

Nyirokszöveti stromasejtek

Balogh Péter

Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Pécsi Tudományegyetem

balogh.peter@pte.hu



Áttekintés

Nyirokszöveti stroma – definíció, típusok

A thymus stroma-elemei és szerepük – T-sejt determináció, reciprok limfocita-függés

Perifériás nyirokszövetek – a stromális összetétel szövet-specifikus eltérései

Harmadlagos/ektopiás nyirokszövetek kialakulása – a stromális transzformáció mint kórtani összetevő

Immunológiai öregedés és stroma

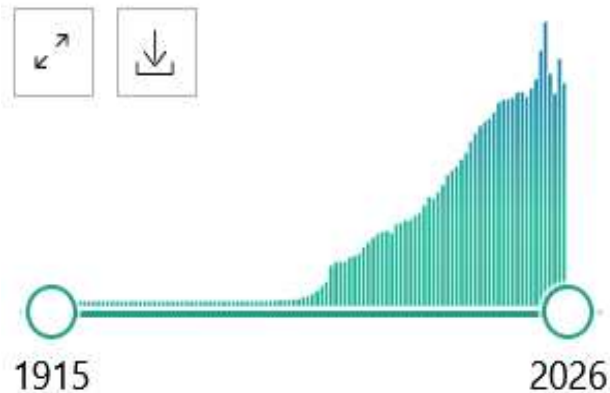
“non-hematopoietic immune cells distinct from sessile hematopoietic cells (tissue macrophages, resident lymphocytes)” (Owens & Simmons MI 2013)



Stroma – típusok, összetétel

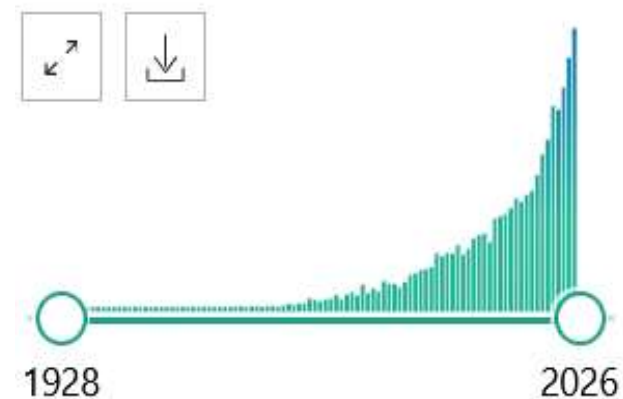
Szerv/szövet	Eredet	Funkció
Thymus	Endodermális hám eredetű kéreg/velőállományi alapállomány, dúcléc eredetű kötőszövet, mezodermális mikroérrendszer	T-sejt érés, szelekció
Csontvelő	Mezodermális/MSC eredetű alapállomány (oszteogén, adipogén)	Vérsejt fejlődés, HSC homeosztázis
Lép, nyirokcsomó	Mezodermális eredetű alapállomány, kompartment-specifikus differenciálódás (T/B zóna), specializált mikroérrendszer (HEV:PNA _d)	Nyirokszövet fejlődés, limfocita túlélés, adaptív immunválaszok
MALT	Endodermális hám (bél), mezodermális eredetű alapállomány, kompartment-specifikus differenciálódás (T/B zóna), specializált mikroérrendszer (HEV:MA _d CAM-1)	Nyirokszövet fejlődés, adaptív immunválaszok

RESULTS BY YEAR



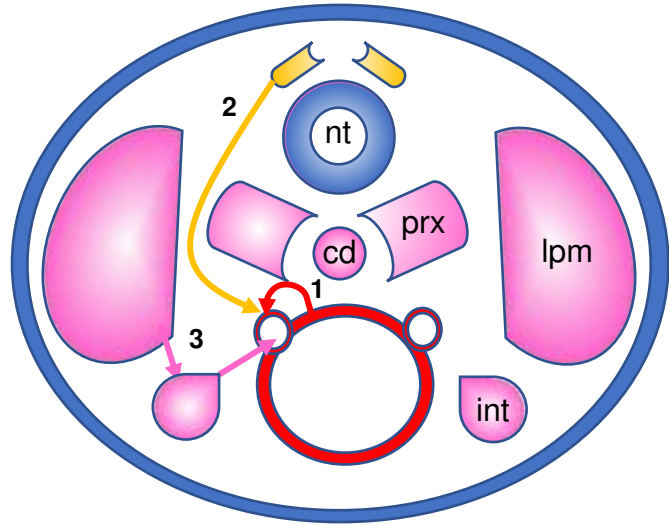
lymphocyte AND immune AND response $\Sigma(1915-2025)$ **226.009**

RESULTS BY YEAR



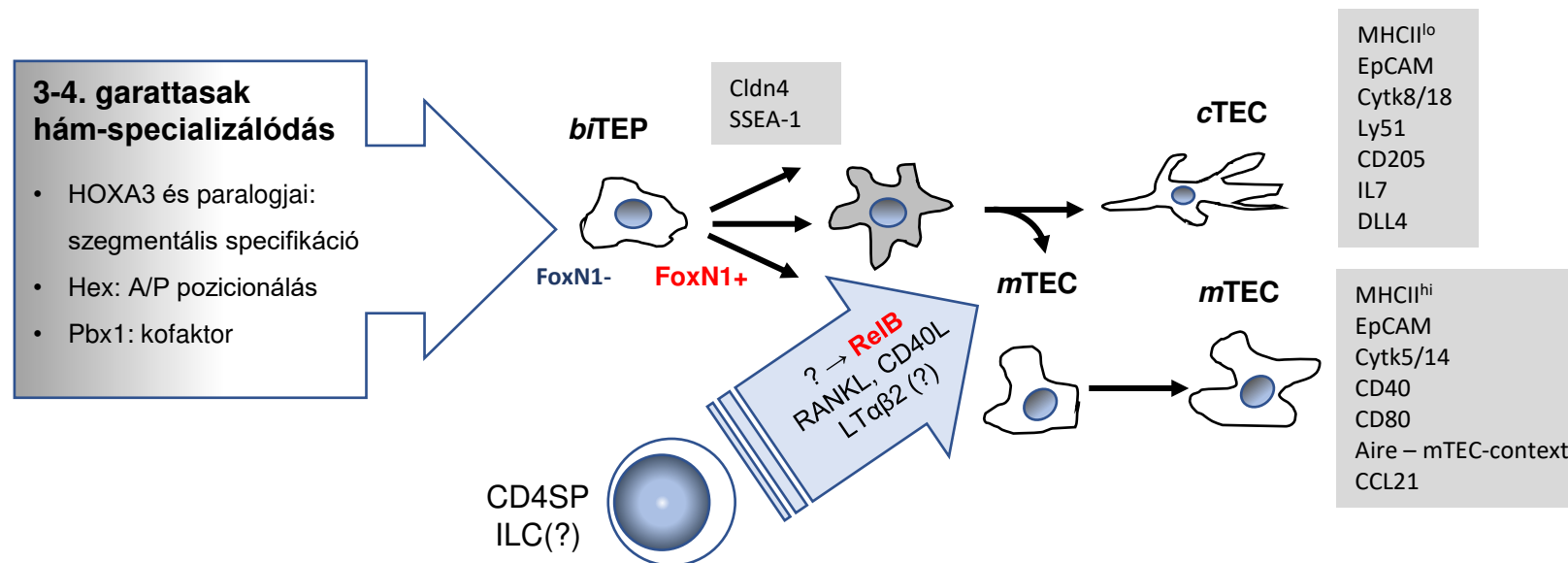
fibroblastic AND immune AND response $\Sigma(1928-2025)$ **12.934**

Thymus fejlődés – kapcsolt limfocita:hám stroma differenciálódás



1. 3-4. garattasak hám– thymus epitélium (FoxN1)
2. Dúcléc – perivaszkuláris kötőszövet
3. Oldallemez mezoderma/AGM/FL – vérképző sejtek
4. Carotis-eredetű TGF- β /BMP ligandok – ventrális/caudális irányú vándorlás

TEP/TEC differenciálódás: indukált specializáció

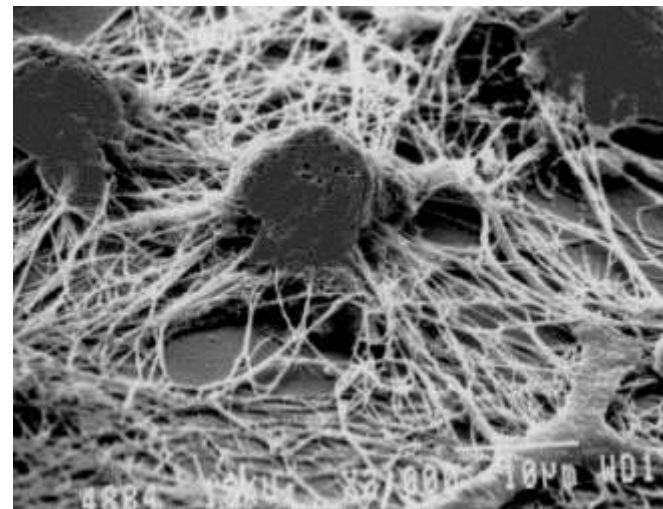


Perifériás nyirokszöveti stroma - visszatekintés

- **1985-95:** FDC - CD21⁺; T-sejt zóna conduit (ECM által kialakított csatornarendszer [ELMI, IHC])
- **2008:** MRC - VCAM/ICAM/MAdCAM/RANKL⁺ stroma előalak [FCM, IHC]
- **2012:** ImmGen konzorcium - BEC, LEC, TRC, FDC (gp38/CD31)
- **2018:** MedRC (plazma sejt), DZ/LZ FDC alcsoportok - CXCL12/CXCL13 [lineage tracing/Tg]

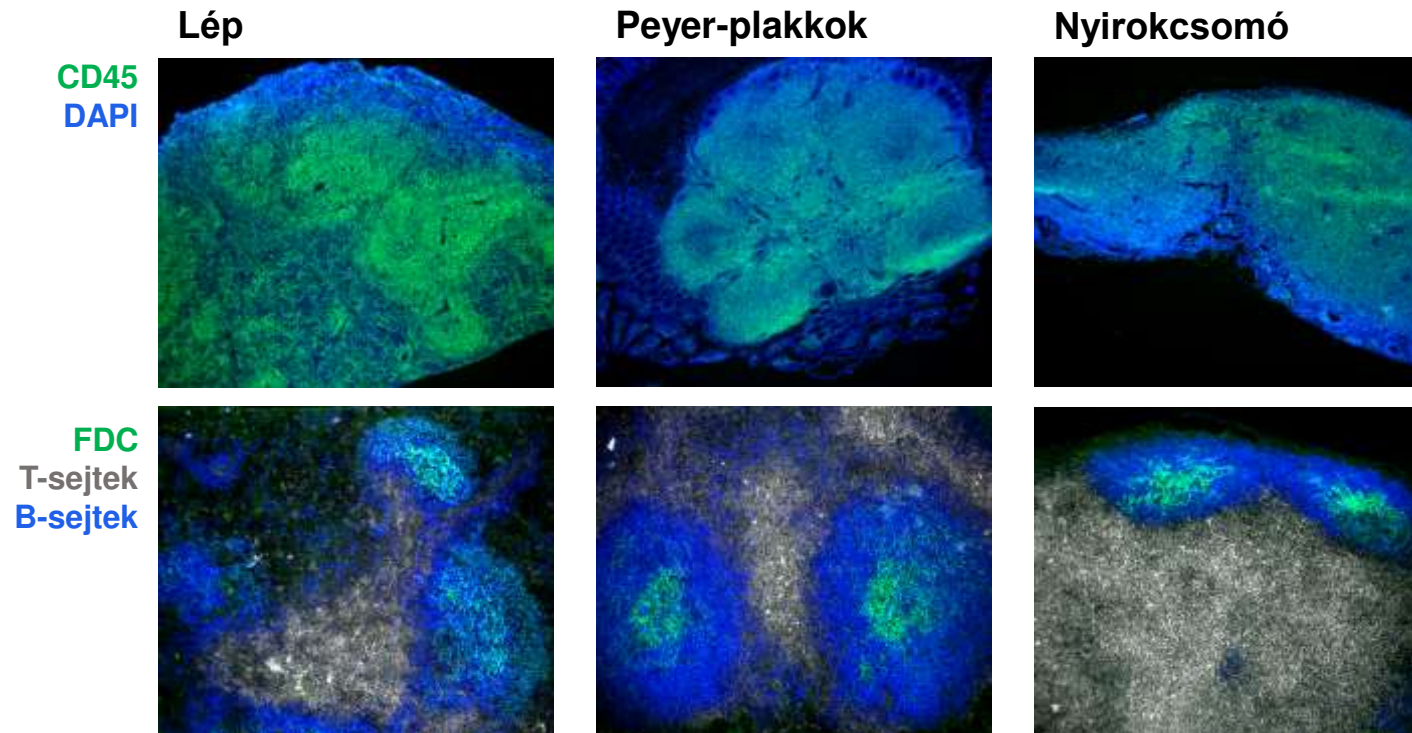


Andras K. Szakal
(1938-2021)



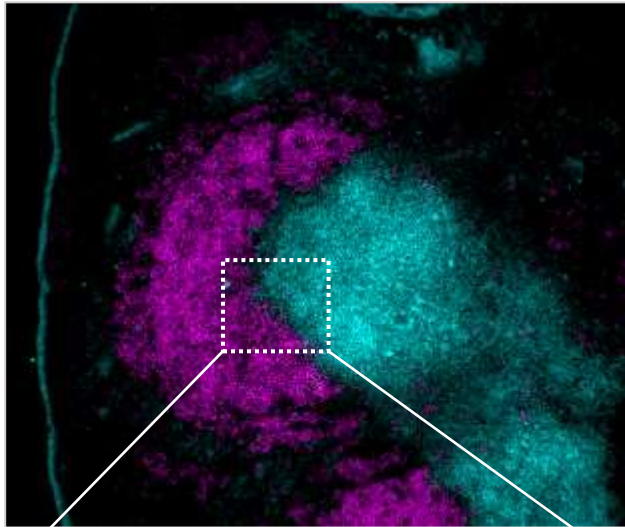
Emlősök perifériás nyirokszövet-fejlődésének formái

- Egyedi szerv-fejlődés, változó élettani szerepekkel – lép
- Szegmentális megoszlás, inkomplett érés – nyálkahártya-asszociált nyirokszövetek (Peyer-plakkok és CP→ILF spektrum)
- Fej-farok irányú kialakulás és multiplex helyi differenciálódás – nyirokcsomók

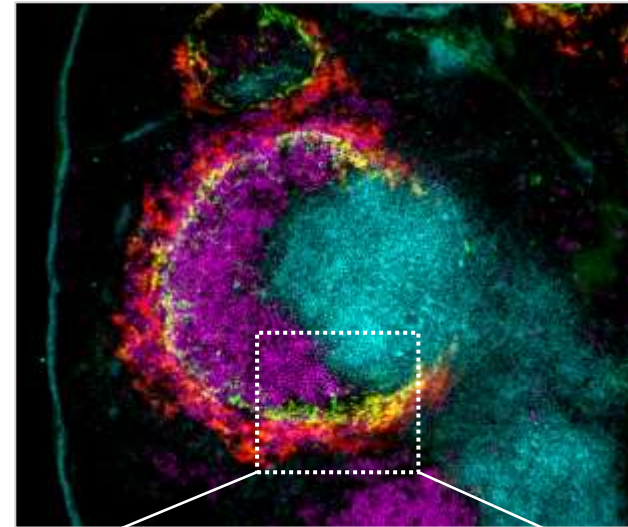
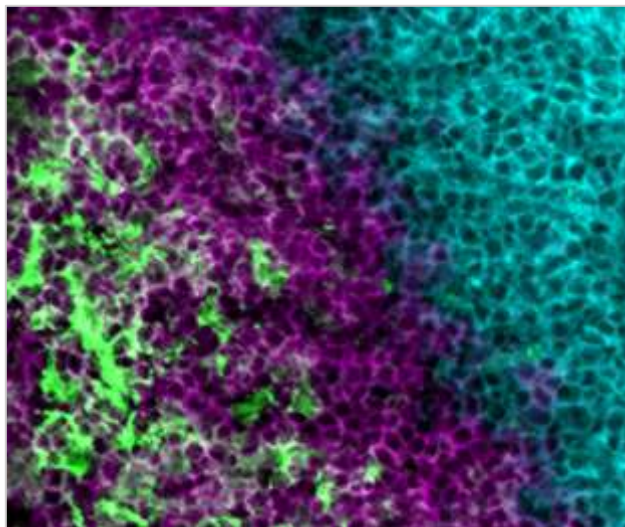


Kompartmentalizáció – kapcsolt limfoid/mieloid/stromális elkülönülés

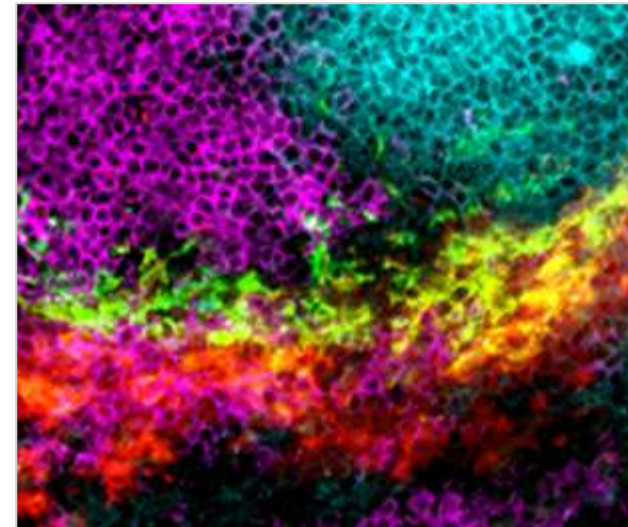
B220
Thy-1.2/CD90 (#IBL-1)



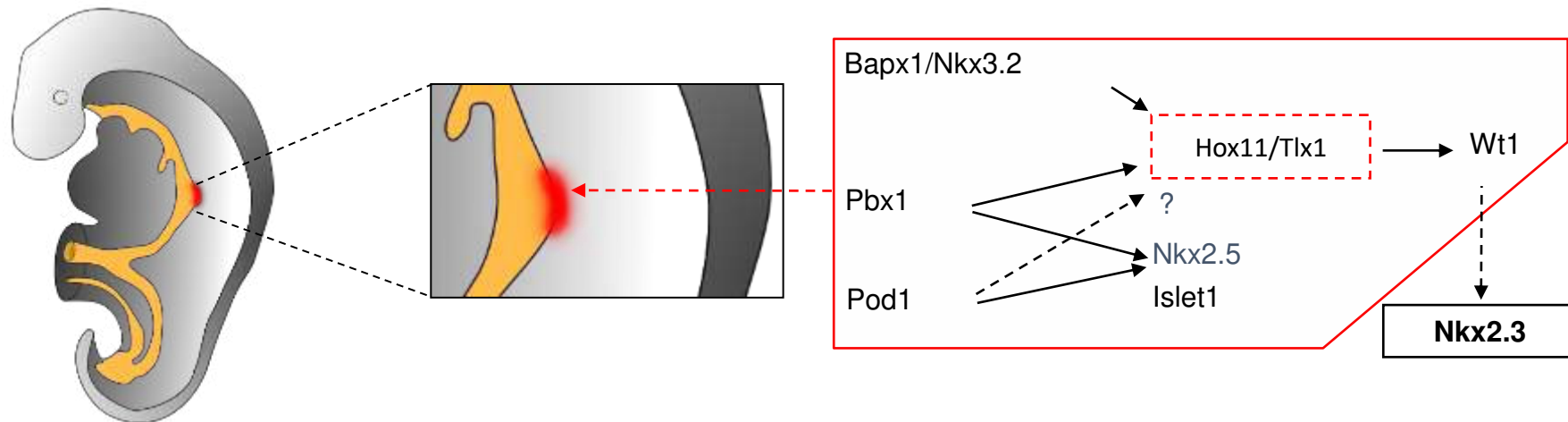
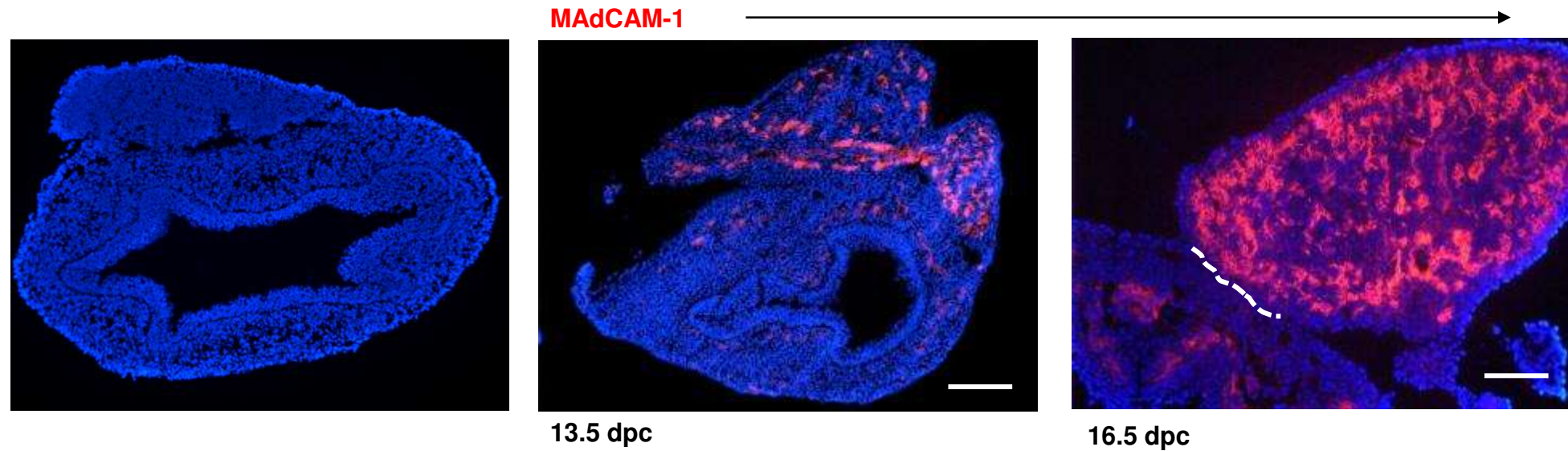
B220
Thy-1.2/CD90 (#IBL-1)
CR1.2



MARCO (#IBL-12)
B220
Thy-1.2/CD90 (#IBL-1)
Sn/CD169 (#IBL-13)

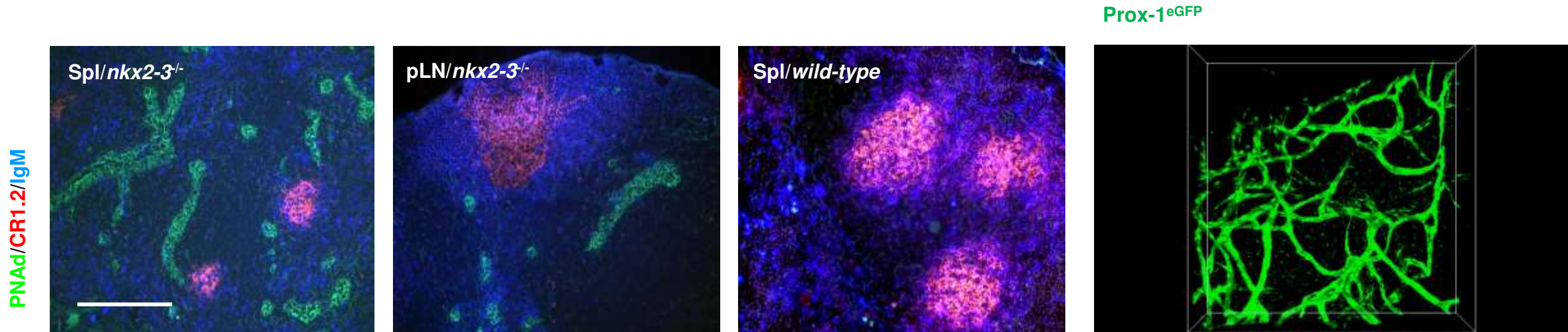


Lép – autonom transzkripcionális szabályozás

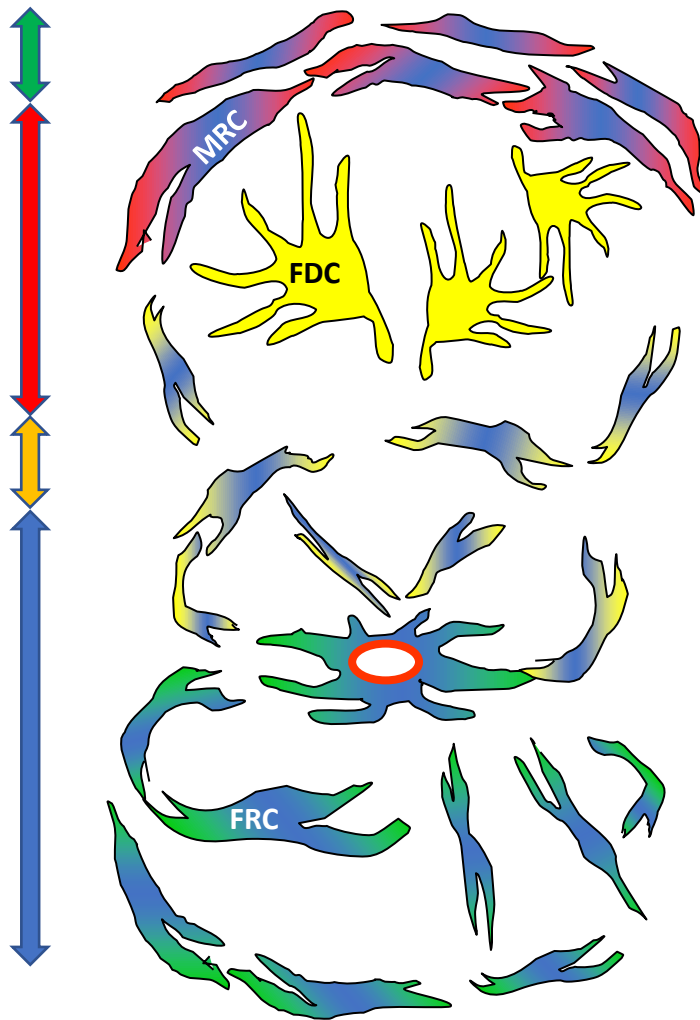


Nkx2-3 – lép vaszkuláris identitás meghatározása

- Hiányában nyirokcsomó-szerű érmintázat-váltás és a vörös pulpa érfejlődési zavara és a marginális zóna hiánya figyelhető meg;
- Károsodott extramedulláris stressz vérképzés és indukált thrombopoézis;
- $Cdh5^{Cre}:Nkx2-3^{Fl/Fl}$ egérben a Nkx2-3 null-mutációhoz hasonló fenotípus alakul ki



A lép stroma azonosítására alkalmas markerek (egér)



Parenchima

■ *Marginális zóna*

■ *Nyiroktüsző*

■ *T/B határterület*

■ *T-sejt zóna*

ÉR szegmentum

Centrális arteriola

Fehér pulpa arteriola

Marginális szinusz

Vörös pulpa szinusz

Sejttípus

MRC

FDC, CRC*

VSC

FRC

Endotél

Marker

MAdCAM-1, VCAM-1, **CXCL13**

CR1.2, FDC-M1/M2, **CXCL13**, **CXCL12***, MAdCAM-1*, VCAM-1*

BP-3/CD157, **CXCL12**

Podoplanin/gp38, PDGFR α , **CCL19**, **CCL21**

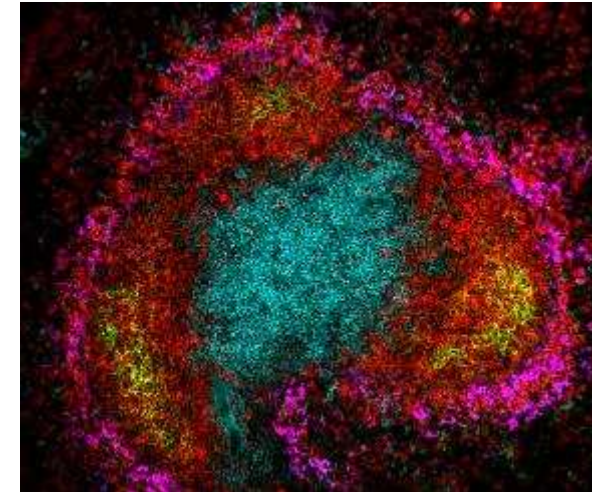
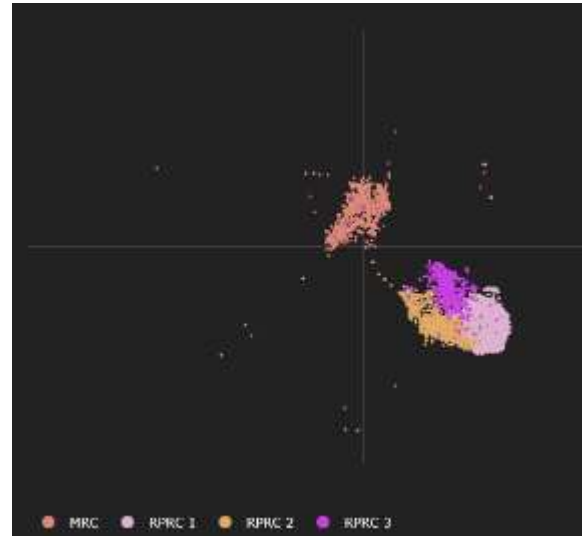
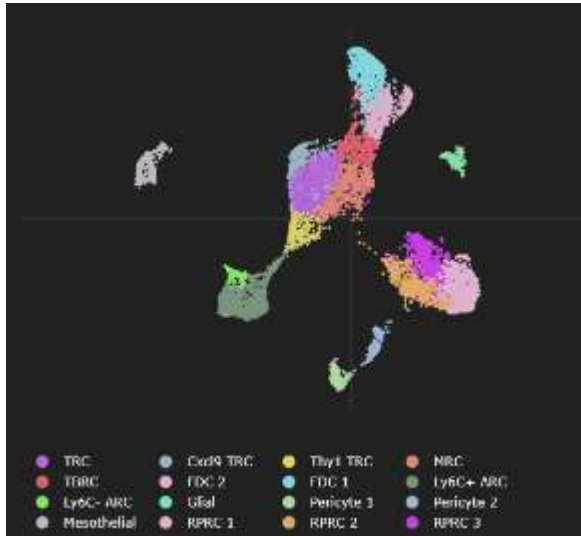
CD31, CD144, VEGFR-2/flk1

CD31, CD144, VEGFR-2/flk1

MAdCAM-1

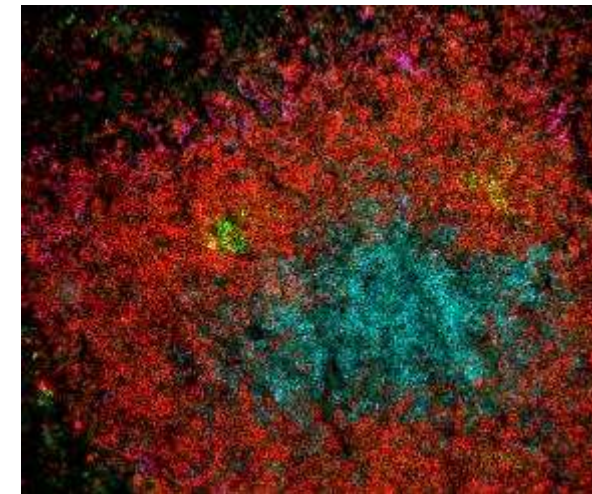
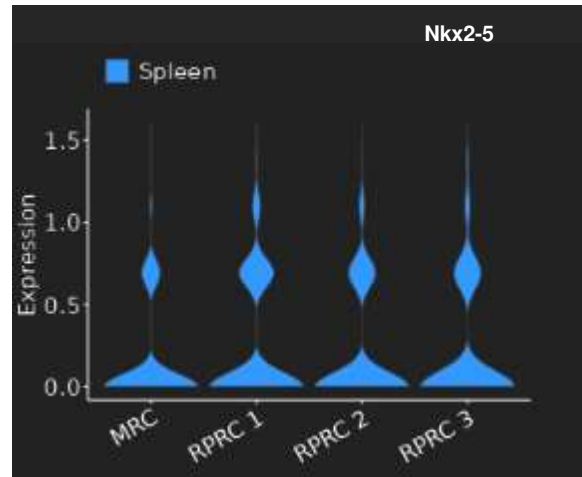
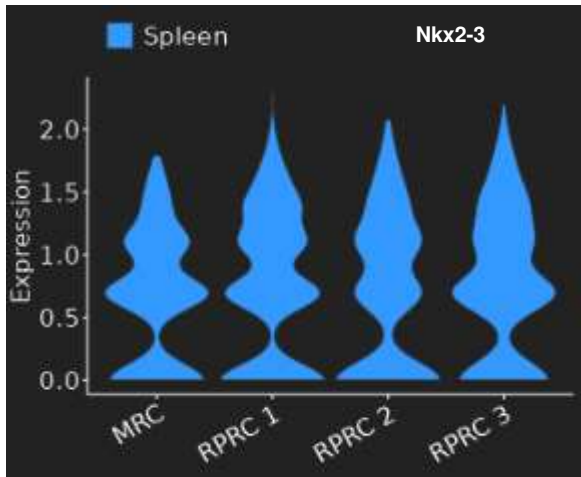
CD31, CD144, VEGFR-2/flk1

A lép stroma-alcsoportok azonosítása scRNAseq eljárással



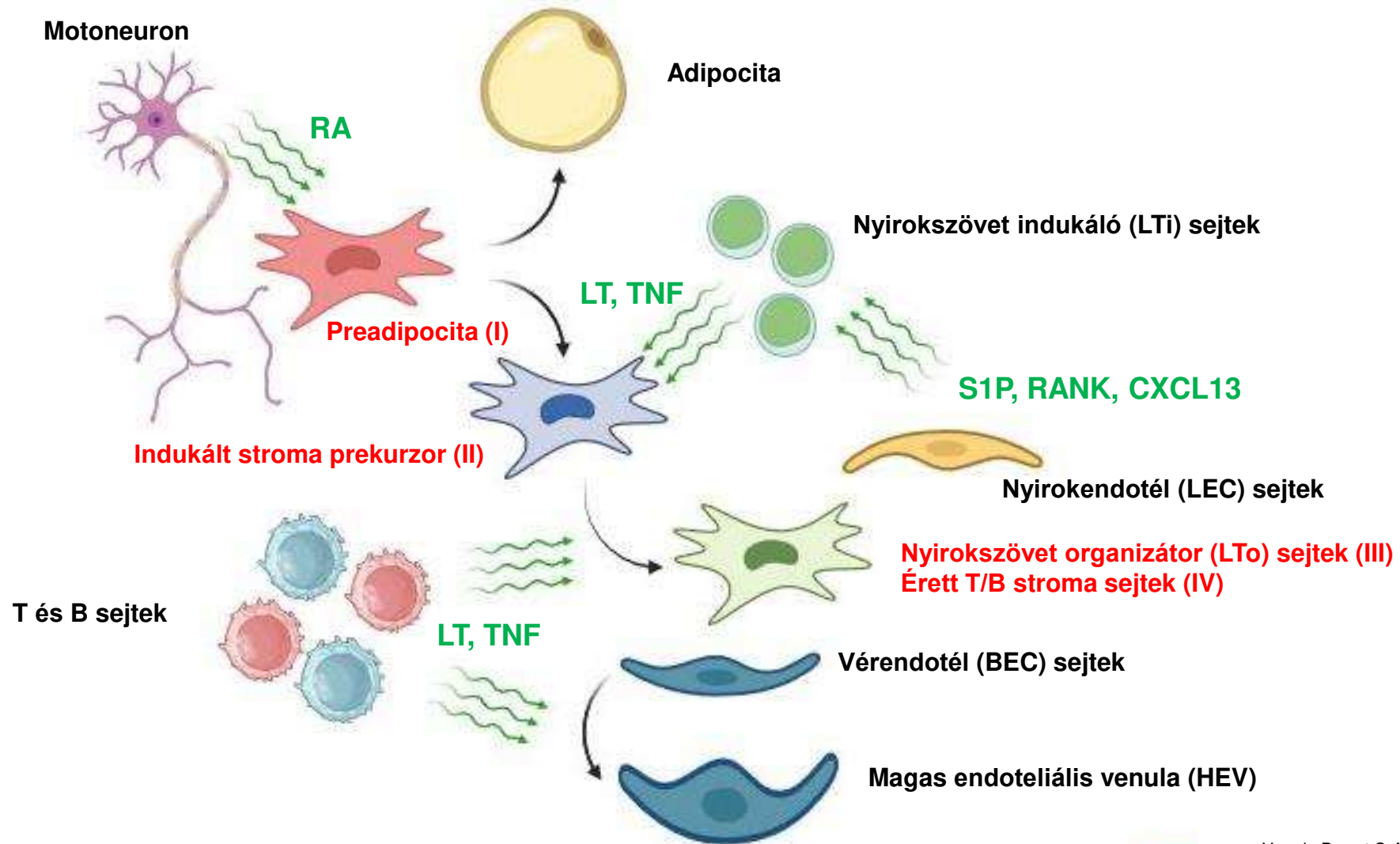
BALB/c

IgM
CD90/Thy-1.2
CR1.2
MARCO

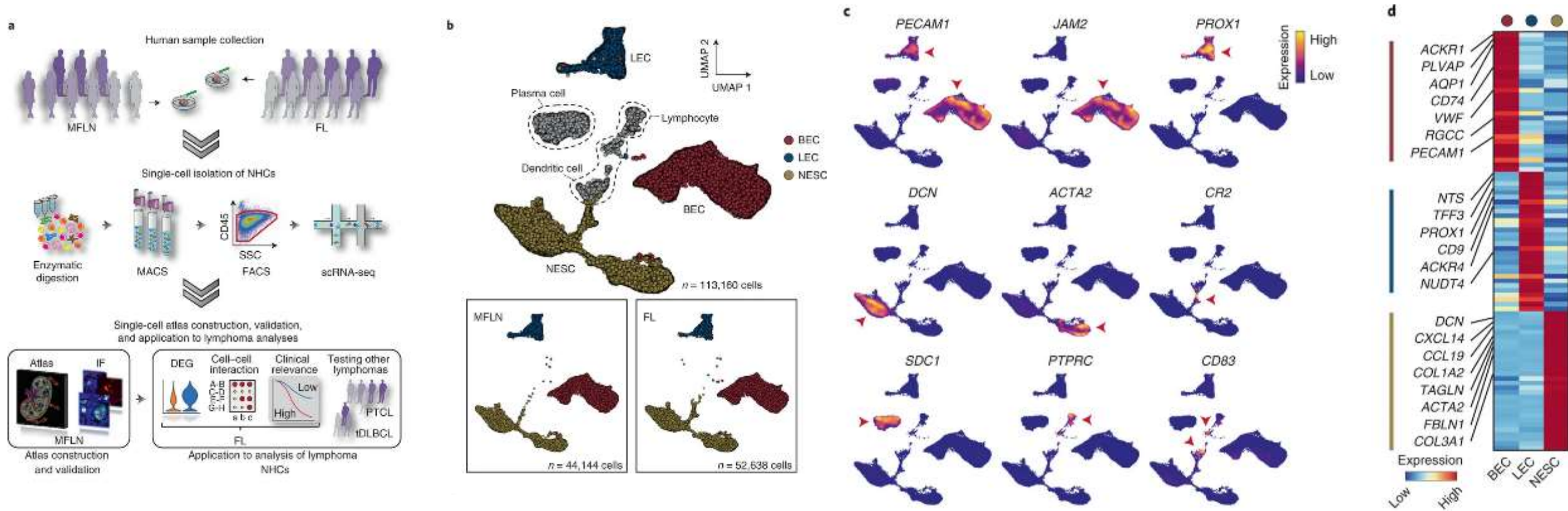


Cdh5^{Cre}:Nkx2-3^{Fl/Fl}

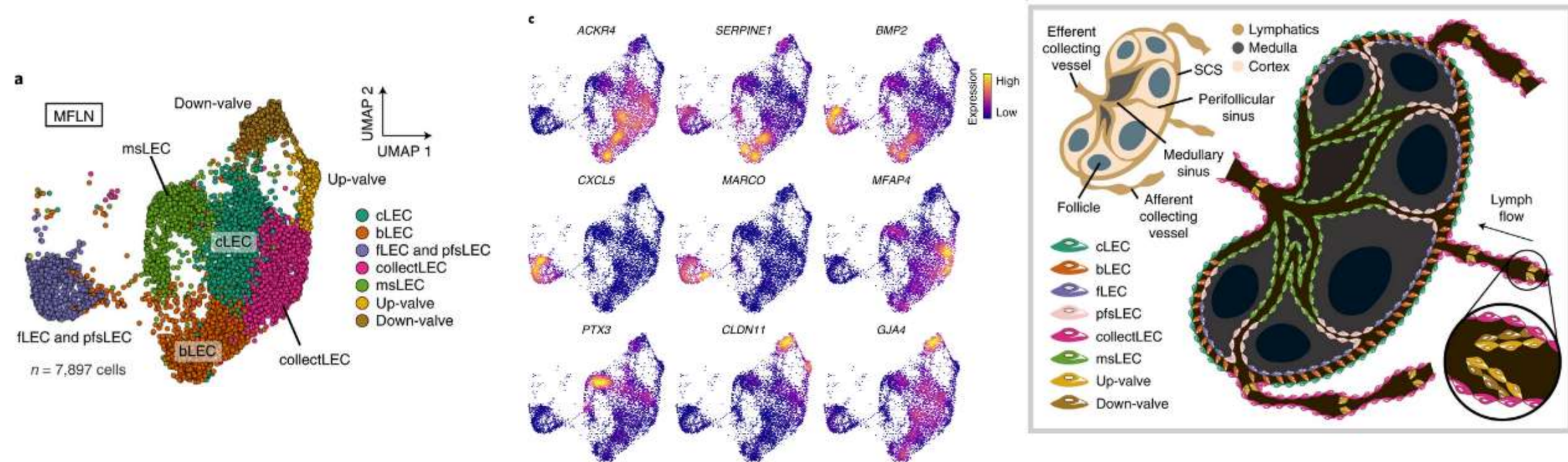
Nyirokcsomó-fejlődés – multicelluláris kölcsönhatások



Humán nyirokcsomó-stroma: BEC, LEC, NEST



A nyirokendotél összetett szerveződése

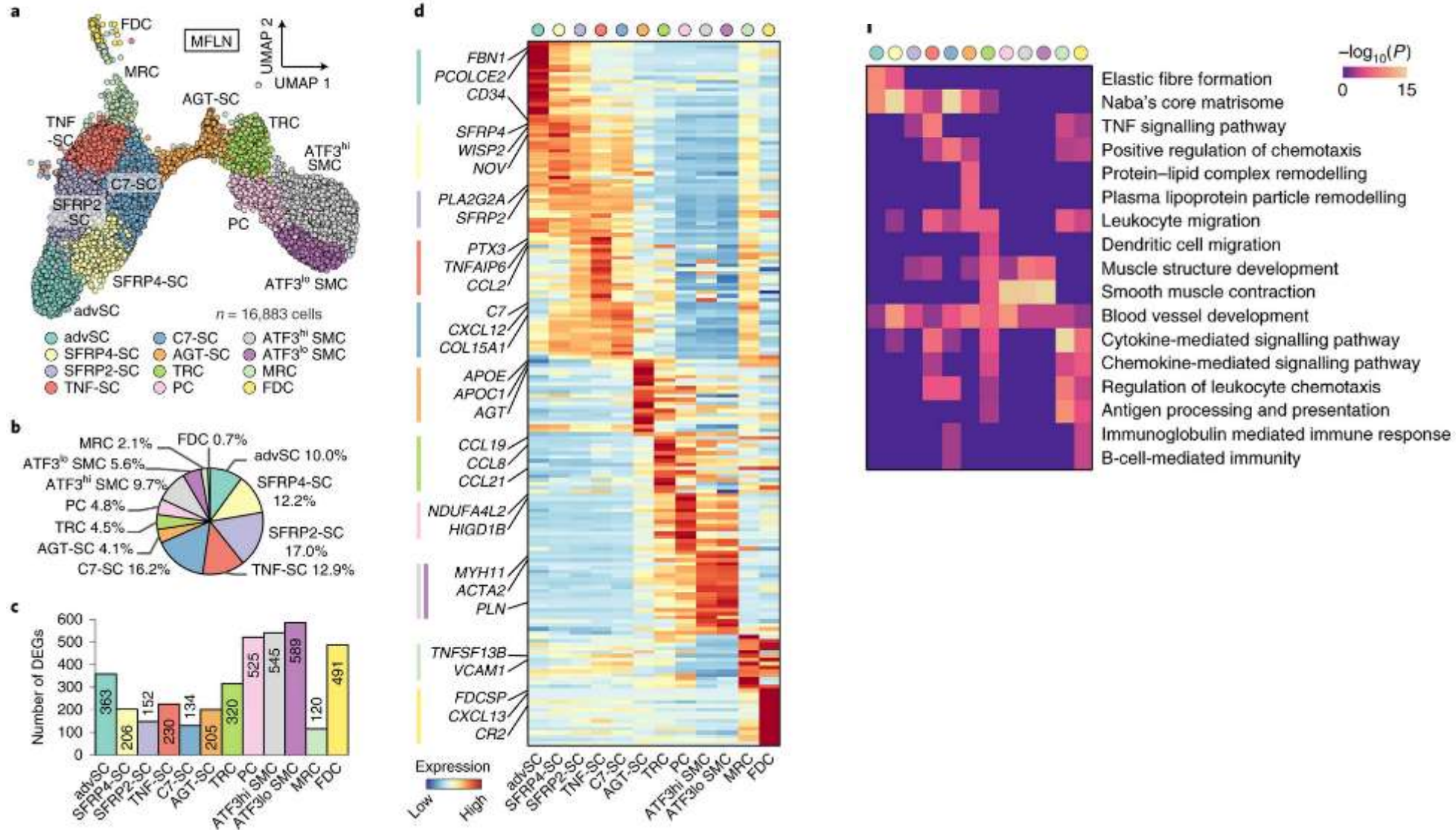


10 BEC (vérendotél) alcsoport – artériás, kapilláris, tranzicionális, HEV (3), vénás alcsoport

8 LEC (nyirokendotél)

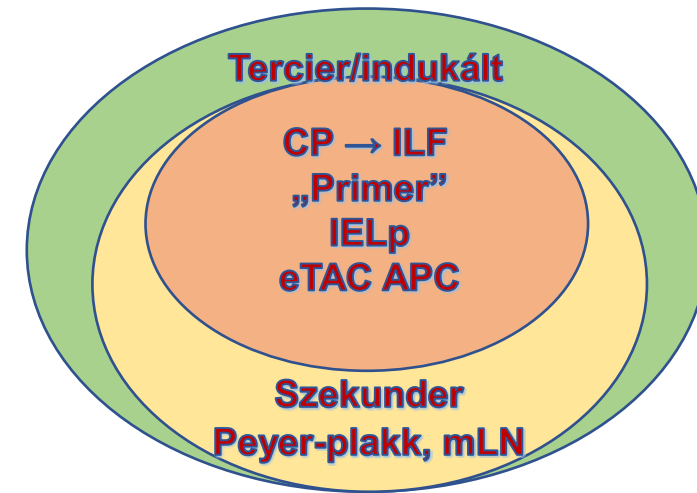
12 NEST (retikuláris alapváz – MRC, TRC, FDC, PvC)

Nem-endoteliális stromális sejt (NESt) komplexitás

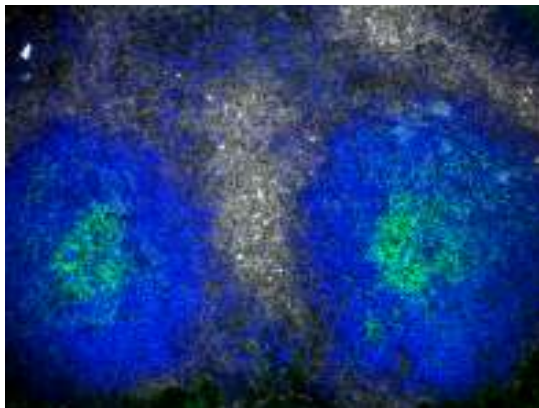


Multiplex sejt- és szövettendifferenciálódási rendszer a bél-asszociált nyirokszövetekben

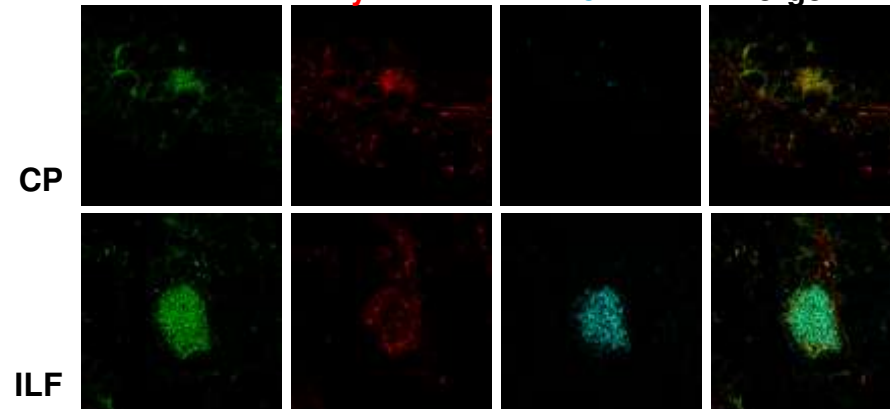
- **Diffúz kompartment:** LP limfociták és IEL – antigén-specifikus effektor és regulátor sejtek.
- **Bél-asszociált nyirokszövetek (GALTs):** komplex multicelluláris limfoid-stromális egységek
 - adaptív IR priming és differenciálódás. PP, CoIP: *T-dependens IgA-válasz*; SILT (solitary isolated lymphoid tissues: CP → ILF → GC): *T-independens IgA válasz*
- Tolerancia-indukció: extratimikus AIRE⁺ sejtek (eTAC), tolerogén DC, Treg (mLN)



CR1/2
Thy-1.2
B220



CD45 Thy-1.2 B220 Merge

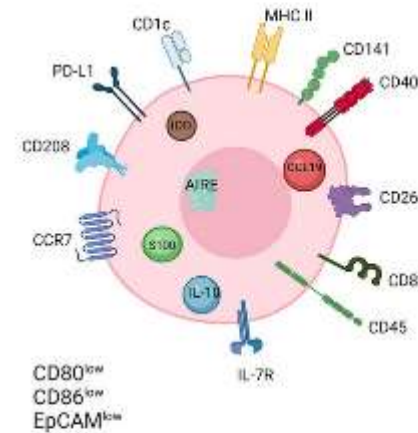


Corleck head
(Dublin, 1-2. század)

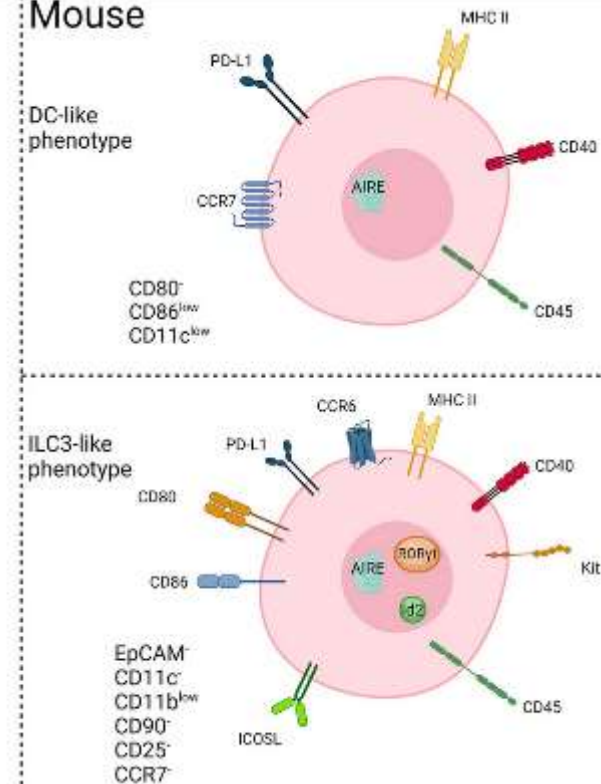
AIRE/ROR γ t⁺ szabályozás pTreg képzése során, avagy amikor Janus Thetis lesz

- **AIRE⁺ mTEC, DC** → FoxP3⁺/Helios⁺ nTreg
- **MHC II⁺ intesztinális APC:** cDC1 → CD8 T/Th1, DC2 → Th2/Th17
FoxP3⁺/ROR γ t⁺ pTreg
- **Egyéb intesztinális MHC II⁺ eTAC populáció:** ROR γ t⁺ DCs (pDC), ILC3 sejtek (TGF β , RA)
- **ROR γ t⁺ eTAC:** Janus (DC/ROR γ t⁺ ILC3) és Thetis (mTEC/DC „alakváltó”)

Human

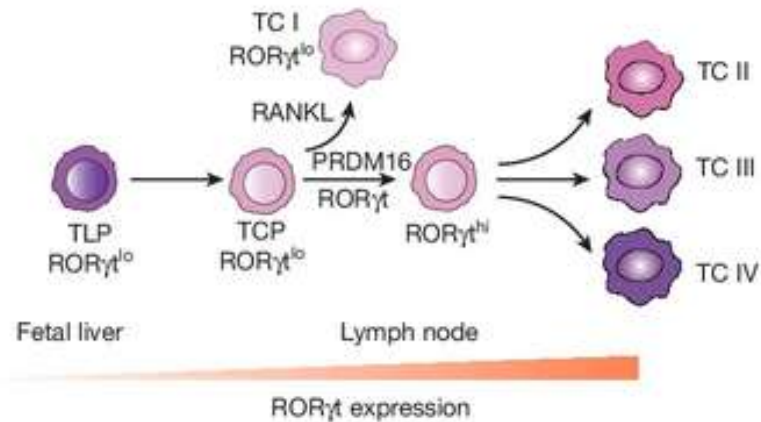
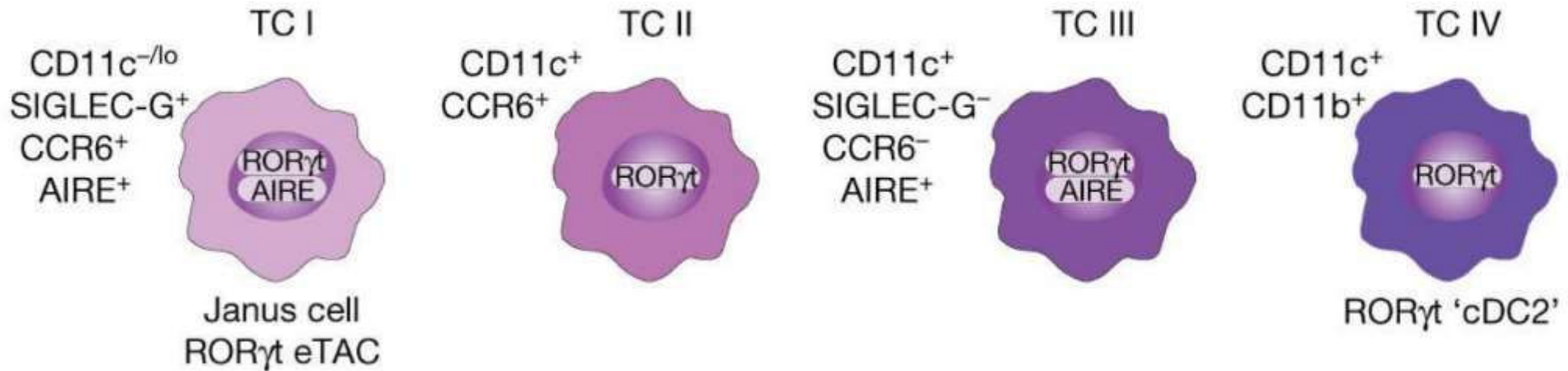


Mouse



Janus/Thetis ontogenezis és differenciálódási stádiumai

k



Astromális differenciálódás szerepe a harmadlagos nyirokszövetek kialakulásában

- Krónikus gyulladások, autoimmun betegségek, tumorok: B- és T sejtek stabil aggregátumokat hoznak létre, T/B zóna és CG kialakulásával;
- Változó szerkezeti-lokalizációs jellemzők, nincs tok, posztnatális kialakulás;
- Másodlagos nyirokszövet stromaelemek: TRC, FDC, HEV
- Autoimmun betegségek – autoimmun klónok fenntartása;
- Tumorok – tumorelles védekezés („immune desert cancers”);
- „Immunofibroblaszt – szekunder nyirokszövetekre jellemző adhéziós molekulák, homeosztatis kemokinek, túlélési faktorok (IL-7, BAFF) ICOS – ICOSL – LT α 3;

Immunológiai öregedés és progresszív stromális defektus

- Az életkor előrehaladtával a naív T-sejtek (CD45RA⁺CD62L⁺CD95⁻) gyakorisága és száma csökken (elsősorban CD8⁺ T sejtek); exogén IL-12, IL-18 támogatja az akut fertőzésekkel szembeni CD8⁺ T effektor program kialakulását;
- T és B kompartmentek szerkezete felbomlik, stromális dedifferenciáció nyirokcsomókban és a lép fehér pulpában, csökkent CCL19 or CCL21 expresszió;
- Csökkent FDC immunkomplex-megkötés: B-sejt aktiváló/gátló immunkomplex-sztöchiometria (CD16/32 vs. CR1.2)

Következtetések és perspektívák

- A nyirokszöveti stroma szerkezeti jelentőség mellett fontos szervfejlődési és limfocita-homeosztatikus szerepet tölt be a primer és szekunder nyirokszövetek szerveződésében; ennek fennmaradása a limfoid sejtek perzisztenciájától függ;
- A stromasejtek kemotaktikus hatásai és egyéb túléltető szignálok (pl. IL-7, BAFF) az öregkör előrehaladtával progresszív csökkenést mutatnak, ami a hematopoetikus sejtek eltéréseivel együtt fontos szerepet játszik az időskori immunválaszképesség csökkenésében;
- A szervezet különböző helyein a krónikus gyulladásos sejtes és citokin-környezet potenciózza a nyirokszövet-típusú alapállomány kialakulását, ami az ektopiás nyirokszövetek kialakulásában meghatározó jelentőségű; ugyanakkor az átalakulásba részt vevő terápiás célpontok gátlása jelenleg kevésbé ismert.