

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 krve tvorby

- 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 krve tvorby

- játra jsou hlavním místem krve tvorby až do poloviny zárodečného života
- trvá až do porodu

Medulární (dřeňové) období krvetvorby

- od 20. týdne nitroděložního období
- *všechny druhy krvinek včetně granulocytů*
- **erytropoéza**-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

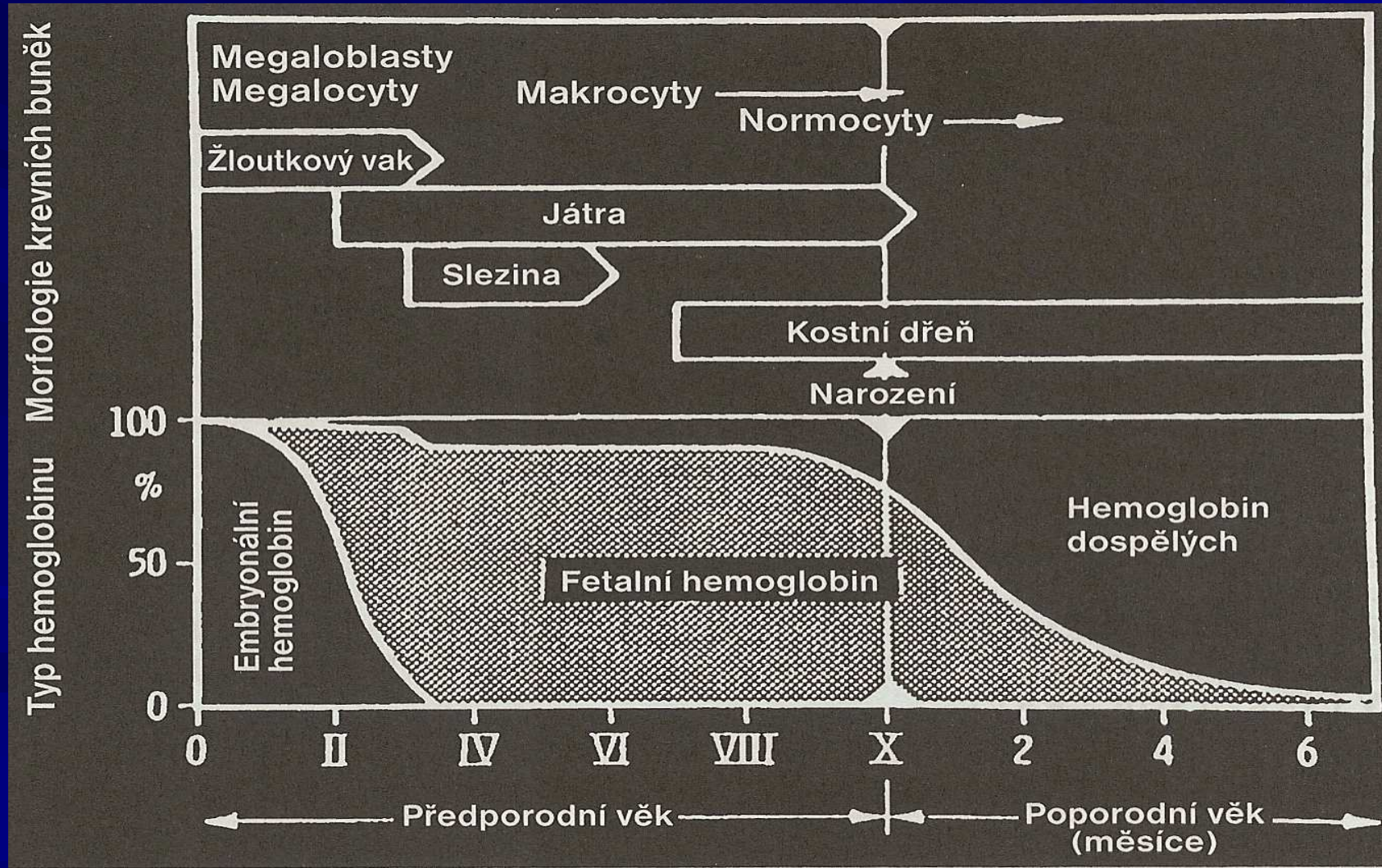
Medulární období krvetvorby

- se vzestupem dřevňové krvetvorby postupně zaniká mimodřevňová (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 krve tvorby



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 **krvetvorná tkáň rozložena v kostech osového skeletu**: v tělech obratlů, pánvi, lebce, žebrech, sternu, klíčcích, 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 dřeň) 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(společná kmenová buňka=pluripotentní kmenová buňka)
lat. plus-více, potens- schopný
- ***mateřské (progenitorové) buňky*** jednotlivých řad (červených , bílých krvinek a krevních destiček)
 - 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

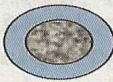
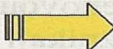
Hemopoeza

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

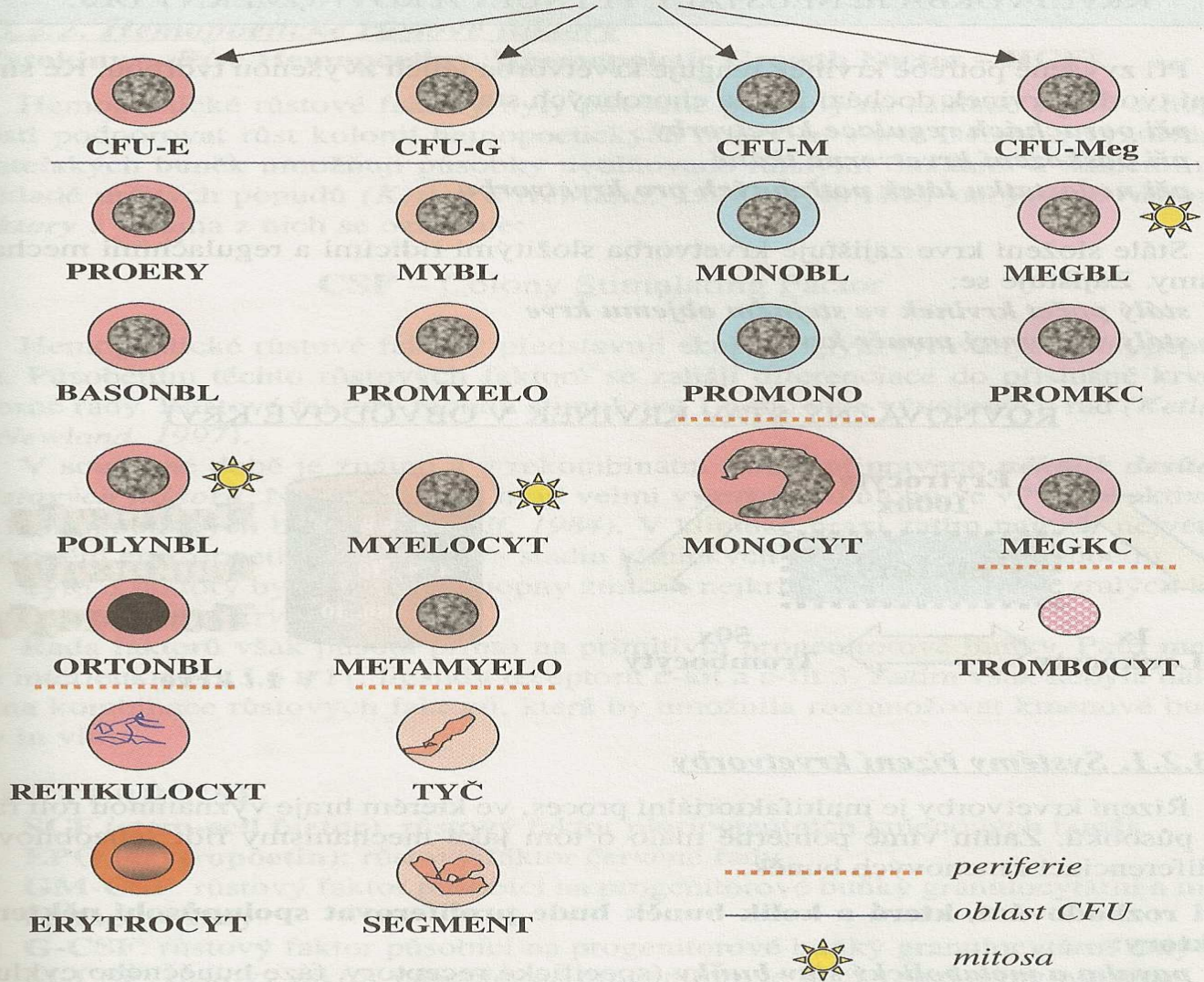
Myelopoéza

- 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

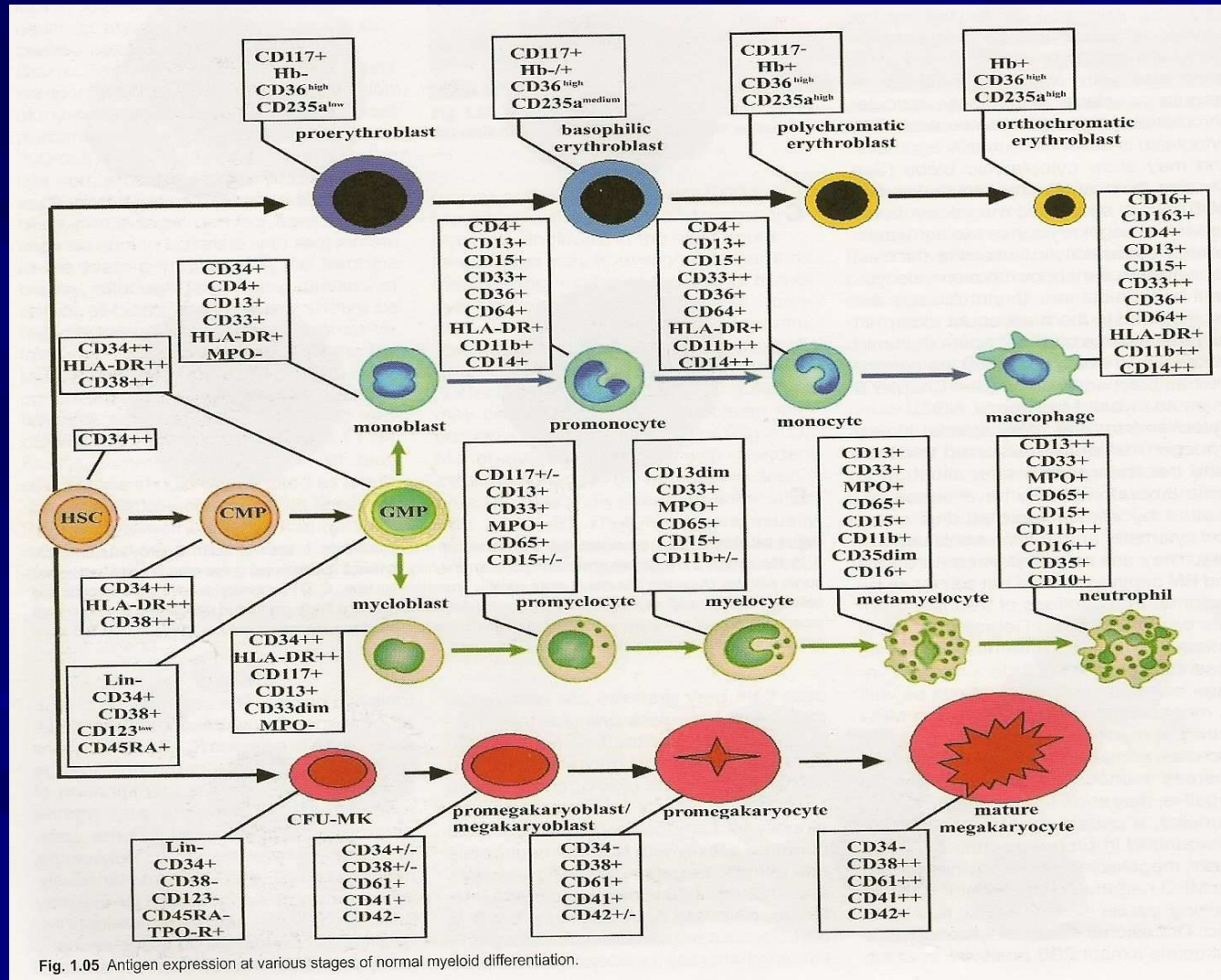
SCHÉMA HEMATOPOÉZY

Pluripotentní kmenová buňka   Lymfopoéza

CFU-GEMM  Myelopéza



Expresie antigenů v různých stádiích normální myeloidní diferenciace

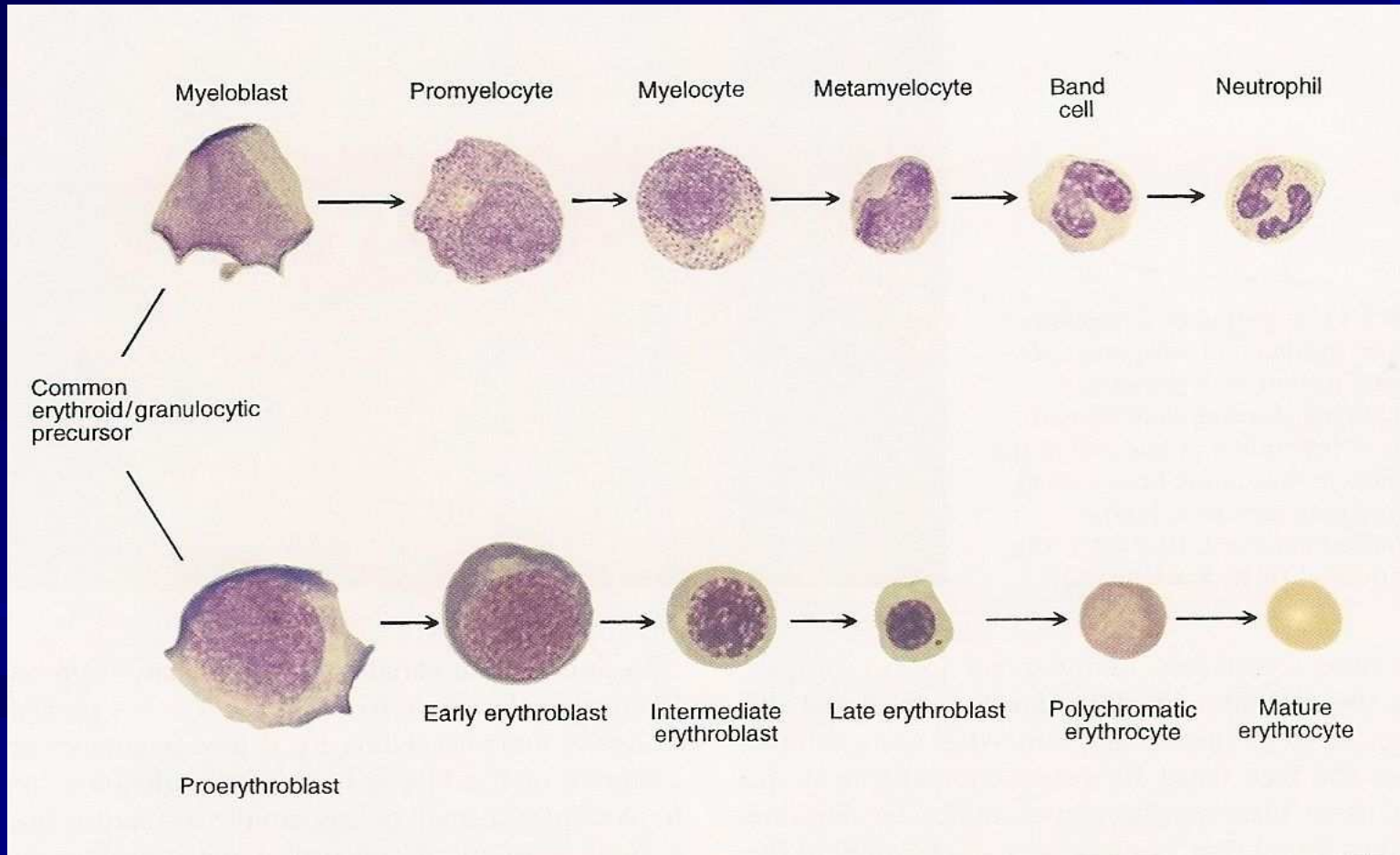


HSC- hemopoetic stem cells
 CMP- common myeloid progenitor cells
 GMP- granulocyte-macrophage progenitor cells

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

Reprezentace granulopoezy a erytropoezy

(Bain, B. et al. Bone Marrow Pathology. 2010)



Systemy řízení krve tvorby

- 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)

CSF- Colony Stimulating Factor

SCF- růst f. pluripotentních bb.

EPO

GM-CSF

G-CSF

M-CSF

TPO

- Nervové a humorální vlivy
- Přívod látek nezbytných pro hemopoézu

Děkuji za pozornost

