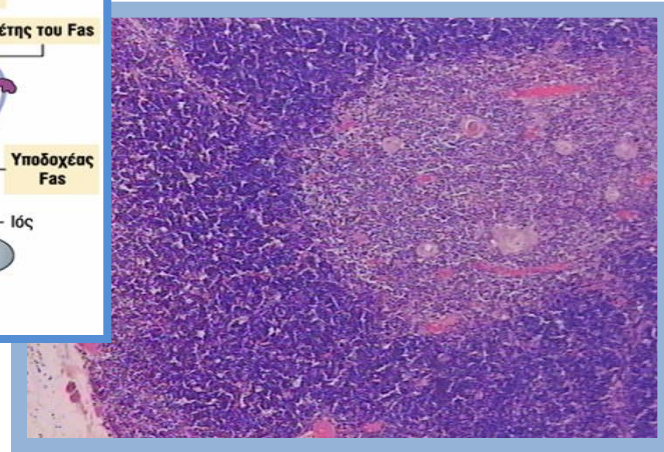
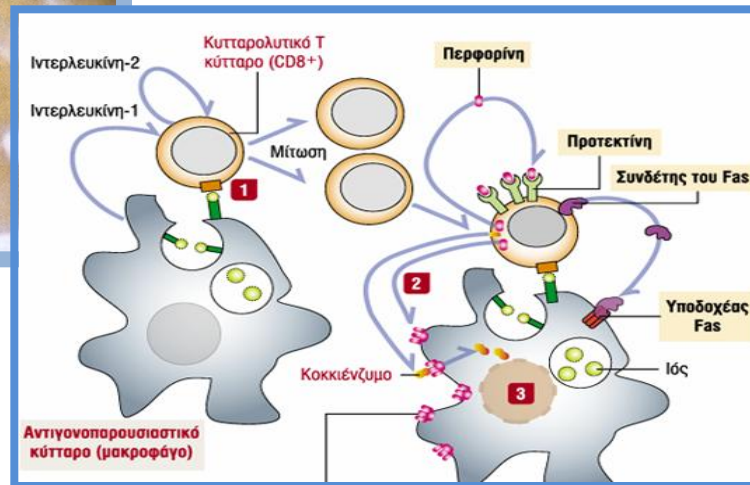
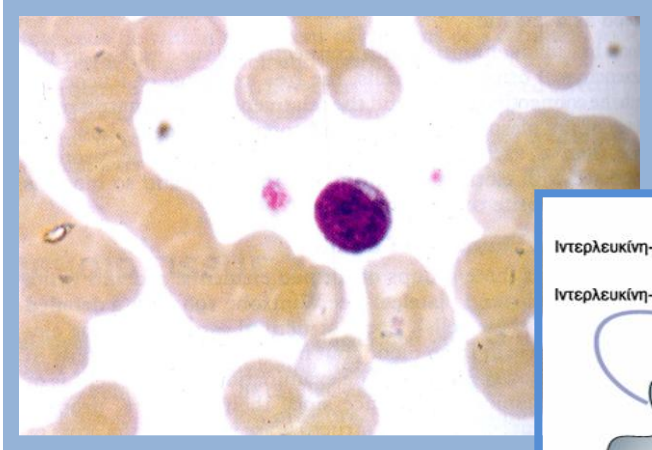


Ανοσοποιητικό σύστημα Λεμφικά όργανα 2.



Υπατία Δούση-Αναγνωστοπούλου, MD, PhD
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

Αυτο-ανοχή

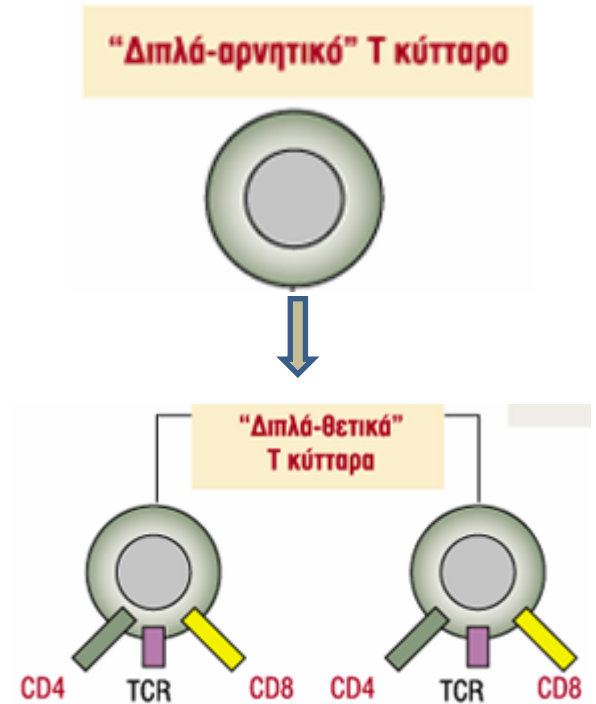
- Τα Τ λεμφοκύτταρα αντιδρούν έναντι **ξένου αντιγόνου** συνδεδεμένου με αυτόλογα ΜΗC μόρια, αλλά όχι έναντι αυτο-αντιγονικών πεπτιδικών θραυσμάτων συνδεδεμένων με αυτόλογα ΜΗC μόρια,
- αυτό επιτυγχάνεται μέσω **θετικής επιλογής** ως προς :
 - τον αυτόλογο **ΜΗC περιορισμό** και
 - **αυτοανοχής**: αδυναμία απόκρισης σε αυτοαντιγόνο,
- μέσω **αρνητικής επιλογής** ως προς :
 - τη μη ικανότητα να αναγνωρίζουν οποιοδήποτε ΜΗC μόριο,
 - την αναγνώριση αυτο-μορίων.

Αυτο-ανοχή

- Κατά την ωρίμανση, επιβιώνουν **μόνο** τα T κύτταρα που αναγνωρίζουν ξένα πεπτίδια και αυτόλογα MHC μόρια.
 - Θυμικά φλοιώδη επιθηλιοκύτταρα σχετίζονται με τη **θετική επιλογή T λεμφοκυττάρων,**
 - Θυμικά επιθηλιοκύτταρα μυελού σχετίζονται με την **αρνητική επιλογή T λεμφοκυττάρων,**
- Αλληλεπίδραση MHC μορίων επιθηλιοκυττάρων και TCR αναπτυσσόμενων T κυττάρων γίνεται μέσω **ανοσολογικής σύναψης**

Ωρίμανση T λεμφοκυττάρων στο θύμο

- φτάνουν στο φλοιό του θύμου από το μυελό «**διπλά-αρνητικά**» T λεμφοκύτταρα (χωρίς δείκτες επιφανείας),
- μετά από αλληλεπίδραση με τα επιθηλιοκύτταρα, εκφράζουν τον TCR και αμφότερους τους **συν-υποδοχείς CD4 και CD8** («**διπλά-θετικά**» κύτταρα)
- οι αλυσίδες του TCR υπόκεινται σε γονιδιακό ανασυνδυασμό, ώστε να αναγνωρίζουν πολλά ξένα αντιγόνα



Ωρίμανση T λεμφοκυττάρων στο θύμο

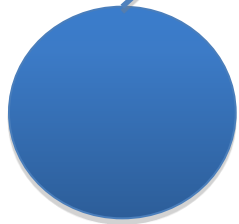
«διπλά-θετικά» T λεμφοκύτταρα

αναγνωρίζουν
αυτόλογα MHC μόρια

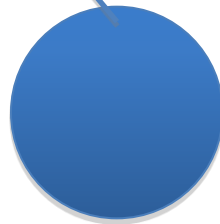
ωρίμανση

θετική επιλογή

«μονά-θετικά» T λεμφοκύτταρα



CD4+



CD8+

δεν αναγνωρίζουν
αυτόλογα MHC μόρια

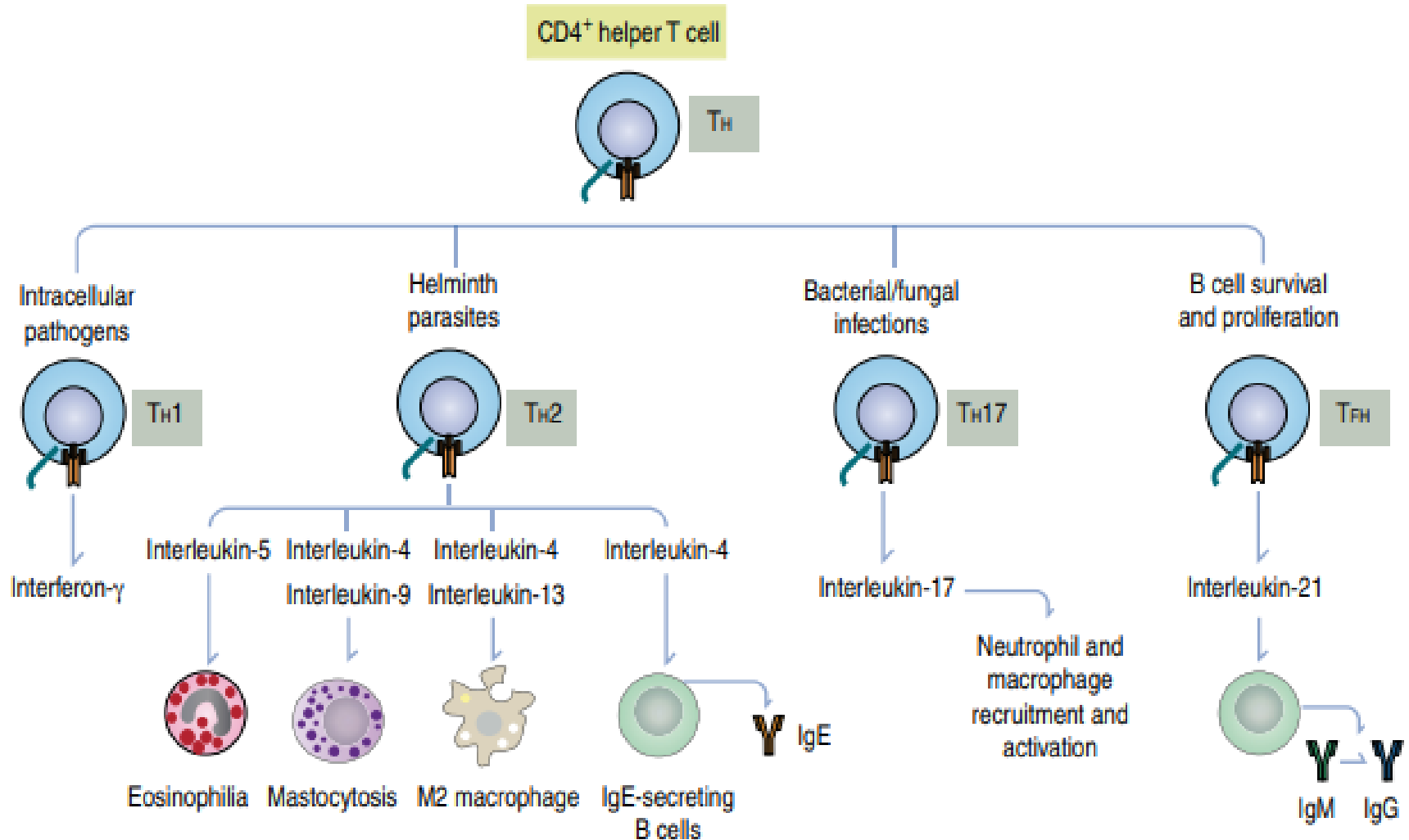
αρνητική επιλογή

απόπτωση

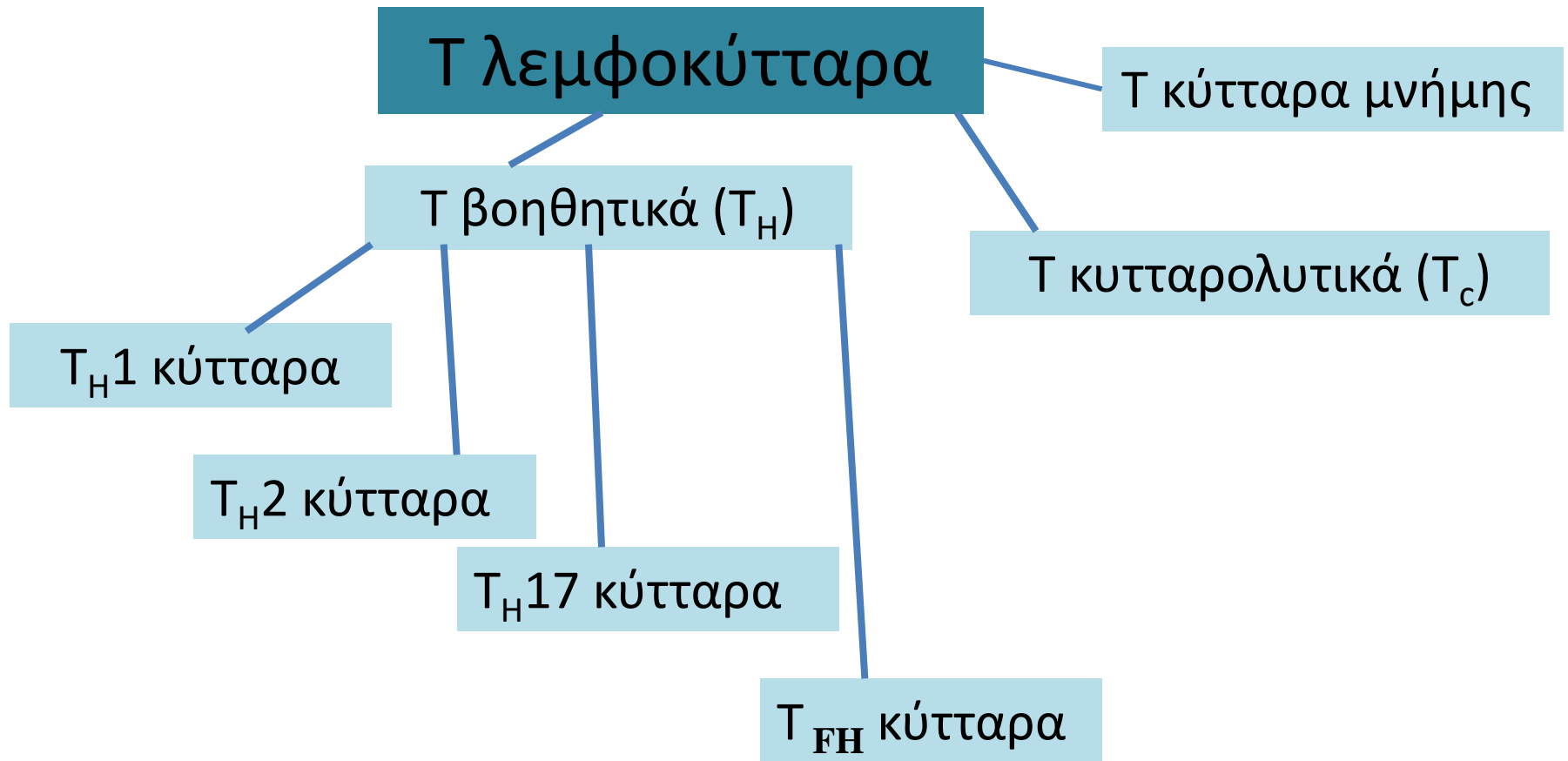
Υπότυποι $T_{B(H)}$ λεμφοκυττάρων

- **T βοηθητικά λεμφοκύτταρα (helper, T_H)** : εκφράζουν τον TCR, τον συν-υποδοχέα CD4 και αναγνωρίζουν MHC τάξης II μόρια,
 - **T_H1 κύτταρα**: συμμετέχουν σε **τύπου 1** μεσολαβούμενη κυτταρική ανοσία, για **ενδοκυττάρια παθογόνα** με συμμετοχή μακροφάγων, παράγουν ιντερφερόνη- γ ,
 - **T_H2 κύτταρα**: συμμετέχουν σε **τύπου 2** μεσολαβούμενη κυτταρική ανοσία από **ελμινθικά εντερικά παράσιτα**, με παραγωγή ανοσοσφαιρίνης E για ενεργοποίηση ηωσινόφιλων, βασεόφιλων και σιτευτικών κυττάρων, χωρίς συμμετοχή μακροφάγων, παράγουν IL-4, -5, -9 και IL-13,
 - **T_H17 κύτταρα**: συμμετέχουν σε **τύπου 3** μεσολαβούμενη κυτταρική ανοσία από **βακτήρια και μύκητες**, παράγουν IL-17, και ενεργοποιούν ουδετερόφιλα και μακροφάγα,
 - **T_{FH} (LB λεμφοζιδιακά βοηθητικά) κύτταρα**: βοηθούν στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των B λεμφοκυττάρων στην αραιοχρωματική περιοχή των βλαστικών κέντρων των λεμφαδένων,

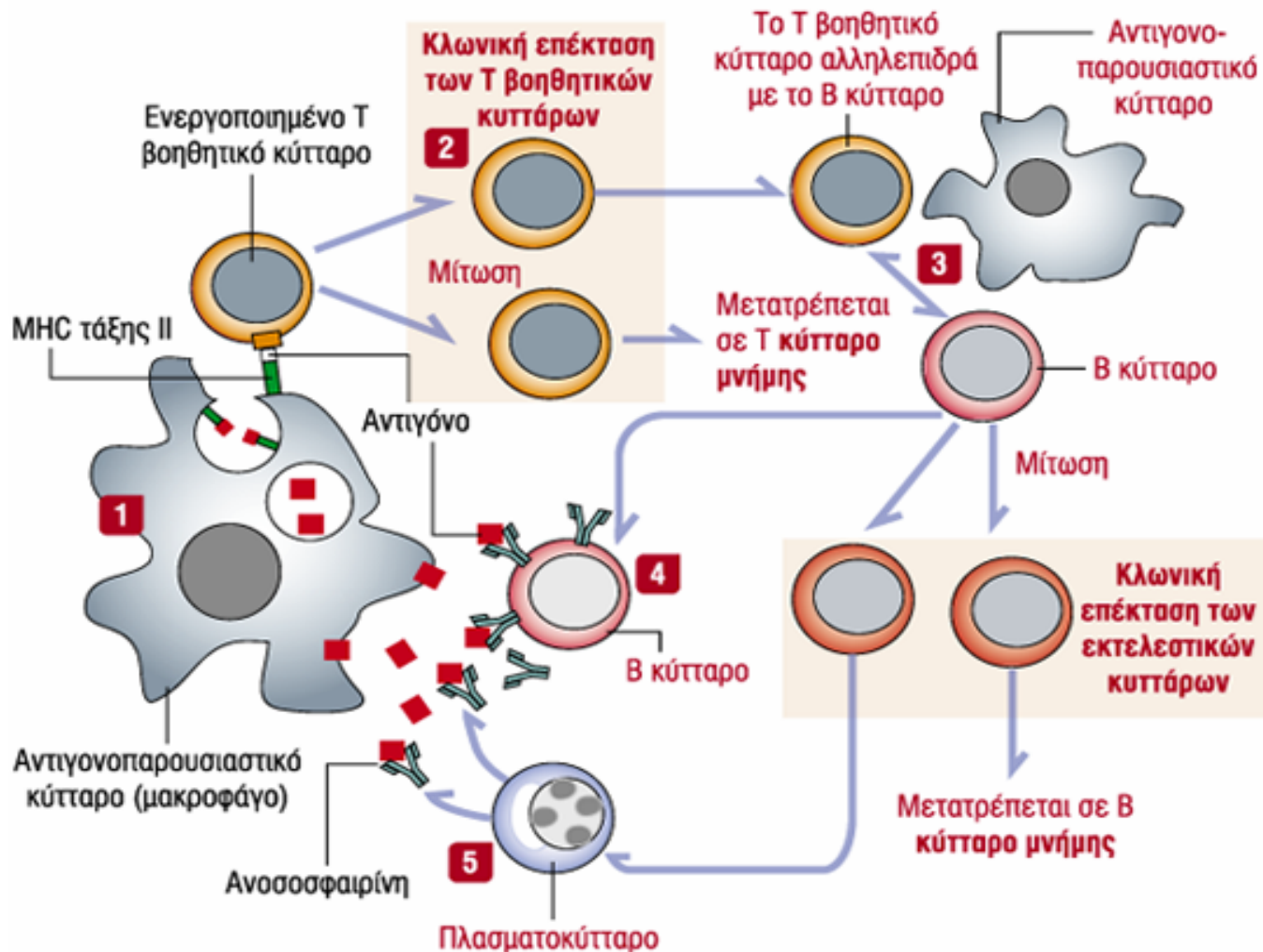
T helper cells (T_H)



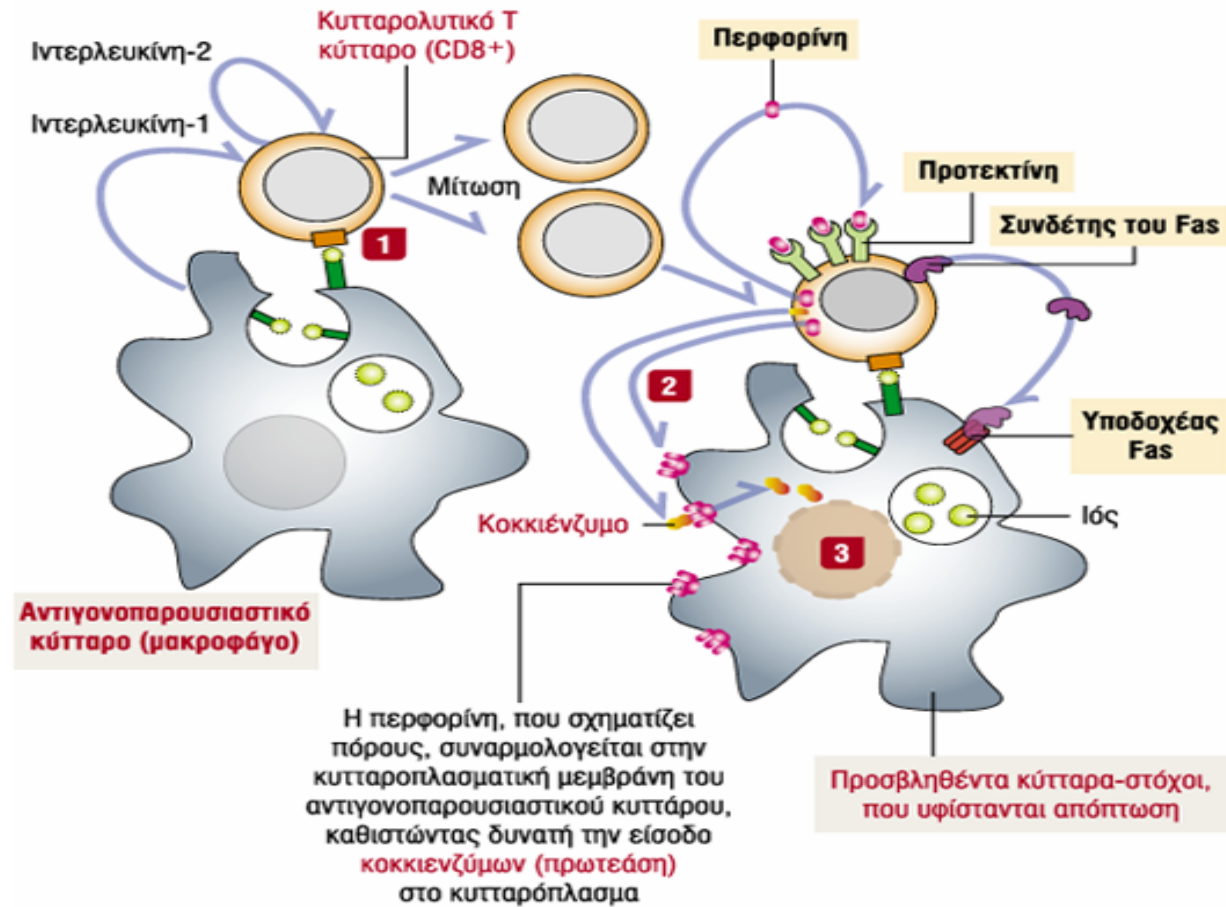
Κατηγορίες Τ λεμφικών κυττάρων



Δράση Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων

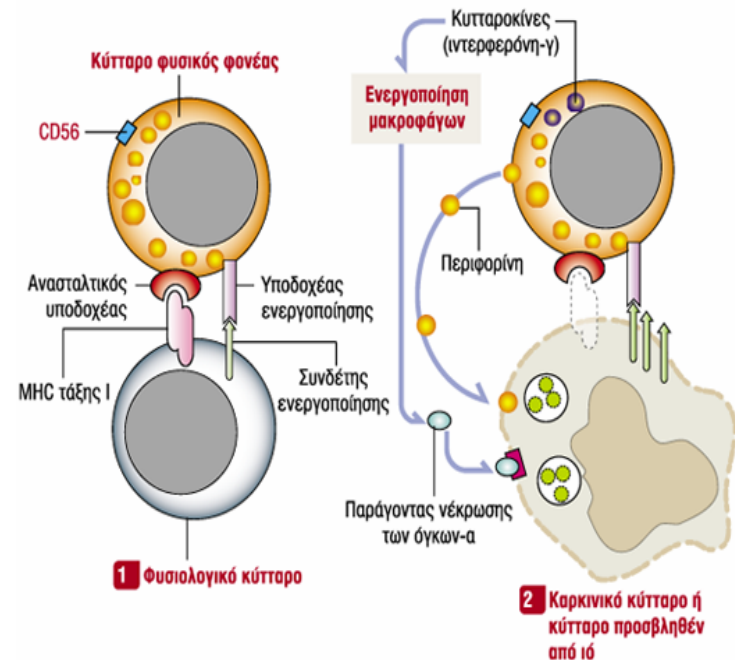


Δράση T κυτταρολυτικών λεμφοκυττάρων



Δράση κυττάρων φυσικών φονέων (NK)

- **κύτταρα φυσικοί φονείς:** εκφράζουν υποδοχείς ενεργοποίησης, ανασταλτικούς υποδοχείς και το CD56,
- δεν ενεργοποιούνται από το αντιγόνο, δεν εκφράζουν τον TCR,
- τα NK κύτταρα ενεργοποιούνται όταν κύτταρα καρκινικά, ή προσβεβλημένα από ιούς δεν εκφράζουν μόρια MHC κλάσης I, ή υπερεκφράζουν τον συνδέτη ενεργοποίησης,
- απελευθερώνουν **περφορίνη** και **κυτταροκίνες** και, με κινητοποίηση και των μακροφάγων, καταστρέφουν τα κύτταρα-στόχους.



Κατηγορίες λεμφικών κυττάρων

B λεμφοκύτταρα

Ώριμα B λεμφοκύτταρα

B κύτταρα μνήμης

Πλασματοκύτταρα

T λεμφοκύτταρα

T κύτταρα μνήμης

T βοηθητικά (T_H)

T κυτταρολυτικά (T_C)

T_H1 κύτταρα

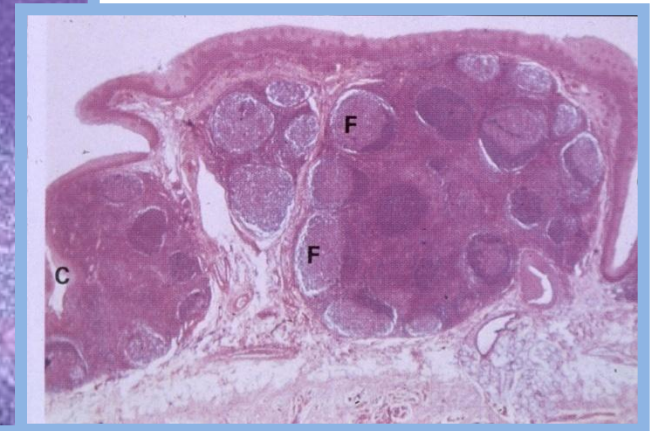
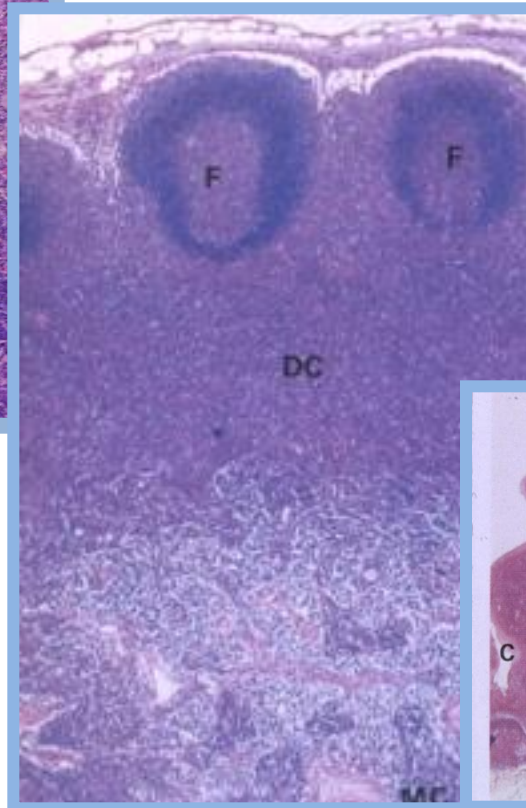
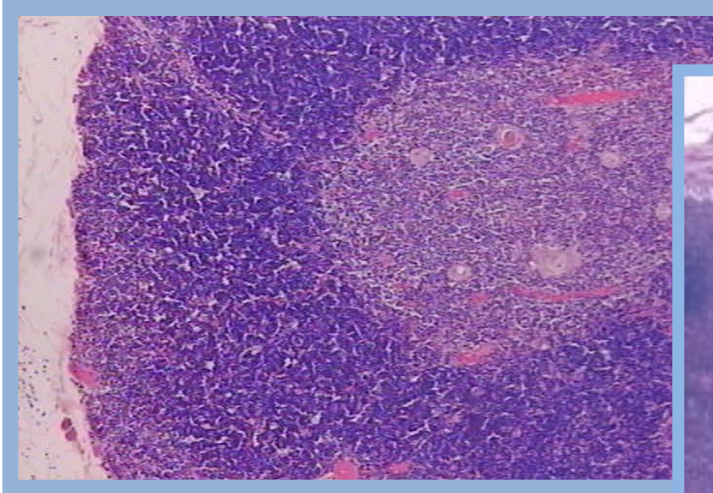
T_{FH} κύτταρα

T_H2 κύτταρα

T_H17 κύτταρα

Κύτταρα φυσικοί φονείς (NK)

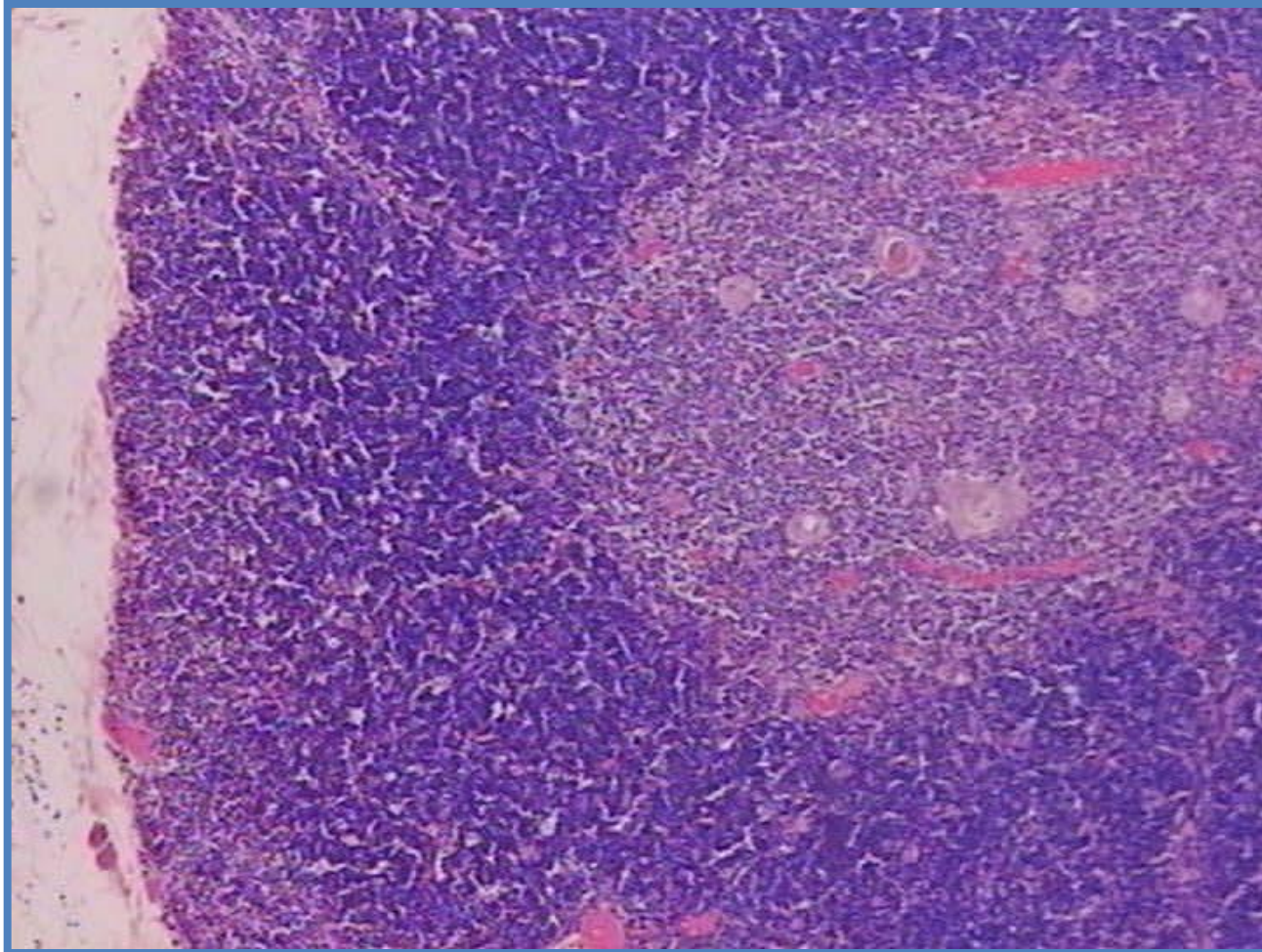
Λεμφικά όργανα



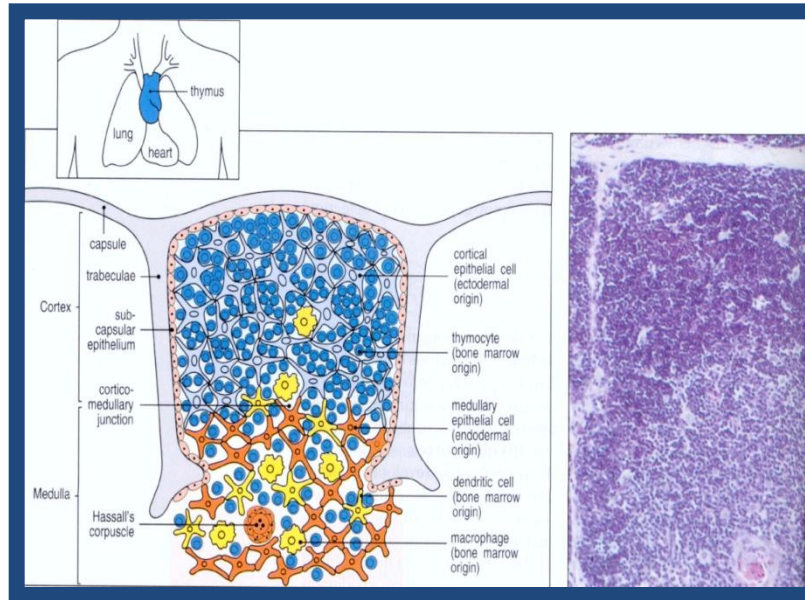
Λεμφικά όργανα

- **Πρωτογενή λεμφικά όργανα** : παράγουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού
 - Μυελός των οστών
 - Θύμος
- **Δευτερογενή λεμφικά όργανα** : περιοχές του σώματος όπου λαμβάνει χώρα ανοσολογική απόκριση
 - Λεμφαδένες
 - Σπλήνας
 - Λεμφικός ιστός συνδεδεμένος με βλεννογόνους (MALT):
 - πεπτικό (GALT): **αμυγδαλές**, πλάκες του Payer, σκωληκοειδής απόφυση, λοιπό πεπτικό,
 - αναπνευστικό (BALT),
 - ουροποιητικό,
 - γεννητικό.

Θύμος αδέννας



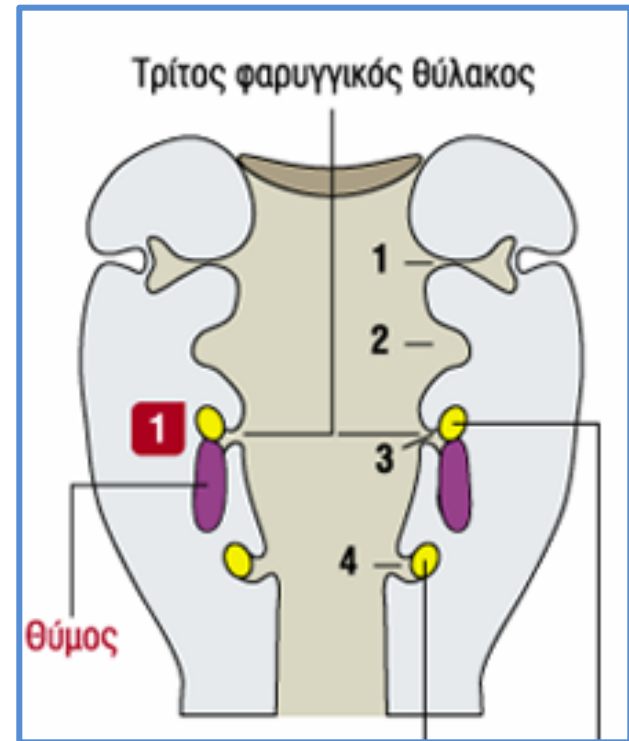
Θύμος αδέννας



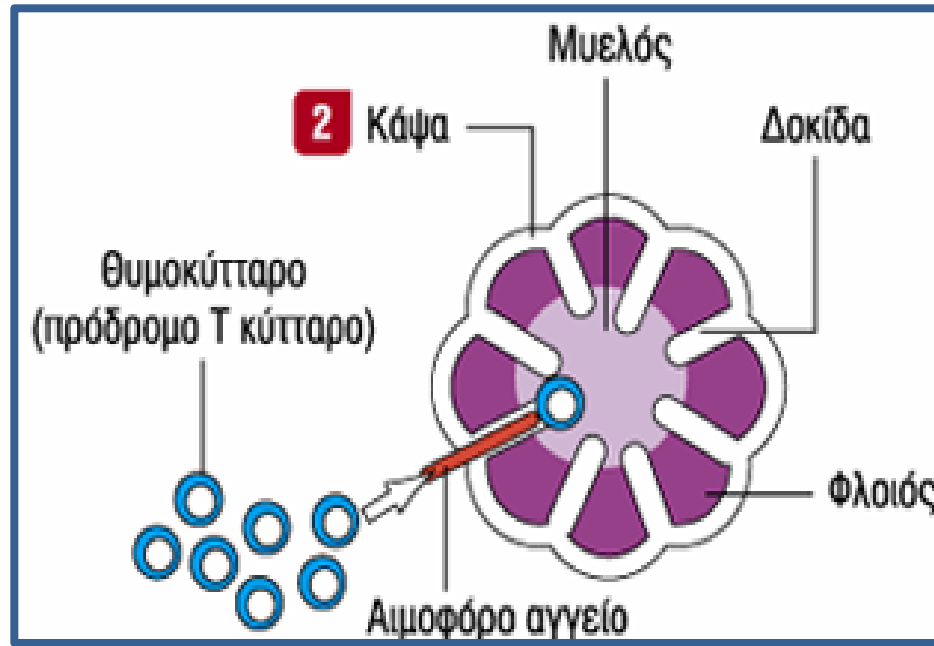
- λεμφοεπιθηλιακό λοβωτό όργανο, πρόσθιο άνω τμήμα μεσοθωρακίου, με στρώμα από επιθηλιακά θυμοκύτταρα
- αναπτύσσεται πριν τη γέννηση, αυξάνει ως την εφηβεία, μετά υποστρέφει (αντικατάσταση από λιπώδη ιστό),
- άωρα λεμφοκύτταρα (**θυμοκύτταρα**) από τον μυελό των οστών διαφοροποιούνται σε ώριμα T λεμφοκύτταρα

Ανάπτυξη Θύμου

- **κάψα, δοκίδες και αγγεία :**
μεσέγχυμα φαρυγγικού τόξου
- **επιθηλιακά κύτταρα :**
ενδόδερμα 3^{ου} ζεύγους
φαρυγγικών θυλάκων,
- μεταγραφικός παράγοντας
Foxn1 ρυθμίζει τη
διαφοροποίηση φλοιωδών
και μυελωδών επιθηλιο-
κυττάρων, πριν την άφιξη των
λεμφοκυττάρων



Ανάπτυξη θύμου

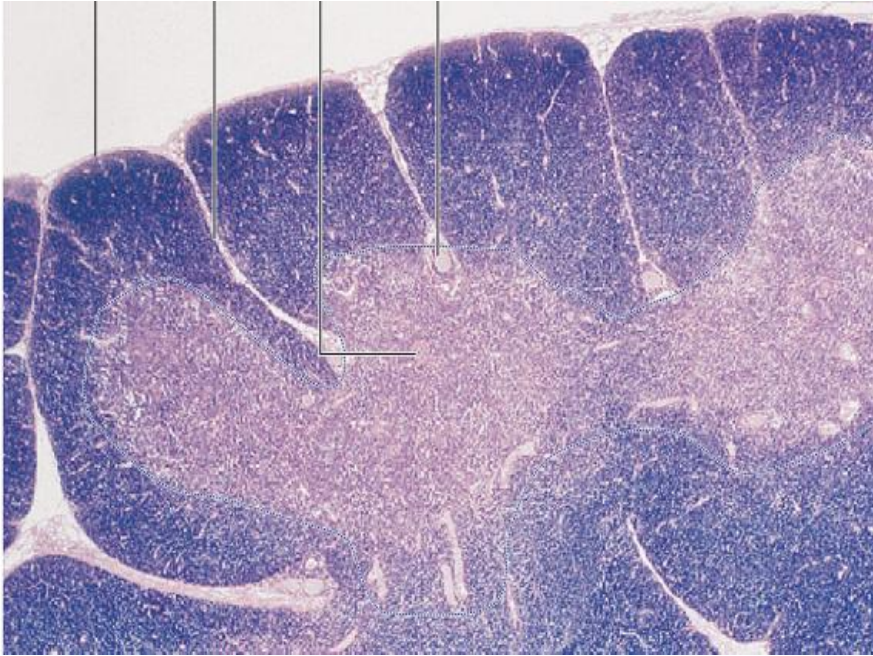


- προσέλκυση **πρόδρομων θυμοκυττάρων** (14^η βδ) από το μυελό των οστών, **δενδριτικών κυττάρων** και **μακροφάγων**,
- από τη 17^η βδ, παραγωγή ανοσοεπαρκών Τ κυττάρων,

Ανάπτυξη θύμου



Δομή θύμου



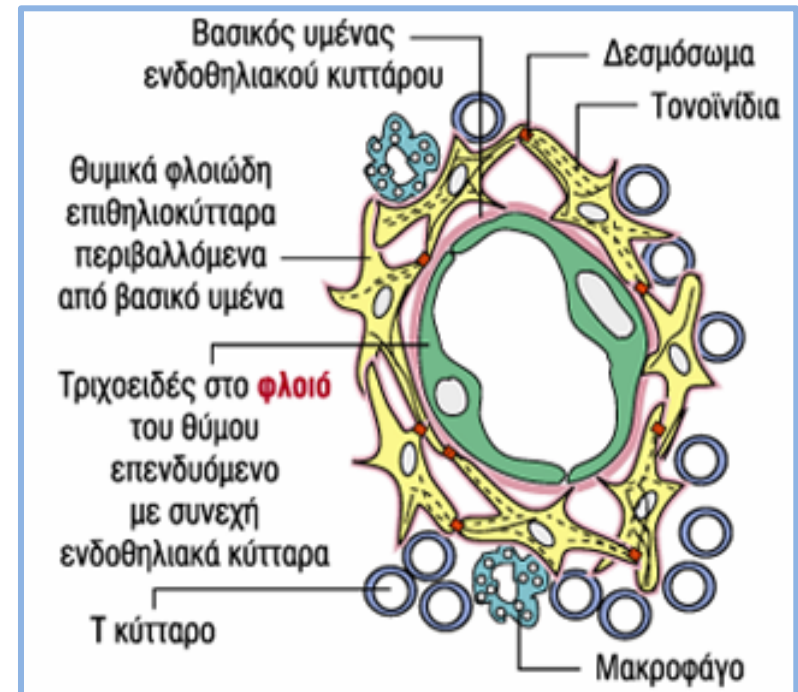
- Κάψα συνδετικού ιστού, με διαφραγμάτια προς το εσωτερικό,
- **φλοιός και μυελός,**
- 2 λοβοί, ατελή λόβια,
- αυτοτελής φλοιός, κοινός μυελός,

Τα θυμικά επιθηλιοκύτταρα σχηματίζουν 3διάστατο δίκτυο, σε στενή σχέση με τα Τ λεμφοκύτταρα.



Φλοιός του θύμου

- επιθηλιακά κύτταρα συνδέονται με δεσμοσώματα και περιβάλλουν τριχοειδή,
- μεταξύ επιθηλιακών κυττάρων και τριχοειδών υπάρχει **διπλός βασικός υμένας** : δημιουργία λειτουργικού **αιματοθυμικού φραγμού**,
- παρακείμενα μακροφάγα εμποδίζουν την αλληλεπίδραση αντιγόνων και αναπτυσσόμενων Τ λεμφοκυττάρων, εμποδίζοντας ανοσολογική απόκριση

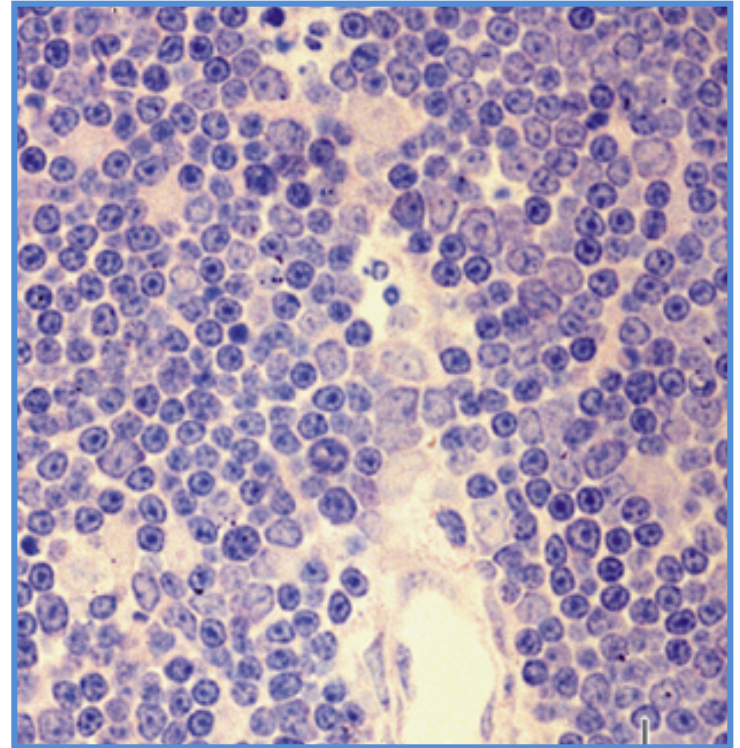


Κύτταρα του Θύμου

Στρωματικά κύτταρα :

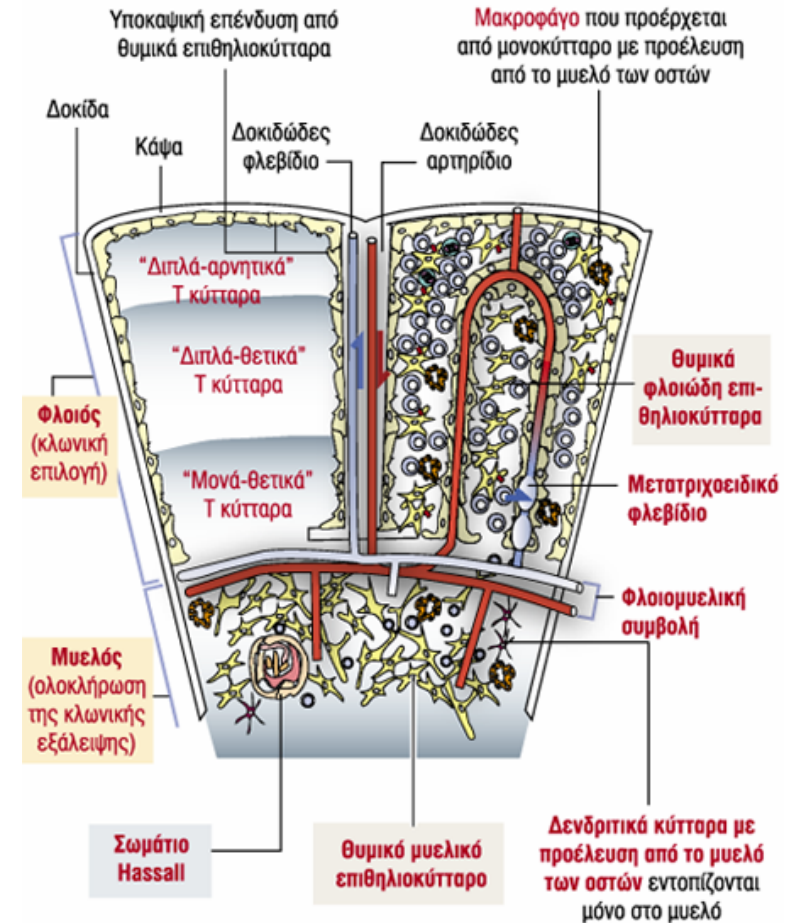
- υποκαψικά επιθηλιοκύτταρα,
- φλοιώδη επιθηλιοκύτταρα,
- μυελικά επιθηλιοκύτταρα (και σωμάτια Hassall),
- μακροφάγα,
- δενδριτικά κύτταρα,

Λεμφοκύτταρα

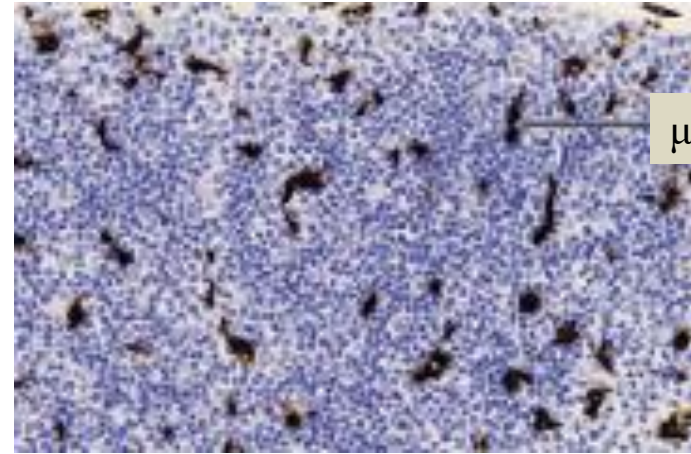
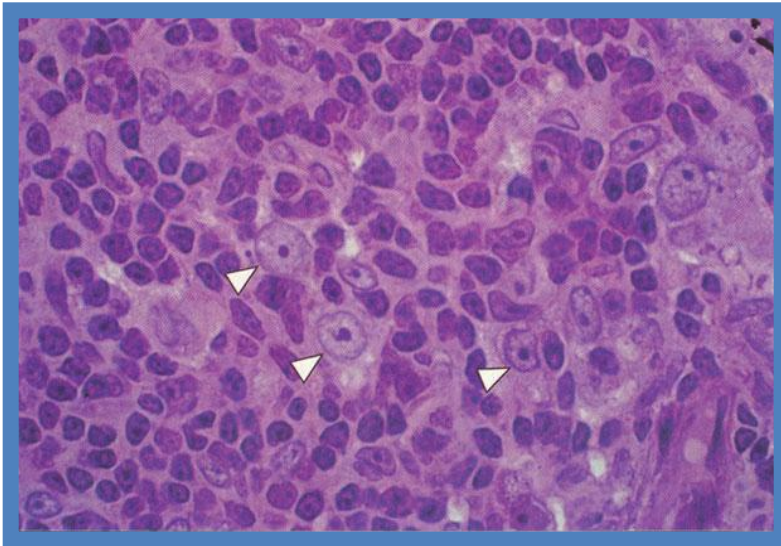


Ανάπτυξη Τ λεμφοκυττάρων στο θύμο

- φλοιός θύμου: «**διπλά-αρνητικά**» Τ κύτταρα,
- αλληλεπίδραση με επιθηλιοκύτταρα, εκφράζουν τον TCR και τους **συνυποδοχείς CD4 και CD8** («**διπλά-θετικά**» κύτταρα), επίδραση με μόρια MHC τάξης I και II,
- οι αλυσίδες του TCR υπόκεινται σε γονιδιακό ανασυνδυασμό,
- «**μονά-θετικά**» κύτταρα,
- φλοιώδη επιθηλιοκύτταρα: **θετική επιλογή** Τ κυττάρων που αναγνωρίζουν ίδια μόρια MHC τάξης I και II,
- μυελική **αρνητική επιλογή** Τ λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα : **κλωνική εξάλειψη**



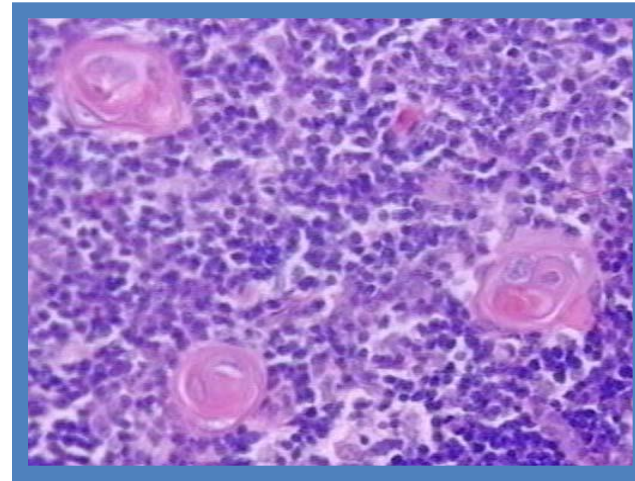
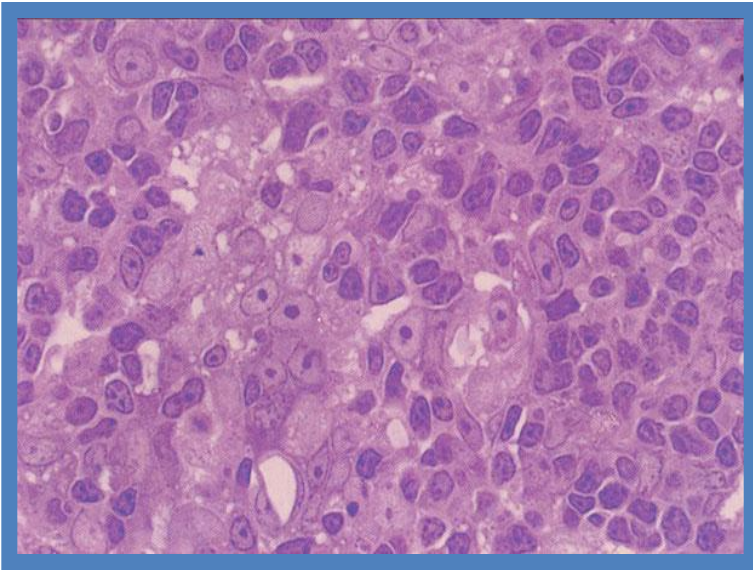
Φλοιός θύμου



μακροφάγα

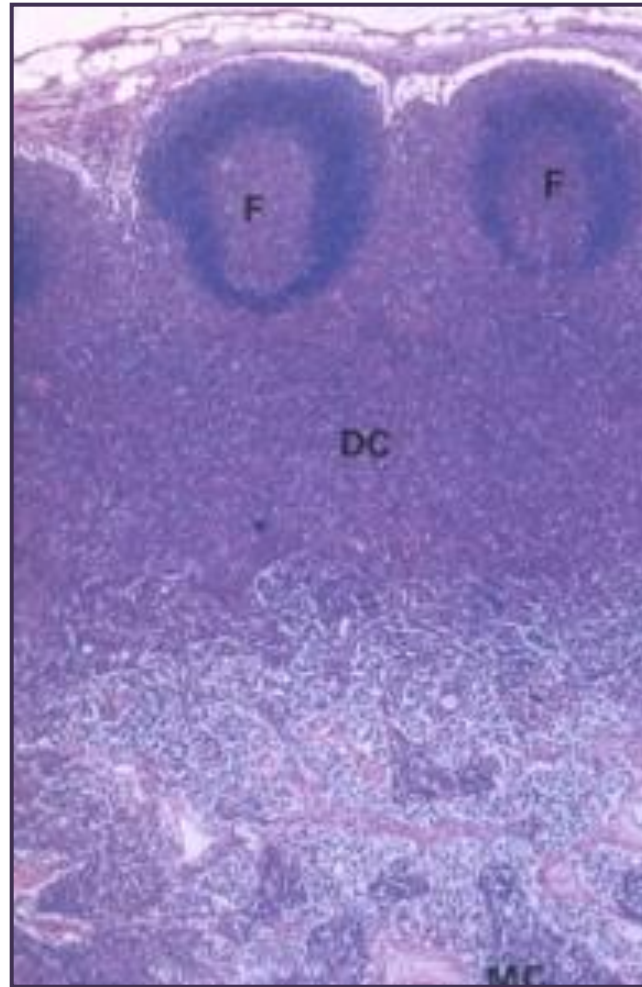
- περιοχή πλούσια σε **T-λεμφοκύτταρα** (σκούρο χρώμα),
- 95% των T λεμφοκυττάρων πεθαίνουν στο φλοιό : «διπλά-θετικά» πεθαίνουν από απόπτωση σε 3 μέρες χωρίς σήμα επιβίωσης, διαφορετικά εξελίσσονται σε «μονά-θετικά», αυτά πεθαίνουν από απόπτωση σε 1 εβδομάδα χωρίς σήμα επιβίωσης, διαφορετικά πηγαίνουν στο μυελό,
- διάσπαρτα **δικτυωτά επιθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα** που φαγοκυτταρώνουν τα αποπτωτικά κύτταρα

Μυελός θύμου



- αραιοχρωματικός: μεγάλος αριθμός επιθηλιακών κυττάρων και λίγα T κύτταρα,
- **σωμάτια Hassall** : πετάλια **τελικά διαφοροποιημένων επιθηλιακών κυττάρων** και **θυσανωτών κυττάρων**, που εκκρίνουν IL-25, δημιουργούν μια ειδική φωλεά, όπου επάγεται η τελική ωρίμανση των T λεμφοκυττάρων
- ελάχιστα ώριμα «μονά-θετικά» T λεμφοκύτταρα φτάνουν στο μυελό, εισέρχονται στα μετατριχοειδικά φλεβίδια της φλοιομυε-λικής συμβολής και φεύγουν προς τα περιφερικά όργανα,

Λεμφαδένες

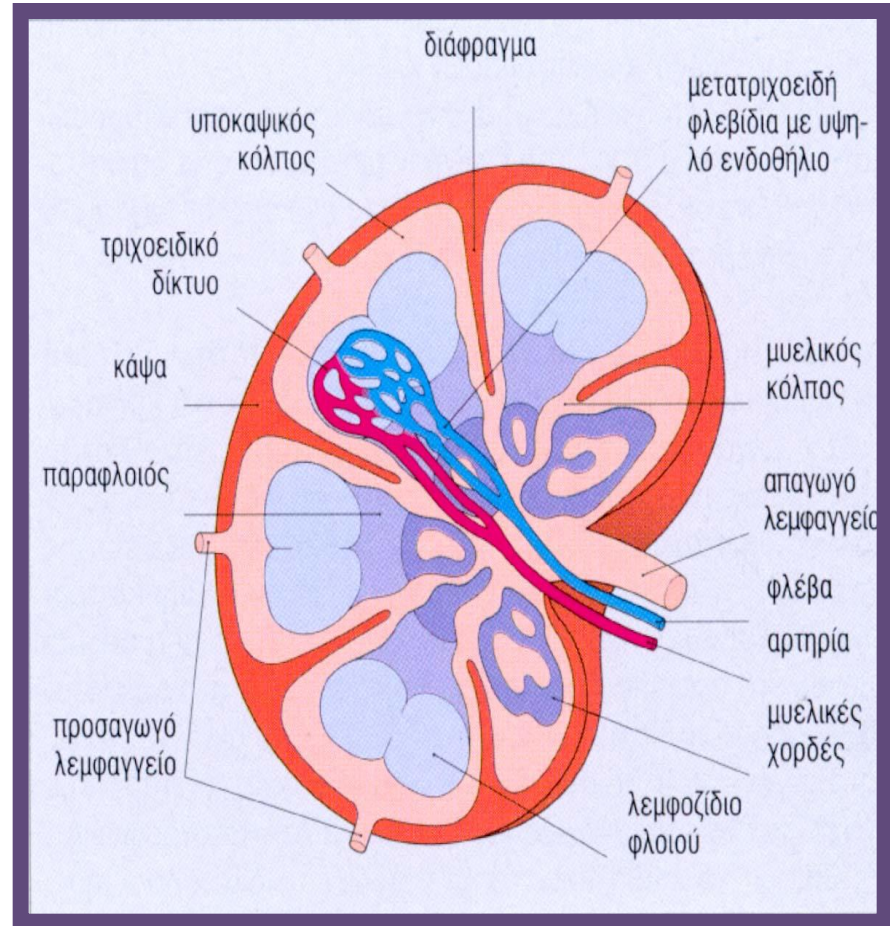


Λειτουργίες Λεμφαδένων

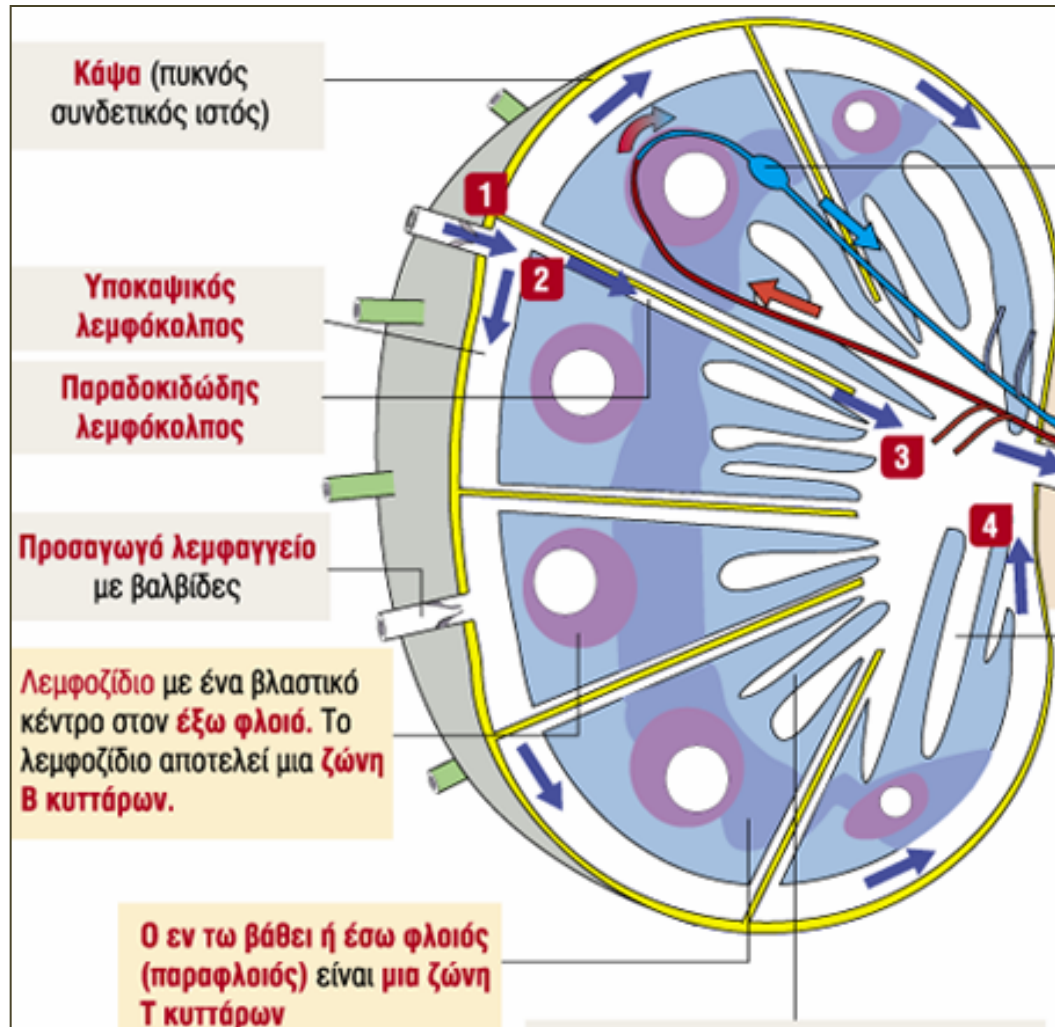
- μη-ειδικά φίλτρα αίματος και λέμφου για σωματιδιακό υλικό, εμποδίζοντας την είσοδό του στην κυκλοφορία, μέσω δράσης φαγοκυττάρων,
- σημείο συνάντησης T και B λεμφοκυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων με νέα αντιγόνα

Δομή Λεμφαδένα

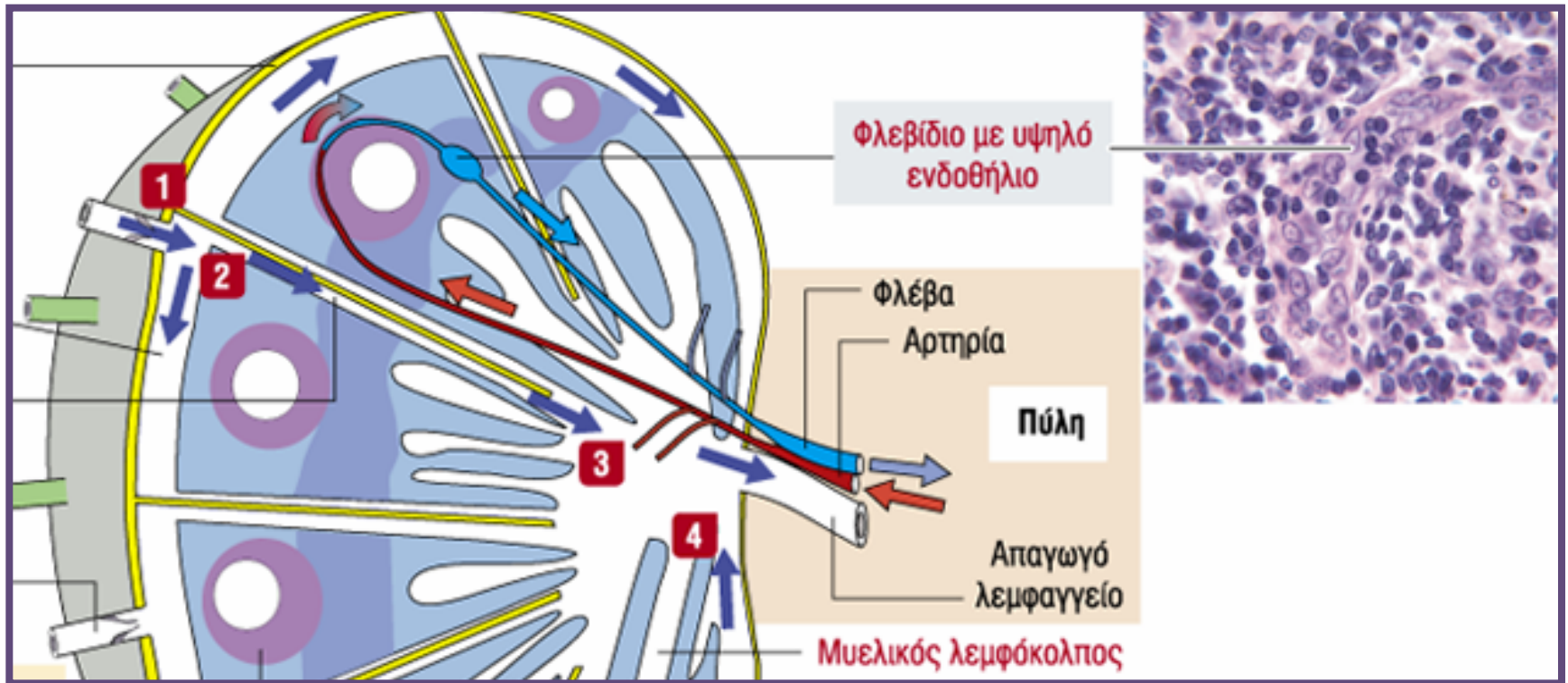
- κάψα συνδετικού ιστού,
- δίκτυο λεμφικών κόλπων,
- δίκτυο αιμοφόρων αγγείων,
- παρεγχυματώδες διαμέρισμα :
 - φλοιός
 - εξωτερικός φλοιός,
 - εσωτερικός φλοιός ή παραφλοιός,
 - μυελός.



Λεμφική κυκλοφορία στο λεμφαδένα



Κυκλοφορία αίματος στο λεμφαδένα

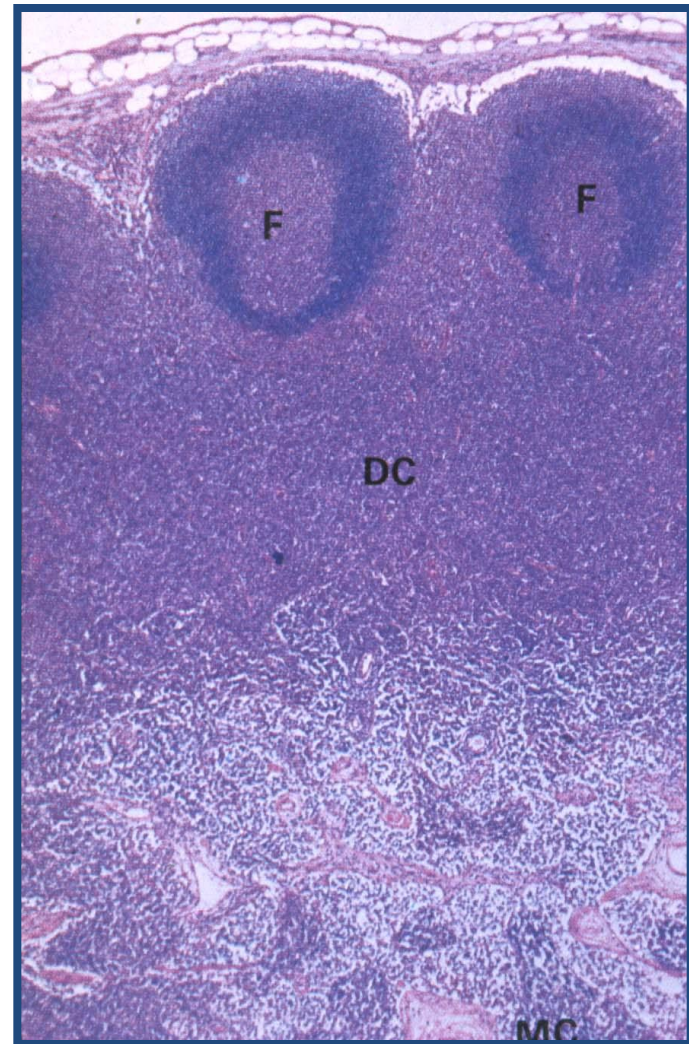


Παρέγχυμα λεμφαδένα

Παρεγχυματώδες

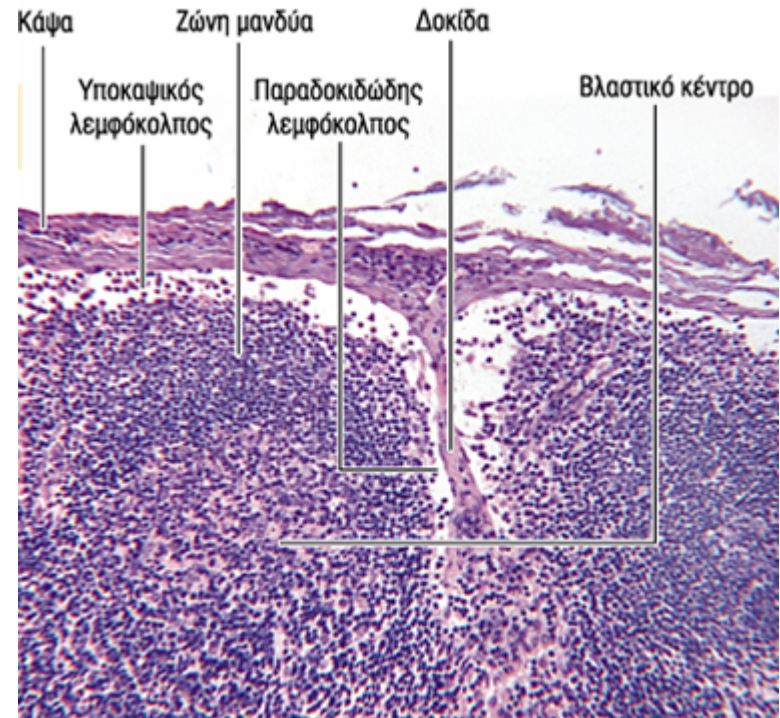
διαμέρισμα :

- φλοιός
 - εξωτερικός φλοιός,
 - εσωτερικός φλοιός ή παραφλοιός,
- μυελός.



Εξωτερικός φλοιός

- περιέχει **B λεμφοκύτταρα** και ειδικές δομές, τα λεμφοζίδια,
- **πρωτογενή λεμφοζίδια** : σφαιρικές δομές με άωρα B κύτταρα και κύτταρα μνήμης,
- **δευτερογενή λεμφοζίδια** : ενεργοποιημένα B κύτταρα με αραιοχρωματικές περιοχές, τα **βλαστικά κέντρα**, που περιβάλλονται από σκουρόχρωμη **ζώνη του μανδύα**.

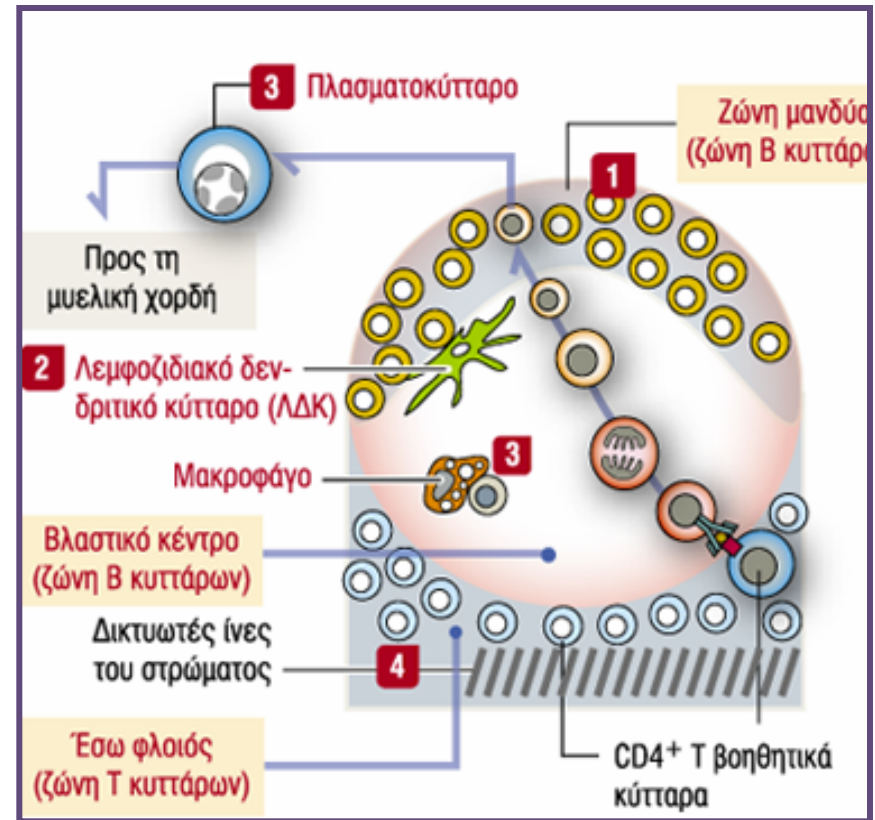


αναπτύσσονται ως απάντηση
σε αντιγονικό ερεθισμό

Δευτερογενή λεμφοζίδια

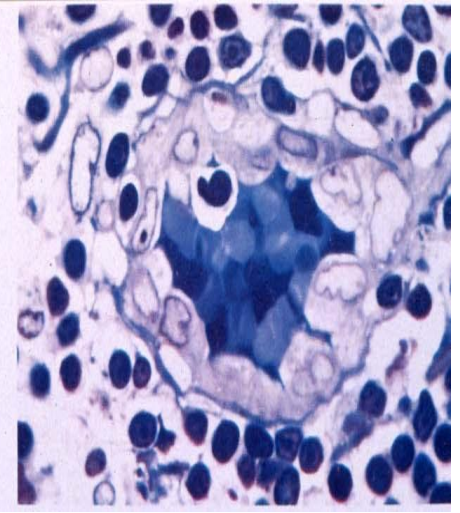
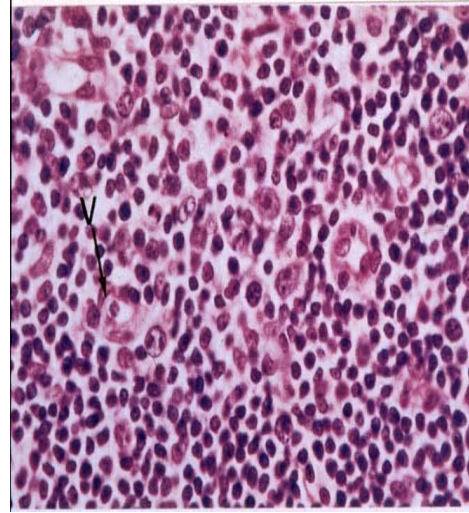
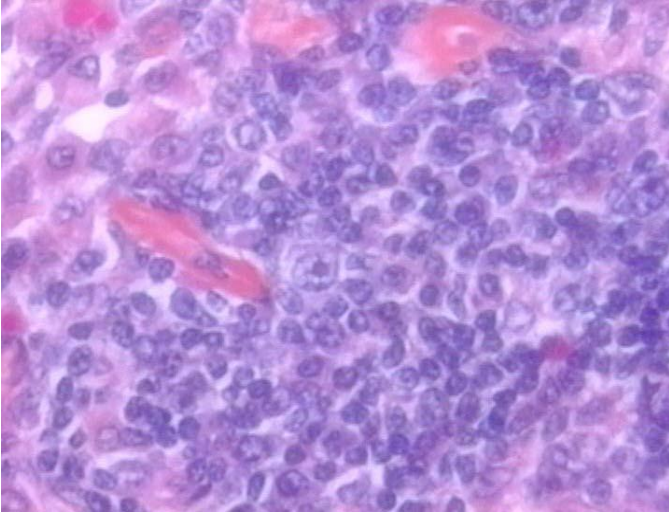
- **κύτταρα βλαστικού κέντρου :**

- μεγάλα ενεργοποιημένα B κύτταρα ή λεμφοβλάστες,
- λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα (FDCs, ΛΔΚ): παρουσιάζουν αντιγόνα στα B λεμφοκύτταρα
- μεταναστευτικά δενδριτικά κύτταρα,
- μακροφάγα,
- υποστηρικτικά δικτυωτά κύτταρα,



- **μανδύας :** μικρά, μη ενεργοποιημένα B κύτταρα

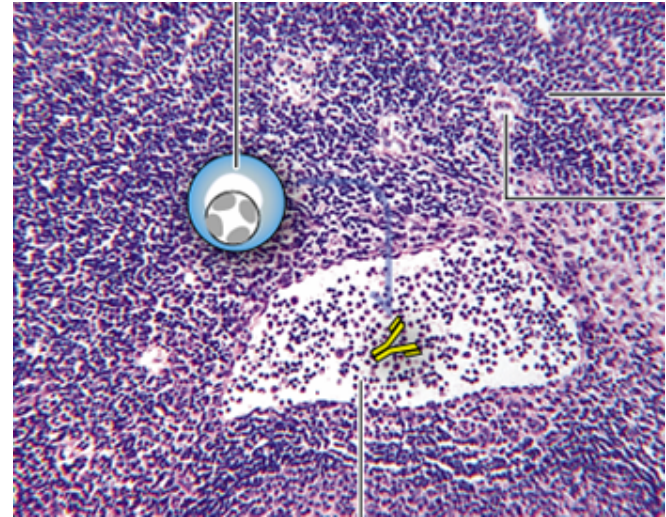
Παραφλοιός



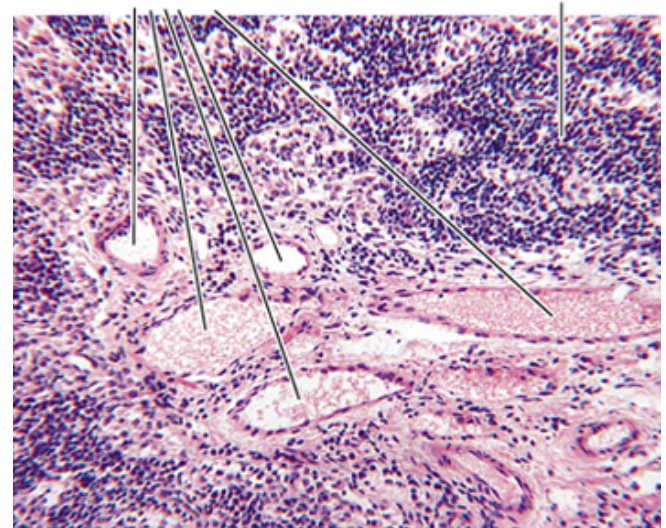
- μικρά Τ λεμφοκύτταρα και βλαστικές μορφές (Τ ανοσοβλάστες), που ενεργοποιούν τα Β λεμφοκύτταρα,
- **Φλεβίδια με υψηλό ενδοθήλιο (high endothelial venules, HEV)** : μετατριχοειδή φλεβίδια με κυβοειδές ενδοθήλιο και υποδοχείς για τη δίοδο των Β και Τ λεμφοκυττάρων από το αίμα στο λεμφαδένα,

Μυελός

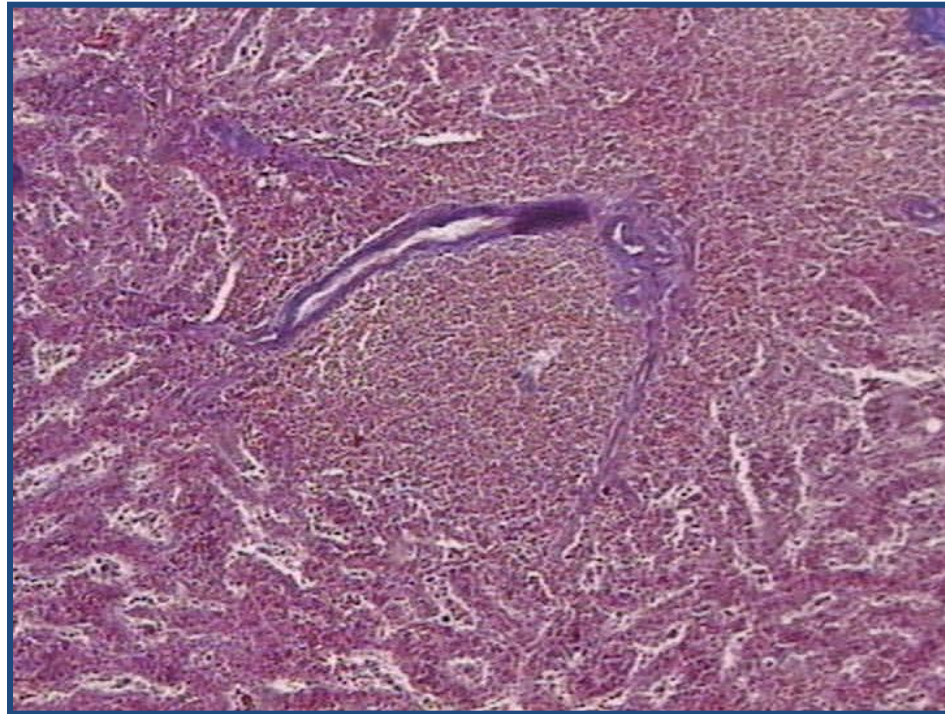
- Κυτταροβριθείς **μυελικές χορδές** :
 - Β-λεμφοκύτταρα,
 - πλασματοκύτταρα,
 - μακροφάγα,
- **μυελικοί λεμφόκολλοι** :
επένδυση από ενδοθηλιακά κύτταρα, δικτυωτά κύτταρα και μακροφάγα, έκκριση ανοσοσφαιρινών από τα **πλασματοκύτταρα** στον αυλό τους,
- αιμοφόρα αγγεία με στηρικτικά διαφράγματα



Αιμοφόρα αγγεία στην πύλη ενός λεμφαδένα Μυελική χορδή

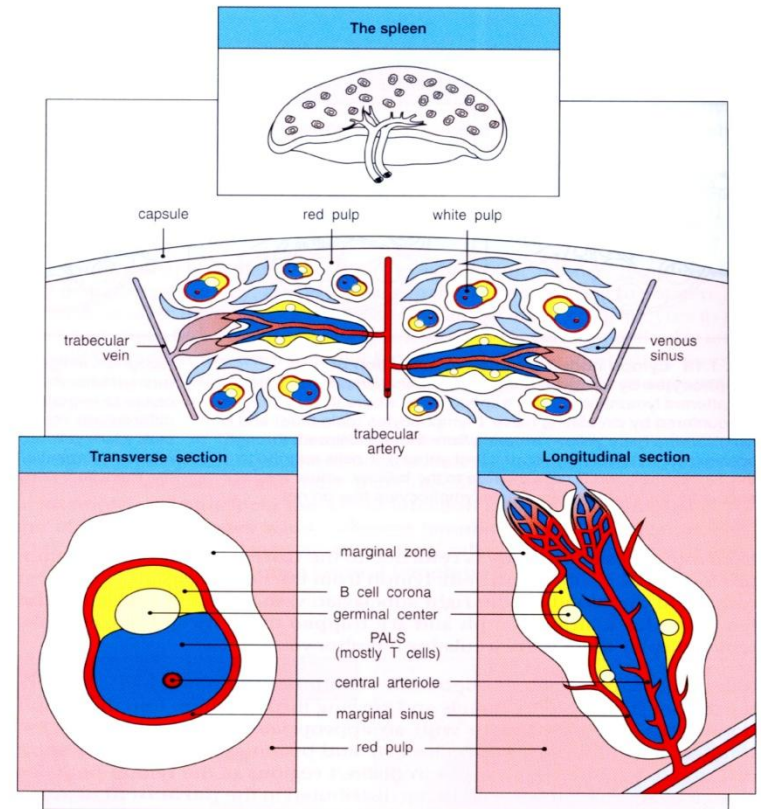


Spleen

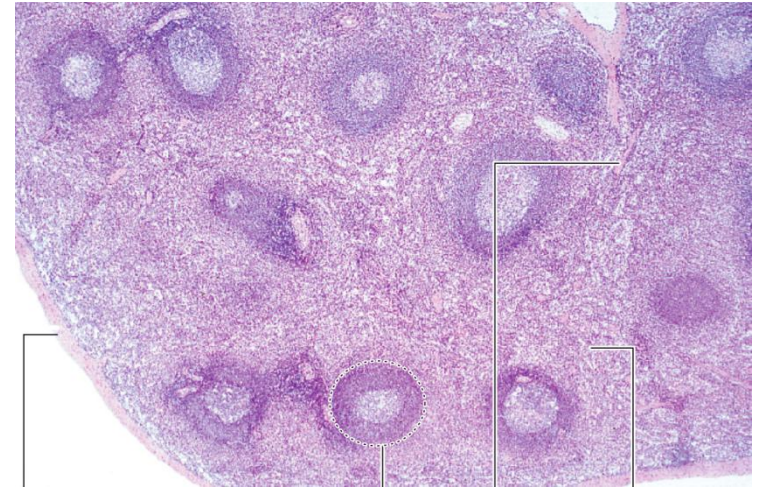


Λειτουργίες Σπληνός

- οργάνωση πρωτογενούς ανοσολογικής απάντησης, αντιγόνα εισέρχονται από το αίμα (**λευκός πολφός**),
- διήθηση αίματος από ξένα σώματα, γηρασμένα ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια και μικροοργανισμούς, αποθήκη ερυθρών αιμοσφαιρίων (**ερυθρός πολφός**),

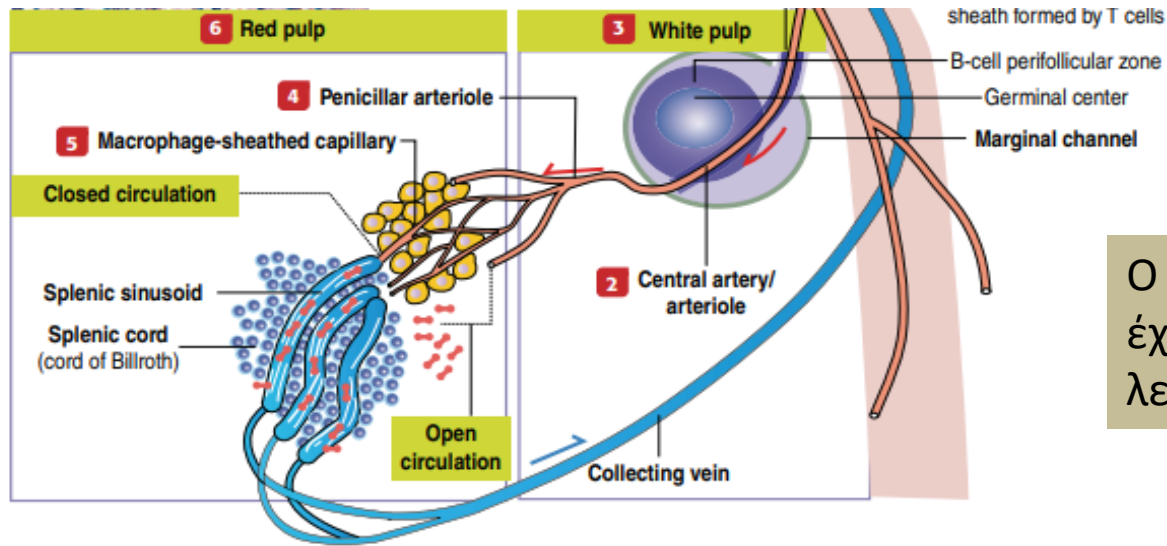


Σπλήνας



- ινοκολλαγόνωδης **κάψα** και **δοκίδες** που φέρουν αιμοφόρα αγγεία, τις **δοκιδώδεις αρτηρίες και φλέβες**,
- **παρέγχυμα ή σπληνικός πολφός** : σκελετός από δικτυωτές ίνες που περιέχει λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και ΑΠΚ, **ερυθρός** και **λευκός πολφός**,
- σπληνικά κολποειδή

Αγγείωση σπλήνα



Ο σπλήνας δεν έχει προσαγωγή λεμφαγγεία

Η σπληνική αρτηρία δίνει δοκιδώδεις κλάδους, **κεντρικές αρτηρίες** στον λευκό πολφό, (ακτινωτούς κλάδους), θυσανωτές αρτηρίες και ελλειψοειδή ή ελυτροειδή τριχοειδή, μετά το αίμα περνά :

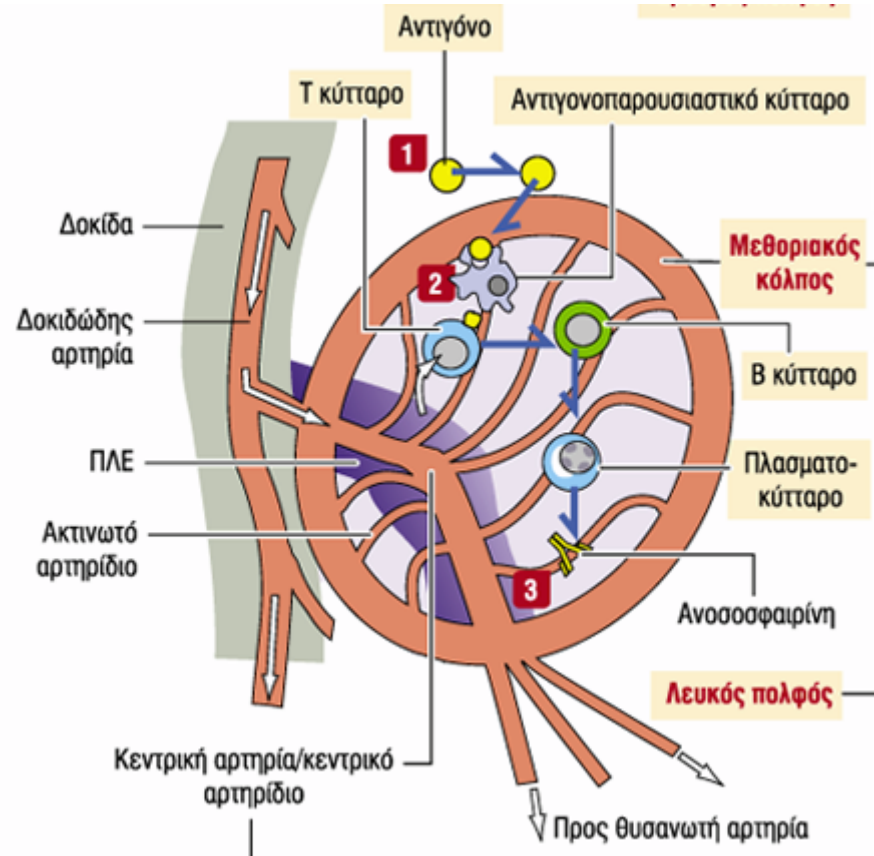
-μέσω αγγείων (**κλειστή κυκλοφορία**) ή

- μεταξύ των κυττάρων των χορδών του ερυθρού πολφού (**ανοικτή κυκλοφορία** στον άνθρωπο),

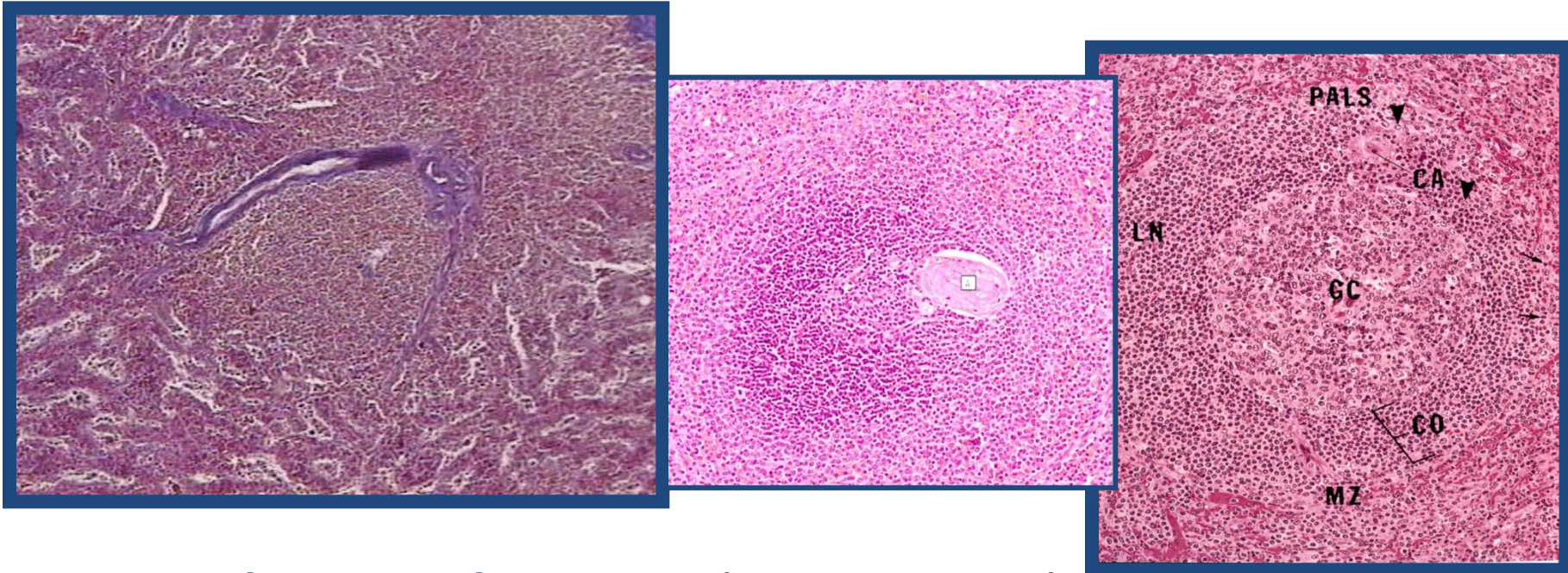
στα **φλεβικά κολποειδή του ερυθρού πολφού**, στις αθροιστικές φλέβες του ερυθρού πολφού, που δίνουν τη σπληνική φλέβα.

Λευκός πολφός

- **κεντρική αρτηρία :** δίνει ακτινωτούς κλάδους, που καταλήγουν στο **μεθοριακό κόλπο**,
- **περιαρτηριακό λεμφικό έλυτρο**,
- **λεμφοζίδιο** με **μανδύα** και **βλαστικό κέντρο**,



Λευκός πολφός

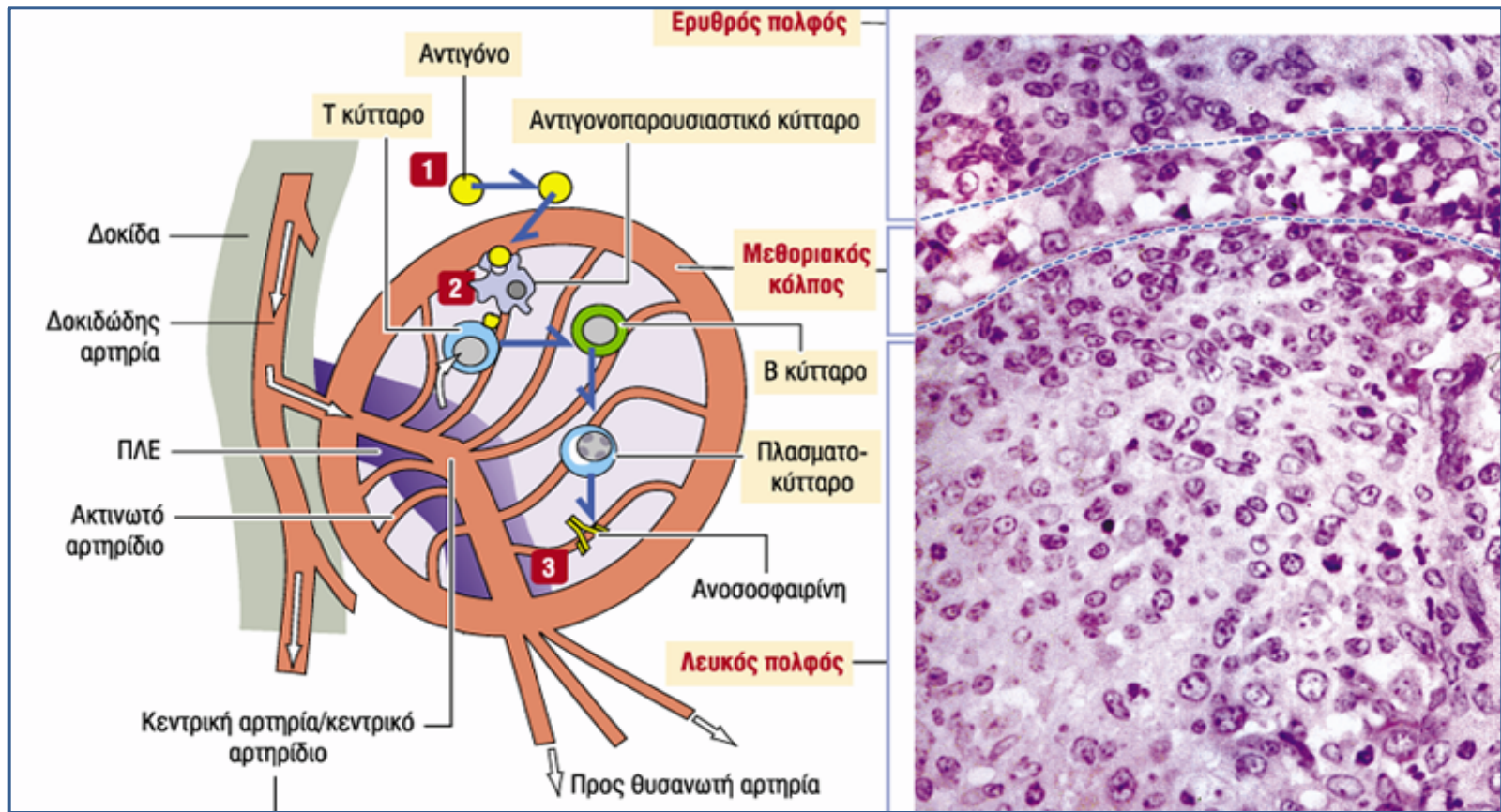


κεντρικές αρτηρίες περιβάλλονται από :

- αθροίσεις λεμφικού ιστού, τα **λεμφικά έλυτρα**, με Τβ λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα,

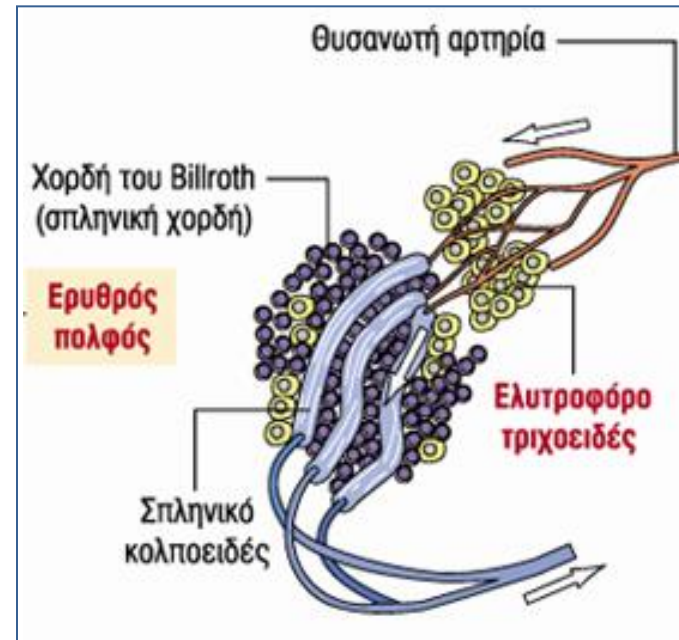
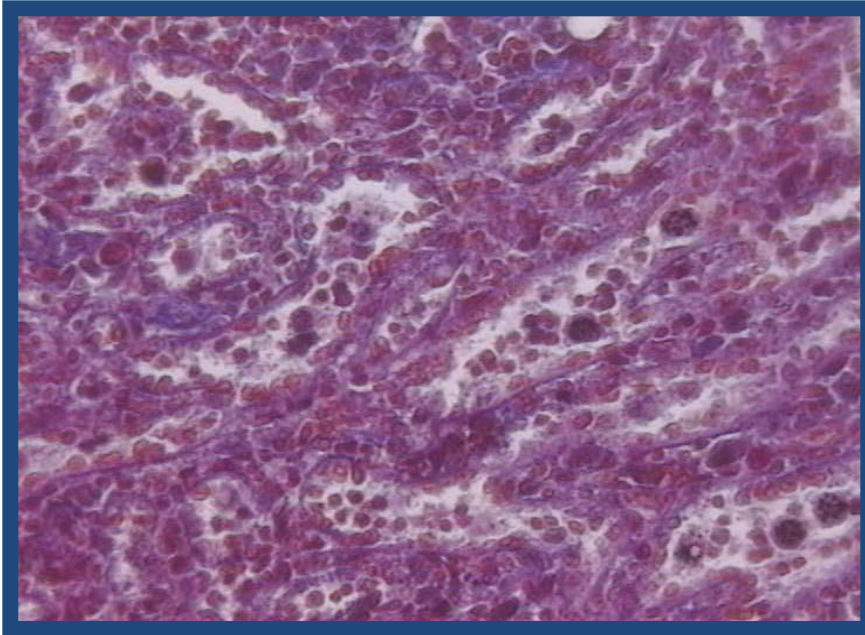
-**λεμφοζίδια** από μικρά Β κύτταρα (μανδύας) και μεγαλύτερα Β κύτταρα,

Λευκός πλφός- μεθοριακή ζώνη



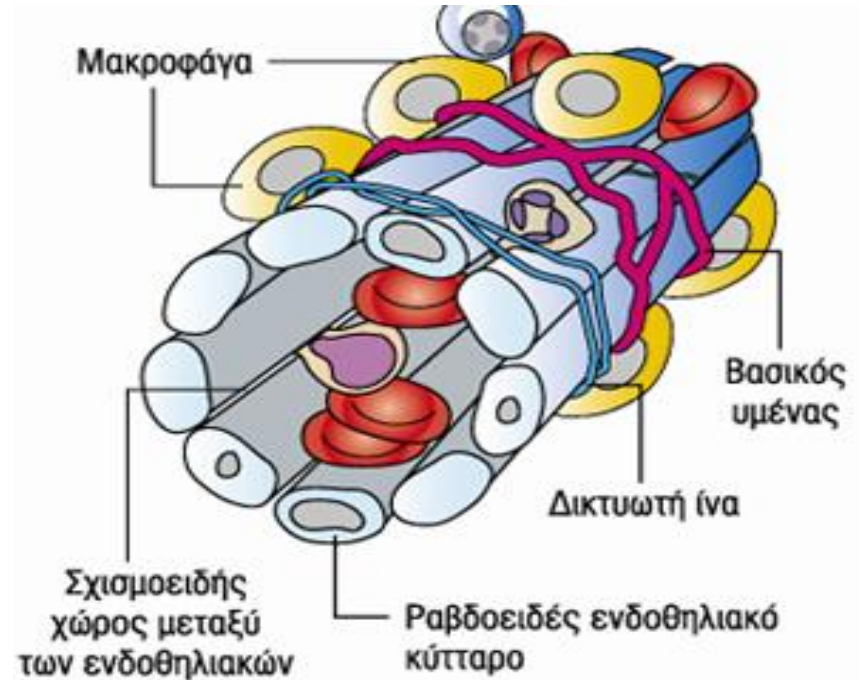
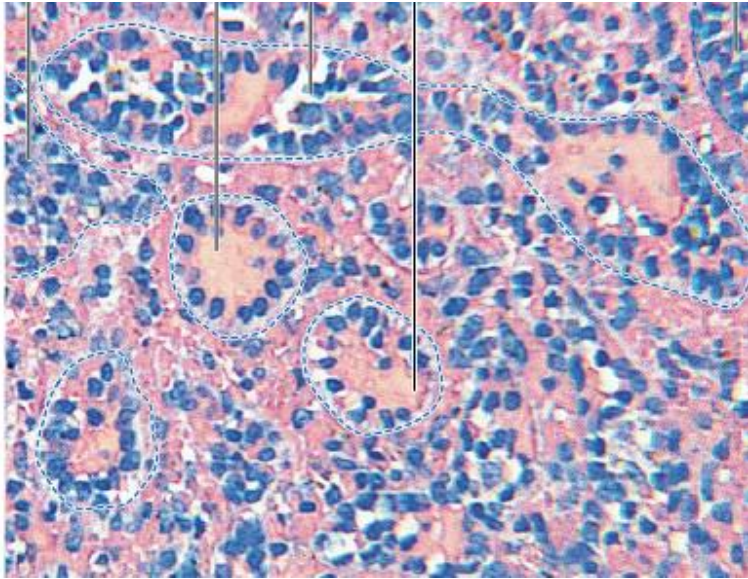
μεθοριακή ζώνη: μεταξύ λευκού και ερυθρού πλφού, αγγειακός κόλπος που εκβάλλει σε μικρά κολποειδή, αίμα σε επαφή με παρέγχυμα και είσοδος λεμφοκυττάρων και αντιγόνων στο λευκό πλφό του σπλήνα.

Ερυθρός πολφός



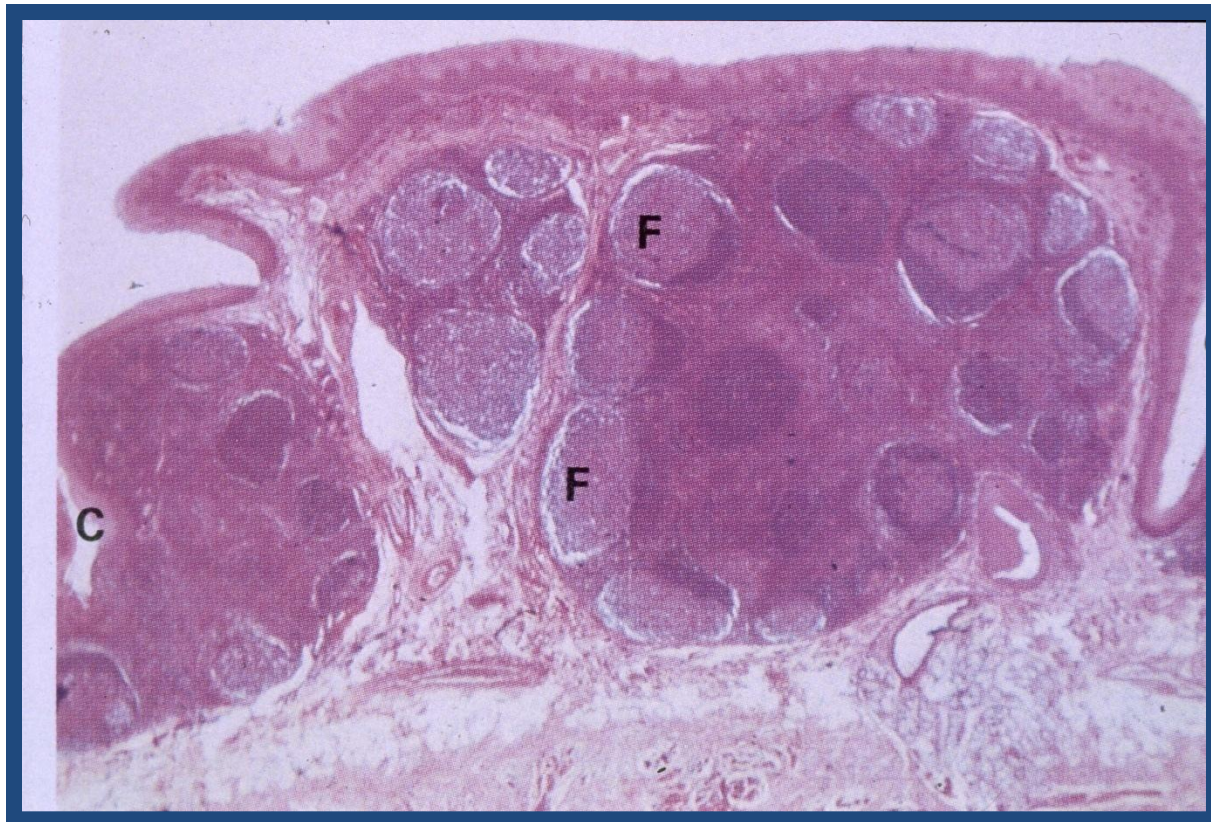
- **ελλειψοειδή τριχοειδή**, από όπου το αίμα περνά στο παρέγχυμα των
- **σπληνικών χορδών** (χορδές του Billroth), με δικτυωτά στηρικτικά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα, που διαχωρίζουν πλέγμα
- **φλεβικών κολποειδών**

Ερυθρός πολφός



φλεβικά (σπληνικά) κολποειδή: ασυνεχείς αγγειακοί χώροι, ενδοθηλιακά κύτταρα με στενές σχισμές και διάκενα και ασυνεχή βασικό υμένα, Εύκολη πρόσβαση στα κύτταρα του αίματος

Λεμφικός ιστός
που συνοδεύει βλεννογόνους
(MALT)



Λεμφικός ιστός που συνοδεύει βλεννογόνους (MALT)

- Λεμφικός ιστός που βρίσκεται στο τοίχωμα
 - του γαστρεντερικού (GALT),
 - του αναπνευστικού (BALT) και
 - του ουρογεννητικού συστήματος.
- Προσφέρει ανοσολογική προστασία.

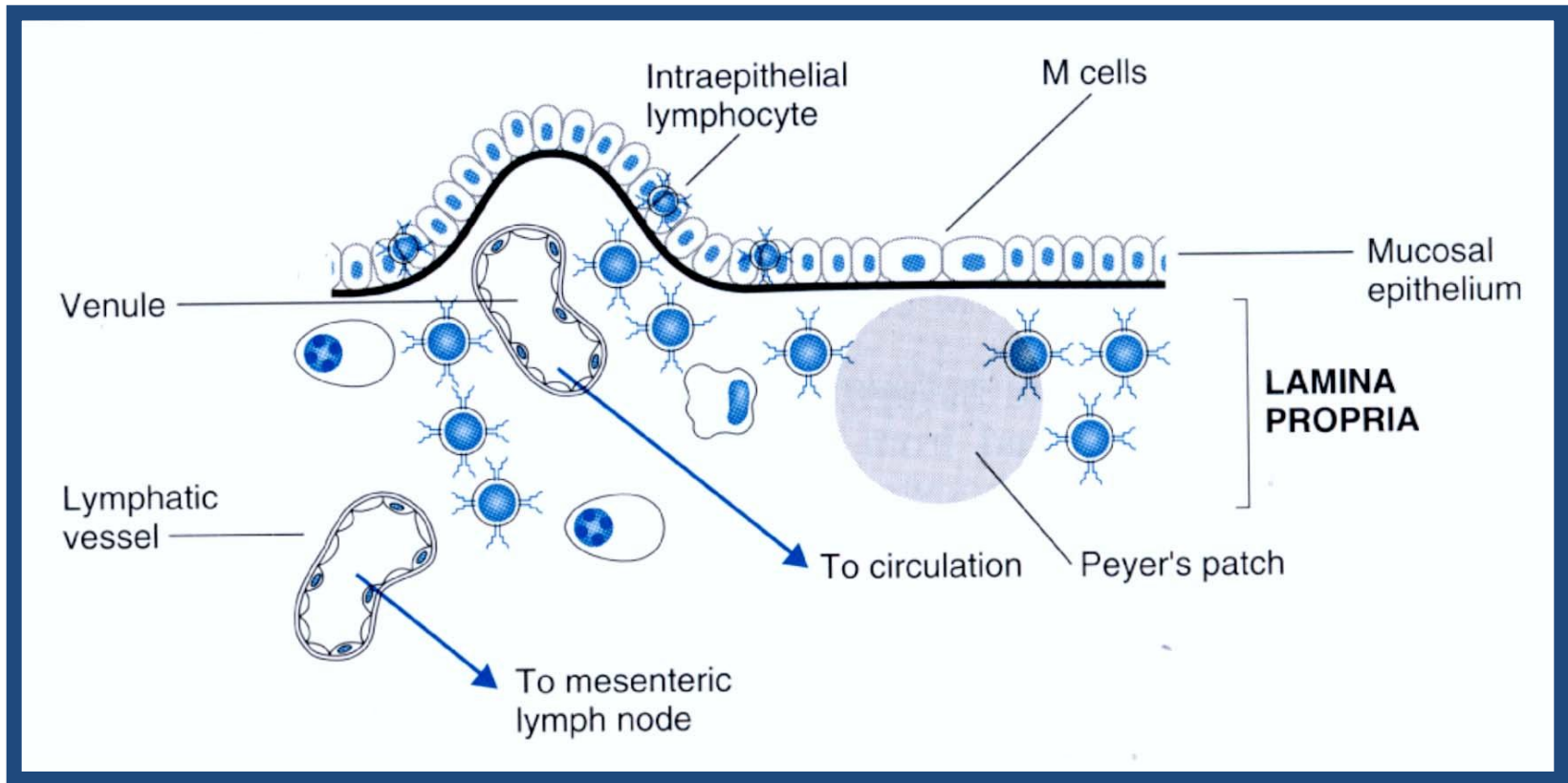
Λεμφικός ιστός που συνοδεύει τον βλεννογόνο του εντέρου (GALT)

- Υπερώϊες, γλωσσικές, φαρυγγικές αμυγδαλές,
- οζίδια βλεννογόνου οισοφάγου,
- πλάκες του Peyer λεπτού εντέρου,
- λεμφικός ιστός παχέως εντέρου και σκωληκοειδούς,
- διάσπαρτα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα χορίου εντερικού σωλήνα.

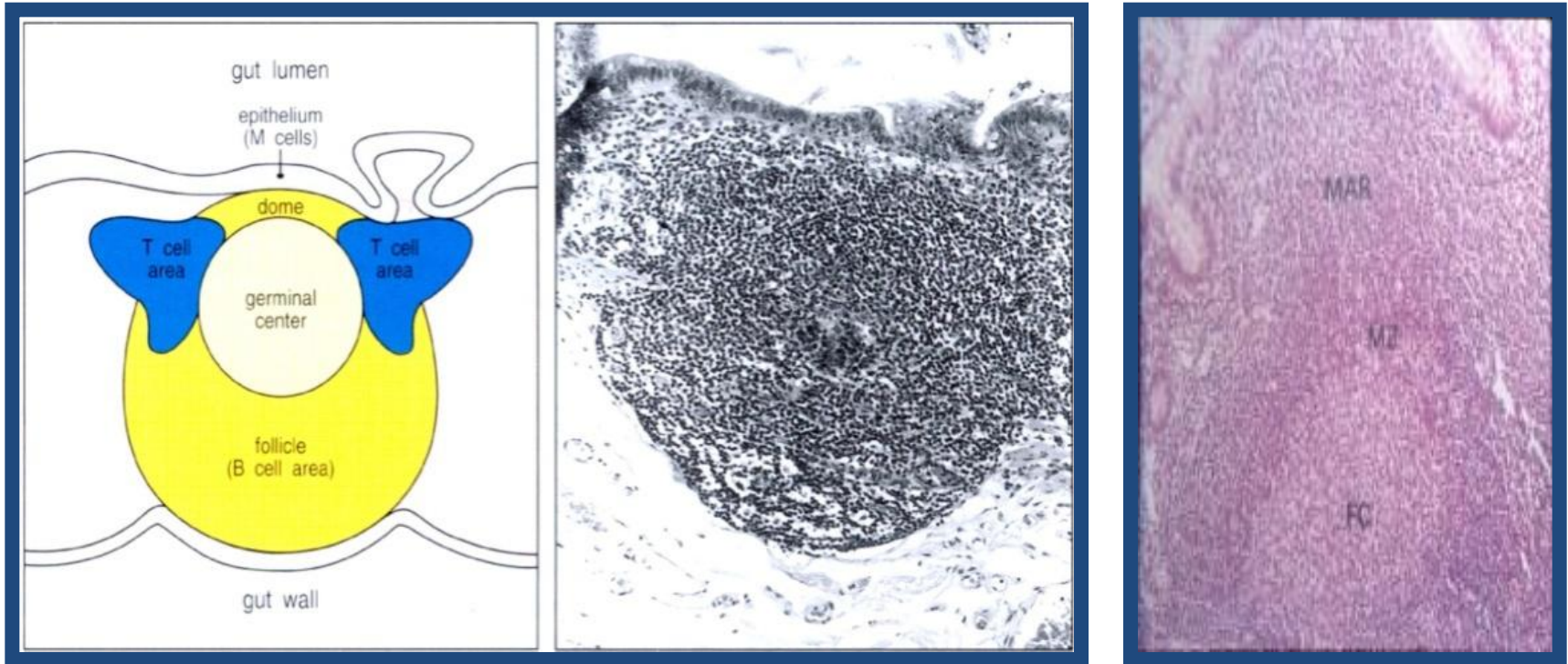
Λεμφικός ιστός που συνοδεύει τον βλεννογόνο του εντέρου (GALT)

- Τ κύτταρα τύπου TCR-1+,
- Β κύτταρα,
- πλασματοκύτταρα
 - IgA : έκκριση στον αυλό, προστασία
 - IgG, IgM : έκκριση στο χόριο, προστασία
 - IgE : απελευθέρωση ισταμίνης απο σιτευτικά κύτταρα χορίου.

Πλάκες του Payer

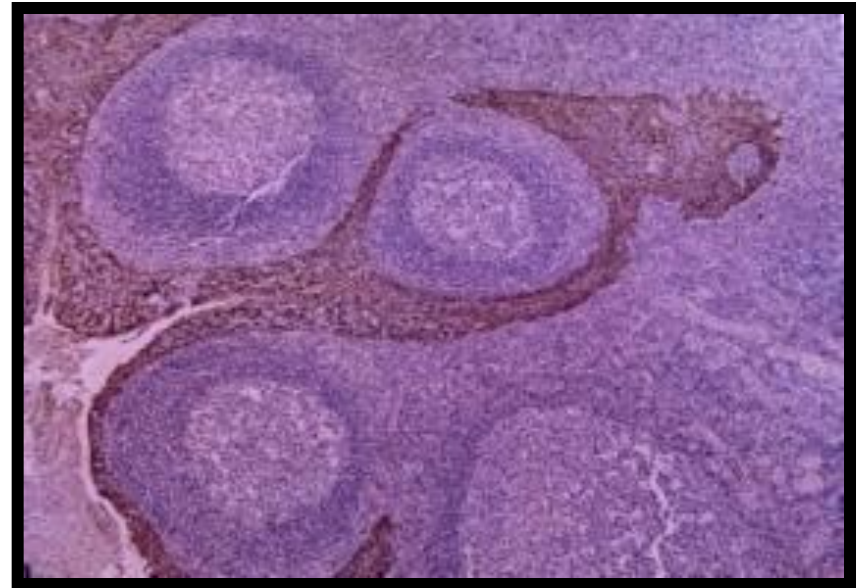
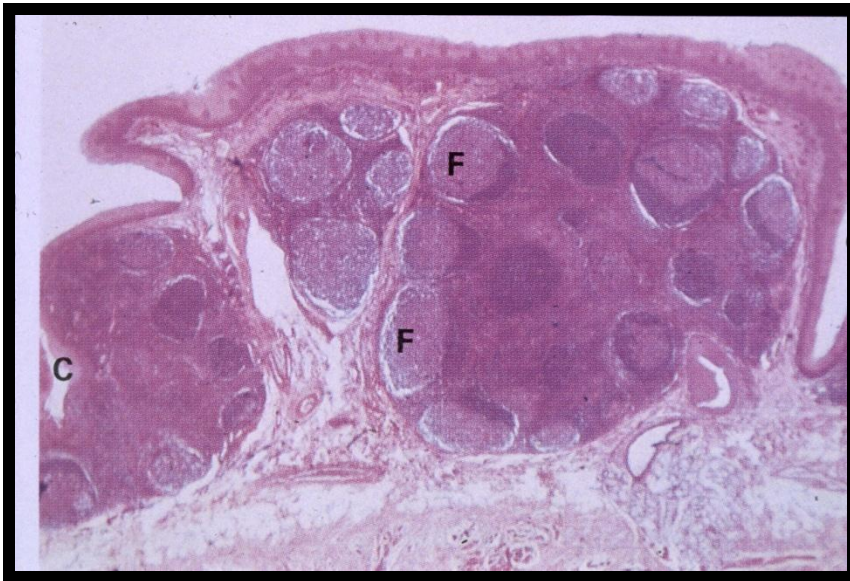


Πλάκες του Peyer



- συσσωρεύσεις MALT στο λεπτό έντερο,
- επιθηλιακά M κύτταρα που μεταφέρουν το αντιγόνο από τον αυλό στα λεμφοκύτταρα

Λεμφικός ιστός φαρυγγικού δακτυλίου του Waldeyer (αμυγδαλές)



- Ομάδες αμυγδαλικού ιστού,
- κρύπτες επενδεδυμένες με πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο

.... η συνέχεια στο εργαστήριο

Καλό διάβασμα !