

1. BÖLÜM

NORMAL LENFOİD DOKULAR VE LENFOSİT ONTOGENEZİ

Çiğdem ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

Vücumuzdaki lenfoid dokular; kemik iliği, timus, lenf nodları, dalak, mukoza ilişkili lenfoid dokular (MİLD) olarak gruplandırılabilir. Tüm lenfoid hücreler kemik iliğinden kaynaklanırlar, B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırken, T lenfositler olgunlaşmak için timusa göç ederler. Kemik iliği ve timus B lenfositler ve T lenfositleri kolonize ederler. Bu nedenle kemik iliği ve timusa primer lenfoid organlar denir. Lenf nodu, vücuttaki antijenlere cevap verilen yer, dalak dolaşımdaki antijenlerin monitör yeri, MİLD ise mukoza ve ciltte antijenlere karşı savunma bariyeri yapan bölgedir. Bu nedenle geri kalan dokulara da sekonder lenfoid organlar denir (1).

KEMİK İLİĞİ

Kemik iliği, hematopoetik kök hücrelerin, kendi kendini yenileyen kök hücrelerin, tüm erken lenfoid B hücreler ve T hücre prekürsörleri için ana kaynaktır. Erken B hücre farklılaşması kemik iliğinde devam ederken, T hücreleri olgunlaşmasına devam etmek için timusa göç ederler. Kemik iliği ayrıca periferik organ ve dokularda oluşup geri kemik iliğine göç eden plazma hücreleri için depo görevi yapar. Kemik iliğindeki tüm

olgunlaşması sürecinde mezenkimal kök/stromal hücreler çok önemli görevler üstlenirler (2,3).

LENF NODU

Normal lenf nodu, oval, yuvarlak ya da fasulye şeklinde, 0,2cm-2cm arasında değişen boyutlardadır. Normalde lenf nodları palpabl değildir. Periferik lenf nodları yeni doğanda yokken, gençlerde sayı olarak yaşlılardan daha fazladır (4). Lenf nodu yapısal olarak üç bölgeden oluşur, korteks, parakorteks, medulla.

Korteks, lenfoid folikülleri içerir. Lenfoid foliküller lenf nodundaki B hücrelerinin bölgesidir ve asıl olarak humoral immünite ile ilişkilidir. Lenfoid foliküller primer ve sekonder folikül olarak ayrılırlar. Primer foliküller yuvarlak şekilli olup ortalama 1 mm çapındadır. Genellikle her birinin uzun ekseni lenf nodu kapsülüne dik olarak yerleşir. Primer folikül, küçük, koyu boyanan, monoton görünümde sakin lenfositler ve foliküler dendritik hücrelerin (FDH) oluşturduğu küçük ağ yapısından oluşur. Primer folikül hücreleri, pan-B hücre belirteçleri yanında IgM, IgD, CD21 ve CD23 eksprese ederler. Sekonder folikül ya da reaktif folikül, primer folikülün antijenik stimülasyona maruz kalmasından sonra gelişir,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, drcozdemir75@hotmail.com

fonksiyonel yollar mevcut. Bu fonksiyonel karmaşıklık kendi içinde acayip bir hiyerarşiji barındırmakta ve hayatta kalmamızı sağlamaktadır. Lenfoid sistemin dokularının ve hücrelerinin olgunlaşma süreçlerinin anlaşılması lenfoid malignitelerini anlamamızı kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

- Willard-Mack CL. Normal structure, function, and histology of lymph nodes. *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):409-24.
- Blonska M, Agarwal NK, Vega F. Shaping of the tumor microenvironment: Stromal cells and vessels. *Semin Cancer Biol.* 2015;34:3-13.
- Jaffe ES AD, Campo E, Harris NL, Quintinalla- Martinez L. *Hematopathology*. Second ed. Philadelphia 2017.
- Cottier H, Turk J, Sobin L. A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function. *Bull World Health Organ.* 1972;47(3):375-417.
- Kurtin PJ. Marginal zone B cells, monocytoid B cells, and the follicular microenvironment. Determinants of morphologic features in a subset of low-grade B-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(4):505-8.
- Menter T, Gasser A, Juskevicius D, Dirnhofer S, Tzankov A. Diagnostic Utility of the Germinal Center-associated Markers GCET1, HGAL, and LMO2 in Hematolymphoid Neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015;23(7):491-8.
- Durie FH, Foy TM, Masters SR, Laman JD, Noelle RJ. The role of CD40 in the regulation of humoral and cell-mediated immunity. *Immunol Today.* 1994;15(9):406-11.
- Li L, Zhang X, Kovacic S, Long AJ, Bourque K, Wood CR, et al. Identification of a human follicular dendritic cell molecule that stimulates germinal center B cell growth. *J Exp Med.* 2000;191(6):1077-84.
- Vinuesa CG, Tangye SG, Moser B, Mackay CR. Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(11):853-65.
- Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol.* 2005;175(7):4180-3.
- von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med.* 2000;343(14):1020-34.
- Marafioti T, Jones M, Facchetti F, Diss TC, Du MQ, Isaacson PG, et al. Phenotype and genotype of interfollicular large B cells, a subpopulation of lymphocytes often with dendritic morphology. *Blood.* 2003;102(8):2868-76.
- Marafioti T, Paterson JC, Ballabio E, Reichard KK, Teldi S, Hollowood K, et al. Novel markers of normal and neoplastic human plasmacytoid dendritic cells. *Blood.* 2008;111(7):3778-92.
- Cesta MF. Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):455-65.
- Chapman J, Bansal P, Goyal A, Azevedo AM. Splenomegaly. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
- Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(8):606-16.
- Steiniger B, Rüttinger L, Barth PJ. The three-dimensional structure of human splenic white pulp compartments. *J Histochem Cytochem.* 2003;51(5):655-64.
- Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343(2):108-17.
- Fend F, Nachbaur D, Oberwasserlechner F, Kreczy A, Huber H, Müller-Hermelink HK. Phenotype and topography of human thymic B cells. An immunohistochemical study. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1991;60(6):381-8.
- Hofmann WJ, Momburg F, Möller P, Otto HF. Intra- and extrathymic B cells in physiologic and pathologic conditions. Immunohistochemical study on normal thymus and lymphofollicular hyperplasia of the thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1988;412(5):431-42.
- Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood.* 1999;94(1):260-4.
- Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
- Finke D, Acha-Orbea H, Mattis A, Lipp M, Kraehenbuhl J. CD4+CD3- cells induce Peyer's patch development: role of alpha4beta1 integrin activation by CXCR5. *Immunity.* 2002;17(3):363-73.
- Inghirami G, Foitl DR, Sabichi A, Zhu BY, Knowles DM. Autoantibody-associated cross-reactive idiotype-bearing human B lymphocytes: distribution and characterization, including Ig VH gene and CD5 antigen expression. *Blood.* 1991;78(6):1503-15.
- Jacob J, Kelsoe G, Rajewsky K, Weiss U. Intracloonal generation of antibody mutants in germinal centres. *Nature.* 1991;354(6352):389-92.
- Pasqualucci L, Migliazza A, Fracchiolla N, William C, Neri A, Baldini L, et al. BCL-6 mutations in normal germinal center B cells: evidence of somatic hypermutation acting outside Ig loci. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(20):11816-21.
- De Silva NS, Simonetti G, Heise N, Klein U. The diverse roles of IRF4 in late germinal center B-cell differentiation. *Immunol Rev.* 2012;247(1):73-92.
- Luo W, Weisel F, Shlomchik MJ. B Cell Receptor and CD40 Signaling Are Rewired for Synergistic Induction of the c-Myc Transcription Factor in Germinal Center B Cells. *Immunity.* 2018;48(2):313-26.e5.
- Koch U, Radtke F. Mechanisms of T cell development and transformation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:539-62.
- Santamaria J, Darrigues J, van Meerwijk JPM, Romagnoli P. Antigen-presenting cells and T-lymphocytes homing to the thymus shape T cell development. *Immunol*

- Lett. 2018;204:9-15.
31. Piguet PF, Irle C, Kollatte E, Vassalli P. Post-thymic T lymphocyte maturation during ontogenesis. *J Exp Med.* 1981;154(3):581-93.
 32. Spits H, Lanier LL, Phillips JH. Development of human T and natural killer cells. *Blood.* 1995;85(10):2654-70.
 33. Thomas ML. The leukocyte common antigen family. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:339-69.
 34. Engel P, Gribben JG, Freeman GJ, Zhou LJ, Nozawa Y, Abe M, et al. The B7-2 (B70) costimulatory molecule expressed by monocytes and activated B lymphocytes is the CD86 differentiation antigen. *Blood.* 1994;84(5):1402-7.
 35. Gimmi CD, Freeman GJ, Gribben JG, Sugita K, Freedman AS, Morimoto C, et al. B-cell surface antigen B7 provides a costimulatory signal that induces T cells to proliferate and secrete interleukin 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(15):6575-9.
 36. Meuer SC, Schlossman SF, Reinherz EL. Clonal analysis of human cytotoxic T lymphocytes: T4+ and T8+ effector T cells recognize products of different major histocompatibility complex regions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79(14):4395-9.
 37. Cheent K, Khakoo SI. Natural killer cells: integrating diversity with function. *Immunology.* 2009;126(4):449-57.
 38. Carding SR, Egan PJ. Gammadelta T cells: functional plasticity and heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(5):336-45.
 39. Inghirami G, Zhu BY, Chess L, Knowles DM. Flow cytometric and immunohistochemical characterization of the gamma/delta T-lymphocyte population in normal human lymphoid tissue and peripheral blood. *Am J Pathol.* 1990;136(2):357-67.