

Lymfatický a imunitní systém I

MUDr. Pavel Rožtok

Imunita

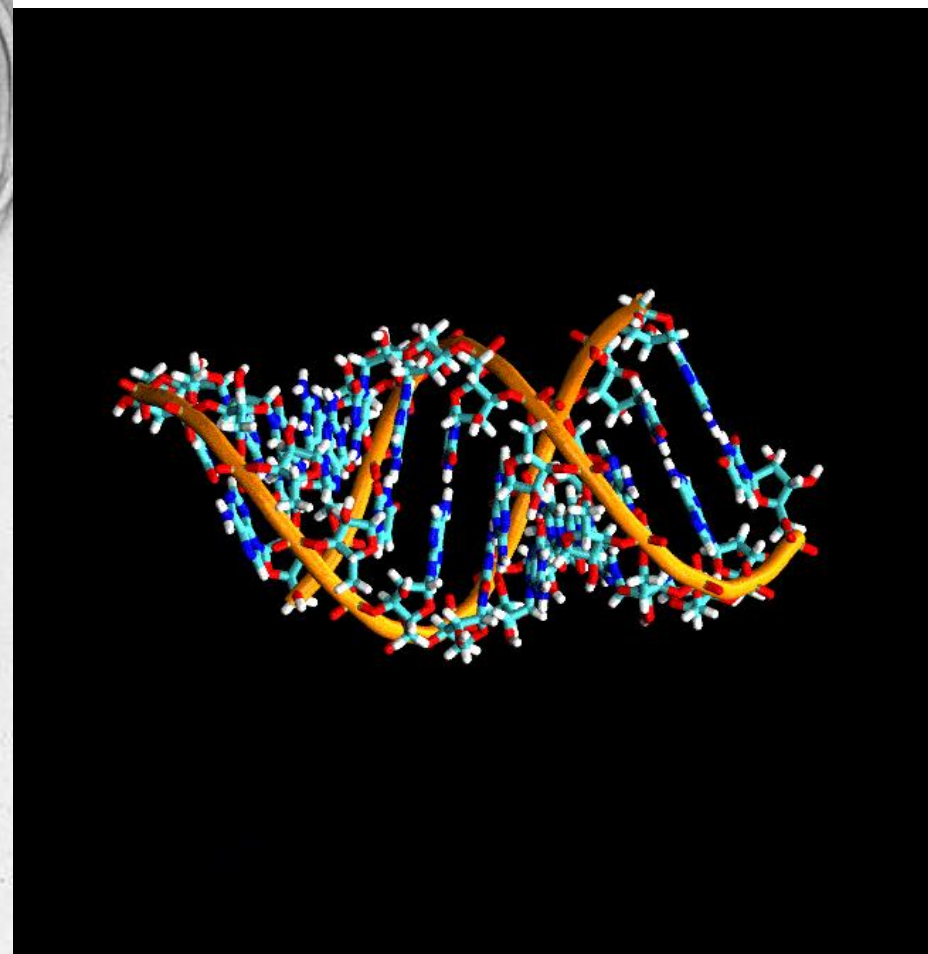
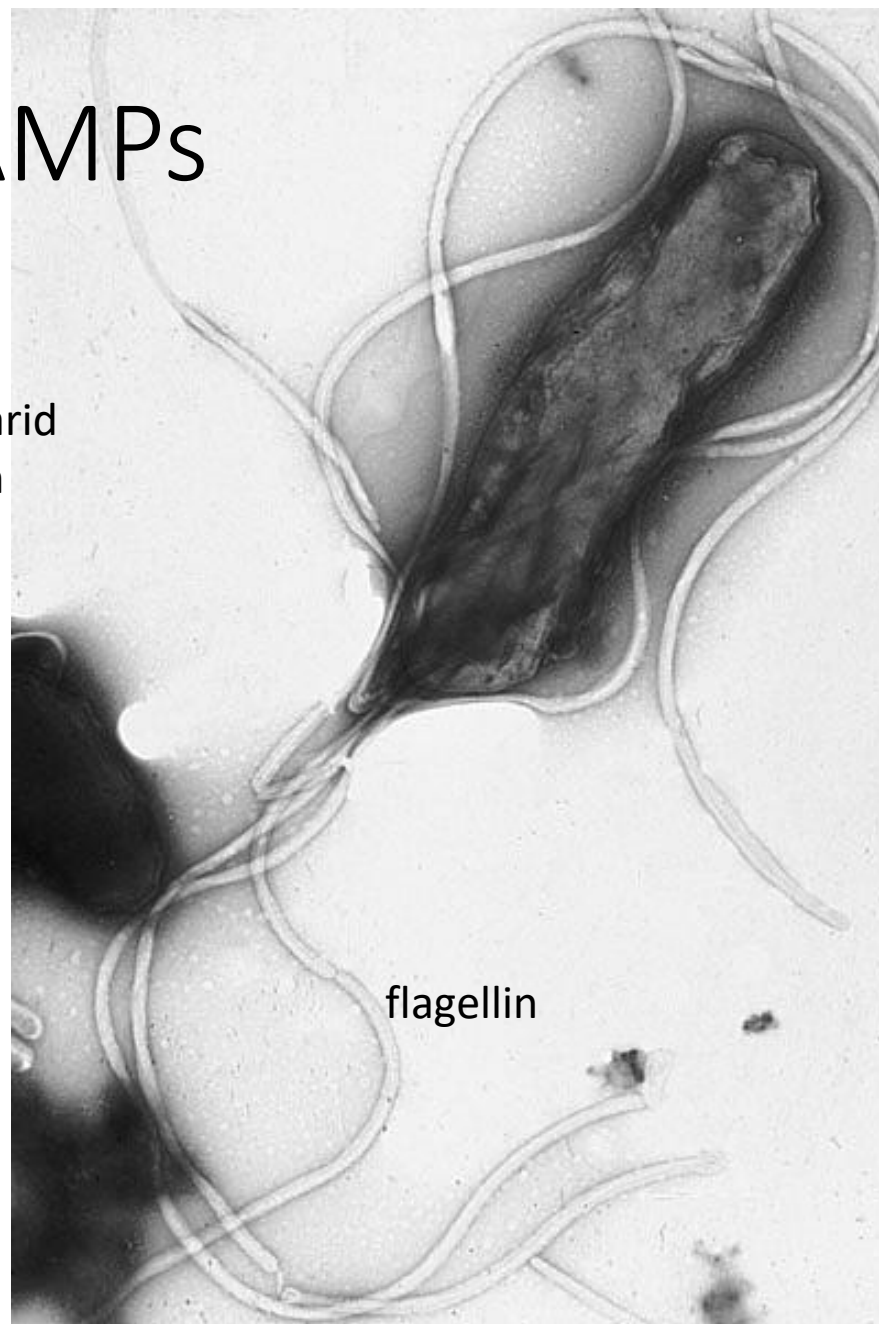
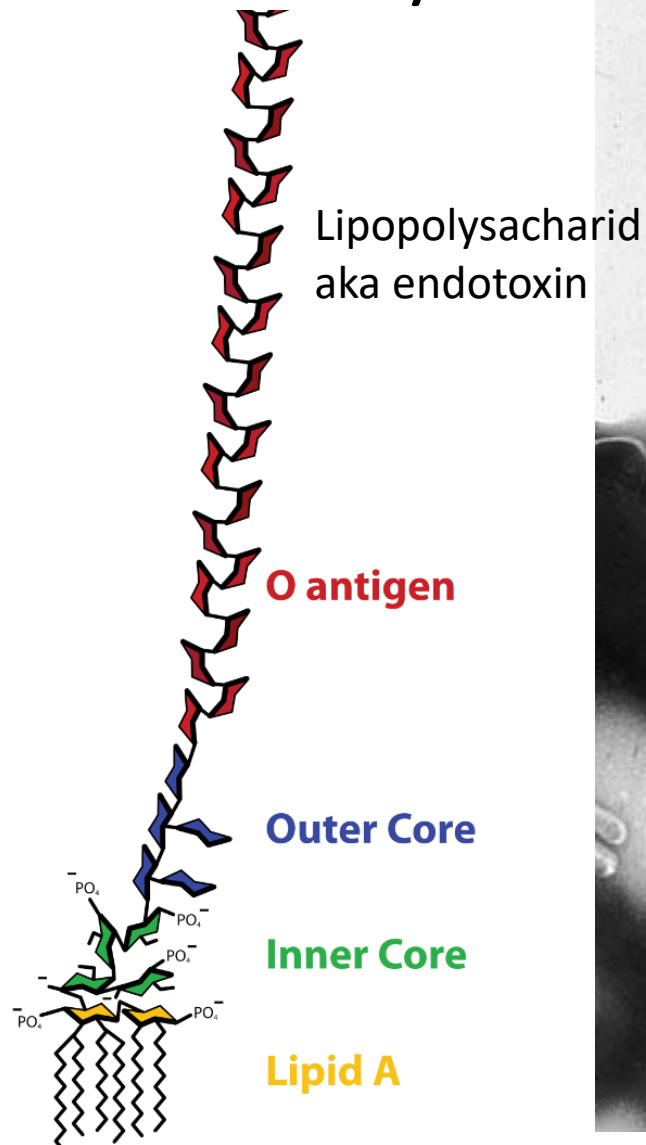
- The state of being insusceptible or resistant to a noxious agent or process, esp. a pathogen or infectious disease (oed.com)
- Obrana proti cizorodým substancím, ale i proti součástem vlastního organismu
- Podílí se na ní mnoho mechanismů

Jak rozpozná imunitní systém škodlivé procesy
a činitele?

Rozpoznání patogenu I.

- Pomocí receptorů – proteiny, které se váží na určitou molekulu
- Některé molekuly jsou typické pro patogeny – pathogen associated molecular patterns (PAMPs)
- Receptory rozpoznávající PAMPs jsou kódovány příslušnými geny – **vrozená imunita**
- Příklady: lectiny, Toll-like receptor, RIG-I-like receptors

Příklady PAMPs

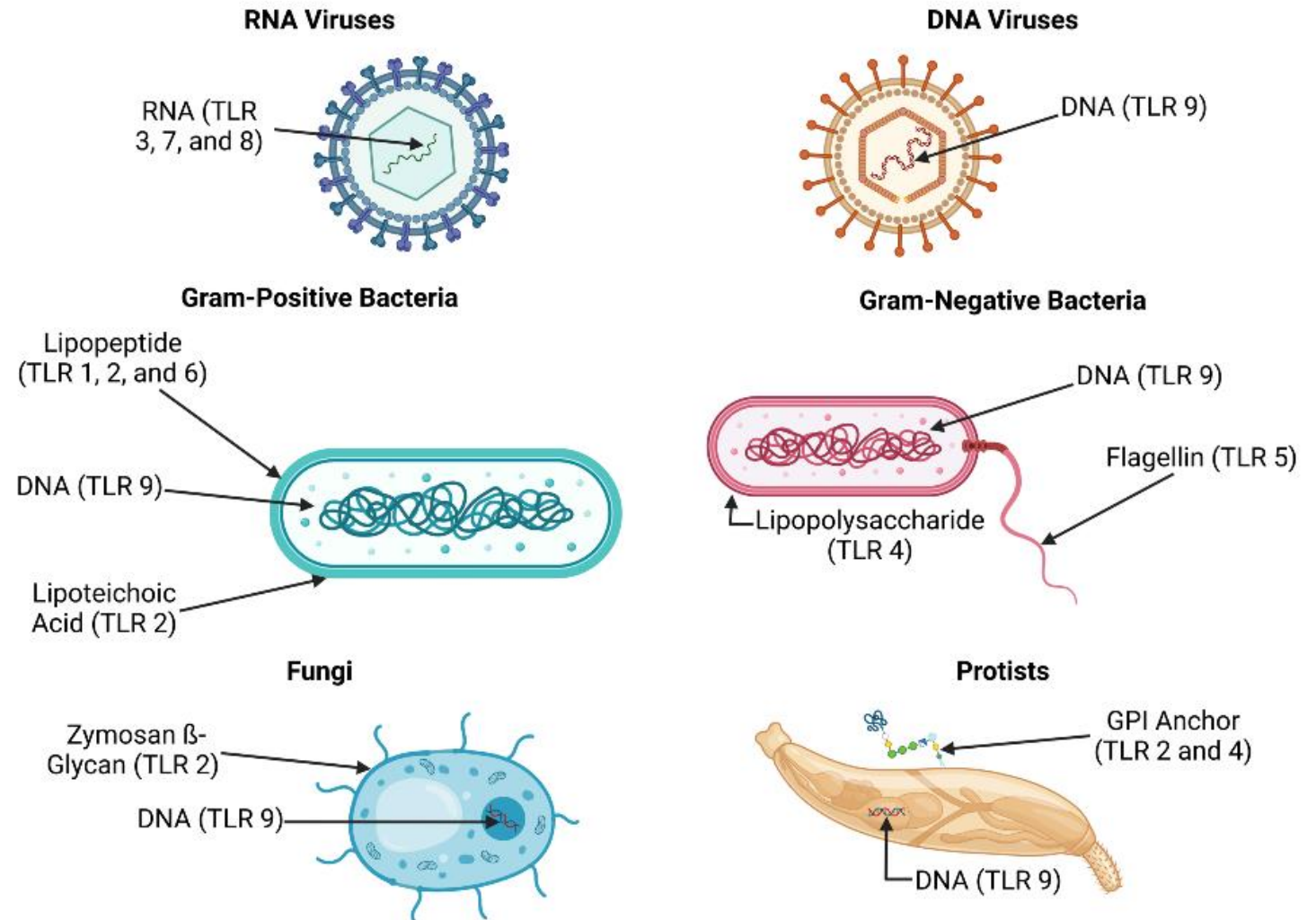


dsRNA

Výhody a nevýhody vrozené imunity

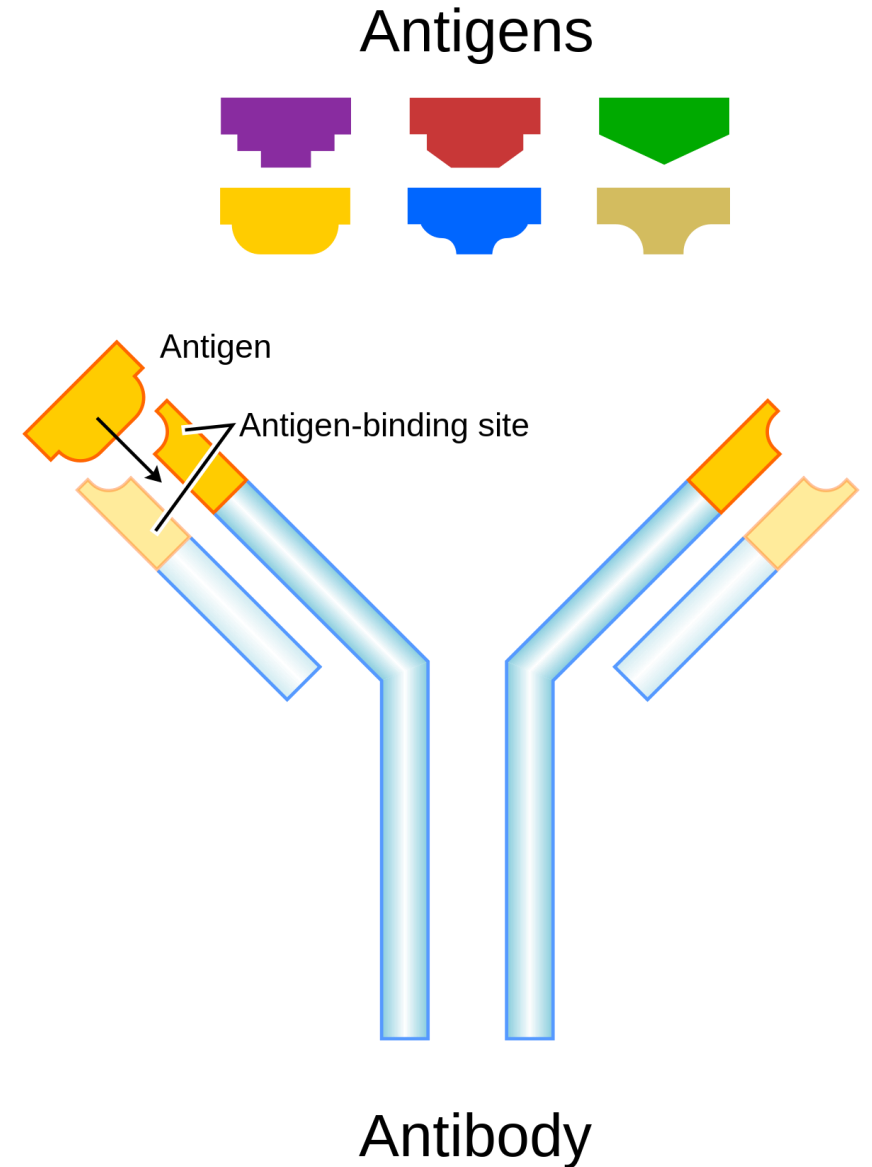
+ Rychlá reakce

- Omezené množství cílů



Rozpoznání patogenu II.

- Specifická imunita – evolučně mladší způsob rozpoznání
- Receptory jsou zde vytvářeny pomocí **somatických** mutací určitých genů
- Imunitní buňky s vhodnými receptory jsou aktivovány při napadení patogenem
- Váží se na antigeny – širokou skupinu molekul, které vyvolávají imunitní odpověď



Kazuistika 1

- Žena (60 let) se od svého onkologa dozvídá, že v jejím kolorektálním karcinomu byla zjištěna somatická mutace v genu KRAS
- Dotazuje se, zda je možné zařídit genetické vyšetření tohoto genu pro její rodinu
- Slyšela totiž o genetickém vyšetření pro geny BRCA
- Co doporučíte?

Kazuistika 1

- Somatická mutace není v pohlavních buňkách, a proto se nepřenáší na potomstvo
- Ani při genetickém vyšetření pacientky bychom ji zřejmě nenašli, protože většina buněk ji neobsahuje

Výhody a nevýhody specifické imunity

+ Specifická reakce

+ Velká šíře cílů

- Možná autoimunita

- Náročný proces (mnoho chybných receptorů)

Imunita

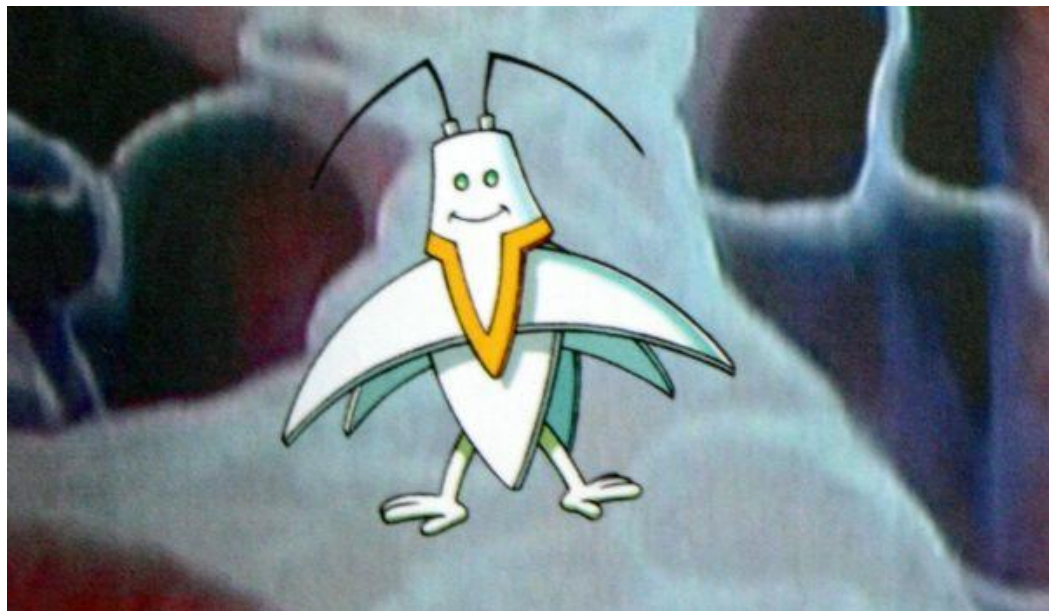
- Detekce a eliminace cizorodých či abnormálních substancí
 1. Rozpoznat nebezpečí – pomocí receptorů
 2. Informovat ostatní – pomocí cytokinů (interferonů, lymfokinů, interleukinů...)
 3. Protiopatření – zvýšení teploty, zničení patogenu fagocytujícími buňkami, neutralizace protilátkami, tvorba granulomu...
- Antigen je částice schopná vyvolat imunitní odpověď
- Rozeznáváme imunitu **vrozenou** a imunitu **získanou**
- Druhou osou dělení je imunita **humorální** a imunita **buněčná**

Přirozená a získaná imunita

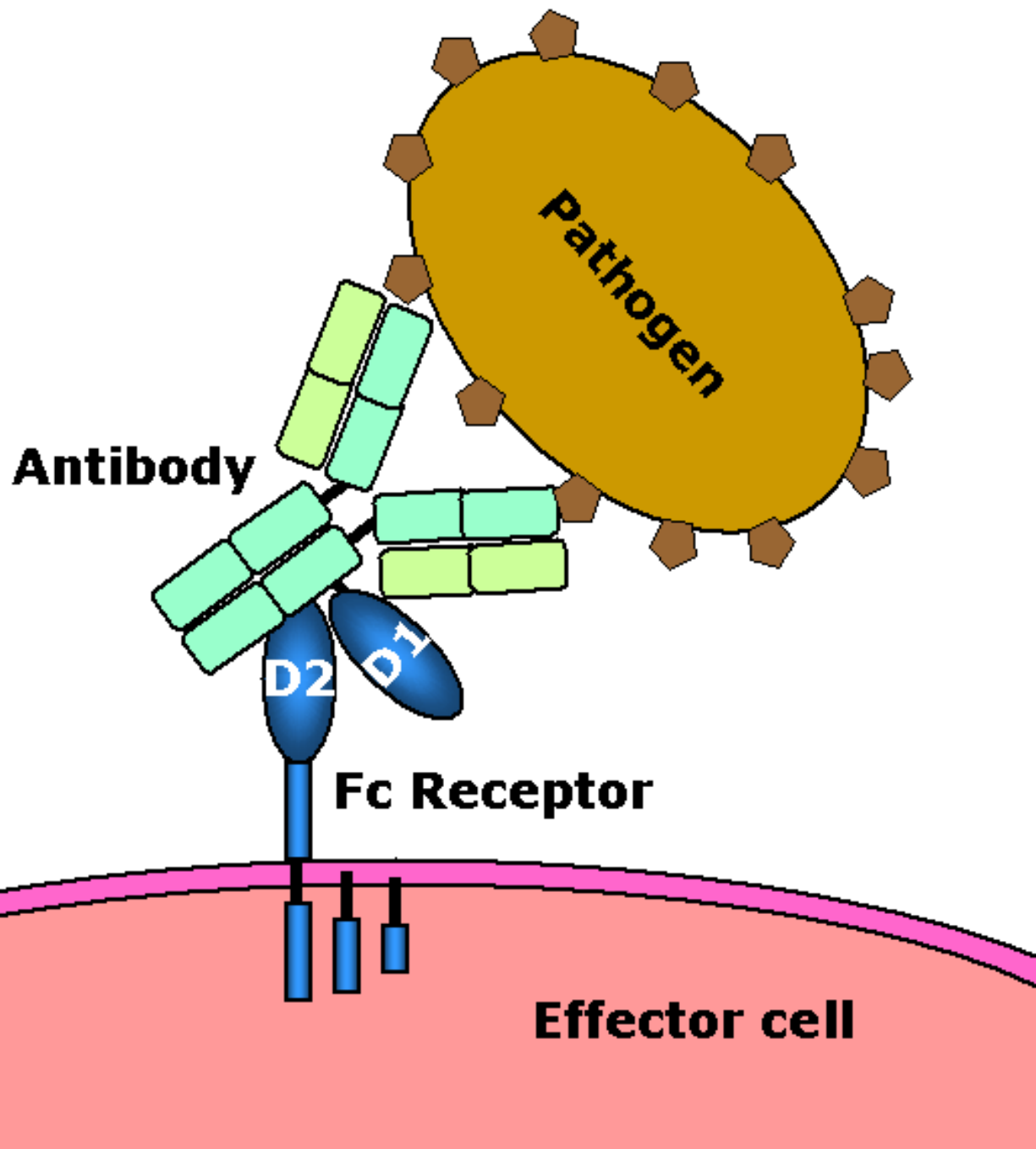
	Vrozená imunita	Získaná imunita
Jak rozpozná svůj cíl?	PAMP, nepřítomnost MHC, věci společné mnoha patologickým procesům, receptory (např. TLR) jsou pevně dány	Na základě specifické vazby se vyberou nejvhodnější z obrovského množství náhodně vytvořených receptorů
Jak rychlá je odpověď?	Okamžitá	Prodleva na výběr vhodného receptoru, rychlá v případě opakovaného setkání (imunologická paměť)
Jak účinná je odpověď?	Pouze omezené množství cílů	Specifická vazba s konkrétní molekulou
Synonyma	Nespecifická, neadaptivní, přirozená	Specifická, adaptivní

Humorální a buněčná imunita

	Humorální imunita	Buněčná imunita
Co ji vykonává?	Cirkulující látky, které jsou tvořeny buňkami a následně uvolňovány do extracelulární tekutiny, na místo akce se dostanou oběhem a difuzí	Buňky, které přímo kontaktují nebezpečné substance
Jak si poradí s patogeny?	Neutralizují toxiny nebo některé důležité součásti patogenů, označují částici jako nežádoucí	Uvolní enzymy (např. perforiny, granzymy), které zničí napadenou buňku, fagocytují



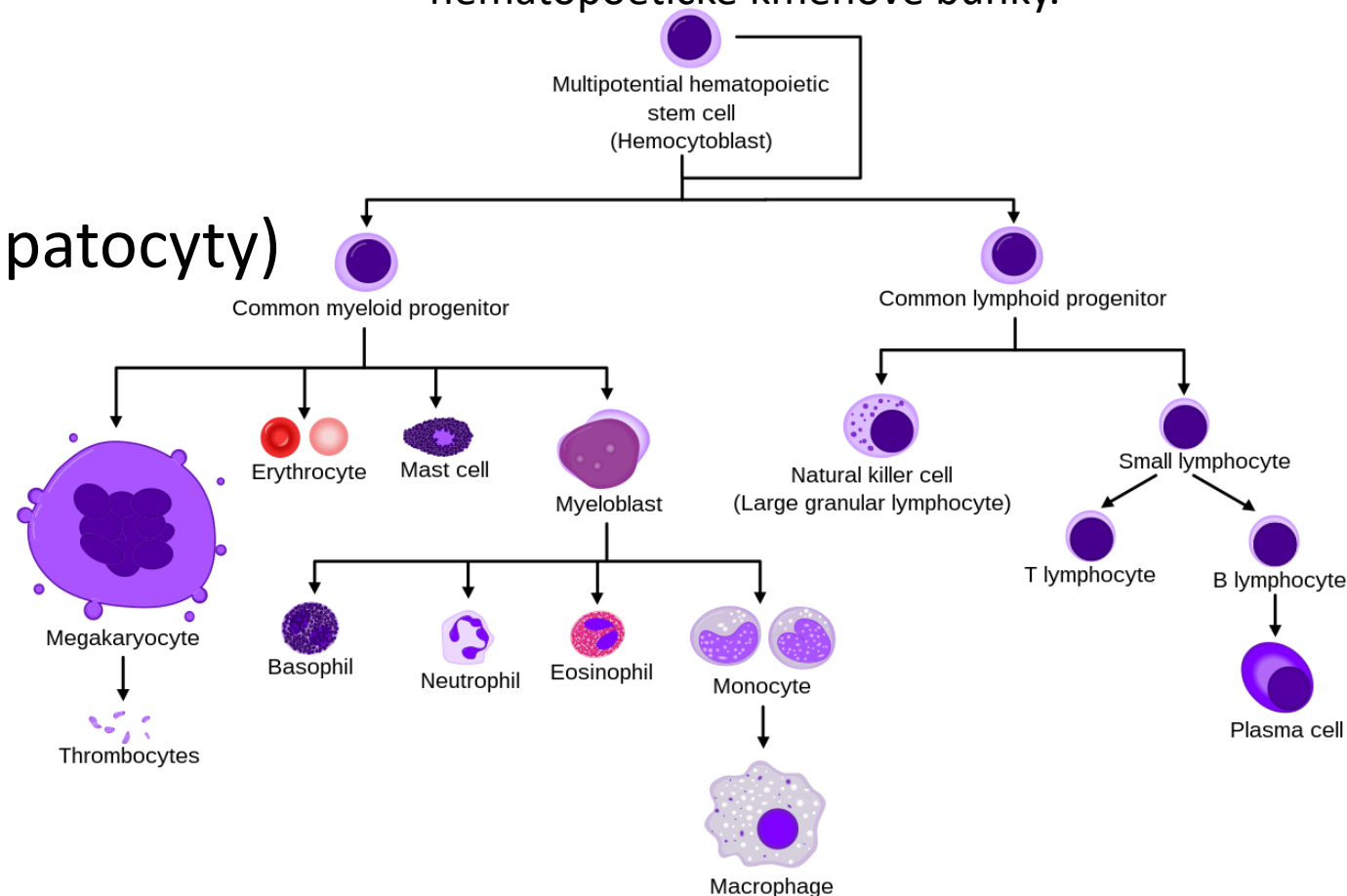
Protilátka označuje patogen pro efektorovou buňku.



Zařadíte do skupin podle druhu imunity.

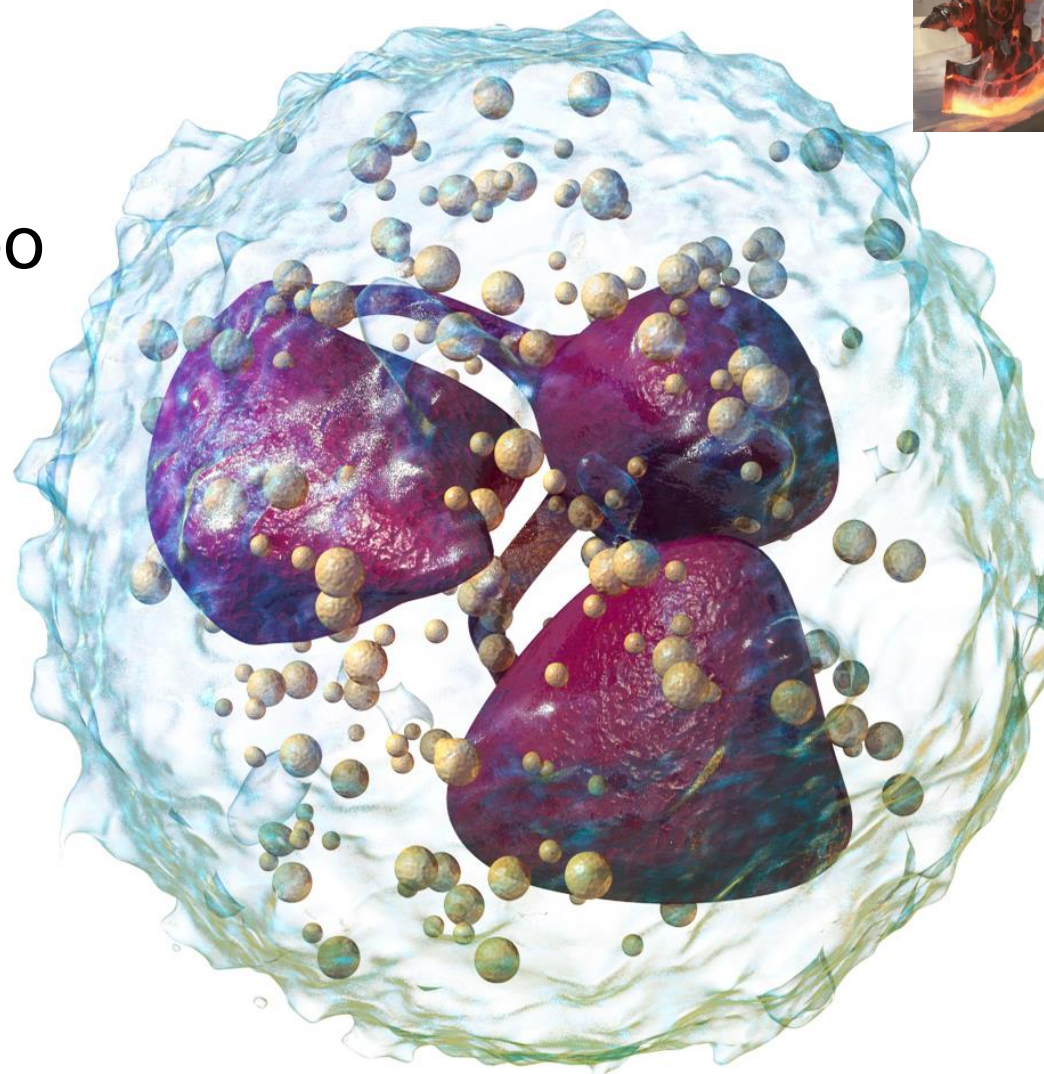
- T-lymfocyt
- B-lymfocyt
- Komplement (produkován hepatocyty)
- Makrofág
- Plasmatická buňka
- Neutrofilní granulocyt
- NK-buňka

Buňky imunitního systému vznikají z hematopoetické kmenové buňky.



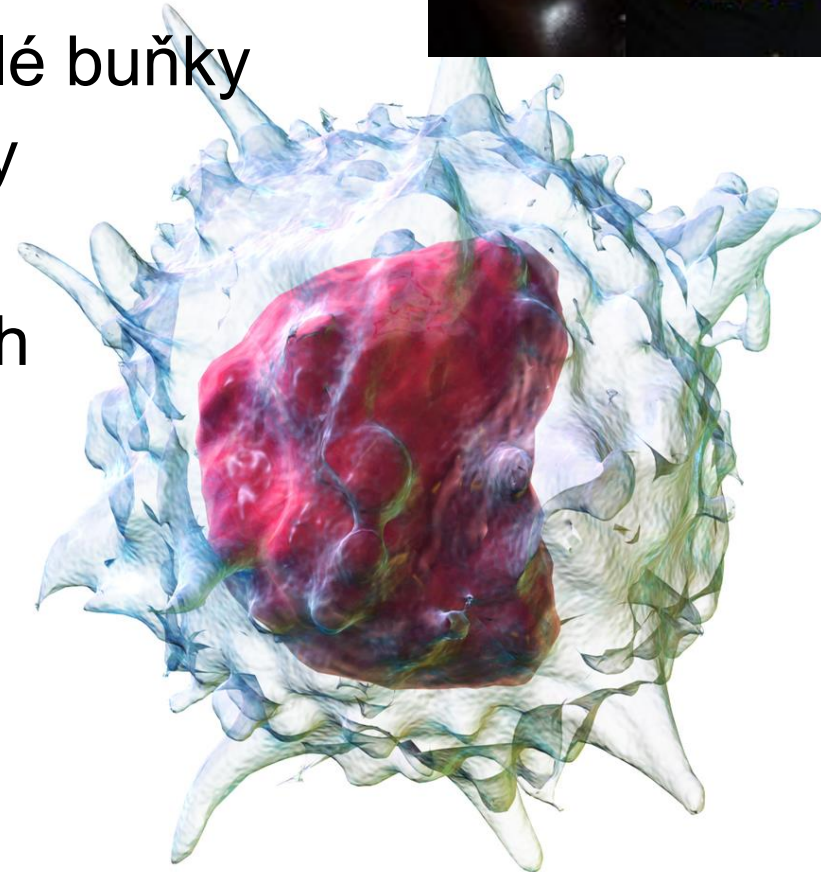
Neutrofilní granulocyt

- v krvi 6-12 hodin
- přetrvávají max. 5 dnů, po aktivaci se úplně rozpadnou (hnis)
- Diapedéza řízená chemotaxí
- Myeloperoxidáza



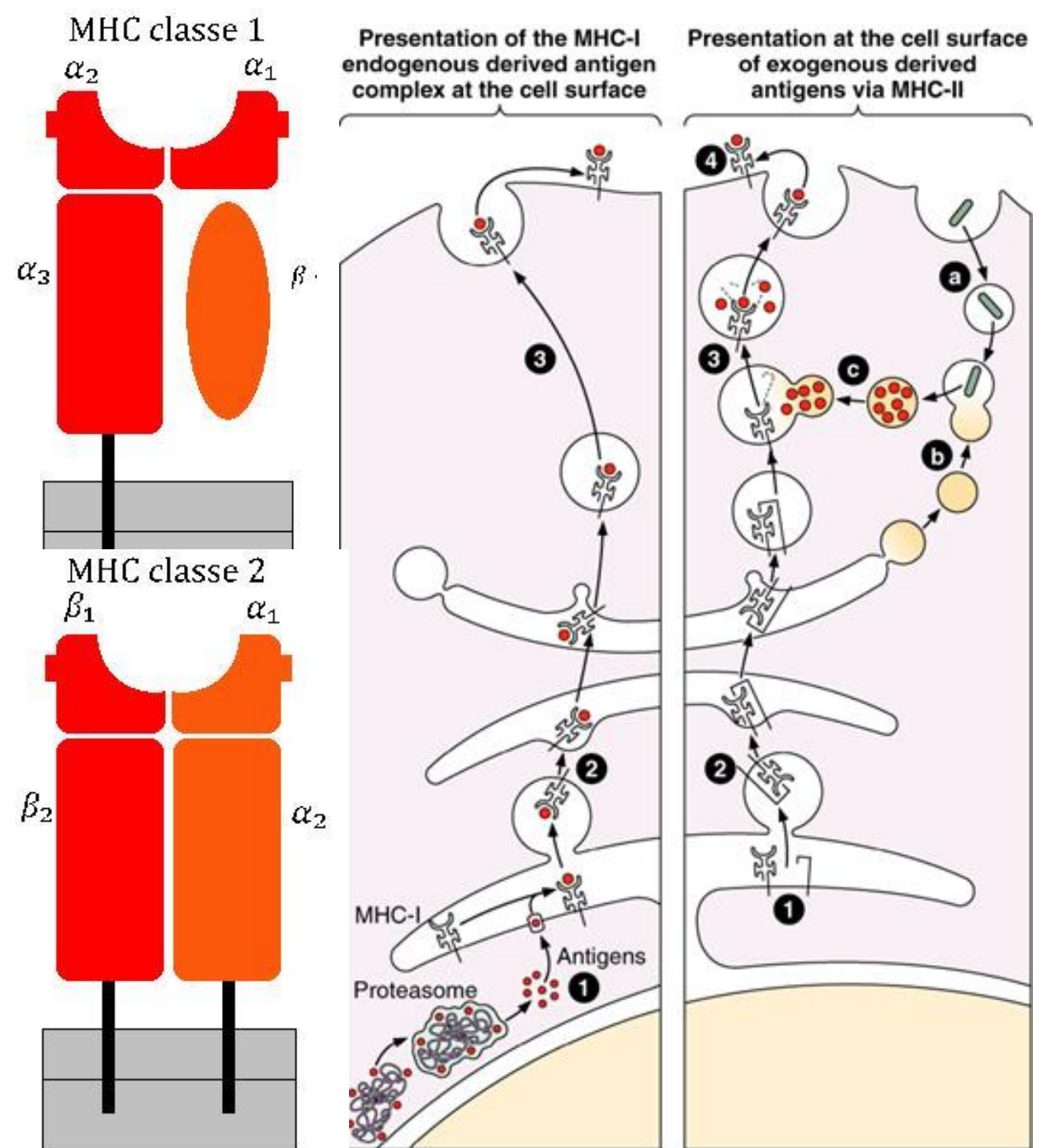
Monocyty a makrofágy

- V krvi 3 dny, následně diapedéza do vaziva
- V tkáni makrofágy (histiocyty)
- Fagocytují patogeny a vlastní odumřelé buňky
- Prezентují antigeny, produkují cytokiny
- Podílí se na reparaci
- Specifické názvy v jednotlivých tkáních
 - játra – Kupfferovy buňky
 - plíce – koniofágy (prachové buňky)
 - placenta – Hofbauerovy buňky
 - Mozek – mikroglie
 - Slezina - siderofágy



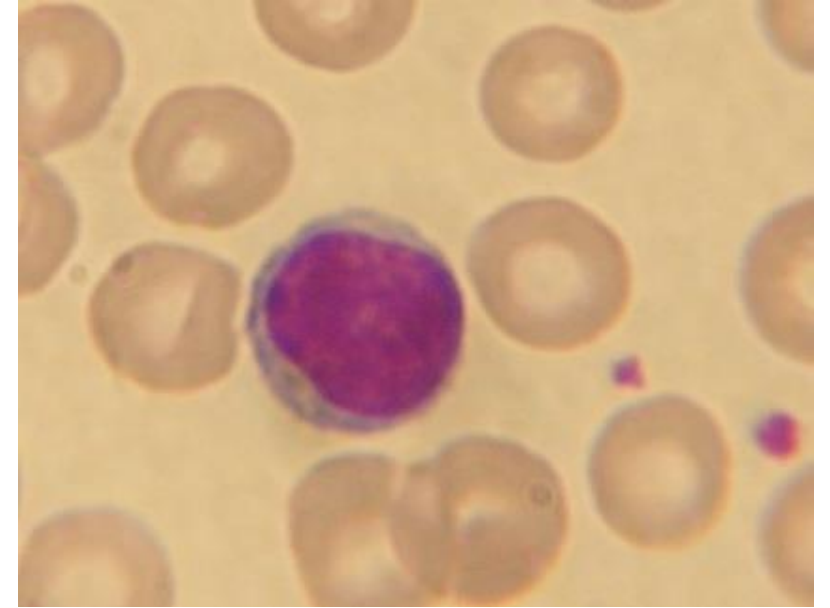
MHC komplexy

- MHC I. třídy mají téměř všechny buňky, hlavně pro vlastní antigeny
- MHC II. třídy mají antigen prezentující buňky (APC), hlavně pro fagocytované částice
- T-lymfocyty a NK-buňky mají schopnost je kontrolovat



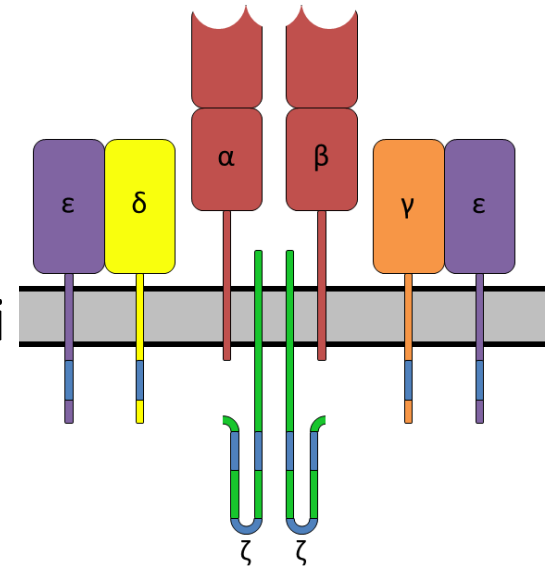
Lymfocyty

- 3 skupiny, morfologie stejná
- Po vzniku v kostní dřeni migrují na další místa
- T-lymfocyty
 - Migrují do brzlíku (thymu), kde jsou selektovány
- B-lymfocyty
 - Migrují do sekundárních lymfatických orgánů, kde se mění na plasmatické a paměťové buňky
- NK-buňky
 - Podskupina lymfocytů reagujících na nepřítomnost MHC molekuly, mohou reagovat i na buňky označené protilátkami a PAMP



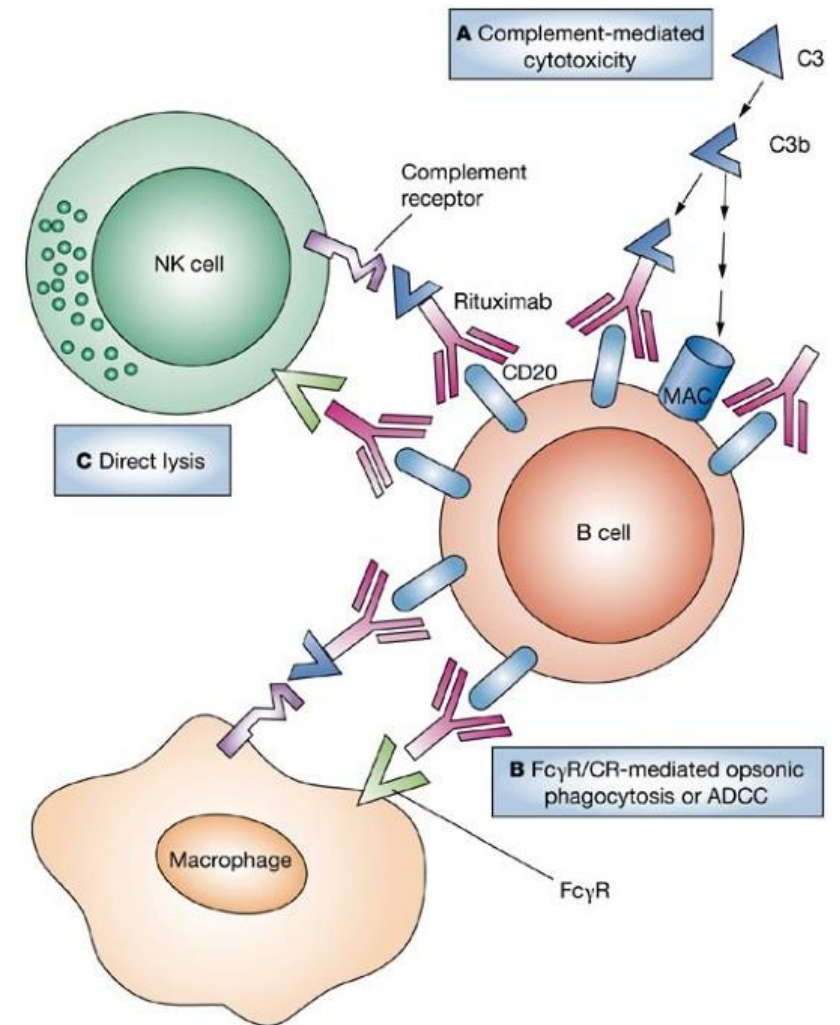
T-lymfocyt

- Jejich TCR je specificky zaměřen proti určitému antigenu
- T-lymfocyty procházejí v thymu dvojí selekcí – neúčinné nebo autoreaktivní zahynou apoptózou
- Dělí se do několika skupin:
 - CD4+ (helper T-cell) – MHC II, vysílají chemické signály k ostatním buňkám
 - CD8+ (killer T-cell) – MHC I, zabíjí napadené či nádorové buňky, vylučují perforiny a granzymy (ničení postižených buněk)
 - Treg jsou autoreaktivní podskupina, která zvyšuje autotoleranci
 - Natural killer T-cell – kombinuje vlastnosti obou typů



Povrchové antigeny - CD

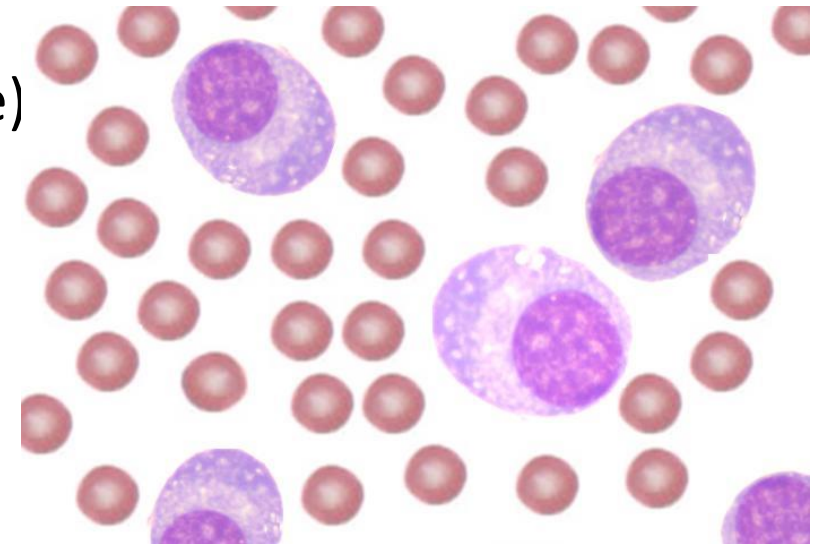
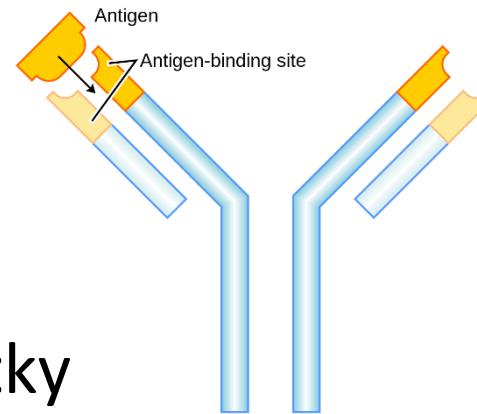
- Cluster of differentiation – pojmenování povrchových antigenů pro potřeby imunotypizace (využití například v léčbě hematologických malignit)
- Použití i pro buňky mimo imunitní systém
- Každá skupina má svoje specifické markery
 - T-lymfocyty – TCR (**CD3**), podskupiny **CD4** a **CD8**
 - Treg – FOXP3, CD25, NKTL – CD1d
 - B-lymfocyty – **BCR**, **CD19**, **CD20**
 - NK-buňky – CD16

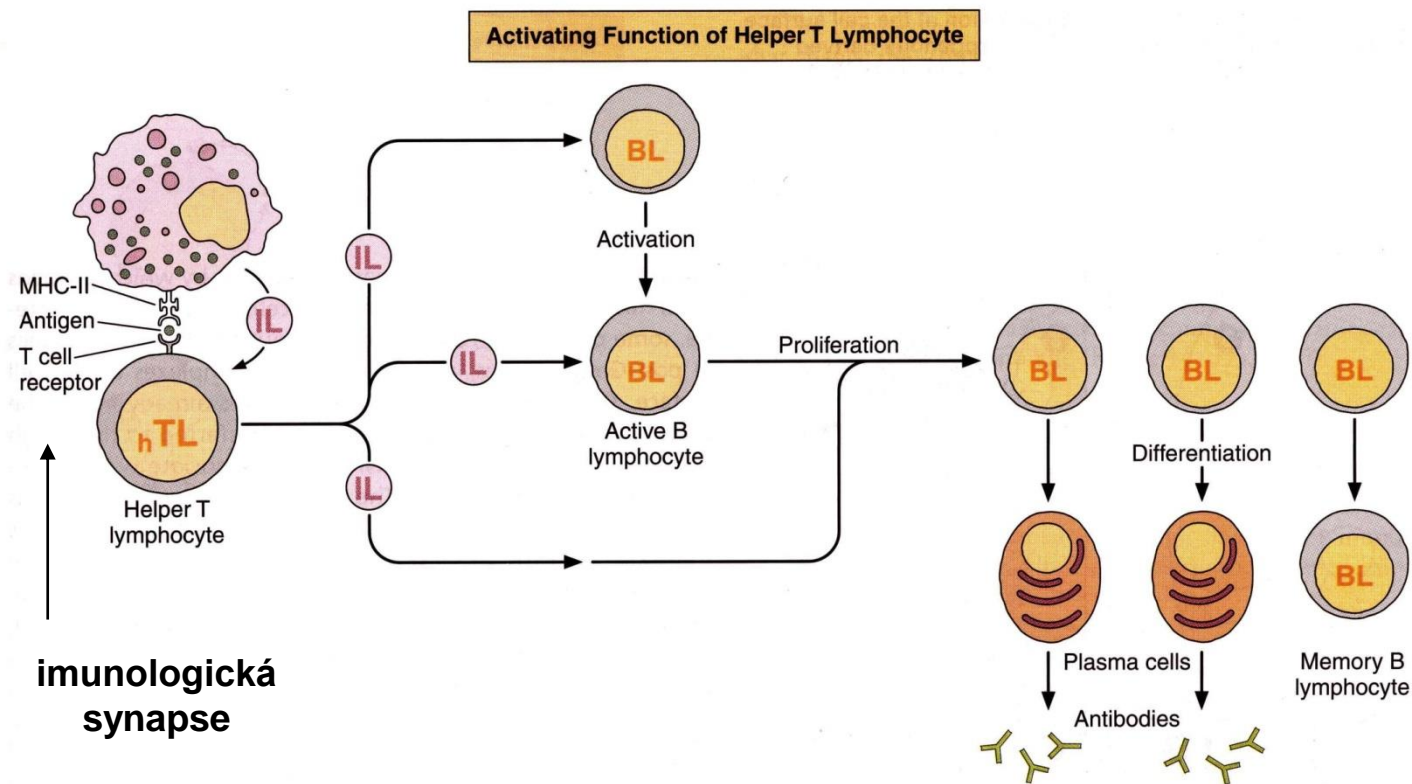


B-lymfocyt

- Jejich úkolem je produkovat protilátky

1. Vznik B-lymfocytu s B-cell receptorem (BCR)
2. Lymfocyt cestuje do lymfatických uzlíků a setká se s antigen-prezentujícími buňkami (APC) – makrofágy, dendritickými buňkami...
3. Helper T-cell vyšle signál podporující proliferaci
4. Somatická hypermutace – další změna BCR
5. Selekcce klonu s nejvyšší afinitou (afinitní maturace)
6. Class switching (např. IgM na IgG)
7. Plasmatické a paměťové buňky





T_h1 aktivují makrofágy interferonem- γ \rightarrow fagocytóza (vnitrobuněční parazité)

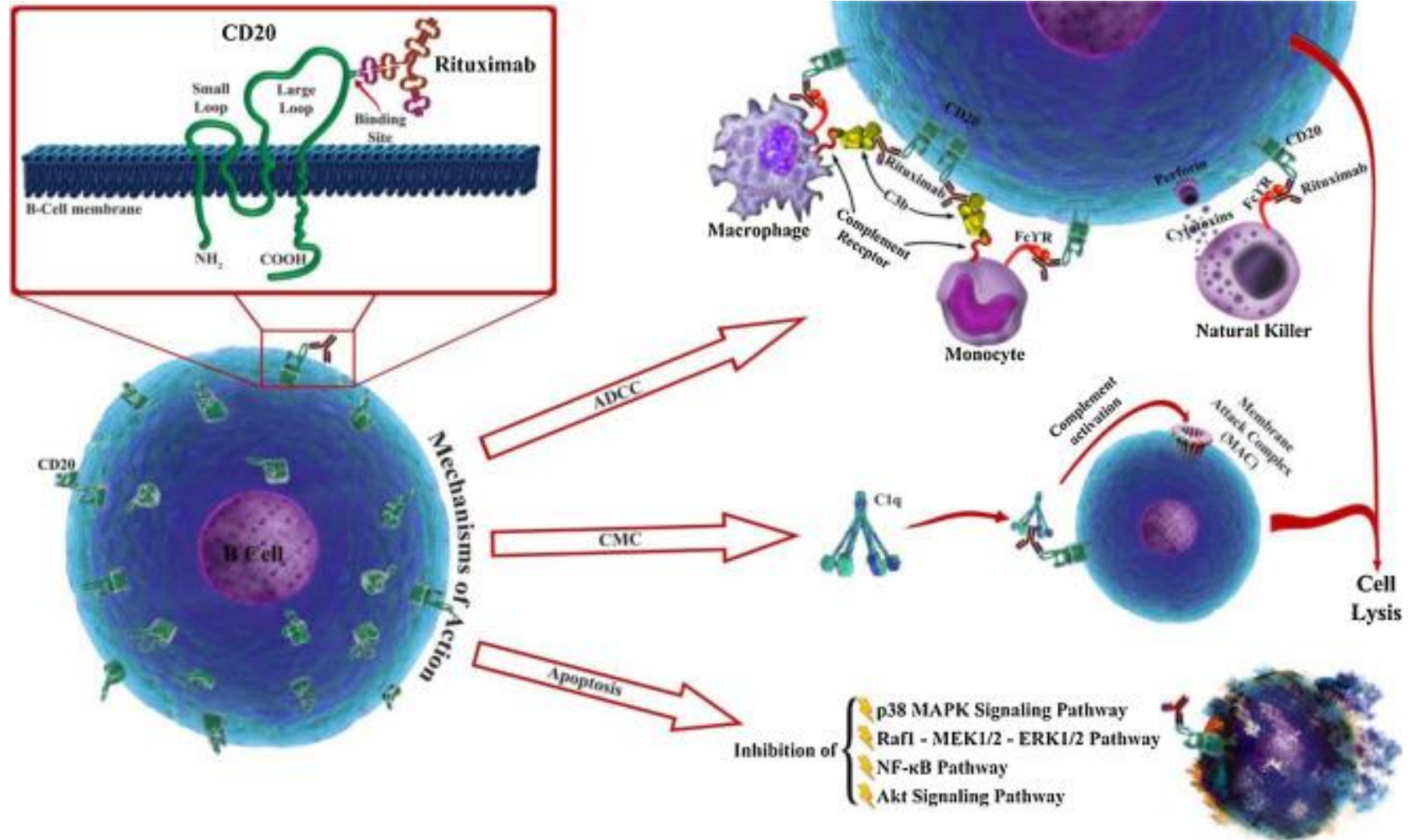
T_h2 aktivují eosinofilní a basofilní granulocyty a žírné buňky pomocí IL-4 a IL-13
 \rightarrow mimobuněční parazité

T_h17 aktivují neutrofilní granulocyty pomocí IL-17

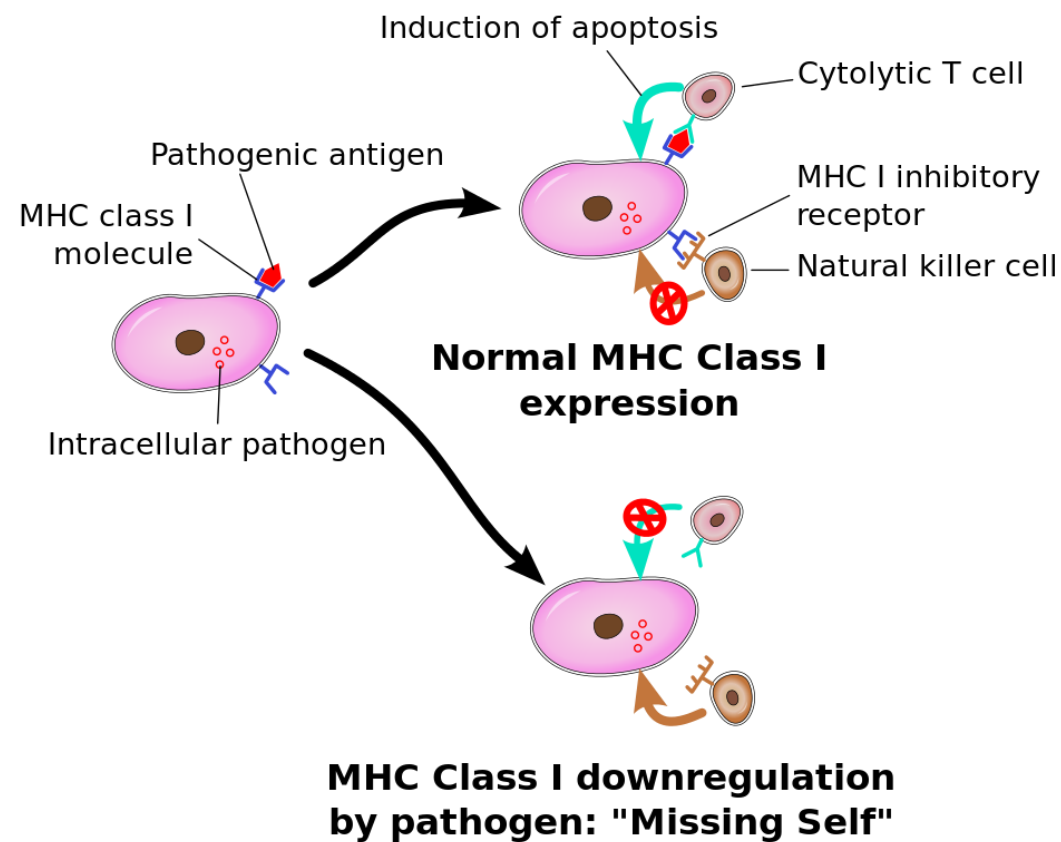
T_hf koaktivují BL pomocí IL-21 a IL-4 \rightarrow proliferace a diferenciace v plasmatické buňky, rozhodnutí o isotypu

AKTIVACE NAVZÁJEM KONKURENČNÍ

Protilátka proti CD20 (rituximab) se používá u maligních onemocnění z B-lymfocytů, nebo u některých autoimunitních onemocnění. Na B-lymfocyty tak útočíme jejich vlastními zbraněmi.



NK-buňka ničí buňky
neexprimující MHC I molekul.
Kromě toho využívá i řadu
dalších receptorů nespecifické
imunity.



Otázky a úkoly

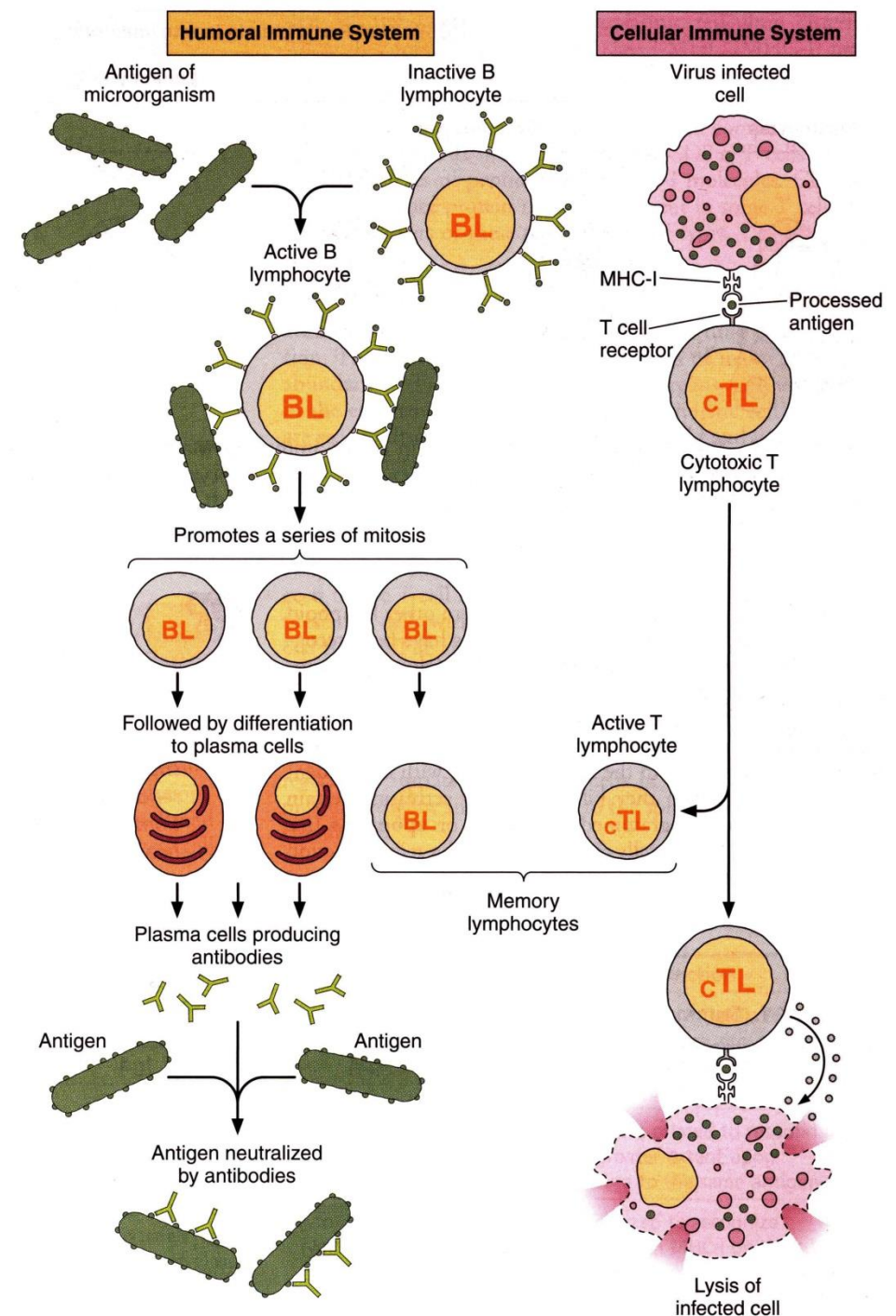
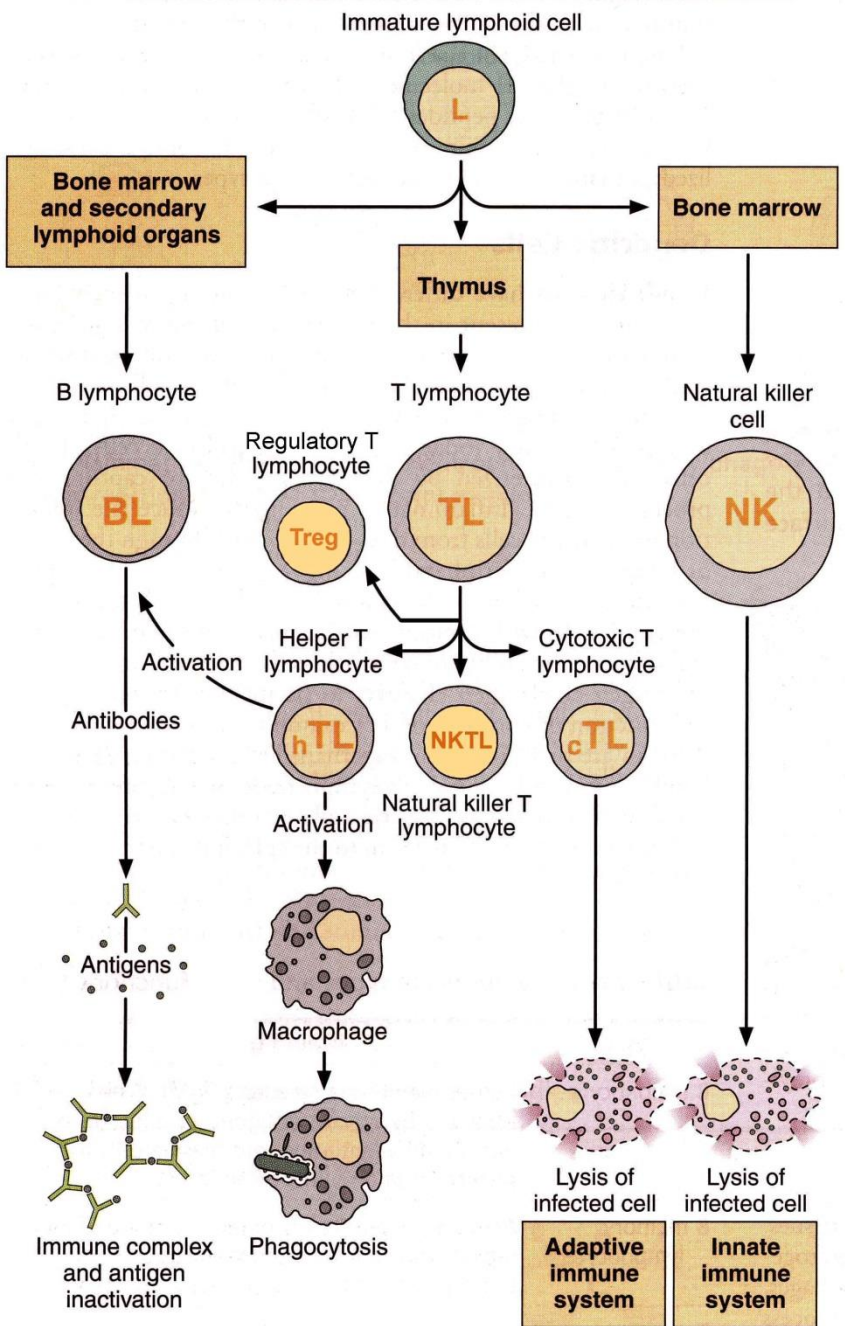
1. Jak využíváme protilátky v histologii?
2. Jak lze využít protilátky k diagnostice onemocnění?

Odpovědi

1. Můžeme specificky sledovat výskyt určité molekuly ve tkáni, např. imunofluorescence a imunohistochemie.
2. Lze měřit hladinu protilátek např. v rámci infekčních a autoimunitních onemocnění (sérologie). Také řada biotechnologií využívá specifickou vazbu protilátek, kromě výše zmíněných histologických metod je to například imunochromatografie (těhotenský test, antigenní test na covid) či ELISA (analytická biochemie).

Přirozená imunita (též antigenně nespecifická, vrozená, neadaptivní)	buněčná	Neutrofily, eozinofily, bazofily
		makrofágy
		NK-buňky
	humorální	komplement
interferony (IFN)		
Specifická imunita (též získaná, adaptivní)	buněčná	T-lymfocyty
	humorální	B-lymfocyty → protilátky

Origin of Main Lymphocyte Types Present in Blood and Their Main Functions Involved in the Immune Responses





Charakteristika lymfatického systému

- Jeho úkolem je bránit tělo proti šíření infekce a umožnit tok lymfy
- Řadí se sem orgány důležité pro vznik buněk imunitního systému a pro jejich zrání a funkci
- Lymfatická tkáň – retikulární vazivo (epitel) s množstvím lymfocytů a dalších buněk IS
- Lymfa je bezbarvá tekutina odvádějící část tekutiny z tkání
 - Složením je podobná plazmě, ale obsahuje méně bílkovin
 - Lymfa ze střev (chylus) obsahuje navíc množství tuku, je tedy mléčně bílá
 - Obsahuje různé leukocyty (lymfocyty, makrofágy)
 - Cesta šíření jak infekčních, tak nádorových procesů (lymfogenní metastázy)

Přehled lymfatických orgánů

- Primární

- Tvorba buněk imunitního systému
- Thymus, kostní dřeň (Fabriciova bursa u ptáků)

- Sekundární

- Přímý boj s infekcemi
- Opouzdřené (slezina, uzliny)
- Částečně opouzdřené (tonsily)
- Neopouzdřené (MALT)

Cervical lymph nodes

Lymphatics of the mammary gland

Cisterna chyli

Lumbar lymph nodes

Pelvic lymph nodes

Lymphatics of the lower limb

Thoracic duct

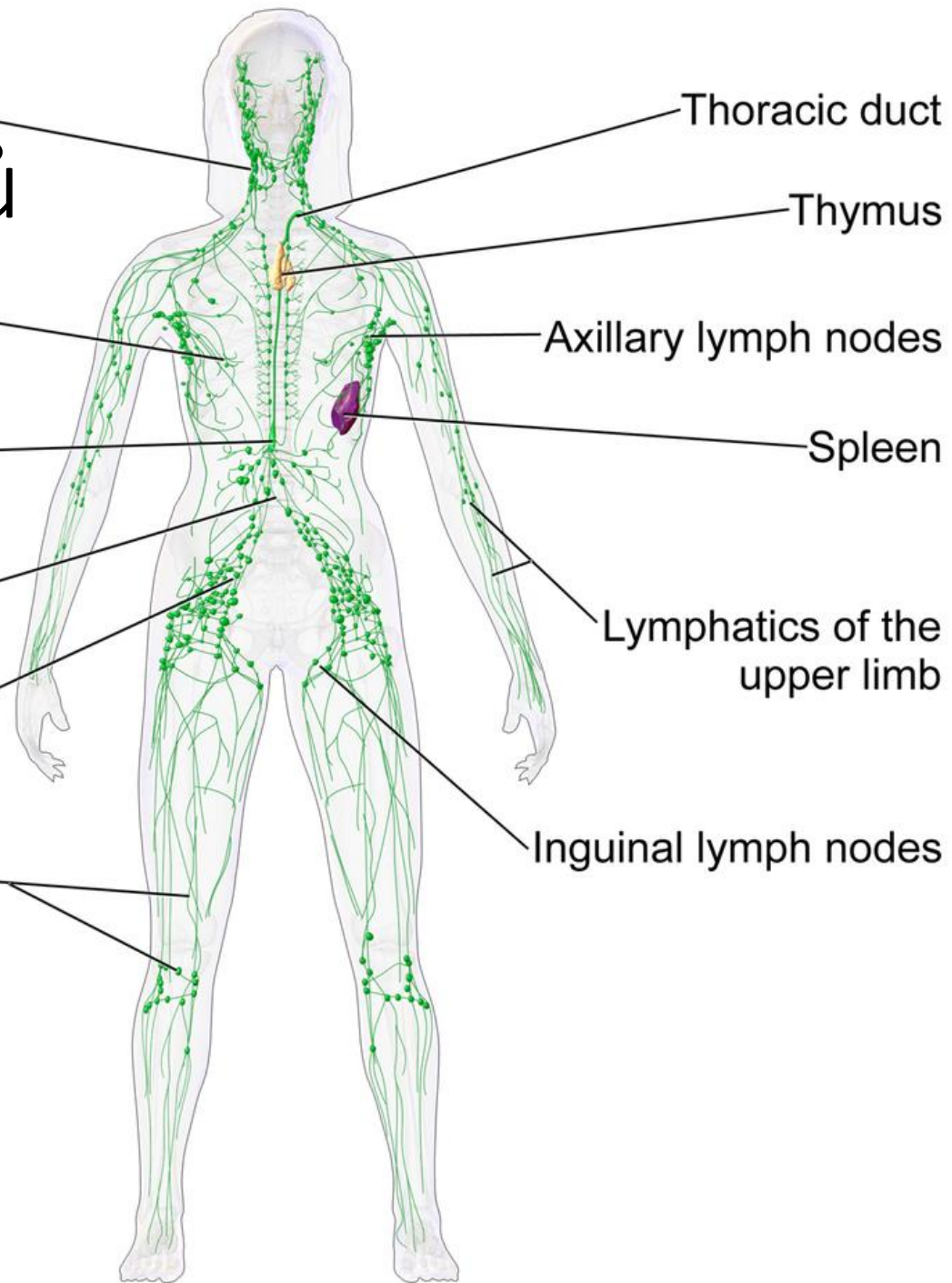
Thymus

Axillary lymph nodes

Spleen

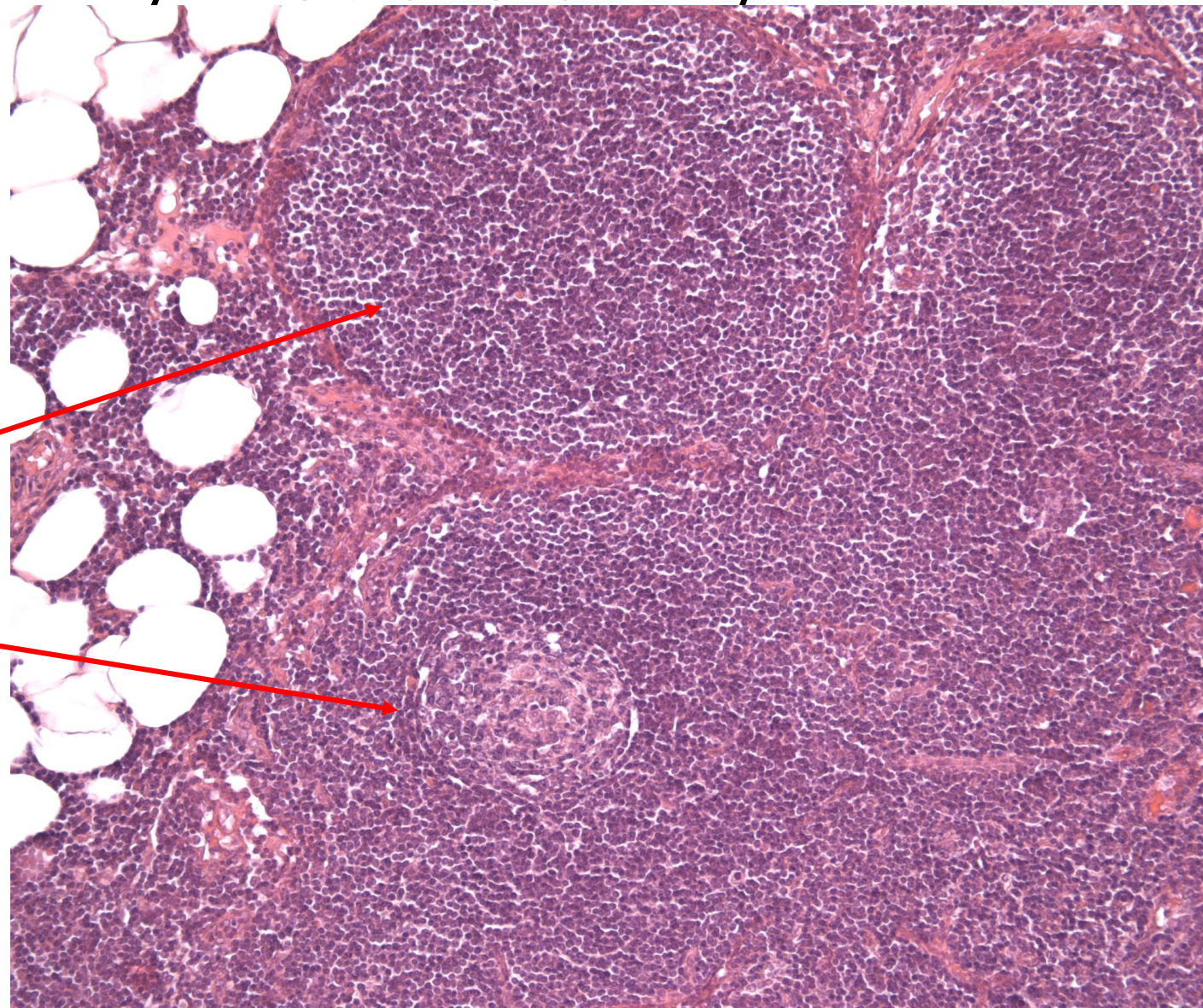
Lymphatics of the upper limb

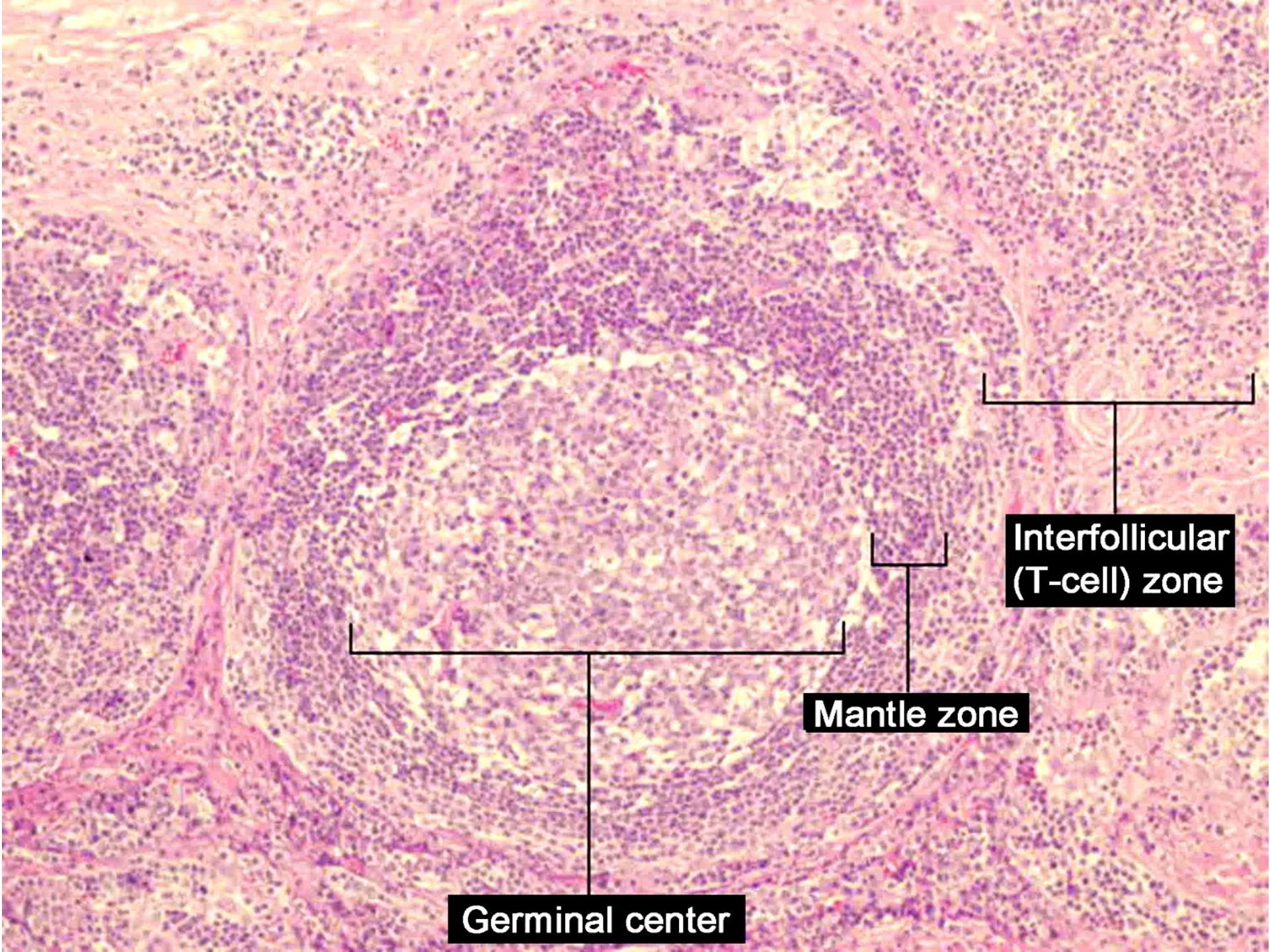
Inguinal lymph nodes



Noduli lymphoidei – lymfatické uzlíky

- Součástí mnoha lymfatických orgánů (uzliny, slezina, MALT, tonsily)
- Slouží k maturaci B-lymfocytů
- Primární x sekundární
- Rozlišují se dle přítomnosti germinálního centra

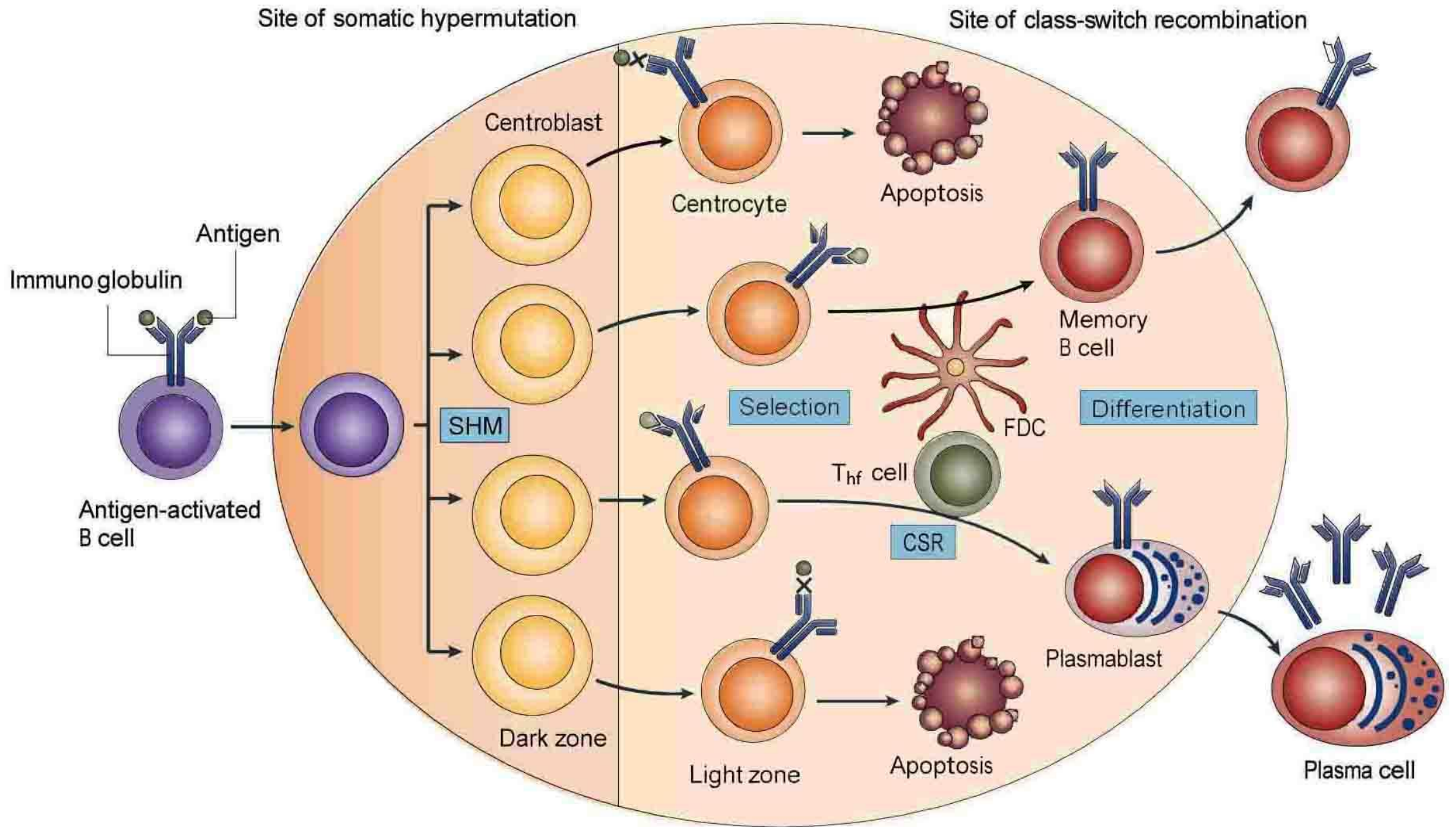


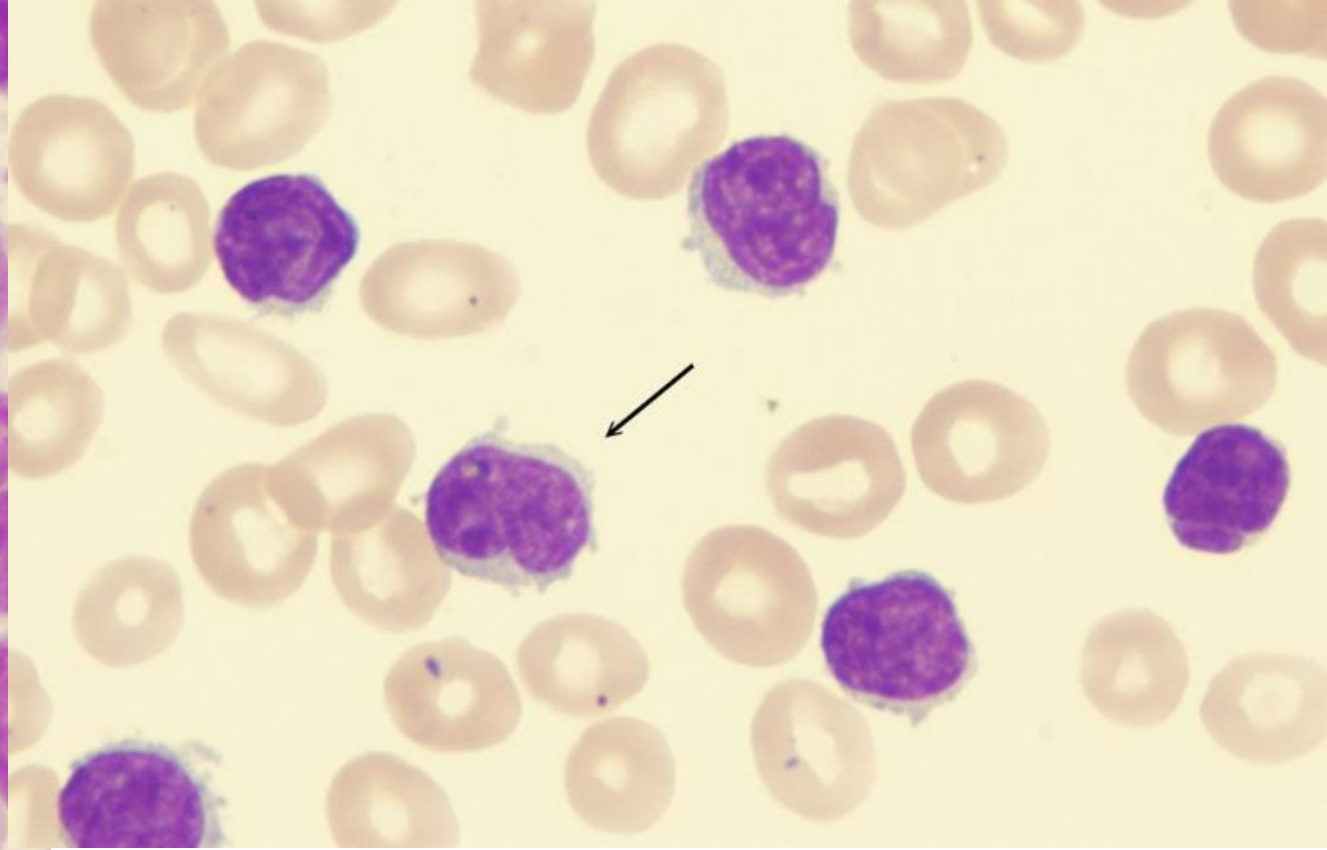
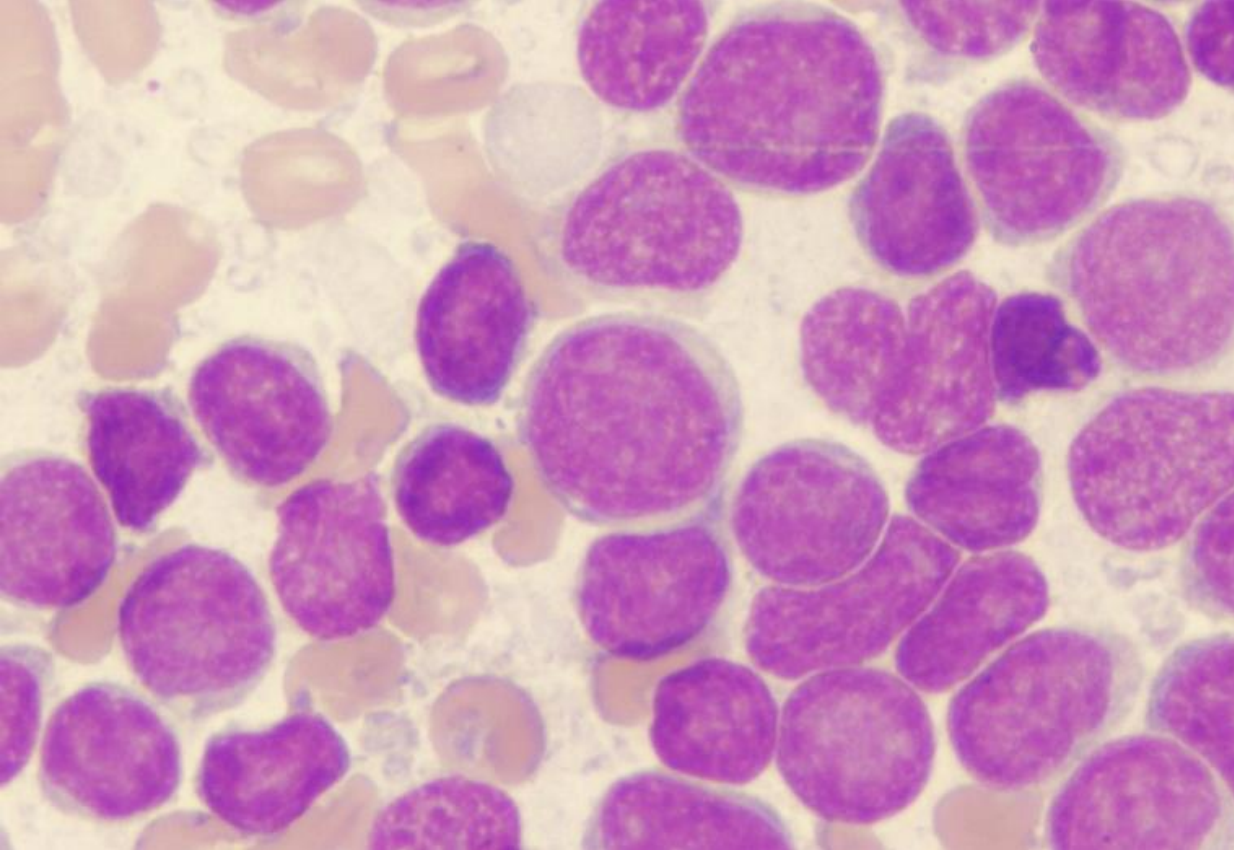


Germinal center

Mantle zone

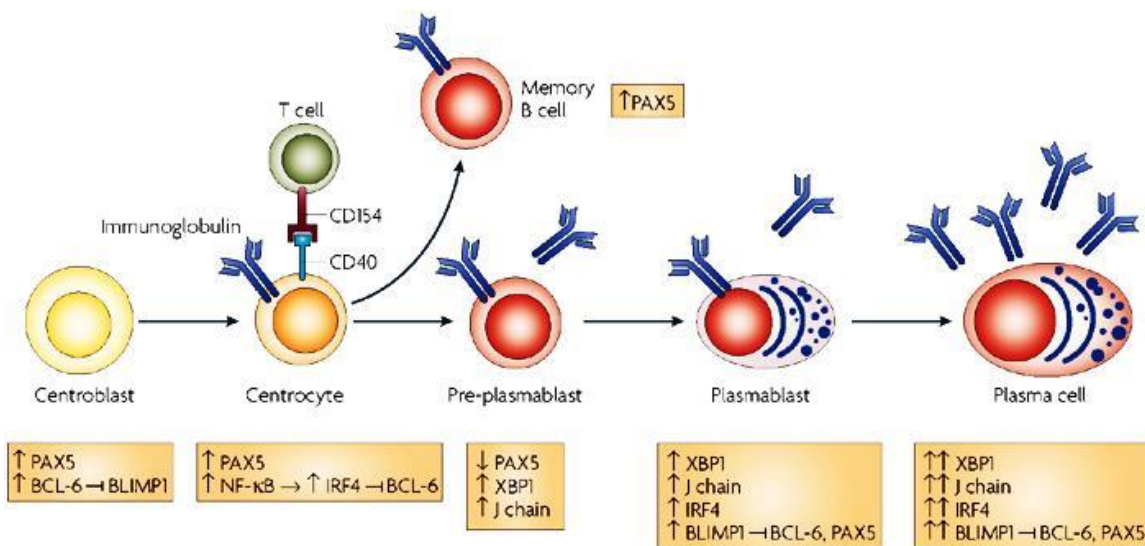
**Interfollicular
(T-cell) zone**





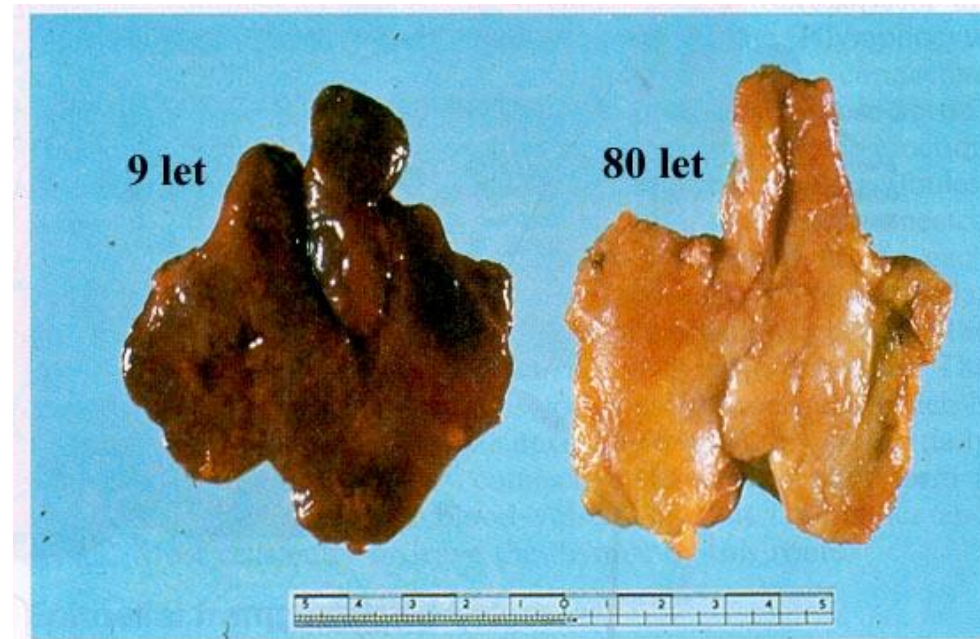
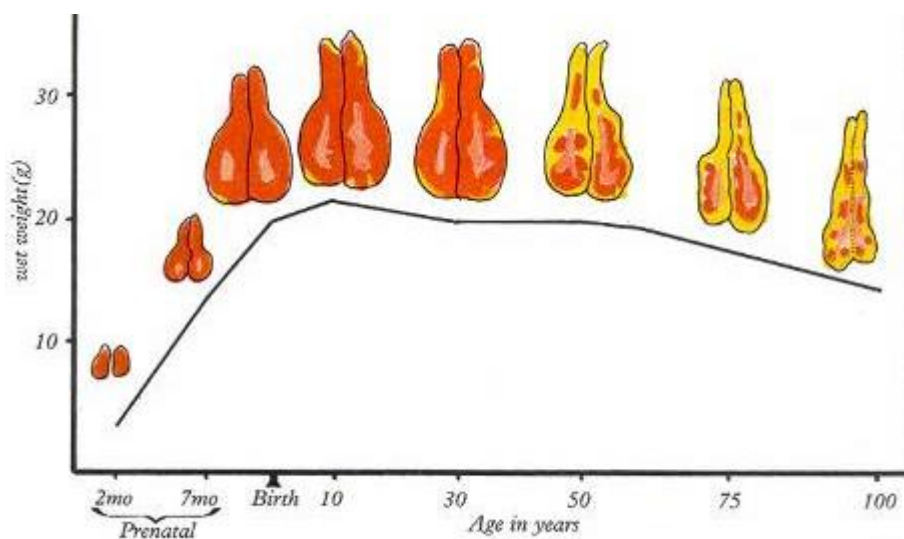
Centroblasty
Temná zóna

Centrocyty
Světlá zóna

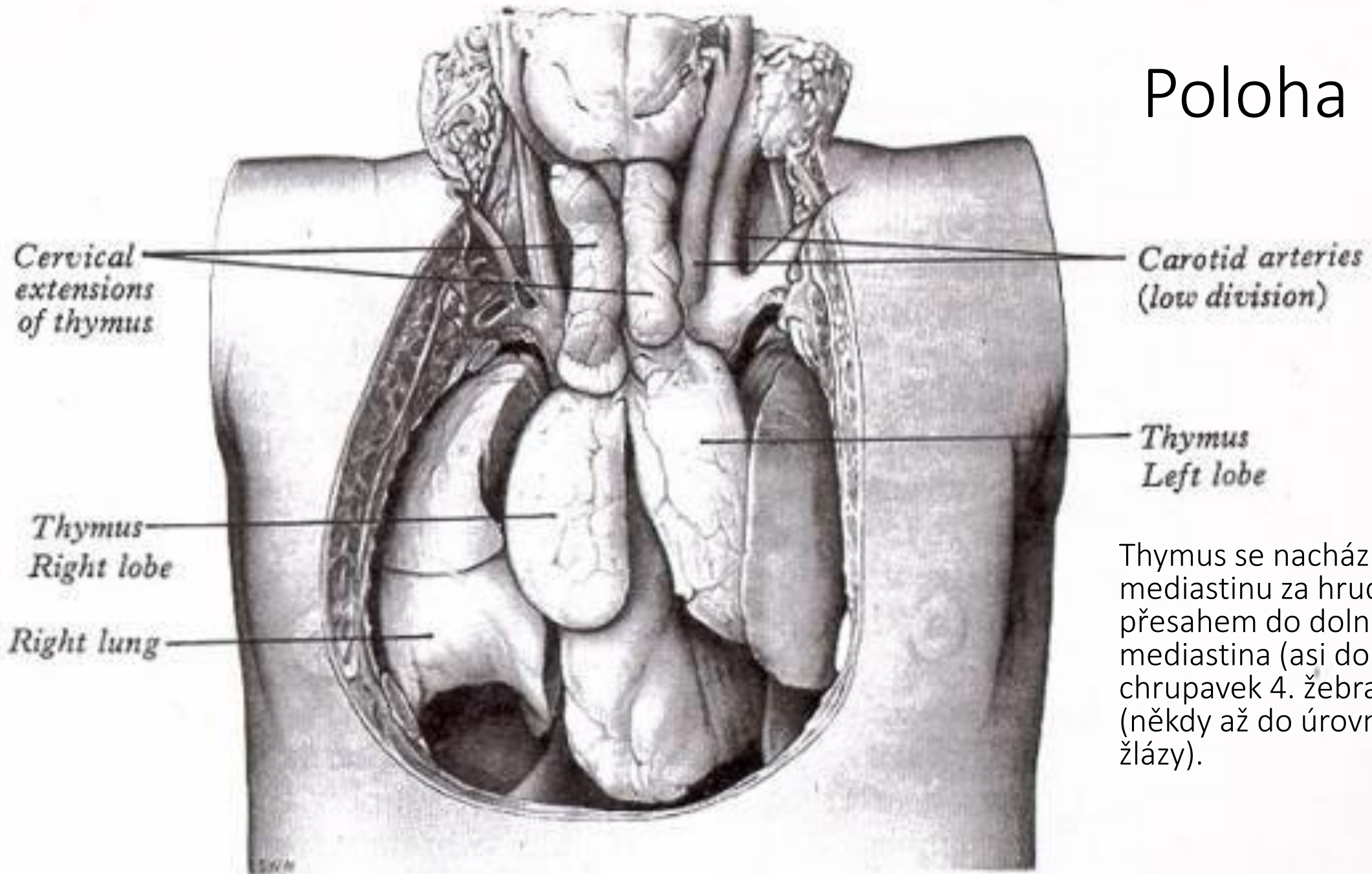


Thymus (brzlík)

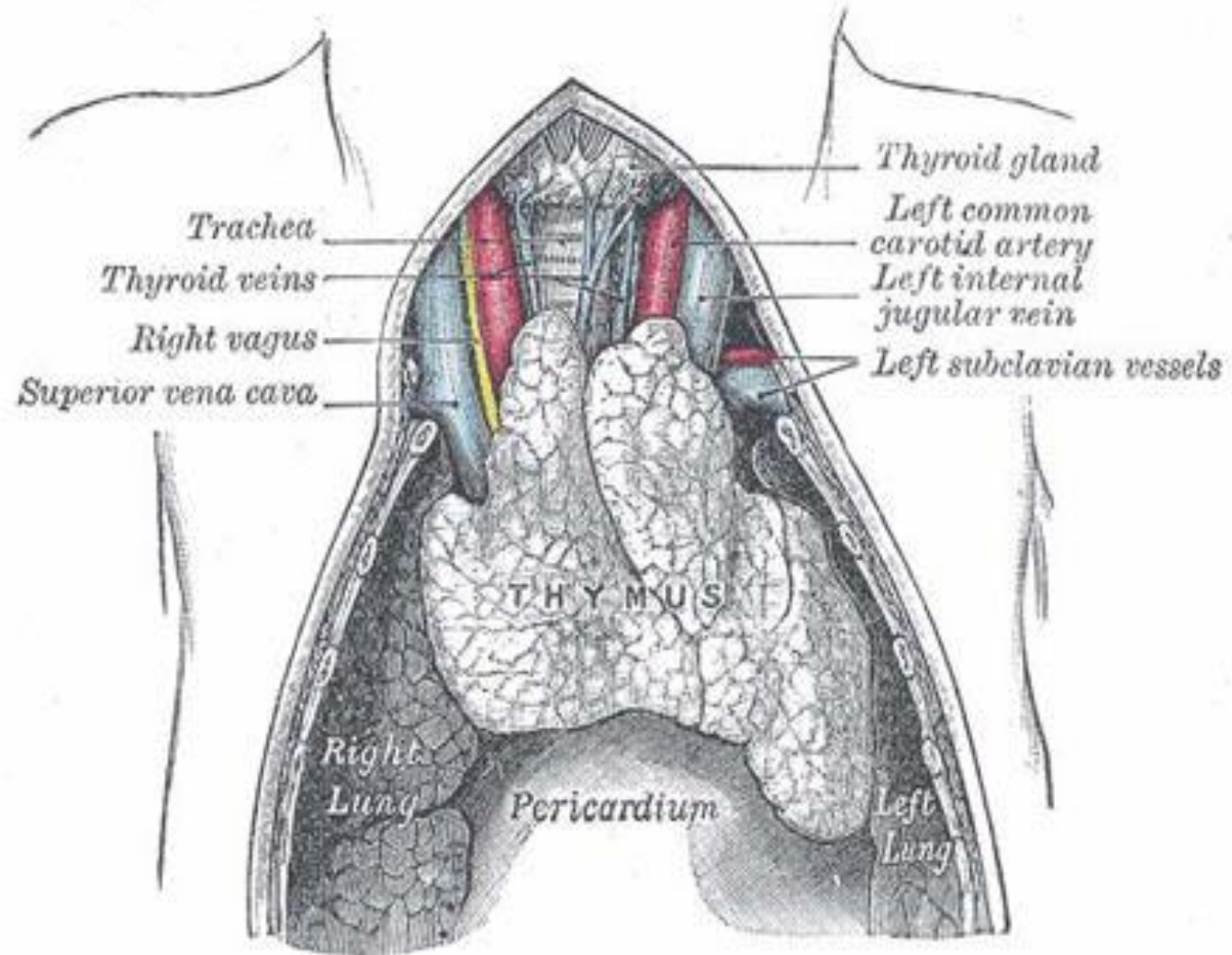
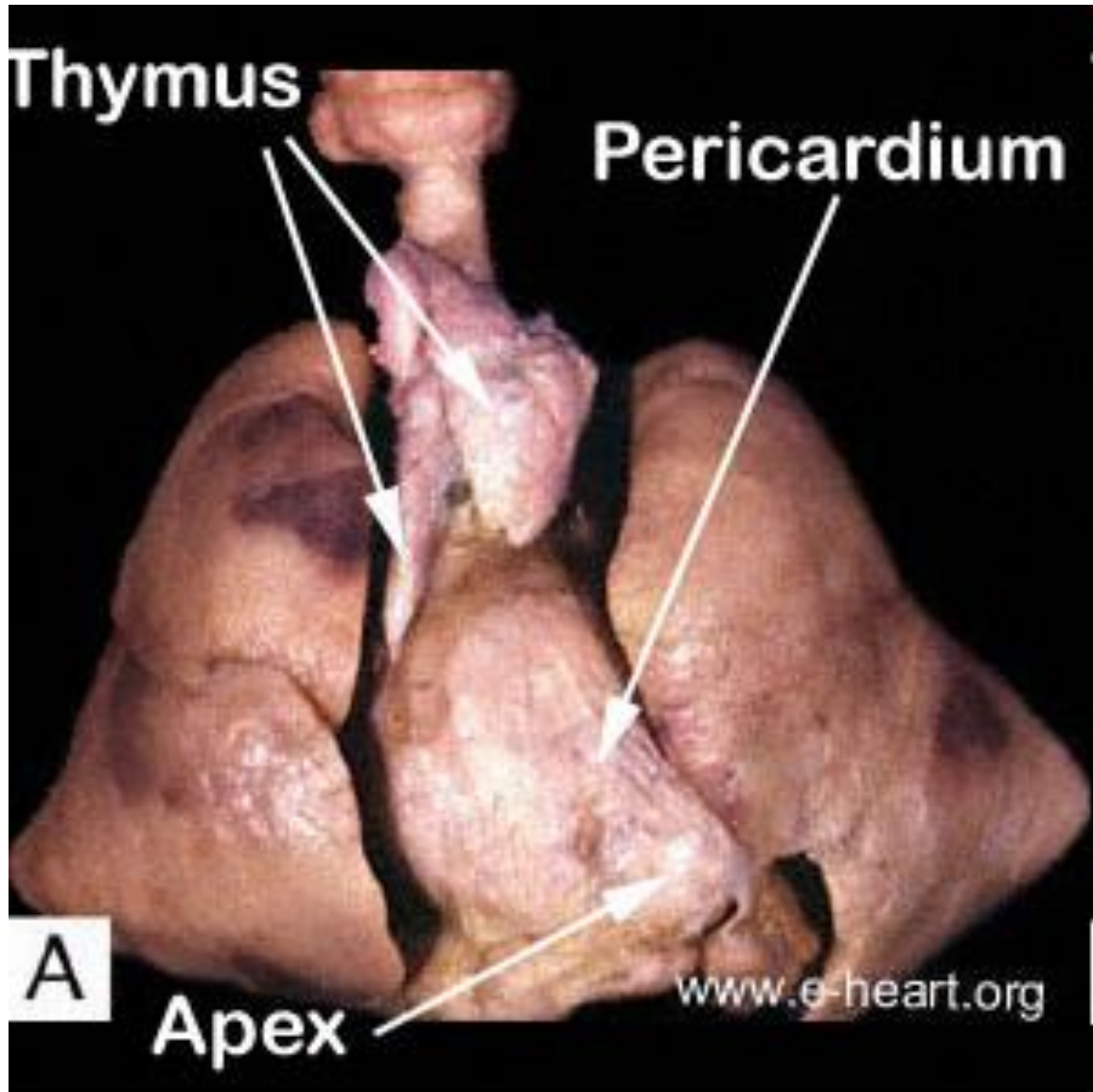
- Primární mízní orgán, lymfoepitelový orgán
- Relativně největší je u novorozence, od puberty postupná involuce (náhrada tukem)
- Lobus dx. et sin., lobuli, cortex, medulla



Poloha



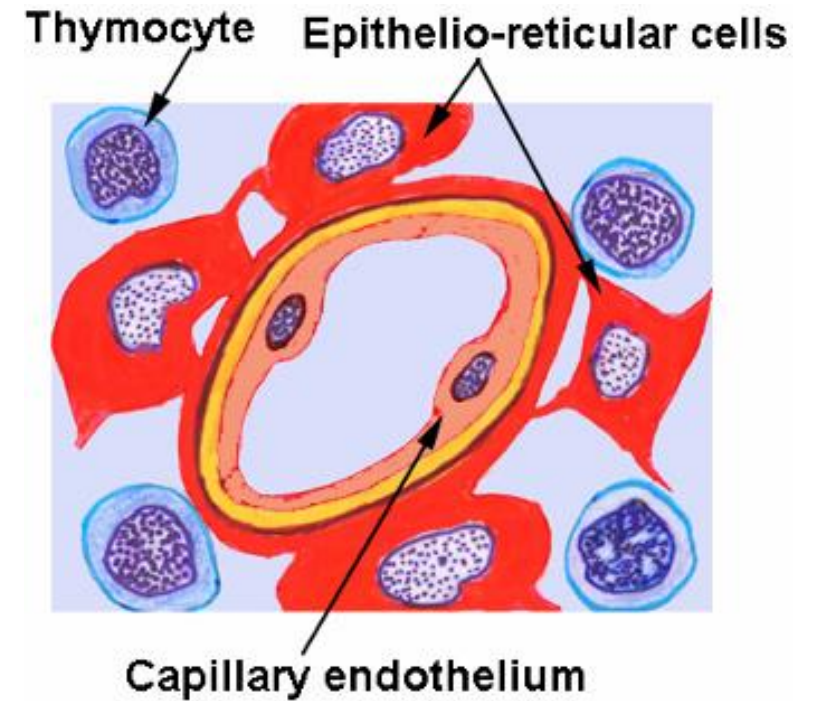
Thymus se nachází v horním mediastinu za hrudní kostí s přesahem do dolního předního mediastina (asi do úrovně chrupavek 4. žebra) a do krku (někdy až do úrovně štítné žlázy).

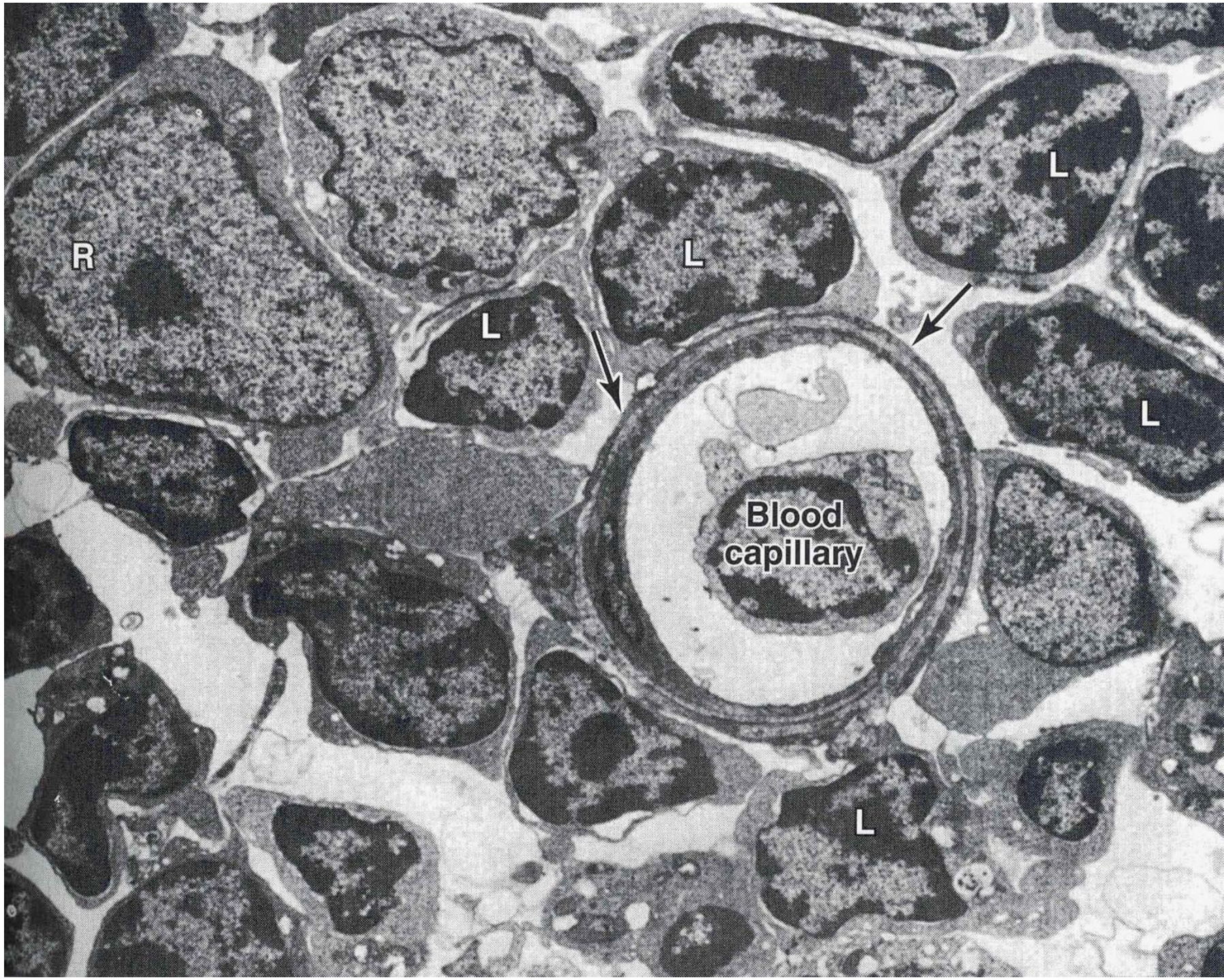


Za thymem se nachází osrdečník, aorta, v. brachiocephalica sinistra, trachea, před thymem hrudní kost, chrupavky žeber, m. sternohyoideus a m. sternothyroideus.

Cévní zásobení thymu

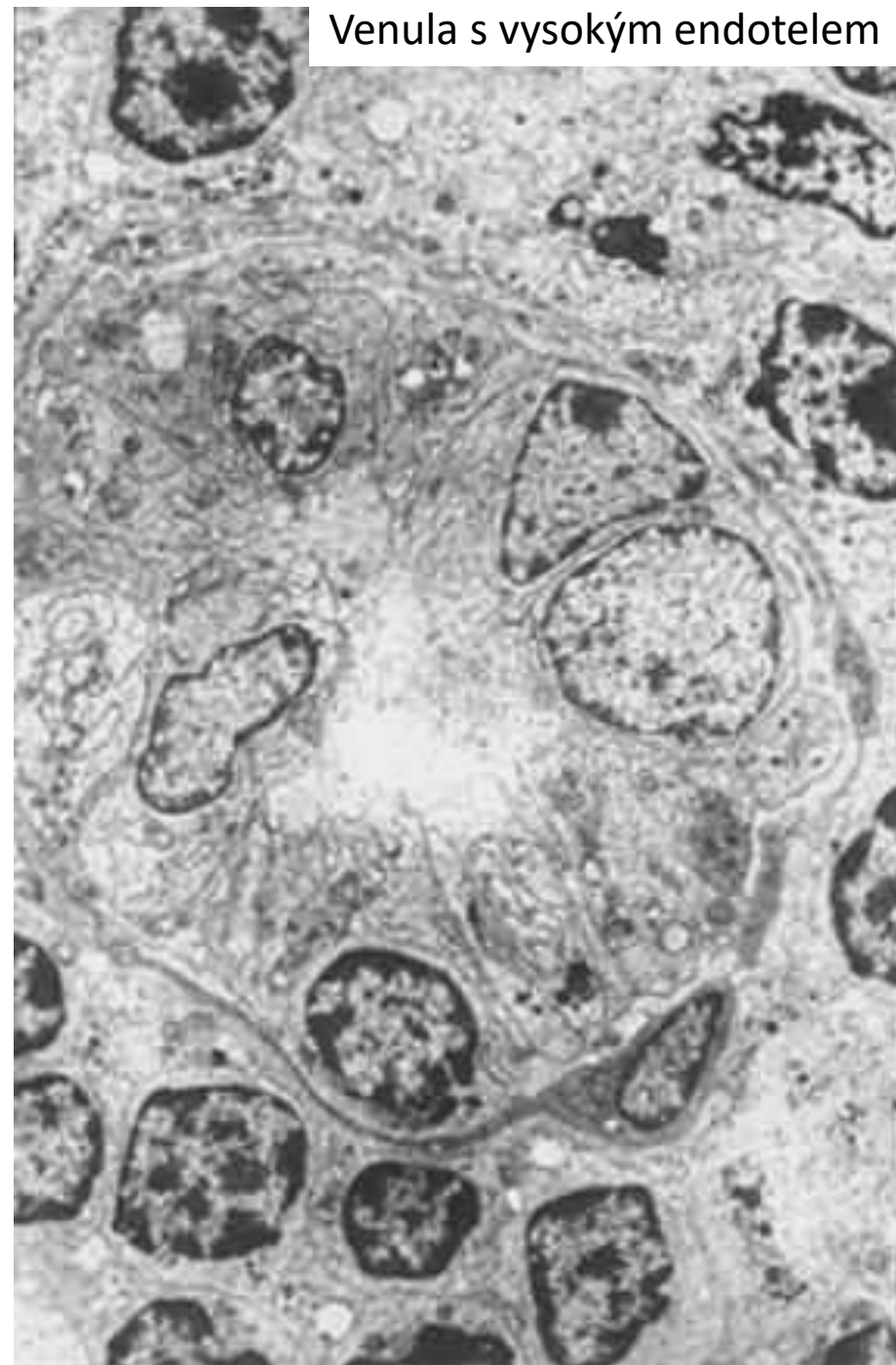
- Větve z okolních tepen
 - a. thyroidea inf.
 - thoracica int. (a. pericardiacophrenica)
 - arcus aortae
- Kapiláry jsou nefenestrované, společně s epitelii tvoří v kůře hematothymickou bariéru
 - endotel vlásečnic
 - bazální lamina vlásečnic (+ příp. pericyty)
 - vazivová vrstvička (+ makrofágy)
 - bazální lamina buněk retikulárního epitelu
 - buňky retikulárního epitelu





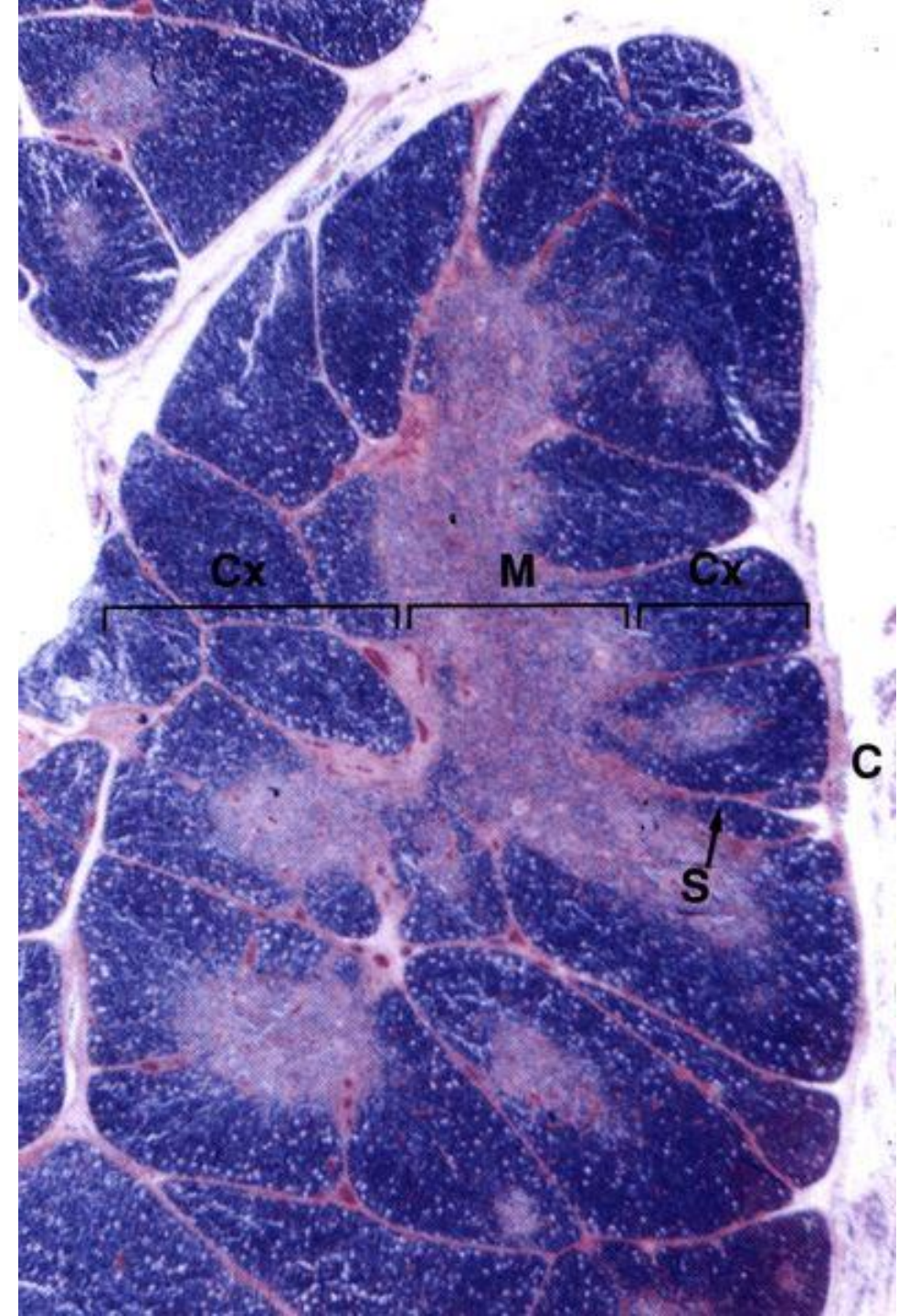
Cévní zásobení thymu

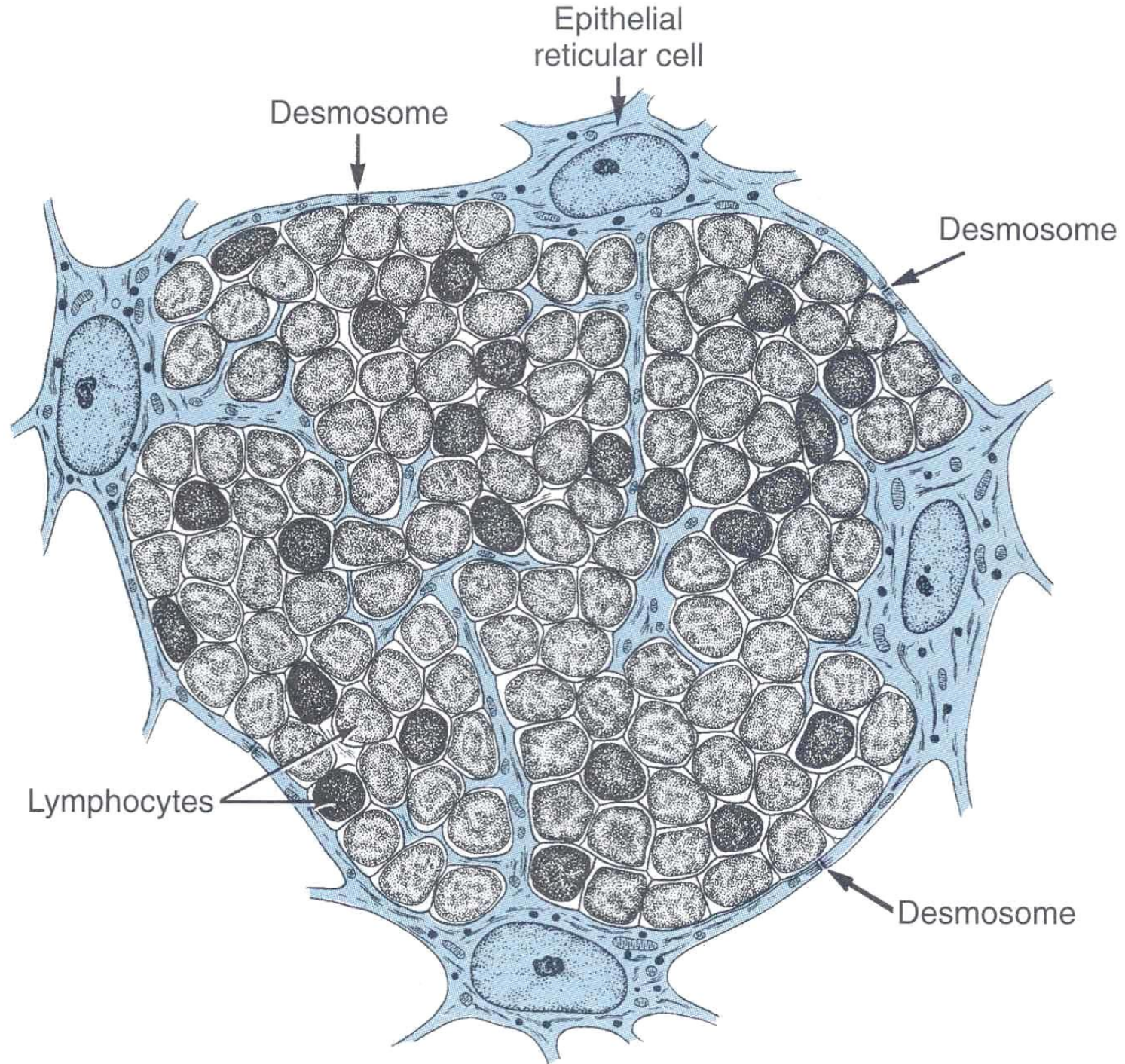
- Postkapilární venuly s vysokým endotelem (nacházejí se v oblasti kortiko-medulární junkce) umožňují lymfocytům snazší průnik do krevního oběhu
- Venózní drenáž má podobnou dráhu jako arterie, krev se odvádí do v. brachiocephalica sinistra, v. thyroidea inf., v. thoracica interna
- Nacházíme také eferentní lymfatické cévy

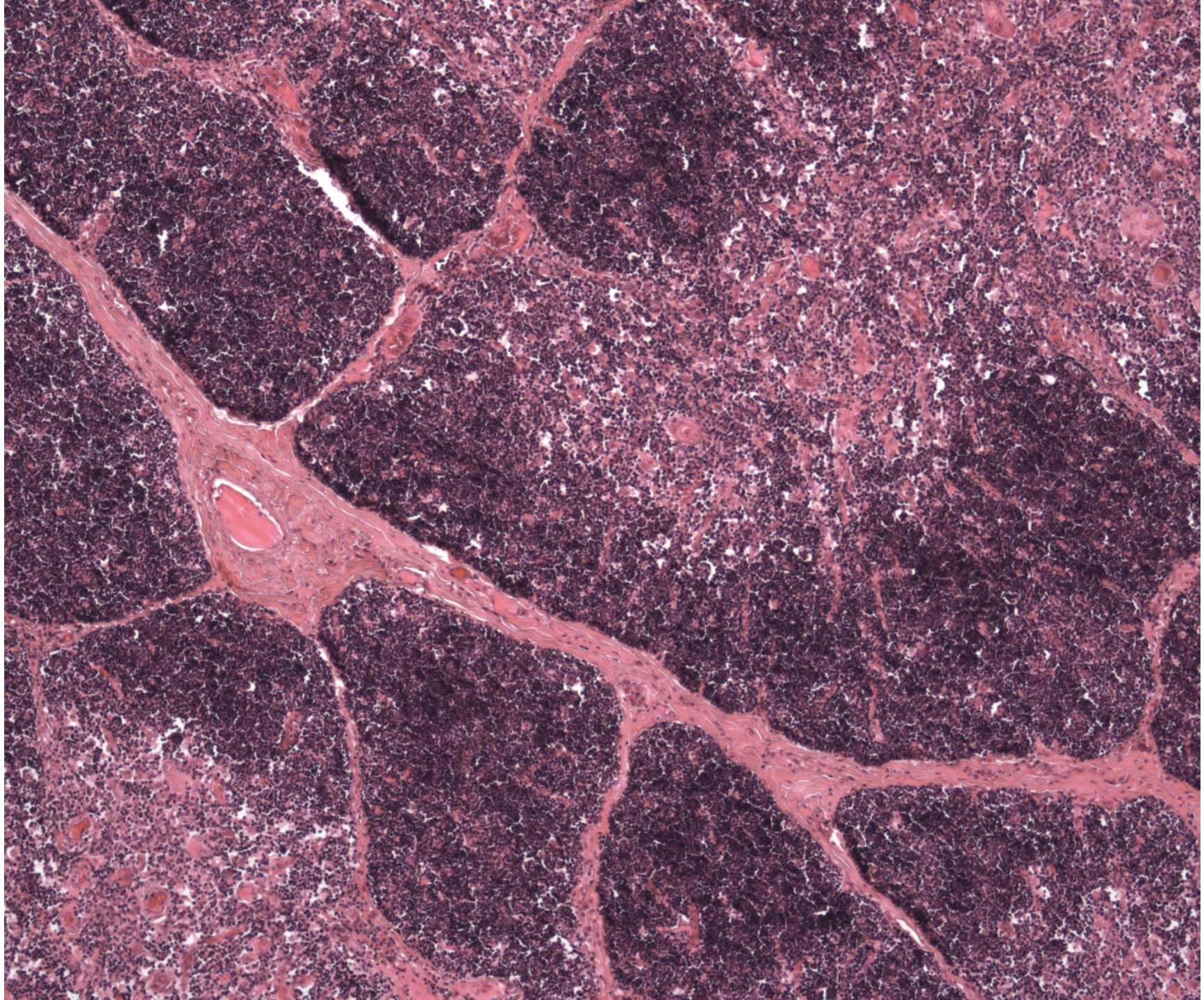


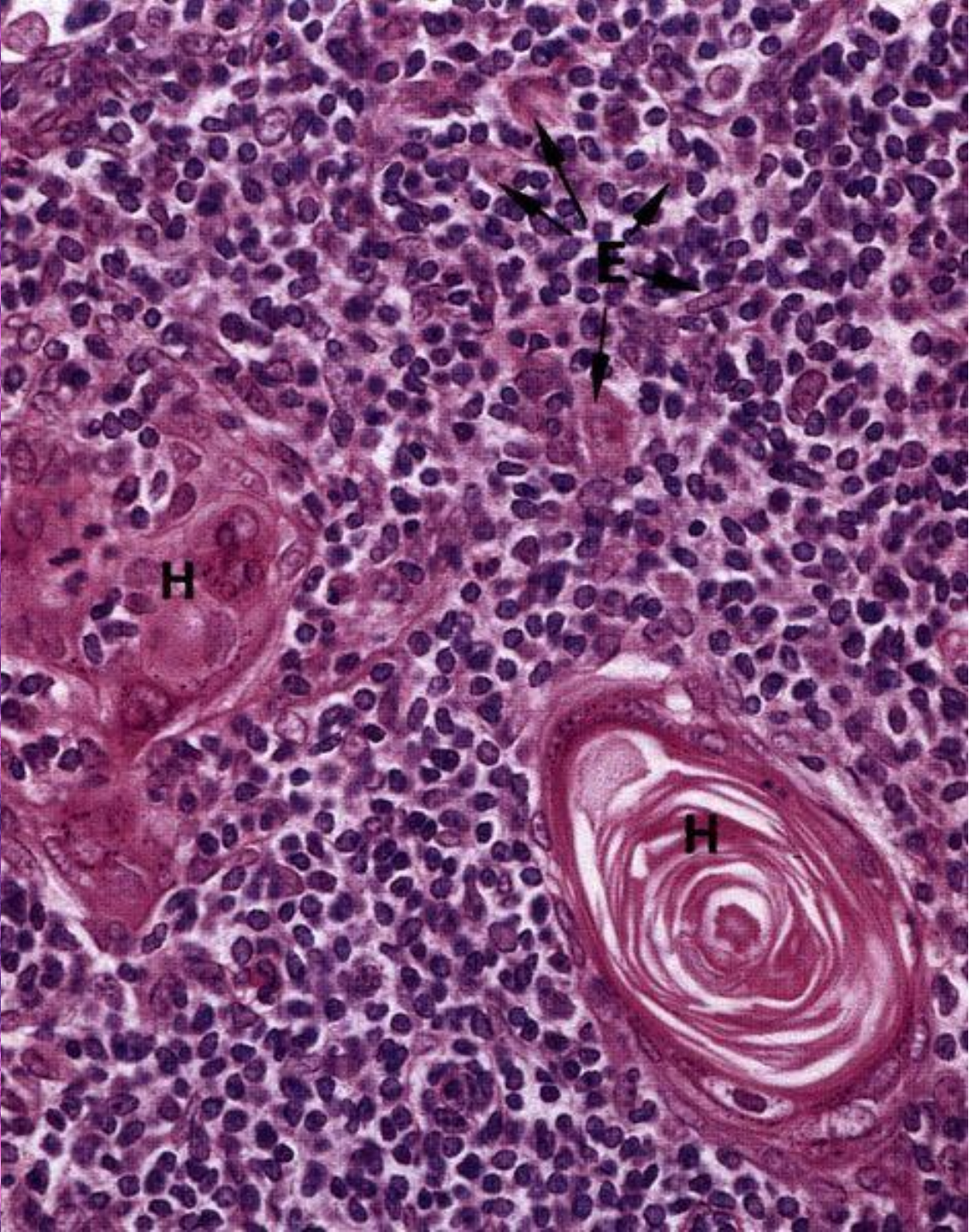
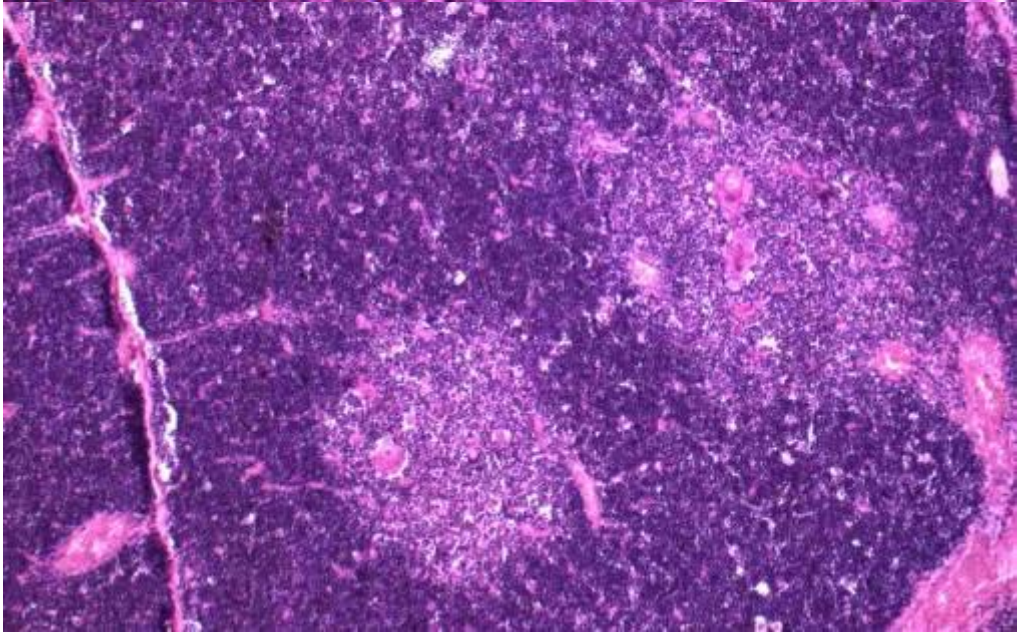
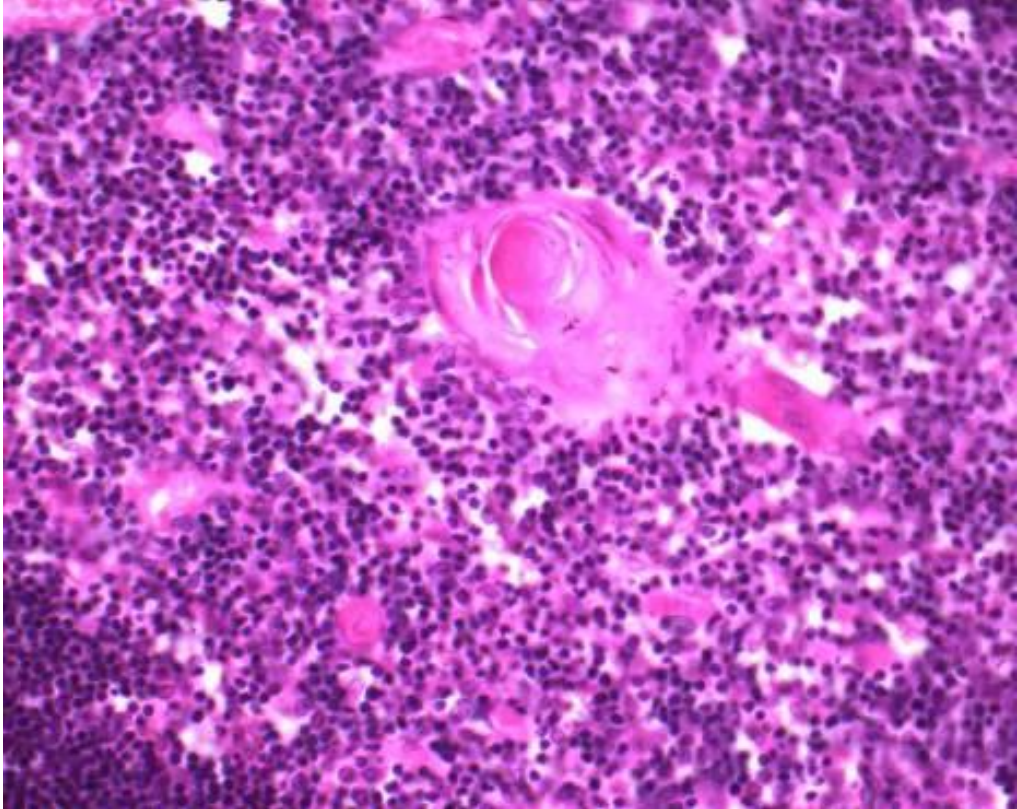
Stavba thymu

- Pouzdro a septa z kolagenního vaziva s cévami
- Cortex (tmavá oblast)
 - Retikulární epitelové buňky typů I – III, četné lymfocyty, makrofágy
- Medulla (světlá oblast)
 - Retikulární epitelové buňky typů IV – VI, lymfocyty, dendritické buňky, myoidní buňky
 - Hassalova tělíska (eosinofilní kulatá tělíska tvořená buňkami retikulárního epitelu)



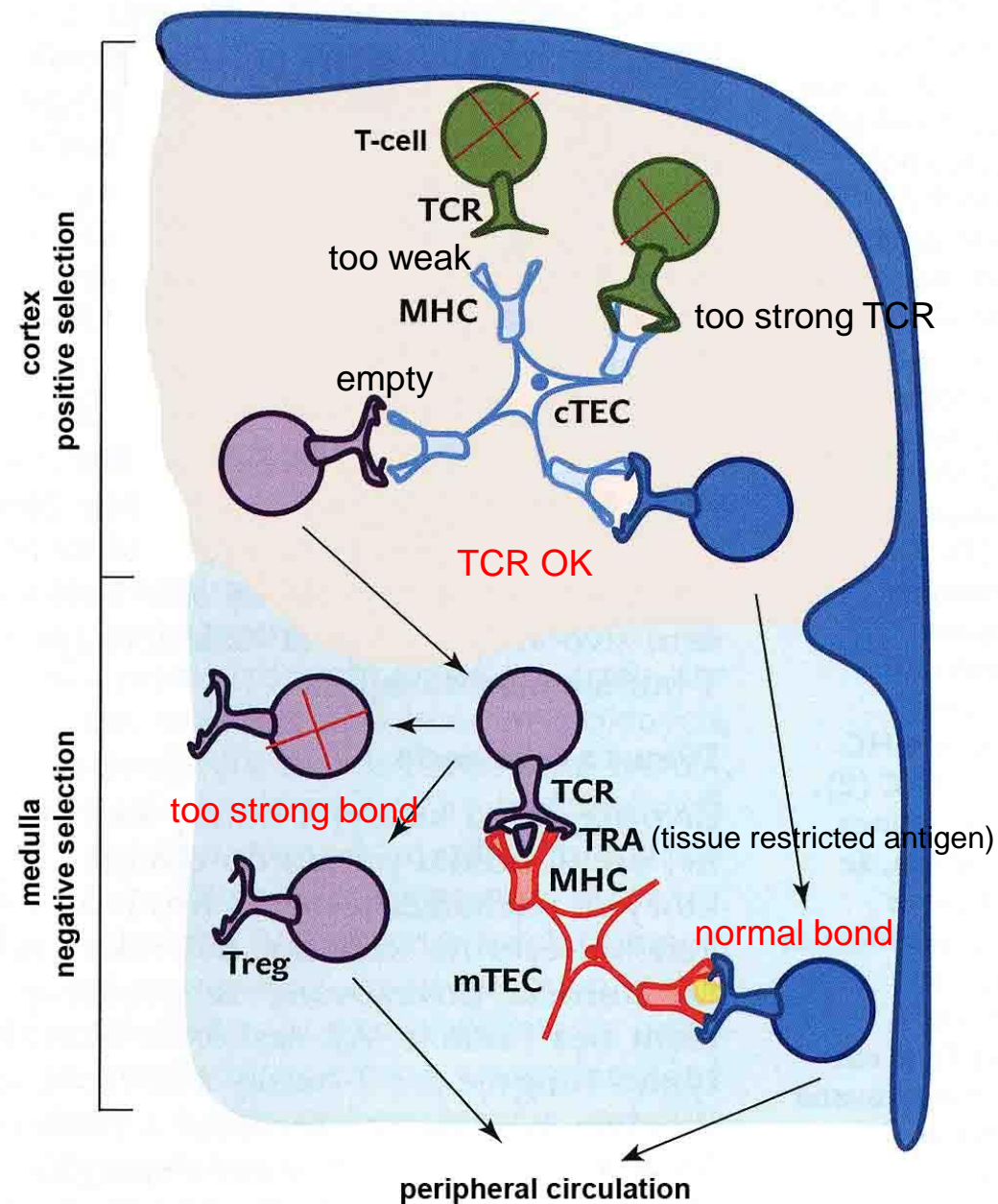




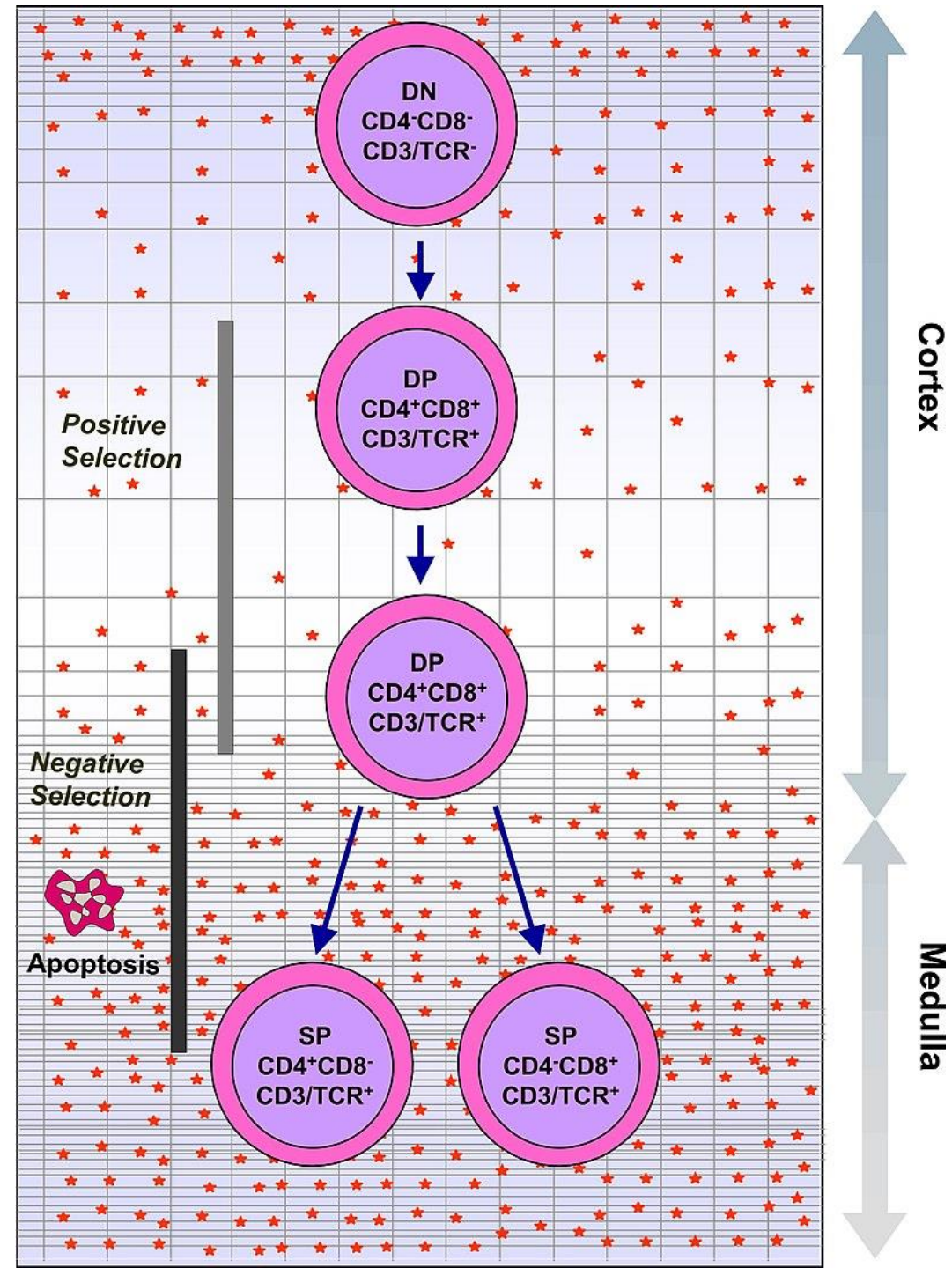


Selekce T-lymfocytů

- 99% zanikne apoptózou
- Pozitivní selekce v kůře odstraní lymfocyty s nefunkčním TCR
 - Buňky reagující s MHC dostanou záchranný signál
- Negativní selekce ve dřeni odstraní autoreaktivní klony
 - Buňky reagující silně s MHC prezentujícími vlastní antigeny (tissue restricted antigen) zanikají apoptózou, nebo se z nich stávají regulační T-lymfocyty
 - AIRE je gen umožňující expresi vlastních antigenů v brzlíku

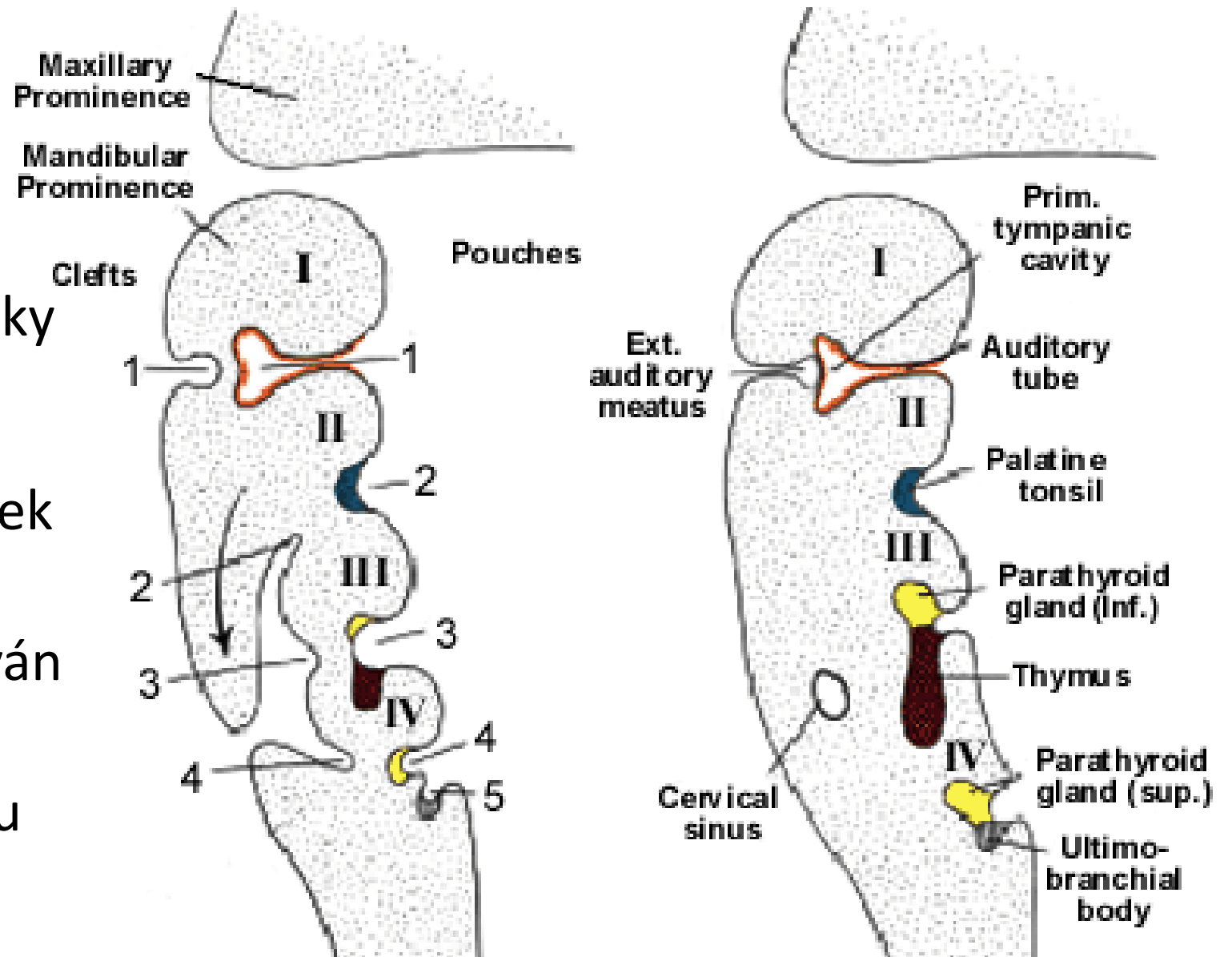


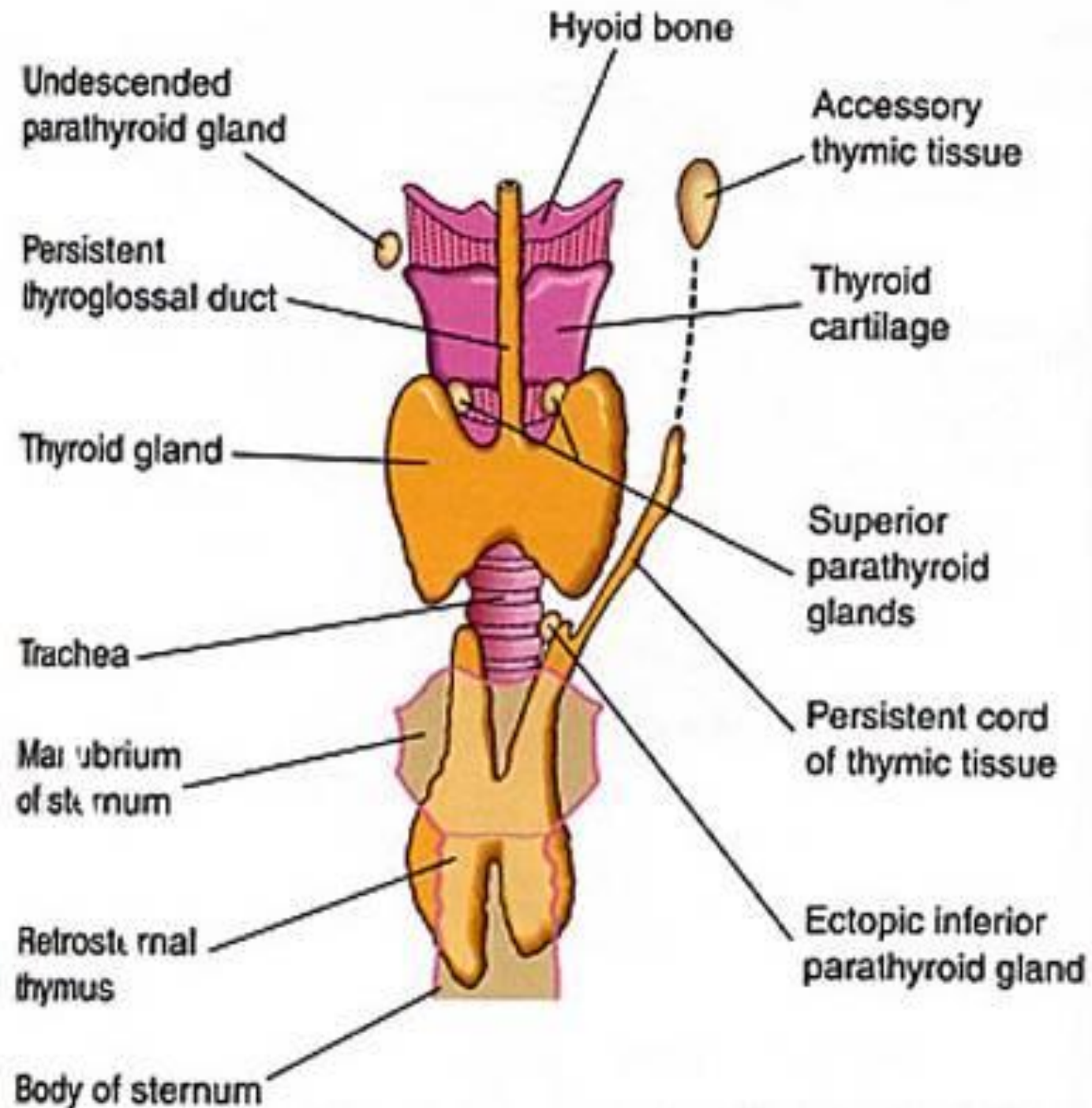
T-lymfocyty procházející pozitivní selekcí mají jak CD4, tak CD8. Podle síly vazby s MHC I a MHC II ztrácí jeden z nich. Příklad: T-lymfocyt CD4+CD8+ se váže silněji k MHC I, a tak ztrácí CD4 a stává se z něj CD8+ cytotoxický T-lymfocyt.



Vývoj thymu

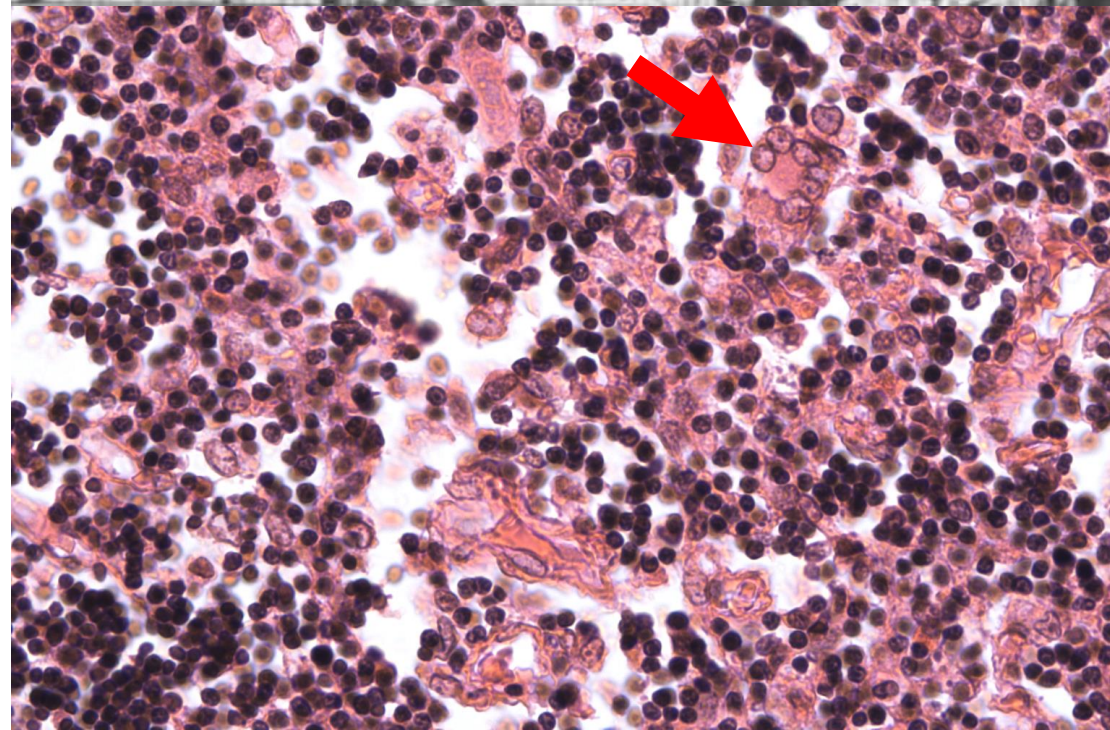
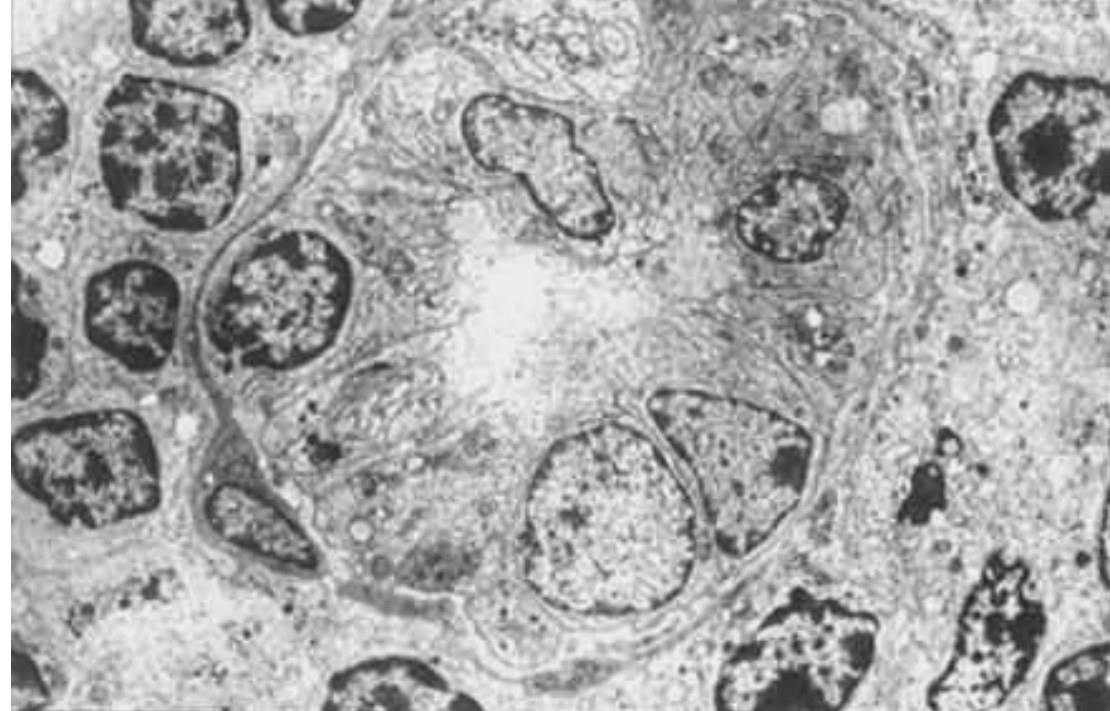
- Ze III. faryngové výchlípký sestupuje kaudálně společně s buňkami dolních příštítných tělísek (4. – 7. týden)
- Okolo 10. týdne osidlován lymfocyty
- Z okolního mezenchymu capsula a septa





Další osud T-lymfocytů

- Přecházejí do krve a setkávají se s antigeny
- Lymfatické kapiláry
- Diapedéza (mezi endoteliemi) a emperipoléza (skrz endotelie)



DiGeorgeův syndrom

- **Cardiac abnormality**
- **Abnormal facies**
- **Thymic aplasia or hypoplasia**
- **Cleft palate**
- **Hypocalcemia/hypoparathyroidism**
- **22 chromosome**
- Rozsah je ovšem variabilní

Clinical features in DGS:

Neurodevelopmental and psychiatric disorders:

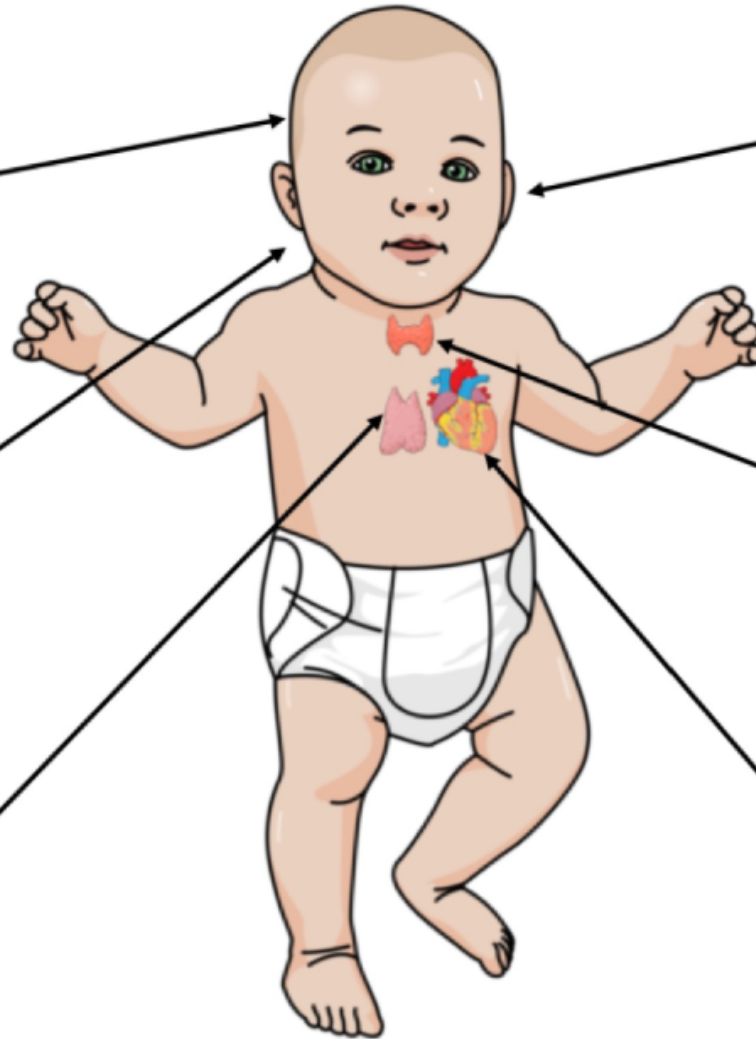
- Anxiety
- Attention disorders
- Autism spectrum disorders
- Schizophrenia
- Intellectual disability
- Language delay

Facies dysmorphisms:

- Hypertelorism
- Narrow palpebral rims
- Coloboma
- Small auricles implanted
- Ear helix folded
- Nose with broad root
- Root hypoplasia
- Small mouth
- Palatal anomalies

Immunological alterations:

- Thymic aplasia or hypoplasia
- Cellular and humoral abnormalities



Otorhinolaryngology alterations:

- Small auricles implanted
- Ear helix folded
- Palatal anomalies
- Velopharyngeal muscle insufficiency
- Hearing loss (sensorineural or conductive)

Endocrinological diseases:

- Hypoparathyroidism
- Hypocalcemia

Heart defects:

- Fallot's tetralogy
- Pulmonary atresia
- Arterial trunk
- Interruption of the aortic arch
- Septal defects

Non-typical manifestations:

- Ophthalmic anomalies
- Genito-urinary anomalies
- Vascular anomalies
- Musculoskeletal anomalies

Menghi M, Micangeli G, Tarani F, Putotto C, Pirro F, Mariani A, Petrella C, Pulvirenti F, Cinicola B, Colloridi F, et al. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Individuals Affected by DiGeorge Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(4):4242. <https://doi.org/10.3390/ijms24044242>

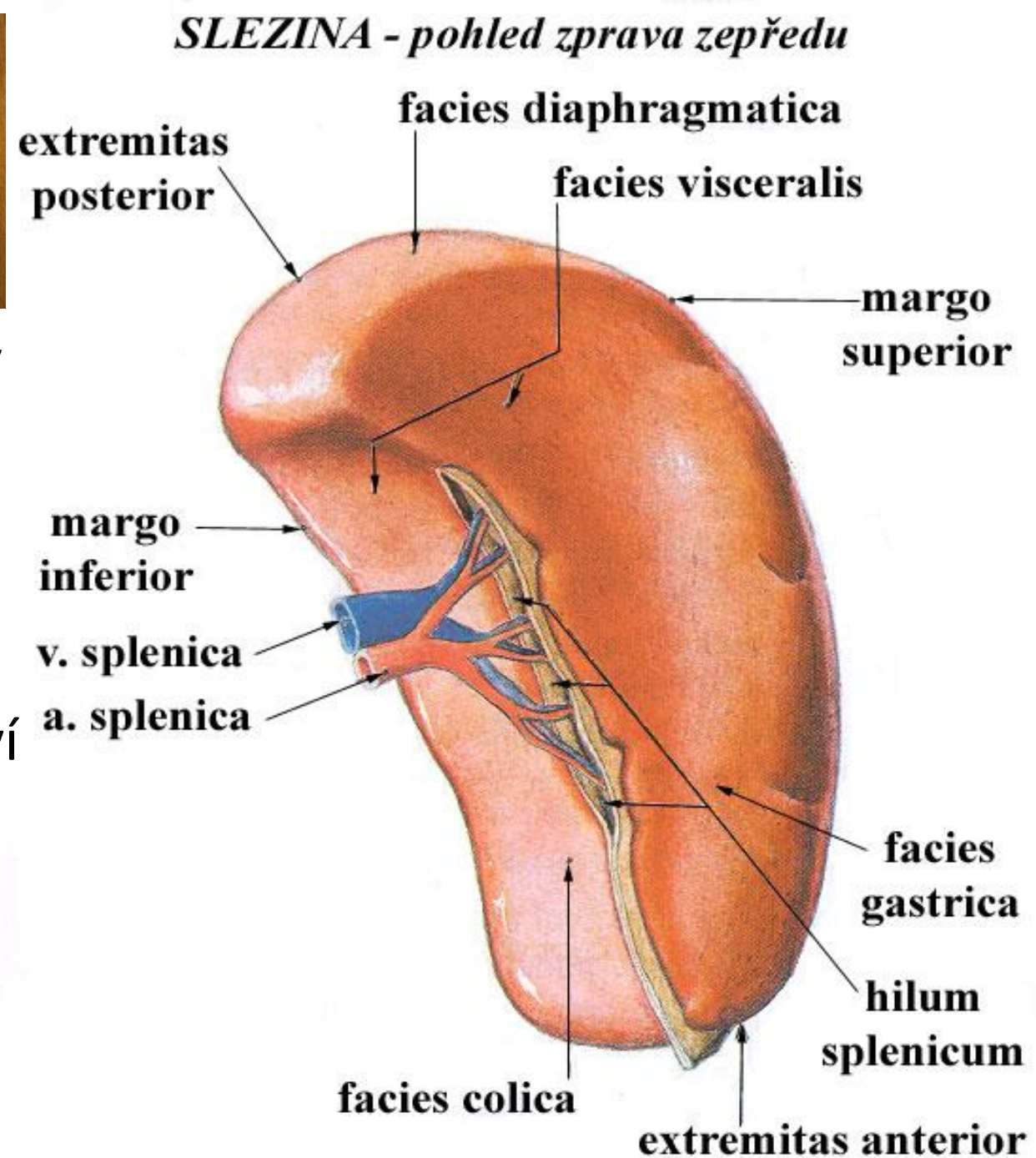
Je to pravda?

- Pacienti s DiGeorgeovým syndromem mohou podstoupit transplantaci thymu. Tkáň thymu dárce se při ní speciálně zpracuje a následně transplantuje do stehna pacienta. Tato procedura se provádí pouze v několika málo světových centrech (např. Londýn).
- Novorozenci s DiGeorgeovým syndromem vyžadují speciální pozornost při kojení.
- Athymickým pacientům se podává krevní transfuze ozářená rentgenovým či gamma zářením.

Slezina

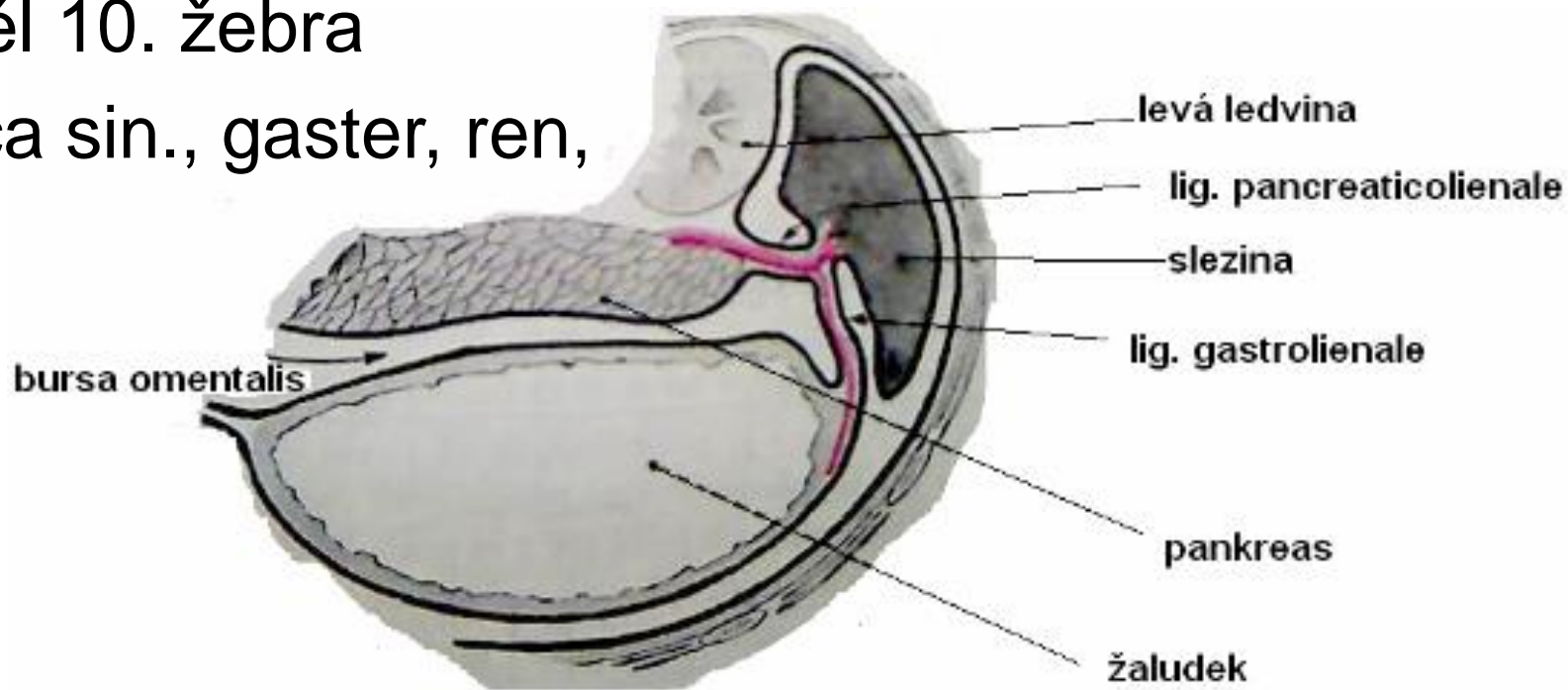
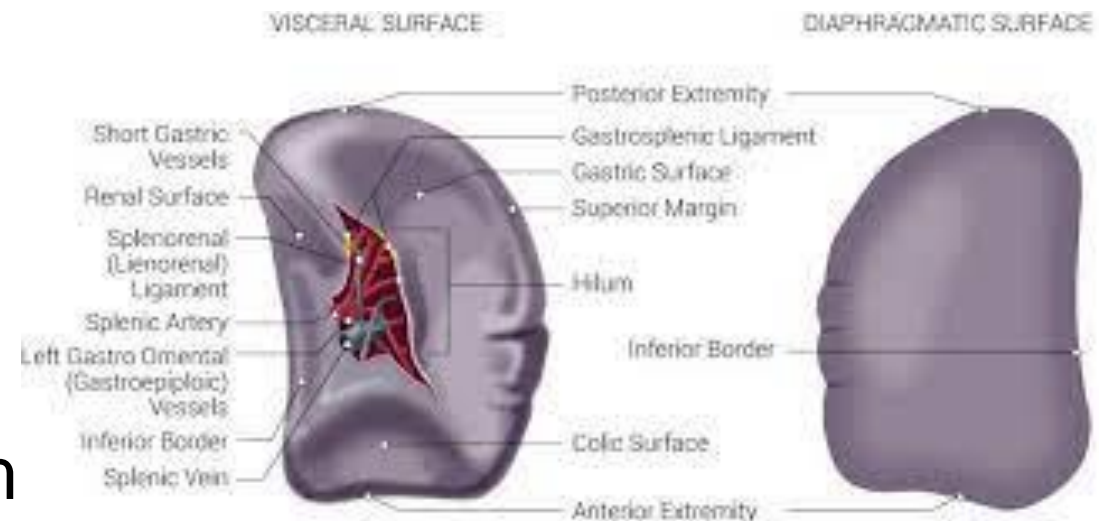


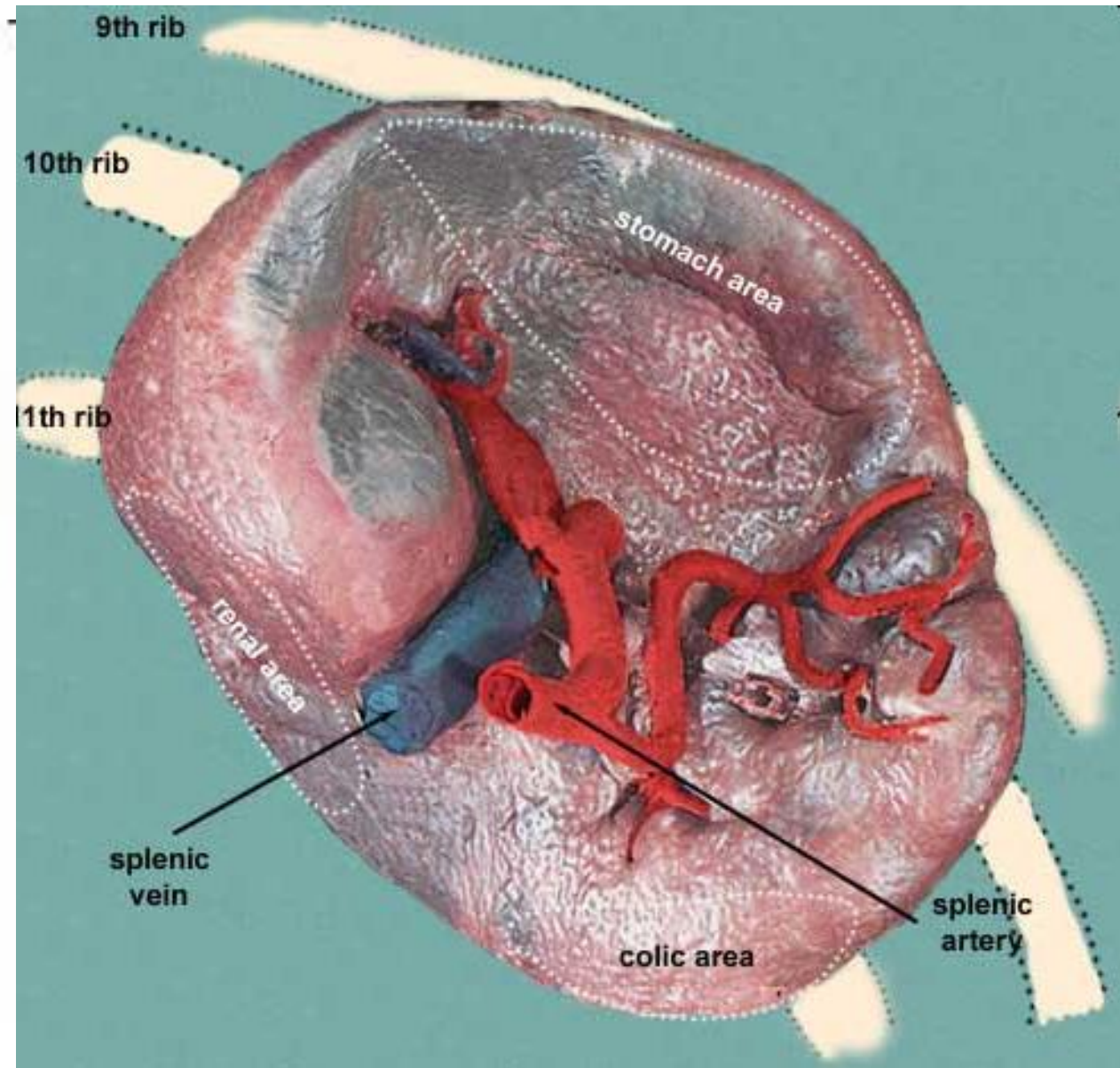
- Sekundární lymfatický orgán uložený v levém hypochondriu pod brániční klenbou, normálně nehmatná
- délka 10-13 cm; šířka 6-8 cm; tloušťka 4 cm
- hmotnost závisí na stupni náplně krví
- ♂ 140-160 g / ♀ 120-150 g
- splen accessorius (= spleniculus)
- 4-6 segmentů



Uložení a syntopie sleziny

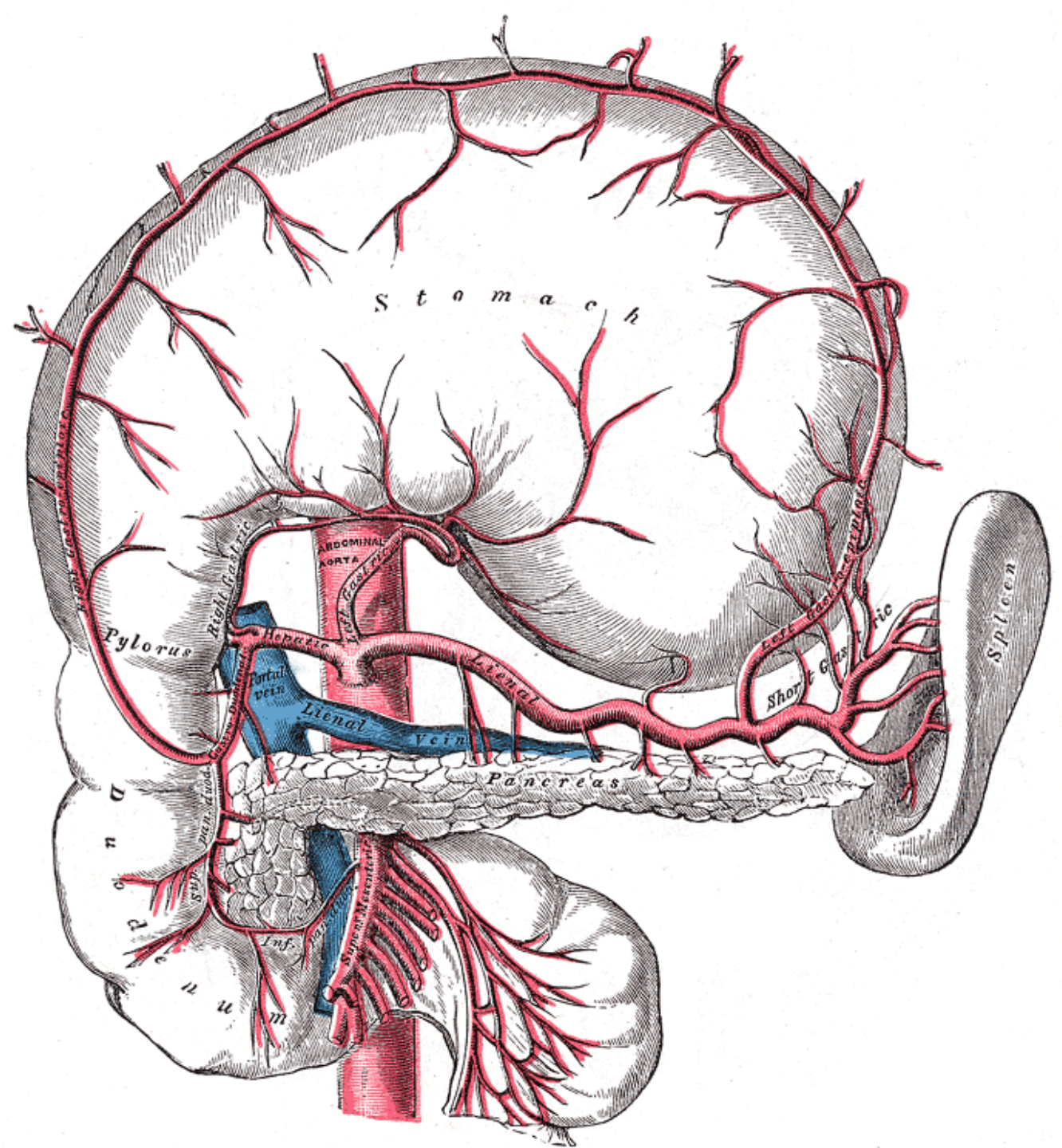
- Nachází se v zadním mesogastriu
- lig. splenorenale, phrenicosplenicum gastrosplenicum, splenocolicum
- 9.-11. žebro, osa podél 10. žebra
- Syntopie: flexura colica sin., gaster, ren, pancreas

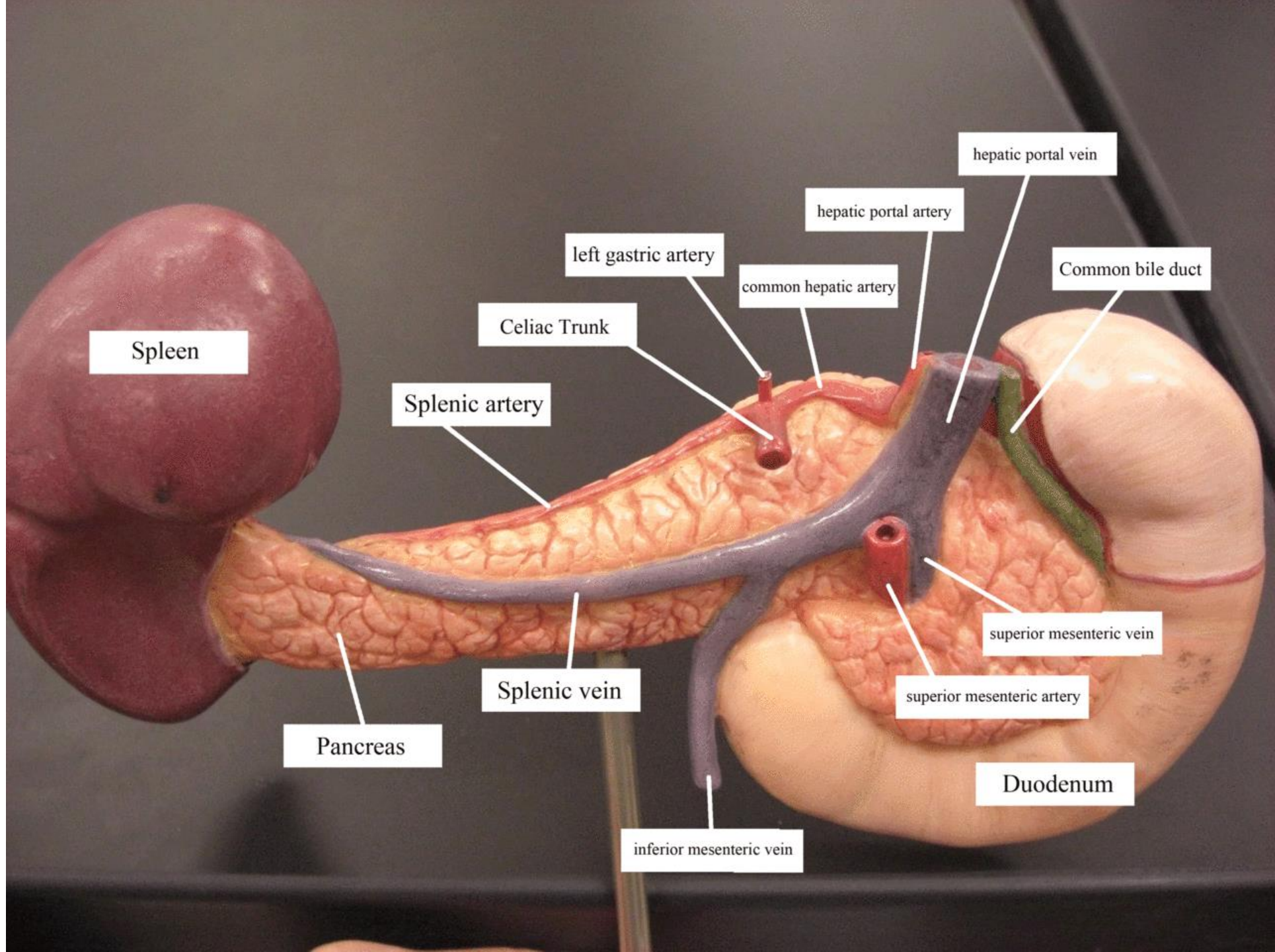




Cévní zásobení

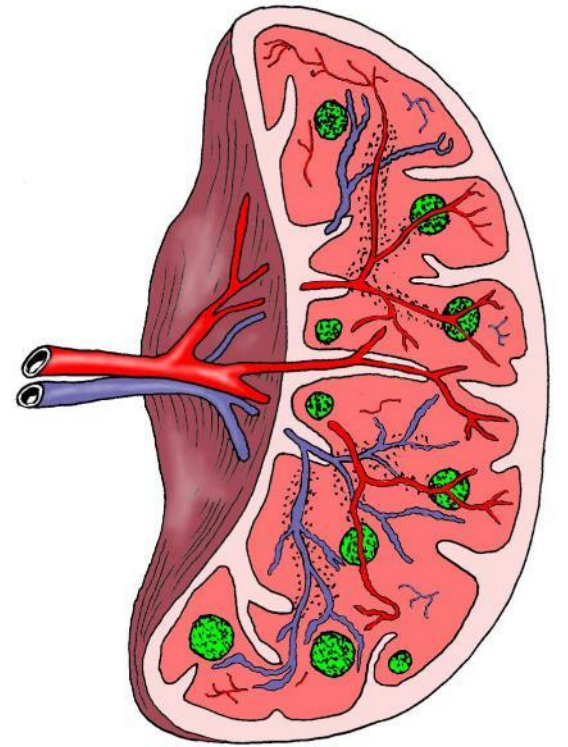
- A. et v. splenica
- Topografická souvislost s pankreatem

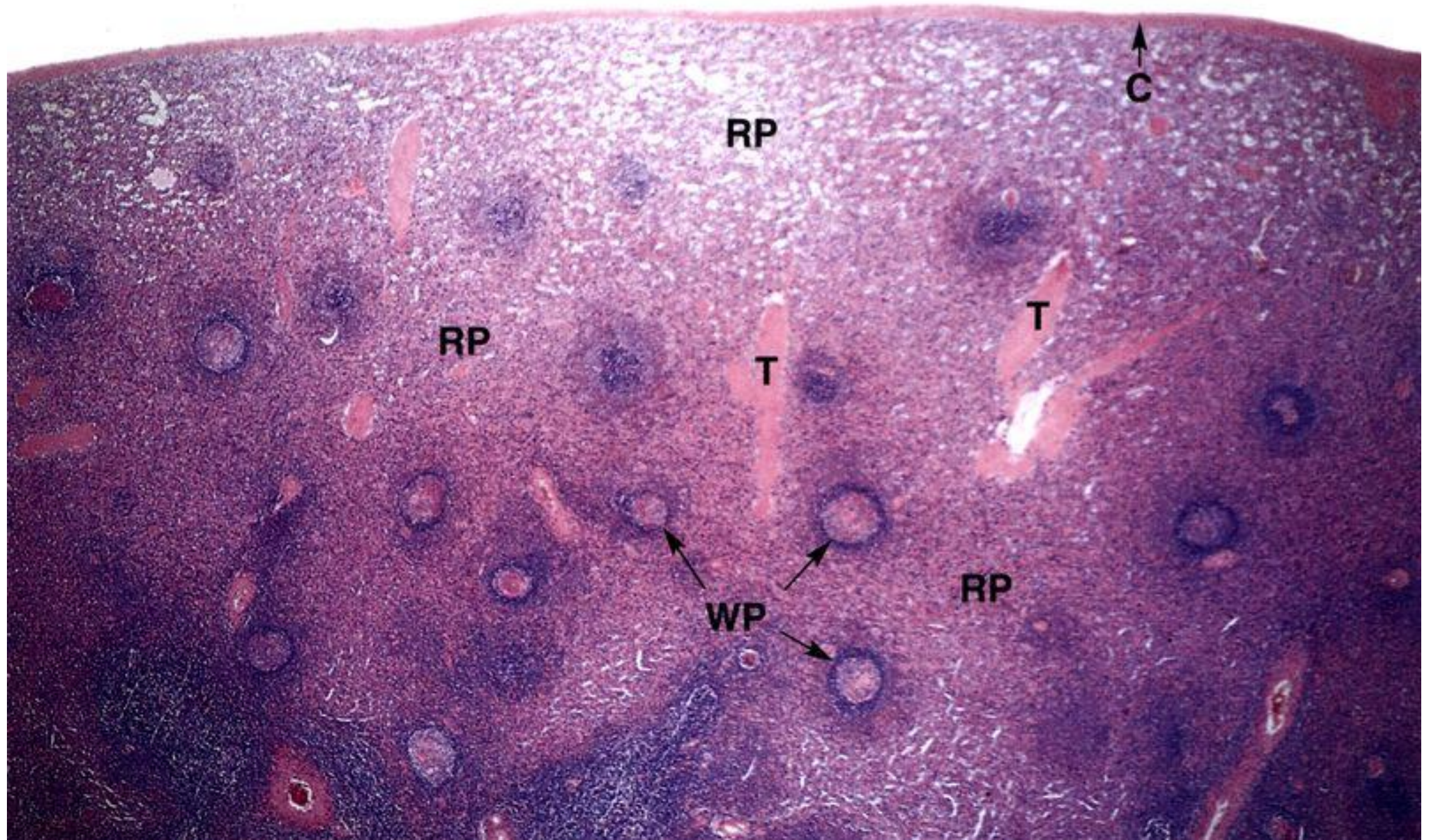




Vnitřní stavba sleziny

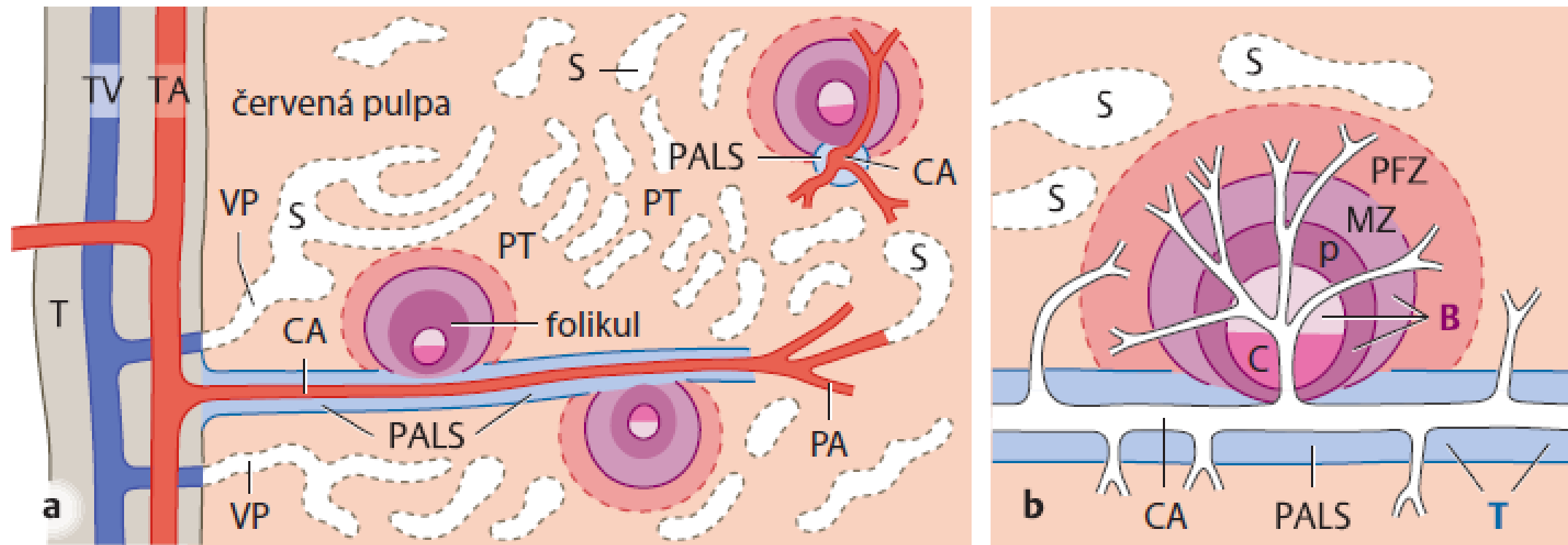
- Na povrchu serosa
- vazivové pouzdro (husté kolagenní vazivo)
 - hladké svalové buňky
 - vysílá vazivové trámce (*trabeculae splenicae*)
- pulpa splenica (retikulární vazivo)
 - pulpa alba
 - zona marginalis + noduli lymphoidei splenici
 - Imunitní reakce, maturace B-lymfocytů
 - pulpa rubra
 - Anastomózující Billrothovy provazce (z retikulárního vaziva) + sinusoidy





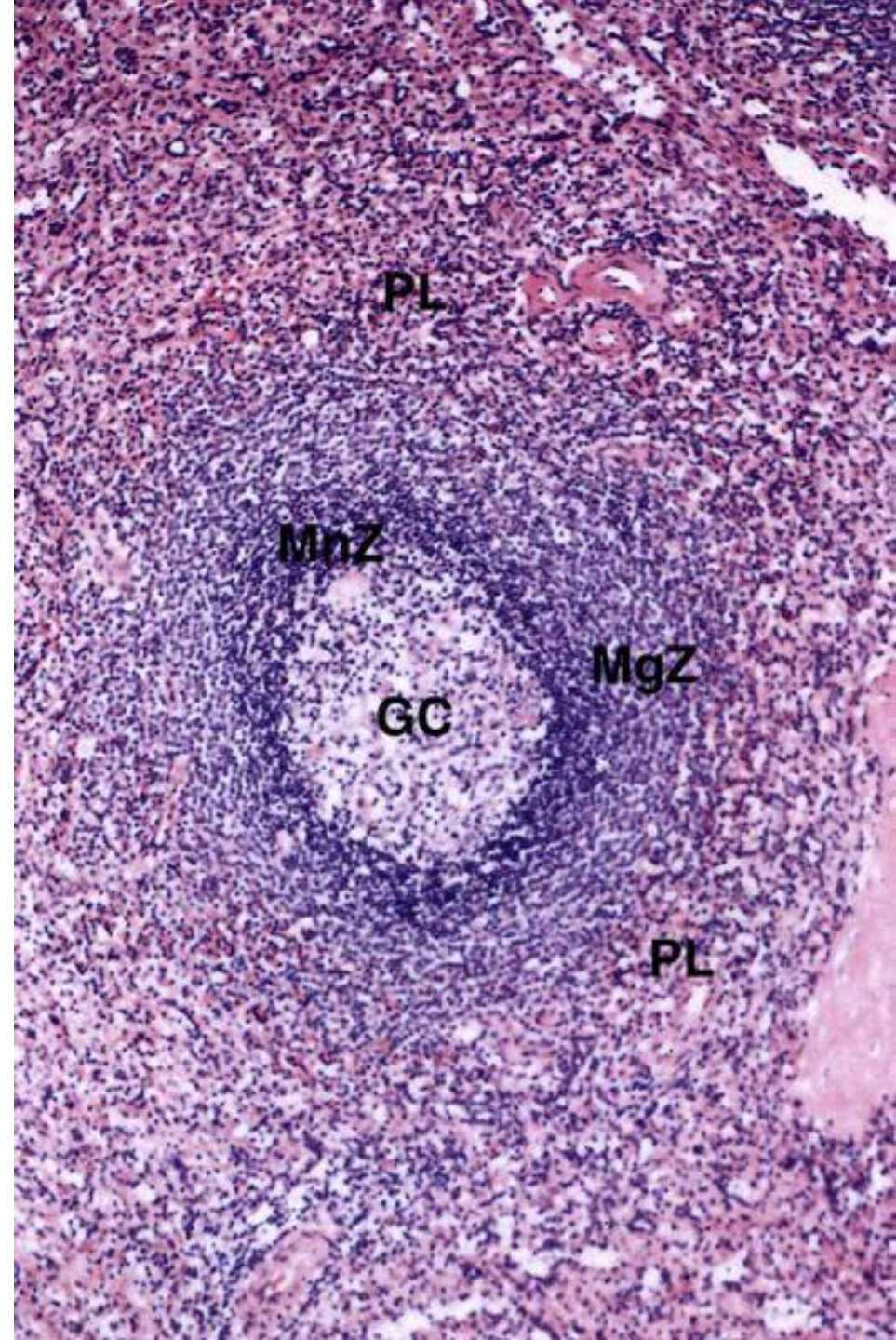
Cévní zásobení včetně menších cév

- truncus coeliacus → a. splenica → rr. splenici →
aa. trabeculares → arteriolae vaginatae pulpae
albae (centrální arterie)
 - v periarteriální lymfatické pochvě (PALS; vagina
lymphoidea periarteriolaris)
 - arteriolae centrales (nodulares) do noduli lymphoidei
splenici
 - sinusy marginální zóny
- aa. pulpae rubrae → aa. penicillares → arteriolae penicillares
→ vagina perioarteriolaris macrophagocytica (Schweigger-Seidelovo pouzdro)
- vasa sinusoidea splenica (v červené pulpě)
 - otevřený x uzavřený oběh
 - protáhlé endotelové buňky, štěrbin, přerušovaná bazální lamina
- vv. pulpae rubrae → vv. trabeculares → v. splenica → v. portae

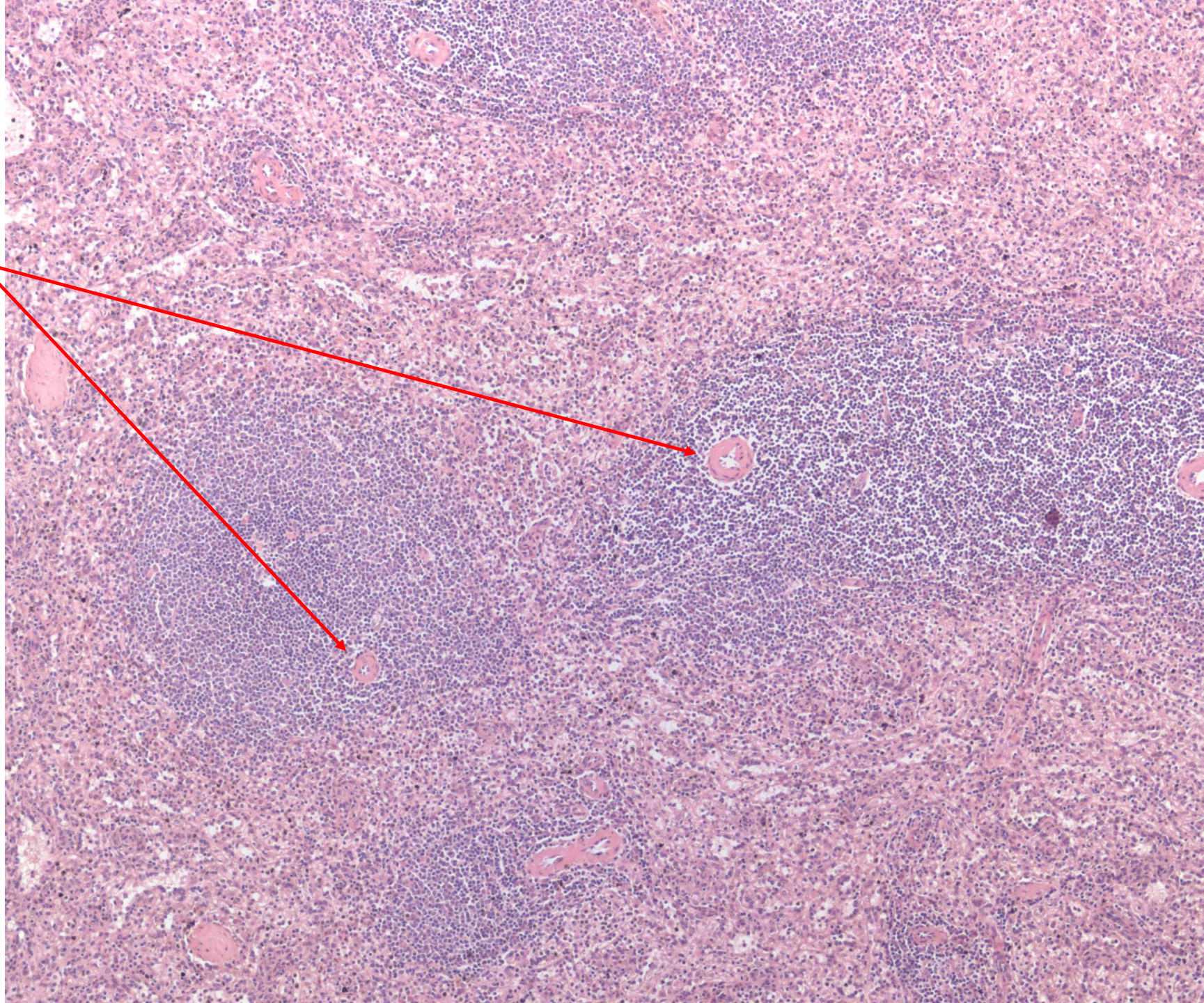


Obr. 13. **17** Schéma stavby sleziny člověka. **a** Přehled. **b** Detail. **T**, vazivový trámec. **Cévy**: **TA**, trabekulární arterie a **TV**, trabekulární vena. **CA**, centrální arteriola; ve schématu **a** jsou vynechány radiální větve podélně probíhající **CA** (dole) a zobrazeny jsou jen větve **CA** zachycené v příčném průřezu (nahore). **PA**, arteriole penicillatae. **S**, sinus. **VP**, vena pulpy. **Bílá pulpa**: **PALS** (periarteriolární lymfatická pochva, *modře* je T-zóna), dále lymfatický folikul a marginální zóna (**MZ**) (*nachově* = B-zóna). **C**, zárodečné centrum folikulu; **p**, lymfocytární plášť. **Červená pulpa**: perifolikulární zóna (**PFZ**), sinusoidy a trámce pulpy (**PT**, vyplňují prostor mezi sinusy). Bližší vysvětlení viz text.

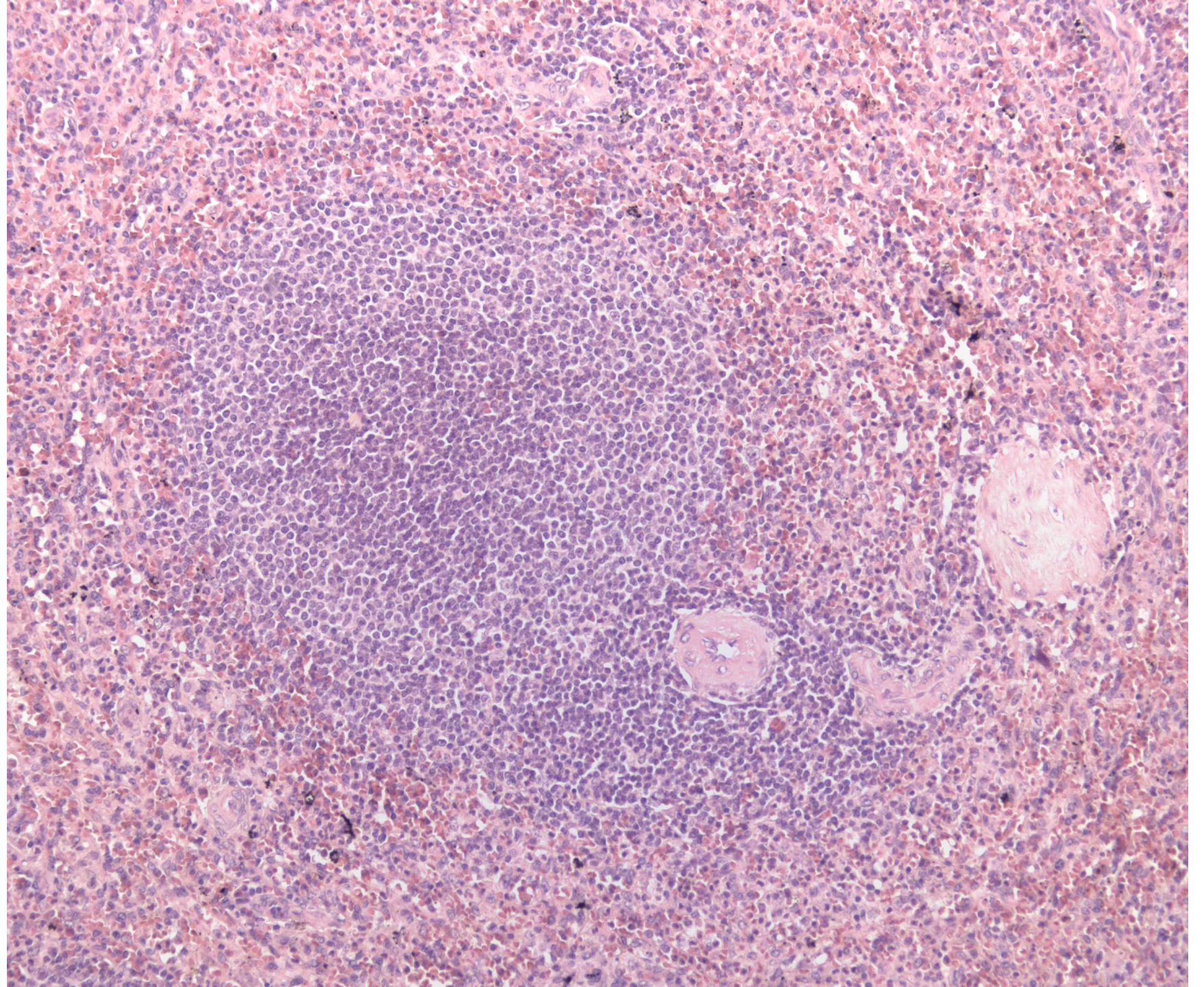
Lymfatické uzlíky jsou nejnápadnější částí bílé pulpy. Germinální centrum je obklopeno plášťovou a dále marginální zónou.



Ačkoliv jsou většinou v oblasti bílé pulpy uloženy excentricky, nazývají se **centrální artérie** (arteriae centrales). V bílé pulpě rozlišujeme úzkou pochvu, která obklopuje centrální artérii. Tato oblast se nazývá **periarteriální lymfatická pochva** (PALS). Je oblastí thymodependentní, obsahuje T-lymfocyty. (Vajner a kol., Lékařská histologie II.)



Bílá pulpa



Otázky

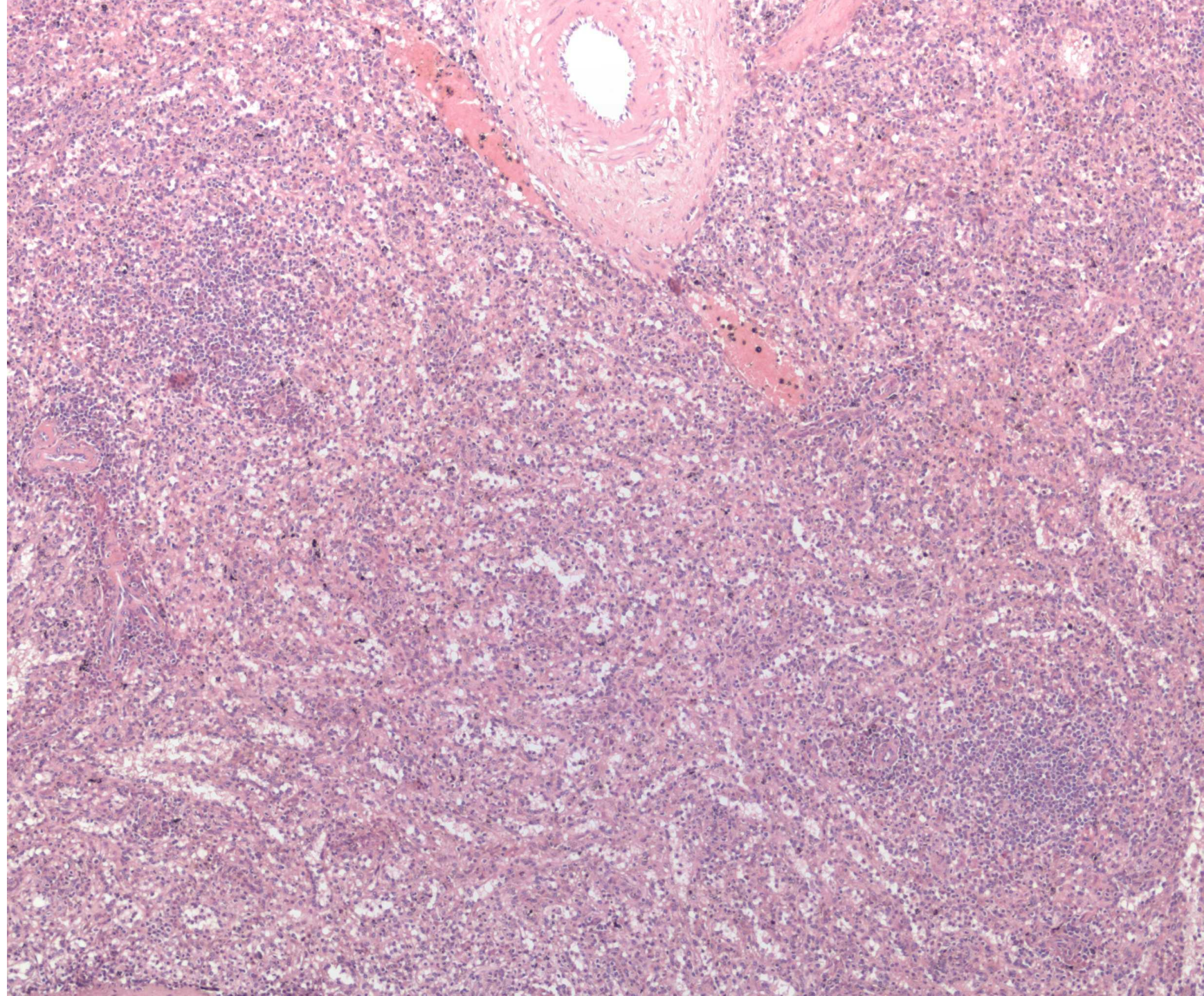
1. Jaké mohou být důvody pro splenektomii?
2. Má splenektomie zdravotní důsledky?

Odpovědi

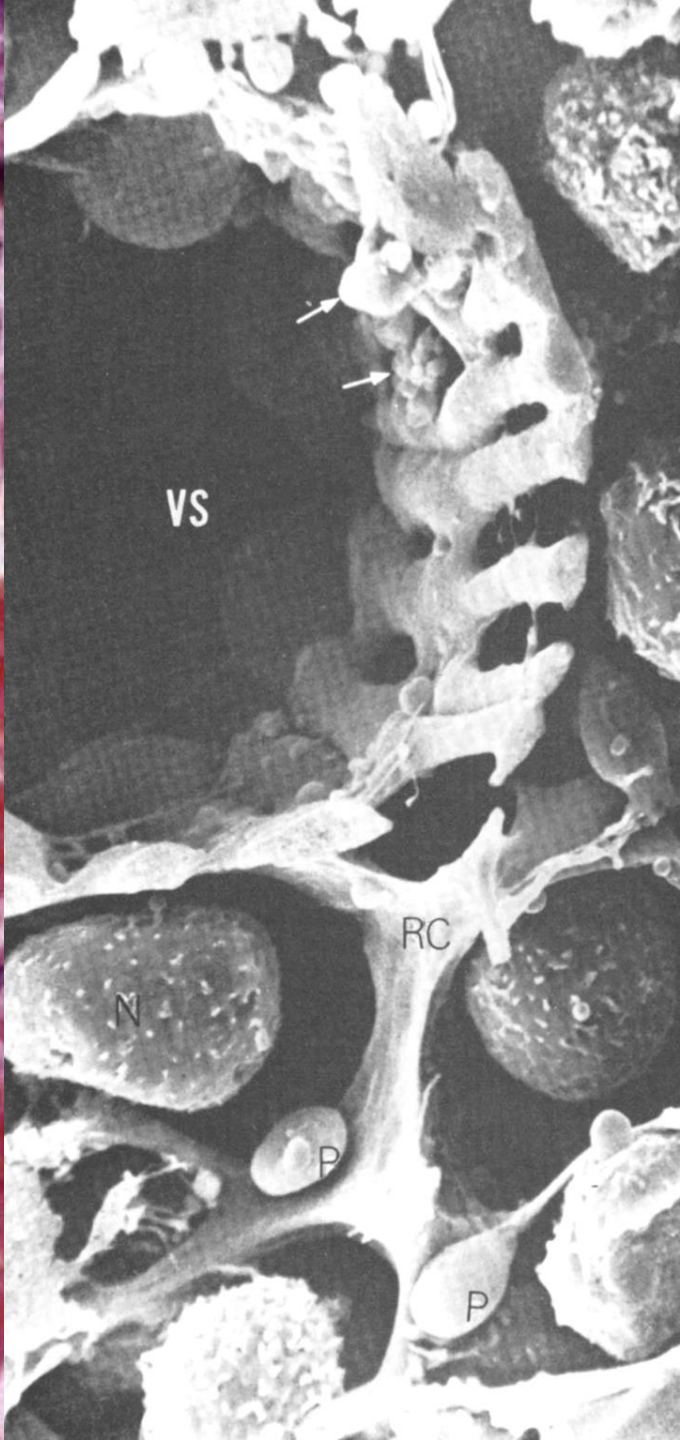
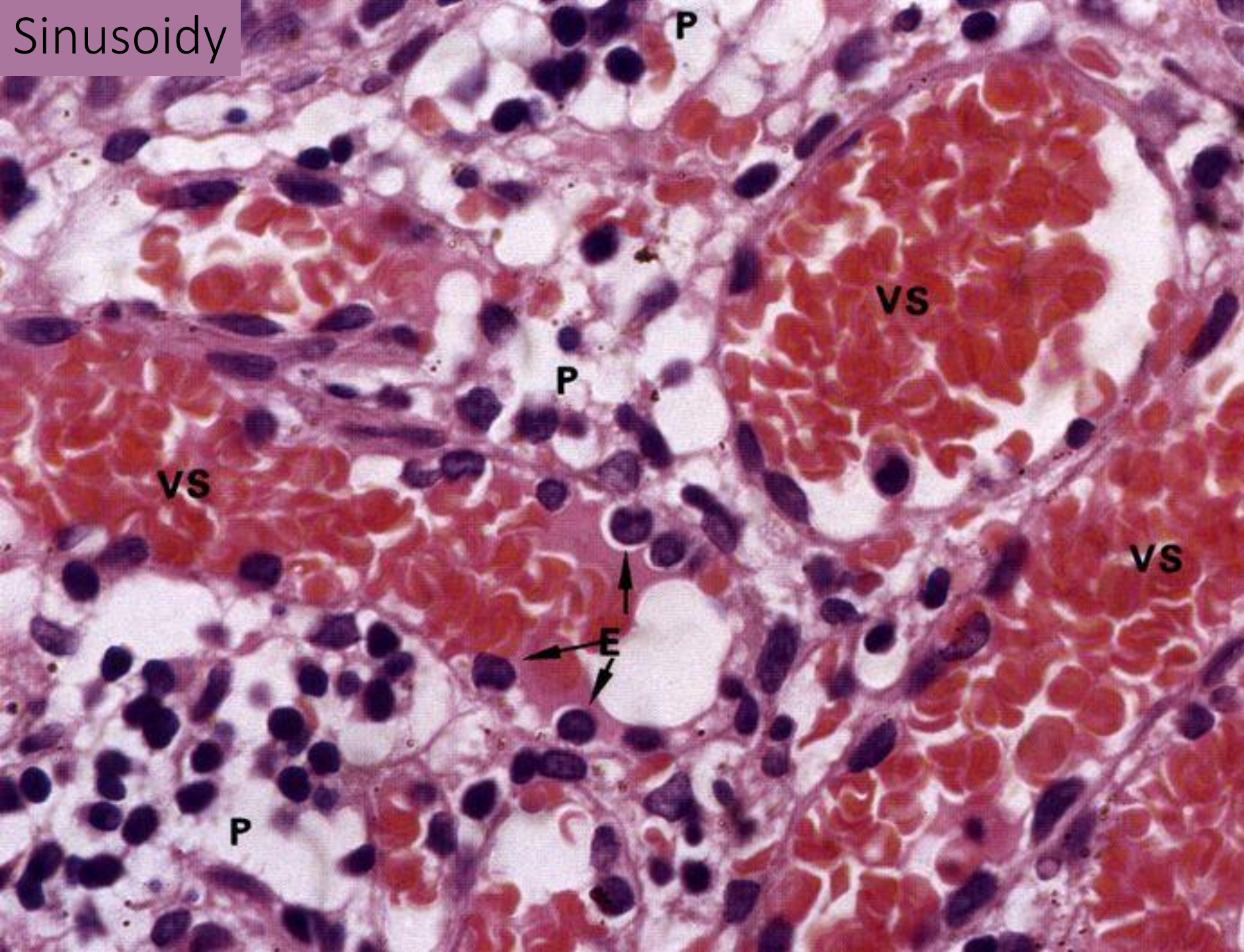
1. Hypersplenismus, trauma (hrozí ruptura a život ohrožující krvácení)
2. Zhoršení imunity, zejména proti opouzdřeným bakteriím (např. pneumokok, meningokok). Je vhodné doplnit očkování.

Červená pulpa

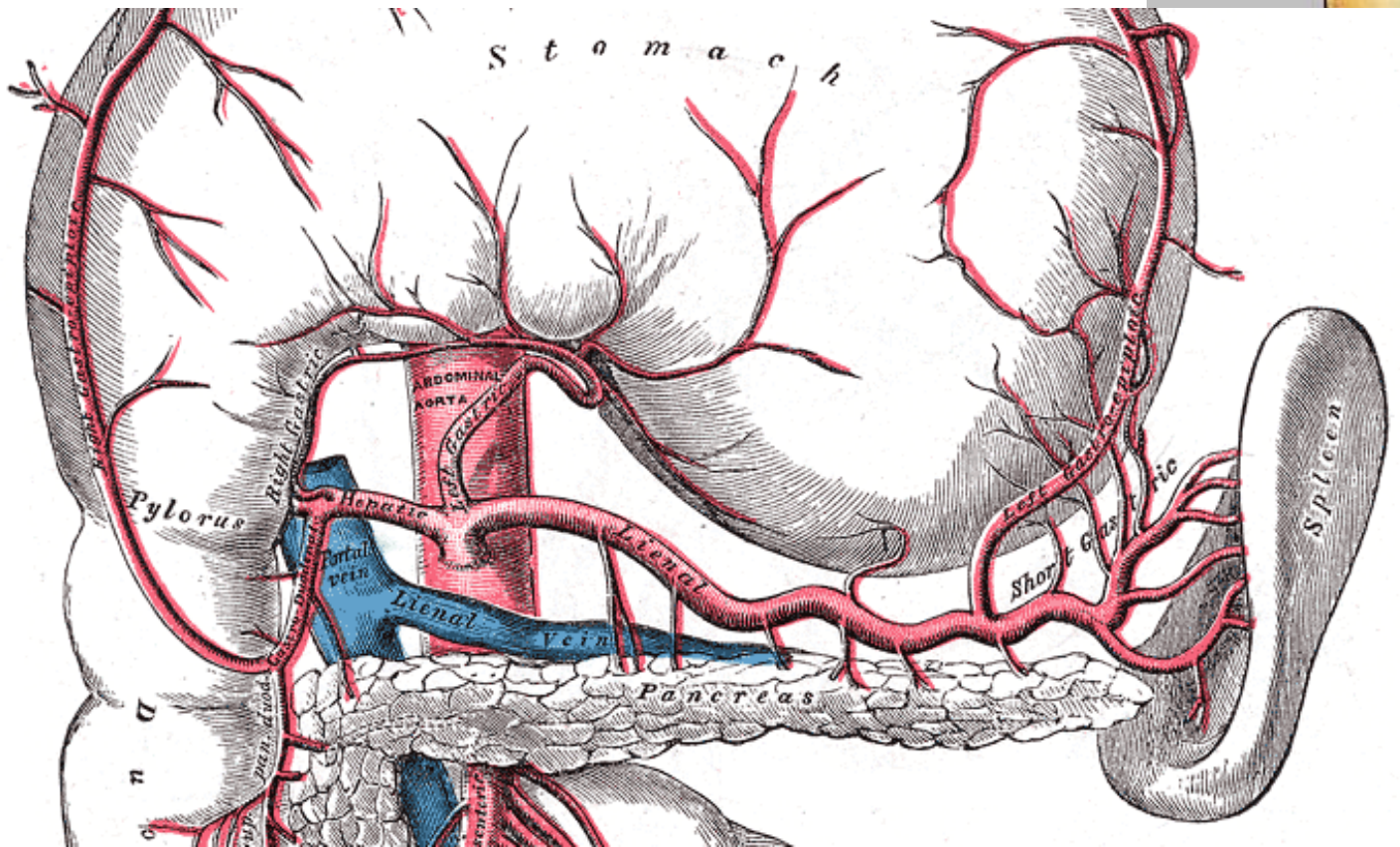
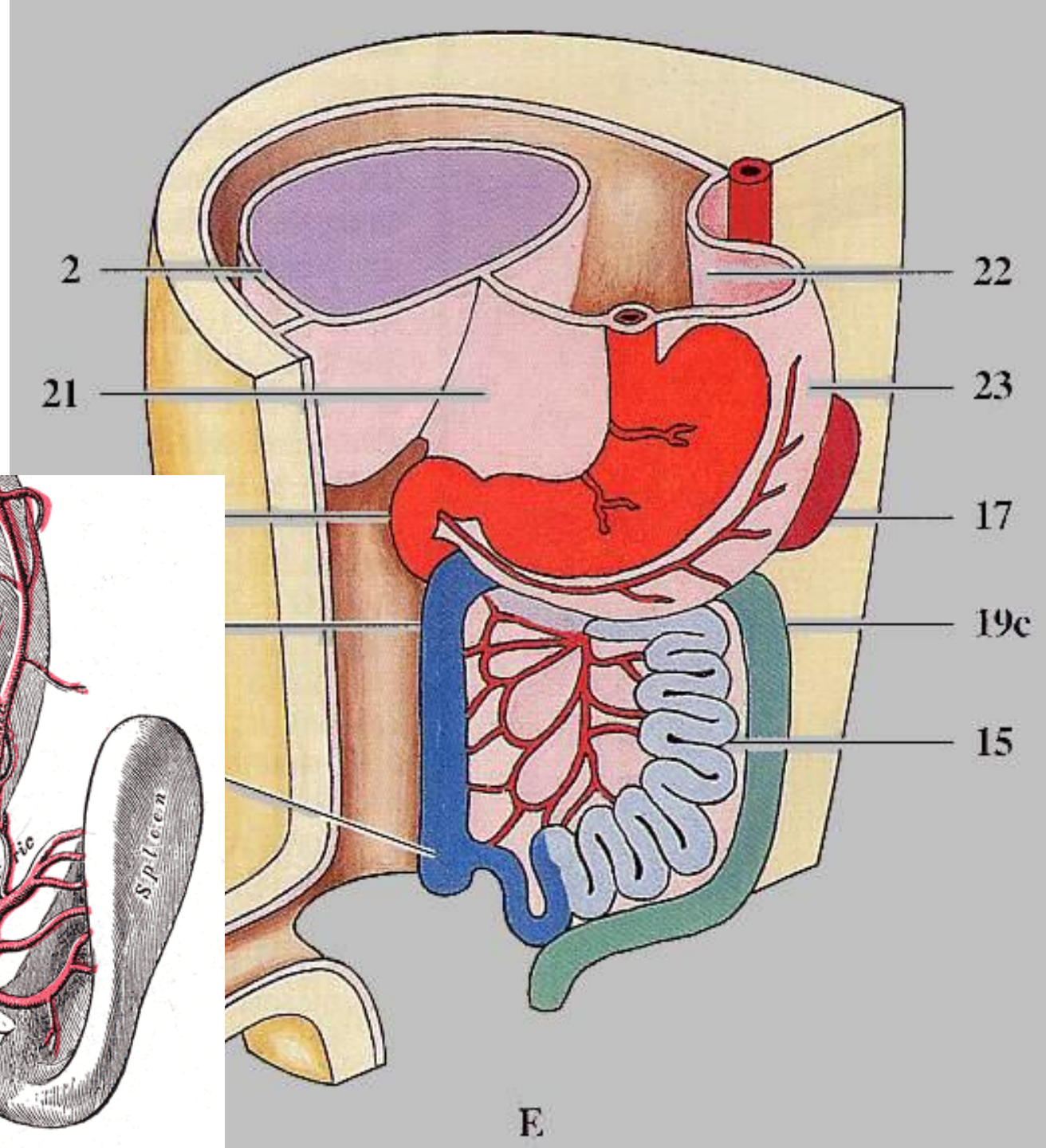
opticky prázdné
prostory – sinusoidy
okolní retikulární
vazivo – Billrothovy
provazce



Sinusoidy



Slezina se vyvíjí jako kondenzace mesenchymu v zadním mesogastriu. Jedná se tedy o derivát mesodermu. V souladu s rotací žaludku se dostává na levou stranu.



Splen accessorius
asi u 15% lidí
(uptodate.com)



