

Immunológia alapjai (Fogász)

9.-10. előadás

Az immunglobulinok genetikája. Az antigén felismerő-receptor gének felépítése és expressziója.

Primer B sejt differenciálódás

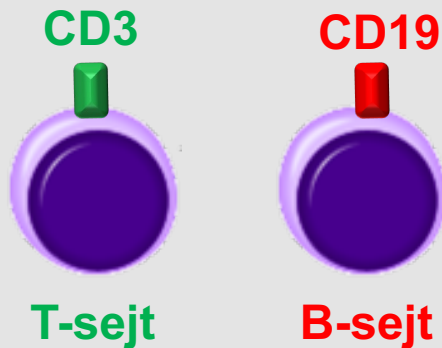
Centrális (thymus) T sejt fejlődés

Dr. Boldizsár Ferenc

CD markerek

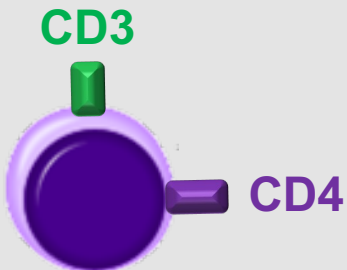


Egyes sejtípusok (pl. lymphocyták) morfológia alapján nem különíthetők el.



A sejtfelszínen vagy a citoplazmában található fehérjék azonban alkalmasak lehetnek az azonosításukra.

IMMUNFENOTÍPUS: Antitestek segítségével meghatározott, az adott sejtre jellemző molekuláris mintázat.



A sejtek azonosítására használt **SEJTFELSZÍNI MOLEKULÁKAT** egységes nevezéktannal látták el:

CD = **Cluster of differentiation**, használata:

CD+sorszám, pl.:

CD1, CD2, CD3, CD4, stb...

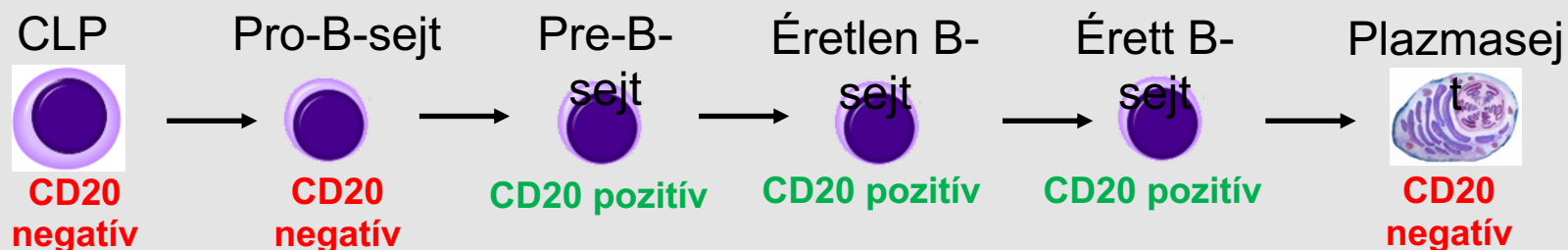
A CD markerek szerkezete és funkciója is **változatos!**

Immunfenotípus példa:

CD3+/CD4+/CD8- → Helper T-sejt

A CD markerek típusai

- **Sejtvonal markerek:** Kizárólag egy sejtvonalra jellemzőek, az adott vonal összes sejtjén jelen vannak, de más sejteken nem találhatók meg.
 - Pl.: CD3 → minden T-sejten CD19 → minden B-sejten
- **Érés markerek:** A sejterés eltérő fázisaiban különbözik az immunfenotípus, egyes molekulák csak a sejterés bizonyos fázisaiban vannak jelen, később eltűnnek, más molekulák csak az érett sejteken találhatók meg, stb.
 - Pl.: CD20 (B-sejt marker is egyben, más sejteken nem fordul elő)



- **Aktivációs markerek:** Nyugvó sejteken nincsenek, vagy csak nagyon kis mennyiségben vannak jelen, de a sejtaktiváció hatására megjelennek, pl.:
 - CD25 (az interleukin-2 receptorának az alfa lánc, IL-2R α , lásd később)
 - CD80 és CD86 (B7-1 és B7-2, az antigén prezentáló sejteken található ún. kostimulációs molekulák, lásd később)

A lymphoid vonal sejtjei

Veleszületett lymphoid sejt (ILC)



NINCS ANTIGÉN-FELISMERŐ RECEPTORA

Lymphocyta



Morfológiailag nincs különbség!

ANTIGÉN-FELISMERÉSRE KÉPES RECEPTORRAL RENDELKEZIK

TERMÉSZETES

ES



γδ T-sejt



B1 B-sejt

LYMPHOCYTÁK



T-sejt (CD3+)



B-sejt (CD19+)



αβ T-sejt



B2 B-sejt



Helper T-sejt (CD4+)



Cytotoxicus T-sejt (CD8+)

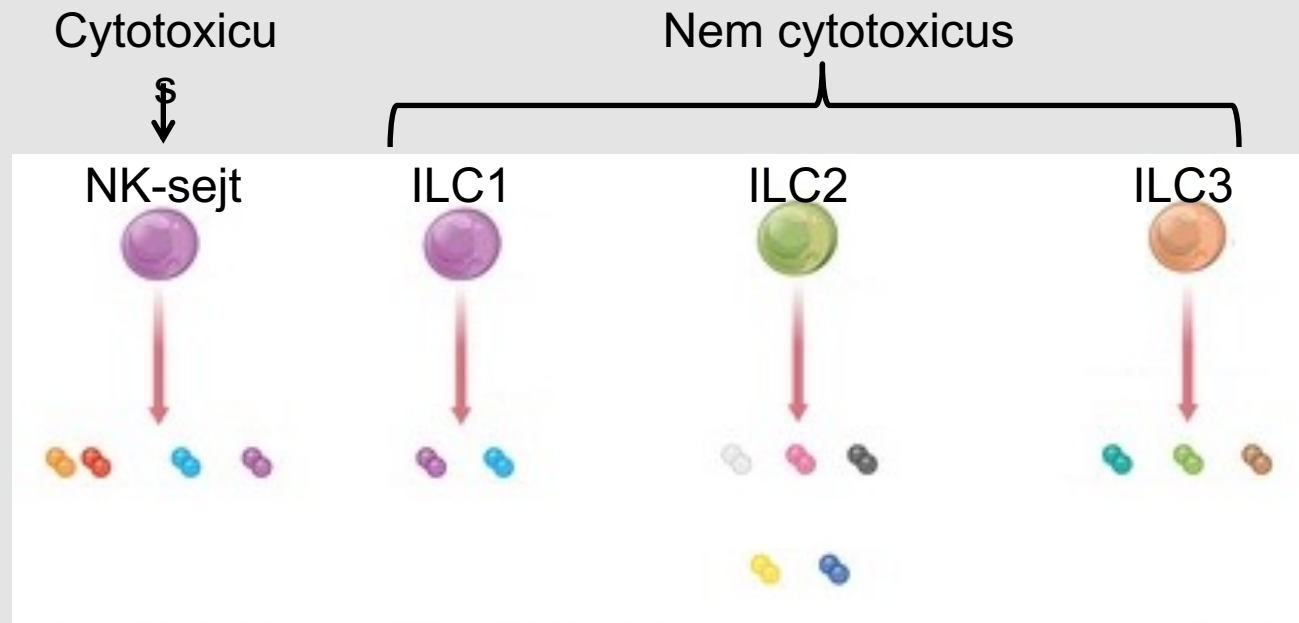
ADAPTÍV

Veleszületett lymphoid sejtek (ILC)

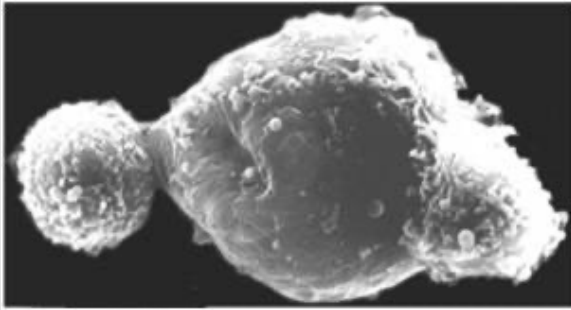
- Morfológiailag lymphocytáknak tűnő, de adaptív felismerésre képtelen lymphoid sejtek. → **Nincs antigén-felismerő receptoruk.**
- Az általuk termelt citokinek, illetve a kialakulásukhoz szükséges transzkripciós faktorok alapján további alcsoportok (részletesen lásd előadáson):
 - 1-es típusú:
 - **NK-sejtek**
 - ILC1
 - 2-es típusú:
 - ILC2
 - 3-as típusú:
 - ILC3/LTi

Citokinek

→



Természetes ölősejtek (NK-sejtek)

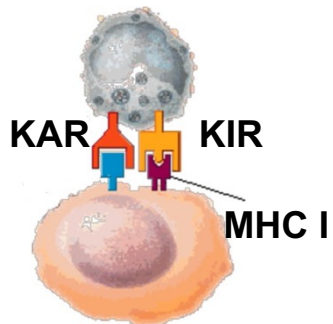


Két NK-sejt elpusztít egy tumorsejtet. (PEM felvétel)

Vér lymphoid sejt %:	≈ 10
Fő funkció:	Intracelluláris patogénekkal fertőzött sejtek eliminálása, Tumorsejtek eliminálása
Felismerés:	KAR → célsejt elpusztítása KIR → célsejt megkímélése Fc receptor, Complement receptor
Cytotoxicitás:	Fas-FasL, Perforin, Granzim
Termelt mediátorok:	Citokinek
Fc receptor:	FcγR (IgG-t köt)
Jellemző markerük:	CD56

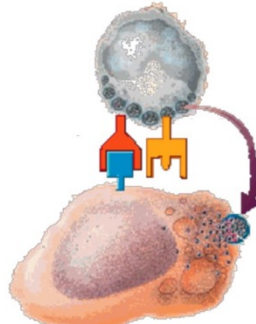
NK-sejt

NK-sejt



Normális saját sejt

SEJT ÉLETBEN HAGYÁSA



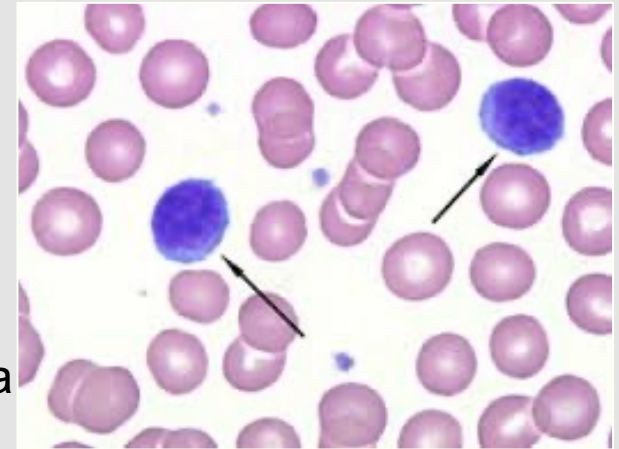
Kóros sejt

SEJT ELPUSTÍTÁSA

Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges

Lymphocyták

Fvs %:	25-40*
Fő funkció:	ADAPTÍV IMMUNFUNKCIÓK
Felismerés:	Antigén-specifikus receptorok (TCR, BCR)



Alapvető csoportok: * NK-t is beleszámítva



B-sejt
(CD19+)



Antitest
termelése



Cytotoxicus T-sejt
(CD8+)



Célsejt
(Fertőzött,
tumoros) direkt
elpusztítása

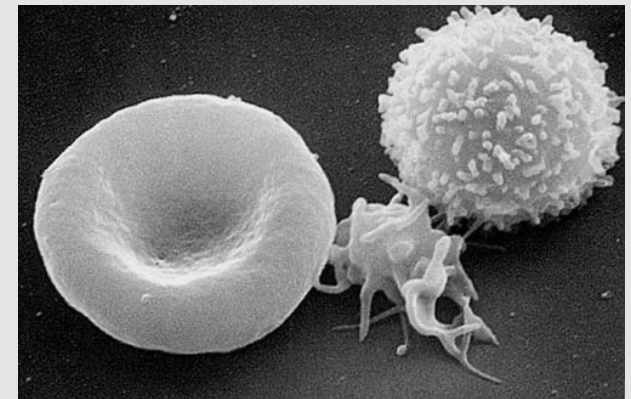


Helper T-sejt
(CD4+)



Immunválasz
szabályozás
a

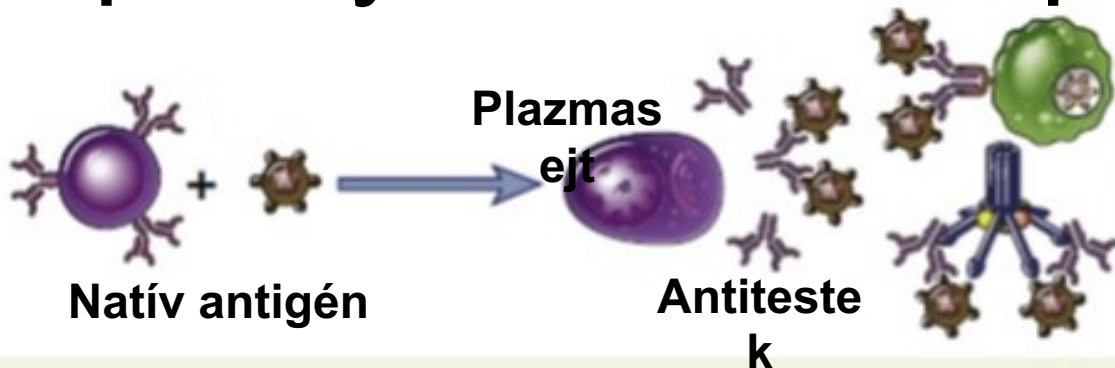
Ezek mindegyike ANTIGÉN-SPECIKUSAN
TÖRTÉNIK!



Egy vörösvérsejt, egy
vérelemzke és egy lymphocyta
pásztázó
elektronmikroszkópos
felvétel

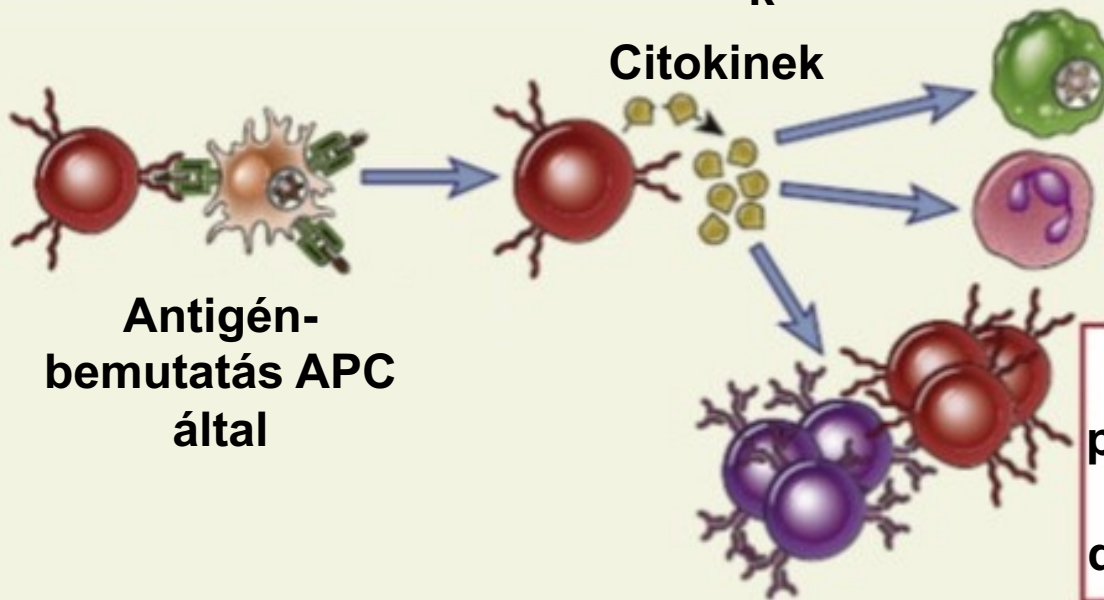
Lymphocyták főbb csoportjai

B-sejt



Kórokozó
neutralizálása,
phagocytosis
megkönnyítése

Helper
T-sejt

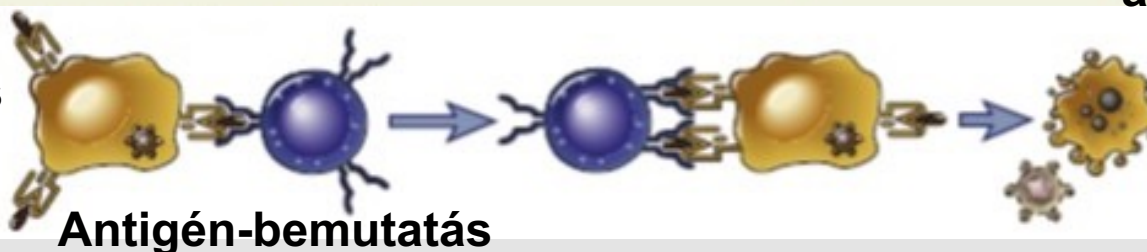


Macrophag
aktiváció

Gyulladá
s

T- és B-sejtek
proliferációjának
és
differenciációján
ak szabályozása

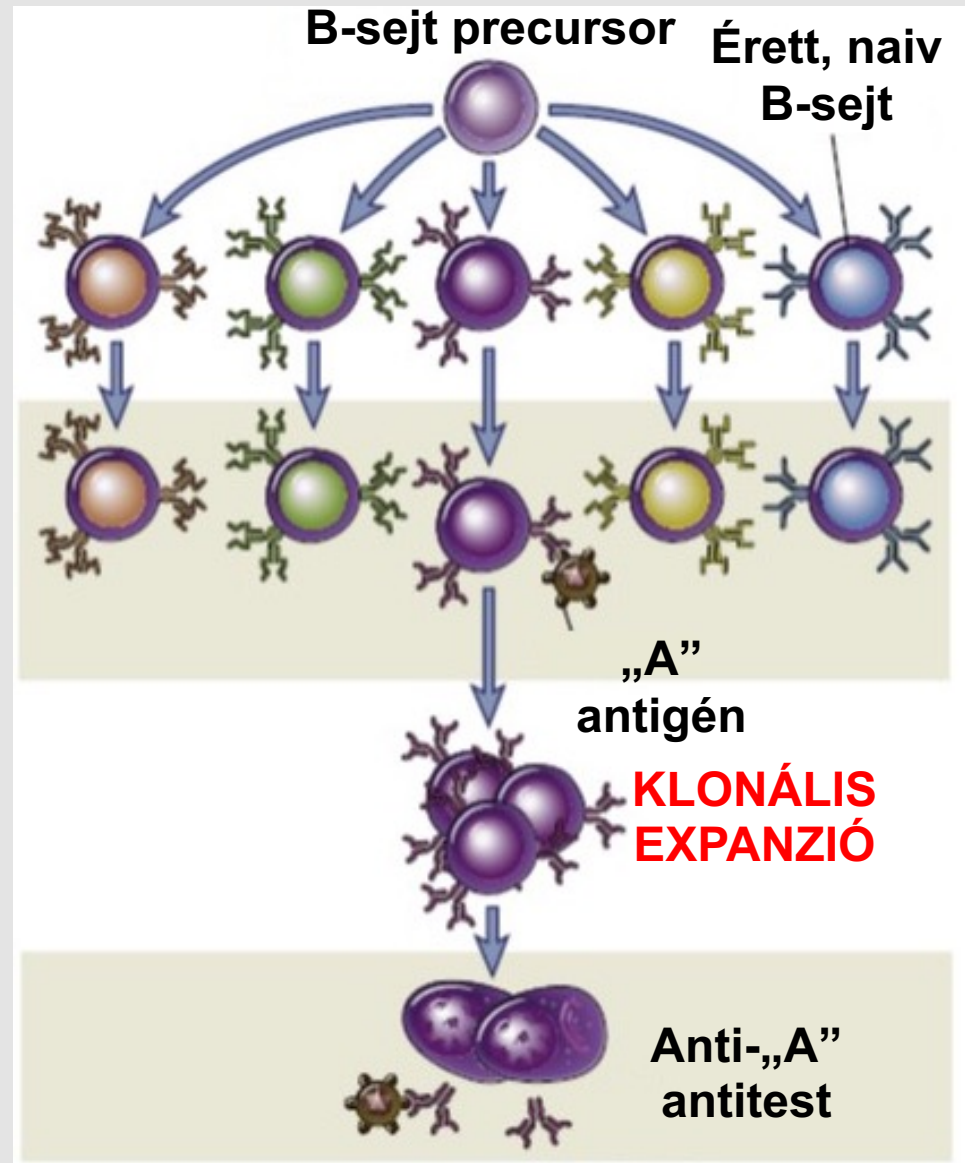
Cytotoxicus
T-sejt



Fertőzött
sejt
elpusztítása

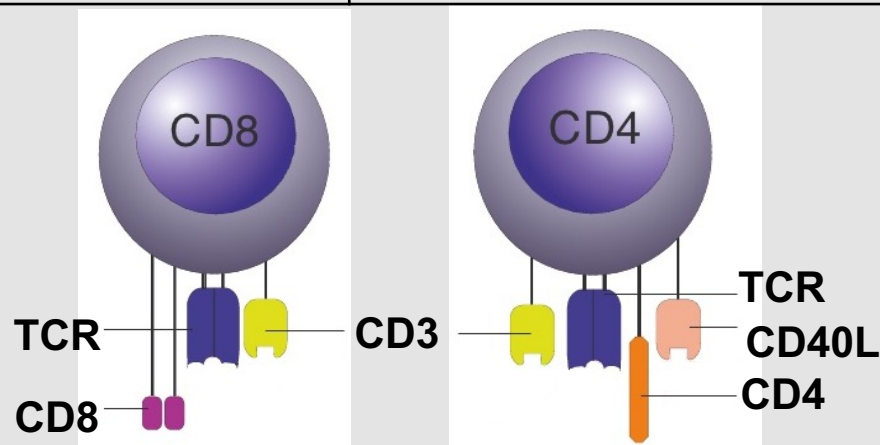
Klonalitás

1. Minden újonnan keletkezett naiv lymphocytá **egyedi antigén-felismerő receptorral** rendelkezik.
2. **Aktiválódnak csak azok fognak, amik antigént ismertek fel,** ezek **kiszelektálódnak** és azonos antigén-felismerő receptorral rendelkező utódsejteket (**klónok**) hoznak létre.
3. Ezek a klónok aztán az adott antigénnel szemben **effektor funkciót látnak el.** (pl. antitest-termelés B-sejtek esetében)



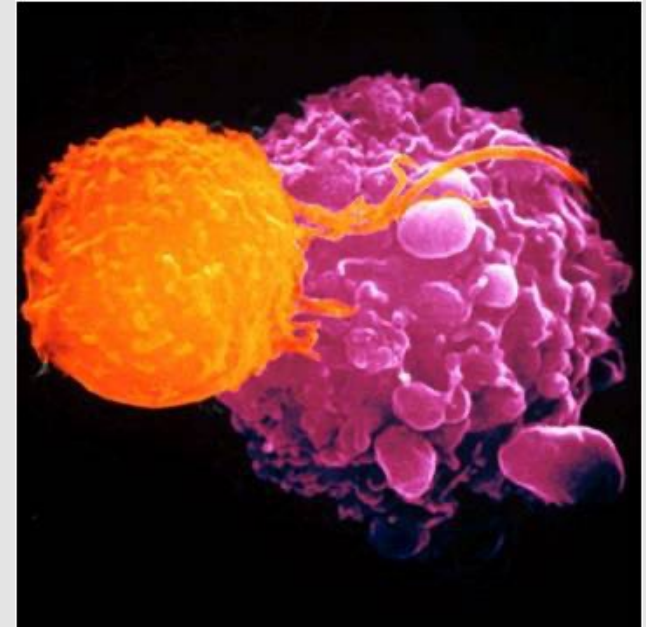
T-sejtek

Fő funkció:	Célsejt antigén-függő elpusztítása (CD8+), Immunválasz szabályozása citokin termelésen keresztül (CD4+)
Felismerés:	MHC-n keresztül, antigén-specifikus TCR
TCR lehetséges típusa:	$\alpha\beta$ és $\gamma\delta$
Termelt mediátorok:	Citokinek
$\alpha\beta$ T-sejtek fő altípusai:	CD4+ Helper CD8+ Cytotoxicus
Érés helye:	Csontvelő, thymus
Jellemző markerük:	CD3 (TCR-el alkot komplexet)



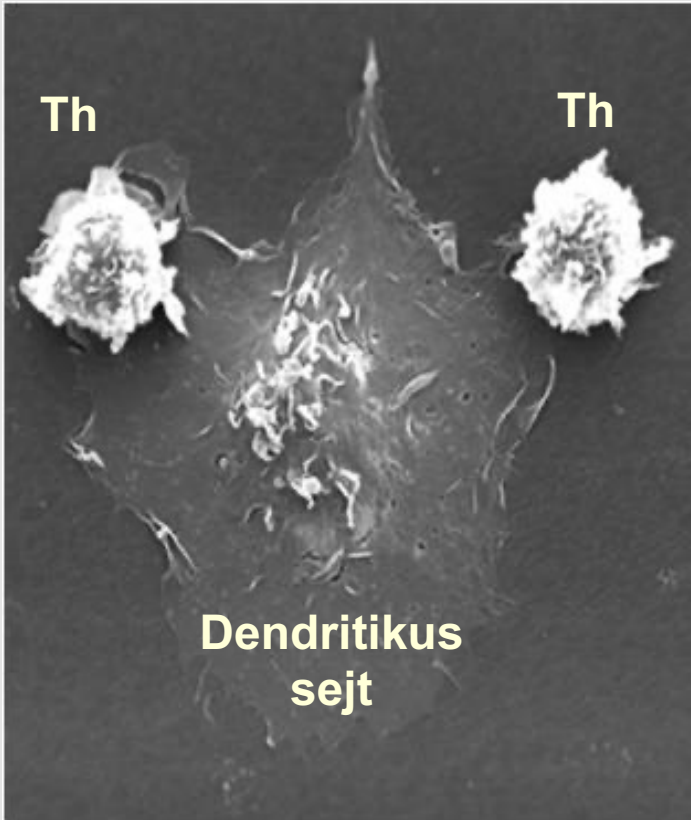
Cytotoxicus T-sejtek (Tc vagy CTL)

Vér T-sejtek:	1/3-a
Fő funkció:	Celluláris immunválasz effektor sejtje
Felismerés:	MHC I-en keresztül, antigén-specifikus TCR
Elpusztítandó célsejt:	IC patogénnel fertőzött, Tumoros, Idegen (transzplantáció!)
Milyen antigént ismer fel:	Endogén (célsejt citoplazmájából származó)
Cytotoxicitás:	Fas-FasL, Perforin, Granzim
Immunfenotípus:	CD3+/CD8+/CD4-



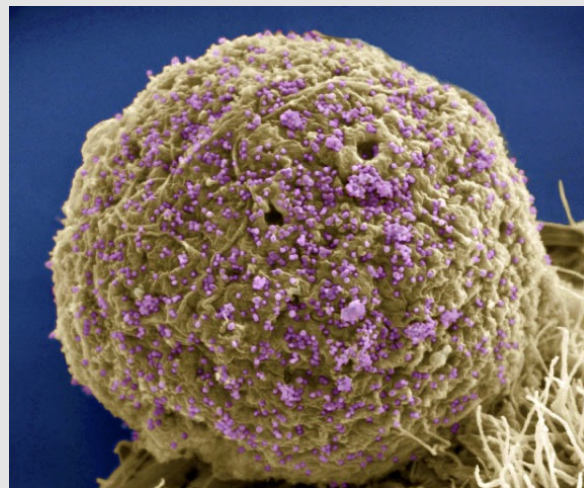
Cytotoxicus T-sejt elpusztít egy tumorsejtet. (PEM felvétel)

Helper T-sejtek (Th)



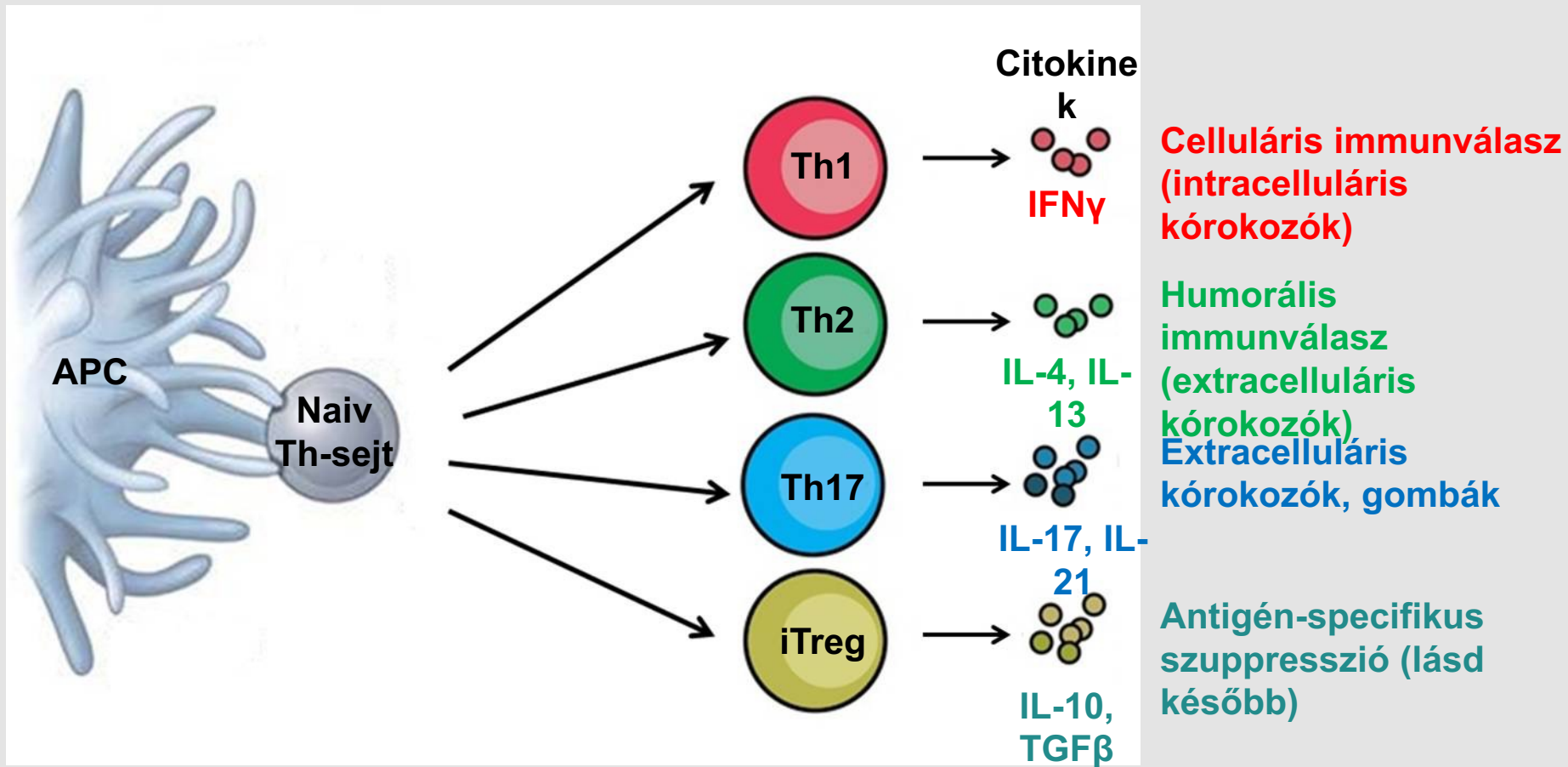
Vér T-sejtek:	2/3-a
Fő funkció:	Immunválasz szabályozása
Felismerés:	MHC II-n keresztül, antigén-specifikus TCR
Milyen antigént ismer fel:	Exogén (phagolyosomában lebontott)
Immunfenotípus:	CD3+/CD4+/CD8-
Patológiai szerep:	Autoimmunitás, HIV fertőzés

Egy DC és két hozzá kapcsolódó helper T-sejt.
(PEM felvétel)



sárgásbarna: Th-sejt
lila: **HIV** virionok
(Utólag színezett PEM kép)

Th sejtek főbb altípusai

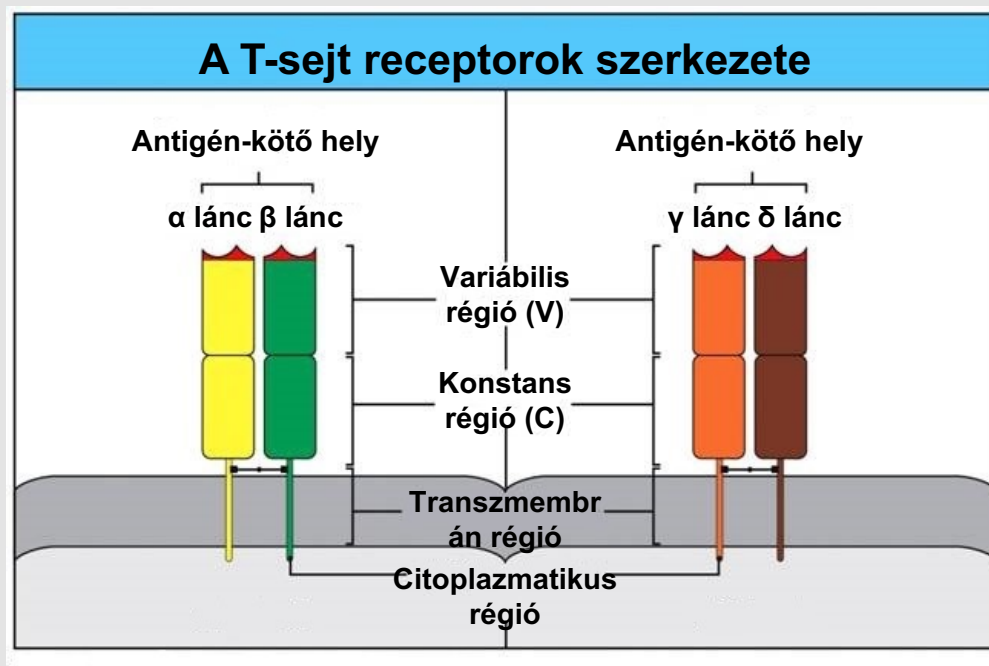


• Th17 sejteknek szerepe lehet különböző **gyulladásos autoimmun kórképekben.** (lásd később)

• **Regulatórikus T-sejtek (Treg):** Az immunválasz negatív szabályozásában (**szuppresszió**) fontosak (lásd később), jellemző immunfenotípusuk: **CD4+/CD25+/Foxp3+**

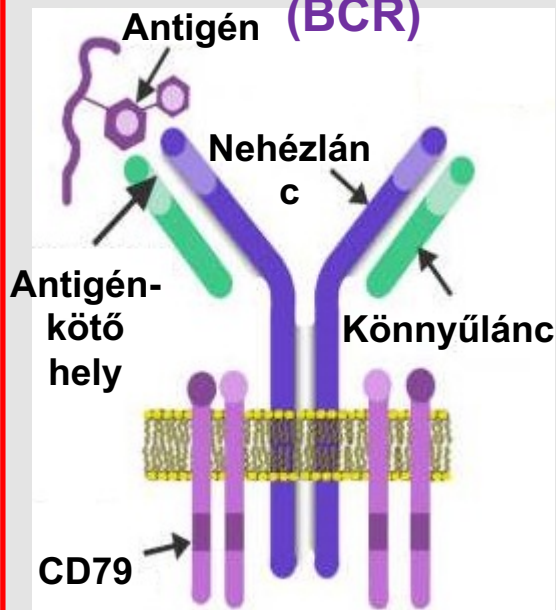
$\gamma\delta$ T-sejtek

- Felszínükön γ és δ láncokból álló TCR-t hordoznak.
- **Veleszületett-szerű sejtek**, az $\alpha\beta$ T-sejtekhez képest jóval kevesebbet tudunk róluk.
- A perifériás vérben csak nagyon kis számban vannak jelen, főleg a **nyálkahártyák** és a **bőr** hámrétegében találhatóak, mint IEL. (intraepithelialis lymphocytá)
- Az invazív kórokozókkal szembeni immunválasz korai szakában aktiválódnak.
- Antigén-felismerésük döntően **MHC-független**.
- Elsősorban **lipid** természetű antigéneket ismernek fel.



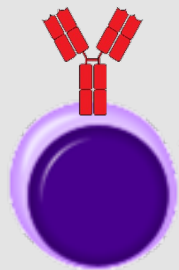
B-sejtek

B-sejt receptor



Jelátvitel antigénkötődés esetén

Vér lymphoid sejt %:	10-15
Fő funkció:	Antitestek termelése, Antigén prezentáció
Felismerés:	Natív formában, antigén-specifikus BCR
Főbb altípusai:	B1 és B2
Termelődés:	Csontvelő
Markerük:	CD19 (BCR-el alkot komplexet)

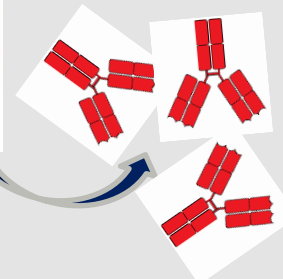


B-sejt

BCR = sejtfelszíni immunglobulin



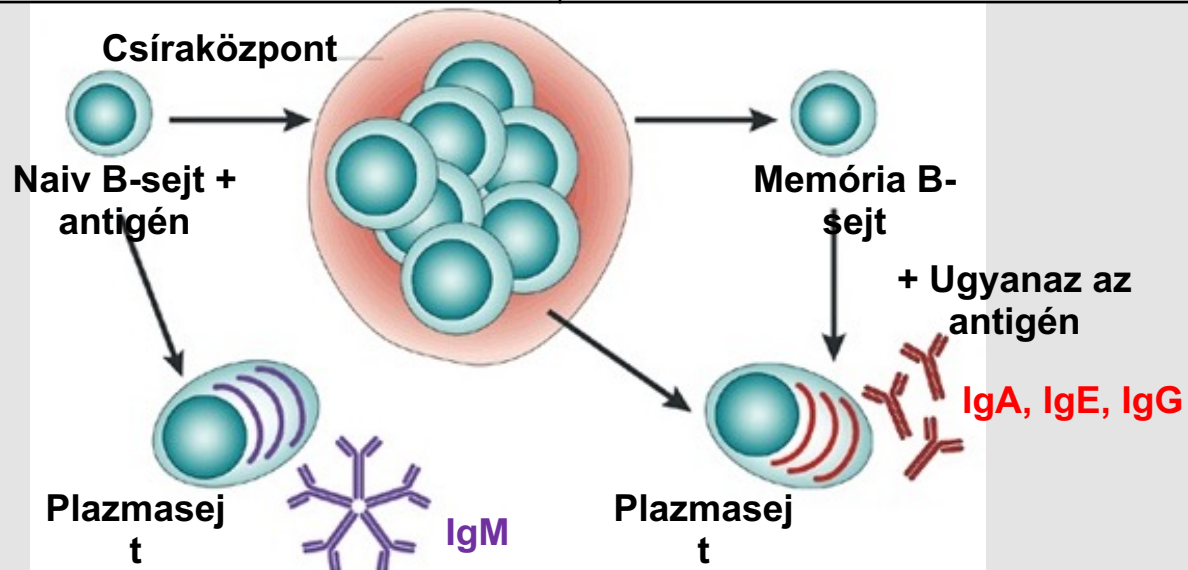
Plazmasejt



BCR által felismert antigén elleni antitest (szekretált immunglobulin)

B2 B-sejtek

Elhelyezkedés:	Másodlagos nyirokszervek nyiroktüszői, vér
Fő funkció:	Antitestek termelése, Antigén prezentáció
Felismerés:	Natív formában, antigén-specifikus BCR
Elsődleges érés helye:	Csontvelő
Antigén-függő érés helye:	Centrum germinativum
Termelt antitest:	Monospecifikus, nagy affinitású, változó izotípusú

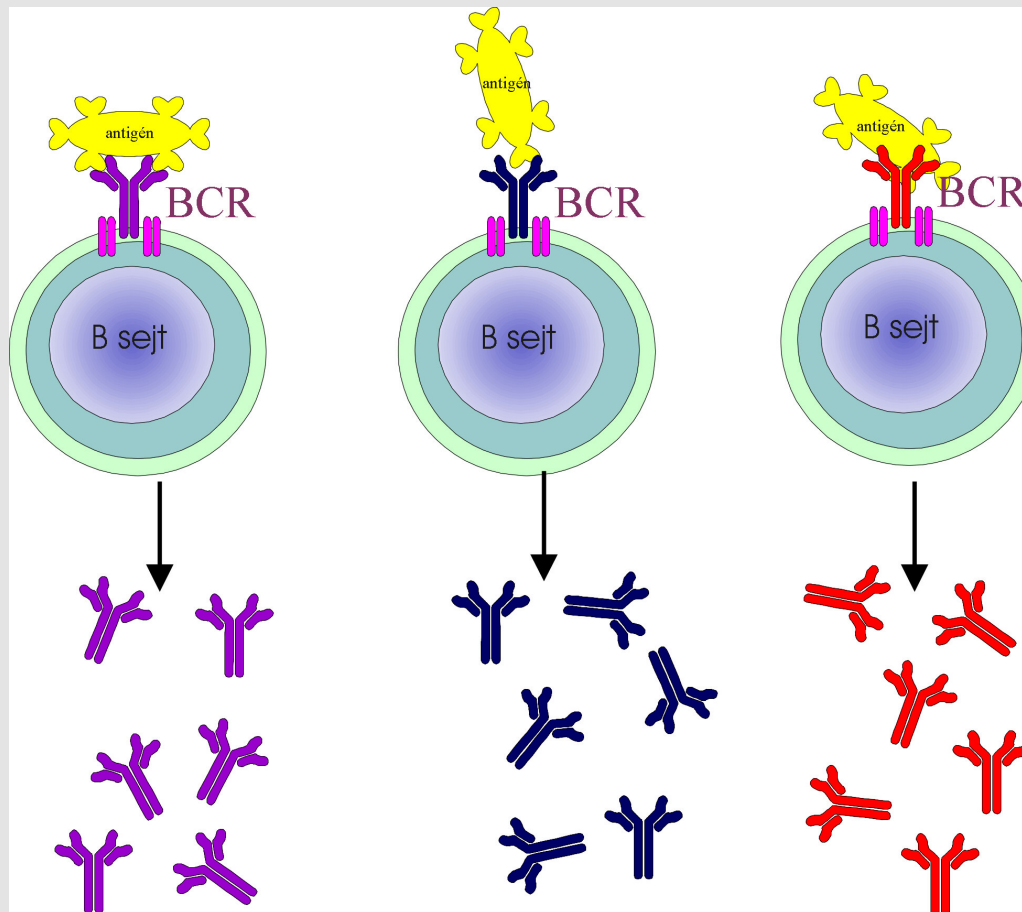


B1 B-sejtek

- A perifériás vérben keringő B-sejtek kis százalékát teszik csak ki.
- **Veleszületett-szerű sejtek**, a **SEROSUS HÁRTYÁKON** találhatóak meg nagyobb számban (pl. pericardium, pleura, peritoneum).
- A foetalis életben keletkeznek, majd későbbi pótlásuk nem a csontvelőben, hanem a periférián zajlik.
- Biológiai **konzervált struktúrák ellen** termelnek **természetes autoantitesteket**.
- Eredetileg CD5 pozitív B-sejtekként írták le őket egérben.
- Immunfenotípusuk emberben ellentmondásos.

	B1 B-sejtek	B2 B-sejtek
Spontán antitest termelés	Jelentős	Minimális
Termelt antitestek izotípusa	IgM	IgM/IgG/IgA/IgE
Antitestek specificitása és affinitása	Polispecifikus, alacsony affinitású	Monospecifikus, nagy affinitású
Affinitás érés, memória	Nincs	Van

Antitestek – B sejt repertoár: 10^{11}



Tonegawa (Nobel díj:1987)

A B sejtek érésük során az immunglobulin gének átrendeződnek és szomatikus hypermutációk esnek át.

A nagy repertoárhoz képest viszonylag kevés Ig V gén öröklődik.

A lymphocyta differenciáció célja

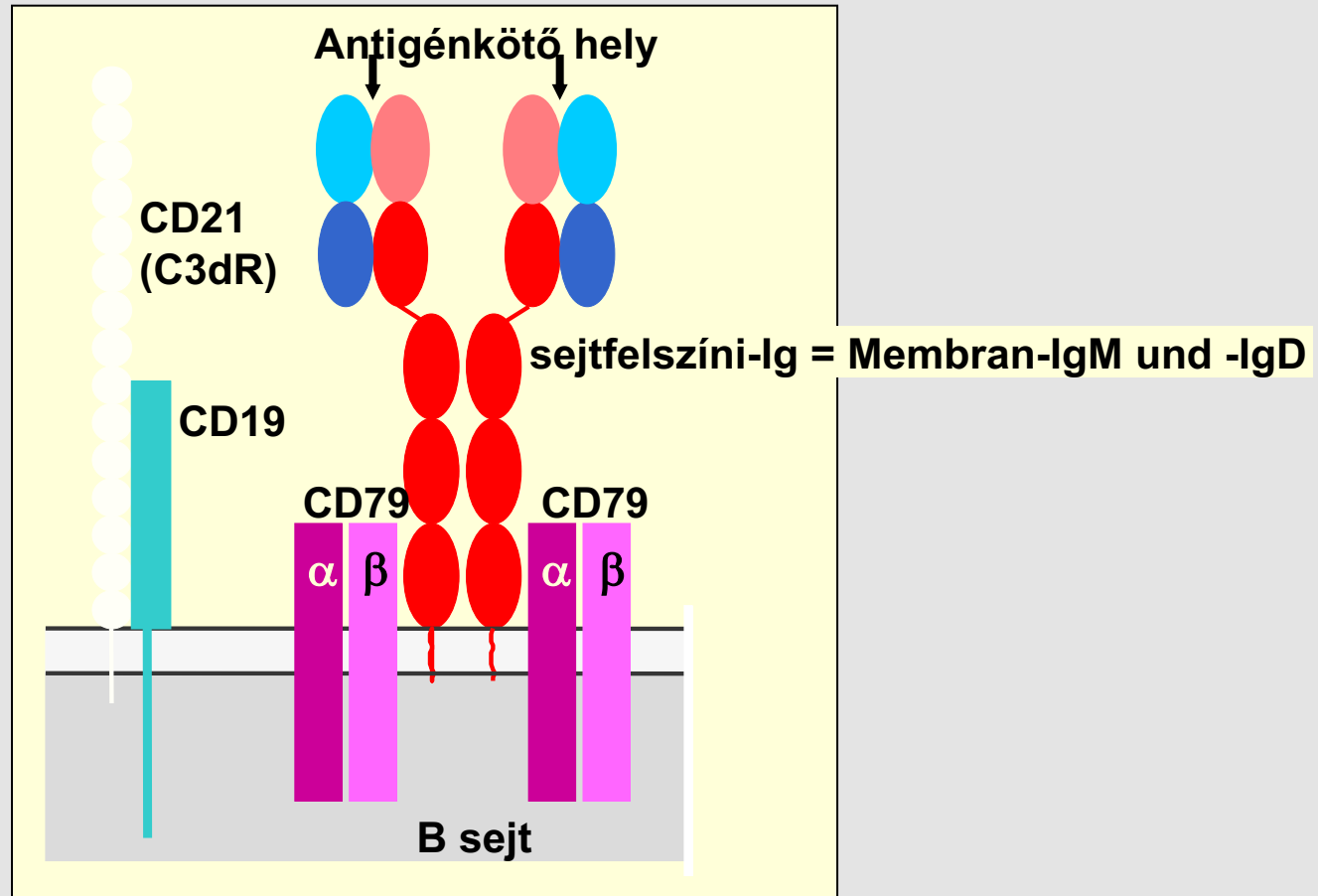
- Különböző specificitású antigén receptorok expressziója.
- B- és T sejt repertoár kialakítása = az antigén felismerő receptorok száma: 10^9 - 10^{11} BcR, 10^{15} - 10^{16} TcR;

„Lymphocyta képzés = Kesztyűgyár” – Jan Klein.

Az immunrendszer előre megtermeli a különböző antigén receptorokkal rendelkező lymphocytákat, aztán az antigén „választja ki” a megfelelő specificitású molekulákat. Tehát az immunrendszer minden lehetséges antigén molekulára fel van készítve.

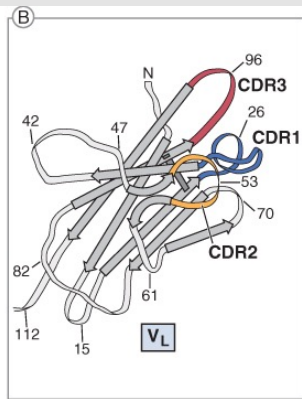
A B- és T sejt receptor termelés genetikai háttere az **immunglobulin- és a T sejt receptor gének átrendeződése a lymphocyta előalakokban.**

B sejt receptor (BcR) = sejtfelszíni Ig

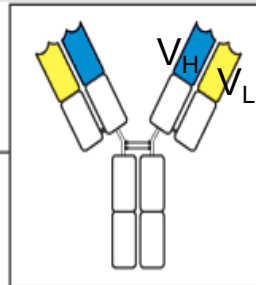


Minden egyes B sejt kizárólag egyetlen specifitású antitestet (BcR) tud termelni.

Az immunglobulinok antigén kötő helye hipervariábilis (CDR) régiókat tartalmaz



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



V = Fab

C = Fc

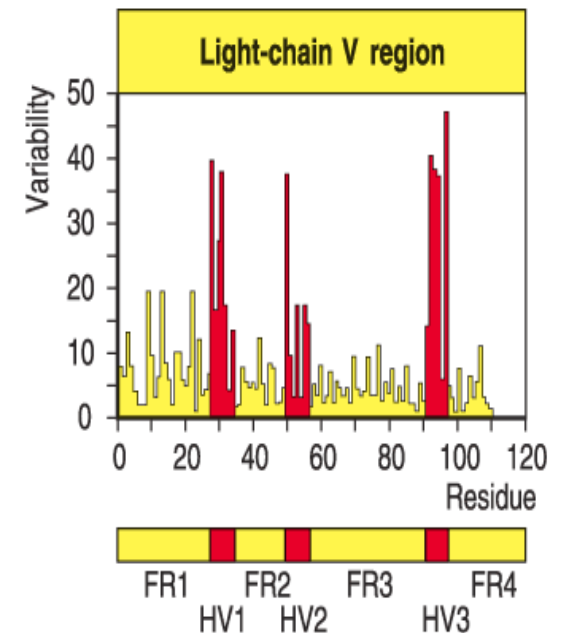
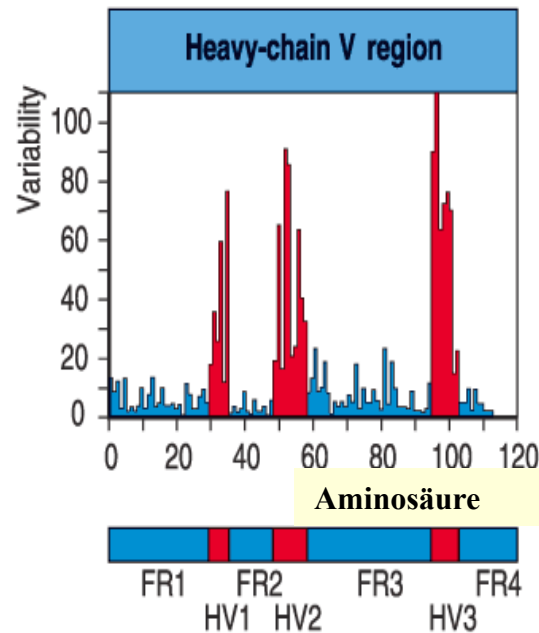
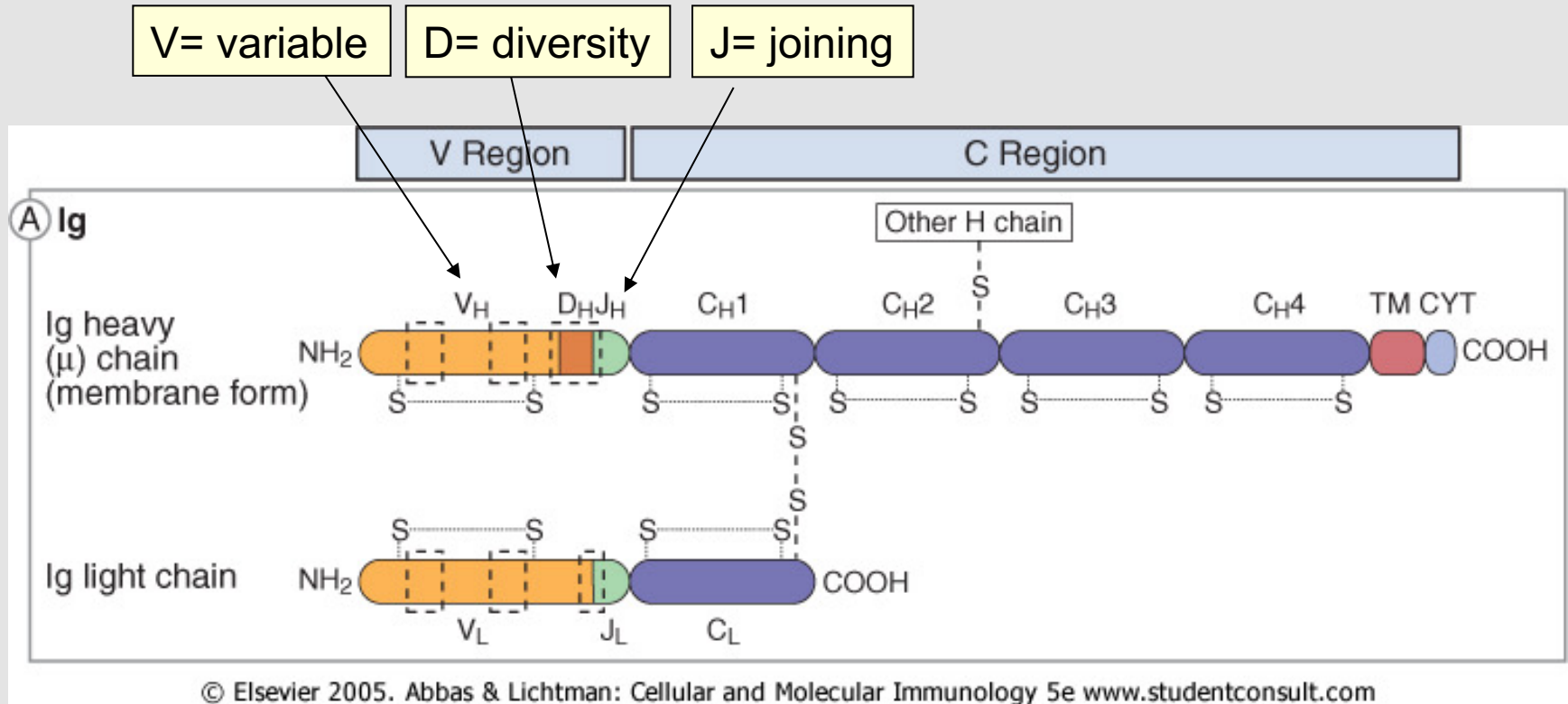


Fig 3.6 © 2001 Garland Science

Az Ig nehéz- és könnyű láncok doménjei



- Ahogy a **variábilis (V)** úgy a **konstans (C) Doméneket** a nehéz és a könnyű láncban különböző **Génszegmentumok** kódolják.
- A könnyű és nehéz láncok polipeptid láncai különböző kromoszómákon kódolódnak.

Az immunglobulin könnyű és nehéz lánc gének felépítése

V-Régió:

V = Variable

D = Diversity

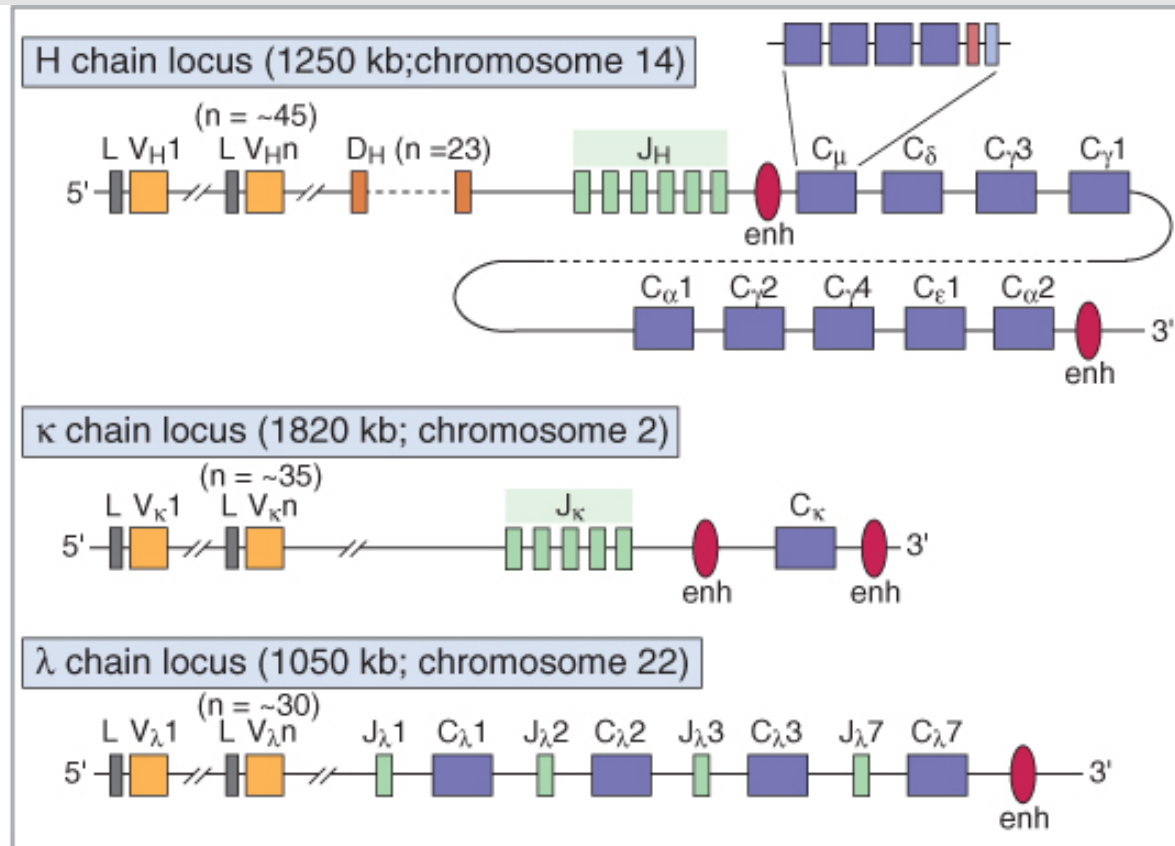
J = Joining

Génszegmensek

C-Régió:

C = Konstans

Génszegmensek



C_μ - IgM

C_δ - IgD

C_γ - IgG

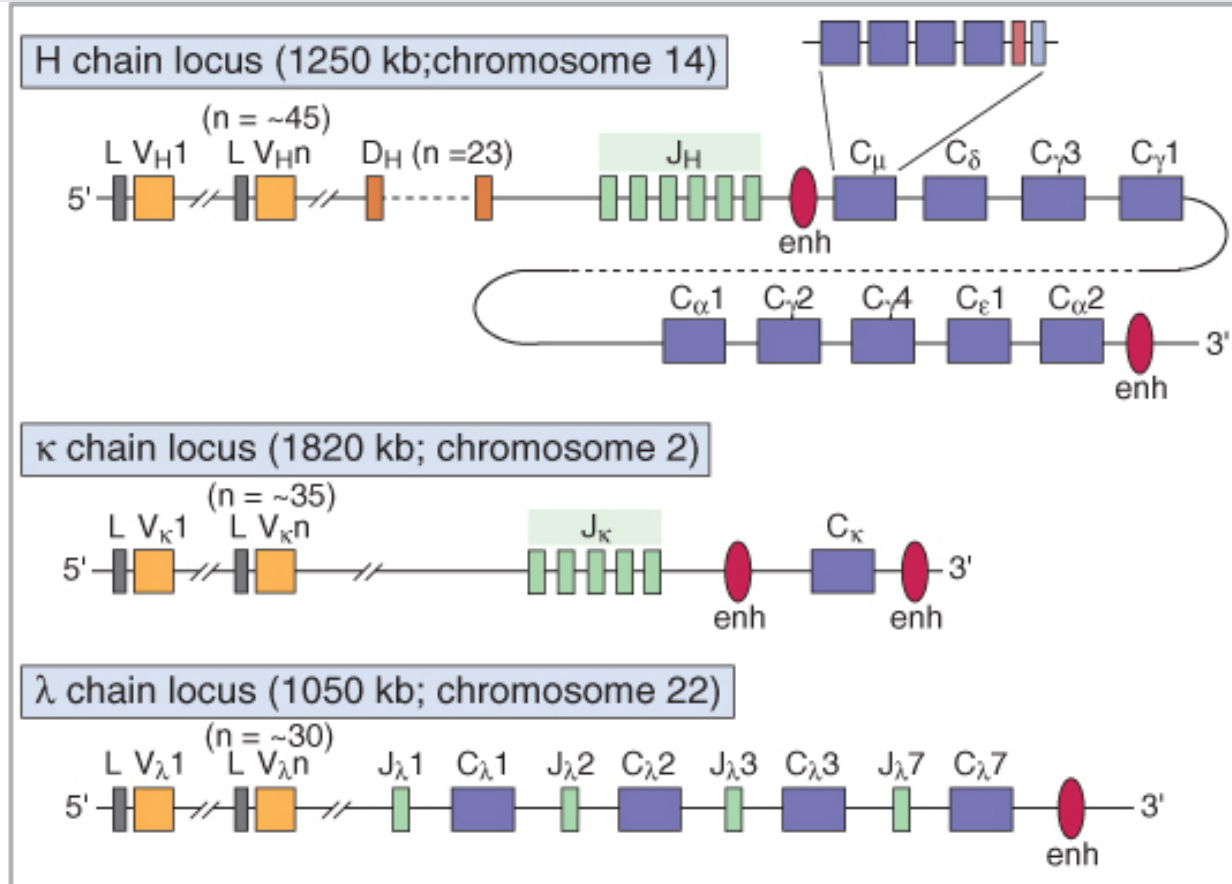
C_α - IgA

C_ϵ - IgE

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

Csírvonal-DNS → az immunglobulin gének nem átrendeződött állapota.

Csíravonal DNS: A V-D-J-Génszegmentumok száma



V - : 45
 D - : 23
 J - : 6
 C - (8):
 C_μ, C_δ, C_{γ1-4},
 C_α, C_ε

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

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

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

A csíravonal DNS szomatikus rekombináció során átrendeződik
 = **Génátrendeződés**

Az Ig génátrendeződés folyamata

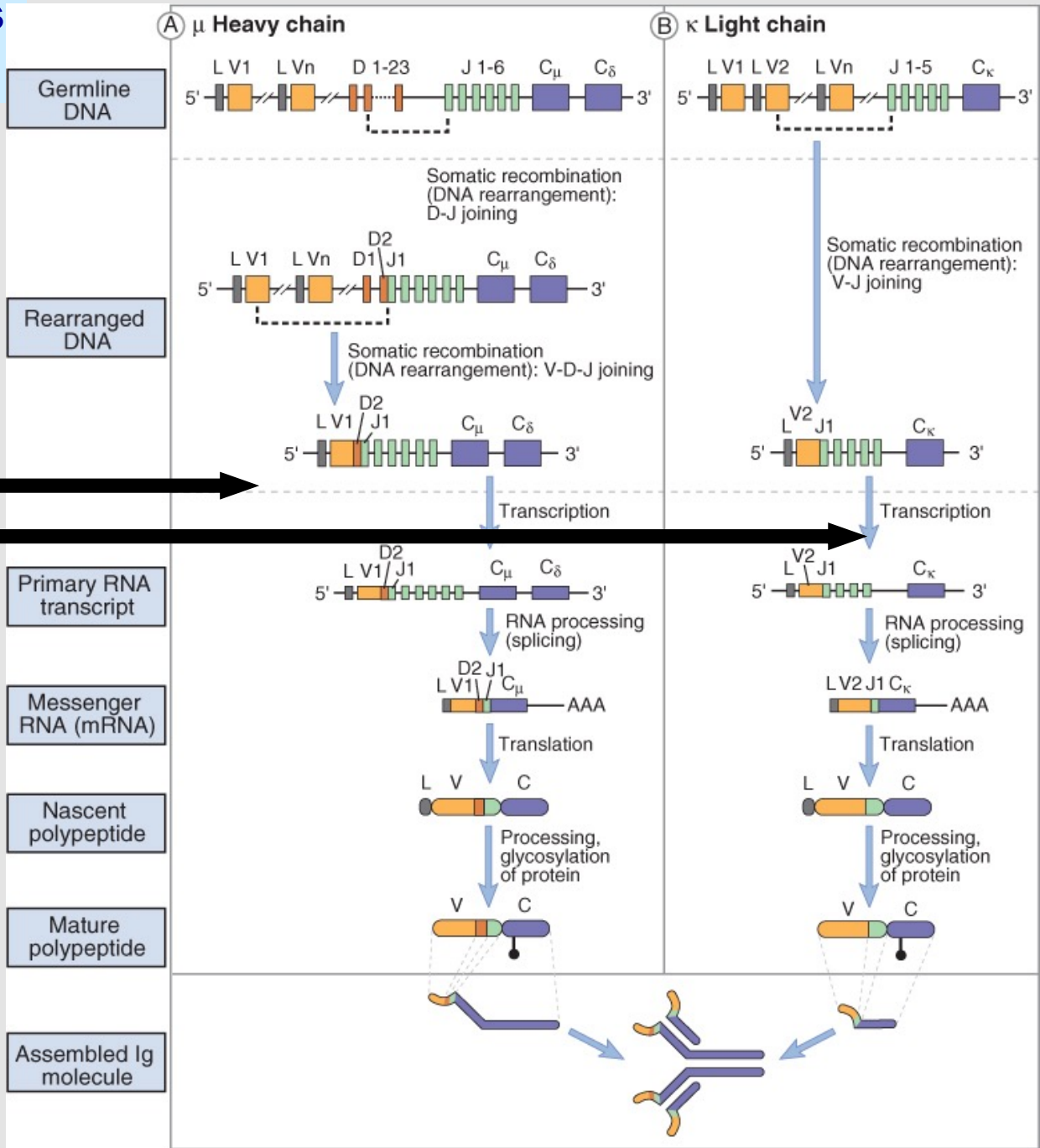
Allél kizárás:

az egyik **nehéz lánc** allél sikeres (produktív) átrendeződése gátolja a másik kromoszómán található H lánc lókuszt rekombinációját

Izotípus kizárás:

α **K könnyű lánc** allél produktív átrendeződése gátolja a λ gén rekombinációját

Minden egyes B sejt kizárólag egyetlen specifititású antitestet (BcR) tud termelni.



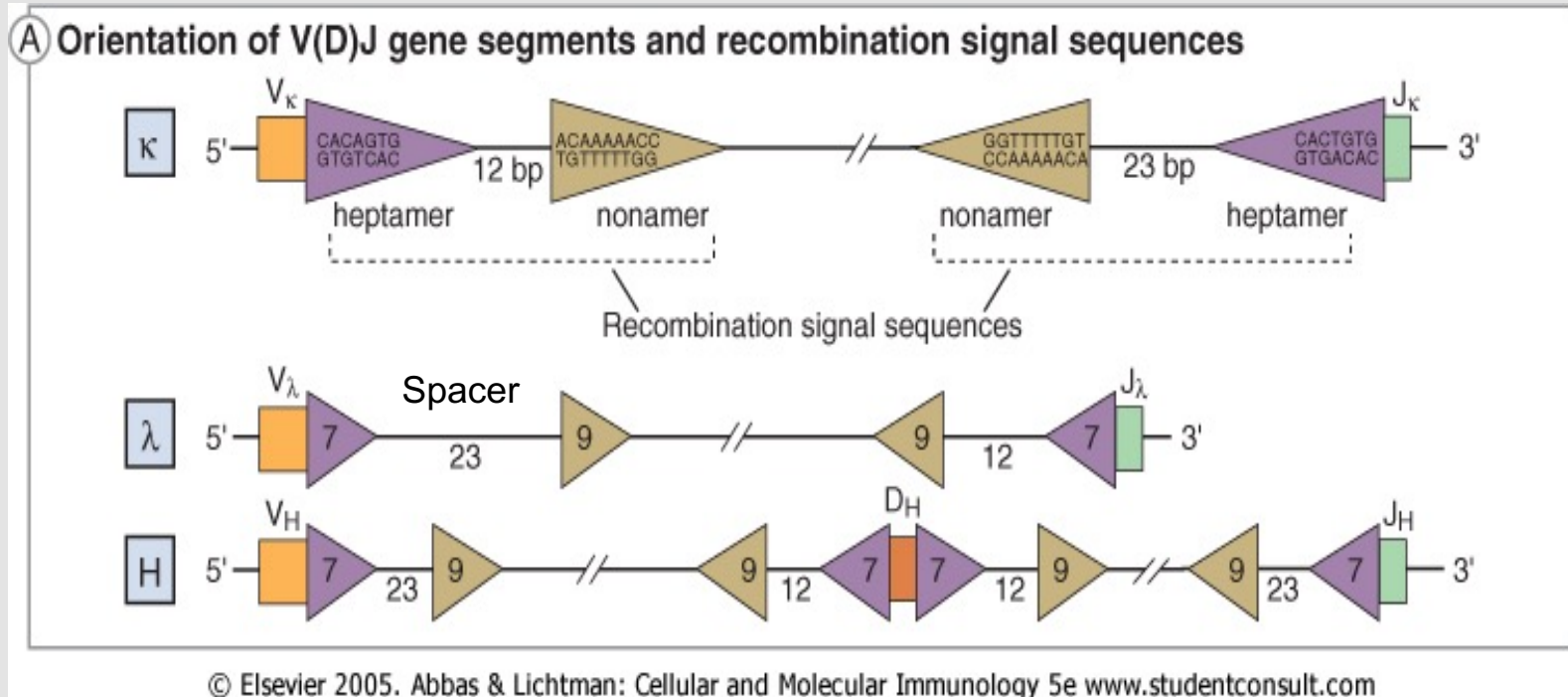
A génátrendeződés molekuláris mechanizmusa

1. hurok képződés
2. DNS vágás - Deléció
3. a szabad DNS végek ligációja

Résztevő enzimek:

- VDJ-Rekombináz: **RAG1 és -2**
- Heteromér proteinkomplex: **DNS-Ligáz, DNA-PK, Artemis-Protein**
- Terminális Deoxynukleotidyl-Transzferáz (TdT): →
N-Nukleotid-beépítés – véletlenszerű Nukleotid beépítés

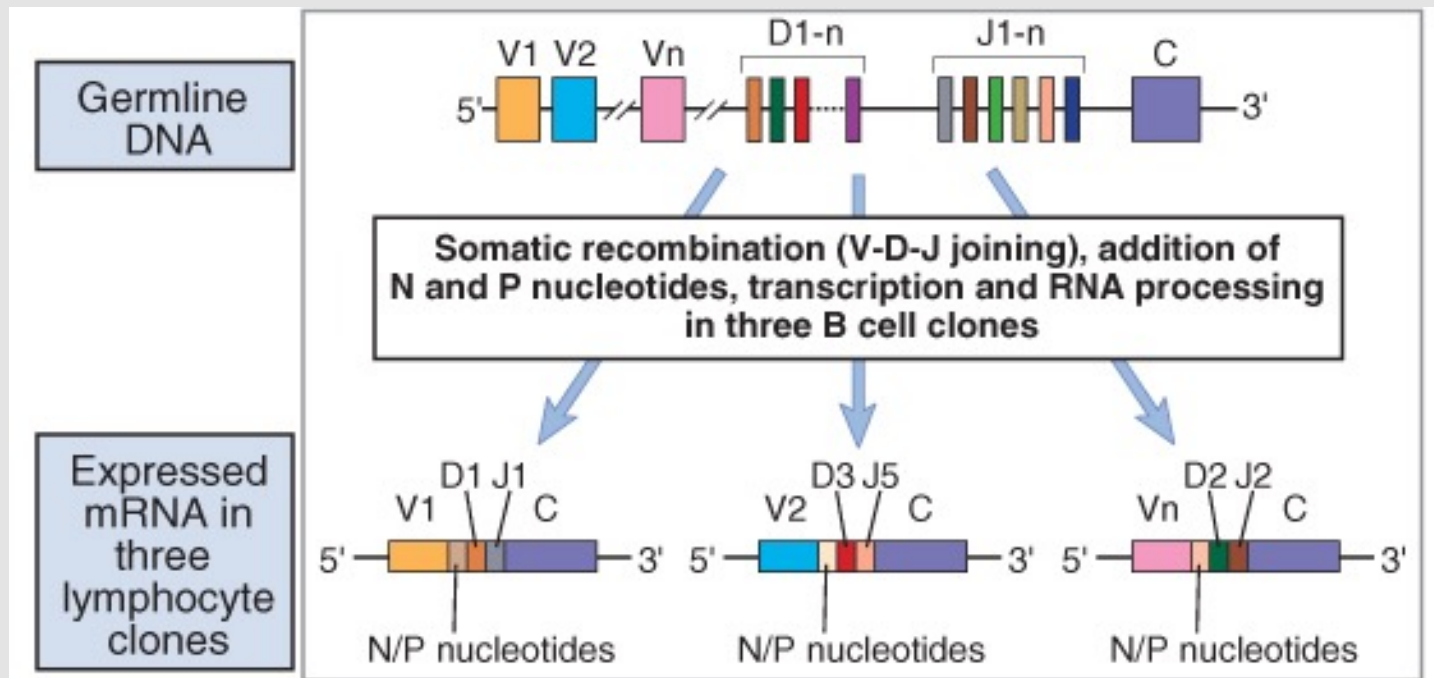
A génszegmentumok átrendeződésének 12/23-bázispár szabálya:



Rekombinációs-Szignál-Szekvenciák (RSS):

egy konzervált heptamer és nonamer szekvenciákból állnak, amiket nem konzervált 12 vagy 23 bp hosszú spacer szekvenciák választanak el.

Nehéz lánc génátrendeződés 3 Pro-B-sejtben



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

véletlenszerű átrendeződés



Diverzitás

T sejt receptor

T sejt
típusok:

1. $\alpha\beta$ TcR+
2. $\gamma\delta$ TcR+

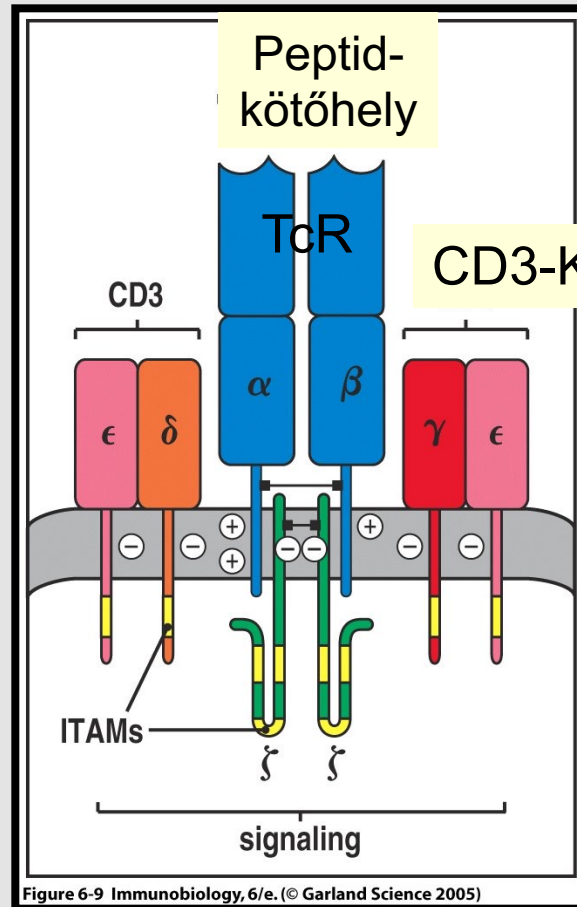
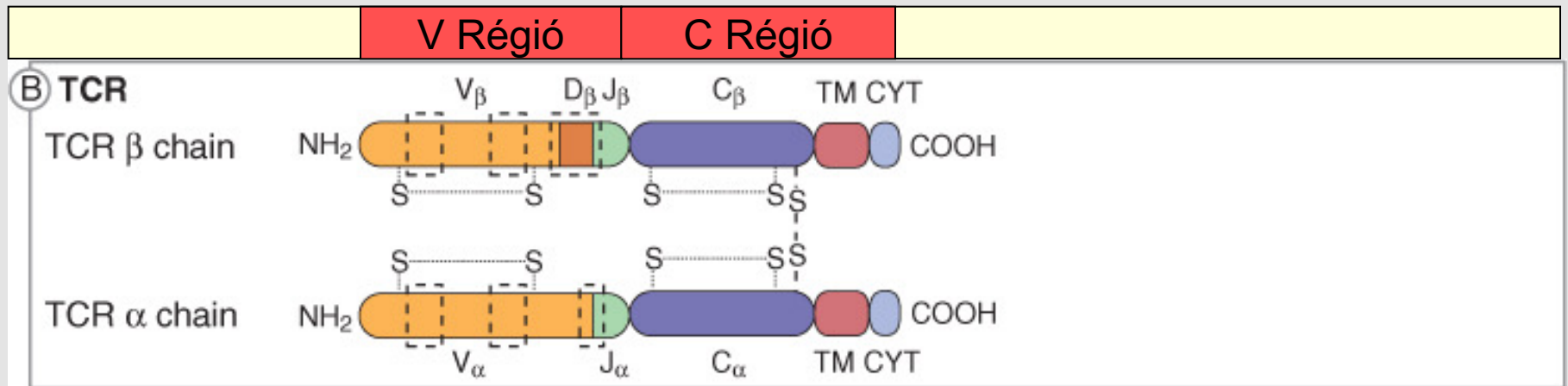
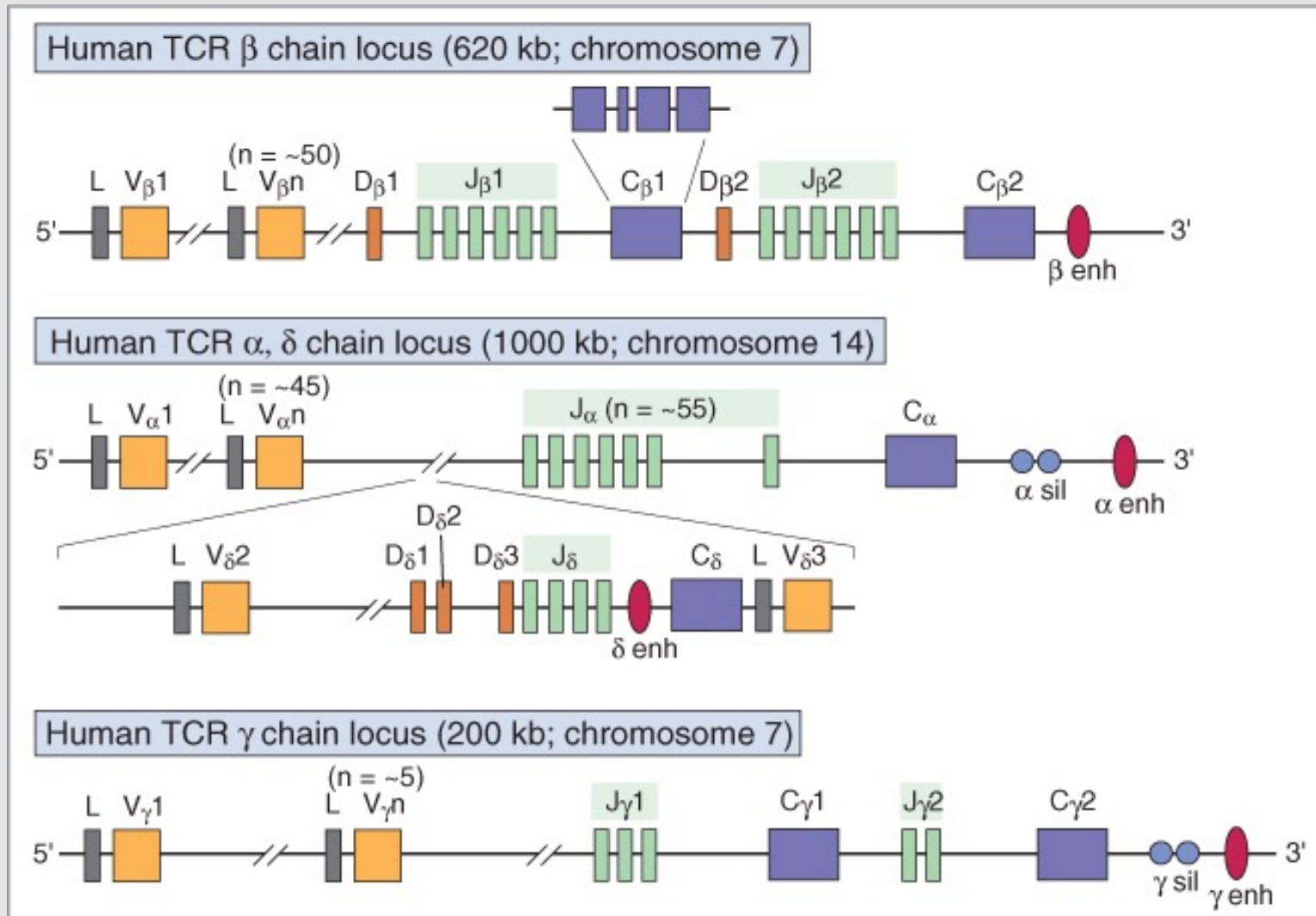


Figure 6-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A TcR $\alpha\beta$ -láncok doménjei

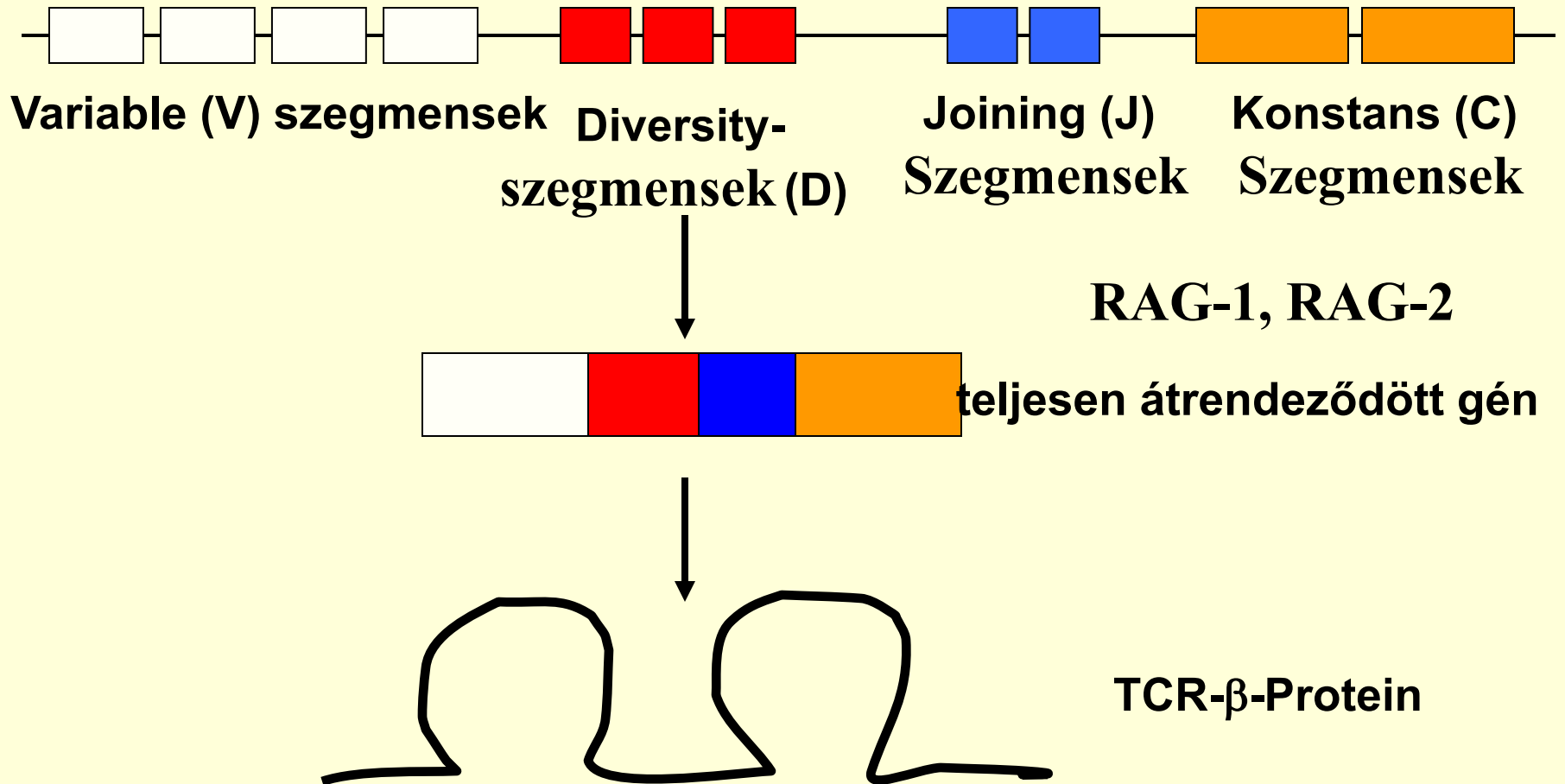


TcR-Gének – Csíravonal-DNS



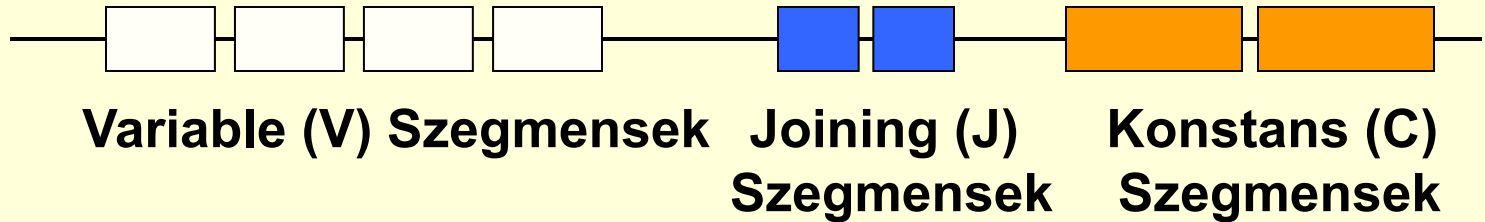
TcR génátrendeződés I

TcR- β -Ketten-Gen

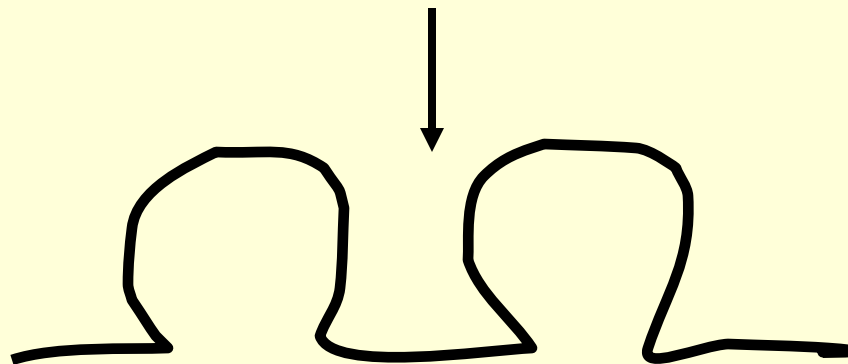


TcR génátrendeződés II

TcR- α -lánc



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



TCR- α -Protein

TcR-Diverzität

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

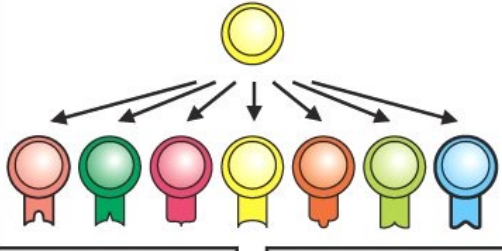
	<i>TCR</i> $\alpha\beta$		<i>TCR</i> $\gamma\delta$	
	α	β	γ	δ
<i>V-Gensegmente</i>	100	25	7	10
<i>D-Gensegmente</i>	0	2	0	2
<i>Offene Leseraster</i> <i>N-Region-Diversität</i>	0 V-J	viele V-D D-J	0 V-J	viele V-D1 D1-D2 D1-J
<i>J-Gensegmente</i>	50	12	2	2
<i>Kombinatorische</i> <i>Diversität der</i> 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

A diverzitás kialakulása

- **A V- D- és J-szegmensek nagy száma és szabad rekombinációja**
- **TdT**
- **Az alegységek szabad kapcsolódása**
(IgH / IgL, TcR α / β vagy γ / δ).

A lymphocita differenciáció általános jellemzői

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



Proliferáció

Ig- vagy TcR-génátrendeződés
→ Antigénreceptor-expresszió

Removal of potentially self-reactive immature lymphocytes by clonal deletion



Szelekció

Primer nyirokszervek

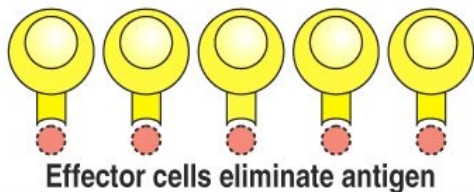
Pool of mature naive lymphocytes



Antigénfelismerés

Perifériás nyirokszervek

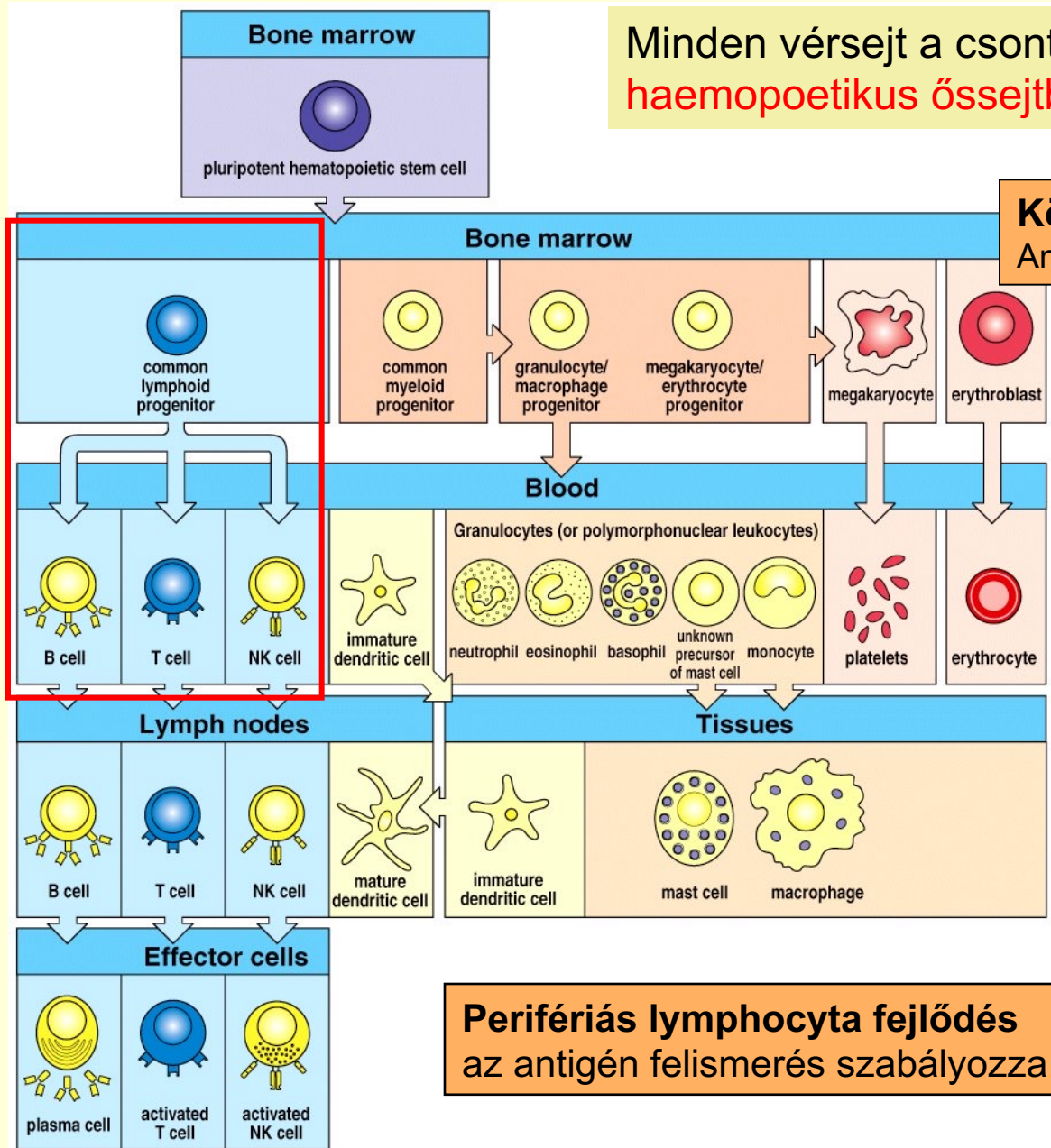
Proliferation and differentiation of activated specific lymphocytes to form a clone of effector cells



Proliferáció

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

Minden vérsejt a csontvelői **multipotens haemopoetikus őssejtből** fejlődik ki.



Központi lymphocyta fejlődés
Antigén-független

ŐSSEJT

- „Multipotens”= nem elkötelezett
- önmegújuló képesség
- CD34+
- rendszeres osztódás

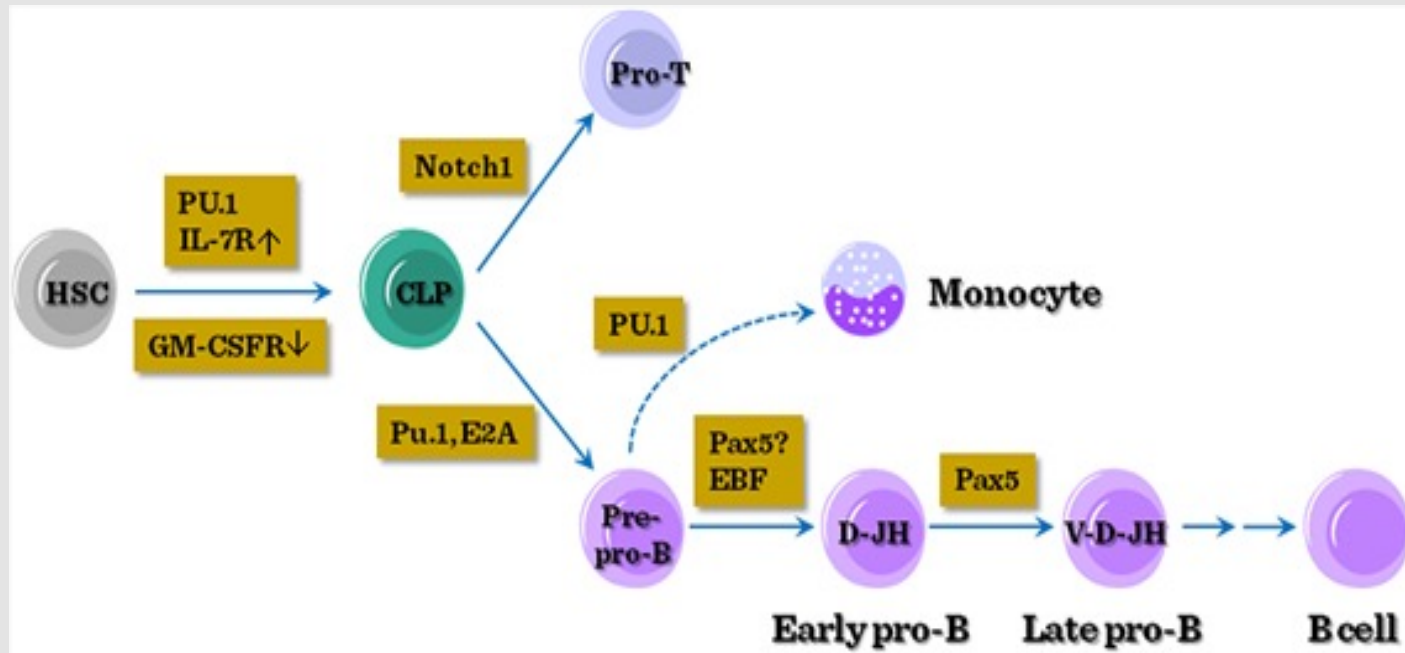
Perifériás lymphocyta fejlődés
az antigén felismerés szabályozza

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

A lymphocyta differenciáció általános jellemzői

1. **Proliferáció**
2. **Receptor génátrendeződés:** funkcionális antigénreceptorok kifejeződése a sejtek felszínén
3. **Vándorlás (migráció)** – *Strómasejtek* (adhézió, kemokin termelés)
4. **Szelekció** - a lehetséges autoreaktív sejtek elpusztítása
5. **Apoptózis**

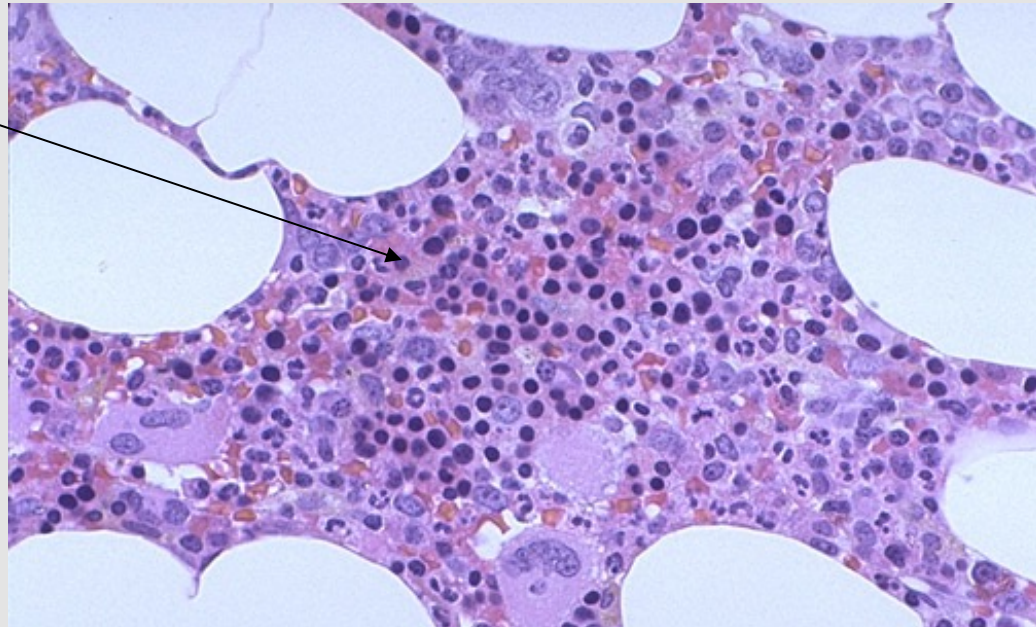
Lymphoid elköteleződés – Transzkripciós faktorok



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

A csontvelői strómasejtek szerepe

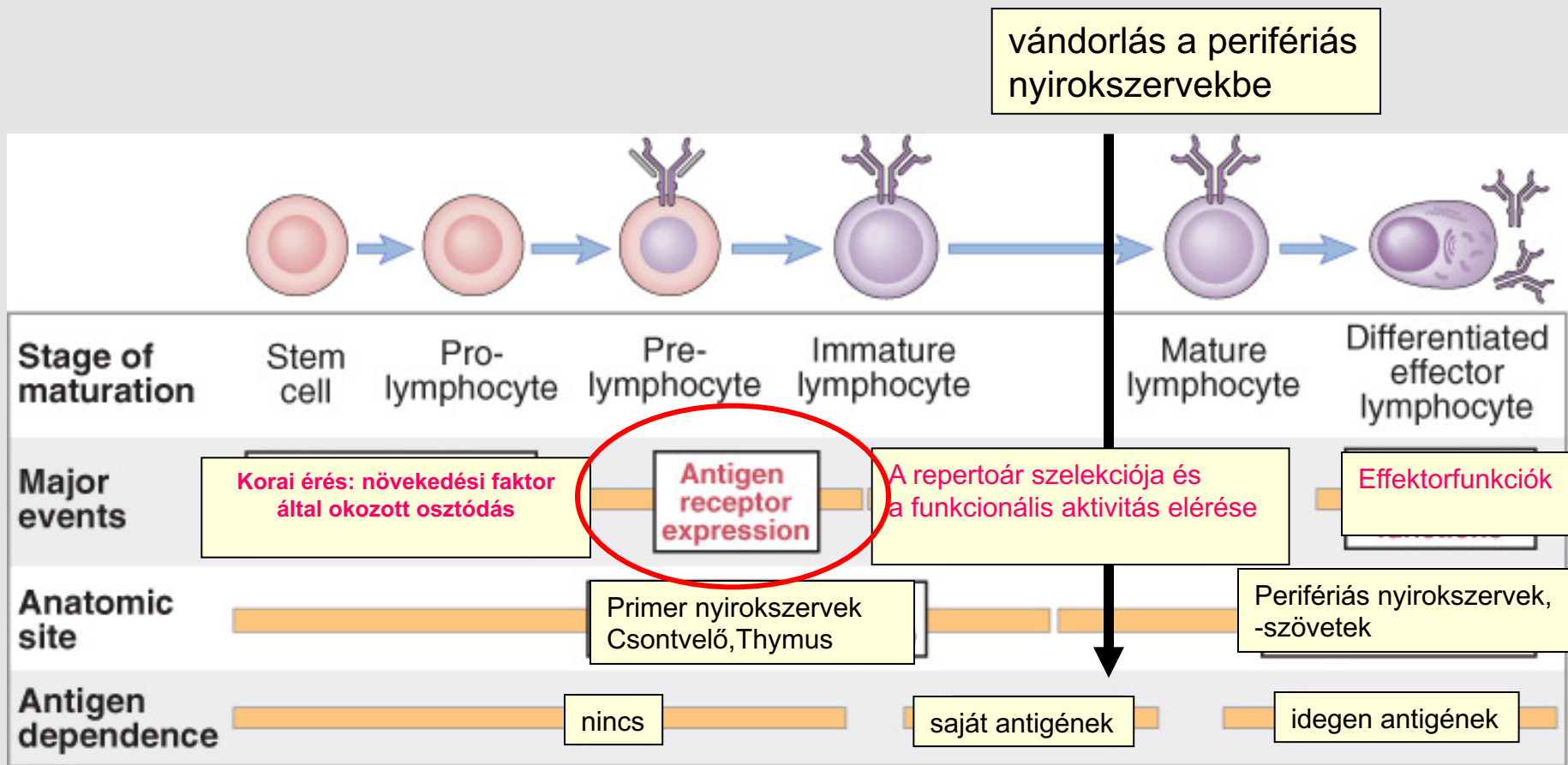
Stróma sejtek



Stróma sejtek:

- nem-lymphoid
- nyúlványok
- adhéziós molekulák (pl. CD44, VCAM-1)
- citokin termelés (pl. IL-7, IL-3, SCF)
- a sejtek differenciációját módosító anyagok termelése (pl. Wnt-faktorok, IL-4, extracelluláris mátrix komponensek)
- kemokin termelés (pl. SDF-1/CXCR4-Ligand)
- szelekciós folyamatok

A lymphocyta érés stádiumai

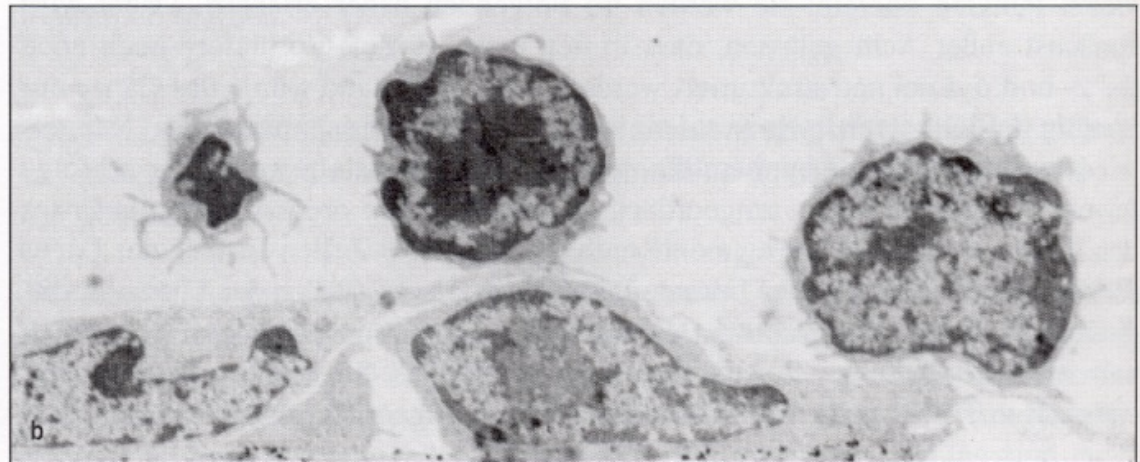
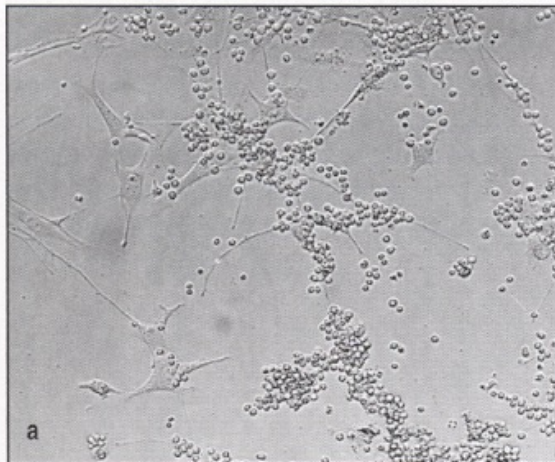
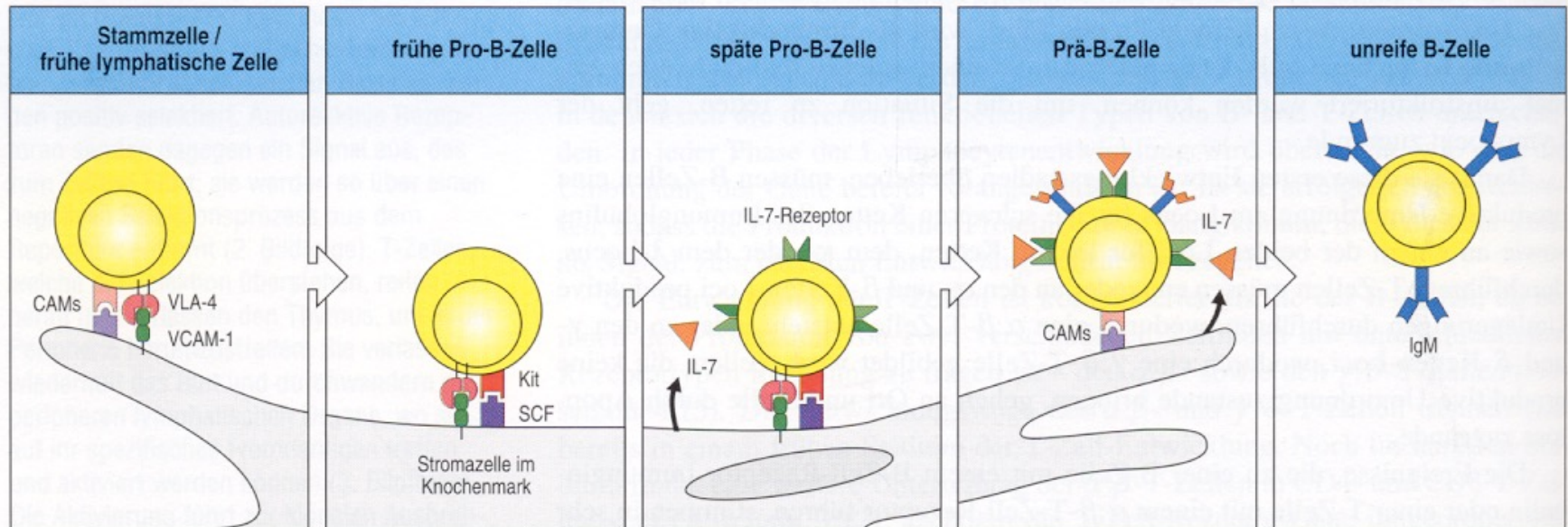


A B sejt fejlődés

1. Centrális: Antigén-független – a csontvelőben

2. Perifériás: az antigén által szabályozott – a másodlagos nyirokszövetekben

Csontvelői strómasejtek



Az őssejtekből az érett B sejtekig tartó fejlődési szakaszokat fenotípus- és genotípus markerek segítségével jellemezhetjük.

Csontvelő I: Őssejt > “nagy pre-B sejt”

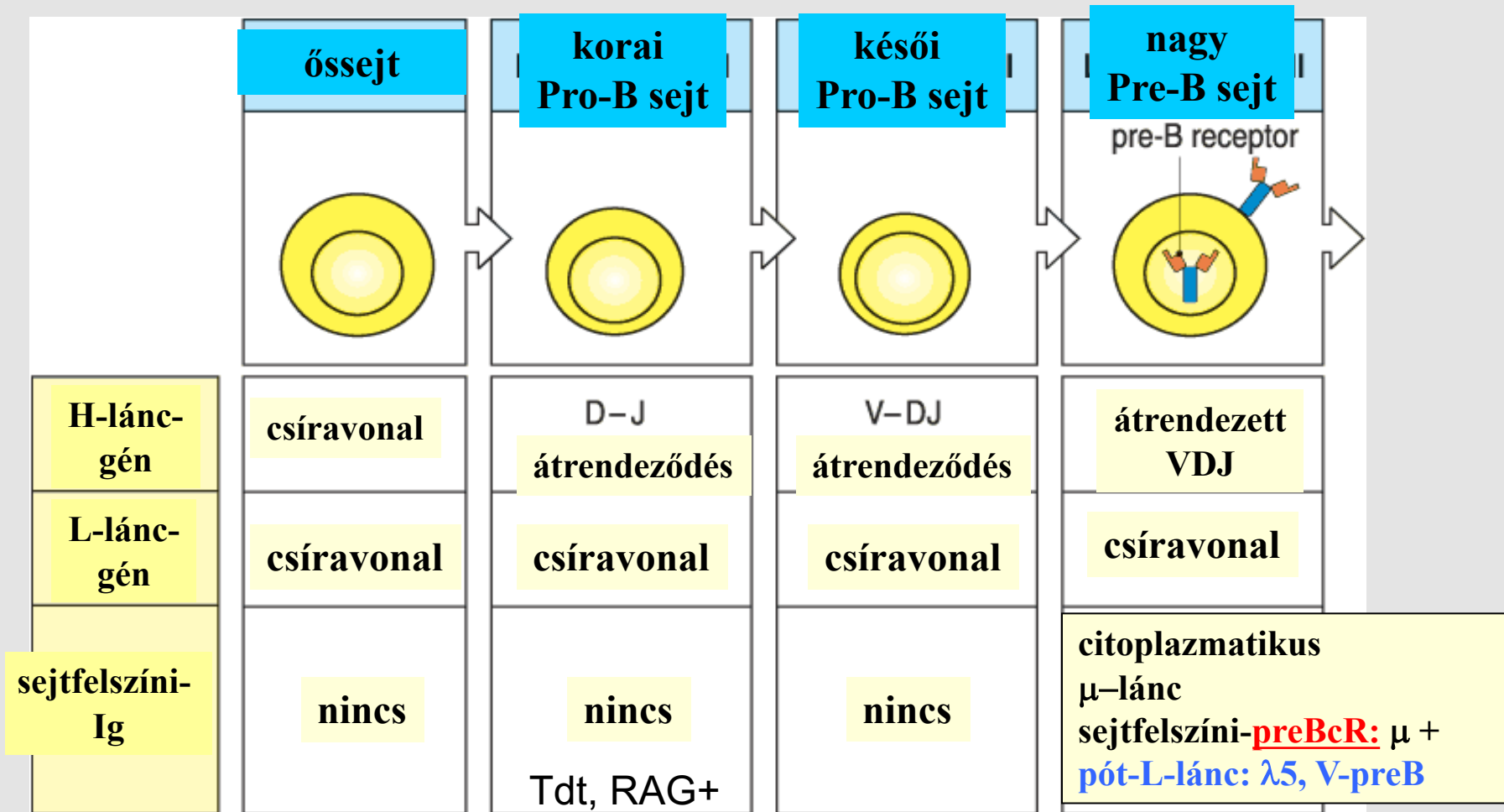


Fig 7.5 part 1 of 2 © 2001 Garland Science

sejtfelszíni
molekulák

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

CD22, CD25

Csontvelő II: “kis pre-B sejt” > “érett B sejt”

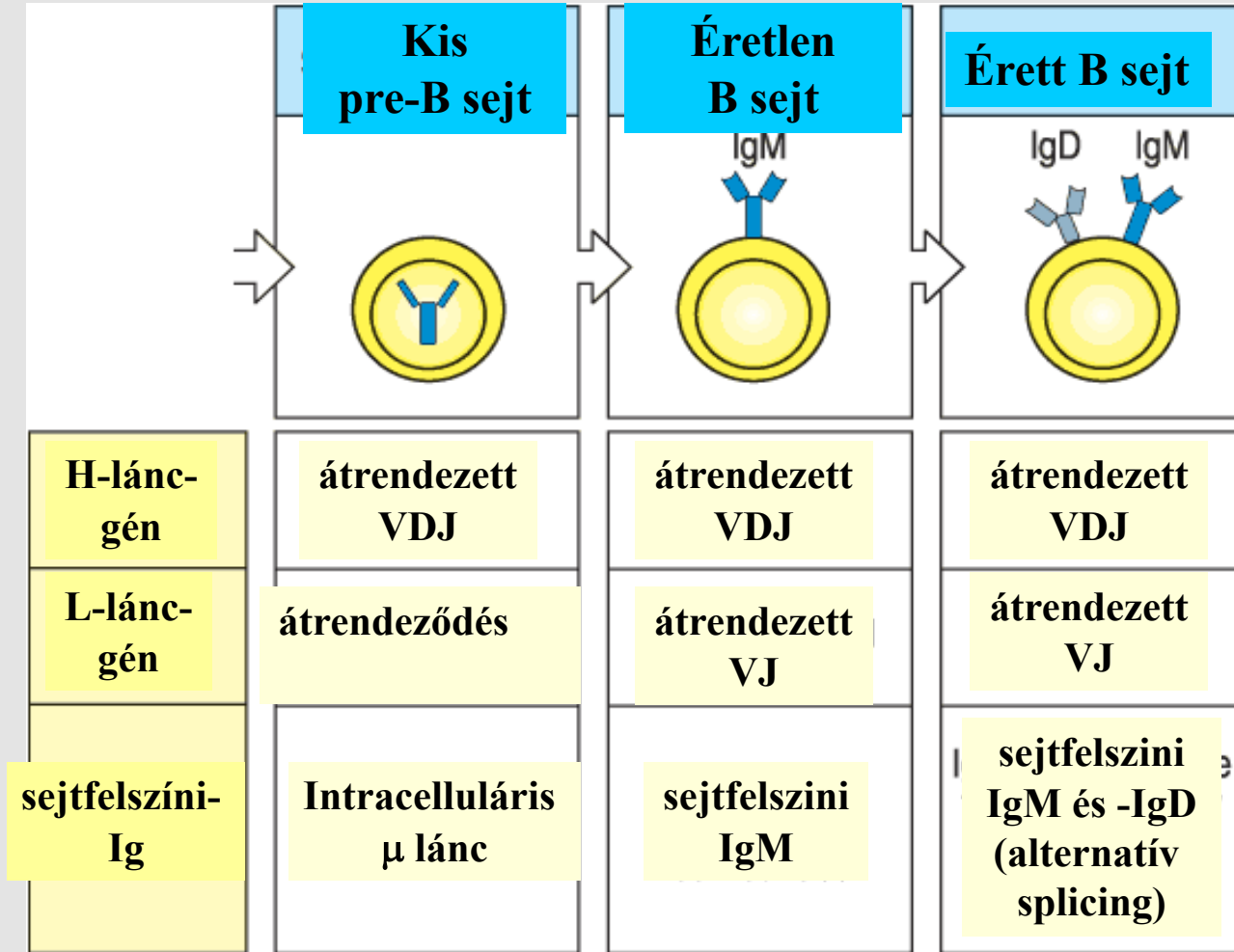


Fig 7.5 part 2 of 2 © 2001 Garland Science

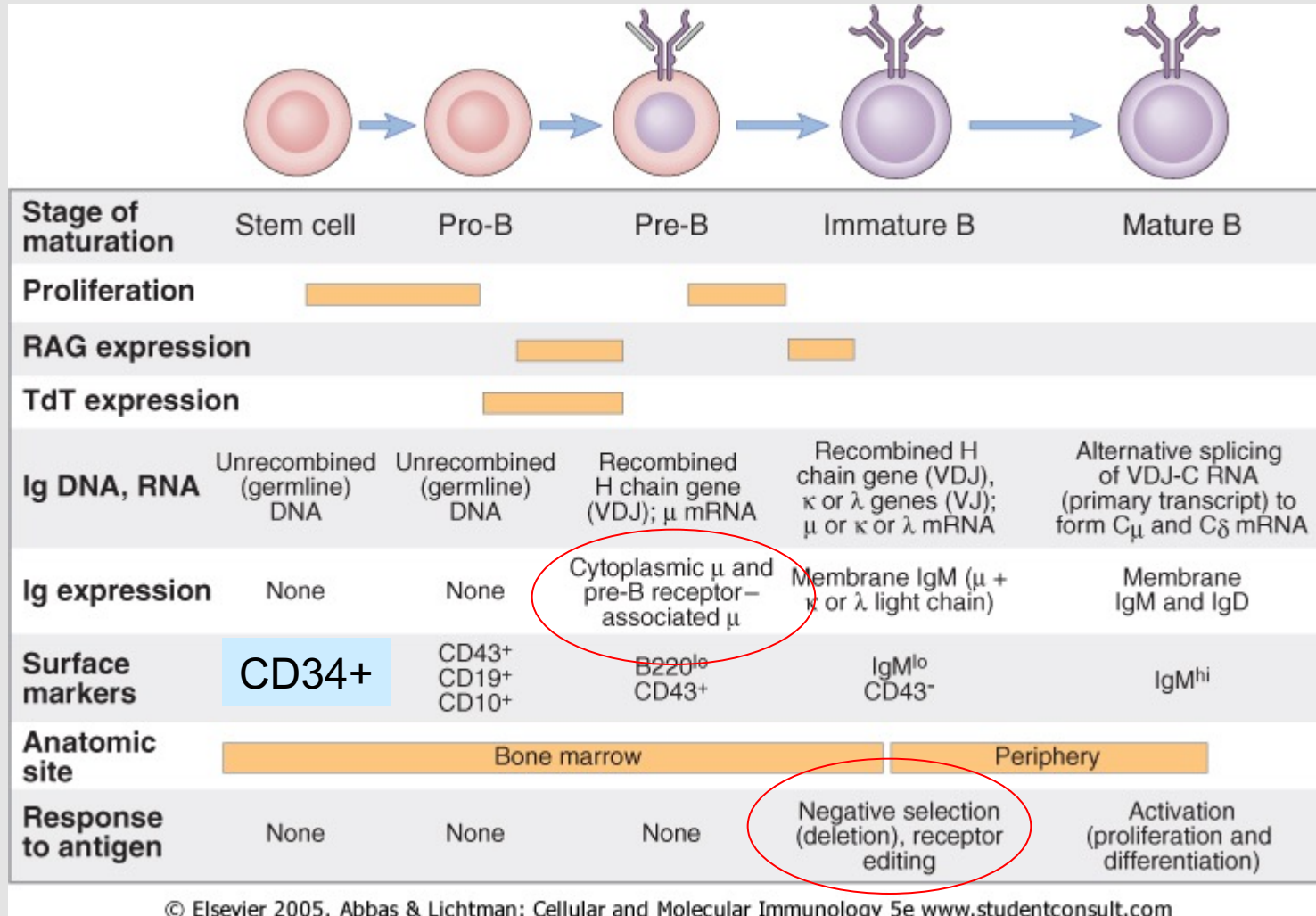
sejtfelszíni molekulák

CD19, CD20

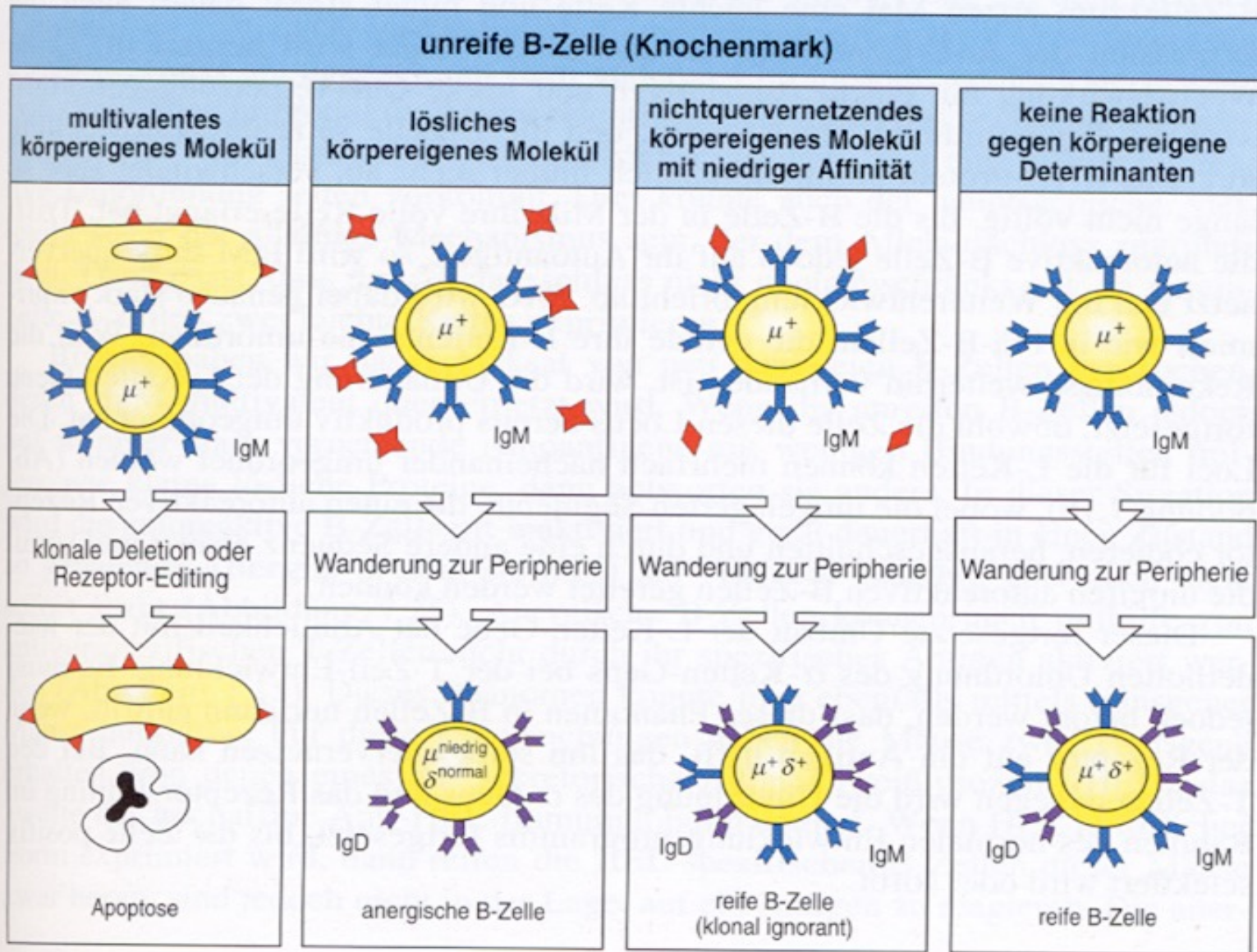
CD25

MHC-II, CD21, CD40

Szelekciós folyamatok a csontvelőben



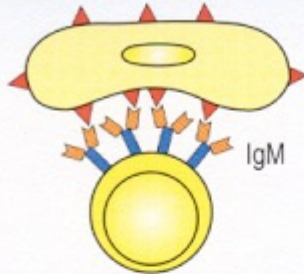
Szelekciós folyamatok a csontvelőben



„Receptor editing“

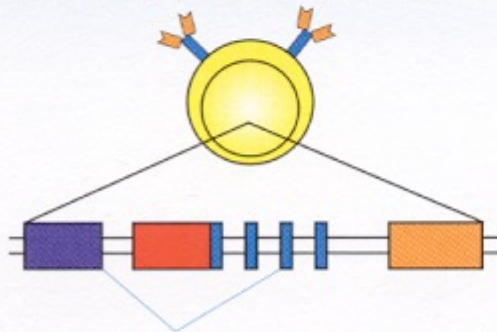
1.

körpereigenes Antigen fest an IgM gebunden



2.

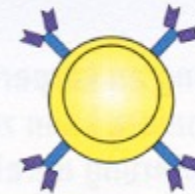
B-Zell-Entwicklung gestoppt, fortgesetzte Umordnung der L-Kette: wenig IgM auf der Zelloberfläche



eine neue Rezeptorspezifität wird exprimiert

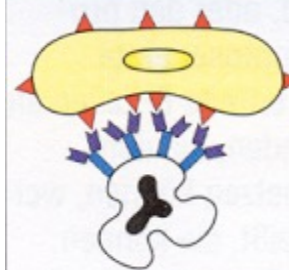
3.

eine neue Rezeptorspezifität wird exprimiert

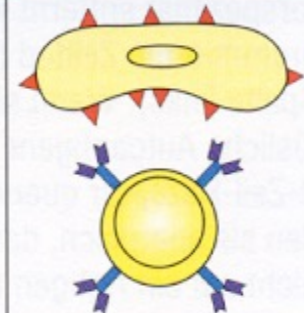


4.

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

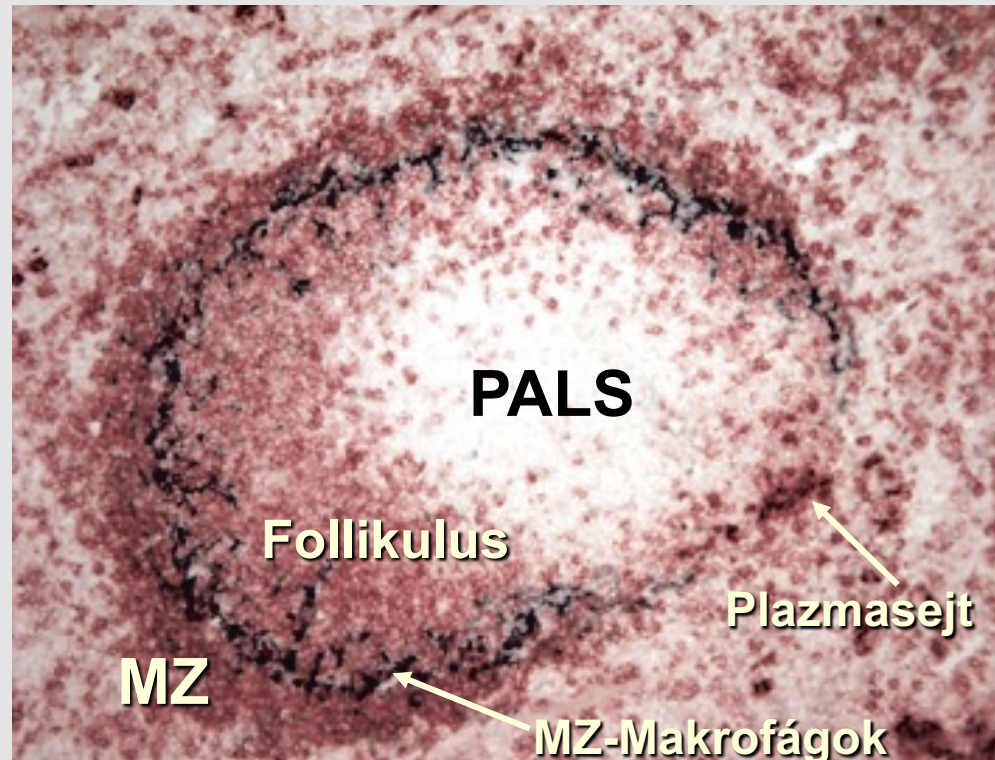


reagiert der neue Rezeptor nicht mehr auf körpereigene Determinanten, wandert die unreife B-Zelle zur Peripherie und reift dort heran



A perifériás B sejt alcsoportok ontogenetikai különbségei

- **Konvencionális follikuláris B sejtek (B2):** (IgM+/IgD++, CD21+, CD23++, recirkuláció)
- **B-1 sejtek:** önmegújító képesség, alacsony affinitású autoantitest termelés, megtelepedés a pleuran ill. peritoneumban, relatív túlsúly újszülöttkorban (és B-CLL); (CD5+, CD43+, IgM++/IgD+)
- **Marginális zóna B sejtek:** a B1 sejtekhez hasonló Ig-fenotípus, differenciálódás a lépben, nincs vándorlás (IgM++/IgD+, CD21++, CD23+/-)

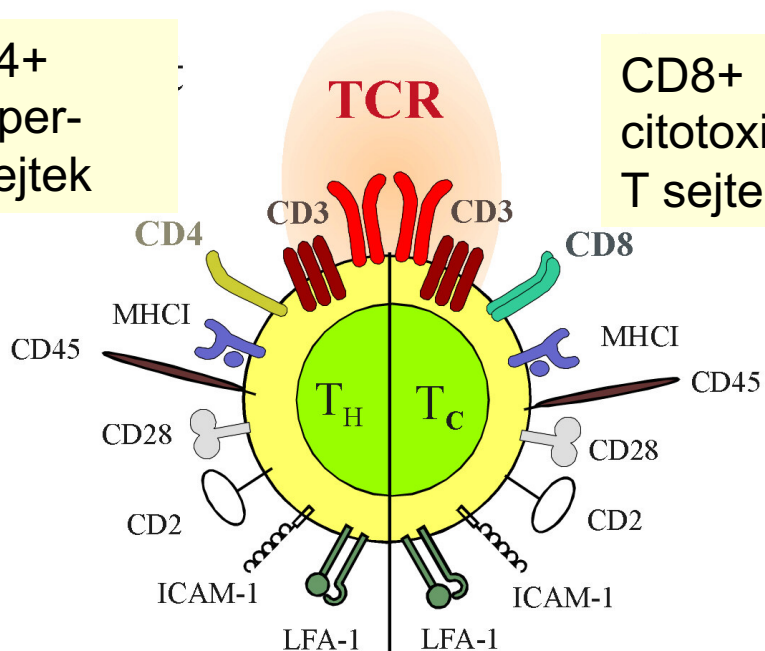


A központi (thymus) T sejt fejlődés

Két különböző T sejt vonal a TcR típus alapján

T lymphociták $\alpha\beta$ TcR-al

CD4+
Helper-
T sejtek



CD8+
citotoxikus
T sejtek

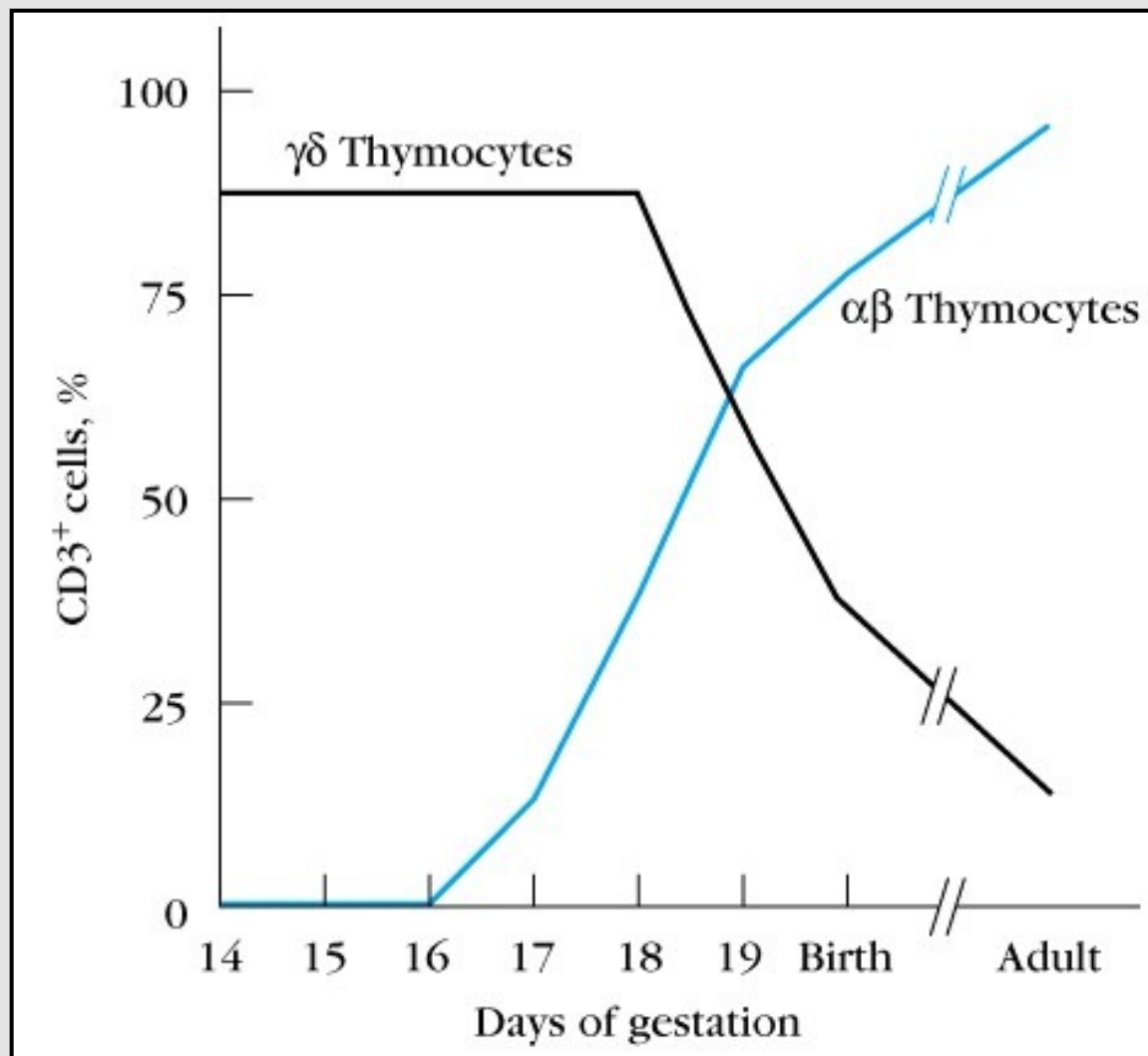
T lymphociták $\gamma\delta$ TcR-al

- CD4-CD8- citotoxikus
T sejtek

Intraepitheliális – alacsony
diverzitású TcR

Limfoid szervek – erősen
diverz receptorok
regulatórikus citokin
termelés

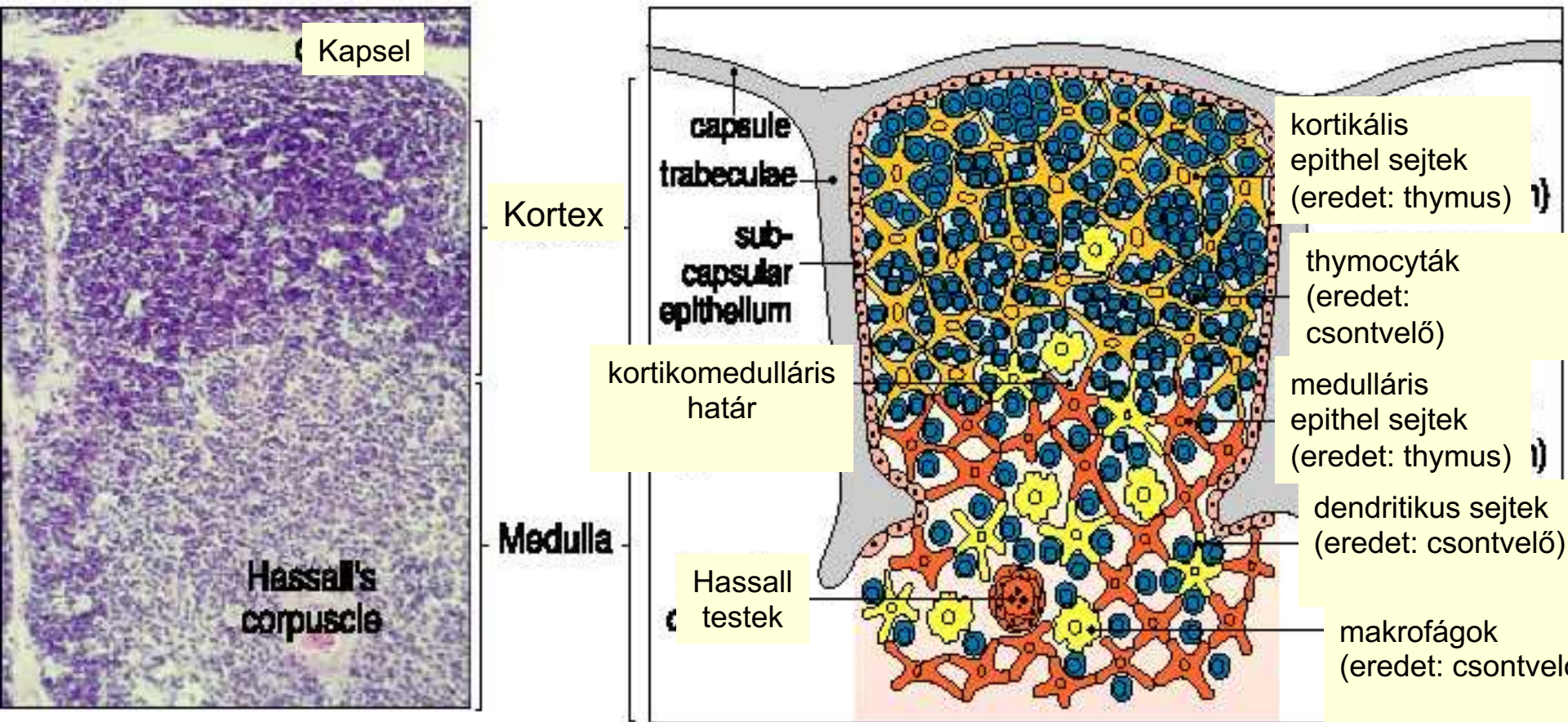
A T sejt csoportok számának alakulása az élet során



az egész repertoár:
TCR α , β : 10^{15}
TCR γ , δ : 10^{16}

A thymus szerkezete

Figure 5.3



A thymus strómasejtek funkciója

Kortikális epithelsejtek:

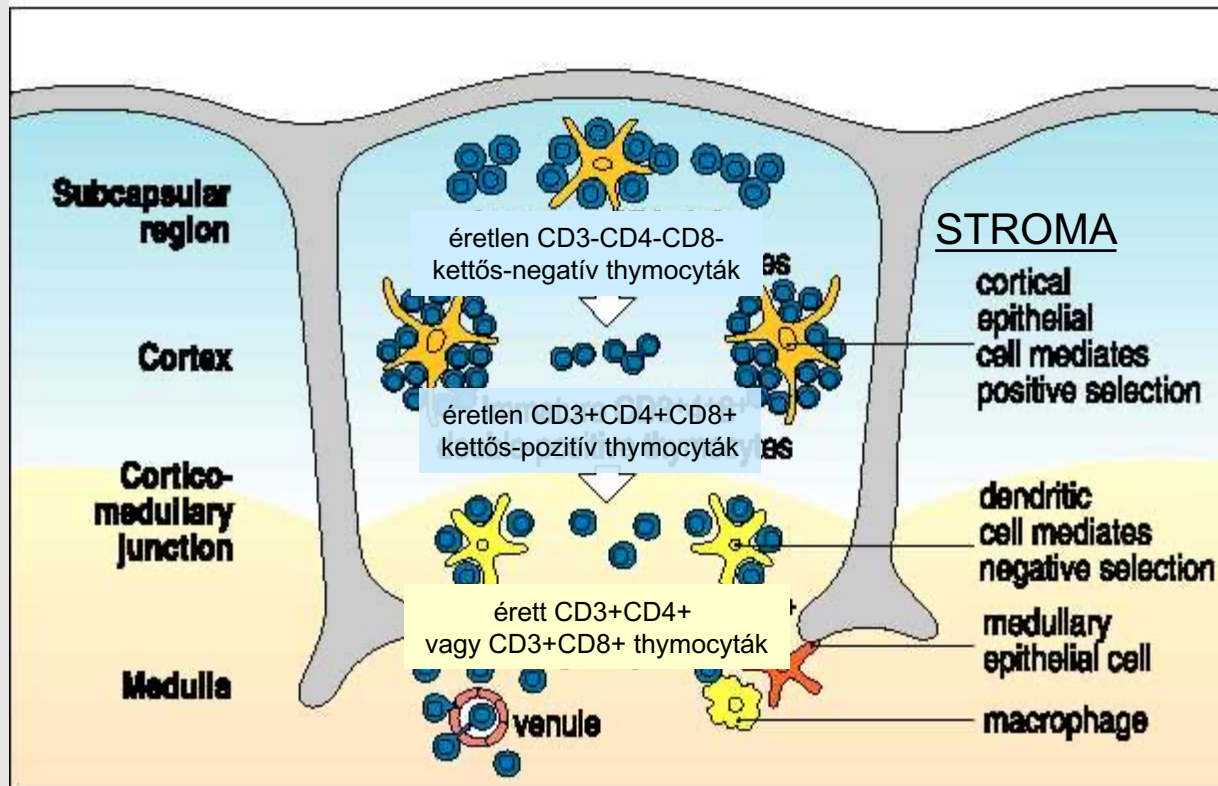
- kemotaktikus jeleket termelnek a hemopoetikus előalakok számára
- túlélési és differenciációs jelek termelése
- saját antigének prezentálása a pozitív szelekcióhoz

Medulláris epithelsejtek, dendritikus sejtek és makrofágok:

- saját antigének prezentációja a negatív szelekcióhoz
- az apoptotikus sejtmaradványok eltakarítása

Thymocyta alcsoportok

Figure 5.14



Thymocyta:

kettős negatív
DN: 2-5 %

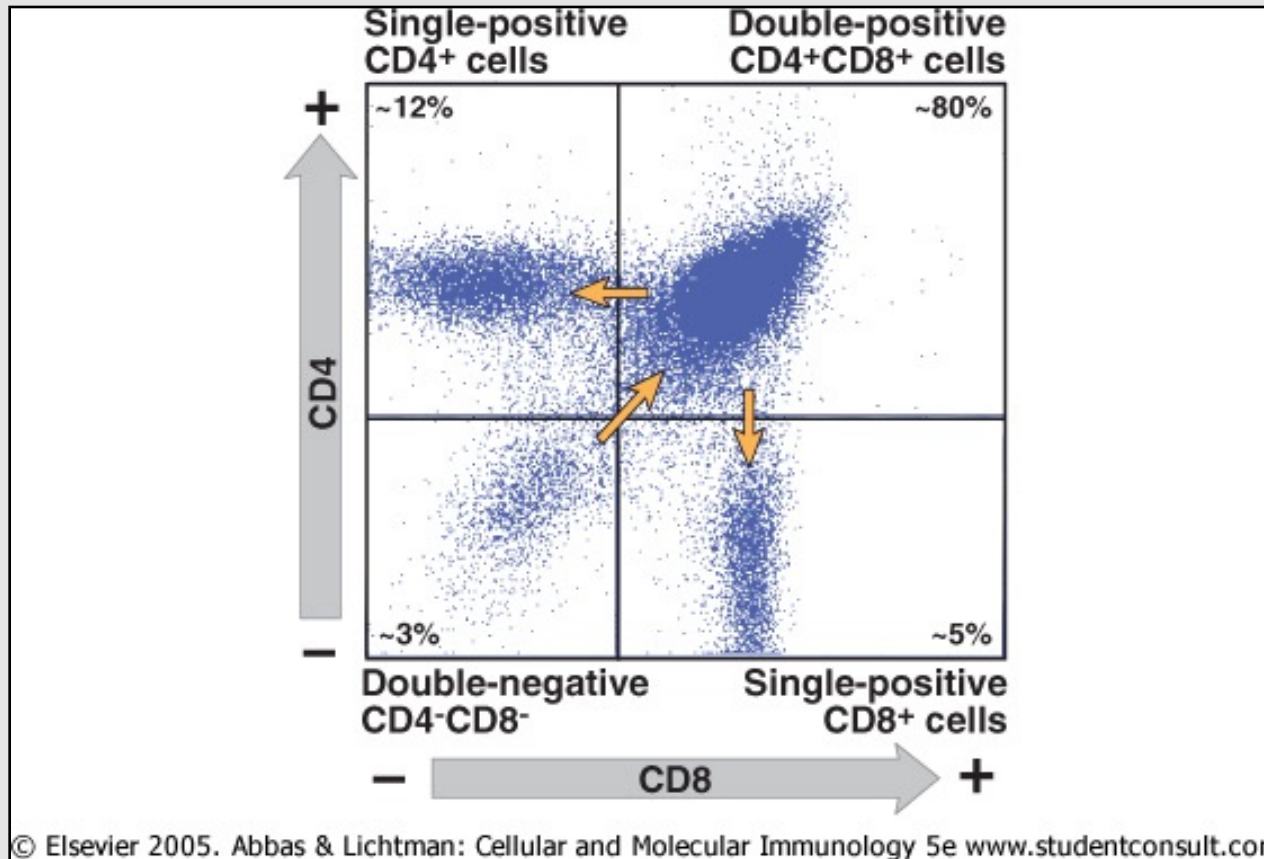
kettős pozitív
DP: 75-80%

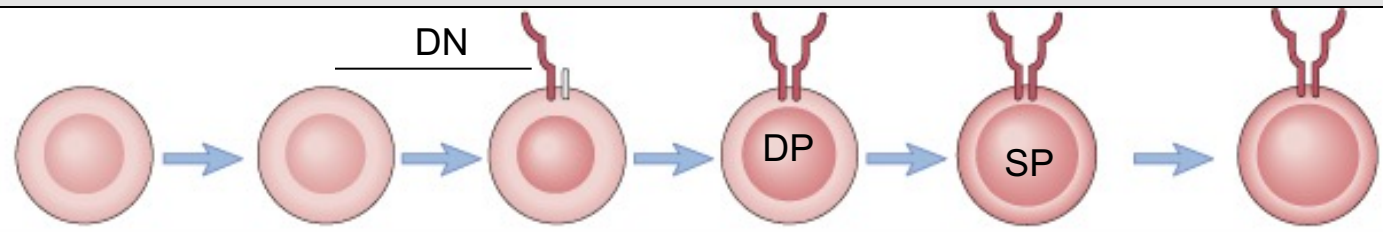
egyszeresen pozitív
CD4 SP: 10-15%
CD8 SP: 5-8%

Fiatal egerekben naponta 5×10^7 T sejt képződik (~25% az összes thymocyta).
A szelektációs folyamatok során a thymocyta ~98 % apoptózissal elpusztul.

1-2 x 10^6 érett T sejt jut ki naponta a perifériára.

Thymocyta alcsoportok





Stage of maturation	Stem cell	Pro-T	Pre-T	Double positive	Single positive (immature T cell)	Naive mature T cell
Proliferation	██████████		██████████			
RAG expression			██████████	██████████		
TdT expression		██████████				
TCR DNA, RNA	Unrecombined (germline) DNA	Unrecombined (germline) DNA	Recombined β chain gene [V(D)J-C]; β chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA
TCR expression	None	None	Pre-T receptor (β chain/pre-T α)	Membrane αβ TCR	Membrane αβ TCR	Membrane αβ TCR
Surface markers	<i>c-kit</i> ⁺ CD44 ⁺ CD34 ⁺ CD25 ⁻	<i>c-kit</i> ⁺ CD44 ⁺ CD25 ⁺ CD5, CD7	<i>c-kit</i> ⁺ CD44 ⁺ CD25 ⁺	CD4 ⁺ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{lo}	CD4 ⁺ CD8 ⁻ or CD4 ⁻ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{hi}	CD4 ⁺ CD8 ⁻ or CD4 ⁻ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{hi}
Anatomic site	Bone marrow	Thymus				Periphery
Response to antigen	None	None	None	Positive and negative selection	Negative selection	Activation (proliferation and differentiation)

A thymocyta érés szabályozása

- **Sejtfelszíni molekulák** – adhéziós molekulák (CD44), CD28 – B7.1/7.2 , Notch – Notch-Ligand-kölcsönhatások, kemokin receptorok
- **Humorális faktorok** – citokinek (IL-7), kemokinek, thymozin, prothymozin- α , thymulin (FTS-Zn), thymopoietin, thymostimulin (TP-1), thymus humorális faktor (THF) és THF-g2, glukokortikoid-hormon (GC)

A strómasejtek szabályozzák a T sejt érését

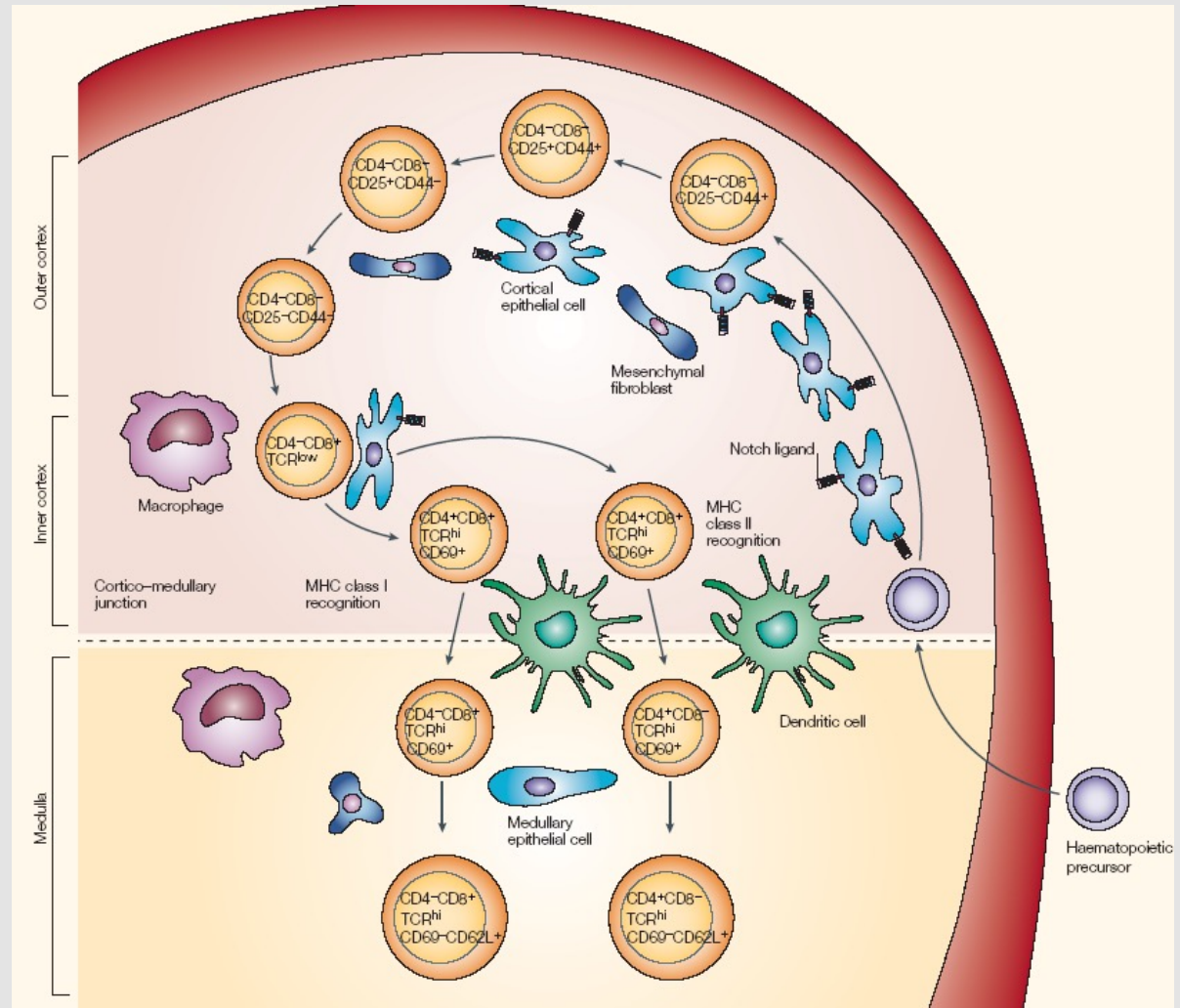
1. Vándorlás:
kemokinek

2. Proliferáció
IL-7

3. Differenciáció

- TcR-
génátrendeződés
- fenotípus-
változások

4. Szelekció
Apoptózis



FOXN1: - Thymusepithel sejt differenciáció, Bőrsejtek
- Hiánya: "Nude egér" (T sejt hiány & szőr hiánya)

Thymus szelekciós folyamatok

Pozitív szelekció:

Epithel sejtek – DP-thymocyta kölcsönhatása a thymus kortexben

Azok a DP sejtek, amik képesek saját MHC-molekulákat felismerni túlélnek.

→ **MHC-RESTRIKCIÓ**

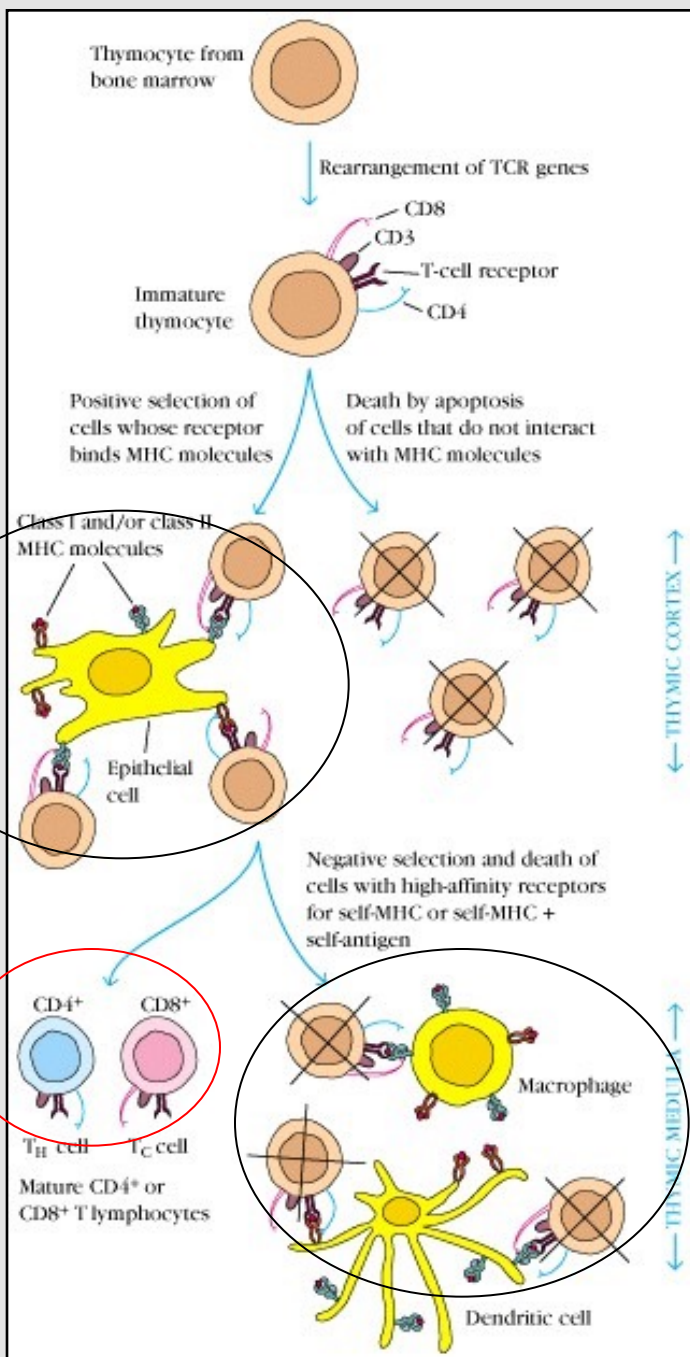
Negatív szelekció:

APC (Makrofág vagy DC) – DP-thymocyta kölcsönhatás a thymus medullában

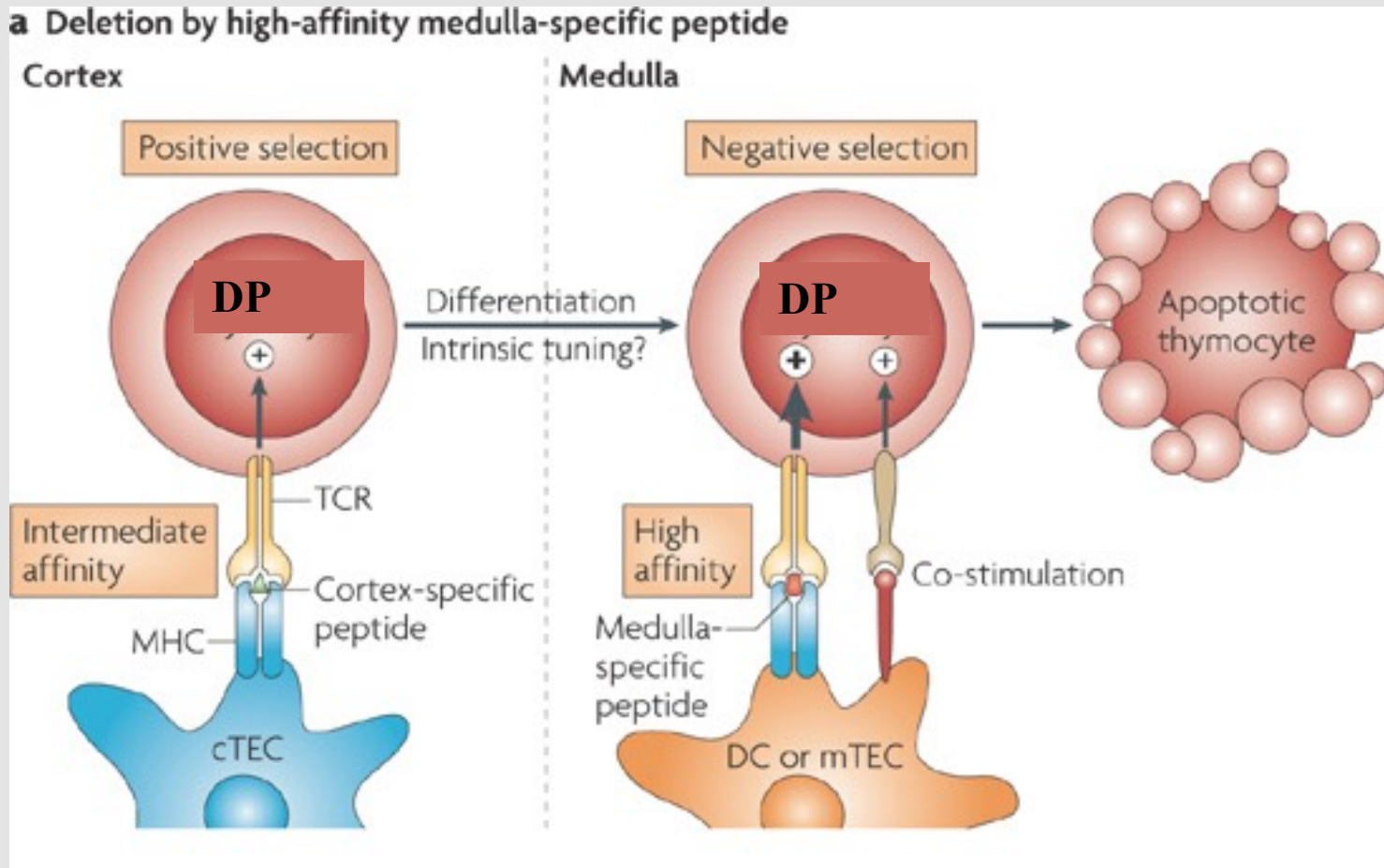
Azon sejtek apoptózisa, amelyek TcR-al saját antigénekhez kötődnek nagy affinitással

→ **TOLERANCIA**

Differenciáció érett T sejtekké

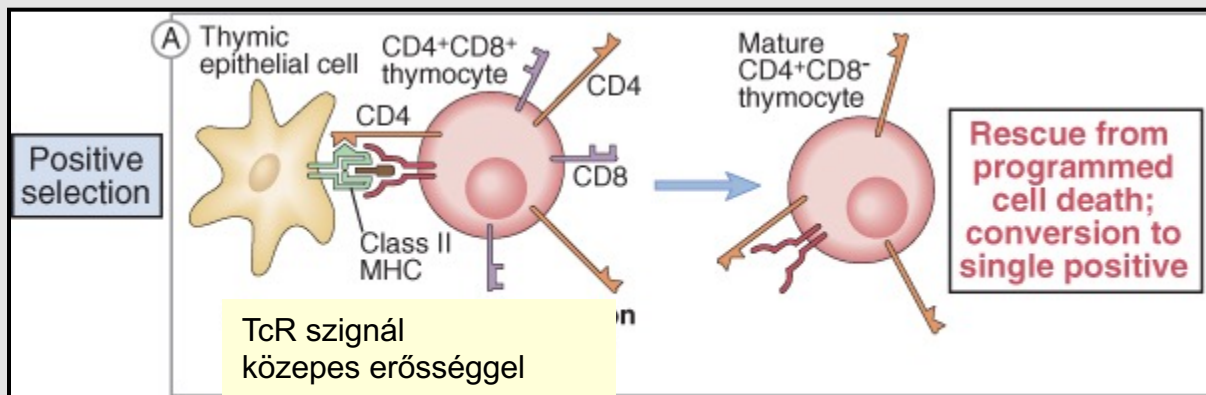


A pozitív / negatív szelekció affinitás modellje

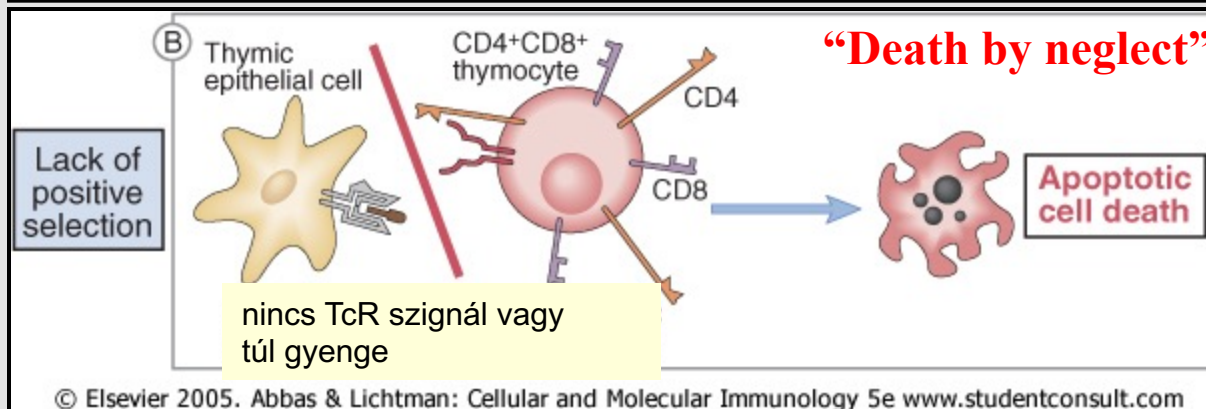


AIRE (=Autoimmune regulator):

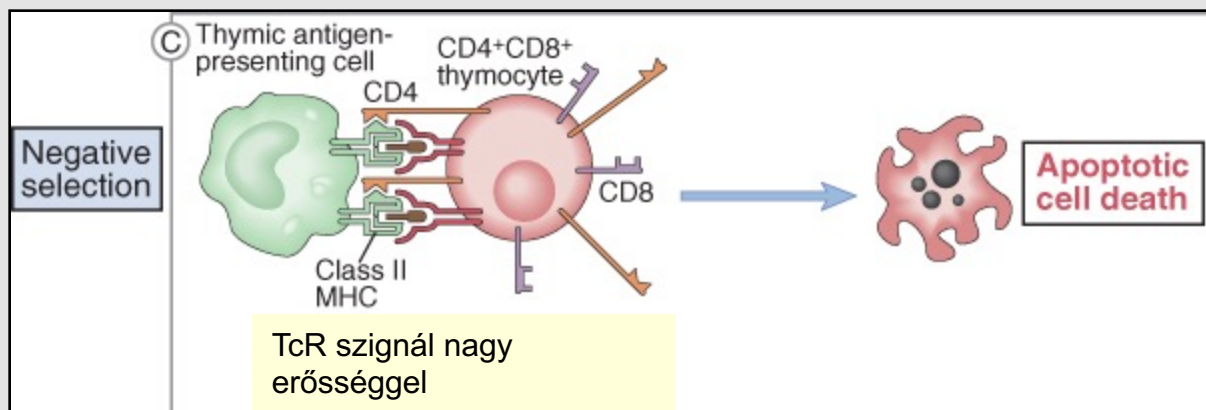
- "Promiszkus" génexpresszió az epithel sejtekben (thymuson kívüli antigének expressziója)
- Hiánya: multiplex autoimmun betegségek kialakulása



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

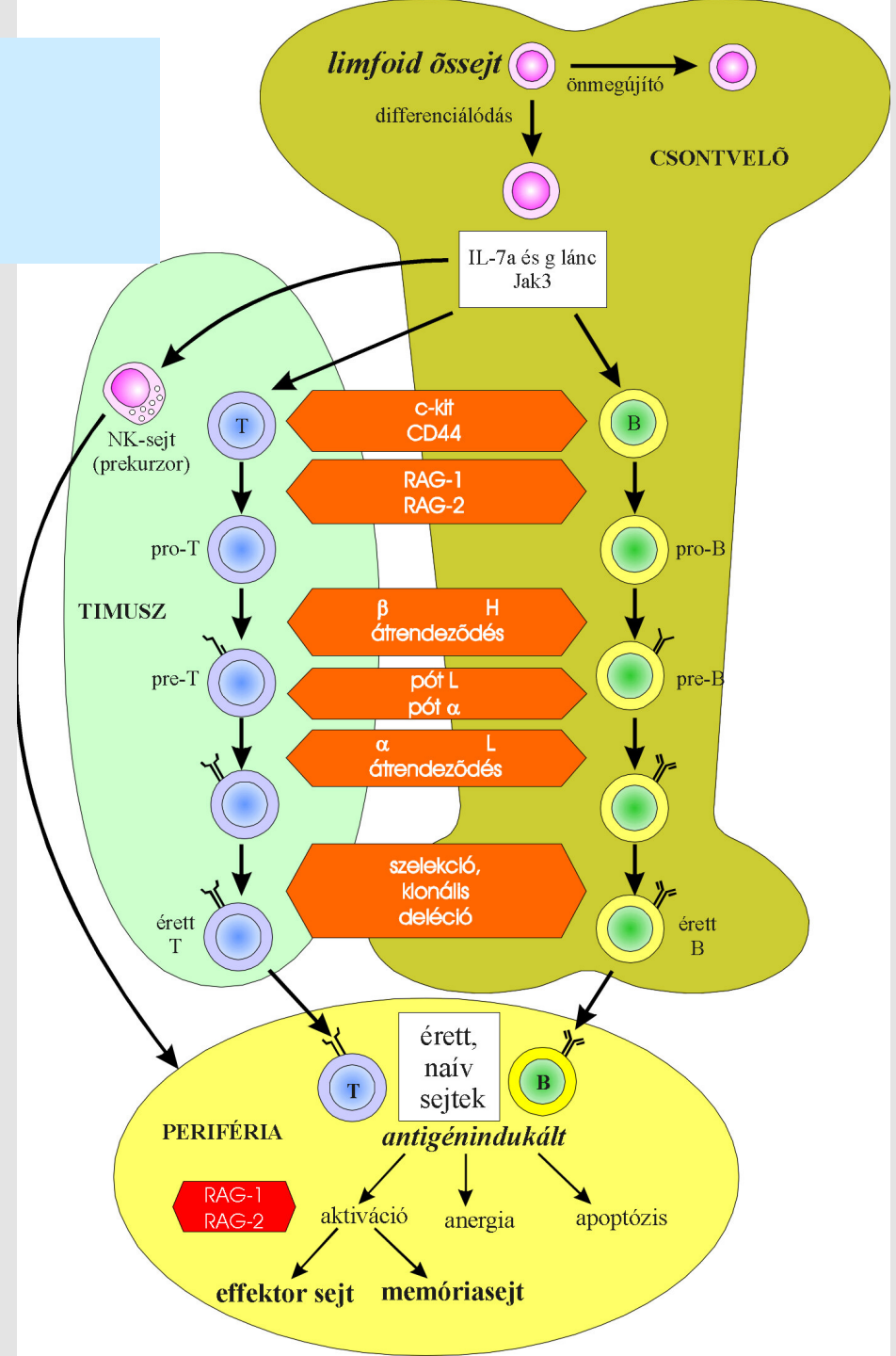


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

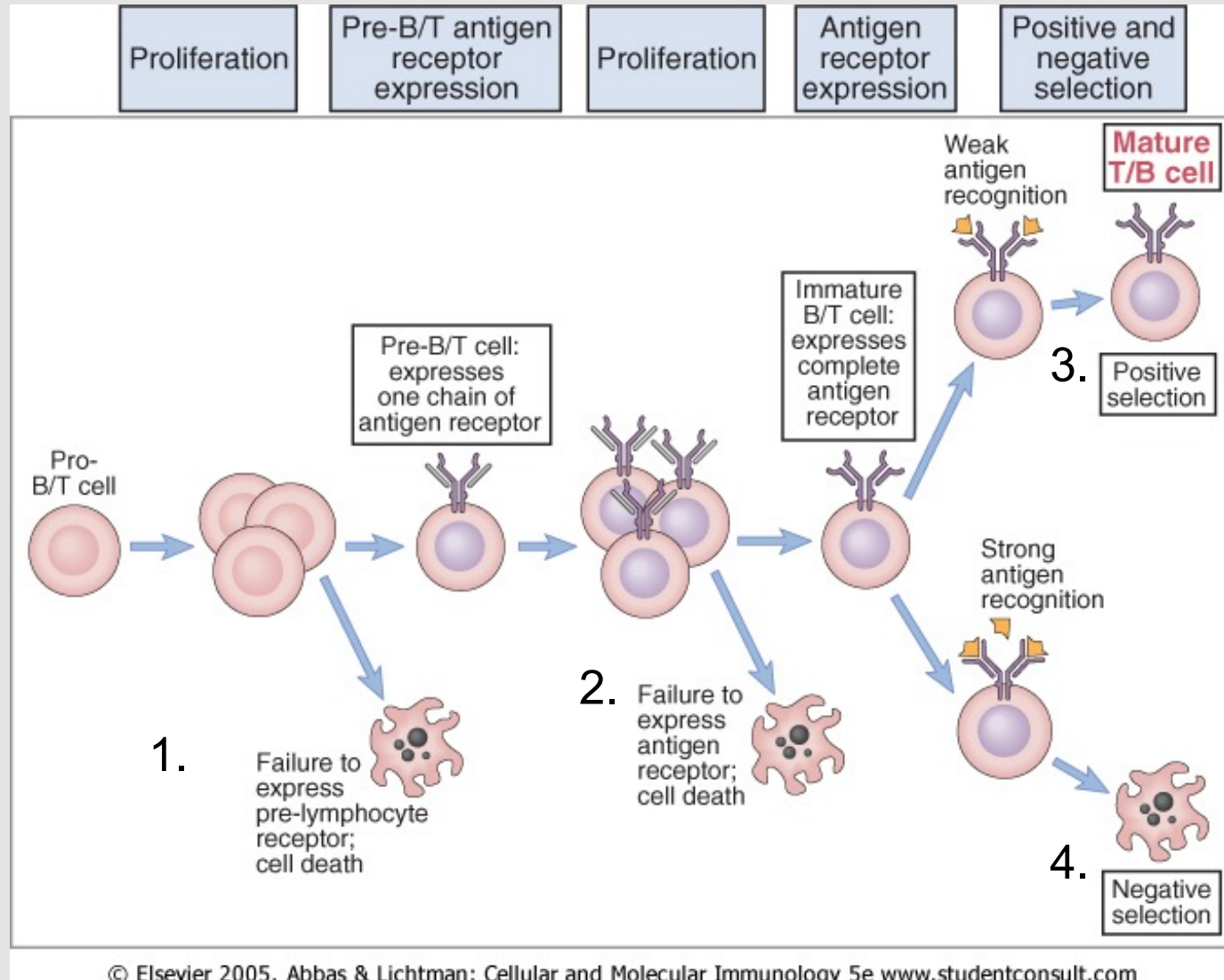


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

A B- és T sejt érés hasonlóságai



„Ellenőrző pontok” a központi B/T-lymphocyta érésben



Köszönjük a figyelmet!

