

Fibroblast ve Fibroblast Benzeri Hücreler

FIBROBLAST AND FIBROBLAST LIKE CELLS: MEDICAL EDUCATION

Dr. E. Elif GÜZEL,^a Dr. Pergin ATİLLA,^a Dr. Attila DAĞDEVİREN^a

^aHistoloji ve Embriyoloji AD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Fibroblastların bazı karakteristik özelliklerini taşıyan, farklı yerleşimlerde farklı işlevleri olan fibroblast benzeri hücreleri gerçek fibroblastlardan kesin kriterlerle ayırmak çok güçtür. Fibroblast benzeri hücreler buldukları yerlere ve işlevlerine bağlı olarak yapısal özellik ve antijenik profil sergilerler. Bu hücreler, miyofibroblastlar, perinöriyal kılıf hücreleri, İto hücresi, endokrin fibroblast benzeri hücreler, bağırsaktaki perikriptal ve villöz fibroblastlar, miyenterik pleksustaki fibroblast benzeri hücreler, lenfoid organlardaki dendritik hücreler ve farklı yerleşimlerdeki fibroblastlar (örn. tendon, dermis, kornea vb.)'dir. Bu kadar çeşitli hücrenin fibroblast ailesi içinde toplanması, yapısal benzerliklerinden ve bu hücrelerin çoğunun fibroblastik kökenini gösteren deneysel çalışmalardan kaynaklanmıştır. Bu derlemede fibroblast ve fibroblast ile ortak özelliklere sahip bir grup hücre ile ilgili klasik ve güncel veriler özetlenmiştir. Belli bir hücre tipinin ya da benzer hücrelerin oluşturduğu hücre gruplarının net bir şekilde tanımlanması ancak ileride hücrelerin kökenlerine özgül işaretleyicilerin bulunması ve kullanılmasıyla mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fibroblast, fibroblast benzeri hücreler

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:421-429

Abstract

It is very difficult to distinguish genuine fibroblasts from a large population of fibroblast-like cells, which carry out different functions at different locations sharing certain characteristic features of fibroblasts. Fibroblast-like cells exhibit structural features and antigenic profiles related to their specific locations and functions. Examples of fibroblast-like cells are myofibroblasts, perineural sheath cells, Ito cells, endocrine fibroblast-like cells, pericryptal and villous fibroblasts in the intestine, fibroblast-like cells in the myenteric plexus, lymphoid organ dendritic cells and fibroblasts at different sites including tendon, dermis and cornea. Grouping of such a wide variety of cells in a fibroblast (-like) family arises both from structural findings and experimental studies demonstrating the fibroblastic origin of most of the members. This review summarizes the classical and current data about fibroblasts and a group of cells which possess common features with fibroblasts. Discrimination of a certain cell type or a cell group using clear-cut set of criteria will be possible if lineage specific markers are broadly accepted.

Key Words: Fibroblasts, dendritic cells

Son yıllarda diğer pek çok hücre grubu için olduğu gibi, bağ dokusunun ana hücreleri olan fibroblastların daha net tanımlanmalarına yönelik güncel tekniklerle desteklenmiş birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu derlemede, fibroblastlar ve fibroblastların bazı karakteristik özelliklerine sahip olan bir grup hücre ile ilgili klasik ve güncel veriler özetlenmiştir.

Fibroblast benzeri hücreler fibroblastların karakteristik özelliklerine sahip olup, farklı yerleşim-

lerde farklı işlevleri olan hücrelerdir. Bunların fibroblastlar için olağan sayılmayan özellikleri de bulunmaktadır. Fibroblast benzeri hücreleri gerçek fibroblastlardan kesin kriterler ile ayırmak çok güçtür. Günümüzde, fibroblastlar ile ortak özellikler gösteren hücrelerin aynı hücre ailesine (fibroblast-benzeri hücreler) ait oldukları değerlendirilmektedir. Kökenleri aynı olan bu hücreler kendi mikroçevrelerindeki işlevsel gereksinimlere uyum göstererek farklılar, fakat fibroblast olma potansiyellerini de korurlar. Buldukları yerlere ve işlevlerine bağlı olarak yapısal özellik ve antijenik profil sergilerler.¹

Birbirleriyle ilişkili bu hücreler, değişik yerleşimlerdeki fibroblastlar (örn. tendon, dermis, kornea vb.), İto hücresi, bağırsaktaki perikriptal ve

Geliş Tarihi/Received: 02.02.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.01.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. E. Elif GÜZEL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
06100, ANKARA
eguzel@hacettepe.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

421

villöz fibroblastlar, salgı yapan bir grup hücre, perinöriyal kılıf hücreleri, miyenterik pleksustaki fibroblast benzeri hücreler, miyofibroblastlar (özellikle tümör ve granülasyon dokusunda) ve lenfoid organlardaki dendritik hücreler olarak sıralanabilir.¹

Fibroblast benzeri hücrelerin başlıca işlevleri şunlardır:

1. Hücre dışı (ekstraselüler) matriks üretimi,
2. Mekanik destek (doku iskeleti),
3. Özel mikroçevre oluşturarak hücrelerarası iletişim (örn. lenfoid dendritik hücre),
4. Bariyer oluşturarak bağışıklıkla ilgili olmayan savunma (örn. perinöriyal hücreler),
5. Kasılma,
6. Endokrin aktivite,
7. A vitamini depolama.¹

Fibroblastlar: Farklanmamış mezenşimal hücrelerden köken alırlar. Aktif ya da inaktif durumda bulunabilirler.²

Aktif fibroblastlar çoğunlukla kollajen demetlerin yakınında ve bunların uzun eksenine paralel olarak yerleşirler. Aktif fibroblastlar yassılaştırmış yıldız şeklinde hücrelerdir, gittikçe incelen sitoplazmik uzantıları vardır. Hematoksilin-eozin ile boyandığında bu uzantıların kollajenden ayırt edilmesi zordur. Hücrenin geniş, granüllü, oval bir çekirdeği ve 1 ya da 2 adet belirgin çekirdekçiği bulunur.² Fibroblast elektron mikroskop ile incelendiğinde, özellikle hücrenin aktif olarak ara madde (matriks) bileşenlerini ve fibrilleri ürettiği durumlarda (örneğin büyüme sürecinde ve yara iyileşmesinde), iyi gelişmiş Golgi aygıtı ve granüllü endoplazma retikulumu (GER) keseleri göze çarpar.^{2,3} Aktif sentez sebebiyle endoplazma retikulumu keseleri genişlemiş olarak görülür.³ Genel olarak fibroblastların dış (eksternal) laminası ve hücrelerarası bağlantı kompleksleri bulunmaz. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalarda, hem düzenli hem de düzensiz sıkı bağ dokusundaki fibroblastlar arasında epitelial hücrelerdekine benzer bağlantı kompleksleri gösterilmiştir.¹ Hücre iskeleti elemanlarından aktin ve α -aktinin hücrenin periferinde bulunurken miyozin ise sitoplazmanın

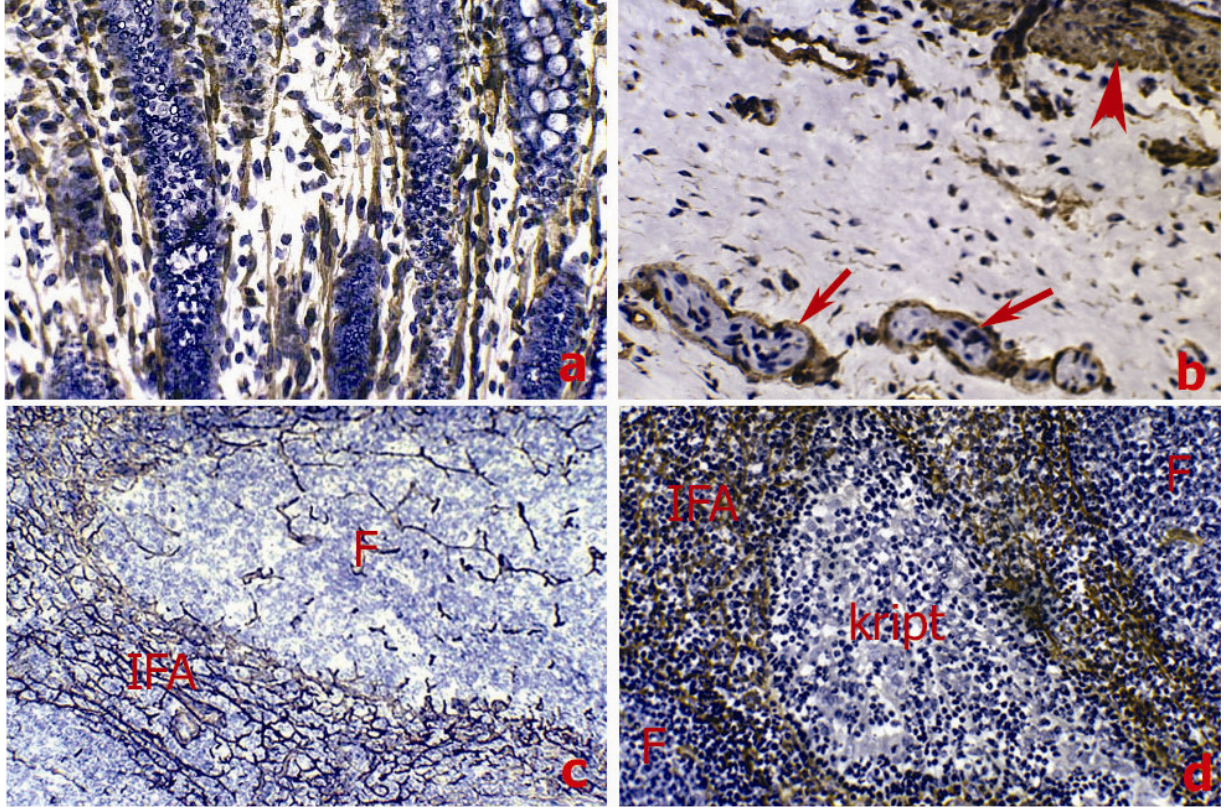
her yerinde dağılmış olarak izlenir.² Sitoplazması mezenşimal hücrelere özgü ara filamanlar olan vimentin filamanlarından zengindir.

Çeşitli araştırmacılar fibroblastları ayırt etmek amacıyla, gelişen immünohistokimyasal yöntemlerden yararlanmayı düşünmüşler ve fibroblastlara özgü antijenleri tanımlamaya çalışmışlardır. Bu çalışmalardan birinde fibroblast işaretleyicisi olarak, prolin-4-hidroksilaza karşı kullanılan antikorun fibroblastta özgü olmayıp kollajen üreten diğer hücreleri de işaretlediği saptanmıştır. FibAS01 ve FibAS02 monoklonal antikorları fibroblastta özgü işaretleyicilerdir. Bu antijenlerin yara iyileşmesi sırasında, yani miyofibroblastlarda inaktif fibroblastlarda olduğundan daha yüksek düzeyde eksprese olduğu gösterilmiştir.⁴ Diğer bir çalışmada çeşitli antijenlerin, fibroblast ya da fibroblast benzeri hücrelerde bulunduğu gösterilmesi hedeflenmiş, bu amaçla BF-45 ve BD-46 gibi bazı monoklonal antikorlar tanımlanmıştır (Resim 1a, b, c, d).⁵

Klasik kaynaklarda fibrosit olarak adlandırılan inaktif fibroblastların sitoplazmaları asidofiliktir. Aktif fibroblastlara göre daha küçük ve daha oval hücrelerdir. İki uca doğru gittikçe incelen fusiform şekle sahiptir; daha küçük, daha koyu boyanan çekirdekleri vardır. Elektron mikroskopunda, bu hücrelerde az miktarda GER fakat bol serbest ribozom görülür.²

Düzenli sıkı bağ dokusunda, örneğin tendonda, sıkıca paketlenmiş kalın, dallanmamış kollajen demetler arasında inaktif fibroblastlar paralel diziler halinde düzenlenmiştir. Tendonun gerilme düzeyine bağlı olarak gerek kollajen demetler gerekse fibroblastlar (özellikle çekirdekleri) histolojik kesitlerde dalgalı olarak izlenir. Bazı araştırmacılar, bu hücreleri atipik fibroblast özellikleri göstermeleri nedeniyle fibroblast benzeri hücreler (bunlara tendon hücreleri de denir) arasında incelemektedirler.⁶⁻⁸

Düz kas hücreleri elektron mikroskopunda incelendiğinde, sitoplazmanın büyük kısmı, hücrenin uzun eksenine paralel seyreden aktin filamanlarından ötürü homojen olarak gözlenir. Hem fibroblast hem de düz kas hücresinde GER bulunması, düz



Resim 1. a) Kolon mukozasından alınan kesitte Liberkühn kriptaları ve lamina propriya izlenmektedir. Kapiller endotel hücreleri ve perikriptal fibroblastların BF45 antijeni için immünoaktif oldukları görülmektedir (İndirekt immünoperoksidaz, hematoxilen zıt boyalı, orijinal büyütme x 20).
b) Kolon duvarına ait kesitte muskularis mukoza (ok başı) ve submukoza tabakaları görülmektedir. Muskularis mukozayı oluşturan düz kas hücrelerinin, damar endotelinin ve submukozal pleksusu çevreleyen perinöriyal hücrelerin (ok) BF45 antijeni için pozitif reaksiyon verdikleri görülmektedir (İndirekt immünoperoksidaz, hematoxilen zıt boyalı, orijinal büyütme x 20).
c) Palatin tonsilden alınan kesitte iki follikül (F) ve bunları çevreleyen interfolliküler alan (İFA) gözükmektedir. Folliküllerde kapiller endotelinin, İFA'da ise buna ek olarak fibroblastik retikulum hücreleri ağının BD46 antijeni için boyandıkları görülmektedir (İndirekt immünoperoksidaz, hematoxilen zıt boyalı, orijinal büyütme x 20).
d) Nazofaringeal tonsilden alınan kesitte BD46 antijeni için yapılan immün boyama sonrası fibroblastik retikulum hücrelerindeki ve damar endotelindeki pozitif reaksiyon seçilmektedir. Orta alanda yeralan kript epitelinde ise herhangi bir reaksiyon izlenmemektedir. Folliküllerde (F) ise, yalnızca kapillerlere ait endotel hücreleri reaktif olarak seçilmektedir (İndirekt immünoperoksidaz, hematoxilen zıt boyalı, orijinal büyütme x 20).

kas hücrelerinin kontraktil rollerinin yanı sıra kollajen ve elastik lif üretebildiklerine işaret eder.³ Örneğin, aortanın tunika mediyasındaki düz kas hücrelerinin bu tabakadaki ekstrasellüler matriks bileşenlerini sentezlediği bilinmektedir. Düz kas hücreleri işaretleyicileri, α -düz kas aktini (α -smooth muscle actin), desmin ve düz kas miyozini (smooth muscle myosin)'dir.⁹

Miyofibroblastlar: Fibroblastların ve düz kas hücrelerinin özelliklerini barındıran modifiye fibroblastlardır.² Hem fibroblast hem de kontraktil hücre işlevi gösterirler.³ Miyofibroblastların kö-

keni ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu hücrelerin fibroblastların transformasyonu ile oluştuğu ve düz kas hücrelerinden çok fibroblastlarla yakın ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.^{10,11} Miyofibroblastlar, granülasyon dokusunda ve tümör stromasında bol bulunur.¹² Doku kaybı gerçekleştiğinde, yarayı kapatmaya yönelik doğal bir süreç olan yara kontraksiyonunda görev alırlar. Miyofibroblastların doku tamiri ile ilişkili uyarıya yanıt olarak oluştukları ancak geriye dönüşebilen modifiye fibroblastlar oldukları kabul edilmektedir.³

Fibroblastlar ve miyofibroblastlar ışık mikroskopu ile kolaylıkla ayırt edilemezler.² Elektron mikroskopunda, miyofibroblastta iyi gelişmiş GER sisternalarındaki içeriğin yapısı ve yoğunluğu fibroblasttaki ile aynıdır. Düz kas hücrelerinde olduğu gibi uzunlamasına düzenlenmiş aktin filamanlarının oluşturduğu demetler ve yoğun cisimler gözlenir.³ Başlıca fibronektin glikoproteininden oluşan dış lamina benzeri bir materyalle çevrelenmişlerdir. Fibroneksus bulunması özellikle tümör stromasındaki ve granülasyon dokusundaki miyofibroblastların önemli bir özelliğidir. Fibroneksus (mikrotendon), hücre içi miyofilamanların ve hücre dışı fibronektin filamanlarının hücre yüzeyinde birleştiği alanlar olarak tanımlanmıştır.¹² Hücre kontraksiyonu ile ilişkili bir durum olan çekirdeğin dalgalı yüzey profili, düz kas hücrelerine benzerdir. Genellikle izole bir hücre olarak görülür, fakat uzantıları diğer miyofibroblastların uzantıları ile temas edebilir. Bu temas noktalarında hücrelerarası bağlantıyı sağlayan oluklu bağlantı vardır.³ Miyofibroblastlar, α -düz kas aktini, vimentin ve az da olsa desmin (+)'tir. Desmin, kas hücresi ile miyofibroblastı ayırt edemez ve sadece miyojenik karakteri göstermektedir.¹²

Çeşitli araştırmacılar tarafından farklı canlı ve organlarda miyofibroblastta benzer yapısal özellikler gösteren bir grup hücre bildirilmiştir.¹³⁻²⁰ Sıçan bağırsak villuslarındaki fibroblast benzeri hücreler, insanda sementoblastlar ve periodontal fibroblastlar, insanda damak mukozasındaki miyofibroblastlar, pulmoner alveoler septumdaki interstisyel hücreler, sıçan ve fare böbrek glomerülündeki mezangiyal hücreler, sıçan ovaryan follikülünün teka eksternasındaki düz kas benzeri hücreler bunlardandır.^{1,13-20} Benzer hücrelere testis ve dalakta da rastlanmıştır.³ Tanımlamalar yapılırken fibroblast ince yapı özelliklerinin yanında bu hücrelerin sitoplazmasında kasılma ile ilgili filamanların varlığı ayırt edici bir özellik olarak değerlendirilmiştir. Bu görüşü desteklemek üzere sıçan bağırsak villuslarındaki fibroblast benzeri hücrelerde, sıçan pulmoner interstisyel hücrelerinde ve insan mezangiyal hücrelerinde bulunan kontraktıl protein immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir.¹ Böbrekte Bowman kapsülünün

içinde, normal bağ dokusu hücreleri yerine mezangiyal hücreler olarak bilinen özelleşmiş hücreler bulunur. İki grup mezangiyal hücre vardır; ekstraglomerüler olanlar glomerülün damar kutbuna komşu interstisyel dokuda yerleşmişlerdir, perisite benzeyen intraglomerüler mezangiyal hücreler ise böbrek cisimciğinin (renal korpuskülün) içinde yerleşmişlerdir. İntraglomerüler mezangiyal hücreler fagositoz yetenekleri olan ve bazal laminanın rezorbsiyonunda görev aldıkları düşünülen hücrelerdir. Kontraktıl elemanlar da içeren bu hücrelerin anjiyotensin-2 gibi vazokonstrüktör etkili mediyatörler için reseptör buldukları ve glomerül kan akımını düzenledikleri bilinmektedir. Bundan başka, podositlerin glomerülün kapillerleri ile temas etmediği bölgelerde kapillerleri desteklerler.² Yine kasılma özellikleri bulunan periodontal fibroblastların dış çıkarma sırasında görev aldıkları sanılmaktadır.² Dalağın düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşan kapsül ve trabekülünde de miyofibroblastlar bulunur. Bu hücreler kontraktıl olmaları dışında bağ dokusu liflerini üretebilmektedirler. Birçok memelide dalak bol miktarda kırmızı kan hücresini rezerv olarak içinde tutabilir. Kapsül ve trabeküldeki kasılma depo edilmiş kırmızı kan hücrelerinin sistemik dolaşıma çıkmasına yardımcı olur. İnsan dalağı nispeten az kan depolar, fakat kapsül ve trabeküldeki kontraktıl hücreler aracılığıyla kasılma kapasitesine sahiptir.³ Genel olarak miyofibroblastlarla değişen yapısal ve moleküler benzerlikleri olan bu hücrelerin hepsi fibroblast-benzeri hücre ailesinin bir üyesi olarak kabul edilirler.

Perinöriyal Hücreler: Perinöriyum düzgünce arka arkaya sıralanmış hücre tabakalarından oluşur. Her tabakayı oluşturan komşu hücrelerin kenarları birbirine bitişiktir. Böylece perinöriyum yapısındaki, sinir liflerini tamamiyle saran birkaç kesintisiz hücre kılıfı oluşur. Bunge ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada perinöriyal hücre kılıflarında yer alan hücrelerin fibroblastlardan köken aldıkları sonucuna varılmıştır.²¹ Epinöriyum ve endonöriyumdaki tipik fibroblastlar ile özelleşmiş perinöriyal hücre arasındaki farklar elektron mikroskopunda gözlenir. Perinöriyal hücrenin çevresinde dış lamina bulunurken, tipik fibroblastta

bulunmaz. Perinöriyal hücrede miyofilaman olduğu düşünülen çok sayıda filaman ve sitoplazmik yoğun bölgeler gözlenir. Bunlar düz kas hücrelerinin karakteristik özelliğidir ve fibroblastta bulunmazlar. Her iki hücre tipinde de pinositotik veziküller (kaveola) ve mitokondriyonlar görülür. Perinöriyal hücrelerde, fibroblastlarda bulunandan daha az sayıda GER gözlenir. Bu hücrelerde GER bulunması, fibroblast gibi bu hücrenin de kollajen ürettiğini ve hücre tabakaları arasındaki kollajenden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Perinöriyal hücrenin miyoid karakteri, kazayla ya da cerrahi olarak kesildiğinde sinirin kılmasını açıklamaktadır. Bu hücrelerin epitel benzeri düzenlenmesi ile bir seçici geçirgen bariyer olduğu kabul edilir.³ Perinöriyum, doku-sinir bariyeri oluşturarak endonöriyal ortamı düzenler, aksonları çeşitli zararlı ajanlardan ve iyon bileşimindeki ani değişikliklerden korur.¹

A Vitamini Depolayan Hücreler: Yapılan çalışmalarda karaciğer, bağırsak, akciğer, böbrek üstü bezi, uterus ve lenf düğümünde A vitamini depolayan hücreler saptanmıştır. Bu hücreler ortak özelliklere sahiptirler:

- 1) İnce, dallanmış uzantıları olan düzensiz şekilli hücrelerdir,
- 2) Sitoplazmalarında A vitamini içeren yağ damlacıkları bulundurlar,
- 3) Hücrenin çevresinde dış lamina bulunmaz,
- 4) İyi gelişmiş GER ve Golgi aygıtı içerirler,
- 5) 5 nm çaplı filamanlar ve birçok mikrotübül bulundurlar,
- 6) Bağ dokusunda damar endoteli ve çeşitli epitel dokularına yakın yerleşirler.

Karaciğerde perisinüzoidal aralıkta (Disse aralığı) bulunan İto hücresi (stellate cell, hepatic lipocyte) fizyolojik koşullarda A vitamini depoladığı kanıtlanmış olan temel hücredir.¹ Işık mikroskopu ile kolaylıkla ayırt edilemez.²² Bu hücre, içindeki lipid boşaldığında fibroblastlara benzer. Ekstrasellüler matris üretimi yapar, retikulum liflerini salgılar. Disse aralığında bulunan bu liflerin oluşturduğu ince perisinüzoidal retiküler stroma portal alanın bağ dokusu ile ve santral veni çevre-

leyen bağ dokusu ile devamlıdır. Toksinlere yanıt olarak İto hücreleri aşırı miktarda lif üretirler ve karaciğerde perisinüzoidal stromanın miktarında artış olur. Sürekli toksine etkin kalmak fibrozise neden olur.³ İto hücresinin subendoteliyal uzantıları ile sinüzoid endotelini desteklediğine ve kontraktıl yetenekleri sayesinde sinüzoid kontraksiyonunu artırarak kan akımını düzenlediğine inanılır.¹ Bu kuram İto hücrelerinin desmin içermesi nedeniyle tipik fibroblastlardan çok perisitler ile ilişkili olduğu görüşü ile bağdaşmaktadır.^{23,24}

Salgı Yapan İnterstisyel Hücreler:

Renomeduller interstisyel hücreler, böbreğin iç meduller bağ dokusunda toplayıcı kanalların, Henle kulpunun ve kapillerlerin aralarında yerleşmiştir. Fibroblastlara benzer özellikleri olan uzun çekirdekli yıldız şeklinde hücrelerdir. Komşu hücre uzantıları arasındaki değme yerlerinde oluklu ve sıkı bağlantılar bulunur. Hücre membranının hemen altında aktin filaman demetleri gözlenir. Bu hücreler medullipin-1 adında bir prohormon sentezler. Sitoplazmalarında medullipin-1 içeren birçok lipid damlacığı bulundurur. Medullipin-1 karaciğerde güçlü vazodilatör etkisi aracılığıyla kan basıncını düşüren medullipin-2'ye dönüşür.^{1,2} İnterstisyel hücrelerin mekanik destek işlevi de bulunmaktadır.¹ Bunlar tübüllere ve kapillerlere dik olarak merdiven basamağı gibi birbirlerinin üzerine yerleşmişlerdir.^{1,2} Bu hücreler ayrıca ara maddenin üretiminden sorumludur.¹

Testis bağ dokusunda yeralan ve en iyi bilinen endokrin hücreler testiküler interstisyel hücreler, yani Leydig hücreleridir. Leydig hücreleri testiküler peritübüler alandaki fibroblastlardan ve damarların çevresindeki gevşek bağ dokusunda bulunan tanımlanmamış hücrelerden farklıdır. Bu farklılıkta seminifer tübüllerden kaynaklanan lokal testiküler faktörler ve gonadotropik stimülasyon etkilidir. Leydig hücrelerinde bol vimentin filamanı bulunduğu immünofloresan mikroskopi ile gösterilmiştir. Diğer fibroblast benzeri hücrelerde olduğu gibi Leydig hücrelerinde de aktin filamanları gösterilmiştir.¹ Over folliküllerinin teka internasındaki hücreler de endokrin fibroblast benzeri hücrelere örnek olarak verilebilir.¹

İskelet ve/veya İletişim Sistemi Olarak Hücresel Ağ Yapısı

Fibroblastlar ve fibroblast benzeri hücreler çeşitli dokularda geniş hücresel ağ oluştururlar.¹

Sıçanın bağırsak villuslarında epitel bazal laminasının hemen altında kan damarlarının arasında yerleşmiş yıldız şekilli hücrelerin oluşturduğu bir ağ yapısı bulunur. Ara bağlantılar (zonula adherens) ve neksuslar aracılığıyla birbirleriyle bağlantı kurarlar. Sitoplazmik özellikleri fibroblasta benzemektedir; iyi gelişmiş Golgi aygıtı ve GER vardır.¹ Ayrıca aktin filaman demetleri içermektedirler.²⁵ Bu ağ yapısının villusun iskeletini oluşturduğu ve kasılma yeteneği sayesinde gıdanın absorpsiyonunu ve transportunu etkilediği düşünülmektedir.¹

Miyenterik pleksustaki fibroblast benzeri hücreler de ağ yapısı oluştururlar. Bu hücreler yıldız şekillidir ve dallanmış, ince uzantıları bulunur. Birbirleriyle ve düz kas hücreleriyle ara bağlantı ve neksuslar aracılığıyla bağlantı kurmaları dışında ultrastrüktürel olarak birçok yönden fibroblastlara benzemektedir. Sinaptik vezikül içeren sinir genişlemeleriyle yakın ilişki içindedirler. Bu hücrelerin uyarı-iletim sistemini destekledikleri düşünülmektedir.^{1,26}

Sıçanlardaki kornea fibroblastları neksuslar aracılığıyla ağ yapısı oluşturur. Bu yapı farklanmasının korneanın saydamlığını sürdürmek amacıyla, metabolik ve fizyolojik homeostazisin eşzamanlı düzenlenmesine katıldığı düşünülmüştür.^{27,28}

Dinlenme halindeki insan meme bezlerindeki fibroblast ağının da hücrelerarası iletişimde işlev gördüğü sanılmaktadır.²⁹

Aktif kemik iliğinde adventisyal retikulum hücrelerinin sitoplazmik uzantıları, retikulum lifleri ile birlikte bir ağ yapısı oluşturarak hemopoetik hücreleri destekler.²² Retikulum hücreleri zarlarındaki CD117 (c-kit ligandı) aracılığıyla ve çeşitli koloni uyarıcı faktörler (CSF) salgılayarak kök hücrelerin kan hücrelerine farklanmasını uyarır.³ Retikulum hücreleri, dallanmış, geniş sitoplazmik uzantılarıyla kemik iliğindeki kan sinüzoidlerinin duvarının dış yüzeyini aralıklı olarak sararlar.²²

Retikulum hücrelerinin uzantıları endotel hücrelerinin bazal membranına değer. Sitoplazmalarında lipid birikimi oldukça, yağ hücrelerine dönüşürler. Geniş hacimleri, hemopoetik kompartmanın alanını daraltıp, kırmızı kemik iliğinin sarı kemik iliğine dönüşmesine neden olur. Bazı lösemilerde veya şiddetli kanamalarda, retikulum hücreleri lipidlerini kaybedebilir, böylece kan yapımı için daha fazla uygun alan ortaya çıkar.²

Lenfoid doku ve organlardaki retikulum hücreleri, yerleşim ve özel işlevlerine göre lenf folliküllerinde yerleşik folliküler dendritik hücreler, T bağımlı alanlardaki interdigitasyon yapan hücreler (interdigitating cell) ve fibroblastik retikulum hücreleri (FRC) olmak üzere alt gruplarda incelenirler. FRC, başlıca T-bağımlı alanlarda (interfolliküler alan ve parakorteks) bulunurlar, retikulum liflerini ve diğer hücrelerarası madde bileşenlerini sentezlerler ve başta lenf düğümleri olmak üzere sekonder lenfoid organlarda özel kompartmanlar (corridor, conduit) oluşturarak iletişimde ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde görev alırlar (Resim 1c,d).³⁰

FRC, retikulum lifleri ile birlikte lenfoid organların (lenf düğümü ve dalak) 3 boyutlu, gevşek ağ örgüsü yapısındaki çatısını oluştururlar. Sitoplazmik uzantıları olan yıldız şeklinde hücrelerdir, iri ve soluk boyanan çekirdeği vardır ve retikulum liflerini sentezlerler; yani fibroblast benzeridirler.³

Lenf düğümünde retikulum lifleri ve FRC, lenf düğümünün her yerinde bulunmalarına rağmen sinüslerde daha kolay ayırt edilebilirler, çünkü burada daha az sayıda lenfosit bulunur. Burada lenfatik boşlukları (sinüsleri) çaprazlayarak uzanırlar.³ Elektron mikroskop düzeyinde incelendiğinde FRC, lenf düğümünün parankimasında makrofaj ve lenfositlere ek olarak, özellikle folliküllerin ve kan damarlarının çevresinde daha belirgin olarak göze çarpar.^{3,31} Fibroblastik retikulum hücrelerinin çekirdeğinin büyük kısmında difüz granüler kromatin bulunur.³¹ Sadece az miktarda kromatin çekirdek zarında yoğunlaşmış durumdadır. Çekirdekçik küçük ve santral yerleşimlidir.³¹ FRC sitoplazması mitokondriyon ve oldukça geniş GER içerir.^{3,31} Sitoplazmasında 6-9 nm çaplı filamanlar ve sitop-

lazmanın periferinde yoğun cisimler bulunur. Fokal dış (eksternal) lamina gözlenir. Hücreler arasında ara bağlantılar gözlenebilir.³¹ Fibroblastik retikulum hücrelerinin en önemli özelliği retikulum lifleriyle olan ilişkisidir. Fibroblasttan farklı olarak sitoplazması ile retikulum liflerini kılıf şeklinde sarar ve çevresinden izole eder (Resim 2).³ FRC, yüksek endotelli venüllerin çevresindeki perisitler ve sinüs döşeyen hücreler (SLCs) ortak özelliklere sahiptirler, bunların aynı tip hücrelerin farklı yerleşimdeki biçimleri olduğu kabul edilmektedir.³²

Dalağın destek çatısını oluşturan retikulum hücreleri retikulum liflerini sararak kandan belli ölçüde izole eder. Böylece kollajene karşı trombosit reaksiyonu (koagülasyon) önlenmiş olur. Dalakta venöz sinüsleri döşeyen hücreler (sinus lining cells) fiçı tahtalarına benzeyen iğ şeklinde hücrelerdir ve bitişik hücreler arasında 2-3 µm genişliğinde boşluklar bulunur. Retikulum hücresi uzantıları perisinüzoidal kesintili bazal lamina ile bağlantılıdır.²

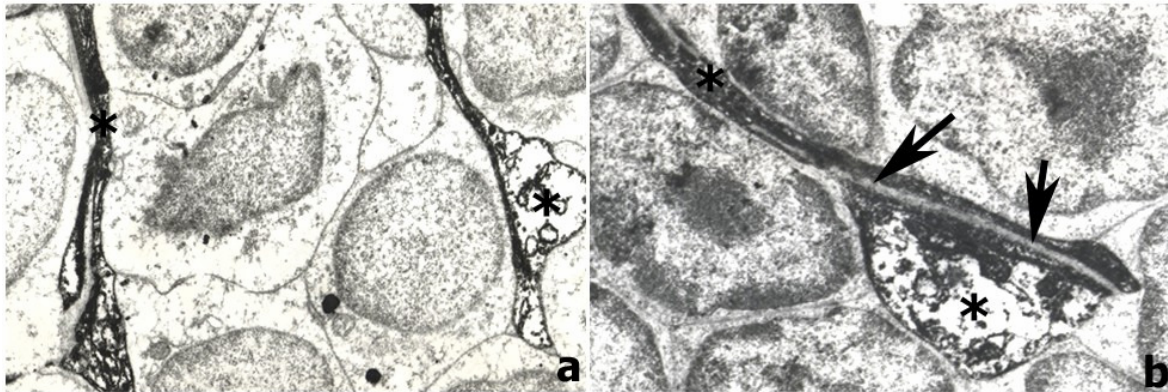
Miyointimal Hücreler: Elastik arterin subendoteliyal bağ dokusu, fibroblastlar ve ultrastrüktürel yapısı düz kas hücrelerine benzeyen miyointimal hücreler içerir. Bu hücreler ekstrasellüler elemanların yapımında görevlidirler. Miyointimal hücreler bazal membran tarafından çevrelenmemiştir. Artan yaşla beraber, miyointimal hücrelerin içinde lipid birikir ve intima progresif olarak kalınlaşır; daha ileri aşamada

aterosklerozun erken değişikliklerinden birini meydana getirir.²²

Sonuç

Bu derlemede fibroblast ve fibroblast benzeri hücreler ile ilgili klasik ve güncel kavramlar özetlenmiş, belirli tipik özellikleri ile bu aileye dahil edilen hücre grupları tanımlanmıştır.

Fibroblastlar ile ortak özellikleri olan, buldukları yerlere ve işlevlerine bağlı olarak yapısal özellik ve antijenik profil sergileyen miyofibroblastlar, perinöriyal kılıf hücreleri, İto hücresi, endokrin fibroblast benzeri hücreler, bağırsak villuslarındaki fibroblastlar, miyenterik pleksustaki fibroblast benzeri hücreler, lenfoid organlardaki dendritik hücreler ve farklı yerleşimlerdeki fibroblastlar (örn. tendon, dermis, kornea vb.) gibi fibroblast benzeri hücreleri gerçek fibroblastlardan kesin kriterlerle ayırmak çok güçtür. Fibroblast ailesi içinde bu kadar çeşitli hücrenin toplanması, yapısal benzerliklerinden ve bu hücrelerin çoğunun fibroblastik kökenini gösteren deneysel çalışmalardan kaynaklanmıştır. Fibroblast ve fibroblast benzeri hücrelere özgül işaretleyicilerin sınırlı olması, ara form hücrelerin bulunması, değişik yazarların aynı ya da benzer hücreler için farklı terminoloji kullanması, çoğu hücre için henüz kökene özgül işaretleyici bulunmaması ve yeni bulguların klasik hücre tipi kriterlerini belirlemeyi zorlaştırması (örn. sitokeratin filamanı içeren mezenşimal hücre-



Resim 2. a) Lenfositler ve aralarında yer alan ÇİO (+) fibroblastik retikulum hücresi uzantıları (*) görülmektedir. (ÇİO-Uranil Asetat-Kurşun Sitrata x 20000).

b) Retikulum lifleri (oklar) ile onu saran ÇİO (+) fibroblastik retikulum hücresi uzantısının (*) ilişkisi ve komşu alandaki lenfositler izlenmektedir. (ÇİO-Uranil Asetat-Kurşun Sitrata x 20000).

lerin varlığı) belli bir hücre tipinin ya da benzer hücrelerin oluşturduğu hücre gruplarının çok kesin kriterlerle tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Fibroblast benzeri hücreleri özel durumlarda tek hücre tipinden ortaya çıkan ve değişik hücre formlarını yansıtan hücreler olarak kabul etmek bu nedenle bazen güç olmaktadır. Kök hücre ve kültür çalışmalarındaki bulguların da desteğiyle bu göreceli belirsizlik, hücrelerin kökenlerine özgül işaretleyicilerin tanımlanması ve kullanılması ile yakın gelecekte aşılacak görünmektedir.³³

Sonuç olarak, çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan daha önceki çalışmalarda elde edilen verilerin ışığında fibroblast benzeri hücre kavramının yerinde olduğu, bu hücre grubu içinde değerlendirilen bazı hücrelerin temel nitelikleri doğrultusunda sorgulanabilecekleri ve henüz bu gruba dahil edilmemiş hücrelerin de bulunabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Komuro T. Re-evaluation of fibroblasts and fibroblast like cells. *Anat Embryol* 1990;182:103-12.
- Gartner LP, Hiatt JL. Connective tissue. In: Thorp D, eds. *Color Textbook of Histology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.109-28.
- Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Connective Tissue. In: Scogna KH, Cady B, eds. *Histology, A Text and Atlas*. 4th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 2003. p.126-55.
- Saalbach A, Aneregg U, Bruns M, Schnabel E, Herrman K, Hausteiner UF. Novel fibroblast specific monoclonal antibodies: Properties and specificities. *J Invest Dermatol* 1996;106:1314-9.
- Atilla P, Vermot-Desroches C, Dagdeviren A, Wijdenes J, Asan E. Fibroblastic reticular cells and fibroblast-like cells determined by monoclonal antibodies B-F45 and B-D46 in humans. *Saudi Med J* 2004;25:602-8.
- Evans CE, Trail IA. Fibroblast-like cells from tendons differ from skin fibroblasts in their ability to form three-dimensional structures in vitro. *J Hand Surg [Br]* 1998;23:633-41.
- Zhang Shu-Xin. *An Atlas of Histology*. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 1999. p.21-33.
- Takahashi S, Nakajima M, Kobayashi M, et al. Effect of recombinant basic fibroblast growth factor (bFGF) on fibroblast-like cells from human rotator cuff tendon. *Tohoku J Exp Med* 2002;198:207-14.
- Toccanier-Pelte MF, Skalli O, Kapanci Y, Gabbiani G. Characterization of stromal cells with myoid features in lymph nodes and spleen in normal and pathologic conditions. *Am J Pathol* 1987;129:109-18.
- Schurch W, Seemayer TA, Lagace R, Gabbiani G. The intermediate filament cytoskeleton of myofibroblasts: An immunofluorescence and ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984;403:323-36.
- Bellows CG, Melcher AH, Bhargava U, Aubin JE. Fibroblasts contracting three-dimensional collagen gels exhibit ultrastructure consistent with either contraction or protein secretion. *J Ultrastruct Res* 1982;78:178-92.
- Eyden B. The myofibroblast: An assessment of controversial issues and a definition useful in diagnosis and research. *Ultrastruct Pathol* 2001;25:39-50.
- Pitha J. The fine structure of clear fibroblast-like cells in the lamina propria of the small intestine. *J Ultrastruct Res* 1968;22:231-9.
- Desaki J, Shimizu M. A re-examination of the cellular reticulum of fibroblast-like cells in the rat small intestine by scanning electron microscopy. *J Electron Microscop* 2000;49:203-8.
- Yamasaki A, Rose GG, Pinero GJ, Mahan CJ. Ultrastructural and morphometric analyses of human cementoblasts and periodontal fibroblasts. *J Periodontol* 1987;58:192-201.
- Boya J, Carbonell AL, Martinez A. Myofibroblasts in human palatal mucosa. *Acta Anat* 1988;131:161-5.
- Kapanci Y, Assimacopoulos A, Irle C, Zwahlen A, Gabbiani G. "Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa: A possible regulator of ventilation-perfusion ratio? Ultrastructural, immunofluorescence, and in vitro studies. *J Cell Biol* 1974;60:375-92.
- Kapanci Y, Ribaux C, Chaponnier C, Gabbiani G. Cytoskeletal features of alveolar myofibroblasts and pericytes in normal human and rat lung. *J Histochem Cytochem* 1992;40:1955-63.
- Iehara N, Takeoka H, Tsuji H, et al. Differentiation of smooth muscle phenotypes in mouse mesangial cells. *Kidney Int* 1996;49:1330-41.
- O'Shea JD. An ultrastructural study of smooth muscle-like cells in the theca externa of ovarian follicles in the rat. *Anat Rec* 1970;167:127-31.
- Bunge MB, Wood PM, Tynan LB, Bates ML, Sanes JR. Perineurium originates from fibroblasts: Demonstration in vitro with a retroviral marker. *Science* 1989;243:229-31.
- Young B, Heath JW. Liver and pancreas. In: Burkitt HG, Young B, Heath JW, eds. *Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas*. 4th ed. Sydney: Churchill Livingstone; 2000. p.274-285.
- Yokoi Y, Namihisa T, Kuroda H, et al. Immunocytochemical detection of desmin in fat-storing cells (Ito cells). *Hepatology* 1984;4:709-14.
- Burt AD, Robertson JL, Heir J, MacSween RN. Desmin-containing stellate cells in rat liver; distribution in normal animals and response to experimental acute liver injury. *J Pathol* 1986;150:29-35.
- Joyce NC, Haire MF, Palade GE. Morphologic and biochemical evidence for a contractile cell network within the rat intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1987;92:68-81.
- Horiguchi K, Komuro T. Ultrastructural observations of fibroblast-like cells forming gap junctions in the W/W(nu) mouse small intestine. *J Auton Nerv Syst* 2000;80:142-7.

27. Ueda A, Nishida T, Otori T, Fujita H. Electron-microscopic studies on the presence of gap junctions between corneal fibroblasts in rabbits. *Cell Tissue Res* 1987;249:473-5.
28. Nishida T, Yasumoto K, Otori T, Desaki J. The network structure of corneal fibroblasts in the rat as revealed by scanning electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1887-90.
29. Eyden BP, Watson RJ, Harris M, Howell A. Intralobular stromal fibroblasts in the resting human mammary gland: Ultrastructural properties and intercellular relationships. *J Submicrosc Cytol* 1986;18:397-408.
30. Gretz JE, Norbury CC, Anderson AO, Proudfoot AE, Shaw S. Lymph-borne chemokines and other low molecular weight molecules reach high endothelial venules via specialized conduits while a functional barrier limits access to the lymphocyte microenvironments in lymph node cortex. *J Exp Med* 2000;192:1425-40.
31. Tykocinski M, Schinella AR, Greco MA. Fibroblastic reticulum cells in human lymph nodes. An ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:418-22.
32. Gretz E, Anderson AO, Shaw S. Cords, channels, corridors and conduits: Critical architectural elements facilitating cell interactions in the lymph node cortex. *Immunol Rev* 1997;156:11-24.
33. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003;102:3483-93.