

LANGERHANS HÜCRELERİ

Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU*
Dr. Muammer PARLAK**

ÖZET :

Langerhans Hücreleri (LC), başlıca epidermiste, ayrıca bazı mukoza epitellerinde ve bağ dokusunda bulunan, makrofajlar gibi immünolojik güce sahip, kemik iliği kökenli özel dendritik hücrelerdir. Bu hücrelerin yapı, fonksiyon, içerik özellikleri, kökenleri ve olası işlevleri hakkındaki araştırmalar günümüzde yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu nedenle, derleme niteliğinde olan bu yazıda LC'nin bahsedilen özellikleri hakkındaki son veriler değerlendirildi.

Deride bulunan her bir hücre özel bir fonksiyon üstlenmiştir. Mekanik koruma ve dayanıklılık için keratinositler, ultraviyolenden korunmak için melanositler, duyum için Merkel hücreleri, immun cevap için LC önem taşır (1). LC, epidermiste ve ağız mukozasının çok katlı yassı epitelinde düzenli olarak yerleşmişlerdir (2). Granüler, spinöz, ve bazal tabakanın hücreleri arasında belirli sayıda ve dağılımda bulunurlar (3). Hücrelerin göde kısımları spinöz tabakada yer alır ve genişçe dallanmış dendritleri aralarında hiçbir desmozomal bileşke bulunmaksızın çevredeki hücreler arasına sokulur (2,4).

LC sadece epidermiste özel olmayıp, özefagus, oral kavite, vagina epitellerinde, dalak, timus ve lenf nodu gibi lenfoid organlarda ve dermiste de bulunur (3,5). Total epidermal topluluğun % 4 kadarını oluştururlar. İnsanda LC'nin sayısı milimetrekaire başına 400-460 ile 1000 hücre arasında değişir (2,3). Bu hücrelerin yoğunlukları çeşitli türlerde ve çeşitli vücut bölgelerinde farklı olabilir. Mesela kobayda LC'nin yoğunluğu vücudun farklı bölgelerinde hemen hemen aynı olmasına rağmen, farede kuyruk derisi ile geri kalan bölgeler arasında belirgin bir farklılık gözlenir. Ayrıca C57B₁/6 fareleri özel olarak diğer fare türlerine göre daha küçük LC topluluğuna sahiptir. Korneanın santral bölgesi ve hamsterin yanak derisi gibi belirli bölgeler ya birkaç Langerhans hücresi içerir veya bu hücrelerden yoksundur. Bu hücrelerin azlığı veya yokluğu fare kuyuk derisi, hamster yanak derisi ve korneada gözlenen immünolojik ayrıcalığa katkıda bulunmaktadır (3). Ağız mukozası epitelindeki LC'nin yoğunluğu deridekine yakındır, ancak mukozanın papiller tabakası derinin papiller tabakasından daha az sayıda LC içerir (6).

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embrioloji Bilim Dah Arş. Gör.

(**) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dah Öğr. Üyesi.

LANGERHANS HÜCRELERİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Kemik iliği kökenli olan LC., epidermisde 7. gestasyon haftasında belirirler. Bu devrede daha sonraki devrelere göre daha küçük, daha az sayıda ve daha az dendritiktirler. Fetal epidermisin LC'nde S-100 proteini bulunmaz ancak doğumdan bir gün sonra gözlenebilir. Elektron mikroskop kullanılarak LC, 10-11 gestasyon haftasında Langerhans granüllerinin varlığına dayanılarak gösterilebilir (7).

İnsan embriyonik ve fetal epidermisinde son yıllarda yapılan çalışmalara göre; gestasyon yaşının 7. haftasından itibaren HLA-DR antijenleri için pozitif LC mevcuttur (2,8). Örnekler pekçok anatomik bölgeden alınarak, spesifik olarak Birbeck granüllerine reaktif olan Lag antikoru ve anti CD36, anti CD1a ve anti HLA-DR antikoru ile boyanmıştır. Bu çalışmada 1. trimesterde CD36 pozitif dendritik epidermal hücrelerin, CD1a pozitif ve Lag pozitif hücrelerden daha önce belirdiği gösterilmiştir (9). 7-21 haftalar arasında LC'nde fenotip, dağılım, büyüklük ve şekil olarak bazı farklılıklar gözlenmekle beraber asıl bölgesel farklılaşmanın 2. trimesterde olduğu kabul edilmektedir (8,9). El ayası ve ayak tabanındaki epidermal LC ilk trimesterde en yüksek seviyededir, fakat gestasyonun 18. haftasından sonra azalır, diğer bölgedekiler yaşla beraber artar. 2. trimesterde, önce CD1a pozitif hücreler, daha sonra Lag pozitif hücreler epidermisde belirir. Gestasyonun 17. haftasına kadar değişken boyanma yoğunlukları gösteren Lag pozitif hücrelerin çeşitli miktarlarda Lag pozitif Birbeck granülü içerdikleri gösterilmiştir. Gestasyonun 18. haftasından sonra fetal LC, yetişkin insan LC kadar HLA-DR- CD1a ve Lag antijeni gösterirler(9).

Dermisde 2. trimesterde sayısız CD36 ve HLA-DR pozitif hücre bulunurken, CD1a ve Lag pozitif hücreler nadirdir. Buna göre, HLA-DR pozitif dendritik hücrelerin önce CD1a antijenlerini kazandıklarını, daha sonra Birbeck granüllerini şekillendirdiklerini ve fetal LC'nin 2. trimesterde fenotipik olarak olgunlaştığını söyleyebiliriz (9). Gelişen derideki LC'nin şekli, büyüklüğü ve yoğunluğu gestasyon yaşı ile korelasyon göstermektedir. Gestasyon yaşının 23. haftasına girerken, fetal LC'nin sayısı adult LC'nin % 10-20'si kadardır. Bu sebeple LC'nin yoğunluğunda, adult seviyesine doğru artışın ya 3. trimester esnasında veya doğumdan sonra olduğu sonucuna varılabilir (8).

Gelişen fare mukoza epitelinde LC, ATPaz histokimyası ve elektron mikroskop kullanılarak incelenmiştir. Dilde ve mideye geçiş bölgesindeki çok katlı yassı epitelde doğumdan sonraki 1-2 hafta içinde birkaç ATPaz pozitif LC tanınabilir. 3. hafta içinde sayılarında artış olur, ancak yoğunlukları epidermisdekilerden daha azdır. Mukozal epiteldeki ATPaz pozitif hücreler daha uzun dendritik oluşumlara sahip olduklarından, müköz membranın defans sistemi içinde kalan geniş bir sahanın gözetiminden sorumlu olabilirler. Bu hücreler epidermal LC'ne benzer özellikler gösterirler, stoplazmalarından Birbeck granülleri tanınabilir (10). Benzer çalışmalarda faregillerde oral epitelde ve epidermisde yaşa bağlı değişiklikleri incelenmiş ve LC'nin yoğunluğunun yaşlı farede genç fareye kıyasla % 30-50 oranında azalmış olduğu sonucuna varılmıştır. Yaşlılarda oral mukoza ve deri LC'nin sayısındaki değişikliğe veya azalmış hücre fonksiyonuna bağlı olarak bir

dizi allerjene karşı daha az cevap vermektedir (11).

LANGERHANS HÜCRELERİNİN ORJİNİ

LC mezenkim kaynaklıdır (4,12). Bu hücreler gelişim esnasında erkenden dolaşımdan epidermise göç ederler ve yaşam boyunca epidermise yerleşmeye devam ederler. LC'nin kemik iliğinden kaynaklandığı tespit edilmiş olmasına rağmen, bunların kemik iliği kökenli diğer non T, non B hücrelerle gelişimsel ilişkileri henüz yeni yeni aydınlatılmaktadır. Bazı yazarlar LC'nin mononükleer fagosit serisinden hücrelerle ilgili olduğunu varsayarken; diğerleri LC'nin dendritik hücre sistemi diye adlandırılan bir sisteme ait olduğunu fikrini savunurlar (3).

Adult fare epidermisi iki ayrı CD45 pozitif kemik iliği kökenli dendritik hücre içerir. Bunlardan biri Ia pozitif, ADPaz pozitif, Thy-I negatif, CD3 negatif olan LC, diğeri ise Ia negatif ADPaz negatif, Thy-I pozitif, CD3 pozitif dendritik epidermal T hücreleridir. Fetal hayatta önemli sayıda CD 45 pozitif, Ia negatif, ADPaz pozitif dendritik epidermal hücre mevcuttur. Kültürlendiği zaman bu hücreler Ia pozitif hale gelirler ve paralelinde allogenik T hücre proliferasyonunu stimüle etme potansiyellerini kazanırlar. Bu sonuçlar CD45 ve ADPaz pozitif fetal dendritik epidermal hücrelerin immatür Langerhans hücre prekürsörü olduğunu ve epidermisin LC'nin maturasyonunda kesin bir rol oynadığını gösterir. 17. günde fetal epidermiste az miktarda CD45 ve Thy-I pozitif, CD3 pozitif epidermal hücreye bırakır. Sonuç olarak CD45 ve Thy-I pozitif ADPaz ve CD3 negatif yuvarlak hücre topluluğu vardır. 2-3 hafta içinde bunlar yavaşca yerini daima çoğalan yuvarlak ve sonunda da dendritik CD45, Thy-I pozitif, ADpaz ve CD3 negatif fetal epidermal hücreler, dendritik epidermal T hücrelerinin prekürsörü olarak kabul edilir (13). Son zamanlarda fareler üzerinde yapılan deri transplantasyon deneyleri ile epidermal LC'nin kemik iliğinden köken alan mobil bir prekürsör hücre havuzundan kaynaklandığı ispatlanmıştır (3). Lc aktif olarak değişir ve insan epidermisinde kendi kendini yenileyebilen bir hücre topluluğu oluşturur (3,14,15).

LANGERHANS HÜCRELERİNİ İNCELEME YÖNTEMLERİ

LC ışık mikroskobunda şeffaf göründüklerinden, altın chlorid impregnasyon tekniği kullanarak gösterilebilirler (4,12). Uygulanabilen pekçok boyama işlemleri arasından özellikle histokimyasal ve immünolojik metodların güvenilirlikleri ispatlanmıştır. Bu işlemler diğer epidermal hücreler ile reaksiyon vermediklerinden veya sadece zayıf bir reaksiyon verdiklerinden dolayı dondurulmuş deri kesitlerinde ve rutin epidermis prepartalarında LC'nin seçici bir görüntüsüne olanak sağlarlar ve epidermal Lc topluluğunun miktar olarak değerlendirilmesinde yararlıdırlar. Membrana bağlı ATPaz ve monoklonal antikolarla boyama yöntemleri hücrelerin açıkca tanınmasını sağlar. Ayrıca, nükleosid fosfataz, alkalin fosfataz, aminopeptidaz ile boyama LC'nin işaretlenmesini sağlar (3). Yakın zamanlarda otomatik digital görüntü analizleri kullanılarak, LC'ni değerlendirmek için hızlı ve kapsamlı bir metod geliştirilmiştir. Epidermis OKT6

monoklonal antikor ile boyanarak IBAS2000 kompüterize otomatik görüntü analiz sisteminde değerlendirilmektedir. Metod, her sahadaki hücre sayısını, LC'nin kapsadığı sahanın yüzdesini, hücre gövdeleri ve dendritlerin uzunluğunu ölçmeye olanak sağlar (16). Aynı metod kullanılarak yapılan benzer çalışmalarda, LC'nde stoplazmatosiz ve dendrit azalması gibi önemli değişiklikler gösterilmiş, nükleus büyüklüğü ve fonksiyonel durumu hakkında da bilgiler elde edilmiştir (17). Ayrıca uygulanan pekçok teknik arasından, dansite- gradiyent- sentrifugasyon, hücre sınıflayıcılarının kullanımı, fotograflama ve immünomagnetik ayırım metodlarının tartışılmaya değer olduğuna dair görüşler vardır (18).

LANGERHANS HÜCRELERİNİN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ

1962'de Birbeck ve arkadaşları, elektron mikroskop kullanarak, LC'nin herhangi bir lokalizasyonda tanınmasını ve gösterilmesini sağlayan özellikler saptadılar. Bunlar:

- 1- Tonoflamsız şeffaf bir stoplazma ve desmozomsuz bir membran,
- 2- Lobüllü, sıklıkla girintili, çıkıntılı, ökromatik bir nükleus,
- 3- Langerhans hücre granülleri veya Birbeck granülleri olarak adlandırılan farklı bir stoplazmik organelin varlığıdır (2,3,12).

LC metabolik olarak aktif hücre fonksiyonu yapabilmek için baştanbaşa donatılmıştır. Çok sayıda mitokondri, sentriol, lizozom, iyi gelişmiş endoplazmik retikulum ve golgi apparatusu mevcuttur (2,3,12). Stoplazmada yaygın fagolizomlar vardır. Makrofajlarınkine benzer enzimler içerirler ve melanozanlar gibi partiküllü materyal kapsarlar. Bazı hücrelerde endoplazmik retikulum dilateder. Sistemalarda ne tür maddelerin sentez edilip, hücre dışına transport edildiği belli değildir. Ancak LC'nin sitokinezin ve epidermisdeki diğer mediatörlerin kaynağı olabileceği kabul edilmektedir. Bunlardan birisi epidermal hücre kaynaklı Timosit Aktive Edici Faktör olarak isimlendirilen, T hücre cevabını artıran İnterlökin 1 benzeri bir moleküldür (3,15).

Birbeck granülleri, bu hücre tipinin diagnostik özelliğidir. Bunlar yaklaşık 0,5 mikrometre boylunda ve 30 nanometre eninde geniş vakuollerdir. 9 nanometre aralıklı düzenli çapraz çizgilenmelerle belirlenmiş santral bir laminaları ve bir kenarda granüle tenis raketi görünümü veren bir şişkinlikleri vardır (2,3). LC'nin üç boyutlu yapısı, bu granülün seyrek olarak kıvrımlı veya düz, tabak veya fincan şeklinde bir yapı olduğunu göstermektedir (3). Bu cisimcikler, golgi kompleksinden kaynaklanırlar ve çizgili içeriklerini intreselüler mesafeye doğru hücre yüzeyinden boşaltırlar (2). Birbeck granüllerinin reseptör aracılıklı endositozdan sorumlu olduğu öne sürülmesine rağmen, fonksiyonu henüz kesin olarak bilinmemektedir (3). Bu granülün gösterilmesi bir dendritik hücrenin LC olduğunu ispatlamada önem taşır. Bu morfolojik belirleyici ile karşılaşma sıklığında türler arasında farklılıklar vardır. İnsan LC Birbeck granülleri ile doluyken, kobay ve farenin LC'si sadece birkaç granül içerir. Ayrıca insanlarda ve kemiricilerde epidermis ve dermisdeki bazı hücreler LC'nin genel morfolojik özelliklerini taşı-

masına rağmen, Birbeck granüllerinden yoksundur. Birbeck granülleri bulunmayan bu hücreler tanımlanmamış hücreler olarak adlandırılır ve bunların bazılarının Langerhans hücre prekürsörü olduğuna inanılmaktadır. Son zamanlarda LC ile tanımlanmamış hücreler arasında lectin bağlama şeklinde farklılıklar gözlenerek, bunun iki hücre topluluğu arasındaki gizli fonksiyonel ayrıcalık için bir gösterge olabileceği kabul edildi (3).

LANGERHANS HÜCRELERİNİN FONKSİYONEL VE İMMUNOLOJİK ÖZELLİKLERİ: MONONÜKLEER VE DENDRİTİK HÜCRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI.

Epidermis çevreye karşı konağın en dışta yer alan bariyeri olarak, devamlı enfeksiyöz ve antijenik ajanlara maruz kalır. Bu antijenlere karşı T hücreye bağlı immün cevabın gelişmesi vücut savunmasında önem taşır. LC'nin viral veya tümöral antijenlerin etkili immünojenik sunumundan sorumlu olduğu ve böylece neoplastik epidermal hücre klonlarının eliminasyonunda, derinin virüs enfeksiyonlarının yayılımının engellenmesinde ve kene gibi ektoparazitlere karşı olan diğer koruyucu cevapların oluşumunda rol oynadığı kabul edilmektedir (2,3). LC İgG'nin Fc parçası için ve Komplemanın C3b komponenti için reseptörlere sahiptir ve la antijenini sentez ederler (2,3,4,19). Antijenin alınması, bağlanması, işlenmesi ve T lenfositlere sunulmasını üstlenirler. Yapılan çalışmalarda LC'nin yoğun bir proliferatif ve sitotoksik T hücre cevabı oluşturmak için diğer epidermal hücrelerin işlevlerine de gerksinim duydukları ortaya çıkarılmıştır. Örn: Keratinositler ETAF (Epidermal Timosit Aktive Edici Faktör) salgıyarak cevapta etkili olurlar. Bu her LC ile onu çevreleyen keratinositlerin simbiyotik işbirliğini ve dendritleri ile fiziksel temasta olduğunu kabul eden "Epidermal Langerhans Hücre birimi" kavramını getirir (3).

İmmünglobulinlerin Fc reseptörleri farklı immünglobulin grupları için farklı özellikler gösterirler. İnsanda İg G'nin Fc parçası için en az üç reseptör grubu (Fc gamma: R1,2,3) ve İg E'nin Fc parçası için iki reseptör grubu (Fc epsilon: R 1,2) tanımlanmıştır. LC'nde sadece Fc gamma R2/CDW32' bulunur. Bu Fc gamma R2'nin fonksiyonu henüz kesinleşmemiş olmakla beraber, fare makrofajlarında bulunan ve ekstrasellüler immün komplekslerin temizlenmesini sağlayan gamma R2 gibi etki gösteriyor olabilir (20,21).

LC'nin T lenfositlere antijen sunma kapasitesine sahip iki farklı form oluşturacaklarına dair invitro deliller vardır. Fare epidermisinden taze olarak alınan LC ile doku kültüründe 72 saat bekletilenler arasında antijen işleme ve sunma farklılıkları gösterilmiştir (22). Deneyde, kültürlenmiş LC'nin T hücrelerini stimüle etmede üst düzeyde bir yeteneğe sahip oldukları saptanmış ve bu da tazeyken immatür olup, kültür esnasında matür hale gelmelerine bağlanmıştır (22,23). Fakat taze ve kültürlenmiş LC farklı fizyolojik fonksiyonları yürütmek için farklı şekilde donatıldıklarından, taze LC'ni de immatür kabul etmemek, gerekir. Taze LC de, (inraepidermal LC'nin karşılığıdır) etkili şekilde bölgesel protein işlerler ve bu antijeni insitu olarak hafıza ve efektör T hücrelerine sunabilirler. Kültürlenmiş LC (deriden lenf nodlarına göç etmiş LC'nin invitro

karşıdır) son derece etkili antijen işleme yeteneğine sahiptirler (22). Benzer bir çalışmada, taze LC'nin primer allogenik ve sekonder otolog proliferasyon cevabında zayıf oldukları belirtilmektedir. Kültürdeki artmış kapasite 72 saatte olan bir maturasyondan çok, keratinositlerin T hücre proliferasyonundaki etkilerine bağlanmıştır. Keratinositler invitro LC'nin olgunlaşması için gerekli değildir, fakat lenfosit proliferasyonunu artırarak bazı stimülatör etkiler oluşturmaktadır (23). Yapılan bir dizi çalışmalar, Ia pozitif LC'nin, T hücrelerinin epidermise migrasyonunda teşvik edici bir rol oynadığını ispatlamıştır. Bundan dolayı bazı T lenfositleri epidermise spesifik bir afinite gösterirler (24).

Kollogen matriks içinde fibroblastlardan dermal equivalentlar kullanılarak oluşturulan insan derisi MHC Class II veya T6 pozitif LC'ni içermez. Böyle nonimmunojenik deri, Class II antijen sunan hücrelerden tamamen yoksun olup, yanıkların tedavisinde allogenik deri greftlemesi için çok ümit vericidir. Aynı donörden alınan taze epidermal hücreler aynı efektör hücrelere ait kuvvetli bir proliferatif ve sitotoksik cevap oluştururken, bu deri modelindeki epidermal hücreler allogenik lenfositlerin proliferasyonunu sağlamada ve bir allogenik T hücre cevabı oluşturmada tamamen başarısız kalırlar (5).

Mononükleer fagositlerin temelde üç fonksiyonu vardır. Genetik olarak sınırlanmış T hücre aktivasyonunun oluşumunda önemli rol alırlar, fagositoya ve enfeksiyöz ajanın öldürülmesine katkıda bulununan plazma membran reseptörlerine sahiptirler ve immün cevabın hem afferent hem de efferent bölümünü etkileyen biyolojik olarak aktif moleküller salgırlar (3,4,19). Dendritik hücreler ise son zamanlarda tanımlanmıştır ve farede dalağın beyaz pulpasında, lenf nodlarında ve Peyer plaklarında, ninsanda az sayıda periferik kanda gösterilmiştir. Dendritik hücreler mononükleer fagositlerden fenotipik ve fonksiyonel farklılıklar sergilerler. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, dendritik hücrelerin immün cevapta özelleşmiş stimülatör hücreler olduğunu ortaya koymuştur. Bu hücreler, lenfositlerden, hem klasik T lenfosit markerlerinden hem de yüz immünglobulinlerden yoksun olmaları ve pekçok mitojenlere karşı proliferatif aktivite oluşumamaları ile ayrılır. Morfoloji, endositik aktivite ve bağlanma özellikleri dendritik hücreler ile mononükleer fagositler arasında ayırım yapmaya olanak sağlar. LC'nin reseptör donanımı mononükleer fagositlerinkine benzer ve dendritik hücrelerden bunların Fc-IgG ve kompleman reseptörleri olmaması ile ayrılır (3).

Tablo: İnsan LC, Mononükleer Fagosit ve Dendritik hücrelerin immünolojik Fenotipik karşılatırmalı bir Analizi (3):

Reseptör/yüzey antijeni	Langerhans Hücresi	Mononükleer Fagosit	Dendritik Hücre
Fc-Ig reseptörü	+	+	—
C3	+	+	Fare yok, insanda var
Yüzey Ig	—	—	—
T3 antijeni (OKT3-Leu4)	—	—	—
T4 antijeni (OKT4-Leu3)	+	+	Çalışılmamış
T6 antijeni (OKT6-Leu6)	+	—	—
T8 antijeni (OKT8-Leu2)	—	—	—
M1 antijeni (OKM1)	—	+	—
HLA-DR antijeni	+	+	+
S-100 antijeni	+	—	Çalışılmamış

Class I alloantijenler insanda HLA-A, HLA-B, HLA-C olarak isimlendirilen, iki subüniteden oluşan, membrana bağlı glikoproteinlerdir ve hemen hemen bütün nükeuslu hücrelerde vardır. Son birkaç yılda bunların, haptan ve virüs aracılıklı ve tümör antijeni taşıyan hedef hücrelere yönelik sitotoksik T hücre reaksiyonunda tanımlayıcı yapılar olduğuna dair deliller oluşmuştur. Ia antijenleri, (Class II alloantijenler) serolojik olarak incelenebilen I. bölge ürünleridir. Class I alloantijenlerinin aksine, Ia antijenleri özellikle immün yeteneği olan hücrelerde yer alırlar ve sınırlı bir doku dağılımına sahiptir. Normal deride özellikle epidermal hücreler (muhtemelen melanositler hariç), Class I alloantijen taşıırken, LC, Ia antijenini sentez eden ve salgılayan tek epidermal hücredir. Bununla beraber, Kutanoz T cell lenfoma, Lichen Planus, Graft versus Host gibi belli hastalık durumlarında keratinositlerin de Ia antijeni sentezleme yetenekleri olduğu gösterilmiştir. Ancak Ia pozitif keratinositlerin I. bölgesinde buna bağlı immünolojik fonksiyonlara sahip olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. Bu yüzden LC, Ia'nın yapısal bir özellik oluşturduğu dendritik hücrelere benzerler ancak dendritik hücrelerdeki Ia'nın miktarı kültürle değişmez ve genç, yaşlı atimik, sağlam ve enfekte hayvanlarda, birbirine benzer, Aksine kültürdeki mononükleer fagositler Ia antijenini sentezleme yeteneklerini hızla kaybederler ve normal fareden alınan durağan makrofajlar az Ia içerirken veya hiç içermezken enfekte hayvandan alınanlar, dendritik hücreler kadar Ia gösterirler (3,4,19). İnsan LC'nin T soyuna spesifik kabul edilen antijenler taşıdığına dair son yıllara ait veriler vardır. Öm: T 6 antijenlerinin sadece kortikal timositlerde bulunmayıp aynı zamanda Ia pozitif epidermal hücrelerde (LC ve tanımlanmamış hücreler) olduğu gösterildi. Daha yakın zamanlarda, olgun periferik kan helper T hücrelerine ve belli timosit subgruplarına spesifik olduğu düşünülen T4 antijenlerinin varlığı ispat edildi. T4 ve T6 antijenlerinin biyolojik önemi gözümüzden kaçmasına rağmen bazal keratinositlerin bir timopoietin benzeri substans içerdiği ve epidermisin posttimik hücre farklılaşmasına katkıda bulunduğu görüşüne uygundur. LC ile nöral krest kökenli hücreler arasındaki gelişimsel ilişki geniş ölçüde yalanlanmışsa da, yakın zamanlarda hem LC'nin hem de melanositlerin genel fenotipik bir makrer olan S-100 proteinini birlikte içerdikleri gösterilmiştir (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda dalaktan alınan taze dendritik hücrelerin, epidermisten taze olarak izole edilen LC'ne benzediği ve her iki hücrenin kültür esnasında paralel değişimler gösterdiği ortaya çıkarılmıştır. Bu sonuçlar dendritik hücrelerle LC nin invivo olarak benzer özelliklere sahip olduğunu ve dış etkenlere benzer şekilde cevap verdiğini göstermektedir (25,26). Hem LC içeren epidermal hücreler hem de dendritik hücreler her ne kadar sınırlı fagositik özelliklere sahip olsalarda güçlü antijen sunan hücreler olarak kabul edilmektedir (3). LC'nin, dendritik hücrelerin immatür prekürsörlerinin insitu temsilcileri olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (26). Pek çok araştırmacının epidermal LC'ni basitçe "epidermal mononükleer fagosit" olarak adlandırılmasındaki isteksizliğin sebeplerinden birisi epidermal LC'nin oldukça sınırlı fagositik potansiyelleridir. En azından nonimmün fagositozla ilgili olarak ferritin ve thorotrast kullanılarak yapılan invivo çalışmaları, bunların fagositik potansiyellerinin mononükleer fagositlere kıyaslanacak olursa çok daha zayıf olduğunu göstermektedir. Bununla beraber, LC'nin Fc-Ig G, C3b reseptör bölgeleri ile opsonize olmuş partiküllerin içeri alınması veya belli ekstrasellüler proteinlerin veya peptidlerin spesifik hücre re-

septörlerine bağlanması ve daha sonra bunların alınması yolu ile reseptör aracılıklı endüsitozda yetenekli olabileceklerini kabul etmek uygun olur. LC gibi dendritik hücreler de çok sınırlı fagositik potansiyele sahiptir ancak bunlarda Fc-IgG ve C3B/C3bi reseptörlerinin bulunmaması bunları immün fagosit kavramından uzaklaştırır (3,4,19) Mononükleer fagositlerde gözlenen lizozim, nötral proteaz, asit hidrolaz gibi enzimler, zengin kopleman komponentleri, enzim inhibitörleri, bağlayıcı proteinler, reaktif oksijen metabolitleri, biyoaktif lipidler ve diğer hücreleri farklılaştıran interlökin I, koloni stimüle edici faktör, interferon gibi salgı ürünlerinin LC ve dendritik hcrelerde bulunup bulunmadığı sorusu bu hücrelerin saf olarak elde edilmesi güçlükleri ile çözümlenmesi güç hale gelmektedir. Bununla beraber, keratinositlerin IL-I benzeri aktiviteye sahip tek epidermal hücre olduğunu ve LC'nin interlökin üretimine katkıda bulunduğunu kabul etmek uygun olur. Fenotipik temelde LC yakın şekilde mononükleer fagositlere benzerken, fonksiyonel olarak başlıca dendritik hücrelerle ilgili gibi görünmektedir (3).

SUMMARY

LANGERHANS CELLS

Langerhans cells are bone marrow derived antigen presenting cells. Langerhans cells are 4% of total epidermal cell population. These cells exist mainly in epidermis, also in connective tissue and some mucosa epitheliums. The investigations about the structure, function, origin and development of these cells are continuing. So we tried to review these features of Langerhans cells here.

KAYNAKLAR

- 1- Bressler RS, Bressler CH: Functional anatomy of the skin. Clin. Pediatr. Med. Surg. 6 (12), p: 229-246, 1989.
- 2- Williams Peter L, Warwick Roger, Dyson Mary, Bannister Lawrence H: Grays Anatomy, 37th. Edition., Churchill Livingstone Company, Edinburg, London, Melbourne, New York, p: 77, 1989.
- 3- Fitzpatrick B, Thomas, Eisen Arthur Z, Wolff Klaus, Freedberg Irwin M, Austen K Frank: Dermatology in General Medicine. 3nd. Edition., Mc Graw Hill Book Company, New York, p: 108-109, 410-426 1987.
- 4- Ross Micheal H, Rombrell Lynn J, Reith Edward J: Histology-A Text and Atlas, 2nd Edition., Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1989.
- 5- Bagot M, Berdoux B, Hestan M, Coulomb B, Dubertret L: Reconstructed human epidermis: Absence of Langerhans cells and failure to stimulate allogenic lymphocyt in vitro. Clin. Exp. Immunol. 71 (1), p: 138-143, 1988.
- 6- Van Loon LA, Krieg SR, Davidson CL, Bos JD: Quantitfication and

- distribution of lymphocyt subsets and Langerhans cells in normal human oral mucosa and skin. *J. Oral. Pathol. Med.* 18 (4), p: 197-201, 1989.
- 7- Lever W. F, Lever G. S.: *Histopatology of the Skin*. 7th. Edition, J.B. Lippincot Company, Philedelphia, p: 20, 1990.
 - 8- Foster CA, Holbrook KA: Ontogeny of Langerhans cells in human embrionic and fetal skin: cell densities and phenotypic expression relative to epidermal growth. *Am J Anat.* 184 (2), p: 157-164, 1989.
 - 9- Fujiti M, Furukawa F, Hariguchi Y, Ueda M, Kashihara-Sawami, M, Imamura S: Regional Development of Langerhans cells and formation of Birbeck granules in human embrionic and fetal skin. *J. Invest. Dermatol.* 97 (1), p: 65-72, 1991.
 - 10- Kotani H, Kobayashi M, Niwa J, Kaneda T, Hashino T: Langerhans cells in the devoloping mucosal epithelium of mice. *Arch. Histol. Cytol.* 54 (1), p: 51-58, 1991.
 - 11- Rittman BR, Hill MW, Rittman GA, Mackenzie IC: Age-associated changes in Langerhans cells of murine oral erpithelium and epidermis. *Arch. Oral. Biol.* 2 (12), p: 885-889, 1987.
 - 12- Leeson T. S, Leeson C R, Paparo A. A: *Text/Atlas of Histology*. Ist. Edition., WB Saunders Company, Philedelphia, p: 373-374 1988.
 - 13- Elbe A, Tschahler E, Steiner G, Binder A, Wolf K, Stingl G: Maturation steps of bone morro derived dendritic murine epidermal cells. Phenotypic and functional studies on Langerhans cells and Thy-1 + dendritic epidermal cells in the perinatal period. *J. Immunol.* 143 (8), p: 2431-2438, 1989.
 - 14- Czernielewsky, JM, Demarchez M: Further evidence for the self reproducing capacity of Langerhans cells in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 88 (1), p: 17-20 1987.
 - 15- Migauchi S, Hashimoto K: Mitotic activites of normal epidermal Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 92 (1), p: 120-121 1989,
 - 16- Sahn EE, Thiers BH, Nicholson JH, Maize JC: A new method for the comprehensive automotic morphologic image analysis of Langerhans cells. *Am. J. Dermatopathol.* 10 (5), p: 410-414, 1988.
 - 17- Xie Y, Zhau DY, Zheng MR, Zhao HJ: Quantitative morphological study of langerhans cells by computerized image analysis. *Chin. Med. J.* 103 (10), p: 862-866, 1990.
 - 18- Schimitt DA, Hanau D, Cazenave JP: Isolation of epidermal Langerhans cells. *J. Immunogenet.* 16 (2), p: 157-168, 1989.

- 19- Ishii E, Watanabe S: Biochemistry and biology of the Langerhans cells. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1 (1), p: 99-118, 1987.
- 20- Schimitt DA- Bieber T. Cazonave JP, Hanau DN: Fc Receptors of human Langerhans cells. *J. Invest Dermatol.* 94, p: 158-218, 1990.
- 21- Wang B, Riger A, Kilgus K, Maurer D. Fodinger D, Kinet JP, Stingl G: Epidermal Langerhans cells from normal skin bind monomeric IgE via Fc epsilon RI. *J. Exp. Med.* 175 (5), p: 1353-1365, 1992.
- 22- Streilein JW, Grammer SF: In vitro evidence that Langerhans cells can adopt two functionally distinct forms capable of antigen presentation to T lymphocytes. *J. Immunol.* 143 (12), p: 3925-3933, 1989.
- 23- Picut CA, Lee CS. Dougherty EP, Anderson KL, Lewis RM: Immunostimulatory capabilities of highly enriched Langerhans cells in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 90 (2), p: 201-206, 1988.
- 24- Shiohara T, Mariya N, Saizawa KM, Nagasdhima M: Role of Langerhans cells in epidermotropism of T cells. *Arch. Dermatol. Res.* 280 (1), p: 33-38, 1988.
- 25- Girolomani G, Simon JC, Bergstresser PR, Cruz PD Jr: Freshly isolated spleen dendritic cells and epidermal Langerhans cells undergo similar phenotypic and functional changes during short-Term culture: *J. Immunol.* 145 (9), p: 2820-2826, 1990.
- 26- Romani N, Schuler G: Structural and functional relationships between epidermal Langerhans cells and dendritic cells. *Res. Immunol.* 140 (9), p: 895-898, discussion 918-926, 1989.