مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية
المجلد ٥ - العدد ١ من ٣٣ إلى ٥٨

جمادى الأولى ١٤٠١هـ
آذار ١٩٨٢م

التيموس THYMUS
أو الغدة الصعترية

د. مصطفى منلا
كلية الطب

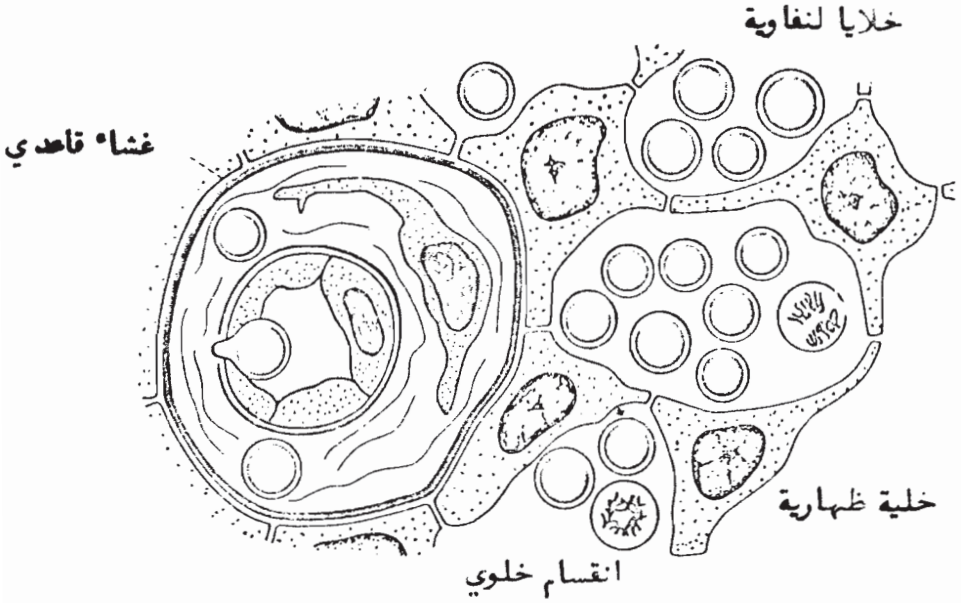
مقدمة ولمحة تاريخية :

بقي دور التيموس في الجسم غامضاً حتى عام ١٩٦٢ ، فقبل هذا التاريخ ورغم أهمية هذه الغدة الجمة ، كانت الفكرة حولها مأخوذة من بعض الوظائف المتوقعة ومن بعض الفرضيات والتجارب القديمة (Hammar ١٩٠٥ ، ١٩٠٦ وCROTTI ١٩٣٨) فقد اعتبرت عضو حماية للأوردة الكبيرة . ولكنها أثارت اهتمامGlisson في بداية القرن السابع عشر ومن بعدهAstley Cooper في بداية القرن التاسع عشر الذي تملكهم اليقين بأنها تلعب دوراً في نمو المضفة والوليد ، أماHESON (1VVV) فقد اعتقد بأن للتيموس دوراً في مراقبة التكاثر اللنفاوي . وفي بداية قرننا ، جذبت غدة التيموس اهتمام أطباء الأطفال بشكل خاص ، الذين أثارهم فرط النمو التيموسي عند الوليد . فيما تلى ذلك ، فإن اهميتها الفيسيولوجية قد صوّرت من وجهتين : فالأولى تعتبر التيموس وكأنها احدى الغدد الصم ، أما الأخرى فقد قربت التيموس من الأعضاء المختصة بالتكاثر اللنفاوي ، ونظرت في أمر تدخلها في تولد الكريات البيض وبشكل خاص عند الفأر . وحالياً نعرف عن التيموس أن لها اهمية كبيرة في الأمراض عند البالغ (الأورام العضلية . . . . عدم التصنع . . .) . وفي الفيزيولوجيا : فقد أظهرت تجارب استئصال التيموس عند حديثي الولادة والمنجزة منذ سنوات عدة بأن التيموس هي مفتاح المناعة وكأنها رئيس فرقة موسيقية . فالخلايا اللنفاويةT المنتجة من قبل التيموس تؤمن رفض الطعوم العضوية وحذف الفيروسات وعديد من الجراثيم والفطور والطفيليات وأخيراً تلعب دوراً حاسماً في تنظيم انتاج الأضداد Anticorps وهذه الاكتشافات حديثة العهد وتعود كما قلنا الى خمس عشرة سنة الماضية ، ولكنها مصدر مقالات علمية يومية ، وكذلك مصدر تقارير مؤتمرات وكذلك مصدر كتب جديدة وحتى مصدر نواح تطبيقية ، تشخيصية وعلاجية يمكن استعمالها في عديد من الأمراض المناعية .

لمحة جنينية تشريحية نسيجية :

تتكون التيموس من لحمة بشرية تنشأ من الجيب البلعومي الثالث وهذا الأخير مجاور لطلائع جارات الدرق (Hammar ١٩٢١ ، ١٩٣٨) ، وعند الانسان يرتشح التيموس بالخلايا اللنفاوية في حدود الأسبوع الثالث من التطور المضغي . فالتيموس عضو لونه مائل الى البياض يزن حوالي مئة غرام ، ويقع خلف عظم القص أسفل العنق ، ويتألف من فصين وكل فص مقسم الى فصيصات . تحتوي هذه الفصيصات على شبكة من الخلايا الشبكية وتغمر أفضيتها بالخلايا اللنفاوية وتدعى بالخلايا التيموسيةTHYMOCYTES ولا تتوزع الخلايا البشرية والخلايا اللنفاوية بشكل متساوٍ في الفصيص . اذ نميز منطقة

خارجية وتدعى بالمنطقة القشرية تحتوي على عديد من الخلايا اللنفاوية ضمن شبكة من الخلايا الشبكية القليلة العدد ، ومنطقة داخلية تدعى بالمنطقة اللبية وهي أكثر غزارة بالخلايا البشرية ، وأقل عدداً بالخلايا اللنفاوية ، ونميز في المنطقة اللبية أيضاً تشكلات بشرية متميزة هي جسيمات هاسال Hassal .



شكل ـ ١ ـ التعايش اللنفاوي ـ الظهاري في التيموس

الى اليسار : يلاحظ عرق شعري مع مسافة حول وعائية تحتوي على خلية نسيجية وعلى حليتين لنفاويتين، مع وجود خلية لنفاوية تعبر جدار العرق الشعري والجميع محاطين بواسطة الغشاء القاعدي .

الى اليمين : خلية ظهارية متفرقة بالمجموعة الظهارية التي تسكن هناك .

الاختلاف بين الخلايا اللنفاوية (التيموسية) القشرية واللبية في التيموس :

ان تمييز فصيص التيموس الى منطقتين قشرية ولبية لا يستند الى الناحية التشريحية فقط بل هو صحيح وظيفياً . فالخلايا اللنفاوية القشرية تتصف بنشاط انقسامي غزير على عكس ، اللنفاويات اللبية فالنشاط الانقسامي قليل أو معدوم(Metcalf ١٩٦٤). تشبه اللنفاويات اللبية تلك الموجودة في الأعضاء اللنفاوية ، أي أنها غنية بالجيبات الخيطية mitochondrie وبعض عناصر الشبكة الهيولية الحيبيبية، كما تحتوي على نواة نام جداً ، وعلى العكس فإن اللنفاويات القشرية تكون مجردة منها (Murray ١٩٦٥) . اللنفاويات القشرية هي أكثر حساسية للأشعة وللكورتيكوئيدات من اللنفاويات اللبية Murray ١٩٦٥ ، Clom ١٩٧١ ، Ornay ١٩٧٤) . اللنفاويات اللبية يمكن ان تكون نشيطة مناعياً ، أما اللنفاويات القشرية فلا تبدي هذه الصفة (Blomgren ١٩٧١) . ويعتقد الكثيرون بأن اللنفاويات القشرية هي مرحلة أولى للخلايا اللنفاوية T .

تصنيف الخلايا اللنفاوية :

بحسب خواصها المناعية : ـ خلايا لنفاوية T (أصلها من التيموس)

ـ خلايا لنفاوية B (أصلها من نخاع العظم)

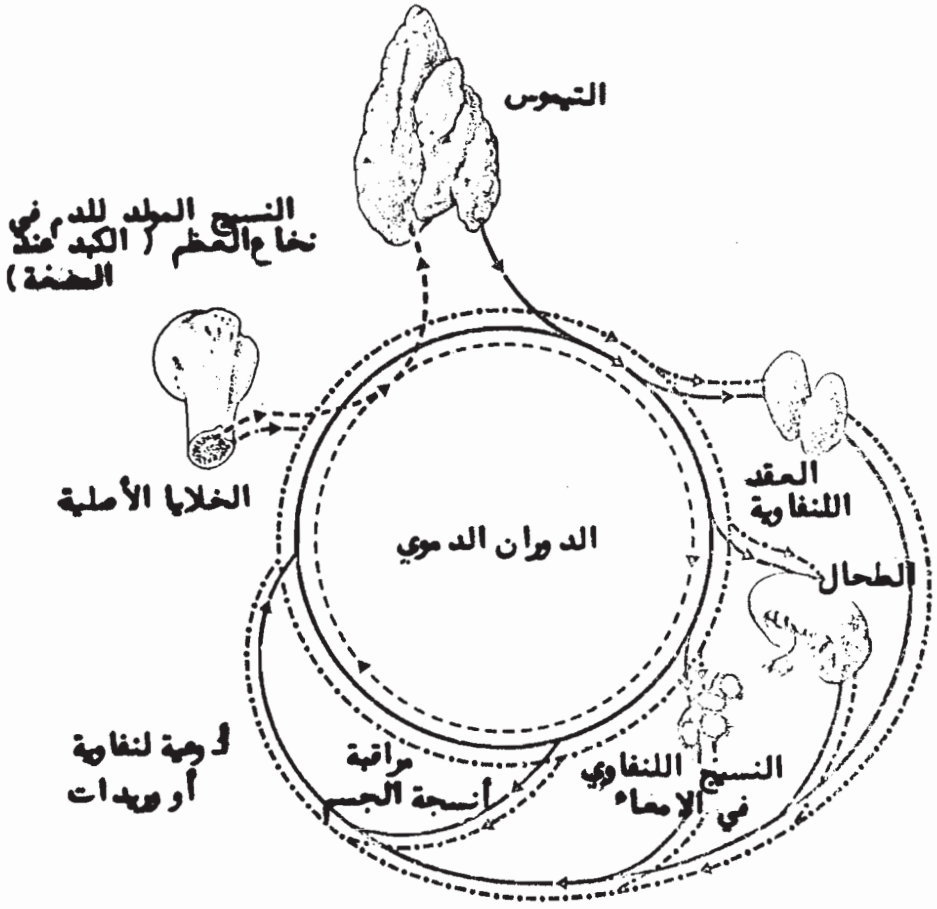
بحسب مدة حياتها : ـ خلايا ذات حياة قصيرة (عدة أيام) : وتشمل اللنفاويات الصغيرة والمتوسطة والكبيرة ومصدرها من جميع الأعضاء اللنفاوية .

ـ خلايا ذات حياة طويلة (بضعة أشهر أو سنوات) :

وتشمل اللنفاويات الصغيرة ومصدرها من التيموس (لنفاويات T)

أصل الخلايا التيموسية L' origine des thymocytes

لا تنشأ هذه الخلايا اللنفاوية من عناصر بشرية كما كان يعتقد (AUERBACH ١٩٦٠ ـ ١٩٦٤) ، ولكنها تنحدر من طلائع PRECURSEURS ناشئة في النسج المولّدة للدم (FORD ١٩٦٦) ومن ثم تتكاثر في الغدة التيموسية (KINDRED ١٩٥٥) . تتصف الغدة التيموسية عند كافة الفقريات وكذلك جراب فابريسيوس Bourse De Fabricius عند الطيوس بأنها تشتق من الاتصالات الموجودة بين الوريقتين الظاهرة والباطنة والتي هي على علاقة مع البشرة المعوية (DAVIES, MILLER ١٩٦٤) . فأثناء التشكل الجنيني تهاجر خلايا أصلية نحو هذه التشكلات حيث تتمايز تحت فعل تأثيرات حاثة موجهة من الأعضاء الجنينية المختصة هذه الأعمال كانت قد أثبتت عند أجنة الدجاج باستخدام الصبغيات الموسومة بالنظائر المشعة وبالطرق التقنية الاشعاعية الذاتية المشركة مع طرق الـ PARABIOSE والزرع والاشعاع (OWEN, MOORE ١٩٦٧ ، ALM, SALLSTOM ١٩٧٢ ، JOTEREAUC, LE DOURRIN ١٩٧٣) .



دوران الخلايا اللنفاوية

——— الخلايا T ،ذات قدرة مناعية

– – – طلائع الخلايا T ،ذات قدرة مناعية

–·–·– خلايا B ،ذات قدرة مناعية ،غير مرتبطة بالتيموس

شكل – ٢ – – مخطط يظهر دوران الخلايا اللنفاوية في الجسم –

تنشأ الخلايا الأصلية في نخاع العظم ثم تأتي الى التيموس بواسطة الدوران الدموي ،وفي داخل التيموس تتمايز الخلايا الأصلية الى خلايا T ،ذات قدرة مناعية · ثم تهاجر في الدم وتجول · مرافقة الخلايا B ،بين الأنسجة · والاوعية اللنفاوية والدم ·

وهناك مجموعتان من التجارب عند الطيور تظهران بوضوح بأن الخلايا اللنفاوية التيموس تشتق في الحقيقة من طلائع خلايا دموية ولا تشتق من البشرة . زرع اونOWEN وريترRITTER طعماً في غرفة المشيمة اللفائفية لأجنة الدجاج ، هذه الطعوم عبارة عن غدد تيموسية بدائية مأخوذة من أجنة ذات أعمار مختلفة . وقورن مصير هذه الغدد البدائية حسب مصدرها . ولكي يجنب كل تداخل مع خلايا البيضة المستقبلة ، وضعت الطعوم في غرف انتشار تسمح بمرور الوسط المغذي ولا تسمح بمرور الخلايا . تتحول الغدد التيموسية البدائية فقط التي تحتوي منذ البداية (في لحظة التطعيم) على خلايا لنفاوية الى غدد تيموسية تشبه شكل تيموس الكهل ، وتحتوي على خلايا لنفاوية عديدة . والغدد التيموسية التي لا تحتوي إلا على نسيج بشري والتي استؤصلت قبل ظهور الخلايا اللنفاوية الأولى لا تعطي خلايا لنفاوية ، وهو برهان هام ضد نظرية تحول الخلايا البشرية (موجودة في الطعوم) الى خلايا لنفاوية .

توصل الباحثN. Le Douarin في فرنسا الى استنتاجات مطابقة ، وذلك انطلاقاً من تجارب التطعيم على السّمنCaille والدجاج . يمكن أن نميز نوى الخلايا اللنفاوية للسّمن عن نوى الخلايا اللنفاوية للدجاج بالمجهر العادي استناداً الى مظهر الكروماتين . نستطيع أن نتعرف إذاً في طعوم الأجنة المتداخلة (دجاج ، سمّن) على الجزء العائد للدجاج وعلى الجزء العائد للسّمن .

فقد طعمت غدد تيموسية بدائية في أجنة دجاج عمرها ثلاثة أيام فإذا كان الطعم من سمن عمره اربعة أيام (وفي هذا العمر لا تحتوي التيموس الا عناصر بشرية مشتقة من الوريقة الباطنة فقط ، ولم تهاجم من قبل خلايا ذات مصدر دموي) الغدة التيموسية المفحوصة في اليوم الثاني عشر لا تحتوي إلا على خلايا لنفاوية من المضيف أي من الدجاج . وبالعكس عندما نطعم غدة تيموسية بداية كاملة (بشرة وخلايا دموية) مأخوذة في اليوم الخامس أو السادس من الحضن ، الغدة التيموسية المفحوصة في اليوم الثاني عشر تحتوي على خليط من الخلايا اللنفاوية العائدة للدجاج والسمن .

تؤكد هذه التجارب بأن الخلايا اللنفاوية لا يمكن أن تشتق مباشرة من البشرة لنذكر من جهة أخرى ، بأن الطعم المأخوذ من السمن بعد اليوم السادس والمفحوص في اليوم الثاني عشر لا يحتوي إلا خلايا لنفاوية اتية من السمن ، وهذا يعني بأن طلائع الخلايا الآتية من الدجاج لم تستطع استعمار برعم التيموس(Ebouche) ، ويبدو إذن أن الغدة التيموسية بعد امتلائها لا تستطيع استقبال طلائع خلوية جديدة وكأنها في حالة اشباع .

فما هو اصل هذه الخلايا الأصلية ؟

تتواجد الخلايا الأصلية أثناء التشكل الجنيني أولاً في جزيرات وولف وباندر في الكيس المحي ونجدها في مرحلة أكثر تقدماً في الكبد والطحال وأخيراً في نخاع العظم (LOUTIT و BARNES ١٩٦٧) . وتنتشر هذه الخلايا بواسطة الدوران الدموي في مختلف الأنسجة المولدة للدم حيث يكون تمايزها موجهاً حصراً بالاتجاه اللنفاوي أو النقوي ، ويتداخل في تحديد الاتجاه تأثيرات حاثة موجهة من الوسط الخاص الذي ستهاجر إليه الخلايا الأصلية .

بالنسبة للسلسلتين T, B من الخلايا اللنفاوية ، نستطيع ان نتخيل بأن الخلايا الأصلية اللنفاوية تتلقى اشارة التمايز فقط في الغدة التيموسية أو في جراب فابريسيوس ، وهذه الاشارة هي التي تسمح للخلايا الأصلية اختيار اتجاهها نحو احدى هاتين السلسلتين وبالتالي التخصص نحو انتاج خلايا لنفاوية خاصة وبصورة نهائية (إما خلايا B أو خلايا T) . وبالعكس نستطيع أن نفترض أيضاً بأنه يوجد برنامج تمايز محدد مسبقاً ، يحدد مصير الخلية الأصلية (مصيرها الى خلية B أو T) قبل أن تصل الى الغدة التيموسية او إلى جراب فابريسيوس . وحتى أنه يمكن التخيل بأن هذا التحديد المسبق لمصير هذه الخلية يسمح لها بالهجرة بشكل اختياري نحو العضو المركزي للتمايز . يمكن للغدة التيموسية في هذه الفرضية الأخيرة أن تفرز مواد كيمياوية خاصة لها صفة جذب طلائع خلايا T .

هناك برهانان يؤيدان الفرضية الثانية ، فقد وجد بمقادير ضئيلة بعض مولدات الضد السطحية المتصف بها الخلايا اللنفاوية T ، مثل مولد الضد تيتا(Θ) على سطح بعض الخلايا غير الناضجة ، خاصة في الفئران الـ NUDE ، حيث من المحتمل ان لا تكون خلاياها مسبقاً على تماس البشرة التيموسية (غير مصنّعة في هذه الفئران) . فهذه الخلايا التي مصيرها التحول الى خلايا T تظهر بعض صفات خلايا T الناضجة . البرهان الأخير يأتي من التجارب المجراة على الهورمونات التيموسية (التي ستعالج بعد قليل) . تظهر هذه التجارب بأنه يمكن اظهار خلايا T موسومة بالنظائر المشعة (خلايا عدة دقائق) فوق جزء من طلائع خلايا نقي العظم او الطحال لفأر الـ Nude بعد حضانته مع الهورمون التيموسي .

وإن الهجرة والتمايز للخلايا الأصلية ليست محصورة فقط بالحيوانات أثناء النمو بل تنتج ايضاً عند الحيوانات البالغة المعرضة لاشعاعات ايونية وهي تلاحظ كذلك عند الحيوانات البالغة الطبيعية ولكن بشكل محدود (MICKLEM وزملاؤه ١٩٦٨)

مراحل نضج الخلايا اللنفاوية :

في البداية ، الخلية اللنفاوية هي غير ناضجة ، وتشبه الخلية اللنفاوية المصورة، سيتوبلاسمها نامية ومحبة للأساس ، ولا نستطيع اظهار اية علامة سطحية ولا أية وظيفة فيها . إلا أنه خلال عدة أيام تظهر مولدات الضد الغشائي وخاصة عند الفأر (مولد الضد تيتا

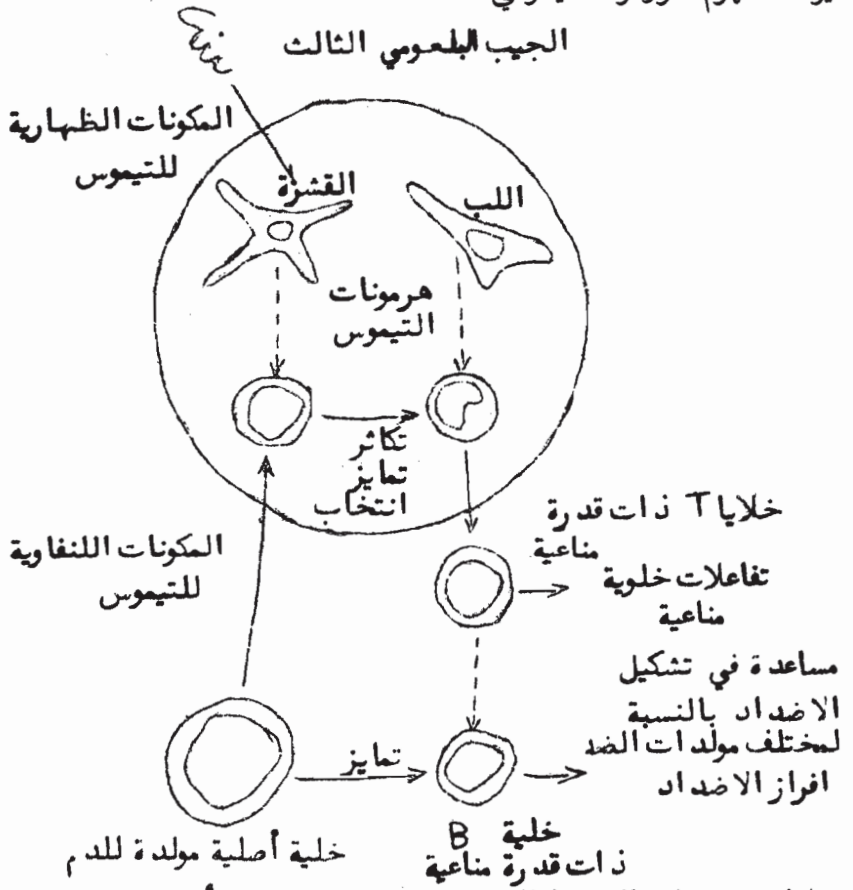
Θ) ولكن لا تظهر الخلية اللنفاوية أية وظيفة . وفي الحقيقة يجب انتظار موعد الولادة لرؤ ية العلامات الوظيفية الأولى ، ولا تكتسب الخلايا اللنفاويةT وظيفتها القادرة على قتل خلايا الطعوم والأورام ومساعدة خلاياB على انتاج الأضداد إلا في نهاية الأسبوع الثاني . ومن المهم أن نذكر بأن المرحلة الأخيرة من مراحل النضج تدور في قسمها الأكبر خارج الغدة التيموسية وعلى ما يظهر بصورة مستقلة جزئياً عن افرازاتها الهورمونية . وفي مراحل اخرى ، بعد ترك الغدة التيموسية ، تنضج الخلية اللنفاوية خلال عدة أسابيع وهذه المرحلة الأخيرة من مراحل النضج يمكن أن تدور في غياب الغدة التيموسية . وهكذا عندما نطعم غدة تيموسية إلى فأر مستأصل التيموس عنده عند الولادة ، فيجب انتظار ٤ ـ ٦ أسابيع لرؤ ية ظهور الجواب على الـMITOGENEN . إلا انه اذا نزع الطعم في نهاية الأسبوع الثاني وقبل ظهور الجواب علىMITOGENES نلاحظ ظهور الجواب على الـMITOGENES في نهاية الأسبوع السادس او الثامن عادة . رأينا سابقاً الدور الأولى للبشرة في تميز الخلايا الأصلية ، هذا الدور الأساسي للبشرة يبقى عند الكهل لأن الفئران المستأصلة غددها التيموسية عند الولادة تستعيد قدرتها المناعية بعد تطعيمها بغدة تيموسية كهلة مجردة من الأنسجة الأخرى ولا تحتوي الا على نسيج بشري ، وذلك بعد حضانتها في الزجاج او بالاشعاع أو وضعه في مضيف وسيط . يمكن أن تشرح تتدخل البشرة التيموسية في آلية التمايز بفرضيتين ولكنهما غير قطعيتين يمكن أن نسند الدور الأساسي الى التماس بين الخلايا البشرية والطلائع اللبية او يمكن ان نتخيل تدخلاً مباشراً أو من بعد لعوامل خلطية مفرزة من قبل البشرة .

تستند النظرية الخلوية على أن طلائع خلاياT تتمايز تحت تأثير تماس مباشر مع النسيج البشري . تذكر هذه العملية بتمايز الخلايا الدموية الأصلية الى طلائع سلالة الكريات الحمر أو سلالة كثيرات النوى بعد تماسها مع دقائق طحالية او لبية . يبدو ظاهرياً أن خلاياT من الضروري أن تمر خلايا الغدة التيموسية ، وهذا الاستنتاج توحي به تجارب الطعوم التيموسية المذكورة آنفاً ، وهي متوافقة مع هذه الفرضية ، وقد شوهد تماس وثيق بالمجهر الالكتروني بين الخلايا اللنفاوية وبين النسيج البشري . يسمح تأثير طعم تيموسي حر واحد بتمايز خلايا جنينية عمرها ١٤ يوماً ، بينما تكفي وظيفة خلطية واحدة بالنسبة للخلايا الطحالية عند الوليد ، وهذا يوحي بأن نظرية دقائق البيئةMICRO ENVIRONNEMENT يمكن أن تنطبق على المراحل الأولى من النضج .

عوامل التمايز :

ولكن هناك براهين أخرى هي لصالح النظرية الخلطية (هورمونات تيموسية) . يمكن

ان تستعيد القدرة المناعية للفئران المستأصلة غددها التيموسية حين الولادة بطعم تيموسي يوضع في غرفة محكمة الاغلاق ولا تسمح بمرور الخلايا . نستطيع ان نحصل على نتائج متماثلة بحقن خلاصات تيموسية . وأخيراً تستعيد الفئران المستأصلة غددها التيموسية قدرتها المناعية أثناء الحمل ، ويعود الفضل بذلك دون شك الى الافراز الهورموني من قبل الغدد التيموسية العائدة للأجنة . هذه التجارب توحي بشكل قوي بتدخل هورمون بالموضوع . ومما يدعم هذا وجود حبيبات افرازية في بشرة الغدد التيموسية ، مرئية بالمجهر الالكتروني ، وان ايضاح وجود هورمون تيموسي في الدوران والذي يختفي بعد استئصال الغدة التيموسية ويظهر ثانية بعد طعم تيموسي ويمنع مولدات ضد تيتا Θ الى الخلايا التي لا تحتوي على مولدات ضد تيتا يؤكد مفهوم الهورمون التيموسي .



شكل ـ ٣ ـ مخطط يبين تمايز الخلايا الاصلية داخل التيموس بتأثير الهرمونات المفرزة من الخلايا الظهارية . و تتدخل الخلايا T مباشرة في الاستجابات المناعية الخلوية و تتعاون الخلايا B التي لا ترتبط بالتيموس ، سامحة لها بانتاج الاضداد بالاستجابة لمختلف مولدات الضد . anticorps

عدة هورمونات تيموسية :

هناك عدة مجموعات منذ عشر سنوات عالجوا تركيب الهورمون التيموسي ولم تستطع أية مجموعة حتى الآن ان تقول القول الفصل في هذا الموضوع ، ونستطيع ان نتخيل بأن هناك عدة هورمونات تعمل بشكل مستقل وفي مختلف المستويات على تمايز الخلايا اللنفاوية T . حصل في البدء كل من ABRAHAM WHITE, ALLAN GOLDSTEIN في الولايات المتحدة اعتباراً من تيموس العجل على مركب كيمياوي نقي هو :

الـ تيموزين THYMOSINE ذي وزن ذري مقارب لـ ١٢٠٠٠ . نشر حديثاً A. GOLDSTEIN سلسلة بيبتيد هو التيموزين β_4 ذو وزن ذري مقارب لـ ٣٠٠٠ ، وأعطى اهمية للفرضية القائلة بأن الهورمونات التيموسية تمثل في الحقيقة عائلة من المركبات لها فعالية حيوية مختلفة ، والتيموزين β_4 هو واحد من هذه البيبتيدات ولا يبدو ظاهرياً بأنه أكثرها فعالية هذه الفرضية هامة على المستوى النظري ، فهي تسمح بالتخيل بوجود عدة مركبات ذات تأثيرات مختلفة في مختلف مراحل النضج . فهي تحمل مع ذلك شيئاً من الغموض فضلاً عن ذلك فالتجارب المظهرة لفعالية التيموزين الحيوية حصل عليها من الجزء ٧ الـذي هو خليط كبير على الأقل من ٢٠ ـ ٣٠ متعدد البيبتيد .

انطلق GIDEON GOLDSTEIN من تجارب قريبة من المرض المصابين بالوهن العضلي MYASTHÉNIE فهؤلاء يظهرون بشكل منتظم تقريباً فرط تصنع تيموسي أو حتى ورم تيموسي .ونشأت من هذه الملاحظة فرضية تقول بأنه يمكن للغدة التيموسية ان تنتج مواد مثبطة للنقل العصبي العضلي وحتى انه يمكن ان تحرض التعب العضلي غير الطبيعي الموجود عند هؤلاء المرض . فبعد ان استعمل نموذجاً تجريبياً عند حيوان التجربة COBAYE عزل G-GOLDSTEIN بيبتيداً يثبط النقل العصبي العضلي وامكن الحصول على سلسلة منه وكذلك امكن اصطناعه . دعي هذا البيبتيد بالتيمين THYMINE ومن ثم بالـ تيمو بوئتين . THYMOPOÏETINE .

العامل التيموسي المصلي (FTS) كان قد عزل من المصل من قبل مجموعة تعمل في مستشفى NECKER بفرنسا . وإن علاقته بالتيموس أمكن ايضاحه وذلك باختفائه بعد استئصال التيموس ، وظهوره ثانية بعد الطعم التيموسي . ولقد أمكن ايضاح مسؤ ولية البشرة التيموسية بعودة العامل التيموسي المصلي الى مستواه الطبيعي بعد طعم من البشرة التيموسية منظفة من الخلايا اللنفاوية . يتعلق مستوى الـFTS بالعمر وينقص بشكل مواز لنقصان وزن التيموس بعد سن العشرين عند الانسان وبعد ستة أشهر عند الفأر . ونمط تأثيره غير معروف تماماً . ولكن يبدو بأن جهاز (وهذه حالة مختلف العوامل المذكورة آنفاً) الـAMP الدوري يتدخل في ذلك .

عزل الـFTS وحدد سلسلته بما تحتويها من الحموض الأمينية . وتتركب هذه السلسلة من متعدد البيبتيد يحتوي على تسعة حمض اميني

(Gln- Ala- Lys- Ser- Gln- Gly- Gly- Ser- Asn)

وامكن استخلاصه تركيبياً ـ والمركب الناتج له فعالية المركب الطبيعي المعزول من المصل . وقد امكن اصطناع عدة مركبات مشابهة من قبل E. BRICAS في اورسه ORSAY وأظهر بأن هناك جزء وحيد من الجزيء فعّل حيوياً .

وقد أمكن انتاج مصل مضاد لـFTS . والمستقبل هو الذي سيقول فيما إذا كان FTS هو من نفس طبيعة تيموزين ، او من نفس طبيعة العامل N. TRAININ ويمكن أن يمثل FTS بشكل عرضي الشكل الجوّال من هذه المركبات .

الناحية الشكلية :

من الوجهة الشكلية ، ليس ممكناً التفريق بين الخلايا اللنفاوية ذات الحياة القصيرة وبين الخلايا اللنفاوية ذات الحياة الطويلة وكذلك بين اللنفاويات B, T . ولهذا سأقوم بوصف اللنفاويات التيموسية في المكان In situ ثم أذكر بعض الصفات مناعية بشكل خاص ، التي تفرق بين اللنفاويات المختلفة .

الخلايا التيموسية بالمجهر العادي :

هي خلايا مدورة صغيرة ، غنية جداً بالأحماض النووية ، تتصف بحلقة رفيعة من السيتوبلاسما تحيط بنواة محبة للألوان بشدة . وهذا المظهر يلتبس مع مظهر الخلايا اللنفاوية العقدية .

الخلايا التيموسية بالمجهر الالكتروني :

وصف كل من CEASRINI, BENKOEL, BONNEAU هذه الخلايا التيموسية عند حيوان يسمى بالـHamster وذلك عام ١٩٦٨ كما يلي : هي خلايا ذات ابعاد صغيرة تتميز نواتها بكروماتين كثيف جداً ، ويعطي تكثفاً شديداً في المحيط عند اجتماعه مع نوية كبيرة الحجم نسبياً . السيتوبلاسما قليلة وتحتوي في أحد اقطابها جميع العضيات الخلوية تقريباً : الحبيبات الريبية معزولة وغزيرة . تكون الخلايا التيموسية على تماس الخلايا البشرية وهذا التماس من النوع البسيط مع تدخل مادة كثيفة على الكترونات .

عند الـHamster الفتي ، الخلايا اللنفاوية صغيرة وكثيرة جداً ، وتتغير ابعادها بين ٤ و ٩ ميكرون . والانقسامات الخيطية غزيرة جداً . اما عند الـHamster الكهل فالانقسامات نادرة جداً والخلايا التيموسية أكبر حجماً (اللنفاويات ذات الحجم الصغير

اختفت) . كما تبدي خلايا لنفاوية كثيرة استحالة تتصف بظهور النواة بمظهر نقطي . ويلاحظ في سيتوبلاسما هذه الخلايا التيموسية حبيبات ريبية غزيرة مجتمعة على شكل الوردة . وعند مضغة الانسان فقد أظهر Haar (١٩٧٤) وجود استطالات سيتوبلاسمية رقيقة وطويلة حيث تتصل مع خلايا بشرية .

الاختلاف بين المجموعتين اللنفاويتين ذات الحياة القصيرة وذات الحياة الطويلة :

يصعب التفريق بين المجموعتين بالمظهر ، ولكن مع ذلك أورد كل من Heinger وزملاؤه ١٩٦٧ و KHUSSAR ١٩٧٤ عند الفأر والجرذ بعض الاختلافات الصغيرة المكتشفة بالمجهر الالكتروني . فمثلاً حجم النواة في الخلية التيموسية أصغر من حجم النواة في الخلايا اللنفاوية العقدية ، وكذلك السيتوبلاسما فهي اقل غزارة في الخلايا التيموسية وقد درس تصرف الخلايا الأخيرة لتأثير فيتوهيما غلوتينين PHYTOHEMAGGLUTININE (PHA) ولتأثير عوامل اخرى محرضة لانقسامات الخلايا اللنفاوية المحيطية فكانت النتائج متضاربة . فلاحظ البعض عودة الفعالية لهذه الخلايا التيموسية مماثل لما هو عليه في الخلايا اللمفاوية المحيطية ، وعلى العكس لاحظ أغلبهم اختلافات واضحة (HOLm 1967, Claman 1965, Knight 1968) وفي الحقيقة إذا قبلنا بوجود نسبة ضعيفة من الخلايا اللنفاوية ذات الحياة الطويلة في التيموس ، فهذه المشاهدات متوافقة مع الفكرة القائلة بغياب تام لعودة الفعالية للخلايا اللنفاوية ذات الحياة القصيرة .

الفعل السمي للخلية Cytotoxique فمعروف جيداً في اللنفاويات المحيطية ولكن Halm ١٩٦٧ لم يلاحظه في اللنفاويات التيموسية .

تستر الخلايا اللنفاوية كما هو الحال في الخلايا الحاوية على نواة ، بطبقة سكرية ـ بروتينية Cell Coat وهذه تمثل الدعامة الكيميائية

لبعض خصائصها ووظائفها ومنها قدرتها على النزوح في حقل كهربائي ، أو استكشاف بيئتها . ويلعب دوراً هاماً في تنظيم مدلول مولد الضد وفي انطلاق التحول الأرومي اللنفاوي . وتدل دراسات المجهر الالكتروني بطريقة الـ FREEZE-ETCHING بأن البروتينات السكرية يمكن أن تشترك مع جزيئات موجودة داخل الأغشية . توحي مقارنة هذه المعطيات الشكلية مع النتائج الكميائية بأن هذه الجزيئات يمكن أن تمثل المنطقة الكارهة للماء من البروتينات السكرية .

وحسب رأي ماندل Mandel ١٩٧٢ فإن هذه الجزيئات الحبيبية المتراكمة في خلايا T تمتلك مظهراً حبيبياً متعدداً (أقل من عشر جزيئات) بينما تظهر في خلايا B بمظهر لا حبيبي (مجموعات أقل من خمس جزيئات) .

لاحظ كل من Santer و So (١٩٧٣) بأن الخلايا اللنفاوية في التيموس والطحال تمتلك هذه الطبقة السكرية البروتينية «Cell Coat» ولكنها أكثر سماكة في الخلايا اللنفاوية التيموسية منها في الخلايا اللنفاوية الطحالية وباستعمال طريقة التلوين باللانتان الغروي LANTHAN COLLOÏDAL تبين لـ BONA ١٩٧٣ بأن الخلايا التيموسية سلبية عموماً لهذه الطريقة (عند الفأر والدجاج) . ويجب أن نذكر في هذا المجال بأن ٣٠٪ من الخلايا اللنفاوية العقدية و ١٠٠٪ من الخلايا اللنفاوية للنقي تتلون بطريقة التلوين السابقة . وقد أظهرت التجارب الحديثة عند الفأر والجرز والدجاج أن اللنفاويات T و B يمكن التفريق بينها باسلوب توزعها بعد هجرتها في حقل كهربائي وكذلك نمط التوزع في كل عضو يعكس نسبة كل من المجموعتين اللنفاويتين (PHODKE وزملاؤه ١٩٧٠ ، WIIG وزملاؤه ١٩٧٣) .

تظهر هذه النتائج أن الكيمياء الخلوية لغلاف الخلية Cell Coat مختلفة بين الخلايا اللنفاوية T و B . فالخلايا اللنفاوية B غنية بالسكريات البروتينية المعتدلة وتحتوي على β Fucosides و β glucosides بينما الخلايا اللنفاوية T غنية بالـ Sialoproteine ولا يحتوي على β glucosidase .

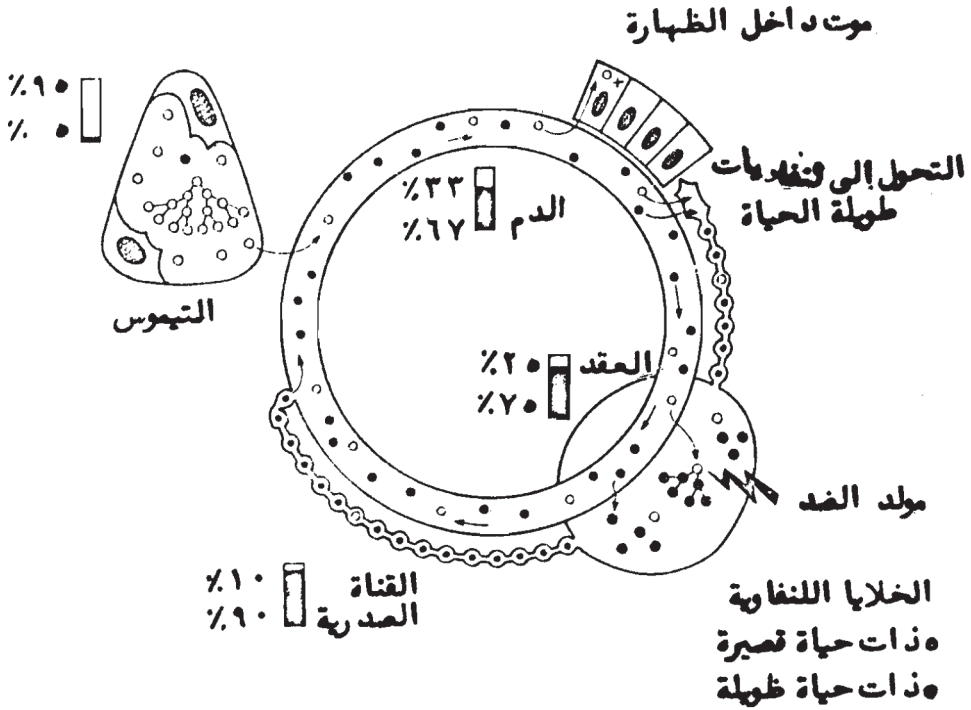
وجد ميللر Miller (١٩٧٥) بعد وسم سطح الخلايا بأن سطح خلايا B يحتوي كمية عالية من البروتينات المناعية ولكن لم يلاحظ ذلك على سطح الخلايا اللنفاوية T . لا توجد مولدات ضد خاصة (تيتا . . .) على سطح خلايا B على عكس معظم الخلايا اللنفاوية T .

تمتلك الخلايا اللنفاوية مستقبلاً Fc لأجل الأضداد الجزيئة ومستقبلاً C_3 الذي هو عنصر أساسي لأجل المتممة ، وعلى العكس غالبية خلايا T لا تمتلك مثل تلك المستقبلات . بعد التنشيط بمولد الضد تحرر خلايا T عاملاً ناقلاً (Lymphokines) يؤثر خلايا أخرى مثل البالعات الكبيرة بينما تحرر خلايا B بروتينات مناعية (مثلاً : IgM, IgG, IgA, IgE)

تكاثر الخلايا التيموسية ومدة حياتها وعودة دورانها ومصيرها :

يكون النشاط الانقسامي للخلايا اللنفاوية عالياً جداً في التيموس . فعند الفأر وأثناء الاسبوعيين الاوليين من الحياة ، يتضاعف عدد الخلايا اللنفاوية داخل التيموس بمعدل ٣٠ مرة (يرتفع من ٥ مليون في الفص إلى ١٥٠ مليون) ، ويبقى هذا الرقم ثابتاً إلى الاسبوع الخامس أو السادس ثم ينقص ، ولكن يبقى النشاط الانقسامي مع ذلك عالياً (AXEBRAD ١٩٦٢) . فالانقسامات هنا مرتفعة بمقدار / ١٠/ مرات عنها في العقد اللنفاوية ، ولكن غزارتها تتعلق بالحيوان المدروس (Metcalf ١٩٦٤) وإن عدد الانقسامات يكون خاصاً بالنوع وبالعمر المعتبر ، ويبقى ثابتاً مهما كانت الظروف ويحتفظ بذلك حتى أثناء الزرع أو التطعيم . إذن فالانتاج الخلوي اللنفاوي في التيموس يمكن أن يعتبر كذاتي ومستقل عن

التأثيرات الخارجية ، ولقد أمكن قياس سرعة تضاعف الخلايا اللنفاوية التيموسية بعد وسمها بالتيميدين المشعع (EVERETT ١٩٦٠ ، ١٩٦٥) . فعند الفأر ٥٠٪ من الخلايا التيموسية تتجدد في خلال ٣٦ ساعة .



شكل ـ ٤ ـ حياة و مصير اللنفاويات التيموسية

بعد دوران قصير بين الدم ـ الانسجة ـ الليف ، يمكن للخلية اللنفاوية قصيرة الحياة أن تموت داخل الظهارة مع نقل للنوكليوزيدات أو أن تتحول بعمل الاحتكاك مع المستضد الى خلية لنفاوية طويلة الحياة وحاملة للذاكرة المناعية .

وإن التكاثر الكبير للخلايا التيموسية يستدعي أن تكون حياة الخلايا المشكلة قصيرة . وهذا الاستنتاج العلمي أثبت بتجارب الوسم داخل التيموس (NOSSAL ١٩٦٤) وكذلك بتحول الخلايا التيموسية الموسومة (EVRETT ١٩٦٤) ، فقد أظهرت هذه التجارب بأن هذه الخلايا تختفي بسرعة من الدم والأنسجة ولا تبقى منها بعد ثلاثة أيام إلا ٥ ـ ١٠٪ .

إذن فالخلايا اللنفاوية التي مصدرها التيموس تنتمي ٩٥٪ منها إلى مجموعة الخلايا اللنفاوية ذات الحياة القصيرة التي تنشأ وتموت في التيموس،وتنتمي ٥٪ منها فقط إلى مجموعة الخلايا اللنفاوية ذات الحياة الطويلة وهي الخلايا اللنفاوية T التي تهاجر من التيموس لتستعمر الأعضاء اللنفاوية . والخلايا اللنفاوية ذات الحياة القصيرة تشكل ٣٣٪ من الخلايا اللنفاوية الدموية و ٢٥٪ من الخلايا اللنفاوية العقدية و ١٠٪ من الخلايا اللنفاوية في القناة الصدرية و ١٠٠٪ من الخلايا اللنفاوية في نقي العظم .

ونعرف منذ الأعمال الأولى لـ YOFFEY (١٩٥٦) ولـ GOWANS (١٩٥٨ ، ١٩٦٤) بأن الخلايا اللنفاوية ذات الحياة الطويلة والتي تنصب من الأوعية اللنفاوية إلى الدم ستتوزع فيما بعد في مختلف الأنسجة ثم تعود إلى اللنف والدم .

واعتقد في البداية بأن عودة الدوران هي صفة تمتاز بها الخلايا اللنفاوية ذات الحياة الطويلة فقط . وفي الحقيقة أظهرت تجارب حديثة بأن إعادة الدوران تنطبق أيضاً على الخلايا اللنفاوية ذات الحياة القصيرة ولكنها أقل وضوحاً لأنها أكبر سرعة ومدة حياتها أقل (GOWANS وKnight ١٩٦٤ وSPRENT ١٩٧٤) .

ما هو مصير الخلايا اللنفاوية ذات الحياة القصيرة ؟

أظهرت تجارب الخلايا التيموسية الموسومة بأن هذه الخلايا بعد دوران قصير تتوقف في الأنسجة (العقد اللنفاوية وحتى الأنسجة البشرية) وتتلاشى كخلايا موسومة . أي إما أنها تموت أو تعاني انقسامات هذه الانقسامات تؤدي إلى تمدد الوسم واختفائه .

لا تشرح هذه الملاحظات رغم ذلك تماماً مصير الخلايا اللنفاوية ذات الحياة القصيرة . فهذه الخلايا الأخيرة المنقولة بواسطة الدم تتوقف في العقد والأعضاء اللنفاوية المحيطية . هل تخدم كناقل للنوكليوزيدات في هذه الخلايا أو تتبع طريقاً آخراً ؟ ربما تعطي تجارب تطعيم التيموس أو نقل الخلايا التيموسية الموسومة في صبغياتها وليست فعالة اشعاعياً والتي تبقى في السلالة الخلوية جواباً على هذا التساؤل . فقد وجد عند الحيوانات المستأصلة غددها التيموسية مسبقاً بأن السلالة اللنفاوية التي تتجدد بهذه الوسائط تحتوي على الوسم الكروموزومي ، وهي تشتق من سلالة الخلايا التيموسية الموسومة . فيجب إذن أن نقبل بأن هذه الخلايا التيموسية الموسومة قادرة على التحول إلى خلايا لنفاوية ذات حياة طويلة وذلك بعملية تتضمن انقسام خلوي بشكل كاف لتمديد العنصر المشع الواسم للخلايا . وهكذا وجد في وقت واحد مصير الخلايا اللنفاوية ذات الحياة القصيرة وأصل الخلايا اللنفاوية ذات الحياة الطويلة . ولكن كيف يتم هذا التحول بين هذين المصيرين المختلفين تماماً ؟

وهنا نلجأ إلى فرضيات . يعتقد معظمهم (Cazal ١٩٦٦ ، Miller وMitchell 1969)

بعد دراسة الجهاز اللنفاوي في حيوانات عاشت في وسط عقيم ورغم سلامة التيموس عندها ، فإن الجهاز اللنفاوي غير نامٍ ويعود هذا الجهاز إلى طبيعته بعد أن تعيش هذه الحيوانات في ظروف حياته عادية . وهذا يدل بأن الوسط العقيم يلجم تكاثر الخلايا اللنفاوية ذات الحياة الطويلة وأن هذه الأخيرة تحرض بدخول عضويات دقيقة ومولدات الضد . إذن فتماس مولد الضد هو الذي يحرض تكاثر الخلية اللنفاوية ذات الحياة القصيرة وتحولها إلى خلايا لنفاوية ذات حياة طويلة .

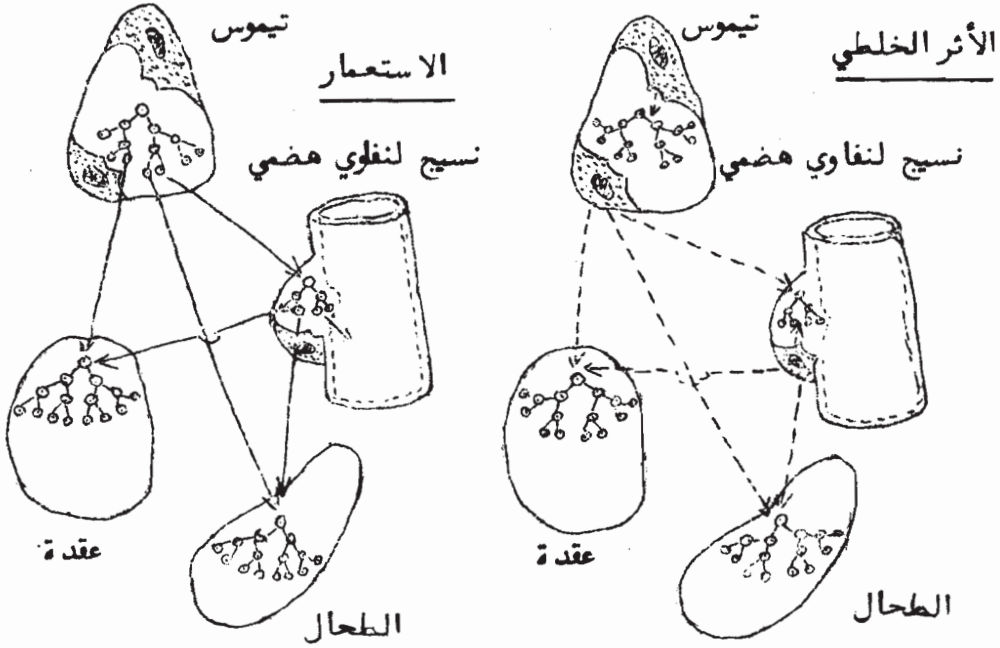
وظائف الغدة التيموسية :

ـ دور التيموس في تطور الجهاز اللنفاوي :

في الفقريات ، الغدة التيموسية هي العضو الأول في الجنين الذي تظهر فيه الخلايا اللنفاوية ، وبعده تظهر هذه الخلايا في الأعضاء الأخرى منجزة ما اصطلح على تسميته بالانتشار اللنفاوي المحيطي وهكذا فالخلايا اللنفاوية تظهر في التيموس عند الانسان في الاسبوع الثامن وتظهر خارج التيموس في الاسبوع الحادي عشر (الأولى في العقد اللنفاوية الرقبية) . وقد تم اظهار العلاقة السببية بين التكاثر اللنفاوي التيموسي والانتشار اللنفاوي المحيطي بتجارب استئصال التيموس عند حدثيي الولادة (Metcalf ١٩٦٠ ، Miller ١٩٦١) . ولتفسير هذه العلاقة يجب معرفة أن الانتشار اللنفاوي المحيطي يتم بأوقات مختلفة في الحيوانات بالنسبة لزمن الولادة . فيلاحظ أن استئصال التيموس عند حديثي الولادة لا يمنع تطور الاعضاء اللنفاوية الأخرى إذا كان الانتشار اللنفاوي في هذه الحيوانات (الكلب ، القط) يتم قبل الولادة وهذا هو الحال أيضاً عند الانسان . أما عند الحيوانات ذات الانتشار اللنفاوي بعد الولادة (الفأر) فإن استئصال التيموس عند حدثيي الولادة يسبب ضموراً شبه تام للجهاز اللنفاوي ، ومن هنا تأتي أهمية التيموس في تطور الأعضاء اللنفاوية المحيطية . ولكن يمكن للجهاز اللنفاوي الهضمي ، إذا تطور مسبقاً ، أن ينوب عن التيموس . ومع ذلك هناك استثناءات عن مبدأ هذه القاعدة أي ارتباط الجهاز اللنفاوي المحيطي بالتيموس .

وقد فسر دور التيموس في نمو الجهاز اللنفاوي من وجهتين :

نظرية الاستعمار اللنفاوي : وتفترض أن اللنفاويات التيموسية الأولى تنصب في الدم وتذهب لتستعمر الأعضاء اللنفاوية المحيطية وهناك عدة براهين تؤيد ذلك . فقد وجدت خلايا تيموسية موسومة في الأعضاء اللنفاوية المحيطية وذلك بعد حقن التيميدين الموسوم داخل التيموس .



شكل ـ ٥ ـ التفسيرين حول عمل التيموس في نمو الجهاز اللنفاوي
هجرة الخلايا اللنفاوية والاستعمار · العمل الخلطي الذي يحدد
تمايز الخلايا اللنفاوية في بيئتها ·

أمّا الفرضية الأخرى فتقر بوجود عمل هورموني للتيموس ، يؤثر في تكاثر اللنفاويات المحيطية (Metcalf ١٩٥٦) فقد وجد أن حقن خلاصات مائية للتيموس يؤدي في صغار الفئران إلى فرط لنفاوي «وقتي» . وقد أيدت هذه المشاهدات تجارب OSOBA و MILLER ١٩٦٤ . وحديثاً تم عزل التيمين THYMINE (GOLDSTEIN و Bach ١٩٧٤) . ولكن من المرجح أن التفسيرين صحيحين معاً : فالخلايا البشرية التيموسية تشكل مصدراً لتنبيه التكاثر اللنفاوي ، وهذا التنبيه يؤثر في الجوار المباشر ويؤدي إلى تكاثر لنفاوي شديد ضمن التيموس ، ومن ثم تذهب هذه الخلايا التيموسية وتستعمر الأعضاء اللنفاوية المحيطية حيث تستمر بتلقي التنبيه من التيموس .

دور التيموس في التفاعل المناعي

يظهر الدور الرئيسي للتيموس في المناعة عندما نلاحظ نتائج استئصال التيموس وخاصة عند اجراء عملية الاستئصال عند الولادة : فالفئران المستأصلة غددها التيموسية لا ترفض الطعوم الجلدية والأورام المحرضة بالحمات الراشحة وتثبط تفعلات فرط الحساسية المتأخرة ، المشابهة للتفاعلات الجلدية السلينية المحققة عند الانسان ولا تنتج كثير من الأضداد ، وإن نقل غدة تيموسية إلى هذا الحيوان يصحح كل هذه الاضطرابات . وحتى في الكهولة إذا استؤصلت الغدة التيموسية فهناك اضطرابات تظهر وخاصة فيما يتعلق بخاصية قتل الخلايا اللنفاوية T للخلايا المستهدفة الأجنبية . وحديثاً لوحظ وبشكل عجيب بأن استئصال التيموّس يمكن أن يزيد بعض الوظائف المناعية . هذا التأثير غير المرتقب مرتبط باختفاء طائفة خاصة من خلايا T المسمات بالمثبطة SUPPRESSIVES التي لها قدرة تعطيل أو حتى أحياناً حذف وظائف خلايا أخرى لها ميزة القدرة المناعية مثل انتاج الأضداد (المؤمن من قبل الخلايا اللنفاوية B) وطرح الطعوم والأورام (المؤمن من قبل الخلايا اللنفاوية T) أو بعض الوظائف المتصف بها البالعات الكبيرة .

يفسر تدخل الخلايا اللنفاوية T في موضوع طرح الطعوم بالتأثير الخلوي السام المباشر تجاه الطعم ، ولكن هذا الدور بطرح الطعوم لا يستفرد به الخلايا اللنفاوية T بل هناك خلايا أخرى تسمى بخلايا K (Killer) تبدو أنها تتدخل في طرح الطعوم . ولا يبقى لنا إلا كما قلنا آنفاً بأن الفئران المستأصلة غددها التيموسية لا ترفض الطعوم الجلدية والأعضاء . لنذكر أخيراً بأن الخلايا اللنفاوية T تلعب دوراً معقداً في تنظيم انتاج الأضداد ، فأحياناً تزيد انتاج هذه الأضداد (نتكلم عندئذٍ عن خلايا لنفاوية T لـ هيلبر Helper) أو تنقصها (نتكلم عندئذٍ عن الخلايا اللنفاوية T المثبطة) . أمام هذا الدور الأساسي في تنظيم الاستجابات المناعية ، نفهم كيف يؤدي اضطراباً ما في بعض فئآت الخلايا اللنفاوية T إلى عدم انتظام الوظيفة المناعية وحتى أنه يؤدي إلى مختلف الاضطرابات المرضية المرتبطة مثلاً بالأضداد الذاتية Auto-Anticorps أو بالمركبات المناعية Complexes immuns .

دور التيموس في الأمراض

يمكن أن تكون لمعرفة الهورمونات التيموسية وسيطرتها فائدة في الامراض وخاصة أن اضطرابات الخلايا اللنفاوية T أغزر من اضطرابات الخلايا اللنفاوية B ، رغم أن هذه الأخيرة تنتج الأجسام الضدية ، وهي بالطبع مسؤولة ، نظرياً ، مباشرة عن تشكيل الأجسام الضدية الذاتية ومركبات المناعة التي هي مصدر معظم الأمراض المناعية . تبدو في الحقيقة الاضطرابات البدئية لسلالة الخلية اللنفاوية B نادرة وأقل غزارة بكثير من اضطرابات الخلايا اللنفاوية T مع التأثر الثانوي في مستوى انتاج الأجسام الضدية . فيمكن لفرط زيادة

خلايا هيلبر HELPER أو لنقص في خلايا T المثبطة أن يشرح حالات فرط المناعة HYPERIMMUNITE . ويمكن أن يؤدي عيب DEFICIT في خلايا T هيلبر HELPER أو تسمم خلوي CYTOTOXIQUE أو فرط وظيفة خلايا T المثبطة إلى عيوب مناعية مختلفة تتأرجح بين الفقدان التام لغاما غلوبولين الدم Agammaglobulinemie (عدم القدرة الكاملة لانتاج الأضداد anticorps) إلى عيب خلوي منعزل الذي يسبب انتانات خطيرة وخاصة ذات المسبب الفيروسي .

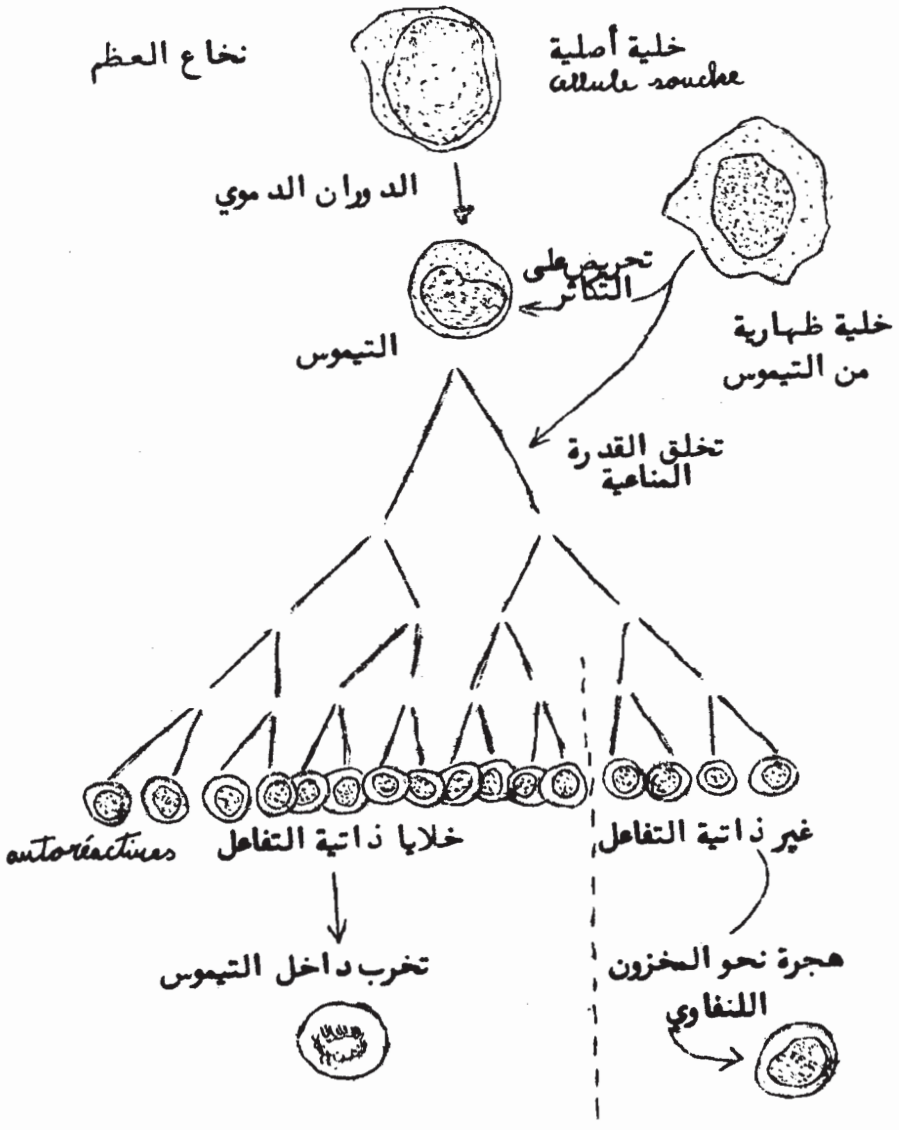
تمثل الأمراض المناعة الذاتية Autoimmuves (التي تتعلق بمناعة الفرد ضد مركباته الخاصة) أكثر الأمراض المناعية انتشاراً . أوحت الدراسات خلال السنين الأخيرة بأن عدداً منها سببها عيب أو نقص في وظيفة الغدة التيموسية وخاصة الخلايا المثبطة . أكثر البراهين المدهشة المؤيدة لهذه الفرضية تأتي من ملاحظة المرض الذاتي العفوي في فئران زيرلاندا الجديدة NZB . هذه الفئران حصلت عليها في البداية من زيرلاندا الجديدة بطفرة محرضة بالتشعيع IRRADIATION . تبدي هذه الفئران مظاهر عديدة من المناعة الذاتية منذ الشهر السادس من العمر ، وفقر دم انحلالي ذاتي ، وأضداد موجهة ضد نوى الخلايا والتهاب كبب وكلية Glomérulo- NEPHRITE ، مع ترسبات للغلوبولينات المناعية IMMUNOGLOBULINES والـ DNA في الكبيبات ، كشفت بطريقة الومضان المناعي IMMUNOFLUORESCENCE . هذه المظاهر من المناعة الذاتية تشترك مع اضطرابات مناعية أخرى وقد تسبقها .

ونلاحظ منذ الشهر الأول صعوبة جعل الخلايا التيموسية متحملة تجاه بعض مولدات الضد Antigèves مثل كريات الحمر للخاروف أو مصل أحيني للبقر . ونلاحظ أيضاً ظهور أضداد ضد التيموس ، وخاصة ضمور بشرة التيموس المترافق بانقطاع مبكر لافراز الهورمون التيموسي .

نلاحظ حوالي الشهر الثالث فقدان وظيفة T المثبطة وتترجم بزيادة بعض الأجوبة الخلطية Humorale . وأخيراً واعتباراً من الشهر السادس عيب أو نقص متدرج في كل وظائف خلايا T وخاصة الجواب على مولدات الانقسام الخلوي وتنشيط الخلايا اللنفاوية المختلطة في المزارع ، وارتكاس الطعم ضد الضيف ورفض الأورام ، وكذلك هبوط عدد خلايا تيتا Θ الايجابية . ويمكن أن نفكر ودون أن نؤكد بأن اضطراب التيموس المبكر (حيث جميع علاماته موجودة) يسهل نمو أضداد ذاتية بفقدان وظيفة خلايا T المثبطة . ومن الملاحظ في هذا الموضوع بأن مرض فئران NZB لا ينتقل بالخلايا الطحالية من الحيوانات المسنة إلى الحيوانات الشابة (المفترض أنها حصلت على خلايا T مثبطة) ، إلا إذا عولج الآخذ بمصل

مضاد للخلايا اللنفاوية . توحي هذه المعطيات التجريبية وغيرها المستقاة خاصة من التهاب الغدة الدرقية للدجاج بأن نقص أو غياب التيموس يمكن أن يلعب دوراً هاماً في أمراض المناعية الذاتية .

إن تعميم هذه المفاهيم على الانسان لا يزال خطراً ، إلا أنه يوجد عيب أو نقص في خلاياT في الذئبة الانسانية LUPUS Humain وهو مرض قريب جداً من مرض فئران NZB وخاصة انخفاض مقدار الهورمون التيموسي المصلي . ويعتقد بأن تحسين تقنيات تقدير وظيفة الخلايا اللنفاوية T في الزجاج in Vitro سيسمح أيضاً في المستقبل القريب بكشف بعض العيب أو النقص وخاصة في خلاياT المثبطة في أمراض مناعية ذاتية أخرى . يمكن أن يلاحظ تطور غير طبيعي للتيموس في بعض المرضى الحاملين لورم في التيموس ، وهو ورم إما سليم أو خبيث ، ويشترك أحياناً بعيب في انتاج غاما غلوبولين ، وخاصة بمرض عضلي وهو الوهن العضلي MY ASTHENIE . يتظاهر هذا المرض بشكل أساسي بتعب عضلي غير طبيعي ، يشترك بزيادة حجم التيموس وغالباً بورم تيموسي THYMOME . وإن استئصال التيموس THYMECTOMIE يحسن غالباً سير المرض . وتشاهد اضطرابات مناعية عديدة وخاصة وجود أضداد مصلية تتفاعل مع التيموس والعضلات المخططة . ولم تعرف حتى الآن تماماً الآلية الامراضية . ولكن الفرضية الأكثر انتشاراً تحمل المسؤولية الكبرى على أضداد موجهة ضد اللوحة المحركة Plaque motrice أو العصب المحرك التابع للعضلة . هذه الأضداد الذاتية الموجهة بالتحديد ضد المستقبل الكيمياوي الأستيل كولين ، يمكن أن تكون نتيجة تحسس ذاتي Autosensibilisation نشأ في التيموس ضد المركبات التيموسية التي تبدي مولدات ضد محددة مشتركة مع المستقبلات . يمكن أن يؤدي عيب كبير في وظيفة التيموس إلى عوز مناعي خطير وضمن أشكاله الخطيرة يقع تناذر دي جورج Di GEORGE . يشتمل هذا التناذر على غياب التيموس وجارات الدرق حيث أصلها الجنيني واحد . ويكشف قصور أو عدم كفاية التيموس غالباً بارتكاس غير طبيعي نحو اللقاحات وخاصة نحو الـ BCG .



شكل ـ ٦ ـ الدور النظري للتيموس في الحفاظ على التحمل الذاتي .

ويمكن أن تكون عيوب أخرى أقل خطورة في التيموس مصدر انتانات مزمنة وخاصة الفيروسية منها .

المعالجة التيموسية والمعالجة العلاجية التخطيطية :

عندما يتعلق الموضوع بتخفيض نشاط التيموس ، نستطيع بالتأكيد اللجوء إلى نظرية استئصال التيموس . هذا الحل الجذري في الواقع محدود عند الانسان بضرورة تحقيقه مبكراً عند الولادة . ونلجأ إلى هذه العملية فقط في حالة الوهن العضلي . ونستطيع أيضاً استعمال مركبات حيوية أو كيميائية معروفة تصيب بشكل اختياري خلاياT دون أن تلمس خلاياB . وهذه حالة المصّول المضادة للخلايا اللنفاوية ، خاصة ، المهيئة بتمنيع الأحصنة بخلايا لنفاوية تيموسية أو بخلايا مأخوذة من القناة الصدرية ، التي تؤدي إلى افتقار اختياري بخلاياT . المصول المضادة للخلايا اللنفاوية هي مثبطات مناعية قوية وتؤدي إلى اطالة مدة بقاء الطعوم الجلدية والاعضاء ، وتجنب انتاج أضداد كثيرة . ولكن الآمال الموضوعة على هذه المصول المضاده للنفاويات كانت مخيبة قليلاً عند الانسان ، حيث كان استعماله يؤدي إلى سمية كبيرة .

واستطاع البعض أيضاً منع تطور المناعة الذاتية بحقن فأرNZB بخلاياT مثبطة .

وبالعكس ، عندما نريد تحريض وظيفة الغدة التيموسية ، نستطيع عند الحيوانات صنع طعوم تيموسية ، ولكن هذا غير ممكن تحقيقه غالباً عند الانسان ، وذلك بسبب الخطأ في مصدر التيموس الذي لا يمكن قبوله بسهولة . على كل حال ، يجب أن يكون الطعم التيموسي من شخص مطابق وراثياً للآخذ لتجنب الرفض ، وهذا يصعب تحقيقه . ويمكن أن نستعمل خلايا تيموسية جنينية أو خلايا بشرية مجردة من الخلايا اللنفاوية عند وجود بعض العيوب التيموسية ، ولكن تأثيرها وقتي . ويثير استعمال الخلايا اللنفاويةT نفس المشاكل ولا يمكن تحقيقه أيضاً عند الانسان . افترض بعض المؤلفين وخاصة LAWRENCE في نيورك استعمال خلاصة الخلايا اللنفاويةT ، العامل الناقل ، الذي يبدو أنه يستطيع نقل المناعة الخلوية بوساطة خلاياT ، ولكن تبقى هذه الأعمال موضع جدال ويجب أن تفسر بحذر شديد .

يبدو بأن بعض العوامل الحيوية والكيميائية تحرض بشكل غير نوعي وظيفة الخلايا اللنفاويةT وخاصة اللوفاميزولLÉVAMISOLE العنصر الفعّال الرئيسي المعزول في فرنسا من قبلLEDERER والـ موراميل ثنائي البيتيد Muramyl dipeptide أوMDP . وأخيراً نستطيع التفكير باعطاء الهورمون التيموس ، ونملك الآن هذا الهورمون بشكل اصطناعي ،

إلا أن الهورمون المصطنع الجائل في الدوران هو حديث العهد جداً ولم يتمكن من اصطناعة بشكل كبير لنتمكن من استعماله . والنتائج الأولية المستحصل عليها من قبل المجموعات الامريكية من الخلاصات غير النقية هي مشجعة ولكن تحتاج إلى تأكيدات .

جدول ـ ١ ـ

الفروق بين الاعضاء اللنفاوية الأولية والثانوية

	الاعضاء اللنفاوية الأولية	الاعضاء اللنفاوية الثانوية
ـ الاعضاء	التيموس «كل الفقريات» وزمرة Falbriùes (طيور) كبد الجنين «الثدييات»	العقد اللنفاوية ، الطحال التجمعات اللنفاوية على طول القناة الهضمية .
ـ أصل التطور	اتصال بين الوريقة الظاهرة والوريقة الباطنة	الوريقة المتوسطة
ـ التطور اللنفاوي	بشكل مكبر في الحياة المضغية	بشكل متأخر في الحياة الجنينية أو بعد الولادة
ـ استمرار النسيج اللنفاوي	يميل إلى الاختفاء بعد الولادة أو أثناء البلوغ	يستمر طيلة الحياة
ـ النشاط الانقسامي للخلايا اللنفاوية	مرتفع جداً ومستقل عن تنبيه مولدات ضد	مرتبط حصراً بالتنبيه من قبل مولدات ضد antigènes
ـ الخلايا المحبة للبروثين وتولد الخلايا المصورية أو تشكل المركز النتوج	غير مهم أو لا يوجد حتى بعد حقن مولدات ضد	يحدث بشكل مميز بعد التنبيه مولدات ضد
ـ مميزات المجموعة	يمكن أن تتجمع فقط بواسطة الخلايا الاصلية ، وليس بواسطة اللنفاويات المتمايزة	يمكن أن تتجمع بواسطة اللنفاويات المتمايزة
ـ آثار الاستئصال المبكر	نقص في عدد الخلايا اللنفاوية T أو B ، وعجز مميز في القدرة المناعية	غير مهم أو لاتوجد آثار على القدرة المناعية .

Miller وOsoba ١٩٦٧ ، Miller وMitchell ٦٩

LES THYMOCYTES

Bibliographie:

1 — ABRAHAM (AD) SEKERIS (CE) Inhibitory action of steroid hormones on RNA synthesis of isolated thymus nuclei. Biochim biophys Acta, Pays Bas 1971, 247, n° 4, 562-569 bib (45 ref.)

2 — ALM (GV) SALLSTROM (JF) The in vitro maturation of the embryonic chicken thymus I Development of an organ culture systeme. Acta pathologie microbiol Scand, A danem (1972) 80, n° 6 778-784, bib (13 ref).

3 — ASANUMA (Y) WHITE (A) Effects of thymectomy on macromolecular syntheses by rat mesentric lymphocytes in vitro. Endocrinology USA (1971), 89 n° 2, 413-425 bib (27 ref).

4 — ASH MAN (RB) WARING (H) adult mortality after neonatal thymectomy in a marsupial setonin brachyurus (QUAKKA). Proc. Soc. exper. Biol. Med. USA (1973) 144, n° 3 819-821 bib (17 ref.)

5 — BACH (JF) DARDENNE (M) GOLDSTEIN, appearance of T- cell markers in bone marrow rosett-forming cells after incubation with thymosin, a thymic hormone. Proc. nation acad. Sci. USA (1971), 68, n° 11, 2734-2738 bib (27 ref).

6 — BASCH (RS) GOLDSTEIN (G) Insuction of Tcell differenciation in vitro by thymin, a purified polypeptide hormone of the thymus. Proc nation acad. Sci USA (1974), 71, n° 4, 1474-1478 bib (28 ref).

7 — BACH (JF) DADENNE (M) BACH (MA) Exploration de la fonction thymic chez l'homme. I mise en évidence d'une hormone thymique circulante. Nouv. Press Fr (1974), 3, n° 10, 575-580, pres. angl. bib (29 ref).

9 — BLOMGREN (H). Studies on the proliferation of thymus cells injected into syngeneic or allogeneic irradiated mice. Clin Exp immunol 1971, 8, 279-289.

10 — BLOMGREN (H) ANDERSSON (B) Evidence for a small pool of immunocompetent cells in the mouse thymus. Exp cell Res. 1969, 57, 185-192.

11 — BONA C. (Paris) Signification physiologique de la surface du lymphocyte Biomedecine volume 22, n° 2 Mars 1975. P. 97.

12 — CATAYEE (G) SENELAR (R) GUTIERREZ (A) GARDEUX (O) ZEMMOUR (G). Les relations thymo dépendantes de la rate après actions des corticoides C.R. Ass. Anatomistes, Fr. (1970) n° 148, part 2, 312-318, bib (6 ref).

13 — CAZAL (P). Les fonctions du thymus. Poumon et cœur, 33, 937-946, 1967.

14 — CESARINI, J.P. L. Benkoel et BONNEAU 1968. Ultrastructure comparée du thymus chez le hamster jeune et adulte. (R. Soc. Biol. (Paris) 162: 1975-1979.

15 — Comsa (J) SCHWARZ (JA) Interaction between thymic hormone and hypophyscal growilh hormone on production of precipitating antibodies in the rat. Immunol Communic USA (1974) 3, n° 1, 11-18, bib (1p1/2).

16 — COURY (CH) et CHEDRU (F) Physiologie et Pathologie du thymus. Le poumon et le cœur, 1967. T XXIII, n° 8.

17 — DANIEL P. Stites, Joseph Coldwell Martin e carr and Hugh Fudenberg ontogeny of immunity in man Acta endocrinologica vol. 78.

18 — DESVAUX (M) Etude de la morphogénèse des thymus chez Pleurodeles Walthü Mechal bull. Soc. Zool. Fr. (1974), 99, n° 2, 259-265, 1h t resangl. bib (1p).

19 — EVERETT (NB) And Ruth W. TYLER (CAFFREY) Lymphopoiesis in the thymus and other tisues. Internat Rev cyto. 22, 205, 1967.

20 — FEIN (A) ORNOY (A) and NEBEL (L) Effets of cortisone on the fetal and neonatal thymo-lymphatic organs in rat. J. Anat (1974) 117, 2 P 223-237.

21 — GOLDSTEIN (AL) WHITE (A) Role of thymosin and other thymic facteurs in the development, maturation and function of lymphoid tissu. Curr Top exper Endocrinal USA (1971), 1, 121-149, bib (4 P 1/2).

22 — GOLDSTEIN (AL) Asanuma (CY) WHITE (A) The thymus as an endocrine gland: properties of thymosin, a new thymus hormone. Recent Progr. Hormone Res USA (1970) 26, 505-38.

23 — GOLDSTEIN (G) Les hormones du thymus, Tringle journal Sandoz des Sciences médicales 3 trimestre 1972 - XII n° 3.

24 — GOLDSTEIN (G) Isolation of bovin thymin, a polypeptide hormone of the thymus Nature, G.B. (1974) 247, n° 5435, 11-14, bib (22 ref).

25 — JACK (L) HAAR Light and Electron microscopy of the human fetal thymus Anat. Rec. 179: 463-476, 1974 bib (24 ref).

26 — JOTREAU (F) Etude expérimentale de l'histogénèse du thymus S.I. (1973) 1-53 68 h t bib (9p). (Thèse doct. 3° cycle, spéc. biol. anim. option physio. différ. cell, Nantes).

27 — LACOMBE (M) PERNER (F) Thymetomy in the young pig: effect on the leval of circulating thymic hormone. Surgery USA (1974), 76 n° 4, 558-559, bib (12 ref).

28 — LE DOUARIN (NM) JOTEREAU (FU) origin and revewal of lymphocytes in avian embryo-thymus studied in enterpecific combination. Nature New Biol GB, (1973) 246 n° 149, 25-27 bib (8 ref).

29 — Masson et CIE Editeurs XXXVII° congrès Français de Médecine Paris 1969.

30 — Miller (JFAP) OSOBA (D) current concepts of the immunological fonction of the thymus. Physio. Rev 47, 437, 1967 bib (723 ref).

31 — Miller (JFAP) Cellular Biasis of the immune Response Acta endocrinologica supplementum 194 volume 78. P. 55-76, 1975 bib (50 ref).

32 — MIROUZ (J) Le thymus problème endocrinologique poumon et cœur 33, 975-980, 1967.

33 — MONIER (JC) thymus/antigène thèse Biologie Humaine Lyon 1972 n° 7.

34 — MORELIS (P) REYNAUD (G) Fontanger (R) influence de la thymectomie néonatale sur l'activité dexyribonucleasique I du serum de sours CR. Soc. Biol. Fr (1971) 165, n° 2, 341-346, bib (16 ref).

35 — SZENBERG (A) influence of testosterone on the primary lymphoid urgen of the chicken. Ciba Found Study Gr. GB (1970), n° 36, 42-52, 154-165, pl h;t. bib (1p).

36 — TRAININ (N) thymic hormone and the immune response Physiol. Rev. USA (1974) 54, n° 2, 272-315 bib (9 p).

* 37 — Jean-François Bach, le thymus, recherche n° 90 juin 1978