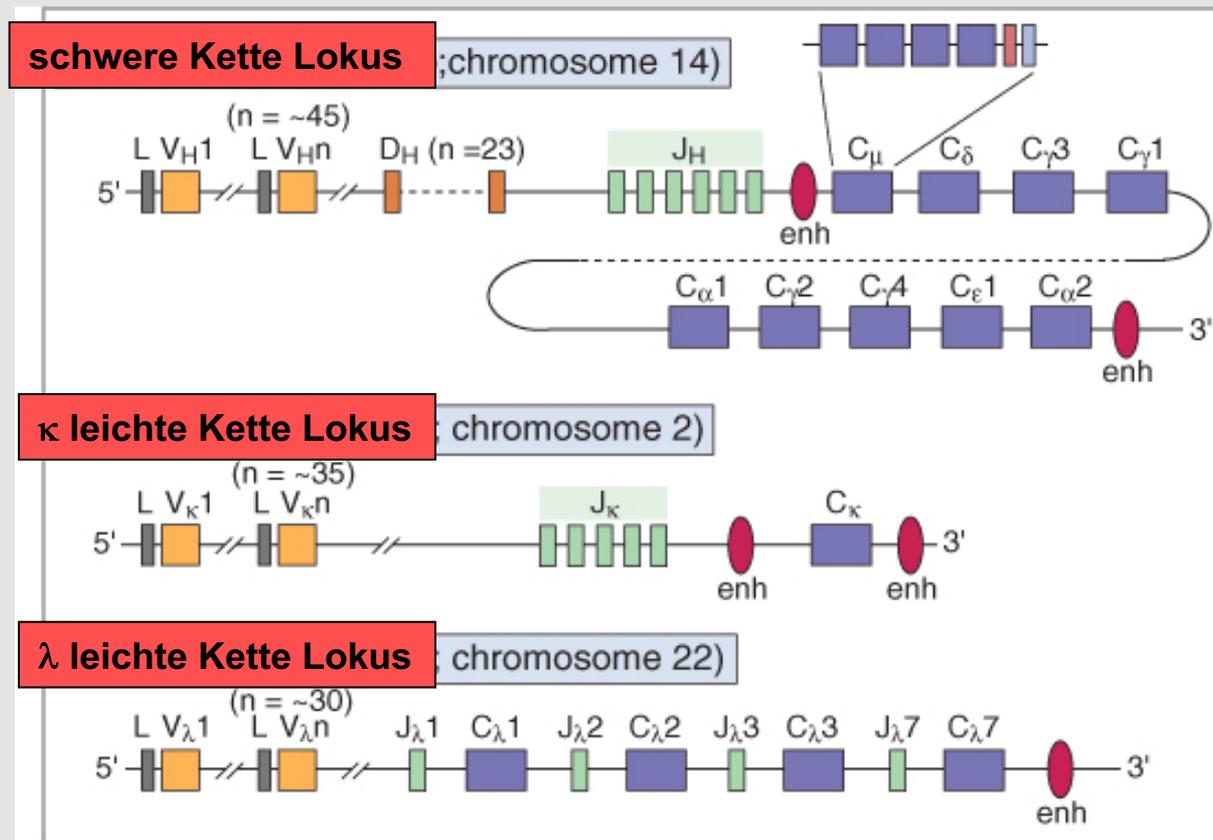
Genenorganisation des Lokus für die schwere und leichte Immunglobulinkette

V-Region:

V = Variable
D = Diversity
J = Joining
Gensegmente

C-Region:

C = Konstant
Gensegmente



C_μ - IgM

C_δ - IgD

C_γ - IgG

C_α - IgA

C_ε - IgE

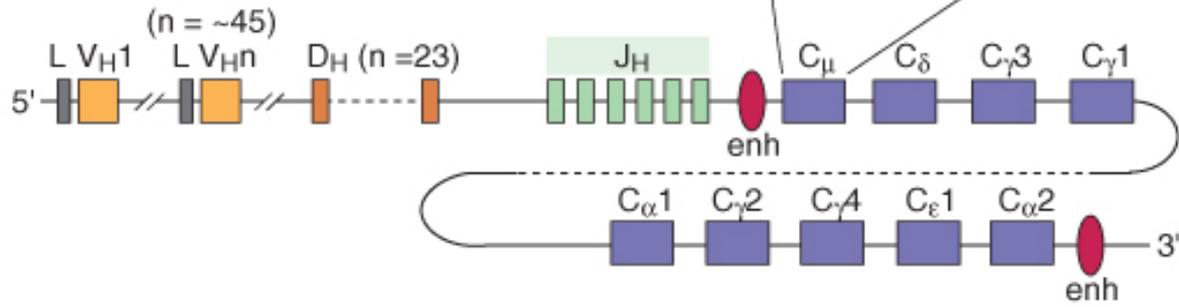
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Die Keimbahn-DNA → die Immunglobulingene werden in einem nicht-rekombinierten Zustand vererbt

Die Keimbahn-DNA: Anzahl von V-D-J-Gensegmenten

schwere Kette Lokus

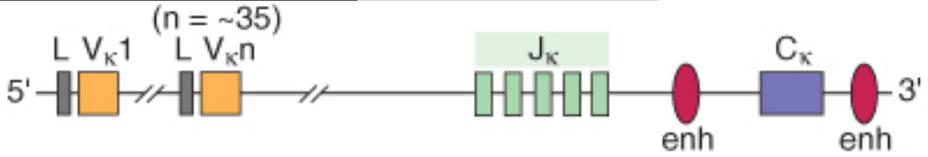
(;chromosome 14)



V- Segment: 45
 D- Segment: 23
 J - Segment: 6
 C - Segment (8):
 C_μ, C_δ, C_γ1-4,
 C_α, C_ε

κ leichte Kette Lokus

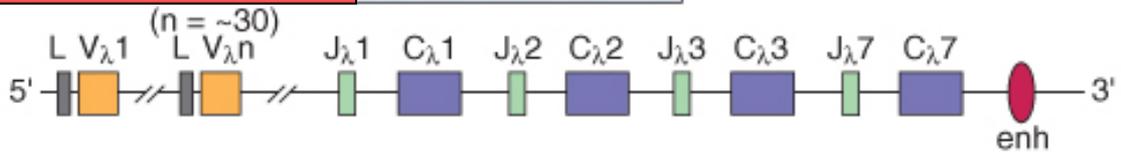
(; chromosome 2)



V- Segment: 35
 J - Segment: 5
 C - Segment: 1

λ leichte Kette Lokus

(; chromosome 22)



V-Segment: 30
 J - Segment: 4
 C - Segment: 4

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

Die Keimbahn-DNA wird durch **somatische Rekombination** umgelagert
 = **Rearrangement**

Ablauf der Genumlagerung (Rearrangement)

Keimbahn-DNA

DJ-verknüpfte umgeordnete DNA

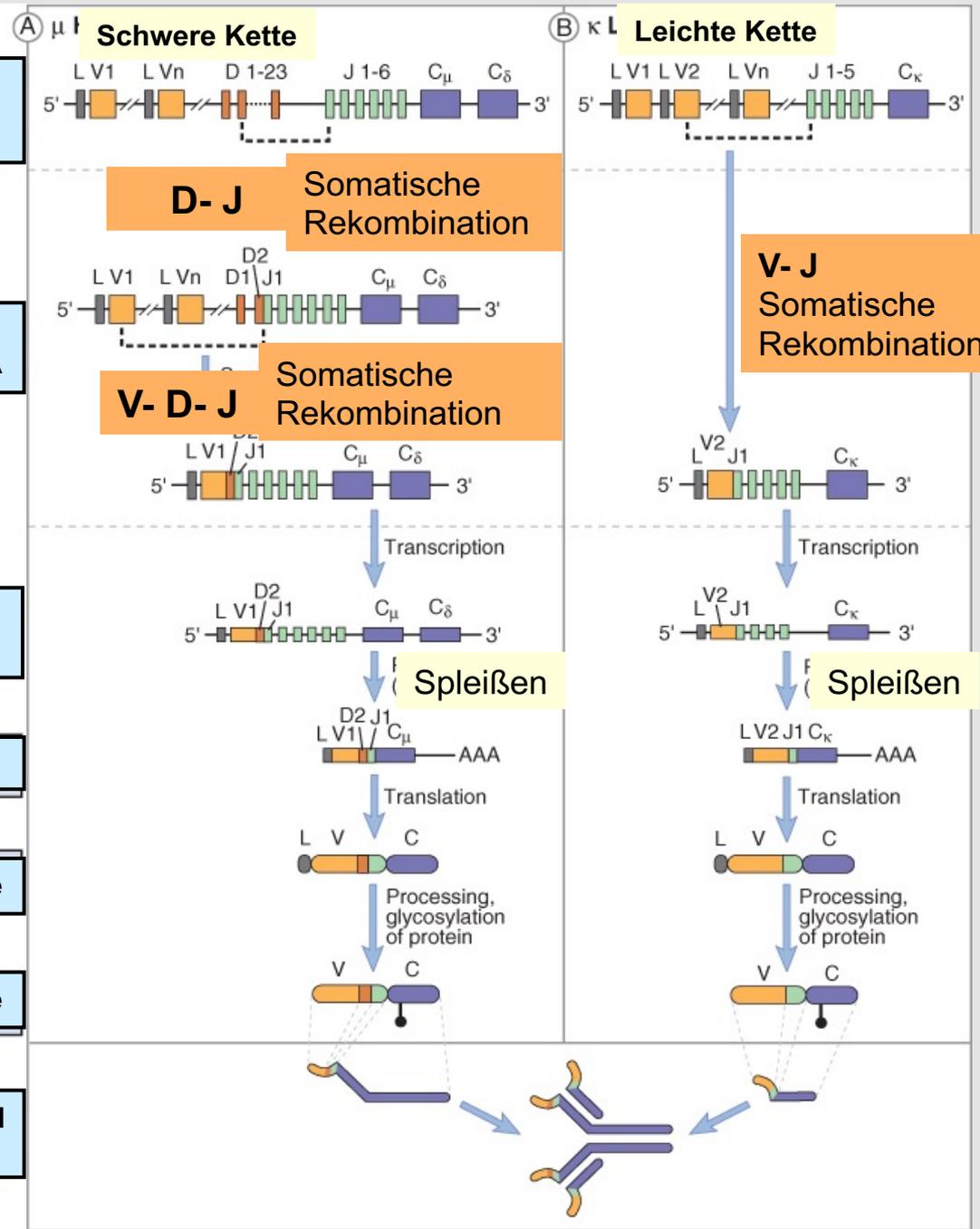
Primäres RNA Transkript

mRNA

Polypeptidkette

Reife Polypeptidkette

Ig Molekül



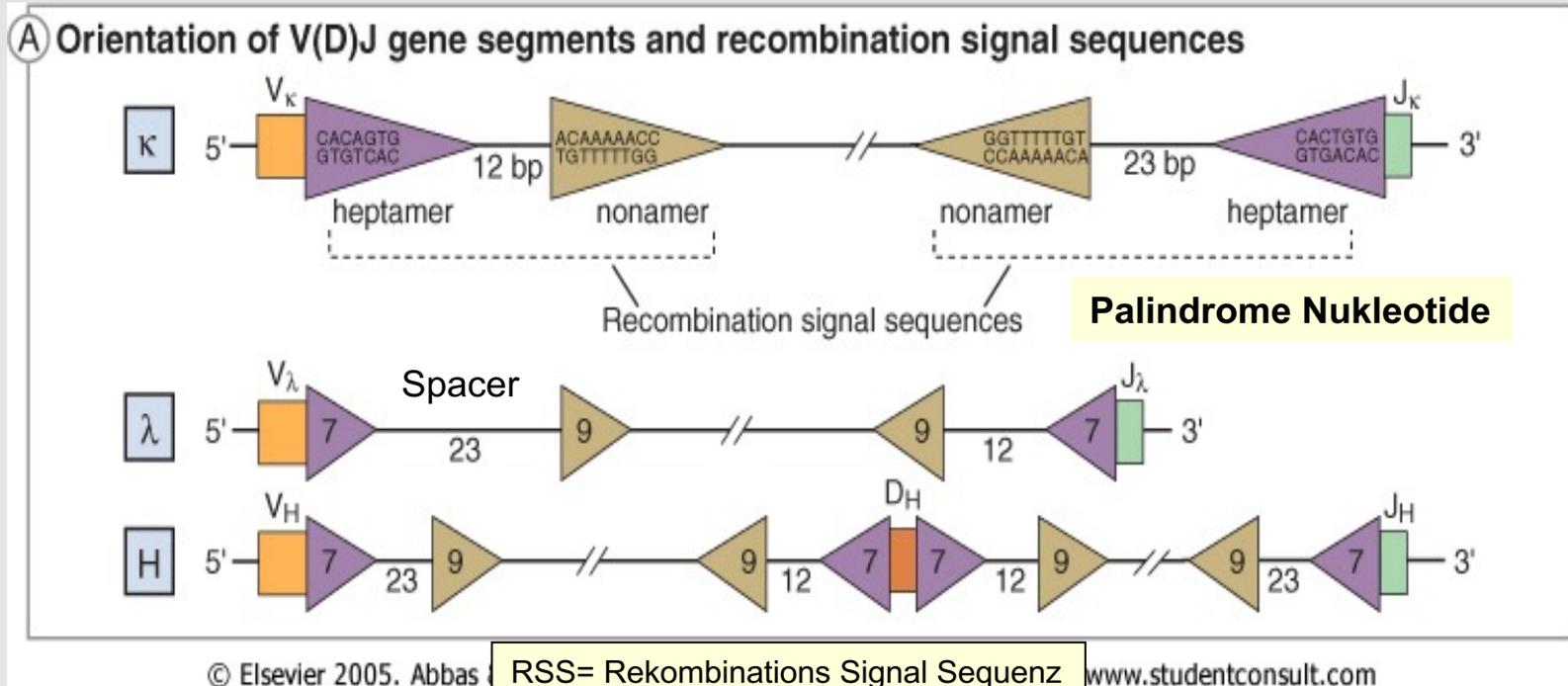
Molekularer Mechanismus der Genumlagerung

1. Schlaufenbildung
2. Spaltung der DNA - Deletion
3. Ligation der freien DNA-Enden

Beteiligte Enzyme:

- VDJ-Rekombinase: **RAG1 und -2**
- Heteromerer Proteinkomplex: **DNA-Ligase, DNA-PK, Artemis-Proteine**
- Terminale Deoxynukleotidyl-Transferase (TdT): →
N-Nukleotide-Einbau – zufällig eingefügte Nukleinsäuren

Die 12/23-Paar-Regel zur Rekombination der Gensegmente:

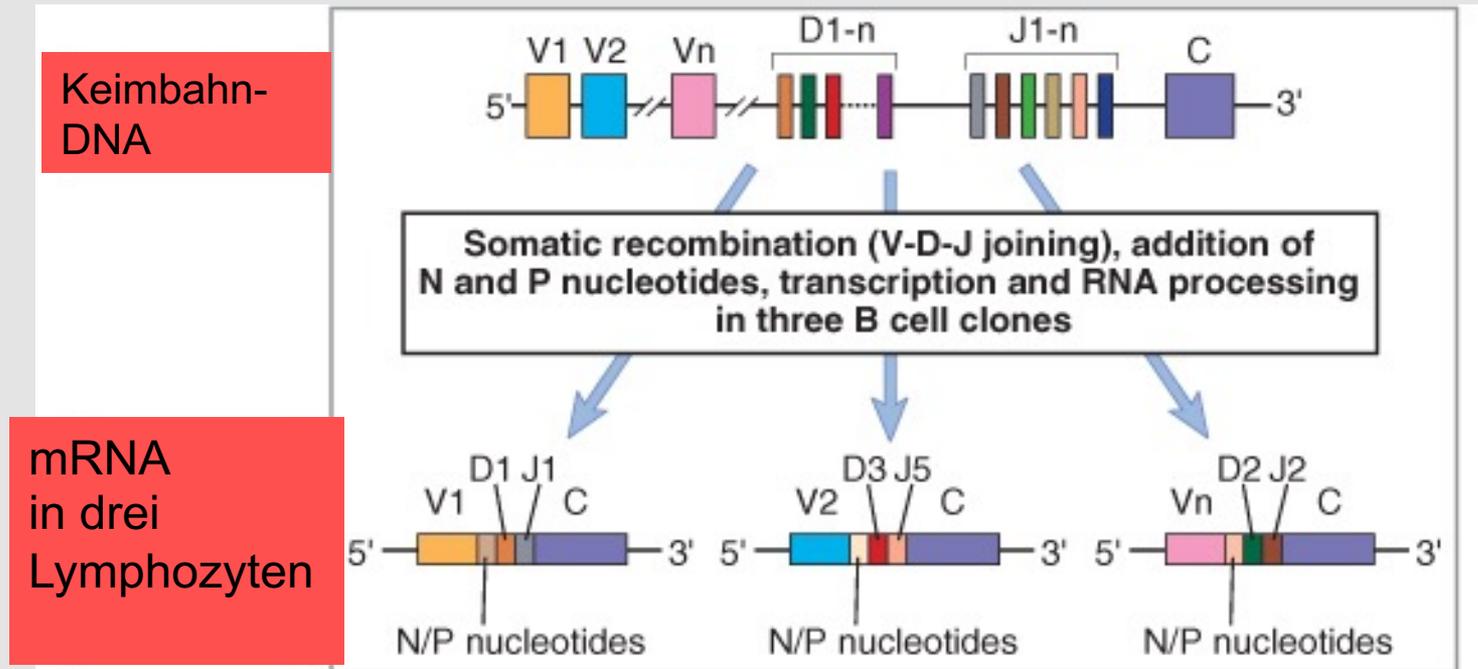


Rekombinations-Signal-Sequenz (RSS):

ist aus einem konservierten Heptamer und Nonamer zusammengesetzt, welche durch einen nicht-konservierten Abstandshalter (Spacer) von entweder 12 oder 23 Basenpaaren getrennt werden.

Dieser Abstand entspricht einer (12) bzw. zweier (23) Drehungen der DNA-Helix.

Schwere-Kette-Genumlagerung in drei Pro-B-Zellen

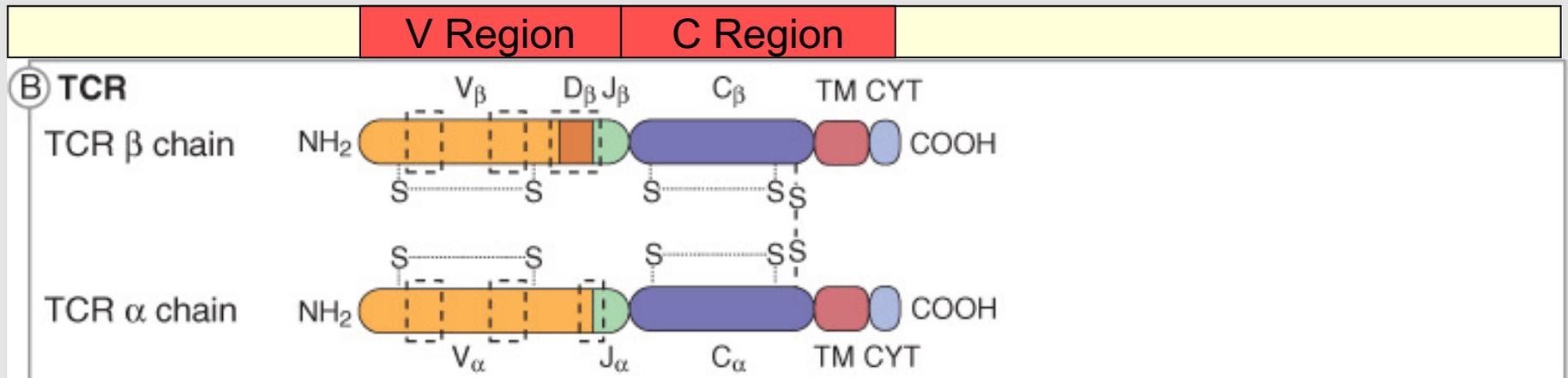


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

zufällige Umlagerung

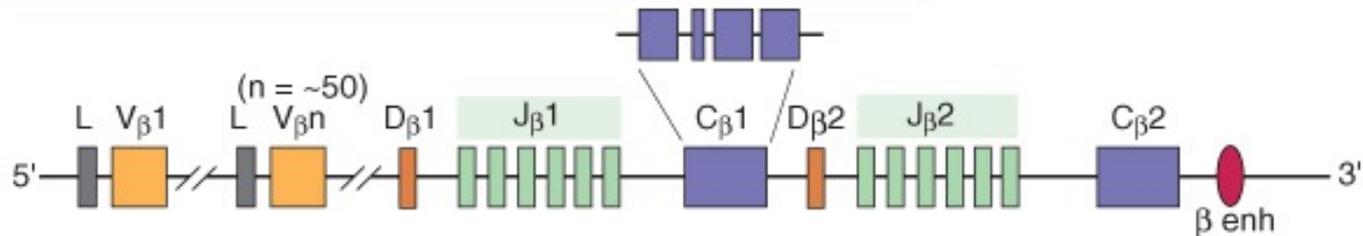
Diversität

Domänen der TcR $\alpha\beta$ -Ketten

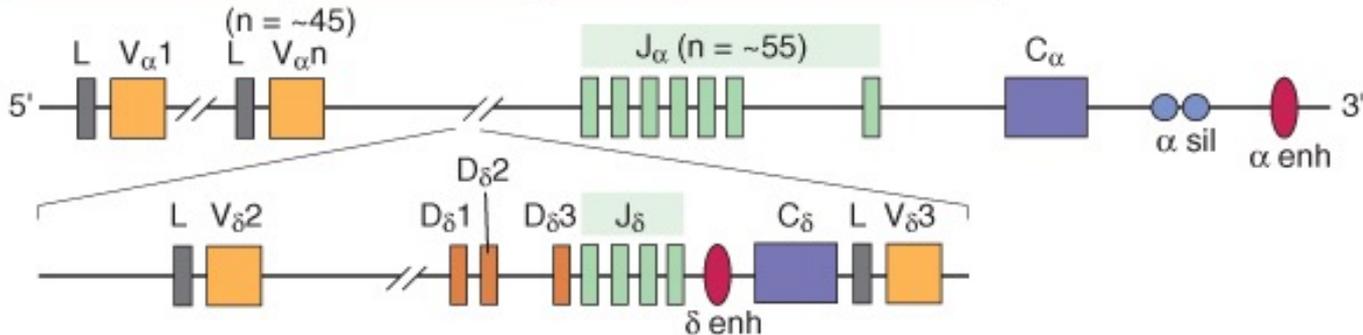


TcR-Gene – Keimbahn-DNA

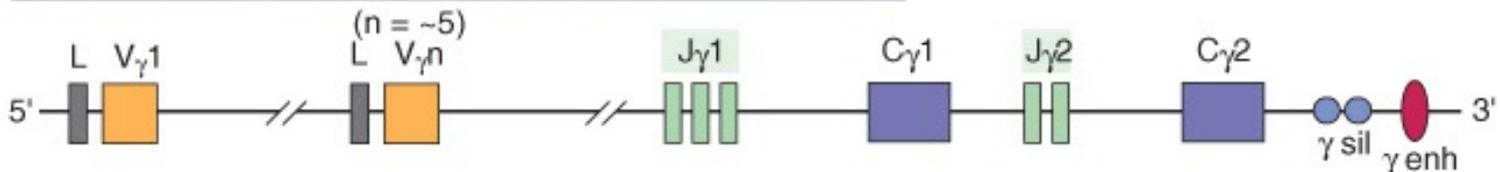
Human TCR β chain locus (620 kb; chromosome 7)



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

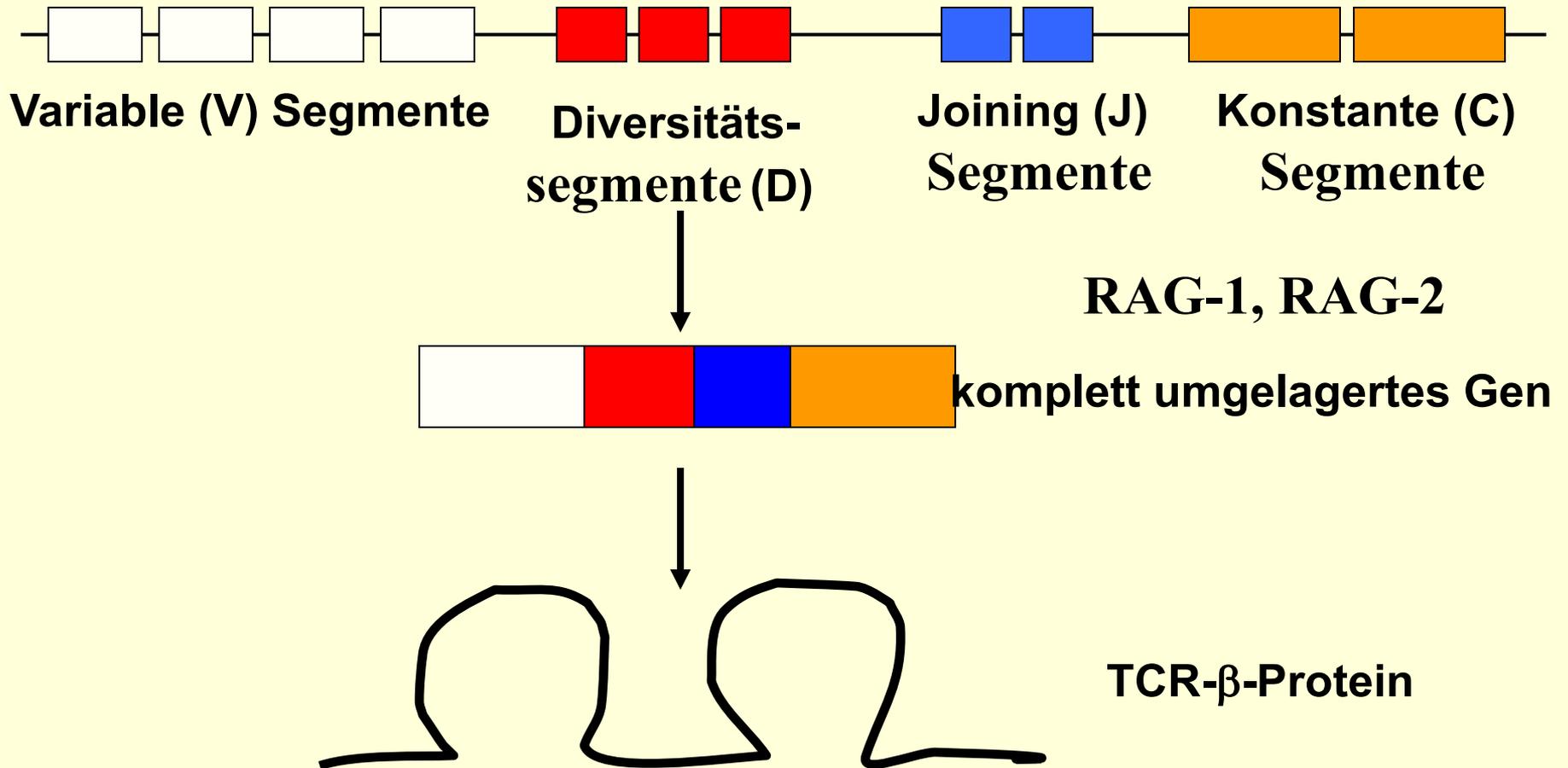


Human TCR γ chain locus (200 kb; chromosome 7)



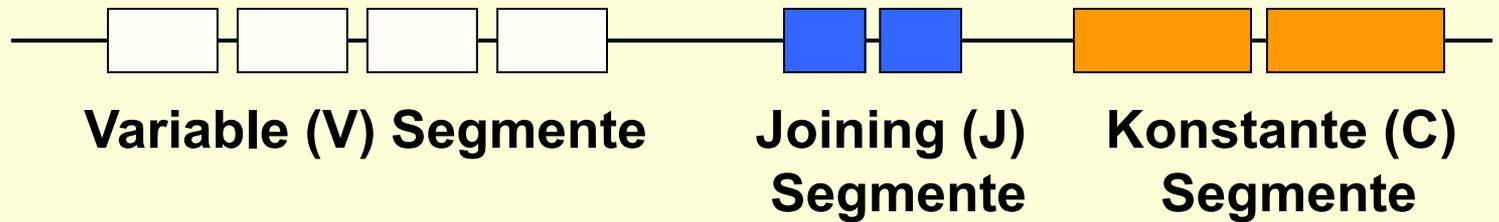
TcR-Genumlagerung I

TcR- β -Ketten-Gen

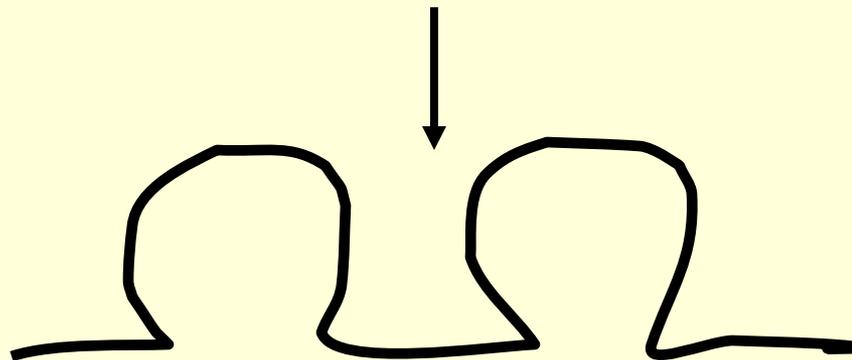
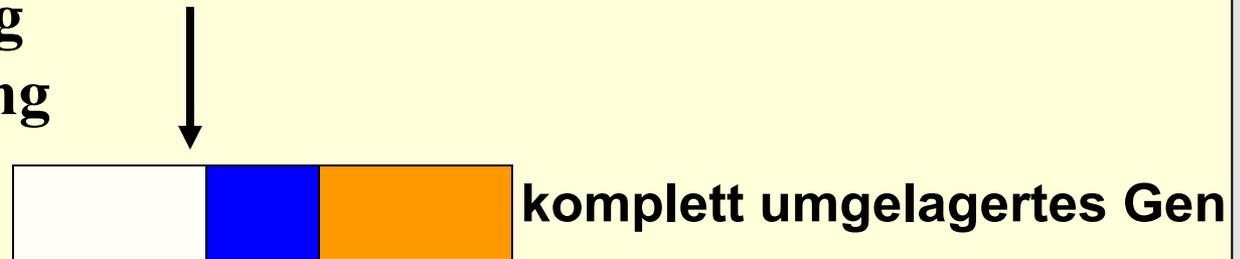


TcR-Genumlagerung II

TcR- α -Kette



1. β / γ Umlagerung
2. α / δ Umlagerung



TCR- α -Protein

TcR-Diversität

Tabelle 23. Faktoren, die an der Entstehung der TCR-Diversität beteiligt sind

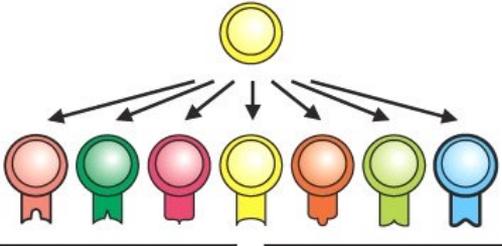
	<i>TCR</i> $\alpha\beta$		<i>TCR</i> $\gamma\delta$	
	α	β	γ	δ
<i>V-Gensegmente</i>	100	25	7	10
<i>D-Gensegmente</i>	0	2	0	2
<i>Offene Leseraster</i> <i>N-Region-Diversität</i>	0 V-J	viele V-D D-J	0 V-J	viele V-D1 D1-D2 D1-J
<i>J-Gensegmente</i>	50	12	2	2
<i>Kombinatorische</i> <i>Diversität der</i> <i>V-Region</i>	2500		70	
<i>Vollständiges</i> <i>Repertoire</i>	10^{15}		10^{16}	

Die Herausbildung der Diversität

- **Zahl der V- D- und J-Segmente und ihre freie Rekombination**
- **TdT (Terminale Deoxynucleotidyl-Transferase).**
- **Freie Verknüpfung der Untereinheiten**
(IgH / IgL, TcR α / β bzw. γ / δ).

Allgemeine Eigenschaften der Lymphozytendifferenzierung

A single progenitor cell gives rise to a large number of lymphocytes, each with a different specificity



Proliferation

Ig- oder TcR-Genumlagerung
→ Antigenrezeptor-Expression

Removal of potentially self-reactive immature lymphocytes by clonal deletion



Selektion

Primäre Lymphorgane

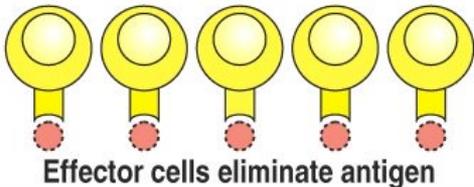
Pool of mature naive lymphocytes



Antigen-Erkennung

Periphere Lymphorgane

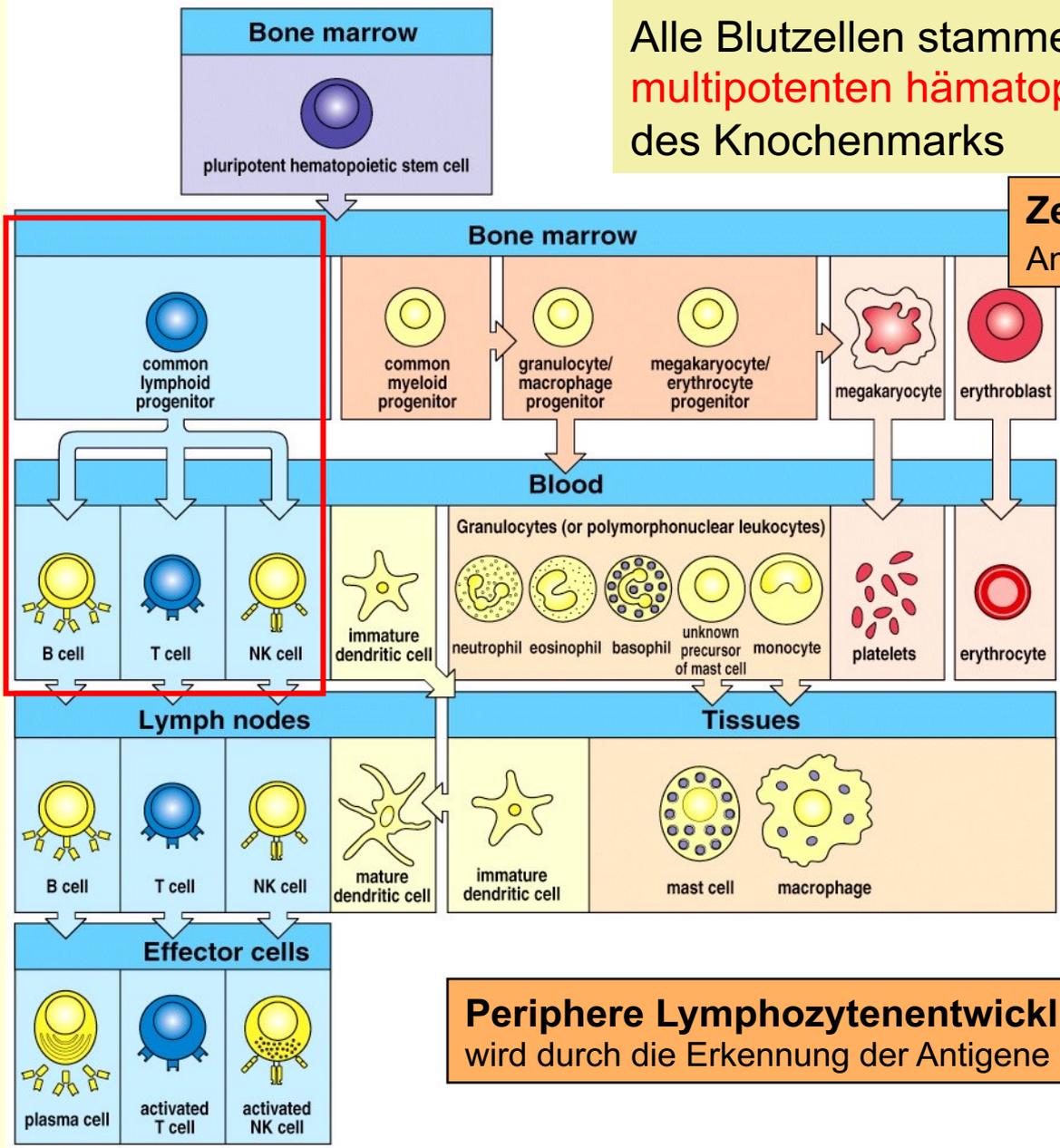
Proliferation and differentiation of activated specific lymphocytes to form a clone of effector cells



Proliferation

Figure 1-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Alle Blutzellen stammen von den **multipotenten hämatopoetischen Stammzellen** des Knochenmarks



Zentrale Lymphozytenentwicklung
Antigen-unabhängig

- STAMMZELLE**
- „Multipotent“= nicht linienbestimmt
 - selbsterneuerungsfähig
 - CD34+
 - teilt sich regelmäßig

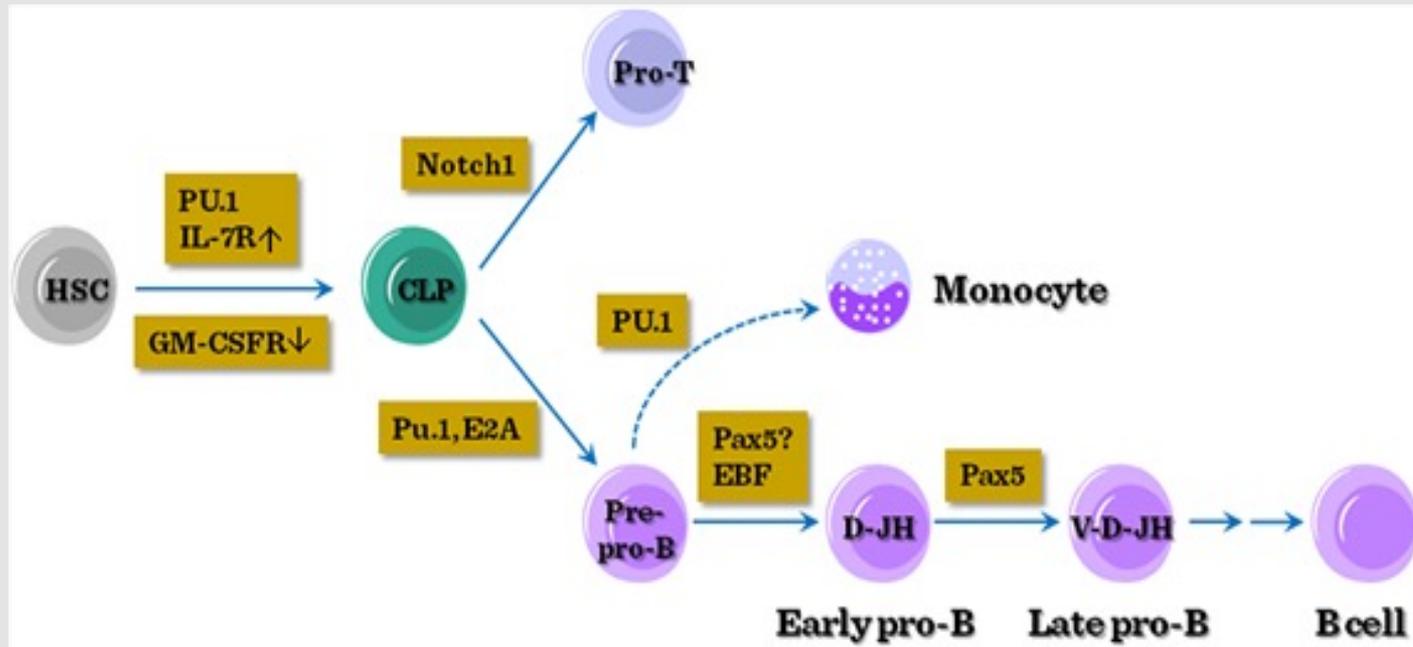
Periphere Lymphozytenentwicklung
wird durch die Erkennung der Antigene reguliert

Figure 1-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Allgemeine Eigenschaften der Lymphozytendifferenzierung

1. **Proliferation**
2. **Rezeptor-Genumordnung**, Expressierung von funktionellen Antigenrezeptoren (Antikörpern) auf der Zelloberfläche
3. **Wanderung (Migration)** – *Knochenmarksstroma* (Adhäsion, Chemokinproduktion)
4. **Selektion** der potenziellen autoreaktiven Zellen
5. **Apoptose**

Lymphatische Verpflichtung - Transkriptionsfaktoren



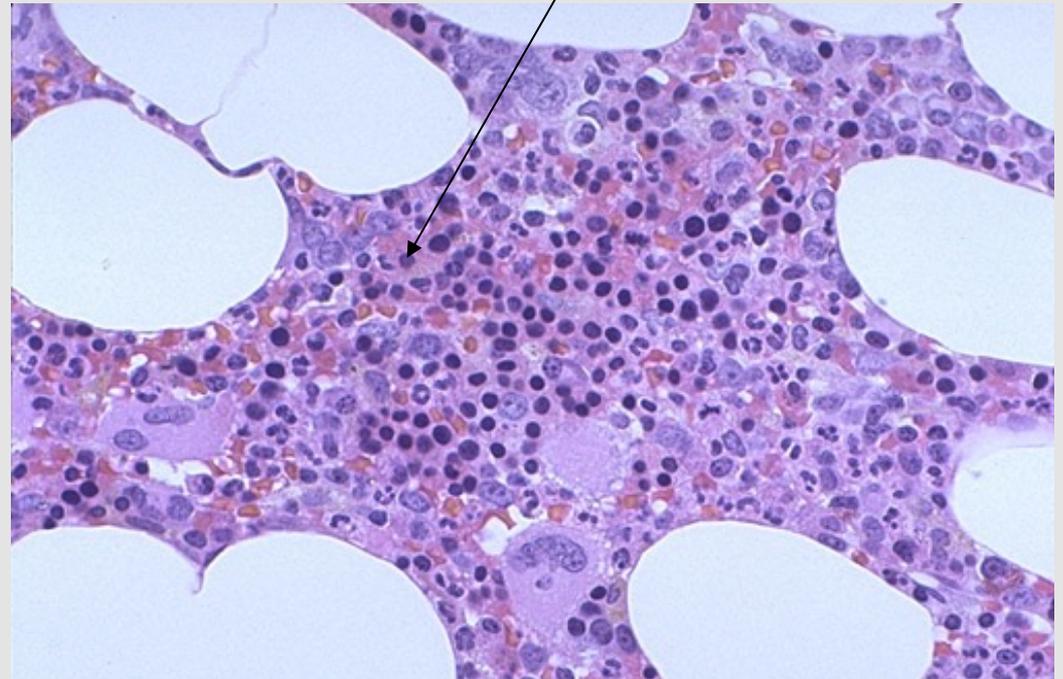
von: Transdifferentiation and regenerative medicine (Prof. Dr. Péter Balogh, Dr. Péter Engelmann (2011); University of Pécs)

Knochenmark

Stromazelle:

- nicht-lymphoid
 - hat Fortsätze
 - exprimiert Adhäsionsmoleküle
 - produziert Zytokine
- extrazelluläre Matrix

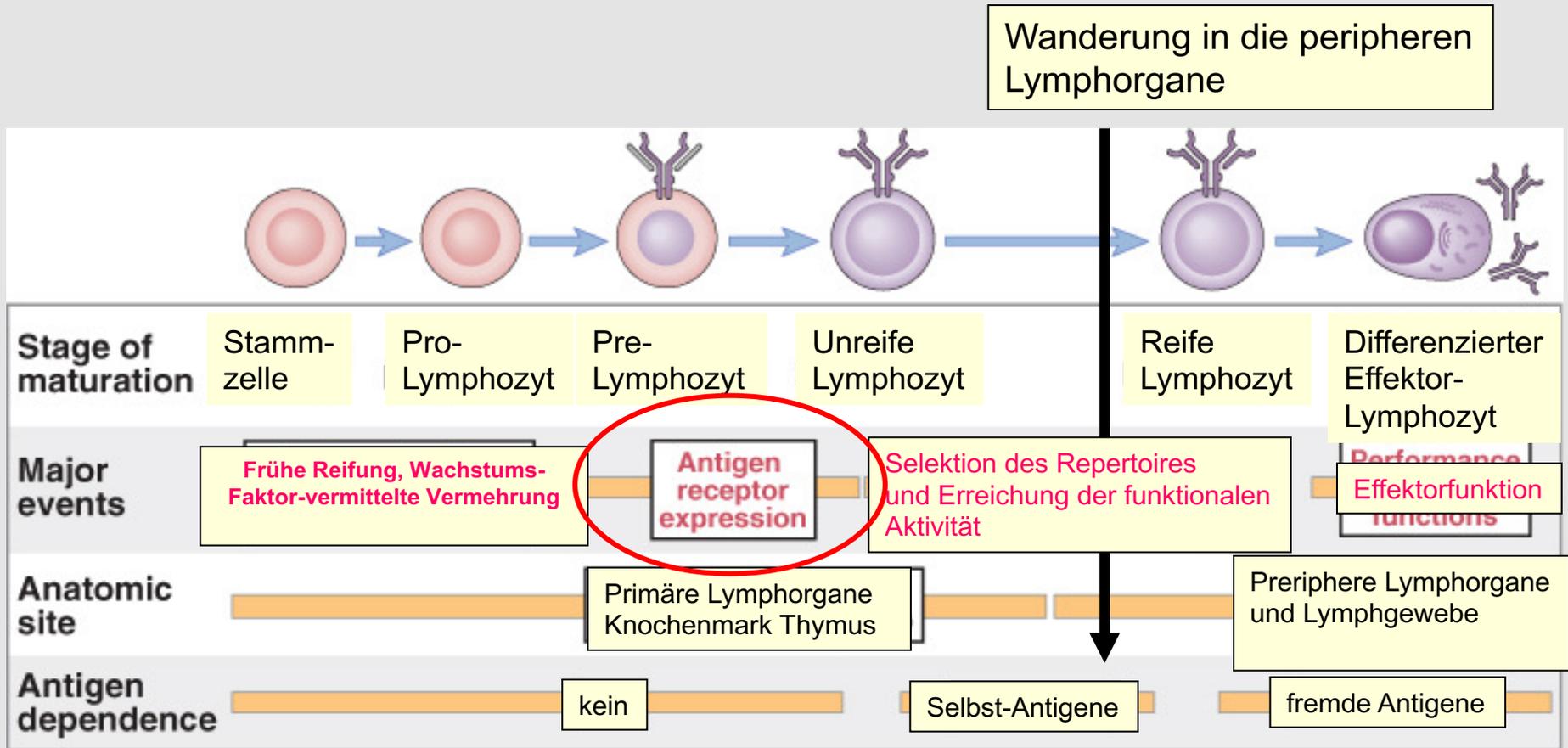
Stromazellen



Die Rolle von Knochenmarkstromazellen

1. Adhäsion: – CD44, VCAM-1
2. Produktion der Wachstumsfaktoren : IL-7, IL-3, SCF.
3. Modifikatoren: Wnt-Faktoren, IL-4, extrazelluläre Matrixkomponenten
4. Chemokin-Produktion: SDF-1/CXCR4-Ligand.
5. Selektion

Stadien der Lymphozytenreifung

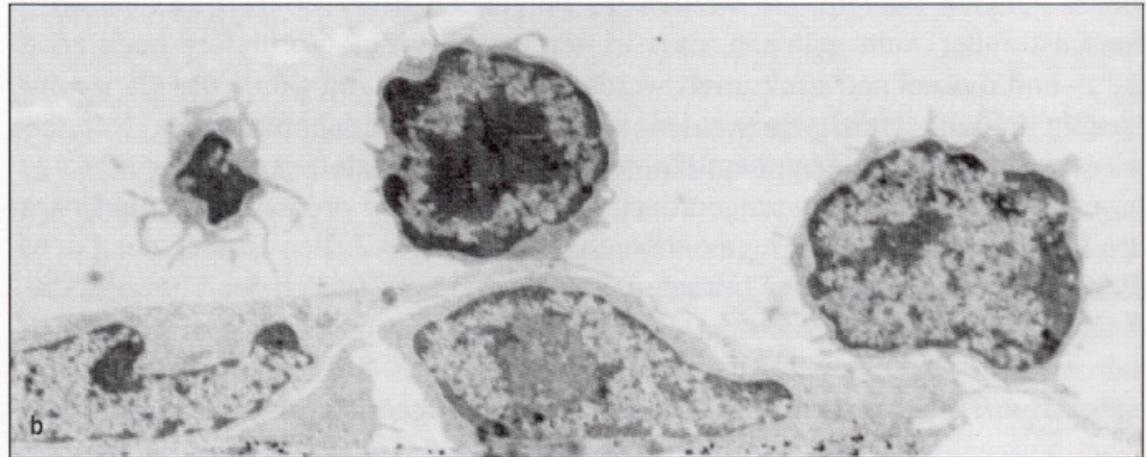
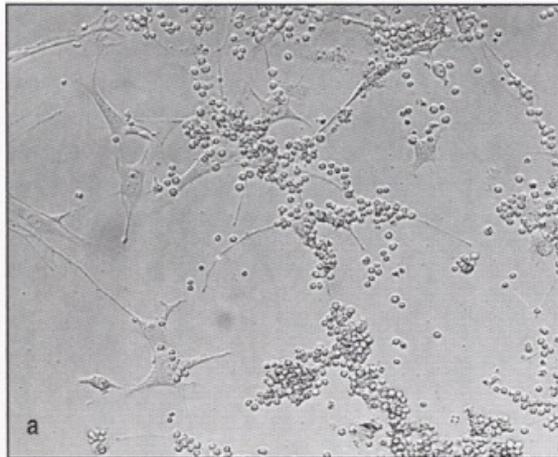
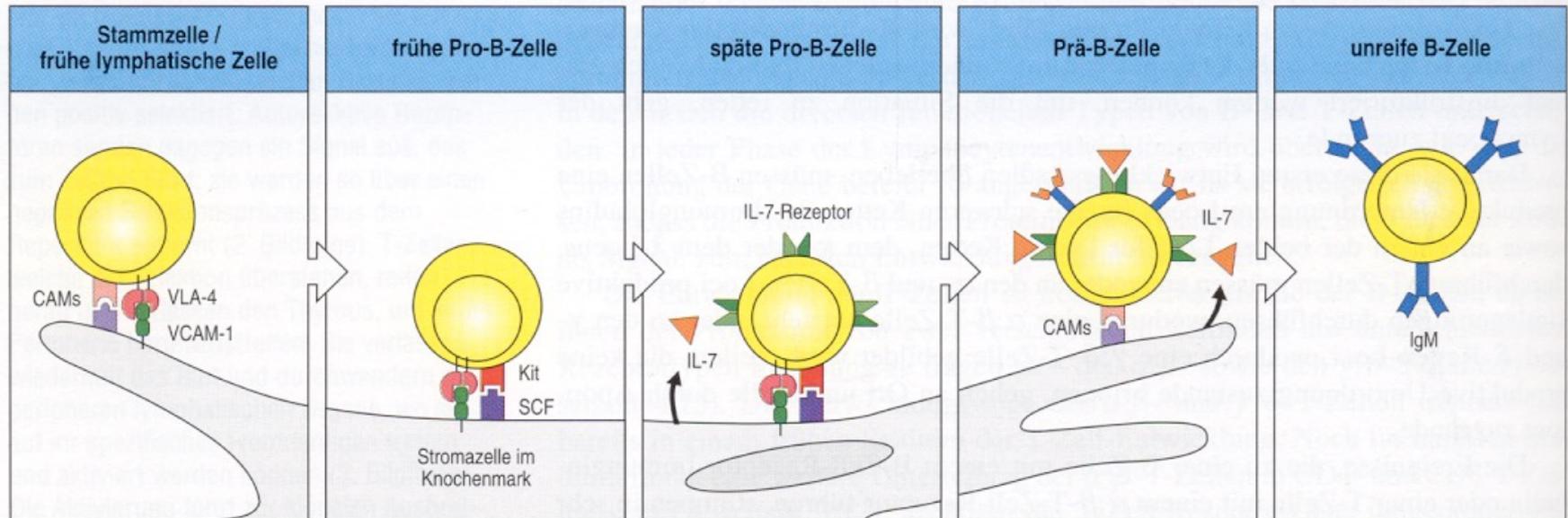


Die B-Zell-Entwicklung

1. Zentrale: Antigen-unabhängig - im Knochenmark

2. Peripherie: von Antigen reguliert - in sekundären lymphatischen Geweben

Knochenmark-Stromazelle



Die Entwicklung von Stammzellen zu reifen B-Zellen kann auf Grund von phänotypischen und genetischen Merkmalen in funktionell unterschiedliche Stadien eingeteilt werden.

Knochenmark I: Stammzelle > "große prä-B-Zelle"

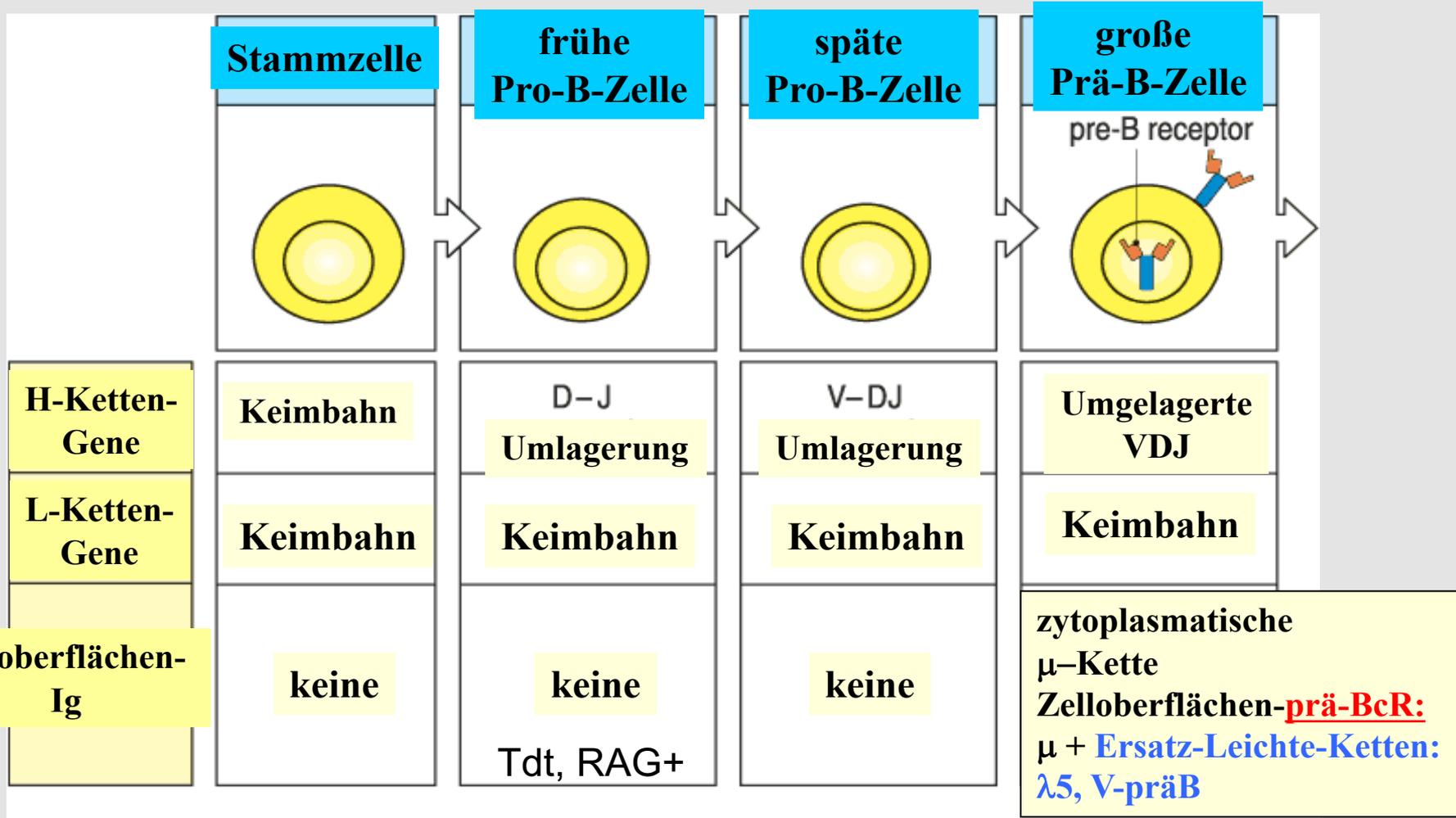


Fig 7.5 part 1 of 2 © 2001 Garland Science

Zelloberflächen-moleküle

c-kit, CD43, CD45 CD34, CD19, CD10, CD20

CD22, CD25

Knochenmark II: “kleine prä-B-Zelle” > “reife B-Zelle”

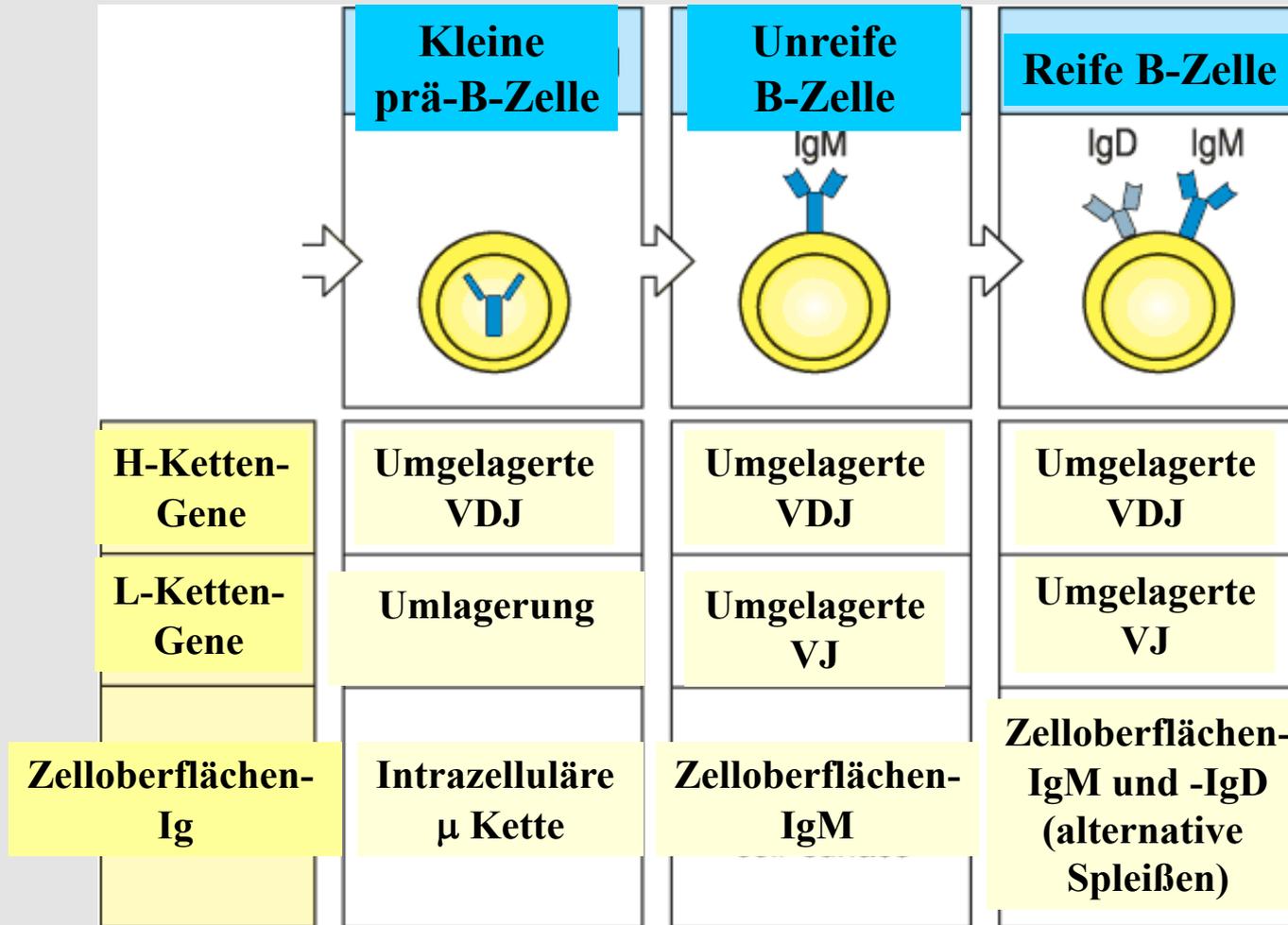


Fig 7.5 part 2 of 2 © 2001 Garland Science

Zelloberflächen-
moleküle

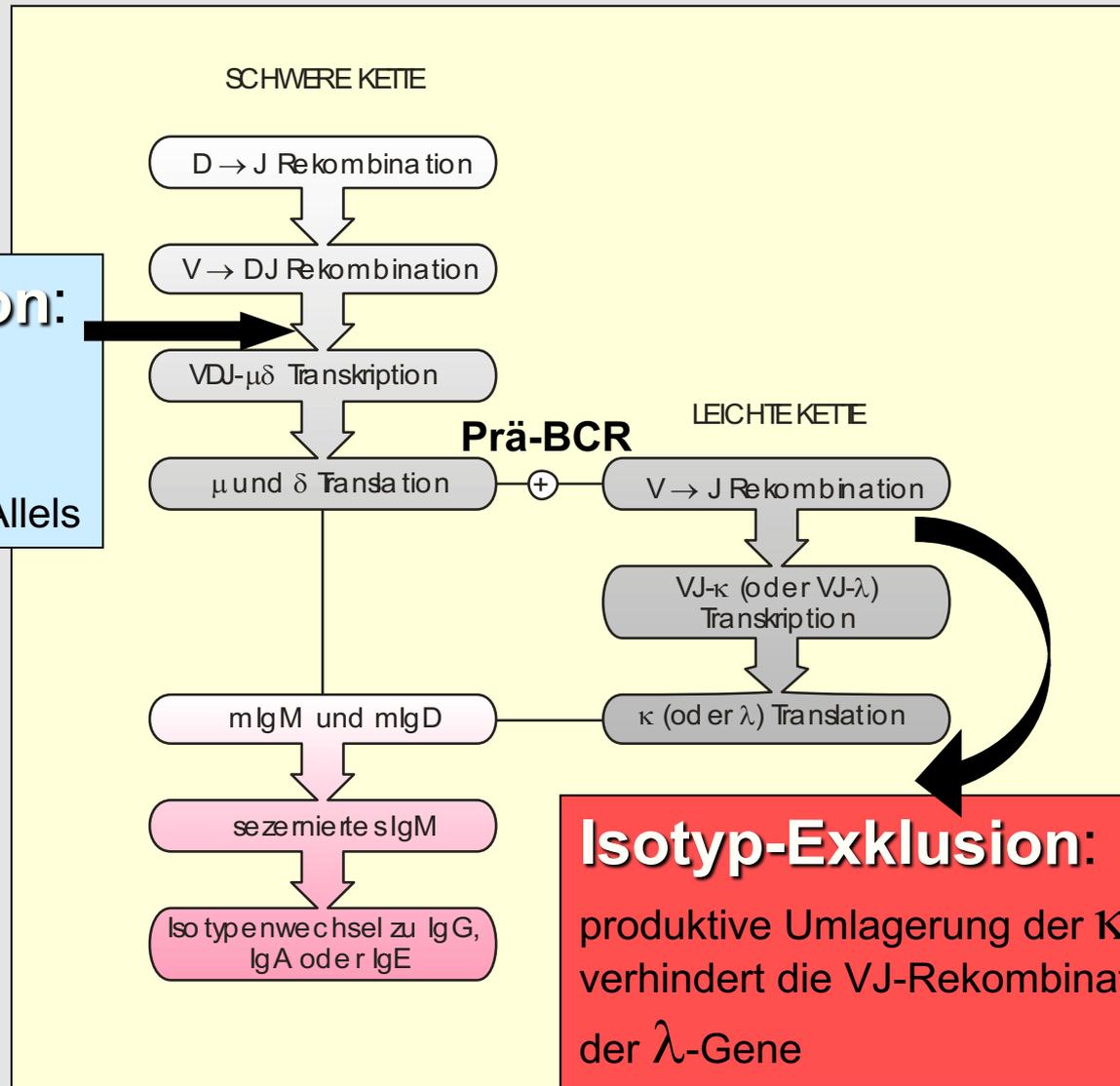
CD25

CD19,CD20

MHC-II, CD21, CD40

Ordnung der Ig-Genrearrangierung

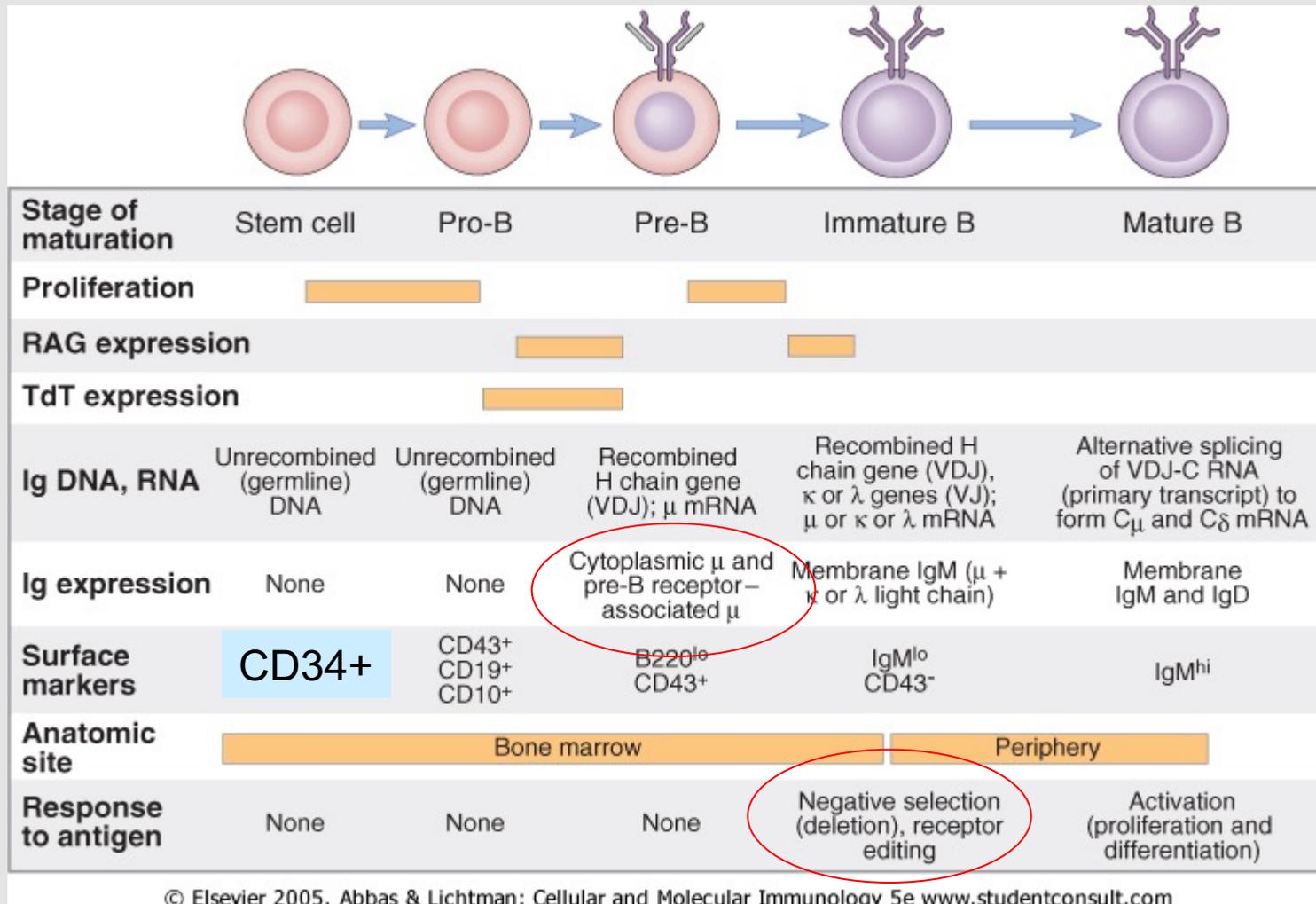
Allelische Exklusion:
Produktiv bezeichnete Umlagerung verhindert die VDJ-Rekombination des zweiten schwere-Ketten-Allels



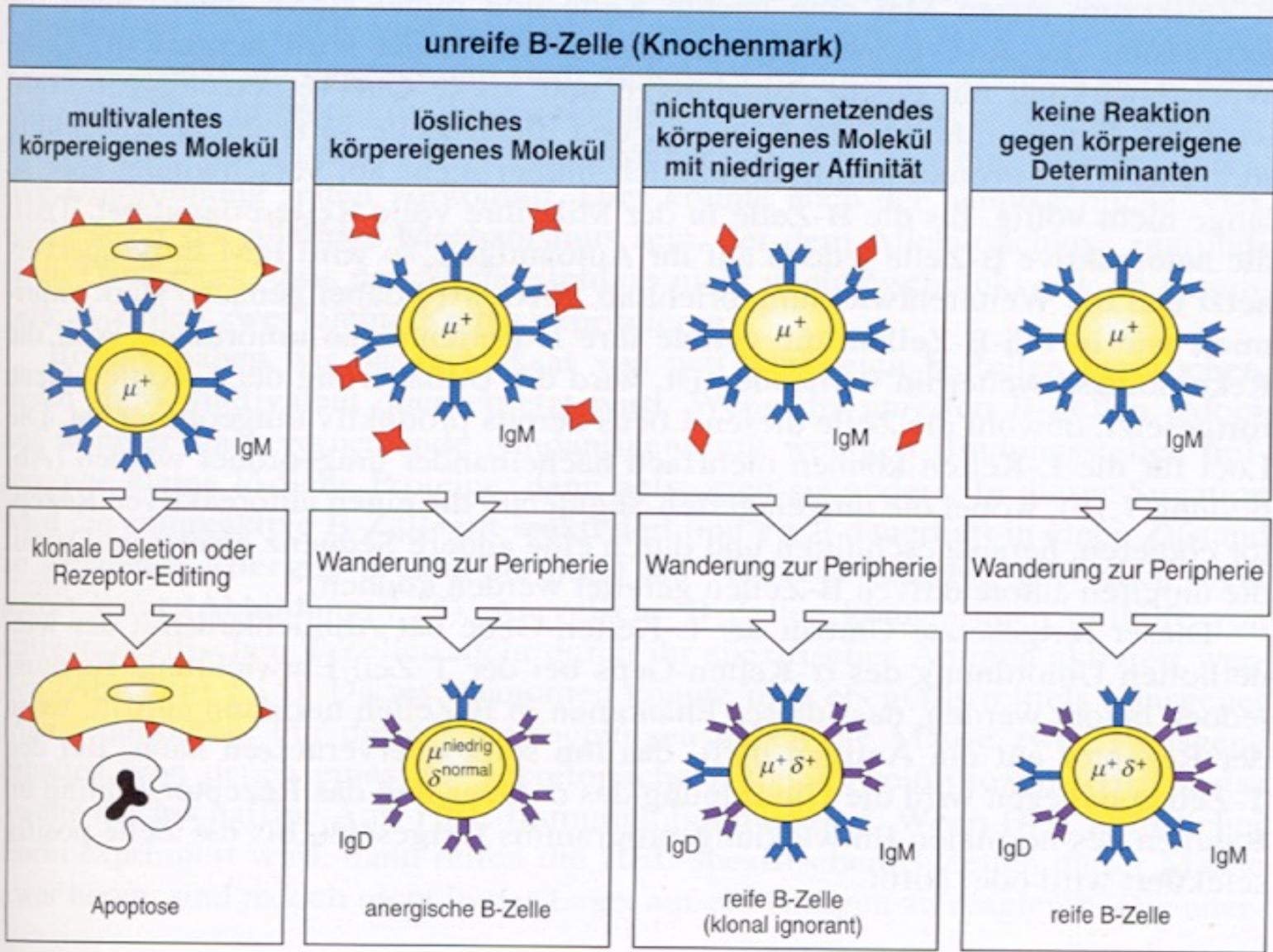
Isotyp-Exklusion:
produktive Umlagerung der κ -Allele verhindert die VJ-Rekombination der λ -Gene

Jede lymphoide Zelle besitzt nur eine einzige Rezeptorspezifität.

Selektionsprozesse im Knochenmark



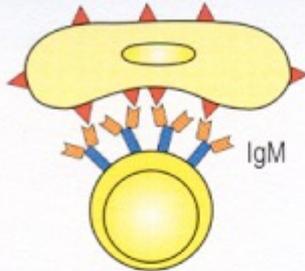
Selektionsprozesse im Knochenmark



„Receptor editing“

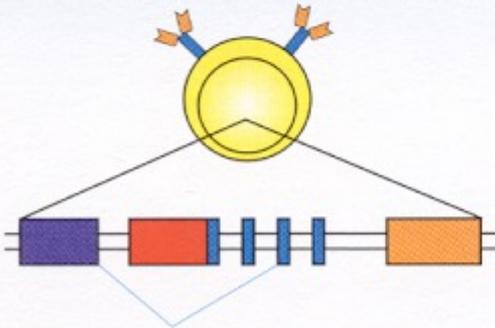
1.

körper eigenes Antigen fest an IgM gebunden



2.

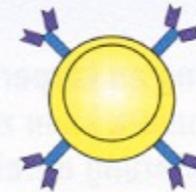
B-Zell-Entwicklung gestoppt, fortgesetzte Umordnung der L-Kette: wenig IgM auf der Zelloberfläche



eine neue Rezeptorspezifität wird exprimiert

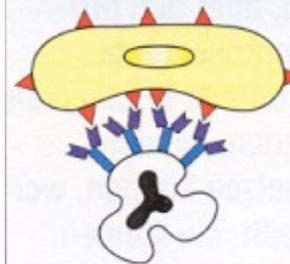
3.

eine neue Rezeptorspezifität wird exprimiert

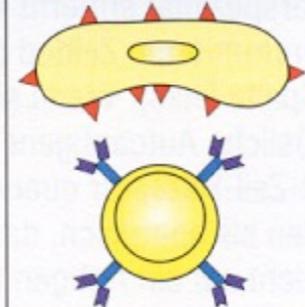


4.

reagiert der neue Rezeptor immer noch gegen körpereigene Determinanten, unterliegt die B-Zelle der Apoptose

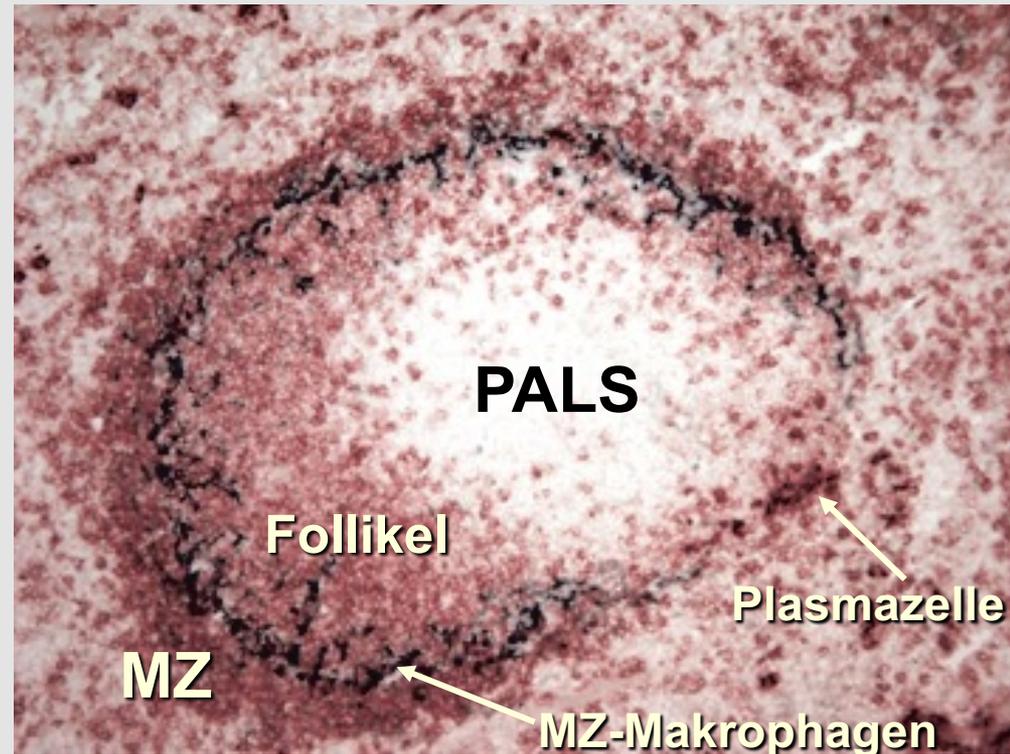


reagiert der neue Rezeptor nicht mehr auf körpereigene Determinanten, wandert die unreife B-Zelle zur Peripherie und reift dort heran



Ontogenetische Differenz von peripheren B-Zellklassen

- **Konventionelle folliculäre B-Zellen (B2):** (IgM+/IgD++, CD21+, CD23++, Rezirkulation)
- **B-1 B-Zellen:** Selbsterneuerung, niedrige Affinität
Autoantikörperproduktion, Ansiedlung im Brust- und Bauchbereich, relatives Gewicht bei Neugeborenen (und in B-CLL); (CD5+, CD43+, IgM++/IgD+)
- **Marginale-Zonen-B-Zellen:**
ähnlich dem B1-Zellen-Ig-Phenotyp, Differenzierung in der Milz, keine Migration (IgM++/IgD+, CD21++, CD23+/-)



Eigenschaften der B1- und B2-Zellen

Eigenschaft	B-1-Zellen	konventionelle B-2-Zellen
zum ersten Mal produziert	Fetus	nach der Geburt
N-Bereiche in VDJ-Verbindungen	wenige	zahlreiche
Repertoire des V-Bereichs	eingeschränkt	vielfältig
primäre Lokalisation	Körperhöhlen (peritoneal, pleural)	sekundäre lymphatische Organe
Art der Erneuerung	selbsterneuernd	ersetzt aus dem Knochenmark
spontane Immunglobulinproduktion	stark	schwach
sezernierte Isotypen	IgM >> IgG	IgG > IgM
Reaktion auf Kohlenhydratantigen	ja	unter Umständen
Reaktion auf Proteinantigen	unter Umständen	ja
Hilfe von T-Zellen erforderlich	nein	ja
somatische Hypermutation	niedrig bis überhaupt nicht	stark
Gedächtnisentwicklung	Wenig bis überhaupt nicht	ja

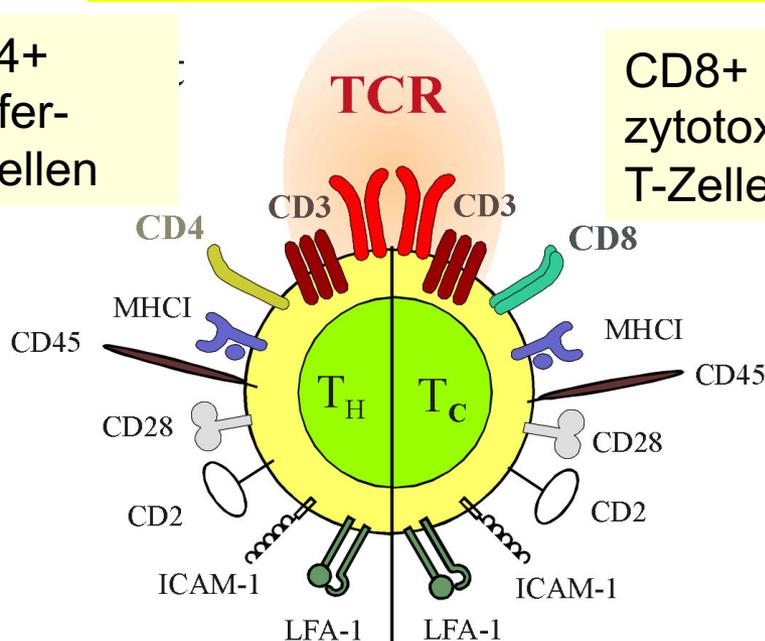
Die zentrale (thymische) T-Zell- Entwicklung

Zwei verschiedene T-Zell-Linien mit unterschiedlichen Rezeptortypen (TcR)

T-Lymphozyten mit $\alpha\beta$ TcR

CD4+
Helfer-
T-Zellen

CD8+
zytotoxische
T-Zellen



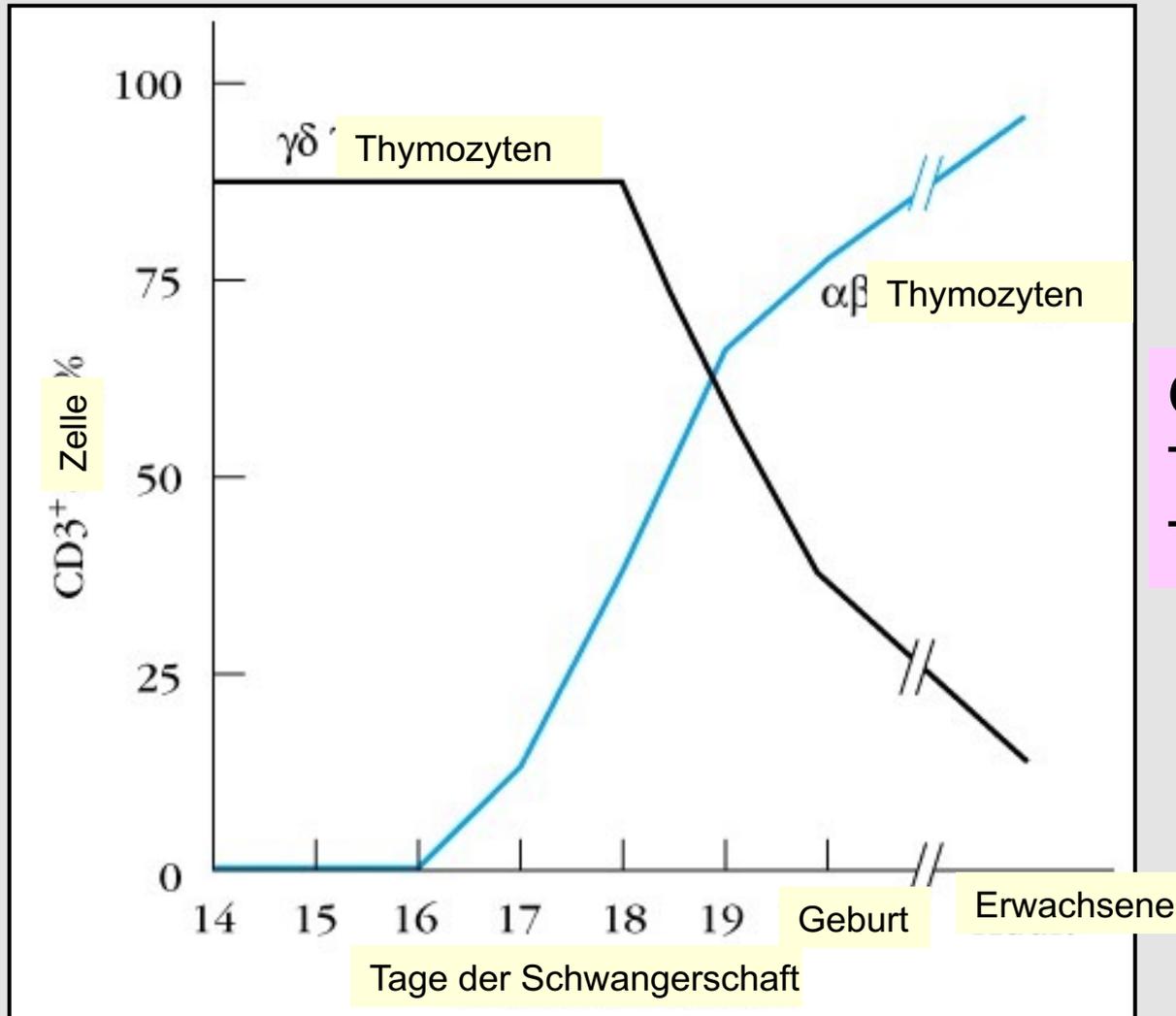
T-Lymphozyten mit $\gamma\delta$ TcR

- CD4-CD8- zytotoxische
T-Zellen

Intraepitheliale – mit
geringer TcR-Diversität

Lymphatische Organe -
stark diversifizierte
Rezeptoren
Regulatorische
Zytokinproduktion

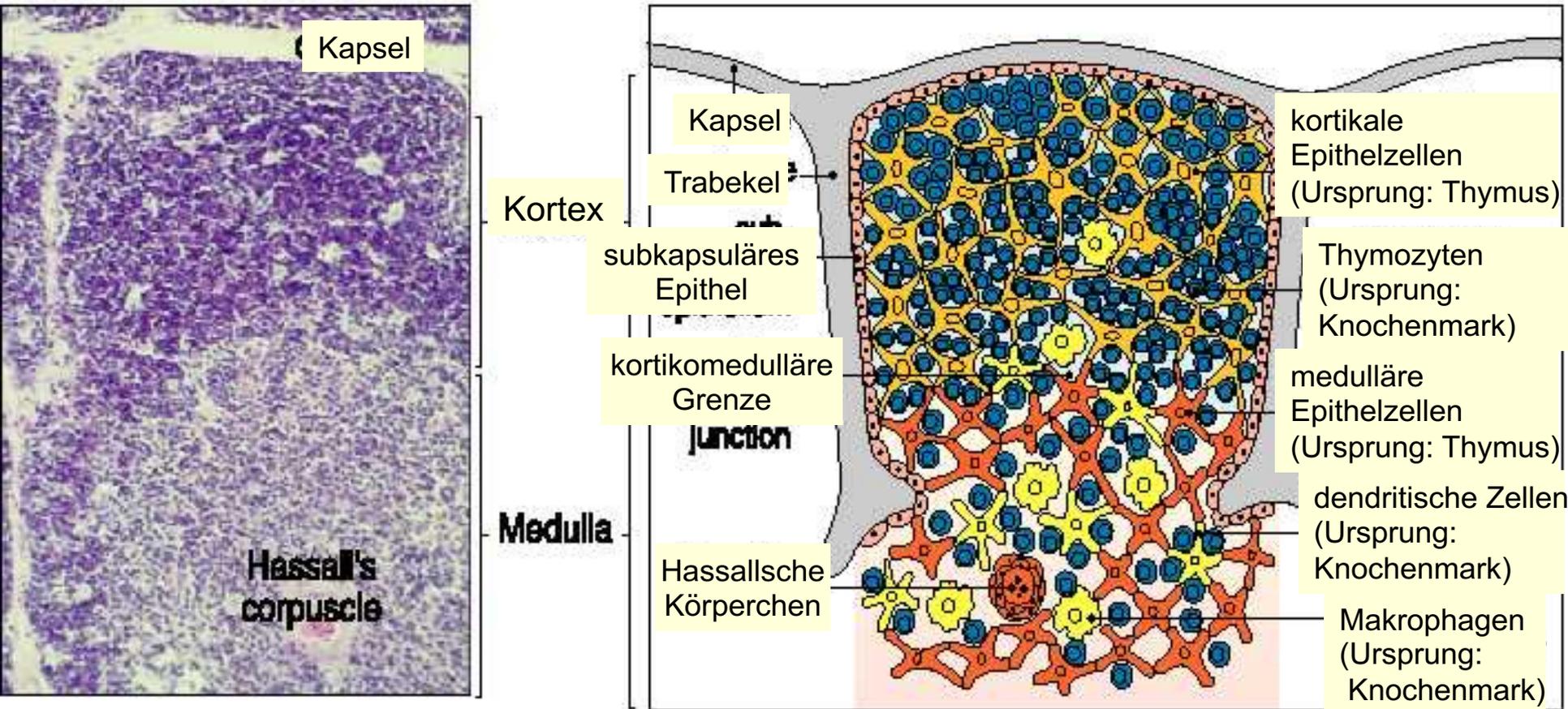
Zahl der T-Zellgruppen während der Entwicklung des Individuums



Ganzes Repertoire:
TCR α , β : 10^{15}
TCR γ , δ : 10^{16}

Struktur des Thymus

Figure 5.3



Funktion der Stromazellen

Kortikale Epithelzellen:

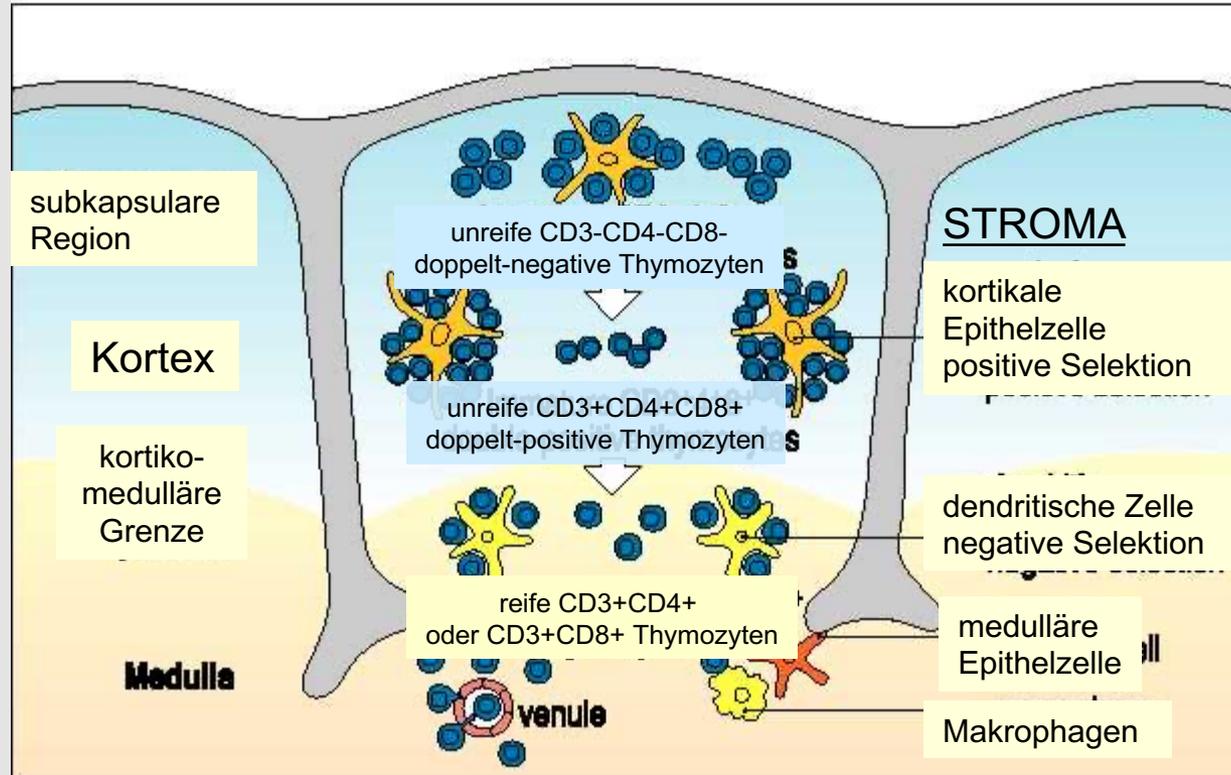
- chemotaktische Signale für hämatopoetische Vorläuferzellen zu bilden
- Überlebens und Differenzierungssignalen zu bilden
- Sie präsentieren Selbst-Antigenen zur positiven Selektion

Medulläre Epithelzellen, Dendritische Zellen und Makrophagen:

- Sie präsentieren Selbst-Antigenen zur negative Selektion
- Sie beseitigen die bei der Apoptose entstandenen Zellfragmente

Thymozyten-Subpopulationen

Figure 5.14



Thymozyten:

doppelt-negative
DN: 2-5 %

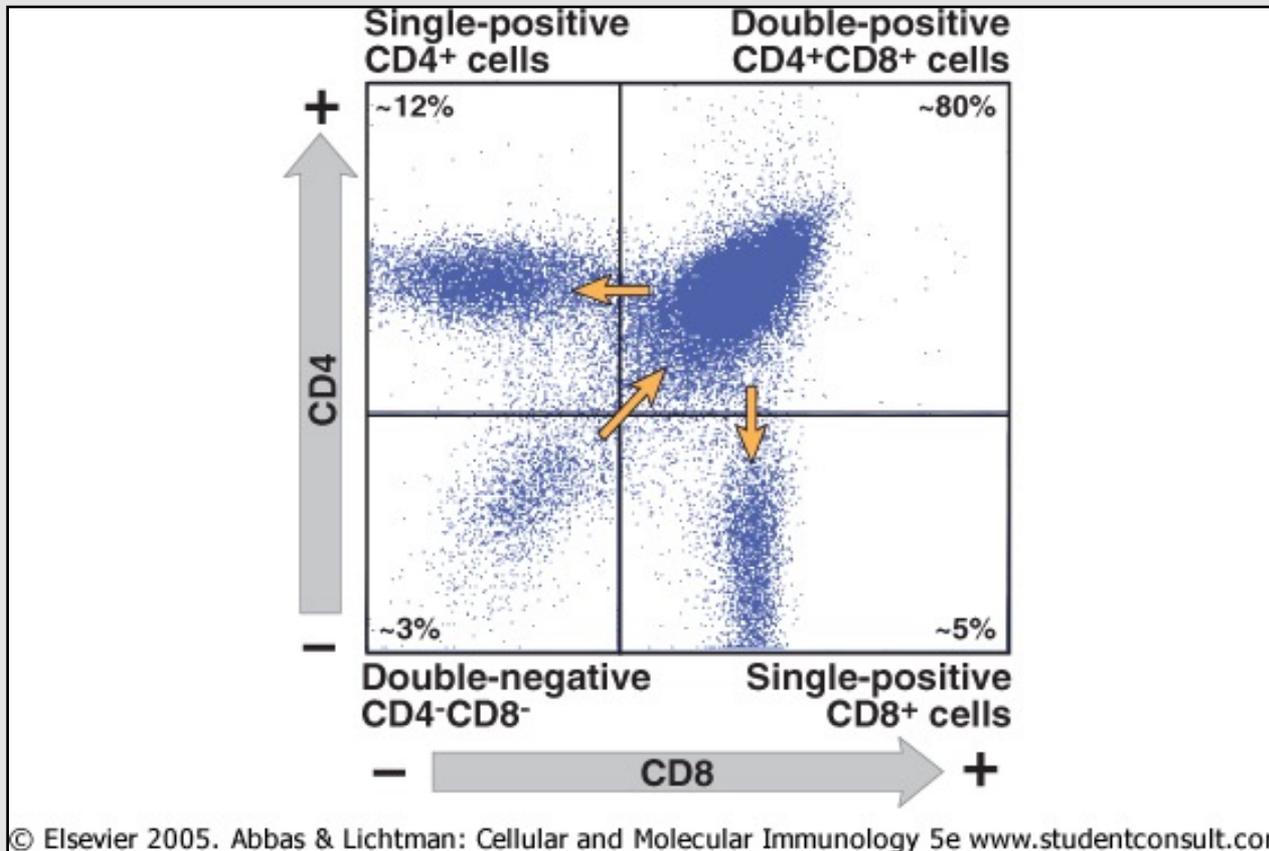
doppelt-positive
DP: 75-80%

einfach-positive
CD4 SP: 10-15%
CD8 SP: 5-8%

In jungen Mäusen bilden sich täglich 5×10^7 T-Zellen heraus (25% von allen Thymozyten). Während der Selektionsprozesse sterben 98 % von Thymozyten durch Apoptose ab.

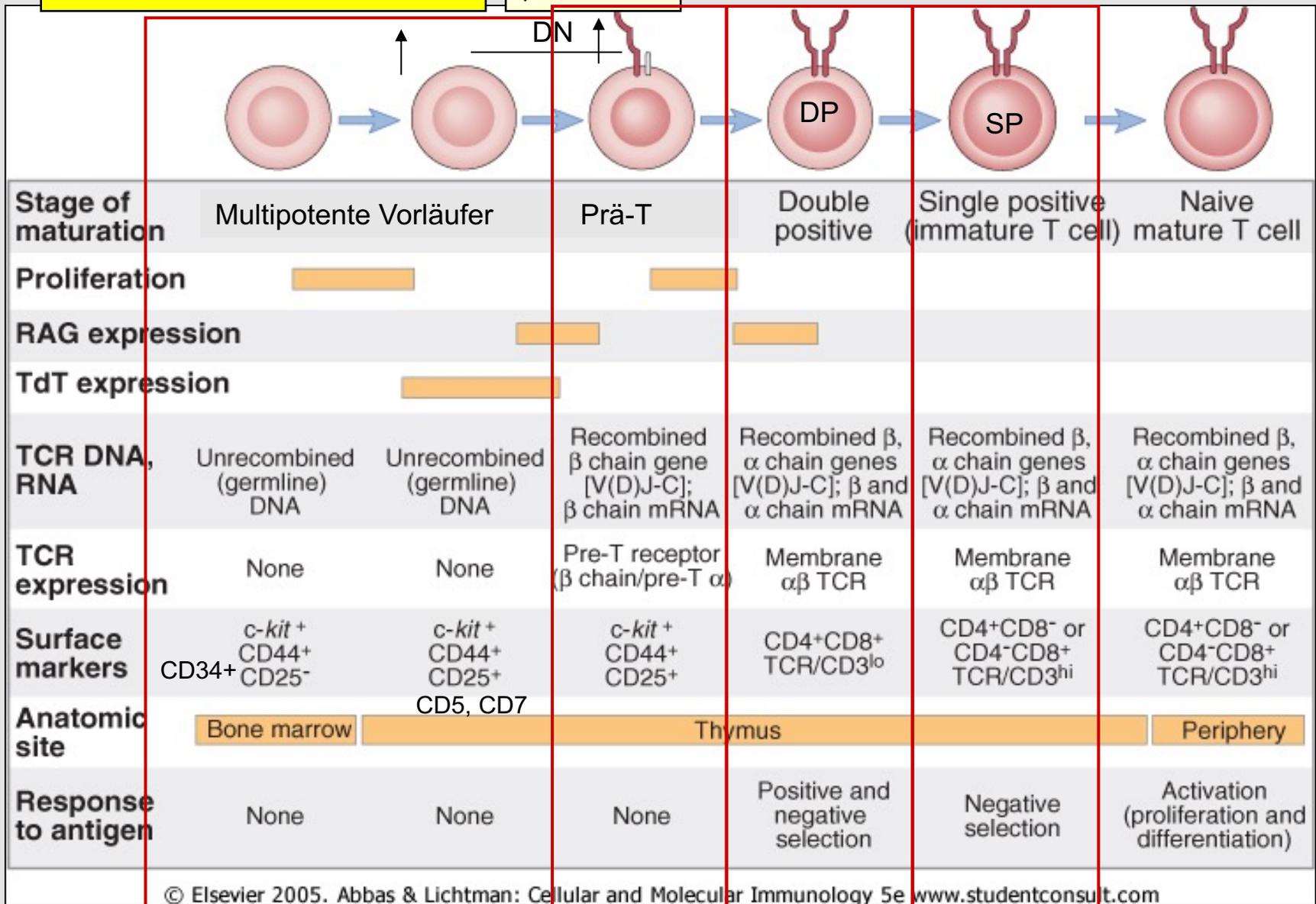
$1-2 \times 10^6$ reife T-Zellen wandern täglich zur Peripherie.

Thymozytengruppen



Dendritische Zellen, NK-Zellen

$\gamma\delta$ T-Zellen

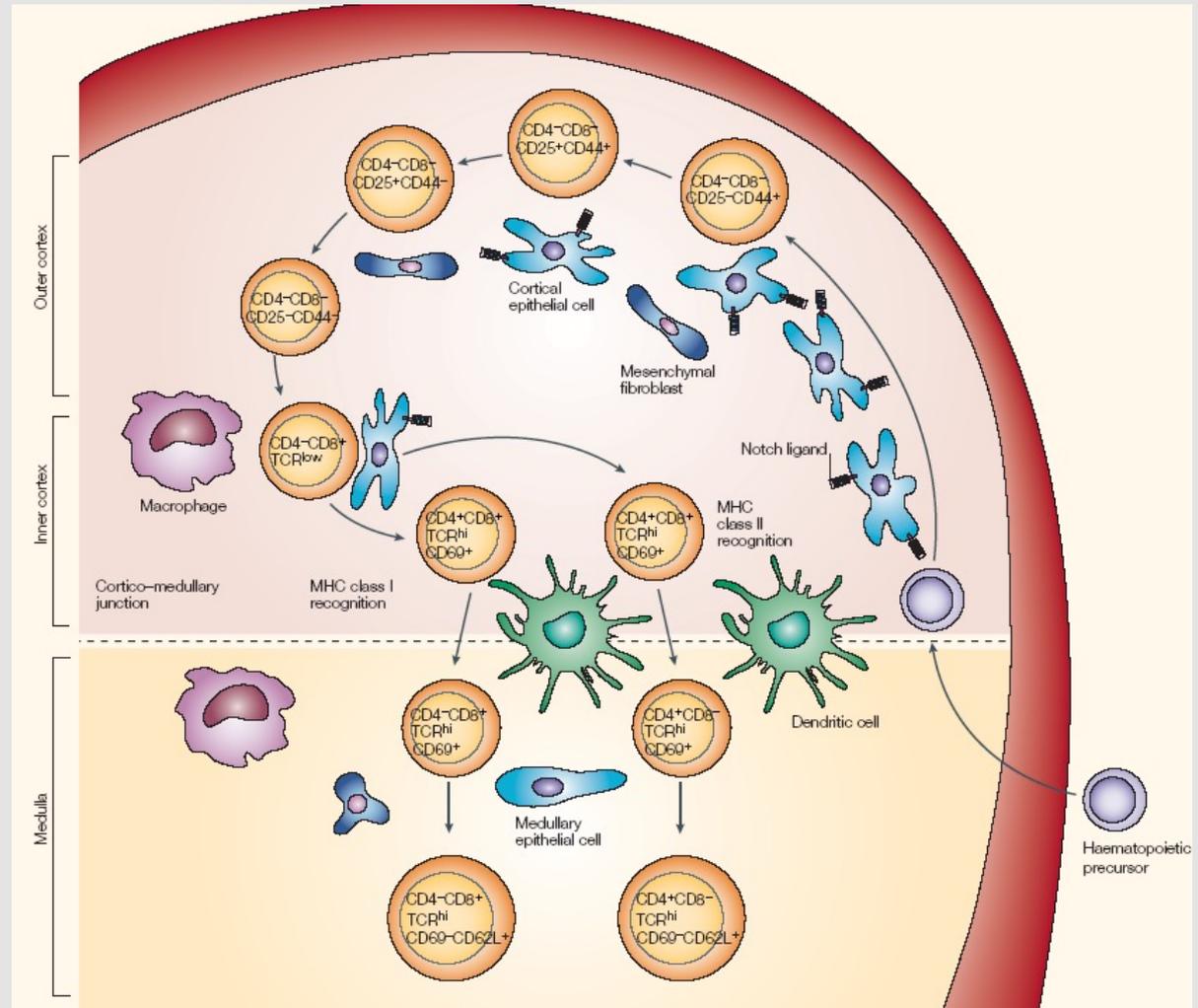


Regulation von Thymozyten-Reifungsprozessen

- **Zelloberflächenmoleküle** - Adhäsionsmoleküle (CD44), CD28 – B7.1/7.2 , Notch – Notch-Ligand-Wechselwirkungen, Chemokinrezeptoren
- **Humorale Faktoren** – Zytokine (IL-7), Chemokine, Thymozine, Prothymozin- α , Thymulin (FTS-Zn), Thymopoietin, Thymostimulin (TP-1), thymisch humoraler Faktor (THF) und THF-g2, Glukokortikoid-Hormone (GC)

Stromazellen induzieren T-Zell-Reifung

1. Wanderung:
Chemokine
2. Proliferation
IL-7
3. Differenzierung
 - TcR-Genumordnung
 - Phenotyp-Veränderungen
4. Selektion
Apoptose



FOXP1: - kontrolliert Thymusepithelzell-differenzierung, Hautzellen
- Defizienz: "Nacktmaus" (T-Zell-Mangel & Alopezie)

Thymische Selektionsprozesse

Positive Selektion:

Epithelzelle – DP-Thymozyten-Wechselwirkung im Thymus-Kortex

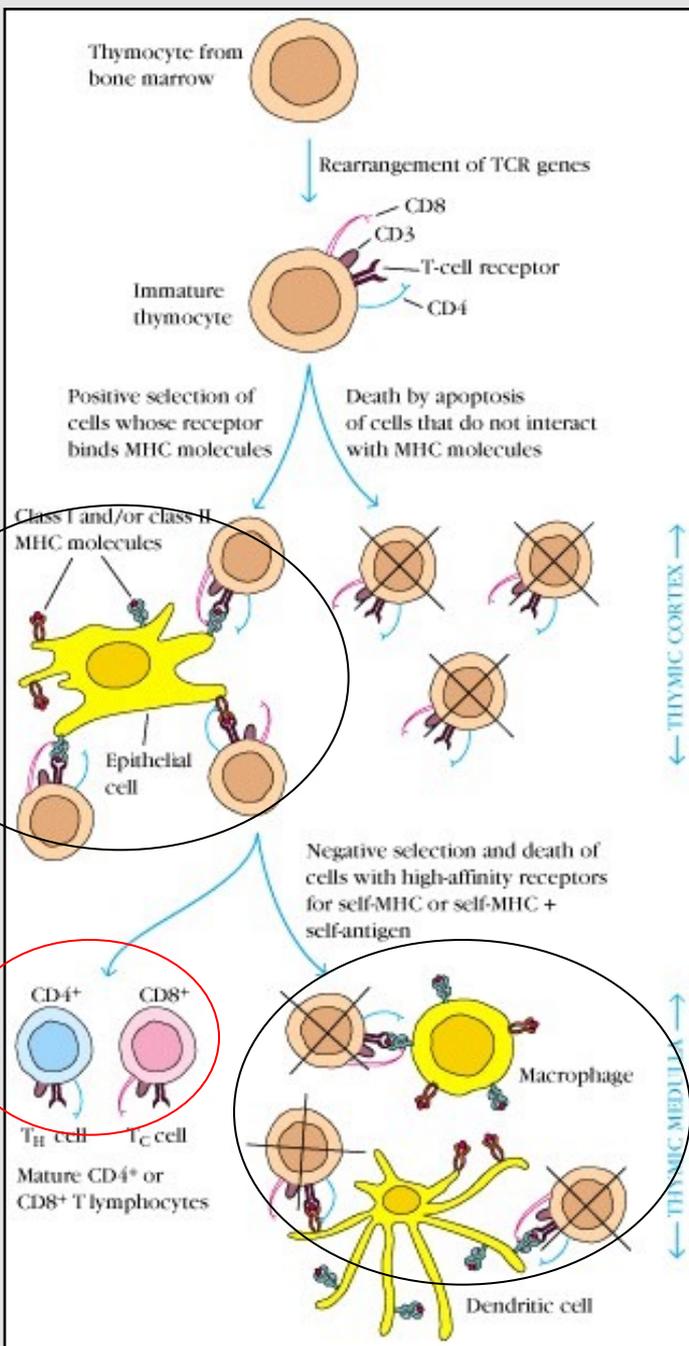
DP-Zellen, die Selbst-MHC-Moleküle erkennen können, werden überleben
→ **MHC-RESTRIKTION**

Negative Selektion:

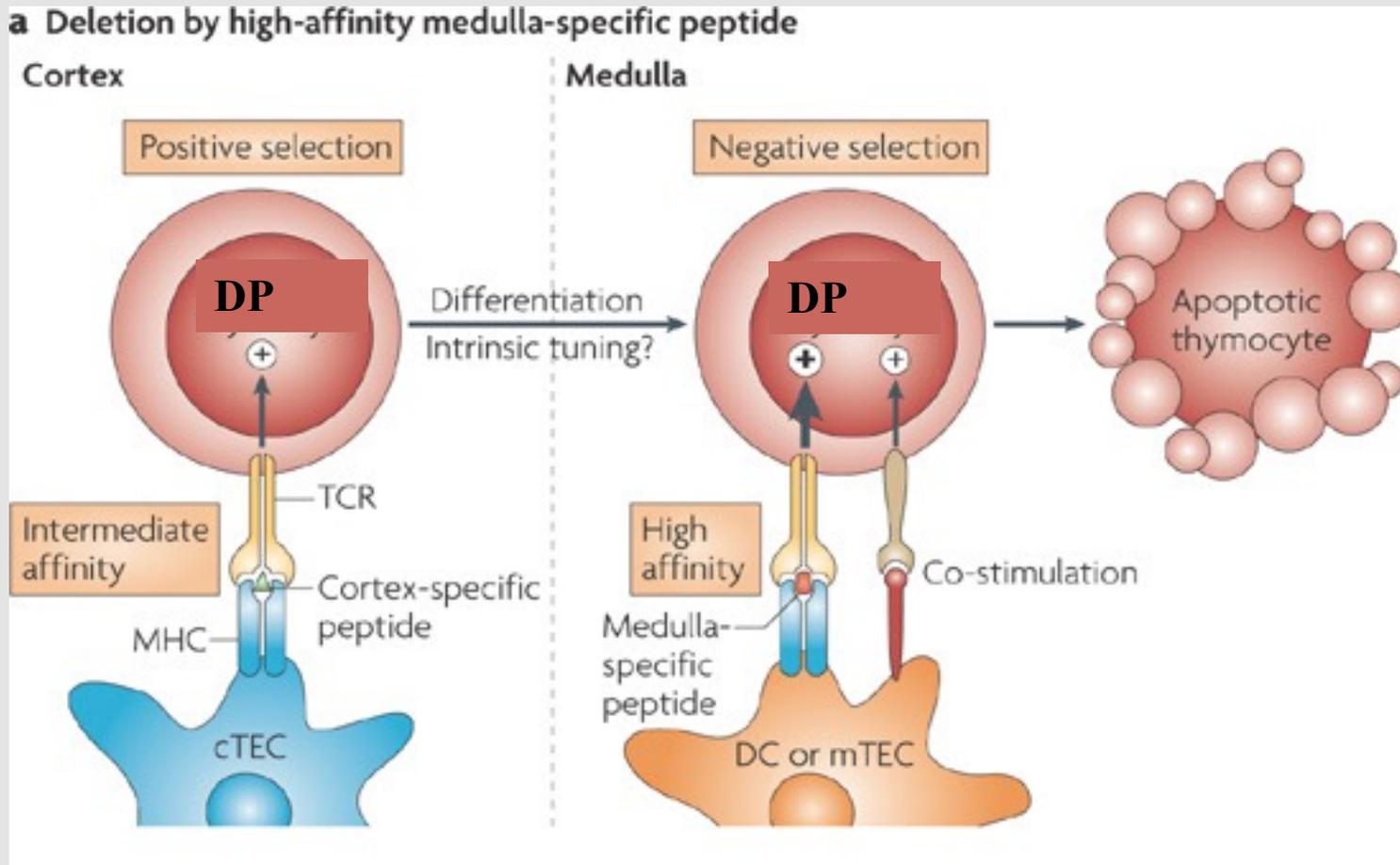
APC (Makrophage oder DC) – DP-Thymozyten-Wechselwirkung im Thymus-Medulla

Apoptose von Zellen mit hoher TcR-Affinität gegen Selbst-Antigene
→ **TOLERANZ**

Differenzierung zu reifen T-Zellen

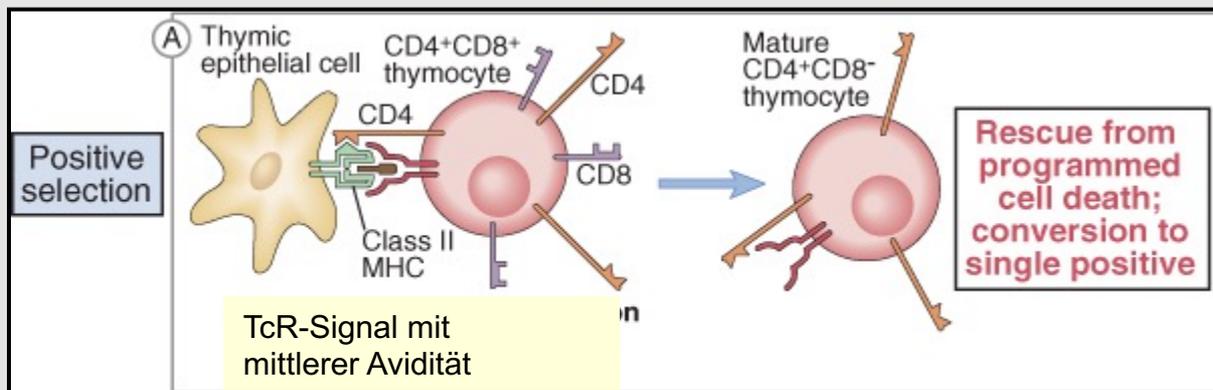


Affinitätsmodell der positiven und negativen Selektion

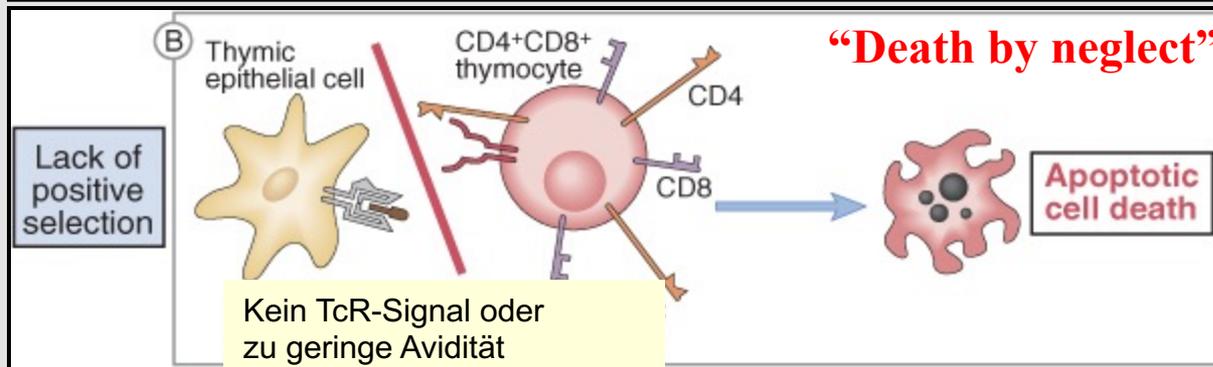


AIRE (=Autoimmune regulator):

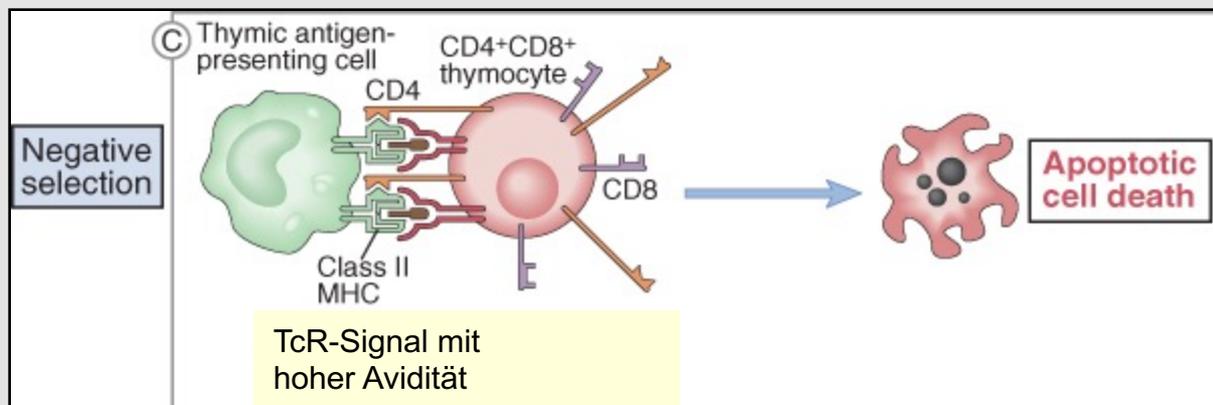
- Promiskuitiven Genexpression von Epithelzellen (Expression von extrathymischen Antigenen)
- Defizienz: multiplen Autoimmunpathologien in Mäuse und Menschen



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

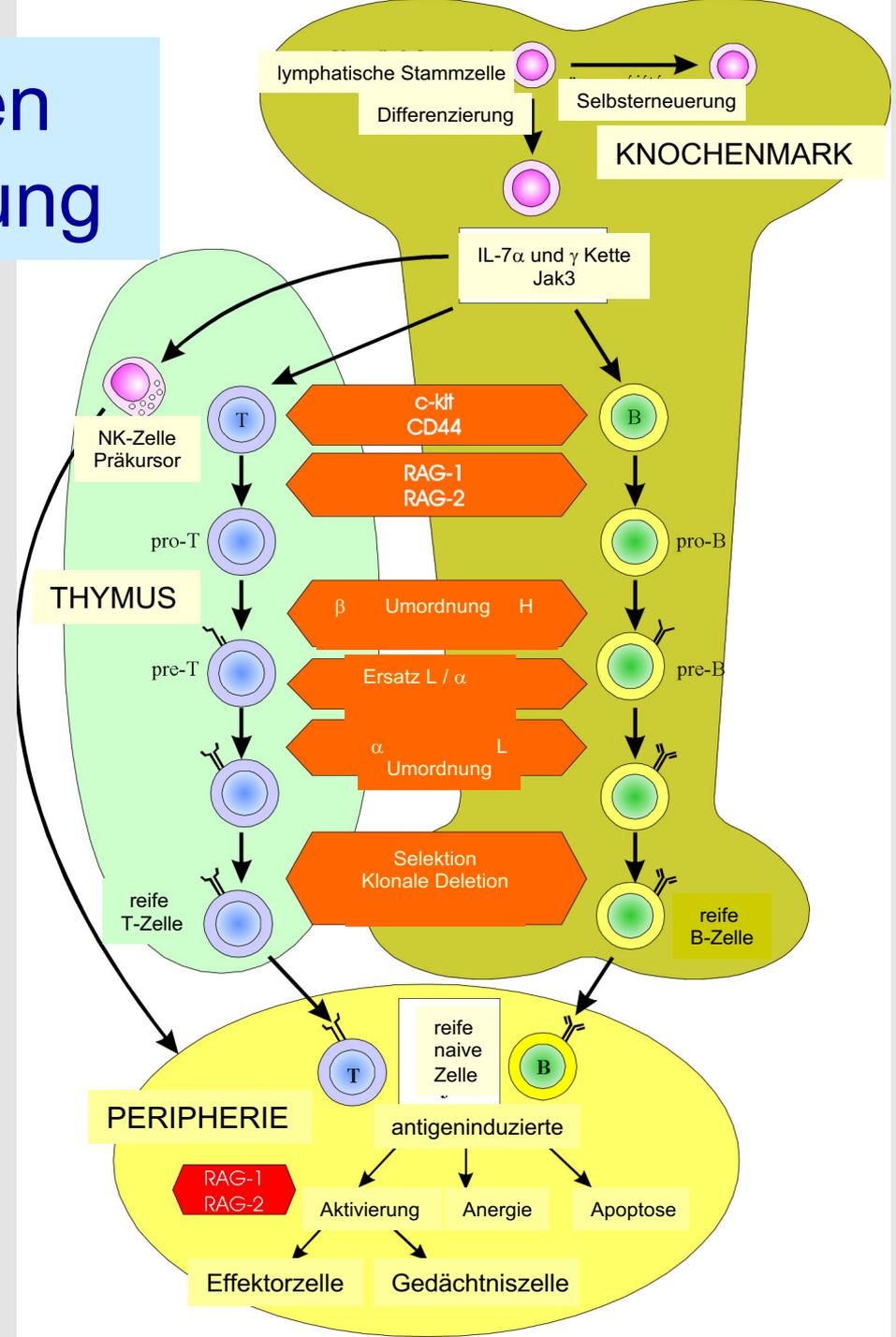


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

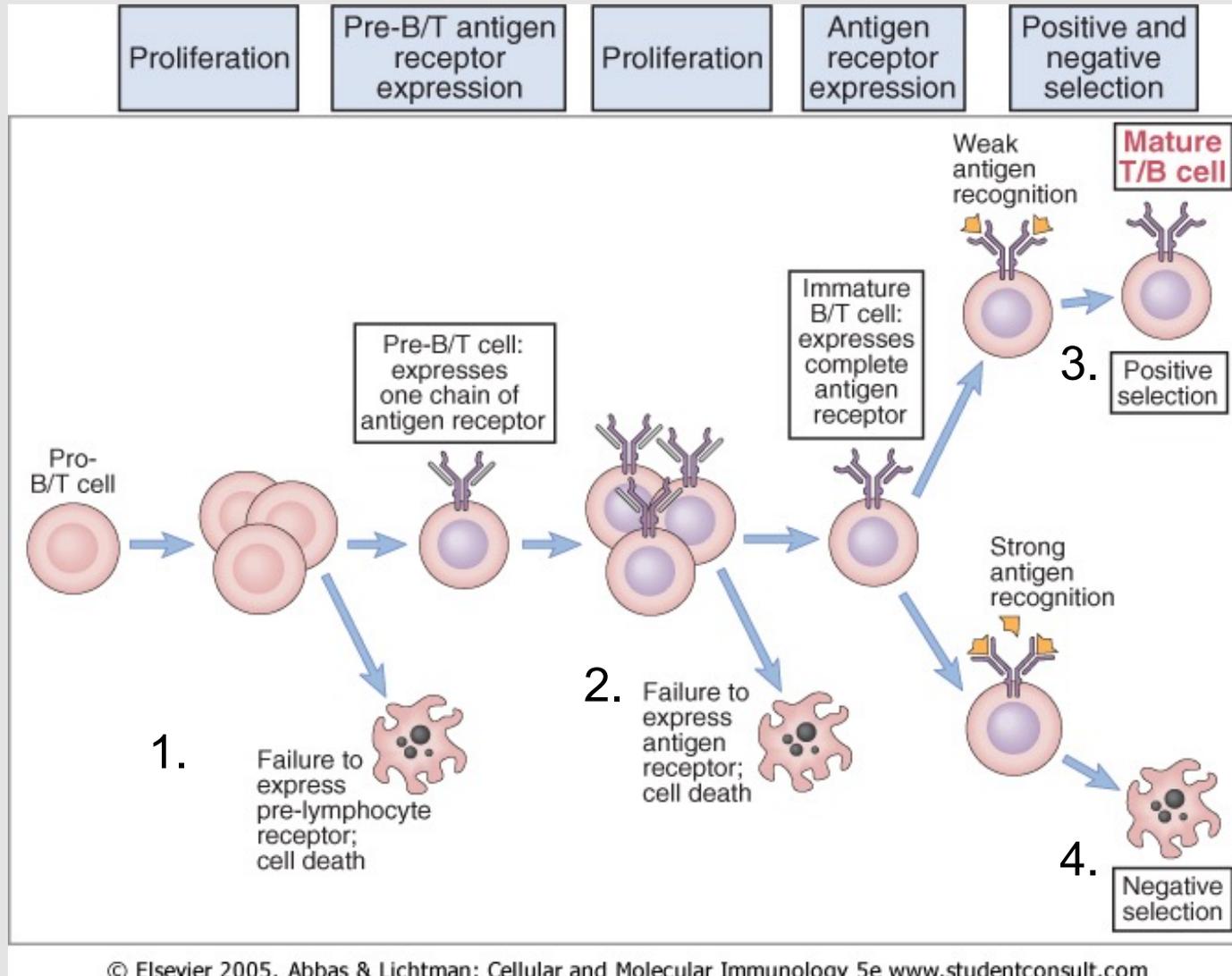


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Gleiche Eigenschaften der B- und T-Zell-Reifung



„Checkpoints“ der zentralen B/T-Lymphozytenreifung



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

