



## Clara Hücresi

Hülya Elbe<sup>1</sup>, Mukaddes Eşrefoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup> Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Başvuru Tarihi: 21.12.2011  
Kabul Tarihi: 29.02.2012



DOI: 10.7247/jiumf.19.3.13

İlk kez 1881 yılında Kolliker tarafından farklı bir hücre tipi olarak tanımlanan Clara hücreleri küçük hava yollarında bulunan, sil içermeyen, sekretuar hücrelerdir. Diğer epitel hücreleri arasında kubbe biçimli morfolojileri ve bol sekretuar granülleri ile kolay tanınırlar. Clara hücrelerinin respiratuar sistemdeki dağılımı türe özgü farklılıklar gösterir. Bu hücreler akciğeri koruyucu çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Temel olarak akciğer homeostazının sağlanmasında görev alan Clara hücreleri, ksenobiyotik metabolizmasında ve immün sistemin regülasyonunda da rol alırlar. İnsanlarda akciğer kanserinin pek çok formu Clara hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Bu derlemenin amacı; Clara hücrelerinin morfolojik ve fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vermektir.

**Anahtar Kelimeler:** Clara Hücresi; Bronşiyol; Akciğer.

### The Clara Cell

Clara cells firstly identified as a distinct cell type by Kolliker in 1881 are non-ciliated secretory cells located in the small airways. These cells can be easily identified by their distinct dome-shaped morphology and numerous secretory granules among the other epithelial cells. The distribution of Clara cells throughout the respiratory system is in a species-specific manner. These cells have several lung protective functions. Clara cells, basically function in lung homeostasis, play roles in xenobiotic metabolism and immune system regulation. In humans, many forms of lung cancer originate from Clara cells. The aim of this review was to give information about morphological and function features of the Clara cells.

**Key Words:** Clara Cell; Bronchiol; Lung.

### Giriş

Solunum epitelinde bulunan Clara hücreleri komşuluğunda yer alan hücrelerden farklı olarak silya içermeyen, sekretuar hücrelerdir. Morfolojik olarak ilk kez 1881 yılında Kolliker tarafından tanımlanmış olmakla beraber, ismini 1937 yılında Max Clara'nın insan ve tavşan bronşiyolları üzerinde yaptığı çalışmalarına ithafen almıştır.<sup>1,2</sup> Bu hücreler 1973 yılında farelerde nazal epitel de içeren proksimal havayollarında, 1987 yılında ise sıçanlarda distal hava yollarında tespit edilmişlerdir.<sup>3,4</sup>

Multifonksiyonel hücreler olan Clara hücreleri ile ilgili olarak son 70 yıldır pek çok çalışma yapılmıştır. Temel olarak çevresel etkenlerden havayolunu korumada görev

alan Clara hücrelerinin akciğer homeostazının sağlanması, ksenobiyotik metabolizması ve immün sistemin regülasyonu gibi fonksiyonları da vardır. Son yıllarda Clara hücrelerinin bronşiyal dokuya spesifik kök hücre ve tümör başlatıcı hücre gibi alt tipleri tanımlanmıştır. Bu hücreler morfolojik ve biyokimyasal özellikleri açısından türler arasında heterojenite göstermektedirler.<sup>1</sup>

### Solunum Sisteminin Embriyolojik Gelişimi

İnsanlarda akciğer, 4.-5. gestasyon haftaları arasında primitif özefagusun ventral duvarında ortaya çıkan solunum divertikülden köken alır.<sup>5</sup> Solunum sistemindeki epitel hücreleri (nöroepitelyal hücreler hariç) foregut endodermden gelişir.<sup>1,6</sup> İnsan akciğerinde iletiçi hava yollarının dallanması 2. trimestr süresince gerçekleşir.<sup>1</sup> İnsanlarda akciğer gelişiminin evreleri sırasıyla; psödoglandüler evre, kanaliküler evre, terminal kese evresi ve alveolar evredir. Psödoglandüler evre 5.-16. gestasyon haftaları arasında gerçekleşir. Bu evrede solunum kanalı, terminal bronşiyolları oluşturmak üzere

**İletişim Adresi:** Dr. Hülya ELBE

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

Tel: 0.422.341 06 60-1229

e-mail: [h\\_elbe@hotmail.com](mailto:h_elbe@hotmail.com)

dallanma devam eder. Ancak henüz respiratuar bronşiyoller ve alveoller yoktur. Psödoglanduler evreyi takip eden kanaliküler evre 16.-26. gestasyon haftaları arasında gerçekleşir. Bu evrede her terminal bronşiyol iki veya daha fazla sayıda respiratuar bronşiyole, bunlar da 3-6 adet alveolar duktusa bölünür. Daha sonraki terminal kese evresi 26. gestasyon haftasından doğuma kadar olan dönemde görülür. Primitif alveoller olan terminal keseler kapillerlerle yakın ilişki içindedir. Son evre olan alveoler evre doğumdan sonraki dönemde de 10 yaşına kadar devam eder. Bu evrede yakın epitelyal endotelial ilişkiye sahip olan olgun alveoller oluşur.<sup>7</sup> Kemiricilerde de akciğer gelişiminin evreleri insanlardakine benzerdir. Bu dönemler embriyonik evre, psödoglandüler evre, kanaliküler evre, sakküler evre ve alveoler evre olarak tanımlanmıştır. İlk dönem olan embriyonik evrede pulmoner epitelin prizmatik hücreleri multipotent özellikteki hücrelerdir. Bu erken evrede pulmoner epitelde sürfaktan-apoprotein C gen ifadesi ve Clara Cell Sekretuar Protein (CCSP)-human growth hormone transgen ifadesi gözlenmektedir.

Bir sonraki evre olan psödoglandüler evrenin sonlarına doğru proksimal ve distal tübüller arasındaki histolojik farklılıklar ortaya çıkar. Proksimal primordial epitel hücreleri prizmatik şekilli; distal epitel hücreleri küboidal şekillidir. Proksimal ve distal tubülü belirleyen moleküller ilk kez bu evrede saptanır. Proksimal primordial epitelde ifade edilen CCSP-human growth hormone transgen Clara hücreleri için ana belirteçdir. Sürfaktan apoprotein A ve B de ilk kez geç psödoglandüler evrede proksimal ve distal epitel hücrelerinde sentezlenmeye başlar.<sup>8</sup> Kemiricilerde embriyonik kök hücrelerin tip1 kollajenin etkisi ile silyasız, sekretuar Clara hücrelerine spontan şekilde farklılaşabildiği gösterilmiştir.<sup>9</sup>

### Bronşiyollerin Histolojik Yapısı

Duvarında kıkırdak ve bez bulunmayan bronşiyoller, çapları 1 mm'den küçük borucuklardır. Respiratuar sistemin epiteli goblet hücrelerini içeren yalancı çok katlı kinosilyumlu prizmatik epitelidir. Bronşiyolün çapı daraldıkça epitel kinosilyumlu tek katlı prizmatik epitele dönüşür. Terminal bronşiyoller tek katlı alçak prizmatik veya kübik, respiratuar bronşiyoller tek katlı kübik epitel ile döşelidir. Goblet hücreleri terminal bronşiyollere yaklaştığında ortadan kalkar. Kinosilyumlar ise respiratuar bronşiyollerden sonra izlenmez. Clara hücreleri bronşiyol epitelinde (Resim 1); en yoğun olarak da respiratuar bronşiyollerin epitelinde bulunur. Bronşiyollerde epitelin altında elastik liflerden zengin ince bir lamina propriya bulunur. Bronşiyol duvarında bağ dokusu içinde bez bulunmaz. Bronşiyollerin; özellikle terminal bronşiyollerin en belirgin tabakası lamina propriyanın altında uzanan, sirküler seyirli düz

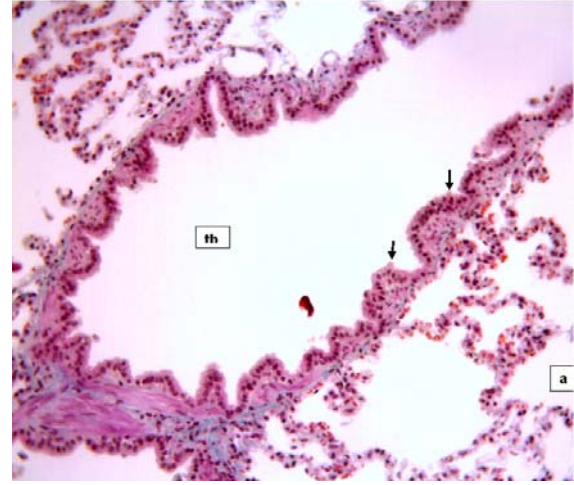
kas tabakasıdır. Kas tabakasını ince bir adventisya çevreler.<sup>10</sup>

### Clara Hücresinin Işık Mikroskopik Özellikleri

Clara hücreleri havayollarının luminal yüzeyinde yer alan epitelyal hücrelerdir.<sup>11</sup> Bu hücreler bronşiyollerde; özellikle de respiratuar bronşiyollerde sıkça bulunmaktadır.<sup>10</sup> İnsan akciğerinde Clara hücreleri distal havayolunda yer alan epitelyal hücrelerin %15-20'sini, farelerde ise %70-90'nını oluşturmaktadırlar.<sup>12</sup>

Solunum kanalında seröz hücreler, goblet hücreleri ve Clara hücreleri olmak üzere üç tip sekretuar epitelyal hücresi bulunur. Geniş çaplı solunum yollarında daha çok seröz hücreler bulunur. Clara hücreleri çapı 0.4 mm'den küçük havayollarında görülür.<sup>13</sup> Epitelyal seröz hücrelerin apikal yüzeyi genellikle düzdür. Clara hücreleri ise havayolu lümenine doğru kubbe şeklinde çıkıntı yaparlar (Resim 2).<sup>1,13</sup>

Clara hücreleri asit mukosakarit içermediği için alsiyan mavisi, aldehid fuksin veya musikarmin ile boyanmazlar. Bazı araştırmacılar PAS ile boyanan granüller göstermişlerdir.<sup>14</sup>



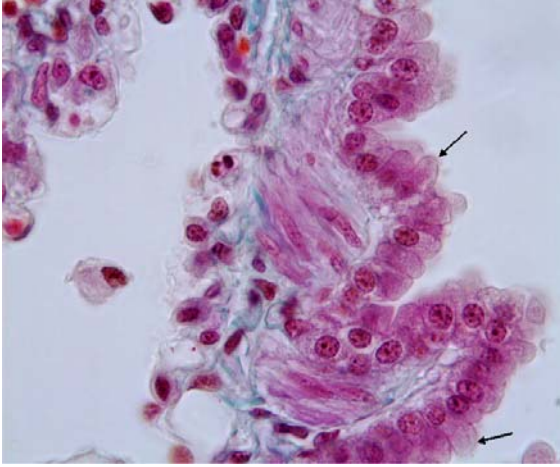
**Resim 1.** Sıçan akciğerinde terminal bronşiyolün (tb) tek katlı prizmatik epitelinde yer alan Clara hücreleri görülmektedir (oklar).Bronşiyol duvarında kıkırdak bulunmamaktadır. Epitel altında belirgin bir kas tabakası izleniyor. Bronşiyol çevresinde alveoller (a) görülüyor. H-E x 20.

### Clara Hücresinin Elektron Mikroskopik Özellikleri

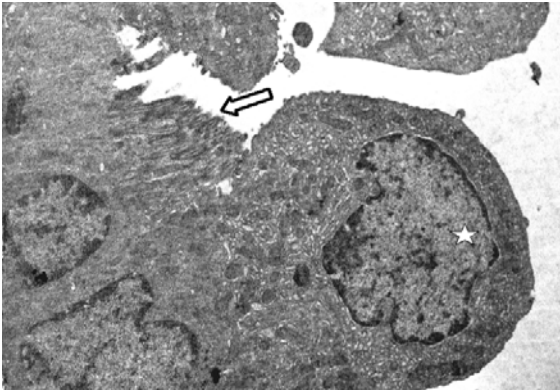
Clara hücreleri prizmatik şekilli hücrelerdir.<sup>10</sup> Işık ve elektron mikroskopik olarak apikal yüzeylerinin kubbe şeklinde lümeneye doğru kabardığı görülür (Resim. 2,3). Bronşiyal lümeneye doğru yaptıkları bu apikal çıkıntı

## Clara Hücresi

nedeniyle oldukça kolay tanınırlar.<sup>3</sup> İnsanlarda Clara hücrelerinin apikal yüzlerinde çok sayıda kısa mikrovilluslar mevcuttur. Tavşanlarda Clara hücrelerinin morfolojisi bu açıdan insanlardakinden farklıdır. Bu cinslerde apikal membran daha kısa, daha az sayıda mikrovillus oluşturur.<sup>15</sup> Farelerde ise kısa, prizmatik şekilli olan bu hücrelerin apikalinde kabaca alev şeklinde uzantılar vardır.<sup>16</sup> Clara hücreleri orta derecede elektron-yoğun bir sitoplazmaya sahiptir (Resim 3).<sup>14</sup> Lateral plazma membranı ile komşu epitelyal hücrelerin membranları arasında desmozomlar bulunur.<sup>15</sup>



**Resim 2.** Terminal bronşiyol epitelinde apikal sitoplazmaları lümeneye kubbe şeklinde çıkıntı oluşturan, asidofil sitoplazmalı Clara hücreleri görülmektedir (oklar). H-E x 100.



**Resim 3.** Sıçan bronşiyol epitelinde kinosilyumlu prizmatik hücrelerin (ok) yanında lümeneye kubbe şeklinde kabaran Clara hücreleri (yıldız) görülmektedir. Clara hücrelerinin sitoplazmasının endoplazma retikulumu ve mitokondriyondan zengin olduğuna dikkat ediniz. Uranil asetat-Kurşun sitrat X 6.300.

Clara hücrelerinde genellikle bazal yerleşimli bir nükleus, yaygın bir granüler endoplazmik retikulumu, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve yoğun içerikli, oval şekilli inklüzyon cisimcikleri bulunmaktadır (Resim 3).<sup>1,13</sup> Bu hücrelerin organel dağılımı bölgesel farklılıklar gösterir. Bazal sitoplazma çok sayıda uzun mitokondriyon, seyrek granüler endoplazmik retikulum keseleri içerir. Clara hücrelerinin çoğunda üç veya dört adet büyük lizozom vardır. Genellikle dairesel şekilli bu lizozomların ortalama çapı 500 nm'dir.<sup>17</sup>

Sıçan Clara hücrelerinin ortasında bazen iki loblu olabilen bir nükleus bulunur. Lobların kolları hücrenin bazal sitoplazmasına doğru uzanır.<sup>17</sup> Farelerde ise oval şekilli olan nükleus genellikle çentiklidir.<sup>14,16</sup> Nükleus içinde genellikle bir adet nukleolus yer alır.<sup>14</sup> Clara hücreleri mitokondriyondan zengin hücreler olmakla birlikte bu organeller özellikle bazal sitoplazmada ve nükleus üzerinde yoğunlaşırlar.<sup>16</sup> Daha önce değinildiği gibi bazal sitoplazmada yer alan mitokondriyonlar uzun şekilli, apikal sitoplazmadakiler tipik olarak küresel şekillidir. Bu alanda genellikle agranüler endoplazmik retikulum membranları ile sarılmışlardır. Bu durum, mitokondriyonların çok katlı duvara sahip olduğu izlenimini verir.<sup>17</sup> Çapları 0.3 ile 1.5  $\mu\text{m}$  arasında değişen mitokondriyonlarda periferik yerleşimli kısa kristaller ve belirgin matriks granülleri bulunur.<sup>16</sup> Sitoplazmada normal mitokondriyonlara ek olarak mitokondriyon benzeri cisimciklere de rastlanmıştır. Bu organeller mitokondriyonlara benzetilmekle birlikte ya birkaç tane kristala içerirler veya hiç kristala bulundurmazlar. Bu cisimcikler sıklıkla endoplazmik retikulum keseleri ile çevre sarılmışlardır.<sup>14</sup> Sıçanlarda nükleusun her iki kutbunda hemen hemen daima birer Golgi kompleksi bulunur. Golgi kompleksinin keselerinde amorf bir madde izlenir. Granüler ve agranüler endoplazmik retikulum hücrenin orta ve apikal bölümlerinde yer alır. Granüler endoplazmik retikulum, özellikle nükleusun apikal kutbunda, apikal sitoplazmada yoğunlaşmıştır. Bazen helezon şeklinde kıvrılarak nükleusun apikal kutbunu sarabilir. Bazen de nükleus membranına paralel seyirle sitoplazmada uzanır. Keselerin dış membranları ribozomdan zengin değildir, keseler soluk amorf bir madde ile doludur. Keselerin periferik bölümleri bazen genişleyebilir. Agranüler endoplazmik retikulum, veziküller ve uzunluğu değişen, genellikle dallanan tübüller şeklinde izlenir.<sup>17</sup>

Farelerde çoğu Clara hüresinin apikal sitoplazmasında elektron-yoğun 'seröz tip' sekretuar veziküller bulunur. Bu veziküller luminal membranın hemen altındaki sitoplazmada yoğunlaşırlar.<sup>14</sup> İnsanlarda veziküllerin sayısı değişkendir, her hücrede 0-20 arasında vezikül bulunur. Homojen, elektron-yoğun görümlü bu veziküllerin çapları 0.1-0.5  $\mu\text{m}$  arasında değişir.<sup>18</sup> Veziküllerin genel görünümü insanda ve tavşanda birbirine benzerlik gösterir.<sup>15</sup>

### Clara Hücrelerinin Fonksiyonları

Bronşiyal epitelde yerleşen Clara hücrelerinin önemli fizyolojik rolleri vardır. Bunlardan bazıları bronşiyal sekresyon ürünlerinin sentezi, ksenobiyotik bileşiklerin (karsinojenler ve toksik ilaçlar gibi) sitokrom-p450 monoooksijenaz yoluyla metabolize edilmesi, sıvı ve iyon dengesinin düzenlenmesidir. Ayrıca bu hücreler gerektiğinde diğer hücre tiplerine de dönüşerek sistemdeki hücre kaybını da dengeler.<sup>3,19</sup> Bu hücrelerin akciğerlerin korunmasındaki rolleri oldukça önemlidir. Bu amaçla ksenobiyotikleri ve oksidan gazları detoksifiye ederler, inflamasyon alanını kontrol ederler, çevresel ajanların mukosilyer klirensine katılırlar ve silyalı hücre popülasyonunun çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlarlar. Histokimyasal enzim çalışmaları, Clara hücrelerinin yüksek metabolik aktivitesi olduğunu göstermektedir. Otoradyografik ve immunohistokimyasal teknikler Clara hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda sitokrom-p450 olduğunu göstermiştir.<sup>20</sup> Ayrıca bu hücreler kendileri ve silyalı hücreler için progenitor hücre popülasyonu oluştururlar.<sup>19</sup>

Clara hücreleri ekstrasellüler sıvıya CCSP, sürfaktan apoprotein A, B ve D, proteazlar, antimikrobiyal peptidler, sitokinler, kemokinler ve musin gibi çeşitli ürünler salgırlarlar.<sup>1,21</sup> Pilokarpın stimülasyonu ile sekretuar granüllerin oluşması ve degranülasyonu bu hücrelerin sekretuar aktivitesini ispatlamaktadır. Clara hücrelerinin sekretuar granülleri pepsin ile sindirilebilme özelliği gösterirler. Bu durum sekretuar granüllerdeki protein varlığının göstergesidir.<sup>22</sup>

Clara hücrelerinden salgılanan proteinler orijinlerine, molekül ağırlıklarına ve biyolojik özelliklerine göre isimlendirilmişlerdir. Orijinlerine göre; human protein-1, ürine protein-1, uteroglobin, CCSP, molekül ağırlığına göre; CC10, CC16, CC17 ve biyolojik özelliklerine göre; blastokinin, Clara hücresi fosfolipid bağlayıcı protein, polychlorinated biphenyl binding (PCB) protein olarak adlandırılmışlardır.<sup>9,23,24</sup>

CCSP, disülfid bağlarıyla bağlı 70 aminoasitlik iki alt birimden oluşan, antiinflamatuvar fonksiyona sahip özel bir proteindir. Bu proteinin salınımı Clara hücreleri ile sınırlı değildir. Üst solunum sisteminde yani iletili bölümde yer alan hücrelerden de salgılanabildiği gibi solunum sistemi dışında yerleşen pekçok organda da üretilmektedir. CCSP'nin kimyasal yapısı ve dağılımı bilinmesine rağmen fizyolojik rolü hala net değildir. Bu proteine benzeyen uteroglobin'in immunsupresif, antiinflamatuvar, antiproteinaz, antifosfolipaz A2 ve progesteron bağlayıcı aktiviteleri bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar CCSP'nin antiinflamatuvar özelliğini, IFN-gama'nın üretimini ve periferik kanda bulunan

mononükleer hücrelerdeki biyolojik aktivitesini inhibe ederek gösterdiğini bildirmişlerdir.<sup>23</sup>

İnsanlarda CC10 proteini, CC16 proteini ve uteroglobin homolog ürünlerdir.<sup>25</sup> CC10 glutamik asit, lösin, aspartat ve serinden zengindir. Moleküler ağırlığı 5 kDa olan polipeptid dimerlerinden oluşur.<sup>26</sup> Clara hücrelerinden salgılanan diğer bir protein olan CC16 proteini 16 kDa molekül ağırlığında bir proteindir.<sup>21,27-29</sup> İlk kez renal yetmezlikli hastaların idrarında saptanmış, sonraki yıllarda akciğer lavajında izole edilmiştir.<sup>24</sup> Bu protein CC16, bronşiyol ve bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Yaşam boyunca da yüksek seviyede salgılandığı düşünülmektedir.<sup>21</sup> Ayrıca fetal havayollarının gelişimi sırasında da sentezlenen CC16, amniyon sıvısında en erken 16-17. gestasyon haftalarında tespit edilebilmektedir.<sup>30</sup> CC16'nın amniyon sıvısındaki konsantrasyonu gebeliğin ilerlemesiyle birlikte artış göstermektedir.<sup>31</sup> Gebeliğin 30-32. haftalarından önce amniyon sıvısında, bu proteinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir.<sup>32</sup> CC16 proteini solunum sistemine ilaveten serumda da bulunmaktadır. Bu proteinin serumda saptanması akciğer epitel hasarının bir göstergesi olup önemli bir tanısal ipucudur. CC16'nın akciğer epitelinden kan dolaşımına pasif bir difüzyon ile geçtiği düşünülmektedir.<sup>28,33</sup> Bu protein solunum kanalını oksidatif strese karşı korur. Fosfolipaz A2'yi inhibe eder, antiinflamatuvar veya immunmodulatuvar etkilidir.<sup>23,24</sup> Monosit ve polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini ve fagositozunu inhibe eder.<sup>24</sup> CC16'nın homologu olan CC10 ise IFN-gama ve TNF-alfa'nın biyolojik aktivitelerini azaltır. Fibroblast kemotaksisini inhibe eder.<sup>25</sup> Yapılan in vitro çalışmalarda CC16 proteininin uterus ve blastokist arasında progesteronu taşıma yeteneği olduğu da gösterilmiştir.<sup>24</sup>

Diğer bir protein olan Protein 1, yaklaşık 10 kD moleküler ağırlığındadır. Bütün doku tipleri üzerinde yapılan çalışmalarda, protein 1 ve CC10'nun özellikle Clara hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Sağlıklı erkeklerde protein 1'in serum düzeyleri kadınlardakinden daha yüksektir. Yapılan araştırmalara göre protein 1'in serum düzeyi, hiperlipidemi parametreleriyle (trigliserid, Apo B) anlamlı derecede bağlantılıdır.<sup>34</sup>

Clara hücreleri sekresyonlarını apokrin ve/veya merokrin mekanizma ile gerçekleştirirler.<sup>3</sup> Sıçan bronşiyoller Clara hücrelerinin sekresyonu  $\beta$ -adrenerjik (stimülatör) ve kolinerjik (inhibitör) ajanların antagonizmasıyla düzenlenir.<sup>35</sup>

Son yapılan çalışmalarda alveoler epitelyal hücrelerin hemopoetik kök hücrelerden köken aldığı gösterilmiştir. Primer olarak pulmoner sürfaktan üreten hücreler olan tip 2 pnömositler ve Clara hücrelerinin hemoglobini

## Clara Hücresi

ifade ettiğine dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Bu hücrelerde hemoglobinin varlığı gaz değişimi ve nitrik oksit metabolizması için önemlidir. Pulmoner epitelyal hücrelerde hemoglobin bulunması sistemin oksidatif strese karşı korunmasında çok büyük bir rol oynamaktadır.<sup>36</sup>

Clara hücreleri havayolu epitelinin yenileyen uzun ömürlü hücrelerdir.<sup>1,37</sup> Normal akciğer dokusundaki Clara hücreleri fakültatif bir progenitor hücre havuzu oluştururlar. Bu hücreler havayolu epitelinin farklılaşmış hücrelerini yeniden şekillendirir (silyalı hücreler gibi). Clara hücre popülasyonunun dengede tutulması yolu ile hasar görmüş hücrelerin yenilenmesi kronik akciğer hastalıklarının tedavisinde olumlu sonuçlar getirebilir.<sup>1</sup>

Keratinosit büyüme faktörü (KGF), bronşiyal ve alveoler epitelyal hücreler için potent mitojendir. Solunum sisteminin epitelyal hücrelerinden hangisinin KGF'ye yanıt olarak çoğaldığı net olmamakla birlikte 2002 yılında yapılan bir çalışmaya göre; distal havayolunda sadece Clara hücrelerinin KGF'ne yanıt olarak çoğaldığı gösterilmiştir.<sup>38</sup>

Havayolu hasarından sonra kök hücre nişlerindeki Clara hücreleri proliferasyonla hasar görmüş epitel hücrelerinin yerini almak üzere göç ederler. Daha sonra hasar alanında epitel hücreleri  $\alpha 5$  ve  $\alpha v$  içeren integrinleri (fibronektin ve vitronektin reseptörleri), Clara hücreleri ise  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha v$ ,  $\beta 1$  ve  $\beta 4$ 'ü ifade ederler. Ekstrasellüler ortam, Clara hücrelerinin adhezyon ve migrasyonu için gerekli olan spesifik sinyalleri sağlar.<sup>11</sup>

### Clara Hücresi ve Hastalıklar

CC16'nın bronkoalveoler lavaj sıvısındaki veya serumdaki konsantrasyonunun değişmesi akciğer hastalıkları ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Pulmoner fibroziste bronkoalveoler lavaj sıvısında CC16 seviyesi azalırken, serum CC16 düzeyi arttığı bildirilmiştir.<sup>24,27,29</sup> Bu durumun kan-hava bariyeri kesintisi ile bağlantılı olduğu bilinmektedir.<sup>27</sup> Sigara içimine bağlı olarak Clara hücre sayısında görülen azalma; bronkoalveoler sıvıda ve serumda CC16 miktarının azalmasına yol açar.<sup>27,33</sup> Buna karşılık intersitisyel akciğer hastalığı bulunan hastalara dumana maruz kalmış kişilerin serumlarında CC16 seviyelerinde artış saptanmıştır.<sup>33</sup>

Adult respiratuar distress sendromu (ARDS) yenidoğanlarda genellikle ölümcül seyreden bir hastalıktır.<sup>39</sup> ARDS'lu hastaların serumlarında CC16 ve sürfaktan bağlantılı proteinlerin seviyesi yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur.<sup>16,24</sup> Bu proteinlerin bronkoalveoler lavaj sıvısındaki seviyeleri ise düşüktür. Bu durum permeabilite artışı ve kan-hava inbariyerin seçiciliğinin azalması ile açıklanmaktadır.<sup>16</sup>

Sigara içmeyen kişilerin bronşiyollerindeki Clara hücrelerinin oranı %8'dir. Yapılan çalışmalara göre sigara içenlerde Clara hücrelerinin sayısı düşmektedir. Sigara içenlerde Clara hücre sayısının düşük olması küçük havayollarının fonksiyonlarında da bozulmayı işaret etmektedir.<sup>18</sup> Sigara içen kişilerin bronkoalveoler lavaj sıvısında CCSP seviyesi de azalır.<sup>24,40</sup> Her 10 paket sigara için protein konsantrasyonunda ortalama %15 azalma gözlenir.<sup>24</sup> Sigara içen insanlarda, terminal havayollarında goblet hücre metaplazisinin geliştiği ve Clara hücrelerinin kaybolduğu gösterilmiştir. Ancak bazı morfolojik ve immunohistokimyasal analizler, hücre tipinde veya terminal bronşiyol başına düşen hücre sayısında değişiklik olmadığını, sadece Clara hücrelerinde yassılaşıma ile karakterize hafif bir morfolojik değişiklik olduğunu saptamıştır. Sekresyon süresince apikal kısmın dökülmesi nedeniyle, Clara hücrelerinin yassılaştığı öne sürülmüştür.<sup>41</sup>

İnsanlarda, akciğer kanserlerinin birçok tipi Clara hücrelerinden köken almaktadır.<sup>2</sup> En sık görülen akciğer kanseri tipi adenokarsinomlardır. Adenokarsinomların bronşiyal hücre, goblet hücresi, bronşiyal bez hücresi, tip 2 pnömosit ve Clara hücresi kaynaklı olmak üzere 5 alt tipi bulunmaktadır. Bunlardan en sık olarak Clara hücresi kaynaklı kanserler görülmektedir.<sup>42</sup>

Akciğerin papiller adenomu ender görülen, malignite potansiyeli belirlenememiş bir tümördür. Olgular genellikle asemptomatik olup, lezyon genellikle kontrol amaçlı çekilen direkt akciğer grafilerinde tesadüfen saptanır. Akciğerin periferinde yerleşim gösterir.<sup>43</sup> Genellikle benign bir neoplazm olarak kabul edilse de, daha önce yayınlanmış bazı olgularda malign potansiyeli düşündürülen mikroskopik invazyon belirtilmiştir.<sup>44,45</sup> İmmünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar bu kanser türünün de tip 2 pnömositlerden ya da Clara hücrelerinden köken alabileceğini düşündürmektedir.<sup>43</sup>

Pulmoner sarkoidoz, akciğerdeki immün ve inflamatuvar hücrelerin birikimi ve aktivasyonu ile ilgili bir hastalıktır. Bu hücreler akciğer dokusuna; özellikle alveoler-kapiller bariyere zarar vererek, akciğer fonksiyonunun azalmasına ve gaz değişim kapasitesinin kaybına yol açarlar. Sarkoidozda ortalama serum protein seviyesi %80 artar.<sup>27</sup> Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki ve serumdaki artmış CC10 seviyeleri bu hastalığın prognozuyla bağlantılı bulunmuştur.<sup>25</sup>

CC16 geni, IgE reseptörü ve inflamasyon regülasyonuna yol açan çeşitli genlerin de bulunduğu bilinen 11. kromozomda lokalizedir. Astımlıların bronkoalveoler lavaj sıvısındaki CC16 konsantrasyonu azalmıştır. Uzun süredir (10 yıldan fazla) astım hastalığı bulunan kişilerin serumlarında CC16 seviyesi, kısa süredir hastalığı bulunanlardan daha düşük

bulunmuştur.<sup>24</sup> Aşırı mukus üretiminin astım belirtileri üzerinde önemli bir etkisi vardır. Astımda belki de Clara hücreleri goblet hücrelerine dönüşerek mukus üretiyor olabilir. Bu durum mukus metaplazisi olarak adlandırılmaktadır.<sup>46</sup>

Yapılan çalışmalarda CCSP'nin küçük hücreli akciğer kanseri, astım, fibrozis ve sarkoidoz da dahil olmak üzere akciğer hastalıklarını hafifletici etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.<sup>47</sup> Yazımızda üzerinde yoğun olarak çalışılan Clara hücrelerinin morfolojik ve fonksiyonel temel özellikleri özetlenmeye çalışıldı. İleriki yıllarda mikroskobik ve moleküler metotların ilerlemesine paralel olarak günümüzde bazı özellikleri ve bazı hastalıklarla ilişkisi bilinen Clara hücreleri ile ilgili daha detaylı bilgiler elde edilecektir.

### Kaynaklar

1. Reynolds SD, Malkinson AM. Clara Cell Progenitor for the Bronchiolar Epithelium. *Int J of Biochem Cell Biol* 2010; 42: 1-4. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.09.002
2. Chang A, Ramsay P, Zhao B, et al. Physiological Regulation of Uteroglobin/CCSP Expression. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 923: 181-92. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05529.x
3. Matulionis DH, Parks HF. Ultrastructural Morphology of the Normal Nasal Respiratory Epithelium of the Mouse. *Anatom Rec* 1973; 175: 68-84. DOI: 10.1002/ar.1091760105
4. Souma T. The Distribution and Surface Ultrastructure of Airway Epithelial Cells in the Rat Lung: A Scanning Electron Microscopic Study. *Arch of Histol Japan* 1987; 50: 419-36.
5. Bishop AE. Pulmonary Epithelial Stem Cells. *Cell Prolif* 2004; 37: 89-96. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2004.00302.x
6. Hackett BP, Gitlin JD. Cell-Specific Expression of A Clara Cell Secretory Protein-Human Growth Hormone Gene in the Bronchiolar Epithelium of Transgenic Mice. *Proc Nati Acad Sci* 1992; 89: 9079-83. DOI: 10.1073/pnas.89.19.9079
7. Sadler TW. *Langman Medikal Embriyoloji*, 9. baskı, Ankara, 2005; sayfa 272.
8. Mc Donald JA. Lung Growth and Development. *Informa Healthcare* 1997; 59-61.
9. Coraux C, Nawrocki-raby B, Hinnrasky J, et al. Embryonic Stem Cells Generate Airway Epithelial Tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 87-92. DOI: 10.1165/rcmb.2004-0079RC.
10. Esrefoglu M. Genel ve Özel Histoloji; 1. basım, Malatya: 2009; sayfa: 144.
11. Atkinson JJ, Adair-Kirk TL, Kelley DG, et al. Clara Cell Adhesion and Migration to Extracellular Matrix. *Respir Res* 2008; 9:1. DOI: 10.1186/1465-9921-9-1
12. Elizur A, Adair-Kirk TL, Kelley DG, et al. Clara Cells Impact the Pulmonary Innate Immune Response to LPS. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L383-L392. DOI: 10.1152/ajplung.00024.2007
13. Massaro GD, Paris M, Thet LA. In Vivo Regulation of Secretion of Bronchiolar Clara Cells in Rats. *J, Clin Invest* 1979; 63: 167-72. DOI: 10.1172/JCI109285.
14. Pack RJ, Al-Ugaily LH, Morris G. The Cells of the Tracheobronchial Epithelium of the Mouse: A Quantitative Light and Electron Microscope Study. *J, Anat* 1981; 132: 71-84.
15. Cutz E, Conen PE. Ultrastructure and Cytochemistry of Clara Cells. *Am J of Pathol* 1971; 62: 1.
16. Wang NS, Huang SN, Sheldon H, Thurlbeck WM. Ultrastructural Changes of Clara and Type 2 Alveolar Cells in Adrenalin-induced Pulmonary Edema in Mice. *Am J of Pathol* 1971; 62: 2.
17. Smith P, Heath D, Moosavi H. The Clara Cell. *Thorax* 1974; 29: 147-63. DOI:10.1136/thx.29.2.147
18. Lumsden AB, Mclean A, Lamb D. Goblet and Clara cells of Human Distal Airways: Evidence for Smoking Induced Changes in Their Numbers. *Thorax* 1984; 39: 844-9. DOI:10.1136/thx.39.11.844
19. Oreffo VC, Morgan A, Richards RJ. Isolation of Clara Cells from the Mouse Lung. *Environ Health Perspectives* 1990; 85: 51-64.
20. Devereux TR. Alveolar Type 2 and Clara Cells. Isolation and Xenobiotic Metabolism. *Environ Health Perspectives* 1984; 56: 95-101.
21. Van Haute L, De Block G, Liebaers I, et al. Generation of Lung Epithelial-Like Tissue from Human Embryonic Stem Cells. *Resp Res* 2009; 10:105. DOI:10.1186/1465-9921-10-105
22. Yoneda K. Ultrastructural Localization of Phospholipases in the Clara Cell of the Rat Bronchiole. *Am J Pathol* 1978; 93:3.
23. Yao XL, Ikezono T, Cowan M, et al. Interferon-Gamma Stimulates Human Clara Cell Secretory Protein Production by Human Airway Epithelial Cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274: 864-9.
24. Broeckaert F, Bernard A. Clara Cell Secretory Protein (CC16): Characteristics and Perspectives As Lung Peripheral Biomarker. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 469-75. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00760.x
25. Janssen R, Sato H, Grutters JC, et al. Clara Cell 10 Adenine-38-Guanine Polymorphism and Sarcoidosis Susceptibility in Dutch and Japanese Subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1185-87. DOI: 10.1164/rccm.200404-481OC
26. Singh G, Singh J, Katyal SL, et al. Isolation, Cellular Localization, Identification and Characterization of Human Clara Cell-Specific 10 Kda Protein. *J Histochem Cytochem* 1988; 36: 73-80.
27. Hermans C, Petrek M, Kolek V, et al. Serum Clara Cell Protein (CC16), A Marker of the Integrity of the Air-Blood Barrier in Sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001; 18: 507-14.
28. Helleday R, Segerstedt B, Forsberg B, et al. Exploring the Time Dependence of Serum Clara Cell Protein as A Biomarker of Pulmonary Injury in Humans. *Chest* 2006; 130:672-5. DOI: 10.1378/chest.130.3.672
29. Blomberg A, Mudway I, Svensson M, et al. Clara Cell protein as A Biomarker for Ozone-Induced Lung Injury in Humans. *Eur Respir J* 2003; 22: 883-8. DOI: 10.1183/09031936.03.00048203
30. Bernard A, Thielemans N, Lauwerys R, et al. Clara Cell Protein in Human Amniotic Fluid: A Potential Marker of Fetal Lung Growth. *Pediatr Res* 1994; 36: 771-5. DOI:10.1203/00006450-199412000-00015
31. Ashwood ER, Palmer SE, Lenke RR. Rapid Fetal Lung Maturity Testing: Commercial Versus NBD-

## Clara Hücresi

- Phosphatidylcholine Assay. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1048-53.
32. Andres M, Alfred B, Alfredo M, G, et al. Amniotic Fluid Clara Cell Protein Concentration in Normal Pregnancy, A Marker of Fetal Airway Growth or Fetal Lung Maturation? *J of Perinatol* 2001; 21:516-20.
  33. Hermans C, Knoop B, Wiedig M, et al. Clara Cell Protein as A Marker of Clara Cell Damage and Bronchoalveolar Blood Barrier Permeability. *Eur Respir J* 1999; 13: 1014-21.
  34. Nomori H, Horio H, Takagi M, et al. Clara Cell Protein Correlation with Hyperlipidemia. *Chest* 1996; 110:680-4. DOI: 10.1378/chest.110.3.680
  35. Massaro GD, Fischman CM, Chiang M, et al. Regulation of Secretion in Clara Cells: Studies Using the Isolated Perfused Rat Lung. *J. Clin. Invest* 1981; 67: 345-51. DOI: 10.1172/JCI110041
  36. Newton DA, Rao KMK, Dluhy RA, Baatz JE. Hemoglobin is Expressed by Alveolar Epithelial Cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 5668-76. DOI: 10.1074/jbc.M509314200
  37. Stripp BR, Reynolds SD. Maintenance and Repair of the Bronchiolar Epithelium. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 328-33. DOI: 10.1513/pats.200711-167DR
  38. Fehrenbach H, Fehrenbach A, Pan T, et al. Keratinocyte is Growth Factor-Induced Proliferation of Rat Airway Epithelium Restricted to Clara Cells In Vivo. *Eur Respir J* 2001; 20: 1185-97. DOI: 10.1183/09031936.02.00022702
  39. Fernandez-Valdivia R, Zhang Y, Pai S, et al: 17Rn6 Encodes A Novel Protein Required for Clara Cell Function in Mouse Lung Development. *Genetics* 2006; 172: 389-99. DOI: 10.1534/genetics.105.048736
  40. Andersson O, Cassel TN, Sköld CM, et al. Clara Cell Secretory Protein. *Chest* 2000; 118: 180-2. DOI: 10.1378/chest.118.1.180
  41. Adair-Kirk TL, Atkinson JJ, Griffin GL, et al. Distal Airways in Mice Exposed to Cigarette Smoke. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2008; 39: 400-11. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0295OC
  42. Gupta K, Joshi K, Jindal SK, Rayat CS. Spectrum of Pulmonary Adenocarcinoma with Ultrastructural Correlation: An Autopsy Study from Northern India. *Ind J Pathol Microbiol* 2008; 51: 3. DOI: 10.4103/0377-4929.42505
  43. Alver G, Çangır AK, Atinkaya C, ve ark. Akciğerin Papiller Adenomu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2001; 54: 1.
  44. Dessy E, Braidotti P, Del Curto B, et al. Peripheral Papillary Tumor of Type II Pneumocytes: A Rare Neoplasm of Undetermined Malignant Potential. *Virchovs Arch* 2000; 436(3): 289-95.
  45. Mori M, Chiba R, Tezuka F, et al. Papillary Adenoma of Type II Pneumocytes might have Malignant Potential. *Virchovs Arch* 1996; 428(3): 195-200.
  46. Kuperman DA, Huang X, Nguyenvu L, et al. IL-4 Receptor Signaling in Clara Cells is Required for Allergen-Induced Mucus Production. *J Immunol* 2005; 175: 3746-52.
  47. Coppens JT, Van Winkle L, Pinkerton K, Plopper CG. Distribution of Clara Cell Secretory Protein Expression in the Tracheobronchial Airways of Rhesus Monkeys. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292: 1155-62. DOI:10.1152/ajplung.00454.2006

**Bu derlemeye atıf yapmak için:** Elbe H, Eşrefoğlu M. Clara Hücresi. *JIUMF* 2012; 19(3): 192-8. DOI: 10.7247/jiumf.19.3.13