

胸腺的增龄化萎缩与免疫重建

于鸿晶¹ 吴明媛¹ 向砥¹ 俞雁^{2*} 韩伟^{1*}¹上海交通大学药学院再生组学课题组, 上海 200240;²上海交通大学农业与生物学院上海市兽医生物技术重点实验室, 上海 200240)

摘要 随着年龄的增长, 胸腺萎缩导致 T 细胞生成的减少和外周初始 T 细胞(naïve T cell)输出的减少, 增加了临床上许多疾病的发病率与致死率, 因此了解胸腺萎缩的机制及其内环境的变化对相关临床疾病的预防和治疗至关重要。目前的研究表明, 人们可通过治疗而停止甚至逆转胸腺的萎缩过程。本文将就细胞因子, 如白细胞介素 7、角质细胞生长因子和性激素, 对恢复胸腺功能与重建外周免疫系统的研究进展做一综述。

关键词 胸腺; 免疫重建; IL-7; SSA; KGF

胸腺位于胸腔前纵隔, 紧靠心脏, 分左、右两叶。胸腺是维护外周免疫系统内环境稳定的重要器官, 是 T 细胞发育、成熟的场所。T 细胞在胸腺中分化成熟后, 进入外周免疫器官和组织, 发挥免疫应答功能。随着年龄的增长, 胸腺逐渐萎缩, T 细胞的生成和初始 T 细胞(naïve T cell)的输出减少。

胸腺的萎缩对健康人影响甚微, 但随着年龄的增长, 免疫功能的降低致使老年人的患病几率增加, 放疗、化疗后的肿瘤患者无法重建免疫系统功能, 这大大提高了患者的癌症复发率甚至死亡率。因此, 为了更好的防治老龄化社会中免疫衰老的相关疾病, 了解胸腺的增龄化萎缩和胸腺输出减少的原因并建立解决方法至关重要。

1 年龄与胸腺萎缩

1.1 胸腺的增龄化萎缩

1985年, Steinman等^[1]人首次描述了人类胸腺的形态, 并证明了胸腺的功能自出生后第一年便开始逐渐降低。并且, 他首次阐明胸腺由两部分组成, 即 T 细胞发育的场所胸腺上皮细胞区(thymic epithelial space, TES)和不能发育 T 细胞的血管周间隙区(perivascular space, PVS)。其中 TES 又分为胸腺皮质和胸腺髓质。

胸腺的增龄化萎缩表现为 TES 的减少。从人类出生至 45 岁前, 胸腺的 TES 每年减少 3%, 在 45 岁后, 胸腺继续萎缩, TES 每年减小 1%。而 PVS (脂肪细胞, 外周血淋巴细胞, 间质)则逐渐增多^[1]。此外, 胸腺的萎缩也体现在 CD4⁺CD8⁺ 双阳性细胞(CD4⁺CD8⁺ double-positive, DP)的减少和 T 细胞受体

重排删除环(signal TCR excision circle, TREC 或 sjTREC)数量的减少。这些变化导致 naïve T 细胞输出的减少, 制约了外周 T 细胞库的建立^[2]。

胸腺增龄化萎缩研究主要是运用小鼠模型, 通过胸腺重量、组织学以及细胞表型来检测小鼠的胸腺功能。此外, 各种基因突变小鼠也可用于比较基因表达、分析信号分子间的相互作用和研究机理。在 6~90 周的 BALB/c 小鼠中, 胸腺的大小和胸腺细胞总数随年龄的增长而显著下降^[3]。12 周小鼠的胸腺重量显著小于 6 周小鼠。在 35 周时, 小鼠胸腺重量降至最低, 仅为 6 周小鼠的 45%。胸腺重量在 35 周后停止下降, 这可能是由于小鼠胸腺细胞耗尽, 残留的胸腺基质维持了胸腺的重量不变。胸腺细胞总数自 6 周至 90 周持续减少。90 周后, 每毫克胸腺组织中小鼠 T 细胞受体重排删除环(murine T cell receptor excision circles, mTRECs)水平随年龄的增长而持续降低, 表明胸腺 T 细胞的生成随年龄的增长而持续减少。此外, 胸腺的增龄化萎缩对外周血 naïve T 细胞的数量和 mTRECs 水平也有影响^[3]。90 周小鼠 CD4⁺脾细胞中 mTRECs 的含量相比 6 周小鼠显著降低。与此不同的是, CD8⁺脾细胞中 mTRECs 的含量自 12 周起开始减少, 至 90 周时已低于最低检测范围。尽管胸腺的输出随年龄的增加而减少, 但 CD4⁺细胞中 TREC⁺细胞数至少在 61 周前都维持不变, 暗示老年的胸腺仍可能发挥功能。

收稿日期: 2009-12-11 接受日期: 2010-05-27

上海市科学技术委员会(No.075407071, No.09540700600)资助项目

* 通讯作者。Tel: 021-34204750, Fax: 021-34204750, E-mail:

weihan@sjtu.edu.cn, yanyu@sjtu.edu.cn

1.2 老年胸腺中 T 细胞的发育

目前的研究表明,虽然胸腺T细胞的发育随年龄的增长而减少,但老年的胸腺仍能发挥作用。例如在老年人中,虽然胸腺大部分被PVS占据,但胸腺中仍存在皮髓质区。细胞角蛋白、CD1a分子和Ki67抗体染色结果表明,老年人胸腺具有健康的上皮细胞,这些细胞具有孵育T细胞的功能。对sjTRECs的分析表明,成年人胸腺可以继续产生T细胞至少五十年以上^[4,5]。在年老的小鼠中,胸腺中mTRECs的含量相当于10万个胸腺细胞所产生的量,该结果与人体胸腺增龄化萎缩的研究结果一致^[4,5]。

越来越多的研究表明,胸腺的功能是可调控的,胸腺萎缩的过程可被停止甚至逆转。因此,通过治疗,老年胸腺TES生成T细胞的能力可被激活,从而重建外周免疫系统。

2 细胞因子与免疫重建

胸腺功能的萎缩导致接受造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)的患者在化疗和放疗后,免疫系统难以重建,这增加了感染的发生率与致死率^[6,7]以及癌症的复发率^[8,9]。造成免疫系统难以重建的最大因素是放化疗患者的年龄。因此,重建免疫功能的关键,是重建增龄化萎缩的胸腺,这对老年患者尤为重要。

目前研究表明,一些细胞因子如白细胞介素7(interleukin 7, IL-7),角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)和性激素等对老年小鼠胸腺的功能有激活或抑制作用,各方面的研究正逐渐阐明其作用机制。

2.1 IL-7

IL-7主要由骨髓细胞、胸腺基质细胞、角蛋白细胞和肠细胞分泌,是T细胞和B细胞发育所不可或缺的细胞因子。IL-7受体(IL-7 receptor, IL-7R)表达于前体淋巴细胞、发育中的B细胞、CD3-CD4-CD8⁻三阴性(triple negative, TN)和单阳性(single-positive, SP)胸腺细胞、树突状细胞、 $\gamma\delta$ T细胞,以及单核细胞和肠上皮细胞等非造血细胞^[10]。

以往的研究表明,在IL-7或IL-7R敲除的小鼠或注射IL-7抗体的小鼠体内,淋巴细胞不能正常发育。在IL-7和IL-7R基因敲除的小鼠中,胸腺重量急剧减少,胸腺内的细胞组成发生改变,徠T细胞数量下降,沉T细胞缺失。在人体中,IL-7R基因的缺陷会导致严重联合免疫缺陷综合症(severe combined immu-

nodeficiency syndrome, SCID)和T细胞的完全缺失。与小鼠不同的是,人类的B细胞发育不依赖于IL-7。

IL-7在小鼠胸腺增龄化萎缩的治疗中已经取得了一系列的成果。注射IL-7后,胸腺细胞中的TN细胞数量上升^[11]。将表达IL-7的基质细胞移植入小鼠胸腺后,胸腺的早期TN细胞数量增加,但表面标志为CD44-CD25⁻的CD4-CD8⁻双阴性(double-negative, DN)IV期细胞(DN IV)、胸腺大小和胸腺输出并没有增加^[12]。IL-7的水平是否随年龄而改变仍存在争议,但目前已明确的是,IL-7能够促进免疫缺陷病人的T细胞生成。在年幼的与9个月大的小鼠BMT模型中,注射IL-7后,小鼠T细胞的发育与增殖增加,T细胞凋亡减少,并且T细胞库功能增强,表明IL-7促进了T细胞重建和胸腺功能的恢复^[13]。

IL-7应用于胸腺增龄化萎缩的治疗具有副作用。啮齿类动物和灵长类动物实验结果表明,IL-7可以导致骨质流失^[14]和溶血性贫血^[15]。由于原核系统表达纯化的重组人白介素7在注入宿主体内后,能够引发宿主产生抗体^[16],为避免此情况,人类使用的IL-7应为哺乳动物细胞表达的具有糖基化结构的重组人白介素7。此外,临床上应降低IL-7的治疗剂量以减少淋巴组织增殖性疾病的发生。

目前,人体实验已初步证实重组非糖基化人IL-7能够增加胸腺输出、提高naïveT细胞以及记忆T细胞的数量^[17],但是IL-7在临床实验中的有效性以及是否存在潜在副作用仍需进一步的验证。

2.2 KGF

KGF是经美国食品药品监督管理局批准、用于病人HSCT前预防口腔黏膜炎的药物^[18]。在小鼠的胸腺萎缩模型中,KGF对促进胸腺T细胞发育作用的研究结果表明,KGF有望成为加速免疫功能复苏的候选药物。

KGF也称成纤维细胞生长因子7(fibroblast growth factor 7, FGF7),它能够促进上皮细胞的有丝分裂。胸腺基质中KGF主要由成纤维细胞分泌,成熟的T细胞也能够分泌KGF。胸腺内KGF水平在胸腺细胞分化时增多,在细胞分化成为SP细胞时达到最高^[19]。KGF的受体 α GF2IIIb,在胸腺中主要表达在上皮细胞,而发育中的T细胞不表达FGF2IIIb^[20]。

年幼和年老的小鼠在接受环磷酰胺化疗、地塞米松化疗或放疗破坏免疫系统后,对其注射KGF,其胸腺内的细胞构成较未注射的小鼠显著改善^[21]。在增龄化小鼠胸腺萎缩模型中,注射KGF后老年小鼠

外周 T 细胞数量增多, T 细胞功能增强^[21], 表明胸腺微环境的损伤减轻。持续注射 KGF 能够增加胸腺的皮质与髓质的比例^[22]。

年幼小鼠注射 KGF 治疗后, 出现短时的胸腺上皮细胞分化增多, T 细胞生成及输出增多^[23]。骨髓移植前对小鼠注射 KGF, 能够促进小鼠胸腺 T 细胞的发育和外周 T 细胞库的建立^[21]。同样, 在恒河猴移植 CD34⁺ 外周血祖细胞前注射 KGF, 能够改善胸腺内的细胞组成, 促进胸腺依赖性的 T 细胞分化, 此外, naïve T 细胞和 sjTREC 数量明显增多, 免疫功能增强^[24]。

FGF2IIIb 表达于能够分泌 IL-7 的胸腺上皮细胞, 使用 KGF 后胸腺内 IL-7 水平增高^[22], 表明两者在促进胸腺功能恢复的过程中具有密切的关系。

由于胸腺基质细胞与成熟的 T 细胞均能够表达 KGF, 因此人们对 KGF 重建胸腺功能寄以厚望。目前的研究结果已经在动物水平证实了 KGF 促进胸腺 T 细胞生成的作用, 但仍无临床数据证明 KGF 能够在人体水平促进胸腺功能的恢复^[24]。KGF 的副作用包括皮疹、皮肤瘙痒、红斑和味觉改变等。

2.3 性激素

在青春期后, 胸腺加速萎缩, 这表明胸腺的萎缩可能与性激素有关。对成年人注射外源性的性激素, 胸腺细胞、尤其是未成熟的皮质细胞的凋亡增多, 胸腺发育 T 细胞的功能几乎完全丧失。随着年龄的增长, 胸腺内雄激素受体的表达增多, 由此引发了下游信号通路的改变, 导致性激素诱导的细胞凋亡增加, 免疫抑制因子增多。目前, 困扰人们的问题是性激素是如何抑制胸腺功能的。由于胸腺细胞与胸腺基质细胞均表达性激素受体, 因此这两种细胞的减少均有可能导致胸腺的萎缩。目前, 大多数人认为胸腺细胞和胸腺基质细胞是共同发育的^[25], 因此这两类细胞的变化也可能是由任何一方的变化或减少造成的。

鉴于性激素与胸腺萎缩之间存在必然的联系, 干预性激素的信号通路可能抑制胸腺的萎缩。人们早在 1896 年年初便发现, 手术去雄后人体的胸腺体积增大。近期的研究表明, 外科手术去除性腺或者以化学方法阻断性激素, 能够使啮齿类动物的胸腺“返老还童”。化学方法阻断性激素是通过干扰下丘脑释放的促性腺激素释放激素(gonadotrophin-releasing hormone, LHRH)的正常循环, 阻断促性腺激素的释放, 最终达到去除性激素(sex steroid ablation, SSA)的目的。SSA 常用的方法, 是使用 LHRH 激动剂(LHRH agonists, LHRH-A)类似物过饱和垂体信号。此类

LHRH-A 药物已用于治疗数以百万计的性激素恶化疾病, 例如前列腺癌、子宫内膜异位症和某些类型的乳腺癌^[26,27]。

胸腺的退化经历了较长的时间, 相比而言, SSA 后老年小鼠的胸腺发生了惊人的快速恢复, 以及各亚群胸腺细胞的增多^[28]。SSA 后的第 3 天, 胸腺细胞凋亡减少, 四个阶段的 TN 细胞均显著增多。在第 5 天, 胸腺细胞中 TN 细胞的比例已恢复至年轻小鼠的水平^[29]。在 TN 细胞增多的同时, 各亚群胸腺细胞的增殖增多, IL-7 α 水平增高。并且, 早期 T 细胞系祖细胞(early T-lineage progenitors, ETPs)显著升高。由于 SSA 同样会促进造血干细胞的数量和功能^[30], ETPs 的增多表明可能有更多的胸腺前体细胞进入了胸腺。此外, DP 细胞增多, 可能是由于 TN 细胞的增多引起的。至第 10 天, CD4⁺ 细胞增多, 而 CD4SP 和 CD8SP 单阳性细胞数没有明显的变化。胸腺细胞总数在第 7 天恢复至年轻小鼠的水平, 并继续增长 2~4 周。然而, SSA 对胸腺恢复的效果可能同年龄相关。有研究表明, 尽管 24 个月大的小鼠在去雄后, 其胸腺大小与输出能够显著增加, 并至少持续 12 个月以上^[28], 但是其胸腺的体积仍小于 18 个月与 9 个月小鼠去雄后胸腺的体积^[31]。该结果可能与老年动物体内性激素水平的下降以及骨髓中胸腺祖细胞的减少有关。

在小鼠环磷酰胺化疗模型中, SSA 不仅减轻了化疗初期小鼠胸腺的损伤, 并且早在第 3 天便促使胸腺细胞数量增多。胸腺各 T 细胞亚群在第 7 天便恢复至化疗前水平, 相比而言, 未进行 SSA 治疗的小鼠在第 7 天仅恢复至化疗前的一半。同样, 在化疗早期 SSA 小鼠 TN 细胞数量增多, 这是由于 SSA 促进了胸腺细胞的增殖, 而不是因为 ETPs 数量的增加^[29]。

人体外周血中 CD4⁺ 与 CD8⁺ 细胞数量的比例随年龄的增长而下降。SSA 后胸腺功能增强, 外周 naïve T 细胞、尤其是 CD4⁺ naïve T 细胞数量增加^[28]。同时, 外周 T 细胞的功能也有所增强, 表现为对 CD3-CD28 交联受体、体外有丝分裂原、人单疱疹病毒、肿瘤细胞、肿瘤有丝分裂原和疫苗的免疫反应增强^[28]。

由于 T 细胞的发育依赖于源源不断的骨髓来源的前体 T 细胞, 因此人们研究了 SSA 对骨髓移植与 HSCT 后老年人骨髓功能的影响。在高剂量放疗后移植造血干细胞, SSA 能够提高造血干细胞的移植效率^[32], 减少成人脐带血干细胞移植所需的造血干细胞

数,这对推进脐带血造血干细胞移植的应用具有重要意义。此外,SSA能够增强胸腺功能,促进外周T细胞库的恢复,保留移植的干细胞抗白血病(*graft versus leukemia, GVL*)效应,且没有加剧抗宿主反应^[32]。

目前研究证明,在高剂量成人恶性血液病清髓性化疗中,LHRH-A的应用可提高造血干细胞移植效率、增强胸腺功能的恢复、促进免疫重建^[33]。LHRH-A治疗的患者中性粒细胞、血小板和T细胞数量,能够在一年内以更快的速度恢复至化疗前水平。最重要的是,化疗6个月后,患者naïve T细胞和sjTREC⁺ T细胞增多,胸腺功能显著改善,这与儿童患者免疫重建所需的时间相近。并且新生成的T细胞具有naïve T细胞功能,能够对外界抗原刺激做出免疫应答。

SSA后,新生成的T细胞是否会导致自身免疫性疾病^[34],是SSA能否安全应用的重要问题。LHRH-A作为SSA最主要的方法,其应用于临床25年的结果表明,LHRH-A并不会增加自身免疫性疾病的发生率^[33],这说明LHRH-A在重建胸腺T细胞输出功能的同时,重建了机体的耐受机制。此外,临床结果证明,SSA并不会增加肿瘤的发生率。

LHRH-A相比其他方法最大的优势为性激素阻断的可逆性,并且LHRH-A的安全性得到了广泛的认可。但LHRH-A同样存在副作用。LHRH-A应用于前列腺癌患者,增加了癌细胞的增殖,导致患者疼痛增加,患尿毒症与中风的几率增加^[35],因此前列腺癌患者需同时使用性激素受体拮抗剂。此外,LHRH-A能够引起骨质疏松^[36,37],临床上通常采用维生素D与钙联用的方法进行预防^[37]。

3 小结与展望

人们普遍认为,人类胸腺和免疫系统的寿命为40~50年。但是随着医学的进步,人类的平均寿命已增长至80岁,随着年龄的增加,人体感染的几率、慢性疾病、癌症和自身免疫性疾病的发病率逐渐增加。因此,人们希望免疫系统能够超越其“设定”好的寿命。

年龄的增长导致胸腺萎缩,但剩余的胸腺组织在老年时仍发挥着作用。目前相关研究正在开发这些剩余胸腺组织的潜力,提高其输出naïve T细胞的能力。但是这些方法,有可能在T细胞发育过程中对T细胞选择和外周耐受产生不利影响,因此建立安全且有效的胸腺功能重建方法至关重要。LHRH-A治疗法为SSA治疗中的主要方法,在临床研究中不仅能

够增强胸腺、骨髓和外周免疫功能,更显示出良好的安全性与极小的副作用。LHRH-A治疗能够在短时间内快速促进胸腺的输出,因此可应用于化疗、骨髓移植病人的外周免疫缺陷期。LHRH-A若与其他细胞因子(如IL-7, KGF)联合使用,可能对重建胸腺起到协同作用,并在长期促进胸腺恢复方面发挥更好的治疗效果。

除IL-7, KGF和SSA外,近年来白细胞介素12(*interleukin 12, IL-12*)同样被证实能够促进胸腺细胞的增殖^[38]。此外,神经内分泌因子同样是促进胸腺免疫功能重建的热点,研究发现甲状腺素、脑啡肽、催乳素、生长激素、内源性阿片类 β -内啡肽等激素类物质对胸腺功能具有调控作用^[39]。

总之,理解胸腺增龄化萎缩的机制以及细胞因子和激素在T细胞发育及胸腺萎缩过程中的作用是治疗胸腺增龄化萎缩的基础。目前,我们仍缺乏有效的重建胸腺功能的治疗方法,建立安全、有效的重建胸腺功能的方法对免疫衰老的防治具有重要的意义。

参考文献(References)

- Steinmann GG, Klaus B, Muller-Hermelink HK. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scand J Immunol* 1985; 22(5): 563-75.
- Goronzy JJ, Lee WW, Weyand CM. Aging and T-cell diversity. *Exp Gerontol* 2007; 42(5 SPEC. ISS): 400-6.
- Sempowski GD, Gooding ME, Liao HX, Le PT, Haynes BF. T cell receptor excision circle assessment of thymopoiesis in aging mice. *Mol Immunol* 2002; 38(11): 841-8.
- Sempowski GD, Hale LP, Sundy JS, Massey JM, Koup RA, Douek DC, *et al.* Leukemia inhibitory factor, oncostatin M, IL-6, and stem cell factor mRNA expression in human thymus increases with age and is associated with thymic atrophy. *J Immunol* 2000; 164(4): 2180-7.
- Jamieson BD, Douek DC, Killian S, Hultin LE, Scripture-Adams DD, Giorgi JV, *et al.* Generation of functional thymocytes in the human adult. *Immunity* 1999; 10(5): 569-75.
- Avigan D, Pirofski LA, Lazarus HM. Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Tr* 2001; 7(3): 171-83.
- Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J, *et al.* Varicella Zoster Virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Tr* 2000; 6(1): 44-9.
- Parkman R, Cohen G, Carter SL, Weinberg KI, Masinsin B, Guinan E, *et al.* Successful immune reconstitution decreases leukemic relapse and improves survival in recipients of unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Tr* 2006; 12(9): 919-27.
- Savani BN, Rezvani K, Mielke S, Montero A, Kurlander R, Carter CS, *et al.* Factors associated with early molecular remis-

- sion after T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2006; 107(4): 1688-95.
- 10 Alpdogan O, van den Brink MRM. IL-7 and IL-15: Therapeutic cytokines for immunodeficiency. *Trends Immunol* 2005; 26(1): 56-64.
- 11 Aspinall R, Andrew D. Age-associated thymic atrophy is not associated with a deficiency in the CD44⁺CD25⁺CD3⁺CD4⁺CD8⁻ thymocyte population. *Cell Immunol* 2001; 212(2): 150-7.
- 12 Phillips JA, Brondstetter TI, English CA, Lee HE, Virts EL, Thoman ML. IL-7 gene therapy in aging restores early thymopoiesis without reversing involution. *J Immunol* 2004; 173(8): 4867-74.
- 13 Gendelman M, Hecht T, Logan B, Vodanovic-Jankovic S, Komorowski R, Drobyski WR. Host conditioning is a primary determinant in modulating the effect of IL-7 on murine graft-versus-host disease. *J Immunol* 2004; 172(5): 3328-36.
- 14 Toraldo G, Roggia C, Qian WP, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 induces bone loss *in vivo* by induction of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and tumor necrosis factor α from T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(1): 125-30.
- 15 Storek J, Gillespy T 3rd, Lu H, Joseph A, Dawson MA, Gough M, *et al.* Interleukin-7 improves CD4 T-cell reconstitution after autologous CD34 cell transplantation in monkeys. *Blood* 2003; 101(10): 4209-18.
- 16 Beq S, Nugeyre MT, Ho Tsong Fang R, Gautier D, Legrand R, Schmitt N, *et al.* IL-7 induces immunological improvement in SIV-infected rhesus macaques under antiviral therapy. *J Immunol* 2006; 176(2): 914-22.
- 17 Rosenberg SA, Sportés C, Ahmadzadeh M, Fry TJ, Ngo LT, Schwarz SL, *et al.* IL-7 administration to humans leads to expansion of CD8⁺ and CD4⁺ cells but a relative decrease of CD4⁺ T-regulatory cells. *J Immunother* 2006; 29(3): 313-9.
- 18 Radtke ML, Kolesar JM. Palifermin (Kepivance) for the treatment of oral mucositis in patients with hematologic malignancies requiring hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract* 2005; Sep11(3): 121-5.
- 19 Erickson M, Morkowski S, Lehar S, Gillard G, Beers C, Dooley J, *et al.* Regulation of thymic epithelium by keratinocyte growth factor. *Blood* 2002; 100(9): 3269-78.
- 20 Finch PW, Rubin JS. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor 7, a homeostatic factor with therapeutic potential for epithelial protection and repair. *Adv Cancer Res* 2004: 69-136.
- 21 Alpdogan Ö, Hubbard VM, Smith OM, Patel N, Lu S, Goldberg GL, *et al.* Keratinocyte growth factor (KGF) is required for postnatal thymic regeneration. *Blood* 2006; 107(6): 2453-60.
- 22 Min D, Panoskatsis-Mortari A, Kuro-o M, Holländer GA, Blazar BR, Weinberg KI. Sustained thymopoiesis and improvement in functional immunity induced by exogenous KGF administration in murine models of aging. *Blood* 2007; 109(6): 2529-37.
- 23 Rossi SW, Jeker LT, Ueno T, Kuse S, Keeler MP, Zuklys S, *et al.* Keratinocyte growth factor (KGF) enhances postnatal T-cell development via enhancements in proliferation and function of thymic epithelial cells. *Blood* 2007; 109(9): 3803-11.
- 24 Seggewiss R, Loré K, Guenaga FJ, Pittaluga S, Mattapallil J, Chow CK, *et al.* Keratinocyte growth factor augments immune reconstitution after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in rhesus macaques. *Blood* 2007; 110(1): 441-9.
- 25 Rossi SW, Kim MY, Leibbrandt A, Parnell SM, Jenkinson WE, Glanville SH, *et al.* RANK signals from CD4⁺3⁺ inducer cells regulate development of Aire-expressing epithelial cells in the thymic medulla. *J Exp Med* 2007; 204(6): 1267-72.
- 26 Wang J, Zhou F, Dong M, Wu R, Qian Y. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduced expression of nitric oxide synthase in the endometrium of women with endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006; 85(4): 1037-44.
- 27 Dondi D, Festuccia C, Piccolella M, Bologna M, Motta M. GnRH agonists and antagonists decrease the metastatic progression of human prostate cancer cell lines by inhibiting the plasminogen activator system. *Oncology reports* 2006; 15(2): 393-400.
- 28 Sutherland JS, Goldberg GL, Hammett MV, Uldrich AP, Berzins SP, Heng TS, *et al.* Activation of thymic regeneration in mice and humans following androgen blockade. *J Immunol* 2005; 175(4): 2741-53.
- 29 Heng TS, Goldberg GL, Gray DH, Sutherland JS, Chidgey AP, Boyd RL. Effects of castration on thymocyte development in two different models of thymic involution. *J Immunol* 2005; 175(5): 2982-93.
- 30 Goldberg GL, Sutherland JS, Hammett MV, Milton MK, Heng TS, Chidgey AP, *et al.* Sex steroid ablation enhances lymphoid recovery following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2005; 80(11): 1604-13.
- 31 Dudakov JA, Goldberg GL, Reiseger JJ, Vlahos K, Chidgey AP, Boyd RL. Sex steroid ablation enhances hematopoietic recovery following cytotoxic antineoplastic therapy in aged mice. *J Immunol* (Baltimore, Md: 1950) 2009; 183(11): 7084-94.
- 32 Goldberg GL, Alpdogan Ö, Muriglian SJ, Hammett MV, Eng JM, Hubbard VM, *et al.* Enhanced immune reconstitution by sex steroid ablation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol* 2007; 178(11): 7473-84.
- 33 Sutherland JS, Spyroglou L, Muirhead JL, Heng TS, Prieto-Hinojosa A, Prince HM, *et al.* Enhanced immune system regeneration in humans following allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation by temporary sex steroid blockade. *Clin Cancer Res* 2008; 14(4): 1138-49.
- 34 Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84(3): 223-43.
- 35 Thompson IM. Flare associated with LHRH-agonist therapy. *Rev Urol* 2001; 3(3): 5.
- 36 Lupoli G, Di Carlo C, Nuzzo V, Vitale G, Russo D, Palomba S, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonists administration in polycystic ovary syndrome. Effects on bone mass. *J Endocrinol Invest* 1997; 20(8): 493-6.
- 37 Smith MR, Fallon MA, Goode MJ. Cross-sectional study of bone turnover during bicalutamide monotherapy for prostate cancer. *Urology* 2003; 61(1): 127-31.
- 38 Li L, Hsu HC, Stockard CR, Yang P, Zhou J, Wu Q, *et al.* IL-12 inhibits thymic involution by enhancing IL-7- and IL-2-induced thymocyte proliferation. *J Immunol* 2004; 172(5): 2909-16.
- 39 Dardenne M, Savino W. Control of thymus physiology by peptidic hormones and neuropeptides. *Immunol Today* 1994; 15(11): 518-23.

Thymic Involution in Aging and Immune Reconstitution

Hong-Jing Yu¹, Ming-Yuan Wu¹, Di Xiang¹, Yan Yu^{2*}, Wei Han^{1*}

(¹Laboratory of Regeneromics, School of pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; ²Shanghai Municipality Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract Aging is associated with involution of the thymus, leading to reduction in both T-cell development and emigration of naïve T cells to the periphery. Thymic involution leads to increased morbidity and mortality in many clinical settings. Considering of the negative consequences, it is important to understand the mechanisms driving thymic involution and homeostatic processes across the lifespan. There is growing evidence that the involution process of thymus might be therapeutically halted or reversed. We present here factors such as interleukin 7, keratinocyte growth factor and sex steroid ablation could be used for therapeutic thymus restoration and peripheral immune reconstitution.

Key words thymus; immune reconstitution; IL-7; SSA; KGF

Received: December 11, 2009 Accepted: May 27, 2010

This work was supported by Science & Technology Commission of Shanghai Municipality (No.075407071, No.09540700600)

*Corresponding authors. Tel: 86-21-34204750, Fax: 86-21-34204750, E-mail: weihan@sjtu.edu.cn, yanyu@sjtu.edu.cn.