

Patofyziologie hematopoetického systému I

hematologické malignity

Doc. RNDr. Sabina Ševčíková, PhD.
Babáková myelomová skupina
Ústav patologické fyziologie LF MU

M U N I
M E D

I. Hematopoéza

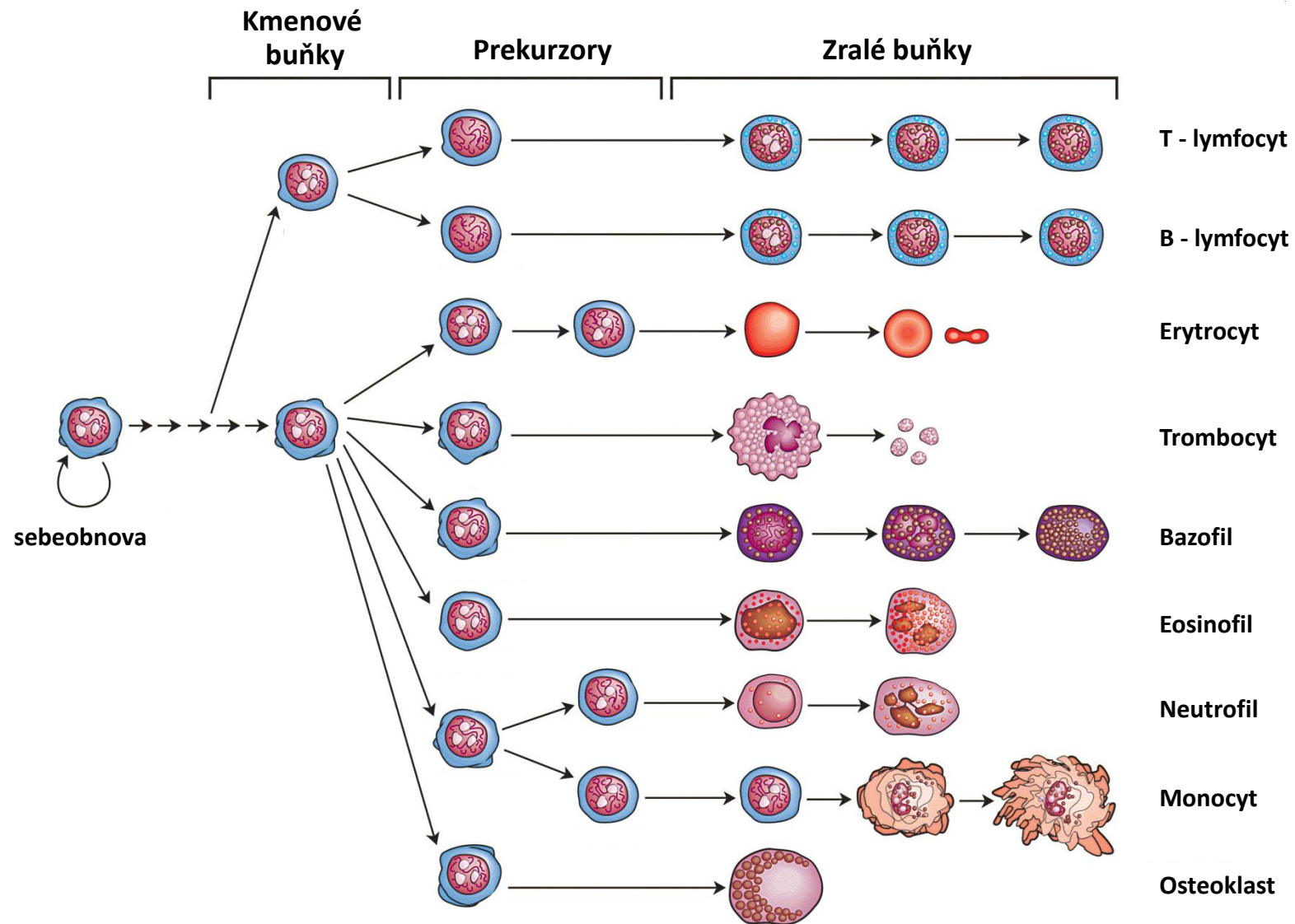
Hematopoéza

Proces tvorby buněčných komponent krve

Dospělý člověk produkuje $4 - 5 \times 10^{11}$ hematopoetických buněk denně

Vysoce regulovaný, vysoce responzivní systém

Hematopoéza



Produkce a rozklad krve

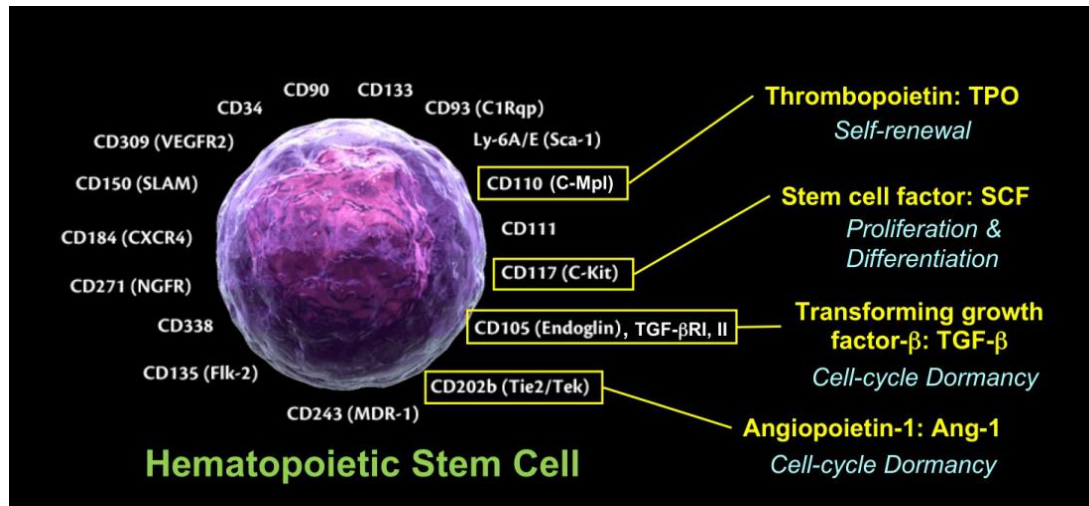
- **Tvorba krve (krvetvorba)**
 - játra tvoří proteinové složky krve
 - endokrinní žlázy produkují hormony
 - zažívací trakt a ledviny udržují vodní frakci
- **Rozklad krve**
 - slezina – zánik krevních buněk
 - játra – zánik krevních buněk, vychytávání proteinů a AK
 - ledviny – vychytávání proteinů, regulace množství vody
- **Životnost krvinek**
 - <1 týden (bílé kr.)
 - 2 týdny (kr. destičky)
 - 120 dní (červené kr.)

Hematopoetické kmenové buňky - HSC

- Multipotentní - schopnost generovat celý hematopoetický systém
- Embryogeneze - aorto-gonado-mesonephros, fetální játra
- Dospělí - kostní dřeň
- Vysoce specializované raritní buňky
 - Schopnost sebeobnovy
 - Schopnost diferenciaci ve funkční progenitory
- Důležité po transplantaci, infekci, poranění
- Nutná rovnováha mezi diferenciací a sebeobnovou
- Vnitrobuněčné faktory
 - Transkripční a epigenetické regulátory, metabolické dráhy
- Externí faktory
 - Humorální a neurální signály, signály z tzv. bone marrow niche

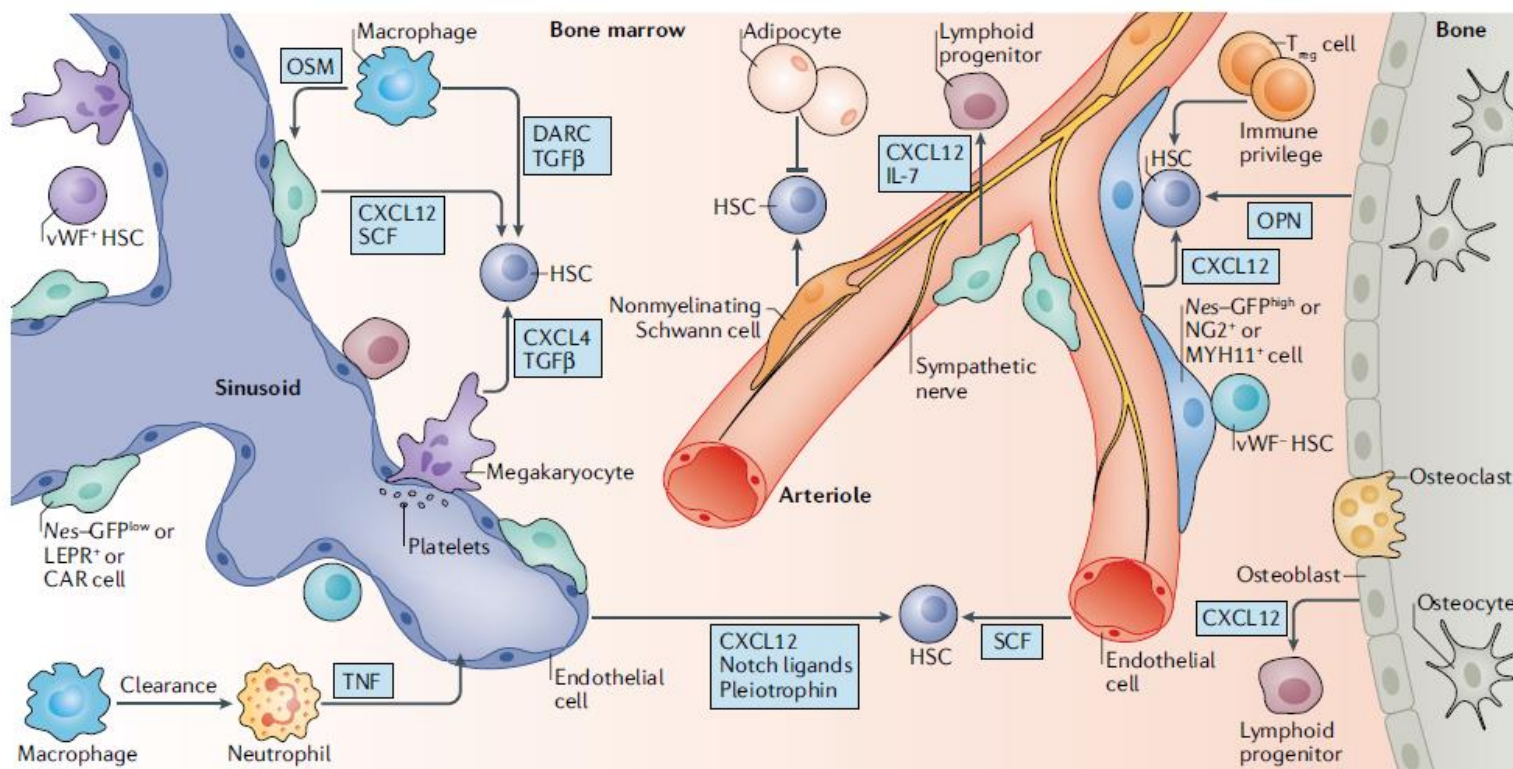
Pinho 2019

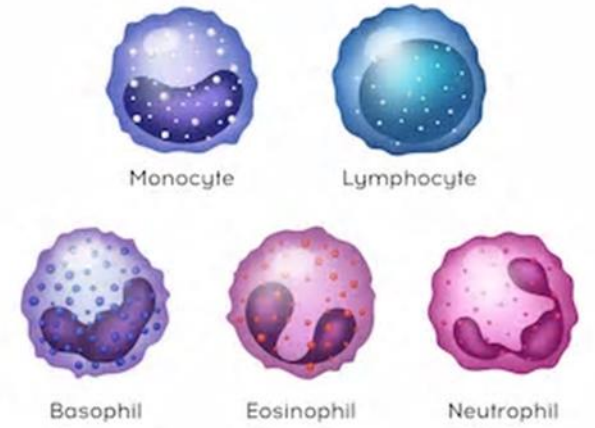
Hematopoetické kmenové buňky - HSC



- 1:10 000 buněk v kostní dřeni
- Izolovány na základě exkluze barvičky Hoechst, rezistence k 5-fluorouracilu nebo γ záření
- Flow-cytometrie – nepřítomnost CD markerů diferencovaných buněk, ale přítomnost c-Kit (receptor pro cytokinový růstový faktor)
- Nacházejí se ve specifických nikách v kostní dřeni

Dospělá kostní dřeň v homeostáze

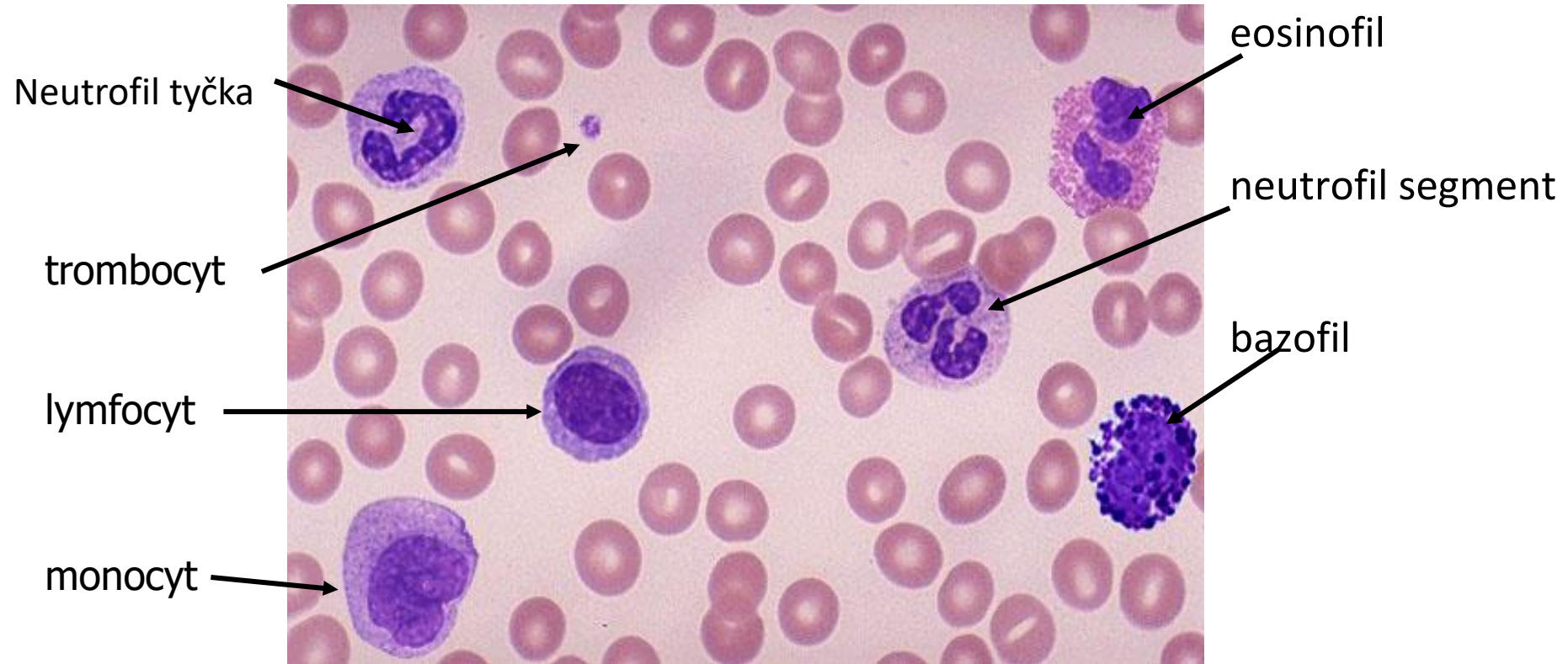




shutterstock.com • 1341259721

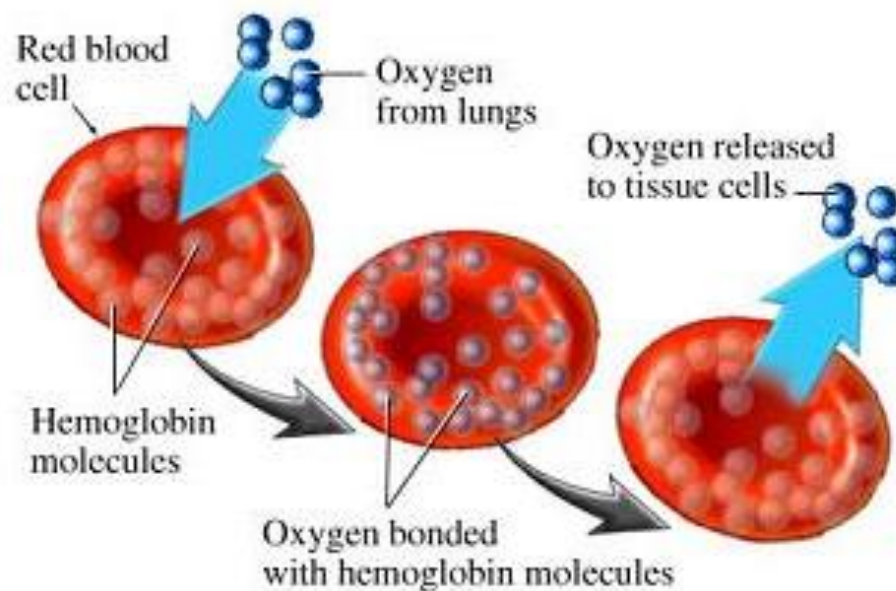
II. Přehled základních krevních elementů

Krevní nátěr

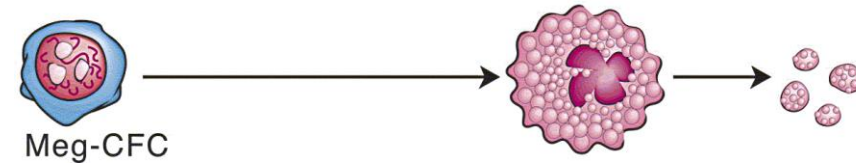


Erythrocyty

- kulovitý, na průřezu piškotovitý tvar (zvětšení plochy pro výměnu plynů)
- Žádné buněčné jádro ani organely
- **Funkce**
- přenos dýchacích plynů, které jsou uvnitř buňky vázány na hemoglobin
- transport kyslíku z plic k tkáním, oxidu uhličitého z tkání do plic a pryč z těla



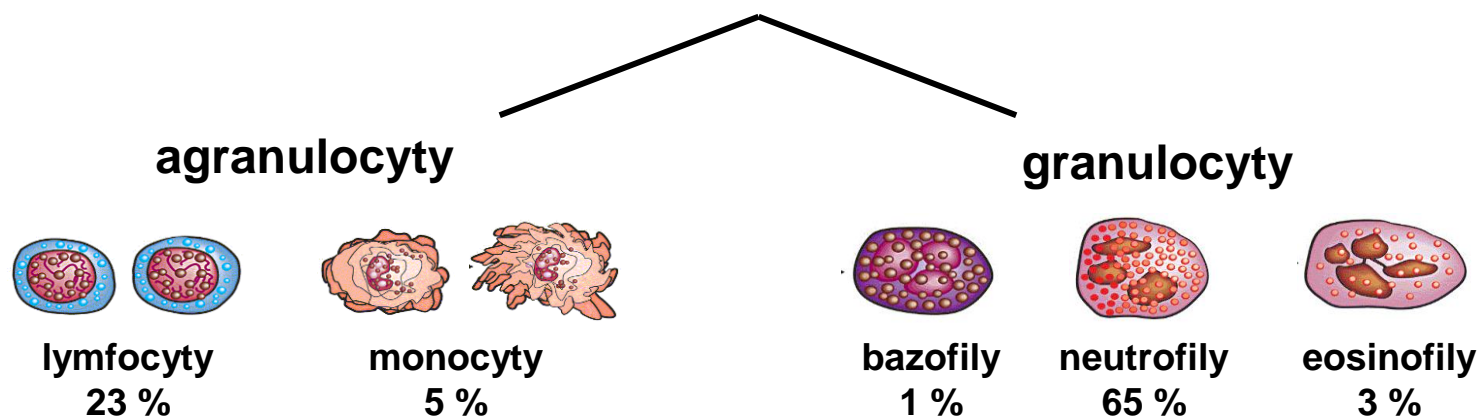
Trombocyty



- drobné buňky oválného tvaru s výběžky a panožkami, neobsahují jádro, 4 dny přežívají
- vznikají fragmentací cytoplasmu obrovských buněk megakaryocytů
- **Funkce**
 - trombocyty mají schopnost přilnavosti a shlukování se
 - podílí se na procesu srážení krve (**koagulace**), při každém poranění krevní cévy
 - umožňují tvorbu uzávěru (trombu), který brání větším ztrátám krve

Leukocyty

- souhrnný termín označující krevní buňky, které mají ve srovnání s červenými krvinkami **světlejší barvu** a obsahují **jádro**
- Rozdělení podle velikosti, tvaru jádra a funkce

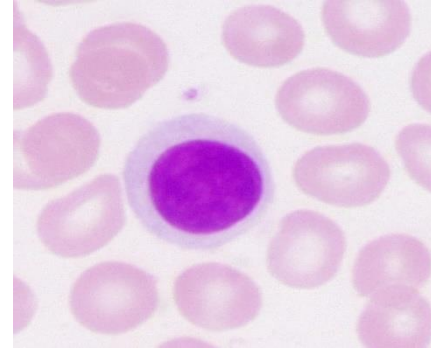


Leukocyty

- **Funkce**

- pohyblivé buňky se schopností adheze, diapedézy a fagocytózy
- jsou součástí imunitního systému, podílejí se na obraných reakcích organismu,
- zmnožují se při infekcích a zánětech

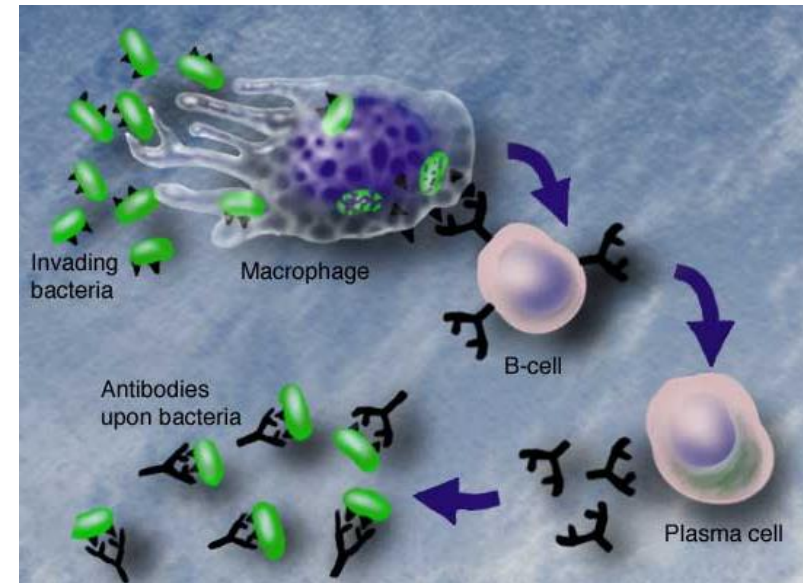
Lymfocyty



- kulaté jednojaderné buňky s malým množstvím cytoplasmy
- 2 základní skupiny lymfocytů lišící se svojí funkcí
 - T – lymfocyty (přímá likvidace)
 - B – lymfocyty (produkce protilátek)
- **Funkce**
 - zajišťují **specifickou** imunitu organismu (antigen specifické receptory)
 - pouze menší část lymfocytů je obsažena v cirkulující krvi, většina je v kostní dřeni, ve slezině, lymfatických uzlinách a míze
 - po rozeznání cizí částice spustí obrannou reakci organismu vedoucí k odstranění patogena

B-lymfocyty

- vznikají a dozrávají v kostní dřeni pak do lymfatických uzlin, sleziny a střeva
- **funkce** - tvorba **protilátek** (imunoglobuliny - Ig)
- po rozpoznání antigenu (cizí částice) - přeměna na **plazmatické buňky (produkce protilátek)**
- Ty se pak dostávají do krve, dýchacích cest, střeva, slz, mateřského mléka



B-lymfocyty – produkce protilátek

- Rozeznat a zneškodnit cizí objekty v organismu.
- Dokáží reagovat prakticky s jakýmkoliv antigenem
- Specifické rozeznání antigenů funguje na principu „zámku a klíče“
- Jakmile protilátka zareaguje na specifický antigen, spustí se řetěz reakcí - eliminaci daného patogena.
- **Funkce** protilátek: opsonizace (vede k fagocytóze), neutralizace, tvorba komplexů
- Jednotlivé protilátky se od sebe liší schopností vázat se na různé typy antigenů, ale i rozdílnou chemickou strukturou.
- IgG, IgA, IgM, IgE a IgD.

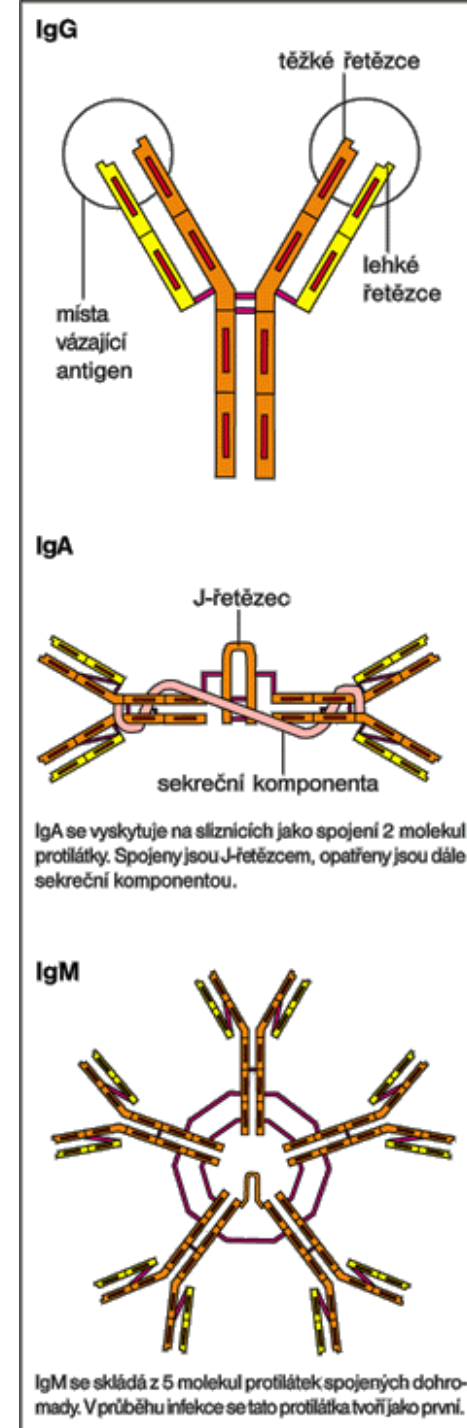
Protilátky třídy **IgG** jsou schopné pronikat do tkání a jako jediné během těhotenství prostupují placentou do těla plodu. Nejdůležitější protilátky.

Protilátky třídy **IgA** vznikají hlavně ve sliznicích (střeva a dýchacích cest) a zabraňují průniku mikroorganismů do těla.

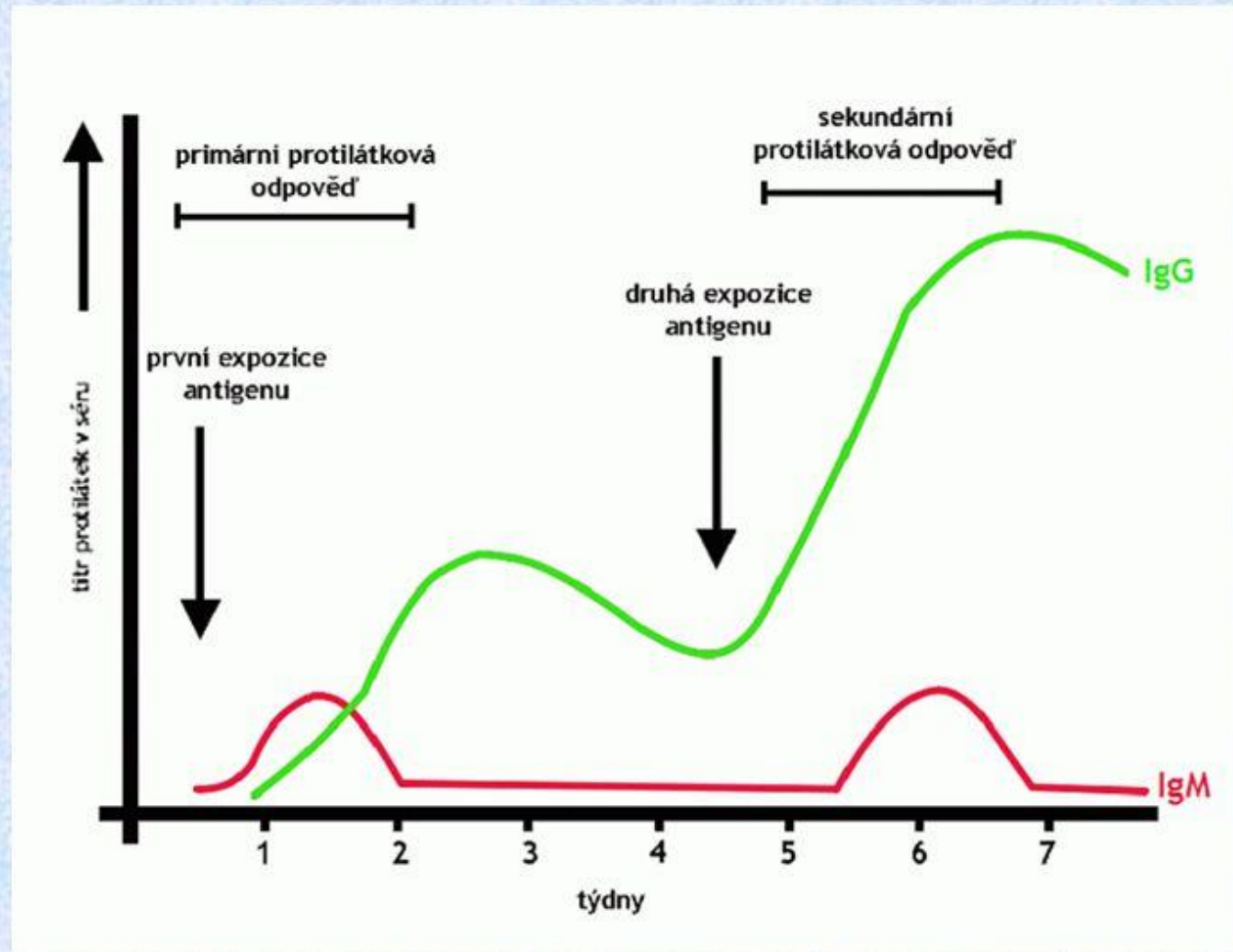
Protilátky třídy **IgM** se tvoří jako první během infekce. Zajišťují tak ochranu organismu během prvních dní, než se vytvoří ostatní typy protilátek.

Protilátky třídy **IgE** se účastní hlavně při obraně proti cizorodým parazitům a účastní se alergických reakcí.

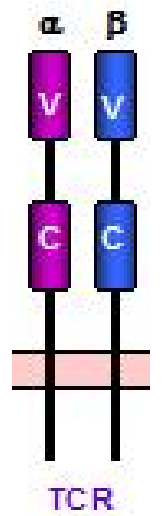
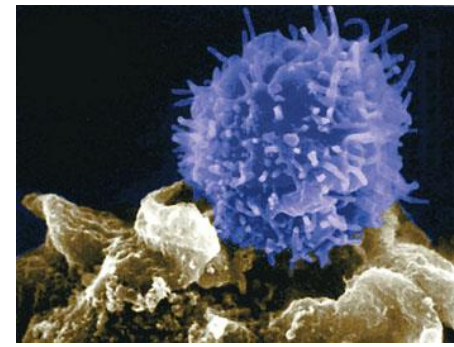
Protilátky třídy **IgD** jsou málo zastoupené, vyvolávají uvolnění histaminu



Dynamika tvorby protilátek při primární a sekundární odpovědi



T lymfocyty



- v kostní dřeni, do **brzlíku** (pokud brzlík chybí, chybí i zralé T lymfocyty)
- zralé T lymfocyty putují do lymfatických orgánů, hlavně lymfatických uzlin, sleziny, kostní dřeně a krve.
- Pomocí TCR receptorů **specificky vážou antigeny**.
- T- lymfocyty nemají schopnost tvořit protilátky
- **likvidují** buňky napadené mikroorganismy
- **regulují** funkci ostatních imunitních buněk

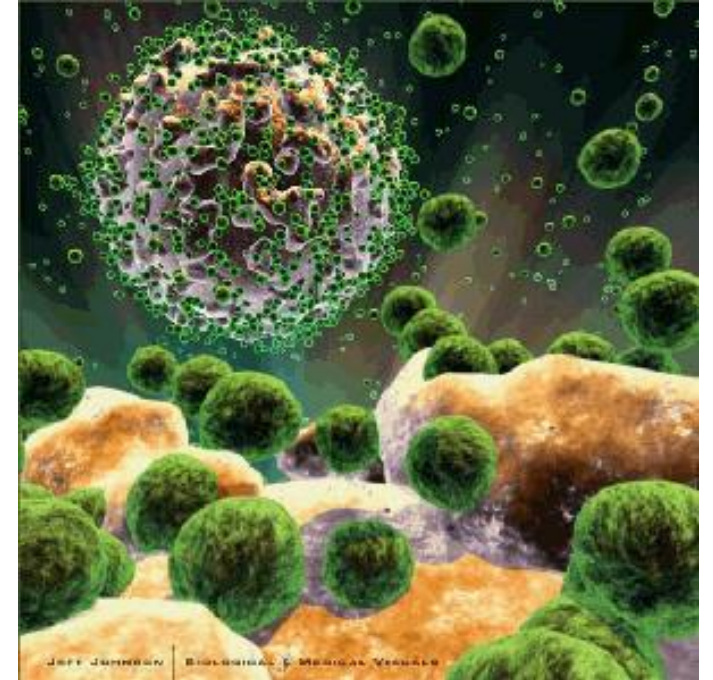
Rozdělení T lymfocytů

- **Cytotoxické** (Tc - cytotoxic)
 - T - lymfocyty přímo **zabíjejí** nežádoucí buňky (viry mají schopnost přežít, a množit se uvnitř buněk lidského těla. Infikované buňky musejí být zlikvidovány, aby se infekce dále nešířila.
- **Pomocné** (Th - helper)
 - T lymfocyty, které **podporují** funkce ostatních buněk imunitního systému (Tc, B - lymfocyty, makrofágy)

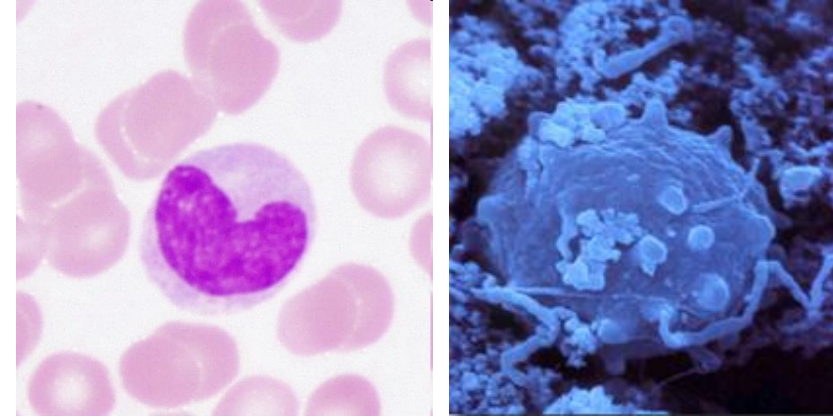
T – lymfocyty jsou **cílovými buňkami viru HIV**

HIV

- Patří do tzv. získaných imunodeficitů – poškození imunitního systému během života jedince
- Syndrom získané imunodeficiency (AIDS) - infekcí virem HIV
- HIV infikuje Th lymfocyty, makrofágy a buňky CNS
- Po úvodní infekci virus několik let v organismu pouze přežívá bez symptomů onemocnění
- Následně dochází k replikaci viru a prudkému úbytku Th lymfocytů
- Nedostatek Th lymfocytů vede k náchylnosti k oportunním infekcím (Kaposiho sarkom....)



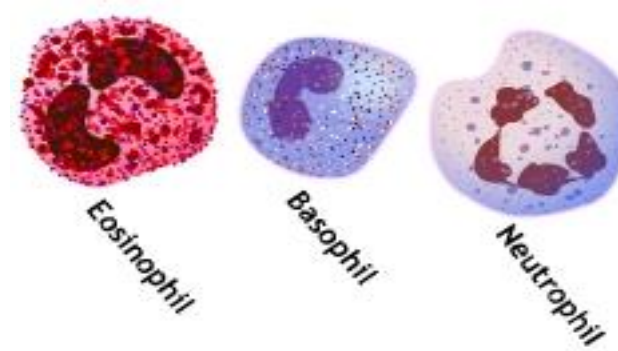
Monocyty



- Velké buňky s kulatým nebo ledvinovitým jádrem
- tvořeny v kostní dřeni, vyplavovány do krevního oběhu, kde kolují cca 8 hodin.
- Poté do tkání - změna na makrofágy.

- **Funkce**
- monocyty a makrofágy jsou součástí imunitního systému.
- Základní funkcí makrofágu je fagocytóza bakterií, cizorodých látek či mrtvých buněk

Granulocyty



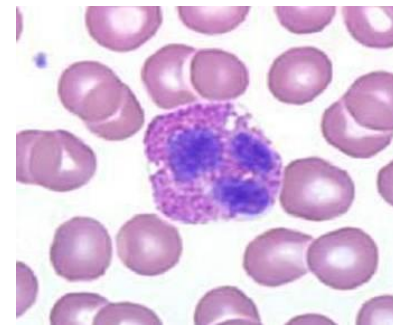
- obsahují **členité** (polymorfní) **jádro** tvořené 2 - 5 segmenty
- v cytoplazmě obsahují **cytotoxická granula**
- **neutrofilní** – růžovo-fialová granula
- **eozinofilní** – oranžová až červená granula
- **bazofilní** – tmavomodrá granula

- **Funkce**
- granulocyty jsou součástí **nespecifické** imunity
- podílejí se na likvidaci bakterií a parazitů

Neutrofily

- profesionální fagocyty – záněty
- **Mají schopnost**
 - **fagocytózy** cizorodého materiálu. Pokud **opsonizace** - pohlcení usnadněno
 - opsonizace – proces, jímž se zvyšuje účinnost fagocytózy cizorodé částice (např. bakterie)
 - **chemotaxe** = schopnost migrovat k místu s největší koncentrací určitých látek bakteriálního nebo vlastního původu
 - **diapedézy** = proces pronikání z krevního řečiště stěnou krevních kapilár do místa zánětu
- **nejčtenější** typ bílé krvinky v krvi člověka s **nejkratší** životností (12 hod v krvi, 1-2 dny v tkáních)
- Mohou fagocytovat pouze jednou, potom buňka zahyne (**hnis z rány** - mrtvé neutrofily)

Eosinofily



- slabá fagocytární aktivita
- hlavní úlohou je obrana proti **parazitárním onemocněním** (prvoci, tasemnice, hlístice).
 - Hromadí se v místech pronikání parazitů do těla (plíce, trávicí ústrojí),
 - přichycují se na jejich povrchu
 - **degranulací** uvolňují látky, které parazity poškozují
- uplatňují se také při alergiích (zvýšení množství těchto buněk)

Bazofily



- málo pohyblivé, nejméně četné ze všech granulocytů i bílých krvinek
- na membráně přítomny **receptory** pro protilátky typu **IgE**
- jejich hrubá granula obsahují značné množství heparinu a **histaminu** - záněty a alergie
- obdobou bazofilů v tkáních a pojivu jsou **žírné buňky**

- **Histamin**
- působí na hladké svalstvo, rozšiřuje cévy
- uplatňuje se při vzniku **zánětu** (prostupnost cév) a zvyšuje vylučování žaludeční šťávy
- nadměrné uvolnění při **alergické reakci** způsobuje otok, zúžení průdušek, poruchy činnosti cév, kopřivku aj
- potlačení jeho působení je součástí léčby alergických stavů a žaludečního vředu (**antihistaminika**)