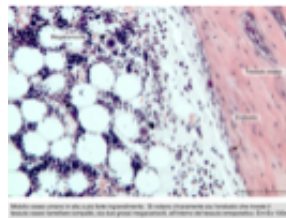


TESSUTI EMATOPOIETICI E DEL SISTEMA IMMUNE



Il sistema immunitario è formato da **ORGANI PRIMARI** e **ORGANI SECONDARI**. Sono diffusi nei vari distretti anatomici e sono presenti a livello delle prime vie aeree (tonsille e adenoidi), nel timo, nei linfonodi ascellari, nella milza, nelle placche del Peyer (intestino) e nell'appendice.

MIDOLLO OSSEO



E' uno dei tessuti nei quali si producono le cellule ematiche, a partire da cellule primordiali e non differenziate che evolvono differenziandosi e specializzandosi. Si ha teoria dualistica secondo cui una cellula staminale multipotente differenzia (a livello delle isole ematopoietiche del midollo) in linea mieloide e linea linfoide. Dalle staminali pluripotenti possono infatti formarsi le cellule progenitrici della linea linfoide (da cui originano i *linfociti*) e le cellule progenitrici della linea mieloide (da cui originano i *globuli rossi*, i *megacariociti* da cui si formeranno le piastrine, i *mastociti* e i *mieloblasti* da cui di formeranno i granulociti, cioè basofili, neutrofili ed eosinofili).

DOVE SI TROVA?

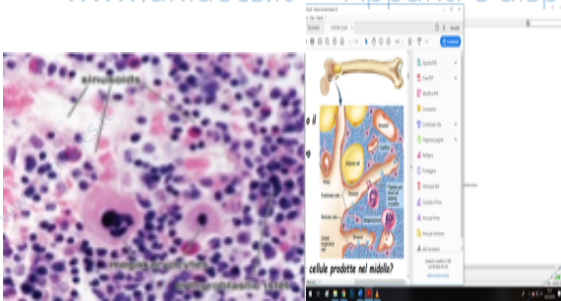
Cavità di ossa lunghe, come femore e omero

Trabecole di ossa spugnose, come vertebre, bacino e scapole.

STRUTTURA

Nel midollo osseo si riconoscono le **isole ematopoietiche**, all'interno delle quali avverrà il differenziamento cellulare verso una delle due linee; sono presenti anche delle **cellule avventizie**, che monitorano la produzione e la destinazione delle cellule del sangue prodotte.

Sono presenti delle strutture dette **SINUSOIDI**, trilaminari, formate da endotelio, lamina basale e cellule avventiziali. La cellula differenziata entra all'interno di queste strutture, da cui poi viene riversata nel torrente ematico.



EMATOPOIESI

L'ematopoiesi è il processo responsabile della **formazione delle cellule del sangue**

L'ematopoiesi si differenzia in **fetale (o prenatale)** e **postnatale**.

FASE PRE NATALE: avviene nel mesoderma del sacco vitellino (fase germinale), nel fegato (fase epatica, dai due ai cinque mesi), nella milza (fase splenica) e nel midollo osseo (fase mieloide);

FASE NATALE: avviene nel midollo osseo

Il processo di ematopoiesi consiste nel differenziamento, da un solo progenitore, di **cellule staminali multipotenti**, che produrranno poi la linea mieloide e linfoide.

LINEA MIELOIDE: multipotente, capace di produrre più tipi cellulari

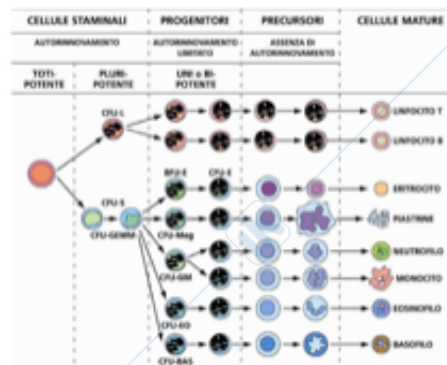
LINEA LINFOIDE: bipotente, perché produce linfociti B e T

Le cellule del sangue si caratterizzano fra loro tramite **colonie (CFU)**:

CFU-L: porta verso il differenziamento della linea linfoide

CFU-GEMM: porta verso il differenziamento della linea mieloide

Le molecole che danno indicazioni per il differenziamento delle cellule sono le **interleuchine**, che ci dicono verso quale linea differenziare. IL6 è l'interleuchina dell'inflammatione e una delle più importanti.



Durante il differenziamento le cellule cambiano la loro dimensione, riducendosi, e varia anche la quantità di cromatina condensata, si riducono i nucleoli e nel citoplasma si sviluppano degli organuli. A questo punto la cellula è già segnata per andare incontro al suo destino e non ha più motivo per avere un nucleo abbondante o molti geni trascrizionali attivi: avrà solo ciò che le serve, organizzando il corredo genomico e gli organuli in base alla funzione che dovrà svolgere

DIFFERENZIAMENTO DEGLI ERITROCITI

Gli eritrociti si formano per **eritropoiesi** da cellule multipotenti con CFU-E.

L'**ERITROPOIETINA** stimola l'eritropoiesi: durante questo processo i globuli rossi raggiungono il sangue, perdendo il nucleo, sotto forma di **RETICOLOCITI** e diventano infine **ERITROCITI**.

EMOCATALESI: Dopo 120 giorni il globulo rosso viene degradato poi nella polpa rossa della milza.

Nel momento in cui l'eritrocita è ancora un

PROERITROBLASTO (P), esso ha molta eucromatina e molto RNA.

Quando diventa **ERITROBLASTO BASOFILO** (B) inizia ad aumentare l'eterocromatina e rimane molto RNA, che serve per produrre l'emoglobina nel momento in cui diventerà eritroblasto policromatico.

Nell'**ERITROBLASTO POLICROMATICO** (L), la cromatina si addensa e inizia la sintesi

Nell'**ERITROBLASTO ORTOCROMATICO** (O), il nucleo inizia a scomparire ed è presente molta emoglobina

Nella **RETICOLOCITA**, si avrà reticolo endoplasmatico abbondante e assenza del nucleo

Nell'**ERITROCITA** (E), non ci sono organelli, ma si avrà solo emoglobina.

DIFFERENZIAMENTO DI EOSINOFILI, BASOFILI E NEUTROFILI (granulociti)

I granulociti si formano per **granulocitopoiesi**.

Il differenziamento di eosinofili e basofili inizia da **CFU-EO** e **CFU-BAS**, cellule unipotenti. Il **CFU-GM**, bipotente, può generare neutrofilo e monociti.

DIFFERENZIAMENTO NEUTROFILI (BASOFILI E EOSINOFILI SEGUONO EVOLUZIONI SIMILI)

La cellula differenziata si chiamerà **MIELOBLASTO**: avrà nucleo eucromatico e citoplasma con RNA

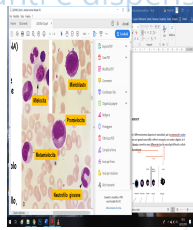
PROMIELOCITA: inizia ad aumentare l'eterocromatina e le granulazioni azzurrofile

MIELOCITA: citoplasma con granuli specifici ed azzurrofilo

METAMIELOCITA: nucleo a forma di fagiolo

NEUTROFILO GIOVANE: nucleo a ferro di cavallo, molta eterocromatina

Nella prima immagine osserviamo un mielocita, nella seconda un mieloblasto e infine, nella terza, un promielocita, un metamielocita e un neutrofilo giovane



DIFFERENZIAMENTO DEI MONOCITI

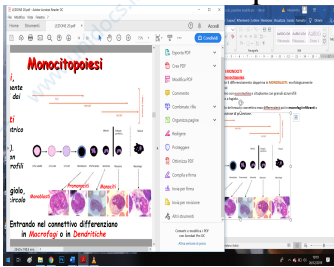
I monociti si formano per **monocitopoiesi**.

La monocitopoiesi permette il differenziamento dapprima in **MONOBLASTI**: morfologicamente indistinguibili dai mieloblasti

Poi in **PROMONOCITI**: nucleo con eucromatina e citoplasma con granuli azzurrofilii

Infine in **MONOCITI**: nucleo a fagiolo.

Se il monocita entra a livello del tessuto connettivo esso differenzierà poi in **macrofagi infiltranti** o **cellule dendritiche**, con funzione di protezione.



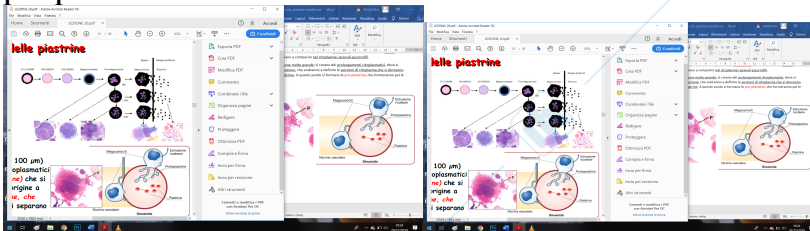
DIFFERENZIAMENTO DELLE PIASTRINE

Le piastrine originano dalla linea **CFU-GEMM**.

MEGACARIOBLASTO: nucleo diploide

PROMEGACARIOCITA: che va incontro a un processo di **endomitosi** e inizia ad avere un nucleo poliploide (fino a 64n); iniziano a comparire nel citoplasma i granuli azzurrofilii.

MEGACARIOCITA: dimensione molto grande; si creano dei prolungamenti citoplasmatici, dove si formano i canali di demarcazione, che andranno a definire le porzioni di citoplasma che si dovranno staccare per formare le piastrine. A questo punto si formano le **pro-piastrine**, che formeranno poi le piastrine vere e proprie.



DIFFERENZIAMENTO DEI LINFOCITI

Il processo di formazione e di maturazione dei linfociti è detto **linfopoiesi**

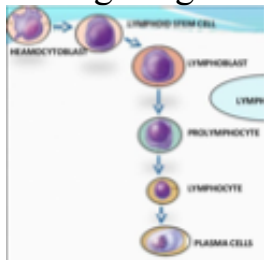
Le cellule staminali della linea linfoide prendono il nome di **CFU-Ly** (CFU sta per unità formanti colonie). Queste cellule sono definite multipotenti perché da una cellula staminale linfoide si possono differenziare sia **linfociti B** (**CFU-LyB**) sia **linfociti T**

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari
(CFU-LyT). Il differenziamento avviene in distretti anatomici differenti.

- I **linfociti B** sono cellule immunocompetenti in cui il differenziamento avviene nel midollo osseo (B sta per “bone marrow”) (ad eccezione degli uccelli nei quali il differenziamento avviene in un organo non presente negli altri vertebrati detto “borsa di Fabrizio”).
- I **linfociti T** iniziano a differenziare nel midollo osseo e completano il processo a livello del timo (T sta per timo).

IN CHE MODO DIFFERENZIANO?

Durante il processo di differenziamento la cellula subisce delle modifiche sulla superficie e degli organelli.



La cellula indifferenziata di partenza è l'**emocitoblasto**, ovvero una cellula progenitrice che può andare verso la linea linfoidi o verso la linea mieloide.

Nel tessuto linfatico la cellula va verso la linea linfoidi e diventa una **cellula staminale multipotente CFU-Ly**. A questo punto inizia il processo di differenziamento in **linfoblasto**, in seguito in **prolinfocita** e **linfocita**. Successivamente il linfocita matura fino a diventare un **linfocita B** o **linfocita T** (a seconda di dove ha completato il differenziamento).

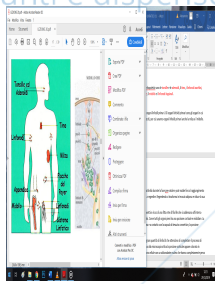
-Nel caso in cui vada verso la linea B si ha un **prolinfocita BI** e un **prolinfocita BII**.

Il **linfocita B** immaturo tramite le sinusoidi esce e raggiunge la milza.

Le cellule della linea B possono ulteriormente differenziare e trasformarsi in **plasmacellule**. Le plasmacellule sono coinvolte nella risposta immunitaria umorale, quindi sono le cellule che vanno a produrre gli anticorpi.

-Nel caso in cui vada verso la linea T, il linfocita non ancora differenziato, ovvero il **linfoblasto**, esce tramite le arterie e si dirige nel timo dove andrà a maturare come **linfocita T**. I linfociti T immaturi fuoriescono e raggiungono la milza dove andranno a specializzarsi nel riconoscere self e non-self.

ORGANI LINFOPOIETICI



Esistono degli organi nei quali il tessuto linfoide è dominante o addirittura esclusivo, e va a comporre il loro parenchima: in questo caso tali organi prendono il nome di organi linfatici (o linfopoietici)

I distretti anatomici dei vari organi linfopoietici sono le **tonsille** e le **adenoidi**, il **timo**, i **linfonodi ascellari**, **milza**, **placche del Peyer**, **l'appendice**, il **midollo** e i **linfonodi inguinali**.

Sono distinti in:

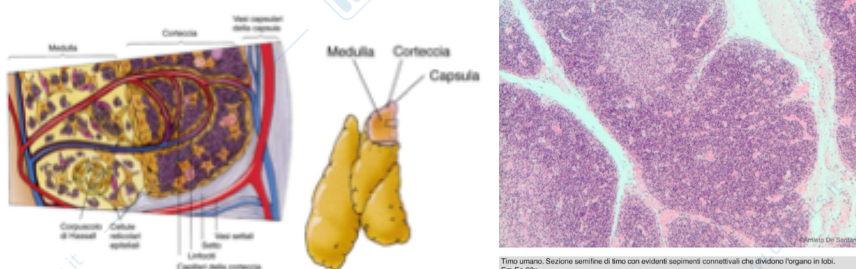
-**Organi linfoidei primari** (in cui avviene la prima formazione dei linfociti): timo e midollo

-**Organi linfoidei secondari**: milza, linfonodi, tonsille, adenoidi, placche del Peyer, appendice

TIMO

Il timo appartiene alla famiglia degli **organi linfoidei primari**.

È un organo che ha massima attività durante la fase pre-natale e post-natale fino al raggiungimento della pubertà durante la quale inizia a regredire. Regredendo si trasforma in tessuto adiposo e riduce la sua attività al minimo.



Timo umano. Sezione semifine di timo con evidenti septimi connettivi che dividono l'organo in lobi.
Sim Do Kik

STRUTTURA.

Il timo ha una **capsula di tessuto connettivo ricco di una fitta rete di fibrille** che si addensano all'interno dell'organo per dividerlo in piccoli **lobi**. Come tutti gli organi pieni, ha una **porzione corticale** e **midollare**. La porzione corticale è quella più esterna e a contatto con la capsula di tessuto connettivo; la porzione midollare è la parte più interna.

PORZIONE CORTICALE: gran quantità di linfociti che attendono di completare il processo di differenziamento; alla microscopia ottica appare colorata in maniera intensa (i linfociti, infatti, sono cellule con un abbondante nucleo che hanno completamente perso la componente del citoplasma).

PORZIONE MIDOLLARE: ci sono meno linfociti e di conseguenza la colorazione è meno intensa. A livello della midollare si vengono a creare delle strutture che sembrano dei grovigli, i **corpuscoli di Hassall** (alla microscopia ottica sono traslucidi). Si tratta di cellule epiteliali in degenerazione, ovvero cellule che riempiono il loro citoplasma di cheratina (per questo

appaiono traslucidi come lo strato superficiale dell'epidermide). I corpuscoli di Hassall sono uno dei primi sintomi di invecchiamento del timo (quindi il timo inizia a regredire mediante il processo di degenerazione delle cellule che lo costituiscono).

Essendo deputato allo smistamento dei linfociti, il timo è costituito da una **rete arteriosa** e da una **rete venosa** che permette il circolo delle cellule.

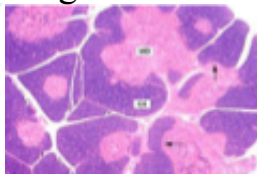
Le cellule che lo costituiscono sono:

- **TIMOCITI**: cellule T in maturazione che si presentano con un aspetto rotondeggiante

- **CELLULE EPITELIALI TIMICHE**: che sono delle cellule deputate all'educazione dei linfociti (ovvero inducono i linfociti al non riconoscimento del self ma al riconoscimento del complesso maggiore di istocompatibilità).

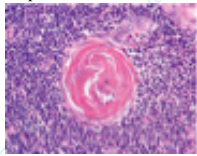
I timociti che migrano all'interno del parenchima del timo vanno incontro a una prima selezione positiva (ovvero devono essere in grado di riconoscere il non self) e in seguito vanno incontro a una selezione negativa (per cui non devono esser in grado di riconoscere il self).

A questo punto se la cellula riconosce se stessa, quindi ciò che è self (non supera la seconda selezione), va incontro ad apoptosi (per ripulire questa cellula interverranno delle cellule macrofagiche); mentre, se non riconosce il self, è matura ed entra nel torrente ematico per svolgere la sua funzione immunitaria.



Capsula di tessuto connettivo: fibre e molta matrice extracellulare; durante la preparativa, l'acqua della matrice si perde ed appare bianca.

La porzione scura è la corticale (ricca di linfociti che stanno proliferando); la porzione chiara è la midollare (povera di linfociti)

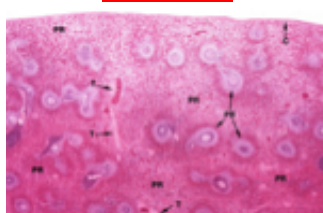


Corpuscolo di Hassall.

(Corpuscolo di Hassall: cellule aggrovigliate che sono andate incontro ad un processo di cheratinizzazione e si trovano soprattutto nella midollare)

Il timo di una persona adulta ha intorno a sé tessuto adiposo (in quanto l'organo degenera, quindi riduce la sua attività, e viene sostituito da tessuto adiposo) e sono facilmente distinguibili i corpuscoli di Hassall; negli individui giovani i corpuscoli di Hassall non sono facilmente distinguibili.

MILZA



DOVE SI TROVA?

La milza si trova all'interno della cavità addominale.

STRUTTURA.

È rivestita da una **capsula di tessuto connettivo denso irregolare**. La capsula si addentra nel parenchima dell'organo andandolo a dividere in **lobuli**. Le strutture che si addentrano all'interno della milza si chiamano **trabecole spleniche**.

Al suo interno la milza si divide in:

POLPA BIANCA: è quella che si colora più intensamente; il termine bianca riporta alla linea bianca delle cellule del sangue che, per quanto riguarda la milza, sono i linfociti che hanno un grande nucleo e poco citoplasma. Nella polpa bianca avviene il processo di maturazione dei linfociti B. È un tessuto linfoide che si attiva in risposta ad antigeni circolanti

POLPA ROSSA: è quella che appare più chiara alla microscopia ottica (perché contiene i globuli rossi, che sono privi di nucleo). Corrisponde alla porzione in cui la milza svolge la sua funzione di emocataresi, cioè di distruzione dei globuli rossi da parte di macrofagi

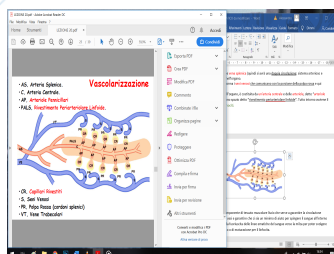
La milza ha al suo interno una serie di arteriole spleniche che restringono sempre di più il loro calibro. In questa porzione della milza viene testata la plasticità dei globuli rossi:

- se sono capaci di deformarsi ancora (e quindi tutto l'acido sialico presente sulla superficie del globulo rosso non è modificato) vengono rimandati nel circolo e continuano a girare
- se perdono la loro plasticità andranno incontro a un processo di morte cellulare perché diventerebbero un pericolo per l'organismo in quanto si bloccherebbero nei capillari più piccoli bloccando la circolazione sanguigna.

La milza è dotata di **arteria splenica** e **vena splenica** (quindi si avrà una doppia circolazione: sistema arterioso e sistema venoso) che si addentrano nell'organo.

Addentrandosi nell'organo la vena forma i **seni venosi** che comunicano con la porzione della polpa rossa e qui avviene il check per i globuli rossi.

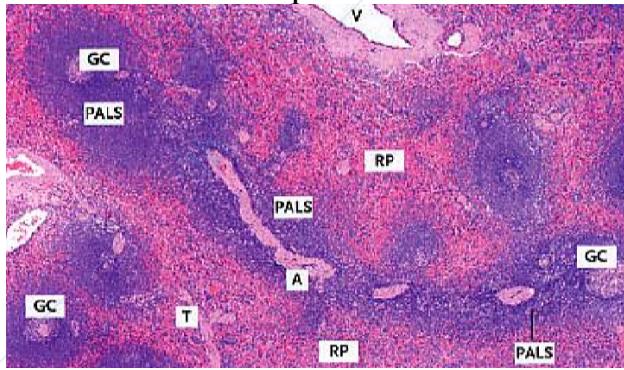
L'arteria splenica, addentrandosi nell'organo, è costituita da **un'arteria centrale** e delle **arteriole**, dette "**arteriole pennicillari**", attorno alle quali vi è uno spazio detto "rivestimento periarteriolare linfoide". Tutto intorno avviene il processo di differenziamento dei timociti.



I **capillari** presentano una piccola componente di tessuto

muscolare liscio che serve a garantire la circolazione sanguigna, evitare la dilatazione dei vasi e garantire che ci sia un minimo di aiuto per spingere il sangue all'interno del vaso.

I **seni venosi** garantiscono la fuoriuscita delle linee ematiche del sangue verso la milza per poter svolgere la funzione di check del globulo rosso o di maturazione per il linfocita.



PALS: follicoli primari, contenenti i linfociti quiescenti, ovvero quelli che aspettano il processo di maturazione

GC: follicoli secondari, centro germinativo, sito in cui avviene la stimolazione dei linfociti B a maturare e quindi essere capace di rispondere alla risposta immunitaria

Parte più chiara: polpa rossa

Parte più scura: polpa bianca

In corrispondenza della polpa bianca sono presenti o i centri dei follicoli primari o i follicoli secondari (che sono i centri germinativi).

Nel **follicolo secondario** (all'interno della polpa bianca) c'è il primo linfocita che ancora non ha subito il completo processo di maturazione. Le cellule presentanti l'antigene gli presentano il complesso maggiore di istocompatibilità. Se il linfocita è capace di rispondere all'antigene esogeno va nel centro post-germinativo, mentre se non è capace va incontro ad apoptosi perché non è utile all'organismo.

Inoltre se è capace di riconoscere l'antigene può:

- formare le cellule della memoria, ovvero quelle capaci di riconoscere immediatamente l'antigene quando lo incontrano una seconda volta
- rispondere in maniera immediata all'infezione producendo gli anticorpi e quindi trasformandosi in plasmacellule.

LINFONODI



I linfonodi sono la porzione del sistema immunitario in cui avviene la risposta immunitaria sia umorale sia cellula-mediata.

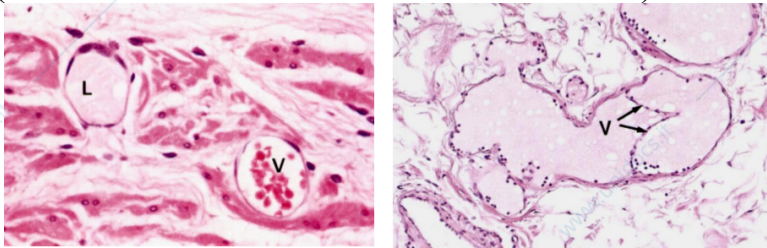
Per questo motivo è indispensabile la presenza di **linfociti T**, **linfociti B** e **cellule presentanti l'antigene**.

Nei linfonodi si genera la memoria immunologica.

Fa parte del sistema linfatico, che ha funzione di **assorbimento del grasso e di altre sostanze dal tratto digerente** e ha la capacità di **bilanciare i fluidi** (soprattutto i fluidi interstiziali e quindi lo scambio idrico a livello del sistema venoso).

STRUTTURA

I vasi linfatici hanno una portata non grandissima e sono caratterizzati dalla capacità di **trasportare la linfa ai tessuti**. A differenza dei capillari che hanno delle defenestrazioni (che permettono alle cellule di extravasare) **i vasi linfatici non ne hanno**. Inoltre essi sono **privi di lamina basale** e, a livello dei capillari linfatici c'è una piccola porzione, definita **valvola**, che garantisce **l'apertura del vaso**, necessaria **per far avvenire gli scambi** (le valvole hanno un circolo a senso unico).



Tutti i vasi linfatici sono collegati dai linfonodi.

DOVE SI TROVANO?

Si trovano soprattutto sotto la porzione mandibolare e in corrispondenza delle ascelle.

I linfonodi hanno la **capacità di ricevere l'antigene e le cellule provenienti dal sangue**.

STRUTTURA

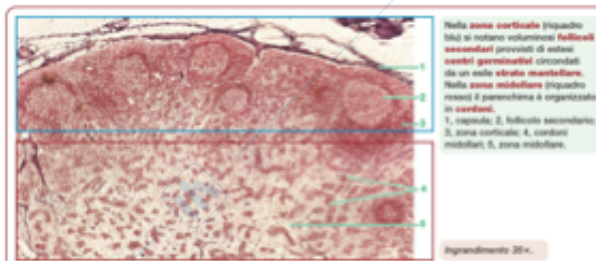
I linfonodi sono dei piccoli "fagioli" con una porzione di **tessuto di rivestimento (tessuto connettivo)**, **tanti vasi linfatici afferenti** e **un unico vaso linfatico efferente**, detto **ilo dell'organo**.

I linfonodi permettono la proliferazione dei linfociti B e T che sono in grado di riconoscere gli antigeni grazie alla presenza delle **cellule dendritiche**.

LINFONODI E TUMORI. In effetti, quando una persona è affetta da un **tumore** e va incontro a un intervento per la rimozione di una parte del tumore, vengono rimossi i "**linfonodi sentinella**", ovvero un gruppo di linfonodi che vengono eliminati dall'organismo (di media ne vengono eliminati 24-30) e analizzati per l'esame istologico.

Il linfonodo, infatti, è **una delle prime vie di diffusione delle cellule tumorali verso l'esterno dell'organismo** e quindi analizzandoli è possibile comprendere quanto la massa tumorale sia già stata in grado di allargarsi e colonizzare gli ambienti esterni dell'organismo. Nel momento in cui viene indicato lo stato di avanzamento del tumore, oltre all'esame istologico del distretto tumorale, viene anche indicata la positività di un certo numero di

linfonodi sentinella. Se i linfonodi sentinella sono tutti negativi significa, allora è possibile curare il tumore mediante cure anche diverse da quelle chemioterapiche; se i linfonodi sentinella sono positivi diventa quasi indispensabile effettuare una terapia chemioterapica.



L'analisi istologica del linfonodo presenta la **capsula di rivestimento esterna** e i **distretti dei centri germinativi**.

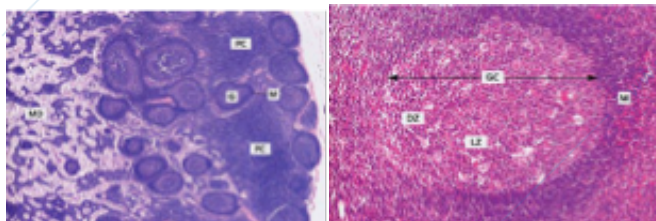
In periferia ha sede la proliferazione delle cellule (quindi ce ne saranno in maggior quantità); nella parte midollare, che è meno abitata, avviene la selezione, l'eventuale maturazione del linfocita in linfocita B della memoria o in plasmacellula e l'eliminazione dei linfociti che non sono stati capaci di rispondere correttamente alla risposta immunitaria.

ZONA CORTICALE: sono presenti i **follicoli linfatici**. Essi si distinguono in **follicoli primari** e **follicoli secondari**.

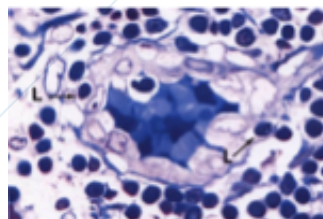
Follicoli primari: sono quelli che contengono i **linfociti B** o i **linfociti della memoria**;

Follicoli secondari si trovano le **cellule che hanno sviluppato la capacità di rispondere all'immunità** per cui si troveranno le **plasmacellule**, le **cellule della memoria**, le **cellule presentanti l'antigene** (macrofagi e cellule dendritiche);

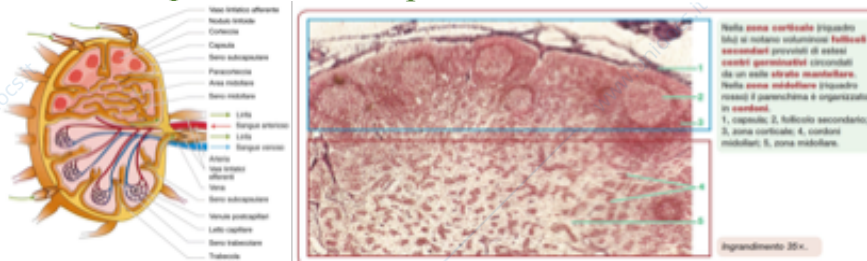
Sulla porzione più esterna sono presenti i linfociti quiescenti che sono **in attesa di andare incontro alla maturazione**.



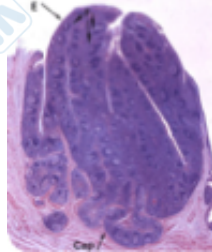
ZONA PARACORTICALE: **punto di entrata dei linfociti che escono dai vasi sanguigni**. Sono presenti le **venule post-capillari**, che hanno un endotelio più permeabile (per garantire la fuoriuscita delle cellule) e i linfociti sono indotti ad abbandonare il linfonodo grazie alla presenza di molecole dette **addressine**.



ZONA MIDOLLARE: sono presenti aggregati di **macrofagi**, **linfociti B**, **plasmacellule**, **linfociti T**, **cellule della memoria**. È la porzione più abitata ma anche quella in cui sono presenti le **cellule oramai differenziate**. Tramite la presenza dei **seni midollari** si portano **verso l'ilo dell'organo** e **verso il dotto efferente** per



TONSILLE, ADENOIDI



Appartengono alla famiglia degli **organi linfoidi secondari**.
Si tratta di **aggregati di linfonodi**.

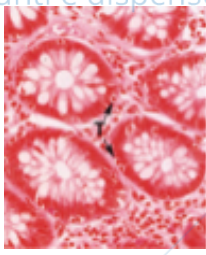
DOVE SI TROVANO?

Essi si trovano **intorno all'apparato della bocca**

FUNZIONE.

Sono capaci di **rispondere alle prime infezioni dovute alla respirazione** (perché ricevono parte dell'aria che inaliamo) e pertanto sono dei distretti anatomici particolarmente attivi.

TESSUTO LINFOIDE ASSOCIATO ALLE MUCOSE

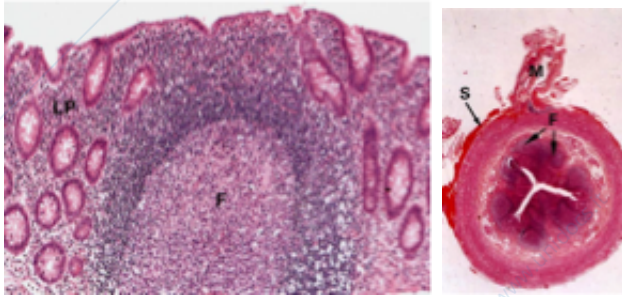


Si tratta di **aggregati di linfociti o linfonodi**.

DOVE SI TROVA?

Il tessuto linfoide associato alle mucose (**MALT**) è associato in corrispondenza della **mucosa gastro-intestinale, dell'apparato respiratorio, dell'apparato urinario**.

APPENDICE



Ha una sede di distretti con **aggregati di linfociti**

DOVE SI TROVA?

L'appendice è annessa al colon

FUNZIONE.

Ha lo scopo di **proteggere l'apparato intestinale dalle infezioni**.