

Hematopoéza

Lukáš Kubala, Ph.D.

Hematopoéza

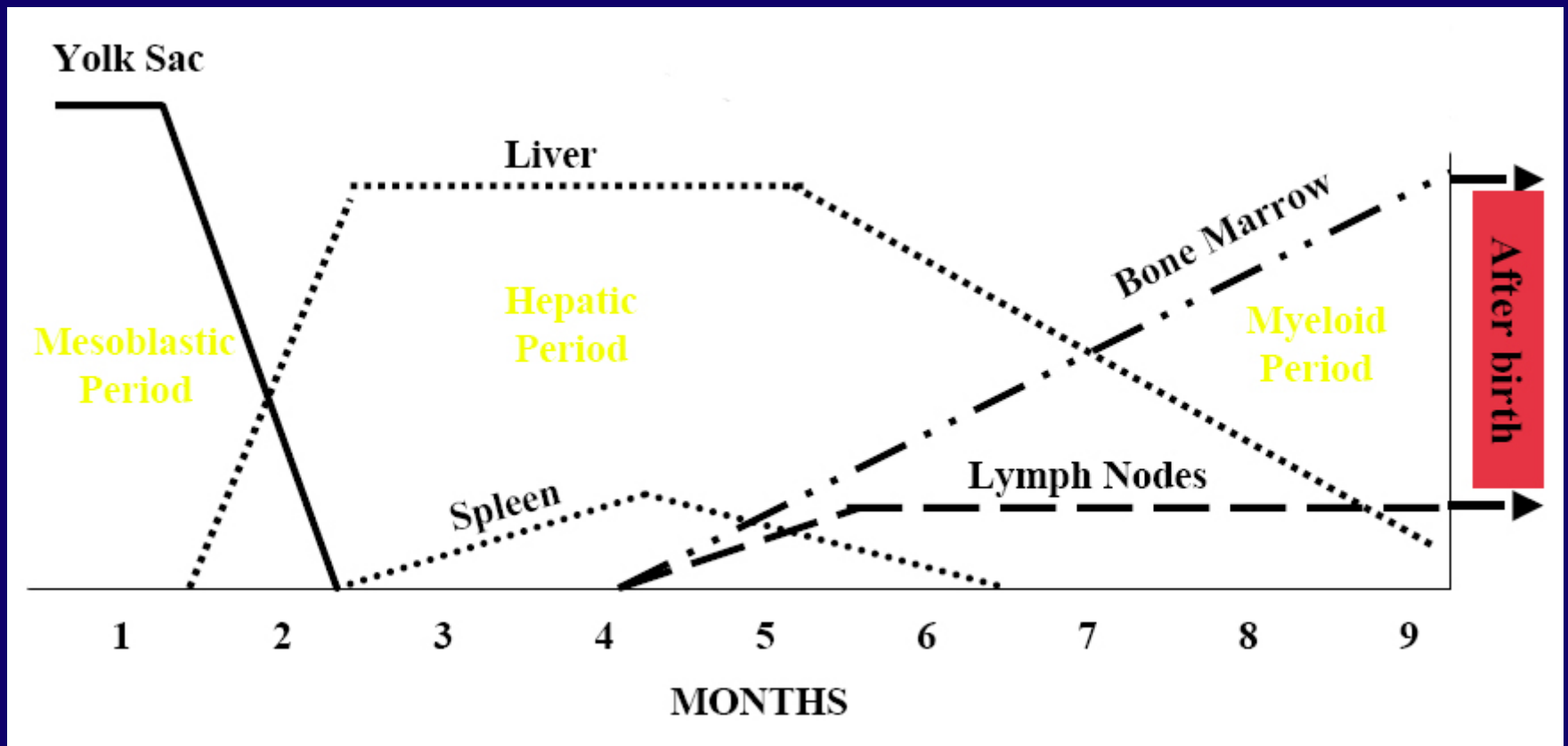
Proces tvorby krevních buněk proliferací a diferenciací jejich prekurzorů

Produkce dostatečného množství funkčních krevních buněk vyžaduje

- proliferaci buněk mitotickým dělením
- diferenciací buněk během jejich specializace

- Krevní buňky mají relativně krátkou životnost
- Pozdní vývojová stadia buněk a plně diferencované buňky již většinou nemohou proliferovat

Místa hematopoézy během vývoje u člověka



Hematopoetické orgány během vývoje jedince

- Embryo: žloutkový vak, játra, slezina

- Fetus: játra, slezina, kostní dřeň

- Po narození:
kostní dřeň

Většina krevních buněk: erytrocytů, granulocytů (neutrofilních, eozinofilních, bazofilních), monocytů.

Také tvorba trombocytů.

lymfatické uzliny, thymus, slezina a další orgány s výskytem lymfatických folikulů

Tvorba lymfocytů

Kostní dřeň

Kostní dřeň poskytuje strukturální podporu a udržuje odpovídající prostředí pro průběh hematopoézy.

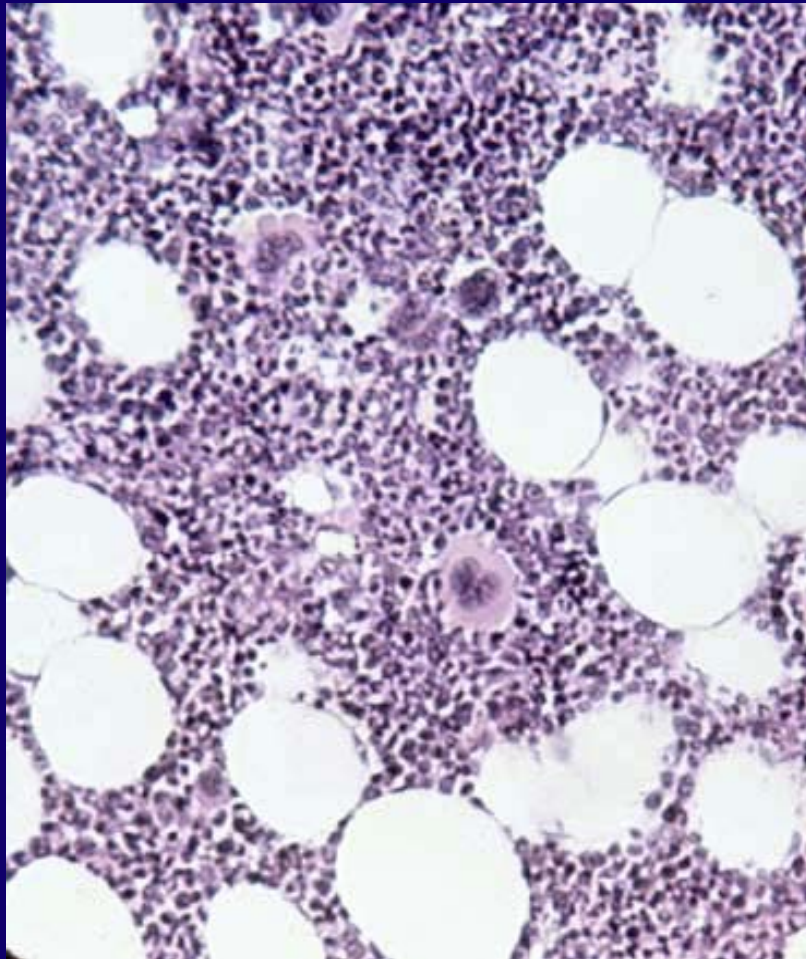
Stroma kostní dřeně je pórovitá fibrózní tkáň tvořená fibroblasty, retikulárními buňkami a kostními buňkami, na kterou adherují vyvíjející se buňky, makrofágy, adipocytů.

Stromální buňky, makrofágy, endoteliální buňky spolu s hematopoetickými buňkami produkují růstové faktory regulující proliferaci a diferenciaci buněk.

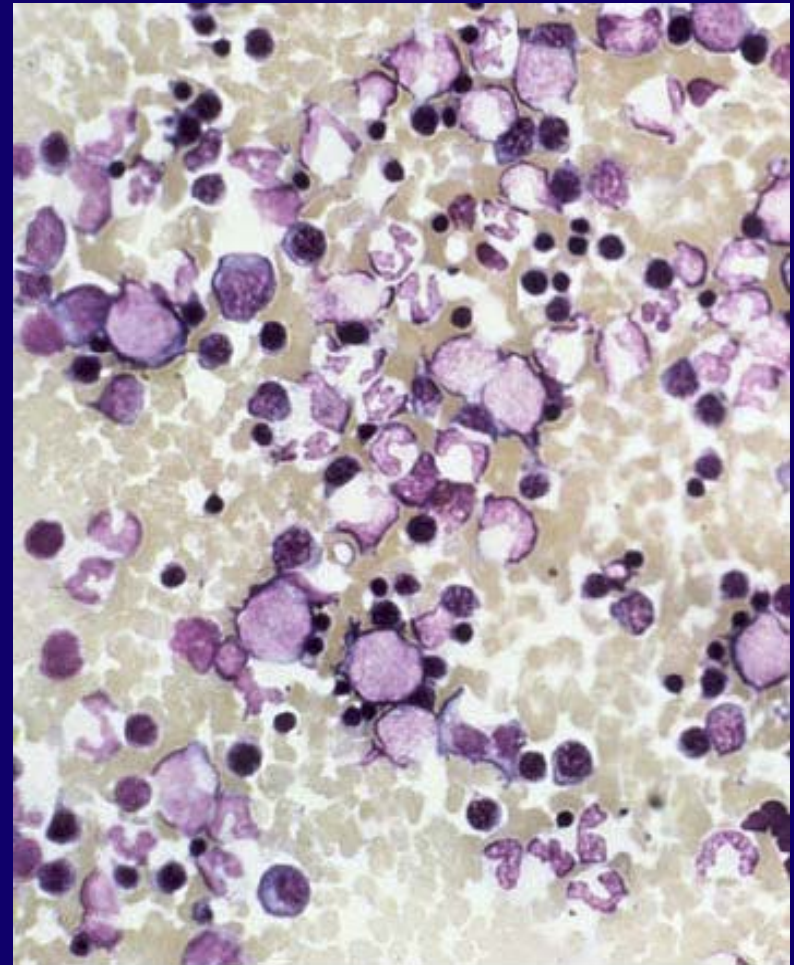
Strukturní molekuly vážou tyto růstové faktory a tak udržují jejich vysokou koncentraci v kostní dřeni.

Červená kostní dřeň – vlastní hematopoéza
Bílá kostní dřeň – tuková tkáň.

Mikroskopická fotografie kostní dřeně



Obarvený nátěr pro morfológickou diferenciaci



Kostní dřeň během stárnutí

Převažující aktivita:

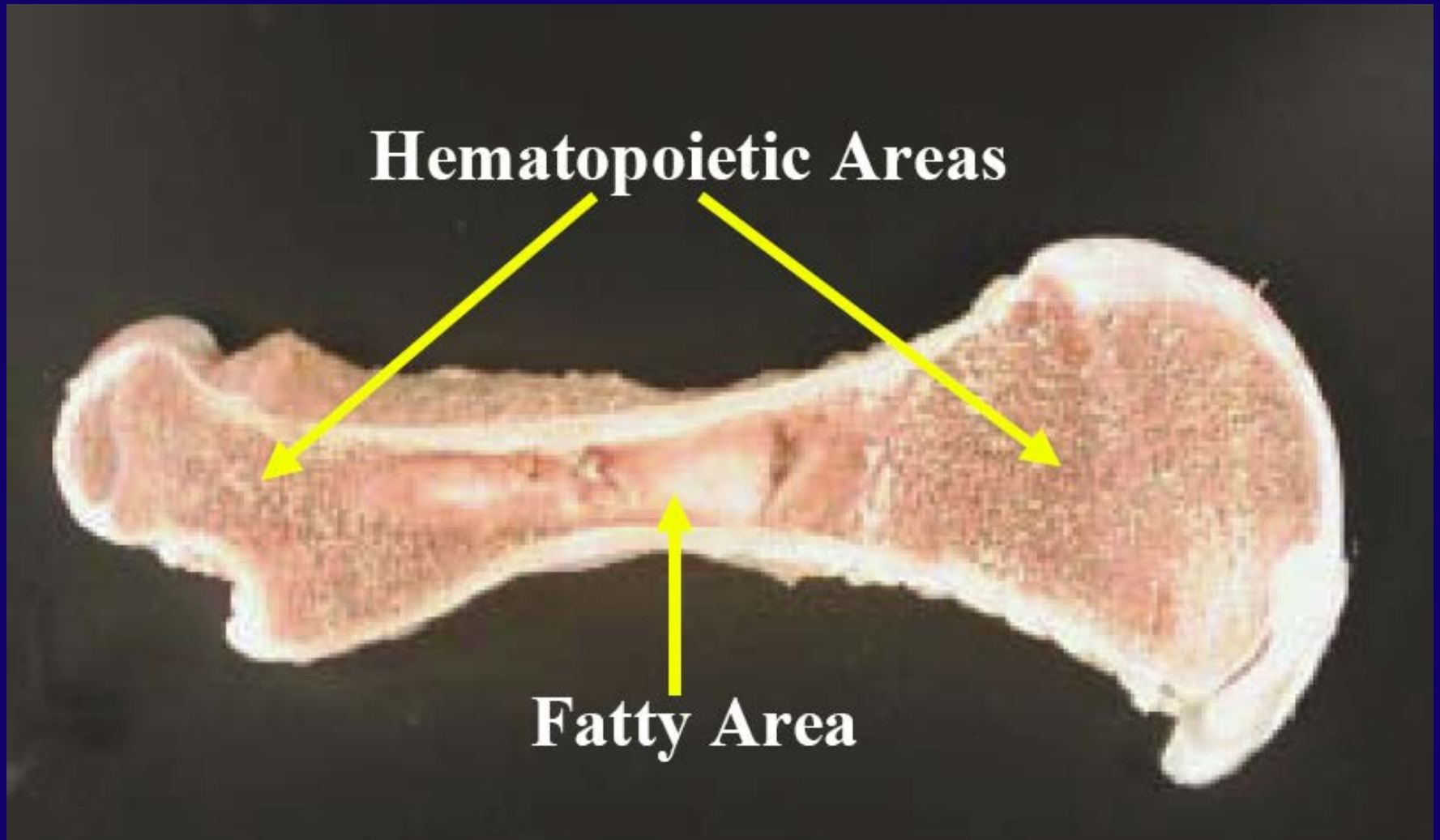
mládí: ploché a dlouhé kosti

stáří: ploché kosti a konce dlouhých kostí

- mladí jedinci: kostní dřeň celá červená, hematopoéza probíhá ve všech částech

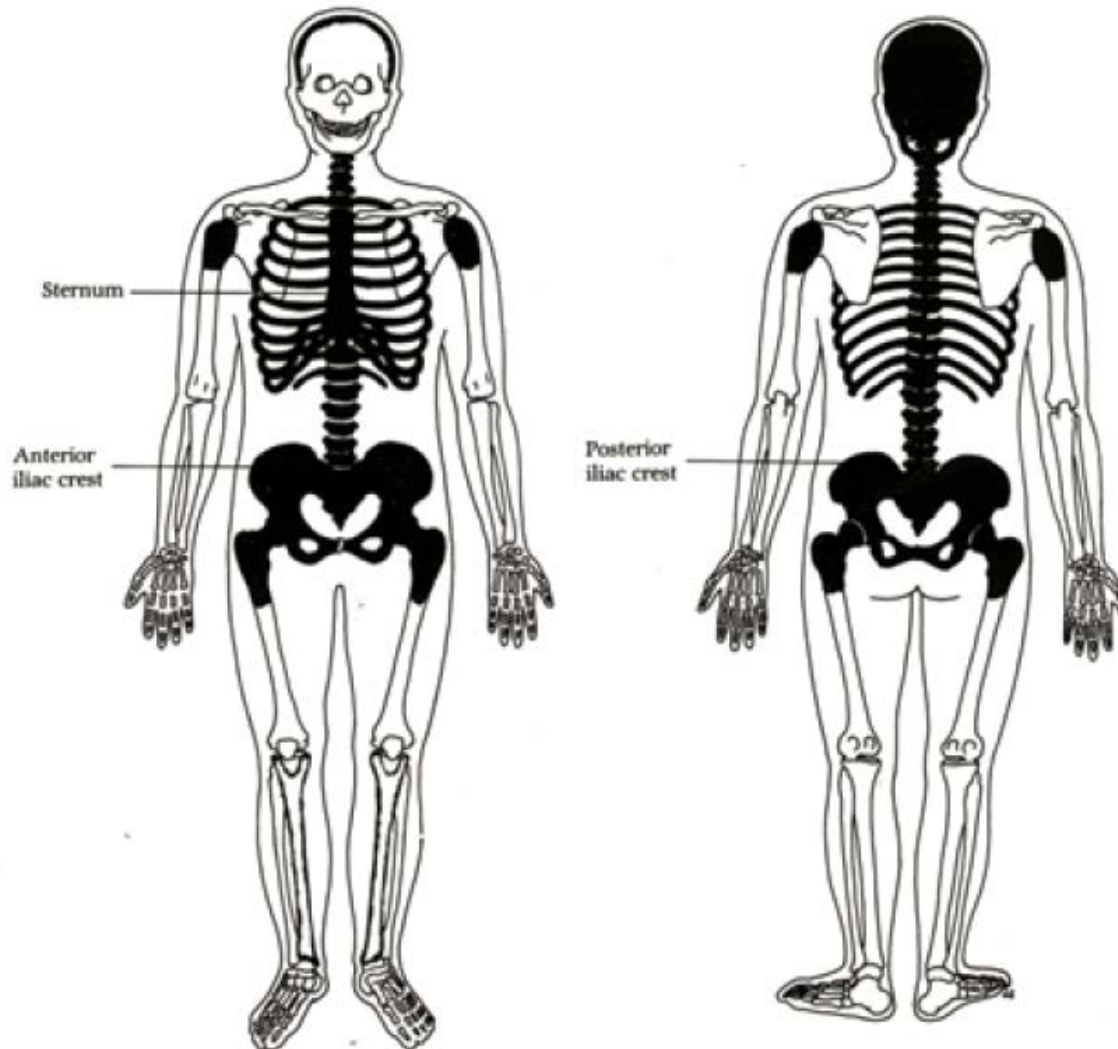
- dospělí jedinci: středová část kostí se postupně zaplňuje tukem a vytlačuje hematopoetické buňky. Hematopoéza v těchto částech probíhá pouze v případě zvýšené potřeby krevních buněk.

Průřez dlouhou kostí

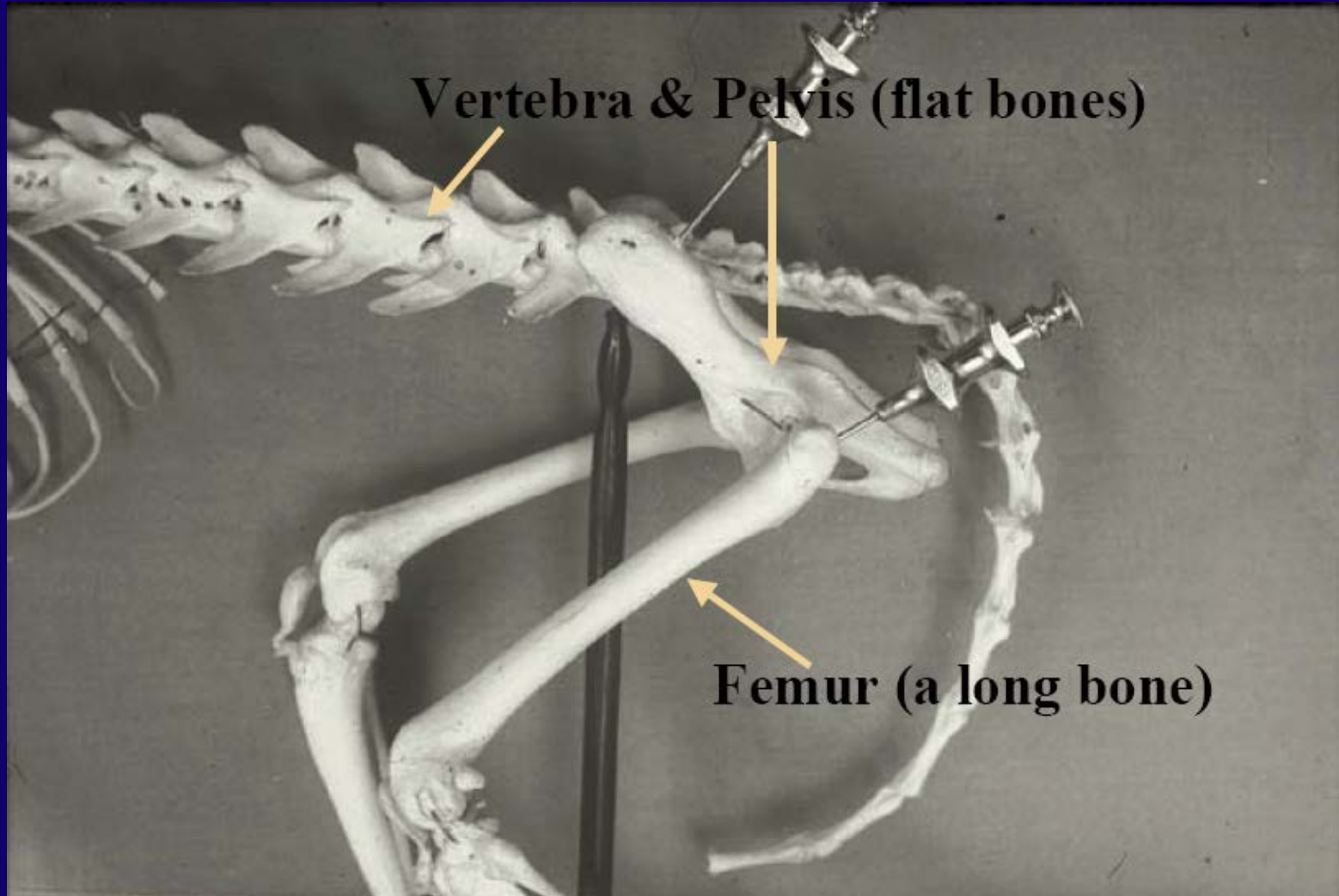


Místa aktivní hematopoézy

Anatomical Sites of Hematopoiesis in Adult Humans

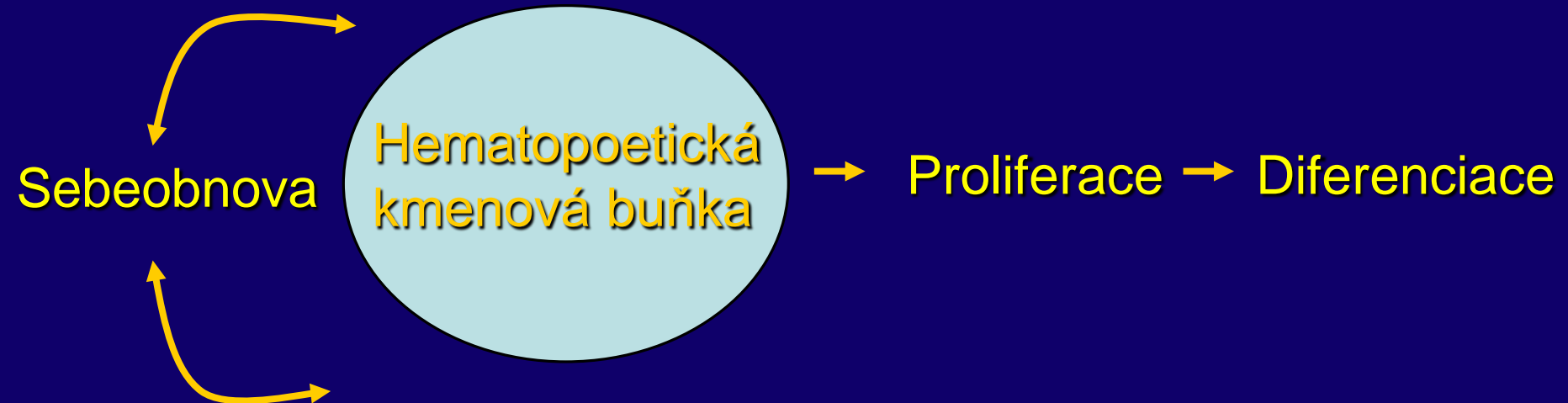


Kostní dřeň



Hematopoetická kmenová buňka

Má nejen schopnost sebeobnovy, ale dává vznik všem krevním specializovaným buňkám.



Dlouhodobé (LT-HSC) velké množství telomeráz
Krátkodobé (ST-HSC) nižší hladina telomeráz =
životnost 2 týdny

snižující se
proliferace

zvyšující se
diferenciace

Vývojová stádia buněk v kostní dřeni

- Hematopoetická kmenová buňka je základní sebeobnovující se buňkou se schopností diferencovat do různých typů krevních buněk (multipotentní)



- Progenitorová buňka je již částečně diferencována a může dávat vznik jen dané buněčné linii (CFU)



- Téměř a zcela zralé krevní buňky

Větve hematopoézy

-Myeloidní

Erythropoéza

Monocytopoéza

Granulopoéza

(Eosinopoéza

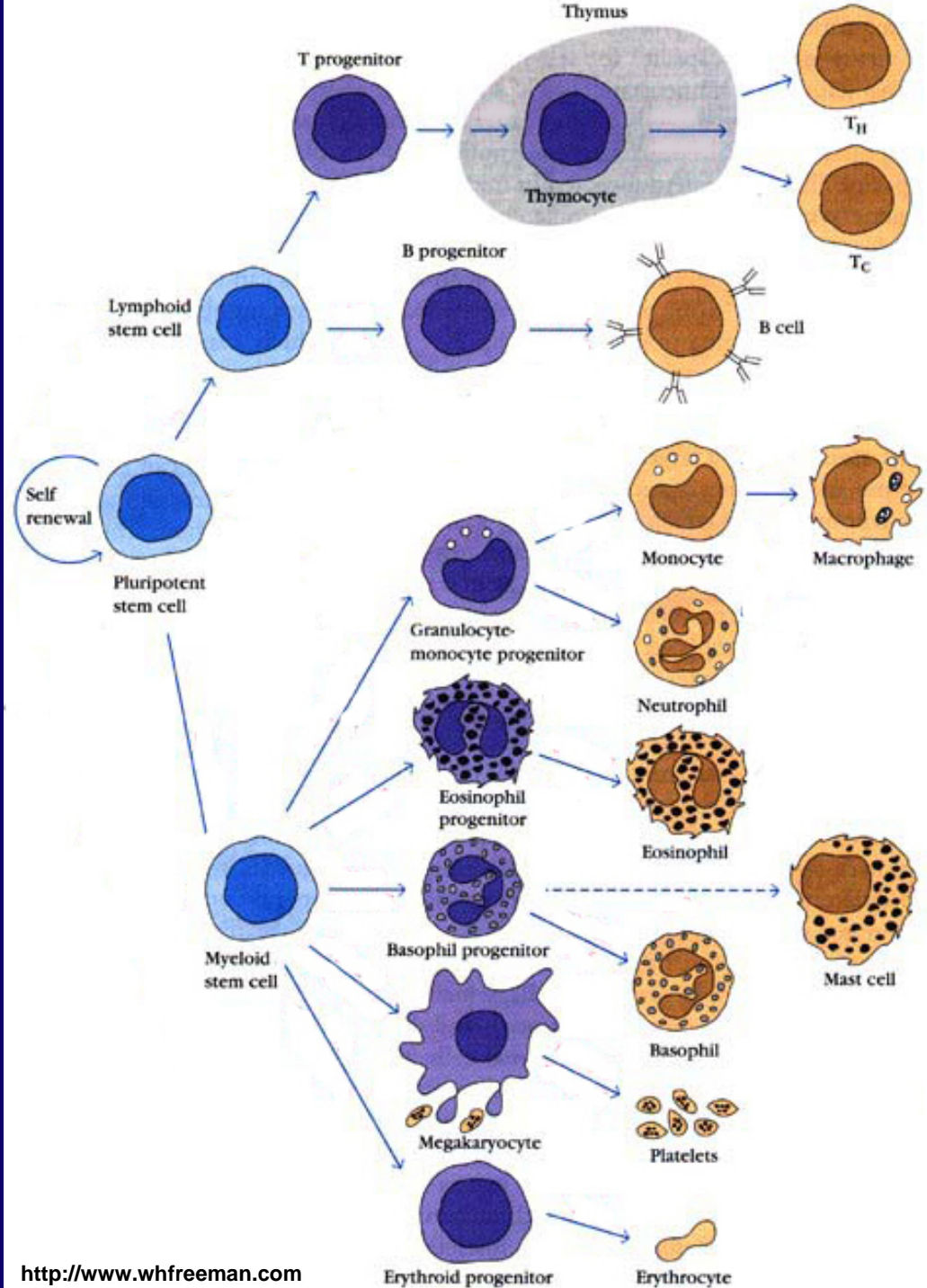
Basopoéza)

Trombocytopoéza

Lymphoidní

- Produkce T lymfocytů

- Produkce B lymfocytů



CD ANTIGEN EXPRESSION

UPDATED FROM HLDA8 (2004)

MYELOID

LYMPHOID

BONE MARROW

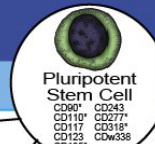
BONE MARROW

BLOOD

BLOOD

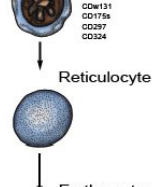
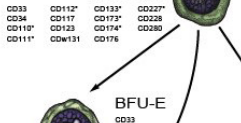
TISSUE

TISSUE

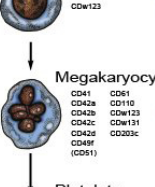


Markers expressed by most Leucocytes

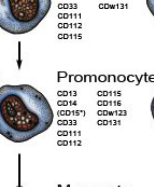
- CD11a CD94 CD126 CD225
- CD19 CD56 CD130 CD230
- CD29 CD58 CD132 CD232
- CD44 CD59 CD148 CD261
- CD46 CD62 CD156a CD262
- CD46 CD82 CDw217 CD263
- CD47 CD105 CD220 CD264
- CD47 CD118 CD221 CD268
- CD50 CD139a CD222 CD321
- CD53 CD129c CD224



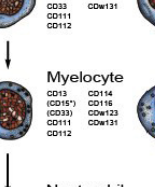
- CD35 CD236B
- CD44 CD238
- CD55 CD239
- CD59 CD46bE
- CD147 CD400
- CD173 CD241
- CD223 CD242
- CD234 CD287
- CD235B
- CD239B
- CD239



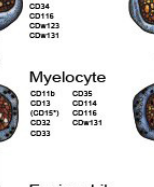
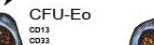
- CD9 (CD51)
- CD41
- CD42a
- CD42b
- CD42c
- CD42d
- CD42e
- CD42f
- CD42g
- CD42h
- CD42i
- CD42j
- CD42k
- CD42l
- CD42m
- CD42n
- CD42o
- CD42p
- CD42q
- CD42r
- CD42s
- CD42t
- CD42u
- CD42v
- CD42w
- CD42x
- CD42y
- CD42z



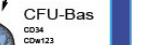
- CD13
- CD15
- CD14
- CD16
- CD11c
- CD11b
- CD11d
- CD11e
- CD11f
- CD11g
- CD11h
- CD11i
- CD11j
- CD11k
- CD11l
- CD11m
- CD11n
- CD11o
- CD11p
- CD11q
- CD11r
- CD11s
- CD11t
- CD11u
- CD11v
- CD11w
- CD11x
- CD11y
- CD11z



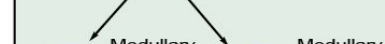
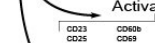
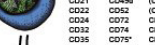
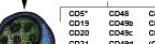
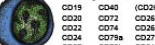
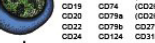
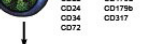
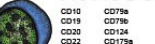
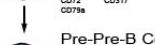
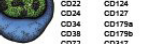
- CD10
- CD15a
- CD15b
- CD15c
- CD15d
- CD15e
- CD15f
- CD15g
- CD15h
- CD15i
- CD15j
- CD15k
- CD15l
- CD15m
- CD15n
- CD15o
- CD15p
- CD15q
- CD15r
- CD15s
- CD15t
- CD15u
- CD15v
- CD15w
- CD15x
- CD15y
- CD15z



- CD9
- CD9a
- CD9b
- CD9c
- CD9d
- CD9e
- CD9f
- CD9g
- CD9h
- CD9i
- CD9j
- CD9k
- CD9l
- CD9m
- CD9n
- CD9o
- CD9p
- CD9q
- CD9r
- CD9s
- CD9t
- CD9u
- CD9v
- CD9w
- CD9x
- CD9y
- CD9z



- CD99
- CD100
- CD101
- CD102
- CD103
- CD104
- CD105
- CD106
- CD107
- CD108
- CD109
- CD110
- CD111
- CD112
- CD113
- CD114
- CD115
- CD116
- CD117
- CD118
- CD119
- CD120
- CD121
- CD122
- CD123
- CD124
- CD125
- CD126
- CD127
- CD128
- CD129
- CD130
- CD131
- CD132
- CD133
- CD134
- CD135
- CD136
- CD137
- CD138
- CD139
- CD140
- CD141
- CD142
- CD143
- CD144
- CD145
- CD146
- CD147
- CD148
- CD149
- CD150
- CD151
- CD152
- CD153
- CD154
- CD155
- CD156
- CD157
- CD158
- CD159
- CD160
- CD161
- CD162
- CD163
- CD164
- CD165
- CD166
- CD167
- CD168
- CD169
- CD170
- CD171
- CD172
- CD173
- CD174
- CD175
- CD176
- CD177
- CD178
- CD179
- CD180
- CD181
- CD182
- CD183
- CD184
- CD185
- CD186
- CD187
- CD188
- CD189
- CD190
- CD191
- CD192
- CD193
- CD194
- CD195
- CD196
- CD197
- CD198
- CD199
- CD200
- CD201
- CD202
- CD203
- CD204
- CD205
- CD206
- CD207
- CD208
- CD209
- CD210
- CD211
- CD212
- CD213
- CD214
- CD215
- CD216
- CD217
- CD218
- CD219
- CD220
- CD221
- CD222
- CD223
- CD224
- CD225
- CD226
- CD227
- CD228
- CD229
- CD230
- CD231
- CD232
- CD233
- CD234
- CD235
- CD236
- CD237
- CD238
- CD239
- CD240
- CD241
- CD242
- CD243
- CD244
- CD245
- CD246
- CD247
- CD248
- CD249
- CD250
- CD251
- CD252
- CD253
- CD254
- CD255
- CD256
- CD257
- CD258
- CD259
- CD260
- CD261
- CD262
- CD263
- CD264
- CD265
- CD266
- CD267
- CD268
- CD269
- CD270
- CD271
- CD272
- CD273
- CD274
- CD275
- CD276
- CD277
- CD278
- CD279
- CD280
- CD281
- CD282
- CD283
- CD284
- CD285
- CD286
- CD287
- CD288
- CD289
- CD290
- CD291
- CD292
- CD293
- CD294
- CD295
- CD296
- CD297
- CD298
- CD299
- CD300



Granulopoéza

Granulopoéza je označení pro vývoj všech granulocytů (neutrofilních, eosinofilních a basofilních) nebo někdy jen vývoj neutrofilních granulocytů

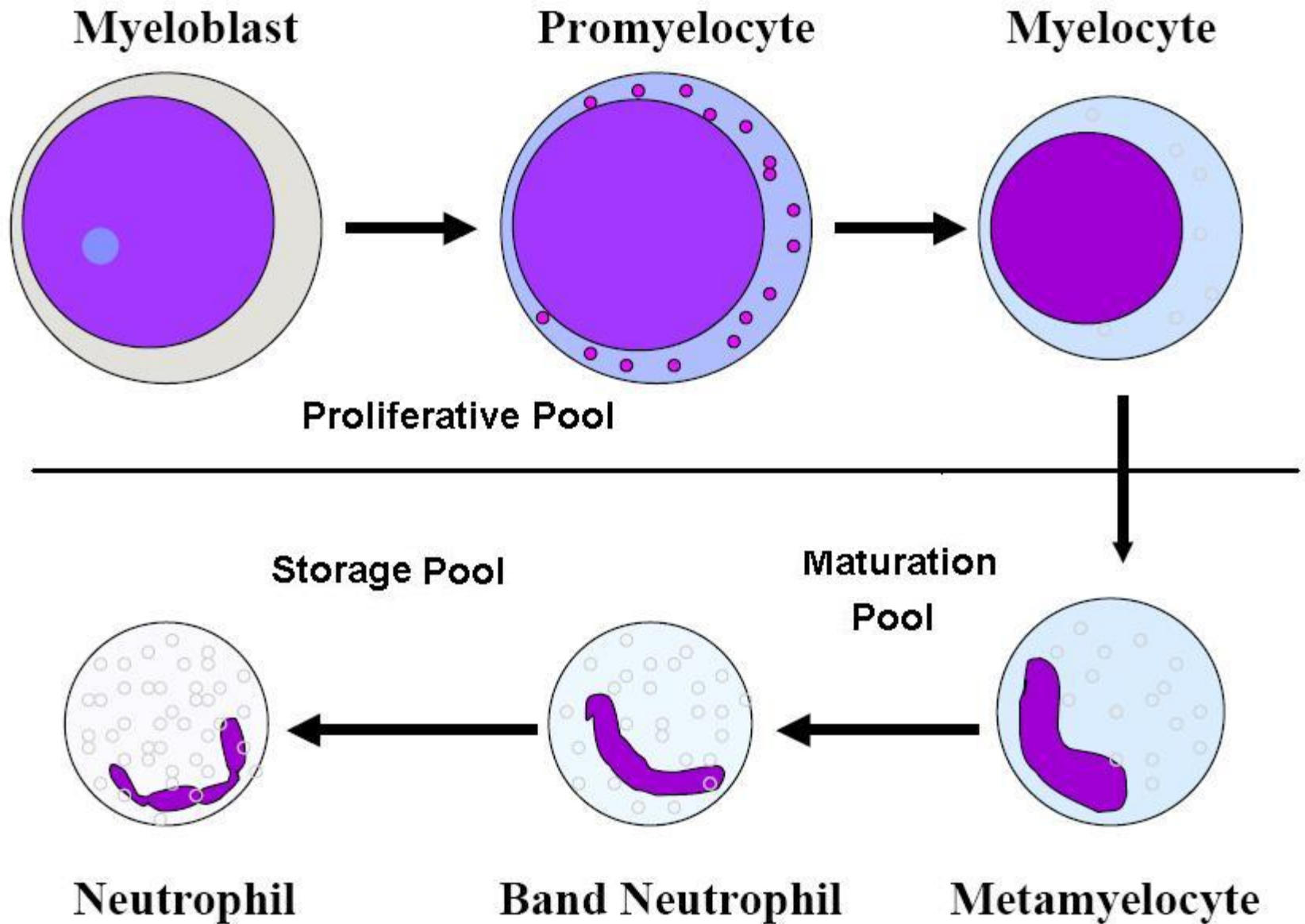
Počáteční prekurzory neutrofilních granulocytů jsou společné s monocyty. Na úrovni progenitorů GM-CFU se linie rozdělují.

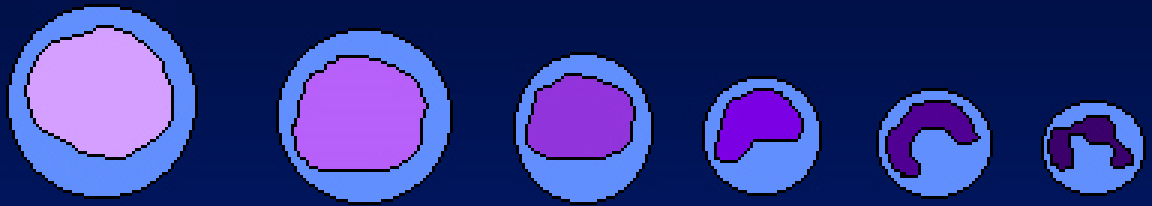
Granulocyty po dokončení diferenciace zrají v kostní dřeni a potom jsou uvolňovány do krevního řečiště.

V případě zvýšené potřeby neutrofilů se uvolňují do krevního řečiště nezralé neutrofilny – tyčky.

Z krve migrují do různých tkání na základě stimulace chemotaktickými faktory.

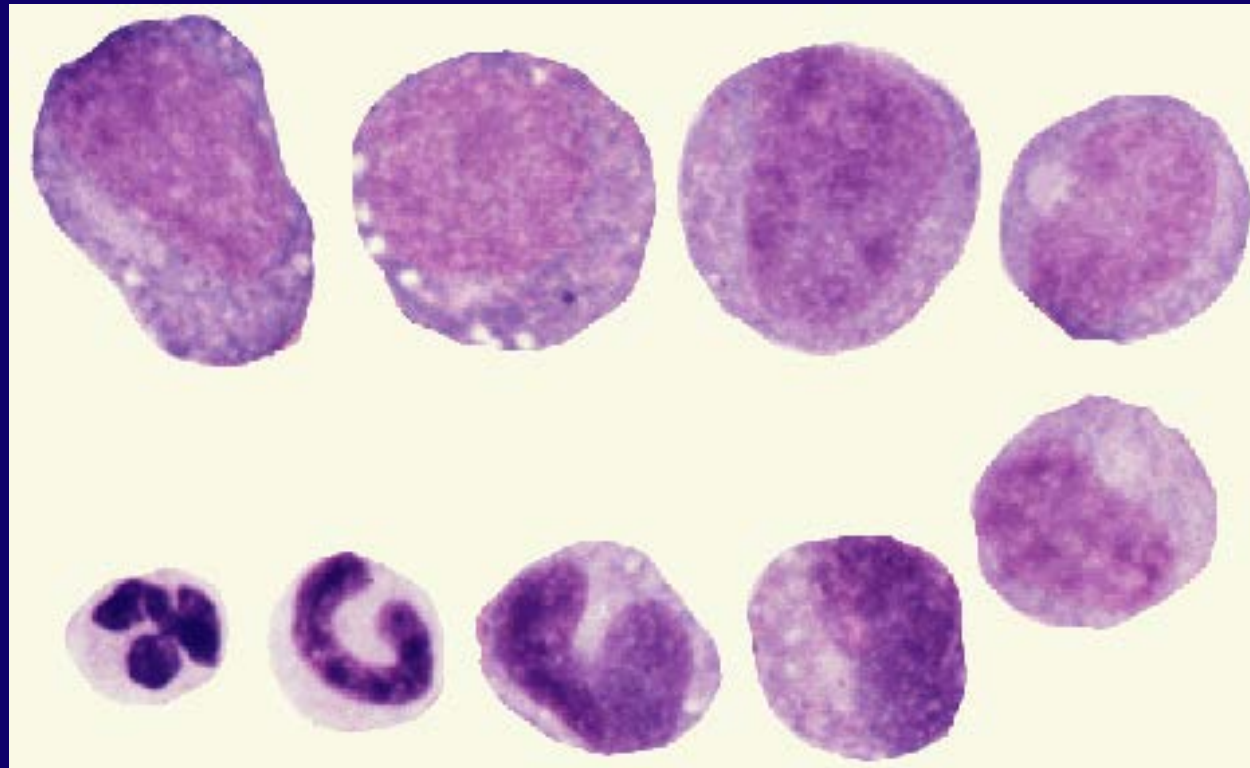
Granulocytopoéza





Production time - 5-7 days

Granulocytopoéza



Neutrophils

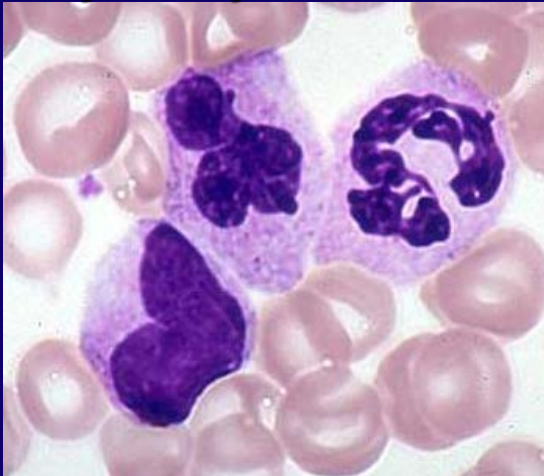
Myeloblast



Neutrophilic promyelocyte



Neutrophilic metamyelocytes and Band



Band



Neutrophil

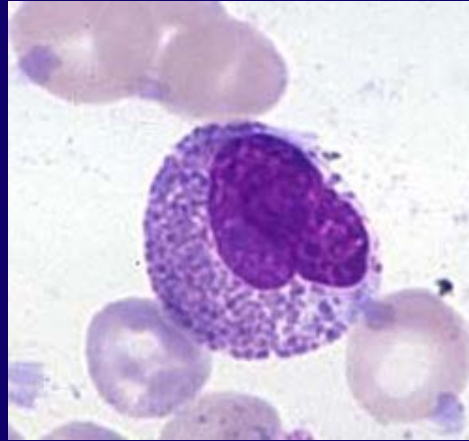


Eosinophils & Basophils

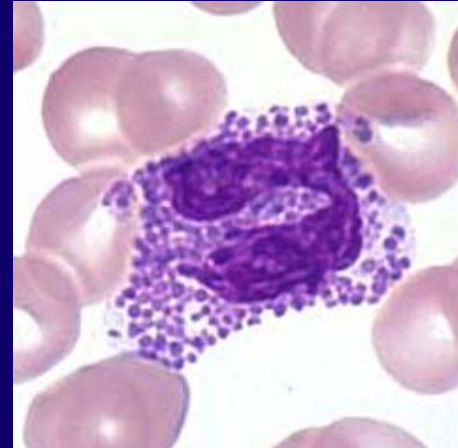
Eosinophilic
Promyelocytes



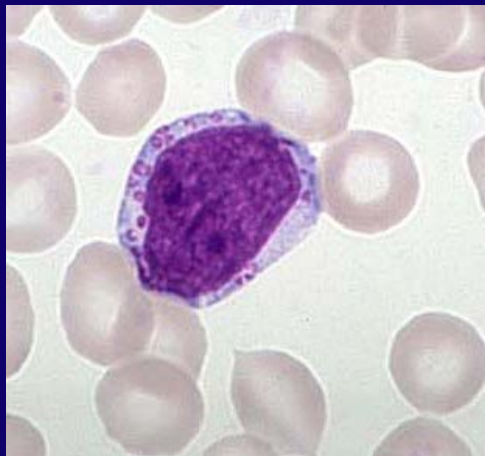
Eosinophilic
Metamyelocytes



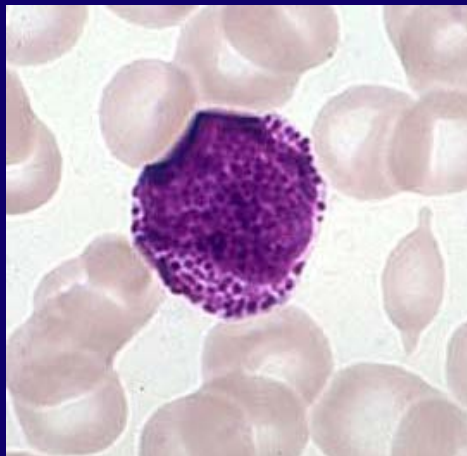
Eosinophil



Basophilic
Promyelocyte



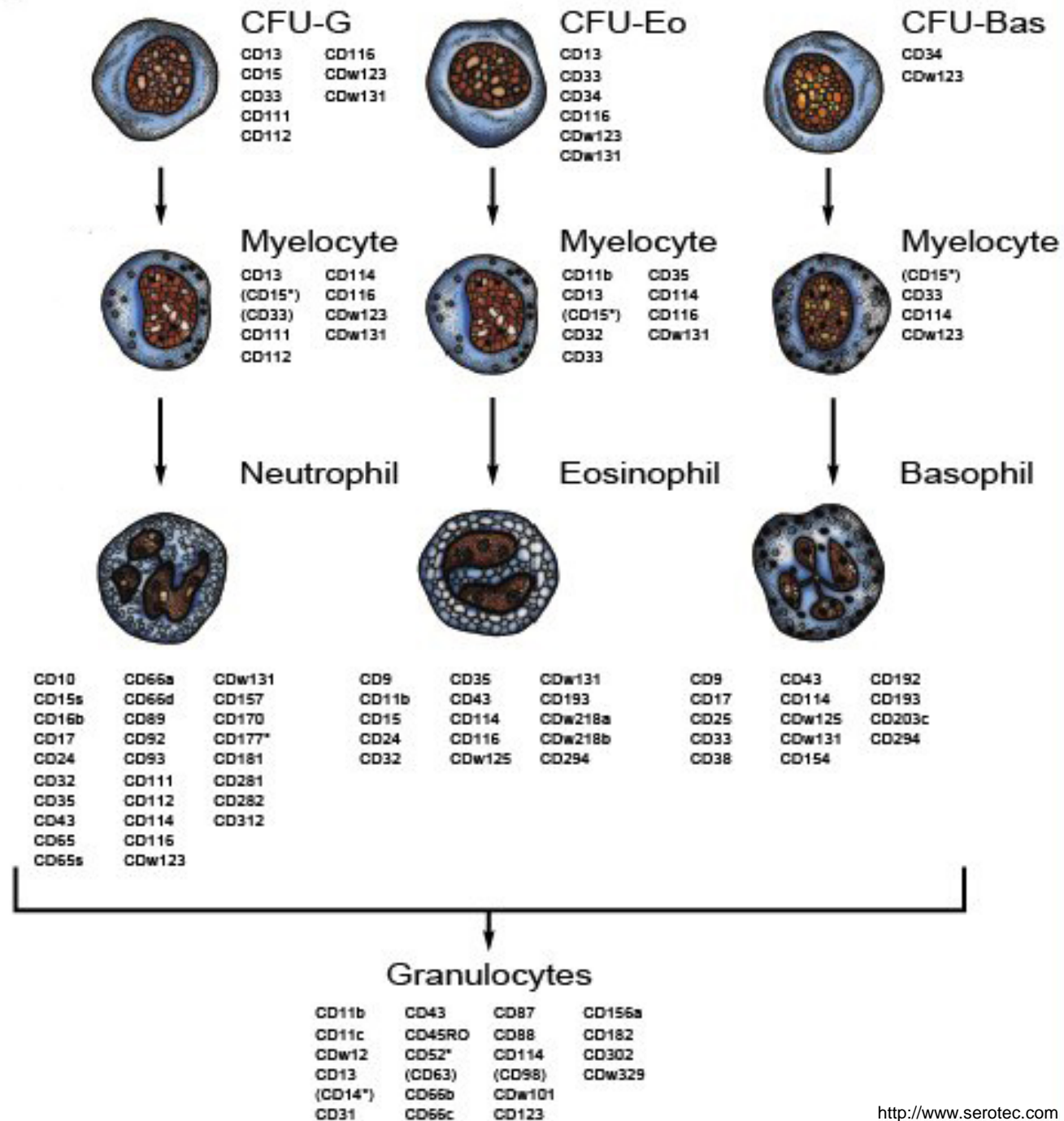
Basophilic
Myelocyte



Basophil



CD Antigens Granulocytes

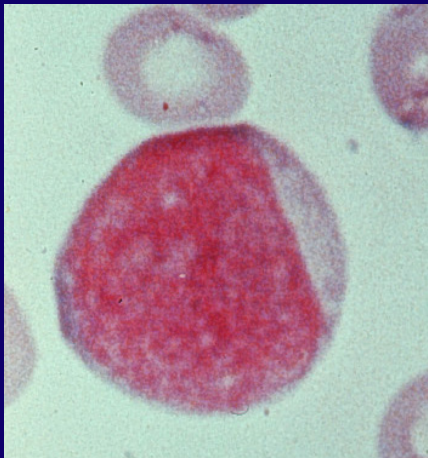


Monocytopoéza

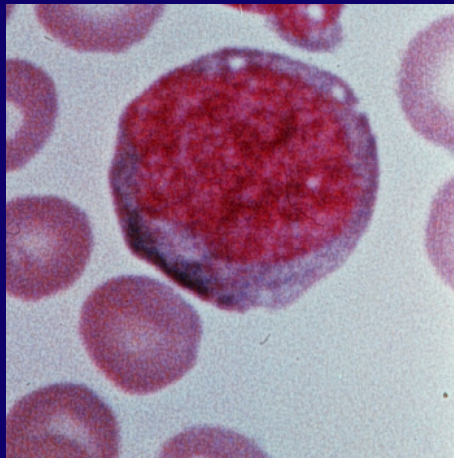
- Počáteční prekurzory monocytů jsou společné s neutrofily. Na úrovni progenitorů GM-CFU se linie rozdělují.
- Diferenciace monocytů pak pokračuje přes stadium monoblastů a promonocytů.
- Monoblasty a promonocyty je obtížné rozlišit od myeloblastů a promyelocytů.
- Monocyty jsou uvolňovány do krevního řečiště brzy po dokončení diferenciace, nezůstávají ani přechodně v kostní dřeni.
- Monocyty z krve migrují do různých tkání kde se stávají tkáňovými makrofágy.

Monocytes development

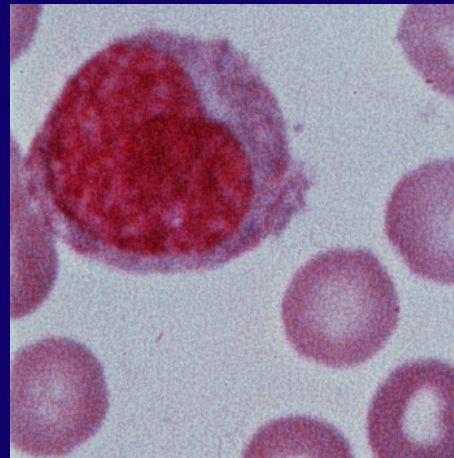
stem cell



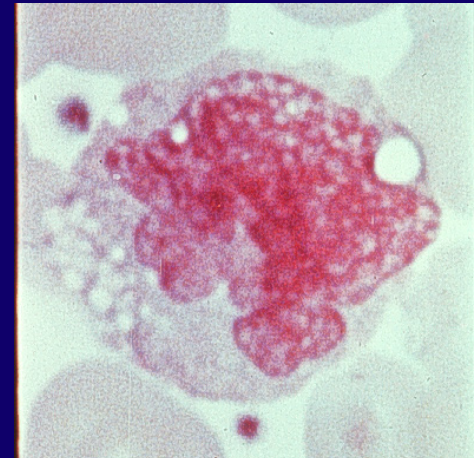
monoblast



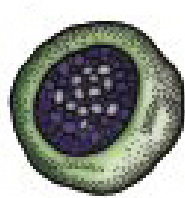
promonocyt



monocyt

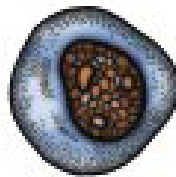


CD Antigens Monocytes



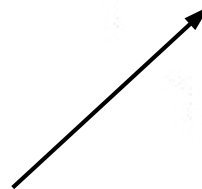
CFU-GM
Myelomonocytic
Stem Cell

CD13	CD112	CDw131
CD33	CD115	CD280
CD34	CD116	
CD111	CDw123	



CFU-M

CD13	CD116
CD15	CDw123
CD33	CDw131
CD111	
CD112	
CD115	



Promonocyte

CD13	CD115
CD14	CD116
(CD15*)	CDw123
CD33	CD131
CD111	
CD112	



Monocyte

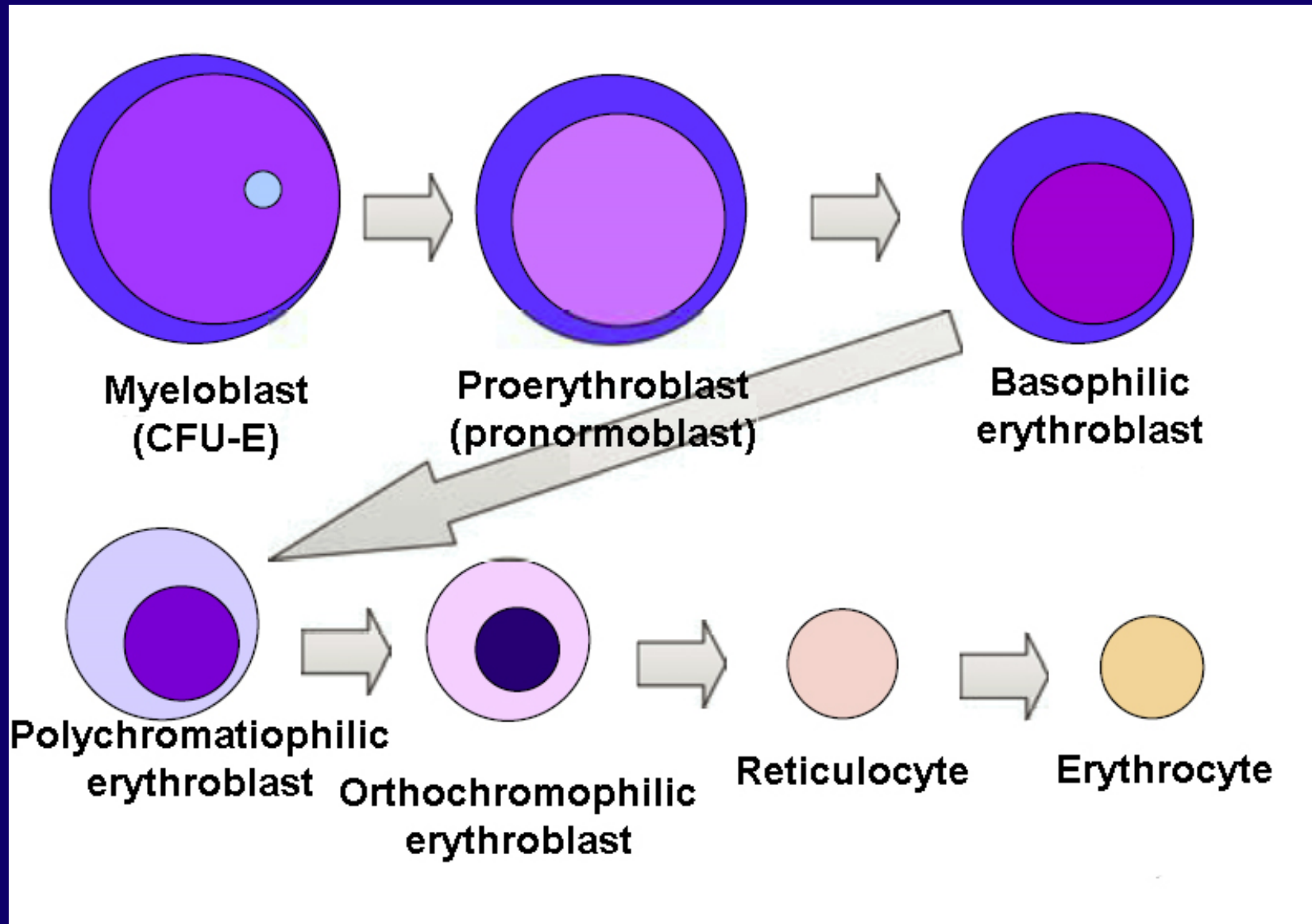
(CD4)	CD49f	CDw121b	CD195
CD9	CD63	CDw123	CDw198
CD11b	CD64	CD127	CD206
CD11c	CD65s	CD128b	CDw210
CDw12	CD68	CDw131	CD213a1
CD13	(CD74)	CD142*	CD213a2
CD14	CD84	CD147	CD226
CD15	CD85	CD155	CD277
CDw17	CD86	CD156a	CD281
(CD31)	CD87	CD157	CD282
CD32	CD89	CD162	CD284*
CD33	CD91	CD163	(CD295)
CD35	CDw92	CD164	CD300a
CD36	CD93	CD168	CD300c
CD38	CD98	(CD170)	CD300e
(CD40)	CD101	CD171	CD302
CD43	CD102	CD172a	CD305
(CD45RO)	CD111	CD172b	CD312
(CD45RA)	CD112	CD180	CD317
(CD45RB)	CD115	CD184	CD322
CD49b	CD116	CD191	CDw328
CD49e	CD119	CD192	CDw329

Erythropoéza

Tvorba červených krvinek - erytrocytů

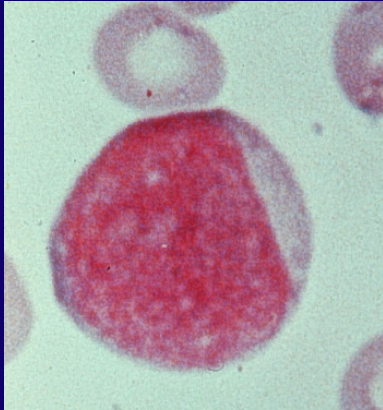
- Po narození probíhá primárně v kostní dřeni.
- Erytrocyty jsou malé buňky a u savců nemají jádro ani jiné organely. Jejich cytoplasma je oranžovo červená díky obsahu hemoglobinu.
- Erytrocyty ptáků, plazů, obojživelníků a ryb mají malé kondensované jádro a organely.

Erythropoéza



Erythropoéza

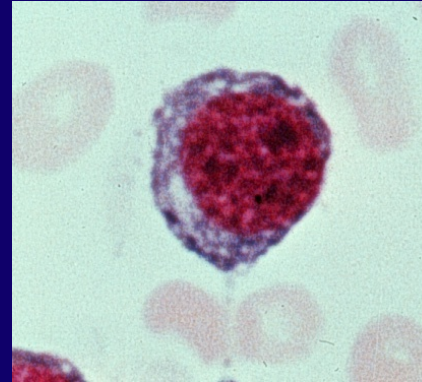
stem cell



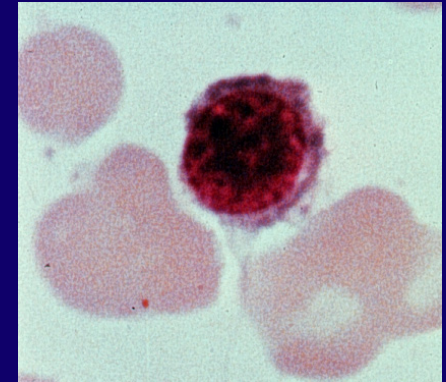
proerythroblast
(pronormoblast)



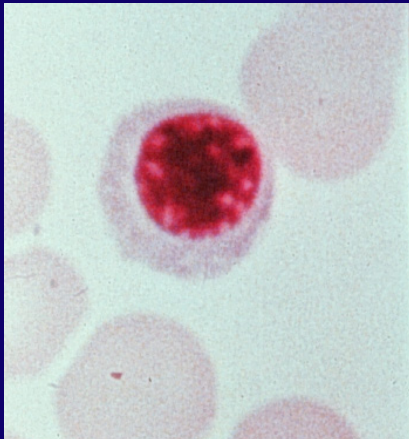
basophilic
erythroblast



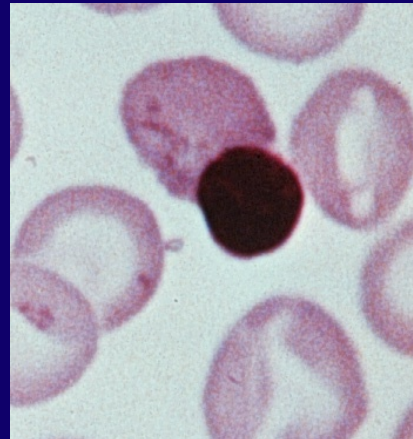
polychromatophilic
erythroblast



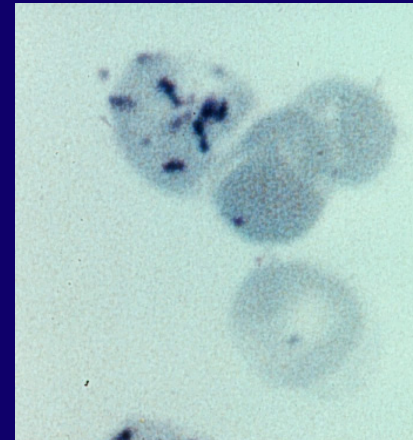
orthochromatophilic
erythroblast
(normoblast,
metaerytoblast)



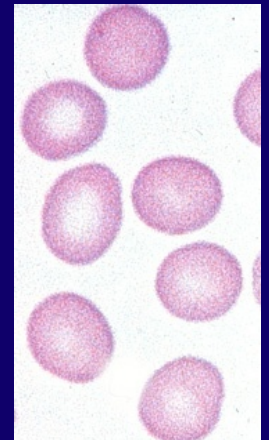
orthochromatic
erythroblast
extruding its nucleus



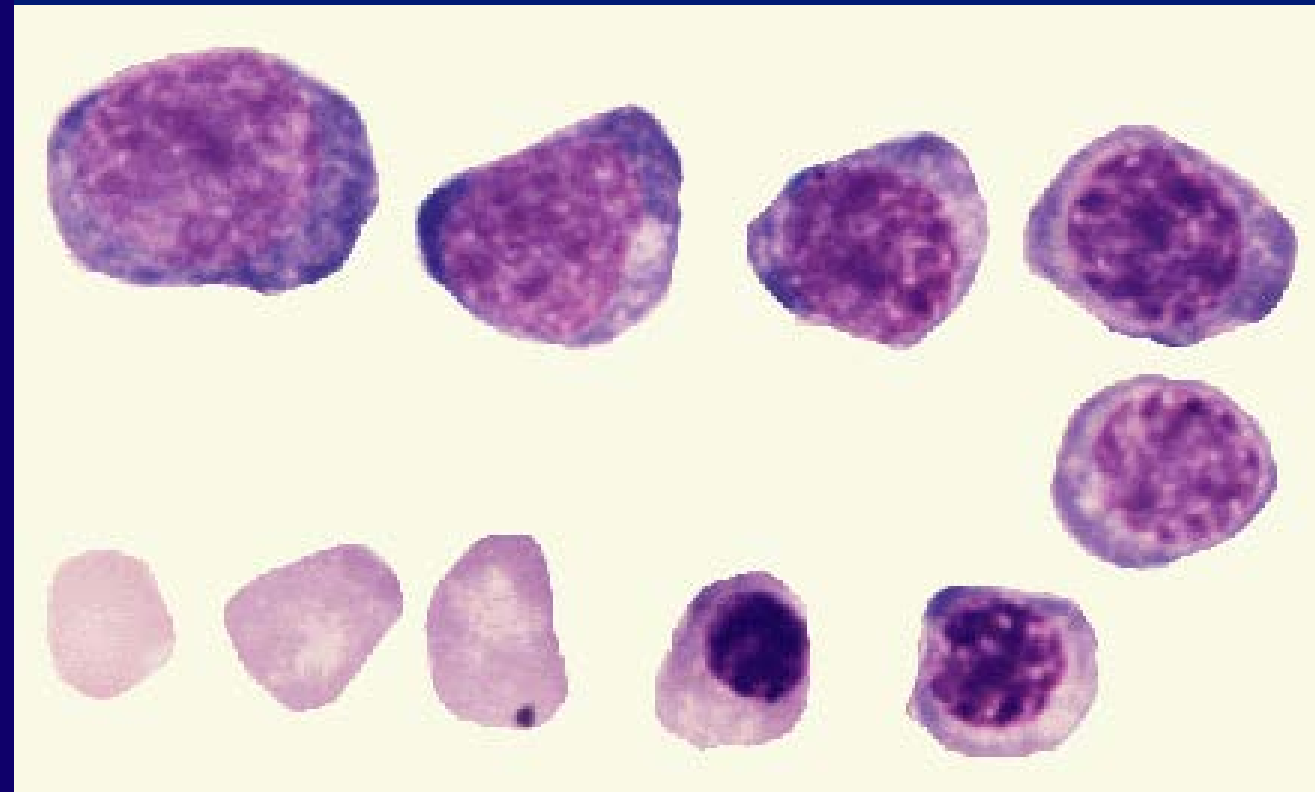
reticulocyte
(polychromatophilic
erythrocyte)



mature
erythrocytes

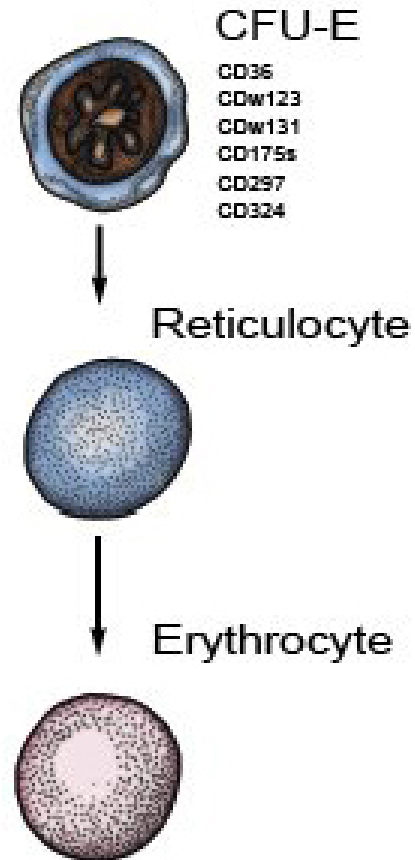


Tvorba a zrání erytrocytů



Erythropoéza

CD Antigeny



CFU-E

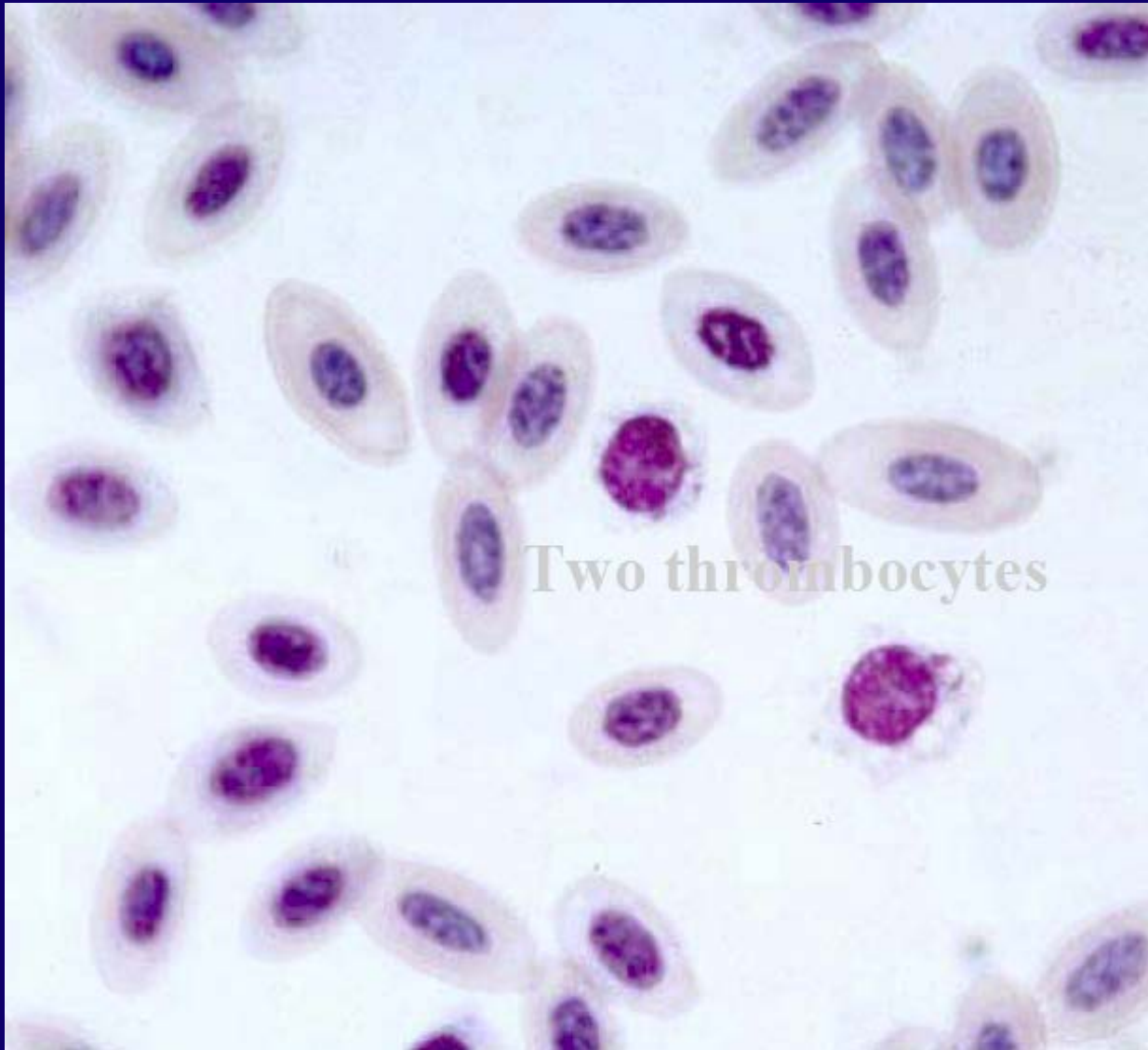
- CD36
- CDw123
- CDw131
- CD175a
- CD297
- CD324

Reticulocyte

Erythrocyte

- CD35
- CD44
- CD55
- CD59
- CD147
- CD173
- CD233
- CD234
- CD235a
- CD235b
- CD236
- CD236R
- CD238
- CD239
- CD240CE
- CD240D
- CD241
- CD242
- CD297

Erythrocyty a trombocyty ptáků

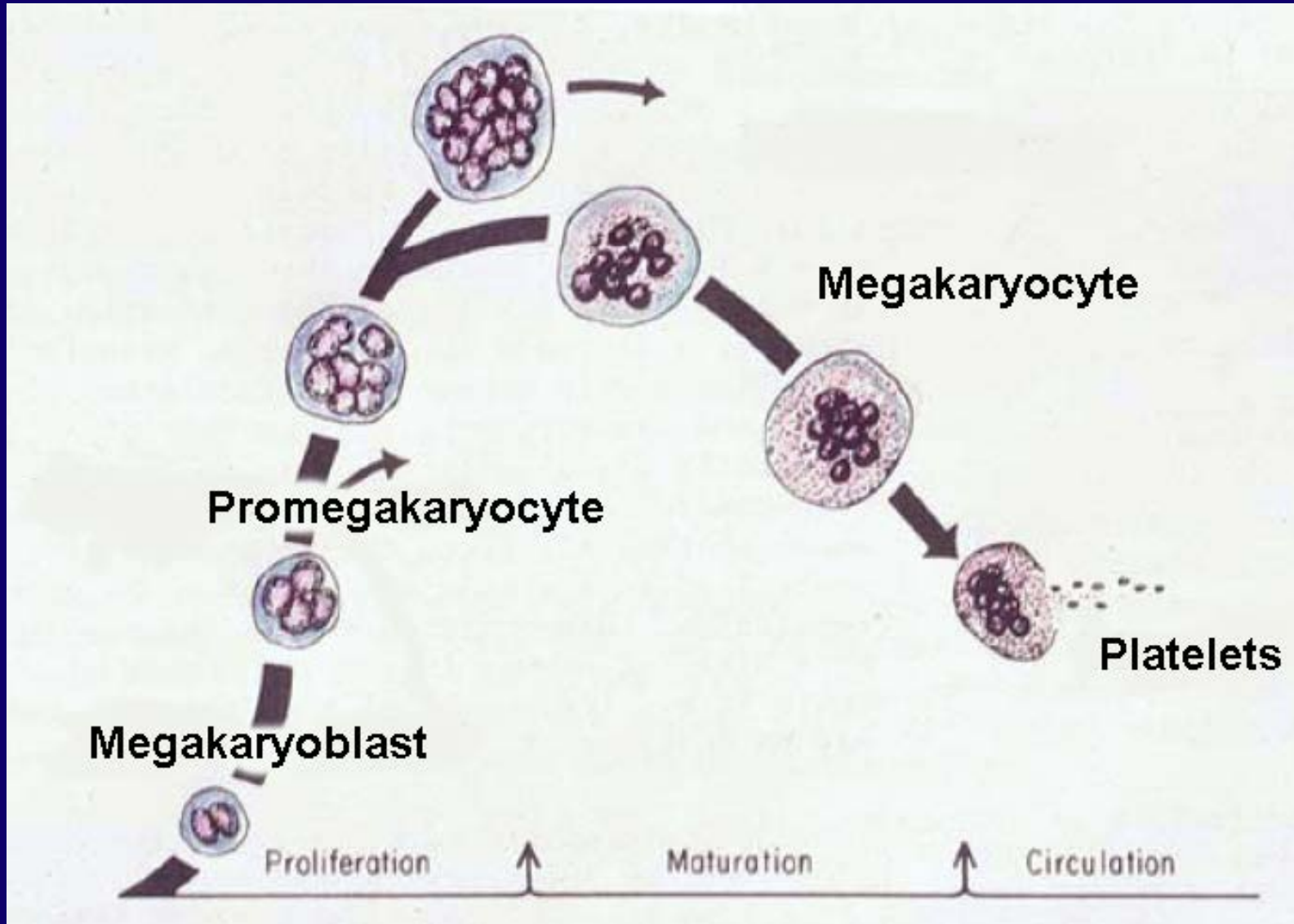


Trombopoéza u savců

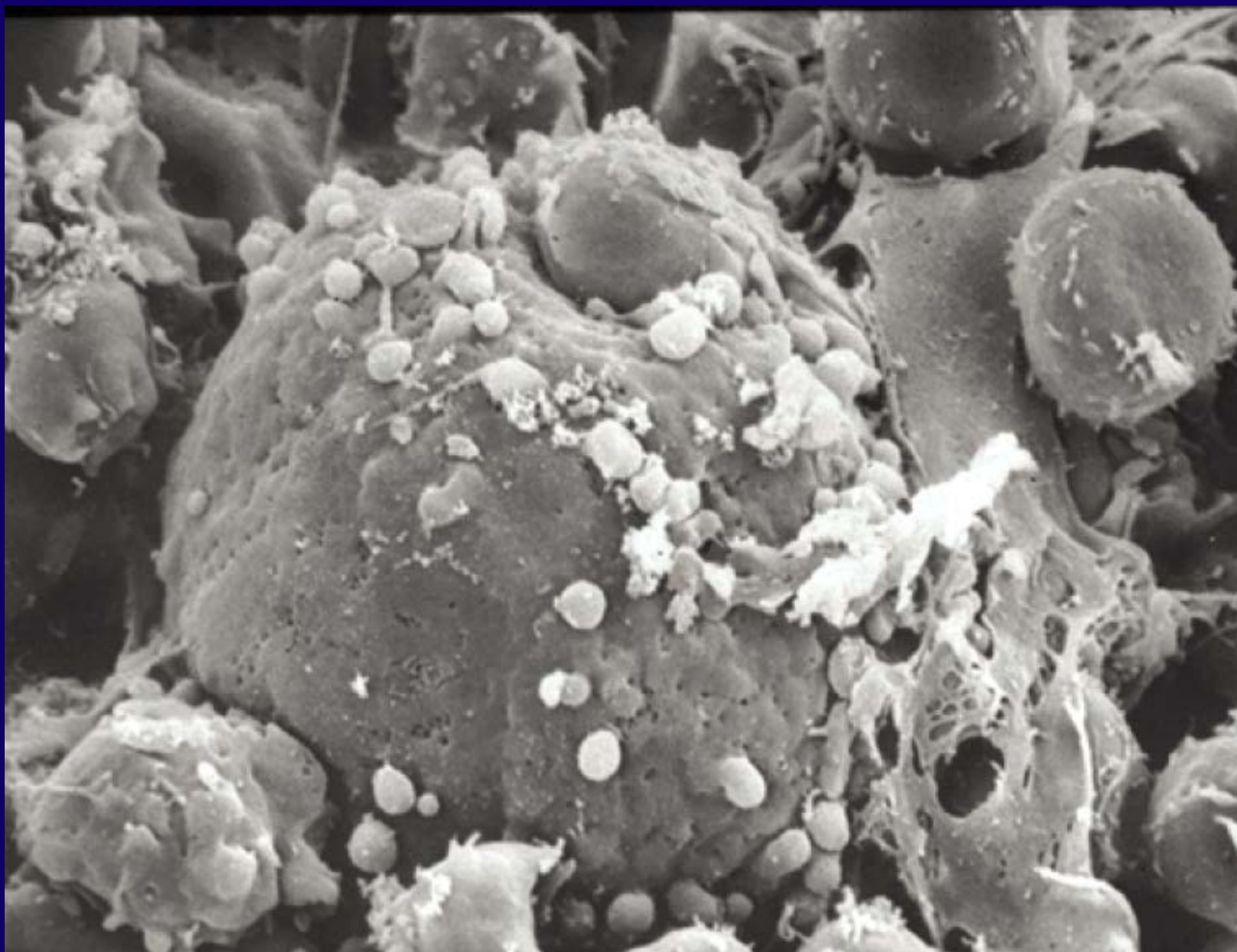
Tvorba krevních destiček – trombocytů

- Vznikají z megakaryocytů
- Megakaryoblasty mají dvě oddělená jádra a basofilní cytoplasmu
- Jádra megakaryoblastu se dělí endomitózą a vzniká promegakaryocyt a megakaryocyt s velkým laločnatým jádrem
- Megakaryocyty pak vysunují dlouhá pseudopodia do krevního řečiště na jejichž konci se uvolňují malé části cytoplasmy, které se stávají destičkami

Trombopoéza u savců

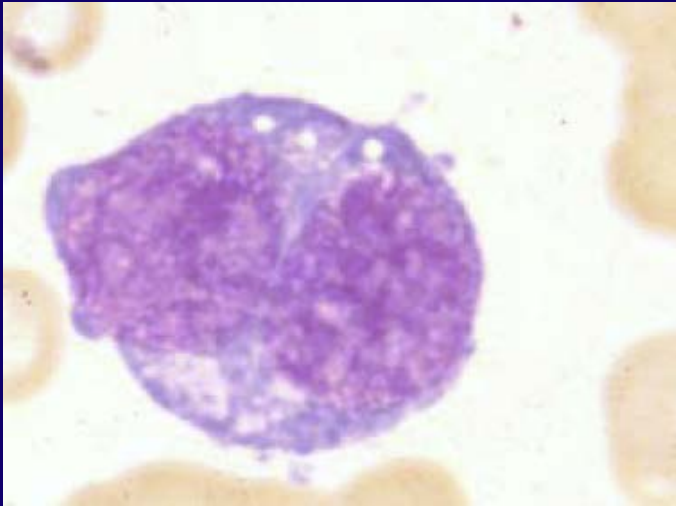


Vznik krevních destiček na povrchu megakaryocyty

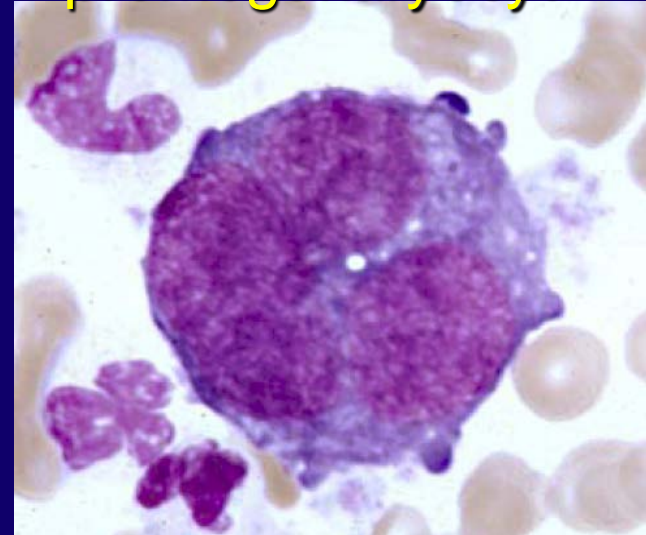


Trombopoiesis

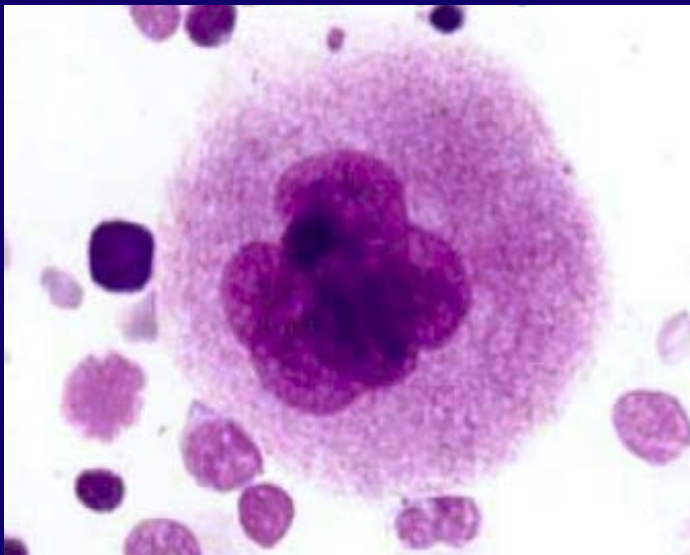
Megakaryoblast



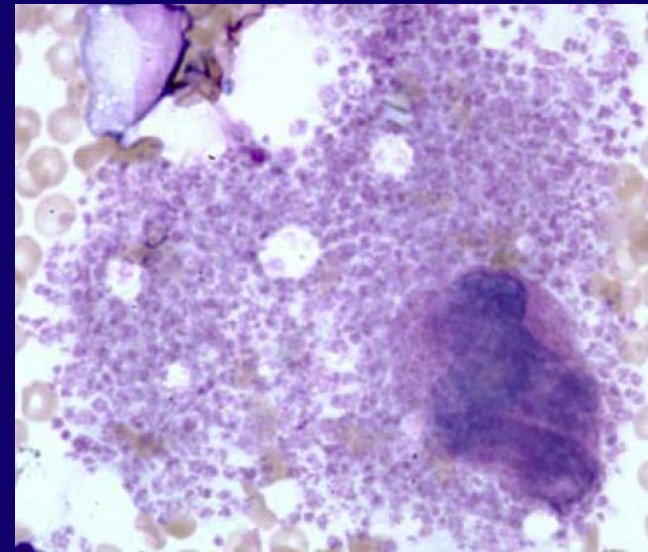
Megakaryoblast/
promegakaryocyt



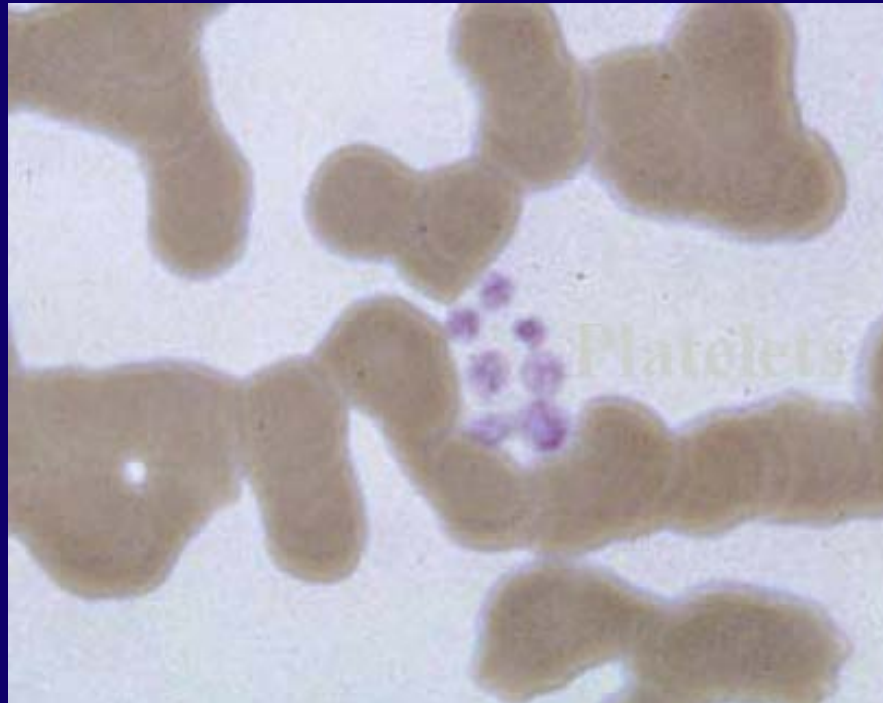
Megakaryocyt



Megakaryocyt with platelet



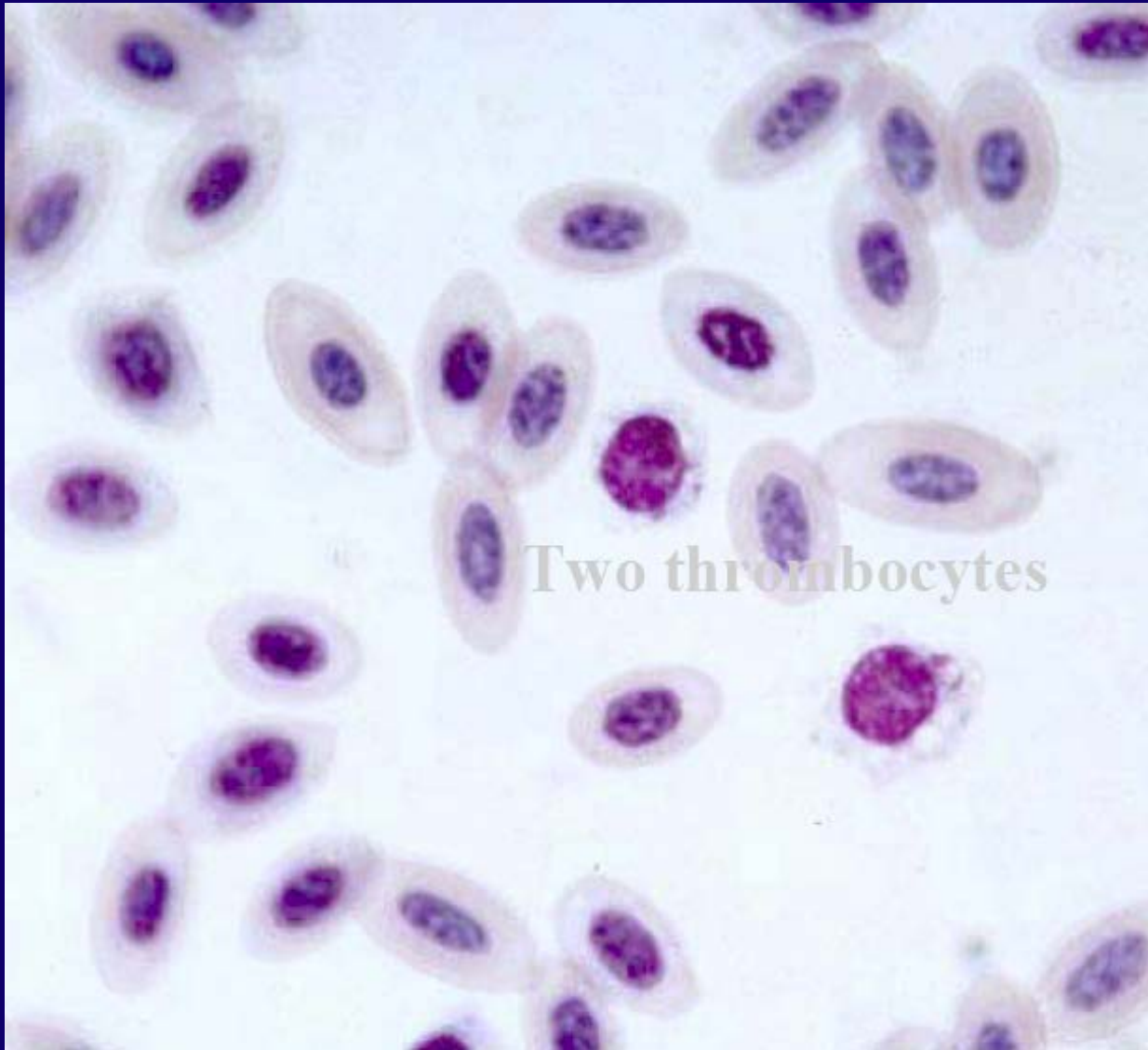
Krevní destičky na obarveném krevním nátěru



Trombocytopoéza u ostatních obratlovců

- Ptáci, plazi, obojživelníci a ryby nemají typické krevní destičky. Jejich trombocyty mají jádro.
- Trombocyty jsou produkovány podobně jako probíhá erythropoéza.
- Trombocyty u těchto obratlovců jsou malé buňky s kondenzovaným jádrem. Cytoplasma je většinou bez jakýchkoliv granulí nebo s malým počtem granulí.

Trombocyty a erytrocyty ptáků

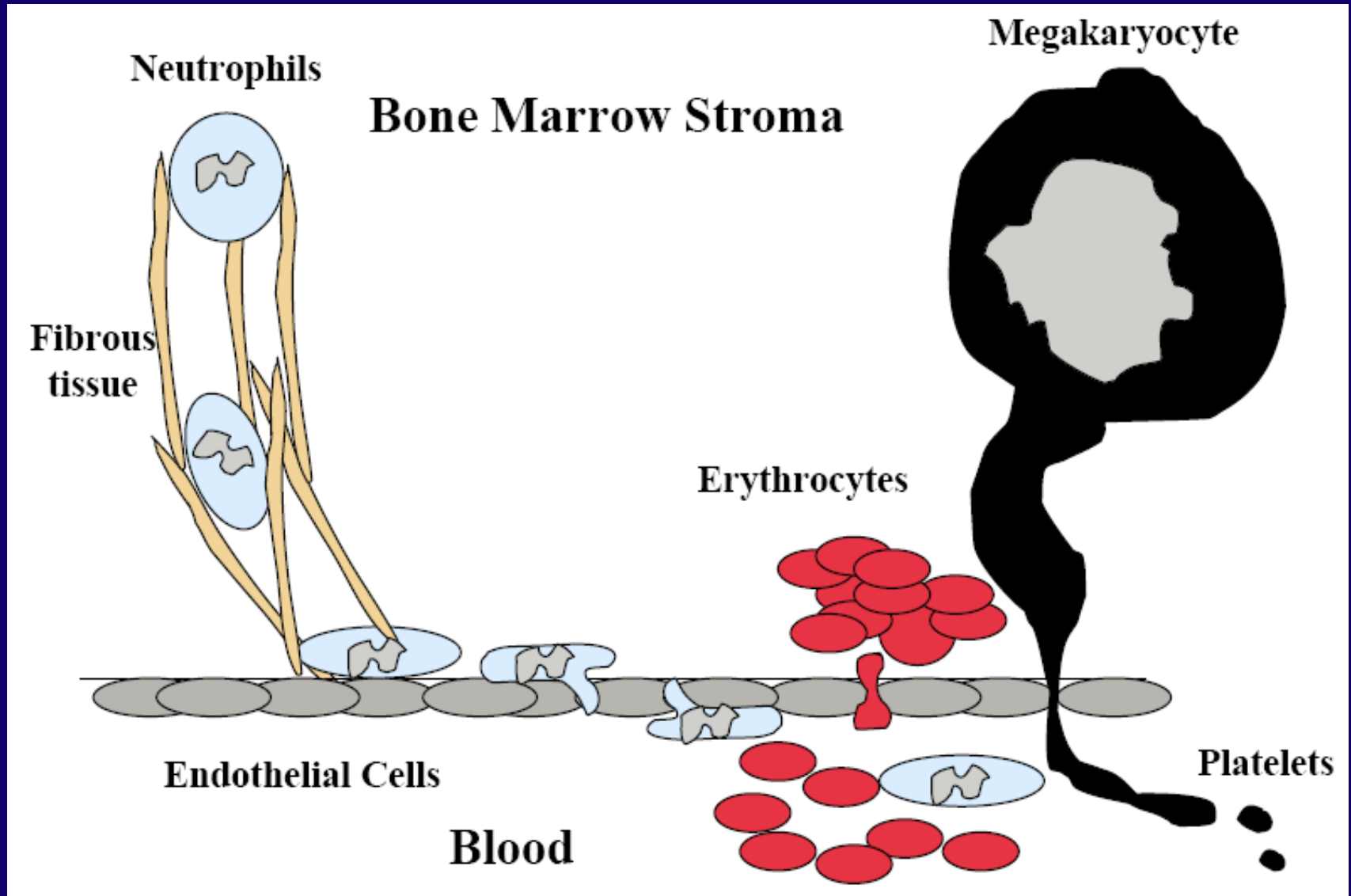


Přesun buněk z kostní dřeně do krevního řečiště u savců

Většina krevních buněk produkovaných v kostní dřeni se dostává do krevního řečiště migrací přes cévní stěnu mezi endoteliálními buňkami.

Megakaryocyty vysunují dlouhá pseudopodia do krevního řečiště na jejichž konci se uvolňují krevní destičky.

Přesun buněk z kostní dřeně do krevního řečiště u savců

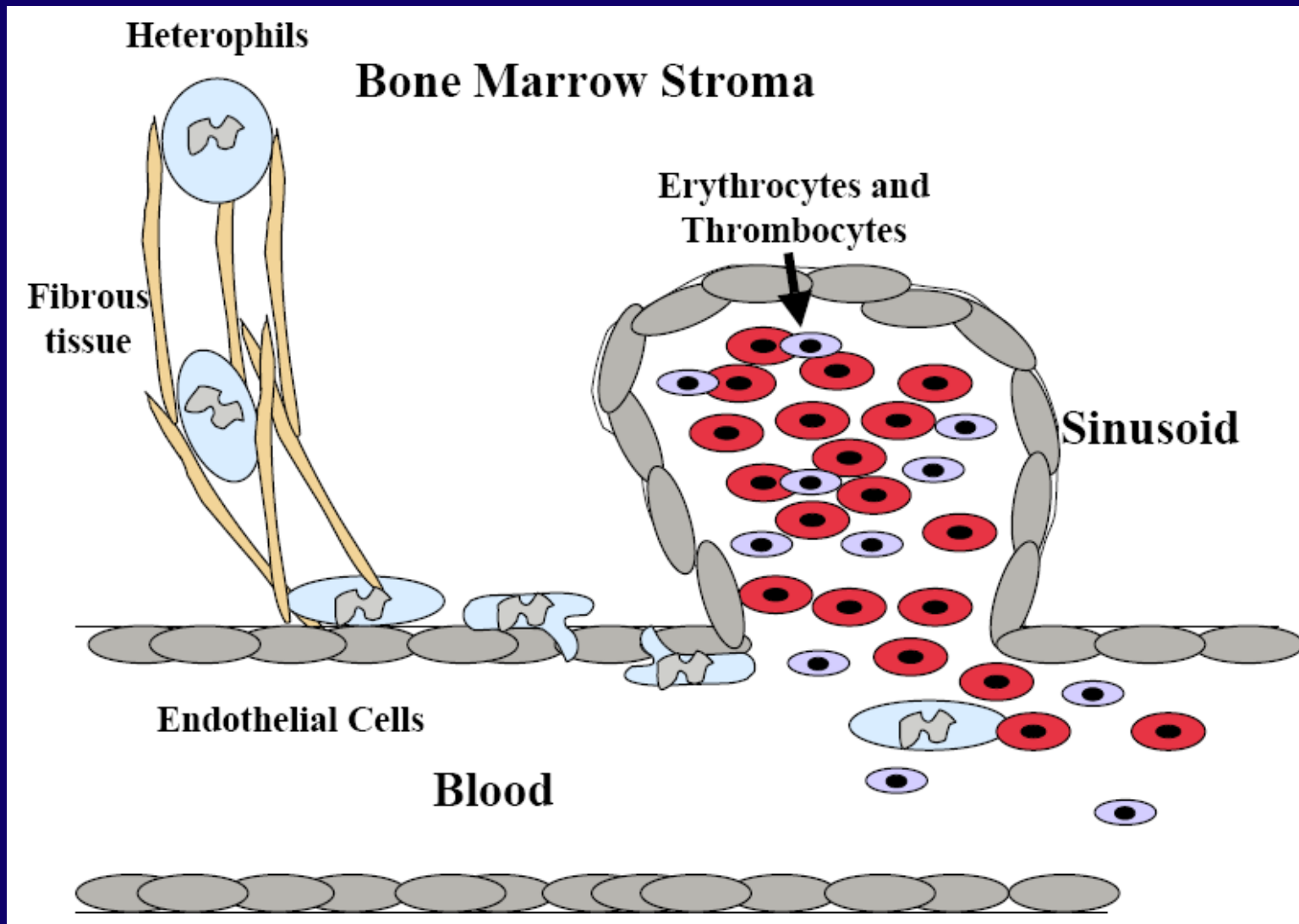


Přesun buněk z kostní dřeně do krevního řečiště u ostatních obratlovců

U ptáků a pravděpodobně i jiných obratlovců s jadernými erytrocyty a destičkami se tyto buněčné typy vyvíjejí ve slepých výběžcích cév.

Takže pouze buňky granulocytárních řad a monocytů migrují přes cévní stěnu mezi endoteliálními buňkami.

Přesun erytrocytů a trombocytů do krevního řečiště u ptáků



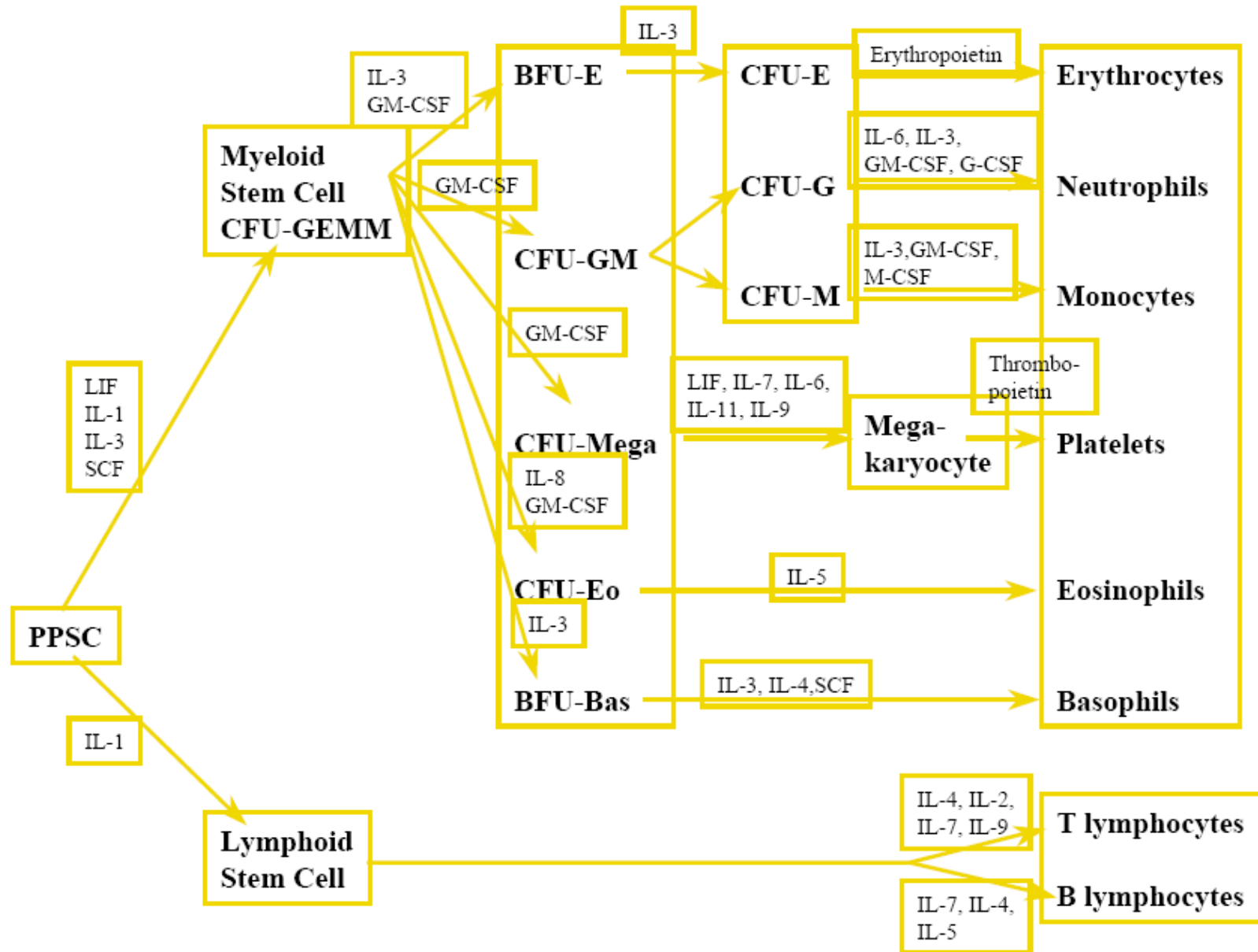
Růstové faktory

- Růstové faktory regulují proliferaci a diferenciaci buněk.
- Mohou stimulovat určité buněčné linie a zároveň inhibovat jiné buněčné linie.
- Vývoj určité buněčné linie je ovlivněn synergickým působením více růstových faktorů.
- Většina těchto faktorů ovlivňuje produkci jiných faktorů.

Hlavní zdroje růstových faktorů

- Stromální buňky (fibroblasty)
- Endoteliální buňky
- Lymfocyty (převážně T-lymfocyty)
- Makrofágy (např. kostní dřeň, kupfferovy buňky v játrech a další)
- Peritubulární ledvinové buňky

Růstové faktory



Růstové faktory

IL-3 (multi CSF)

GM-CSF

G-CSF

M-CSF

Erythropoietin

Trombopoietin

Interleukin 1

Interleukin 2

Interleukin 4

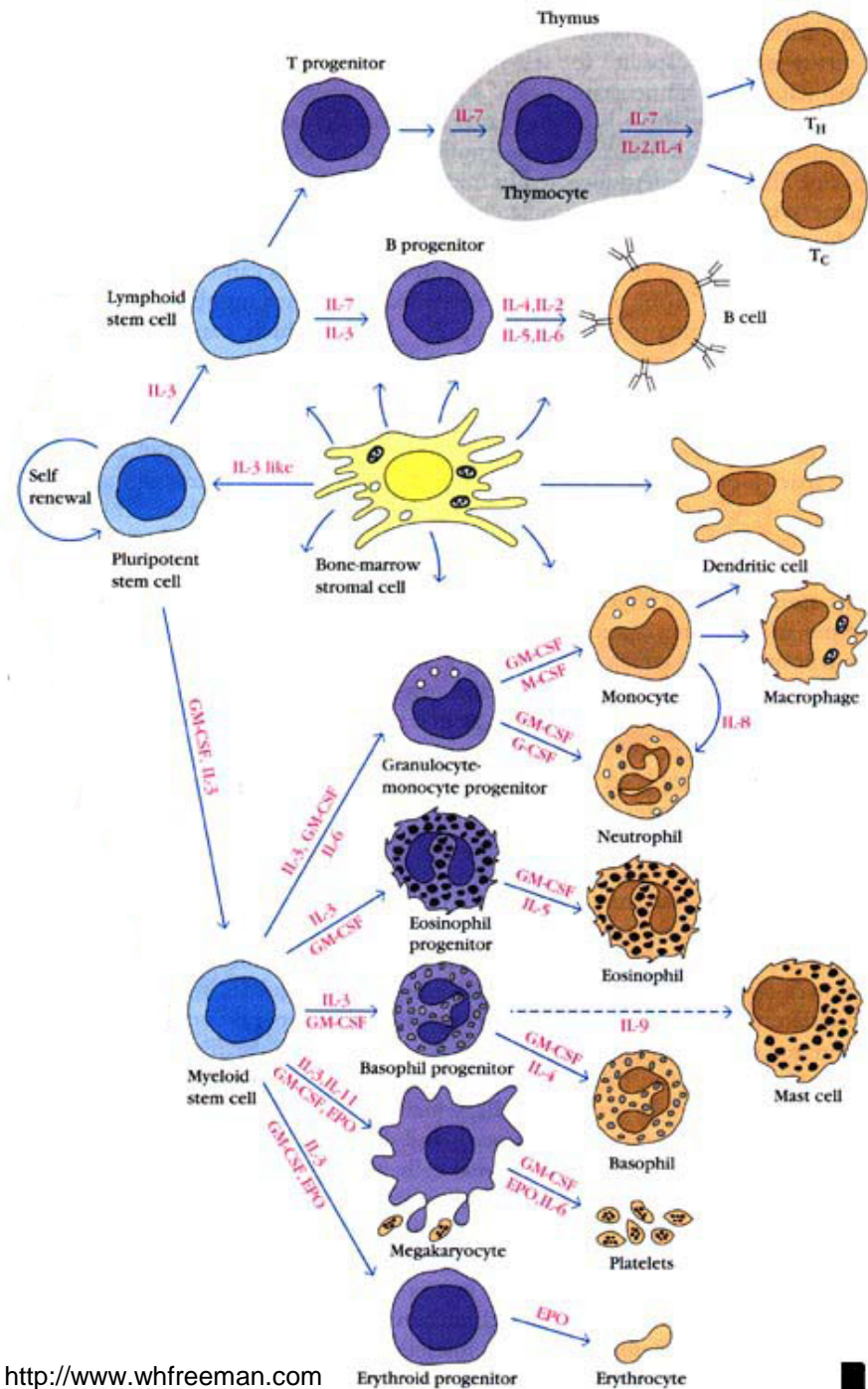
Interleukin 5

Interleukin 6

Interleukin 7

Interleukin 8

Interleukin 9



Interleukin 3 (IL3)

- zdrojem jsou převážně T-lymfocyty, keratinocyty
- **stimuluje** proliferaci prekurzorů všech myeloidních linií tj. granulocytární, monocytární, erytroidní a megakaryocytické řady

Erythropoetin

- zdrojem jsou převážně peritubulární ledvinové buňky
- u některých druhů se erythropoetin produkuje také v játrech nebo zde vzniká jeho prekurzor erythropoietogen
 - stimulem pro jeho tvorbu je hypoxie
- **stimuluje** proliferaci prekurzorů erythropoetické řady a terminální dozrávání erytrocytů

Trombopoetin

- **stimuluje** proliferaci prekurzorů megakaryocytů a tvorbu krevních destiček

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)

- zdrojem jsou převážně T-lymfocyty, endoteliální buňky, fibroblasty
- **ovlivňuje** buněčné linie myeloidní větve (CFU-GM, BFU-E, a CFU-Meg)

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)

- zdrojem jsou převážně endoteliální buňky, fibroblasty, monocyty, makrofágy, T-lymfocyty
- **stimuluje** proliferaci prekurzorů neutrofilních granulocytů, jejich terminální diferenciaci a jejich uvolňování z kostní dřeně

Macrophage colony stimulating factor (M-CSF)

- zdrojem jsou převážně endoteliální buňky, fibroblasty, monocyty
- **stimuluje** proliferaci prekurzorů monocytů, jejich terminální diferenciaci a jejich uvolňování z kostní dřeně

Další růstové faktory

Interleukin 1 (IL-1)

moduluje odpověď hematopoetických buněk na jiné CSF a **stimuluje** produkci CSF T-lymfocyty, endoteliálními buňkami, fibroblasty a makrofágy

Interleukin 4 (IL-4)

stimuluje odpověď hematopoetických buněk na G-CSF a GM-CSF a naopak inhibuje odpověď na IL-3

Interleukin 5 (IL-5)

selektivně **stimuluje** proliferaci a diferenciaci eosinofilů a stimuluje aktivitu zralých eozinofilů

Interleukin 6 (IL-6)

stimuluje odpověď granulocytárních a monocytárních prekurzorů na jiné CSF a IL-3