

# Klonale Expansion zytotoxischer T-Zellen:

---

## Die Rolle des Immunoproteasoms bei Infektionen

**Michal Or-Guil**

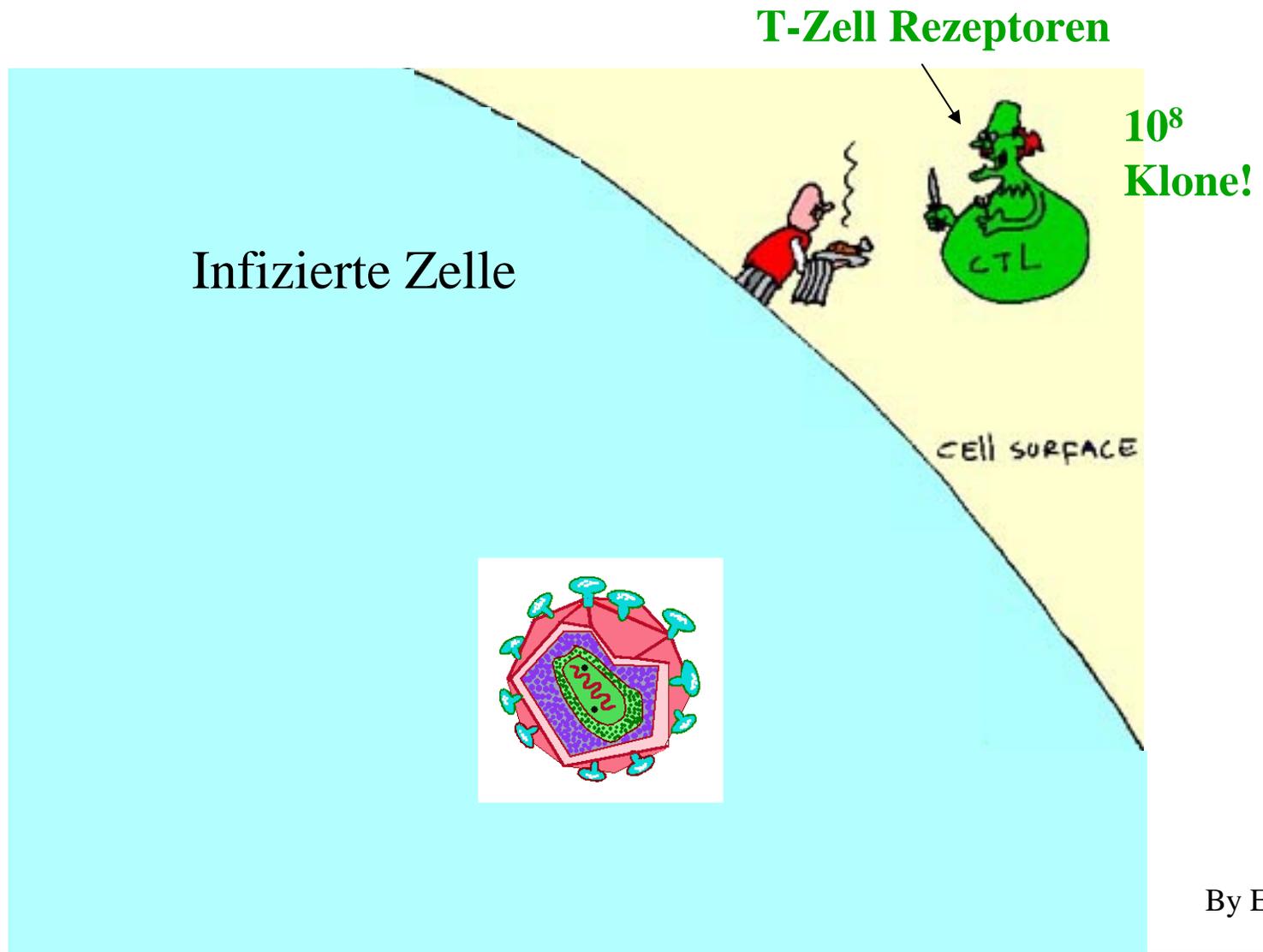
**Systems Immunology Group**  
Institut für Theoretische Biologie  
Humboldt Universität Berlin

---

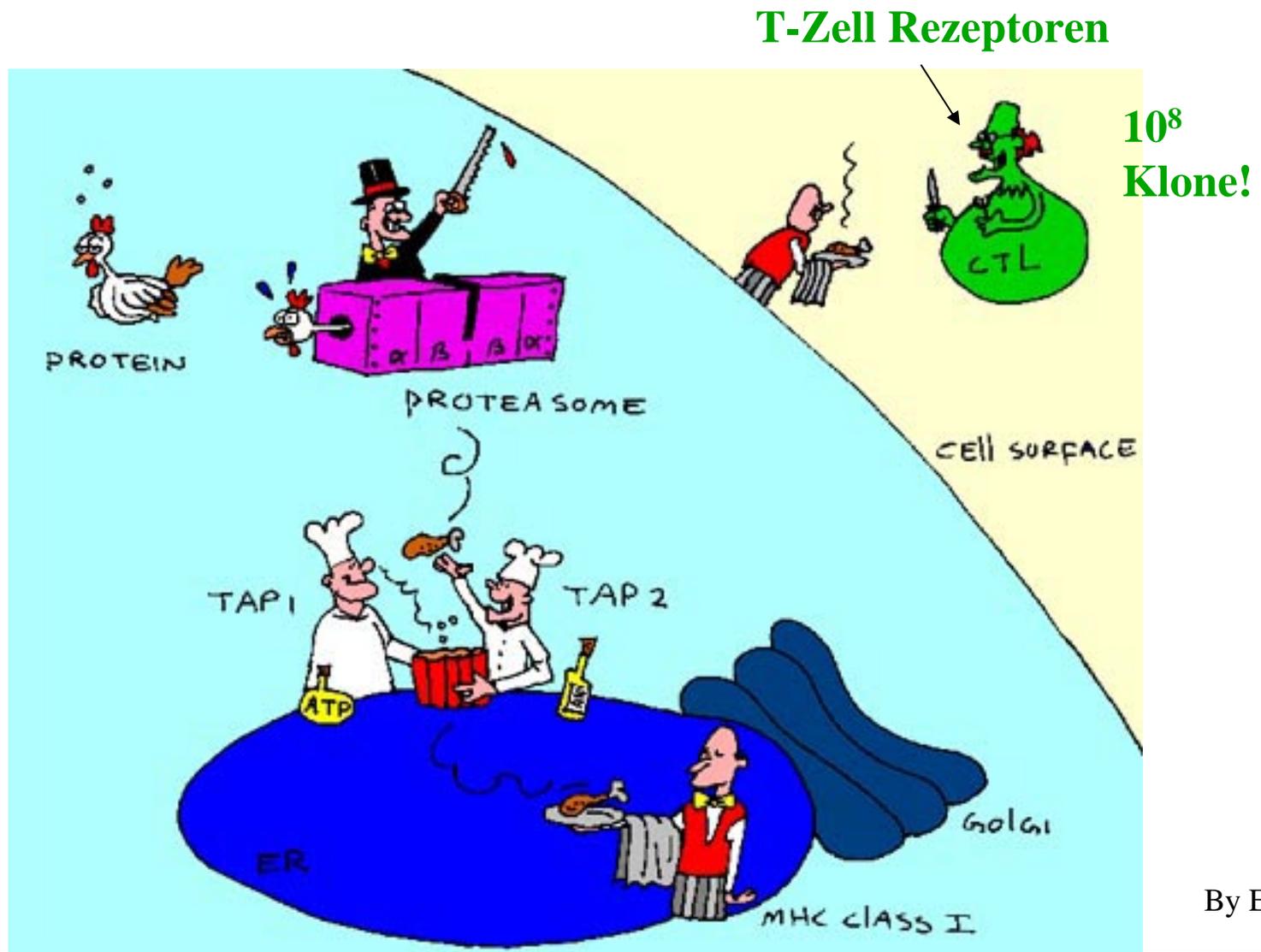
---

# EINFÜHRUNG

# Antigenpräsentation, das Proteasom und das Immunsystem

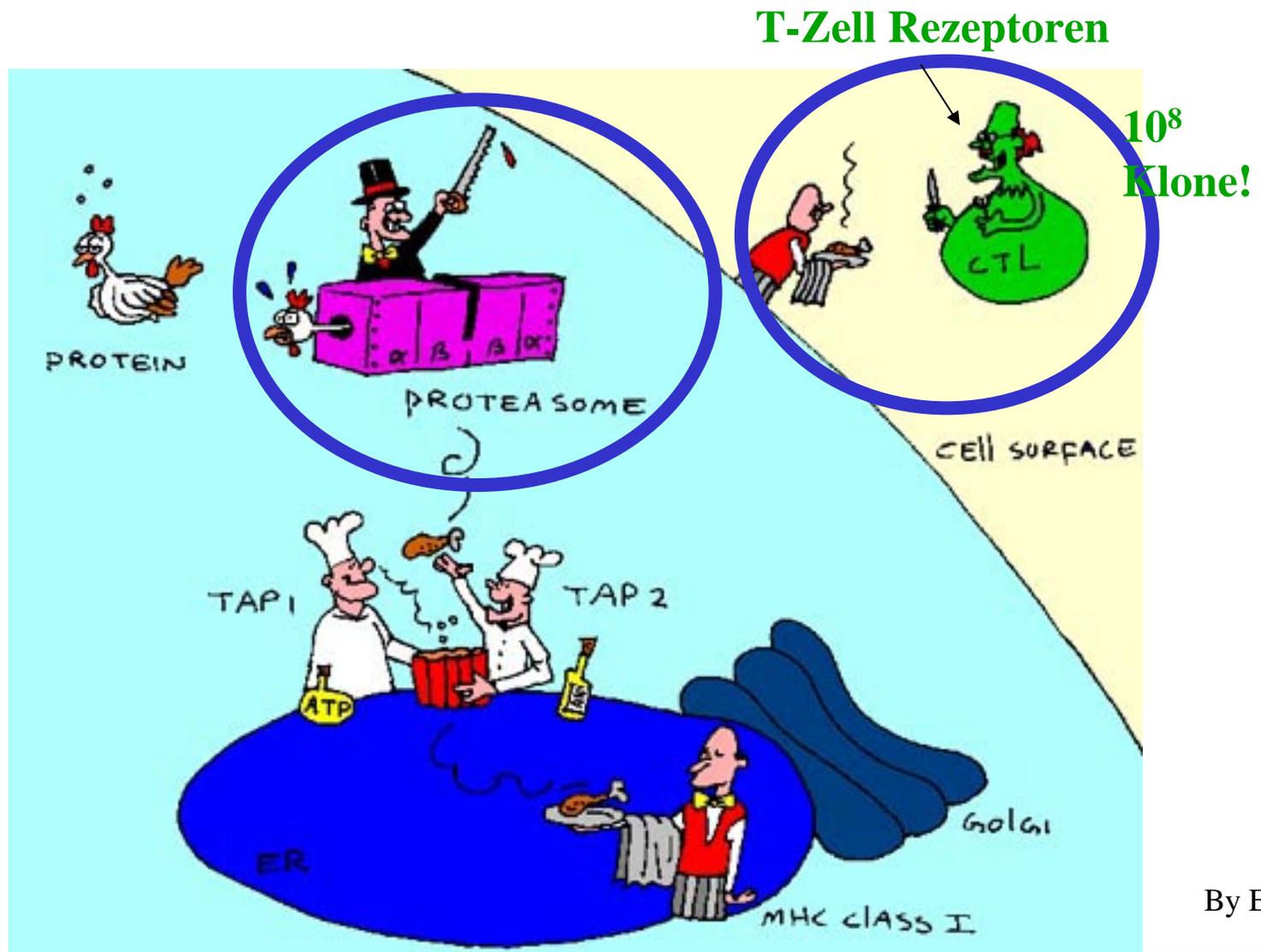


# Antigenpräsentation, das Proteasom und das Immunsystem



By Eric Reits

# Antigenpräsentation, das Proteasom und das Immunsystem

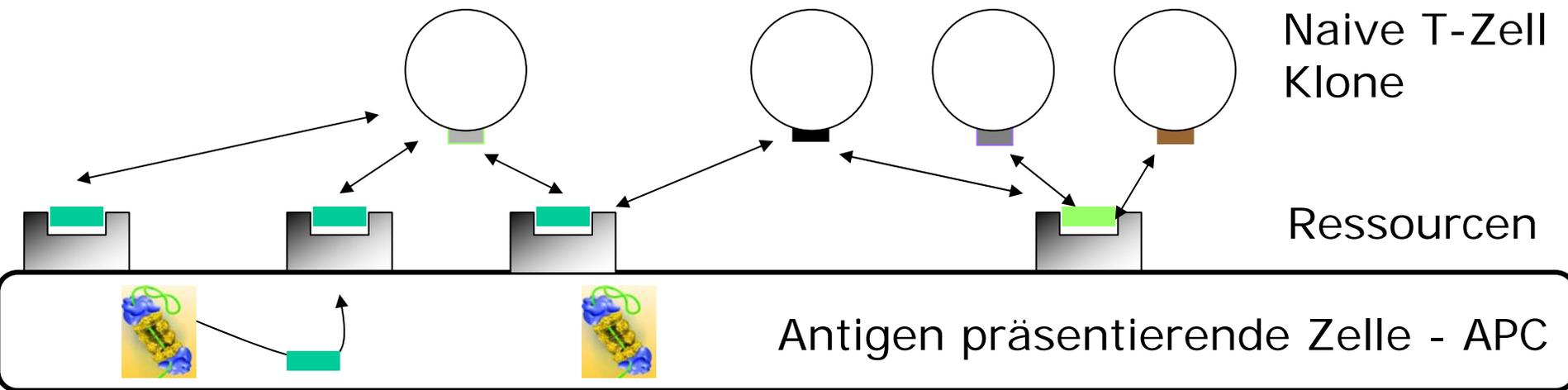


By Eric Reits

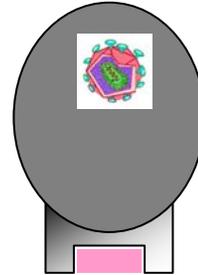
---

# **EXPANSION SPEZIFISCHER T-ZELL KLONE**

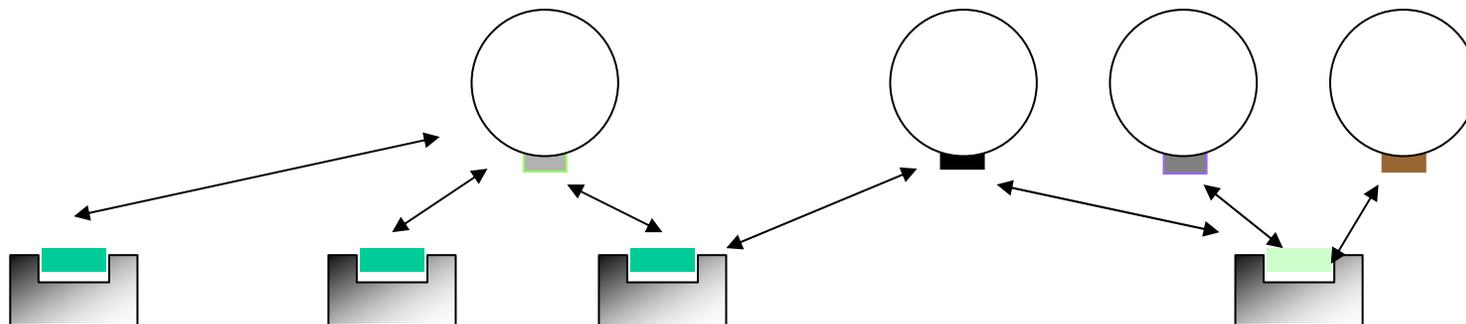
# Expansion spezifischer T-Zellen



# Expansion spezifischer T-Zellen

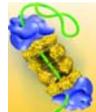
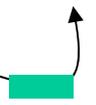
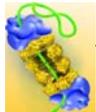


Infizierte Zelle



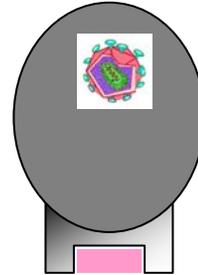
Naive T-Zell Klone

Ressourcen

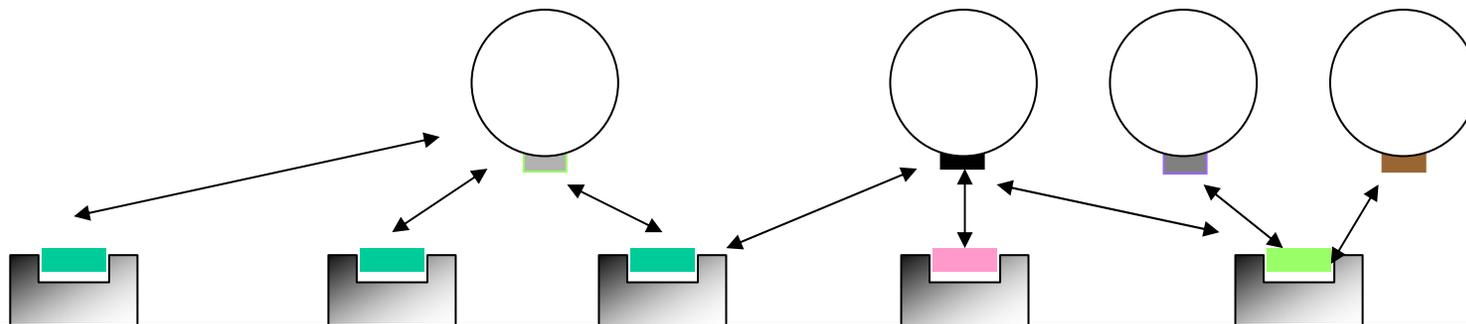


Antigen präsentierende Zelle - APC

# Expansion spezifischer T-Zellen

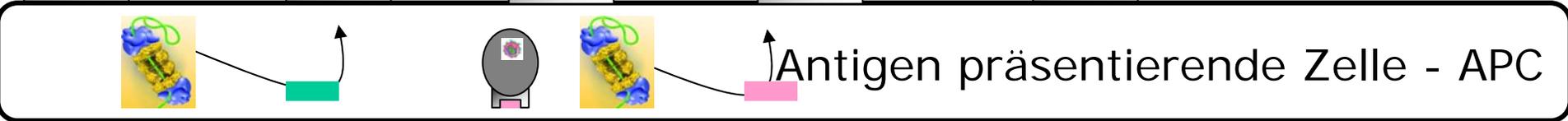


Infizierte Zelle



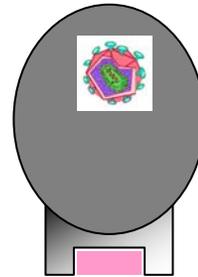
Naive T-Zell Klone, **N**

Ressourcen

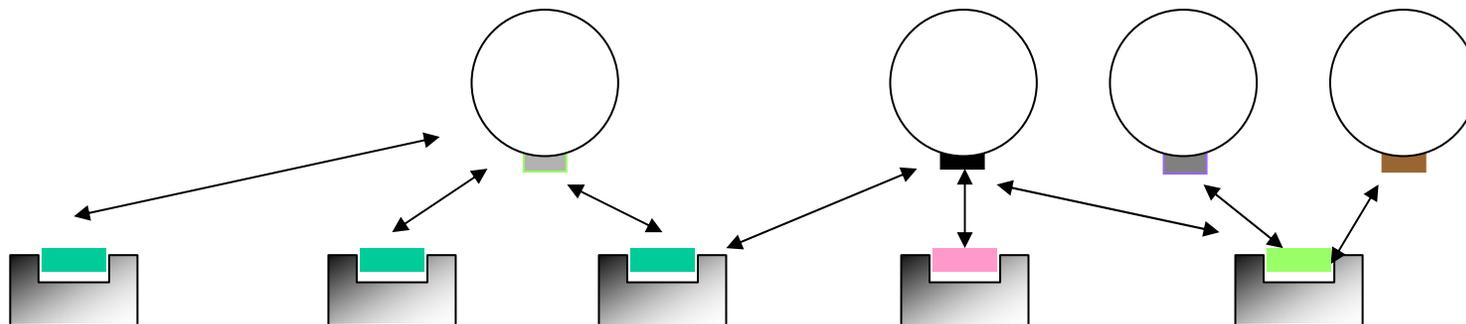


Antigen präsentierende Zelle - APC

# Expansion spezifischer T-Zellen

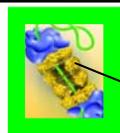
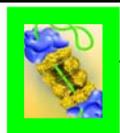


Infizierte Zelle



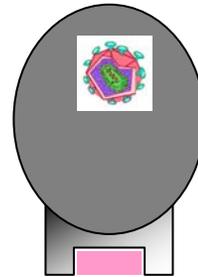
Naive T-Zell Klone, **N**

Ressourcen

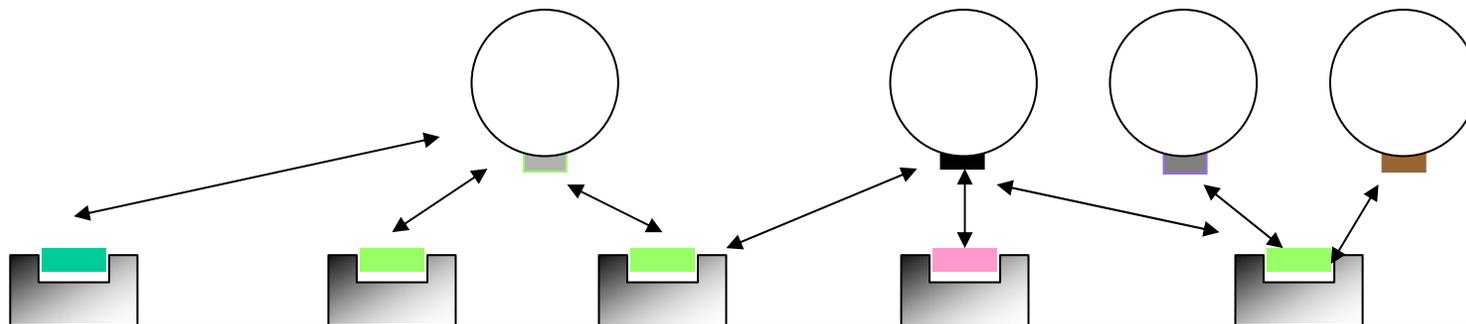


Antigen präsentierende Zelle - APC

# Expansion spezifischer T-Zellen

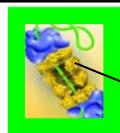
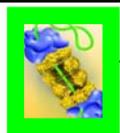


Infizierte Zelle



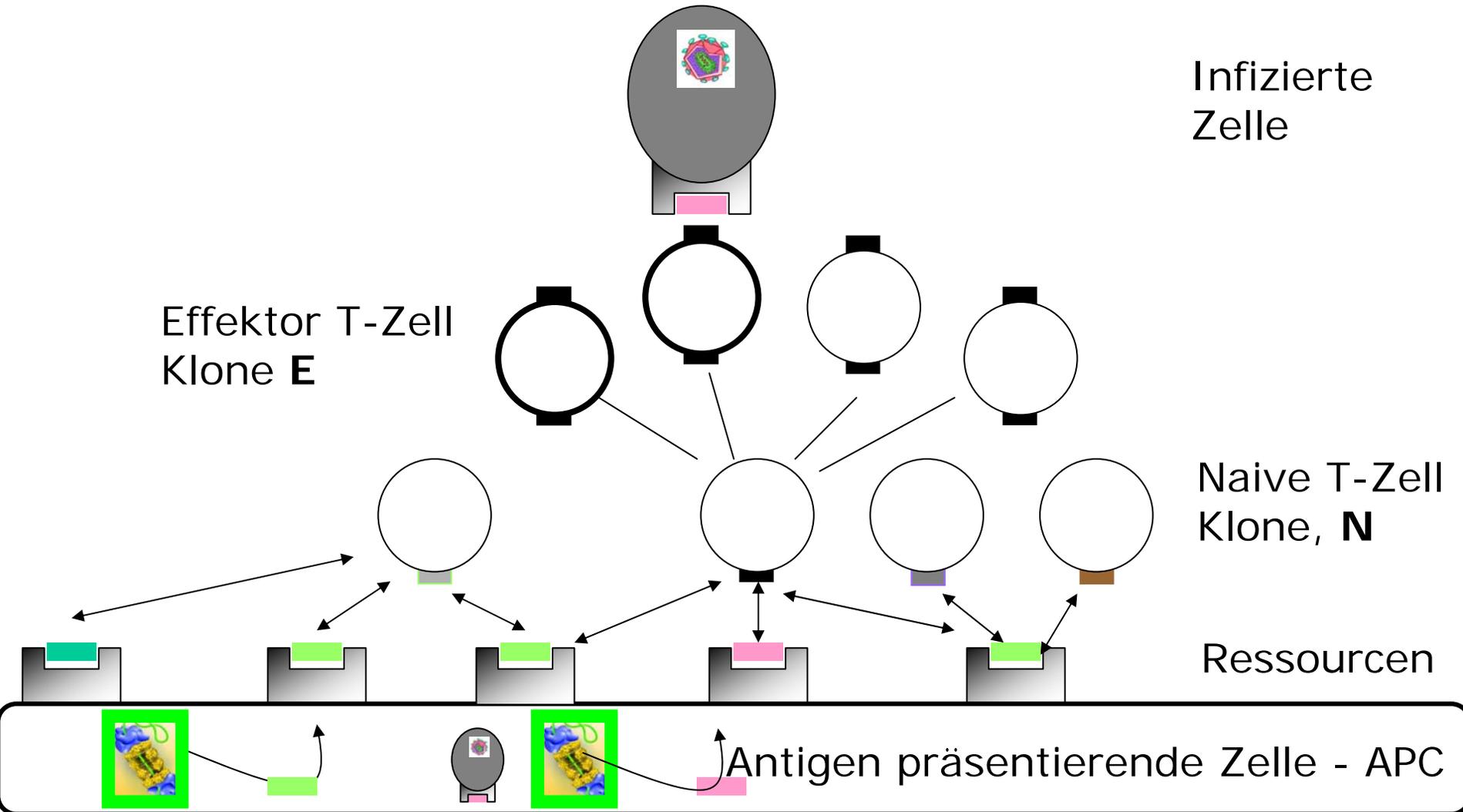
Naive T-Zell  
Klone, **N**

Ressourcen

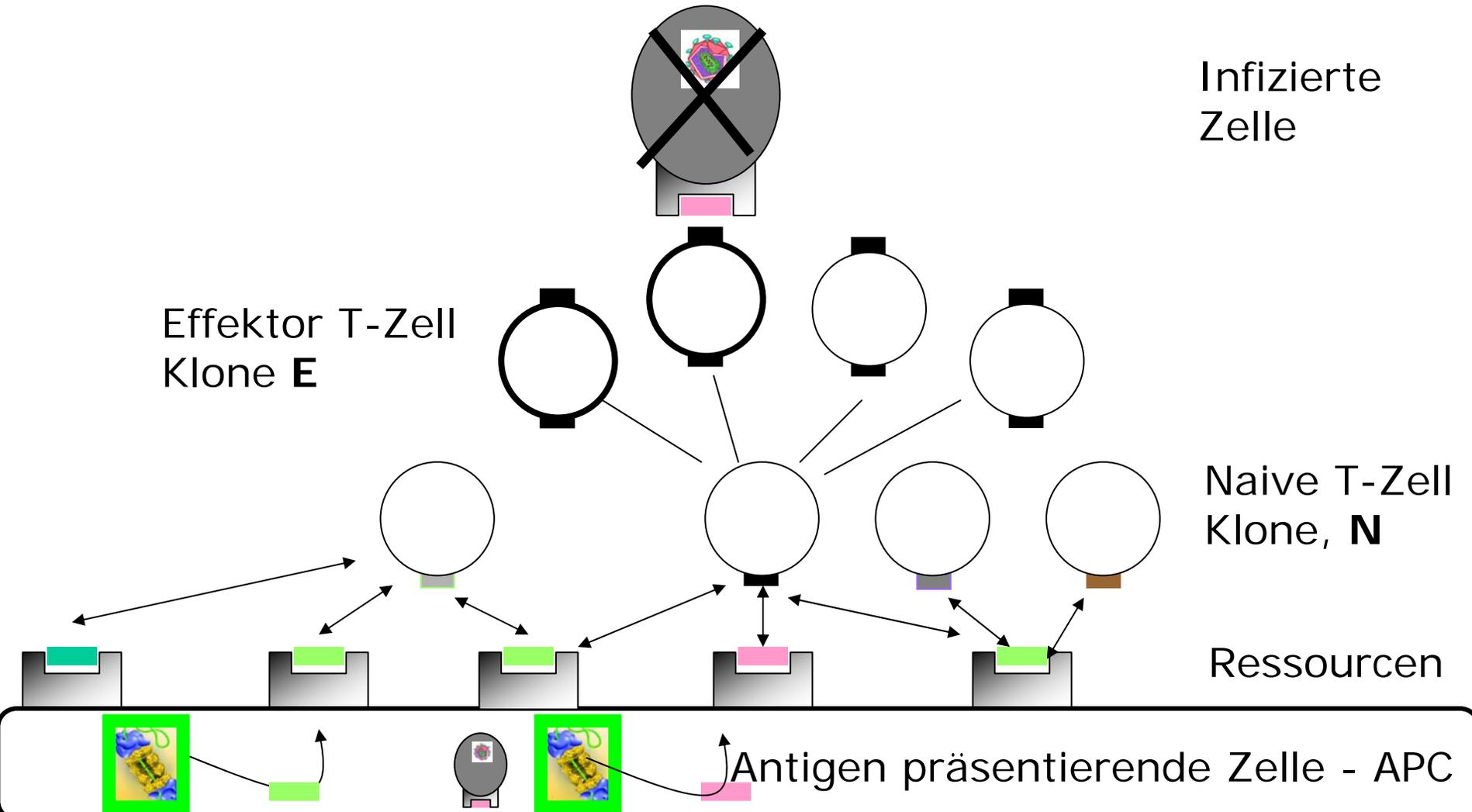


Antigen präsentierende Zelle - APC

# Expansion spezifischer T-Zellen



# Expansion spezifischer T-Zellen

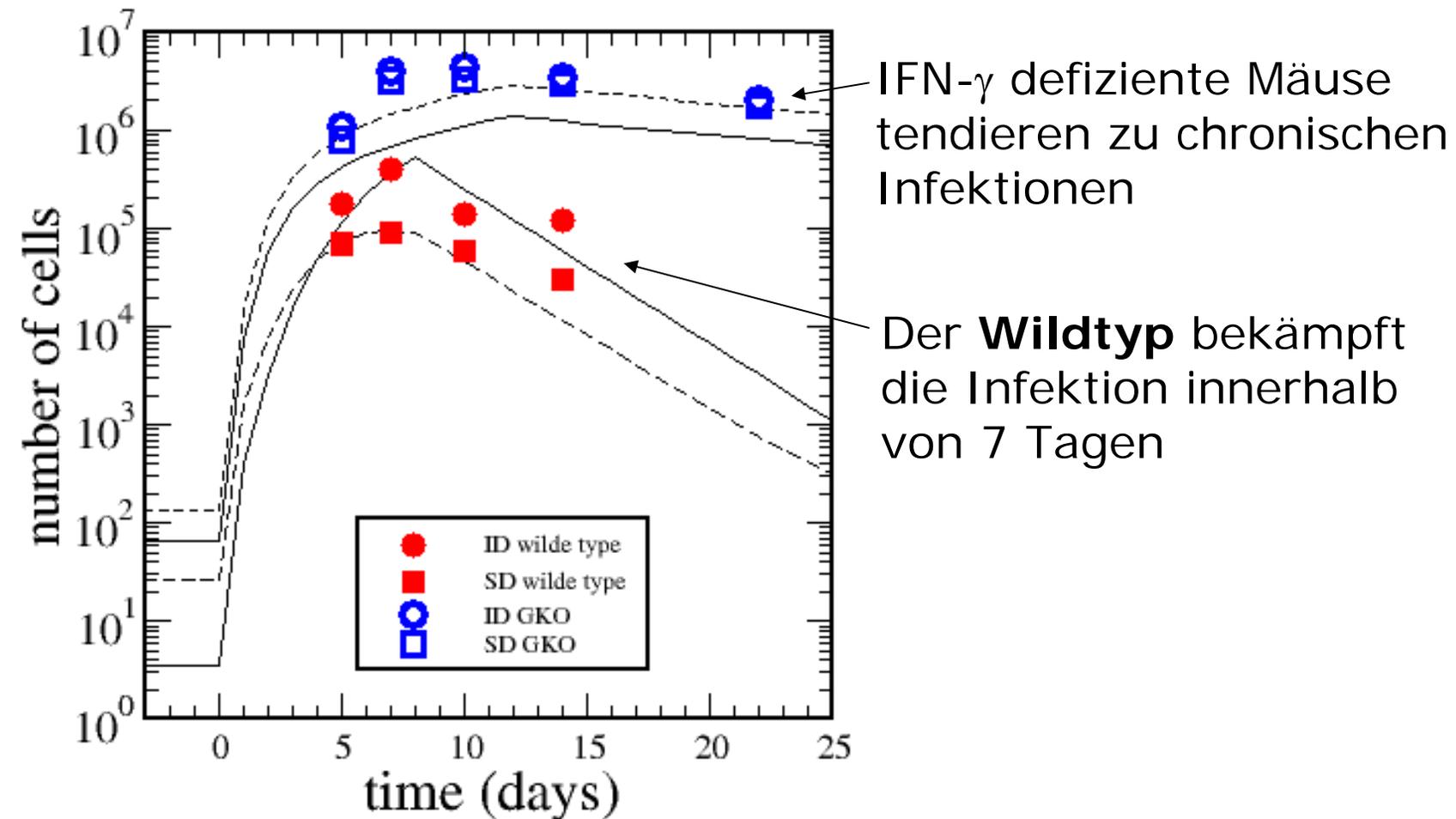


---

# **EXPERIMENT IM MAUSMODELL**

## **Virusinfektion mit und ohne Immunproteasom**

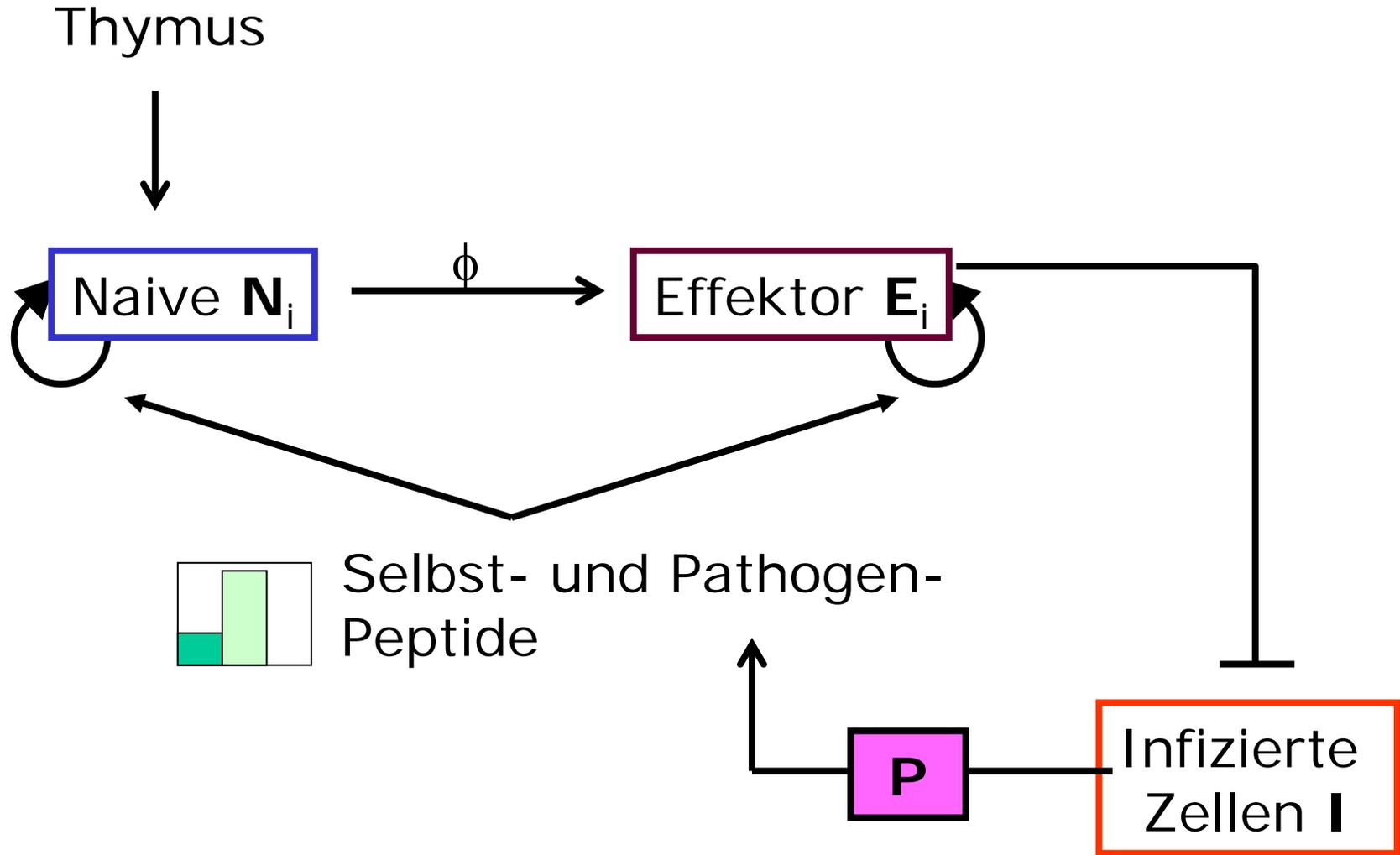
# Infektion mit LCMV



---

# **DAS MATHEMATISCHE MODELL**

# Schema



# Naive und Effektorzellen

Quelle

Vermehrung

Tod

$$\frac{dN_i}{dt} = H_i + (2\phi - 1) k_p^N \sum_{j=1}^{N_{pep}} K^N_{ij} F_j N_i - \delta_N N_i$$

Differenzierung

Vermehrung

Tod

$$\frac{dE_i}{dt} = 2(1 - \phi) k_p^N \sum_{j=1}^{N_{pep}} K^N_{ij} F_j N_i + \sum_{j=1}^{N_{pep}} k_p^E K^E_{ij} F_j E_i - \delta_E E_i$$

$$F_j = \frac{P_j}{1 + \sum_{l=1}^{N_{clone}} (K^N_{l,j} N_l + K^E_{l,j} E_l)}$$

Freie Peptide  $P_j$

# Infizierte Zellen

Vermehrung

Tod durch T-Zellen

$$\frac{dI}{dt} = r(1 - cI)I - \Delta_I \left( \sum_{i=1}^{N_{clone}} K^{E}_{ip} E_i \right) I$$

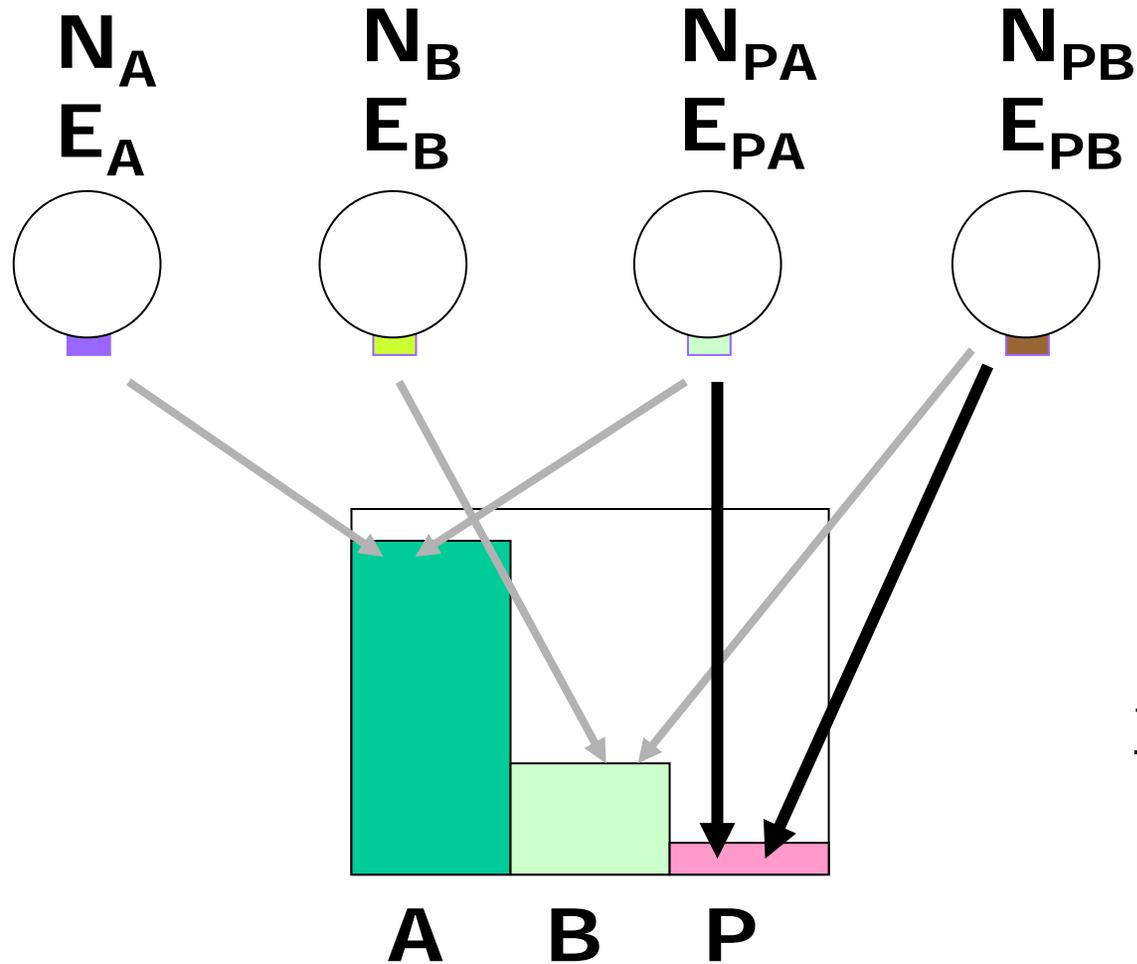
$$P(t) = \frac{P_0}{1 + \frac{\theta}{I(t)}}$$

Pathogenes Peptid **P**

---

# EINE KARIKATUR

# Vier Klone, zwei Affinitätsklassen



Affinität  
 $K_P \gg K_{A,B}$

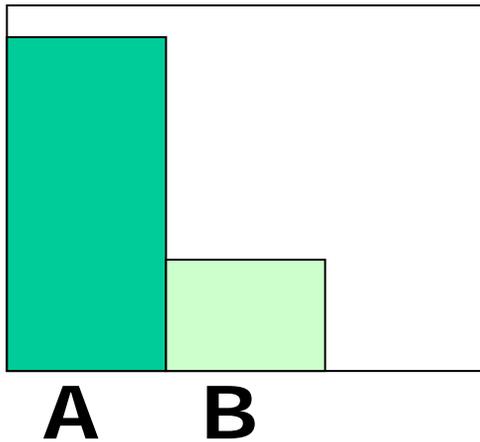
Thymus

$$H_A = H_B = 1000$$

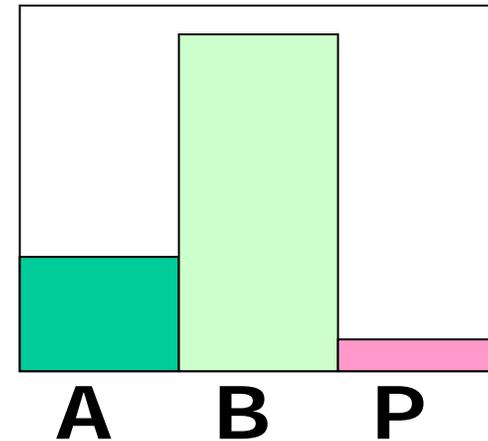
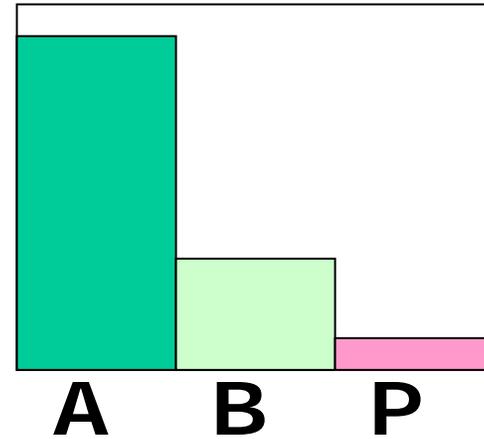
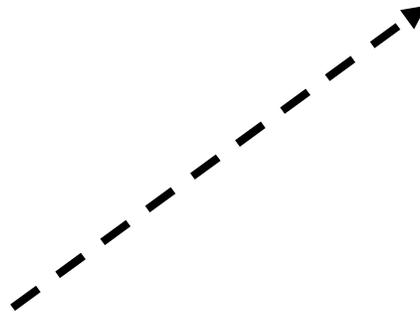
$$H_{PA} = H_{PB} = 1$$

# Zwei Fälle zum Vergleichen

**Gesundheit**



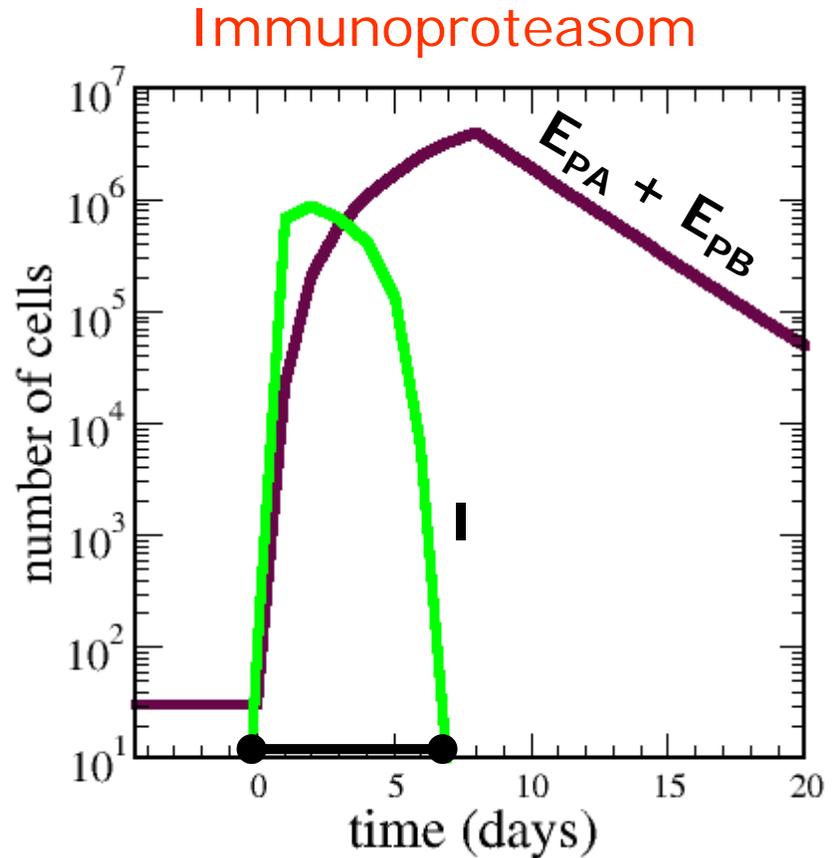
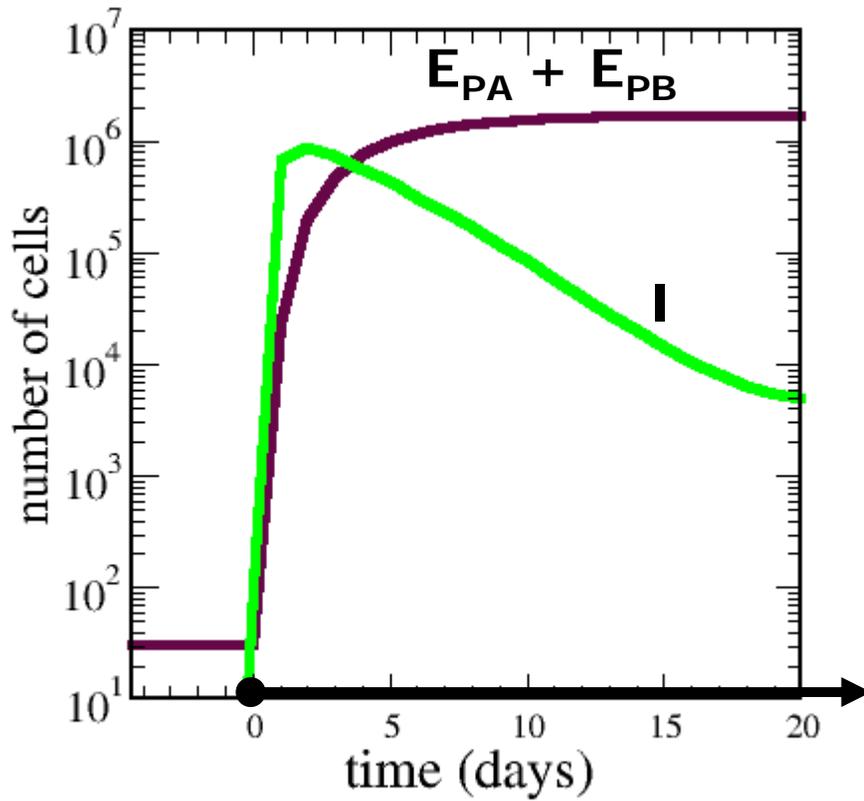
**Immunreaktion**



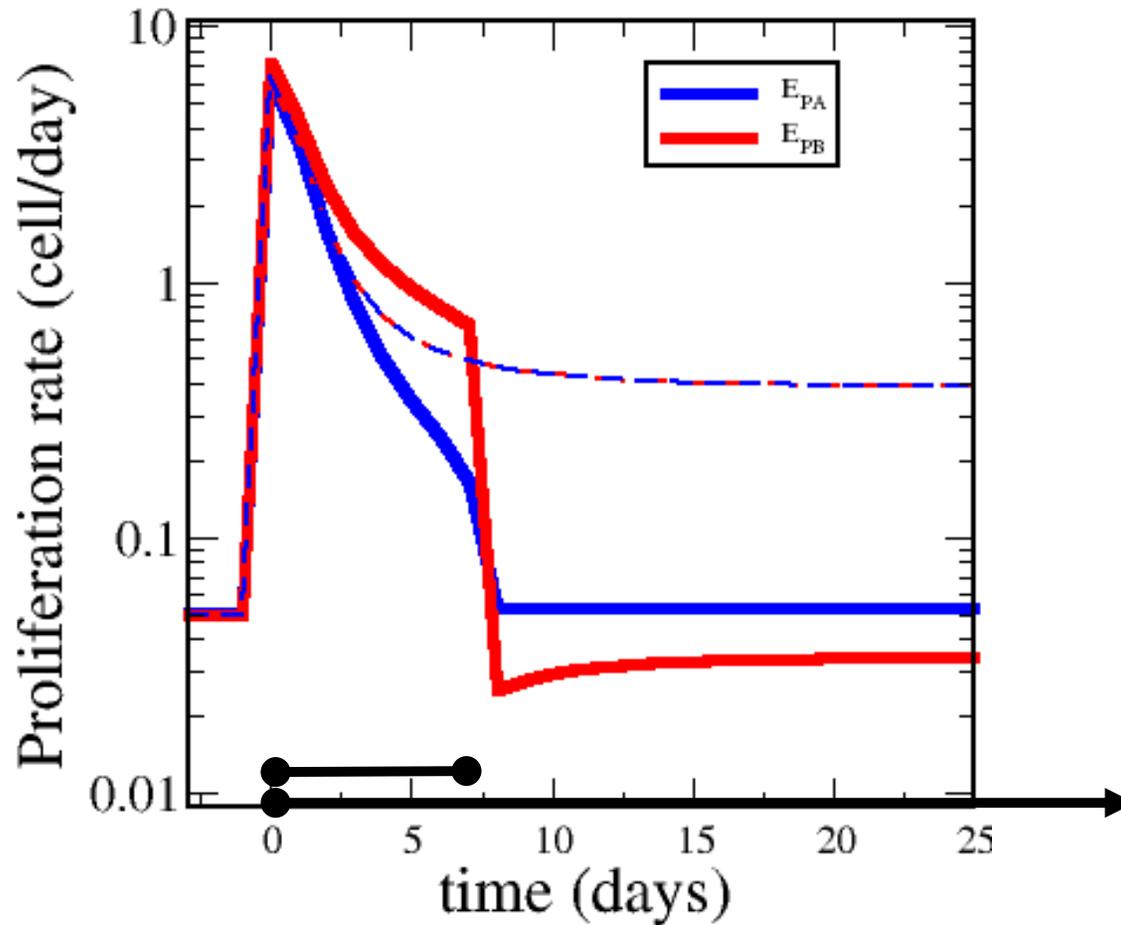
---

# RESULTATE

# Dynamik der infizierten und der Effektorzellen



# Proliferation rates



---

# ZUSAMMENFASSUNG

# ZUSAMMENFASSUNG

---

## Gezeigt:

Im Wettbewerb um gemeinsame Peptidressourcen zwischen antigenspezifische und unspezifische T-Zellen, wenn die Vermehrungsraten der Zellen von der Gesamtaffinität abhängen

dürfte die Immunantwort profitieren von

- einer Erhöhung der gesamten Ressourcenmengen
- einer *temporären* Erhöhung einiger Ressourcen durch Änderung der Peptidverteilung

⇒ Daraus folgt ein robuster „Immunproteasomeeffekt“

# ZUSAMMENFASSUNG (2)

---

## Folgen

Viele Zellen und Peptide sowie kleine Unterschiede in Vermehrungsraten spielen eine Rolle

= > Typisches Problem der Systemimmunologie

= > Das Phänomen ist experimentell schwer zu fassen

## Bedeutung

Peptide, die durch das Immunproteasom produziert werden, sind nicht per se „besser“ als andere

= > Wichtig für das Verständnis neuer Impfungen

# Danke

---

**F. Luciani**, ehemaliger Doktorand in der Systemimmunologiegruppe, jetzt Univ. of South Wales, Australien

**J. Carneiro**, Gulbenkian Institute of Science, Portugal

**VolkswagenStiftung**

---

**THE END**