

DERLEME

Hipofiz Follikülo-Stellat Hücrelerine Genel Bir Bakış

Esra Erdoğan^{1(ID)}, Pınar Naile Gürgör^{2(ID)}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Samsun, Türkiye
²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Ordu, Türkiye

Published online: 30 Nisan 2021

© Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Turkey, 2021

Özet

Hipofiz bezi, beyin tabanında sella tursica adı verilen kemik yapı üzerinde yer alan ve duramaterin diyafragma sella uzantısı ile çevrili olan ortalama 0.5 gram ağırlığında küçük bir endokrin organdır. Follikülo-stellat hücreler hipofiz bezinde yer alan hücrelerden biridir. Hipofizin endokrin hücrelerinin aksine bu hücrelerin hormon sentezleri yoktur. Karaciğer ve pankreasta bulunan stellat hücrelere benzer şekilde sitoplazmik uzantıları vardır. Işık mikroskopik ve elektron mikroskopik çalışmalar bu hücreler hakkında birçok veri sağlamıştır. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmalarda bu hücrelerin birçok morfolojik ve fonksiyonel özelliği keşfedilmiş olsa da temel fonksiyonları halen tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada follikülo-stellat hücrelerin genel özellikleri ve fonksiyonları hakkındaki verilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz, adenohipofiz, follikülo-stellat hücre

An Overview of Pituitary Follicular-Stellate Cells

Abstract

The pituitary gland is a small endocrine organ with an average weight of 0.5 grams, located on the bone structure called sella turcica at the base of the brain and surrounded by the diaphragmatic sella extension of the dura mater. Folliculo-stellate cells are one of the cells found in the pituitary gland. Unlike pituitary endocrine cells, these cells do not synthesize hormones. They have cytoplasmic extensions, similar to stellate cells found in the liver and pancreas. Light microscopic and electron microscopic studies have provided many data on these cells. However, although many morphological and functional features of these cells have been discovered in studies carried out to date, their basic functions are still not fully known. In this study, it is aimed to compile data on the general properties and functions of folliculo-stellate cells.

Key Words: Pituitary gland, adenohypophysis, folliculo-stellate cell

Suggested Citation: Erdoğan E, Gürgör PN. Hipofiz Follikülo-Stellat Hücrelerine Genel Bir Bakış. ODU Med J, 2021; 8(1):24-28

Sorumlu yazar:

Esra Erdoğan

Telefon numarası: +90 505 511 80 12

E-mail: arsenehir@gmail.com

Giriş

Hipofiz bezi, beyin tabanında sella tursica adı verilen kemik yapı üzerinde yer alan ve duramaterin diyafragma sella uzantısı ile çevrili olan ortalama 0.5 gram ağırlığında küçük bir endokrin organdır. Ektoderm kökenli adenohipofiz ve nöroektoderm kökenli nörohipofiz olmak üzere iki bölümden meydana gelmektedir. Nörohipofizde, aksonlar ile hipotalamustan gelen hormonlar (antidiüretik hormon ve oksitosin) kontrollü olarak kana salınırlar. Adenohipofiz ise üç bölümden (pars distalis, pars intermedia ve pars tuberalis) oluşmaktadır ve en büyük parçası pars distalistir. Pars distalite; kromofil, kromofob ve follikülo-stellat hücreler (FH) olmak üzere 3 tip hücre bulunmaktadır.

Kromofillerin sitoplazmalarında hormon içeren granüller vardır. Bunlar, somatotroplar, laktotroplar, tirotroplar, gonadotroplar ve kortikotroplardır.

Kromofobların sitoplazmalarında granüller bulunmamaktadır. Bunların kromofil hücrelere farklılaşabildikleri düşünülmektedir (1,2).

Follikülo-stellatlar da ilk olarak 1957 yılında Farquhar ve Rinehart adlı araştırmacılar tarafından tanımlanmışlar ve folliküler hücre demişlerdir (3). Bergland ve Torack (1969) adlı araştırmacılar da bu hücrelerin sitoplazmik uzantıları olduğunu ve bunlarla birbirlerine bağlı olduklarını göstermiştir (4). Vila Porcile 1972 yılında bu hücreler için ilk kez follikülo-stellat hücre ifadesini kullanmıştır (5). Follikülo-stellat hücreler adenohipofiz hücrelerinin yaklaşık % 5-10'luk kısmını oluşturan, hormon üretmeyen hücrelerdir. Adenohipofizde dağınık olarak bulunan bu hücreler folliküller oluştururlar (6). Sitoplazmik uzantıları ile kromofil ve kromofob hücreleri çevreleyen FH'ler çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler sentezlemektedirler (7).

Destek hücre özelliği gösteren FH'ler, hipofiz fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi çeşitli görevlere sahiptirler (8).

Biyolojik özellikleri

Follikülo-stellat hücreler, adenohipofiz lobüllerinde rasgele bir dağılım göstermekten ziyade özellikle lobülün merkezine doğru lokalizedirler. Bu hücreler sitoplazmik uzantıları ile ekstrasellüler matrikse tutunurlar ve hormon üreten hücreleri çevrelerler. Follikülo-stellat hücrelerin bu özellikleri yapısal destek fonksiyonlarının olduğunu kanıtlamaktadır (8).

Follikülo-stellat hücreler, küçük folliküller meydana getirirler. Hormon salgılamazlar ve sitoplazmalarında granülleri yoktur. Hormon salgısı yapmadıklarından immünohistokimyasal olarak S-100 protein pozitifliğinin keşfine kadar (9) FH'lerin yapısı ile ilgili çalışmalar literatürde daha az yer almıştır. S-100 proteinin keşfi ile FH'lerin birçok fonksiyonu açığa çıkarılmıştır (10). FH'lerde S-100 protein pozitifliği yanında astrositlere benzer şekilde glial fibriler asidik protein (GFAP) de pozitiftir. S-100 proteini ve GFAP yeni oluşan FH'lerde güçlü pozitiflik göstermektedir (11). FH'ler ayrıca vimentin, sitokeratin gibi farklı hücre işaretleyicileri de ekspresyon etmektedirler (7).

Adenohipofizin ektoderm kökenli olduğu bilinmektedir. Ancak GFAP, nöroektoderm kökenli hücrelerde; vimentin, mezensefmal hücrelerde; sitokeratin, epitel ve epitel benzeri hücrelerde bulunan bir ara filamenttir (12). Bu heterojenite durumu FH'lerin gelişimleri ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Follikülo-stellat hücreler sitoplazmik uzantıları ile adenohipofizde bir ağ yapısı oluşturmaktadırlar. Elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal çalışmalar bu ağ yapısında desmozom ve gap junction

tipi bağlantı birimlerinin olduğunu göstermiştir. Gap junctionlar sayesinde FH'ler senkronize şekilde uyarılabilirler (13). Kendi aralarında ve endokrin hücreler ile olan bağlantıları ve salgıladıkları faktörler, hipofiz bezi içinde bir düzenleyici sistem olduğunu desteklemektedir. Follikülo-stellat hücreler ve mammatrop hücreler arasında gösterilen konneksin-43 protein varlığı bu iki hücre arasında gap junction türü bağlantı olduğunu göstermektedir. Endokrin hücreler ile FH'ler arasında bulunan gap junctionların sayısının puberte, menstrüel siklus ve laktasyon gibi dönemlerden etkilendiği görülmüştür (14). Prolaktin salgılanması ilkbaharda en yüksek düzeyde iken konneksin-43 proteinlerinin arttığı, prolaktin salgılanmasının en düşük olduğu kış döneminde ise konneksin-43 proteinlerinin azaldığı bildirilmiştir (6). Sıçanlardaki östrus siklusunun proöstrus ve östrus evrelerinde gap junction sayısının arttığı gösterilmiştir. Gonadlardan salgılanan steroid hormonlar gonodotropolar ile FH'ler arasındaki gap junction sayısını değiştirmektedir (15). Follikülo-stellat hücre ile endokrin hücreler arası bağlantıların varlığı ayrıca bu hücrelerin endokrin hücrelere besin ve oksijen taşımada da rol aldıklarını düşündürmektedir (16).

Follikülo-stellat hücreler aktivin, follistatin, aneksin-1, nitrik oksit (NO), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), basic fibroblast büyüme faktörü (bFGF; FGF2), interlökin-6 (IL-6), makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MIF) gibi birçok büyüme faktörü ve sitokin üretmektedirler. FH'ler tarafından salgılanan sitokinler, endokrin hücrelerden hormon salgısını etkilemektedir (6,7). Follikülo-stellat hücrelerde hipofiz bezi hormonlarının reseptörleri de bulunmaktadır (17).

Aktivin ve follistatin erkek ve kadın üreme sistemlerinde görev alan, gonadlardan salgılanan hormonlar olarak bilinmektedirler. Aktivin, hipofizden follikül uyarıcı hormon sentez ve sekresyonunu uyarmaktadır. Aktivin bağlayıcı protein olarak da bilinen follistatin, endojen bir aktivin inhibitörüdür. Bu proteinlerin FH'lerden de salgılandığının keşfi gonodotropinlerden hormon salgısının hipofiz içinde de regüle edildiğini göstermektedir (18).

Güçlü bir anti-inflamatuar mediatör olan aneksin-1, FH'lerde yüksek miktarlarda ekspresyon edilmektedir. Glukokortikoidler, FH'lerde aneksin-1 sentezini arttırmaktadır (15). Kortikotrop hücrelerde aneksin-1 bağlanma bölgesi bulunmaktadır. Bu nedenle glukokortikoidlerin adrenokortikotropik hormon salınımı üzerindeki erken inhibe edici etkilerinde aneksin-1'in parakrin veya jukstakrin etki ile aracı rol oynadığını düşünülmektedir (19).

Folikülo-stellat hücrelerde nöronal nitrik oksit sentetaz varlığı gösterilmiştir. Bu enzim nitrik oksit üretiminde rol almaktadır. Nitrik oksit, kromofil hücrelerin fonksiyon görmesinde düzenleyici rol oynamaktadır. Bu durum FH'lerdeki NO üretiminin parakrin mekanizma ile komşuluğunda bulunan kromofil hücrelerin fonksiyonlarını düzenlediğini düşündürmektedir (20).

Vasküler endotelial büyüme faktörü, kan damarlarının büyümesi ve gelişimini etkileyerek hipofiz bezi endokrin fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. Bütün hipofiz bezi hücrelerinde VEGF ekspresyonu vardır. Folikülo-stellat hücrelerde de yüksek oranda bu ekspresyon görülmektedir. VEGF aynı zamanda tümör anjiogenezinde rol almaktadır. Bu nedenle hipofiz adenomlarının tedavisine yönelik araştırmalarda FH'lerin de yer alması önerilmektedir (21).

Hücre büyümesi, farklılaşması ve migrasyonunu etkileyen bir protein olan bFGF, adenohipofizde esas olarak FH'lerde üretilmektedir. Basic fibroblast büyüme faktörü, adenohipofiz endokrin hücrelerinin proliferasyon ve sekresyonunu etkilemektedir. Ayrıca bFGF, otokrin etki de göstererek FH'lerden kendi salgısını arttırmaktadır (22).

Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-6, endokrin ve immün sistem arasındaki iletişimde de rol almaktadır. Folikülo-stellat hücrelerden salgılanan IL-6, hormon üretimini uyararak immün sistemi aktive etmektedir (6).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörü, glukokortikoidlerin anti-inflamatuar etkilerini bloke ederek bağışıklık sisteminde proinflamatuar etki gösterir (23). İmmün sistem hücreleri tarafından üretilen MIF, aynı zamanda adenohipofiz endokrin hücreleri ve FH'ler tarafından da üretilmektedir. Endokrin hücreler salgılarını genellikle kana verdiği için adenohipofiz endokrin hücrelerinden salgılanan MIF'in periferde önemli rollere sahip olduğu, FH kökenli MIF'in ise hipofiz içi, parakrin veya otokrin etki ile işlev gördüğü düşünülmektedir (24).

Ayrıca sıçanların folikülo-stellat hücrelerinde glutamin sentetaz enzimi olduğu gösterilmiştir. Merkezi sinir sisteminde endojen glutamin sentezi için gerekli olan bu enzim, periferik kandan merkezi sinir sistemine gelen glutamin miktarı yeterli olmadığından önemli bir fonksiyon görmektedir (25). Glukokortikoid ile FH'lerde glutamin oluşumu arasında bir ilişki bulunmaktadır. Ekzojen glukokortikoid verilmesinin FH'lerin sayısı ve glutamin sentetaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde hepatositler, Müller hücreleri, astrositler ve retina pigment

hücrelerinde yüksek düzeyde glutamin sentetaz enzimi bulunmaktadır. Bu bulgu farklı sistemlerde bulunan bu hücrelerin ortak bir özelliği olduğunu düşündürmektedir (6).

Ekstrasellüler matriksin yüksek moleküler ağırlıklı proteini olan laminin, aynı zamanda bazal laminanın ana bileşenidir. Laminin hücre farklılaşması, hücre göçü ve hücre adezyonunda rol almaktadır. Sıçan adenohipofiz hücre kültüründe yapılan bir çalışmada FH'lerin, gonodotrop hücrelerinden laminin salınımı ve lamininin ekstrasellüler depolanmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. FH'ler gonodotrop hücrelerinde laminin üretimini başlatan sitokinler salgılamaktadırlar. FH'lerin olmadığı hücre kültür gruplarında ekstrasellüler matrikste lamininin depo edilmediği gözlenmiştir (8).

Adenohipofiz pars intermediasında bulunan kolloid dolu folliküler FH'ler tarafından çevrelenmiştir. Kolloidin büyük bir kısmının FH'ler tarafından sentez edildiği kabul edilmektedir (6).

Elektron mikroskopik çalışmalarda FH'lerin apikal bölgesinde çok sayıda mikrovillus, sitoplazmalarında ise lizozomların olduğu gösterilmiştir (15). Lizozomlar, FH'lerin fagositik aktivitelerinin olduğunu göstermektedir. Isı şok proteini ailesinden olan clusterin, proteinlerin katlanmasına yardımcı olan bir şaperon proteindir. Pro-apoptotik ve anti-apoptotik süreçlerde rol alan üç izoformu bulunmaktadır (26). Kromofil hücrelerin ölümü ile açığa çıkan clusterin, FH'ler tarafından fagosite edilerek kolloide taşınmaktadır. Nitelik clusterin kolloide en fazla bulunan proteindir (27).

Hipofiz bezinin hipotalamus ve hedef organlar ile arasındaki feed-back mekanizmalar bezin fonksiyonlarını açıklamada yetersiz kalmaktadır. Folikülo-stellat hücreler ile ilgili yapılan çalışmalar bu hücrelerin aslında hipofiz bezi fonksiyonları için ne kadar önemli rol oynadıklarını ortaya çıkarmaktadır. Elde edilen veriler folikülo-stellat hücrelerin rol aldığı hipofiz içi ayrı bir düzenleyici sistem olduğunu desteklemektedir (20). Hipofiz bezinin histolojik, fizyolojik ve patolojik olaylarının mekanizmasının, folikülo-stellat hücrelerin fonksiyonlarının ileri keşfi ile daha iyi anlaşılabileceğini düşünüyoruz.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Yazar katkıları:

Konsept: EE, PNG. *Tasarım:* EE, PNG *Literatür tarama:* EE, PNG *Veri Toplama ve İşleme:* EE, PNG *Analiz veya Yorumlama:* EE, PNG *Yazan:* EE, PNG

Yazar çatışması: Yazarlar çatışma olmadığını beyan etmiştir.

Finansal destek: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Mancall EL, Brock DG (eds). "Cranial Fossae". Gray's Clinical Anatomy. Elsevier Health Sciences. 2011; 154.
- Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology, 5th Edition 2011; 689-691.
- Rinehart JF, Farquhar MG. Electron microscopic studies of the anterior pituitary gland. *J Histochem Cytochem.* 1953; 1(2): 93-113.
- Bergland RM, Torack RM. An ultrastructural study of follicular cells in the human anterior pituitary. *Am J Pathol.* 1969; 57(2): 273-297.
- Vila-Porcile E. The network of the folliculo-stellate cells and the follicles of the adenohypophysis in the rat (pars distalis). *Z Zellforsch Mikrosk Anat.* 1972; 129(3): 328-369.6.
- Devnath S, Inoue K. An insight to pituitary folliculo-stellate cells. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(6): 687-691.
- Allaerts W, Vankelecom H. History and perspectives of pituitary folliculo-stellate cell research. *European Journal of Endocrinology.* 2005; 153(1): 1-12.
- Tsukada T, Fujiwara K, Horiguchi K, Azuma M, Ramadhani D, Tofrizal A, Batchuluun K, Maliza R, Syaidah R, Kikuchi M, Yashiro T. Folliculostellate Cells Are Required for Laminin Release from Gonadotrophs in Rat Anterior Pituitary. *Acta Histochem Cytochem.* 2014; 31: 47(5): 239-245.
- Yamashita M, Qian ZR, Sano T, Horvath E, Kovacs K. Immunohistochemical study on so-called follicular cells and folliculostellate cells in the human adenohypophysis. *Pathol Int.* 2005; 55(5): 244-247.
- Nakajima T, Yamaguchi H, Takahashi K. S100 protein in folliculostellate cells of the rat pituitary anterior lobe. *Brain Res.* 1980; 191(2): 523-531.
- Horvath E, Kovacs K. Folliculo-stellate cells of the human pituitary: a type of adult stem cell?. *Ultrastructural Pathology.* 2002; 26(4): 219-228.
- Herrmann H, Aebi U. Intermediate filaments: molecular structure, assembly mechanism, and integration into functionally distinct intracellular scaffolds. *Annual Review of Biochemistry.* 2004; 73: 749-789.
- Le Tissier PR, Hodson DJ, Lafont C, Fontanaud P, Schaeffer M, Mollard P. Anterior pituitary cell networks. *Frontier Neuroendocrinol.* 2012; 33(3): 252-266.
- Morand I, Fonlupt P, Guerrier A, Trouillas J, Calle A, Remy C, Rousset B, Munari-Silem Y. Cell-to-cell communication in the anterior pituitary: evidence for gap junction-mediated exchanges between endocrine cells and folliculostellate cells. *Endocrinology.* 1996; 137(8): 3356-3367.
- Inoue K, Couch EF, Takano K, Ogawa S. The structure and function of folliculo-stellate cells in the anterior pituitary gland. *Archives of Histology and Cytology.* 1999; 62(3): 205-218.
- Allaerts W, Carmeliet P, Deneef C. New perspectives in the function of folliculo-stellate cells. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 71(2): 73- 81.
- Brokken LJ, Leendertse M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Expression of adenohypophyseal-hormone receptors in a murine folliculo-stellate cell line. *Horm Metab Res.* 2004; 36(8): 538-541.
- Xia Y, Schneyer AL. The biology of activin: recent advances in structure, regulation and function. *J Endocrinol.* 2009; 202(1): 1-12.
- Tierney T, Christian HC, Morris JF, Solito E, Buckingham JC. Evidence from studies on co-cultures of TtT/GF and AtT20 cells that Annexin 1 acts as a paracrine or juxtacrine mediator of the early inhibitory effects of glucocorticoids on ACTH release. *J Neuroendocrinology.* 2003; 15(12): 1134-1143.
- Pires M, Tortosa F. Update on pituitary folliculo-stellate cells. *Int Arch Endocrinol Clin Res.* 2016; 2: 006.
- Cristina C, Luque GM, Demarchi G, Felicitas LV, Zubeldia-Brenner L, Millan MIP, Perrone S, Ornstein AM, Lacau-Mengido IM, Berner SI, Becu-Villalobos D. Angiogenesis in Pituitary Adenomas: Human Studies and New Mutant Mouse Models. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 1-11.
- Vitale ML, Barry A. Biphasic Effect of Basic Fibroblast Growth Factor on Anterior Pituitary Folliculostellate TtT/GF Cell Coupling, and Connexin 43 Expression and Phosphorylation. *J Neuroendocrinol.* 2015; 27(10): 787-801.

23. Flaster H, Bernhagen J, Calandra T, Bucala R. The macrophage migration inhibitory factor-glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity. *Molecular Endocrinology*. 2007; 21(6): 1267–1280.
24. Tierney T, Patel R, Stead CA, Leng L, Bucala R, Buckingham JC. Macrophage migration inhibitory factor is released from pituitary folliculo-stellate-like cells by endotoxin and dexamethasone and attenuates the steroid-induced inhibition of interleukin 6 release. *Endocrinology*. 2005; 146(1): 35-43.
25. Albrecht J, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A. Glutamine in the central nervous system: function and dysfunction. *Frontiers in Bioscience*. 2007; 12: 332-343.
26. Jones SE, Jomary C. Clusterin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2002; 34(5): 427–431.
27. Claudius L, Yoshimi Y, Yoichiro H, Gabriel M, Koichi M. Phagocytotic removal of apoptotic endocrine cells by folliculostellate cells and its functional implications in clusterin accumulation in pituitary colloids in helmeted guinea fowl (*Numida meleagris*). *Acta Histochem* 2006; 108(1): 69–80.