

Immunbiologie

Teil 4

Funktion der lymphatischen Organe:

- **es werden drei Arten von lymphatischen Organen unterschieden:**
- **primäre, sekundäre und tertiäre lymphatische Organe**
- **die Organe unterscheiden sich in ihrer Funktion und ihrem histologischen Aufbau**

PS: der Begriff "Organ" impliziert eine gewisse Komplexität im Aufbau, anders als bei "Gewebe"

Primäre lymphatische Organe (1):

- dazu zählen

Thymus (daher **T**-Lymphozyten)

Bursa Fabricii (daher **B**-Lymphozyten)

gibt es nur bei Vögeln (sitzt im Kloaken-Dach)

beim Säuger das Knochenmark (Bone marrow**) als Bursa-analoges Organ, bei Wiederkäuern (Rind, Schaf) scheint auch die Peyersche Platte im distalen Ileum diese Funktion zu besitzen**

- **alle Lymphozyten (T-, B- und NK-Lymphozyten) stammen von der **lymphatischen Progenitorzelle** ab, die wiederum von der multipotenten hämatopoetischen Stammzelle abstammt**

Primäre lymphatische Organe (2):

- während die Vorläuferzellen der **B**-Lymphozyten (early pro-B-Zellen) im Knochenmark (PP) verbleiben und dort reifen (in der Fetalphase z.T. auch in Leber und Milz)

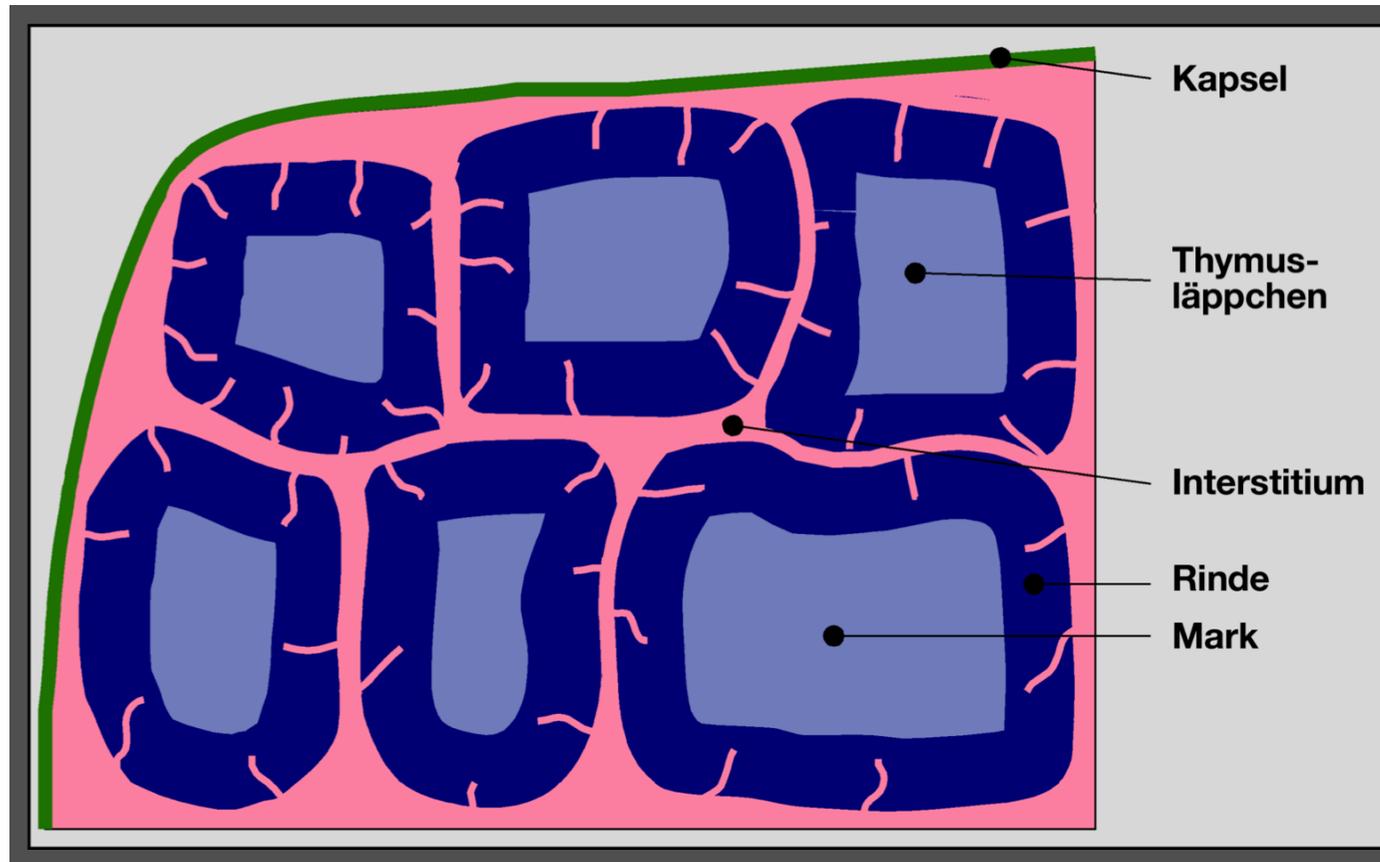
KM > KM > Blut > Milz (u.a.)

- wandern die Vorläuferzellen der **T**-Lymphozyten (Thymozyten) aus dem Knochenmark über das Blut in den Thymus ein, um dort zu reifen

KM > Blut > Thymus > Blut

Thymus (1):

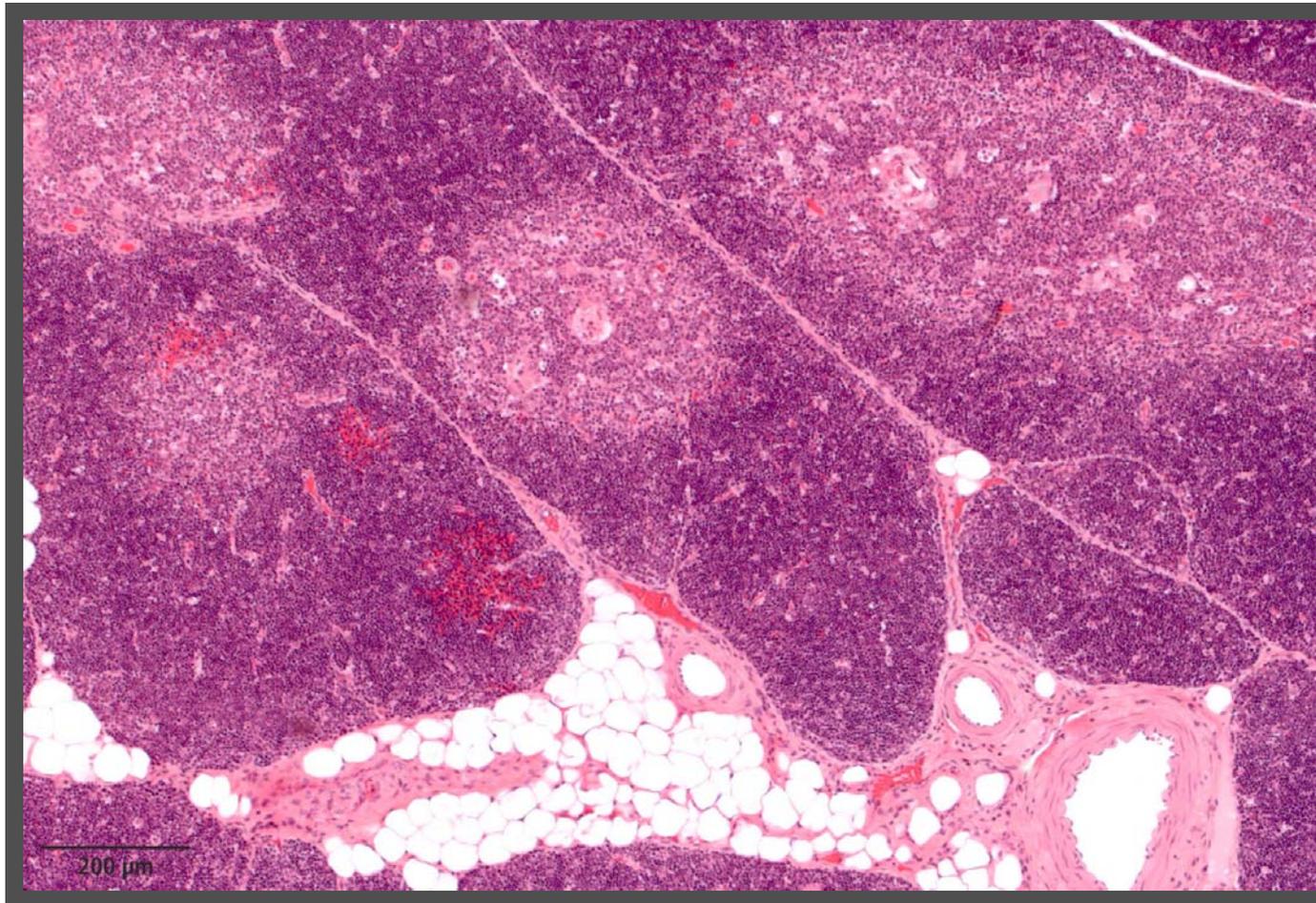
- der Thymus besteht aus einem dem Herzbeutel aufliegenden **Brustteil** (Pars thoracalis thymi) und einem tierartlich sehr unterschiedlich großen, aus dem Brustkorb herausragenden **Halsteil** (Pars cervicalis thymi), wenig bei Fleischfresser und Pferd, viel bei Schwein und Rind
- die Thymusanlage ist **entodermalen Ursprungs**, sie leitet sich vom Ventraldivertikel der 3. Schlundtasche ab; primär solide, dann schlauchförmige Zellstränge wandeln sich unter dem Einfluß der einwandernden T-Vorläuferzellen in ein lockeres Maschenwerk von Epithelzellen um
- der Thymus ist aus Läppchen aufgebaut, jedes Läppchen weist **Rinde** (Cortex) **und Mark** (Medulla) auf, am Übergang zwischen beiden Bereichen liegt die corticomedulläre Übergangszone



Thymus Histologie

- Aufbau aus Läppchen
- jeweils mit Rinde und Mark
- umgeben von einer Kapsel
- die in die bindegewebigen Septen übergeht

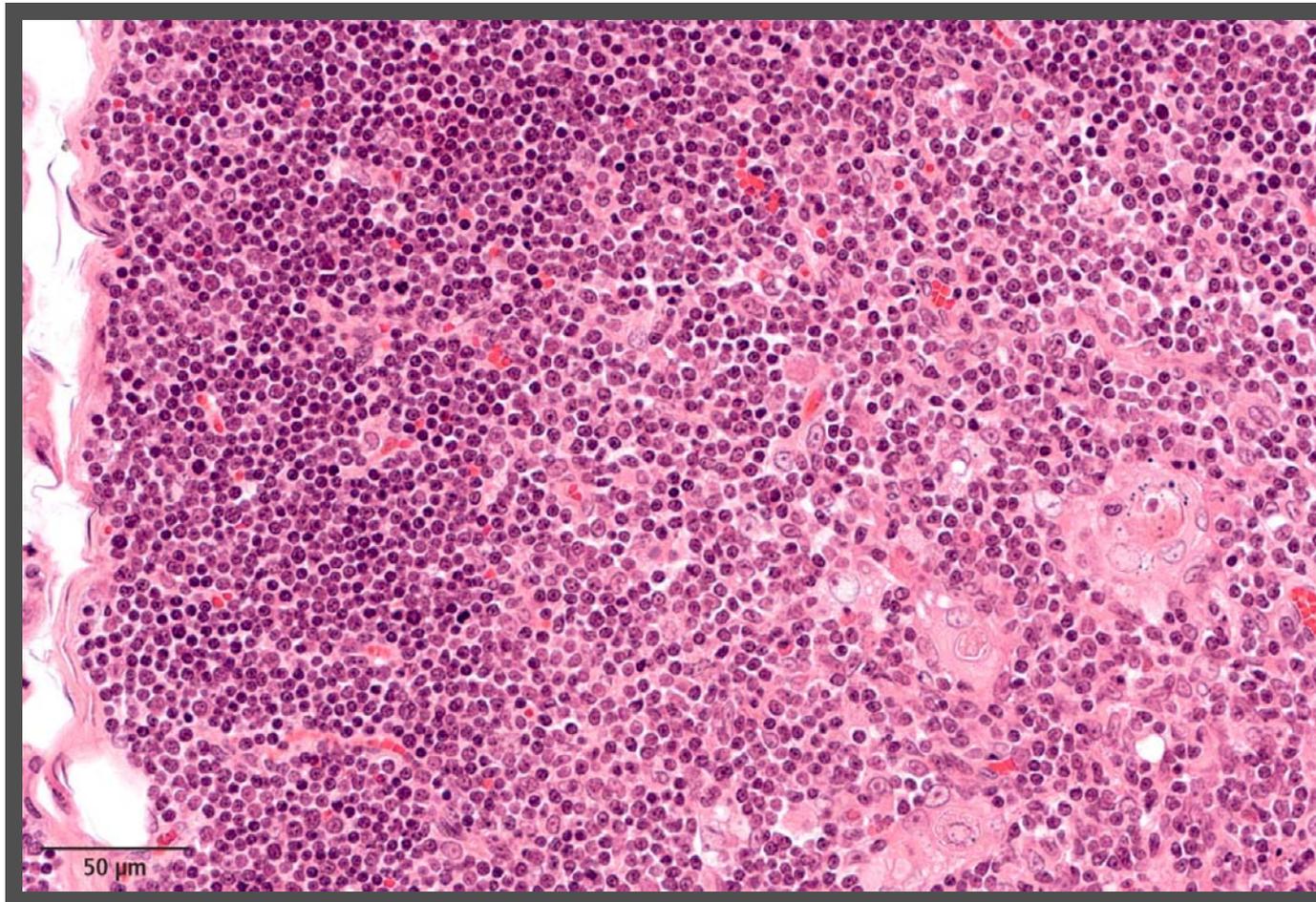
Thymus, Schema



Thymus Histologie

- mehrere Läppchen
- jeweils mit Rind (dunkel) und Mark (hell)
- dazwischen die Septen, z.T. mit Fettzellen

Katze, Thymus, jungadult



Thymus Histologie

- Ausschnitt aus einem Lappchen
- Rind (links, dunkel)
- Mark (rechts, hell)
- im Mark u.a. die Hassalschen Körperchen

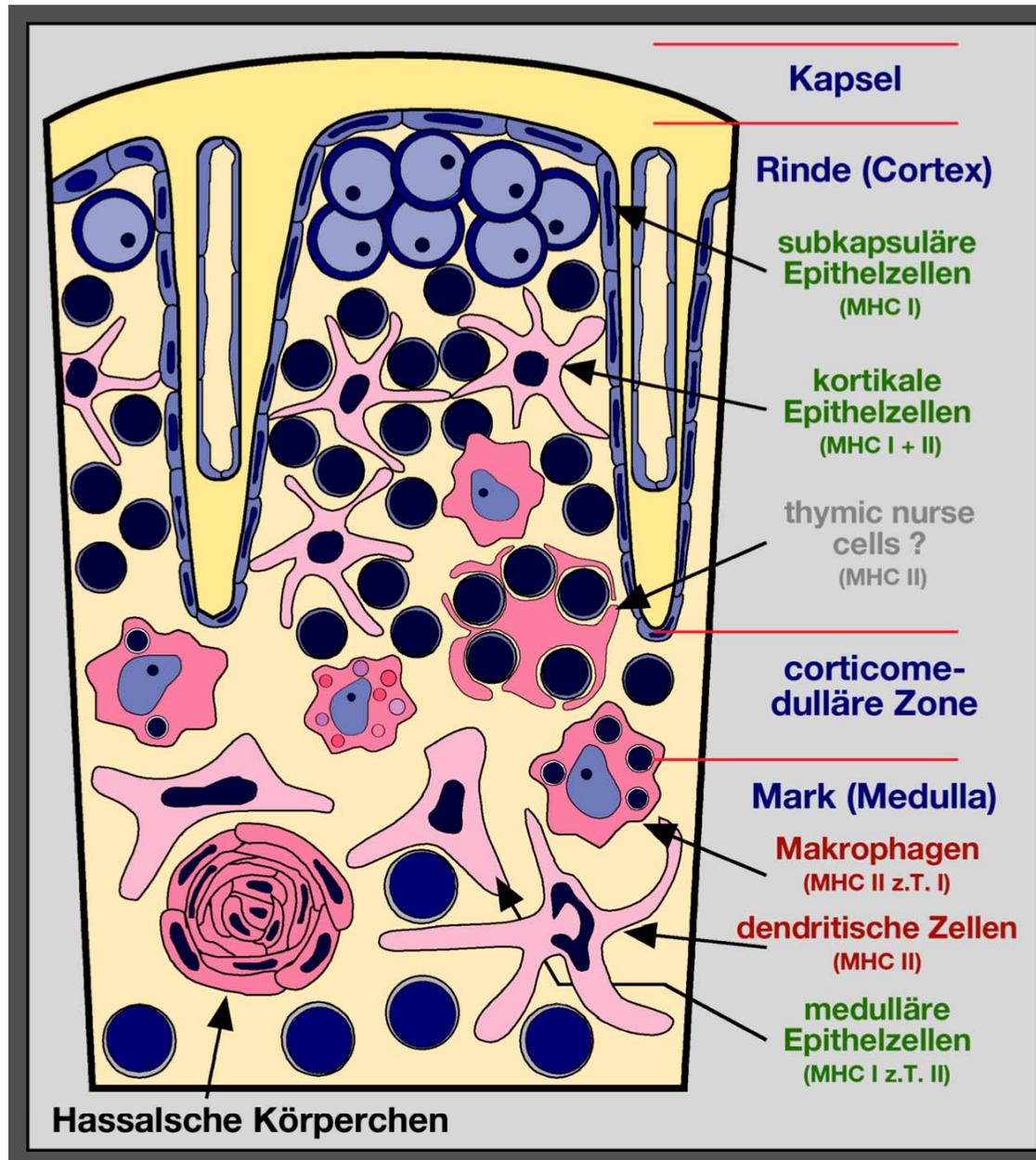
Katze, Thymus, jungadult

Thymus (2):

- die in den Thymus einwandernden Vorläuferzellen weisen keinen T-Zellrezeptor und weder den CD4- noch den CD8-Co-Rezeptor auf (doppelt-negative Thymozyten)
- im Thymus kommt es zur Bildung funktionstüchtiger $\alpha:\beta$ - und $\gamma:\delta$ -T-Lymphozyten sowie von NK-Zellen
- die größte Fraktion sind die $\alpha:\beta$ -Lymphozyten
- ihre Reifung (Prägung, thymic education) umfaßt drei Schritte
- alle Reifungsschritte finden in engem Kontakt mit Zellen des Thymus-Stromas statt

Thymus (3):

- in der Rinde die **kortikalen Epithelzellen**, im Mark die **medullären Epithelzellen**, in der corticomedullären Übergangszone liegen außerdem in den Thymus eingewanderte **dendritische Zellen** und, bevorzugt im Mark, ebenfalls über das Blut eingewanderte **Makrophagen**
- die **Vorläuferzellen (Thymozyten)** wandern über **Blutgefäße** in der corticomedullären Übergangszone in den Thymus ein
- von dort wandern sie in die **äußere Rinde** der Lappchen, wo sich die **doppelt-negativen Vorläuferzellen** intensiv teilen
- in engem Kontakt mit den **Klasse I- und Klasse II MHC Moleküle** exprimierenden kortikalen Epithelzellen kommt es zum **Rearrangement der T-Zell-Rezeptor-Gene** und zur **Bildung eines funktionstüchtigen T-Zell-Rezeptors**



Thymus Histologie

- schematischer Aufbau

Thymus (4):

- über mehrere Zwischenschritte exprimieren die $\alpha:\beta$ -T-Lymphozyten ferner die **Co-Rezeptoren (CD4, CD8)**
- von doppelt-negativen Thymozyten, über CD8 positive zu doppelt-positiven Lymphozyten (CD4 und CD8)
- die doppelt-positiven Zellen haben nur eine kurze Lebensspanne
- wenn ihr T-Zell-Rezeptor nicht eine schwache Bindung mit Klasse I- oder Klasse II MHC Molekülen, die körpereigene Peptide gebunden haben, eingeht sterben sie apoptotisch
- dieser Schritt, der ein ausreichendes Bindungsvermögen an Klasse I- bzw Klasse II MHC Moleküle sicherstellt, wird als **positive Selektion** bezeichnet

Thymus (5):

- **gleichzeitig mit der positiven Selektion findet der Erwerb des definitiven Co-Rezeptors statt**
- **die Bindung an Klasse II MHC Moleküle führt zur Expression von CD4 (T-Helfer und Treg-Zellen) und die Bindung an Klasse I MHC Moleküle zur Expression von CD8 (zytotoxische T-Zellen)**
- **bei der positiven Selektion werden bis zu 90% der Zellen eliminiert !**
- **die positive Selektion findet ausschließlich im Cortex des Thymus statt**

Thymus (6):

- im Rahmen der **negativen Selektion** werden Thymozyten eliminiert, deren T-Zell-Rezeptor eine starke Bindung mit körpereigenen Peptiden in Verbindung mit Klasse I- oder Klasse II MHC Molekülen eingeht (eine Bindung, die bei reifen T-Lymphozyten außerhalb des Thymus zur Aktivierung führen würde)
- damit wird ein Teil von autoreaktiven T-Lymphozyten eliminiert (**clonale Deletion**), es wird der Zustand der **Selbst-Toleranz** erzeugt
- besonders wirksam sind dabei die aus dem Blut eingewanderten dendritischen Zellen und Makrophagen im Thymusmark
- diese Zellen transportieren körpereigene Peptide in den Thymus, die dort selbst nicht vorkommen

Thymus (7):

- da die Toleranz in den primären lymphatischen Organen erzeugt wird spricht man von **zentraler Toleranz** (im Gegensatz zur peripheren Toleranz)
- neben der clonalen Deletion gibt es weitere Mechanismen, die eine zentrale Toleranz herbeiführen können
- allerdings gibt es Gewebe im Körper, die nicht ohne weiteres zugänglich sind (Antigen-Segregation) oder die in der Fetalphase noch gar nicht vorhanden sind (Spermien)
- diese Gewebe unterliegen deshalb nicht der Selbst-Toleranz und neigen zu Autoimmun-Krankheiten

Thymus - Wiederholung:

- **die Reifung (Prägung, thymic education) der Thymozyten umfaßt drei Schritte:**
 - **Erzeugen des Antigen-Rezeptor-Repertoires**
 - **positive Selektion**
 - **negative Selektion**

Thymus (8):

- aus der Population der doppelt-negativen Thymozyten gehen, neben den gerade beschriebenen $\alpha:\beta$ -Thymozyten, zwei weitere Lymphozyten-Arten hervor
- Zellen, die den $\gamma:\delta$ -Rezeptor rearrangiert haben, sie verlassen den Thymus und besiedeln vorrangig die Haut (Epidermis), Darm und Uterus
- Zellen die $\alpha:\beta$ -Rezeptoren mit einer geringen Diversität tragen und gleichzeitig den NK1-Rezeptor exprimieren, die **Natural Killer-Zellen** (NK-Zellen), die sehr früh in der Abwehr aktiv werden und Antigen unabhängig von MHC-Molekülen erkennen

Knochenmark - B-Lymphozyten (1):

- **eine ähnliche Reifung findet für die B-Lymphozyten im Knochenmark statt**
- **hier sind es die Zellen des Knochenmark-Stromas, die ein entsprechendes Mikromilieu bereitstellen**
- **im Rahmen der Reifung kommt es zum Rearrangement des B-Zell-Rezeptors (IgM)**
- **da B-Lymphozyten ihr Antigen ohne die Mitwirkung von MHC-Molekülen erkennen, führt die Bindung eines „Selbst-Antigens“ in einer bestimmten Entwicklungsstufe zum Absterben der Zelle (clonale Deletion) und damit zur Selbst-Toleranz der B-Zellen**
- **die B-Lymphozyten verlassen das Knochenmark als unreife B-Zellen, um in der Peripherie (Milz) zu reifen B-Zellen zu werden**