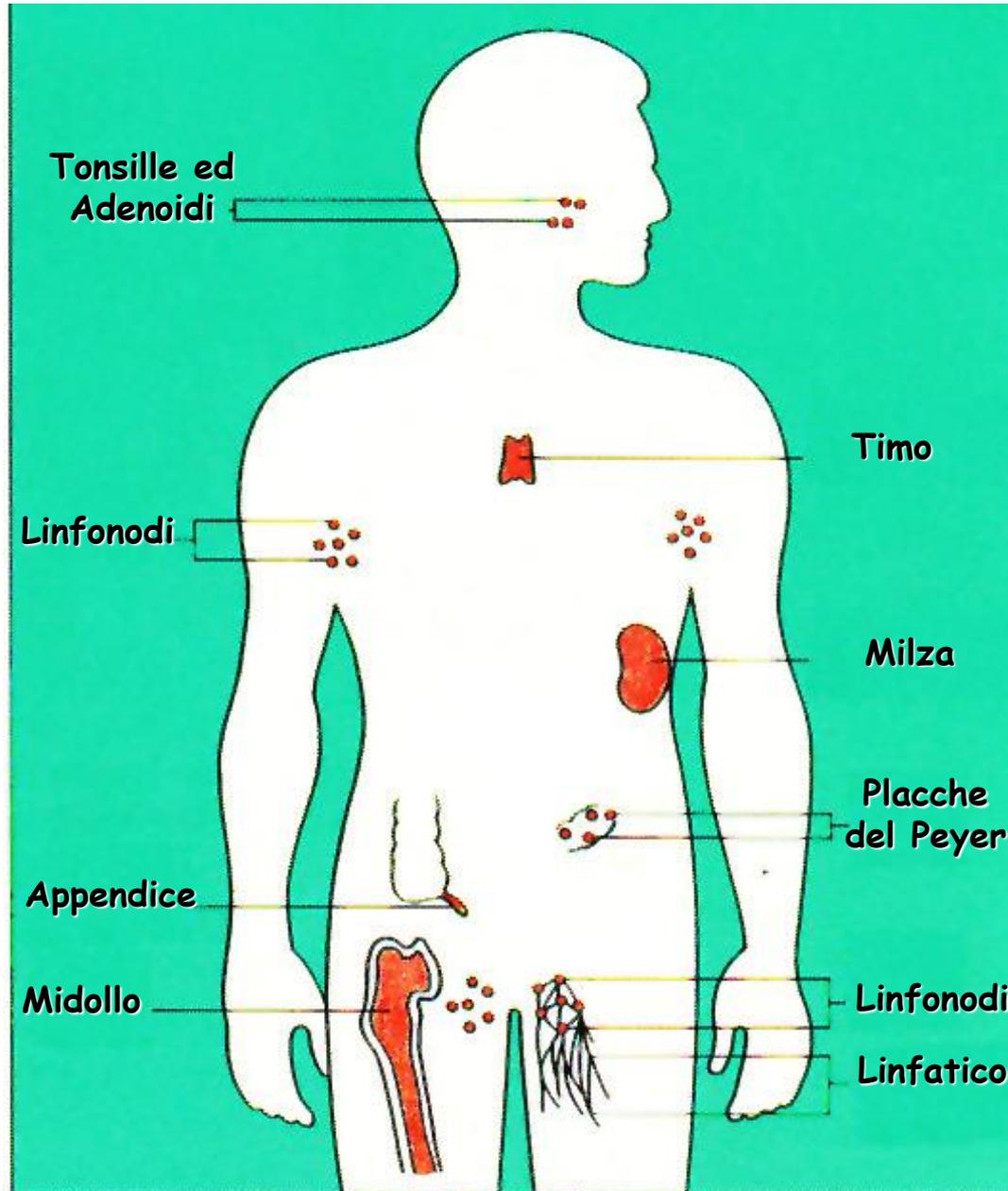


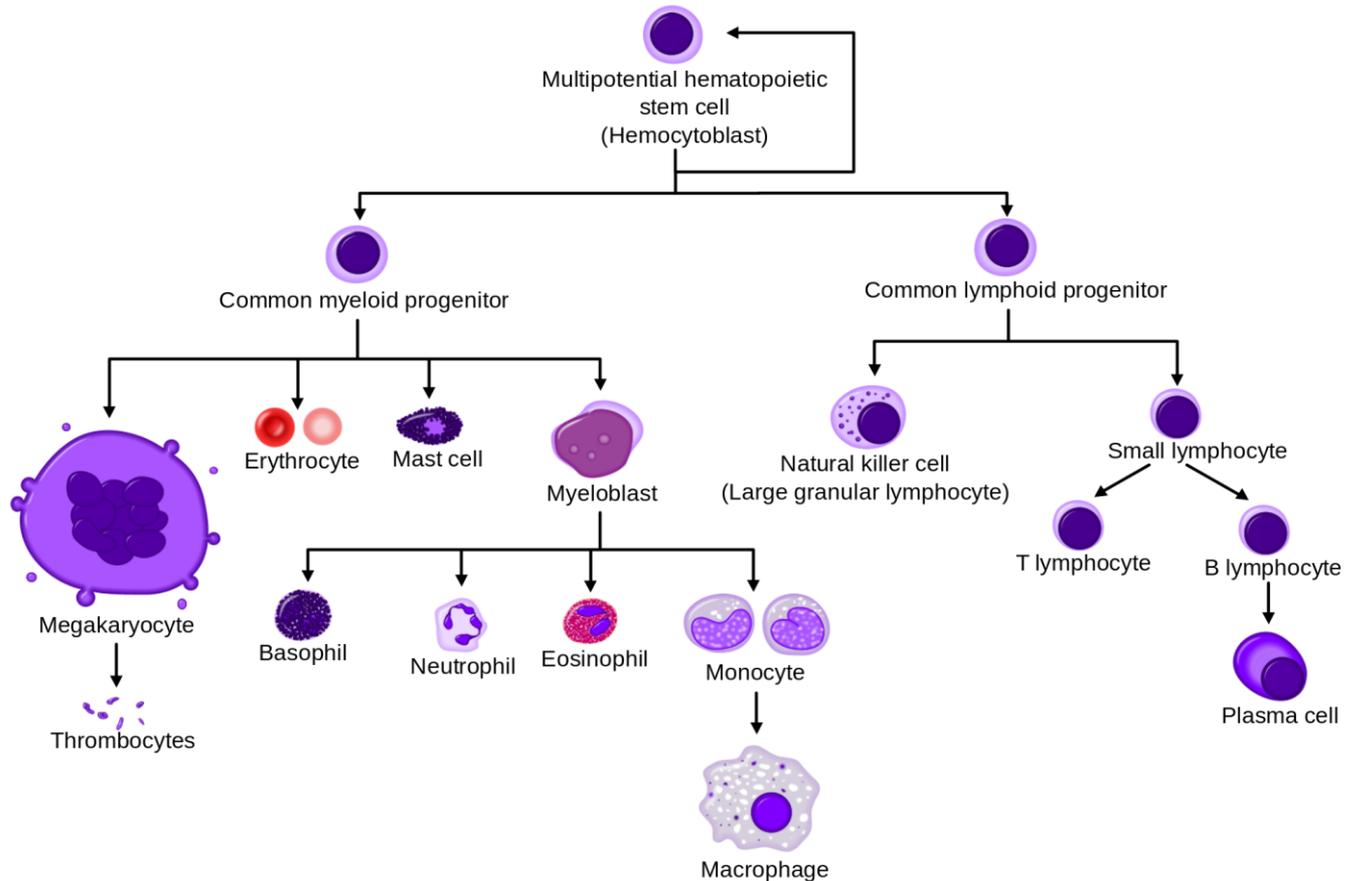
Tessuti Ematopoietici e del sistema immune



Ematopoiesi o emopoiesi

Processo responsabile della formazione delle cellule del sangue

- 10^{11} - 10^{12} cellule ematiche al giorno

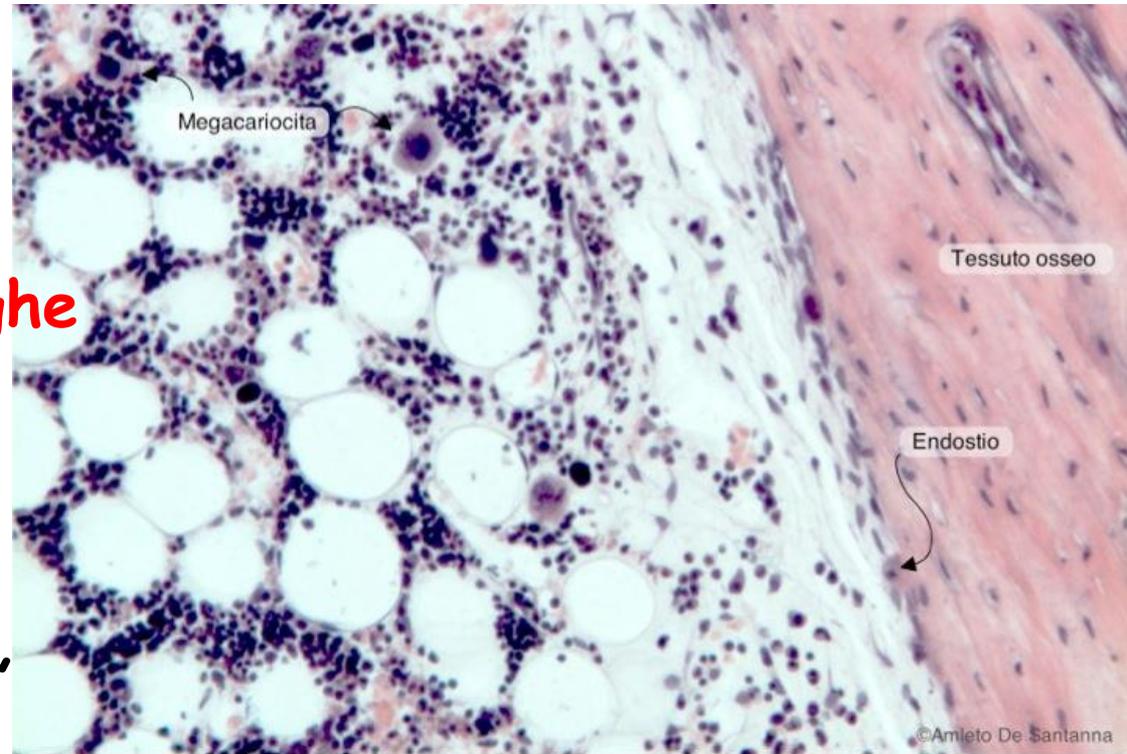


MIDOLLO OSSEO

- Sito di differenziamento delle cellule ematiche a partire da **Cellule Staminali Ematopoietiche Pluripotenti**

Dove?

- **Cavità delle Ossa lunghe**
(es.: femore, omero)
- **Trabecole delle Ossa spugnose**
(es.: vertebre, bacino, scapole)

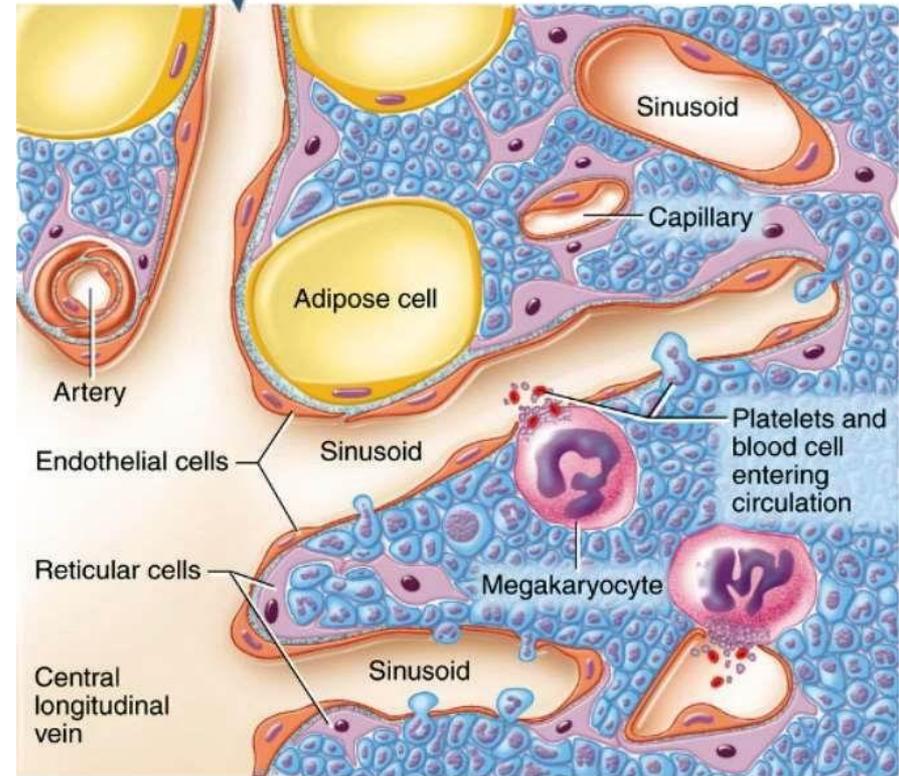
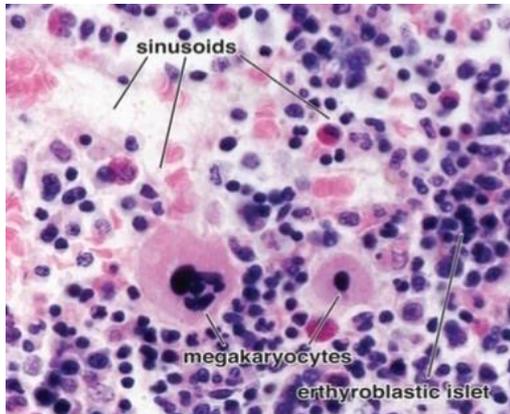


Midollo osseo umano in situ a più forte ingrandimento. Si notano chiaramente sia l'endostio che riveste il tessuto osseo lamellare compatto, sia due grossi megacariociti, all'interno del tessuto emopoietico. Em-Eo 100x

Isole ematopoietiche:

Cellule ematiche a diversi stadi di maturazione nel midollo

Cellule avventiziali assistono il differenziamento delle staminali e il loro successivo passaggio in circolo



Come passano in circolo le cellule prodotte nel midollo?

- Sinusoidi: Struttura trilaminare formata da **endotelio**, **membrana basale**, **cellule avventiziali**

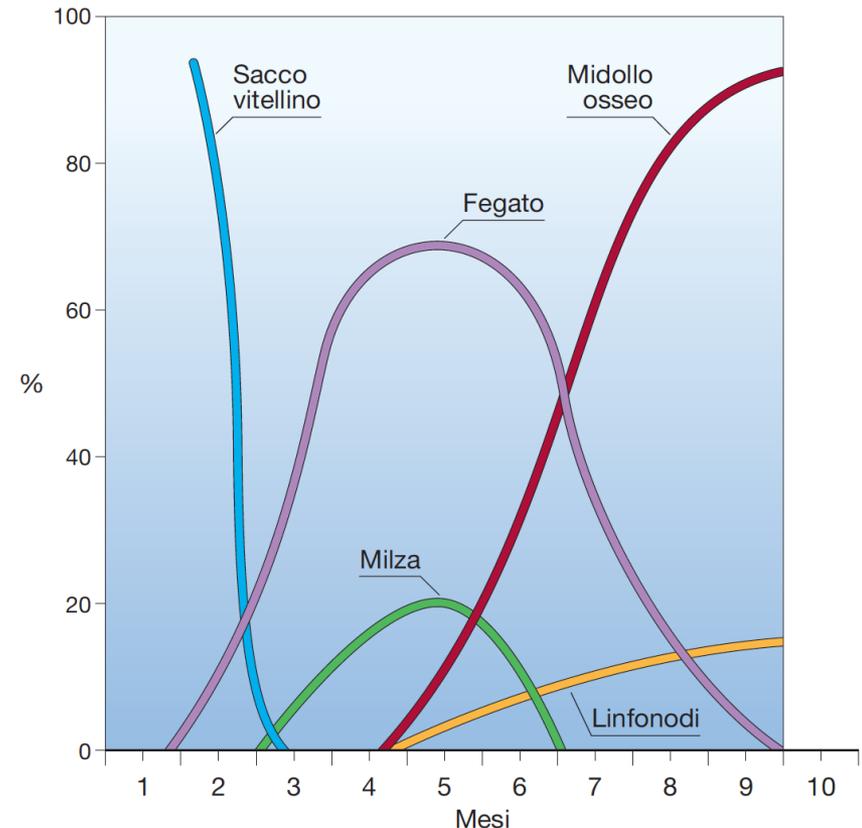
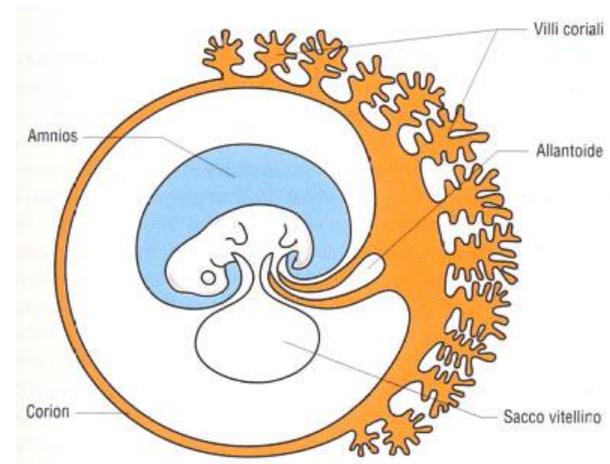
Ematopoiesi

Prenatale Divisa in 4 fasi

- **Fase mesoblastica**
Mesoderma del sacco vitellino
(globuli rossi)
- **Fase epatica (fegato)**
Compaiono anche i leucociti
- **Fase splenica (milza)**
insieme a quella epatica
- **Fase mieloide (midollo)**
Dal momento in cui sviluppano
le ossa

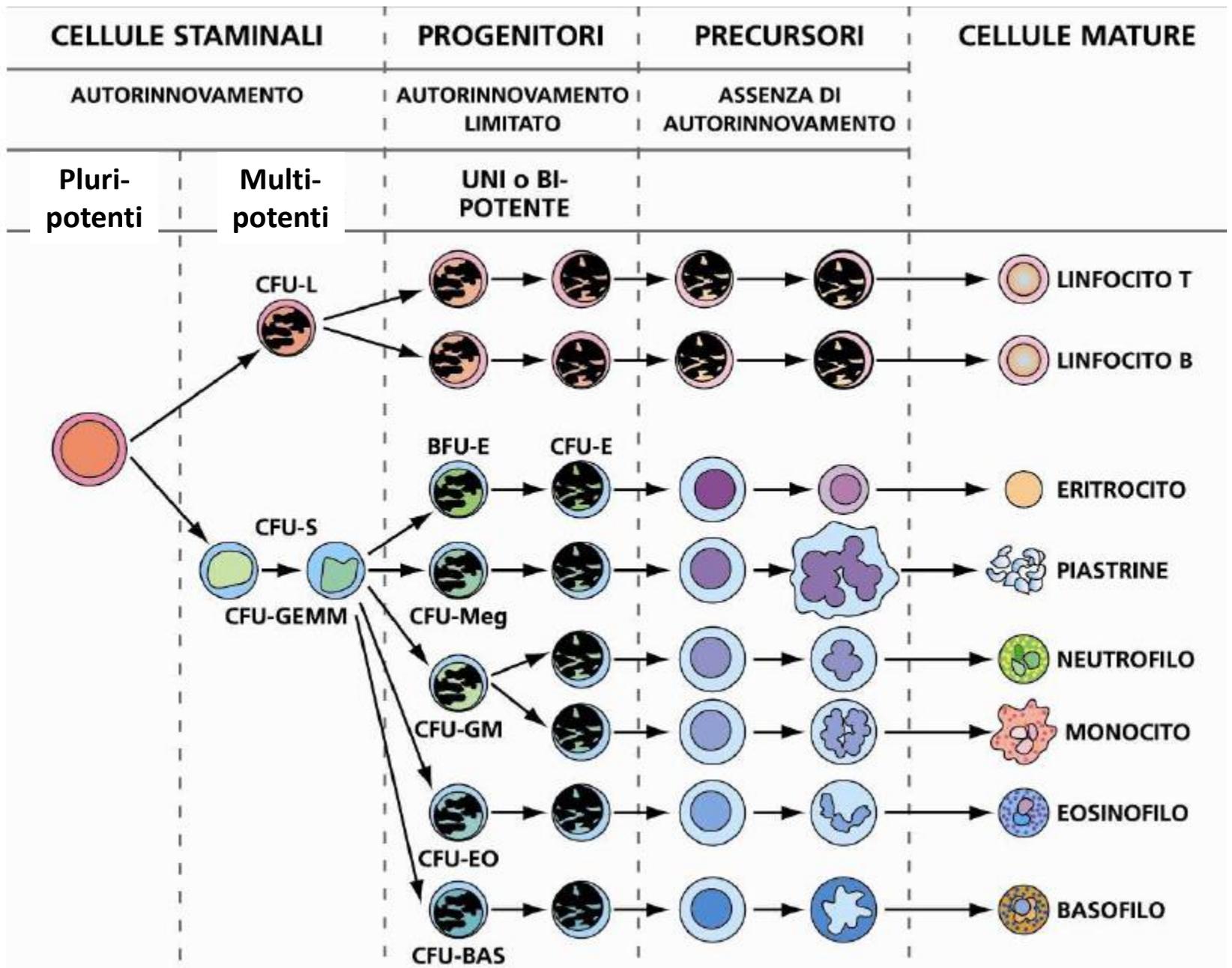
Postnatale

- Avviene nel midollo osseo



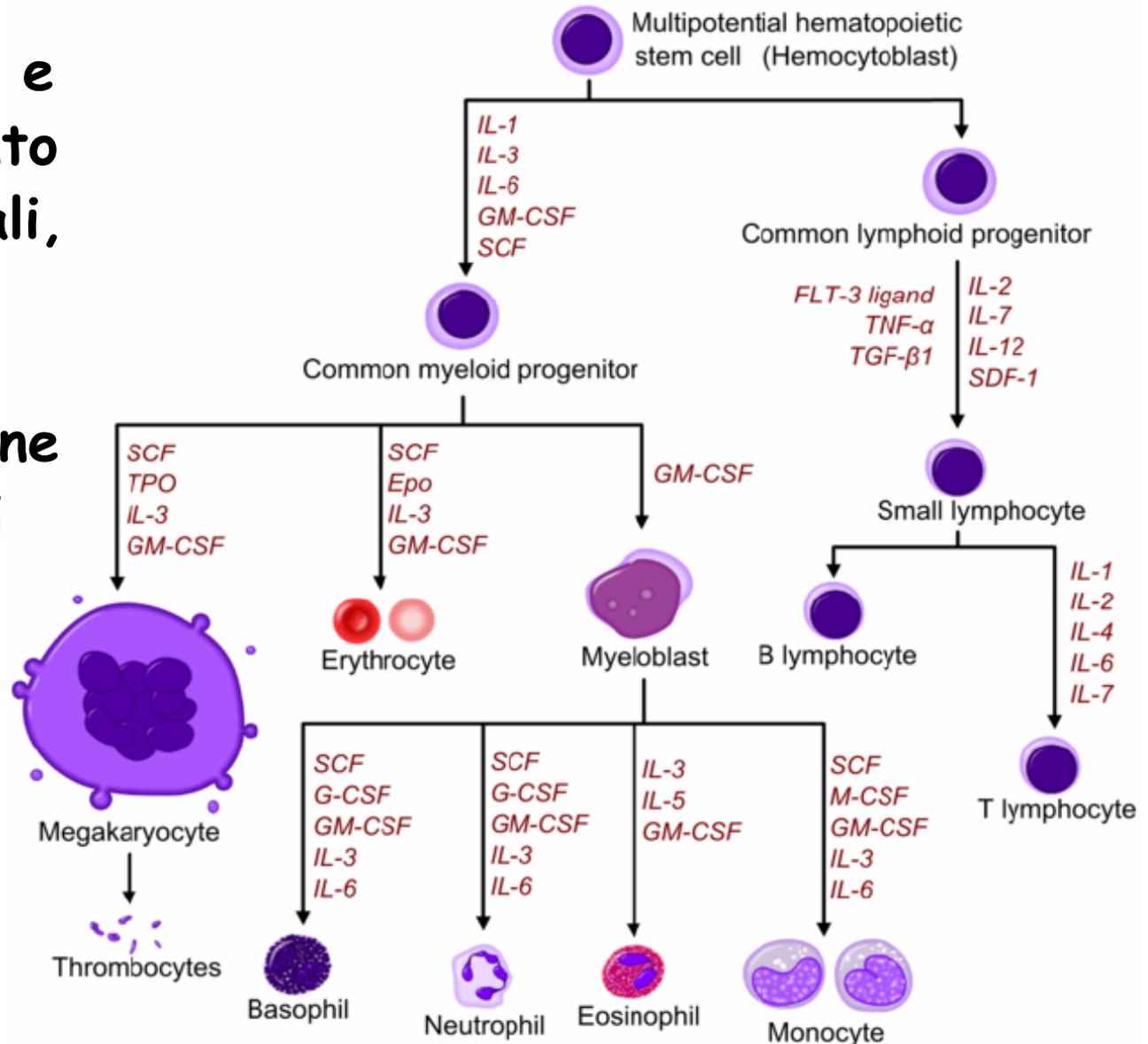
Ematopoiesi

- La cellula staminale emopoietica **pluripotente** genera due tipi di cellule staminali emopoietiche **multipotenti**:
 - **mieloide** (Precursore di granulociti, eritrociti, monociti e piastrine)
 - **linfoide** (Precursore di cellule B e T)
- Le cellule **multipotenti** generano le cellule **progenitrici**: cellule staminali **unipotenti** (a volte **bipotenti**) con limitata capacità di rigenerarsi
- Dalle **progenitrici** si generano i **precursori**:
Cellule che hanno perso la capacità rigenerarsi ma ancora non sono differenziate. Genereranno un clone di cellule mature



Ruolo dei fattori solubili nell'ematopoiesi

La proliferazione e il differenziamento di cellule staminali, progenitrici e precursori è regolato dall'azione di fattori solubili (**interleuchine**)



Ematopoiesi: aspetti morfologici

Aspetti in comune tra le diverse vie di differenziamento:

- Riduzione delle dimensioni
- Addensamento della cromatina
- Riduzione dei nucleoli
- Comparsa nel citoplasma delle caratteristiche della cellula matura (Es.: granuli)

Eritropoiesi

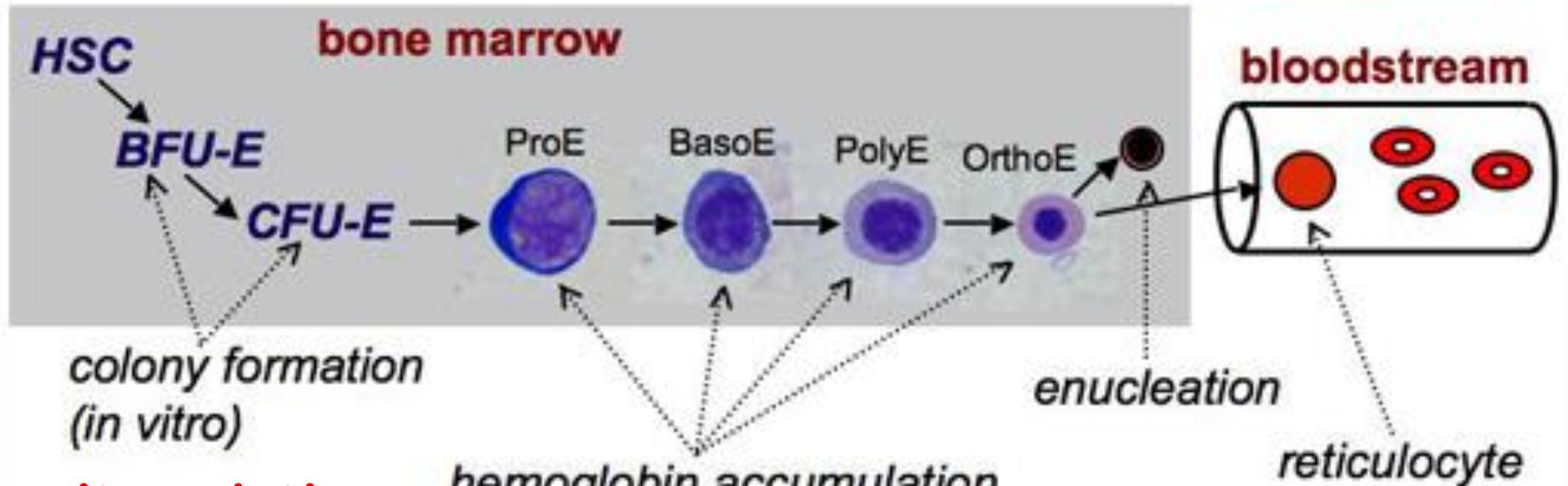
CFU-GEMM
multipotente

Erythropoiesis

Progenitors

Erythroblast Precursors

Erythrocytes



colony formation
(in vitro)

enucleation

reticulocyte

eritropoietina

hemoglobin accumulation
nuclear condensation
decreased cell size
decreased mRNA
morphologically identifiable

- *Proeritroblasto (P)*

Eucromatina, molto RNA

- *Eritroblasto basofilo (B)*

Inizio eterocromatina, molto RNA

- *Eritroblasto policromatico (L)*

Cromatina addensata

Inizio sintesi emoglobina

- *Eritroblasto ortocromatico (O)*

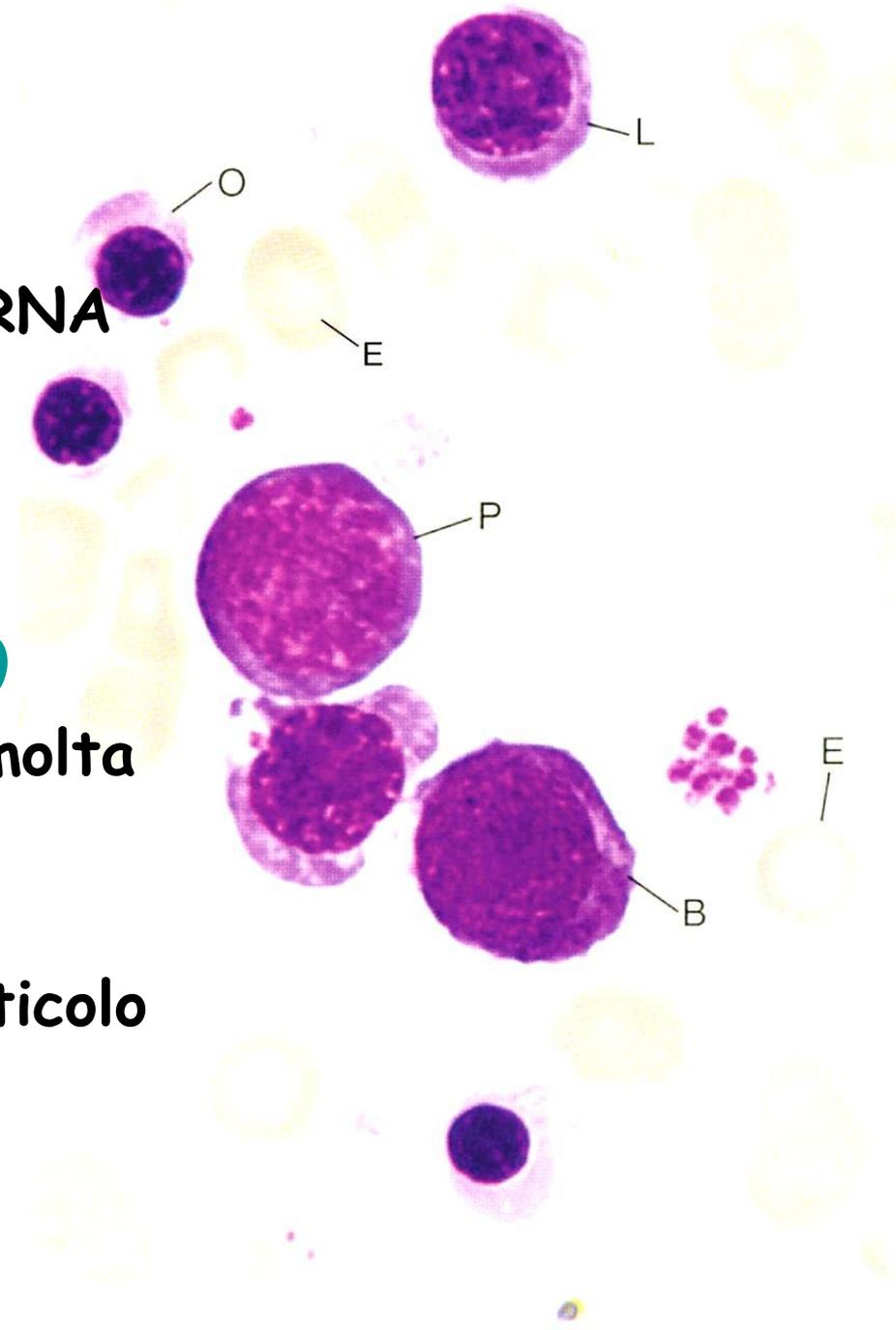
Nucleo in fase di espulsione, molta emoglobina

- *Reticolocita*

Nucleo assente, residui di reticolo endoplasmatico

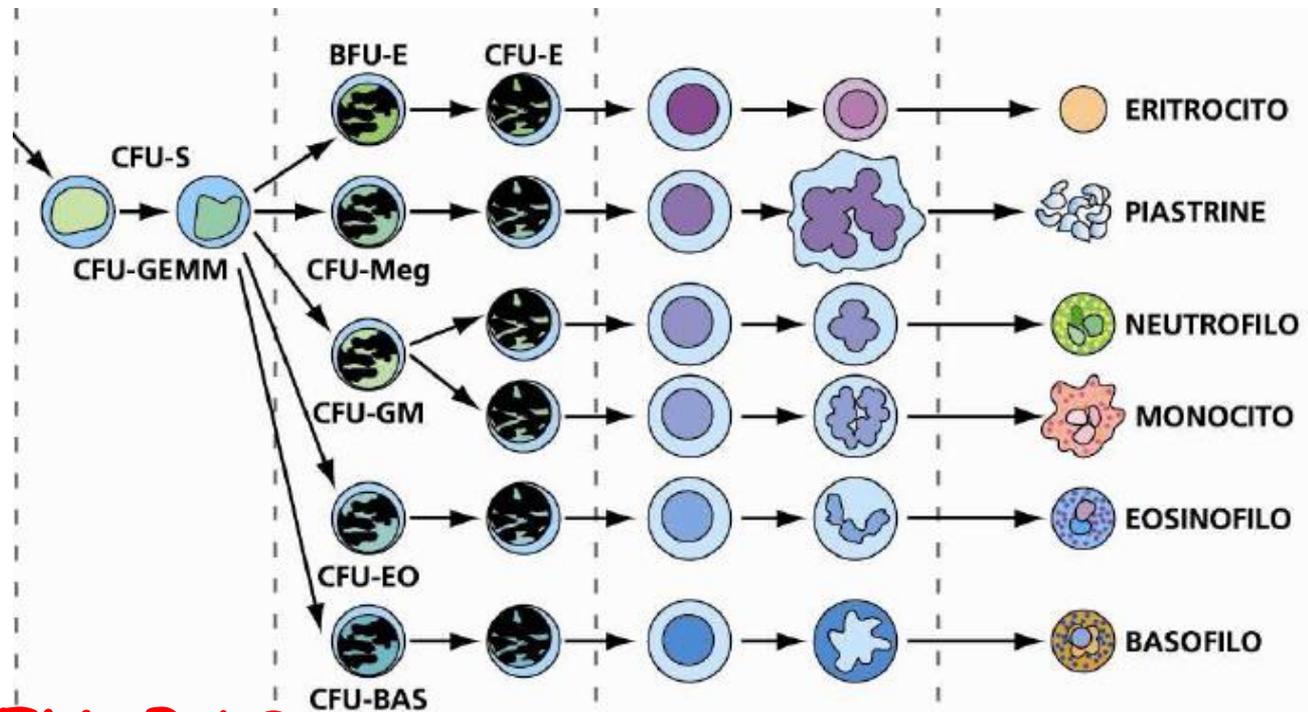
- *Eritrocita (E)*

No organelli, solo emoglobina



Granulocitopoiesi

- Staminali multipotenti comuni originano ogni tipo di progenitore granulocitico



Progenitori:

- **CFU-EO** e **CFU-BAS**

Staminali unipotenti per basofili ed eosinofili

- **CFU-GM** bipotente, comune per **neutrofili (CFU-G)** e **monociti (CFU-M)**

Differenziamento Neutrofili

Basofili e Eosinofili seguono evoluzioni simili

- **Mieloblasto**

Nucleo eucromatico
Citoplasma basofilo (RNA)

- **Promielocita**

Inizio eterocromatina e
granulazioni azzurrofile

- **Mielocita**

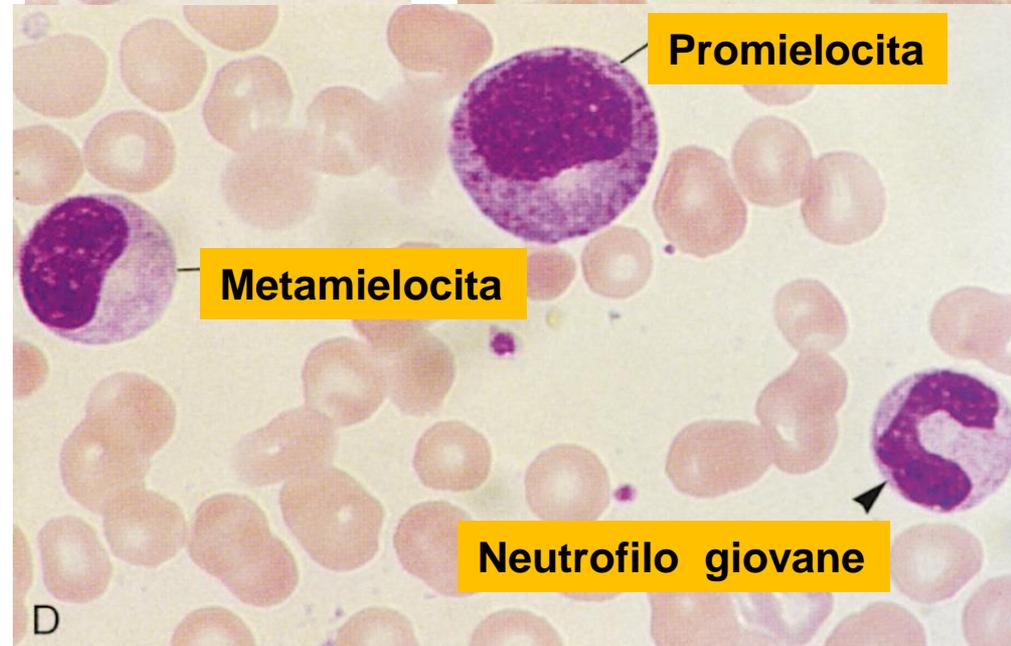
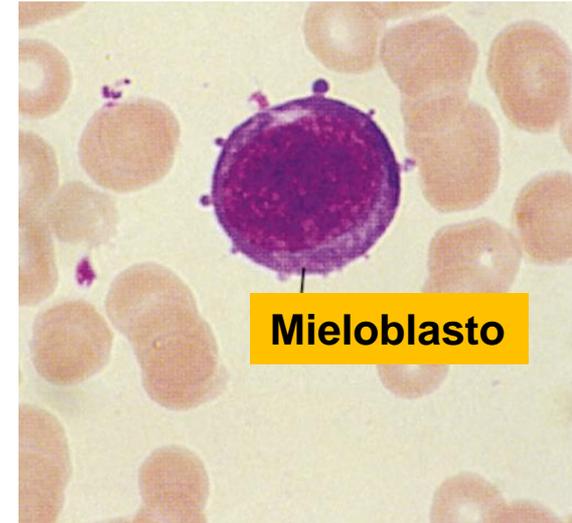
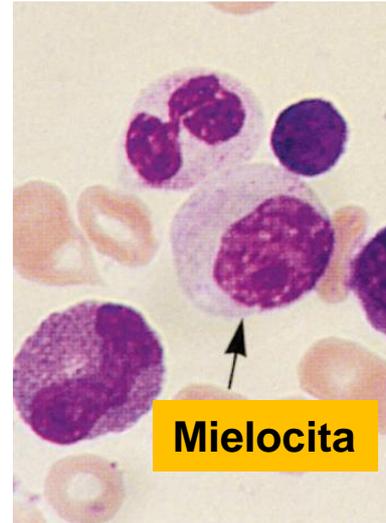
Citoplasma con granuli
specifici ed azzurrofile

- **Metamielocita**

Nucleo a forma di fagiolo

- **Neutrofilo giovane**

Nucleo a ferro di cavallo,
molta eterocromatina

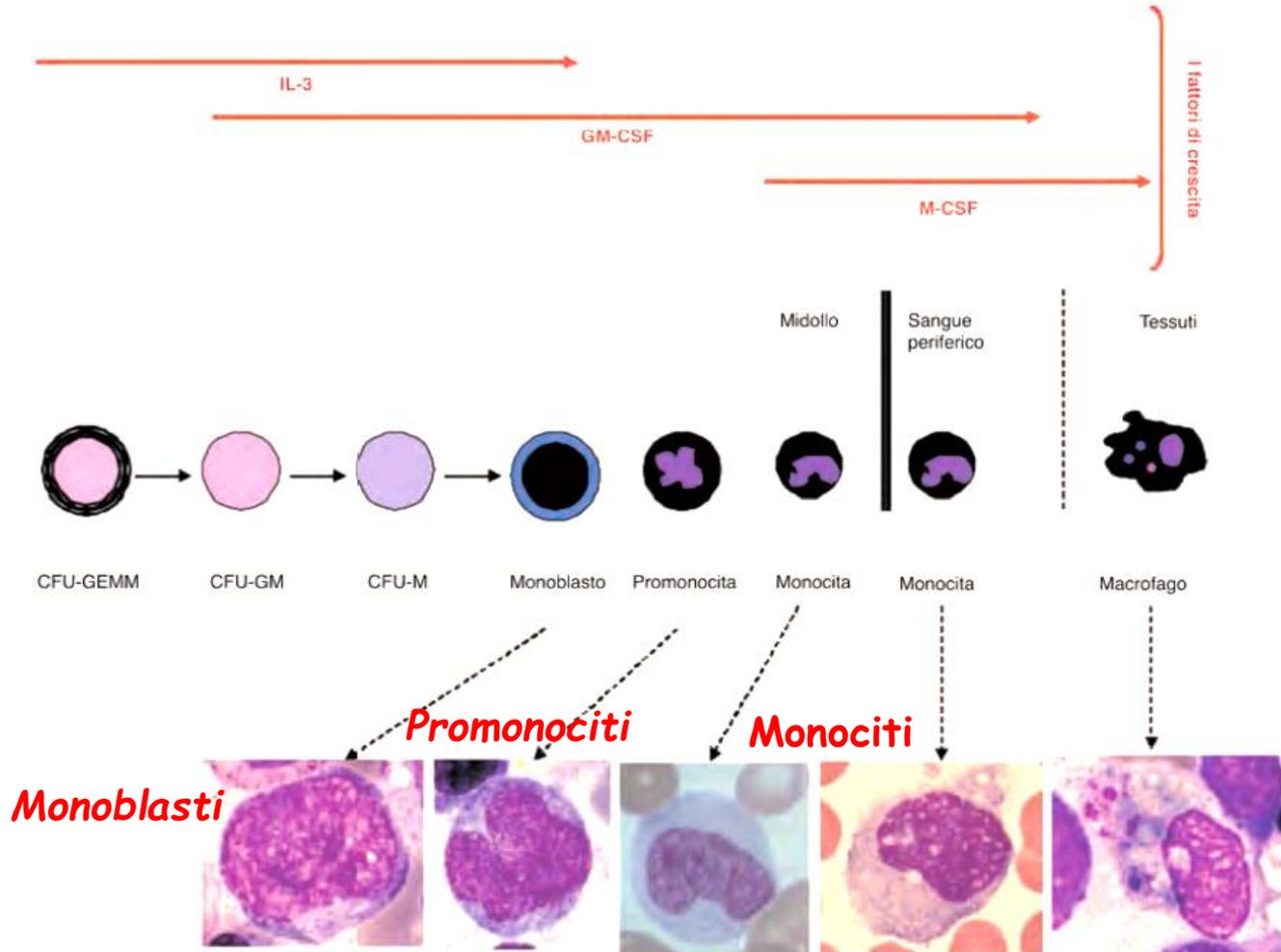


Monocitopoiesi

Monoblasti,
Morfologicamente
indistinguibili dai
mieloblasti

Promonociti
Nucleo eccentrico
indentato
(eucromatina).
Citoplasma con
granuli azzurrofili

Monociti
Nucleo a fagiolo,
entrano nel circolo



Entrando nel connettivo differenziano
in **Macrofagi** o in **Dendritiche**

Formazione delle piastrine

Megacarioblasto

Nucleo diploide

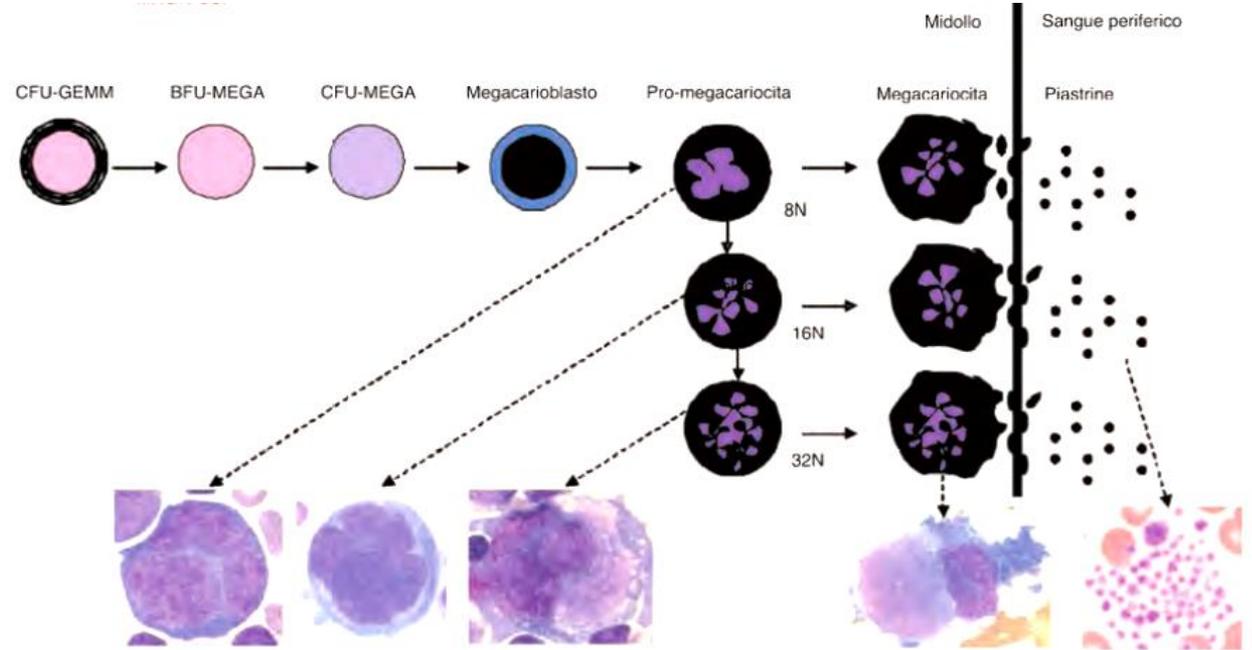
Promegacariocita

Endomitosi,

nucleo poliploide
(fino a 64n).

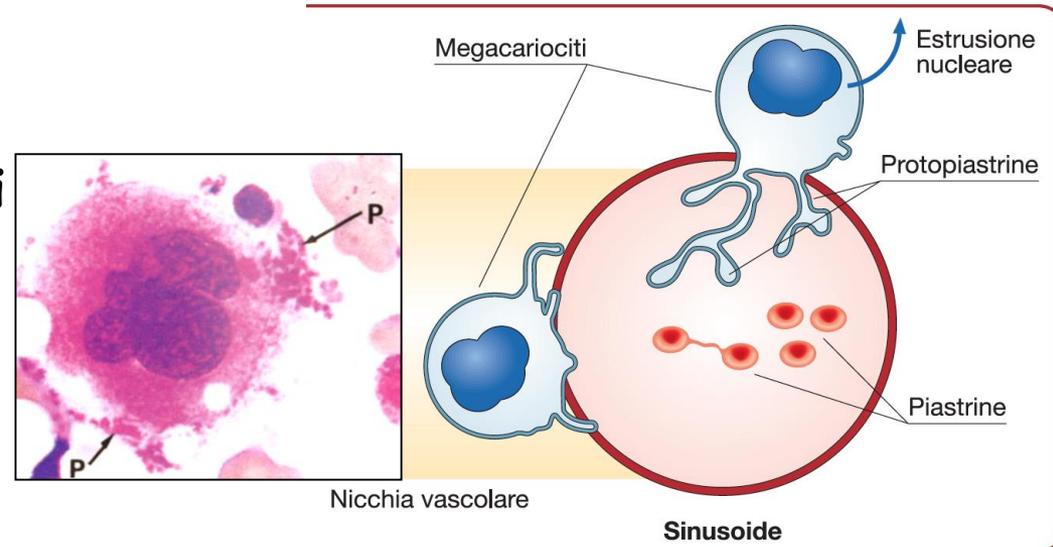
Citoplasma:

Granuli azzurrofili

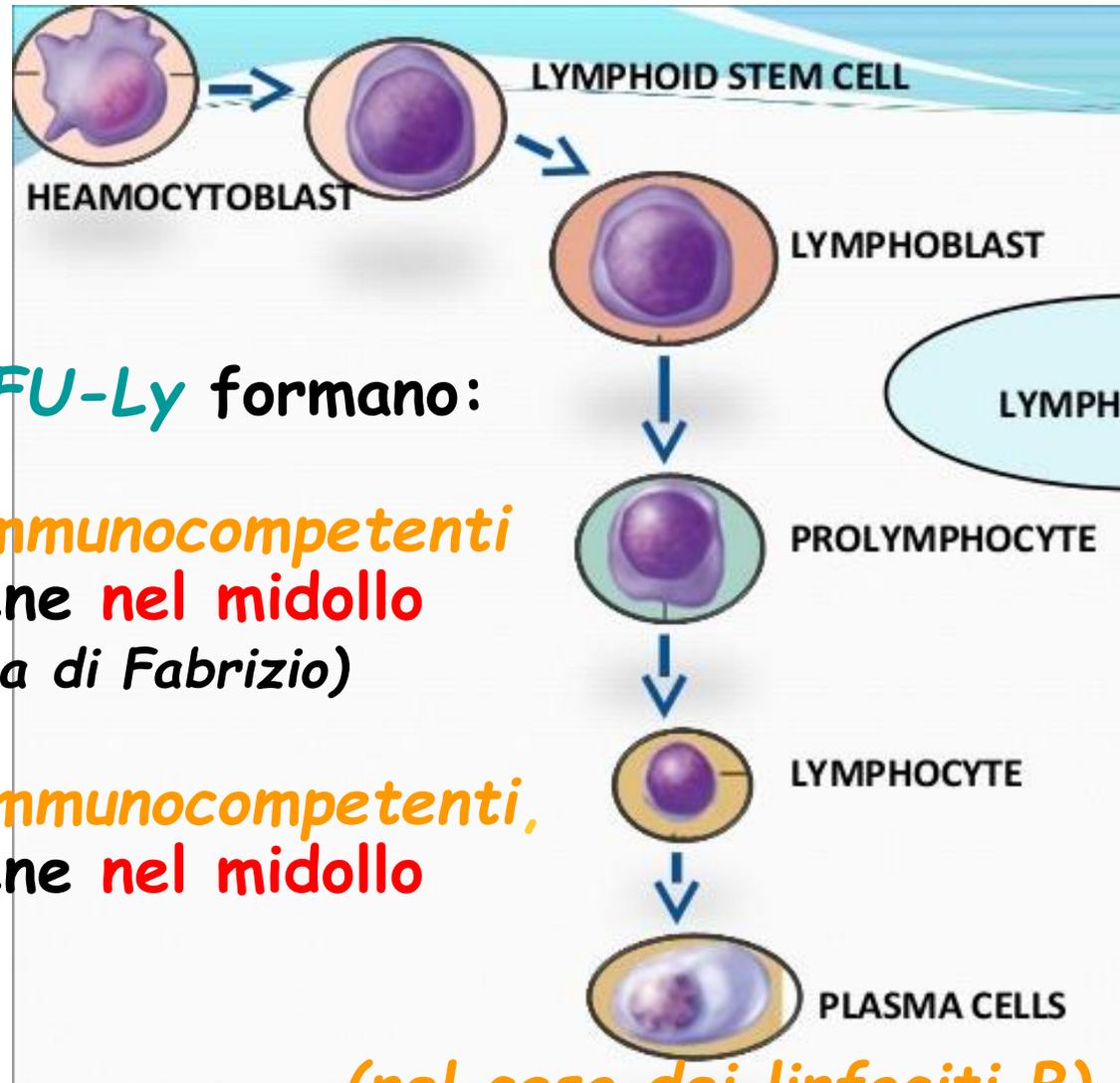


Megacariocita

Cellule grandi (fino a 100 μm)
con prolungamenti citoplasmatici
(*canali di demarcazione*) che si
frammentano dando origine a
gruppi di *Pro-piastrine*, che
rilasciate in circolo si separano
in singole *Piastrine*



Linfopoiesi



(nel caso dei linfociti B)

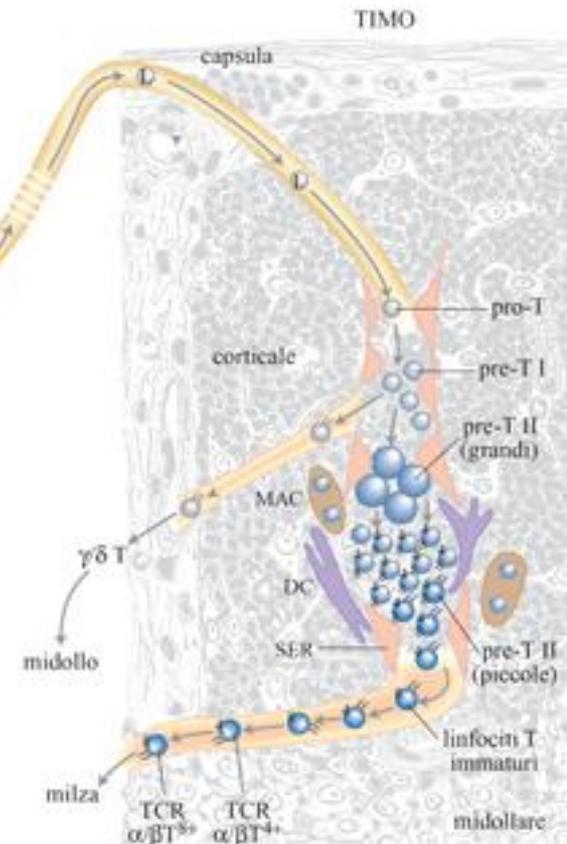
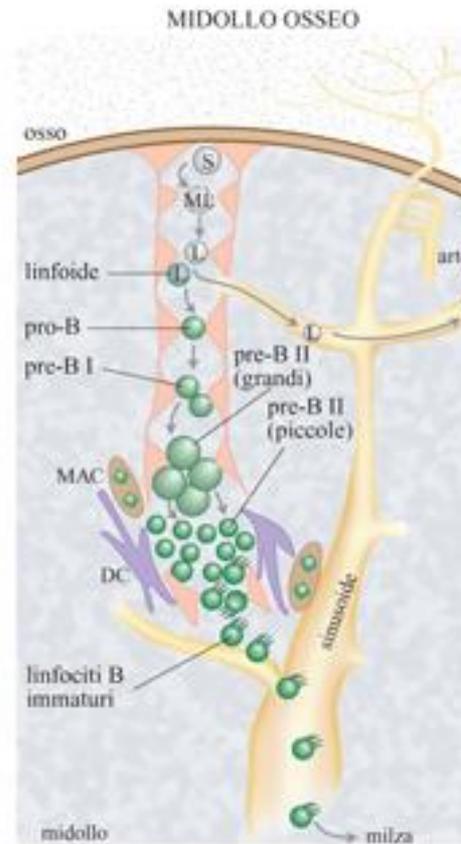
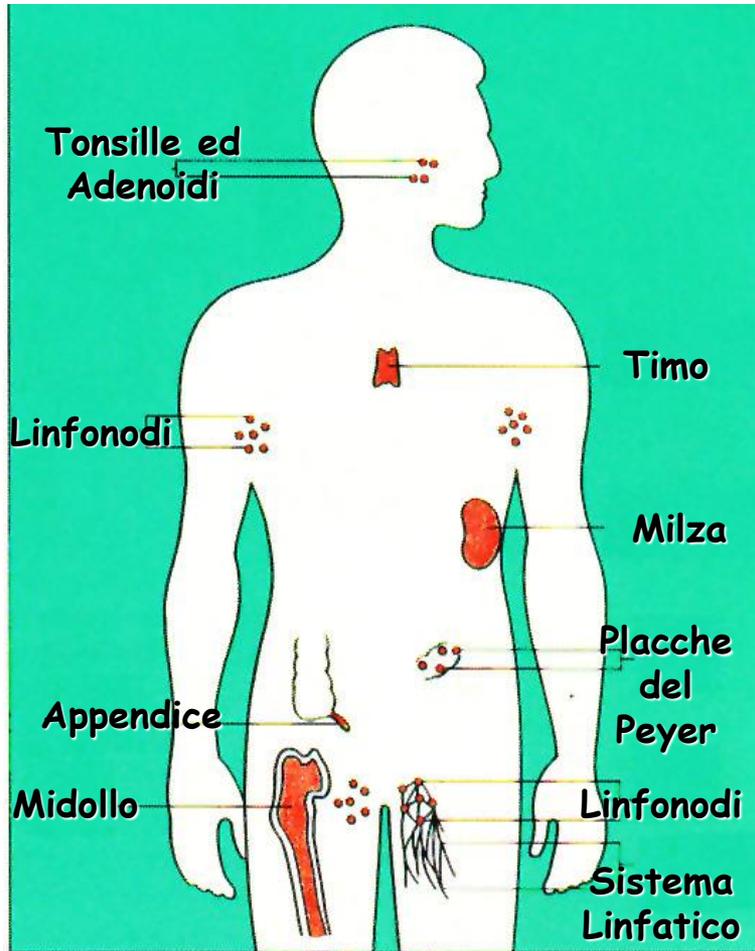
-Staminali multipotenti *CFU-Ly* formano:

CFU-LyB => *linfociti B immunocompetenti*
Il differenziamento avviene **nel midollo osseo** (negli uccelli nella *borsa di Fabrizio*)

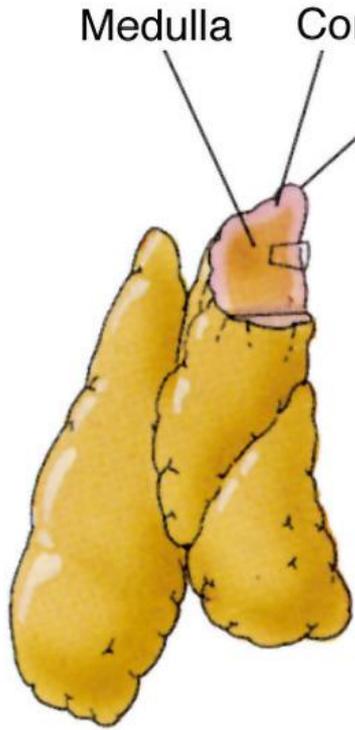
CFU-LyT => *linfociti T immunocompetenti*,
Il differenziamento avviene **nel midollo osseo e poi nel timo**

In seguito l'incontro con l'antigene stimolerà la loro proliferazione negli organi linfoidi (*milza e linfonodi*)

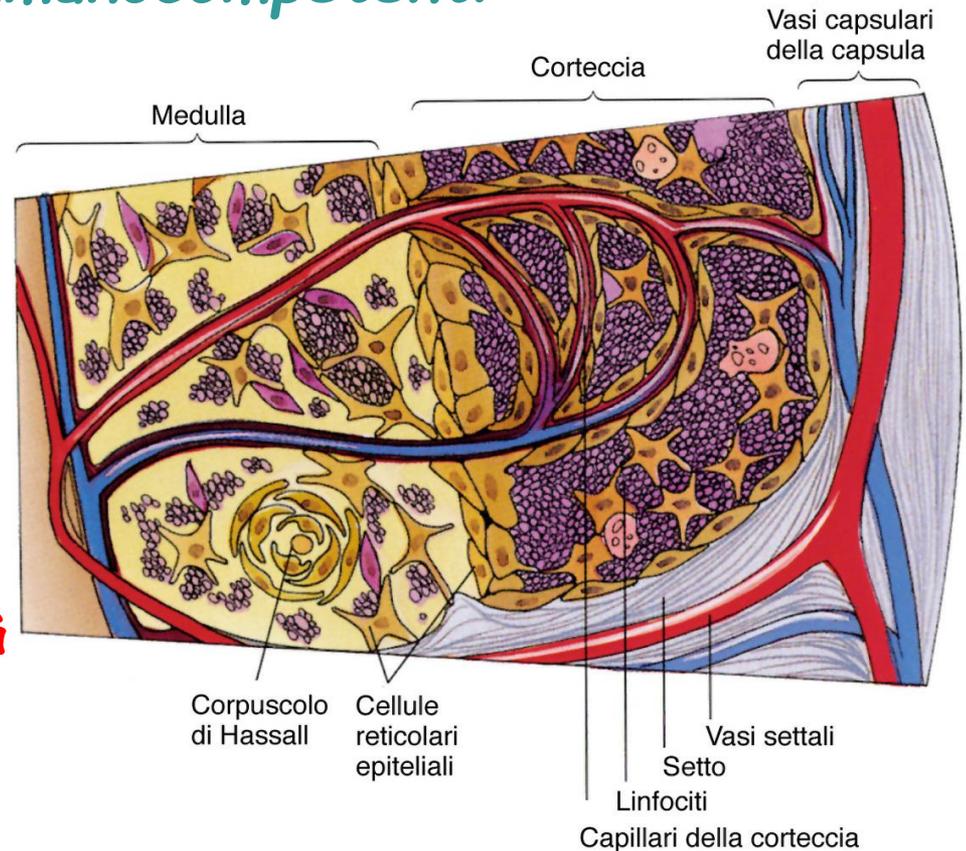
Linfopoiesi



Timo: Organo linfoide primario, deputato alla produzione di *Linfociti T immunocompetenti*



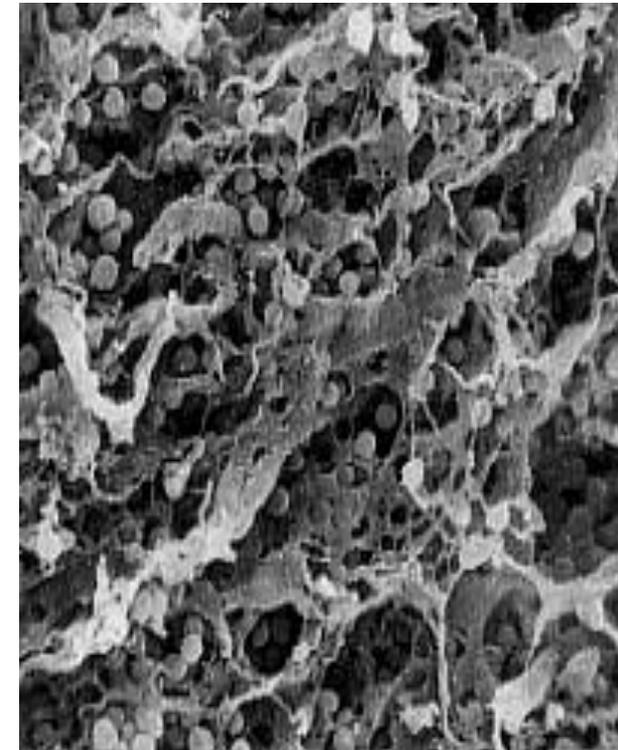
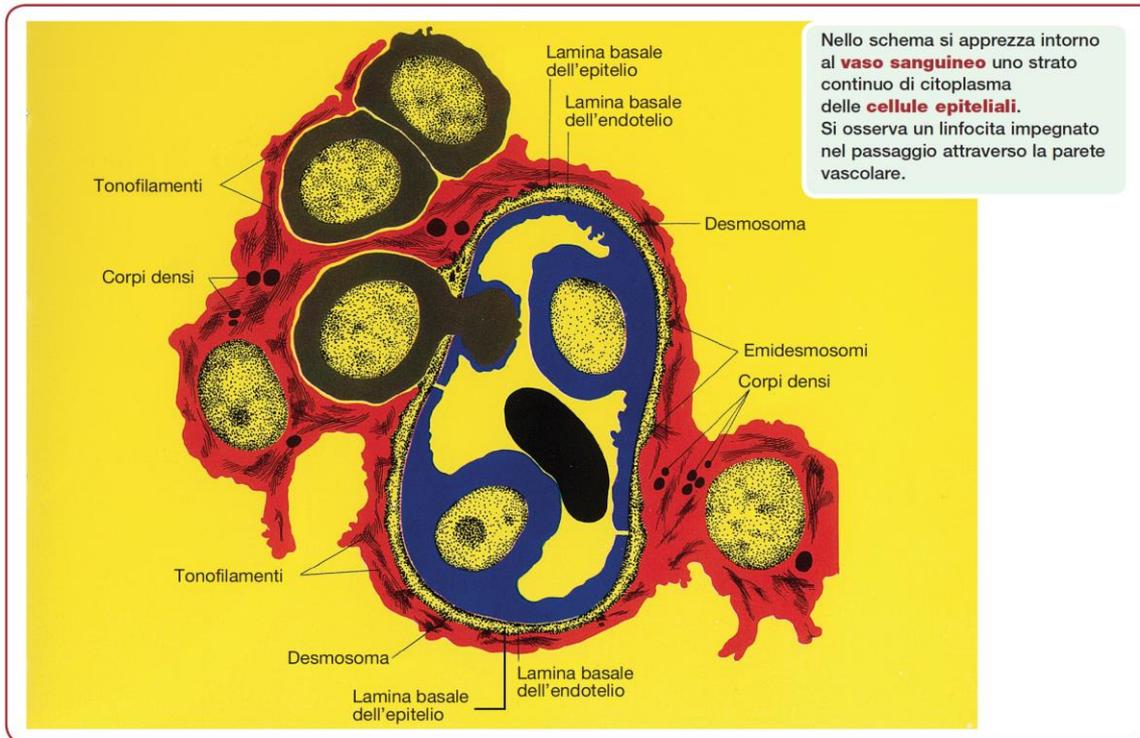
- Posizionato dietro lo sterno, davanti al cuore
- **Dimensione:** Pochi centimetri
- **Riduce l'attività** dopo la pubertà



Capsula connettivale: tessuto connettivo denso irregolare
Lobi e Lobuli: delimitati da setti connettivali per permettere il passaggio dei vasi sanguiferi e linfatici,
Diviso in Zona Corticale e Zona Midollare

Cellule del Timo

- **Timociti:** cellule T in maturazione, aspetto tondeggiante
- **Cellule epiteliali timiche:** "educatrici" delle cellule T
- **SELEZIONE POSITIVA (TCR lega l'MHC) E NEGATIVA (TCR NON lega antigeni self).** Chi non passa la doppia selezione viene eliminato tramite apoptosi.



▲ **Figura 16.7** Aspetti ultrastrutturali dei rapporti fra le cellule epiteliali (in rosso), linfociti (in marrone) e vasi capillari (l'endotelio è indicato in blu), nel timo.

Morfologia del Timo

Corticale

Strato "scuro" esterno:
Linfociti T immaturi in attesa della selezione

Midollare

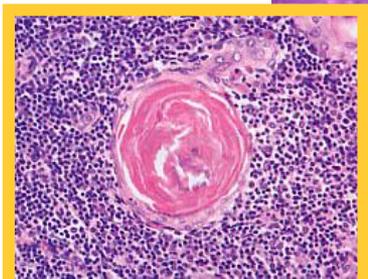
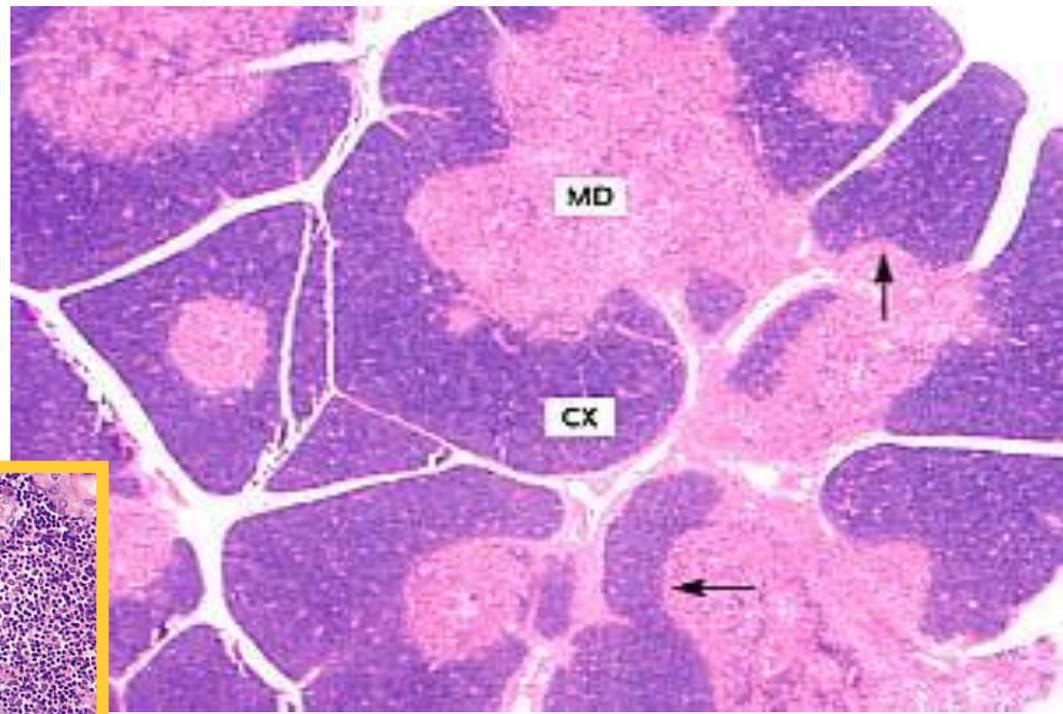
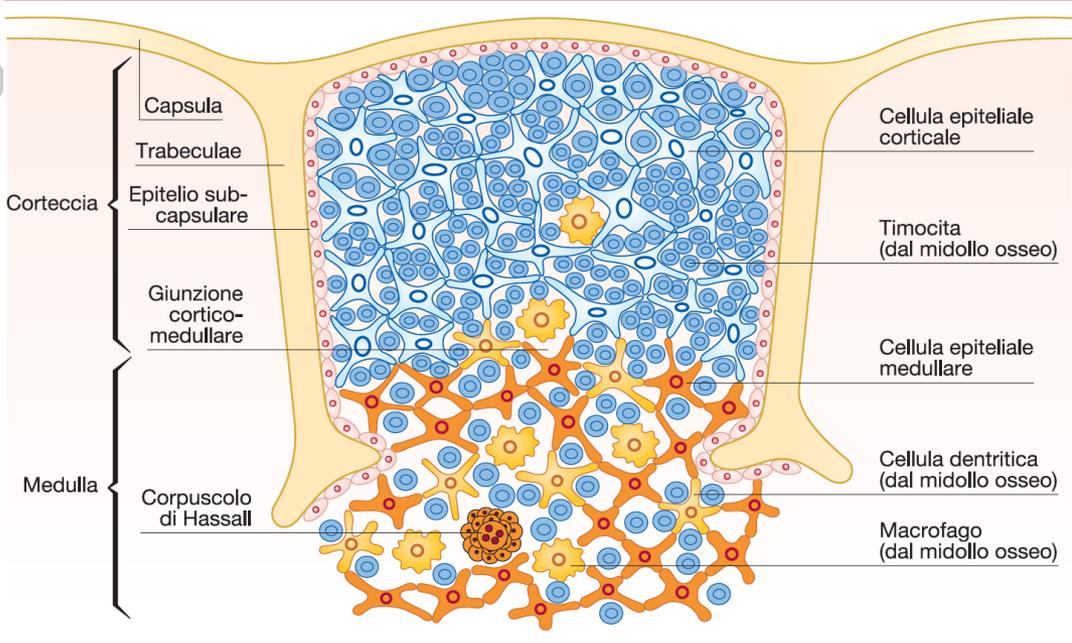
Zona "chiara" interna:

- **Cellule epiteliali timiche e linfociti T maturi** che hanno superato la selezione

- **Dendritiche e macrofagi** per rimuovere i timociti che non maturano correttamente e vanno incontro ad apoptosi

- **Corpuscoli di Hassall**

Cellule epiteliali cheratinizzate (in degenerazione)



Timo in involuzione

Nel preparato istologico si osserva l'aumento dello stroma interlobulare e l'abbondante **tessuto adiposo**.

1. Lobulo timico.
2. Stroma interlobulare.

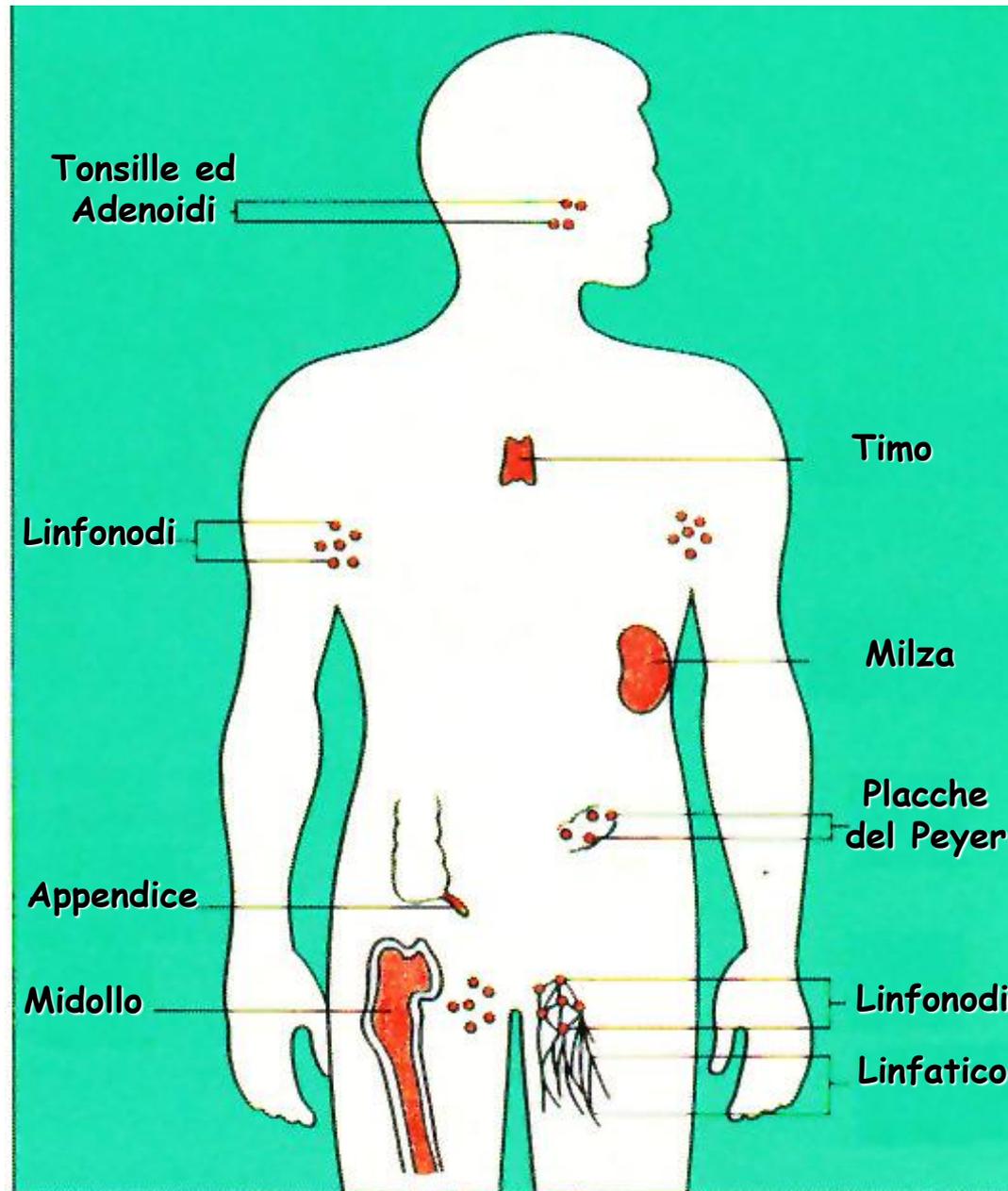


Ingrandimento 35x.

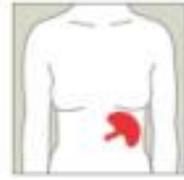
▲ **Figura 16.12** Timo umano. Aspetti strutturali dell'involuzione timica.

***Nell'adulto il timo riduce la sua attività (va in involuzione).
L'organo viene colonizzato da molti adipociti.***

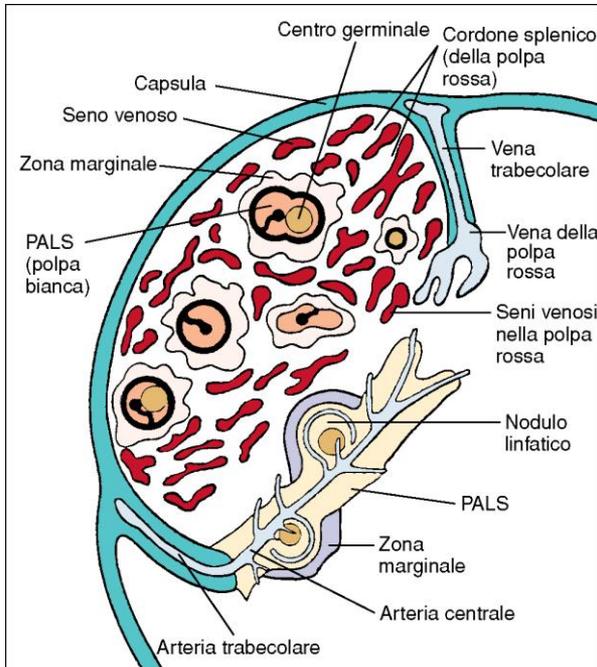
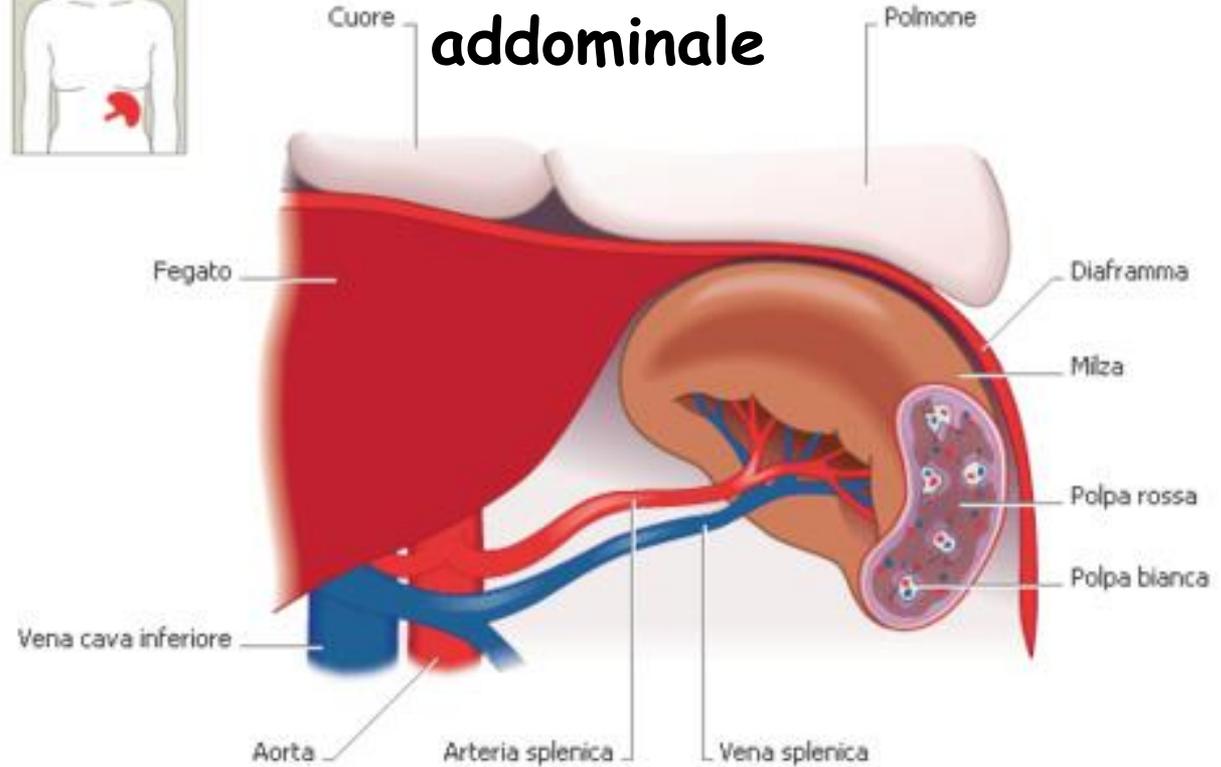
Organi del Sistema Immunitario



Milza



Situata nella cavità addominale



Rivestita da una Capsula (connettivo denso irregolare)

Presenta delle Trabecole (Connettivo reticolare che si estende nel parenchima ma non lo divide in lobuli)

Parenchima: Polpa Bianca e Polpa Rossa

Struttura e Funzioni della Milza

Polpa Bianca

- Tessuto linfoide che si attiva in risposta ad antigeni circolanti

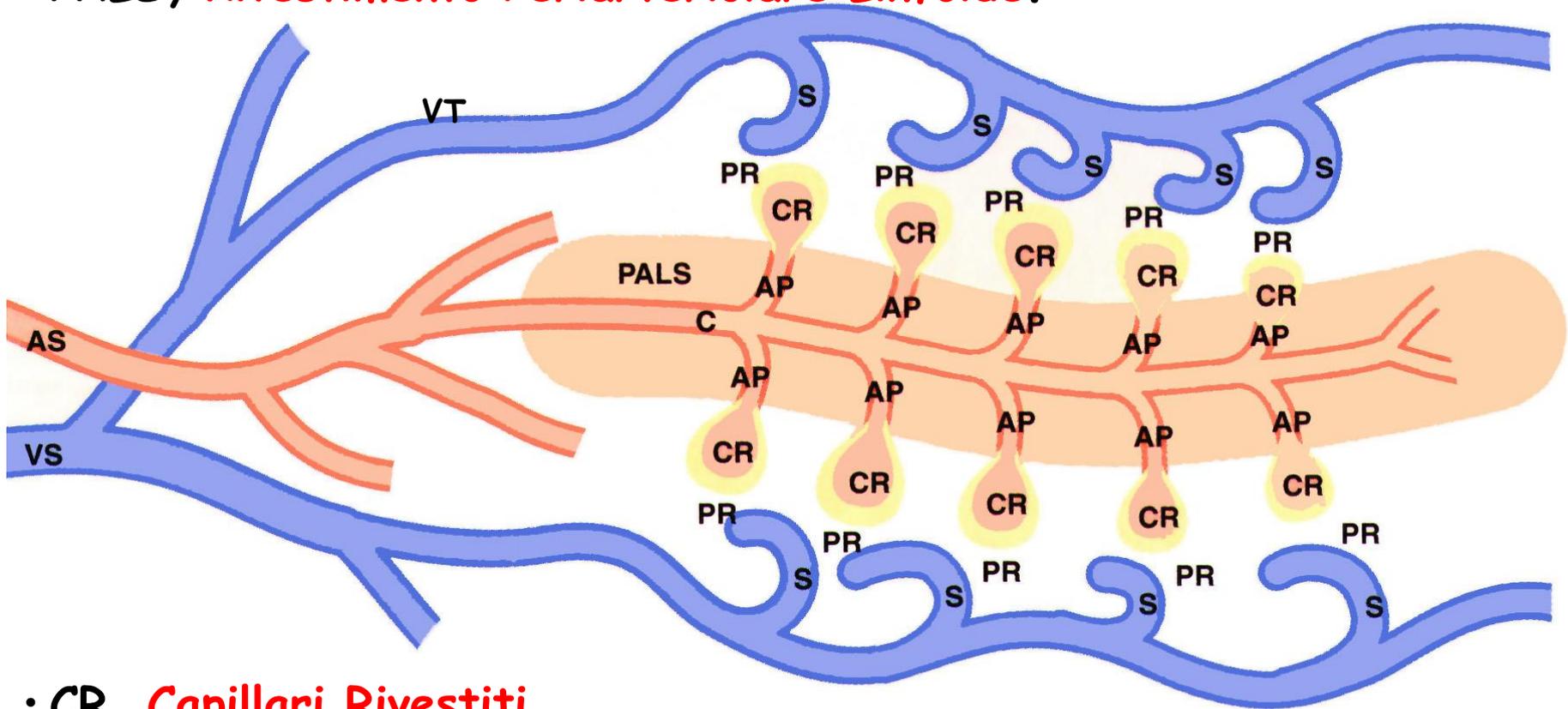
Polpa Rossa

- Deposito di eritrociti
- Se sono danneggiati vengono rimossi dai macrofagi



Vascularizzazione

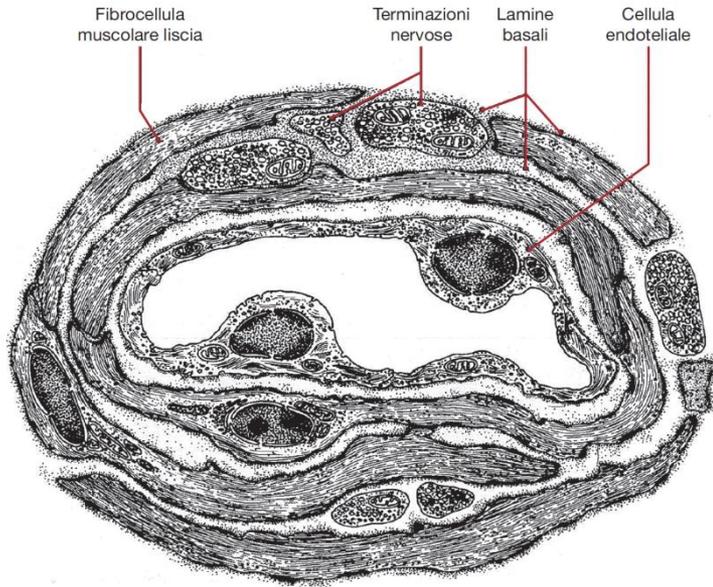
- AS, Arteria Splenica.
- C, Arteria Centrale.
- AP, **Arteriole Pennicillari**
- PALS, **Rivestimento Periarteriolare Linfoide**.



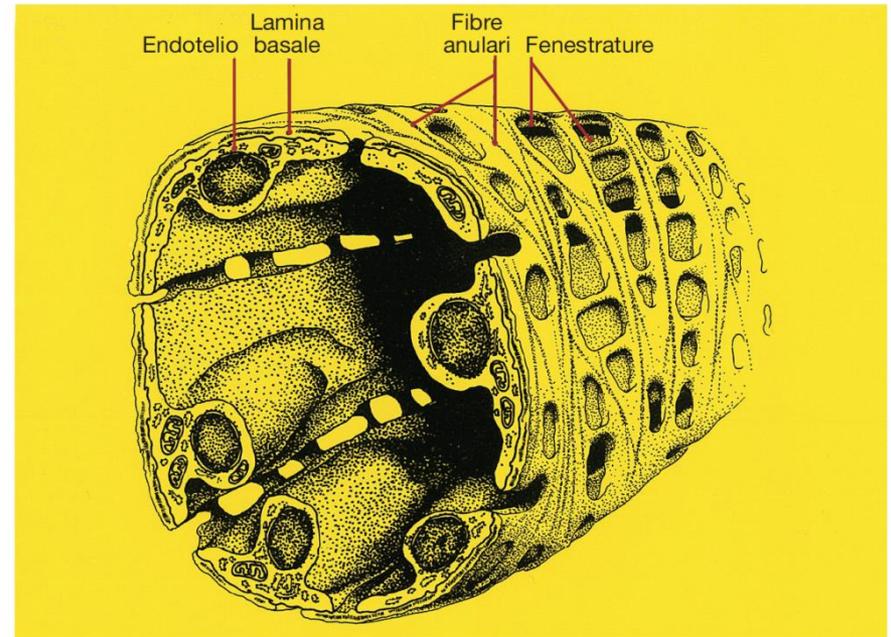
- CR, **Capillari Rivestiti**
- S, Seni Venosi
- PR, Polpa Rossa (cordoni splenici)
- VT, Vene Trabecolari

I **Capillari rivestiti** presentano un involucro di cellule muscolari lisce che regola l'afflusso di sangue

I **Seni venosi** permettono l'uscita e il rientro in circolo di globuli rossi e bianchi



Capillari Rivestiti

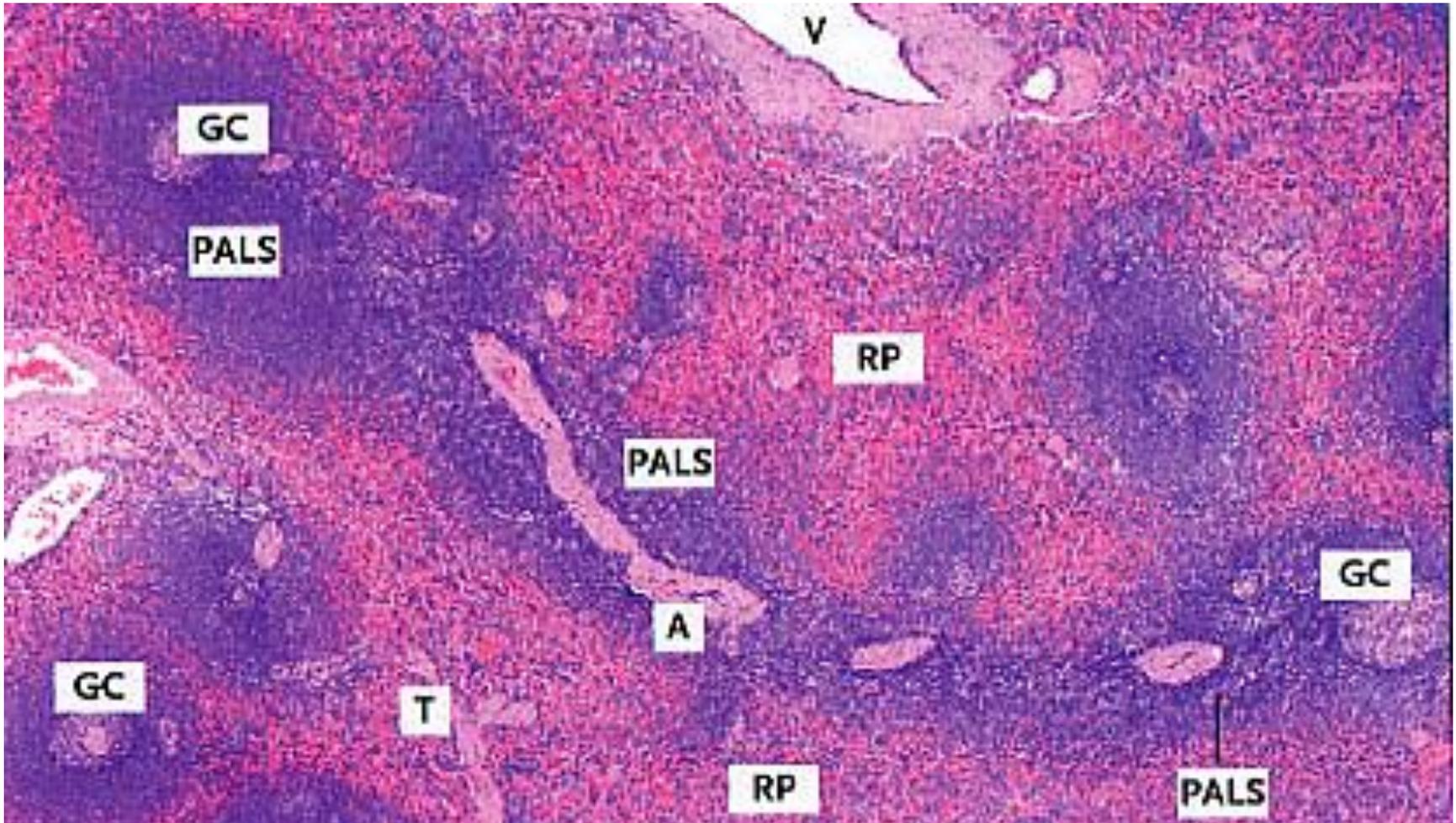


Seni Venosi

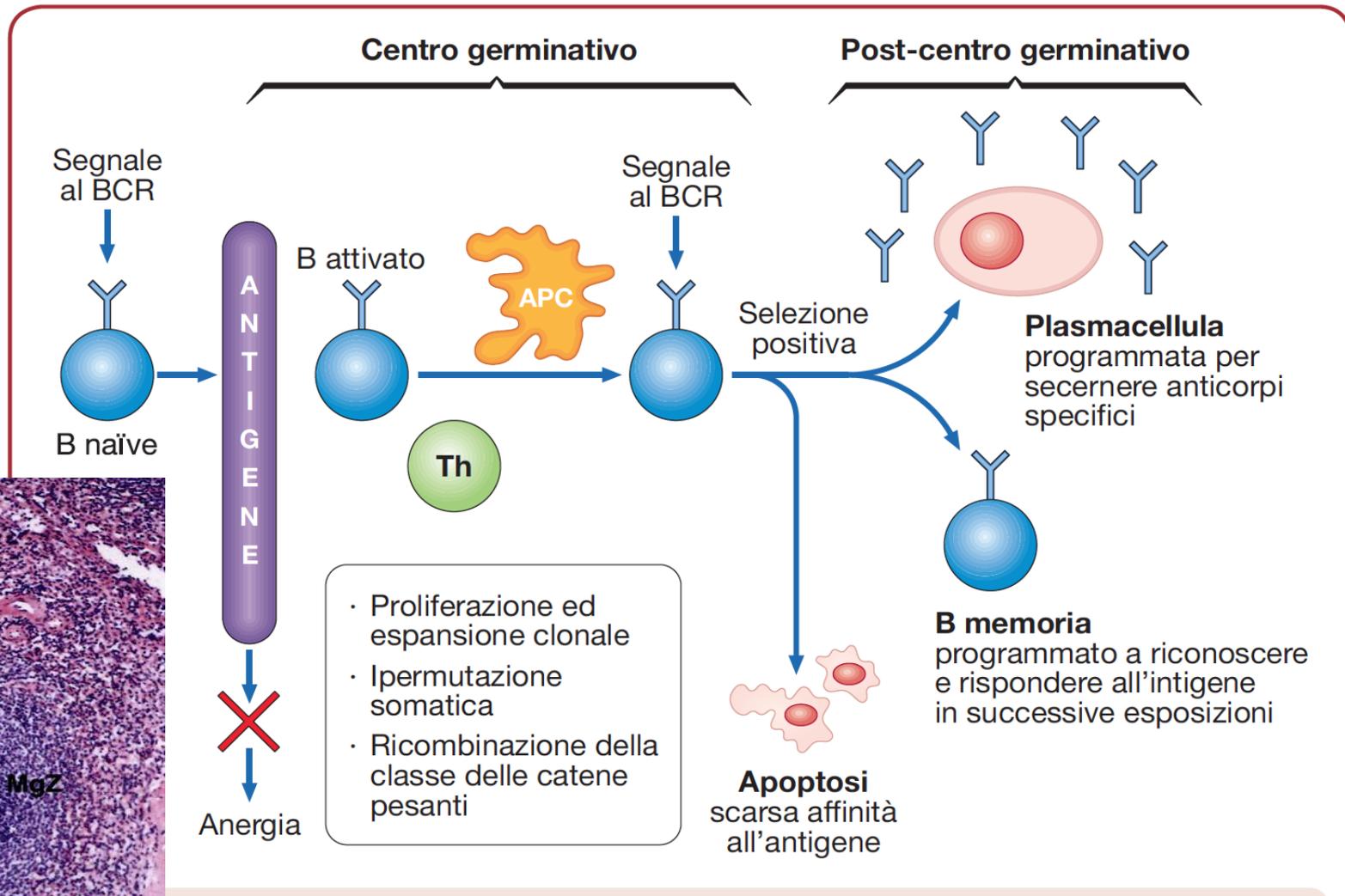
Polpa Bianca

Follicoli primari: PALS
Guaine linfoide periarteriolari,
Ricche di linfociti quiescenti

Follicoli secondari: GC
Centro germinativo,
Stimolazione immunologica



Linfociti B e Centro Germinativo



Linfonodi

- Permettono lo sviluppo di una **risposta immunitaria** sia umorale che cellulo-mediata.
- La loro organizzazione favorisce le **interazioni fra linfociti T, linfociti B, APC** e altre cellule implicate nel processo.
- Nei linfonodi si genera anche la **memoria immunologica**
- Parte del **sistema linfatico**

Sistema Linfatico

- *Bilancio dei fluidi*

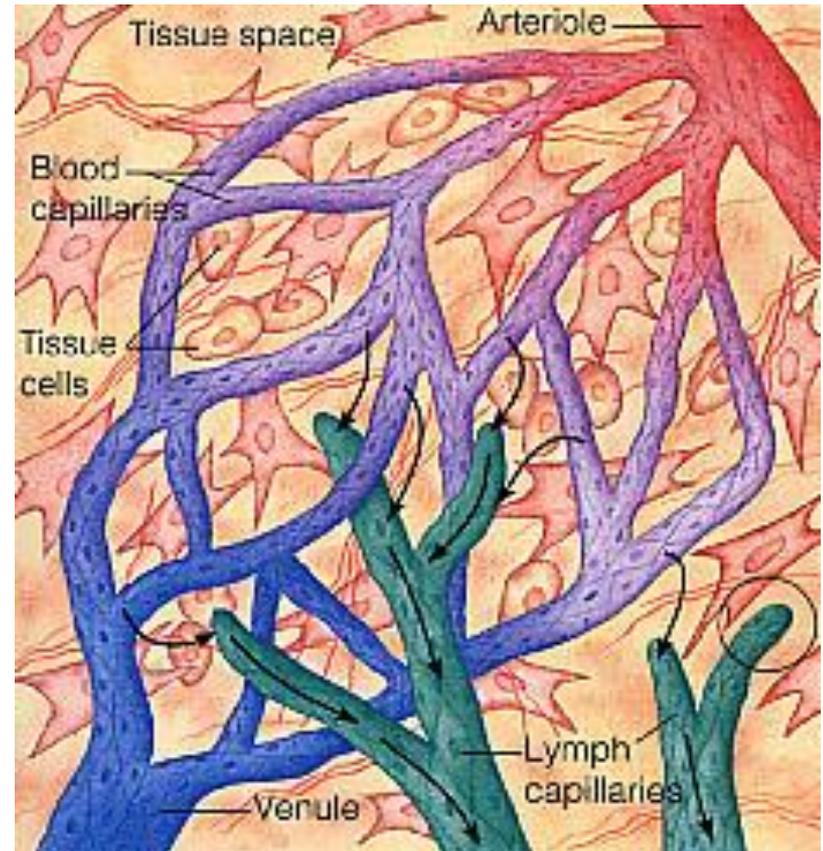
L'eccesso di fluidi interstiziali che non viene riassorbito nelle vene entra nei capillari linfatici e diviene linfa

- *Assorbimento del grasso*

- Assorbimento del grasso ed altre sostanze dal tratto digerente

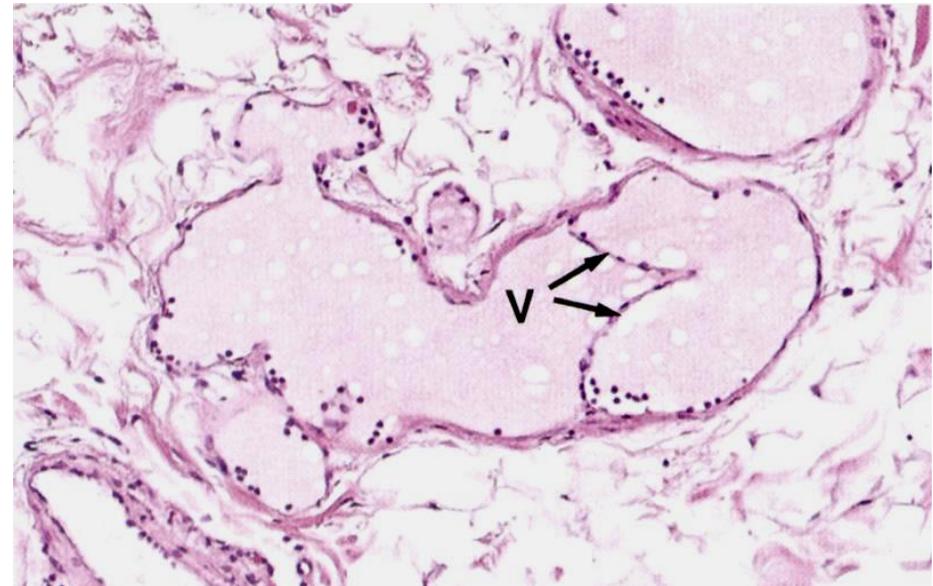
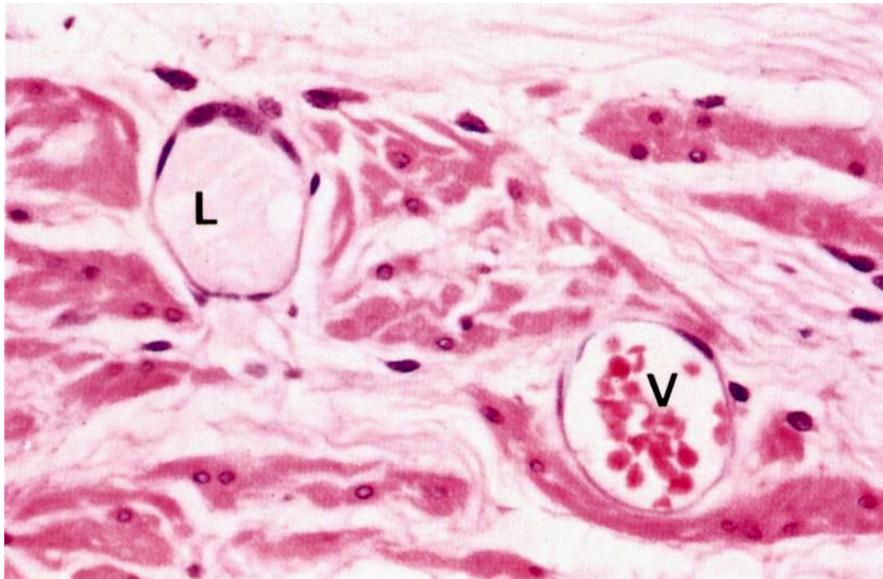
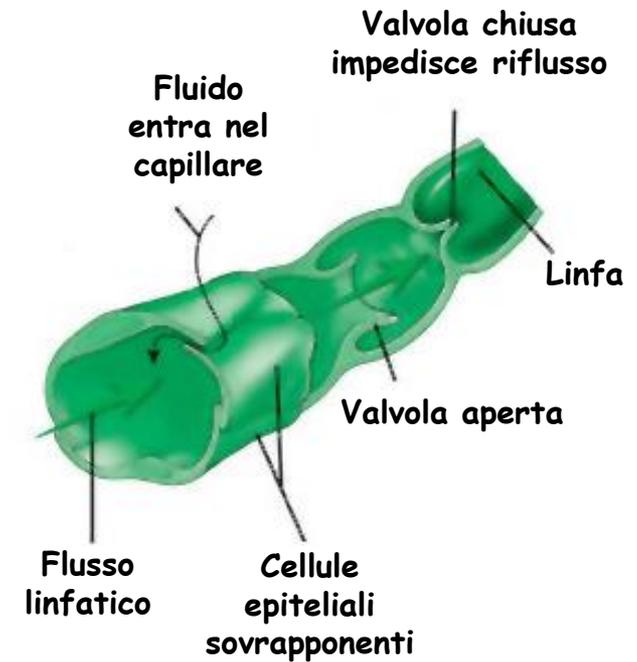
- *Difesa*

- Microorganismi ed altre sostanze vengono "filtrate" dalla linfa nei linfonodi e dal sangue nella milza

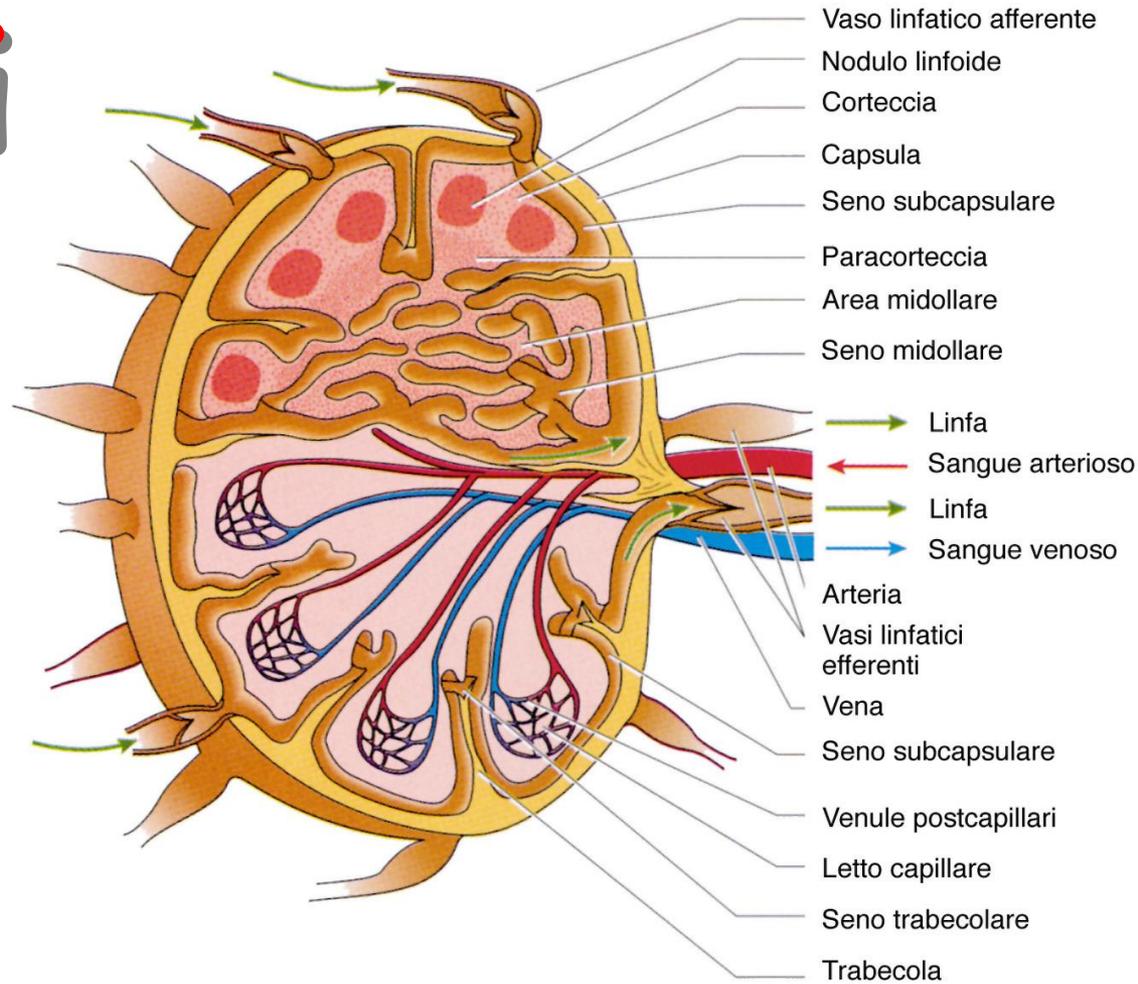
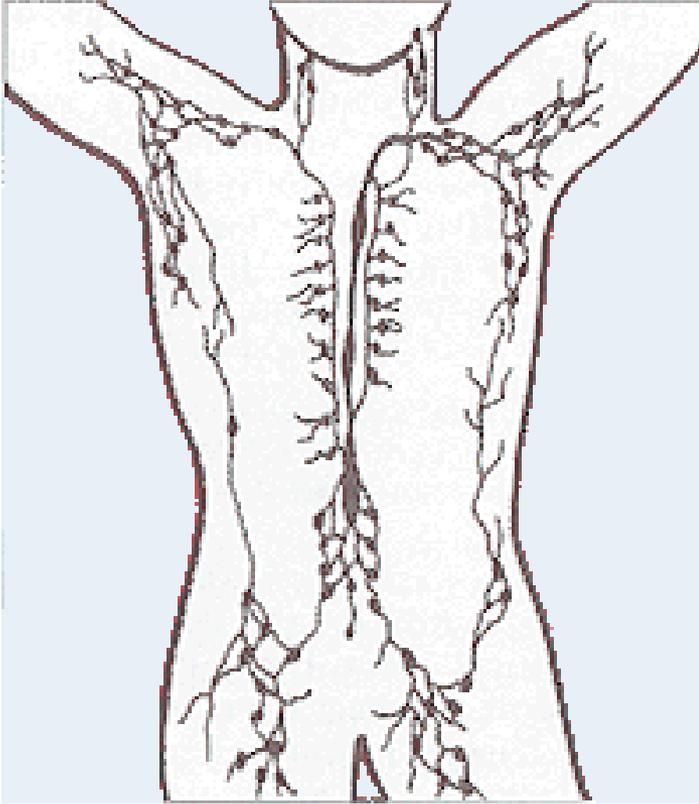


Vasi Linfatici

- *Trasportano la linfa dai tessuti*
- *Privi di fenestrazione*
- *Privi di lamina basale*
- *Capillari linfatici sono aperti a fondo cieco con valvole per il flusso a senso unico*



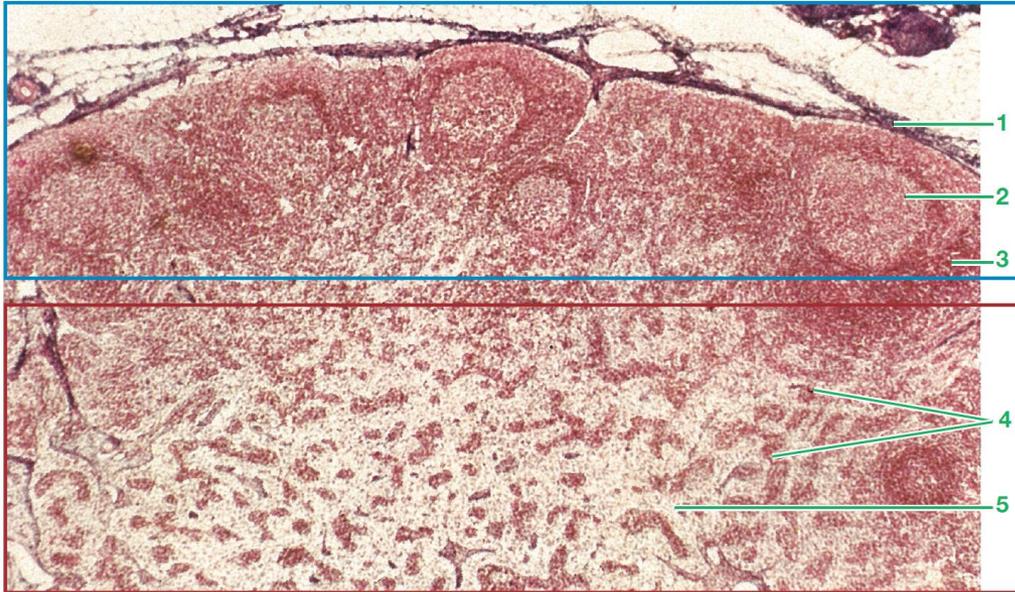
Linfonodi



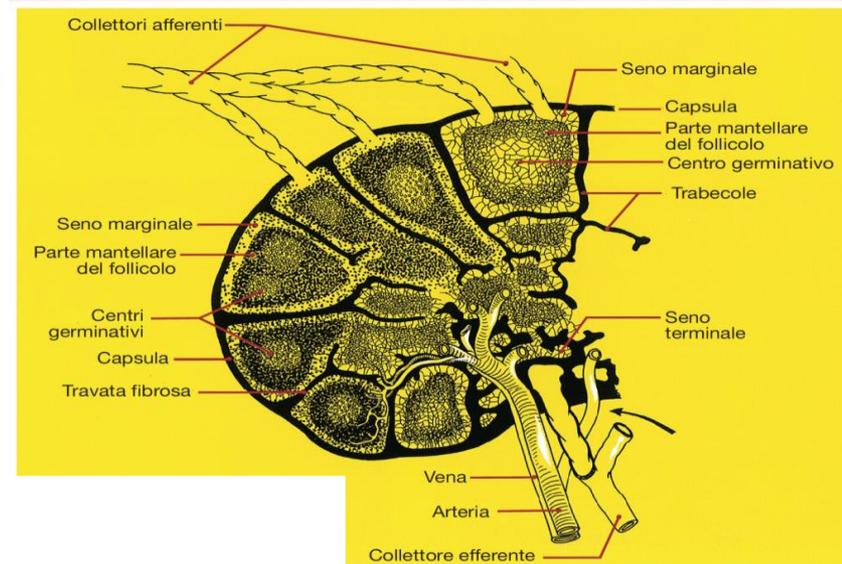
- Posizionati strategicamente in tutto il corpo
- Ricevono antigeni e cellule provenienti da **sangue e linfa**
- Permettono l'espansione di Linfociti B e T che riconoscono gli antigeni tramite macrofagi e dendritiche

Linfonodi

Organizzati in zona corticale e zona midollare



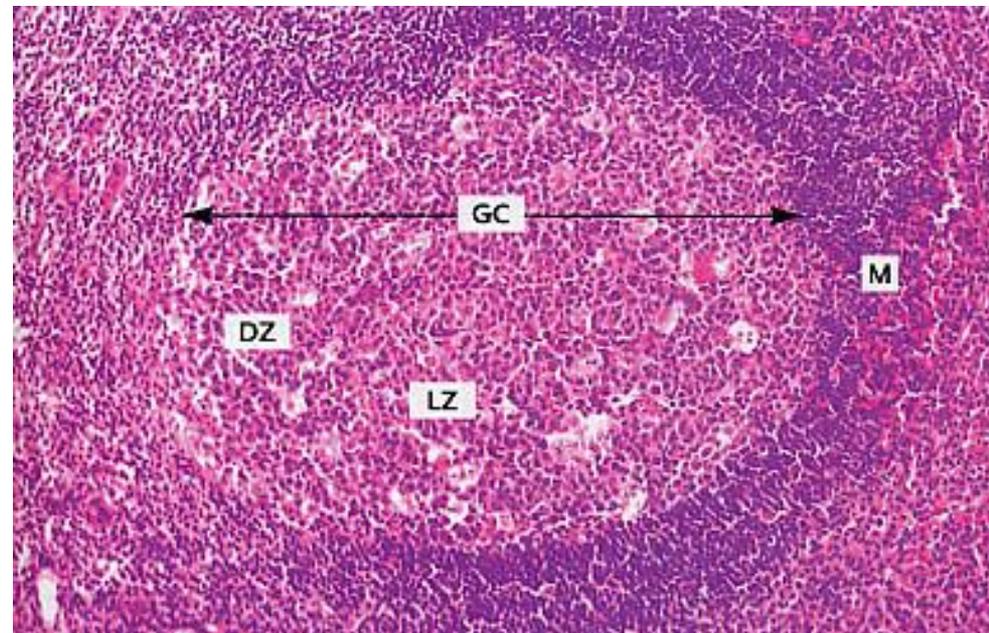
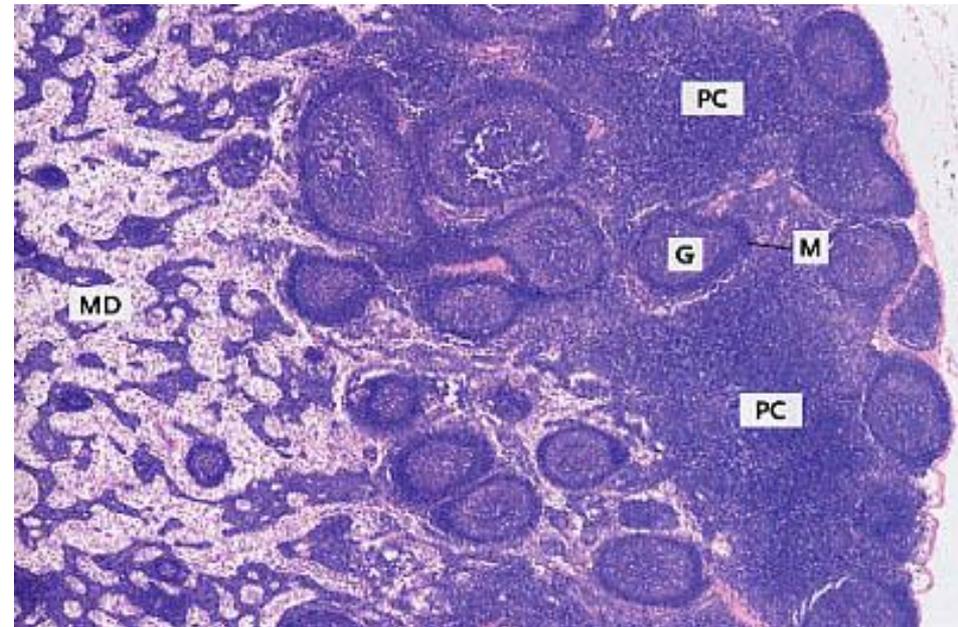
Nella **zona corticale** (riquadro blu) si notano voluminosi **follicoli secondari** provvisti di estesi **centri germinativi** circondati da un esile **strato mantellare**. Nella **zona midollare** (riquadro rosso) il parenchima è organizzato in **cordoni**.
1, capsula; 2, follicolo secondario; 3, zona corticale; 4, cordoni midollari; 5, zona midollare.



Diviso in lobuli tramite trabecole

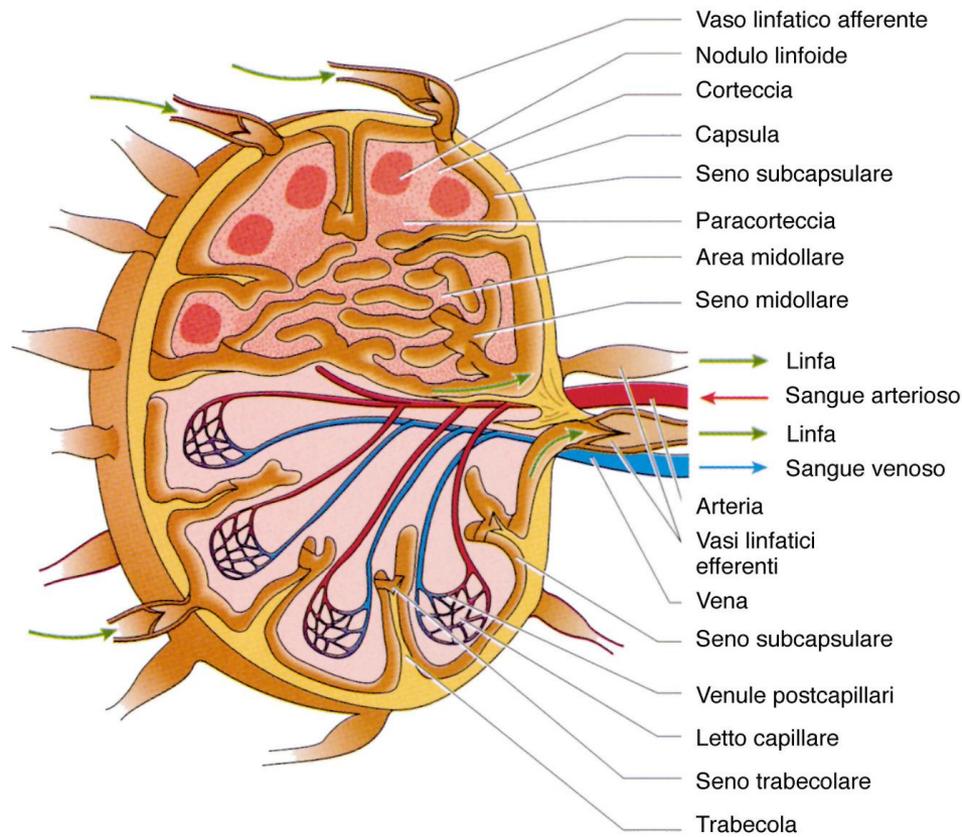
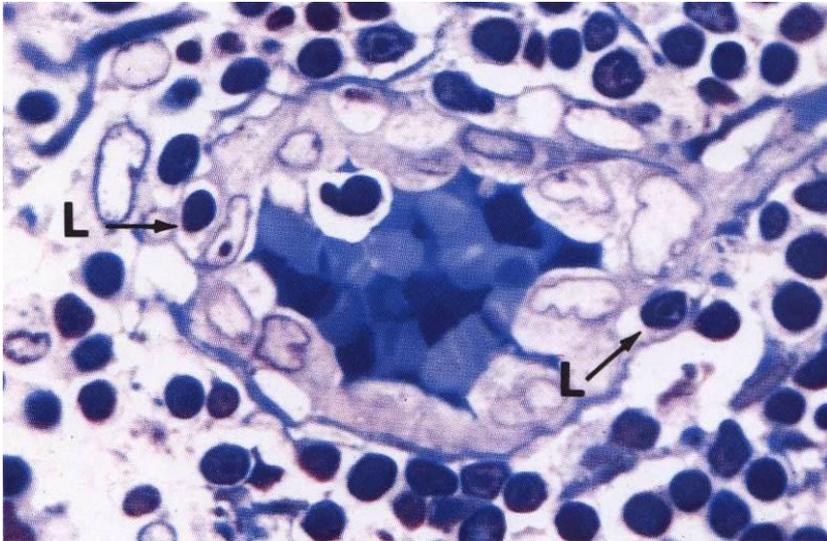
Zona Corticale: Follicoli linfatici

- **Primari**
 - Contengono solo linfociti B vergini o di memoria
- **Secondari**
 - **Mantello**
 - Linfociti quiescenti
 - **Centro germinativo**
 - Plasmacellule, Cellule della memoria
 - Cellule presentanti l'antigene (macrofagi, dendritiche)



Paracorticale

- Punto di entrata dei linfociti che escono dai vasi sanguigni
- Sono presenti venule post-capillari con endotelio più permeabile
- I linfociti sono indotti ad uscire dal circolo tramite l'espressione di Addressine

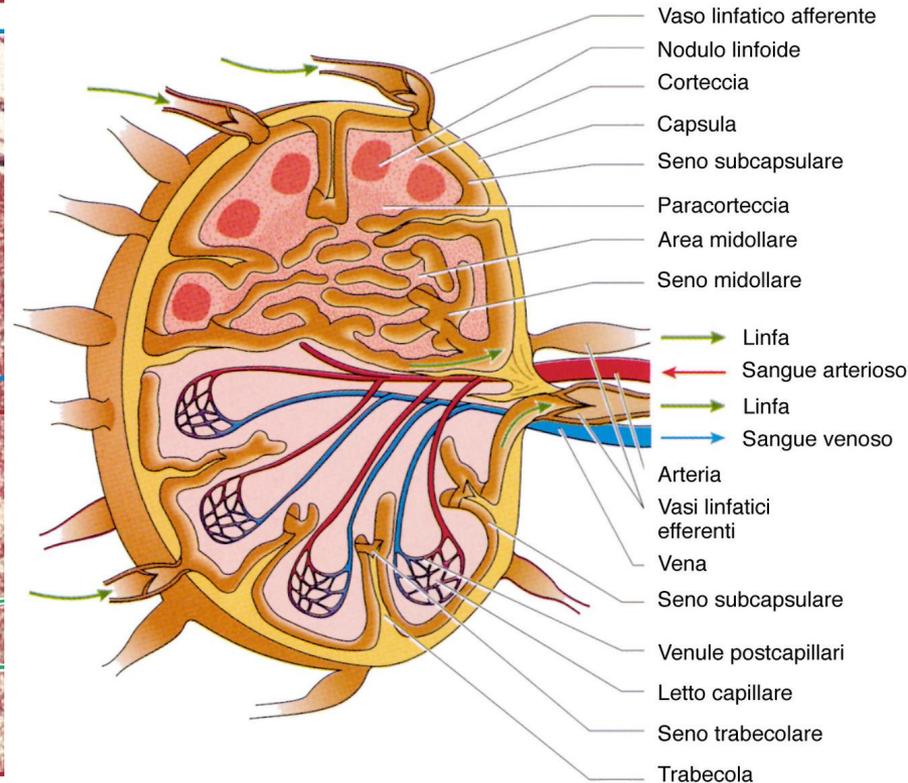
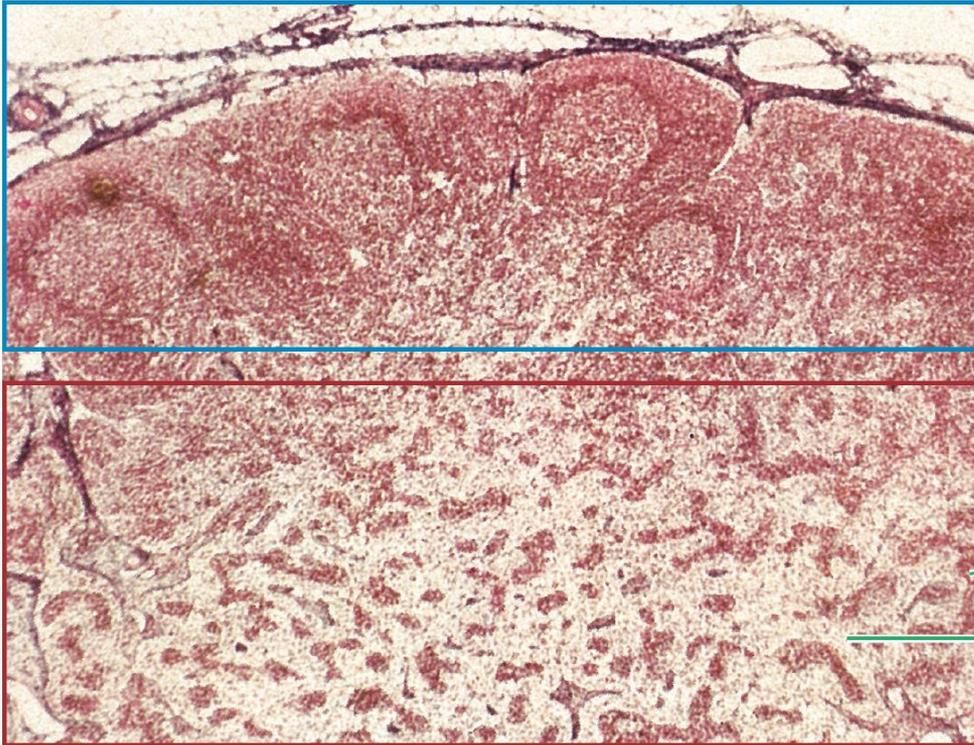


Midollare

- *Cordoni midollari*

Aggregati di Macrofagi, Linfociti B, Plasmacellule, Linfociti T, Cellule della memoria,

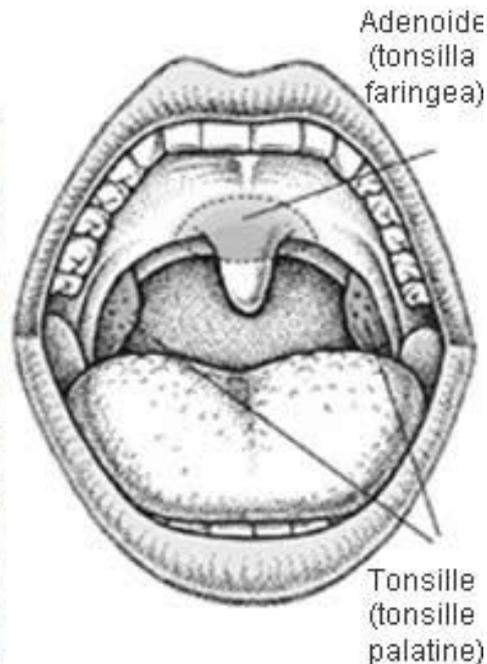
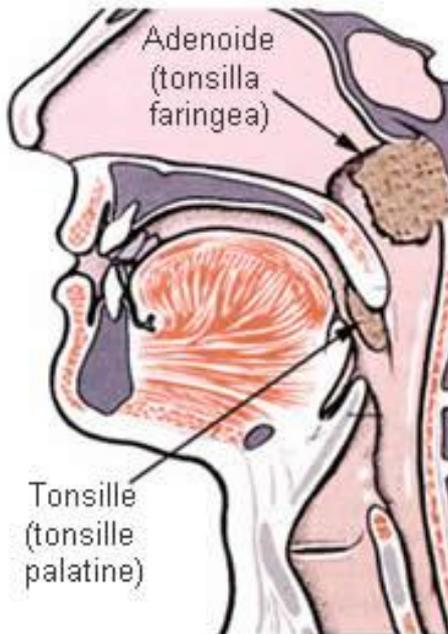
- *Seni midollari (linfatici): zona di uscita dal linfonodo*



Tonsille, Adenoidi

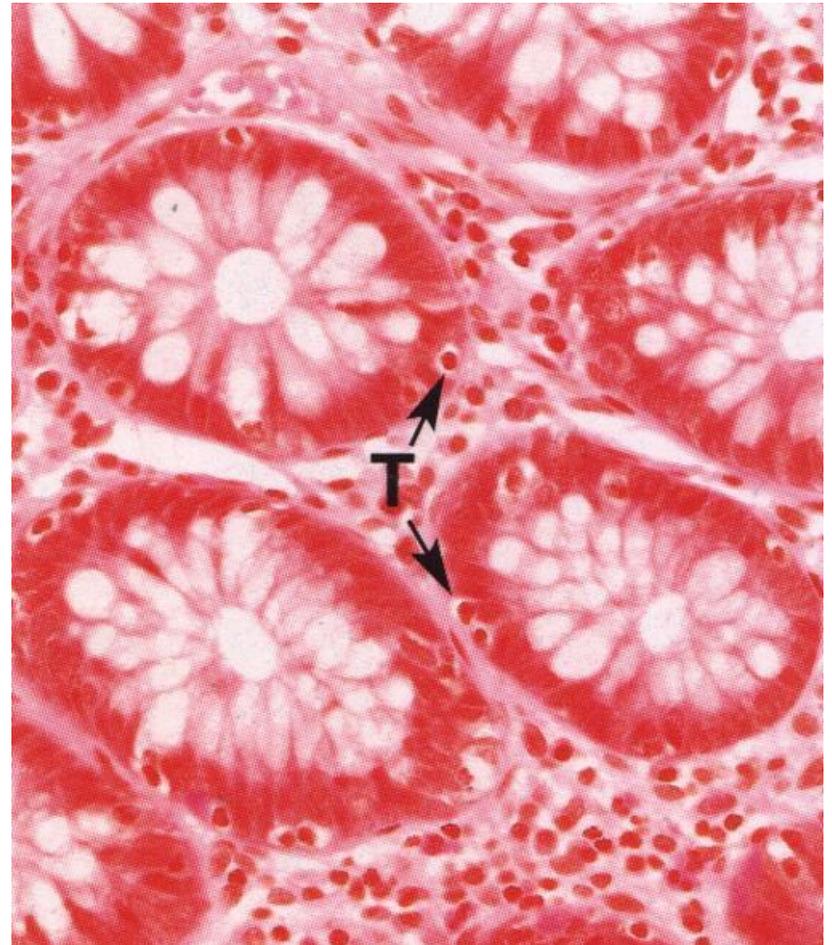
• Tonsille, adenoidi

- Aggregati di linfonodi: palatine, faringee, linguali
- Filtrano i patogeni che entrano dal naso e dalla bocca



Tessuto linfoide associato alle mucose (MALT)

- **Mucose degli apparati**
 - Gastro-intestinale
 - Respiratorio
 - Urinario
- **Aggregati diffusi di linfociti o linfonodi**



Appendice

- Massa di tessuto linfoide che pende al fondo del colon ascendente

