

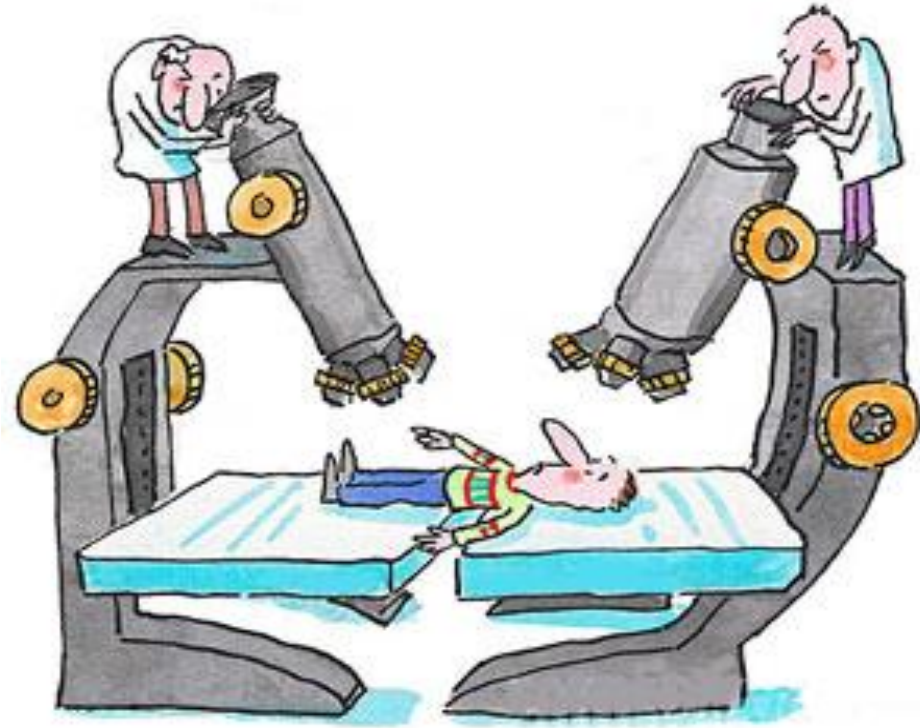
Patofyziologie krve a krvetvorné tkáně III

Hematopoéza

Poruchy červené krevní řady

Anemický syndrom

Metabolismus železa



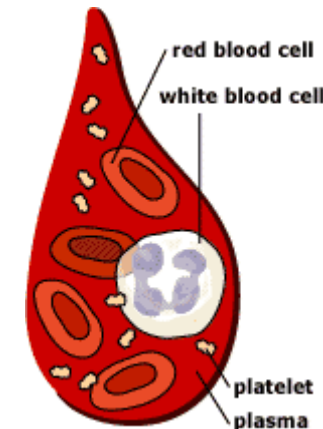
Fyziologické funkce krve

- zajišťuje komunikaci mezi všemi tkáněmi – nutně v tekutém stavu
 - reologické vlastnosti krve
 - hematokrit, viskozita, tlak, onkotický tlak, ...
- neustálý kontakt s endotelem (celk. plocha $\sim 1000\text{m}^2$)
 - při narušení celistvosti rychlý přechod krve z tekutého do pevného stavu (srážení) aby se zabránilo její ztrátě
 - zpětné obnovení tekutosti (fibrinolýza)
- periferní krev (5 - 6kg)
- krvetvorné orgány (2.5kg)
 - kostní dřeň
 - lymfatická tkáň
 - lymf. uzliny
 - MALT (slizniční, mucosa-associated lymphatic tissue)
 - slezina
 - tymus
- funkce krve
 - transport látek (volně nebo na nosičích)
 - výměna vody a iontů
 - účast na imunitních reakcích
 - transport kyslíku a CO_2
 - udržování acidobazické rovnováhy



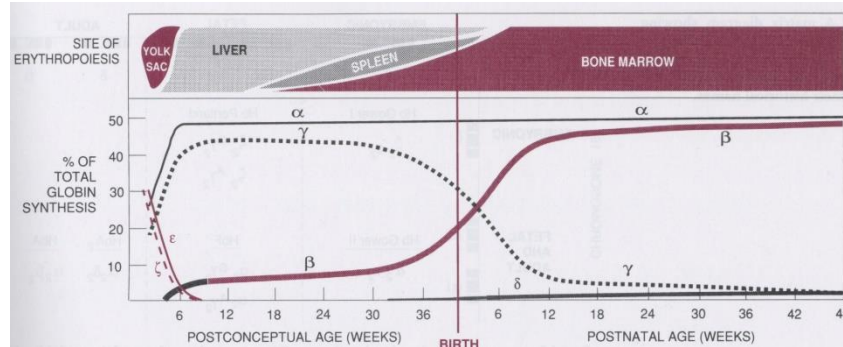
Vymezení oboru hematologie

- zabývá se patologií krve a krvetvorných orgánů
 - (1) nedostatek krevních elementů
 - anemie
 - leukopenie
 - trombocytopenie
 - lymfopenie
 - pancytopenie
 - (2) nadbytek krevních elementů (polycytémie resp. polyglobulie)
 - hematologické malignity
 - reaktivní stavy
 - (3) poruchy kr. srážení
 - krvácivé stavy
 - trombotické stavy

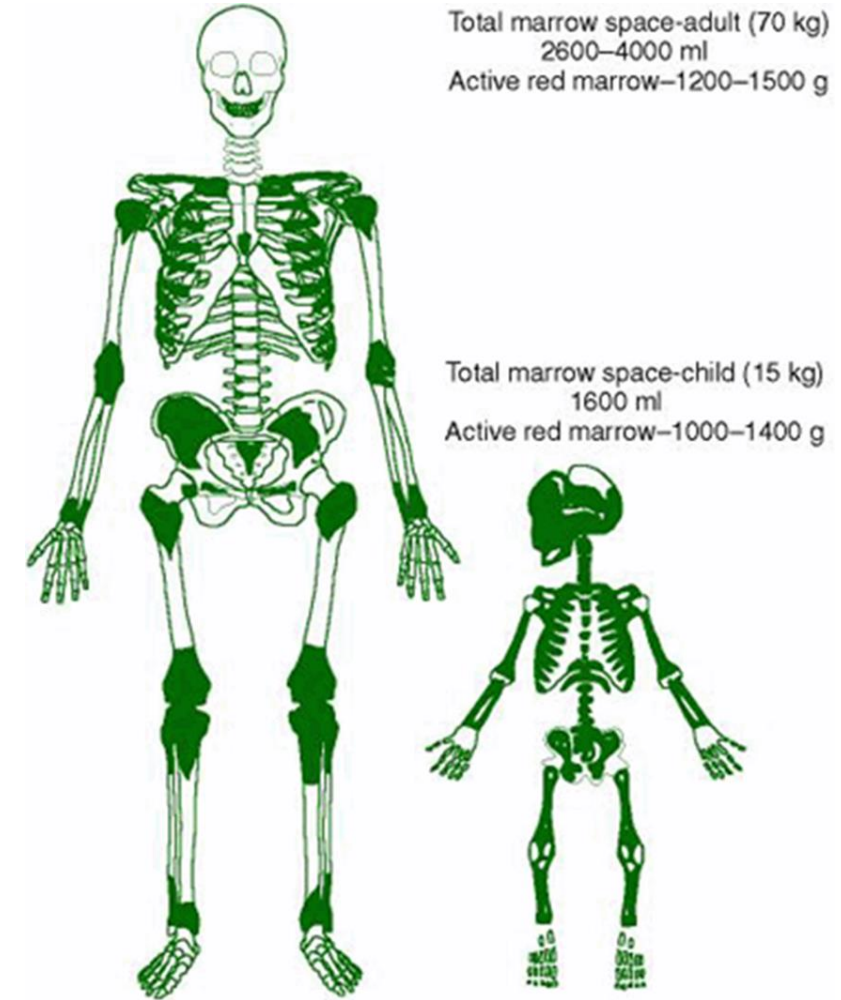
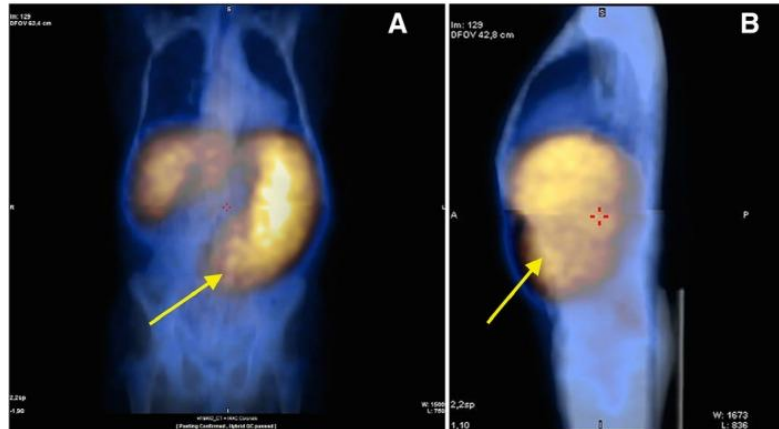


Ontogeneza krvetvorby

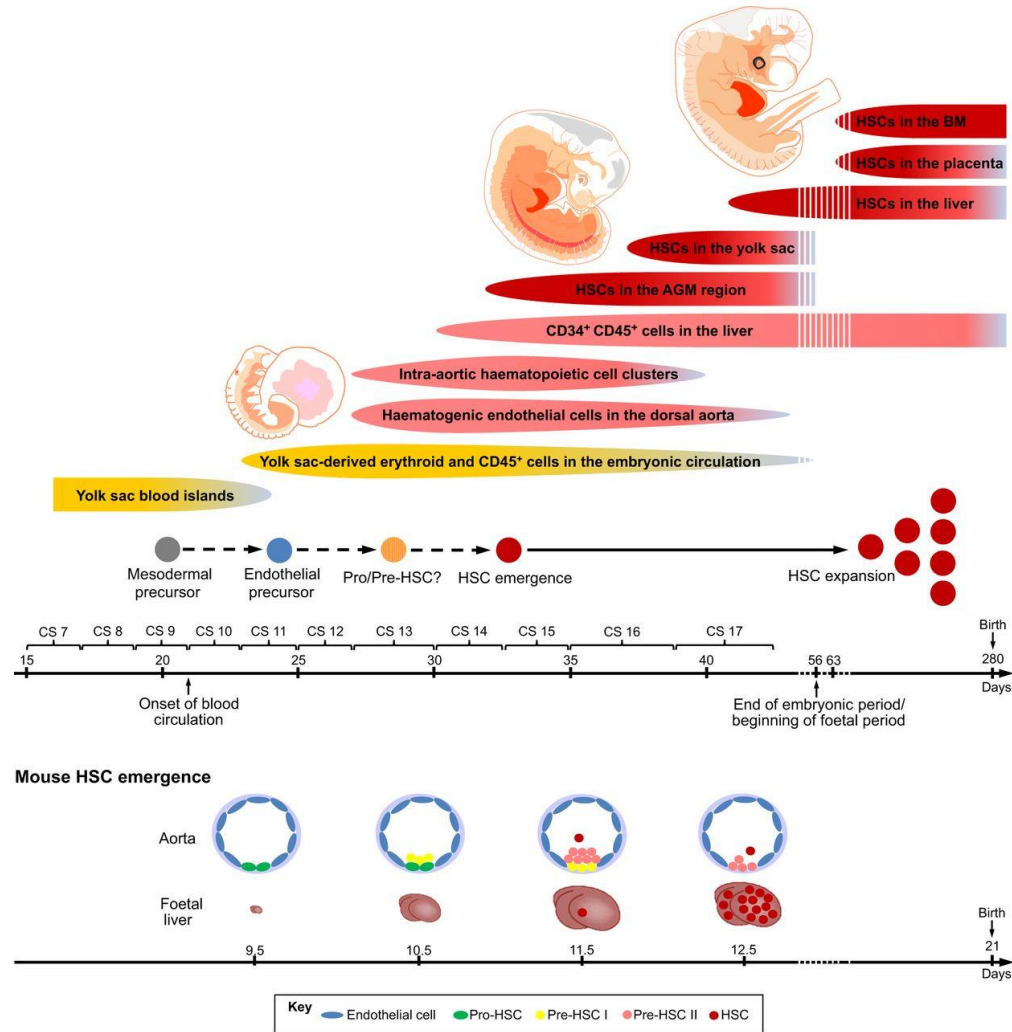
- extraembryonální mezenchym
 - játra: 6. týden - porod
 - slezina, tymus, uzliny: 8.- 16. týden
 - kostní dřeň: 12. týden a dále



- **adultní extramedulární** hematopoéza je **patologická**
 - hematopoetické CS migrují mimo dřeň, aby obnovily krvetvorbu
 - typicky do sleziny, jater, uzlin, ... (= obrácení ontogeneze)
 - možné příčiny:
 - myelofibróza
 - chron. hemolýza
 - např. thalassemie
 - infekce



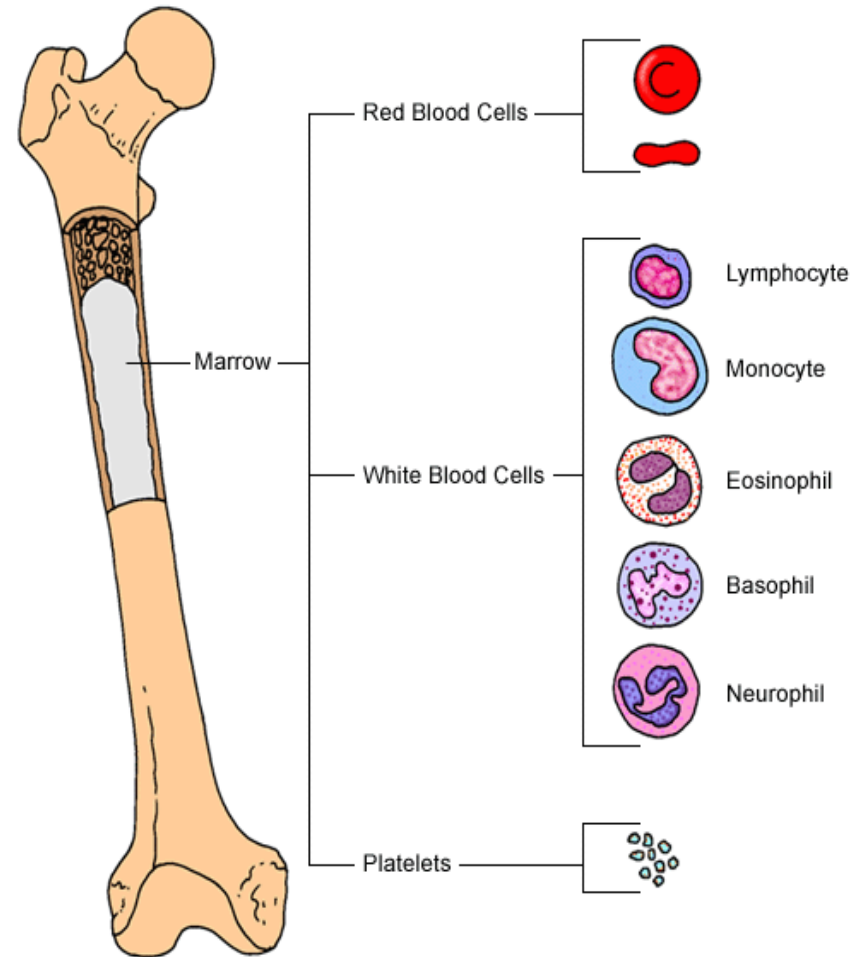
Chronology of human haematopoietic development.



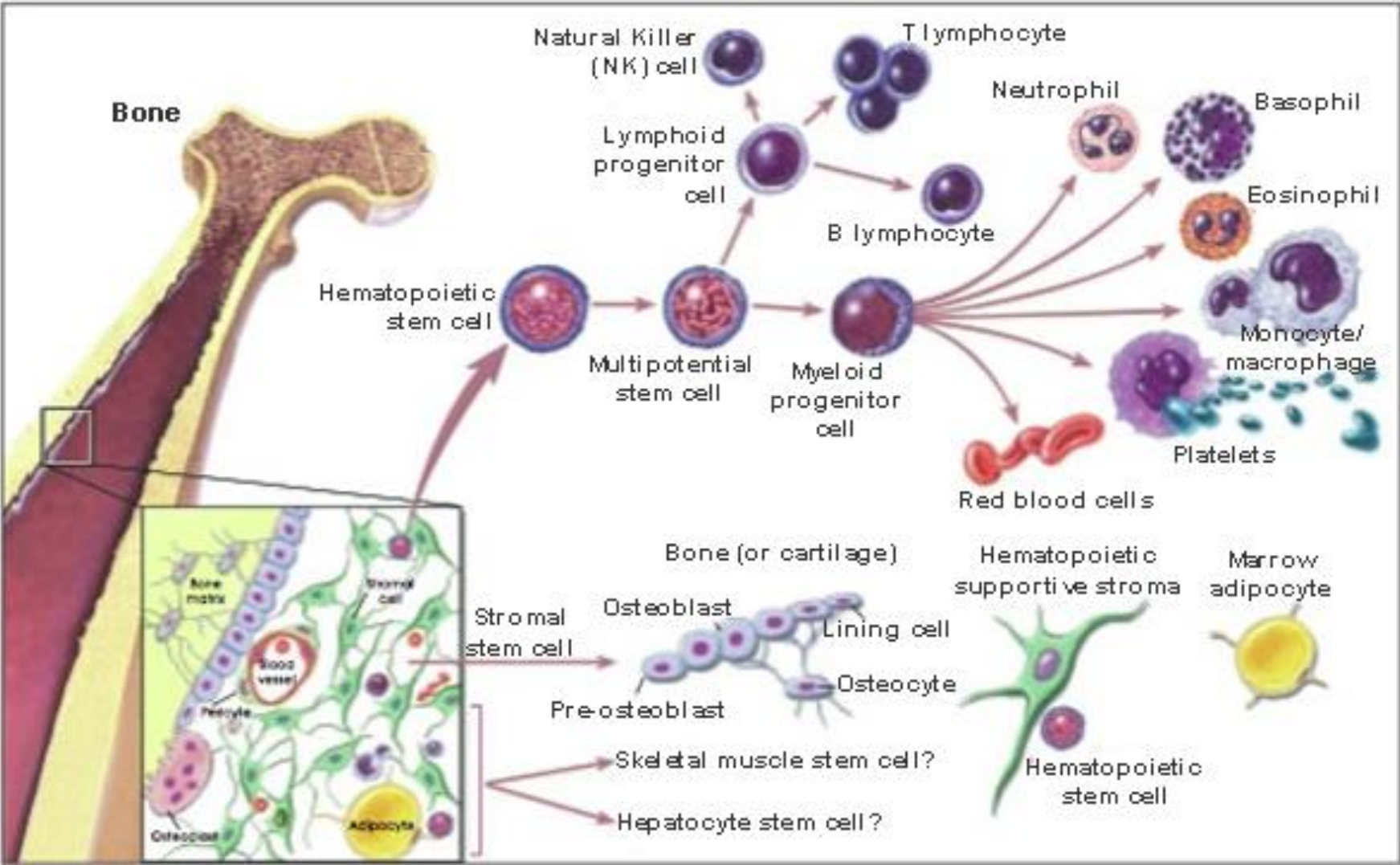
Andrejs Ivanovs et al. Development 2017;144:2323-2337

Krvetvorná tkáň = kostní dřeň

- kostní dřeň
 - (1) krvetvorné bb.
 - (2) hematopoetické stroma – nezbytně nutné k normální produkci krevních bb.
 - fibroblasty, adipocyty, makrofágy, T-lymfocyty, vazivo, tuk
- vlastní krvetvorné bb. – kmenové bb.
 - pluripotentní hematopoetické kmenová buňka
 - diferenciace do všech řad + sebeobnova !!!
 - nejasný fenotyp – antigenní klasifikace CD34⁺
 - ve dřeni <0.01%
 - progenitorové (determinované) kmenové bb.
 - nemají schopnost dlouhodobé sebeobnovy
 - nejasný fenotyp – klasifikace podle schopnosti tvořit kolonie (CFU-E, CFU-M, CFU-G, CFU-Meg, ...)
 - prekursorzy krevních bb.
 - jasný fenotyp (morfologie, histochemie)
 - ve dřeni ~90%
 - proerythroblast – bazofilní erythroblast – polychromatofilní erythroblast – ortochromní erythroblast – retikulocyt – erytrocyt
 - myeloblast – promyelocyt – myelocyt – metamyelocyt – granulocyt (tyčka)
 - promonocyt – monocyt
 - megakaryoblast – megakaryocyt
 - zralé elementy

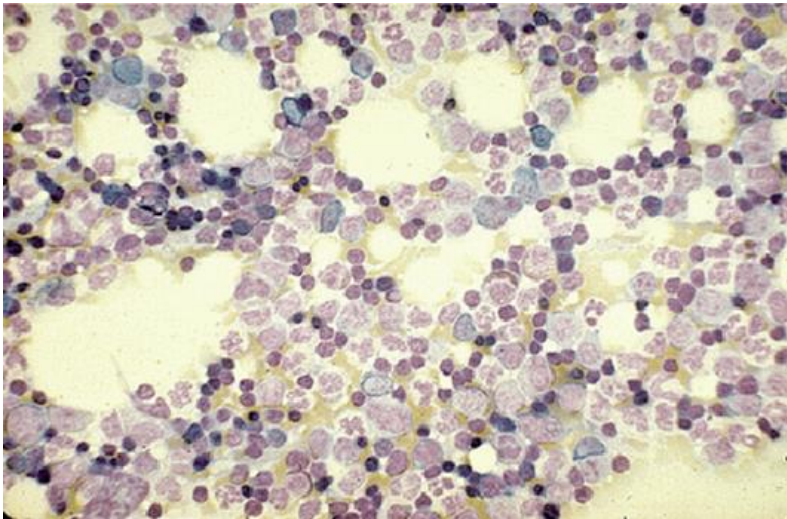
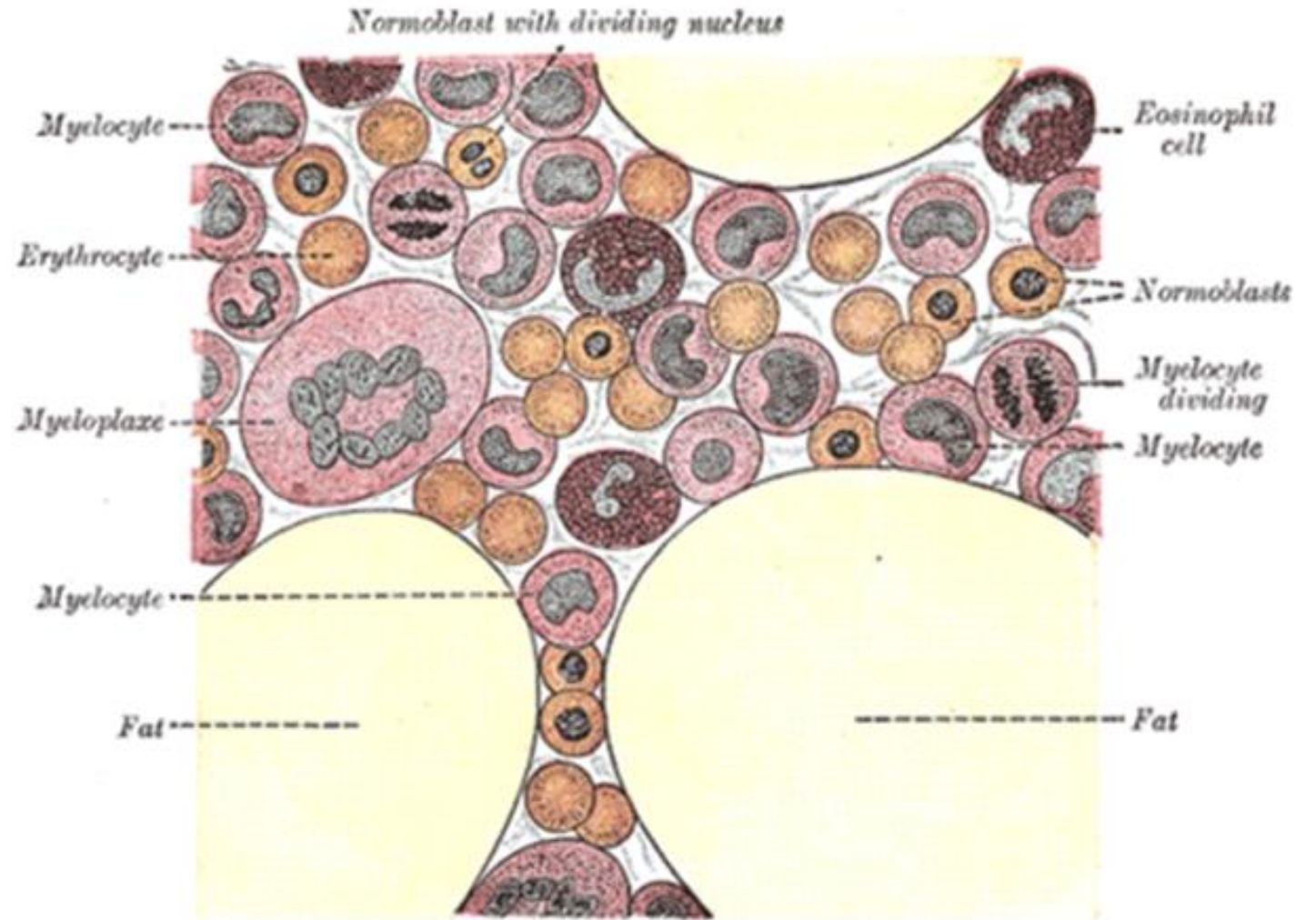


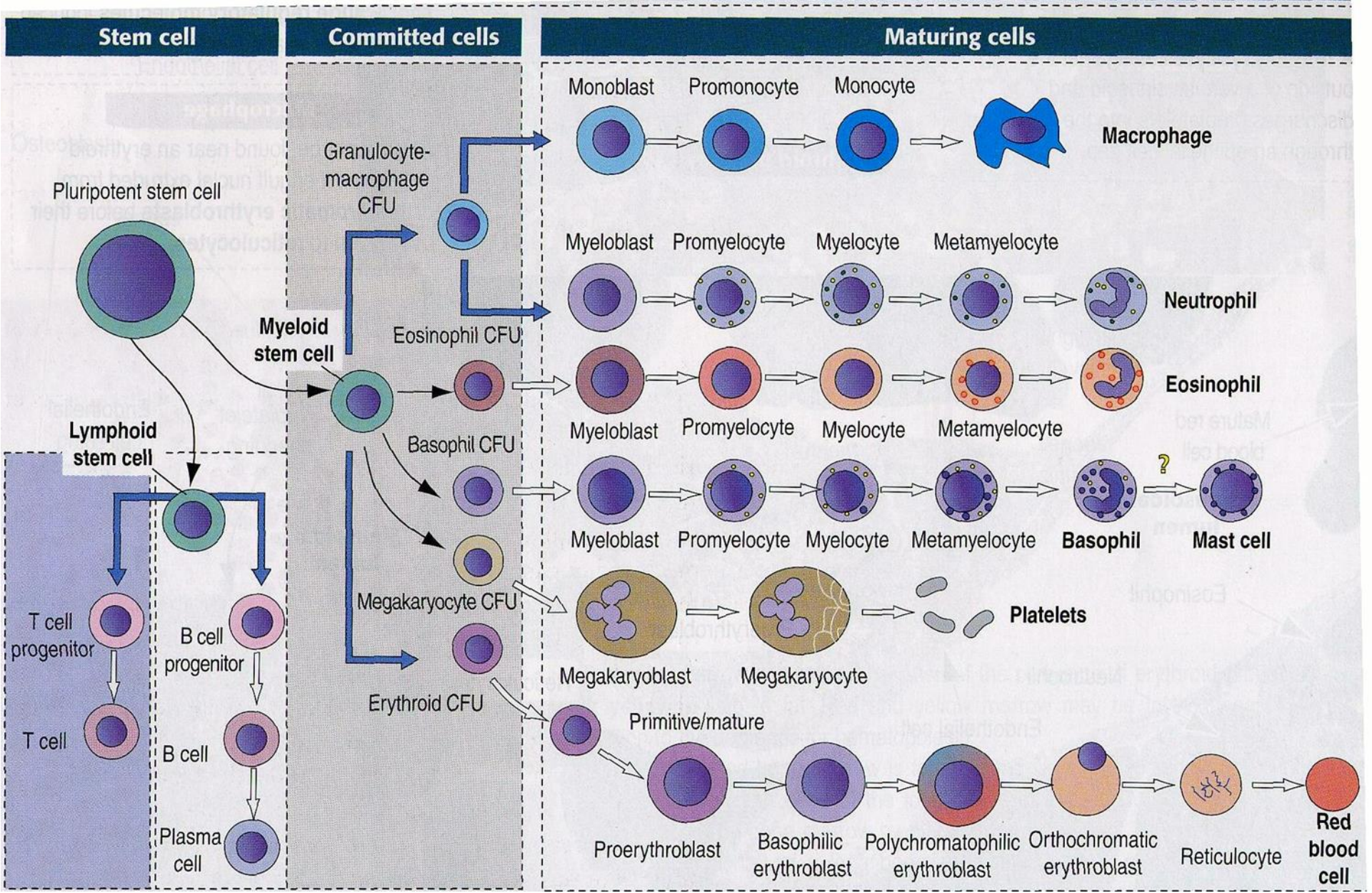
Kostní dřeň – hematopoetické indukční prostředí



Červená kostní dřeň

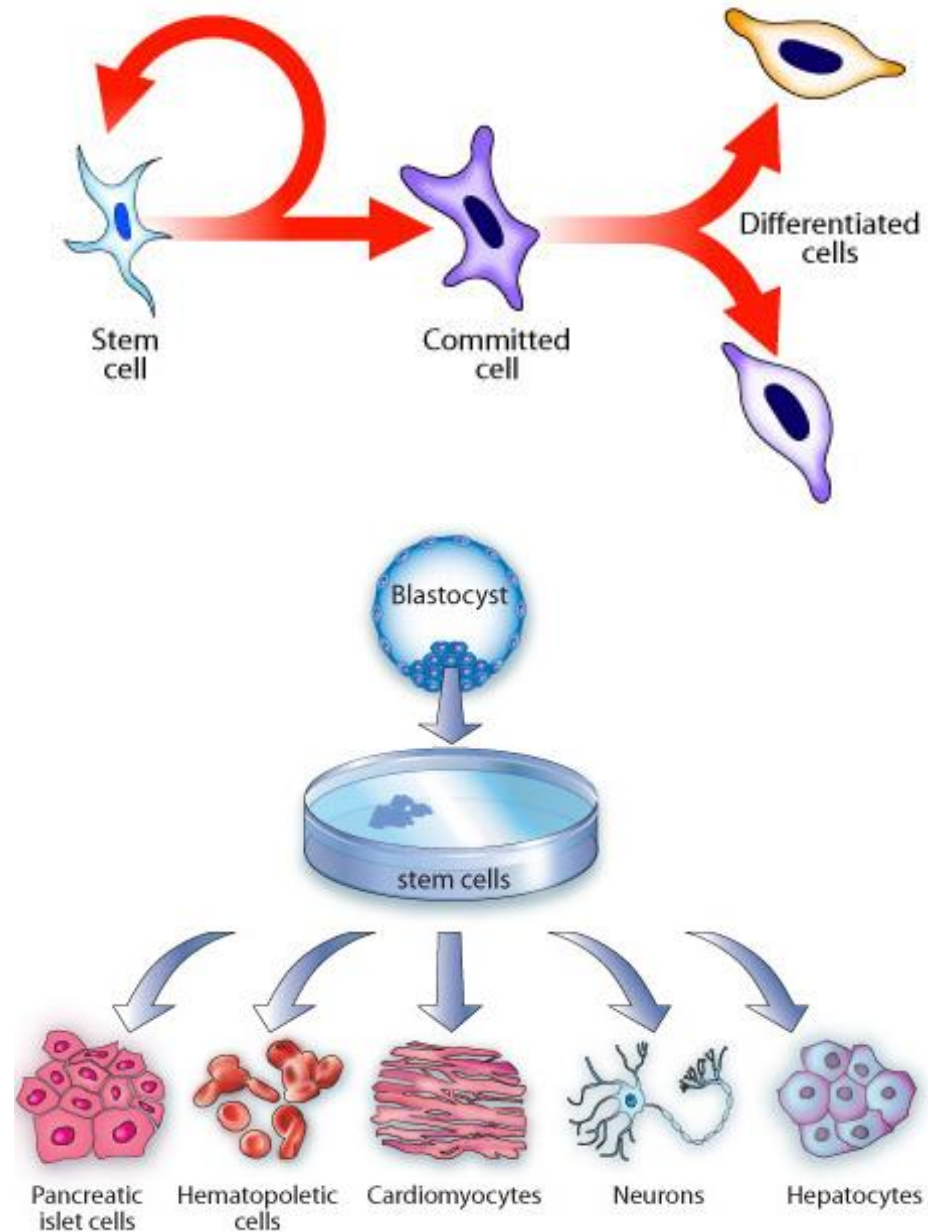
- stroma
 - síť retikulárních vláken a buněk
 - kolagenní vlákna I. a III. typu
 - fibronektin, laminin, hemonektin
- hematogenní provazce
- sinusoidní kapiláry





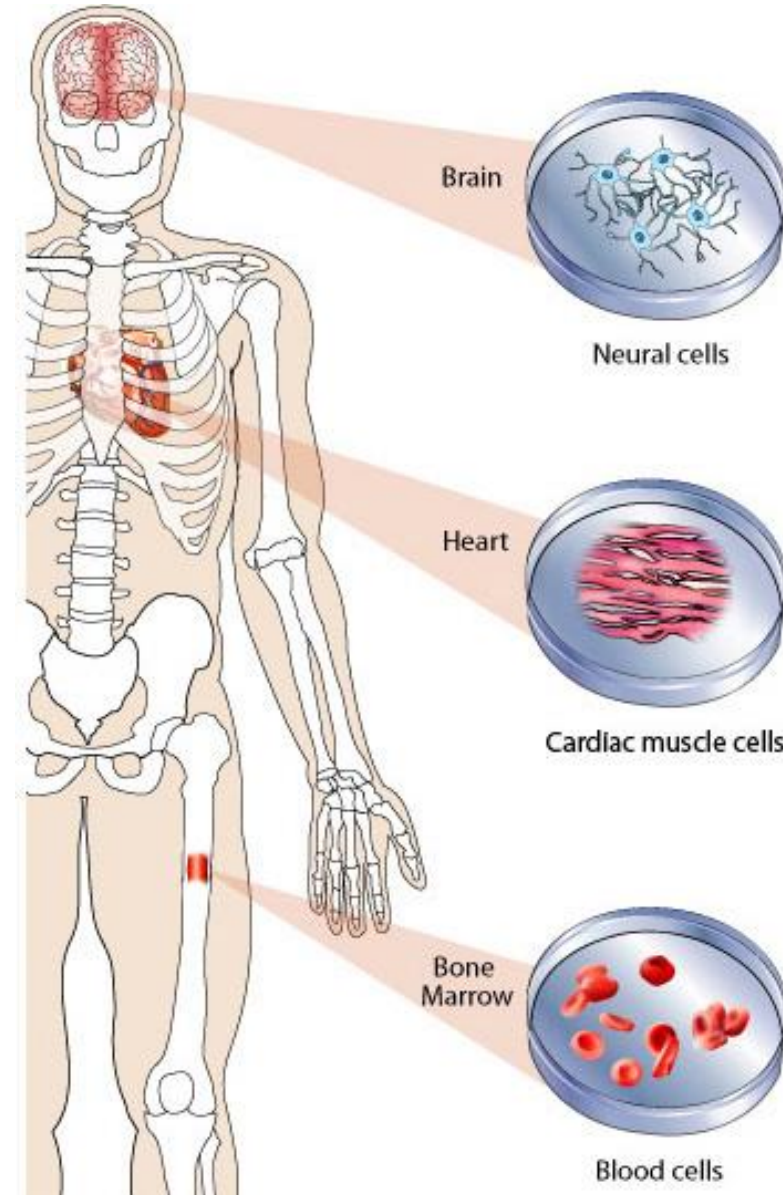
Kmenové buňky

- základními vlastnostmi KB jsou
 - schopnost sebeobnovy
 - produkce specializovaných bb. (regenerace tkání)
- typy KB
 - zralé KB (multipotentní)
 - adultní, somatické
 - jednotlivé KB dávají vznik omezenému repertoáru bb.
 - časná KB (pluripotentní)
 - embryonální (blastocysta)
 - dávají vznik všem typům buněk těla



Somatické kmenové buňky

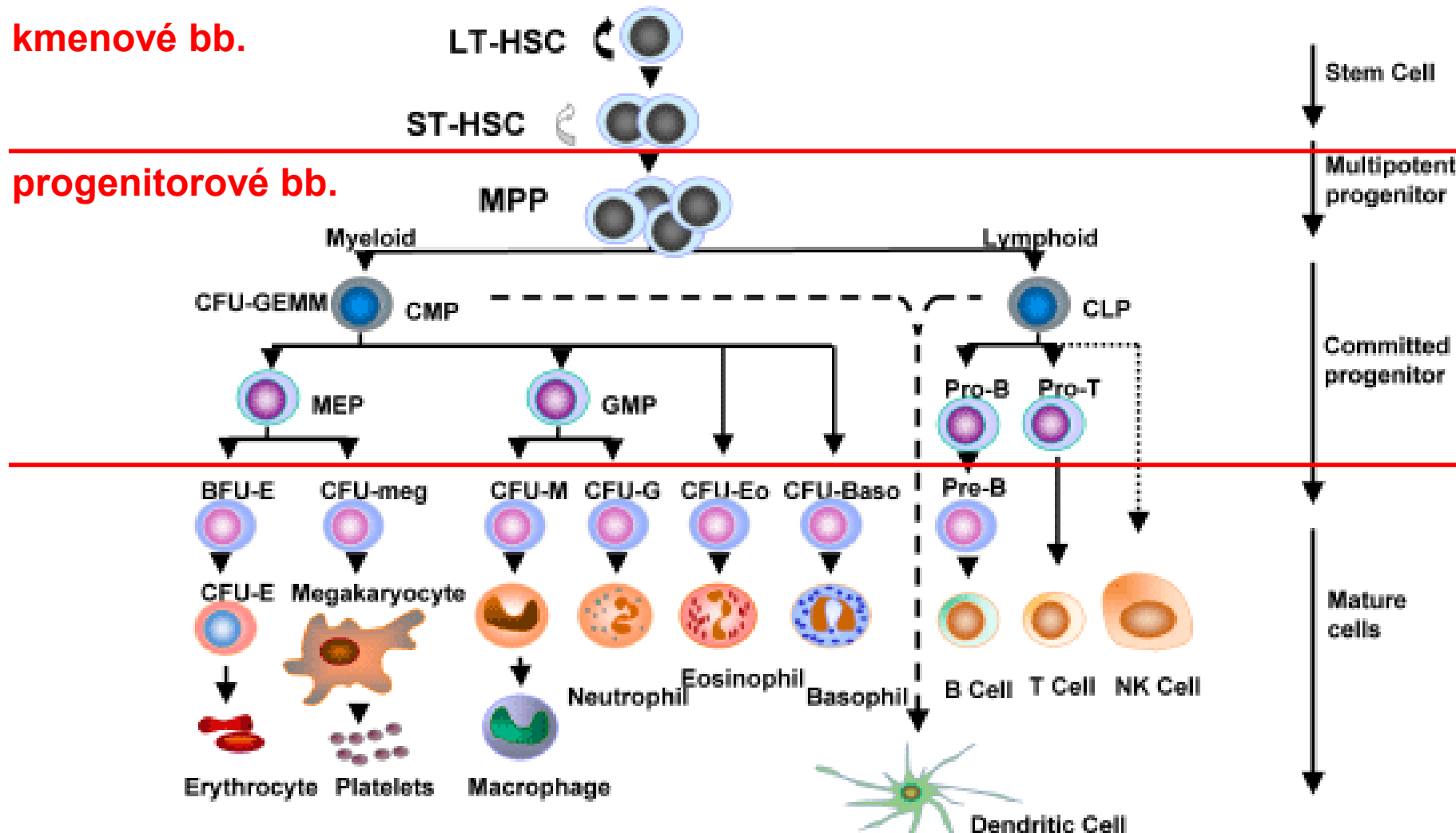
- lokalizovány ve většině tkání těla jako zdroj buněk pro neustálou sebeobnovu a nahrazování
- jsou multipotentní
 - dávají vznik všem bb. konkrétního typu tkáně, ne však jiného (tuto schopnost mají pouze embryonální KB)
- nicméně ukazuje se, že jistá univerzalita je možná



Hematopoeza

kmenové bb.

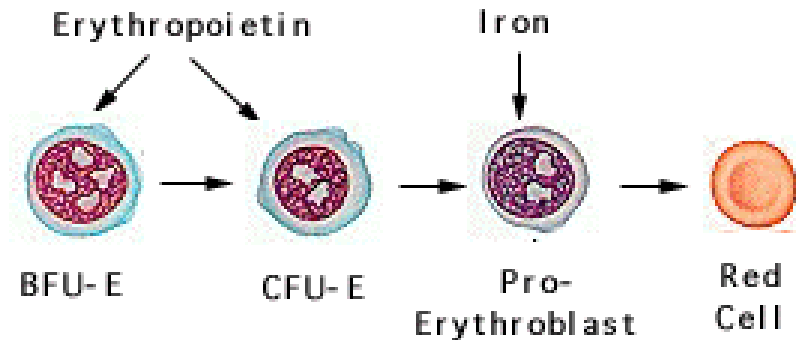
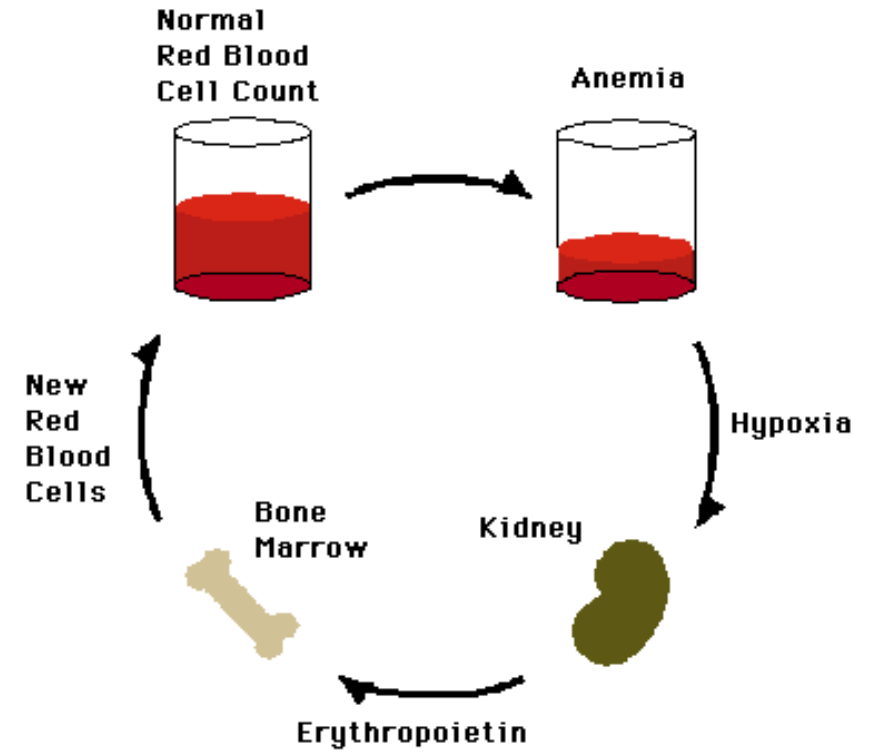
progenitorové bb.



prekurzorové bb.

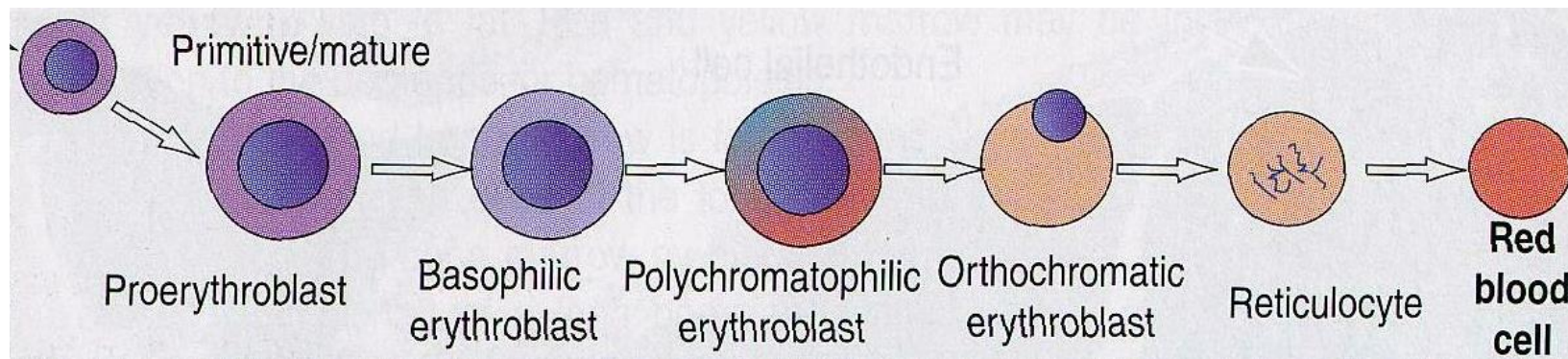
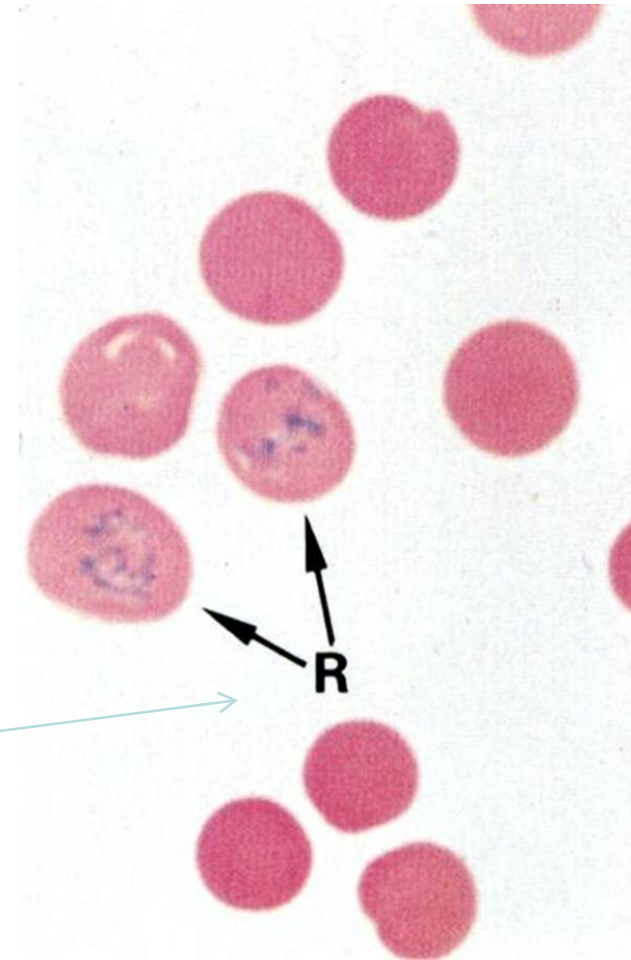
Regulační faktory hematopoezy

- souhra působení faktorů autokrinních, parakrinních a endokrinních
- endokrinní
 - erythropoetin (ledviny)
 - hormon s anti-apoptickým účinkem
 - zodpovědný za denní produkci 200×10^9 krvinek
 - tvořen v ledvinách (peritubulární buňky kortexu) a odbouráván v játrech
 - poločas v cirkulaci 5 hodin, projev sekrece po 2-3 dnech
 - zvyšuje počet erythropoetin-senzitivních buněk
 - trombopoetin (játra)
- para-/autokrinní
 - hematopoetické růstové faktory (cytokiny)
 - produkovány buňkami stromatu
 - např. CSFs (colony-stimulating factors), interleukiny, chemokiny, ...



Vyžívání erytrocytů

- regulace:
- erythropoetin, Fe, kys. listová, vit. B₁₂
- proerythroblast – krajkový chromatin
- bazofilní erythroblast
 - silně bazofilní cytoplazma
 - bazofilní vzhledem k syntéze Hb
- polychromatofilní erythroblast
- ortochromatofilní erythroblast
 - nedělí se
- retikulocyt - vypudil jádro
 - zbytek polyribosomů



Krevní obraz – ref. hodnoty

	Muži	Ženy
počet Ery [RBC] ($\times 10^{12}/l$)	4.2 – 5.8	3.8 – 5.2
počet Leu [WBC] ($\times 10^9/l$)	5 – 10	
počet Tromb ($\times 10^9/l$)	150 – 400	
hematokrit (%)	0.38 – 0.49	0.35 – 0.46
hemoglobin (g/l)	135 – 175	120 – 168
stř. objem Ery [MCV] (fl)	80 – 95	80 – 95
prům. obsah Hb v Ery [MCH] (pg) <i>MCH = Hb \times 10/RBC</i>	27 – 32	27 – 32
prům. konc. Hb [MCHC] <i>MCHC = Hb \times 100/hematokrit</i>	0.32 – 0.37	0.32 – 0.37
distribuční šíře Ery [RDW] (%) <i>variace velikosti Ery – míra anizocytózy</i>	11 – 15	

Parametry KO: hematokrit

HTK udává **procentuelní zastoupení** formovaných krevních elementů v **objemové jednotce** krve

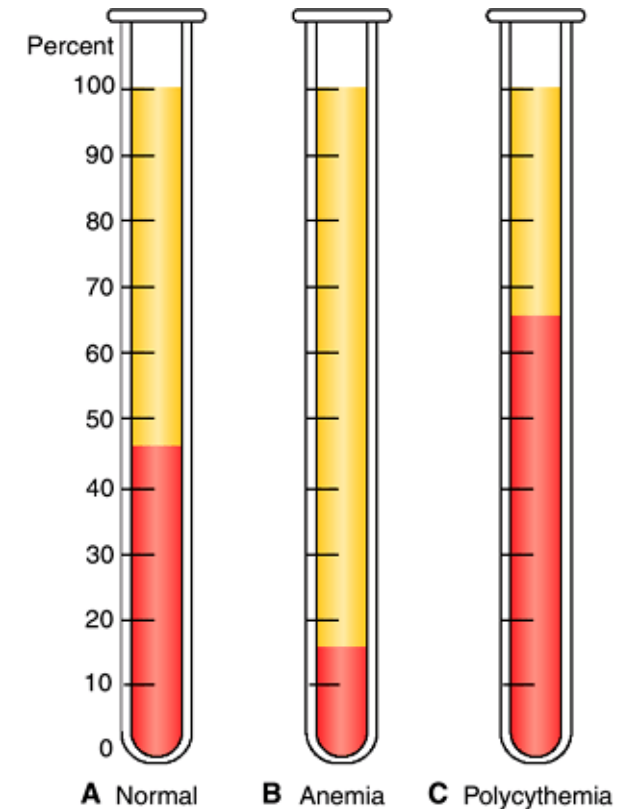
Normální hodnoty

ženy: 0,35 – 0,46 35 – 46 %

muži: 0,38 – 0,49 38 – 49 %

Snížení: anemie, expanze ECT

Zvýšení: polycytémie, dehydratace



Parametry KO: MCV (mean corpuscular volume) střední objem erytrocytu

Normální hodnota = 87,5 fl (80-96fl)

MCV je změněn u různých anomálií erytrocytů (srpkovitá anemie, poikilocytóza (tvar), anisocytóza (velikost) a další). Je využíván k rozlišení normo-, mikro- a makrocytárních anemií

Výpočet: hematokrit $\times 10^3$ / počet ery ($\times 10^{12}$ / 1 litr)

Pozn.: téměř vždy je MCV určen analyzátozem

Parametry KO: MCH (mean corpuscular hemoglobin) obsah hemoglobinu v 1 erytrocytu

Norma: 29 pg (28-33pg), 18 fmol

zvýšení: makrocytární anemie

snížení: mikrocytární anemie

Výpočet: $MCH = \frac{Hb \text{ (v g / 100 ml krve)}}{\text{ery} \text{ (x } 10^{12} \text{ / 1 litr)}}$

Parametry KO: MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) střední koncentrace Hb v erytrocytech

Norma = $34 \pm 2 \%$

zvýšení: hereditární sférocytóza

norma až mírné snížení: makrocytární anemie

snížení: mikrocytární anemie

Výpočet: $MCHC = \frac{Hb \text{ (v g /100 ml krve)} \times 100}{\text{hematokrit}}$

Parametry KO: Počet retikulocytů

je udáván v % všech buněk červené řady v krvi

Norma: ženy i muži 0,5 – 1,5 %

a) při intravitálním barvení (brilantkresylová modř) je podíl RTC stanoven z nátěru

b) stanovením průtokovou cytometrií jsou udány absolutní hodnoty

Zvýšení: krvácení, hemolýza (kompenzační činnost dřeně)

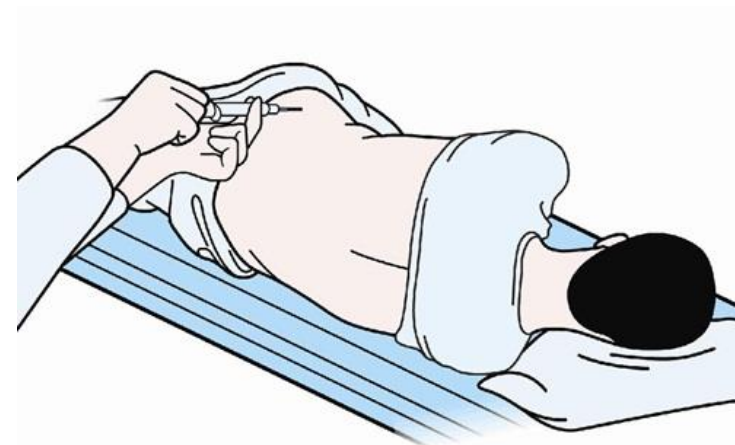
Snížení až vymizení: útlum erythropoézy, útlum dřeně

Vyšetření kostní dřeně



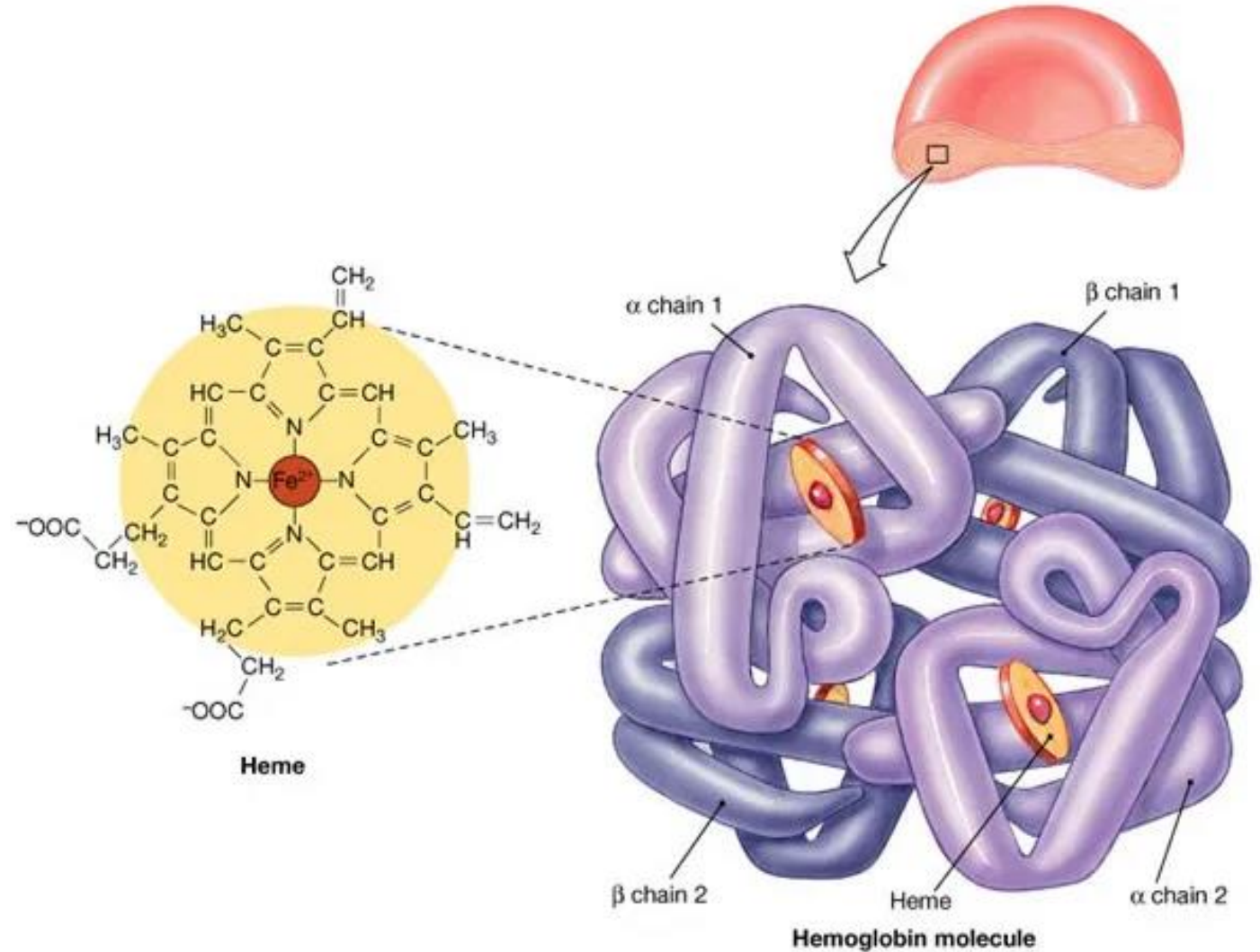
Sternální punkce: z manubria sterni aspirace dřeňové krve umožňuje pouze provést cytologický rozbor (např. cytogenetika, molekulární biologie)

Trepanobiopsie: ze spina iliaca posterior superior : umožňuje kromě aspirace dřeňové krve též získat vzorek kostní tkáně - nezbytné pro provedení histologického rozboru kostní tkáně



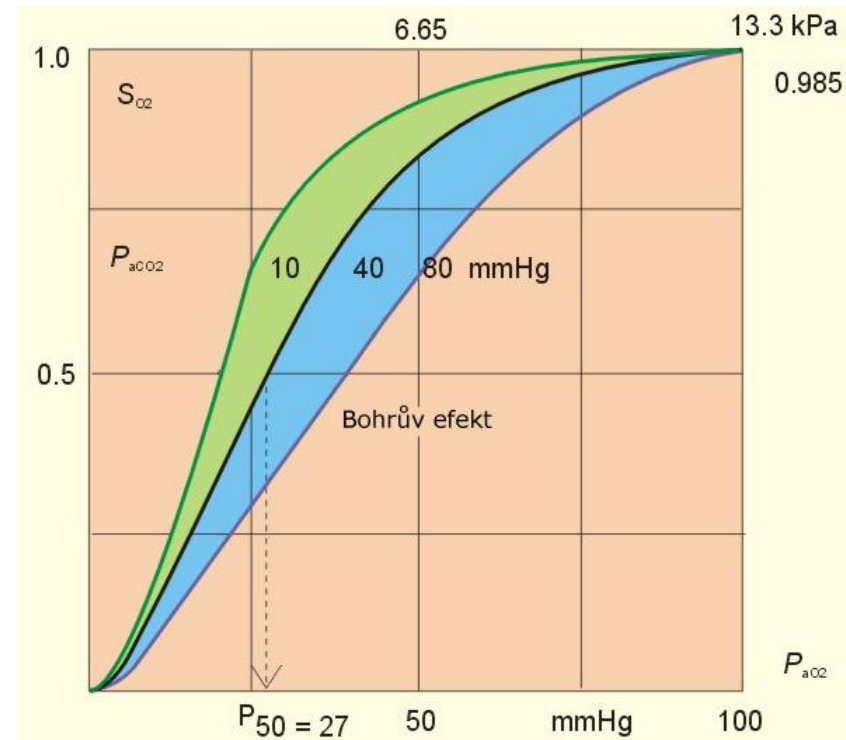
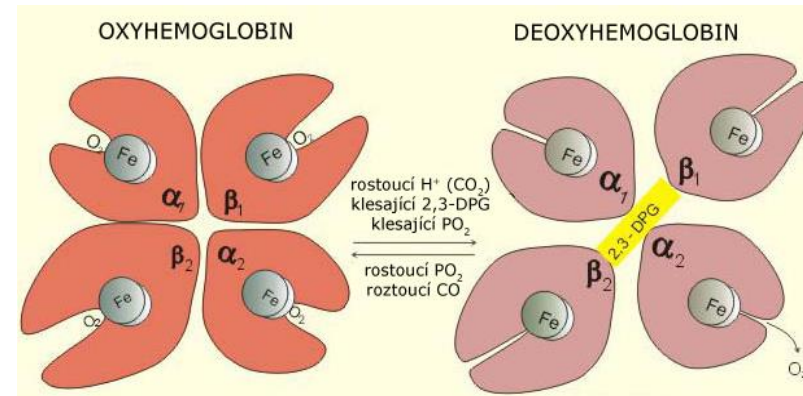
Hemoglobin - transport kyslíku

- 1 molekula Hb
 - 4 globinové řetězce
 - 2 x α
 - 2 x β
 - 4 hemy (+Fe)
 - každý má 6 vazebných míst
 - 4 na hem
 - 1 na globin
 - 1 pro O_2 (nebo CO)
- normální koncentrace Hb
140 – 160g/l



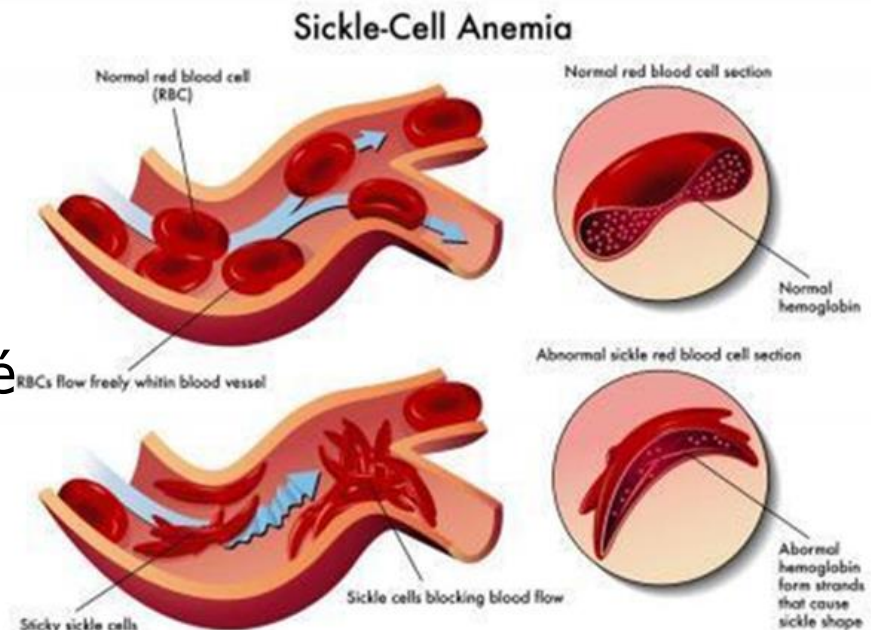
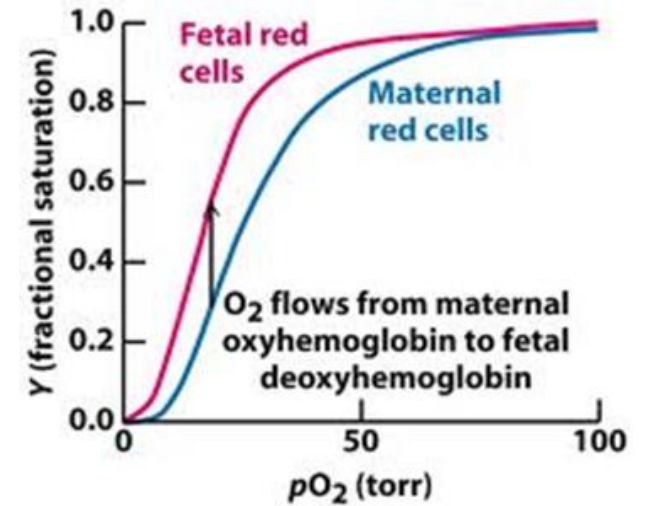
Hemoglobin - transport kyslíku

- vazebná kapacita pro kyslík
 - 1g Hb váže 1.34ml O₂
- saturace Hb
 - procento Hb ve formě oxyhemoglobinu
 - normálně 97 – 99% pro arteriální
 - cca 75% venózní
- disociační křivka kyslíku (= vztah mezi pO₂ a saturací Hb)
 - sigmoideální kvůli efektu samotného O₂ na afinitu Hb pro O₂
 - afinita dále ovlivněna pH
 - tj. pCO₂ a H⁺
 - teplotou
 - koncentrací 2,3-DPG
 - meziprodukt anaerobní glykolýzy



Typy hemoglobinu

- Hb dospělých jedinců (HbA)
 - HbA1 (2 α - a 2 β -podjednotky) je hlavní forma Hb u dospělých a dětí starších 7 měsíců
 - HbA2 (2 α , 2 δ) je minoritní forma Hb u dospělých
 - tvoří pouze 2 – 3% celkového HbA
- Fetální Hb (HbF) = 2 α a 2 γ podjednotky
 - u fétu a novorozenců → HbF váže O₂ při nižších parciálních tlacích než HbA → HbF má vyšší afinitu ke O₂
 - po narození je HbF nahrazován HbA během několika prvních měsíců života
- Anomální hemoglobiny
 - např. srpkovitý HbS – v β -globinu je v jedné pozici Glu nahrazen Val → porucha deformability → u homozygotů SS srpkovitá anémie
 - CAVE malarie/heterozygozita

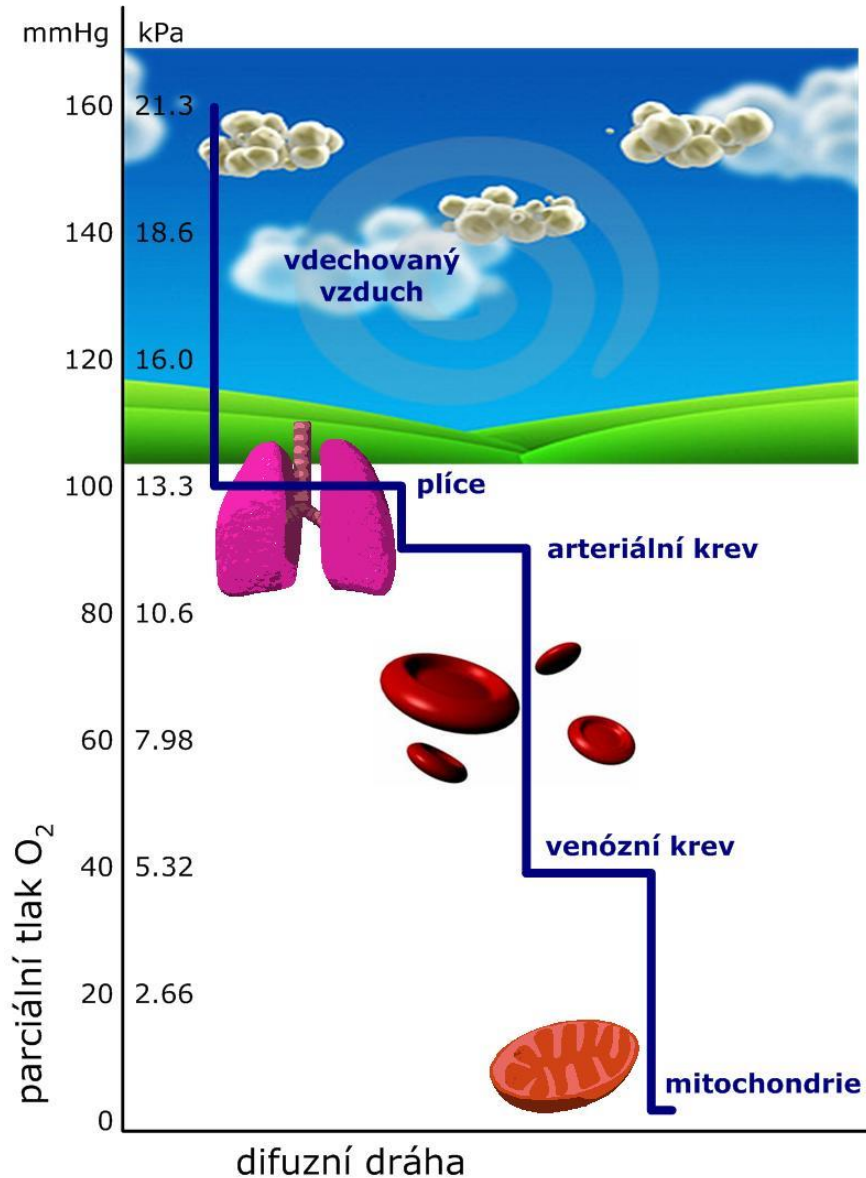


Deriváty hemoglobinu

- Oxyhemoglobin (oxyHb)
 - Hb s navázaným O_2
- Deoxyhemoglobin (deoxyHb) →
- Methemoglobin (metHb)
 - obsahuje Fe^{3+} místo Fe^{2+} v hemových skupinách v důsledku jeho oxidace
 - dusičnany!
 - ztráta afinity pro kyslík
 - reverzibilní, regenerován methemoglobinreduktázami v Ery
 - u dětí nízká aktivita!
 - genet. porucha methemoglobinemie →
- Karbonylhemoglobin (HbCO) →
 - CO se váže na Fe^{2+} hemu masivně v případě otravy CO nebo mírně při kouření
 - CO má 200x vyšší afinitu k Fe^{2+} než O_2 → fakticky ireverzibilní vazba (příp. nutno hyperbářicky)
- Karbaminohemoglobin (HbCO₂)
 - CO₂ je nekovalentně vázán na globinový řetězec Hb
 - HbCO₂ je zásadní transportní forma CO₂ v krvi (asi 23%)
- Glykovaný hemoglobin (HbA1c)
 - tvořen spontánně neenzymatickou reakcí s Glc
 - marker kompenzace diabetu



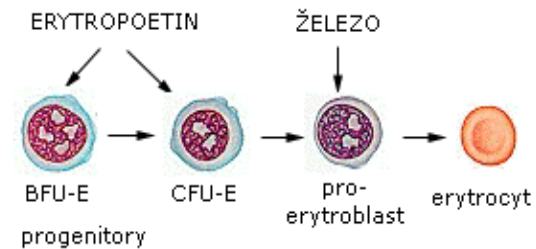
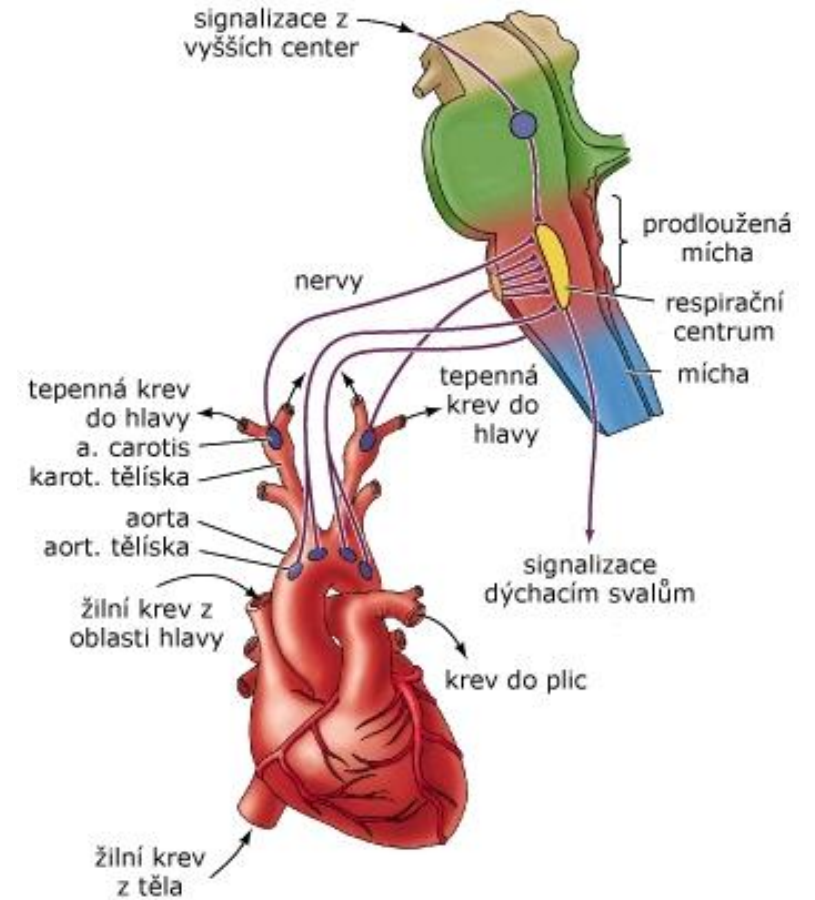
Koncentrační gradient kyslíku



- pO_2 postupně klesá mezi vdechovaným vzduchem a tkáněmi, které jej metabolicky využívají
 - finální akceptor elektronů v dýchacím cyklu mitochondrií
- důvody klesajícího pO_2
 - kompetice s pCO_2 v alveolu
 - porucha ventilace vždy ovlivní pO_2
 - ne-100% difuzibilita přes alveolokapilární membránu v plicích
 - fyziologický ventilačně perfuzní nepoměr
 - fyziologický cirkulační pravo-levý zkrat
 - míchání okysličené a neokysličené krve (aa. bronchiales)
 - fyziologicky malá část Hb obsazena jinými prvky
 - Met-Hb
 - COHb

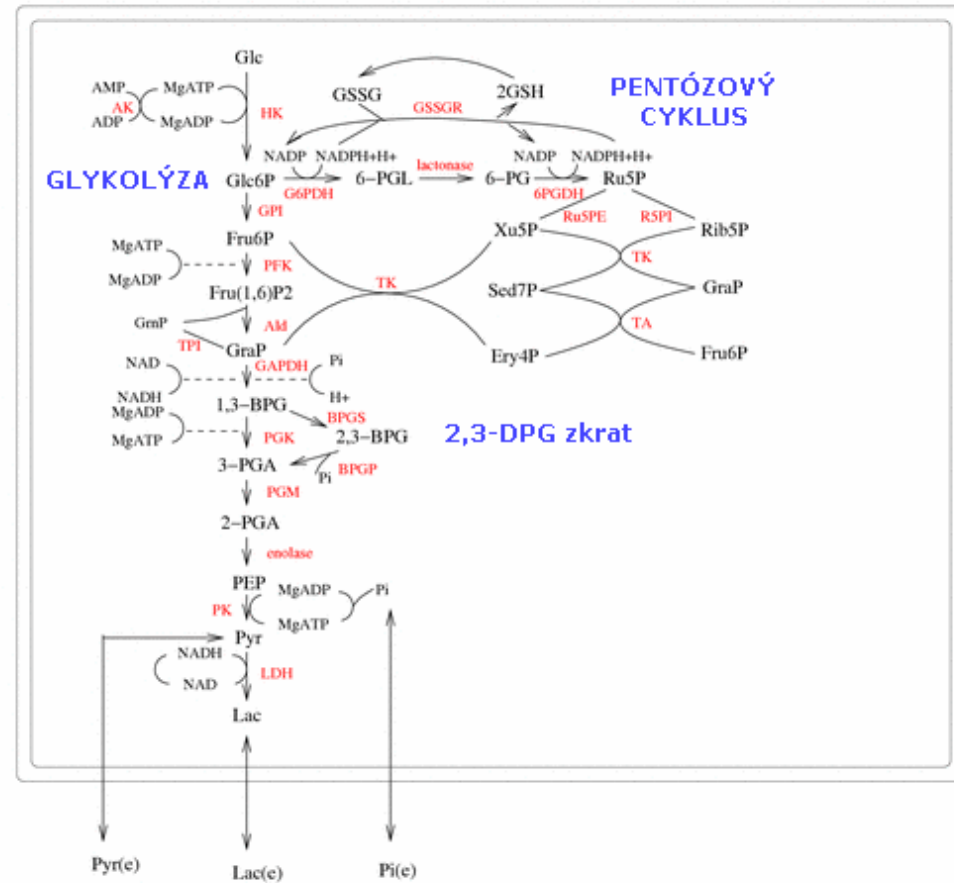
Regulace dodávky kyslíku

- (1) **respirační centrum** (prodloužená mícha) - intenzita dýchání je regulována:
 - centrálními chemoreceptory v prodloužené míše
 - citlivé na změny $p\text{CO}_2$ resp. H^+
 - periferními chemoreceptory - glomus caroticum a aortální tělíska - citlivými na **hypoxii**
 - pokles O_2 uzavírá K^+ kanály \rightarrow depolarizace $\rightarrow \uparrow$ intracelulární Ca^{++} \rightarrow excitace \rightarrow resp. centrum
 - ale v případě, že hypoxie není provázena hyperkapnií, je aktivace resp. centra až při $p\text{O}_2 < 7.3$ kPa (55 mmHg)
- (2) **dřeň ledviny**
 - produkce erythropoetinu (EPO) peritubulárními bb. dřeň ledviny při poklesu $p\text{O}_2 \rightarrow$ aktivace hematopoezy
 - při chron. závažných onemocněních ledvin je produkce EPO snížena a pac. trpí anemií (něco málo EPO je tvořeno rovněž v játrech)



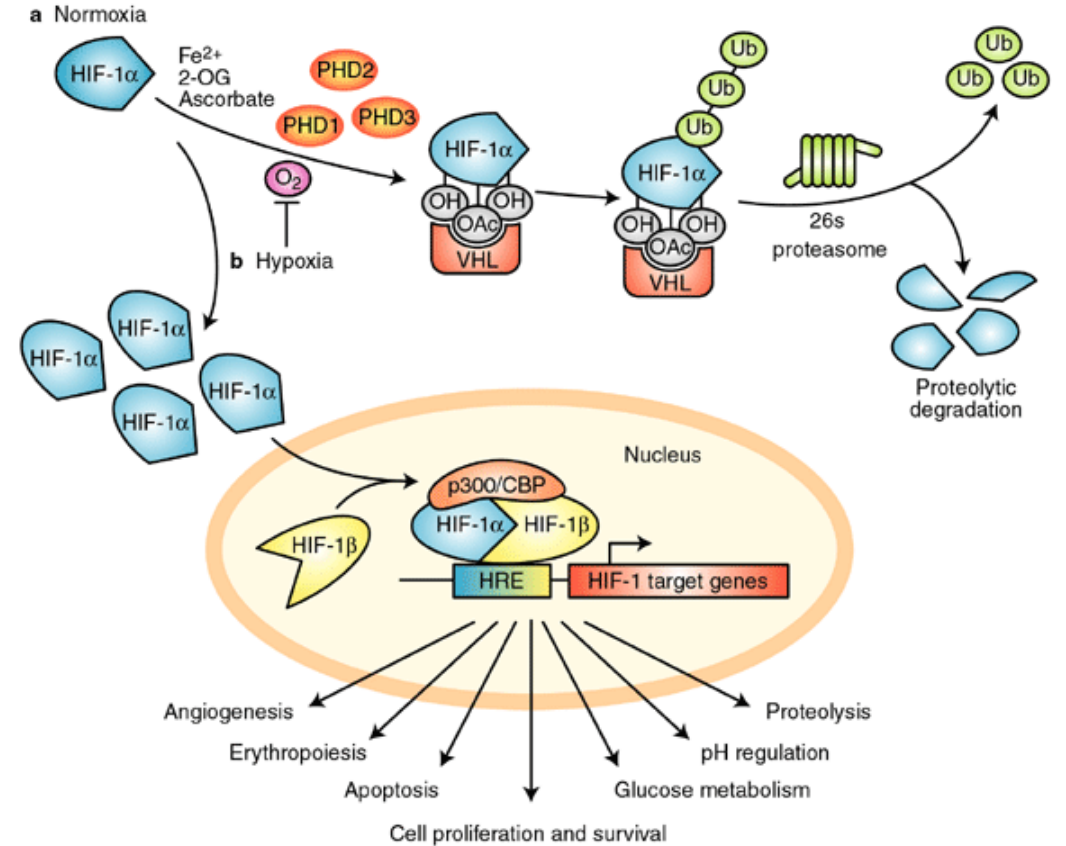
Regulace dodávky kyslíku

- (3) erythrocyty
 - regulace intenzity metabolismu
 - tvorba 2,3-DPG v anaerobní glykolýze → posun disociační křivky Hb
 - ovšem za cenu nevytvoření 2 ATP, pokud trvá hypoxie dlouho, posun zpět
- lokální regulace – např. sval
 - myoglobin je jistou zásobárnou O₂, uvolňuje jej pohotověji



Reakce buněk na hypoxii

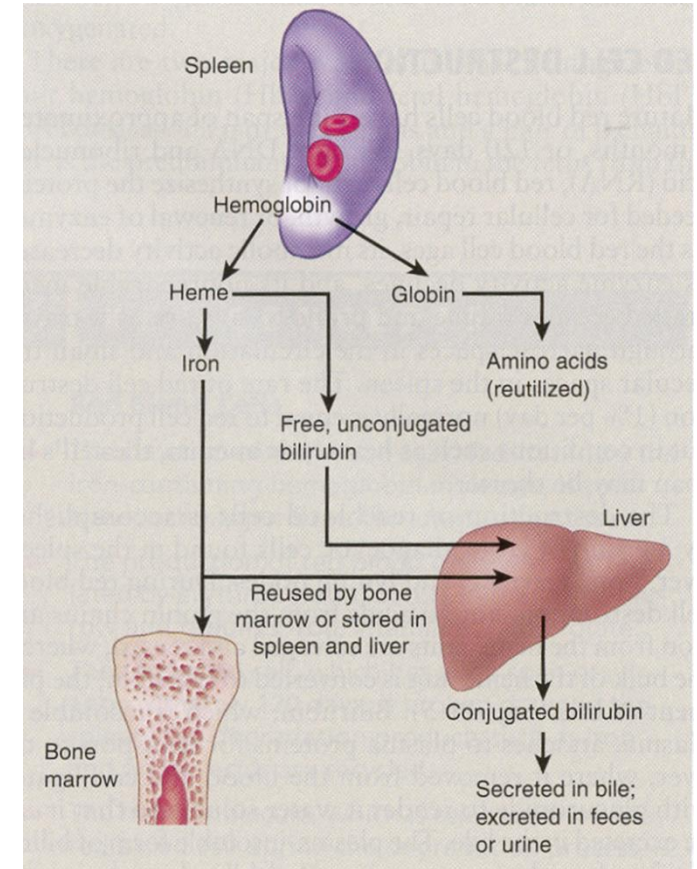
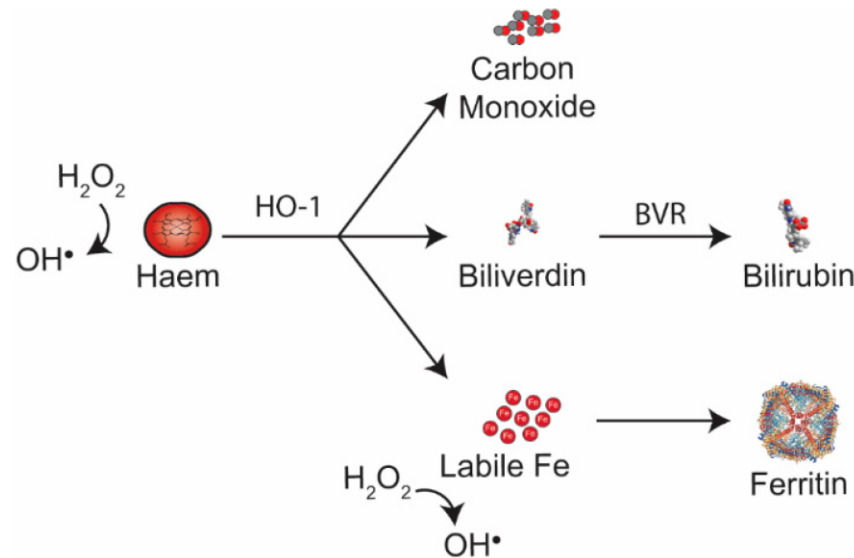
- “kyslíkový senzor” buněk
 - při $pO_2 < 40 \text{ mmHg}$ (5%)
- ↑ transkripční faktor HIF-1 (hypoxia-inducible factor)
 - konstitutivní exprese HIF-1 β podjednotky, ale indukovaná exprese HIF-1 α podjednotky
 - po heterodimerizaci se HIF-1 váže na HRE δ (hypoxia-response elements) cílových genů
- exprese genů pro
 - enzymy zvyšující intenzitu glykolýzy a produkce ATP anaerobní cestou
 - angiogenní faktory (např. VEGF, angiopoetin-2) – zvýšení vaskularizace tkání
 - **erythropoetin** – zvýšení počtu erytrocytů
 - erythropoetin ovlivňuje intracelulární signalizaci po interakci se specifickým receptorem lokalizovaným na povrchu buněk – erythropoetinový receptor (EPOR) - receptor s tyrozinkinázovou aktivitou
 - pro-apoptické geny
- pokud hypoxie trvá a je kritická vede k zániku buněk
 - nekrózou
 - apoptózou



HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

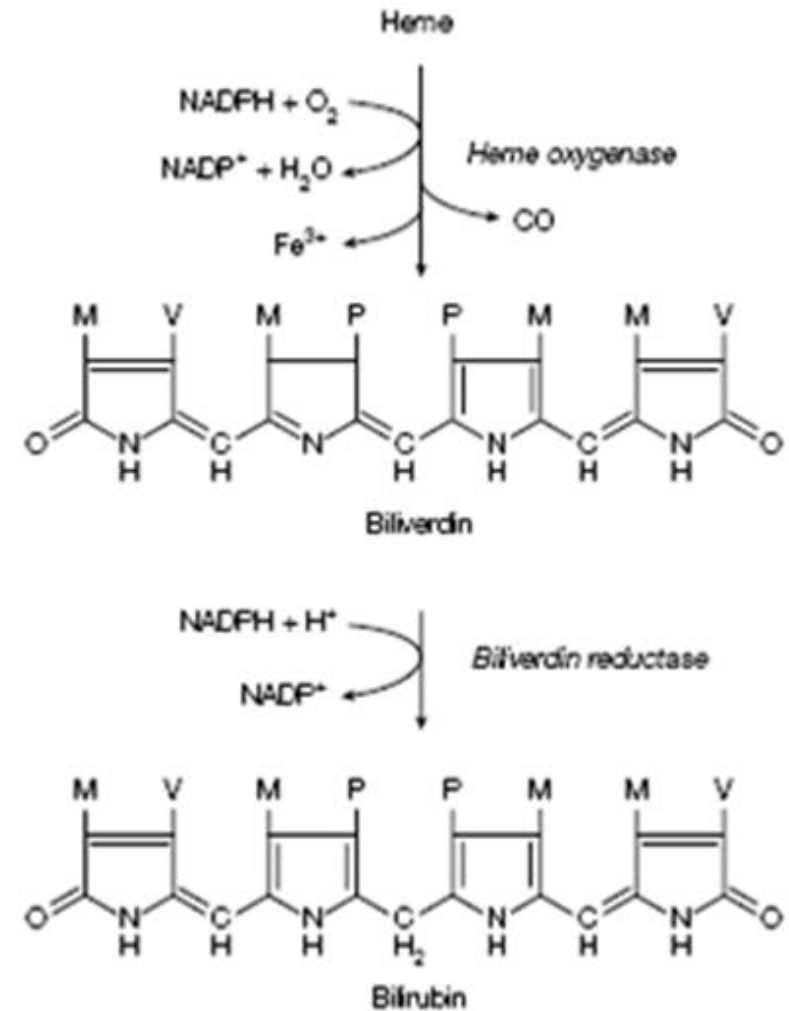
Degradace RBC

- červené krvinky žijí v oběhu asi 120 dní
- staré erythrocyty jsou fagocytovány buňkami RES (retikuloendoteliární soustavy) a v nich destruovány
 - vyšší podíl intravaskulární hemolýzy je patologický



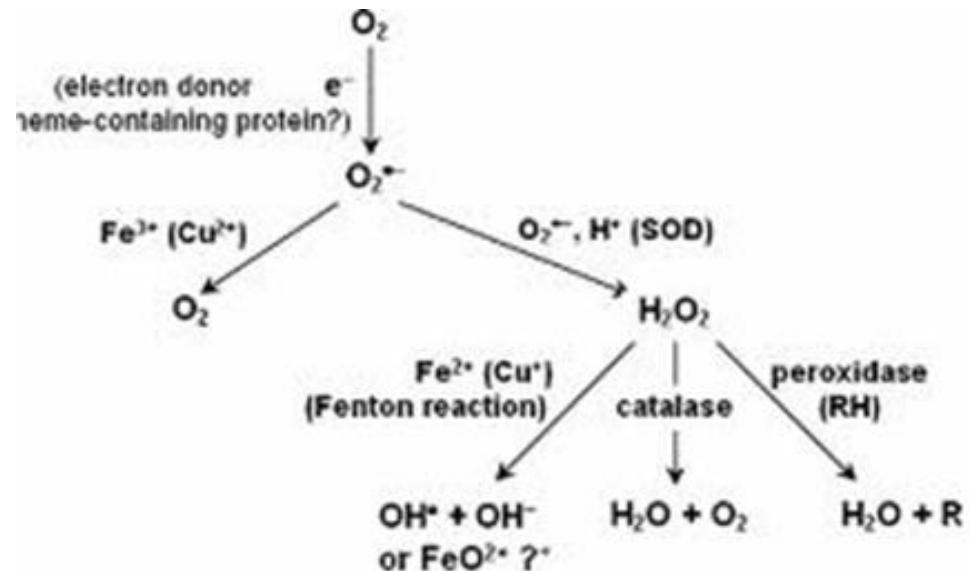
Degradace hemu

- v lidském těle přibližně 100 – 200 mil. ery je degradováno každou hodinu
 - degradace začíná v ER retikuloendoteliálních buněk RES
 - játra, slezina, kostní dřeň
- Hb je degradován na:
- globin → aminokyseliny → metabolismus
- hem → bilirubin
 - Fe^{2+} → transport v komplexu s transferinem a další využití v biosyntéze hemu

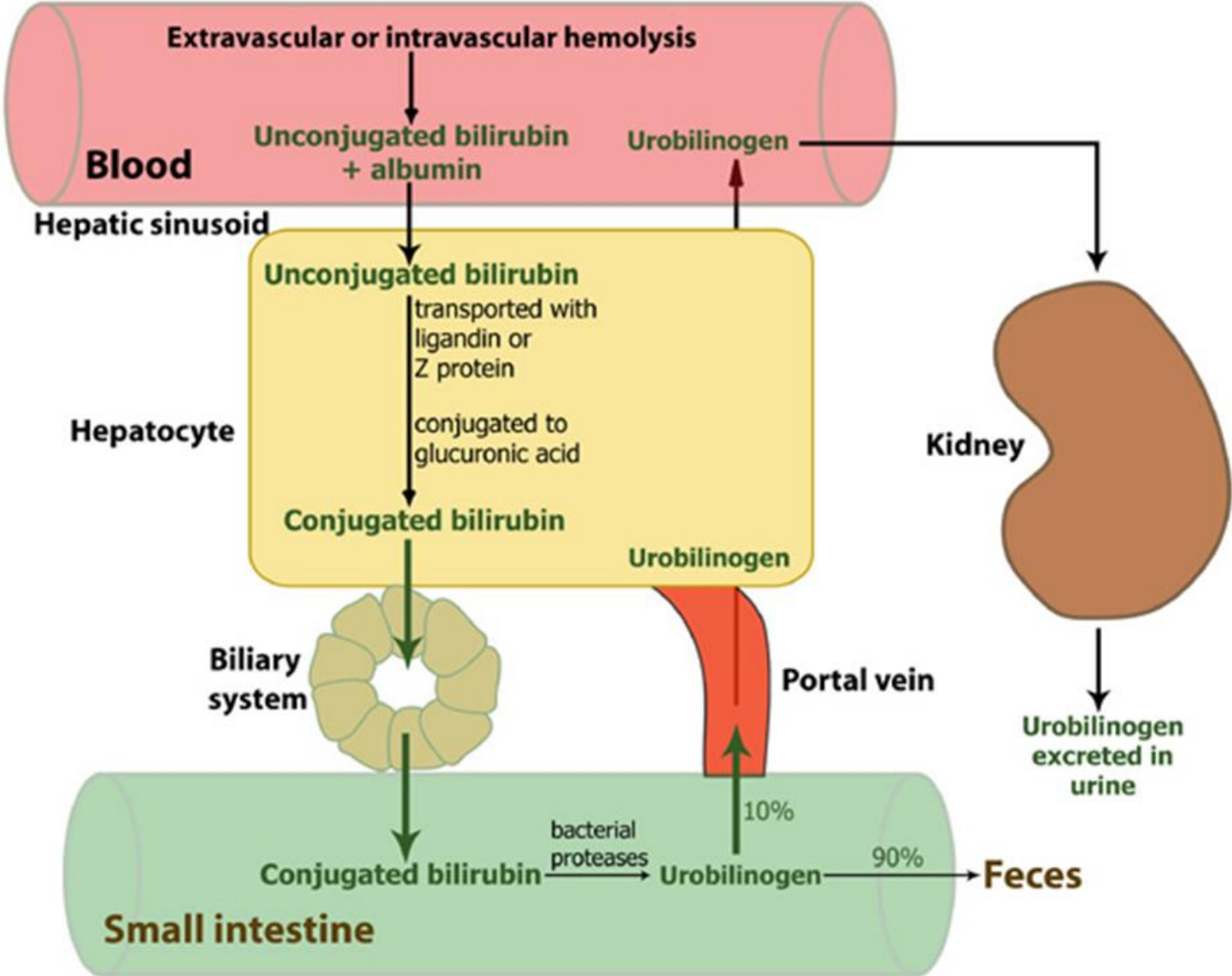


Biologický význam a jeho „trapping“

- význam železa pro přenos kyslíku a ox.- red. děje ve tkáních
 - Fentonova reakce - tvorba hydroxylového radikálu
 - $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO}^\bullet + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$
- poškození životně důležitých molekul
 - uvedené reakci brání transferrin, který váže volné železo



Metabolismus bilirubinu

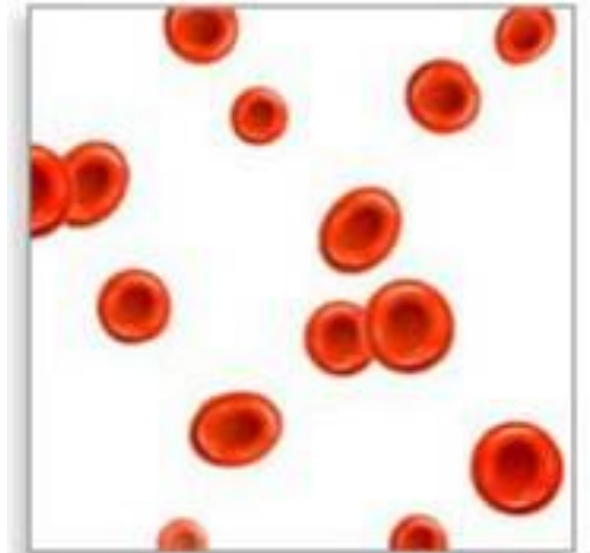
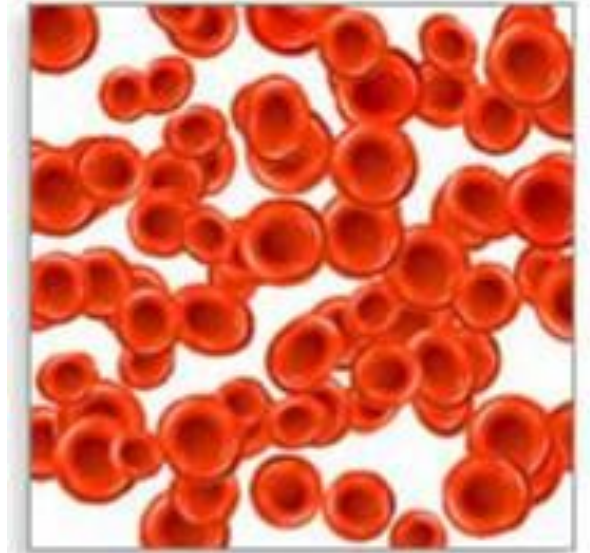




NEMOCI ČERVENÉ KREVNÍ ŘADY

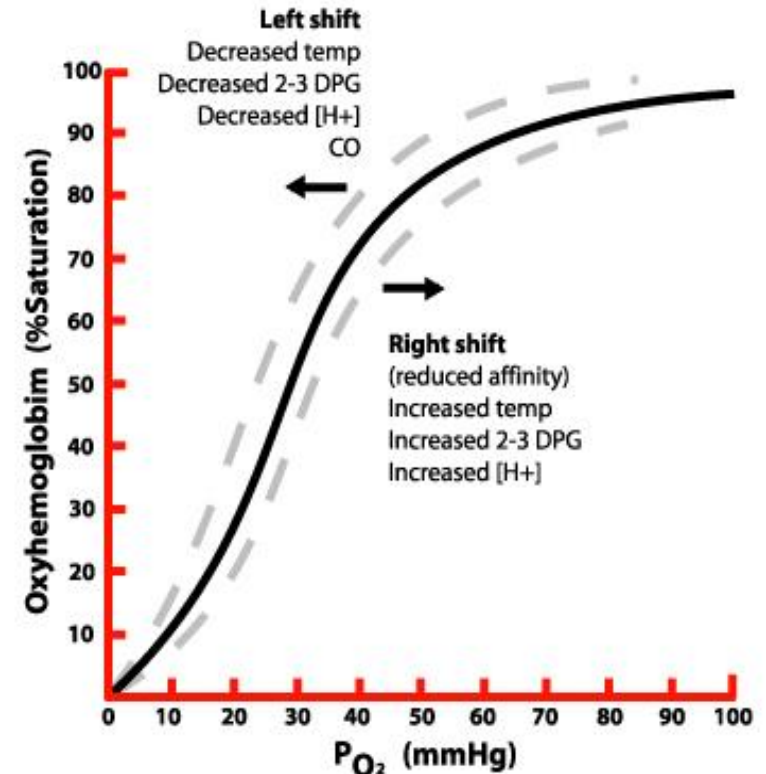
Anemie

- kritéria
 - ↓ množství hemoglobinu – základní kritérium
 - na množství hemoglobinu závisí transportní kapacita krve pro kyslík !!!
 - ↓ hematokrit
 - cave megaloblastová anemie
 - ↓ počet erytrocytů v jednotkovém objemu krve
 - cave hypochromní anemie
- parametry KO se liší mezi pohlavími
- anemie
 - lehká (Hb 110 – 90 g/l)
 - střední (Hb 90 - 60 g/l)
 - těžká (Hb <60 g/l)
- patogeneze anemie
 - regulace erytropoezy
 - [Hb]/O₂ → pO₂ v ledvině → erytropoetin → dřeňová erytropoeza
 - poločas Ery v cirkulaci ~120 dní
 - denní obrat 0.8% ($\sim 2 \times 10^{11}$, =20ml erymasy)
 - anemie je důsledkem poruchy rovnováhy mezi produkcí/destrukcí Ery
 - (1) snížená produkce
 - (2) zvýšená destrukce
 - (3) kombinace obou mechanismů



Anemický syndrom

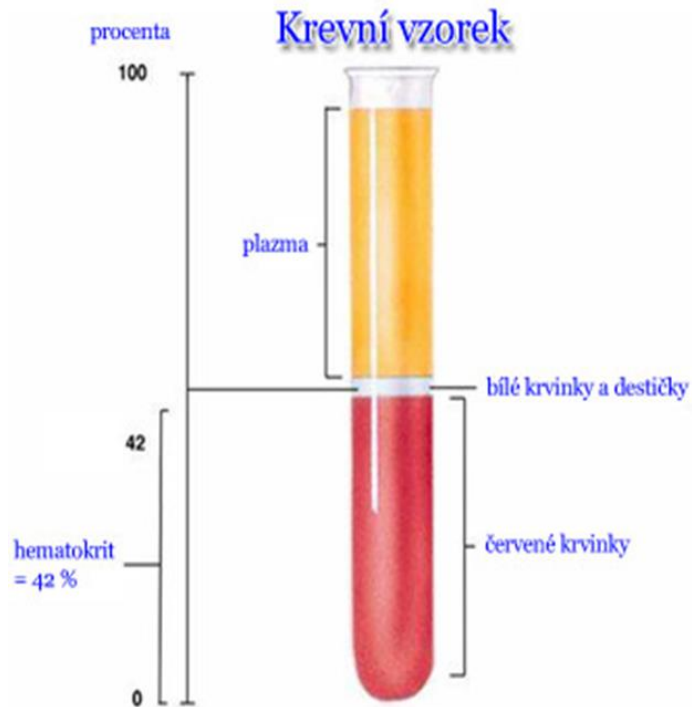
- soubor symptomů
 - bledost kůže a sliznic
 - únava a nevykonnost
 - zimomřivost
 - dyspnoe
 - tachykardie
 - intenzita příznaků závisí na
 - tíži anemie
 - rychlosti jejího rozvoje
 - přidruženým onem. (zejm. kardiálním a respiračním)
- kompenzační mechanismy
 - ↑ erythropoéza (+/-)
 - posun disociační křivky Hb doprava
 - zvýš. srdečního výdeje („bušení srdce“)
 - ↓ viskozity - hyperkinetická cirkulace (tachykardie)
- vzhledem k poločasů a rychlosti obnovy leukocytů a destiček je projev posthemoragické anemie dán zejm. změnami erytrocytární řady
- **akutní ztráta 30% volumu (~1500 ml) → cirkulační kolaps, šok (při > 50% → smrt)**
 - není „emergency“ pool RBC, možné jen uvolnění retikulocytů
 - dřevňová RBC produkce může vzrůst až 8-krát za předpokladu, že je dostatečný přísun Fe
- symptomatologie ale velmi záleží na rychlosti s jakou anemie vznikla!!!



Klasifikace anemií

- **morfologická**

- počet Ery
- velikost Ery
 - normo-, mikro- a makrocytární
- abnormální tvar Ery
 - např. sferocyty, eliptocyty, poikilocyty, ...
- hemoglobinizace
 - normo- a hypochromní



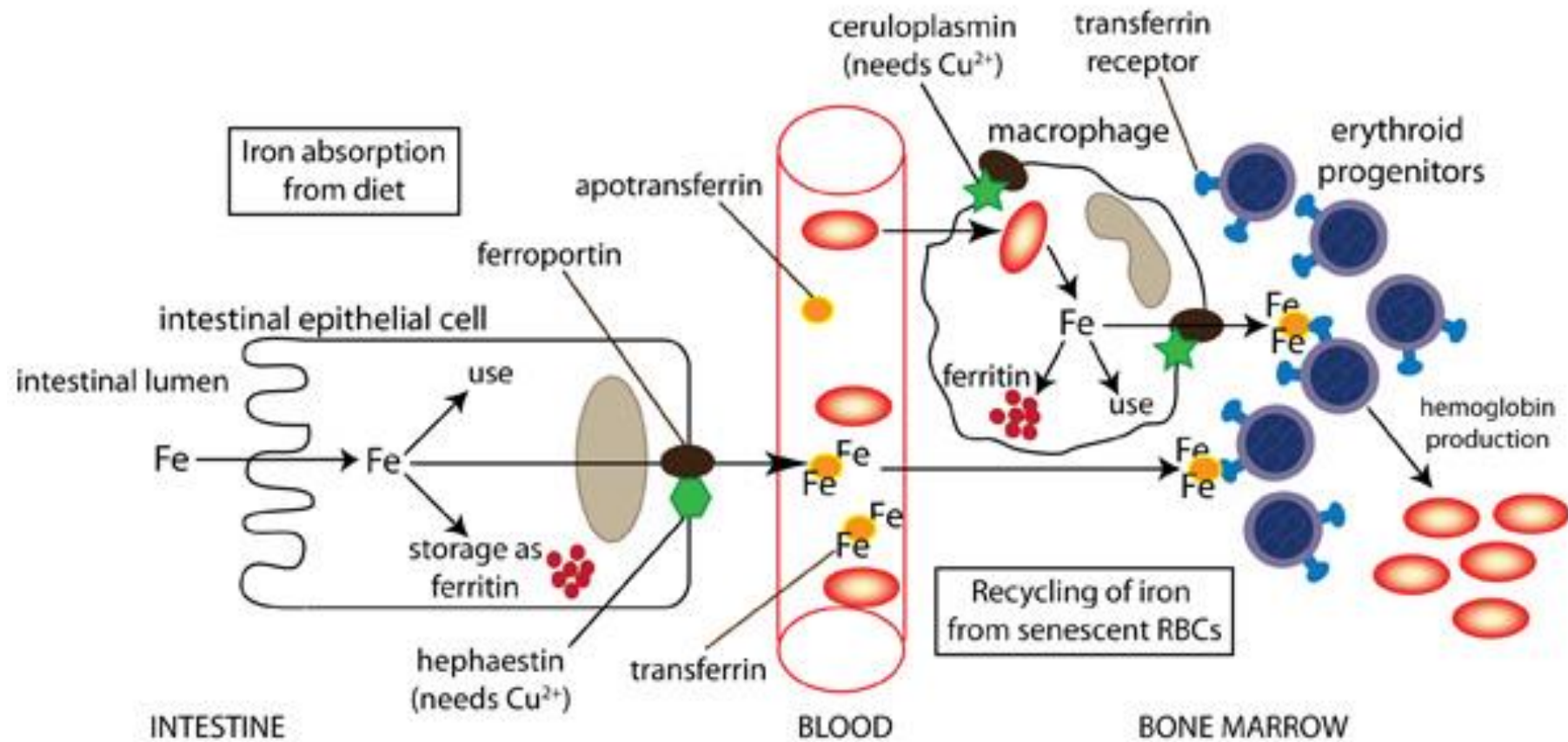
- **patogenetická**

- **(1) ze snížené produkce**

- hypo-/aplastické
- nedostatek kofaktorů
 - Fe (sideropenická)
 - B₁₂ a foláty (megaloblastové)
 - důsledek karence
 - atrofická gastritida (perniciózní anemie) nebo m. Crohn
- neefektivní erythropoeza
- nedostatek nebo rezistence k erythropoetinu
- anémie chronických chorob
 - cytokiny indukovaná

- **(2) ze zvýšených ztrát**

- posthemorhagické (>500ml)
 - akutní a chronická
- hemolytické
 - korpuskulární
 - poruchy membrány Ery
 - hemoglobinopatie
 - thalasemie
 - enzymopatie
 - extrakorpuskulární
 - toxické
 - autoimunitní (protilátky)
 - infekční (malárie)

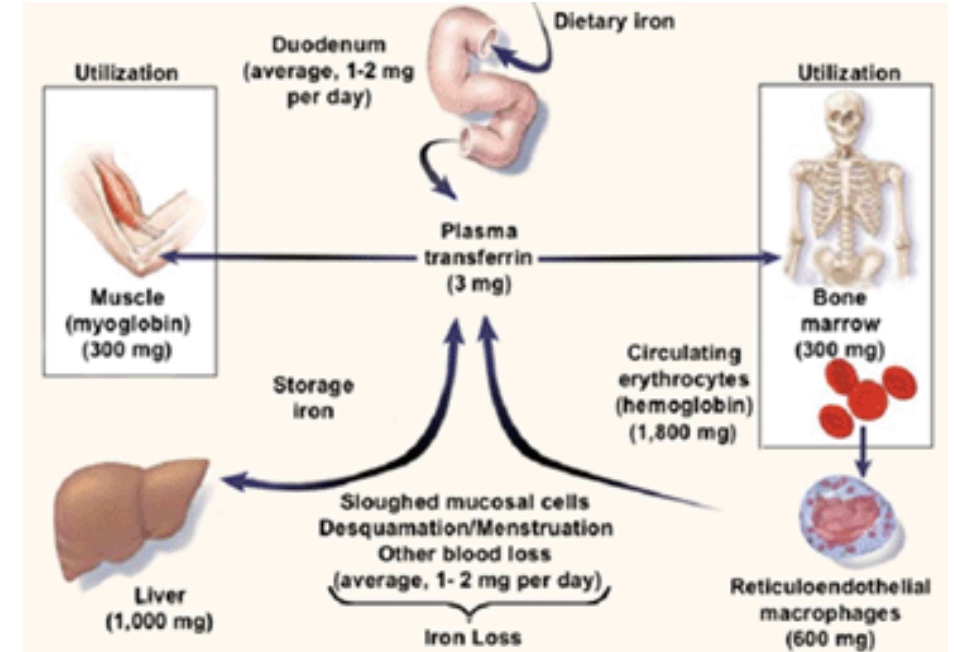


METABOLISMUS ŽELEZA

SIDEROPENIE VS. HEMOCHROMATÓZA

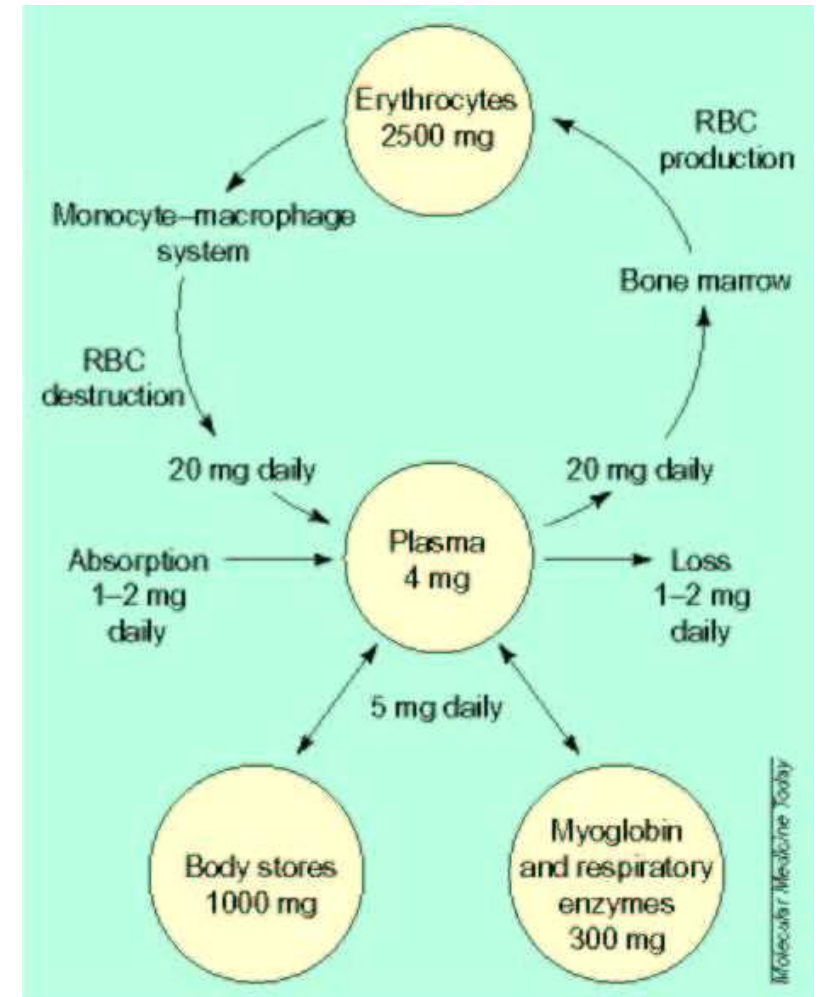
Metabolismus Fe a jeho poruchy

- železo je součástí
 - hemu
 - enzymů
 - např. oxidázy, katalázy, peroxidázy, akonitázy, ribonukleotidreduktázy, cytochromů a syntázy oxidu dusnatého
 - a tím pádem se účastní
 - transportu kyslíku
 - mitochondriální energetiky
 - buněčné proliferace
 - nutné k přechodu buněk z G1 do S fáze buněčného cyklu
 - imunitních reakcí
 - např. tvorba ROS v makrofázích
- volné Fe velmi reaktivní - katalyzuje Fentonovu reakci
 - $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}\cdot + \text{OH}^-$
 - kvůli minimalizaci negativních účinků je většina železa v komplexované formě
 - s anionty organických kyselin
 - ve ferroproteinech
 - ve skladové formě jako ferritin (případně hemosiderin)
- protože neexistuje mechanismus vylučování železa z těla, je absorpce ve střevě za fyziologických okolností přísně regulována



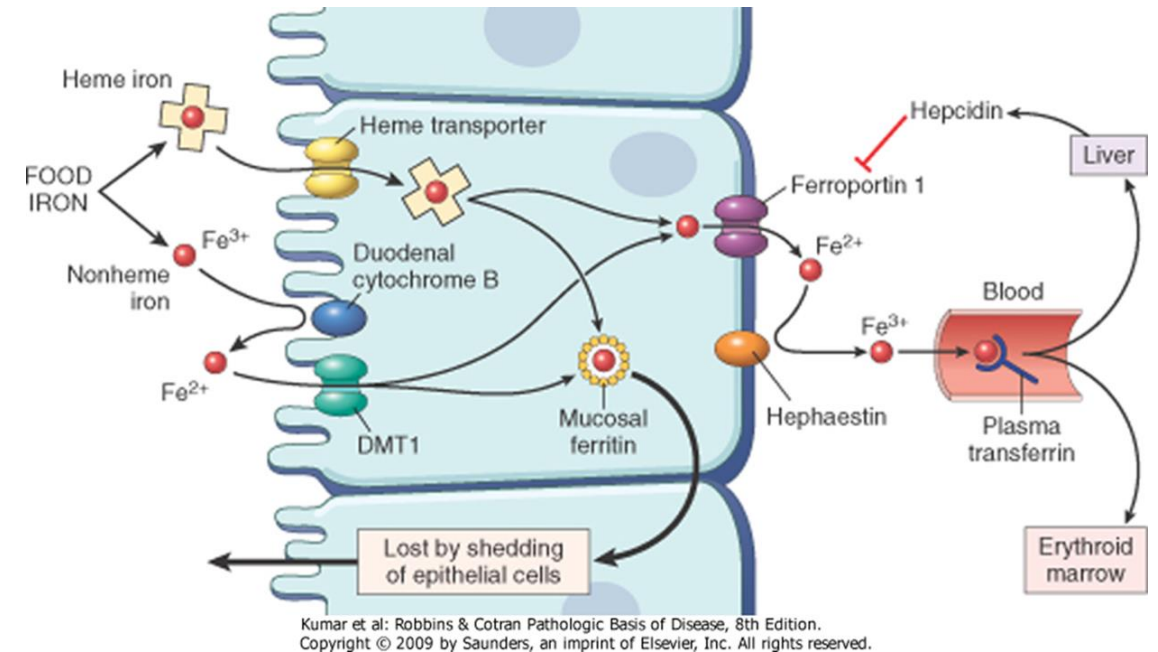
Bilance Fe

- u dospělého 35 – 45mg železa/kg tělesné váhy
 - 60 – 70% je v erythrocytech jako součást Hb
 - 10% v myoglobinu, cytochromu a v dalších enzimech obsahujících železo
 - 20 – 30% tvoří zásobní železo (ferritin a hemosiderin v hepatocytech a makrofázích)
- množství železa v těle dospělého člověka zůstává během života konstantní, je udržováno rovnováhou mezi příjmem a ztrátami železa
 - běžnou potravou přijímá člověk denně 10 - 20mg
 - do vnitřního prostředí se dostane pouze 5 – 10%
 - průměrné denní ztráty u mužů jsou 0.5-1mg a 1-2mg u žen
- příjem železa (anorganické a hemové)
 - probíhá v duodenu a proximálním jejunu
 - zdrojem železa je potrava
- cirkulace železa a příjem železa buňkami
 - transferin - 2 vazebná místa pro Fe^{3+}
 - za normálních podmínek (saturace kolem 30%) je poměr diferického a monofेरického transferinu 1:2
 - receptor pro transferin (TfR1 a 2) na buněčné membráně umožňuje příjem železa do buňky regulovaný jeho momentální potřebou
 - nejvíce se vyskytuje na membránách buněk tvořících hemoglobin (erytoblasty) nikoliv však na zralých erythrocytech
- skladování a recyklace
 - hlavním místem skladování železa jsou játra (hepatocyty) a retikuloendoteliální systém (RES)
 - buněčný a sérový ferritin (qž 4000 atom; Fe)
 - hemosiderin (degr. produkt)
- vylučování
 - neexistuje fyziologický mechanismus exkrece železa
 - deskvamací buněk sliznice GIT
 - u žen menstruační krvácení

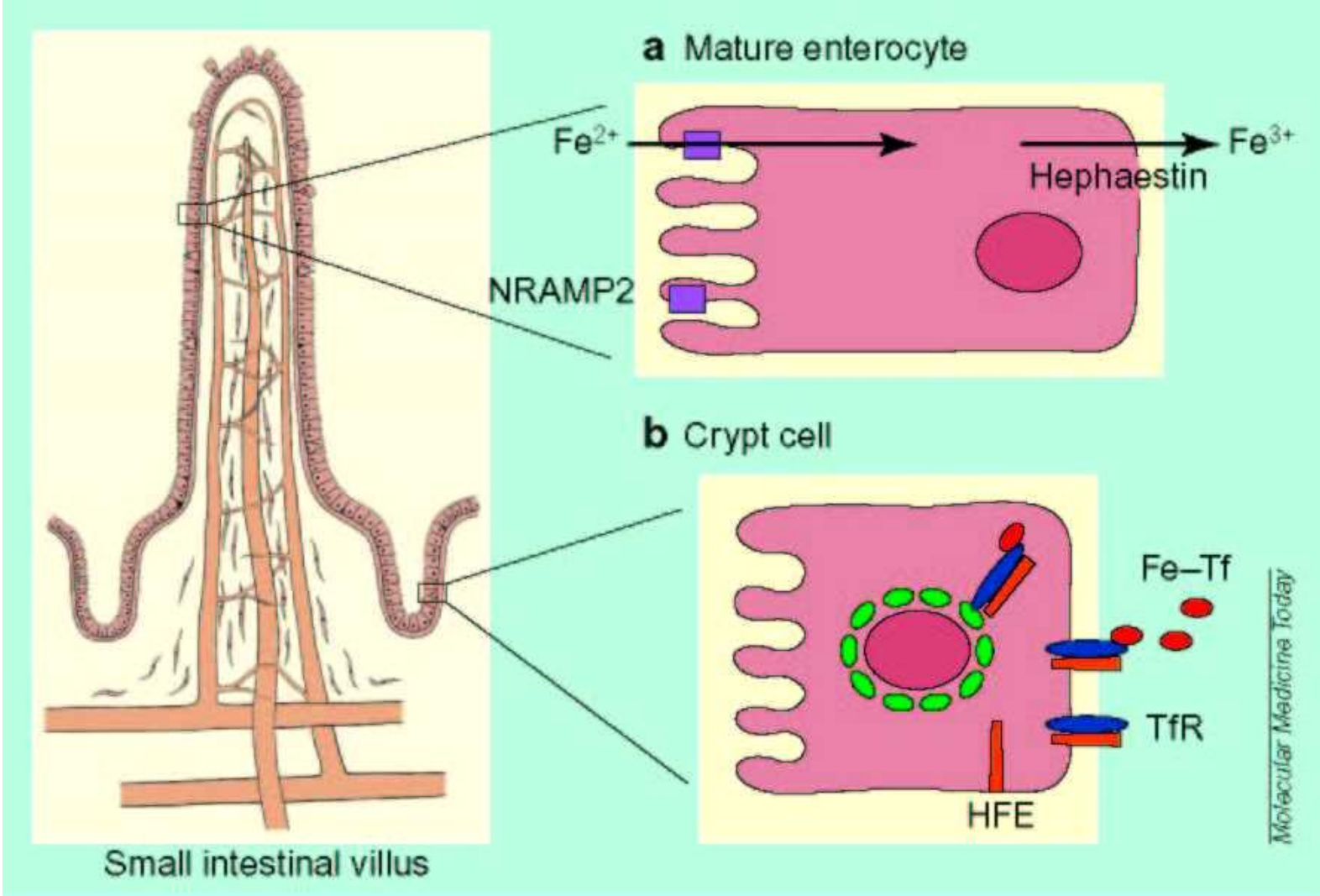


Absorpce železa a uvolnění z enterocyty

- probíhá v **duodenu** a začátku jejunu
- nehemové železo
 - redukce z Fe^{3+} na Fe^{2+}
 - divalent metal transporter 1 (**DMT1**)
- hemové železo
 - absorpce neúplně popsána (**heme transporter**)
 - kvantitativně důležitější
 - v enterocyty uvolnění železa hemoxygenázou
- v enterocyty
 - součást feritinu nebo tzv. labilní pool železa (komplex s citrátem)
- export z buňky
 - **ferroportin**
 - hephaestin – oxidace z Fe^{2+} na Fe^{3+}
- v krvi
 - vazba na **tranferin**
 - transferinový receptor 1 zajišťuje vstup železa do buňky
 - na všech buňkách
 - existuje také transferinový receptor 2
 - exprese omezená na hepatocyty a erytroblasty
 - uplatňuje se při regulaci metabolismu železa

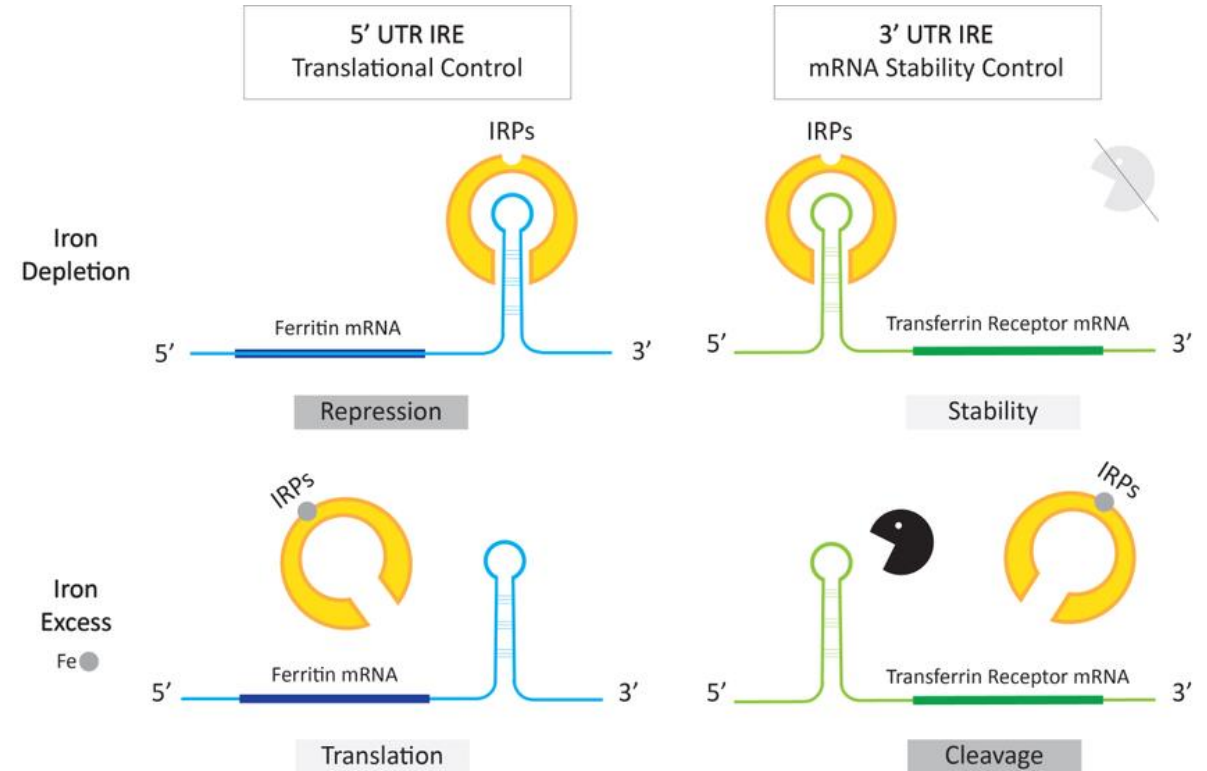


Změny v průběhu maturace enterocyty



Post-transkripční regulace homeostázy Fe v buňce

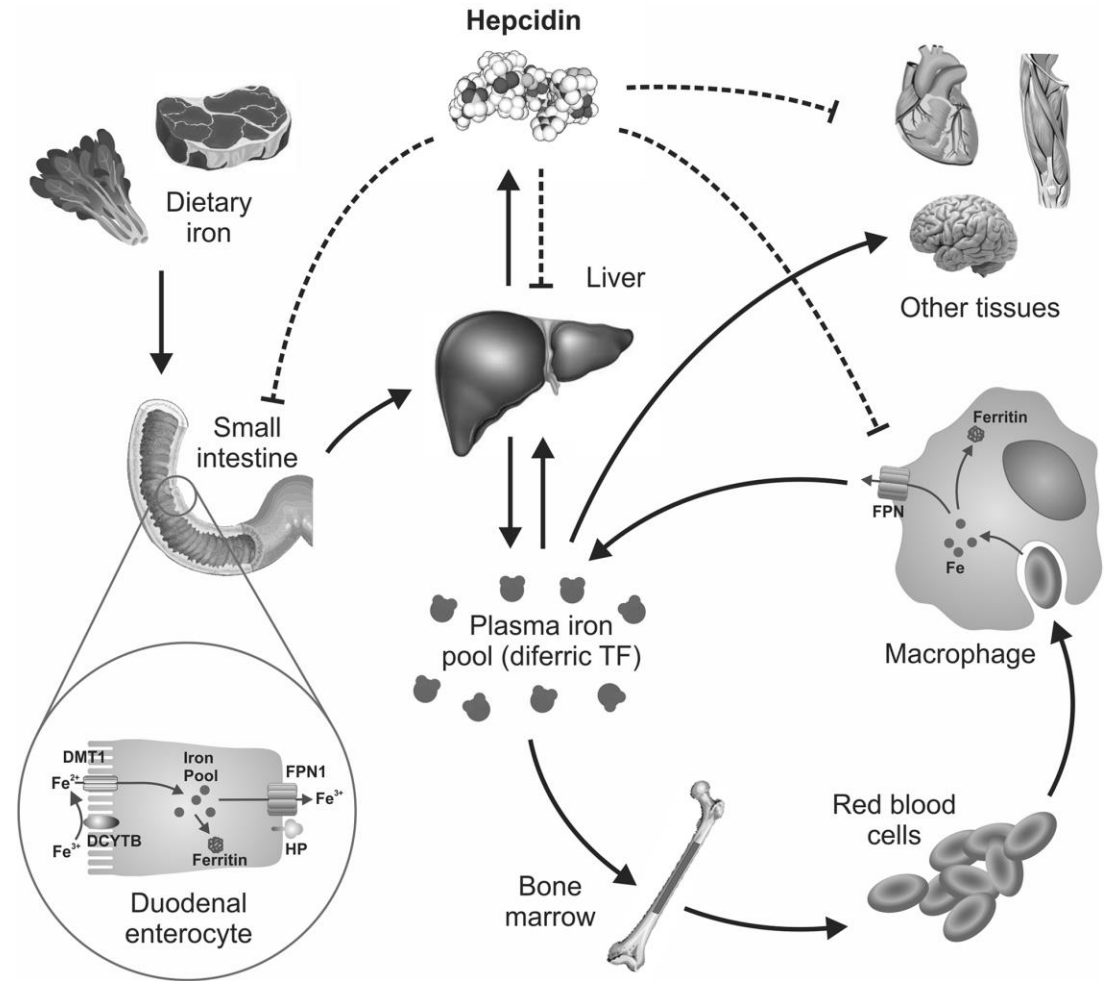
- na železe závislá vazba **IRP** (iron regulatory proteins) na **IRE** (iron responsive elements), které se nachází v 5' nebo 3' oblastech mRNA různých genů účastnících se regulace metabolismu železa
 - málo** železa v buňce → vazba IRP na IRE
 - mRNA **feritinu** → zablokování translace, tvoří se málo feritinu when iron storage is not required
 - zvýšená** exprese **transferinového receptoru 1** – zvýšený příjem železa buňkou
 - je-li **železa** v buňce **dost**, situace je opačná



[Pereira S. Magnetic reporter genes for MRI-based stem cell tracking 2015]

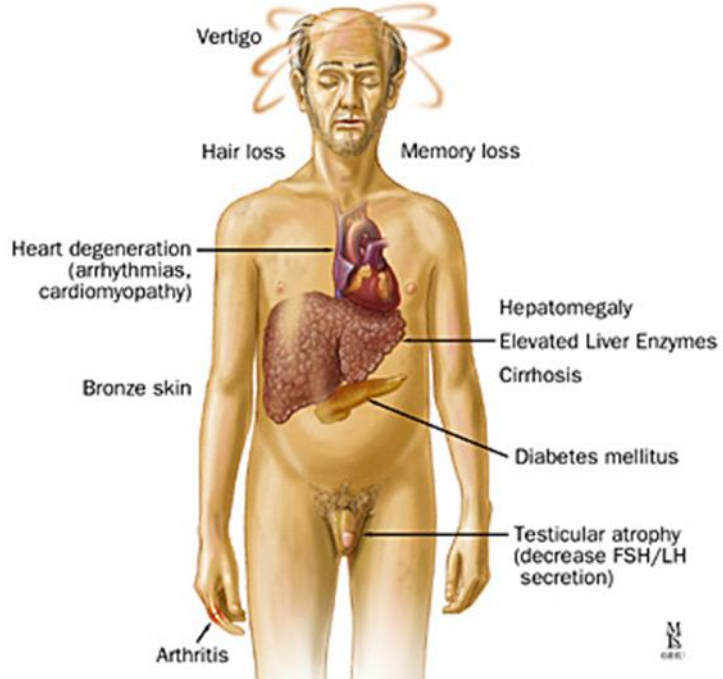
Systemová homeostáza železa

- centrálním regulátorem homeostázy železa jsou **játra**
 - hepatocyty produkují hormon hepcidin
- **hepcidin**
 - peptid (25 aminokyselin) kontrolující uvolnění železa do krve – způsobuje degradaci membránového exportéru ferroportinu
 - zachycení železa v enterocytech, makrofázích a hepatocytech
 - transkripci hepcidinu **zvyšuje**
 - cirkulující železo
 - prozánětlivé cytokiny (IL-6, IL-1 β)
 - zadržení železa v makrofázích
 - expresi hepcidinu **inhibuje**
 - nedostatek železa
 - anemie/hypoxie



Anderson GJ, Frazer DM. Am J Clin Nutr. 2017

Poruchy metabolismu železa



- nedostatek železa (sideropenie)
 - latentní – laboratorní známky snížení
 - manifestní – mikrocytární anemie
- příčiny
 - snížená absorpce – nemoci GIT
 - achlorhydrie, snížení resorpční plochy (celiakie), záněty (Crohn)
 - zvýšené ztráty
 - krvácením, opět nejč. GIT (kolorekt. ca, ulcerózní kolitida, polypy, hemoroidy), dále urogenitální trakt a hemoptýza
- přetížení železem (hemochromatóza)
 - zvýšený parenterální přívod
 - opakované transfúze
 - nadměrná suplementace železem
 - zvýšený rozpad erytrocytů
 - např. hemolytické anemie (např. talasémie aj.)
 - porucha regulace absorpce
 - hereditární hemochromatóza
 - autozomálně recesivní choroba (1:200 – 400 u severoevropské populace)
 - mutace v HFE genu (6.chromozom - MHC-I), nejč. C282Y a H63D

Anemie chronických chorob

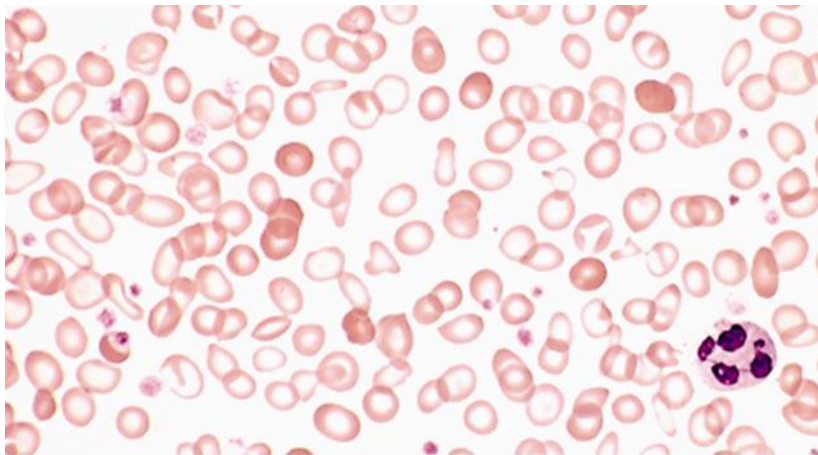
- = anemia of inflammation
- anemie doprovázející některé těžší chronické choroby
 - infekce, autoimunitní onemocnění
 - některé nádory
 - chronické onemocnění ledvin
- druhá nejčastější anemie
 - po anemii z nedostatku železa
- většinou mírná až středně závažná, normochromní a normocytární
 - sérové železo je snižené
 - sérový feritin je zvýšený
- multifaktoriální anemie spojená se zvýšenou produkcí cytokinů, hepcidinu a s abnormální homeostázou železa
 - patogenetické mechanismy závisí na příčině
- **zvýšená produkce hepcidinu**
 - aktivovaná prozánětlivými cytokiny
 - IL-6, IL-1 β
 - sekvestrace železa v makrofázích
 - železo je důležité pro proliferaci nádorových buněk i patogenů
- snížená erythropoéza
 - hlavním mediátorem je IL-6
 - indukuje transkripci feritinu, který vede k retenci železa v buňkách retikuloendotelového systému
 - snižuje syntézu hemoglobinu
- nedostatečná produkce erythropoietinu

Nedostatek železa

- běžný nutriční deficit
- postihuje > 2 biliony lidí celosvětově
- nedostatek železa
 - snížené celkové množství železa, především zásobního
- anemie z nedostatku železa
 - snížené celkové množství železa v těle + přítomnost anemie
- **etiologie** nedostatku železa
 - nízký příjem
 - malnutrice, vegetariáni/vegani
 - zvýšené nároky
 - růst, puberta
 - těhotenství, kojení
 - snížená střevní absorpce
 - gastrektomie, bariatrické zákroky
 - atrofická gastritida, celiakie
 - infekce H. pylori
 - někt. léky (např. inhibitory protonové pumpy)
 - chronické krevní ztráty
 - střevní parazité
 - krvácení z GITu
 - pravidelní dárce krve

Anemie z nedostatku železa (=sideropenická)

- nejrozšířenější typ anemie v populaci
 - přibližně 50 % všech anemií
- hypochromní mikrocytární anemie
 - vzniká po vyčerpání zásob železa
 - v makrofázích z kostní dřeně chybí barvitelné železo
- chronická a často asymptomatická



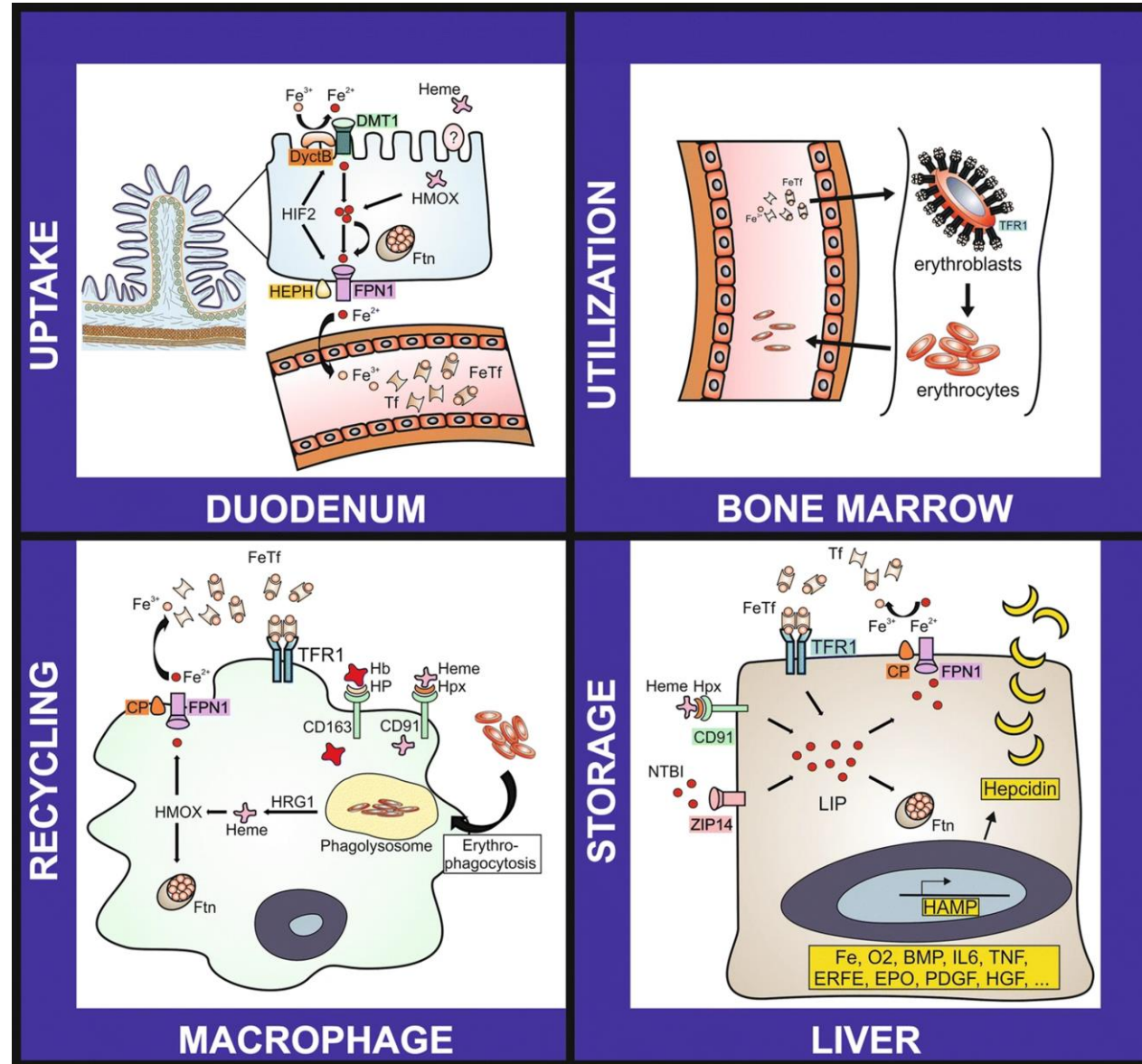
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

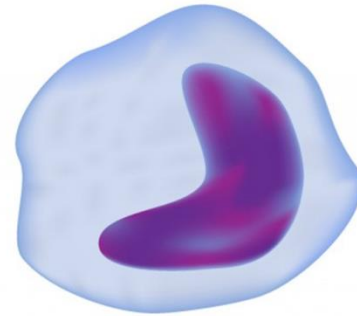
- symptomy
 - únava, slabost
 - problémy se soustředěním
 - snížená produktivita
- diagnostika
 - snížený hemoglobin a hematokrit
 - snížené sérové železo, feritin a saturace transferinu (< 15%)
 - feritin
 - dobrá korelace s množstvím železa v kostní dřeni
 - standard v hodnocení stavu zásob železa
- suplementace železa
 - zvýšený počet retikulocytů po 5–7 dnech

Přetížení železem

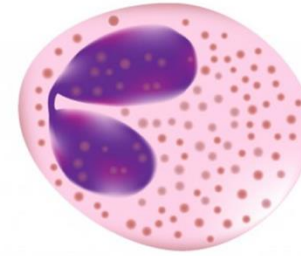
- primární
 - **hemochromatóza**
 - způsobena mutacemi genů, jejichž produkty se uplatňují při transportu nebo regulaci železa
- sekundární
 - důsledek krevních transfuzí
 - např. léčba β -talasémie
- hereditární hemochromatóza
 - autozomálně recesivní porucha metabolismu železa
 - relativně běžná v Severní Evropě
 - HFE mutace C282Y je nejčastější příčinou
 - **excesivní akumulace** železa
 - 2-3x vyšší příjem
 - často snížená exprese hepcidinu
 - neschopnost organismu snížit absorpci železa
 - ukládání železa v orgánech
 - játra (→ fibróza a cirhóza)
 - srdce (→ kardiomyopatie)
 - pankreas (→ diabetes mellitus)
 - kůže (→ pigmentace)
 - klouby (→ artritida)
 - léčba
 - odstranění železa - venepunkce

In summary ...

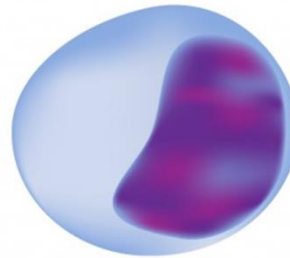




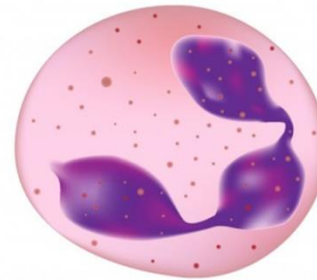
Monocyte



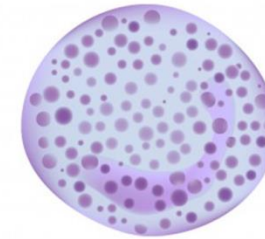
Eosinophil



Lymphocyte



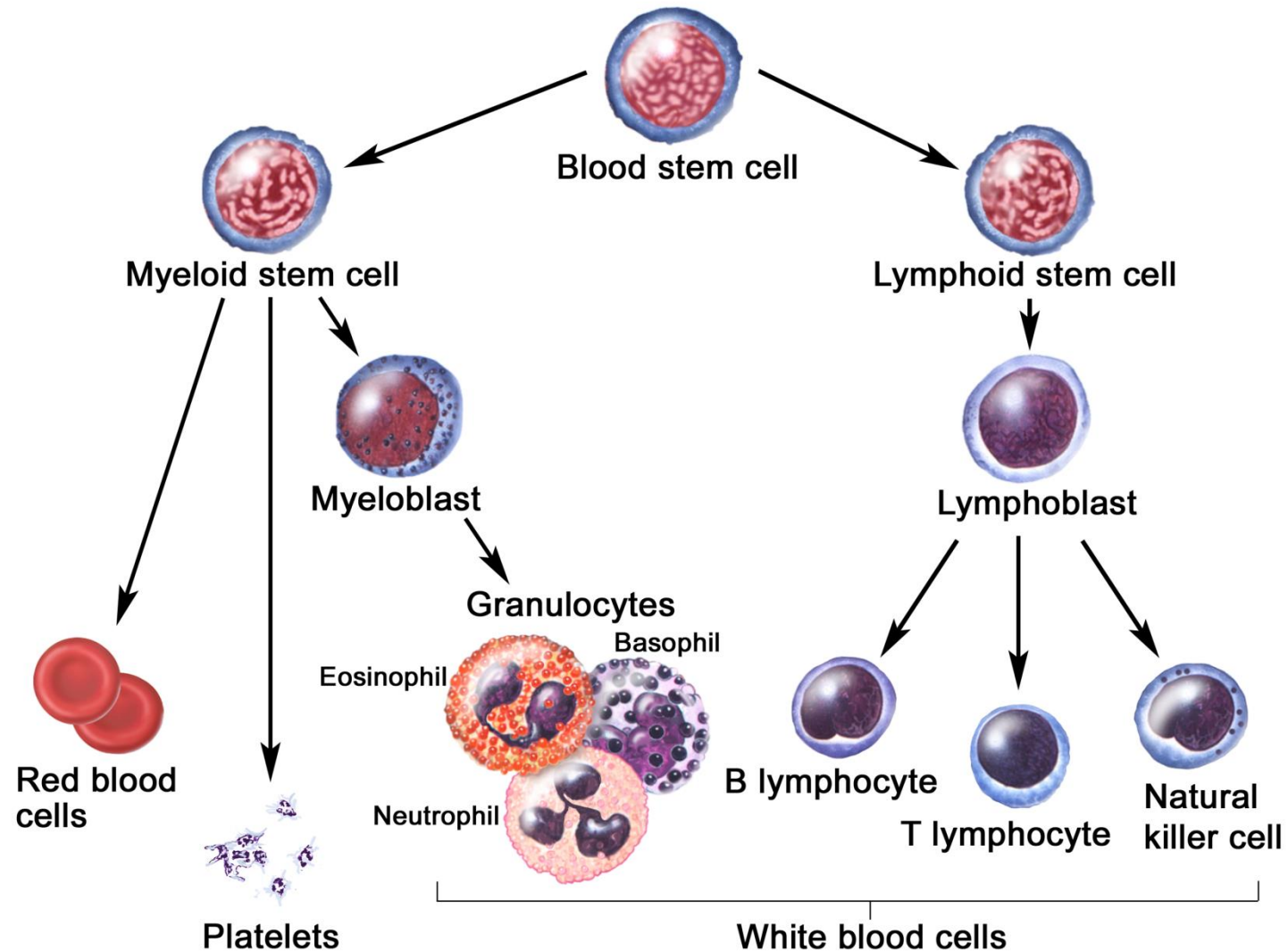
Neutrophil



Basophil

NEMOCI BÍLÉ KREVNÍ ŘADY

„Bílé krvinky“ (~4 000–10 000/mm³)



Funkce = imunita

- počas pouze několik hodin až dnů
- vlastnosti

- fagocytóza
- diapedéza (= prostup mezi buňkami kapilární stěny do místa poškození)
- chemotaxe (stimulovaná látkami z poškozených buněk nebo toxiny bakterií)
- adheze (= přilnutí k různým povrchům)

- rozdělení leukocytů

- granulocyty (členěná jádro, cytoplazma obsahuje barvitelné granuly)

- neutrofilní granulocyty
 - první obranná linie těla (fagocytóza cizorodých látek), jejich granuly obsahují lysozym – enzym rozrušující povrch bakterií
- eozinofilní a bazofilní granulocyty
 - množí se při alergiích a parazitárních onemocněních

- agranulocyty (velké, nečleněné jádro, v cytoplazmě neobsahují barvitelná grana)

- monocyty:

- monocyty cirkulující v krvi se v tkáních přeměňují na makrofágy (nespecifická obrana), jako fixované makrofágy jsou v místech, kde hrozí infekce (plíce, játra, vazivo, okolí trávicí trubice...), představují jednu z nejúčinnějších nespecifických obranných mechanismů a spolu s dalšími buňkami stimulují specifickou imunitu prezentací antigenů, soustava fagocytujících makrofágů, nacházejících se ve tkáních se nazývá retikuloendoteliální soustava (pouze u savců)

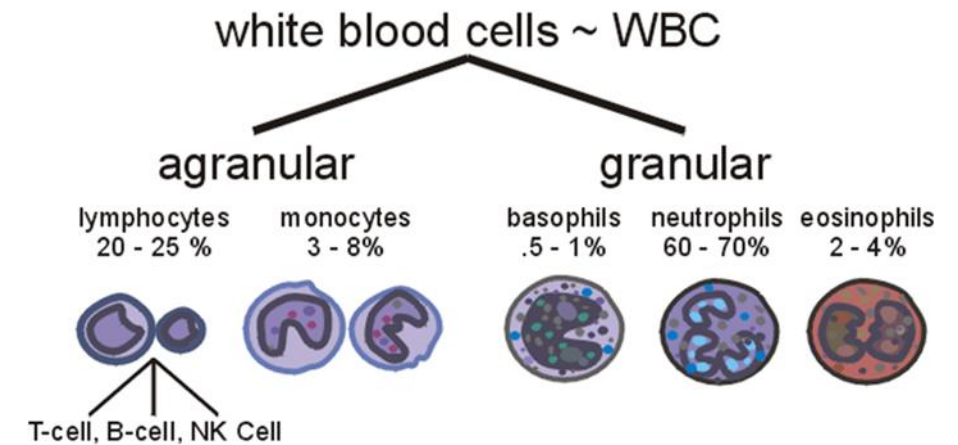
- lymfocyty: schopnost tvořit protilátky nebo vyvolávat jejich tvorbu

- B-lymfocyty

- zajišťují humorální imunitu, při setkání s antigenem produkují protilátky, které se na antigen cizorodé buňky naváží a takto označené buňky jsou fagocytovány

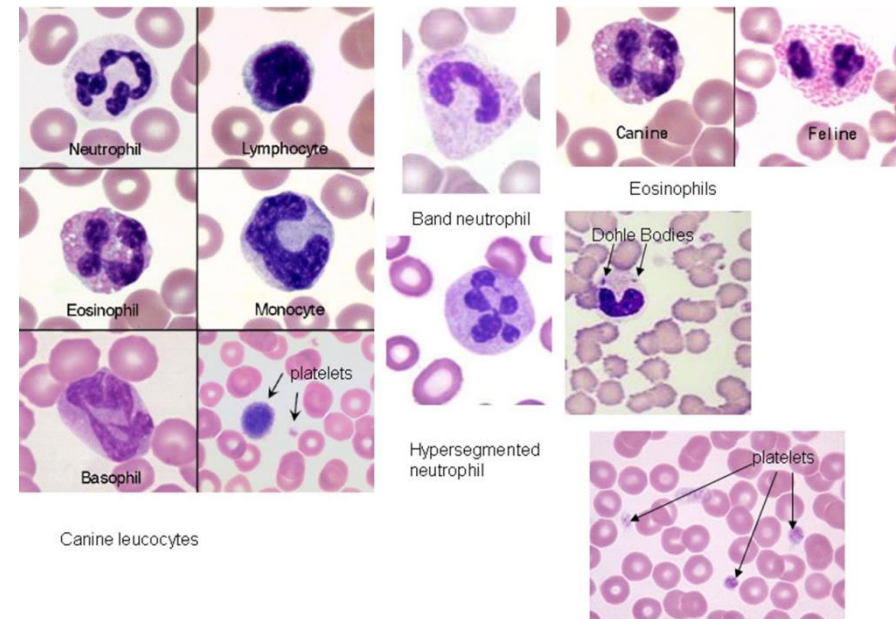
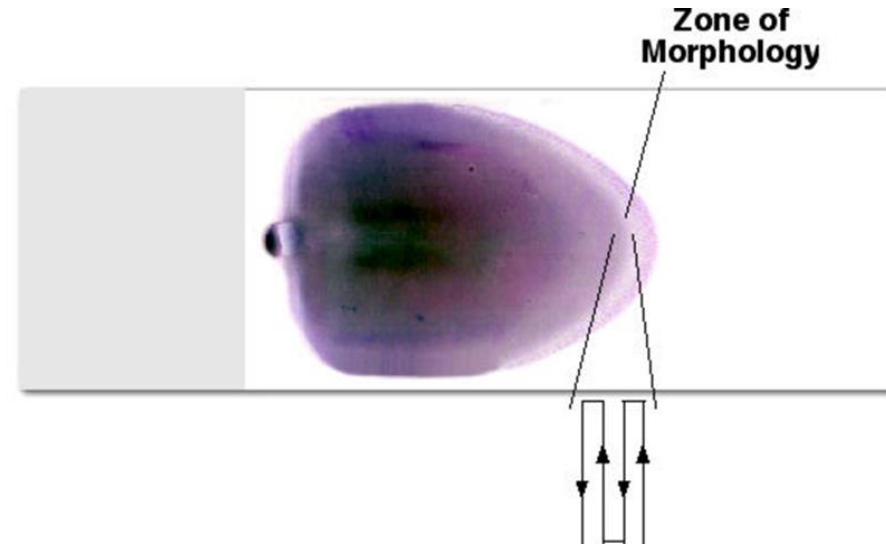
- T-lymfocyty

- zajišťují buněčnou imunitu proti cizorodým buňkám (mikroorganismům, transplantátům, nádorovým buňkám, buňkám napadených viry), na svém povrchu mají receptory, na které se cizorodé buňky váží svými antigeny



Patologie bílé krevní řady

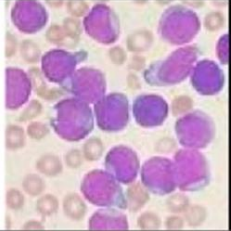
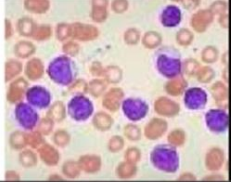
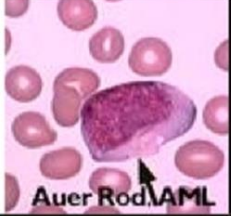
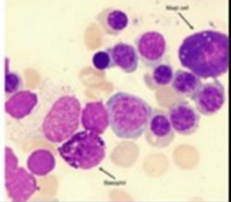
- leukocytóza $>10\ 000$
 - lymfocytóza: $>5\ 000$
 - monocytóza: >800 nebo $>10\%$ v diff.
- leukopenie: $<4\ 000$
 - neutropenie: $<1\ 500$
 - agranulocytóza: <500
 - lymfopenie: $<1\ 500$
- eozinofilie: >600 nebo $>10\%$ v diff.
- bazofilie: >100 nebo $>1\%$ v diff.



Patologická proliferace krvetvorné tkáně (= hematologické nádory)

- (1) myeloproliferační syndromy
 - myeloidní leukémie
 - akutní (AML)
 - chronická (CML)
 - myelodysplastický syndrom
 - různé formy (refrakterní) anémie
 - chronická myelomonocytární leukémie
 - polycythaemia vera
 - primární trombocytémie
 - myelofibróza
 - mastocytóza
- (2) lymfoproliferační syndromy
 - lymfatické leukémie
 - z B i T řady (ALL, CLL)
 - lymfomy
 - Hodgkinův
 - non-hodgkinské
 - syndromy odvozené od plazmatických bb. (monoklonální gamapatie)
 - mnohočetný myelom (plazmocytom)
 - Waldenströmova makroglobulinémie
 - primární amyloidóza
 - onemocnění těžkých řetězců

Leukémie

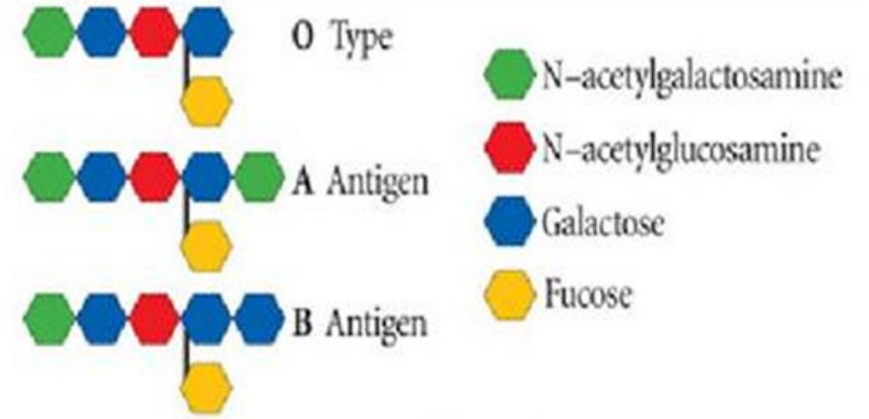
condition	picture	etiology	cell involved	morphology	clinical presentation	CBC results	demographic
acute lymphocytic leukemia (ALL)		chromosomal aberration resulting in abnormal transcription factors that affect development of B and T cells	immature B or T cell (marrow)	condensed chromatin, scant cytoplasm, small nucleoli	stormy onset, symptoms related to depressed marrow function, bone pain, CNS manifestations	anemia, thrombocytopenia, variable WBC's, >30% lymphoblasts	children.
chronic lymphocytic leukemia (CLL)		chromosomal deletion or possible somatic hypermutation of postgerminal or naïve B cells	peripheral B or T cell (lymph nodes)	smudge cells , condensed chromatin, scant cytoplasm	asymptomatic or nonspecific, LAD, hepatosplenomegaly,	sustained abs. lymphocytosis >5000/uL, low platelets in 20-30%	most common leukemia in adults. twice as common in men.
acute myelogenous leukemia (AML)		oncogenic mutations impede differentiation, accumulating immature myeloid blasts in marrow	immature myeloid lineage cells (marrow)	auer rods (abnormal lysosomes), myeloblasts, monoblast	anemia symptoms, spontaneous bleeding, petechiae and ecchymoses	anemia, neutropenia, thrombocytopenia, >30% myeloblasts , auer rods	adults.
chronic myeloid leukemia (CML)		tyrosine kinase pathway related chromosomal translocation-philadelphia chromosome	pluripotent hematopoietic stem cell (marrow)	hypercellular marrow, elevated eosinophils and basophils	insidious onset, mild anemic symptoms, splenomegaly	asx WBC > 50,000, symptomatic WBC > 200,000-1,000,000 , some blast forms, increased eosinophils and basophils	ages 20-50, rare in children.



KREVNÍ SKUPINY, KREVNÍ TRANSFUZE A S NÍ SPOJENÉ PATOFYZIOLOGICKÉ STAVY

Krevní skupiny

- označení povrchových antigenů (aglutinogenů – sacharidů / bílkovin) na povrchu erytrocytů
 - ABO
 - A (42%), B (12%), AB (8%) 0 (38%)
 - přítomnost protilátek (aglutininů) proti chybějícím antigenům
 - důvod tvorby není znám – podobnost s bakteriálními antigeny?
 - Rh
 - cca 40 antigenů, ale nejvýznačnějších je pět antigenů uložených na třech genech
 - nejsilnější je antigen D; pokud je antigen D přítomen na povrchu červených krvinek, označuje se krev jako Rh+, v opačném případě pak Rh-
 - další (cca 50)

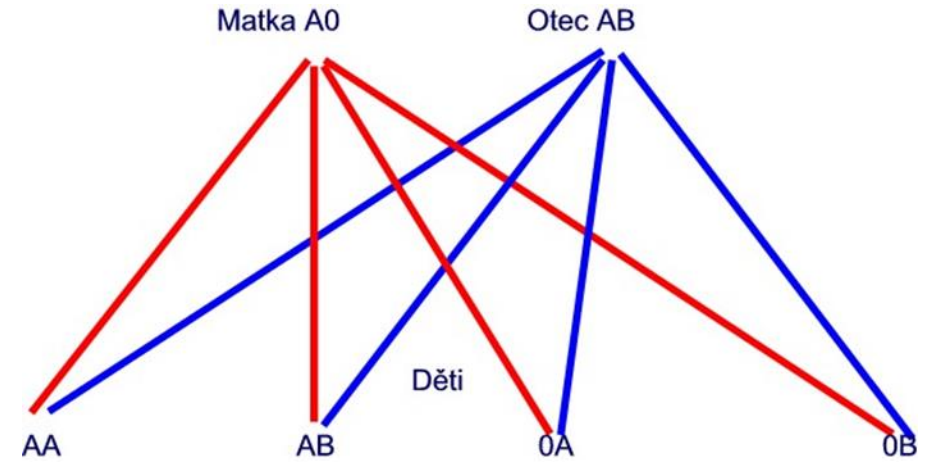


Obrázek č. 1
Antigenní určení systému AB0. Antigeny AB0 se liší jen jedním sacharidem na konci antigenu. Na obrázku je pouze uhlovodanová část antigenu.

	SKUPINA A	SKUPINA B	SKUPINA AB	SKUPINA 0
erytrocyty				
protilátky	 Anti-B	 Anti-A	žádné	 Anti-A Anti-B
antigeny	 A antigen	 B antigen	 A a B antigeny	žádné

Dědičnost AB0 skupin

- ch. 9q34
- gen pro glykosyltransferázu
- 3 alely
 - dominantní:
 - A
 - B
 - recesivní:
 - i (ii = sk. 0)

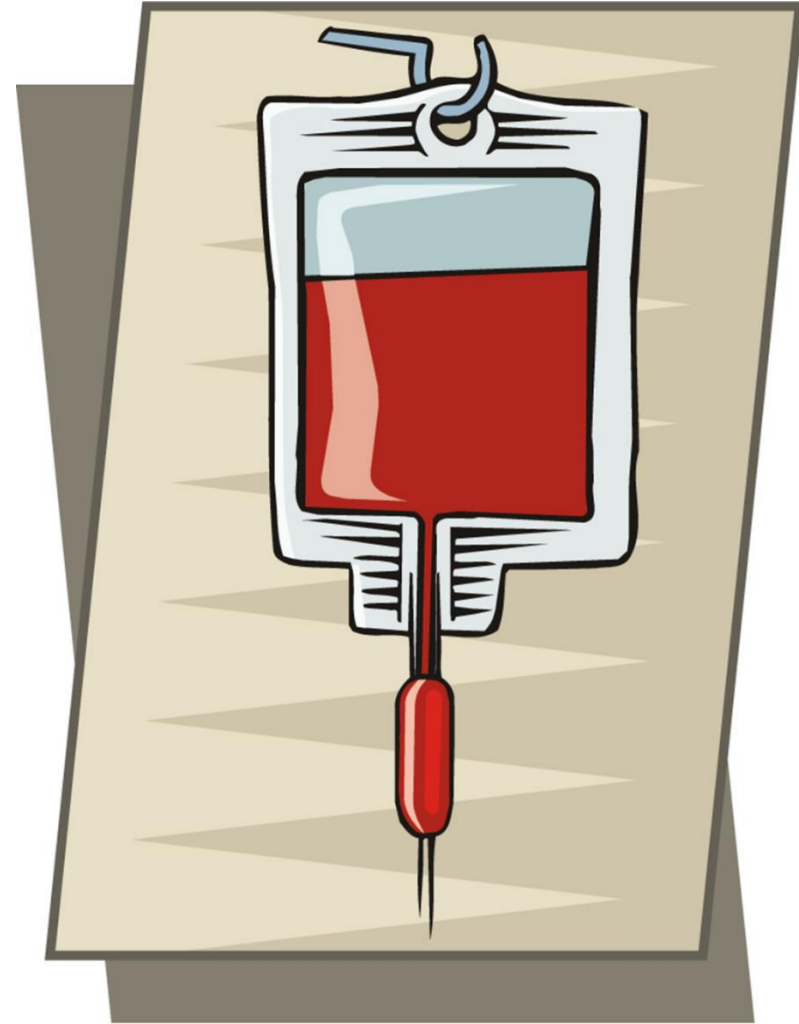


		Father's Blood Type				Child's Blood type Must Be
		A	B	AB	O	
Mother's Blood Type	A	A or O	A, B, AB, or O	A, B, or AB	A or O	
	B	A, B, AB or O	B or O	A, B, or AB	B or O	
	AB	A, B, or AB	A, B, or AB	A, B, or AB	A or B	
	O	A or O	B or O	A or B	O	

		Child's Blood Type				Father's Blood Type Must Be
		A	B	AB	O	
Mother's Blood Type	A	A, B, AB or O	B or AB	B or AB	A, B, or O	
	B	A or AB	A, B, AB or O	A or AB	A, B, or O	
	AB	A, B, AB or O	A, B, AB or O	A, B, or AB		
	O	A or AB	B or AB		A, B, or O	

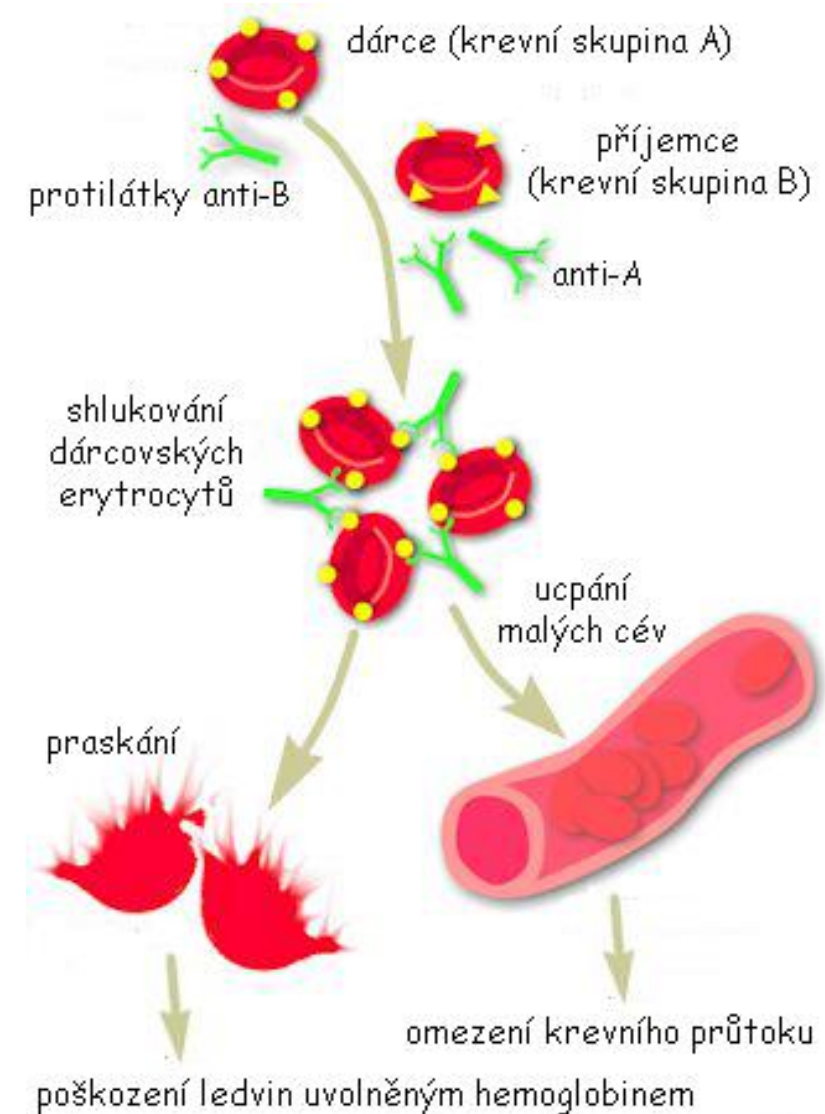
Hemoterapie

- transfuzní přípravky
 - plná krev
 - jen jako meziprodukt
 - erytrocytární přípravky
 - možná deleukotizace
 - trombocytární přípravky
 - čerstvě zmrazená plazma
 - granulocytární přípravky
- krevní deriváty
 - albumin
 - imunoglobuliny
 - koncentráty koagulačních faktorů
 - koncentráty inhibitorů



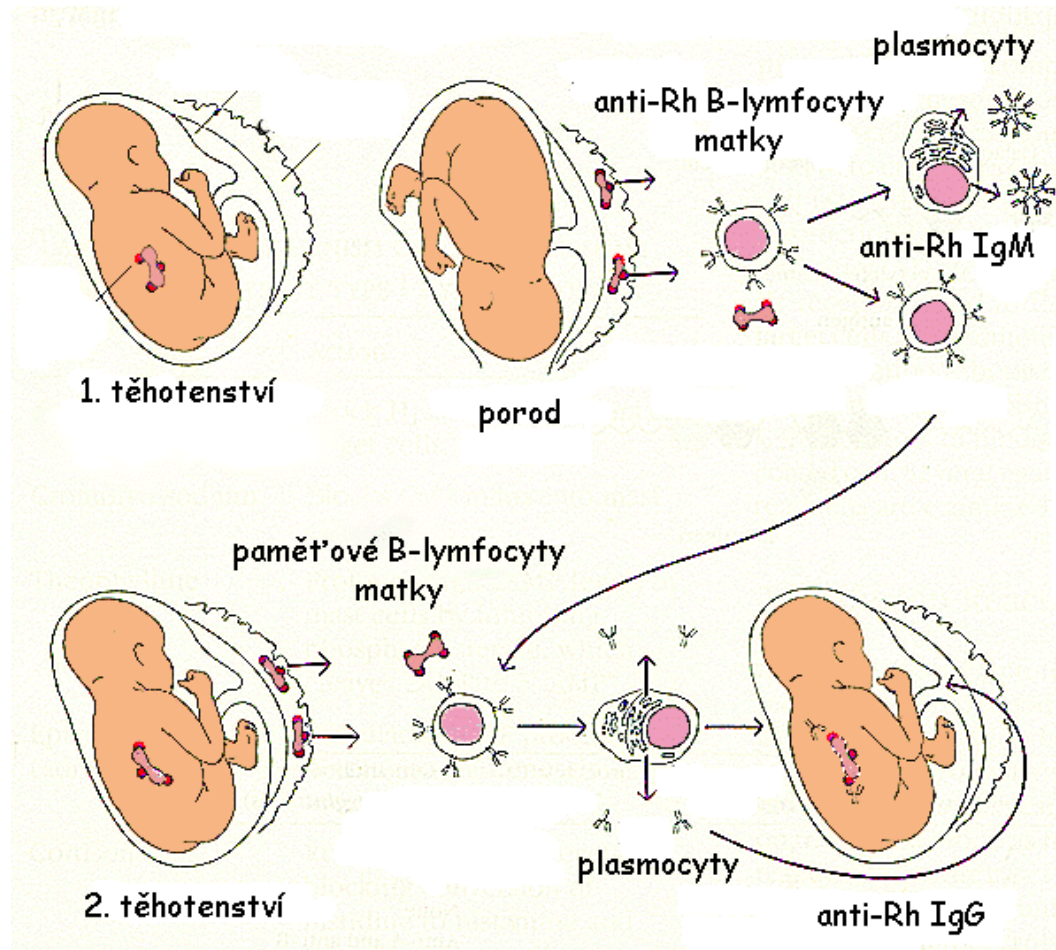
Patologické situace v souvislosti s krevními skupinami: transfuzní reakce

- ABO inkompatibilita
 - anti-A, -B jsou IgM
 - rychlá, dramatická reakce
- další krevní antigeny (Rh, Kidd, Kell, Duffy)
 - IgG
 - opožděná (IgG jsou méně aktivní při aktivaci komplementu)
 - po mnohočetných ABO kompatibilních kr. transfuzích



Patologické situace v souvislosti s krevními skupinami: Hemolytická nemoc novorozenců

- má podobný průběh jako transfuzní reakce
 - anti-Rh IgM produkované matkou během 1. těhotenství neprochází placentou a nepoškodí dítě
 - po porodu prvního dítěte odstraní tyto protilátky Rh⁺ antigen dítěte z oběhu Rh⁻ matky
 - paměťové anti-Rh B-lymfocyty v matčině oběhu produkují anti-Rh⁺ IgG během následující gravidity
 - IgG prochází placentou a poškodí plod (hemolýza plodu)
 - nutná prevence podáním anti-Rh protilátek do 48 hodin po prvním porodu
 - předejde se senzibilizaci matky





I agree O-positive is rather nice,
but my favourite by far is AB-negative...