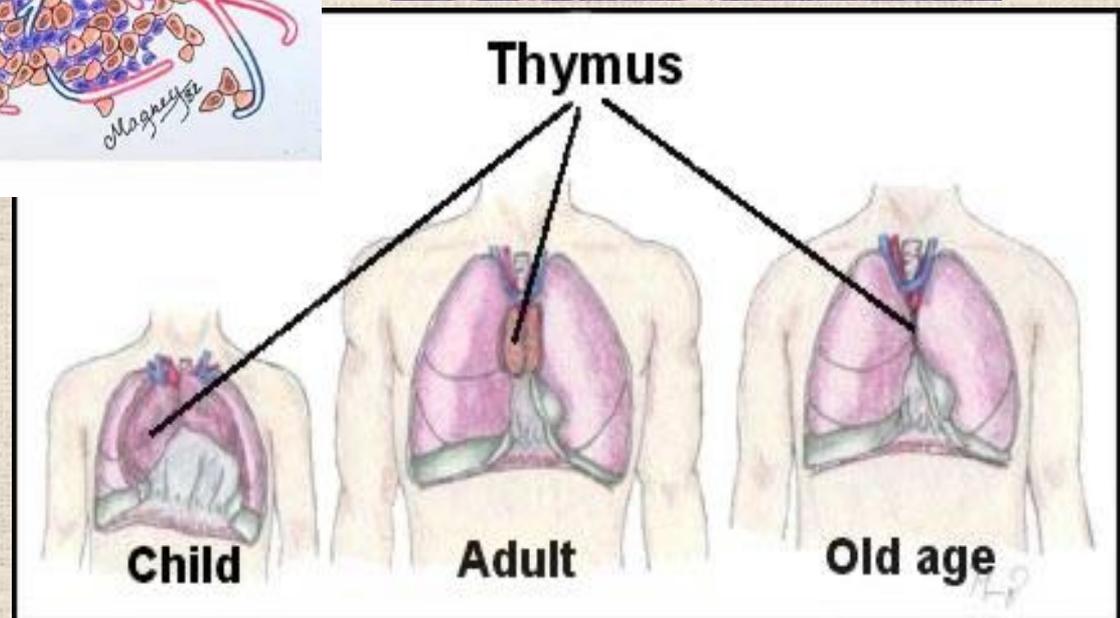
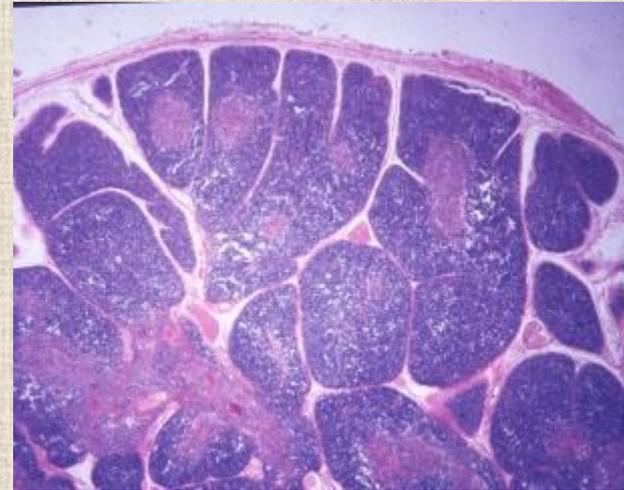
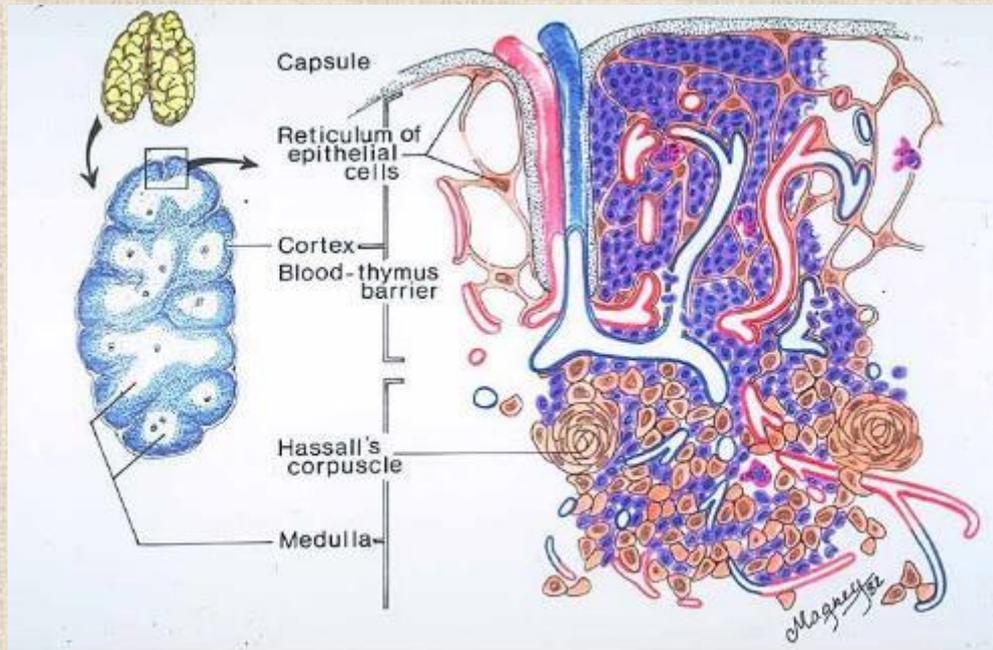


# **Immunológia alapjai**

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

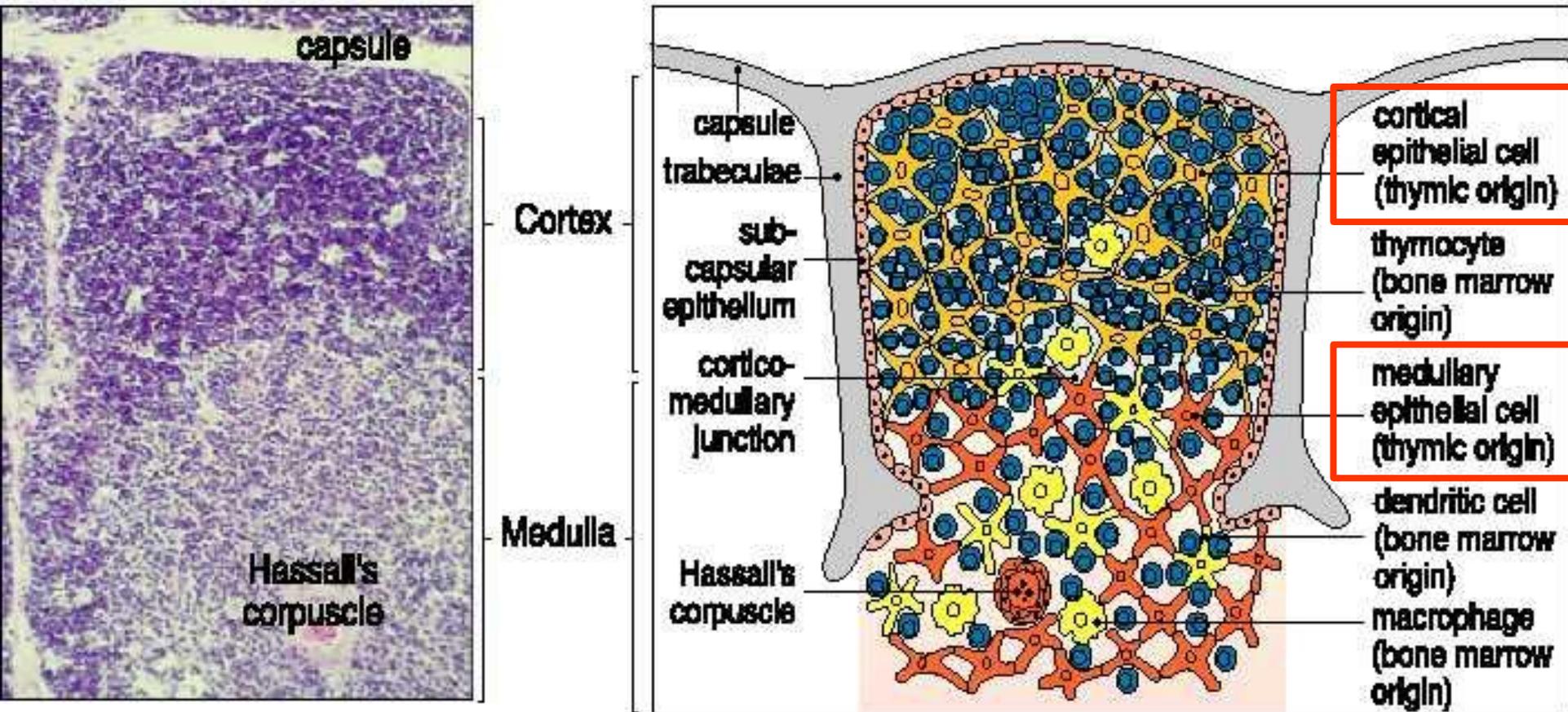
**Berki Timea**

# A tímusz szerkezete



# A tímusz lebenyke szerkezete

Figure 5.3



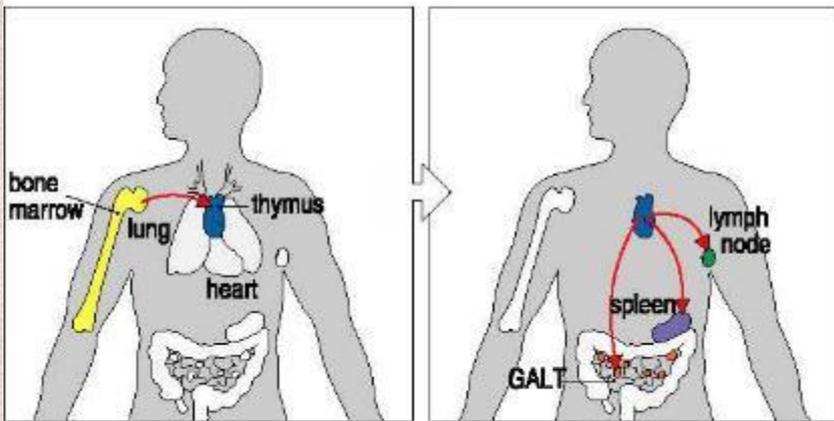
A tímusz **stróma állománya** biztosítja a T-sejt éréshez a megfelelő mikrokörnyezetet: **cTEC, mTEC**

# 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, endokrin és immundefektus
- **Tímuszon kívüli T sejt érés**: intestinális „cryptopatch”  
(Lamina Propria 1000-5000 *c-kit*<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, IL7R<sup>+</sup>, CD25<sup>-</sup> sejt),  
érés a mezenterialis nyirokcsomó és Peyer Plakk területén  
(RAG-expresszió).
- Másodlagos tímusz

Figure 5.1



© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

## A perifériás T sejt készlet kialakulása

Teljes készlet:  
TCR  $\alpha$ ,  $\beta$ :  $10^{15}$   
TCR  $\gamma$ ,  $\delta$ :  $10^{16}$

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

A T sejt előalakok a véráram útján jutnak a tímuszba

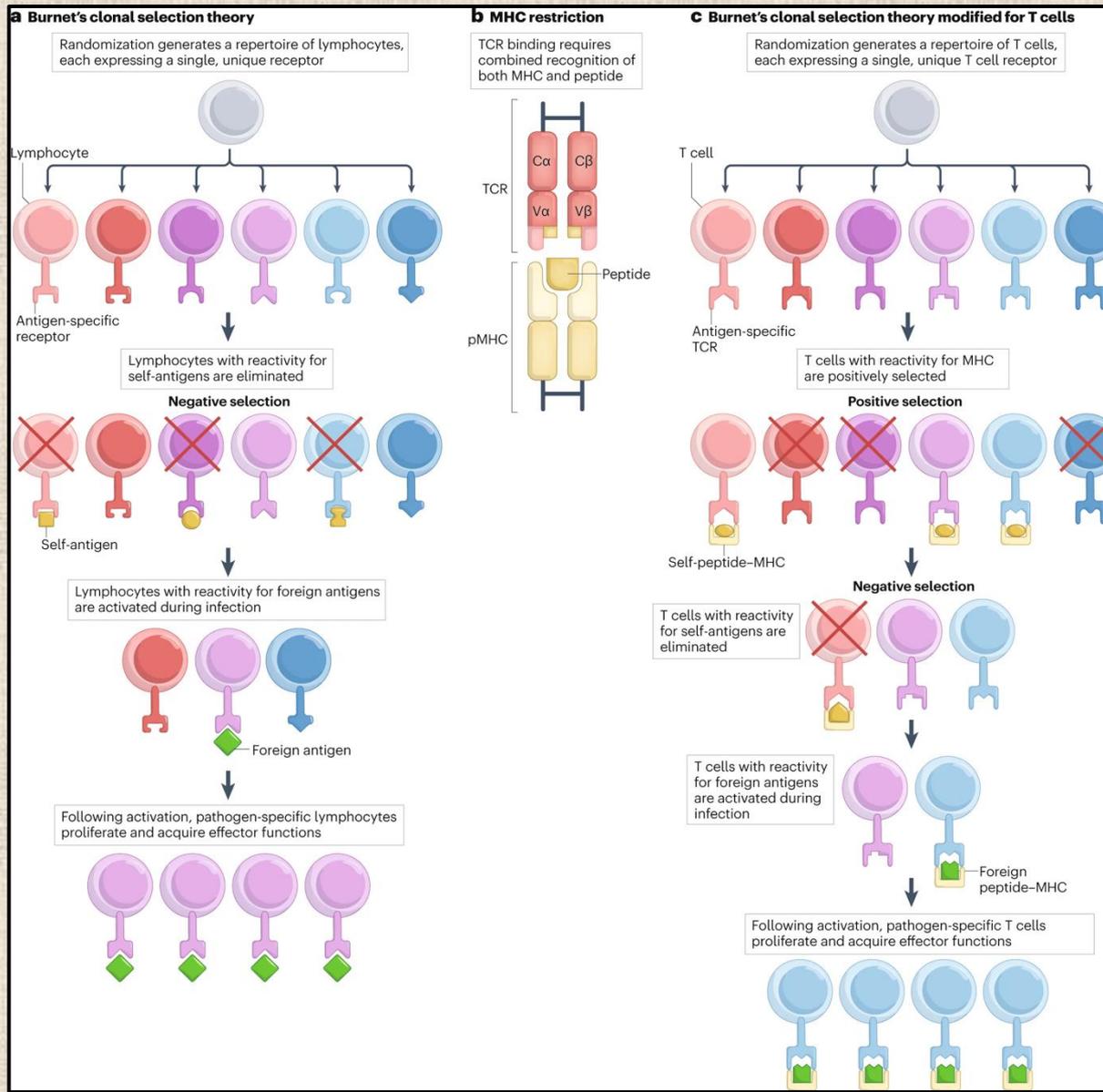
**A tímuszban:** T sejt érés, szelekció (edukációs lépések)  
„kettős felismerés” (MHC és peptid)

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

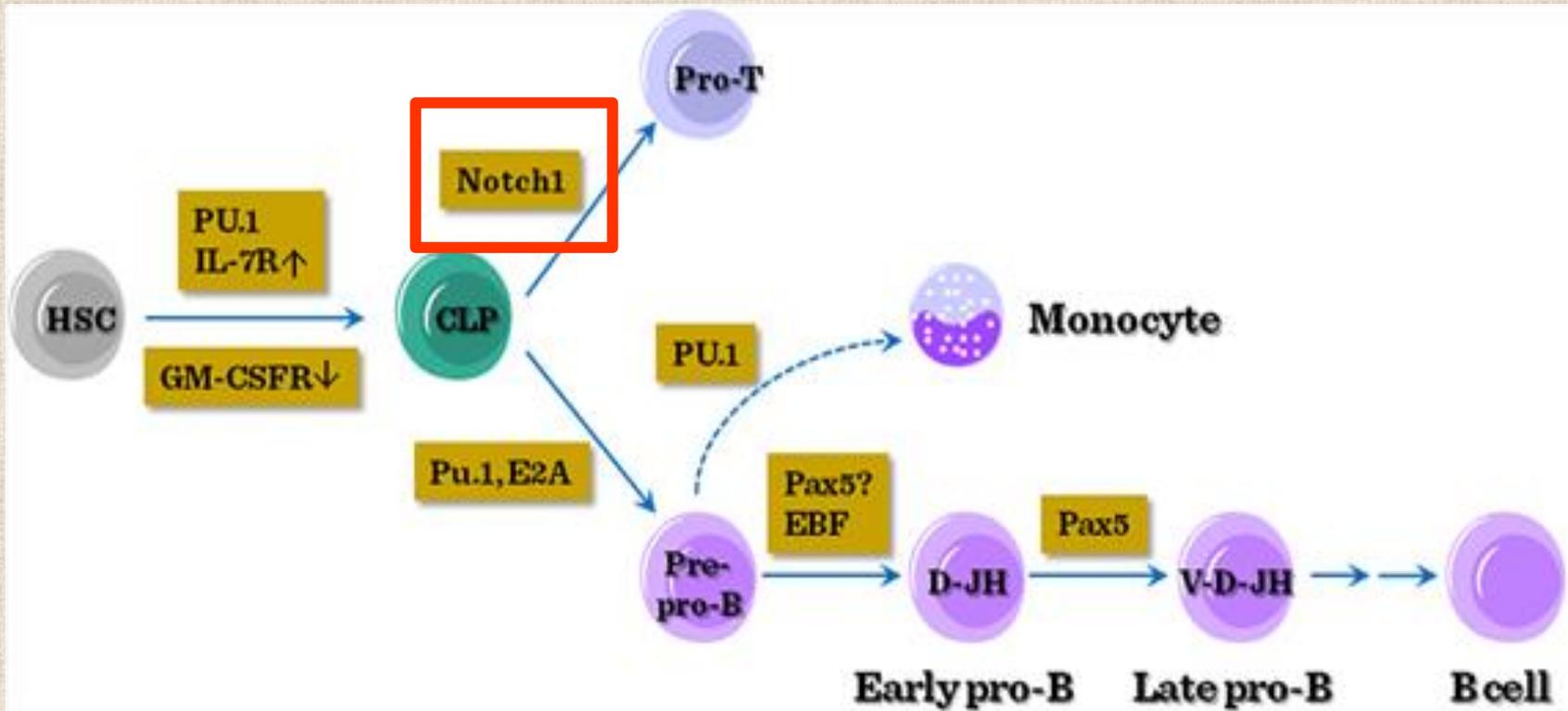
**saját-MHC restrikció**

**Sajáttal toleráns T sejtek**

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

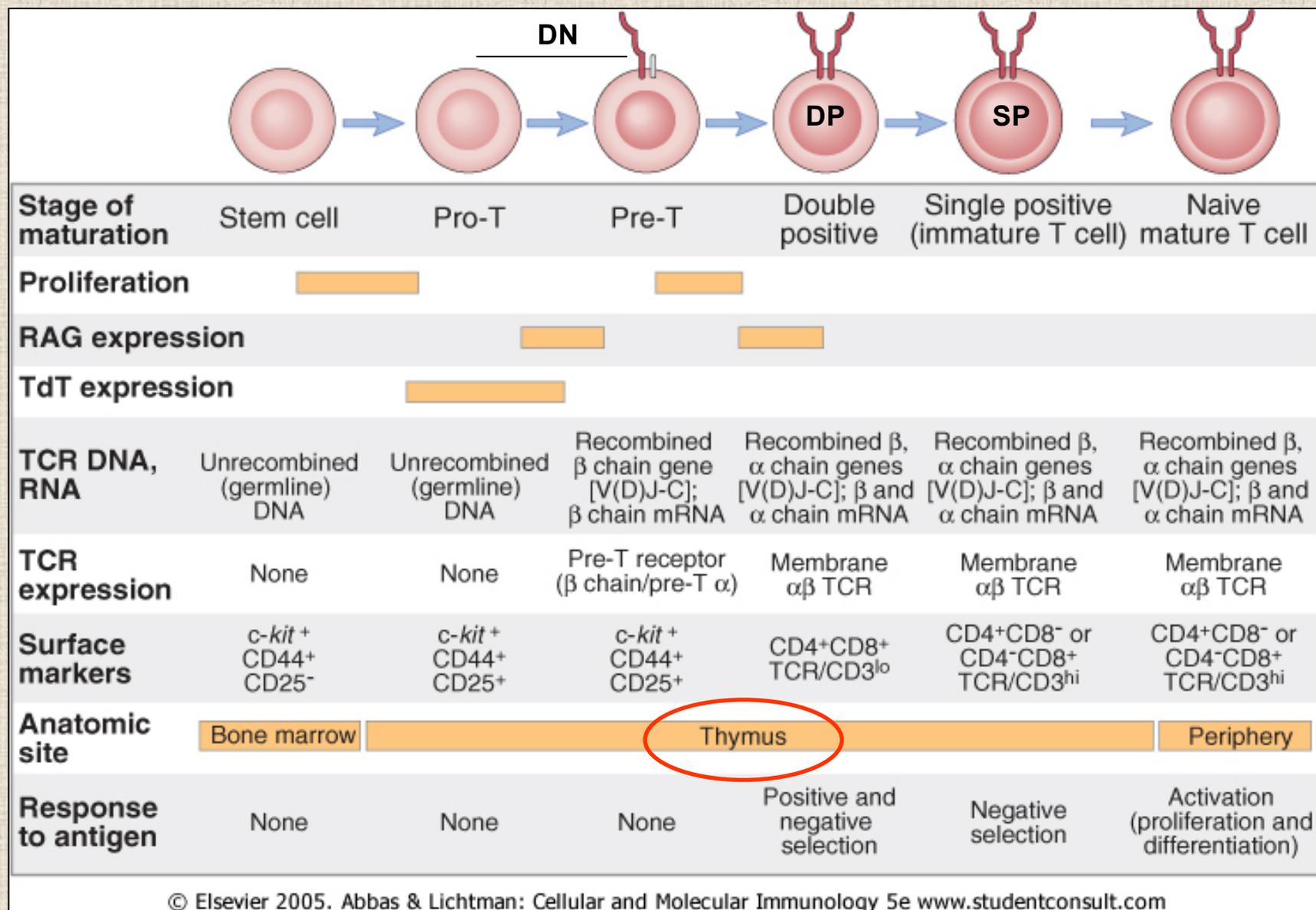


# A T sejt B sejt érés elválása



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 $\beta$  génátrendeződés szabályozásában

# Elsődleges T sejt érés stádiumai



# Timocita érés stádiumai

Figure 5.14

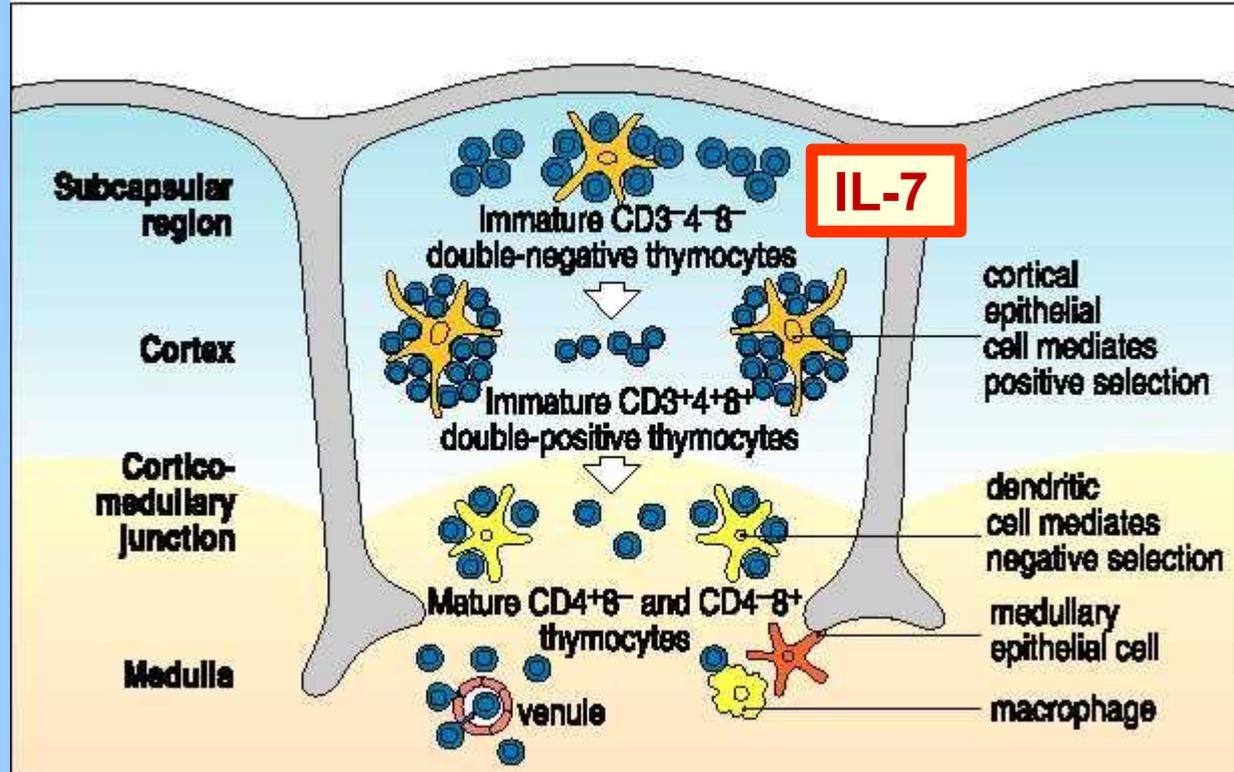
Timociták:

DN: 2-5 %

DP: 70-80%

CD4 SP: 10-15%

CD8 SP: 5-8%

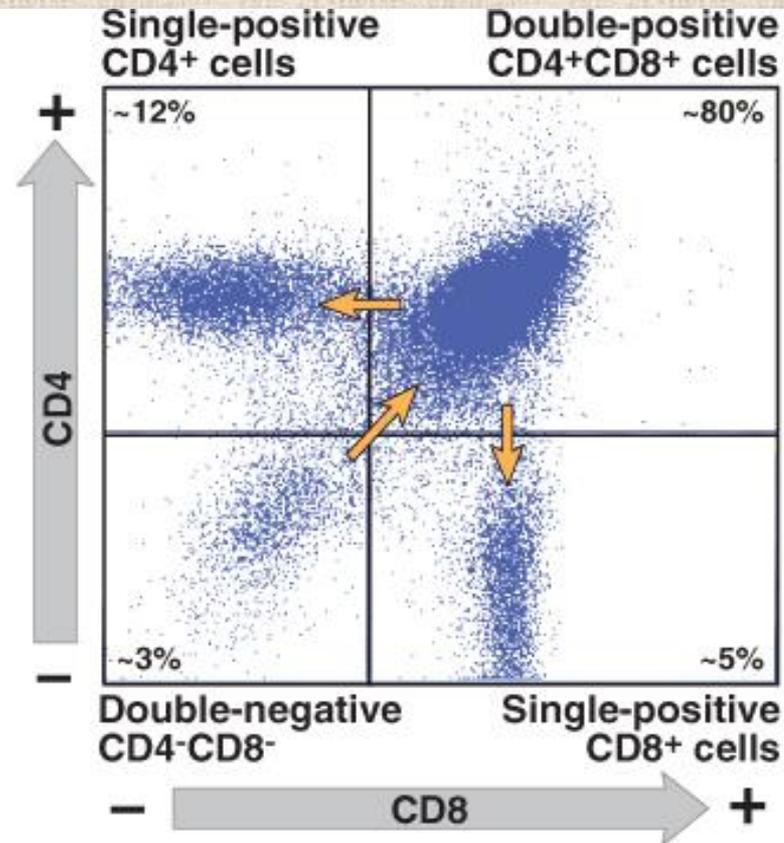


**Fiatal egér:**  $5 \times 10^7$  T-sejt érik ki naponta

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

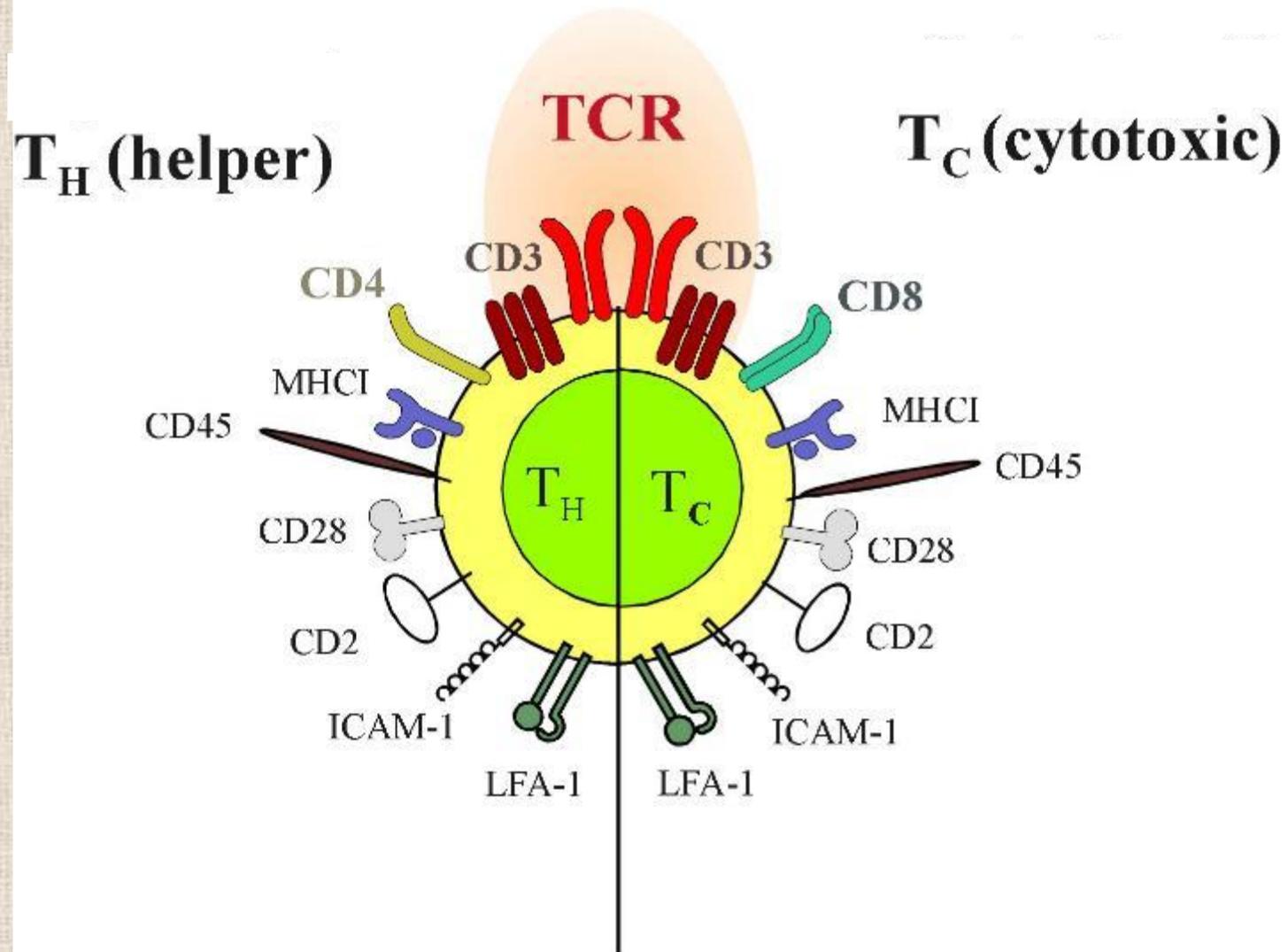
Naponta  $1-2 \times 10^6$  érett T-sejt jut ki a perifériás nyirokszervekbe

# Timocita sejtcsoportok a sejtfelszíni markerekkel elkülönítve



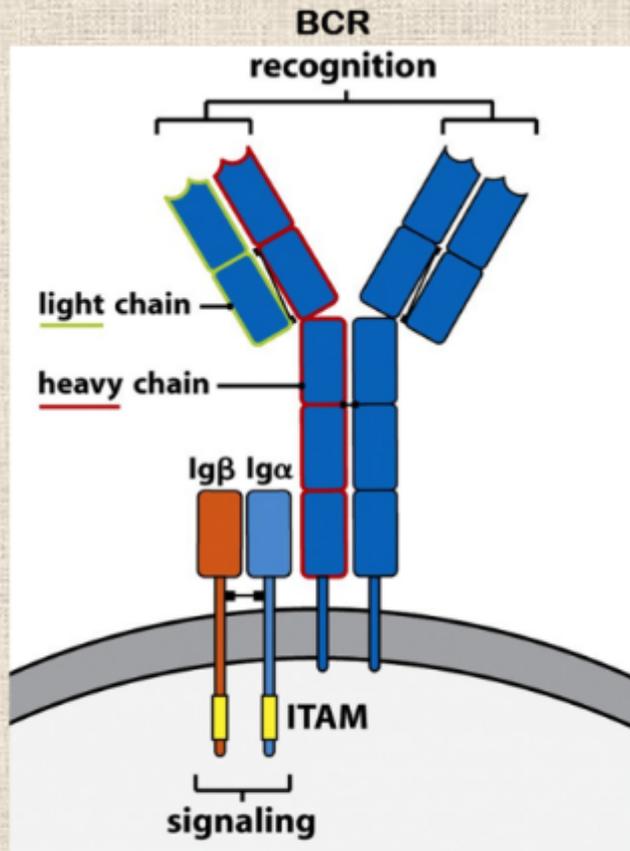


# $\alpha\beta$ T limfociták

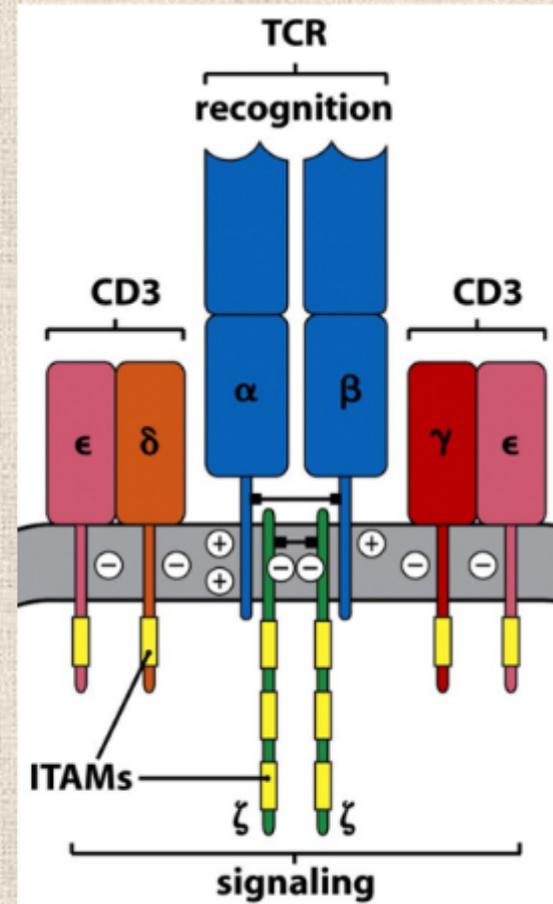


# Antigen receptorok: BCR és TCR

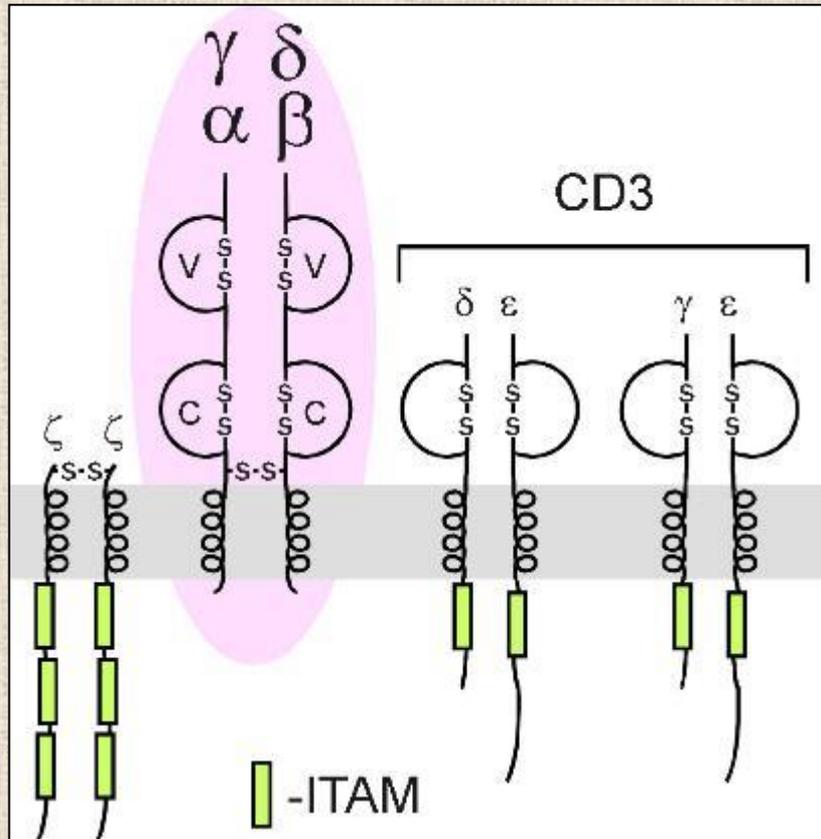
*B cell Receptor*



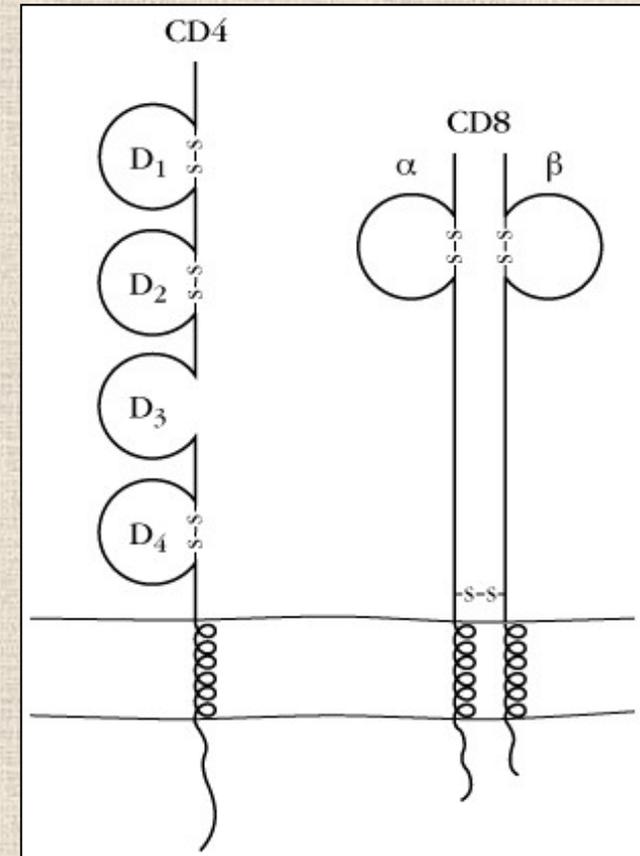
*T cell Receptor*



# T sejt receptor komplex az érett T sejteken

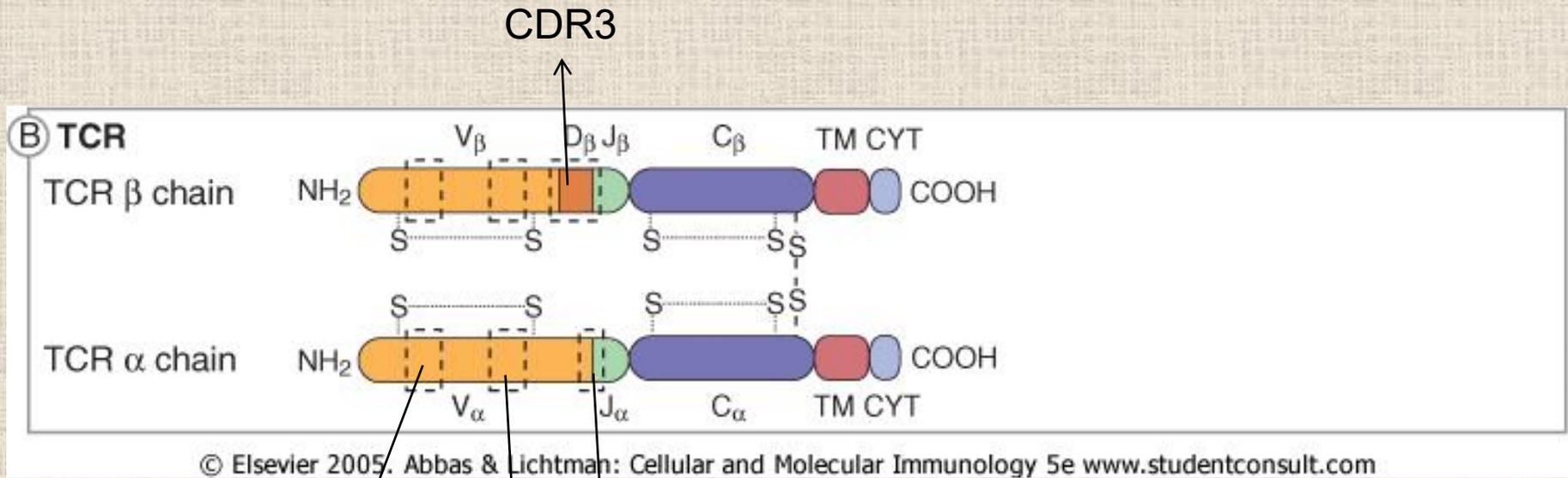


+



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

# TCR fehérje láncok és CDR régiók



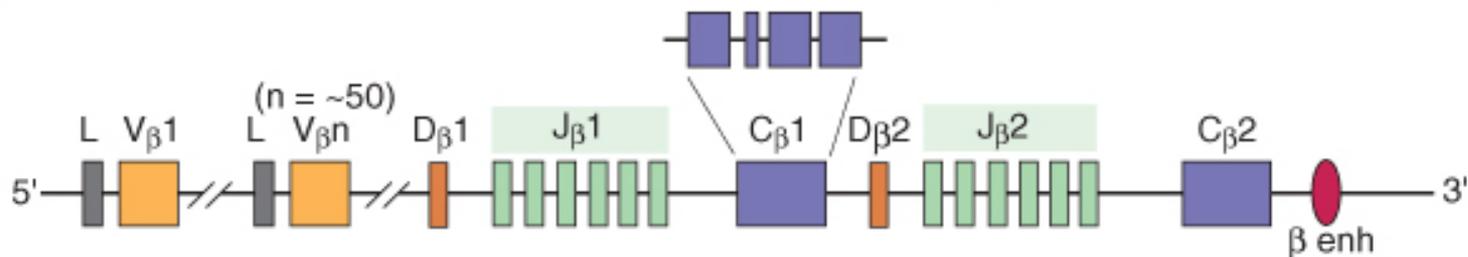
CDR1    CDR2    CDR3

TcR<sub>α</sub>  
TcR<sub>γ</sub>    →    V-J rekombináció

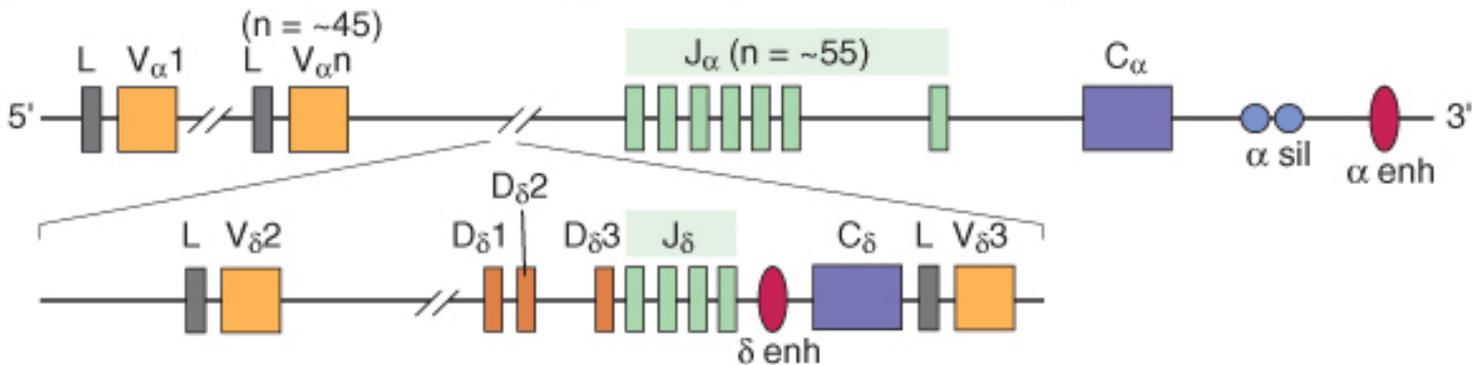
TcR<sub>β</sub>  
TcR<sub>δ</sub>    →    V-D-J rekombináció

# TCR $\beta$ , $\alpha$ , $\delta$ $\gamma$ lokuszok

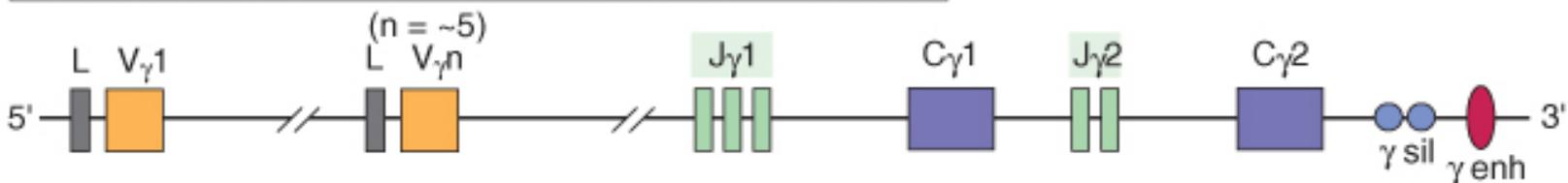
Human TCR  $\beta$  chain locus (620 kb; chromosome 7)

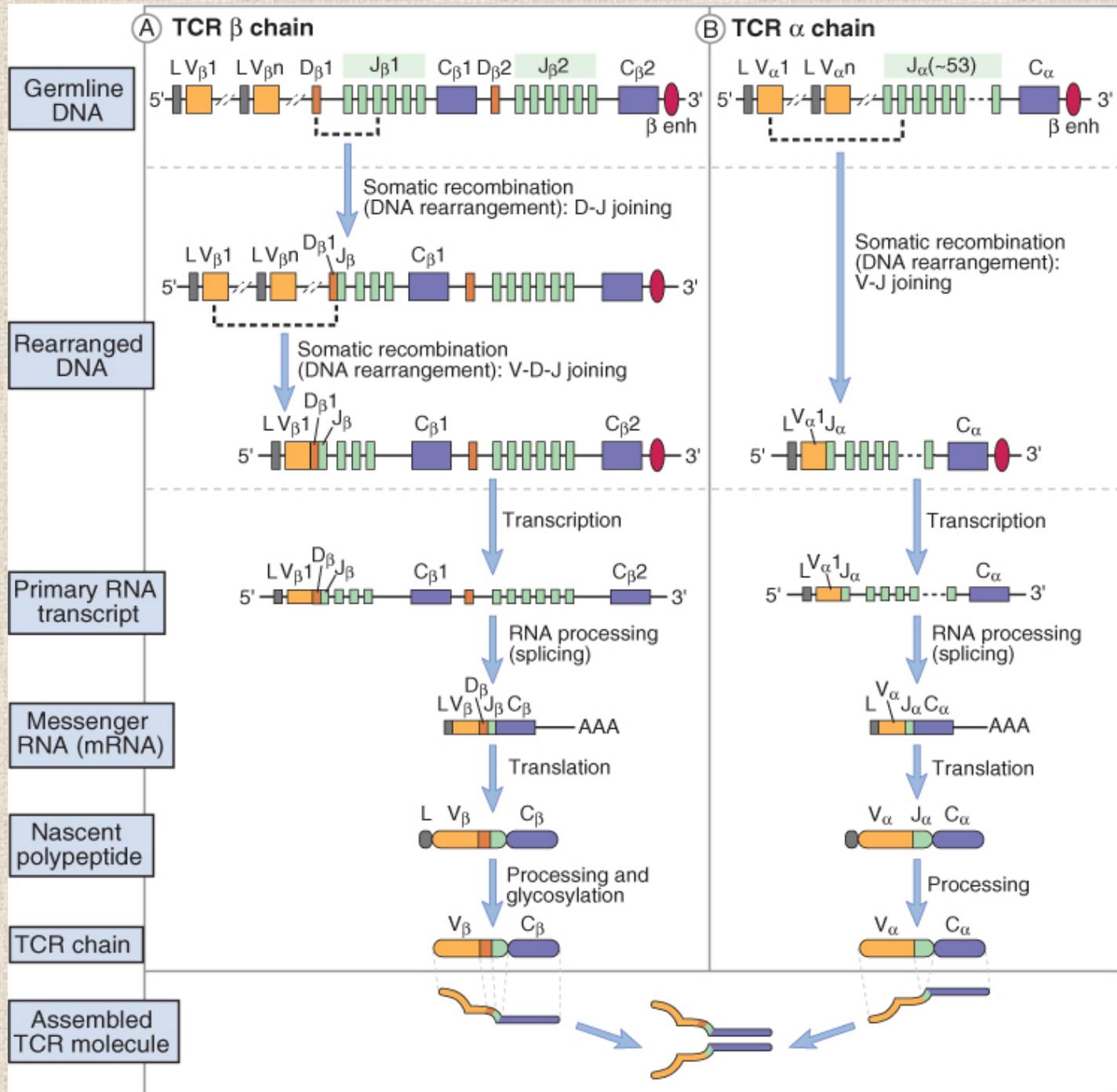


Human TCR  $\alpha$ ,  $\delta$  chain locus (1000 kb; chromosome 14)



Human TCR  $\gamma$  chain locus (200 kb; chromosome 7)

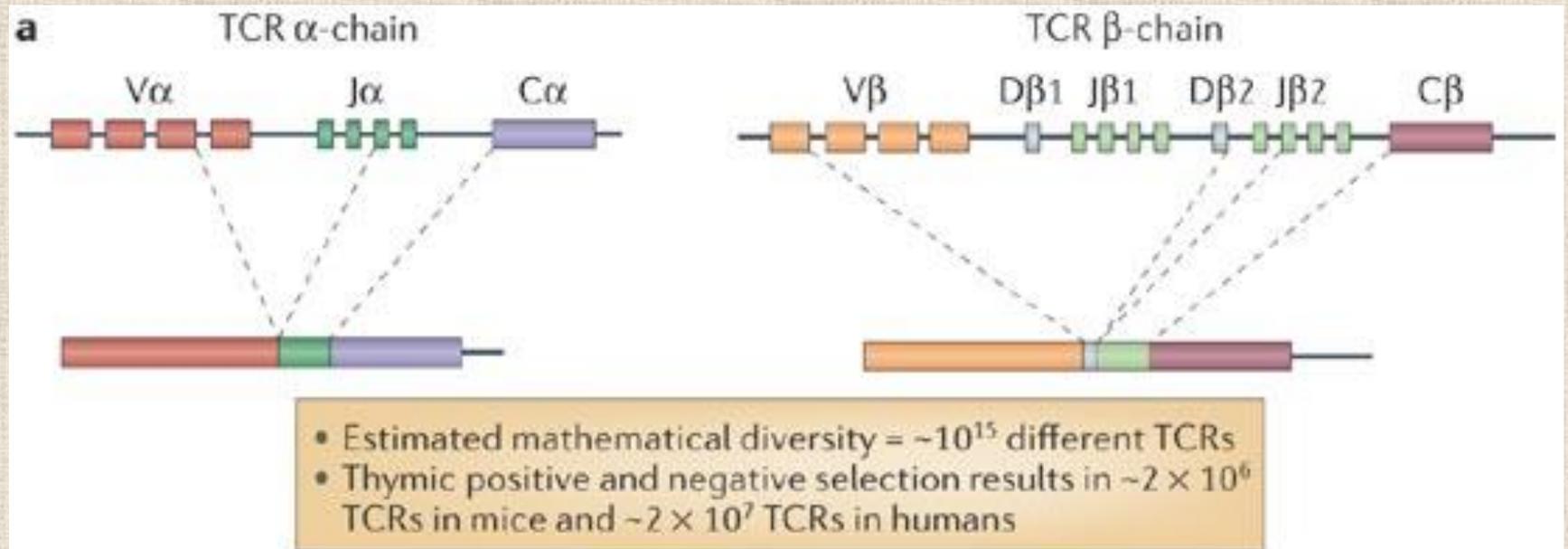




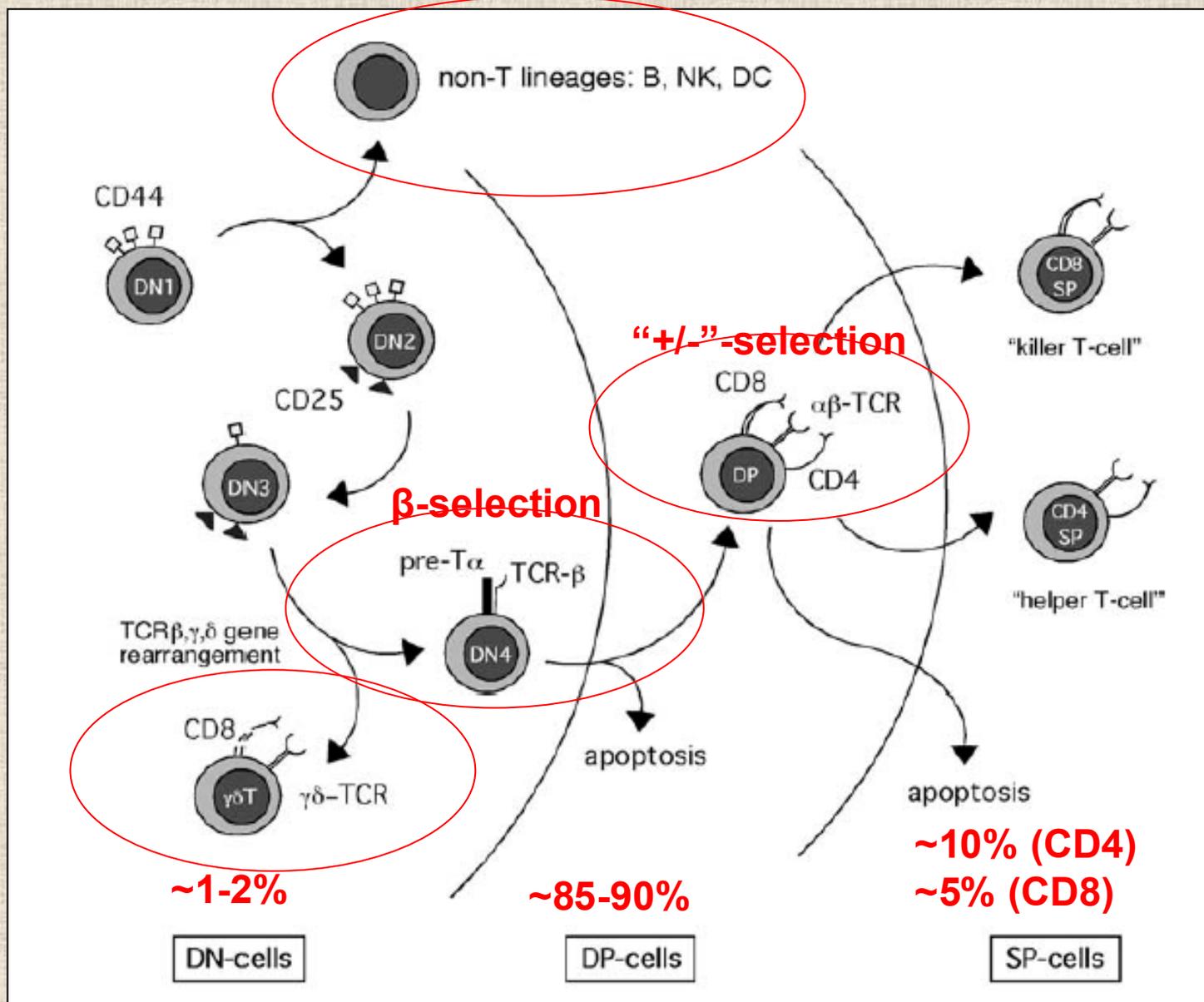
# V-D-J kombinatorikus és junkcionális diverzitás a TCR repertoár kialakításában

	$\alpha$	$\beta$
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: <math>\sim 3 \times 10^6</math></p>	
Junctional Diversity Total potential repertoire with junctional diversity	<p>Addition of Nucleotides TCR: <math>\sim 10^{16}</math></p>	

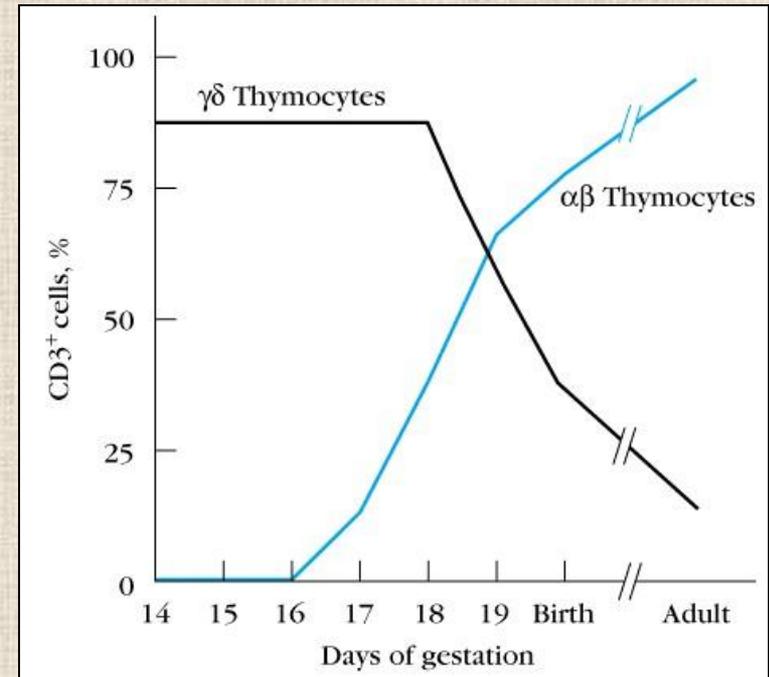
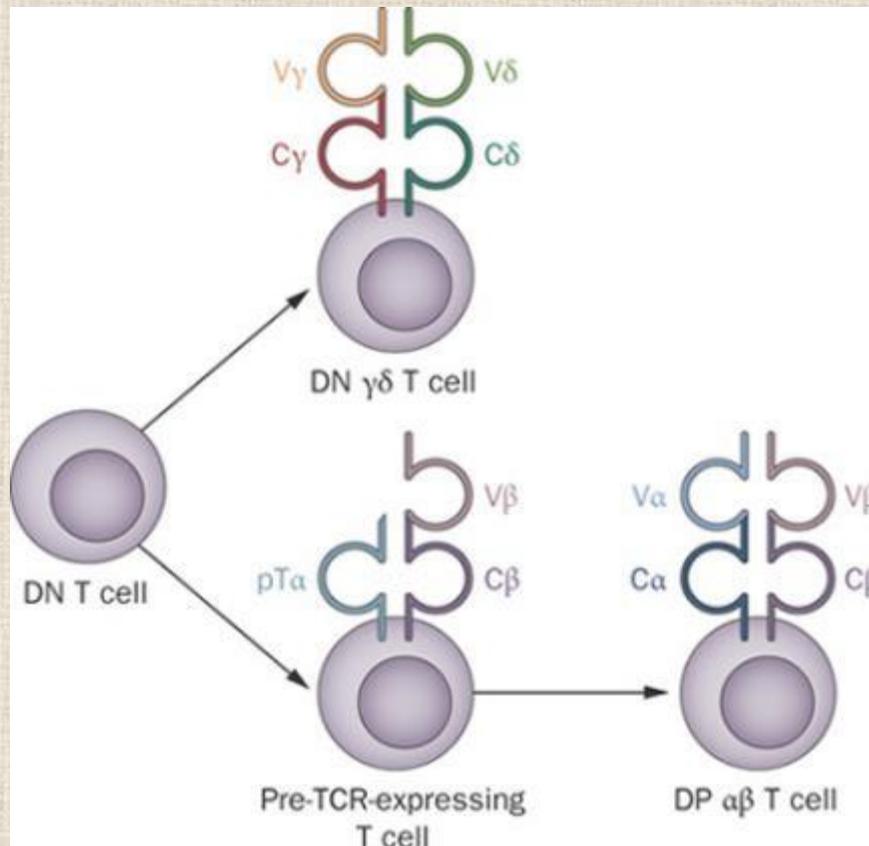
# TCR diverzitás



# Elköteleződési lépések a tímocita érés során

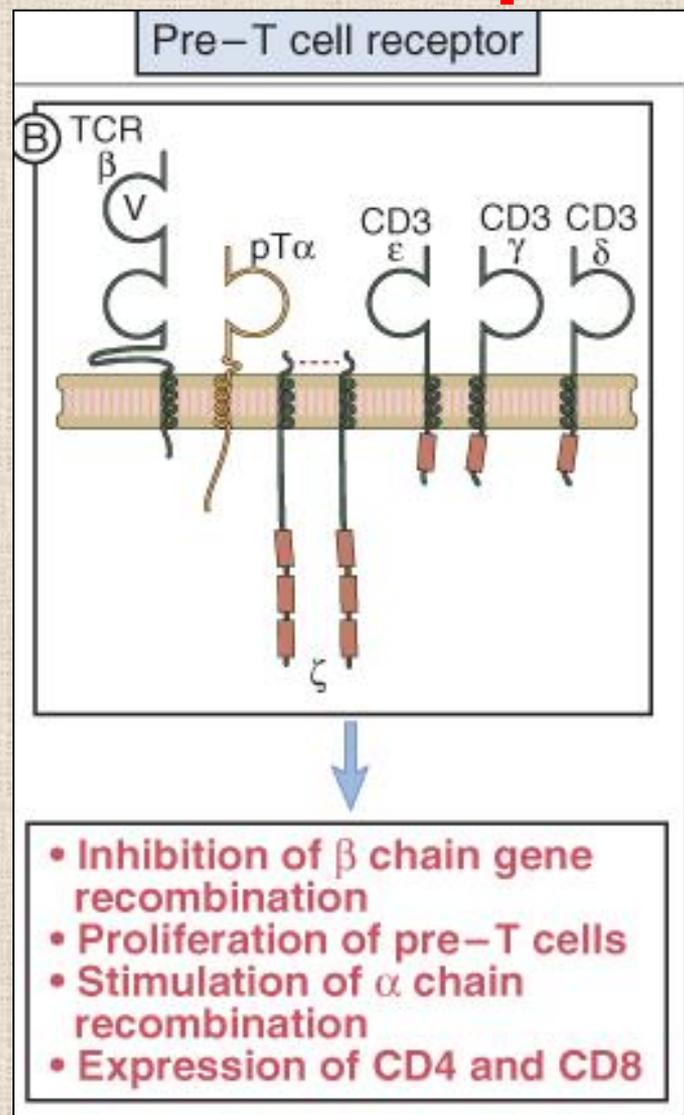


# $\gamma\delta$ és $\alpha\beta$ T sejt érés

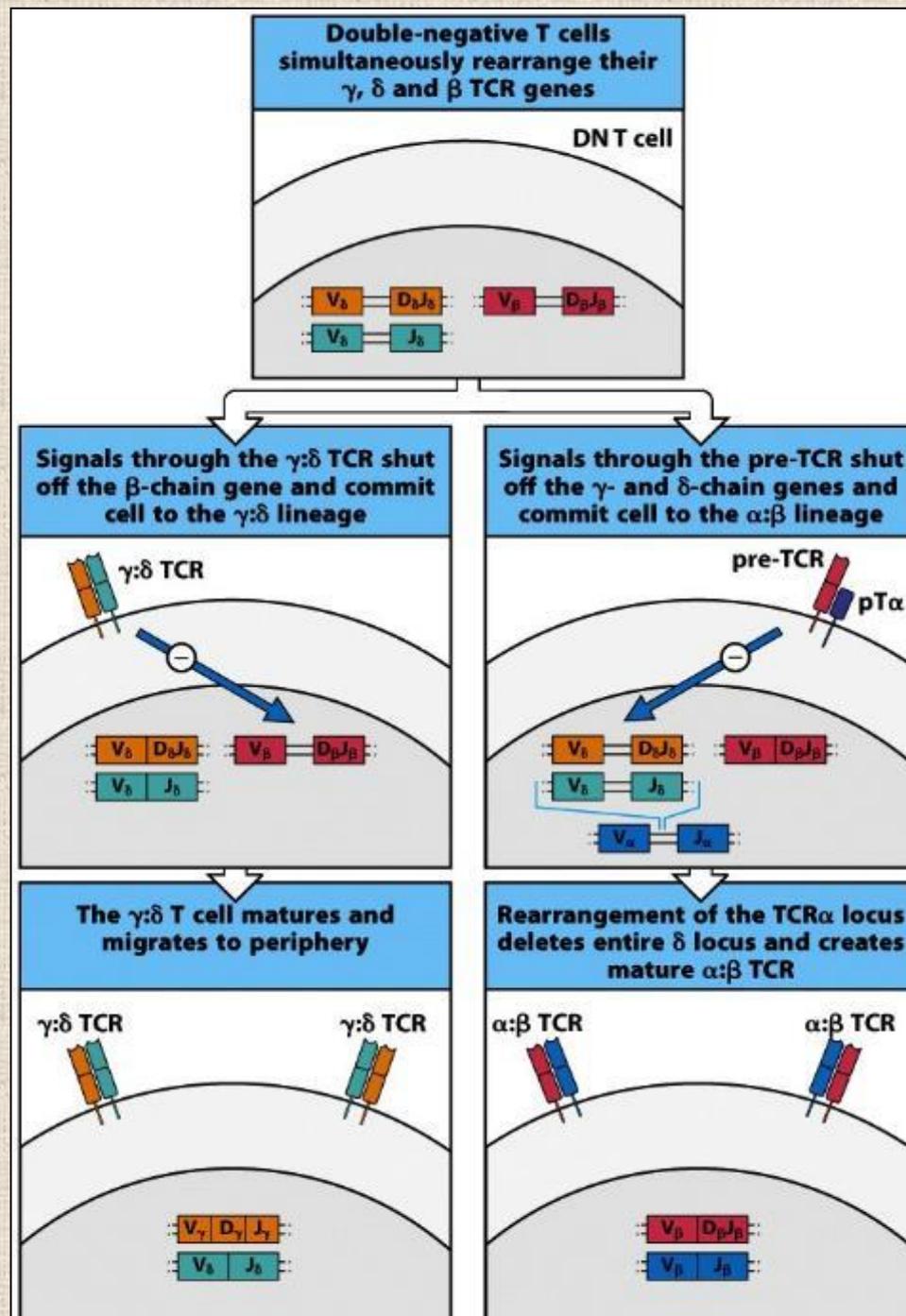


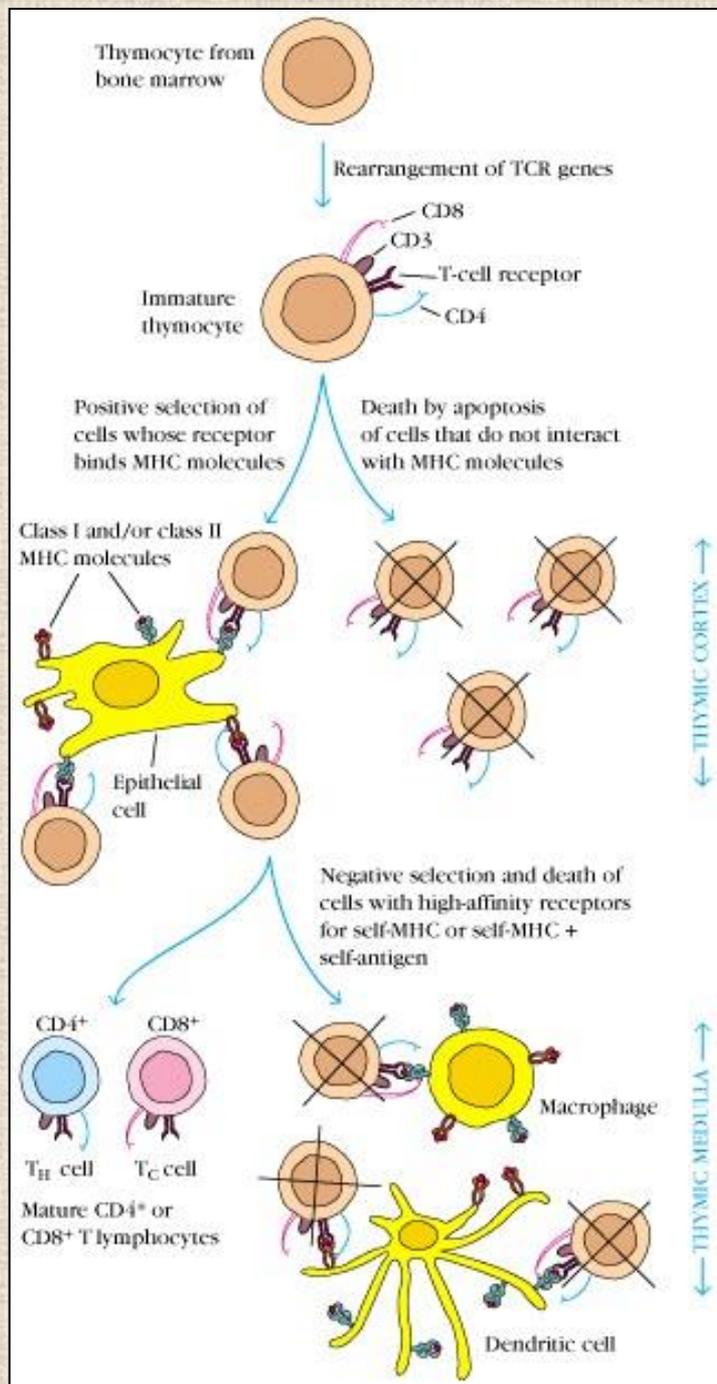
Tripodo, C. *et al.* (2009) Gamma-delta T-cell lymphomas  
*Nat. Rev. Clin. Oncol.* doi:10.1038/nrclinonc.2009.169

# 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**

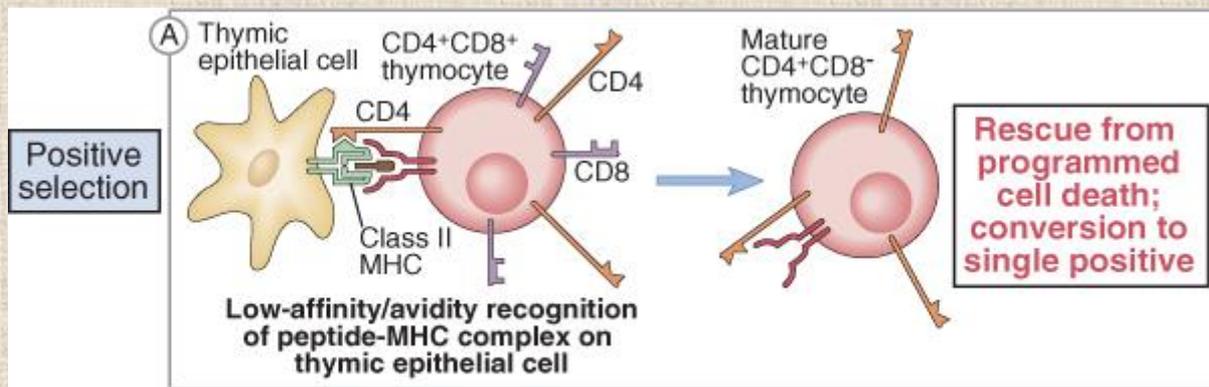
**A saját MHC-t felismerő TcR-t hordozó kettős pozitív sejtek túlélése**

## Negatív szelekció

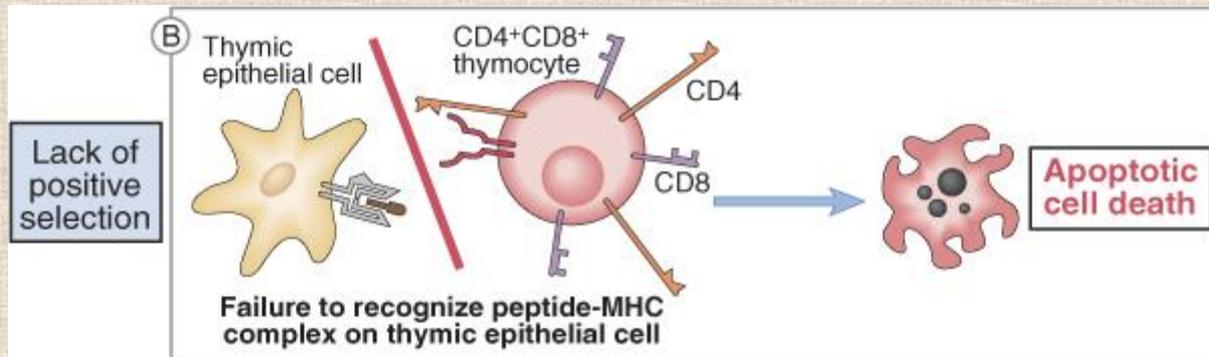
**mTEC, DC, makrofág – timocita interakció a tímusz medullában**

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

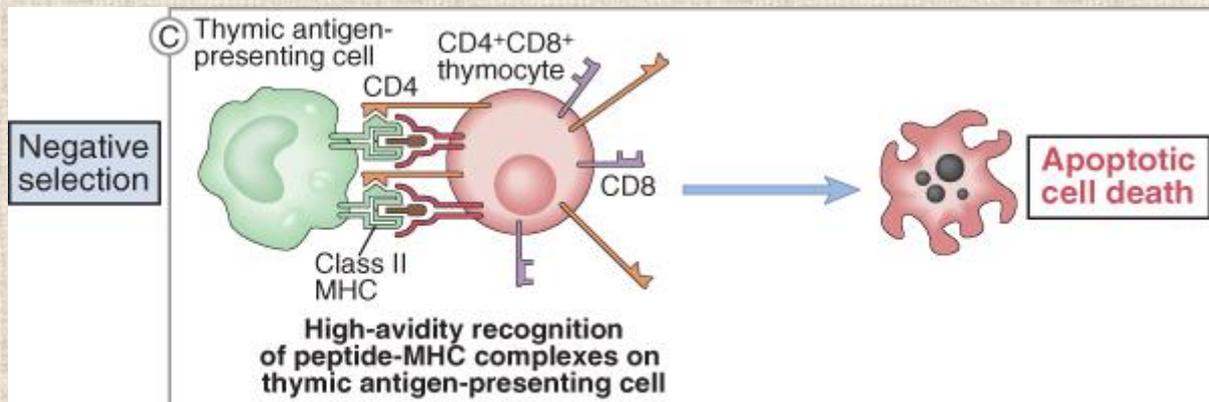
**AIRE**



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

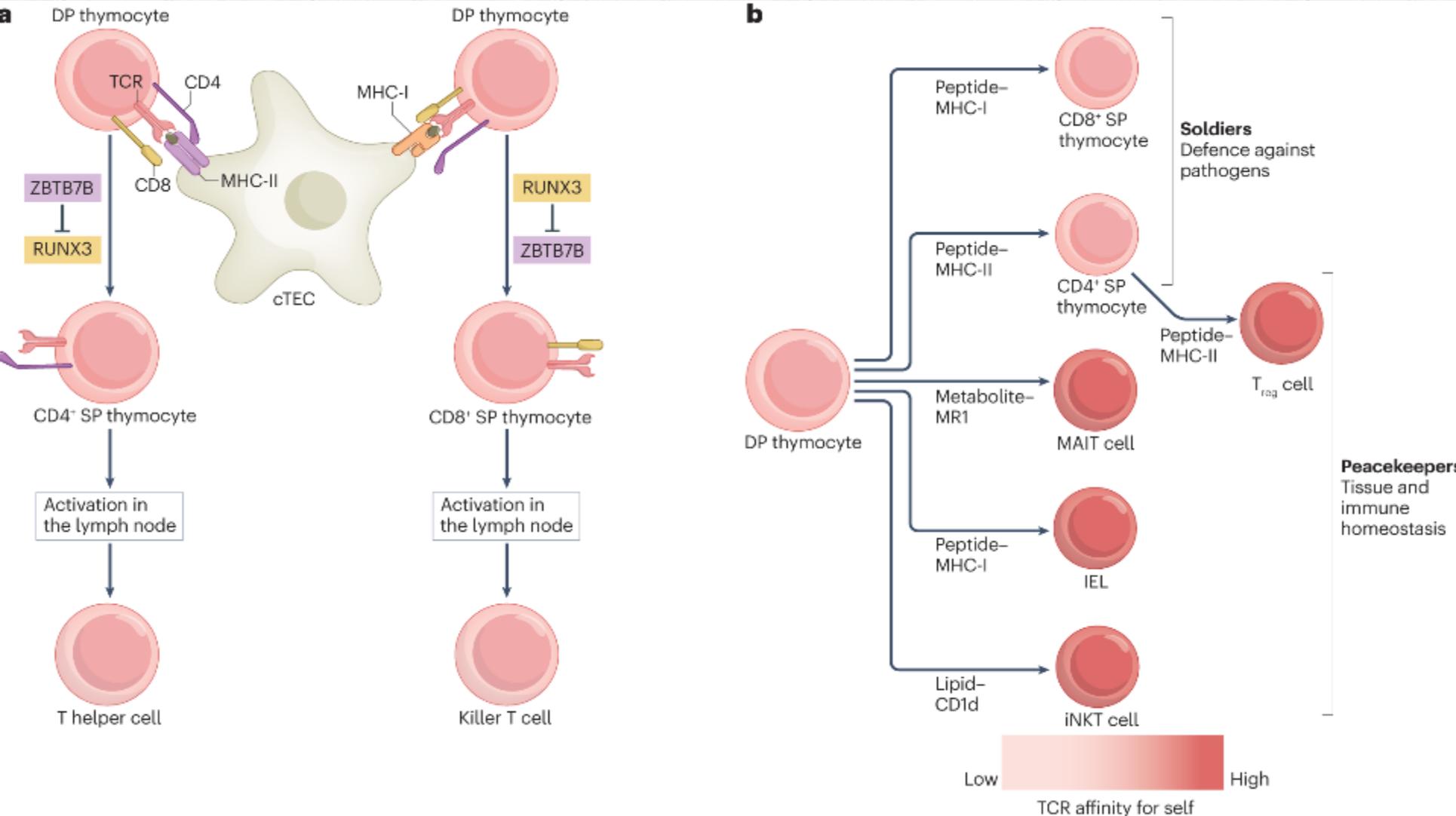


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

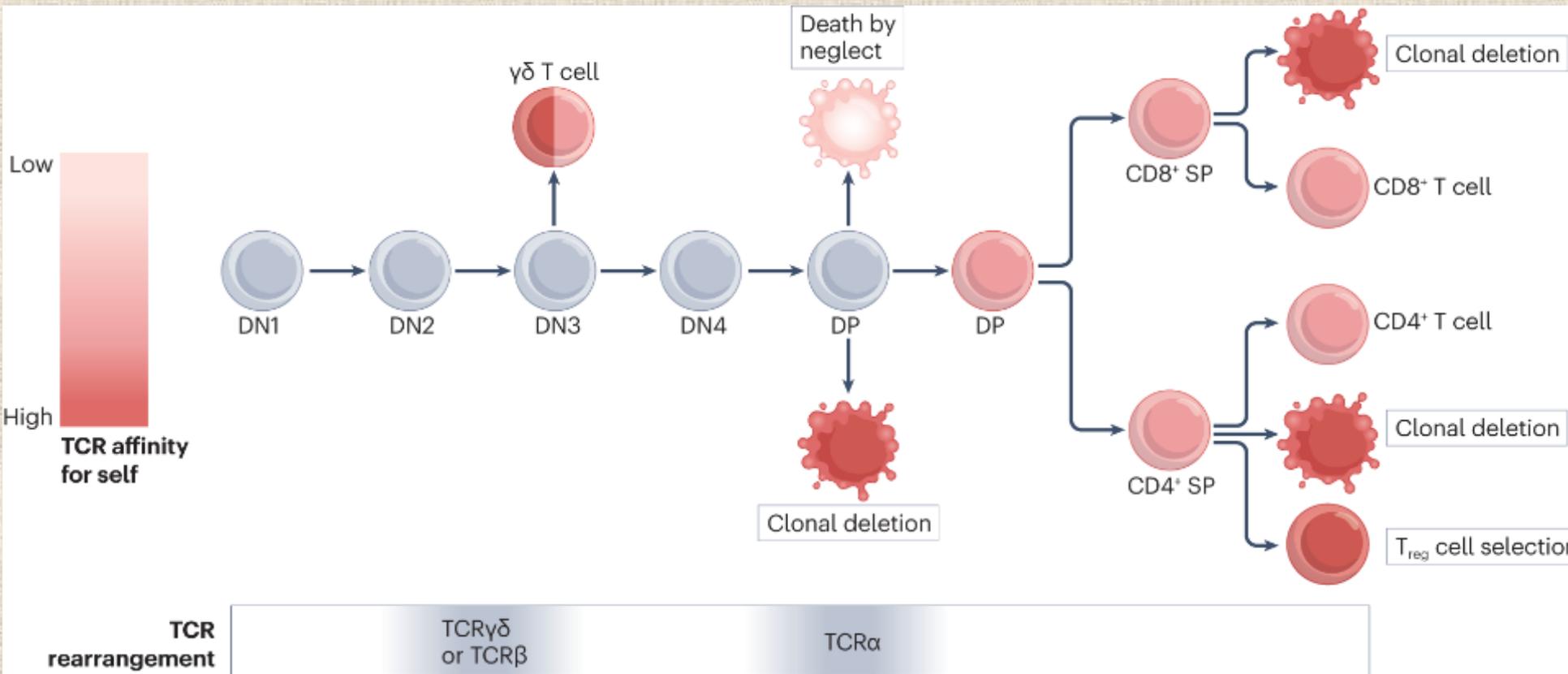


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

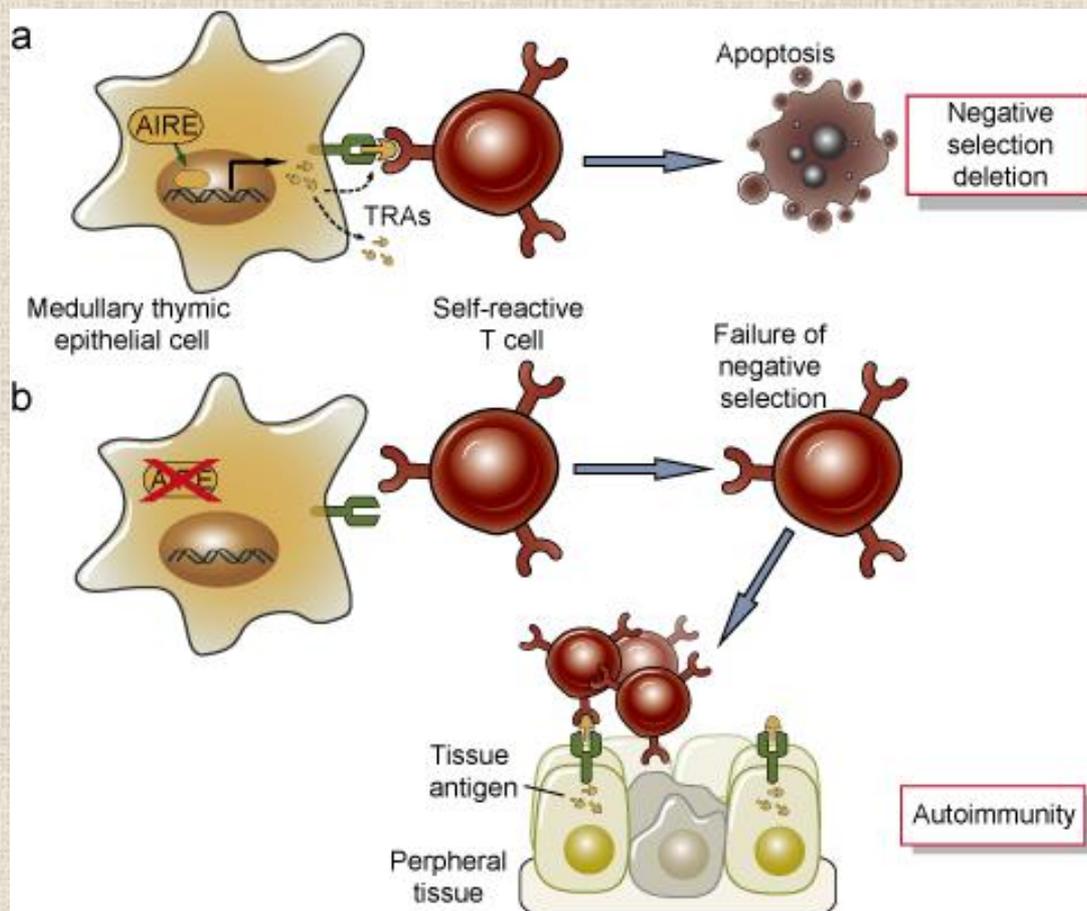
# Az MHC felismerés határozza meg a T sejt vonalat és funkciót



# A tímuszban kisselektálódnak a sajáttal reagáló T sejtek



# A mTEC szerepe a negatív szelekcióban



mTEC = medulláris timusz epitélsejt

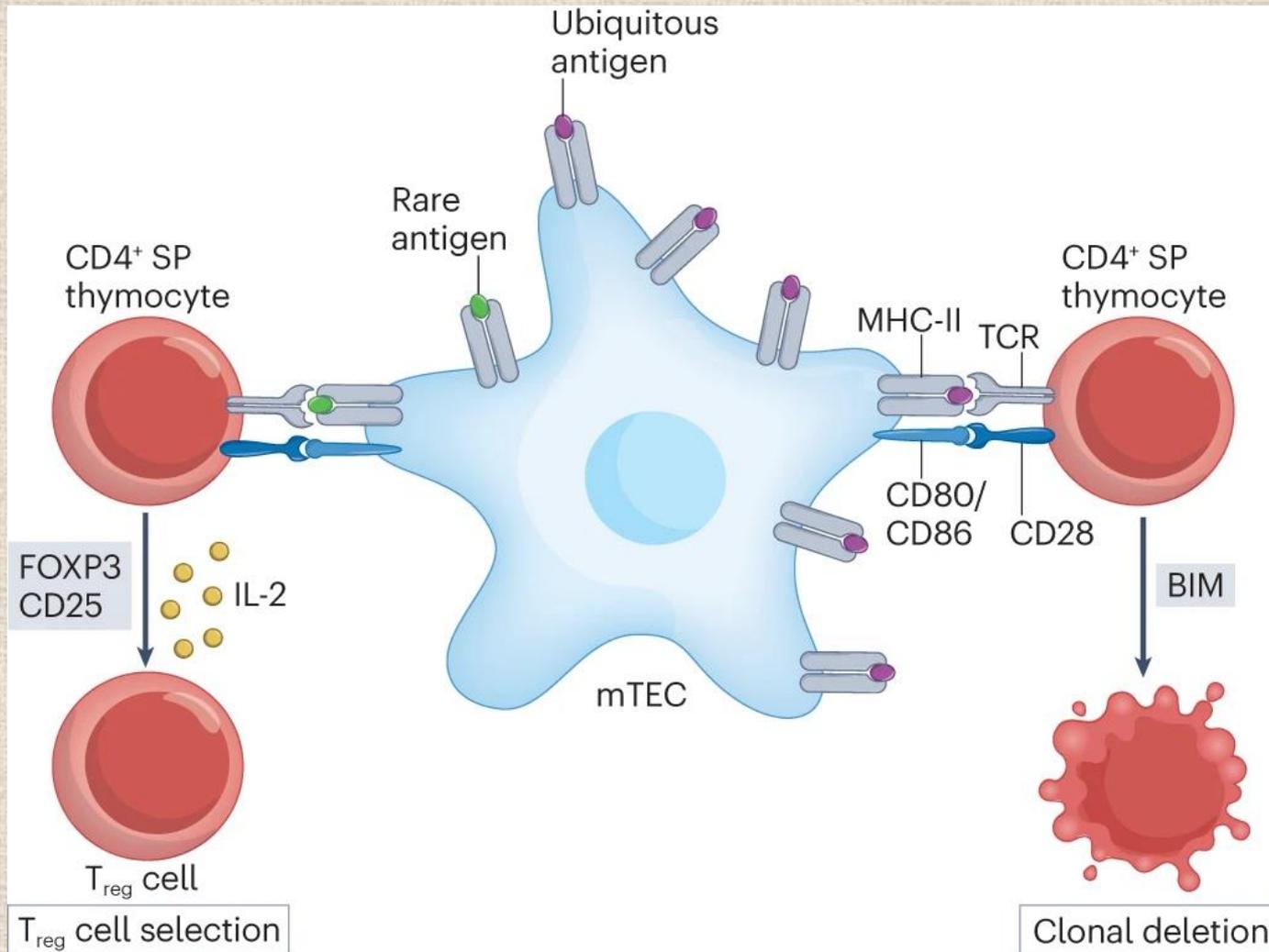
AIRE = autoimmun regulátor transzkripciós faktor

TRA = távoli szöveti antigének

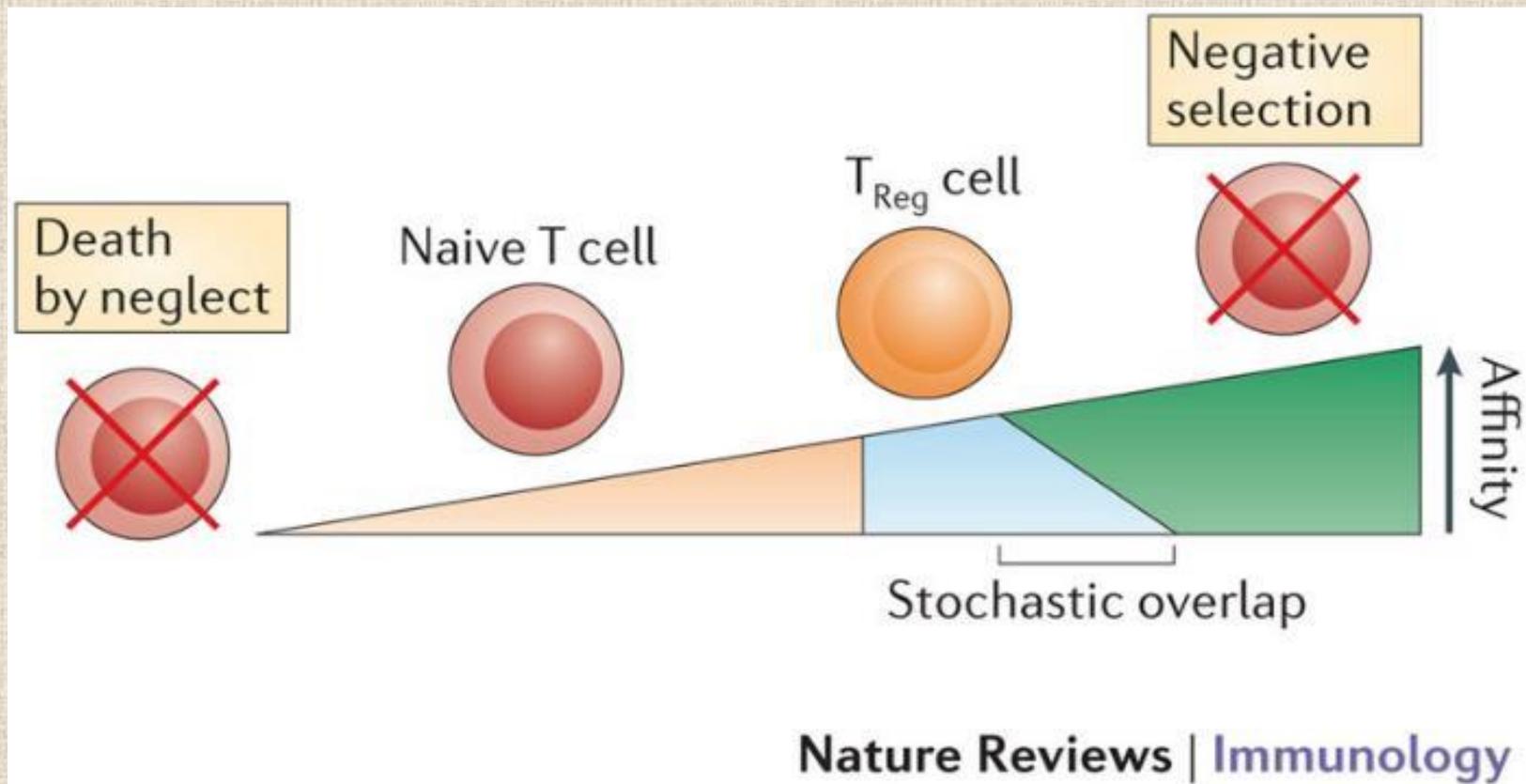
# AIRE: autoimmun regulátor

- 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  $\beta$  vagy a  $\gamma/\delta$  láncok átrendeződése.
2. Kialakul a pre-T sejt receptor komplex pT $\alpha$ /TCR $\beta$ /CD3 (pTCR), allél kizárás, IL-7-függő osztódás -  $\beta$ -szelekció.
3. Elindul a TCR $\alpha$  gén átrendeződése.
4. Befejeződik a TCR  $\alpha/\beta$  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

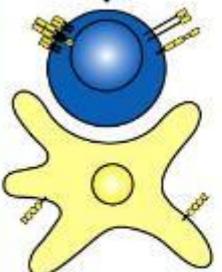
Disease	Cell	Characteristic cell-surface markers	Location
	Stem cell 	CD34	Bone marrow
Common acute lymphoblastic leukemia (C-ALL or B-ALL)	Lymphoid progenitor 	CD10 CD19 CD20	Thymus
Thymoma	Thymic stromal cell or epithelial cell 	Cytokeratins	
Acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)	Thymocyte 	CD1	
Sézary 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)