

LENFOİD DOKU RETİKÜLER HÜCRELERİ

Atilla Dağdeviren**

Ülken Örs*

Organizmayı antijen özelliğindeki her türlü yabancı organizma, doku ya da maddeye karşı koruma görevini üstlenen bağışıklık sistemi, vücutta dağınık olarak bulunan hücreler ile lenfoid organ ve dokulardan oluşmuştur. Kan ve lenfte serbest olarak dolaşan hücreler sistemin bütünlüğünü sağlarlar.

Lenfoid dokunun varlığına ait ilk bulgular, 1645'te Marko Severino tarafından, daha sonraki yıllarda Peyer plakları olarak tanımlanacak olan yapıların gözlemlenmesi ile elde edilmiştir. 1677'de Peyer bu yapılarla ilgili ilk ayrıntılı çalışmayı yapmış ve yaklaşık iki yüzyıl bunların mukus salgılanmasından sorumlu yapılar olduğuna inanılmıştır. 1687 yılında Malpighi dalak beyaz pulpasında daha sonra kendi adıyla da anılan lenf folliküllerini (folliculus lymphaticus) tanımlamıştır. Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında Peyer plakları ve lenf düğümlerinde lenfosit çoğalmasıyla ilgili oldukları sanılan bazı bölgelerin bulunduğu anlaşılmış. Bruecke 1851 yılında bu bölgeleri sütümsü beyaz alanlar (milky white area) olarak bildirmiştir. 1862 yılında His lenf folliküllerindeki bu açık renkli alanları vakuol olarak tanımlamıştır (24).

Gözlenen yapıların işlevsel olarak bugünkü anlamda değerlendirildiği ilk çalışmalar 1884 - 85 yıllarında Flemming tarafından yapılmıştır (14,15). Mitotik aktivite gösteren bu yapıları «germinal merkez» olarak tanımlayan araştırmacı bunların geçici ve değişken yapılar olduğunu gözlemlemiş ve bildirmiştir. Konuyla ilgili bilgiler Hellman'ın 1921 - 1943 yılları arasında gerçekleştirdiği bir dizi araştırma ile geliştirilmiştir. Bu araştırmacı çeşitli antijenik toksinler enjekte edildiğin-

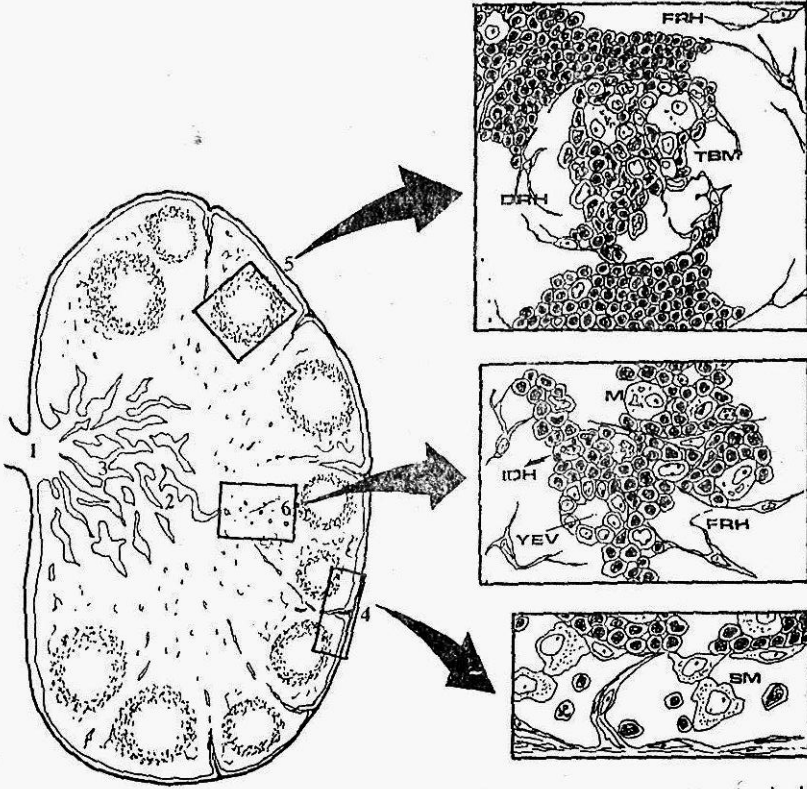
* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Profesörü.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Yrd. Doçenti.

de germinal merkez oluşumunun hızlandırılabileceğini göstermiştir. Bu bulgu araştırmacının germinal merkez yerine reaksiyon merkezi teriminin kullanılmasının daha uygun olacağı savını ileri sürmesine neden olmuştur. 1936'da Sjövall'ın bulguları da bunu desteklemiştir (24, 34).

Atılan bu ilk adımlardan sonra lenfoid dokularla ilgili sayısız araştırma gerçekleştirilmesine karşın bağışıklık sistemi bugün dahi aydınlatılmayı bekleyen sırlarla doludur (5,23,34). Başlangıçta rutin ışık mikroskobu yöntemleriyle sınırlı olan histolojik araştırmalar, 1930'larda enzim histokimyası ve 1950'lerde elektron mikroskobu ve otoradyografik ve immunohistokimyasal yöntemlerin de kullanım alanına girmesiyle değişik bir boyut kazanmıştır. Doku ve hücre kültürü tekniklerinin geliştirilmesi ve bundan yararlanılarak hücre tiplerinin ayırt edilmesini sağlayan özgül monoklonal antikörlerin elde edilmesiyle lenfoid dokuları oluşturan lenfoid ve lenfoid diziye ait olmayan nonlenfoid hücrelerin pek çok alt gruplarının olduğu anlaşıldığı gibi, bunların doku içindeki dağılımlarının da bazı özellikler gösterdiği belirlenmiştir (1,2,5,10,12,13,16,17,21-23,26-31,34,36,37,40-43,45). Sistemi oluşturan hücrelerin çoğunun hareketli olması ve organizma içinde sürekli dolaşmaları nedeniyle bu hücre gruplarının işlevsel ilişkilerini açıklayabilmede monoklonal antikörlerle yapılan çalışmaların tartışmasız çok büyük yeri ve önemi vardır. Radyoaktif ve immun işaretleyicilerle sürdürülen bu çalışmalar lenfoid hücrelerin dolanımıyla ilgili bilgiler vermenin yanı sıra ontogenetik çalışmalarda da önemli ipuçları elde edilmesini sağlamışlardır (4,8,9,24,33,34).

Bağışıklık yanıtının oluşması sırasında farklı hücre tiplerinin bir birlerinin işlevlerini yönlendirdikleri uzun yıllardır bilinmektedir (23, 27,30). Hücreler bunu doğrudan yapabildikleri gibi salgıladıkları bazı maddeler aracılığıyla da gerçekleştirmektedirler. Bu bulguların ortaya çıkması araştırmacıların dikkatini sistemin ana hücreleri olan lenfositlerin yanında nonlenfoid hücrelere (makrofaj ve retiküler hücrelere) çekmiştir. Son yirmi yılda konuyla ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Gerek lenfositlerin gerekse nonlenfoid hücrelerin alt gruplarının ayırt edilmesine bağlı olarak lenfoid organların histolojik olarak ileri derecede bölmelenme (kompartmantalizasyon) gösterdikleri (Şekil 1) ve bunun lenfositlerin işlevleri açısından son derece önemli olduğu anlaşılmıştır (23,34).



Şekil 1 : Lenf düğümü histolojik bölmelerini ve daha büyük büyütmelerde bölgesel hücrelerini gösteren şematik resimdir.

1 : Hilus, 2 : Medülla kordonu, 3 : Medülla sinüzidi,

4 : Subkapsüler sinus ve yüzeysel korteks.

5 : Sekonder follikül, 6 : Derin korteks.

DRH. : Dendritik retiküler hücre,

TBM. : 'Tingible body' makrofajı,

FRH. : Fibroblastik retiküler hücre,

M. : Makrofaj,

IDH. : Interdigitating hücre,

YEV. : Yüksek endotelli venül,

SM. : Sinus makrofajı.

Önceleri retiküler hücrelerin lenfositlere dönüşebildikleri ve başlıca işlevlerinin lenfoid doku stromasının oluşturulması olduğuna inanılmaktaydı. Bu hücrelerle ilgili ilk değişik bilgiler, 1968'de Nossal ve arkadaşları tarafından antijen-antikor komplekslerinin lenf folliküllerinde lenfositler arasında dendritik biçimde tutulduğunun gösterilme-

siyle ortaya çıkmıştır (35). Bu bulguya dayanılarak yoğunlaştırılan çalışmalar sonucunda, immun komplekslerin folliküllerde yerleşik özel bazı hücrelerin zarlarında tutulduğu belirlenmiştir. Fagositoz yapma yeteneğinin olmadığı gösterilen bu hücreler bazı araştırmacılar tarafından yapısal özelliklerini tanımlar biçimde 'dendritik retiküler hücre' (DRH) olarak adlandırılmıştır (19,20,23,32,36). Diğer bir grup araştırmacı ise bu hücrelerin yerleşme yerlerini de belirten 'folliküler dendritik hücre' (FDH) adını benimsemişlerdir (9,24). Son yıllardaki çalışmalarda FDH'lerin enzim histokimyasal özellikleri ve ince yapıları ile ilgili çeşitli veriler elde edilmiş olmasına karşın bu veriler yine de sınırlı kaldığından bulgular immunohistokimyasal tekniklerle de desteklenmiş, farklı laboratuvarlarda bu hücreleri tanıyan monoklonal antikolar (R4/23, KiM4 vs) geliştirilmiştir (33,36). İnce yapı düzeyinde ancak çok ince hücre zarı katlantısı paketlerinden oluşmuş ince sitoplazmik uzantılarıyla tanınan bu hücrelerin ışık mikroskopunda tanımlanmasını kolaylaştıran yöntemler de geliştirilmeye çalışılmaktadır (1,6,7,32). Bugünkü veriler B-bağımlı alanların özgül retiküler hücreleri olan FDH'lerin lenf folliküllerinde B lenfositlerin ileri farklılaşması için uygun bir hücre ortam (microenvironment) oluşturduklarını ve büyük olasılıkla bellek (memory) hücrelerinin oluşumunda yardımcı olduklarını ortaya koymaktadır (23,30). FDH'lerin kökenleriyle ilgili araştırmaların verilerine göre henüz konu kesinlik kazanmamış olmasına karşın yaygın olan kanı bu hücrelerin yerel retiküler hücrelerden farklı olduğu yönündedir (9).

1970 yılında Veldman tarafından önde gelen özelliği yine sitoplazmik uzantıları olan ikinci bir retiküler hücre tanımlanmıştır (44). İlk yıllarda bu hücrelerle, FDH'lerin farklı hücreler olup olmadıkları belirlenmeye çalışılmış, yürütülen araştırmalarda elde edilen bulguların immunohistokimyasal verilerle de desteklenmesiyle bu ikinci hücre grubunun T-bağımlı alanlarda yerleşik farklı bir retiküler hücre türü olduğu saptanmıştır (43). Interdigitating hücre (IDH) ya da interdigitating retiküler hücre (IRH) olarak adlandırılan bu hücrelerin sitoplazmalarında, epidermisteki Langerhans hücrelerinin sitoplazmalarında tanımlanmış olan Birbeck granüllerinin görülmesi, iki hücre grubu arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmüştür (18,23). Derideki lenfatikler ve bu lenfatiklerin açıldığı lenf düğümlerinin subkapsüller (marjinal) sinüslerinde de göç eden benzer hücrelere rast-

lanması bu bağlantıyı güçlendirmiştir. Bu gözlemler işaretleme çalışmalarıyla da desteklenmiş ve bugün bu hücrelerin en azından aynı hücre dizinine (cell-lineage) ait hücreler oldukları bu nedenle IDH'lerin de kan monositlerinden köken alan yaygın mononükleer fagosit sistemin (Mononuclear phagocyte system=MPS) üyesi oldukları kabul edilmiştir (18,25). Fagositoz yapma yeteneklerinin normal koşullarda çok sınırlı olduğu belirlenen IDH'lerin, sitoplazmik uzantıları daha kabadır. İnce hücre zarı katlantıları izlenmez. IDH'lerin T-bağımlı bölgelere özgü retiküler hücreler oldukları, T-lenfositlerin gelişmesi için uygun bir hücresel ortam sağladıkları kabul edilmektedir (18,23).

FDH ve IDH'ler dışında retiküler hücre grubunda incelenen başka bir grup hücre, fibroblastik retiküler hücrelerdir. Gerek ince yapı gerekse enzim ve immunohistokimyasal özellikleri bakımından öteki dokuların fibroblastlarından farklı olmadıkları belirlenen bu hücreler, lenfoid dokuları iskeletini oluşturan retiküler liflerin yapımından sorumludurlar.

Açıklanan bu retiküler hücrelerle ilgili yoğun araştırmalar sürmektedir. Araştırmacılar tanımlanan bu hücrelerin yanında, yüzey antijen özellikleri farklı olan yeni retiküler hücre tiplerinin bulunabileceği konusunda bulgular bildirmektedirler. Ancak yalnızca yüzey antijenlerini tanıyan monoklonal antikolarla yürütülen çalışmalar, konuyla ilgili pek çok değerli bilginin ortaya çıkmasını sağlamalarına karşın, yeni hücre tiplerinin ve bunların kökenlerinin ortaya konması için tek başına yeterli kabul edilmemektedir.

Bağışıklık sistemindeki yardımcı rolleri nedeniyle çoğu araştırmacı tarafından özellikle sabit olan türleri retiküler hücre grubu içinde değerlendirilen makrofajlar da, lenfoid dokuların lenfositler ve retiküler hücrelerle birlikte önemli bir başka grubunu oluşturmaktadırlar. Tipik makrofaj ince yapı özelliklerini gösteren sabit makrofajlar histiyositik retiküler hücreler olarak adlandırılmışlardır. Bunların lenf folliküllerinde yerleşmiş olanları, sitoplazmalarındaki sindirilmiş lenfositlere ait kromatin artıkları nedeniyle 'tingible body' (Boyanabilen cisim) makrofajları (TBM) olarak tanımlanmışlardır. Bugün makrofajların fagositoz işlevlerinin yanı sıra antijenleri lenfositlerin tanıyabilecekleri biçimde olgunlaştırdıkları ve antijen sunucu hücreler ola-

rak bağışıklık yanıtının gerçekleşmesinde önemli bir görevi üstlendikleri bilinmektedir. Lenfoid dokularda gerek yerleşimleri ve gerekse immunohistokimyasal özellikleri farklılıklar gösteren pek çok makrofaj alt grubu tanımlanmıştır. Sinüs makrofajları, medulla makrofajları, marjinal bölge makrofajları, tingible body makrofajları bunların başlıcalarıdır.

Lenfositlerin çeşitli lenfoid doku bölgelerindeki işlevlerinin tanımlanan bu retiküler hücre grupları ve makrofajlar tarafından denetlendiğine ait pek çok yeni bulgu elde edilmiştir ve edilmektedir. Örneğin, dalak dışında çoğu lenfoid organa özgü yapılar olarak tanımlanan yüksek endotelli venülleri (post kapiller venül=PKV) döşeyen endotel hücrelerinin de özel reseptörler aracılığıyla lenfosit göçünde önemli belirleyici rollerinin olduğu saptanmıştır (3,38). Özel histolojik görünümüyle kolayca tanınan bu damarların işlevlerini komşu lenfositler ya da retiküler hücrelerin yardımıyla gerçekleştirdikleri düşünülmektedir.

Histolojik gözlemlerden yola çıkılarak başlatılan ve derinleştirilen bu araştırmalarda elde edilecek yeni bulgular bağışıklık sisteminin işlevini aydınlatılabilme de kuşkusuz önemli bir yer tutacaktır.

ÖZET

Lenfoid doku retiküler hücrelerinin stroma oluşturma yanısıra bağışıklık sisteminde önemli işlevleri yerine getirdikleri bilinmektedir. Son yıllarda ayrıntılı tanımlamaları yapılan bu hücrelerden folliküler dendritik hücrelerin (FDH) B-bağımlı alanlarda; interdigitating hücrelerin (IDH) T-bağımlı alanlarda yerleştikleri ve lenfositlerin, ileri farklanmaları için uygun hücre ortamı oluşturdıkları kabul edilmektedir. Makrofajlar ve retiküler hücre gruplarının aynı zamanda bağışıklık yanıtının oluşabilmesi için antijenleri olgunlaştırarak lenfositlere tanıyabilecekleri biçimde sundukları saptanmıştır. Çeşitli lenfoid organların belirli bölgelerinde yerleşmiş olan bu lenfoid ve yardımcı (nonlenfoid) hücrelerin, sistemin çalışmasında çok önemli rolleri üstlendikleri konusundaki kanı ortaya çıkarılan yeni verilerle her gün biraz daha güçlenmektedir.

SUMMARY**(Reticular Cells of Lymphoid Tissue)**

In addition to the formation of the stroma, reticulum cells of the lymphoid tissues are known to have specific functional roles in the immune system. Among these recently identified reticulum cells it is generally accepted that follicular dendritic cells (FDC) of the B-dependent areas and interdigitating cells (IDC) of the T-dependent areas form a special microenvironment for the further differentiation of B and T lymphocytes respectively. As the macrophages these cells also act as antigen processing and presenting cells during the generation of immune response. There is a growing evidence for the interaction between specific lymphoid and nonlymphoid cell populations of certain compartments of lymphoid organs arising from recent works.

KAYNAKLAR

1. Beckstead JH : Evaluation of human lymph nodes using plastic sections and enzyme histochemistry. *Am. J. Clin. Pathol.* 80 : 131-139, 1983.
2. Van der Berg TK Döpp EA Breve JJP Kraal G Dijkstra CD : The heterogeneity of the reticulum of rat peripheral lymphoid organs identified by monoclonal antibodies. *Eur. J. Immunology* 19 : 1747-1756, 1989.
3. Berg EL : Homing receptors and vascular addressins : Cell adhesion molecules that direct lymphocyte traffic. *Immunological Rev.* 108 : 5-18, 1989.
4. Brooks CF Moore M : Differential MHC classII expression on human peripheral blood monocytes and dendritic cells. *Immunology* 63 : 303-311, 1988.
5. Chen LL Adams JC Steinman RM : Anatomy of germinal center in mouse spleen, with special reference to follicular dendritic cells. *Cell Biology* 77 : 148-164, 1978.
6. Crocker J Hopkins M : Histiocytic and dendritic reticulum cells shown by a ZIO technique. *J. Clin. Pathol.* 37 : 620-627, 1984.
7. Dağdeviren A : Lenfoid doku retiküler hücrelerinin çinko iyodit-osmiyum tetroksit yöntemiyle ışık mikroskobu düzeyinde incelenmesi. Uzmanlık tezi. H.Ü. Tıp Fak. HistolojiEmbriyoloji Bilim Dalı, 1986.
8. Dijkstra CD Dopp EA : Ontogenetic development of T-and B-lymphocytes and nonlymphoid cells in the white pulp of rat spleen. *Cell Tissue Res.* 229 : 351-363, 1983.

9. Dijkstra CD Kamperdijk EWA Dopp EA : The ontogenetic development of the follicular dendritic cells. An ultrastructural study by means of intravenous injected HRP-anti-HRP complexes as marker. *Cell Tiss. Res.* 236 : 203-206, 1984.
10. Dijkstra CD Dopp EA Joling P Kraal G : The heterogeneity of mononuclear phagocytes in lymphoid organs : Distinct macrophage subpopulations in the rat recognized by ED1, ED2 and ED3. *Immunol.* 54 : 589-599, 1985.
11. Dijkstra CD van Res EP Dopp EA : Ontogeny of rat macrophages and dendritic cell of the rat. *Adv. Exp. Med. Biol.* 237 : 731, 1988.
12. Eikelenboom P : Dendritic cells in the rat spleen follicles. *Cell Tiss. Res.* 190 : 79-87, 1978.
13. Erb P et al : Heterogeneity of accessory cells. *Immunobiol.* 168 : 141-153, 1984.
14. Flemming W : Studien über regeneration der gewebe. *Arch. Mikrosk. Anat* 24 : 50, 1885a.
15. Flemming W : Studien über die zell vermehrung in den lymphoiden drüsen. *Arch. Mikrosk. Anat.* 24 : 335, 1885b.
16. Friess A : Interdigitating reticular cells in the popliteal lymph nodes of rat : An ultrastructural and cytochemical study. *Cell Tiss. Res.* 170 : 43-60, 1976.
17. Fossum S Ford WL : The organization of cell populations within lymph nodes, life history functional relationships *Histopathology* 9 : 469-499, 1985.
18. Van Furth R : Current view on the MPS. *Immunobiol.* 161 : 178, 1982.
19. Gerdes J Stein H : Complement (C3) receptors on dendritic reticular cells of normal and malignant lymphoid tissue. *Clin. Exp. Immunol.* 48 : 348-352, 1982 .
20. Gerdes J Stein H Mason DY Ziegler A : Human dendritic reticular cells of lymphoid follicles : Their antigenic profile and their identification as multinucleated giant cells. *Virch. Arch. (CP)* 42 : 161-172, 1983.
21. Grey HM : Mechanisms of antigen processing and presentation. *Immunobiol.* 168 : 202-212, 1984.
22. Groscurth P : Nonlymphatic cells in the lymph node cortex of the mouse. *Path. Res. Pract.* 169 : 212-234, 1980.
23. Humphrey JH : Microenvironments in haemopoietic and lymphoid differentiation. *Ciba Foundation Symposium* 84. Pitman. p : 236-335, 1981.
24. Humphrey JH Sundaram V : Origin and turnover of follicular dendritic cell and marginal zone macrophages in the mouse spleen. *Adv. Exp. Med. Biol.* 186 : 167-170, 1985.
25. Katz I.S. Tamaki K Sachs DH : Epidermal lymphatic cells originating in bone marrow. *Nature* 282 : 324-327, 1979.
26. Katz DR : Differences in accessory cell functions. *Immunobiol.* 168 : 134-140, 1984.
27. Klaus GGB Humphrey JH Kunkl A Dongworth DW : The follicular dendritic cells : Its role in antigen presentation in the generation of immunological memory. *Immunological Rev.* 53 : 3-27, 1980.

28. Kelly RH et al : Functional anatomy of lymph nodes II : Peripheral lymphborne mononuclear cells. *Anat. Rec.* 190 : 5-21, 1978.
29. Klinkert WEF la Badié JH Bowers WE : Accessory and stimulating properties of dendritic cells and macrophages isolated from various rat tissue. *J. Exp. Med.* 156 : 1, 1982.
30. Mandel TE Phipps RP Abbot A Tew JG : The follicular dendritic cells : Long term antigen retention during immunity. *Immunological Rev.* 53 : 28, 1980.
31. Milicevic NM Milicevic Z Colic M : Ultrastructural study of germinal center macrophages in peripheral lymphoid organs of the rat. *Anat. Anz. Jena.* 170 : 39-47, 1990.
32. Müller-Hermelink HK : Characterization of the B-cell and T-cell regions of human lymphoid tissue through enzyme histochemistry. Demonstration of ATPase and 5-nucleotidase activities. *Virch. Arch. (CP)* 16 : 371-378, 1974.
33. Naiem M Gerdes J Abdulaziz Z Stein H Mason DY : Production of a monoclonal antibody reactive with human dendritic reticulum cell and its use in the immunohistological analysis of the lymphoid tissue. *J Clin Pathol* 36 : 167-175, 1983.
34. Nieuwenhuis P Opstelten D : Functional anatomy of germinal center. *Am J. Anat.* 170 : 424-435, 1984.
35. Nossal GJV Abbot A Mitchel J Lummus Z : Ultrastructural features of antigen capture in primary and secondary lymphoid follicles. *J. Exp. Med.* 127 : 277-289, 1968.
36. Parwaresch MR Radzun MJ Hansmann ML Peters KP Monoclonal antibody K1-M4 specifically recognizes human dendritic reticulum cells (Follicular dendritic cells) and their possible precursor in blood. *Blood* 62 : 585-590, 1983.
37. Von Rees EP Dopp EA Dijkstra CD Sminia T : The postnatal development of cell population in the rat popliteal lymph node *Cell Tiss. Res.* 242 : 391-398, 1985.
38. Roska AK : Immunoregulation by vascular endothelial cells *Immunobiol.* 168 : 470-482, 1984.
39. Steinman RM Cohn ZA : Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J. Exp. Med.* 137 : 1142-1162, 1973.
40. Takeya M Hsiai L Shimokawa Y Takasahi K : Heterogeneity of rat macrophages recognized by monoclonal antibodies : An immunohistochemical and immunoelectron microscopic study. *J. Histochem. Cytochem.* 37 : 635-641, 1989.
41. Tew JG Thorbecke J Steinman JM : Dendritic cells in the immune response : Characteristics and recommended nomenclature. *J. Reticuloendothelial Soc.* 31 : 371, 1982.

42. van der Valk P van der Loo EM Jansen J Daha MR Meier JCLM : Analysis of lymphoid and dendritic cells in human lymph nodes, tonsil, spleen. A study using monoclonal and heterologous antibodies. *Virch. Arch. (CP)* 45 : 169-185, 1984.
43. Veerman AJP van Ewijk W : White pulp compartments in the spleen of rats and mice. A light and electron microscopic study of lymphoid and non-lymphoid cell types in T and B areas. *Cell Tiss. Res.* 136 : 417-444, 1975.
44. Veldman JE : Histophysiology and electron microscopy of the immune response. Thesis. Groningen Boekdrukkerij Dijkstra-Niemeijer, 1970.
45. Villena A Zapata A Rivera-Pomar JM Barrutia MG Fonfria J : Structure of non-lymphoid cells during the postnatal development of the rat lymph nodes. *Cell. Tiss. Res.* 229 : 219-232, 1983.