



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”
http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index



T Lenfositlerin Gelişimi

The Development of T Lymphocytes

Mehmet Özbek¹

¹ Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

Abstract: T lymphocytes participate in cellular defense. Their progenitors are originated from hematopoietic stem cells (HSCs) located in bone marrow (Lai ve Kondo, 2008). Thymus is an organ supporting to T lymphocyte development, because maturation stages of T lymphocyte take place in thymus (Nitta ve ark, 2008).

Differentiations of T lymphocytes are characterized by various cell surface molecules. These cell surface molecules are CD4 (CD; cluster of differentiation), CD8, CD25 and CD44. Many immature cells entering into thymus are described as early T lineage progenitors (Benz ve ark, 2008; Bhandoola ve ark, 2003). These cells don't possess CD4 and CD8 cell surface molecules (Scollay ve ark, 1988). Thymocytes which succeed in some development stages with aid of ligands and cytokines arising from thymic epithelial cells are activated and have these surface molecules. They interact with MHC (Major Histocompatibility Complex) on stromal cells as well. Thus, they are exposed to positive and negative selection. Thymocytes are dispatched to peripheral lymphoid organs via circulation as matured T lymphocyte (Ueno ve ark, 2004; Nitta ve ark, 2008; Lavini ve ark, 2008; Li ve ark., 2007).

Key words: Development, T lymphocytes.

Yazışma Adresi: Arş. Gör. Mehmet ÖZBEK
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, 06110, ANKARA

E-posta: mozbek@mehmetakif.edu.tr
Tel: 0538 650 00 48

Öz: T lenfositler hücrel savunmada görev alan hücrelerdir. Bu hücrelerin progenitörleri kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücrelerden (HKH) orijin almaktadır (Lai ve Kondo, 2008). Olgunlaşma aşamaları ise timusta gerçekleştiğinden, bu organ T lenfositlerinin gelişimine destek sağlamaktadır (Nitta ve ark, 2008).

T lenfosit farklılaşması çeşitli hücre yüzey proteinlerinin varlığı ile karakterize edilir. Bu hücre yüzey molekülleri CD4 (CD; cluster of differentiation), CD8, CD25 ve CD44'tür. Timusa gelen olgunlaşmamış hücrelerin çoğu erken T hücre progenitorleri olarak tanımlanmaktadır (Benz ve ark, 2008; Bhandoola ve ark, 2003). Bu hücreler CD4 ve CD8 yüzey molekülüne sahip değildirler (Scollay ve ark, 1988). Timik epitelyal hücreler tarafından üretilen sitokin ve ligandlar etkisiyle bazı gelişim aşamalarından geçen timositler, bu yüzey moleküllerine sahip olarak aktifleşirler. Stromal hücrelerin MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülü ile de etkileşime girerek, pozitif ve negatif seleksiyona uğratılırlar. Bu şekilde olgun T lenfositleri olarak dolaşım ile periferel lenfoid organlara gönderilirler (Ueno ve ark, 2004; Nitta ve ark, 2008; Lavini ve ark, 2008; Li ve ark., 2007).

Anahtar sözcükler: Gelişim, T lenfositler.

Geliş Tarihi: 11.12.2014

Kabul Tarihi: 30.12.2014

Kaynak göstermek için: Özbek M. 2014. T lenfositlerin gelişimi. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 2(2): 104-113.

Giriş

Yetişkinlerde bütün kan hücreleri kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden orijin alırlar (Lai ve Kondo, 2008). T lenfositler dışındaki tüm kan hücreleri kemik iliğinde olgunlaşırken; T lenfositleri oluşturacak olan progenitör hücrelerin olgunlaşmaları timusta gerçekleşmektedir (Petrie ve Zúñiga-Pflücker, 2007). Ancak, knock out farelerde yapılan çalışmalarda bağırsak mukozasındaki “cryptopatch” olarak adlandırılan özelleşmiş yapılarda da T hücre gelişimi bildirilmiştir. (MacDonald, ve ark, 2001).

Hematopoetik progenitörler, kemik iliği stromal hücreleri ve ekstraselüler matriks ile direkt etkileşimle, “niş” adı verilen yapılarda bulunurlar. Niş’ler progenitör hücrelerin hayatta kalma, proliferasyon ve farklılaşmaları için uygun substratlar sağlayan, özelleşmiş mikro çevrelerdir. Mezenkimal kök hücrelerden (MKH) köken alan kemik iliği stroma hücreleri (osteoblast, endotel hücreleri, fibroblastlar ve yağ hücreleri) niş’in fiziksel yapısını oluştururlar. Bu hücreler salgıladıkları sitokinler ve hücre-hücre adezyonuyla başlatılan hücrelerarası sinyallerle HKH’lerin kendilerini yenileme ve farklılaşmasını düzenlerler. Osteoblastlar ve endotel hücreleri sırasıyla endosteal ve vasküler niş’i oluşturarak HKH’nin devamı ve fonksiyon görebilmesi için gerekli mikro çevreyi oluştururlar. Endosteal niş kemik yüzeyinde lokalize olup, istirahatte (G0 fazı) olan HKH’ler burada osteoblastlarla ve CXCL12 (chemokine ligand 12) bol retiküler hücrelerle bağlantı içerisindedirler. Vasküler niş ise kemik iliği sinüzoidleri yöresinde lokalizedir. Burada bulunan HKH’ler daha çok kendini yenileyen veya farklılaşan hücrelerdir. Kök hücre- niş etkileşimleri HKH istirahati, kendini yenilemesi ve farklılaşması arasında bir denge sağlar (Ural, 2012).

Hematopoetik progenitörlerin kemik iliğinden mobilizasyonu kompleks olayları içerir. Hematopoetik kök hücreler, kemik iliğinde damarlardan uzak, sakin bir durumda osteoblastlarla ilişkili olarak endosteuma bitişik durumda beklemektedirler. Hematopoetik nişlerden ayrılmaları proliferasyon, farklılaşma veya muhtemelen diğer bazı mikro çevresel faktörlerin etkisiyle olmaktadır (Suda ve ark., 2005).

Timik Stromal Mikroçevre

T lenfositlerinin gelişimi timusun değişik stromal hücrelerinden oluşan çoklu mikro çevre tarafından desteklenir. Bu mikro çevre, timik stromal hücreler, timik epitelyal hücreler (TEC) ve diğer hücrelerden oluşur. Bunlar da mezenşimal hücreler, endotelyal hücreler, dendritik ve makrofaj gibi hematopoetik hücrelerdir. TEC hücreler, kortikal ve medullar epitelyal hücreler olmak üzere iki çeşittir ve üçüncü farengiyal boşluğun endoderminden

köken alırlar (Rossi ve ark., 2005). Bu hücrelerin gelişimi bazı transkripsiyonel faktörlere bağlıdır. Bunlar Tbx1, Hoxa3, Pax1 ve Foxn1'dir. Timusun mezenşimal hücreleri de T hücre gelişiminde önemli bir role sahiptir (Müller ve ark., 2008). Timusun stromal hücreleri ile timositler arasında, birbirlerinin gelişimine etkisi olan, karşılıklı sinyal değişimi "thymic crosstalk" olarak adlandırılan bir etkileşim vardır (Ritter ve Boyd, 1993).

T lenfositlerinin timik gelişimi progenitör hücrelerin timusa girmesiyle başlamaktadır. Progenitor hücrelerin timusa girmesi en az iki farklı yolla açıklanmaktadır. Birincisi, timusun erken embriyonal gelişiminde, damarlaşıma oluşmadan önce görülen damardan bağımsız yol, ikincisi ise timusun geç embriyonik gelişimi ve postnatal hayatta görülen, damara bağımlı yoldur (Rossi ve ark., 2005).

Prekürsör hücrelerin gelişmiş bir timusa girişinin bir dizi reseptör ligand ilişkisi ile olduğu düşünülmekte ve bunlardan CD62P/P-selectin-ligand-1, CCL21/CCR7 ve CCR9/CCL25'in interaksiyonu önemli olarak görülmektedir (Krueger ve ark., 2010). CCR9 (chemokine receptor 9) ve CCR7 (chemokine receptor 7) timusa gelen öncül hücrelerin büyük çoğunluğunda tespit edilmiş reseptörlerdir. CCL25 (chemokine ligand 25), CCR9 için, CCL21 (chemokine ligand 21) ise CCR7 için ligandır. Bu ligandların fetal timus tarafından üretildiği bildirilmiştir. Ayrıca timusun kan damarlarında prekürsör hücreler için adezyon molekülleri olduğu da belirtilmiştir. Bunlardan bazıları CD34, MEKA-79, hücreler arası adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'dir (Liu ve ark., 2006).

Lenfoid progenitör hücreler kan dolaşımından ayrılıp, timusa yerleştikten sonra T hücre gelişim aşamaları başlar. Timusta bir seri proliferasyon ve olgunlaşma aşamaları geçirirler. Her bir aşama olgunlaşmaya katkıda bulunan hücre yüzey molekülleri ile karakterize edilir. T lenfosit gelişmesine katkısı olan her bir olayın, timusun farklı anatomik bölgelerinde gerçekleştiği bildirilmiştir. T lenfositlerinin pozitif seleksiyonu öncelikle timusun korteksinde gerçekleşir. Negatif seleksiyonun ise timusun medulla kısmında gerçekleştiği düşünülmektedir. Negatif seleksiyon medulladaki epitelyal hücreler ve dendritik hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir (Alves ve ark., 2009).

Timusa giren öncül hücrelerin CD4 ve CD8 yüzey molekülü bulunmamaktadır. Timustaki T lenfosit öncülleri gelişim aşamasına göre üç sınıfa ayrılabilirler.

Bunlar;

- i) Çift negatif hücreler(CD4-,CD8-)
- ii) Çift pozitif hücreler(CD4+,CD8+)
- iii) Tek pozitif hücreler(CD4+,CD8- veya CD4-,CD8+) (Ma ve ark., 2011).

Pozitif Seleksiyon

Çift negatif (DN) hücreler CD25 ve CD44 yüzey molekülünün durumuna bağlı olarak, DN1 aşamasından DN4'e doğru ilerlerler. Bu evrelerdeki DN hücrelerinin fenotipleri; DN1(CD44+,CD25-), DN2(CD44+,CD25+), DN3(CD44-,CD25+), DN4(CD44-,CD25-) olarak tanımlanmaktadır. DN1 hücreler T lenfosit, B lenfosit, doğal katil hücreler (Naturel killer; NK) ve dendritik hücrelere dönüşme kapasitesine sahiptirler. DN2 hücrelerin B lenfositlerine dönüşme yeteneği kaybolur; ancak, doğal öldürücü hücrelere ve dendritik hücrelere dönüşebilirler. DN3 hücreler ise sadece T lenfosit olma yönünde farklılaşma yeteneğine sahiptirler (Ma ve ark., 2011).

DN2/DN3 gelişim dönemi boyunca timositlerin T hücre reseptörü (TCR) β , TCR δ , TCR γ zincirlerini kodlayan gen bölgeleri aktif olmaya başlar ve timositlerin bazıları TCR γ ve TCR δ zincirine sahip olurlar. T lenfosit öncüllerinin bazıları TCR β zinciri kazanmaya başlarlar. TCR β zinciri taşıyan hücreler seçime tabi tutulurlar. Bu olaya, β seleksiyon denilmektedir (Carpenter ve Bosselut, 2010).

Çift pozitif timositler düşük oranlarda TCR $\alpha\beta$ kompleksi içerirler. Bu timositlerin TCR $\alpha\beta$ kompleksi, MHC molekülü içeren stromal hücrelerle etkileşime girerler. Bu etkileşim sonucunda düşük afinite gösteren timositler ileriki aşamalara gelişim için indüklenirler. Bu aşamadan başarıyla geçen timositler ileriki gelişim aşaması olan tek pozitif hücreler olurlar. Timusun korteksinde gerçekleşen bu olaya da pozitif seleksiyon denmektedir (Lavini ve ark., 2008).

Negatif Seleksiyon

Timusun korteksinde pozitif seleksiyon geçiren T lenfosit öncülleri CCR7 sinyali ile medullaya doğru hareket ederler. Bu hücrelerin büyük kısmı medulladaki stromal hücrelerin MHC kompleks molekülü ile yüksek derecede etkileşim gösterirler ve değişik mekanizmalar ile ölüme sürüklenirler. Bu olay, negatif seleksiyon olarak tanımlanmaktadır. Negatif seleksiyon sonrası kalan hücreler tek pozitif T hücre olma yönünde indüklenirler. Tek pozitif hücreler CD62 ligandı ve CD69 molekülü ile karakterize edilir. Yeni üretilmiş tek pozitif hücrelerde CD62L düşük, CD69 yüksektir. Fakat olgun tek pozitif hücrelerde CD62L yüksek,

CD69 düşüktür (Takahama, 2006). Qa2 molekülü tek pozitif T hücreleri tanımlamada kullanılabilecek diğer belirleyicilerdendir (Li ve ark., 2007).

Negatif seleksiyon organizmanın kendi antijenlerine karşı yüksek affinite gösteren olgunlaşmamış timositleri elimine etme yollarından birisidir. Normalde bağışıklık sistemi kendi antijenlerine karşı reaksiyon göstermez. Bu olay “self tolerans” olarak tanımlanmaktadır. Merkezi lenfoid organlarda kendi antijenlerini tanıyan olgunlaşmamış lenfositlerin negatif seleksiyonla eliminasyonuna “sentral tolerans” da denilmektedir (Abbas ve ark., 2009).

T Hücrelerinin Timustan Çıkışı

Timusta gelişimini tamamlamış olgun T lenfositleri dolaşım ile periferal lenfoid organlara gönderilirler. Neonatal hayat boyunca T hücrelerinin timustan dolaşıma geçişi CCR7 eksikliği ile kısıtlanır (Ueno ve ark., 2004).

Olgun T hücrelerinin timustan göçü sphingosine-1-phosphate (S1P) ve S1P reseptör 1 (S1P1) tarafından düzenlenir. S1P endotel hücreleri tarafından üretilir (Venkataraman ve ark., 2008). Üretilen S1P kan pulcukları ve eritrositlerde depo edilirler. S1P kanda, dokulardan daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır (Schwab ve ark., 2005). S1P, intraselüler sinyal mediyatorü olması yanında, kemotaksisi ve hücre yaşamını düzenleyen spesifik G protein çifti reseptörlerini aktive eden ekstraselüler bir ligandır. S1P1 olgun lenfositlerinde yüksek miktarda bulunup, S1P için bir reseptördür. S1P1 ‘nin T lenfositlerindeki miktarı timositlerin olgunlaşmasının son aşamalarında arttırılır (Kurobe ve ark., 2006). S1P1 eksikliği görülen farelerde hem timus hem de sekonder lenfoid organlarda T hücre retensiyonu görülmektedir. Bu sonuç S1P ‘nin T lenfositlerinin lenfoid organlardan göçünde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Matloubian ve ark., 2004).

Timositlerin timustan göçünü düzenleyen diğer mekanizmalar integrin $\alpha 5\beta 1$, CD69’nun baskılanması ve CXCL12’nin uzaklaşmasıdır. Transkripsiyon faktör KLF2 ve fosfotidilinositol3-kinaz’ın da timositlerin timustan göçünde önemli rolü olduğu bildirilmiştir (Carlson ve ark., 2006; Barbee ve Alberola-Ila, 2005).

Alternatif Timosit Yolları ve Mikroçevre

Timusta üretilen T lenfositlerinin birçoğu TCR $\alpha\beta$ yüzey molekülüne sahiptir. Bu yüzey molekülüne sahip T lenfositler MHC molekülüne bağlı immun cevapta rol oynamaktadırlar. Timus yukarıda belirtilen hücrelere ek olarak birçok T hücre tipi

üretmektedir. Bunlar regülatör T lenfositler (Treg), $\gamma\delta$ T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerdir. Bu hücrelerin farklı gelişim yolları, görev ve özellikleri mevcuttur (Abbas ve ark., 2009).

Regülatör T (Treg) Hücreleri

Timustaki medullar ve kortikal dentritik hücrelerinin oluşturduğu mikro çevre Treg hücresi için önemli rol oynamaktadır. Treg, bağışıklık sistemini baskılayarak self toleransın devam etmesine yardımcı olmaktadır (Paust ve Cantor, 2005). Bu hücreler birçok açıdan klasik $\alpha\beta$ CD4+ T hücresine benzemektedir; fakat, içerdikleri forkhead transkripsiyon faktör (Foxp3) ve konstitütif CD25 molekülü ile ayrılmaktadır (Khattri ve ark., 2003). Treg hücresinin gelişimi diğer $\alpha\beta$ T lenfositlerinin gelişiminden farklıdır. Bunların gelişimi göreceli olarak geç ve negatif seleksiyon olaylarından etkilenmemektedir (Fontenot ve ark., 2003).

Hassal cisimcikleri spesifik mikro çevre oluşturarak Treg hücre gelişimine katkı sağlamaktadır. Hassal cisimciklerinde bulunan bir grup özelleşmiş epitelyal hücreler interleukin-7 benzeri sitokin olan timik stromal lenfoprotein (TSLP) üreterek, medullar dendritik hücrelerin fonksiyonlarını düzenlemektedirler. TSLP ile uyarılan dendritik hücrelerde yüksek miktarda, yardımcı ligand olan CD80 ve CD86 yüzey molekülü bulunmaktadır. Bu hücreler MHC'ye bağımlı CD4+CD8-CD25- timositleri, Foxp3+CD4+CD25+Treg hücrelere dönüştürmektedirler. Bunlara ek olarak normal timusun bölümleri incelendiğinde Treg hücre fenotipine sahip olan hücrelerin TLSP içeren Hassal cisimciklerine yakın olduğu bildirilmiştir (Leonard, 2002).

Treg hücreler dolaşımdaki CD4+T hücrelerinin % 5'ini oluştururlar. Bu hücrelerin periferdeki otoreaktif T hücrelerini düzenleyerek, otoimmunitede önemli görevi olduğu düşünülmektedir (Virella , 2009).

Gamma/delta ($\gamma\delta$) T Hücreler

T lenfositler CD3 ile ilişkili heterodimerik bir reseptör (TCR) aracılığıyla antijeni tanır. TCR γ ve δ zincirinden oluşan T hücreleri direkt olarak proteinleri veya peptid olmayan bileşikleri tanımlayabilir. Bu hücrelerin çoğu peptid olmayan fosforlu antijenleri tanımlama özelliğine sahiptir (Hayday ve ark, 2000). CD3 T lenfosit alt grubu alternatif bir TCR heterodimer yapıda $\gamma\delta$ zincirleri içerir. Gamma/delta T hücrelerin fenotipleri CD4- CD8- veya CD4- CD8? şeklinde olabilir (Kılıç ve ark, 2009). Sağlıklı erişkin kişilerde periferik kanda dolaşan T lenfositlerinin %1-10'u $\gamma\delta$ T hücreleridir. İnsan ve farelerde $\alpha\beta$ TCR taşıyan

T lenfositler yoğun olarak periferik lenfoid dokuda, $\gamma\delta$ TCR taşıyan T lenfositler ise periferik kanda düşük, epitelyal yüzeylerde sıklıkla bulunur. Mukozal yüzeylerde intraepitelyal lenfositlerin %10-40'ını oluştururlar ve mukozal yüzeylerin korunmasında önemli rolleri vardır (Akbulut, 2009).

$\gamma\delta$ T hücre alt tipleri

$\gamma\delta$ T hücreler sahip olduğu TCR molekülündeki V geni kullanılarak insanlarda 2 alt tipe ayrılmıştır (Pietschmann ve ark, 2009).

1. V γ 9V δ 2 T hücreler

V γ 9V δ 2 hücreler, insanlarda periferik kandaki $\gamma\delta$ T hücrelerinin % 80-90'ını oluşturur. Mikroorganizma veya tümör kaynaklı fosfo antijenleri tanımakla görevli hücrelerdir. Doğumda çok nadir görülmesine rağmen, erken çocukluk süresince sayıları artmaktadır (Casetti ve Martino, 2008).

2. V δ 1 T hücreler

Bu hücreler mukozalardaki $\gamma\delta$ T hücrelerinin %10-40'ını oluştururlar. Stresle indüklenen MHC ile ilişkili molekülleri tanırlar. Çevresel mikroorganizmalar ile temasa bağlı olarak $\gamma\delta$ T hücre topluluğu genişlemektedir (Akbulut, 2009).

$\gamma\delta$ T lenfositlerin antijeni tanınması $\alpha\beta$ T lenfositlerden farklı olarak, MHC moleküllerine bağımlı değildirler. Enfeksiyonun belirleyicileri olarak korunan küçük organik molekülleri (monoetilfosfat, izopentenilpirofosfat) ve stres varlığını işaret eden molekülleri (MICA, MICB) tanırlar (Akbulut, 2009).

$\gamma\delta$ T hücreler, TLR (Toll-like reseptör) eksprese ederek, ilişkili ligandlarına direkt olarak yanıt verirler. Aktive oldukları zaman IFN- γ , TNF- α , kemokin, KGF (FGF-7), CTGF, antimikrobiyal peptidler (cathelicidin, elafin) ve IL-17 gibi sitokinleri sentezlerler. $\gamma\delta$ T hücrelerin parazit, bakteri ve virüs gibi çeşitli enfeksiyon ajanlarına doğal ve edinsel immün yanıtlarda in vivo önemli bir rol oynadığı düşünülmeye rağmen, bu immün proseslere katkı mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır. $\gamma\delta$ T hücreler, patojenlere yanıtta hızla IL-17 sentezi yapabilen ve IL-1 β ve IL-23 gibi sitokinleri sentezleyen, doğal immünitinin etkin elemanıdır (Akbulut, 2009).

Sonuç

T lenfositler kemik iliğindeki progenitörlerin timusa yerleşip, burada farklılaşmasıyla şekillenmektedir. Hücrel savunmada görev alan bu hücreler birçok alt tiplere ayrılmaktadır. Gelişimi ve farklılaşması tam anlamıyla anlaşılabilen bu hücrelerin gizemini çözmek için in vivo ve in vitro çalışmalar devam etmektedir. Sunulan derleme ile bu konuda çalışma yapacak bilim insanlarına ve literatüre katkıda bulunulacağı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2009. Cellular and Molecular Immunology. 7/E Elsevier Saunders. Philadelphia, USA. p:173-203.
2. Akbulut H 2009. Gamma/Delta ($\gamma\delta$) T hücreler. 11.12.2014 http://www.turkimmunoloji.org.tr/2009_immunoloji_kongre/handan_akbulut_sunum.pdf
3. Alves NL, Huntington ND, Rodewald HR, Di Santo JP 2009. Thymic epithelial cells: the multi tasking framework of the T cell ‘‘cradle’’. Trends in Immunology. 30: 468–474.
4. Barbee SD, Alberola-Lla J 2005. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates thymic exit. J. Immunol. 174: 1230–1238.
5. Benz, C, Martins VC, Radtke F, Bleul CC 2008. The stream of precursors that colonizes the thymus proceeds selectively through the early T lineage precursor stage of T cell development. J. Exp. Med. 205:1187–1199.
6. Bhandoola A, Sambandam A, Allman D, Meraz A, Schwarz B 2003. Early T lineage progenitors: New insights, but old questions remain. J. Immunol. 171:5653–5658.
7. Carlson CM, Endrizzi BT, Wu J, Ding X, Weinreich MA, Walsh ER, Wani MA, Lingrel JB, Hogquist KA, Jameson SC 2006. Kruppel-like factor 2 regulates thymocyte and T-cell migration. Nature. 442: 299–302.
8. Carpenter AC, Bosselut R 2010. Decision checkpoints in the thymus. Nature Immunol. 11: 666–673.
9. Casetti R, Martino A 2008. The plasticity of $\gamma\delta$ T cells: Innate immunity, antigen presentation and new immunotherapy. Cellular & Molecular Immunology. 5:161-170.
10. Fontenot JD, Gawin MA, Rudensky AY 2003. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. Nat. Immunol. 4:330–336.
11. Hayday AC 2000. $\gamma\delta$ cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. Annu. Rev. Immunol. 18: 975-1026.
12. Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F 2003. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. Nat. Immunol. 4: 337–342.
13. Kılıç SS, Akbulut HH, Özden M, Bulut V 2009. Gamma/delta T cells in patients with acute brucellosis. 9: 101-104.
14. Krueger A, Willenzon S, Łyszkiewicz M, Kremmer E, Forster R 2010. CC chemokine receptor 7 and 9 double-deficient hematopoietic

progenitors are severely impaired in seeding the adult thymus. *Blood*. 115: 1906-1912.

15. Kurobe H, Liu C, Ueno T, Saito F, Ohigashi I, Seach N, Arakaki R, Hayashi Y, Kitagawa T, Lipp M, Boyd RL, Takahama Y 2006. CCR7-dependent cortex-to-medulla migration of positively selected thymocytes is essential for establishing central tolerance. *Immunity*. 24: 165–177.

16. Lai AY, Kondo M 2008. T and B lymphocyte differentiation from hematopoietic stem cell. *Seminars in Immunology*. 20: 207–21.

17. Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R 2008. Thymus gland pathology, clinical, diagnostic and therapeutic features. Springer. New York, USA. s: 11-17.

18. Leonard WJ 2002. TSLP: finally in the limelight. *Nat. Immunol*. 3: 605–607.

19. Li J, Li Y, Yao JY, Jin R, Zhu MZ, Qian XP, Zhang J, Fu JX, Wu L, Zhang YU, Chen WF 2007. Developmental pathway of CD4+CD8–medullary thymocytes during mouse ontogeny and its defect in Aire–/– mice. *PNAS*. 104: 18175-18180.

20. Liu C, Saito F, Liu Z, Lei Y, Uehara S, Love P, Lipp M, Kondo S, Manley N, Takahama Y 2006. Coordination between CCR7- and CCR9-mediated chemokine signals in prevascular fetal thymus colonization. *Blood*. 108: :2531-2539.

21. Ma D, Weil Y, Liu F 2011. Regulatory mechanisms of thymus and T cell development. *Developmental & Comparative Immunology*. 39: 91-102.

22. MacDonald HR, Wilson A, Radtke F 2001. Notch1 and T-cell development: insights from conditional knockout mice. *Trends in Immunology*. 22: 155–160.

23. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, Allende ML, Proia RL, Cyster JG 2004. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 427: 355–360.

24. Müller SM, Stolt CC, Terszowski G, Blum C, Amagai T, Kessaris N, Iannarelli P, Richardson WD, Wegner M, Rodewald HR 2008. Neural crest origin of perivascular mesenchyme in the adult thymus. *J. Immunol*. 180: 5344–5351.

25. Nitta T, Murata S, Ueno T, Tanaka K, Takahama Y 2008. Chapter 3 thymic microenvironments for T-cell repertoire formation. *Advances in Immunology*. 99: 59-94.

26. Paust S, Cantor H 2005. Regulatory T cells and autoimmune disease. *Immunol. Rev*. 204:195–207.

27. Petrie HT, Zúñiga-Pflucke, JC 2007. Zoned out: Functional mapping of stromal signaling microenvironments in the thymus. *Annu. Rev. Immunol*. 25: 649–679.

28. Pietschmann K, Beetz S, Welte S, Martens I, Gruen J, Oberg HH, Wesch D, Kabelitz D 2009. Toll-like receptor expression and function in subsets of human $\gamma\delta$ T lymphocytes. *Scandinavian Journal of Immunology*. 70: 245-255.

29. Ritter MA, Boyd RL 1993. Development in the thymus: It takes two to tango. *Immunol. Today*. 14: 462–469.

30. Rossi FM, Corbel SY, Merzaban JS, Carlow DA, Gossens K, Duenas J, So L, Yi L, Ziltener HJ 2005. Recruitment of adult thymic progenitors is regulated by P-selectin and its ligand PSGL-1. *Nat. Immunol*. 6: 626–634.

31. Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M, Xu Y, Huang Y, Cyster JG 2005. Lymphocyte sequestration through S1P lyase inhibition and

disruption of S1P gradients. *Science*. 309: 1735–1739.

32. Scollay R, Wilson A, D'amico A, Kelly K, Egerton M, Pearse M, Wu L, Shortman K 1988. Developmental status and reconstitution potential of subpopulations of murine thymocytes. *Immunological Reviews*. 104: 81-120.

33. Suda T, Arai F, Hirao A 2005. Hematopoietic stem cells and their niche. *Trends Immunol*. 26: 426–433.

34. Takahama Y 2006. Journey through the thymus: Stromal guides for T-cell development and selection. *Nature Review Immunology*. 6: 127–135.

35. Ueno T, Saito F, Gray DH, Kuse S, Hieshima K, Nakano H, Kakiuchi T, Lipp M, Boyd RL, Takahama Y 2004. CCR7 signals are essential for cortex-medulla migration of developing thymocytes. *J. Exp. Med*. 200: 493–505.

36. Ural AU 2012. Hematopoetik kök hücre. 7. ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi, 08 - 10 Mart 2012, Antalya.

37. Venkataraman K, Lee YM, Michaud J, Thangada S, Ai Y, Bonkovsky HL, Parikh NS, Habrukowich C. Hla T 2008. Vascular endothelium as a contributor of plasma sphingosine 1-phosphate. *Circ. Res*. 102: 669–676.

38. Virella G 2009. *Medical immunology/* edited by Gabriel Virella. 5th ed. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Avenue, New York. s: 161-193.