

РОЛЯ НА ТЕЛЦАТА НА ХАСАЛ В МОДУЛАЦИЯТА НА НЕГАТИВНАТА Т-ЛИМФОЦИТНА СЕЛЕКЦИЯ

Ц. Маринова¹, Л. Спасов^{1,2}

Key words: *T-lymphocytes selection, apoptosis, Hassall's corpuscles*

Тимусът е централен лимфоепителен орган на имунната система с ендокринни и цитокринни функции. Той има ключова роля в процесите на Т-лимфоцитно пролиферирание, диференциране и селекция при физиологични и патологични условия (1,2). Съставен е от тимусни лимфоцити (timoцити) и нелимфни клетки, които формират тимоцитно микрообкръжение. В него се извършва “обучението” на мигрирали от костния мозък стволони лимфоидни клетки. Нелимфните клетки (главно епителни, макрофаги, интердигитиращи, дендритоподобни, фибробласти, мастоцити) са източник на вътретимусни индуктивни (клетъчни и хуморални) и селективни (позитивни и негативни) сигнали за Т-лимфоцитна онтогенеза. Допуска се, че тези клетки реализират съществената си биологична роля чрез секреция на биологично активни вещества и чрез директни междуклетъчни рецептор-медирирани взаимодействия между Т-клетъчните прекурсори и техните стромални “партньори”. Епителната компонента на тимоцитното микрообкръжение има най-съществен дял в процесите на вътретимусно и извънтимусно Т-клетъчно развитие. Преобладаващата част от епителните клетки образуват триизмерна мрежа (ретикулум). Относително малка част от тях участват във формирането на тимусни структури (компоненти) като телца на Хасал и епителни кухини (3,5).

1. Медицински Факултет, СУ “Св. Климент Охридски
2. Клиника по сърдечно-съдова хирургия, Университетска болница “Лозенец”

Role of Hassall's corpuscles in the modulation of negative T-lymphocytes selection

Ts. Marinova, L. Spassov

Hassall's corpuscles are important structural and functional components of the thymus which provide the thymocytes (thymic lymphocytes) with paracrine and juxtacrine signals to ensure their functional maturation during intrathymic lymphopoiesis. Although Hassall's corpuscles have been proposed to act in both the removal of apoptotic thymocytes and the maturation of developing T lymphocytes within the thymus, the participation of these thymic components in negative and/or positive thymocytes selection has remained an enigma. Here, we discuss the human Hassall's corpuscles as unique, antigenically distinct, functionally active components of the thymic medulla, which participate in the modulation of negative T-lymphocytes selection.

Телцата на Хасал са патогномонични за тимуса структури, които осигуряват на лимфоцитите паракринни и юкстакринни сигнали за функционално узряване в хода на вътретимусната лимфопоеза. Независимо от изказаните предположения, че те участват едновременно както в диференцирането на развиващите се тимоцити, така и в отстраняването на апоптотични клетки, тяхната функция остава загадка (4, 10). Телцата на Хасал са динамични клетъчни структури. Въпросът за техните промени с възрастта, както и при някои патологични условия остава открит. Известни са различни хипотези относно функционалната активност на телцата на Хасал: участие

в секрецията на тимусни хуморални фактори, в елиминирането на тимусни клетки, фагоцитарна активност, участие в тимусната инволюция, в патогенезата на някои кожни заболявания и селекцията на тимоцитите (1,7,10). Установено е, че група растежни фактори (NGF, BDNF, IGF-I) се експресират в телцата на Хасал и имат ролята на регулаторни протеини, които модулират тимусните функции по автокринен и/или паракринен начин (6,8).

Независимо от множеството изследвания върху Т-лимфоцитната селекция (позитивна и негативна) в тимуса, механизмите на този сложен процес и факторите, които го модулират не са изяснени. Приема се, че в основата на селекцията на тимоцитите е взаимодействието на TCR (T-cell receptor) на лимфоцита с пептид/МНС комплекса на антиген-представяща клетка. В резултат на сложния селективен процес, в кръвообращението навлизат лимфоцити, които толерират “собствените” (“свои”) за макроорганизма антигени, но разпознават и реагират срещу “чужди” за него антигени.

Известно е, че броят на лимфоцитите, които се образуват в тимуса е много по-голям от броят на клетките, които го напускат. Главна причина за елиминирането на значителен брой тимусни лимфоцити е процесът на негативна (отрицателна) Т-лимфоцитна селекция, защото клетките които експресират рецептори, специфични за “собствените” антигени биват елиминирани (отстранени). Около 90% от новообразуваните тимоцити се разрушават в органа главно поради факта че клетките, които експресират рецептори за “свои” антигени биват елиминирани чрез апоптоза (негативна селекция). Клетките, които не са способни да реагират на “собствените” молекули, не напускат тимуса (4). Участието на Т лимфоцити в процеса на негативна селекция е свързано не само с намаляване на техния брой, но и със съществена промяна в рецепторния им профил. Взаимодействието на Т лимфоцити със стромални клетки (главно епителни, дендритни, макрофаги),

които експресират клас I и клас II молекули на главния комплекс на тъканната съвместимост (МНС), води до отстраняване на Т клетките, които експресират рецептори разпознаващи “свои” пептиди, представени от “свои” клас I и клас II молекули (9, 10). Смущения в този процес се дискутират като причина за група аутоимунни и имунодефицитни заболявания.

Съществува и процес на позитивна (положителна) селекция в тимуса, чрез който развиващите се Т клетки се подлагат на “обучение”. Те узряват и формират рецептори, които разпознават т.н. “чужди” за макроорганизма антигени с участието на молекули на МНС, които са експресирани по нелимфни антиген-представящи клетки на тимуса. Тимоцитите, които се “научават” да разпознават “собствените” МНС антигени, експресирани върху клетъчните елементи на тимусната строма, се подлагат на позитивна селекция (7).

Физиологичната роля на телцата на Хасал в регулацията на лимфоцитната селекция в тимусната медула на човек и други бозайници е обект на противоречиви мнения. Допуска се, че в процеса на Т-клетъчно диференциране повечето незрели CD4+CD8+ двойно-позитивни тимоцити умират чрез негативна селекция посредством апоптоза, чрез пропуснатата възможност за позитивна селекция или поради неуспех в процеса на реаранжиране на Т-клетъчните рецепторни гени (7,9). Приема се, че източник на сигнал за позитивна селекция са главно епителните клетки, а източник на едновременно действащ сигнал за негативна селекция водещ до гибел на клетките, са мононуклеарните фагоцити. Тимусни пептиди и съответните рецептори за тях са също “кандидати” за осигуряване на позитивна селекция на незрелите Т-клетки, като специално невропептидите имат съществена роля в този процес (4,8,10).

Един от най-типичните примери за лимфо-стромални комплекси в тимуса, които вероятно участват както в позитивната, така и в негативната селекция на

Т-лимфоцитите са т.н. ТНС (тимусни “откърмващи, отглеждащи” клетки, ”ТОК”). Физиологична тимоцитна апоптоза е присъща на ТНС, които имат способността да разрушават апоптотичните тимусни лимфоцити. Макрофагите на тимуса също участват в “прочистването” на апоптотичните тимоцити и в трите тимусни области - кора, кортико-медуларен преход и медула. В този процес на негативна селекция участват по всяка вероятност и медуларни интердигитиращи клетки. От друга страна, тимусната кора по-често се свързва с процес на Т-лимфоцитна позитивна селекция с участието на епителни клетки. Възможен подход за изследване на Т-лимфоцитна негативна селекция е анализ на р75, АРО-1 и CD95, клетъчно повърхностни рецептори, чиято главна функция е изглежда да индуцират апоптоза в клетките, които ги експресират.

Съществуващите противоречия в литературните данни за телцата на Хасал като специфични, антигенно различни и функционално активни компоненти на тимусната медула, мотивират бъдещи изследвания върху динамиката в тяхната структура и антигенен профил, с оглед изясняване на ролята им в модуляцията на физиологичната и патологична тимоцитна онтогенеза.

Изследванията по темата са финансово подпомогнати от СУ «Св. Климент Охридски», Фонд за научни изследвания, Договор № 69/2009 година.

Книгопис

1. Bodey B, B. Bodey BJ, Siegel SE, Kaiser HE. 2000. *Novel insights into the function of the thymic Hassall's bodies. In Vivo* 14:407-418.
2. Castermans E, Morrhaye G, Marchand S, Martens H, Moutschen M, Baron F, Beguin Y, Geenen V. 2007. *Clinical evaluation of thymic function. Revue Medicale de Liege* 62:675-678.
3. Douek DC, Altmann DM. 2000. *T-cell apoptosis and differential human*

leucocyte antigen class II expression in human thymus. Immunology 99:249-256.

4. Kishimoto H, J. Sprent. 2000. *The thymus and negative selection. Immunol Res.* 21(2-3):315-323.
5. Marinova T, Altankova I, Dimitrova D, Pomakov Y. 2001. *Presence of HLA-DR immunopositive cells in human fetal thymus. Arch Physiol Biochem.* 109:74-79.
6. Marinova Ts, Spassov L, Vlassov V, Pashev V, Markova M, Ganey V, Dzhupanova R, Angelov DN. 2009. *Aged human thymus Hassall's corpuscles are immunopositive for IGF-I and IGF-I receptor. Anat Rec.* 292(7):960-965.
7. Marusic-Galesic S, Pavelic K. 1990. *Dynamics of positive and negative selection in the thymus: review and hypothesis. Immunol Lett.* 24(3):149-154.
8. Raica M, Encic S, Motoc A, Cimpean AM, Scridon T, Barsan M. 2006. *Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall corpuscles in normal human thymus. Annals of Anatomy* 188:345-352.
9. Wack A. 1996. *Direct visualization of thymocyte apoptosis in neglect, acute and steady-state negative selection. Int Immunol.* 8(10):1537-1548.
10. Watanabe N, Wang YH, Lee HK, Ito T, Wang YH, Cao W, Liu YJ. 2005. *Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. Nature* 436:1181-1185.

Address for correspondence:

Prof. Tsvetana Ts. Marinova, DM, DMSc
 Dept. of Biology, Medical Genetics and Microbiology; Medical Faculty
 Sofia University “St. Kliment Ohridski”;
 1 Kozjak Street; BG-1407 Sofia
 Tel.: (+359 2) 9607414
 E-mail: tsvetamarin@yahoo.com