

# LYMFATICKÝ SYSTEM

Petr Vaňhara  
2023

**MUNI** Department  
**MED** of Histology  
and Embryology

- **Principy imunitní odpovědi**

- Epiteliální odpověď
- Vrozená a získaná imunita
- Humorální a buněčná imunita

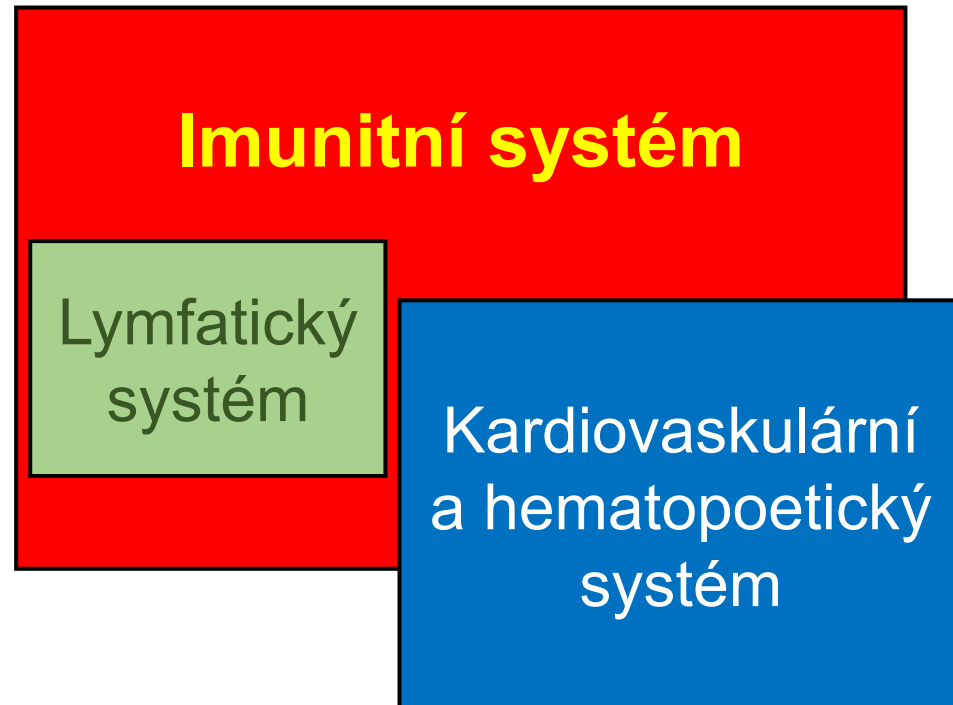
Vhodné pro bližší pochopení tématu

- **Tkáňové struktury nezbytné pro fungování imunitního systému**

- Lymfatické cévy
- Lymfatické uzlíky
- Lymfatické uzliny
- Slezina
- Brzlík
- MALT

Důležité pro náš kurz

- **Vývoj lymfatického systému**



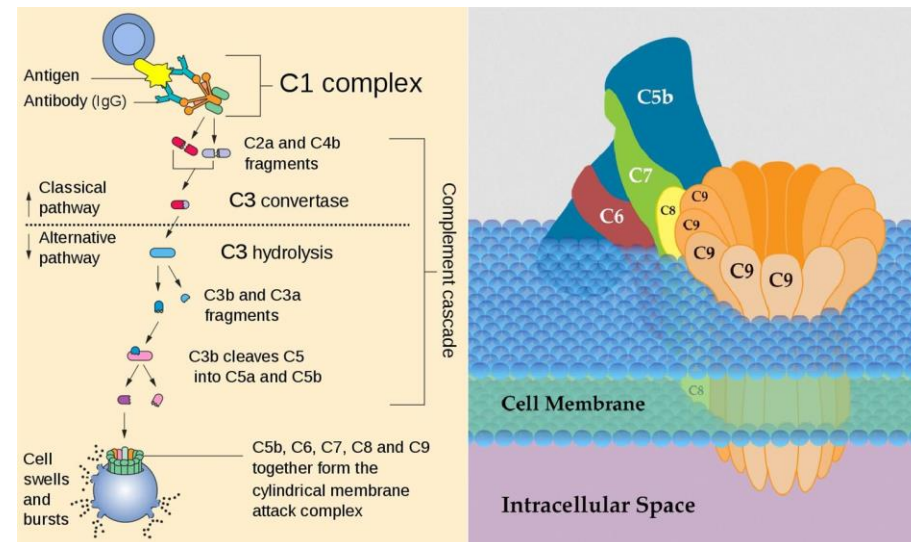
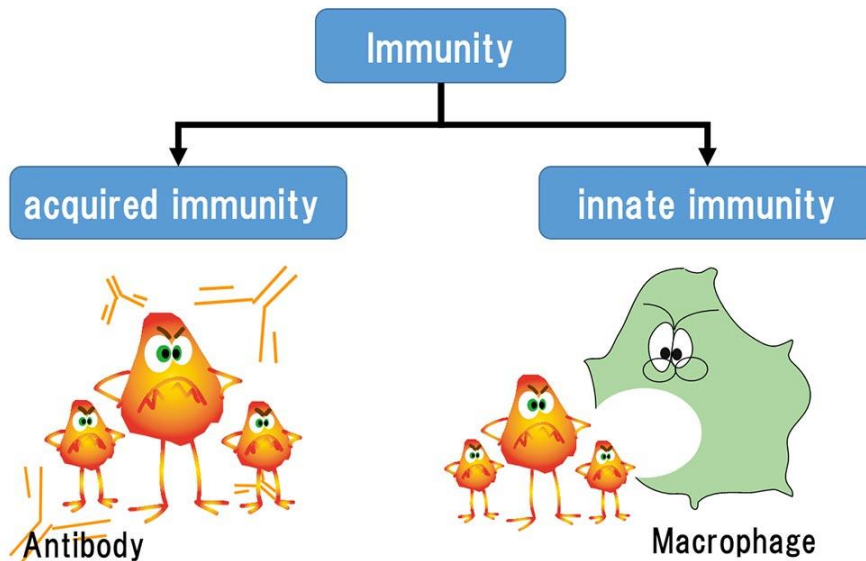
# IMUNITNÍ SYSTÉM

## Imunita = obrana

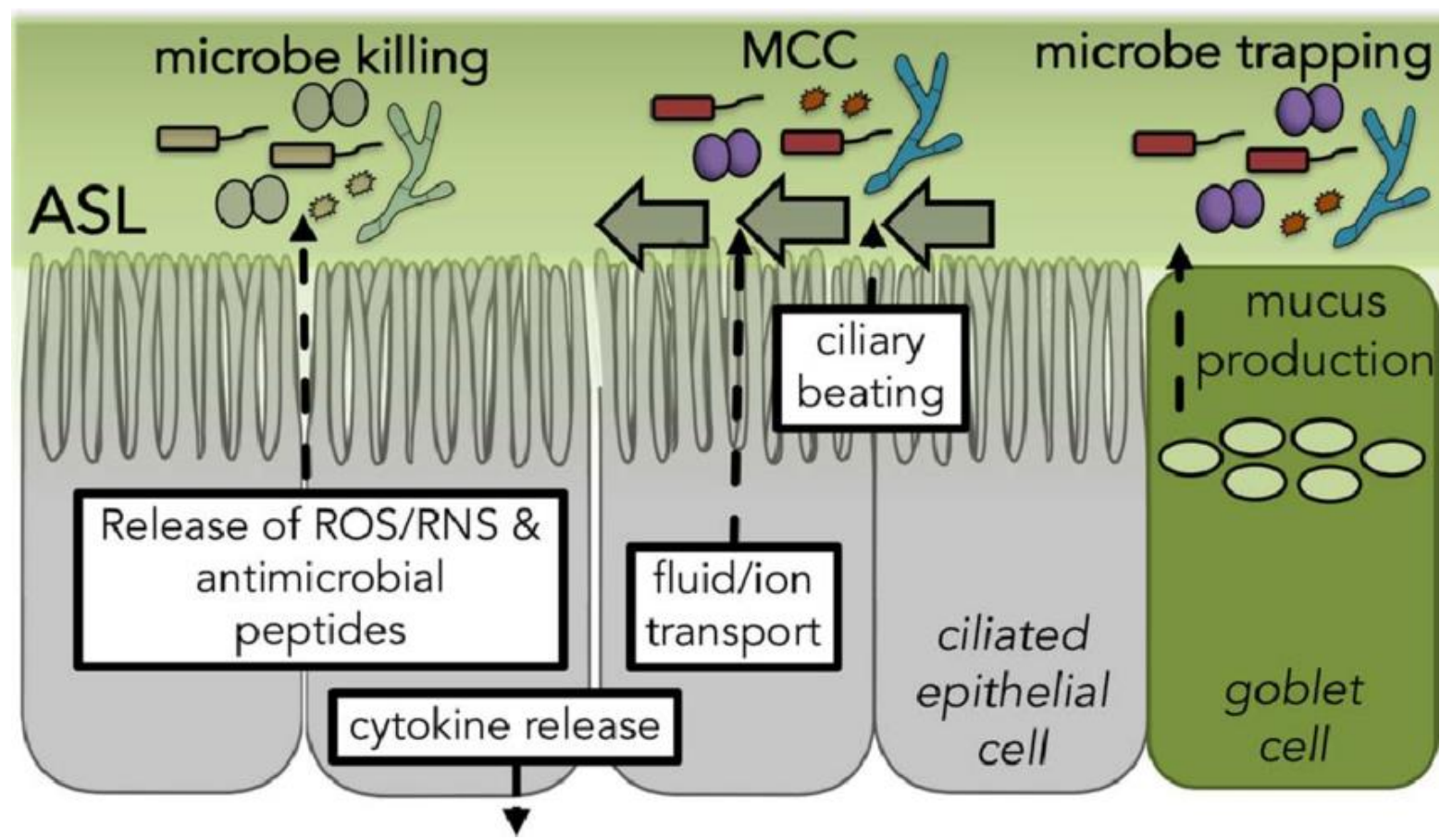
- **Epiteliální:** tkáňová bariéra
- **Vrozená:** komplement, makrofágy, neutrofily, NK buňky
- **Získaná:** lymfocyty

## Klinická relevance?

- Autoimunitní poruchy
- Imunodeficience

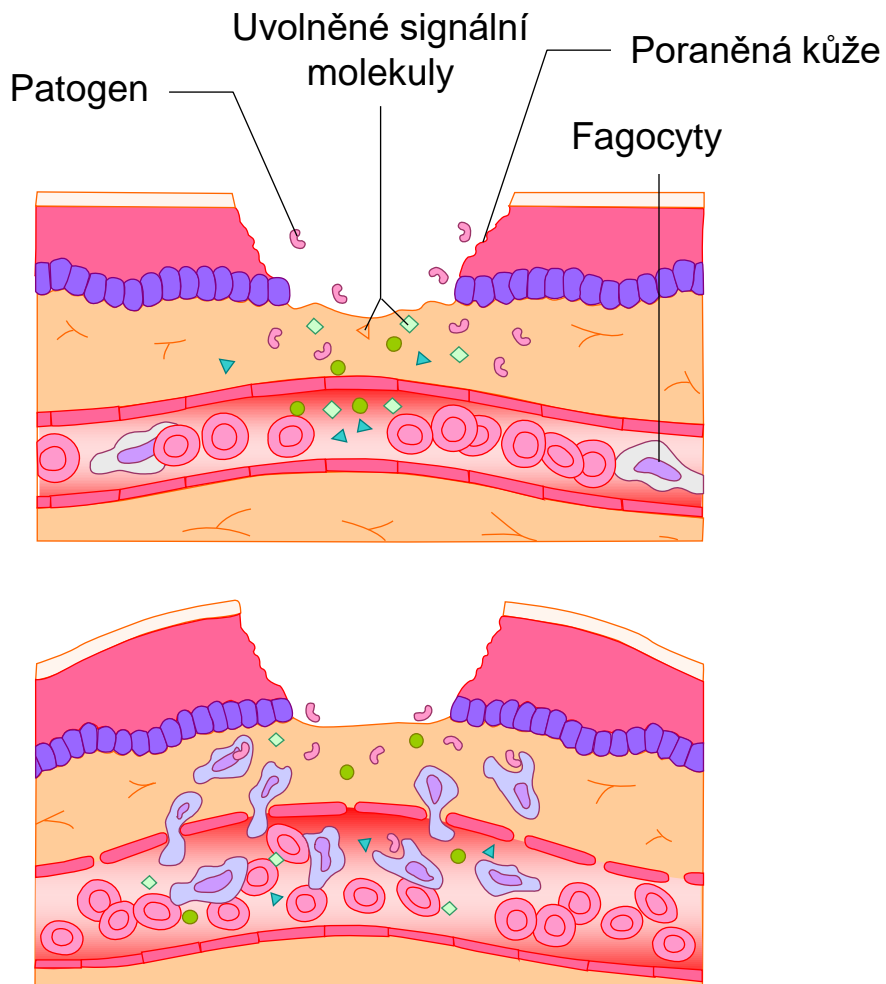


# EPITELIÁLNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ



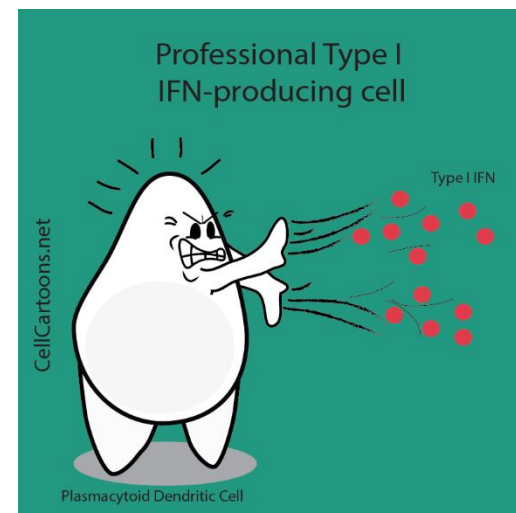
## EPITEL DÝCHACÍCH CEST

# EPITELIÁLNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ



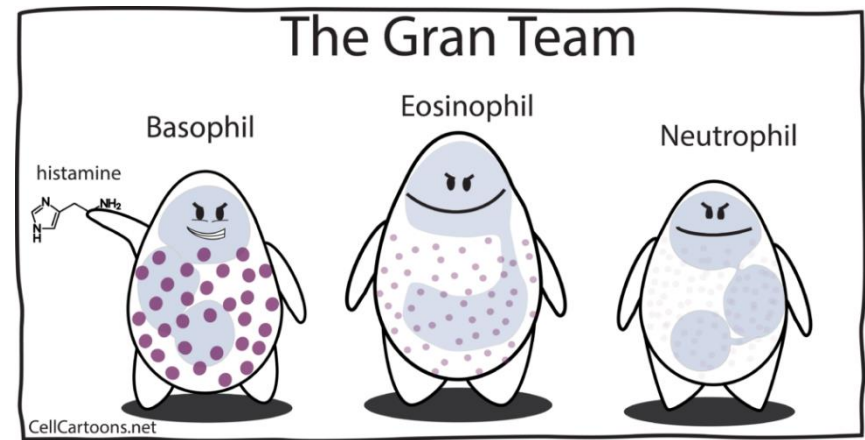
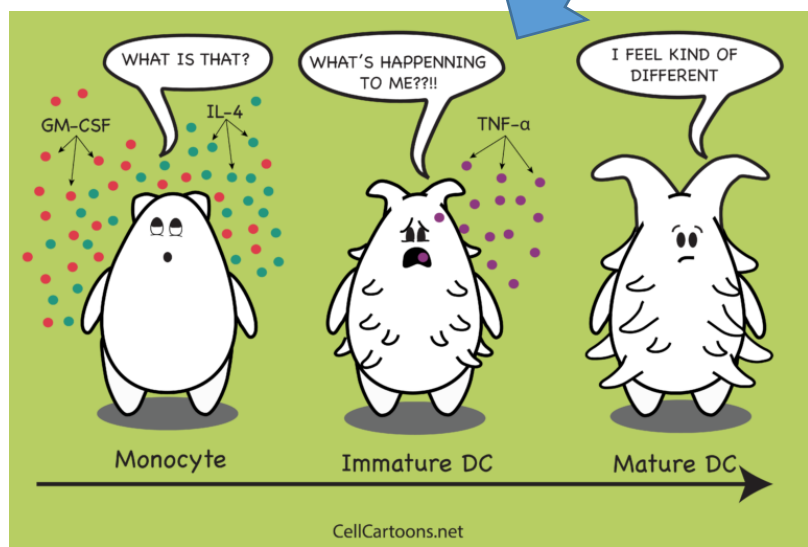
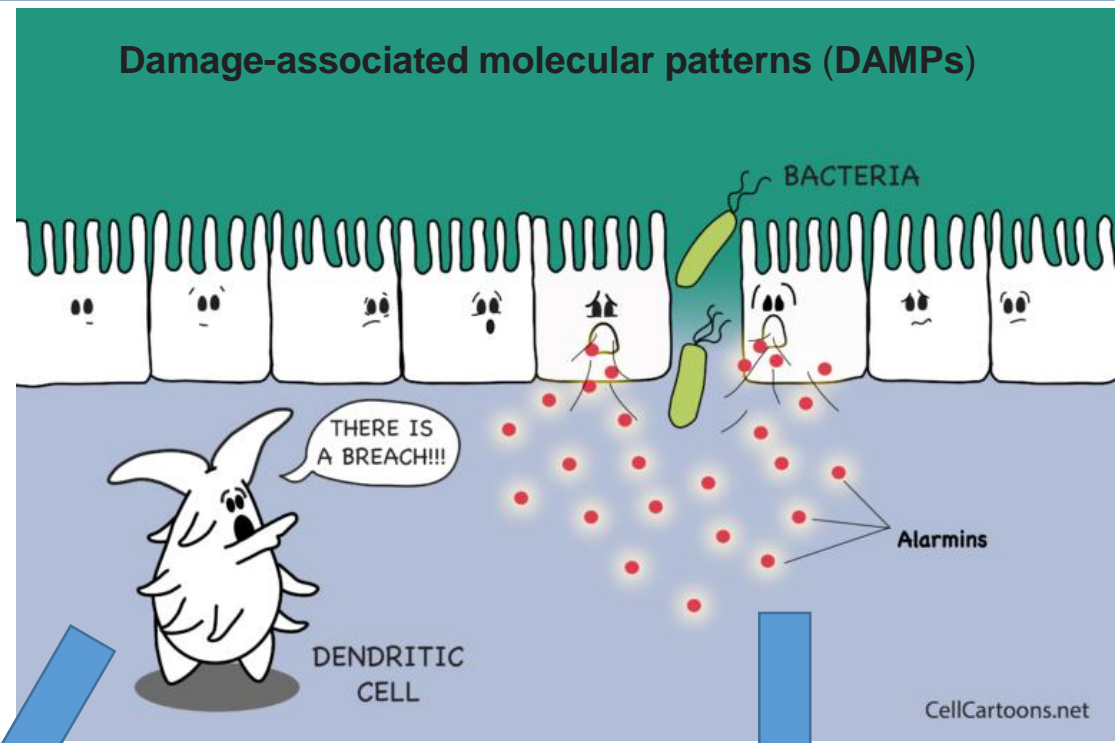
- Chemotaxe a extravazace leukocytů,
- Prozánětlivé cytokiny
  - interleukiny (e.g. IL-1, IL-8)
  - TNF $\alpha$ , TGF $\beta$
  - Interferony (IFN $\gamma$ )
- Další signální molekuly
  - prostaglandiny
  - GM-CSF, M-CSF

A řada dalších



# EPITELIÁLNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

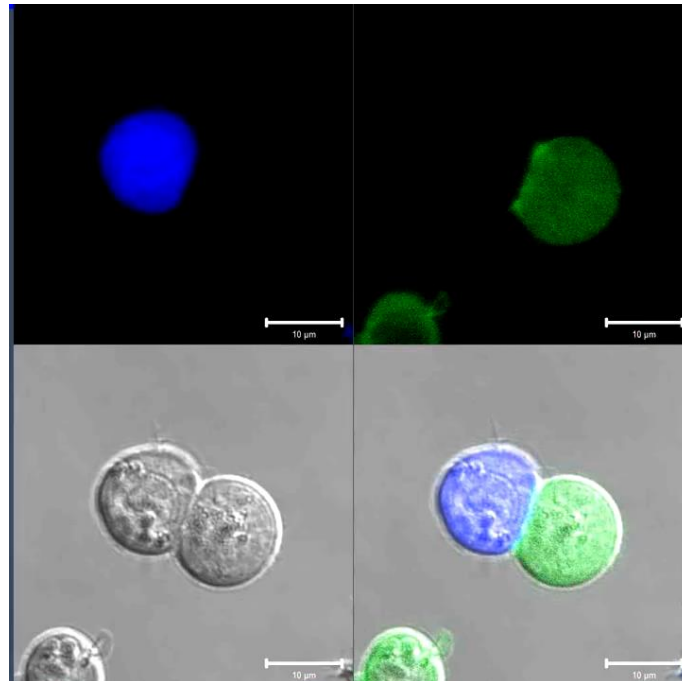
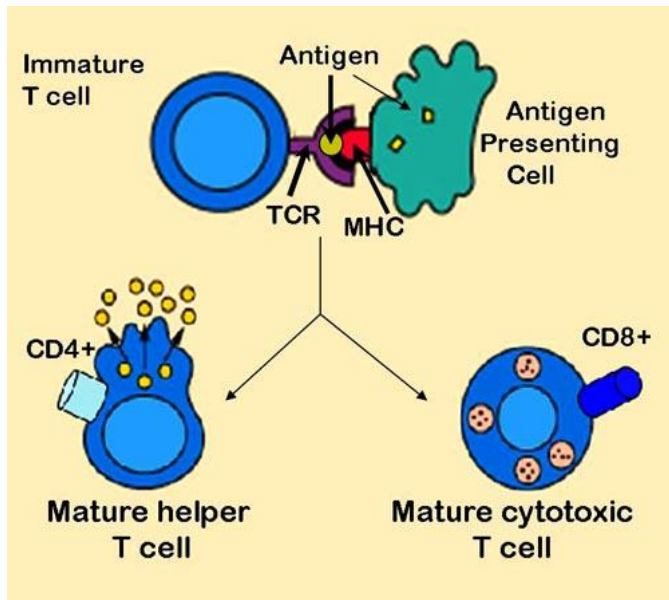
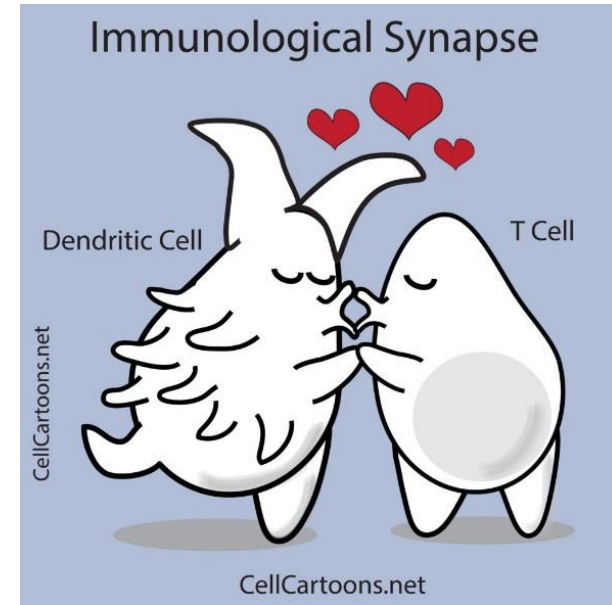
## Damage-associated molecular patterns (DAMPs)



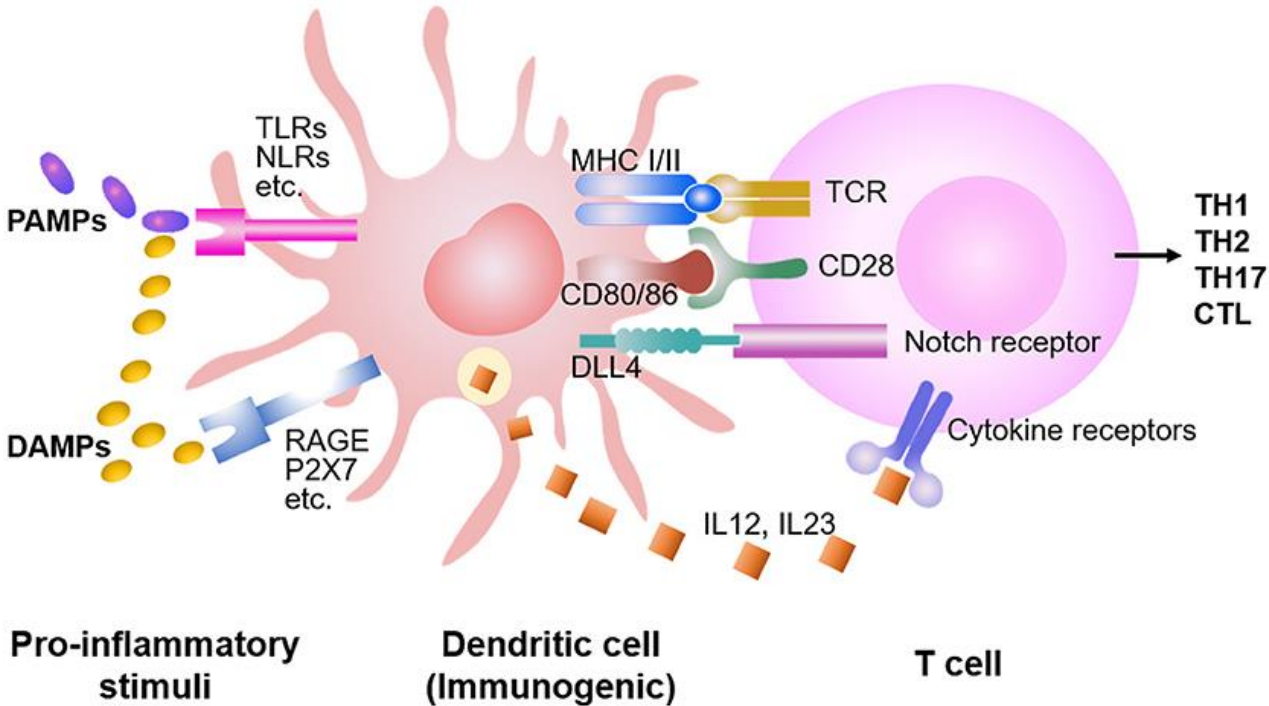
# DENDRITICKÉ BUŇKY

- „profesionální“ antigen prezentující buňky = vysoká účinnost aktivace dalších imunitních buněk
- zpracování antigenu – MHC II
- produkce cytokinů
- monocyto-makrofágový systém
- lymfatické orgány, epitelie, vazivo

Rozpoznání antigenu vázaného na **MHC komplex** pomocí TCR receptoru je nezbytné pro aktivaci **T-buněk**



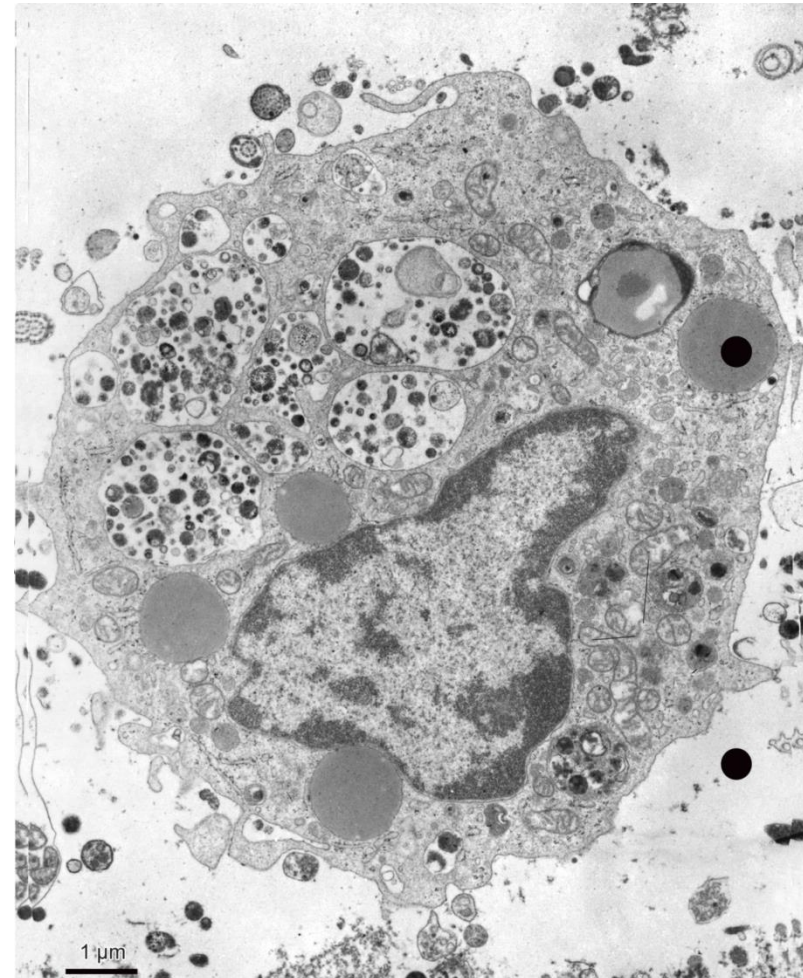
# DENDRITICKÉ BUŇKY





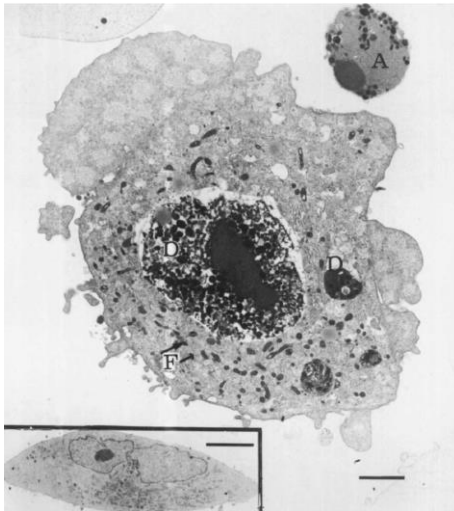
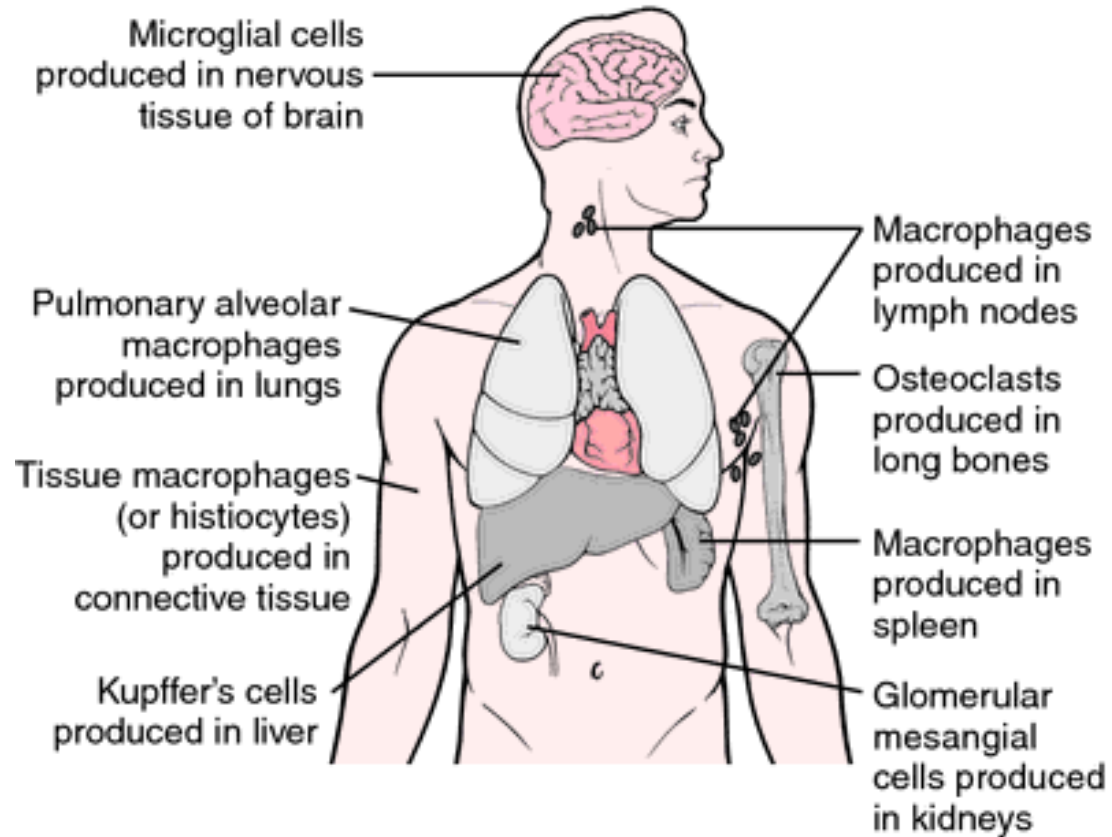
# MONOCYTO-MAKROFÁGOVÝ SYSTÉM

- Mononukleární fagocytární systém, retikuloendoteliální systém
- Fagocytóza větších částic
- Původ v kostní dřeni: monoblasty → monocyty
- Po extravazaci: monocyty → makrofágy
- Nepravidelný povrch (fagocytóza)
- Početné lysozomy
- Golgiho aparát a rER
- Dlouho žijící buňky (měsíce)



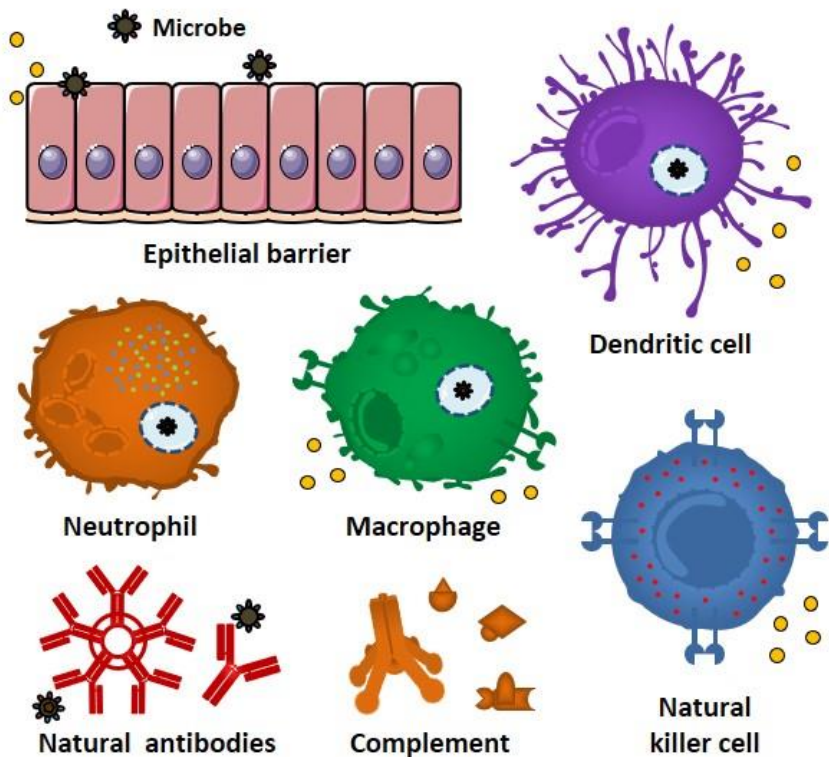
# MONOCYTO-MAKROFÁGOVÝ SYSTÉM

- monocyty (v cirkulaci)
- makrofágy (histiocyty ve vazivu)
- Kupfferovy buňky (játra)
- osteoklasty (kosti)
- mikroglie (CNS)
- alveolární makrofágy (plíce)
- makrofágy a dendritické buňky (lymfatické orgány, sliznice, vazivo)
- Langerhansovy buňky (epidermis)
- mesangiální buňky (ledviny)

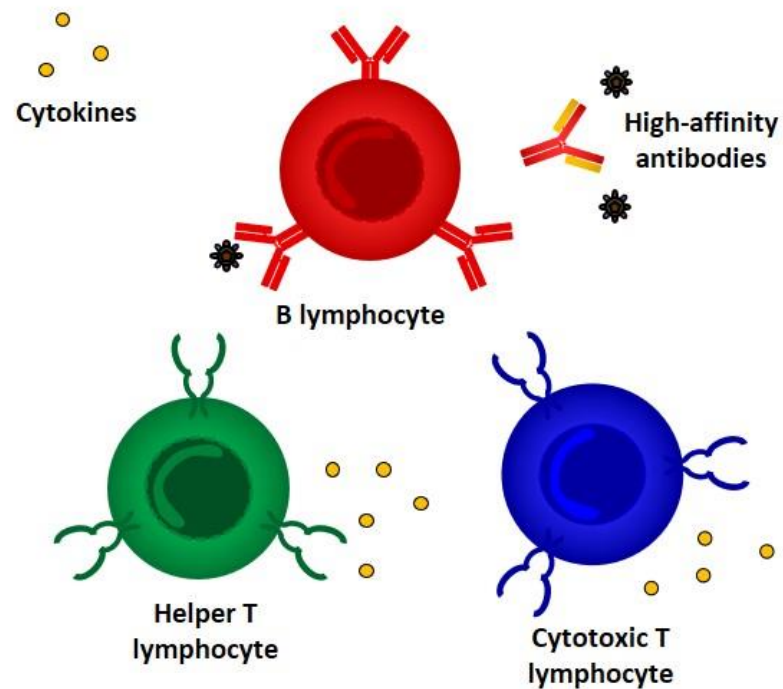


# VROZENÁ A ZÍSKANÁ IMUNITA

## Innate Immunity



## Adaptive Immunity



Hours

Days

0

6

12

1

2

3

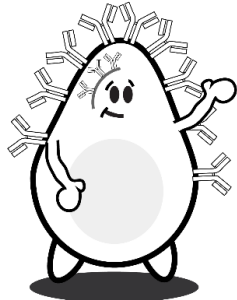
# LYMFOCYTY

## Lymphocytes

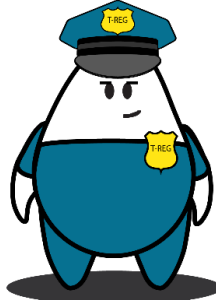
CD8 T Cell



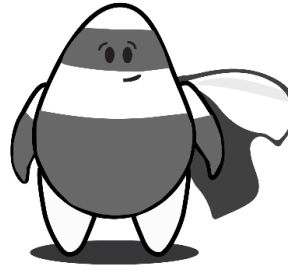
B Cell



Regulatory T Cell

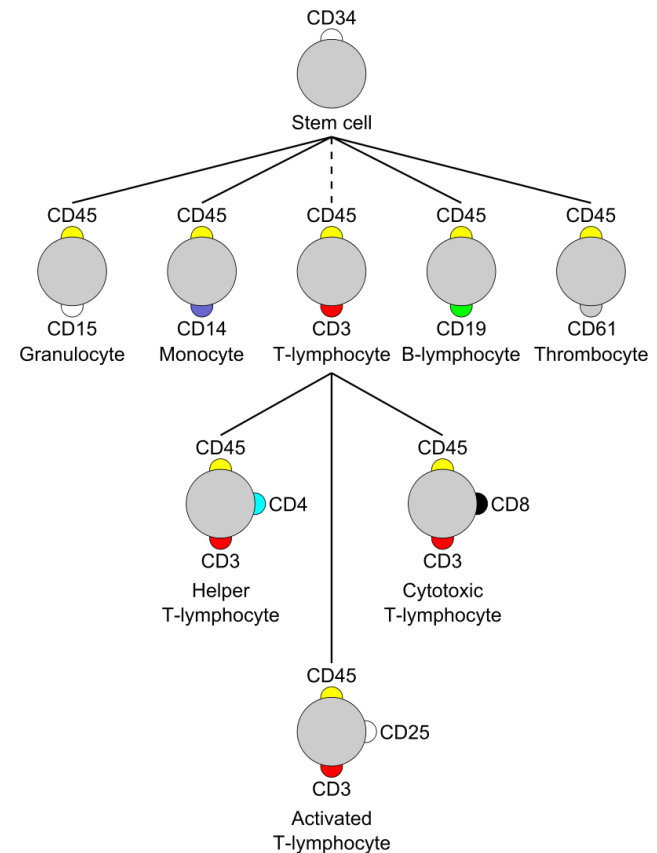


CD4 T Cell

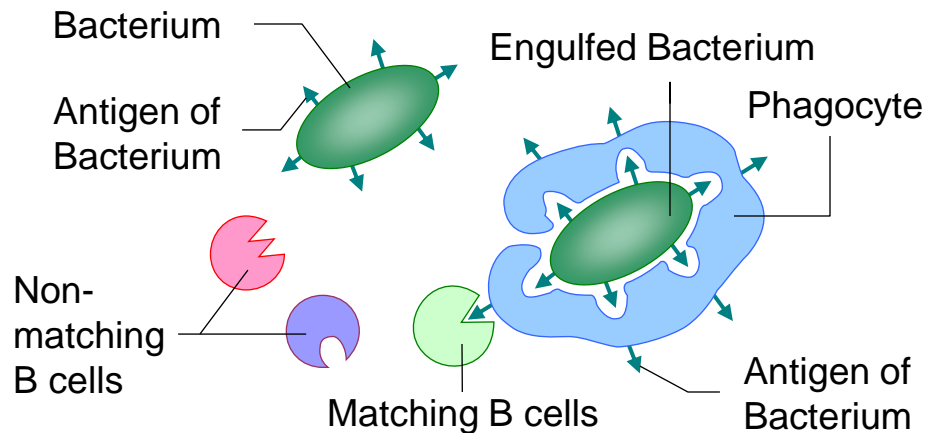


CellCartoons.net

- „Clusters of differentiation“, CD
- Imunofenotyp
- Molekulární signalizace řídící imunitní odpověď
- Klinicky vysoce relevantní mechanismy

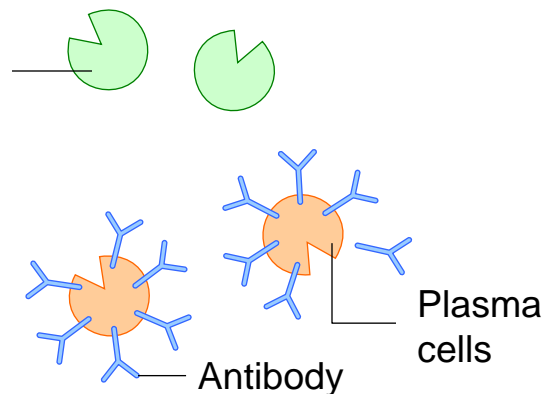


# PROTILÁTKOVÁ (HUMORÁLNÍ) ODPOVĚĎ

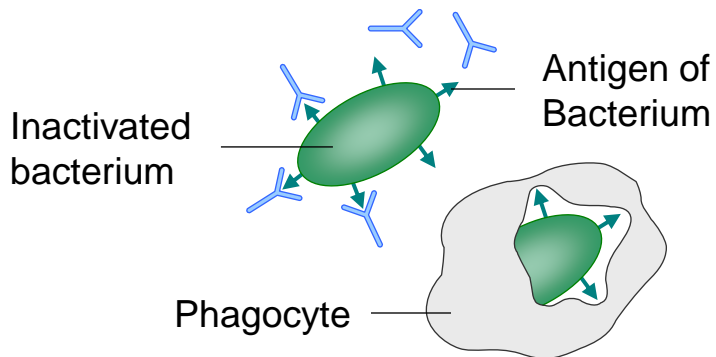


1. Prezentace antigenu a aktivace B-lymfocytů

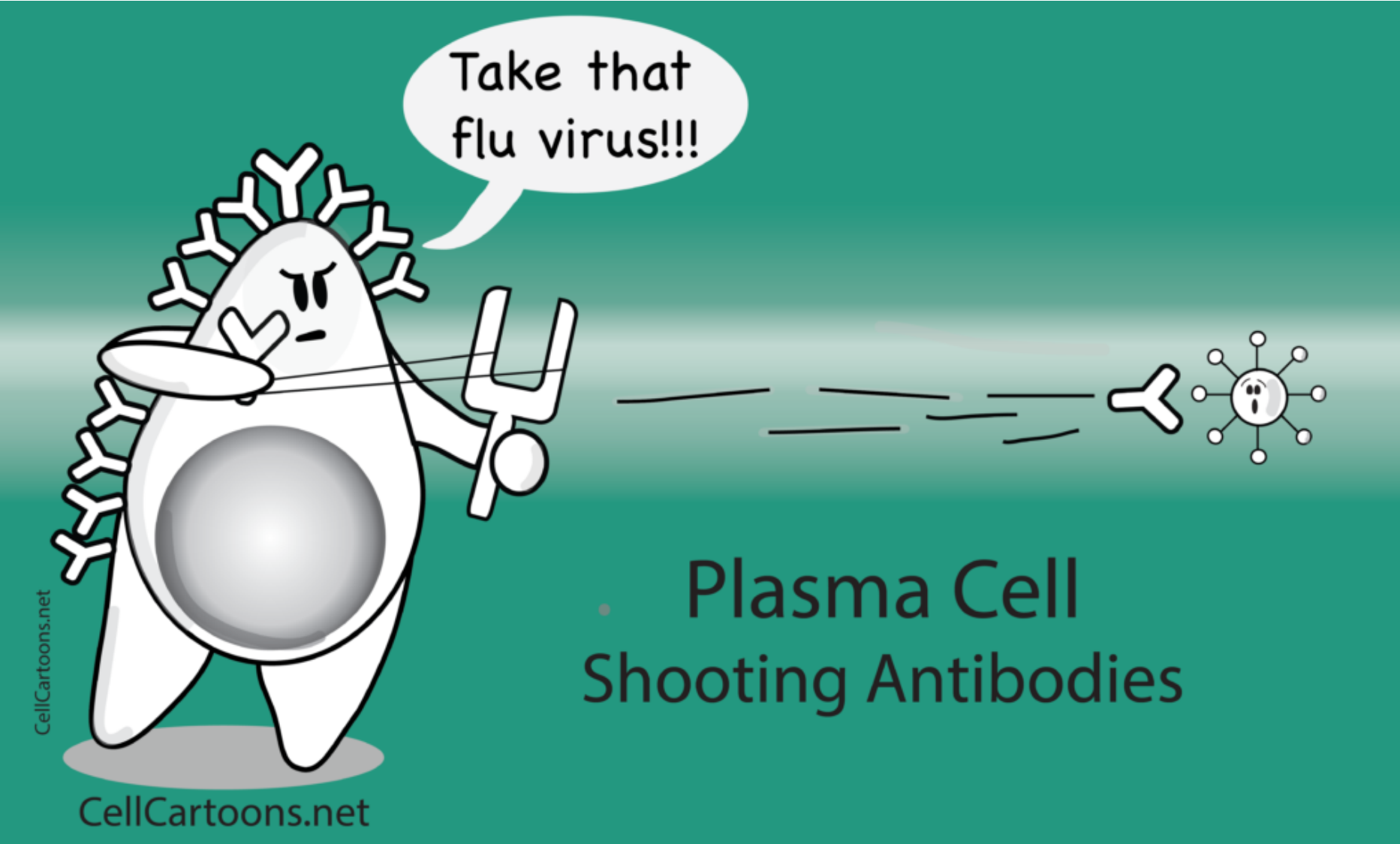
**Memory B cell**  
Second exposure to the same bacteria activates this cell to rapidly produce plasma cells



2. Aktivované B-lymfocyty proliferují



3. Většina B-lymfocytů diferencují do plazmatických buněk, část do paměťových

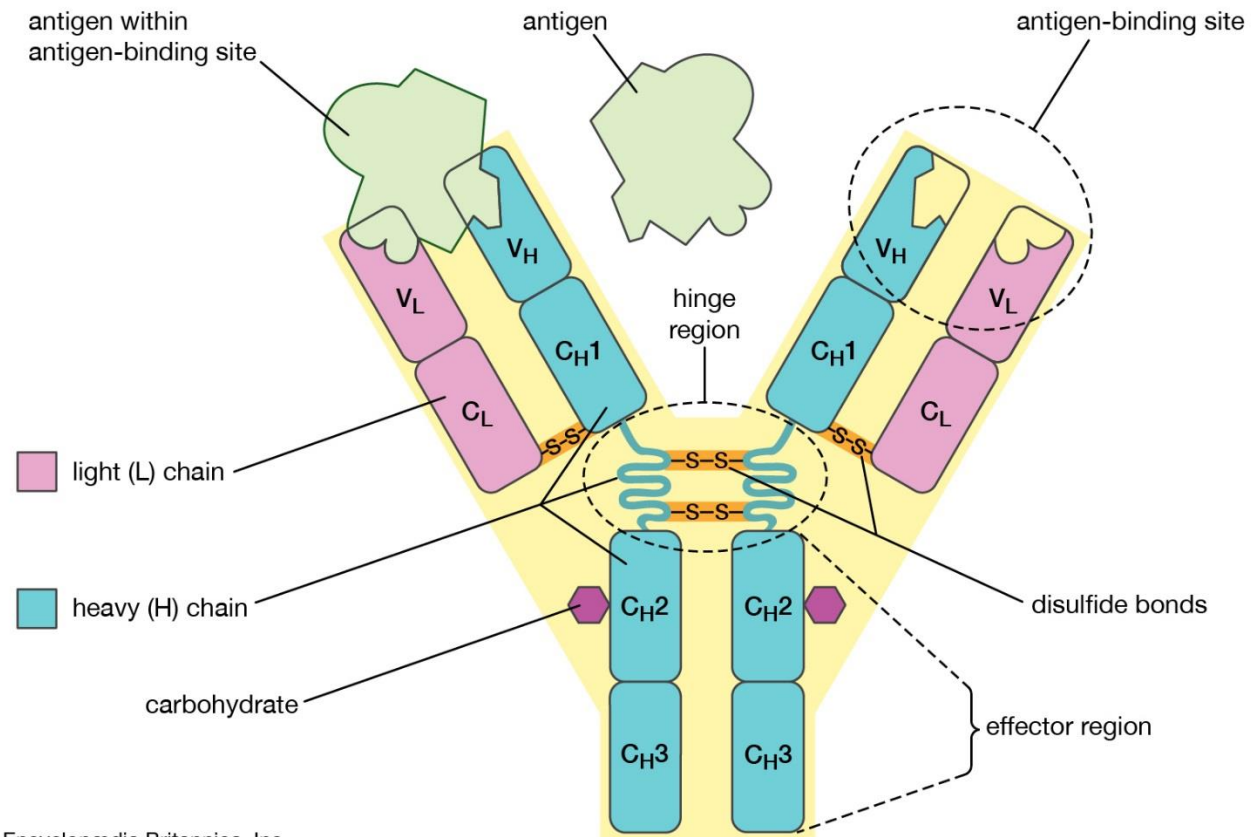


Take that  
flu virus!!!

Plasma Cell  
Shooting Antibodies

# PROTILÁTKY

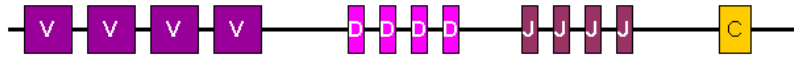
- Imunoglobuliny
- Velké proteiny se zvláštní strukturou a doménami schopnými vázat antigeny
- Variabilní a konstantní oblasti



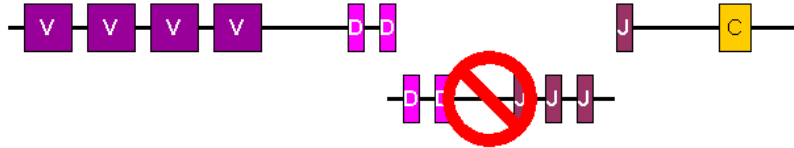
# PROTILÁTKY

- Přestavba genomu ve de k produkci jedinečných mRNA kódující imunoglobulinové řetězce (>10 billions)
- „V(D)J rekombinace“ během vývoje
- „Isotype switching“

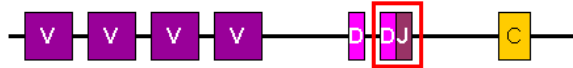
Genes in heavy chain locus



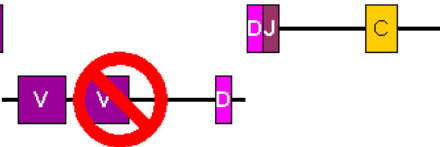
Removal of unwanted D and J gene segment



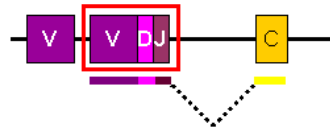
Recombination of D and J exons – DJ recombination



Removal of unwanted V and D gene segment



Recombination of V and DJ exons – VDJ recombination

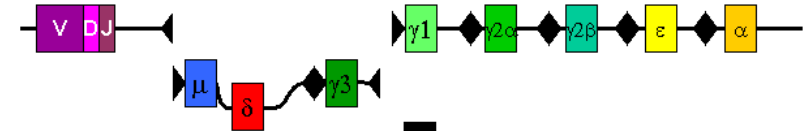


Antibody transcript will also include constant domain gene

Genes in heavy chain locus of an IgM expressing B cell



Removal of DNA segment by enzyme activity between switch regions



Non-homologous end joining of DNA at switch regions

Genes in heavy chain locus of an IgG expressing B cell

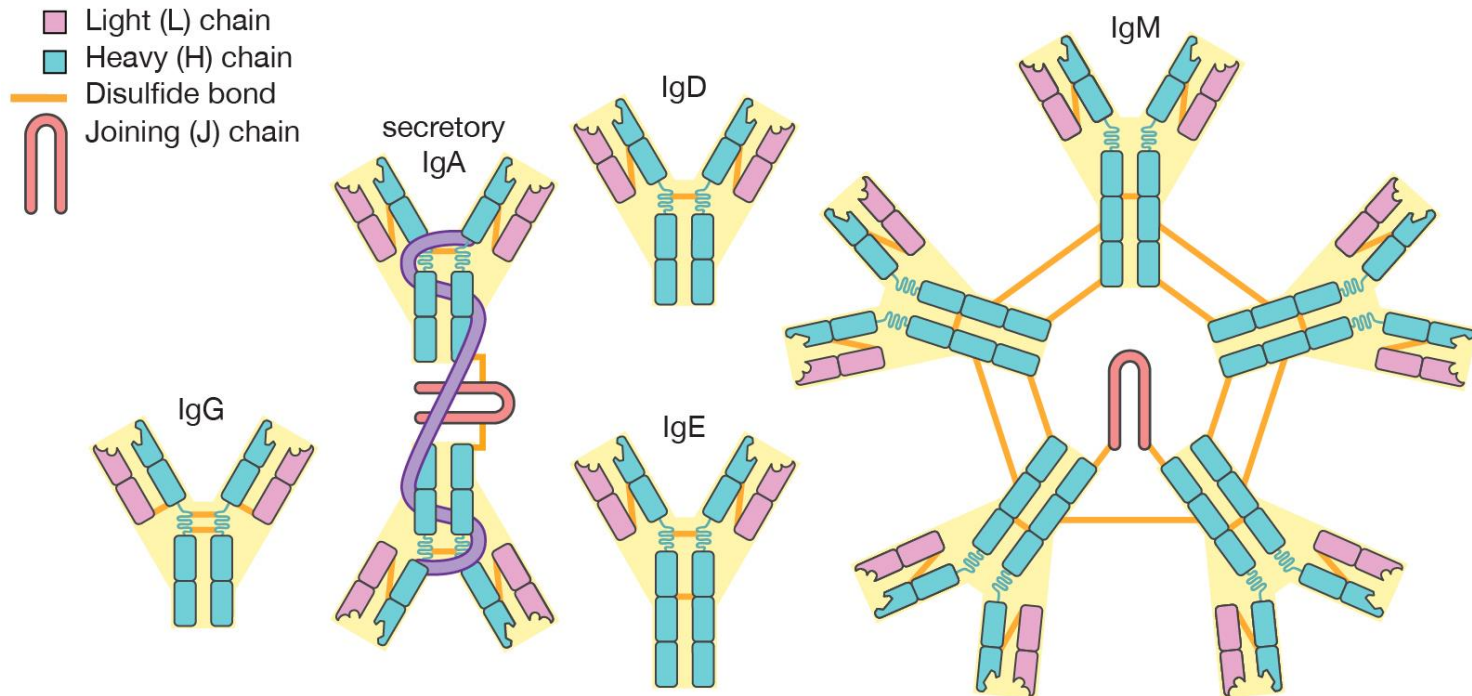


Excised DNA segment



# PROTILÁTKY

- 5 základních tříd
  - IgG: nejběžnější (>75%), stabilní
  - IgA: exokrinní sekret, sliznice
  - IgM: aktivátor komplementu
  - IgE: aktivátor žírných buněk
  - IgD: aktivátor B-lymfocytů

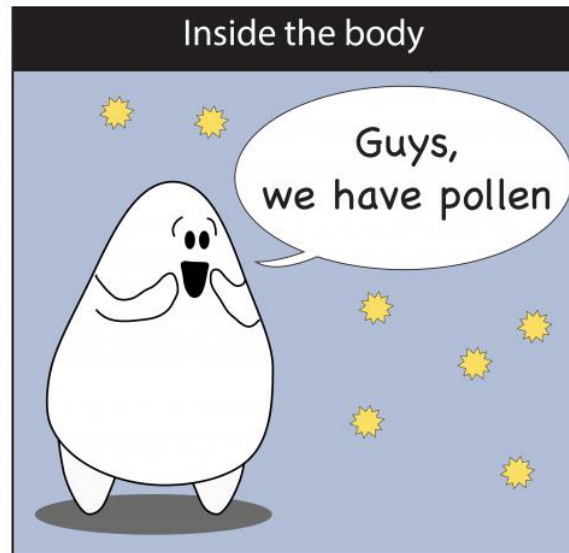


# PROTILÁTKY

- IgE: aktivátor žírných buněk

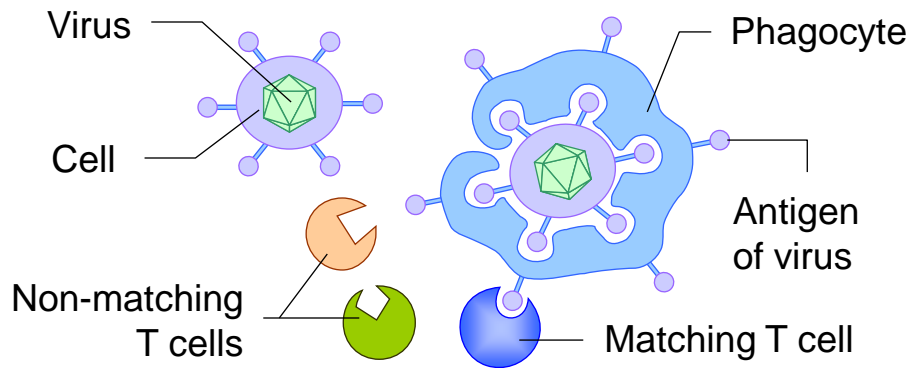


CellCartoons.net

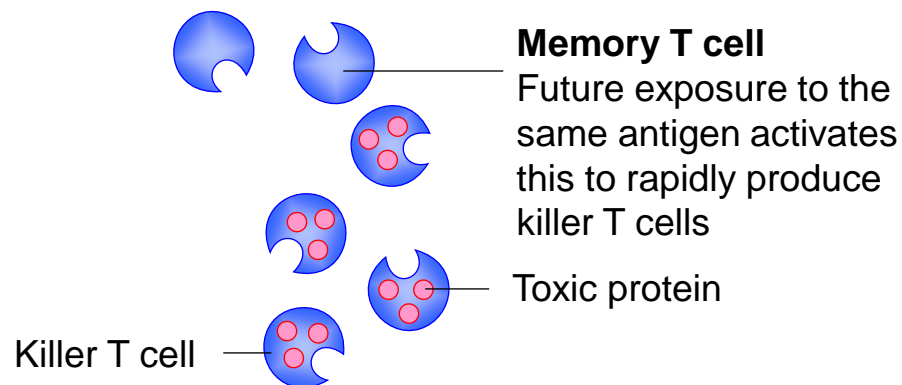


CellCartoons.net

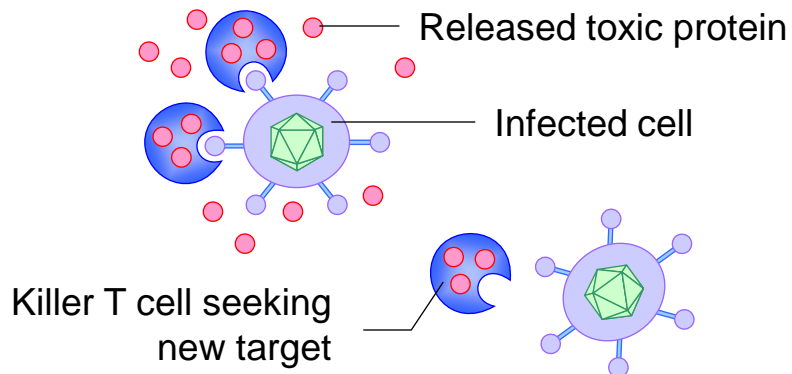
# BUNĚČNÁ ODPOVĚĚ



1. Prezentace antigenu a aktivace T-lymfocytů

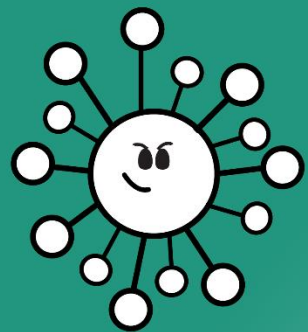


2. T-lymfocyty diferencují do cytotoxických, regulačních a paměťových T-lymfocytů



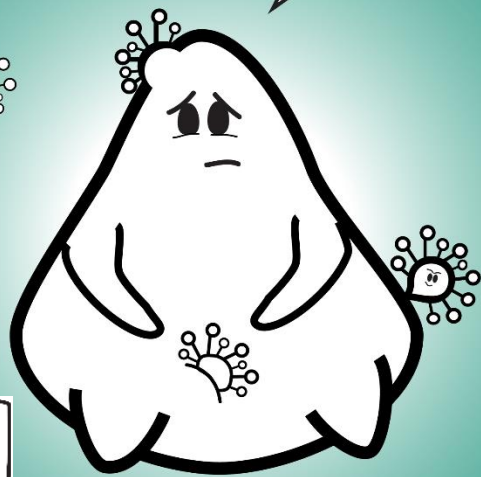
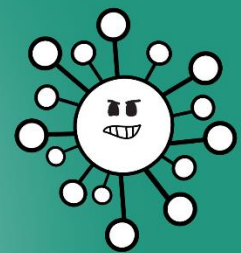
3. Cytotoxické (Tc) lymfocyty eliminují abnormální buňky

# BUNĚČNÁ ODPOVĚĎ



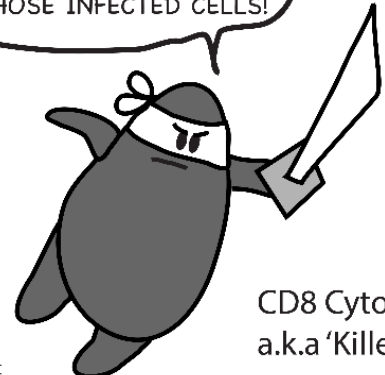
Oh nooo!  
I'm shedding virus particles!  
Does that mean I'm infected?  
What will happen to me?

VIRAL PARTICLES



INFECTED CELL

I'M READY TO FIND AND  
KILL THOSE INFECTED CELLS!

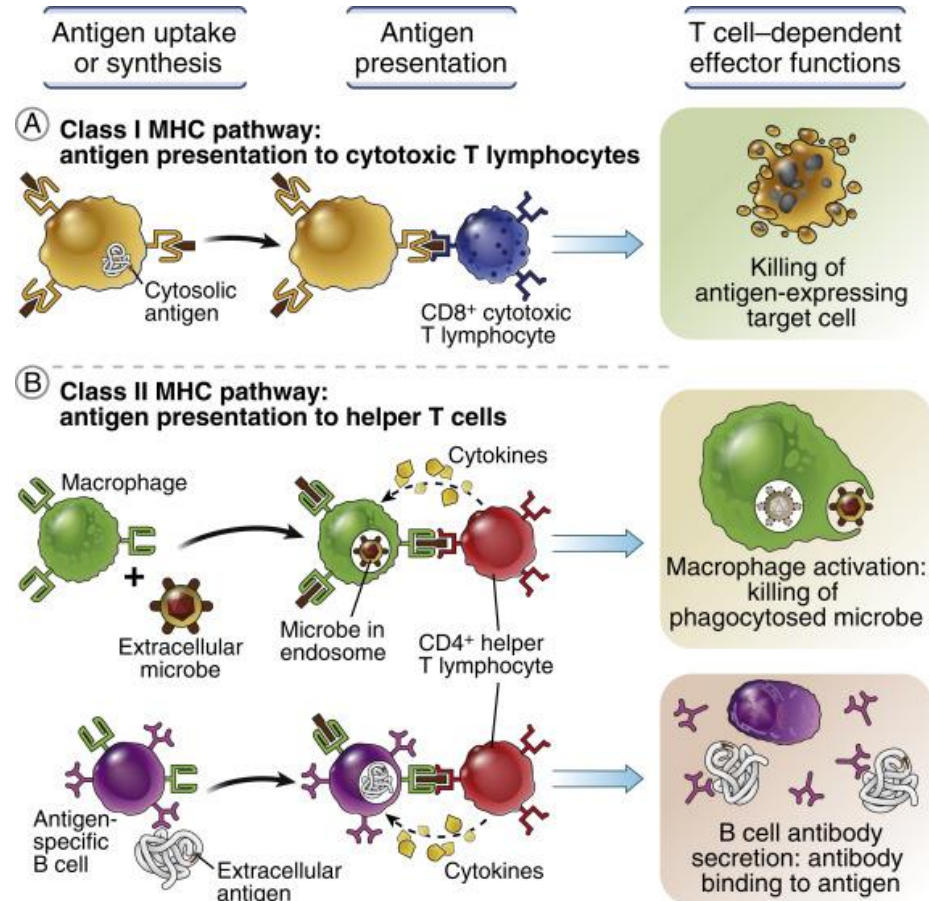
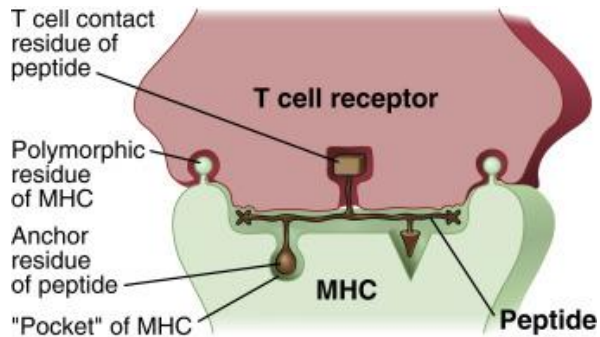


CD8 Cytotoxic T Cell  
a.k.a 'Killer T cell'

CellCartoons.net

# MHC PROTEINY

- Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)
- Aktivace nebo utlumení T-lymfocytů
- „Peptidový display“
- MHC I: všechny jaderné buňky a trombocyty
- MHC II: antigen prezentující buňky
- (MHC III: strukturně podobné MHC I a II, ale spíše s nepoznanou funkcí v imunitní odpovědi)



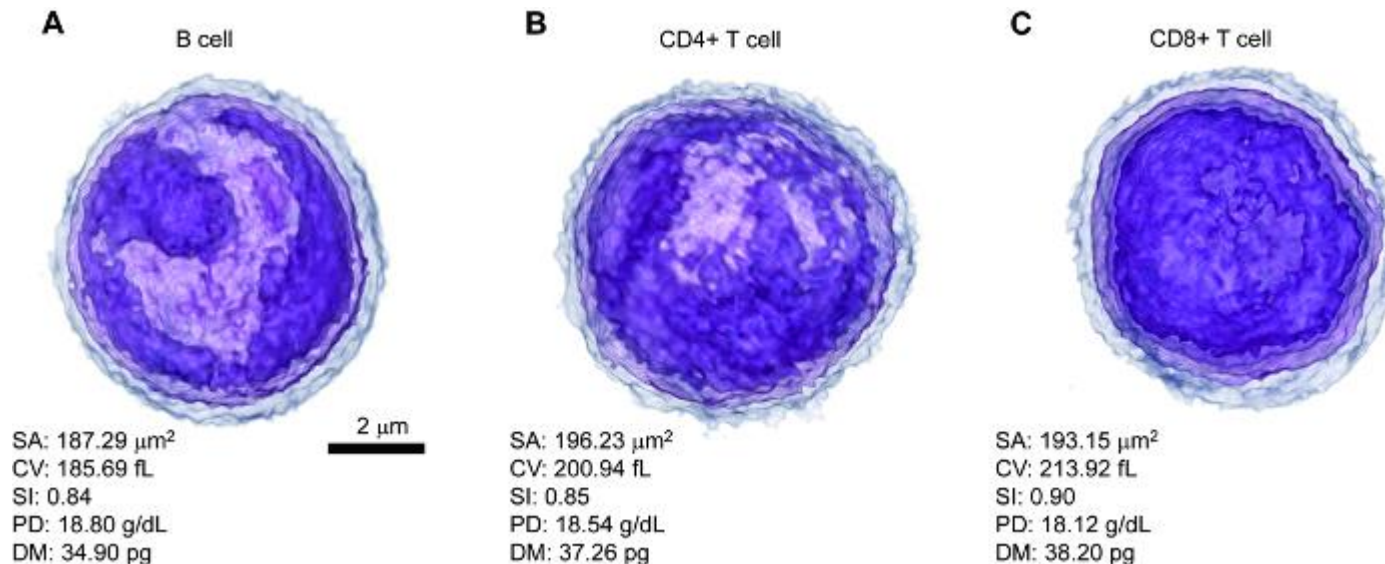
# B- A T- LYMFOCYTY V LIDSKÉM TĚLE

## T-lymfocyty

- Parakortikální zóny lymfatických uzlin
- Bílá pulpa sleziny (periarteriolární pochva)
- Interfolikulární oblasti dalších lymfatických orgánů (tonsily)

## B-lymfocyty

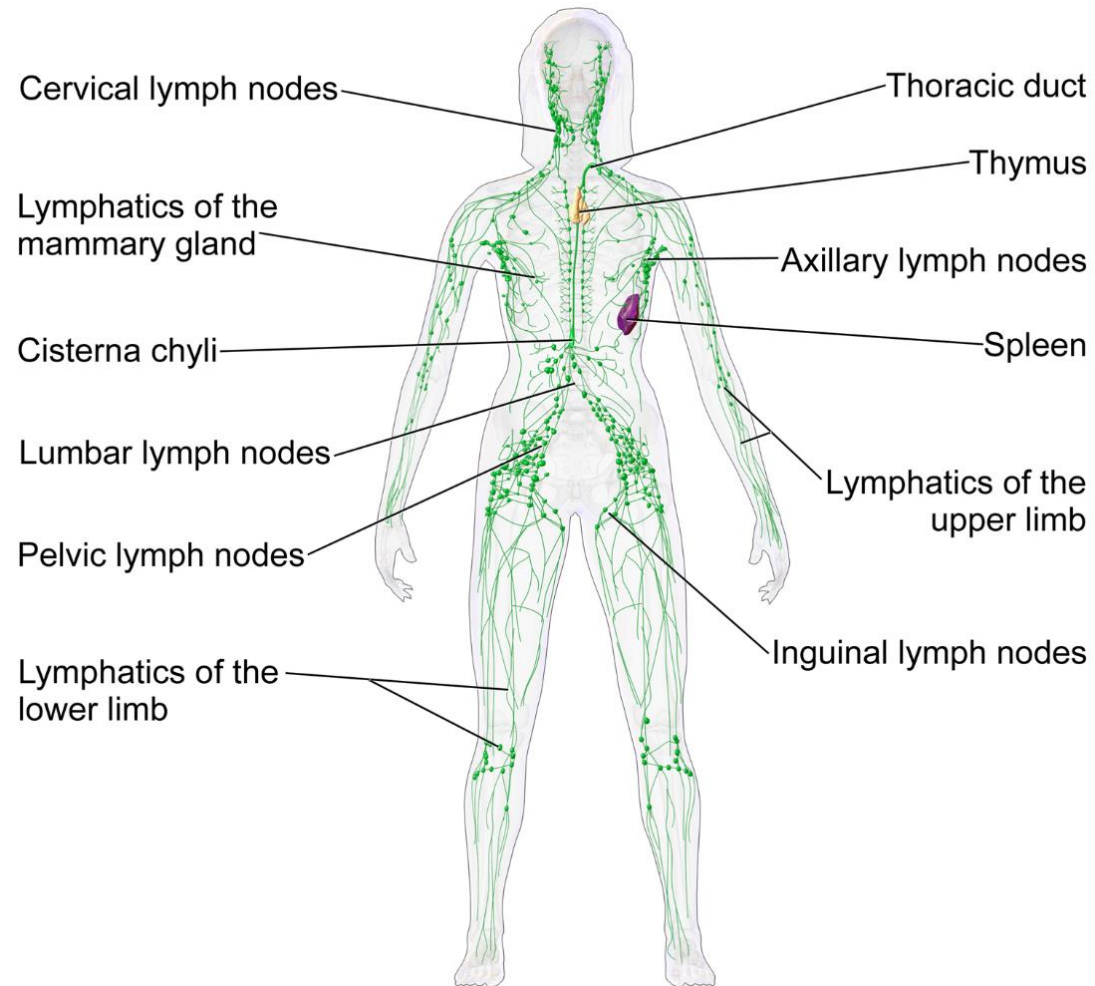
- Lymfatické uzlíky a medulární provazce lymfatických uzlin
- Lymfatické uzlíky a marginální zóny bílé pulpy sleziny
- Lymfatické uzlíky v jiných orgánech



# ZÍSKANÁ IMUNITA

## Histologie:

- **Leukocyty**
  - Lymfocyty
  - Antigen prezentující buňky
- **Lymfatické orgány**



## Primární lymfatické orgány

- Kostní dřeň
- Thymus

## Sekundární lymfatické orgány

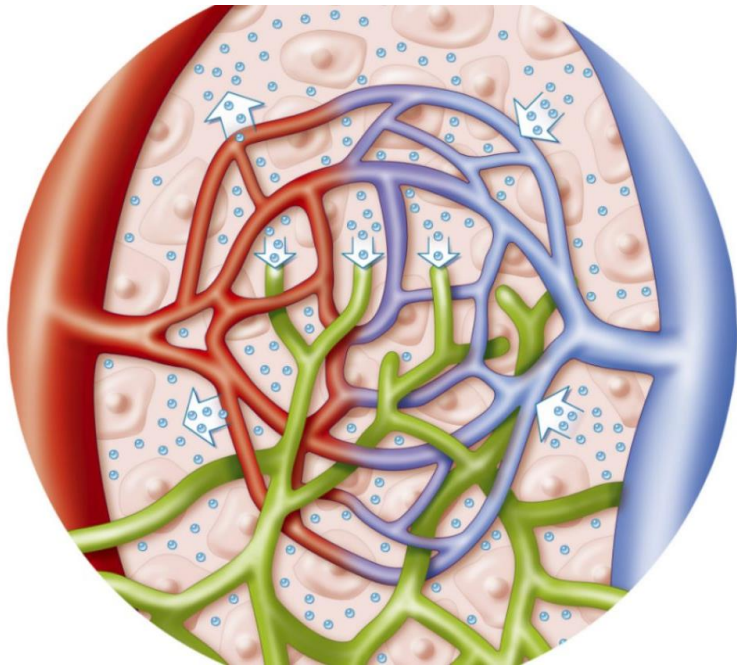
- Lymfatické uzliny
- Slezina
- MALT, tonsily, apendix

## Tkáně

- Krev
- Lymfa
- Sliznice
- Vazivo



## Lymfatické cévy



## Funkce

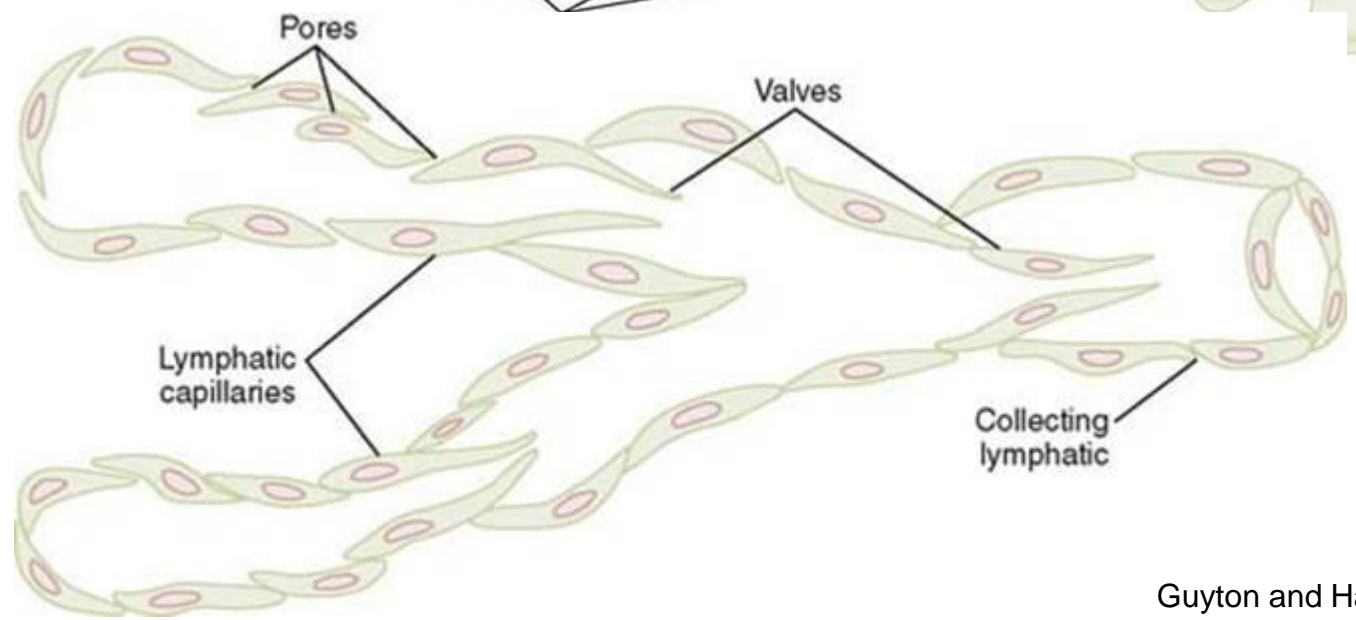
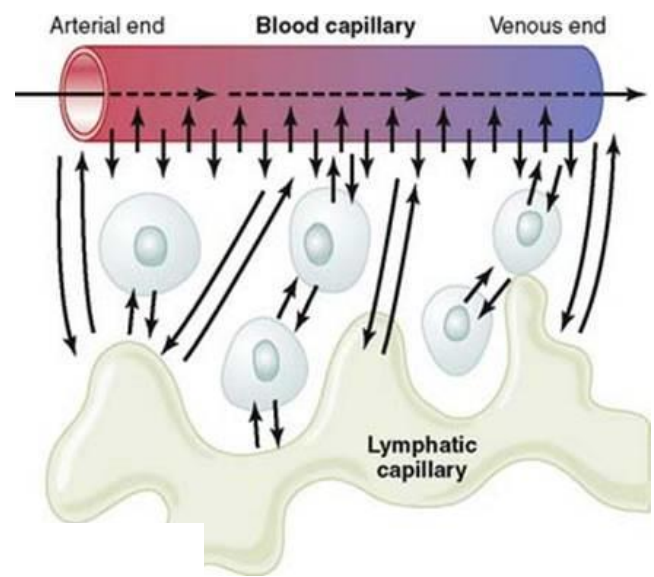
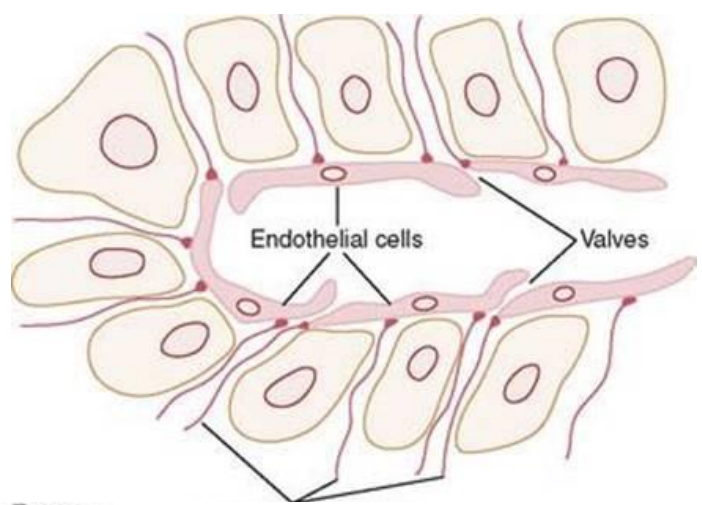
- Sbírají tkáňový mok (intersticiální tekutinu)
- Mikroprostředí pro vývoj a maturaci lymfocytů
- Transport lipidů (chylomikrony)

## Histologie

- **Lymfatické kapiláry**
  - Tenkostěnné, slepě zakončené cévy s nepravidelnou laminou basalis
  - Vlákna, malé chlopně
- **Lymfatické cévy**
  - Stavba:
    - *T. intima* – endotel a subendoteliální c.t.
    - *T. media* – několik vrstev hladkých svalových buněk
    - *T. adventitia* – kolagenní vazivo
  - Podobné malým vénám
  - Chlopně odvozené z *t. intima*
  - Otevírají se do *d. thoracicus* a *d. lymphaticus dx.* → *v. subclavia*

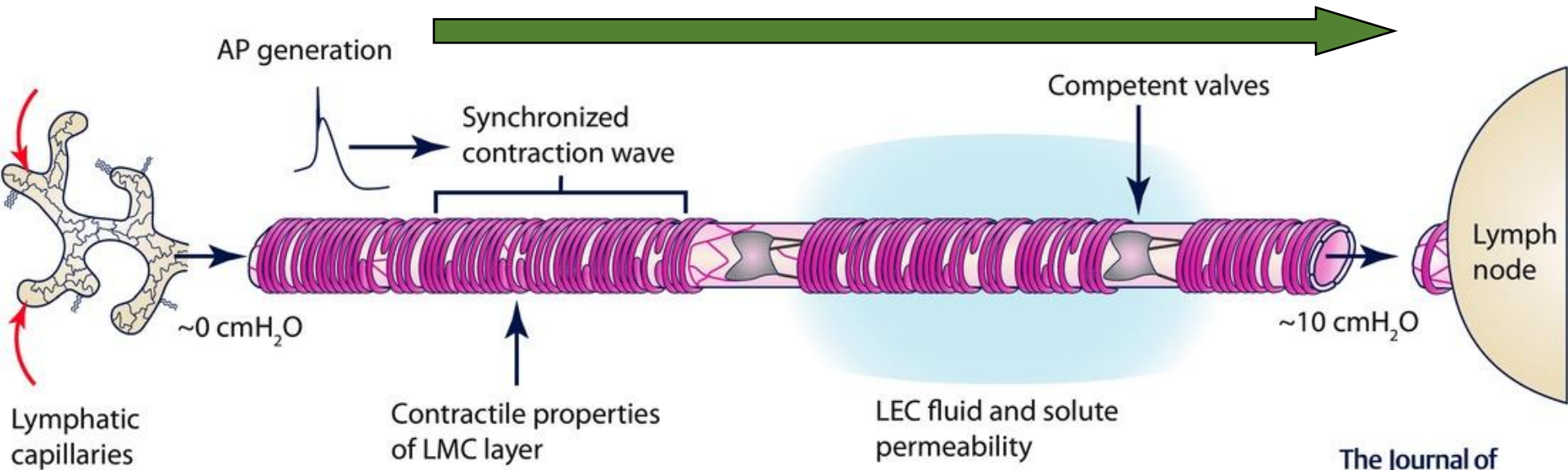
# LYMFATICKÁ CIRKULACE

## Lymfatické kapiláry



# LYMFATICKÁ CIRKULACE

## Tok lymfy je jednosměrný



The Journal of  
**Physiology**

<https://doi.org/10.1113/JP272088>

## Složení lymfy

- Obsahuje podobnou koncentraci iontů jako krevní plasma, ale mnohem méně proteinů
- Na lipidy bohatá lymfa ze střev - chylus
- Imunitní buňky
- Objem lymfy v cirkulaci - cca 1l (2-2.5l lymfy vzniká každý den z tkáňového moku)

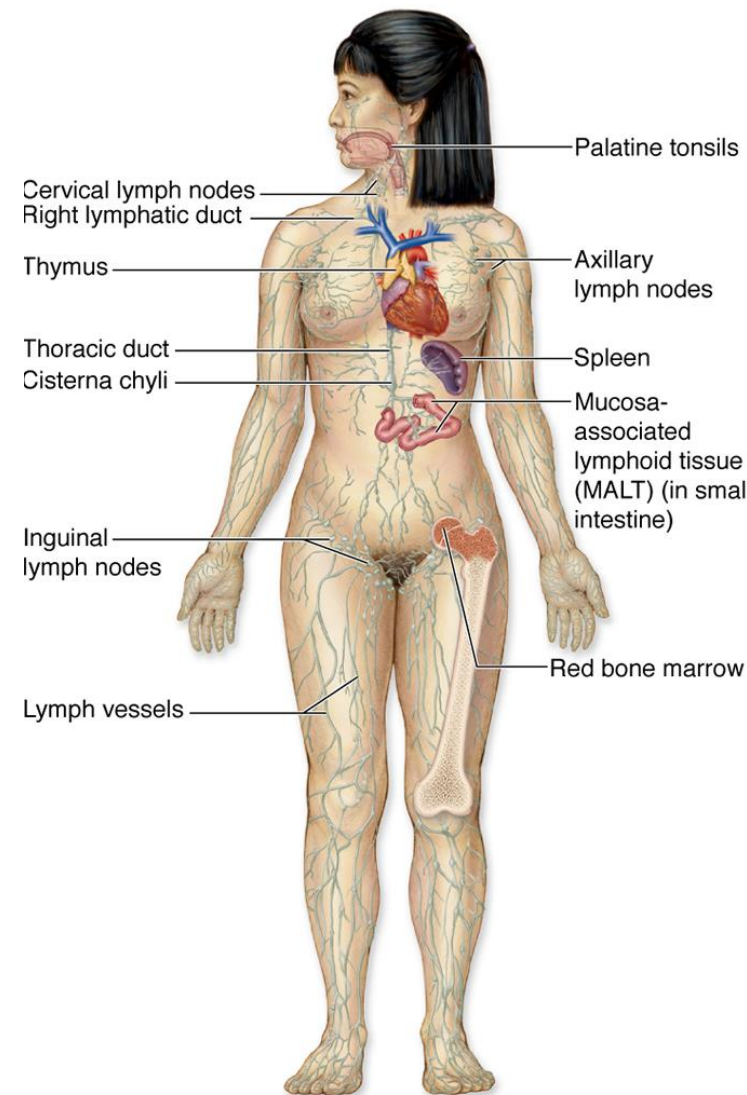
# LYMFATICKÉ ORGÁNY

## Primární (centrální):

- thymus
- kostní dřeň

## Sekundární (periferní):

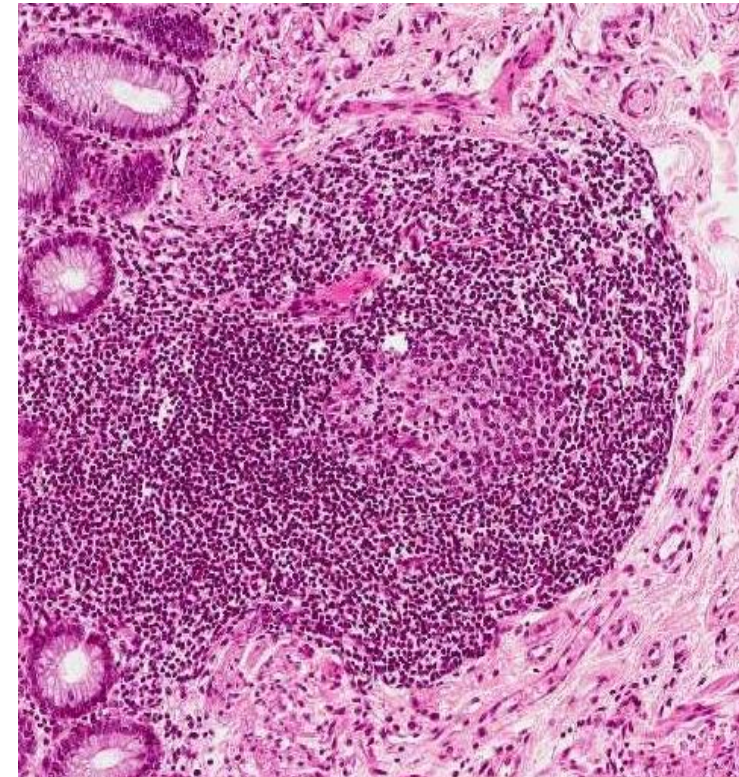
- opouzdřené – lymfatické uzliny, slezina
- neopouzdřené (nebo jen částečně)
  - asociované se sliznicí - „mucosa associated lymphoid tissue“ – **MALT**
  - **tonsily**
  - **lymfatické uzlíky ve slizničním vazivu různých orgánů**



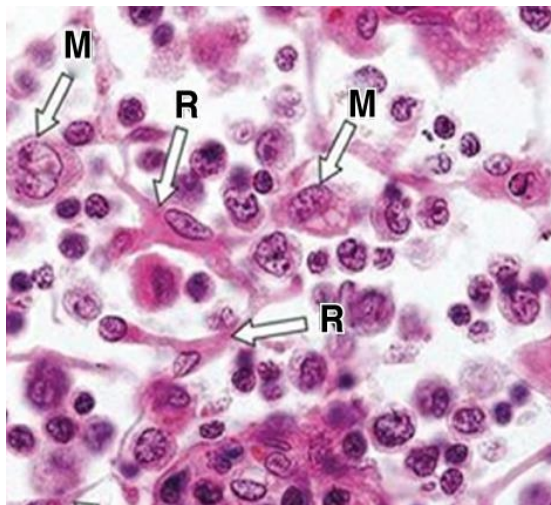
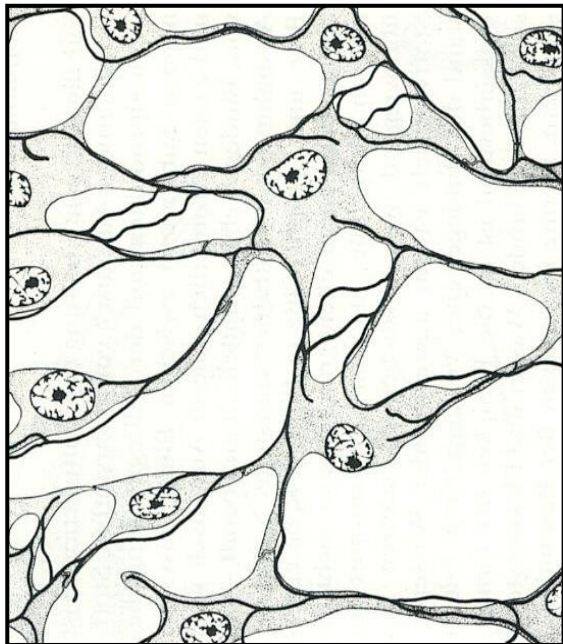
# LYMFATICKÝ UZLÍK

## Folliculus, nodulus lymphaticus

- neopouzdržené agregáty retikulárního vaziva a lymfocytů
- periferní lymfatické orgány
- sliznice dutých orgánů (GIT, dýchací, močový, pohlavní systém)
  
- **primární uzlíky** – před kontaktem s antigenem
- **sekundární uzlíky** – stimulované antigenem
  - světlé germinativní (zárodečné) centrum
  - tmavá plášťová zóna

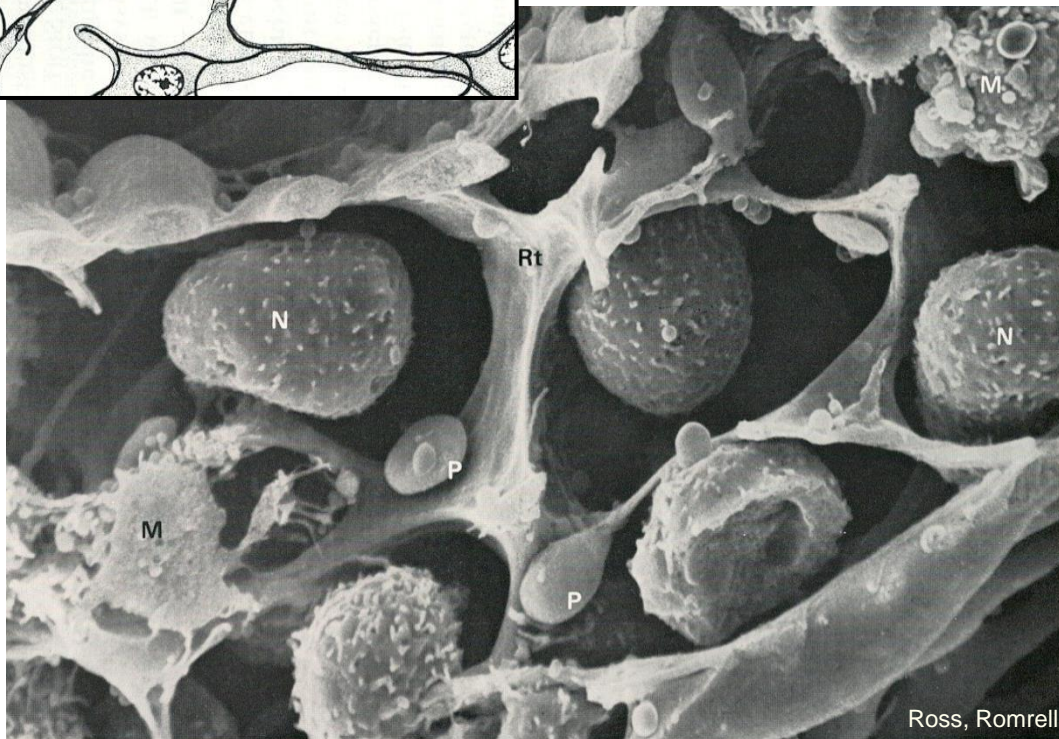


# LYMFATICKÁ (LYMFORETIKULÁRNÍ) TKÁŇ

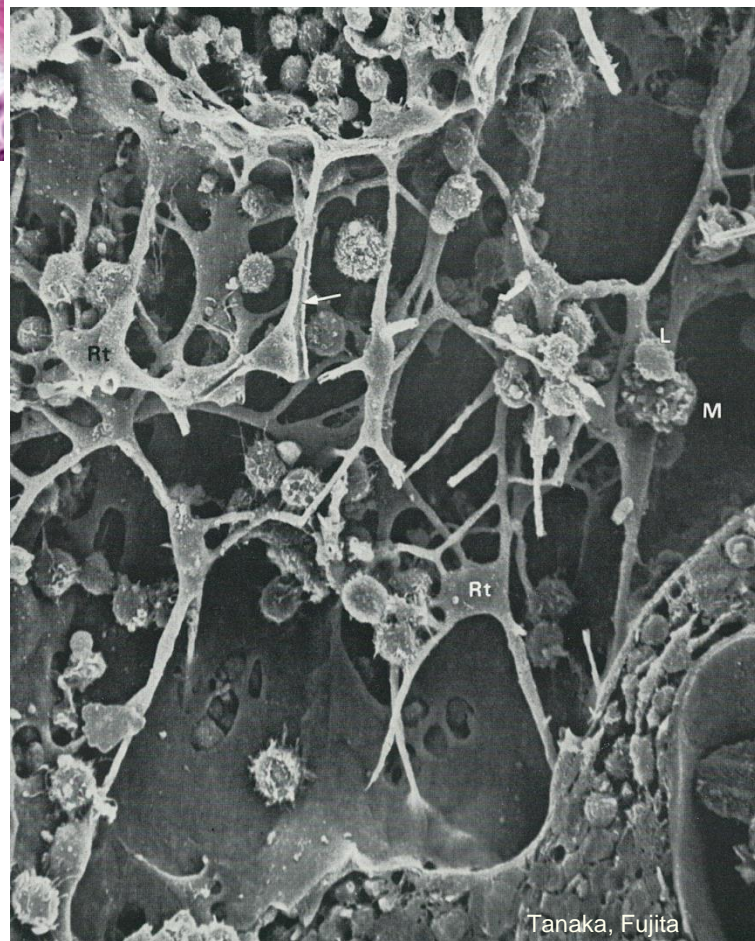


Mescher

- retikulární vazivo a lymfocyty



Ross, Romrell

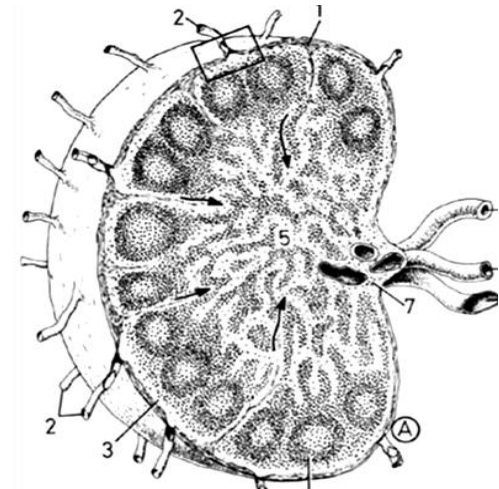
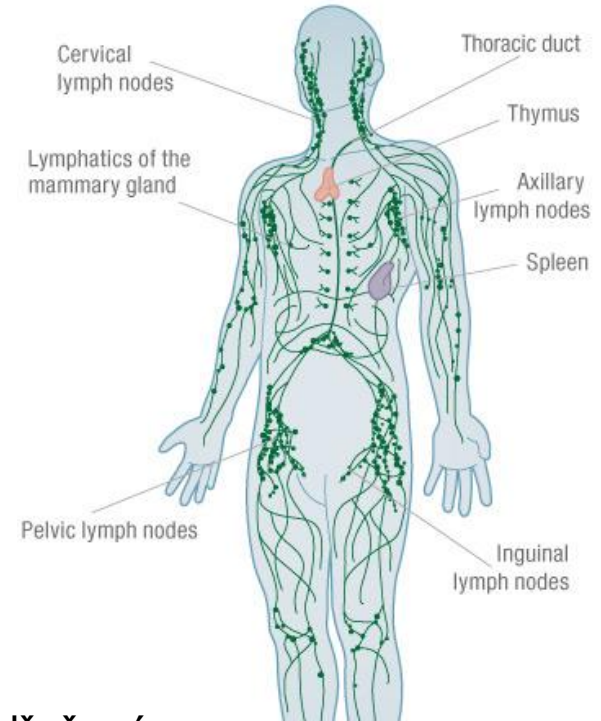


Tanaka, Fujita

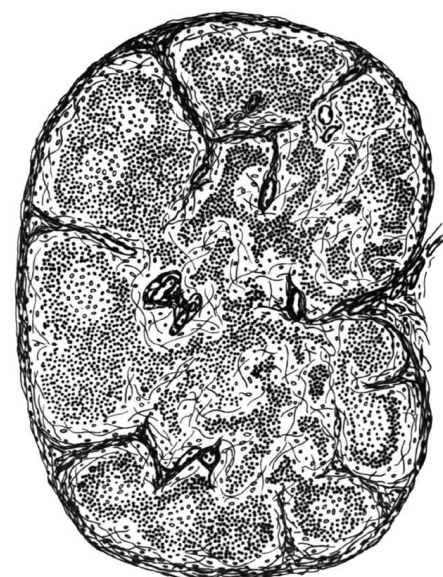
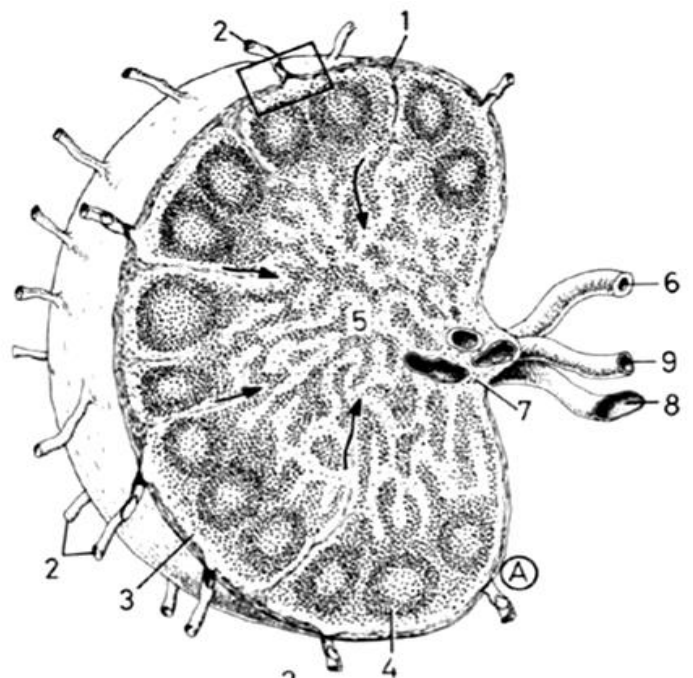
# LYMFATICKÁ UZLINA (nodus lymphaticus, lymphonodus)

## Stavba

- vazivový obal, *hilus*
- parenchymy = lymforetikulární tkáň
- kůra (lymfatické uzlíky a sinusy) (B-lymfocyty)
- dřeň (provazce a sinusy) (B-lymfocyty)
- parakortikální oblast (T-lymfocyty)
- sinusy: subkapsulární (marginální), perifolikulární (kortikální), dřeňové
- *litorální buňky* – výstelka sinusů, fagocytóza

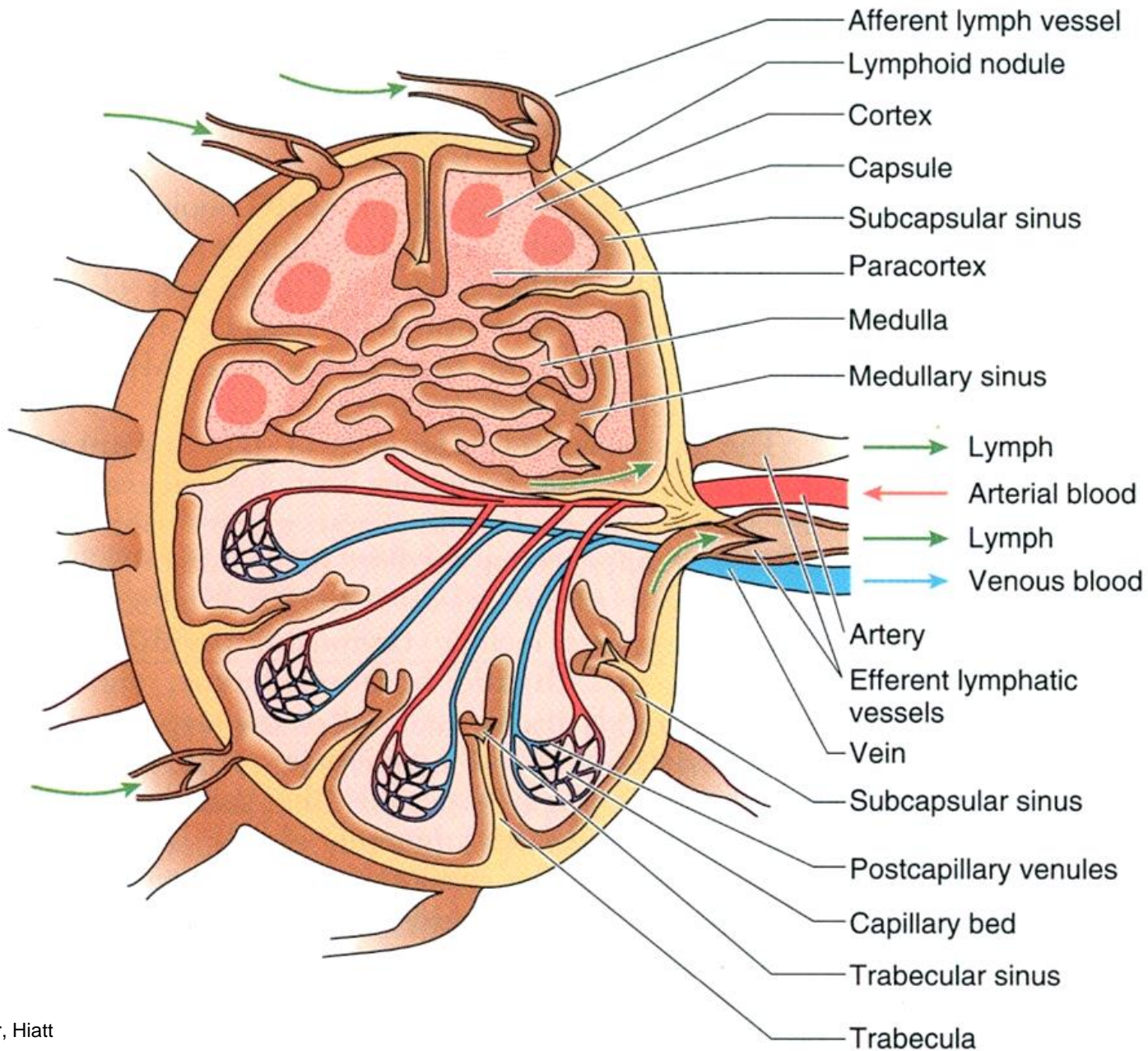


# LYMFATICKÁ UZLINA (nodus lymphaticus, lymphonodus)

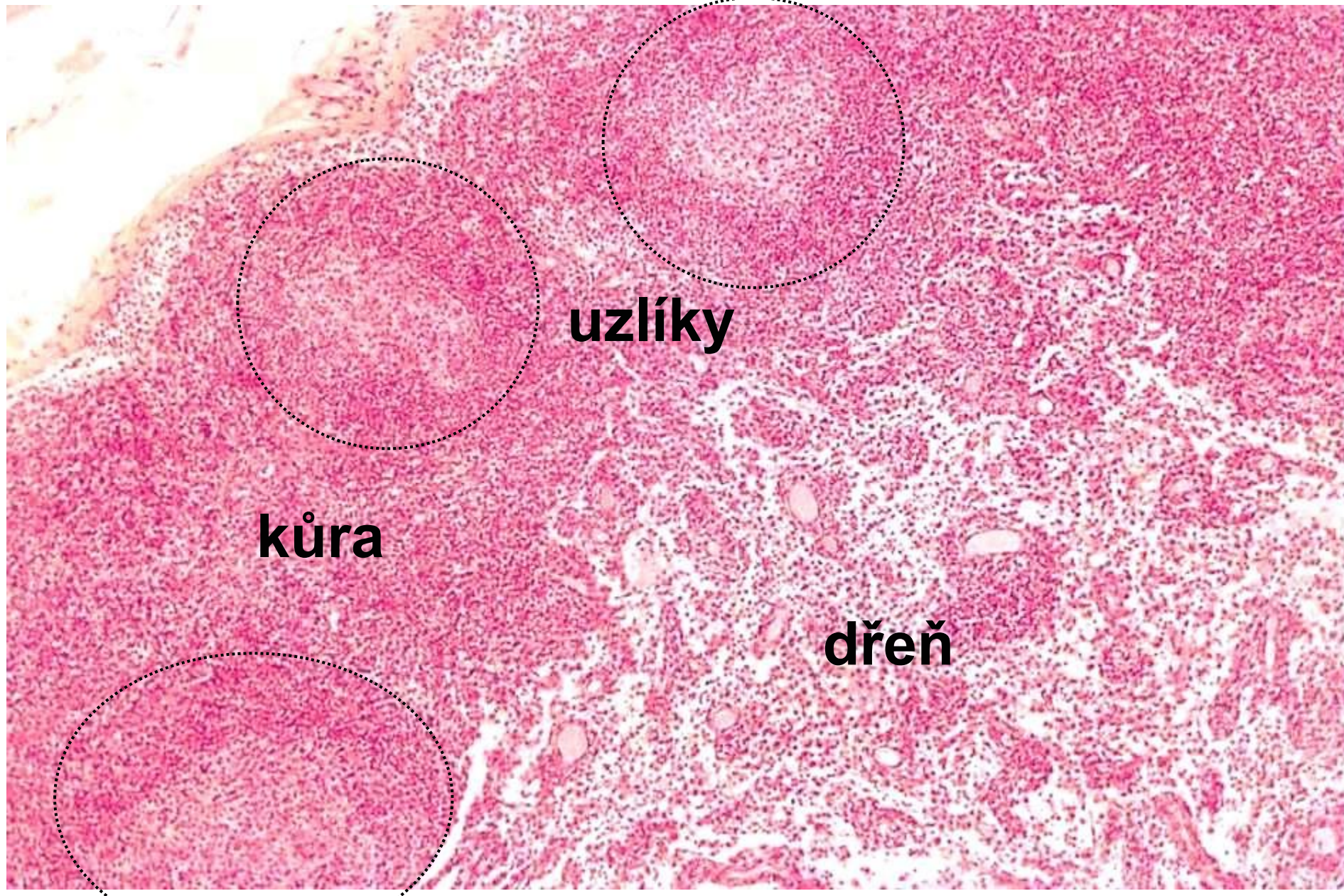




# KREVŇÍ A LYMFATICKÁ CÍRKULACE V UZLINĚ



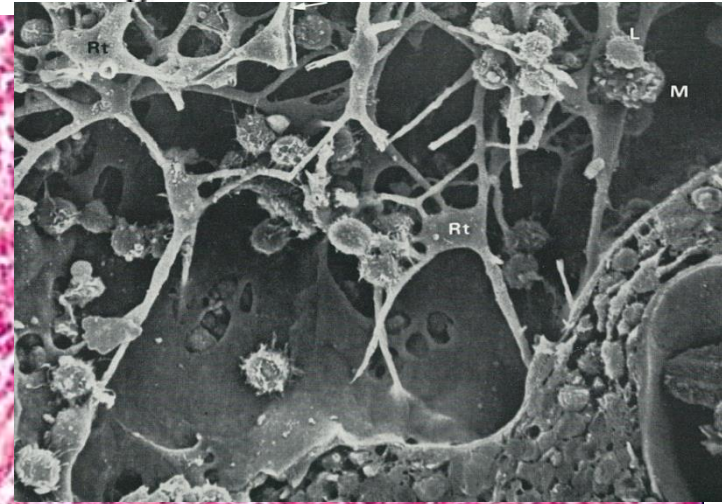
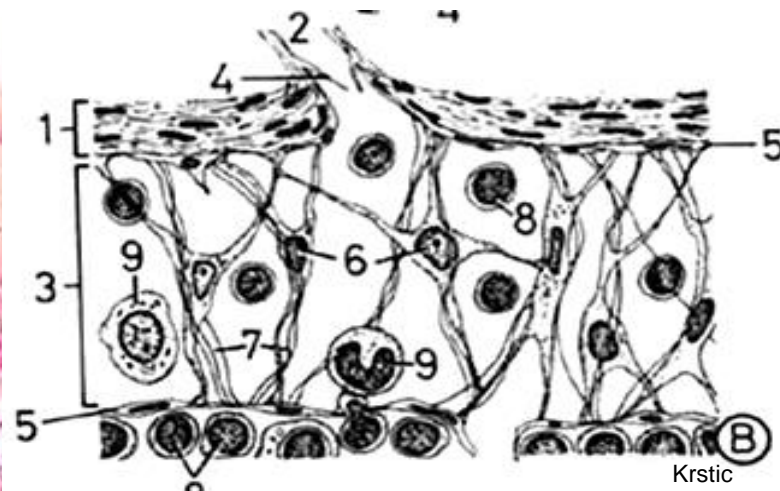
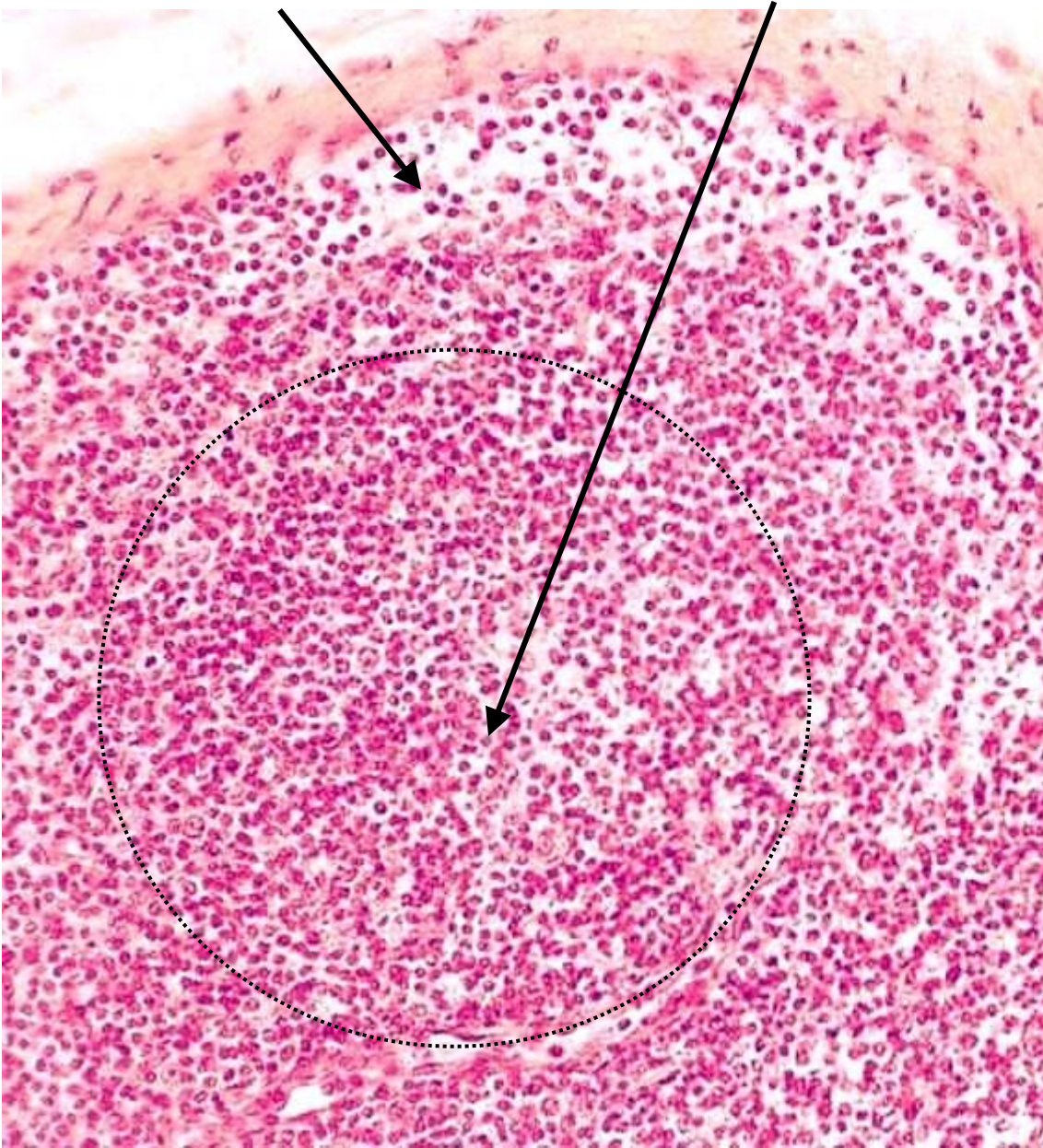
# LYMFATICKÁ UZLINA (nodus lymphaticus, lymphonodus)



# LYMFATICKÁ UZLINA (nodus lymphaticus, lymphonodus)

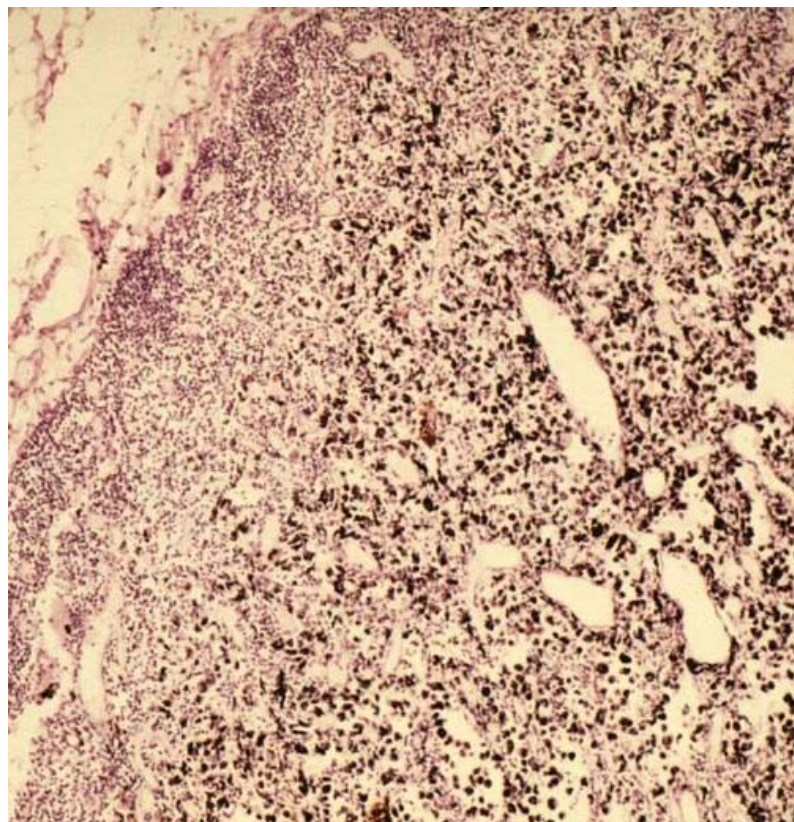
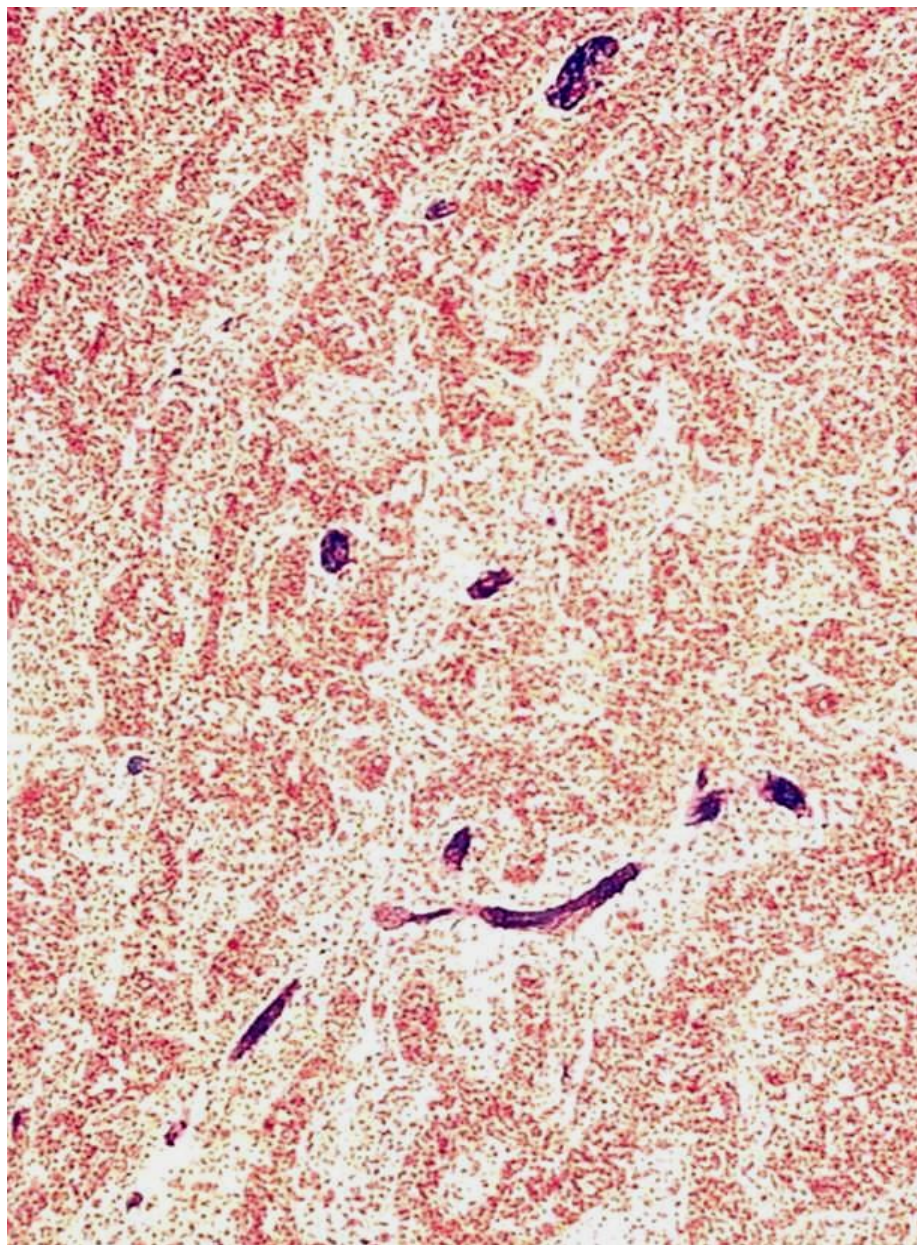
subkapsulární sinus

lymfatický uzlík

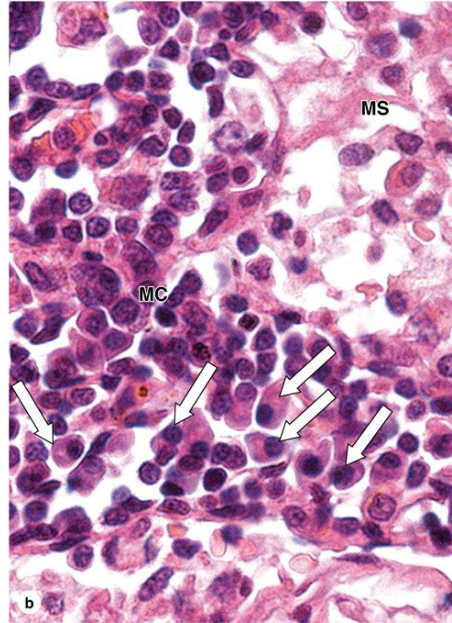
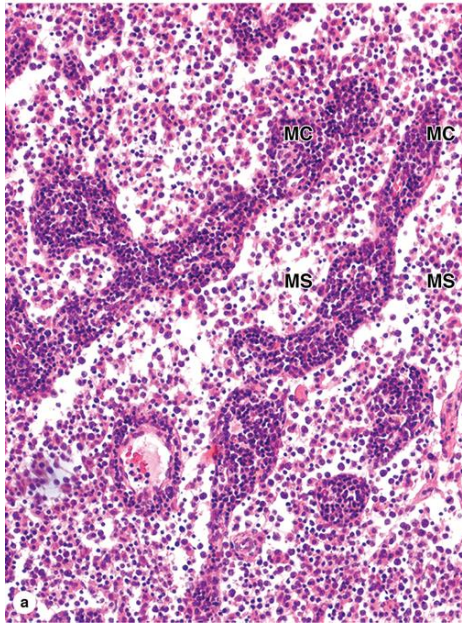


## Dřeňové provazce a sinusy

Uzlina z plicního hilu – depozita  
prachových částic = **antrakóza**



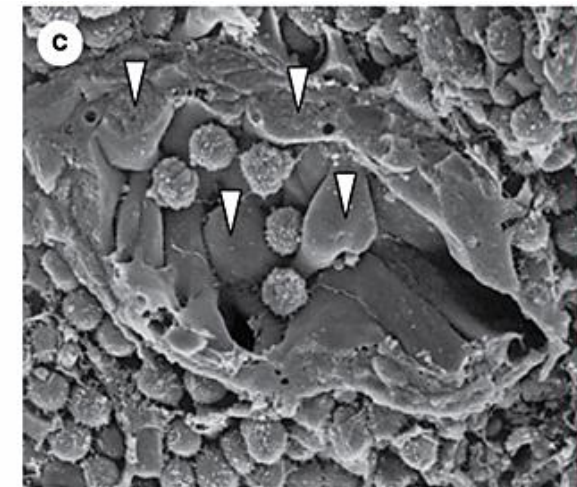
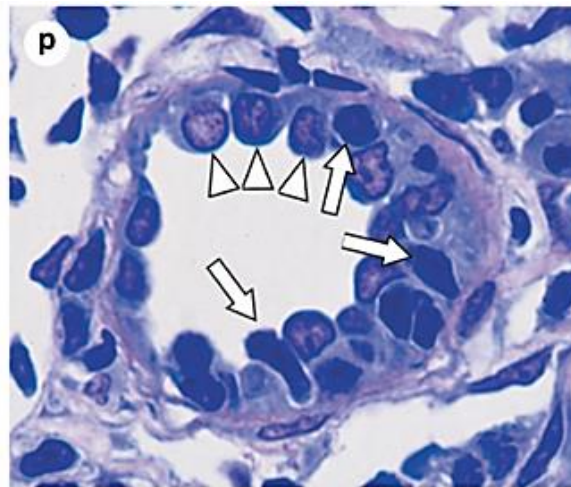
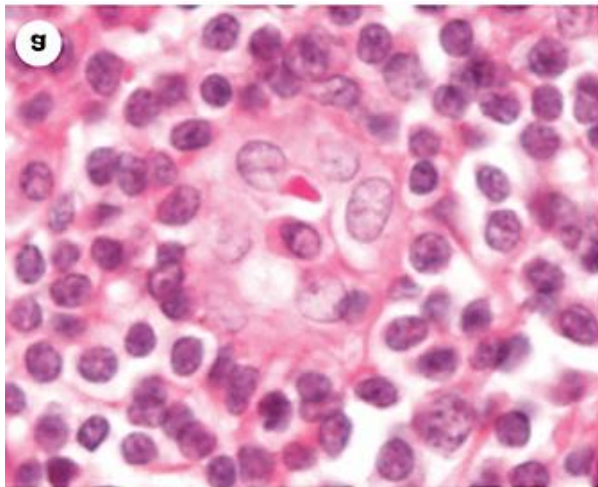
# DŘEŇ LYMFATICKÉ UZLINY



## Dřeňové provazce a sinusy

- Plazmatické buňky
- Postakapilární venuly s vysokoým endotelem (HEV, high endothelium postcapillary venules) – umožňují snadnou extravazaci leukocytů z krve do parenchymu lymfatické uzliny

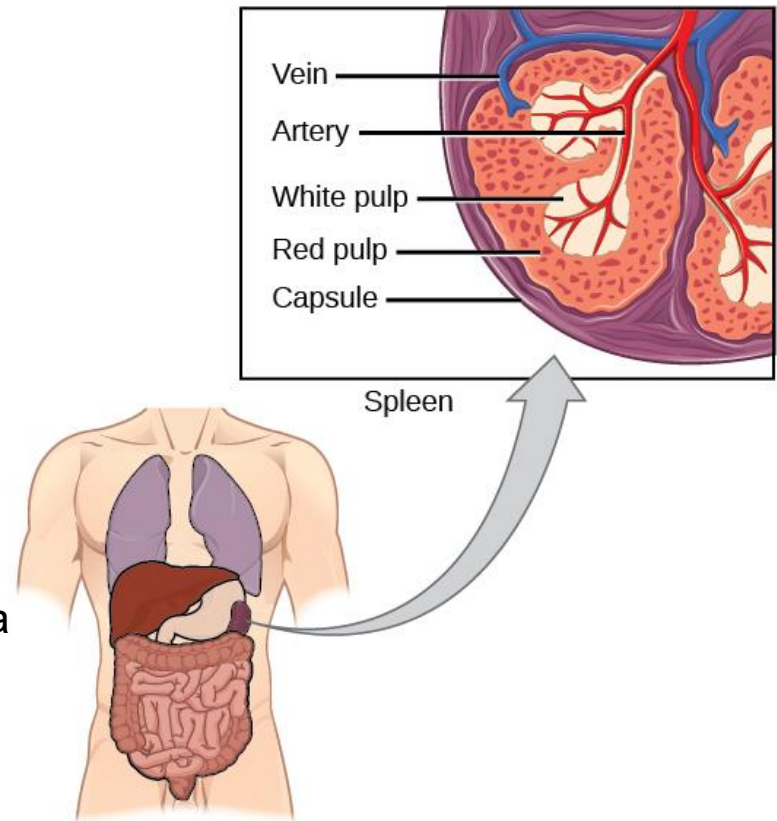
Mescher



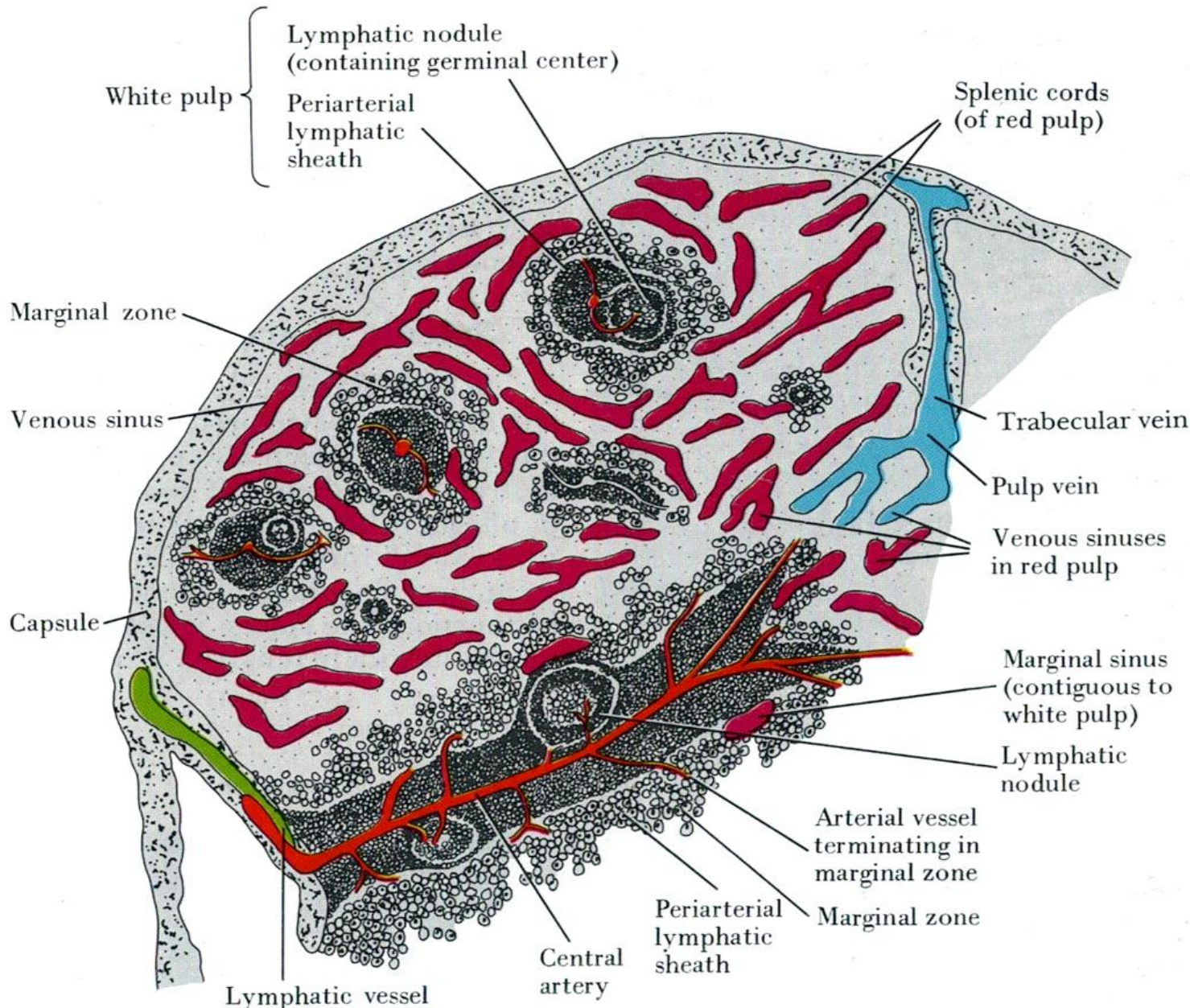
# SLEZINA (LIEN)

## Stavba

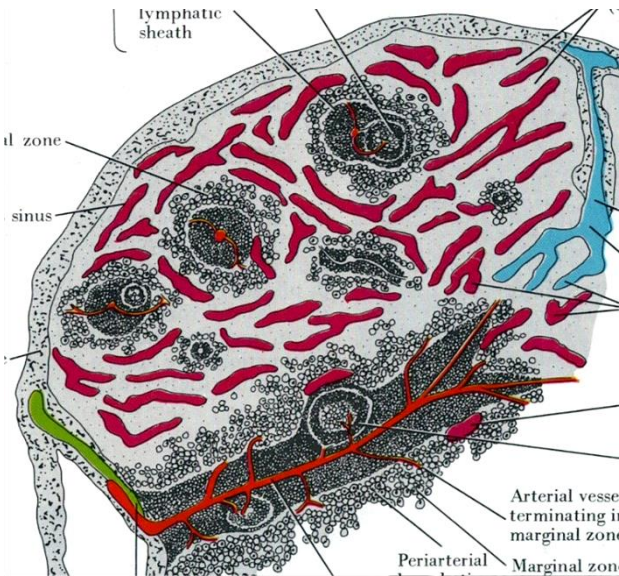
- vazivový obal, vazivové trabekuly
- parenchym sleziny = „pulpa“
- **bílá pulpa** (lymfoidní)
  - periarteriolární lymfatická pochva - PALS
  - Malpighiho tělíska = uzlíky
- **červená pulpa** (nelymfoidní)
  - Billrothovy provazce – síť retikulárních vláken a buněk mezi venózními sinusy
  - venózní sinusy
- **marginální zóna** – okrajová zóna mezi bílou a červenou pulpou, obsahuje zejména antigen prezentující buňky a makrofágy



# SLEZINA (LIEN)

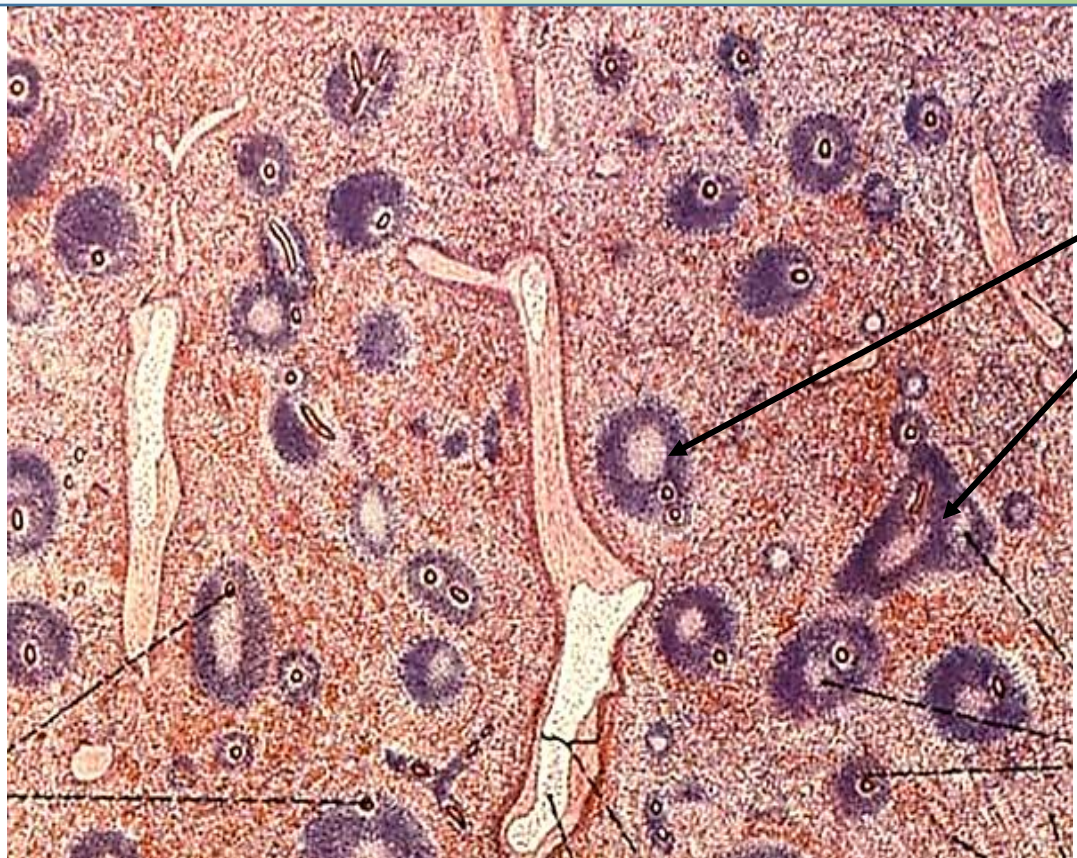


# SLEZINA (LIEN)





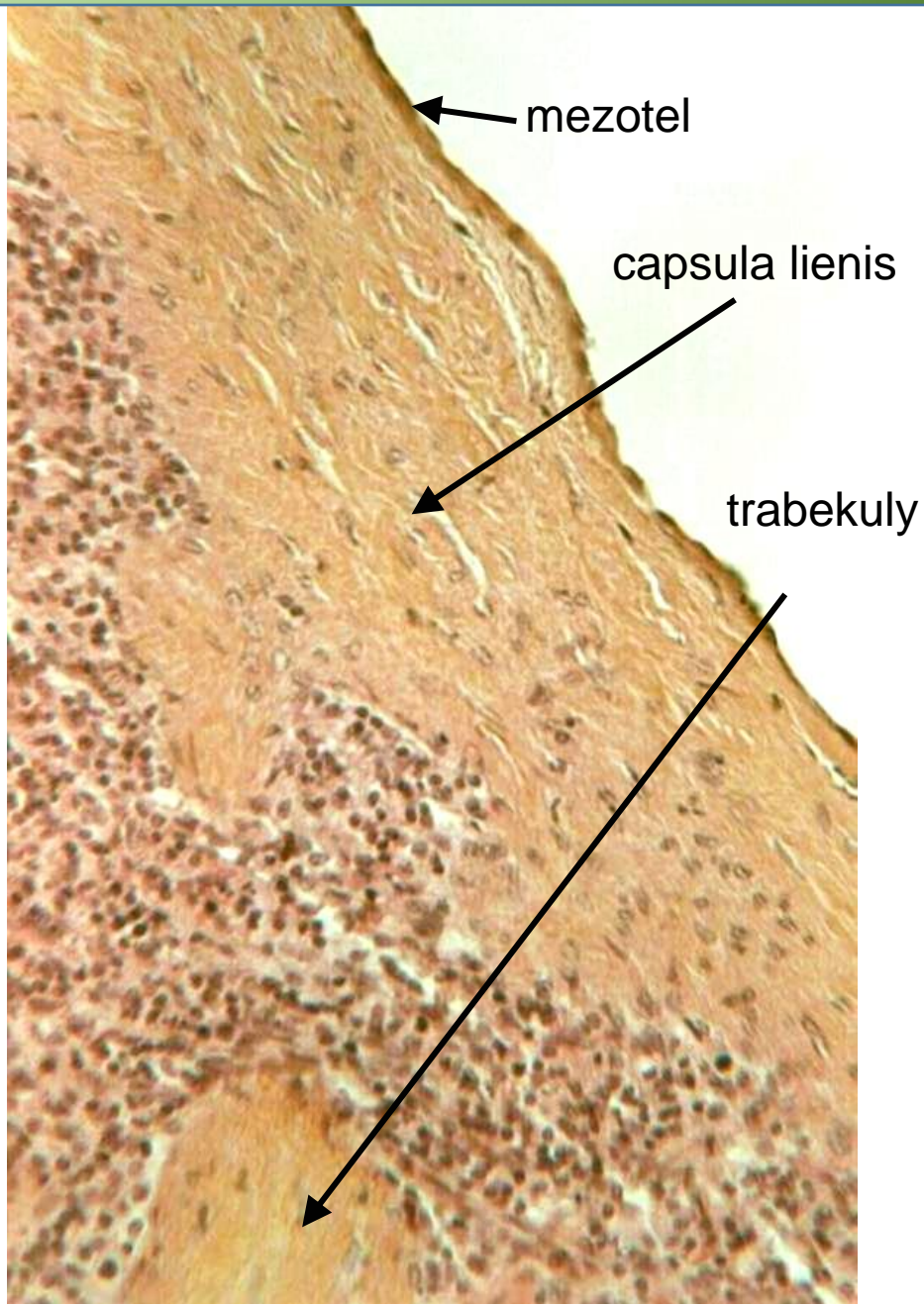
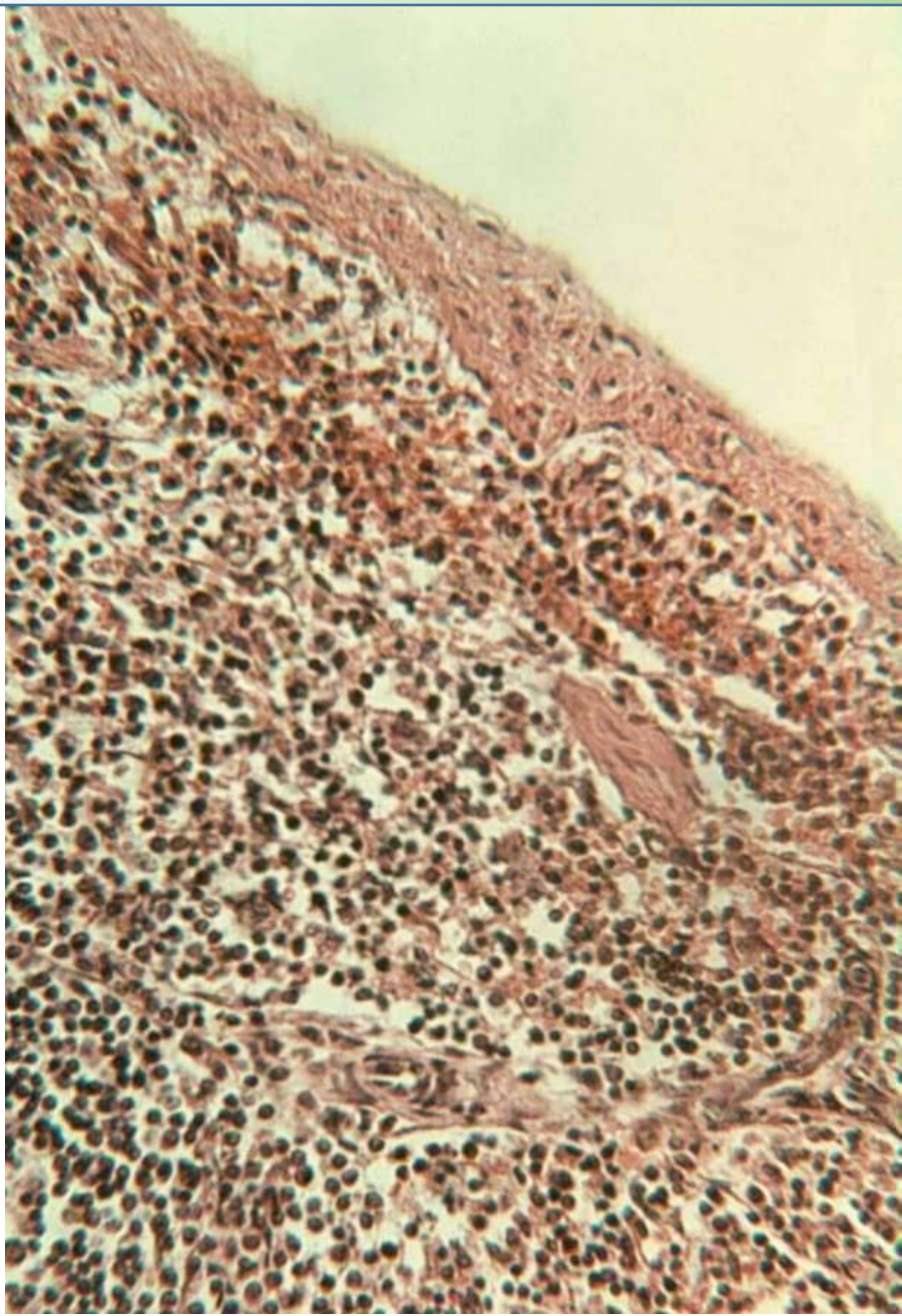
# SLEZINA (LIEN)



Sobotta



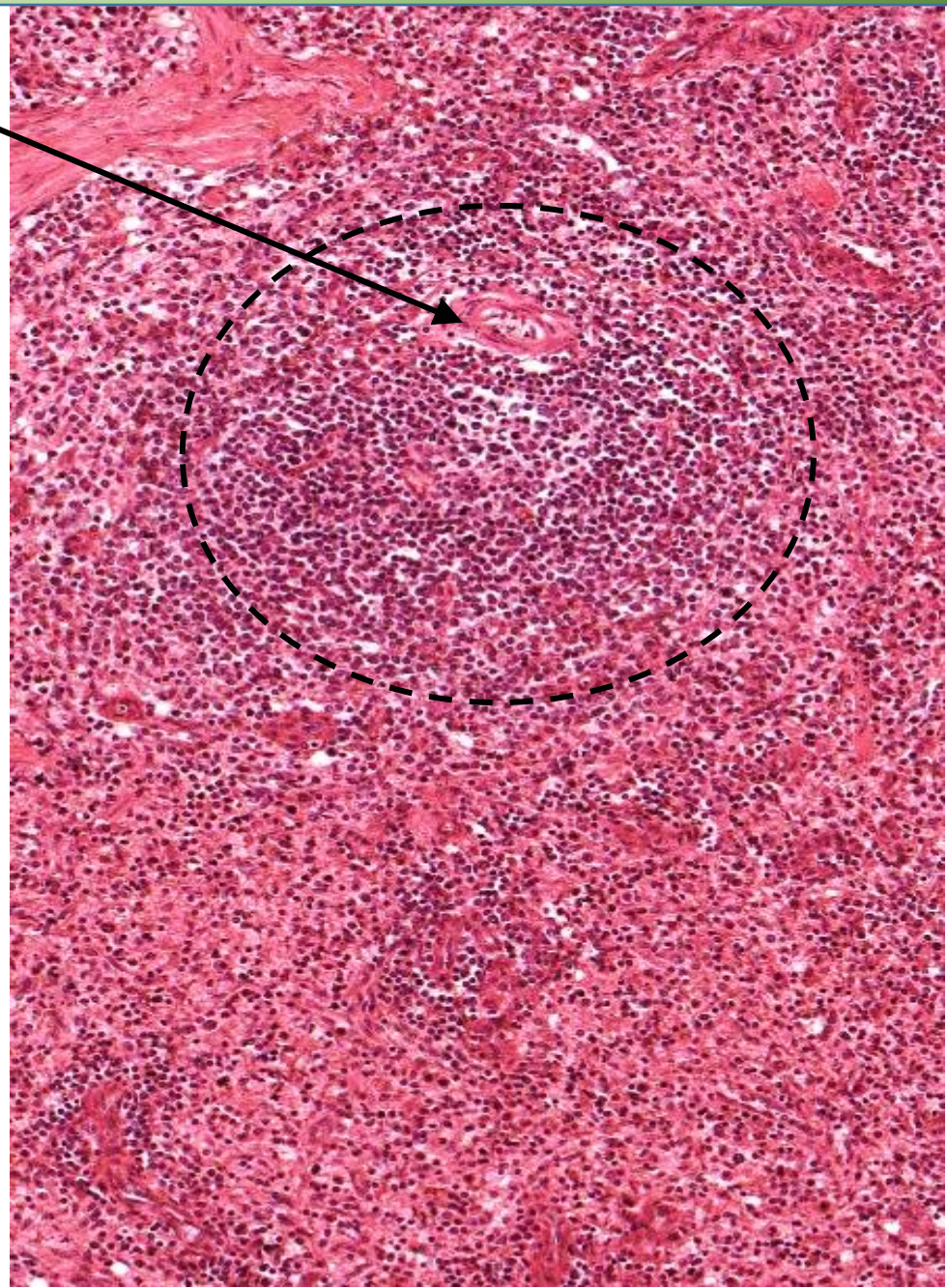
# SLEZINA (LIEN)



# SLEZINA (LIEN)

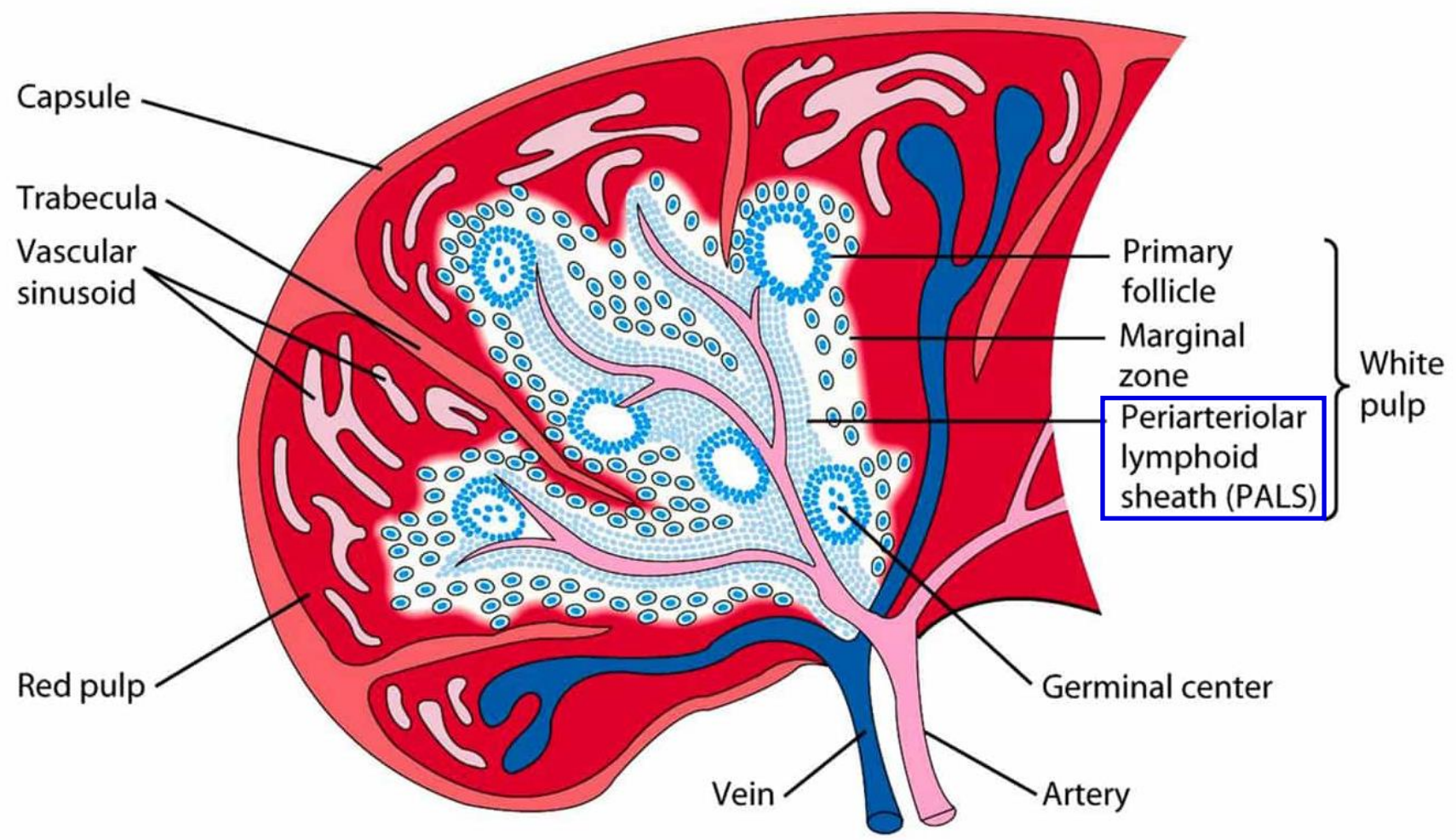
bílá pulpa

a. centralis

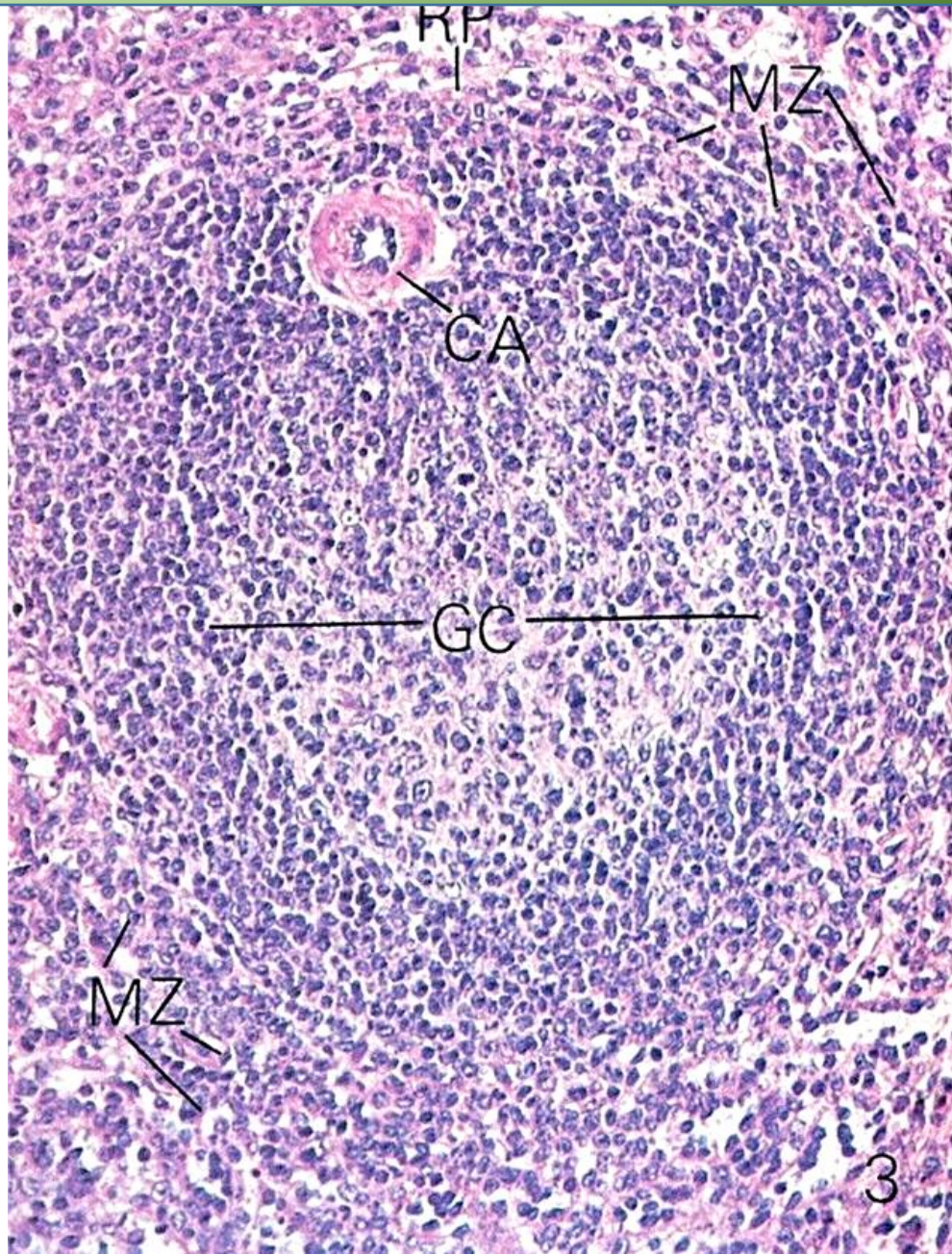
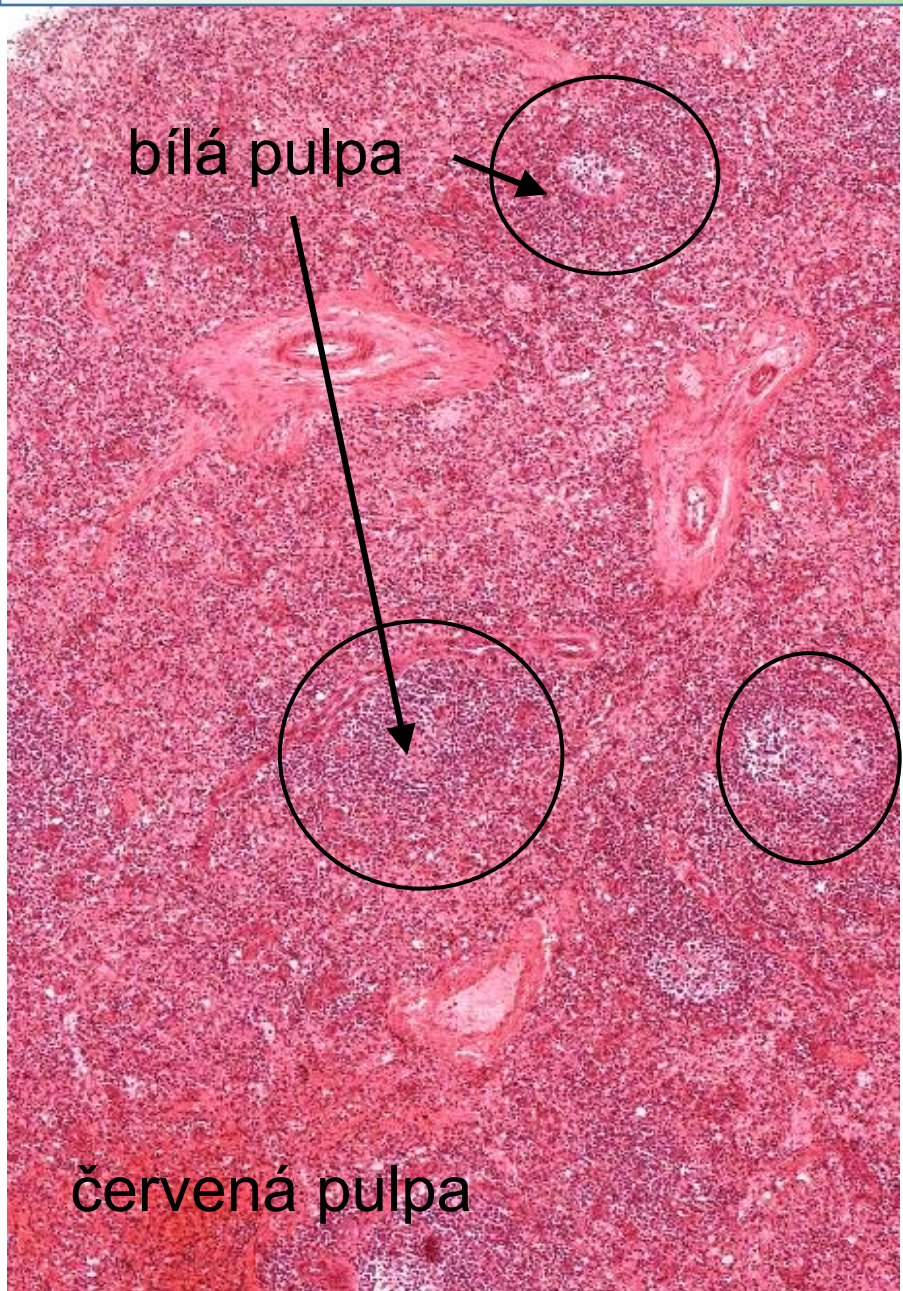


# SLEZINA (LIEN)

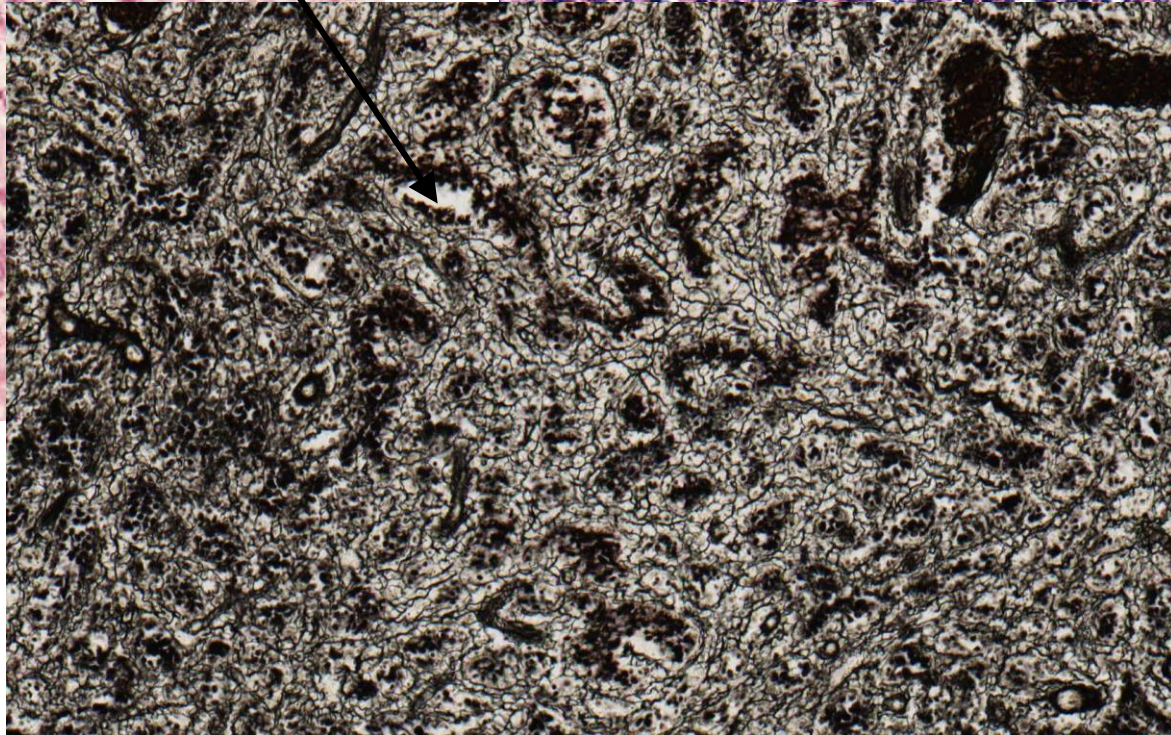
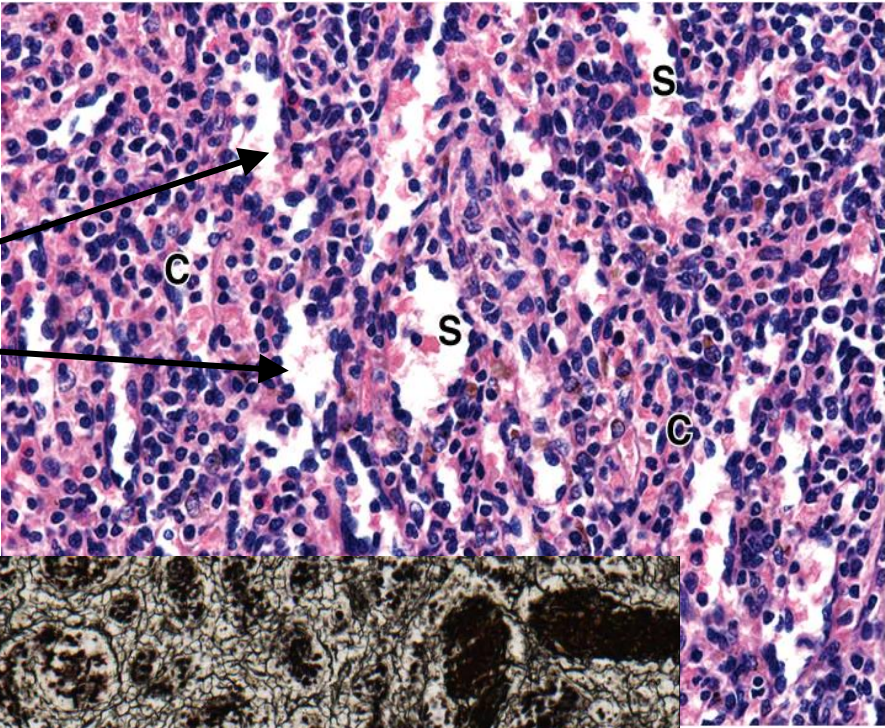
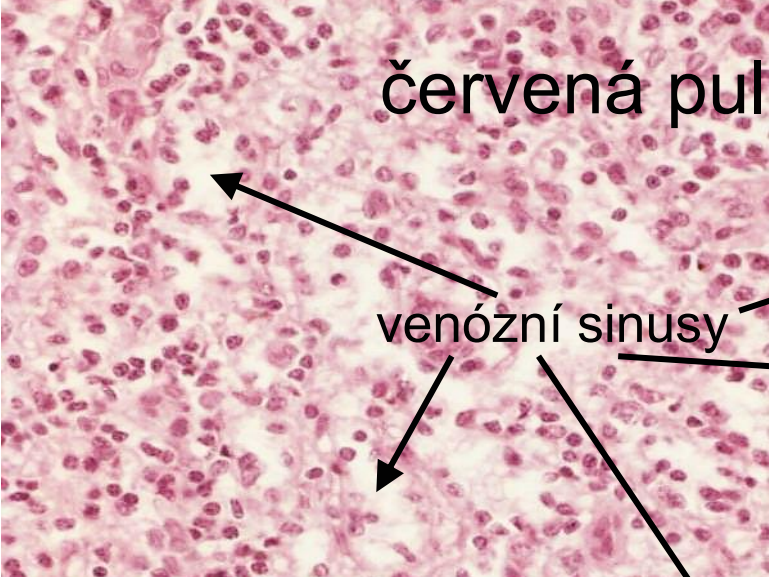
PALS – periarteriolární lymfatická pochva – kolem aa.centrales



# SLEZINA (LIEN)



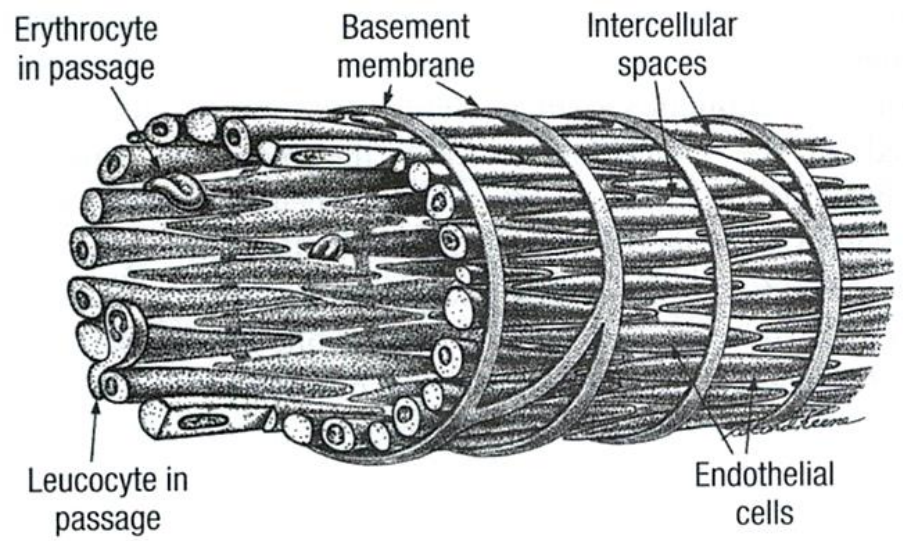
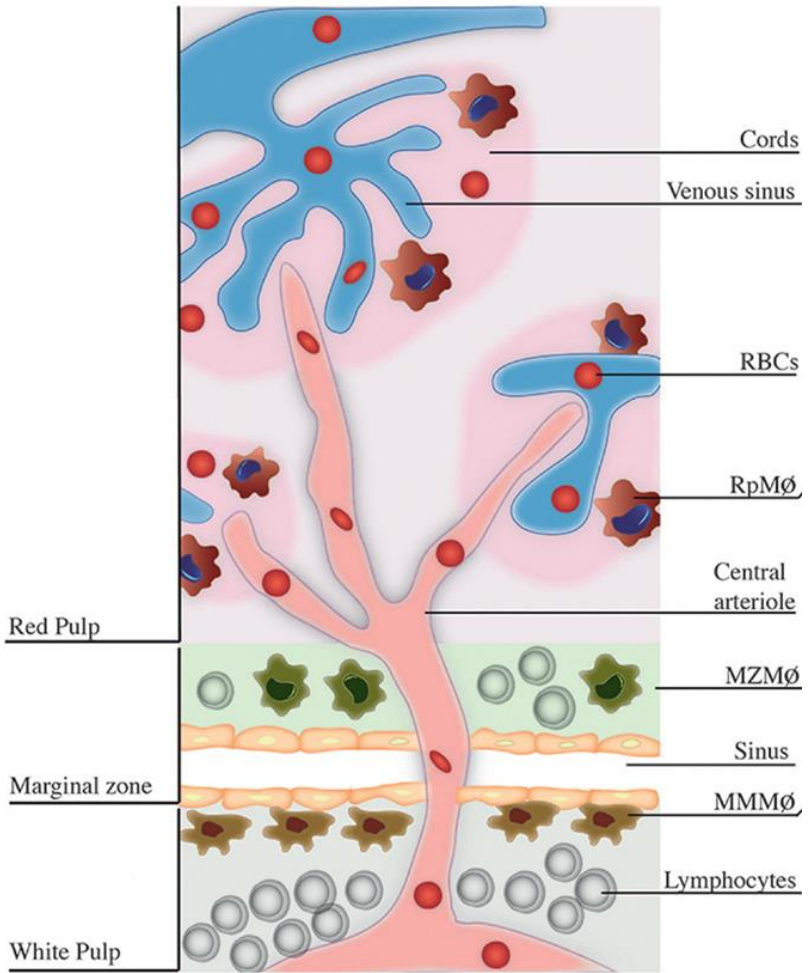
# SLEZINA (LIEN)



Mescher

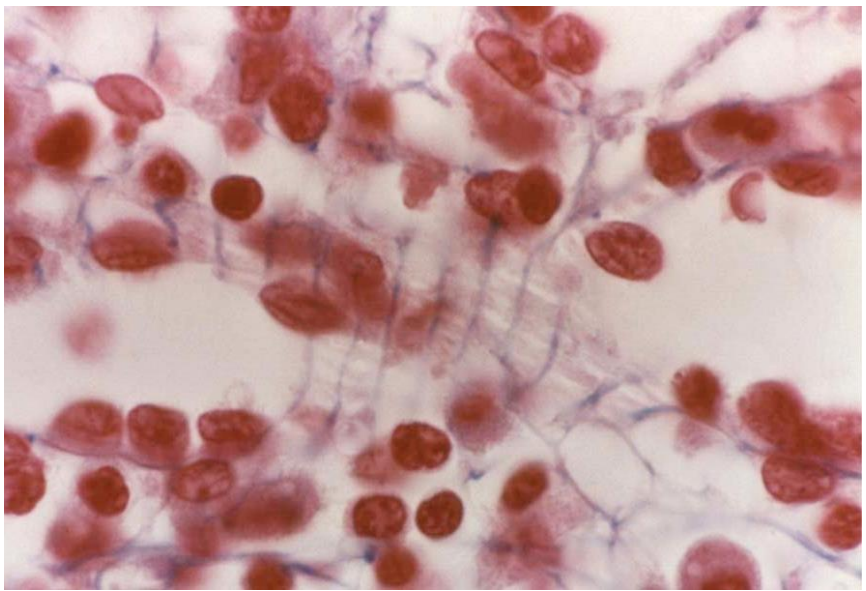
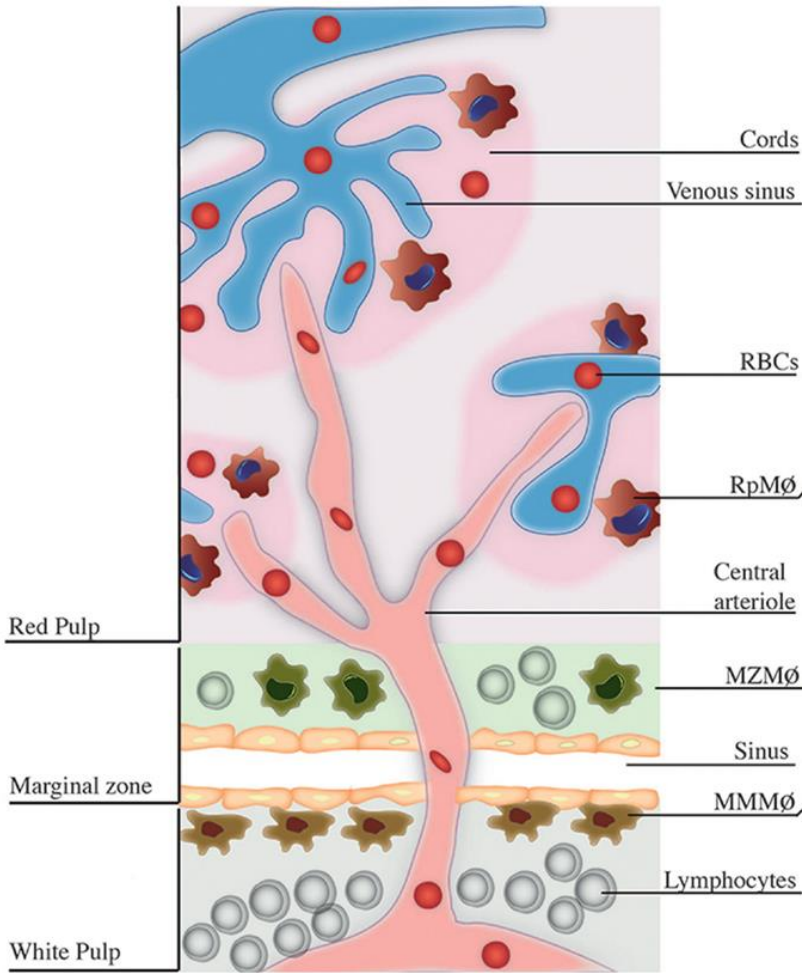
# SLEZINA (LIEN)

- Venózní sinusy červené pulpy
- Odstranění abnormálních erytrocytů



# SLEZINA (LIEN)

- Venózní sinusy červené pulpy
- Odstranění abnormálních erytrocytů





# SLEZINA (LIEN)

venózní sinus



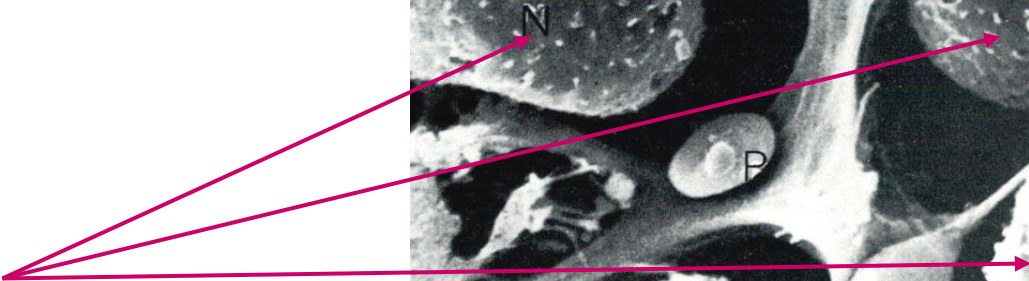
VS

retikulární buňka



RC

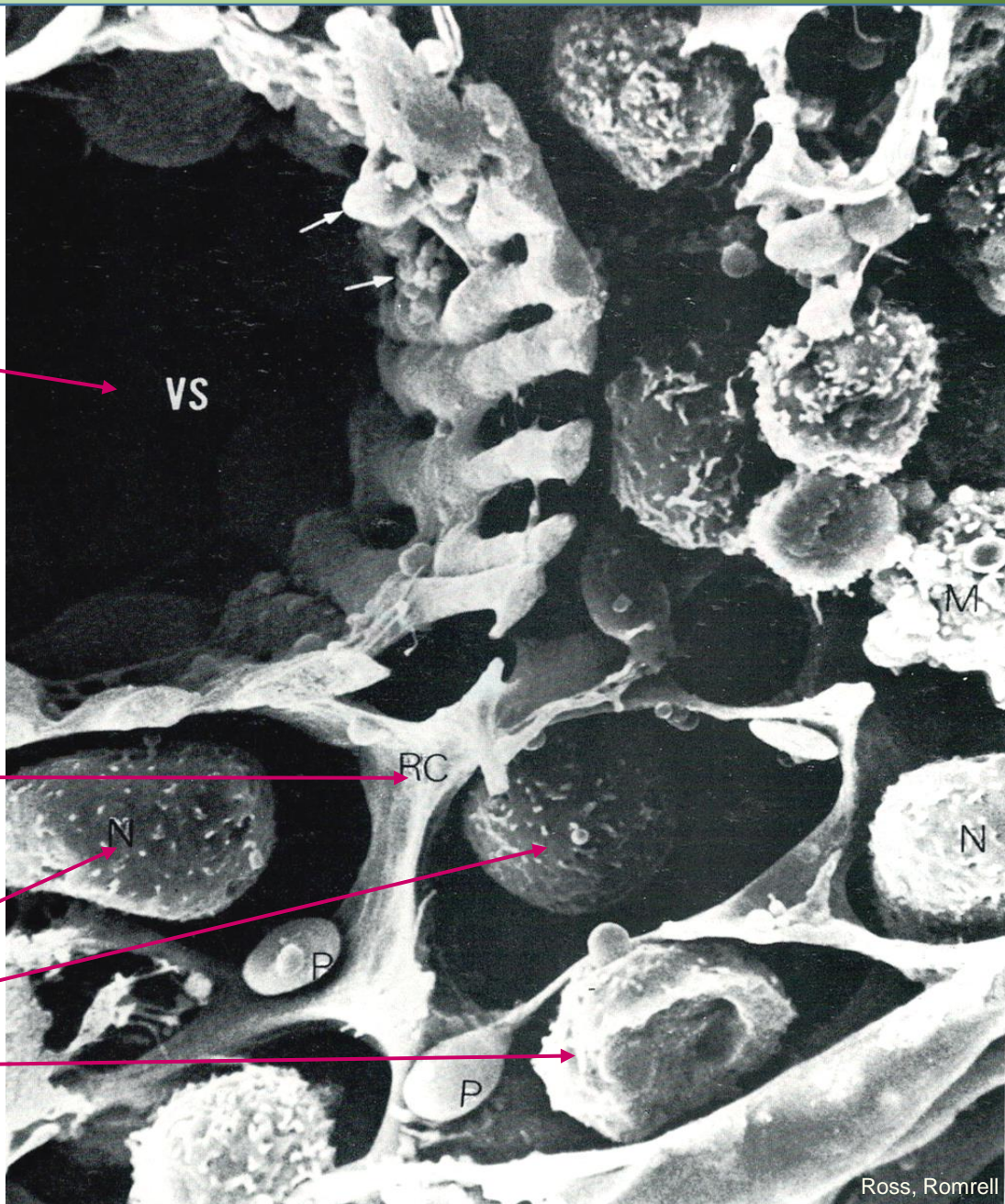
buňky v cirkulaci



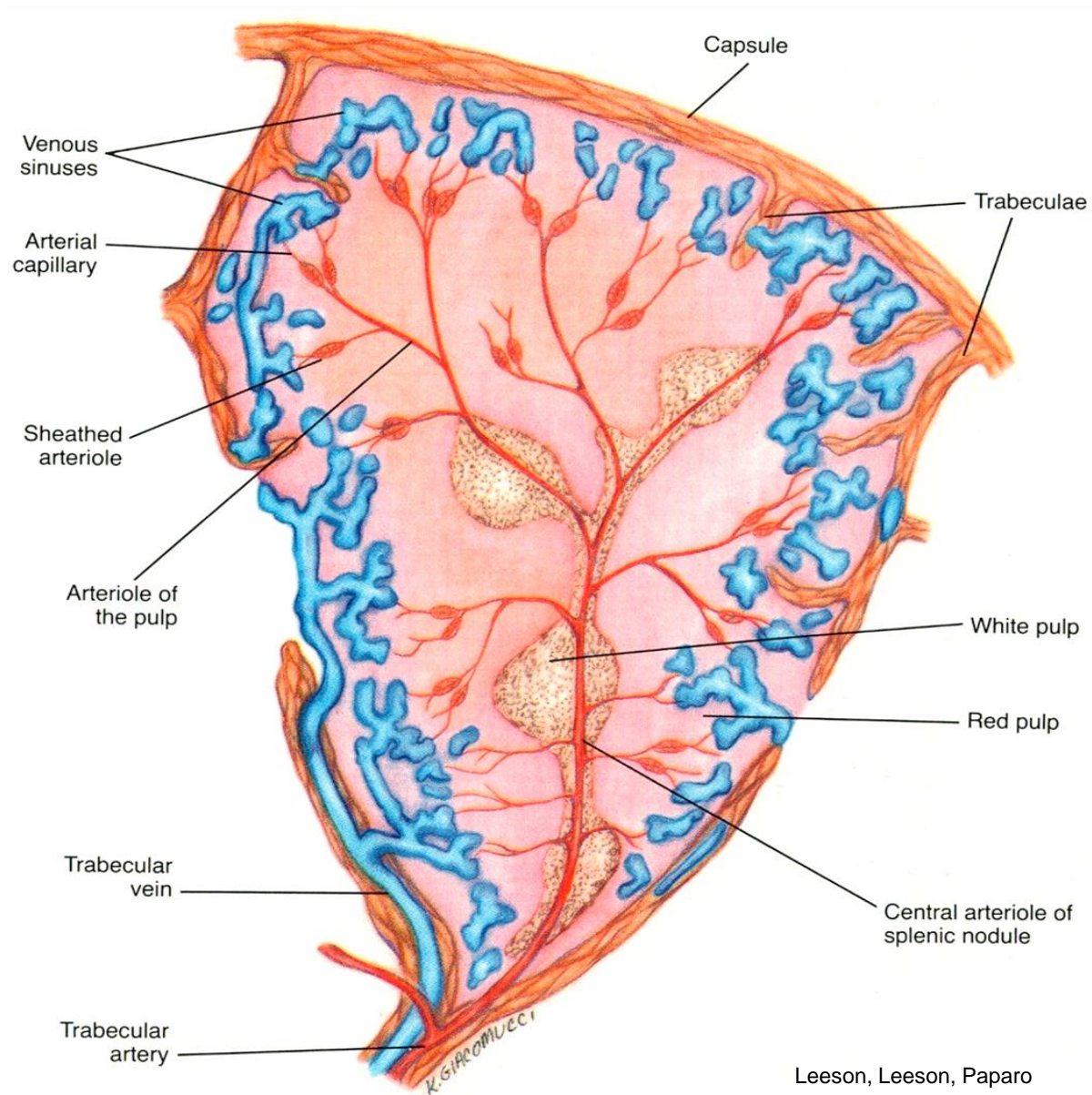
N

P

P



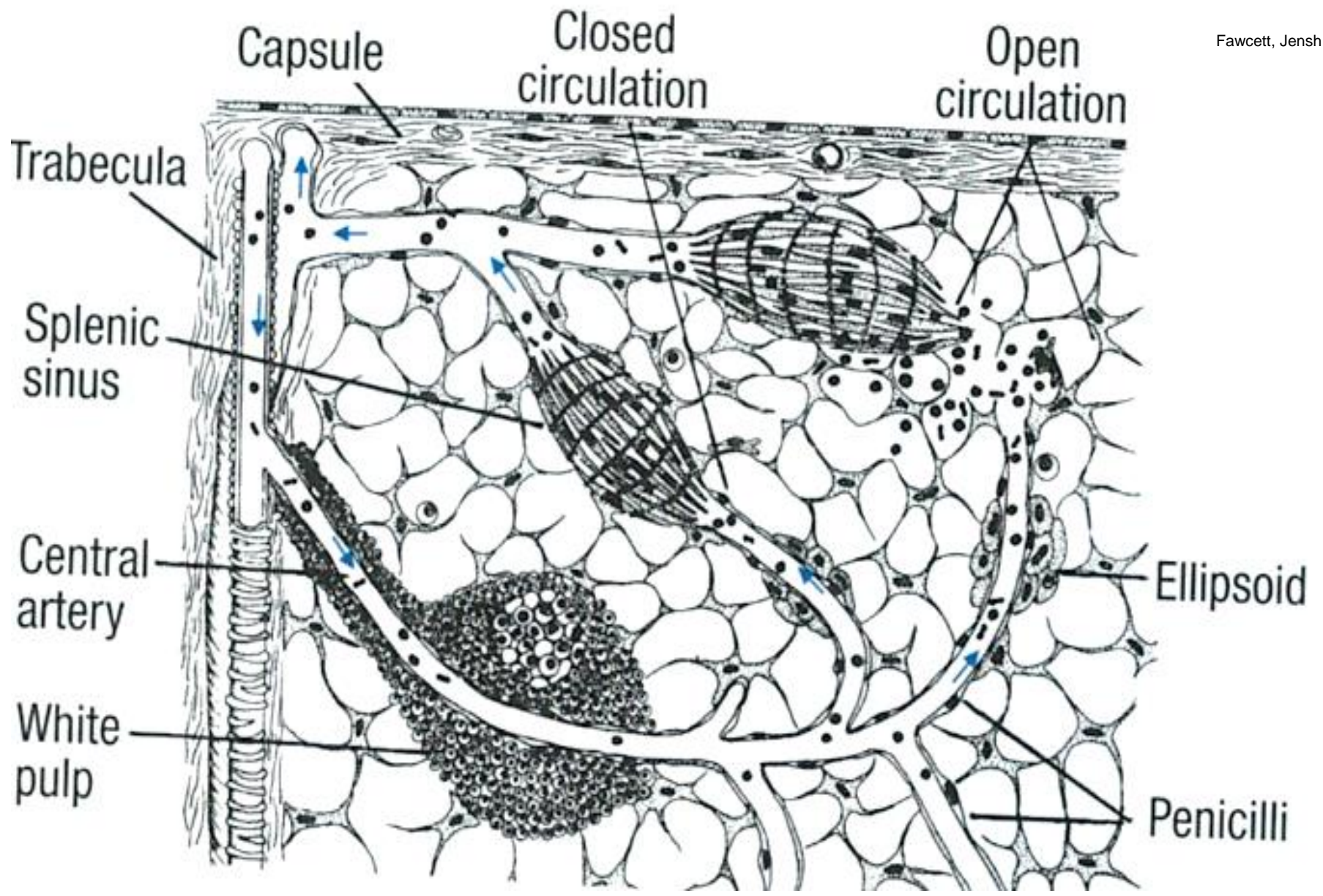
# CIRKULACE VE SLEZINĚ



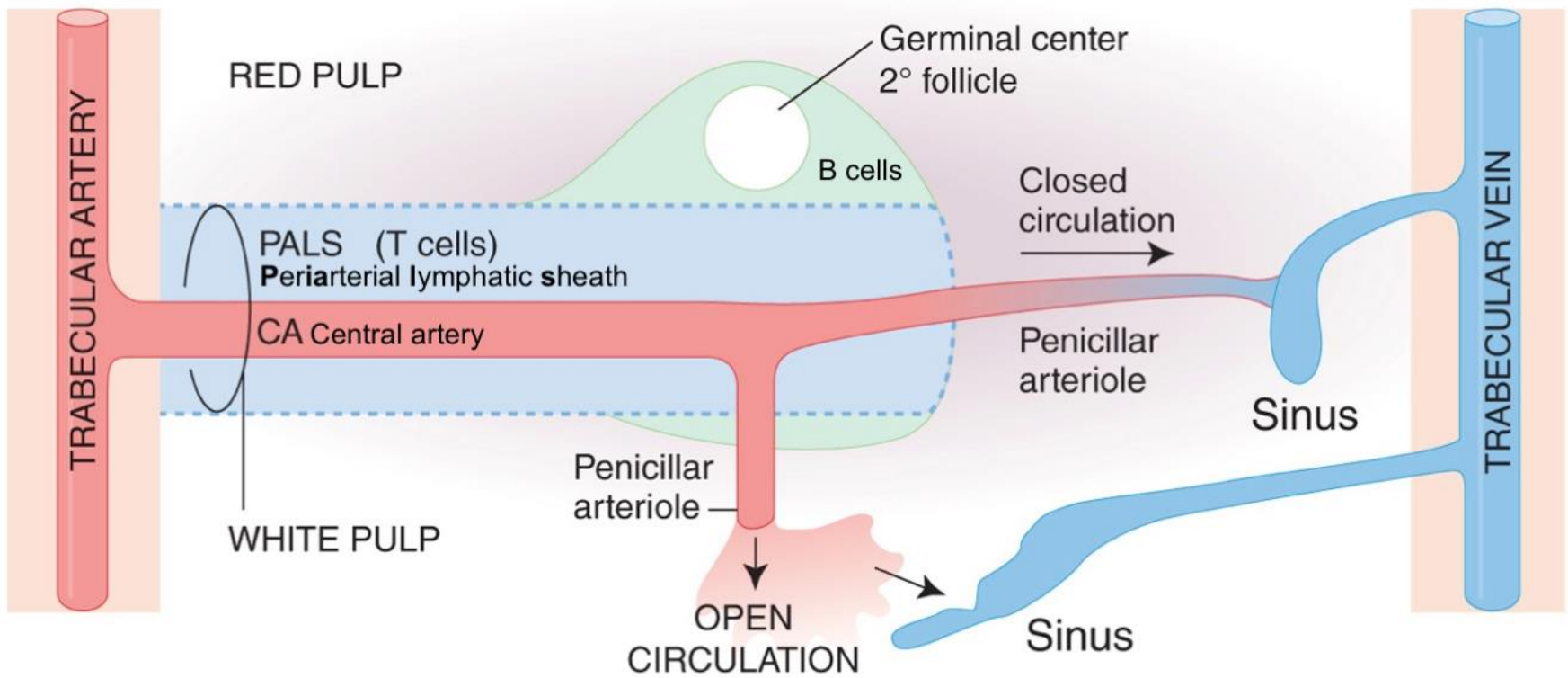
- a. lienalis
- aa. trabeculares
- aa. centrales
- arteriolae penicillatae
- (*arteriole of the pulp, sheathed arteriole*)
- venózní sinusy
- vény pulpy
- vv. trabeculares
- v. lienalis

# SLEZINA – OTEVŘENÁ A UZAVŘENÁ CÍRKULACE

Fawcett, Jensh



# Splenic blood flow

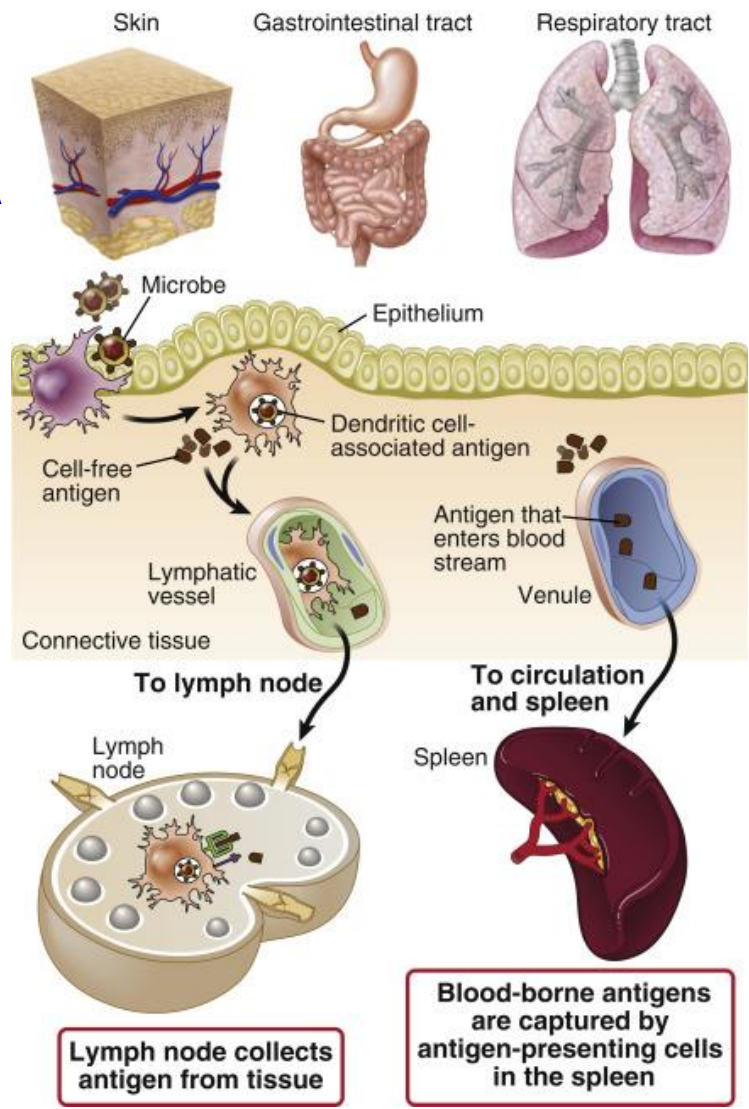


Blood dumps into connective tissue  
Captured back into sinusoids (large venules)

# SLEZINA VS. LYMFATICKÁ UZLINA

**Lymfatická uzlina**

**Slezina**



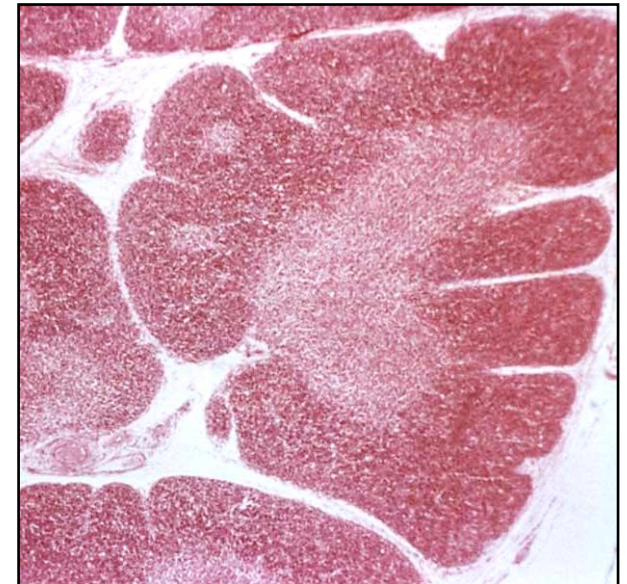
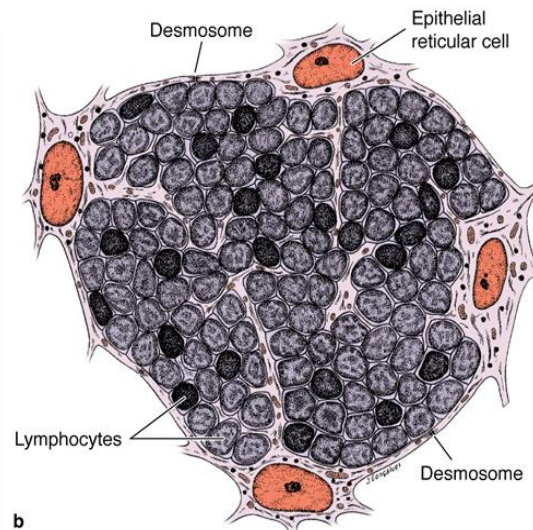
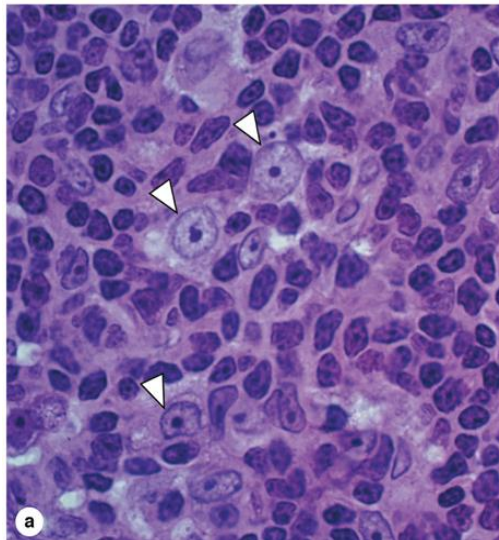
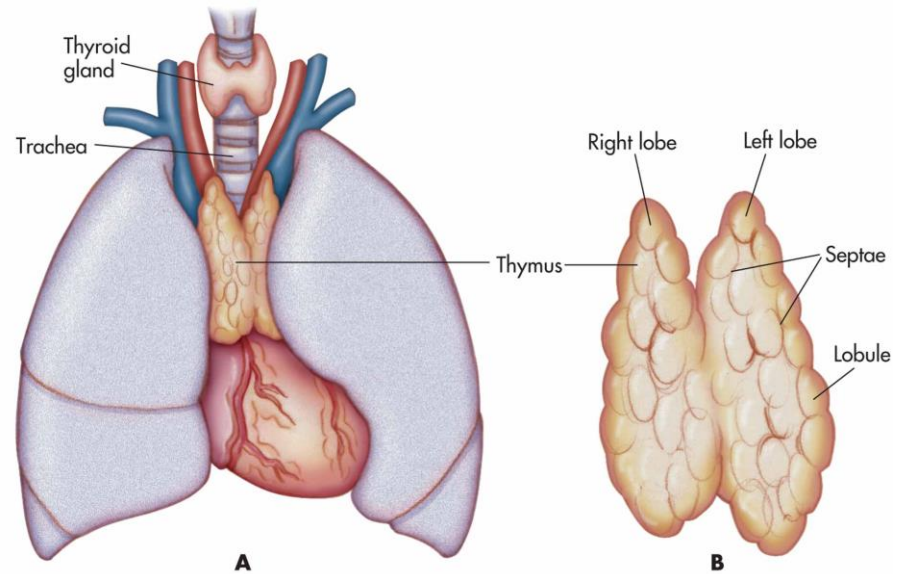
**lymfatický filtr**

**krevní filtr**

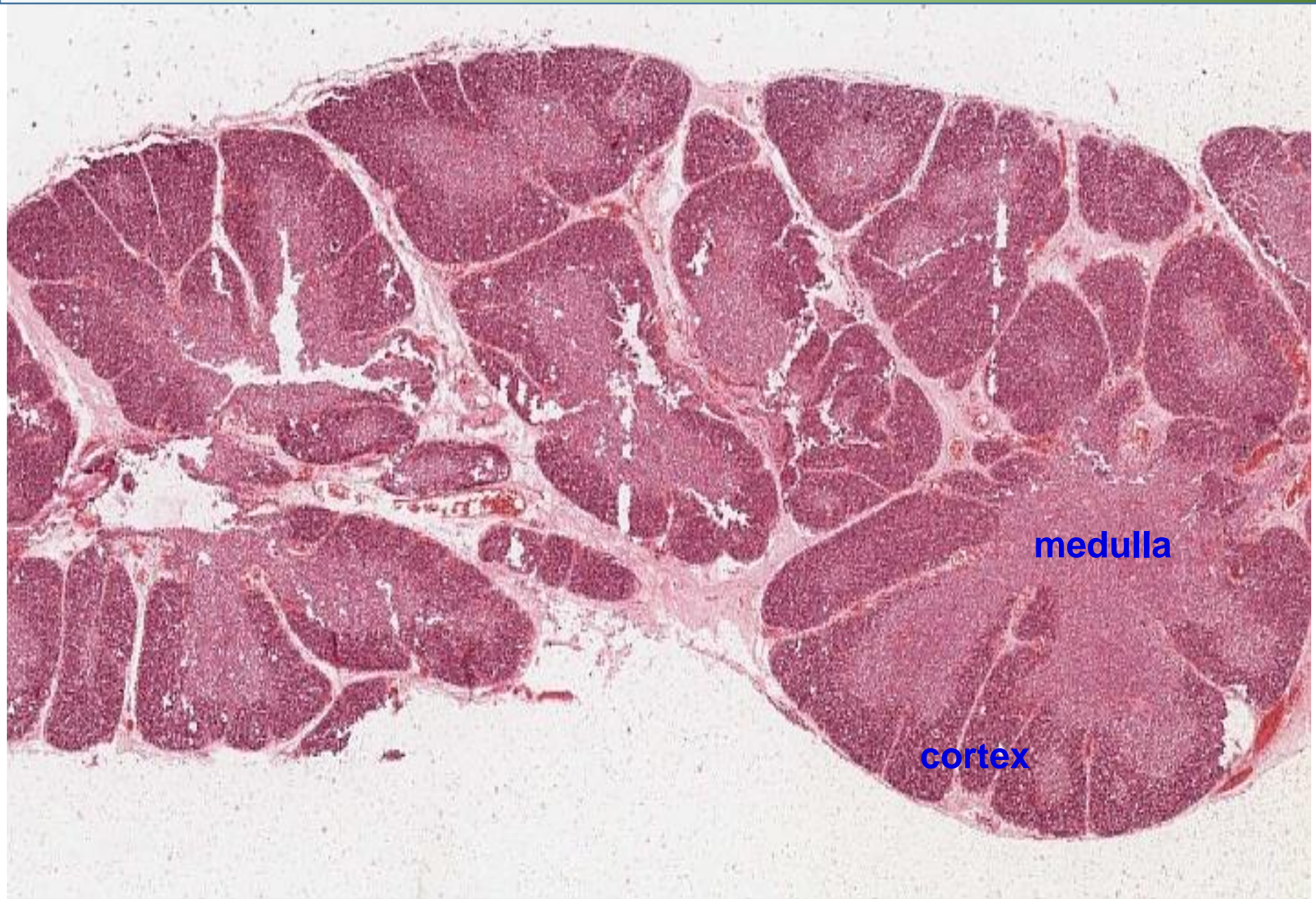
# BRZLÍK (THYMUS)

## Stavba

- vazivový obal
- parenchym: kůra a dřeň
- epiteliální retikulum (cytoretikulum)
- T-lymfocyty
- Hassalova tělíska



# BRZLÍK V DĚTSTVÍ

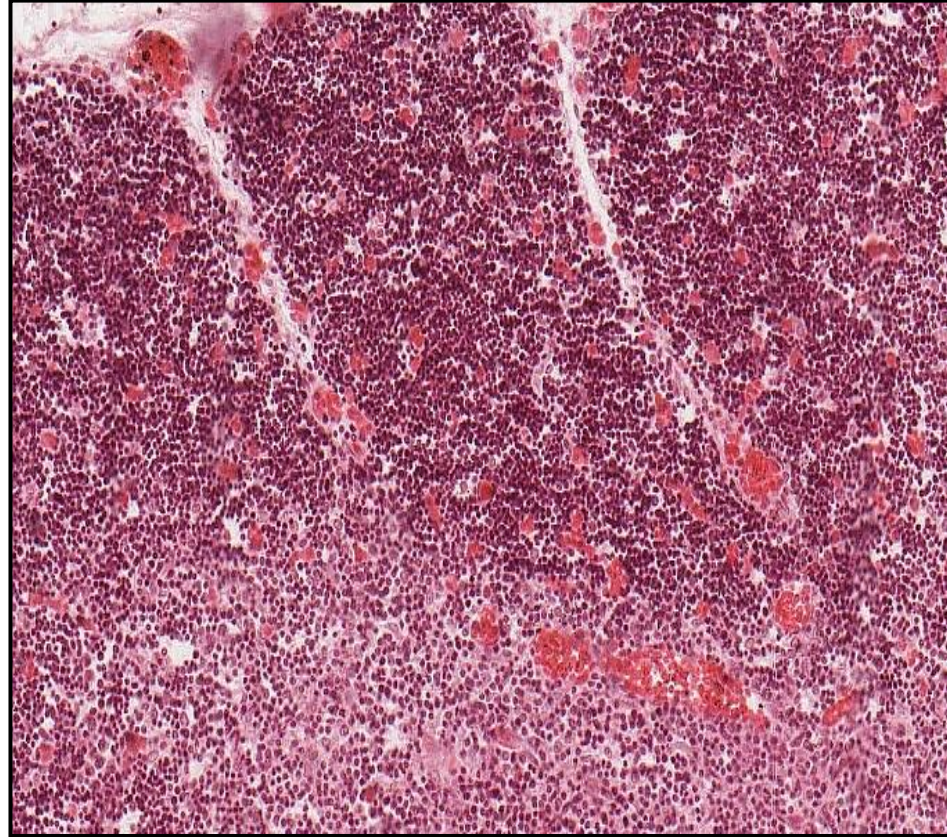


medulla

cortex

## Kůra:

- proliferace T-lymfocytů
- imunokompetence T-lymfocytů
- **pozitivní selekce (funkční TCR)**
- **hemato-tymická bariéra** (endotel + bazální lamina + cytotetikulum)
- brání předčasnému kontaktu s antigeny

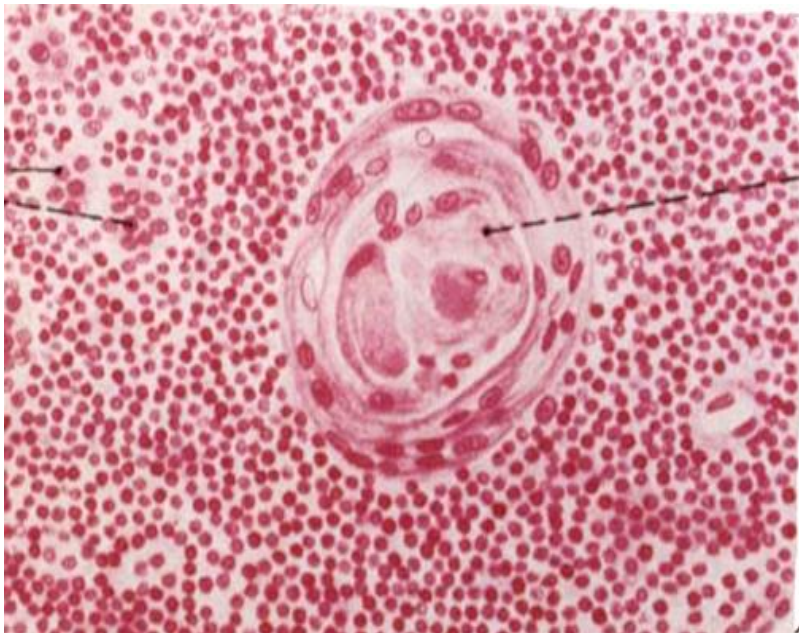
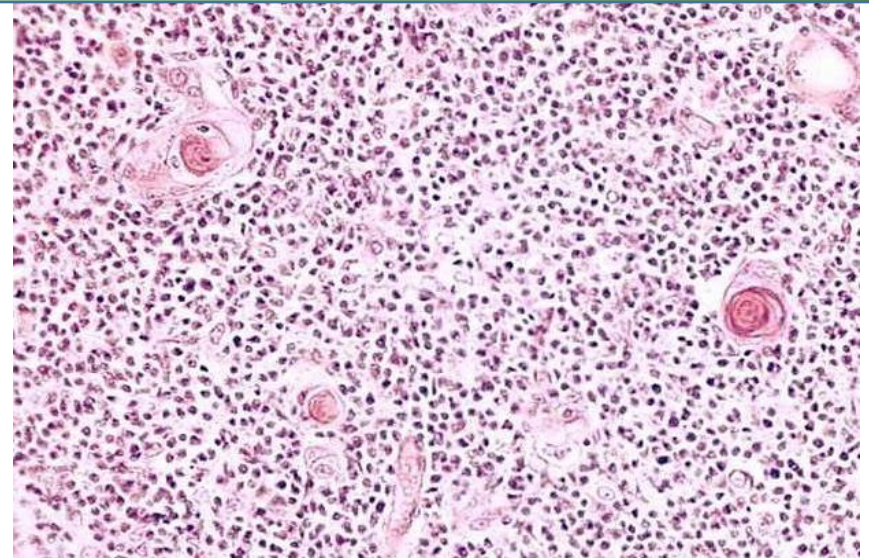




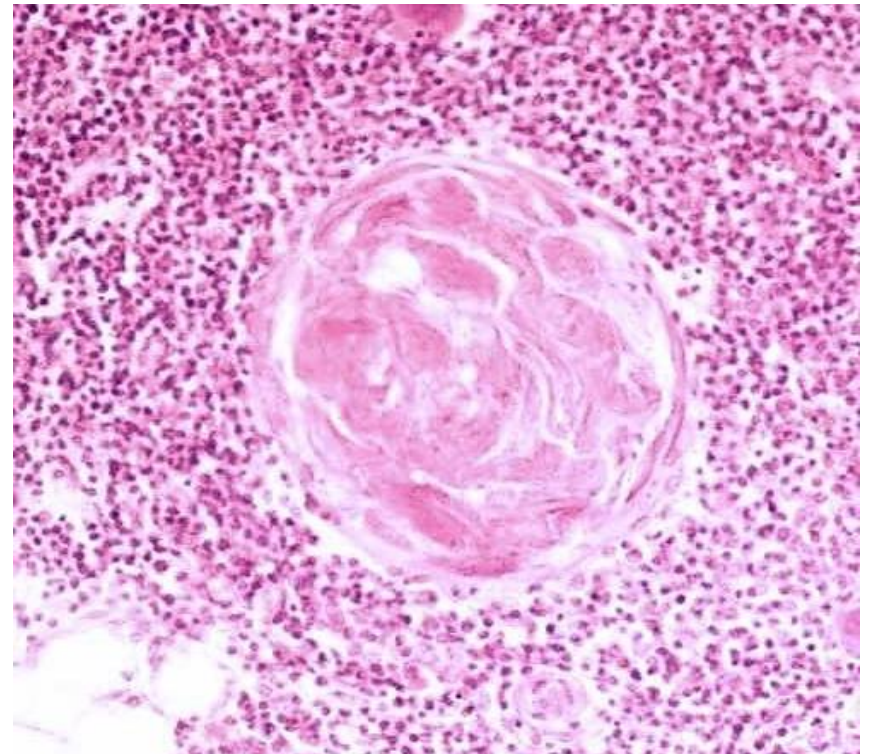
# BRZLÍK (THYMUS) - DŘEŇ

## Dřeň:

- **negativní selekce** – prevence autoimunitní reakce
- přežije jen 2-3% T-lymfocytů
- cytoretikulum
- hemato-tymická bariéra chybí

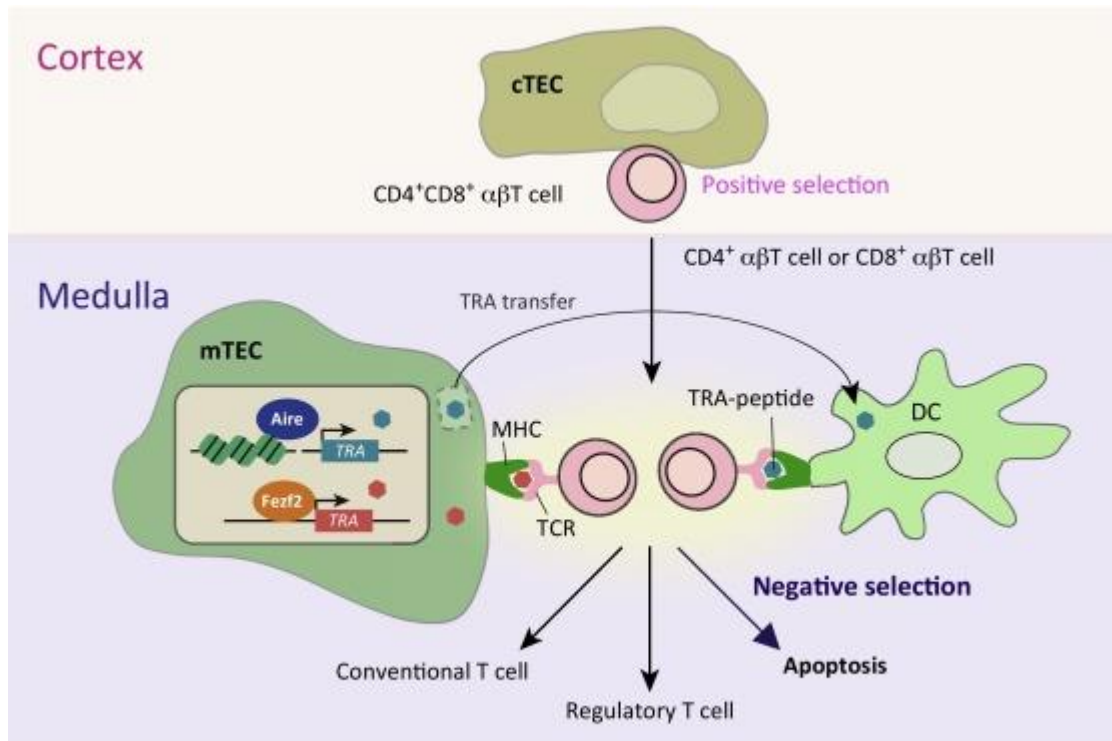


Hassalova tělíska ve dřeni

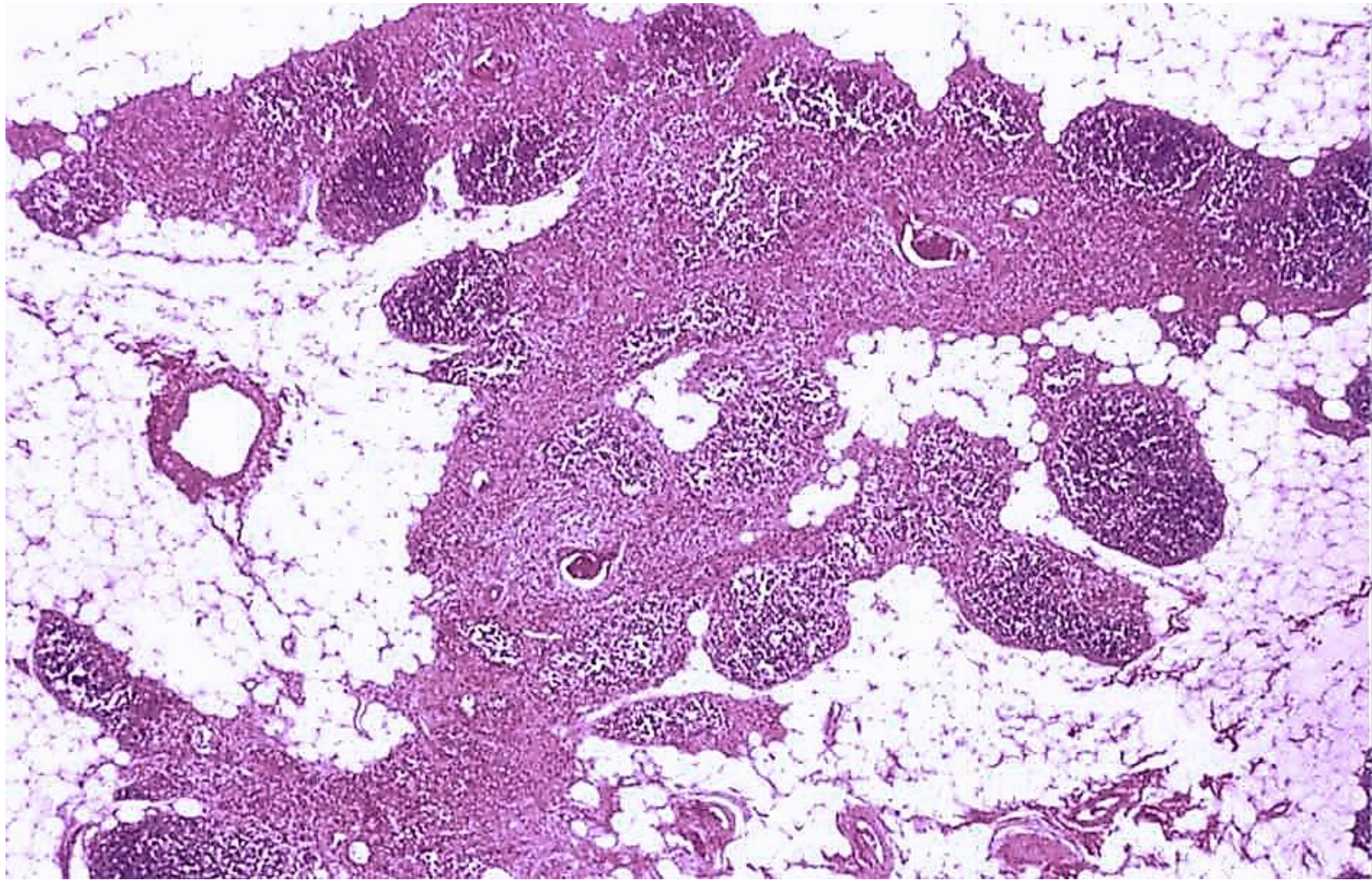


# SELEKCE T-LYMFOCYTŮ

- pozitivní: CD4+ CD8+
- „tissue-restricted antigens“ (TRAs)



# BRZLÍK (THYMUS) - INVOLUCE

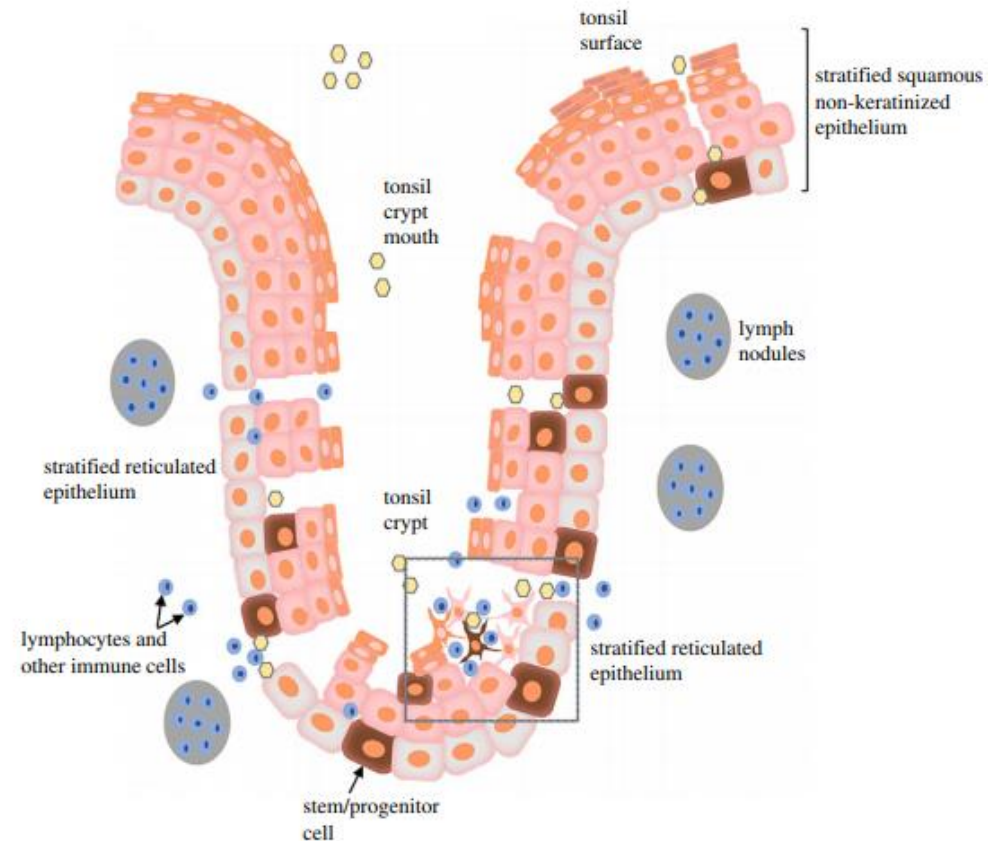
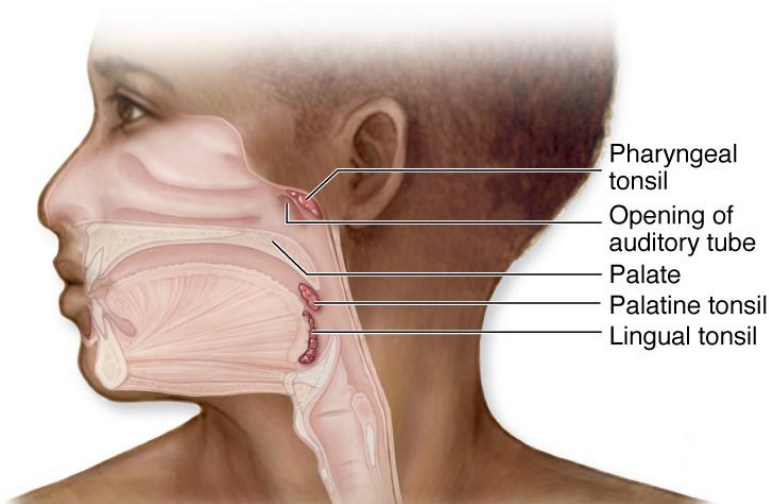


# MANDLE (TONSILY)

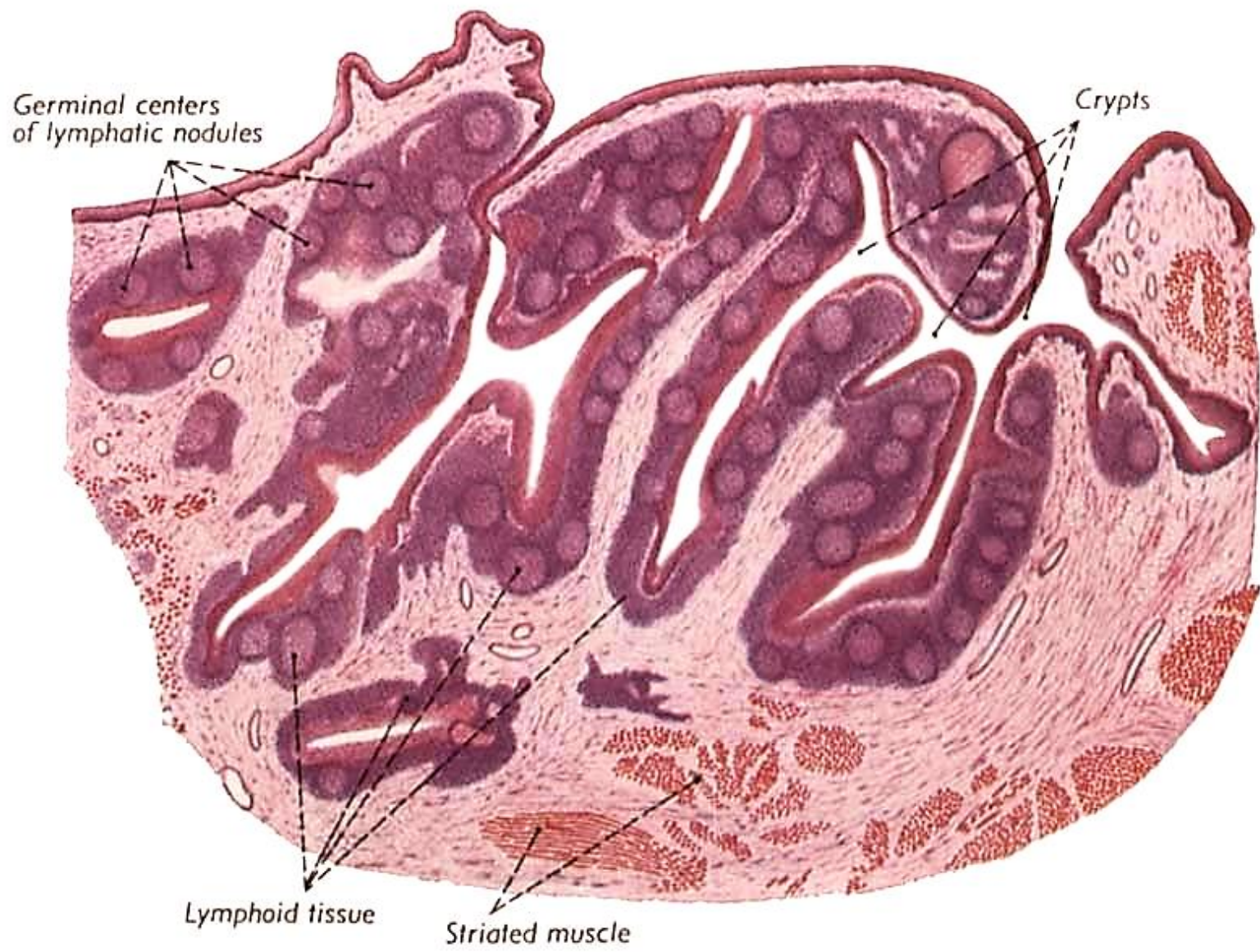
## Stavba

- neúplně opouzdřené
- krypty – hluboké a rozvětvené invaginace kryté epitelem
- agregáty lymfatické tkáně (folikuly) kryt epitelem krypt
- rozvlákněný epitel (umožňuje přístup antigenů)

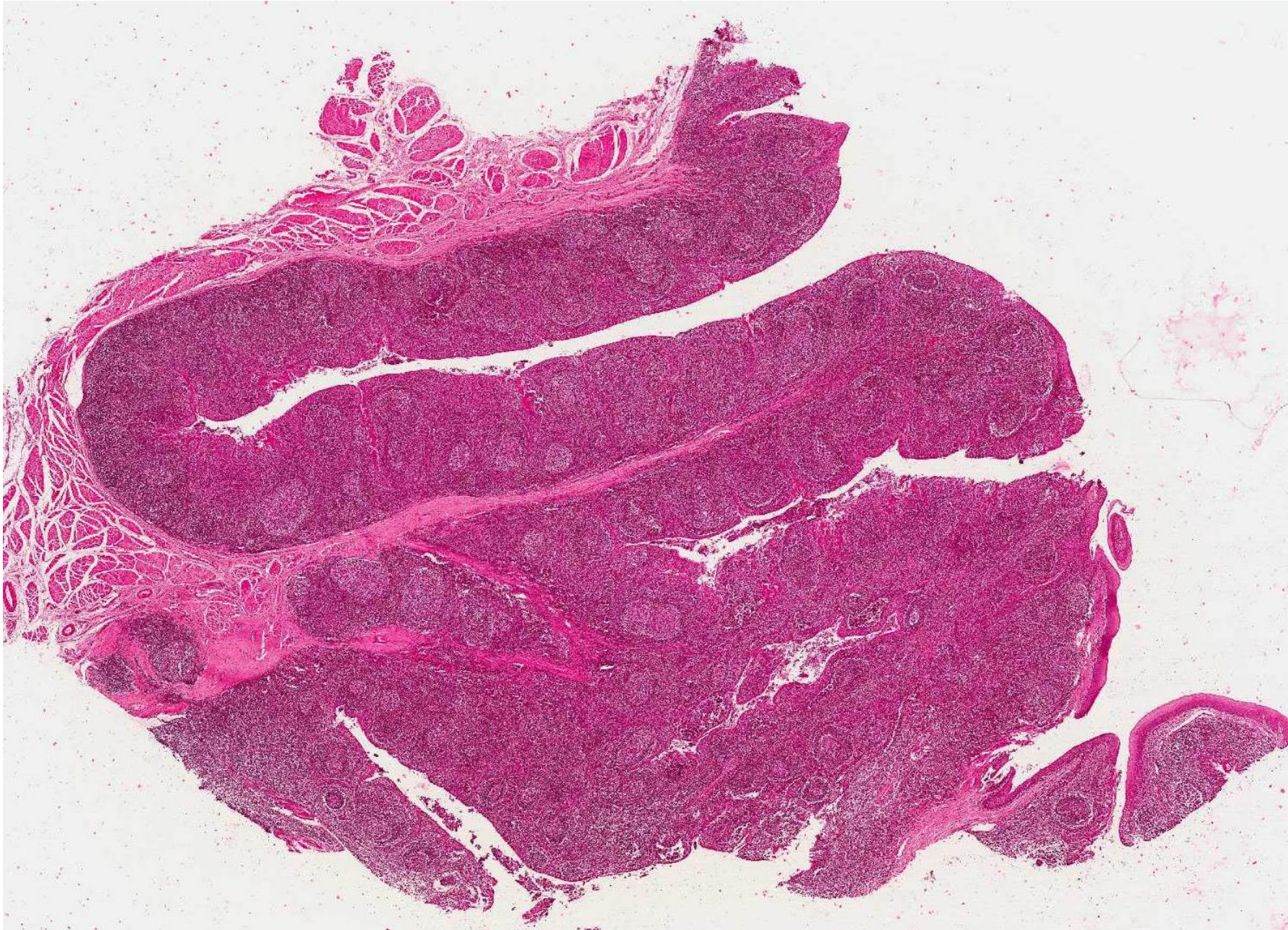
- **t. palatina** – vrstevnatý dlaždicový e.
- **t. lingualis** – vrstevnatý dlaždicový e..
- **t. pharyngea** – víceřadý cylindrický e.
- **t. tubaria** – víceřadý cylindrický e.



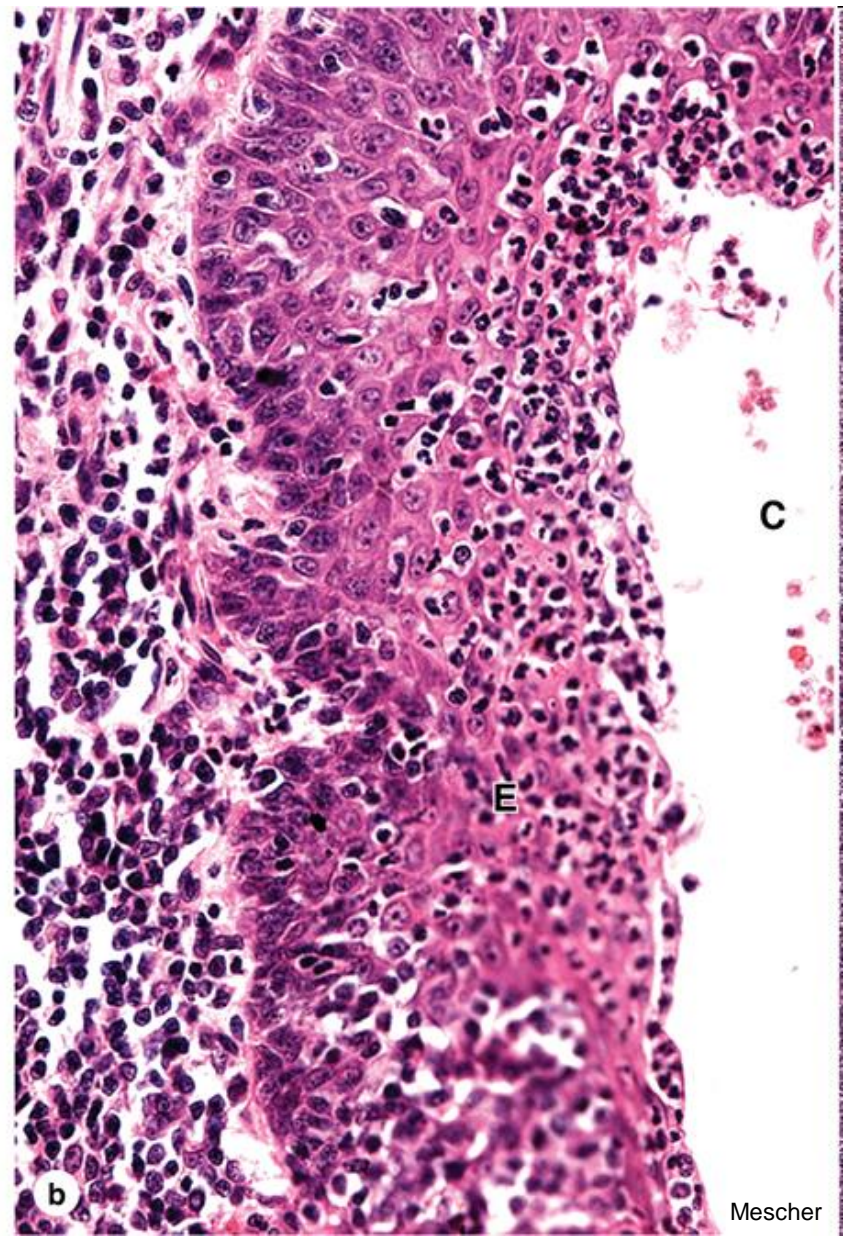
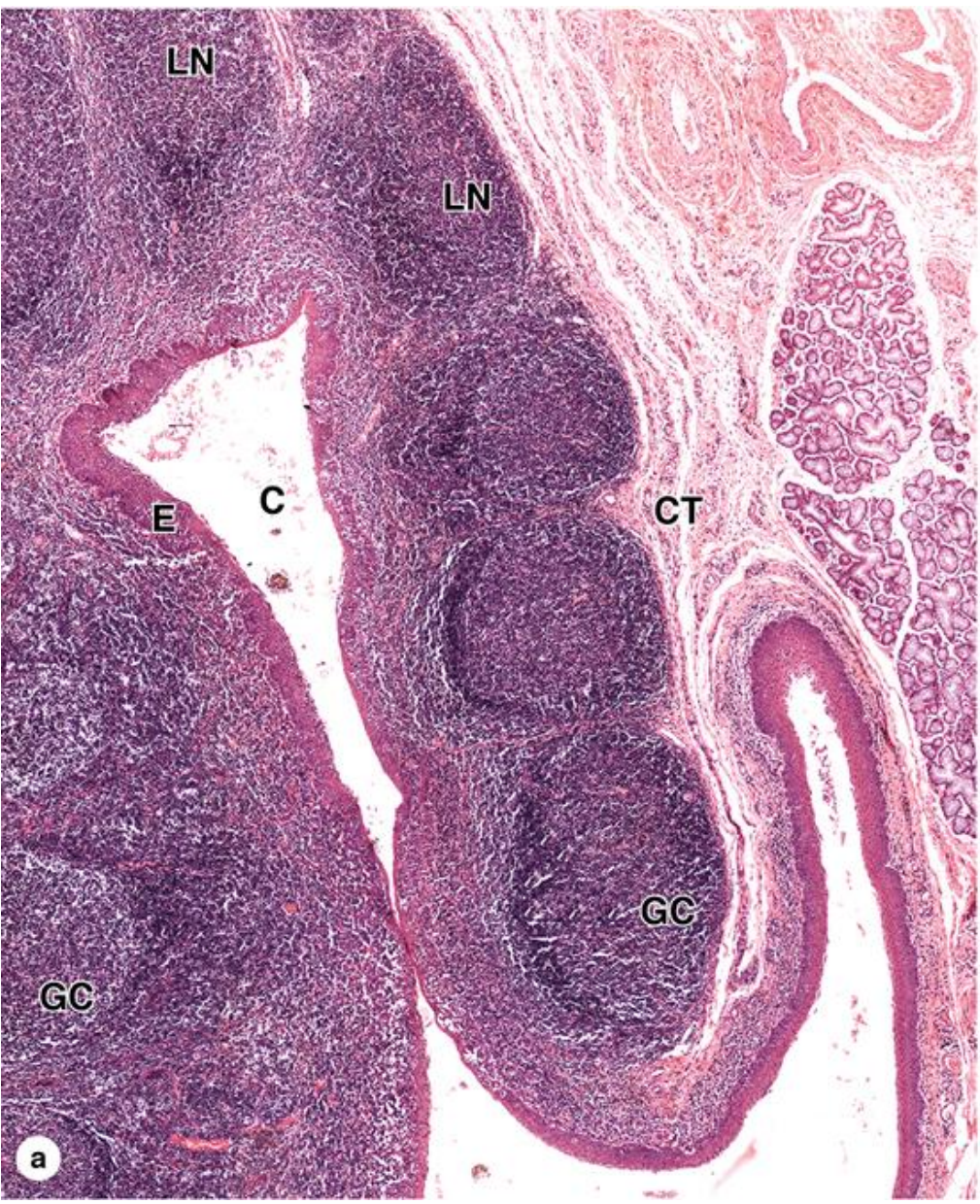
# TONSILLA PALATINA



# TONSILLA PALATINA



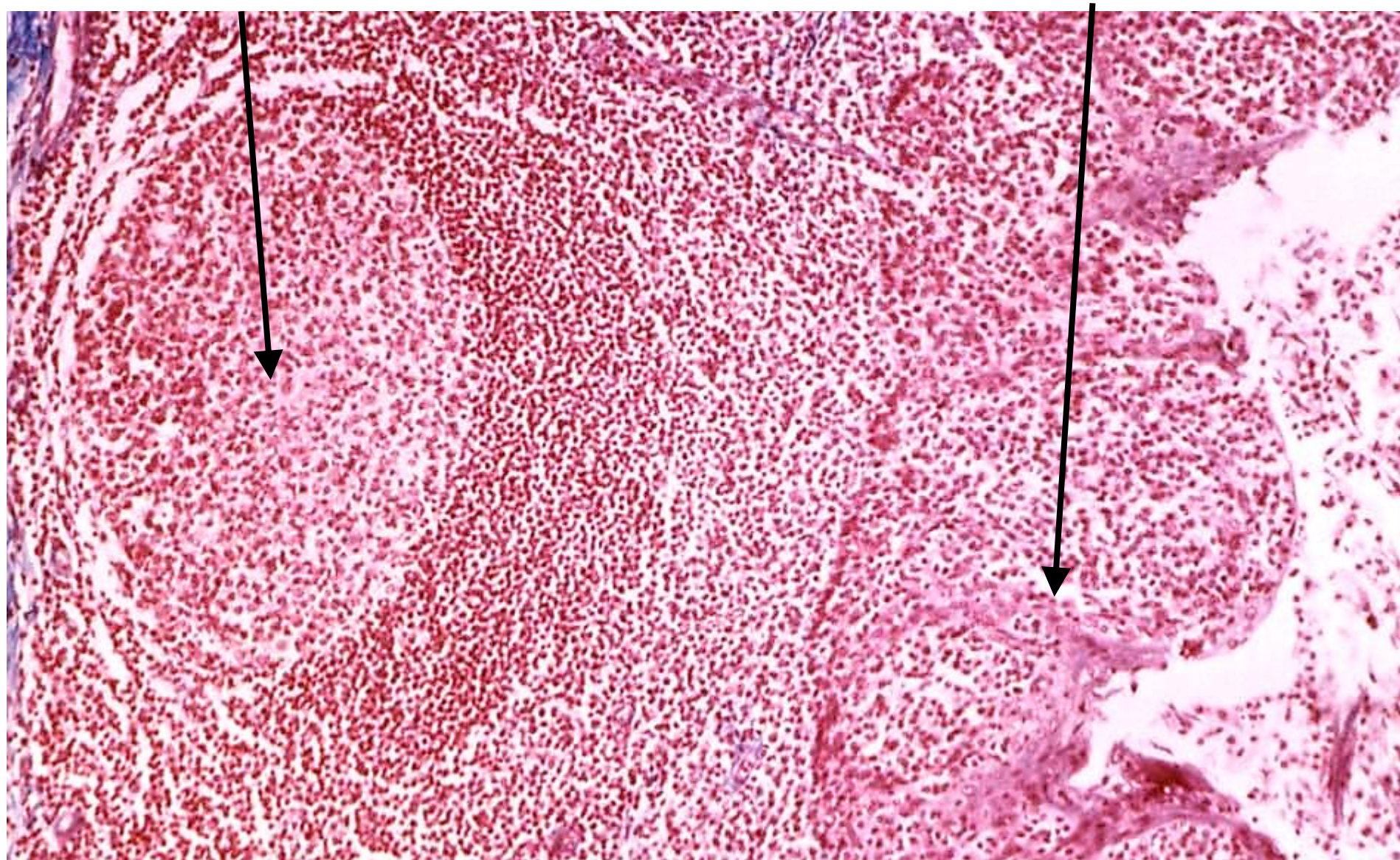
# TONSILLA PALATINA



# TONSILLA PALATINA

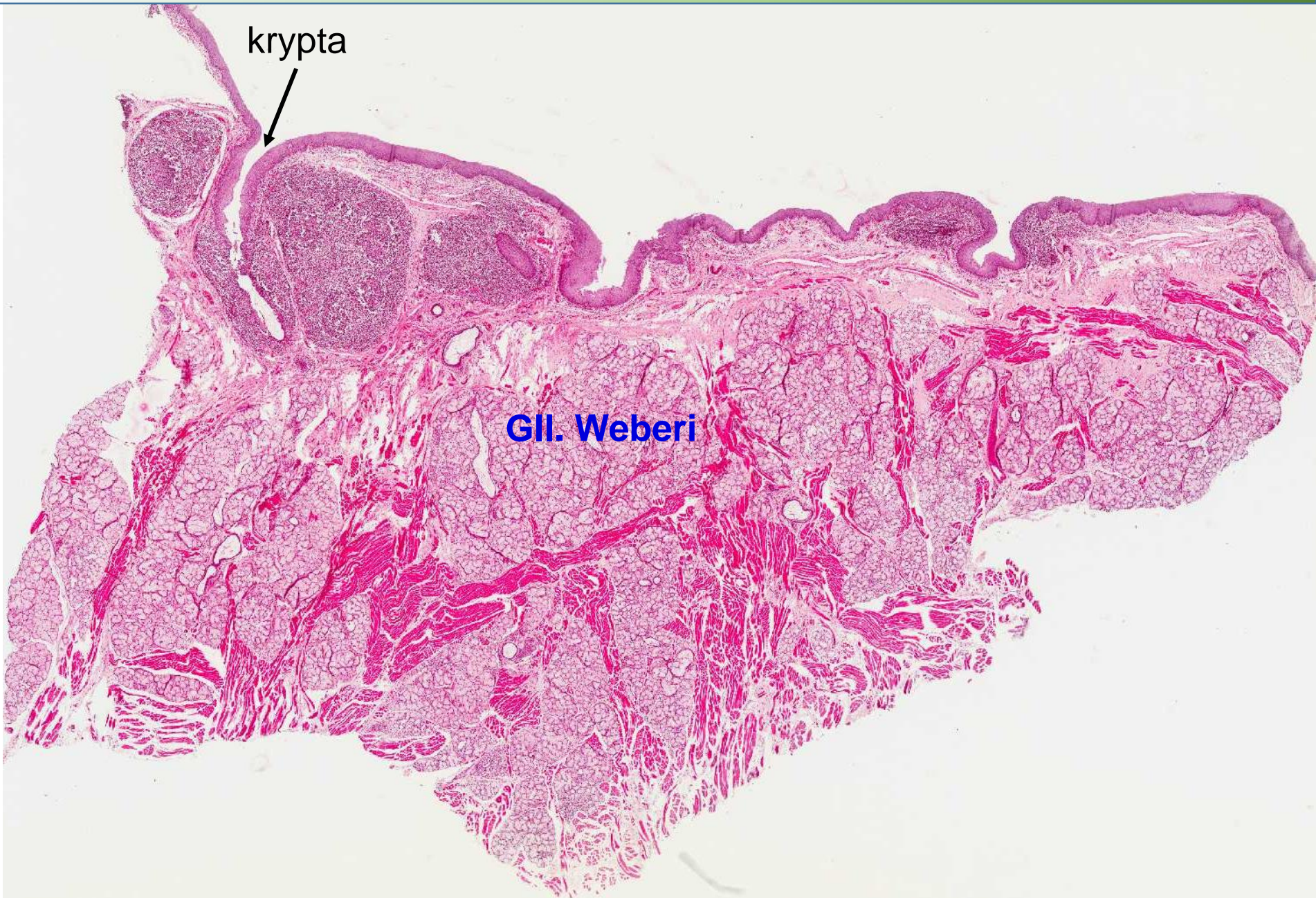
lymfatický uzlík

rozvlákněný epitel





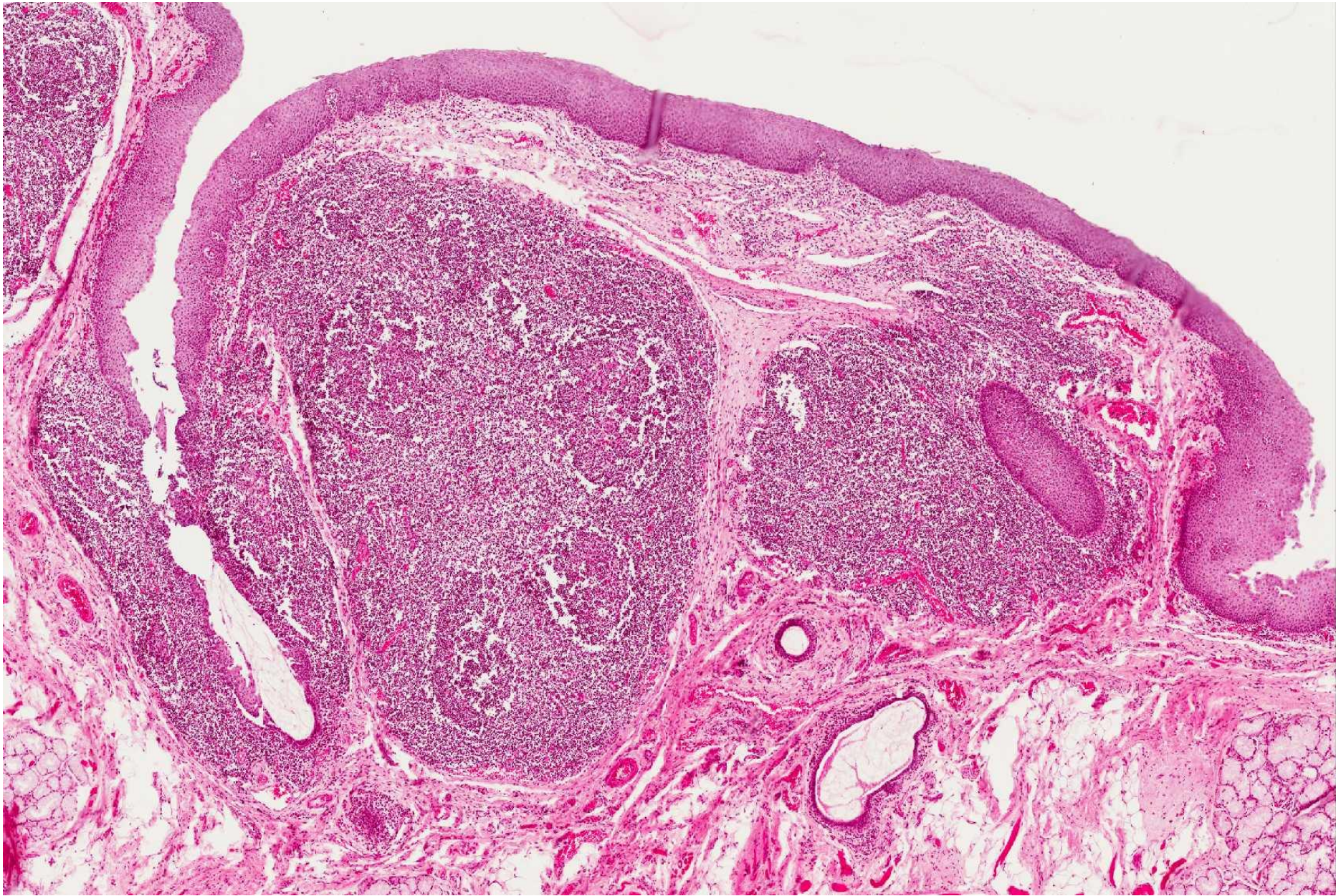
# TONSILLA LINGUALIS



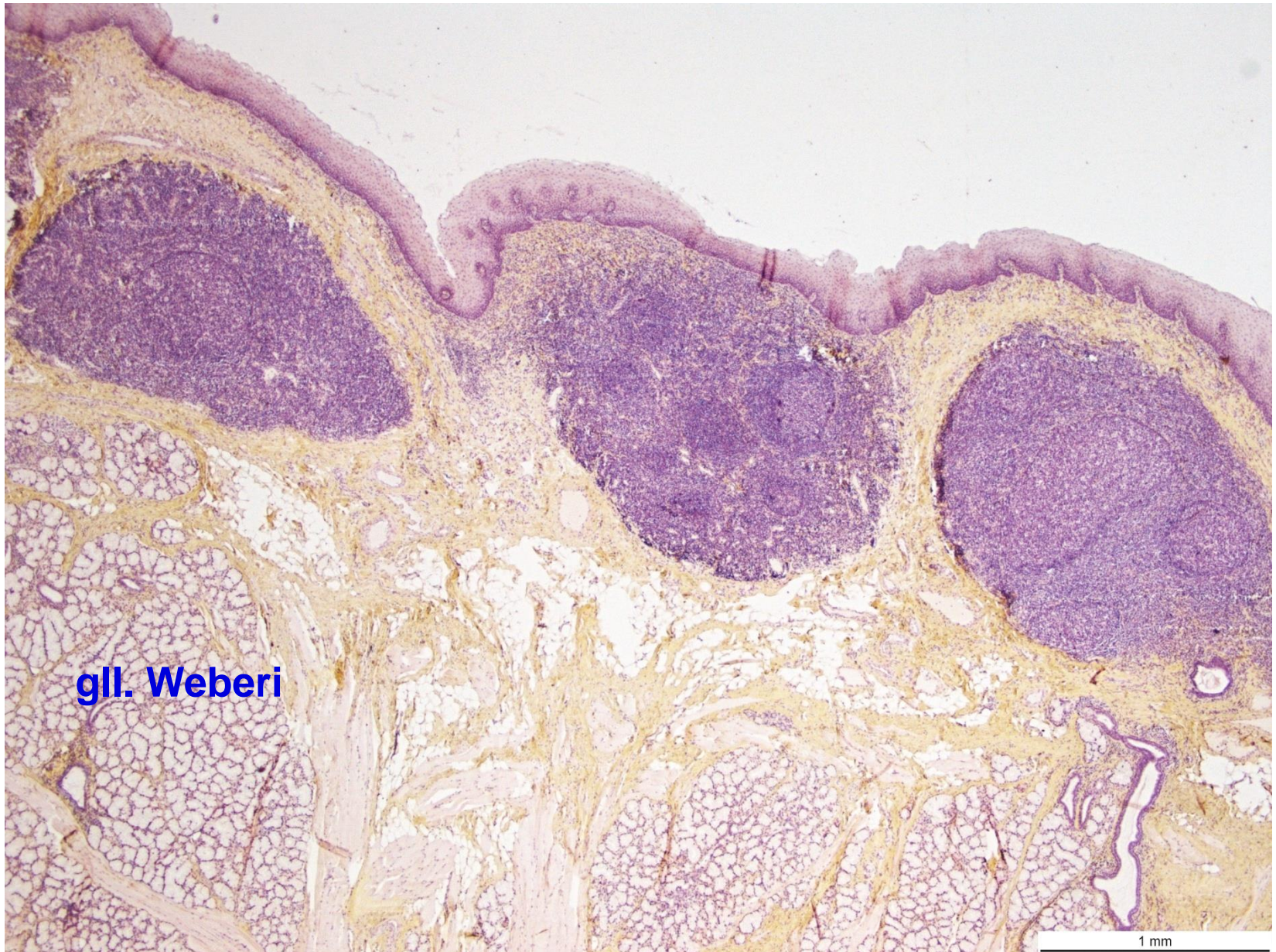
krypta

Gll. Weberi

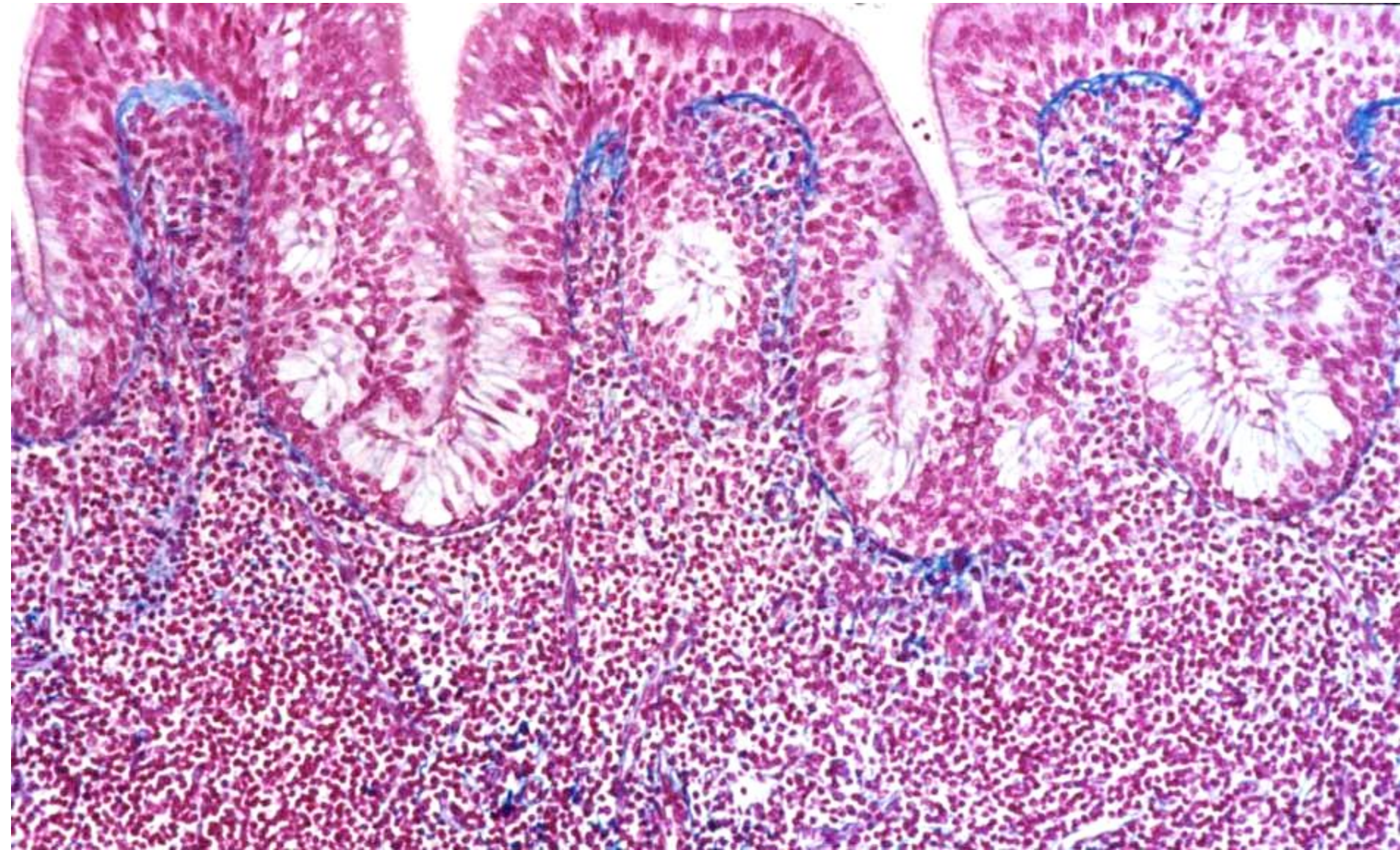
# TONSILLA LINGUALIS



# TONSILLA LINGUALIS

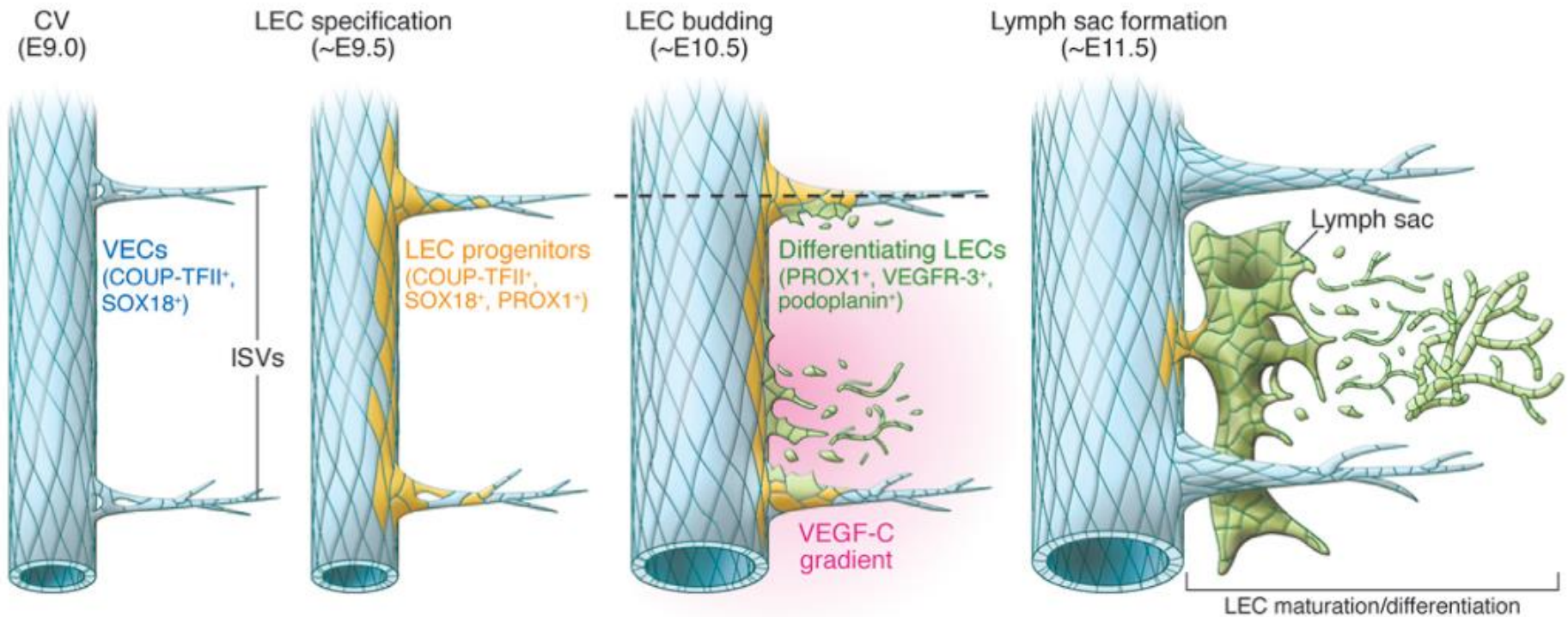


# TONSILLA PHARYNGEA



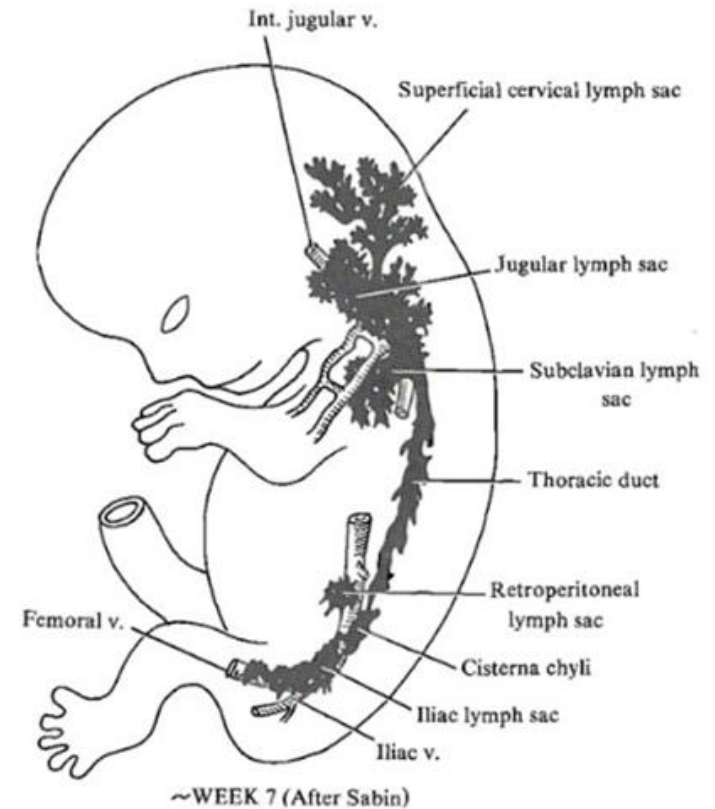
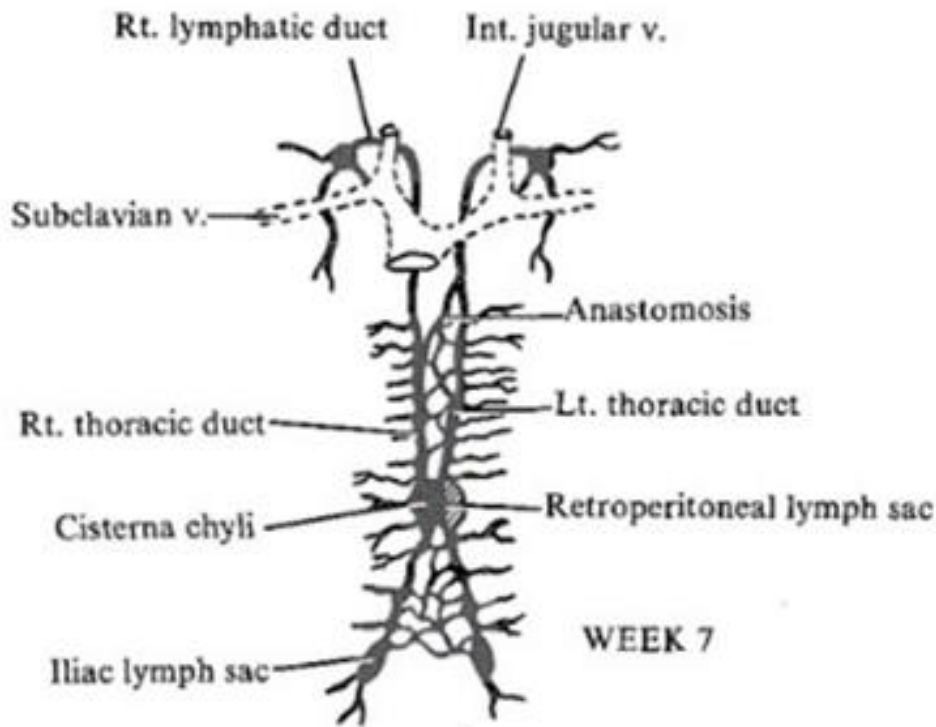
# VÝVOJ LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

- vývoj začíná přibližně v pátém-šestém týdnu (myš E9.5)
- lymfatické endoteliální buňky vznikají z **buněk primitivních cév** (kardinální vény)

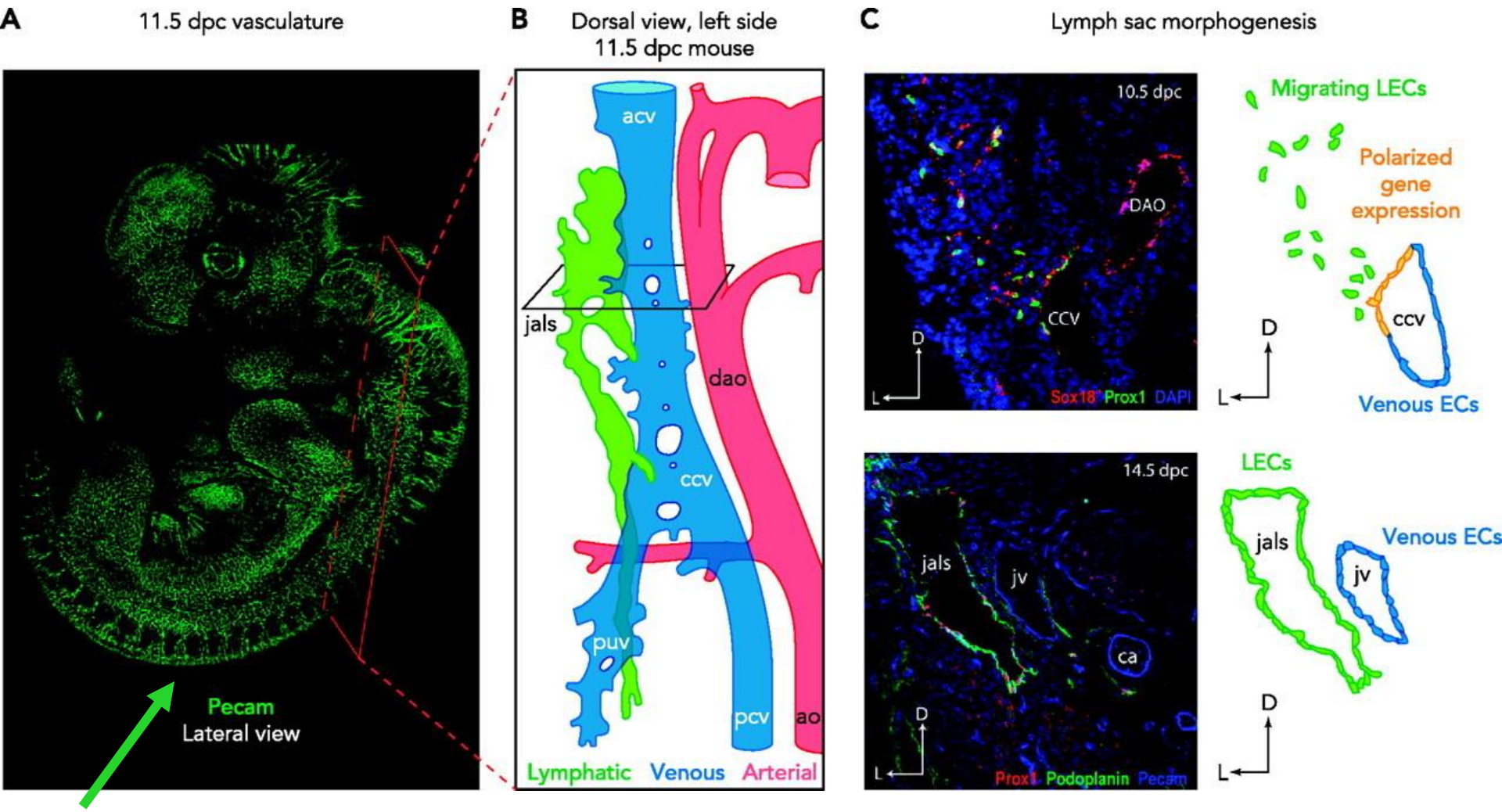


# VÝVOJ LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

- 6.-9. týden **šest lymfatických vaků** v různých anatomických umístěních
- **Dva** jugulární lymfatické vaky (junkce v. subclavia a v. precardinalis (→ v. jugularis int.)
- **Dva** iliakální lymfatické vaky (junkce v. iliaca a v. postcardinalis)
- **Jeden** retroperitoneální lymfatický vak
- **Jedna** cisterna chyli dorzálně od retroperitoneálního vaku

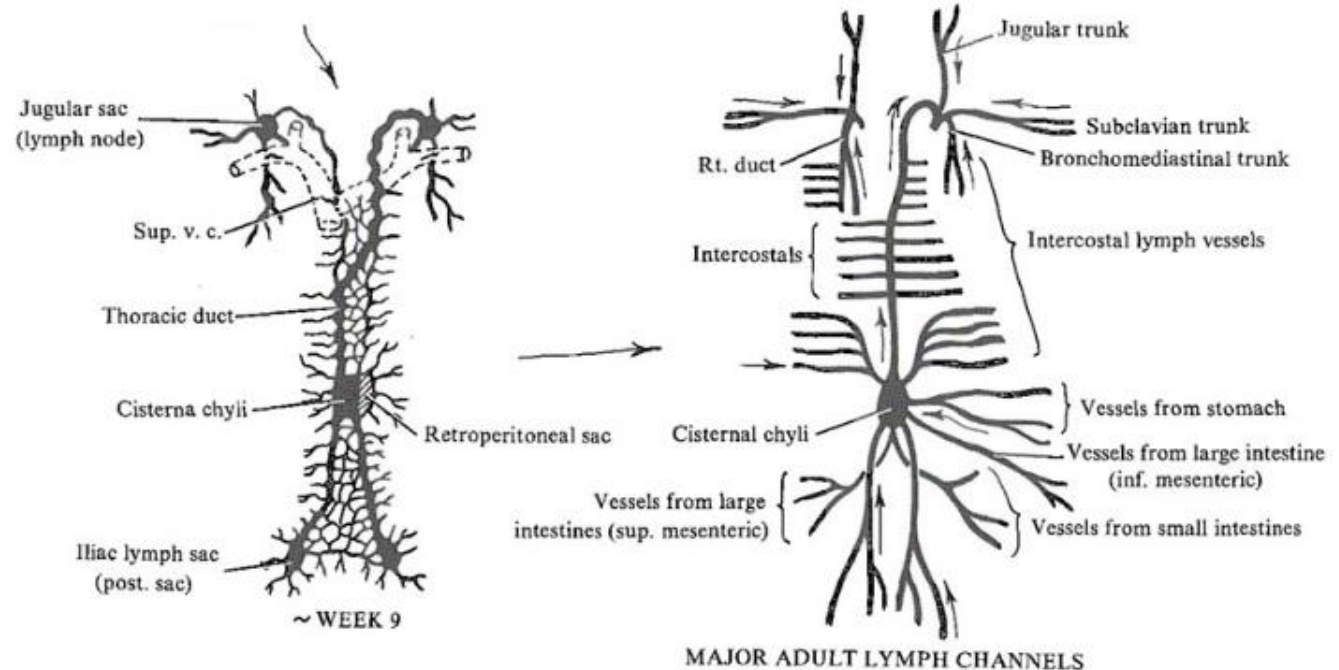


# VÝVOJ LYMFATICKÉHO SYSTÉMU



# VÝVOJ LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

- **Lymfatické cévy rostou z lymfatických vaků**
  - jugulární: hlava, krk, hrudník, horní končetiny
  - iliakální: trup, dolní končetiny
  - retroperitoneální a cisterna chyli: GIT
- **Vývoj lymfatických kmenů**
  - původně pravý a levý ductus thoracicus spojuje c. chyli a jugulární vaky
  - četné anastomózy a přestavby
  - d. thoracicus: z kaudální část pravého d. thoracicus a kraniální části levého d. thoracicus
  - d. lymphaticus dx.: z kraniální části pravého d. thoracicus





# VÝVOJ LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

## Vývoj lymfatických uzlin

- z lymfatických vaků kromě (c. chyli)
- mezenchymální buňky
- folikuly ještě bez germinativních center se vyvíjejí v období kolem narození

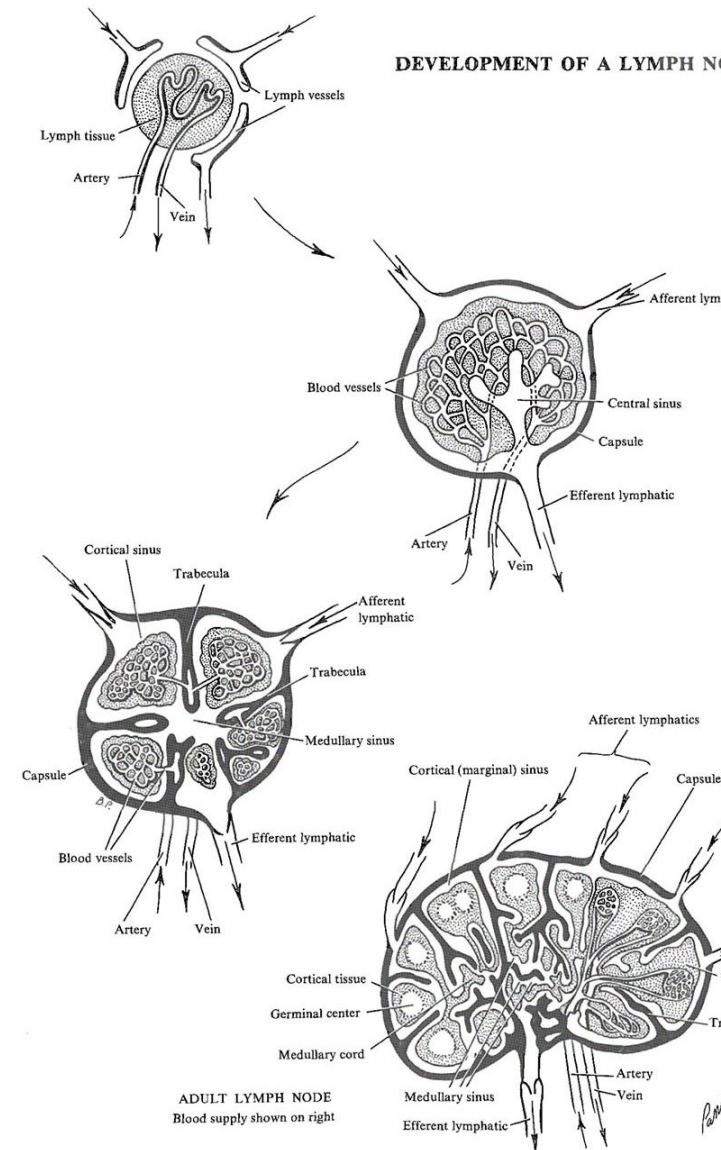
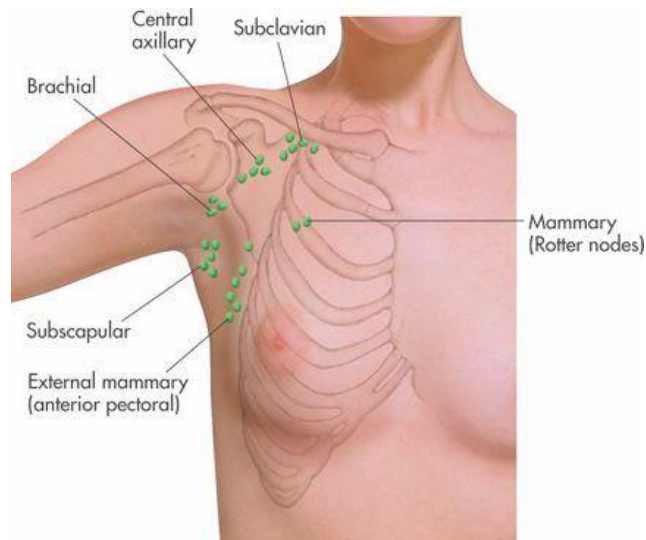

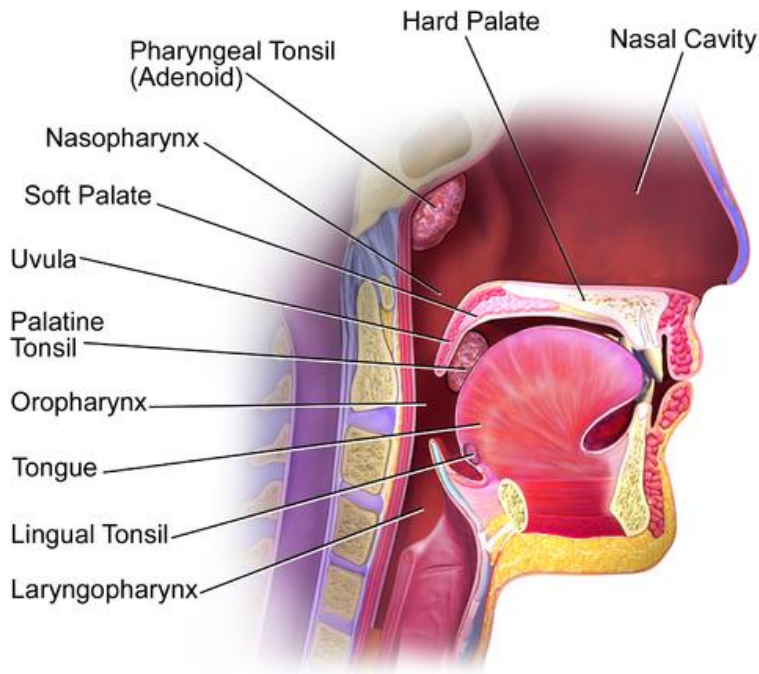


FIGURE 55. Development of a lymph node.

# VÝVOJ TONSIL A THYMU

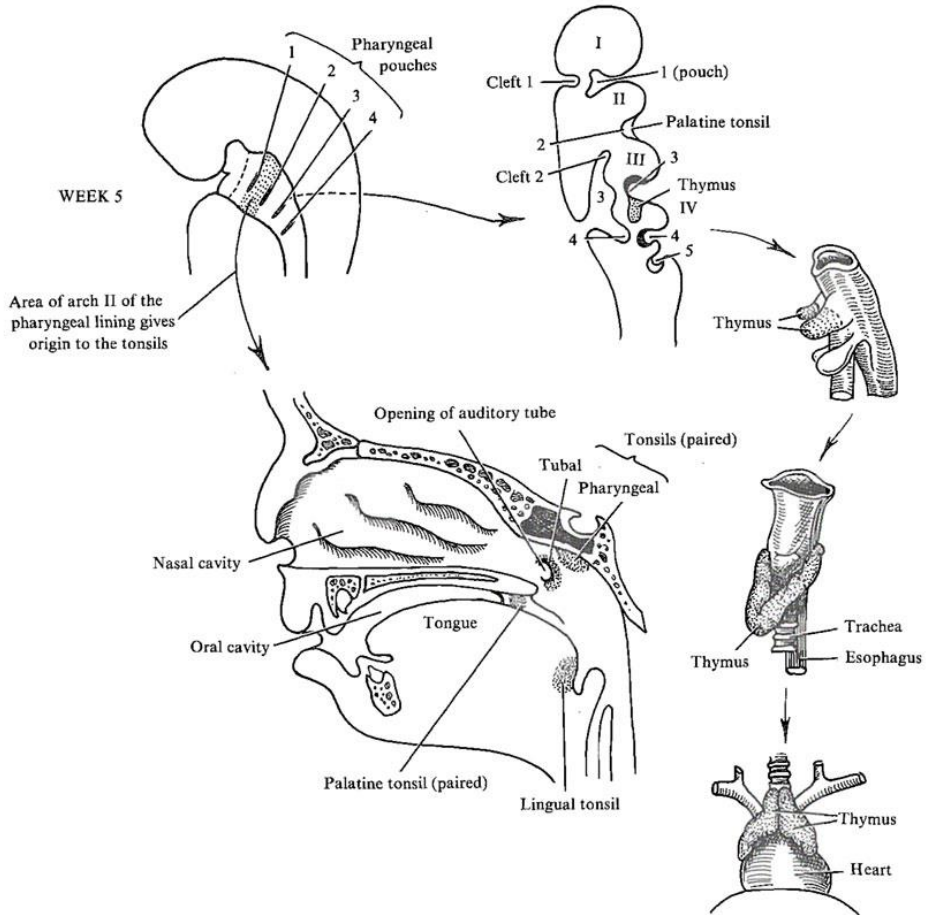
- **Tonsilla palatina**
  - druhá entodermová žaberní výchlípka (fossa tonsillaris)
- **Tonsilla pharyngea, tubaria and lingualis**
  - agregace lymfatické tkáně v nosohltanu, poblíž ústí tuba auditiva a kořene jazyka
- **Thymus**
  - třetí entodermová žaberní výchlípka

Co to je  faryngový aparát?



Tonsils and Throat

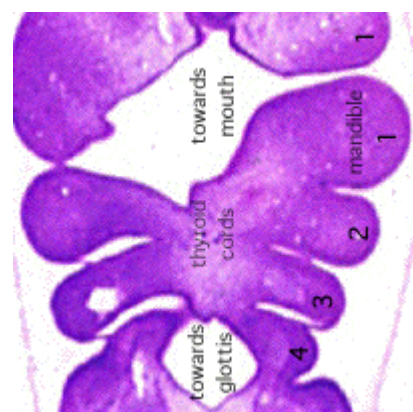
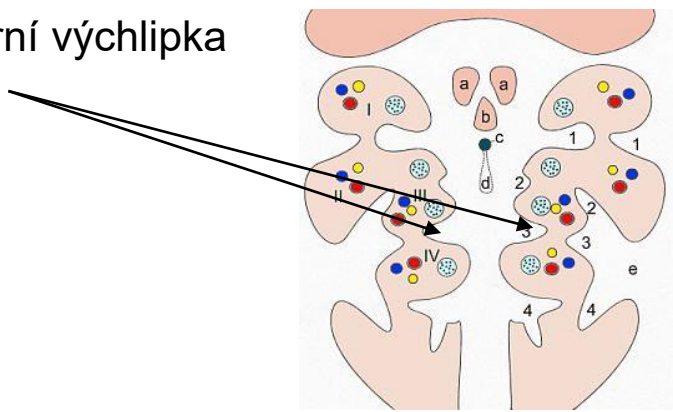
## DEVELOPING TONSILS AND THYMUS GLAND



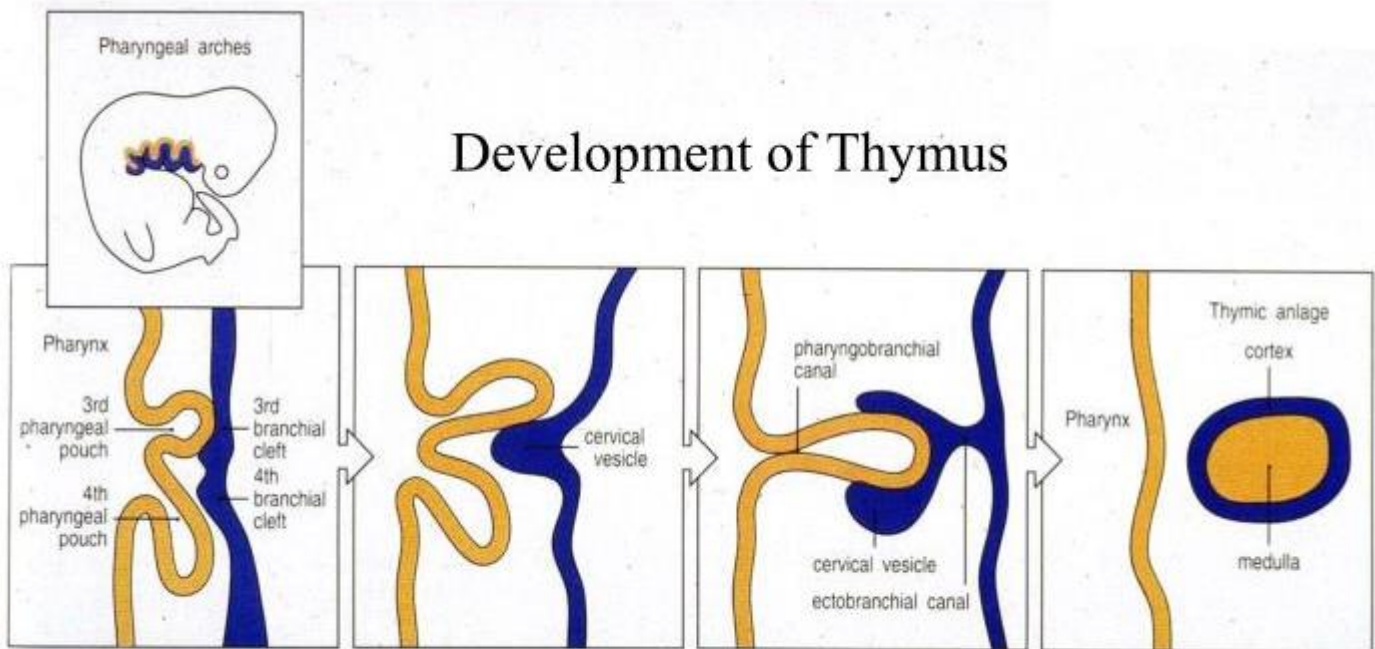
# VÝVOJ THYMU

- **Thymus**

- třetí entodermová žaberní výchlípka



## Development of Thymus



Bone marrow cells colonize thymic anlage in fetus

# VÝVOJ THYMU

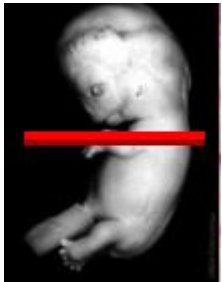
Chrupavka obratle

Trachea

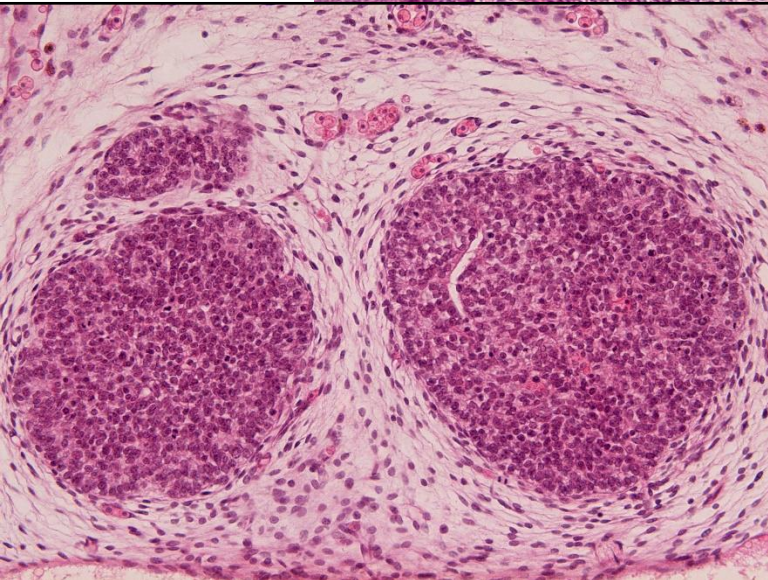
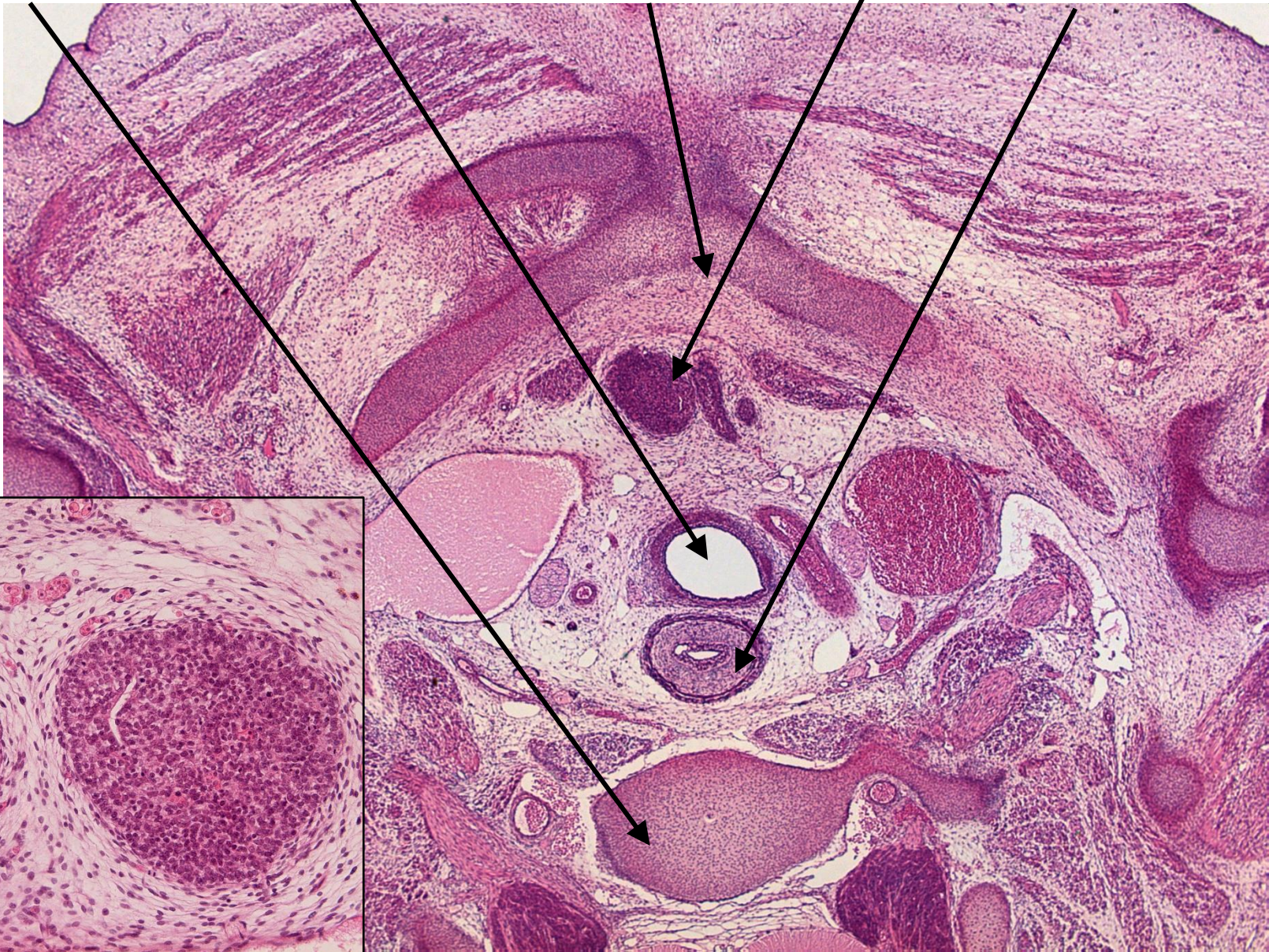
Sternum a žebra

**Thymus**

Jícen

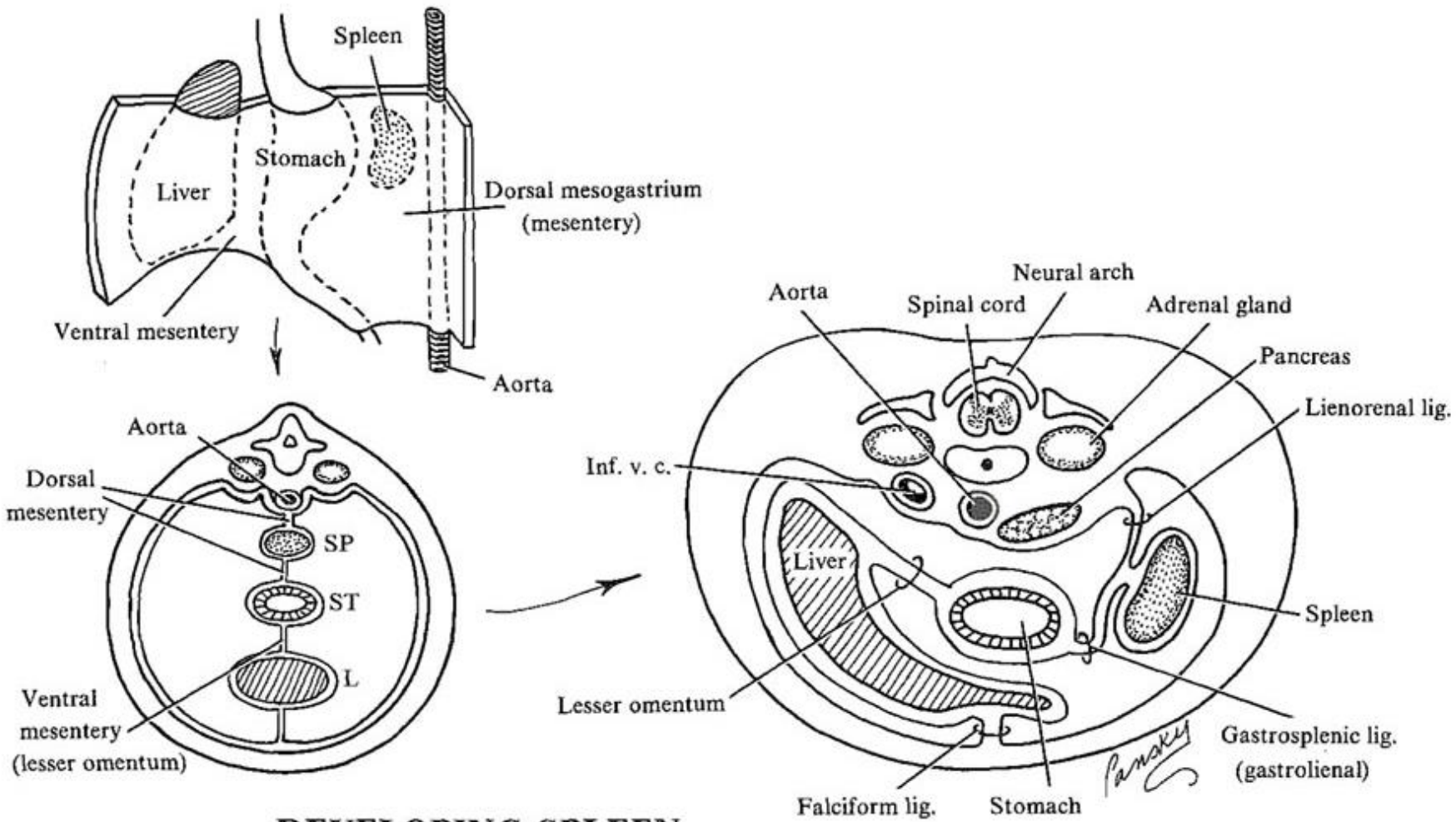


8. týden



# VÝVOJ SLEZINY

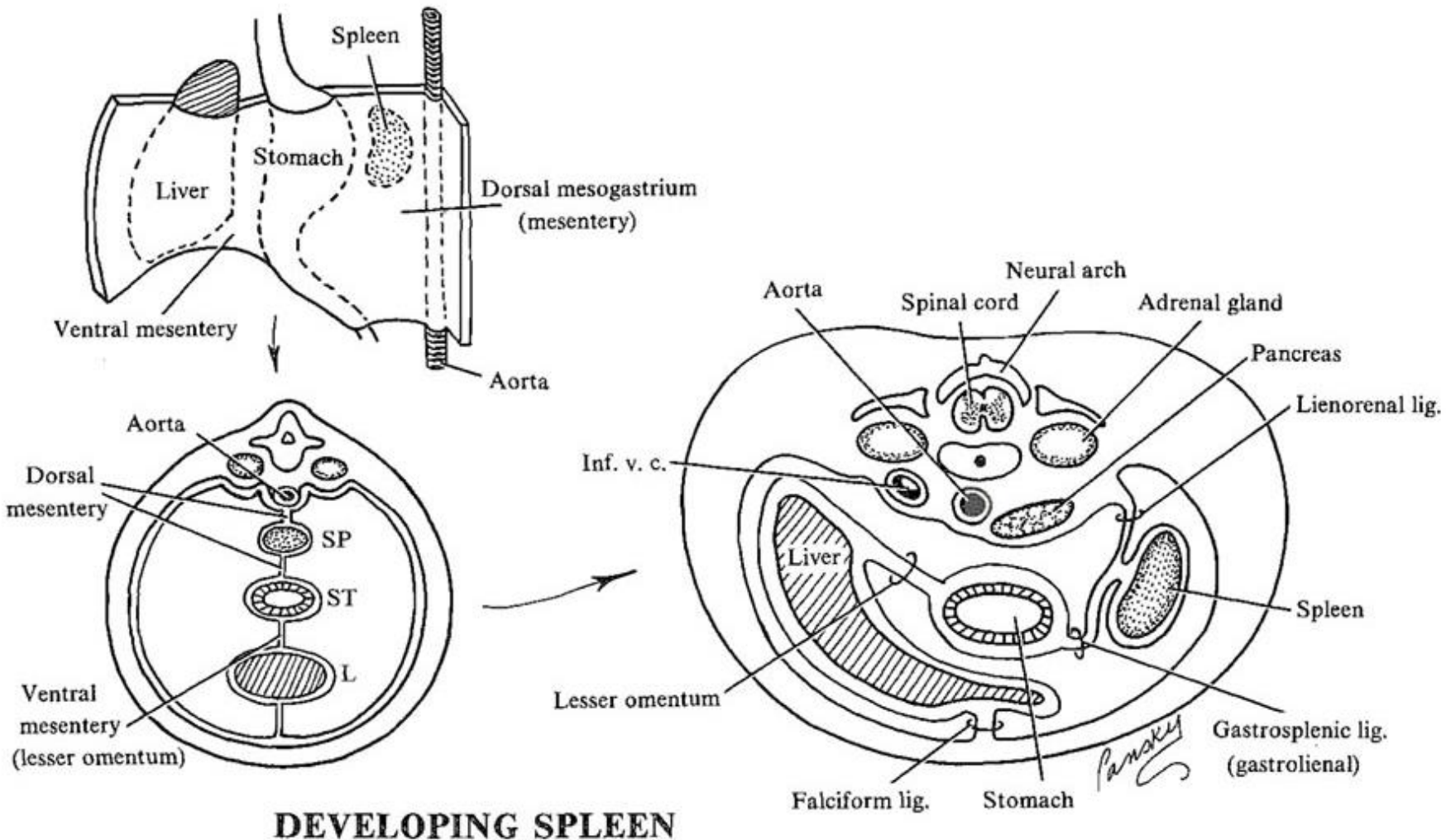
- Dorzální mezenterium žaludku
- Původ z mezenchymu



**DEVELOPING SPLEEN**

# VÝVOJ SLEZINY

- Dorzální mezenterium žaludku
- Původ z mezenchymu



**DEVELOPING SPLEEN**

# VÝVOJ SLEZINY

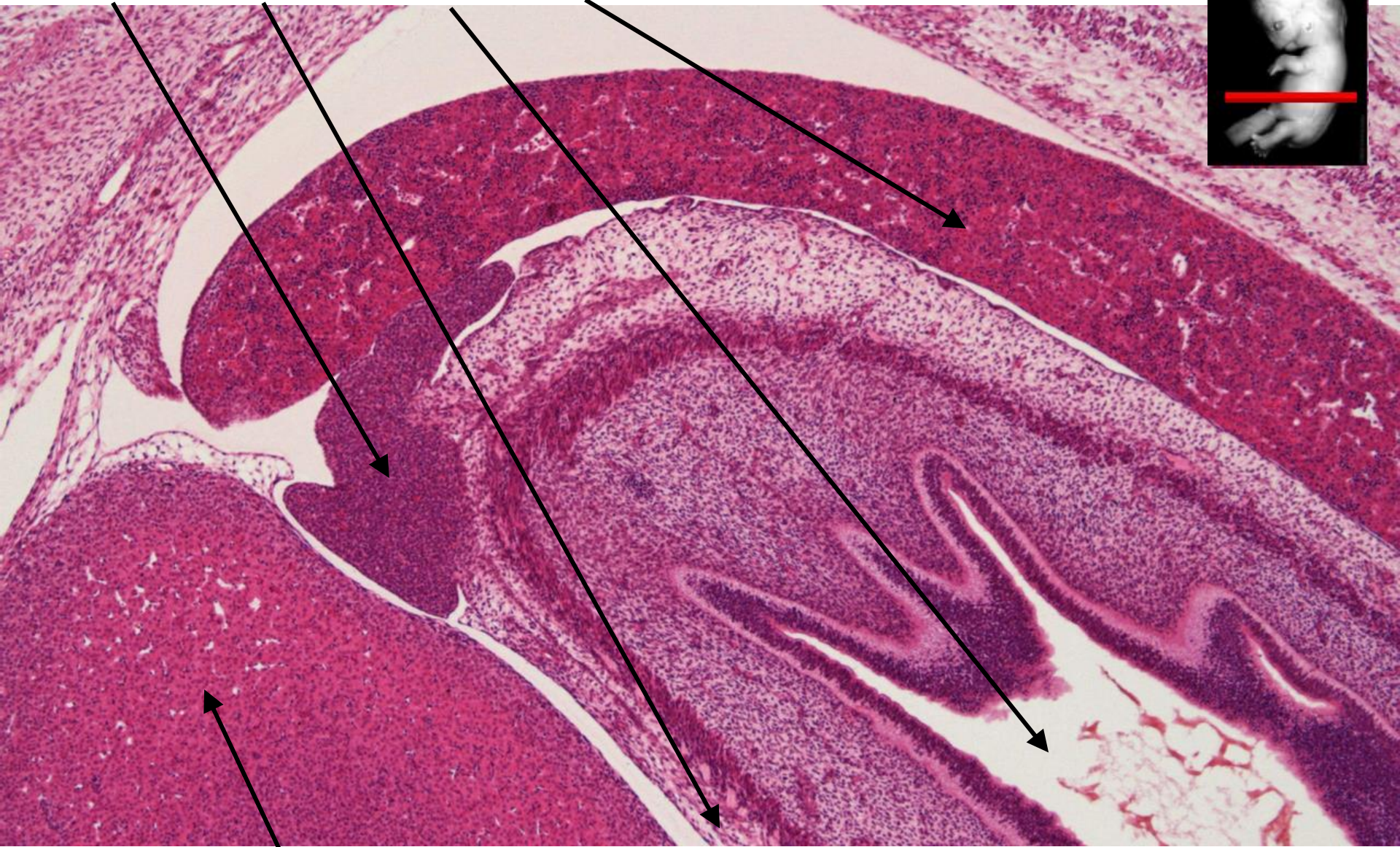
Slezina

Pankreas

Žaludek

Játra

8. týden



Gl. suprarenalis sin.

# DĚKUJI ZA POZORNOST

Otázky?  
Komentáře?

[pvanhara@med.muni.cz](mailto:pvanhara@med.muni.cz)

Special thanks to CellCartoons.net

