

Czy drogi żółciowe mają własny system obronny?

Do the biliary tracts have their own defensive system?

Konstanty Ślusarczyk¹, Robert Jarosz¹, Wacław Kuczmik²

¹Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej Śląskiej Akademii Medycznej, Zabrze (Chair and Department of Descriptive and Tomographical Anatomy, Silesian Medical Academy, Zabrze, Poland)

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice (Department of General and Vascular Surgery Silesian Medical Academy, Katowice, Poland)

Streszczenie

W artykule przedstawiono koncepcję wspólnego układu odpornościowego błon śluzowych (MALT), występującego w formie rozsianej (d-MALT) oraz w postaci skupisk zorganizowanej tkanki chłonnej (o-MALT). Wysłunięto hipotezę o istnieniu analogicznego systemu obronnego w ścianie dróg żółciowych. Na podstawie uzyskanych wstępnych wyników badań autorzy wnioskują o istnieniu w drogach żółciowych układu MALT w postaci rozsianej (d-MALT). Występowanie poszczególnych postaci MALT ma związek z typowymi drogami inwazji patogenów.

Słowa kluczowe: błona śluzowa, drogi żółciowe, wspólny układ odpornościowy błon śluzowych (MALT)

Abstract

The concept of common immune system of mucous membranes (MALT) was presented, MALT exists in diffuse form (d-MALT) and as aggregations of organized lymphatic tissue (o-MALT).

The hypothesis of the existence of an analogous defensive system in biliary tracts walls was presented. On their own preliminary results the authors conclude on the presence of d-MALT in biliary tracts walls. This may be explained by the influence of the route of pathogen invasion.

Key words: mucous membranes, biliary tracts, mucosa associated lymphatic tissue (MALT)

Organizm ssaków dysponuje wieloma mechanizmami obronnymi, które chronią go przed inwazją obcych patogenów [1, 2]. Miejszem szczególnie narażonym na kontakt z obcymi antygenami jest powierzchnia błon śluzowych (zwłaszcza przewodu pokarmowego). Mechanizmy obronne manifestują się ostatecznie obecnością w zewnętrznych płynach ustrojowych (np. w soku jelitowym) immunoglobulin A (są to tzw. wydzielnicze IgA — *secretory IgA*, sIgA), które przeważają ilościowo nad IgG. Występują również stosunkowo znaczne ilości IgM. W warstwie nabłonkowej błon śluzowych znajdują się liczne limfocyty (IEL, *intraepithelial lymphocytes*), zaś w blaszce właściwej skupiska zorganizowanej tkanki chłonnej. Obie grupy komórek są odpowiedzialne za funkcje obronne błon śluzowych [3–5].

Higher mammalian organisms have in their disposal a few defensive mechanisms, which protect them against strange pathogens [1, 2]. The most exposed contact site with strange antigens are the mucosa surfaces (particularly those of digestive tract).

The protective mechanism are eventually manifested by the presence in body fluids (*e.g.* bowel juice) of A-immunoglobulins (they are so called secretory immunoglobulins A, sIgA, which prevail comparing with IgG). There are in some amounts IgM, as well. In the epithelial layer of mucous membranes there are many lymphocytes (intraepithelial lymphocytes, IELs), while in the lamina propria there are aggregations of organized lymphatic tissue. Both the cell populations are responsible for immune functions and closely co-operate together [3, 4, 5].

Pokrewieństwo czynnościowe oraz pewne wspólne cechy morfologiczne (chłonka nie przepływa przez tkankę limfatyczną jak dzieje się to w przypadku węzłów chłonnych) stanowią podstawę pojęcia wspólnego systemu obronnego błon śluzowych. Większość autorów bierze tu pod uwagę wszystkie skupiska zorganizowanej tkanki chłonnej (grudki chłonne) związanej z błonami śluzowymi (MALT, *mucosa-associated lymphatic tissue*) [6]. Odpowiednio wyróżnia się: GALT (*gut associated lymphatic tissue*, tkanka chłonna związana z przewodem pokarmowym); NALT (*nose associated lymphatic tissue*, tkanka chłonna związana z jamą nosową i nosową częścią gardła); BALT (*bronchial associated lymphatic tissue*, tkanka chłonna związana z błoną śluzową oskrzeli); DALT (*duct associated lymphatic tissue*, tkanka chłonna dróg żółtych) i tkanka chłonna związana z drogami moczowo-płciowymi. Najlepiej poznano, jak dotąd, GALT (grudki chłonne samotne i skupione, tzw. kępki Peyera) [7, 8].

Komentarza wymagają terminy dotyczące MALT w układzie oddechowym: NALT obejmuje drobne skupiska tkanki chłonnej w błonie śluzowej jamy nosowej i nosowej części gardła (*nasopharynx*), zaś BALT dotyczy oskrzeli. Nie obejmuje jednak oskrzelików oddechowych ani pęcherzyków płucnych, gdzie mechanizmy obronne są całkowicie odmienne (decydującą rolę odgrywają makrofagi, a przeciwciała IgG przeważają ilościowo nad IgA). Ciekawy jest fakt, że na pograniczu dróg oddechowych i przewodu pokarmowego znajduje się szczególnie duży zespół MALT (zaliczany do NALT) — migdałki (bardzo dobrze rozwinięte tylko u człowieka, u innych ssaków słabiej wykształcone), znane od dawna jako tak zwany pierścień gardłowy (Waldeyera). Wydaje się, że lokalizacja nie jest przypadkowa.

Jak już wspomniano, większość autorów do MALT zalicza tylko skupiska zorganizowanej tkanki chłonnej. Oddzielnie traktuje się występujące w nabłonkach IEL. Nie ulega jednak wątpliwości, że obie populacje komórek ściśle ze sobą współdziałają. Dlatego ostatnio traktuje się łącznie IEL (stosuje się nazwę d-MALT, *diffuse MALT*) oraz skupiska zorganizowanej tkanki chłonnej (o-MALT, *organized MALT*) [1]. W tym miejscu należy podkreślić, że jest to zgodne z aktualną definicją układu chłonnego, do którego zalicza się przestrzenie okołonaczyniowe — międzykomórkowe, naczynia chłonne wszystkich typów, węzły chłonne, inne skupiska zorganizowanej tkanki chłonnej oraz wszystkie limfocyty [9, 10].

Odrębne zagadnienie, nabierające coraz większego znaczenia, stanowi powiązanie czynnościowe MALT i regionalnych węzłów chłonnych. Choć problem ten jest prawdziwym wyzwaniem dla badaczy i mimo intensywnie prowadzonych badań, w piśmiennictwie wciąż jest mało danych na ten temat [11].

Nie dziwi to, jeśli wziąć pod uwagę, że poszczególne elementy układu (MALT z jednej strony, regionalne węzły chłonne z drugiej) nie są do końca poznane.

Jak przedstawiono wyżej, nie budzi wątpliwości istnienie jednolitego systemu obronnego błon śluzowych. Niemniej, w piśmiennictwie światowym zupełnie nie ma danych dotyczących układu odpornościowego dróg żół-

The functional relationship and some common morphologic features (the lymph does not flow throughout the lymphatic tissue, as it appears in lymph nodes) are the theoretical basis for concept of the common immune system of mucous membranes.

The majority of authors takes into account all the aggregations of organized lymphatic tissue (lymph noduli) associated with mucous membranes (so called mucosa-associated lymphatic tissue, MALT). It is distinguished gut-associated (GALT), nose-associated (NALT), bronchi-associated (BALT), ducts of lacrimal or salivary glands associated (DALT), urogenital tracts associated lymphatic tissue, respectively. The best of all is, so far, known the GALT (Peyers patches) [7,8].

Some remarks are necessary regarding the MALT in the respiratory system. It involves the NALT (aggregations of the lymphatic tissue in the mucous membrane of the nose and nasopharynx) and BALT, referring to bronchi. It does not refer neither to respiratory bronchioli, nor to alveoli, where the defensive mechanisms are quite different (the decisive role play macrophages, and the IgG are in prevalent amounts).

It is of interest that on the border line of the respiratory and the digestive tracts there is remarkable complex of MALT — the tonsils, known as the throat lymphatic ring (Waldeyer's ring), the tonsils are well developed only in man, not in other species. It seems, this location is not accidental.

As it was mentioned, the majority of authors, dealing with the MALT, takes into account all the accumulations of organized lymphatic tissue only. Separately are discussed intraepithelial lymphocytes (IELs). However, it is no doubt that both those cell populations closely cooperate. Therefore, recently, IELs (the term diffuse-MALT, d-MALT is used) and aggregations of lymphatic tissue (organized MALT, o-MALT) are considered together [1].

One ought to be stressed that this concept is in accordance with modern formulation of the lymphatic system, which lymph nodes, other accumulations of organized lymphatic tissue and all the lymphocytes [9, 10].

A distinct problem, of still increasing significance, are functional relationships between MALT and regional lymph nodes. Despite of the fact that it is the true challenge for investigators, despite of the intensity of investigations, in the literature are still little data [11]. It is not surprising with regard to the fact that particular elements of the system (MALT and on the other hand, regional lymph nodes) are not ultimately recognized.

As it was said earlier, it is doubtless the existence of the uniform mucosal protective system. However, there are in literature lack of data concerning the immune system of biliary ducts. On the other hand, there are not prerequisites suggesting the unusual position those ducts. They are frequently the place of the course of pathologic processes, where the lymphatic system elements play the important role [12]. In turn, MALT is functionally and often morphologically connected with the lymphatic system. It may be vividly said that MALT is to some extent the "protruding arm" of the lymphatic system. In the biliary ducts walls are

ciowych. Nie istnieją też przesłanki, które mogłyby sugerować wyjątkową pozycję błony śluzowej tych dróg. Często występują w nich procesy chorobowe, w których znaczącą rolę odgrywają elementy należące do układu chłonnego, czynnościowo (a wielu przypadkach również anatomicznie) powiązanego z MALT [12]. Obrazowo można powiedzieć, że MALT stanowi niejako „wysunięte ramię” układu chłonnego. W ścianie zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych występują naczynia chłonne, w pobliżu zlokalizowane są węzły chłonne.

Te ostatnie są wprawdzie czynnościowo związane głównie z wątrobą, jednak otrzymują pewne ilości chłonki ze ściany dróg żółciowych. Wydaje się bardzo nieprawdopodobne, że drogi żółciowe stanowiłyby wyjątkowe miejsce w organizmie, gdzie rola układu chłonnego ograniczałaby się tylko do udziału w transporcie związków wielocząsteczkowych z całkowitym pominięciem udziału w procesach odpornościowych [13]. Dlatego usprawiedliwiona jest hipoteza o istnieniu w błonie śluzowej dróg żółciowych własnego systemu obronnego. Stwarza to konieczność uzyskania jednoznacznych dowodów morfologicznych istnienia MALT. Autorzy niniejszego opracowania prowadzą obecnie badania w celu uzyskania takich dowodów. Badania te polegają na ocenie lokalizacji limfocytów B i T oraz immunoglobulin. Dotychczas uzyskane wyniki sugerują, że system obronny dróg żółciowych nosi charakter d-MALT. Można to wiązać z typowymi drogami inwazji patogenów do ścian dróg żółciowych. W odróżnieniu od przewodu pokarmowego znacznie bardziej prawdopodobna jest inwazja drogą krwionośną niż od strony światła (ten sposób penetracji antygenów warunkuje wykształcenie o-MALT).

Należy stwierdzić, że odpowiedź na postawione w tytule pytanie przedstawia wartość nie tylko teoretyczną.

present the lymphatics, in a vicinity — lymph nodes are situated. These are indeed mainly functionally connected with the liver, but they receive some amounts of lymph from the wall of the biliary ducts. It seems unlikely that the biliary ducts would be the unique site in the organism, where the function of the lymphatic system would be restricted to the transport of macromolecules only, without any participation in immunologic processes [13]. Therefore, hypothesis concerning the presence in the biliary ducts mucosa their own protective system is justified. It requires the necessity to obtain an unquestionable morphologic evidence of the existence of MALT. The authors of present paper are performing at the moment investigations in order to obtain such evidence. The investigations rely on the assessment of localization of B and T lymphocytes and immunoglobulins as well. The results we have obtained hitherto suggest that the biliary ducts defensive system is of diffuse character (d-MALT). It may be explain by the invasion route of pathogens. In contradistinction to the alimentary tract, the route with blood is more likely than from the lumen. The luminal route conditions the o-MALT development.

One ought to say that answer the title question is of the not only theoretical value.

Piśmiennictwo (References)

1. Kraehenbuhl J.P., Neutra M.R. *Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces*. Physiol. Rev. 1992; 72: 853–879. 4.
2. Staats H.F., Jackson R.J., Marinaro M. i wsp. *Mucosal immunity of infection with implications for vaccine development*. Curr. Op. Immunol. 1994; 6: 572–583.
3. Geek-Kee S. *Intraepithelial lymphocytes and the immune system*. Adv. Immunol. 1995; 58: 297–343.
4. Blumberg R.S., Balk S.P. *Intraepithelial lymphocytes and their recognition of non-classical MHC molecules*. Int. Rev. Immunol. 1994; 11: 15–20.
5. Poussier P., Julius M. *Thymus independent T cell development and selection in the intestinal epithelium*. Ann. Rev. Immunol. 1994; 12: 521–553.
6. Brandtzaeg P. *Overview of the mucosal immune system*. Curr. Op. Microbiol. Immunol. 1989; 146: 13–25.
7. Nair P.N., Schroeder H.E. *Duct-associated lymphoid tissue (DALT) of minor salivary glands and mucosal immunity*. Immunol. 1986; 57: 176–180.
8. Lugton I.W. *Mucosal-associated lymphoid tissue as sites for uptake, carriage and excretion of tubercle bacilli and other pathogenic mycobacteria*. Immunol. Cell. Biol. 1999; 77: 364–372.
9. Foldi M. *The lymphatic system. A overview*. Zeitschr. Lymphol. 1977; 1: 16–19.
10. Olszewski W.L. *What is lymphology — prospects in human studies*. Lymphology 1982; 15: 80–87.
11. Rothkötter H.J., Hriesik C., Pabst R. *More newly formed T than B lymphocytes leave the intestinal mucosa via lymphatics*. Eur. J. Immunol. 1995; 25: 866–869.
12. Brandtzaeg P. *Hereditary cholestasis with lymphoedema, new cases and follow-up from infancy to adult age*. Scand. J. Gastroenterol. 1989; 33: 335–3345.
13. Olszewski W.L. *Putting the immune system back in the body*. Lymphology 1988; 21: 83–85.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

dr med. Wacław Kuczmik
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Ślaskiej AM
ul. Ziolowa 45/47
40–635 Katowice

Praca wpłynęła do Redakcji: 03.01.2002 r.