

M Hücreleri: Membranöz Epitel Hücreleri

Feyzullah BEYAZ

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Özet: M hücreleri, mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) özelleşmiş epitel hücreleridir. M hücrelerinin en belirgin özellikleri, lumenden aldıkları antijenleri dar olan sitoplazmalarından geçirdikten sonra altlarında bulunan lenfoid hücrelere sunarak bir immun yanıt veya tolerans başlatmaktır. M hücrelerinin ince yapısı ile immuno- ve lektin histokimyasal özellikleri türe ve yerleşim yerlerine göre farklılık göstermektedir.

Bu derlemede, M hücrelerinin yapısı, fonksiyonları, gelişimi, yerleşimi ve histokimyasal özelliklerine yönelik bilgiler verildi.

Anahtar Kelimeler: Folikülle ilişkili epitel (FAE), M hücreleri, MALT, Peyer plakları

M Cells: Membranous Epithelial Cells

Summary: M cells are specialized epithelial cells of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT). The most considerable features of the M cells are transport antigens from lumen to underlying lymphoid cells via its narrow cytoplasm, thereby initiating an immune response or tolerance. The ultrastructure, immuno- and lectin histochemical properties vary according to species and location.

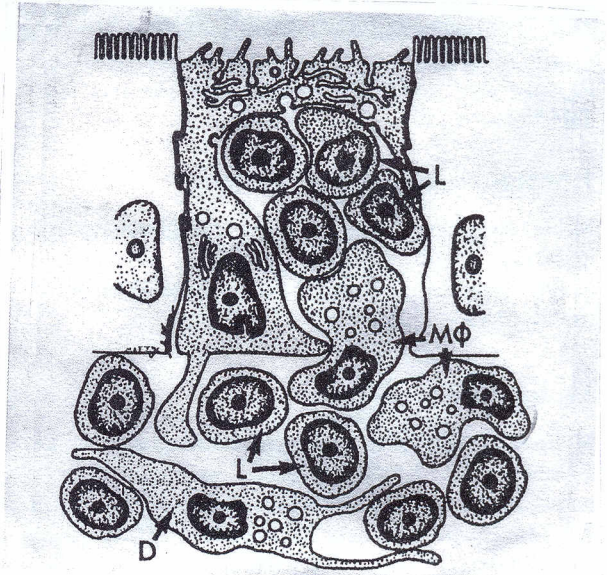
In this review, some information was given about structure, functions, development, location and histochemical properties of the M cells.

Key Words : Follicle associated epithelial (FAE), M cells, MALT, Peyer's patches

Giriş

Gastrointestinal sistem, çeşitli patojen etkenlerin invazyonunun önlenmesi için immun sistem tarafından sürekli olarak gözetim altında tutulur (4,11,25). Gastrointestinal bariyerler, aminoasit, yağ asitleri ve monosakkarit gibi çok düşük moleküler ağırlıklı maddeler için geçirgen, makromoleküller için ise geçirgen değildir (11,24,27). İmmun sistemin, spesifik bir immun yanıt oluşturabilmesi için patojenlerin makromoleküler epitoplarnın, bu bariyerleri direkt olarak geçmesi gerekir (4,27,29,31). Bu işlev ise antijen alınması ve taşınması için ileri derecede özelleşmiş epitel hücreleri olan M hücreleri (Membranöz epitel hücreleri) tarafından antijenlerin lumenden toplanmasıyla gerçekleştirilir (4,11,25,29). M hücreleri, makromolekül düzeyindeki intraluminal antijen örneklerini luminal yüzeylerinden alarak veziküller halinde dar olan sitoplazmalarından geçirirler ve bazolateral bölgesindeki derin invaginasyonun içine yerleşmiş ve sıkıca paketlenmiş lenfosit ile makrofajlara bu antijen örneklerini iletirler (4,11,12,25) (Şekil 1). Sonuçta bu bölgedeki lenf foliküllerinin germinal merkezinde plazmasitlerden antikor yapımı gerçekleşir. Bu işlev, muköz membranlar yoluyla enfeksiyonlara karşı bir

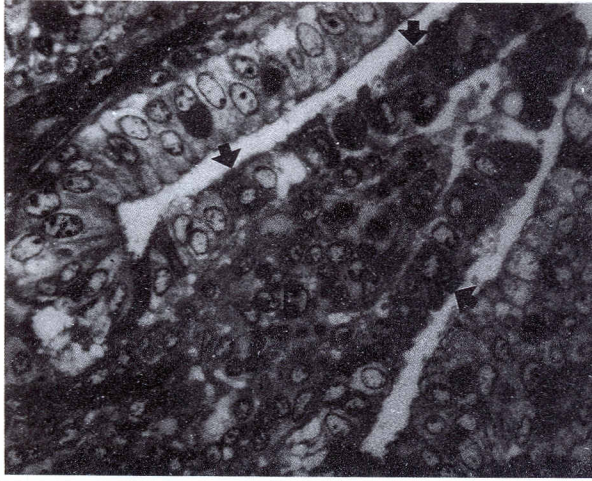
savunma mekanizması oluşturur. Bu yolla şekillenen antikorlar, intraluminal toksinler yayan bakteri ve virüsleri nötralize ederek mukozal immunitede rol oynarlar (11,25,27).



Şekil 1. Komşu epitel hücreleri arasında bir M hücresi. Bazolateral invaginasyon içerisinde lenfositler (L) ve makrofaj (MΦ). Epitel altında çok sayıda lenfosit (L), makrofaj (MΦ) ve dentritik hücre (D), (Neutra ve ark., 1996'dan alınmıştır).

2. Folikülle İlişkili Epitel (FAE)

Peyer plakları (PP) ve izole foliküllerin üzeri, "folikülle ilişkili epitel (FAE)" veya "dom epiteli" olarak bilinen özelleşmiş bir epitelle örtülüdür (11,21) (Şekil 2). Dom bölgesini çevreleyen FAE, ince yapı, fonksiyon, hücresel kompozisyon ve histokimyasal ile fizikokimyasal özellikleri bakımından hem villus hem de kript epitelinden farklıdır (11,14,24). FAE, bağırsak epitel hücreleri ve bu hücrelerin aralarına yerleşmiş M hücreleri tarafından oluşturulur (11,12,25). Bununla birlikte, FAE'de çok sayıda intraepitelial lenfosit (IEL) ve makrofaj da bulunmaktadır (4,11,25).



Şekil 2. Sığır fütüsü ileumunda bir folikülle ilişkili epitel. FAE hücreleri (oklar), D; dome bölgesi, yarı ince kesit, Toludin blue x 250.

3. M Hücrelerinin Genel Özellikleri

M hücreleri türe, yerleşim yerine ve olgunlaşma aşamalarına bağlı olarak yapısal, sayısal ve histokimyasal özellikleri yönünden farklılıklar gösterir (11,17,22).

3.1. İnce yapı özellikleri

M hücreleri ilk olarak tavşan appendiksinde yarı ince elektron mikroskopik kesitlerde ve insan PP'ında taramalı elektron mikroskopik olarak belirlenmiştir (11,27). Bu bölgelerdeki M hücreleri, apikal yüzey morfolojileri ile komşu bağırsak epitel hücrelerinden farklılık göstermesiyle, farklı bir hücre tipi olarak tanımlanmıştır (11,25,27). M hücreleri rat, fare, kobby, sığır, domuz, köpek, at ve tavukların bağırsakla ilişkili lenfoid dokusunda (GALT) ve diğer mukoza ile ilişkili epitel dokularında (MALT) da tanımlanmış-

tır (1,11,14,22). M hücreleri, genellikle kısa mikrovillus veya mikrofolds ile karakterize düzensiz şekilli bir apikal yüzeye sahiptir. Ayrıca, sitoplazmalarında bol mitokondriyon, gelişmiş granüllü ER, belirgin Golgi kompleksi ve az sayıda lizozom bulunurken, komşu bağırsak epitel hücreleri ile arasında bağlayıcı kompleksler ve lateral uzantılar gözlenir (11,25,26,27). Bağırsak epitel hücreleri ile karşılaştırdıklarında M hücrelerinde, terminal web ve mikrofilament grupları daha zayıf olarak gelişmiştir. Bu da veziküller içerisindeki partiküllerin sitoplazma içindeki taşınmasını kolaylaştırır. M hücrelerinin apikal sitoplazmalarında çok sayıda vezikül bulunurken, bazolateral membranında genellikle IEL, makrofaj ve bazende plazma hücrelerini içine alacak şekilde derin bir invaginasyon meydana gelmiştir (11,26,27). Apikal membran ve invaginasyon membranı arasındaki sitoplazmanın dar olması nedeniyle bu hücrelere membranöz epitel hücreleri (M hücreleri) denilmektedir (11). M hücrelerinde, horseradish peroksidaz (HRP), indian mürekkebi ve ferritin gibi maddelerin in vivo olarak bağırsak lumenine uygulanması ile eriyebilir ve solid antijenlerin veziküler taşınması gösterilmiştir (11,27). Bununla birlikte, çok sayıda mikroorganizma ve bazı aşı etkenlerinin de M hücrelerinden veziküler olarak taşıdığı bildirilmiştir (4,26,27,29,31).

3.2. Işık mikroskopik incelemeler

M hücrelerini ışık mikroskopik düzeyde inceleyebilmek amacıyla, membranla çevrili sitoplazmik partiküllere spesifik bazı histokimyasal markerler bulunmuştur (11).

3.2.1. Alkalın fosfataz (AF)

Tavşan appendiks ve fare PP'da bağırsak epitel hücrelerine göre M hücrelerinin apikal membranında, alkalın fosfataz (AF) aktivitesinin olmadığı veya çok az olduğu görülmüştür (11). AF, sadece tavşan ve fare PP'da değil aynı zamanda rat, köpek ve insan PP'da da negatif bir marker olarak kullanılmıştır (11,14). AF yönteminin kullanılması ile M hücreleri yarı ince kesitlerde tanımlanabilmiştir (11).

3.2.2. Monoklonal antikorlar

Tavşanlar üzerinde uygulanan bazı monoklonal antikorların, PP ve appendiks M hücrelerinin bazolateral membranı üzerindeki epitoplara pozitif, sakkulus rotundus ve sekal lenfoid folliküllerdeki M hücrelerine ise negatif reaksiyon verdiği bildirilmiştir. Bunun-

la birlikte, daha spesifik ve türe özel M hücresi belirleyici monoklonal antikorlar henüz bulunamamıştır (11,12).

3.2.3. Lektinler

Membranla çevrili glikoprotein ve glikolipid yapısındaki bazı polisakaritler, epiteliyal hücrelerin farklılaşması ve etkileşimlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, terminal sakkaritlere spesifik olarak bağlanabilen bazı lektinler, M hücrelerinin belirlenebilmesi amacıyla kullanılmıştır (5,8,23).

3.2.4. Hücre iskeleti

M hücreleri, bağırsak epitel hücrelerinden şekil (apikal yüzey ve bazolateral invaginasyon) ve fonksiyon (veziküler transport) bakımından farklıdır. Hücre iskeletinin yapısı, genellikle hücre tipi ve taşınma fonksiyonu ile ilgili olduğu için, hücre iskeletini oluşturan proteinlerin kompozisyonu immunohistokimyasal yöntemlerle incelenmiştir (11). Bir intermedier protein flamenti olan vimentin normal olarak mezenseşimal kökenli hücrelerde bulunurken, epitel hücrelerinde yoktur. Bununla birlikte, tavşan M hücrelerinde, sitokeratinlere ilaveten vimentin de bulunmuştur. Vimentin, tavşan M hücreleri için bir spesifik marker olarak kullanılmaktadır (6,7,15,16,17,23). Vimentin, tavşan GALT'ının tüm bölgelerindeki M hücrelerinde, tonsil kriptlerinde ve BALT'ı çevreleyen epitelde immunohistokimyasal olarak belirlenmiştir (10,12). Vimentin pozitif M hücrelere fare, rat, kedi, domuz ve insanlarda rastlanmamıştır (11). Bununla birlikte, domuz PP M hücrelerinde yüksek seviyelerde sitokeratin 18'in bulunduğu (9), ratlarda ise sitokeratin 8'in bir M hücre markeri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (28).

4. FAE'nin Kökeni, Farklılaşması ve Gelişimi

Farelerde, FAE hücrelerinin dom bölgesinin tabanına açılan kriptlerde yerleşmiş stem hücrelerinden köken aldıkları bildirilmiştir (11). FAE hücreleri, 24 saat içerisinde dom epitelinin aşağı kısımlarına göç ederek M hücresi veya bağırsak epitel hücrelerine farklılaşırlar. Bu bölgedeki M hücreleri, immature olarak tanımlanırlar. Bu hücrelerin, olgun M hücreleri ile karşılaştırıldıklarında uzun ve prizmatik oldukları, merkezi sitoplazmik invaginasyona sahip olmadıkları ve intraluminal ferritini zayıf olarak aldıkları görülmüştür (11). Fareler'de M hücreleri 60-72 saat içerisinde dom epitelinin daha üst kısımlarına göç ederek, olgun M hücresi morfolojisi ve veziküler taşıma kapasitesi kazanırlar (11). Bununla birlikte, kriptlerdeki M hücre şeklinlenmesini uyaran faktörler tam olarak

bilinememekle birlikte, bazı görüşler ileri sürülmüştür; 1. IEL tarafından M hücrelerinin direk olarak indüksiyonu. 2. Lenfosit veya makrofajlar tarafından üretilen eriyebilir faktörlerin etkisi. 3. FAE'nin bazal laminasının spesifik kompozisyonu ile IEL'ler ve farklılaşmamış hücreler arasındaki direkt etkileşimler (11,24).

5. Türler ve Bölgeler Arası Farklılıklar

İnce ve kalın bağırsak ile diğer MALT bölümlerindeki M hücrelerinin özellikleri ile sayıları, türe ve bölgelere göre bazı farklılıklar göstermektedir (11).

5.1. Türler arası farklılıklar

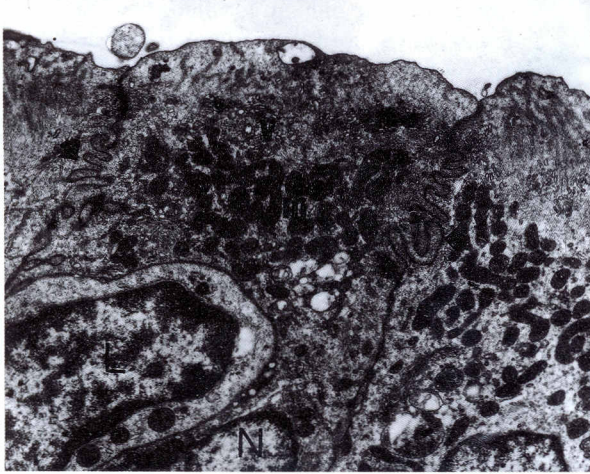
M hücreleri üzerinde yapılan çalışmaların çoğu fare, rat, tavşan ve insanlardan alınan dokular üzerinde odaklanmıştır (7,10,11,15). Kobay, domuz, sığır ve koyun M hücreleri üzerinde elde edilebilir bilgiler daha azdır (1,3,22). Köpek, maymun ve tavuk M hücreleri hakkında ise, daha az sayıda bilgi bulunmaktadır (14,18,19). Her FAE'deki M hücre sayısı, türe ve bölgelere göre önemli derecede farklılık gösterir. İnsan PP M hücrelerinin tüm FAE hücrelerinin %10'nundan daha az olduğu görülmüştür (27). Benzer bulgular rat ve fare PP M hücreleri için de bildirilmiştir (11). Elektron mikroskopik ve immunohistokimyasal çalışmalar sonucunda, tavşan PP M hücrelerinin diğer türlere oranla daha yaygın olarak (%30-50) buldukları belirlenmiştir (7,17). Domuzlarda ise, ileal PP'na oranla, jejunal PP'nda daha fazla sayıda M hücresinin bulunduğu belirtilmiştir (9). İnsan PP M hücrelerinin apikal yüzeyinin mikrofollarla kaplı olduğu görülmüştür. Bu sebepten, önceleri M hücrelerine mikrofoll hücreleri adı da verilmiştir (26). Bir çok türe ait M hücreleri de düzensiz şekilli apikal yüzeye sahip iken, bunların çok azının mikrofolllara sahip olduğu görülmüştür (11). Rat, fare ve kobay PP M hücrelerinin kısa kütük benzeri, tavşan ve domuz PP M hücrelerinin ise, değişik çaplarda daha uzun mikrovillullara sahip oldukları belirlenmiştir (11,16,17).

5.2. Yerleşim ile ilgili farklılıklar

İnce bağırsak M hücreleri, genellikle kısa mikrovillus veya mikrofolllara, kalın bağırsak M hücreleri ise, komşu epitel hücrelerinden bile daha uzun mikrovillullara sahiptirler. Tavşan sekal PP M hücreleri mikrovillullara sahip olup, appendiks M hücrelerinin apikal yüzeyi düz bir görünümündedir. Bununla birlikte, M hücrelerinin bazolateral invaginasyonu içerisinde sıkıca paketlenmiş olan

IEL'lerin dağılımı, sayısı ve invaginasyonun şekli ile ilişkili bölgesel farklılıklar olduğu da bildirilmiştir (11).

Bununla birlikte, genç ruminantlarda jejunal ve ileal PP olmak üzere iki tip PP bulunmaktadır (1,3,22). Jejunal PP FAE'inde M hücrelerinin bağırsak epitel hücreleri arasına dağıldığı (22), ileal PP FAE'sinin ise sadece M hücrelerinden oluştuğu ve bu hücrelerin tipik M hücrelerinin aksine bağırsak epitel hücrelerine benzer olarak kübik ya da prizmatik şekilli oldukları bildirilmektedir (1,3,22) (Şekil 3). İleal PP M hücrelerinin, tipik M hücreleri gibi luminal materyalin taşınması için iyi gelişmiş bir mekanizmaya sahip olduğu ve sitoplazmasında çok sayıda multiveziküler cisimciğin bulunduğu da belirtilmiştir (22). Ayrıca, ruminant ileal PP M hücrelerinde bazı mikroorganizmaların da veziküller içerisinde taşınabildiği gösterilmiştir (1). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar ruminantların ileal PP FAE'sini oluşturan lenfoepitelyal hücreleri, fonksiyonları itibarıyla bir M hücresi olarak (1,20,22) tanımlasa da, bu hücrelerin morfolojileri yönüyle tipik M hücresi oldukları tartışma konusudur (3,11).



Şekil 3. Sığır fötusunda ileal FAE hücrelerinin EM'ik görünümü. L; intraepitelyal lenfosit, N; FAE hücresinin çekirdeği, m; mitokondriyonlar, v; veziküller, oklar; lateral uzantılar, x 9000.

5.3. Farklı olgunlaşma evreleri

M hücrelerinin morfolojik ve histokimyasal özellikleri FAE'nin yüzey kısmından bazaline kadar değişiklik gösterir. Kript ağzına yakın olan dom epitelindeki M hücrelerinin, bazolateral sitoplazmik invaginasyona sahip olmadıkları görülmüştür.

FAE'nin yan duvar epitelindeki M hücreleri ise daha düzgün bir yüzeye sahip olup, bu hücreler immature M hücresi olarak adlandırılırken, antijen taşıma kapasitelerinin zayıf olduğu bildirilmiştir (30).

6. M Hücrelerinin Fonksiyonları

Endositoz ile madde alımı, transitozla madde taşınımı ve luminal antijenlerin hücreler arası boşluğa bırakılması M hücrelerinin temel fonksiyonlarıdır. Her ne kadar bu fonksiyonlar çeşitli antijenlerin, HRP ve ferritin gibi maddelerin in vivo uygulanması ile gösterilmiş ise de, transepitelyal taşınmaya aracılık eden mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır (11,24,25).

7. Galt Dışında Yerleşen M Hücreleri

7.1. Tonsiller

Tonsiller, farengial duvarın lamina propriyasında lokalize olmuş lenf folikülleri içeren sekonder lenfoid organlardır. Tonsiller epitelyum, sadece koruyucu yüzey epitelini özelliğine değil, aynı zamanda çok sayıda invaginasyon ve kriplere de sahiptir (11). Bununla birlikte kripleri döşeyen epitel uniform değildir. Kript epitelinin bazı bölgelerinde FAE bulunur (11,12). Yapılan çalışmalarda özellikle palatinal tonsil kript epitelinde M hücrelerinin bulunduğu belirtilmektedir (10,12).

7.2 Bronşlarla ilişkili lenfoid doku (BALT)

BALT'm gelişimi mikrobiyal uyarımlarla ilişkili olup, aşı ve enfeksiyonla da indüklenebilmektedir. BALT'a, tavşan ve farelerde sıklıkla rastlanırken, sağlıklı erişkin insanlarda ise nadiren gözlenmektedir (11,12). Bununla birlikte, keçilerde de mevcut olduğu bildirilmiştir (21). Lenfoid yapıların üzerini örten epitel, lenfoepitelyum olarak adlandırılır. Bununla birlikte lenfoepitelyum altında çok sayıda lenfosit ve makrofaj bulunmaktadır. Tavşan BALT lenfoepitelyumunda, intestinal M hücrelerine benzeyen farklı bir epitel hücre tipi belirlenmiştir (6,11).

7.3. Nazal epitelle ilişkili lenfoid doku (NALT)

Nazal boşluğu döşeyen respiratorik mukoza altındaki lenfoid doku, NALT olarak isimlendirilir. Ratlarda, NALT farengial kanala bakan septal açıklığın her iki tarafında da gözlenir. Benzer lenfoid yapılar fare, hamster, tavşan ve maymunlarda da bildirilmiştir. BALT lenfoepitelyumuna benzer olarak, NALT'ı çevreleyen lenfoepitelyumda az sayıda kadeh hücre-

si, siliyalı hücre ve çok sayıda IEL ile makrofaj bulunmuştur. Rat NALT'ını çevreleyen lenfoepitelyumda, siliyasız hücrelerin morfolojik olarak değişikliğe uğradığı ve endositozla HRP moleküllerini alabildikleri görülmüştür (11,12).

7.4. Konjunktiva ile ilişkili lenfoid doku (CALT)

Tavşan konjunktiva epitelinde, CALT olarak isimlendirilen submukozal lenfoid yapılar bulunmuştur. Benzer lenfoid yapılar kobaylarda (11), keçilerde (2) ve köpeklerde (13) de bildirilirken, sağlıklı insanların sadece 1/3'ünde tespit edilebilmişlerdir (11). Kobayların CALT'ını örten lenfoepitelyumunun, HRP alınmasına seçici olmadığı gözlenmiştir. Tavşan CALT vimentin histokimyasına yönelik araştırmalarda konjunktival M hücresi olarak adlandırılabilen farklı bir hücre popülasyonu belirlenemezken (11,12) köpek CALT'ında intestinal M hücre morfolojisi ile karakterize hücrelerin bulunduğu bildirilmiştir (13).

Kaynaklar

1. Ackermann MR, Cheville NF, Deyole BL, 1988. Bovine ileal dome lymphoepithelial cells: Endocytosis and transport of Brucella abortus strain 19. *Vet Pathol.*, 25: 28-35.
2. Aştı RN, Kurtdede N, Altunay H, Özen A, 2000. Electron microscopic studies on conjunctiva associated lymphoid tissue (CALT) in Angora goats. *DTW*, 107: 173-212.
3. Beyaz F, Aştı RN, 2004. Development of ileal Peyer's patches and follicle associated epithelium in bovine fetuses. *Anat. Histol Embryol.*, 33: 172-179.
4. Clarck MA, Jepson MA, 2003. Intestinal M cells and their role in bacterial infection. *Int J Med Microbiol.*, 293: 17-39.
5. Falk P, Roth KA, Gordon JI, 1994. Lectins are sensitive tools for defining the differentiation programs of mouse gut epithelial cell lineages. *Am J Physiol.*, 266: 987-1003.
6. Gebert A, Hach G, 1992. Vimentin antibodies stain membranous epithelial cells in the rabbit bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). *Histochem.*, 98: 271-273.
7. Gebert A, Hach G, Bartels H, 1992. Co-localization of vimentin and cytokeratins in M cells of rabbit of gut associated tissue (GALT). *Cell Tissue Res.*, 269: 331-340.
8. Gebert A, Hach G, 1993. Differential binding of lectins to M cells enterocytes in the rabbit cecum. *Gastroenterol.*, 105: 1350-1361.
9. Gebert A, Rothkötter H, Pabst R, 1994. Cytokeratin 18 is an M cell marker in porcine Peyer's patches. *Cell Tissue Res.*, 276: 213-221.
10. Gebert A, Willfuhr B, Pabst R, 1995. The rabbit M cell marker vimentin is present in epithelial cells of the tonsil crypt. *Acta Otolaryngol.*, 115: 697-700.
11. Gebert A, Rothkötter H, Pabst R, 1996. M cells in Peyer's patches of the intestine. *Int Rev Cytology*, 167: 91-158.
12. Gebert A, Pabst R, 1999. M cells at locations outside the gut. *Semin Immunol.*, 11: 165-170.
13. Giuliano EA, Moore CP, Phillips TE, 2002. Morphological evidence of M cells in healthy canine conjunctiva-associated lymphoid tissue. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 240: 220-226.
14. HogenEsch H, Felsburg PJ, 1990. Ultrastructure and alkaline phosphatase activity of dome epithelium of canine Peyer's patches. *Vet Immunol Immunopathol.*, 24: 177-186.
15. Iwatsuki H, Ogawa C, Suda M, 2002. Vimentin positive cells in the villus epithelium of the rabbit small intestine. *Histochem Cell Biol.*, 117: 363-370.
16. Jepson MA, Mason CM, Bennet MK, Simmons NL, Hirst BH, 1992. Co-expression of vimentin and cytokeratins in M cells of rabbit intestinal lymphoid follicle associated epithelium. *Histochem J.*, 24: 33-39.
17. Jepson MA, Simmons NL, Hirst GL, Hirst BH, 1993. Identification of M cells and their distribution in rabbit intestinal Peyer's patches and appendix. *Cell Tissue Res.*, 273: 127-136.
18. Jeurissen SHM, Wagenaar F, Janse EM, 1999. Further characterization of M cells in gut-associated lymphoid tissues of the chicken. *Poult Sci.*, 78: 965-972.
19. Kitagawa H, Hasokawa M, Takeuchi T, Yokoyama T, Imagawa T, Uehara M, 2003. The cellular differentiation of M cells from crypt undifferentiated epithelial cells into microvillus epithelial cells in follicle-associated epithelia of chicken cecal tonsils. *J Vet Med Sci.*, 65: 171-178.

20. Kurtde N, Aştı RN, Altunay H, Özen A, 2000. Ankara keçilerinin ileum'undaki Peyer plakları ve M hücreleri üzerinde ışık ve elektron mikroskopik çalışmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, 47: 39-49.
21. Kurtde N, Aştı RN, Ergün L, Ergün E, 2000. Ankara keçilerinin bronşlarla ilişkili lenfoid dokusu (BALT) üzerinde ışık ve elektron mikroskopik çalışmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, 47: 51-58.
22. Landsverk T, Trevella W, Nicander L., 1990. Transfer of carbonic anhydrase-positive particles from the follicle-associated epithelium to lymphocytes of Peyer's patches in foetal sheep and lambs. *Cell Tissue Res.*, 261: 239-247.
23. Lelouard H, Sahuquet A, Reggio H, Montcourrier P, 2001. Rabbit M cells and domes enterocytes are distinct cell lineages. *J Cell Sci.*, 114: 2077-2083.
24. Neutra MR, Pringault E, Kraehenbuhl J-P, 1996. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal infection immune responses. *Annu Rev Immunol.*, 14: 275-300.
25. Neutra MR, 1999. M cells in antigen sampling in mucosal tissues. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 236: 17-32.
26. Neutra MR, Mantis NJ, Frey A, Giannasca PJ, 1999. The composition and function of M cell apical membranes: Implications for microbial pathogenesis. *Semin Immunol.*, 11: 171-181.
27. Owen RL, 1999. Uptake and transport of intestinal macromolecules and microorganisms by M cells in Peyer's patches: a personal and historical perspective. *Semin Immunol.*, 11: 157-163.
28. Rautenberg K, Cichon C, Heyer G, Demel M, Schmidt MA, 1996. Immunocytochemical characterization of the follicle-associated epithelium of Peyer's patches: anti-cytokeratin 8 antibody (clone 4.1.18) as a molecular marker for rat M cells. *Eur J Cell Biol.*, 71: 363-370.
29. Sansonetti P, Phaligan A, 1999. M cells as ports of entry for enteroinvasive pathogens: Mechanisms of interaction, consequences for the disease process. *Semin Immunol.*, 11: 193-203.
30. Scinski P, Rowinski J, Warchol JB, Bem W, 1986. Morphometric evidence against lymphocyte-induced differentiation of M cell from absorptive cells in mouse Peyer's patches. *Gastroenterol.*, 90: 609-615.
31. Yamanaka T, Helgelan L, Farstat IN, Fukushima H, Midvedt T, Brandtzaeg P, 2003. Microbial colonization drives lymphocyte accumulation and differentiation in the follicle associated epithelium of Peyer's patches. *J Immunol.*, 170: 816-822.

Yazışma Adresi:

Araş. Gör. Dr. Feyzullah BEYAZ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı,
Barış Manço cad. No:1 38090
Kocasinan / KAYSERİ
Tlf: 338 00 05 / 1042
Fax: 337 27 40
E-mail: fbeyaz@erciyes.edu.tr