Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
46 (2) 247-254, 2020
DOI: https://doi.org/10.32708/uutfd.756283

DERLEME

Mukozal Bağışıklığın Anahtarı ‘’M’’ Hücreleri

Tuğba DAĞDEVİREN, Serpil ÜNVER SARAYDIN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas.

ÖZET

Vücuttaki lenfoid dokunun büyük bir kısmı bağırsaklarda bulunur. Burası aynı zamanda yabancı antijenlerin vücuda giriş çıkış yaptığı yerdir. Gıdasal patojenler, komensal bağırsak florası ve istilacı patojenler sindirim sistemi lümeninden vücuda girebilir. Bu patojenlere karşı oluşturulan mukozal bir tabaka engeli vardır. Bu mukoza tabakası, mukoza hücreleri, mikroflora ve bağışıklık sistemine ait hücreler tarafından çevrilmiştir. Mukozal bariyer, immunolojik ya da patojenik potansiyeli yüksek olan faktörlere karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Mukozal epitel içerisine yerleşmiş bağışıklık sistemi hücreleri olan M hücreleri, mukozal bariyerin en önemli bileşenlerinden biridir. T ve B lenfositler, makrofajlar ve bağırsakta bulunan diğer bağışıklık hücreleri ile sürekli etkileşim içindedirler. Bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) insan vücudunun en büyük lenfoid dokusudur ve neredeyse bağışıklık sistemi hücrelerinin çoğunu barındırır. GALT yapısını Peyer plakları oluşturur. Lenf foliküllerinden oluşan GALT, antijene spesifik IgA üretip, mukozal yüzeye salgılayarak indüktif ve efektör bir fonksiyonla bağışık yanıt oluşmasını gerçekleştirir. Peyer plaklarında M hücresi tarafından alınan antijen, subepitelyal dom bölgesindeki dendritik ya da makrofaj hücreleri gibi antijen sunan hücrelere verilir. M hücreleri, bağırsak epitel bariyeri boyunca bağırsak boşluğundaki partiküllerin, makro ve mikromoleküllerin, mikroorganizmaların aktarımını gerçekleştirir. M hücrelerinin folikül ilişkili epitel ve kript epitelinde bulunan $Lgr5^{+}$ kök hücrelerden köken aldığı bilinmektedir. M hücrelerinin bilinen en önemli özelliği, mukoza altında yer alan mukoza ilişkili lenfoid dokuya antijen sunmalarıdır. Böylece hem sistemik hem de mukozal immun yanıt oluşturarak mukozal bağışıklığın ilk basamağını gerçekleştirirler. Bu derlemede M hücrelerinin gelişimi, yapısal özellikleri ve fonksiyonları hakkında bilgiler verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: GALT. M hücreleri. Mukozal Bağışıklık.

The Key to Mucosal Immunity: “M” Cells

ABSTRACT

Many of the lymphoid tissue in the body is found in the intestines. This is also where foreign antigens enter and exit the body. In our body, food pathogens, commensal intestinal flora and invasive pathogens can enter through the lumen of the digestive system, and there is a mucosal layer barrier created against these pathogens. This mucous layer is surrounded by mucous cells, microflora and immune cells. Mucosal barrier is the most important defense mechanism against factors with high immunological or pathogenic potential. M cells, which are immune system cells located within the mucosal epithelium, are one of the most important components of the mucosal barrier. T and B lymphocytes constantly interact with macrophages and other immune cells found in the intestinal. Intestinal-associated lymphoid tissue (GALT) is the largest lymphoid tissue in the human body and almost contains most of the immune system cells. Peyer plaques form the Galt structure. GALT, consisting of lymph follicles, produces antigen-specific IGA and secretes it onto the mucosal surface, producing an inductive and effector immune response. Peyer plaques are rich in carrying immune cells. The antigen taken by the M cell in Peyer plaques is delivered to antigen presenting cells such as dendritic or macrophage cells in the subepithelial dome region. M cells transport the particles, macro, micromolecules and microorganisms in the intestinal cavity through the intestinal epithelial barrier. It is known that M cells originate from Lgr5 positive stem cells in follicle-related epithelium and crypt epithelium. The most important feature of M cells is that it presents antigens to mucosal-associated lymphoid tissue located under the mucosa. Thus, they perform the first step of mucosal immunity by creating both a systemic and mucosal immune response. This review also provides information about the development, structural properties and functions of M cells.

Key Words: GALT. M cells. Mucosal Immunity.

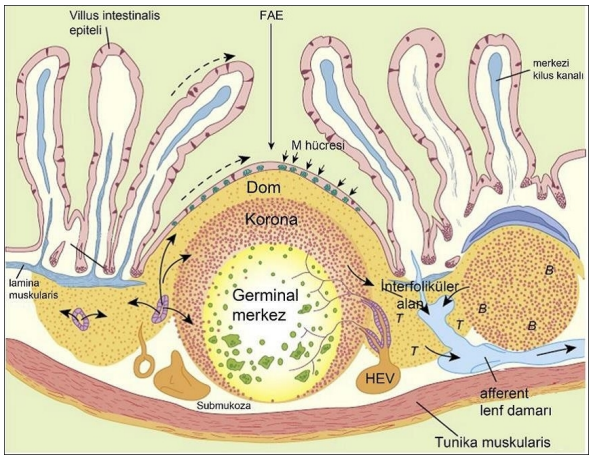
Geliş: 22.Haziran.2020
Kabul: 12.Ağustos.2020

Dr. Serpil ÜNVER SARAYDIN
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı,
Sivas.
Tel: 0 346 219 10 10-2121
E-posta: unversaraydin@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Tuğba DAĞDEVİREN: 0000-0003-3616-1183
Serpil ÜNVER SARAYDIN: 0000-0001-7639-7487

Sindirim kanalı ağızla başlayıp anüsle sona eren yaklaşık olarak 8-10 m uzunluğunda içi boş bir tüp ve bu tüpe eşlik eden dil, diş, tükürük bezleri, pankreas, karaciğer ve safra kesesinden oluşur[1,2]. Normal bir yaşam sürecinde insanın sindirim kanalından ortalama 60 ton kadar yiyecek geçmektedir. Vücut içerisine organizma için yararlı yiyecek ve içeceklerin yanı sıra zararlı kimyasal ajanlar, bakteriler, virüsler, mantarlar da alınmaktadır. Sindirim sistemi, dışarıdan yiyecek içeceklerle gelen zararlı patojenlere, besin maddelerinden oluşan antijenlere ve normal sindirim sistemi florası orjinli antijenlere karşı sürekli bir savaş halin-

dedir. Bu ajanlara karşı sindirim sisteminde farklı savunma mekanizmaları gelişmiştir. Sindirim sistemine ait mukozal yüzeyin salgıları ve lümene geçen dış salgılar savunmada oldukça önemlidir. Sindirim kanalı ilişkili immun sistem, özellikle zararsız diyet antijenlerine ve normal intestinal floraya karşı tolerans (yanıtsızlık-veya azalmış yanıt) gösterirken, potansiyel olarak patojen olan mikroorganizmalara karşı ciddi bir immunolojik yanıt verir[3]. Mukoza hücreleri, mikroflora ve mukus ile beraber seçici geçirgen bir bariyer oluşturur. Sindirim sisteminin ilk savunma basamağı bu bariyerdir. Bu mukozal tabaka lümende yer alan ya da burayı istila edecek her türlü immünolojik veya patojenik potansiyeli olan faktörlere karşı en önemli savunma sistemidir[4,5]. Mukozal bağışıklık sistemi üç farklı fiziksel grubu içerebilir; bağırsak epitelyal bariyeri, lamina propria ve bağırsakla ilgili lenfoid doku (Gut-Associated-Lymphoid-Tissue: GALT)[6]. Lenfoepitelyal hücreler, mukoza epiteli içerisinde yerleşim gösteren ve mukoza yüzeyinde ki antijen yükü ile mukoza altında bulunan lenfoid doku arasında bağlantıyı gerçekleştiren epitelyal bağışıklık sistemi hücreleridir ve folikül ilişkili epitel hücrelerinin yaklaşık %10'unu oluştururlar[7,8]. Lenfoepitelyal hücrenin parçası olduğu mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT); vücutta mukozalar boyunca yer alır. Bu lenfoid doku bulunduğu yere göre farklı isimlerle anılır: Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT), nazal ilişkili lenfoid doku (NALT) ve bağırsak ilişkili lenfoid doku (Gut-Associated-Lymphoid-Tissue: GALT) olarak isimlendirilir[8]. GALT, insan vücudunun en büyük lenfoid dokusudur ve neredeyse tüm bağışıklık sistemi hücrelerinin %70'ini barındırır[9]. GALT yapısını oluşturan Peyer plakları; yamalar halinde izole olmuş lenfoid foliküllerden oluşmuştur. Farklı mekanizmalarla yabancı ajanlara ve komensal mikroorganizmalara karşı adaptif bağışıklık oluşturur[10,11]. GALT, sekonder lenfoid organlar (Peyer plakları), tersiyer lenfoid organlar (izole lenf follikülleri, crytopatch), lamina propriada T ve B lenfositler, bağırsakta rastgele dağılmış intraepitelyal T lenfositler, dendritik hücreler (DC) ve tamamen organize olmuş makrofaj hücrelerini içerir[12]. Peyer plakları, ileumda yerleşim gösteren GALT yapısının primer tamamlayıcı kısmını oluşturan lenfoid dokularıdır[13,14]. Mukozal bağışıklıkla ilişkili, ince bağırsağın bir araya gelmiş lenf foliküllerinden oluşan Peyer plakları, antimezenterik yerleşim gösterir. Peyer plakları hücresel dağılımı dikkate alındığında her folikülün germinal merkez, korona, dom bölgesi olarak isimlendirilen kubbe şeklinde bir yapı ve interfoliküler bölümden oluşur (Şekil 1)[14]. Peyer plaklarının germinal merkezinde dendiritik retikulum hücreleri, makrofajlar ve farklı büyüklükte lenfositler yer alır[14]. Germinal merkez çevresinde daha küçük lenfositlerin oluşturduğu bir korona tabakası bulunur, korona tabakasındaki hücreler ise dom alanının hücre topluluğu içeren bölgesinde diğer hücrelerle karışır. GALT'ın dom epiteli, enterositler, M hücreleri ve daha az kadeh hücrelerinden oluşmaktadır[14]. Folikül ilişkili epitelde özelleşmiş M hücreleri ve bu hücrelerin sitoplazması arasında dağınık halde yerleşen intraepitelyal lökositler de yer almaktadır. M hücre tabakası tek sıra halinde ince bir tabakadır. T lenfositlerin çoğunluğu buradaki hücrelerden gelir. Folikül ile folikül ilişkili epitel (FAE) arasında kubbe şeklinde ya da hemisfer şeklinde bir bölge bulunur, burası subepitelyal dom bölgesi olarak isimlendirilir. Özellikle T ve B lenfositler, dendritik hücreler ve makrofaj hücreleri tarafından oluşmuştur[16].



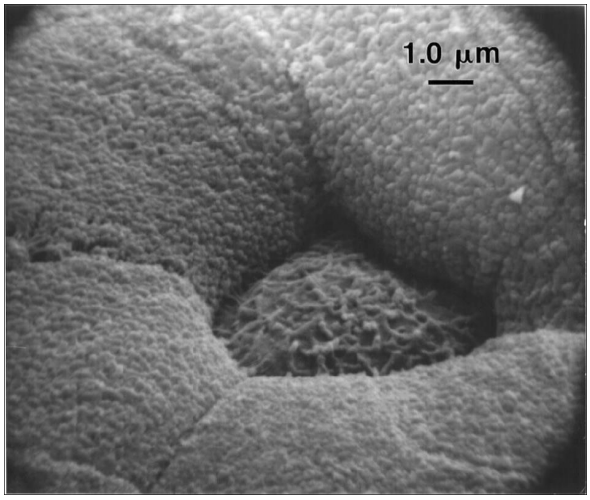
Şekil 1.
Peyer plaklarının yapısı. M: M hücresi, FAE: Folikülle ilişkili epitel, B: B lenfosit, T: T lenfosit, HEV: Yüksek endoteliyal venül[15].

M hücrelerinin, mukozal ve sistemik bir bağışık yanıt oluşturmak için altında bulunan lenfoid dokuya antijen sunması gerekir[9,17]. Sindirim kanalı boyunca yer alan bariyerler aminoasit, yağ asitleri ve monosakkaritler gibi çok düşük moleküler ağırlıklı maddeler için geçirgen olmasına karşın, makromoleküller için geçirgen değildir[14]. İmmun sistemin, spesifik bir immun yanıt oluşturabilmesi için patojenlerin makromoleküler epitoplarının bu bariyerleri doğrudan geçmesi gerekir. Bu görev ise antijen alınması ve taşınması için özelleşmiş M hücreleri tarafından antijenlerin lümenden toplamasıyla gerçekleştirilir[14,18]. Bu hücreler, sitoplazmalarında topladıkları intraluminal antijenleri, epiteller arası etkileşim ile altlarında bulunan immun sistem hücrelerine taşıyarak bağışık yanıtın oluşmasını gerçekleştirirler ya da antijenlere karşı tolerans oluşmasını sağlarlar[19,20]. GALT'ın görevi, antijene özgü IgA üretip mukoza yüzeyine salgılayarak efektör ve indüktif fonksiyon oluşturup, bağışık yanıtta rol almasını sağlamaktır[21,22]. Peyer plaklarında M hücreleri tarafından alınan antijen, subepitelyal dom bölgesinde bulunan dendritik hücreler ya da makrofajlar gibi antijen sunan hücrelere verilir. Bu hücrelerde antijenler işlenerek, interfoliküler alanda T lenfositlere sunulur. T lenfositler farklılaşarak çeşitli faktörlerle indüklenir ve B hücre aktive edici faktör salgılayarak antijene özgü immun yanıtın başlamasına neden olurlar[23].

Bu derlemede, mukozal bağışıklığın anahtarı olan "M" hücrelerinin özellikleri, fonksiyonları ve sindirim sistemi üzerinden nasıl bir bağışık yanıt oluşturduğu değerlendirilmiştir.

M Hücreleri Yapısal ve Fiziksel Özellikleri

M hücreleri, ilk olarak tavşan apandisinde yarı ince elektron mikroskobik kesitlerde ve insanlarda Peyer plaklarında, taramalı elektron mikroskobik olarak belirlenmiştir (Şekil 2)[13,24]. Bu hücreler sıçan, kobay, fare, sığır, domuz, köpek, at ve tavukların bağırsakla ilişkili lenfoid dokusu (GALT) ve diğer mukoza ile ilişkili epitel dokularında tanımlanmıştır[25].

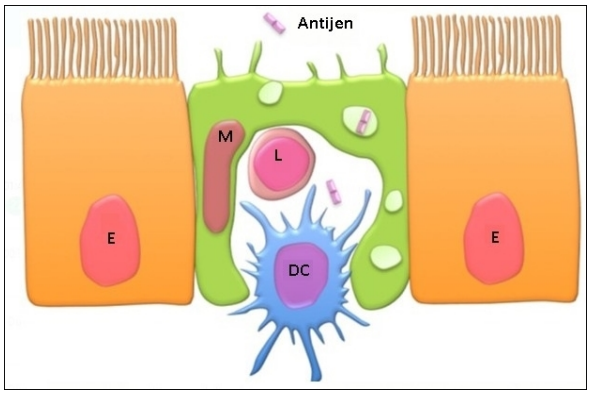


Şekil 2.
İnsan Peyer plak folikül yüzeyinin SEM görüntüsü. Merkezdeki M hücreleri sıkıca paketlenmiş mikrovilluslar ile kaplı poligonal absortif hücreler tarafından çevrelenmiştir[26].

M hücrelerinin, sindirim sisteminde hala karmaşık bir fonksiyonu olduğu düşünülse de özellikle, Peyer plaklarına komşu villus alanlarında bulunmaları ve intraepitelyal lenfositlerle (İEL) devamlı ilişki içerisinde olmaları, ek olarak bazı bakteri ve diğer patojenlerin apikal hücre membranlarıyla bağlantı kurabilmeleri intestinal immün sisteme ait hücreler olduklarını göstermektedir[27,28]. Sitoplazmalarında bol miktarda mitokondri, iyi gelişmiş endoplazmik retikulum, Golgi kompleksi, az sayıda lizozom ve çokça vezikülleri vardır. Bu özellikleri ile M hücrelerinin antijen iletimi için uygun olabileceği düşünülmektedir[14,29]. M hücresinin apikal yüzeyinde, bağırsak enterositlerinden farklı olarak bu hücreye özgü mikrofold adı verilen kısa ve düzensiz mikrovillus bulunur. Mikrofold ve bazal invajinasyonlar hücreye membranöz bir görünüm verir. M hücresinin ismi buradan gelir[25,30-31]. M hücreleri, GALT ve GALT dışındaki diğer mukoza ilişkili lenfoid dokuların lümene bakan yüzeylerini örten FAE veya dom epiteli olarak isimlendirilmiş özel bir epitelde bulunurlar[14,32-33]. Genetiği değiştirilmiş farelerde yapılan çalışmalar, M hücreleri ve diğer folikül ilişkili epiteli oluşturan bütün hücrelerin kript epitelinde lokalize olan $Lgr5^+$ hücrelerinden köken aldığını göstermektedir[34-36]. Kök hücrelerin, bu bölgede iki farklı hareket özelliği ve farklılaşma gösterdiği bilinmektedir. Kriptin villus tarafının ucunda yer alan kök hücreler emici epitel, goblet hücreleri ve endokrin hücrelere dönüşür ve bu hücreler villus ucuna doğru hareket ederler. Buraya ulaşan hücreler programlı hücre ölümü (apoptoz) ile boşluğa dökülür[37,38].

Kerneis ve ark. yaptıkları bir model araştırmasında, insan enterositlerinin fare Peyer plağında bulunan lenfositler ile M hücresine dönüştüğünü göstermiştir ve bu durumun in vivo şartlarda geçerli olmadığını söylemişlerdir[15]. Yine Gebert ve ark. Peyer plağı folikül ilişkili epitelde M hücresinin öncül hücrelerini bulduklarını söylemişlerdir[40]. Kriptin boyunun, şeklinin, hücre içeriğinin ve yerleşim yerinin daha farklı olduğunu savunmuşlardır. Aynı çalışmada lenfositlerin indükleyici özelliğini kaybetmediğini ve dolayısıyla M hücrelerinin ortaya çıkışında ayrı bir hücre soyundan ve kendine özgü kriptlerden meydana gelebileceğini göstermişlerdir. Kernesis ve Pringault birbirinden farklı bu çalışmaları birleştirerek kript kök hücresinin uygun ve yeterli uyarılar altında çeşitli hücre tiplerine dönüşebileceklerini göstermişlerdir. Bu farklılaşma intestinal hücre plastisitesini tanımlamaktadır. Uygun uyarılar altında henüz tam olgunlaşmasını tamamlamamış eritrositlerin M hücrelerine dönüşebileceğini bildirmişlerdir[41].

M hücre yüzeyinin ince glikokaliks tabakası antijen aktarımı için kolaylık sağlar. Enterosit yüzey glikoproteinlerinden sukraz-izomaltaz ve alkalen fosfataz aktivitelerinin olmayışı yine M hücrelerinin ayrımında negatif bir belirteç olarak kullanılır[42]. M hücresinin bazolateral alanında hücre membranının içeriye doğru kıvrılması ile bir cep oluşur. Bu bazolateral cepte B ve T lenfositler, makrofaj hücreleri ve dendritik hücreler bulunur (Şekil 3). Bazolateral cep, hücre içi mesafeyi azaltarak antijenin M hücresi içerisindeki seyrini kısaltır[43]. Bazı çalışmalar, nispeten daha kısa ömürlü olan B lenfositlerin M hücresinin yaşamı boyunca ilişkili olduğunu göstermektedir[20,44]. B hücreleri mukozal bağışıklığın en önemli faktörü olan IgA üretiminden sorumlu olsa da bazolateral cepte bulunan B hücrelerinin aslında IgA üreten hücreler olmadığı ve M hücreleri ile bu çelişkiyi kapatmak için işbirliği yaptığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda lenfositlerin aktivasyonu ile uyarılan CD137 proteininin kısmen de olsa M hücresi ekspresyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü CD137 proteini ile genetiği değiştirilmiş farelerde yapılan deneylerde, bazolateral cep B hücresi oluşumu gerçekleşmediği için M hücrelerde de transsitoz fonksiyonunun olmadığı bildirilmiştir. B lenfositler doğrudan M hücreleri ile etkileşime girerek, M hücrelerinin Peyer plaklarında fonksiyonel olgunlaşmasına yardımcı olurlar[30-31].



Şekil 3.
İntestinal bölgede M hücresi ve foliküle ilişkili hücre yapısı, M hücresi bazolateral cep oluşumu. M: M hücresi, L: Lenfositler, DC: Dendritik hücreler, E: Enterositler[45].

M hücrelerinde majör histokompatibilite kompleks sınıf II (MHC II) molekülü yoktur ve lizozomları az gelişmiştir. Bunun sonucu olarak M hücreleri MHC II antijen sunumuna da katılmazlar. Emici epitelyal hücreler, herhangi bir inflamasyon durumunda MHC II antijeni eksprese eder. Subepitelyal dom alanında yer alan hücrelerin ise MHC II antijenini taşıyıp sunma özelliği vardır[46,47]. M hücreleri, bağışıklık tepkisinin karakteri üzerinde doğrudan etkisi olmadan nötr aracılar olarak hareket edebilirler, bu işlev dendritik hücrelere ve diğer bağışıklık efektör hücrelerine ya da sitokinlere bırakılır. İşte bu yüzden M hücresi hedefli antijen iletimi, altta yatan mukozal bağışıklık hücrelerinin cevabına bağlı olarak mukozal immun yanıtları ya da mukozal toleransı indükleyebilir[31,36,48-49]. M hücrelerinin yokluğunda, mukoza bağışıklığı hatalı olur. M hücrelerinin yapısı, invaziv ajanları yakalamak için oldukça idealdir[50]. M hücreleri, Katepsin E ve Toll- benzeri reseptörleri eksprese ederler ve proinflamatuar sitokinler ve kemokinler üretebilirler[29,51]. Bu hücrelerin üst zarının ekpsrese ettiği glikoproteinler veya yapışma molekülleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Glikoproteinler, oldukça fazla çeşitlilik gösteren glikolizasyon türlerine sahip karbonhidrat belirteç ekspresyonu gösterirler. Bu çeşitliliğin en karakteristik örneği lektindir[52,53]. Glikolizasyondaki bu çeşitlilik, tek bir Peyer plağı içinde veya farklı yerleşimlerdeki M hücrelerinde çeşitlilik gösterebilir[33,54].

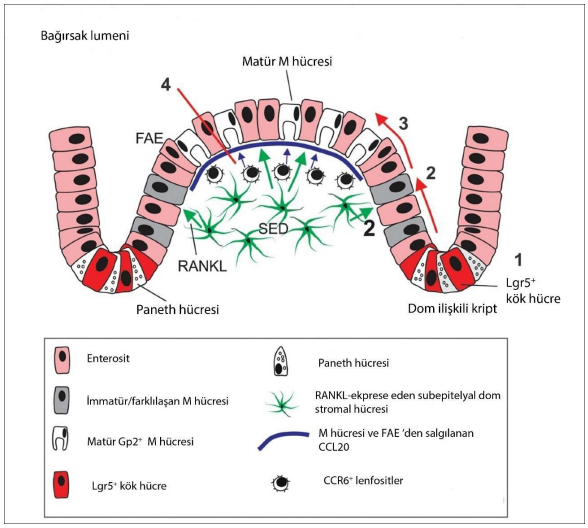
M hücresi üst zarının fırçamsı kenar yapısının bozulması ve hücrenin enzimatik aktivitesindeki değişiklik enterosit hücrelerinden farklı olarak emilim ve sindirimde görev yapmadığına işaret eder. M hücre yapısı, birincil görevinin epitel içinden aktarım olduğunu göstermektedir. M hücreleri bağırsak epitel bariyeri boyunca bağırsak boşluğundaki partiküllerin, parçacıkların, makro ve mikromoleküllerin, mikroorganizmaların aktarımını gerçekleştirir. Ayrıca immun yanıtın başladığı ve devam ettiği, epitel altı lenfoid dokuya sunumunu sağlar[8,55]. Bu aktarma transselüler endositoz yoluyla gerçekleşir[39]. Aslında burada M hücresinin yaptığı görev, antijenlerin lümenden doğrudan subepitelyal lenfoid dokulara transepitelyal veziküllerle taşımasıdır[56]. Bu aktarım üç basamak şeklinde gerçekleşir; birincisi substrat apikal yüzeyden endositoz yoluyla içeri alınır, hemen sonra intraselüler veziküller aracılığıyla 50-150 nm aralığında endozom içerisine yerleşir, en son bazolateral membrandan ekzositoz ile dışarı verilir. *Vibrio kolera (V.kolera)* ve *Salmonella tifimurium (S. tifimurium)*'un da in vitro olarak bu yolu kullandığı gösterilmiştir[39,54,57]. Bu aşamaların her biri molekülün hidrofilik durumu, büyüklüğü, apikal membranı, yüzey pH ve en önemlisi M hücresi spesifik reseptör varlığına bağlıdır. Örneğin, büyük moleküller ve bakteriler fagositozu uyarırken, yapışkan moleküller ve virüsler endositoz, yapışkan olmayan diğer moleküller ise sıvı faz endositoz ile alınır[58]. Aktarım esnasında antijen çok büyük bir değişikliğe uğramaz ve neredeyse farklılaşmamış olarak bazolateral cebe salınır.

M hücrelerinin bazı enzimatik aktivitelere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Örneğin sıçan M hücresinde asit fosfataz, MHC sınıf II belirleyicileri ve lizozomal veziküller bazolateral membranda saptanmıştır. İşte bu durum akla ilk olarak antijen sunumunu ve hazırlanmasını getirir. Katepsin'e antijen sunan hücrelerde lizozomal bölgelerde aspartik proteinaz bulunur ve insan M hücrelerinde varlığı gösterilmiştir. Bütün bu gözlemlere rağmen antijen sunumu ve hazırlanmasındaki görevi karmaşık bir durumdur[43]. M hücresinin antijen aktarımından farklı bir diğer görevi ise aktarım esnasında T ve B hücrelerini uyaran kofaktörler salgılamasıdır. M hücrelerinin interlökin 1 (IL-1) ürettiği gösterilmiştir. Sitokin üretimi, M hücresinin sadece antijen aktarımı yapmadığını ve mukozal bağışıklık yanıtının erken evresinde düzenleyici olduğunu göstermektedir[59].

M Hücrelerinin Farklılaşmasını Yöneten Anahtar Moleküller

Yapılan son çalışmalar M hücrelerinin farklılaşmasını yöneten anahtar moleküllerin de varlığını ortaya çıkarmıştır. Nagashima ve arkadaşları RANKL (tümör nekroz ailesi üyelerinden reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand)'ın M hücresi farklılaşması için gerekli olduğunu açıklamışlardır[60]. RANKL ile reseptörü olan reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) arasındaki etkileşim M hücresi için önemlidir. RANK bağırsak epiteli boyunca bulunurken, RANKL yalnızca FAE'nin altında bulunan stromal hücrelerden salınır[60-62]. Bağırsak epitel hücreleri yapısal olarak bir RANKL reseptörü olan RANK (TNFRSRF11A) eksprese ettiğinden rekombinant RANKL'ın intraperitoneal uygulamaları bağırsağın villöz bölge-

sinde M hücresi transkripsiyon faktörü Spi-B temin eder. Spi-B immatür M hücrelerinin olgun M hüclerine dönüşmesini sağlar böylece M hücrelerinde glikoprotein 2 (Gp2), TNF alfa-indükleyici protein 2 (Tnfaip2) ve kemokin ligand 9 (CCL9) görülmeye başlar[63,64] (Şekil 4). Gp2, M hücresi tarafından yüksek oranda eksprese edilen fakat diğer enterositler tarafından ifade edilemeyen bir proteindir. Bu çalışmada dikkat çeken M hücrelerinin RANKL ile tedavi edilen farelerin bağırsak villuslarında ve tedavi edilmeyen farelerin FAE'sinde dağılmış olmalarıdır. Bu sebepten RANKL ve M hücresi arasında bir ilişki olabileceği fikri ortaya çıkmıştır[63,65-66]. M hücresinin transitozu sonrası, epitel altında yer alan ve makrofaj, lenfosit, dendritik hücrelerden oluşan bu miyobiyotik çevre, bağışıklık sistemine antijen sunumunun uygun bir şekilde gerçekleşmesini sağlar[8,67-68]. Farelerde *S. tifimurium* ile yapılan çalışmalarda, M hücresi yokluğunda bağışıklık cevabının azaldığı gösterilmiştir[67,69]. Bu gözlemler ve çalışmalar sonucunda bağışıklık yanıtın gelişiminde M hücresi antijen örneklemesi, önemli bir başlangıç basamağıdır sonucuna ulaşılmaktadır[14].



Şekil 4.
Lgr5^{+} hücreleri tarafından M hücrelerinin farklılaşması. SED: Subepitelyal dom bölgesi, FAE: Folikülle ilişkili epitel (8).

M hücrelerinin gerçekleştirdiği antijen örneklemeleri patojenlerin salgınlarında kolaylaştırıcı özellik gösterebilir[70]. Patojenlere özgü örnekleme yapma özellikleri Shigella, Salmonella ve Yersinia çalışmaları ile gösterilmiştir[71]. Patojenlerin M hücresi tarafından alınması, M hücrelerinin parçalanmasına ve sonuçta epitel engelinin bütünlüğünün bozulmasına sebep olur. Fakat her bakteriyel saldırı için böyle sonuçlanmadığı da gösterilmiştir[72].

M Hücresi ve Patogenez

Kronik bağırsak inflamasyonunda M hücresi gelişimini gösteren bir çalışmada iki bağırsak inflamasyonu izlenmiştir. Birincisi *Citrobakter* tarafından kolit üreten bir enfeksiyon, ikincisi ise içme suyundaki dekstran sodyum sülfat (DSS)'ın bağırsak lenfoid dokusundaki epitelyal bariyeri bozması ile sonuçlanan kronik inflamasyonda M hücre sayısında önemli ölçüde artış izlenmiştir. Bu nedenle kronik inflamasyon mukozal dokularda M hücresi indüksiyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Böylece M hücrelerinin herhangi bir bariyeri atlayarak bakterilerin lamina propriyaya gelmesini engelleyip bağışıklık sinyali ve inflamatuar hücre alımını teşvik eden mikroorganizmaların transitozu yoluyla patogeneze katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir[31,73-74].

M Hücre Belirteçleri

M hücreleri ve lektin boyaları arasında farklı glikolizasyona bağlı çeşitli boyanma özellikleri verilmiştir. Yüzey glikokonjugatlarının çeşitli özellikleri bakteriler ve M hücreleri arasındaki etkileşimde önemlidir ve yüzey bağlayıcı molekülde bakteriler için geniş bir glikokonjugat sağlar. M hücresine ait glikokonjugatların varlığı ise aşı hedefi olması bakımından uygunluk sağlar. M hücresine ait glikokonjugatlar, antijenlerin ve taşıyıcıların oral yolla ve burundan alınımının uygun olduğu gösterilmiştir[75,76]. Shima ve ark. M hücreleri üzerinde tanımlanan reseptör bölgelerin ve hücre yüzey moleküllerinin mukozal aşı geliştirilmesi için uygun olduğunu bildirmişlerdir[77].

S.tifimurium, V. kolera ve *Poliovirus* gibi mikroorganizmaların ağızdan aşı uygulamaları ve ağız bağırsak yolu ilaç çalışmalarında M hücrelerinin kullandığı sinyal yolaklarının nasıl çalıştığının aydınlatılması, bağışık yanıtta daha fazla başarı elde edilmesi için faydalı olacaktır[14].

Sonuç

Vücudumuzdaki lenfoid dokunun çoğunluğu bağırsaklarda bulunmaktadır. Bağırsak, yabancı antijenlerin vücuda girişi için önemli bir kapıdır. Bu yüzden M hücreleri bu giriş yolu üzerinde anahtar hücre niteliğindedir. M hücreleri, sindirim sistemi boyunca yer alan lenfoid dokularda mukozal bağışıklık için kritik rollere sahiptir. M hücrelerinin kesintisiz bir mukozal bağışıklık için potansiyel patojenler ile epitelyal yüzey arasında bariyer olduğu açıktır. M hücresi üzerindeki patojenlere ve/veya komensallere özgü reseptörlerin tanımlanması mukozal immun gözetim için belirli

antijenlerin alınmasını örneklemektedir. Patojenik engellemeyi sağlamakla beraber bağırsak mikrobiyal topluluğunu da şekillendirir. Sindirim kanalı mikrobiyotasının düzenlenmesinde, M hücrelerinin diğer yardımcı hücrelerle yaptığı iş birliği ilgi çekicidir. M hücresinin benzersiz bir morfolojik özelliğe sahip olduğu açıktır. M hücrelerinin FAE içerisinde sayısının değişikliğe uğraması nedeniyle *in vitro* çalışmaların yapılması zor olabilir fakat, bağırsak mukozasında diğer hücrelere oranla daha az olmasına rağmen antijen örneklemesinde, bakteriyel translokasyonda ve mukozal bağışıklık yanıtının başlamasında oldukça önemlidir. Antijen örneklemesinde görev alması, ağızdan bağışıksal tedaviler için hedef bir hücre olabileceği fikri de doğmaktadır. M hücrelerinin, yokluğunda mukozal bağışıklığın yanıtında hata olacağı düşünülmektedir. M hücrelerinin antijen aktarımı esnasında T ve B hücrelerini uyarıcı kofaktörler salgıladığı görülmüştür. Mukozal bağışıklık esnasında sitokin üretiminin de düzenleyici olduğu görülmektedir. M hücrelerinin farklılaşmasını uyaran B hücreleri veya diğer hücre popülasyonları tarafından sağlanan faktörler belirsizliğini korusa da CD hücreleri ve M hücrelerinin öncülleri arasında bir sinyal göçü olduğu söylenebilir. M hücresine özgü yüzey markırlarının tanımlanmasında ve immün gözetimin ilerlemesinde reseptör ligand ilişkisinin önemi yeni çalışmalarla aydınlatılacaktır. M hücresi hedeflemesinin etkinliğini önemli ölçüde artırmak ve uzun ömürlü koruyucu mukozal bağışıklık sağlamak mümkün olabilir. Sindirim sistemi mikrobiyomunun, M hücresi sürveyansının mikrobiyomu şekillendirmede herhangi bir rol oynayıp oynamaması açısından önemli olabilir. M hücresi hakkında yapılan çalışmalar henüz çok eksik olup, ileride yapılacak yeni araştırmalar M hücrelerinin bağışıklık yanıtta çok daha fazla söz sahibi olacağını vurgulamaktadır. Sindirim sisteminde emilim ve immunolojik fonksiyonlar için bağırsak epiteli ve mukoza- ilişkili immün sistem arasında iyi bir organizasyon olduğu kesindir. *İn vitro* yapılan çalışmalarla M hücresi kültürlerinin, gelişimi ile ilgili bilgilerimizi artıracak ve M hücresi ile ilişkili bakteriyel translokasyon, ağızdan aşı uygulamaları, M hücresi yüzey reseptörleri ve çeşitli bağırsak inflamasyonu hastalıkları konusunda gelişme sağlayacaktır.

Etik Kurul Bilgisi:
Bu derleme de hayvan ve insan deneyi yapılmamıştır. Çalışmamız sadece bilimsel kaynaklara dayanan bir derleme makalesi olması nedeniyle Etik Kurul onayı gerektirmemektedir.

Kaynaklar

1. Keshav S, Allan P. Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Tract. Metabolism of Human Disease. 2014;123.
2. Göçer E, Ergin F, Küçükçetin A. Sindirim Sistemi Modellerinde Probiyotik Mikroorganizmaların Canlılığı. Akademik Gıda. 2016;14(2):158-165.
3. Özden A. Gastro-intestinal Sistem ve Probiyotik-prebiyotik Synbiyotik. Güncel Gastroenteroloji 2005;9(3):124-133.
4. Shanahan F. Probiotics in Perspective. Gastroenterol 2010;139:1808-1812.
5. Karakan M, Elmacioğlu MA, Nazlikul H. Probiyotikler-Prebiyotikler ve Bağışıklık Sistemi. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Nöralterapi Dergisi 2016;10(1): 22-25.
6. Ahluwalia B, Magnusson M, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. Scand. J Gastroenterol 2017;52(11):1185-1193.
7. Tahoun A, Mahajan S, Paxton E, et al. Salmonella transforms follicle-associated epithelial cells into M cells to promote intestinal invasion. Cell Host Microbe 2012;12(5):645-656.
8. Mabbott NA, David DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. Mucosal Immunol 2013;6:666-77.
9. Şimşek Y, Yılmaz Ö, Yüksel H. Mukozal Bağışıklığın Anahtar Hücresi: M Hücresi. Turk J Immunol 2014;2(3):52-56.
10. Reboldi A, Cyster JG. Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. Immunol Rev 2016;271(1):230–245.
11. Kobayashi N, Takashi D, Takano S, Kimura S, Hase K. The Roles of Peyer's Patches and Microfold Cells in the Gut Immune System: Relevance to Autoimmune Diseases. Front Immunol 2019;(10):23-45.
12. Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, et al. An essential function for the nuclear receptor RORγt in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. Nat Immunol 2004;5(1):64-73.
13. Gebert A, Rothkötter HJ, Pabst R. M cells in Peyer's patches of the intestine. Int Rev cytol 1996;167:91-159.
14. Beyaz F, Aşti RN. Development of ileal Peyer's patches and follicle associated epithelium in bovine foetuses. Anat Histol Embryol 2004;33(3):172-179.
15. Mestecky J, Bienenstock J, McGhee JR, et al. Historical aspects of mucosal immunology. Mucosal Immunol 2005;23-43.
16. Williams AE. Immunology: mucosal and body surface defences; 2011.
17. Neutra MR. M cells in antigen sampling in mucosal tissues. Curr Top Microbiol Immunol 1999;236:17-32.
18. Clark MA, Jepson MA. İntestinal M cells and their role in bacterial infection. Int J Med Microbiol 2003;293:17-39.
19. Hathaway LJ, Kraehenbuhl JP. The role of M cells in mucosal immunity. Cell Mol Life Sci 2000;57:323-332.
20. Mach J, Hshieh T, Hshieh D, Grubbs N, Chervonsky A. Development of intestinal M cells. Immunol Rev 2005;206(1):177-189.
21. Yan Z, Wang JB, Gong SS, Huang X. Cell proliferation in the endolymphatic sac in situ after the rat Waldeyer ring equivalent immunostimulation. The Laryngoscope 2003;113(9):1609-1614.
22. Kiyono H, Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol 2004;4(9):699-710.
23. Kunisawa J, Kurashima Y, Kiyono H. Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. Adv Drug Deliv Rev 2012;64(6):523-530.
24. Owen RL. Uptake and transport of intestinal macromolecules and microorganisms by M cells in Peyer's patches-a personal and historical perspective. Sem Immunol 1999;11(3):157-163.
25. Kurtdede N, Aştı RN, Ergün L, Ergün E. Ankara keçilerinin alt solunum yolları mast hücreleri üzerine histolojik çalışmalar. AÜ Vet Fak Derg 2000;47:339-349.

26. Kato T. Structure and function of intestinal mucosal epithelium. Hand Mucosal Immunol 1999;11-26.
27. Fujimura Y, Lida M. A new marker for cup cells in the rabbit small intestine: expression of vimentin intermediate filament protein. Med Electron Microsc 2001;34(4):223-229.
28. Iwatsuki H, Ogawa C, Suda M. Vimentin-positive cells in the villus epithelium of the rabbit small intestine. Histochem Cell Biol 2002;117(4):363-370.
29. Jang MH, Kweon MN, Iwatani K, et al. Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(6):6110-6115.
30. Hsieh EH, Fernandez X, Wang J, et al. CD137 is required for M cell functional maturation but not lineage commitment. Am J Pathol 2010;177(2):666–676.
31. Lo DD, Dillon A. M cells: Intelligent engineering of mucosal immune surveillance. Front Immunol 2019;10:1499.
32. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. Toxicol Pathol 2006;34(5):599-608.
33. Neutra MR, Mantis NJ, Kraehenbuhl JP. Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues. Nat Immunol 2001;2(11):1004-1009.
34. Lopez-Garcia C, Klein AM, Simmons BD, Winton DJ. Intestinal stem cell replacement follows a pattern of neutral drift. Science 2010;330(6005):822-825.
35. Snippert HJ, Van Der Flıer LG, Sato T, et al. Intestinal Crypt Homeostasis Results From Neutral Competition Between Symmetrically Dividing Lgr5 Stem Cells. Cell 2010;143(1):134-144.
36. Lau W, Kujala P, Schneeberger K, et al. Peyer's Patch M Cells Derive From Lgr5 Stem Cells, Require SpiB and are İnduced by Rankl İn Cultured 'miniguts'. Mol Cell Biol 2012;32(18):3639-3647.
37. Heath JP. Epithelial cell migration in the intestine. Cell Biol Int 1996;20(2):139-146.
38. Sierro F, Pringault E, Assman PS, Kraehenbuhl JP, Debard N. Transient expression of M-cell phenotype by enterocyte-like cells of the follicle-associated epithelium of mouse Peyer's patches. Gastroenterol 2000;119(3):734-743.
39. Kerneis S, Bogdonova A, Kraehenbuhl JP, Pringault E. Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M-cells that transport bacteria. Science 1997;277(5328):949-952.
40. Gebert A, Fassbender S, Werner K, Wiessferdt A. The development of M cells in Peyer's patches is restricted to specialized dome-associated crypts. Am J Physiol 1999;154(5):1573-1582.
41. Kerneis S, Pringault E. Plasticity of the gastrointestinal epithelium: the M cell paradigm and opportunism of pathogenic microorganisms. Semin Immunol 1999;11(3):205-215: Academic Press.
42. Kanaya T, Aso H, Kido T, et al. Staining patterns for actin and villin distinguish M-cells in bovine follicle- associated epithelium. Res Vet Sci 2007;82(2):141-149.
43. Corr SC, Gahan CC, Hill C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. FEMSImmunol Med Microbiol 2008;52(1):2-12.
44. Golovkina TV, Shlomchik M, Hannum L, Chervonsky A. Organogenic role of B lymphocytes in mucosal immunity. Science 1999;286(5446):1965–1968.
45. Kanaya T, Ohno H. The Mechanisms of M-cell Differentation. Biosci Microb Food H 2014;33(3):91-97.
46. Inagaki-Ohara K, Chinen T, Matsuzaki G, et al. Mucosal T cells bearing TCRγδ play a protective role in intestinal inflammation. J Immunol 2004;173(2):1390-1398.
47. Mowat AM. Dendritic cells and immune responses to orally administered antigens. Vaccine 2005;23(15):1797-1799.
48. Wu Y, Wang X, Csencsits KL, et al. M cell-targeted DNA vaccination. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(16):9318–9323.
49. Garinot M, Fiévez V, Pourcelle V, et al. Pegylated PLGA-based nanoparticles targeting M cells for oral vaccination. J Control Release 2007;120(3):195–204.
50. Baptista AP, Olivier BJ, Goverse G, et al. Colonic patch and colonic SILT development are independent and differentially regulated events. Mucosal Immunol 2013;6(3):511–521.
51. Wershil BK, Furuta GT. Gastrointestinal mucosal immunity. J Allergy Clin Immunol 2008;121(2):380-383.
52. Neutra MR, Giannasca PJ, Giannasca KT, Kraehenbuhl JP. M cells and microbial pathogens. Infections of the GI tract 1995;163-78: Raven Press.
53. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. Annu Rev Cell Dev Biol 2000;16(1):301-332.
54. Clark MA, Jepson MA, Simmons NL, Booth TA, Hirst BH. Differential expression of lectin binding sites defines mouse intestinal M cells. J Histochem Cytochem 1993;41(11):1679-87.
55. Lorenz RG, Newberry RD. Isolated lymphoid follicles can function as sites for induction of mucosal immune responses. Ann New York Acad Sci 2004;1029(1):44-57.
56. Miller H, Zhang J, KuoLee R, Patel GB, Chen W. Intestinal M cells: the fallible sentinels. World J Gastroenterol 2007;13(10):1477.
57. Maib H, Smythe E, Ayscough K. Forty years on: clathrin-coated pits continue to fascinate. Mol Biol Cell 2017;28(7):843–847.
58. Liang E, Kabcenell AK, Coleman JR, et al. Permeability measurement of macromolecules and assessment of mucosal antigen sampling using in vitro converted M cells. J Pharmacol Toxicol Methods 2001;46(2):93-101.
59. Pappo J, Mahlman RT. Follicle epithelial M cells are a source of interleukin-1 in Peyer's patches. Immunol 1993;78(3):505.
60. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, et al. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversity gut microbiota. Nat Immunol 2017;18(6):675.
61. Taylor RT, Patel SR, Lin E, et al. Lymphotoxin-Independent Expression Of TNF-Related Activation-Induced Cytokine by Stromal Cells In cryptopatches, isolated lymphoid Follicles, and Peyer's Patches. J Immunol 2007;178(9):5659-5667.
62. Katakai T, Suto H, Sugai M, et al. Organizer-Like Reticular Stromal Cell Layer Common To Adult Secondary Lymphoid Organs. J Immunol 2008;181(9):6189-6200.
63. Kanaya T, Hase K, Takahashi D, et al. The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. Nat Immunol 2012;13(8):729.
64. Sato S, Kaneto S, Shibata N, et al. Transcription Factor Spi-B-Dependent and -Independent Pathways for The Development of Peyer's Patch M Cells. Mucosal immunol 2013;6(4):838-846.
65. Knoop KA, Kumar N, Butler BR, et al. RANKL is necessary and sufficient to initiate development of antigen-sampling M cells in the intestinal epithelium. J Immunol 2009;183(9):5738-5747.
66. Nakamura Y, Kimura S, Hase K. M cell-dependent antigen uptake on follicle-associated epithelium for mucosal immune surveillance. Inflammation and Regeneration 2018;38(1):15.
67. Wang J, Gusti V, Saraswati A, Lo DD. Convergent and divergent development among M cell lineages in mouse mucosal epithelium. J Immunol 2011;187(10):5277-5285.
68. Lelouardi H, Fallet M, De Bovis B, Meresse S, Gorvel JP. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. Gastroenterol 2012;142(3):592-601.

69. Hase K, Kawano K, Nochi T, et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH+ bacteria by M cells initiates mucosal immune responses. Nature 2009;462(7270):226-230.
70. Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. Interactions of bacterial pathogens with dentritic cells during invasion of mucosal surfaces. Curr Options Microbiol 2003;6(1):72-76.
71. Jones BD, Ghori N, Falkow S. Salmonella typhimurium initiates murine infection by penetrating and destroying the specialized epithelial M cells of the Peyer's patches. J Exp Med 1994;180(1):15-23.
72. Meynell HM, Thomas NW, James PS. Up-regulation of microsphere transport across the follicle-associated epithelium of Peyer's patch by exposure to Streptococcus pneumoniae R36a. The FASEB J 1999;13(6):611-619.
73. Bennett KM, Parnell EA, Sanscartier C, et al. Induction of Colonic M Cells during Intestinal Inflammation. Am J Pathol 2016;186(5):1166–1179.
74. Parnell EA, Walch EM, Lo DD. Inducible Colonic M Cells Are Dependent on TNFR2 but Not Ltβr, identifying distinct signalling requirements for constitutive versus inducible M cells. J Crohns Colitis 2017;11(6):751–760.
75. Clark MA, Blair H, Liang L, et al. Targeting polymerised liposomoe vaccine carriers to intestinal M cells. Vaccine 2001;20(1-2):208-217.
76. Jepson MA, Clark MA, Hirst BH. M cell targeting by lectins: a strategy for mucosal vaccination and drug delivery. Adv Drug Del Rev 2004;56(4):511-525.
77. Shima H, Watanabe T, Fukuda S, et al. A novel mucosal vaccine targeting Peyer's patch M cells induces protective antigen-specific IgA responses. Int Immunol 2014;26(11):619-625.