

**ТИМУС: СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ, НОРМА И ПАТОЛОГИЯ**

Абрамова Т. Я.<sup>1</sup>,  
Гришина Л. В.<sup>1</sup>,  
Козлов В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт Клинической и фундаментальной иммунологии» (НИИФКИ)

**THYMUS: STRUCTURE AND FUNCTION, NORM AND PATHOLOGY**

Abramova T. Ya.,  
Grishina L. V.,  
Kozlov V. A.

<sup>a</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology» (RIFCI)

## Резюме

Т-лимфоциты играют центральную роль в адаптивном иммунитете. Хелперные, цитотоксические, регуляторные Т-клетки (Treg), нетрадиционные типы Т-клеток ( $\gamma\delta$ Т-клетки, естественные Т-клетки киллеры (NKT)), а также такие подтипы Т-клеток, как инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой МАИТ) и интраэпителиальные лимфоциты CD8 $\alpha\alpha$  (IEL)) оказывают помощь в развитии гуморального иммунного ответа, уничтожении инфицированных и раковых клеток, регуляции специфических и целевых иммунных реакций, достаточно успешно избегая при этом длительного воспаления и аутоиммунитета. Развитие Т- лимфоцитов осуществляется в несколько этапов, важнейшим из которых является формирование аутоотолерантности Т- клеток в тимусе. Являясь источником RTE (Recent Thymus Emigrant), наиболее ранних и антигенно наивных Т- клеток, выходящих из тимуса и фенотипически определяемых в периферической крови у человека, тимус создаёт необходимую среду для дифференцировки и селекции Т-клеток. Формирование центральной иммунной толерантности обусловлено взаимодействием наивных Т-клеток с микроокружением тимуса в медуллярной, корковой части и периваскулярном пространстве. Необходимое количество специфичных и аутоотолерантных наивных клеток RTE, прошедших этапы отбора, постоянно экспортируется на периферию, способствуя установлению адаптивного иммунитета и центральной толерантности.

Сложные механизмы функционирования тимуса, обеспечивающие предотвращение аутоиммунных заболеваний с помощью процессов в корковом и мозговом веществе и включающие позитивный и негативный отбор и генерацию регуляторных Т-клеток (Tregs), воздействуют на структурный матрикс (кора и мозговое вещество) тимуса. Результаты этого воздействия зависят не только от среды, с которой контактирует организм, но и от изначальной структурной и функциональной устойчивости компонентов тимуса, недостаточность которых может привести к нарушениям и болезням органа, приводящем, в свою очередь, к сокрушительным последствиям для организма. Несмотря на сложности в изучении патогенеза аутоиммунных заболеваний, в настоящее время известно, что в их основе лежат нарушения структур, формирующих центральную аутоотолерантность. Исследуется также вклад постепенного накопления генетических мутаций, изменения экспрессии генов, структурных и функциональных нарушений компонентов тимуса. Понимание молекулярных механизмов этих процессов необходимо для выявления диагностических биомаркеров, потенциальных контрольных точек и уточнения патогенеза аутоиммунных заболеваний, а также определяет возможные подходы к поддержанию или восстановлению функции тимуса и помогает разработать стратегии смягчения осложнений, связанных с инволюцией.

**Ключевые слова:** иммунологическая толерантность, тимус, тимопоэз, положительный и отрицательный отбор, конвенциональные и регуляторные Т-клетки, RTE, аутоиммунные заболевания.

### **Abstract**

T lymphocytes play a central role in adaptive immunity. Helper, cytotoxic, regulatory T cells (Treg), unconventional T cell types ( $\gamma\delta$ T cells, natural killer T (NKT) cells), as well as T cell subtypes such as invariant T cells, mucosal-associated T cells (MAIT) and CD8 $\alpha\alpha$  intraepithelial lymphocytes (IEL) help develop the humoral immune response, destroy infected and cancer cells, regulate specific and targeted immune reactions, while avoiding long-term inflammation and autoimmunity. (The development of T lymphocytes occurs in several stages, the most important of which is the formation of T cell self-tolerance in the thymus. As the source of RTE (Recent Thymus Emigrant) T cells, the earliest and most antigenically naive T cells emerging from the thymus and phenotypically detectable in human peripheral blood, the thymus creates the necessary environment for T cell differentiation and selection. The development of central immune tolerance is determined by the interaction of naive T cells with the thymic microenvironment in the medullary, cortical, and perivascular spaces. A sufficient number of specific and self-tolerant naive RTE cells, having undergone selection, are continuously exported to the periphery, facilitating the establishment of adaptive immunity and central tolerance.

The complex mechanisms of thymus function that prevent autoimmune diseases affect the structural matrix (cortex and medulla) of the thymus. The results of this impact depend on both the environment with which the body is exposed and the structural and functional stability of thymus components, the deficiency of which can lead to organ dysfunction and disease, with devastating consequences for the body. Despite the difficulties in studying the pathogenesis of autoimmune diseases, it is now known that they are based on disturbances in the structures that form central autotolerance. The contribution of the gradual accumulation of genetic mutations, changes in gene expression, and structural and functional abnormalities of thymus components is also being studied. Understanding the molecular mechanisms of these processes is necessary for identifying diagnostic biomarkers, potential checkpoints, and clarifying the pathogenesis of autoimmune diseases. It also identifies possible approaches to maintaining or restoring thymus function and helps develop strategies to mitigate complications associated with involution.

**Keywords:** immunological tolerance, thymus, thymopoiesis, positive and negative selection, conventional and regulatory T cells, RTE, autoimmune diseases.

## 1 Введение

Тимус — уникальный первичный лимфоидный орган, который поддерживает выработку аутоотолерантных Т-клеток, необходимых для адаптивного иммунитета. Внутритимусное микроокружение анатомически разделено на кортикальные и медуллярные области, каждая из которых осуществляет процессы зависящего от тимуса созревания Т-клеток [36]. Изначально существовало мнение, что тимус играет важную роль преимущественно во время внутриутробного развития. Строгая логика понимания роли тимуса у плода подверглась переосмыслению в связи с применением схем интенсивной химиотерапии при раковых синдромах, сопровождающихся лимфопенией, а также значимой потерей CD4+ Т-клеток у лиц, заражённых вирусом иммунодефицита (ВИЧ), что закономерно привело к необходимости исследования роли тимуса в восстановлении иммунной системы у взрослого человека. Далее был пройден путь от утверждения о полной изначальной зрелости клеток, выходящих из тимуса [46] до современного понимания, что наивные Т-клетки (RTE) после отбора в микроокружении тимуса и выхода в периферическую кровь постепенно изменяются по количеству и качеству, проходя этапы посттимического созревания и выполняя при этом определенные функции. В течение двух - трех недель после выхода из тимуса RTE преобразуются в MNT и приобретают разные фенотипы и функции. Они имеют тенденцию быть анергическими или поляризоваться в линию Treg при стимуляции, а некоторые из них подвергаются толерантности или делеции при столкновении с периферическими антигенами, эмигрируя в периферические лимфоидные ткани (sTO), такие как селезенка, кишечник, лимфатические узлы и создавая репертуар периферических Т-клеток [21, 54, 57, 83, 111].

Тимус расположен в верхней трети средостения, находится за грудиной и плотно окружен органами и сосудами, что значительно затрудняет доступ и возможности его изучения у человека. Применение инновационных, экспериментальных методов последних лет - секвенирование одноклеточной РНК (scRNAseq), секвенирование следующего поколения (в качестве диагностических инструментов), искусственные органоиды тимуса (в модели дифференцировки Т-клеток *in vitro*), дифференцировка эпителиальных клеток тимуса из эмбриональных стволовых клеток или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (в модели развития тимуса *in vitro*) значительно продвинуло познание этого важнейшего органа. Тем не менее, основная часть данных получена на экспериментальных животных и несмотря на то, что современные исследования подтверждают правомочность экстраполяции некоторых из этих данных на тимус человека, многое остаётся неясным. Пожалуй, одним из самых загадочных процессов является эволюционно определённая так называемая возрастная инволюция тимуса. Не менее не предсказуема акцидентальная инволюция, зависящая от различных стрессирующих факторов, её выраженность, индивидуальные возможности восстановления органа и связь с уровнем возрастной инволюции. Остаётся множество вопросов относительно роли, структуры и функции некоторых клеток

45 (ILC, миоидных и пучковых), а также патогенеза аутоиммунных заболеваний. В  
46 данном обзоре мы сконцентрировали внимание на данных литературы,  
47 посвящённых норме и патологии компонентов тимуса, влияющих на его  
48 основную функцию - формирование достаточного количества аутоотолерантных,  
49 специфичных Т-клеток, обеспечивающих центральную иммунную  
50 толерантность и защиту от развития аутоиммунных заболеваний [65].

## 51 **Часть 1 Структура и функция тимуса в норме**

### 52 **1.1 Тимус, эмбриогенез**

53 Тимус человека в процессе эмбрионального развития формируется из двух  
54 многослойных эпителиальных тяжей III пары глоточных карманов, которые  
55 мигрируют и прикрепляются к перикарду уже в середине 4-й недели после  
56 зачатия (pcw), давая начало двум долям органа. Микроокружение нормального  
57 тимуса человека обеспечивается сетью стромальных элементов:  
58 эпителиальными, мезенхимальными клетками и внеклеточным матриксом [74].  
59 Оптимальная функциональность тимуса связана с формированием компонентов  
60 микроокружения в уникальную архитектуру с чётко выраженными  
61 субкапсулярными, кортикальными и медуллярными отделами, ограниченными и  
62 частично разделёнными капсулой, междольковыми перегородками и  
63 периваскулярным пространством [74]. Ткань засеивается лимфоидными  
64 предшественниками, а также сосудистыми и мезенхимальными клетками, а  
65 предшественники эпителиальных клеток тимуса (TECs) начинают  
66 дифференцироваться в различные функциональные подтипы [32, 117, 125].  
67 Развитие кортикальных (сTEC) и медуллярных (mTEC) тимических  
68 эпителиальных клеток имеет решающее значение для органогенеза тимуса и  
69 выбора репертуара Т-клеточного рецептора (TCR). Сообщается, что начало  
70 дифференциации эпителиальных клеток в зачатке тимуса человека происходит в  
71 середине 8-й недели внутриутробного развития. На 8-й неделе помимо  
72 дифференциации TECs происходит заселение тимуса «клетками -  
73 предшественниками засева тимуса» (TSP) или же (у других авторов)  
74 предшественниками, происходящими из гемопоэтических стволовых клеток  
75 (HSCs) [125].

76 Данные, полученные с помощью секвенирования РНК отдельных клеток  
77 (scRNA-seq), выявили в фетальном тимусе первые ранние тимические  
78 предшественники (ETP), обладающие транскрипционными характеристиками,  
79 сходными с клетками - предшественниками засева тимуса (TSP) в фетальной  
80 печени, а также особый тип претимических Т-лимфоидных предшественников,  
81 появляющихся в регионе аорты-гонады-мезонефроса (AGM) уже на 5-й неделе  
82 внутриутробного развития [125]. ETP считаются наиболее примитивными  
83 гемопоэтическими клетками в тимусе с потенциалом Т-лимфоцитов,  
84 полученными из TSP. ETP сохраняют также потенциал В-клеток, NK и  
85 миелоидных линий как у взрослых мышей, так и у людей. Новые данные  
86 показывают также, что предшественники Т-лимфоидных клеток существуют  
87 независимо в тимусе, или даже до появления гемопоэтических стволовых клеток  
88 (ГСК), которое происходит на 14-й неделе после зачатия в области AGM

89 человека [125]. На 12-й неделе рсw кортикальные и медуллярные эпителиальные  
 90 области отчетливо разделяются, и появляются CD4+ и CD8+ одиночные  
 91 положительные (SP) Т-лимфоциты [32, 87, 117, 125].

92 12–14 недели внутриутробного развития также известны как самый ранний  
 93 период времени, когда совместно с высвобождением зрелых Т-клеток на  
 94 периферию в структуре тимуса определяется явное морфологическое разделение  
 95 между внутренним мозговым слоем и окружающей корой.  
 96 Высокоупорядоченная архитектура тимуса очевидно играет ключевую роль в его  
 97 нормальном функционировании, поскольку изменение морфологии органа,  
 98 связанное с возрастной инволюцией тимуса, приводит к потере выраженного  
 99 разграничения коркового и мозгового вещества, нарушению перекрёстных  
 100 взаимодействий между лимфоидными клетками и стромой и резкому снижению  
 101 функции. Следует отметить также, что тимопоэз, оставаясь высокоактивным до  
 102 подросткового возраста, подвергается дегенерации и инволюции ткани тимуса  
 103 уже в детском возрасте и включает постепенную инфильтрацию  
 104 периферическими лимфоцитами, и адипоцитами [[74, 123], а также  
 105 мигрирующими в тимус макрофагами, вызывающими апоптоз тимоцитов у  
 106 взрослых животных [2].

## 107 1.2 Строма тимуса

108 Основная способность тимуса генерировать и отбирать разнообразный, но  
 109 МНС-ограниченный и аутоотолерантный репертуар Т-клеток определяется  
 110 взаимодействием развивающихся тимоцитов со стромой тимуса. Строма сама по  
 111 себе очень сложна и включает различные типы эпителиальных клеток тимуса  
 112 (TECs), миоидные и нейроэндокринные клетки, интерстициальные клетки,  
 113 эндотелиальные клетки и гемопоэтические подтипы [51]. Основным клеточным  
 114 компонентом тимуса являются развивающиеся тимоциты, другие типы клеток  
 115 гемопоэтического происхождения, находящиеся в тимусе - дендритные клетки  
 116 (ДК), естественные клетки-киллеры (НК) и В-клетки представляют собой  
 117 минимальную фракцию клеток по сравнению с развивающимися Т-клетками.  
 118 Негемопоэтические стромальные клетки тимуса в основном представлены  
 119 TECs, которые делятся на два основных подмножества - кортикальные и  
 120 медуллярные. Они имеют одно и то же энтодермальное происхождение, но  
 121 играют разные роли и расположены в разных областях тимуса [3].

122 В обзоре 2016 г. (Yoko Hamazaki at all) сообщалось о первых  
 123 исследованиях, свидетельствующих о существовании стволовых или  
 124 прогениторных эпителиальных клеток в постнатальном тимусе, которые  
 125 являются либо бипотентными, либо унипотентными. Это открытие  
 126 предполагало, что мозговое вещество тимуса автономно содержит собственные  
 127 стволовые клетки [37]. Далее, уже в исследованиях 2023 года (Roberta Ragazzin,  
 128 at all), при изучении характеристик кортикальных и медуллярных отделов тимуса  
 129 человека с разрешением отдельных клеток, были выявлены специфические  
 130 эпителиальные популяции, в том числе те, которые имеют общие свойства с  
 131 настоящими стволовыми клетками (SC) регенерирующего эпидермиса на  
 132 протяжении всей жизни. Эпителиальные SC тимуса демонстрируют

133 отличительный транскрипционный профиль и фенотипические характеристики,  
 134 включая плейотропную мультилинейную активность, что позволяет давать  
 135 начало нескольким типам клеток, которые ранее не считались имеющими общее  
 136 происхождение. Используя идентифицированные маркеры SC, были  
 137 установлены их корковые и медуллярные ниши и показано, что эти клетки  
 138 демонстрируют долгосрочную клональную экспансию и способность к  
 139 самоорганизации *in vitro* [37, 87].

### 140 **Отступление 1**

#### 141 **Модели тимуса человека**

142 В экспериментах по созданию модели функционального тимуса человека  
 143 из плюрипотентных стволовых клеток человека (hPSCs) *in vitro* была  
 144 продемонстрирована прямая дифференциация эпителиальных  
 145 предшественников тимуса (TEP) из hPSCs, но функциональные эпителиальные  
 146 клетки тимуса (TEC) формировались только через несколько месяцев после  
 147 трансплантации TEPs *in vivo*. При проведении экспериментов из изогенных  
 148 стволовых клеток, дифференцированных *in vitro* из одной и той же линии hPSC,  
 149 и состоящих из TEP, гемопоэтических клеток-предшественников и  
 150 мезенхимальных клеток, во вторичных лимфоидных органах (sTO) была  
 151 получена генерация TECs. sTO поддерживают развитие TEC, экспрессируют  
 152 ключевые маркеры негативного отбора, включая белок аутоиммунного  
 153 регулятора AIRE, и способствуют развитию регуляторных Т-клеток [88]. В  
 154 совместной работе большой группы исследователей в 2023 году был создан  
 155 углубленный клеточный и пространственный атлас тимуса, охватывающего  
 156 период, который является самой ранней, пиковой стадией функции органа от  
 157 пренатального развития до трёхлетнего возраста. Использование новой  
 158 количественной морфологической структура тимуса — корково-медуллярной  
 159 оси, установленной в этой работе, в сочетании с мультимодальным атласом  
 160 одноклеточных, пространственной транскриптомикой и мультиплексной  
 161 визуализацией высокого разрешения показало, что траектории развития  
 162 тимоцитов и эпителиальных клеток определяются TECs, функция которых  
 163 полностью устанавливается к 12 неделе внутриутробного развития. Было  
 164 определено, что подмножества TECs и гены периферических тканей связаны с  
 165 тельцами Гассала, а также было выявлено расхождение в темпах и движущих  
 166 силах входа из коркового в медуллярный отдел тимуса между CD4 и CD8  
 167 линиями Т-клеток (запаздывание CD8+ Т-лимфоцитов) [123].

#### 168 **1.3 Тимопоз**

169 В коре тимуса находятся области, в которых клетки-предшественники,  
 170 поступившие из костного мозга через кровеносные сосуды в кортико-  
 171 медуллярное соединение, детерминируют в линию Т-лимфоцитов,  
 172 последовательно становясь CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> двойными отрицательными (DN), затем  
 173 CD4<sup>+</sup> незрелыми одинарными положительными (ISP), а затем CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>  
 174 двойными положительными (DP) клетками Т [11, 105]. Детерминацию Т-  
 175 клеточной линии инициирует серия геномных перестроек, которые включают  
 176 случайные рекомбинации объединённых последовательностей сегментов генов

177 Tcr $\alpha$  и Tcr $\beta$ , инициирующих экспрессию рецепторов Т-клеток (TCR). Случайная  
 178 рекомбинация сегментов генов в V(D)J локусах опосредует кодирование  
 179 переменных доменов каждой из цепей Т-клеточного рецептора и приводит к  
 180 формированию антиген-распознающих участков TCR. TCR состоят из двух  
 181 переменных цепей, которые образуют объединяющий сайт, способный  
 182 распознавать специфические лиганды (чаще пептиды в комплексе с молекулами,  
 183 кодируемыми МНС), а также инвариантные CD3 и  $\zeta$ -сигнальные цепи. Наиболее  
 184 исследованные из этих рецепторов экспрессируют  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи, которые  
 185 уникальны в каждой Т-клетке, что определяет разнообразие  
 186 антигенспецифического репертуара Т-клеток и позволяет обнаруживать  
 187 практически любой пептидный антиген, способный связывать МНС. Каждый из  
 188 случайно сгенерированных TCR проходит положительный и отрицательный  
 189 отбор, проверку на способность реагировать на собственный пептид–МНС  
 190 (pMHC), сначала в CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> двойных положительных клетках в корковом  
 191 веществе, а затем в CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> и CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> одиночных положительных клетках  
 192 в мозговом веществе тимуса [11, 105]. Положительный и отрицательный отбор  
 193 развивающегося репертуара  $\alpha\beta$ TCR должен гарантировать функциональность и  
 194 аутоотолерантность Т-клеток, экспортируемых на периферию после  
 195 интратимического развития и отличать «свое» от «чужого» или измененного  
 196 «своего».

### 1.3.1 Положительный отбор

197 Кортикальные двойные положительные тимоциты (DP), несущие TCR с  
 198 недостаточным средством к собственному комплексу pMHC, погибают из-за  
 199 «игнорирования» по механизму апоптоза [105]. DP-timoциты, успешно  
 200 распознавшие комплексы  $\alpha\beta$ TCR-аутопептид/МНС, представленные cTEC,  
 201 продвигаются в медуллярную часть тимуса, начиная постепенно подавлять  
 202 корцептор CD4 или CD8, превращаясь в одиночные положительные (SP)  
 203 тимоциты, в зависимости от способности их TCR распознавать класс МНС,  
 204 нагруженный собственными пептидами - молекулы I или II класса  
 205 соответственно [100]. Хемотаксис постположительных селективных CCR7-  
 206 экспрессирующих CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> тимоцитов в мозговое вещество тимуса  
 207 направляют CD80<sup>lo</sup>МНСII<sup>lo</sup> mTECs, продуцирующие хемокин CCL21 [36].  
 208 Ключевая роль cTEC заключается в представлении комплексов  
 209 аутопептид/МНС, против которых развивающиеся DP-timoциты могут  
 210 тестировать свои случайно сгенерированные  $\alpha\beta$ TCR [47, 50, 75].  
 211

### 1.3.2 Отрицательный отбор

212 Прошедшие положительный отбор и экспрессирующие CCR7 на DP  
 213 (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) клетках тимоциты направляются в медуллярные области, где их  
 214 взаимодействие с mTEC и дендритными клетками (DC) опосредует индукцию  
 215 толерантности, которая включает отрицательный отбор клеток, несущих TCR с  
 216 высокой степенью родства, и, как следствие, дивергенцию клонов  
 217 регуляторных клеток (Foxp3<sup>+</sup> Treg) [32, 125]. mTEC в высокой степени  
 218 экспрессирующие ген аутоиммунного регулятора AIRE, склонны к апоптозу,  
 219 высвобождая при этом аутоантигены, которые захватываются ДК и  
 220

221 презентуются дважды положительным Т-клеткам через МНС. Чрезмерно  
 222 реагирующие в процессе презентации Т-клетки будут удалены в результате  
 223 апоптоза, в то время как выжившие Т-клетки распознают аутоантигены,  
 224 представленные МНС классов I/II, и превращаются соответственно в CD4-CD8+  
 225 или CD4+CD8- одиночные положительные Т-клетки. Эти наивные Т-клетки  
 226 являются иммунокомпетентными и аутоотолерантными, эмигрируют из тимуса,  
 227 становясь RTE. Негативный отбор является критическим механизмом,  
 228 участвующим в обеспечении центральной толерантности, способствуя удалению  
 229 клонов Т-клеток, чьи случайно сгенерированные  $\alpha\beta$ TCR обладают  
 230 аутореактивным потенциалом. Здесь аутореактивные тимоциты, обладающие  
 231 способностью распознавать аутопептиды, представленные на ауто-МНС с  
 232 высоким уровнем аффинности, удаляются из развивающегося пула тимоцитов  
 233 [43].

#### 234 1.4 Условия формирования центральной толерантности в тимусе

235 Для формирования центральной толерантности крайне важно, чтобы  
 236 специализированные подмножества mTEC, включая экспрессирующие ген Aire,  
 237 обладали способностью эктопически экспрессировать разнообразный набор  
 238 периферических тканевых антигенов (РТА) [6, 23]. При этом не все mTEC  
 239 экспрессируют регулятор транскрипции Aire и не все РТА являются Aire-  
 240 зависимыми. В соответствии с этим, регулятор транскрипции цинковый палец 2  
 241 семейства FEZ (Fezf2) контролирует ряд РТА, которые отличаются от  
 242 контролируемых Aire. Помимо этого, некоторые mTEC совместно  
 243 экспрессируют Aire и Fezf2 (Aire+ Fezf2+), а анализ тимуса взрослых мышей  
 244 указывает на наличие субпопуляций Aire-Fezf2+, что свидетельствует о  
 245 потенциальной гетерогенности в регуляции и экспрессии РТА в mTEC  
 246 посредством различных механизмов [103]. Установлено, что беспорядочная  
 247 экспрессия генов, управляющая представителем РТА в тимусе, позволяет  
 248 mTECs экспрессировать более 80% генома, кодирующего белки, что приводит к  
 249 представлению разнообразных аутоантигенов развивающимся тимоцитам [13,  
 250 62, 66, 94].

#### 251 *Отступление 2*

#### 252 **Гетерогенность mTEC**

253 В настоящее время, на вопрос – чем обусловлено развитие различных  
 254 популяций Т-клеток и с помощью каких путей и механизмов мозговое вещество  
 255 тимуса поддерживает разнообразие Т-лимфоцитов - в литературе существуют  
 256 убедительные данные о том, что способность mTECs регулировать  
 257 многочисленные аспекты развития тимоцитов обусловлена их гетерогенностью,  
 258 которая на постнатальных стадиях поддерживается бипотентным пулом  
 259 эпителиальных предшественников, склонным к развитию гетерогенных линий  
 260 медуллярного эпителия. mTEC состоят из фенотипически и функционально  
 261 различных подмножеств, что позволяет им влиять на развитие Т-клеток на  
 262 нескольких стадиях. В эмбриональном тимусе, на самых ранних этапах  
 263 формирования mTEC мультипотентные медуллярные тимические  
 264 эпителиальные предшественники mmTEC K19+ дают начало функционально

265 различным подтипам mTEC. Развитие mTEC включает ряд взаимоотношений  
 266 предшественник-продукт, которые и приводят к образованию нескольких  
 267 функционально различных подтипов. Их можно идентифицировать по  
 268 экспрессии низких или высоких уровней МНС класса II (МНС II) и CD80.  
 269 CD104+ mTEC<sub>lo</sub>, продуцирующие CCL21, необходимы для позиционирования  
 270 CD4+ и CD8+ тимоцитов. Экспрессирующие факторы транскрипции Aire и/или  
 271 Fezf2 mTEC<sub>hi</sub> производят разнообразный набор периферических тканевых  
 272 антигенов, необходимых для толерантности. Кроме того, недавние достижения  
 273 выявили дополнительную гетерогенность в пределах mTEC<sub>lo</sub>, включающую  
 274 тимические миметики, которые определяются экспрессией ключевых клеточно-  
 275 специфических факторов транскрипции. Считается, что миметические клетки  
 276 являются пост-Aire, но было показано также, что не всем миметическим клеткам  
 277 требуется Aire для их развития, что указывает на возможный альтернативный  
 278 путь, требующий дальнейшего изучения [43].

279 Основная субпопуляция Т-клеток, которые генерируются  
 280 интратимально, представляют собой обычные (T<sub>conv</sub>) αТ-клетки, каждая из  
 281 которых наделена потенциалом экспрессировать специфичность одного Т-  
 282 клеточного рецептора (TCR), способного распознавать ограниченный набор  
 283 антигенных пептидов, представленных собственным комплексом МНС. Пройдя  
 284 контрольную точку развития отрицательного отбора, большинство выживших  
 285 SP-timoцитов завершают свое интратимическое развитие и эмигрируют из  
 286 тимуса в виде наивных CD4+ МНС класса II или CD8+ МНС I класса αТ-клеток  
 287 (RTE) [12, 44, 116].

### 288 *Отступление 3*

#### 289 **Общая модель установления и поддержания естественной** 290 **толерантности**

291 Значимое продвижение в изучении вопросов толерантности связано,  
 292 пожалуй, с основополагающей работой Le Douarin с коллегами (Ohki et al. 1987;  
 293 Ohki et al. 1988; Salaun et al. 1990; Coutinho et al. 1993), продемонстрировавшей  
 294 связь периферической тканеспецифической толерантности с тимусом, в котором  
 295 она централизованно устанавливается TECs. Это открытие и последующие  
 296 эксперименты послужили основанием для создания так называемой “Общей  
 297 модели установления и поддержания естественной толерантности” (MM96),  
 298 предложенной Modigliani Y. с коллегами в 1996 году (1996b). Указанная модель  
 299 включала два основополагающих положения, смысл которых заключался в  
 300 утверждении, что естественная толерантность является доминирующей,  
 301 устанавливается и поддерживается активностью Т- регуляторных клеток (Treg),  
 302 которые отбираются при высокоаффинном распознавании собственных  
 303 лигандов на mTEC и направляются интратимически на уникальный  
 304 дифференцирующий путь, нацеленный на противовоспалительные и  
 305 антипролиферативные эффекторные функции [63]. Создание общей модели  
 306 установления и поддержания естественной толерантности во многом определило  
 307 дальнейшее направление научного поиска.

### 308 **1.5 Т-регуляторные клетки**

309 Разнообразие РТА позволяет выявлять аутореактивные тимоциты,  
 310 экспрессирующие  $\alpha\beta$ TCR с высоким уровнем сродства к аутоантигенам,  
 311 потенциально способствующим аутоиммунным расстройствам. Такие Т-клетки  
 312 подвергаются клеточной гибели, что приводит к их удалению из развивающегося  
 313 пула тимоцитов. Предполагается, что усиление толерантности Т-клеток  
 314 посредством негативного отбора скорее всего не является абсолютным,  
 315 поскольку аутореактивные клоны Т-клеток способны уклоняться от  
 316 интратимической делеции и проникать в периферический репертуар [55, 63].  
 317 Предотвращая последствия функционирования аутореактивных Т-эффекторных  
 318 клеток на периферии Т-регуляторные клетки реагируют потенциально  
 319 доминантно. Об этом свидетельствуют аутоиммунные дефекты, возникающие  
 320 при отсутствии Т-рег, как у людей, так и у мышей [93, 104, 119].

321 Развитие тимических Treg обусловлено взаимодействием  $\alpha\beta$ TCR с  
 322 собственным пептидом/МНС с аффинностью выше, чем у положительно  
 323 отобранных обычных наивных SP-timoцитов, но ниже порога отрицательного  
 324 отбора. Регуляторные Т-клетки (Treg) представляют собой линию CD4+ Т-  
 325 лимфоцитов, экспрессирующих Х-связанный фактор транскрипции FoxP3. Как  
 326 обычные Т-клетки (Tconv), так и тимические регуляторные (tTreg),  
 327 дифференцируются из тимоцитов в ответ на передачу сигналов TCR. tTreg  
 328 получает более сильный сигнал TCR, чем Tconv [71]. Этот сигнал необходим для  
 329 индукции tTreg-специфичных эпигенетических изменений и экспрессии генов,  
 330 которые приводят к активации сигнальных компонентов IL-2, облегчая цитокин-  
 331 опосредованную индукцию FoxP3, главного фактора транскрипции для развития  
 332 Treg и главной отличительной особенности регуляторных клеток [58, 59, 72].  
 333 Таким образом, помимо генерации наивных  $\alpha\beta$ Т-клеток мозговое вещество  
 334 тимуса способствует образованию иммуносупрессивных CD4+Foxp3+ наивных  
 335 регуляторных Т-клеток (nTreg), выходящих из тимуса и поддерживающих  
 336 периферический иммунологический гомеостаз.

#### 337 **Отступление 4**

338 В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение  
 339 механизмов преобразования тимоцитами относительных различий в силе  
 340 сигнала для Т-клеточного рецептора в отдельные программы развития, которые  
 341 определяют судьбу клеток в пользу Tconv или Treg. В исследованиях (Tobias  
 342 Ruck, et al. 2022) определены каналы и мессенджеры, транслирующие сигналы  
 343 рецепторов Т-клеток, направленные на развитие регуляторных Т-клеток. Было  
 344 установлено, что после активации TCR активируется вторичный мессенджер -  
 345 внутриклеточный кальций ( $Ca^{2+}$ ), значимым регулятором которого является  
 346 калиевый канал K2P18.1, который обеспечивает движущую силу устойчивого  
 347 притока  $Ca^{2+}$  и способствует NF- $\kappa$ B- и NFAT-зависимой экспрессии FoxP3,  
 348 необходимого для развития и функционирования Treg. Было установлено, что  
 349 тимоциты FoxP3+, коэкспрессирующие K2P18.1 преимущественно находятся в  
 350 медуллярной области тимуса человека, где выявлены более высокие уровни  
 351 экспрессии K2P18.1 в tRTE Treg по сравнению с nRTE Treg [91].

352           Определена роль деметилирования ДНК в регуляции ответа TCR и  
353 стимуляции дифференцировки Treg-клеток. Так, ДНК-деметилазы (Tet))  
354 необходимы на самых ранних стадиях дифференцировки DP тимоцитов до  
355 активации FoxP3 в SP CD4+ Т-клетках. Tet3 избирательно контролирует  
356 развитие предшественников CD25-FoxP3<sup>lo</sup> CD4 SP Treg-клеток в тимусе и  
357 запускает TCR-зависимую продукцию IL-2, который управляет  
358 ремоделированием хроматина в локусе FoxP3, а также в других локусах Treg-  
359 эффекторного гена в [106].

360           Таким образом, тимус предотвращает аутоиммунные заболевания  
361 человека как в процессе отрицательного отбора, так и посредством генерации  
362 регуляторных Т-клеток, сдерживающих аутореактивные Т-клетки, способные  
363 избегать отрицательного отбора и попадать на периферию.

## 364           **Часть 2 Нарушение структур и факторов тимуса, формирующих** 365 **центральную толерантность**

366           Тонкая, многокомпонентная структура тимуса, его разнообразные,  
367 сложные функции, связанные с формированием и поддержанием системы,  
368 осуществляющей защиту организма от антигенной среды, постоянно  
369 подвергается значимому воздействию. Результаты этого воздействия зависят не  
370 только от среды, с которой контактирует организм, но и от изначальной  
371 структурной и функциональной устойчивости, защищенности компонентов  
372 тимуса, недостаточность которых может привести к нарушениям и болезням  
373 органа, приводящем, в свою очередь, к сокрушительным последствиям для  
374 организма. Поскольку тимус играет ключевую роль в развитии иммунной  
375 системы, то его заболевания связаны с иммунодефицитами, аутоиммунными  
376 нарушениями и опухолями [1]. Болезни тимуса включают его недоразвитие  
377 (аплазия, гипоплазия), увеличение (тимомегалия, гиперплазия),  
378 новообразования (тимома, карцинома), кисты и аутоиммунные заболевания, в  
379 основе которых лежат нарушения структур, формирующих центральную  
380 ауто толерантность. Формирование центральной иммунной толерантности  
381 обусловлено микроокружением тимуса в медуллярной, корковой части тимуса и  
382 периваскулярном пространстве (PVS). Для реализации тимических  
383 толерогенных механизмов необходимы тимические эпителиальные клетки,  
384 дендритные и В-клетки, вовлечение коры и мозгового вещества тимуса, а также  
385 плазматические и В-клетки периваскулярного пространства

## 386           **2.1 Нарушения факторов транскрипции, управляющих экспрессией** 387 **периферических тканевых аутоантигенов**

### 388           **2.1.1 Мутации AIRE и синдром APECED**

389           Следует отметить, что для выявления ключевых факторов формирования  
390 толерантности Т-лимфоцитов в тимусе решающее значение имеет изучение  
391 аутоиммунных заболеваний (HAID), вызванных мутацией одного гена, в  
392 частности, на примере синдрома аутоиммунной полиэндокринопатии-  
393 кандидоза-эктодермальной дистрофии (APECED), или (он же) аутоиммунного  
394 полигландулярного синдрома типа 1, (APS1), манифестация которого связана с  
395 мутацией аутоиммунного регулятора (AIRE) [4]. Выявление мутаций AIRE

396 значимо расширило понимание механизмов негативного отбора. У человека  
 397 AIRE экспрессируется в ядрах небольшого количества mTECs, расположенных  
 398 в основном, рядом с тельцами Гассала (HC). В mTEC AIRE является частью  
 399 комплекса, включающего факторы транскрипции, усилители и молекулы  
 400 репарации ДНК. Он управляет так называемой «беспорядочной экспрессией  
 401 генов» (pGE) более 3000 периферических тканевых аутоантигенов (TRA), что  
 402 составляет около 40% всех экспрессируемых в тимусе антигенов [4, 101]. AIRE  
 403 в основном экспрессируется в mTEC MHCII<sup>high</sup>, и его развитие обусловлено  
 404 сигнализацией RANK/RANKL и CD40/CD40L, зависящих от тимопоэза, что  
 405 означает, что экспрессия AIRE в тимусе снижена или отсутствует, когда  
 406 тимопоэз дефицитен [5, 39, 90]. Эстрогены подавляют экспрессию AIRE и это  
 407 может являться одной из причин предрасположенности к аутоиммунным  
 408 заболеваниям у женщин. Поскольку любой отдельный TRA, зависящий от AIRE,  
 409 случайным образом экспрессируется только в 1–3% mTEC и часто только в  
 410 определенное время, то для индукции толерантности тимоциты должны  
 411 обладать высокой подвижностью, что обеспечит их скрининг по всему  
 412 мозговому веществу тимуса [18, 24, 54], а дефекты подвижности тимоцитов  
 413 могут быть ассоциированы с аутоиммунитетом [25]. Кроме того, высокая  
 414 подвижность тимусных DC также позволяет им эффективно представлять  
 415 комплексы MHC/пептид, полученные из TECs, тем самым усиливая индукцию  
 416 толерантности к TRA [41, 86], что особенно важно, когда они получены от AIRE-  
 417 независимых TRA [68]. На более низких уровнях AIRE экспрессируется в  
 418 небольшом количестве тимусных В-клеток, как человеческих, так мышинных [14,  
 419 29], а также в CCR7<sup>+</sup> PDL1<sup>-</sup> CD127<sup>+</sup> медуллярных тимусных DC [26, 82] и  
 420 иногда в экстра тимических DC [30]. AIRE участвует в отборе  
 421 аутоантигенспецифических Treg через AIRE + mTEC напрямую [7], либо  
 422 косвенно, посредством передачи ими пептидных комплексов MHCII/TRA в  
 423 AIRE- DCs [85], используя различные молекулярные механизмы переноса на  
 424 клеточную поверхность и в белки цитозоля [86]. У пациентов с дефицитом и  
 425 мутациями подавления гена AIRE развивается аутоиммунный полиэндокринный  
 426 синдром 1 типа (APESCED). При этом Т- и В-клетки из-за аутоиммунных реакций  
 427 повреждают органы, преимущественно кору надпочечников и паращитовидные  
 428 железы [87]. В отличие от мышей с дефицитом AIRE, почти у всех пациенты с  
 429 APESCED есть нейтрализующие аутоантитела к интерферонам I типа и  
 430 интерлейкинам TN17 [4], а также дефицит клеток Th17 и Th22, который  
 431 проявляется слизисто-кожным кандидозом, часто являющимся первым  
 432 признаком заболевания [48, 120]. Аутоантитела к цитокинам, направленным на  
 433 Th17, мешают активации макрофагов, тогда как аутоантитела, направленные  
 434 против IL- 22, способны защитить от диабета 1 типа (T1D) [67]. Пациенты с  
 435 APESCED также имеют аутоантитела других заболеваний, включая антигены  
 436 раковой ткани [90], при этом тимусная толерантность, опосредованная  
 437 аутоиммунным регулятором (Aire), препятствует противоопухолевому  
 438 иммунитету, свидетельствуя о роли тимуса в опухолевых процессах [102].  
 439 Полиморфизм AIRE связан со спорадическим витилиго и ревматоидным

440 артритом [9]. Особенности тимуса у пациентов с APESCED в настоящее время  
 441 достоверно не известны, поскольку ткань тимуса у пациентов недоступна,  
 442 функция AIRE была выяснена с помощью мышинных моделей, хотя они не  
 443 полностью отражают клинические особенности патологии у человека.

### 444 **2.1.2 Экспрессия FEZF2 и CHD4 в mTECs**

445 Фактор транскрипции цинковый палец 2 (Fezf2) является вторым геном,  
 446 выявленным в качестве фактора управляющего экспрессией TRA в тимусе [103].  
 447 Он также экспрессируется в медуллярной части тимуса человека [33, 40] близко  
 448 к тельцам Гассалья и в mTEC, часть которых при этом является AIRE+ [108]. Fezf2  
 449 регулирует экспрессию около 400 TRA, которые не регулируются AIRE [103].  
 450 Около 1000 TRA совместно регулируются либо Fezf2 и AIRE [45], либо Fezf2 и  
 451 Chd4 (модулятор хроматина - хромодоменовый геликазный ДНК-связывающий  
 452 белок 4). Chd4 и Fezf2 совместно регулируют экспрессию более 25% генов,  
 453 зависящих от Fezf2, изменяя состояние хроматина вокруг них, в то время как,  
 454 зависящая от AIRE совместная регуляция с Chd4 30% генов включает супер-  
 455 энхансеры [45, 108]. Пока нет генетических или патологических доказательств,  
 456 напрямую указывающих на FEZF2 или Chd4 при спорадических HAID или  
 457 синдромах, аналогичных APESCED. Однако некоторые Fezf2-зависимые TRA,  
 458 выявленные у мышей, являются аутоантигенами у людей, включая аквапорин 8  
 459 (AQP8) при синдроме Шегрена и транстиретин (TTR) при ювенильном  
 460 идиопатическом артрите (ЮИА). Некоторые из Chd4-(ко-регулируемых генов у  
 461 мышей кодируют человеческие аутоантигены, включая TSHR, ключевой  
 462 аутоантиген при болезни Грейвса.

### 463 **2.2 Тельца Гассалья, клетки пучка тимуса, тимические миоидные** 464 **клетки**

465 Плоские клетки, составляющие тельца Гассалья (НС) в мозговом веществе  
 466 тимуса человека, являются терминально дифференцированными mTEC [10, 118].  
 467 В мозговом веществе также представлены тимические миоидные клетки (TMCs)  
 468 - немногочисленные клетки, похожие на клетки скелетных мышц,  
 469 встречающиеся рядом с НС [110]. В отличие от mTEC, TMC экспрессируют  
 470 AChR, которые распознаются антителами у пациентов с миастенией гравис  
 471 (MG). TMC также могут способствовать толерантности посредством передачи  
 472 мышечных аутоантигенов в DC для перекрестной презентации Т-клеткам,  
 473 поскольку являются МНСII- [38].

474 Подтверждает гетерогенность mTEC также наличие эпителиальных  
 475 популяций (TTCs), имеющих сходство с периферическими пучковыми клетками,  
 476 обнаруженными в слизистых барьерах. Они ассоциированы с ороговевшими  
 477 клетками, способны представлять антиген и экспрессировать широкий спектр  
 478 вкусовых рецепторов, а также белки, участвующие в метаболизме ацетилхолина  
 479 (например, ChAT) и передаче вкуса (например, Trpm5). Удивительно, что  
 480 вкусовой хемосенсорный белок TRPM5 необходим для тимической функции, где  
 481 он поддерживает развитие и поляризацию тимических НКТ-клеток и  
 482 способствует формированию микросреды в медуллярной части тимуса,  
 483 обогащенной ИЛ-4. Суммарно эти данные свидетельствуют о наличии

484 компартиментализированной медуллярной среды, где дифференцировка  
 485 небольшого и высокоспециализированного эпителиального подтипа играет  
 486 существенную роль в формировании тимической функции [69].

487 Тельца Гассалья возникают из AIRE + МНСII high mTEC под влиянием  
 488 тимоцит-зависимых сигналов лимфотоксина (TSLP) [118]. Терминальная  
 489 дифференцировка mTEC связана со снижением регуляции AIRE, МНСII и  
 490 CD80/CD86 и повышением факторов, характерных для терминально зрелых  
 491 кожных кератиноцитов [45]. Процесс гибели mTEC в НС, несмотря на снижение  
 492 регуляции AIRE, сопровождается значимой экспрессией множества AIRE-  
 493 зависимых и AIRE-независимых TRA [72]. Предполагается, что НСs  
 494 способствуют развитию толерантности двумя способами: посредством передачи  
 495 TRA в близлежащие DCs для перекрестной презентации [45] и с помощью  
 496 секреции TSLP, который индуцирует CD80/CD86 на МНСII + DCs,  
 497 способствующего развитию Treg в присутствии IL-2 [38].

### 498 **2.2.1 Аутоиммунные особенности человека, связанные с НС, ТТС и** 499 **ТМС**

500 Многие первичные синдромы иммунодефицита Т-клеток могут быть  
 501 связаны с нарушением перекрестных связей между TECs и тимоцитами,  
 502 приводящих к отсутствию комплексов AIRE+mTEC и НС и увеличивая риски  
 503 возникновения аутоиммунных заболеваний. Так, гипоморфные дефекты RAG-1  
 504 и некоторые врожденные ошибки развития стромы тимуса, сопровождающиеся  
 505 недостатком лимфоцитов в зачатках тимуса с AIRE - и НС («тимическая  
 506 дисплазия»), могут быть связаны с HAID. Предполагается аналогичная  
 507 зависимость трисомии 21 хромосомы с тремя аллелями AIRE, увеличенными НС  
 508 с повышенным риском заболевания сахарным диабетом I типа (T1D) [73].  
 509 Уменьшение числа НС при старении [78] является результатом снижения  
 510 функций кроветворных и эпителиальных клеток [107] и может способствовать  
 511 увеличению распространённости некоторых HAID у пожилых людей [8].  
 512 Комбинированные дефициты тимических миоидных клеток (ТМС), НСs и  
 513 экспрессии AIRE встречаются в тимомах. С другой стороны, клетки пучка  
 514 тимуса (ТТСs) способны специфически экспрессировать МНСII и CD74, которые  
 515 участвуют в презентации антигена; они также вызывают толерантность к IL-25,  
 516 которая утрачивается у мышей с дефицитом ТТС [69], хотя механизмы и  
 517 распространённость этого процесса в настоящее время не известны.

### 518 **2.3 Гемопэтические клетки в мозговом веществе тимуса (вклад в** 519 **формирование ауто толерантности)**

520 В тимусе присутствуют 3 популяции дендритных клеток: 1) обычные DC -  
 521 CD8 $\alpha$ + Sirp $\alpha$ -- (сDC1 у мышей и CD141+ cDC у человека); 2) CD8 $\alpha$ -- Sirp $\alpha$ +  
 522 (сDC2, включая субпопуляцию CD14+ DC, полученную из моноцитов); 3)  
 523 плазмацитоидные DC (pDC) [113]. cDC1 генерируются интратимически из  
 524 незрелых предшественников, привлеченных в тимус с помощью CCL21s -  
 525 производных mTEC [20]. Другие DC привлекаются с периферии как зрелые  
 526 клетки [34] хемокинами, производимыми mTEC, некоторые из которых требуют  
 527 сигнала toll-like рецептора 9 (TLR9)/MYD-88 для их продукции [8]. AIRE-

зависимые mTEC секретируют лиганд XCL1 [56], который привлекает cDC и облегчает им приобретение беспорядочно экспрессируемых антигенов из mTEC [4, 42, 101, 106], в то время как pDC представляют периферические антигены [34].

Передача антигена из mTEC в DC является ключом к перекрестной презентации беспорядочно экспрессируемых антигенов для отрицательного отбора [44, 74, 106] и генерации Treg [56, 77, 89, 101]. По сравнению с mTEC и медуллярными В-клетками, DCs показывают самые высокие уровни экспрессии генов HLA, но низкие уровни генов TRA [29, 54, 90].

Количество тимических В-клеток начиная от эмбрионального этапа развития увеличивается с возрастом. AIRE<sup>+</sup> и AIRE<sup>-</sup> В-клетки играют роль в формировании толерантности, так, после их активации через аутореактивные Т-клетки и сигнализацию CD40, В-клетки экспрессируют ген AIRE, представляют комплексы МНСII/TRA-пептид и удаляют аутореактивные Т-клетки с другими, в отличие от mTEC, специфичностями [29, 84] или направляют их в линию Treg [115].

### 2.3.1 Аутоиммунные особенности человека, связанные с гемопоэтическими клетками

Число тимических DC мало меняется с возрастом, при этом экспрессия генов провоспалительных цитокинов в них (LIF, IL6) увеличивается и может способствовать инволюции тимуса [20, 34], но без доказанной связи с HAID. С возрастом снижается транскрипция генов AIRE в В-клетках, презентующих редкие TRA, включая TTN (кодирующий мышечный белок, итин), что часто связано с возникновением некоторых HAID, в частности, MG у пожилых людей [14].

### 3. Регуляторные Т-клетки

Т-лимфоциты, развивающиеся в тимусе в направлении линии Treg при распознавании комплексов аутопептид/МНСII с промежуточной степенью сродства [80], являются меньшей частью  $\alpha/\beta$ CD4<sup>+</sup>Т-клеток ( $\alpha/\beta$ TCR), а их репертуар (tTreg), смещен в сторону распознавания аутоантигенов по сравнению с обычными CD4<sup>+</sup>Th-клетками. Tregs составляют около 10% всех CD4<sup>+</sup> Т-клеток, при этом 80–90% из них являются tTreg. Периферические Tregs (pTreg) возникают из зрелых обычных CD4<sup>+</sup> Т-клеток [97]. Развитие tTreg начинается в коре тимуса, в кортикальных (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) тимоцитах. В ответ на сигнал TCR - IL-2/STAT3 в DP тимоцитах фактор транскрипции SATB1 связывается с закрытыми областями ДНК, иницируя открытие хроматина. Дефект на этом уровне вызывает дефицит Treg и аутоиммунитет [49]. Процесс развития tTreg продолжается после перемещения клеток в мозговое вещество тимуса. SP тимоциты дифференцируются посредством дальнейших эпигенетических модификаций, установления «Treg-специфической деметилированной области, TSDR» [80] и связывания факторов транскрипции (таких как, RUNX1, CBFFB, ETS1, FOXO1 и 3), которые управляют экспрессией CD25, FOXP3, CTLA4 и других «генов сигнатуры Treg» [49, 80]. Сигналы, полученные медуллярными DC и AIRE<sup>+</sup> mTEC [4, 11] в присутствии МНСII, CD80/86 и IL-2 [38] от телец

572 Гассалья, контролируют количество, антиген-специфичность и супрессивную  
 573 компетентность этих tTreg. Затем FOXP3 поддерживает выживаемость и  
 574 функцию Treg посредством управления экспрессией целевых генов (CD25,  
 575 IL2RA и CTLA4) или подавления провоспалительных цитокинов (IL2 и IFN $\gamma$ )  
 576 [38, 80].

577 Для tTreg с различными целевыми специфичностями, которые могут  
 578 присутствовать в человеческом тимусе, установлены два пути развития [8, 81].  
 579 Это отдельные программы развития для предшественников клеток CD25<sup>+</sup> Treg  
 580 (клетки CD25<sup>+</sup> TregP) и предшественников клеток Foxp3<sup>lo</sup> Treg (клетки Foxp3<sup>lo</sup>  
 581 TregP). Клетки CD25<sup>+</sup> TregP имеют более высокие показатели апоптоза и  
 582 взаимодействуют с собственными антигенами тимуса с более высоким  
 583 сродством, чем клетки Foxp3<sup>lo</sup> TregP, Транскриптомные и  
 584 гистоцитометрические данные предполагают, что клетки CD25<sup>+</sup> TregP и клетки  
 585 Foxp3<sup>lo</sup> TregP возникли путем кооперации программ отрицательного отбора и  
 586 программ положительного отбора соответственно. Остаются неясными  
 587 программы развития, которые генерируют широкий репертуар регуляторных T-  
 588 клеток, способных реагировать как на собственные, так и на чужеродные  
 589 антигены [65], но оба варианта клеток Treg, возникающих посредством  
 590 различных программ развития, необходимы для более широкого репертуара  
 591 клеток Treg, направленного на установление толерантности.

### 592 **3.1 Регуляторные T-клетки и аутоиммунитет**

593 Тяжелые дефекты Tregs возникают при моногенных аутоиммунных  
 594 заболеваниях, в частности, при синдроме IPEX (аналогичный синдрому  
 595 мышиноного шелушения [57]. IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy,  
 596 enteropathy, X-linked) синдром возникает в результате различных мутаций в гене  
 597 FOXP3 [17], хотя клиническая изменчивость IPEX плохо коррелирует с типом  
 598 мутации FOXP3 [8].

599 Мутации в CD25, CTLA4, LRBA, VASH2 и STAT3 вызывают «IPEX-  
 600 подобные синдромы» из-за дисфункции Treg. Различия в экспрессии этих  
 601 факторов, в частности, в фолликулярных Th- и В-клетках, способствует  
 602 клиническим различиям между этими «Tregopathies» [15]. Кроме того,  
 603 генетические варианты в Treg-связанных локусах ассоциируются с некоторыми  
 604 распространенными спорадическими аутоиммунными заболеваниями [49, 78,  
 605 79].

606 У пациента с IPEX синдромом в тимусе отсутствуют лимфоидные клетки  
 607 и тельца Гассалья, что свидетельствует о дисплазии [19]. По аналогии с  
 608 проявлениями синдрома мышиноного шелушения предполагают, что эти  
 609 изменения вторичны, поскольку напоминают тяжелую атрофию тимуса, которая  
 610 скорее всего является результатом цитокинового шторма и лимфопролиферации,  
 611 развивающиеся при отсутствии T-regs [60].

### 612 **4. Кора тимуса и аутоиммунитет**

613 Кора тимуса обеспечивает микросреду для положительного отбора  
 614 обычных T-клеток и ранних Tregs. Кортикальные TECs генерируют  
 615 собственные, отличающиеся от продуцируемых mTECs, пептиды, используя

616 уникальный набор протеаз. CD8<sup>+</sup> цитозольные пептиды генерируются для  
 617 презентации на молекулах МНСI ограниченной корой «тимопротеасомой» с ее  
 618 субъединицей Beta5t (кодируемой PSMB11) для отбора тимоцитов [75]. Для  
 619 отбора CD4<sup>+</sup> тимоцитов молекулы МНСII в сТЕС загружаются внутрь эндосом  
 620 LAMP2<sup>+</sup> различными эндогенными аутопептидами, генерируемыми с  
 621 использованием катепсина L и специфической для тимуса сериновой протеазы  
 622 TSSP [31]. Аутофагия в сТЕС является одним из источников комплексов  
 623 МНСII:пептид [76]. Комплексы устойчивы на поверхности сТЕС благодаря  
 624 CD83-зависимой блокаде MACH-8-опосредованного трафика [61, 114].  
 625 Положительный отбор зависит от некоторых важных сигналов выживания для  
 626 зарождающихся Т-клеток, доставляемых через их TCR. Доступные корецепторы  
 627 и нисходящие молекулы (такие как тирозинкиназа, ZAP70) передают сигналы  
 628 TCR [92, 112, 122]. После положительного отбора тимоциты активируют  
 629 хемокиновые рецепторы (в частности, CCR7) и мигрируют в мозговой слой по  
 630 хемотаксическим градиентам [70, 109] для установления центральной  
 631 толерантности [52].

#### 632 **4.1 Аутоиммунные особенности человека, связанные с дисфункцией** 633 **тимуса и коры.**

634 Нарушение функции тимуса за счёт расширения коркового вещества  
 635 характерно для тимомы. Кора при этом почти полностью захватывает  
 636 медуллярные области. Вторичная корковая атрофия может быть результатом  
 637 хронического повторного входа активированных периферических Т-клеток в  
 638 тимус при HAID [2, 124]. Считается, что корковая атрофия, как результат  
 639 тимической инволюции во время старения, увеличивает риск HAID [92].  
 640 Полиморфизмы гена лектина С-типа CLEC16A ассоциированы с T1D,  
 641 рассеянным склерозом (РС), системной волчанкой (СКВ), целиакией, РА и  
 642 ЮИА. Исследования на мышах указывают на влияние CLECA16 на аутофагию в  
 643 сТЕС или mТЕС, что определяет репертуар комплексов МНСII/аутопептид для  
 644 селекции CD4<sup>+</sup> Т-клеток [96]. У пациентов с мутациями ZAP70, а также при  
 645 тимомах нарушенный положительный и дефектный отрицательный отбор могут  
 646 проявиться аутоиммунными нарушениями, при этом подавляющие мутации  
 647 ZAP70 вызывают тяжелый иммунодефицит, а гипоморфные мутации приводят к  
 648 положительному отбору аутореактивных тимоцитов [92]. Поскольку  
 649 ослабленная сигнализация ZAP70 также ослабляет отрицательный отбор и отбор  
 650 Treg, в результате, нарушается формирование ауто толерантности, что приводит  
 651 к буллезному пемфигоиду, колиту и протеинурии у пациентов [16]. Кроме того,  
 652 ассоциации SNP SATB1 с колитом, псориазом и РС были связаны с ролью  
 653 SATB1 в развитии Treg в корковом веществе тимуса [49].

#### 654 **5. Периваскулярное пространство без эпителия (PVS)**

655 Помимо коркового и мозгового вещества третьим компартментом тимуса,  
 656 имеющим отношение к аутоиммунитету, является периваскулярное  
 657 пространство без эпителия (PVS). Оно окружает сосуды, которые входят в тимус  
 658 через перегородки между корковыми дольками до кортикомедуллярного  
 659 соединения (CMJ) [27]. PVS занимает место между базальными мембранами

660 самых наружных эпителиальных клеток тимических долей до мембран  
 661 интратимических сосудов. Слабо выраженные у новорожденных PVS  
 662 увеличиваются с возрастом [28]. В СМЖ периваскулярное пространство является  
 663 местом входа как для незрелых лимфоидных предшественников, так и для  
 664 рециркулирующих Т-, В- и дендритных клеток из крови, а также для выхода  
 665 зрелых Т-клеток в кровь [53]. Кроме того, оно содержит ниши для В-клеток и  
 666 плазматических клеток, спонтанно секретирующих защитные антитела, которые  
 667 также предотвращают толерантность к вирусам у здоровых субъектов [77] или  
 668 секретируют патогенные антитела при раннем начале миастении гравис.

669 Успешно отобранные наивные Т-клетки эмигрируют из мозгового  
 670 вещества в PVS и далее в кровь. Этот процесс зависит от множества факторов -  
 671 цитокинов, хемокинов, интегринов, от градиента сфингозин-1- фосфата (S1P)  
 672 между мозговым веществом S1P<sub>low</sub> и кровью S1P<sub>high</sub> [54], то есть, баланса  
 673 между продукцией S1P перницитами в PVS и его деградацией стромальными, в  
 674 основном дендритными клетками в мозговом веществе у мышей [44] и человека  
 675 [89], а также от активности рецепторов S1P (S1PR1) на Т-клетках. Кроме того,  
 676 на процесс миграции оказывают влияние сигналы от эндотелиальных клеток к  
 677 реэмигрировавшим Т-клеткам [43] и такие факторы Т-клеток, как протеинкиназа  
 678 MTS1 (участник пути Hippo) и регулятор актина, коронин-1А (кодируемый  
 679 CORO1A), которые регулируют поляризацию, адгезию и миграцию Т-клеток  
 680 [44]. В-клетки при PVS постепенно накапливаются с возрастом и переходят от  
 681 преимущественно IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup> наивного фенотипа у младенцев к фенотипу  
 682 памяти с переключением класса IgG1/IgG3/IgA<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> у взрослых [77].

### 683 **5.1 Аутоиммунные заболевания человека, связанные с миграцией Т-** 684 **клеток и PVS**

685 Дефекты адгезии, миграции и выхода тимоцитов из тимуса чаще всего  
 686 связаны с тяжёлым комбинированным (Т-/В-клеточным) иммунодефицитом,  
 687 примером которых являются мутации MST1 [22, 35, 98] и CORO1A [99]. С  
 688 дефектными процессами адгезии и миграции связывают нарушение  
 689 взаимодействия между тимоцитами и антиген- презентующими клетками,  
 690 ослабление позитивного и негативного отбора, определяющими развитие и  
 691 функцию Treg [54, 98]. В тимусе с мутацией MTS1 некоторые Т-клетки уходят  
 692 на периферию и могут сопровождаться развитием олигоклональных и  
 693 моноклональных лимфопролифераций, инфильтрацией органов и цитопенией,  
 694 опосредованных аутоантителами [95]. При мутациях CORO1A дефект выхода  
 695 часто настолько тяжёлый, что аутоиммунитет обычно предотвращается. Тимус с  
 696 дефектами выхода из-за мутаций MTS1 и CORO1A чаще сохраняет свою  
 697 кортикомедуллярную архитектуру [99], при этом легкий дефект мутаций MTS1  
 698 обычно смещает баланс в сторону более высокой доли зрелых тимоцитов, тогда  
 699 как массивная блокировка выхода в тимусе с мутацией CORO1A приводит к  
 700 «гигантскому PVS» со скоплениями зрелых Т-клеток [121]. Одними из самых  
 701 тяжёлых заболеваний, связанных с патологией тимуса и нарушением  
 702 формирования механизмов толерантности, являются тимома и миастения гравис  
 703 [64], но эти темы требуют отдельного подробного рассмотрения.

704 **2 Заключение**

705       Формирование специфического и аутоотолерантного пула Т-лимфоцитов,  
706 обеспечивающих защиту организма от внешних и внутренних антигенных  
707 воздействий - основная функция тимуса. Сложная, в силу малой доступности  
708 тимуса у человека, опосредованная использованием животных и  
709 экспериментальных моделей структура познания нормальной работы органа и  
710 изучение моногенных и полигенных аутоиммунных заболеваний позволили  
711 значительно продвинуться в исследованиях не только нормального  
712 функционирования одной из жизненно важных систем организма, но и выявить  
713 вклад нарушений центральной иммунной толерантности в патогенез множества  
714 заболеваний. Накопленные в настоящее время знания о структурных и  
715 функциональных дефектах тимуса, лежащих в основе нарушения толерогенных  
716 механизмов Т-лимфоцитов, формируют мнение о центральной роли тимуса в  
717 патогенезе первичных и вторичных иммунодефицитов, опухолей и  
718 аутоиммунных заболеваний и являются одной из важнейших задач современной  
719 иммунологии.

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Абрамова Татьяна Яковлевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии»;

Адрес: 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14;

телефон: +7-(383)-227-01-35;

факс: +7-(383)-222-70-28;

e-mail: [tatjana-abramova@mail.ru](mailto:tatjana-abramova@mail.ru)

**Abramova Tatiana Yakovlevna** – M.D., PhD, D.Sc., leading researcher in the laboratory of clinical immunopathology Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology”;

Address: 630099, Russia, Novosibirsk, Yadrintsevskaya street, 14;

telephone: +7-(383)-227-01-35;

fax: +7-(383)-222-70-28;

e-mail: [tatjana-abramova@mail.ru](mailto:tatjana-abramova@mail.ru)

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Гришина Любовь Викторовна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии»,

**Grishina Lyubov Viktorovna** – PhD, researcher in the laboratory of clinical immunopathology Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology”,

**Козлов Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, научный консультант Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии».

**Kozlov Vladimir Alexandrovich** – MD. D.Sc., professor, academic of RAS, head of the laboratory of clinical immunopathology, scientific advisor of Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology”.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ТИМУС: СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ, НОРМА И ПАТОЛОГИЯ  
THYMUS: STRUCTURE AND FUNCTION, NORM AND PATHOLOGY

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ТИМУС: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ  
THYMUS: NORM AND PATHOLOGY

**Ключевые слова:** иммунологическая толерантность, тимус, тимопоэз, положительный и отрицательный отбор, конвенциональные и регуляторные Т-клетки, RTE, аутоиммунные заболевания.

**Keywords:** immunological tolerance, thymus, thymopoiesis, positive and negative selection, convectional and regulatory T cells, RTE, autoimmune diseases.

Обзоры.

Количество страниц текста – 17,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

20.12.2025

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Козлов В.А. Определяющая роль тимуса в иммунопатогенезе аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний. // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 39-58.	Kozlov V.A. Determining role of thymus in immune pathogenesis of autoimmune, oncological and infectious diseases. Medical Immunology (Russia), 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 39-58.	<a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-DRO-2591">https://doi.org/10.15789/1563-0625-DRO-2591</a>
2	Семенова М.А., Сергеев В.Г. ЛПС-стимулированные макрофаги мигрируют в тимус и индуцируют апоптоз тимоцитов // <a href="#">Медицинская иммунология</a> . - 2017. - Т. 19. № 5. - С. 80.	Semenova M.A., Sergeev V.G. LPS-stimulated macrophages migrate to the thymus and induces thymocyte apoptosis. Medical	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=29758118">https://elibrary.ru/item.asp?id=29758118</a>

		Immunology, 2017, Vol. 19, no. S, P. 80.	
3	Abramson J., Anderson G. Thymic Epithelial Cells. <i>Annu Rev Immunol.</i> , 2017, Vol. 35, pp. 85-118.	-	doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052320
4	Abramson J., Giraud M., Benoist C., Mathis D. Aire's partners in the molecular control of immunological tolerance. <i>Cell</i> , 2010, Vol. 140, no. 1, pp. 123-35.		Doi: 10.1016/j.cell.2009.12.030. PMID: 20085707
5	Akiyama T., Shimo Y., Yanai H., Qin J., Ohshima D., Maruyama Y., Asaumi Y., Kitazawa J., Takayanagi H., Penninger J.M., Matsumoto M., Nitta T., Takahama Y., Inoue J. The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. <i>Immunity</i> , 2008, Vol. 29, no. 3, pp. 423-437.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.015.
6	Anderson M.S., Venanzi E.S., Klein L., Chen Z., Berzins S.P., Turley S.J., von Boehmer H., Bronson R., Dierich A., Benoist C., Mathis D. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. <i>Science</i> , 2002, Vol. 298, no. 5597, pp. 1395-1401.	-	doi: 10.1126/science.1075958
7	Aschenbrenner K., D'Cruz L.M., Vollmann E.H., Hinterberger M., Emmerich J., Swee	-	doi: 10.1038/ni1444.

	L.K., Rolink A., Klein L. Selection of Foxp3+ regulatory T cells specific for self antigen expressed and presented by Aire+ medullary thymic epithelial cells. Nat Immunol., 2007, Vol. 8, no. 4, pp. 351-358.		
8	Barzaghi F., Amaya Hernandez L.C., Neven B., Ricci S., Kucuk Z.Y., Bleesing J.J., Nademi Z., Slatter M.A., Ulloa E.R., Shcherbina A., Roppelt A., Worth A., Silva J., Aiuti A., Murguia-Favela L., Speckmann C., Carneiro-Sampaio M., Fernandes J.F., Baris S., Ozen A., Karakoc-Aydiner E., Kiykim A., Schulz A., Steinmann S., Notarangelo L.D., Gambineri E., Lionetti P., Shearer W.T., Forbes L.R., Martinez C., Moshous D., Blanche S., Fisher A., Ruemmele F.M., Tissandier C., Ouachee-Chardin M., Rieux-Laucat F., Cavazzana M., Qasim W., Lucarelli B., Albert M.H., Kobayashi I., Alonso L., Diaz De Heredia C., Kanegane H., Lawitschka A., Seo J.J., Gonzalez-Vicent M., Diaz M.A., Goyal R.K., Sauer M.G., Yesilipek A., Kim M., Yilmaz-Demirdag Y., Bhatia M., Khlevner J., Richmond Padilla E.J., Martino S., Montin D., Neth O., Molinos-Quintana A., Valverde-Fernandez J., Broides A, Pinsk V, Ballauf A, Haerynck F, Bordon V., Dhooge C., Garcia-Lloret M.L., Bredius R.G., Katwak K., Haddad E., Seidel	-	doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.041.

	M.G., Duckers G., Pai S.Y., Dvorak C.C., Ehl S., Locatelli F., Goldman F., Gennery A.R., Cowan M.J., Roncarolo M.G., Bacchetta R. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) and the Inborn Errors Working Party (IEWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2018, Vol. 141, no. 3, pp. 1036-1049.e5.		
9	Bérczi B, Gerencsér G., Farkas N., Hegyi P., Veres G., Bajor. J., Czopf L., Alizadeh H., Rakonczay Z., Vigh É., Erőss B., Szemes K., Gyöngyi Z. Association between AIRE gene polymorphism and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. <i>Sci Rep.</i> , 2017, Vol. 7, no. 1, pp. 14096	-	doi: 10.1038/s41598-017-14375-z.
10	Bornstein C., Nevo S., Giladi A., Kadouri N., Pouzolles M., Gerbe F., David E., Machado A., Chuprin A., Tóth B., Goldberg O., Itzkovitz S., Taylor N., Jay .P, Zimmermann V.S., Abramson J., Amit I. Single-cell mapping of the thymic stroma identifies IL-25-producing tuft epithelial	-	doi: 10.1038/s41586-018-0346-1.

	cells. Nature, 2018, Vol. 559, no. 7715, pp. 622-626.		
11	Bosticardo M., Notarangelo L.D. Human thymus in health and disease: Recent advances in diagnosis and biology. Semin Immunol., 2023, Vol. 66, 101732.	-	doi: 10.1016/j.smim.2023.101732.
12	Boursalian T.E., Golob J., Soper D.M., Cooper C.J., Fink P.J. Continued maturation of thymic emigrants in the periphery. Nat Immunol., 2004, Vol. 5, no. 4, pp. 418-425.	-	doi: 10.1038/ni1049
13	Brennecke P., Reyes A., Pinto S., Rattay K., Nguyen M., Kuchler R., Huber W., Kyewski B., Steinmetz L.M. Single-cell transcriptome analysis reveals coordinated ectopic gene-expression patterns in medullary thymic epithelial cells. Nat Immunol., 2015, Vol. 16, no. 9, pp. 933-941.	-	doi: 10.1038/ni.3246.
14	Cepeda S., Cantu C., Orozco S., Xiao Y., Brown Z., Semwal M.K., Venables T., Anderson M.S., Griffith A.V. Age-Associated Decline in Thymic B Cell Expression of Aire and Aire-Dependent Self-Antigens. Cell Rep., 2018, Vol. 22, no. 5, pp. 1276-1287.	-	doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.015.
15	Cepika A.M., Sato Y., Liu J.M., Uyeda M.J., Bacchetta R., Roncarolo M.G. Tregopathies: Monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. J Allergy Clin Immunol., 2018, Vol. 142, no. 6, pp. 1679-1695.	-	doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.026.

16	Chan A.Y., Punwani D., Kadlecsek T.A., Cowan M.J., Olson J.L., Mathes E.F., Sunderam U., Fu S.M., Srinivasan R., Kuriyan J., Brenner S.E., Weiss A., Puck J.M. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. <i>J Exp Med.</i> , 2016, Vol. 213, no. 2, pp. 155-165.	-	doi: 10.1084/jem.20150888
17	Chatila T.A., Blaeser F., Ho N., Lederman H.M., Voulgaropoulos C., Helms C., Bowcock A.M. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. <i>J Clin Invest.</i> , 2000, Vol. 106, no. 12, pp. R75-81.	-	doi: 10.1172/JCI11679.
18	Cloosen S., Arnold J., Thio M., Bos G.M., Kyewski B., Germeraad W.T. Expression of tumor-associated differentiation antigens, MUC1 glycoforms and CEA, in human thymic epithelial cells: implications for self-tolerance and tumor therapy. <i>Cancer Res.</i> , 2007, Vol. 67, no. 8, pp. 3919-3926.	-	doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2112.
19	Costa-Carvalho B.T., de Moraes-Pinto M.I., de Almeida L.C., de Seixas Alves M.T., Maia R.P., de Souza R.L., Barreto M., Lourenço L., Vicente A.M., Coutinho A., Carneiro-Sampaio M. A remarkable depletion of both naïve CD4+ and CD8+ with high proportion of memory T cells in an IPEX infant with a FOXP3 mutation in the	-	doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02055.x.

	forkhead domain. Scand J Immunol., 2008, Vol. 68, no. 1, pp. 85-91.		
20	Cosway E.J., Ohigashi I., Schauble K., Parnell S.M., Jenkinson W.E., Luther S., Takahama Y., Anderson G. Formation of the Intrathymic Dendritic Cell Pool Requires CCL21-Mediated Recruitment of CCR7+ Progenitors to the Thymus. J Immunol., 2018, Vol. 201, no. 2, pp. 516-523.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1800348.
21	Cunningham C.A. Helm E.Y., Fink P.J. Reinterpreting recent thymic emigrant function: defective or adaptive? Curr Opin Immunol., 2018, Vol. 51, pp. 1-6.	-	doi: 10.1016/j.coi.2017.12.006.
22	Dang T.S., Willet J.D., Griffin H.R., Morgan N.V., O'Boyle G., Arkwright P.D., Hughes S.M., Abinun M., Tee L.J., Barge D., Engelhardt K.R., Jackson M., Cant A.J., Maher E.R., Koref M.S., Reynard L.N., Ali S., Hambleton S. Defective Leukocyte Adhesion and Chemotaxis Contributes to Combined Immunodeficiency in Humans with Autosomal Recessive MST1 Deficiency. J Clin Immunol., 2016, Vol. 36, no. 2, pp. 117-122.	-	doi: 10.1007/s10875-016-0248-7.
23	Derbinski J., Gäbler J., Brors B., Tierling S., Jonnakuty S., Hergenahm M., Peltonen L., Walter J., Kyewski B.. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple	-	doi: 10.1084/jem.20050471.

	levels. <i>J Exp Med.</i> , 2005, Vol. 202, no. 1, pp. 33-45.		
24	Derbinski J., Pinto S., Rösch S., Hexel K., Kyewski B. Promiscuous gene expression patterns in single medullary thymic epithelial cells argue for a stochastic mechanism. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2008, Vol. 105, no. 2, pp. 657-662.	-	doi: 10.1073/pnas.0707486105.
25	Duke-Cohan J.S., Ishikawa Y., Yoshizawa A., Choi Y.I., Lee C.N., Acuto O., Kissler S., Reinherz E.L. Regulation of thymocyte trafficking by Tagap, a GAP domain protein linked to human autoimmunity. <i>Sci Signal.</i> , 2018, Vol. 11, no. 534, eaan8799.	-	doi: 10.1126/scisignal.aan8799.
26	Fergusson J.R., Morgan M.D., Bruchard M., Huitema L., Heesters B.A., van Unen V., van Hamburg J.P., van der Wel N.N., Picavet D., Koning F., Tas S.W., Anderson M.S., Marioni J.C., Holländer G.A., Spits H. Maturing Human CD127+ CCR7+ PDL1+ Dendritic Cells Express AIRE in the Absence of Tissue Restricted Antigens. <i>Front Immunol.</i> , 2019, Vol. 9, 2902.	-	doi: 10.3389/fimmu.2018.02902
27	Flores K.G., Li J., Hale L.P. B cells in epithelial and perivascular compartments of human adult thymus. <i>Hum Pathol.</i> , 2001, Vol. 32, no. 9, pp. 926-934.	-	doi: 10.1053/hupa.2001.27106.
28	Flores K.G., Li J., Sempowski G.D., Haynes B.F., Hale L.P. Analysis of the human thymic	-	doi: 10.1172/JCI7558

	perivascular space during aging. J Clin Invest., 1999, Vol. 104, no. 8, pp. 1031-1039.		
29	Gabrielsen I.S.M., Helgeland H., Akselsen H., D Aass H.C., Sundaram A.Y.M., Snowwhite I.V., Pugliese A., Flåm S.T., Lie B.A. Transcriptomes of antigen presenting cells in human thymus. PLoS One, 2019, Vol. 14, no. 7, e0218858	-	doi: 10.1371/journal.pone.0218858.
30	Gardner J.M., Metzger T.C., McMahon E.J., Au-Yeung B.B., Krawisz A.K., Lu W., Price J.D., Johannes K.P., Satpathy A.T., Murphy K.M., Tarbell K.V., Weiss A., Anderson M.S. Extrathymic Aire-expressing cells are a distinct bone marrow-derived population that induce functional inactivation of CD4 <sup>+</sup> T cells. Immunity, 2013, Vol. 39, no. 3, pp. 560-572.		doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.005.
31	Guerder S., Hassel C., Carrier A. Thymus-specific serine protease, a protease that shapes the CD4 T cell repertoire. Immunogenetics, 2019, Vol. 71, no. 3, pp. 223-232.	-	doi: 10.1007/s00251-018-1078-y.
32	Gui J., Mustachio L.M., Su D.M., Craig R.W. Thymus Size and Age-related Thymic Involution: Early Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma. Aging Dis., 2012, Vol. 3, no. 3, pp. 280-290.	-	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3375084/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3375084/</a>
33	Guo C., Eckler M.J., McKenna W.L., McKinsey G.L., Rubenstein J.L., Chen B. Fezf2 expression identifies a multipotent progenitor for neocortical	-	doi: 10.1016/j.neuron.2013.09.037.

	projection neurons, astrocytes, and oligodendrocytes. <i>Neuron.</i> , 2013, Vol. 80, no. 5, pp. 1167-1174.		
34	Hadeiba H., Lahl K., Edalati A., Oderup C., 36Habtezion A., Pachynski R., Nguyen L., Ghodsi A., Adler S., Butcher E.C. Plasmacytoid dendritic cells transport peripheral antigens to the thymus to promote central tolerance. <i>Immunity</i> , 2012, Vol. 36, no. 3, pp. 438-450.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2012.01.017.
35	Halacli S.O., Ayvaz D.C., Sun-Tan C., Erman B., Uz E., Yilmaz D.Y., Ozgul K., Tezcan İ., Sanal O. STK4 (MST1) deficiency in two siblings with autoimmune cytopenias: A novel mutation. <i>Clin Immunol.</i> , 2015, Vol. 161, no. 2, pp. 316-323.	-	doi: 10.1016/j.clim.2015.06.010.
36	Halkias J., Melichar H.J., Taylor K.T., Robey E.A. Tracking migration during human T cell development. <i>Cell Mol Life Sci.</i> , 2014, Vol. 71, no. 16, pp. 3101-3117.	-	doi: 10.1007/s00018-014-1607-2.
37	Hamazaki Y., Sekai M., Minato N. Medullary thymic epithelial stem cells: role in thymic epithelial cell maintenance and thymic involution. <i>Immunol Rev.</i> , 2016, Vol. 271, no. 1, pp. 38-55.	-	doi: 10.1111/imr.12412.
38	Hanabuchi S., Ito T., Park W.R., Watanabe N., Shaw J.L., Roman E., Arima K., Wang Y.H., Voo K.S., Cao W., Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of FOXP3+ regulatory	-	doi: 10.4049/jimmunol.0804106.

	T cells in human thymus. J Immunol., 2010, Vol. 184, no. 6, pp. 2999-3007.		
39	Hikosaka Y., Nitta T., Ohigashi I., Yano K., Ishimaru N., Hayashi Y., Matsumoto M., Matsuo K., Penninger J.M., Takayanagi H., Yokota Y., Yamada H., Yoshikai Y., Inoue J., Akiyama T., Takahama Y. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. Immunity, 2008, Vol. 29, no. 3, pp. 438-450.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.018.
40	Hirata T., Suda Y., Nakao K., Narimatsu M., Hirano T., Hibi M. Zinc finger gene fez-like functions in the formation of subplate neurons and thalamocortical axons. Dev Dyn., 2004, Vol. 230, no. 3, pp. 546-556.	-	doi: 10.1002/dvdy.20068
41	Hubert F.X., Kinkel S.A., Davey G.M., Phipson B., Mueller S.N., Liston A., Proietto A.I., Cannon P.Z., Forehan S., Smyth G.K., Wu L., Goodnow C.C., Carbone F.R., Scott H.S., Heath W.R. Aire regulates the transfer of antigen from mTECs to dendritic cells for induction of thymic tolerance. Blood, 2011, Vol. 118, no. 9, pp. 2462-2472.	-	doi: 10.1182/blood-2010-06-286393.
42	James K.D., Cosway E.J., Lucas B., White A.J., Parnell S.M., Carvalho-Gaspar M., Tumanov A.V., Anderson G., Jenkinson W.E. Endothelial	-	doi: 10.1084/jem.20181345.

	cells act as gatekeepers for LT $\beta$ R-dependent thymocyte emigration. <i>J Exp Med.</i> , 2018, Vol. 215, no. 12, pp. 2984-2993.		
43	James K.D., Cosway E.J., Parnell S.M., White A.J., Jenkinson W.E., Anderson G. Assembling the thymus medulla: Development and function of epithelial cell heterogeneity. <i>Bioessays</i> , 2024, Vol. 46, no. 3, e2300165.	-	doi: 10.1002/bies.202300165
44	James K.D., Jenkinson W.E., Anderson G. T-cell egress from the thymus: Should I stay or should I go? <i>J Leukoc Biol.</i> , 2018, Vol. 104, no. 2, pp. 275-284.	-	doi: 10.1002/JLB.1MR1217-496R.
45	Kadouri N., Nevo S., Goldfarb Y., Abramson J. Thymic epithelial cell heterogeneity: TEC by TEC. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2020, Vol. 20, no. 4, pp. 239-253.	-	doi: 10.1038/s41577-019-0238-0.
46	Kelly K.A., Scollay R. Analysis of recent thymic emigrants with subset- and maturity-related markers. <i>Int Immunol.</i> , 1990, Vol. 2, no. 5, pp. 419-25.	-	doi: 10.1093/intimm/2.5.419.
47	Khanom U.S., Ohigashi I., Fujimori S., Kondo K., Takada K., Takahama Y. TCR Affinity for In Vivo Peptide-Induced Thymic Positive Selection Fine-Tunes TCR Responsiveness of Peripheral CD8+ T Cells. <i>J Immunol.</i> , 2019, Vol. 203, no. 4, pp. 881-887.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1900097.

48	Kisand K., Boe Wolff A.S., Podkrajsek K.T., Tserel L., Link M., Kisand K.V., Ersvaer E., Perheentupa J., Erichsen M.M., Bratanic N., Meloni A., Cetani F., Perniola R., Ergun-Longmire B., Maclaren N., Krohn K.J., Pura M., Schalke B., Ströbel P., Leite M.I., Battelino T., Husebye E.S., Peterson P., Willcox N., Meager A. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. <i>J Exp Med.</i> , 2010, Vol. 207, no. 2, pp. 299-308.	-	doi: 10.1084/jem.20091669.
49	Kitagawa Y., Ohkura N., Kidani Y., Vandenberg A., Hirota K., Kawakami R., Yasuda K., Motooka D., Nakamura S., Kondo M., Taniuchi I., Kohwi-Shigematsu T., Sakaguchi S. Guidance of regulatory T cell development by Satb1-dependent super-enhancer establishment. <i>Nat Immunol.</i> , 2017, Vol. 18, no. 2, pp. 173-183.	-	doi: 10.1038/ni.3646.
50	Kondo K., Takada K., Takahama Y. Antigen processing and presentation in the thymus: implications for T cell repertoire selection. <i>Curr Opin Immunol.</i> , 2017, Vol. 46, pp. 53-57.	-	doi: 10.1016/j.coi.2017.03.014.
51	Kreins A.Y., Bonfanti P., Davies E.G. Current and Future Therapeutic Approaches for Thymic Stromal Cell Defects. <i>Front Immunol.</i> , 2021, Vol. 12, 655354.	-	doi: 10.3389/fimmu.2021.655354.

52	Kurobe H., Liu C., Ueno T., Saito F., Ohigashi I., Seach N., Arakaki R., Hayashi Y., Kitagawa T., Lipp M., Boyd R.L., Takahama Y. CCR7-dependent cortex-to-medulla migration of positively selected thymocytes is essential for establishing central tolerance. <i>Immunity</i> , 2006, Vol. 24, no. 2, pp. 165-77.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2005.12.011.
53	Lancaster J.N., Li Y., Ehrlich L.I.R. Chemokine-Mediated Choreography of Thymocyte Development and Selection. <i>Trends Immunol.</i> , 2018, Vol. 39, no. 2, pp. 86-98.	-	doi: 10.1016/j.it.2017.10.007.
54	Lee B.J., Mace E.M. From stem cell to immune effector: how adhesion, migration, and polarity shape T-cell and natural killer cell lymphocyte development in vitro and in vivo. <i>Mol Biol Cell</i> , 2020, Vol. 31, no. 10, pp. 981-991.	-	doi: 10.1091/mbc.E19-08-0424.
55	Legoux F.P., Lim J.B., Cauley A.W., Dikiy S., Ertelt J., Mariani T.J., Sparwasser T., Way S.S., Moon J.J. CD4+ T Cell Tolerance to Tissue-Restricted Self Antigens Is Mediated by Antigen-Specific Regulatory T Cells Rather Than Deletion. <i>Immunity</i> , 2015, Vol. 43, no. 5, pp. 896-908.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2015.10.011.
56	Lei Y., Ripen A.M., Ishimaru N., Ohigashi I., Nagasawa T., Jeker L.T., Bösl M.R., Holländer G.A., Hayashi Y., Malefyt Rde W., Nitta T., Takahama Y.. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of	-	doi: 10.1084/jem.20102327.

	thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. <i>J Exp Med.</i> , 2011, Vol. 208, no. 2, pp. 383-394.		
57	Lewis D.B., Haines C., Ross D. Protein tyrosine kinase 7: a novel surface marker for human recent thymic emigrants with potential clinical utility. <i>J Perinatol.</i> , 2011, Vol. 31, Suppl 1, pp. S72-81.	-	doi: 10.1038/jp.2010.187.
58	Li M.O., Rudensky A.Y. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2016, Vol. 16, no. 4, pp. 220-233.	-	doi: 10.1038/nri.2016.26.
59	Lio C.W., Hsieh C.S. A two-step process for thymic regulatory T cell development. <i>Immunity</i> , 2008, Vol. 28, no. 1, pp. 100-111.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.021.
60	Liston A., Gray D.H., Lesage S., Fletcher A.L., Wilson J., Webster K.E., Scott H.S., Boyd R.L., Peltonen L., Goodnow C.C. Gene dosage--limiting role of Aire in thymic expression, clonal deletion, and organ-specific autoimmunity. <i>J Exp Med.</i> , 2004, Vol. 200, no. 8, pp. 1015-1026.	-	doi: 10.1084/jem.20040581.
61	Liu H., Jain R., Guan J., Vuong V., Ishido S., La Gruta N.L., Gray D.H., Villadangos J.A., Mintern J.D. Ubiquitin ligase MARCH 8 cooperates with CD83 to control surface MHC II expression in thymic epithelium and CD4 T cell selection. <i>J Exp Med.</i> , 2016, Vol. 213, no. 9, pp. 1695-1703.	-	doi: 10.1084/jem.20160312.

62	Lucas B., White A.J., Cosway E.J., Parnell S.M., James K.D., Jones N.D., Ohigashi I., Takahama Y., Jenkinson W.E., Anderson G. Diversity in medullary thymic epithelial cells controls the activity and availability of iNKT cells. <i>Nat Commun.</i> , 2020, Vol. 11, no. 1, 2198.	-	doi: 10.1038/s41467-020-16041-x.
63	Malhotra D., Linehan J.L., Dileepan T., Lee Y.J., Purtha W.E., Lu J.V., Nelson R.W., Fife B.T., Orr H.T., Anderson M.S., Hogquist K.A., Jenkins M.K. Tolerance is established in polyclonal CD4(+) T cells by distinct mechanisms, according to self-peptide expression patterns. <i>Nat Immunol.</i> , 2016, Vol. 17, no. 2, pp. 187-195.	-	doi: 10.1038/ni.3327.
64	Marx A., Porubsky S., Belharazem D., Saruhan-Direskeneli G., Schalke B., Ströbel P., Weis C.A. Thymoma related myasthenia gravis in humans and potential animal models. <i>Exp Neurol.</i> , 2015, Vol. 270, pp. 55-65.	-	doi: 10.1016/j.expneurol.2015.02.010.
65	Marx A., Yamada Y., Simon-Keller K., Schalke B., Willcox N., Ströbel P., Weis C.A. Thymus and autoimmunity. <i>Semin Immunopathol.</i> , 2021, Vol. 43, no. 1, pp. 45-64.	-	doi: 10.1007/s00281-021-00842-3.
66	Meredith M., Zemmour D., Mathis D., Benoist C.. Aire controls gene expression in the thymic epithelium with ordered stochasticity. <i>Nat Immunol.</i> , 2015, Vol. 16, no. 9, pp. 942-949.	-	. doi: 10.1038/ni.3247.

67	Meyer S., Woodward M., Hertel C., Vlaicu P., Haque Y., Kärner J., Macagno A., Onuoha S.C., Fishman D., Peterson H., Metsküla K., Uibo R., Jäntti K., Hokynar K., Wolff A.S.B.; APECED patient collaborative; Krohn K., Ranki A., Peterson P., Kisand K., Hayday A. AIRE-Deficient Patients Harbor Unique High-Affinity Disease-Ameliorating Autoantibodies. <i>Cell</i> , 2016, Vol. 166, no. 3, pp. 582-595.	-	doi: 10.1016/j.cell.2016.06.024.
68	Michel C., Miller C.N., Kuchler R., Brors B., Anderson M.S., Kyewski B., Pinto S. Revisiting the Road Map of Medullary Thymic Epithelial Cell Differentiation. <i>J Immunol.</i> , 2017, Vol. 199, no. 10, pp. 3488-3503.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1700203.
69	Miller C.N., Proekt I., von Moltke J., Wells K.L., Rajpurkar A.R., Wang H., Rattay K., Khan I.S., Metzger T.C., Pollack J.L., Fries A.C., Lwin W.W., Wigton E.J., Parent A.V., Kyewski B., Erle D.J., Hogquist K.A., Steinmetz L.M., Locksley R.M., Anderson M.S. Thymic tuft cells promote an IL-4-enriched medulla and shape thymocyte development. <i>Nature</i> , 2018, Vol. 559, no. 7715, pp. 627-631.	-	doi: 10.1038/s41586-018-0345-2.
70	Misslitz A., Pabst O., Hintzen G., Ohl L., Kremmer E., Petrie H.T., Förster R. Thymic T cell development and progenitor localization	-	doi: 10.1084/jem.20040383.

	depend on CCR7. J Exp Med., 2004, Vol. 200, no. 4, pp. 481-491		
71	Moran A.E., Holzapfel K.L., Xing Y., Cunningham N.R., Maltzman J.S., Punt J., Hogquist K.A. T cell receptor signal strength in Treg and iNKT cell development demonstrated by a novel fluorescent reporter mouse. J Exp Med., 2011, Vol. 208, no. 6, pp. 1279-1289.	-	doi: 10.1084/jem.20110308.
72	Morikawa H., Sakaguchi S. Genetic and epigenetic basis of Treg cell development and function: from a FoxP3-centered view to an epigenome-defined view of natural Treg cells. Immunol Rev., 2014, Vol. 259, no. 1, pp. 192-205.	-	doi: 10.1111/imr.12174.
73	Mortimer G.L., Gillespie K.M. Early Onset of Autoimmune Diabetes in Children with Down Syndrome—Two Separate Aetiologies or an Immune System Pre-Programmed for Autoimmunity? Curr Diab Rep., 2020, Vol. 20, no. 9, 47.	-	doi: 10.1007/s11892-020-01318-8.
74	Müller-Hermelink H.K., Wilisch A., Schultz A., Marx A. Characterization of the human thymic microenvironment: lymphoepithelial interaction in normal thymus and thymoma. Arch Histol Cytol., 1997, Vol. 60, no. 1, pp. 9-28.	-	doi: 10.1679/aohc.60.9.
75	Murata S., Sasaki K., Kishimoto T., Niwa S., Hayashi H., Takahama Y., Tanaka K. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific	-	doi: 10.1126/science.1141915.

	proteasomes. <i>Science</i> , 2007, Vol. 316, no. 5829, pp. 1349-1353.		
76	Nedjic J., Aichinger M., Emmerich J., Mizushima N., Klein L. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. <i>Nature</i> , 2008, Vol. 455, no. 7211, pp. 396-400	-	doi: 10.1038/nature07208.
77	Nuñez S., Moore C., Gao B., Rogers K., Hidalgo Y., Del Nido P.J., Restaino S., Naka Y., Bhagat G., Madsen J.C., Bono M.R., Zorn E. The human thymus perivascular space is a functional niche for viral-specific plasma cells. <i>Sci Immunol.</i> , 2016, Vol. 1, no. 6, eaah4447.	-	doi: 10.1126/sciimmunol.aah4447.
78	Ohkura N., Sakaguchi S. Transcriptional and epigenetic basis of Treg cell development and function: its genetic anomalies or variations in autoimmune diseases. <i>Cell Res.</i> , 2020, Vol. 30, no. 6, pp. 465-474.	-	doi: 10.1038/s41422-020-0324-7.
79	Ohkura N., Yasumizu Y., Kitagawa Y., Tanaka A., Nakamura Y., Motooka D., Nakamura S., Okada Y., Sakaguchi S. Regulatory T Cell-Specific Epigenomic Region Variants Are a Key Determinant of Susceptibility to Common Autoimmune Diseases. <i>Immunity</i> , 2020, Vol. 52, no. 6, pp. 1119-1132.e4.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.006.
80	Ono M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor	-	doi: 10.1111/imm.13178.

	signalling and Foxp3 transcription factor complexes. <i>Immunology</i> , 2020, Vol. 160, no. 1, pp. 24-37.		
81	Owen D.L., Mahmud S.A., Sjaastad L.E., Williams J.B., Spanier J.A., Simeonov D.R., Ruscher R., Huang W., Proekt I., Miller C.N., Hekim C., Jeschke J.C., Aggarwal P., Broeckel U., LaRue R.S., Henzler C.M., Alegre M.L., Anderson M.S., August A., Marson A., Zheng Y., Williams C.B., Farrar M.A. Thymic regulatory T cells arise via two distinct developmental programs. <i>Nat Immunol.</i> , 2019, Vol. 20, no. 2, pp. 195-205.	-	doi: 10.1038/s41590-018-0289-6.
82	Park J.E., Botting R.A., Domínguez Conde C., Popescu D.M., Lavaert M., Kunz D.J., Goh I., Stephenson E., Ragazzini R., Tuck E., Wilbrey-Clark A., Roberts K., Kedlian V.R., Ferdinand J.R., He X., Webb S., Maunder D., Vandamme N., Mahbubani K.T., Polanski K., Mamanova L., Bolt L., Crossland D., de Rita F., Fuller A., Filby A., Reynolds G., Dixon D., Saeb-Parsy K., Lisgo S., Henderson D., Vento-Tormo R., Bayraktar O.A., Barker R.A., Meyer K.B., Saeys Y., Bonfanti P., Behjati S., Clatworthy M.R., Taghon T., Haniffa M., Teichmann S.A. A cell atlas of human thymic development defines T cell repertoire formation. <i>Science</i> , 2020, Vol. 367, no. 6480, eaay3224.	-	doi: 10.1126/science.aay3224.

83	Pellicci D.G., Koay H.F., Berzins S.P. Thymic development of unconventional T cells: how NKT cells, MAIT cells and $\gamma\delta$ T cells emerge. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2020, Vol. 20, no. 12, pp. 756-770.	-	doi: 10.1038/s41577-020-0345-y.
84	Perera J., Zheng Z., Li S., Gudjonson H., Kalinina O., Benichou J.I.C., Block K.E., Louzoun Y., Yin D., Chong A.S., Dinner A.R., Weigert M., Huang H. Self-Antigen-Driven Thymic B Cell Class Switching Promotes T Cell Central Tolerance. <i>Cell Rep.</i> , 2016, Vol. 17, no. 2, pp. 387-398.	-	doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.011.
85	Perry J.S.A., Lio C.J., Kau A.L., Nutsch K., Yang Z., Gordon J.I., Murphy K.M., Hsieh C.S. Distinct contributions of Aire and antigen-presenting-cell subsets to the generation of self-tolerance in the thymus. <i>Immunity</i> , 2014, Vol. 41, no. 3, pp. 414-426.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2014.08.007.
86	Perry J.S.A., Russler-Germain E.V., Zhou Y.W., Purtha W., Cooper M.L., Choi J., Schroeder M.A., Salazar V., Egawa T., Lee B.C., Abumrad N.A., Kim B.S., Anderson M.S., DiPersio J.F., Hsieh C.S. Transfer of Cell-Surface Antigens by Scavenger Receptor CD36 Promotes Thymic Regulatory T Cell Receptor Repertoire Development and Allo-tolerance. <i>Immunity</i> , 2018, Vol. 48, no. 5, pp. 923-936.e4.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.007.
87	Ragazzini R., Boeing S., Zanieri L., Green M., D'Agostino G., Bartolovic K., Agua-Doce A.,	-	doi: 10.1016/j.devcel.2023.08.017.

	Greco M., Watson S.A., Batsivari A., Ariza-McNaughton L., Gjinovci A., Scoville D., Nam A., Hayday A.C., Bonnet D., Bonfanti P. Defining the identity and the niches of epithelial stem cells with highly pleiotropic multilineage potency in the human thymus. <i>Dev Cell</i> , 2023, Vol. 58, no. 22, pp. 2428-2446.e9.		
88	Ramos S.A., Armitage L.H., Morton J.J., Alzofon N., Handler D., Kelly G., Homann D., Jimeno A., Russ H.A. Generation of functional thymic organoids from human pluripotent stem cells. <i>Stem Cell Reports</i> , 2023, Vol. 18, no. 4, pp. 829-840.	-	doi: 10.1016/j.stemcr.2023.02.013.
89	Resop R.S., Douaisi M., Craft J., Jachimowski L.C., Blom B., Uittenbogaart C.H. Sphingosine-1-phosphate/sphingosine-1-phosphate receptor 1 signaling is required for migration of naive human T cells from the thymus to the periphery. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2016, Vol. 138, no. 2, pp. 551-557.e8.	-	doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1339.
90	Rossi S.W., Kim M.Y., Leibbrandt A., Parnell S.M., Jenkinson W.E., Glanville S.H., McConnell F.M., Scott H.S., Penninger J.M., Jenkinson E.J., Lane P.J., Anderson G. RANK signals from CD4(+)3(-) inducer cells regulate development of Aire-expressing epithelial cells in the thymic	-	doi: 10.1084/jem.20062497.

	medulla. J Exp Med., 2007, Vol. 204, no. 6, pp. 1267-1272.		
91	Ruck T., Bock S., Pfeuffer S., Schroeter C.B., Cengiz D., Marciniak P., Lindner M., Herrmann A., Liebmann M., Kovac S., Gola L., Rolfes L., Pawlitzki M., Opel N., Hahn T., Dannlowski U., Pap T., Luessi F., Schreiber J.A., Wünsch B., Kuhlmann T., Seebohm G., Tackenberg B., Seja P., Döring F., Wischmeyer E., Chasan A.I., Roth J., Klotz L., Meyer Zu Hörste G., Wiendl H., Marschall T., Floess S., Huehn J., Budde T., Bopp T., Bittner S., Meuth S.G. K <sub>2</sub> p18.1 translates T cell receptor signals into thymic regulatory T cell development. Cell Res., 2022, Vol. 32, no. 1, pp. 72-88.	-	doi: 10.1038/s41422-021-00580-z.
92	Sakaguchi N., Takahashi T., Hata H., Nomura T., Tagami T., Yamazaki S., Sakihama T., Matsutani T., Negishi I., Nakatsuru S., Sakaguchi S. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. Nature, 2003, vol. 426, no. 6965, pp. 454-60.	-	doi: 10.1038/nature02119.
93	Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7636184/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7636184/</a>

	autoimmune diseases. <i>J Immunol.</i> , 1995, Vol. 155, no. 3, pp. 1151-1164.		
94	Sansom S.N., Shikama-Dorn N., Zhanybekova S., Nusspaumer G., Macaulay I.C., Deadman M.E., Heger A., Ponting C.P., Holländer G.A. Population and single-cell genomics reveal the Aire dependency, relief from Polycomb silencing, and distribution of self-antigen expression in thymic epithelia. <i>Genome Res.</i> , 2014, Vol. 24, no. 12, pp. 1918-1931.	-	doi: 10.1101/gr.171645.113.
95	Schipp C., Schlütermann D., Hönscheid A., Nabhani S., Höll J., Oommen P.T., Ginzler S., Fleckenstein B., Stork B., Borkhardt A., Stepensky P., Fischer U. EBV negative lymphoma and autoimmune lymphoproliferative syndrome like phenotype extend the clinical spectrum of primary immunodeficiency caused by STK4 deficiency. <i>Front Immunol.</i> , 2018, Vol. 9, 2400.	-	doi: 10.3389/fimmu.2018.02400.
96	Schuster C., Gerold K.D., Schober K., Probst L., Boerner K., Kim M.J., Ruckdeschel A., Serwold T., Kissler S. The Autoimmunity-Associated Gene CLEC16A Modulates Thymic Epithelial Cell Autophagy and Alters T Cell Selection. <i>Immunity</i> , 2015, Vol. 42, no. 5, pp. 942-952.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.011.
97	Shevach E.M., Thornton A.M. tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences. <i>Immunol Rev.</i> , 2014, Vol. 259, no. 1, pp. 88-102.	-	doi: 10.1111/imr.12160.

98	Shi H., Liu C., Tan H., Li Y., Nguyen T.M., Dhungana Y., Guy C., Vogel P., Neale G., Rankin S., Feng Y., Peng J., Tao W., Chi H. Hippo Kinases Mst1 and Mst2 Sense and Amplify IL-2R-STAT5 Signaling in Regulatory T Cells to Establish Stable Regulatory Activity. <i>Immunity</i> , 2018, Vol. 49, no. 5, pp. 899-914.e6.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2018.10.010.
99	Shiow L.R., Roadcap D.W., Paris K., Watson S.R., Grigorova I.L., Lebet T., An J., Xu Y., Jenne C.N., Föger N., Sorensen R.U., Goodnow C.C., Bear J.E., Puck J.M., Cyster J.G. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. <i>Nat Immunol.</i> , 2008, Vol. 9, no. 11, pp. 1307-1315.	-	doi: 10.1038/ni.1662.
100	Singer A., Adoro S., Park J.H. Lineage fate and intense debate: myths, models and mechanisms of CD4- versus CD8-lineage choice. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2008, Vol. 8, no. 10, pp. 788-801.	-	doi: 10.1038/nri2416.
101	St-Pierre C., Trofimov A., Brochu S., Lemieux S., Perreault C. Differential Features of AIRE-Induced and AIRE-Independent Promiscuous Gene Expression in Thymic Epithelial Cells. <i>J Immunol.</i> , 2015, Vol. 195, no. 2, pp. 498-506.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1500558.
102	Su M.A., Anderson M.S. Pulling RANK on Cancer: Blocking Aire-Mediated Central	-	doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0912.

	Tolerance to Enhance Immunotherapy. <i>Cancer Immunol Res.</i> , 2019, Vol. 7, no. 6, pp. 854-859.		
103	Takaba H., Morishita Y., Tomofuji Y., Danks L., Nitta T., Komatsu N., Kodama T., Takayanagi H. Fezf2 Orchestrates a Thymic Program of Self-Antigen Expression for Immune Tolerance. <i>Cell</i> , 2015, Vol. 163, no. 4, pp. 975-987.	-	doi: 10.1016/j.cell.2015.10.013.
104	Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S., Uede T., Shimizu J., Sakaguchi N., Mak T.W., Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. <i>J Exp Med.</i> , 2000, Vol. 192, no. 2, pp. 303-310.	-	doi: 10.1084/jem.192.2.303.
105	Taves M.D., Ashwell J.D.. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2021, Vol. 21, no. 4, pp. 233-243.	-	doi: 10.1038/s41577-020-00464-0.
106	Teghanemt A., Misel-Wuchter K., Heath J., Thurman A., Pulipati P., Dixit G., Geesala R., Meyerholz D.K., Marezky T., Pezzulo A., Issuree P.D. DNA demethylation fine-tunes IL-2 production during thymic regulatory T cell differentiation. <i>EMBO Rep.</i> , 2023, Vol. 24, no. 5, e55543.	-	doi: 10.15252/embr.202255543.
107	Thomas R., Wang W., Su D.M. Contributions of Age-Related Thymic Involution to	-	doi: 10.1186/s12979-020-0173-8.

	Immunosenescence and Inflammaging. <i>Immun Ageing</i> , 2020, Vol. 17, 2.		
108	Tomofuji Y., Takaba H., Suzuki H.I., Benlaribi R., Martinez C.D.P., Abe Y., Morishita Y., Okamura T., Taguchi A., Kodama T., Takayanagi H. Chd4 choreographs self-antigen expression for central immune tolerance. <i>Nat Immunol.</i> , 2020, Vol. 21, no. 8, pp. 892-901.	-	doi: 10.1038/s41590-020-0717-2.
109	Ueno T., Hara K., Willis M.S., Malin M.A., Höpken U.E., Gray D.H., Matsushima K., Lipp M., Springer T.A., Boyd R.L., Yoshie O., Takahama Y. Role for CCR7 ligands in the emigration of newly generated T lymphocytes from the neonatal thymus. <i>Immunity</i> , 2002, Vol. 16, no. 2, pp. 205-218.	-	doi: 10.1016/s1074-7613(02)00267-4.
110	Van de Velde R.L., Friedman N.B.. Thymic myoid cells and myasthenia gravis. <i>Am J Pathol.</i> , 1970, Vol. 59, no. 2, pp. 347-368.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4986259/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4986259/</a>
111	Van Kaer L., Postoak J.L., Song W., Wu L. Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease. <i>J Immunol.</i> , 2022, Vol. 209, no. 2, pp. 199-207.	-	doi: 10.4049/jimmunol.2200074.
112	Verhagen J., Genolet R., Britton G.J., Stevenson B.J., Sabatos-Peyton C.A., Dyson J., Luescher I.F., Wraith D.C. CTLA-4 controls the thymic development of both conventional and regulatory T cells through modulation of the TCR repertoire.	-	doi: 10.1073/pnas.1208573110.

	Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, Vol. 110, no. 3, E221-230.		
113	Vobořil M., Brabec T., Dobeš J., Šplíchalová I., Březina J., Čepková A., Dobešová M., Aidarova A., Kubovčíak J., Tsyklauri O., Štěpánek O., Beneš V., Sedláček R., Klein L., Kolář M., Filipp D. Toll-like receptor signaling in thymic epithelium controls monocyte-derived dendritic cell recruitment and Treg generation. Nat Commun., 2020, Vol. 11, no. 1, 2361.	-	doi: 10.1038/s41467-020-16081-3.
114	von Rohrscheidt J., Petrozziello E., Nedjic J., Federle C., Krzyzak L., Ploegh H.L., Ishido S., Steinkasserer A., Klein L.. Thymic CD4 T cell selection requires attenuation of March8-mediated MHCII turnover in cortical epithelial cells through CD83. J Exp Med., 2016, Vol. 213, no. 9, pp. 1685-1694.	-	doi: 10.1084/jem.20160316.
115	Walters S.N., Webster K.E., Daley S., Grey S.T. A role for intrathymic B cells in the generation of natural regulatory T cells. J Immunol (Baltimore, Md : 1950), 2014, Vol. 193, no. 1, pp. 170–176.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1302519.
116	Weinreich M.A., Hogquist K.A. Thymic emigration: when and how T cells leave home. J Immunol., 2008, Vol. 181, no. 4, pp. 2265-2270.	-	doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2265.
117	Wertheimer T., Velardi E., Tsai J., Cooper K., Xiao S., Kloss C.C., Ottmüller K.J., Mokhtari Z., Brede C., deRoos P., Kinsella S., Palikuqi B.,	-	doi: 10.1126/sciimmunol.aal2736.

	Ginsberg M., Young L.F., Kreines F., Lieberman S.R., Lazrak A., Guo P., Malard F., Smith O.M., Shono Y., Jenq R.R., Hanash A.M., Nolan D.J., Butler J.M., Beilhack A., Manley N.R., Rafii S., Dudakov J.A., van den Brink M.R.M. Production of BMP4 by endothelial cells is crucial for endogenous thymic regeneration. <i>Sci Immunol.</i> , 2018, Vol. 3, no. 19, eaal2736.		
118	White A.J., Nakamura K., Jenkinson W.E., Saini M., Sinclair C., Seddon B., Narendran P., Pfeffer K., Nitta T., Takahama Y., Caamano J.H., Lane P.J., Jenkinson E.J., Anderson G. Lymphotoxin signals from positively selected thymocytes regulate the terminal differentiation of medullary thymic epithelial cells. <i>J Immunol.</i> , 2010, Vol. 185, no. 8, pp. 4769-4776.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1002151.
119	Wildin R.S., Ramsdell F., Peake J., Faravelli F., Casanova J.L., Buist N., Levy-Lahad E., Mazzella M., Goulet O., Perroni L., Bricarelli F.D., Byrne G., McEuen M., Proll S., Appleby M., Brunkow M.E. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. <i>Nat Genet.</i> , 2001, Vol. 27, no. 1, pp. 18-20.	-	doi: 10.1038/83707. PMID: 11137992.
120	Wolff A.S., Sarkadi A.K., Maródi L., Kärner J., Orlova E., Oftedal B.E., Kisand K., Oláh E., Meloni A., Myhre A.G., Husebye E.S., Motaghedi	-	doi: 10.1007/s10875-013-9938-6.

	R., Perheentupa J., Peterson P., Willcox N., Meager A. Anti-cytokine autoantibodies preceding onset of autoimmune polyendocrine syndrome type I features in early childhood. <i>J Clin Immunol.</i> , 2013, Vol. 33, no. 8, pp. 1341-1348.		
121	Yagi H., Matsumoto M., Nakamura M., Makino S., Suzuki R., Harada M., Itoh T. Defect of thymocyte emigration in a T cell deficiency strain (CTS) of the mouse. <i>J Immunol.</i> , 1996, Vol. 157, no. 8, pp. 3412-3419.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8871639/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8871639/</a>
122	Yamaguchi T., Kishi A., Osaki M., Morikawa H., Prieto-Martin P., Wing K., Saito T., Sakaguchi S. Construction of self-recognizing regulatory T cells from conventional T cells by controlling CTLA-4 and IL-2 expression. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2013, Vol. 110, no. 23, E2116-2125.	-	doi: 10.1073/pnas.1307185110.
123	Yayon N., Kedlian V.R., Boehme L., Suo C., Wachter B.T., Beuschel R.T., Amsalem O., Polanski K., Koplev S., Tuck E., Dann E., Van Hulle J., Perera S., Putteman T., Predeus A.V., Dabrowska M., Richardson L., Tudor C., Kreins A.Y., Engelbert J., Stephenson E., Kleshchevnikov V., De Rita F., Crossland D., Bosticardo M., Pala F., Prigmore E., Chipampe N.J., Prete M., Fei L., To K., Barker R.A., He X., Van Nieuwerburgh F., Bayraktar O.A., Patel M., Davies E.G., Haniffa M.A., Uhlmann V.,	-	doi: 10.1038/s41586-024-07944-6.

	Notarangelo L.D., Germain R.N., Radtke A.J., Marioni .J.C., Taghon T., Teichmann S.A. A spatial human thymus cell atlas mapped to a continuous tissue axis. <i>Nature</i> , 2024, Vol. 635, no. 8039, pp. 708-718.		
124	Yin C., Pei X.Y., Shen H., Gao Y.N., Sun X.Y., Wang W., Ge Q., Zhang Y. Thymic homing of activated CD4 <sup>+</sup> T cells induces degeneration of the thymic epithelium through excessive RANK signaling. <i>Sci Rep.</i> , 2017, Vol. 7, no. 1, 2421.	-	doi: 10.1038/s41598-017-02653-9.
125	Zeng Y., Liu C., Gong Y., Bai Z., Hou S., He J., Bian Z., Li Z., Ni Y., Yan J., Huang T., Shi H., Ma C., Chen X., Wang J., Bian L., Lan Y., Liu B., Hu H. Single-Cell RNA Sequencing Resolves Spatiotemporal Development of Pre-thymic Lymphoid Progenitors and Thymus Organogenesis in Human Embryos. <i>Immunity</i> , 2019, Vol. 51, no. 5, pp. 930-948.e6.	-	doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.008.