

# Ultrastruktura śródbłonna naczyń pozawłosowatych migdałka gardłowego

## The ultrastructure of high endothelial cells of postcapillary venules in the pharyngeal tonsil

MAREK SZCZEPAŃSKI <sup>1/</sup>, BEATA SZYNAKA <sup>2/</sup>, JANUSZ DZIĘCIOŁ <sup>3/</sup>, JADWIGA MAŁDYK <sup>4/</sup>

<sup>1/</sup> Klinika Neonatologii Akademii Medycznej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, ul. M. Curie-Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok

<sup>2/</sup> Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku, ul. Waszyngtona 13, 15-269 Białystok

<sup>3/</sup> Zakład Anatomii Prawidłowej Akademii Medycznej w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2a, 15-213 Białystok

<sup>4/</sup> Zakład Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Marszałkowska 24, 00-628 Warszawa

Żyłne naczynia pozawłosowate z charakterystycznymi komórkami wysokiego śródbłonna stwierdza się w tkaniu wtórnych narządów limfatycznych. Różnią się one w sposób zasadniczy, zarówno pod względem budowy, jak i funkcji w porównaniu z naczyniami pozawłosowatymi typu ciągłego. Żyłne naczynia pozawłosowate o wysokim śródbłonnem są miejscem migracji limfocytów z krwi krążącej i stanowią istotne ogniwo w recyrkulacji limfocytów.

*Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(3), 143-147*

**Słowa kluczowe:** żyłne naczynia włosowate, komórki wysokiego śródbłonna, migracja limfocytów

Postcapillary venules with characteristic high endothelial cells are found in tissues of all secondary lymphoid organs. The structure and function of high endothelial cells of postcapillary venules is different from endothelial cells of other vessels. High endothelial venules are the place of lymphocyte migration from the blood and they are important in lymphocyte recirculation.

*Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(3), 143-147*

**Key words:** postcapillary venules, high endothelial cells, lymphocyte migration

Rozwijający się organizm już w okresie życia płodowego styka się z ogromną liczbą różnorodnych antygenów [1]. W początkowym okresie są to antygeny obecne we krwi krążenia łożyskowo-płodowego, a w okresie porodowym antygeny zawarte w pokarmach, wdychanym powietrzu, penetrujące przez skórę oraz antygeny pochodzenia bakteryjnego, mikroflory błon śluzowych przewodu pokarmowego, układu oddechowego czy pochwy [2,3].

Kontakt z obcym antygenem wywołuje odpowiedź ze strony układu immunologicznego, której celem jest swoiste rozpoznanie antygeny oraz „ustosunkowanie się” do tego antygeny. Odpowiedź immunologiczna w stosunku do rozpoznanego antygeny może być ukierunkowana na jego eliminację (np. wirusy, bakterie, pierwotniaki, pasożyty, komórki nowotworowe) lub tolerowanie (np. antygeny pokarmowe, wziewne, kontaktowe, niektóre bakterie). W obu zjawiskach najistotniejszą rolę odgrywają komórki limfoidalne.

### Budowa histopatologiczna i funkcja migdałków

Układ chłonny gardła stanowią duże skupiska tkanki limfatycznej tworzące migdałki, grudki chłonne tylnej

ściany gardła oraz tzw. pasma boczne. Nabłonek pokrywający migdałki podniebienne wnika w głąb tworząc system rozgałęzionych krypt, co wybitnie zwiększa powierzchnię (do ok. 300 cm<sup>2</sup>) kontaktu podnabłonkowej tkanki limfatycznej z zawartością gardła. Migdałek gardłowy, w którego strukturze nie dostrzega się krypt, zwiększa swoją powierzchnię poprzez utworzenie podłużnych fałdów, poprzedzielanych płytkami bruzdami. Pod nabłonkiem migdałkowym znajdują się owalne grudki chłonne oraz przestrzeń międzygrudkowa. W grudkach chłonnych stwierdza się wyraźny podział na strefy z ośrodkami rozmnażania oraz strefą płaszczoową, w której dominują limfocyty B wytwarzające immunoglobuliny (budowa grudki zależna jest od stopnia jej pobudzenia). W przestrzeni międzygrudkowej dominują grasiczozależne limfocyty T, skupione głównie w pobliżu licznie tu występujących pozawłosowatych naczyń żylnych.

Budowa histologiczna oraz lokalizacja tkanki limfatycznej gardła na granicy pomiędzy początkowymi, ektodermalnymi odcinkami przewodu pokarmowego i układu oddechowego a ich dalszymi odcinkami endodermalnymi, wskazuje na niezwykle ważną rolę tej części układu chłonnego człowieka. Układ limfatyczny gardła uczestniczy w:

1. rozpoznawaniu antygenów wnikających do ustroju przez błonę śluzową wraz z otaczającym powietrzem i pokarmem, 2. kształtowaniu zjawisk tolerancji w stosunku do wnikających antygenów, 3. neutralizowaniu, niszczeniu i eliminacji wnikających antygenów, 4. wywoływaniu lokalnych i ogólnoustrojowych obronnych reakcji immunologicznych w następstwie kontaktu z antygenem.

Układ limfatyczny gardła jest bardzo dobrze unaczyniony przez odgałęzienia tętnicy szyjnej zewnętrznej, które wokół skupisk tkanki limfatycznej tworzą siatkę naczyń tętniczych, wnikających do przestrzeni międzygrudkowej i do grudek chłonnych. System naczyń kapilarnych (ciągłych) strefy okołogrudkowej, odprowadzający krew żylną przechodzi w naczynia pozawłosowate o wysokim śródbłonku, a następnie naczynia żylna o większym kalibrze, którymi krew odpływa do splotu żylnego gardła.

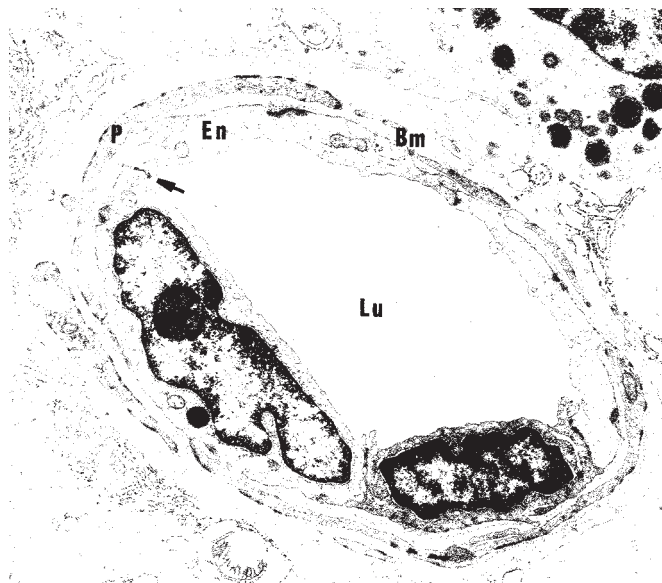
Pomimo faktu, iż struktury anatomiczne układu immunologicznego (pierwotne i wtórne narządy limfatyczne) zlokalizowane są w różnych częściach ciała to funkcjonuje on jak pojedynczy narząd. Integracja rozrzuconych części układu immunologicznego odbywa się dzięki zjawisku krążenia limfocytów [4-8]. Tysiące komórek opuszcza układ krwionośny, wędruje do tkanek i wraca do krążenia poprzez układ limfatyczny, sprawując stały nadzór immunologiczny zapewniający integralność ustroju [6]. O tym jak ważne jest to zjawisko świadczy fakt, że pula krążących limfocytów podlega wymianie od 10 do 48 razy na dobę. Największą rolę w migracji limfocytów, zwłaszcza do wtórnych narządów limfatycznych, odgrywają żylna naczynia pozawłosowate, wyścielone szczególnym rodzajem komórek śródbłonkowych [5,7-10].

### Komórki śródbłonka naczyń żylnych

Komórki te w obrazie mikroskopowym mają sześcienny lub cylindryczny kształt (stąd nazwa – komórki wysokiego śródbłonka naczyń żylnych – *high endothelial venule* – HEV) i różnią się pod tym względem zasadniczo od komórek nabłonka naczyniowego naczyń włosowatych [7,11]. Ok. 25% limfocytów przepływających przez naczynie typu HEV ulega zatrzymaniu na powierzchni naczynia i przechodzi przez jego ścianę, co jak wyliczono powoduje, że do pojedynczego węzła chłonny migruje przez nie ok.  $1.4 \times 10^4$  limfocytów w ciągu 1 sekundy [7]. W ciągu każdej sekundy przez wszystkie naczynia typu HEV w ustroju ludzkim migruje ok.  $5 \times 10^6$  limfocytów [7]. Znaczny odsetek wśród nich stanowią limfocyty obdarzone pamięcią immunologiczną [5,6,12].

Płaskie i wydłużone komórki śródbłonka naczyń włosowatych typu ciągłego charakteryzują się największą grubością w miejscu występowania jądra i znacznym scieżnieniem w pozostałej części komórki (ryc. 1). W komórkach wysokiego śródbłonka obecność jądra komórkowego nie wpływa w sposób zasadniczy na kształt komórki (ryc. 2). Naczynia włosowate typu ciągłego wysła-

ne są litą warstwą spłaszczonych komórek śródbłonka. Zwrócone do siebie powierzchnie sąsiadujących komórek zachodzą dachówkowato i są oddzielone od siebie wąskimi szczelinami (połączenia szczelinowe – *nexus*), w których na różnej głębokości występują zespolenia desmosomalne (ściśle) (ryc. 1). Cytoplazma tych komórek zawiera drobne i stosunkowo nieliczne mitochondria, o typowej strukturze i elektronowo gęstej macierzy oraz skąpe, krótkie kanały i spłaszczone zbiorniki szorstkiej sieci śródplazmatycznej, jak również pęcherzyki mikropinocytarne, będące często w bezpośrednim kontakcie z błoną komórkową. Aparaty Golgiego są słabo rozbudowane. Spotyka się też ciała gęste o różnej wielkości i strukturze. Jądra komórek śródbłonka są wydłużone o ziarnistej, zagęszczonej heterochromatynie zlokalizowanej pod błoną jądrową. Od zewnątrz warstwa komórek śródbłonka otoczona jest pierścieniem amorficznej błony podstawnej o średniej gęstości elektronowej. Na zewnątrz błony podstawnej widoczne są cienkie wypustki pericytów (ryc. 1).

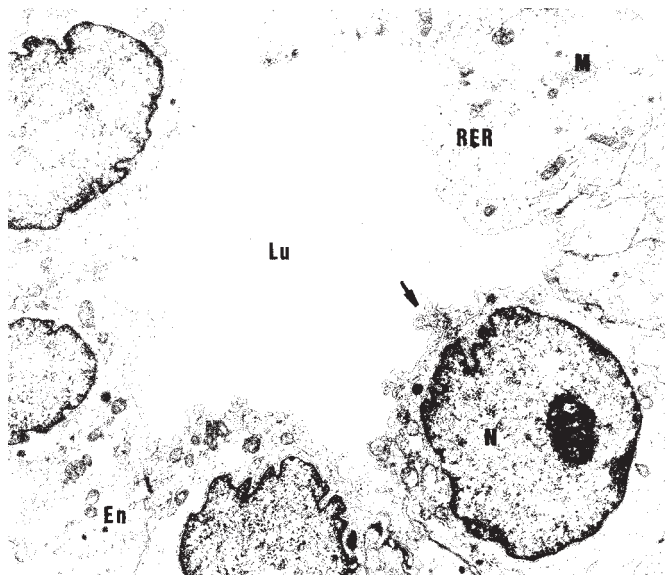


Rycina 1. Przekrój poprzeczny przez naczynie włosowate. Światło (Lu) wysłane 4 spłaszczonymi komórkami śródbłonkowymi (En), połączonymi połączeniami kompleksowymi (→). Otoczona błoną podstawną (Bm) oraz cienkimi wypustkami pericytów (P). Pow. X 4.400.

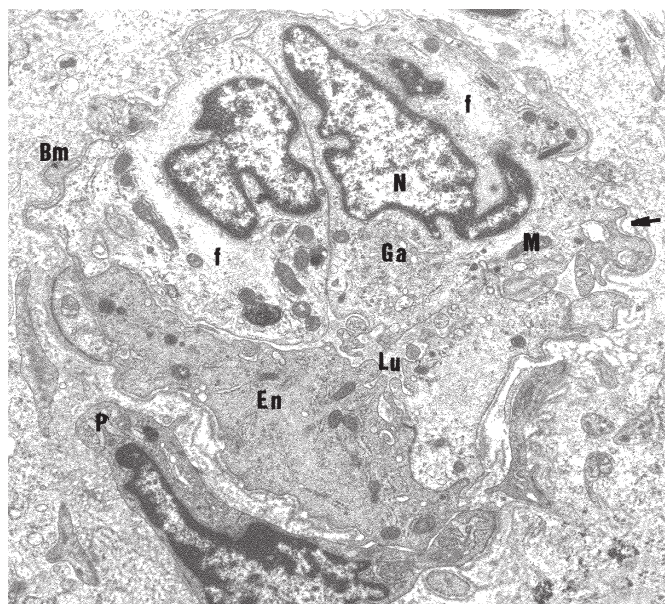
Komórki śródbłonka otaczające światło naczyń typu HEV oddzielone są od siebie wąskimi szczelinami, pomiędzy którymi widoczne są słabo rozwinięte, nieliczne połączenia ściśle. Na powierzchni komórek śródbłonka znajdują się palczaste wypustki cytoplazmatyczne (mikrokosmki), których liczba na komórkach HEV jest znacznie większa niż na komórkach śródbłonka naczyń włosowatych (ryc. 2, 3) [7,13,14].

Obserwuje się znaczną zmienność ilości, wielkości oraz kształtu mikrokosmków, zależną m.in. od dojrzałości tych komórek, stopnia pobudzenia, czy intensywności





Rycina 2. Przekrój poprzeczny przez naczynie pozawłosowate o wysokim śródbłonku. Światło (Lu) wysłane sześciennymi komórkami śródbłonkowymi (En) z jądrem (N) o nieregularnych kształtach. Powierzchnia komórki od strony światła z licznymi wypustkami (→). W cytoplazmie widoczne mitochondria (M) oraz kanały sieci endoplazmatycznej szorstkiej (RER). Pow. X 3.000.



Rycina 3. Przekrój poprzeczny przez naczynie pozawłosowate o wysokim śródbłonku. Komórki śródbłonka (En) prawie zamykają światło naczynia (Lu). W cytoplazmie nieregularnych kształtów jądro komórkowe (N), w pobliżu rozbudowany aparat Golgiego (Go), pęczki delikatnych fibryli (f), liczne mitochondria (M), kanały sieci endoplazmatycznej szorstkiej (RER) oraz ciała o wysokiej gęstości elektronowej (\*). Komórki u podstawy z licznymi wrębami (→), otoczone błoną podstawną (Bm). W pobliżu komórka pericyta (P). Pow. x 3.000.

stanu zapalnego otaczającej tkanki. Mikrokosmki w sposób istotny zwiększają powierzchnię komórek HEV, a jednocześnie zwiększają szansę uzyskania kontaktu z przemieszczającymi się wzdłuż naczynia limfocytami [7,14]. Na powierzchni komórek HEV obserwuje się również obecność zagłębień, które zwiększają siłę kontaktu limfocyta z komórką HEV poprzez penetrujące w te zagłębienia mikrokosmki limfocytów. Na części podstawnej komórek HEV, znajdują się nieregularne, głębokie wgłębienia (ryc. 2, 3). W obrębie cytoplazmy obecne są liczne mitochondria o różnej wielkości, bogata szorstka sieć śródplazmatyczna, rozbudowane aparaty Golgiego, zwykle zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie jądra, co świadczy o dużym potencjale aktywności biosyntetycznej [7]. Ponadto w cytoplazmie zauważa się dość duże wiązki równoległe ułożonych mikrofilamentów, okrągłe bądź owalne ciała o wysokiej gęstości elektronowej (odpowiadające prawdopodobnie strukturam lizosomalnym), ciała Weibel-Palade oraz pęcherzyki mikropinocytarne. Jądra komórkowe są duże, mają nieregularny kształt oraz silnie rozproszoną chromatynę jądrową [7]. Błona podstawna o zmiennej szerokości, otaczająca komórkę śródbłonka, nierzadko rozdwaja się lub tworzy multiplikacje. W różnej szerokości szczelinach błony podstawnej i na jej powierzchni zewnętrznej znajdują się wypustki pericytów (ryc. 2, 3).

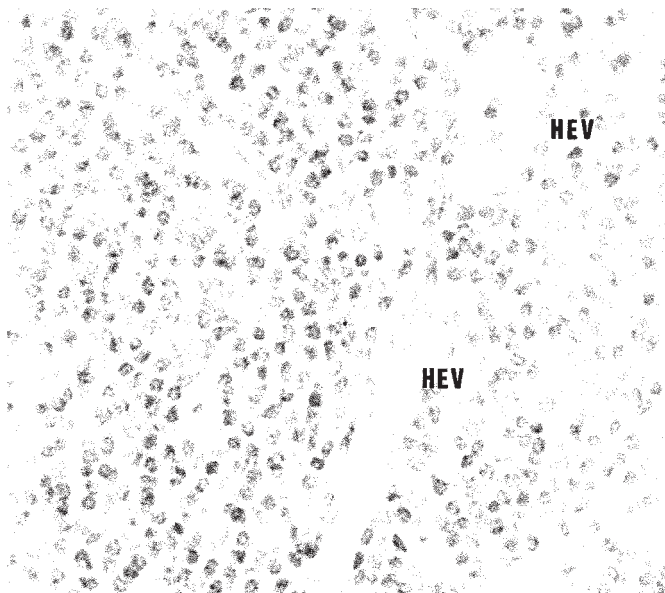
### Funkcja komórek wysokiego śródbłonka żylnych naczyń pozawłosowatych

Wykazano, że komórki HEV, które w sposób istotny przyczyniają się do krążenia limfocytów, odgrywają również niezwykle ważną rolę w fagocytozie i niszczeniu limfocytów, w których rozpoczął się proces apoptozy [15]. Rozpoznanie i usunięcie uszkodzonych, nie w pełni sprawnych limfocytów w obrębie bariery śródbłonka żylnych naczyń pozawłosowatych jest szczególnie istotne i zapobiega uwalnianiu przez uszkodzone w trakcie przechodzenia przez ścianę naczynia lub w tkance okołonaczyniowej komórki – licznych prozapalnych cytokin. Aktywność fagocytarna komórek HEV w stosunku do limfocytów, w których rozpoczął się proces apoptozy ogranicza napływ uszkodzonych komórek do tkanki limfatycznej, zapobiega uszkodzeniu naczynia i wspomaga makrofagi tkankowe w eliminacji apoptycznych limfocytów.

Bariera śródbłonkowa utworzona przez komórki HEV jest również nie do pokonania przez niedojrzałe komórki limfoidalne pochodzenia grasiczego oraz niedojrzałe komórki pochodzenia szpikowego [16].

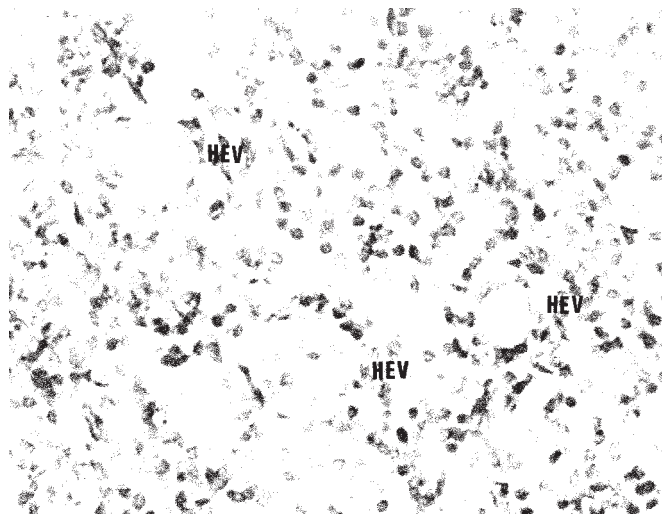
Naczynia pozawłosowate z komórkami HEV występują we wszystkich wtórnych narządach limfatycznych, a więc – węzłach chłonnych, migdałkach, kępkach Peyer'a, wyrostku robaczkowym. Zlokalizowane są one głównie w przestrzeni okołogrudkowej, zasiedlanej głównie przez limfocyty T (ryc. 4) [7,10,17]. W życiu płodowym

stwierdza się je w obrębie migdałków już od 14 tygodnia ciąży [17-19].



Rycina 4. Przekrój poprzeczny i podłużny naczyń pozawłosowatych o wysokim śródbłonku (HEV) w przestrzeni okołogrudkowej migdałka gardłowego. Pow. x 300.

Stwierdzono również ich obecność w miejscach, w których skupiska tkanki chłonnej są niewielkie, np. w tkance chłonnej związanej ze spojówkami (zarówno w grudkach, jak i blaszce podstawnej), czy w małych agregatach tkanki chłonnej żołądka i jelita grubego [20]. Pojawienie się naczyń pozawłosowatych z komórkami HEV oraz wysoki współczynnik ich proliferacji jest typowy dla wszystkich tkanek, w których toczy się przewlekły proces zapalny [7,18]. Zwiększa to wielokrotnie możliwość migracji limfocytów do tkanki objętej tym procesem [7,18]. Dlatego w preparatach histologicznych obserwuje się czę-



Rycina 5. Przekrój poprzeczny przez naczynia pozawłosowate o wysokim śródbłonku (HEV), otoczone wianuszkami limfocytów. Pow. x 300.

sto wianuszek limfocytów (zarówno T, jak i B) wokół naczyń pozawłosowatych typu HEV (ryc. 5).

Komórki HEV w hodowlach tkankowych charakteryzuje wysoki współczynnik przylegania z powstawaniem desmosomów i zdolność do tworzenia form tubularnych ze światłem w środku [21].

Komórki HEV wykazują na swej powierzchni, zwróconej do światła naczynia, bogatą ekspresję ligandów zaliczanych do adresyn, m.in. ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (CD106), CD31, selektyny E (CD62E), adresyny błon śluzowych (MADCAM-1) [7-9,14,18,22-25]. Ekspresja poszczególnych ligandów na komórkach HEV jest od 5-30 razy większa niż na komórkach śródbłonka naczyń włosowatych typu ciągłego [14]. Obecność tak licznie reprezentowanych adresyn odgrywa podstawową rolę w kaskadzie zjawisk, które zachodzą w trakcie aktywacji, toczenia się, przylegania i migracji limfocytów do tkanki otaczającej naczynie.

## Piśmiennictwo

1. Rieger CH i wsp. Local and systemic immune response to food antigens in neonates and infants. *Allergy Proc* 1991; 12: 309-312.
2. Wiedermann U i wsp. Suppression of antigen-specific T- and B-cell responses by intranasal or oral administration of recombinant bet v 1, the major birch pollen allergy, in a murine model of type I allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1202-1210.
3. Corthesy B, Spertini F. Secretory immunoglobulin A: from mucosal protection to vaccine development. *Biol Chem* 1999; 380: 1251-1262.
4. Tamatani T i wsp. Molecular mechanisms underlying lymphocyte recirculation. II. Differential regulation of LFA-1 in the interaction between lymphocytes and high endothelial cells. *Eur J Immunol* 1991; 21: 855-858.
5. Zidan M, Jecker P, Pabst R. Differences in lymphocyte subsets in the wall of high endothelial venules and the lymphatics of human palatine tonsils. *Scand J Immunol* 2000; 51: 372-276.
6. Bird IN i wsp. Studies of lymphocyte transendothelial migration: analysis of migrated cell phenotypes with regard to CD31 (PECAM-1), CD45RA and CD45RO. *Immunology* 1993; 80: 553-560.
7. Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995; 16: 449-457.
8. Warnock RA i wsp. Molecular mechanisms of lymphocyte homing to peripheral lymph nodes. *J Exp Med* 1998; 187: 205-216.

9. Tangemann K i wsp. A high endothelial cell-derived chemokine induces rapid, efficient, and subset-sensitive arrest of rolling T lymphocytes on a reconstituted endothelial substrate. *J Immunol* 1998; 161: 6330-6337.
10. Pals ST i wsp. Human lymphocyte-high endothelial venule interaction: organ-selective binding of T and B lymphocyte populations to high endothelium. *J Immunol* 1986; 137: 760-763.
11. Duijvestijn AM, Rep M, Hendriks HR, Kraal G. Functional capacities of high endothelial venules appear not to be controlled by recirculating lymphocytes. *Immunobiology* 1990; 180: 295-307.
12. Westermann J i wsp. CD4+ T cells of both the naive and the memory phenotype enter rat lymph nodes and Peyer's patches via high endothelial venules: within the tissue their migratory behavior differs. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3174-3181.
13. Belz GT. An unusual structure of venules in tonsils of the soft palate of young pigs. *J Anat* 1998; 192: 131-135.
14. Sasaki K i wsp. Ultrastructural localization of the intercellular adhesion molecule (ICAM-1) on the cell surface of high endothelial venules in lymph nodes. *Anat Rec* 1996; 244: 105-111.
15. Hess KL i wsp. Human and murine high endothelial venule cells phagocytose apoptotic leukocytes. *Exp Cell Res* 1997; 236: 404-411.
16. Chin YH, Cai JP, Johnson K. Lymphocyte adhesion to cultured Peyer's patch high endothelial venule cells is mediated by organ-specific homing receptors and can be regulated by cytokines. *J Immunol* 1990; 145: 3669-3677.
17. Modrzyński M, Zawisza E, Samolińska-Zawisza U. Układ chłonny gardła - ogólna charakterystyka. *Nowa Medycyna* 1999; 6: 19-26.
18. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today* 1998; 19: 414-420.
19. Holibka V. High-endothelial postcapillary venules in the fetal palatine tonsil. *Acta Univ Palacki. Olomuc Fac Med* 1991; 130: 61-70.
20. Haynes RJ i wsp. Human conjunctiva contains high endothelial venules that express lymphocyte homing receptors. *Exp Eye Res* 1999; 69: 397-403.
21. Cook-Mills JM, Gallagher JS, Feldbush TL. Isolation and characterization of high endothelial cell lines derived from mouse lymph nodes. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1996; 32: 167-177.
22. Baekkevold ES i wsp. Culture characterization of differentiated high endothelial venule cells from human tonsils. *Lab Invest* 1999; 79: 327-336.
23. Sasaki K i wsp. Three-dimensional distribution of intercellular adhesion molecule-1 on lymphocytes in the high endothelial venule analyzed by backscatter electron imaging. *Acta Anat (Basel)* 1998; 162: 33-39.
24. Perry ME i wsp. Expression of adhesion molecules on the microvasculature of the pharyngeal tonsil (adenoid). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 523: 47-51.
25. Ebnet K i wsp. Orchestrated information transfer underlying leukocyte endothelial interactions. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 155-177.