

1 Histologie imunitních orgánů

2.1 Obecný úvod

Imunitní orgány lze rozdělit do dvou hlavních skupin a to na orgány **primární** (centrální) a **sekundární** (periferní). Příslušnost do dané skupiny udává jednak role, kterou orgán hraje při zrání buněk a vzniku konečné fáze buněk imunokompetentních ale také to, zda vytváří prostředí pro imunitní odpověď.

V primárních imunitních orgánech dochází k maturaci lymfocytů, přičemž lymfocyty nesou ve svém názvu odkaz na primární imunitní orgán, ve kterém se utvářely. T lymfocyty dozrávají v brzlíku (*Thymus*), zatímco B lymfocyty v kostní dřeni (*Bone marrow*) nebo u ptáků a plazů Fabriciově burze (*Bursa Fabrici*).

Sekundární imunitní orgány (slezina, mandle, Peyerovy pláty, lymfatické uzliny, apendix) pak hrají hlavní roli ve vylučování antigenu z vnitřního prostředí organismu a při tvorbě vhodného prostředí pro zahájení, průběh a dokončení imunitní odpovědi pod vlivem působení antigenů. K tomu shromažďují dostatek buněk imunitního systému, tj. T lymfocytů, B lymfocytů, makrofágů a dendritických buněk.

Kontrolu vnitřního prostředí organismu zajišťují sekundární imunitní orgány zejména díky existenci **lymfatického cévního systému**. Ten má nezastupitelnou roli v drenáži a tím i udržování optimálních podmínek v mezibuněčném prostoru. V rámci lymfatického řečiště lze podle velikosti a struktury cévní stěny rozlišit cévy trojí struktury a funkce: lymfatické kapiláry, lymfatické cévy a lymfatické kmeny. Všechny tyto struktury slouží k odvodu tekutiny (lymfy) z tkáňových prostor a navrácení této tekutiny do krevního systému. Lymfatický systém ústí do žilního oběhu před jeho vstupem do pravého srdce. Na rozdíl od krve proudí lymfa pouze jedním směrem a to právě k srdci. Pohyb lymfy je zajišťován součinností chlopní v lymfatických cévách, stahů svalstva ve stěně cévy a kontrakcí okolní tkáně.

Lymfatické kapiláry: začínají v tkáních jako slepě zakončené tenké cévy, vystlané pouze jednou vrstvou endotelu. Stěna lymfatické kapiláry není tak kompaktní jako je tomu u krevní kapiláry. Bazální lamina jako extracelulární struktura je vytvořena pouze místy (díky tomu mohou také prostupovat přes stěnu z tkání do cév antigenní částice a buňky větších rozměrů) a soudržnost celého útvaru lymfatické kapiláry je zajišťována mikrofibrilami, které endoteliální buňku upevňují k okolnímu pojivu. Díky těmto mikrofibrilám jsou možné i určité kontrakce endoteliálních buněk, což napomáhá vstupu tekutiny z tkání do lymfatického řečiště.

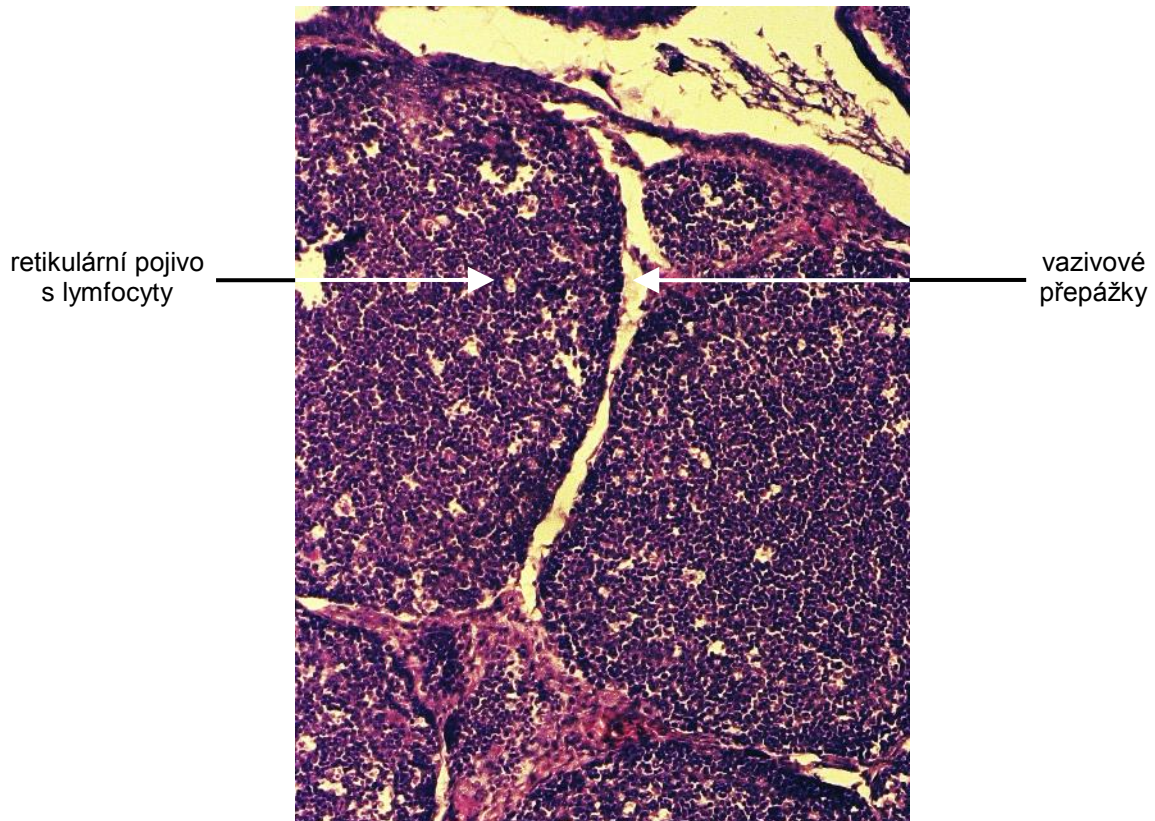
Lymfatické cévy: jejich stěna je stavbou podobná stěně žil, i když rozdělení na tři základní vrstvy – *intima*, *media* a *adventicia* – nemusí být na první pohled jasně patrné. Jednosměrný tok lymfy je zajištěn četnými chlopněmi, přičemž úseky mezi chlopněmi bývají často rozšířeny, takže lymfatická céva vizuálně připomíná korálky navlečené na šňůrce. Podél větších lymfatických cév se často ve větším počtu nacházejí lymfatické uzliny působící jako filtry lymfy. Lymfatické cévy se vyskytují ve všech tkáních s výjimkou nervové tkáně a kostní dřeni.

Lymfatické kmeny: mají opět stavbu podobnou větším cévám, je zde vyvinuta i hladká svalovina ve střední vrstvě. Podobně jako u větších krevních cév dochází ke krevnímu zásobení cévní stěny prostřednictvím tzv. *vasa vasorum* (cévy cév) a stěna je rovněž inervována pletením nervů.

ÚLOHA 1: Mikroskopování trvalých preparátů brzlíku, sleziny, lymfatických uzlin, tonzil, Peyerových plátů

Imunitní orgány jsou tvořeny lymforetikulárním pojivem vyplněným fixními a volnými buňkami (imunocyty). Síť pojiva je tvořená z fixních retikulárních buněk mezenchymového původu s četnými plazmatickými výběžky a retikulárními vlákny vyplňujícími cytoplazmu retikulárních buněk, spojky i mezibuněčný prostor; dále pak z fixních makrofágních buněk. K volným buňkám vyplňujícím tuto síť patří různé typy imunokompetentních buněk tvořených vývojovými stádii lymfocytů, dendritických buněk (DC), volnými makrofágy, plazmatickými buňkami a granulocyty. V řídké tkáni převažují retikulární buňky s dlouhými výběžky a v husté tkáni s výběžky krátkými, přičemž mezery mezi sítí retikulárních buněk jsou vyplněny amorfní hmotou a volnými buňkami, zejména lymfocyty. Větší imunitní orgány mají základní síť výrazněji vyvinutou. S výjimkou brzlíku a mandlí je tato síť tvořena

retikulárním pojivem mezenchymového původu. Zastoupení imunocytů není ve všech imunitních orgánech stejné. Lze říci, že v daném imunitním orgánu bývá zastoupeno vždy více typů resp. diferenciačních stádií buněk, přičemž v určité oblasti orgánu určitý typ buněk převládá.



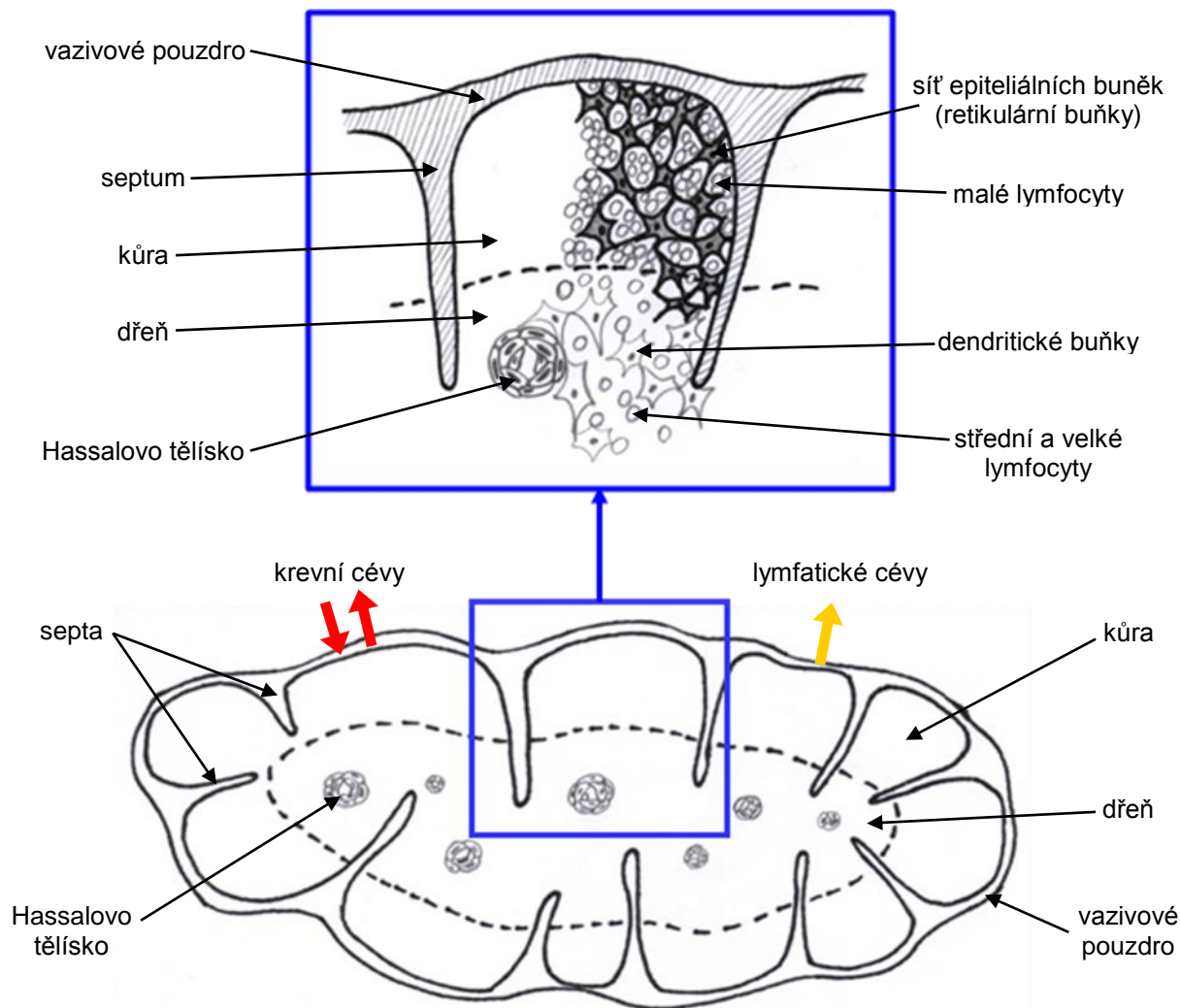
Obr. 2.1: Základní struktura imunitních orgánů.

2.2 KOSTNÍ DŘEŇ

je charakterizována venózními sinami (krevní splavy) oddělenými endotelovou výstelkou od intersticia (vymezená tkáň tvořená pojivovou tkání). Tato tkáň je osídlena progenitory hemopoetických buněčných linií. Kromě zrajících buněk se zde nachází i imunokompetentní B a T buňky vcestované krevním řečištěm, stromální buňky (retikulární, fibroblasty, osteogenní, endoteliální, tukové), takže kostní dřeň zastává funkci nejen primárního, ale i sekundárního lymfatického orgánu.

2.3 BRZLÍK (THYMUS)

je primární lymfatický orgán mezenchymálního (lymfocyty a dendritické buňky) a entodermálního (epitelové buňky) původu. Tkáň vzniká tak, že epitelové buňky se rozestupují a do prostoru mezi ně migrují lymfocyty. Z mezenchymu vznikají lymfocyty a dendritické thymové buňky, které se také podílí na stavbě thymu.



Obr. 2.2: Schéma celkové stavby brzlíku a detail lalůčku.

2.3.1 Stavba

Brzlík je obalen vazivovým pouzdem, ze kterého vybíhají směrem dovnitř orgánu vazivové přepážky (*septa*) a tyto oddělují jednotlivé lalůčky thymové tkáně. Každý lalůček je tvořen vnější vrstvou kůry (*cortex*) a centrální světlou oblastí nazývanou dřeň (*medulla*). Nosnou strukturou kůry jsou epiteliální buňky hvězdicovitého tvaru s velkými oválnými jádry, která se jeví jako světlá. Tyto buňky obsahují v cytoplasmě cytokeratinové fibrily, což dokládá jejich epiteliální původ. Jsou spolu spojeny desmosomy na koncích cytoplasmatických výběžků. Nosnou síť doplňují dendritické thymové buňky (patří mezi buňky prezentující antigen, APC), mezi nimiž se nachází imunocyty, přičemž převládajícím typem v brzlíku jsou prekurzory T lymfocytů tzv. thymocyty. V kůře převládají malé lymfocyty, v dřeni potom střední a velké, které mají větší podíl cytoplasmy, a proto se dřeň jeví ve světelném mikroskopu světlejší než kůra.

V dřeni se nachází tzv. Hassalova tělíska, tvořená koncentricky uspořádanými oploštělými elementy retikulárních buněk, které se ve středu tělíska rozpadají na bezbuněčnou hmotu. Ta je tvořena látkami hormonálního charakteru, z nichž nejdůležitější jsou thymozin α a β , thymopoetin a další. Pravděpodobně se částečně podílí na vývoji thymocytů a zprostředkovaně tak i sekundárních lymfatických orgánů. Na T lymfocyty působí tyto látky endokrinně-systémově, tj. působí na dálku. Přesná funkce těchto tělísek je však stále nejasná.

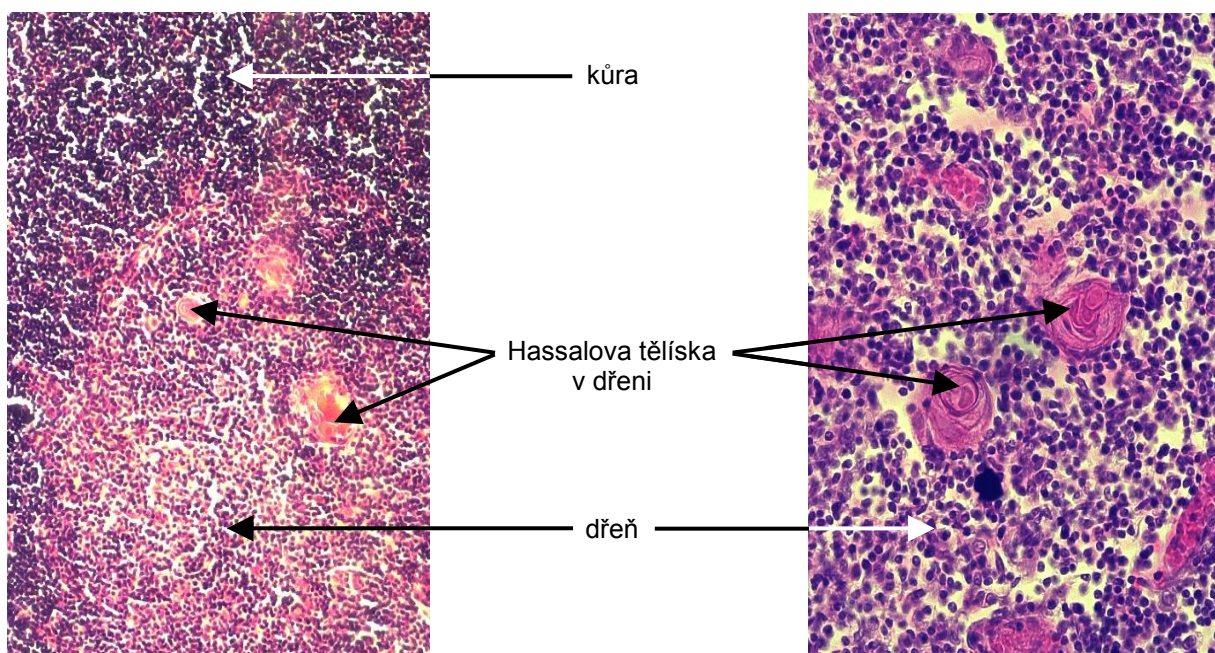
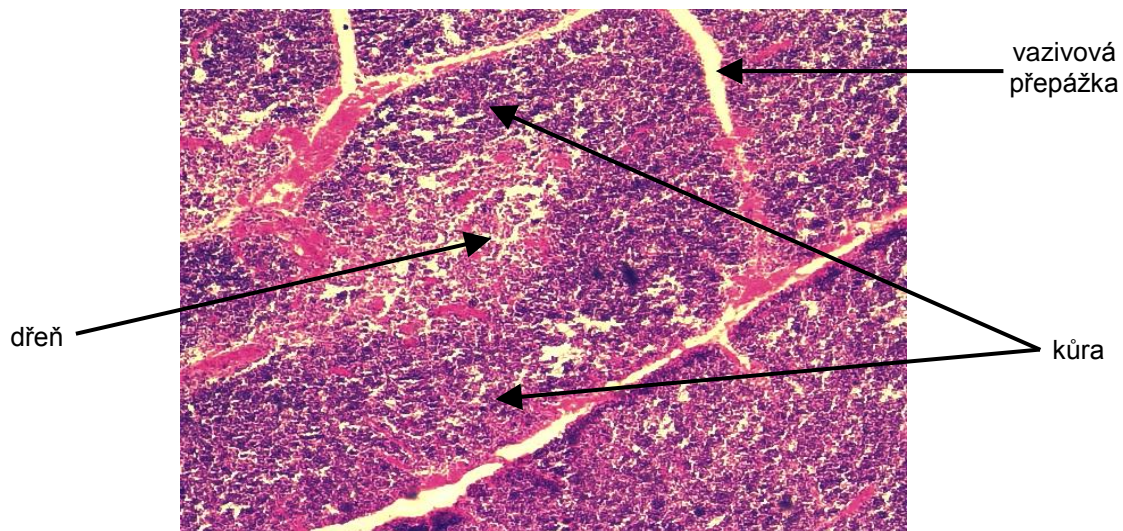
Cévy vstupují i vystupují přes pouzdro, lymfatické aferentní cévy zde ale nejsou – thymus lymfu nefiltruje!!! Pouze se zde tvoří malé množství lymfy, které thymus opouští eferentními lymfatickými cévami. V oblasti kůry se mezi krevními cévami a tkání thymu nachází tzv. hematothymická bariéra, která brání průniku antigenů do kůry thymu. V dřeni tato bariéra není vyvinuta.

Thymus je vzhledem k celkové velikosti těla největší po narození. Zhruba od puberty u člověka involuje a je postupně nahrazován tukovou tkání.

Do retikulární a dendritické sítě kůry migrují z kostní dřeně krví progenitory lymfocytů. Procházejí zráním a diferenciačním procesem, který končí specializací T populací na Th (pomocné) a Tc (cytotoxické) v dřeni thymu. Po vcestování prekurzorů lymfocytů do korové oblasti interagují tyto s DC a fagocyty. Tato interakce je zprostředkována rozpustnými faktory i přímou vazbou jejich membránových vazebných molekul. Spolupráce těchto buněk je velmi důležitá, neboť se podílí na rozpoznání autoreaktivních T buněk, které procházejí membránovými změnami (pozitivní a negativní selekcí). Z dřeneň putují lymfocyty do sekundárních lymfatických orgánů, do tzv. thymus závislých oblastí těchto orgánů, konkrétně do parakortikální oblasti lymfatických uzlin, do periarteriálních pochev v bílé pulpě sleziny, do Peyerových plátů aj., kde ovlivňují B lymfocyty.

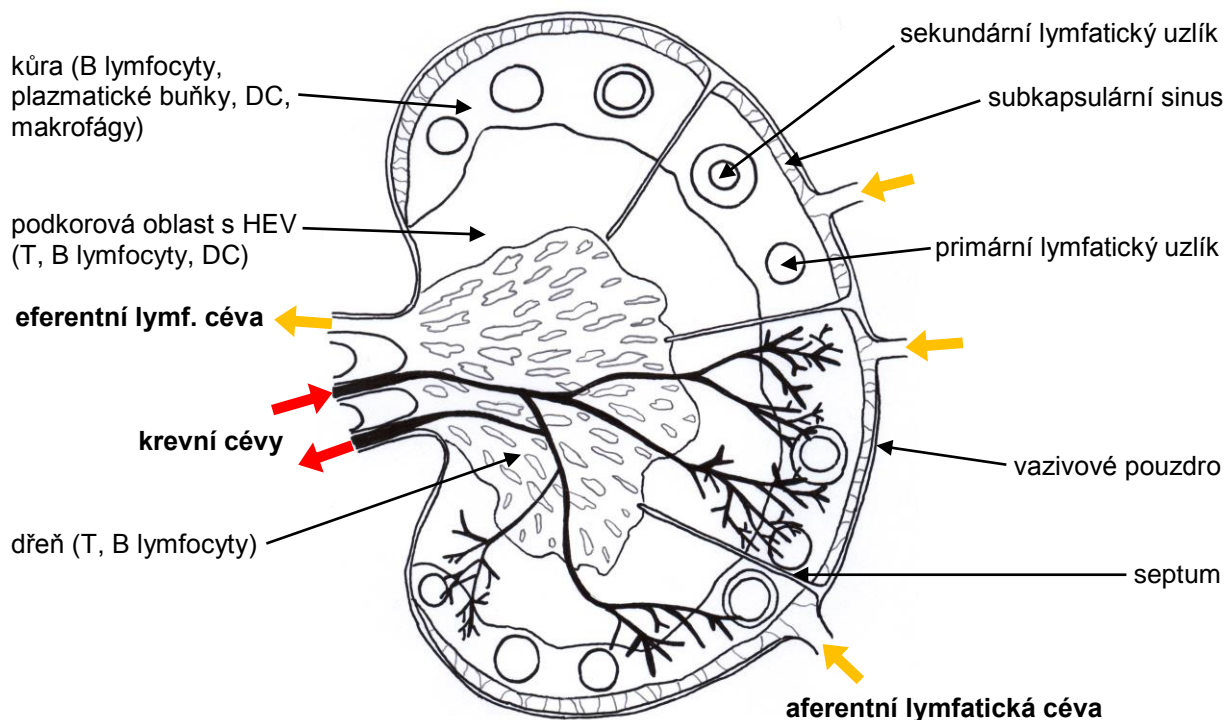
2.3.2 Význam

- v brzlíku dochází k diferenciaci T lymfocytů na Th a Tc buňky
- zanikají zde lymfocyty nevhodné pro další imunitní procesy (pozitivní, negativní klonální selekce)
- látkově stimuluje vliv na rozvoj a diferenciaci sekundárních orgánů; v thymu jsou produkovány tzv. thymové hormony, které působí jako růstové a diferenciační faktory lymfocytů
- je to orgán zodpovědný za buněčnou imunitu, v případě jeho poškození dochází u jedince k oslabení buněčné složky specifického imunitního systému



2.4 Lymfatická uzlina

Sekundární lymfatický orgán kulovitého až oválného tvaru, nacházejí se podél větších lymfatických cév, přičemž nahromaděny jsou zejména v tříselech, axile, v hrudní a břišní dutině, podél cév v oblasti krku apod. Základní funkcí uzlin je filtrace lymfy. Všechna lymfa, která vzniká ve tkáních z tkáňového moku, musí projít alespoň jednou uzlinou, než je navrácena do krevního oběhu.



Obr. 2.3: Schéma stavby lymfatické uzliny.

2.4.1 Stavba

Na povrchu lymfatických uzlin se nachází vazivové pouzdro vytvářející podobně jako v thymu přepážky vybíhající směrem dovnitř orgánu. Na povrchu lymfatické uzliny je dále patrné vkleslé místo tzv. hilus, kudy do uzliny vchází a kde vychází krevní cévy. Vlastní tkáň uzliny je rozlišena na zevní korovou oblast, vnitřní kůru (podkorovou oblast) a dřeň. Zevní korová oblast se nachází pod vazivovým obalem. Na jejím povrchu je vytvořen tzv. subkapsulární sinus, na který navazují intermediální (marginální) siny a posléze dřeňové siny. Těmito siny se rozlévá lymfa, která do uzliny vstupuje přes pouzdro a nejdříve tak prochází do subkapsulárního sinu.

V okolí sinů se nachází velké množství makrofágů. Jejich výběžky i výběžky dalších antigen prezentujících buněk zasahují do lumen sinů, kde vychytávají antigeny přinášené lymfou. Ve speciálních cévách podkorové oblasti - malé větvy s vysokým endotelem (**High Endothelial Venules**) vstupují do uzliny z krevního oběhu také B i T lymfocyty. B lymfocyty interagují s T lymfocyty, které osídlují podkorovou oblast, a pak ustupují do korové části, kde se nachází ve folikulárních uzlících. V obou oblastech kůry se pak nachází také dendritické buňky koncentrující antigen. Lymfa pročištěná buňkami se sbírá do eferentních lymfatických cév a v místě hilu opouští uzlinu.

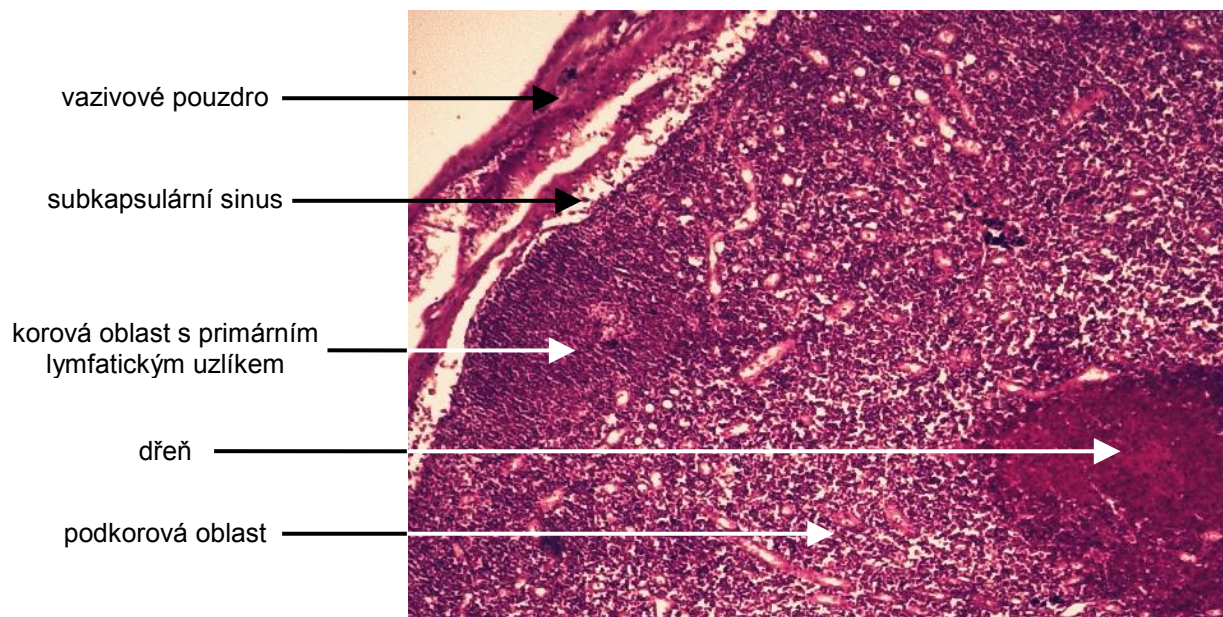
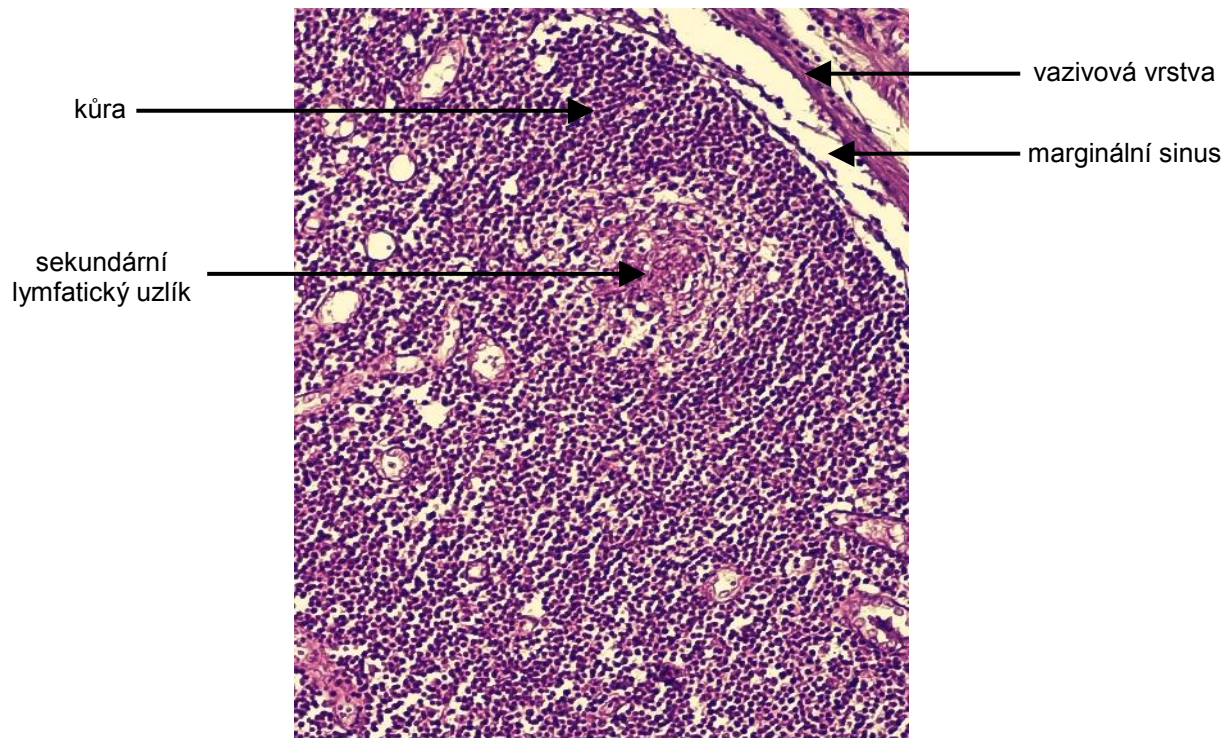
Nejdůležitějším útvarem zevní korové oblasti jsou lymfatické uzlíky. Podkorová vrstva obsahuje méně lymfoidních buněk a uzlíky se zde nevyskytují. Dřeň je tvořena retikulární sítí, která se formuje do tzv. dřeňových provazců, mezi nimiž se nacházejí volné prostory vyplněné lymfou – dřeňové siny. Převládajícím buněčným typem v dřeni jsou dendritické buňky, případně makrofágy a plazmatické buňky.

Princip imunitní reakce v uzlině spočívá v tom, že antigeny obsažené v lymfě se při průtoku lymfy uzlinou zachycují fagocytózou v antigen prezentujících buňkách (APC), poté jsou prezentovány lymfocytům, které pod jejich vlivem prolifерují a diferencují do stadia plazmatických buněk nebo imunokompetentních T lymfocytů. Proces prolifерace a diferenciacе se uskutečňuje právě v lymfatických uzlících nacházejících se v korové oblasti uzliny. Pokud v uzlině probíhá intenzivní imunitní odpověď, uzlina až několikanásobně zvětšuje svůj objem a uzlíky přechází z primárních na

sekundární s vnitřní světlejší oblastí. Světlejší centra jsou tvořena právě plasmatickými buňkami schopnými produkovat protilátky. Lymfocyty opouštějí lymfatické uzliny krevním systémem a cestou eferentních lymfatických cév, které ústí také do krevního oběhu. Prostřednictvím krevních cév se lymfocyty mohou dostat znovu až zpět do uzliny a kolovat tak v organismu.

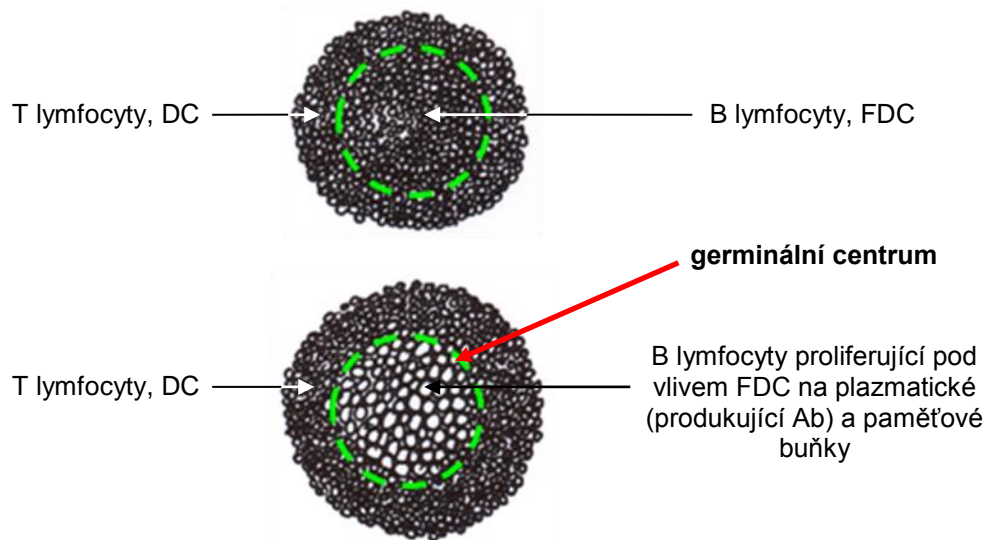
2.4.2 Význam

- lymfatické uzliny jsou prvním místem, kde se spouští imunitní odpověď na antigen, který se sem dostal lymfou z tkání
- lymfatické uzliny filtrují a očišťují lymfu od cizorodých částic dříve, než postupuje její proud do další části těla. V případě, že uzliny nestačí zneškodnit infekci, dochází ke snadnému průniku infekce do krve a jejímu rozšíření do celého organismu.
- jako sekundární lymfatický orgán umožňuje maturaci imunokompetentních buněk



2.5 LYMFATICKÉ UZLÍKY (FOLIKULY)

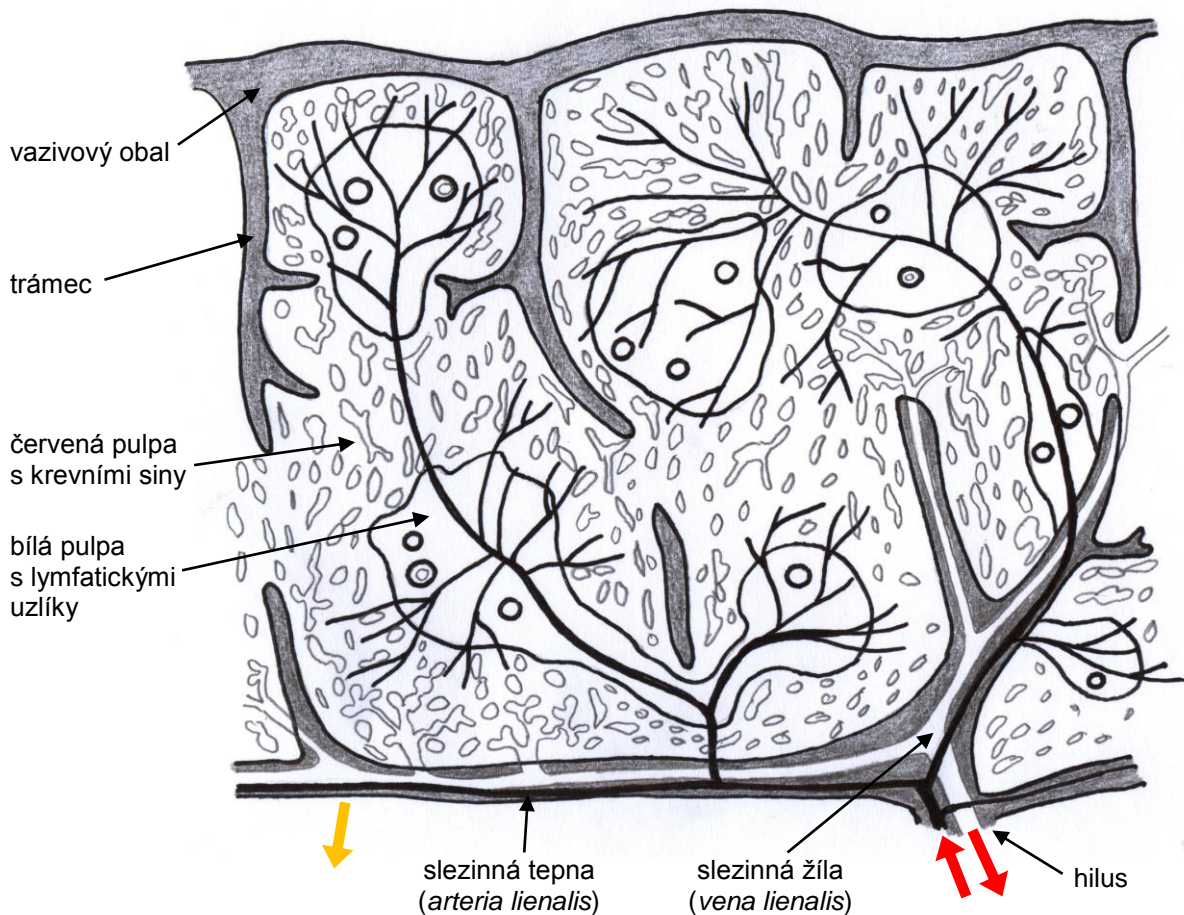
přítomné v sekundárních lymfatických orgánech (lymfatická uzlina, slezina, mandle, Peyerovy pláty) jsou kulovité útvary husté lymforetikulární tkáně o průměru 100 - 250 μm , jejichž počet se výrazně zvyšuje v obdobích infekce. Základem lymfatických uzlíků je okrsek retikulárního pojiva mezenchymového původu. Rozlišujeme primární (nestimulovaný) a sekundární (stimulovaný) stav folikulů. Primární uzlíky obsahují klidové B lymfocyty, které nebyly stimulovány antigenem. Sekundární uzlíky vytváří zárodečná (germinální) centra, kde B lymfocyty svými vysokoafinitními receptory rozpoznávají antigen. Ten jim prezentují folikulární dendritické buňky (FDC) v podobě nezpracovaného imunokomplexu Ag–Ab. FDC se nachází nejdříve ve folikulech, odkud pak migrují také do okolních oblastí. B lymfocyty pod vlivem antigenní stimulace začínají proliferovat a diferencovat na plazmatické buňky, které produkují Ab. Protože jsou plazmatické buňky ve srovnání s nediferencovanými B lymfocyty větší, jeví se oblast zárodečného centra uzlíku jako světlejší (Obr. 2.4B). Současně se vytváří také paměťové buňky důležité pro rychlejší průběh sekundární imunitní odpovědi.



Obr. 2.4: Schéma uspořádání primárního (A) a sekundárního (B) lymfatického uzlíku.

2.6 SLEZINA (LIEN)

je sekundárním lymfatickým orgánem a u člověka také největším z lymfoidních orgánů.



Obr. 2.5: Schéma stavby sleziny.

2.6.1 Stavba

Na povrchu sleziny se nachází vazivový obal – pouzdro, které podobně jako u dříve popsaných orgánů vysílá přepážky (trabekuly) směrem do nitra orgánu. Vnitřní hmota sleziny se nazývá parenchym neboli pulpa. Na mediálním povrchu je vytvořen hilus, kde vstupuje arterie a vystupuje vena a eferentní lymfatická céva. Nosnými elementy sleziny jsou retikulární buňky, z imunocytů jsou zastoupeny lymfoidní buňky, makrofágy a dendritické buňky.

Slezinnou pulpu je možné i pouhým okem na čerstvém materiálu rozlišit na bílou a červenou. V bílé pulpě se nacházejí lymfatické uzlíky. Červená pulpa je histologicky tvořena retikulární tkání a vysokým obsahem retikulárních vláken, Billrothovými provazci a krevními sinými. Vazivové struktury tkáně tzv. Billrothovy provazce jsou tvořeny retikulocytární sítí vyplněnou krevními buňkami, lymfocyty, makrofágy a plazmatickými buňkami. Billrothovy provazce jsou místem zániku červených krvinek. Krevní sininy jsou krevní prostory 35 - 40 μm široké, bohatě se větví a jsou nesouvislou vrstvou spojeny s bílou pulpou. Výstelku sinů tvoří retikulární buňky, krevní buňky, makrofágy a lymfocyty.

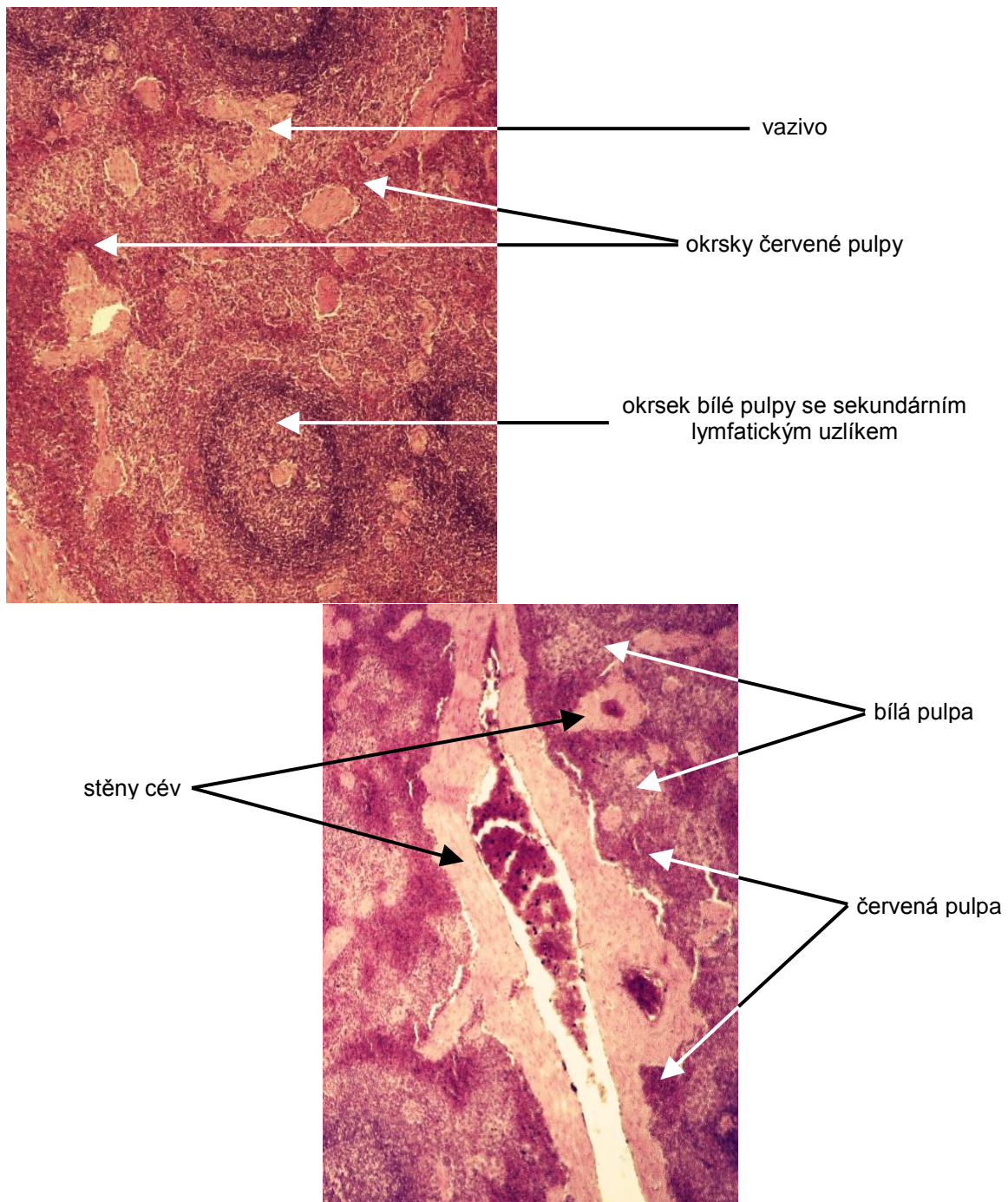
Tepenný oběh vychází z *arterie lienalis*, která se po vstupu do hilu sleziny větví a v trabekulách vstupuje směrem dovnitř orgánu. V místech, kde arteriální větve trámce opouští a vstupují do parenchymu, jsou obaleny bílou pulpou, ve které převládají lymfocyty. Tyto oblasti se nazývají jako tzv. periarteriální lymfatické pochvy (PALS). Arteriální řečiště potom přechází do krevních sinů v červené pulpě a následně je krev sbírána do žilního řečiště, které prostřednictvím *vena lienalis* vystupuje z hilu ven. Mezi bílou a červenou pulpou se nachází tzv. marginální zóna, plynule navazující na tkáň červené pulpy, obsahuje málo lymfocytů, zato velmi mnoho makrofágů a DC buňky patřící k APC. Zde se uskutečňuje hlavní část antigenní „filtrace“ krve. Zachycené antigeny jsou prezentovány lymfocytům, které zde mohou přestupovat z arterií do pulpy, aktivovat se a proliferovat v místech

lymfatických uzlíků (zejm. B lymfocyty), a tím zde může být účinně realizována imunitní odpověď. Vznikající protilátky jsou odváděny žilním řečištěm do oběhu. V bílé pulpě sleziny lze rozlišit:

- oblasti osídlené převážně T lymfocyty – periarteriální pochvy
- oblasti s převahou B lymfocytů – marginální zóna, periferní bílá pulpa a lymfatické uzlíky

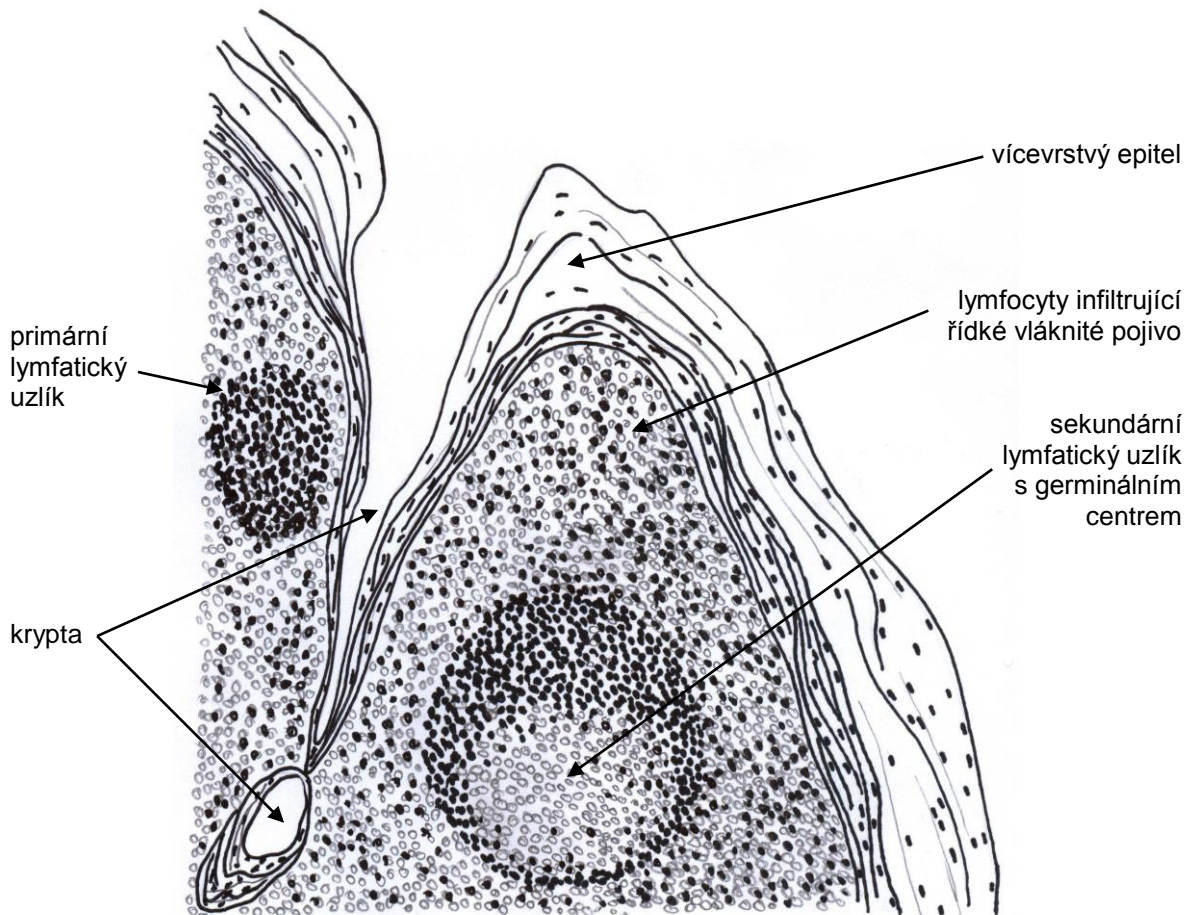
2.6.2 Význam

- imunologická úloha jakožto sekundární lymfatický orgán je určována diferenciací B a T lymfocytů vedoucí k tvorbě protilátek plazmatickými buňkami. Dochází zde především ke kontaktu velkého množství imunokompetentních buněk s krví, proto se slezina označuje někdy také jako „krevní filtr“.
- další důležitou funkcí je destrukce erytrocytů, kdy jsou poškozené a přestálé červené krvinky i trombocyty fagocytovány makrofágy Billrothových provazců a výstelkovými buňkami venozních sinů. Odpadní látky se hromadí v Billrothových provazcích (nachází se zde hemosiderin vázající železo, které je poté zdrojem pro nové erytrocyty).
- Slouží jako reservoár krve, kterou v případě potřeby vrací do krevního oběhu. Při silných ztrátách krve (chudokrevnosti, otravách) zde dochází ke krvetvorbě.



2.7 MANDLE (TONSILLA)

Mandle jsou sekundárním lymfatickým orgánem entodermálního původu (epitelové buňky). Jsou složeny z částečně opouzdřené lymfoidní tkáně. Nachází se pod epitelem v počátečním úseku trávicího traktu ve stěně hltanu jako mandle tzv. Waldeyerova kruhu a podle své lokalizace se dále dělí na mandle patrové (párová), nosní (nepárová) a podjazykové (párová).



Obr. 2.6: Schéma stavby mandle.

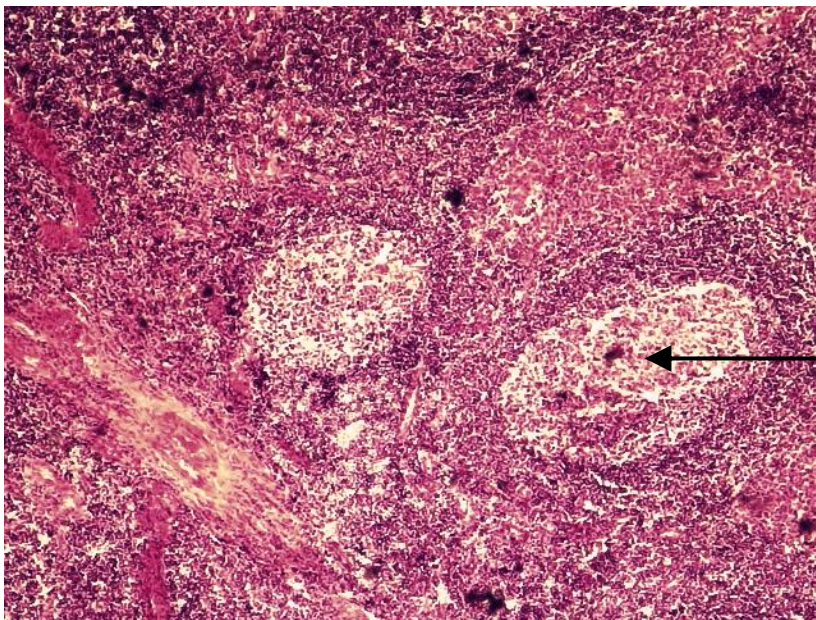
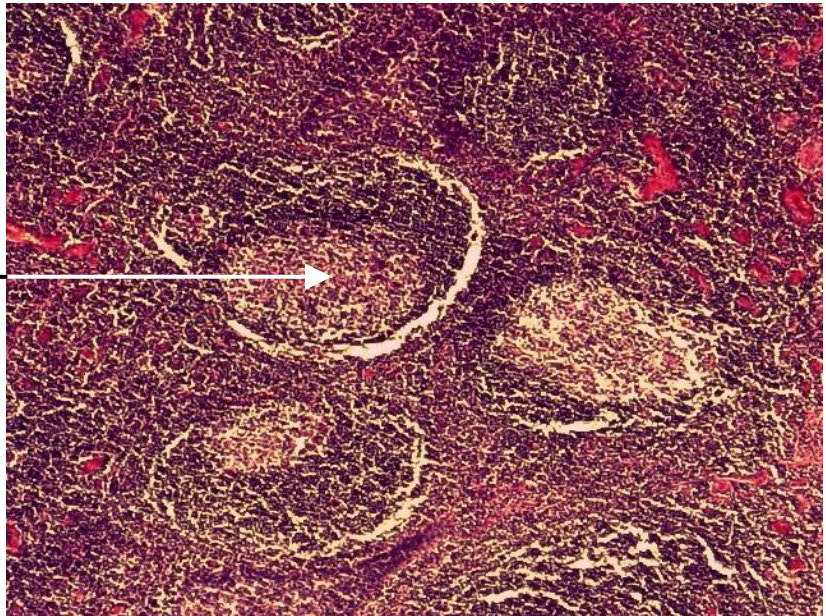
2.7.1 Stavba

Povrch mandlí je vystlán vrstevnatým dlaždicovým epitelem. Buňky lymfocytů hromadí se pod dlaždicovým epitelem způsobují roztlačování epitelálních buněk, které tak nabývají hvězdicového tvaru. Samotné mandle tvoří pod epitelem souvislý pás lymfoidní tkáně, ve kterém se nacházejí lymfatické uzlíky většinou se zárodečnými centry, kde je realizována imunitní odpověď v reakci na antigeny vstupující orálními a nosními cestami do organismu. Na patrových mandlích jsou výrazně vyvinuté tzv. krypty – epitelové záhyby, které se zanořují hluboko do tkáně tonzil. Na jejich spodině se nacházejí odloupané epitelální buňky, lymfocyty, živé a mrtvé bakterie. Při zánětu se tyto krypty jeví jako „hnisavé čepy“. Nosní mandle nemá krypty vyvinuté, jazykové mají kryptu pouze jednu.

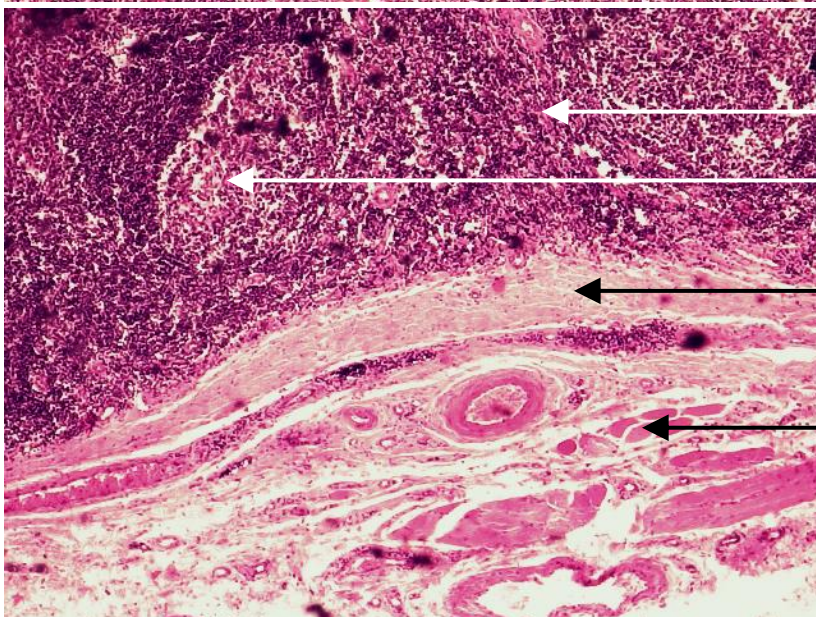
2.7.2 Význam

- ochrana organismu před antigeny vstupující přes nosní a ústní dutinu (hlavní cesty průniku antigenů do organismu)
- působí jako sekundární lymfatický orgán

sekundární
lymfatický uzlík
s proliferujícími
B lymfocyty



sekundární
lymfatický uzlík
s proliferujícími
B lymfocyty



lymforetikulární pojivo

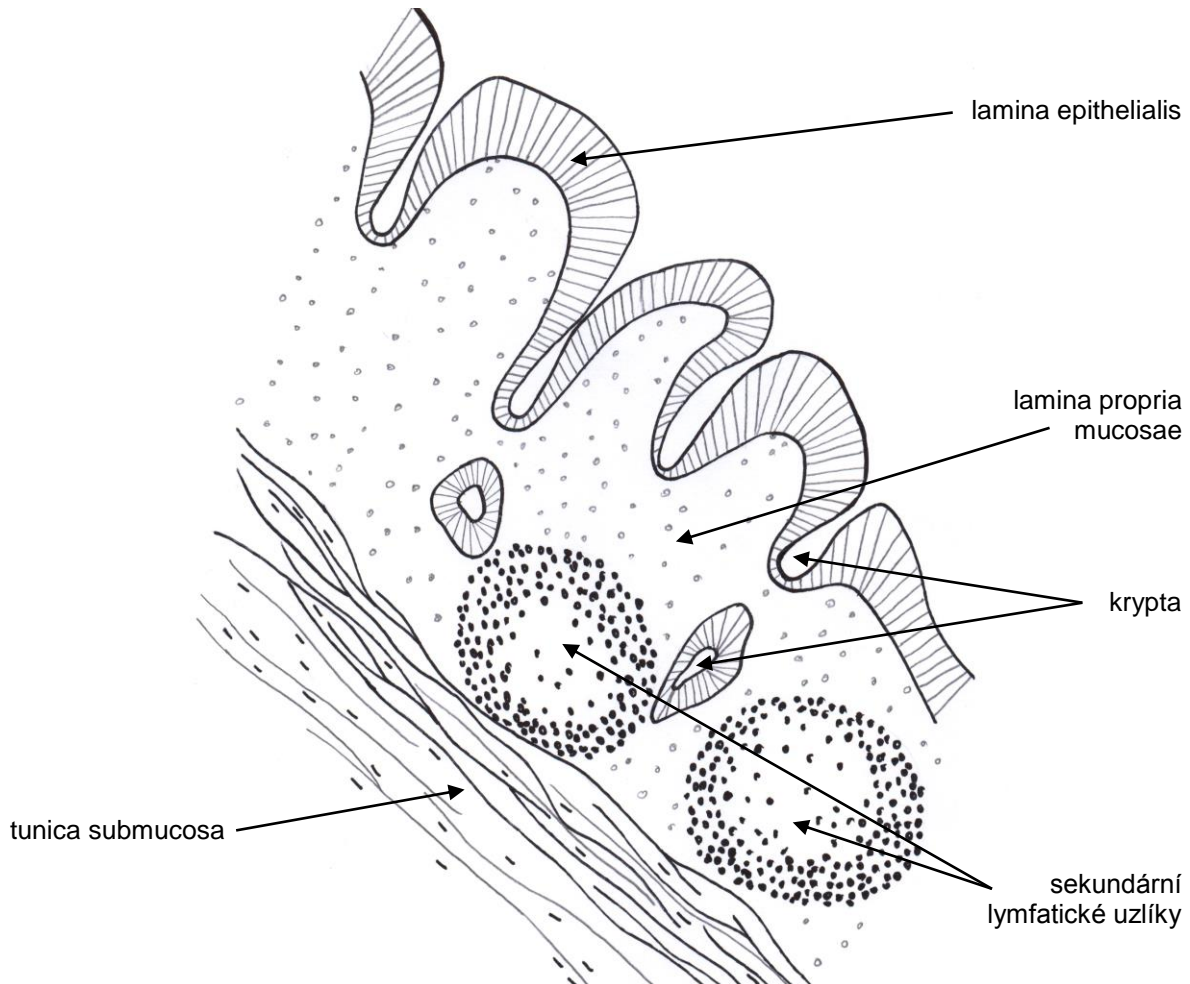
lymfatický uzlík

vazivo

hladká svalovina

2.8 Peyeroovy pláty

je organizovaná lymfatická tkáň, která je jedním ze tří typů lymfatické tkáně slizničního imunitního systému. Nachází ve vlastní slizniční vrstvě - *lamina propria mucosae* tenkého střeva a apendixu. Patří mezi neopouzdřenou lymfoidní tkáň.



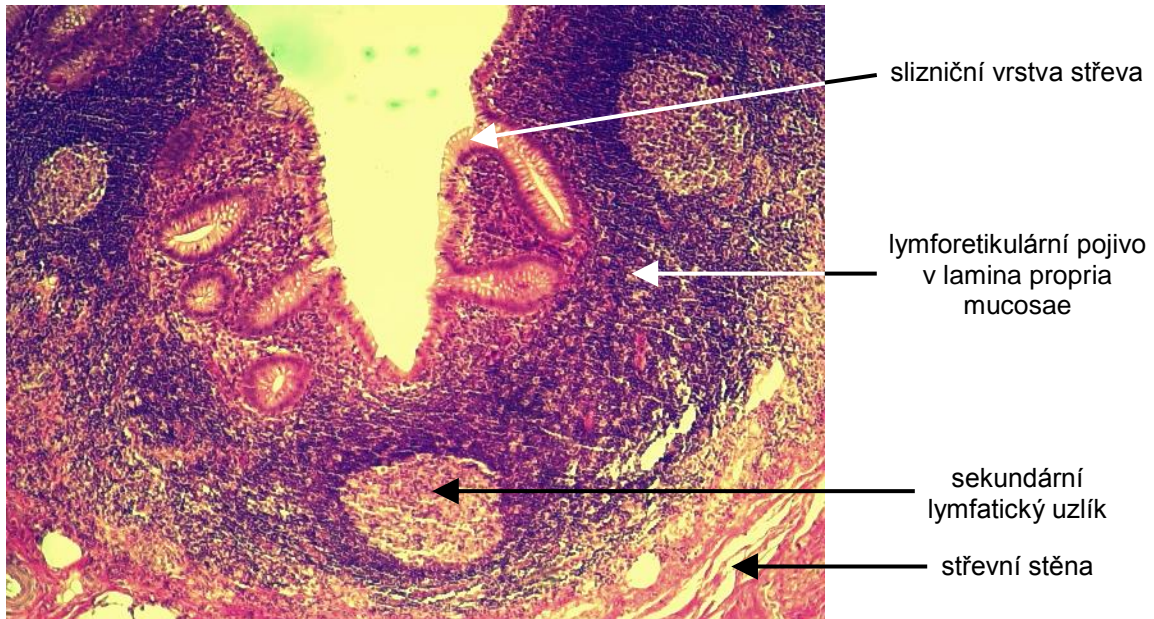
Obr. 2.7: Schéma uspořádání Peyeroových plátů v tenkém střevě.

2.8.1 Stavba

Jde o nakupení lymfatických uzlíků s B lymfocyty a obklopené T lymfocyty. Uprostřed folikulů se nachází FDC buňky s funkcí předkládat imunokomplexy imunokompetentním buňkám, DC buňky a makrofágy. Epitel asociovaný s folikuly (FAE) obsahuje velké množství specializovaných epitelových buněk zvaných **M-buňky**. Prostupují epitelem střevní stěny a vyznačují se intenzivní pinocytózou. Jejich hlavní funkcí je vychytávat makromolekuly, bakterie, viry, prvoky a přenášet je do pojiva k makrofágům, méně k lymfocytům. Další buňky ležící mezi epitelovými buňkami sliznice (v klících tenkého střeva) se označují jako intraepitelové lymfocyty; většina jich patří mezi T lymfocyty. Úloha intraepiteliálních lymfocytů $T_{\alpha\beta}CD8+$ je především regulační (potlačení nežádoucích reakcí proti potravinovým alergenům). Intraepiteliální T-lymfocyty $\gamma\delta$ se podílejí na udržování integrity sliznic a secernují cytokiny důležité při hojení poškozených epitelů.

2.8.2 Význam

- zajišťují obranu trávicího systému před infekcí
- působí jako sekundární lymfatický orgán



2.9 Neopouzdržená lymfatická tkáň

se nachází v řídkém vazivu v různých částech těla. Nejvíce je vyvinuta v *lamina propria* trávicího traktu, v dýchacím nebo urogenitálním traktu. V trávicí soustavě se pro tyto struktury používá označení Peyerovy pláty (plaky) nebo se někdy označují jako GALT, resp. MALT čili lymfoidní tkáň asociovaná se střevem, resp. sliznicemi – mukosou („*Gut/Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*“). Histologicky má tato neopouzdržená tkáň podobnou strukturu jako uzlíky v lymfatických uzlinách skládajících se z hustě nakupených T lymfocytů (na obvodu uzlíku) a B lymfocytů v centru, které se diferencují na plazmatické buňky.