

TİMUSUN EMBRİYOLOJİSİ

EMBRIOLOGY OF THYMUS

Gülçin Abban Mete

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kınıklı, Denizli, Türkiye

e-posta: gabban@pamukkale.edu.tr

doi:10.5152/tcb.2012.02

Özet

Timus 3. faringeal cepten köken alan primer lenfoid organdır. Timus başlangıçta inferior paratiroid bezine ve faringeal kanala bağlıdır. Gelişimin ileri dönemlerinde farinksten ayrılır ve karşı parçasıyla toraksın anteriorunda birleşerek olgun yapısını alır. Timus gelişiminde hem endoderm hem de mezenşim rol oynar. Hoxa genleri, Tbx1, Pbx1, Eya1 ve Six genleri moleküler timus farklanmasında etkili olan genlerdir. Di George sendromunda yer alan timus aplazisi, aksesuar timus bezi ve timusun yapısal varyasyonları gelişim sırasında timus bezinde oluşan konjenital anomalilerdir.

Anahtar kelimeler: 3. Faringeal arkus, timus, embriyoloji

Abstract

Thymus is a lymphoid organ originated from 3rd pharyngeal poche. Initially, thymus is connected to both parathyroid gland and pharyngeal canal. In later periods of development, it leaves pharynx and becomes mature and established in anterior thorax. Both endoderm and mesenchyme plays a role in the development of thymus. HoxA genes, Tbx1, Pbx1, Eya1 and Six genes are main genes in the differentiation of thymus gland. Thymus aplasia taking place in Di George syndrome, accessory thymus gland and structural variations of thymus are congenital anomalies which occur during the development of thymus.

Key words: 3th Pharyngeal arc, thymus, embryology

TİMUS GELİŞİMİ

Embriyonel gelişimin 3. haftasının sonunda 4. haftasının başında embriyo kaudakranial ve lateral yönde katlanır. Bu katlantılar sonucunda sekonder vitellus kesesinin dorsal bölümü embriyonun içine girer. Embriyonun içine giren sekonder vitellus kesesi ilkel ağızdan (stomodum) başlayan ve anüse sonlanan ilkel gastrointestinal kanalı oluşturur. Gastrointestinal kanal ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsak olmak üzere üç bölümde incelenir. Ön bağırsağın ağızdan özefagia-trakeal bileşkeye kadar olan bölümü faringeal bağırsak ya da farinks olarak adlandırılır. Faringeal bağırsak (farinks) baş, boyun ve yüzün geliştiği bölgedir ve timusta bu bölgede gelişir. Farinks mezenşimine (ilkel bağ dokusu) nöronal ektodermden orijin alan nöral krest hücreleri gelir. Bu hücrelerin gelmesiyle birlikte farinks büyümeye başlar. Büyüyen ve gelişen bu yapılar embriyonun boyun bölgesinde iki taraflı uzanan yuvarlak kabartılar olarak izlenirler.

Bu yuvarlak kabartılara brankial ya da faringeal arkuslar denir. Bu oluşumlar embriyonun dışından da belli olurlar. 4 çift faringeal arkus vardır. İki faringeal arkus arasındaki endodermal bölge cep olarak adlandırılır ve 5 çift faringeal cep bulunur. Ancak bazı kaynaklarda 5. faringeal cebin rudimentar olduğu bildirilmektedir. Timus 3. Faringeal cepten gelişir. 3. faringeal cep ventral ve dorsal parçadan oluşur. 5. haftanın sonlarında 6. haftanın başlarında ventral parçanın endodermal hücreleri timusa dorsal parçanın endodermal hücreleri ise inferior paratiroid beze farklanır. Timus primordiyumu içte endodermle dışta ise ektodermle çevrilidir. Timus ve paratiroid bez taslakları farinkse gevşek olarak bağlıdır. Bağın yavaşça kopmasıyla her iki timus ve inferior paratiroid bez taslakları medial ve kaudal yönde göç etmeye başlar. Bu göç embriyonel dönemin 4-7. haftalar arasında gerçekleşir. Göç sırasın inferior paratiroid bez taslakları timustan ayrılır ve tiroid bezin dorsal yüzüne uzanır. Timus bez taslakları birleşerek toraksın anterioründe olgun bireydeki yerini alır. Timus puberteye kadar gelişmeye devam eder (1-5).

TİMUS HİSTOGENEZİSİ

Timus lenforetiküler sisteme ait primer lenfoid organdır. 3. Faringeal cep endoderminden köken alan epitelyal hücrelerden ve mezenşimden köken alır. Epitel hücreleri çoğularak epitelyal kordonları oluştururlar. Bu kordonlar gelişim ilerledikçe timusun lobül yapısını şekillendirir. Epitel hücreleri birbirleri ile bağlantılı epitelyal bir ağ oluştururken bazı epitel hücreleride bir merkez etrafında dizilerek timus korpusküllerini ya da Hassal korpuskülleri oluşturur (1, 2). Ağ halinde dizilim gösteren epitelyal hücreler arasında gebeliğin yaklaşık 8. Haftasında kemikliliğinden gelen öncül lenfositeler yerleşir. T lenfositelerin olgunlaşması timus da olur. Lenfositelerin timus dokusuna girmesiyle timusta korteks ve medulla ayrımı belirginleşir. Mezenşim lobüller arasında septaları ve etrafını çevreleyen bağ dokusunu oluşturur (6).

TİMUS EPİTELYAL HÜCRELERİ

Timus mezenşimi epitelyal hücre gelişimini iletir. Mezenşimal hücreler immatür epitelyal hücrelerin çoğalmasını farklanmasını düzenlerler. Mezenşimal/epitelyal etkileşimde EGF, Insulin benzeri growth faktör I ve II, retinoic asit, FGF-7, FGF-10 rol oynar. Hox-klas homedomain proteinler diğer düzenleyici proteinlerdir. Timusta iki tip epiteleyel hücre bulunur; kortikal epitelyal hücreler, medullar epitelyal hücreler. Medullar epitelyal hücrelere stromal hücrelerde denir. Bu hücreler lenfosit olgunlaşmasında önemlidirler (7-10).

Epitel hücrelerin hangi kaynaktan geliştiği tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar endoderm kökenli olduğunu bazı araştırmacılar ise ektoderm kökenli olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak son yıllarda farelerde yapılan deneysel çalışmalar epitelyal hücrelerin kaynağının yalnızca endodermal orijinli olduğunu göstermiştir (3, 4, 8).

TİMUS MEZENŞİMİ

Faringeal mezenşimal hücreler iki kaynaklıdır. Bunlardan biri orijinal mezoderminden köken alan mezenşimal hücreler diğeri ise nöral krestten köken alan hücrelerdir. Nöral krest hücreleri merkezi sinir sisteminde oluşurlar ve çeşitli organlara göç ederek o organların gelişimine katılırlar. Bu hücreler faringeal arkulardan gelişen yapılarda özel bir öneme sahiptirler ve bu hücrelerin göçünün olmaması çeşitli malformasyonlara ve anomalilere neden olur. Nöral krest hücreleri embriyonun anterior posterior aksının oluşumunda ve aynı zamanda hem timus hem de paratiroid bez

bağ dokusunun ileri farklanmasında rol alırlar Tavuk embriyolarında yapılan çalışmalar nöral krest hücre yetersizliğinin timusda gelişim geriliğine neden olduğu gösterilmiştir (3, 4, 7).

TİMUS GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN MOLEKÜLER

Homeobox genleri (Hox) faringeal bölgenin gelişiminde ve embriyonun anterior ve posterior aksında rol oynayan genlerdir. Lenfosit öncüllerin timus dokusuna yerleşmeye başlaması timusun faringeal endoderminden ayrılmasını tetikleyen bir etkidir. T lenfositlerin timus stromasına girmesiyle lenfosit ve epitel hücreleri arasında iki yönlü moleküler etkileşim başlar. Bu etkileşim her iki hücre grubunun hem morfolojik hem de işlevsel gelişimi için gereklidir. Bu etkileşimde moleküler sinyal iletimi delta ailesinden Notch aracılığı ile olur. IL 7/ IL reseptörleri T hücre gelişiminde etkilidirler. Timusun ileri farklanmasında endoderm germ tabakası ve faringeal mezenşim (embriyonik bağ dokusu) eşit derecede önemlidir.

Tbx1 T-box transkripsiyon faktörlerindedir ve 3. faringeal cebin hem endodermde hem de mezenşiminde eksprese olur. Yokluğu çeşitli patolojilerin oluşmasına yol açar (11-17). Forkhead box (Foxa2, Foxc1) transkripsiyon faktörleri ve sonichedgehog (shh) sinyal iletimi arasındaki ilişki Tbx1 ekspresyonunun sürdürülmesi için gereklidir (16). Fox transkripsiyonel faktörler endodermal gelişimde önemlidir (Pbx-1 bir diğer Hox-klas transkripsiyonel proteinlerdir. Pbx-1 Tbx1 ile koordineli çalışır yokluğunda Tbx1 ekspresyonunda azalır (18). Eya 1 geni timus taslağının farinksden ayrılmasında etkilidir. Eya 1 geni olmazsa timus oluşmaz. Timusun oluşumunda olmazsa olmaz genlerden biri de Six1 genidir ve Eya1 geni ile bağlantılı çalışır (19-21). Foxn1 geni ise timus Epitelya hücre farklanmasında görevlidir (22, 23).

TİMUSUN GELİŞİM DEFEKTELERİ

Konjenital timik aplazi ve paratiroid bez yokluğu (Di George Sendromu): 3. ve 4. faringeal ceplerin timus ve paratiroid bezlere farklanmaması sonucu oluşur. 1. arkustan gelişen yapılardaki bozuklukları içine alan bu sendromun olasılıkla 4. ile 6. Haftalar arasında sürede maruz kalınan tetaojenik etkiye bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Teratojenik etkiye bağlı olarak moleküler sinyal yetersizliği oluşmaktadır. Konjenital timus aplazisinde kromozal 22q11,2 delesyonu oluşur (1, 7).

Kromozomal anomalili deneklerde yapılan çalışmalar Tbx1 geninin timus gelişiminde oldukça önemli

olduğunu ve ekspresyonunu olamamasının anomalilere neden olduğunu ortaya çıkarmışlardır (24).

Aksesuar timus dokusu: Timusun göçü sırasında kalan timusun bir parçasının ayrılması ve embriyonun boyun bölgesinde kalmasıyla karakterize bir anomalidir.

Yapısal Değişimler: Timusun şeklinde varyasyonlar olabilir. Bazı durumlarda timus trakeanın antero-lateral her iki tarafında ince bir kordon ya da uzantı şeklinde görülebilir (1, 2).

KAYNAKLAR

- Moore KL. The Developing Human, Clinically Oriented Embryology International Edition. 4th ed. W. B. Saunders; 1988:179-84
- Sadler TW. Lagman's Medical Embryology 9th.ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2004:370.
- Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. Nat Rev Immunol 2004;4:278-89. [\[CrossRef\]](#)
- Gordon J, Wilson VA, Blair NF, et al. Functional evidence for a single endodermal origin for the thymic epithelium. Nat Immunol 2004;5:546-53. [\[CrossRef\]](#)
- Le Douarin NM, Corbel C, Martin C, et al. Induction of tolerance by embryonic thymic epithelial grafts in birds and mammals. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1989;54:777-87. [\[CrossRef\]](#)
- Chisaka O, Kameda Y. Hoxa3 regulates the proliferation and differentiation of the third pharyngeal arch mesenchyme in mice. Cell Tissue Res 2005;320:77-89. [\[CrossRef\]](#)
- Holländer G, Gill J, Zuklys S, et al. Cellular and molecular events during early thymus development. Immunol Rev 2006;209:28-46. [\[CrossRef\]](#)
- Taghon T, Rothenberg EV. Molecular mechanisms that control mouse and human TCR- $\alpha\beta$ and TCR- $\gamma\delta$ T cell development. Semin Immunopathol 2008;30:383-98. [\[CrossRef\]](#)
- Lee D, Prowse DM, Brissette JL. Association between mouse nude gene expression and the initiation of epithelial terminal differentiation. Dev Biol 1999;208:362-74. [\[CrossRef\]](#)
- Nehls M, Kyewski B, Messerle M, et al. Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium. Science 1996;272:886-9. [\[CrossRef\]](#)
- Rijli FM, Gavalas A, Chambon P. Segmentation and specification in the branchial region of the head: the role of the Hox selector genes. Int J Dev Biol 1998;42:393-401.
- Chisaka O, Capecchi MR. Regionally restricted developmental defects resulting from targeted disruption of the Mouse homeobox gene hox-1.5. Nature 1991;350:473-9. [\[CrossRef\]](#)
- Gavalas A, Studer M, Lumsden A, et al. Hoxa1 and Hoxb1 synergize in patterning the hindbrain, cranial nerves and second pharyngeal arch. Development 1998;125:1123-36.
- Mace KA, Hansen SL, Myers C, et al. HOXA3 induces cell migration in endothelial and epithelial cells promoting angiogenesis and wound repair. J Cell Sci 2005;118:2567-77. [\[CrossRef\]](#)
- Su DM, Manley NR. Hoxa3 and Pax1 transcription factors regulate the ability of fetal thymic epithelial cells to promote thymocyte development. J Immunol 2000;164:5753-60.
- Yamagishi H, Maeda J, Hu T, et al. Tbx1 is regulated by tissue-specific forkhead proteins through a common Sonic hedgehog-responsive enhancer. Genes Dev 2003;17:269-81. [\[CrossRef\]](#)
- Ataliotis P, Ivins S, Mohun TJ, Scambler PJ. XTbx1 is a transcriptional activator involved in head and pharyngeal arch development in *Xenopus laevis*. Dev Dyn 2005;232:979-91. [\[CrossRef\]](#)
- Schnabel CA, Selleri L, Jacobs Y, et al. Expression of Pbx1b during mammalian organogenesis. Mech Dev 2001;100:131-5. [\[CrossRef\]](#)
- Xu PX, Zheng W, Laclef C, et al. Eya1 is required for the morphogenesis of mammalian thymus, parathyroid and thyroid. Development 2002;129:3033-44.
- Laclef C, Souil E, Demignon J, Maire P. Thymus, kidney and craniofacial abnormalities in Six 1 deficient mice. Mech Dev 2003;120:669-79. [\[CrossRef\]](#)
- Li X, Oghi KA, Zhang J, et al. Eya protein phosphatase activity regulates Six1-Dach-Eya transcriptional effects in mammalian organogenesis. Nature 2003;426:247-54. [\[CrossRef\]](#)
- Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. Cell 1999;96:857-68. [\[CrossRef\]](#)
- Nehls M, Pfeifer D, Schorpp M, et al. New member of the winged-helix protein family disrupted in mouse and rat nude mutations. Nature 1994;372:103-7. [\[CrossRef\]](#)
- Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. Nature 2001;410:97-101. [\[CrossRef\]](#)