

## Derleme / Review

## Mukozal Bağışıklığın Anahtar Hücresi: M Hücresi

## The Key Cell of the Mucosal Immunity: M Cell

Yurda Şimşek, Özge Yılmaz, Hasan Yüksel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediatrik İmmünoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye

## İletişim adresi:

Dr. Yurda Şimşek  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı ve Solunum  
Bölümü, 45030 Manisa, Türkiye  
Tel: +90 236 - 236 31 97  
e-posta: yurdabasbay@yahoo.com

©2014 Turkish Journal of Immunology.  
All rights reserved.

doi: 10.5606/tji.2014.338

Geliş tarihi: 06 Ekim 2014  
Kabul tarihi: 10 Aralık 2014

M hücreleri mukozal epitel içine yerleşmiş bağışıklık sistemi hücreleridir. Mukoza altında yer alan mukozal ilişkili lenfoid dokuya antijen sunumunu sağlayarak, hem mukozal hem de sistemik bağışıklık yanıt gelişiminde başlangıç basamağını gerçekleştirirler. M hücrelerin sahip olduğu, komşu olduğu epitel hücrelerinden farklılık gösteren, yapısal ve fonksiyonel özellikleri birincil görevlerinin antijen aktarımı olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda birçok patojen tarafından konakçı dokuya giriş kapısı olarak kullanılır. Bu özellikleri M hücrelerini ağız ve burundan aşı ve bağışaktan ilaç uygulamaları için hedef haline getirmektedir. M hücrelerinin antijen örnekleme rolü, onları ağızdan bağışıklık tedavisi uygulamaları için de değerli kılmaktadır. *In vitro* M hücresi kültürlerinde daha fazla gelişme sağlanması ile M hücresi hakkında bilinenlerin artması tedavi ve uygulamalarda M hücresi aracılı farklılıklar sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Antijen örnekleme; bağışıklık sistemi; M hücresi.

M cells are immune cells located in the mucosal epithelium. They constitute the initial step of mucosal as well as systemic immune response by presenting antigens to the mucosa-associated lymphoid tissue located under the mucosa. Structural and functional characteristics of M cells which are different from their neighboring epithelial cells show that their primary function is antigen presentation. Furthermore, they are used as an entrance gate to the host tissue by many pathogens. These characteristics make M cells the target for oral, nasal vaccine and intestinal drug applications. The role of M cells in the antigen sampling makes these cells important for oral immunotherapy applications, too. With the advancement in M cell cultures and increasing understanding of M cells would make M cell-mediated differences in the treatment and applications.

**Keywords:** Antigen sampling; immune system; M cell.

Lenfoepitelyal hücreler mukozal epitel içine yerleşmiş ve mukozal yüzeydeki antijen yükü ile mukozal altında uzanım gösteren lenfoid doku arasında bağlantıyı sağlayan epitelial bağışıklık sistemi hücreleridir. Folikül ilişkili epitel hücrelerinin yaklaşık olarak %10'unu oluştururlar.<sup>[1-4]</sup>Antijenin tanınması ve bağışıklık sistemine sunulmasında ilk basamağı gerçekleştirirler.<sup>[5]</sup>

Lenfoepitelyal hücrenin parçası olduğu mukozal ilişkili lenfoid doku; tüm vücutta mukozalar boyunca uzanır. Lenfoid doku bulunduğu bölgeye göre bronş ilişkili lenfoid doku (BALT), nazal ilişkili lenfoid doku (NALT) ve bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) olarak adlandırılır.<sup>[1]</sup> Bağırsak ilişkili lenfoid doku insan vücudundaki en büyük lenfoid dokudur ve tüm bağışıklık hücrelerin %70'ini içerir. Tipik GALT yapısını oluşturan Peyer plakları; toplanmış lenfoid foliküllerden oluşur.

Bu foliküller İsviçreli anatomist Hans Conrad Peyer tarafından 1677'de ince bağırsakların antimezenterik tarafında tanımlanmış ve daha sonra Peyer plakları olarak anılmıştır. 1965'te Schmedtje<sup>[6]</sup> tarafından tavşan ek bağırsağında lenfoepitelyal hücrelerin varlığı gösterilmiş ve bu hücreler lenfoepitelyal hücre olarak adlandırılmıştır. 1972'de elektron mikroskobu ile yapılan bağırsak doku incelemelerinde lenfoepitelyal hücreler apikal yüzeydeki mikrofold yapısı nedeni ile mikrofold hücre (M hücresi) olarak anılmaya başlanmıştır.<sup>[5,7,8]</sup>

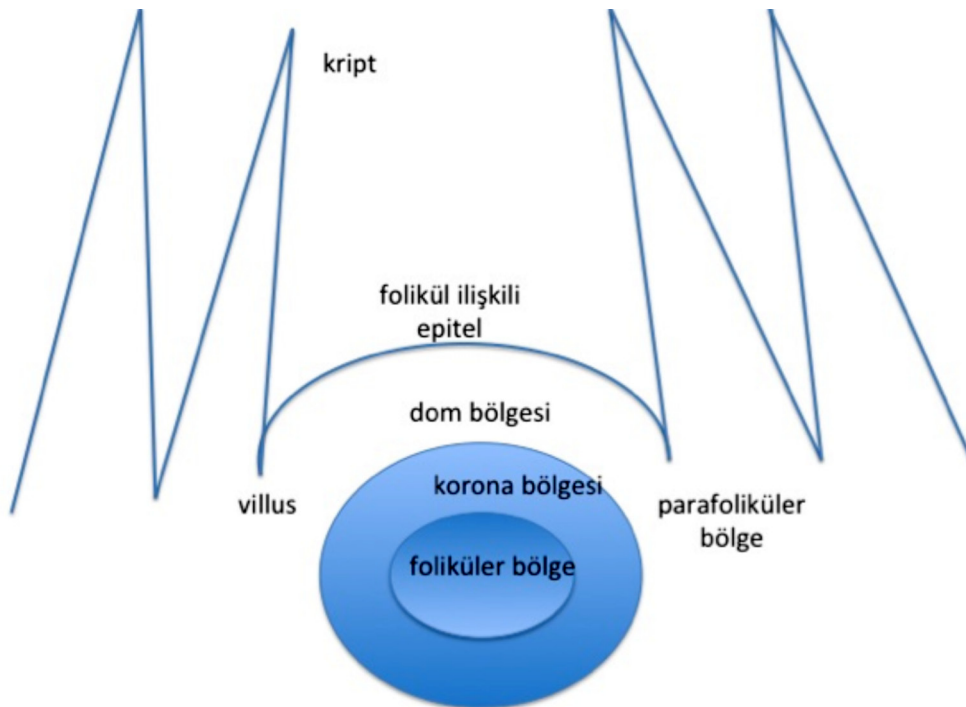
Peyer plakları; foliküler bölge, parafoliküler bölge ve folikül ilişkili epitel olmak üzere yapısal olarak üç bölgeden oluşur. Foliküler bölge, ortada B lenfosit, foliküler dendritik hücre ve makrofaj içeren oluşum merkezi, bunu çevreleyen ve immünoglobulin M (IgM) ve IgD ekspresyon eden küçük lenfositlerden oluşan korona bölgesi ve onun

üzerinde uzanan T ve B lenfosit, dendritik hücre ve makrofaj içeren dom bölgesinden oluşur. Parafoliküler bölge foliküllerin tepe kısımları arasında kalan küçük üçgen alanlardır. Küçük lenfositler, dendritik hücreler ve plazma hücrelerini içerir. Folikül ilişkili epitel enterosit ve özelleşmiş epitel hücreleri olan M hücrelerden oluşan tek sıra halinde bir tabakadır. Bağırsak boşluğu ile bağırsak ilişkili lenfoid doku arasında bulunur (Şekil 1). M hücresi altında yer alan bağışıklık dokuya antijen sunumunu sağlayarak hem mukozal hem de sistemik bağışık yanıt gelişimini başlatır.<sup>[9]</sup>

M hücresinin kökeni henüz kesin olarak bilinmemektedir. Folikül ilişkili epitel içindeki enterositlerin, villus ve Peyer plağı dom bölgesi arasında kalan kripte kök hücreden kaynaklandığı bilinmektedir. Kök hücre, bu bölgede iki farklı hareket ve farklılaşma gösterir. Kriptin villus tarafındaki kök hücreler emici epitel, goblet hücreleri ve endokrin hücrelere dönüşerek villus ucuna doğru hareket eder, villus ucuna ulaştığında programlı hücre ölümü ile boşluğa dökülür.<sup>[10-12]</sup> Kriptin folikül ilişkili epitel bölgesindeki kök hücreler ise dom bölgesine doğru hareket eder emici epitel ve M hücrelere dönüşür. M hücresi ile enterositlerin aynı kök hücreden geliştiği kabul edilmekle birlikte M hücresinin ayrı bir hücre olarak mı geliştiği yoksa enterositten mi farklılaştığı bilinmemektedir.<sup>[13]</sup> Kerneis ve ark.<sup>[14]</sup> 1997'de yaptıkları bir modelde insan enterositlerinin fare Peyer plağı lenfositleri ile M hücrelerine dönüşümünü göstermiştir. Ancak bu durum *in vivo* durumda

geçerli olmayabilir. 1999 yılında Gebert ve ark.<sup>[15]</sup> dom bölgesi ile ilişkili epitelde M hücresi ön hücrelerini bulmuşlardır. Bu bölgedeki kripte diğerlerinden boyut, şekil, hücre içeriği ve yerleşim olarak farklı olduğunu ve lenfositlerin indükleyici özelliğinden etkilenmediğini, dolayısıyla M hücresinin ortaya çıkışının ayrı bir hücre soyundan ve özgül kriptelerden olabileceğini göstermişlerdir.<sup>[7,15]</sup> Kerneis ve Pringault<sup>[16]</sup> bu farklı gözlemleri birleştirerek kripte kök hücresinin uygun uyarılar altında değişik hücre tiplerine farklılaşabileceğini, yani intestinal hücre plastisitesini, tanımlamışlardır. Yazarlar bu durumda uygun uyarılar altında henüz tam olgunlaşmamış olan enterositlerin M hücrelerine dönüşebileceğini bildirmişlerdir.

M hücrelerin yapısal özellikleri komşu olduğu enterositlerden oldukça farklıdır. Üst yüzey mini-kıvrım denilen kısa, kalın ve düzensiz yapı şeklini almıştır.<sup>[17]</sup> Aktin ve villin boyamaları ile mikrovillus yapılarının boyanmaması bu hücrelerin enterositlerden ayırımında kullanılır. Enterosit yüzeyindeki kalın glikokaliks tabaka M hücresi yüzeyinde incelerek antijen aktarımı için kolaylık sağlar. Enterosit yüzey glikoproteinlerinden alkalen fosfataz ve sukraz-izomaltaz aktivitelevlerinin olmayışı M hücresinin ayırımında negatif belirteç olarak kullanılır.<sup>[15,17]</sup> Bazolateral bölgede hücre zarının içe doğru kıvrılması ile oluşan bir cebi vardır ve bu cep T ve B lenfosit, makrofaj ve dendritik hücre içerebilir. Bu cebin varlığı, hücre içi mesafeyi kısaltarak antijenin M hücresi içindeki seyrini kısaltır (Şekil 2).<sup>[7]</sup> M hücresi üst-zarının



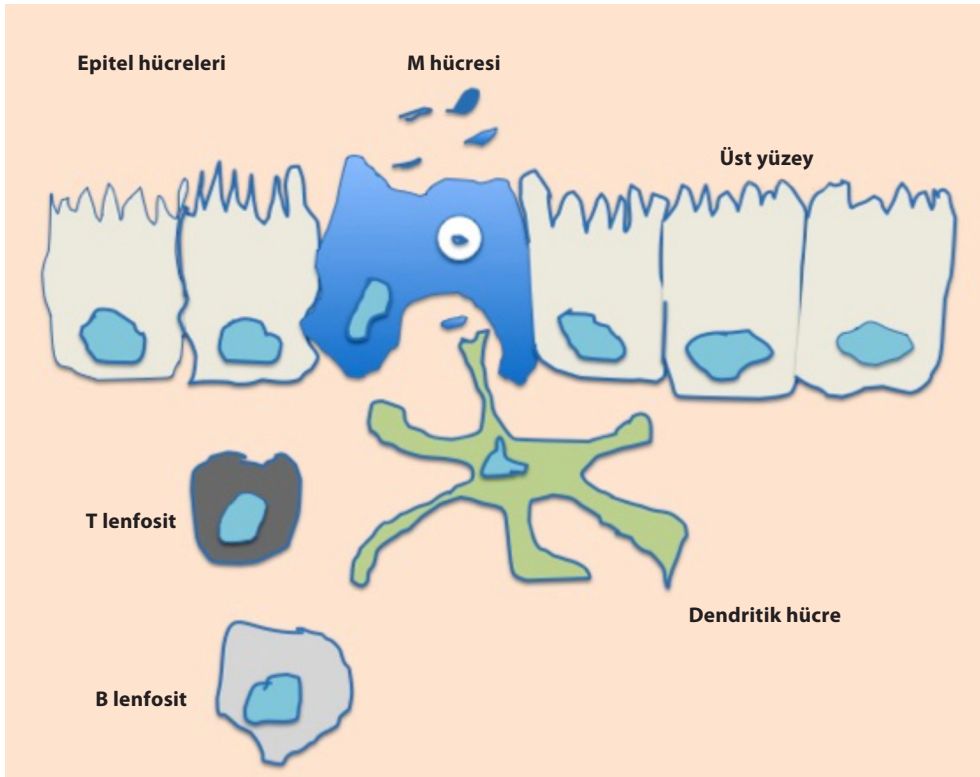
Şekil 1. Peyer plağının yapısı.

eksprese ettiği glikoproteinler ya da yapışma molekülleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Glikoproteinler oldukça fazla çeşitlilik içeren glikolizasyon türlerine sahip karbonhidrat belirteç ekspresyonu gösterirler. Bu çeşitliliğinin karakteristik örneği lektindir.<sup>[18,19]</sup> Bu çeşitlilik etkileşime geçen mikroorganizmaların farklılığını sağlar. Glikolizasyondaki çeşitlilik tek bir Peyser plağı içinde ya da farklı yerleşimlerdeki M hücrelerinde farklılık gösterebilir. Mikroorganizma ile etkileşime geçen moleküller M hücresi cep zarında, bazolateral zarda ve hücre zarında izlenmiştir.<sup>[20]</sup> M hücreleri farklı yapı ve adezyon molekülü ekspresyonu ile birlikte epitelin epitel bariyer fonksiyonunu devam ettirirler.<sup>[21]</sup>

M hücresi üst-zarının fırça kenar yapısının bozulması ve hücrenin enzimatik aktivitesindeki değişiklik enterositlerden farklı olarak emilim ve sindirimde görev yapmadığına işaret eder. Hücre yapısı epitel içinden aktarımın birincil görevi olduğunu göstermektedir. M hücresi bağırsak boşluğundaki antijen parçacıklarının, makromoleküllerin ve mikroorganizmaların bağırsak epitel engeli boyunca aktarımını ve bağışıklık yanıtının başladığı ve ilerlediği yer olan epitel altı lenfoid dokuya sunumunu sağlar.<sup>[1,12]</sup> Bu aktarım transselüler endositoz yoluyla gerçekleşir. Aktarım üç aşamada gerçekleşir; İlk olarak substrat apikal yüzeyden endositoz yoluyla alınır, sonra intraselüler vezikül aracılığı ile endozomlara yerleşir ve son olarak da bazo-

lateral membrandan egzozitoz yoluyla dışarıya verilir. *Vibrio kolera* (*V. kolera*) ve *Salmonella tifimurium* (*S. tifimurium*)'un da *in vitro* olarak bu yolla aktarımı gösterilmiştir.<sup>[14,20]</sup> Bu aşamalar molekülün büyüklüğü, hidrofilik durumu, yoğunluğu, apikal yüzey pH ve M hücresi spesifik reseptör varlığına bağlıdır. Örneğin bakteri ve büyük moleküller fagositozu uyarır iken, virüsler ve yapışkan moleküller endositoz ile yapışkan olmayan moleküller ise sıvı faz endositoz ile alınır.<sup>[23]</sup> Aktarım sırasında antijen büyük değişikliğe uğramaz ve neredeyse değişmemiş olarak cebe salınır. Bununla birlikte M hücresinin bazı enzimatik aktivitelere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Sıçan M hücresinde asit fosfataz, lizozomal veziküller, MHC sınıf II belirleyicileri bazolateral membran bölgesinde saptanmıştır. Bu durum antijen sunumunu ve hazırlanmasını akla getirmektedir. Aspartik proteinaz, katepsin'e antijen sunan hücrelerde lizozomal kısımlarda bulunur ve insan ve sıçan M hücrelerinde gösterilmiştir. Bütün bu gözlemlere rağmen M hücresinin antijen sunumu ve hazırlanmasındaki rolü halen bilinmemektedir.<sup>[7]</sup>

M hücresinin antijen aktarımından farklı bir görevi daha vardır. Aktarım sırasında T ve B hücrelerini uyaran ek etmenler (kofaktörler) salgılar. M hücrelerinin interlekin 1 (IL-1) ürettiği gösterilmiştir.<sup>[24]</sup> Sitokin üretiminin sadece basit olarak antijen aktarımını yapmadığını ve



Şekil 2. Folikül ilişkili epitelin yapısı.

mukoza bağışıklık yanıtının erken evresinde düzenleyici rol oynadığını göstermektedir.<sup>[25]</sup>

Dendritik hücreler Peyzer plağında folikül ilişkili epitelin altında bulunur. *In vivo* ortamda dendritik hücreler epitel hücrelerinin sıkı-bağlantı noktalarını açarak boşluğa doğrudan ulaşan hücresel uzantılarla antijenleri içeri alabilirler. Bu sırada dendritik hücreler sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonu ile epitel engel bağlantısını sürdürürler. Buna rağmen *in vivo* ortamlarda dendritik hücrenin hücresel uzantılar aracılığı ile boşluktan antijen örnekleme yaparak dokuya geri dönüp deneyimsiz T hücrelere antijen sunduğuna dair kanıt yoktur. İzole edilmiş intestinal dokularda yapılan *in vivo* deneylerde bakteriyel uyarı sonrası dendritik hücrelerin sayısı artar ve dendritik uzantılar boşluğa doğru uzanır. Farelerde floresan protein ile işaretli enterobakter kloakanın, yalnızca folikül ilişkili epiteldeki M hücreleri ile taşındığı gösterilmiş ve dendritik hücrelerde içselleştirmenin yalnızca M hücreleri aracılığı ile olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[5,26-28]</sup>

M hücrelerinin transitozu sonrası, epitel altında yer alan ve lenfosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden oluşan mikroçevre, bağışıklık sistemine antijen sunumunun uygun şekilde gerçekleşmesini sağlar.<sup>[1,29,30]</sup> Farelerde *S. typhimurium* ile yapılmış çalışmalarda M hücrelerinin yokluğu durumunda bağışıklık yanıtının azaldığı gösterilmiştir.<sup>[30,31]</sup> Böylece bağışıklık yanıtının gelişiminde M hücreleri antijen örnekleme, en önemli başlangıç basamağıdır sonucuna varılmaktadır.

M hücrelerinin yaptığı antijen örnekleme patojenlerin salgınlarında kolaylaştırıcı özellik gösterebilir.<sup>[32]</sup> M hücreleri patojen mikroorganizmalar için epitel engelinde bulunan yumuşak karın bölgesidir. Birçok patojen tarafından konakçı dokuya giriş kapısı olarak kullanılır.<sup>[33]</sup> M hücrelerinin patojene özgü örnekleme yapma özellikleri salmonella, shigella ve yersinia çalışmaları ile gösterilmiştir.<sup>[34]</sup> Bu patojenlerin M hücreleri tarafından alınması, M hücrelerinin parçalanmasına sonuçta ise epitel engelinin bütünlüğünde bozulmaya neden olur. Ancak her bakteriyel saldırının böyle sonuçlanmadığı da gösterilmiştir.<sup>[35]</sup>

Lektin boyaları ile M hücreleri arasında farklı şekilde glikolizasyona bağlı çeşitli boyanma özellikleri gösterilmiştir. Yüzey glikokonjugatlarının farklı özellikleri bakteri ile M hücreleri arasında etkileşim için önemlidir. Bu moleküldeki yaygın çeşitlilik M hücreleri yüzey bağlayıcı molekülde bakteriler için geniş bir glikokonjugat dağılımı sağlar. M hücrelerine özgü glukokonjugatların varlığı aşı hedefi olması açısından uygunluk sağlar. M hücrelerine özgü glikokonjugatlar, antijenler ve taşıyıcı parçacıklar için ağız ve burun yollarının uygun olduğu gösterilmiştir.<sup>[36,37]</sup>

Poliovirus, *S. typhimurium*, *V. cholera* gibi mikroorganizmaların M hücrelerini nasıl kullandığına dair meka-

nizmaların açıklanması, ağızdan aşı uygulamaları ve ağız, bağırsak yoluyla ilaç uygulamalarında başarının artması açısından yararlı olacaktır. Burun mukozasında da M hücrelerinin gösterilmiş olması burundan aşı uygulamaları açısından önemlidir.<sup>[37]</sup> M hücrelerinin antijen örnekleme görevi alması, onu aynı zamanda ağızdan bağışıklık tedavileri için hedef hücre olarak seçilebileceğinin göstergesidir.

M hücrelerinin folikül ilişkili epitel içinde göreceli olarak sayısının az olması nedeni ile *in vitro* çalışmaların yapılması zordur ancak bağırsak mukozasında sayıca az olmasına rağmen antijen örnekleme, bakteriyel translokasyonda ve mukoza yanıtının başlamasında önemli bir role sahiptir. *In vitro* M hücreleri kültürlerinin gelişimi bu hücre ile ilgili bilgilerimizi artıracak ve M hücreleri ile ilişkili bakteriyel translokasyon, ağızdan ve burundan aşı uygulamaları konusunda gelişme sağlayacaktır.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Mabbott NA, David DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol* 2013;6:666-77.
2. Lorenz RG, Newberry RD. Isolated lymphoid follicles can function as sites for induction of mucosal immune responses. *Ann. New York Acad Sci* 2004;1029:44-57.
3. Kanaya T, Hase K, Takahashi D, Fukuda S, Hoshino K, Sasaki I, et al. The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. *Nat Immunol* 2012;13:729-36.
4. Tahoun A, Mahajan S, Paxton E, Malterer G, Donaldson DS, Wang D, et al. Salmonella transforms follicle-associated epithelial cells into M cells to promote intestinal invasion. *Cell Host & Microbe* 2012;12:645-66.
5. Angela LM. Improving M cell mediated transport across mucosal barriers: do certain bacteria hold the keys? *Immunology* 2004;113:5-22.
6. Schmedtje JF. Some histochemical characteristics of lymphoepithelial cells of the rabbit appendix. *Anat Record* 1965;151:412-3.
7. Corr SC, Gahan CC, Hill C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;52:2-12.
8. Owen RL, Jones AL. Epithelial cell specialization within human Peyzer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology* 1974;66:189-203.
9. Neutra MR. M cells in antigen sampling in mucosal tissues. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;236:17-32.

10. Heath JP. Epithelial cell migration in the intestine. *Cell Biol Int* 1996;20:139-46.
11. Sierro F, Pringault E, Assman PS, Kraehenbuhl JP, Debard N. Transient expression of M-cell phenotype by enterocyte-like cells of the follicle-associated epithelium of mouse Peyer's patches. *Gastroenterology* 2000;119:734-43.
12. Garvrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992;119:493-501.
13. Nicoletti C. Unsolved mysteries of intestinal M-cells. *Gut* 2000;47:735-9.
14. Kerneis S, Bogdonova A, Kraehenbuhl JP, Pringault E. Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M-cells that transport bacteria. *Science* 1997;277:949-52.
15. Gebert A, Fassbender S, Werner K, Wiessferdt A. The development of M cells in Peyer's patches is restricted to specialized dome-associated crypts. *Am J Physiol* 1999;154:1573-82.
16. Kerneis S, Pringault E. Plasticity of the gastrointestinal epithelium: the M cell paradigm and opportunism of pathogenic microorganisms. *Semin Immunol* 1999;11:205-15.
17. Kanaya T, Aso H, Kido T, Minashima T, Watanabe K, Ohwada S, et al. Staining patterns for actin and villin distinguish M-cells in bovine follicle-associated epithelium. *Res Vet Sci* 2007;82:141-9.
18. Neutra MR, Giannasca PJ, Giannasca KT. M cells and microbial pathogens. In: Blaser M, Smith PD, Ravodin JJ, editors. *Infections of the GI tract*. New York: Raven Press; 1995. p. 163-78.
19. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:301-32.
20. Clark MA, Jepson MA, Simmons NL, Booth TA, Hirst BH. Differential expression of lectin binding sites defines mouse intestinal M cells. *J Histochem Cytochem* 1993;41:1679-87.
21. DesRieux A, Fievez V, Theate I, Mast J, Preat V, Schneider YJ. An improved in vitro model of human intestinal follicle-associated epithelium to study nanoparticle transport by M-cells. *Eur J Pharm Sci* 2007;30:380-91.
22. Jensen VB, Harty JT, Jones BD. Interaction of the invasive pathogens *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, and *Shigella flexneri* with M-cells and murine Peyer's patches. *Infect Immun* 1998;66:3758-66.
23. Liang E, Kabcenell AK, Coleman JR, Robson J, Ruffles R, Yazdani M. Permeability measurement of macromolecules and assessment of mucosal antigen sampling using in vitro converted M cells. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2001;46:93-101.
24. Pappo J, Mahlman RT. Follicle epithelial M cells are a source of interleukin-1 in Peyer's patches. *Immunology* 1993;78:505-7.
25. Pappo J, Mahlman RT. Follicle epithelial M cells are a source of IL-1 in Peyer's patches. *Immunology* 1993;78:505-7.
26. Huang FP, Platt N, Wykes M, Major JR, Powell TJ, Jenkins CD, et al. A discrete subpopulation of dendritic cells transports apoptotic intestinal epithelial cells to T cell areas of mesenteric lymph nodes. *J Exp Med* 2000;191:435-43.
27. Ruedl C, Hubele S. Maturation of Peyer's patches dendritic cells in vitro upon stimulation via cytokines or CD40 triggering. *Eur J Immunol* 1997;27:1325-30.
28. Kelsall BL, Strober W. Distinct populations of dendritic cells are present in subepithelial dome and T cell regions of the murine Peyer's patch. *J Exp Med* 1996;183:237-47.
29. Lelouard H, Fallet M, De Bovis B, Meresse S, Gorvel JP. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterology* 2012;142:592-601.
30. Wang J, Gusti V, Saraswati A, Lo DD. Convergent and divergent development among M cell lineages in mouse mucosal epithelium. *J Immunol* 2011;187:5277-85.
31. Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH+ bacteria by M cells initiates mucosal immune responses. *Nature* 2009;462:226-31.
32. Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. Interactions of bacterial pathogens with dendritic cells during invasion of mucosal surfaces. *Curr Options Microbiol* 2003;6:72-6.
33. Sansonetti PJ, Phalipon A. M-cells as ports of entry for enteroinvasive pathogens: mechanisms of interaction, consequences for the disease process. *Semin Immunol* 1999;11:193-203.
34. Jones BD, Ghori N, Falkow S. *Salmonella typhimurium* initiates murine infection by penetrating and destroying the specialized epithelial M cells of the Peyer's patches. *J Exp Med* 1994;180:15-23.
35. Meynell HM, Thomas NW, James PS, Holland J, Taussig MJ, Nicoletti C. Up-regulation of microsphere transport across the follicle-associated epithelium of Peyer's patch by exposure to *S. pneumoniae* R36a. *FASEB J* 1999;13:611-9.
36. Clark MA, Blair H, Liang L, Brey RN, Brayden D, Hirst BH. Targeting polymerised liposome vaccine carriers to intestinal M cells. *Vaccine* 2002;20:208-17.
37. Jepson MA, Clark MA, Hirst BH. M cell targeting by lectins: a strategy from mucosal vaccination and drug delivery. *Adv Drug Del Rev* 2004;56:511-25.