

A thymus szerkezete a huszonegyedik század elején

Bódi Ildikó dr.¹ ■ H.-Minkó Krisztina dr.¹ ■ Prodán Zsolt dr.²
Nagy Nándor dr.¹ ■ Oláh Imre dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstanai Intézet, Budapest

²Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

A thymus klasszikus hisztológiai tulajdonságai: a kéreg- és velőállomány, a Hassall-testek és a mirigyekre jellemző lebonyozottság. Az anti-pán-citokeratin festése azt mutatja, hogy a kérgi és velőhámsejtek keratinmintázata különböző. A velőállomány további kompartmentekre különül: keratinpozitív hálózatra és keratinnegatív területre. A keratinpozitív hálózat összeköttetésben áll a kérgi hámreticulummal, míg a keratinnegatív terület folyamatos a septumok kötőszöveti állományával. A keratinnegatív területnek, a toknak és a septumnak a támasztószöveve reticularis kötőszövet. A kéregállományt a tok és a septumok reticularis kötőszövetétől folyamatos bazális membrán választja el, de a keratinnegatív területek és a keratinpozitív hálózat határánál a bazális membrán szakadozottá válik. Ez az immunhisztokémiai lelet az első, amely magyarázhatja, hogy miért nincs a velőállományában vér-thymus barrier. A keratinnegatív terület és a septumok támasztószövevének azonossága azt sugallja, hogy a sövények és a keratinnegatív területek azonos eredetűek. A thymus tokja és sövényei a cranialis ganglionlécből származnak, ezért feltételezzük, hogy a keratinnegatív terület is ganglionléc-eredetű. A velőállomány vérerei a keratinnegatív területben helyezkednek el, ezért minden, a thymusból kilépő vagy abba belépő, immunológiai kompetens sejtnek keresztül kell mennie a keratinnegatív területen. Ez azt sugallja, hogy a keratinnegatív terület a thymus tranzitónája. A hematoxilín-eozin festés alapján megjelenő kéreg-velő határt nem reprezentálja sejt háttér, de a keratinpozitív hálózat és a keratinnegatív terület között húzódó határt sejt összetétele határozza meg (epithelium-mesenchyma). Feltételezzük, hogy a keratinnegatív terület és a keratinpozitív hálózat között lévő határ a thymus valódi szövettani és funkcionális határa. *Orv Hetil.* 2019; 160(5): 163–171.

Kulcsszavak: thymus, kéreg-velő határ, ganglionléc, keratinpozitív hálózat, keratinnegatív terület, Foxn1

Structure of the thymus at the beginning of the 21th century

The classical histological features of the thymus are the cortex and medulla, the Hassall's bodies as well as the lobules. Anti-pan-cytokeratin immunocytochemistry shows that the keratin staining pattern of the cortical and medullary epithelial cells is different. The medulla is further compartmentalized: it consists of keratin-positive network and keratin-negative areas. Histology of the keratin-negative area is identical with the connective tissue of the septae. The basal lamina is continuous at the capsule and septae, but it becomes discontinuous at the border between the keratin-positive network and keratin-negative area. This immunohistochemical finding is the first histological sign, which may explain that the medulla has no blood-thymus barrier. The supporting tissue of the keratin-negative area is identical with that of the septae. The connective tissue of thymic capsule and septae develops from the cranial neural crest cells, therefore we hypothesize that the keratin-negative area has neural crest origin. Blood vessels of the thymic medulla localize in the keratin-negative area. Every emigrating or immigrating immunologically competent cells should enter the keratin-negative area, therefore this area is the transit zone of the thymus. The hematoxylin-eosin staining of the thymus shows that the thymic cortico-medullary border does not represent cellular background. However, the border between keratin-positive network and keratin-negative area is determined by cellular identity (epithelial and mesenchymal tissues). Therefore, it can be assumed that the real histological and functional border is the border between the keratin-positive network and the keratin-negative area.

Keywords: thymus, cortico-medullary border, neural crest, keratin-positive network, keratin-negative area, Foxn1

Bódi I, H-Minkó K, Prodán Zs, Nagy N, Oláh I. [Structure of the thymus at the beginning of the 21th century]. *Orv Hetil.* 2019; 160(5): 163–171.

(Beérkezett: 2018. június 22.; elfogadva: 2018. augusztus 1.)

A szerkesztőség felkérésére készített közlemény.

Rövidítések

ECM = extracelluláris mátrix; GFP = (green fluorescence protein) zöld fluoreszcens protein; KNA = (keratine-negative area) keratinnegatív terület; KPN = (keratin-positive network) keratinpozitív hálózat; MHCII = (major histocompatibility complex II) fő szövet-összeférhetőségi komplex-II; SPB = surfactant protein B

Még a huszadik század első felében is enigmatikus szervnek tekintették a thymust, különféle, sokszor misztikus funkciót tulajdonítottak neki [1], például azt, hogy az örök fiatalság szérumát termeli. Az első tudományos jellegű leírás a XVIII. század elejéről származik, mely szerint a thymus számos részecskét termel, amelyek a nyirokcsomókban találhatóéhoz hasonlóak [2]. Több mint 100 évvel később *Beard* [3] a thymusból és a nyirokcsomókból származó részecskék (lymphocytá, thymocytá) hasonlóságára utalva úgy gondolta, hogy az összes „részecske” a thymusból származik. Ma már tudjuk, hogy a thymocyták periferalizációja szükséges a perifériás nyirokszervek thymusdependens állományának kialakulásához. *Bruce Glick* 1957-ben megjelent cikkében a madarak Fabricius-bursájának funkcióját ismertette [4], miszerint a B-sejtek felelősek a humorális immunitásért. Kísérletei szerint egynapos korban a Fabricius-bursa kiirtása súlyosan károsítja a csirkék humorális immunitását, azaz antigénspecifikusantitest-termelését.

Nem sokkal később, 1961-ben láttak napvilágot *Miller* [5] bőrtranszplantációs kísérletei, melyek szerint a heterogén bőrtranszplantátumot a normálegér immunrendszere nem tűri meg, kilökődik, azonban a thymusirtott állatok szervezete elfogadja azt. Ezen kísérletek vezettek ahhoz a következtetéshez, hogy a thymus felelős a transzplantációs, vagy celluláris immunitásért. *Glick* [4] és *Miller* [5] adatai alapozták meg az immunitás kétsejtes dogmáját (a humorális immunitásért a B-sejtek; a celluláris, transzplantációs immunitásért a T-sejtek a felelősek). Ez a kétsejtes dogma 1974-ben egészült ki és vált teljessé a *Steinman* által leírt lymphaticus dendritikus vagy akcesszorikus, antigénprezentáló sejtek felfedezésével [6]. Ma már tudjuk, hogy a thymus felelős az úgynevezett centrális toleranciáért, vagyis a saját és az idegen felismeréséért [7–9].

A thymus fejlődése

A thymus komplexitása, összetett szerkezete már az embrionális fejlődése során is megnyilvánul. Az alapvázát alkotó hámréticulum az előbél *endodermájából*, a harmadik garattasakból fejlődik. Mintázata kezdetben (csakúgy, mint a tüdő esetében) mirigyes szerkezetű, lebenyes jellegű a későbbiekben is megőrzi [10]. Erre utal magyar neve is, csecsemőmirigy. Embrionális fejlődése során az előbél hámbimbója, majd hámkötege elágazódik, miközben benő a környező mesenchymába, majd kialakul a felnőttformára jellemző kéreg- és velőállomány [11].

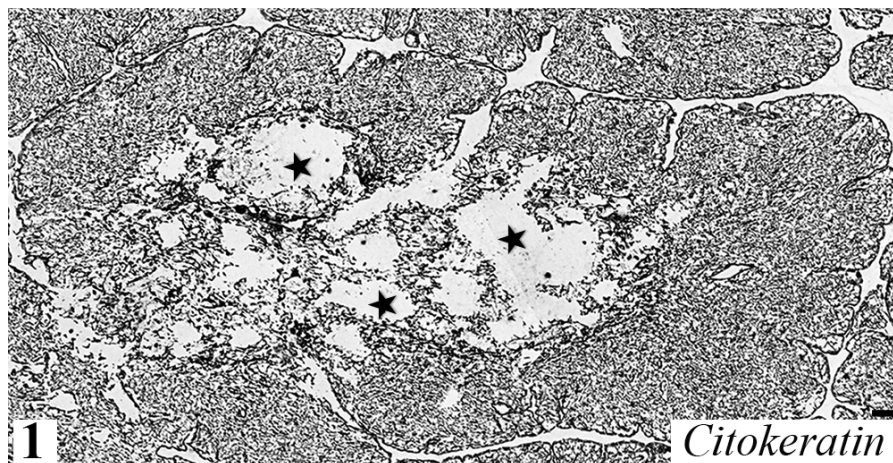
A hámeredetű telepét körülvevő mesenchyma a *cranialis ganglionléc* származéka [12–16], eltérően a perifériás nyirokszervek mesenchymájától, mely mesodermális eredetű [17, 18]. A thymust körülvevő mesenchymából alakul ki a tokja és a lebenyeket elválasztó sövények [19, 20]. Ha a cranialis ganglionléc sejtjeinek vándorlása bármi okból hátráltatott vagy elmarad, a thymus fejlődése károsodik [21–23]. Mivel a thymus tokja és sövényei ugyanabból a sejtes forrásból alakulnak ki, mint a szív aorticopulmonalis septuma, a thymus és a szív aorticopulmonalis septumdefektusa gyakran jár együtt [24, 25]. DiGeorge-szindróma esetén a ganglionléc-eredetű sejtek fejlődésének és működésének zavara lép fel, melynek következtében alulfejlett thymus alakul ki, ami immundeficiens állapothoz vezethet [26, 27]. Az elágazódó hámkötegek körül kialakuló toknak és a sövényeknek a fejlődésével párhuzamosan a hámkötegeket *haemopoieticus* eredetű T-sejt-prekursorok kolonizálják, melyek a tömött hámkötegek köb alakú sejtjeit csillag alakú hámréticulumsejteké alakítják át. A thymus fent vázolt fejlődését a korábbi szövettani leírások mint thymus epithelialis és thymus lymphaticus foglalták össze [28].

Az előbél endodermájából fejlődő hámkötegek sejtjeiben expresszálódó, a 'forkhead box' transzkripciós családba tartozó Foxn1 transzkripciós faktor felelős a thymus hámréticulum-irányú elköteleződéséért. A Foxn1 befolyásolja a ganglionléc-eredetű sejtek vándorlását, mesenchymális sejtekké való differenciálódását, majd a tok és a sövények fibroblasztjaivá való átalakulását is [29, 30]. Jelenlegi ismereteink szerint a Foxn1 szabályozza a thymus vascularisatiójának kialakulását is [31, 32].

A hámsejtek differenciálódásához elengedhetetlen feltétel a ganglionléc-eredetű mesenchyma indukciója [29, 36–38]. A vérlemezke-eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor) receptor-alfa-pozitív mesenchyma hiánya hypoplasticus thymust okoz a csökkent hámproliferáció miatt [38, 39]. A hámm további (kérgi és velőhám) differenciálódásához a T-sejtektől származó szignálok is szükségesek [40–41].

A hámsejtek fenotípusa és funkciója alapján megkülönböztetünk kérgi és velőhámsejteket a bennük lévő citokeratin intermedier filamentum alapján. Igaz, a páncitokeratin-antitest felismeri mind a kérgi, mind a velőhámsejteket, de a kettő mintázata olyannyira eltérő, hogy a különbség a kéreg- és a velőállomány között biztonsággal megállapítható.

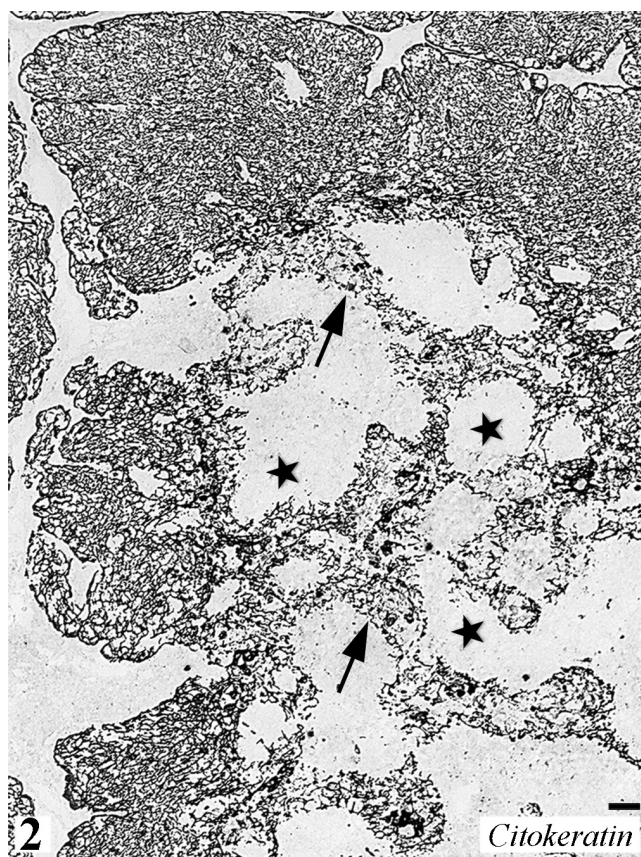
A hámsejtek eredetéről eltérő nézetek alakultak ki, hiszen sokáig úgy vélték, hogy a kérgi hámsejtek ectodermális, míg a velőhámsejtek endodermális őssejtből fejlődnek [42, 43]. Eredetüket visszavezetik az úgynevezett unipotens progenitorokra, miszerint a kérgi és a velőhámsejtek külön útvonalon, egymástól függetlenül fejlődnek [44]. A másik elmélet szerint a kérgi és a velőhámsejtek ugyanazon bipotens progenitorokból képződnek [41, 44].



1. ábra Csirkethymus: a velőállomány morfológiai vizsgálata alapján mintegy 50%-ban keratinmentes terület
Bar = 100 µm

A thymus elemeinek szövettani és embriómanipulációs vizsgálata

A thymus fejlődésében részt vevő endodermális eredetű hám és a haemopoieticus elemek (T- és B-lymphocytá, makrofág, dendritikus sejt) tanulmányozására az im-



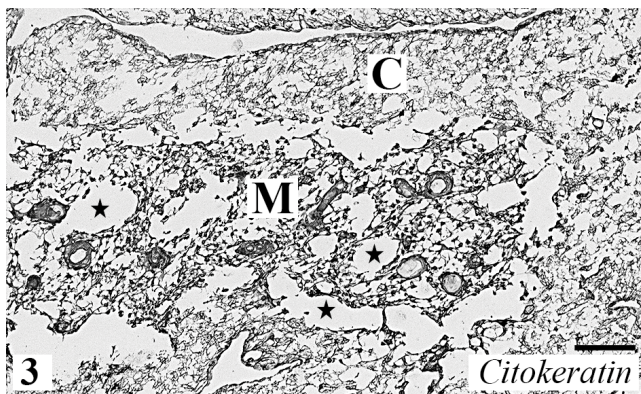
2. ábra Csirkethymus: a velőállomány keratinmentes területei folyamatosak a sővények kötőszövetével
Bar = 100 µm; KNA (keratinnegatív terület): csillag; KPN (keratinpozitív hálózat): nyíl

muncitokémiai és immunfluoreszcens módszerek alkalmazásak. A harmadik komponensnek, a ganglionléc-eredetű sejteknek a migrációját embriómanipulációs technikával tanulmányozhatjuk, mivel a ganglionlécsejt-specifikus antigének expressziója a sejtek vándorlása során lecseng, ezért a sejtek identifikálása nem lehetséges korai ganglionléc markerekkel. Embriómanipulációs munkánk célja vizsgálni, hogy a tok és a sővények elemei mellett a ganglionlécsejtek részt vesznek-e a thymus velőállományának kialakításában, ami lehetőséget nyújt a humán thymus morfológiai jellegzetességeinek és fejlődési anomáliáinak meghatározásában. Egyrészt a cranialis ganglionléc eltávolításának hatását vizsgáljuk, másrészt kiméra csirkeembriók létrehozásával transzgenikus, green fluorescence proteint (GFP) expresszáló „zöld” csirkeembriók felhasználásával követjük nyomon a ganglionlécsejtek vándorlását. Kiméra állatban a GFP-embrióból származó transzplantált ganglionlécsejtek zölden fluoreszkálnak, így biztonsággal identifikálhatók.

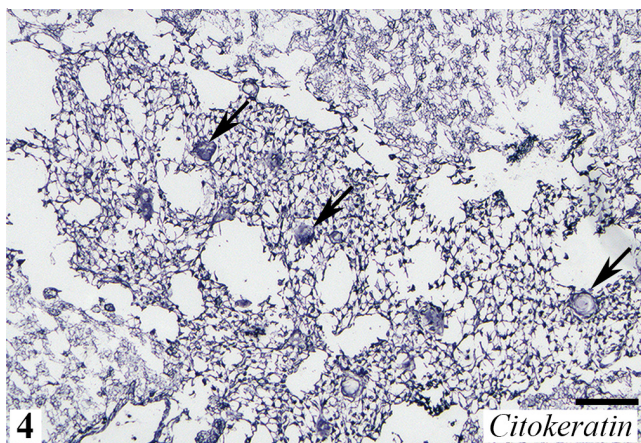
A madárthymusok mellett lehetőségünk nyílt humán thymusok vizsgálatára is. Munkacsoportunk a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézettel klinikai együttműködésben áll, melynek keretében csecsemő- és gyermekthymusok vizsgálatával is foglalkozik (TUKEB-szám: 158/2017).

A velőállomány kompartmentalizációja

A csirke- és a humán thymus szövettani képe a klasszikus hematoxilin-eozin festéssel kéreg- és velőállományra különül. A hámspecifikus anticitokeratin immuncitokémiai festések morfológiai vizsgálata kimutatta, hogy a madárthymus velőállománya mintegy fele-fele arányban keratinpozitív hálózatra (keratin-positive network, KPN) és keratinnegatív területre (keratine-negative area, KNA) tagolódik (1. ábra). A KPN összekötöttségben áll a kéregállomány hámreticulumával, míg a KNA folyamatos a sővények kötőszövetével (2. ábra). Az anticitokeratin

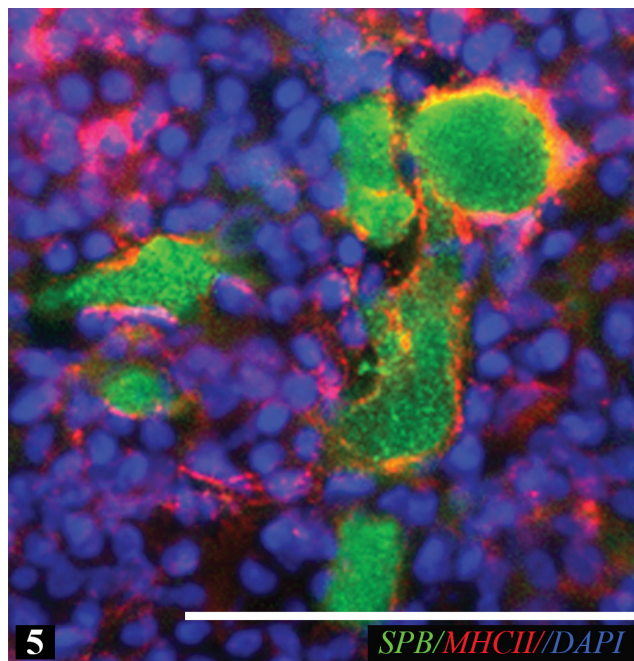


3. ábra Humán thymus: a kéreg-velő határt keratinmentes állomány rajzolja körül
Bar = 100 µm; C = cortex; KNA (keratinnegatív terület): csillag; M = medulla

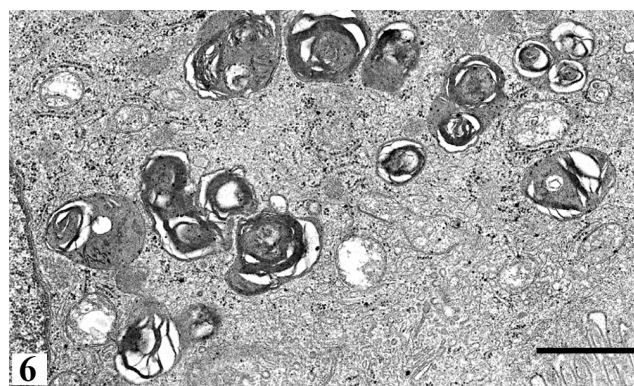


4. ábra Csirkethymus: keratintömörülések jelzik a Hassall-testeket (nyíl)
Bar = 100 µm

immuncitokémiai festés humán thymuson (3. ábra) is igazolta, hogy a KPN és a KNA jelenléte nem csirkéspecifikus. Morfometriai vizsgálat nélkül is látszik, hogy a humán thymus velőállományában a KPN területe nagyobb, mint a velő 50%-a, de ugyanúgy összeköttetésben áll a kéregállomány hámreticulumával, mint a csirke esetében [33]. Említésre méltó, hogy a humán thymusban a keratinnegatív területek a kéreg-velő határon folyamatosak, körülhatárolva a velőállomány hámreticulumát (3. ábra), ami csirkethymusban nem figyelhető meg. A citokeratin-immunfestés során a KPN-ben Hassall-testek és ciszták találhatóak (4. és 5. ábra). A Hassall-testek epithelsejtjei hagymalevélszerűen összetömörödnek [45], míg egyes cisztákban mikrobolyhok és/vagy mérsékelten elektronsűrű anyag található. A thymus hámtelepe az előbélből fejlődik, mint a légutak és az alveolusok hámja, ezért nem meglepő, hogy a KPN-ben kialakuló cisztákat alkotó sejtek citoplazmájában a tüdő II. típusú pneumocytáira jellemző, myelinszerű struktúra látható (6. ábra); az immuncitokémiai vizsgálatok szerint a sejtek MHCII-

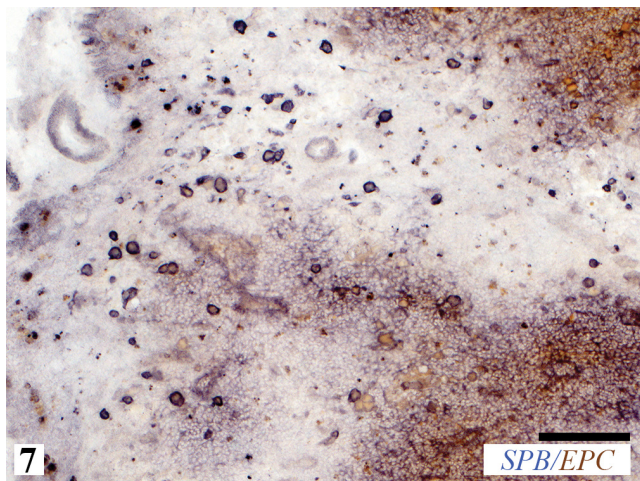


5. ábra Csirkethymus: MHCII-pozitív hámsejtek (piros) alkotta ciszták üregét surfactant (SPB, zöld) tölti ki.
Bar = 100 µm; MHC = fő szövet-összeférhetőségi komplex

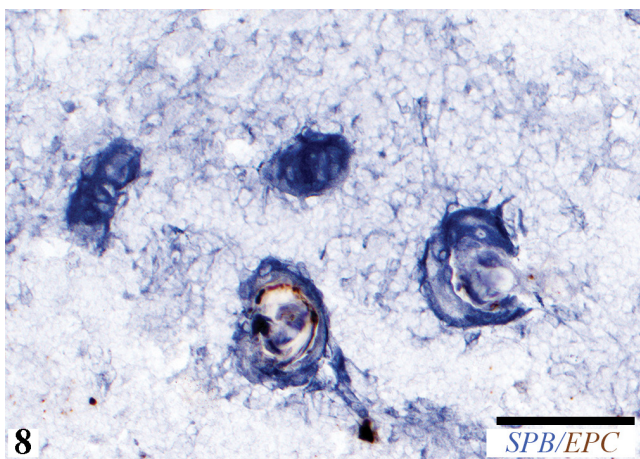


6. ábra Csirkethymus: elektronmikroszkópos felvétel ciszta falát alkotó hámsejtekről. Foszfolipidtartalmú myelinstruktúrák
Bar = 100 µm

pozitívak, és egyes cisztákban surfactant található (5. ábra). A tüdő II. típusú pneumocytái surfactant B-t (SPB) is termelnek, ami a tubularis myelin alkotója [46]. A ciszták ultrastrukturális morfológiája alapján – myelinszerű képletek a citoplazmában –, valamint annak ismeretében, hogy a ciszták szövetspecifikus antigéneket is termelhetnek [47], többek között SPA-t és SPB-t, megvizsgáltuk, hogy a cisztákban képződik-e SPA és/vagy SPB. A ciszták immunmorfológiai karakterizálása során kimutattuk, hogy az emlős irodalommal megegyezően [47] a madárthymus cisztáit alkotó hámsejtek is MHCII-pozitívak, és számos cisztában találtunk szekretált surfactant molekulákat. A csirkék dexametazonkezelése T-lymphocytá-depletiót okoz, ami a surfactant B-t



7. ábra Csirkethymus: dexametazonkezelés. A surfactant B-t termelő hámsejtek dexametazonrezisztensek. Az SPB-pozitív sejtek száma jelentős a thymusban. A barna színreakció az endogénperoxidáz (EPC)-aktivitást mutatja
Bar = 100 µm; SPB = surfactant protein B

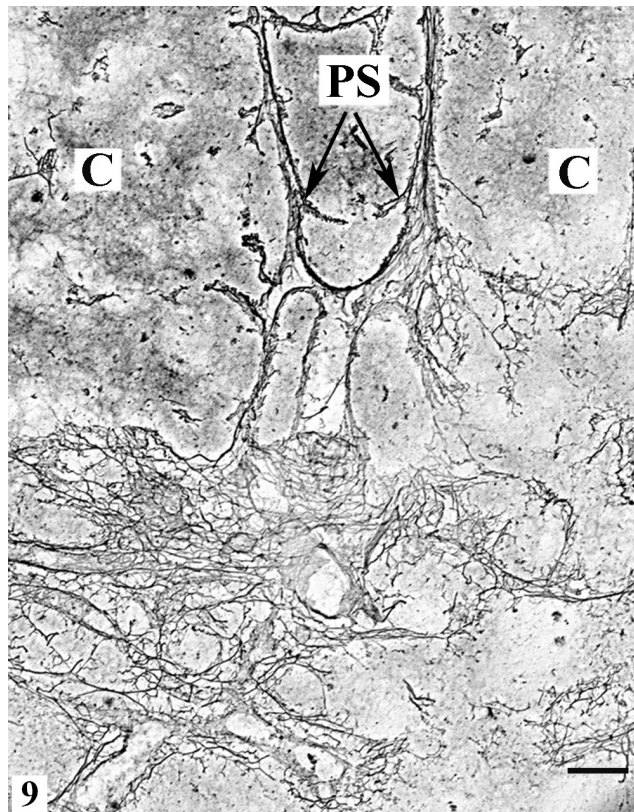


8. ábra Humán thymus: surfactant B-t (SPB) termelő hámsejtek. A barna színreakció az endogénperoxidáz-aktivitást mutatja
Bar = 100 µm

termelő sejtek számát relatív módon megemeli, jelezvén a sejtek funkcionális aktivitását és szteroidrezisztenciáját (7. ábra). Az SPB-pozitív sejtek humán thymusban is kimutathatók (8. ábra).

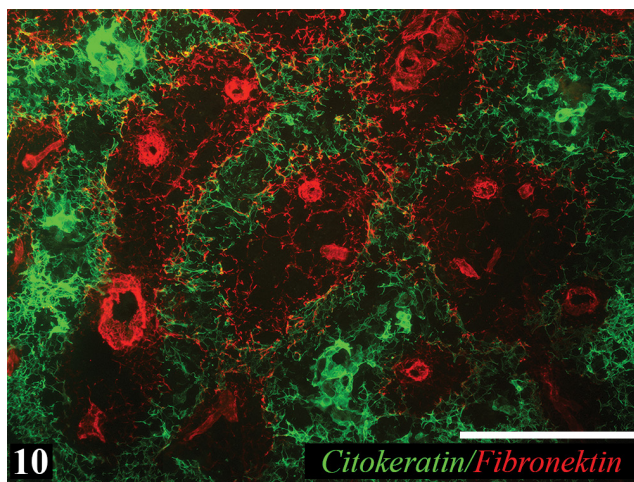
A keratinnegatív területek szövettana és összetétele

A KNA támasztószöveve reticularis kötőszövet, amely folyamatos a sővények kötőszövetével (9. ábra). Ez a szövettani kép összecseng az anticitokeratin-festés eredményével, amennyiben a KNA összefügg a sővényekkel (2. ábra). A thymus kéregállománya olyan mikrokörnyezetet biztosít a thymocyták számára, amelyben különböző citokinek, kemokinek hatására differenciálódnak.

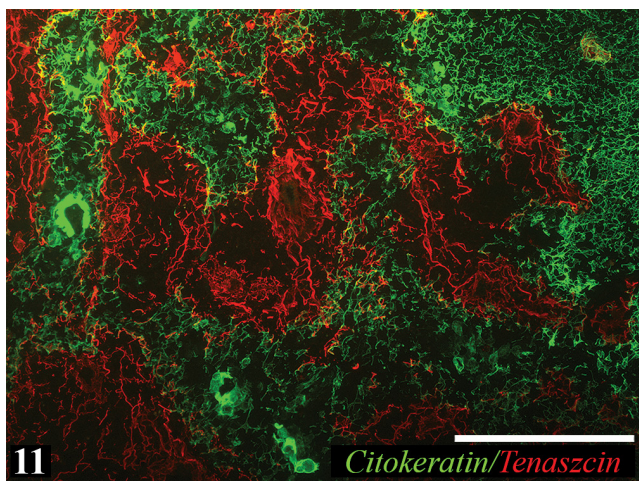


9. ábra Csirkethymus: ezüstimpregnáció. A KNA alapszöveve reticularis kötőszövet, mint a perifériás nyirokszervek
Bar = 100 µm; C = kéregállomány; KNA = keratinnegatív terület; PS = primer sővények (nyíl)

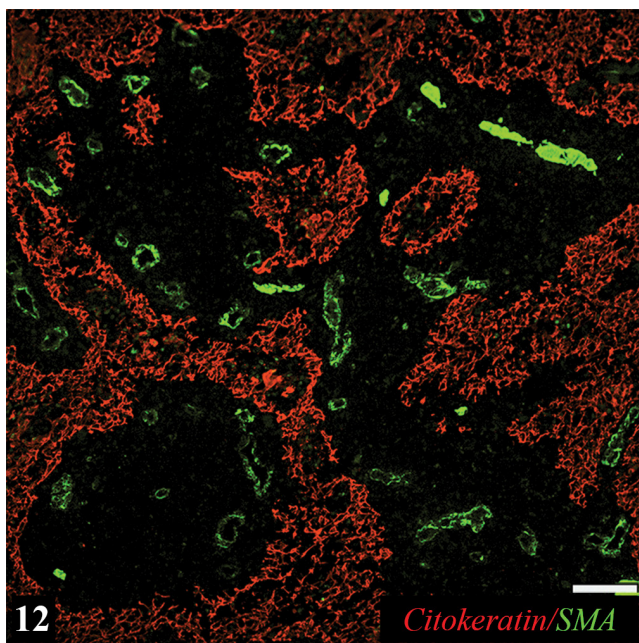
A fejlődési folyamatokon, szelektációkon átjutó érett T-sejtek a velőállományba vándorolnak, majd onnan az ereken keresztül jutnak a perifériára. A T-sejtek 'közeledését' az extracelluláris mátrix (ECM) molekulái irányítják. A fibrocyták fibronectint, tenascint, laminint, kolla-



10. ábra Csirkethymus: a fibronectin (zöld) kizárólag a KNA-ra korlátozódik. Citokeratin: piros
Bar = 100 µm; KNA = keratinnegatív terület

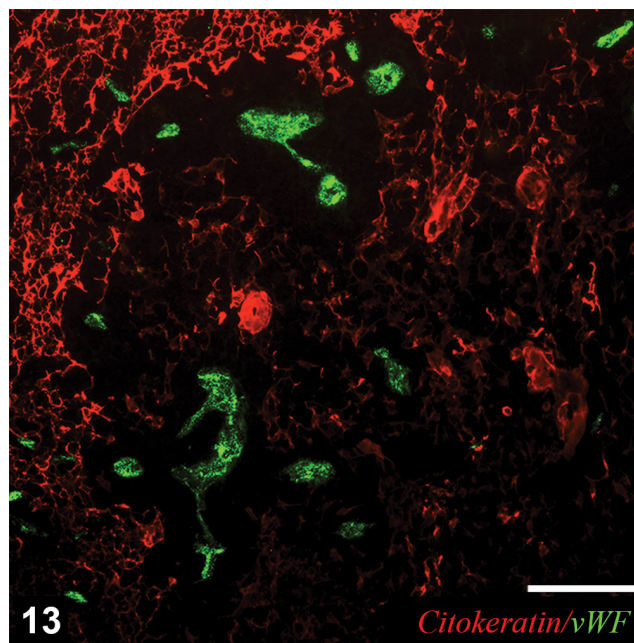


11. ábra Csirkethymus: tenaszcin (zöld) is a KNA-ban található. Citokeratin: piros
Bar = 100 µm; KNA = keratinnegatív terület



12. ábra Csirkethymus: az anti-simaizomaktin a kisartériák és prekapillárisok simaizomzatát (zöld) mutatja. Az erek a KNA-ban lokalizálódnak. Citokeratin: piros
Bar = 100 µm; KNA = keratinnegatív terület

gént termelnek, melyek befolyásolják a lymphocyták vándorlását és differenciálódását [48]. Ezért tanulmányoztuk az ECM-ot alkotó két esszenciális molekula, a fibronectin (10. ábra) és a tenaszcin (11. ábra) megjelenését. A citokeratin- és fibronectinpozitív (10. ábra), valamint citokeratin- és tenaszcinpozitív (11. ábra) kettős immunfestések világosan mutatják, hogy az ECM expressziója a velőállományban lévő KNA-ra korlátozódik, ahol a velőállomány vérerei találhatóak (12. és 13. ábra).

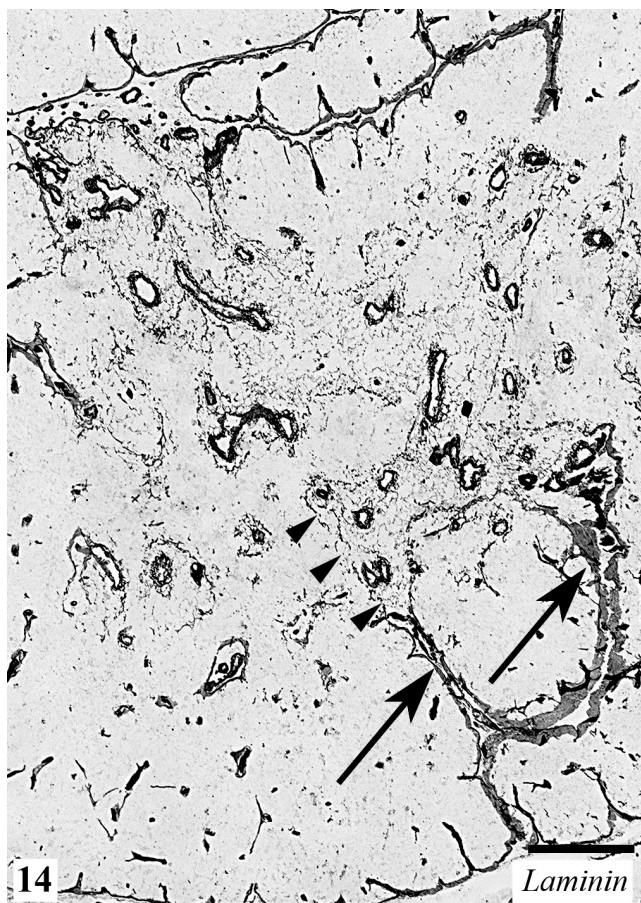


13. ábra Humán thymus: a von Willebrand-faktor (vWF) (zöld) immun-citokémiája az endothelsejtekből. Citokeratin: piros
Bar = 100 µm

A KPN és a KNA határa mint funkcionális határfelület a thymusban

A thymus erei a tok és a sövények állományán keresztül jutnak el a velőállomány keratinnegatív területeire, ami azt jelenti, hogy a thymusból kilépő vagy oda bevándorló sejteknek be kell lépniük a KNA területére. Az intenzív sejtáramlás indokolja a KNA jelentős mértékét. A thymus velőállományának vascularis hálózata, mint fentebb említettük, kizárólag a KNA-ban helyezkedik el, amit az erek simaizomsejtjeiben lévő simaizomaktin (12. ábra) és az endothelsejtben expresszálódó von Willebrand-faktor igazol (13. ábra). A thymus velőállományának erei, ahol az immunkompetens T-lymphocyták elhagyják a thymust, a KNA-ban helyezkednek el, ezért a migráló sejteknek a KPN-ből be kell lépniük a KNA-ba. A klasszikus, hematoxilin-eozin festéssel látható kéregvelő határ jelentősen kisebb „felület”, mint az a határfelület, amely a KPN és a KNA között van. A thymus dendritikus sejtjei, a T-sejtek szelekciójának részesei, az erek körül a KNA-ban helyezkednek el, ami arra utalhat, hogy a valódi sejtes és funkcionális határt a KPN-KNA határ jelenti [33].

A kérgi hámsejtek felszínét folyamatos bazális membrán fedi, amely a hámsejteket elválasztja a tok és a sövény kötőszövetétől. A bazális membrán alkotói közé tartozik a laminin, amely az embrionális életben az egyik elsőként megjelenő ECM-glikoprotein. Az antilaminin immuncitokémiai festés azt mutatja, hogy a bazális membrán a tok alatt és a sövényekben folyamatos, míg a keratinnegatív területeket elérve szaggatottá válik (14. ábra). Az

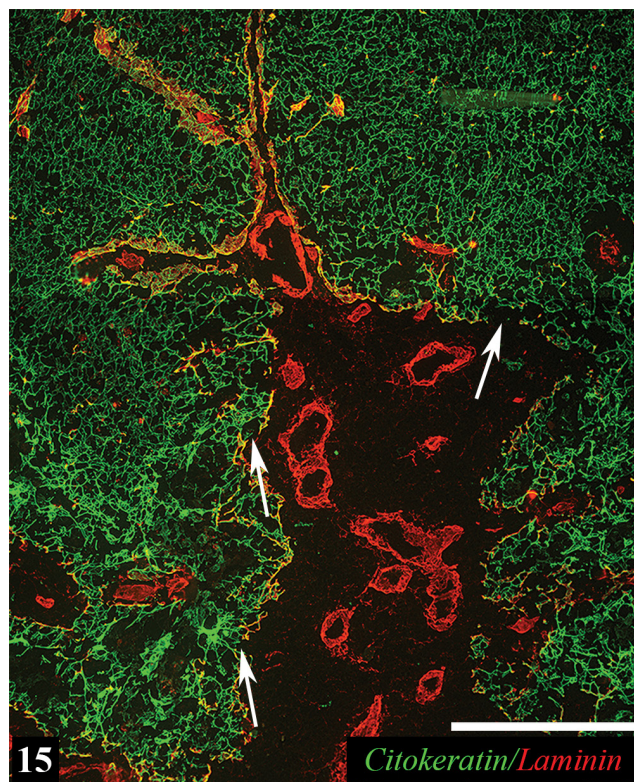


14. ábra Csirkethymus: az antilaminin immuncitokémiai festés mutatja, hogy a sövények felszínén a bazális membrán folyamatos (nyíl), míg a KNA-KPN határán szaggatottá válik (nyílhegy)
Bar = 100 µm; KNA = keratinnegatív terület; KPN = keratinpozitív hálózat

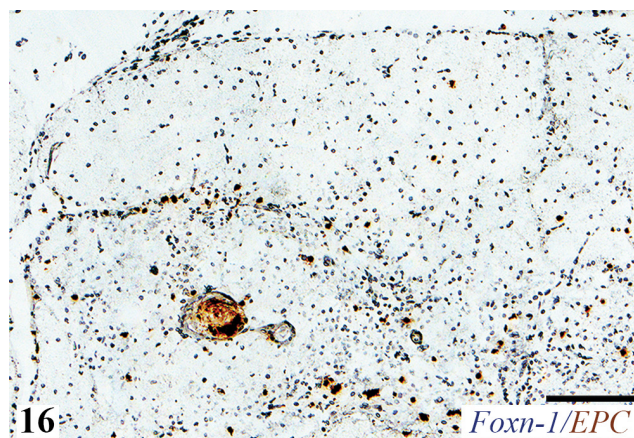
antilaminin immunfestés a KNA-KPN határon finom „pöttyözött” megjelenést mutat (14. és 15. ábra). Ez az egyetlen olyan hisztológiai adat, amely bizonyítja a thymus-vér barrier hiányát.

A Foxn1 transzkripciós faktor expressziója és szabályozó szerepe

A Foxn1 transzkripciós faktor megjelenése a harmadik garattasak ventralis részének hámsejtjeiben jelzi ezen sejtek thymushámsejtté való elkötelezettségét [29]. A Foxn1-pozitív hámsejtek befolyásolják a cranialis ganglionlécejtek vándorlását a thymus hámtetele köré és fibroblasztokká differenciálódásukat, kialakítva a tok és a sövények kötőszövetét [24]. Jelenlegi ismereteink szerint a Foxn1-nek szabályozó szerepe van a thymus vascularisatiójának kialakulásában is [31, 32]. A Foxn1 transzkripciós faktor a thymus hámsejtjeire jellemző (16. ábra), azonban a kettős immuncitokémiai festés (citokeratin és Foxn1) azt mutatta, hogy egyrészt a KNA-ban levő sejtek is expresszálják ezt a molekulát (17. ábra), másrészt a thymus kisartériáinak és prekapillárisainak simaizom-

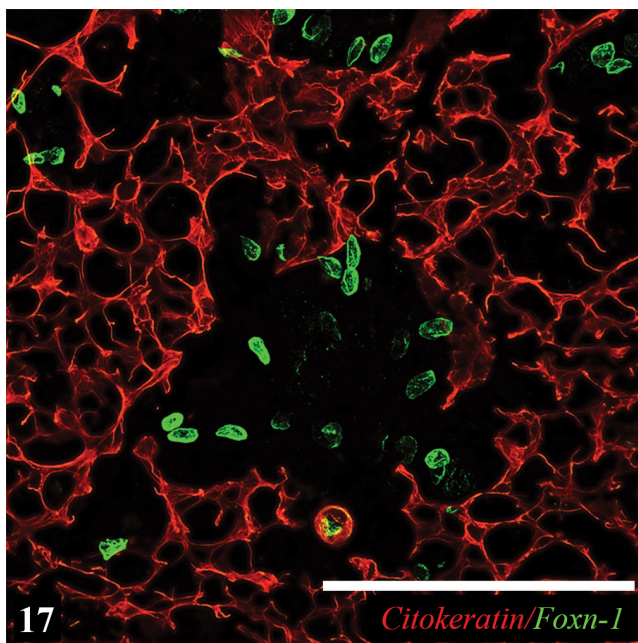


15. ábra Csirkethymus: anticitokeratin (zöld) és antilaminin (piros) kettős immunfluoreszcens festéssel az erek a KNA-ban találhatóak. A nyíl a felszakadozott bazális membránt mutatja
Bar = 100 µm; KNA = keratinnegatív terület

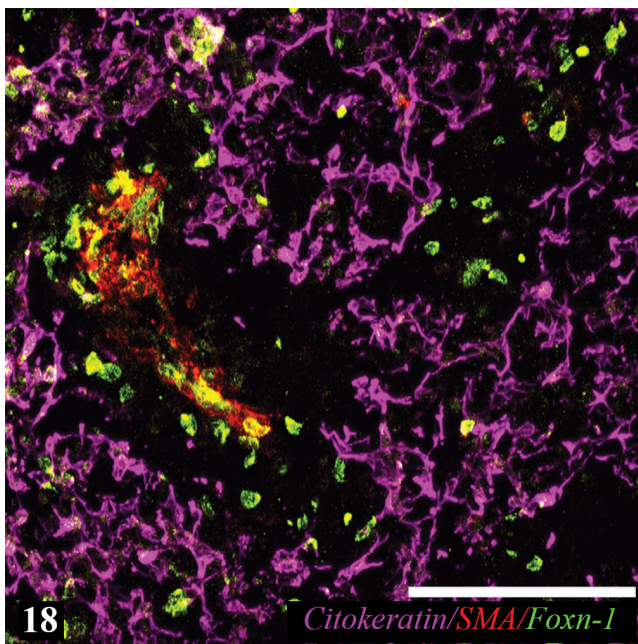


16. ábra Humán thymus: a Foxn1 transzkripciós faktor expressziója. A barna színreakció az endogénperoxidáz-aktivitást mutatja
Bar = 100 µm

sejtjeiben is megjelenik (18. ábra). Ennek alapján feltételezzük, hogy a KNA-ban is vannak hámsejtek, amelyek vagy nem expresszálnak citokeratint (páncitokeratin-ellenes antitestet használtunk), vagy talán az anti-páncitokeratinnal sem kimutatható keratint termelnek. Habár az embriogenezis során számos sejt, többek között a máj, a tüdő, a vese és a húgyutak mesenchymalis és epithelsejt-



17. ábra Humán thymus: citokeratin (piros), Foxn1 (zöld). A kettős festés azt mutatja, hogy a Foxn1 transzkripció faktor a KNA-ban is expresszálódik
Bar = 100 µm; KNA = keratinnegatív terület



18. ábra Humán thymus: a KNA-ban található erek falában lévő alfa-simaizomaktin-pozitív sejtek (piros) Foxn1-et (zöld) expresszálnak. Citokeratin: magenta
Bar = 100 µm; KNA = keratinnegatív terület

jei is expresszálják a Foxn1 transzkripció faktor [49], humán adatokról nem számol be az irodalom.

Jövőbeli munkánk az általunk leírt KPN-KNA funkcionális határ megismerésére fektet hangsúlyt, és a velőállomány keratinmentes területeinek ganglionléc-eredetét

tervezzük igazolni, valamint a KNA-ban található Foxn1-pozitív sejtek hovatartozását szeretnénk kimutatni. A KNA a thymusnak a sejtvárandorlás szempontjából tranzitónája, és mint ilyen, a perifériás nyirokszervekkel való kapcsolat fenntartásáért lehet felelős.

Anyagi támogatás: A kutatómunka és a kézirat elkészítése anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. I.: A thymusminták metszése, immuncitokémiai festése, képfeldolgozás és kiértékelés, a kézirat megírása. H.-M. K.: Athymusok beágyazása, fixálása és az immuncitokémiai eredmények kiértékelése. N. N.: A csirke- és humánadatok összehasonlításában és az adatok szöveges terjesztésében segített. P. Zs.: A szívűtétek során eltávolította a humán thymusokat, valamint az irodalmazásban segített. O. I.: A projekt működését irányította, és szellemi munkájával hozzájárult az eredmények hiteles publikálásához és a közlemény megírásához. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Varga I, Uhrinova A, Toth F, et al. Assessment of the thymic morphometry using ultrasound in full-term newborns. *Surg Radiol Anat.* 2011; 33: 689–695.
- [2] Hewson W. *Experimental enquiries: part the third.* T. Longman, London, 1777.
- [3] Beard J. The true function of the thymus. *Lancet* 1899; 153: 144–146.
- [4] Glick B. Experimental modification of the growth of the bursa of Fabricius. *Poultry Sci.* 1957; 36: 18–23.
- [5] Miller DG, Lizardo JG, Snyderman RK. Homologous and heterologous skin transplantation in patients with lymphomatous disease. *J Natl Cancer Inst.* 1961; 26: 569–583.
- [6] Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties *in vitro*. *J Exp Med.* 1974; 139: 380–397.
- [7] Csaba G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2016; 63: 139–158.
- [8] Alves NL, Takahama Y, Ohigashi I, et al. Serial progression of cortical and medullary thymic epithelial microenvironments. *Eur J Immunol.* 2014; 44: 16–22.
- [9] Alexandropoulos K, Danzl NM. Thymic epithelial cells: antigen presenting cells that regulate T cell repertoire and tolerance development. *Immunol Res.* 2012; 54: 177–190.
- [10] Muñoz JJ, Cejalvo T, Tobajas E, et al. 3D immunofluorescence analysis of early thymic morphogenesis and medulla development. *Histol Histopathol.* 2015; 30: 589–599.
- [11] Varga I, Pospisilova V, Jablonska-Mestanova V, et al. The thymus: picture review of human thymus prenatal development. *Bratisl Lek Listy* 2011; 112: 368–376.
- [12] Manley NR, Blackburn CC. A developmental look at thymus organogenesis: where do the non-hematopoietic cells in the thymus come from? *Curr Opin Immunol.* 2003; 15: 225–232.
- [13] Nowell CS, Farley AM, Blackburn CC. Thymus organogenesis and development of the thymic stroma. *Methods Mol Biol.* 2007; 380: 125–162.
- [14] Boehm T. Thymus development and function. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20: 178–184.

- [15] Gordon J, Manley NR. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development* 2011; 138: 3865–3878.
- [16] Varga I, Pospisilova V, Gmitterova K, et al. The phylogenesis and ontogenesis of the human pharyngeal region focused on the thymus, parathyroid, and thyroid glands. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29: 837–845.
- [17] Moore MA. Commentary: the role of cell migration in the ontogeny of the lymphoid system. *Stem Cells Dev.* 2004; 13: 1–21.
- [18] Burn SF, Boot MJ, de Angelis C, et al. The dynamics of spleen morphogenesis. *Dev Biol.* 2008; 318: 303–311.
- [19] Foster K, Sheridan J, Veiga-Fernandes H, et al. Contribution of neural crest-derived cells in the embryonic and adult thymus. *J Immunol.* 2008; 180: 3183–3189.
- [20] Müller SM, Stolt CC, Terszowski G, et al. Neural crest origin of perivascular mesenchyme in the adult thymus. *J Immunol.* 2008; 180: 5344–5351.
- [21] Bockman DE, Kirby ML. Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. *Science* 1984; 223: 498–500.
- [22] Bockman DE, Kirby ML. Neural crest interactions in the development of the immune system. *J Immunol.* 1985; 135: 766–768s.
- [23] Bockman DE, Kirby ML. Neural crest function in thymus development. *Immunol Ser.* 1989; 45: 451–467.
- [24] Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, et al. Fate of the mammalian cardiac neural crest. *Development* 2000; 127: 1607–1616.
- [25] Hutson MR, Kirby ML. Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations. *Semin Cell Dev Biol.* 2007; 18: 101–110.
- [26] Wilson DI, Burn J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet.* 1993; 30: 852–856.
- [27] Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nat Genet.* 2001; 27: 286–291.
- [28] Liu D, Ellis H. The mystery of the thymus gland. *Clin Anat.* 2016; 29: 679–684.
- [29] Neves H, Dupin E, Parreira L, et al. Modulation of Bmp4 signaling in the epithelial–mesenchymal interactions that take place in early thymus and parathyroid development in avian embryos. *Dev Biol.* 2012; 361: 208–219.
- [30] Darnell DK, Zhang LS, Hannehalli S, et al. Developmental expression of chicken *FOXN1* and putative target genes during feather development. *Int J Dev Biol.* 2014; 58: 57–64.
- [31] Mori K, Itoi M, Tsukamoto N, et al. Foxn1 is essential for vascularization of the murine thymus anlage. *Cell Immunol.* 2010; 260: 66–69.
- [32] Bryson JL, Griffith AV, Hughes B 3rd, et al. Cell-autonomous defects in thymic epithelial cells disrupt endothelial–perivascular cell interactions in the mouse thymus. *PLoS ONE* 2013; 8: e65196.
- [33] Bódi I, Minkó K, Molnár D, et al. A novel aspect of the structure of the avian thymic medulla. *Cell Tissue Res.* 2015; 359: 489–501.
- [34] Katakai T, Suto H, Sugai M, et al. Organizer-like reticular stromal cell layer common to adult secondary lymphoid organs. *J Immunol.* 2008; 181: 6189–6200.
- [35] Steiniger BS. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology* 2015; 145: 334–346.
- [36] Itoi M, Tsukamoto N, Yoshida H, et al. Mesenchymal cells are required for functional development of thymic epithelial cells. *Int Immunol.* 2007; 19: 953–964.
- [37] Jenkinson WE, Jenkinson EJ, Anderson G. Differential requirement for mesenchyme in the proliferation and maturation of thymic epithelial progenitors. *J Exp Med.* 2003; 198: 325–332.
- [38] Jenkinson WE, Rossi SW, Parnell SM, et al. PDGFR α -expressing mesenchyme regulates thymus growth and the availability of intrathymic niches. *Blood* 2007; 109: 954–960.
- [39] Morrison-Graham K, Schatteman GC, Bork T, et al. A PDGFR receptor mutation in the mouse (*Patch*) perturbs the development of a non-neuronal subset of neural crest-derived cells. *Development* 1992; 115: 133–142.
- [40] Klug DB, Carter C, Gimenez-Conti IB, et al. Cutting edge: thymocyte-independent and thymocyte-dependent phases of epithelial patterning in the fetal thymus. *J Immunol.* 2002; 169: 2842–2845.
- [41] Rossi SW, Chidgey AP, Parnell SM, et al. Redefining epithelial progenitor potential in the developing thymus. *Eur J Immunol.* 2007; 37: 2411–2418.
- [42] Cordier AC, Haumont SM. Development of thymus, parathyroids, and ultimo-branchial bodies in NMRI and nude mice. *Am J Anat.* 1980; 157: 227–263.
- [43] Cordier AC, Heremans JF. Nude mouse embryo: ectodermal nature of the primordial thymic defect. *Scand J Immunol.* 1975; 4: 193–196.
- [44] Bleul CC, Corbeaux T, Reuter A, et al. Formation of a functional thymus initiated by a postnatal epithelial progenitor cell. *Nature* 2006; 441: 992–996.
- [45] Varga I, Pospisilova V, Jablonska V, et al. Thymic Hassalls’s bodies of children with congenital heart defects. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111: 552–557.
- [46] Bódi I, Kocsis K, Benyeda Z, et al. Dual secretion locations on type II cells in the avian lung suggest local as well as general roles of surfactant. *J Morphol.* 2016; 277: 1062–1071.
- [47] Dooley J, Erickson M, Farr AG. An organized medullary epithelial structure in the normal thymus expresses molecules of respiratory epithelium and resembles the epithelial thymic rudiment of nude mice. *J Immunol.* 2005; 175: 4331–4337.
- [48] Savino W, Mendes-da-Cruz DA, Silva JS, et al. Intrathymic T-cell migration: a combinatorial interplay of extracellular matrix and chemokines? *Trends Immunol.* 2002; 23: 305–313.
- [49] Romano R, Palamaro L, Fusco A, et al. From murine to human nude/SCID: the thymus, T-cell development and the missing link. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 467101.

(Oláh Imre dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 58., 1094
e-mail: olah.imre@med.semmelweis-univ.hu)