

## LYMFATICKÝ SYSTÉM: NOVINKY V MORFOLOGII A PATOLOGII

Kholová I.

Pathology, Laboratory Centre, Tampere University Hospital, Tampere, Finland

## Souhrn

Lymfatický systém hraje nezastupitelnou roli v tkáňové homeostáze tekutin, imunitních mechanismech organismu a absorpci mastných kyselin ve střevě. Lymfatické cévy jsou zapojeny do procesu nádorového šíření, lymfedému a řady zánětlivých onemocnění. V nedávné době byly objeveny a popsány specifické protilátky, schopné detekovat endotel lymfatických cév. Zároveň došlo k pokroku ve výzkumu vaskulárních růstových faktorů, jejich receptorů a molekul zapojených do vývoje lymfatického systému. Předkládaný článek shrnuje nejnovější poznatky z oblasti výzkumu lymfatického systému a jejich možné aplikace do rutinní patologické diagnostiky.

**Klíčová slova:** lymfangiogeneze – lymfatický systém

## Summary

## Lymphatic System: Morphology and Pathology Update

The lymphatic system is crucial for the maintenance of tissue fluid balance, immune surveillance, and fatty acids absorption in the intestine. The lymphatic vessels are also involved in the pathogenesis of tumor metastasis, lymphedema, and various inflammatory processes. Recently, several markers specific for lymphatic endothelium were found. Progress in the field of lymphatic growth factors and their receptors, and molecular lymphatic biology has helped to understand better the lymphatic vasculature. This review summarizes the updates on lymphatic system research and possible applications in routine pathological diagnostics.

**Key words:** lymphangiogenesis – lymphatic system

*Čes.-slov. Patol., 46, 2010, No. 4, p. 98–103*

## HISTORICKÁ PERSPEKTIVA

První popis lymfatického systému se datuje do 17. století, kdy Gasparo Aselli popsal lymfatické cévy mesenteria u psa jakožto mléčné žíly (2). Jejich embryogeneze zůstávala neznámou do začátku 20. století, kdy Sabin a Lewis navrhli jejich původ z žilního endotelu (49). Tzv. centrifugální teorie navrhuje původ lymfatických cév pučením z žilních cév a tvorbu primitivního lymfatického vaku v jugulární oblasti. Vytvořené lymfatické endotelie pak putují do periferie, kde vytvářejí kapiláry obkružující orgány. Tato teorie byla podpořena nedávnými genetickými studiemi (62). Alternativní teorie (centripetální) navrhuje původ lymfatických endotelů z mesenchymu (19). Mesenchymální progenitorové buňky nazýváme lymfangioblasty. Podle duální teorie, část lymfatických cév, především v povrchových orgánech a kůži, vzniká z lymfangioblastů (63).

## LYMFATICKÝ VASKULÁRNÍ SYSTÉM

## Struktura a funkce

Lymfatický systém funguje jako otevřený jednocestný systém začínající slepě ve tkáních. Síť lymfatických kapilár se specializuje na drenáž intersticiální tekutiny (tkáňového moku) a návrat makromolekul a leukocytů z tkáňového intersticia do oběhu. Histologicky je stěna lymfatických kapilár tvořena

endoteliemi obklopenými nesouvislou bazální membránou. Lymfatické kapiláry bývají často kolabované. Větší lymfatické cévy tkáňový mok transportují do lymfatických uzlin, které jsou v jejich průběhu. Lymfatické cévy mají stěnu tvořenou lymfatickým endotelem, hladkou svalovinou a bazální membránou. V jejich průběhu se nacházejí chlopně regulující tok tkáňového moku. Tkáňový mok je z lymfatického systému vyprazdňován do žilního oběhu. Lymfatické cévy se vyskytují ve všech tkáních s výjimkou nevascularizovaných jako je epidermis, chrupavka a rohovka a z vaskularizovaných tkání pak nejsou v mozku, kostní dřeni a sítnici (26).

## Vývoj lymfatického systému a jeho molekulární regulace

Lymfatický systém se vyvíjí v průběhu midgestace. Identifikace klíčových molekul zapojených do vývoje lymfatického systému umožnila hlouběji pochopit celý proces. Výzkum probíhal pomocí knock-out myši. Nicméně část mechanismů včetně tzv. fine-tuning zůstává neobjasněna. LYVE-1, hyaluronový receptor-1 lymfatického endotelu, je prvním indikátorem polarizace žilního endotelu lymfatickým směrem (41). Prox-1 je klíčová molekula ve vývoji; záhy po začátku exprese v endotelu přední kardinální žíly dochází k pučení, migraci a vytvoření lymfatického vaku (42, 61). VEGF-C/VEGFR-3 se podílí na počátečním větvení a migraci a později během embryonálního vývoje a krátce po narození hraje roli v udržení soudržnosti a charakteristik lymfatického endotelu (25). Na rozdíl od VEGF-C, VEGF-D vázající se též na VEGFR-3 nehraje žádnou zásadní roli ve vývoji lymfatického systému (3). Role VEGFR-2 je především ve formě VEGFR-2/VEGFR-3 heterodimeru v migraci a proliferaci lymfatických endotelů (12, 39). Podoplanin je membrá-