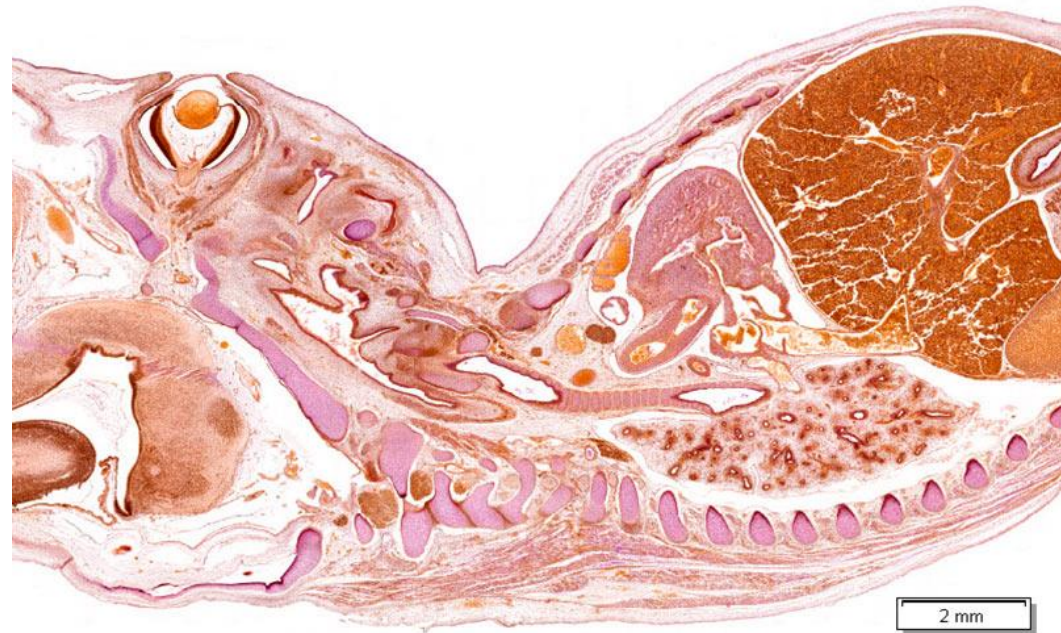


NORMÁLNÍ A ABNORMÁLNÍ EMBRYONÁLNÍ VÝVOJ GIT

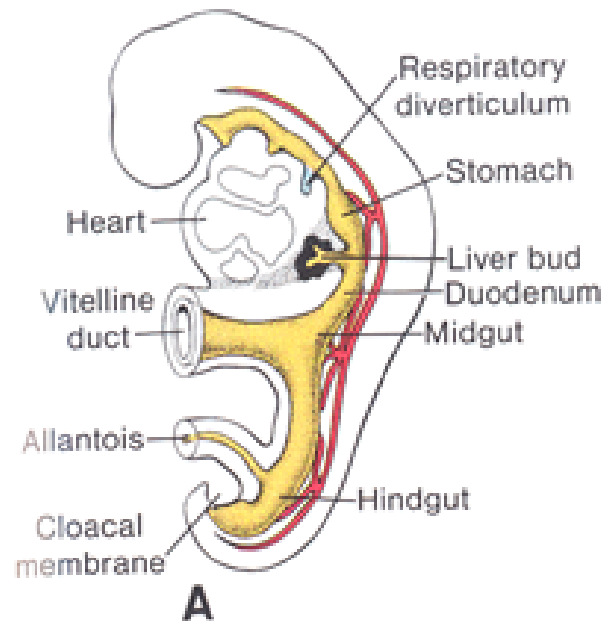
I



VÝVOJ GIT

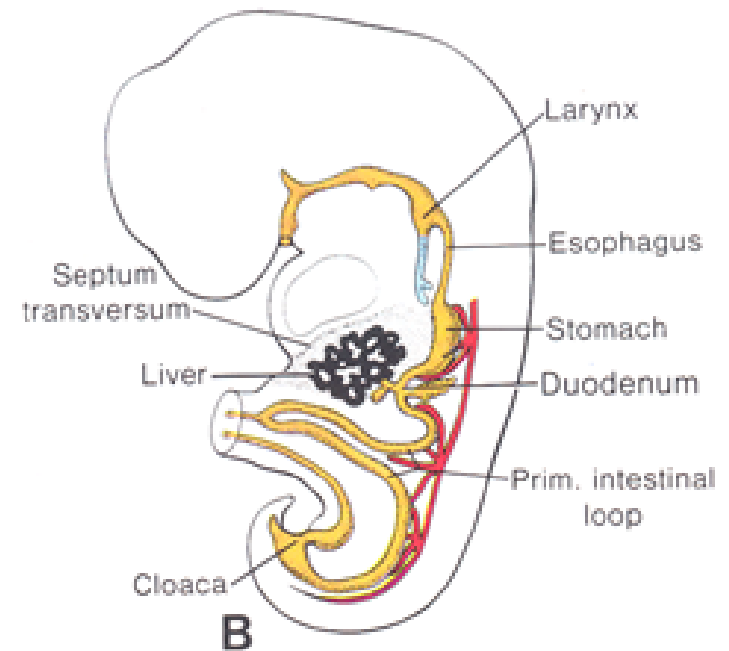
TÝDEN cca

4.



3 mm

5.



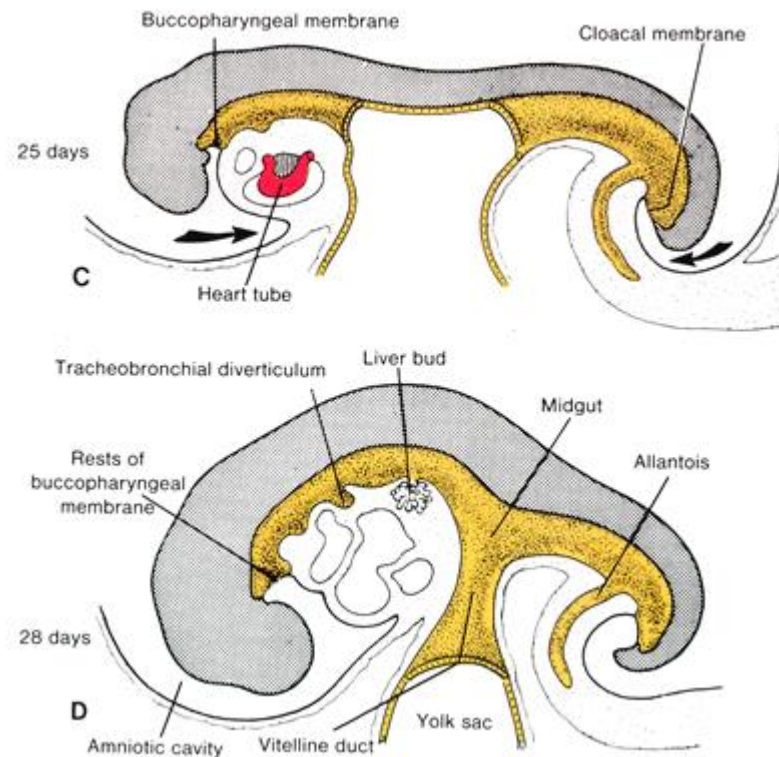
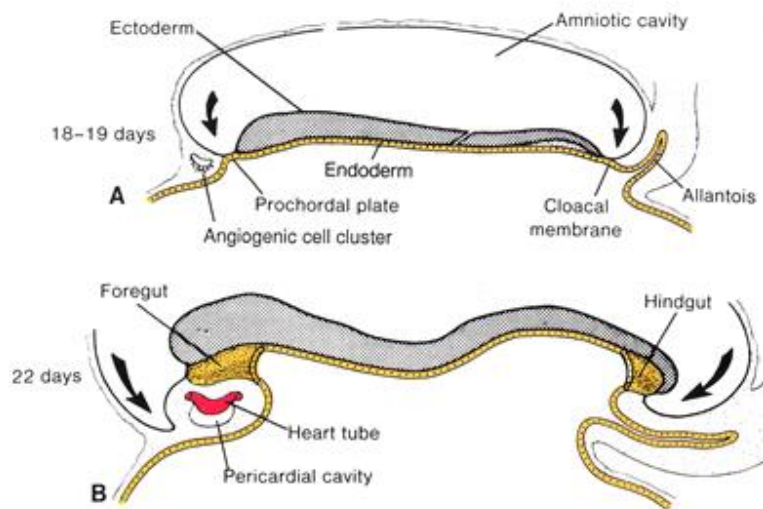
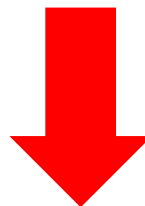
5 mm

VELIKOST EMBRYA

FLEXE EMBRYA

PRIMITIVNÍ STŘEVO

cefalokaudální a laterální flexe embrya



PRIMITIVNÍ STŘEVO

počátek 4. týdne

- orofaryngová (stomodeum) membrána
- kloaková (proktodeum) membrána

Přední střevo

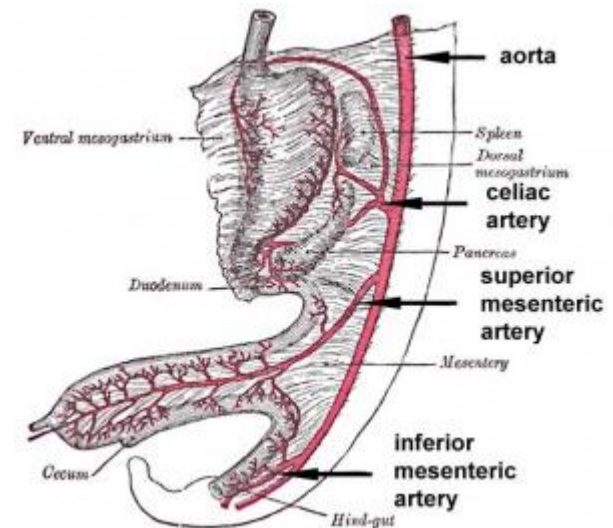
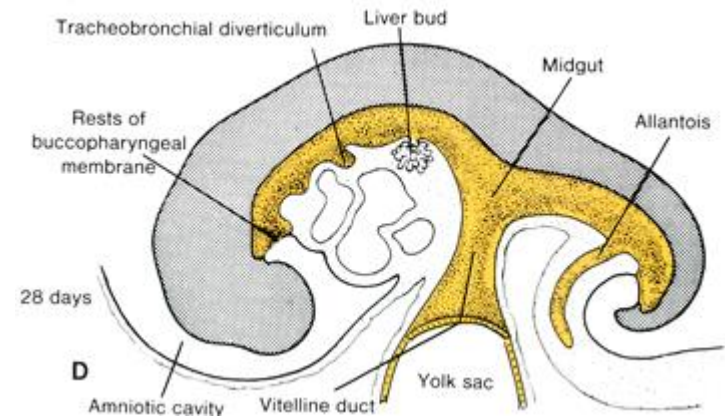
- primitivní farynx (→ a deriváty)
- dolní cesty dýchací (→ laryngotracheální výchlípka)
- játra a žlučové cesty (→ jaterní divertikulum)
- pankreas (→ pankreatické výchlípky)
- jícen a žaludek
- proximální duodenum

Střední střevo

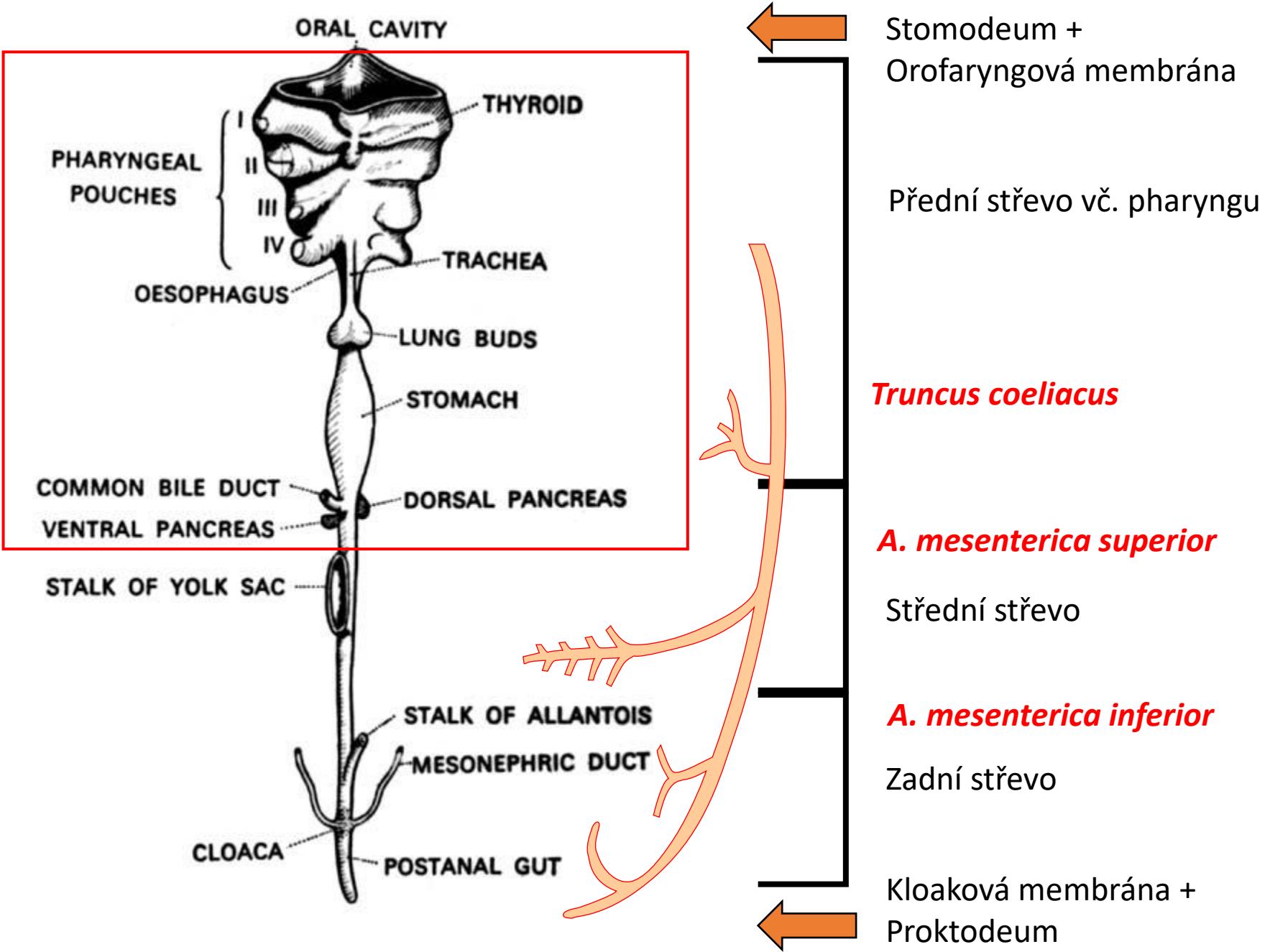
- distální duodenum, ileum, jejunum
- caecum, appendix, colon ascendens, colon transversum (1/2-2/3)

Zadní střevo

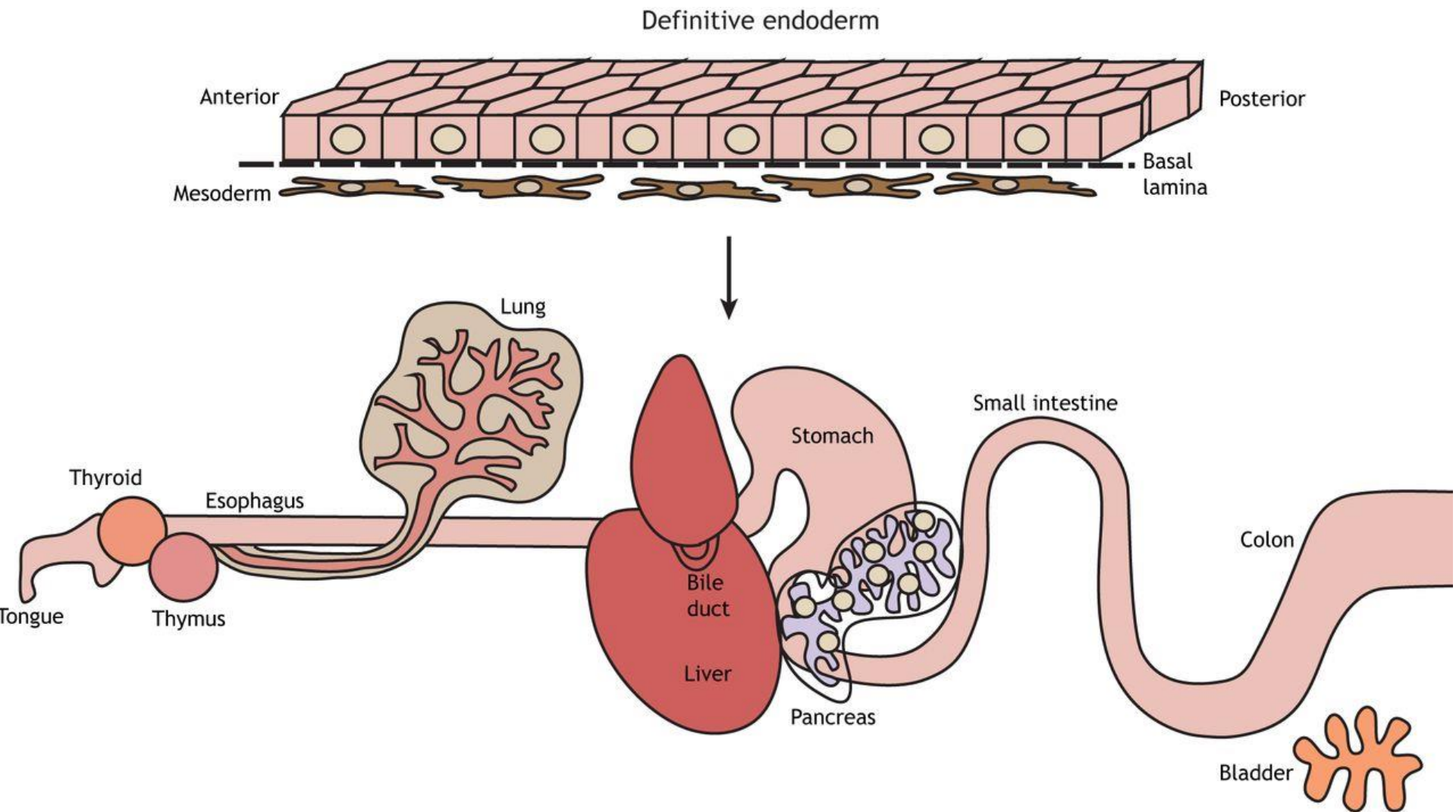
- colon transversum (1/3-1/2), colon descendens, colon sigmoideum
- rectum, anální kanál
- část močového systému (výstelka močového měcháře, uretry)



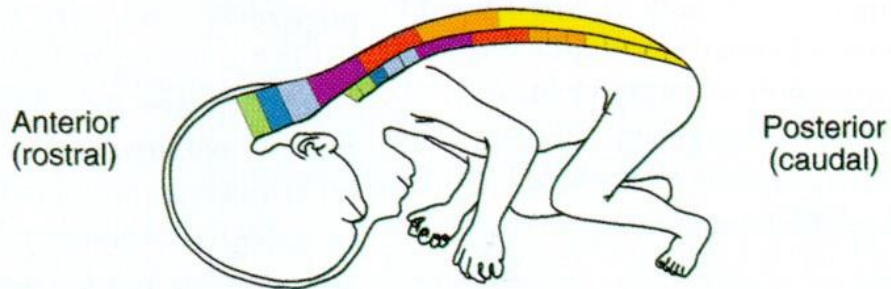
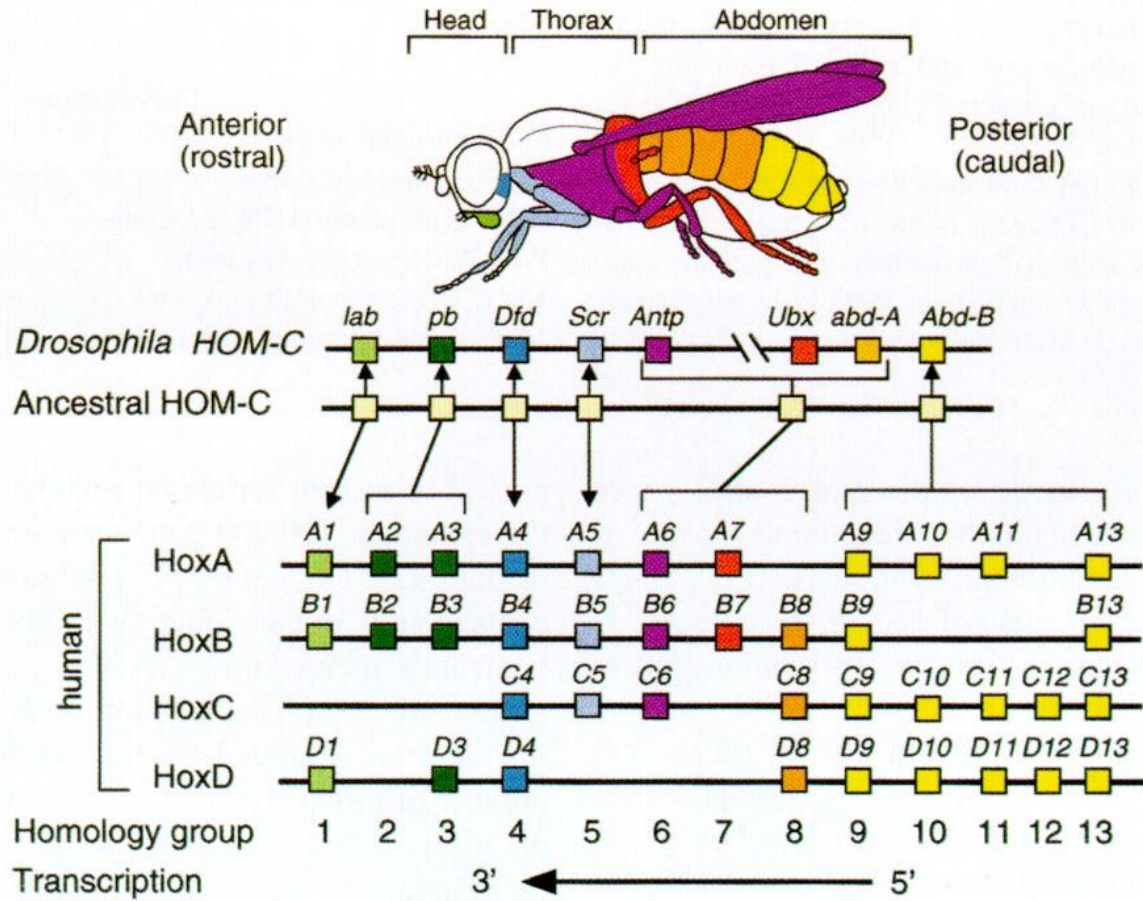
PRIMITIVNÍ STŘEVO



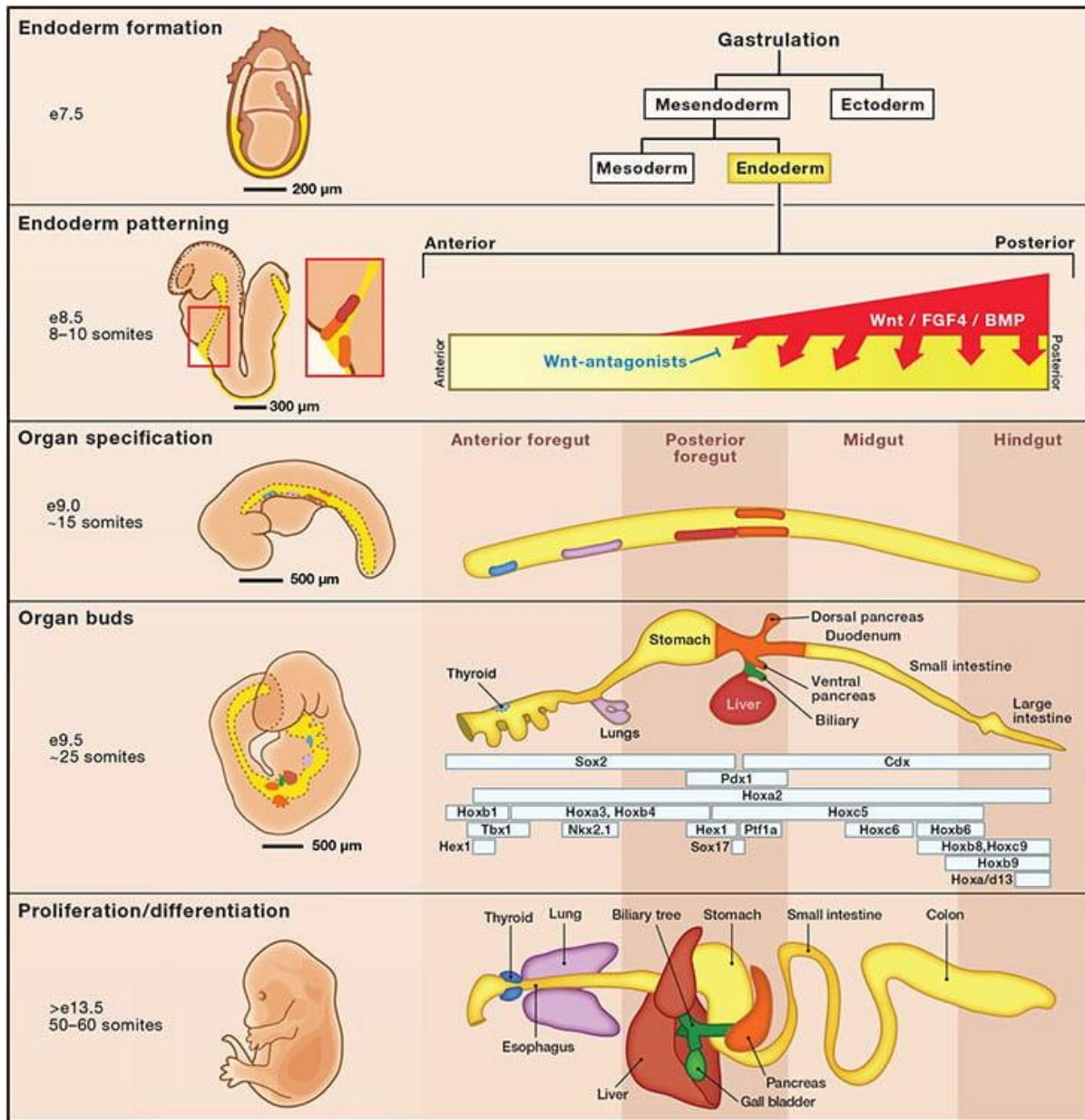
KLÍČOVÉ UDÁLOSTI



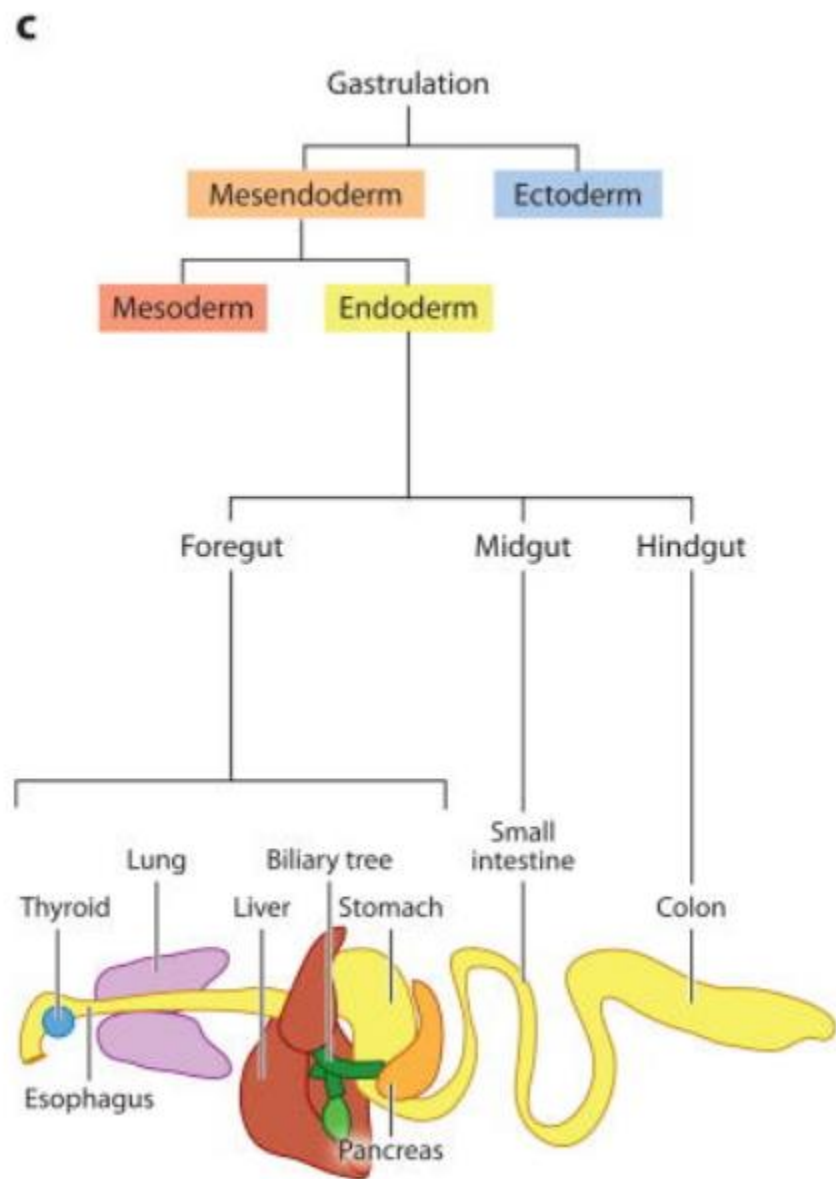
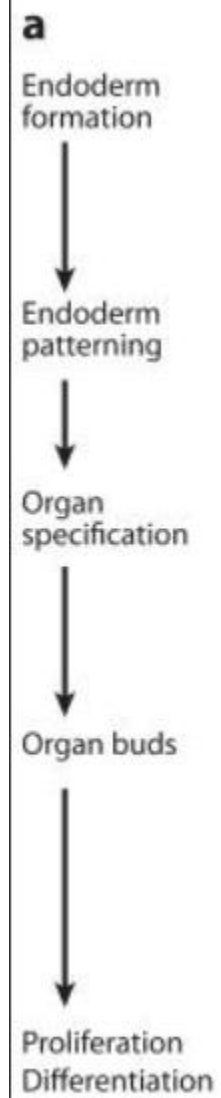
KLÍČOVÉ UDÁLOSTI



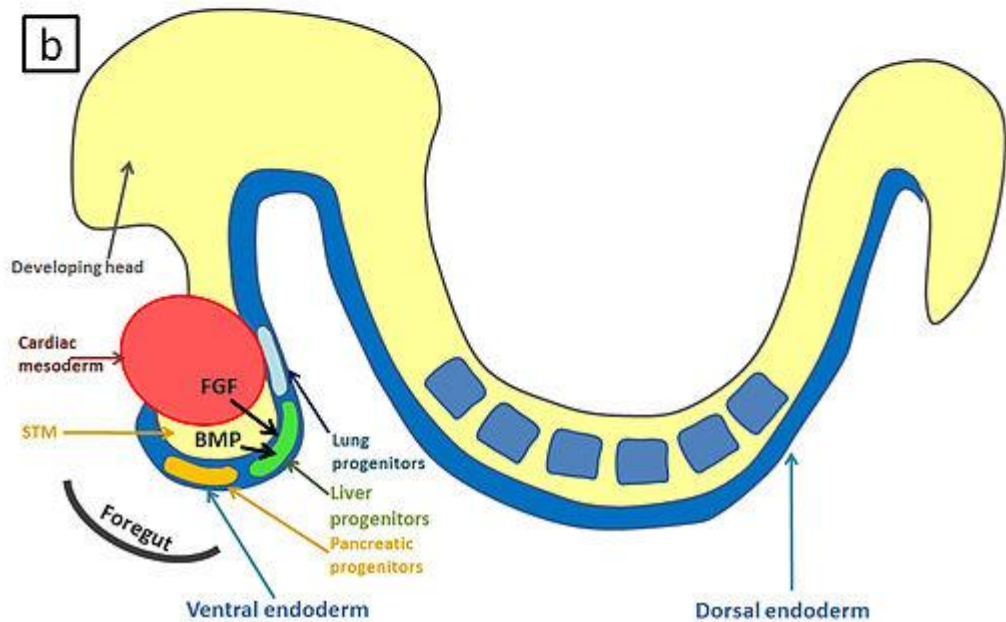
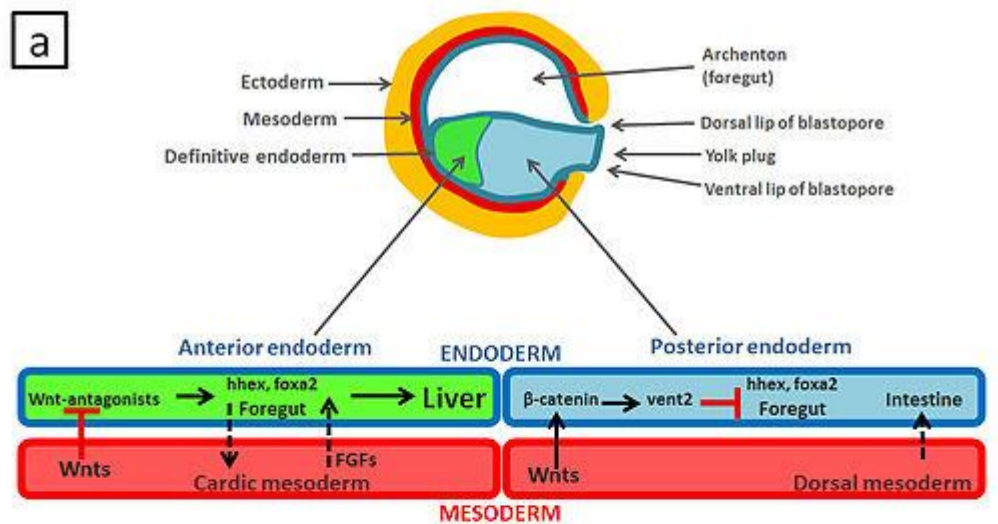
KLÍČOVÉ UDÁLOSTI



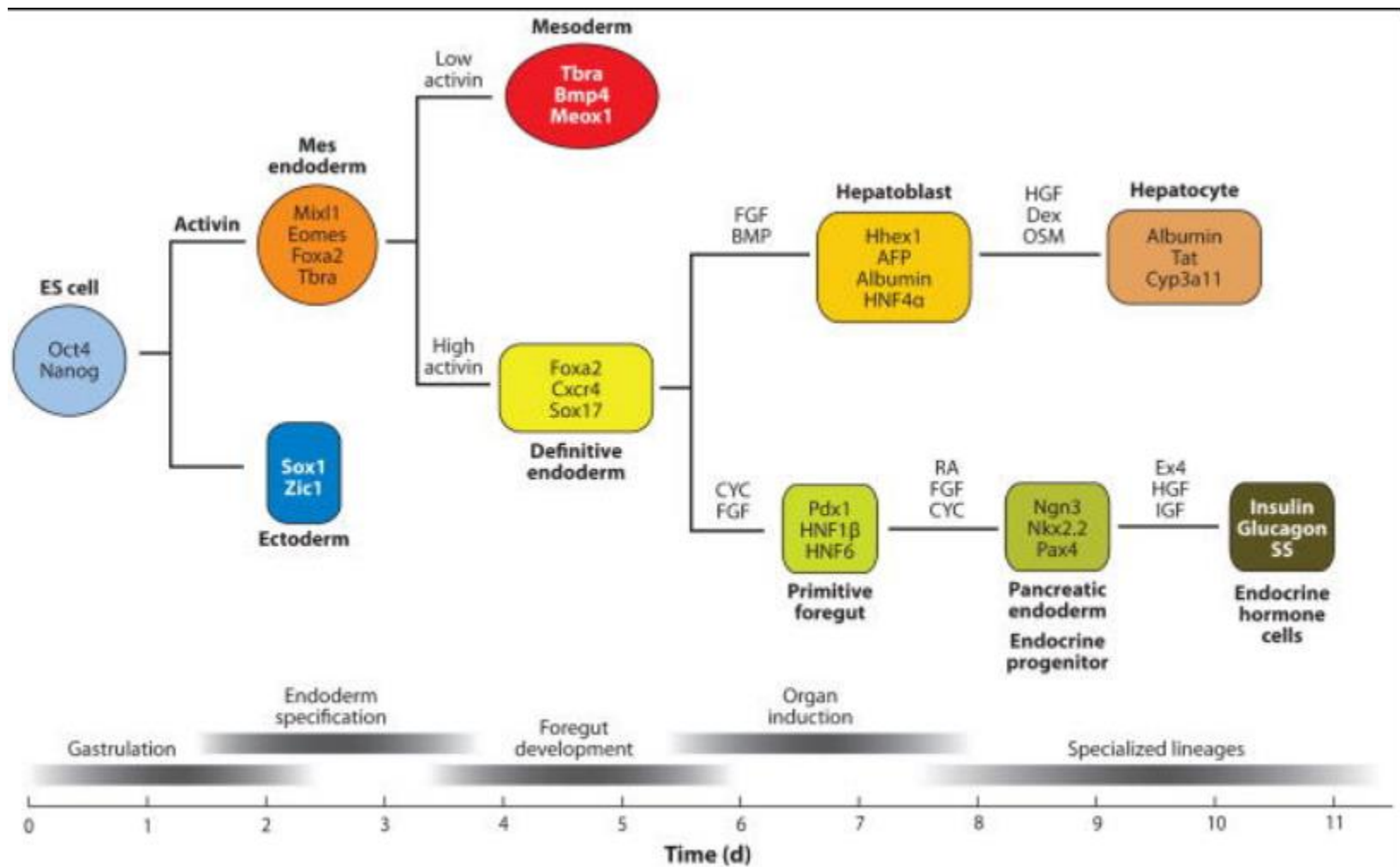
VÝVOJ ENTODERMU

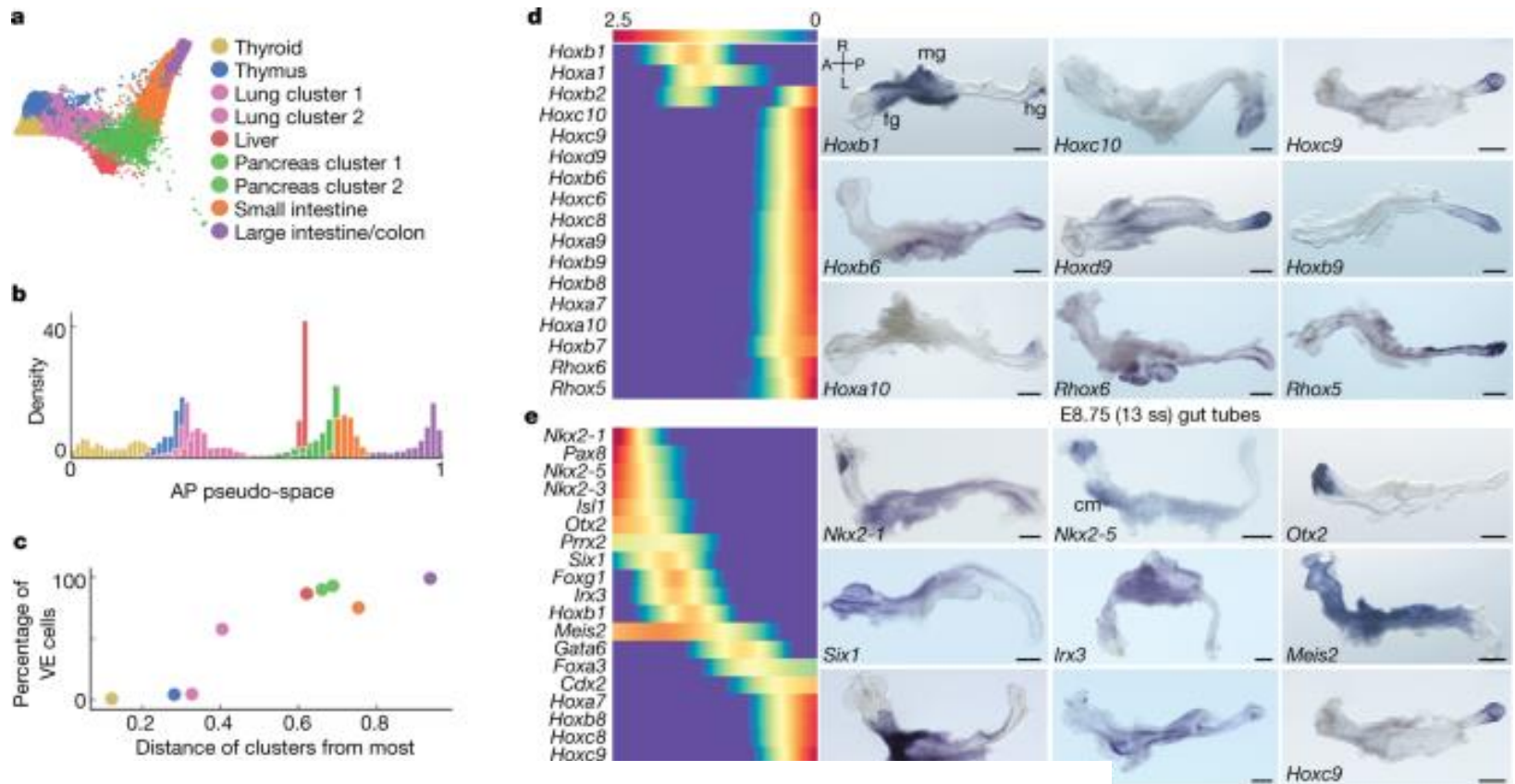


VÝVOJ ENTODERMU





VÝVOJ ENTODERMU





Article | Published: 08 April 2019

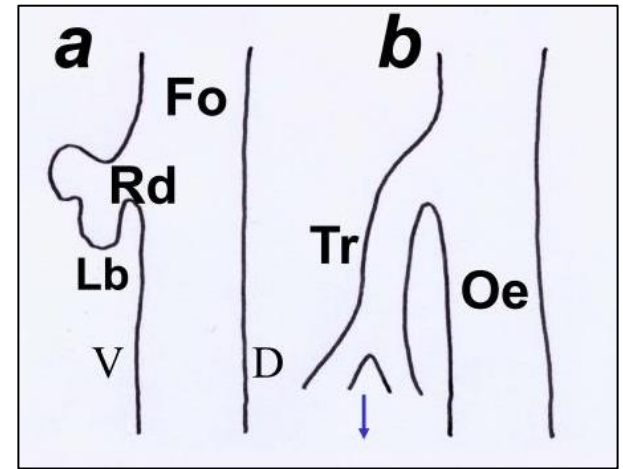
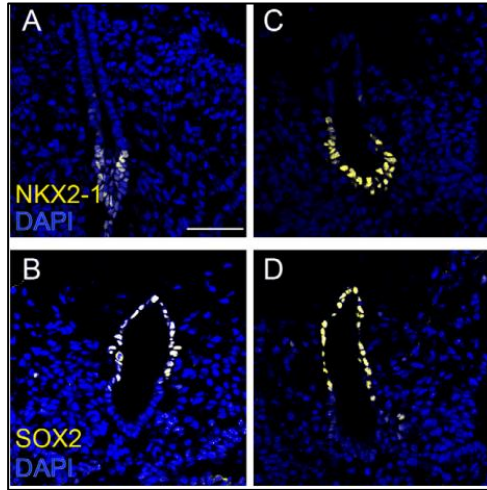
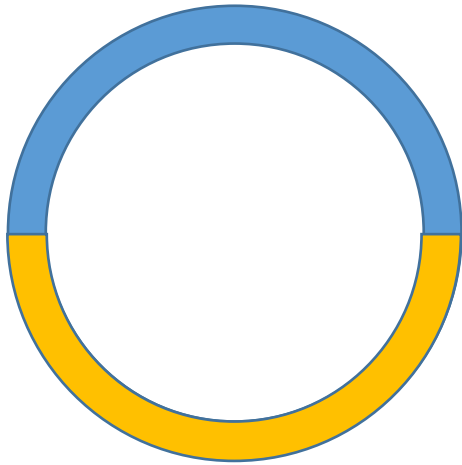
The emergent landscape of the mouse gut endoderm at single-cell resolution

Sonja Nowotschin, Manu Setty, Ying-Yi Kuo, Vincent Liu, Vidur Garg, Roshan Sharma, Claire S. Simon, Nestor Saiz, Rui Gardner, Stéphane C. Boutet, Deanna M. Church, Pamela A. Hoodless, Anna-Katerina Hadjantonakis  & Dana Pe'er 

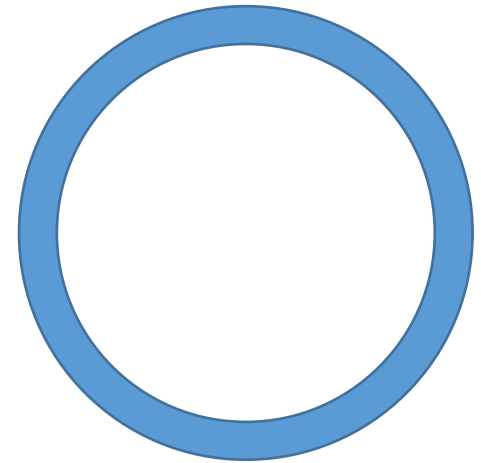
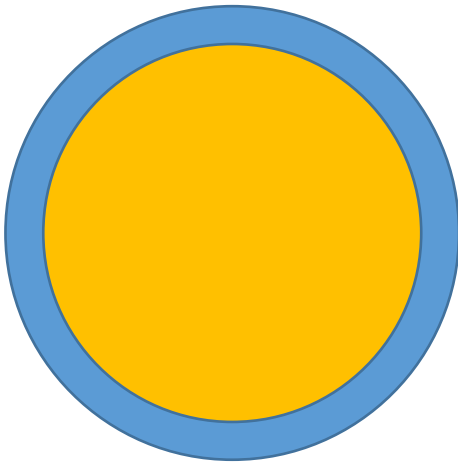
Nature 569, 361–367(2019) | Cite this article

KLÍČOVÉ UDÁLOSTI

SPECIFIKACE

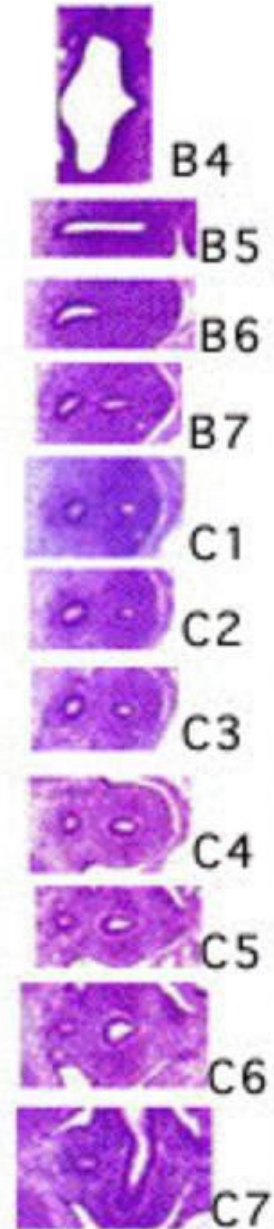
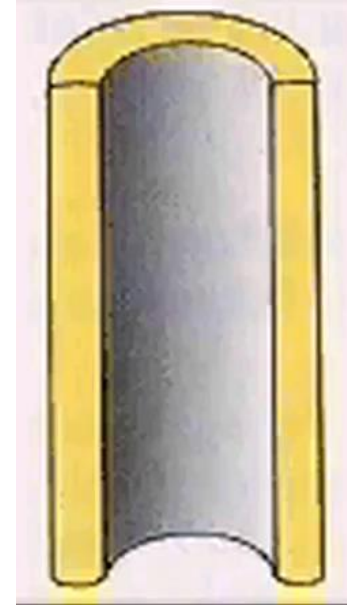
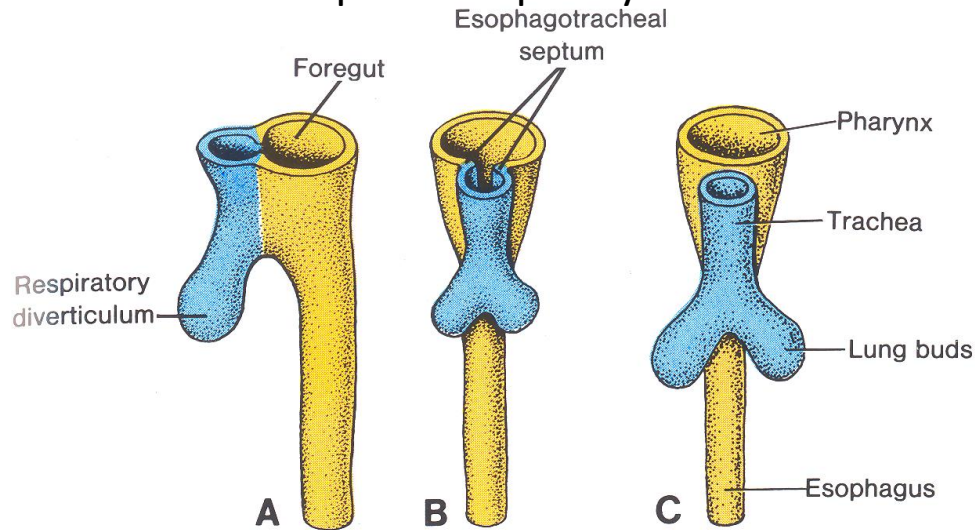


OBLITERACE A REKANALIZACE

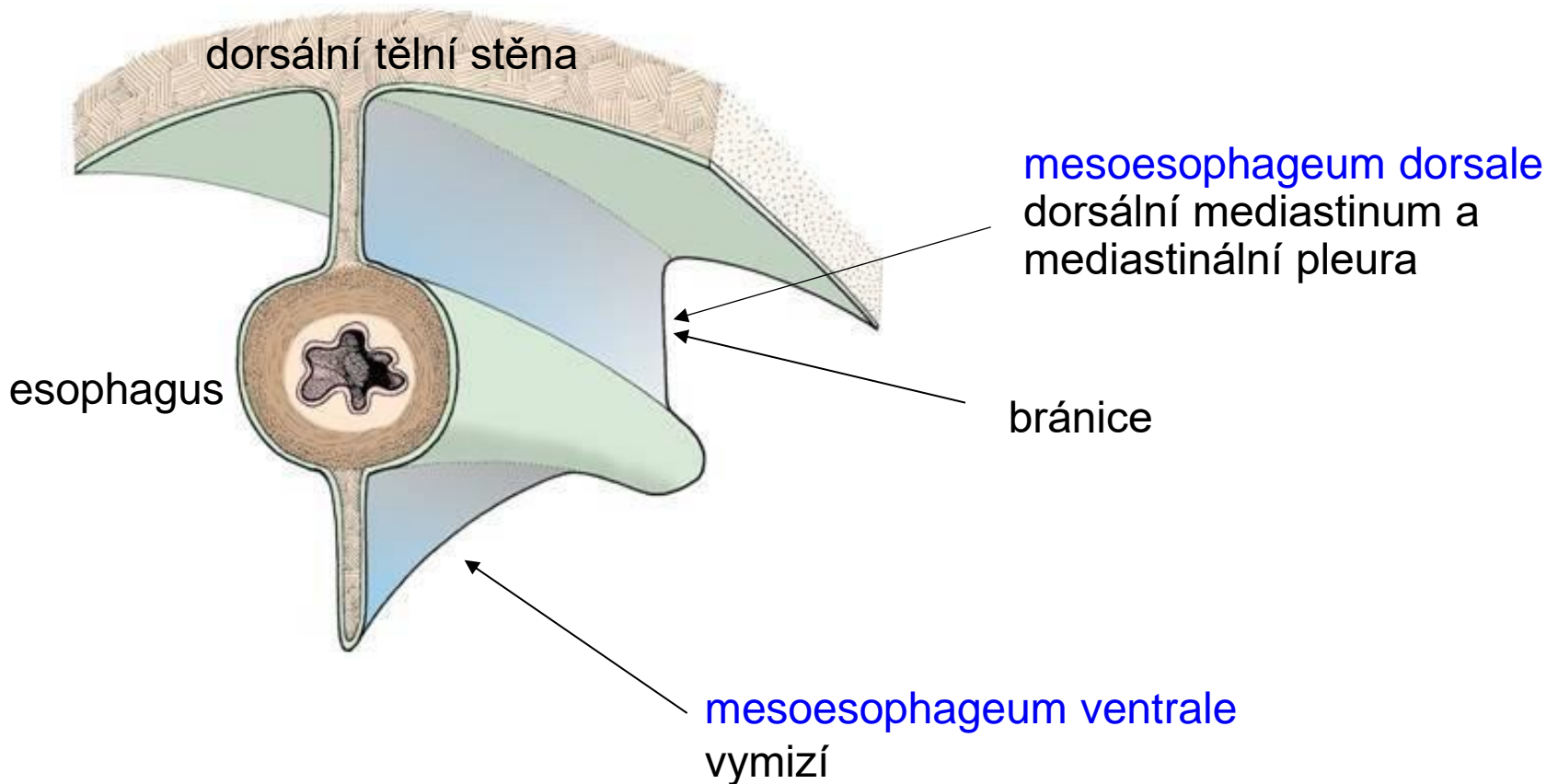


Normální vývoj

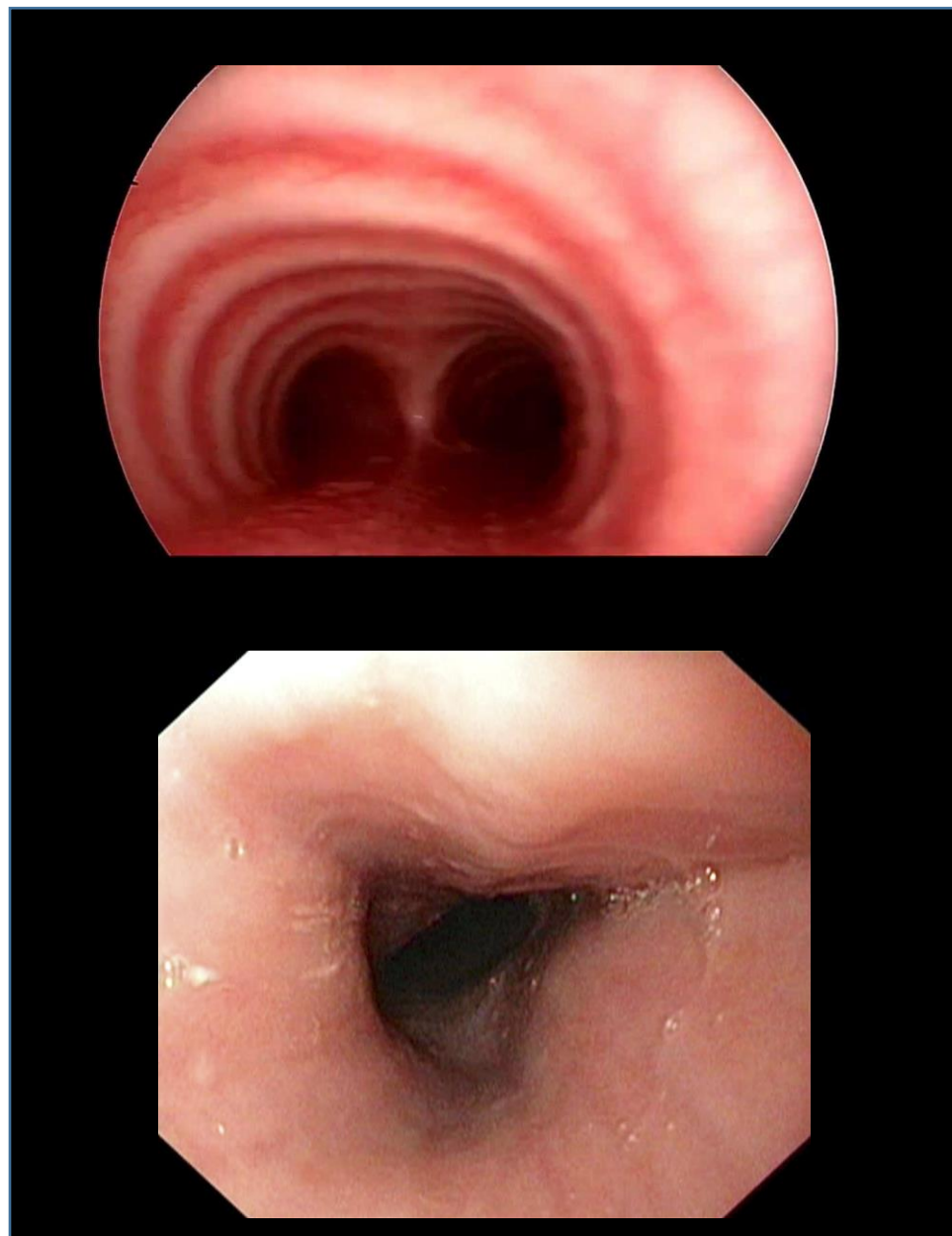
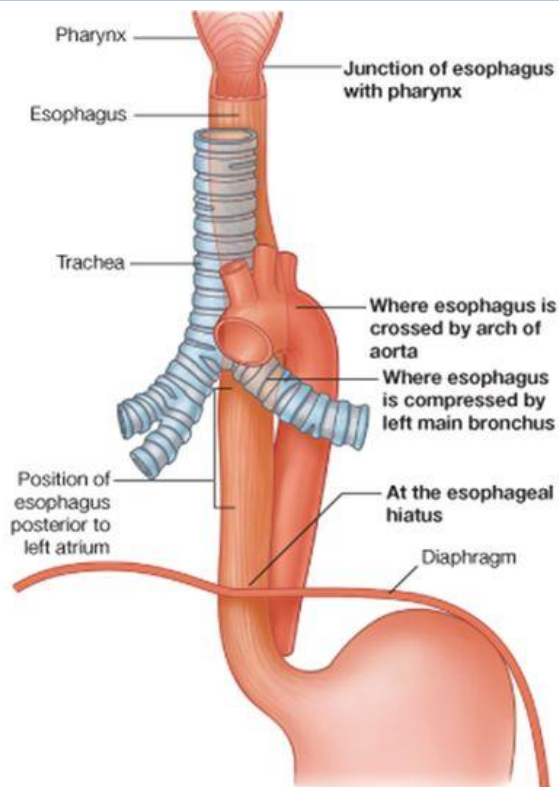
- derivát předního střeva
- tracheoezofágové septum (4. týden)
- rychlý růst kaudálně díky vývoji srdce a plic (konečná relativní délka 7. týden)
- výstelka endodermového původu
- obliterace, rekanalizace do konce 8. týdne
- svalová vrstva z mezenchymu kaudálních faryngových oblouků nebo splanchnopleury



Mezenterium – závěs **mesoesophageum**



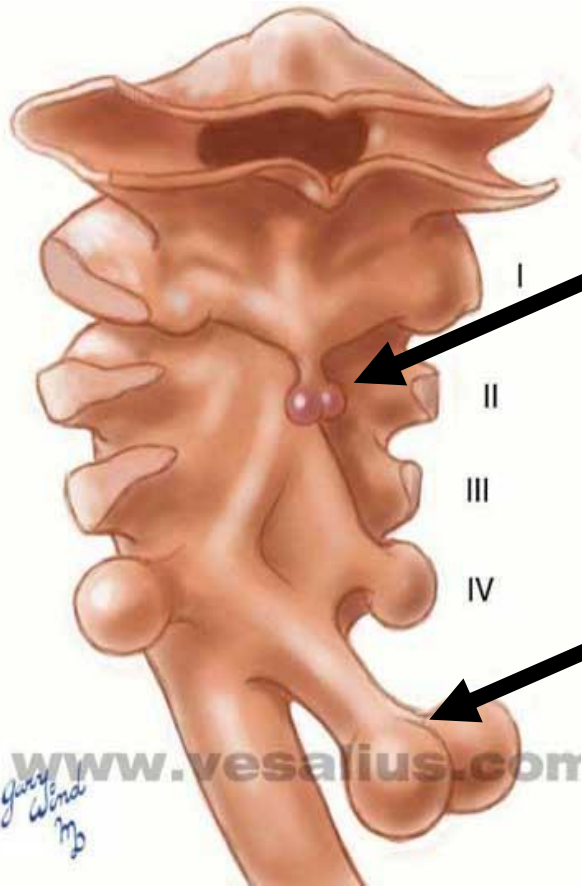
VÝVOJ JÍČNU A TRACHEY



© Elsevier. Drake et al: Gray's Anatomy for Students - www.studentconsult.com

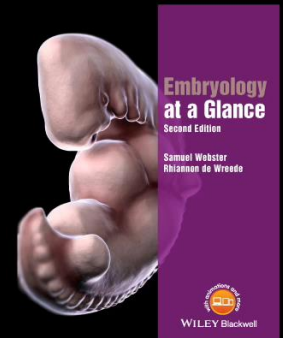
**Trachea a jícn mají
společný vývojový základ**

VÝVOJ JÍCNU A TRACHEY

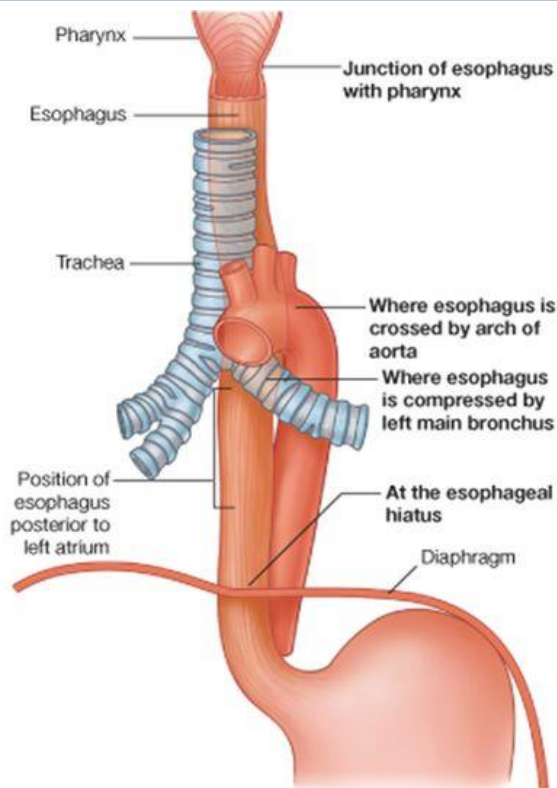


Ductus thyreoglossus a vyvíjející se gl. thyroidea

Laryngotracheální divertikulum

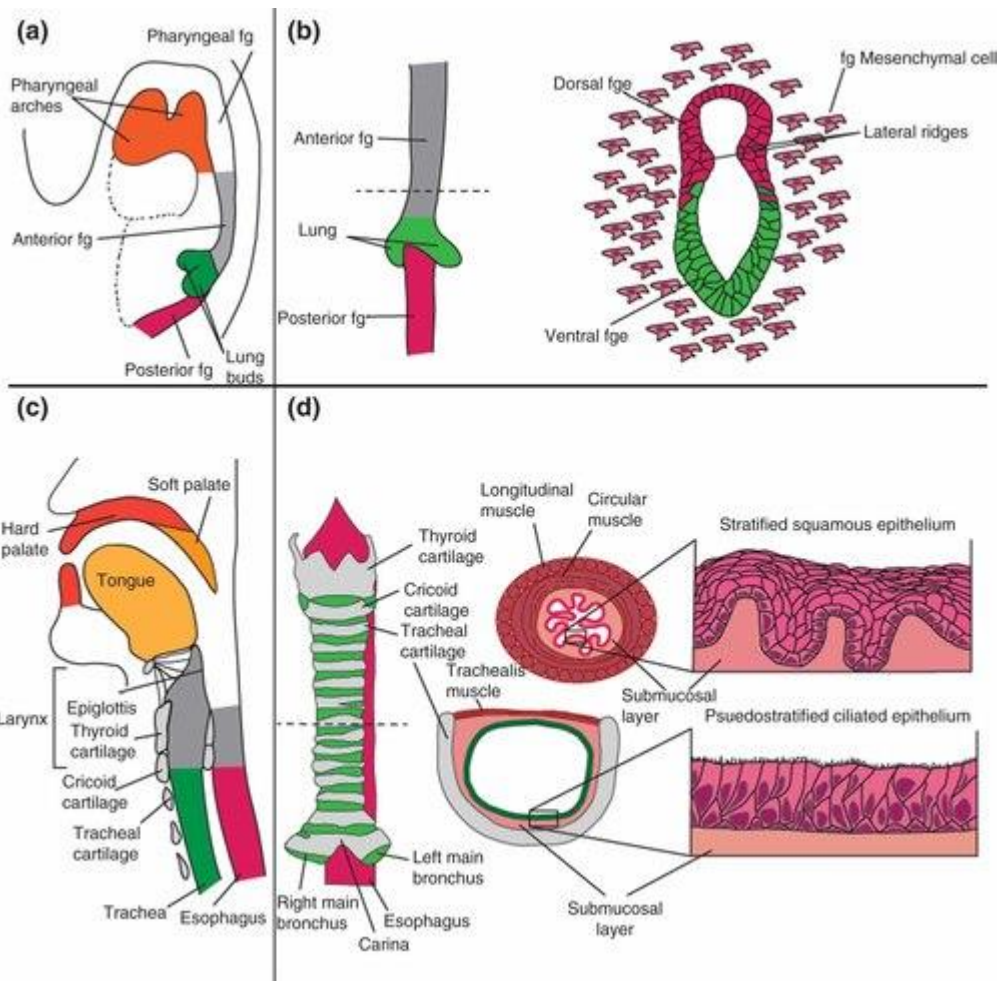


VÝVOJ JÍCNU A TRACHEY



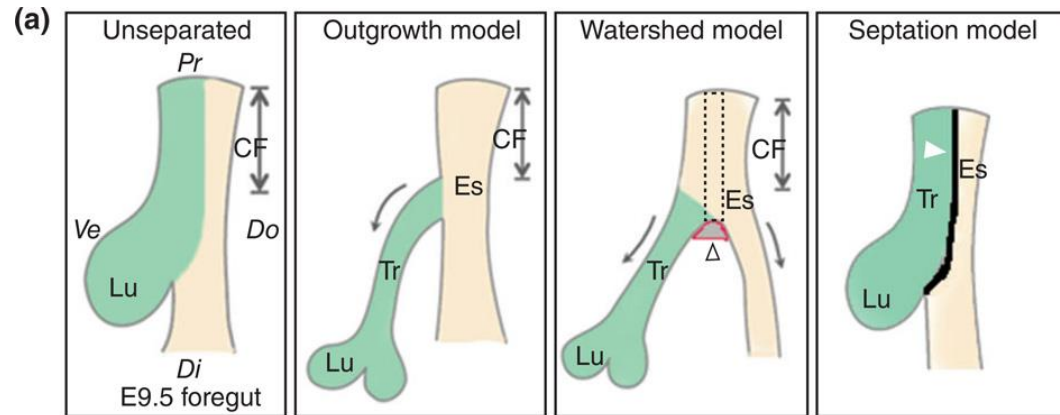
© Elsevier. Drake et al: Gray's Anatomy for Students - www.studentconsult.com

Trachea a jícen mají společný vývojový základ

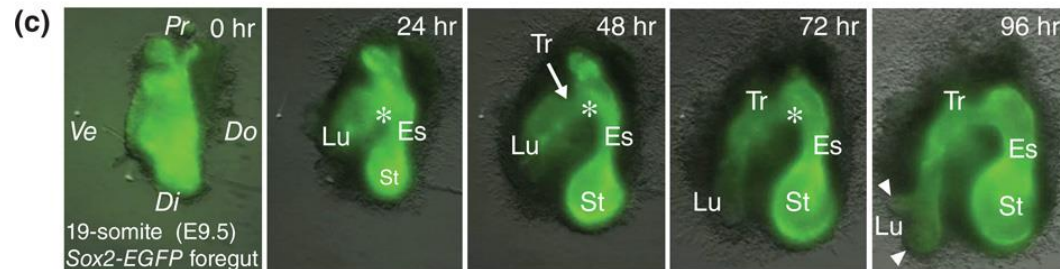
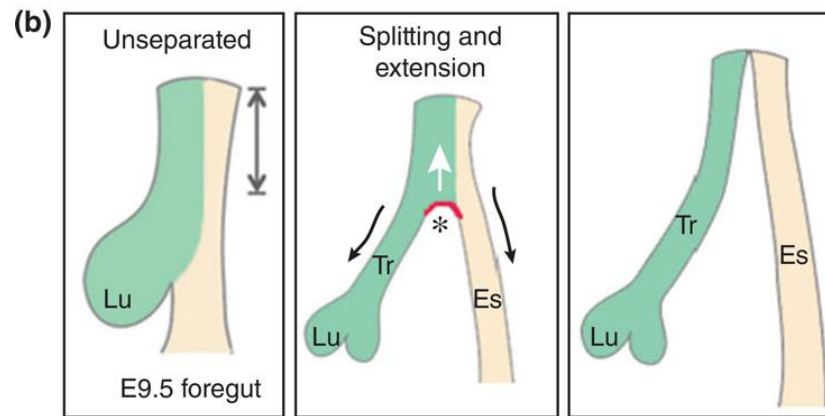


NORMÁLNÍ VÝVOJ JÍCNU A TRACHEY

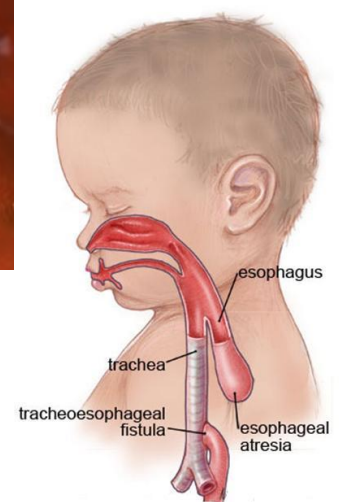
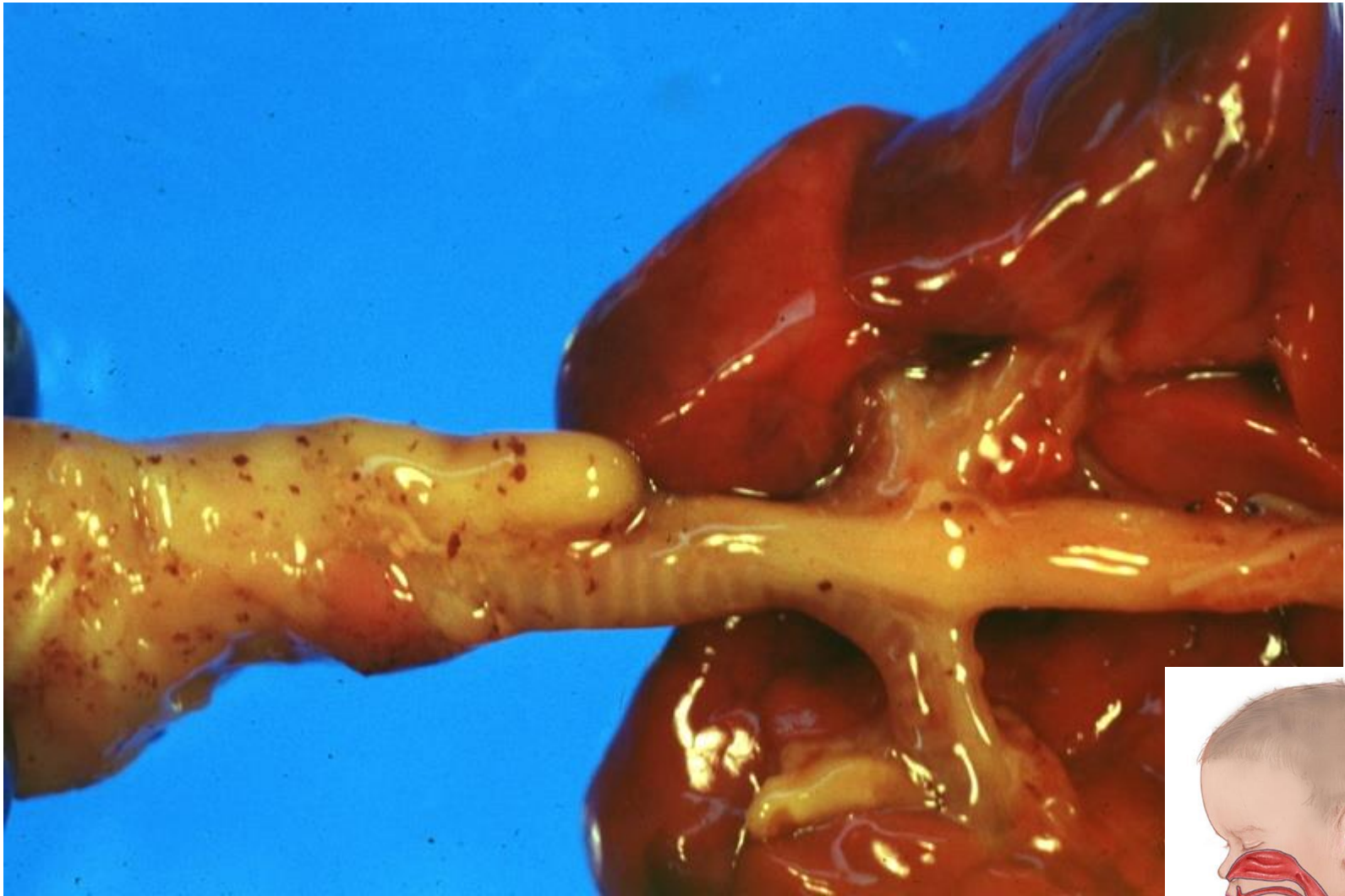
- ZAŽITÁ PŘEDSTAVA



- RECENTNÍ MODEL

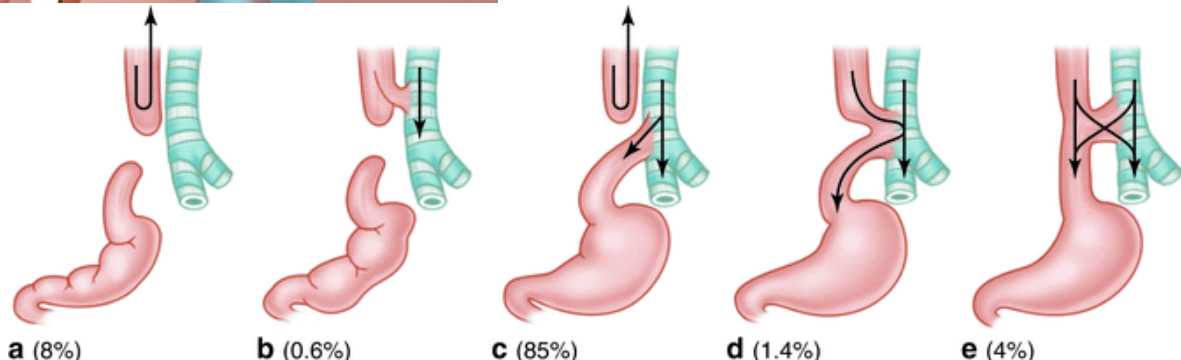
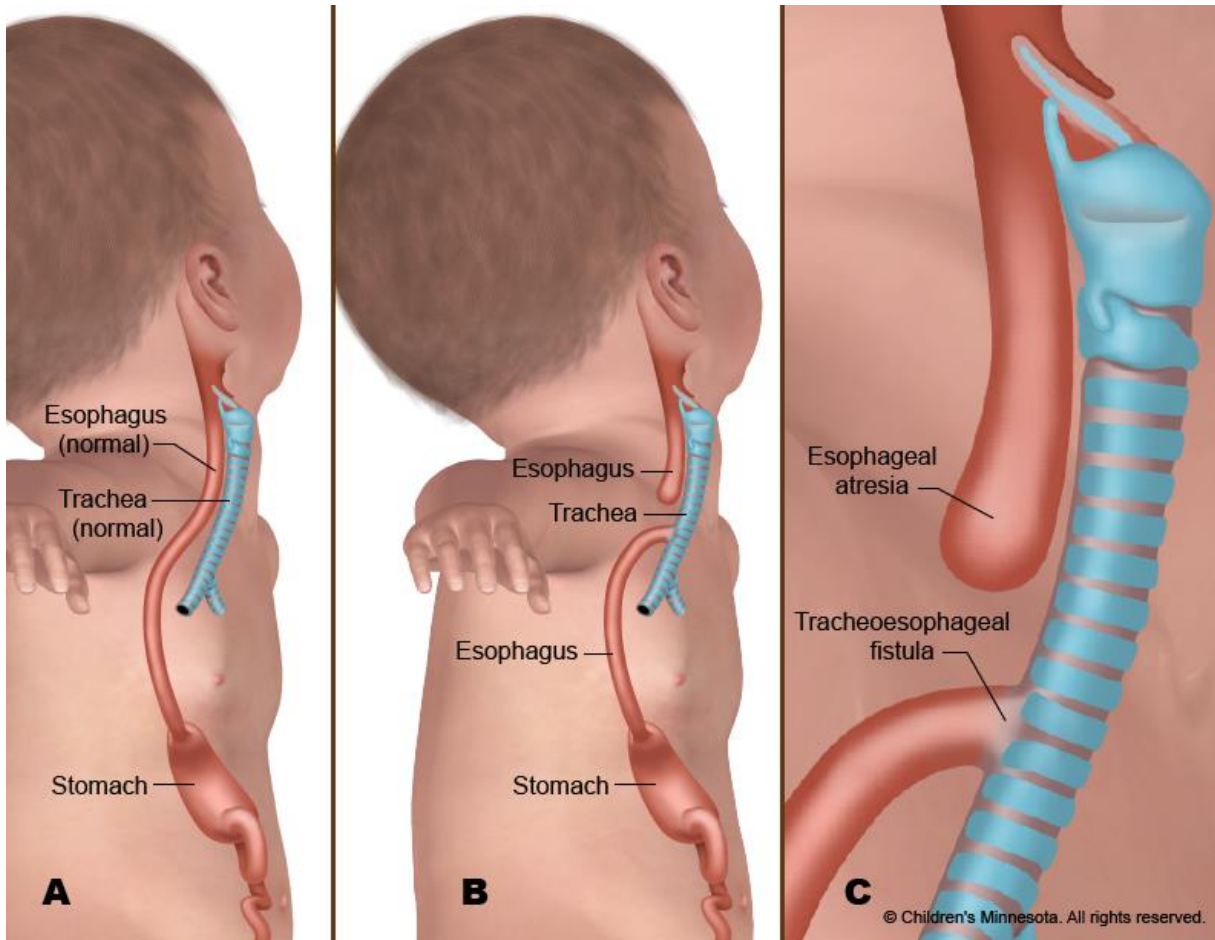


ATRESIE JÍCNU



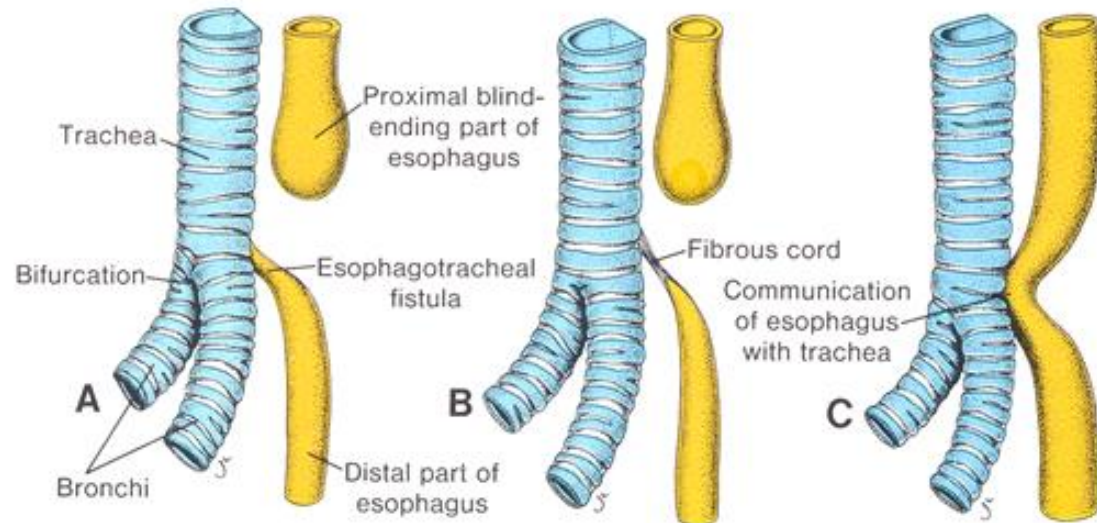
GROSS: GASTROINTESTINAL: Esophagus Atresia: Tracheoesophageal Fistula

ATRESIE JÍCNU



Atresie jícnu a tracheoefagová píštěl

- 1/3000-4500
- velmi častá asociace s tracheoefagovou píštělí (85%)
- neúplné oddělení jícnu a trachey v důsledku chybného umístění tracheoefagového septa – kombinované postižení
- izolovaná atresie jícnu v důsledku poruchy rekanalizace v 8. týdnu
- asociace s anorektální atrezií
- polyhydramnios



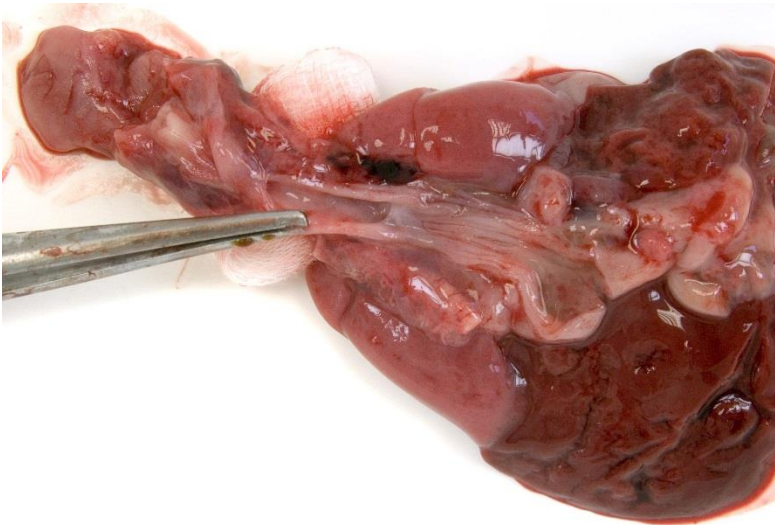
EA, TEF V REÁLNÉM KLINICKÉM KONTEXTU

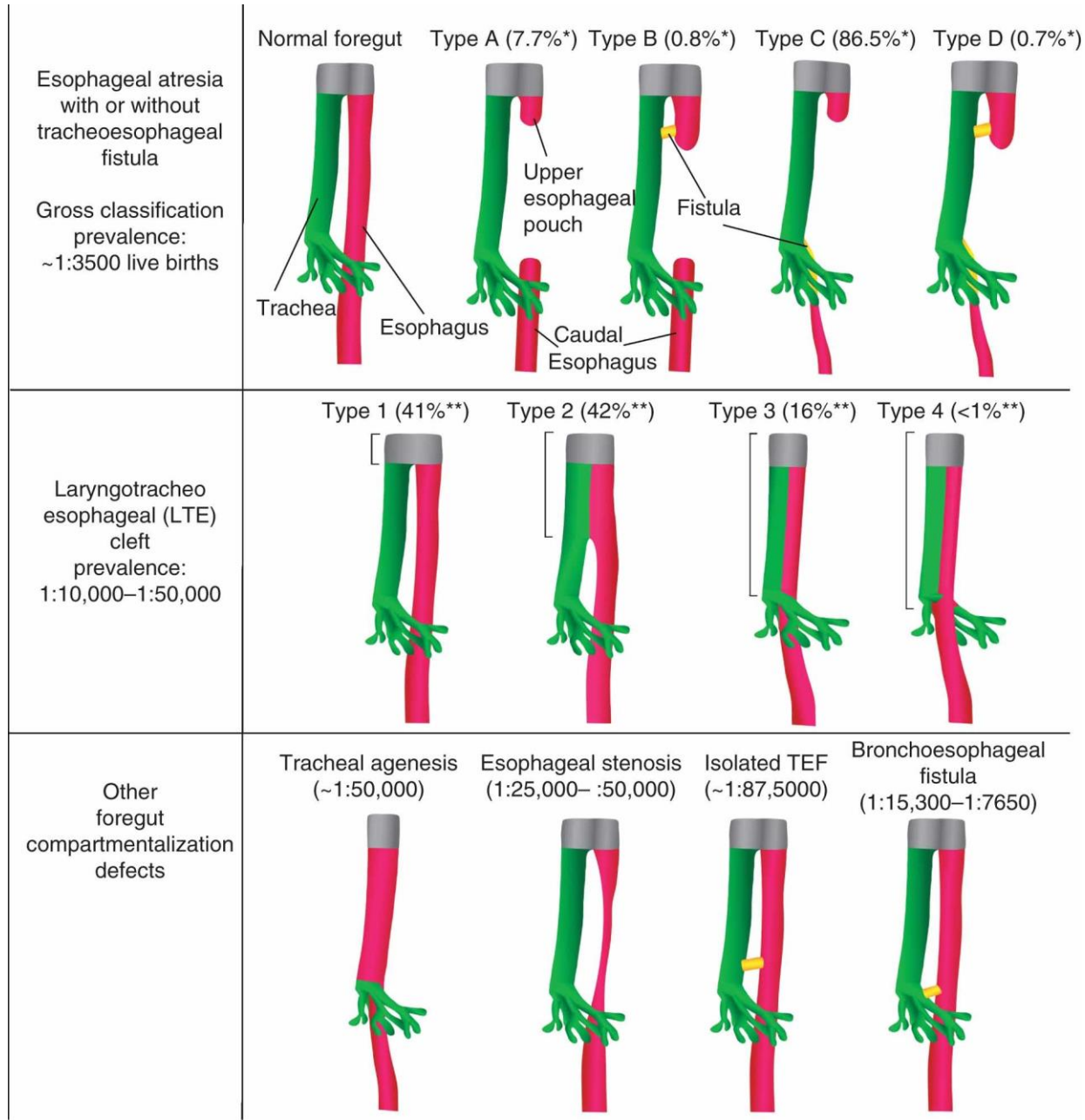
Table 1. Patient characteristics.

Patient	Gender	GA (wk+d)	BW (g)	IUGR	TSD	Outcome	Associated anomalies						Genetic anomalies
							V	A	C	R	L	Other	
SKZ_0399	M	38+4	3825	-	1	Alive	-	+	-	-	+	A, B, D, E	Gain chr12:74018363–74108097 hg19
SKZ_0401	M	34+1	2060	-	3	Alive	-	-	+	-	-	-	
SKZ_1032	M	37+4	2640	-	2	Alive	-	-	+	-	-	-	
SKZ_0106	F	34+6	1200	+	3	Deceased	-	-	-	-	-	-	CHARGE syndrome
SKZ_0150	F	38+0	2800	-	2	Alive	-	-	+	-	+	-	
SKZ_0416	F	33+5	1750	-	1	Alive	-	-	-	+	-	B	Gain chr8:66955527–66980813 hg19 (<i>de novo</i>)
SKZ_0286	M	35+6	1780	+	2	Alive	-	-	+	+	-	A	
SKZ_1344	M	42+0	3810	-	1	Alive	-	-	-	-	-	A, B	
SKZ_1003	M	37+2	3375	-	2	Alive	+	-	-	-	-	C	Loss chr14:38928454–39044917 hg19
SKZ_1470	M	31+2	1780	-	1	Alive	-	-	-	-	-	-	
SKZ_1150	F	36+2	2120	-	2	Alive	-	-	+	-	-	-	
SKZ_0845	F	41+5	3170	-	2	Alive	+	-	-	-	-	D	Loss chr12:74018363–74108097 hg19
SKZ_0123	M	37+1	2865	-	2	Alive	-	-	-	+	-	-	Loss chr3: 8,975,742–9,024,521 hg19 Gain chr16:56,937,855–57,151,796 hg19
SKZ_1248	F	37+5	2235	+	1	Alive	-	-	-	-	-	-	Gain chr1:238656294–238780616 hg19 Loss chr10:19498889–20047506 hg19
SKZ_0703	M	42+3	3800	-	1	Deceased	+	-	+	-	-	-	Gain chr3:1813064–2150011 hg19
SKZ_0673	M	40+2	3595	-	0	Alive	+	-	-	-	-	A, B	
SKZ_1466	F	41+0	3775	-	1	Alive	-	-	-	-	-	-	
SKZ_0546	F	40+5	3570	-	1	Alive	-	-	-	+	-	-	
SKZ_1037	M	40+4	3180	-	1	Alive	+	-	-	+	-	-	
SKZ_0720	M	40+1	3615	-	2	Alive	-	-	-	-	-	-	
SKZ_0876	M	36+1	1800	+	1	Deceased	-	+	+	+	-	A, F	

V: Vertebral/Rib; A: Anal; C: Cardiac; R: Renal; L: upper Limb; TSD: Time to surgery in days; F: female; M: male; GA: gestational age; wk: weeks; d: days; BW: birth weight; g: grams; IUGR: intra-uterine growth retardation; Time to surgery: time between birth and surgery; A: single umbilical artery; B: dysmorphic features (mild in patient no.1, 6 and 8); C: cleft lip, jaw and palate; D: toe anomalies; E: hypospadias; F: duodenal atresia; CHARGE: Coloboma, Heart defects, Atresia of choanae, Retardation, Genital anomalies, Ear anomalies.

- **V**ertebral defects
- **A**nal atresia
- **C**ardiac defects
- **T**racheo-esophageal fistula
- **R**enal anomalies
- **L**imb abnormalities.



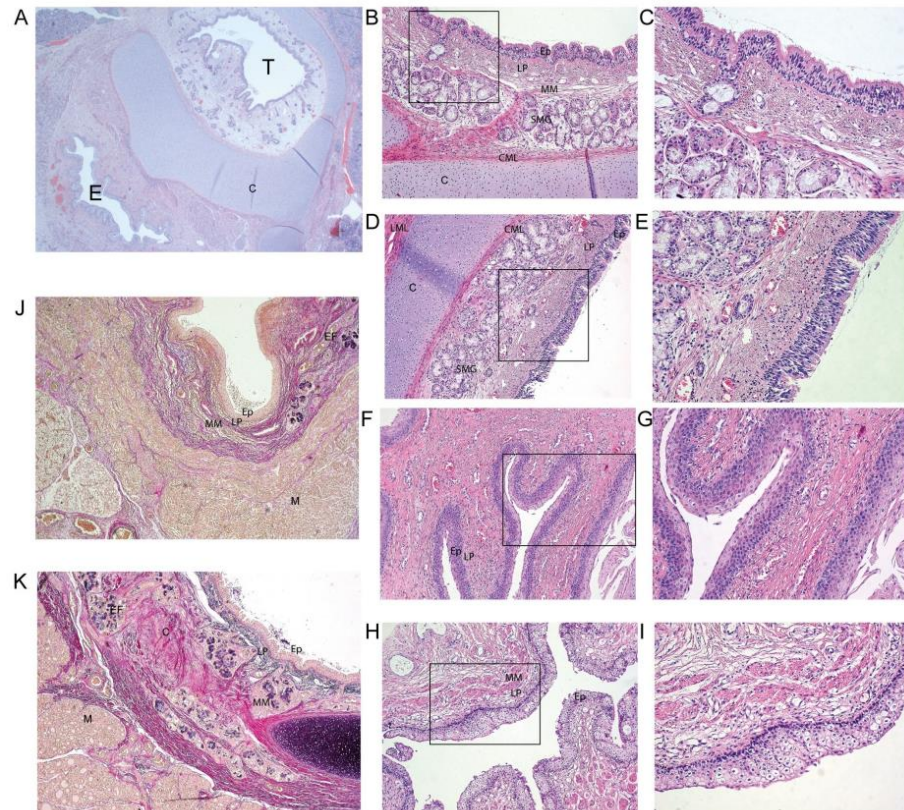
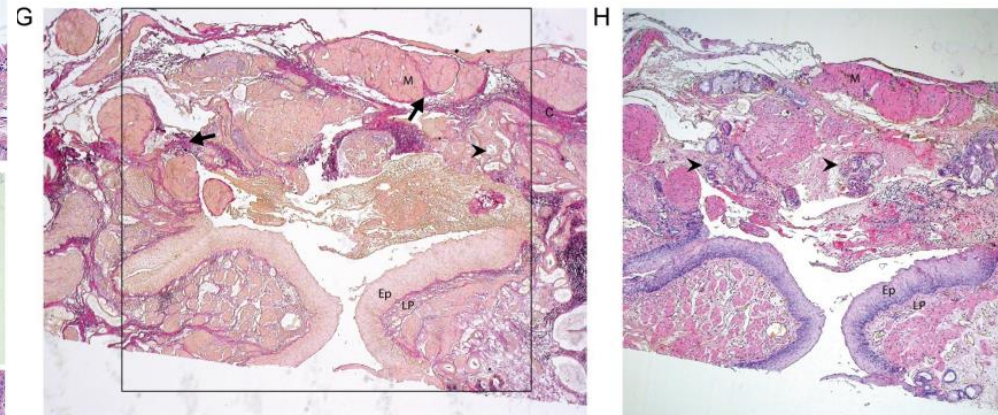
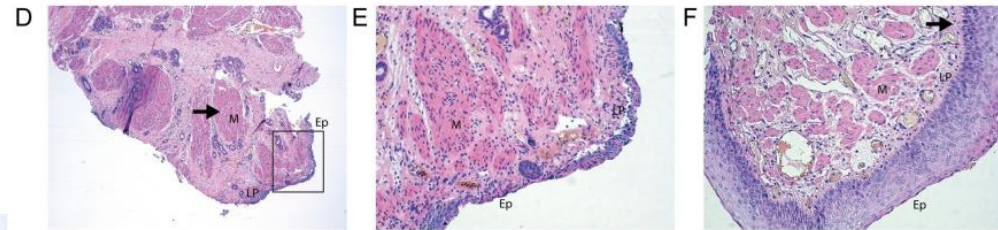
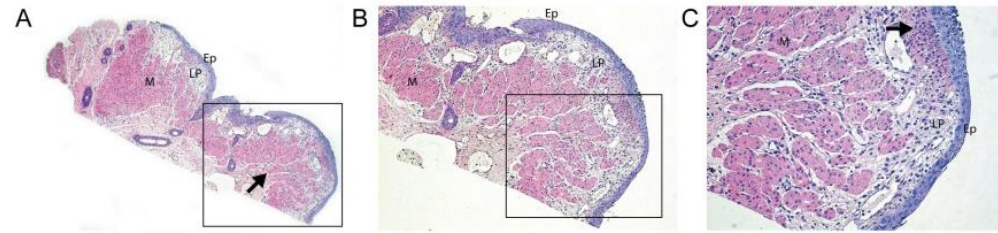


- Komplexní porucha geneticky

Table 3. Enriched pathways.

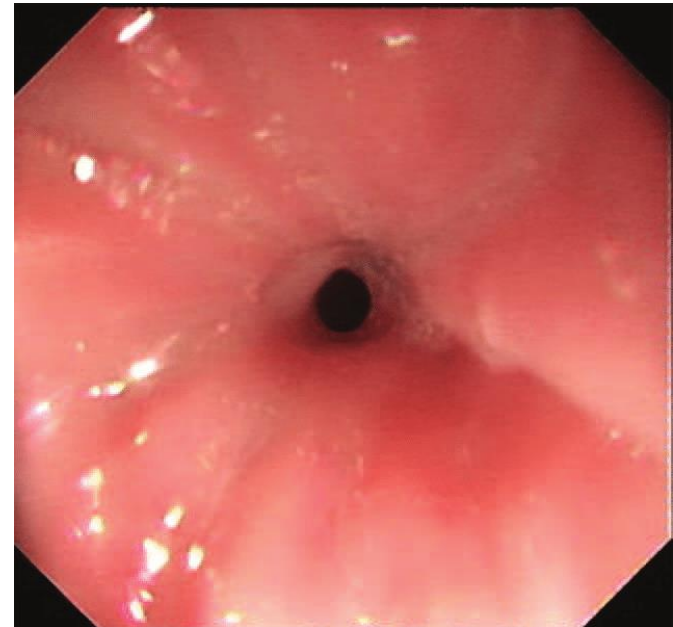
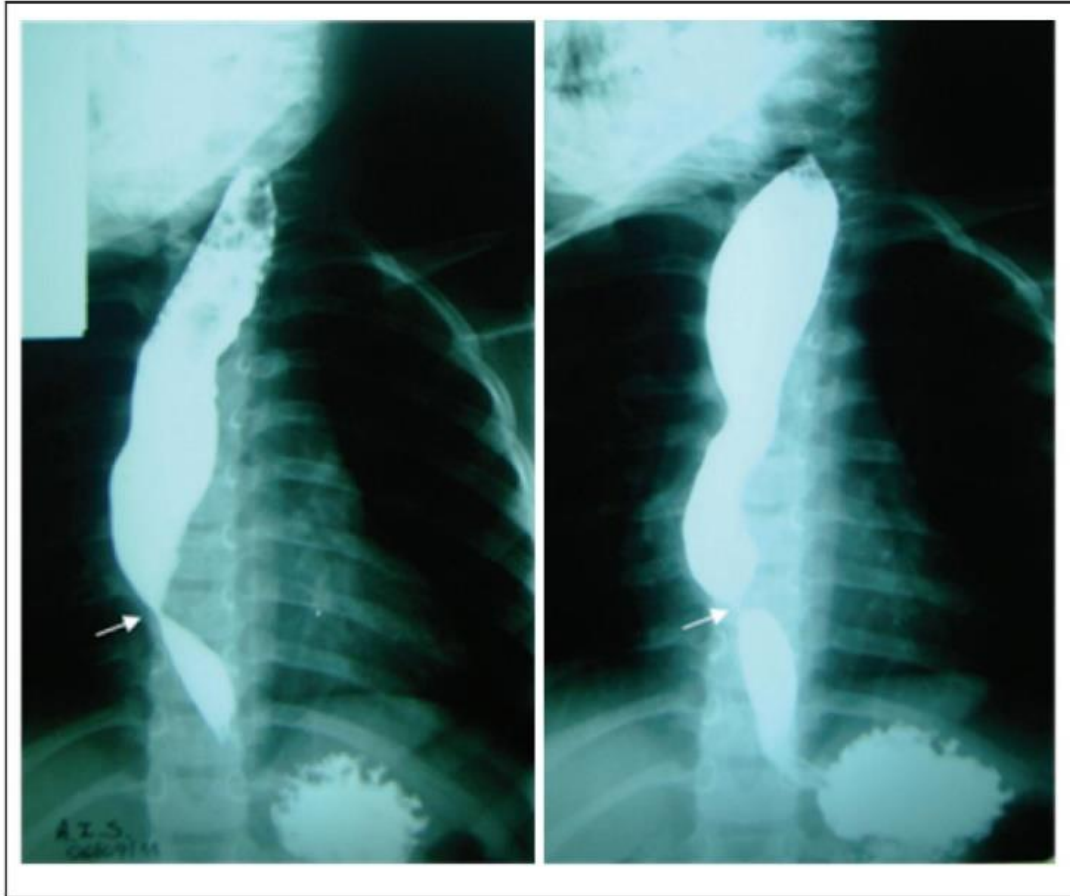
	Canonical Pathways	Z score	E vs TEF	Z score	T vs TEF	Remarks
1	Integrin Signaling	-3.000	6.488	-3.000	6.488	ECM, AC
2	HOTAIR Regulatory Pathway	1.789	4.535	0.894	4.535	D
3	Paxillin Signaling	-2.714	4.039	-2.714	4.039	ECM, AC
4	Superpathway of D-myo-inositol (1,4,5)-trisphosphate Metabolism	-1.633	3.386	-1.633	3.386	SMC?
5	TCA Cycle II (Eukaryotic)	-2.449	3.278	-2.449	3.278	E
6	D-myo-inositol (1,4,5)-trisphosphate Degradation	-2.236	3.157	-2.236	3.157	SMC?
7	Calcium Signaling	-2.138	3.015	-1.604	3.015	SMC
8	PTEN Signaling	1.604	2.818	1.604	2.818	D; AP
9	Actin Cytoskeleton Signaling	-1.698	2.717	-1.698	2.717	AC; SMC
10	ERK/MAPK Signaling	-1.886	2.579	-1.414	2.579	D
11	Regulation of Actin-based Motility by Rho	-2.111	2.504	-2.111	2.504	AC; SMC
12	Signaling by Rho Family GTPases	-1.698	2.489	-1.698	2.489	AC; SMC
13	Salvage Pathways of Pyrimidine Ribonucleotides	-1.508	2.398	-1.508	2.398	
14	Ephrin B Signaling	1.890	2.331	1.890	2.331	D
15	Cardiac Hypertrophy Signaling	-2.065	2.243	-1.606	2.243	
16	IGF-1 Signaling	-2.121	2.169	-2.121	2.169	D; e.g. activates 10 and 29
17	BMP signaling pathway	-1.890	1.868	-1.134	1.868	D
18	Actin Nucleation by ARP-WASP Complex	-2.121	1.830	-2.121	1.830	AC; SMC
19	CDK5 Signaling	-0.333	1.643	-1.667	1.643	AC; N
20	Aggrin Interactions at Neuromuscular Junction	-2.121	1.609	-2.121	1.609	D; (S)MC; N
21	Thrombin Signaling	-2.111	1.606	-1.508	1.606	
22	Glioma Signaling	-1.667	1.594	-1.000	1.594	
23	Netrin Signaling	-1.890	1.592	-1.890	1.592	N
24	Endocannabinoid Cancer Inhibition Pathway	-2.111	1.571	-2.111	1.571	
25	Gluconeogenesis I	-2.000	1.568	-2.000	1.568	E
26	Apelin Liver Signaling Pathway	2.000	1.568	2.000	1.568	
27	Neuregulin Signaling	-1.890	1.556	-1.890	1.556	N
28	B Cell Receptor Signaling	-1.732	1.416	-1.155	1.416	
29	PI3K/AKT Signaling	-1.508	1.311	-0.905	1.311	D; ECM
30	Regulation of eIF4 and p70S6K Signaling	-1.890	1.307	-1.134	1.307	

- Komplexní porucha i histologicky



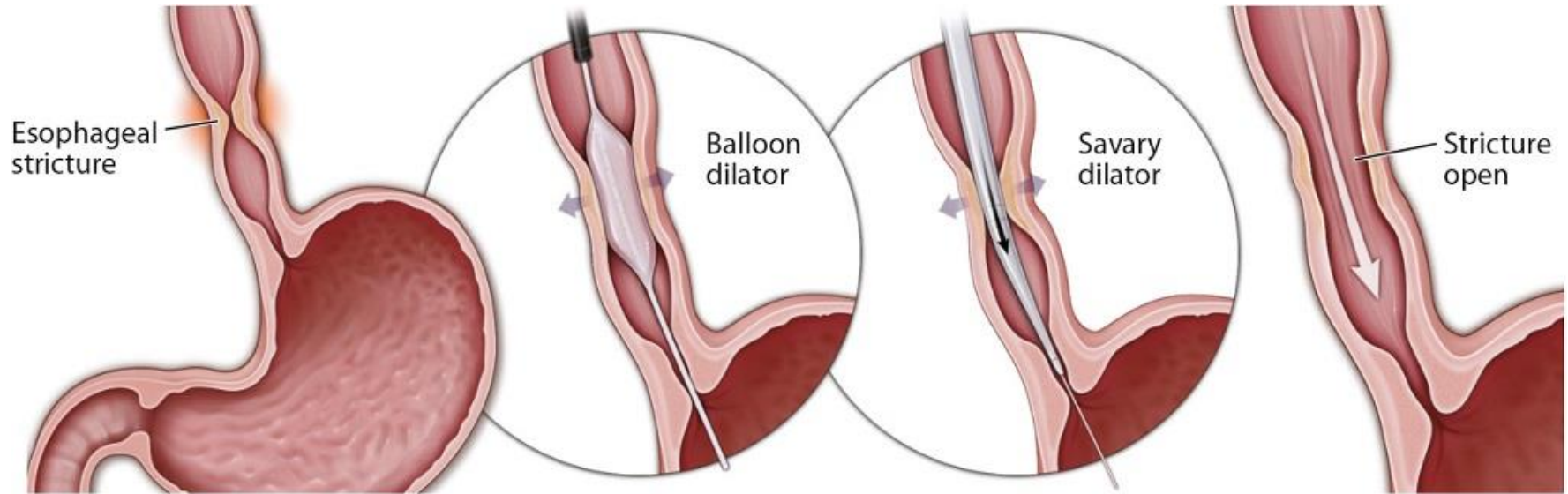
Stenóza jícnu

- zúžení lumen obvykle v důsledku neúplné rekanalizace nebo hypotrofie cévního zásobení



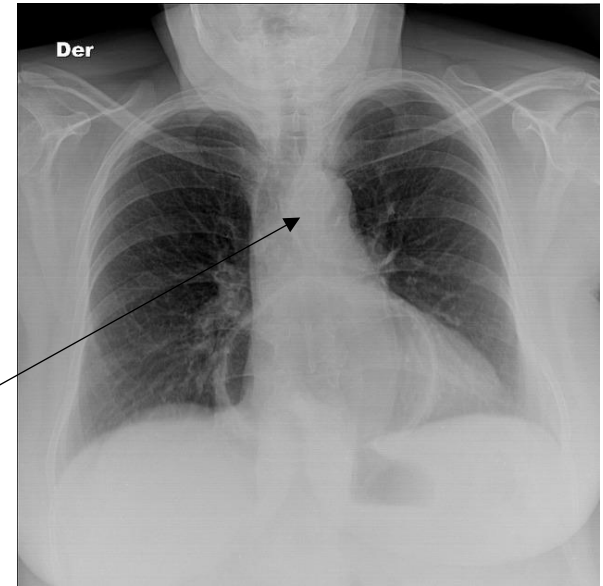
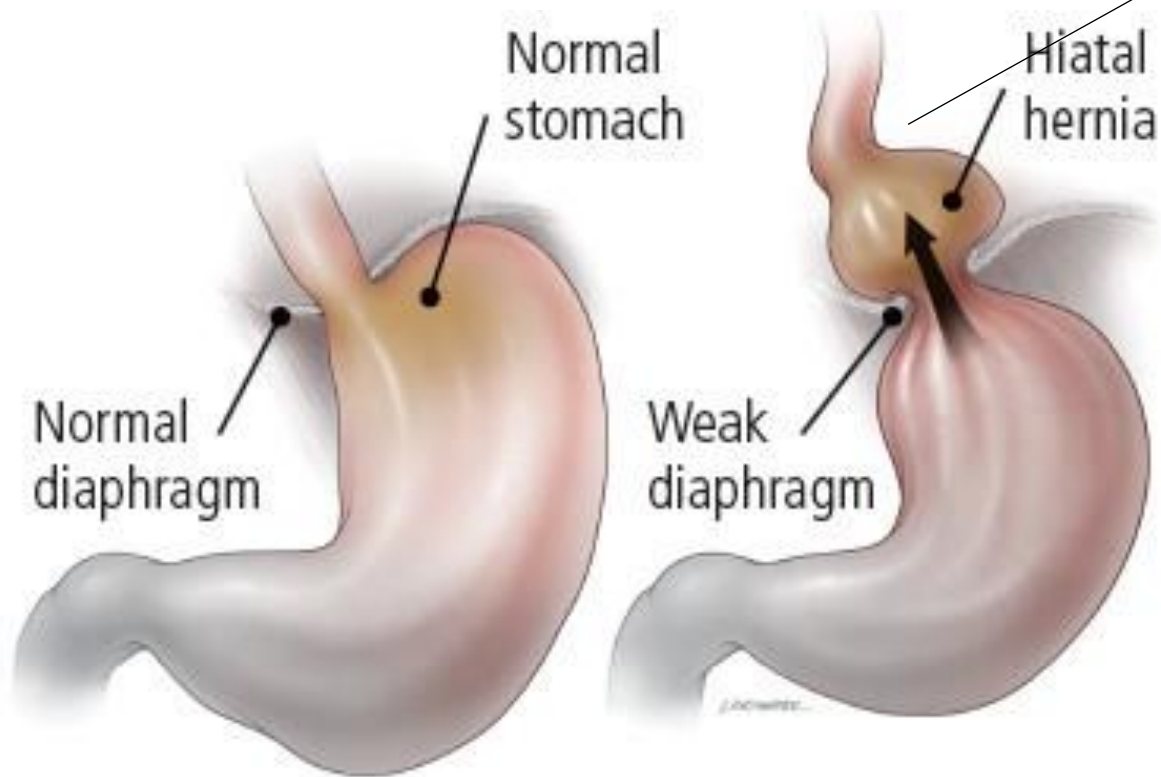
Stenóza jícnu

- zúžení lumen obvykle v důsledku neúplné rekanalizace nebo hypotrofie cévního zásobení



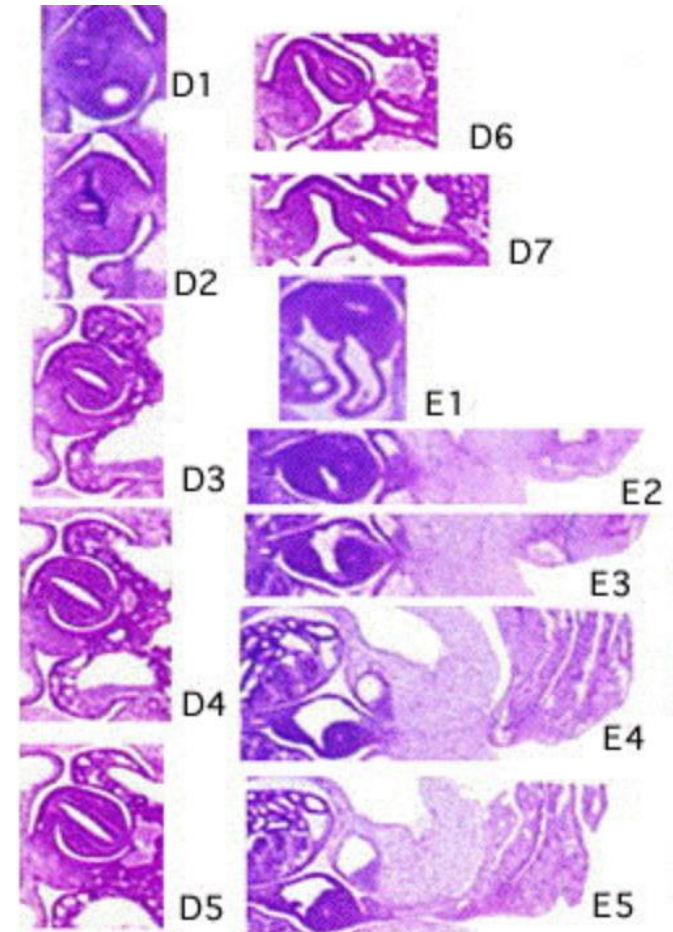
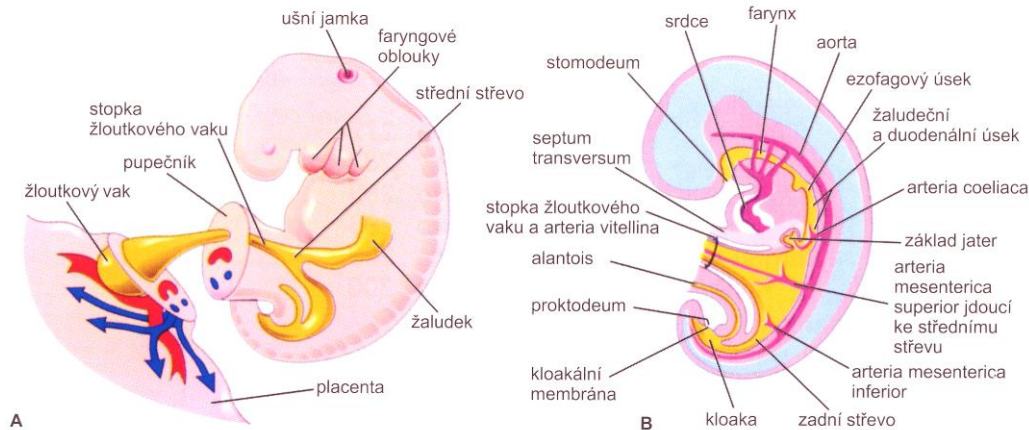
Krátký jícen

- vrozená hiátová hernie (dislokace žaludku → hiatus oesophagicus)



Normální vývoj

- derivát předního střeva
- fusiformní dilatace (4. týden) v mediální rovině
- podélná a ventrolaterální expanze → vznik velké a malé křivky
- rotace žaludku



ŽALUDEK

- rotace žaludku
- 90°

ventrální malá kurvatura → doprava

dorsální velká kurvatura → doleva

levá strana → ventrálně

pravá strana → dorsálně

kraniální část → doleva kaudálně

kaudální část → doprava kraniálně

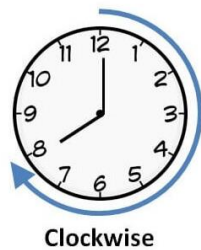
výsledná anatomická poloha l. a p.

nervus vagus



ŽALUDEK

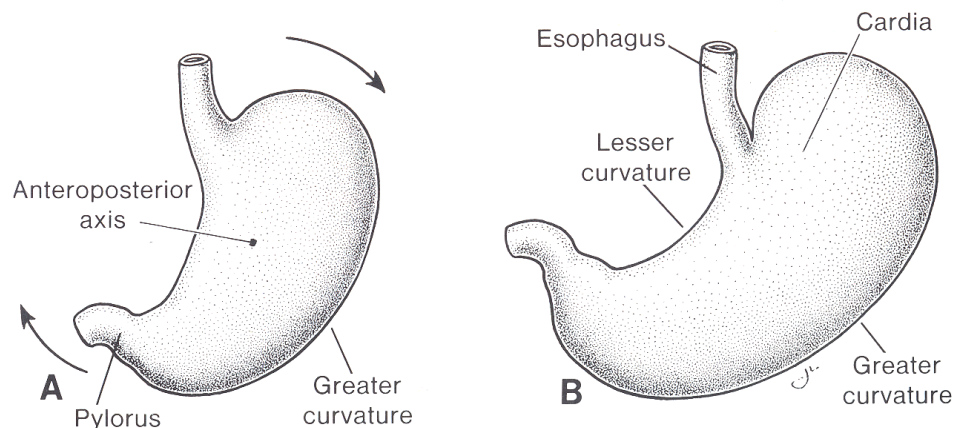
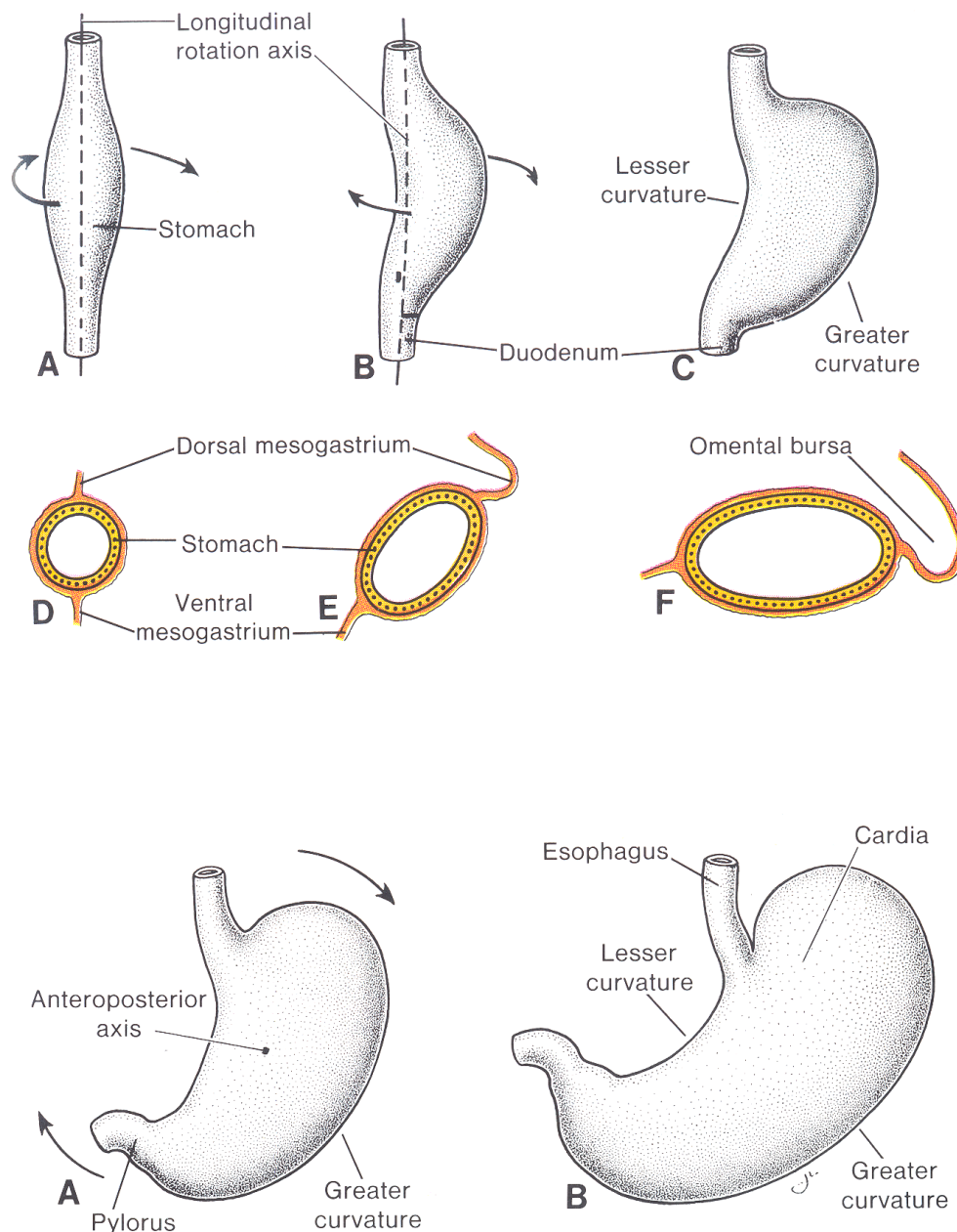
- rotace žaludku
- 90°



ventrální malá křivatura → doprava
dorsální velká křivatura → doleva
levá strana → ventrálně
pravá strana → dorsálně
kraniální část → doleva kaudálně
kaudální část → doprava kraniálně

výsledná anatomická poloha l. a p.
nervus vagus

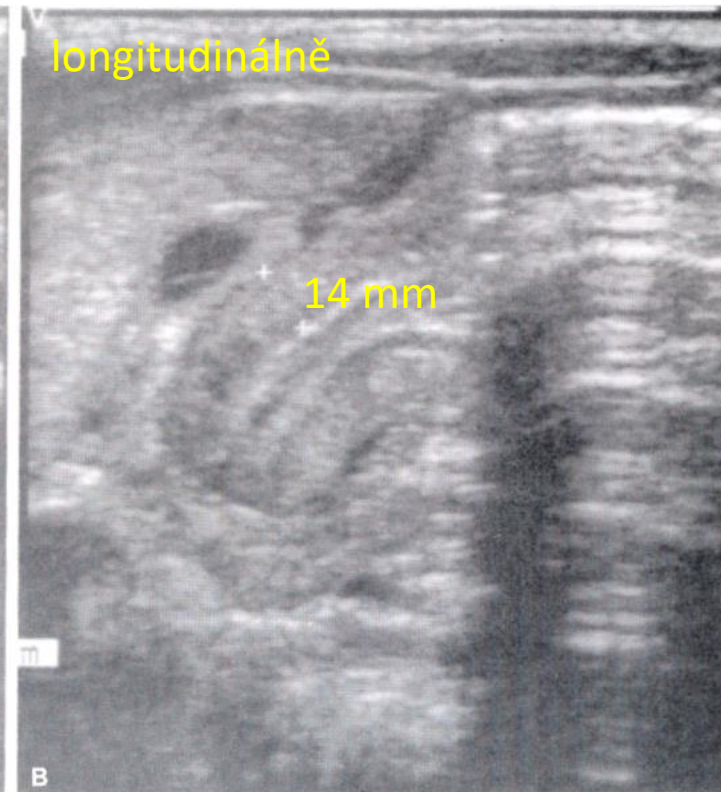
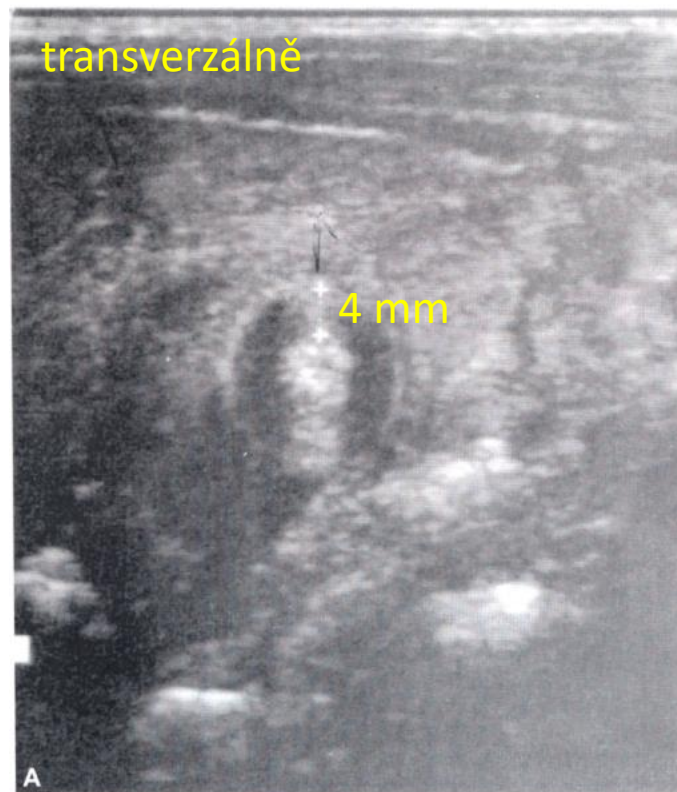
- mezenteria žaludku
- mezogastrium dorsale (zadní)
→ bursa omentalis a omentum majus
- mezogastrium ventrale (přední)
→ fixace žaludku a duodena



- relativně vzácné

Vrozená hypertrofická pylorostenóza

- 1/150 (chlapci), 1/750 (děvčata)
 - hypertrofie cirkulární vrstvy pyloru (distální sfinkter)
- těžká stenóza pyloru a obstrukce pasáže tráveniny
- projektilový vomitus



DUODENUM

Normální vývoj

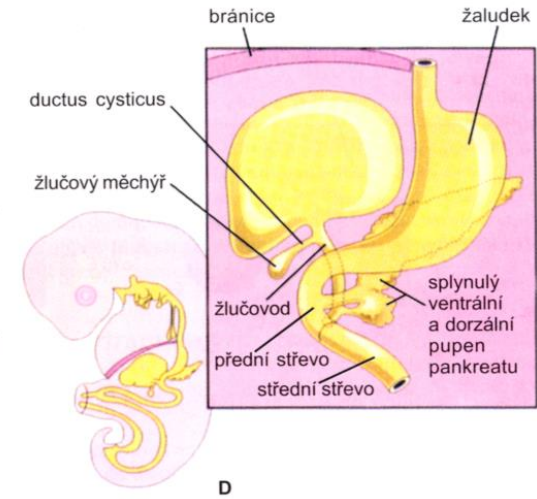
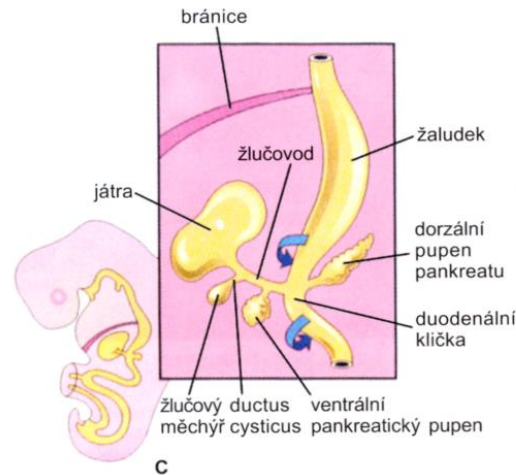
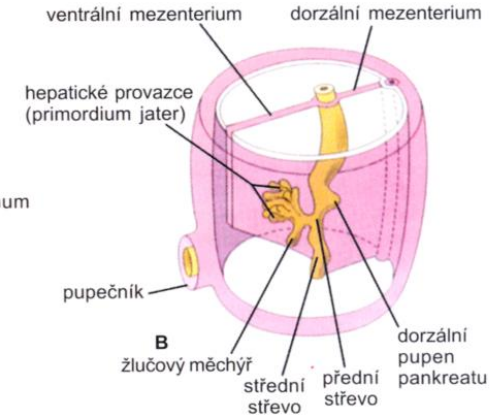
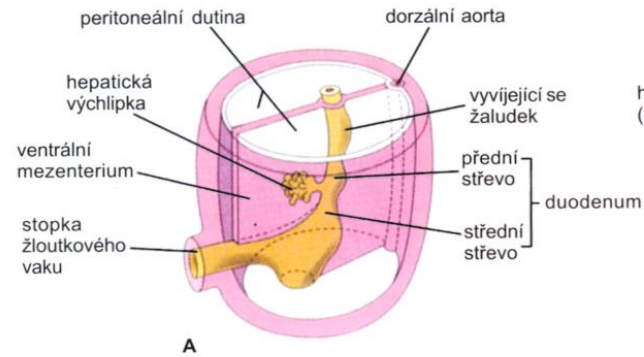
- dvojí původ: kaudální přední a kraniální střední střevo

- duodenální klička

- 5.a 6. týden – obliterace v důsledku proliferace endodermu, rekanalizace 8. týden

- úzký vztah s vývojem jater a pankreatu

- důsledek rotace žaludku a duodena - retroperitoneální poloha duodena a pankreatu



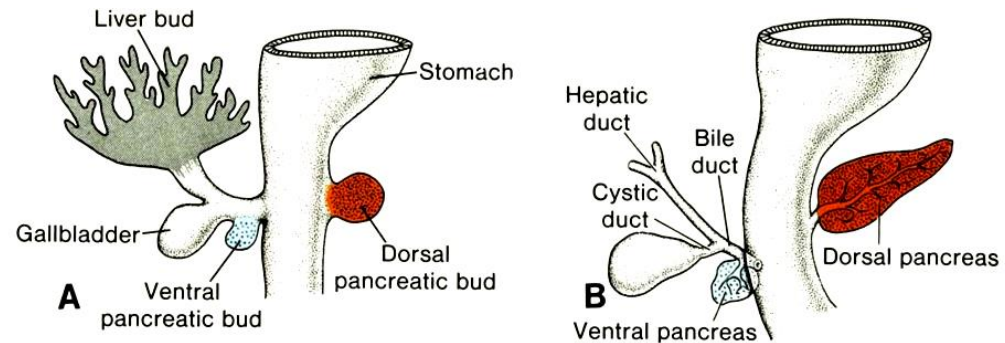
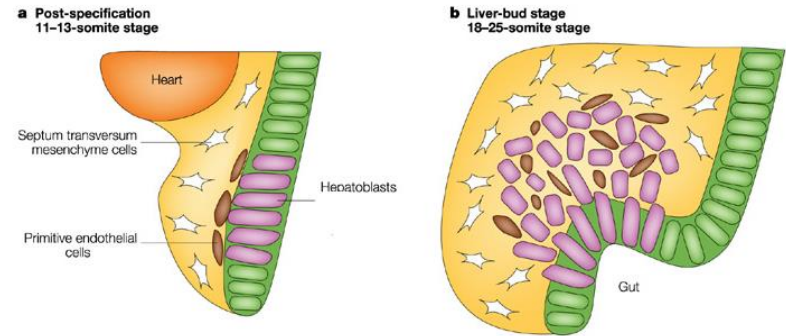
Stenóza duodena

- porucha vakuolizace → neúplná rekanalizace většinou horizontální nebo ascendentní části duodena
- úplná okluze duodena a duodenální atrezie
- většinou součástí komplexních syndromů nebo poruch (Downův syndrom, kardiovaskulární anomálie, anorektální anomálie, atd.)
- distenze epigastria, polyhydramnios



Normální vývoj

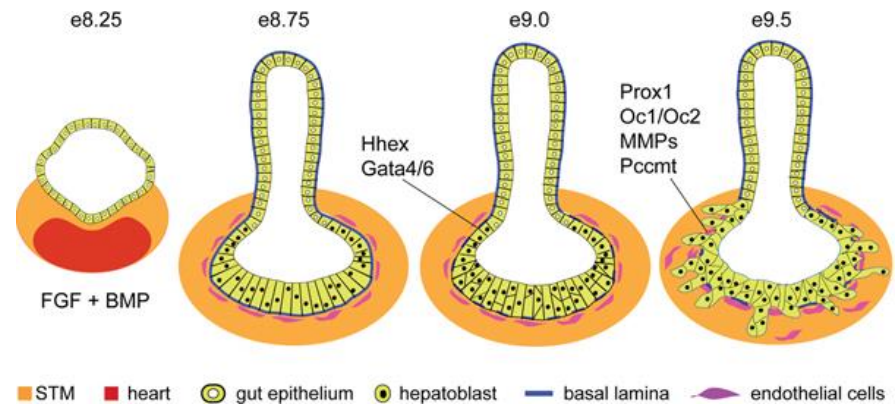
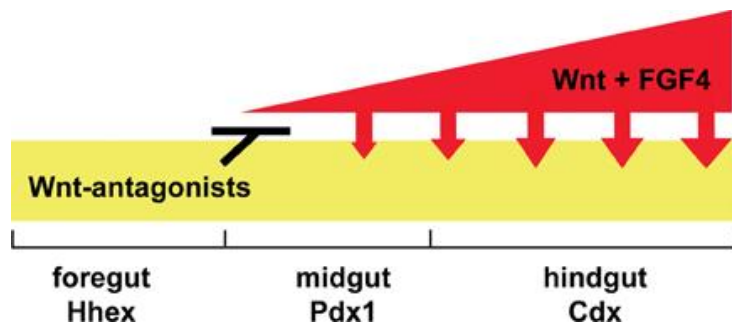
- Výchlipka ventrální stěny embryonálního duodena – jaterní divertikulum (4. týden)
- Pars hepatica (parenchym + ductus hepaticus) a pars cystica (ductus cysticus + žlučník) vytváří d. choledochus
- Rychle proliferující buňky pronikají do septum transversum (mesodermální ploténka mezi perikardiální dutinou a žloutkovým vakem) a vrůstají do ventrálního mesenteria
- Jaterní trámce → parenchym
- Interakce mezi buňkami jaterních trámců a vv. omphalomesentericae indukují vznik jaterních sinusoid
- Vazivo, Kupfferovy a hematopoetické buňky – z mesodermu septum transversum
- Mesoderm na povrchu diferencuje ve viscerální peritoneum



- 10. týden
 - 10% těla
 - hematopoeze
- 12. týden - produkce žluči

JÁTRA

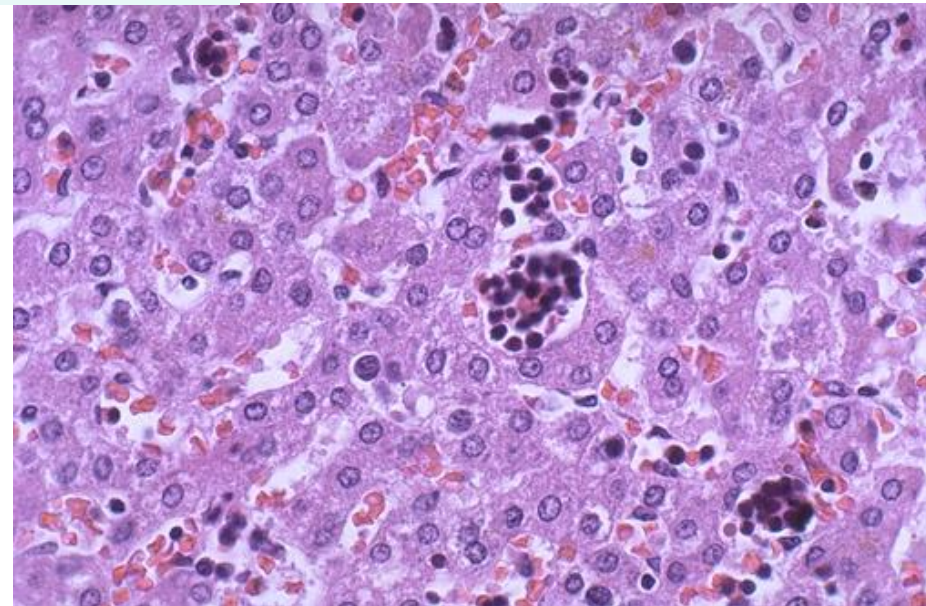
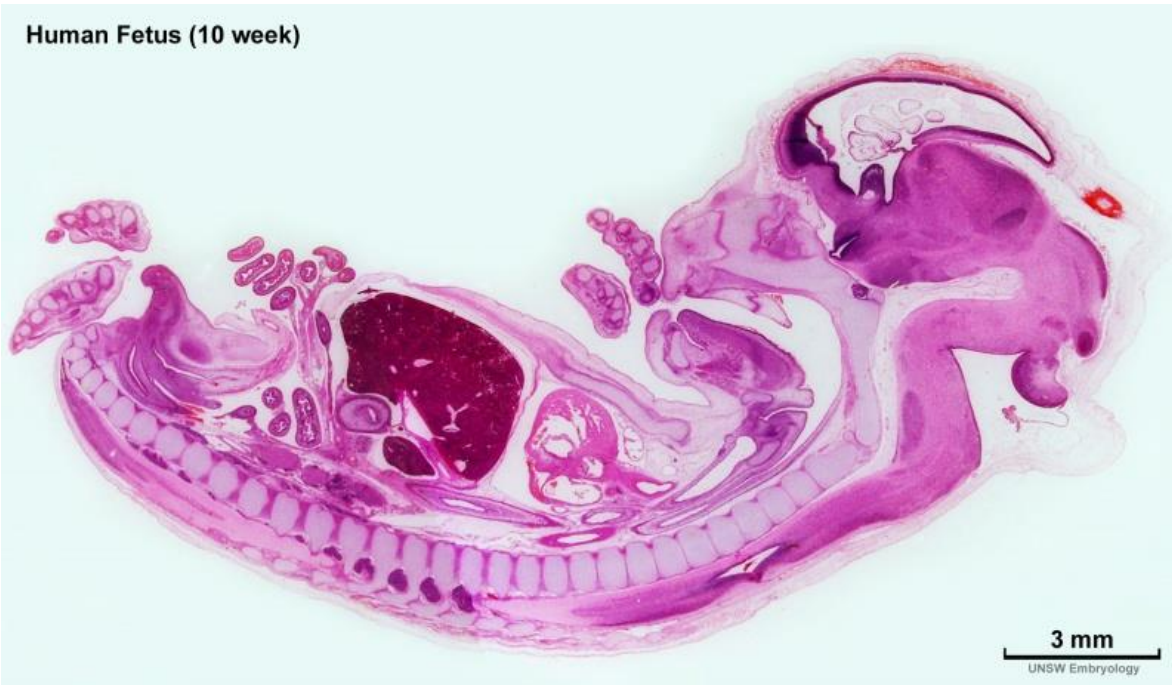
- Diferenciace endodermu a vytvoření primitivního střeva
- Růstové faktory mezodermu určují identitu jednotlivých oddílů



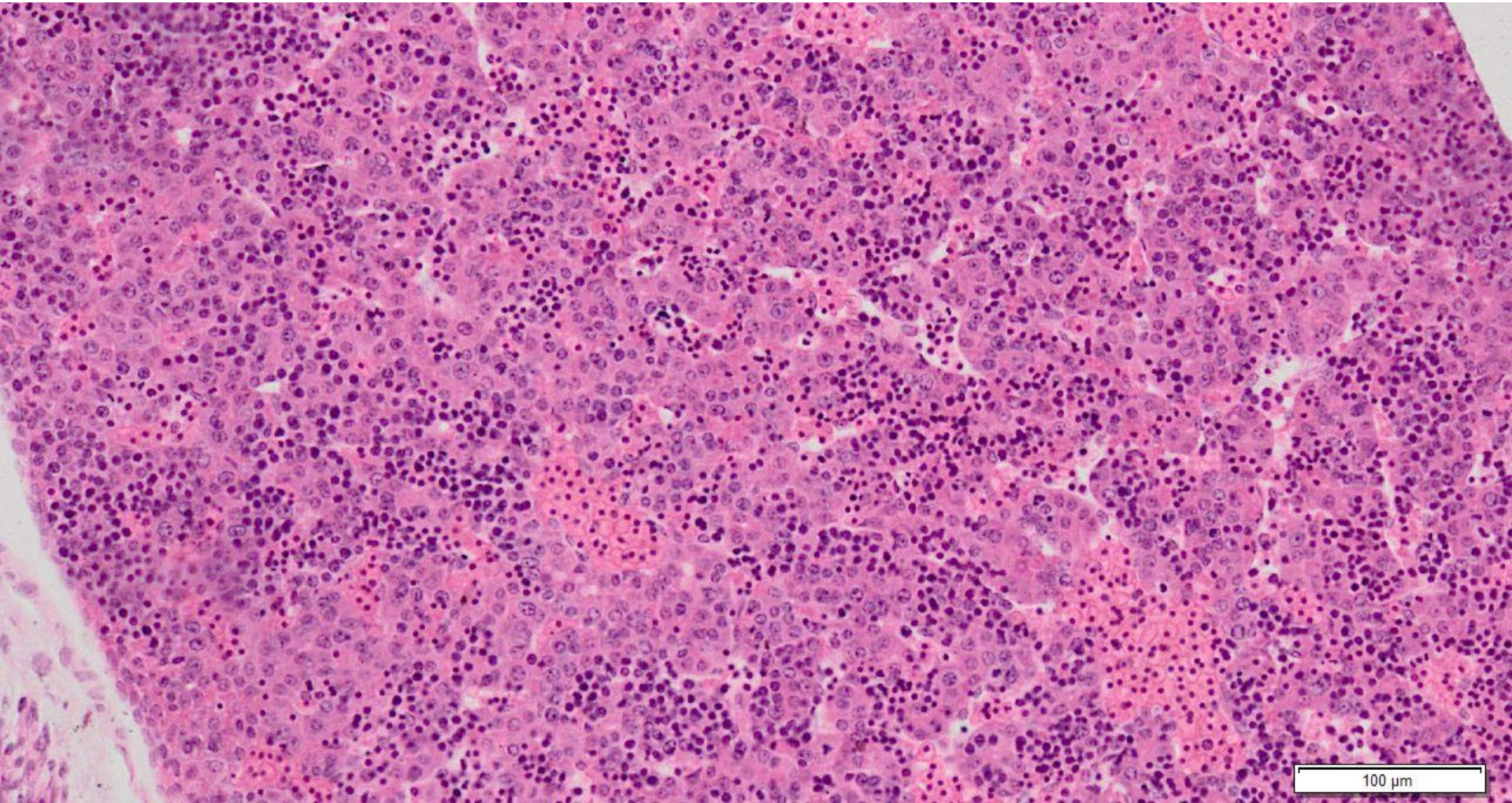
- Interakce s mezodermem septum transversum a vv. omphalomesentericae

JÁTRA A HEMATOPOEZE

Human Fetus (10 week)



JÁTRA A HEMATOPOEZE

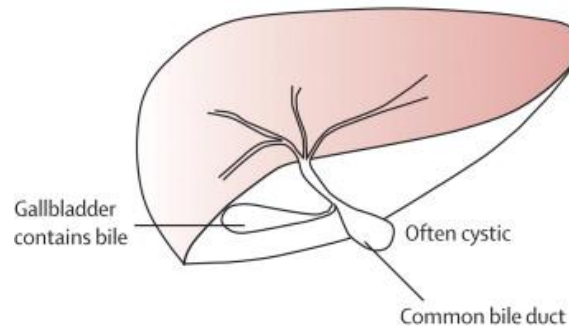


Aksesorní vývody (ductus hepatici accessorii)

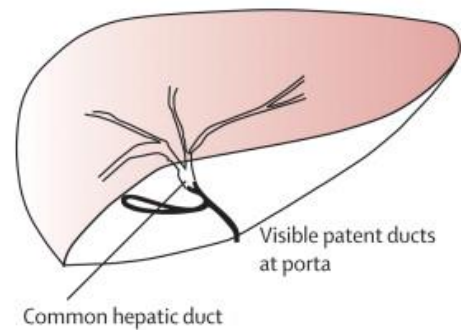
Extrahepatální atrézie žlučových cest

- 1:10 000-15 000
- okluze v porta hepatis (>85%)
- porucha rekanalizace → perzistence solidního stádia

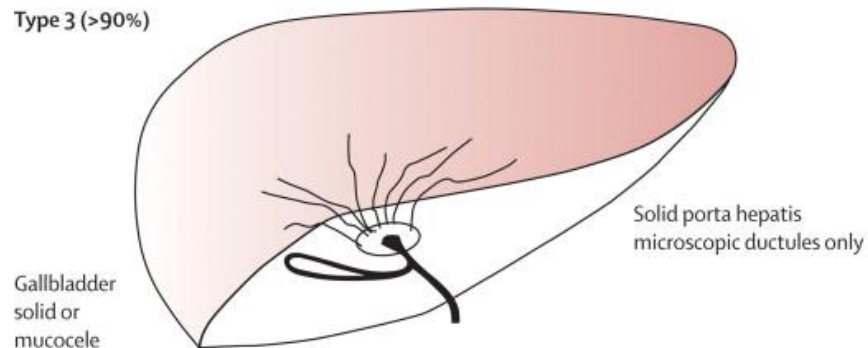
Type 1 (~5%)



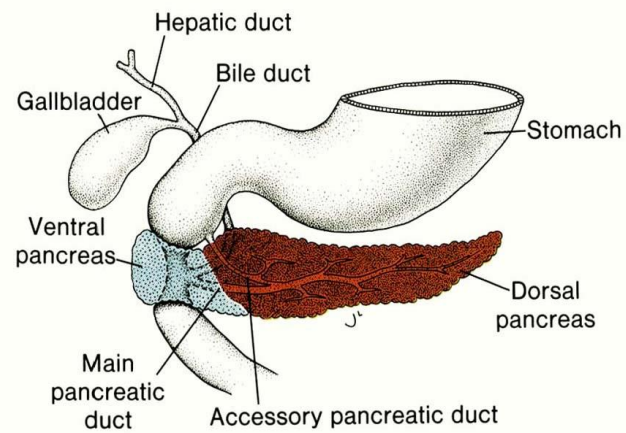
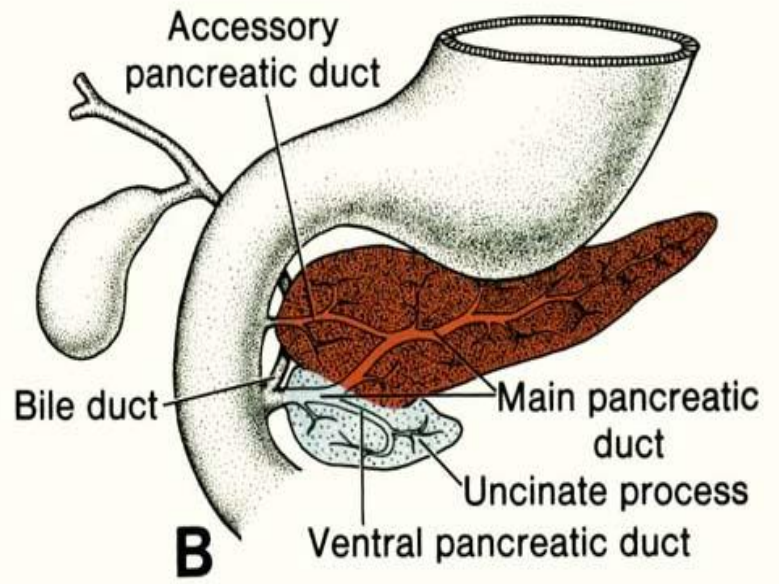
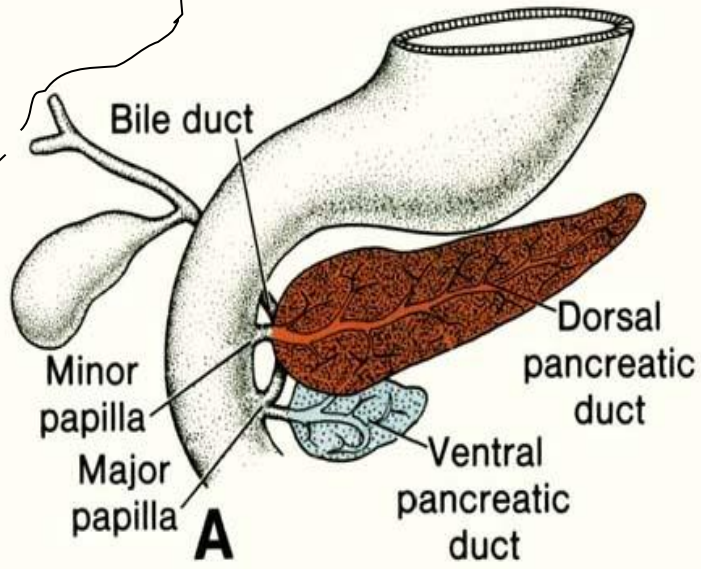
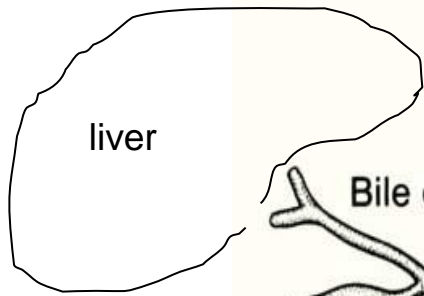
Type 2 (~2%)



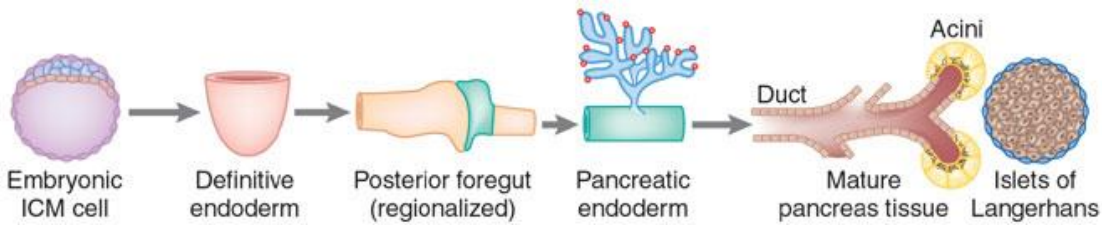
Type 3 (>90%)



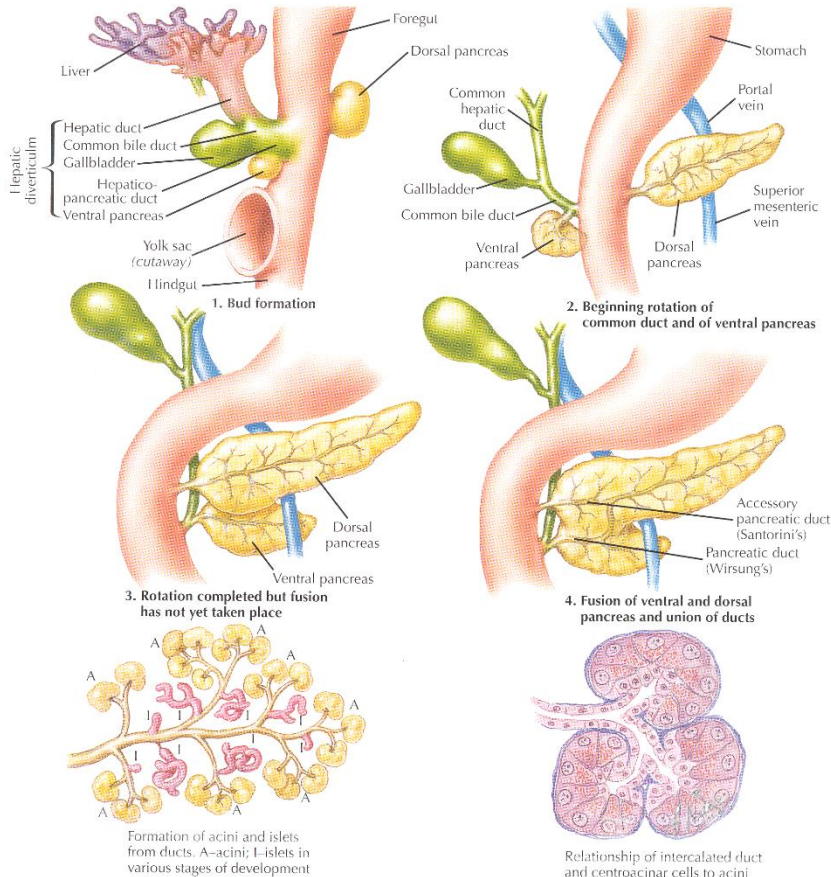
PANKREAS



PANKREAS



Embryonic origin and development of the pancreas



- **5. týden** vývoje

- dvě entodermální divertikula

- dorsální a ventrální výchlipka duodena (= pancreas dorsale et ventrale) (fúze **6. týden**)

- po rotaci duodenální kličky obě divertikula splývají
→ vývody zůstávají (ventrální - hlavní a dorsální - vedlejší)

- nejprve duktální systém

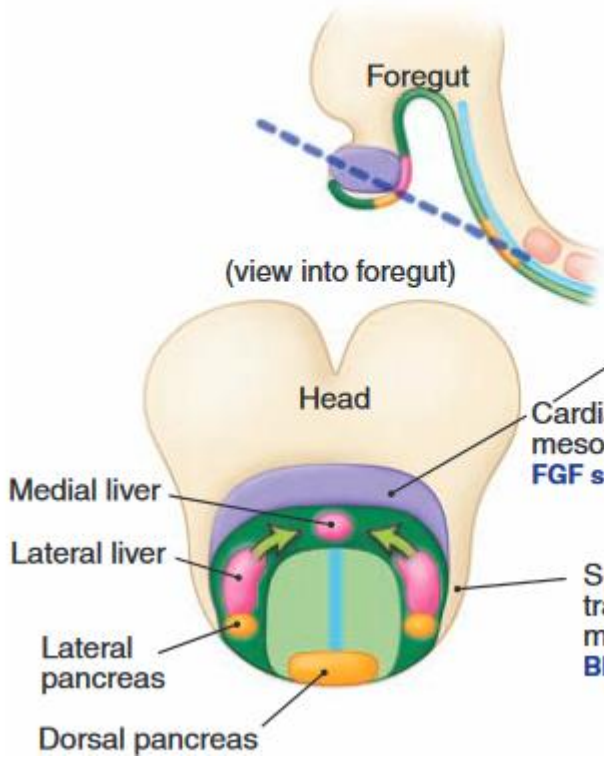
- následně vývoj sekrečních acinů

- buňky, které nejsou součástí duktů, vytváří izolované skupiny a diferencují do buněk Langerhansových ostrůvků

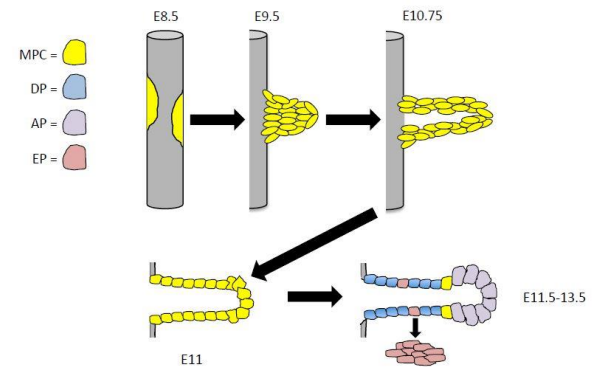
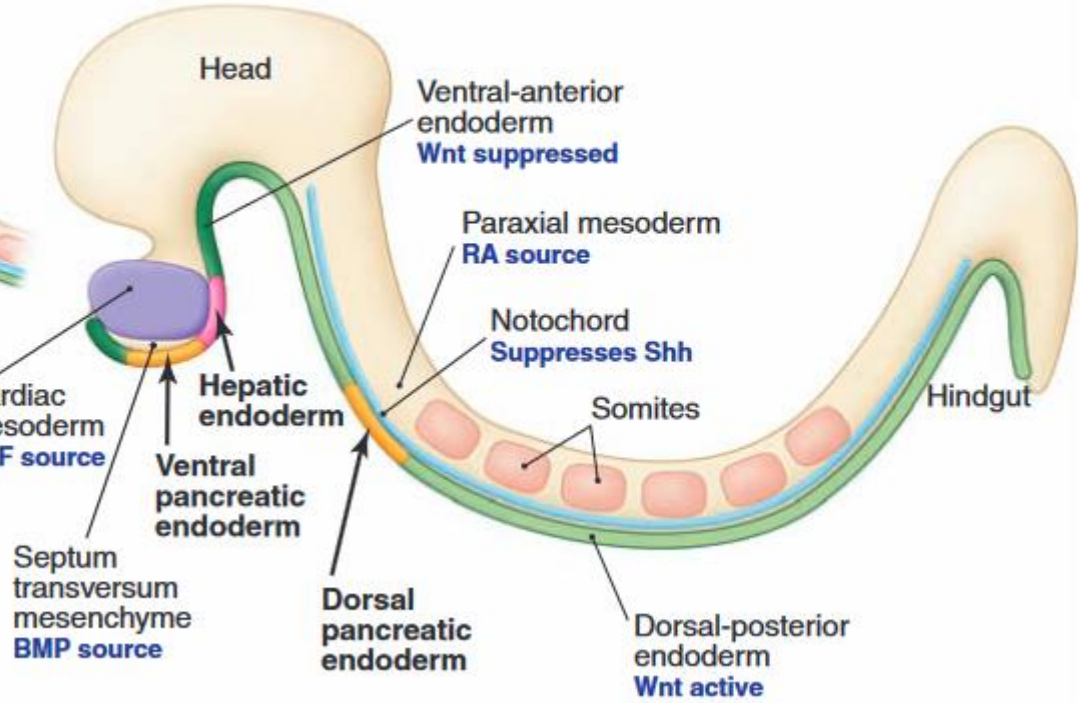
- od 4. měsíce vývoje i.u. – sekreční aktivita

PANKREAS

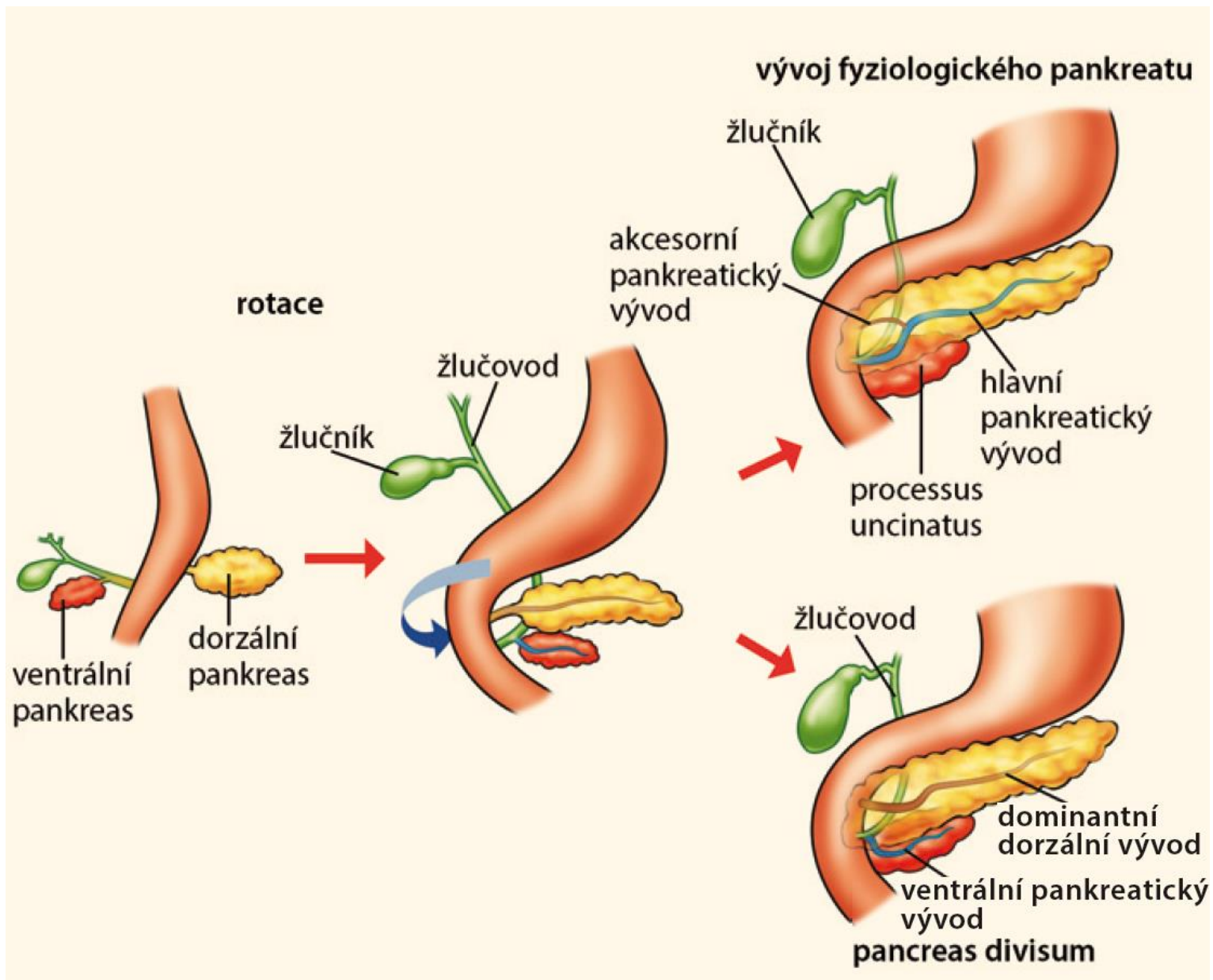
A Fated tissue domains prior to specification



B Tissue domains at time of specification
(Sagittal view)



ANOMÁLIE PANKREATU



ANOMÁLIE PANKREATU

Pancreas divisium

- neúplné splynutí dorzálního a ventrálního základu pankreatu
- velmi variabilní
- odvod hlavním i akcesorním vývodem

Akcesorní pankreatická tkáň (*pancreas accessorium*)

- stěna žaludku a duodena, vzácně játra, slezina, žlučník, jejunum, ileum nebo Meckelův divertikl

Pancreas minus

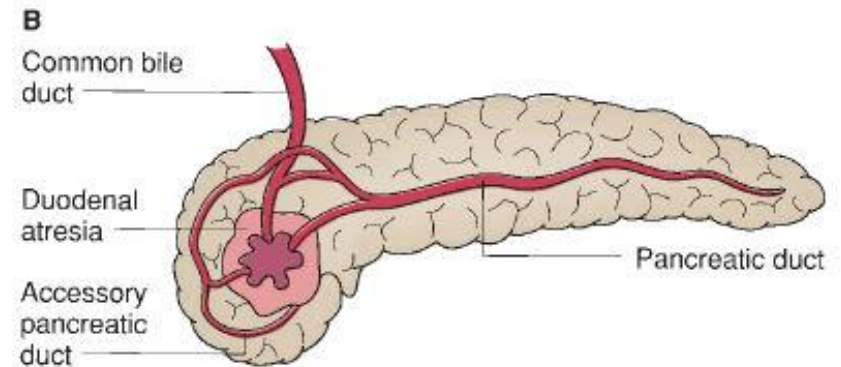
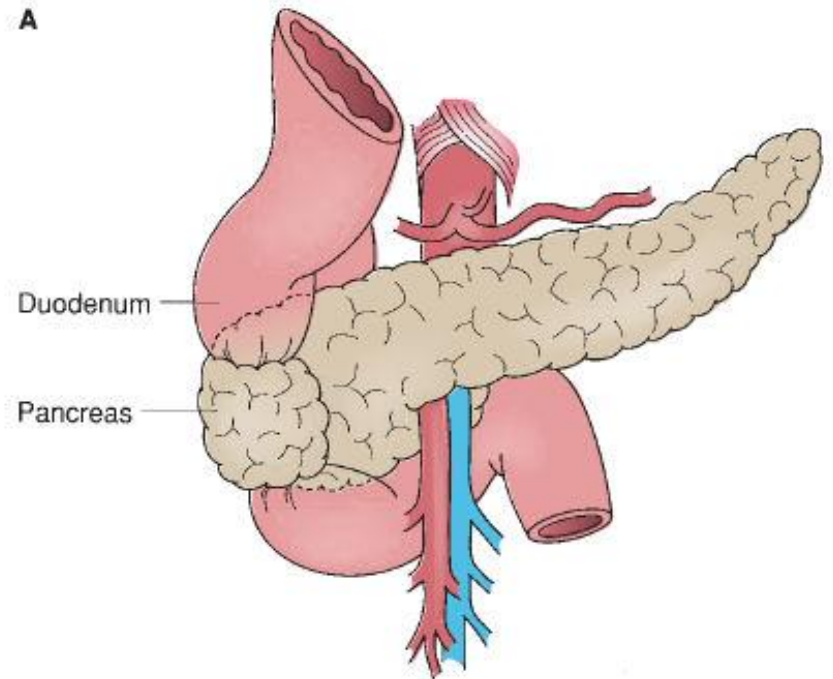
- oddělený *processus uncinatus*

Aplázie pankreatu

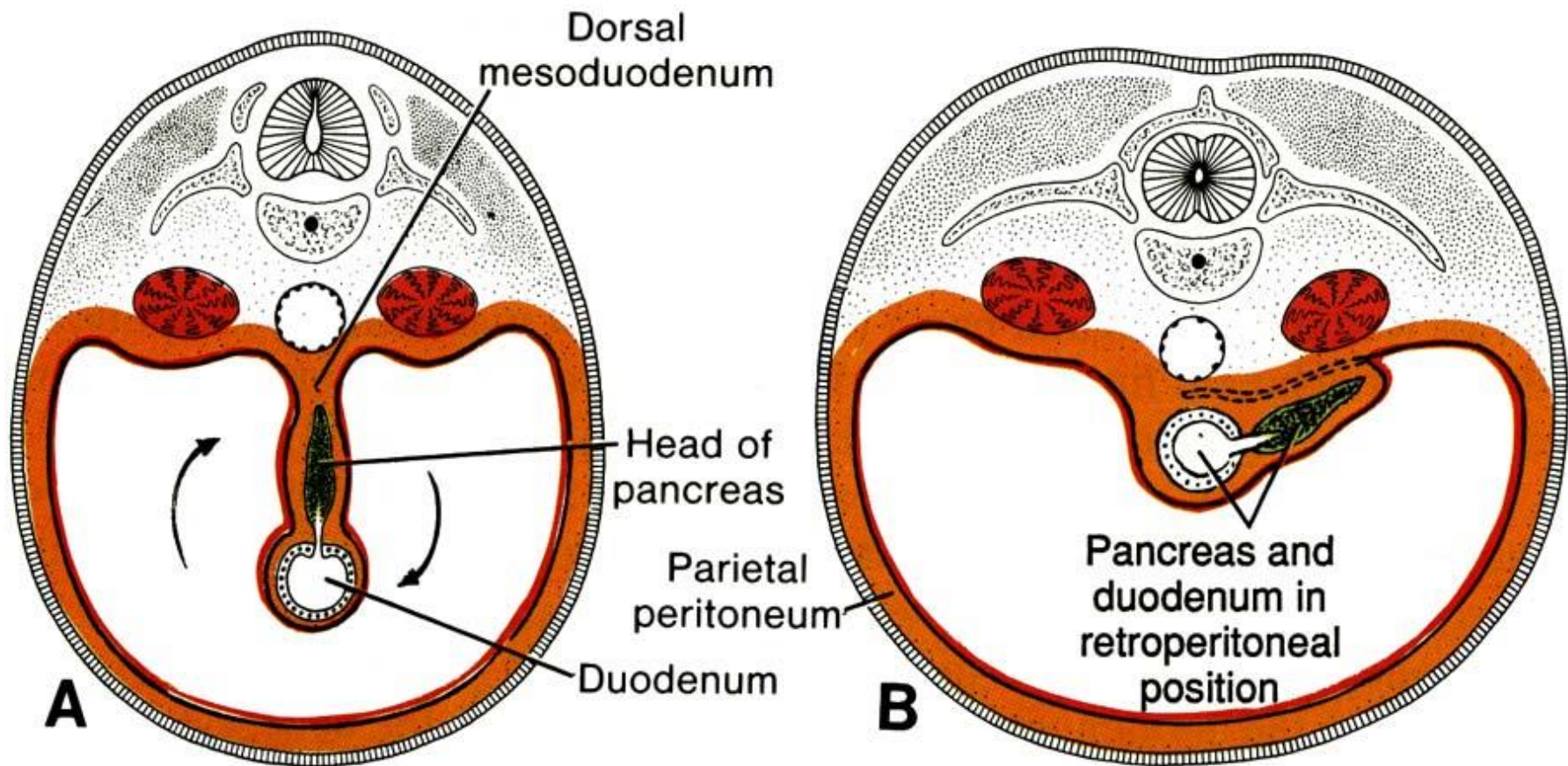
- úplná jen velmi vzácně
- částečná – dorzální základ (chybí tělo a ocas)

Pancreas annulare

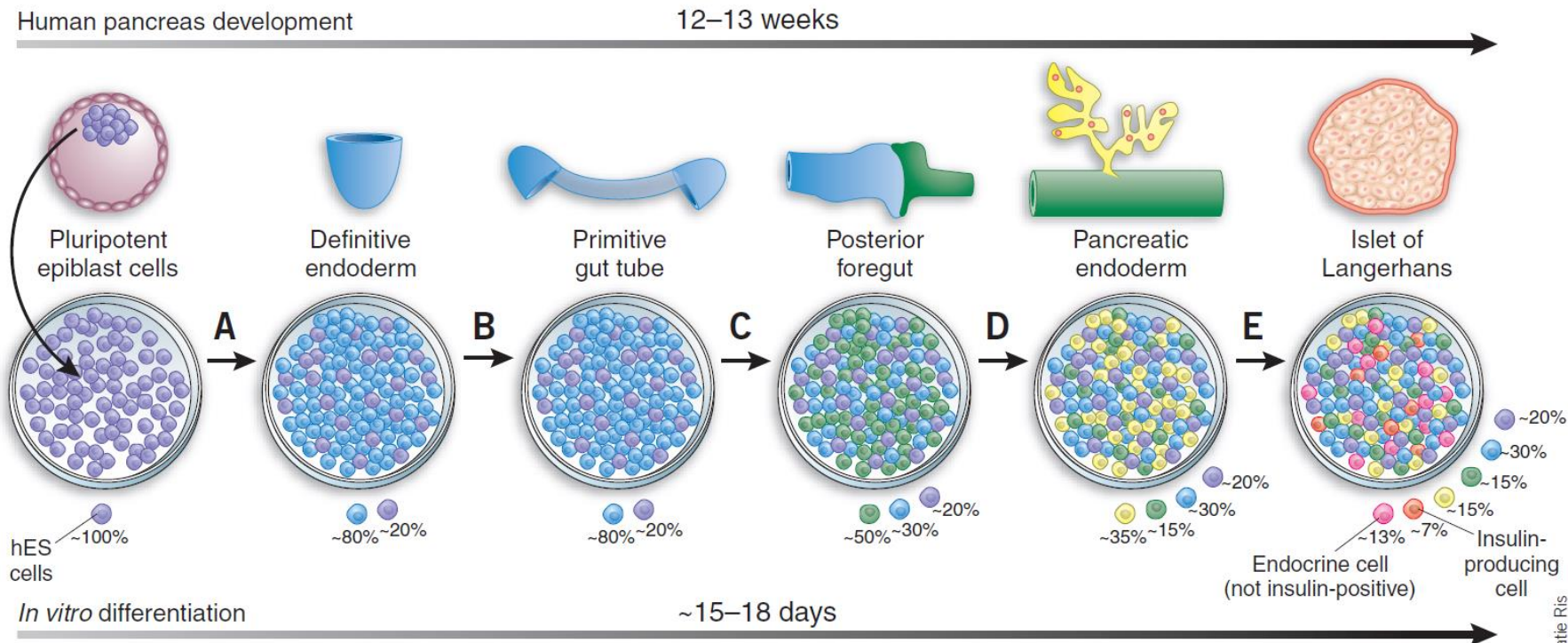
- obstrukce nebo stenóza duodena
- vrožený *pancreas annulare* v důsledku abnormální proliferace ventrálního pupenu a/nebo nesprávné migrace buněk



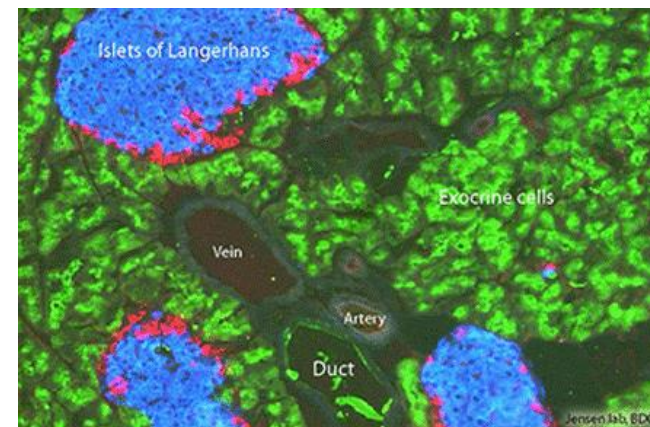
PANKREAS – SEKUNDÁRNĚ RETROPERITONEÁLNÍ



PANKREAS – IN VITRO ORGANOGENEZE



- A – hESC → endoderm
- B – primitivní střevo
- C – přední střevo
- D – pankreatické prekurzory
- E – Insulin produkující β -buňky



DĚKUJI ZA POZORNOST

