

Klonale Expansion zytotoxischer T-Zellen:

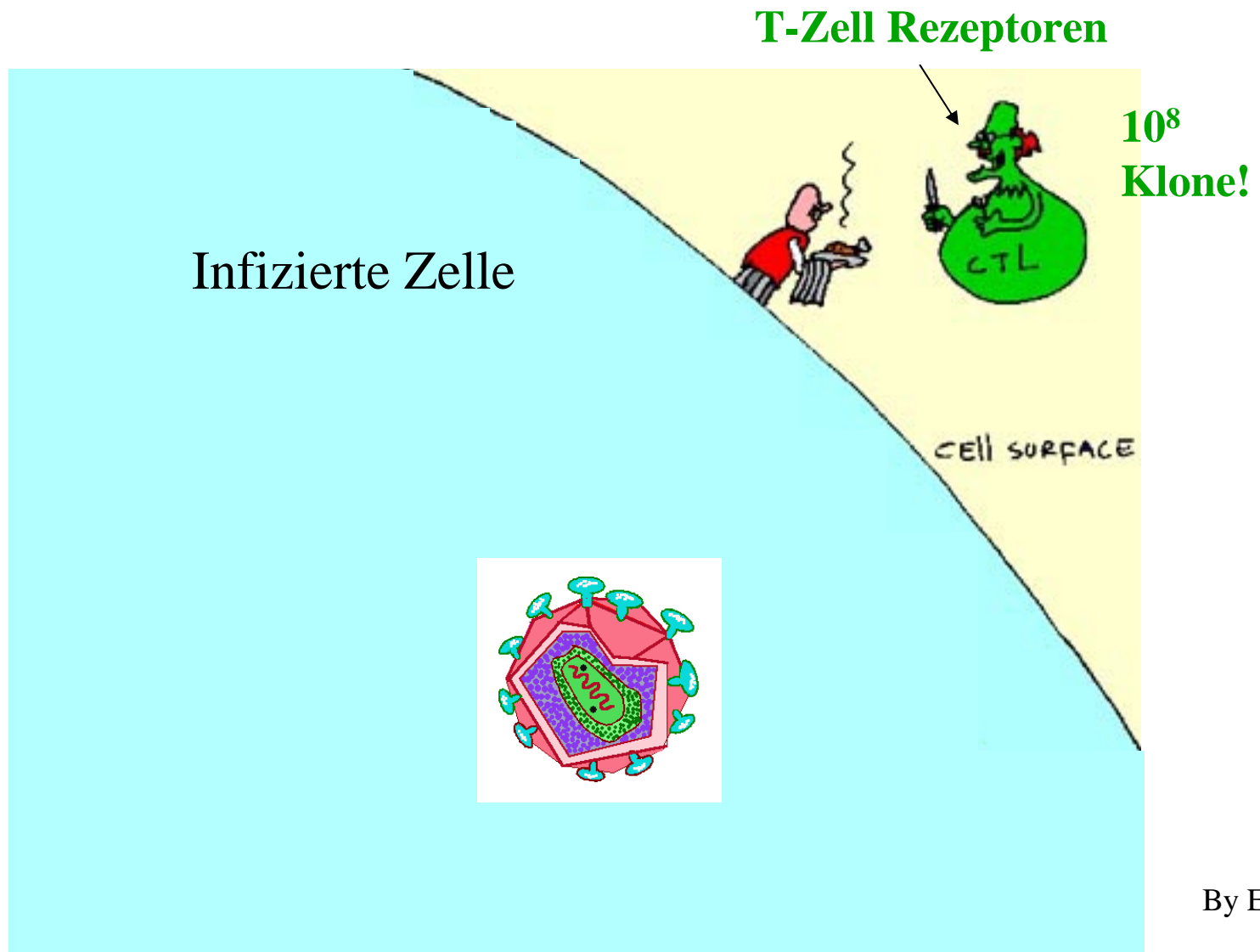
Die Rolle des Immunoproteasoms bei Infektionen

Michal Or-Guil

Systems Immunology Group
Institut für Theoretische Biologie
Humboldt Universität Berlin

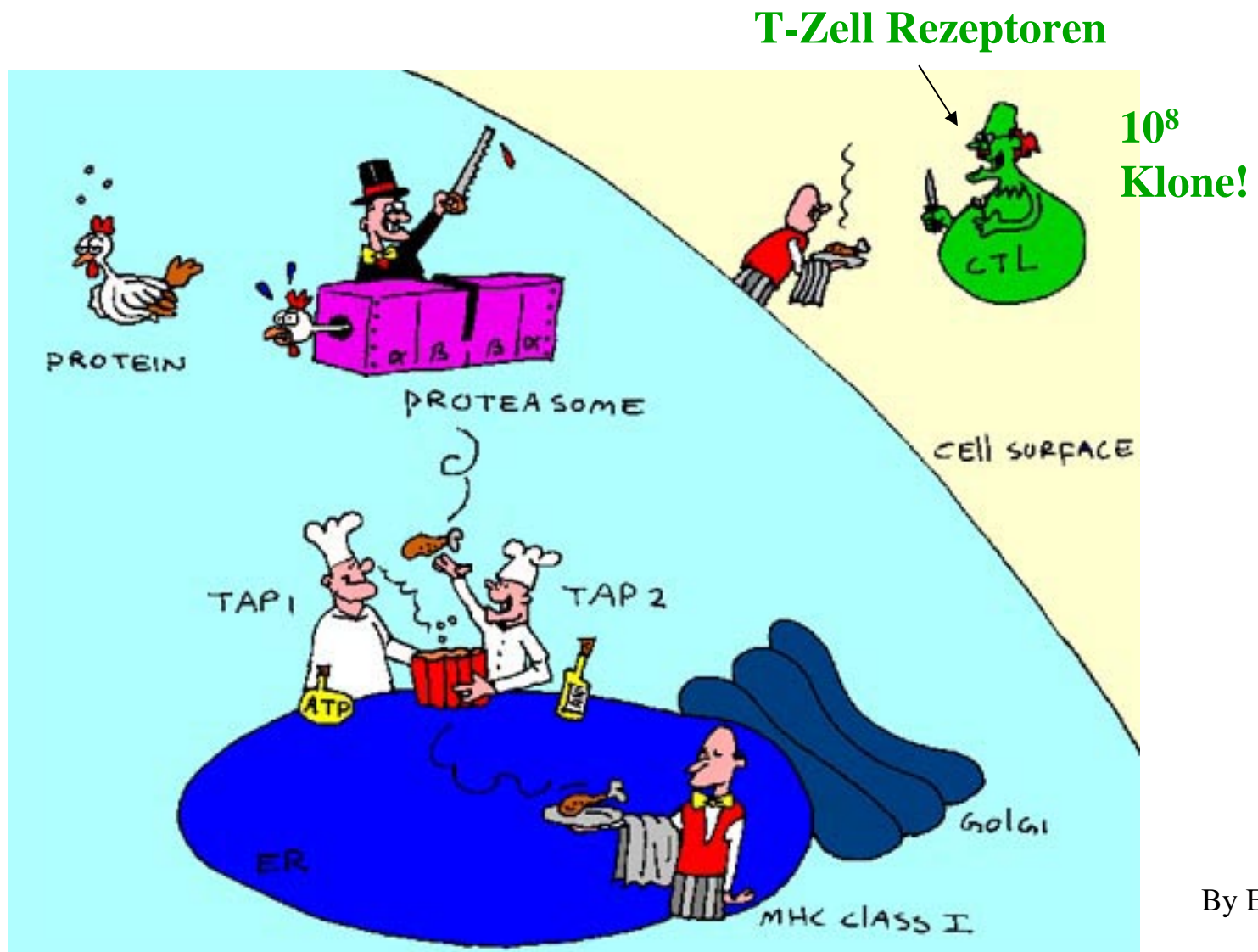
EINFÜHRUNG

Antigenpräsentation, das Proteasom und das Immunsystem



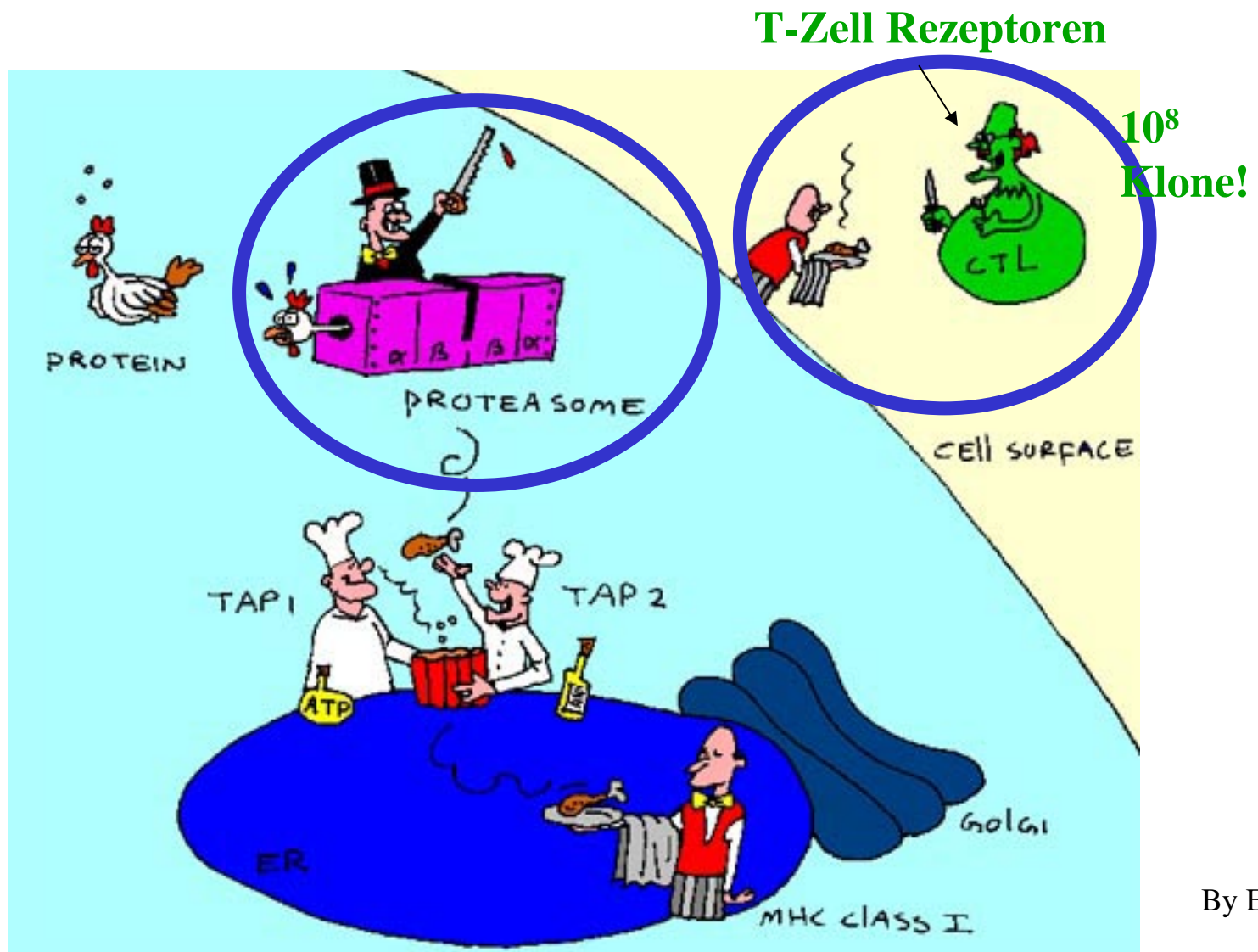
By Eric Reits

Antigenpräsentation, das Proteasom und das Immunsystem



By Eric Reits

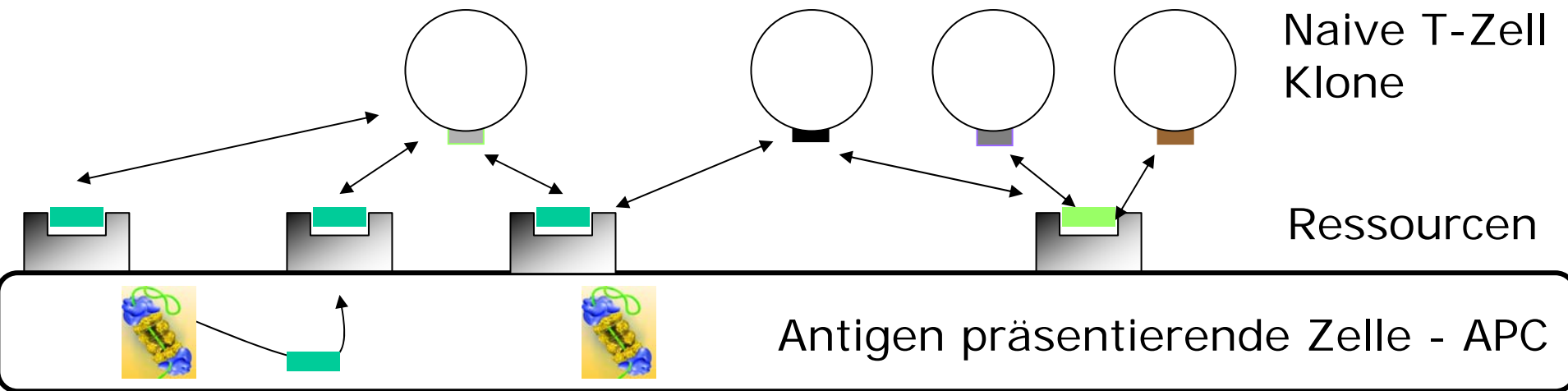
Antigenpräsentation, das Proteasom und das Immunsystem



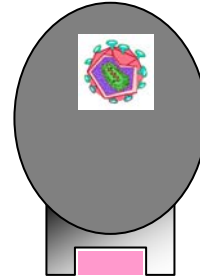
By Eric Reits

EXPANSION SPEZIFISCHER T-ZELL KLONE

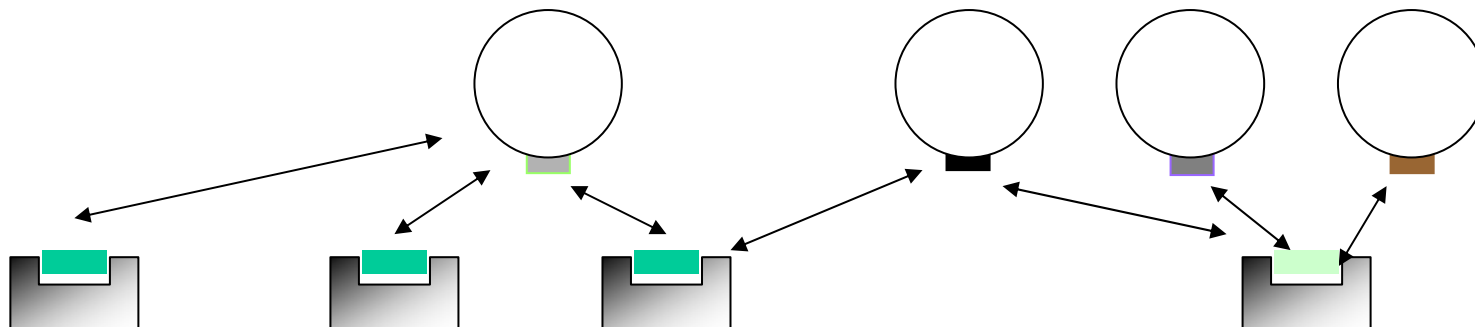
Expansion spezifischer T-Zellen



Expansion spezifischer T-Zellen

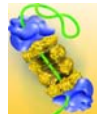
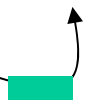


Infizierte Zelle



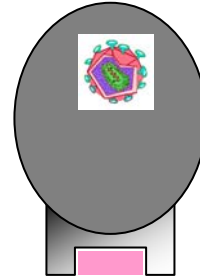
Naive T-Zell Klone

Ressourcen

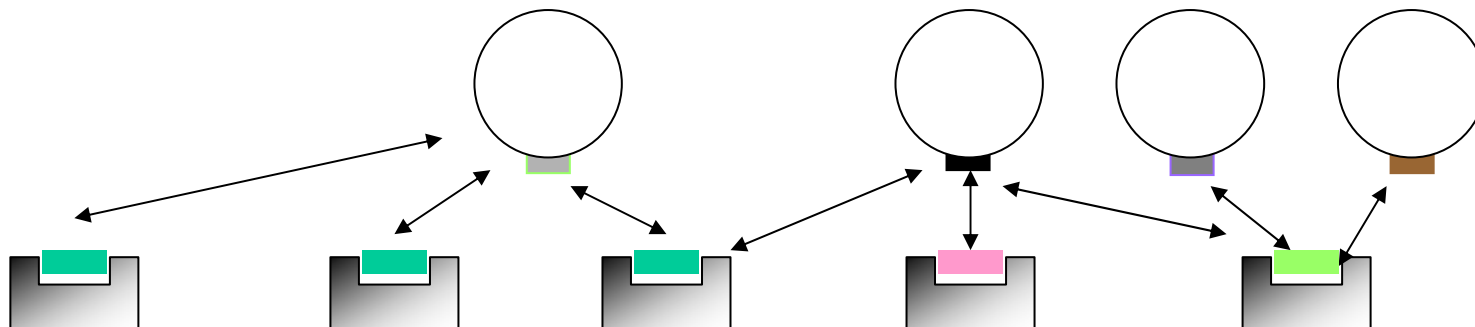


Antigen präsentierende Zelle - APC

Expansion spezifischer T-Zellen

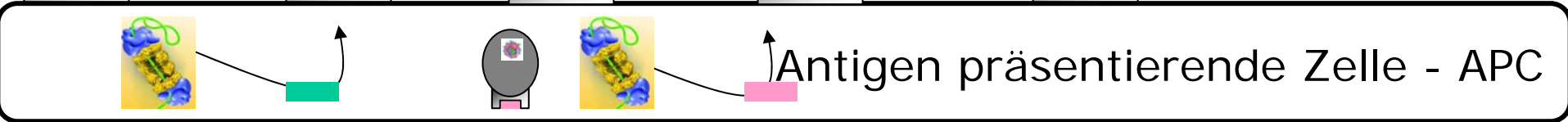


Infizierte Zelle



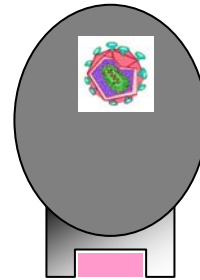
Naive T-Zell Klone, **N**

Ressourcen

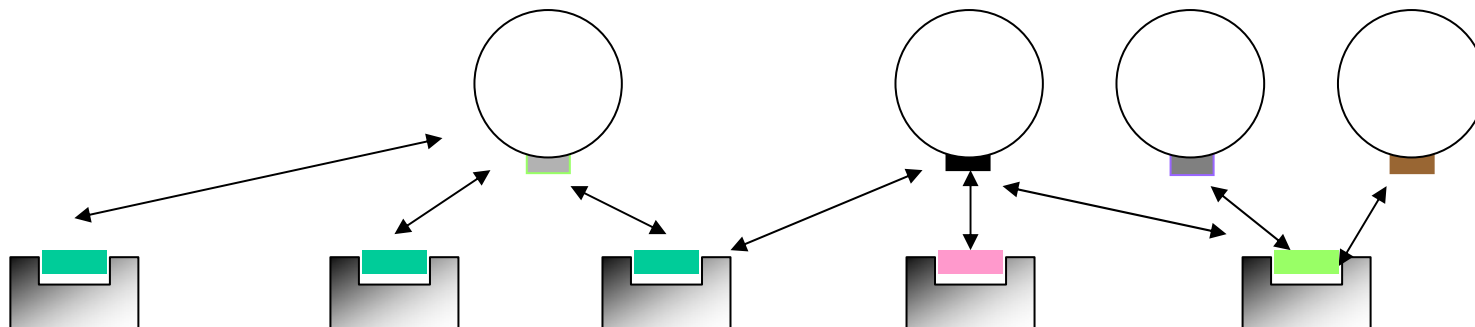


Antigen präsentierende Zelle - APC

Expansion spezifischer T-Zellen

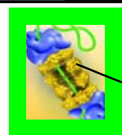
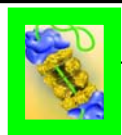


Infizierte Zelle



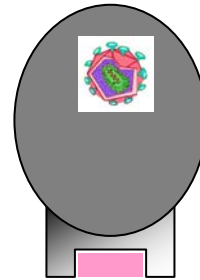
Naive T-Zell Klone, **N**

Ressourcen

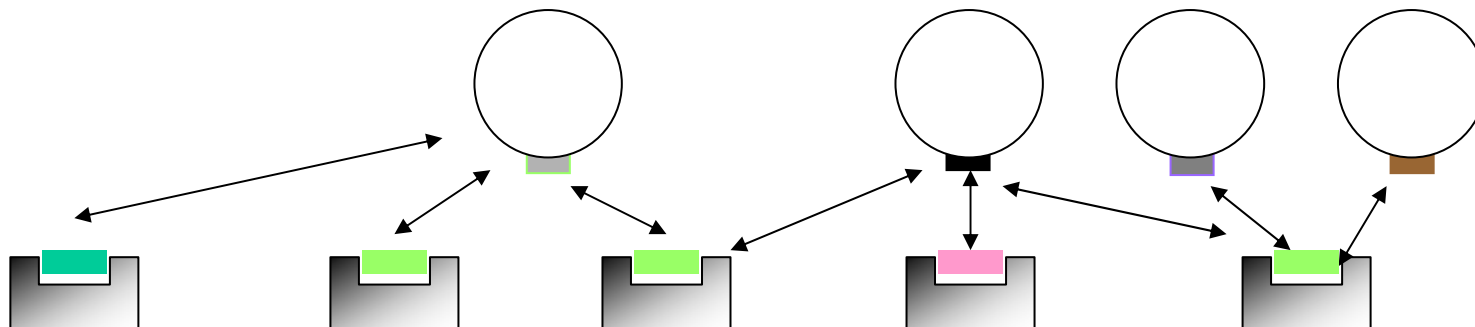


Antigen präsentierende Zelle - APC

Expansion spezifischer T-Zellen

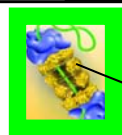
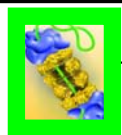


Infizierte Zelle



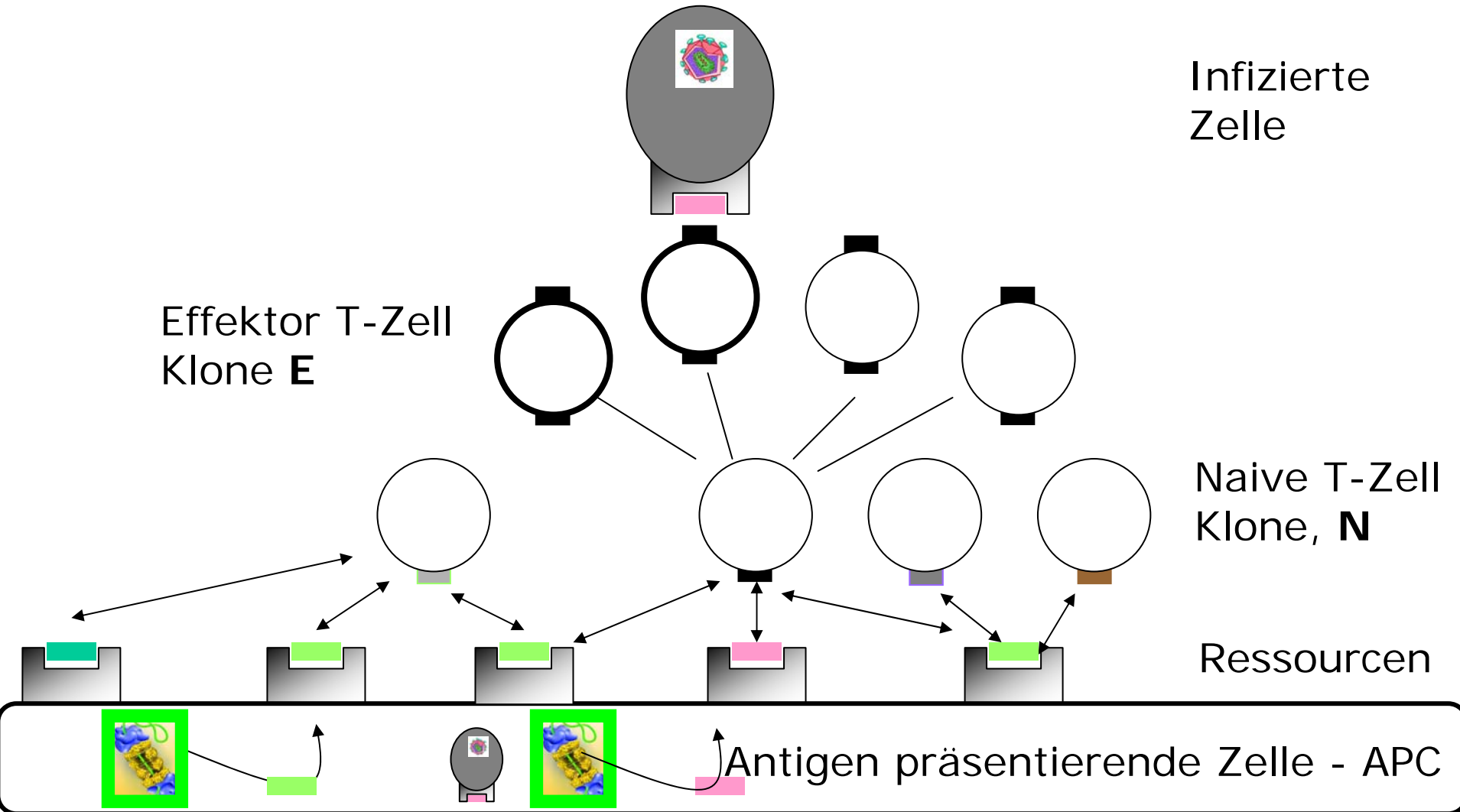
Naive T-Zell Klone, **N**

Ressourcen

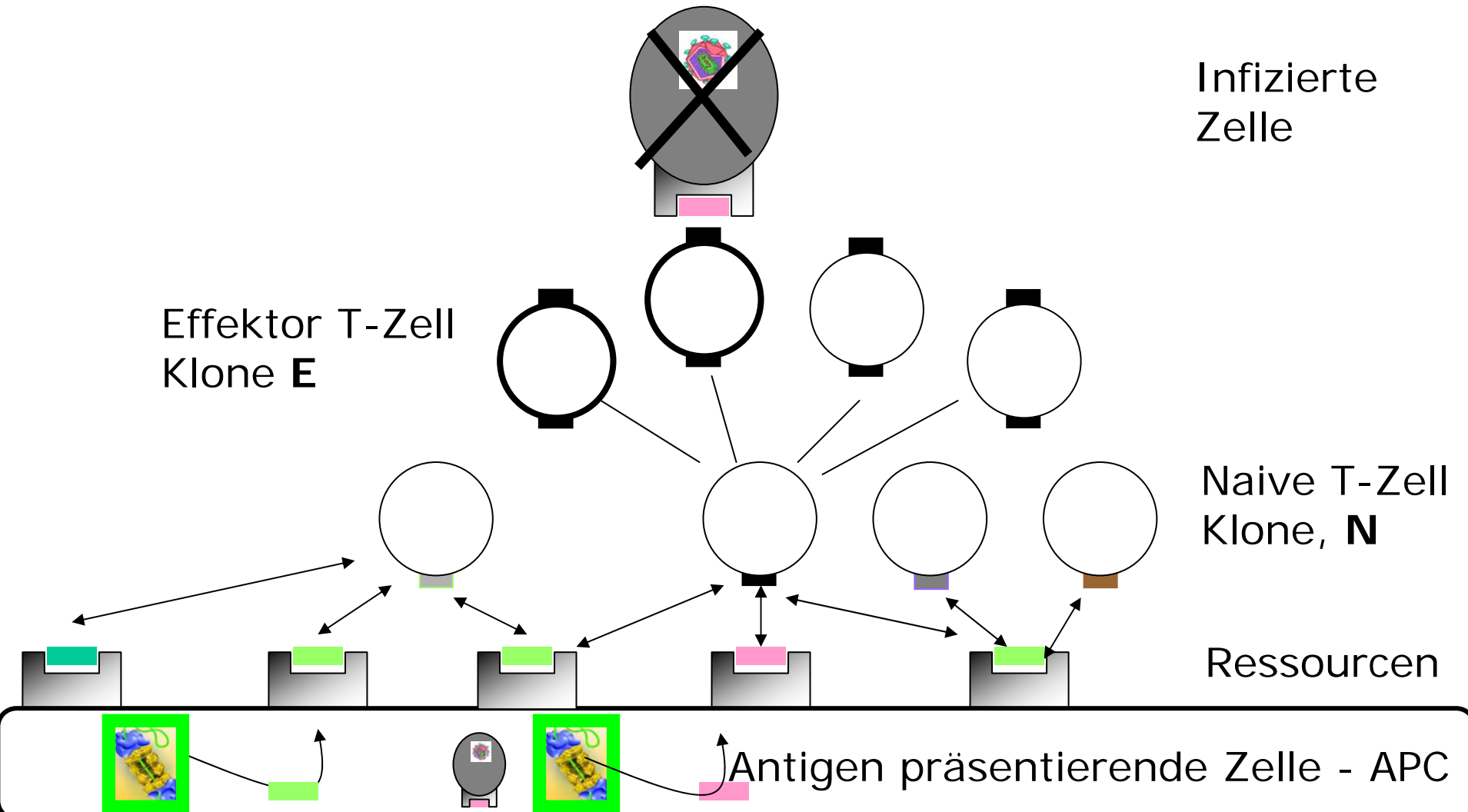


Antigen präsentierende Zelle - APC

Expansion spezifischer T-Zellen



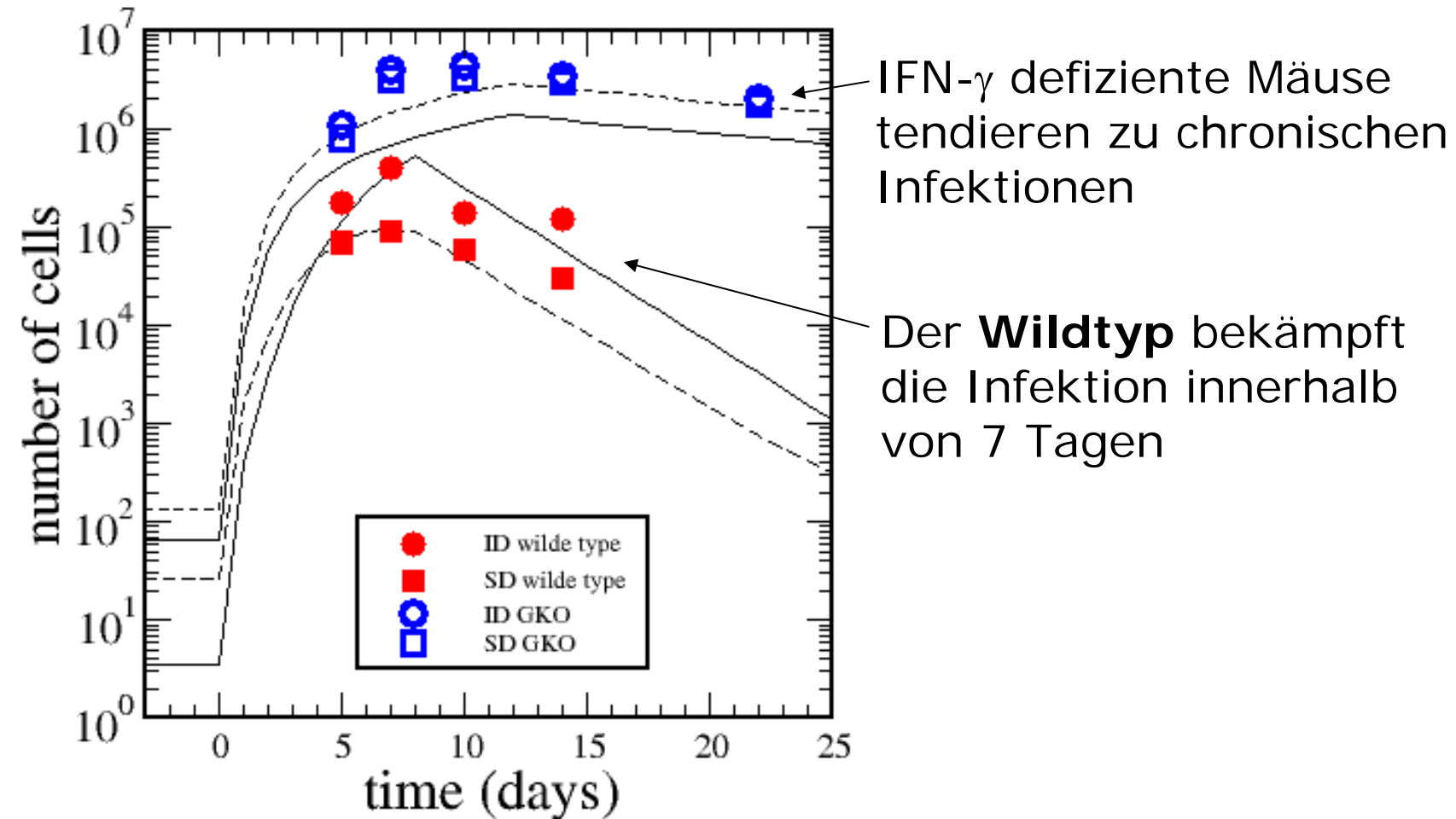
Expansion spezifischer T-Zellen



EXPERIMENT IM MAUSMODELL

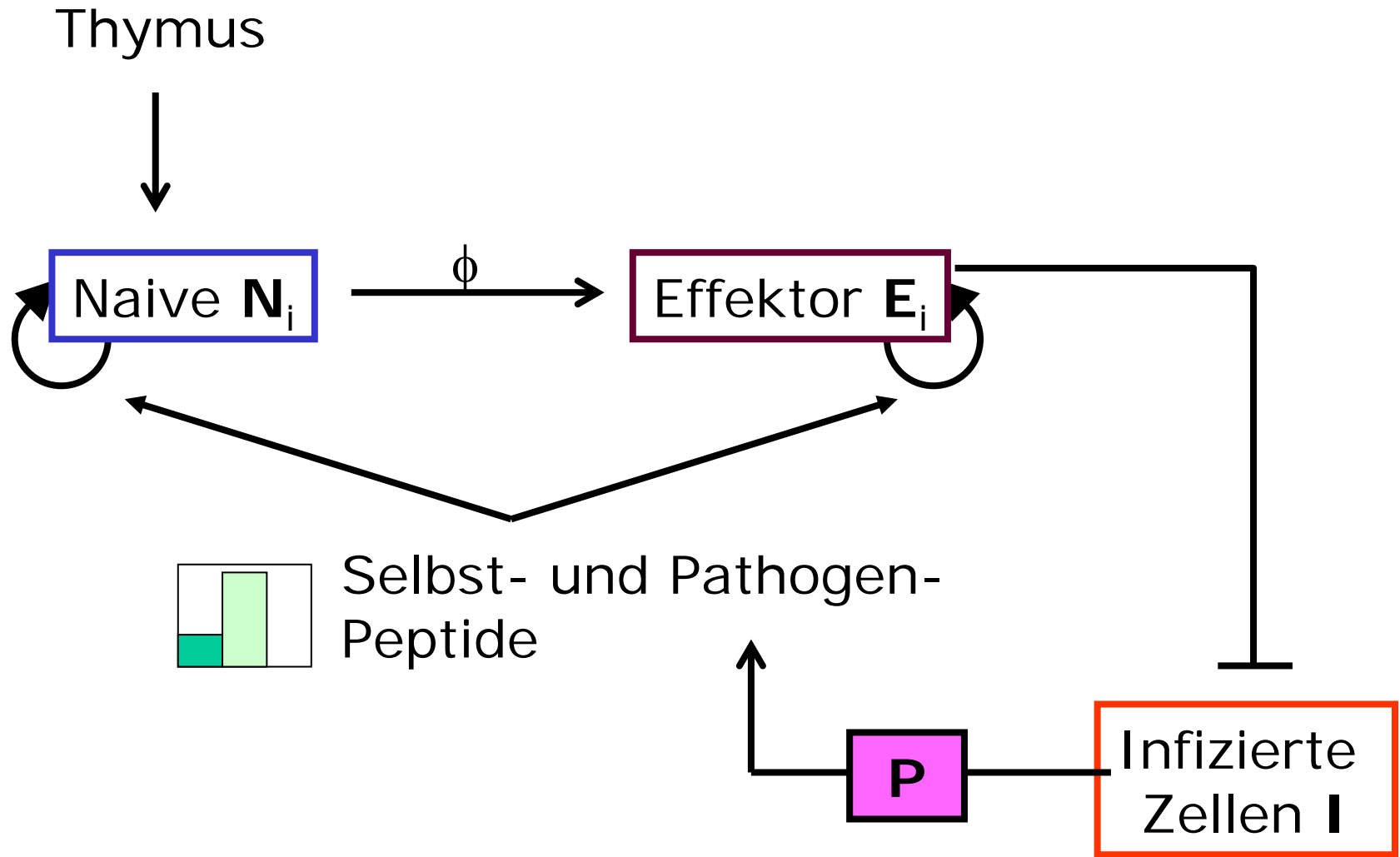
Virusinfektion mit und ohne Immunproteasom

Infektion mit LCMV



DAS MATHEMATISCHE MODELL

Schema



Naive und Effektorzellen

Quelle

Vermehrung

Tod

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

Differenzierung

Vermehrung

Tod

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

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

Freie Peptide P_j

Infizierte Zellen

Vermehrung

Tod durch T-Zellen

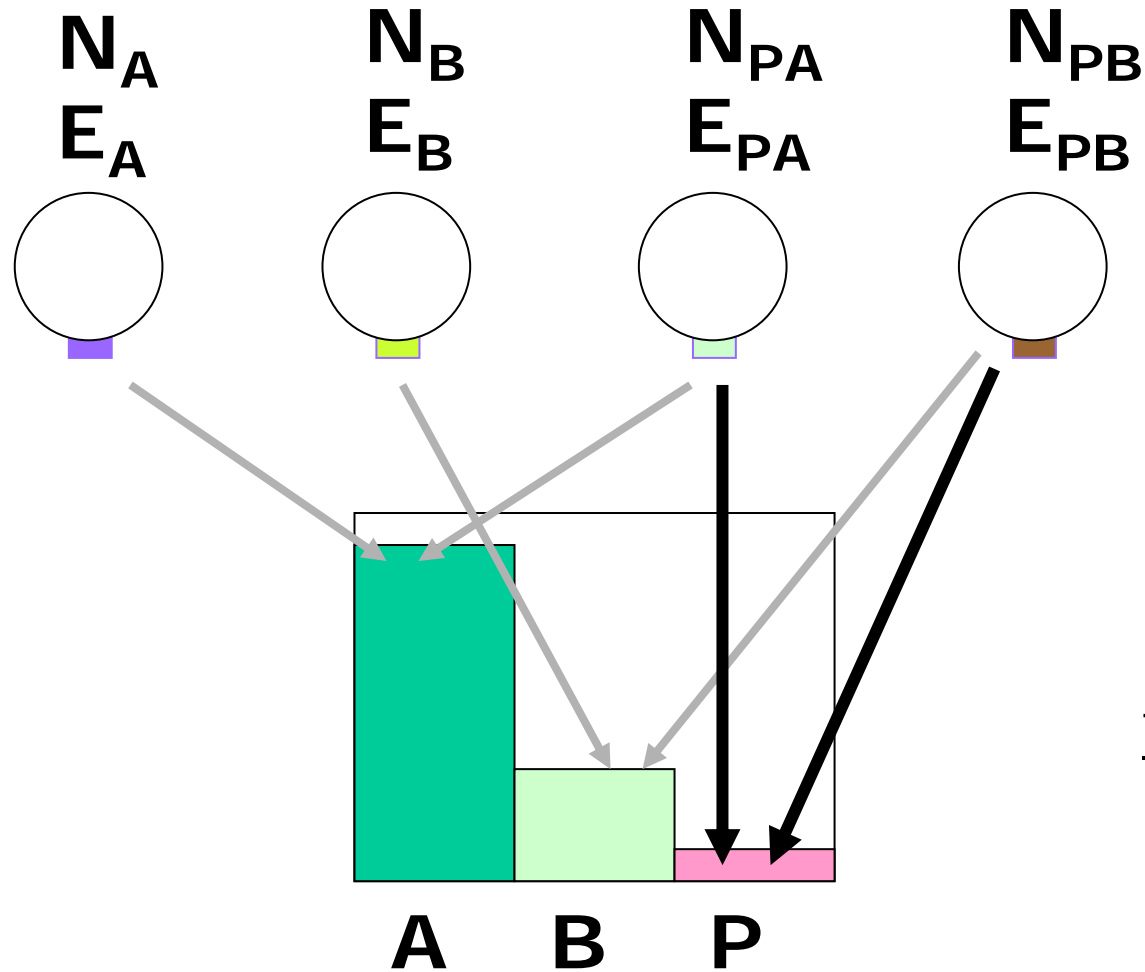
$$\frac{dI}{dt} = r(1 - cI)I - \Delta_I \left(\sum_{i=1}^{N_{clone}} K^{E_{ip}} E_i \right) I$$

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

Pathogenes Peptid **P**

EINE KARIKATUR

Vier Klone, zwei Affinitätsklassen



Thymus

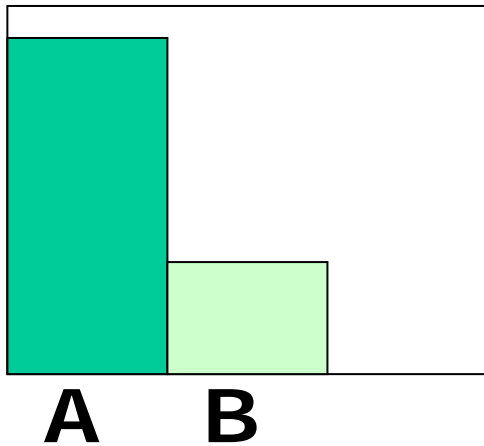
$$H_A = H_B = 1000$$

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

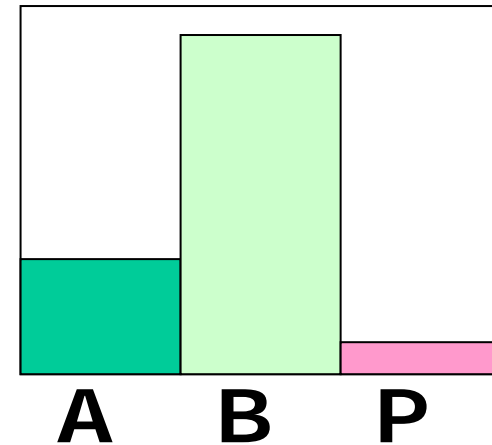
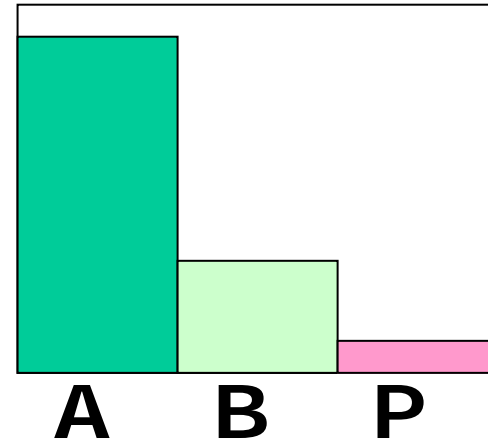
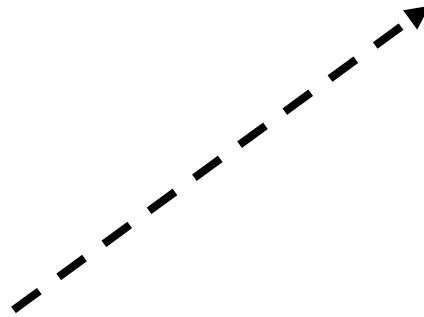
Affinität
 $K_P \gg K_{A,B}$

Zwei Fälle zum Vergleichen

Gesundheit

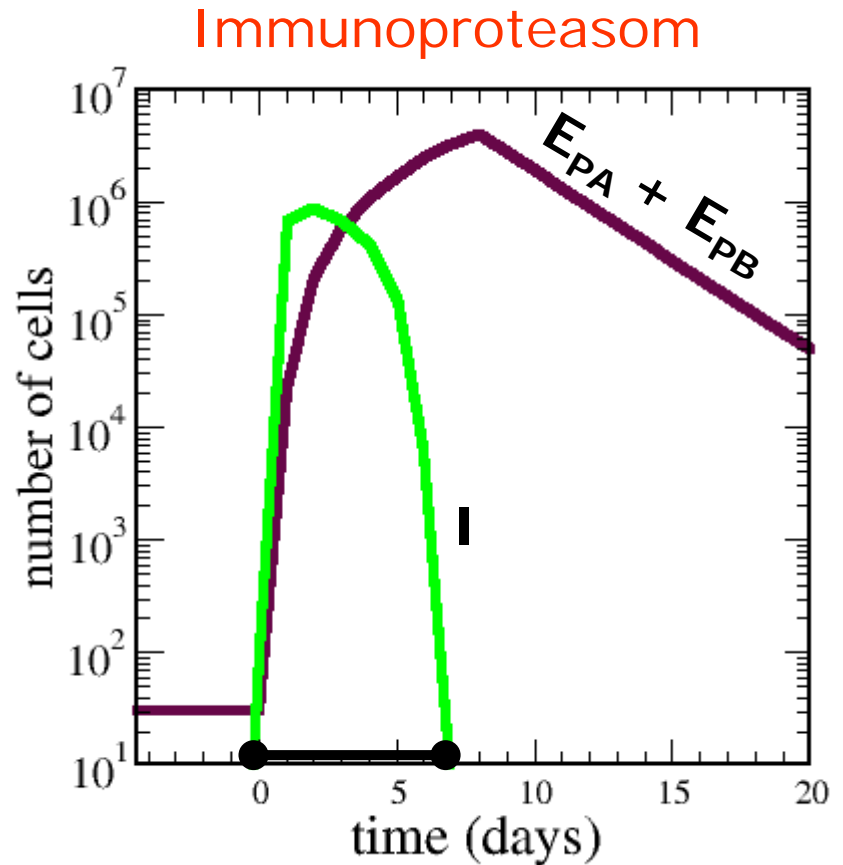
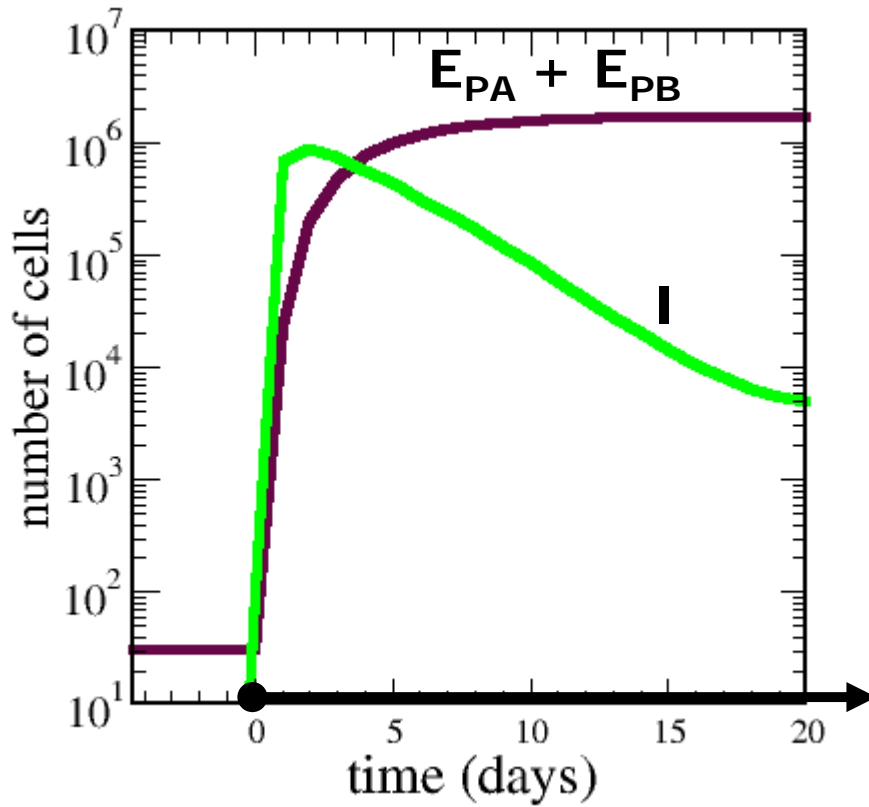


Immunreaktion

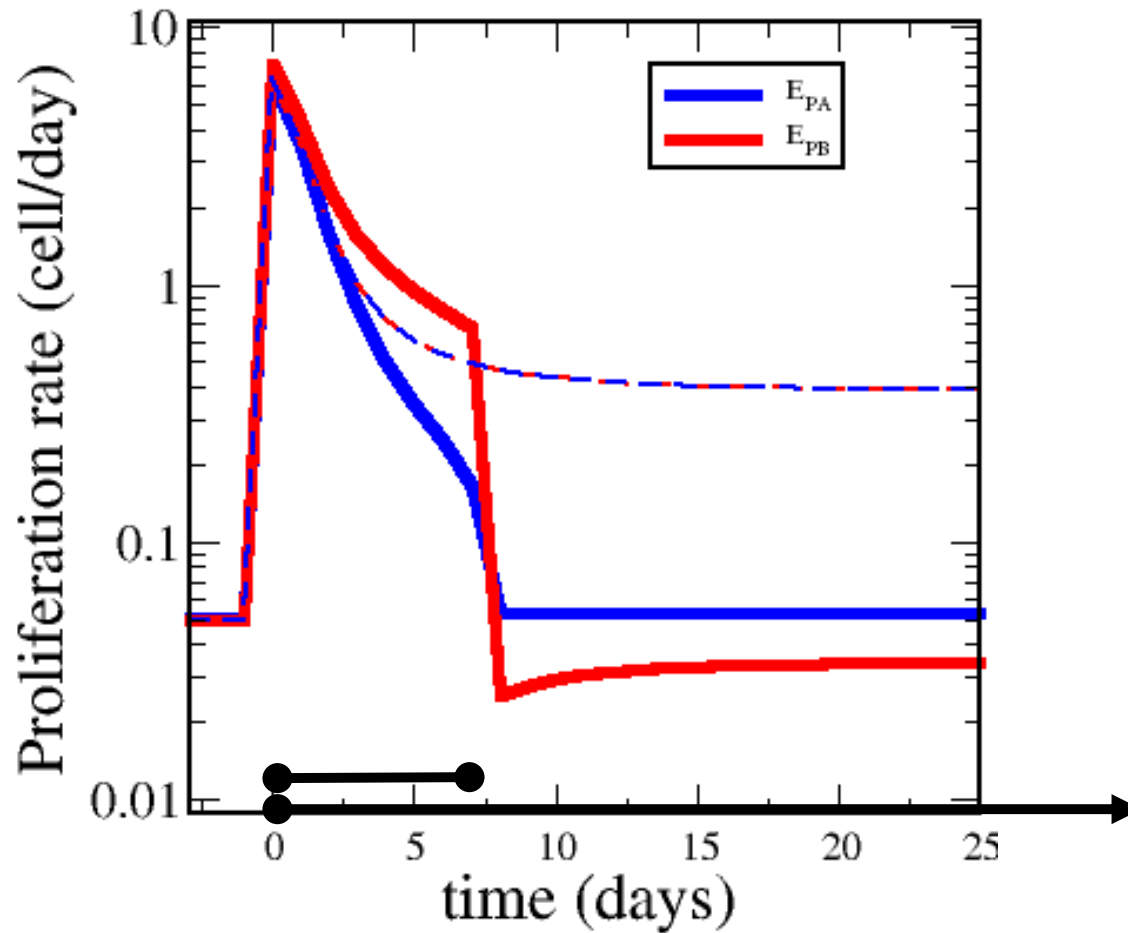


RESULTATE

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