

4 Diskussion

FDC sind durch Präsentation von unprozessiertem Antigen, Signalübermittlung und direktem Zellkontakt mit B-Zellen in der humoralen Immunität von besonderer Bedeutung^{9,24,25,27-30}. Jedoch ist aufgrund der Ausbildung eines dichten Netzwerkes aus langen Zellfortsätzen, über die FDC im engen Kontakt mit B-Zellen stehen, die Isolierung von FDC für eine komplexe Analyse der Genexpression eine Herausforderung und die Beschreibung dieses Zelltyps noch immer sehr lückenhaft.

4.1 Isolierung und Genexpression von FDC

4.1.1 Laser-unterstützte Mikrodissektion als neuen Methode zur Isolierung von FDC

In der Literatur wurden in den letzten Jahren verschiedene Methoden beschrieben, die eine Isolierung und Anreicherung von FDC aus sekundären Lymphatischen Organen beschreiben. Die Protokolle zur Anreicherung von FDC mittels Percoll-Gradient¹³⁰ bzw. FCS-Sedimentierung¹³¹ und anschließender Kultivierung erwiesen sich jedoch als unzureichend (Daten nicht gezeigt). Zwar konnte ein proliferierender fibroblastoider Zelltyp identifiziert werden, dieser besaß jedoch keinen FDC-Phänotyp. So waren diese Zellen immunhistologisch negativ für den FDC-spezifischen Antikörper FDC-M2, und die Genexpression FDC-spezifischer Gene wie CD21 konnten molekularbiologisch nicht nachgewiesen werden. Es wäre möglich, dass entweder mitisolierte Fibroblasten aufgrund ihrer schnellen Proliferation das Wachstum angereicherter FDC verhinderten oder FDC außerhalb ihres follikulären Milieus unter Verlust der Interaktion mit B-Zellen zu einem schnell proliferierenden fibroblastoiden Zelltyp dedifferenzierten.

In einem weiteren Experiment sollte ein Protokoll zur FACS-Isolierung von FDC etabliert werden. Dazu wurden Zellsuspensionen der Milz mit dem Antikörper FDC-M2 markiert,

mittels MACS angereichert und im FACS analysiert. Da die FACS-Analyse nur eine geringe Anreicherung von FDC-M2⁺ Zellen zeigte, die zusätzlich positiv für B-Zell-Marker, aber auch für Marker von Dendritische Zellen, Makrophagen und T-Zellen waren, bildete ein Anreicherung mittels aktivierter Zellsortierung keine Alternative (Daten nicht gezeigt). Die Analyse deutete an, dass FDC-M2 in Zellsuspension zum einen FDC/B-Zell-Aggregate, an B-Zellen haftende FDC-Zelltrümmer, aber auch unspezifisch an verschiedene Zelltypen bindet. Auch eine spätere Publikation zeigte die Schwierigkeit, FDC aus vitalem Gewebe anzureichen¹³². Zwar gelang der Arbeitsgruppe eine Anreicherung einer FDC-M2⁺ Zellpopulation, jedoch konnte nicht eindeutig die Reinheit dieser FDC-Population gezeigt werden.

Darüberhinaus war ein gemeinsamer Nachteil der benannten Methoden die Herstellung einer Zellsuspension durch zeitaufwendige digestive Behandlungen. Hierbei wird Milzgewebe in Kulturmedium unter Zusatz von großen Mengen Kollagenase verdaut. Da die Gefahr besteht, dass Zellen in Stresssituationen ihr Expressionsmuster ändern und ihre Vitalität stark abnimmt, waren die Isolierungsmethoden aus vitalem Gewebe für eine anschließende komplexe Genanalyse unzureichend.

Daraufhin wurde die Methode der Laser-unterstützter Mikrodisektion für eine Anreicherung von FDC und anschließende Genanalyse etabliert. Diese neuartige Methode ermöglicht die Auswahl und gezielte Isolierung von Zellen *ex vivo* unter direkter mikroskopischer Kontrolle (Abb. 9). Zwar wurde mit der neue Methode nicht das Problem der Koisolierung von B-Zellen gelöst, dafür ist aber die Anreicherung von FDC in sehr kurzer Zeit, mit minimalen Behandlungsschritten und ohne signifikanten Verlust an RNA-Integrität aus geringen Mengen Ausgangsmaterial möglich. Die leichte Abnahme der RNA-Integrität während der Aufbereitung der Gewebsschnitte aufgrund endogener RNasen war jedoch mit der RNA-Integrität von FACS-isolierten B-Zellen durchaus vergleichbar (Abb. 7).

Die Technik der Laser-unterstützten Mikrodisektion wurde aufgrund einer schnellen und fehlerfreien Probeaufbereitung, der relativ hohe Vergleichspräzision der FDC-Microarrays und Identifizierung bekannter FDC-spezifischer Gene als neu etablierte Methode zur Isolierung von FDC für eine anschließende Expressionsanalyse bestätigt. Im weiteren Sinne eröffnet diese neue Methode die Möglichkeit, auch andere schwer zu

isolierende Zellen aus geringen Mengen Ausgangsmaterial für molekularbiologische Untersuchungen anzureichern.

4.1.2 Analyse der Genexpression von FDC

Obwohl der Isolierung von FDC-Netzwerken und B-Zellen verschiedene Methoden (FACS und Laser-unterstützte Mikrodissektion) zu Grunde lagen und die Hybridisierung der RNA auf Microarrays wegen geringer Ausgangsmengen eine 2-fache Amplifikation voraussetzte, waren die Datensätze der Microarrays der FDC und B-Zellen ohne weitere Korrekturen und Normalisierungen untereinander vergleichbar. Unter Anwendung verschiedener Algorithmen wurden die Datensätze bioinformatisch analysiert und neue FDC-spezifische Gene identifiziert.

Etwa zeitgleich zu dieser Arbeit wurden auch von zwei weiteren Arbeitsgruppen Microarray-Analysen von isolierten FDC durchgeführt. Für die Anreicherung von FDC wurden unterschiedliche Methoden verwendet^{76,82}. Für die Isolierung von FDC und Etablierung einer Zelllinie betteten Nishikawa *et al.* zerkleinerte Lymphknoten in eine Kollagen-Gelmatrix und kultivierten diese unter definierten Zellkulturbedingungen. Nach zwei Wochen wurden mit B-Zellen assoziierende dendritische Zellen isoliert und nach Beseitigung der B-Zellen durch Kultivierung das Expressionsmuster der FDC analysiert. Das Fehlen vieler FDC-spezifischer Gene (gegenübergestellt in Tabelle 12) in den Microarray-Analysen zeigte, dass FDC *in vitro* ihr Expressionsmuster stark ändern und somit diese Isolierungsmethode für die Untersuchung des FDC-Transkriptoms ungeeignet ist.

Huber *et al.* reicherten FDC nach Kollagenase- und Proteaseverdau aus der Milz über ein neu etabliertes Protokoll zur FCS-Sedimentierung an und verglichen das Expressionsmuster der FDC-angereicherten und FDC-depletierten Fraktion. Hierbei konnte die Mehrzahl der bekannten und von uns beschriebenen FDC-Gene identifiziert werden (Tabelle 12). Trotz der hohen Übereinstimmung der Daten mit den eigenen FDC-Genanalysen, fehlten auf den Microarrays von Huber *et al.* Signale der FDC-spezifischen Gene BP3, CD21 und Lrat. Die Verwendung der älteren Microarray-Generation von

Affymetrix kann als Grund für die Diskrepanz ausgeschlossen werden, da die Microarray-Probensätze dieser Gene auf beiden Microarray-Modellen vergleichbar sind.

Die unvollständigen Datensätze der FDC-Genexpression lassen sich folglich mit der längeren Aufarbeitung des Gewebes zur Isolierung von FDC begründen. Trotzdem ist die Isolierungsmethode nach Huber *et al.* zur Charakterisierung von FDC eine brauchbare Alternative zu unserer neu etablierten Methode.

Tabelle 12: Gegenüberstellung von Microarray-Analysen isolierter FDC

Gen	eigene Analyse	Huber ⁷⁶	Nishikawa ⁸²
Biglycan	+	+	+
BP3	+	-	+
Cilp	+	*	-
CD21	+	-	-
Clusterin	+	+	-
Coch	+	+	-
CXCL13	+	+	-
Dsg2	+	-	-
FcγRIIb	+	+	-
Gja1	+	+	+
Lrat	+	-	-
Madcam-1	+	+	-
Mfg-E8	+	+	+
Periostin	+	+	+
Prion-Protein	+	+	+
Serpina1	+	+	-
Vcam-1	+	+	+

* Probe nicht auf verwendeten Microarray

Die Expressionsanalyse einer homogenen FDC-Population *ex vivo* war aufgrund der engen Interaktion mit B-Zellen bisher nicht möglich. Die Genexpression mitisolierter B-Zellen wurde in unseren Analyse durch bioinformatische Verrechnungen von FDC-

Netzwerken und separat isolierten B-Zellen bzw. in den Analysen von Huber *et al.* durch Verrechnung der FDC-angereicherten und FDC-depletierten Fraktion berücksichtigt.

Die Auswertungen zeigten, dass mit beiden Analyseansätzen bekannte FDC-Gene bestätigt und neue Gene identifiziert werden können. Trotzdem sind die Aussagen über die in FDC-exprimierten Gene in beiden Ansätzen unvollständig: (1) Gene, die sowohl von FDC und B-Zellen exprimiert werden (z.B. CD21 und FcγRIIb) gehen bei den Analysen „verloren“ und (2) die mRNA von FDC-Genen, die ohnehin ein geringes Expressionsniveau besitzen (z.B. Transkriptionsfaktoren), werden aufgrund der Analyse einer Mischpopulation aus FDC und B-Zellen unterhalb des Detektionsniveaus der Microarrays verdünnt.

Ein Vorteil der Isolierung von FDC mittels Mikrodissektion gegenüber anderer Methoden ist die getrennte Isolierung von primären und sekundären FDC durch einfache mikroskopische Unterscheidung. Die getrennte Analyse von primären und sekundären FDC ermöglichte die Unterscheidung von regulierten und nicht regulierten FDC-Genen in der Immunantwort (Anhang, Tabelle 14 und 15).

Leider zahlte sich dieser Vorteil zur getrennten Analyse von primären und sekundären FDC nur bedingt aus. So konnten nicht alle bekannten Gene sekundärer FDC auch in den Microarray-Analysen als reguliert identifiziert werden. Zwar konnte das Prionen-Protein als signifikant reguliert bestätigt werden⁸³, jedoch waren die Signalstärken von Vcam-1 und Madcam-1 im Gegensatz zur Detektion des Proteins mittels Immunhistologie (Abb. 6)²⁸ zu allen drei Analysepunkten auf den Microarrays unverändert. Dieser Widerspruch in der Regulierung dieser Adhäsionsmoleküle könnte mit einer Regulation der Expression auf translationaler Ebene erklärt werden.

Diese Begründung ist jedoch nur bedingt anwendbar und kann auch mit einem Verlust der Signifikanz der Microarrays wegen Verwendung „verdünnter“ FDC-mRNA (durch B-Zell-mRNA) und zweifach amplifizierten RNA-Proben erklärt werden. Ein Beispiel für den Verlust der Signifikanz regulierter Gene wird anhand des Gens Coch bestätigt. Obwohl dieses FDC-Gen mit Microarray-Analysen als nicht reguliert eingestuft wurde, zeigte sich in der *in situ*-Hybridisierung, dass Coch während der Keimzentrumsreaktion hochreguliert wird.

Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass der Verlust der Signifikanz zur Identifizierung regulierter FDC-Gene Ursache für die generell geringe Anzahl regulierter FDC-Kandidaten-Gene ist, da regulierte B-Zell-Gene auch in den Präparationen der FDC-Netzwerke als signifikant reguliert bestätigt werden konnten (Daten nicht gezeigt). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass ohnehin nur wenige FDC-Gene in der Keimzentrumsreaktion stark reguliert werden.

4.2 Die Rolle neu identifizierter FDC-spezifischer Faktoren

Der Mehrzahl der neu identifizierten FDC-Gene sind sezernierte Proteine. Zu den extrazellulären Matrixproteinen zählen Bgn, Coch, Cilp, Enpp2, Postn und Serpina1. Hingegen ist Lrat ein intrazelluläres Enzym und cDNA 9130213B05 wahrscheinlich ein Transmembranprotein.

Coch ist ein Protein, das ähnlich wie Vcam-1 von Stromazellen der Roten Pulpa exprimiert und nach Induktion einer Immunantwort in FDC deutlich hochreguliert wird (Abb. 20). Über die Funktion von Coch ist bisweilen wenig bekannt.

Von-Willebrand-Faktor-Domänen, die auch in Coch zu finden sind, sind in der Blutgerinnung zur Adhäsion von Thrombozyten über den Glykoprotein-(Ib/V/IX)-Komplex an der verletzten Gefäßwand wichtig¹³³. Obwohl B-Zellen keines dieser Polypeptide exprimieren (Daten nicht gezeigt), kann angenommen werden, dass die Von-Willebrand-Faktor-Domänen durch Interaktion mit noch unbekanntem Partnern auf B-Zellen eine Rolle in B-Zell-Adhäsion und -Migration im Keimzentrum spielt.

Über Cilp, ein weiteres FDC-spezifisches Protein (Abb. 19) der extrazellulären Matrix, ist auch bisher wenig bekannt. Neben einer Funktion in Zelladhäsion über seine IGcam-Domäne, die auch Adhäsionsmoleküle wie Icam-1 und Vcam-1 besitzen, könnte Cilp zusätzlich über seine Thrombospondin-1-Domäne in der Aktivierung von TGF- β von Bedeutung sein¹¹⁰. TGF- β inhibiert die Proliferation von B-Zellen, reguliert Klassenwechsel und greift in verschiedene Signalkaskaden ein¹³⁴.

Hinweise auf eine mögliche Funktion des unbekanntem Transmembranproteins RIKEN cDNA 9130213B05 (Abb. 19) lassen sich nur schwer herleiten, da es im Gegensatz zu

Coch und Cilp keine konservierten Domänen besitzt. Jedoch gibt es Hinweise auf intrazelluläre Phosphorylierungsstellen (NCBI CDART <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), die weniger eine Funktion als Ligand sondern eher eine Funktion als FDC-Rezeptor vermuten lassen.

4.2.1 Serpina1 und Periostin: Motilität und Differenzierung im Keimzentrum

In unseren Microarray-Analysen wurden zwei neue FDC-spezifische Gene identifiziert, die im Laufe der Immunantwort signifikant ($p > 0,05$) reguliert werden und in der Literatur vor allem mit Zellbewegung in Verbindung stehen. Hierbei handelt es sich um den Peptidaseinhibitor Serpina1, welcher in FDC und FSC immunisierter Tiere herunterreguliert wird, und dem extrazellulärem Matrixprotein Periostin, dessen Expression in sekundären FDC erhöht wird (Abb. 20).

Bewegung von B-Zellen im Keimzentrum wurde von unterschiedlichen Arbeitsgruppen mittels der 2-Photonen-Mikroskopie *in vivo* beobachtet. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein Keimzentrum eine hoch-dynamische Mikroumgebung ist, in denen sich B-Zellen in ständiger Bewegung befinden. Zwar werden B-Zellen an den Dendriten von FDC langsamer und migrieren an ihnen entlang, jedoch gibt es nur wenig Beweise, dass sie auch an ihnen pausieren¹³⁵⁻¹³⁷.

Serpina1 gehört zur Familie der Serpine und ist als intra- und extrazellulärer Inhibitor von Endopeptidasen wirksam. Im Knochenmark führt eine induzierte Mobilisierung von hämatopoietischen Vorläuferzellen (HVZ) zu einem Anstieg der Serinproteasenaktivität. Diese Aktivitätszunahme beeinflusst die Adhäsion von HVZ an Stromazellen durch Spaltung der extrazellulären Domäne von Vcam-1¹³⁸, ein Adhäsionsmolekül, das eine wichtige Rolle in der Interaktion zwischen B-Zellen und FDC einnimmt¹³⁹. Reguliert wird die Proteasenaktivität durch Senkung des Transkriptionsniveaus von Serpina1 im Knochenmark. Die Folge ist eine Zunahme der Enzymaktivität zur Spaltung und Inaktivierung von Molekülen, die eine Funktion in der Retention von HVZ haben^{120,121}.

Da eine reduzierte Expression von *Serpina1* mit der Mobilisierung von HVZ in der stromalen Mikroumgebung des Knochenmark in Verbindung steht, kann eine vergleichbare Funktion bei der hohen Mobilität von B-Zellen im Keimzentrum¹³⁵⁻¹³⁷ angenommen werden. Durch die Senkung der Expression von *Serpina1* im folliculären Stromakompartiment eines Keimzentrums würden hiesige Serinproteasen nicht länger inhibiert und Adhäsionsmoleküle und Rezeptor gespalten werden. Eine Folge wäre die Abnahme der Retention der B-Zellen an Dendriten von FDC und Anstieg der Motilität im Keimzentrum. B-Zellen sind damit in der Lage, vielfachen transienten Kontakt mit FDC-präsentiertem Antigen und anderen kostimulatorischen Molekülen einzugehen, was zu einer schnelleren und verbesserten Affinitätsreifung beitragen könnte. In der Tat zeigten Studien nicht immunisierter Mäuse, dass im Gegensatz zu Keimzentrums-B-Zellen folliculäre B-Zellen stets mit den Dendriten der stromalen Zellen in Kontakt stehen¹⁴⁰.

Während bis vor Kurzem noch nicht viel über Periostin bekannt war, gab es vor allem in den letzten zwei Jahren eine Fülle von Veröffentlichungen, die die Rolle von Periostin in Zellmotilität, -adhäsion und -differenzierung, sowie Remodulierungsprozessen von erkranktem und kanzerogenem Gewebe beschreiben^{118,119,141}. Im Zusammenhang mit B-Zellen demonstrierten Lagergren *et al. in vitro*, dass mesenchymale Zellen, die die frühe Entwicklung von B-Zellen fördern, eine signifikant höhere Periostin-Expression besitzen, als solche, die B-Zell-Entwicklung nicht unterstützen¹⁴². Eine funktionelle Zuordnung für Periostin in der B-Zell-Entwicklung wurde jedoch bisher noch nicht vorgeschlagen.

Unsere Analysen zeigten, dass Periostin von FDC exprimiert und im Laufe der Immunantwort in sekundären FDC hochreguliert wird. Da Periostin mit verschiedenen Integrinen interagiert^{61,143-146}, würde die erhöhte Periostin-Expression im Keimzentrum zum einen den B-Zellen eine bessere Integrin-vermittelte Migration garantieren und zum anderen zur Aktivierung der PI(3)/AKT-Signalkaskade in B-Zellen führen¹⁴⁶. Eine Aktivierung der PI(3)/AKT-Kaskade führt in verschiedenen Zellen zur Blockierung von Apoptose und Regulierung von Differenzierung und Proliferation¹⁴⁷⁻¹⁵¹.

Erste immunhistologische Analysen der Milzstruktur Periostin-defizienter Milzen zeigten Unregelmäßigkeiten in der Keimzentrumsentwicklung (Abb. 25) und bestätigten eine regulatorische Funktion von Periostin in der Differenzierung von B-Zellen. Obwohl die

analysierten Tiere ihr ganzes Leben Pathogenen ausgesetzt waren, konnten nur frühe Keimzentren, gekennzeichnet durch Fehlen einer typischen Hellen Zone, beobachtet werden. Somit zeigte keines der analysierten Keimzentren der Periostin-defizienten Mäuse eine Differenzierung von proliferierenden Zentroblasten zu nicht-proliferierenden Zentrozyten. Die Keimzentrums-B-Zellen arretierten im Stadium II der Keimzentrumsentwicklung¹⁶.

Das vorhandene Periostin-defiziente Tiermodell und die etablierten Protokolle zur Generierung Periostin-transgener Zelllinien¹⁴² und zur Herstellung und Reinigung von rekombinanten Periostin¹⁴⁴ würde die Möglichkeit eröffnen, die Interaktion von Periostin mit B-Zellen und seine Bedeutung für die B-Zell-Differenzierung zu untersuchen.

4.2.2 Biglycan als folliculärer Speicher von Zytokinen

Biglycan wird in der Milz vor allem vom folliculären Stromakompartiment exprimiert. Dort wurde die höchste Expression in der Stromazellregion nachgewiesen, wo nach Induktion einer Immunantwort Keimzentren entstehen (Abb. 15). Es scheint, als sei im Primärfollikel die Zone für die Entwicklung der Keimzentren durch Biglycan schon vordefiniert. Die Bedeutung von Biglycan im Follikel und eine mögliche Rolle in der Keimzentrumsreaktion sind noch unbekannt.

Da Biglycan nicht nur ein Gerüstprotein der extrazellulären Matrix darstellt, sondern auch den Wachstumsfaktor TGF- β , ein wichtiger Regulator von B-Zellen, durch Modulierung und Speicherung reguliert^{152,153}, ist eine tragende Rolle von Biglycan in der Keimzentrumsreaktion zu erwarten. So ist bekannt, dass TGF- β die Proliferation von Vorläufer- und reifen B-Zellen inhibiert, Klassenwechsel reguliert und in Zytokin- und B-Zell-Rezeptor-vermittelte Signalkaskaden eingreift¹³⁴. Da Biglycan als perizelluläres Protein im Vergleich zu anderen Zytokin-bindenden Glykoproteinen auf der Zelloberfläche der sezernierenden FDC verbleibt (Abb. 16), könnten Faktoren mit Bedeutung in der Differenzierung von B-Zellen im FDC-Netzwerk lokal angereichert und gespeichert werden. Durch direkten Zell/Zell-Kontakt und zeitgleicher Bindung von Biglycan-gespeicherten Zytokinen könnten Signale zwischen FDC und entlang wandernder B-Zellen effizienter ausgetauscht werden.

Obwohl unsere immunhistologischen Untersuchungen der wenigen Keimzentren der Biglycan-defizienten Milzen, die aufgrund nicht-Pathogen-freier Haltung der Tiere entstanden, einen normalen Phänotyp zeigten, kann eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Reifung von Keimzentren nicht ausgeschlossen werden. Eine umfassende Kinetik einer induzierten Keimzentrumsreaktion und Analyse des V-Gen-Repertoires von Bgn-/- Mäusen würde hierbei Aufschluss über die Rolle von Biglycan für Entstehung von Keimzentren und Reifung der Immunantwort geben.

4.2.3 Lrat in B-Zell-Differenzierung und Keimzentrumsentwicklung

Die Transferase Lrat ist ein wichtiges Modul im Vitamin A-Stoffwechsel. Es modifiziert für die zelluläre Speicherung Vitamin A (Retinol) zu esterifiziertem Retinol. Bei Bedarf wird das gespeicherte Retinester wieder zu Vitamin A hydrolysiert und in seine bioaktive Form, dem Hormon Retinsäure, oxidiert und sezerniert¹⁰².

In der Milz konnte mittels Microarray- und *in situ*-Analysen FDC als Lrat-exprimierende Zellen identifiziert werden (Abb 19). Retinol wird durch Lrat esterifiziert, wodurch eine Aktivierung durch Oxidation zu Retinsäure verhindert wird. Somit ist Lrat ein Regulator des extrazellulären Retinspiegels^{154,155}. Aufgrund des engen Kontaktes von FDC und B-Zellen kann angenommen werden, dass FDC durch Speicherung von Retinol die lokale Retinkonzentration im Follikel regulieren. Mäuse mit Lrat-Defizienz besitzen somit einen fehlregulierten Retinspiegel und sind ein Modell für die Analyse von Vitamin A/Retinsäure-Mangelercheinungen^{60,155,156}.

Welche Konsequenzen ein fehlregulierter Retinspiegel und somit Retinmangel auf B-Zell-Aktivierung, -Homöostase und -Differenzierung hat, wurde in Milzen von Lrat-defizienten Mäuse analysiert. Trotz fehlender Immunsierung der Tiere zeigten immunhistologische Untersuchungen der Milz ein aktiviertes Immunsystem durch Ausbildung von vielen Keimzentren. Dabei war auffällig, dass die Keimzentren relativ klein waren und keines der Keimzentren eine Helle Zone aufwies (Abb. 24). Analysen von V-Genen der Keimzentrums-B-Zellen bestätigten aufgrund fehlender Affinitätsreifung eine deregulierte Keimzentrumsreaktion.

Es scheint, dass Retinmangel zwar zu einer Aktivierung von B-Zellen und Ausbildung von Keimzentren führt, jedoch die Maschinerie für Hypermutationen und Klassenwechsel

inhibiert wird bzw. nicht aktiviert werden kann. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit der Literatur, wo Retinsäure als Inhibitor von B-Zell-Proliferation und Förderer des Klassenwechsels von B-Zellen beschrieben ist^{105,106,157}.

Neben der Aktivierung von B-Zellen war auch der Phänotyp der FDC auffällig. So zeigte die reduzierte Expression von Biglycan und BP3 in FDC der Lrat-/- Milzen, dass auch die Differenzierung der FDC von einem geregelten Retinspiegel abhängt. Dies könnte bedeuten, dass auch andere FDC-Gene, wie z.B. Faktoren, die in B-Zell-Homöostase und -Differenzierung eine Rolle spielen, von Retinsäure reguliert werden.

Ganz gleich, ob ein geregelter Retinspiegel einen direkten (Retinspiegel → B-Zellen) oder indirekten (Retinspiegel → FDC-exprimierte Faktoren → B-Zellen) Effekt auf die Aktivierung, Homöostase und Differenzierung von B-Zellen im Follikel hat, wichtig erscheint, dass Schwankungen des Retinspiegels in Zeiten von Vitamin A-Mangel (z.B. Ernährungsumstände) für ein Gleichgewicht des Immunsystems durch FDC-gespeichertes Vitamin A ausgeglichen werden müssen.

4.2.4 Enpp2, sein enzymatisches Produkt und dessen Rezeptor

In der Milz wurde das Ektoenzym Enpp2 als neues FDC-Gen identifiziert (Abb. 19). Neben der Expression im B-Zell-Kompartiment und den Stromazellen des Marginalsinus konnte in keinem anderen Kompartiment der Milz Enpp2 nachgewiesen werden.

Kanda *et al.* zeigten, dass Enpp2 über sein enzymatisches Produkt LPA das Einwandern von Lymphozyten in sekundäre Lymphorgane begünstigt. Dabei binden Chemokin-aktivierte Lymphozyten Enpp2 über Integrine, wodurch katalysiertes LPA durch Erhöhung der Adhäsion die Einwanderung von Lymphozyten verstärkt^{112,113}. Rezeptoren, die LPA binden sind die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren LPa1-3¹¹¹. In unseren Microarray-Analysen konnte jedoch weder in follikulären, noch Keimzentrums-B-Zellen die Expression der LPa-Rezeptoren nachgewiesen werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass aufgrund der Detektionsempfindlichkeit des Microarrays eine schwache Expression der Rezeptoren nicht nachweisbar ist. Unterstützt wird diese Annahme durch Daten von Rieken *et al.*, die eine schwache Expression aller LPa-Rezeptoren in follikulären B-Zellen mittels semiquantitativer RT-PCR zeigten. Darüberhinaus wurde in *in vitro*-Experimenten

nach Zugabe von LPA eine Erhöhung der Adhäsion von B-Zellen durch Interaktion mit Icam-1, nicht aber mit Vcam-1 beobachtet¹¹². Madcam-1, ein prominentes Adhäsionsmolekül des Marginalsinus¹⁵⁸ und somit potentieller Kandidat für Einwanderung in die Weiße Pulpa, wurde in den Analysen jedoch nicht berücksichtigt.

Neben der Funktion von Enpp2 und dessen enzymatisches Produkt LPA in der Einwanderung von Lymphozyten^{112,113}, spielt LPA auch eine wichtige Rolle in Entwicklungsprozessen von Zellen¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Auch in der Entwicklung von FDC scheint LPA eine Rolle zu spielen. So zeigten Stromazellen der B-Anlage in SCID, die aufgrund fehlender Signale nicht zu FDC differenzieren können, eine signifikant höhere Expression von LPa1 als ausdifferenzierte FDC im wt (Abb. 38). Unterstützt wird eine Rolle von LPA in der Entwicklung von FDC durch Analysen neonataler Milzen. So wird LPa1 erst mit der massiven Einwanderung von T-Zellen (Tag 4 postnatal) und Lokalisierung der B-Zellen im Madcam-1⁺ Stroma hochreguliert und anschließend mit der Differenzierung von reifen FDC (Tag 8 postnatal) herunterreguliert (Abb. 51). Welche Differenzierungsschritte mit der Hochregulierung von LPa1 am Tag 4 eingeleitet werden, ist jedoch noch unklar.

Eine Korrelation in der Expression von Enpp2 und LPa1 wurde in unseren Analysen nicht gefunden. Obwohl Stromazellen der B-Anlage (SCID) LPa1 höher exprimieren als FDC, ist die Expression von Enpp2 in Stromazellen der B-Anlage niedriger als in FDC. Auch werden Enpp2 und LPa1 in der neonatalen Milz unabhängig voneinander reguliert. Die LPa-Rezeptoren 2 und 3 werden in der Milz nicht exprimiert (Daten nicht gezeigt). Diese unabhängige Expression und teilweise reziproke Regulation von Enpp2 und LPa1 in der Milz deutet auf weitere und möglicherweise umfangreichere Funktion von Enpp2 als die alleinige Synthese von LPA. So ist Enpp2 in der Lage je nach Verfügbarkeit der etwaigen Substrate *in vitro* auch Sphingosylphosphorylcholin zu Sphingosine-1-Phosphat (S1P) zu hydrolysieren¹⁶². S1P ist wie LPA ein bioaktives Phospholipid, das normalerweise von Sphingosinkinasen katalysiert wird. S1P bindet an Rezeptoren der S1P-Rezeptorfamilie (S1P1-5). Diese Rezeptoren werden von Lymphozyten exprimiert und durch Binden von S1P für den Austritt aus sekundären Lymphorganen benötigt¹⁶³. Obwohl die Milz S1P-Aktivität besitzt, konnte keine der beiden Sphingosinkinasen im Follikel (Daten nicht gezeigt) und in anderen Milzkompartimenten¹⁶⁴ nachgewiesen werden. Es wäre daher naheliegend, dass Enpp2 anstelle der Sphingosinkinasen die Synthese von S1P im Follikel

übernimmt und so auch eine Bedeutung beim Auswandern von Lymphozyten aus der Milz hat.

Es kann angenommen werden, dass die Stromazellen des Marginalsinus zusammen mit den angrenzenden FSC über die Expression von *Enpp2* nicht nur beim Einwandern von Lymphozyten in die Weiße Pulpa, sondern auch beim Austreten eine wichtige Rolle übernehmen. Das von FDC exprimierte und somit zentral im Follikel sezernierte *Enpp2* spielt aufgrund der distalen Lage zum Marginalsinus wahrscheinlich weniger eine Rolle in der Ein- und Auswanderung von Lymphozyten als viel mehr eine Rolle in stromalen Entwicklungsprozessen.

4.2.5 Funktion der neu identifizierten FDC-Gene im Überblick

Unsere Daten zeigen, dass FDC nicht nur die Aufgabe einer Antigen-präsentierenden Zelle übernehmen, sondern auch für den Aufbau der extrazellulären Matrix aus Strukturproteinen (Kollagene), Glykoproteinen und Matrix-Metalloproteasen und somit der Bildung einer optimalen Mikroumgebung für B-Zellen im Follikel verantwortlich sind. Durch Aktivierung oder/und Speicherung und Freigabe von molekularen Signalen (wie Regulierung von TGF- β durch Biglycan und Cilp), sowie direkter Signalvermittlungen durch Interaktionen von Periostin und Cilp mit Rezeptoren auf B-Zellen (z.B. Integrine) ist diese extrazelluläre Matrix ein Schlüsselregulator für die Homöostase und -Differenzierung von B-Zellen und anderen follikulären Zellen. FDC regulieren aber nicht nur durch extrazelluläre Matrixproteine die B-Zell-Entwicklung, sondern auch durch Expression von Enzymen, die bioaktive Moleküle katalysieren (*Enpp2*) bzw. regulieren (*Lrat*) (Abb. 58).

Die Entwicklung der humoralen Immunantwort hängt von Interaktionen zwischen seltenen Antigen-spezifischen Lymphozyten (z.B. B-Zellen), einer limitierten Anzahl von Antigen präsentierenden und kostimulierenden Zellen (z.B. FDC) ab. Wie sich diese Zellen in einer dicht gepackten Umgebung (z.B. Follikel) finden, wurde in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit geschenkt. Datenanalysen verschiedener Beobachtungen und mathematische Verrechnungen deuten an, dass zufällige und stetige Bewegungen effektive Interaktionen zwischen seltenen Zellen gewährleisten^{140,165}. Im Keimzentrum

scheinen FDC eine zentrale Rolle in einer stetigen Bewegung von B-Zellen zu spielen. Durch Hochregulierung spezifischer Moleküle für FDC/B-Zell- und Matrix/B-Zell-Interaktionen (z.B. Periostin, Coch, Vcam-1, Madcam-1) und dem sofortigen proteolytischen Lösen dieser Bindung durch Senkung von Proteaseninhibitoren (Serpina1) oder Expression von Metalloproteasen (Anhang, Tabelle 14 und 15) kontrollieren FDC nicht nur die Homöostase und Differenzierung, sondern auch die Bewegung von B-Zellen. Die hier diskutierten Interaktionen zwischen FDC und -Zellen sind in Abbildung 58 zusammengefasst.

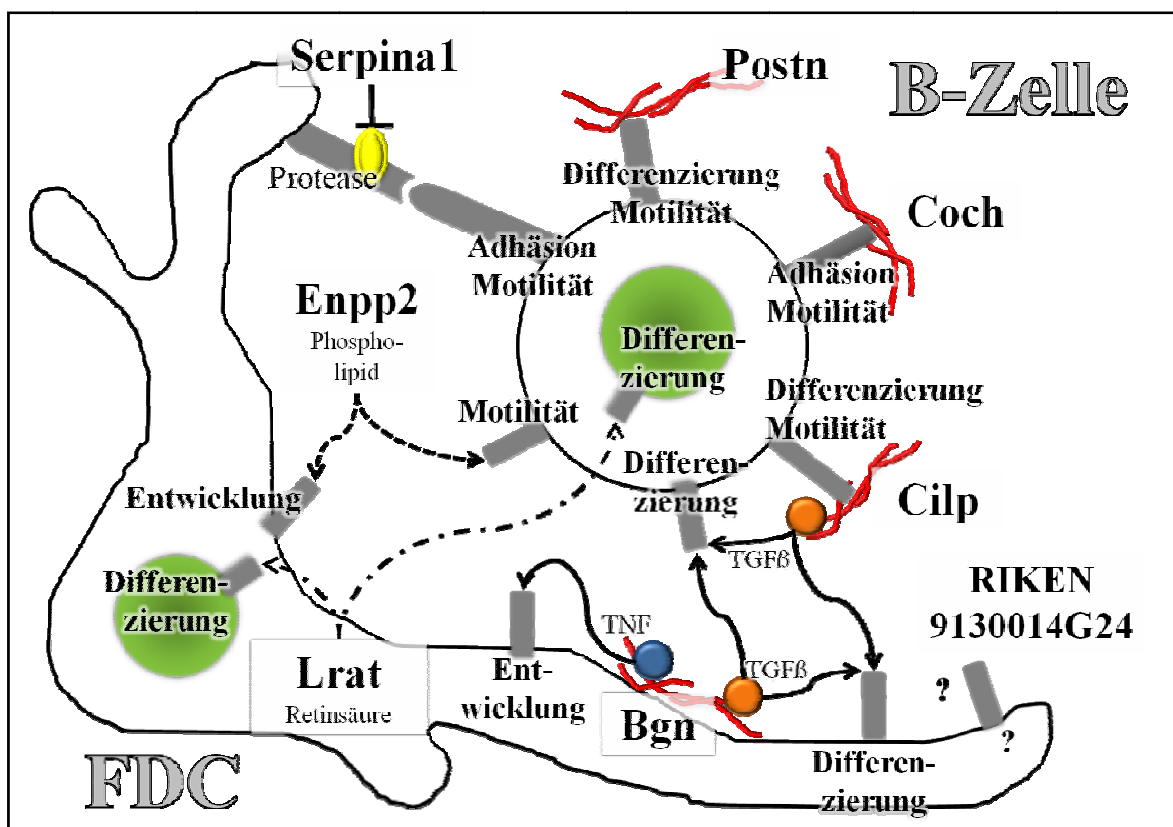


Abb. 58: Schematische Darstellung der Interaktion der B-Zellen mit den neu identifizierten FDC-Genen. Postn = Periostin, Bgn = Biglycan, grün = Zellkern.

4.3 Die Entwicklung des FDC-Netzwerks

Die Ausdifferenzierung der Immunkompartimente und Entwicklung von FDC ist Grundvoraussetzung für die Homöostase von B-Zellen, sowie die Generierung hochaffiner Antikörper und den Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses^{28,126,166}.

4.3.1 Lymphozyten und die Entwicklung von FDC

Die Entwicklung von FDC ist von verschiedenen B-Zell-vermittelten Signalen abhängig^{32,167,168}. Zwar sind Stromazellen der Weißen Pulpa in der Lage auch ohne B-Zellen stromale B- und T-Anlagen zu bilden, es reifen jedoch keine CD21⁺ FDC-M2⁺ FDC (Abb. 26). Trotz des Fehlens FDC-spezifischer Marker zeigten unsere Analysen von B-Zell-defizienten JHT-Milzen, dass die Stromazellen der B-Anlage die FDC-typischen Gene BP3, CXCL13, Serpina1 und Enpp2 exprimieren (Abb. 35). Im Gegensatz zum kreisförmig expandierten Stroma der T-Zell-Region, welches u.a. T-Zellen beherbergt, kann das Stroma der B-Anlage aufgrund fehlender B-Zell-Signale nicht expandieren und verbleibt nur ringförmig um die T-Zone in Kolokalisation mit Marginalsinus-markierenden Metallophilen Makrophagen.

Überraschend war die fast identische Differenzierung der Immunkompartimente der Milzen von B-Zell-defizienten Mäusen und Lymphozyten-defizienter Rag1^{-/-}. Der Vergleich zeigte, dass die Entwicklung einer BP3^{schwach} T- und BP3^{stark} Madcam-1⁺ B-Anlage nicht nur B- sondern auch T-Zell-unabhängig ist (Abb. 27-31). Da in wt Neugeborenen eine analoge Differenzierung der Stromazellen der Weißen Pulpa am Tag 6 postnatal zu beobachten war, konnte angenommen werden, dass auch im wt trotz der Präsenz von Lymphozyten die Differenzierung der Weißen Pulpa BP3^{stark} und BP3^{schwach} Kompartimente unabhängig von B- und T-Zellen ist. Ein Vergleich von neugeborenen Rag1^{-/-} und wt zeigte jedoch, dass aufgrund der verzögerten Entwicklung in Rag1^{-/-} Neugeborenen wichtige Interaktionen zwischen B-Zellen und Stromazellen zwar durch einwandernde Lymphotoxin- und TNF-exprimierende LTi und Dendritische Zellen¹⁵⁴ kompensiert, aber nicht ersetzt werden können (Abb. 52). Ein ähnliches Ergebnis wurde

von Kim *et al.* beschrieben. Durch Transferexperimente konnte vor allem für LT_i die Fähigkeit beschrieben werden, LT α -abhängige Entwicklungsschritte bis zu einem gewissen Grad zu regulieren, aber nicht fehlende LT α -Signale von B-Zellen zu ersetzen¹⁵⁴.

SCID, ein weiterer Lymphozyten-defizienter Mausstamm, zeichnete sich durch eine mit Rag1^{-/-} vergleichbare Expression von FDC-Genen in der B-Anlage aus (Abb. 27-31). Obwohl beide Lymphozyten-defizienten Mausstämme eine defekte Maschinerie für die V(D)J-Rekombination zeigen, deren Folge das Arretieren von B- und T-Zellen im frühen Entwicklungsstadium unter Begleitung von Apoptose ist^{53,54}, unterscheiden sich die Milzen trotz übereinstimmender Genexpression in der Ausprägung der Weißen Pulpa. So besitzen SCID nicht nur größere T-Anlagen als Rag1^{-/-}, sondern auch vergrößerte B-Anlagen mit Follikel-ähnlichen Strukturen (Abb. 27). Es ist anzunehmen, dass diese strukturellen Unterschiede auf die Entwicklung und Einwanderung von wenigen B-Zellen in die Milz von SCID zurückzuführen ist. Auch wenn erst in 12-36 Wochen alten Tieren eine geringe Anzahl von Lymphozyten nachweisbar ist^{169,170}, so könnten sich dennoch eine nicht nachweisbare Anzahl von reifen B-Zellen schon im jüngeren Alter (Alter der analysierten Tiere: 6-8 Wochen) entwickeln. Die B-Zellen initiieren nach Einwanderung in die Weiße Pulpa die Proliferation der dortigen Stromazellen, was zu einer Vergrößerung der stromalen B- und T-Anlagen, aber nicht zur Differenzierung von reifen FDC führt.

Im Gegensatz zu B-Zellen wurde schon in früheren Studien gezeigt, dass die Entwicklung von reifen FDC T-Zell-unabhängig ist¹⁶⁷. Dass FDC ohne direkte T-Zell-Hilfe jedoch nicht vollständig zu einem reifen Zelltyp differenzieren, konnte in unserer Analyse gezeigt werden. Zwar wurde unter Verwendung weiterer bekannter FDC-spezifischer Marker beobachtet, dass FDC ohne T-Zell-Signale einen typischen FDC-Phänotyp besitzen, aber anhand der neuen FDC-typischen Marker waren diese FDC nicht vollständig ausdifferenziert. Die T-Zell-abhängige Entwicklung von FDC konnte am Beispiel einer reduzierten *Serpina1*-Expression in T-Zell-defizienten Mäusen im Vergleich zu wt gezeigt werden (Abb. 33). In JHT-Mäusen, die T-Zellen aber keine B-Zellen besitzen, konnte die direkte T-Zell-abhängige Expression von *Serpina1* beobachtet werden. So exprimieren

BP3^{stark} Stromazellen der B-Anlage von JHT-Mäusen in Anwesenheit von T-Zellen im Gegensatz zu B- und T-Zell-defizienten Rag1^{-/-} und SCID Serpina1.

Auch wenn FDC ohne T-Zell-Signale nicht in der Lage sind, zu reifen FDC zu differenzieren, unterstützen sie kompetent eine normale Keimzentrumsreaktion, sobald den Tieren T-Zellen zugeführt werden¹⁶⁷. Ob solch eine normale Immunantwort auf eine schnelle Regulierung T-Zell-abhängiger FDC-Gene nach Zuführung von T-Zellen und der Interaktion mit FDC zurückzuführen ist oder die T-Zell-abhängigen FDC-Gene (z.B. reduziertes Serpina1) nur eine untergeordnete Bedeutung für die Bildung von Keimzentren und einer IgG-Immunantwort haben, wäre interessant zu untersuchen.

4.3.2 LTi und die Entwicklung von FDC

Die Analyse Lymphozyten-defizienter Mäusen zeigte, dass die Differenzierung der Immunkompartimente und die Entwicklung von FDC hauptsächlich von Signalen der B-Zellen abhängt. Jedoch konnte beobachtet werden, dass auch ohne B-Zellen Stromazellen der Weißen Pulpa zu stromale B- und T-Anlagen differenzieren und die Stromazellen der B-Anlage schon eine hohe Übereinstimmung in der Genexpression mit FDC aufweisen. In den B- und T-Anlagen B-Zell-defizienter Mäuse lokalisieren Dendritischen Zellen und LTi (Abb. 28, 30, 34). Da LTi signifikante Mengen an Lymphotoxin und TNF exprimieren¹⁵⁴, spielt mit hoher Wahrscheinlichkeit dieser Zelltyp eine tragende Rolle in der Differenzierung der Immunkompartimente einer B-Zell-defizienten Milz, wie sie in Rag1^{-/-}, SCID und JHT beobachtet wurde (Abb. 27-31, 34, 35).

Um den Einfluss von LTi in der Entwicklung der Milz aufzuklären, wurden Milzen von Neugeborenen mit LTi-Defizienz (Rory^{-/-}) untersucht und mit wt verglichen. Erstaunlicherweise zeigten die neonatalen Milzen der Rory^{-/-} weder eine Verzögerung in der Entwicklung, noch Anomalitäten in der Organisation der Immunkompartimente (Abb. 53), wodurch eine essentielle Rolle für LTi in der Organogenese der Milz eindeutig ausgeschlossen werden kann.

Für eine Beantwortung, ob und welche Rolle LTi in der Entwicklung der Milz spielen, müssen Mausstämme generiert werden, deren fehlende LTi-vermittelten Signale nicht

durch B-Zellen kompensiert werden können. Eine Analyse von $Rory^{-/-}$ mit Defizienz für B- und T-Zellen ($Rory^{-/-}$ $Rag1^{-/-}$) oder B-Zellen allein ($Rory^{-/-}$ JHT) würde hierauf die nötige Auskunft geben.

LTi besiedeln jedoch nicht nur die Milz während der Neogenese, sondern sind auch in der adulten Milz zu finden. Vorwiegend in der B-Zone lokalisiert, unterstützen sie kostimulatorisch die Keimzentrumsreaktion¹⁷¹. Diese Kolokalisation von B-Zellen und LTi ist schon in den Milzen am Tag 1 postnatal zu beobachten. LTi mit B-Zellen lokalisieren perivaskulär und verbleiben auch nach Einwanderung von T-Zellen im engen Kontakt zu B-Zellen.

4.3.3 Zytokine und die Entwicklung von FDC

Ein Faktor des LT/TNF-Systems, der bei der Differenzierung von FDC eine Schlüsselrolle spielt, ist $LT\alpha_1\beta_2$. Mäuse mit einer Defizienz für $LT\alpha$, $LT\beta$ oder deren Rezeptoren zeigen eine gestörte Entwicklung des Immunkompartiments und haben keine FDC. Eine der Hauptquellen von $LT\alpha_1\beta_2$ sind vor allem B-Zellen^{8,9,39}.

Unsere Analysen zeigten, dass der Verlust der $LT\alpha_1\beta_2$ -Expression durch Depletion des $LT\alpha$ -Gens in der Milz zu einem Arrest der Stromalen Entwicklung führte. So waren die $Madcam-1^+$ Stromazellen der B-Zell-Region ohne $LT\alpha_1\beta_2$ nicht in der Lage, sich zu organisieren. Stattdessen kolokalisierten die wenigen $Madcam-1^+$ Zellen ungeordnet mit B-Zellen. Die Expression der FDC-typischen Gene $BP3$, $Enpp2$ und $Serpina1$ fehlte vollständig (Abb. 56, 57).

Trotz fehlender $LT\alpha_1\beta_2$ -Signale, entwickelte sich das Stromale Immunkompartiment der $LT\alpha^{-/-}$ und zeigte alle Stromalen Merkmale, die charakteristisch für eine neonatale Milz zwischen Tag 1 und 5 sind (Abb. 39-44). Unsere Daten bestätigen somit die Interpretation von Vondenhoff *et al.*, dass die Stromale Differenzierung bis zur Geburt $LT\alpha_1\beta_2$ -unabhängig ist und die Entwicklung der Immunkompartimente bei Lymphotoxin-Defizienz erst postnatal arretiert¹²⁹. $LT\alpha_1\beta_2$ ist somit für die pränatale Entwicklung erlässlich, aber ein wichtiger Faktor für die neonatale Entwicklung der Milz.

Im Follikel steht die Expression von $LT\alpha_1\beta_2$ auf B-Zellen im engen Zusammenhang mit der Expression des Chemokins $CXCL13$ auf kolokalisierenden Stromalen Zellen. Dabei

binden migrierende B-Zellen CXCL13 mittels CXCR5 und erhöhen daraufhin die Expression von $LT\alpha_1\beta_2$. Das Zytokin $LT\alpha_1\beta_2$ wird wiederum von Stromazellen mittels $LT\beta R$ gebunden und führt zur Erhöhung der Expression von stromalen CXCL13. Von diesem sogenannten positiven Rückkopplungsmechanismus (*positive feedback-loop*) hängt schließlich auch die Differenzierung von Antigen-präsentierenden FDC ab¹²⁵. Zur Interpretation dieser gegenseitigen Abhängigkeit für die Differenzierung von FDC wurde die Entwicklung der Immunkompartimente von $LT\alpha$ -/- mit der von $CXCR5$ -/- (phänotypisch identisch zu $CXCL13$ -/-^{8,125} verglichen.

Obwohl $CXCR5$ -/- im Gegensatz zu $Rag1$ -/- Lymphozyten besitzen, zeichneten sich beide Mausstämmen durch eine vergleichbare stromale Entwicklung und Expression FDC-typischer Gene in der $BP3^{stark}$ Zone aus (Abb. 28, 54). Eine analoge Differenzierung des stromalen Kompartiments ist in wt Neugeborenen Tag 6 postnatal zu beobachten. Der frühe Arrest in der Entwicklung von $CXCR5$ -/- lässt sich mit dem Abort der $CXCR5$ / $CXCL13$ -vermittelten Hochregulierung von $LT\alpha_1\beta_2$ als Teil des positiven Rückkopplungsmechanismus erklären. So genügt die niedrige $CXCR5$ -unabhängige Expression von $LT\alpha_1\beta_2$ zwar für die Hochregulierung einiger FDC-typischer Gene, aber es reicht nicht für die Differenzierung von reifen FDC.

In wt Tieren scheint Tag 6 postnatal ein kritischer Zeitpunkt für die Entwicklung von FDC zu sein. Neben $BP3$ und $CXCL13$ werden um diesen Zeitpunkt auch andere FDC-typische Gene wie $Enpp2$, $Lrat$, $Serpina1$ und schließlich $CD21$ hochreguliert (Abb. 46, 50). Die Expression anderer FDC-typischer Gene scheint hingegen im Laufe der FDC-Differenzierung gedrosselt zu werden oder es ist möglich, dass diese Gene, aufgrund des gemeinsamen Ursprungs von Stromazellen der B- und T-Region, noch von beiden Zellpopulationen exprimiert und erst während der terminalen Differenzierung von FDC im Stroma der T-Region herunterreguliert werden, wie am Beispiel von Biglycan gezeigt. Ein etwas abweichendes Expressionsmuster in der neonatalen Entwicklung der Milz zeigte Periostin. Periostin ist ein Gen, das in sekundären FDC hochreguliert wird und anscheinend an der Migration von B-Zellen im Keimzentrum beteiligt ist (Abschnitt 4.2.1). Ähnliche Aufgaben könnten Periostin auch in der neonatalen Milz zugeschrieben werden, denn die höchste Expression ist zum Zeitpunkt der Einwanderung von B-Zellen in die neonatale Weiße Pulpa (bis Tag 3 postnatal) zu beobachten (Abb. 41, 51). Die

Expression von Periostin ist vergleichbar mit der von Vcam-1, einem Gen dessen Expression nach Einwanderung von B-Zellen in die neonatale Milz herunter- und während der Keimzentrumsreaktion wieder hochreguliert wird.

Unsere Analysen indizieren, dass vor Tag 6 der postnatalen Milzentwicklung die Interaktion zwischen CXCR5⁺ B-Zellen und CXCL13⁺ Stromalen Zellen für die Differenzierung der Lymphstrukturen eher bedeutungslos ist. Die relativ geringe Anzahl von CXCL13⁺ Stromazellen (Abb. 44) und der Befund, dass der Großteil der B-Zellen außerhalb des CXCL13⁺ Stromas lokalisierenden (Abb. 44), lässt vermuten, dass in den ersten Tagen nach der Geburt zusätzliche Signale die Einwanderung und Positionierung der B-Zellen kontrollieren.

Die Analyse der verschiedenen Mausstämme zeigte deutlich den unterschiedlichen Einfluss von B-Zellen und LT_i zu verschiedenen Zeiten der neonatalen Entwicklung der Milz (siehe Abb. 59):

- (1) vor Erreichen von Tag 6 postnatal ist die Entwicklung der Milz unabhängig von CXCL13 und weitgehend unabhängig von LT $\alpha_1\beta_2$ und deren Rezeptoren; B-Zellen und LT_i können sich gegenseitig kompensieren.
- (2) Ab Tag 6 postnatal sind B-Zellen für die Entwicklung essentiell, LT_i haben keine essentielle Bedeutung in der Entwicklung der Milz.
- (3) Ab Tag 6 postnatal ist die Interaktion zwischen CXCR5⁺ B-Zellen und CXCL13⁺ Stromalen Zellen essentiell und führt über den positiven Rückkopplungsmechanismus mit LT $\alpha_1\beta_2$ zur Hochregulierung von CXCL13 und LT $\alpha_1\beta_2$ und somit zur Entwicklung von reifen FDC.

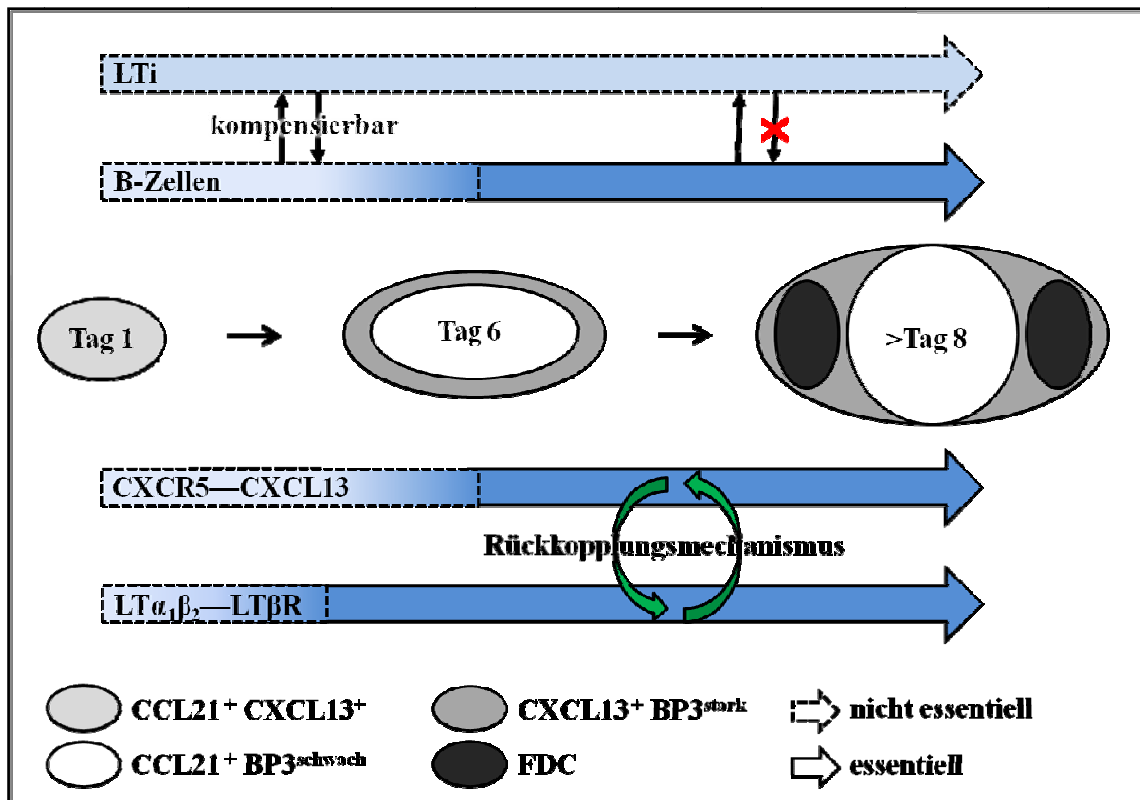


Abb. 59: Abhängigkeit der FDC-Entwicklung von $LT\alpha_1\beta_2^+$ $CXCR5^+$ B-Zellen.

4.3.4 FDC differenzieren von residualen Stromazellen

Für die Entwicklung von FDC gibt es zwei Modelle: FDC entwickeln sich durch Differenzierung einwandernder Vorläuferzellen oder residualer Stromazellen⁹. Beschrieben wurden FDC-Vorläuferzellen bei der Analyse der Milz von $CXCR5^{-/-}$ und $TNFR1^{-/-}$ Mäusen. Diese Mausstämmen entwickeln kein typisches FDC-Netzwerk, aber zeigen einen breiten Ring aus $FDC-M2^{\text{schwach}}$ Zellen außerhalb des Marginalsinus, die als FDC-Vorläuferzellen definiert wurden. Daraufhin wurde angenommen, dass in wt solche FDC-Vorläuferzellen den Marginalsinus überqueren und in die B-Zone einwandern^{34,35}. Unsere Untersuchung konnte das Modell der Einwanderung von $FDC-M2^{\text{schwach}}$ Vorläuferzellen jedoch nicht bestätigen. Beobachtungen der neonatalen Entwicklung der Milz im wt favorisieren eindeutig das Modell der Entwicklung von FDC aus residualen Stromazellen. So zeigten wir anhand der Expression des Komplementrezeptors CD21 eine

langsame Differenzierung von Stromalen Zellen zu FDC (Abb. 48) Hierbei waren in den analysierten neonatalen wt Milz weder vor, noch während der fortlaufenden Differenzierung von FDC einwandernde Vorläuferzellen nachweisbar.

Außerdem konnten in den Milzen der CXCR5^{-/-} und TNFR1^{-/-} (Daten für TNFR1^{-/-} nicht gezeigt) keine FDC-typischen Gene, wie z.B. BP3, CXCL13 und Biglycan, in der Zone der FDC-M2^{schwach} Zellen nachgewiesen werden (Abb. 54, 55). Diese Gene wurden in der Milz von CXCR5^{-/-} und TNFR1^{-/-} nur innerhalb des Marginalsinus ringartig in der äußeren Zone der Weißen Pulpa, aber nicht in der Zone der FDC-M2^{schwach} Zellen exprimiert.

Eine wt typische Expression von CD21 konnte in der Marginalzone für B-Zellen nachgewiesen werden. Dass die FDC-M2^{schwach} Zellen CD21 schwach exprimieren, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Wir nehmen an, dass entweder der FDC-M2-Antikörper unspezifisch Strukturen in der Marginalzone bindet, wie es in der T-Zone häufig zu beobachten ist (Daten nicht gezeigt), oder ein Zelltyp der Marginalzone aufgrund der untypischen Kolo-kalisation mit IgM⁺ IgD⁺ B-Zellen das FDC-M2-Epitop C4 im Immunkomplex⁶⁸ bindet.

Ein weiterer Hinweis für die Differenzierung von FDC aus residualen Stromazellen zeigte der Vergleich der Genexpression von BP3^{stark} CD21⁺ FDC in wt und BP3^{stark} Stromazellen der B-Anlage in Milzen der SCID. Aufgrund der hohen Übereinstimmung in der Anzahl der exprimierten Gene, ist es sehr wahrscheinlich, dass durch Interaktionen zwischen B-Zellen und Stroma aus residualen Stromazellen durch Regulierung ihres Transkriptom FDC differenzieren (Abb. 38, Tabelle 18). Neben den Indizien für eine Differenzierung von FDC aus residualen Stromazellen, deuten Analyse hinsichtlich der Expression von CXCL13, CCL21 und CCL19 in der SCID-Milz (Abb. 31) auf einen gemeinsamen Ursprung der Stromazellen von B- und T-Zone aus einer omnipotenten Stromazellen an. Während im wt aus omnipotenten Stromazellen, die sowohl B- als auch T-Zell-Chemokine exprimieren (vergleiche wt Tag 1 postnatal), sich das CXCL13⁺ B-Zonen- und CCL19⁺ CCL21⁺ T-Zonen-Stroma entwickelt, arretieren aufgrund fehlender B-Zell-Signale die Entwicklung der Stromazellen in SCID-Mäusen auf der Stufe von unausgereiften CXCL13⁺ CCL21^{schwach} CCL19⁺ Stromazellen (B-Anlage) und CCL21⁺ CCL19⁺ Stromazellen (T-Anlage). Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich FDC

aus residualen Stromazellen entwickeln und die gleiche Herkunft wie Stromazellen der T-Zonen teilen.

Anhand unserer Daten schlagen wir folgendes Modell zur stufenweisen Entwicklung von FDC aus residualen Stromazellen vor (siehe Abb. 60):

Stufe 1) Stromazellen der Roten Pulpa und Weißen Pulpa differenzieren: $Vcam-1^+$ Stromazellen der Milz differenzieren durch Ko-Expression der Chemokine der B-Zone (CXCL13) und T-Zone (CCL21) zu omnipotenten Stromazellen der Weißen Pulpa, wobei eine Subpopulation dieser Stromazellen $Madcam-1^+$ hochreguliert⁴⁵.

Stufe 2) Aus dem $CXCL13^+ CCL21^+ Vcam-1^{schwach}$ Stroma der Weißen Pulpa differenzieren in der zentralen Region Stromazellen der T-Zone ($CCL21^+ BP3^{schwach}$) und in der äußeren Region Stromazellen ($BP3^{stark} Madcam-1^+ CXCL13^+ CCL21^{+/-}$), aus denen sich Stromazellen des Marginalsinus und der B-Zone mit FDC entwickeln (vergleiche wt Tag 3-7 postnatal, $Rag1^{-/-}$, SCID, JHT).

Stufe 3) Das $BP3^{stark}$ Stroma differenziert zu Stromazellen des Marginalsinus ($CXCL13\downarrow$) und Stromazellen der B-Zone, aus denen FDC differenzieren ($Madcam-1\downarrow$).

Stufe 4) Aus den Stromazellen der B-Zone differenzieren FDC ($CD21\uparrow$).

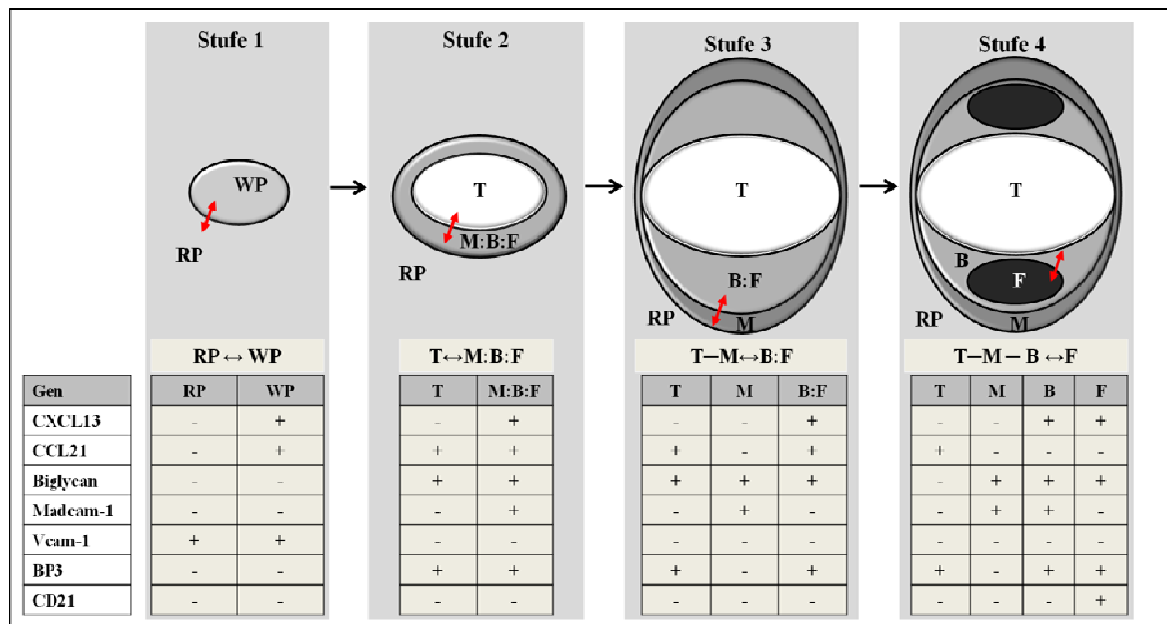


Abb. 60: Modell zur Entwicklung von FDC aus residualen Stromazellen. RP = Rote Pulpa, WP=Weiße Pulpa, M=Stromazellen des Marginalsinus, B=Stromazellen der B-Region/FSC, F=FDC.

Unter Verwendung der neu identifizierten FDC-Gene und verschiedener Mausmodelle konnten wir mit unseren Analysen eine stufenweise Entwicklung der FDC aus embryonalen Stromazellen der Milz nachweisen und zeigen, dass FDC einen gemeinsamen Ursprung mit FSC, sowie Stromazellen des Marginalsinus, der T-Zone und der Roten Pulpa teilen. Darüberhinaus zeigten unsere Analysen, dass CXCR5⁺ LT $\alpha_1\beta_2$ B-Zellen erst ab Tag 6 postnatal für die Entwicklung von reifen FDC essentiell sind. Dabei spielt der positive Rückkopplungsmechanismus zwischen Stromazell-exprimiertem CXCL13 und B-Zell-exprimiertem LT $\alpha_1\beta_2$ eine entscheidende Rolle.

5 Zusammenfassung

In der humoralen Immunantwort spielen Follikuläre Dendritische Zellen (FDC) durch Präsentation von unprozessiertem Antigen, Signalübermittlung und direktem Zell-Zell-Kontakt mit B-Zellen eine zentrale Rolle. So unterstützen FDC im Primärfollikel B-Zell-Entwicklung und -Homöostase und im Keimzentrum eines Sekundärfollikels die Affinitätsreifung der Immunantwort.

Aufgrund der Ausbildung eines dichten Netzwerkes aus langen Zellfortsätzen, über die FDC im engen Kontakt mit B-Zellen stehen, ist die Isolierung von FDC mit signifikanter Homogenität problematisch und somit die Charakterisierung dieses Zelltyps schwierig. In dieser Arbeit wurde unter Verwendung der Laser-unterstützten Mikrodissektion eine neue Methode zur Isolierung von FDC etabliert, die eine Anreicherung von FDC *ex vivo* zusammen mit B-Zellen aus Primärfollikeln und Keimzentren ermöglicht. Parallel wurden in einem Ansatz Follikuläre bzw. Keimzentrums-B-Zellen sortiert. Von den FDC- und B-Zell-Präparationen wurde das Transkriptom mittels Microarray ermittelt und FDC-spezifische Gene durch Verwendung verschiedener Algorithmen bioinformatisch analysiert. Die spezifische Expression der neu identifizierten Gene in FDC wurde mit *in situ*-Hybridisierung und Immunhistologie bestätigt. Eine anschließende Analyse verschiedener Mausmodelle mit einer Defizienz für eine Auswahl dieser Gene gab Auskunft über die funktionelle Rolle der neu identifizierten FDC-Gene in der B-Zell-Homöostase und Keimzentrumsreaktion.

Die Milzentwicklung neugeborener Mäuse als auch verschiedene Mausmodelle zeigten unter Verwendung der neu identifizierten FDC-Gene, dass FDC einen gemeinsamen Ursprung mit follikulären Stromazellen, sowie Stromazellen des Marginalsinus, der T-Zone und der Roten Pulpa teilen. Hierbei konnte eindeutig eine stufenweise Entwicklung der FDC aus residualen Stromazellen nachgewiesen werden. Darüberhinaus zeigten unsere Analysen, dass in einem bestimmten Zeitfenster der neonatalen Milzentwicklung B-Zellen und ihre definierten Wechselwirkungen mit kolokalisierenden Stromazellen wichtig für die Differenzierung von reifen FDC sind.

5.1 Summary

Follicular Dendritic Cells (FDC) play a central role within the humoral immune response by presentation of non-processed antigen, cell signalling and immediate cell-cell-contact with B cells. In the primary follicle FDC support B cell development and homeostasis, in germinal centre of secondary follicle the process of affinity maturation.

Due to the formation of a dense network with long dendritic processes and the close interaction with B cells, the isolation of FDC to significant homogeneity is problematic and subsequently the characterisation of this cell type difficult. Using Laser Capture Microdissection a new method to isolate FDC was established. This technique allowed an enrichment of FDC *ex vivo* along with B cells from primary follicles and germinal centres. In parallel follicular and germinal centre B cells were sorted. The transcriptoms of FDC and B cell preparations were identified by microarray analysis and genes specific for FDC were bioinformatically ascertained applying several algorithms. The specific expression of newly identified genes in FDC was determined by *in situ* hybridisation und immunohistology. The analysis of several mouse models deficient for a selection of these genes elucidated the functional role of the newly identified FDC genes in B cell homeostasis and germinal centre reaction.

In addition, the development of the immune compartment in spleens of newborn mice and several mouse models were analysed using the newly identified FDC genes. The obtained data demonstrate that FDC develop stepwise from residual stromal cells and share a common origin with follicular stromal cells and marginal sinus layer cells as well as stromal cells of the T zone and the red pulp. Moreover, it could be shown that in a defined time window of neonatal splenic development a specific crosstalk between B cells and co-localising stromal cells is essential for the differentiation of stromal cells into mature FDC.

6 Anhang

Referenzen

- 1 Berek, C. and Milstein, C. (1988) The dynamic nature of the antibody repertoire. *Immunol Rev* 105, 5-26
- 2 Gellert, M. (2002) V(D)J recombination: RAG proteins, repair factors, and regulation. *Annu Rev Biochem* 71, 101-132
- 3 Tutter, A. *et al.* (1991) Structure, map position, and evolution of two newly diverged mouse Ig VH gene families. *J Immunol* 147 (9), 3215-3223
- 4 Lo, C.G. *et al.* (2003) Integrin-dependence of lymphocyte entry into the splenic white pulp. *J Exp Med* 197 (3), 353-361
- 5 Rossi, D. and Zlotnik, A. (2000) The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 18, 217-242
- 6 Zlotnik, A. and Yoshie, O. (2000) Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 12 (2), 121-127
- 7 Yoshie, O. *et al.* (2001) Chemokines in immunity. *Adv Immunol* 78, 57-110
- 8 Muller, G. *et al.* (2003) The impact of CCR7 and CXCR5 on lymphoid organ development and systemic immunity. *Immunol Rev* 195, 117-135
- 9 Cyster, J.G. *et al.* (2000) Follicular stromal cells and lymphocyte homing to follicles. *Immunol Rev* 176, 181-193
- 10 Ohl, L. *et al.* (2003) Cooperating mechanisms of CXCR5 and CCR7 in development and organization of secondary lymphoid organs. *J Exp Med* 197 (9), 1199-1204
- 11 Liu, Y.J. *et al.* (1991) Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens. *Eur J Immunol* 21 (12), 2951-2962
- 12 Schaerli, P. *et al.* (2000) CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 192 (11), 1553-1562
- 13 Nieuwenhuis, P. and Opstelten, D. (1984) Functional anatomy of germinal centers. *Am J Anat* 170 (3), 421-435
- 14 Berek, C. and Ziegner, M. (1993) The maturation of the immune response. *Immunol Today* 14 (8), 400-404
- 15 Cozine, C.L. *et al.* (2005) The primary germinal center response in mice. *Curr Opin Immunol* 17 (3), 298-302
- 16 Camacho, S.A. *et al.* (1998) The dynamic structure of the germinal center. *Immunol Today* 19 (11), 511-514
- 17 Nossal, G.J. *et al.* (1968) Antigens in immunity. XV. Ultrastructural features of antigen capture in primary and secondary lymphoid follicles. *J Exp Med* 127 (2), 277-290
- 18 Kelly, R.H. (1970) Localization of afferent lymph cells within the draining node during a primary immune response. *Nature* 227 (5257), 510-513
- 19 Tew, J.G. *et al.* (1982) Dendritic cells in the immune response: characteristics and recommended nomenclature (A report from the Reticuloendothelial Society Committee on Nomenclature). *J Reticuloendothel Soc* 31 (5), 371-380

- 20 Gray, D. *et al.* (1984) Relation of intra-splenic migration of marginal zone B cells to antigen localization on follicular dendritic cells. *Immunology* 52 (4), 659-669
- 21 Ferguson, A.R. *et al.* (2004) Marginal zone B cells transport and deposit IgM-containing immune complexes onto follicular dendritic cells. *Int Immunol* 16 (10), 1411-1422
- 22 Cinamon, G. *et al.* (2008) Follicular shuttling of marginal zone B cells facilitates antigen transport. *Nat Immunol* 9 (1), 54-62
- 23 Su, T.T. and Rawlings, D.J. (2002) Transitional B lymphocyte subsets operate as distinct checkpoints in murine splenic B cell development. *J Immunol* 168 (5), 2101-2110
- 24 Kosco-Vilbois, M.H. (2003) Are follicular dendritic cells really good for nothing? *Nat Rev Immunol* 3 (9), 764-769
- 25 Haberman, A.M. and Shlomchik, M.J. (2003) Reassessing the function of immune-complex retention by follicular dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 3 (9), 757-764
- 26 Martin, S. and Goodnow, C. (2000) Immunology. Memory needs no reminders. *Nature* 407 (6804), 576-577
- 27 Gray, D. (2002) A role for antigen in the maintenance of immunological memory. *Nat Rev Immunol* 2 (1), 60-65
- 28 Allen, C.D. and Cyster, J.G. (2008) Follicular dendritic cell networks of primary follicles and germinal centers: phenotype and function. *Semin Immunol* 20 (1), 14-25
- 29 Rahman, Z.S. *et al.* (2003) Normal induction but attenuated progression of germinal center responses in BAFF and BAFF-R signaling-deficient mice. *J Exp Med* 198 (8), 1157-1169
- 30 Gorelik, L. *et al.* (2003) Normal B cell homeostasis requires B cell activation factor production by radiation-resistant cells. *J Exp Med* 198 (6), 937-945
- 31 Dijkstra, C.D. *et al.* (1982) Ontogenetic aspects of immune-complex trapping in the spleen and popliteal lymph nodes of the rat. *Cell Tissue Res* 223 (3), 545-552
- 32 Kapasi, Z.F. *et al.* (1993) Induction of functional follicular dendritic cell development in severe combined immunodeficiency mice. Influence of B and T cells. *J Immunol* 150 (7), 2648-2658
- 33 Tumanov, A.V. *et al.* (2003) The role of lymphotoxin in development and maintenance of secondary lymphoid tissues. *Cytokine Growth Factor Rev* 14 (3-4), 275-288
- 34 Pasparakis, M. *et al.* (2000) Tumor necrosis factor and the p55TNF receptor are required for optimal development of the marginal sinus and for migration of follicular dendritic cell precursors into splenic follicles. *Cell Immunol* 201 (1), 33-41
- 35 Voigt, I. *et al.* (2000) CXCR5-deficient mice develop functional germinal centers in the splenic T cell zone. *Eur J Immunol* 30 (2), 560-567
- 36 Kinet-Denoel, C. *et al.* (1982) Follicular dendritic cells in lymph nodes after x-irradiation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 42 (2), 121-130
- 37 Brendolan, A. *et al.* (2007) Development and function of the mammalian spleen. *Bioessays* 29 (2), 166-177
- 38 Randall, T.D. *et al.* (2008) Development of secondary lymphoid organs. *Annu Rev Immunol* 26, 627-650
- 39 Cyster, J.G. (2003) Lymphoid organ development and cell migration. *Immunol Rev* 195, 5-14
- 40 Schneider, K. *et al.* (2004) Lymphotoxin and LIGHT signaling pathways and target genes. *Immunol Rev* 202, 49-66
- 41 Kratz, A. *et al.* (1996) Chronic inflammation caused by lymphotoxin is lymphoid neogenesis. *J Exp Med* 183 (4), 1461-1472

- 42 Luther, S.A. *et al.* (2000) BLC expression in pancreatic islets causes B cell recruitment and lymphotoxin-dependent lymphoid neogenesis. *Immunity* 12 (5), 471-481
- 43 Eberl, G. and Littman, D.R. (2003) The role of the nuclear hormone receptor ROR γ in the development of lymph nodes and Peyer's patches. *Immunol Rev* 195, 81-90
- 44 Mebius, R.E. *et al.* (1997) Developing lymph nodes collect CD4+CD3- LT β + cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity* 7 (4), 493-504
- 45 Withers, D.R. *et al.* (2007) The role of lymphoid tissue inducer cells in splenic white pulp development. *Eur J Immunol* 37 (11), 3240-3245
- 46 Zhang, N. *et al.* (2003) Lymphocyte accumulation in the spleen of retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma-deficient mice. *J Immunol* 171 (4), 1667-1675
- 47 Eberl, G. *et al.* (2004) An essential function for the nuclear receptor ROR γ (t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol* 5 (1), 64-73
- 48 Nossal, G.J. and Pike, B.L. (1973) Differentiation of B lymphocytes from stem cell precursors. *Adv Exp Med Biol* 29 (0), 11-18
- 49 Spear, P.G. *et al.* (1973) Characterization of splenic lymphoid cells in fetal and newborn mice. *J Exp Med* 138 (3), 557-573
- 50 Friedberg, S.H. and Weissman, I.L. (1974) Lymphoid tissue architecture. II. Ontogeny of peripheral T and B cells in mice: evidence against Peyer's patches as the site of generation of B cells. *J Immunol* 113 (5), 1477-1492
- 51 Sasaki, K. and Matsumura, G. (1987) Hemopoietic cells in the liver and spleen of the embryonic and early postnatal mouse: a karyometrical observation. *Anat Rec* 219 (4), 378-383
- 52 Balogh, P. *et al.* (2001) Ontogeny of the follicular dendritic cell phenotype and function in the postnatal murine spleen. *Cell Immunol* 214 (1), 45-53
- 53 Peterson, S.R. *et al.* (1995) Loss of the catalytic subunit of the DNA-dependent protein kinase in DNA double-strand-break-repair mutant mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (8), 3171-3174
- 54 Mombaerts, P. *et al.* (1992) RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. *Cell* 68 (5), 869-877
- 55 Roberts, S.J. *et al.* (1996) T-cell alpha beta + and gamma delta + deficient mice display abnormal but distinct phenotypes toward a natural, widespread infection of the intestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 (21), 11774-11779
- 56 Gu, H. *et al.* (1993) Independent control of immunoglobulin switch recombination at individual switch regions evidenced through Cre-loxP-mediated gene targeting. *Cell* 73 (6), 1155-1164
- 57 Liepinsh, D.J. *et al.* (2006) Novel lymphotoxin alpha (LT α) knockout mice with unperturbed tumor necrosis factor expression: reassessing LT α biological functions. *Mol Cell Biol* 26 (11), 4214-4225
- 58 Forster, R. *et al.* (1996) A putative chemokine receptor, BLR1, directs B cell migration to defined lymphoid organs and specific anatomic compartments of the spleen. *Cell* 87 (6), 1037-1047
- 59 Sun, Z. *et al.* (2000) Requirement for ROR γ in thymocyte survival and lymphoid organ development. *Science* 288 (5475), 2369-2373
- 60 O'Byrne, S.M. *et al.* (2005) Retinoid absorption and storage is impaired in mice lacking lecithin:retinol acyltransferase (LRAT). *J Biol Chem* 280 (42), 35647-35657
- 61 Rios, H. *et al.* (2005) periostin null mice exhibit dwarfism, incisor enamel defects, and an early-onset periodontal disease-like phenotype. *Mol Cell Biol* 25 (24), 11131-11144

- 62 Young, M.F. *et al.* (2002) Biglycan knockout mice: new models for musculoskeletal diseases. *Glycoconj J* 19 (4-5), 257-262
- 63 Berek, C. (2004) T-cell-dependent immune responses, germinal center development, and the analysis of V-gene sequences. *Methods Mol Biol* 271, 127-138
- 64 Sanger, F. *et al.* (1977) DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74 (12), 5463-5467
- 65 Califano, A. *et al.* (2000) Analysis of gene expression microarrays for phenotype classification. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol* 8, 75-85
- 66 McNagny, K.M. *et al.* (1991) Reticular cells in peripheral lymphoid tissues express the phosphatidylinositol-linked BP-3 antigen. *Eur J Immunol* 21 (2), 509-515
- 67 Ortolan, E. *et al.* (2002) CD157, the Janus of CD38 but with a unique personality. *Cell Biochem Funct* 20 (4), 309-322
- 68 Taylor, P.R. *et al.* (2002) The follicular dendritic cell restricted epitope, FDC-M2, is complement C4; localization of immune complexes in mouse tissues. *Eur J Immunol* 32 (7), 1888-1896
- 69 Maeda, K. *et al.* (1992) Murine follicular dendritic cells and low affinity Fc receptors for IgE (Fc epsilon RII). *J Immunol* 148 (8), 2340-2347
- 70 Qin, D. *et al.* (2000) Fc gamma receptor IIB on follicular dendritic cells regulates the B cell recall response. *J Immunol* 164 (12), 6268-6275
- 71 Balogh, P. *et al.* (2002) Appearance and phenotype of murine follicular dendritic cells expressing VCAM-1. *Anat Rec* 268 (2), 160-168
- 72 Maeda, K. *et al.* (1995) Expression of the intercellular adhesion molecule-1 on high endothelial venules and on non-lymphoid antigen handling cells: interdigitating cells, antigen transporting cells and follicular dendritic cells. *Cell Tissue Res* 279 (1), 47-54
- 73 Szabo, M.C. *et al.* (1997) Specialization of mucosal follicular dendritic cells revealed by mucosal addressin-cell adhesion molecule-1 display. *J Immunol* 158 (12), 5584-5588
- 74 Li, L. *et al.* (2005) Reproducibility, fidelity, and discriminant validity of mRNA amplification for microarray analysis from primary hematopoietic cells. *J Mol Diagn* 7 (1), 48-56
- 75 Krenacs, T. *et al.* (1997) Direct cell/cell communication in the lymphoid germinal center: connexin43 gap junctions functionally couple follicular dendritic cells to each other and to B lymphocytes. *Eur J Immunol* 27 (6), 1489-1497
- 76 Huber, C. *et al.* (2005) Lymphotoxin-beta receptor-dependent genes in lymph node and follicular dendritic cell transcriptomes. *J Immunol* 174 (9), 5526-5536
- 77 Hammerling, B. *et al.* (2006) The complexus adhaerens of mammalian lymphatic endothelia revisited: a junction even more complex than hitherto thought. *Cell Tissue Res* 324 (1), 55-67
- 78 Kranich, J. *et al.* (2008) Follicular dendritic cells control engulfment of apoptotic bodies by secreting Mfge8. *J Exp Med* 205 (6), 1293-1302
- 79 Del Nagro, C.J. *et al.* (2005) CD19 function in central and peripheral B-cell development. *Immunol Res* 31 (2), 119-131
- 80 Chen, J.S. *et al.* (2001) Identification of novel markers for monitoring minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 97 (7), 2115-2120
- 81 Notterman, D.A. *et al.* (2001) Transcriptional gene expression profiles of colorectal adenoma, adenocarcinoma, and normal tissue examined by oligonucleotide arrays. *Cancer Res* 61 (7), 3124-3130

- 82 Nishikawa, Y. *et al.* (2006) Establishment of lymphotoxin beta receptor signaling-dependent cell lines with follicular dendritic cell phenotypes from mouse lymph nodes. *J Immunol* 177 (8), 5204-5214
- 83 Lotscher, M. *et al.* (2007) Induced prion protein controls immune-activated retroviruses in the mouse spleen. *PLoS ONE* 2 (11), e1158
- 84 Carotta, S. *et al.* (2006) Pax5 maintains cellular identity by repressing gene expression throughout B cell differentiation. *Cell Cycle* 5 (21), 2452-2456
- 85 Bossen, C. and Schneider, P. (2006) BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol* 18 (5), 263-275
- 86 Shinall, S.M. *et al.* (2000) Identification of murine germinal center B cell subsets defined by the expression of surface isotypes and differentiation antigens. *J Immunol* 164 (11), 5729-5738
- 87 Shi, G.X. *et al.* (2002) RGS13 regulates germinal center B lymphocytes responsiveness to CXC chemokine ligand (CXCL)12 and CXCL13. *J Immunol* 169 (5), 2507-2515
- 88 Seitz, G. *et al.* (2005) The role of sphingosine 1-phosphate receptors in the trafficking of hematopoietic progenitor cells. *Ann N Y Acad Sci* 1044, 84-89
- 89 Yu, X. *et al.* (2006) Interaction of the B cell-specific transcriptional coactivator OCA-B and galectin-1 and a possible role in regulating BCR-mediated B cell proliferation. *J Biol Chem* 281 (22), 15505-15516
- 90 de Yebenes, V.G. and Ramiro, A.R. (2006) Activation-induced deaminase: light and dark sides. *Trends Mol Med* 12 (9), 432-439
- 91 Wong, A.W. *et al.* (2003) CIITA-regulated plexin-A1 affects T-cell-dendritic cell interactions. *Nat Immunol* 4 (9), 891-898
- 92 Chan, C.W. *et al.* (2006) Interferon-producing killer dendritic cells provide a link between innate and adaptive immunity. *Nat Med* 12 (2), 207-213
- 93 Comer, J.E. *et al.* (2006) Murine macrophage transcriptional and functional responses to Bacillus anthracis edema toxin. *Microb Pathog* 41 (2-3), 96-110
- 94 Mulgrew-Nesbitt, A. *et al.* (2006) The role of electrostatics in protein-membrane interactions. *Biochim Biophys Acta* 1761 (8), 812-826
- 95 Wadhwa, S. *et al.* (2004) Regulation, regulatory activities, and function of biglycan. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 14 (4), 301-315
- 96 Chen, X.D. *et al.* (2005) Dissection of the sets of genes that control the behavior of biglycan-deficient pre-osteoblasts using oligonucleotide microarrays. *Bone* 37 (2), 192-203
- 97 Schaefer, L. *et al.* (2003) Biglycan, a nitric oxide-regulated gene, affects adhesion, growth, and survival of mesangial cells. *J Biol Chem* 278 (28), 26227-26237
- 98 Wallace, J.M. *et al.* (2006) The mechanical phenotype of biglycan-deficient mice is bone- and gender-specific. *Bone* 39 (1), 106-116
- 99 D'Antoni, M.L. *et al.* (2008) Effects of decorin and biglycan on human airway smooth muscle cell proliferation and apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294 (4), L764-771
- 100 Tufvesson, E. and Westergren-Thorsson, G. (2002) Tumour necrosis factor-alpha interacts with biglycan and decorin. *FEBS Lett* 530 (1-3), 124-128
- 101 Oritani, K. and Kincade, P.W. (1996) Identification of stromal cell products that interact with pre-B cells. *J Cell Biol* 134 (3), 771-782
- 102 Ross, A.C. and Zolfaghari, R. (2004) Regulation of hepatic retinol metabolism: perspectives from studies on vitamin A status. *J Nutr* 134 (1), 269S-275S

- 103 Love, J.M. and Gudas, L.J. (1994) Vitamin A, differentiation and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 6 (6), 825-831
- 104 Moise, A.R. *et al.* (2007) Topology and membrane association of lecithin: retinol acyltransferase. *J Biol Chem* 282 (3), 2081-2090
- 105 Chen, Q. and Ross, A.C. (2005) Inaugural Article: Vitamin A and immune function: retinoic acid modulates population dynamics in antigen receptor and CD38-stimulated splenic B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (40), 14142-14149
- 106 Mora, J.R. *et al.* (2006) Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science* 314 (5802), 1157-1160
- 107 Bhattacharya, S.K. *et al.* (2005) Cochlin and glaucoma: a mini-review. *Vis Neurosci* 22 (5), 605-613
- 108 Lorenzo, P. *et al.* (2004) Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis. *Matrix Biol* 23 (6), 381-391
- 109 Mori, M. *et al.* (2006) Transcriptional regulation of the cartilage intermediate layer protein (CILP) gene. *Biochem Biophys Res Commun* 341 (1), 121-127
- 110 Kazerounian, S. *et al.* (2008) Thrombospondins in cancer. *Cell Mol Life Sci* 65 (5), 700-712
- 111 Moolenaar, W.H. *et al.* (2004) The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays* 26 (8), 870-881
- 112 Rieken, S. *et al.* (2006) Lysophospholipids control integrin-dependent adhesion in splenic B cells through G(i) and G(12)/G(13) family G-proteins but not through G(q)/G(11). *J Biol Chem* 281 (48), 36985-36992
- 113 Kanda, H. *et al.* (2008) Autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, promotes the entry of lymphocytes into secondary lymphoid organs. *Nat Immunol* 9 (4), 415-423
- 114 Oka, C. *et al.* (2004) HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfbeta family proteins. *Development* 131 (5), 1041-1053
- 115 Canfield, A.E. *et al.* (2007) HtrA1: a novel regulator of physiological and pathological matrix mineralization? *Biochem Soc Trans* 35 (Pt 4), 669-671
- 116 Oklu, R. and Hesketh, R. (2000) The latent transforming growth factor beta binding protein (LTBP) family. *Biochem J* 352 Pt 3, 601-610
- 117 Chen, Y. *et al.* (2003) Growth retardation as well as spleen and thymus involution in latent TGF-beta binding protein (Ltbp)-3 null mice. *J Cell Physiol* 196 (2), 319-325
- 118 Suzuki, H. *et al.* (2004) Immunohistochemical localization of periostin in tooth and its surrounding tissues in mouse mandibles during development. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 281 (2), 1264-1275
- 119 Borg, T.K. and Markwald, R. (2007) Periostin: more than just an adhesion molecule. *Circ Res* 101 (3), 230-231
- 120 van Pel, M. *et al.* (2006) Serpina1 is a potent inhibitor of IL-8-induced hematopoietic stem cell mobilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (5), 1469-1474
- 121 Winkler, I.G. *et al.* (2005) Serine protease inhibitors serpina1 and serpina3 are down-regulated in bone marrow during hematopoietic progenitor mobilization. *J Exp Med* 201 (7), 1077-1088
- 122 Fisher, L.W. *et al.* (1995) Antisera and cDNA probes to human and certain animal model bone matrix noncollagenous proteins. *Acta Orthop Scand Suppl* 266, 61-65
- 123 Sasaki, K. and Matsumura, G. (1988) Spleen lymphocytes and haemopoiesis in the mouse embryo. *J Anat* 160, 27-37

- 124 Mebius, R.E. and Kraal, G. (2005) Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol* 5 (8), 606-616
- 125 Ansel, K.M. *et al.* (2000) A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature* 406 (6793), 309-314
- 126 Matsumoto, M. *et al.* (1997) Lymphotoxin-alpha-deficient and TNF receptor-I-deficient mice define developmental and functional characteristics of germinal centers. *Immunol Rev* 156, 137-144
- 127 Luther, S.A. *et al.* (2002) Differing activities of homeostatic chemokines CCL19, CCL21, and CXCL12 in lymphocyte and dendritic cell recruitment and lymphoid neogenesis. *J Immunol* 169 (1), 424-433
- 128 Seymour, R. *et al.* (2006) Abnormal lymphoid organ development in immunodeficient mutant mice. *Vet Pathol* 43 (4), 401-423
- 129 Vondenhoff, M.F. *et al.* (2008) Separation of splenic red and white pulp occurs before birth in a LT{alpha}{beta}-independent manner. *J Leukoc Biol*
- 130 Schriever, F. *et al.* (1989) Isolated human follicular dendritic cells display a unique antigenic phenotype. *J Exp Med* 169 (6), 2043-2058
- 131 Tsunoda, R. *et al.* (1990) Isolation and long-term cultivation of human tonsil follicular dendritic cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 59 (2), 95-105
- 132 Victoratos, P. *et al.* (2006) FDC-specific functions of p55TNFR and IKK2 in the development of FDC networks and of antibody responses. *Immunity* 24 (1), 65-77
- 133 Varga-Szabo, D. *et al.* (2008) Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28 (3), 403-412
- 134 Li, M.O. *et al.* (2006) Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 24, 99-146
- 135 Allen, C.D. *et al.* (2007) Imaging of germinal center selection events during affinity maturation. *Science* 315 (5811), 528-531
- 136 Schwickert, T.A. *et al.* (2007) In vivo imaging of germinal centres reveals a dynamic open structure. *Nature* 446 (7131), 83-87
- 137 Hauser, A.E. *et al.* (2007) In vivo imaging studies shed light on germinal-centre development. *Nat Rev Immunol* 7 (7), 499-504
- 138 Levesque, J.P. *et al.* (2003) Granulocyte colony-stimulating factor induces the release in the bone marrow of proteases that cleave c-KIT receptor (CD117) from the surface of hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol* 31 (2), 109-117
- 139 Carrasco, Y.R. and Batista, F.D. (2006) B-cell activation by membrane-bound antigens is facilitated by the interaction of VLA-4 with VCAM-1. *EMBO J* 25 (4), 889-899
- 140 Bajenoff, M. *et al.* (2006) Stromal cell networks regulate lymphocyte entry, migration, and territoriality in lymph nodes. *Immunity* 25 (6), 989-1001
- 141 Hamilton, D.W. (2008) Functional role of periostin in development and wound repair: implications for connective tissue disease. *J Cell Commun Signal*
- 142 Lagergren, A. *et al.* (2007) The Cxcl12, periostin, and Ccl9 genes are direct targets for early B-cell factor in OP-9 stroma cells. *J Biol Chem* 282 (19), 14454-14462
- 143 Gillan, L. *et al.* (2002) Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha(V)beta(3) and alpha(V)beta(5) integrins and promotes cell motility. *Cancer Res* 62 (18), 5358-5364
- 144 Butcher, J.T. *et al.* (2007) Periostin promotes atrioventricular mesenchyme matrix invasion and remodeling mediated by integrin signaling through Rho/PI 3-kinase. *Dev Biol* 302 (1), 256-266

- 145 Kanno, A. *et al.* (2008) Periostin, secreted from stromal cells, has biphasic effect on cell migration and correlates with the epithelial to mesenchymal transition of human pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 122 (12), 2707-2718
- 146 Baril, P. *et al.* (2007) Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia-induced cell death: role of the beta4 integrin and the PI3k pathway. *Oncogene* 26 (14), 2082-2094
- 147 Plate, J.M. (2004) PI3-kinase regulates survival of chronic lymphocytic leukemia B-cells by preventing caspase 8 activation. *Leuk Lymphoma* 45 (8), 1519-1529
- 148 Kaur, S. *et al.* (2005) The PI3' kinase pathway in interferon signaling. *J Interferon Cytokine Res* 25 (12), 780-787
- 149 Osaki, M. *et al.* (2004) PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 9 (6), 667-676
- 150 Gold, M.R. *et al.* (1992) Membrane Ig cross-linking regulates phosphatidylinositol 3-kinase in B lymphocytes. *J Immunol* 148 (7), 2012-2022
- 151 Aagaard-Tillery, K.M. and Jelinek, D.F. (1996) Phosphatidylinositol 3-kinase activation in normal human B lymphocytes. *J Immunol* 156 (12), 4543-4554
- 152 Hildebrand, A. *et al.* (1994) Interaction of the small interstitial proteoglycans biglycan, decorin and fibromodulin with transforming growth factor beta. *Biochem J* 302 (Pt 2), 527-534
- 153 Droguett, R. *et al.* (2006) Extracellular proteoglycans modify TGF-beta bio-availability attenuating its signaling during skeletal muscle differentiation. *Matrix Biol* 25 (6), 332-341
- 154 Kim, M.Y. *et al.* (2007) Function of CD4+CD3- cells in relation to B- and T-zone stroma in spleen. *Blood* 109 (4), 1602-1610
- 155 Liu, L. and Gudas, L.J. (2005) Disruption of the lecithin:retinol acyltransferase gene makes mice more susceptible to vitamin A deficiency. *J Biol Chem* 280 (48), 40226-40234
- 156 Batten, M.L. *et al.* (2004) Lecithin-retinol acyltransferase is essential for accumulation of all-trans-retinyl esters in the eye and in the liver. *J Biol Chem* 279 (11), 10422-10432
- 157 Dolcetti, R. *et al.* (1998) In vitro effects of retinoids on the proliferation and differentiation features of Epstein-Barr virus-immortalized B lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 29 (3-4), 269-281
- 158 Kraal, G. *et al.* (1995) Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, on sinus-lining cells in the spleen. *Am J Pathol* 147 (3), 763-771
- 159 Alvarez, S.E. *et al.* (2007) Autocrine and paracrine roles of sphingosine-1-phosphate. *Trends Endocrinol Metab* 18 (8), 300-307
- 160 van Meeteren, L.A. and Moolenaar, W.H. (2007) Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. *Prog Lipid Res* 46 (2), 145-160
- 161 Rivera, R. and Chun, J. (2008) Biological effects of lysophospholipids. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 160, 25-46
- 162 Clair, T. *et al.* (2003) Autotaxin hydrolyzes sphingosylphosphorylcholine to produce the regulator of migration, sphingosine-1-phosphate. *Cancer Res* 63 (17), 5446-5453
- 163 Schwab, S.R. and Cyster, J.G. (2007) Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nat Immunol* 8 (12), 1295-1301
- 164 Anliker, B. and Chun, J. (2004) Cell surface receptors in lysophospholipid signaling. *Semin Cell Dev Biol* 15 (5), 457-465
- 165 Wei, S.H. *et al.* (2003) A stochastic view of lymphocyte motility and trafficking within the lymph node. *Immunol Rev* 195, 136-159

-
- 166 Fu, Y.X. *et al.* (1997) Lymphotoxin-alpha (LTalpha) supports development of splenic follicular structure that is required for IgG responses. *J Exp Med* 185 (12), 2111-2120
- 167 Fu, Y.X. *et al.* (1998) B lymphocytes induce the formation of follicular dendritic cell clusters in a lymphotoxin alpha-dependent fashion. *J Exp Med* 187 (7), 1009-1018
- 168 Gonzalez, M. *et al.* (1998) The sequential role of lymphotoxin and B cells in the development of splenic follicles. *J Exp Med* 187 (7), 997-1007
- 169 Bosma, G.C. *et al.* (1988) Evidence of functional lymphocytes in some (leaky) scid mice. *J Exp Med* 167 (3), 1016-1033
- 170 Kotloff, D.B. *et al.* (1993) V(D)J recombination in peritoneal B cells of leaky scid mice. *J Exp Med* 178 (6), 1981-1994
- 171 Kim, M.Y. *et al.* (2003) CD4(+)CD3(-) accessory cells costimulate primed CD4 T cells through OX40 and CD30 at sites where T cells collaborate with B cells. *Immunity* 18 (5), 643-654

Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
BCIP	5-Brom-4-Chlor-3-Indolyl-Phosphat
BSA	engl., <i>bovine serum albumin</i> , Rinderserumalbumin
Cy5	Cyanin 5
DAB	3-3-Diaminobenzidin
DEPC	Diethylen-Pyrocarbonat
DIG	Dioxigenin
EDTA	Ethylendiamin-tetra-acetat
FCS	engl., <i>fetal calf serum</i> , fetales Kälberserum
FDC	engl., <i>follicular dendritic cells</i> , Follikuläre Dendritische Zellen
FITC	Fluorescein-Isothiocyanat
LPA	engl.: <i>lysophosphatidic acid</i>
LT	Lymphotoxin
LTi	engl.: <i>lymphoid tissue inducer cells</i>
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NBT	Nitro Blue Tetrazolium
ng	Nanogramm
Ø	Mittelwert
PBS	engl.: phosphate buffered saline, Phosphat-gepufferte Saline
PNA	Peanut-Agglutinin
POD	Peroxidase
RT	Raumtemperatur
SA	Streptavidin
SDS	engl.: <i>sodium dodecylsulfate</i> , Natrium-Dodecylsulfat
SSC	engl.: <i>sodium sodiumacetat</i> , Natrium-Natriumcitrat
STE	engl.: <i>sodium tris EDTA</i> , Natrium-Tris-EDTA
TBE	Tris-Borsäure-EDTA
TBS	Tris-Borsäure-Saline
TE	Tris EDTA
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
wt	Wildtyp
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
σ	Standardabweichung

Abbildungen und Tabellen

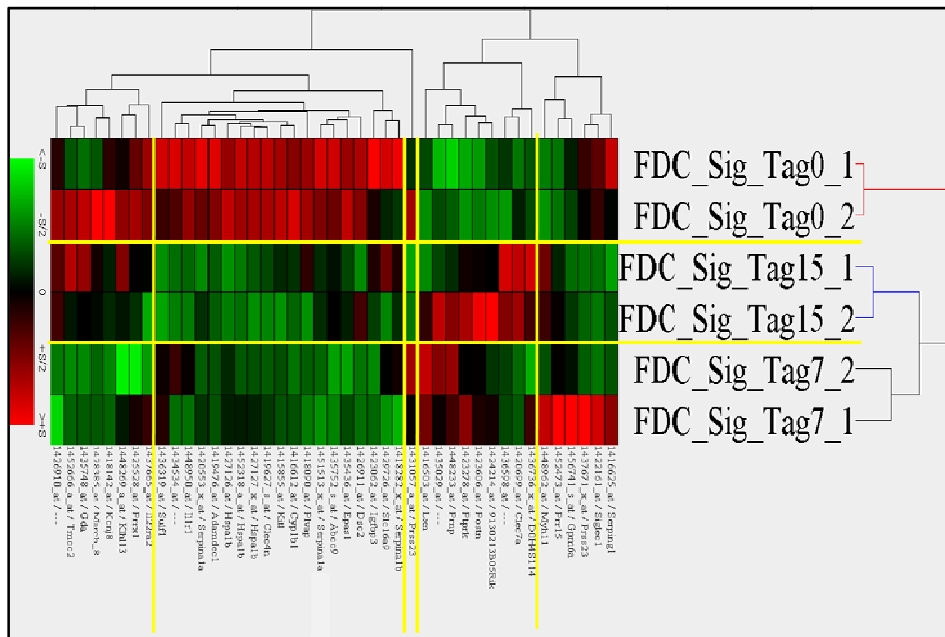


Abb. 61: Cluster-Analyse der FDC-Kandidaten-Gene, die innerhalb der Immunantwort signifikant ($p > 0,05$) reguliert werden. Die Signalstärken der 43 signifikant regulierten FDC-Gene wurden anhand der Clusteranalyse in einem Dendrogramm angeordnet. Analysiert wurden Duplikate von FDC-Präparationen des Primärfollikel (FDC_Sig_Tag0) sowie der frühen (FDC_Sig_Tag7) und späten (FDC_Sig_Tag15) Sekundärfollikel.

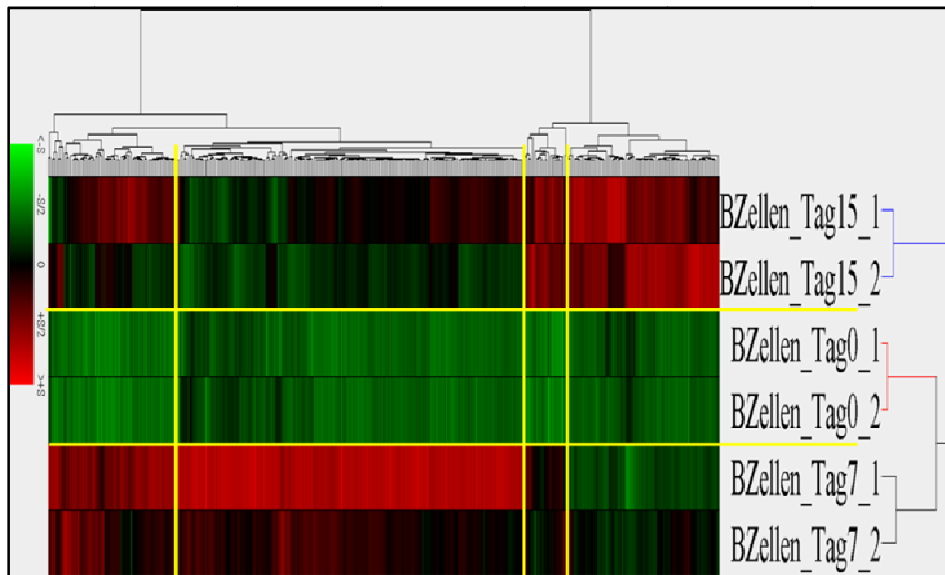


Abb. 62: Cluster-Analyse der B-Zell-Gene, die innerhalb der Immunantwort signifikant ($p > 0,05$) reguliert werden. Die Signalstärken der 342 signifikant regulierten B-Zell-Gene wurden anhand der Clusteranalyse in einem Dendrogramm angeordnet. Analysiert wurden Duplikate von follikuläre B-Zellen (BZellen_Tag0) sowie frühen (BZellen_Tag7) und späten (BZellen_Tag15) Keimzentrums-B-Zellen.

Tabelle 13: Zusammenstellung der Datenberichte generierter Microarrays

Microarray	Scale Factor	Number Present	Signal Present	Signal All	Noise	3'/5'GAPDH	Background
FDC							
Tag 0.1	0.8	35.7	457.7	175.1	6.3	22.4	217.9
Tag 0.2	0.9	40.6	378.5	164.2	3.0	15.2	95.3
Tag 7.1	1.4	37.6	445.1	179.7	2.9	8.4	88.5
Tag 7.2	1.2	34.9	452.4	173.3	5.6	12.1	109.0
Tag 15.1	0.8	34.9	447.2	172.1	7.0	25.1	265.1
Tag 15.2	1.0	38.4	397.7	165.4	3.4	11.5	104.8
B-Zellen							
Tag 0.1	1.2	35.6	445.3	171.4	3.2	6.9	101.2
Tag 0.2	0.7	38.0	388.1	157.6	4.9	5.1	189.7
Tag 7.1	0.7	35.2	473.8	176.5	5.5	3.0	177.6
Tag 7.2	0.9	37.3	425.1	169.0	5.3	9.1	106.1
Tag 15.1	0.7	40.2	411.6	173.2	3.3	6.6	99.7
Tag 15.2	0.9	38.0	395.3	162.2	4.8	6.2	87.3
SCID							
B-Anlage 1	1.5	41.0	416.9	183.9	4.1	6.7	79.3
B-Anlage 2	1.3	42.6	400.9	179.6	2.7	15.7	54.0
Ø ± σ	1.0 ± 0.6	37.9 ± 5.0	424.0 ± 59.4	171.7 ± 14.8	4.4 ± 2.8	12.4 ± 15.3	126.8 ± 121.8

Tabelle 14: FDC-Kandidaten-Gene, die innerhalb der Immunantwort nicht reguliert werden.

Analysiert wurden Duplikate von FDC-Präparationen im Primärfollikel (FDC Tag0) sowie in frühen (FDC Tag7) und späten (FDC Tag15) Sekundärfollikel. Angegeben sind die Signalstärken. Alle Gene wurden auf $\geq 75\%$ der FDC-Microarrays als *present* oder *marginal* detektiert. Zum Vergleich sind Signalstärke und Detektion (D, 2=auf beiden, 1= auf einem oder 0= auf keinen der Duplikate als *present* oder *marginal* detektiert) dieser Gene in Stromazell-Präparationen der B-Anlage (BA) aufgelistet.

Nr.	Affy ID	ØFDC Tag 0	ØFDC Tag 7	ØFDC Tag 15	ØFDC Tag 0-15	ØBA	D	Gene Symbol
1	1454849_x_at	7532.4	8024.4	7802.0	7786.3	12306.2	2	Clu
2	1437458_x_at	6984.7	7649.5	7617.2	7417.1	11644.6	2	Clu
3	1437689_x_at	6727.2	7680.1	7287.6	7231.6	10721.3	2	Clu
4	1420911_a_at	5703.6	6273.4	5856.8	5944.6	10987.3	2	Mfge8
5	1417851_at	5965.5	6252.9	5431.4	5883.2	5004.1	2	Cxcl13
6	1434502_x_at	3528.4	2235.8	5987.3	3917.2	8651.4	2	Slc4a1
7	1428361_x_at	3914.3	2474.3	4997.3	3795.3	6368.9	2	Hba-a1
8	1448859_at	3630.0	3738.8	3465.0	3611.2	4383.5	2	Cxcl13
9	1417714_x_at	3445.2	1660.1	3291.2	2798.8	4157.1	2	Hba-a1
10	1449077_at	3206.2	1042.9	3017.4	2422.1	3875.2	2	Eraf
11	1418626_a_at	2801.1	2051.4	2254.1	2368.8	3806.1	2	Clu
12	1438251_x_at	1856.0	1831.2	1662.2	1783.1	3926.8	2	Htra1
13	1423285_at	1359.7	1695.0	1547.6	1534.1	932.8	2	Coch
14	1424769_s_at	1567.0	1450.2	1583.2	1533.4	4381.6	2	Cald1
15	1437992_x_at	1357.2	1212.8	1431.0	1333.6	2761.7	2	Gja1
16	1450857_a_at	1105.2	1387.5	1185.6	1226.1	4484.5	2	Col1a2
17	1416749_at	1331.5	1040.3	1113.2	1161.7	2592.4	2	Htra1
18	1419394_s_at	142.7	1188.7	1884.9	1072.1	4546.7	2	S100a8
19	1448136_at	1236.9	959.4	824.4	1006.9	1322.9	2	Enpp2
20	1444487_at	1003.0	955.1	947.0	968.3	743.2	2	Lrat
21	1425603_at	939.4	893.4	974.1	935.6	4056.7	2	Tmem176a
22	1441912_x_at	727.0	873.6	1015.4	872.0	2558.6	2	C2
23	1433908_a_at	554.4	789.3	1149.2	830.9	2023.9	2	Ctnn

24	1427442 a at	765.5	648.8	836.2	750.1	2286.5	2	App
25	1423091 a at	734.7	735.0	726.7	732.1	1067.7	2	Gpm6b
26	1434339 at	563.6	885.0	687.7	712.1	509.7	2	Fnbp11
27	1435749 at	508.1	464.9	1162.8	711.9	1482.7	2	Gda
28	1437687 x at	688.5	594.6	827.3	703.5	3090.8	2	Fkbp9
29	1416464 at	620.9	291.8	1120.9	677.8	1453.4	2	Slc4a1
30	1438945 x at	662.6	600.3	685.6	649.5	1436.0	2	Gja1
31	1448823 at	832.1	453.6	649.7	645.1	2442.8	2	Cxcl12
32	1418987 at	726.0	569.1	584.7	626.6	1923.0	2	Pla2g2d
33	1438312 s at	441.2	630.6	737.6	603.1	1679.6	2	Ltbp3
34	1437405 a at	577.7	385.8	843.1	602.2	4126.1	2	Igfbp4
35	1436938 at	662.8	465.4	598.8	575.6	3928.6	2	Rbms3
36	1418909 at	710.6	235.8	746.7	564.3	1844.1	2	Ermap
37	1424800 at	490.7	565.7	527.7	528.0	1266.2	2	Enah
38	1437463 x at	664.8	296.5	548.1	503.1	3642.0	2	Tgfb1
39	1416221 at	348.9	605.8	520.9	491.9	1309.8	2	Fstl1
40	1457296 at	354.2	564.8	531.2	483.4	110.9	2	Cilp
41	1436659 at	628.2	422.9	390.7	480.6	1961.2	2	Dcamk11
42	1448323 a at	540.1	388.6	510.7	479.8	1792.1	2	Bgn
43	1447849 s at	418.7	488.3	506.6	471.2	1072.2	2	Maf
44	1448995 at	329.2	342.6	725.7	465.8	963.5	2	Cxcl4
45	1419738 a at	386.5	393.2	560.8	446.8	2275.9	2	Tpm2
46	1441870 s at	417.4	355.3	509.0	427.2	1345.6	2	Pkd2
47	1439476 at	440.1	393.1	446.7	426.6	505.1	2	Dsg2
48	1433933 s at	481.7	394.9	400.2	425.6	667.4	2	Slco2b1
49	1437165 a at	373.2	359.0	527.0	419.7	1689.6	2	Pcolce
50	1418744 s at	375.9	442.1	416.8	411.6	608.2	2	Tesc
51	1456060 at	366.8	358.8	508.2	411.2	795.4	2	Maf
52	1438650 x at	424.8	362.4	431.5	406.2	630.9	2	Gja1
53	1416405 at	415.3	348.3	449.8	404.5	2285.6	2	Bgn
54	1425253 a at	321.8	407.4	466.4	398.5	397.6	2	Madcam1
55	1440801 s at	293.8	295.8	591.8	393.8	4594.2	2	Adrbk2
56	1424271 at	421.5	364.5	394.9	393.6	855.1	2	Dcamk11
57	1415894 at	367.0	385.5	421.7	391.4	407.5	2	Enpp2
58	1448259 at	301.5	474.0	387.6	387.7	520.6	2	Fstl1
59	1424254 at	432.9	211.8	478.2	374.3	3476.6	2	Ifitm1
60	1428891 at	364.8	410.4	327.2	367.4	444.4	2	---
61	1457434 s at	342.3	299.1	460.0	367.1	1156.4	2	Ptpla
62	1425506 at	389.3	388.7	320.9	366.3	709.3	2	Mylk
63	1454677 at	387.1	383.3	327.6	366.0	802.5	2	Timp2
64	1436363 a at	296.7	401.3	397.8	365.2	1962.7	2	Nfix
65	1417281 a at	363.0	321.9	403.0	362.6	1404.0	2	Mmp23
66	1415904 at	397.1	250.4	437.6	361.7	3728.0	2	Lpl
67	1418004 a at	333.1	332.4	402.8	356.1	1380.3	2	Tmem176b
68	1419922 s at	484.9	246.7	314.4	348.7	1331.1	2	Atrn11
69	1448680 at	403.4	334.8	298.8	345.6	26.5	1	Serpina1c
70	1427183 at	243.0	407.0	384.1	344.7	388.8	2	Efemp1
71	1417852 x at	293.1	214.3	509.7	339.0	895.1	2	Clea1
72	1423754 at	337.7	244.2	425.4	335.7	2622.1	2	Ifitm3
73	1460287 at	284.4	339.2	373.7	332.4	836.2	2	Timp2
74	1445639 at	299.5	338.8	340.7	326.3	31.3	0	9130014G24Rik
75	1423917 a at	236.6	299.6	426.5	320.9	773.6	2	Ctnn
76	1457664 x at	255.5	343.9	361.0	320.1	1044.5	2	C2
77	1430522 a at	319.3	316.2	324.9	320.1	641.4	2	Vamp5
78	1441930 x at	341.8	294.8	304.8	313.8	1037.0	2	Vat1
79	1449084 s at	308.7	297.2	333.4	313.1	478.7	2	Sh3d19
80	1417872 at	223.3	328.4	369.6	307.1	622.0	2	Fhl1
81	1436521 at	272.8	399.3	248.0	306.7	536.8	2	Slc36a2
82	1416832 at	224.5	330.4	342.5	299.1	311.4	2	Slc39a8

83	1421278 s at	428.1	103.7	339.3	290.4	389.0	2	LOC630963
84	1452035 at	295.7	227.9	335.5	286.4	1598.1	2	Col4a1
85	1436698 x at	245.4	256.6	350.1	284.0	1139.5	2	BC054438
86	1433662 s at	312.3	238.7	293.6	281.5	941.3	2	Timp2
87	1421345 at	256.9	275.1	278.7	270.2	228.4	2	Lrat
88	1424524 at	310.5	277.5	222.3	270.1	1017.0	2	I200002N14Rik
89	1453055 at	312.0	228.7	268.2	269.6	651.0	2	Sema6d
90	1433884 at	345.3	209.3	238.6	264.4	99.2	2	Syt1
91	1420913 at	236.8	250.2	304.4	263.8	1071.6	2	Slco2a1
92	1434447 at	219.3	320.2	249.5	263.0	107.2	2	AI838057
93	1418021 at	248.9	226.0	308.5	261.1	2122.0	2	C4b
94	1419423 at	230.5	176.5	371.5	259.5	791.1	2	Stab2
95	1433716 x at	223.4	267.4	287.5	259.4	515.0	2	Gfra2
96	1451791 at	217.1	235.8	306.0	253.0	662.6	2	Tfpi
97	1454745 at	227.1	249.7	278.4	251.7	580.3	2	Arhgap29
98	1416589 at	320.1	219.1	209.1	249.4	902.2	2	Sparc
99	1427102 at	112.0	119.0	517.2	249.4	898.8	2	Sifn4
100	1438973 x at	289.4	191.3	263.5	248.0	507.2	2	Gja1
101	1459847 x at	238.8	208.3	290.3	245.8	628.5	2	Gfra2
102	1437401 at	252.8	236.8	247.3	245.6	738.7	2	---
103	1447623 s at	139.9	291.4	305.1	245.4	624.4	2	Prkcm
104	1451289 at	218.2	274.1	237.1	243.1	628.7	2	Dcamk1l
105	1459665 s at	188.9	246.9	289.9	241.9	540.6	2	Mrv1l
106	1437409 s at	216.4	267.0	227.1	236.8	437.0	2	Gpr126
107	1452843 at	267.8	194.2	247.1	236.3	747.2	2	Il6st
108	1434202 a at	252.3	240.7	215.2	236.0	721.5	2	BC055107
109	1418172 at	300.7	194.3	200.5	231.8	343.5	2	Hebp1
110	1449740 s at	225.7	224.2	233.7	227.8	242.8	2	Dsg2
111	1454838 s at	249.2	202.6	221.5	224.4	814.3	2	AW548124
112	1419829 a at	203.0	167.9	278.7	216.5	1121.6	2	Gab2
113	1416688 at	166.5	288.1	191.7	215.4	31.1	2	Snap91
114	1442083 at	367.2	128.3	133.6	209.7	108.8	2	I500011J06Rik
115	1417494 a at	324.0	137.5	165.7	209.0	1335.7	2	Cp
116	1455812 x at	170.4	188.1	256.9	205.1	732.5	2	Vasn
117	1435542 s at	244.8	171.8	197.8	204.8	400.2	2	Cttnbp2nl
118	1416473 a at	216.6	208.1	187.4	204.0	477.9	2	Nope
119	1448288 at	209.4	177.3	221.7	202.8	464.5	2	Nfib
120	1436970 a at	142.8	152.8	310.7	202.1	1042.6	2	Pdgfrb
121	1433781 a at	192.8	203.0	208.6	201.5	876.1	2	Cldn12
122	1449453 at	188.0	229.1	184.7	200.6	274.8	2	Bst1
123	1454834 at	208.1	204.5	189.1	200.5	447.7	2	Nfib
124	1416441 at	243.1	170.6	178.3	197.3	296.1	2	Pgcp
125	1419639 at	229.6	190.4	168.1	196.0	552.1	2	Efnb2
126	1434314 s at	236.4	155.8	193.3	195.1	845.8	2	Rab11fip5
127	1415800 at	204.0	180.9	199.8	194.9	233.3	2	Gja1
128	1427054 s at	148.8	244.2	189.5	194.2	219.7	2	Abi3bp
129	1448942 at	198.4	134.3	244.8	192.5	482.5	2	Gng11
130	1436364 x at	193.3	177.5	202.7	191.2	1109.5	2	Nfix
131	1455978 a at	197.7	208.5	164.9	190.3	327.6	2	Matn2
132	1418600 at	350.8	64.4	154.8	190.0	509.9	2	Klfl
133	1421595 at	190.8	177.0	192.5	186.8	286.4	2	9630031F12Rik
134	1435227 at	95.2	114.8	347.6	185.9	123.9	2	---
135	1445422 at	166.2	171.9	219.6	185.9	758.2	2	LOC621549
136	1428749 at	151.4	126.0	278.6	185.3	269.0	2	Dmnl2
137	1438651 a at	206.1	126.5	220.9	184.5	1115.5	2	Agtrl1
138	1460259 s at	178.3	113.7	254.0	182.0	440.2	2	Clea1 /// Clea2
139	1455792 x at	141.2	170.3	233.9	181.8	759.9	2	Ndn
140	1427144 at	193.6	143.3	206.8	181.2	447.4	2	Hnrpl1
141	1422557 s at	187.1	140.0	210.7	179.3	531.2	2	Mt1

142	1433776 at	204.7	169.0	164.1	179.2	545.9	2	Lhfp
143	1452196 a at	210.4	148.7	177.4	178.8	496.5	2	Nckap1
144	1452107 s at	151.6	140.2	242.6	178.1	313.5	2	Npnt
145	1417162 at	167.1	161.0	205.8	177.9	482.7	2	Tmbim1
146	1448392 at	120.3	206.7	205.0	177.3	555.3	2	Sparc
147	1454862 at	155.4	153.1	218.2	175.6	1089.1	2	Phldb2
148	1434310 at	181.7	188.6	151.6	174.0	582.0	2	Bmpr2
149	1444317 at	214.3	142.7	164.1	173.7	320.4	2	Pcdh15
150	1438504 x at	168.0	130.7	221.1	173.3	319.3	2	Tm7sf3
151	1417400 at	174.6	147.8	191.4	171.2	935.8	2	Rai14
152	1436231 at	264.1	138.1	107.4	169.8	272.7	2	2900052N01Rik
153	1447676 x at	152.8	185.6	168.3	168.9	344.0	2	S100a16
154	1434510 at	139.9	205.1	158.3	167.8	145.4	2	Paps2
155	1422437 at	107.1	200.2	195.9	167.7	438.1	2	Col5a2
156	1447839 x at	141.3	177.5	183.7	167.5	200.0	2	Adm
157	1448698 at	134.7	192.4	169.9	165.6	890.3	2	Ccnd1
158	1416022 at	151.5	205.8	137.1	164.8	101.4	2	Fabp5
159	1452762 at	227.5	117.3	149.4	164.7	797.9	2	8430436O14Rik
160	1456437 x at	112.0	188.9	193.1	164.7	616.9	2	C1r /
161	1454966 at	108.1	184.8	195.0	162.6	274.9	2	Itga8
162	1436448 a at	116.1	143.1	228.1	162.4	361.5	2	Ptgs1
163	1459992 x at	171.5	135.4	170.8	159.2	304.8	2	Cln8
164	1450047 at	179.7	113.2	184.7	159.2	533.1	2	Hs6st2
165	1427020 at	135.7	134.9	206.4	159.0	577.0	2	Scara3
166	1420842 at	131.0	176.2	167.2	158.1	449.4	2	Ptprf
167	1434369 a at	110.8	185.0	176.8	157.5	343.5	2	Cryab
168	1435777 at	159.8	137.2	170.4	155.8	670.0	2	E030018N11Rik
169	1448606 at	115.7	156.4	193.2	155.1	772.5	2	Edg2
170	1417133 at	137.5	175.7	150.6	154.6	295.8	2	Pmp22
171	1449360 at	137.3	161.1	164.0	154.1	371.7	2	Csf2rb2
172	1460330 at	158.2	186.7	114.6	153.2	165.5	2	Anxa3
173	1437853 x at	143.5	126.6	188.4	152.8	667.9	2	Ndn
174	1428942 at	126.2	147.3	180.8	151.4	232.3	2	Mt2
175	1422629 s at	111.6	155.7	186.8	151.3	242.3	2	Shroom3
176	1460578 at	147.5	151.4	150.3	149.7	311.1	2	Fgd5
177	1439096 at	139.9	149.7	158.6	149.4	17.9	0	Ddo
178	1435321 at	185.6	89.0	173.3	149.3	1813.7	2	3732412D22Rik
179	1438072 at	104.4	166.2	176.8	149.1	370.7	2	Nfib
180	1442326 at	143.7	139.9	155.9	146.5	187.0	2	Pcdh15
181	1448892 at	179.9	121.4	132.9	144.7	281.3	2	Dock7
182	1417937 at	139.5	157.4	137.2	144.7	306.1	2	Dact1
183	1423110 at	138.8	176.5	118.4	144.6	414.8	2	Col1a2
184	1424968 at	182.7	90.2	159.7	144.2	273.9	2	2210023G05Rik
185	1437889 x at	166.5	109.1	156.8	144.1	517.5	2	Bgn
186	1433966 x at	173.6	118.1	140.2	143.9	182.2	2	Asns
187	1424041 s at	152.6	140.4	138.7	143.9	540.1	2	C1s
188	1436504 x at	122.9	157.1	151.4	143.8	11.0	0	Apoa4
189	1416778 at	177.7	72.8	179.5	143.3	332.6	2	Sdpr
190	1437902 s at	160.7	147.8	120.7	143.1	534.2	2	Rarres2
191	1447624 s at	108.0	186.3	134.1	142.8	288.6	2	Stox2
192	1436115 at	114.5	169.0	143.5	142.3	53.3	2	Gm266
193	1420843 at	98.5	166.1	156.2	140.3	485.3	2	Ptprf
194	1426284 at	92.4	172.2	155.7	140.1	51.7	1	Krt20
195	1451675 a at	159.2	90.0	170.9	140.0	292.8	2	Alas2
196	1423484 at	111.6	150.8	157.7	140.0	557.8	2	Bicc1
197	1416953 at	162.5	102.9	154.4	139.9	708.3	2	Ctgf
198	1434180 at	157.0	121.7	139.3	139.3	289.9	2	Plekhc1
199	1451446 at	147.3	118.3	151.3	139.0	779.1	2	Antxr1
200	1448499 a at	148.8	122.9	145.0	138.9	137.6	2	Ephx2

201	1436233 at	163.0	112.7	140.9	138.8	543.8	2	---
202	1452398 at	88.7	173.2	151.1	137.7	197.2	2	Plce1
203	1448664 a at	115.8	154.7	141.6	137.4	568.8	2	Speg
204	1423680 at	113.2	142.9	155.8	137.3	192.2	2	Fads1
205	1457671 at	90.2	190.9	129.9	137.0	19.3	1	9330120H11Rik
206	1426528 at	145.9	122.3	140.7	136.3	359.2	2	Nrp2
207	1420388 at	102.4	149.5	156.0	136.0	91.1	1	Prss12
208	1453004 at	125.3	143.5	137.4	135.4	169.2	2	3110004L20Rik
209	1447643 x at	183.6	71.3	149.9	134.9	947.3	2	Snai2
210	1416498 at	102.2	150.5	151.7	134.8	338.4	2	Ppic
211	1449134 s at	155.3	78.9	166.7	133.6	357.7	2	Spic
212	1448383 at	140.3	118.8	141.5	133.5	251.1	2	Mmp14
213	1448558 a at	191.2	92.6	115.0	132.9	228.1	2	Pla2g4a
214	1435771 at	146.8	113.4	134.6	131.6	330.7	2	Plcb4
215	1416203 at	203.2	66.9	124.5	131.5	309.5	2	Aqp1
216	1435595 at	135.8	105.8	152.6	131.4	487.0	2	1810011O10Rik
217	1425505 at	147.6	129.5	116.7	131.2	366.2	2	Mylk
218	1418672 at	141.7	117.1	134.3	131.0	281.4	2	Akr1c13
219	1423008 at	142.0	148.0	100.7	130.2	30.3	0	Art2a
220	1460604 at	99.6	149.2	141.7	130.2	125.4	2	Cybrd1
221	1456388 at	92.7	173.4	124.2	130.1	225.0	2	Atp11a
222	1423835 at	125.7	117.9	145.4	129.7	257.7	2	Zfp503
223	1428822 a at	111.8	89.1	186.7	129.2	293.5	2	Snx24
224	1418061 at	130.1	146.8	109.6	128.8	545.1	2	Ltbp2
225	1448789 at	138.1	133.9	113.9	128.6	15.5	0	Aldh1a3
226	1455688 at	110.6	127.6	147.5	128.5	216.3	2	Ddr2
227	1434909 at	146.1	121.6	117.8	128.5	236.7	2	Rragd
228	1417749 a at	134.4	120.4	129.9	128.2	200.2	2	Tjp1
229	1424770 at	110.2	146.5	127.1	127.9	743.2	2	Cald1
230	1419978 s at	108.6	126.0	146.8	127.1	316.2	2	D10Erttd610e
231	1427427 at	156.4	95.9	124.8	125.7	1427.9	2	Ryr3
232	1436248 at	73.0	143.8	158.2	125.0	236.4	2	---
233	1422518 at	117.0	114.3	143.4	124.9	307.7	2	Cask
234	1448363 at	170.7	97.6	106.1	124.8	655.2	2	Yap1
235	1460241 a at	126.6	96.8	150.4	124.6	375.3	2	St3gal5
236	1416985 at	94.8	123.6	154.0	124.1	299.0	2	Sirpa
237	1454822 x at	144.3	100.0	126.1	123.4	897.6	2	Apcdd1
238	1422869 at	133.6	85.6	151.1	123.4	370.1	2	Mertk
239	1415802 at	107.3	132.8	128.4	122.8	190.7	2	Slc16a1
240	1455393 at	142.7	107.7	116.7	122.3	683.0	2	Cp
241	1424133 at	93.2	135.5	136.8	121.8	434.2	2	Tmem98
242	1443260 at	71.7	142.0	151.5	121.7	585.9	2	Meis1
243	1452114 s at	83.0	138.0	143.6	121.5	136.9	2	Igfbp5
244	1425458 a at	100.9	143.1	116.3	120.1	318.6	2	Grb10
245	1460559 at	89.9	130.1	138.5	119.5	404.3	2	Ankrd25
246	1435383 x at	136.0	100.4	122.0	119.5	383.7	2	Ndn
247	1428108 x at	148.8	71.3	138.2	119.4	205.7	2	Tmcc2
248	1418511 at	90.3	138.5	127.6	118.8	3104.5	2	Dpt
249	1452106 at	140.2	76.1	138.4	118.2	211.9	2	Npnt
250	1455009 at	144.0	104.0	106.7	118.2	267.8	2	Cpd
251	1438530 at	133.6	82.7	136.8	117.7	582.2	2	Tfpi
252	1419693 at	156.6	96.5	95.9	116.3	233.8	2	Colec12
253	1449454 at	147.5	100.3	100.0	115.9	161.2	2	Bst1
254	1457806 at	103.2	109.6	130.0	114.3	376.7	2	Dock1
255	1434442 at	128.6	106.6	106.5	113.9	251.8	2	D5Erttd593e
256	1427680 a at	64.7	136.8	137.3	112.9	140.3	2	Nfib
257	1422620 s at	113.2	108.7	116.6	112.8	215.1	2	Ppap2a
258	1417143 at	112.2	125.7	100.3	112.7	232.7	2	Edg2
259	1460197 a at	67.1	141.4	128.9	112.5	197.1	2	Steap4

260	1417460 at	94.5	95.5	147.3	112.4	373.5	2	Ifitm2
261	1420282 s at	88.3	131.7	112.9	111.0	153.0	2	Prss29
262	1424722 at	101.6	82.9	146.1	110.2	154.1	2	1300017J02Rik
263	1417420 at	103.2	105.1	121.8	110.0	651.0	2	Ccnd1
264	1428074 at	103.0	104.6	117.5	108.4	106.8	1	Tmem158
265	1419601 at	93.7	92.1	138.6	108.1	288.6	2	Kcnj10
266	1458440 at	126.5	42.4	154.2	107.7	272.3	2	Specc1
267	1448620 at	132.9	64.7	116.7	104.7	297.7	2	Fcgr3
268	1455865 at	125.8	101.3	86.5	104.5	82.3	2	Insm1
269	1417693 a at	136.4	64.2	113.0	104.5	400.2	2	Gab1
270	1436030 at	131.4	84.7	97.2	104.4	241.6	2	Cachd1
271	1449335 at	81.1	103.5	127.5	104.0	403.5	2	Timp3
272	1435828 at	98.5	99.0	114.5	104.0	244.4	2	Maf
273	1425028 a at	100.8	96.2	113.8	103.6	436.0	2	Tpm2
274	1440830 at	121.6	82.8	105.9	103.4	299.9	2	Gpr116
275	1447915 x at	140.7	55.8	109.3	101.9	322.4	2	BC054438
276	1441075 at	79.5	107.0	118.7	101.7	198.3	2	Nostrin
277	1450784 at	107.5	77.8	119.6	101.6	327.7	2	Reck
278	1420859 at	80.7	102.0	121.4	101.3	73.2	2	Pkia
279	1433857 at	73.6	122.6	107.6	101.2	242.3	2	Fat1
280	1450757 at	143.8	94.5	65.3	101.2	141.3	2	Cdh11
281	1418652 at	129.7	73.3	100.2	101.0	427.9	2	Cxcl9
282	1417962 s at	92.8	104.5	105.1	100.8	426.2	2	Ghr
283	1427445 a at	119.7	76.9	103.8	100.1	348.0	2	Ttn
284	1443827 x at	124.4	88.4	87.2	100.0	182.1	2	BC004044

Tabelle 15: FDC-Kandidaten-Gene, die innerhalb der Immunantwort reguliert werden.

Analysiert wurden Duplikate von FDC-Präparationen im Primärfollikel (FDC Tag0) sowie in frühen (FDC Tag7) und späten (FDC Tag15) Sekundärfollikel. Angegeben sind die Signalstärken. Alle Gene wurden an mindestens einem Zeitpunkt auf den Duplikaten der FDC-Microarrays als *present* oder *marginal* detektiert. Zum Vergleich sind Signalstärke und Detektion (D, 2=auf beiden, 1= auf einem oder 0= auf keinen der Duplikate als *present* oder *marginal* detektiert) dieser Gene in Stromazell-Präparationen der B-Anlage (BA) aufgelistet.

Affy_ID	ØFDC Tag 0	D0	ØFDC Tag 7	D7	ØFDC Tag 15	D15	ØBA	D BA	Gene Symbol
1422920 at	259	2	177	2	213	2	222	2	Cldn13
1423606 at	658	2	1152	2	1159	2	379	2	Postn
1424214 at	159	2	223	2	240	2	358	2	9130213B05Rik
1436598 at	213	2	271	2	489	2	1169	2	---
1436736 x at	278	2	293	2	411	2	817	2	D0H4S114
1459860 x at	201	2	322	2	440	2	1433	2	Trim2
1431057 a at	62	2	67	2	41	1	148	2	Prss23
1436319 at	130	2	98	2	76	1	156	2	Sulf1
1416503 at	407	2	645	2	494	2	347	2	Lxn
1422324 a at	139	2	199	2	177	2	115	1	Pthlh
1435029 at	70	1	130	2	100	2	196	2	---
1439364 a at	97	2	222	2	179	1	283	2	Mmp2
1441706 at	28	0	116	2	53	1	53	0	Dscaml1
1448233 at	910	2	1745	2	1435	2	638	2	Prnp
1448962 at	45	2	86	2	106	2	79	2	Myh11
1449368 at	105	1	214	2	187	1	448	2	Dcn
1423278 at	63	2	116	2	118	2	43	0	Ptprk
1434499 a at	53	2	74	2	81	2	478	2	Ldhb
1438855 x at	1189	2	2385	2	2798	2	2369	2	Tnfaip2
1415949 at	36	2	93	2	77	1	93	2	Cpe
1427883 a at	229	2	562	2	487	2	2157	2	Col3a1
1435831 at	36	2	103	2	87	1	46	1	Upk1b

1436293 x at	47	1	184	2	166	2	242	2	D1Erd471e
1439380 x at	134	2	392	2	409	2	1015	2	Gtl2
1452250 a at	77	2	271	2	218	2	565	2	Col6a2
1452473 at	20	0	194	2	180	2	29	0	Prr15
1456741 s at	74	2	219	2	182	2	105	2	Gpm6a
1415855 at	308	2	130	2	144	2	704	2	Kitl
1418674 at	173	2	131	2	177	2	1291	2	Osmr
1419476 at	974	2	486	2	477	2	1897	2	Adamdec1
1419627 s at	531	2	336	2	343	2	1362	2	Clec4n
1419905 s at	173	2	115	2	127	2	370	2	Hpgd
1420553 x at	159	2	74	2	66	2	10	0	Serpina1a
1423584 at	839	2	716	2	933	2	2745	2	Igfbp7
1423635 at	121	2	65	2	93	2	582	2	Bmp2
1426911 at	191	2	107	2	103	2	422	2	Dsc2
1434534 at	113	2	72	2	53	2	147	2	---
1435436 at	980	2	650	2	704	2	2288	2	Epas1
1437665 at	61	2	30	1	43	1	57	2	Il22ra2
1438200 at	303	2	264	2	245	2	585	2	Sulf1
1448123 s at	610	2	282	2	501	2	3538	2	Tgfb1
1451513 x at	1063	2	725	2	758	2	46	1	Serpina1a
1455318 at	415	2	238	2	264	2	935	2	Timd4
1415864 at	186	2	106	2	181	2	242	2	Bpgm
1416612 at	507	2	278	1	306	2	1579	2	Cyp1b1
1417184 s at	3637	2	1584	2	3991	2	5241	2	Hbb-b1 /// Hbb-b2
1418090 at	431	2	201	2	261	2	1248	2	Plvap
1418142 at	140	2	29	0	50	1	514	2	Kcnj8
1418282 x at	1244	2	997	2	1007	2	50	2	Serpina1b
1418435 at	289	2	145	1	371	2	494	2	Mkrm1
1419014 at	337	2	91	1	226	2	420	2	Rhag
1419311 at	423	2	90	2	325	2	515	2	Trim10
1420699 at	122	2	107	2	210	2	213	2	Clec7a
1421009 at	383	2	73	1	371	2	573	2	Rsad2
1423062 at	194	2	61	2	104	2	946	2	Igfbp3
1425528 at	72	2	27	0	50	0	179	2	Prrx1
1426910 at	185	2	123	2	147	2	448	2	---
1428167 a at	161	2	148	2	209	2	440	2	Mpz11
1428385 at	835	2	156	2	378	2	827	2	Mar_08
1429726 at	140	2	117	2	125	2	548	2	Slc16a9
1435748 at	329	2	136	2	315	2	604	2	Gda
1435752 s at	123	2	44	1	63	2	467	2	Abcc9
1436058 at	1690	2	567	2	2602	2	4086	2	Rsad2
1436853 a at	1198	2	376	2	1199	2	1360	2	Snca
1441054 at	211	1	62	1	183	2	338	2	Apol2
1448005 at	549	2	352	2	499	2	2838	2	Sash1
1448269 a at	107	2	62	2	100	2	306	2	Klhl13
1449389 at	344	2	116	2	285	2	547	2	Tal1
1449498 at	203	2	61	1	93	1	857	2	Marco
1452666 a at	152	2	18	0	152	1	228	2	Tmcc2
1455618 x at	431	2	277	2	509	2	1264	2	Tspan33
1416625 at	390	2	348	2	324	2	2040	2	Serping1
1420664 s at	211	2	168	2	178	2	848	2	Procr
1422161 at	33	1	29	0	29	0	43	1	Siglec1
1423954 at	699	2	733	2	695	2	3647	2	C3
1427126 at	83	2	35	2	22	1	251	2	Hspa1b
1427127 x at	170	2	48	2	46	2	486	2	Hspa1b
1437671 x at	378	2	423	2	413	2	1320	2	Prss23
1448950 at	102	1	30	0	12	0	284	2	Il1r1
1452318 a at	789	2	195	2	150	2	2323	2	Hspa1b
1456084 x at	233	2	253	1	296	2	4074	2	Fmod

Tabelle 16: B-Zellen-exprimierte Trans-Membran-Proteine, die innerhalb der Immunantwort nicht regulierte werden, identifiziert mit der DAVID-Datenbank.

AFFY_ID	DAVID Gene Name
1426586_at	Solute Carrier Family 25 (Mitochondrial Carrier Oxoglutarate Carrier), Member 11
1451374_x_at, 1455615_at	Riken Cdna 1700001k04 Gene
1437937_at	Chemokine Binding Protein 2
1436082_at	Solute Carrier Family 24, Member 5
1426914_at	Marvel (Membrane-Associating) Domain Containing 2
1419609_at	Chemokine (C-C Motif) Receptor 1
1445545_at	Transmembrane Protein 77
1460573_at	Expressed Sequence Ai848100
1434882_at	Metadherin
1416609_at	Cdna Sequence Bc004004
1449156_at	Lymphocyte Antigen 9
1417192_at	Dna Segment, Chr 16, Wayne State University 109, Expressed
1424559_at	Expressed Sequence Aw060207
1451718_at	Proteolipid Protein (Myelin) 1
1417279_at	Inositol 1,4,5-Triphosphate Receptor 1
1434404_at	Riken Cdna C030011o14 Gene
1450505_a_at	Riken Cdna 1810015c04 Gene
1440033_at	Phosphoprotein Associated With Glycosphingolipid Microdomains 1
1447101_at	Ring Finger Protein 122
1436317_at	Riken Cdna D230012e17 Gene
1433470_a_at	Inner Membrane Protein, Mitochondrial
1460300_a_at	Leukocyte Tyrosine Kinase
1420826_at	Leucine Zipper-Ef-Hand Containing Transmembrane Protein 1
1452290_at	Transmembrane Protein 106b
1427908_at	Bcl2/Adenovirus E1b Interacting Protein 1, Nip1
1419769_at	Cd22 Antigen
1415965_at	Stearoyl-Coenzyme A Desaturase 1
1457528_at	Solute Carrier Family 4, Sodium Bicarbonate Cotransporter, Member 7
1431218_at, 1434236_at	Zinc Finger, Dhhc Domain Containing 20
1442219_at	Membrane-Spanning 4-Domains, Subfamily A, Member 6b
1455456_a_at	Translocase Of Inner Mitochondrial Membrane 50 Homolog (Yeast)
1460415_a_at	Cd40 Antigen
1460682_s_at	Cea-Related Cell Adhesion Molecule 2
1417297_at	Inositol 1,4,5-Triphosphate Receptor 3
1447092_at	Platelet/Endothelial Cell Adhesion Molecule 1
1420993_at, 1420994_at	Udp-Glcnac:Betagal Beta-1,3-N-Acetylglucosaminyltransferase 5
1429737_a_at	Riken Cdna 0610009i22 Gene
1436854_at	Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C, Member 2
1418830_at	Cd79a Antigen (Immunoglobulin-Associated Alpha)
1451702_at	Cklf-Like Marvel Transmembrane Domain Containing 7
1420821_at	Sphingosine-1-Phosphate Phosphatase 1
1433898_at	Solute Carrier Family 25, Member 30
1417218_at	Riken Cdna 2810048g17 Gene
1428380_at	Riken Cdna 0610007c21 Gene
1431659_at	Transmembrane Protein 86b
1416190_a_at	Sec61 Alpha 1 Subunit (S. Cerevisiae)
1445687_at	Gene Model 885, (Ncbi)
1452800_a_at	Riken Cdna 0610008c08 Gene

1455403_at	Mannosidase, Endo-Alpha
1450476_at	Cannabinoid Receptor 2 (Macrophage)
1459744_at	Cd53 Antigen
1425289_a_at	Complement Receptor 2
1460455_at	Riken Cdna 1110059h15 Gene
1417442_a_at,	Peroxisomal Biogenesis Factor 3
1454044_a_at	
1440900_at,	G Protein-Coupled Receptor 174
1447792_x_at	
1445322_x_at	Squalene Epoxidase
1450639_at	Solute Carrier Family 28 (Sodium-Coupled Nucleoside Transporter), Member 2
1422003_at	Burkitt Lymphoma Receptor 1
1419744_at	Histocompatibility 2, Class Ii, Locus Mb2
1426693_x_at,	Cox15 Homolog, Cytochrome C Oxidase Assembly Protein (Yeast)
1452146_a_at	
1419307_at	Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 13c
1423668_at	Zinc Finger, Dhhc Domain Containing 14
1456426_at	C-Type Lectin Domain Family 2, Member G
1449878_a_at	Solute Carrier Family 12, Member 6
1453733_a_at	Riken Cdna 4933434e20 Gene
1419276_at	Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1
1434955_at	Membrane-Associated Ring Finger (C3hc4) 1
1424924_at	Sec63-Like (S. Cerevisiae)
1429188_at	Cox11 Homolog, Cytochrome C Oxidase Assembly Protein (Yeast)
1453149_at	Solute Carrier Family 25, Member 32
1441071_at,	Potassium Voltage-Gated Channel, Subfamily Q, Member 5
1457898_at	
1417382_at,	Ectonucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase 5
1417384_at	
1424834_s_at	Inositol 1,4,5-Triphosphate Receptor 2
1427503_at	Expressed Sequence Ai324046
1457961_at	Lysophosphatidylglycerol Acyltransferase 1
1439215_at	Riken Cdna 1700121j11 Gene
1423182_at	Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 13b
1448524_s_at	Signal Sequence Receptor, Delta
1434520_at	Sterol-C5-Desaturase (Fungal Erg3, Delta-5-Desaturase) Homolog (S. Cerevisiae)
1436499_at,	Transmembrane Protein 23
1457968_at	
1422122_at	Fc Receptor, Ige, Low Affinity Ii, Alpha Polypeptide
1451622_at	Lmbr1 Domain Containing 1
1428307_at	Riken Cdna 2410004e01 Gene
1452771_s_at	Acyl-Coa Synthetase Long-Chain Family Member 3
1418638_at	Histocompatibility 2, Class Ii, Locus Mb1
1419331_at	Cadherin 17
1433466_at	Expressed Sequence Ai467606
1421863_at	Vesicle-Associated Membrane Protein 1
1447341_at	Dna Segment, Chr 12, Erato Doi 551, Expressed
1438439_at	G Protein-Coupled Receptor 171
1429847_a_at	Riken Cdna 4833418a01 Gene
1425570_at	Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 1
1418655_at	Beta-1,4-N-Acetyl-Galactosaminyl Transferase 1
1450570_a_at	Cd19 Antigen
1424213_at	Ubia Prenyltransferase Domain Containing 1
1429681_a_at	Riken Cdna A230102p12 Gene
1427500_at	Signal Peptidase Complex Subunit 1 Homolog (S. Cerevisiae)
1420659_at,	Slam Family Member 6

1425086_a_at,	
1457773_at	
1419495_at	Imp2 Inner Mitochondrial Membrane Peptidase-Like (S. Cerevisiae)
1423226_at,	
1450912_at	Membrane-Spanning 4-Domains, Subfamily A, Member 1
1435101_at	Hypothetical Protein, Mgc: 11613
1430527_a_at	Ring Finger Protein 167
1454762_at	X Kell Blood Group Precursor Related X Linked
1418398_a_at	Tetraspanin 32
1459885_s_at	Cytochrome C Oxidase, Subunit Viic
1460563_at	Dna Segment, Chr 10, Erato Doi 438, Expressed

Tabelle 17: B-Zellen-exprimierte Trans-Membran-Proteine, die innerhalb der Immunantwort reguliert werden, identifiziert mit der DAVID-Datenbank.

AFFY_ID	DAVID Gene Name
1435945_a_at	Potassium Intermediate/Small Conductance Calcium-Activated Channel, Subfamily N, Member 4
1456545_at	Interleukin 18 Receptor Accessory Protein
1417763_at	Riken Cdna 2510001k09 Gene
1418394_a_at	Cd97 Antigen
1419872_at	Colony Stimulating Factor 1 Receptor
1459546_s_at	Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1
1450296_at	Killer Cell Lectin-Like Receptor Subfamily B Member 1a
1451683_x_at	Histocompatibility 2, D Region Locus 1
1439057_x_at	Zinc Finger, Dhhc Domain Containing 6
1424020_at	Adp-Ribosylation Factor-Like 6 Interacting Protein 6
1449078_at	St3 Beta-Galactoside Alpha-2,3-Sialyltransferase 6
1424065_at	Er Degradation Enhancer, Mannosidase Alpha-Like 1
1422089_at	Natural Cytotoxicity Triggering Receptor 1
1424783_a_at	Udp Glucuronosyltransferase 1 Family, Polypeptide A2
1426349_s_at	Thymopoietin
1449127_at	Selectin, Platelet (P-Selectin) Ligand
1424906_at	Pq Loop Repeat Containing
1437308_s_at	Coagulation Factor Ii (Thrombin) Receptor
1450678_at	Integrin Beta 2
1439034_at	Sialophorin
1434316_at	Carbohydrate (Chondroitin) Synthase 1
1450753_at	Natural Killer Cell Group 7 Sequence
1419128_at	Integrin Alpha X
1417559_at	Sideroflexin 1
1422880_at	Synaptophysin-Like Protein
1435560_at	Integrin Alpha L
1434716_at	Hepatitis A Virus Cellular Receptor 1
1426343_at	Stt3, Subunit Of The Oligosaccharyltransferase Complex, Homolog B (S. Cerevisiae)
1427250_at	Atpase, Ca ⁺⁺ Transporting, Cardiac Muscle, Slow Twitch 2
1425436_x_at	Killer Cell Lectin-Like Receptor, Subfamily A, Member 3
1449991_at	Cd244 Natural Killer Cell Receptor 2b4
1415822_at	Stearoyl-Coenzyme A Desaturase 2
1438673_at	Solute Carrier Family 4, Sodium Bicarbonate Cotransporter, Member 7
1447880_x_at	Endothelial Differentiation, Sphingolipid G-Protein-Coupled Receptor, 5
1423126_at	Atpase, Na ⁺ /K ⁺ Transporting, Beta 3 Polypeptide
1424783_a_at	Udp Glucuronosyltransferase 1 Family, Polypeptide A6a
1416175_a_at	Voltage-Dependent Anion Channel 3

1449925_at	Chemokine (C-X-C Motif) Receptor 3
1438934_x_at	Sema Domain, Immunoglobulin Domain (Ig), Transmembrane Domain (Tm) And Short Cytoplasmic Domain, (Semaphorin) 4a
1449699_s_at	Riken Cdna C330027c09 Gene
1424727_at	Chemokine (C-C Motif) Receptor 5
1417061_at	Solute Carrier Family 39 (Iron-Regulated Transporter), Member 1
1428902_at	Carbohydrate Sulfotransferase 11
1449570_at	Killer Cell Lectin-Like Receptor Subfamily B Member 1c
1439389_s_at	Myeloid-Associated Differentiation Marker
1449365_at	Endothelial Differentiation, Sphingolipid G-Protein-Coupled Receptor, 8
1421186_at	Chemokine (C-C Motif) Receptor 2
1426772_x_at	Similar To T Cell Antigen Receptor
1428440_at	Solute Carrier Family 25 (Mitochondrial Carrier, Aralar), Member 12
1450792_at	Tyro Protein Tyrosine Kinase Binding Protein
1416480_a_at	Hig1 Domain Family, Member 1a
1434376_at	Cd44 Antigen
1441231_at	Gene Model 1167, (Ncbi)
1439381_x_at	Marvel (Membrane-Associating) Domain Containing 1
1437192_x_at	Voltage-Dependent Anion Channel 1
1438546_x_at	Solute Carrier Family 25 (Mitochondrial Carrier, Adenine Nucleotide Translocator), Member 5
1416479_a_at	Transmembrane Protein 14c
1438322_x_at	Farnesyl Diphosphate Farnesyl Transferase 1
1421628_at	Interleukin 18 Receptor 1
1424783_a_at	Udp Glucuronosyltransferase 1 Family, Polypeptide A7c
1423608_at	Integral Membrane Protein 2a
1415993_at	Squalene Epoxidase
1416234_at	Leucine Rich Repeat Containing 59
1438948_x_at	Benzodiazepine Receptor, Peripheral
1439036_a_at	Atpase, Na ⁺ /K ⁺ Transporting, Beta 1 Polypeptide
1427756_x_at	Immunoglobulin Heavy Chain 4 (Serum Igg1)
1443937_at	Interleukin 2 Receptor, Beta Chain
1453472_a_at	Slam Family Member 7
1415698_at	Golgi Phosphoprotein 2

Tabelle. 18: Kandidaten-Gene der Stromazellen von B-Anlagen in SCID. Die Genexpression von B-Anlagen (BA)-Stromazellen (mit einer Signalstärke ≥ 300) wurde mit der von FDC-Präparationen mittels der GCOS Software korreliert und dargestellt als Quotient (*Signal Log Ratio*, SLR). Die in FDC höher exprimierte Gene sind rot, in Stromazellen der B-Anlage höher exprimierte Gene grün und gleich exprimierte Gene weiß unterlegt.

Nr.	Affy ID	BA1	BA2	ØBA	D BA	ØFDC	D FDC	SLR	SLR*	Gene Symbol
1	1423606_at	609	148	379	2	658	2	1.3	3.0	Postn
2	1444487_at	963	524	743	2	1003	2	0.8	2.5	Lrat
3	1448233_at	798	479	638	2	910	2	0.7	2.4	Prnp
4	1423285_at	1119	747	933	2	1360	2	0.7	2.4	Coch
5	1417851_at	6772	3237	5004	2	5966	2	0.5	2.2	Cxcl13
6	1416503_at	510	184	347	2	407	2	0.3	2.0	Lxn
7	1439476_at	587	424	505	2	440	2	0.3	2.0	Dsg2
8	1415894_at	518	297	407	2	367	2	0.3	2.0	Enpp2
9	1434339_at	598	421	510	2	564	2	0.2	1.9	Fnbp11
10	1448136_at	1741	905	1323	2	1237	2	0.1	1.8	Enpp2
11	1418626_a_at	5145	2467	3806	2	2801	2	0.0	1.7	Clu
12	1448859_at	4311	4457	4384	2	3630	2	-0.1	1.7	Cxcl13
13	1425253_a_at	523	272	398	2	322	2	-0.1	1.6	Madcam1

14	1440779	s at	730	1566	1148	2	903	2	-0.1	1.6	Slc5a9
15	1423091	a at	1380	755	1068	2	735	2	-0.1	1.6	Gpm6b
16	1418172	at	355	332	343	2	301	2	-0.2	1.6	Hebp1
17	1418744	s at	592	624	608	2	376	2	-0.2	1.5	Tesc
18	1426759	at	748	273	511	2	317	2	-0.3	1.5	Map4k3 /// LOC675560
19	1418698	a at	259	664	461	2	529	2	-0.3	1.4	Fech
20	1416832	at	205	418	311	2	224	2	-0.3	1.4	Slc39a8
21	1444317	at	242	399	320	2	214	2	-0.3	1.4	Pcdh15
22	1451563	at	1074	873	974	2	688	2	-0.4	1.4	Emr4
23	1421278	s at	235	543	389	2	428	2	-0.4	1.4	LOC630963
24	1439122	at	345	313	329	2	159	2	-0.4	1.4	---
25	1433933	s at	879	456	667	2	482	2	-0.4	1.3	Slco2b1
26	1415946	at	97	506	301	2	185	2	-0.5	1.3	Pigq
27	1437689	x at	11051	10391	#####	2	6727	2	-0.5	1.3	Clu
28	1449084	s at	551	406	479	2	309	2	-0.5	1.2	Sh3d19
31	1428579	at	370	278	324	2	210	2	-0.5	1.2	Fmnl2
32	1418389	at	281	587	434	2	303	2	-0.5	1.2	2810453106Rik
33	1447655	x at	209	474	341	2	302	1	-0.5	1.2	Sox6
34	1446965	at	256	350	303	2	173	2	-0.5	1.2	Arhgef12
35	1416468	at	318	425	371	2	356	1	-0.6	1.2	Aldh1a1
36	1417184	s at	3698	6784	5241	2	3637	2	-0.6	1.2	Hbb-b1 /// Hbb-b2
37	1425506	at	698	720	709	2	389	2	-0.6	1.2	Mylk
38	1427183	at	371	407	389	2	243	2	-0.6	1.2	Efemp1
39	1434587	x at	179	447	313	2	235	2	-0.6	1.2	Ptdss2
40	1438855	x at	1328	3410	2369	2	1189	2	-0.6	1.2	Tnfaip2
41	1428385	at	408	1246	827	2	835	2	-0.6	1.1	March_08
42	1435484	at	334	672	503	2	278	2	-0.6	1.1	BF642829
43	1448406	at	181	484	332	2	197	2	-0.6	1.1	Eid1
44	1448657	a at	512	865	689	2	365	2	-0.6	1.1	Dnajb10
45	1427447	a at	232	441	336	2	204	2	-0.6	1.1	Triobp
46	1416749	at	3410	1775	2592	2	1332	2	-0.6	1.1	Htra1
47	1438650	x at	560	701	631	2	425	2	-0.7	1.0	Gja1
48	1433670	at	404	260	332	2	173	2	-0.7	1.0	Emp2
49	1435542	s at	399	402	400	2	245	2	-0.7	1.0	Cttnbp2nl
50	1448259	at	715	326	521	2	302	2	-0.7	1.0	Fstl1
51	1427127	x at	97	876	486	2	170	2	-0.7	1.0	Hspa1b
52	1437409	s at	482	392	437	2	216	2	-0.7	1.0	Gpr126
53	1438200	at	690	480	585	2	303	2	-0.7	1.0	Sulf1
54	1425536	at	361	409	385	2	183	2	-0.7	1.0	Stx3
55	1455318	at	1417	454	935	2	415	2	-0.7	1.0	Timd4
56	1438504	x at	195	443	319	2	168	2	-0.7	1.0	Tm7sf3
57	1426911	at	610	234	422	2	191	2	-0.8	1.0	Dsc2
58	1428758	at	423	236	330	2	193	2	-0.8	1.0	Tmem86a
59	1438945	x at	1137	1735	1436	2	663	2	-0.8	1.0	Gja1
60	1455978	a at	394	261	328	2	198	2	-0.8	1.0	Matn2
61	1421009	at	255	891	573	2	383	2	-0.8	0.9	Rsad2
63	1419476	at	2065	1730	1897	2	974	2	-0.8	0.9	Adamdec1
64	1430522	a at	722	561	641	2	319	2	-0.8	0.9	Vamp5
65	1419311	at	391	639	515	2	423	2	-0.8	0.9	Trim10
66	1417714	x at	3745	4569	4157	2	3445	2	-0.8	0.9	Hba-a1
67	1435748	at	320	888	604	2	329	2	-0.8	0.9	Gda
68	1418435	at	308	680	494	2	289	2	-0.8	0.9	Mkml
69	1436521	at	680	393	537	2	273	2	-0.8	0.9	Slc36a2
70	1452381	at	461	188	324	2	149	2	-0.8	0.9	Creb3l2
71	1437149	at	539	488	514	2	250	0	-0.8	0.9	Slc6a6
72	1428361	x at	6119	6619	6369	2	3914	2	-0.9	0.9	Hba-a1
73	1434472	at	909	723	816	2	578	2	-0.9	0.9	Dusp3
74	1417038	at	455	246	350	2	131	2	-0.9	0.8	Sep_9
75	1417820	at	275	413	344	2	166	2	-0.9	0.8	Tor1b

76	1418199	at	1998	4260	3129	2	2020	2	-0.9	0.8	Hemgn
77	1435771	at	422	239	331	2	147	2	-0.9	0.8	Plcb4
78	1438251	x at	5003	2851	3927	2	1856	2	-0.9	0.8	Htra1
79	1452757	s at	5225	7643	6434	2	3989	2	-0.9	0.8	Hba-a1
80	1452318	a at	433	4213	2323	2	789	2	-0.9	0.8	Hspa1b
81	1417627	a at	274	390	332	2	150	2	-0.9	0.8	Limk1
82	1453055	at	697	605	651	2	312	2	-0.9	0.8	Sema6d
83	1419569	a at	428	1042	735	2	345	2	-0.9	0.8	Isg20
84	1433716	x at	642	388	515	2	223	2	-0.9	0.8	Gfra2
85	1455477	s at	268	643	456	2	236	1	-0.9	0.8	Pdzk1ipl
86	1460578	at	358	264	311	2	147	2	-0.9	0.8	Fgd5
87	1437992	x at	2442	3081	2762	2	1357	2	-0.9	0.8	Gja1
88	1441054	at	156	521	338	2	211	1	-0.9	0.8	Apol2
89	1427168	a at	411	217	314	2	145	2	-1.0	0.8	Col14a1
90	1437921	x at	472	366	419	2	88	1	-1.0	0.8	Zfp516
91	1426910	at	567	329	448	2	185	2	-1.0	0.8	---
92	1452196	a at	643	350	497	2	210	2	-1.0	0.8	Nckap1
93	1456060	at	706	885	795	2	367	2	-1.0	0.8	Maf
94	1422631	at	425	200	313	2	144	2	-1.0	0.7	Ahr
95	1426528	at	419	300	359	2	146	2	-1.0	0.7	Nrp2
96	1436737	a at	246	483	365	2	171	2	-1.0	0.7	Sorbs1
97	1415855	at	907	500	704	2	308	2	-1.0	0.7	Kitl
98	1419905	s at	424	316	370	2	173	2	-1.0	0.7	Hpgd
99	1436448	a at	500	223	361	2	116	2	-1.0	0.7	Ptgs1
100	1437250	at	372	466	419	2	167	2	-1.0	0.7	Mreg
101	1428167	a at	303	576	440	2	161	2	-1.1	0.7	Mpz1l
102	1454834	at	442	453	448	2	208	2	-1.1	0.7	Nfib
103	1419627	s at	1961	762	1362	2	531	2	-1.1	0.7	Clec4n
104	1424271	at	1126	585	855	2	422	2	-1.1	0.7	Dcamk1l
105	1436659	at	2749	1173	1961	2	628	2	-1.1	0.7	Dcamk1l
106	1436853	a at	802	1917	1360	2	1198	2	-1.1	0.7	Snea
107	1424800	at	1405	1128	1266	2	491	2	-1.1	0.6	Enah
108	1435436	at	2855	1720	2288	2	980	2	-1.1	0.6	Epas1
109	1440222	at	264	396	330	2	160	2	-1.1	0.6	---
110	1448942	at	415	550	483	2	198	2	-1.1	0.6	Gng1l
111	1459847	x at	697	560	629	2	239	2	-1.1	0.6	Gfra2
112	1459992	x at	243	366	305	2	171	2	-1.1	0.6	Cln8
113	1419014	at	256	584	420	2	337	2	-1.1	0.6	Rhag
114	1447676	x at	379	309	344	2	153	2	-1.1	0.6	S100a16
115	1415760	s at	536	226	381	2	158	2	-1.1	0.6	Atox1
116	1424214	at	488	229	358	2	159	2	-1.1	0.6	9130213B05Rik
117	1416473	a at	594	362	478	2	217	2	-1.1	0.6	Nope
118	1419639	at	651	453	552	2	230	2	-1.1	0.6	Efnb2
119	1437390	x at	590	481	536	2	173	1	-1.1	0.6	Stx1a
120	1451791	at	852	474	663	2	217	2	-1.1	0.6	Tfpi
121	1418243	at	454	238	346	2	147	2	-1.1	0.6	Fcna
122	1419421	at	305	808	556	2	269	2	-1.1	0.6	Ank1
123	1419922	s at	1655	1007	1331	2	485	2	-1.1	0.6	Atrn1l
124	1426541	a at	276	698	487	2	185	2	-1.1	0.6	Endod1
125	1427144	at	498	397	447	2	194	2	-1.1	0.6	Hnrpll
126	1436233	at	621	466	544	2	163	2	-1.1	0.6	---
127	1448288	at	605	324	464	2	209	2	-1.1	0.6	Nfib
128	1449077	at	2305	5445	3875	2	3206	2	-1.1	0.6	Eraf
129	1447849	s at	1155	989	1072	2	419	2	-1.2	0.6	Maf
130	1448318	at	619	795	707	2	257	2	-1.2	0.6	Adfp
131	1454745	at	668	492	580	2	227	2	-1.2	0.6	Arhgap29
132	1449134	s at	268	448	358	2	155	2	-1.2	0.5	Spic
133	1417937	at	399	214	306	2	139	2	-1.2	0.5	Dact1
134	1418987	at	2025	1821	1923	2	726	2	-1.2	0.5	Pla2g2d

135	1425505 at	485	248	366	2	148	2	-1.2	0.5	Mylk
136	1429599 a at	554	495	525	2	177	2	-1.2	0.5	C630010D07Rik
137	1440092 at	255	367	311	2	111	1	-1.2	0.5	Ext1
138	1452107 s at	279	348	313	2	152	2	-1.2	0.5	Npnt
139	1421168 at	935	690	812	2	318	2	-1.2	0.5	Abcg3
140	1425255 s at	409	385	397	2	165	2	-1.2	0.5	Hnrpll
141	1436915 x at	1185	1279	1232	2	461	2	-1.2	0.5	Laptm4b
142	1454677 at	962	643	802	2	387	2	-1.2	0.5	Timp2
143	1430538 at	321	306	313	2	102	2	-1.2	0.5	2210013O21Rik
144	1436058 at	1801	6371	4086	2	1690	2	-1.2	0.5	Rsad2
145	1418257 at	341	296	319	2	125	2	-1.2	0.5	Slc12a7
146	1422557 s at	574	489	531	2	187	2	-1.2	0.5	Mt1
147	1424769 s at	4940	3823	4382	2	1567	2	-1.2	0.5	Cald1
148	1433795 at	468	347	407	2	171	2	-1.2	0.5	Tgfb3
149	1434502 x at	6631	10672	8651	2	3528	2	-1.2	0.5	Slc4a1
150	1441930 x at	1028	1046	1037	2	342	2	-1.2	0.5	Vat1
151	1444878 at	406	996	701	2	145	2	-1.2	0.5	Dock10
152	1448823 at	2776	2110	2443	2	832	2	-1.2	0.5	Cxcl12
153	1452843 at	997	497	747	2	268	2	-1.2	0.5	Il6st
154	1441333 at	162	693	428	2	113	2	-1.3	0.5	Trps1
155	1450985 a at	384	230	307	2	66	2	-1.3	0.5	Tjp2
156	1455741 a at	378	528	453	2	134	2	-1.3	0.5	Ece1
157	1428585 at	1133	835	984	2	354	2	-1.3	0.4	Actn1
158	1434310 at	597	567	582	2	182	2	-1.3	0.4	Bmpr2
159	1436736 x at	985	649	817	2	278	2	-1.3	0.4	D0H4S114
160	1449147 at	509	632	571	2	193	2	-1.3	0.4	Chst1
161	1449389 at	335	760	547	2	344	2	-1.3	0.4	Tal1
162	1416203 at	279	340	309	2	203	1	-1.3	0.4	Aqp1
163	1416808 at	661	597	629	2	259	2	-1.3	0.4	Nid1
164	1433776 at	740	352	546	2	205	2	-1.3	0.4	Lhfp
165	1435749 at	830	2136	1483	2	508	2	-1.3	0.4	Gda
166	1442197 at	460	544	502	2	151	2	-1.3	0.4	AI480624
167	1449360 at	445	299	372	2	137	2	-1.3	0.4	Csf2rb2
168	1453191 at	203	396	300	2	80	0	-1.3	0.4	Col27a1
169	1460287 at	1074	598	836	2	284	2	-1.3	0.4	Timp2
170	1424524 at	1161	873	1017	2	310	2	-1.3	0.4	1200002N14Rik
171	1427445 a at	285	411	348	2	120	2	-1.3	0.4	Ttn
172	1417693 a at	411	389	400	2	136	2	-1.3	0.4	Gab1
173	1423725 at	560	401	481	2	193	2	-1.3	0.4	Pls3
174	1423917 a at	941	606	774	2	237	2	-1.3	0.4	Cttn
175	1459665 s at	662	419	541	2	189	2	-1.3	0.4	Mrv11
176	1448269 a at	378	233	306	2	107	2	-1.4	0.4	Klhl13
177	1457806 at	434	319	377	2	103	2	-1.4	0.4	Dock1
178	1418600 at	320	700	510	2	351	2	-1.4	0.4	Klfl1
179	1434202 a at	1007	436	722	2	252	2	-1.4	0.4	BC055107
180	1416589 at	1184	620	902	2	320	2	-1.4	0.3	Sparc
181	1416740 at	340	411	376	2	133	2	-1.4	0.3	Col5a1
182	1418090 at	1253	1242	1248	2	431	2	-1.4	0.3	Plvap
183	1418652 at	191	665	428	2	130	2	-1.4	0.3	Cxcl9
184	1419873 s at	3163	1395	2279	2	777	2	-1.4	0.3	Csf1r
185	1422869 at	345	395	370	2	134	2	-1.4	0.3	Mertk
186	1425458 a at	364	274	319	2	101	2	-1.4	0.3	Grb10
187	1427442 a at	2207	2366	2287	2	765	2	-1.4	0.3	App
188	1429951 at	463	405	434	2	165	2	-1.4	0.3	Ssbp2
189	1439369 x at	363	241	302	2	74	1	-1.4	0.3	Slc9a3r2
190	1440662 at	359	253	306	2	123	2	-1.4	0.3	---
191	1416221 at	1751	869	1310	2	349	2	-1.4	0.3	Fstl1
192	1437671 x at	1257	1382	1320	2	378	2	-1.4	0.3	Prss23
193	1457644 s at	200	433	316	2	114	1	-1.4	0.3	Cxcl1

194	1440830	at	381	219	300	2	122	2	-1.4	0.3	Gpr116
195	1456087	at	475	498	487	0	185	0	-1.4	0.3	Nfia
196	1457434	s at	1064	1249	1156	2	342	2	-1.4	0.3	Ptpla
197	1416778	at	293	372	333	2	178	2	-1.4	0.3	Sdpr
198	1417162	at	494	472	483	2	167	2	-1.4	0.3	Tmbim1
199	1421057	at	595	267	431	2	137	2	-1.4	0.3	Dnase113
200	1434369	a at	354	333	344	2	111	2	-1.4	0.3	Cryab
201	1454889	x at	901	191	546	2	104	2	-1.4	0.3	Tmcc3
202	1439153	at	262	407	334	2	102	2	-1.4	0.3	Ibrdc2
203	1451608	a at	461	527	494	2	161	2	-1.4	0.3	Tspan33
204	1441870	s at	1796	895	1346	2	417	2	-1.5	0.3	Pkd2
205	1420965	a at	655	508	581	2	196	2	-1.5	0.3	Enc1
206	1431316	at	344	613	479	2	124	2	-1.5	0.3	Itch
207	1434303	at	411	397	404	2	132	2	-1.5	0.3	Raph1
208	1452416	at	345	550	447	2	127	2	-1.5	0.3	Il6ra
209	1453049	at	197	451	324	2	88	2	-1.5	0.3	6620401M08Rik
210	1422824	s at	323	380	351	2	81	1	-1.5	0.3	Eps8
211	1423584	at	3507	1983	2745	2	839	2	-1.5	0.3	Igfbp7
212	1435399	at	447	189	318	2	117	2	-1.5	0.3	2310068J10Rik
213	1436528	at	555	391	473	2	211	2	-1.5	0.3	Kazald1
214	1450047	at	666	401	533	2	180	2	-1.5	0.3	Hs6st2
215	1451289	at	791	467	629	2	218	2	-1.5	0.3	Dcamk11
216	1421955	a at	327	647	487	2	145	2	-1.5	0.2	Nedd4
217	1433908	a at	2163	1884	2024	2	554	2	-1.5	0.2	Cttm
218	1454838	s at	647	982	814	2	249	2	-1.5	0.2	AW548124
219	1455737	at	446	443	445	2	139	2	-1.5	0.2	C030002B11Rik
220	1416612	at	2098	1060	1579	2	507	2	-1.5	0.2	Cyp1b1
221	1417872	at	769	475	622	2	223	2	-1.5	0.2	Fhl1
222	1430561	at	620	671	646	2	231	2	-1.5	0.2	Dnajb14
223	1434314	s at	882	810	846	2	236	2	-1.5	0.2	Rab11fip5
224	1436216	s at	282	361	321	2	118	2	-1.5	0.2	2610204M08Rik
225	1437902	s at	718	351	534	2	161	2	-1.5	0.2	Rarres2
226	1449041	a at	429	424	426	2	131	2	-1.5	0.2	Trip6
227	1450234	at	522	521	522	2	190	2	-1.5	0.2	Ms4a6c
228	1422518	at	274	342	308	2	117	2	-1.5	0.2	Cask
229	1430291	at	380	257	318	2	101	2	-1.5	0.2	1110060D06Rik /// Dock5
230	1460259	s at	476	404	440	2	178	2	-1.5	0.2	Clea1 /// Clea2
231	1418909	at	927	2761	1844	2	711	2	-1.5	0.2	Ermap
232	1430379	at	298	465	382	2	83	2	-1.5	0.2	5830411K21Rik
233	1435383	x at	414	353	384	2	136	2	-1.5	0.2	Ndn
234	1435885	s at	449	897	673	2	195	1	-1.5	0.2	Itsn1
235	1437401	at	1110	367	739	2	253	2	-1.5	0.2	---
236	1439760	x at	927	146	537	2	114	1	-1.5	0.2	Upk1b
237	1456046	at	396	239	317	2	116	2	-1.5	0.2	Cd93
238	1423066	at	322	358	340	2	93	2	-1.6	0.2	Dnmt3a
239	1436788	at	482	337	409	2	144	2	-1.6	0.2	---
240	1438072	at	397	344	371	2	104	1	-1.6	0.2	Nfib
241	1450784	at	404	252	328	2	107	2	-1.6	0.2	Reck
242	1457664	x at	1132	957	1045	2	256	2	-1.6	0.2	C2
243	1460241	a at	343	408	375	2	127	2	-1.6	0.2	St3gal5
244	1416129	at	1020	430	725	2	182	2	-1.6	0.1	Errfi1
245	1417839	at	258	366	312	2	76	1	-1.6	0.1	Cldn5
246	1423110	at	617	212	415	2	139	2	-1.6	0.1	Colla2
247	1450786	x at	188	504	346	2	69	2	-1.6	0.1	LOC669660
248	1419978	s at	369	263	316	2	109	2	-1.6	0.1	D10Ertdd610e
249	1424186	at	470	221	346	2	111	1	-1.6	0.1	Ccdc80
250	1426774	at	188	431	309	2	97	2	-1.6	0.1	Parp12
251	1454942	at	431	250	341	2	121	2	-1.6	0.1	Niban
252	1416619	at	309	538	424	2	114	2	-1.6	0.1	4632428N05Rik

253	1417852	x at	956	834	895	2	293	2	-1.6	0.1	Clea1
254	1456475	s at	265	617	441	2	245	2	-1.6	0.1	Prkar2b
255	1417291	at	523	476	499	2	148	2	-1.6	0.1	Tnfrsf1a
256	1424041	s at	708	372	540	2	153	2	-1.6	0.1	C1s
257	1438530	at	572	593	582	2	134	2	-1.6	0.1	Tfpi
258	1443983	at	324	466	395	2	123	2	-1.6	0.1	Sorbs1
259	1429726	at	573	523	548	2	140	2	-1.6	0.1	Slc16a9
260	1439766	x at	433	387	410	2	130	2	-1.6	0.1	Vegfc
261	1449399	a at	220	382	301	2	87	2	-1.6	0.1	Ii1b
262	1452001	at	170	437	303	2	161	1	-1.6	0.1	Nfe2
263	1452762	at	950	645	798	2	227	2	-1.6	0.1	8430436O14Rik
264	1454665	at	232	481	357	2	91	2	-1.6	0.1	Irf2bp2 /// LOC672960
265	1456072	at	300	347	323	2	77	2	-1.6	0.1	Ppp1r9a
266	1457252	x at	541	438	489	2	136	2	-1.6	0.1	Pld2
267	1417962	s at	612	241	426	2	93	2	-1.7	0.1	Ghr
268	1424051	at	612	371	492	2	90	2	-1.7	0.1	Col4a2
269	1426276	at	425	798	611	2	159	2	-1.7	0.1	Ifih1
270	1439111	at	330	280	305	2	87	1	-1.7	0.1	---
271	1441912	x at	2619	2498	2559	2	727	2	-1.7	0.1	C2
272	1447541	s at	365	423	394	2	93	2	-1.7	0.1	Itgae
273	1455618	x at	947	1581	1264	2	431	2	-1.7	0.1	Tspan33
274	1422041	at	884	694	789	2	470	2	-1.7	0.0	Pilrb1
275	1435595	at	571	403	487	2	136	2	-1.7	0.0	1810011O10Rik
276	1420842	at	589	310	449	2	131	2	-1.7	0.0	Ptprf
277	1433662	s at	991	892	941	2	312	2	-1.7	0.0	Timp2
278	1447915	x at	258	387	322	2	141	2	-1.7	0.0	BC054438
279	1422645	at	578	356	467	2	111	1	-1.7	0.0	Hfe
280	1434830	at	252	410	331	2	126	2	-1.7	0.0	Mxd1
281	1439368	a at	554	318	436	2	114	2	-1.7	0.0	Slc9a3r2
282	1447421	at	393	410	401	2	107	2	-1.7	0.0	Pam
283	1448943	at	1094	755	924	2	224	2	-1.7	0.0	Nrp1
284	1416498	at	433	244	338	2	102	2	-1.7	0.0	Ppic
285	1434325	x at	316	287	301	2	82	2	-1.7	0.0	Prkar1b
286	1437889	x at	572	463	518	2	167	2	-1.7	0.0	Bgn
287	1453287	at	505	517	511	2	113	2	-1.7	0.0	5730557B15Rik
288	1417574	at	445	636	541	2	207	1	-1.8	-0.1	Cxcl12
289	1418004	a at	1965	795	1380	2	333	2	-1.8	-0.1	Tmem176b
290	1440982	at	431	436	434	2	128	2	-1.8	-0.1	LOC552909
291	1442445	at	501	666	583	2	121	2	-1.8	-0.1	2610027H17Rik
292	1416464	at	750	2157	1453	2	621	2	-1.8	-0.1	Slc4a1
293	1417281	a at	1427	1381	1404	2	363	2	-1.8	-0.1	Mmp23
294	1424133	at	553	316	434	2	93	1	-1.8	-0.1	Tmem98
295	1424407	s at	399	342	371	2	118	1	-1.8	-0.1	Cbx6
296	1441727	s at	381	358	370	2	128	2	-1.8	-0.1	Zfp467
297	1446802	at	270	335	302	2	94	2	-1.8	-0.1	Atox1
298	1451264	at	494	327	410	2	109	2	-1.8	-0.1	Frmf6
299	1416194	at	348	843	596	2	196	2	-1.8	-0.1	Cyp4b1
300	1418186	at	337	323	330	2	76	2	-1.8	-0.1	Gstt1
301	1447623	s at	767	482	624	2	140	2	-1.8	-0.1	Prkcm
302	1448363	at	833	477	655	2	171	2	-1.8	-0.1	Yap1
303	1450857	a at	5427	3542	4484	2	1105	2	-1.8	-0.1	Colla2
304	1459733	at	337	462	399	2	107	2	-1.8	-0.1	Pea15
305	1416953	at	751	666	708	2	162	2	-1.8	-0.1	Ctgf
306	1433781	a at	1035	718	876	2	193	2	-1.8	-0.1	Cldn12
307	1437277	x at	5803	8777	7290	2	2153	2	-1.8	-0.1	Tgm2
308	1435394	s at	484	618	551	2	316	2	-1.8	-0.1	Rhoc
309	1455450	at	377	275	326	2	89	2	-1.8	-0.1	Ptpn3
310	1459632	at	388	357	373	2	68	2	-1.8	-0.1	---
311	1417460	at	507	240	373	2	94	2	-1.9	-0.2	Ifitm2

312	1439245	at	650	537	593	2	164	0	-1.9	-0.2	Tnrc6a
313	1417378	at	332	549	441	2	115	2	-1.9	-0.2	Igsf4a
314	1455900	x at	5224	7650	6437	2	1291	2	-1.9	-0.2	Tgm2
315	1460559	at	540	269	404	2	90	2	-1.9	-0.2	Ankrd25
316	1416590	a at	379	227	303	2	83	1	-1.9	-0.2	Rab34
317	1425603	at	4573	3540	4057	2	939	2	-1.9	-0.2	Tmem176a
318	1428444	at	332	286	309	2	94	2	-1.9	-0.2	Asb2
319	1436168	at	331	982	657	2	213	1	-1.9	-0.2	C730029A08Rik
320	1442798	x at	380	458	419	2	101	0	-1.9	-0.2	Hk3
321	1449498	at	975	738	857	2	203	2	-1.9	-0.2	Marco
322	1450350	a at	396	350	373	2	76	2	-1.9	-0.2	Jundm2
323	1456250	x at	4847	5982	5414	2	1250	2	-1.9	-0.2	Tgfb1
324	1422437	at	557	320	438	2	107	2	-1.9	-0.2	Col5a2
325	1427020	at	885	269	577	2	136	2	-1.9	-0.2	Scara3
326	1437463	x at	3838	3446	3642	2	665	2	-1.9	-0.2	Tgfb1
327	1437853	x at	773	563	668	2	144	2	-1.9	-0.2	Ndn
328	1438312	s at	1415	1945	1680	2	441	2	-1.9	-0.2	Ltbp3
329	1448392	at	781	330	555	2	120	2	-1.9	-0.2	Sparc
330	1455812	x at	697	768	732	2	170	2	-1.9	-0.2	Vasn
331	1435777	at	616	724	670	2	160	2	-1.9	-0.2	E030018N11Rik
332	1417978	at	342	393	367	2	112	2	-1.9	-0.2	Eif4e3
333	1432176	a at	411	316	364	2	62	0	-1.9	-0.2	---
334	1437165	a at	1923	1457	1690	2	373	2	-1.9	-0.2	Pcolce
335	1441840	x at	236	586	411	2	80	2	-1.9	-0.2	Sbno2
336	1448700	at	532	226	379	2	76	2	-1.9	-0.2	G0s2
337	1438316	a at	374	374	374	2	59	2	-1.9	-0.2	Ccdc102a /// LOC672218
338	1448995	at	1038	889	964	2	329	2	-1.9	-0.2	Cxcl4
339	1450852	s at	1994	2014	2004	2	519	2	-1.9	-0.2	F2r
340	1424383	at	289	429	359	2	88	2	-1.9	-0.2	Tmem51
341	1436984	at	359	296	328	2	71	1	-1.9	-0.2	Abi2
342	1447643	x at	1280	615	947	2	184	2	-1.9	-0.2	Snai2
343	1416625	at	3132	948	2040	2	390	2	-1.9	-0.2	Serping1
344	1419599	s at	353	553	453	2	110	2	-1.9	-0.2	Ms4a6d
345	1419423	at	951	632	791	2	230	2	-1.9	-0.2	Stab2
346	1442845	at	348	563	455	2	83	1	-1.9	-0.2	C130075A20Rik
347	1452145	at	806	492	649	2	129	2	-1.9	-0.2	H6pd
348	1417814	at	499	367	433	2	131	2	-2.0	-0.3	Pla2g5
349	1420913	at	1513	631	1072	2	237	2	-2.0	-0.3	Slco2a1
350	1433920	at	394	461	428	2	90	2	-2.0	-0.3	Sema4c
351	1435510	at	370	231	301	2	65	1	-2.0	-0.3	Ppmlh
352	1435752	s at	662	273	467	2	123	2	-2.0	-0.3	Abcc9
353	1448323	a at	2536	1048	1792	2	540	2	-2.0	-0.3	Bgn
354	1423062	at	1320	571	946	2	194	2	-2.0	-0.3	Igfbp3
355	1437687	x at	3388	2794	3091	2	689	2	-2.0	-0.3	Fkbp9
356	1437829	s at	311	477	394	2	100	2	-2.0	-0.3	Eef2k
357	1439496	at	444	438	441	2	99	2	-2.0	-0.3	4921524J06Rik
358	1440037	at	552	637	594	2	116	0	-2.0	-0.3	Pbx1
359	1449368	at	614	281	448	2	105	1	-2.0	-0.3	Dcn
360	1436698	x at	1179	1100	1140	2	245	2	-2.0	-0.3	BC054438
361	1423065	at	596	875	735	2	188	2	-2.0	-0.3	Dnmt3a
362	1423484	at	652	464	558	2	112	2	-2.0	-0.3	Bicc1
363	1424768	at	330	416	373	2	68	2	-2.0	-0.3	Cald1
364	1448005	at	2278	3398	2838	2	549	2	-2.0	-0.3	Sash1
365	1455106	a at	356	271	314	2	92	2	-2.0	-0.3	Ckb
366	1424775	at	420	1507	963	2	119	0	-2.0	-0.3	Oas1a
367	1446972	at	262	604	433	2	84	1	-2.0	-0.3	D15Wsu126e
368	1448276	at	421	188	305	2	72	2	-2.0	-0.3	Tspan4
369	1416405	at	2399	2172	2286	2	415	2	-2.1	-0.4	Bgn
370	1423954	at	4674	2620	3647	2	699	2	-2.1	-0.4	C3

371	1425215	at	380	518	449	2	85	2	-2.1	-0.4	Ffar2
372	1430183	at	696	693	694	2	166	2	-2.1	-0.4	Pbx1
373	1448664	a at	449	689	569	2	116	2	-2.1	-0.4	Spep
374	1423909	at	451	253	352	2	70	0	-2.1	-0.4	Tmem176a
375	1455393	at	675	691	683	2	143	2	-2.1	-0.4	Cp
376	1457952	at	375	350	362	2	69	2	-2.1	-0.4	---
377	1420843	at	573	398	485	2	98	2	-2.1	-0.4	Ptprf
378	1419829	a at	959	1284	1122	2	203	2	-2.1	-0.4	Gab2
379	1426951	at	784	465	625	2	170	2	-2.1	-0.4	Crim1
380	1427486	at	532	413	473	2	99	2	-2.1	-0.4	Ptprb
381	1434366	x at	827	946	886	2	219	2	-2.1	-0.4	C1qb
382	1441894	s at	588	498	543	2	93	2	-2.1	-0.4	Grasp
383	1423635	at	515	649	582	2	121	2	-2.1	-0.4	Bmp2
384	1424638	at	354	475	414	2	71	1	-2.1	-0.4	Cdkn1a
385	1425639	at	287	416	352	2	77	2	-2.1	-0.4	Centa2
386	1436364	x at	1227	992	1109	2	193	2	-2.1	-0.4	Nfix
387	1436598	at	1243	1095	1169	2	213	2	-2.1	-0.4	---
388	1440299	at	494	728	611	2	137	2	-2.1	-0.4	E330016A19Rik
389	1445422	at	841	676	758	2	166	2	-2.1	-0.4	LOC621549
390	1455792	x at	874	646	760	2	141	2	-2.1	-0.4	Ndn
391	1418061	at	564	527	545	2	130	2	-2.2	-0.5	Ltbp2
392	1452035	at	2108	1088	1598	2	296	2	-2.2	-0.5	Col4a1
393	1430612	at	493	389	441	2	94	1	-2.2	-0.5	1810033B17Rik
394	1452359	at	230	412	321	2	63	2	-2.2	-0.5	AA536743
395	1420664	s at	671	1026	848	2	211	2	-2.2	-0.5	Procr
396	1444987	at	316	688	502	2	80	1	-2.2	-0.5	Ctsb
397	1449379	at	429	244	336	2	110	2	-2.2	-0.5	Kdr
398	1419738	a at	2454	2098	2276	2	386	2	-2.2	-0.5	Tpm2
399	1418142	at	723	304	514	2	140	2	-2.2	-0.5	Kcnj8
400	1441972	at	379	271	325	2	60	2	-2.2	-0.5	6230424C14Rik
401	1416454	s at	5087	1550	3318	2	345	2	-2.2	-0.5	Acta2
402	1419647	a at	290	419	355	2	109	2	-2.2	-0.5	Ier3
403	1434089	at	411	266	338	2	67	2	-2.2	-0.5	Synpo
404	1437726	x at	953	1483	1218	2	273	2	-2.2	-0.5	C1qb
405	1441811	x at	623	436	530	2	152	2	-2.2	-0.5	Tmem176a
406	1446245	at	347	509	428	2	77	2	-2.2	-0.5	Fmnl2
407	1417400	at	1270	601	936	2	175	2	-2.2	-0.5	Rai14
408	1444242	at	526	365	445	2	80	2	-2.2	-0.5	---
409	1444974	at	259	357	308	2	43	2	-2.2	-0.5	AU023617
410	1417853	at	234	430	332	2	49	1	-2.3	-0.6	Clca1
411	1421965	s at	299	430	365	2	79	2	-2.3	-0.6	Notch3
412	1436173	at	454	195	325	1	71	1	-2.3	-0.6	Dlc1
413	1448123	s at	3811	3266	3538	2	610	2	-2.3	-0.6	Tgfb1
414	1448606	at	776	769	772	2	116	2	-2.3	-0.6	Edg2
415	1425028	a at	465	407	436	2	101	2	-2.3	-0.6	Tpm2
416	1436938	at	4135	3722	3929	2	663	2	-2.3	-0.6	Rbms3
417	1438651	a at	1293	938	1116	2	206	2	-2.3	-0.6	Agtrl1
418	1441680	at	444	293	368	2	85	1	-2.3	-0.6	Rbms3
419	1450070	s at	970	526	748	2	133	2	-2.3	-0.6	Pak1
420	1429177	x at	916	528	722	2	91	2	-2.3	-0.6	Sox17
421	1450798	at	380	227	303	2	63	2	-2.3	-0.6	Tnxb
422	1446354	at	286	322	304	2	77	1	-2.3	-0.6	C130098B18Rik
423	1456609	at	514	657	586	2	108	1	-2.3	-0.6	Camk2n1
424	1457307	at	292	318	305	2	138	1	-2.3	-0.6	A330102K04Rik
425	1418156	at	481	259	370	2	59	0	-2.3	-0.6	Kcne4
426	1436512	at	312	425	369	2	84	2	-2.3	-0.6	Arl4c /// LOC632433
427	1419292	at	428	183	305	2	70	1	-2.3	-0.6	Htra3
428	1424770	at	720	766	743	2	110	2	-2.3	-0.6	Cald1
429	1417377	at	539	550	545	2	111	1	-2.4	-0.7	Igsf4a

430	1422748	at	1070	1794	1432	2	228	2	-2.4	-0.7	Zfhx1b
431	1445984	at	471	262	366	2	73	1	-2.4	-0.7	Pftk1
432	1417420	at	623	679	651	2	103	2	-2.4	-0.7	Ccnd1
433	1439380	x at	656	1374	1015	2	134	2	-2.4	-0.7	Gtl2
434	1448590	at	538	301	420	2	67	2	-2.4	-0.7	Col6a1
435	1448735	at	532	503	517	2	87	2	-2.4	-0.7	Cp
436	1449335	at	349	458	404	2	81	2	-2.4	-0.7	Timp3
437	1454822	x at	1006	789	898	2	144	2	-2.4	-0.7	Apcdd1
438	1455849	at	356	278	317	2	56	1	-2.4	-0.7	---
439	1444214	at	427	313	370	2	279	1	-2.4	-0.7	2810484G07Rik
440	1441946	at	1357	966	1162	2	166	2	-2.4	-0.7	Itih5
441	1433184	at	635	252	443	2	54	2	-2.4	-0.7	6720477C19Rik
442	1441843	s at	1596	3063	2330	2	324	2	-2.4	-0.7	5230400M03Rik
443	1456437	x at	631	603	617	2	112	2	-2.4	-0.7	C1r /// LOC667277 ///
444	1417494	a at	1655	1017	1336	2	324	2	-2.5	-0.8	Cp
445	1417496	at	317	287	302	2	44	1	-2.5	-0.8	Cp
446	1444090	at	307	344	325	2	36	0	-2.5	-0.8	Pram1
447	1451446	at	945	613	779	2	147	2	-2.5	-0.8	Antxr1
448	1436363	a at	1589	2336	1963	2	297	2	-2.5	-0.8	Nfix
449	1454862	at	1002	1176	1089	2	155	2	-2.5	-0.8	Phldb2
450	1449846	at	510	756	633	2	133	1	-2.5	-0.8	Ear2
451	1442951	at	223	494	358	2	111	2	-2.5	-0.8	Atxn714
452	1448698	at	1009	772	890	2	135	2	-2.5	-0.8	Ccnd1
453	1452905	at	339	362	350	2	55	2	-2.5	-0.8	Gtl2 /// Lphn1
454	1456768	a at	538	267	402	2	58	2	-2.5	-0.8	Mmrn2
455	1455796	x at	318	308	313	2	45	2	-2.5	-0.8	Olfm1
456	1457666	s at	282	2843	1562	2	179	2	-2.5	-0.8	Ifi202b
457	1429543	at	627	324	475	2	74	2	-2.6	-0.9	6230424C14Rik
458	1434499	a at	627	329	478	2	53	2	-2.6	-0.9	Ldhb
459	1458505	at	504	315	410	2	53	1	-2.6	-0.9	LOC552901
460	1436970	a at	1080	1006	1043	2	143	2	-2.6	-0.9	Pdgfrb
461	1449434	at	2777	89	1433	2	63	2	-2.6	-0.9	Car3
462	1459860	x at	1105	1761	1433	2	201	2	-2.6	-0.9	Trim2
463	1460283	at	357	242	300	2	61	2	-2.6	-0.9	Mefv
464	1424254	at	3803	3150	3477	2	433	2	-2.6	-0.9	Ifitm1
465	1418674	at	1474	1108	1291	2	173	2	-2.7	-1.0	Osmr
466	1423754	at	2760	2485	2622	2	338	2	-2.7	-1.0	Ifitm3
467	1423756	s at	862	384	623	2	100	2	-2.7	-1.0	Igfbp4
468	1437219	at	440	383	412	2	79	2	-2.7	-1.0	Igflr
469	1460255	at	644	361	502	2	71	2	-2.7	-1.0	Tnfsf13b
470	1415935	at	570	308	439	2	83	2	-2.7	-1.0	Smoc2
471	1455251	at	359	495	427	2	62	2	-2.7	-1.0	Itga1
472	1437406	x at	4644	3279	3961	2	519	2	-2.7	-1.0	Igfbp4
473	1419182	at	694	310	502	2	91	0	-2.7	-1.0	Svep1
474	1427102	at	546	1251	899	2	112	2	-2.7	-1.0	Slfn4
475	1425216	at	2172	2636	2404	2	266	2	-2.7	-1.0	Ffar2
476	1449947	s at	606	884	745	2	71	2	-2.7	-1.0	Atbf1
477	1419043	a at	705	2430	1568	2	169	2	-2.8	-1.1	Iigp1
478	1437405	a at	4731	3521	4126	2	578	2	-2.8	-1.1	Igfbp4
479	1457198	at	805	425	615	2	82	0	-2.8	-1.1	Nrp1
480	1449109	at	336	276	306	2	41	2	-2.8	-1.1	Socs2
481	1445534	at	554	642	598	2	84	2	-2.8	-1.1	Flnb
482	1460602	at	270	533	401	2	44	1	-2.8	-1.1	Dlc1
483	1418021	at	2554	1690	2122	2	249	2	-2.8	-1.1	C4b /// LOC675521
484	1435106	at	1459	541	1000	2	88	2	-2.8	-1.1	3732412D22Rik
485	1458663	at	420	336	378	2	47	0	-2.8	-1.1	Large
486	1415904	at	4399	3057	3728	2	397	2	-2.9	-1.2	Lpl
487	1435261	at	394	366	380	2	42	2	-2.9	-1.2	4732416N19Rik
488	1436907	at	661	610	635	2	102	2	-2.9	-1.2	Nav1

489	1447946 at	517	424	470	2	66	1	-2.9	-1.2	Adam23
490	1452250 a at	667	462	565	2	77	2	-2.9	-1.2	Col6a2
491	1418084 at	1692	631	1161	2	129	2	-3.0	-1.3	Nrp1
492	1458407 s at	399	574	487	2	99	2	-3.0	-1.3	AI429294
493	1440790 x at	554	742	648	2	51	1	-3.0	-1.3	5033414K04Rik
494	1425917 at	242	725	484	2	33	1	-3.0	-1.3	H28
495	1458525 at	158	558	358	2	36	0	-3.0	-1.3	App
496	1427883 a at	2568	1746	2157	2	229	2	-3.0	-1.3	Col3a1
497	1443260 at	618	554	586	2	72	1	-3.1	-1.4	Meis1
498	1453188 at	254	492	373	2	43	1	-3.1	-1.4	6230424C14Rik
499	1417466 at	499	491	495	2	60	1	-3.1	-1.4	---
500	1453571 at	1901	967	1434	2	95	0	-3.1	-1.4	Depdc6
501	1445031 at	388	586	487	2	49	1	-3.1	-1.4	Tbc1d8
502	1455826 a at	521	593	557	2	73	0	-3.1	-1.4	Bace1
503	1429089 s at	469	363	416	2	58	1	-3.1	-1.4	2900026A02Rik
504	1440879 at	322	312	317	2	40	1	-3.1	-1.4	Abca9
505	1427371 at	394	375	385	2	52	2	-3.2	-1.5	Abca8a
506	1427427 at	1739	1116	1428	2	156	2	-3.2	-1.5	Ryr3
507	1450009 at	314	336	325	2	36	0	-3.2	-1.5	Ltf
508	1423555 a at	133	937	535	2	51	1	-3.2	-1.5	Ifi44
509	1418480 at	706	544	625	2	685	1	-3.2	-1.5	Cxcl7
510	1448756 at	204	1352	778	2	43	1	-3.3	-1.6	S100a9
511	1419691 at	569	1064	817	2	54	1	-3.3	-1.6	Camp
512	1449445 x at	762	773	768	2	58	2	-3.4	-1.7	Mfap1
513	1444229 at	297	449	373	2	35	1	-3.4	-1.7	Nr2f2
514	1446497 at	390	407	398	2	54	0	-3.5	-1.8	Nav1
515	1435321 at	2240	1387	1814	2	186	2	-3.5	-1.8	3732412D22Rik
516	1436830 at	641	1090	865	2	75	2	-3.6	-1.9	Marveld1
517	1440801 s at	3243	5946	4594	2	294	2	-3.6	-1.9	Adrbk2
518	1443823 s at	498	251	374	2	27	1	-3.6	-1.9	Atp1a2
519	1448576 at	548	450	499	2	50	2	-3.7	-2.0	Il7r
520	1426642 at	1277	680	978	2	68	1	-3.7	-2.0	Fn1
521	1449277 at	1213	873	1043	2	98	2	-3.7	-2.0	Ccl19
522	1425357 a at	378	495	437	2	23	0	-3.8	-2.1	Grem1
523	1453234 at	336	301	318	2	23	0	-3.8	-2.1	1300002K09Rik
524	1437324 x at	889	688	788	2	48	1	-3.9	-2.2	Fmod
525	1451263 a at	816	139	478	2	26	1	-3.9	-2.2	Fabp4
526	1418511 at	3099	3110	3105	2	90	2	-3.9	-2.2	Dpt
527	1417273 at	424	190	307	2	23	0	-3.9	-2.2	Pdk4
528	1449563 at	729	481	605	2	26	0	-3.9	-2.2	Cntn1
529	1419426 s at	2221	312	1266	2	32	0	-4.0	-2.3	Ccl21b /// Ccl21a /// Ccl21c
530	1419394 s at	2365	6729	4547	2	143	2	-4.0	-2.3	S100a8
531	1456084 x at	4151	3997	4074	2	233	2	-4.1	-2.4	Fmod
532	1418722 at	1043	1975	1509	2	97	1	-4.1	-2.4	Ngp
533	1424542 at	1889	2340	2115	2	52	2	-4.1	-2.4	S100a4
534	1437685 x at	755	748	752	2	19	0	-4.3	-2.6	Fmod
535	1438084 at	905	824	865	2	44	2	-4.3	-2.6	Adam23
536	1436230 at	511	575	543	2	27	0	-4.5	-2.8	Gpr114
537	1431362 a at	270	549	410	2	12	0	-4.5	-2.8	Smoc2
538	1416200 at	843	1027	935	2	54	1	-4.5	-2.8	Il33
539	1437056 x at	1239	1321	1280	2	13	0	-5.2	-3.5	Crispld2
540	1440808 x at	307	456	381	2	3	0	-5.6	-3.9	E430002D04Rik
541	1437718 x at	702	682	692	2	8	0	-6.5	-4.8	Fmod

Affy_ID = Affymetrix-Nummer, BA = Signalstärke B-Anlage, ØFDC = Mittelwert (Duplikate) Signalstärke FDC Tag 0, D = Detektion (2=auf beiden, 1= auf einem oder 0= auf keinen der Duplikate als *present* oder *marginal* detektiert), SLR = *Signal Log Ratio* (*extrapoliert).

Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes in der Online-Version nicht veröffentlicht.

Danksagung

Aus Gründen des Datenschutzes in der Online-Version nicht veröffentlicht.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Gordon Wilke, geboren am 05.09.1976 in Wolmirstedt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe.

Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, Oktober 2008

(Gordon Wilke)