

LYMFATICKÝ SYSTEM

Petr Vaňhara
2023

MUNI Department
of Histology
and Embryology
MED

- **Principy imunitní odpovědi**

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

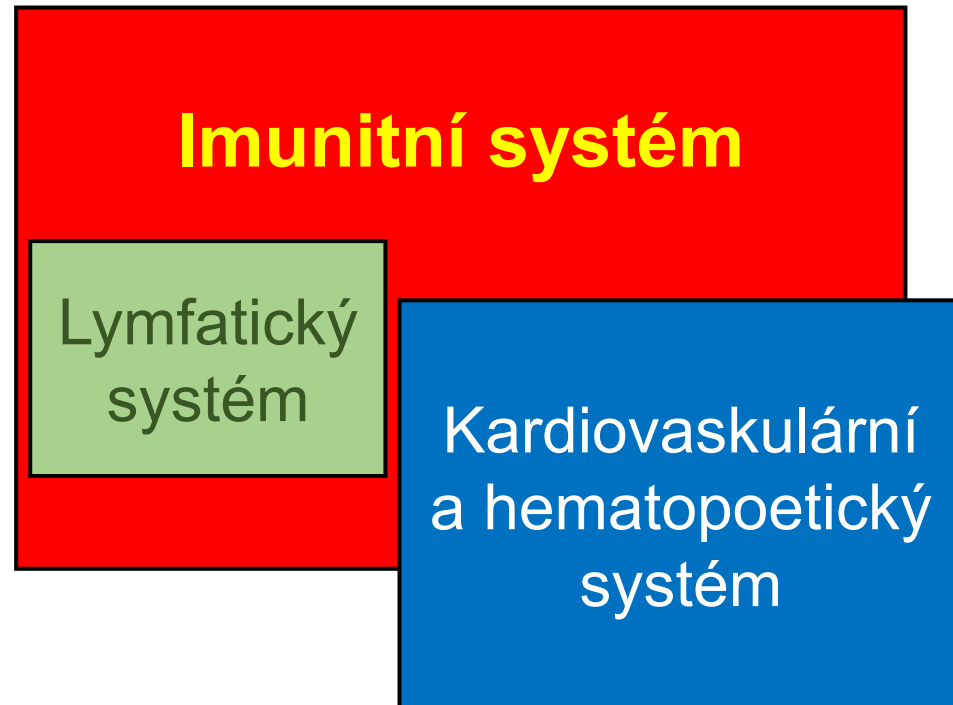
Vhodné pro bližší pochopení tématu

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

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

Důležité pro náš kurz

- **Vývoj lymfatického systému**



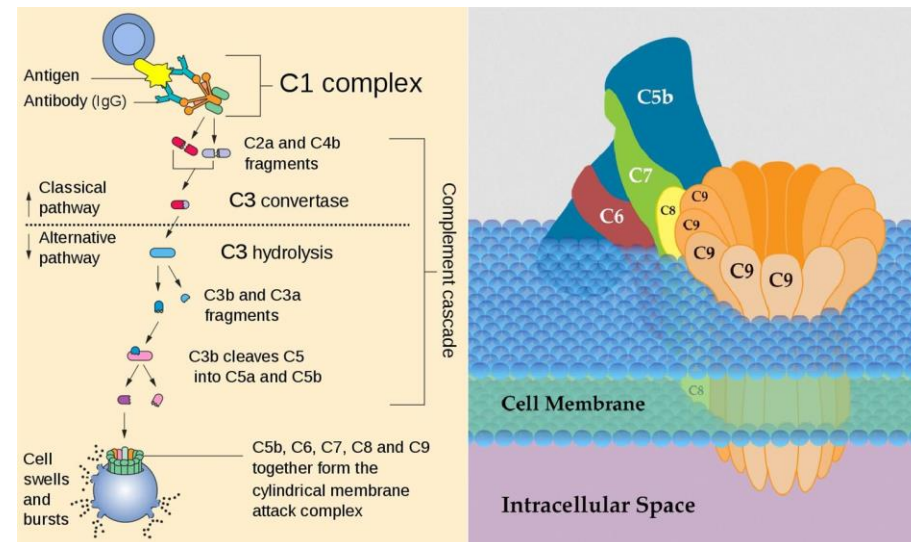
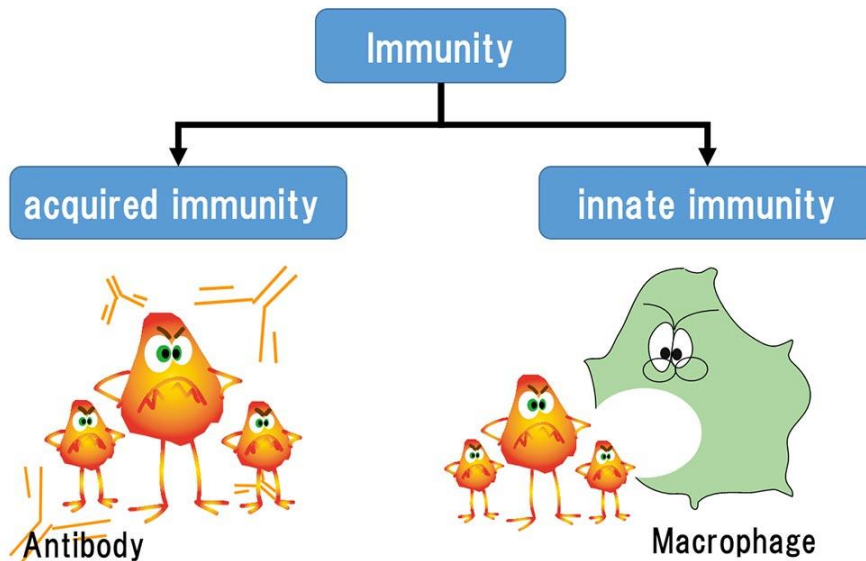
IMUNITNÍ SYSTÉM

Imunita = obrana

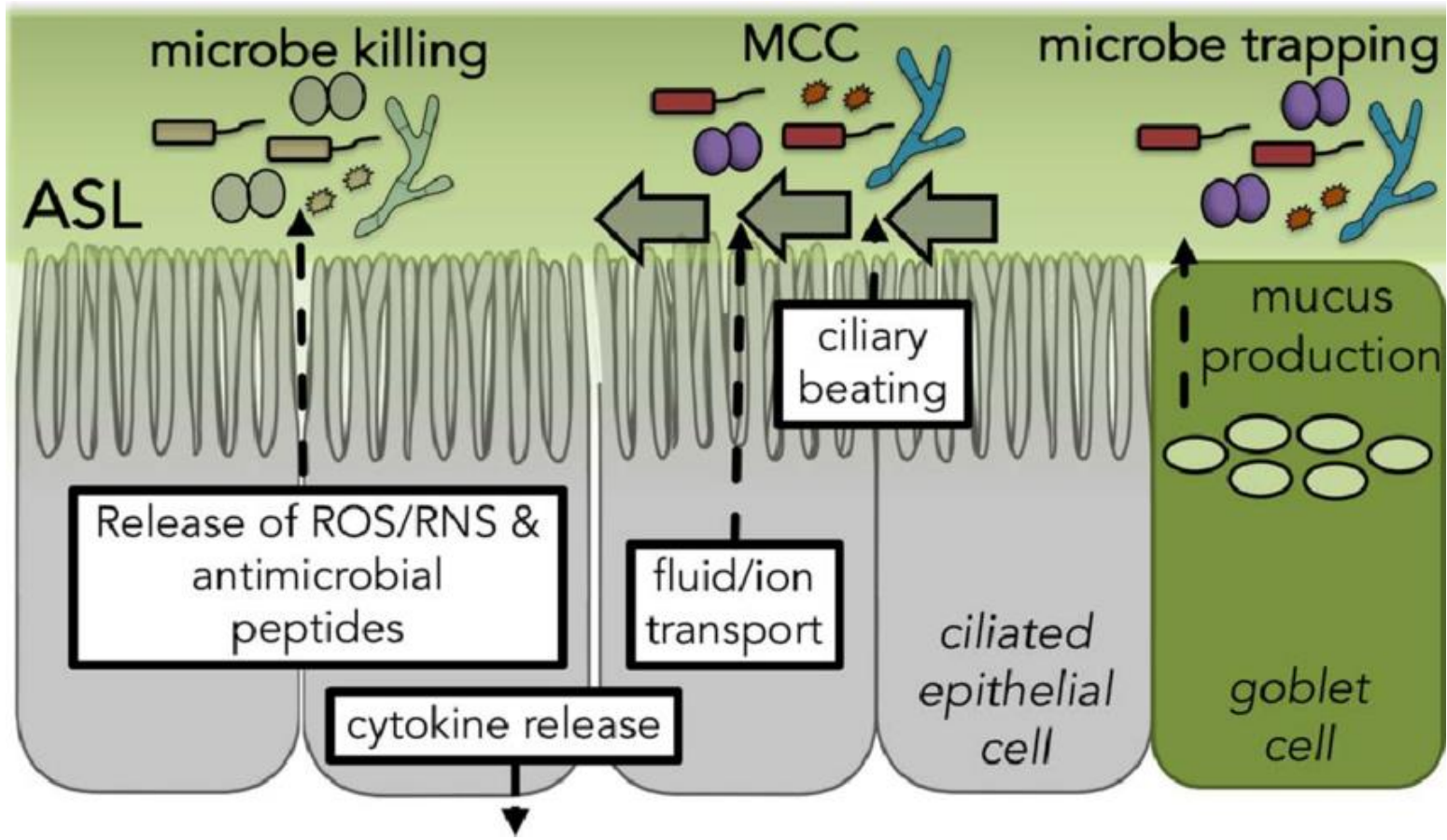
- **Epiteliální:** tkáňová bariéra
- **Vrozená:** komplement, makrofágy, neutrofily, NK buňky
- **Získaná:** lymfocyty

Klinická relevance?

- Autoimunitní poruchy
- Imunodeficiency

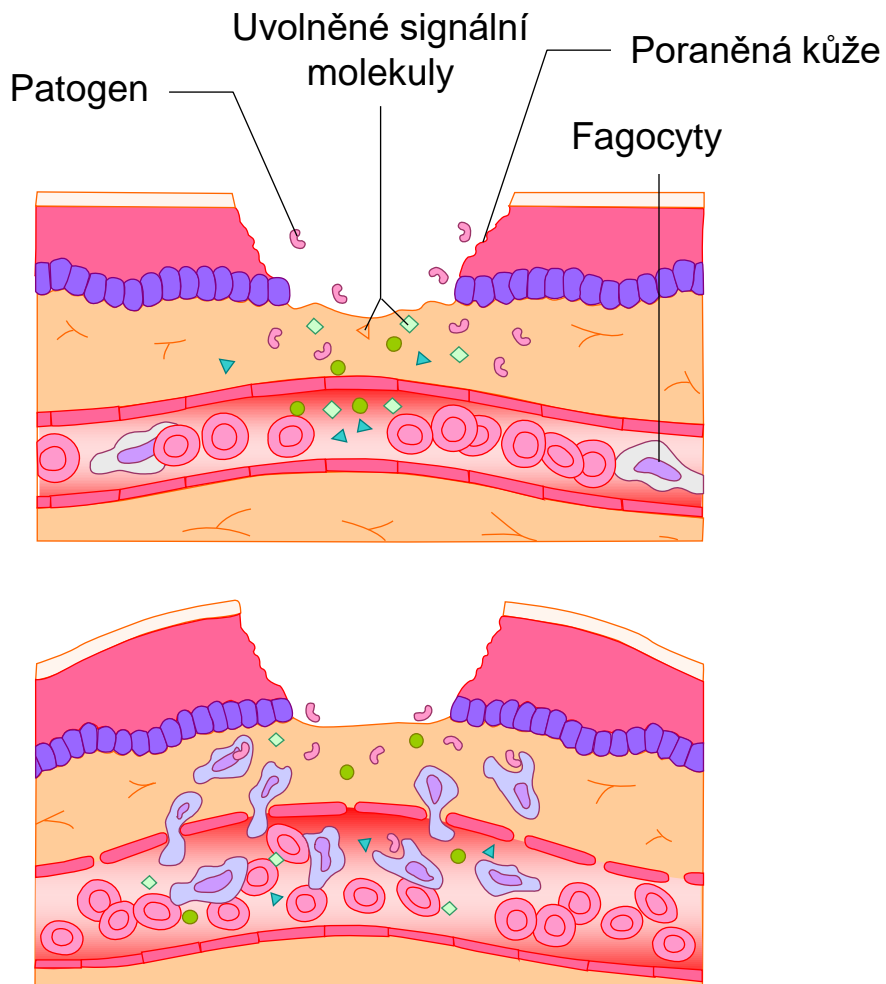


EPITELIÁLNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ



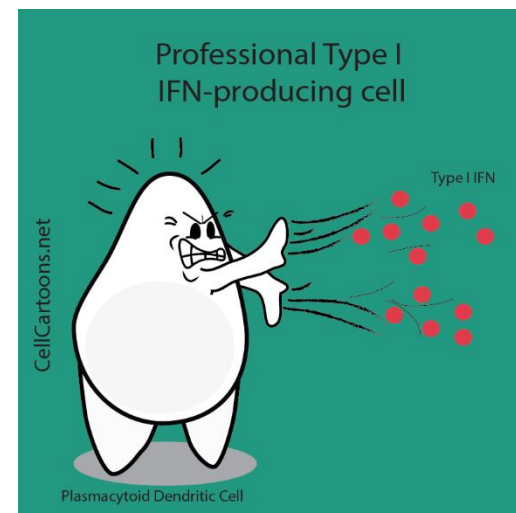
EPITEL DÝCHACÍCH CEST

EPITELIÁLNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ



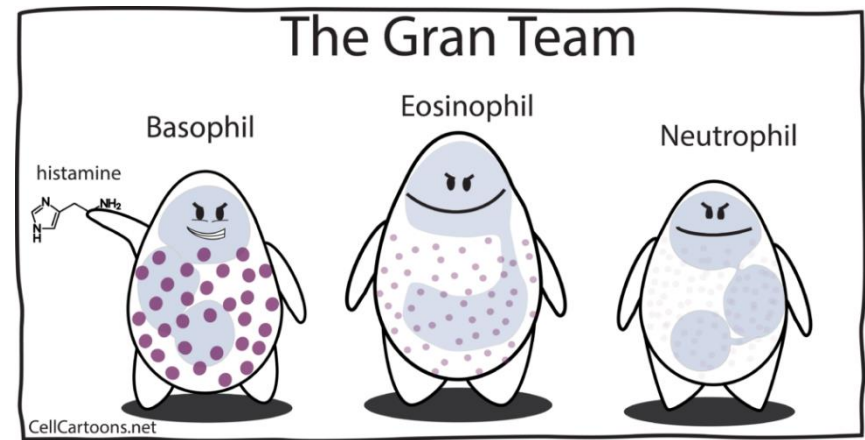
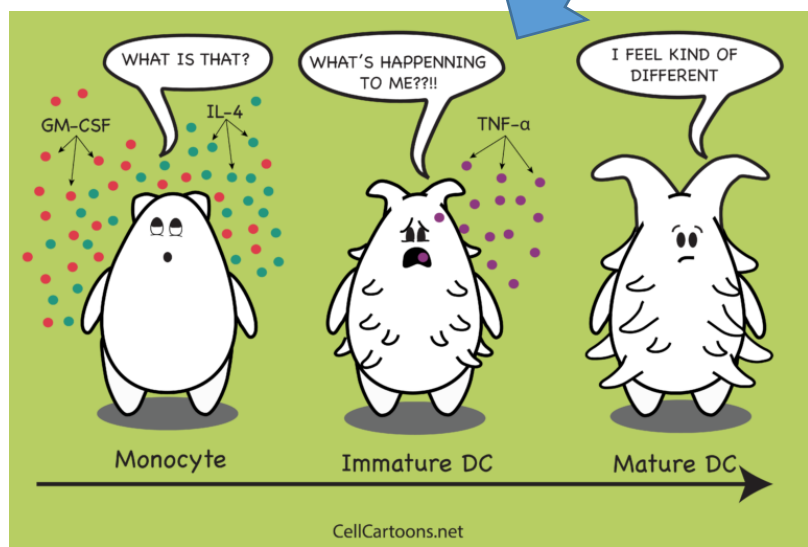
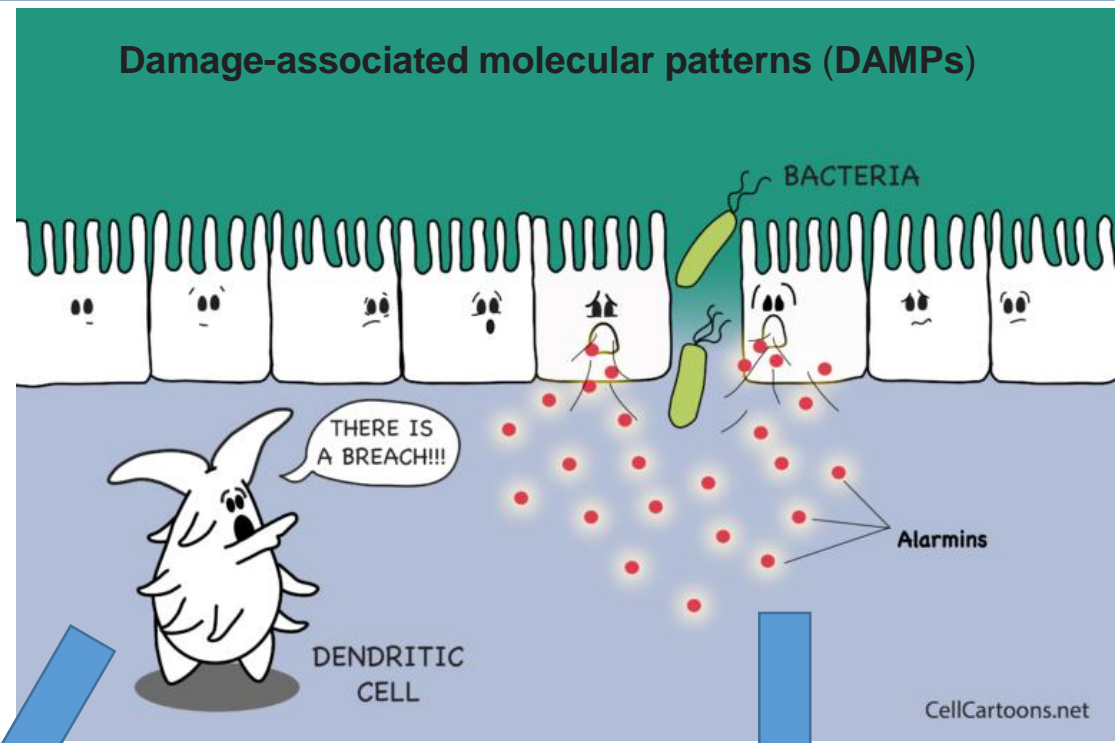
- Chemotaxe a extravazace leukocytů,
- Prozánětlivé cytokiny
 - interleukiny (e.g. IL-1, IL-8)
 - TNF α , TGF β
 - Interferony (IFN γ)
- Další signální molekuly
 - prostaglandiny
 - GM-CSF, M-CSF

A řada dalších



EPITELIÁLNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ

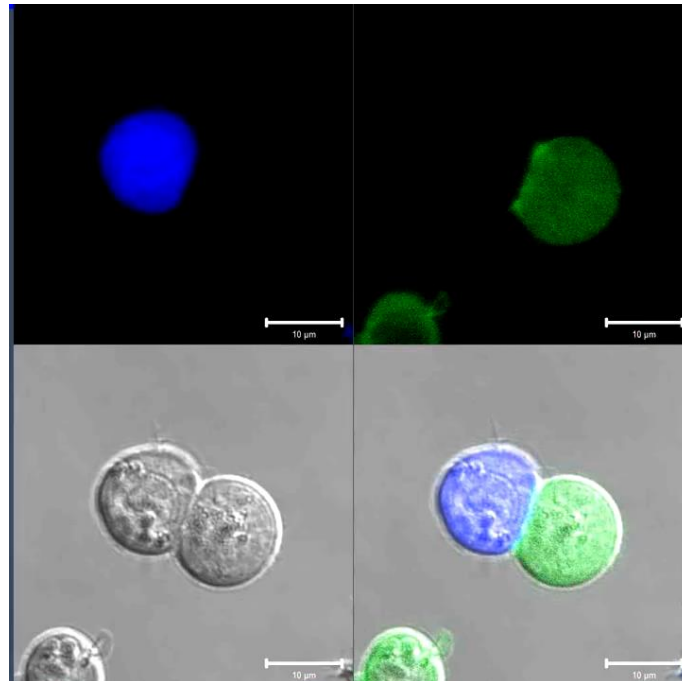
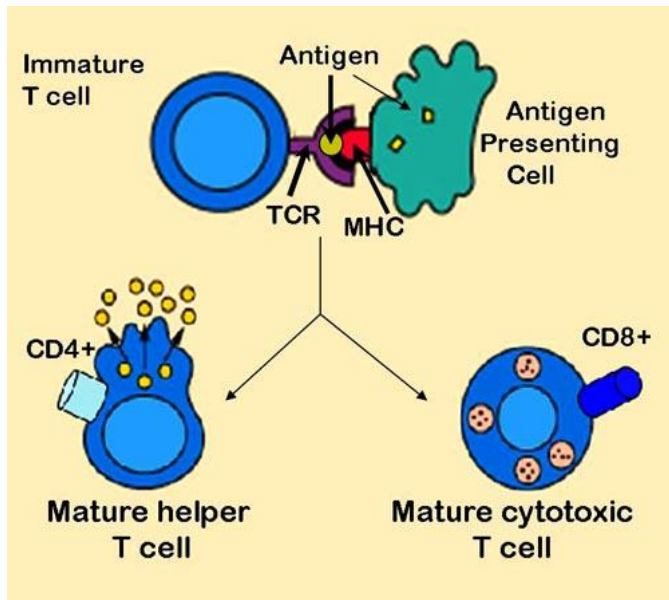
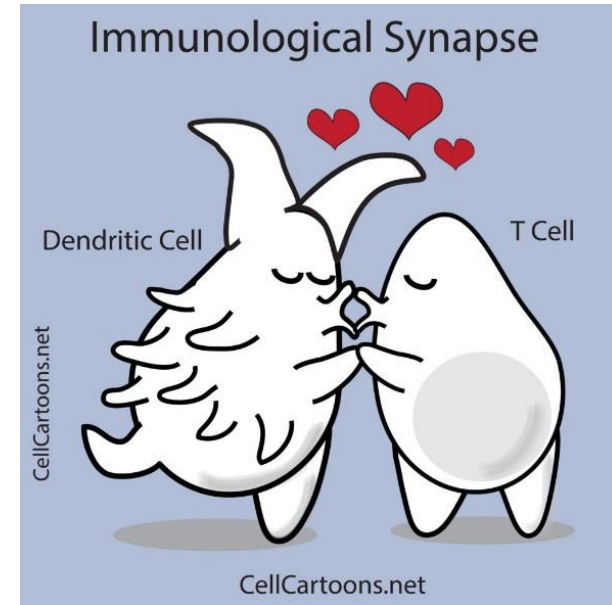
Damage-associated molecular patterns (DAMPs)



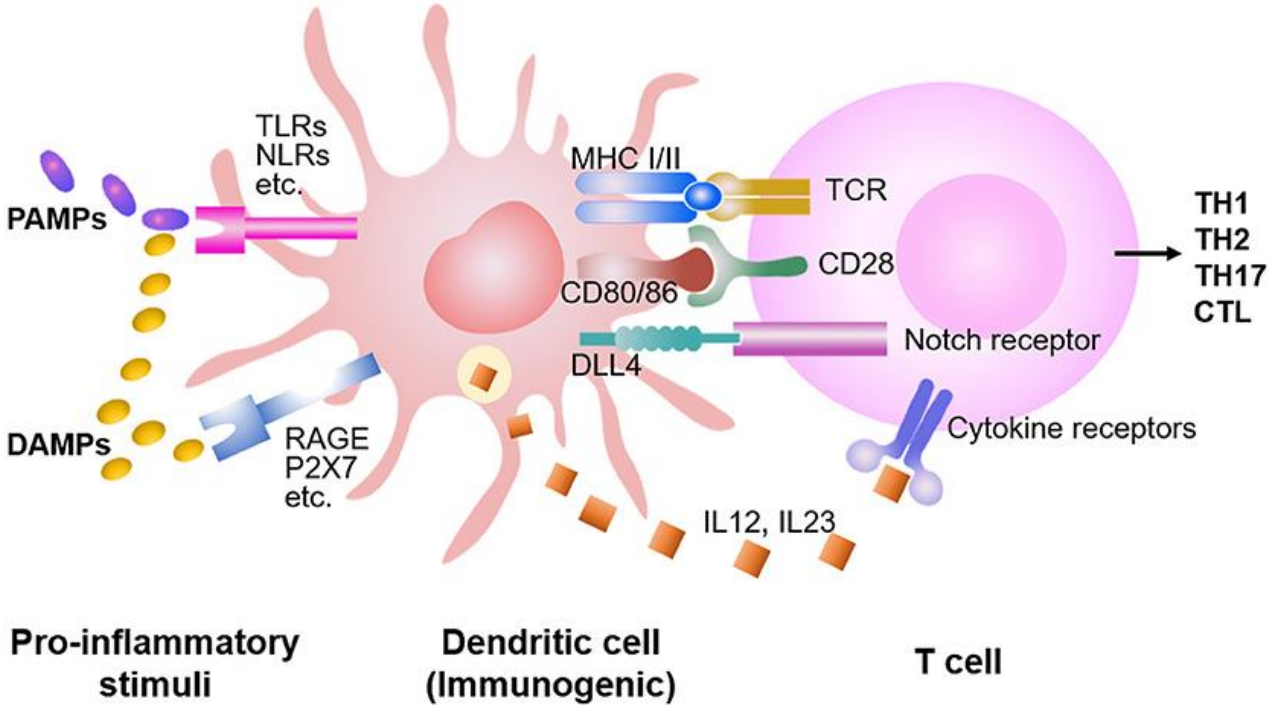
DENDRITICKÉ BUŇKY

- „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**

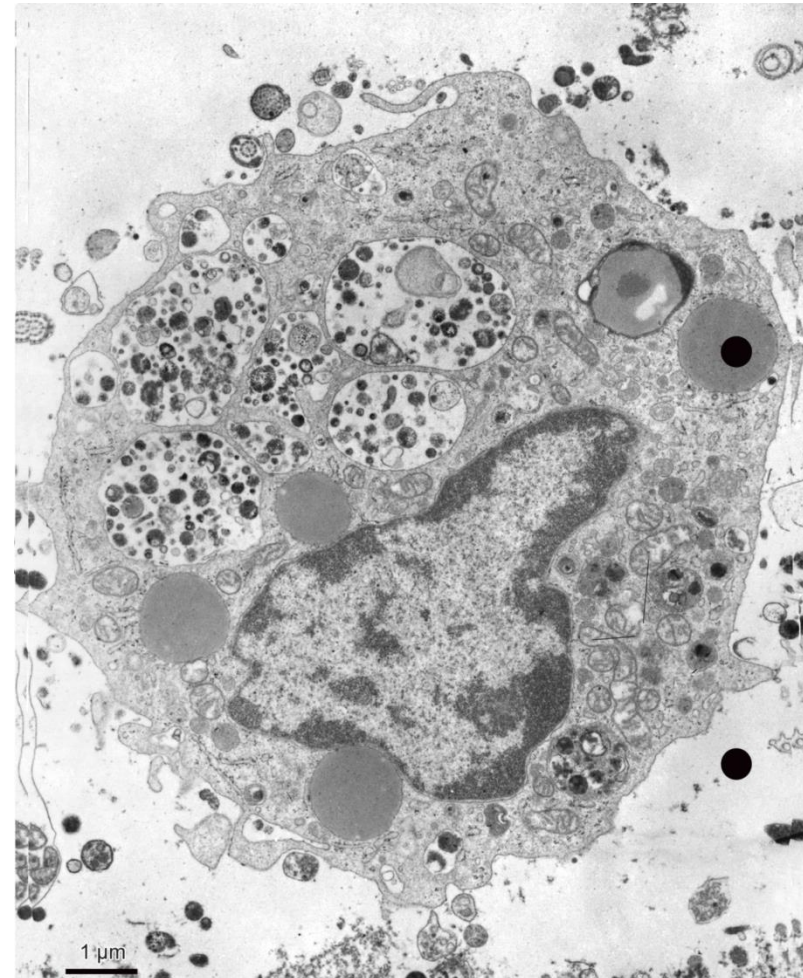


DENDRITICKÉ BUŇKY



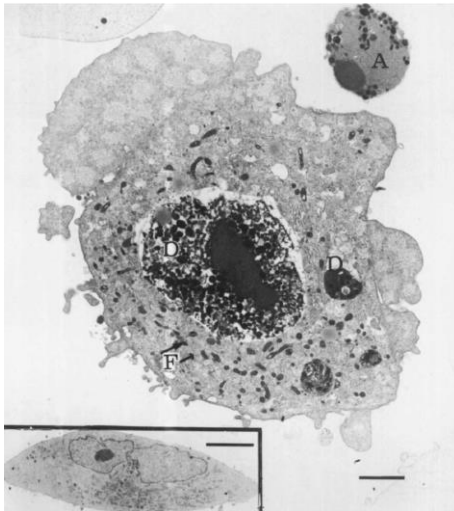
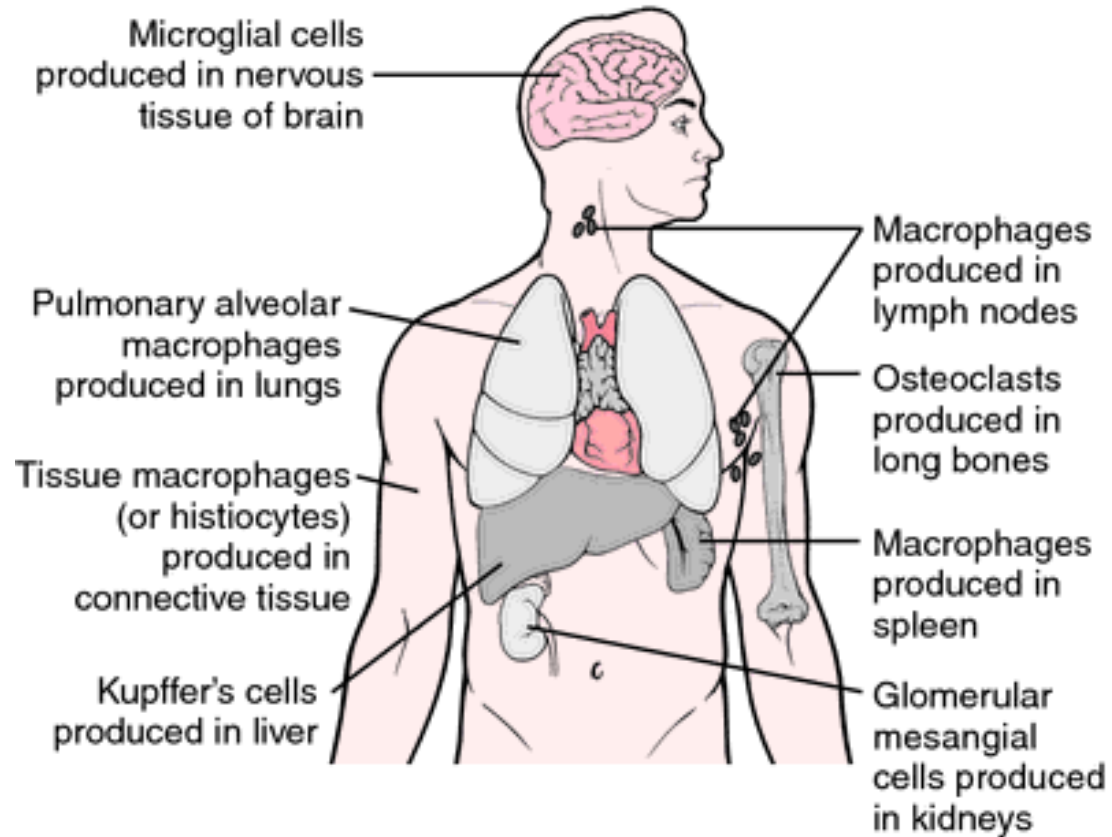
MONOCYTO-MAKROFÁGOVÝ SYSTÉM

- 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)



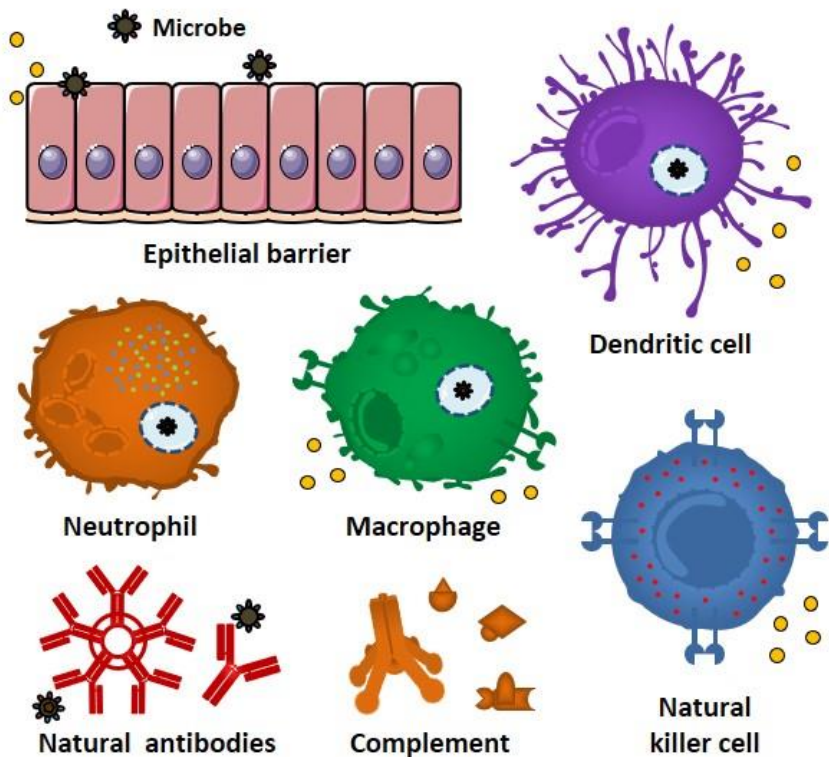
MONOCYTO-MAKROFÁGOVÝ SYSTÉM

- 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)

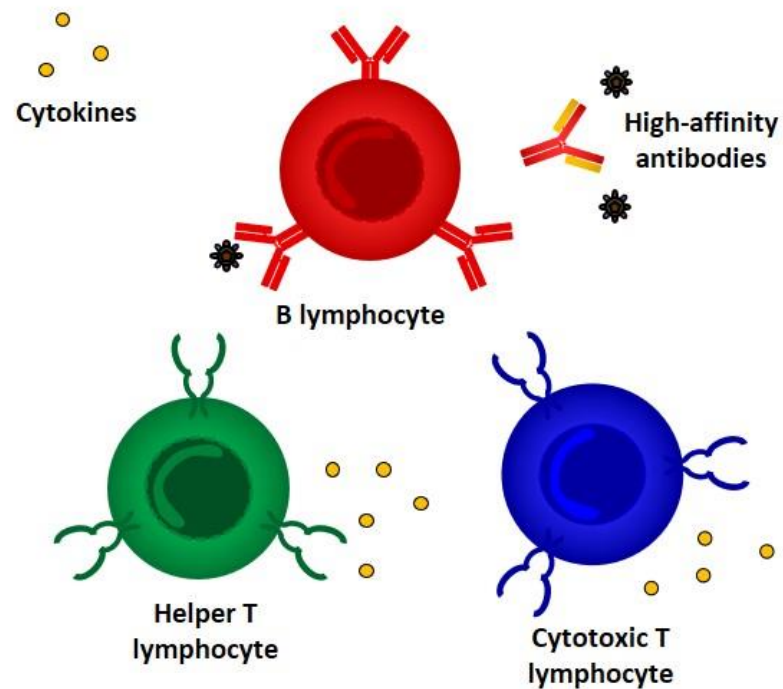


VROZENÁ A ZÍSKANÁ IMUNITA

Innate Immunity



Adaptive Immunity



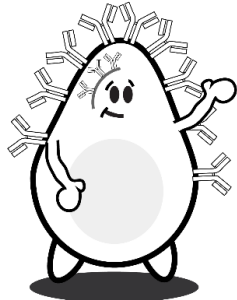
LYMFOCYTY

Lymphocytes

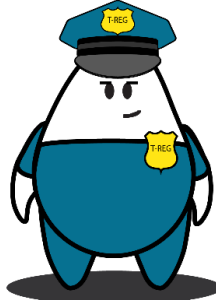
CD8 T Cell



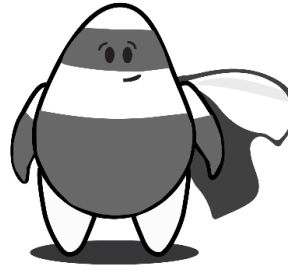
B Cell



Regulatory T Cell

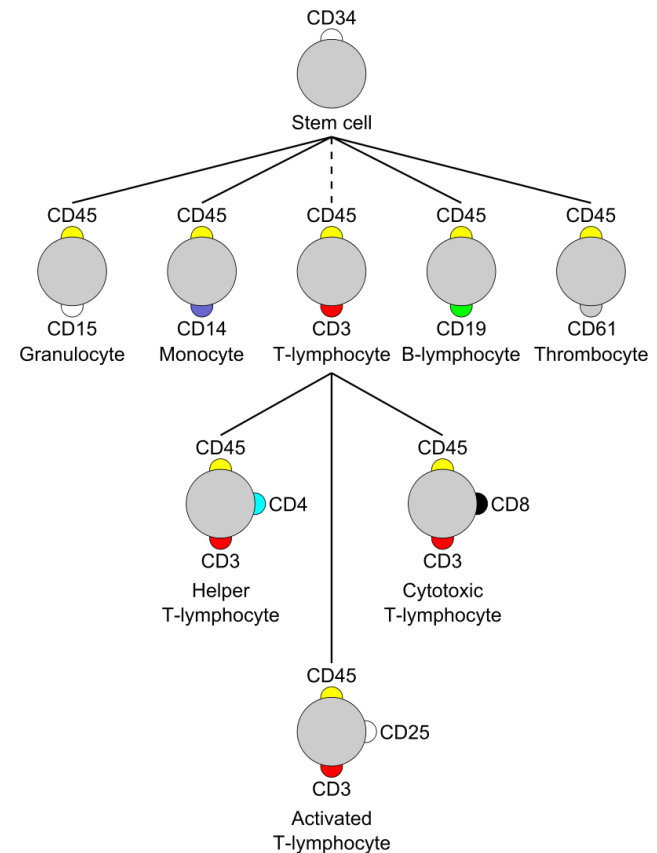


CD4 T Cell

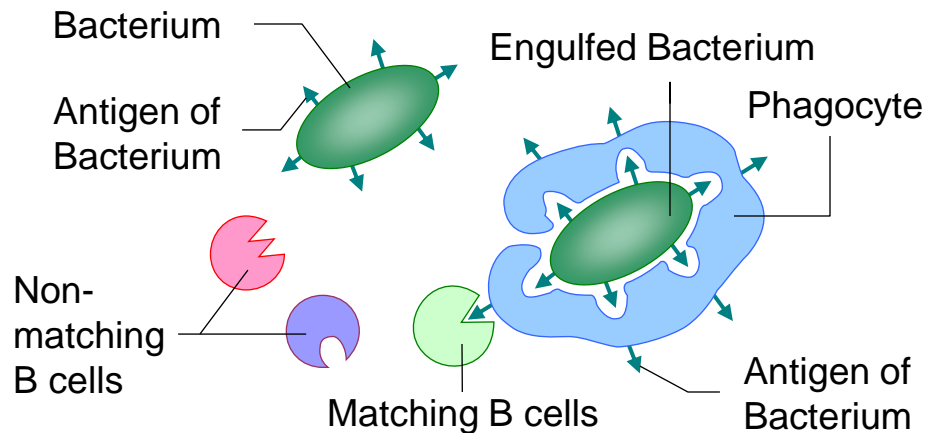


CellCartoons.net

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

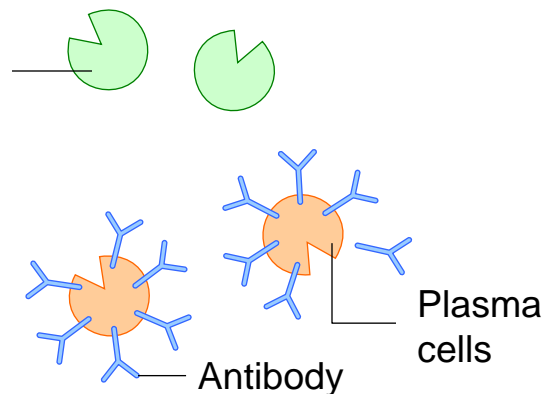


PROTILÁTKOVÁ (HUMORÁLNÍ) ODPOVĚĎ

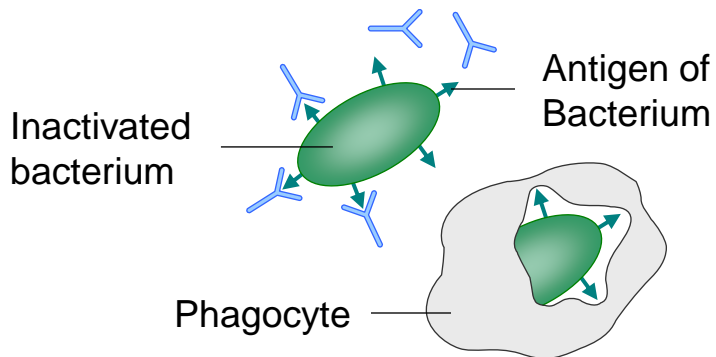


1. Prezentace antigenu a aktivace B-lymfocytů

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



2. Aktivované B-lymfocyty proliferují

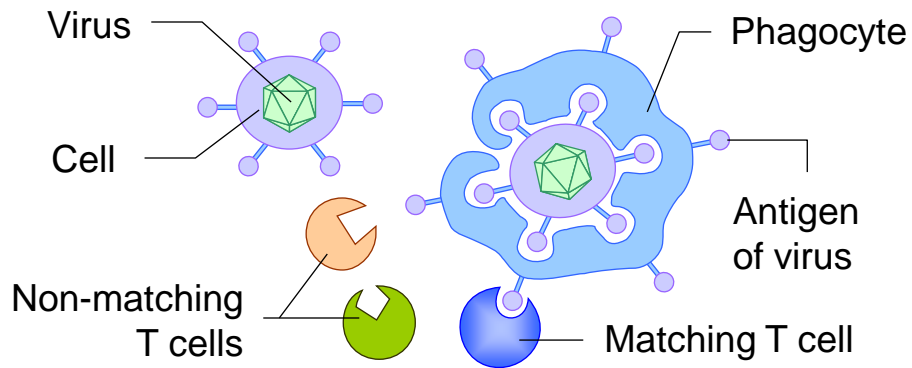


3. Většina B-lymfocytů diferencují do plazmatických buněk, část do paměťových

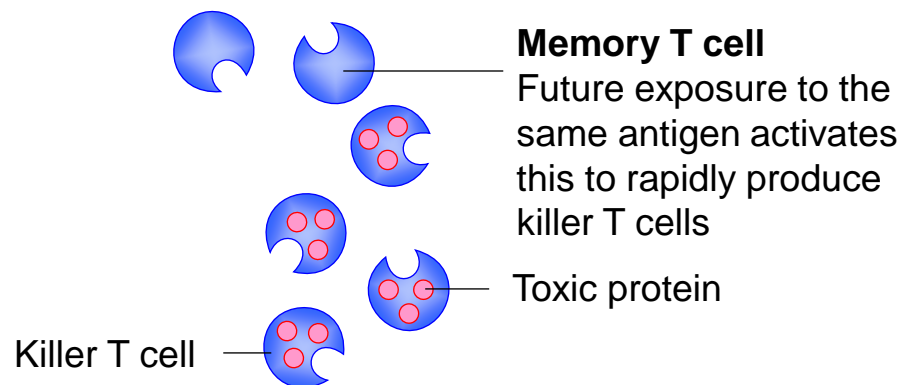
Take that
flu virus!!!

Plasma Cell
Shooting Antibodies

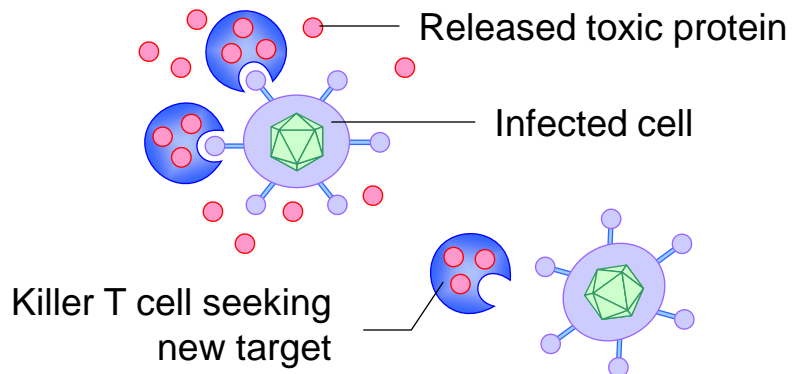
BUNĚČNÁ ODPOVĚĚ



1. Prezentace antigenu a aktivace T-lymfocytů

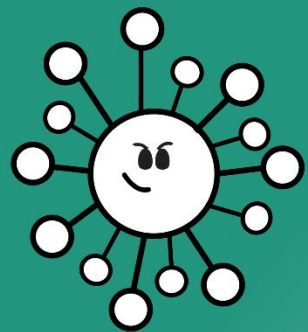


2. T-lymfocyty diferencují do cytotoxických, regulačních a paměťových T-lymfocytů



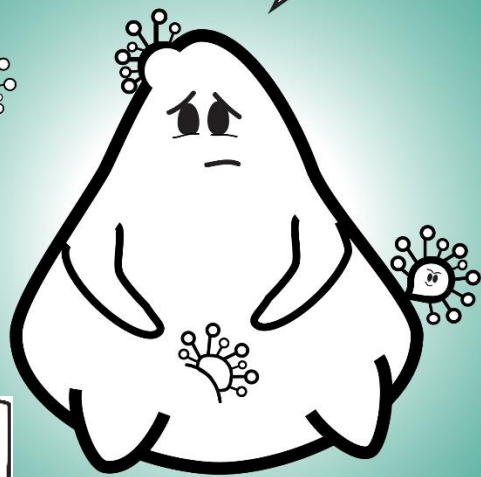
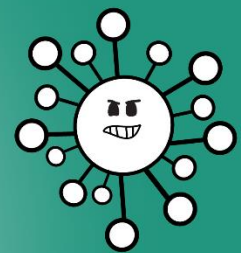
3. Cytotoxické (Tc) lymfocyty eliminují abnormální buňky

BUNĚČNÁ ODPOVĚĎ



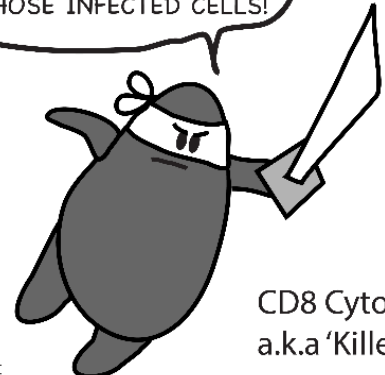
Oh nooo!
I'm shedding virus particles!
Does that mean I'm infected?
What will happen to me?

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

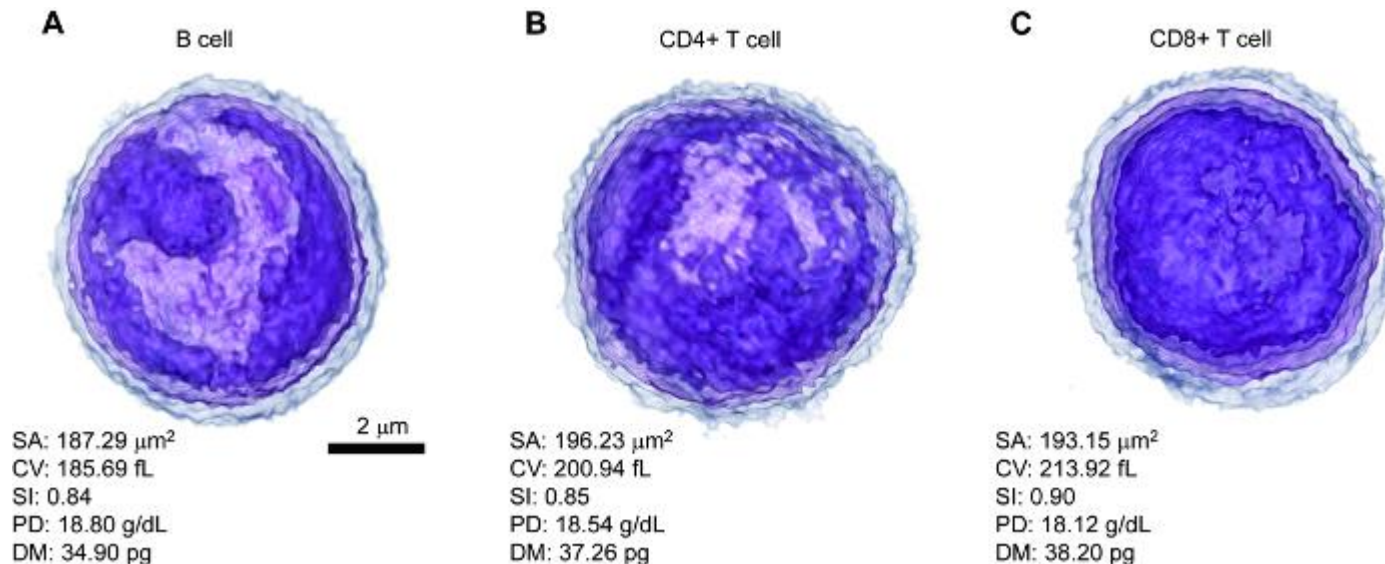
B- A T- LYMFOCYTY V LIDSKÉM TĚLE

T-lymfocyty

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

B-lymfocyty

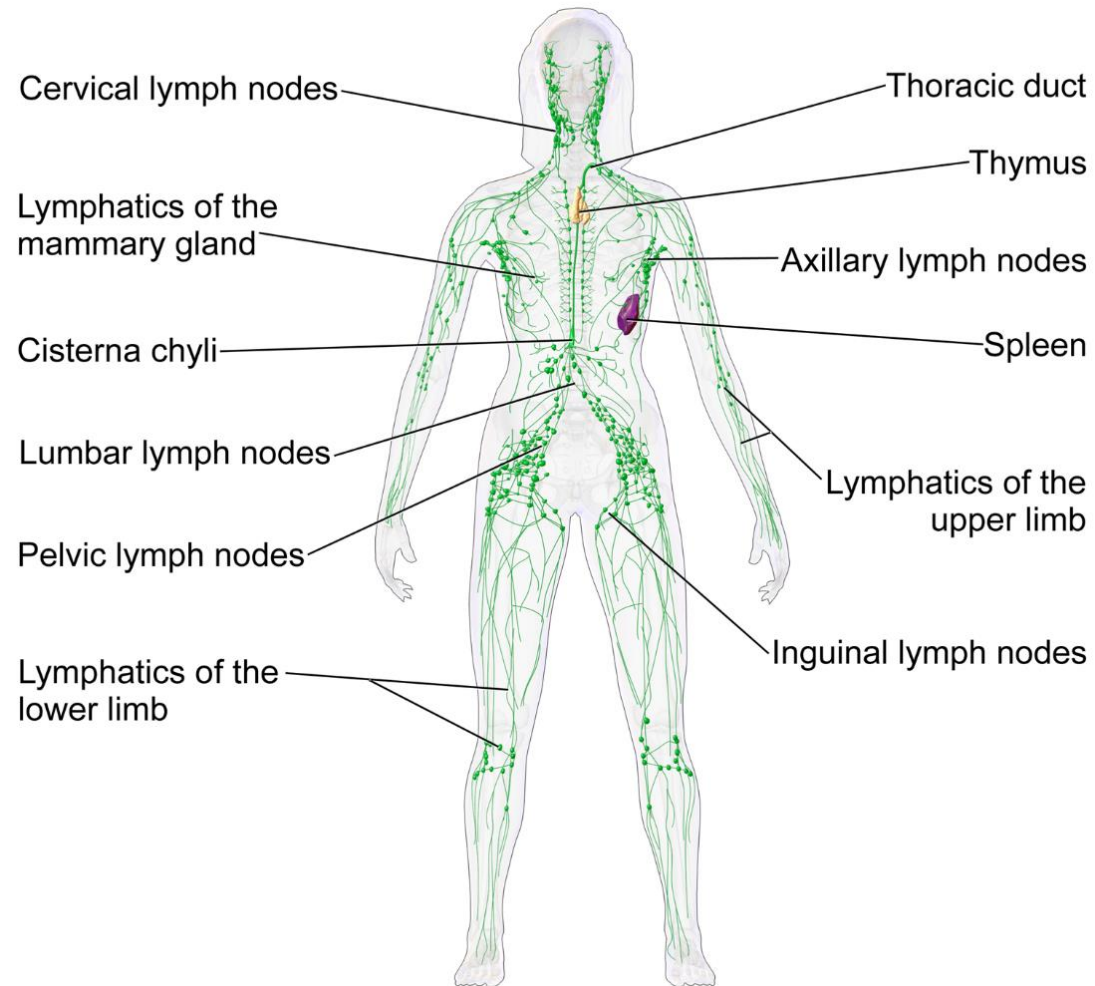
- Lymfatické uzlíky a medulární provazce lymfatických uzlin
- Lymfatické uzlíky a marginální zóny bílé pulpy sleziny
- Lymfatické uzlíky v jiných orgánech



ZÍSKANÁ IMUNITA

Histologie:

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



Primární lymfatické orgány

- Kostní dřeň
- Thymus

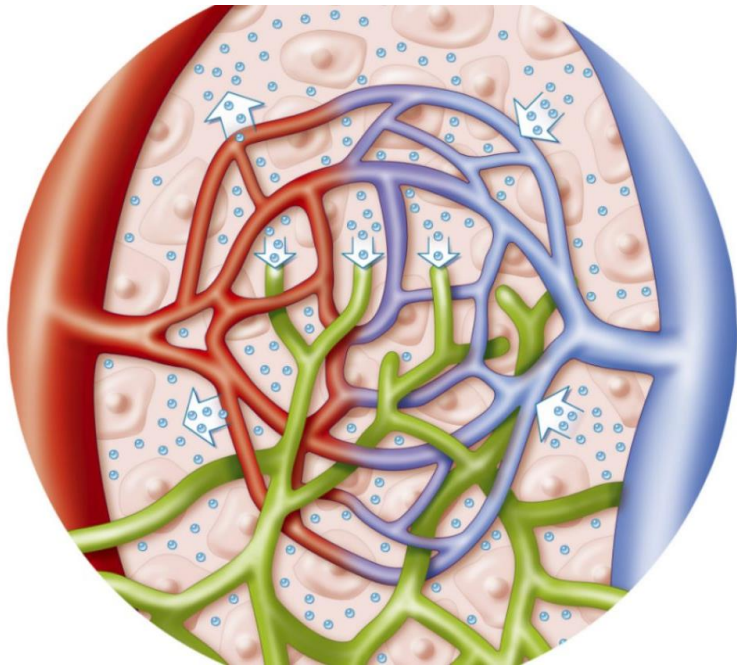
Sekundární lymfatické orgány

- Lymfatické uzliny
- Slezina
- MALT, tonsily, apendix

Tkáně

- Krev
- Lymfa
- Sliznice
- Vazivo

Lymfatické cévy



Funkce

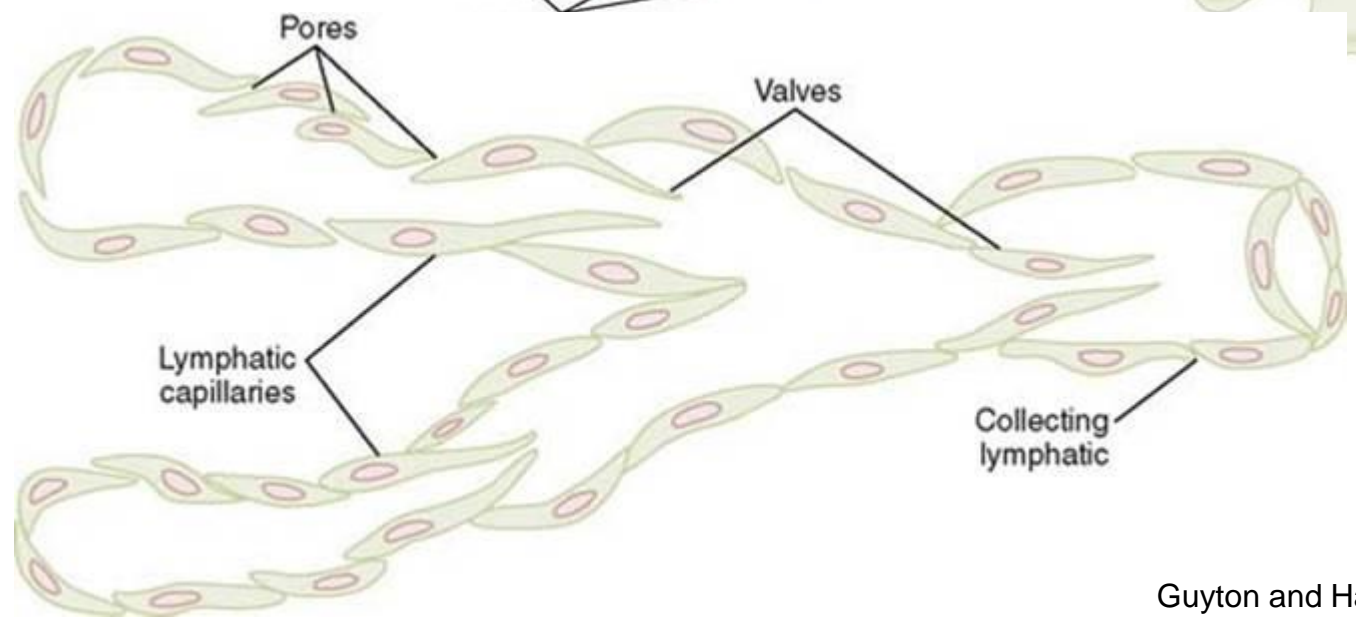
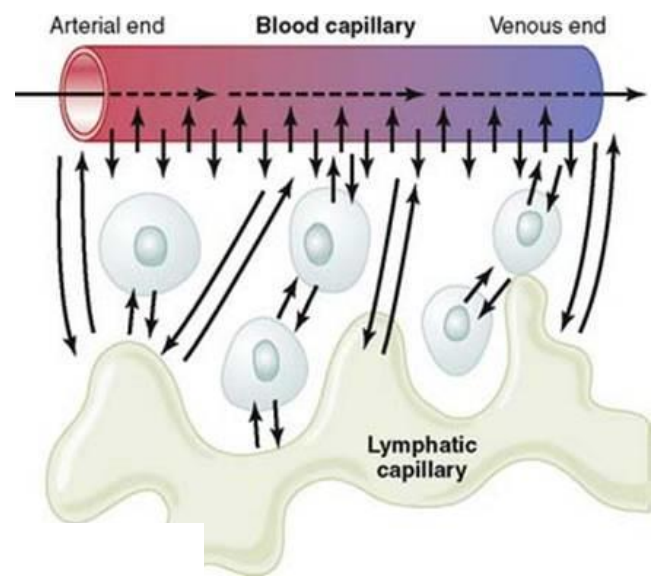
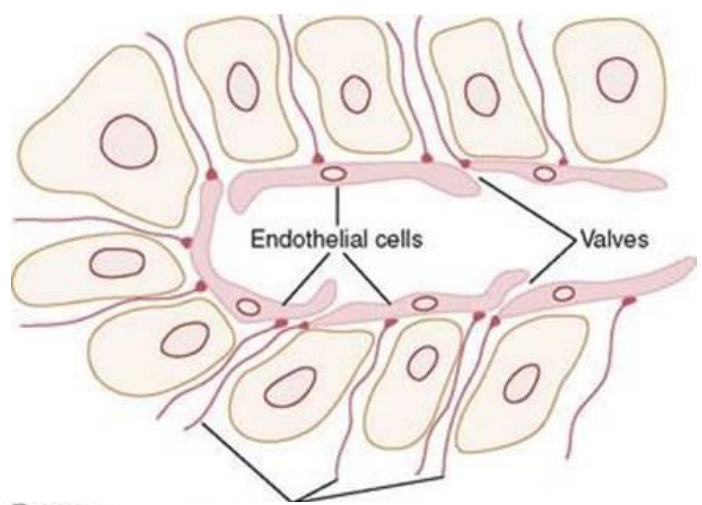
- Sbírají tkáňový mok (intersticiální tekutinu)
- Mikroprostředí pro vývoj a maturaci lymfocytů
- Transport lipidů (chylomikrony)

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

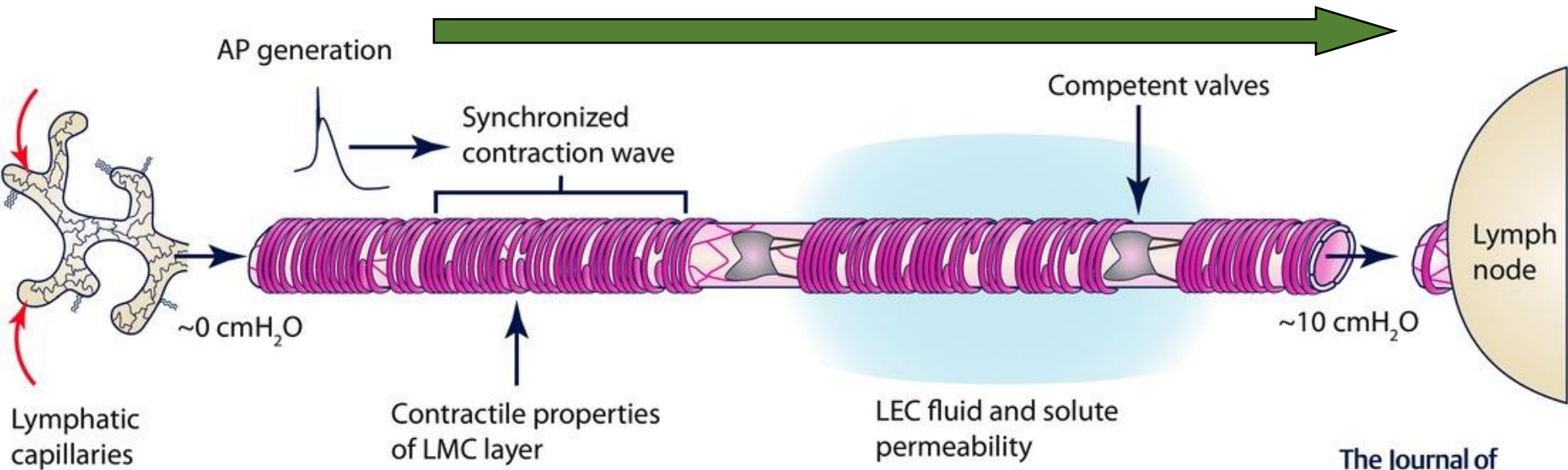
LYMFATICKÁ CÍRKULACE

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)

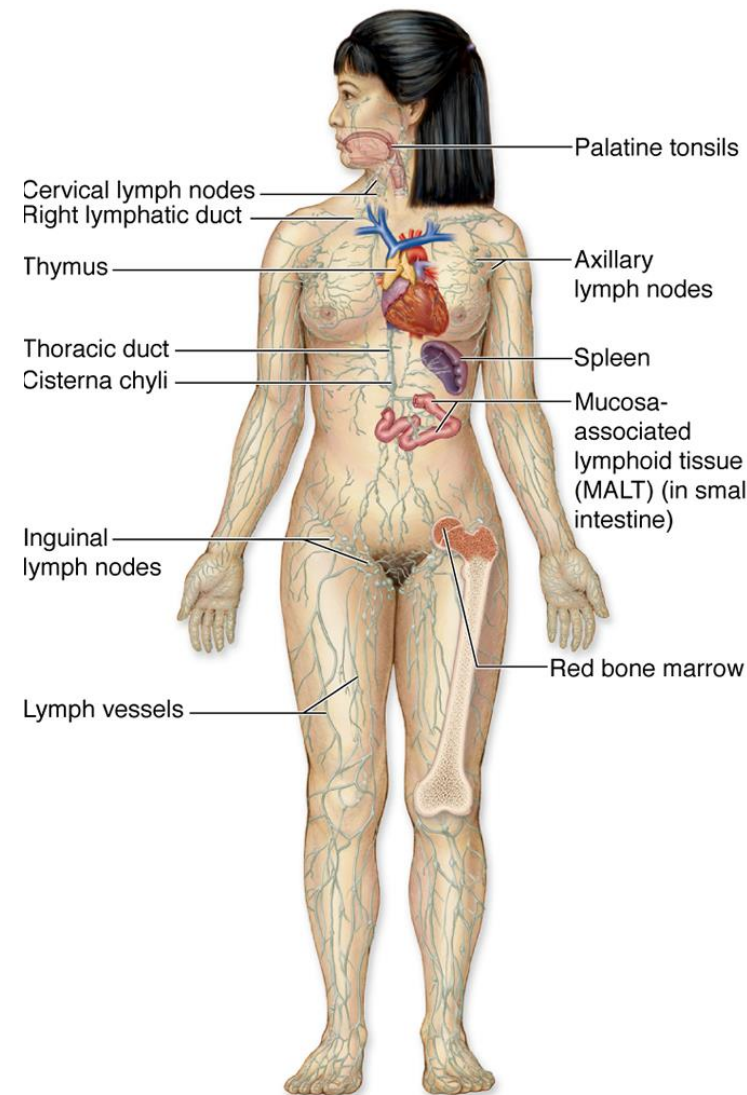
LYMFATICKÉ ORGÁNY

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**

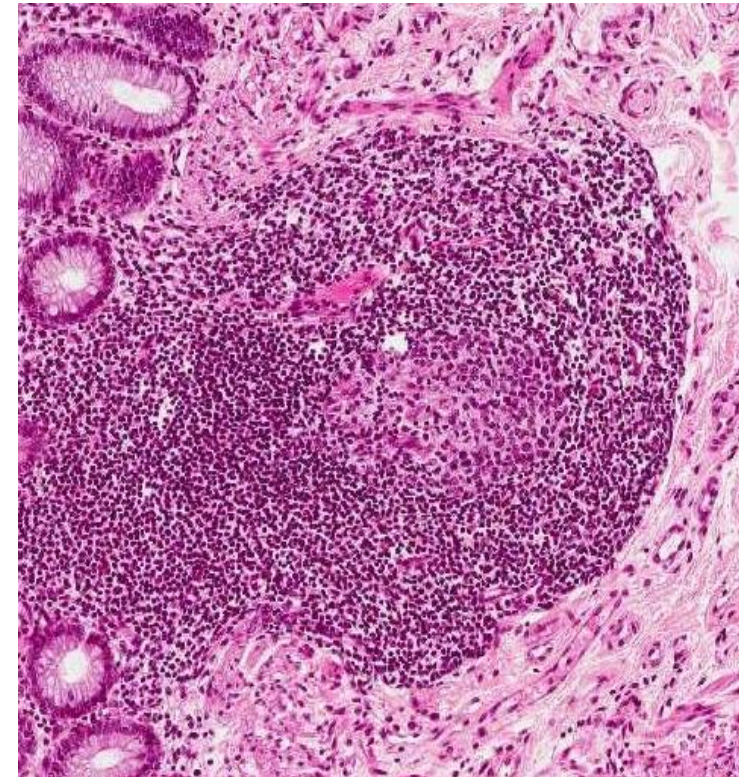


LYMFATICKÝ UZLÍK

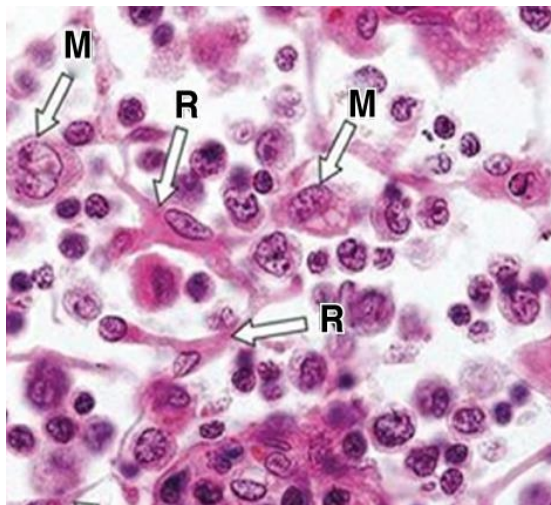
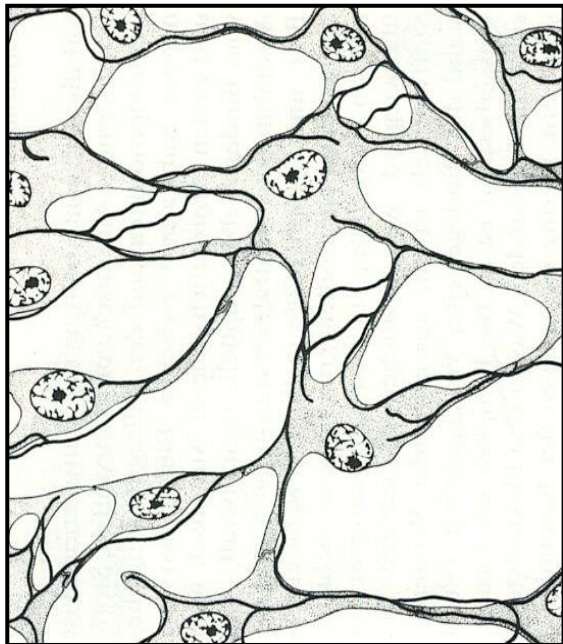
Folliculus, nodulus lymphaticus

- 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

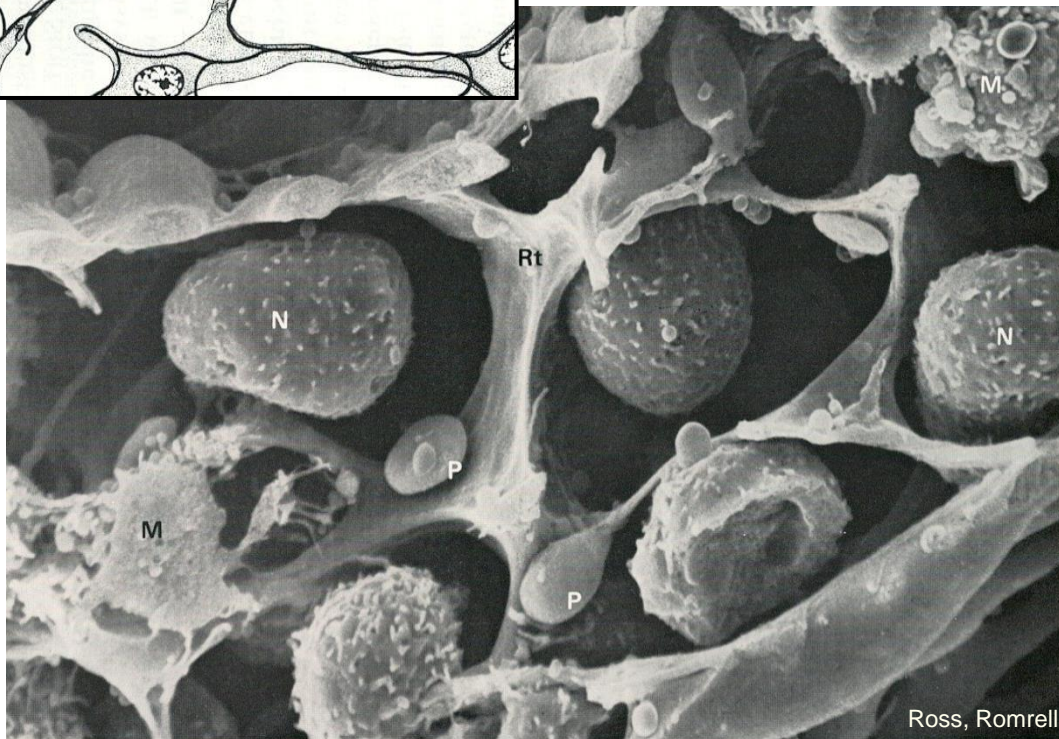


LYMFATICKÁ (LYMFORETIKULÁRNÍ) TKÁŇ

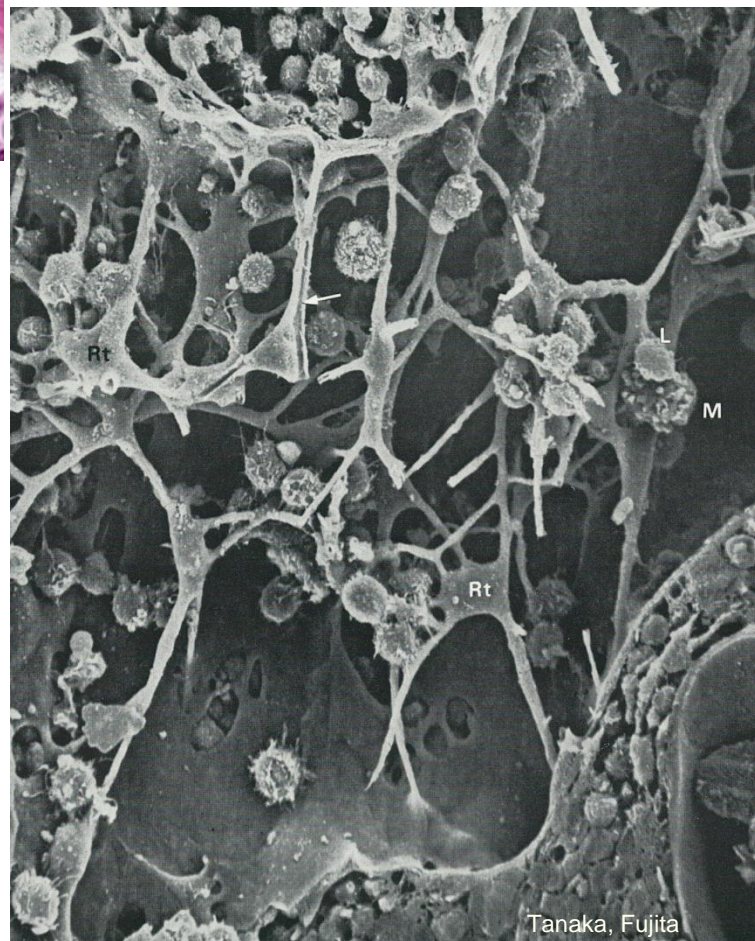


Mescher

- retikulární vazivo a lymfocyty



Ross, Romrell

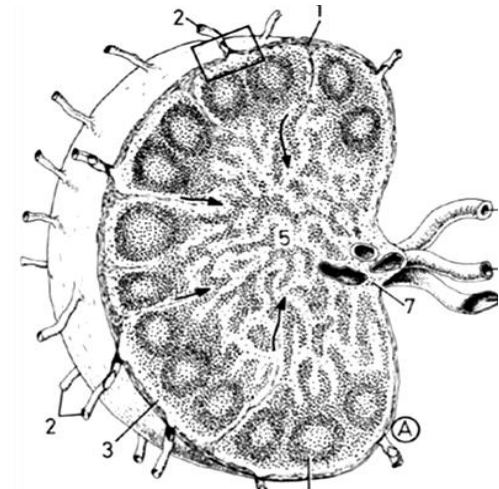
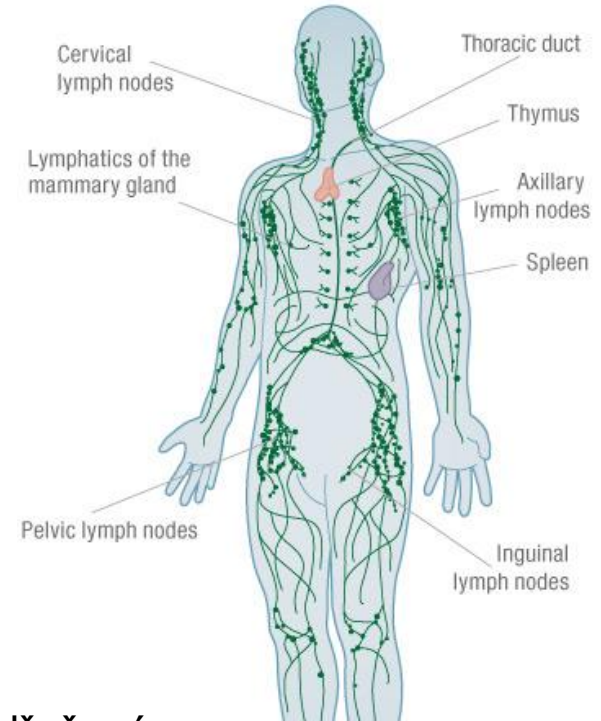


Tanaka, Fujita

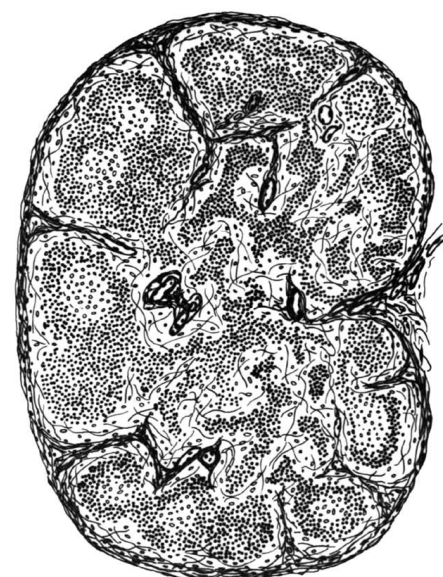
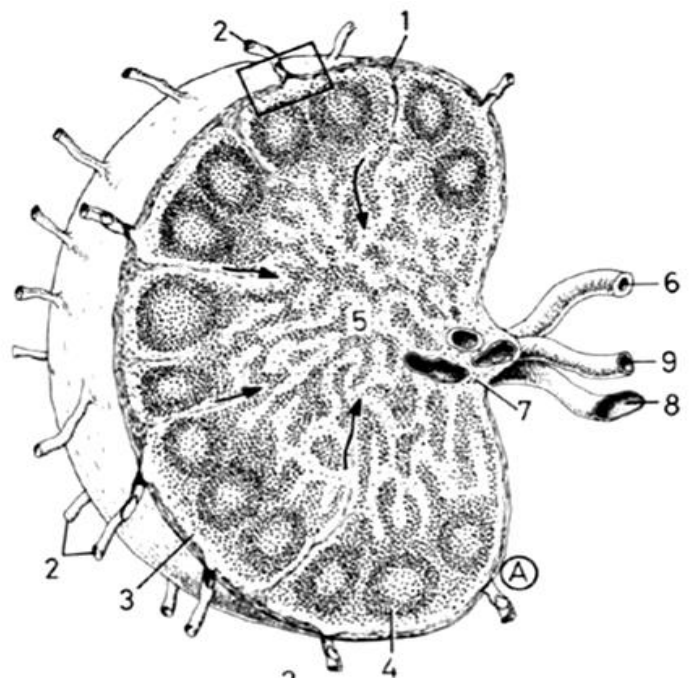
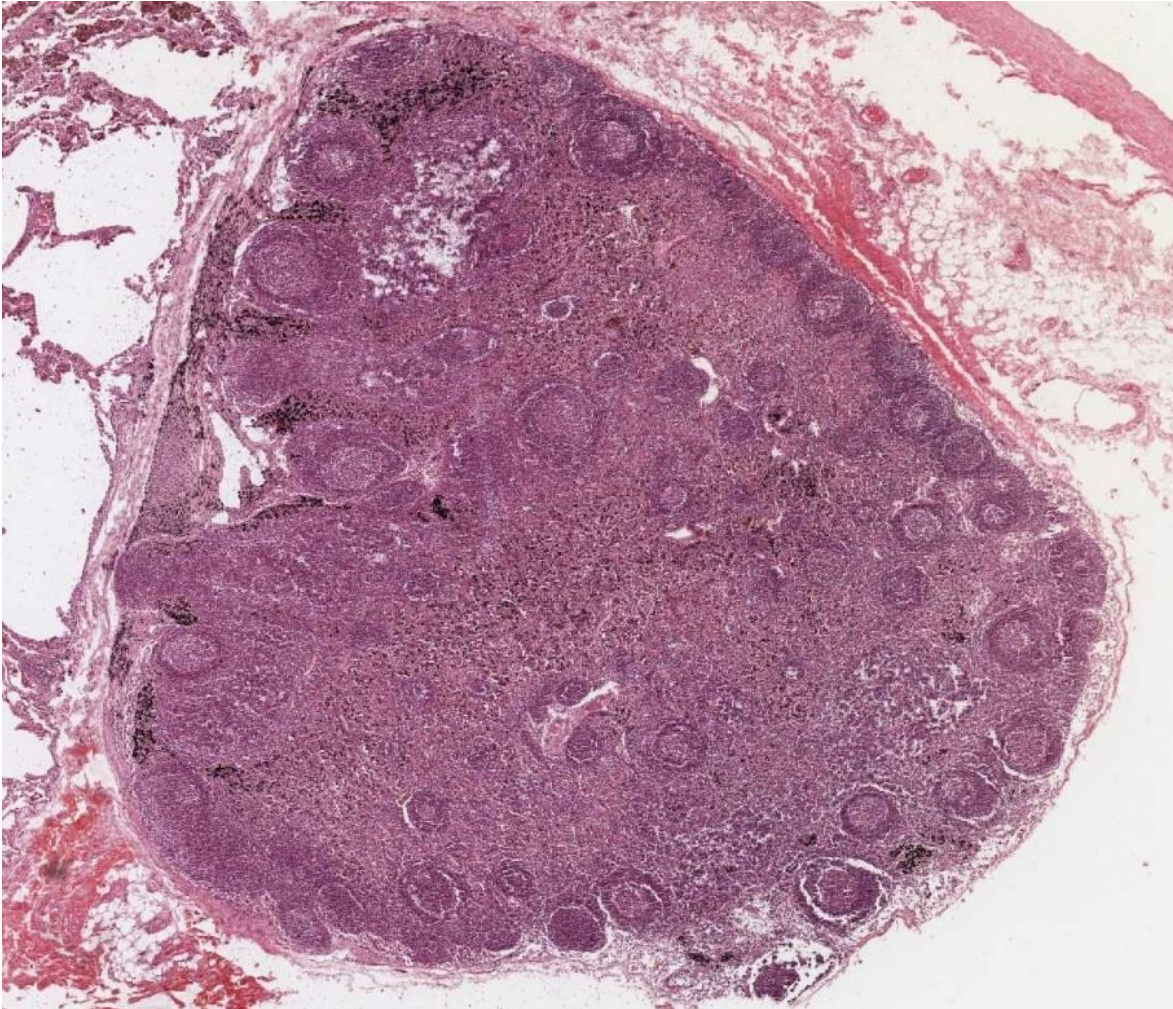
LYMFATICKÁ UZLINA (nodus lymphaticus, lymphonodus)

Stavba

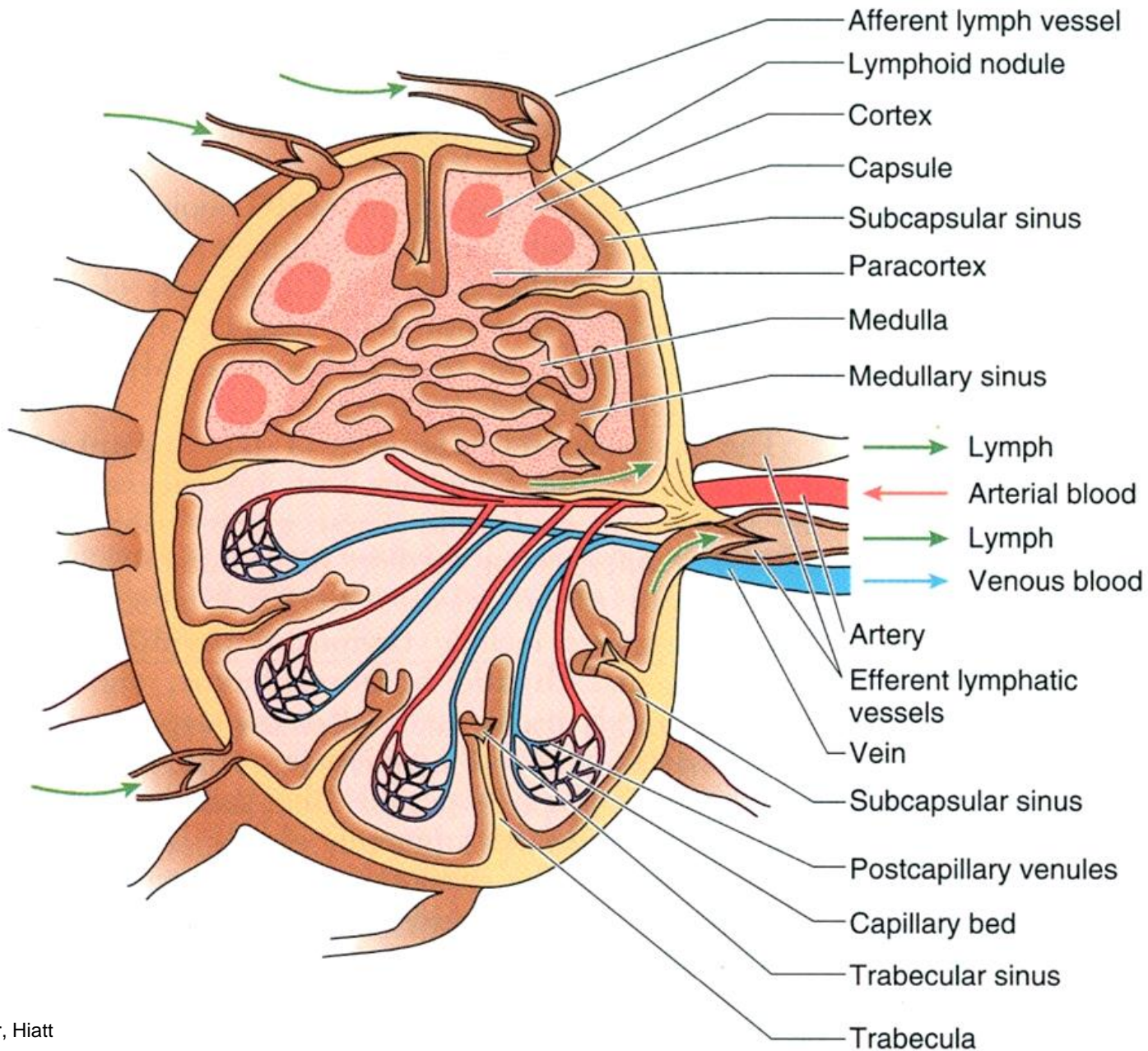
- vazivový obal, *hilus*
- parenchymy = lymforetikulární tkáň
- kůra (lymfatické uzlíky a sinusy) (B-lymfocyty)
- dřeň (provazce a sinusy) (B-lymfocyty)
- parakortikální oblast (T-lymfocyty)
- sinusy: subkapsulární (marginální), perifolikulární (kortikální), dřeňové
- *litorální buňky* – výstelka sinusů,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



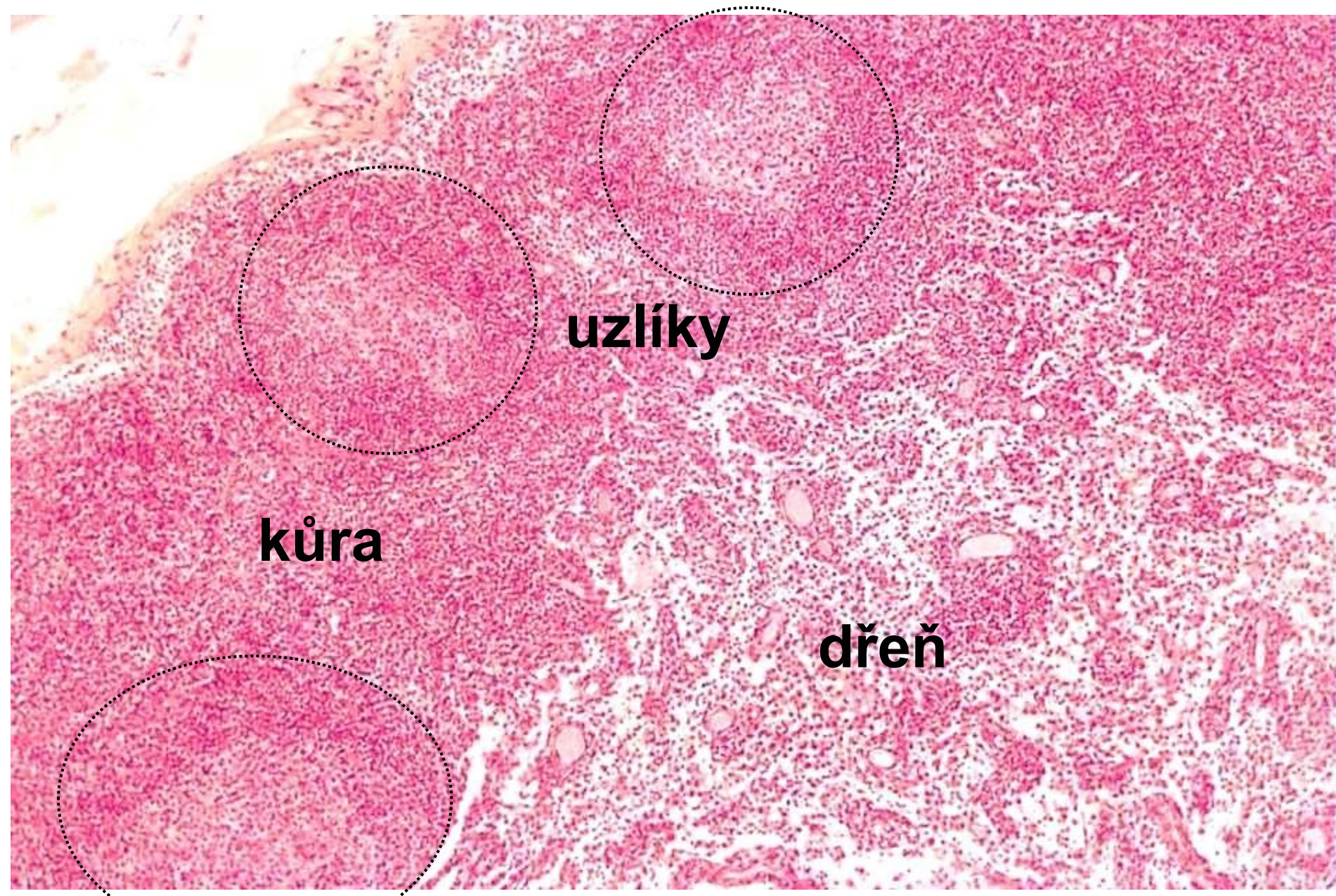
LYMFATICKÁ UZLINA (nodus lymphaticus, lymphonodus)



KREVŇÍ A LYMFATICKÁ CÍRKULACE V UZLINĚ



LYMFATICKÁ UZLINA (nodus lymphaticus, lymphonodus)



uzlíky

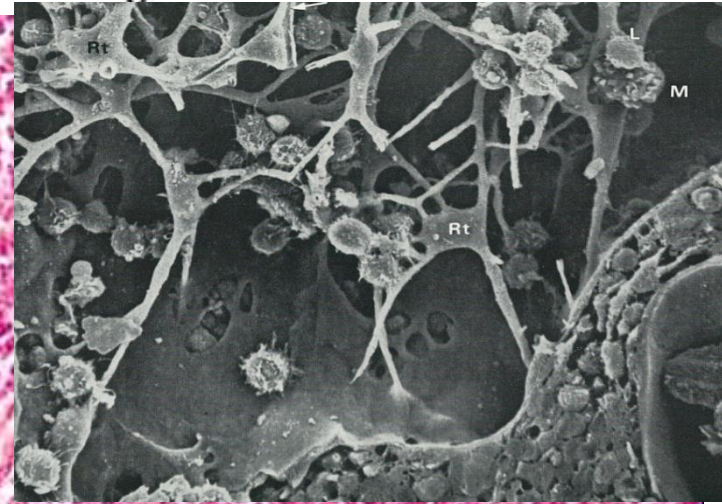
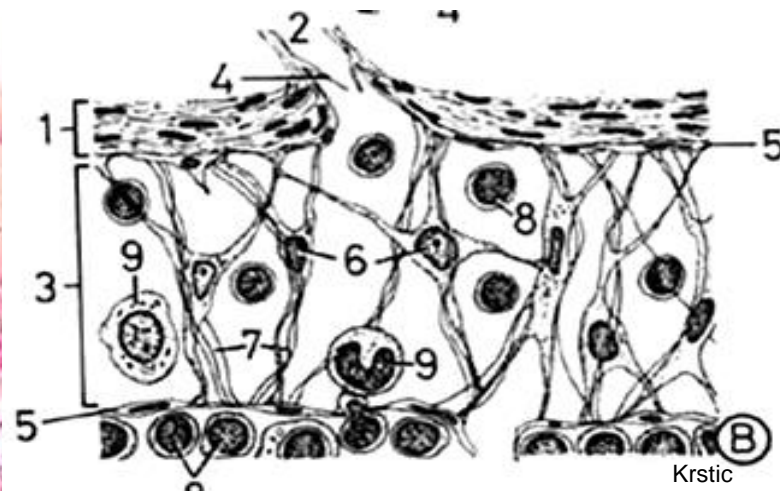
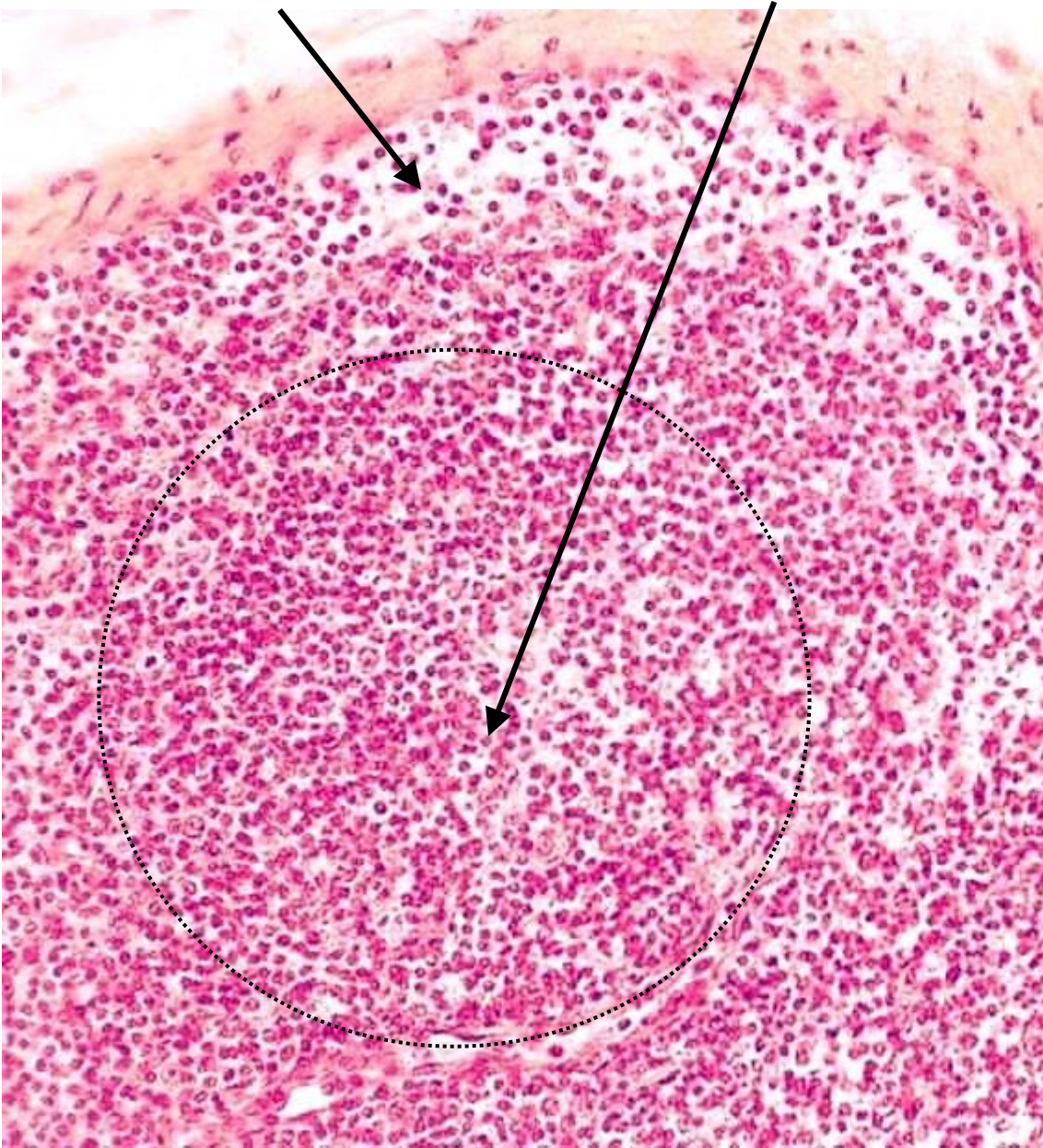
kůra

dřeň

LYMFATICKÁ UZLINA (nodus lymphaticus, lymphonodus)

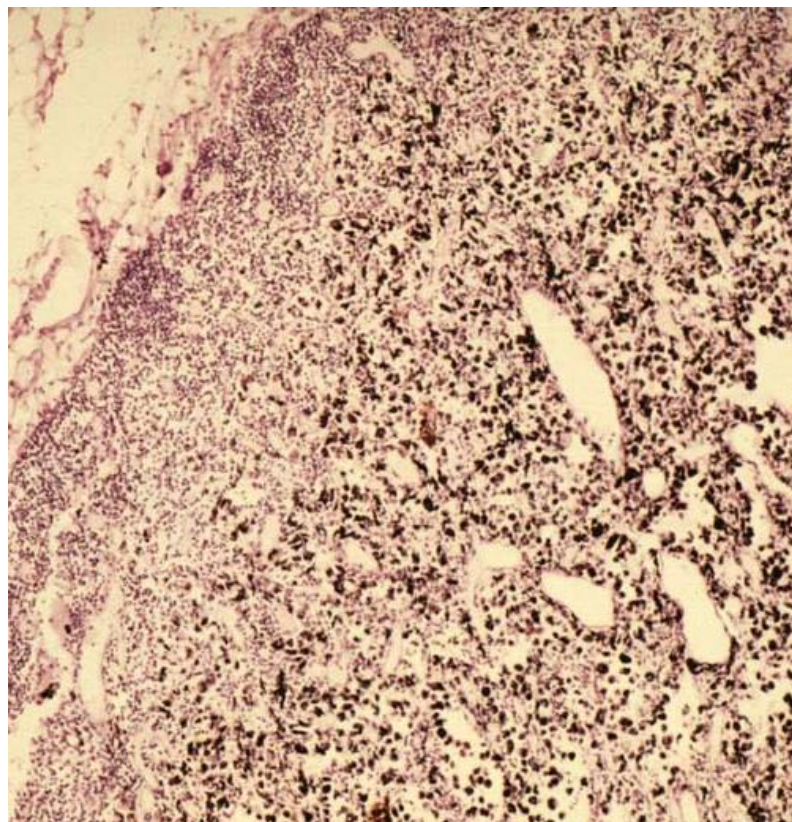
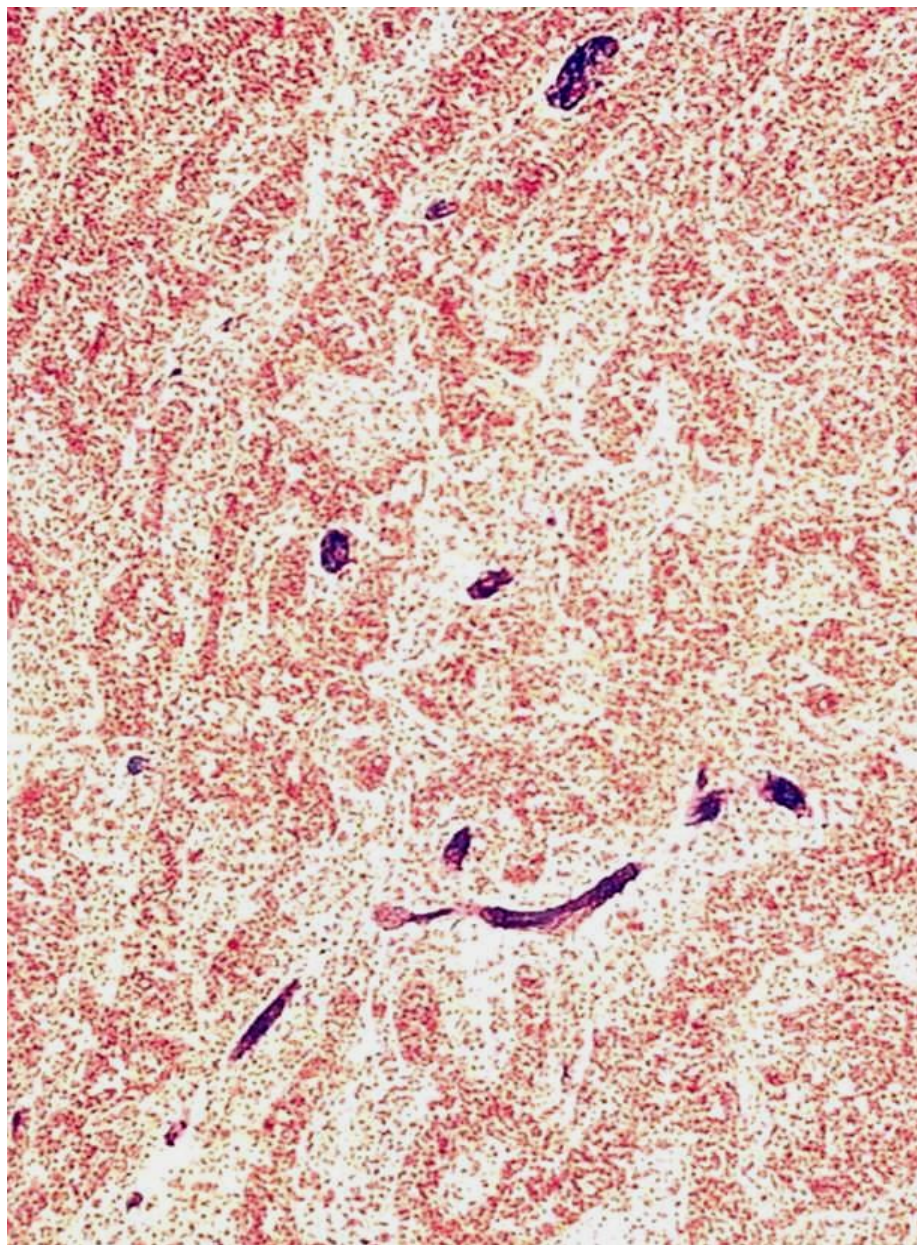
subkapsulární sinus

lymfatický uzlík

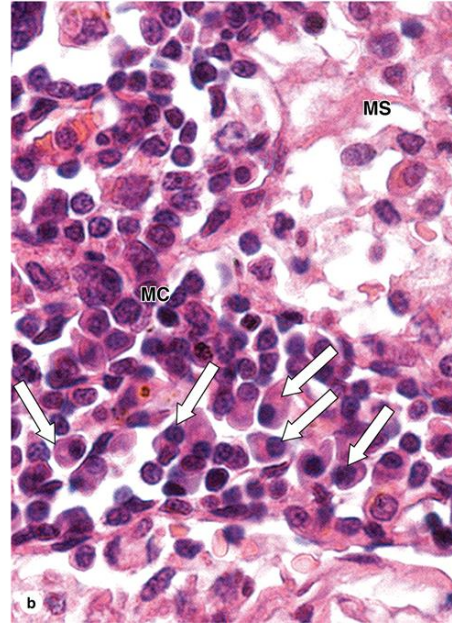
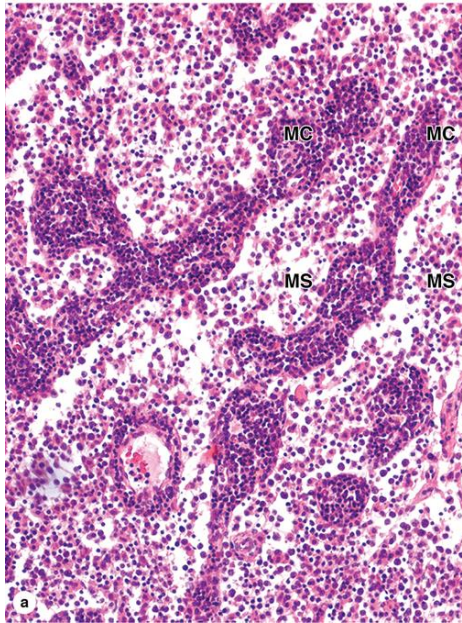


Dřeňové provazce a sinusy

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



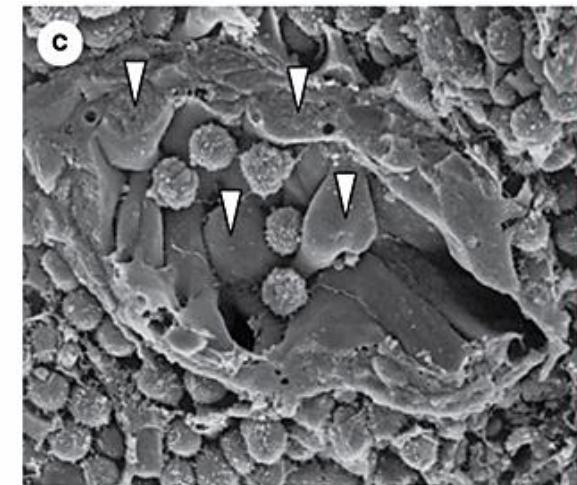
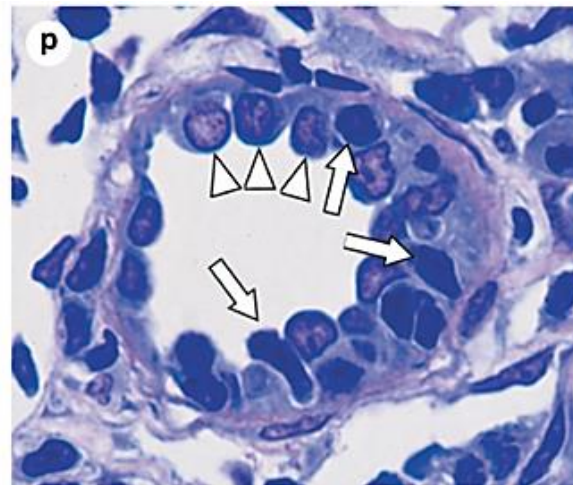
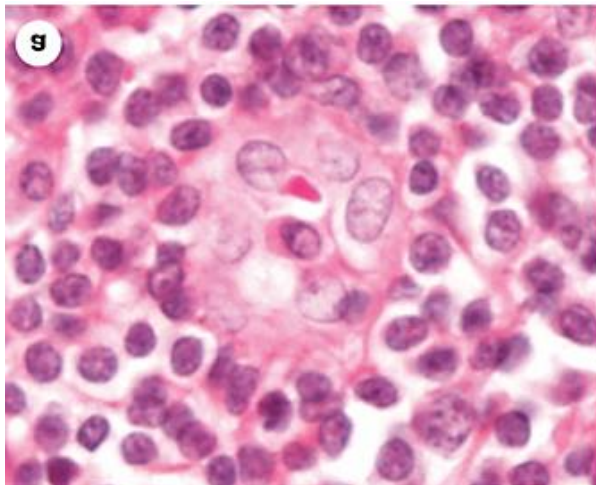
DŘEŇ LYMFATICKÉ UZLINY



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

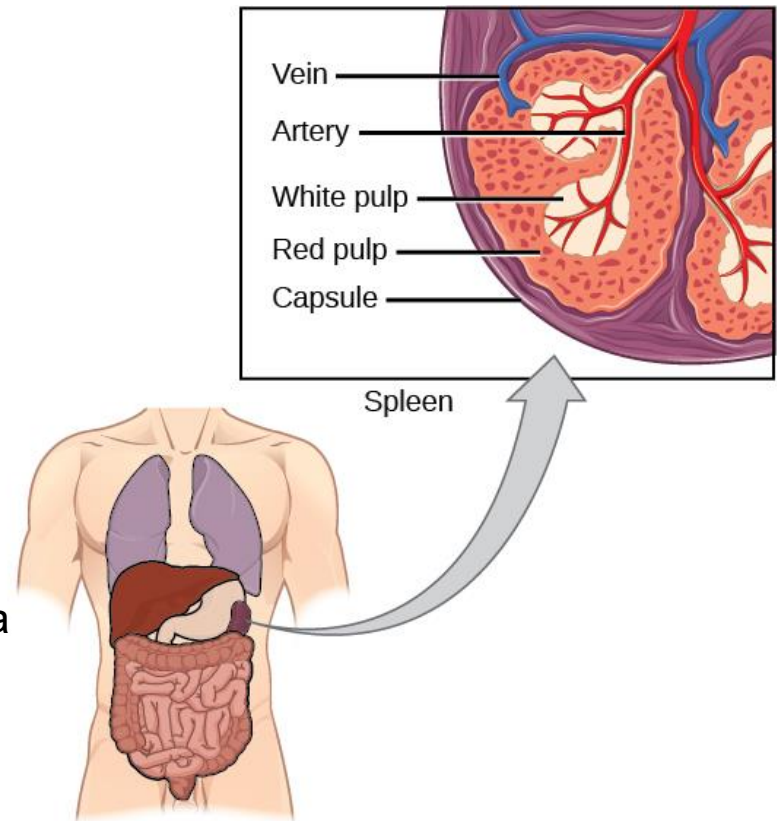
Mescher



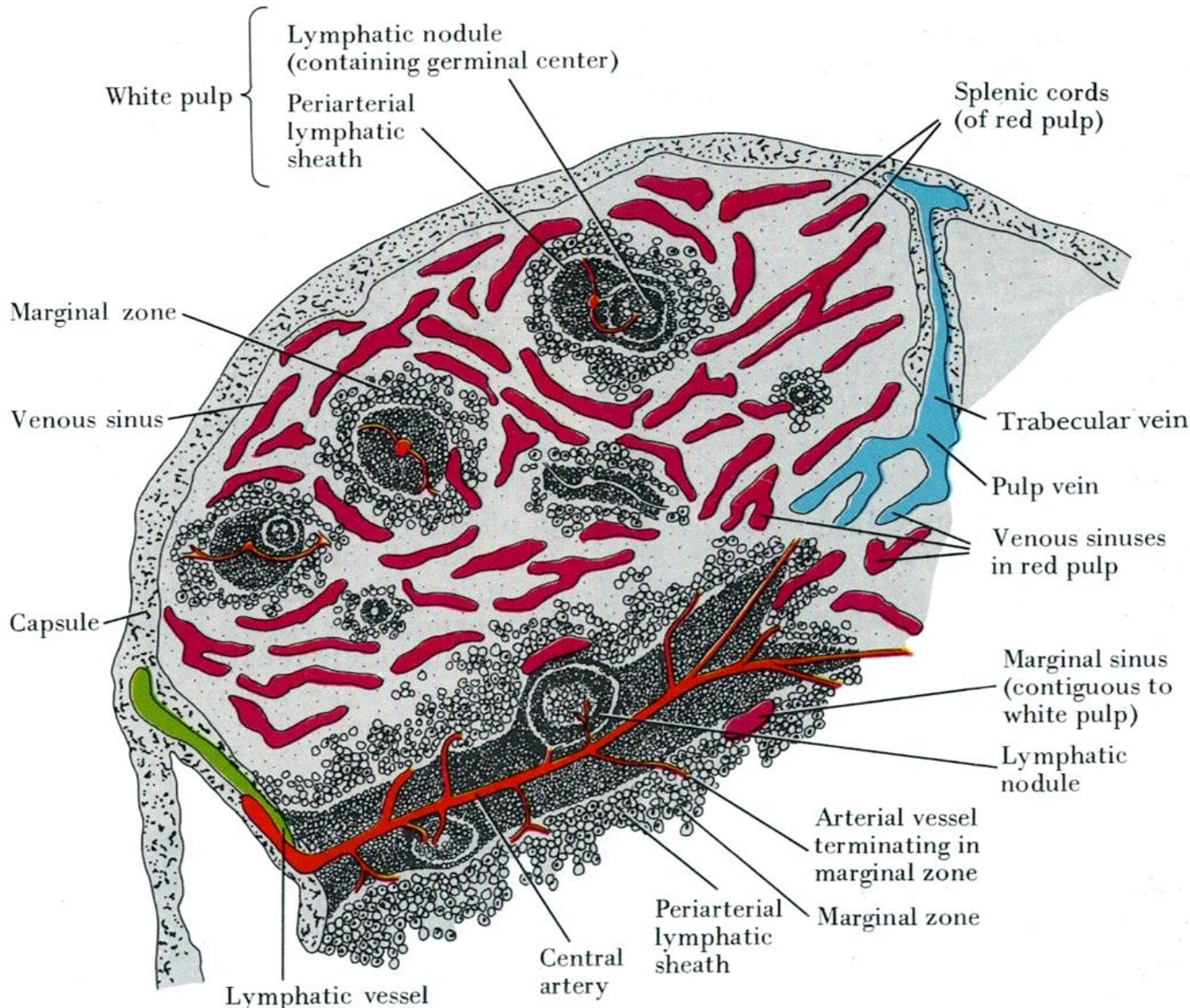
SLEZINA (LIEN)

Stavba

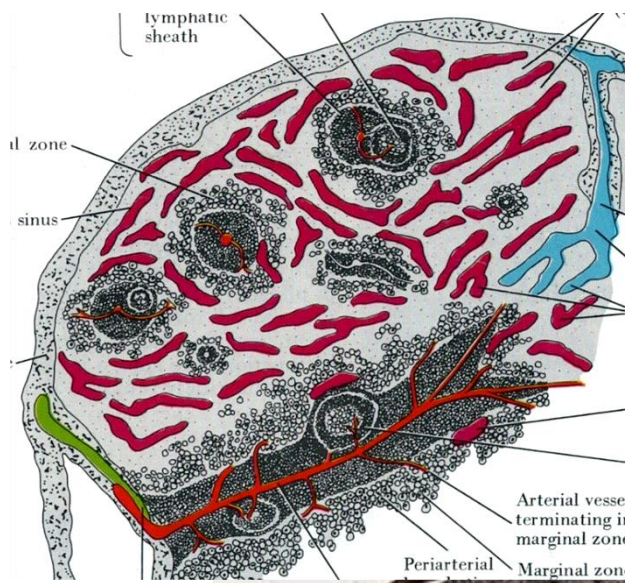
- vazivový obal, vazivové trabekuly
- parenchym sleziny = „pulpa“
- **bílá pulpa** (lymfoidní)
 - periarteriolární lymfatická pochva - PALS
 - Malpighiho tělíska = uzlíky
- **červená pulpa** (nelymfoidní)
 - Billrothovy provazce – síť retikulárních vláken a buněk mezi venózními sinusy
 - venózní sinusy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



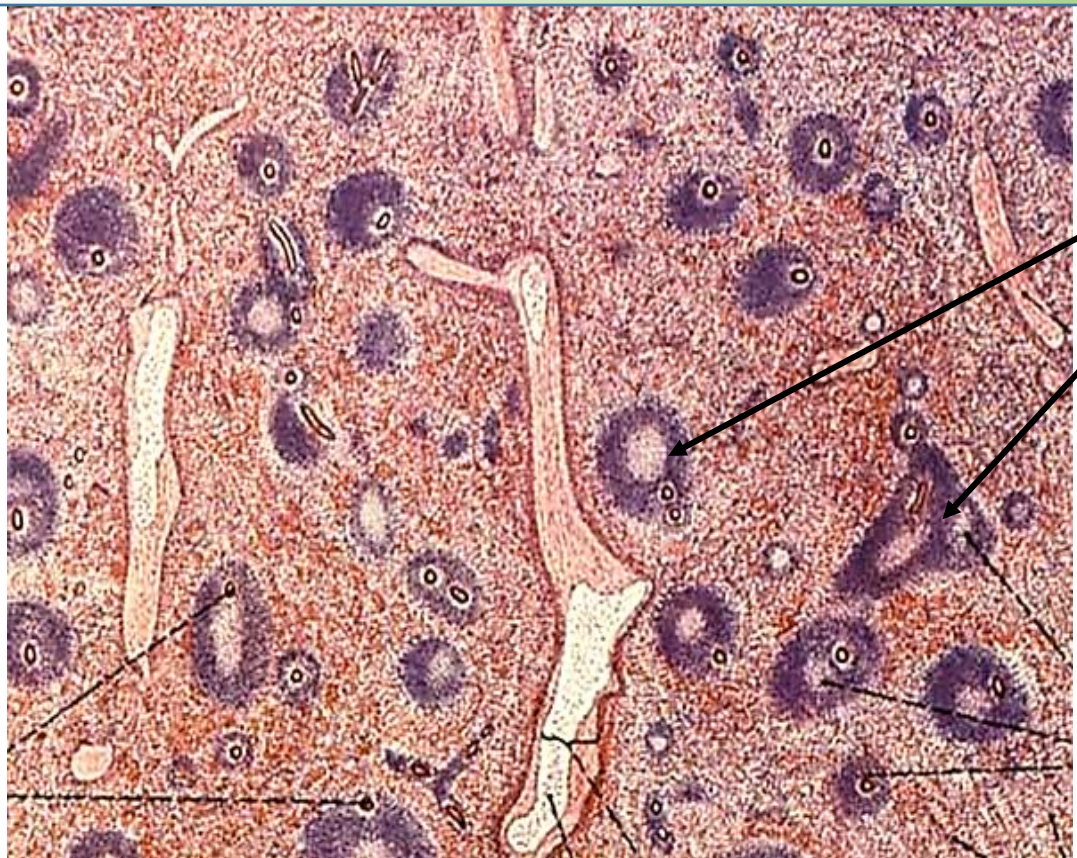
SLEZINA (LIEN)



SLEZINA (LIEN)



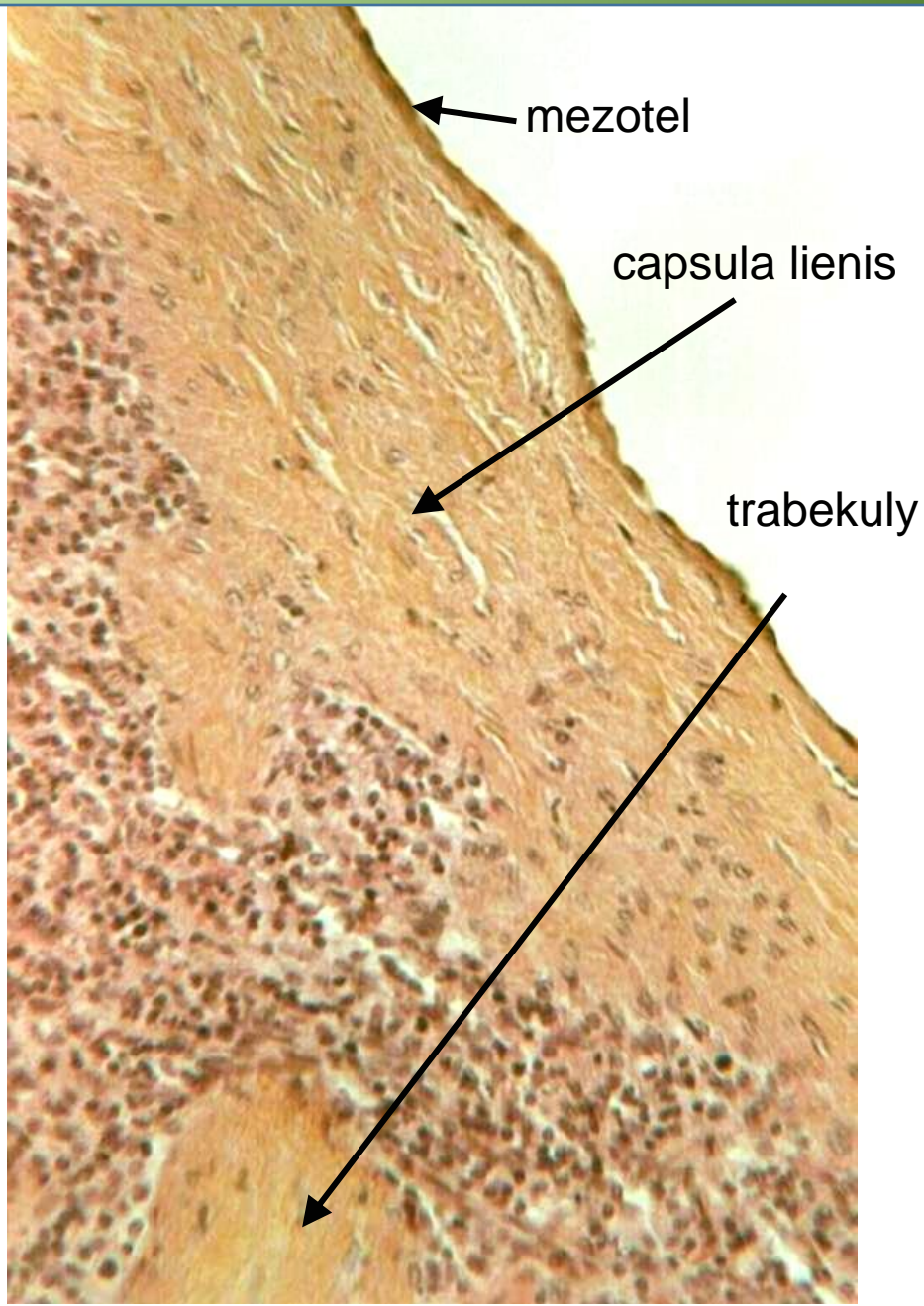
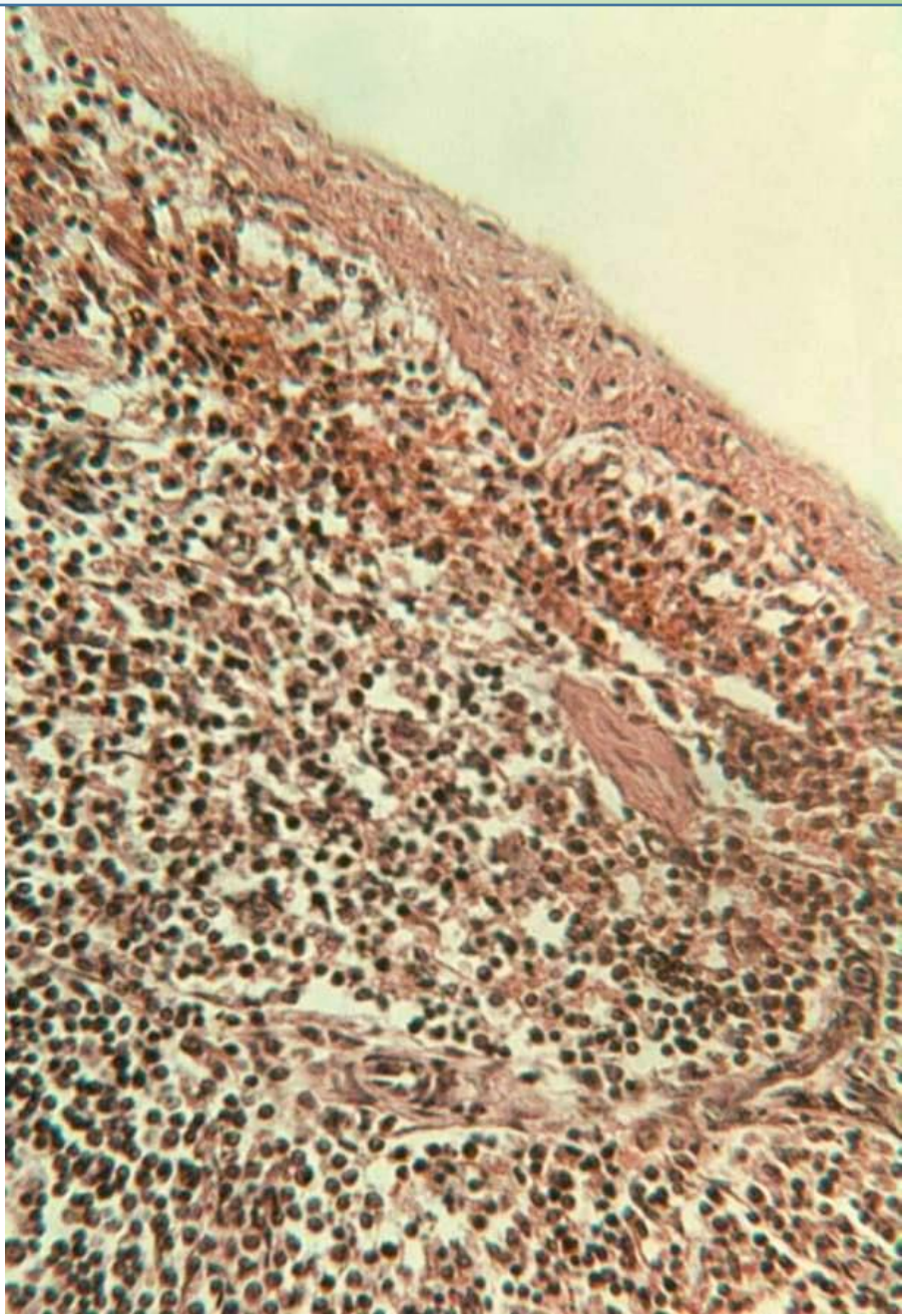
SLEZINA (LIEN)



Sobotta



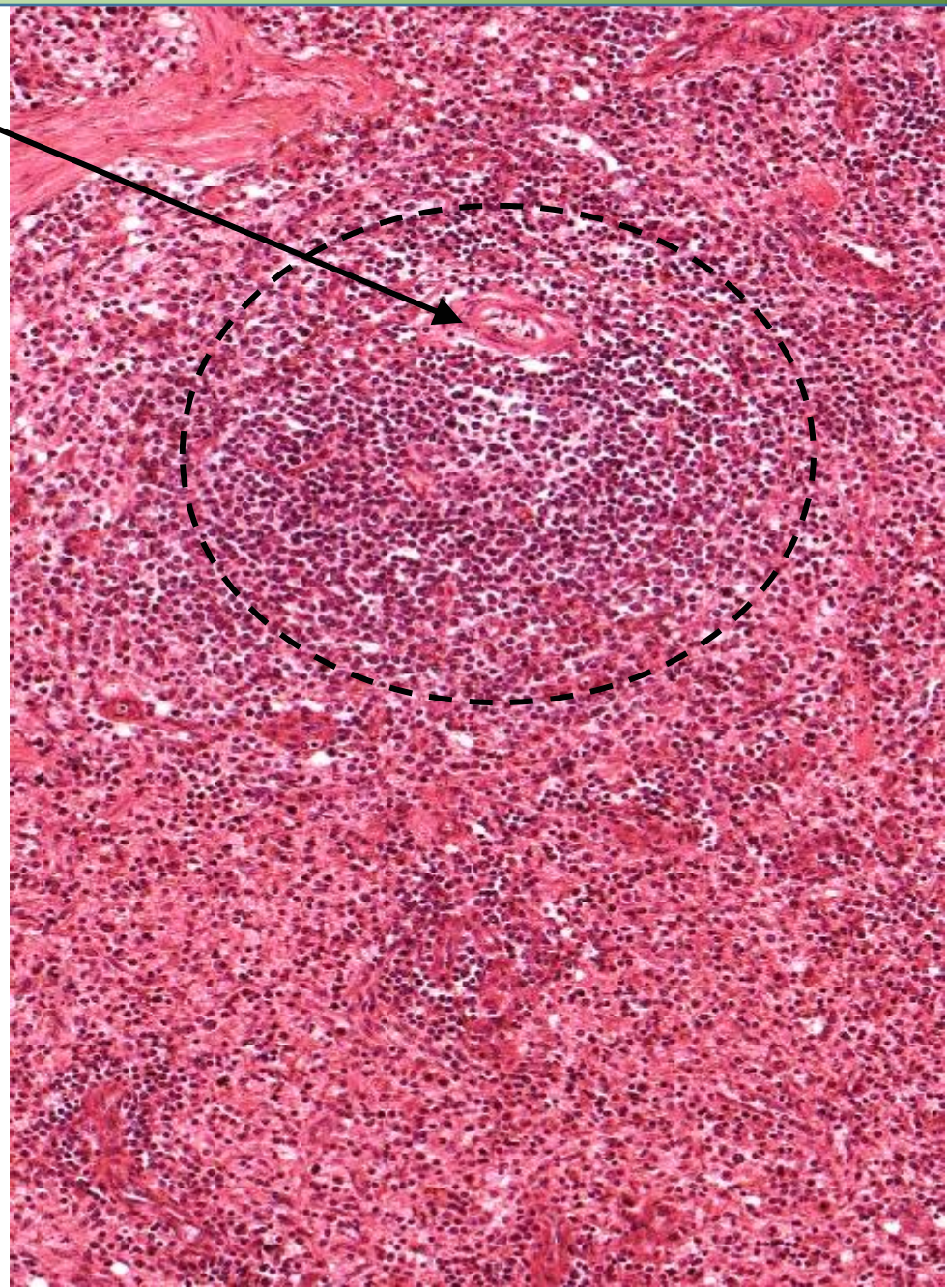
SLEZINA (LIEN)



SLEZINA (LIEN)

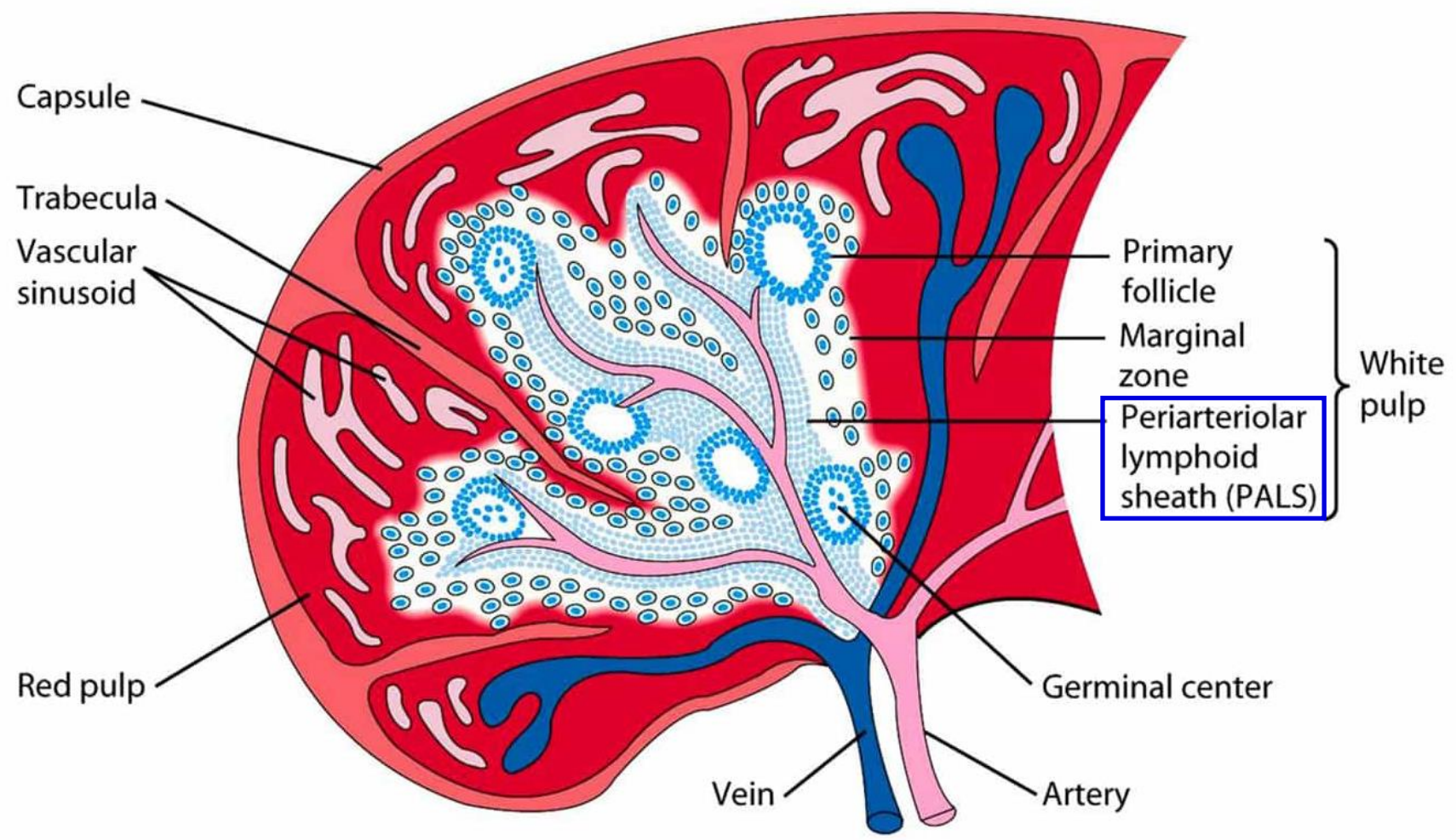
bílá pulpa

a. centralis

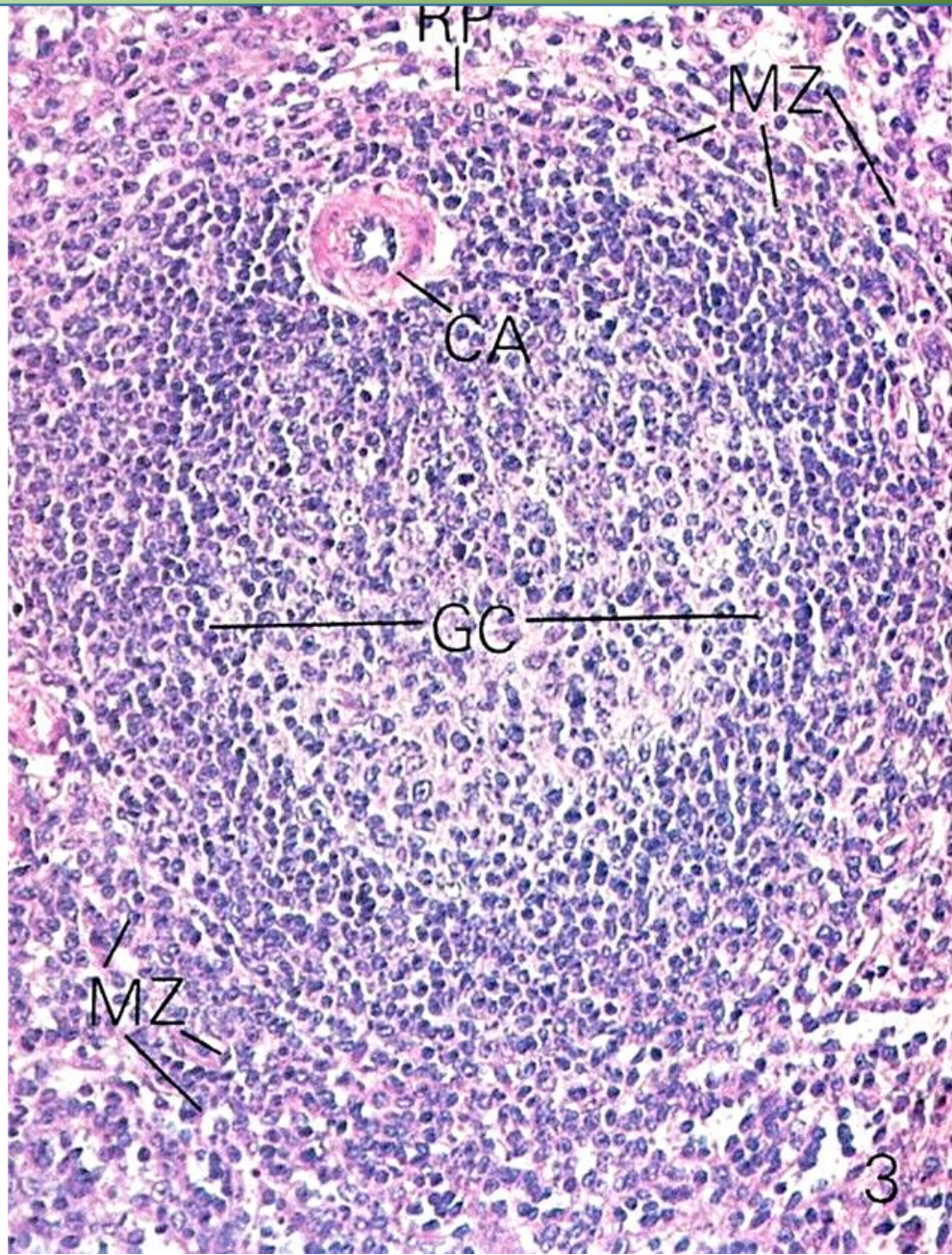


SLEZINA (LIEN)

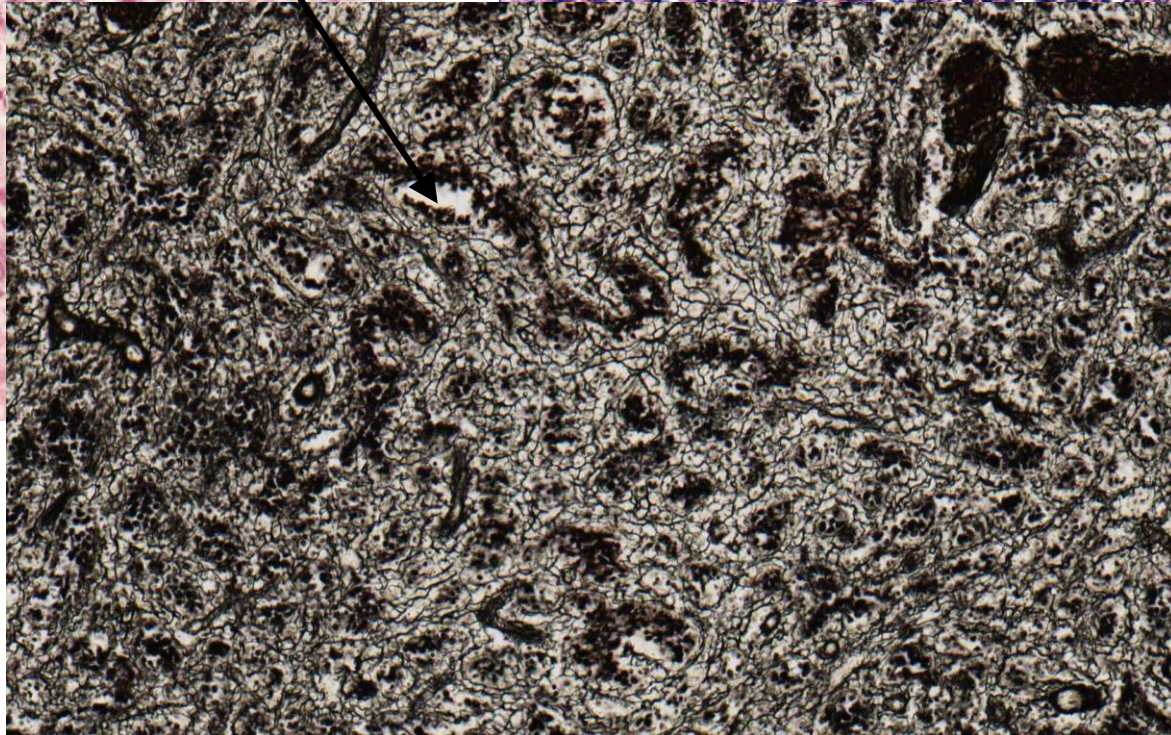
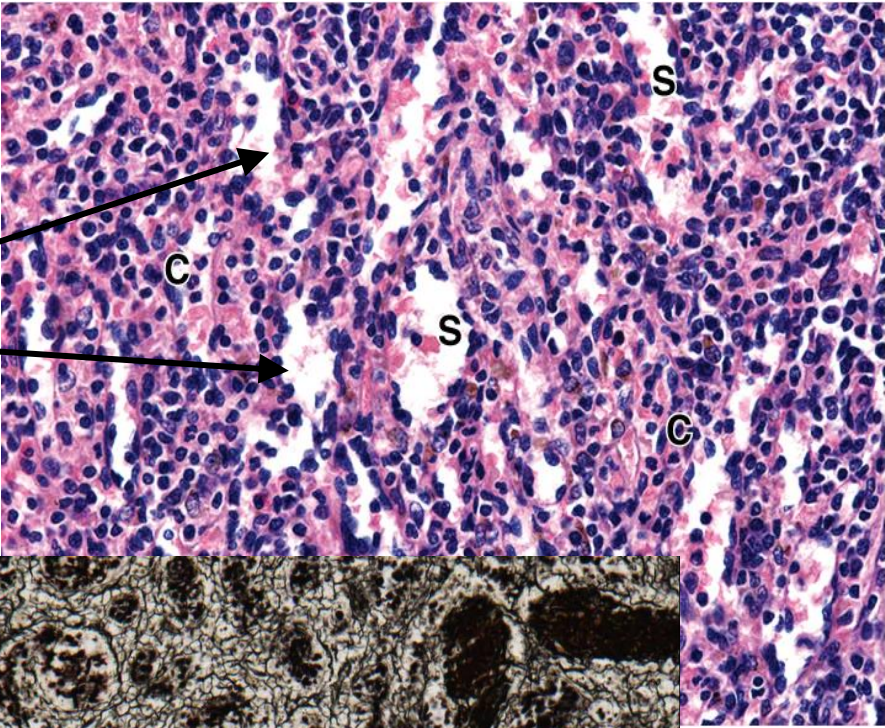
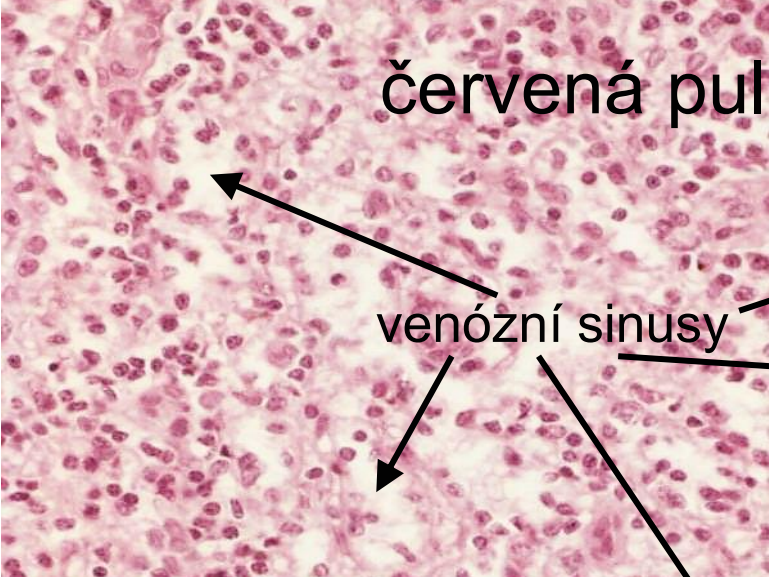
PALS – periarteriolární lymfatická pochva – kolem aa.centrales



SLEZINA (LIEN)



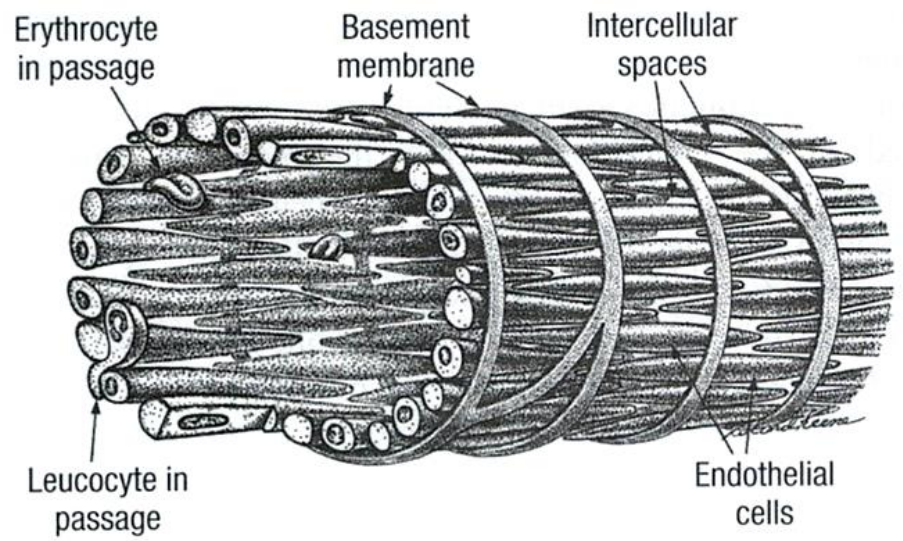
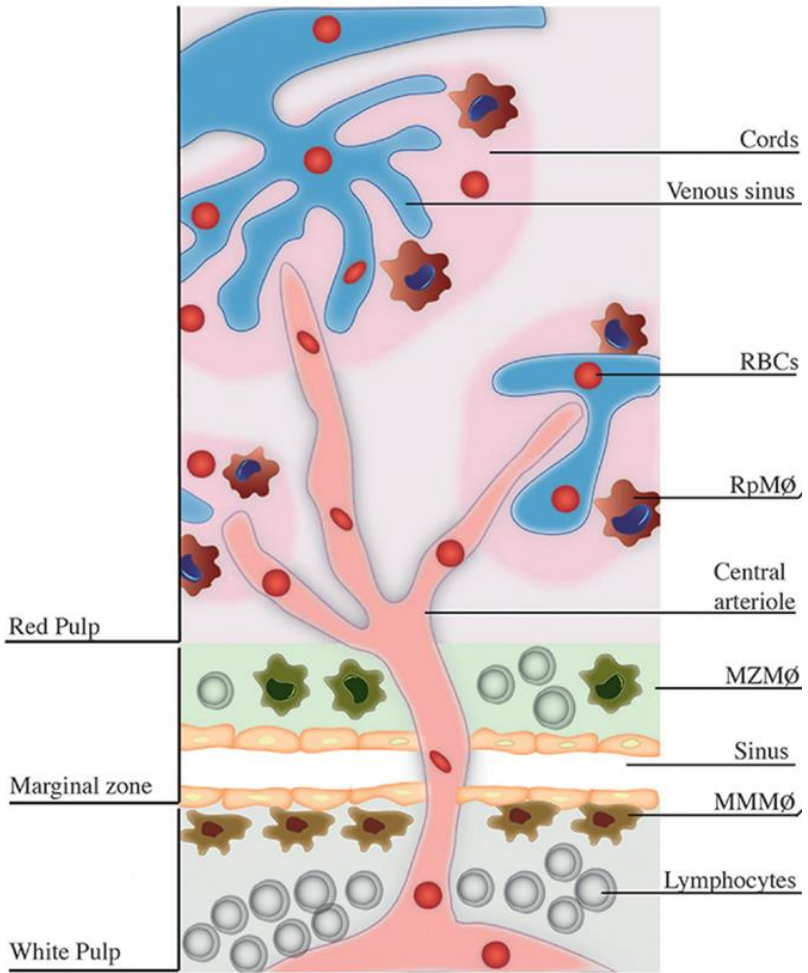
SLEZINA (LIEN)



Mescher

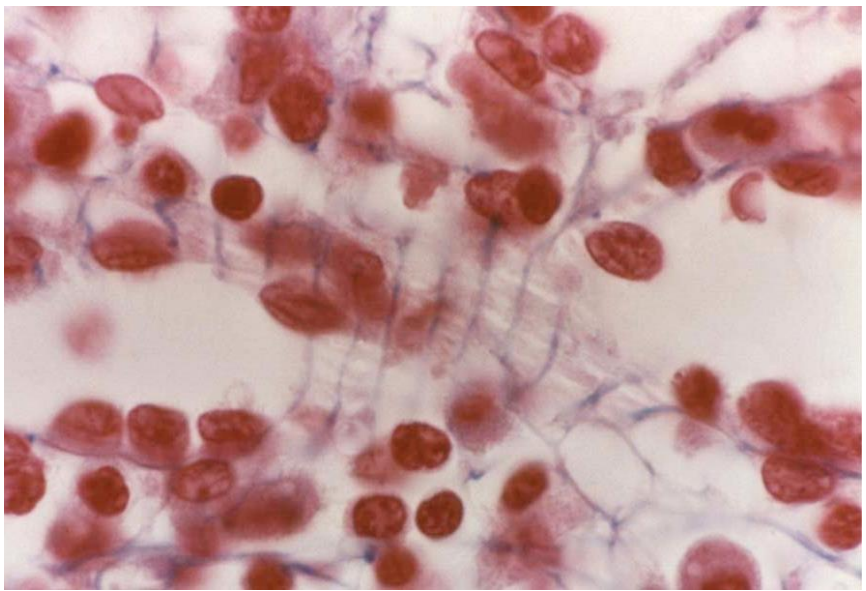
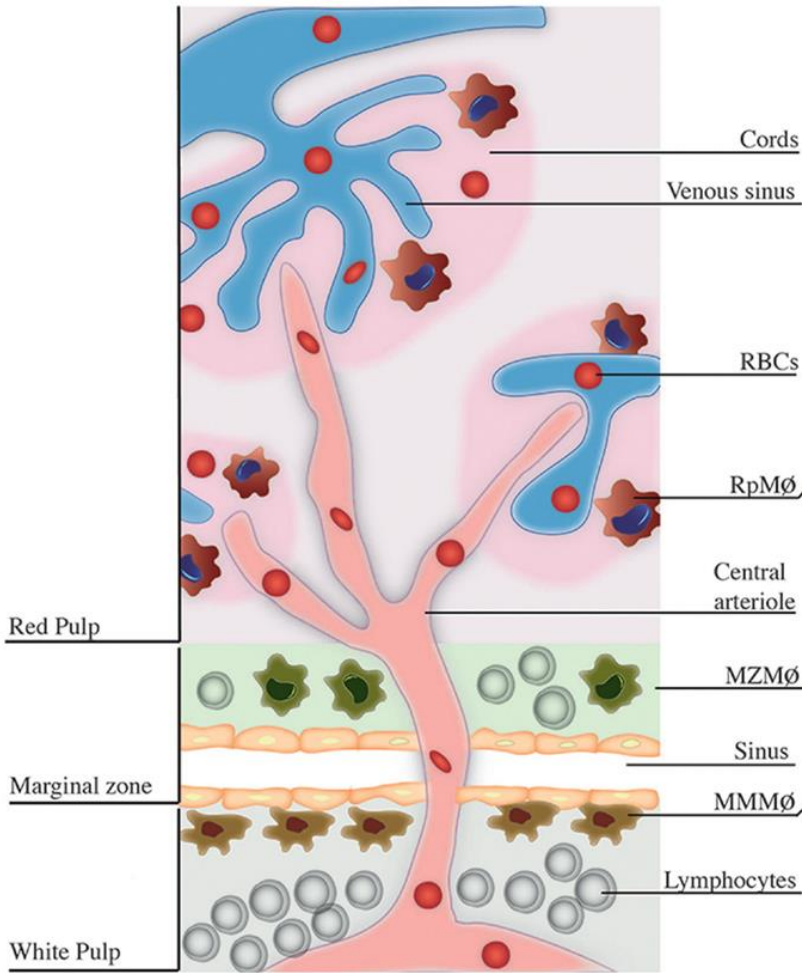
SLEZINA (LIEN)

- Venózní sinusy červené pulpy
- Odstranění abnormálních erytrocytů



SLEZINA (LIEN)

- Venózní sinusy červené pulpy
- Odstranění abnormálních erytrocytů



SLEZINA (LIEN)

venózní sinus



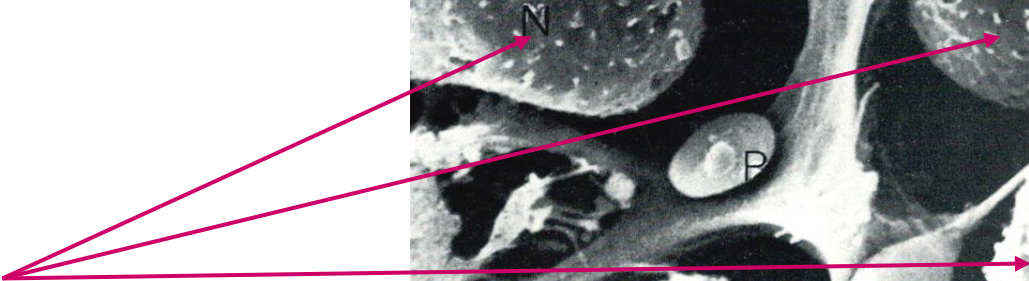
VS

retikulární buňka



RC

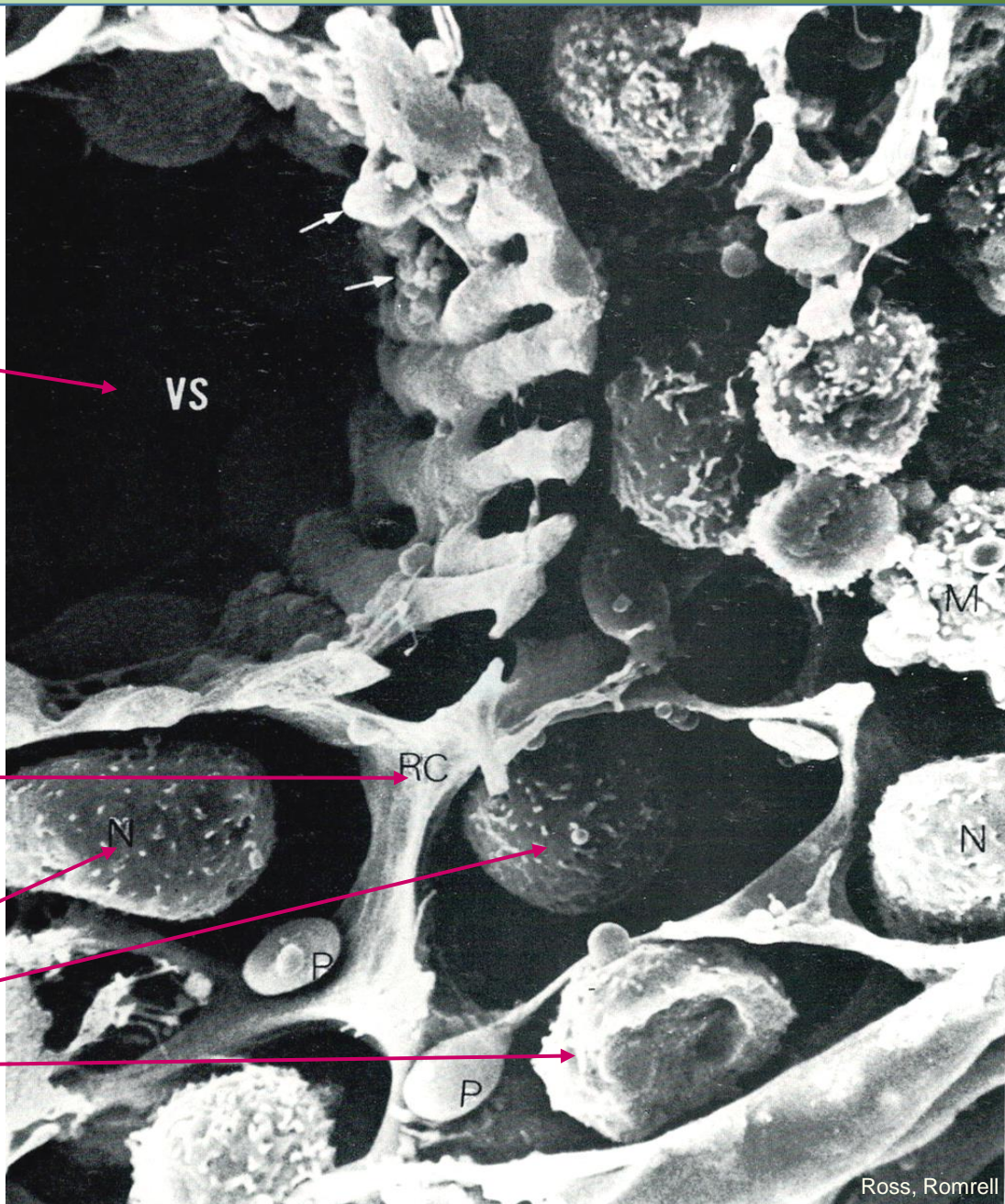
buňky v cirkulaci



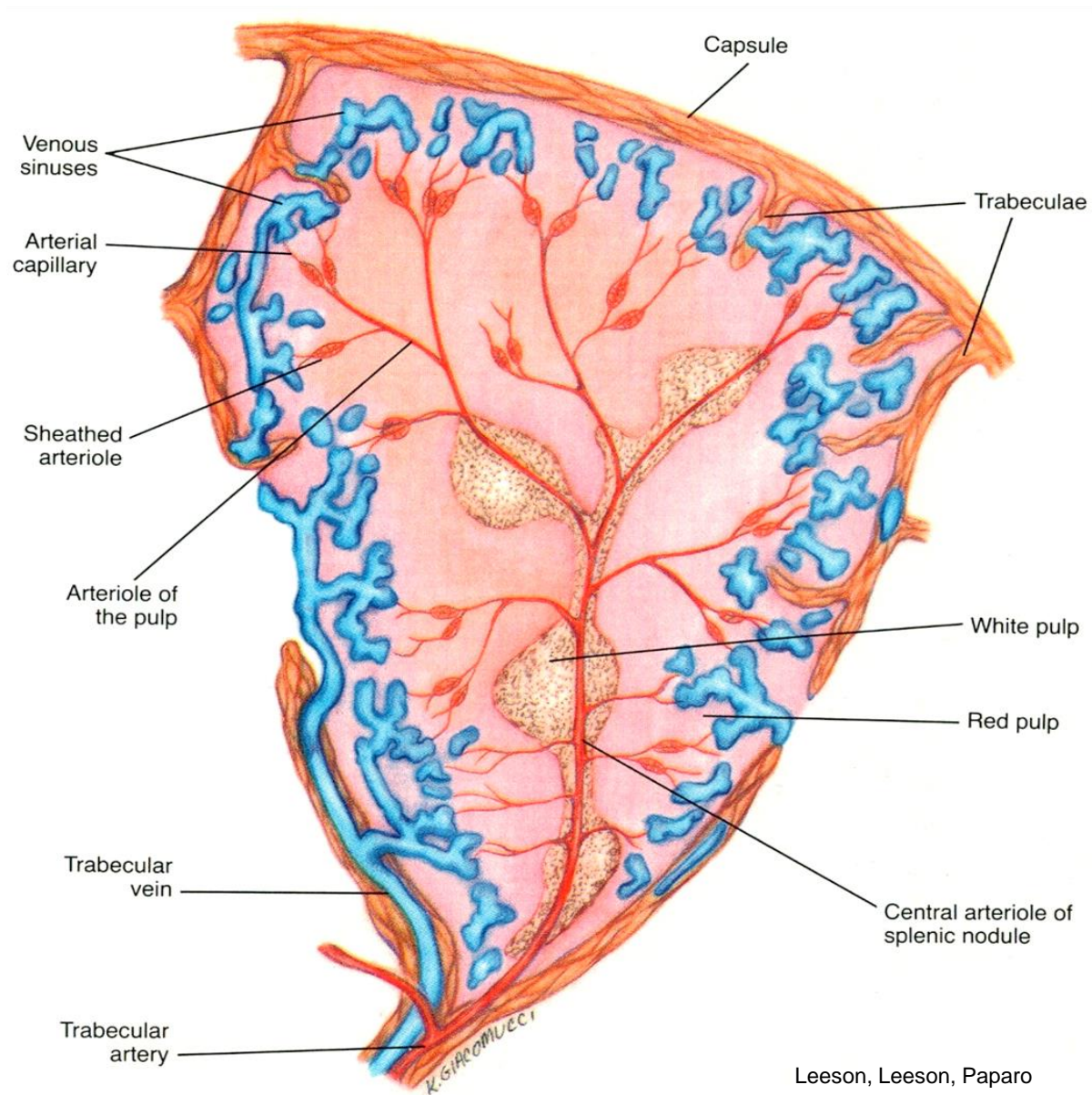
N

P

P



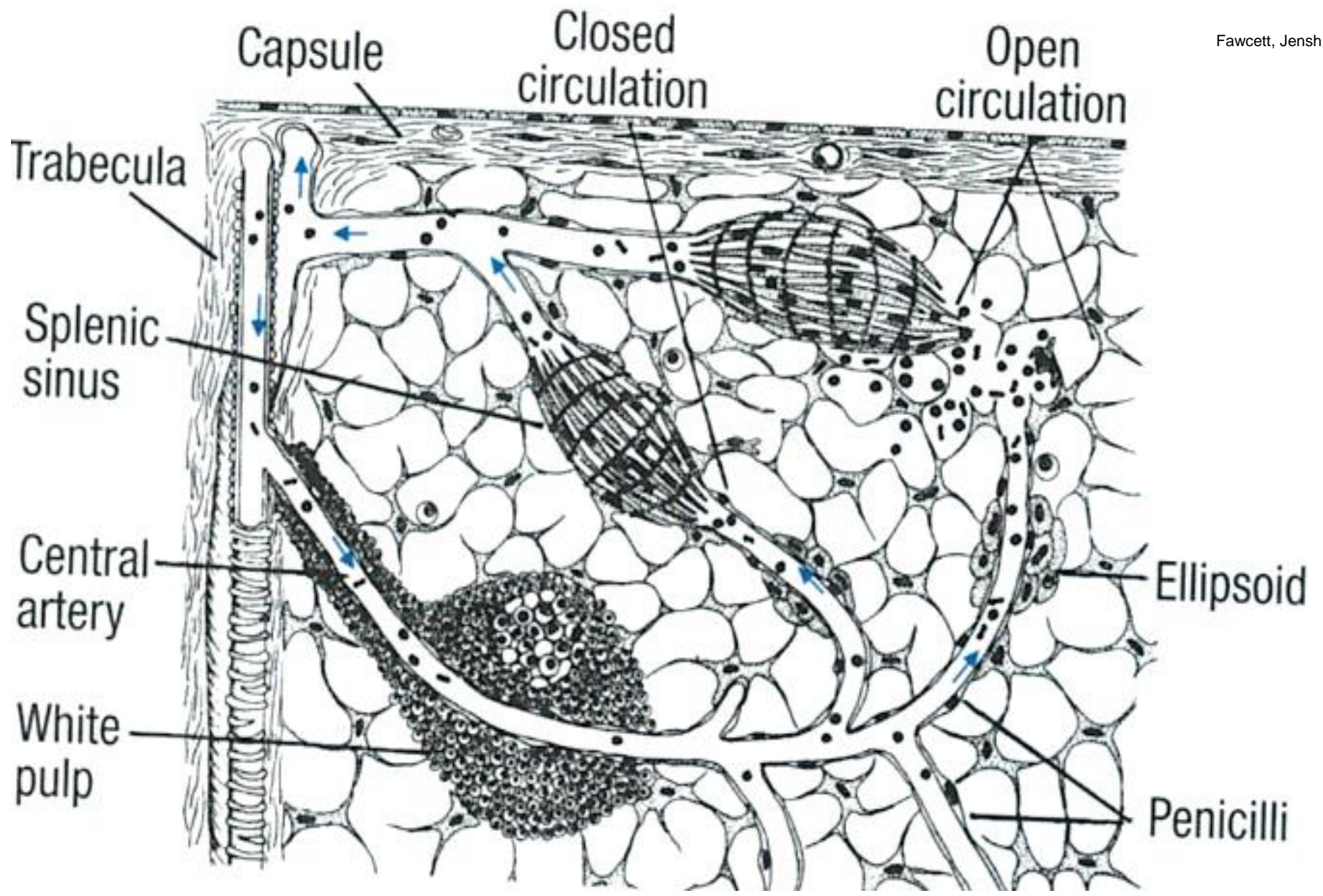
CIRKULACE VE SLEZINĚ



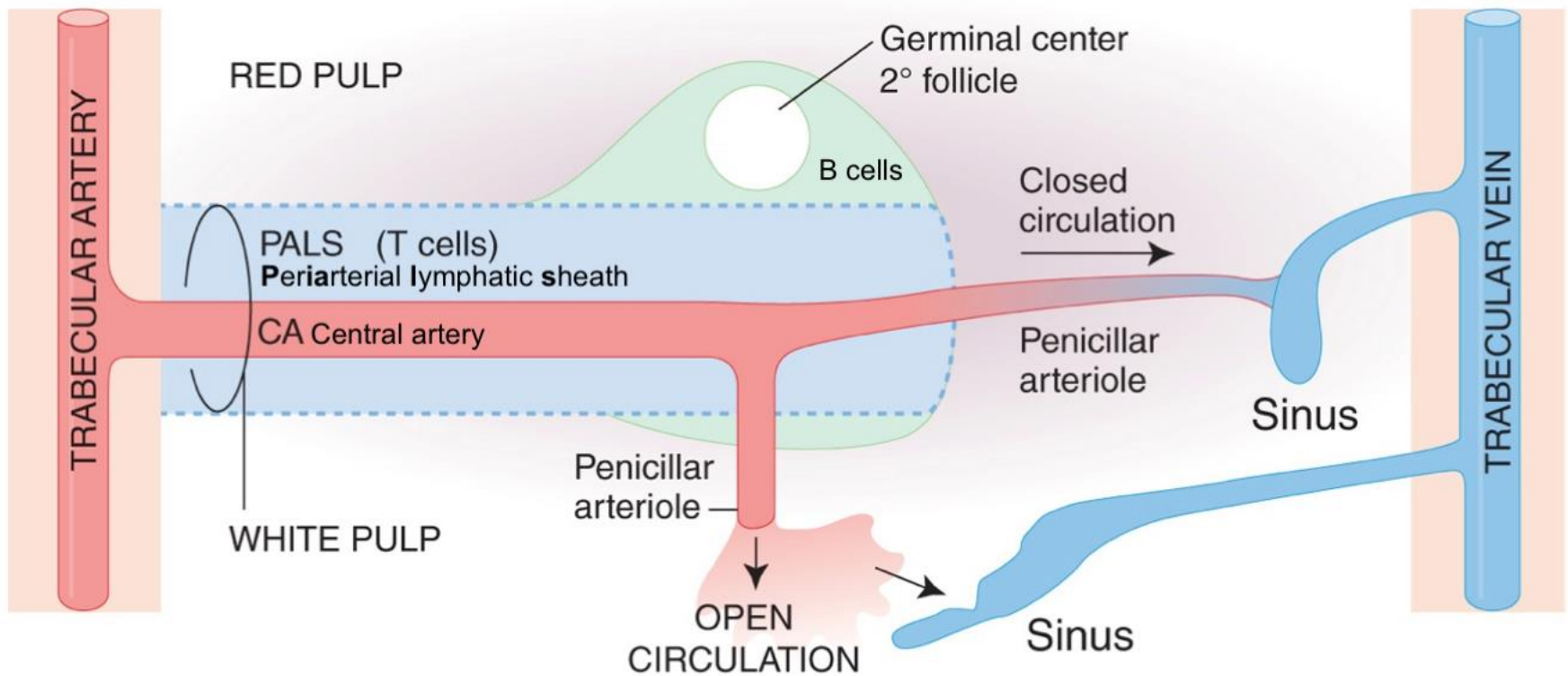
- a. lienalis
- aa. trabeculares
- aa. centrales (centrální)
- arteriolae penicillatae (štětičkovité)
- (opouzdřené tepénky)
- venózní sinusy
- vény pulpy
- vv. trabeculares
- v. lienalis

SLEZINA – OTEVŘENÁ A UZAVŘENÁ CÍRKULACE

Fawcett, Jensh



Splenic blood flow

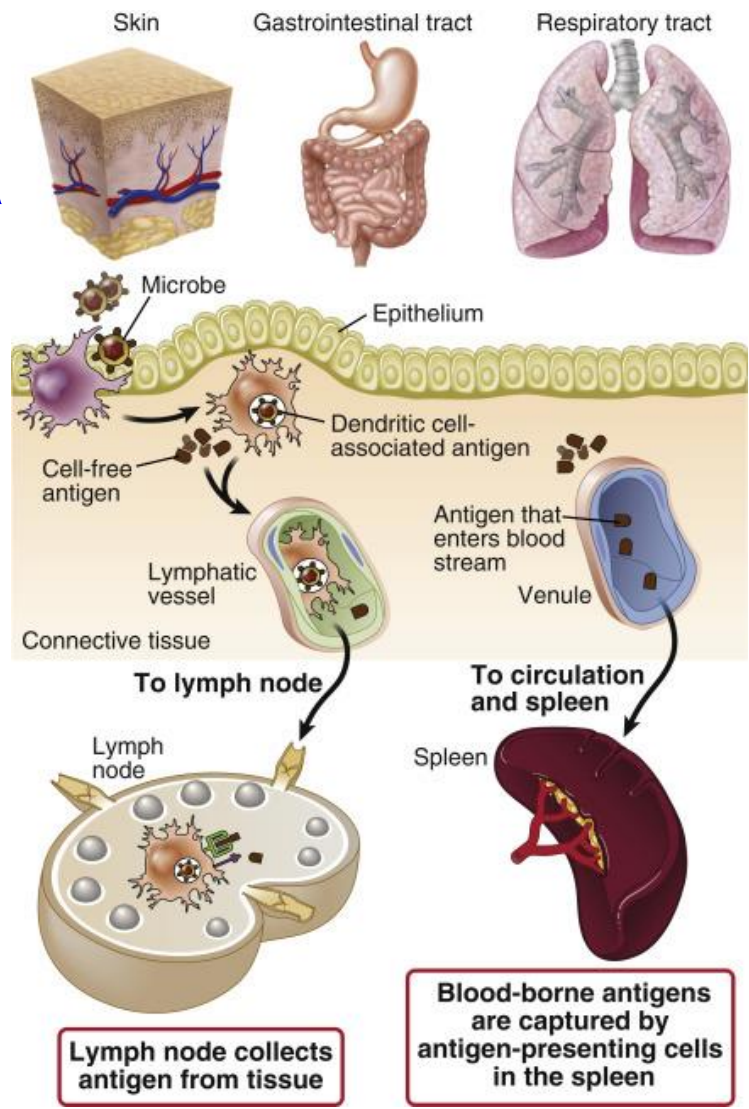


Blood dumps into connective tissue
Captured back into sinusoids (large venules)

SLEZINA VS. LYMFATICKÁ UZLINA

Lymfatická uzlina

Slezina



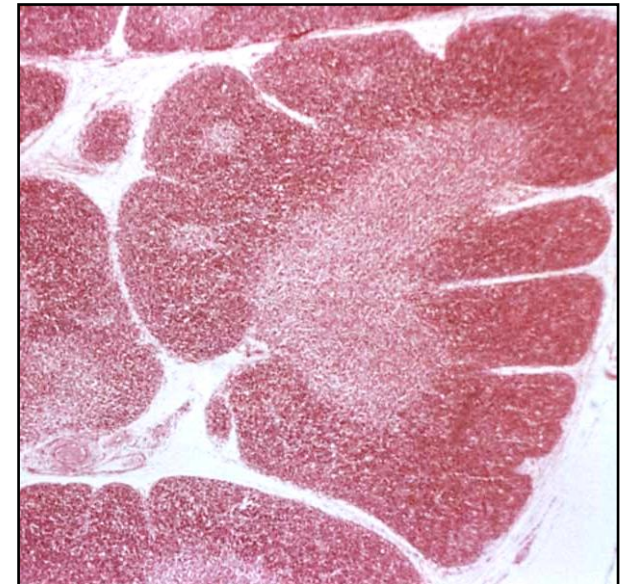
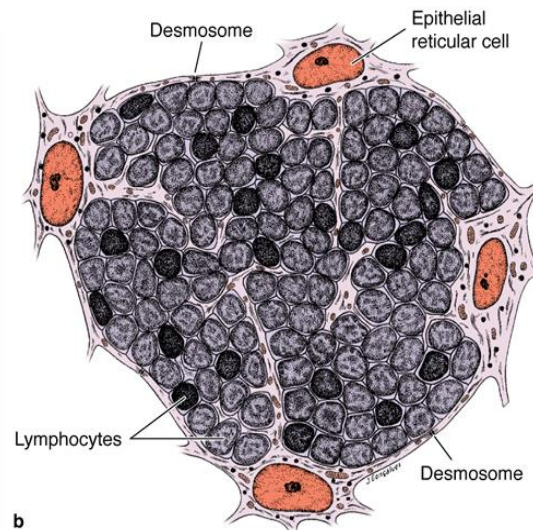
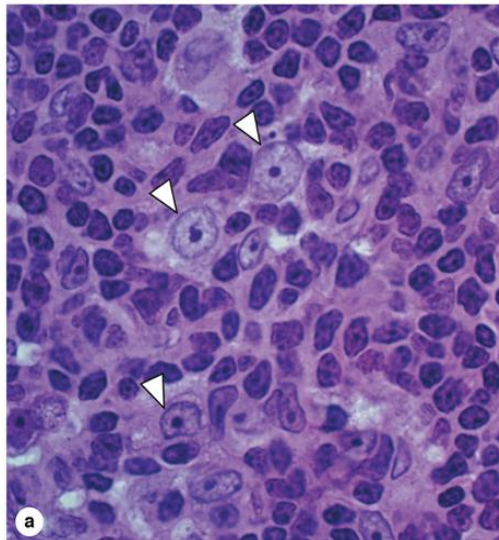
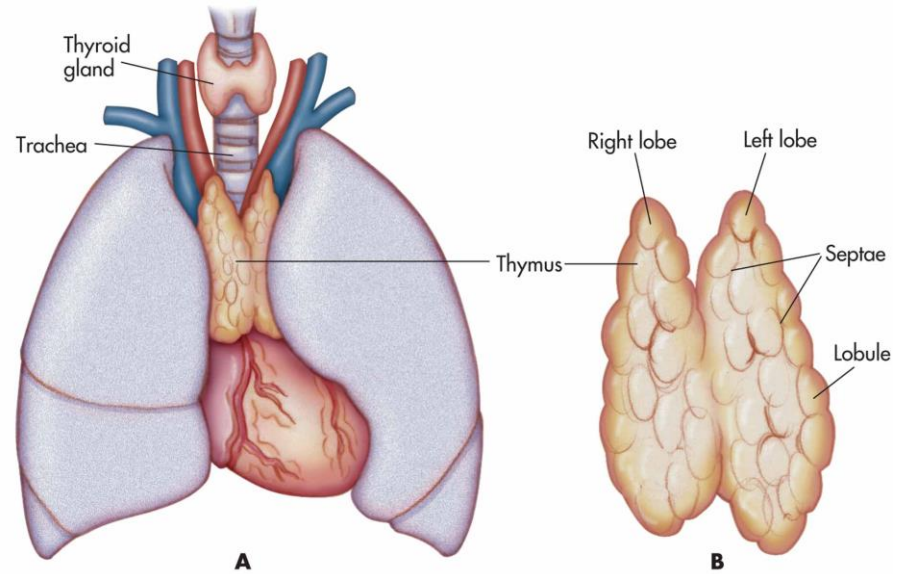
lymfatický filtr

krevní filtr

BRZLÍK (THYMUS)

Stavba

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



BRZLÍK V DĚTSTVÍ

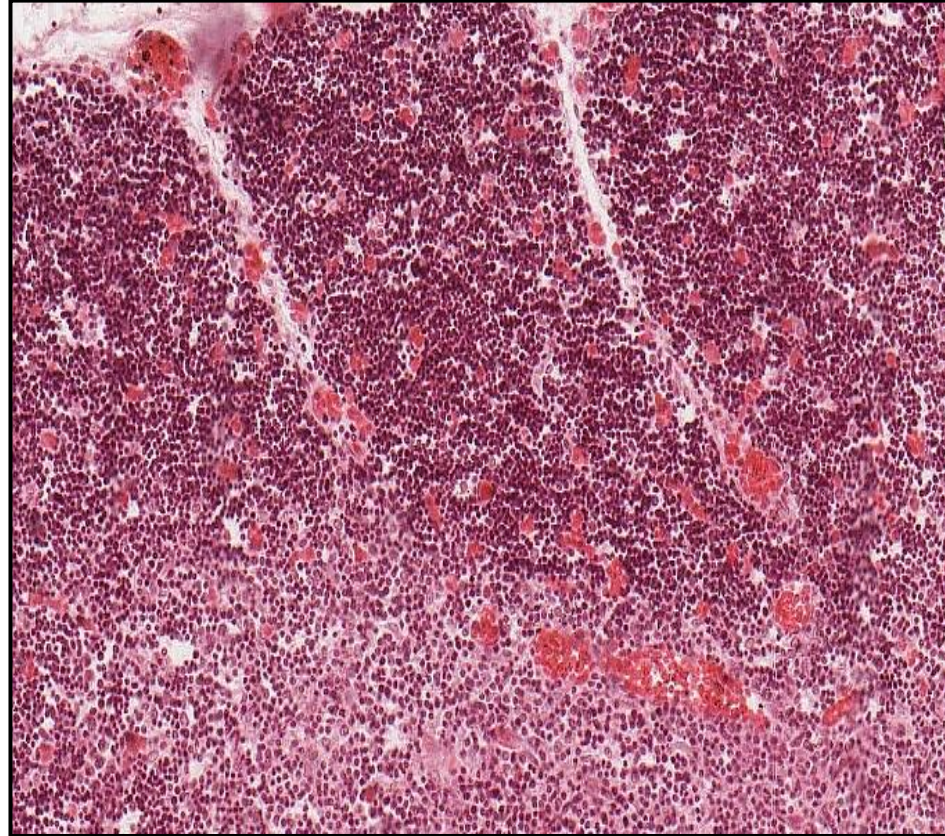


medulla

cortex

Kůra:

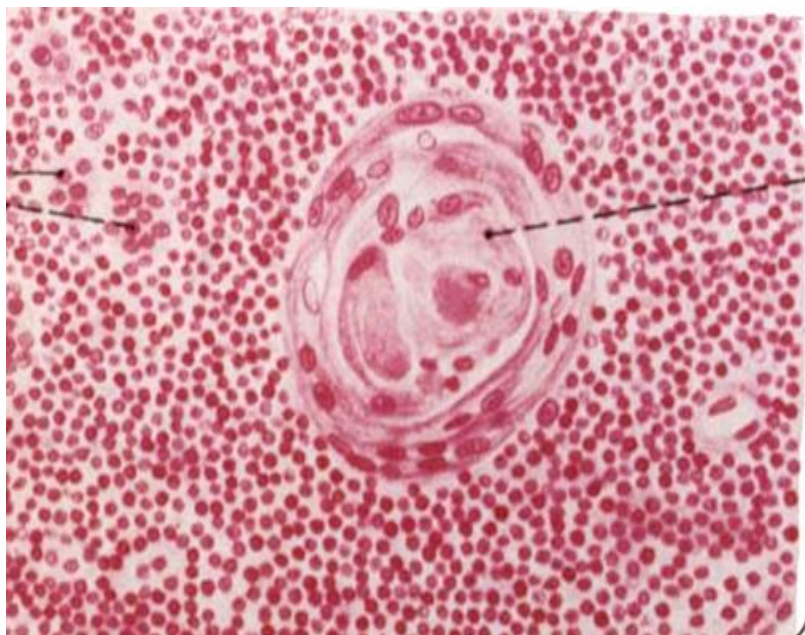
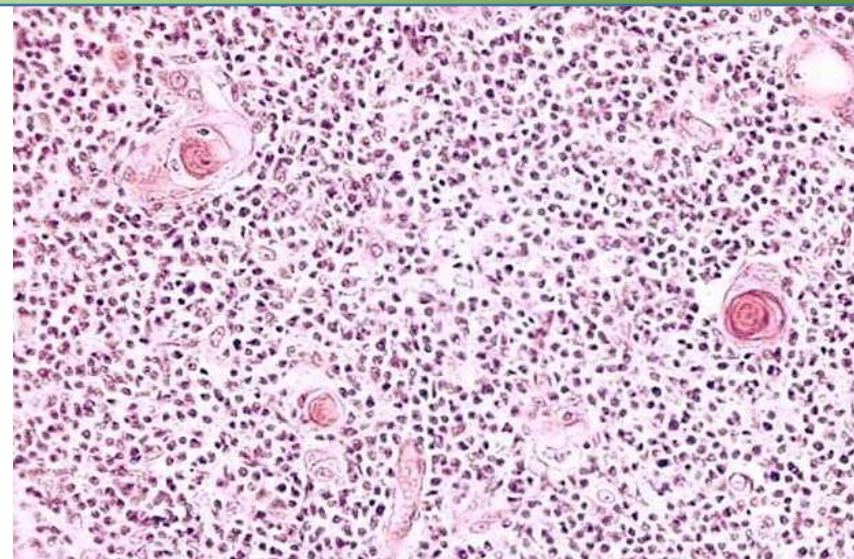
- proliferace T-lymfocytů
- imunokompetence T-lymfocytů
- **pozitivní selekce (funkční TCR)**
- **hemato-tymická bariéra** (endotel + bazální lamina + cytotetikulum)
- brání předčasnému kontaktu s antigeny



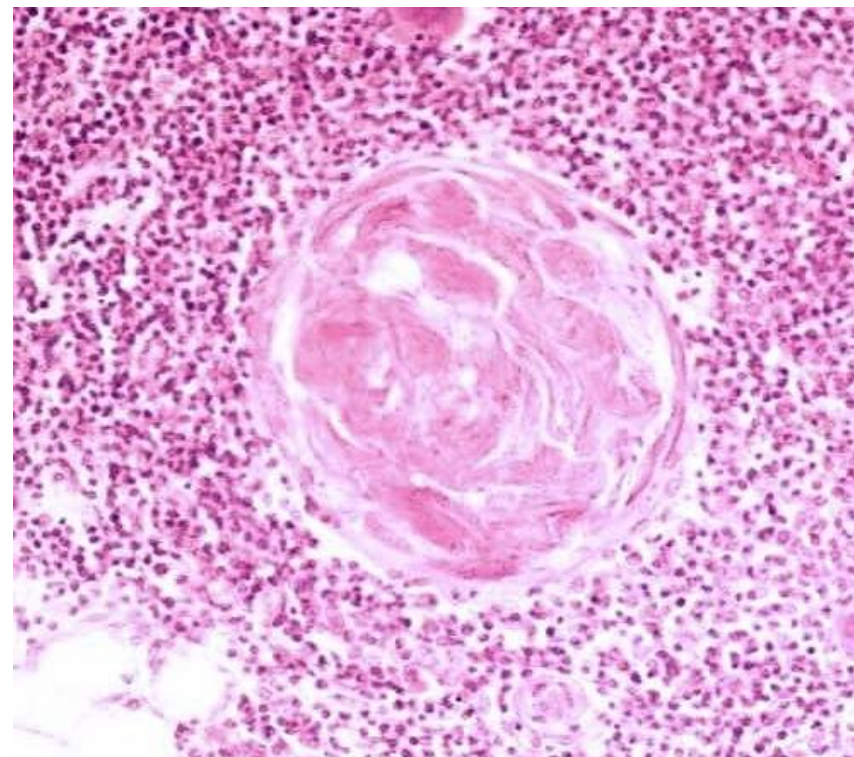
BRZLÍK (THYMUS) - DŘEŇ

Dřeň:

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

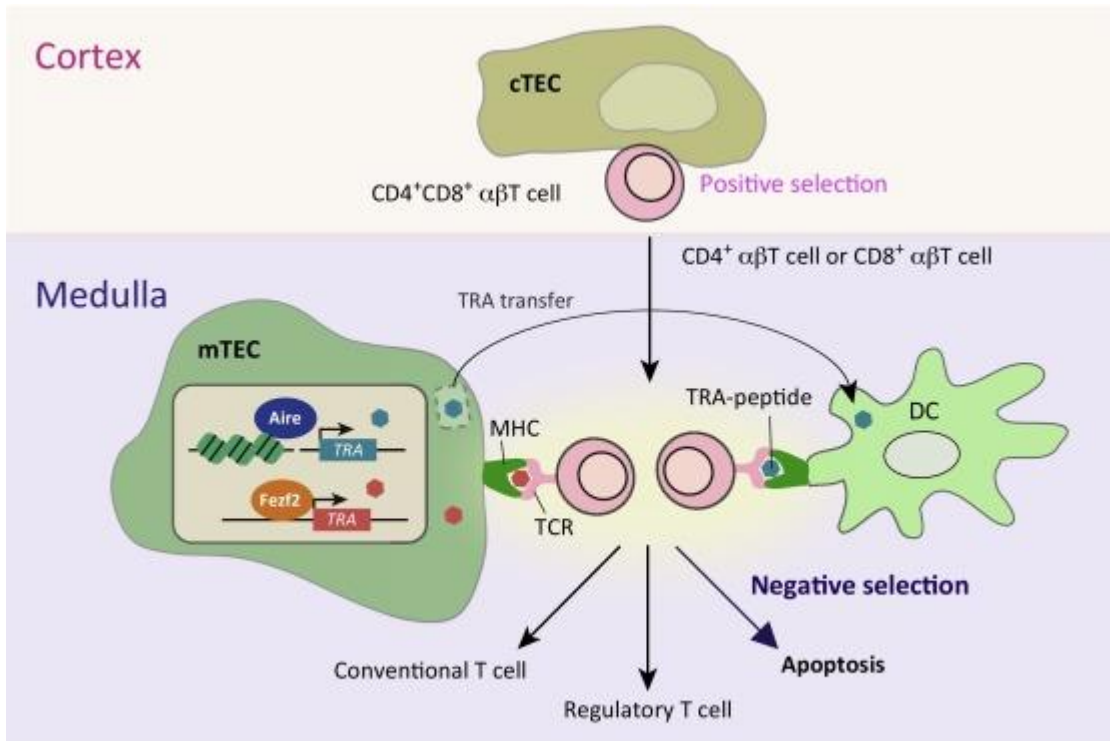


Hassalova tělíska ve dřeni

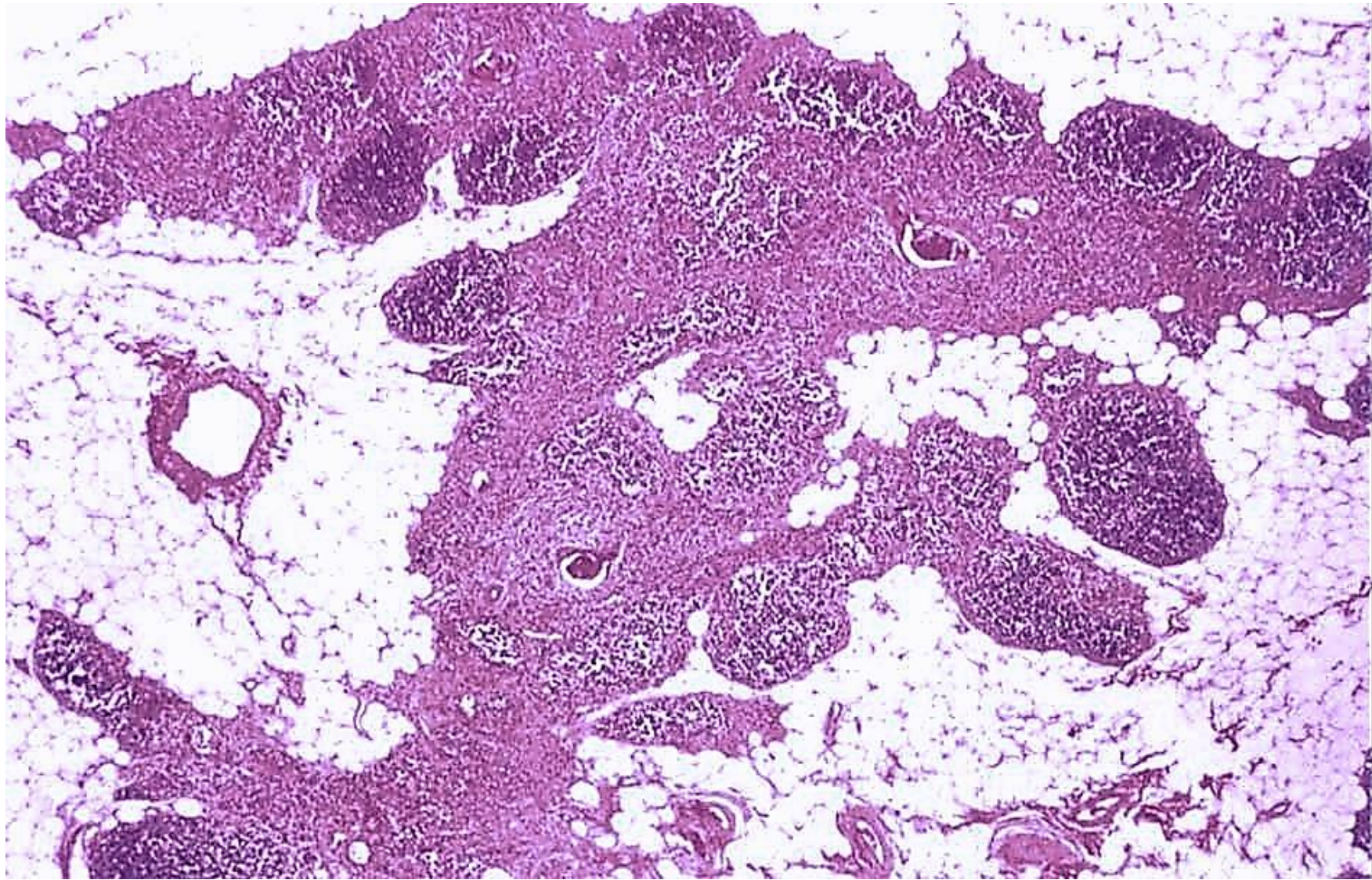


SELEKCE T-LYMFOCYTŮ

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



BRZLÍK (THYMUS) - INVOLUCE

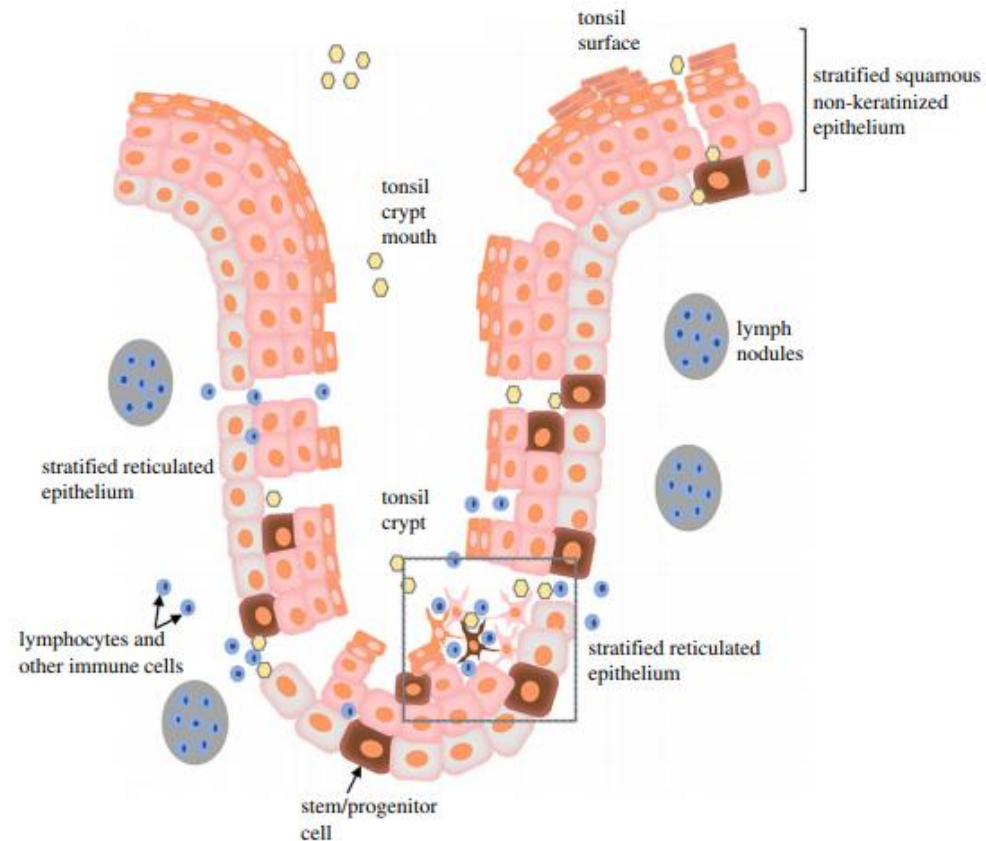
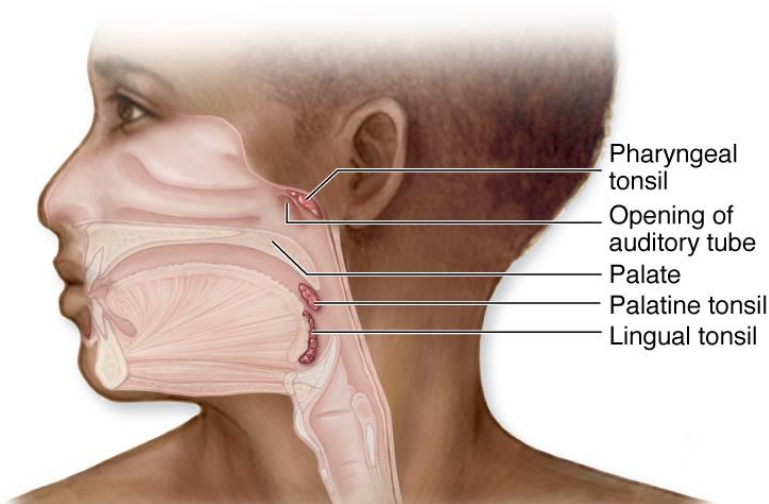


MANDLE (TONSILY)

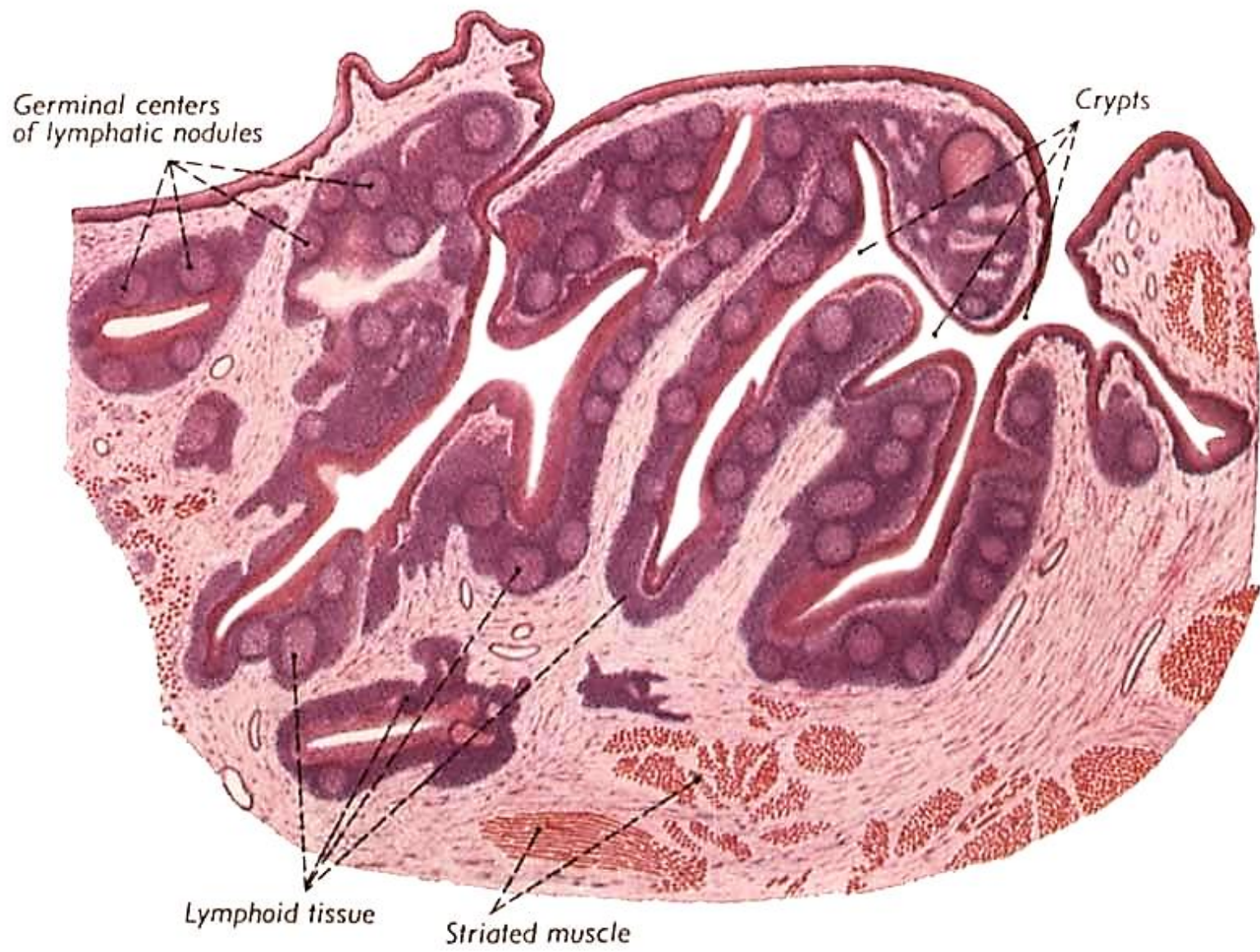
Stavba

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

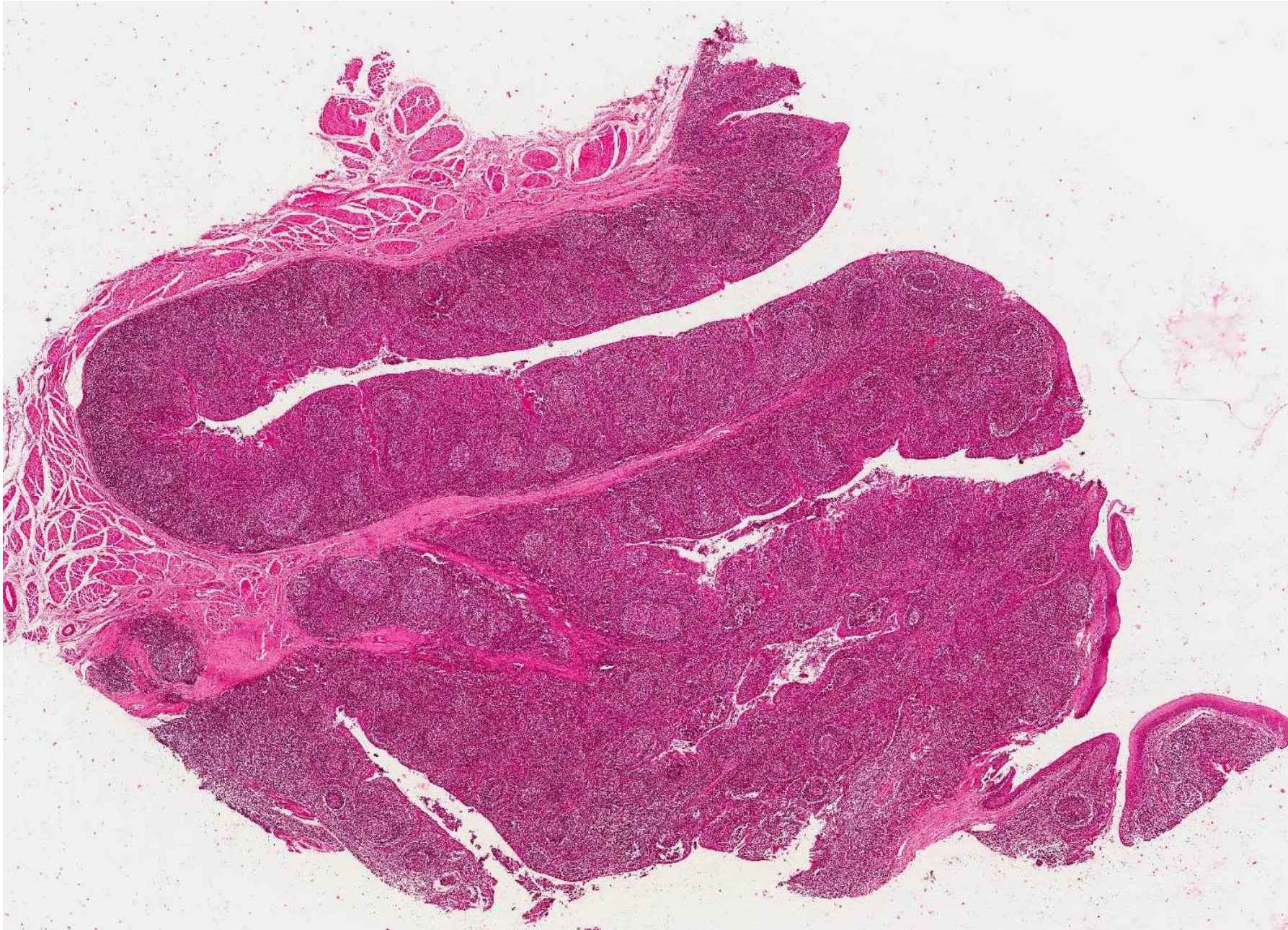
- **t. palatina** – vrstevnatý dlaždicový e.
- **t. lingualis** – vrstevnatý dlaždicový e..
- **t. pharyngea** – víceřadý cylindrický e.
- **t. tubaria** – víceřadý cylindrický e.



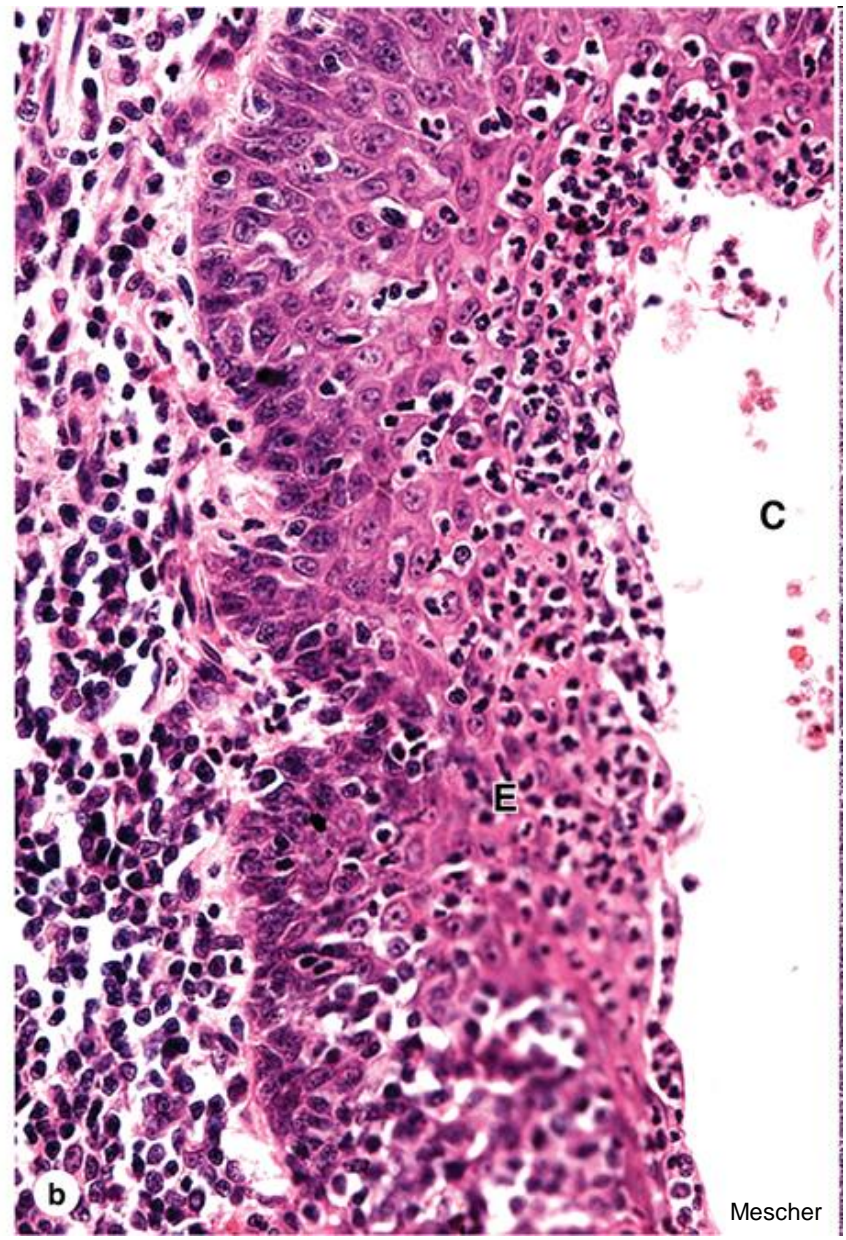
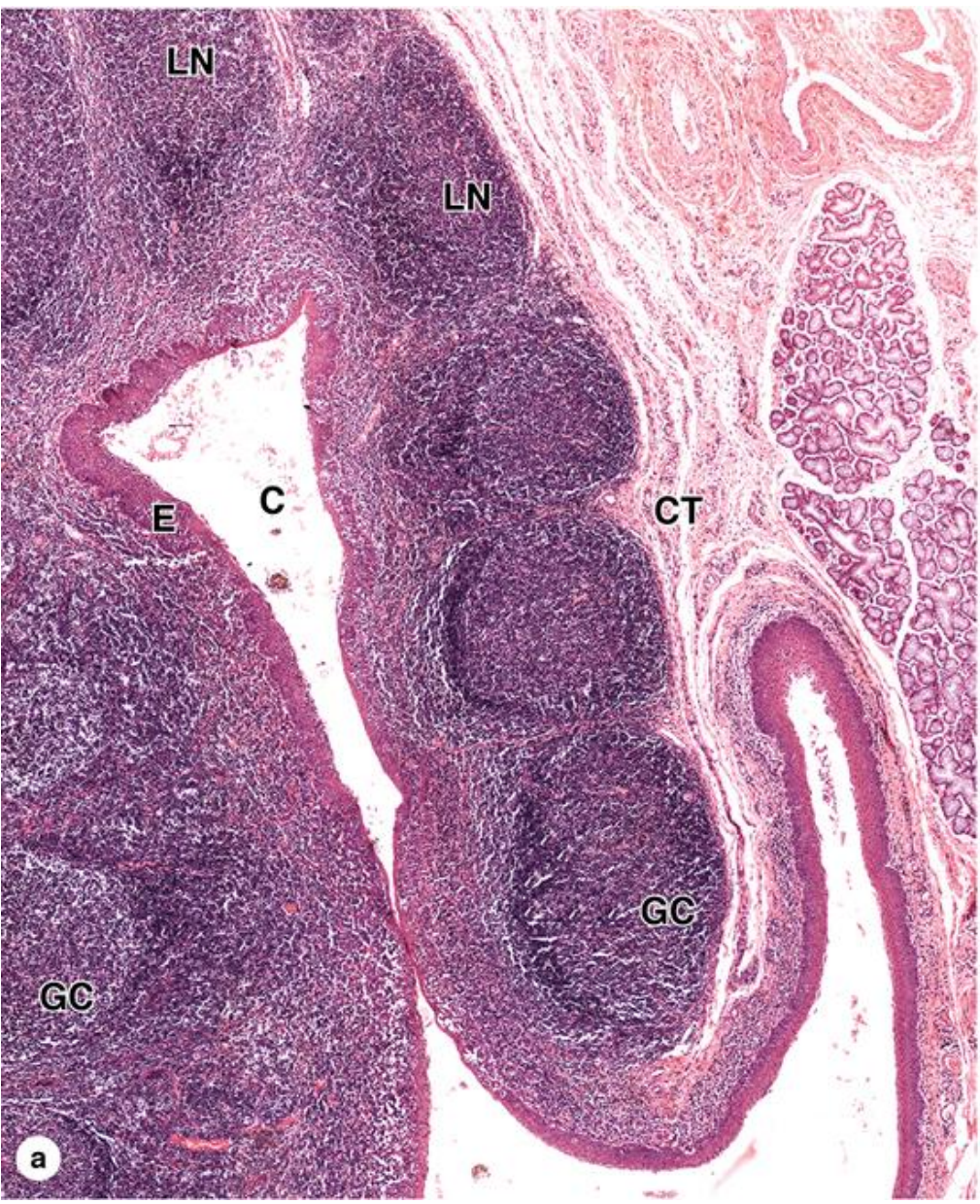
TONSILLA PALATINA



TONSILLA PALATINA



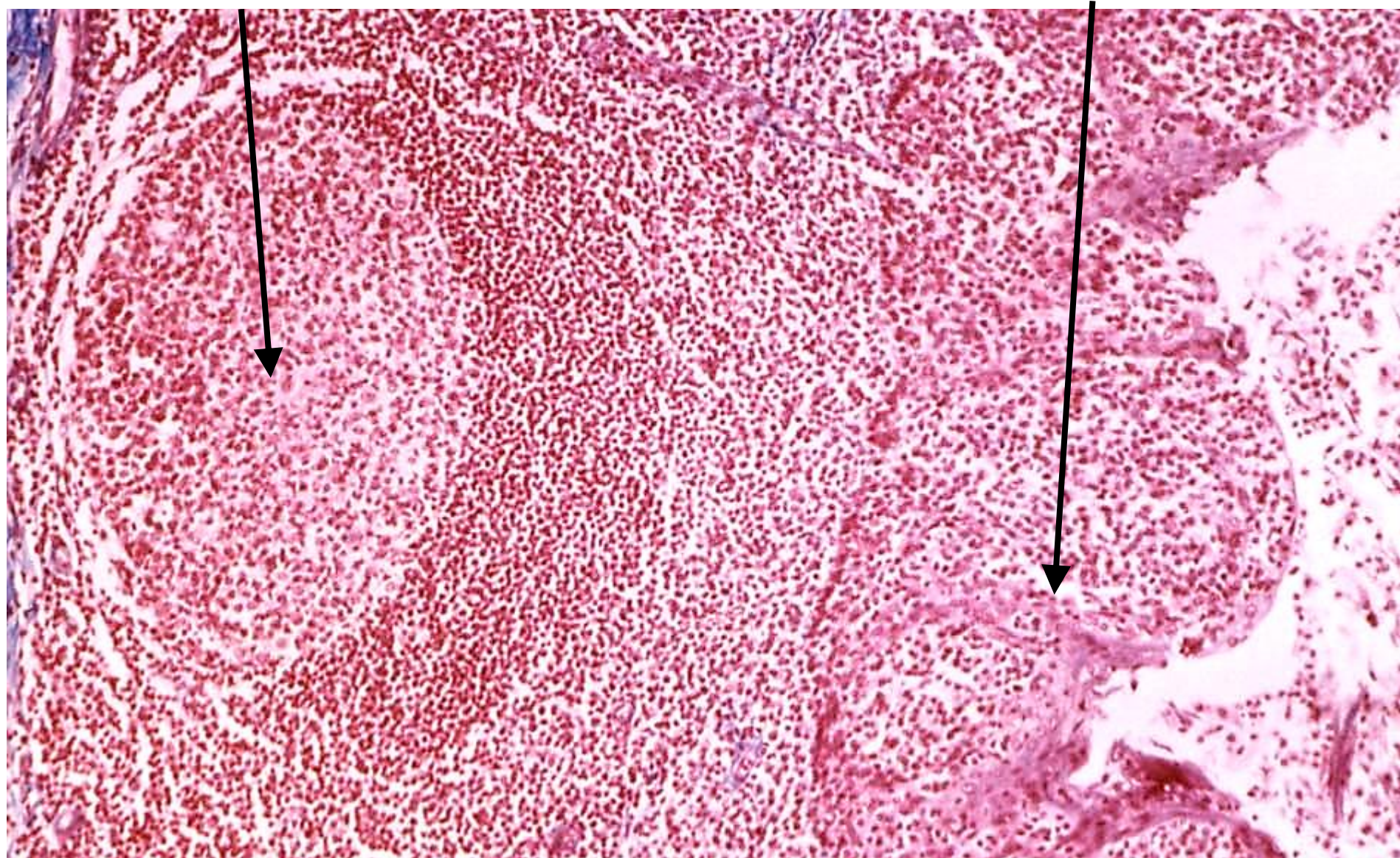
TONSILLA PALATINA



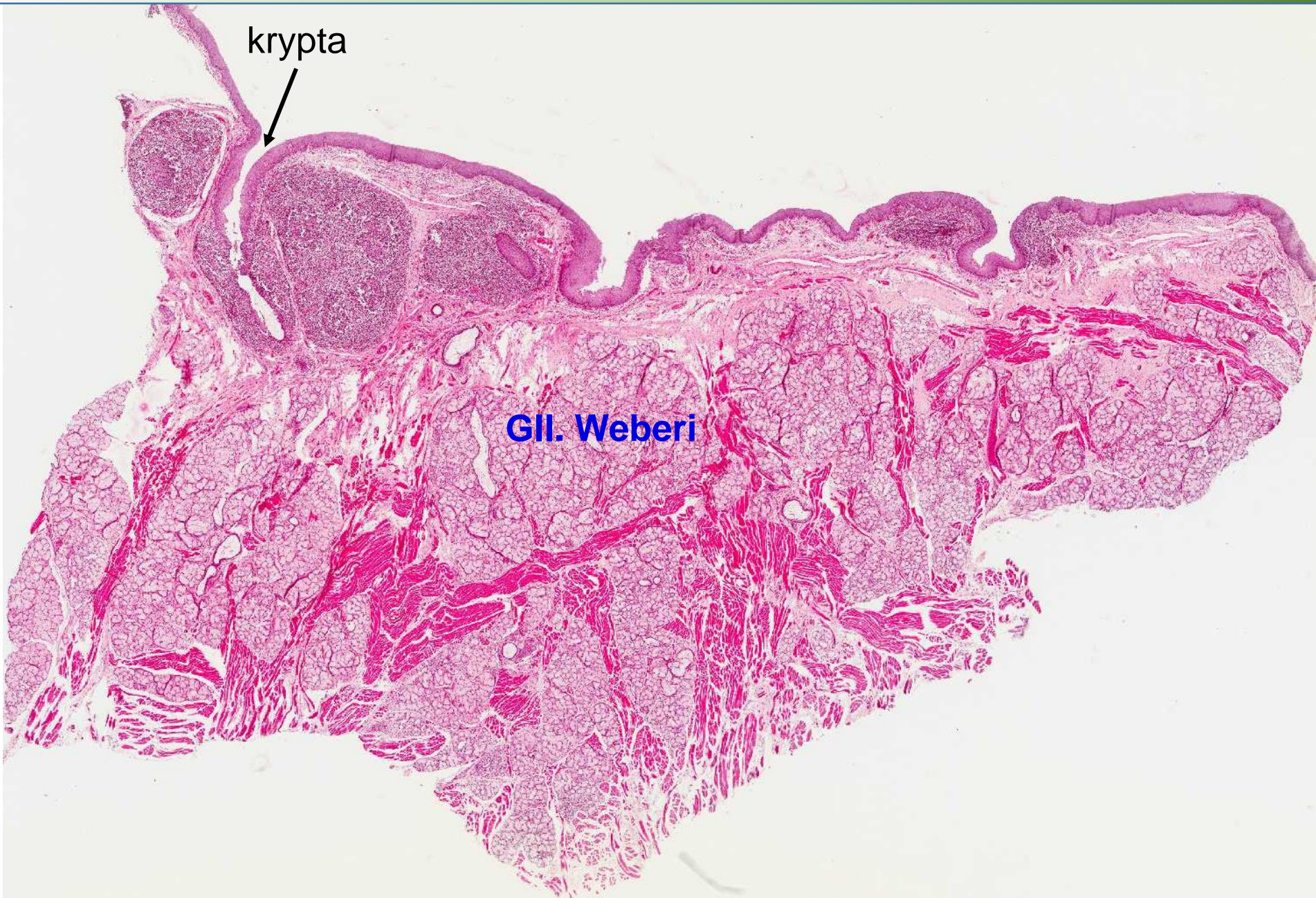
TONSILLA PALATINA

lymfatický uzlík

rozvlákněný epitel



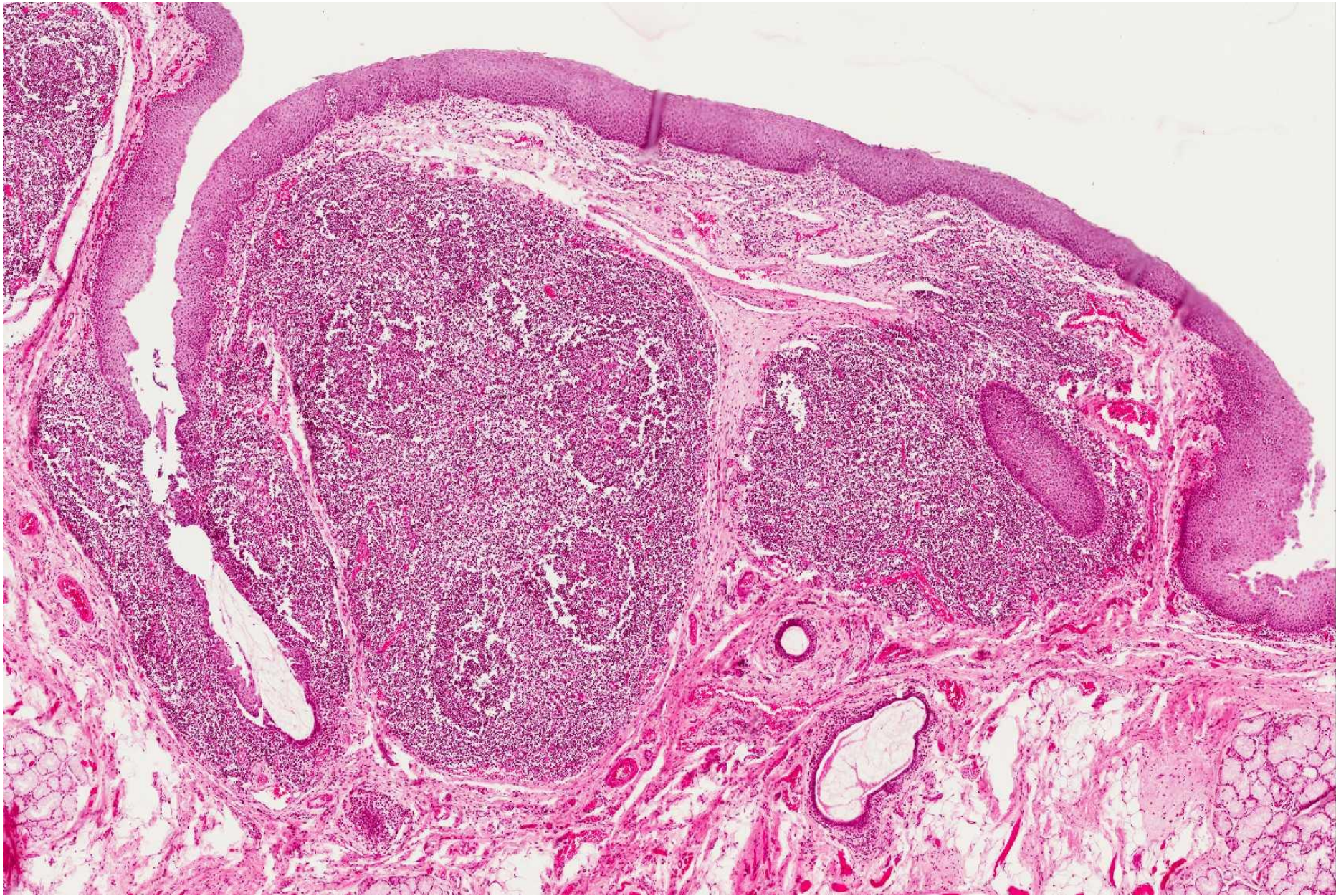
TONSILLA LINGUALIS



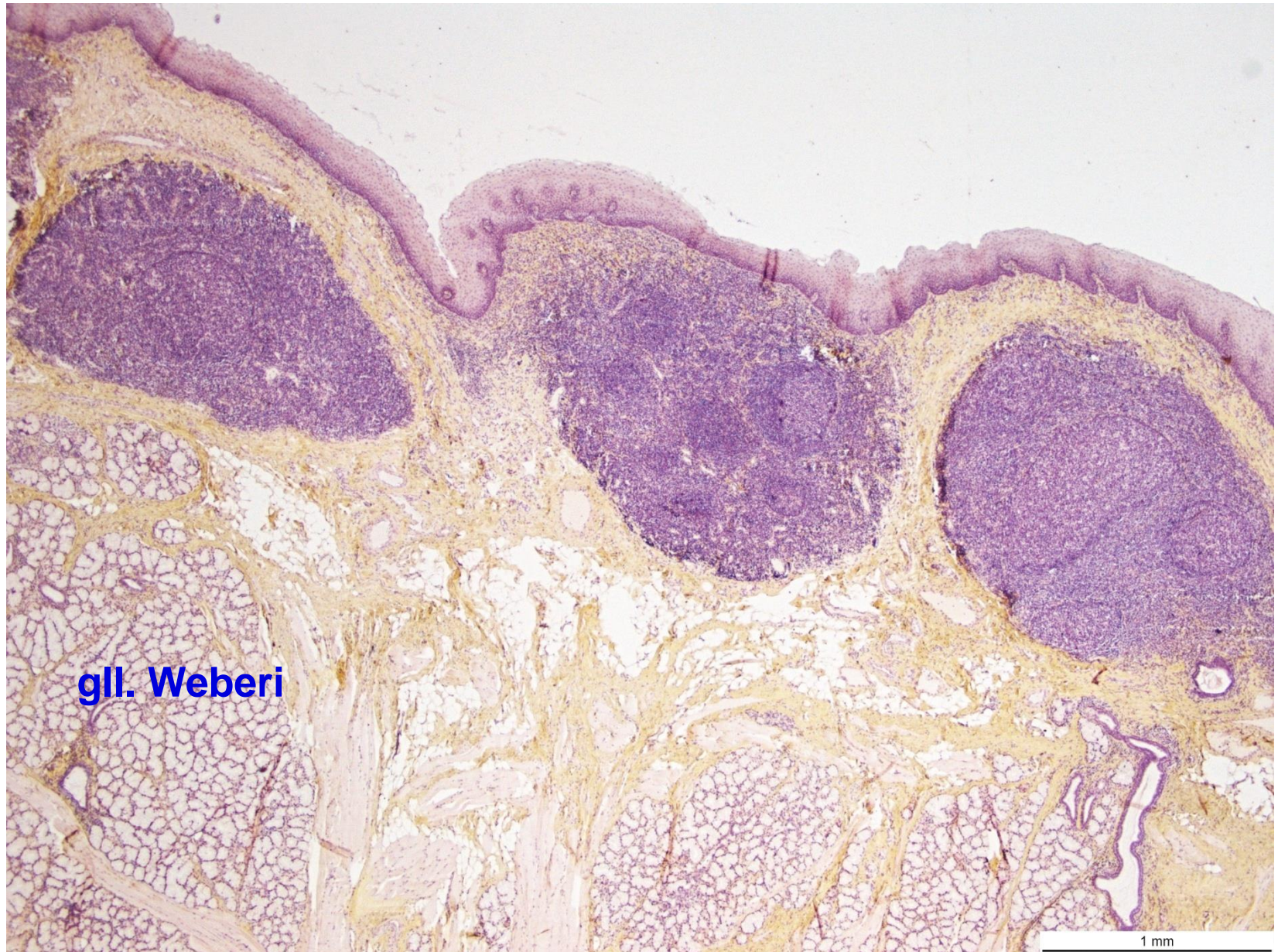
krypta

Gll. Weberi

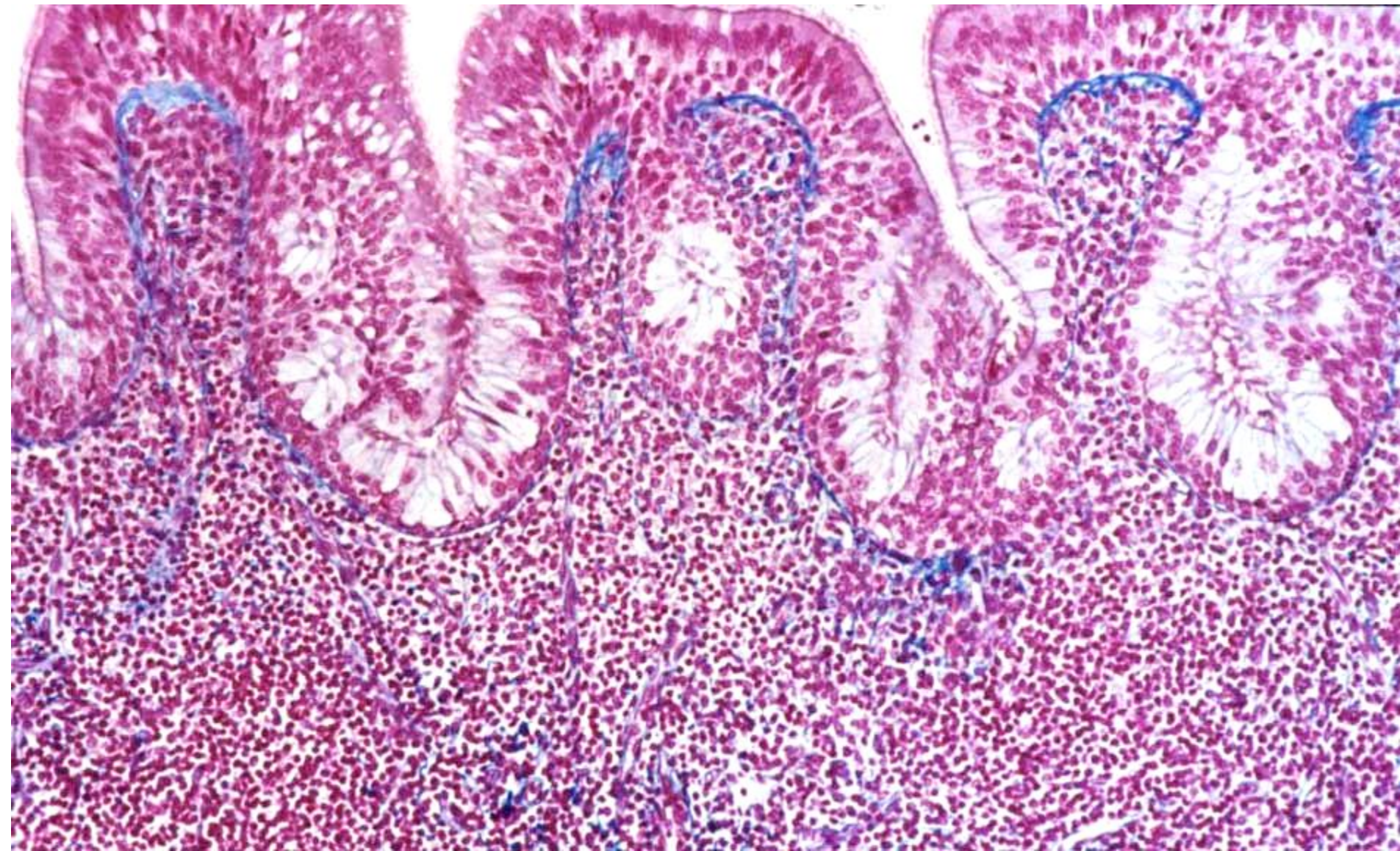
TONSILLA LINGUALIS



TONSILLA LINGUALIS

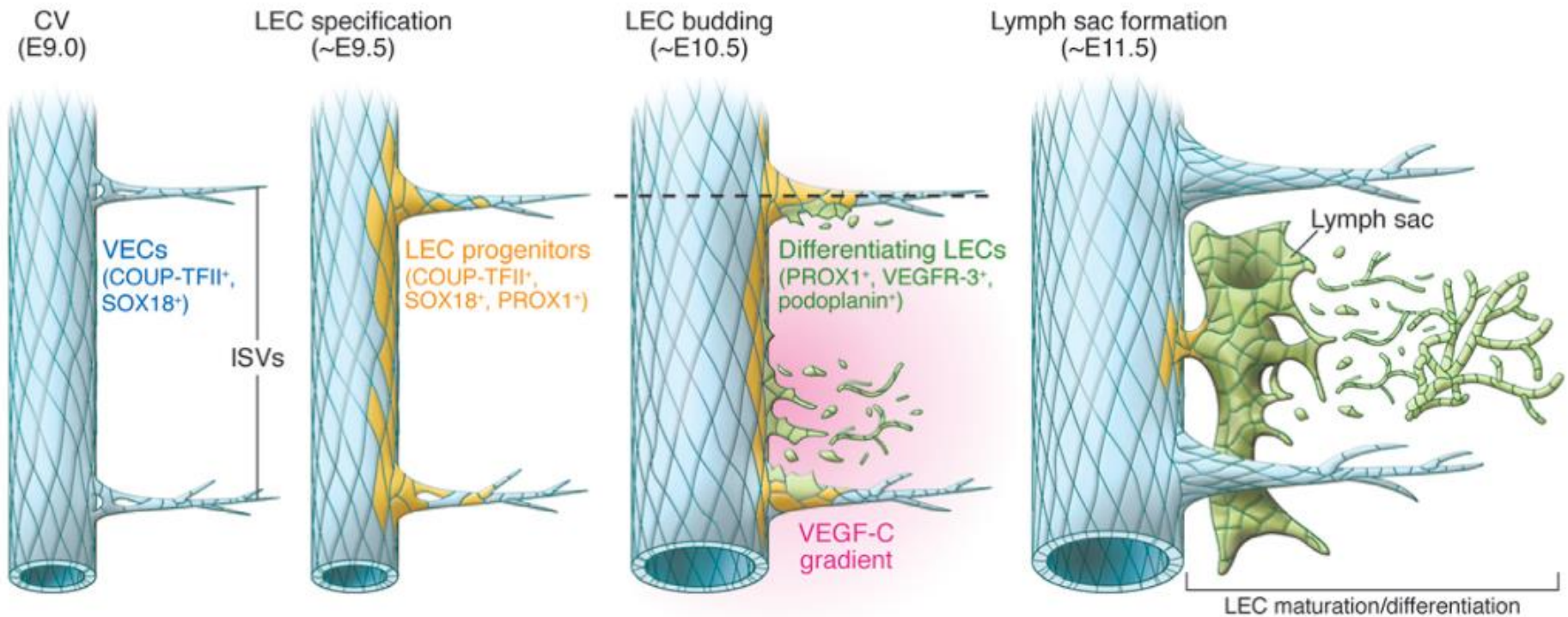


TONSILLA PHARYNGEA



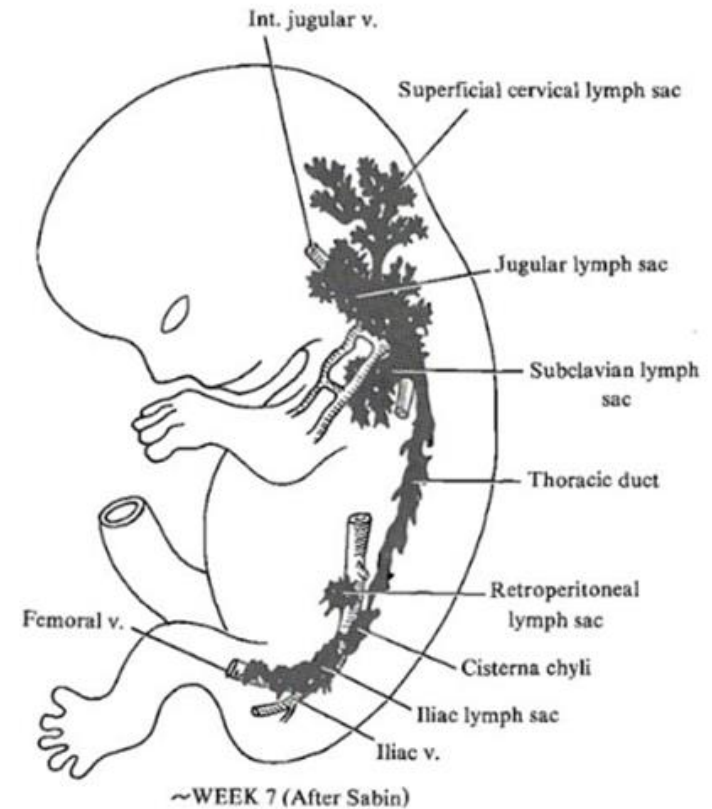
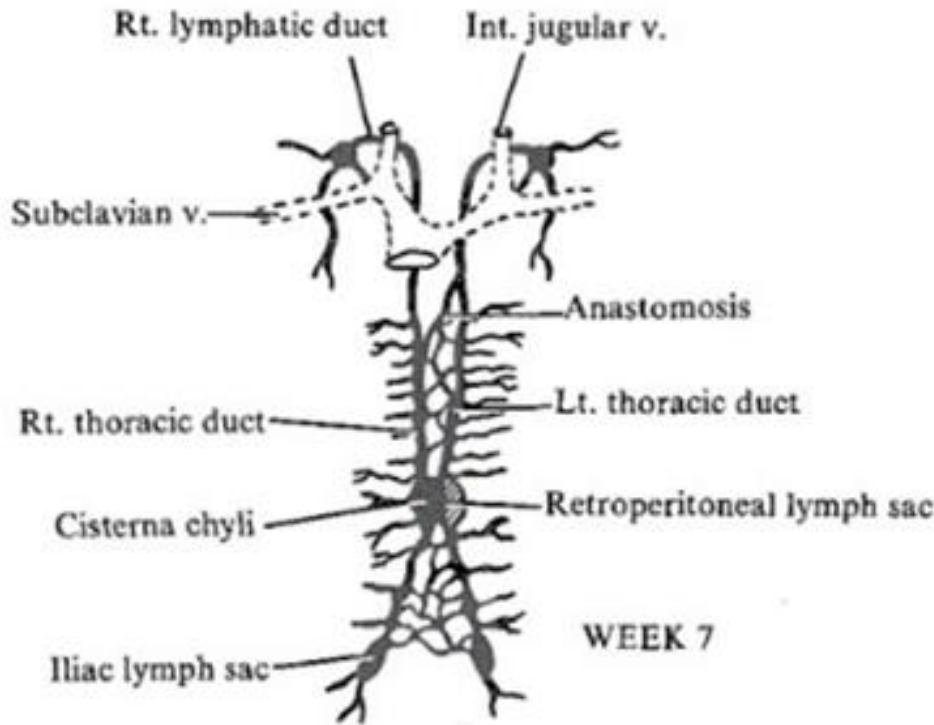
VÝVOJ LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

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



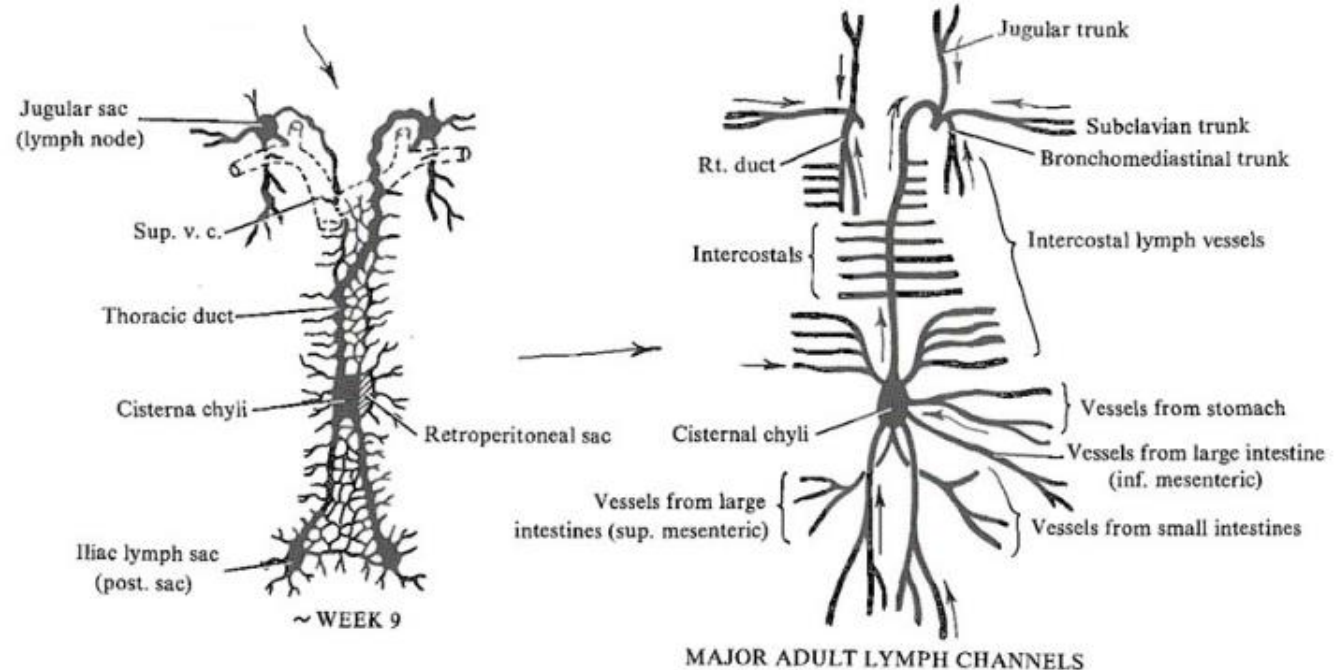
VÝVOJ LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

- 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

- **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

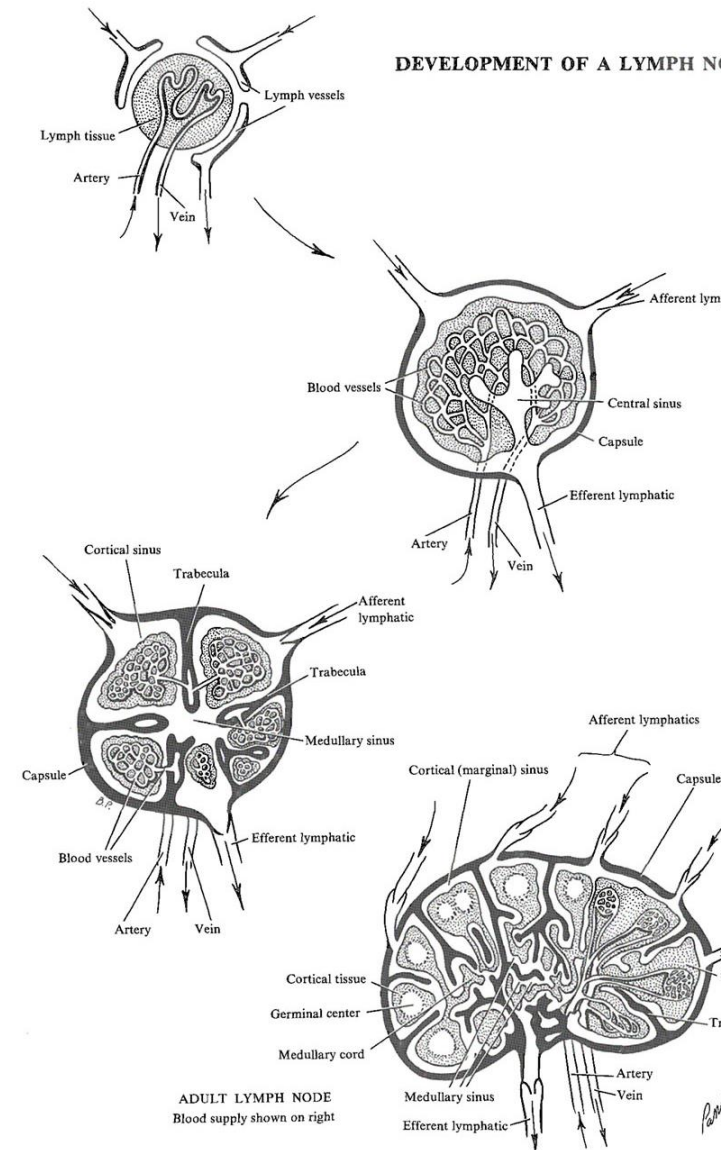
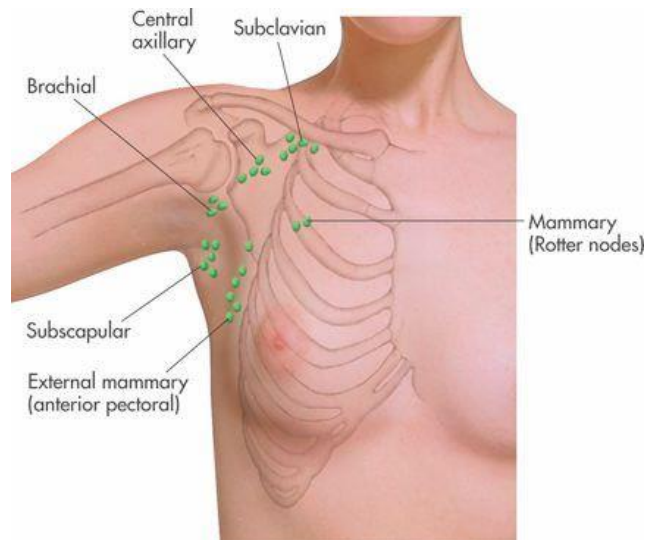

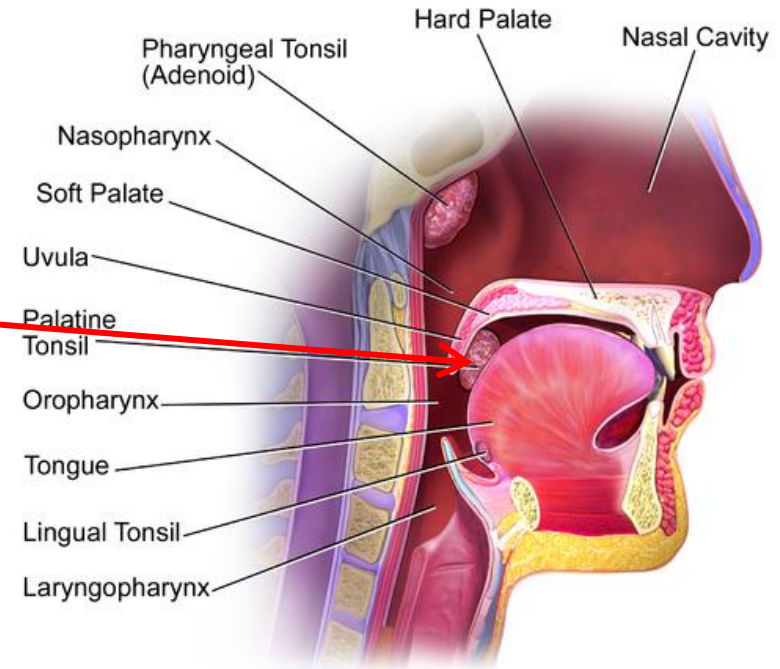
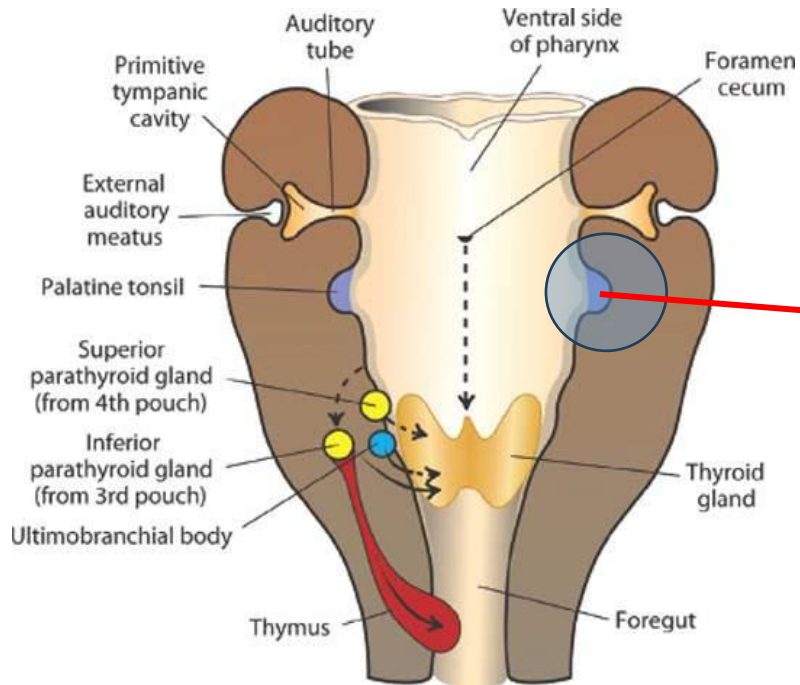


FIGURE 55. Development of a lymph node.

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?

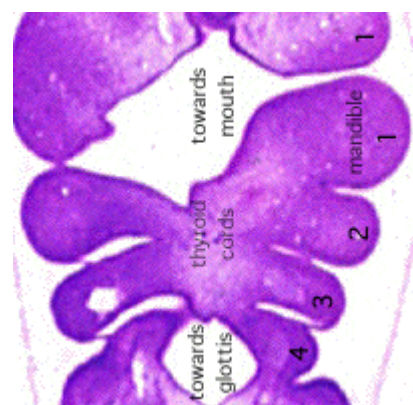
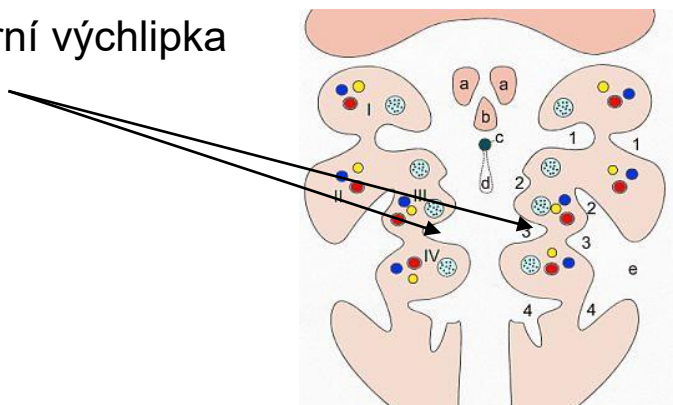


Tonsils and Throat

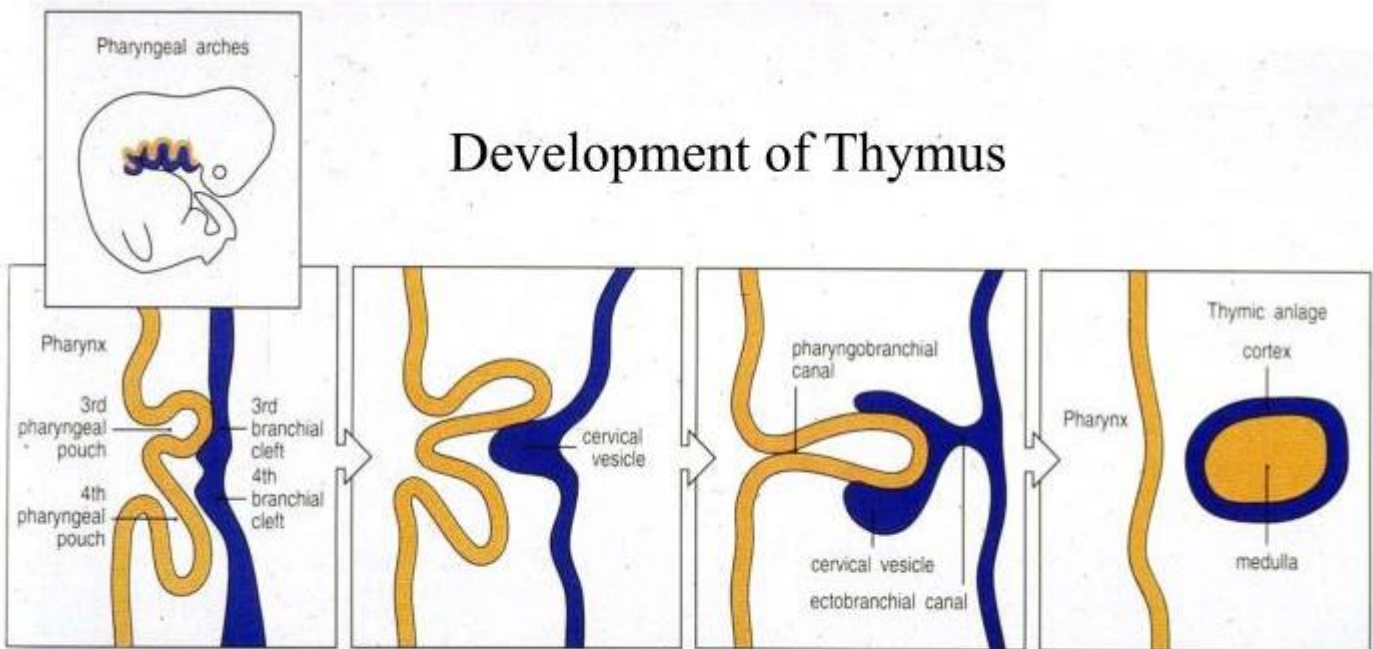
VÝVOJ THYMU

- **Thymus**

- třetí entodermová žaberní výchlípka



Development of Thymus



Bone marrow cells colonize thymic anlage in fetus

VÝVOJ THYMU

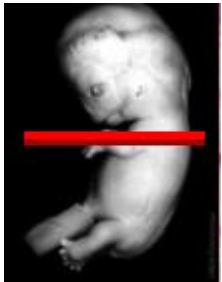
Chrupavka obratle

Trachea

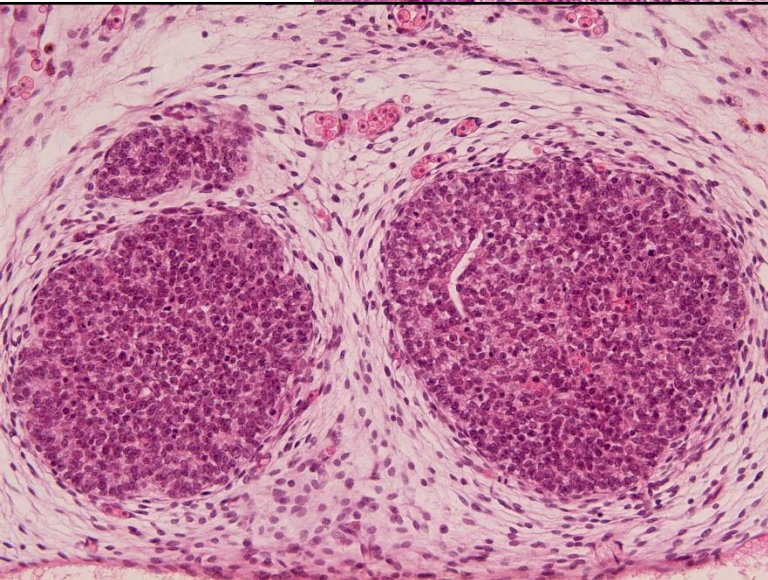
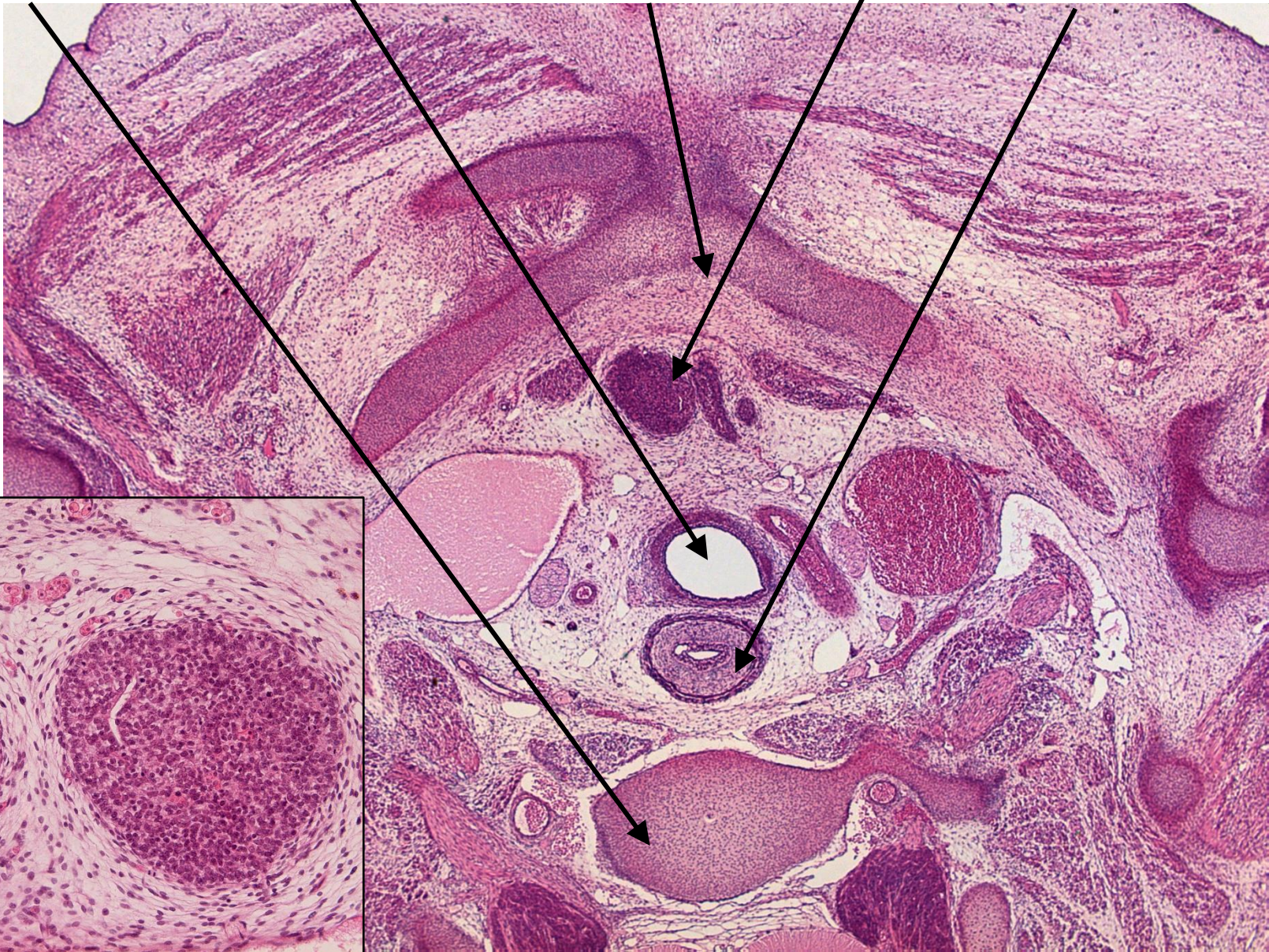
Sternum a žebra

Thymus

Jícen

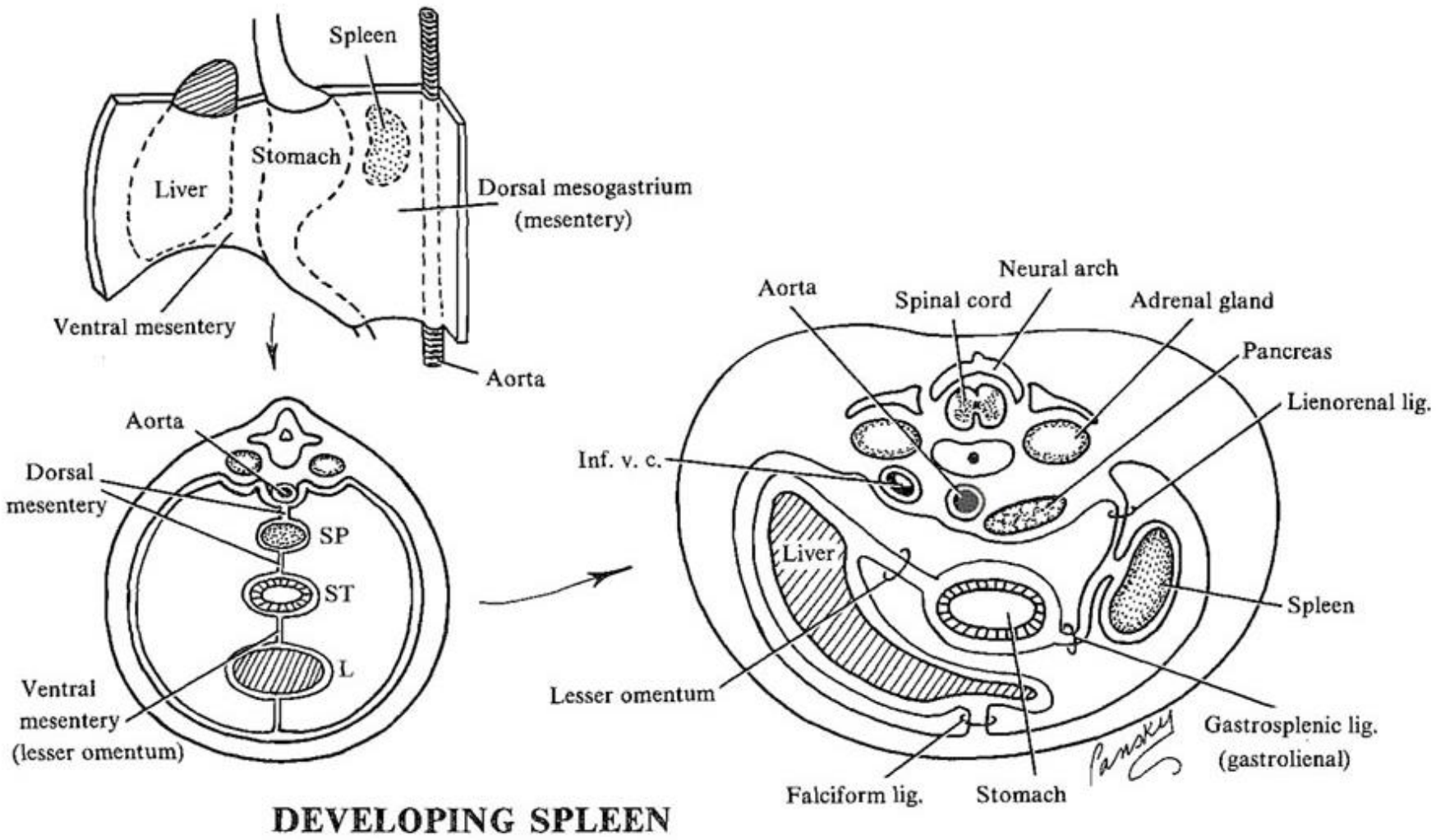


8. týden



VÝVOJ SLEZINY

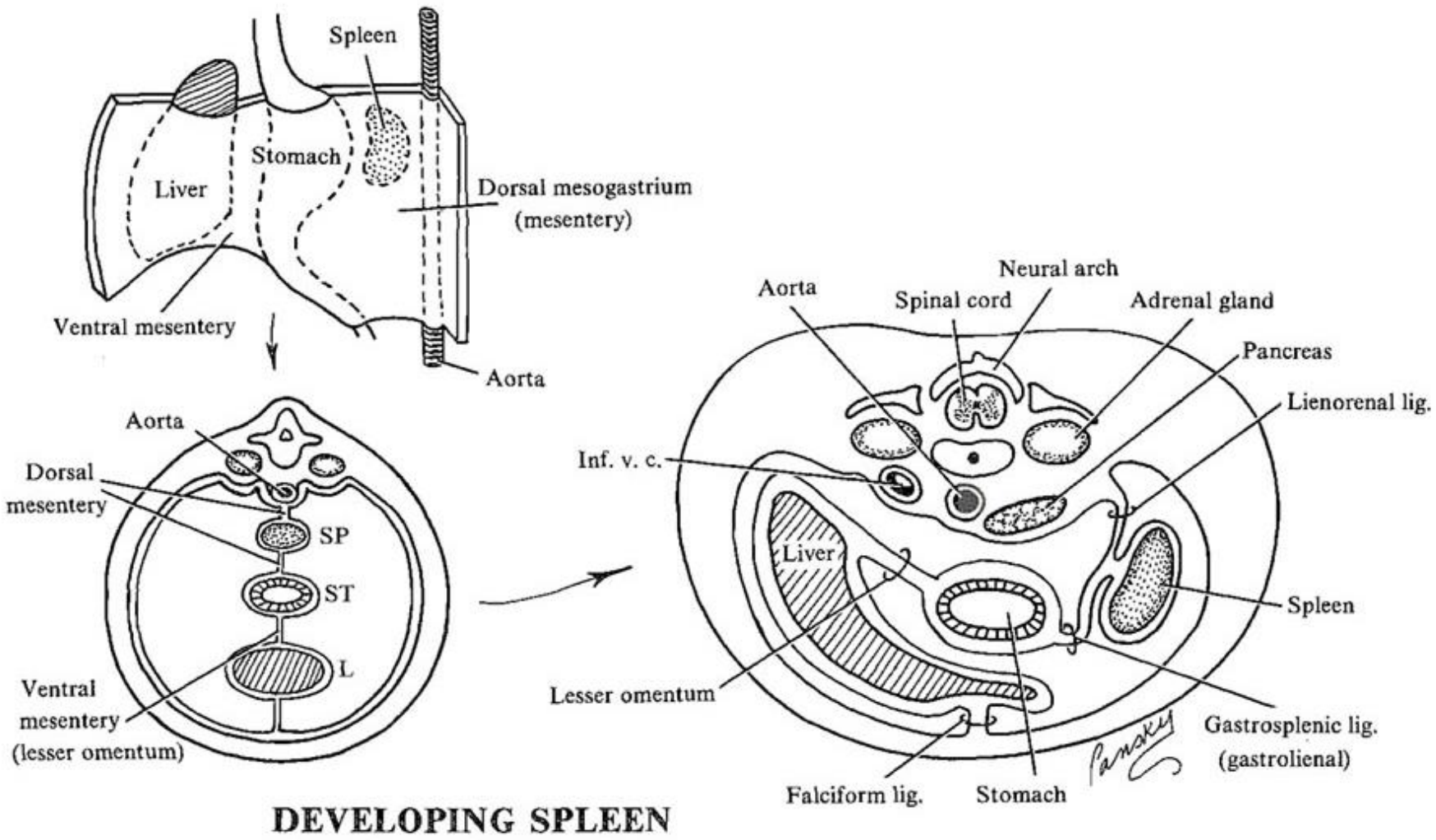
- Dorzální mezenterium žaludku
- Původ z mezenchymu



DEVELOPING SPLEEN

VÝVOJ SLEZINY

- Dorzální mezenterium žaludku
- Původ z mezenchymu



DEVELOPING SPLEEN

VÝVOJ SLEZINY

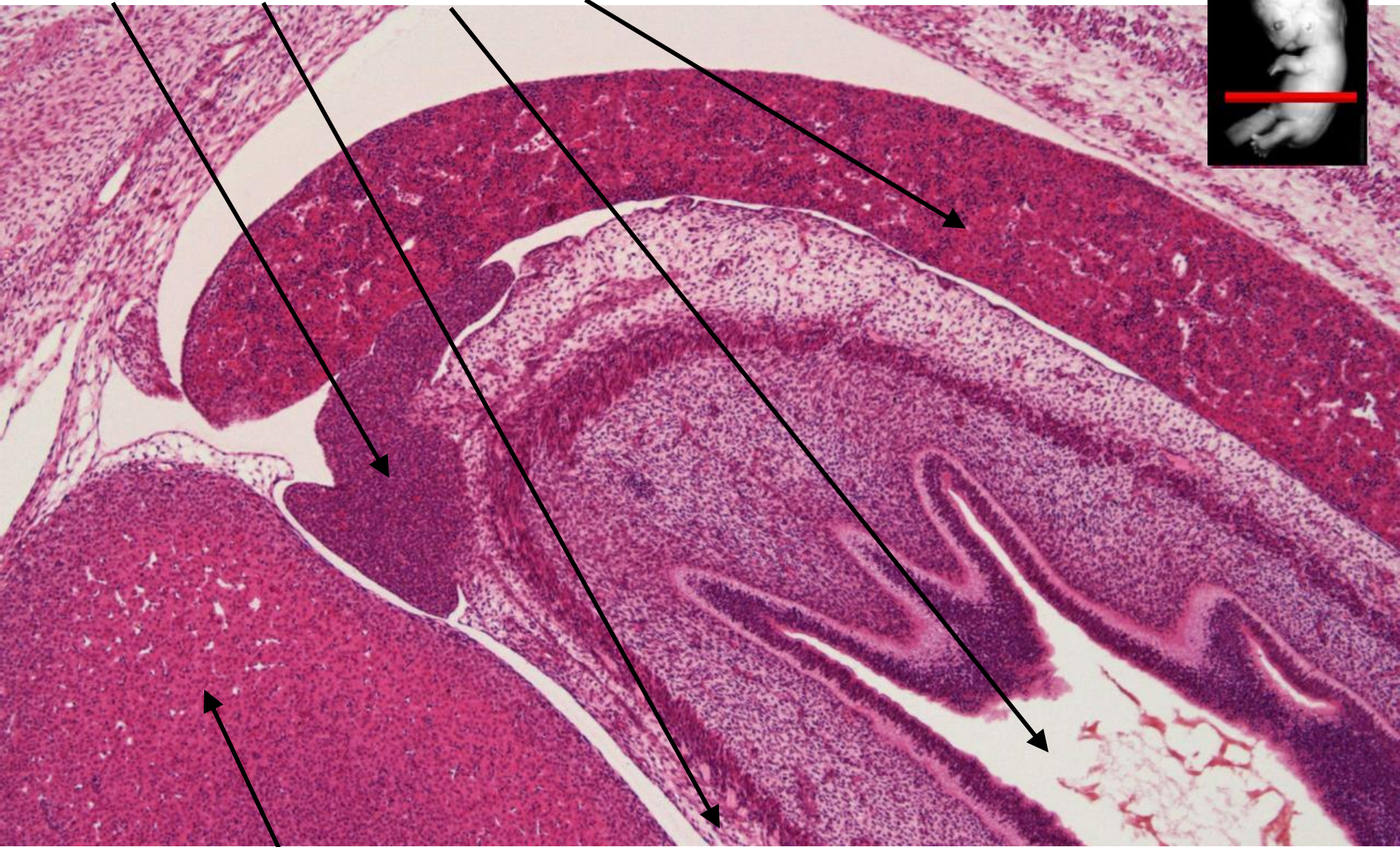
Slezina

Pankreas

Žaludek

Játra

8. týden



Gl. suprarenalis sin.

DĚKUJI ZA POZORNOST

Otázky?
Komentáře?

pvanhara@med.muni.cz

Special thanks to CellCartoons.net

