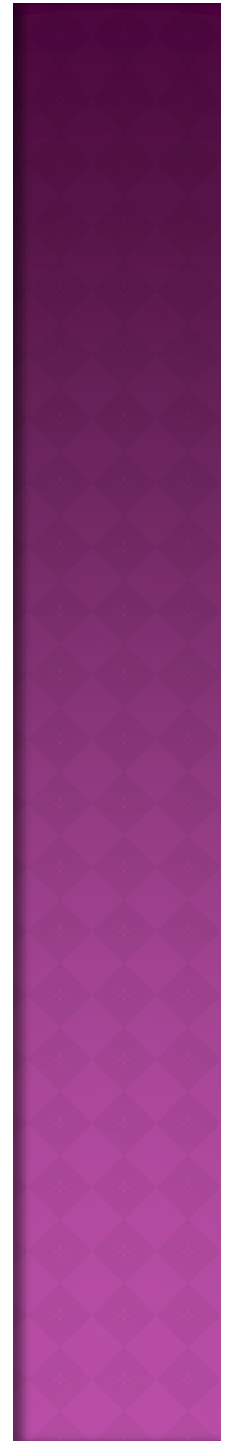


VÝVOJ KRVETVORBY

Dr. Kissová Jarmila
Oddělení klinické hematologie
FN Brno

Krvetvorba představuje proces tvorby
krvinek v krvetvorných orgánech.

*Krvetvorba je nesmírně komplikovaný,
komplexně řízený a dodnes ne zcela
dobře prozkoumaný proces (Ketley a
Newland, 1997)*



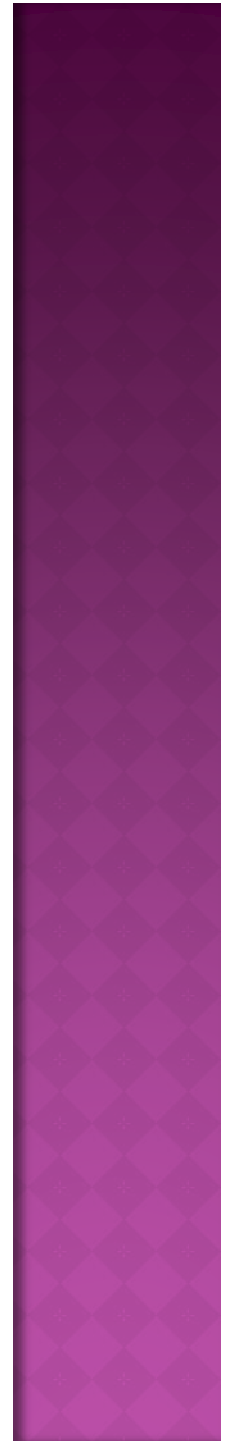
KRVETVORBA ČLOVĚKA

⊙ Prenatální (předporodní)

- *zárodečná* - embryonální (jsou položeny základy tkání a orgánů)
- *fetální*- plodová (pokračuje vývoj orgánů až do porodu)

⊙ Postnatální (poporodní)

(liší se odlišnou krvetvorbou a místy tvorby krvinek)



PRENATÁLNÍ KRVETVORBA

Krvetvorba začíná již v raném období těhotenství.

Dělí se na 3 období:

- ⊙ **mezoblastové**- tvorba krevních elementů ve žloutkovém vaku
- ⊙ **hepatolienální**
- ⊙ **medulární (dřeňové)**

MEZOBLASTOVÉ OBDOBÍ KRVETVORBY

- ⦿ začátek mezi 14.-19. dnem nitroděložního života
- ⦿ v krevních ostrůvcích žloutkového vaku
- ⦿ síť primitivních buněk lemovaných endoteliálními buňkami
- ⦿ první krevní buňky (area vasculosa)
- ⦿ cévní systém i v embryu
- ⦿ ve 4. týdnu se oba cévní systémy propojují

HEMOPOEZA VE ŽLOUTKOVÉM VAKU

- ⊙ je prakticky jen *erytroidní povahy*
- ⊙ pluripotentní kmenové buňky
- ⊙ první - mateřské buňky červených krvinek (primitivní velké erytroblasty)
 - po vytvoření primitivního cévního systému v embryu přestupují do krevního oběhu
 - buněčné jádro zůstává v těchto buňkách až do jejich zániku
- ⊙ primitivní normoblasty - větší, podobné megaloblastům, obs. Hb Gower I, Gower II a Portland I vedle HbF a HbA

MEZOBLASTOVÉ OBDOBÍ KRVETVORBY

- ◉ trvá od 3. do 10. týdne nitroděložního života
- ◉ v 6. týdnu se tvoří základ brzlíku (thymu), který se rovněž osidluje kmenovými buňkami krvetvorby ...mateřské buňky lymfocytů

HEPATOLIENÁLNÍ (JATERNÍ) OBDOBÍ

- ◉ po 6. týdnu se začínají tvořit krvetvorné buňky v mezenchymu mezi jaterními buňkami (mezenchym= pojivová tkáň)
- ◉ kromě *normoblastů* , které již vyžívají v erytrocyty, se tvoří i mateřské buňky *bílých krvinek* a *krevních destiček*
- ◉ od 12. týdne- základy sleziny
- ◉ krvetvorná tkáň může představovat až 50% jaterního či slezinného parenchymu

HEPATOLIENÁLNÍ OBDOBÍ KRVETVORBY

- ⊙ játra jsou hlavním místem krvetvorby až do poloviny zárodečného života
- ⊙ trvá až do porodu

MEDULÁRNÍ (DŘEŇOVÉ) OBDOBÍ KRVETVORBY

- od 20. týdne nitroděložního období
- *všechny druhy krvinek včetně granulocytů*
- *erythropoéza*-charakter normoblastů, erytrocyty- až 90% HbF
- *lymfocyty*- již v 11. týdnu v kostní dřeni- odtud mateřské buňky lymfocytů do lymfatických uzlin, jater, sleziny, lymfatických tkání trávicího ústrojí, mandlí aj.
- *megakaryocyty* jsou přítomny všude tam, kde se nachází krvetvorná tkáň

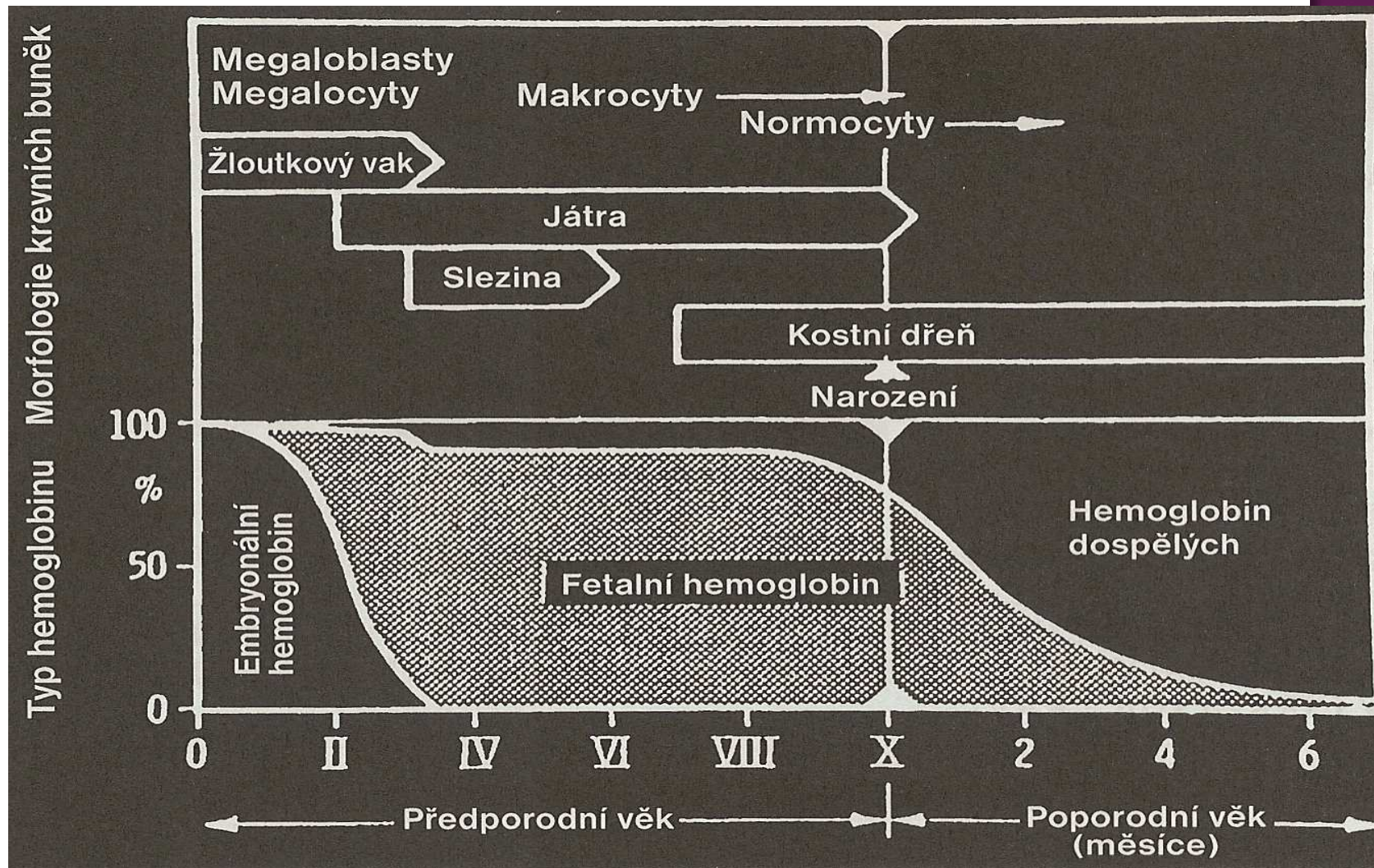
MEDULÁRNÍ OBDOBÍ KRVETVORBY

- ◉ se vzestupem dřevěné krvetvorby postupně zaniká mimodřevěná (extramedulární) krvetvorba
- ◉ extramedulární krvetvorba se přestane projevovat ve 2.-3. týdnu po narození

POSTNATÁLNÍ KRVETVORBA

- ◉ za norm. okolností probíhá jen v kostní dřeni
- ◉ kostní dřeň je zdrojem všech druhů krvinek v cirkulující krvi
- ◉ část lymfocytů se tvoří i po narození nadále v lymfatické tkáni, monocyty a makrofágy i v jiných tkáních organismu

TVORBA BUNĚK A HEMOGLOBINU V RŮZNÝCH OBDOBÍCH VÝVOJE KRVETVORBY



MÍSTA KRVETVORBY

- ◉ **Fetus** - 0 - 2. měsíc - žloutkový vak
2.-10. měsíc - játra, slezina
5.- 9. měsíc - kostní dřeň
- ◉ **Dítě** - kostní dřeň (prakticky všechny kosti)
- ◉ **Dospělý** - obratle, žebra, hrudní kost, kost křížová, pánev, konce kosti stehenní

MÍSTA TVORBY KREVNÍCH BUNĚK V DOSPĚLOSTI

- ◉ **Lymfocyty** - lymfatické uzliny
 - jiné orgány s lymfatickou tkání (slezina, brzlík)
 - kostní dřeň
- ◉ **Monocyty** - kostní dřeň
 - lymfoidní tkáň
- ◉ **Trombocyty** - kostní dřeň
 - plíce (malá část)
- ◉ **Granulocyty** - kostní dřeň

EXTRAMEDULÁRNÍ KRVETVORBA

- krvetvorba v jiných orgánech než v kostní dřeni (slezina, játra)
- při zvýšených nárocích na kostní dřeň (krvácení, nadměrný rozpad krvinek a nemoci krvetvorby)

KOSTNÍ DŘEŇ

- ◉ jeden z největších orgánů v lidském těle
- ◉ tvoří 3,4-5,6% tělesné hmotnosti člověka (u dospělého jedince se jedná o 1600 -3700 g)
- ◉ po narození- *aktivní červená kostní dřeň* ve všech kostech
- ◉ po 4. roce se část krvetvorné tkáně nahrazuje tukovou tkání- *inaktivní tuková kostní dřeň*

KOSTNÍ DŘEŇ

- ⊙ u dospělého zdravého člověka je **krvetočná tkáň rozložena v kostech osového skeletu**: v tělech obratlů, pánvi, lebce, žebrech, sternu, klíčkách, lopatkách, proximální 1/4-1/3 humerů a femurů
- ⊙ množství aktivní (červené) KD v dlouhých kostech ubývá s pokračujícím věkem a je nahrazeno tkání tukovou
- ⊙ inaktivní (tuková dřev) při zvýšených nárocích se může částečně aktivovat

METODY POUŽÍVANÉ K VYŠETŘENÍ FUNKČNOSTI A STAVU KOSTNÍ DŘENĚ

- ◉ Vyšetření periferního krevního obrazu
- ◉ Cytologické vyšetření punktátu KD
- ◉ Histologické vyšetření KD získané trepanobiopsií

KOSTNÍ DŘEŇ

- ◉ Krvetvorná tkáň
- ◉ Podpurná tkáň: vazivové buňky (fibroblasty) a vlákna tvořená fibroblasty
- ◉ Cévy
- ◉ Nervová vlákna
- ◉ Lymfatická a tuková tkáň

KRVETVORNÁ TKÁŇ

- ◉ *kmenové buňky* - schopnost sebeobnovy
- schopnost diferencovat
(totipotentní kmenová buňka, společná kmenová buňka=pluripotentní kmenová buňka)
lat. plus-více, potens- schopný
- ◉ *mateřské (progenitorové) buňky* jednotlivých řad (myeloidní a lymfoidní)
 - nemá schopnost sebeobnovy
 - citlivá na růstové faktory
- ◉ *prekurzory jednotlivých řad* (červené, bílé, destičkové řady)
- ◉ *zralé krvinky* (plynule přechází do obvodové krve)

VÝVOJ KREVNÍCH BUNĚK

- probíhá v kostní dřeni od kmenových buněk přes buňky progenitorové, až po velmi diferencované buňky, které se účastní:
 - transportu kyslíku (erytrocyty)
 - procesu srážení krve (trombocyty)
 - obranyschopnosti organismu (lymfocyty, monocyty, granulocyty)

HEMOPOEZA

= produkce krevních buněk

- ⦿ proliferace buněk v hemopoetických orgánech
- ⦿ dodávání zralých buněk do periferie
- ⦿ z mateřských buněk vznikají dělením (proliferací) a zráním (maturací) nové krvetvorné buňky odlišné od mateřských
- ⦿ krvinky vznikají z kmenových a mateřských buněk dělením- mitózou

HEMOPOEZA

- ◉ myelopoeza (granulomonocytovou, červenou a megakaryocytovou řadu)
- ◉ lymfopoeza


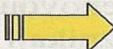
HEMATOPOEZA

- ◉ Vývoj granulocytů 10 dní, přežívání v periferní krvi 6-8 hodin,
- ◉ Monocyty přežívají déle- 12-24 hod
- ◉ Lymfocyty přežívají dle typu- od 3-4 dnů do 10 let i déle
- ◉ Vývoj megakaryocytů 4-5 dnů, přežívání asi 7-11 dní
- ◉ Vývoj erythropoezy 3 dny do stádia retikulocytu, přežívání erytrocytů 120 dní

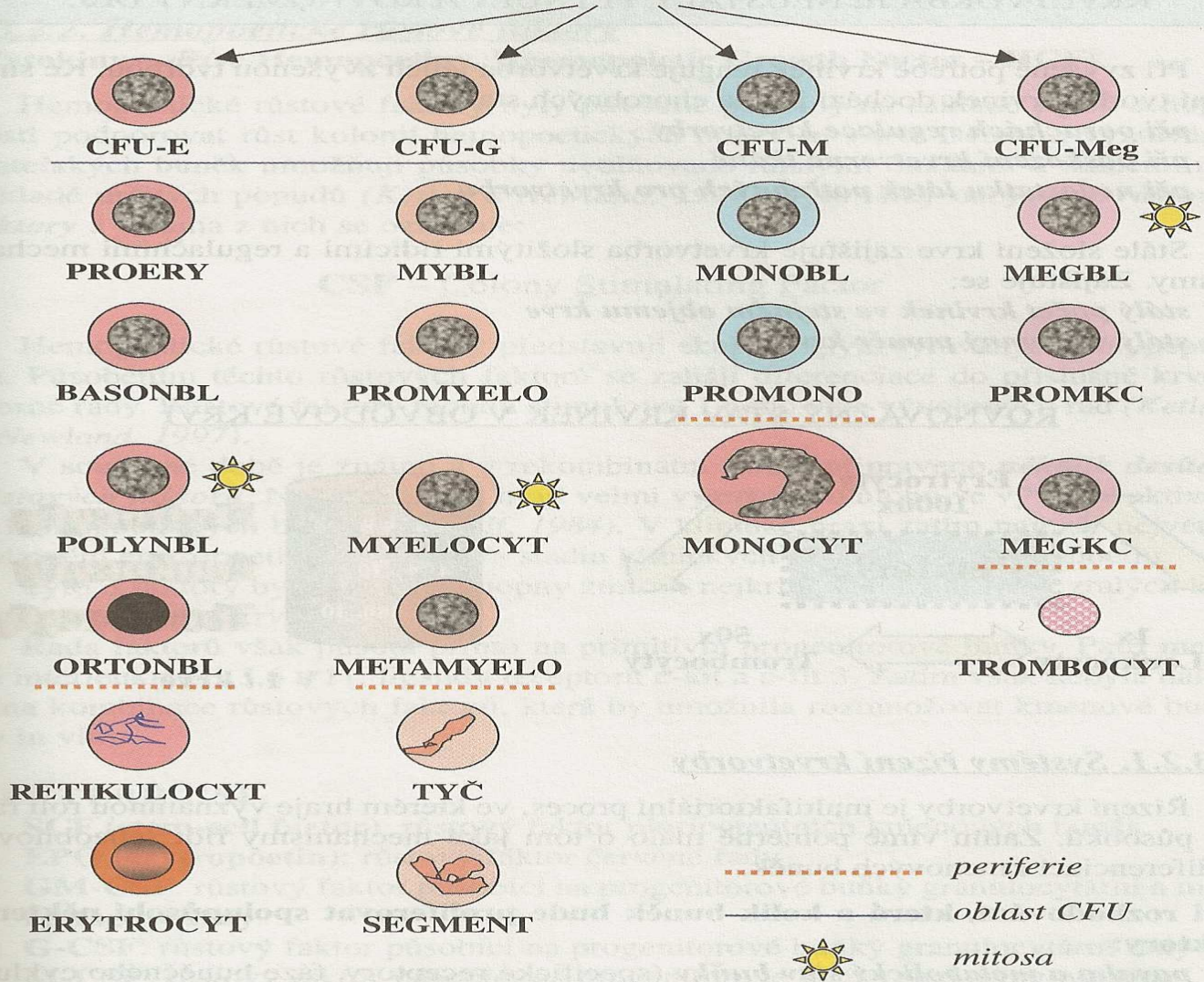
MYELOPOÉZA

- ◉ Krevní elementy (erytrocyty, granulocyty a trombocyty) mají svůj původ v pluripotentní kmenové buňce a ve vlastní mateřské buňce
- ◉ Zrání (diferenciace) buněk myelopoézy:
 - změny v plazmě
 - ztráta bazofilie cytoplazmy
 - v plazmě myeloidních buněk specifická granula (neutrofilní, eozinofilní, bazofilní)
 - změny v jádře
 - červené složky je jádro vypuzeno
 - u složky myeloidní se jádro zahušťuje, chromatin ztrácí jemné uspořádání
 - původní kulatý nebo oválný tvar se mění postupně na členěný

SCHÉMA HEMATOPOÉZY

Pluripotentní kmenová buňka   Lymfopoéza

CFU-GEMM  Myelopéza



EXPRESE ANTIGENŮ V RŮZNÝCH STÁDIÍCH NORMÁLNÍ MYELOIDNÍ DIFERENCIACE

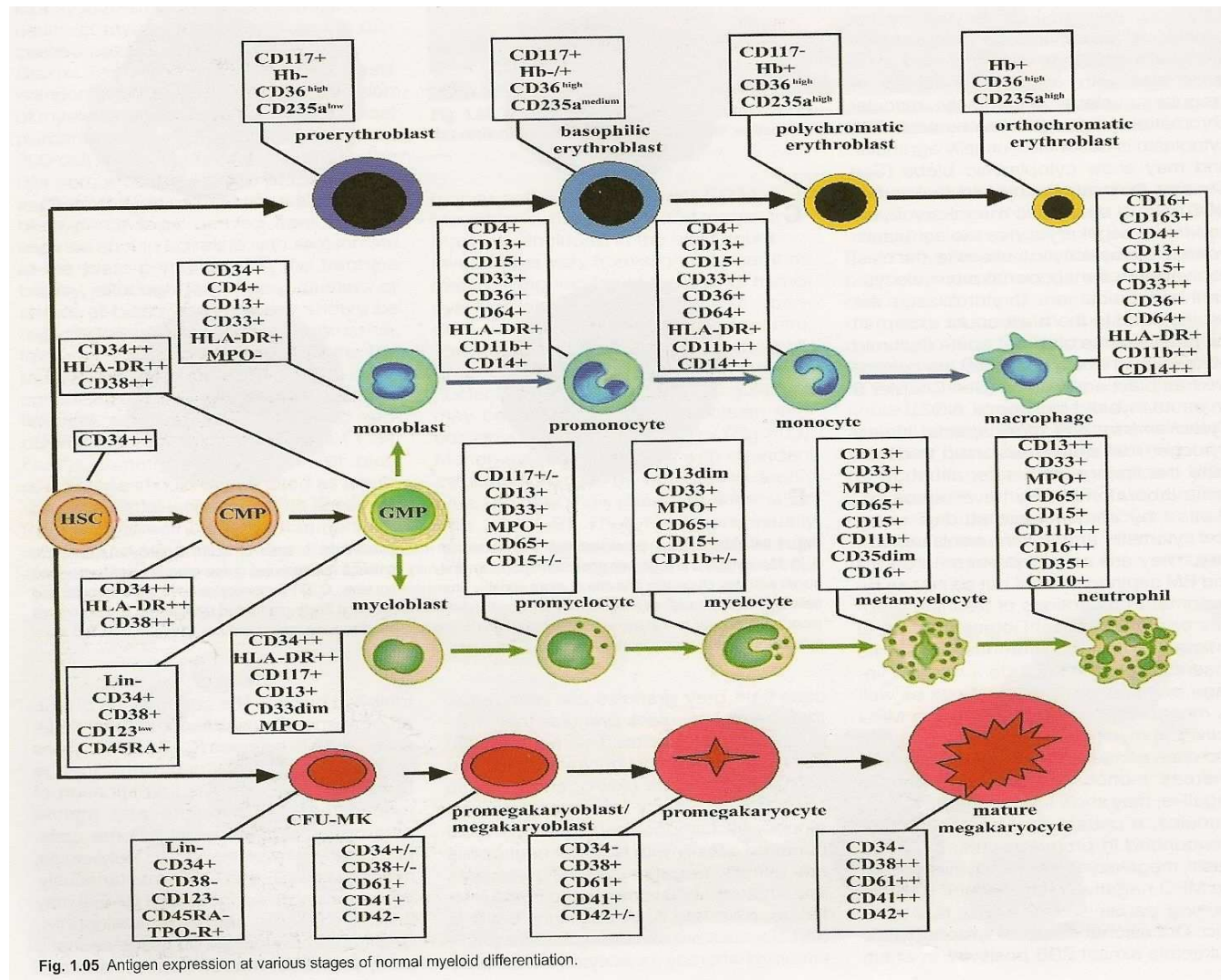
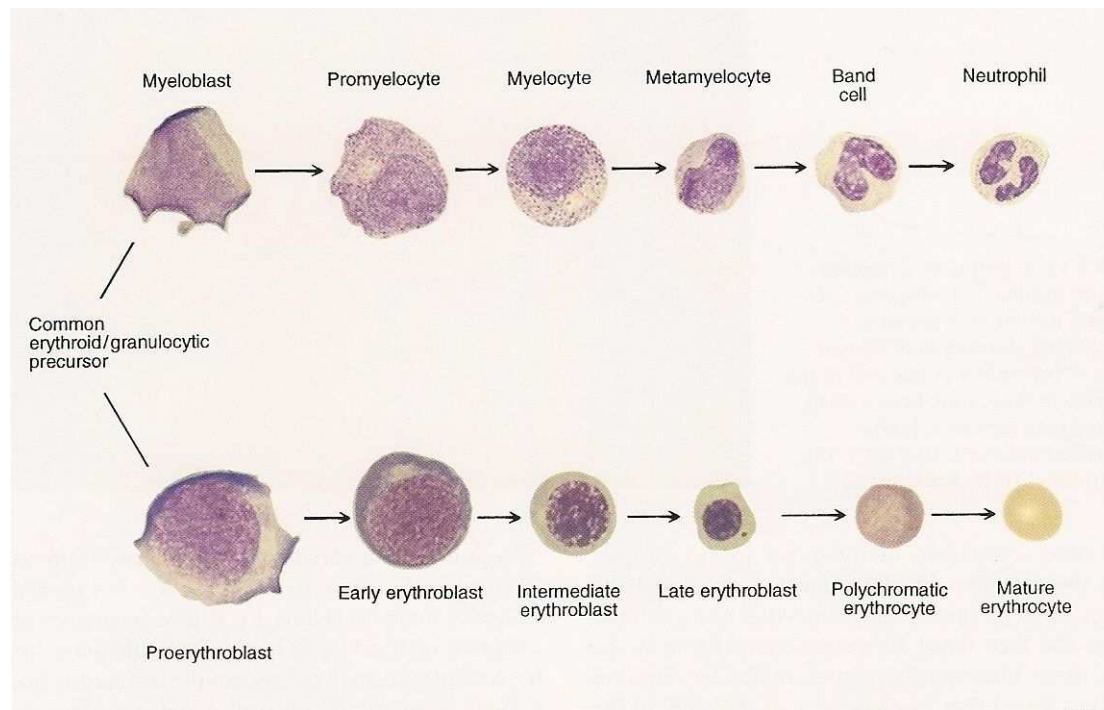


Fig. 1.05 Antigen expression at various stages of normal myeloid differentiation.

HSC- hemopoietic stem cells
 CMP- common myeloid progenitor cells
 GMP- granulocyte-macrophage progenitor cells

REPREZENTACE GRANULOPOEZY A ERYTROPOEZY

(BAIN, B. ET AL. BONE MARROW PATHOLOGY. 2010)



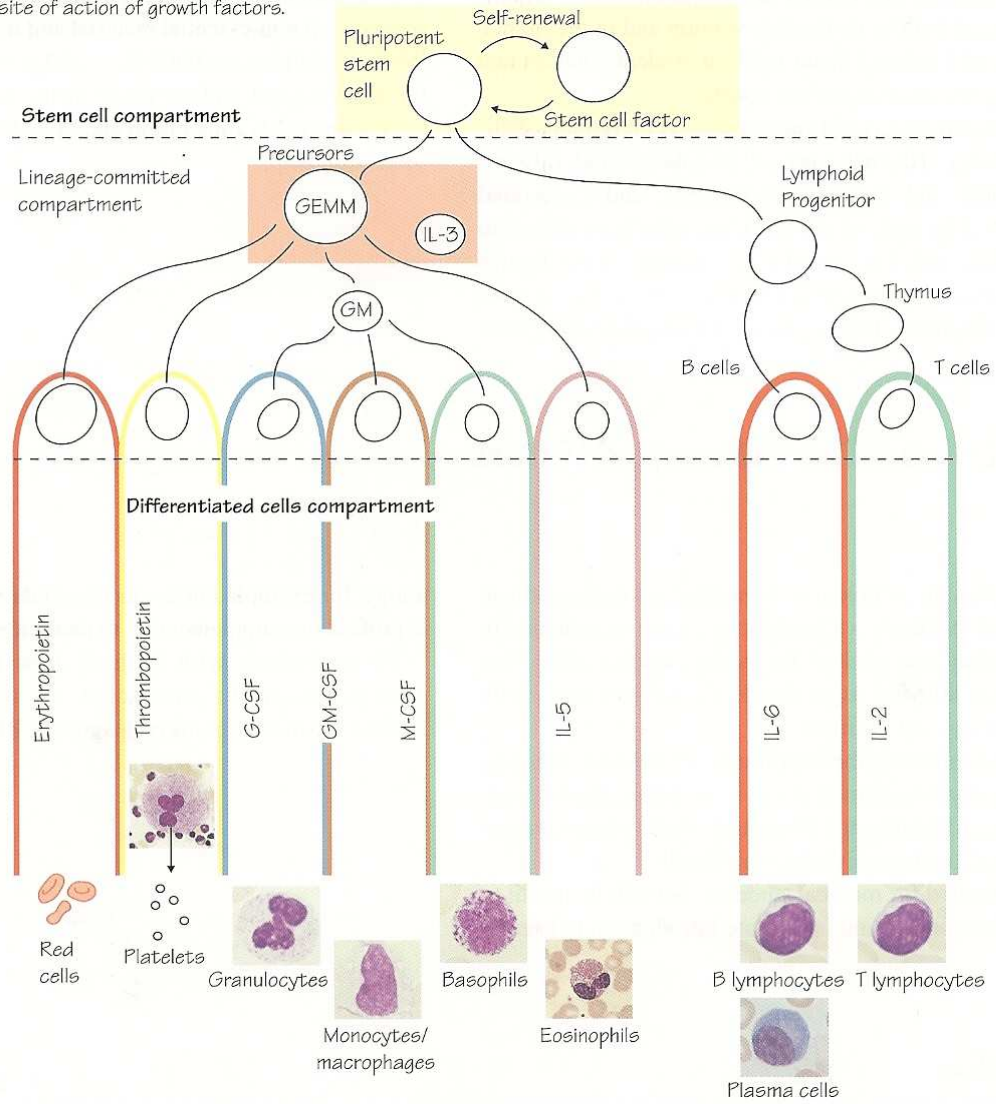
SYSTÉMY ŘÍZENÍ KRVETVORBY

- ◉ povaha a metabolický stav buňky (specifické receptory, fáze buněčného cyklu)
- ◉ vlivy prostředí
- ◉ mikroprostředí kostní dřeně (makrofágy, fibroblasty, retikulum, tukové buňky a endotel)

ŘÍZENÍ KRVETVORBY

- ❑ *Hemopoetické růstové faktory (cytokiny)*
 - působící na stromální buňky: IL-1, TNF
 - pluripotentní buňky: SCF (stem cell factor)
 - časně multipotentní buňky: IL-3, 4,6, GM-CSF (CSF- Colony Stimulating Factor)
 - progenitorové buňky: G-CSF, M-CSF, IL-5 (eozinofilní CSF), EPO (erythropoetin), TPO (trombopoetin)
- ❑ *Nervové a humorální vlivy*
- ❑ *Přívod látek nezbytných pro hemopoézu*

(a) Haemopoiesis. Showing site of action of growth factors.



DĚKUJI ZA POZORNOST

