



Retikulum Hücreleri

Elif Taşlıdere¹, Mukaddes Eşrefoğlu²

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya

² Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Başvuru Tarihi: 29.12.2011

Kabul Tarihi: 26.03.2012



DOI: 10.7247/jiumf.19.3.14

Retikulum hücreleri, retikulum liflerini sentezleyen fibroblast benzeri hücrelerdir. Yıldız şekindedirler. Bu hücrelerin sitoplazmik uzantıları retikulum lif demetlerini sararak yapısal elemanları lenfatik doku ve organların parankimasından etkin şekilde izole eder. Bu destekleyici rollerinin yanı sıra T ve B lenfositleri ve dendritik hücreleri cezbeden yüzey moleküllerine sahiptirler ve bu tür maddeler üretirler.

Retikulum hücreleri lokalizasyon ve dış görünüşleri bakımından üç gruba ayırmıştır: fibroblastik retikulum hücreleri, dendritik retikulum hücreleri ve interdigitasyon gösteren retikulum hücreleri.

Fibroblastik retikulum hücreleri fibroblastlara özgü birçok karakteristik elektron mikroskopik özelliğe sahiptir fakat yoğun mikrofilament demetleri içermesi ve düz kastaki aktin ve miyozine karşı antikorlarla kuvvetli reaksiyon vermesi yönünden fibroblastlardan farklıdır.

Dendritik retikulum hücreleri lenf düğümleri, dalak ve tonsillalardaki lenf foliküllerinde bulunurlar. Antijen sunan bu hücreler komşu lenfoid hücrelerin arasına uzanan çok sayıda sitoplazmik uzantılar (dendrit) ile karakterizedirler. Dendritik retikulum hücreleri germinal merkez mikroçevresinin bir anahtar hücresi olarak bilinmektedir. Bu hücreler antijen antikor kompleksini elde edip korur, hafıza B hücrelerini uyandırabilir ve sonra daha ileri T hücre aktivitesini uyandırabilirler.

İnterdigitasyon gösteren retikulum hücreleri periferik lenfoid dokuda T hücre alanlarında bulunan lenfoid olmayan yardımcı hücrelerdir. Bu hücrelerin primer T lenfosit immün yanıtlarının başlaması için antijen sunan hücreler gibi fonksiyon yapma potansiyelleri vardır. Ayrıca timusda altı tip epitelyal retikulum hücre tipi tanımlanmıştır. Tip I (subkapsüler-perivasküler hücre), tip II (soluk hücre), tip III (intermediate hücre), tip IV (koyu hücre), tip V (farklaşmamış hücre), tip VI (büyük medüller hücre) epitelyal retikuler hücrelerdir.

Bu derlemede retikulum hücrelerinin mikroskopik ve fonksiyonel özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır

Anahtar Kelimeler: Antijenik Uyanım; Lenfoid Doku; Retikulum Hücreleri.

Reticulum Cells

Reticular cells are fibroblast-like cells that synthesize reticular fibers. They are stellate in shape. Elongated cytoplasmic processes of these cells wrap around the bundles of reticular fibers, effectively isolating these structural components from the parenchyma of the lymphatic tissue and organs. Besides their supporting role, they express surface molecules and produce substances that attract T cells, B cells and dendritic cells.

Reticular cells have been subdivided on the basis of their location and phenotype into 3 major subsets: fibroblastic reticular cells, dendritic reticulum cells and interdigitating reticulum cells.

Fibroblastic reticulum cells have many ultrastructural characteristics of fibroblasts but differ from them in containing prominent bundles of microfilaments and in reacting strongly with antibodies to smooth muscle type myosin and actin.

Dendritic reticulum cells are present in lymph follicles of lymph nodes, spleen, and tonsils. These antigen presenting cells are characterized by numerous cytoplasmic processes extending (dendrites) between adjacent lymphoid cells. Dendritic reticulum cells are known as a key cell of the germinal center microenvironment. These cells acquire and maintain antigen-antibody complexes and can stimulate memory B cells that can, in turn, stimulate further T cell activity.

Interdigitating reticulum cells are arachnoid nonlymphoid accessory cells found in the T-cell areas of peripheral lymphoid tissue. They are potent antigen-presenting cells responsible for initiating primary T-lymphocyte immune responses

Six types of epithelial reticular cells were observed in thymus: type I (subcapsular-perivascular), type II (pale), type III (intermediate), type IV (dark), type V (undifferentiated) and type VI (large-medullary).

In this review, the microscopic and functional characteristics of reticulum cells are summarized.

Key Words: Antigenic Stimulation; Lenfoid Tissue; Reticulum Cells.

İletişim Adresi:

Dr. Elif TAŞLIDERE
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji-Embriyoloji Anabilim
Dalı, MALATYA
Tel: 0422 3410660/1229
e-mail: eliftaslidere@hotmail.com

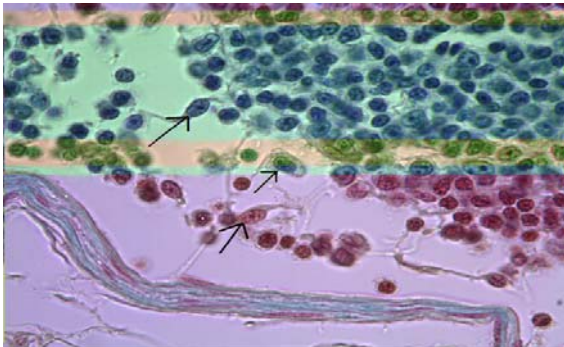
Taşlıdere ve ark.

Giriş

Retikulum hücreleri, retikulum liflerini sentezleyen fibroblast benzeri hücrelerdir. Yıldız şeklinde hücreler olup uzantıları ile birbirine tutunurlar. Mezenkim hücrelerine benzer şekilde farklılaşabilme yeteneğindedirler.¹ İnce, uzun sitoplazmik uzantılarının retikulum lifleriyle birlikte oluşturduğu ağısı yapı (retiküler ağ) lenfatik organların ve kemik iliğinin çatısını oluşturur. Bu işlevleri ile bağlantılı olarak dalak, lenf düğümü, timus, kemik iliği gibi organlarda çok sayıda retikulum hücresi bulunur. Lenforetiküler ve miyeloretiküler sisteme ait organların temel yapısını oluşturmalarının yanısıra T ve B lenfositleri ve dendritik hücreleri cezbederek bölgeye çeker.² Aktif kemik iliğinde yer alan retikulum hücreleri, oluşturdukları ağısı yapı ile hemopoetik hücreleri desteklerler. Membranlarında taşıdıkları CD117 (c-kit ligandı) aracılığıyla çeşitli koloni uyarıcı faktörler salgılayarak kök hücrelerin kan hücrelerine farklılaşmasını uyarırlar.^{3,4} Kemik iliğinin retikulum hücreleri ayrıca, sitoplazmalarında lipid biriktirerek yağ hücrelerine dönüşürler. Yağ hücreleri geniş hacimleri ile hemopoetik alanı daraltıp, kırmızı kemik iliğinin sarı kemik iliğine dönüşmesine neden olur. Bazı lösemilerde veya şiddetli kanamalarda retikulum hücreleri içerdikleri lipidi kaybederek aktive olup yeniden kan hücrelerinin yapımını uyarıcı maddeler salgılamaya başlarlar.⁴ Bu derlemede retikulum hücrelerinin mikroskopik ve fonksiyonel özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Genel Mikroskopik Özellikleri

Lenfopoetik ve hemopoetik organlarda yer alan retikulum hücreleri, retikulum lifleri ile beraber oluşturdukları ağısı üzerinde çok miktarda serbest hücre bulunduğundan dolayı ışık mikroskopik düzeyde zor ayırılırlar. Ancak, lenf düğümünün lenf sinüsleri gibi serbest hücrelerin seyrek olduğu alanlarında gözlenmeleri mümkün olur.³ (Resim 1).



Resim 1. Lenf düğümünde subkapsüler lenf sinüsü içinde ökromatik nükleuslu, uzantılı retikulum hücreleri görülüyor (oklar). H-E X 100

Yuvarlak ya da oval şekilli nükleusları gevşek bir kromatine sahiptir. Nükleus içinde bir veya birkaç nükleolus bulunur. Soluk boyanan sitoplazmalarında mor-kırmızı renkte azürofil granüller görülebilir.⁵

Elektron mikroskopik olarak kromatinin nükleusun büyük bölümünde diffuz olarak yayıldığı gözlenir. Az miktarda kromatin nükleus membranı çevresinde yoğunlaşmış durumdadır. Santral yerleşimli nükleolus oldukça küçüktür. Sitoplazmada bol mitokondrion, oldukça yaygın granüllü endoplazmik retikulumu, çeşitli büyüklüklerde inklüzyon cisimleri ve primer lizozomlar bulunur.^{1,4}

Tarihçesi

Retikulum hücrelerini tanımlamak için farklı araştırmacılar tarafından birçok farklı terim kullanılmıştır. Han 1961 yılında lenf nodundaki farklılaşmamış retikulum hücrelerini organelden fakir, küçük yıldız şekilli hücreler olarak tanımlamıştır. Benzer hücre tanımlamaları çok sayıda araştırmacı tarafından da yapılmıştır. Clark 1963 yılında lenf düğümünün sinüslerinde yassılaştırmış fagositik hücrelerin olduğunu fark etmiştir. Sorenson (1960), Moe (1964) ve Bernard ve Lupus (1964) benzer hücreleri retikuloendotelial hücreler olarak isimlendirmişlerdir.⁶

Dalağın retiküler hücrelerini retikulum lifleri ile ilişkili, bol mitokondrion ve vakuol içeren farklılaşmamış hücreler olarak tanımlamıştır.¹ Onove ve Tsukada, bu hücrelerin sitoplazmalarında primer lizozomlara benzeyen 0.2-0.3 mikrometre çapında spesifik granüllere dikkat çekmiştir.⁶

1978 yılında Lennert ve arkadaşları retikulum hücrelerini mikroskopik ve sitokimyasal yönden üç gruba ayırmıştır.

- 1- Fibroblastik retikulum hücreleri
- 2- Dendritik retikulum hücreleri
- 3- İnterdijitasyon gösteren retikulum hücreleri.^{6,7}

Bu sınıflamada belirtilen hücreler dışında timusta da özel bir tip retikulum hücresi olan epitelyal retiküler hücreler bulunmaktadır. Timusun epitelyal retiküler hücreleri ile diğer lenfoid organların retikulum hücrelerinin embriyolojik kökenleri farklıdır. Diğer lenfoid organların retikulum hücreleri mezodermal iken, timusun epitelyal retiküler hücreleri endodermal ve ektodermal kökenlidir.³

1- Fibroblastik Retikulum Hücreleri

Fibroblastik retikulum hücreleri (FRH), retikulum lifleri ile birlikte lenf düğümü ve dalak gibi lenfoid organların gevşek ağ örgüsü yapısındaki temel çatısını oluştururlar.⁸ Büyük ökromatik nükleusa sahip olan bu hücreler başta lenf düğümleri olmak üzere sekonder lenfoid organlarda

Retikulum Hücreleri

özel alanlar oluşturarak iletişimde ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde görev alırlar. Bu hücreler lenf düğümünde her alanda bulunmalarına rağmen az sayıda lenfosit içeren sinuslarda daha kolay ayırt edilebilirler. Buralarda sinüsleri çaprazlayarak uzanırlar.^{4,9}

Fibroblastik retikulum hücreleri lenf dokusuna yerleşmiş fibroblastlar olabilirler.¹⁰ İn vitro çalışmalarda kemik iliğindeki retiküler hücrelerin fibroblastlara benzer özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Kemirici kemik iliği kültürlerinde retikulum hücrelerin fibroblastlara benzer şekilde tip 1, tip 3 kollojen ve fibronektin üretebildikleri saptanmıştır.⁹ Fibroblastik retikulum hücreleri fibroblastlardan farklı olarak sitoplazmaları ile retikulum liflerini kılıf şeklinde sararak izole ederler.⁴ Yine farklı olarak bu hücreler miyofibroblastlara benzer özelliklere sahiptirler. Belirgin mikrofilament demetleri içerirler. Vimentin, düz kas aktini ve desminle immunohistokimyasal reaksiyon gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı miyofibroblast gibi sınıflandırılabilirler.^{6,11} Fibroblastik retikulum hücreleri, dendritik retikulum hücreleri ve interdigitasyon gösteren retikulum hücrelerinden immunofenotip olarak farklıdır. Fibroblastik retikulum hücrelerinde farklı olarak CD21(-), CD35(-) ve S100 proteini negatifdir. Dendritik retikulum hücreleri CD21(+), CD35(+) ile immunreaksiyon gösterir. İnterdigitasyon gösteren retikulum hücreleri ise S- 100 proteini pozitifdir.^{6,13}

Fibroblastik retikulum hücrelerinde fagositik mononükleer hücrelere özel Fc reseptörleri bulunmaz. Bununla birlikte uygun kültür koşullarında bu hücreler fakültatif fagositoz yapabilirler. İn vivo ortamda kemik iliğindeki retiküler hücrelerde fagositik aktivite tanımlanmıştır. Buna rağmen fagositik aktivite bu hücrelerin genel özelliği değildir.⁹

İN vivo çalışmalarda fibroblastik retikulum hücrelerinin IL7 (interlökin 7) salgıladıkları görülmüştür. IL7 T lenfositlerin uzun ömürlü olmaları için gerekli bir sitokindir. T zonundaki fibroblastik retikulum hücreleri IL7 ve CCR7 (C-C chemokine receptor type 7) bağlı CCL19 (C-C motif chemokine 19) sekrete ederek T lenfositlerin ölmelerine engel olur. Farelerde CCL19 un T hücre fonksiyonu için gerekli olduğu ispatlanmıştır. Lenf nodunda fibroblastik retikulum hücreleri yaşamsal faktörler için bir rezervuar olup CD4 ve CD8 T lenfositlerin fonksiyonu için anahtar rol oynar.¹³

2- Dendritik Retikulum Hücreleri

Lenf follikülleriyle ilişkili, yıldız şekilli ince, uzun sitoplazmik uzantıları bulunan mononükleer hücrelerdir. Dendritik retikulum hücreleri (DRH) lenf düğümleri, dalak ve tonsillalardaki lenf foliküllerinde yer alırlar.¹⁴

Bu hücreler, kendilerine komşu lenfoid hücrelerin aralarında uzanan sitoplazmik uzantıları ile karakterizedirler. Diğer hücrelerle ve antijenlerle karşılıklı etkileşim için hücre yüzey alanını artıran dallanan sitoplazmik uzantıları, yani dendritleri nedeniyle hücrenin dış yüzeyi düzensiz bir görünüme sahiptir.^{15,16} Lenfositleri saran yoğun bir sitoplazmik uzantı ağı ve düzensiz şekilli ökromatik nükleusları ile dikkat çekmektedirler.¹⁴

Dendritik retikulum hücrelerin kökeni tartışmalıdır.¹⁷ Hücrenin orjininin belirlenmesinde immunofenotipik çalışmalarla da kesin bir sonuca ulaşılamamıştır.¹⁸ Hemopoetik veya mezenkimal kök hücrelerden köken almış olabilirler.¹⁹ Histolojik çalışmalar, bu hücrelerin lenf düğümlerindeki fibroblastik retikulum hücrelerinden farklılaştığını desteklemektedir.²⁰ Fare lenf düğümleri, tavşan ve sıçan dalığında mikroskopik düzeyde yapılan çalışmalar bu hücrelerin retikulum hücresi kökenli olduklarını göstermektedir.²¹⁻²³ Sıçan lenf düğümlerinin gelişimi sırasında fibroblastik retikulum hücreleri ve dendritik retikulum hücrelerini inceleyen çalışmalarda gelişimin ilk aşamasında retikulum hücrelerinin gelişmekte olan derin korteks birimlerinde yerleştikleri gösterilmiştir. Derin korteksin stromasının, lenfositlerle yakın ilişkili olan retikulum hücreleri ve yaygın retikulum liflerinden oluştuğu bildirilmektedir. Gelişiminin takibeden safhalarında, retikulum hücrelerinin dış korteksi doldurduğu gösterilmiştir. Gelişim boyunca retikulum hücrelerinde sık mitozlar da gözlenmiştir. Başlangıçta primer foliküllerin stromasını oluşturan retikulum hücrelerinin daha sonra germinal merkezlerin DRH'leri haline döndükleri ileri sürülmektedir. Aynı çalışmada retikulum hücreleri ile DRH'ler arasındaki geçiş safhaları da gösterilmiştir.²⁴ Buna karşılık bazı araştırmacılar da DRH'lerin retikulum hücresi kökenli olmadığını, monosit/makrofaj hücre zinciri kökenli olabileceklerini bildirmektedir.^{25,26} Kapasi ve ark ise mutant farelerde yaptıkları bir çalışmada, DRH'lerin primer lenfoid dokularda bulunan öncül hücrelerden köken aldıklarını saptamıştır.¹⁹

Dendritik retikulum hücrelerin ışık mikroskopik yöntemlerle belirlenmeleri oldukça zordur.²⁷ Bu hücreler mikroskopik düzeyde ayrıntılı bir biçimde ilk kez Nossal ve arkadaşları tarafından 1968 yılında tanımlanmıştır.¹⁵ Hücrenin antijen-antikör kompleksinin tutulumu ile ilişkili olma özelliği araştırmacılar tarafından mikroskopik düzeyde gösterilmiştir.^{15,28} Dendritik retikulum hücrelerinin fagositik aktiviteleri yoktur. Bununla birlikte antijeni yakalamada ve antikör ile birleşmesinde oldukça etkindirler.²⁹ Bu hücreler IgG için Fc reseptörleri taşır. Bu mekanizma makrofajların antijenleri etkisizleştirme mekanizmasına bir ölçüde benzemekle beraber burada antijen endositozla hücre içine alınmaz. Sitoplazmik uzantıların yüzeyinde kalır.

Taşıdıra ve ark.

Dentritik retikulum hücreleri antijen sunan hücreler olarak sınıflandırılmazlar. Zira yüzeyinde MHC class II antijenleri yoktur. Bu hücreler antijenleri yüzey membranlarında uzun bir süre (haftalar ve aylar) tutabilirler. B lenfositler tarafından bu antijenler tanıdığı için immünolojik hafızanın devamına katkıda bulunurlar.^{30,31} Başka bir deyişle DRH'lerin yüzeyinde antijenin uzun süre kalabilmesi primer immün cevabın uyanılmasında olduğu kadar bellek hücrelerinin aktivitesinin sürdürülmesinde de rol oynayabilmektedir.²⁸ Aynı zamanda DRH'lerin, germinal merkez hücrelerinin yaşamını sürdürmesi ve proliferasyonu açısından germinal merkez mikroçevresinin anahtar hücresi olduğu da bilinmektedir.³²

Dendritik retikulum hücreleri germinal merkez B lenfositlerini apopitozdan korur, proliferasyonunu ve hücrel etkileşimlerini uyarır.³³ DRH'lerin rolüne ilişkin çoğu çalışmalar germinal merkez B lenfositlerinin apopitozdan korunması üzerine odaklanmıştır. Bununla birlikte yoğun DRH ağı içerisinde bulunan germinal merkez B lenfositlerin çoğunun farklılaşma sürecinde apoptozise gittiği bildirilmiştir.³⁴ İmmunohistokimya ve flow sitometri çalışmaları, DRH'lerin bir alt grubunun FasL ekspresye ettiğini göstermiştir. Bu bulgular, DRH'lerin Fas-FasL etkileşimleri aracılığıyla germinal merkez B lenfositlerin apopitozunda da bir rol oynayabileceklerini göstermektedir.³

Etkileşim halinde bulunan hücre açısından bu hücreler interdigitasyon gösteren retikulum hücrelerinden farklıdır.³⁶ Örneğin; lenf düğümlerinde parakorteks bölgesinde yer alan interdigitasyon gösteren retikulum hücreleri antijeni T lenfositlere sunarken, germinal merkezlerde yer alan DRH'leri primer olarak B lenfositlerle etkileşim halindedir.³⁷

3- İnterdigitasyon Gösteren Retikulum Hücreleri

İnterdigitasyon gösteren retikulum hücreleri (IRH) yüzeylerinde dendrit olarak adlandırılan birçok uzun sitoplazmik çıkıntıya sahip hücrelerdir.^{38,39} İlk olarak 1970 yılında Veldman tarafından fagositoz yapmayan hücreler olarak tanımlanmışlardır.⁴⁰ Veldman düzensiz şekilli büyük ökromatik nükleuslu bu hücreleri parmaklı çıkıntılarında dolayı 'interdigitasyon gösteren retikulum hücreleri' olarak isimlendirmiştir. Bu özellikteki retikulum hücreleri, insan lenf düğümünde parakortikal alanda ve sıçanlarda dalağın periarteriyel lenfatik kılıfında bulunmuştur. İnterdigitasyon gösteren retikulum hücrelerinin mononükleer fagositik sistemle ilgili hücreler olduklarını ileri sürmüşlerdir. İnterdigitasyon gösteren retikulum hücrelerinin, T lenfositlerin çoğalması ve farklılaşması için gerekli hücreler olduklarını bildirmişlerdir.⁴⁰

İnterdigitasyon gösteren retikulum hücreleri dalakta beyaz pulpada T lenfositlerin yoğunlaştığı bölgelerde bulunurlar. Bu hücreler yüksek ATPaz ve asit fosfataz aktivitesi göstermesiyle diğer retikulum hücrelerinden ayırtedilebilir. Zayıf boyanmış düzensiz şekilli nükleusları ve kısmen geniş, şeffaf sitoplazmaları bulunan bu hücreler santral arter yakınlarında dağılmış durumdadırlar. ¹⁹ Elektron mikroskopik olarak bu hücrelerin çok sayıda tubul ve vezikül içeren sitoplazmik uzantılara sahip oldukları görülmüştür.⁴¹

İnterdigitasyon gösteren retikulum hücreleri buldukları dokularda antijen sunan bir hücre ağı oluştururlar. Dendritleri bu hücrelerin antijen sunumunda ve T lenfosit aktivasyonunda etkili olduklarını sağlar.^{38,39} İnterdigitasyon gösteren retikulum hücrelerinin immunohistokimyasal olarak yüzeylerinde MHC-klass II taşıdıkları ve hatta bazılarının CD1 antijenine sahip oldukları gösterilmiştir.⁴¹

Elektron mikroskop ve sitokimyasal çalışmalarla sıçan popliteal lenf nodundaki interdigitasyon gösteren retikulum hücrelerinin morfolojik özellikleri açısından diğer retikulum hücrelerine ve makrofajlara benzerlikler gösterdikleri rapor edilmiştir. İnterdigitasyon gösteren retikulum hücreleri ile makrofajların ortak orjinli oldukları lehine görüşler bulursa da HRP (horseradish peroxidase) ile yapılan ultrahistokimyasal çalışmalarda interdigitasyon gösteren retikulum hücrelerinin fagositik aktivitelerinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Makrofaj ve IRH'lerin ürettikleri maddeler de farklıdır. IRH'lerden salgılanan glikoproteinlerin periferel T lenfositleri stimüle eden faktörlerin bir grubu olduğu düşünülebilir.⁴²

Deri immün cevap için önemli bölgelerden biridir. Epidermiste yerleşmiş antijen sunan hücreler 'Langerhans hücreleri' (LH) olarak isimlendirilir.^{38,39} Yüzeylerinde Fc reseptörlerinin bulunmasıyla bağlantılı olarak, Langerhans hücreleri ve İRH arasında fonksiyonel ilişki olduğu düşünülmüştür.⁶ Bakteriyel ya da viral patojenlere bağlı olarak ortaya çıkan lokal inflamasyonda salgılanan faktörler (IL-2 ve IL-6) Langerhans hücrelerini aktive eder. Langerhans hücreleri kan yoluyla sekonder lenf nodlarına giderler. Burada parmaklı çıkıntılar gösteren tam farklılaşmış formları olan interdigitasyon gösteren retikulum hücrelerine dönüşerek T hücre bölgelerine (örn: lenf düğümünde parakortekse) yerleşirler.^{38,39} Bu alanlarda T hücrelerini antijene özgül olarak aktive ederler. Bu hücrelerin görevi enfeksiyon bölgesinden antijenleri sekonder lenf nodlarına taşıyarak programlı bir şekilde antijen ve toksinlere karşı özgül immün yanıt oluşmasını sağlamaktır.⁴³ Bu sırada T lenfositlerin antijenle teması kolaylaşır. Çünkü henüz aktive olmamış T lenfositler 24 saatlik periyotlarda periferel lenf sistemini birkaç kez dolaşırlar. İnterdigitasyon gösteren retikulum hücreleri

Retikulum Hücreleri

tarafından aktive edildikten sonra enfeksiyon bölgelerinde etkili hücreler haline gelirler. Sitotoksik T lenfositler virüsle enfekte olmuş hücreleri ve tümör hücrelerini parçalarken; yardımcı T lenfositler makrofajların fagositik ve bakterisidal aktivitelerini uyarırlar. Ayrıca antikor üreten B hücrelerini de aktive ederek humoral immün cevabı desteklerler. Antijen sunan hücreler antijene özgül T lenfositleri aktive etmekte çok önemlidir. Çünkü T lenfositler kendi başlarına antijen tanıyamazlar, antijen sunan hücreler tarafından işlenip sunulması gerekir. Vücudun periferinde bulunan LH, antijen tanıma ve işlemekte ustadırlar ancak latent T lenfositleri aktive etmekte yetersizdirler. Sekonder lenf nodlarına gelip interdigitasyon gösteren retikulum hücrelerine olgunlaştıktan sonra antijen tanıma ve işleme özelliklerini kaybedip Langerhans hücresi evresindeyken içine almış oldukları antijeni T hücresine tanıtip onu aktive edecek potansiyeli kazanırlar.^{38,39}

S-100 proteini immunohistokimyasal olarak eozinofilik granuloma, Hand-Schüller-Christian hastalığı ve Letterer-Siwe hastalıkları gibi histiositozis-X vakalarında hücre yüzeyinde gösterilmiştir. S-100 proteini aynı zamanda deride Langerhans hücrelerinde, lenf nodu, dalak ve timusta interdigitasyon gösteren retikulum hücrelerinde saptanmıştır. Fakat epiteloid hücrelerinde, fagositik makrofajlarda veya germinal merkezde bulunan dendritik retikulum hücrelerinde bulunmaz. Bu bilgiler ışığında S-100 proteini belki Langerhans hücreleri, interdigitasyon gösteren retikulum hücreleri ve histiositozis-X hücreleri için yeni bir immunohistokimyasal marker olabilir.⁴⁴

Epitelyoretiküler Hücreler

Timusta bulunan yıldız şekilli epitelyal retiküler hücreleri lenfosit ve makrofajların gelişmesini desteklerler. Diğer retiküler hücrelerden farklı olarak retiküler lifleri sentezlemezler.^{3,45} Timusun parankiması diğer lenfoid organların parankimasından bazı farklılıklar gösterir. Timusta retikulum lifi bulunmaz. Bu nedenle timusun serbest hücreleri diğer lenfoid organlardan farklı olarak, sadece epitelyoretiküler hücrelerin oluşturduğu ağ üzerine yerleşmişlerdir. Bu hücreler de olağan retikulum hücreleri gibi uzantılı olup birbirlerine bağlantı kompleksleriyle tutunarak üç boyutlu bir ağ oluştururlar. Epitelyal orjinli olmaları nedeniyle aralarında bağlantı kompleksleri bulunur. Buna ilaveten sitoplazmalarında da çok miktarda intermediyer filament demetleri vardır.³

Timusta altı farklı tip epitelyal hücre tanımlanmıştır. Tip I (subkapsüler-perivasküler hücre), tip II (soluk hücre), tip III (intermediate hücre), tip IV (koyu hücre), tip V (farklılaşmamış hücre), tip VI (büyük medüller hücre) epitelyal retiküler hücrelerdir. Tip II, III, IV ve V organ

boyunca bulunur. Tip II ve VI epitelyal hücreler çeşitli farklılaşma süreçleri gösterirler. Tip II hücreler çok aktifken tip VI hücreler genellikle dejenere olurlar. Başlıca kortikomedüller sınırda bulunan Tip V epitelyal hücreler farklılaşmamış hücrelerdir. Tip VI hücreler yalnızca medullada yerleşmişlerdir. Hassal korpüsküllerini meydana getirirler.^{46,47}

Timus korteksinde bulunan üç tip epitelyoretiküler hücre kapsül altından başlamak üzere aşağıya doğru sıralanırlar. Tip I epitelyal retiküler hücreler: Kapsül ve trabeküllerin bağ dokusunun hemen altında bulunurlar, ayrıca kortekte kan damarlarının adventisyalını çevrelerler. Aralarında sıkı bağlantı kompleksleri bulunduğundan dolayı bu hücrelerin timus parankimasını dış ortamdan izole ederek T lenfositlerin antijenlere maruz kalmaksızın eğitimlerini tamamlamalarını sağladıkları düşünülmektedir.

Tip I epitelyal retiküler hücrelerin altında bazal lamina uzanır. Damar duvarının epitelinin ve perivasküler makrofajlarında katkıda bulunduğu kan timus bariyerini oluştururlar.

Tip II epitelyal retiküler hücreler: Timus korteksinin ortalarında yerleşir, sitoplazmalarında yoğun intermediyer lif demetleri ve uzantıları arasında desmozomlar bulunur

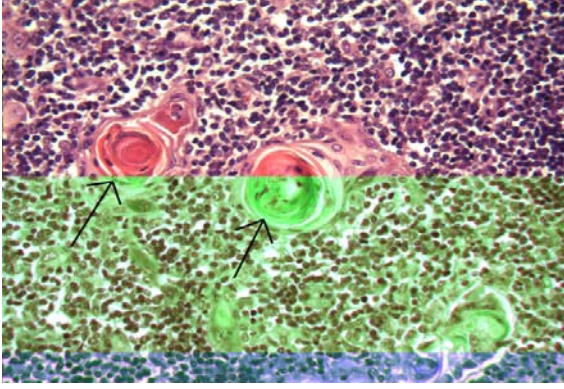
Tip III epitelyal retiküler hücreler: Timusun korteks medulla sınırında bir bariyer oluştururlar. Tip II ve Tip III epitelyal retiküler hücreler yüzeylerinde MHC 1 ve MHC 2 moleküllerini taşırlar. Retikulum hücrelerinden salgılanan timopoetin, timik humoral faktör, timulin gibi maddeler T lenfositlerin timus dokusu içinde olgunlaşmasını sağlar.

Tip IV epitelyal retiküler hücreler: Tip III ile birlikte korteks medulla sınırını oluştururlar. Birbirlerine sıkı bağlantı kompleksleriyle bağlanmışlardır

Tip V epitelyal retiküler hücreler: Medulla boyunca yayılarak birbirlerine desmozomlar aracılığıyla tutunup lenfositlerin yerleştiği bir ağ oluştururlar.^{2,3}

Tip VI epitelyal retiküler hücreler: Bu hücreler bir araya gelip konsantrik tabakalar oluşturarak ışık mikroskopik olarak asidofil boyanan hassal korpüsküllerini yaparlar (Resim 2).

Hassal korpüskülleri 20- 150 µm çapında ortada eozinofilik hyalin merkeze sahip yapılardır ve keratinizasyon gösterebilirler. Konsantrik olarak dizilmiş, dejenerasyon gösteren epitelyoretiküler hücre toplulukları içerir ve sitokeratinden zengindir. Korpüskülü oluşturan hücreler keratohyalin cisimleri, intermediyer filamentler ve lipid damlaları içerirler.^{2,3} Bu



Resim 2. Timus medullasında lenfositler arasında tip VI epitelyoretikuler hücrelerden oluşan Hassall korpüskülleri yer alıyor (oklar). H-E X 40

cisimleri ilk kez 1840'larda İngiliz doktor A. H. Hassall tarif etmiştir.⁴⁸ İşlevleri tam olarak anlaşılamamıştır fakat timik stromal timopoetin denilen bir sitokin ekspresye ederler. Bu sitokin insan timusundaki dendritik hücreleri, CD4(+) düzenleyici T hücre gelişimini sağlaması yönünde uyarır.^{2,3,48} Ayrıca apoptotik timositlerin uzaklaştırılmasında da rolleri olabilir. Büyüklükleri ve sayıları yaşlılarda artar ve ilerleyen yaşla birlikte sıklıkla kalsifiye olurlar.⁴⁸

Kaynaklar

1. Kwang W, Jeon. International Review of Cytology. A Survey of Cell Biology. San Diego: Academic Press. 2009.
2. Ross MH, Powlina W. Histology Text and Atlas. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins. 2006.
3. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. Malatya: Medipres Matbaacılık Ltd. 2009.
4. Güzel E, Atilla P, Dağdeviren A. Fibroblast T and Fibroblast Like Cells. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006; 26-4.
5. <http://www.kanbilim.com/Kemikiligimorf.htm>
6. Müller-Hermelink HK, Schwarting H. Functional Studies on Histiocytic and Interdigitating Reticulum Cells from Human Lymphoid Tissue. Virchows Archiv B Cell Pathology Zell-Pathology 2008; 37: 217-24.
7. Martel M, Sarli D, Colecchia M, et. al. Fibroblastic Reticular Cell Tumor of the Spleen: Report of A Case and Review of the Entity. Human Pathology 2003; 34(9): 954-7. DOI: [10.1016/S0046-8177\(03\)00399-X](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(03)00399-X)
8. Bajénoff M, Glaichenhaus N, Germain NR. Fibroblastic Reticular Cells Guide T Lymphocyte Entry Into and Migration with in the Splenic T Cell Zone. J Immunol 2008; 181(6): 3947-54.
9. Tavassoli M. Handbook of the Hematopoietic Microenvironment. Clifton: Humana Press. 1989.

10. Fornusek L, Vetvicka V. Immune System Accessory Cells. Florida: CRC Press. 1992.
11. Müller-Hermelink HK, Von Gaudecker B, Drenckhahn D, et. al. Fibroblastic and Dendritic Reticulum Cells of Lymphoid Tissue. J Cancer Res Clin Oncol 1981; 101: 149-64. DOI: [10.1007/BF00405075](https://doi.org/10.1007/BF00405075)
12. Jones D, Amin M, Ordonez NG, et. al. Reticulum Cell Sarcoma of Lymph Node with Mixed Dendritic and Fibroblastic Features. Mod Pathol 2001; 14(10): 1059-67. DOI: [10.1038/modpathol.3880436](https://doi.org/10.1038/modpathol.3880436)
13. Link A, Vogt TK, Favre S, et. al. Fibroblastic Reticular Cells in Lymph Nodes Regulate the Homeostasis of Naive T cells. Nature Immunology 2007; 8: 1255-65. DOI: [10.1038/ni1513](https://doi.org/10.1038/ni1513)
14. Radoux D, Heinen E, Kinet-Denoel C, et. al. Precise Localization of Antigens on Follicular Dendritic Cells. Cell Tissue Res 1984; 235(2): 267-74. DOI: [10.1007/BF00217850](https://doi.org/10.1007/BF00217850)
15. Nossal GJ, Abbot A, Mitchell J, et. al. Antigens in Immunity XV. Ultrastructural Features of Antigen Capture in Primary and Secondary Lymphoid Follicles. J Exp Med 1968; 1127(2): 277- 90. DOI: [10.1084/jem.127.2.277](https://doi.org/10.1084/jem.127.2.277)
16. Schnizlein CT, Kosco MH, Szakal AK, et. al. Follicular Dendritic Cells in Suspension: Identification, Enrichment, and Initial Characterization Indicating Immune Complex Trapping and Lack of Adherence and Phagocytic Activity. J Immunol 1985; 134(3): 1360-68.
17. Kapasi ZF, Qin D, Kerr WG, et. al. Follicular Dendritic Cell (FDC) Precursors in Primary Lymphoid Tissues. J Immunol 1998; 160: 1078-84.
18. Schriever F, Freeman G, Nadler LM. Follicular Dendritic Cells Contain Unique Gene Repertoire Demonstrated by Single-Cell Polymerase Chain Reaction. Blood 1991; 77: 787-91.
19. Heusermann U, Stutte H, Müller-Hermelink HK. Interdigitating Cells in the White Pulp of the Human Spleen. Cell Tissue Res 2004; 153: 415-7.
20. Knight SC, Stagg AJ. Antigen-Presenting Cell Types. Curr Opin in Immunol 1993; 5: 374-82. DOI: [10.1016/0952-7915\(93\)90056-X](https://doi.org/10.1016/0952-7915(93)90056-X)
21. Groscurth P. Non-lymphatic Cells in the Lymph Node Cortex of the Mouse. II. Postnatal Development of the Interdigitating Cells and the Dendritic Reticular Cells. Pathol Res Pract 1980; 169: 235- 54. DOI: [10.1016/S0344-0338\(80\)80003-3](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(80)80003-3)
22. Heusermann U, Zurborn KH, Schroeder L, et. al. The Origin of the Dendritic Reticulum Cell. An Experimental Enzyme-Histochemical and Electron Microscopic Study on the Rabbit Spleen. Cell Tissue Res 1980; 209: 279-94.
23. Dijkstra CD, Kamperdijk EWA, Döpp EA. The Ontogenetic Development of the Follicular Dendritic Cell. An Ultrastructural Study by Means of Intravenously Injected Horseradish Peroxidase (HRP)-Anti-HRP Complexes As Marker. Cell

Retikulum Hücreleri

- Tissue Res 1984; 236: 203-6. DOI: [10.1007/BF00216532](https://doi.org/10.1007/BF00216532)
24. Villena A, Zapata A, Rivera-Pomar JM, et. al. Structure of the Non-Lymphoid Cells During the Postnatal Development of the Rat Lymph Nodes, Fibroblastic Reticulum Cells and Interdigitating Cells. *Cell Tissue Res* 1983; 229: 219-32. DOI: [10.1007/BF00217894](https://doi.org/10.1007/BF00217894)
25. Gerdes J, Stein H, Mason DY, et. al. Human Dendritic Reticulum Cells of Lymphoid Follicles: Their Antigenic Profile and Their Identification As Multi-Nucleated Giant Cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1983; 42(2): 161-72.
26. Szakal AK, Kosco MH, Tew JG. A Novel In Vivo Follicular Dendritic Cell-Dependent Iccosome-Mediated Mechanism for Delivery of Antigen to Antigen Processing Cells. *J Immunol* 1988; 140: 341-53.
27. Young B, Heat JN. *Weather's Functional Histology*. Edinburg: CRC Press. 2000.
28. Hanna MG, Szakal AK. Localization of 125I-Labeled Antigen in Germinal Centers of Mouse Spleen: Histologic and Ultrastructural Autoradiographic Studies of the Secondary Immune Reaction. *J Immunol* 1968; 101(5): 949-62.
29. Klaus GG, Humphrey JH. The Generation of Memory Cells. I. The Role of C3 in the Generation of B Memory Cells. *Immunology* 1977; 33(1): 31-40.
30. Hall JG. Effector Mechanisms in Immunity. *The Lancet* 1969; 293: 25-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(69\)90988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)90988-X)
31. Lehrer RI, Ganz T. Biochemistry and Function of Monocytes and Macrophages. In: Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, et. al. eds *Williams Hematology*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill 2001: 865-9.
32. Park CS, Yoon SO, Armitage RJ, Choi YS. Follicular Dendritic Cells Produce IL-15 That Enhances Germinal Center B Cell Proliferation in Membrane-Bound Form. *J Immunol* 2004; 173(11): 6676-83.
33. Park CS, Choi YS. How Do Follicular Dendritic Cells Interact Intimately With B Cells in the Germinal Centre? *Immunology* 2005; 114(1): 2-10. DOI: [10.1111/j.1365-2567.2004.02075.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.02075.x)
34. Orui H, Yamakawa M, Imai Y. Proliferation and Apoptosis of Follicular Lymphocytes: Relationship to Follicular Dendritic Cell- Associated Clusters. *Immunology* 1997; 90(4): 489-95. DOI: [10.1046/j.1365-2567.1997.00203.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1997.00203.x)
35. Hur DY, Kim DJ, Kim S, et. al. Role of Follicular Dendritic Cells in the Aoptosis of Germinal Center B Cells. *Immunol Lett* 2000; 72(2): 107-11. DOI: [10.1016/S0165-2478\(00\)00166-8](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(00)00166-8)
36. Pinchuk G. *Schaum's Outline of Immunology*. Hill. M, Blacklick OH. *Schaum's Outline of Immunology*. San Diego: Academic Press. 2001.
37. McGee JO, Isaacson PG, Wright NA, et. al. *Oxford Textbook of Pathology*. Glasgow: William Collins & Sons & Co 1992; 26: 142-57. DOI: [10.1128/JVI.75.9.4413-4419.2001](https://doi.org/10.1128/JVI.75.9.4413-4419.2001)
38. Fan Z, Huan XL, Borowski L, et. al. Restoration of Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Responses in CD8+ T Cells from Late-Stage Patients on Prolonged Antiretroviral Therapy by Stimulation In Vitro with HIV-1 Protein-Loaded Dendritic Cells. *J Virol* 2001; 75(9): 4413-19.
39. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, et. al. GM-CSF and TNF-Alpha Cooperate in the Generation of Dendritic Langerhans Cells. *Nature* 1992; 360: 258-61. DOI: [10.1038/360258a0](https://doi.org/10.1038/360258a0)
40. Kaiserling E, Stein H, Müller-Hermelink HK. Interdigitating Reticulum Cells in the Human Thymus. *Cell Tissue Res* 2004; 155: 47-55. DOI: [10.1007/BF00220283](https://doi.org/10.1007/BF00220283).
41. Kaiserling E, Wolburg H. Interdigitating Reticulum Cells in Dermatopathic Lymphadenitis: Freeze-Fracture and Ultrathin-Section Morphology. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1988; 55(1): 19-30.
42. Veerman AJ. On the Interdigitating Cells in the Thymus-Dependent Area of the Rat Spleen: A Relation Between the Mononuclear Phagocyte System and T-Lymphocytes. *Cell Tissue Res* 2004; 148: 247-57.
43. Santiago-Schwarz F. Positive and Negative Regulation of the Myeloid Dendritic Cell Lineage. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 209-16.
44. Nakajima T, Watanabe S, Sato Y, et. al. S- 100 Protein in Langerhans Cells, Interdigitating Reticulum Cells and Histiocytosis X Cells. *Gann* 1982; 73(3): 429-32.
45. Hoshino T. Electron Microscopic Studies of the Epithelial Reticular Cells of the Mouse Thymus. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1963; 59: 513-29. DOI: [10.1007/BF00368725](https://doi.org/10.1007/BF00368725)
46. Van de Wijngaert FP, Kendall MD, Schuurman HJ, et. al. Heterogeneity of Epithelial Cells in the Human Thymus. An Ultrastructural Study. *Cell Tissue Res* 1984; 237(2): 227-37. DOI: [10.1007/BF00217140](https://doi.org/10.1007/BF00217140)
47. Kaneshima H, Ito M, Asai J, et. al. Thymic Epithelial Reticular Cell Subpopulations in Mice Defined by Monoclonal Antibodies. *Lab Invest* 1987; 56(4):372-80.
48. Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter Temel Histoloji*. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri. 2009.

Bu derlemeye atıf yapmak için: Taşdere E, Eşrefoğlu M. Retikulum Hücreleri. *JJUMF* 2012; 19(3): 199-205. DOI: 10.7247/jjumf.19.3.14