

Immunológia alapjai

11. előadás

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

Berki Timea



$\alpha\beta$ T limfociták

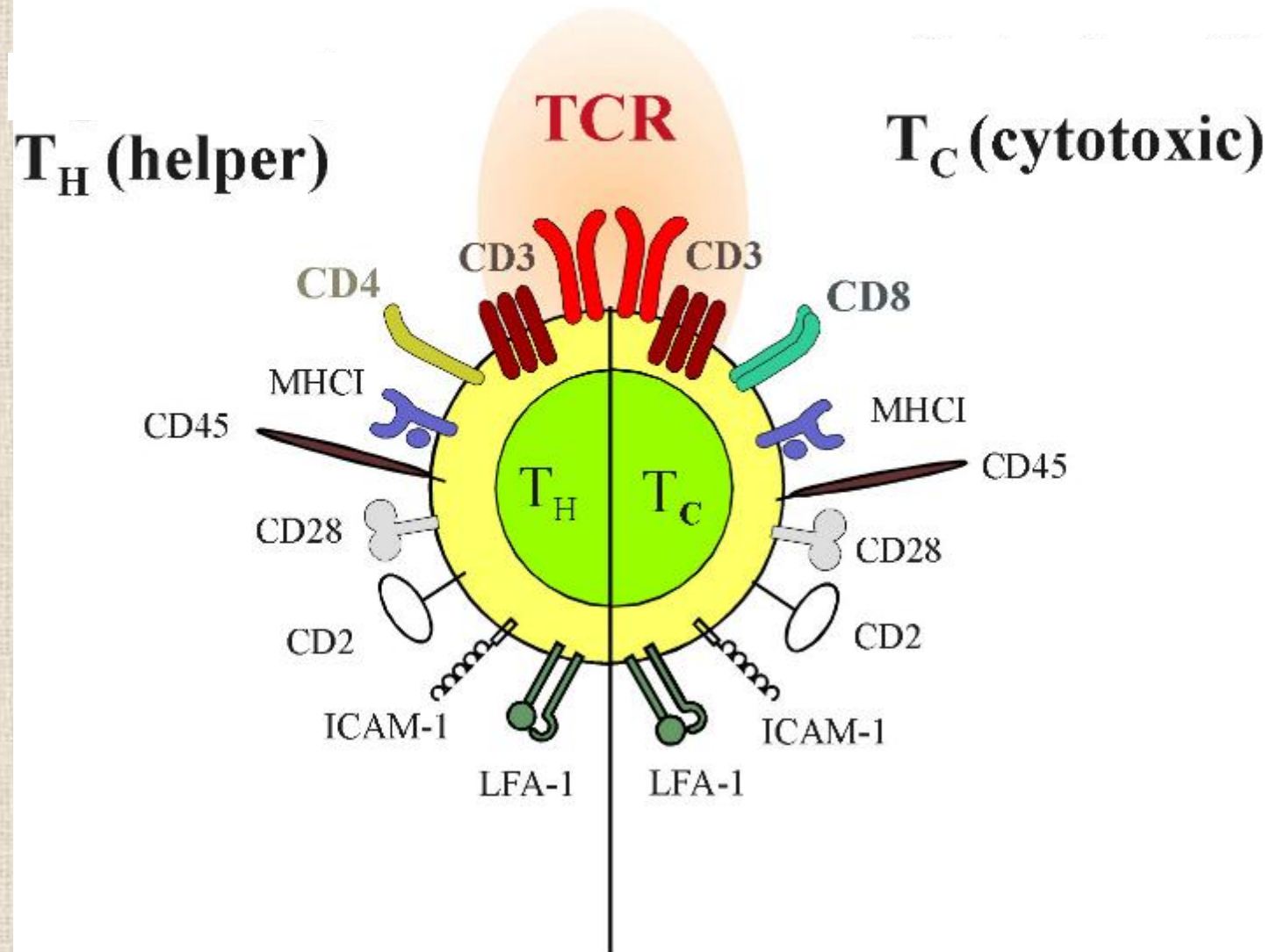
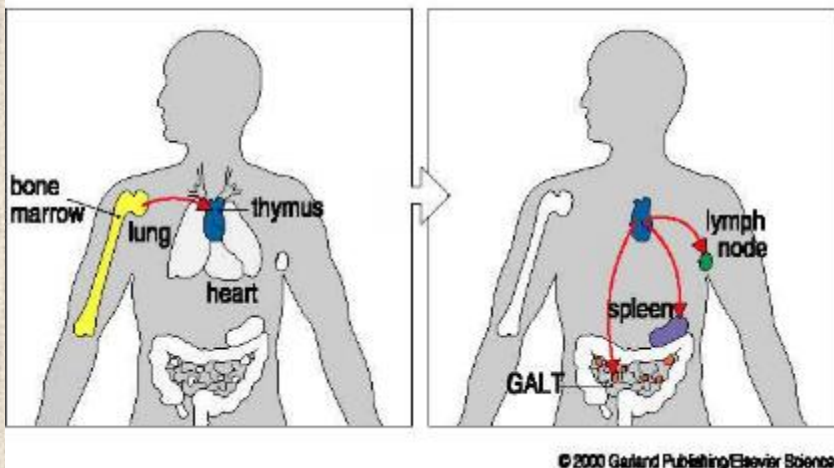


Figure 5.1



A perifériás T sejt készlet kialakulása

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

T cell precursors are produced in the bone marrow from the common haemopoietic stem cell

They migrate through the blood circulation to the thymus

In the thymus: T cell maturation, educational steps
„double recognition” (MHC and peptide)

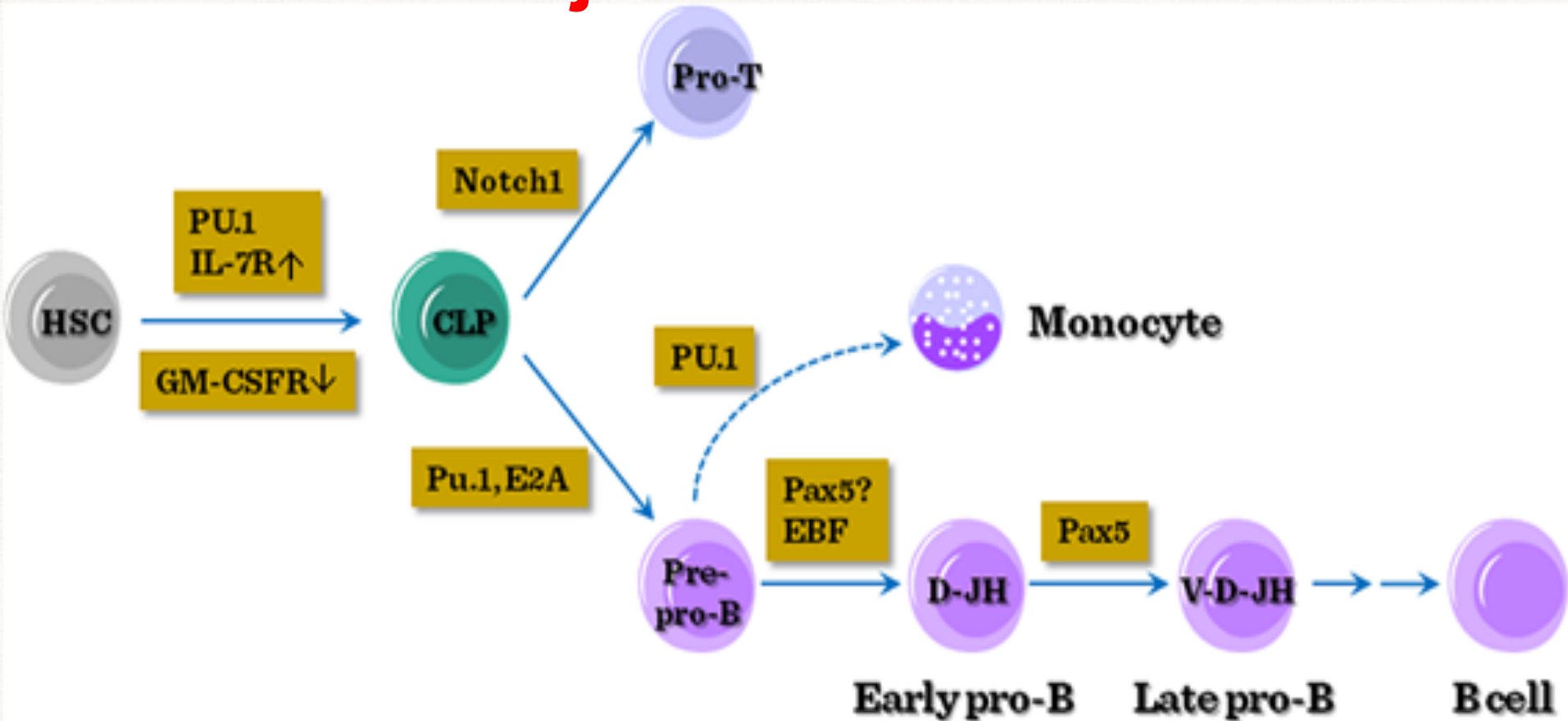
Periphery: mature, TCR expressing,
CD4 or CD8 positive T cells

saját-MHC restrikció

Sajáttal toleráns T sejtek



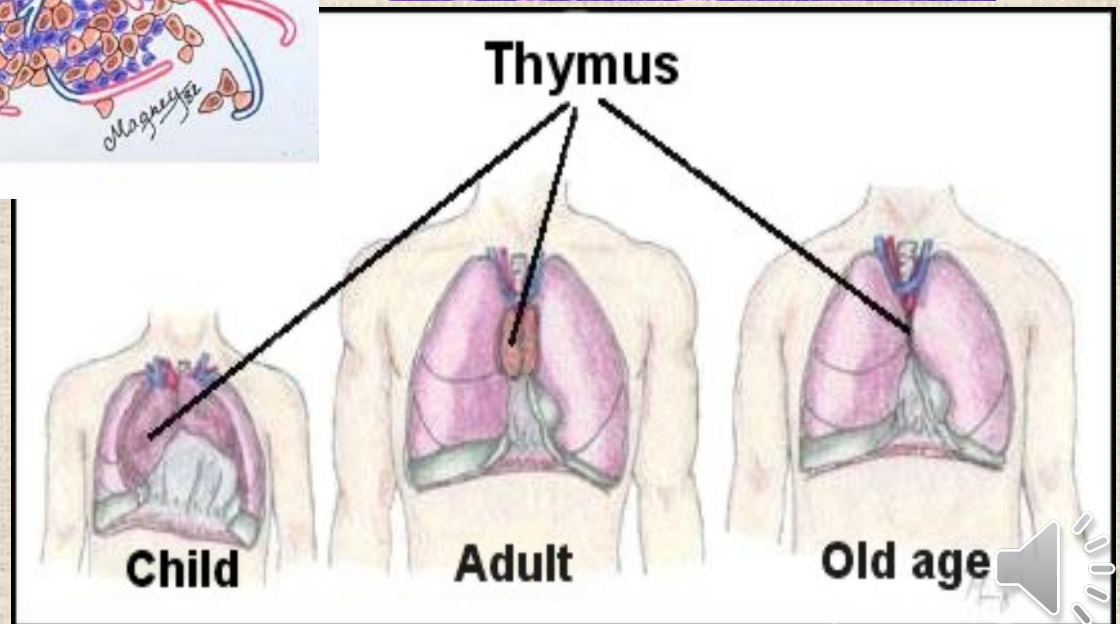
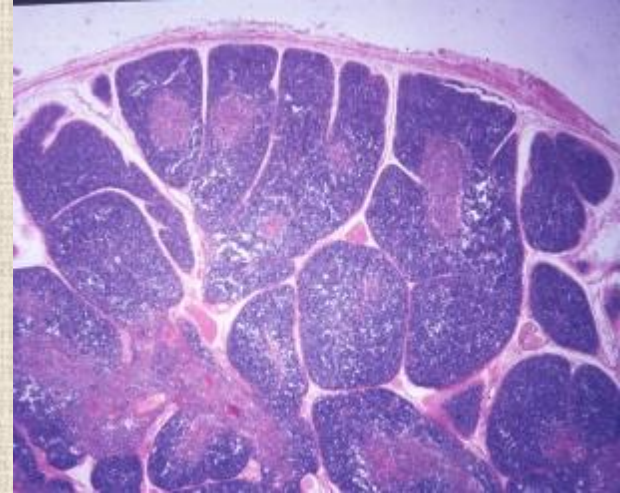
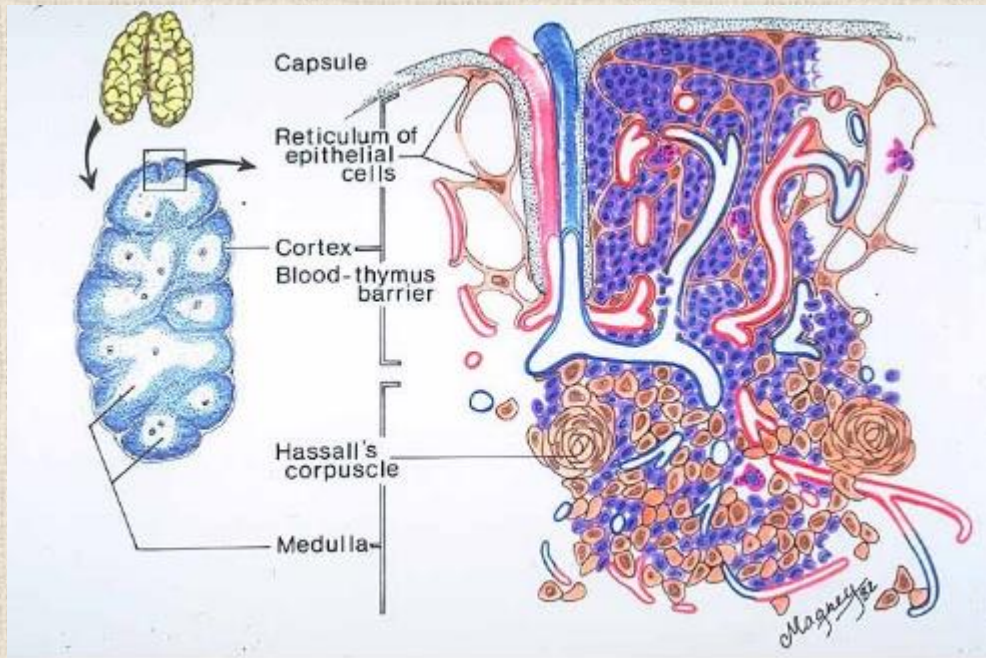
T sejt elköteleződés



In: Transdifferentiation and regenerative medicine (Dr. Péter Balogh, Dr. Péter Engelmänn (2011); University of Pécs)

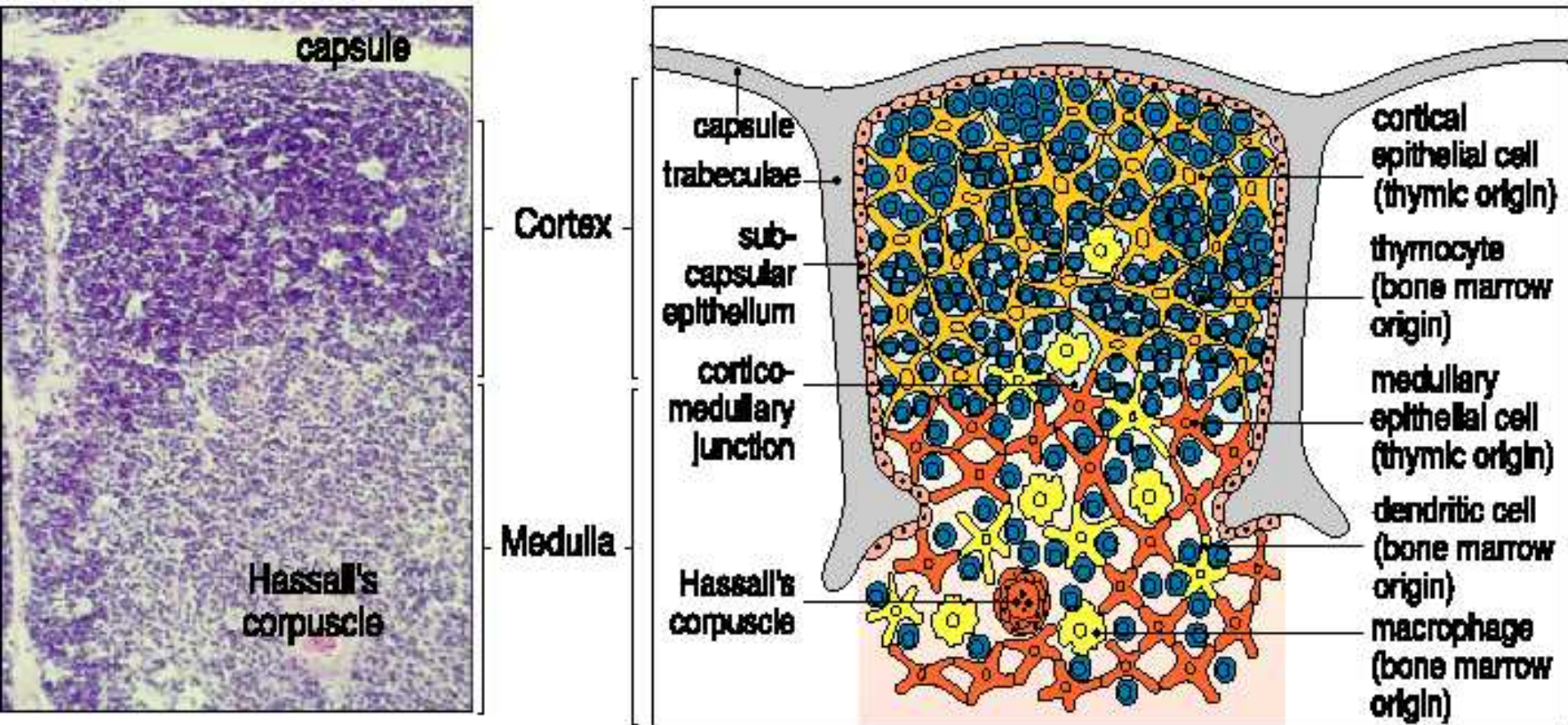


A tímusz szerkezete



A tímusz lebenyke szerkezete

Figure 5.3



The thymic stroma creates the microenvironment that is essential for T-cell development

TEC: thymus epithelial cells



T sejt származás: tímusz és egyebek

- **Tímusz az elsődleges T sejt képző hely**
- **Tímusz hiány – *nude* egér (FoxN1)**
Ectodermal (skin) and endodermal developmental abnormalities. Profoundly reduced T-cell pool.
- **DiGeorge's syndrome**: Complex cardiac, facial, endocrine and immune defects
- **Tímuszon kívüli Tsejt érés**: intestinális „cryptopatch” (Lamina Propria 1000-5000 *c-kit*⁺, CD44⁺, IL7R⁺, CD25⁻ phenotype cells), érés a mezenterialis nyirokcsomó és Peyer Plakk területén (RAG-expresszió).
- Másodlagos tímusz



Timocita érés stádiumai

Figure 5.14

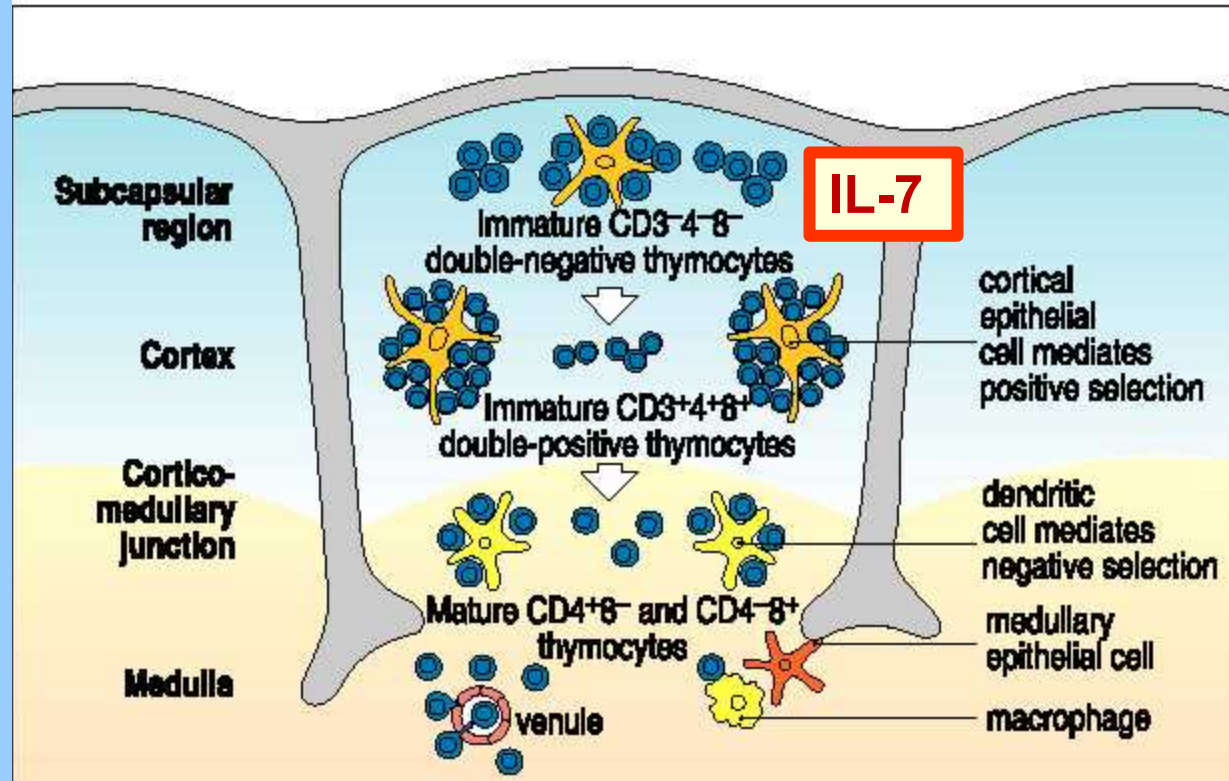
Timociták:

DN: 2-5 %

DP: 70-80%

CD4 SP: 10-15%

CD8 SP: 5-8%

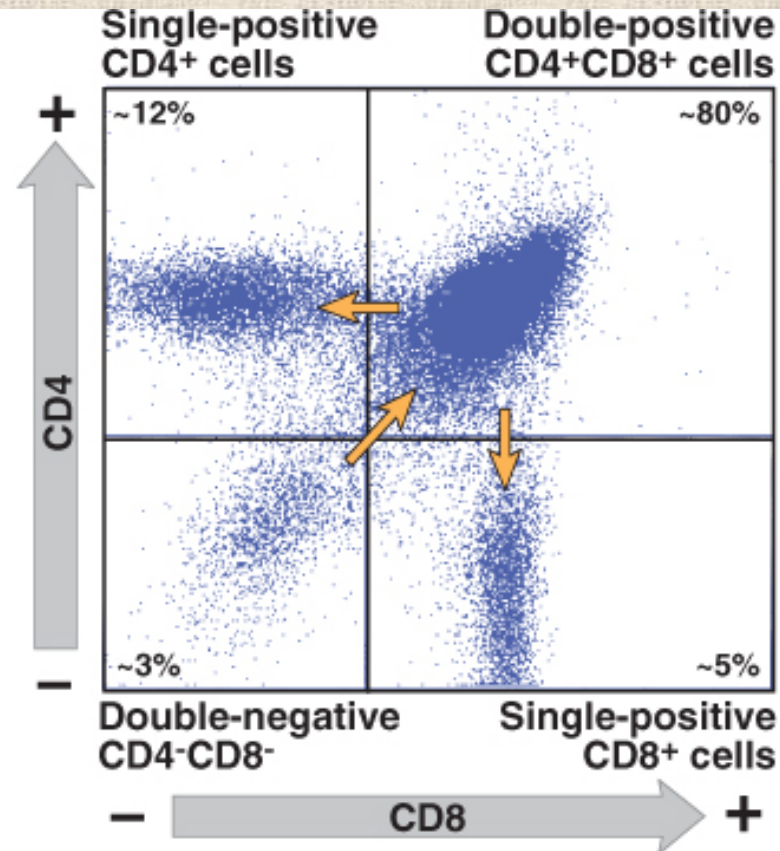


Young mouse: 5×10^7 T-cells daily
During selection 98 % of thymocytes die by apoptosis

Daily $1-2 \times 10^6$ mature T-cell migrate to the periphery



Timocita sejtcsoportok a sejtfelszíni markerekkel elkülönítve



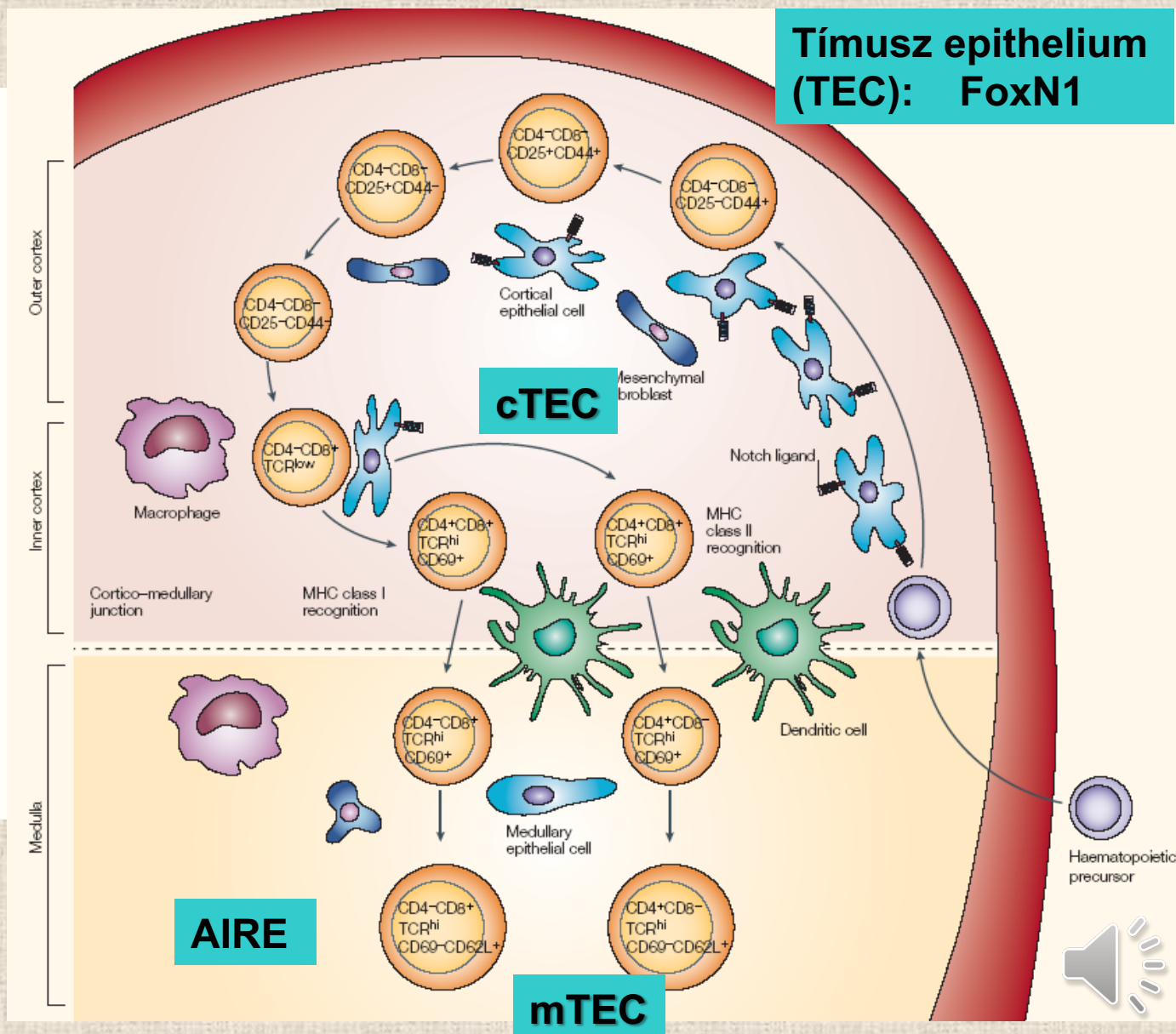
Timusz mikrokörnyezet és a T sejt fejlődés

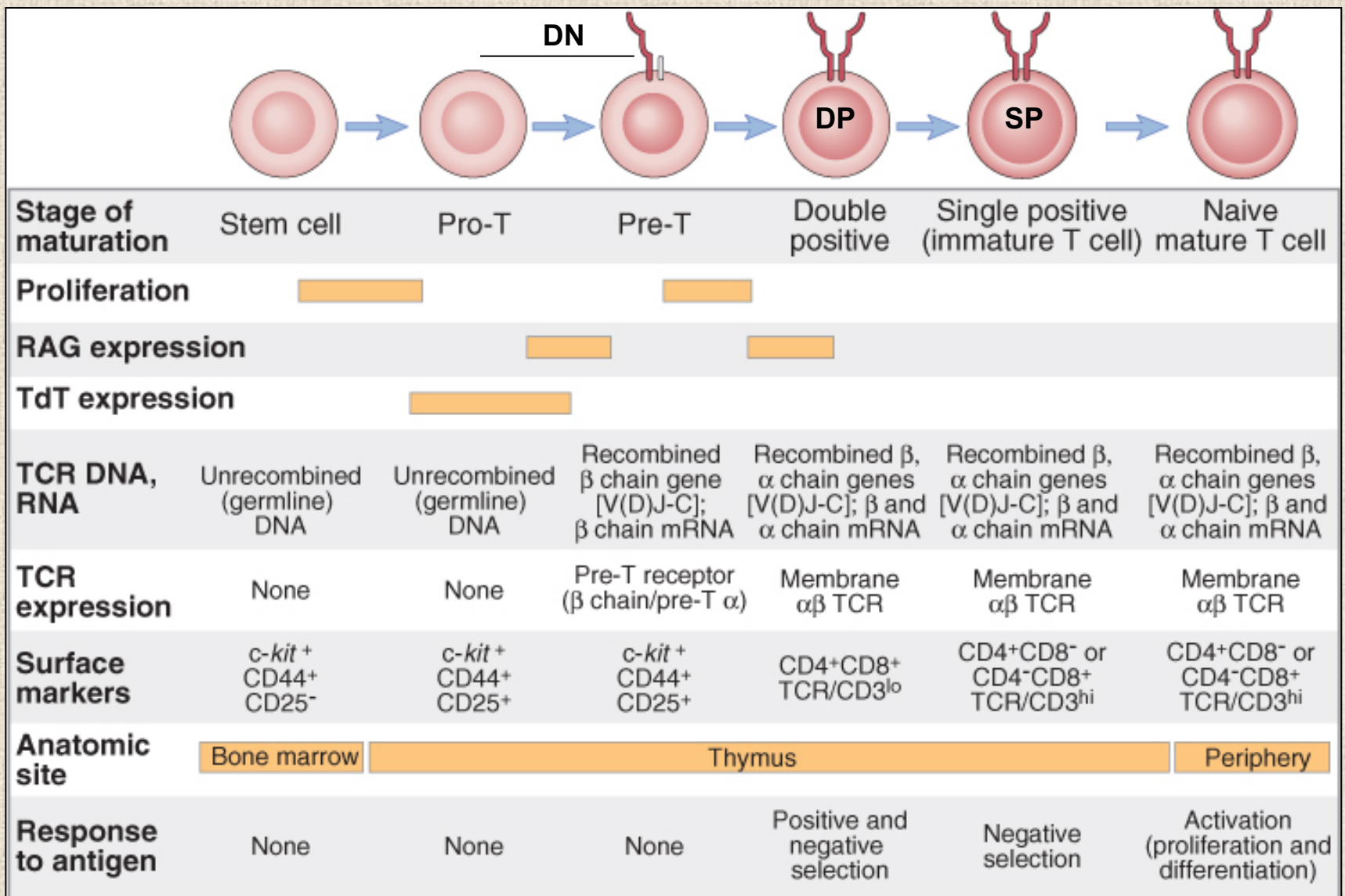
1. **Migráció:**
Kemokinek

2. **Proliferáció:**
IL-7

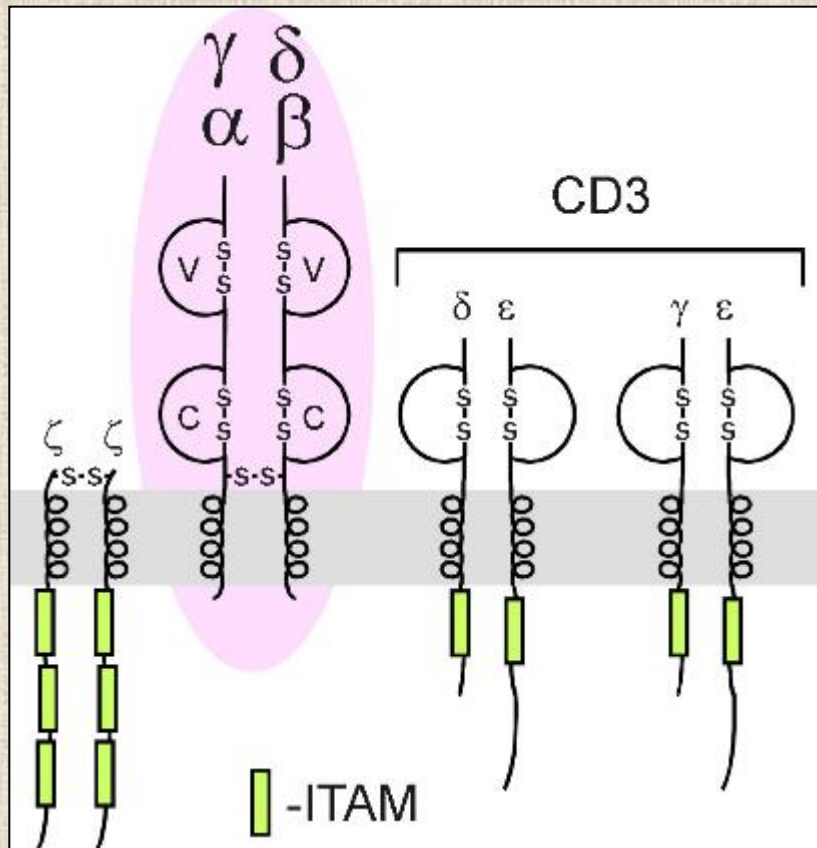
3. **Differenciáció:**
• TcR-
génátrendeződés
• Fenotípus

4. **Szelekció:**
Apoptosis

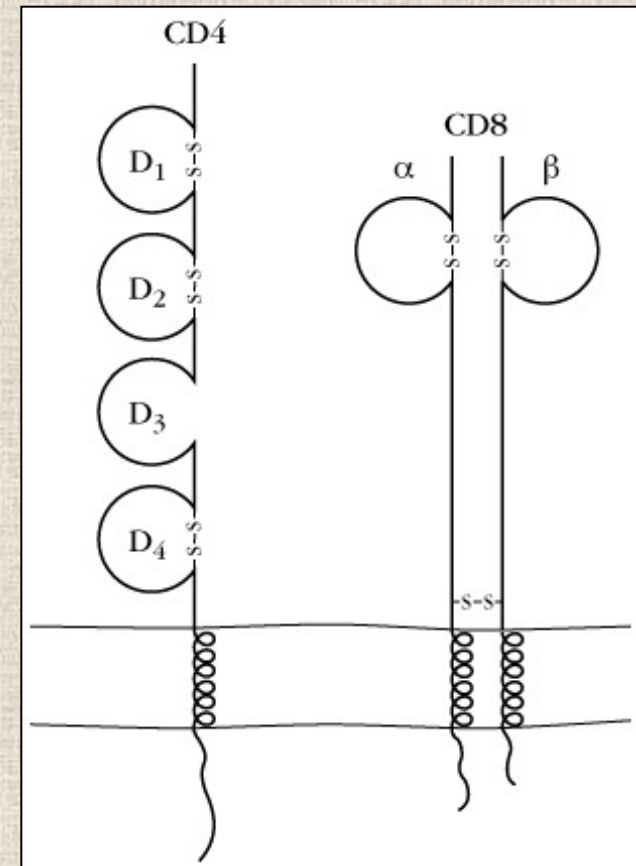




T sejt receptor komplex az érett T sejteken



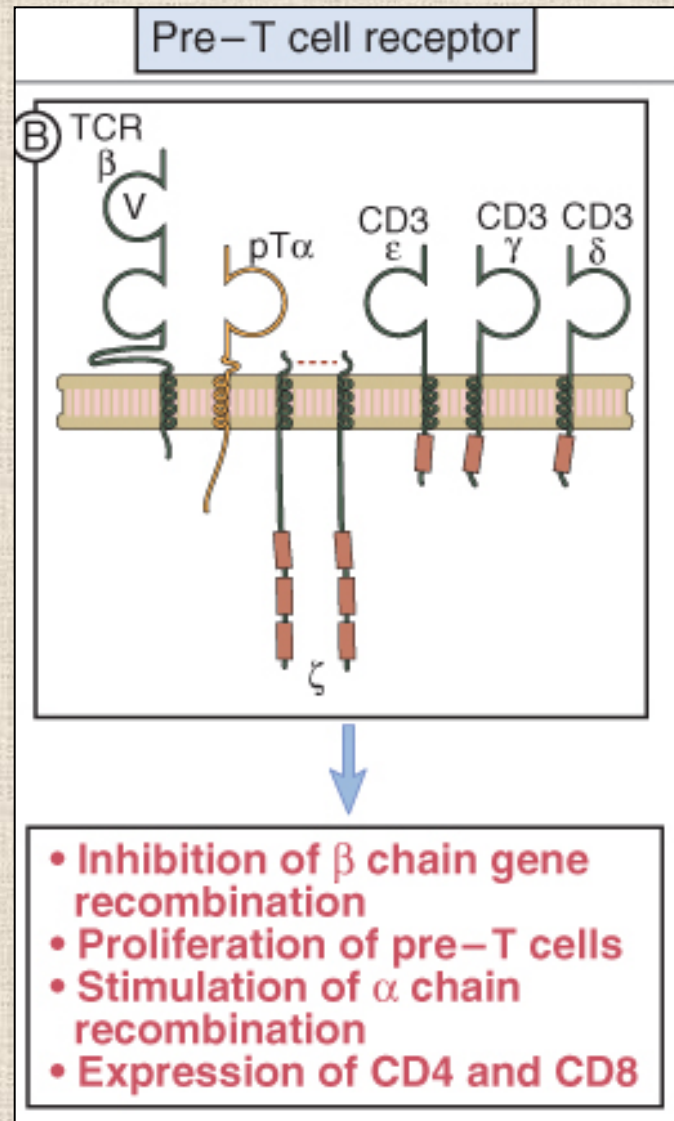
+



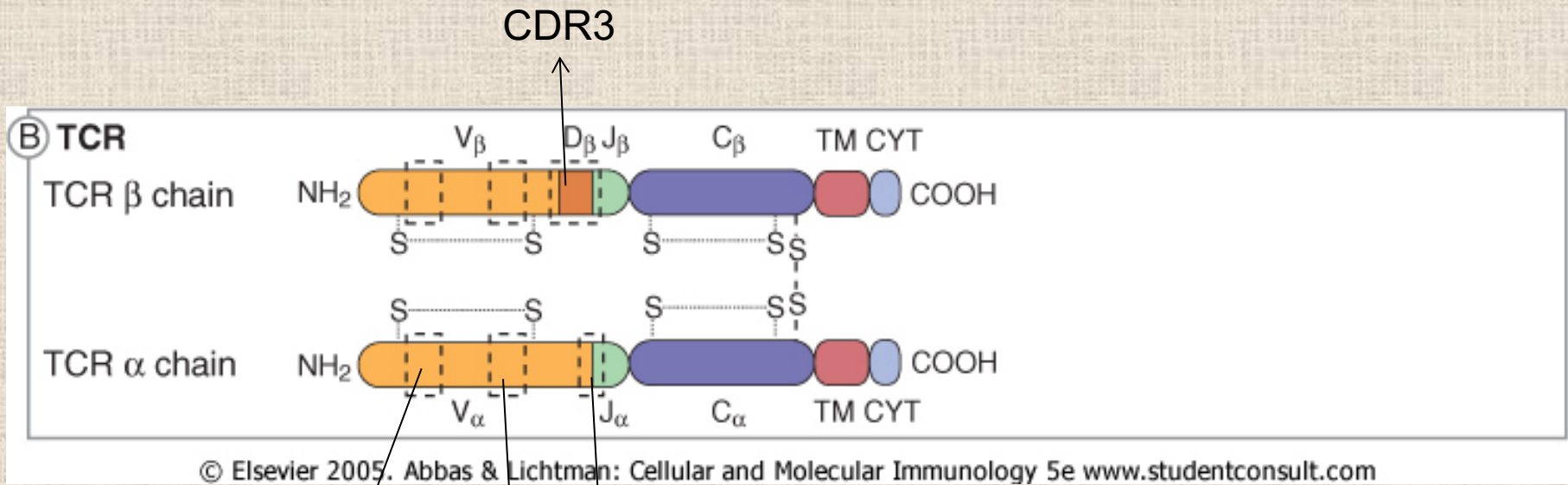
$\alpha\beta$ TcR – SP (CD4+ or CD8+)
 $\gamma\delta$ TcR – DN (CD4-CD8-)



A preTCR szerkezete és szerepe

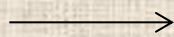


TCR fehérje láncok és CDR régiók



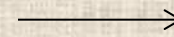
CDR1 CDR2 CDR3

TcR α
TcR γ



V-J rekombináció

TcR β
TcR δ

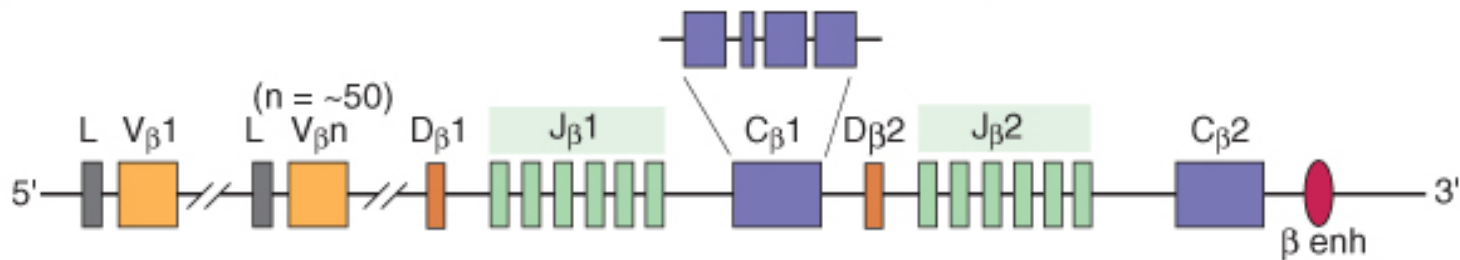


V-D-J rekombináció

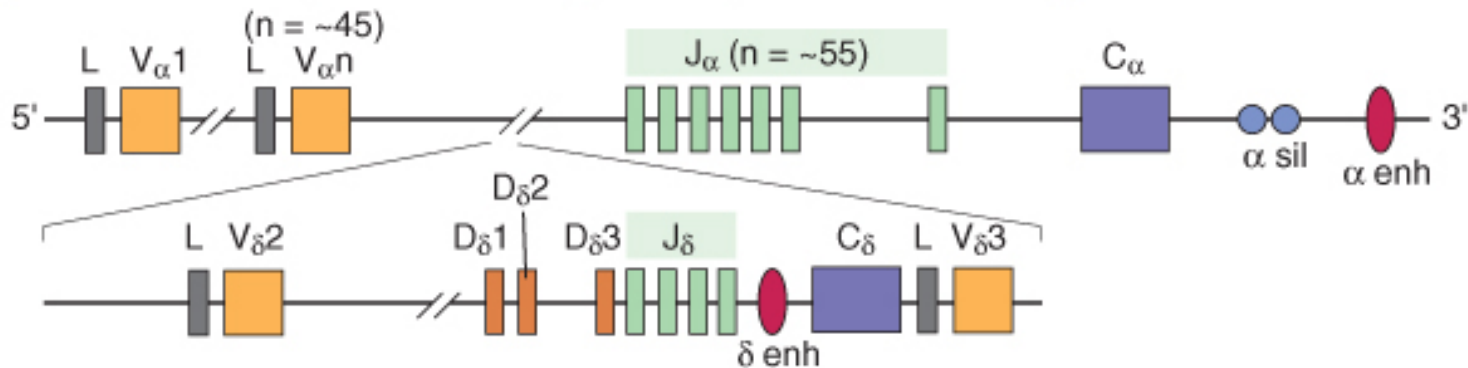


TCR β , α , δ γ lokuszok

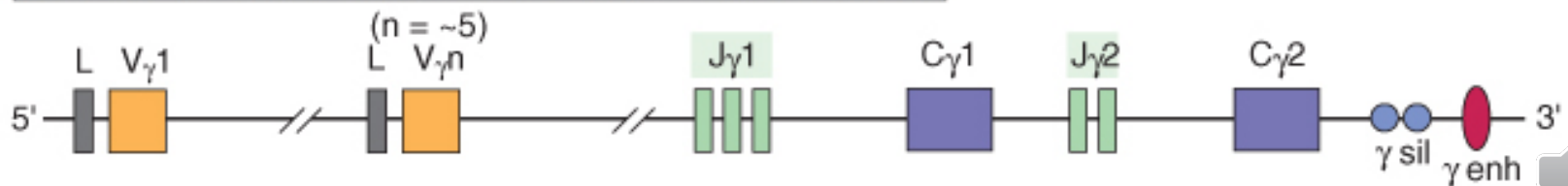
Human TCR β chain locus (620 kb; chromosome 7)

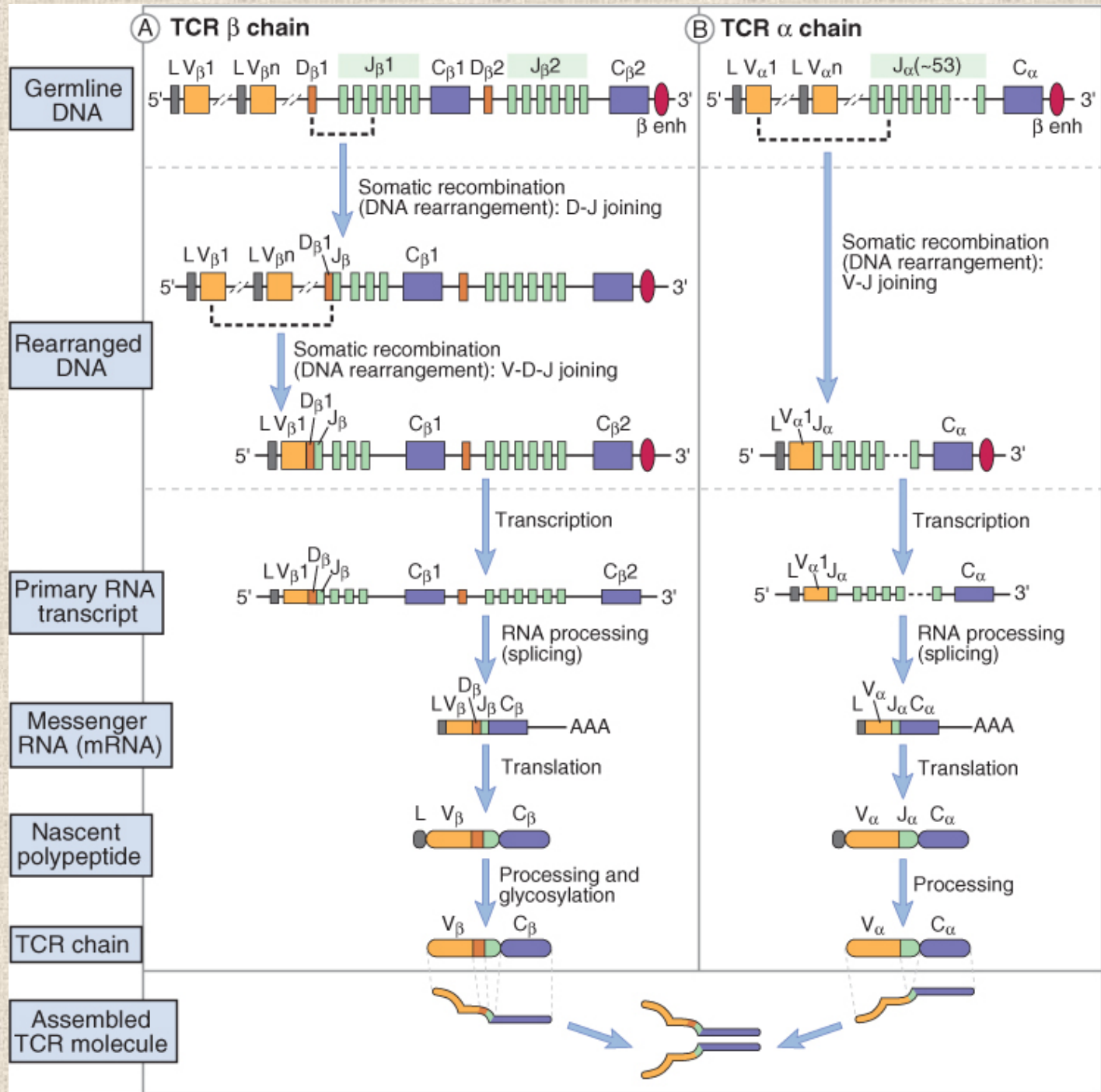


Human TCR α , δ chain locus (1000 kb; chromosome 14)


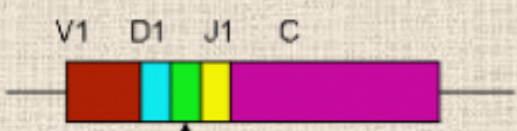


Human TCR γ chain locus (200 kb; chromosome 7)



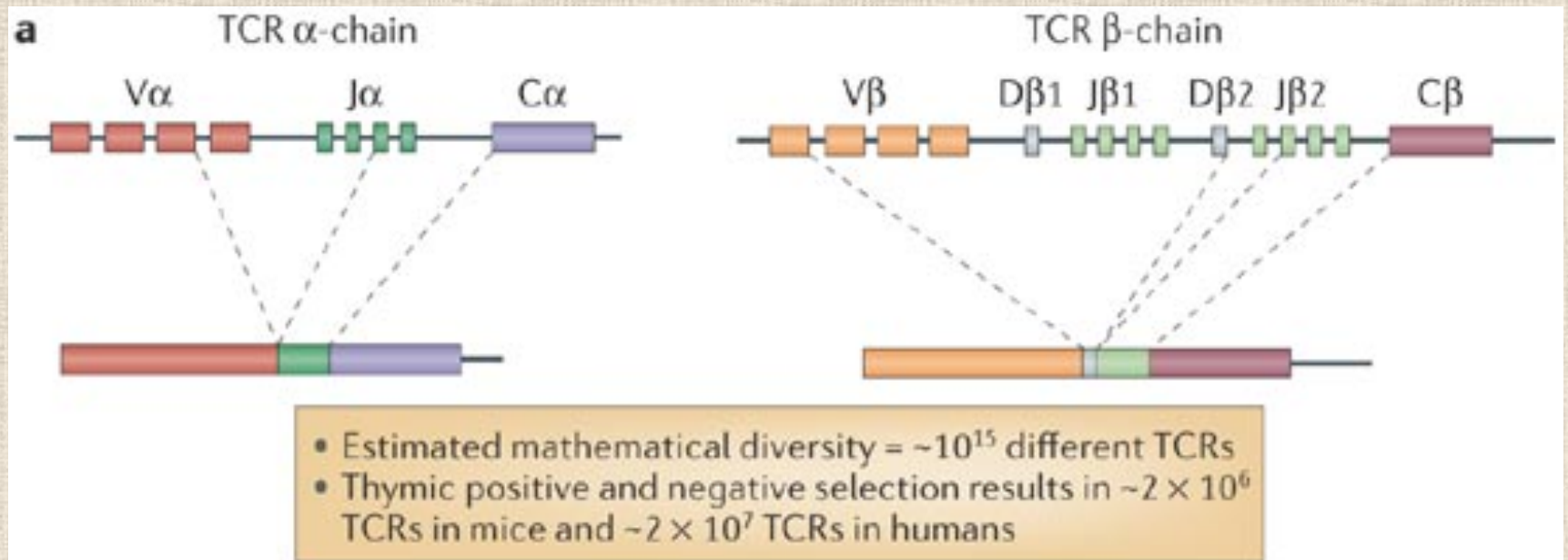


V-D-J kombinatorikus és junkcionális diverzitás a TCR repertoár kialakításában

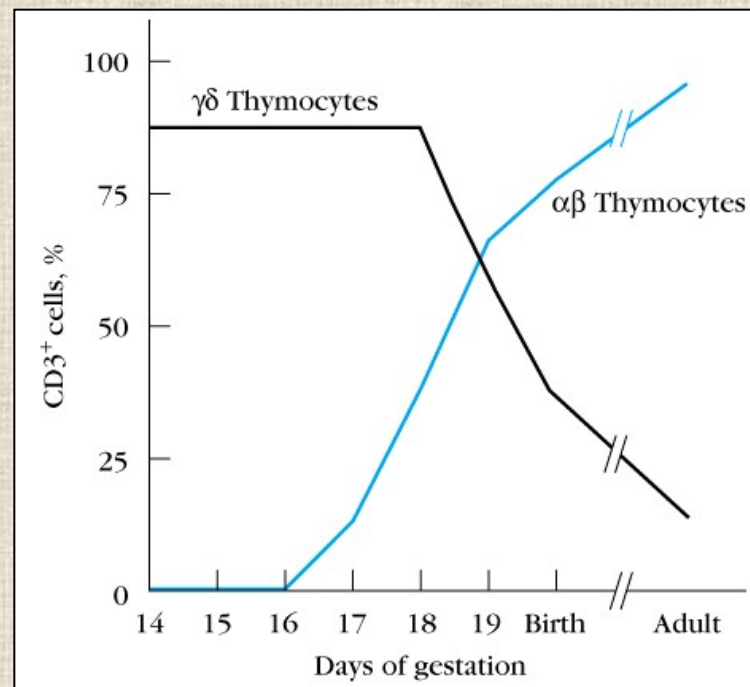
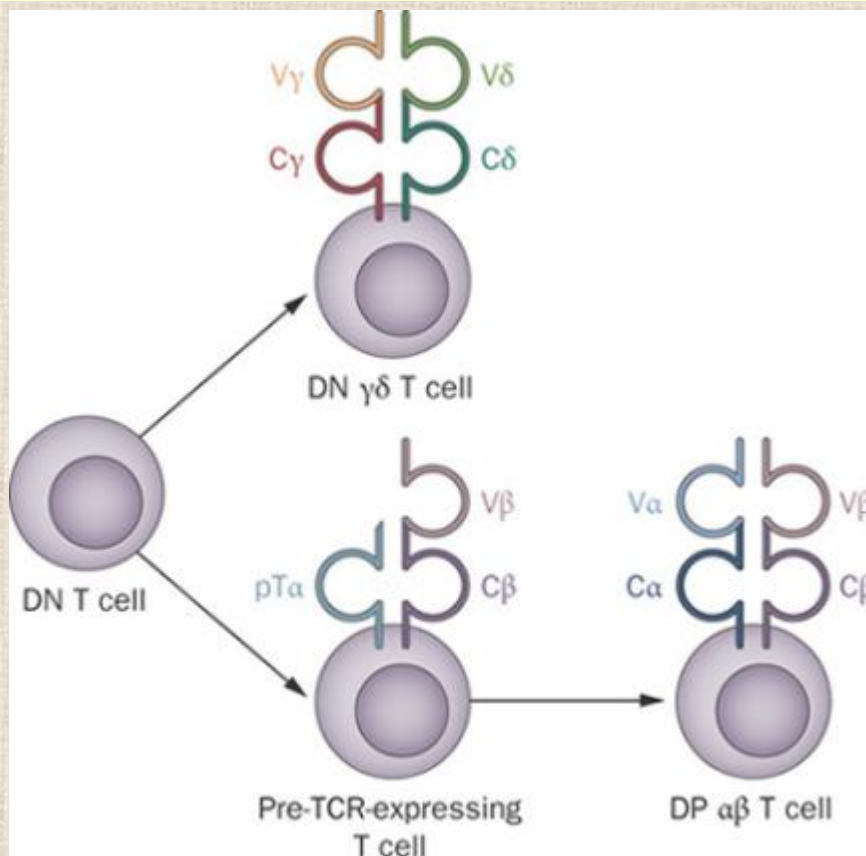
	α	β
Number of V Gene Segments	45	50
Number of diversity (D) gene segments	0	2
Number of joining (J) gene segments	~50	12
Combinational Diversity Number of Possible V-(D)-J Combinations	 <p>TCR: $\sim 3 \times 10^6$</p>	
Junctional Diversity Total potential repertoire with junctional diversity	 <p>Addition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



TCR diverzitás



$\gamma\delta$ 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



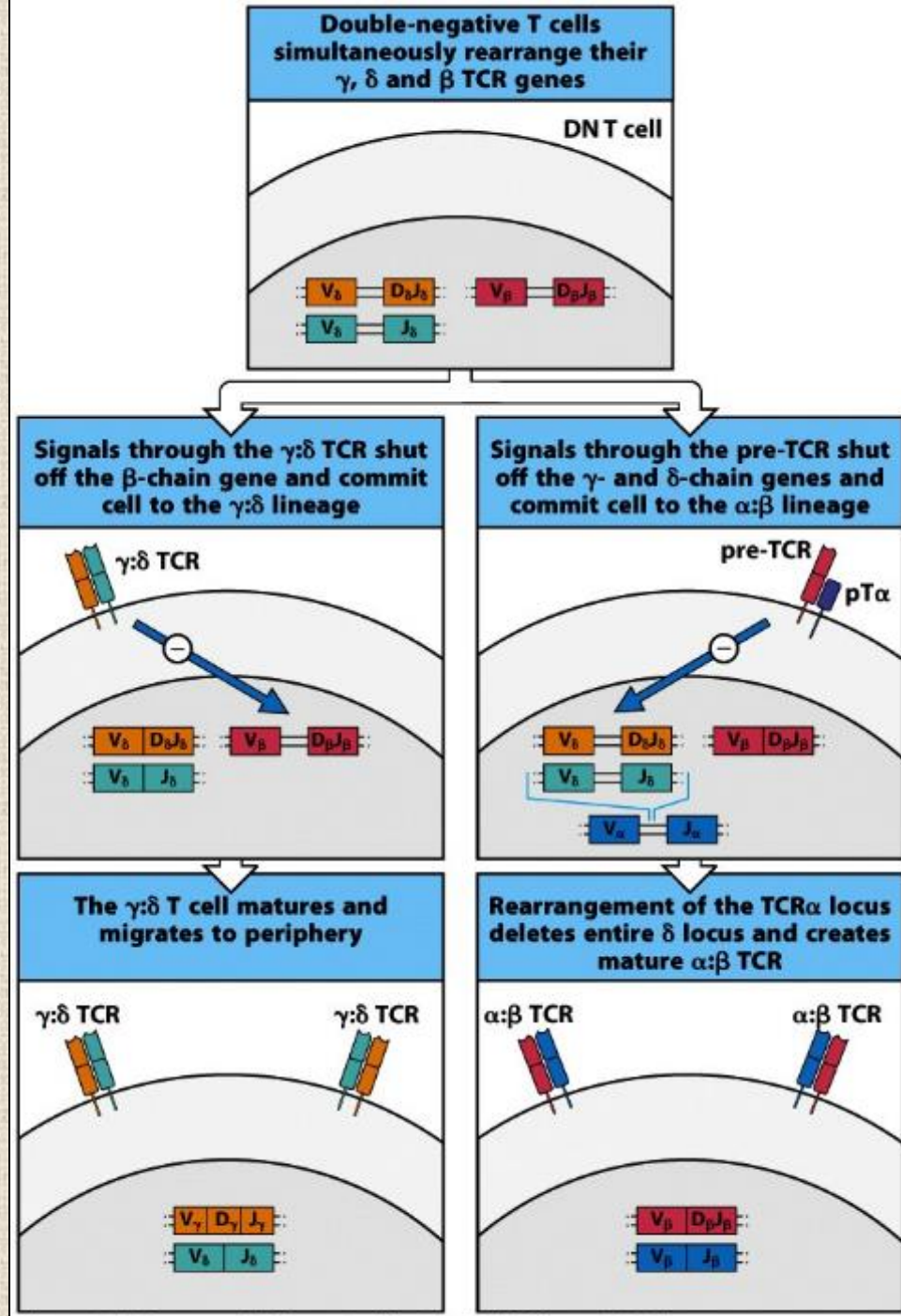
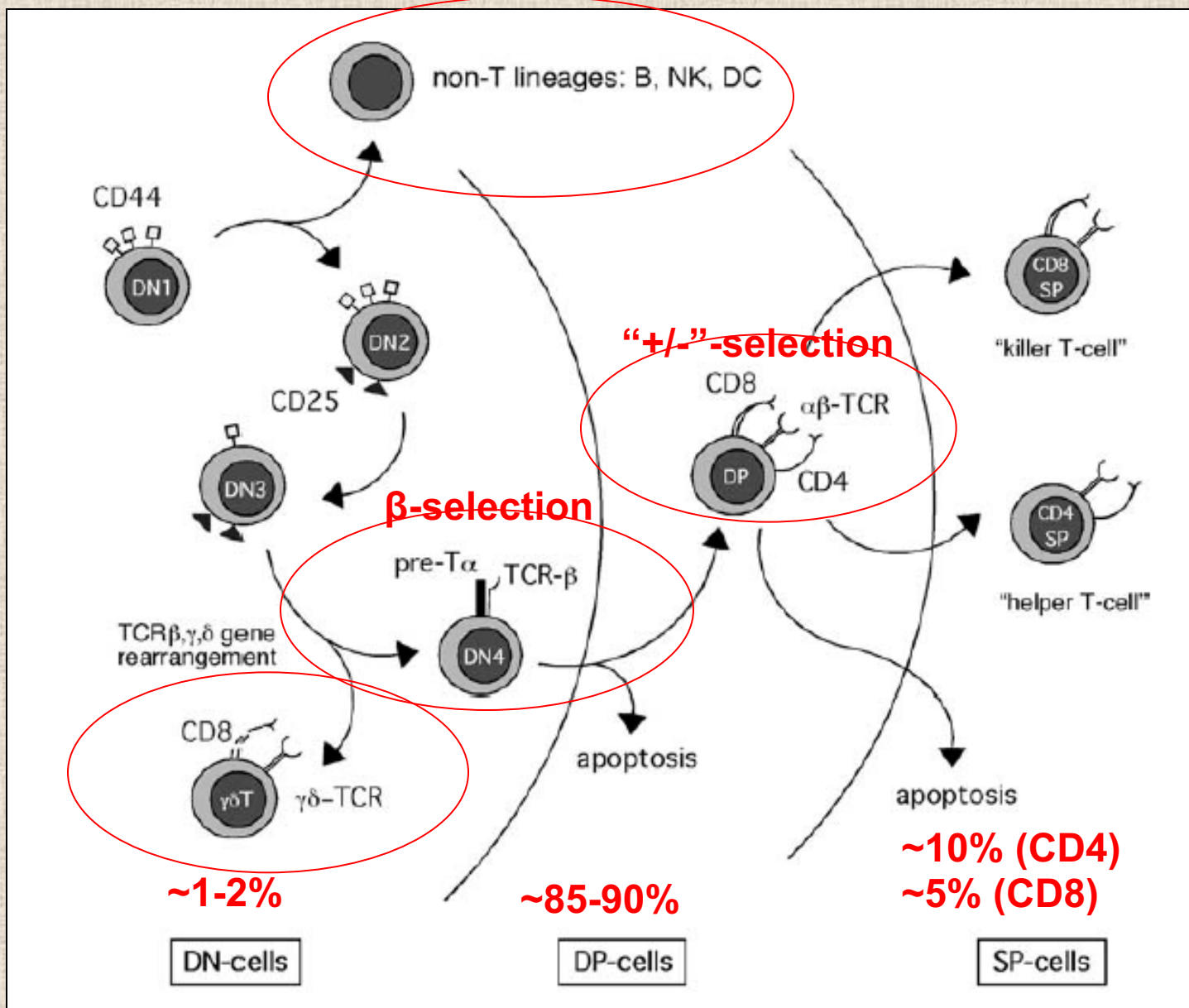
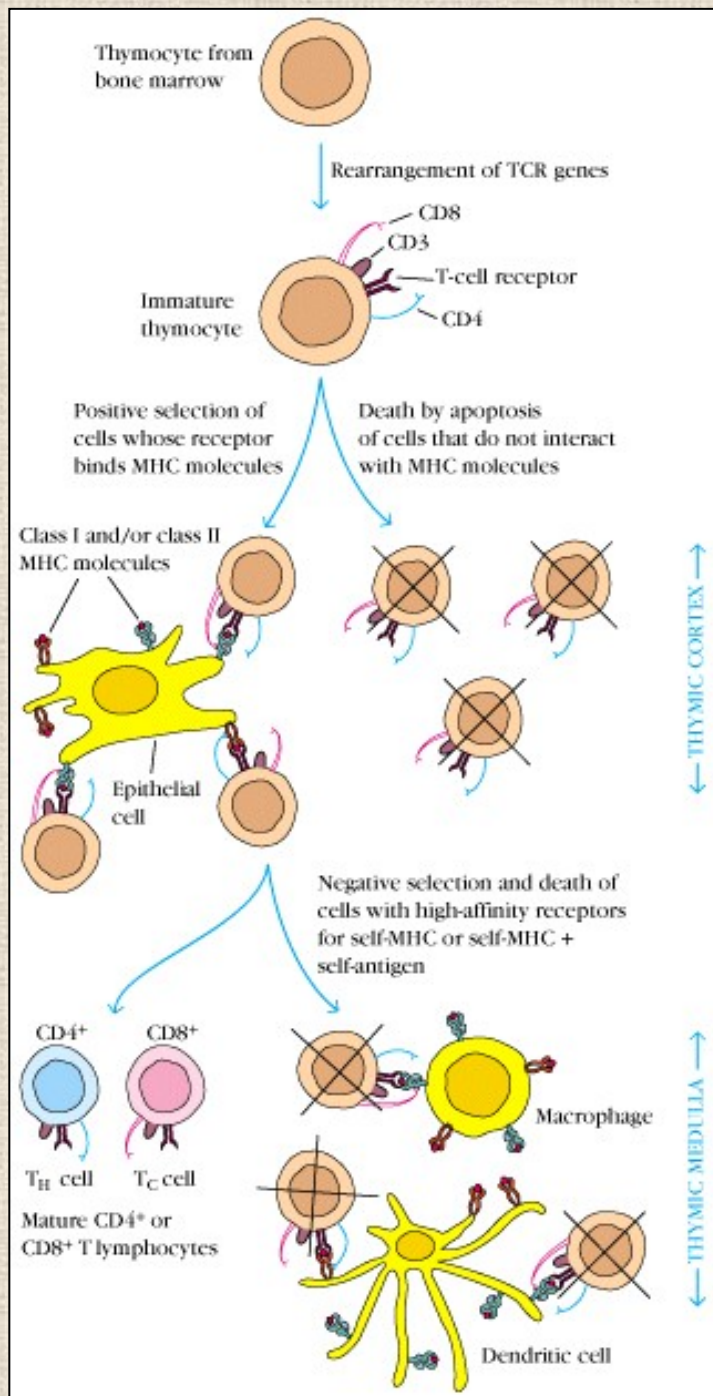


Figure 7-22 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Elköteleződési lépések a tímocita érés során





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

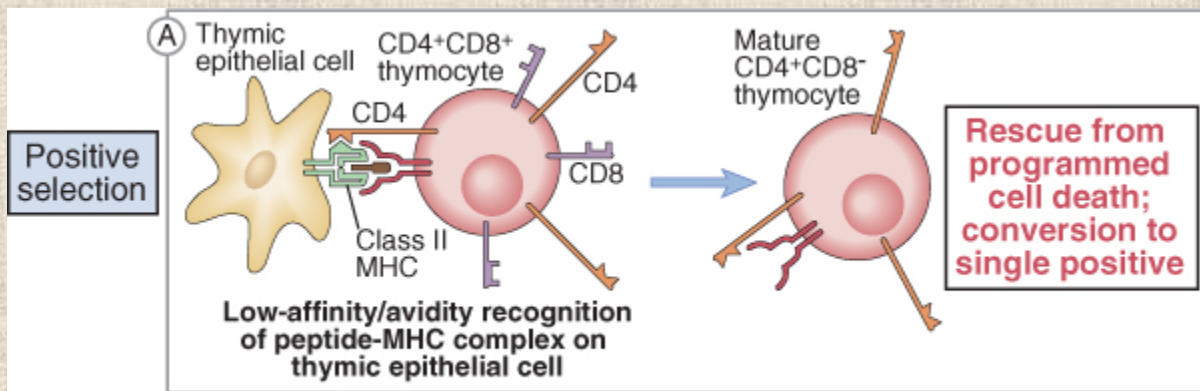
AIRE



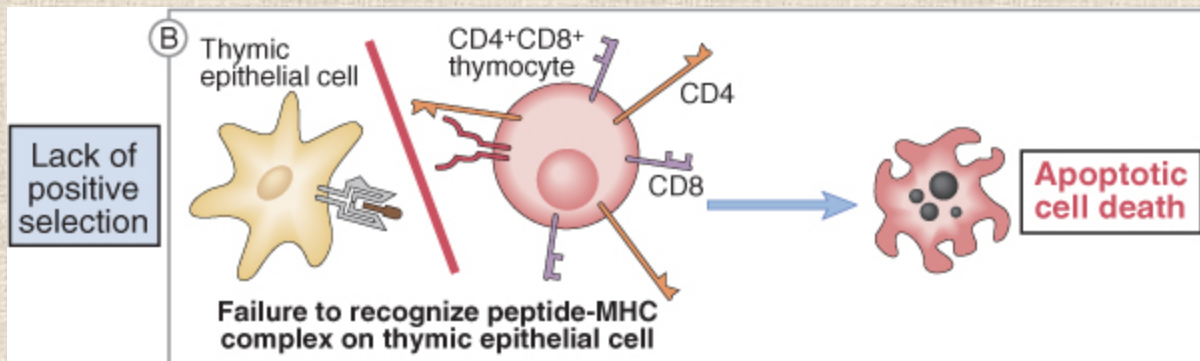
AIRE: autoimmun regulátor

- 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.

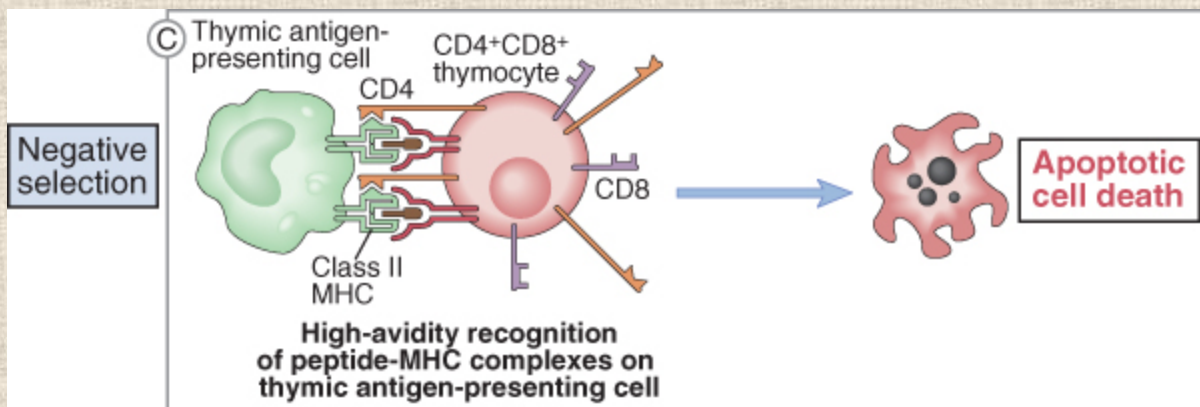




© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



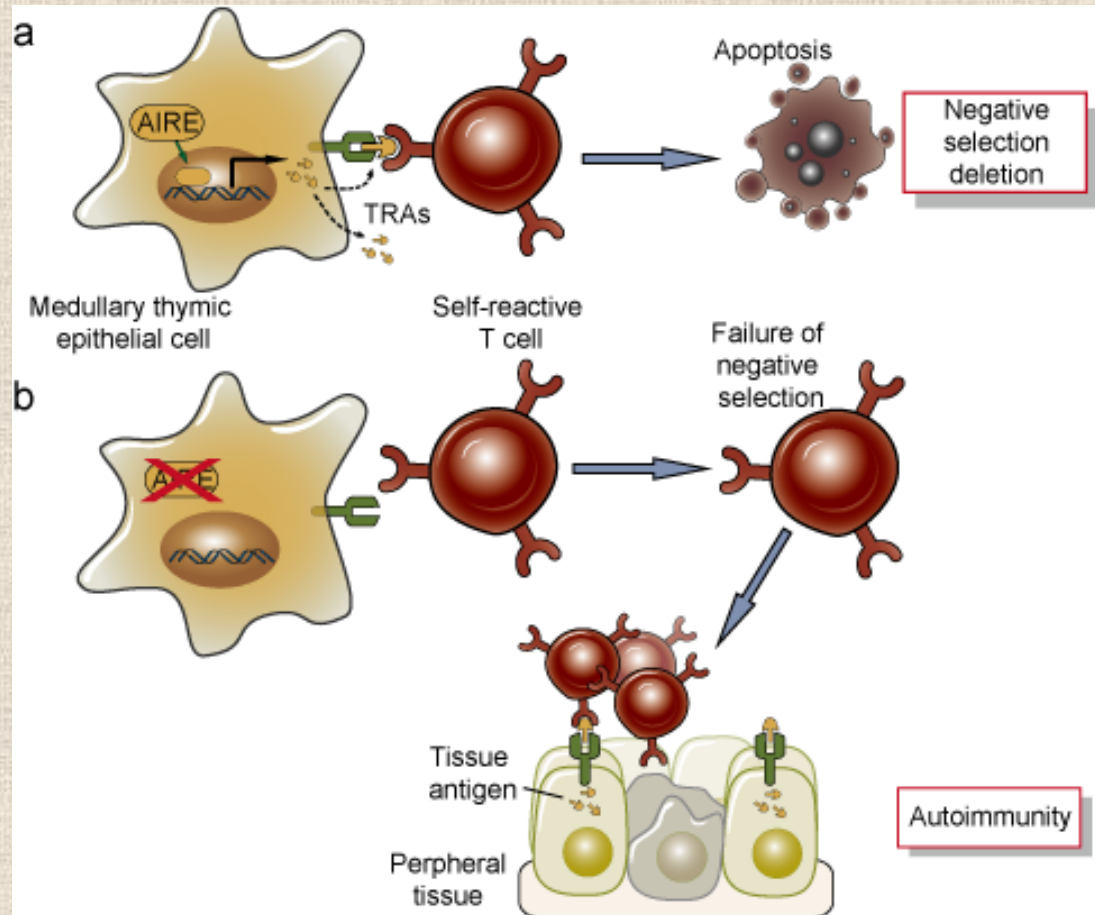
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



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



A mTEC szerepe a negatív szelekcióban



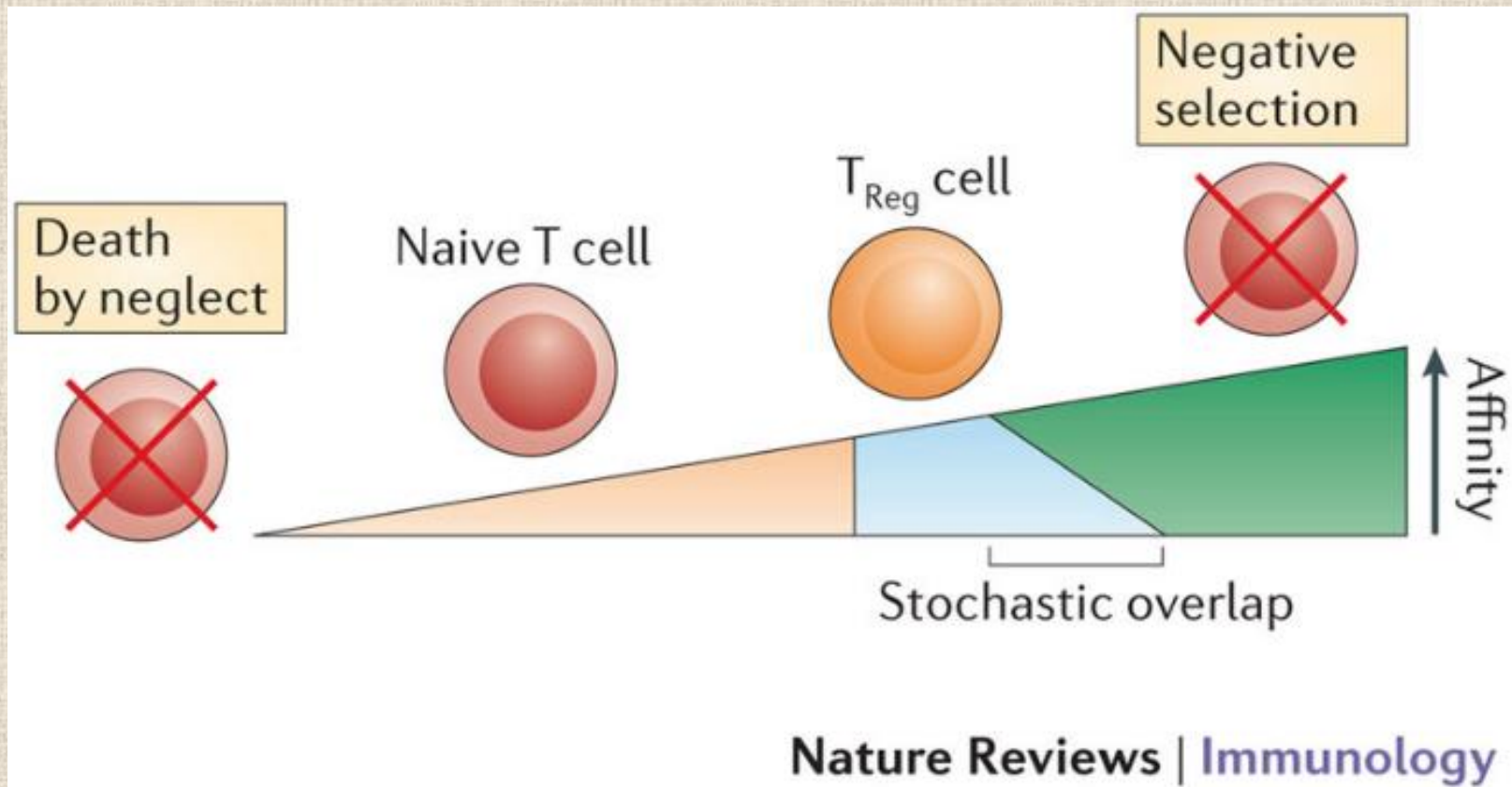
mTEC = medulláris timusz epitélsejt

AIRE = autoimmun regulátor transzkripciós faktor

TRA = távoli szöveti antigének



A T sejt szelekció affinitás modellje



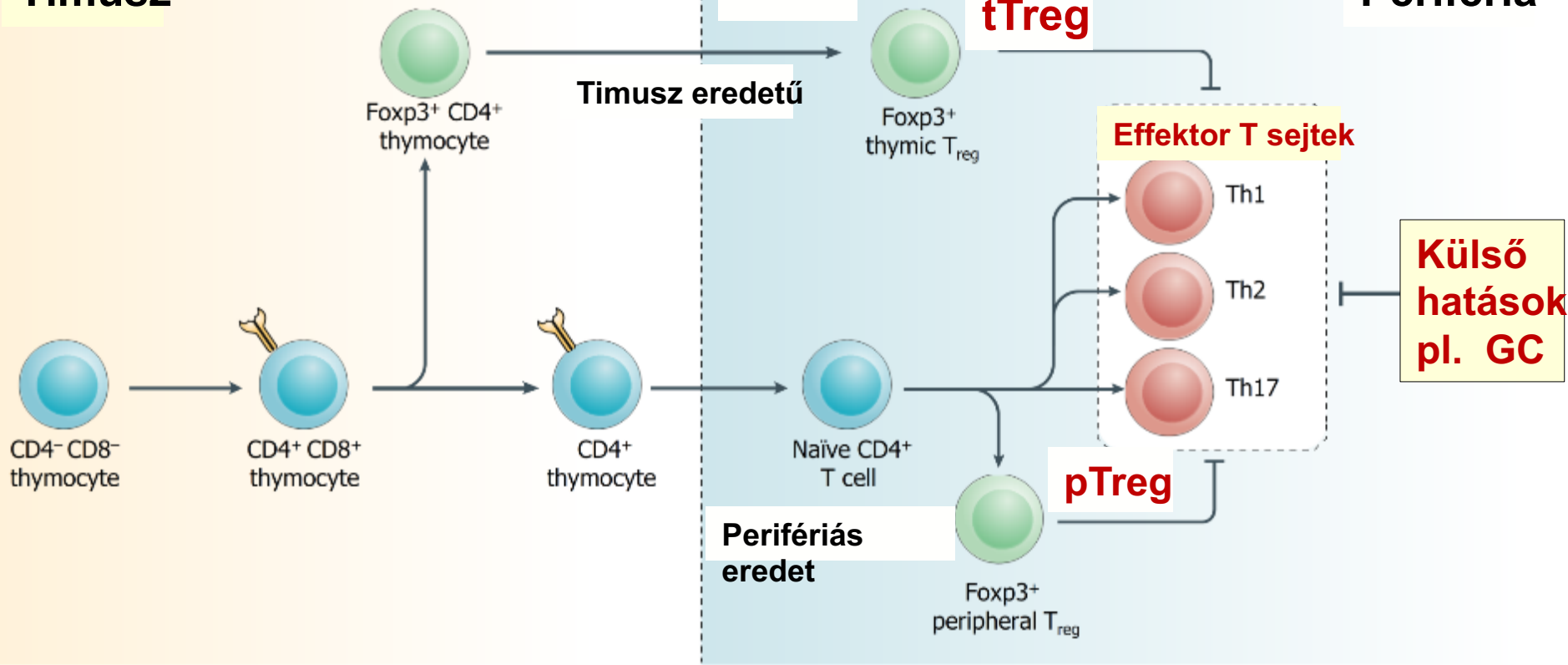
The affinity model of thymocyte selection centres on the strength of the interaction of the T cell receptor (TCR) with self-peptide–MHC complexes as a crucial determinant of cell fate. Weak interactions are required to protect thymocytes from death by neglect and to promote the positive selection of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



A regulatórikus T sejtek (Treg) eredete

Tímusz

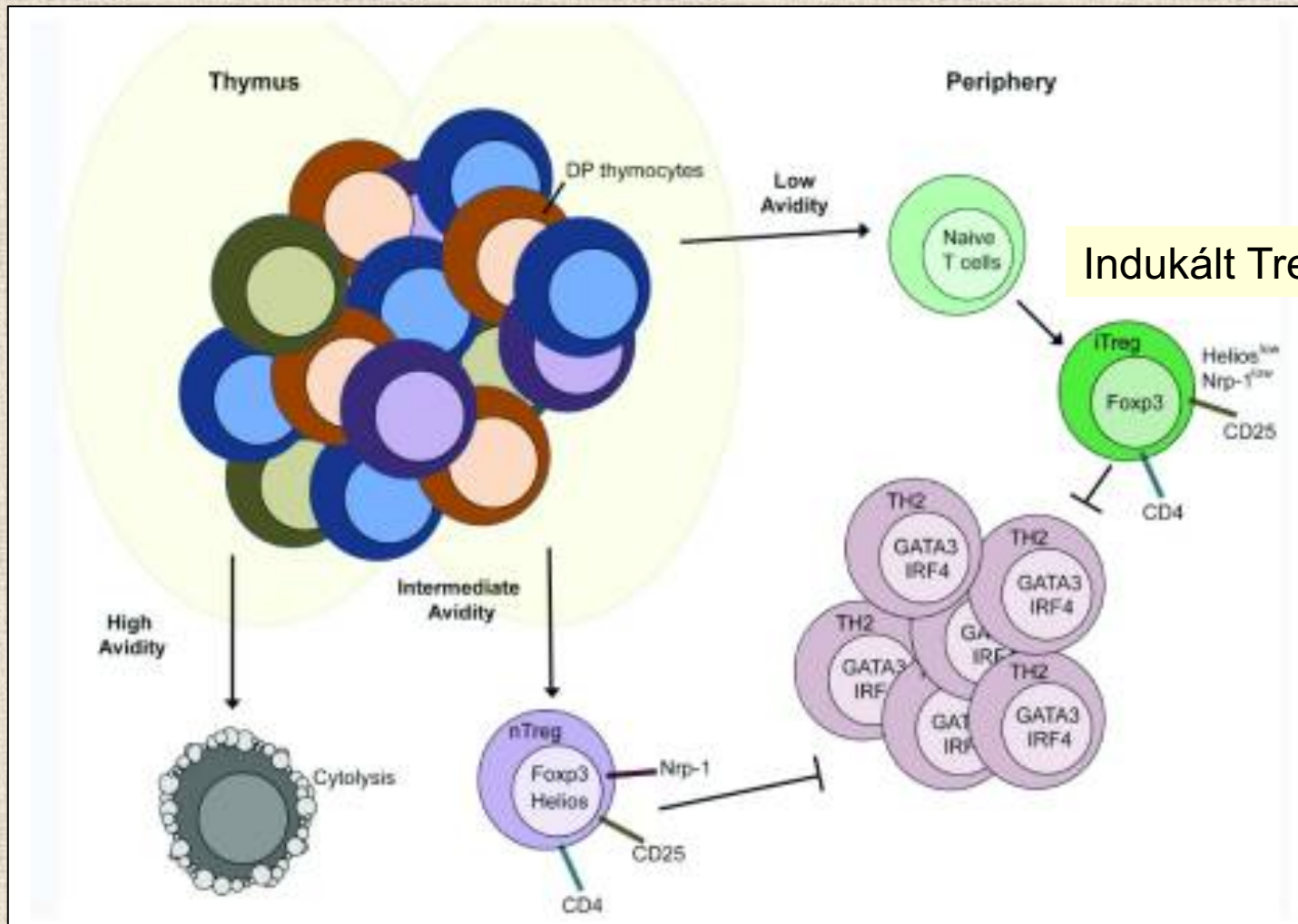
Periféria



Jellemző markerei: CD4+, CD25+, CTLA4+
Foxp3, IL-10, TGFb



A regulatórikus T sejtek kialakulása

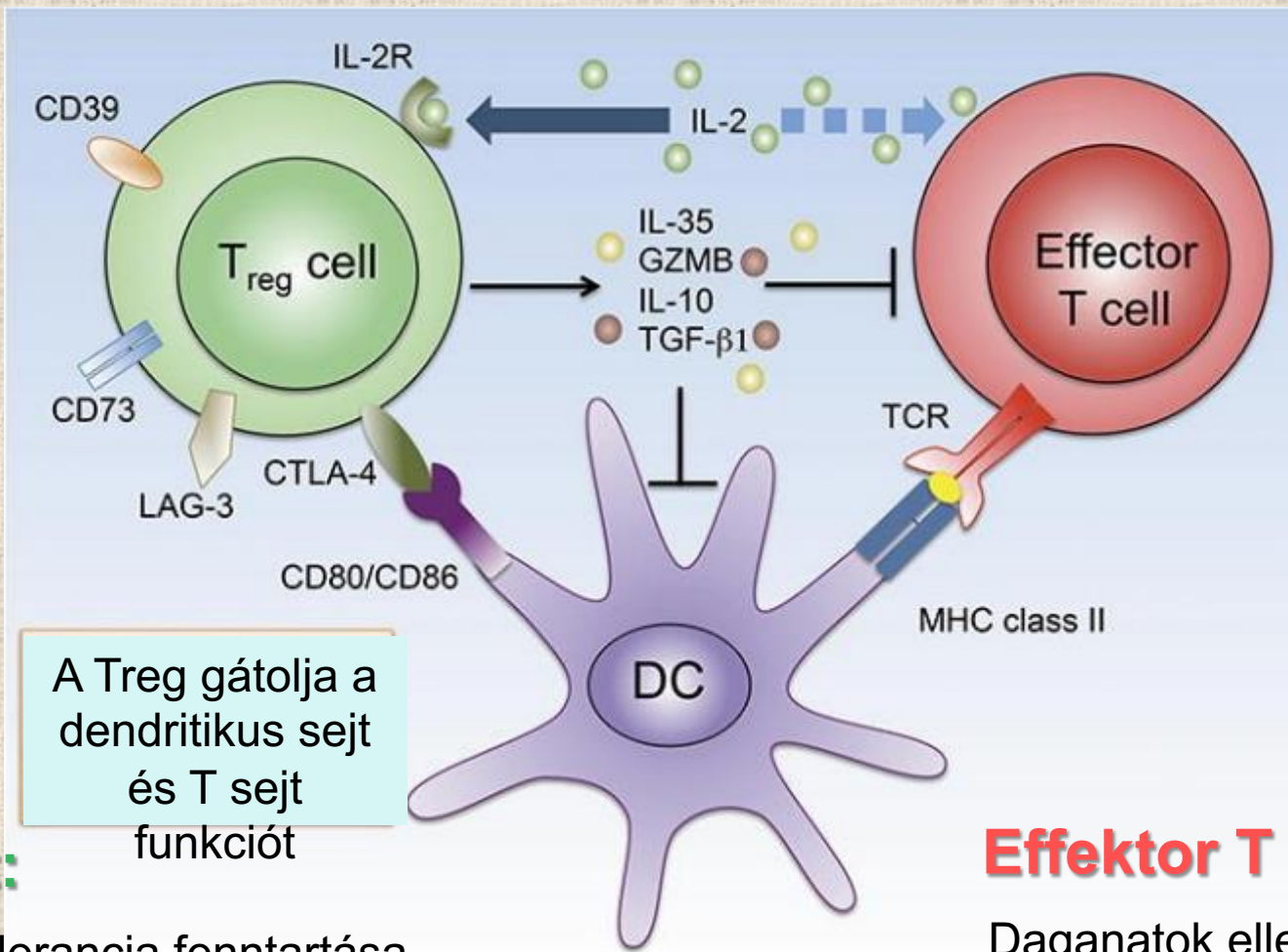


Indukált Treg = iTreg

Természetes Treg = nTreg



A regulatórikus T sejtek gátló mechanizmusai



A Treg gátolja a dendritikus sejt és T sejt funkciót

Treg sejt:

Perifériás tolerancia fenntartása
Autoimmunitás gátlása
Krónikus gyulladásos betegségek gátlása

Effektor T sejt:

Daganatok ellenei védelem
Fertőzések ellenei védelem
Autoimmun betegségek

Timocita érés stádiumai

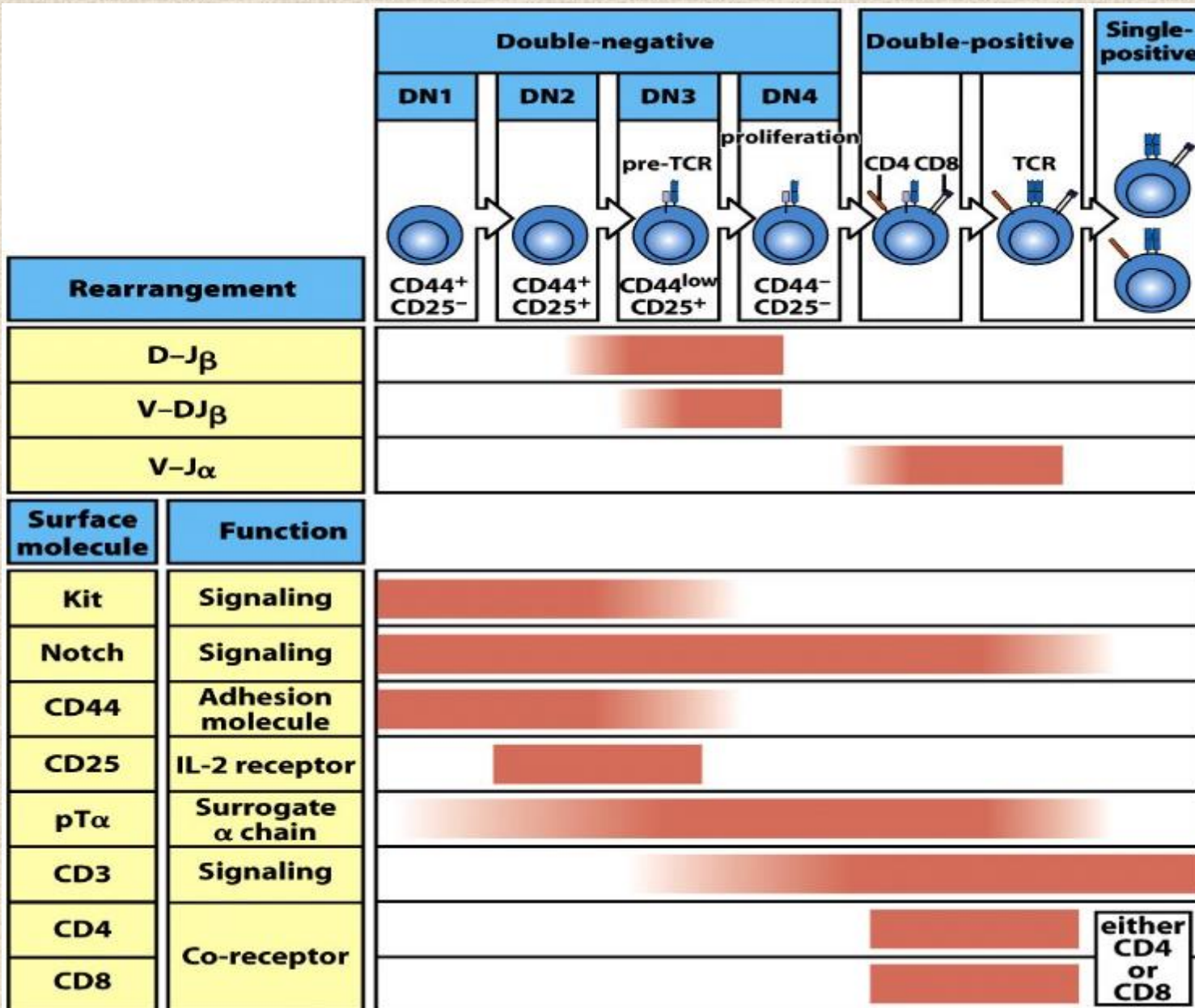


Figure 7-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Malignus limfoid leukémia típusok

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)



A T sejt érés fázisai

1. Initiation of either TCR β or γ/δ chain gene rearrangement.
2. Formation of pT α /TCR β /CD3 (pTCR), allelic exclusion, IL-7-dependent proliferation - *β -selection*.
3. Initiation of TCR α gene rearrangement.
4. Completion of TCR α/β gene rearrangement, co-expression of CD4/CD8 molecules.
5. Recognition of MHC/peptide complexes displayed by thymic cortical epithelium – *positive selection*.
6. Binding to MHC/peptide complex displayed by thymic APC/medullary epithelial cells – *negative selection*.
7. Influence of stronger/more persistent signal: commitment towards CD4 or Treg (CD4/CD25+) subset.

