

YÜKSEK ENDOTELLİ VENÜLLER

D Özlem ÖZTÜRK¹ Ayça IŞIK²¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta-TÜRKİYE²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir-TÜRKİYE

High Endothelial Venules

SUMMARY

Investigations on the entry of lymphocytes into lymphatic organs and the infectious areas are limited. The HEVs which organize the entrance of lymphocytes into immune system are located at the paracortical area of the lymph node. HEVs differ from blood vessels by their ultrastructure and enzymatic properties of their endothelial cells. In present review, HEVs were compared with the other blood vessels. Migration of lymphocytes were discussed.

Key Words: Lymph node, high endothelial venules, migration of lymphocytes.

ÖZET

Lenfositlerin lenf sistemi organlarına ve enfeksiyon alanlarına girişi henüz pek az anlaşılabilmiş bir konudur. Lenfositlerin girişini düzenleyen özelleşmiş damarlar olan yüksek endotelli venüller (YEV), lenf düğümlerinde parakorteks bölgesinde bulunur.

YEV'ler, ince yapı ve endotel hücrelerinin enzimatik özellikleri açısından diğer kan damarlarından oldukça farklıdır. Bu derlemede normal kan damarları ile YEV'ler çok yönlü olarak karşılaştırılmış ve lenfosit göçü hakkında da bilgiler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Lenf düğümü, yüksek endotelli venül, lenfosit göçü

GİRİŞ.

Postkapiller venül (PCV) ya da yüksek endotelli venüller (YEV), ilk kez 1898'de Thome tarafından tanımlanmış ve 1925'de Schulze tarafından isimlendirilmiştir (1,2). Lenfositlerin kandan lenf dokusuna geçişinde adeta bir kapı görevi yapan bu özelleşmiş damarlar (Şekil 1, 2), görünüm, işlev ve yapı bakımından diğer damarlardan belirgin farklılıklar gösterirler (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11). Lenf düğümlerinin parakorteks bölgesi dışında, timusta kortikomedullar bölgede, tonsillalarda interfoliküler alanda, apendiks ve mukoza ile ilişkili lenf dokusu (M.A.L.T.)'nda da bulunurlar (2,10,12,13). Ayrıca -

çeşitli kronik inflamasyon alanlarında ve otoimmün hastalıkların bir kısmında bazı damarların YEV karakteri kazandığı bilinmektedir (7,14,15,16).

YEV'ler insan dışında tavşan, fare, sıçan, sığır gibi değişik hayvanlarda çalışılmış ve büyük benzerliklerin yanı sıra türe özgü farklılıklar da gözlenmiştir (1,2,5,10,17). Sonuçta YEV belirlemede beş önemli kriter ortaya çıkmıştır (2,10,11,18):

- 1- 10-50 µm lümen çapı
- 2- Eritrositten çok lenfosit içeren lümen

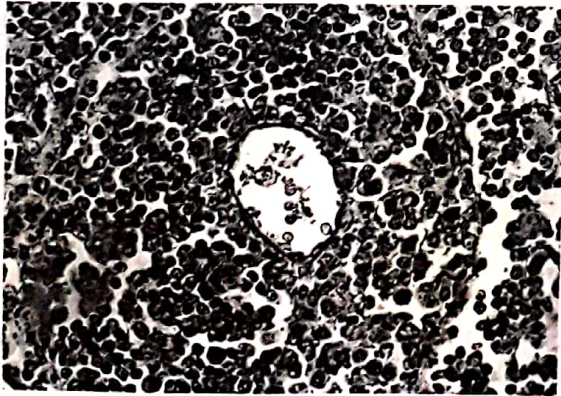
3- Kuboid, kubbe şeklinde şişkin endotel hücreleri

4- Endotel hücreleri arasında veya yakınında lenfositler

5- İyi gelişmiş Golgi kompleksi, veziküler organeller ve ribozomlardan zengin bir sitoplazması olan endotel hücreler

İnsan fetus lenf düğümlerinin gelişimi sırasında lenf düğümlerinde dört tip kan damarı bulunmaktadır. Bunlar arteriyoller, venler, kılcak damarlar ve YEV'lerdir (19, 20). İnsan fetusları üzerinde yapılan çalışmalar, lenf düğümlerinin normal gelişiminde YEV'lerin de yeri olduğunu ve ilk lenfositlerin bu damarlardan geçerek organa ulaştığını göstermiştir. İnsanda gelişmekte olan lenf düğümlerinde YEV, en erken Crown-Rump Lengths (CRL) (tepe-oturma noktası uzunluğu) 47 mm iken gözlenmiştir. Bu erken dönemde sayıca az ve rastgele dağılmış iken, daha sonraki dönemlerde damarların sayıca arttığı ve perifer yerleştiği görülmüştür. Bu dönemde lümen çapı 10 µm kadardır (20).

İnsanda 12 haftalık fetusta lenfosit sayısı mm³ kanda 1000 iken, YEV endotelinin boyu kısadır. 20-25 haftalık fetusta ise lenfosit sayısı mm³ kanda 10 000 iken, YEV endotelinin boyu da yüksektir (20).



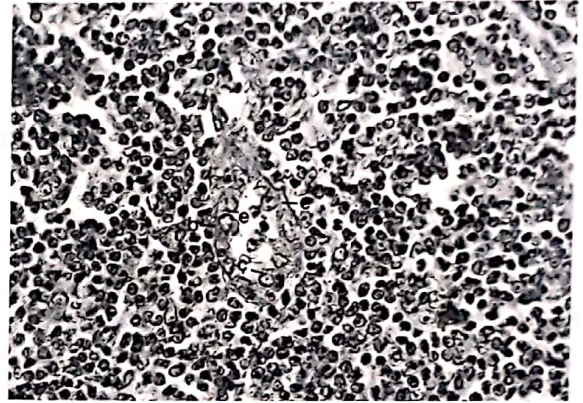
Şekil 1. Antijen ile uyarılmış sıçan servikal lenf düğümünde medulla bölgesinde YEV karakteristiği göstermeyen normal bir kan damarı (□). H-E x 100.

Işık Mikroskobu Düzeyinde Yapı

Hematoksilen-Eozin ile bazofil hücre çekirdekleri çentikli, oval, ökromatik olarak görülür ve çekirdeçcik tek olup ortada yerleşmiştir (Şekil 2). Hücre sitoplazması yassı endotel hücrelerine göre

daha kuvvetli eozinofili gösterir. Endotel hücreleri arasında lenfositlerin bulunması dikkat çekicidir (2,3,18).

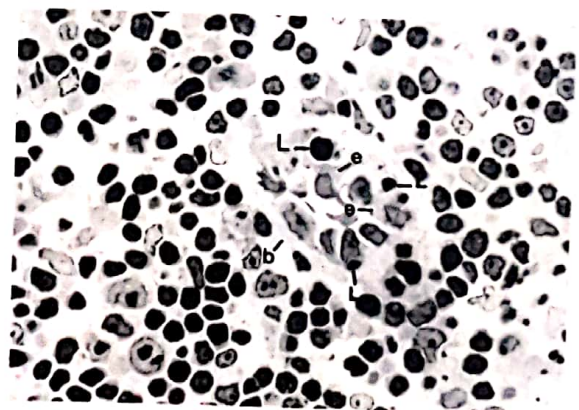
Belirgin bir bazal membran ve perisit kılıfıyla çevrelenmişlerdir (Şekil 3). Bazal membran PAS (+) boyanır, gümüşleme ile de belirgindir (2,10,18).



Şekil 2. Antijen ile uyarılmış sıçan servikal lenf düğümünde parakorteks bölgesinde bir YEV kesiti görülüyor. Bazal membran (b) belirgindir. Endotel hücreleri (e) ve çekirdeği (ç) görülüyor. H-E x 100.

Elektron Mikroskobu Düzeyinde Yapı

Karakteristik olarak elektron-saydam sitoplazmalı küboidal endotel hücrelerinin iri, oval veya yuvarlak çekirdekleri vardır. Nadiren, çekirdek içi inklüzyon cisimciği bulunabilir. Bu yapılar hücrenin metabolizma aktiviteleri ile ilişkilidir (2,5,6,8,10,12,13,18,21).



Şekil 3. Antijen ile uyarılmış sıçan servikal lenf düğümünde parakorteks bölgesinde bir YEV. Bazal membran (b) oldukça belirgindir. Endotel hücreleri (e) arasından göç eden lenfositler (L) görülüyor. Toluidin Mavisi-Azür II x 250.

Mitokondriyonlar sayıca fazladır ve granüllü endoplazma retikulumu (GER) yakınına yerleşimleri önemlidir. Bu, mitokondriyon-granüllü endoplazma retikulumu kompleksi (MER) olarak tanımlanmıştır (10). İnsan fötüs lenf düğümlerinde de bu tip organel yerleşimi bildirilmiştir (18, 20). Hatta iyi gelişmiş Golgi kompleksi, GER ve mitokondriyonlar genellikle bir topluluk olarak en sık da hücrenin lümenine bakan yüzünde yerleşmişlerdir (2,5,10,18, 20).

Sitoplazmada belli sayıda membran ile çevrili farklı veziküler yapılar vardır (2,10). Bunlar:

1- Farklı büyüklükte ve çok sayıda multiveziküler cisimcikler

2- Diğer kan damarları endoteli için de karakteristik olan Wiebel-Palade cisimleri

3- Sekonder lizozoma benzeyen, içerikleri farklı elektron yoğunlukta olan yoğun cisimler

4- Hem serbest hem de nadiren plazma membranına birleşik görünen kaplı veziküller

Bazal lamina orta derecede kalın ve devamlıdır. Işık mikroskopu düzeyinde gözlenen bazal membran kalınlığı (Şekil 2,3), lenf düğümü bağ dokusu ile birleşen perisit uzantılarına bağlıdır (2,13). Perisitler iğ biçiminde uzun olup damara paralel bir duruşları vardır (2,13,18). Sitoplazmada serbest ribozom toplulukları ve aralarında zaman zaman demetler oluşturan ince miyofilamanlar da bulunur (2,10,13).

Endotel Hücrelerinin Enzim Özellikleri

Enzimlerle ilgili histokimya çalışmalarının sonuçları üç ana grupta toplanabilir (2):

1- YEV'lerde bulunup diğer kan damarlarında bulunmayan enzimler; β -glukuronidaz, non-spesifik esteraz, asit fosfataz, süksinik dehidrogenaz.

2- Hem YEV, hem de diğer damarlarda eşit bulunan enzimler; Bu gruptaki tek enzim laktat dehidrogenaz'dır.

3- Diğer kan damarlarında bulunup, YEV'lerde bulunmayan enzimler; Bu enzim alkalen fosfataz'dır.

Lenfosit Trafiği

YEV endotel hücreleri, diğer kan damarlarında bulunmayan çeşitli adhezyon moleküllerine sahip, aktif hücrelerdir (3,7,16,22,23).

Son yıllarda çalışmalar lenfosit trafiği ve yerleşimi (homing) konusuna kaymıştır (24,25,26). Lenfositlerin kolaylıkla geçişine izin veren YEV'ler aracılığı ile yaşam süresi uzun bazı lenfositler kan, lenf, lenfoid organlar arasında defalarca dolanırlar. Bu olaya resirkülasyon denir. Vücutta en belirgin lenfosit döngüsü lenf düğümleri aracılığıyla olur. Bu, yaklaşık 15-20 saatlik bir periyottur (7, 15, 16, 25, 26, 27, 28,29).

Lenfosit havuzunun yaklaşık %1-2'si her saat resirküle olur. Bu süreç; birçok antijene özel lenfositin, lenf düğümlerinin mikroçevresinde uygun antijenle karşılaşmasını sağlayarak immün yanıtın etkinliğini artırır (16,30).

İnsanda, yalnız duktus torasikus yolu ile dolaşıma hergün $3,5 \times 10^6$ lenfositin girdiği hesaplanmıştır (31).

Endotel hücrelerine lenfositin adhezyonu oldukça karmaşık çoklu reseptör-ligand etkileşimleri sonucu gerçekleşir. Endotel hücreleri yüzeyindeki yapışma moleküllerini aktive eden çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlara; interferon gama (IF γ), interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrotize edici faktör (TNF) gibi lokal olarak üretilen sitokinler örnektir (11,16,22,23). Böylece belli lenfosit grupları YEV'lerin bulunduğu bölgeye yönelirler. Aktive edilmiş endotel hücrelerinin adhezyon molekülleri selektin ve immunoglobulin süper ailesine aittir. Bunlar ICAM-1 (CD54), ICAM-2, VCAM, E-Selektin (CD 62E, ELAM-1), L-Selektin (CD 62L, LCAM-1) ve P-Selektin (CD 62P, GMP-140)'dır. P-Selektin, Wiebel-Palade cisimlerinde depo edilir ve aktivasyon sonrası hızla hücre yüzeyine doğru hareket eder (7,16,22,23,32).

CD 44 molekülü de YEV'e lenfosit adhezyonunda ana rol oynar. Son yıllarda CD 38'in ve özellikle L-Selektin'in rolü üzerinde ağırlıkla durulmaktadır (16,33,34,35).

YEV yüzeyindeki tanıma bölgelerini lenfositlerin yüzeyindeki integrin ve selektin molekülleri tanır (16). Normalde ve inflamasyonda lenfosit göçünü kontrol eden reseptör-ligand dizilimleri birbirinden farklıdır (15,16). Normal lenfosit trafiğini YEV endotel hücre yüzeyindeki "adresin" molekülleri kontrol eder (3,7,16).

Lenfosit yüzeyindeki LFA-1'in endotel hücre yüzeyindeki ICAM-1'e ve VLA-4'ün VCAM-1'e bağlanması inflamasyon bölgelerine olan lenfosit göçünde önemlidir (16). İn vitro çalışmalarda, T lenfoblastların çoğunun YEV'e bağlanmak ve göç

etmek için ya LFA-1 ya da alfa integrinleri kullandıkları gösterilmiştir (36).

Antijen uyarımının olduğu lenf düğümlerinde, ortalama 24 saatlik bir süre için lenfosit çıkışı durur. Bu sırada lenf düğümünde hücre çoğalması da olur, blast hücreler dolaşıma girmezler, özel bölgelerde kalırlar (7,16,27). Lenfositlerin özel bazı anatomi bölgelerini seçmeleri ikincil immün cevap bakımından da önem kazanır. Örneğin bağırsaklardan giren antijenlere karşı uyarılmış ve bellek hücresi oluşmuş lenfositlerin aynı bölgeye gelmesi etkin immün cevabı sağlar (7,16). Monoklonal antikörlerle

yapılan çalışmalara göre, MECA-325 ve MECA-79 lenf düğümlerinde, MECA-89 ve MECA-367 M.A.L.T.'da YEV'leri tanımaktadır (14,22,23,37).

Farede MEL-14, özel olarak fare lenfositinin YEV'e bağlanmasını engelleyen monoklonal antikördür (15,16,21,22,25).

Lenfosit göçünün başlangıcı ve lenfoid dokulara kadar kontrolünün nasıl olduğu, günümüzde hala bütünüyle netlik kazanmamış ve yoğun olarak araştırılan bir konudur.

KAYNAKLAR

- 1- Anderson A O, Anderson N D. Studies on the structure and permeability of the microvasculature in normal rat lymph nodes. *Am J Pathol* 1975; 80: 387-418.
- 2- Freemont A J, Jones C J P. Light microscopic histochemical and ultrastructural studies of human lymph node paracortical venules *J Anat* 1983; 2: 349-362.
- 3- Young B, Heath J W. Wheather's functional histology. 4 th ed. London. Churchill Livingstone, 2000.
- 4- Dağdeviren A, Örs Ü. Lenfoid doku retiküler hücreleri. *Ankara Tıp Mecmuası* 1990; 43: 773.
- 5- Farr A G, De Bruyn P H. The mode of lymphocyte migration through postcapillary venule endothelium in lymph node. *Am J Anat* 1976; 143: 59-92.
- 6- Bloom W, Fawcett D W. A textbook of histology. 11nd ed. New York. Chapman and Hall, 1994, 137-147.
- 7- Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmünoloji. İstanbul. Feryal Matbaası, 1994.
- 8- Krstic R V. Human microscobic anatomy. Lousanne. Springer-Verlag, 1991, 86-88.
- 9- Leeson C R, Leeson T S, Paparo A. Text atlas of histology. Philadelphia. W B Saunders, 1988.
- 10- Ohmann H B. Electron microscopic study of the paracortical PCV in lymph nodes of the normal calf. *Cell Tis Res* 1980; 212: 465-474.
- 11- Van Deurs B, Röpke C, Westergaard E. Permeability properties of the PCV in lymph nodes of the mouse. *Laboratory Investigation* 1975; 342: 201.
- 12- Sordat B, Hess M W, Cottier H. IgG immunoglobulin in the wall of postcapillary venules: possible relationship to lymphocyte resirculation. *Immunology* 1971; 20: 115-120.
- 13- Wenk E J, Orlic D, Reith E J, Rhodin J A G. The ultrastructure of mouse lymph node venules and passage of lymphocytes across their walls. *J Ultrastructure Research* 1974; 47: 214-241.
- 14- Duijvestin A M, Kerkhove M, Bargatze R, Butcher E C. Lymphoid tissue and inflammation specific endothelial cell differentiation defined by monoclonal antibodies. *J İmmunol* 1987; 138: 713.
- 15- Kraal G, Twisk A. The interaction of high endothelial venules with T and B cells in peripheral lymph nodes after antigenic stimulation. *Eur J Immunol* 1984; 14: 586.
- 16- Roitt I M. Essential immunology. 7nd ed. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1991, 85-100.
- 17- Dağdeviren A, Delibaşı L, Örs Ü, Zağyapan N. Sıçan lenf düğümünde retiküler hücrelerin postnatal gelişmesi: Işık ve elektron mikroskobik çalışma. Tübitak Projesi TAG-617, Ankara, 1990.
- 18- Bailey R P, Weiss L. Ontogeny of human fetal lymph nodes. *Am J Anat* 1975; 142: 15-28.
- 19- Greep R O. Histology. 2nd ed. New York. Mc Graw-Hill Book. 1966, 379-385.

- 20- Bailey RP, Weiss L. Light and electron microscopic studies of postcapillary venules in developing human fetal lymph nodes. *Am J Anat* 1975; 143: 43-58.
- 21- Weiss L. *Histology*. 5nd ed. London. Mac Millan Press, 1985, 527-543.
- 22- Streeter P R, Berg E L, Rause B N et al. A tissue specific endothelial cell molecule involved in lymphocyte homing. *Nature* 1988; 331: 41-48.
- 23- Streeter P R, Rouse B N, Butcher E C. Immunohistologic and functional characterization of a vascular addressin involved in lymphocyte homing in to peripheral lymph nodes. *J Cel Biol* 1988; 107: 1853-1861.
- 24- Chin Y, Carey G D, Woodruff J J. Lymphocyte recognition of lymph node high endothelium. *J Immunol* 1982; 129, 5: 1911-1915.
- 25- Deenen G, Opstelten D, Nieuwenhuis P. Homing of germinal center cells in to germinal centers of lymph node via afferent lymphatics. *Cell Tissue Res* 1984; 238: 183-189.
- 26- Pals S T, Kraal G, Horst E, Groot A, Human lymphocyte HEV interaction: organ selective binding of T and B lymphocyte populations to high endothelium. *J Immunol* 1986; 137: 760.
- 27- Bilgehan H. *Temel mikrobiyoloji ve bağışıklık bilimi* 5. Baskı Barış yayıncılık,1992
- 28- Kelly R H, Balfour B M, Armstrong J A, Griffiths S. Functional anatomy of lymph nodes. *Anat Rec* 1978; 190: 5-12.
- 29- Williams P L, Roger W. *Gray's anatomy*. 37nd ed. New York. Churchill, Livingstone, 1989, 822-826.
- 30- Young AJ. The physiology of lymphocyte migration through the single lymph node in vivo. *Semin Immunol* 1999; 11(2): 73-83.
- 31- Kılıçturgay K. *Immunolojiye giriş II*. Baskı, Bursa. Güneş Kitabevi 1991, 15.
- 32- Stamper H B, Woodruff J J. Lymphocyte homing in to lymph nodes in vitro demonstration of the selective affinity of recirculating lymphocytes for HEV. *The Journal of Exp Med* 1976; 144: 828-832.
- 33- Dianzani U, Funaro A, Di Fouca D et al. Interaction between endothelium and CD4⁺ CD45 RA⁺ lymphocytes. *J Immunol* 1994; 153: 952-959.
- 34- Derry CJ, Faveeuw C, Mordsley KR, Ager A. Novel chondroitin sulfate-modified ligonds for L-section on lymph node high endothelial venules. *Eur J Immunol* 1999; 29(2): 419-430.
- 35- Sassetti C, Tangemann K, Singer MS, Kershaw DB, Roser SD. Identification of podocalyxin-like protein as a high endothelial venule ligand for l-selectin: parallels to CD 34 *J Exp Med* 1998; 187 (12): 1965-1975.
- 36- Faveeuw C, Di Mauro ME, Price AA, Ager A. Roles of alfa (4) integrins / VCAM-1 and LFA-1 / ICAM-1 in the binding and transendothelial migration of T lymphocytes and T lymphoblasts across high endothelial venules. *Int Immunol* 2000; 12(3): 241-251.
- 37- Izawa D, Tanaka T, Saito K, et al. Expression profile of active genes in mouse lymph node high endothelial cells. *Int Immunol* 1999; 11(12): 1989-1998.