

# Přednáška 4

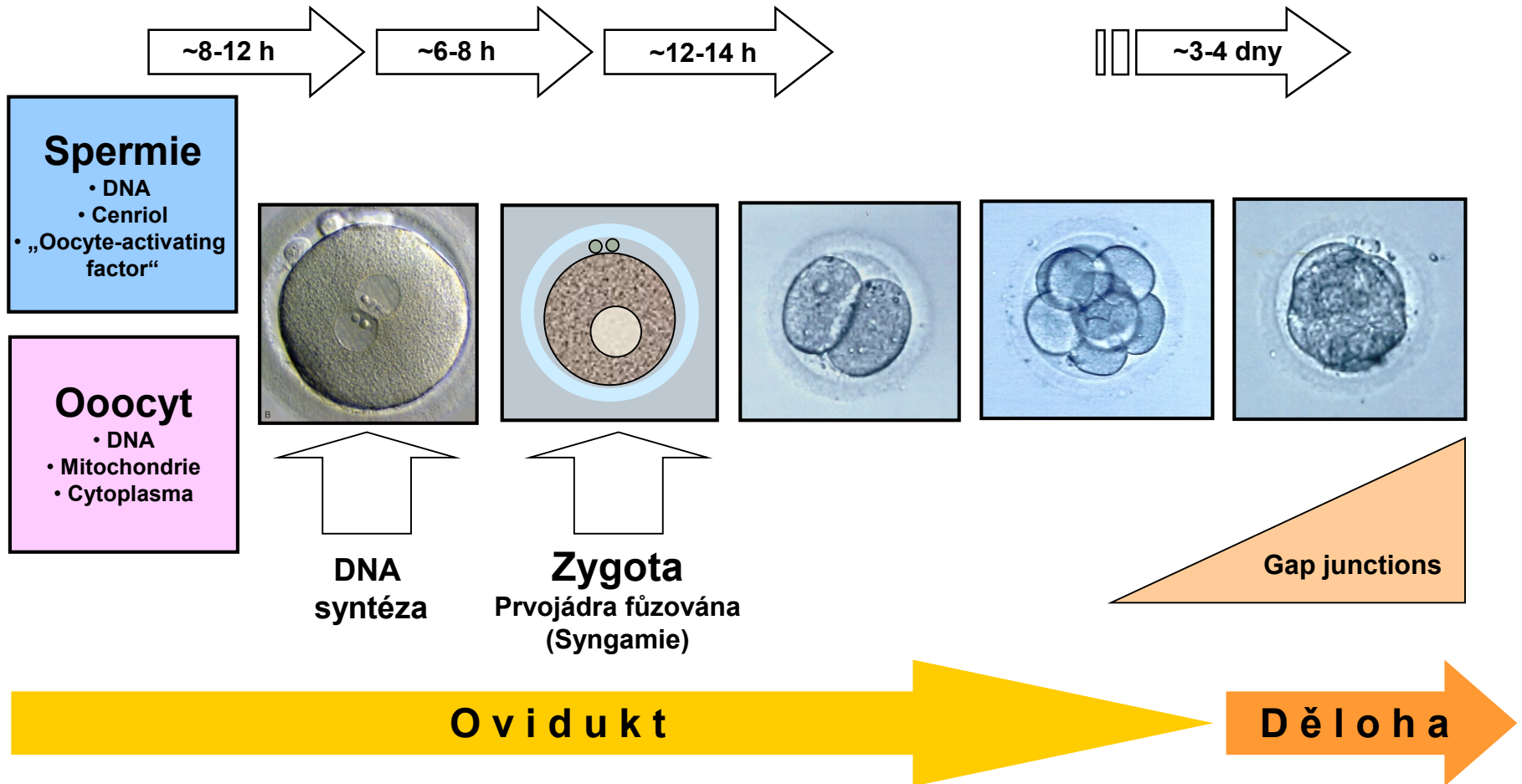
## Biologie reprodukce & Embryologie

- Rýhování embrya
- Implantace
- Přenos somatického jádra – klonování
- Gastrulace
- Plodové obaly

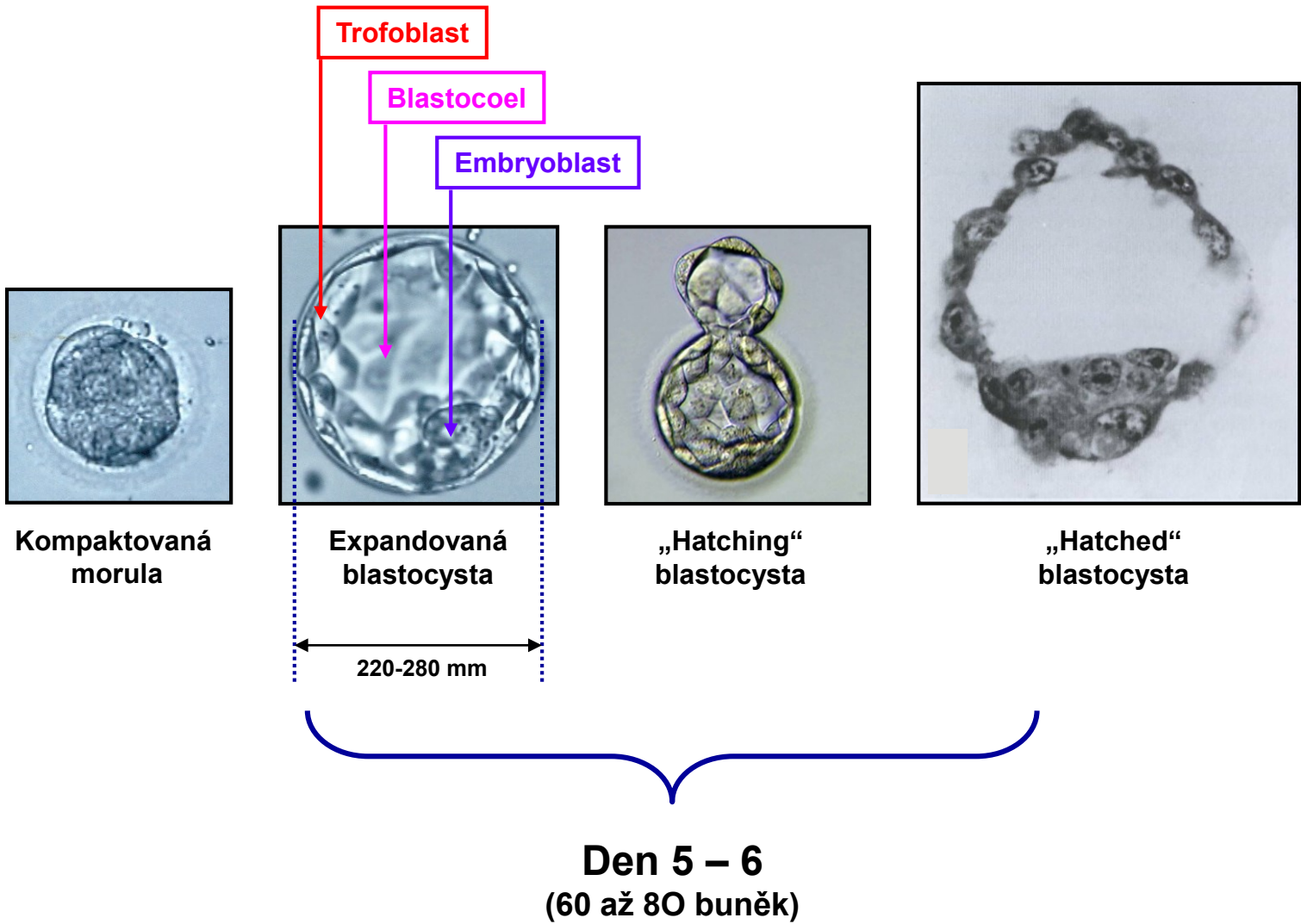
Brno, Březen 2018

# Oplození

## Vznik zygoty a první buněčná dělení



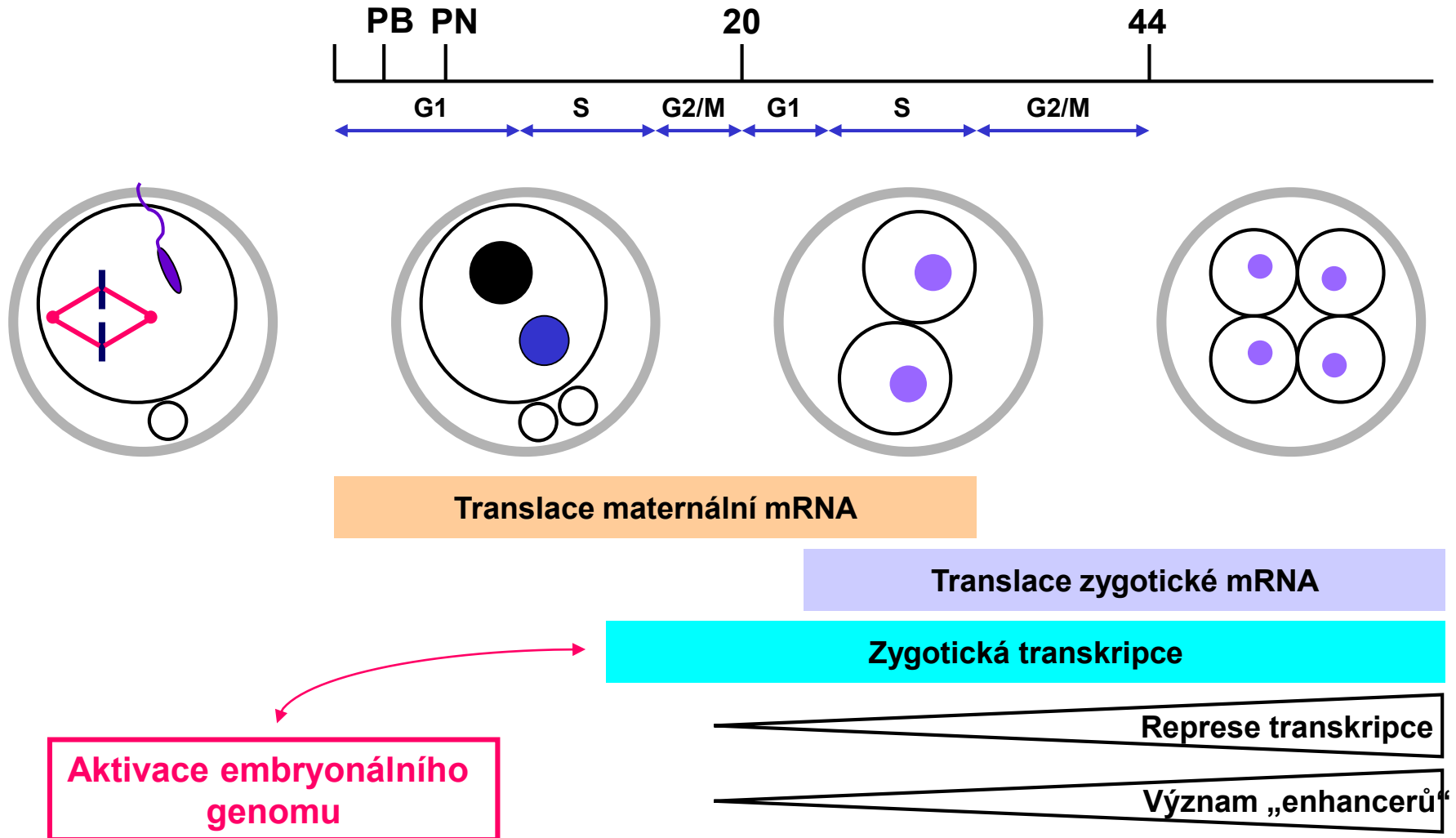
# Vývoj blastocysty



# Časný vývoj lidského embrya



# Vajíčko – výkonný regulátor exprese genů



# Aktivace embryonálního genomu

Nepředstavuje jednu diskrétní událost  
(první známky již v zygotě, u člověka maximum ve 4-  
až 8-buněčném embryu)

Dva typy transkriptů

Transkripty nahrazující  
degradované maternální  
mRNA

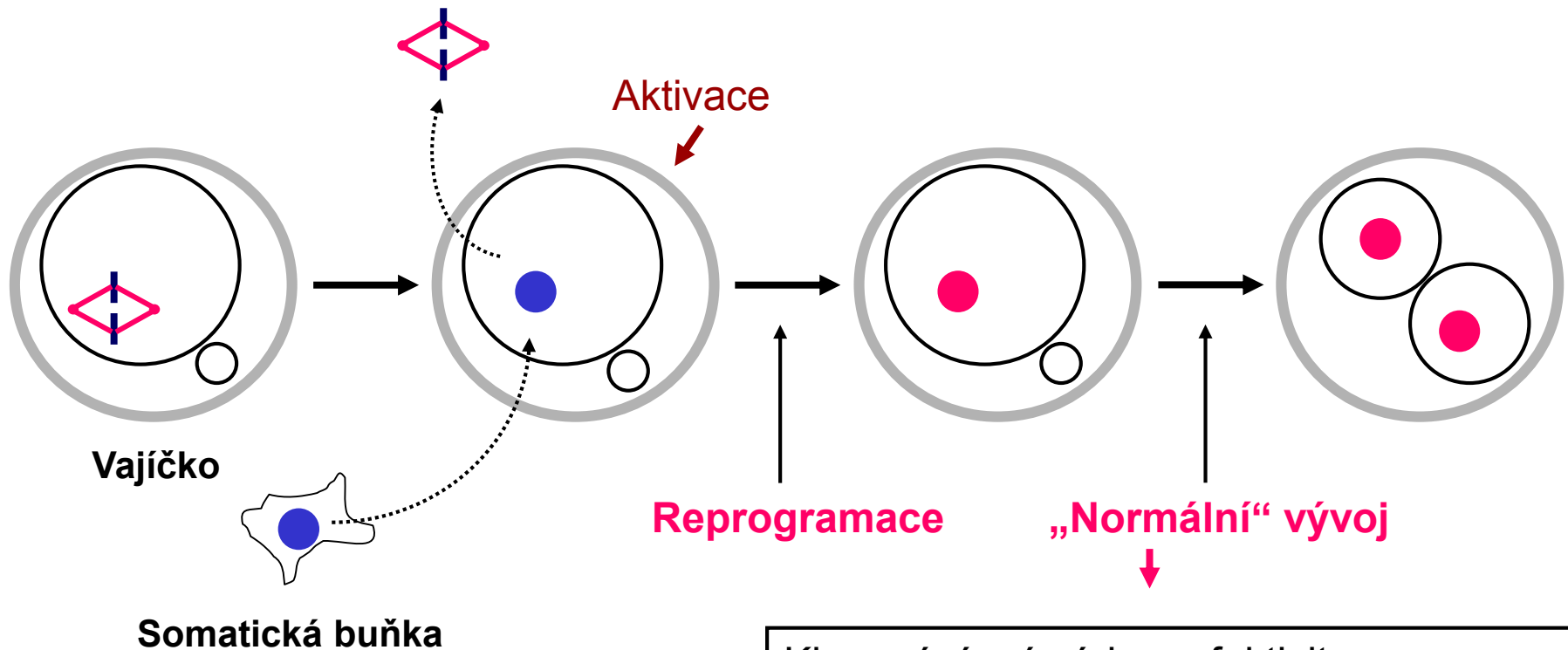
Nové transkripty určující  
zcela nový vzor genové  
exprese

Je „zodpovědný“ za ustavení stavu totipotence blastomer

&

Představuje fenomén označovaný REPROGRAMACE genomu

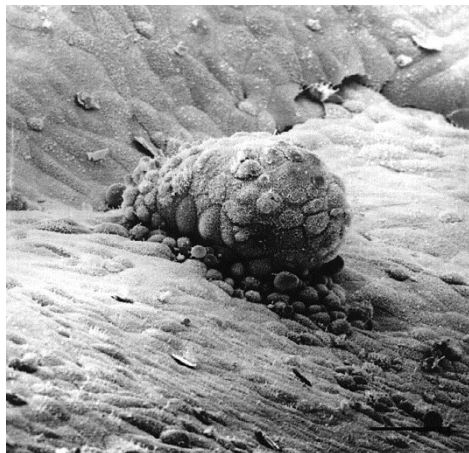
# Přenos jádra (klonování) - princip



Klonování má nízkou efektivitu (1-3%)

Reprogramace je pomalá a nejspíš nekompletní (výsledkem je abnormální exprese genů, )

Účinnost reprogramace je závislá na mnoha faktorech (typ somatické buňky, stadium buněčného cyklu, ...)



# Implantace blastocysty



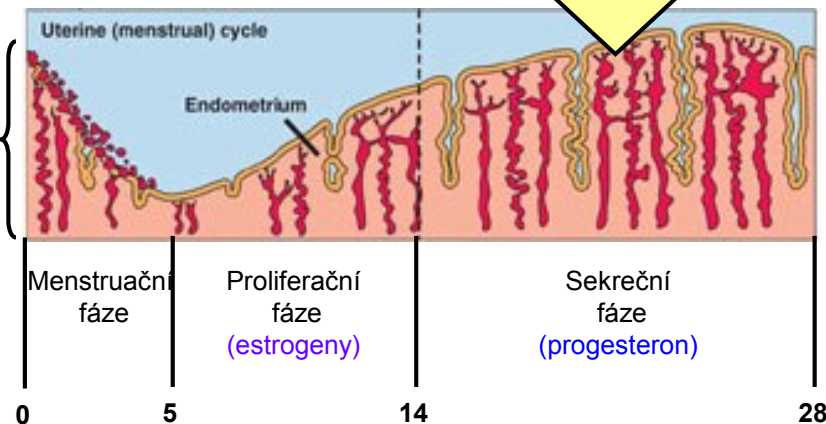
## Molekulární hráči

Selektin na trofoblastu + glykoproteiny na epitelu  
 Integriny + Laminin, Fibronektin  
 IGF1, IGF2, VEGF  
 Metaloproteinázy + jejich tkáňové inhibitory

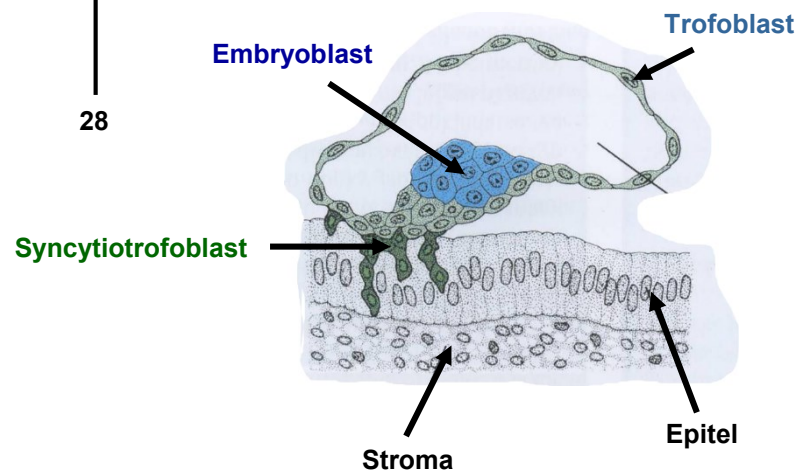
Progesteron  
 hCH  
 Prostaglandiny

## Funkční zóna endometria

kompaktní  
 +  
 spongiózní  
 +  
 bazální

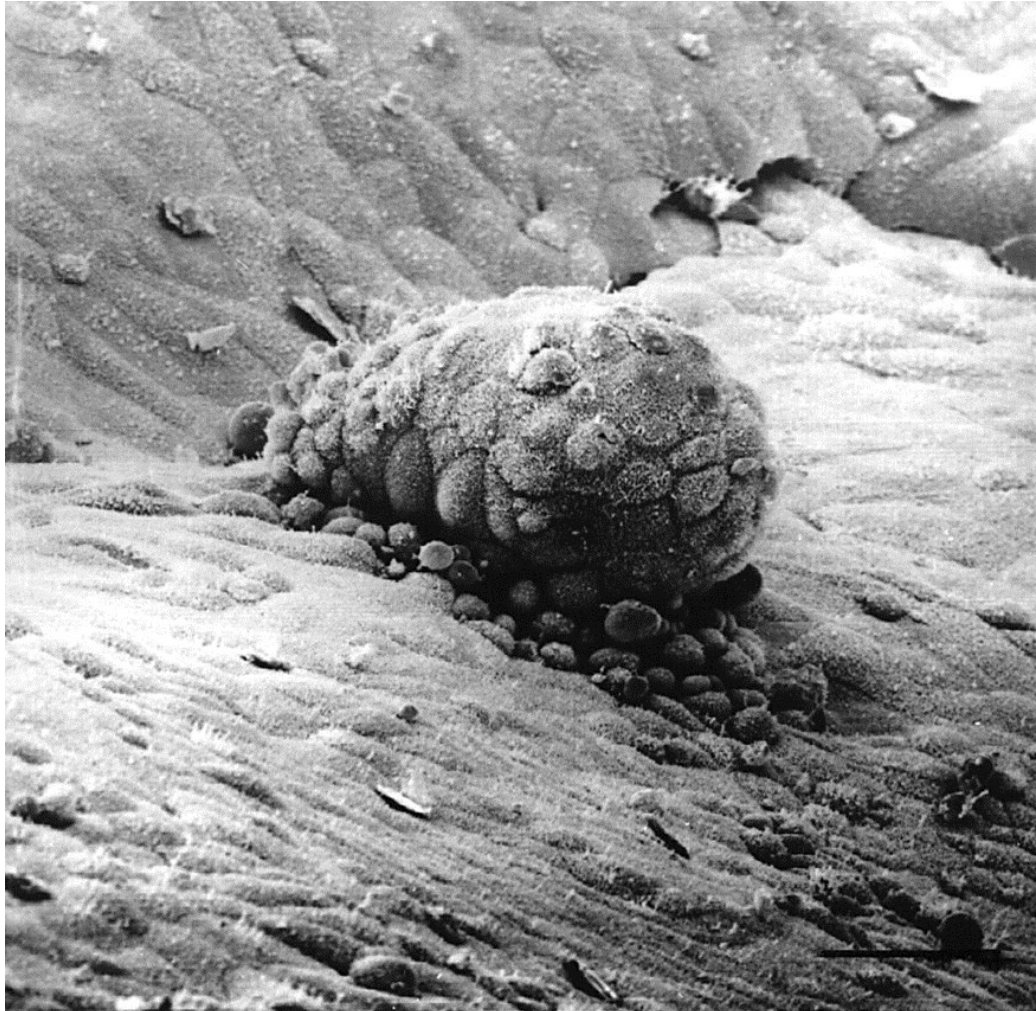


Ovulace  
 následovaná  
 Oplozením





# Implantace blastocysty

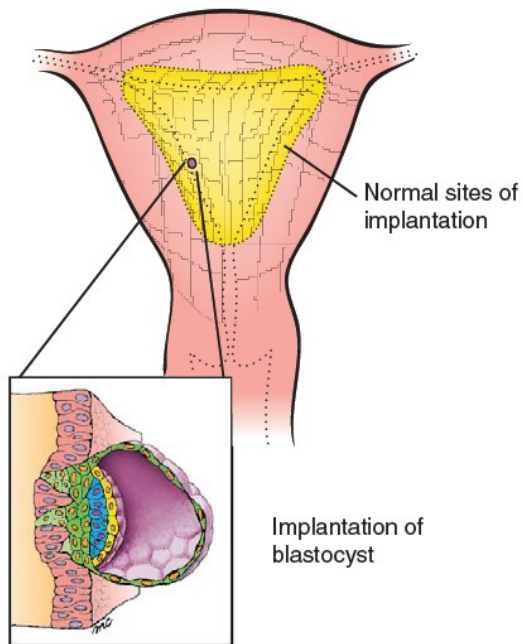


<http://myselfishgenes.blogspot.hu/2013/05/what-happens-to-my-embryos-if-they-do.html>

# Implantace blastocysty – místo implantace

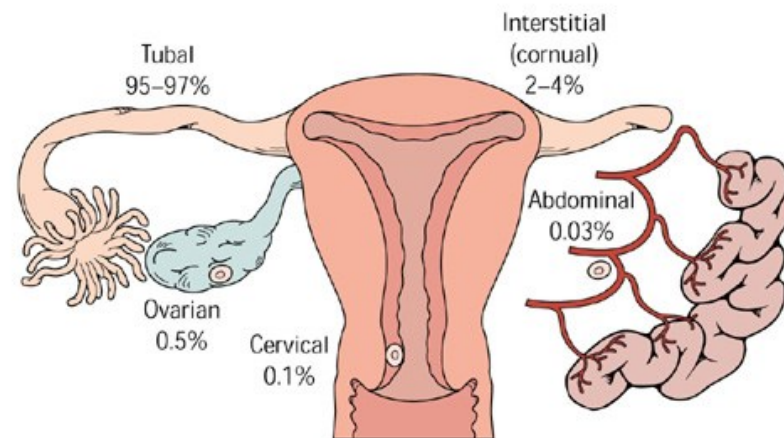
## Normální

(zadní, horní a přední stěna dělohy)



## Abnormální

(0,25 až 1% implantací)



# Implantace – Druhý týden (1)

Ukončení implantace + Další embryonální vývoj

## Trofoblast

- Pokračující invaze do endometria
- Destrukce kapilár a žlázek
- Pohlcování apoptotických buněk (Fas/Fas ligand)

## Cytotrofoblast

- Mitoticky se dělicí buňky (jedna vrstva)
- Zdroj buněk syncytiotrofoblastu

## Syncytiotrofoblast

- Fúzané buňky (nědělicí se, mnohojaderné)
- Produkce hCG (stimuluje CL)

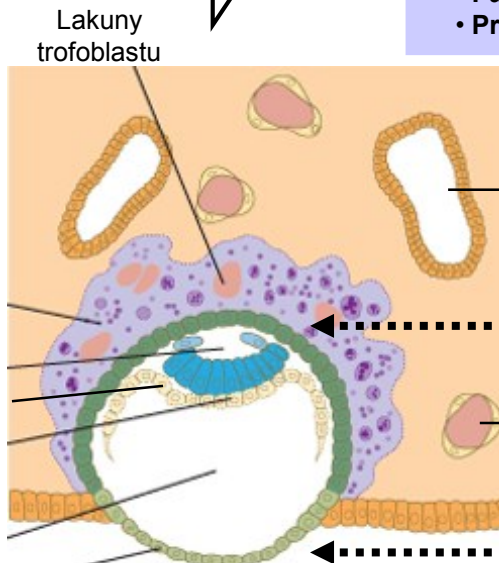
Stav ve dni 8

## Syncytiotrofoblast

Amniová dutina  
Epiblast  
Hypoblast

Blastocoel

## Cytotrofoblast



Děložní žláзка

Endometriální  
kapilára

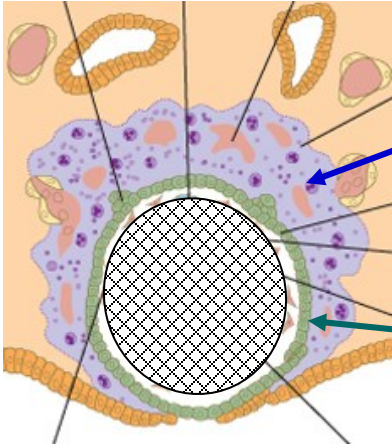
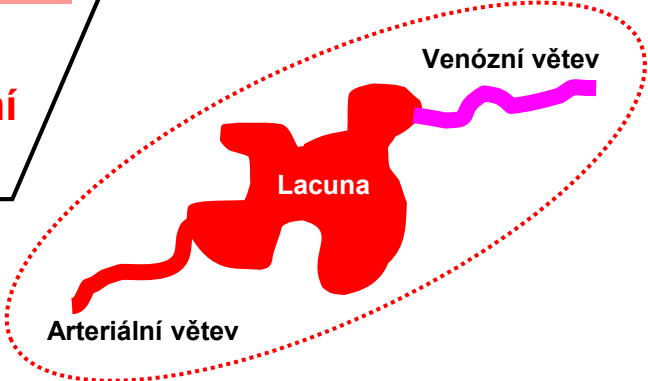
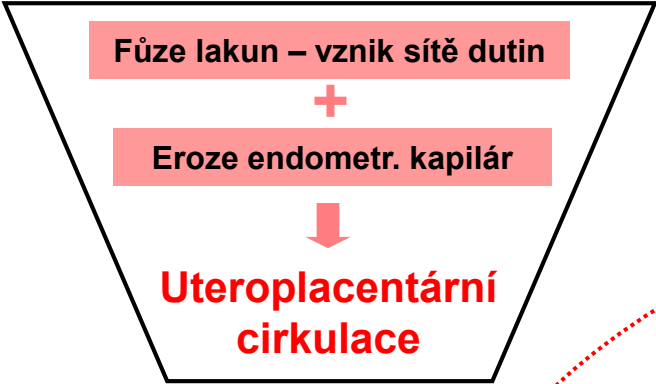
Embryonální pól

Abembryonální pól

# Implantace – Druhý týden (2)

**Deciduální reakce endometria**

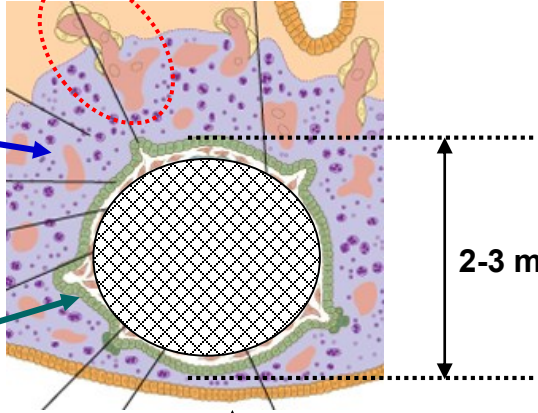
- Rozrůstání kapilár
- Diferenciace fibroblastů, akumulace glykogenu a lipidů



**Stav ve dni 10**

**Syncytiotrofoblast**  
Houbovitá struktura

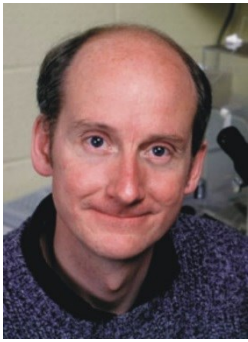
**Cytotrofoblast**



**Stav ve dni 12**

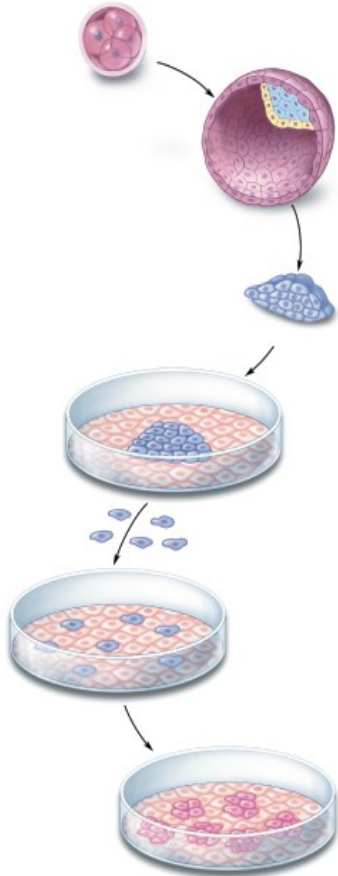
Epitelizace  
místa implantace





# Lidské embryonální kmenové (hES) buňky

(Thompson et al, 1998)

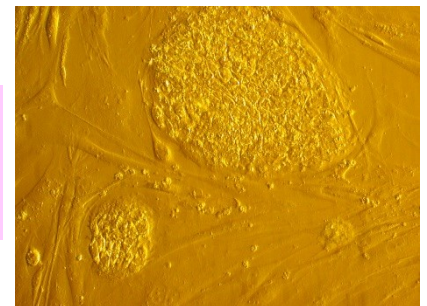
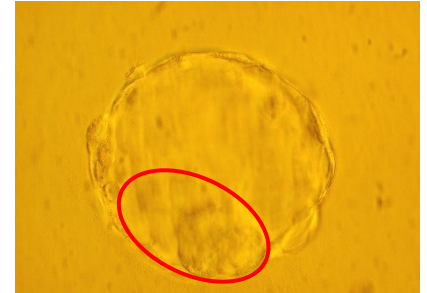


Časné embryo ve stadiu blastocysty

Izolace embryoblastu (ICM - Inner Cell Mass)

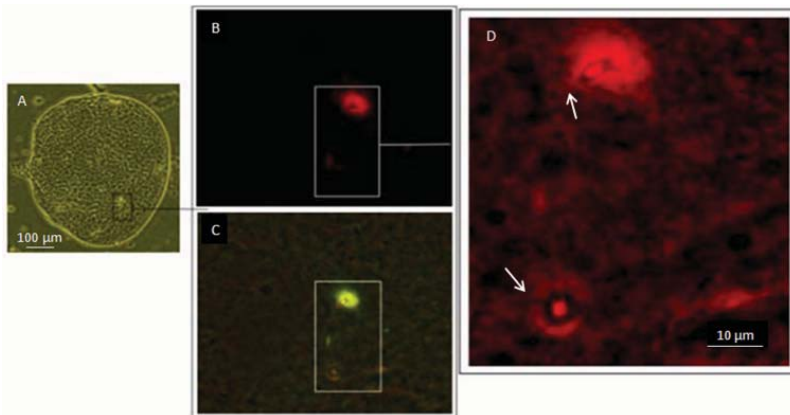
Přenesení izolovaného embryoblastu do  
*in vitro* podmínek (+ podpůrné buňky + FGF-2)

Propagace v kultuře mechanickou či  
enzymatickou  
disagregací (opakovaným pasážováním)

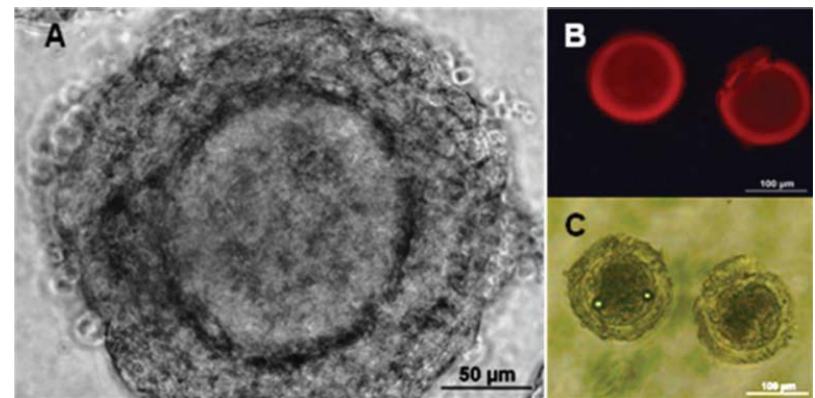


# Derivace postmeiotických zárodečných buněk z lidských ES buněk

Prof. Harry Moore, University of Sheffield, 2009

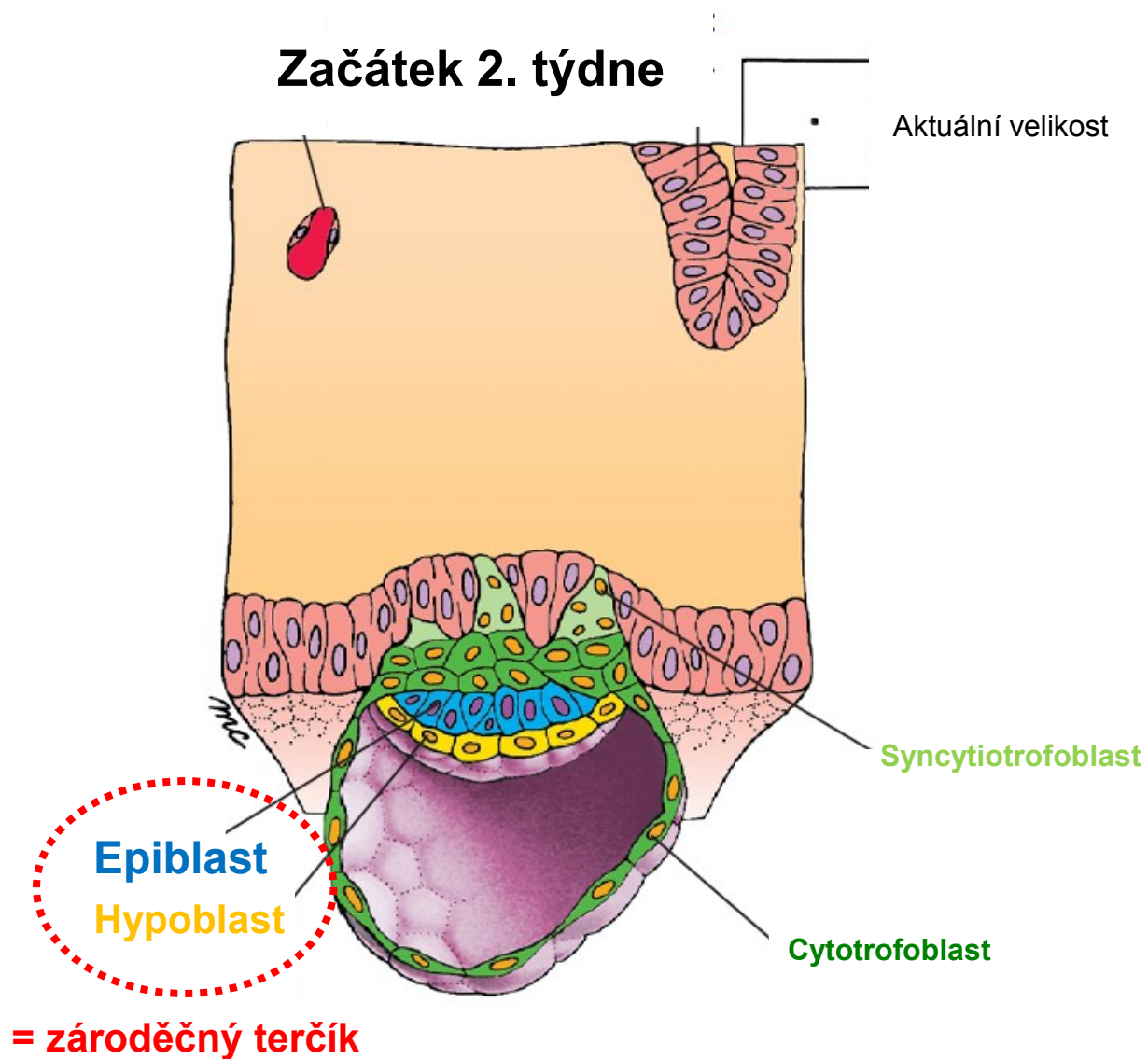


- B) C-KIT
- C) I-97 antigen
- D) Buňky s kondenzovaným chromatinem a náznakem bičíku



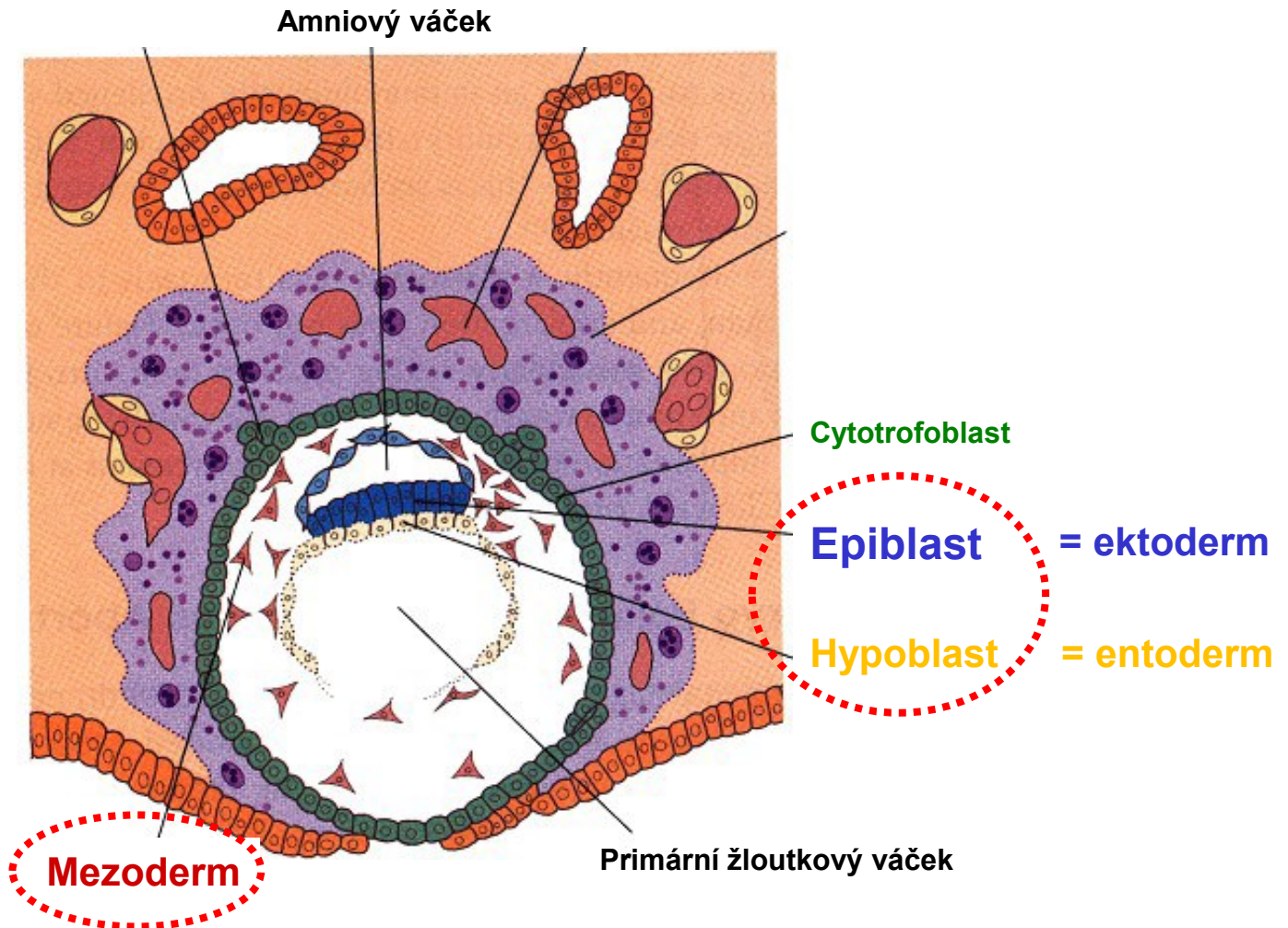
Struktury velmi podobné komplexům oocyt-granulózní buňky (zóna pellucida nevyvinuta)

# Gastrulace – formování tří zárodečných vrstev



# Gastrulace – formování tří zárodečných vrstev

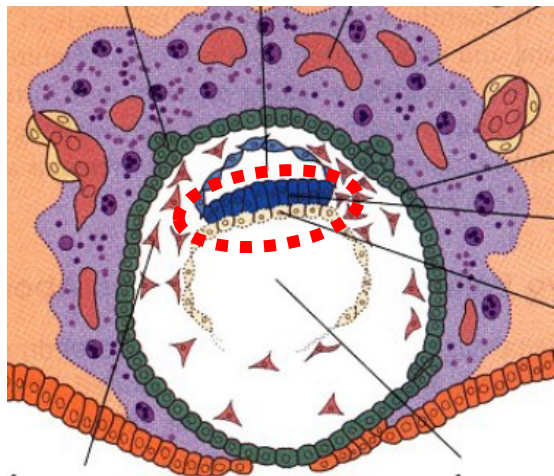
Den 8 až 9





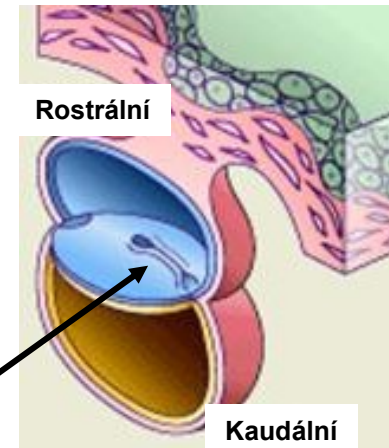
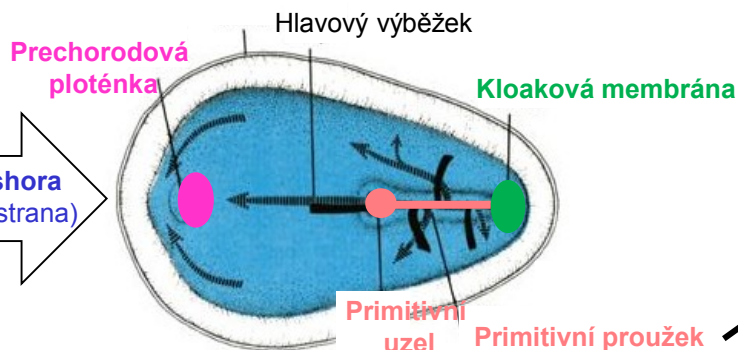
# Gastrulace – formování tří zárodečných vrstev

**Zárodečný terčik** – poprvé cca den 6 až 7

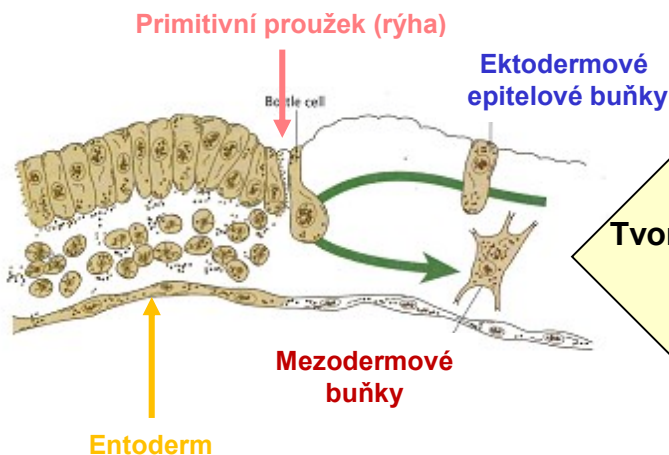


Pohled shora  
(dorzální strana)

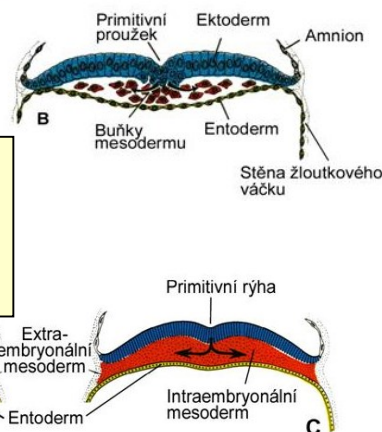
Rostrální ← → Kaudální



Příčný řez



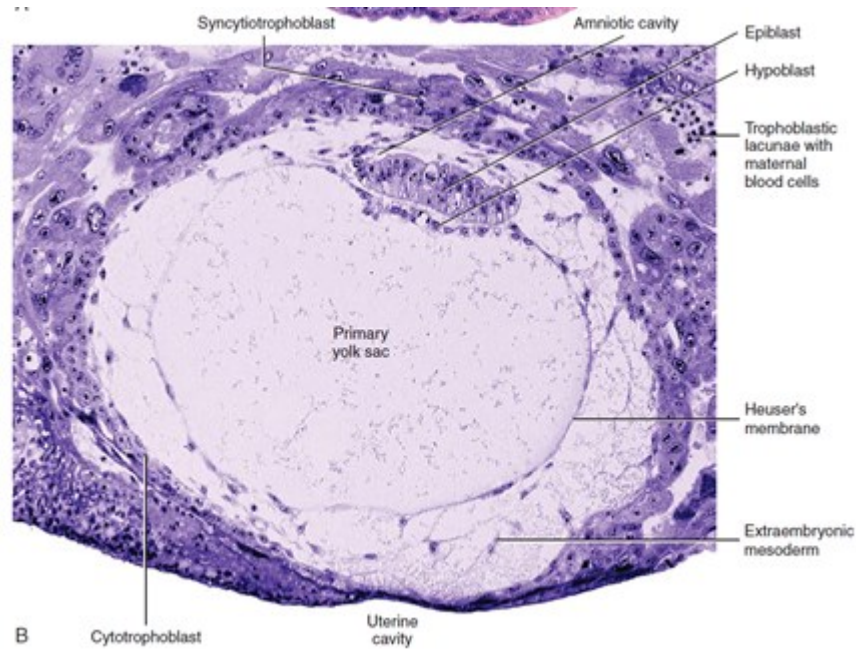
Tvorba a specifiace mezodermu  
(zvětšeno)



= epitelo-mezenchymová „transformace“

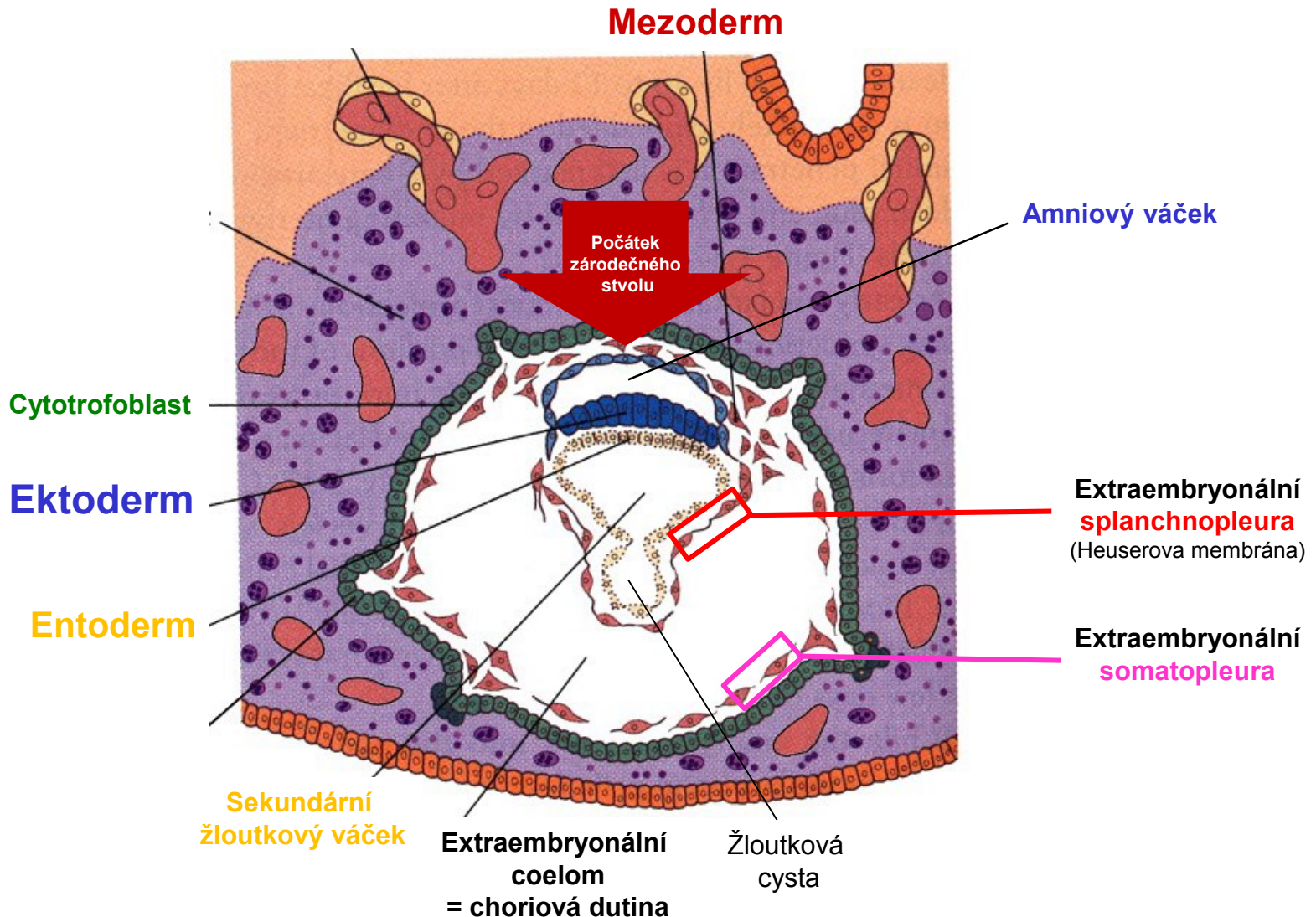
# Gastrulace – formování tří zárodečných vrstev

## Den 9 – primární žloutkový váček



# Gastrulace – formování tří zárodečných vrstev

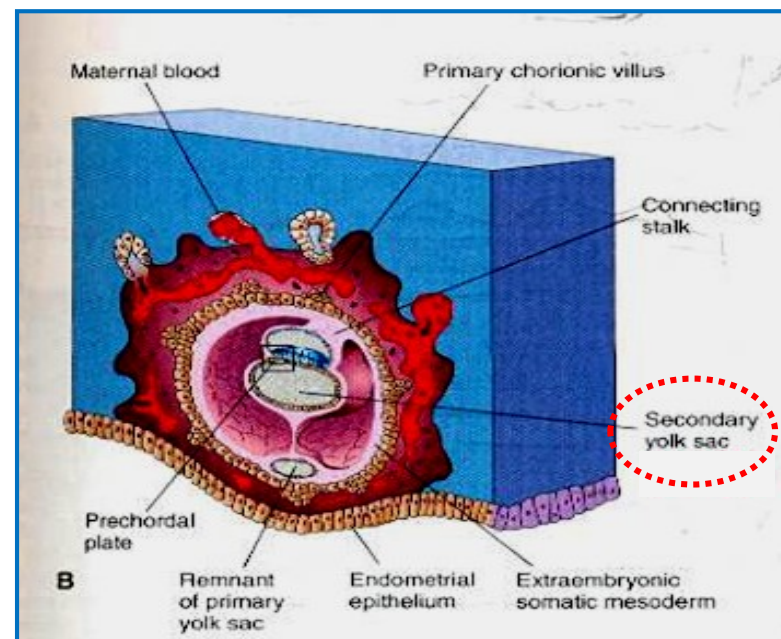
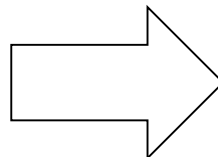
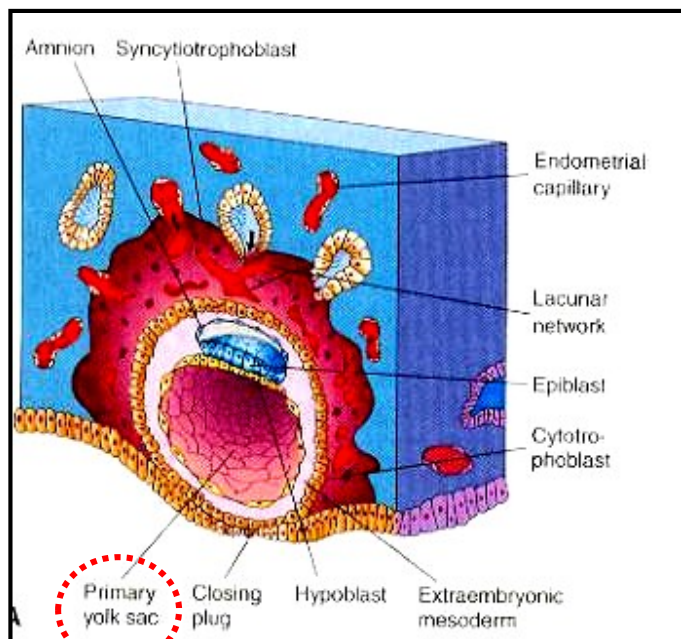
Den 12 - 13





# Extraembryonální struktury – žloutkový váček 1

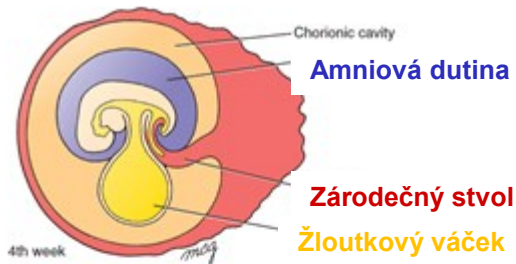
Konec 2. týdne



Stěna žl. váčku = entoderm + mezoderm

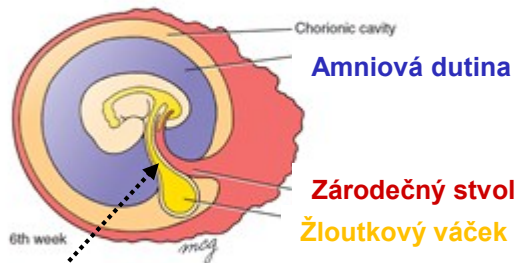
Heuserova membrána

# Extraembryonální struktury – žloutkový váček 2

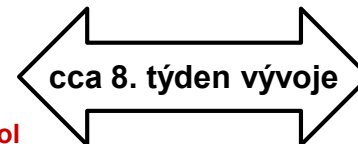
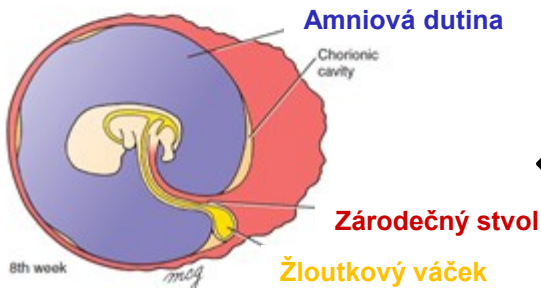


## Funkce žloutkového váčku:

- neobsahuje žloutek
- 3. týden – hematopoéza (od. 6. týdne v játrech)
- 3.- 4. týden – PGC
- 4. týden – začlenění do primitivního střeva
- od 6. týdne – oddělení od střeva – obliterace
- abnormální perzistence - Meckelovo divertikulum

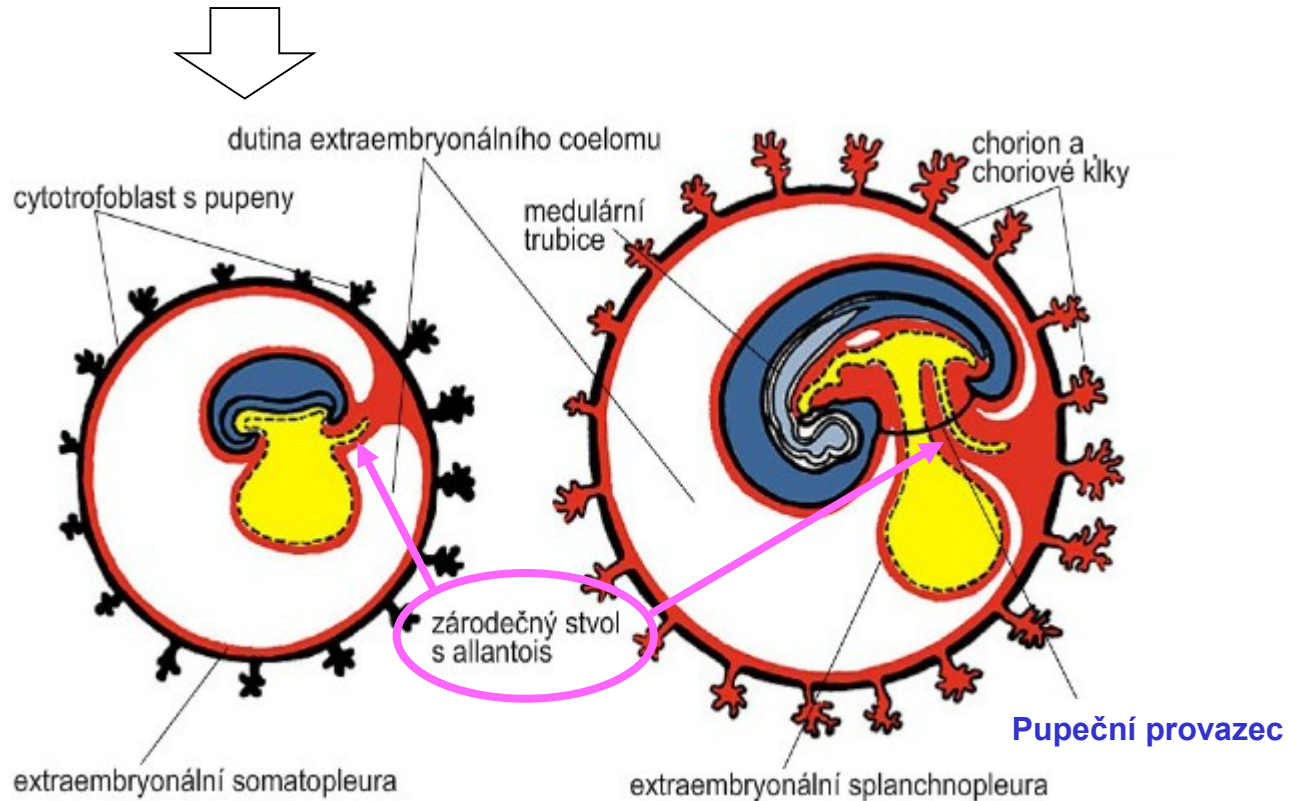


*Ductus omphaloentericus*



# Extraembryonální struktury – alantois

Začátek 3. týdne vývoje - výchlípka kaudální stěny žlutkového váčku

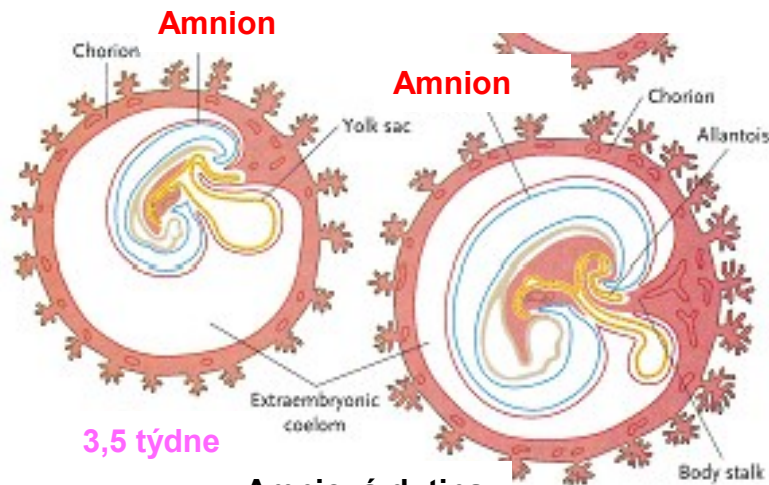


## Funkce lantois:

- u člověka rudimentární struktura
- cévy alantois – **umbilikální žíly a tepny**
- 2. měsíc – extramembryonální část degeneruje
- 3. měsíc – intraembryonální část – urachus (spoj s močovým měchýřem)

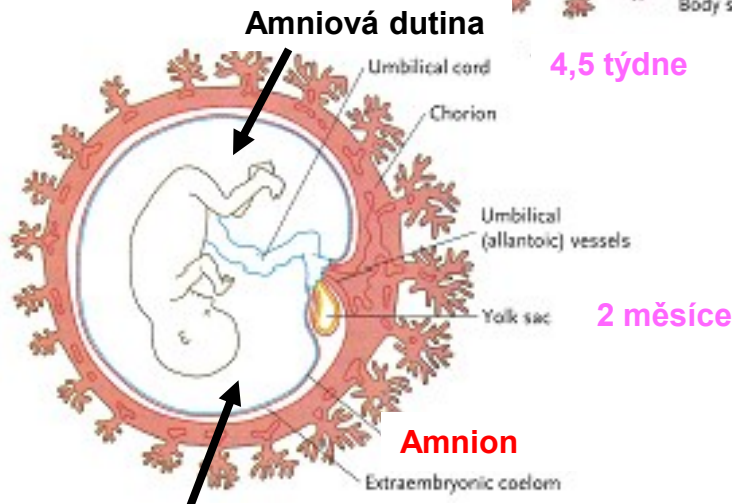
# Extraembryonální struktury – amnion (vnitřní plodový obal)

tenký, transparentní = plochý jednovrstvý ektodermový epitel + extraembryonální mezoderm (somatopleura)



3,5 týdne

4,5 týdne



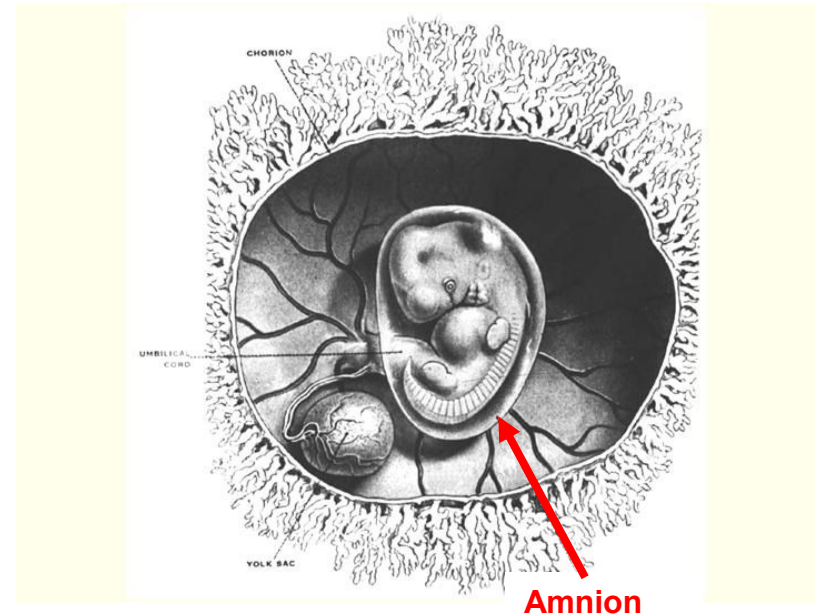
Amniová dutina

2 měsíce

Amnion

Amniová dutina

(amniová tekutina = plodová voda)



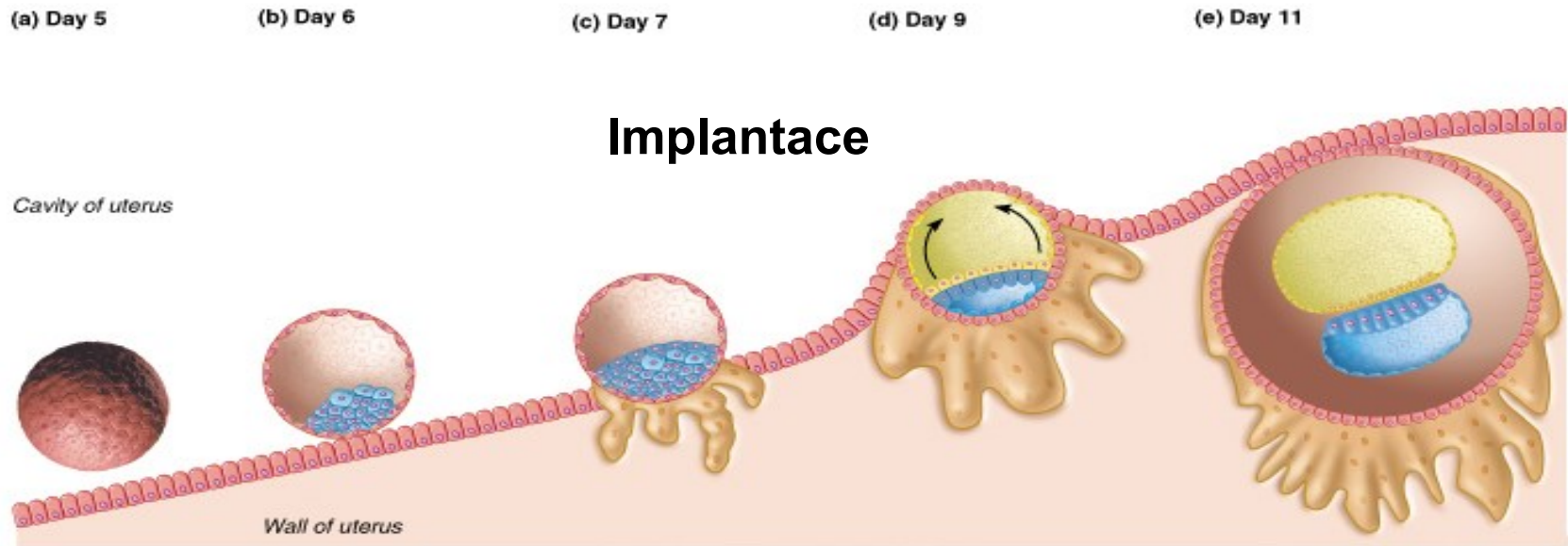
Amnion

## Amniová tekutina:

- 99% voda; 800 až 1000 ml poslední měsíc gravidity
- zdroj = difúze z endometria přes amniochorion
- zdroj = přestup přes placentu
- zdroj = přestup přes kůži plodu
- zdroj = exkrece ledvinami plodu (od 11. týdne)
- velmi rychlý obrát – průchod tělem plodu (trávicí, dýchací)
- funkce – volný pohyb bez adheze (prostor pro symetrický růst)
- funkce – bariéra (teplota, mechanické poškození, infekce)
- funkce – chemická homeostáza



# Extraembryonální struktury – chorion (zevní plodový obal)



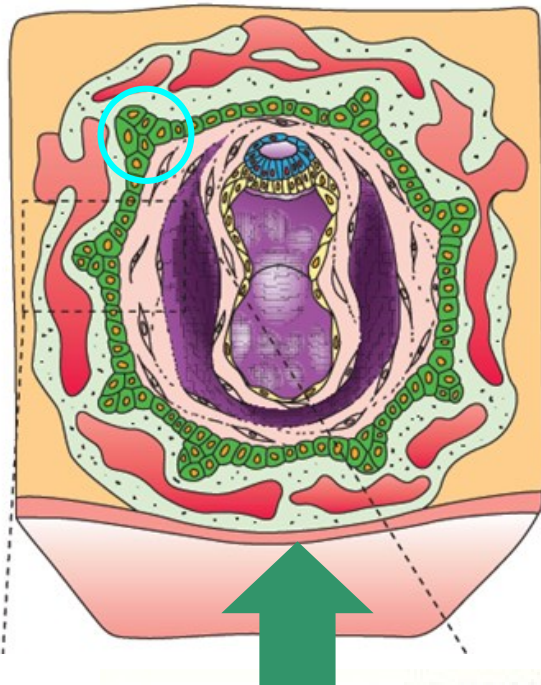
Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Syncytiotrofoblast invaduje  
do okolního stromatu

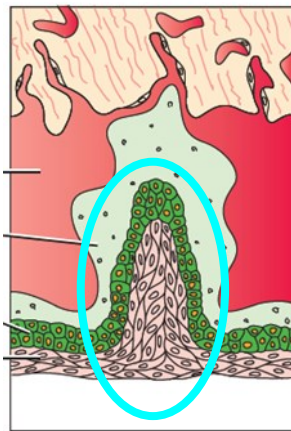


# Extraembryonální struktury – chorion - choriové klky

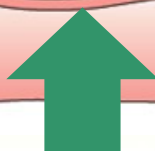
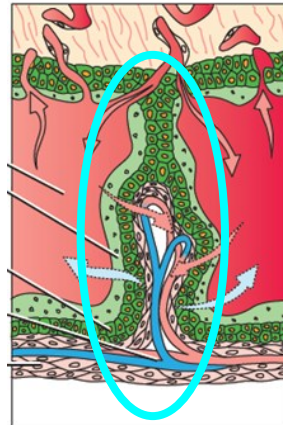
Den 11 až 13



Den 16



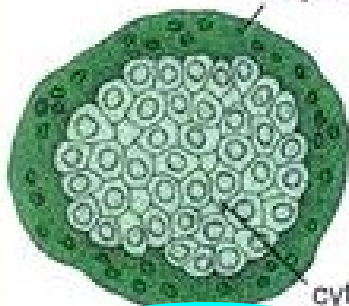
Konec 3. týdne



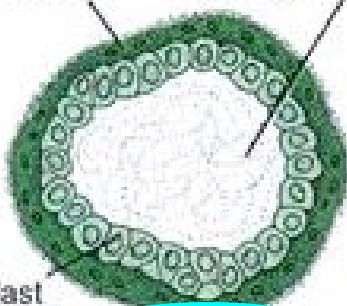
syncytiotrofoblast

mesodermové centrum

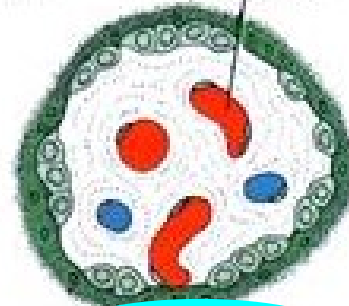
krevní cévy



**A** primární klk

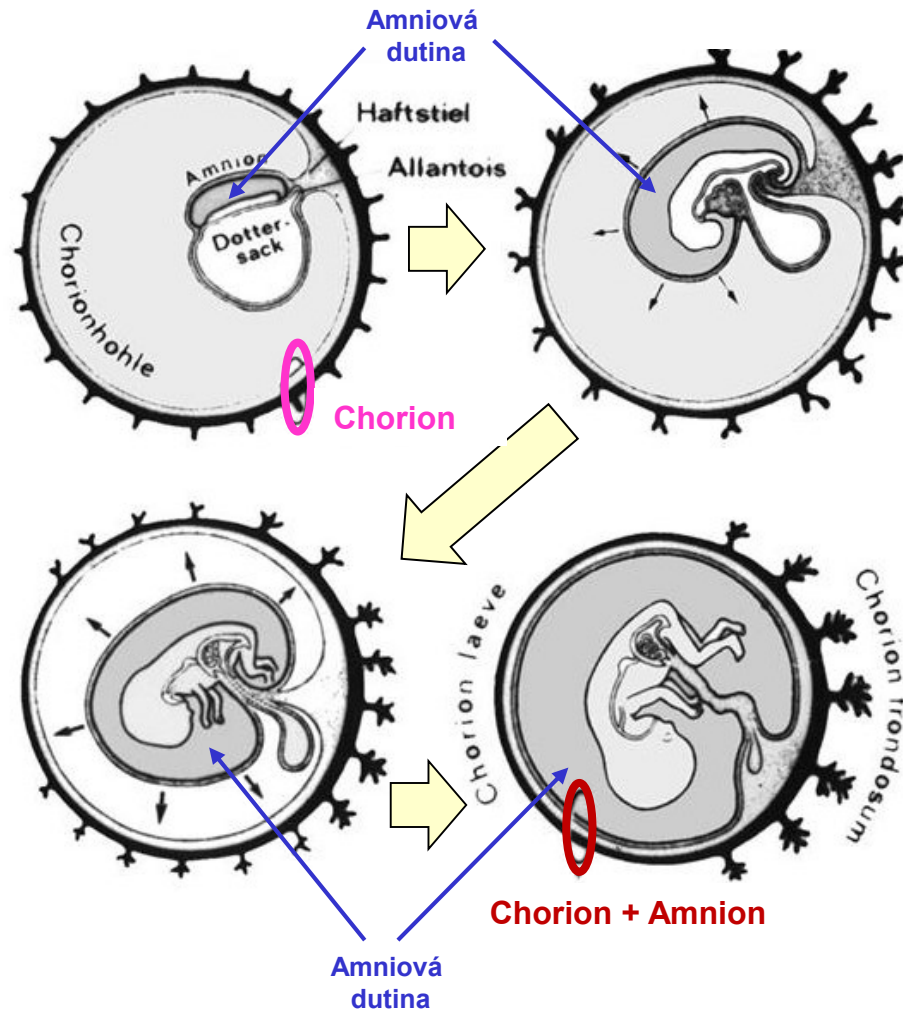


**B** sekundární klk



**C** terciární klk

# Extraembryonální struktury – chorion + expanze amnia

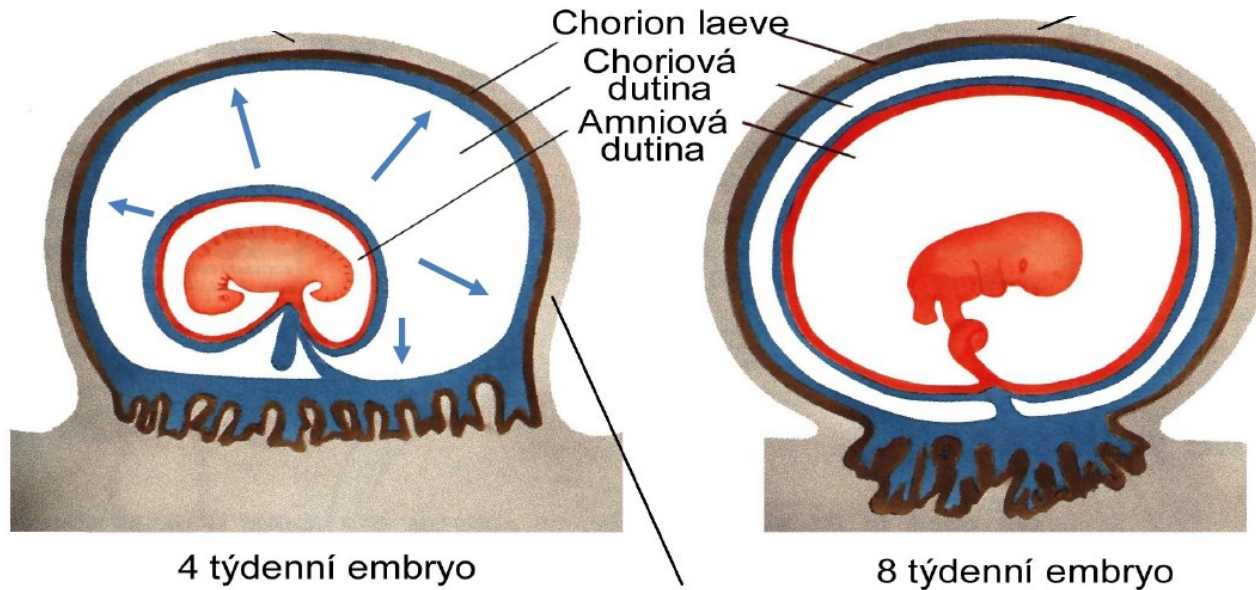


# Extraembryonální struktury – růst amnia a choria

**CHORION** = cytotrofoblast + mezoderm (ex.)

**AMNION** = mezoderm (ex.) + ektoderm

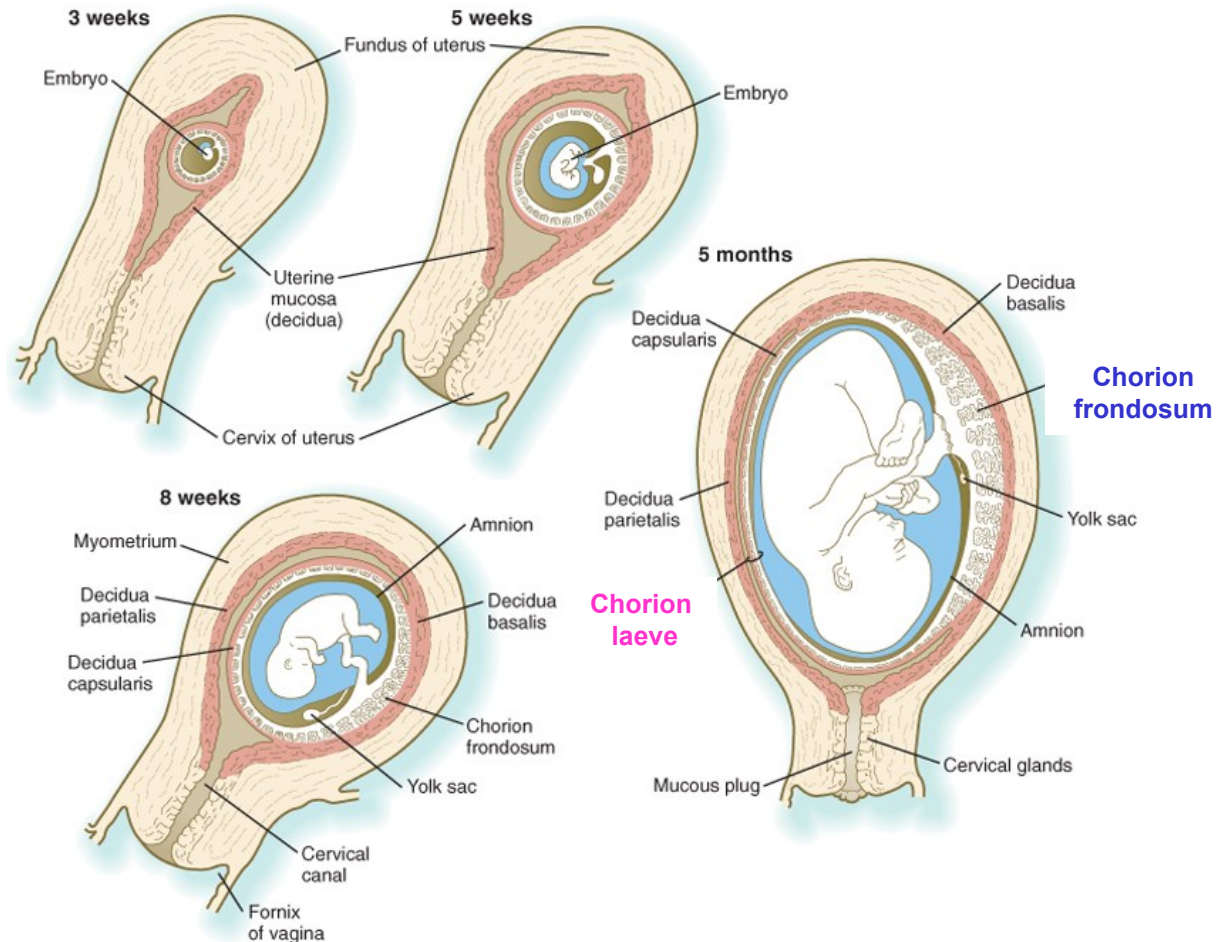
## RŮST AMNIOVÉ A CHORIOVÉ DUTINY



# Extraembryonální struktury – chorion – *frondosum x laeve*

Ch. frondosum – křkaté

Ch. laeve - hladké

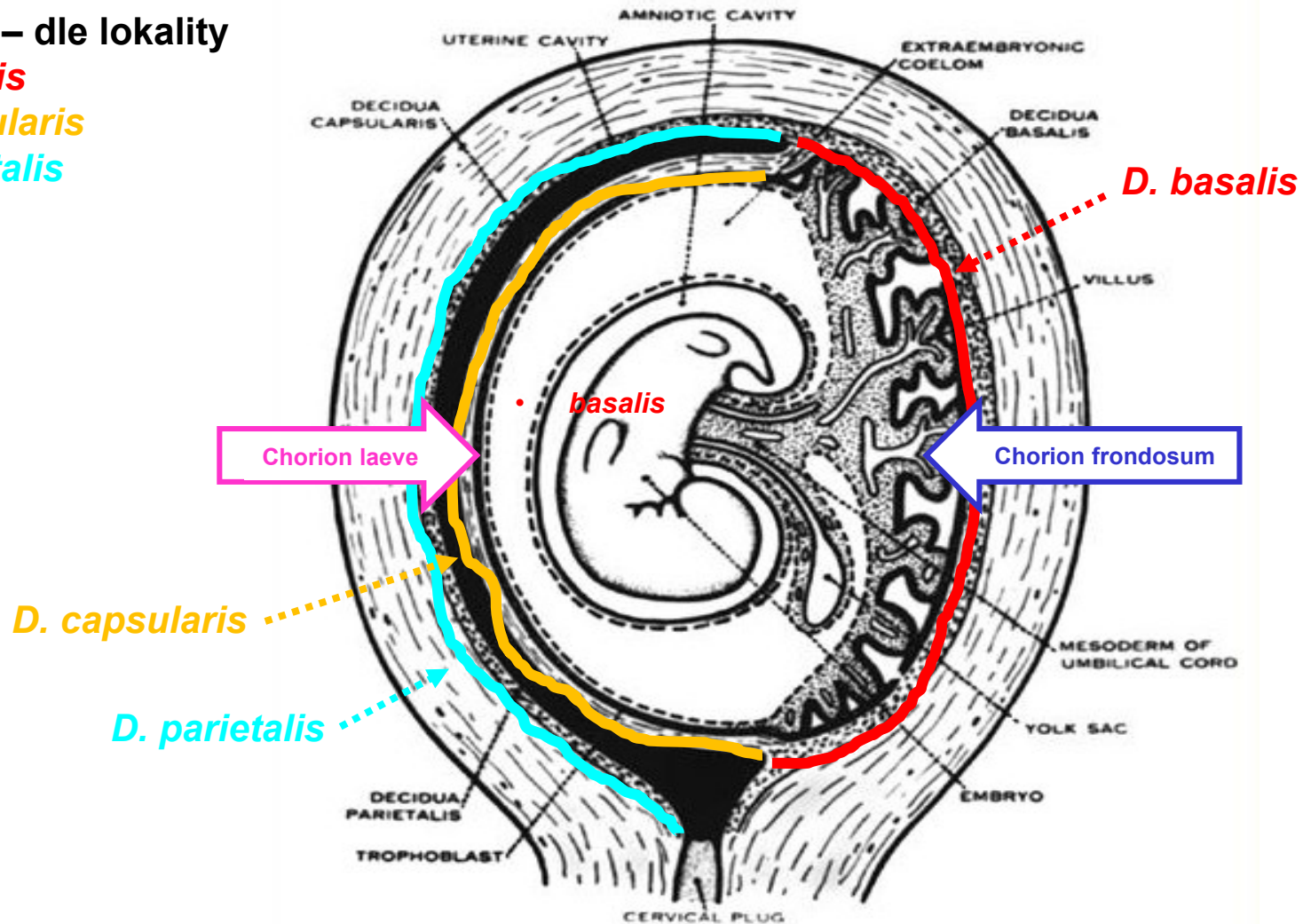




# Extraembryonální struktury – chorion – decidua

## Decidua – dle lokality

- *basalis*
- *capsularis*
- *parietalis*

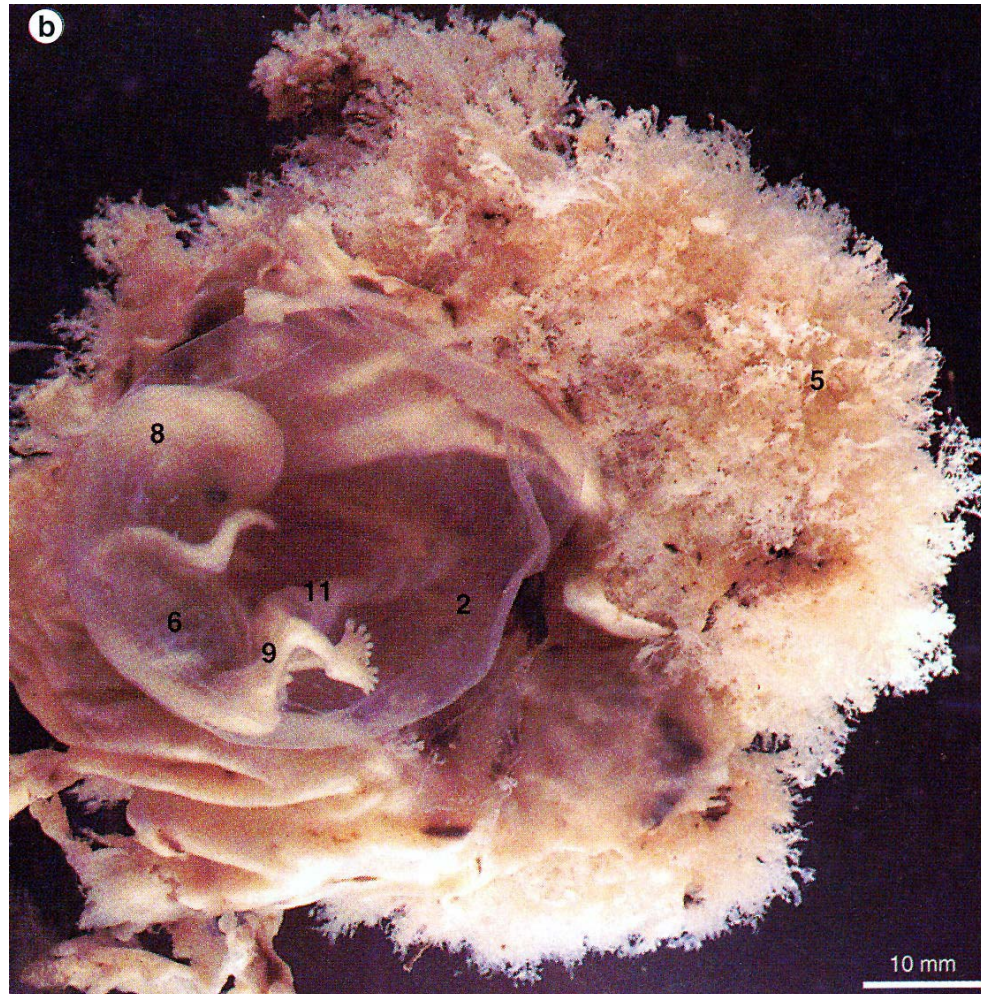


*Decidua basalis* – mezi embryem a myometriem

*Decidua capsularis* – mezi embryem a děložní dutinou (postupně se ztenčuje)

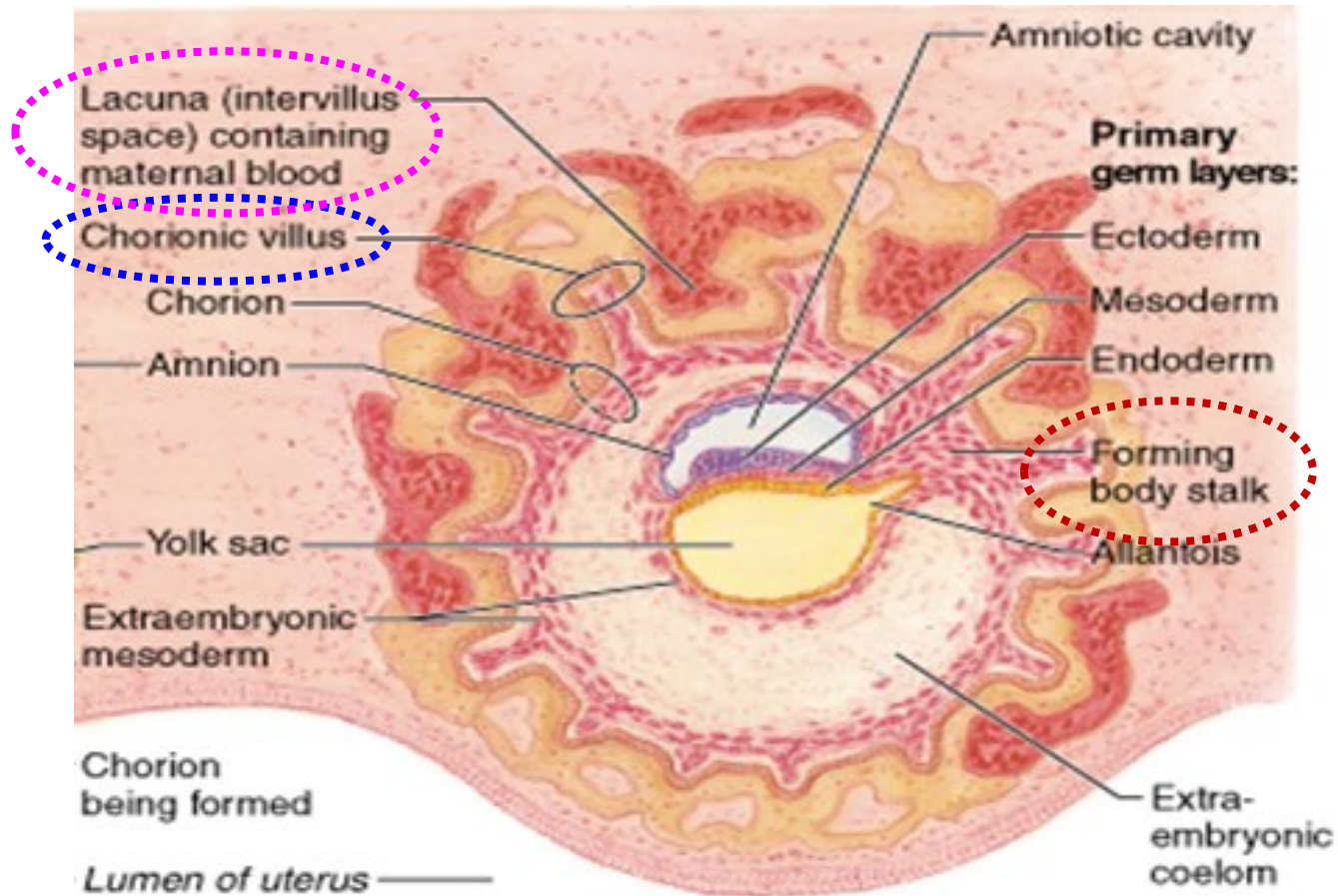
*Decidua parietalis* – protilehá stěna děložní dutiny

# Extraembryonální struktury – chorion – decidua





# Extraembryonální struktury – chorion – placenta



(c) 16-day embryo

**Choriové klky** – prstovité výběžky embryonální tkáně, které přicházejí do kontaktu s krvácejícím endometriem

**Deciduální buňky** – fibroblasty endometria (velké, kubické, velmi aktivní proteosyntéza)

**Placenta** – silný disk tvořený choriovými klky a deciduálními buňkami (vytvořena na začátku 4. měsíce)

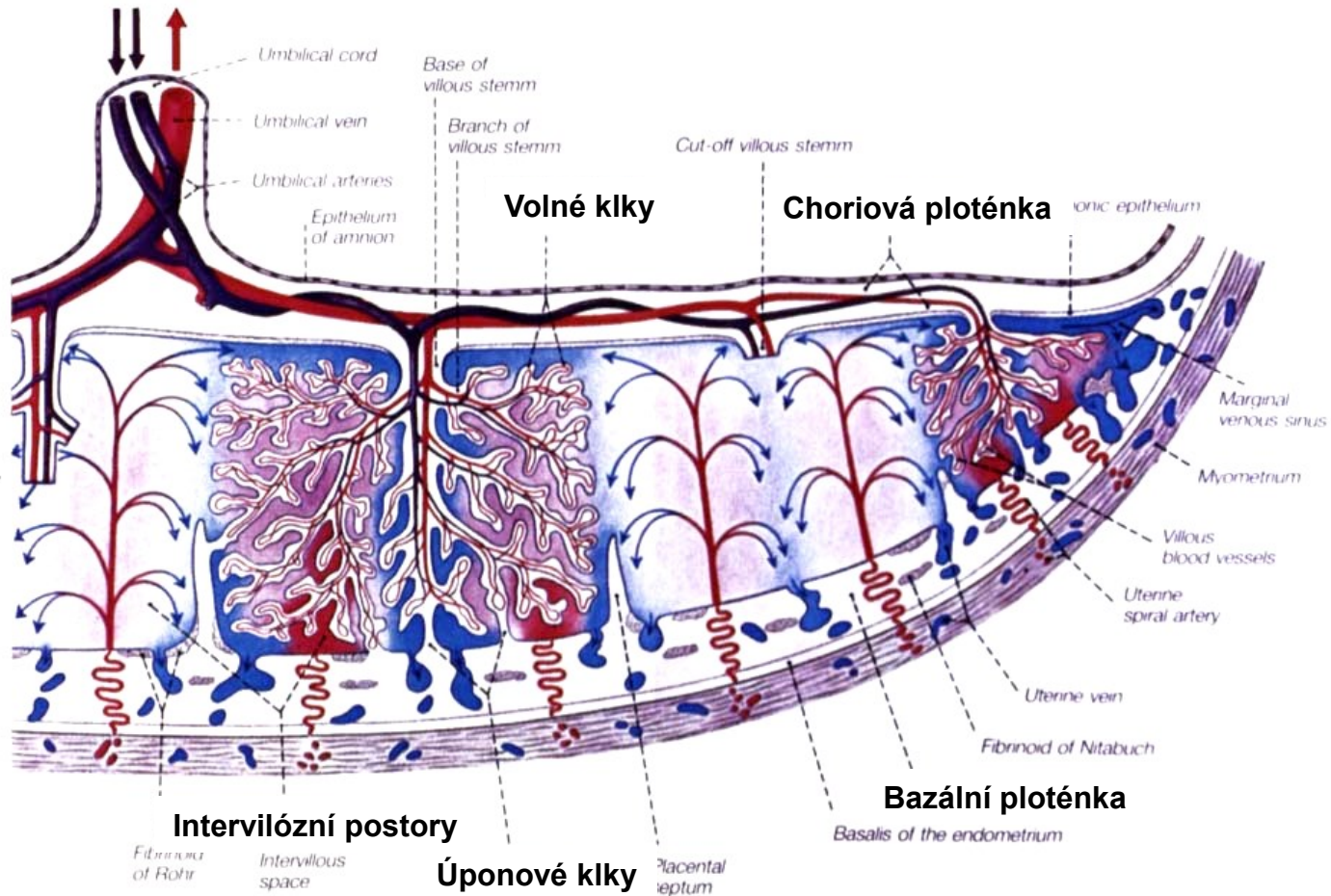
diskovitá  
15 – 20 cm  
400 – 600 g

# Placenta



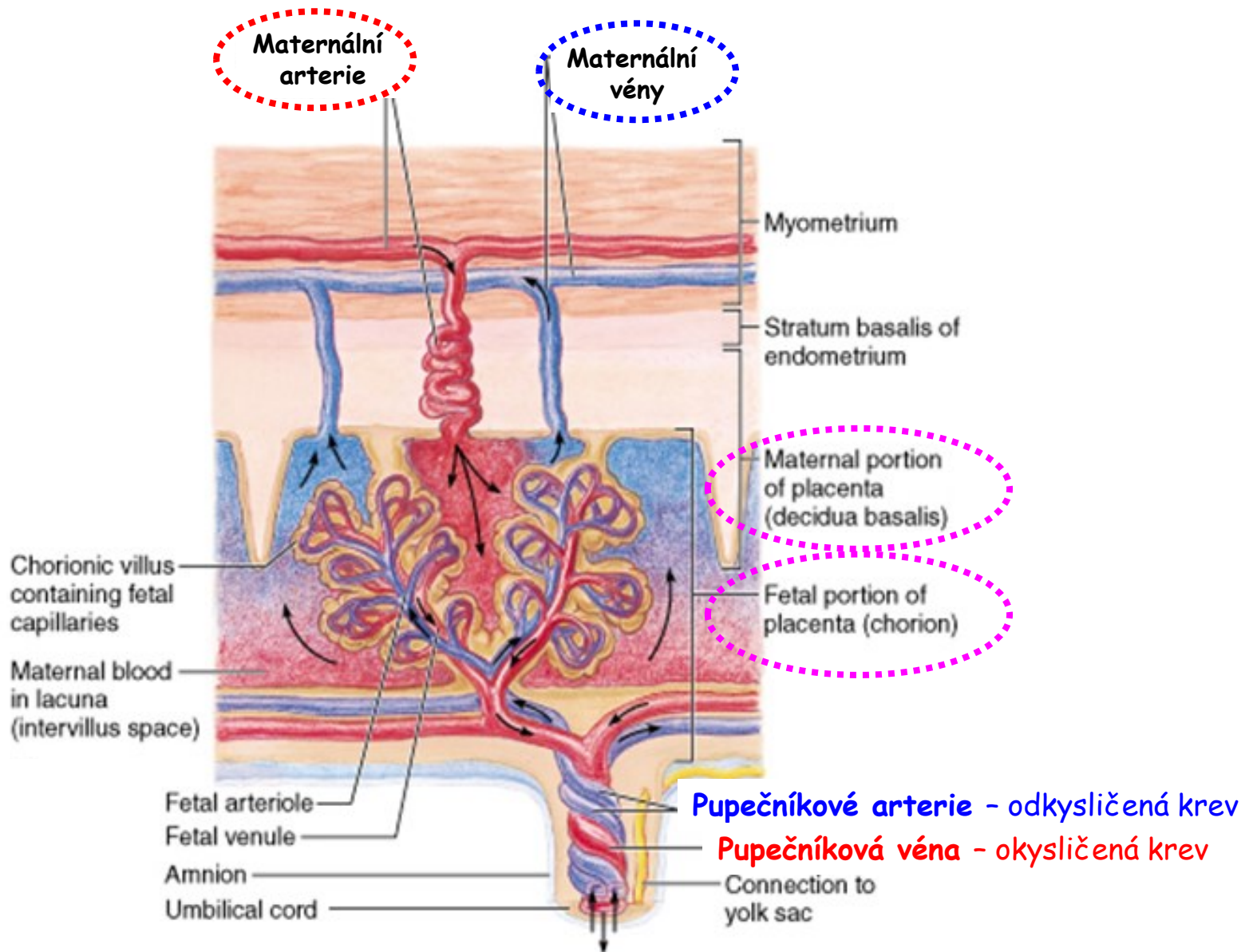
## Discoidalis + Hemochorialis

- **pars fetalis** – choriová ploténka, choriové klky (úponové, volné = terminální)
- **pars materna** – decidua basalis
- **intervilózní prostory** – vznikají postupnou expanzí lakun

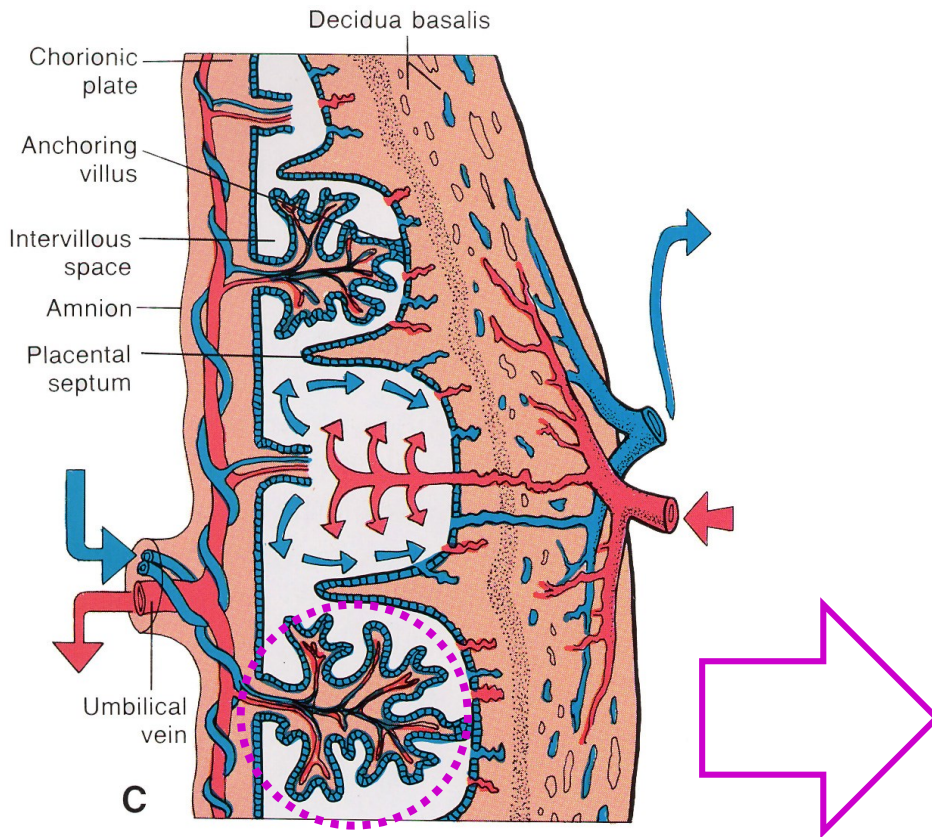




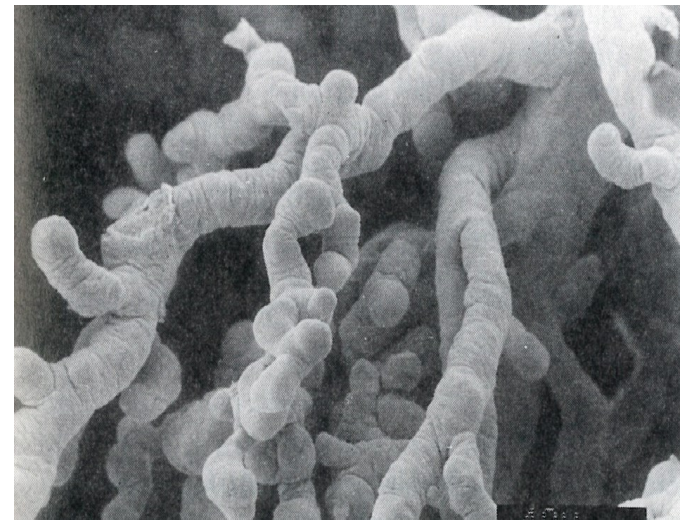
# Placenta – cirkulace krve



# Placenta – terminální klky



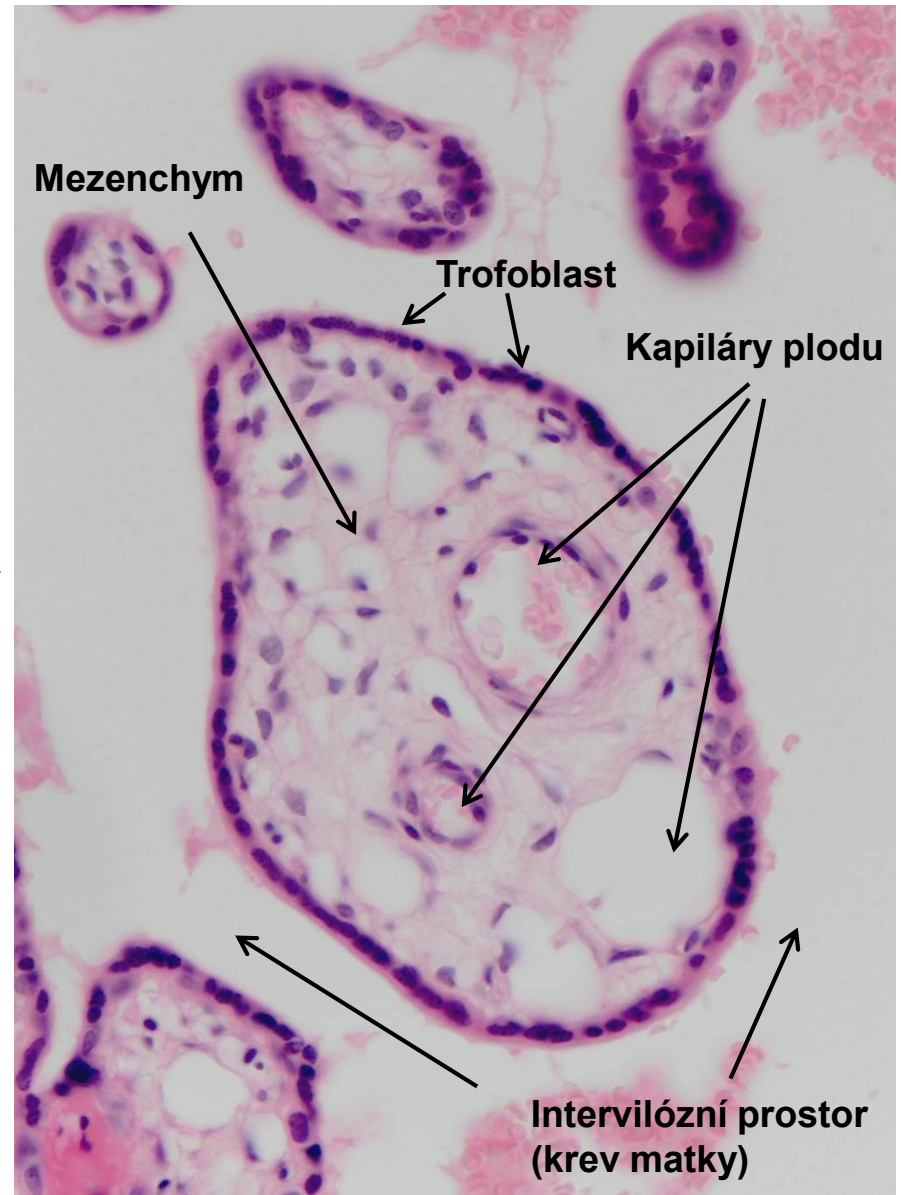
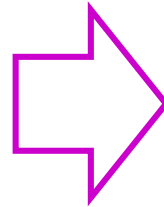
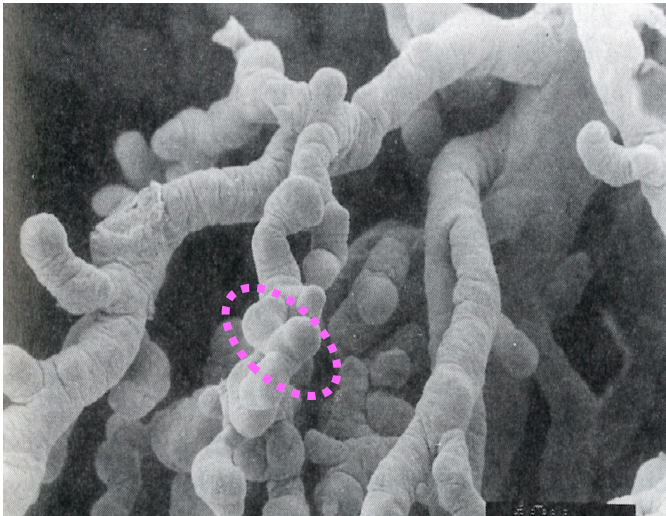
Terminální klky – člověk – konec gravidity





# Placenta - fetomaternální bariéra

Terminální klky – člověk – konec gravidity



**Bariéra = 5 vrstev**

- Endotel kapilár plodu
- Bazální membrána endotelu
- *Mezenchym klku* (extraembr. mezoderm)
- Bazální membrána buněk trofoblastu
- Buňky cyto- a syncytio-trofoblastu

od 5. měsíce cytotrofoblast ztrácí souvislost

# Placenta - fetomaternální bariéra



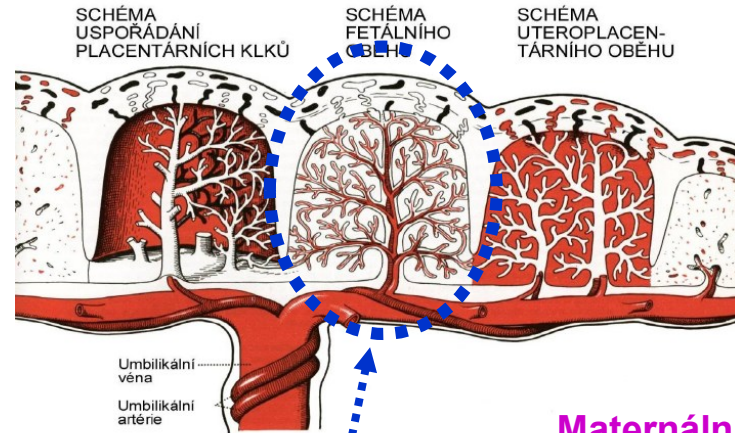
## Bariéra = 5 vrstev

- Endotel kapilár plodu
- Bazální membrána endotelu
- *Mezenchym klku* (*extraembr. mezoderm*)
- Bazální membrána buněk trofoblastu
- Buňky cyto- a syncytio-trofoblastu

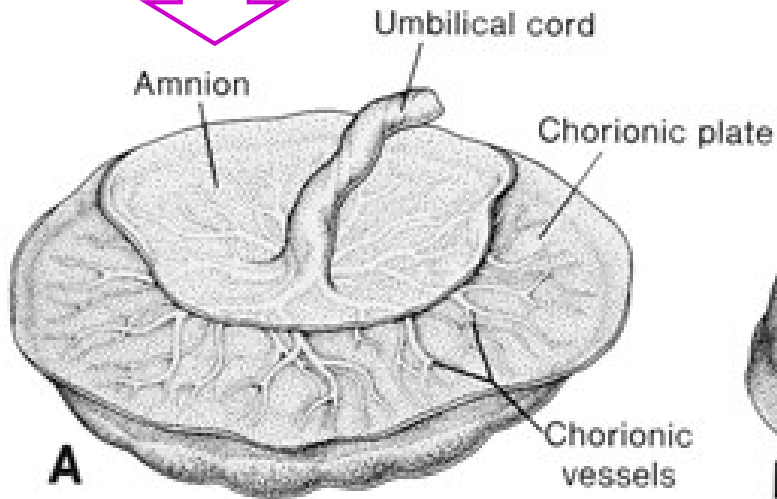
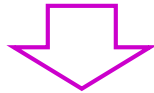
od 5. měsíce cytotrofoblast ztrácí souvislost



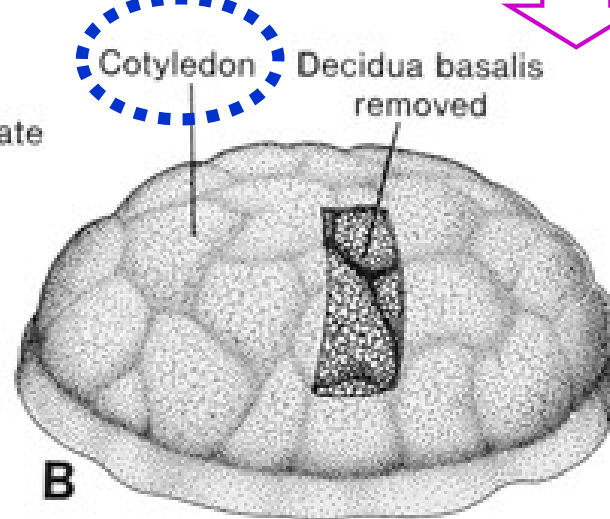
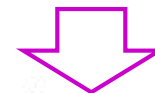
# Placenta - kotyledony



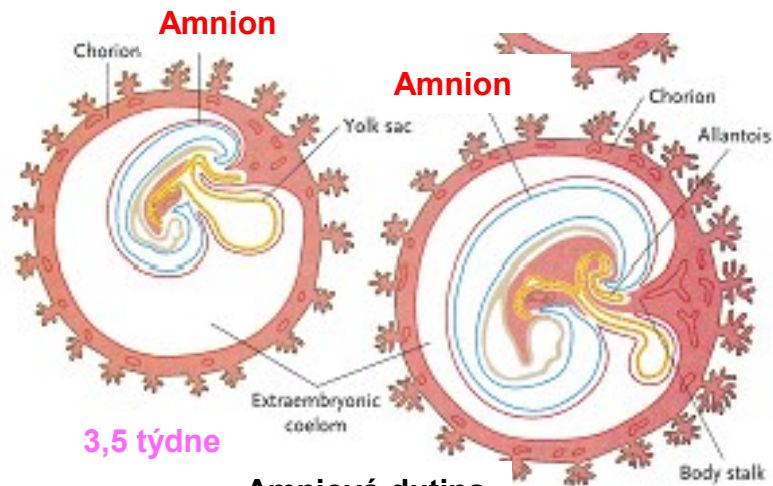
Fetální povrch



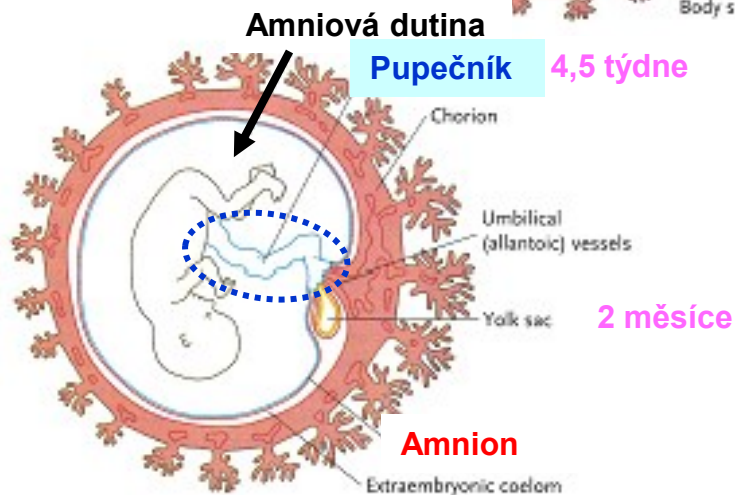
Maternální povrch



# Placenta - pupečník



3,5 týdne

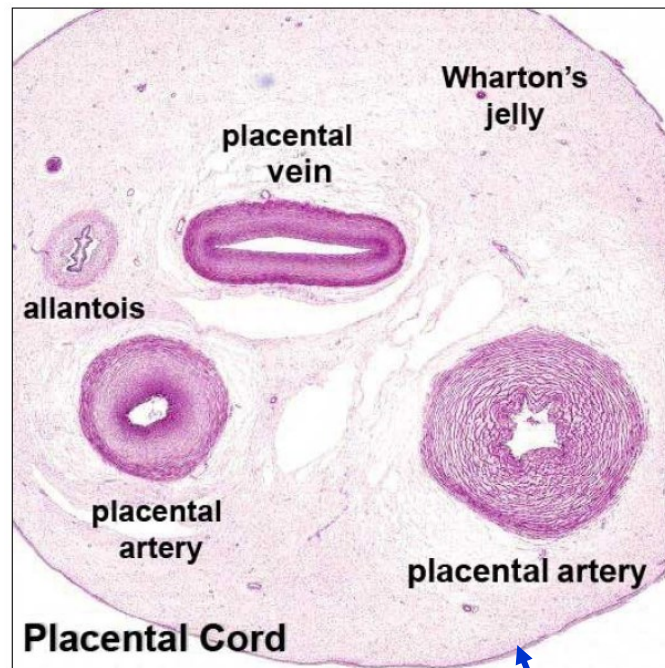
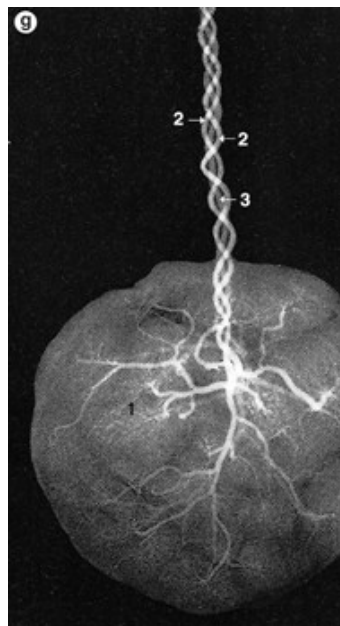


Amniová dutina

Pupečník 4,5 týdne

2 měsíce

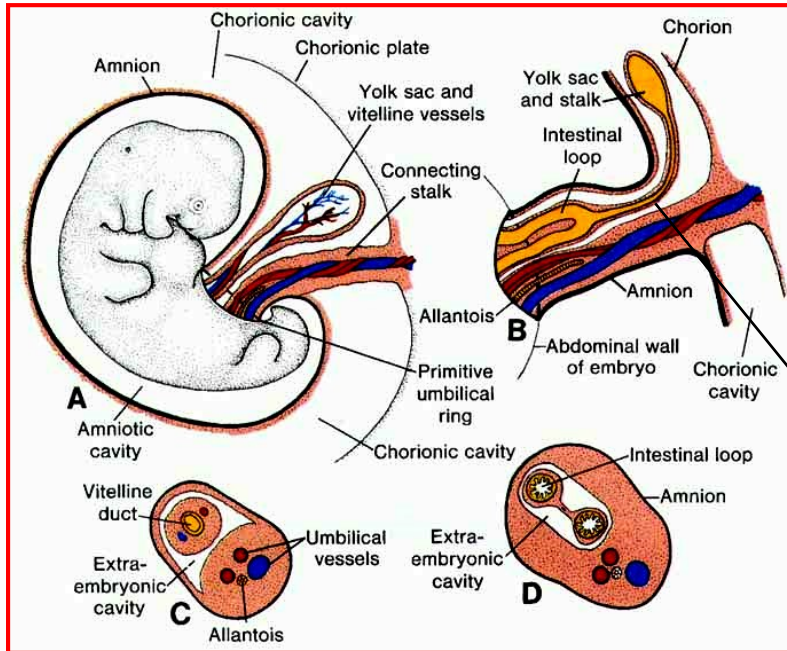
**Amniová dutina**  
(amniová tekutina = plodová voda)



Ektoderm amnia

- průměr 1,5 až 2 cm
- délka 50 až 60 cm
- 1x vena + 2x arterie (spirálovitý průběh)
- Whartonův rosol – řídké vazivo

# Placenta - pupečník



## 1-Connecting stalk:

### Allantois

Umbilical vessels (two arteries & one vein), they all embedded in

Wharton's jelly (extra embryonic mesoderm)

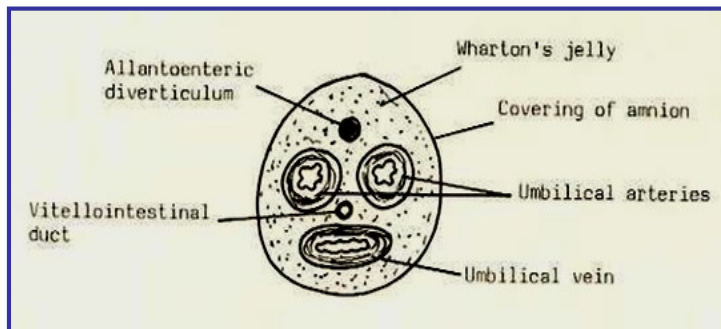
## 2-Yolk stalk (Vitello-intestinal duct):

*(Ductus omphaloentericus)*

A narrow, elongated duct which connects gut to yolk sac

It contains **Vitelline Vessels**

(Later on, it is obliterated and the vitelline vessels disappear).

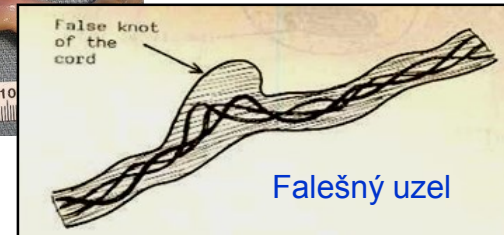
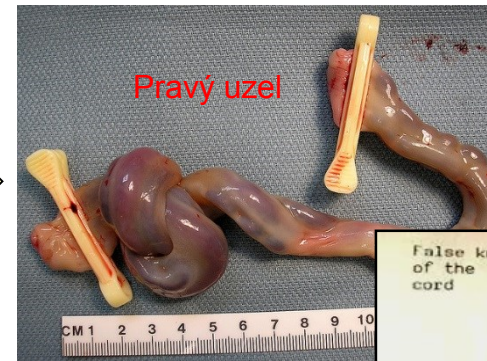




# Pupečník - abnormality

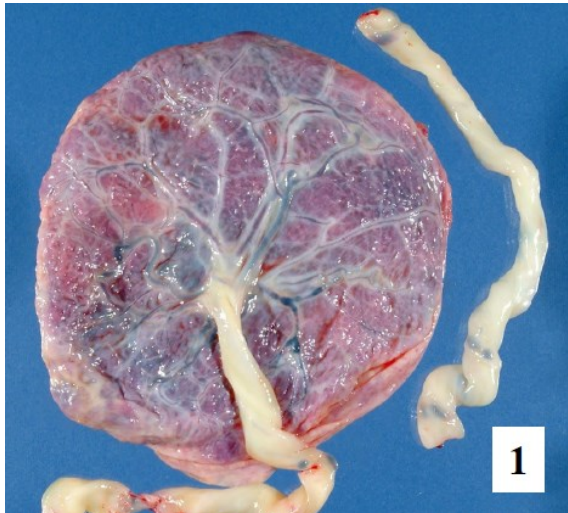
- Krátký pupečník < 40 cm
- Dlouhý pupečník > 60 cm
- Absence jedné arterie – hypotrofie plodu

Pravý uzel  
Strangulace plodu  
Prolaps pupečníku

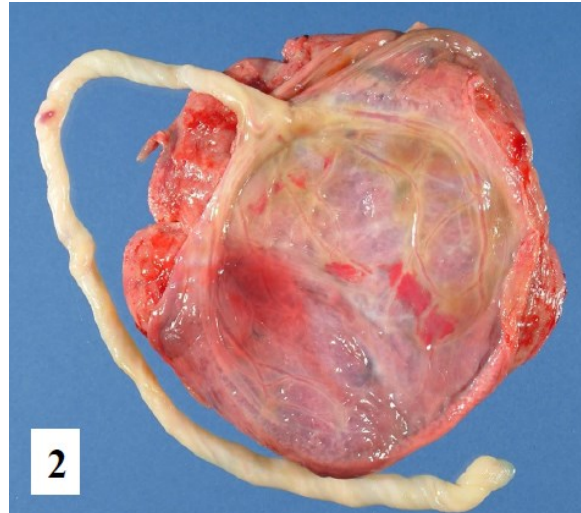


## Úpon pupečníku k placentě

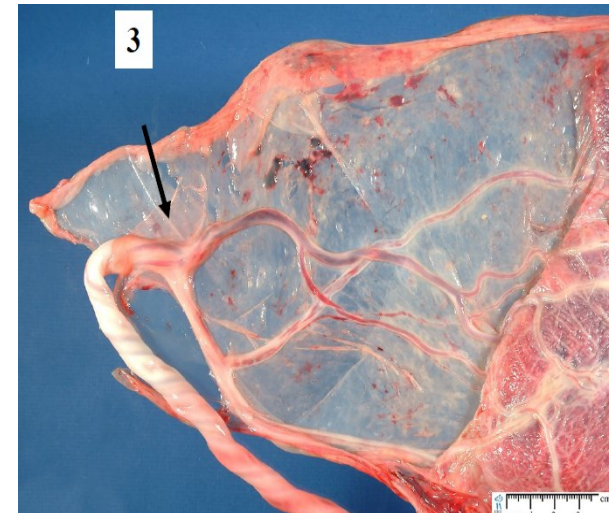
*Insertio centralis* (normální)



*Insertio marginalis*



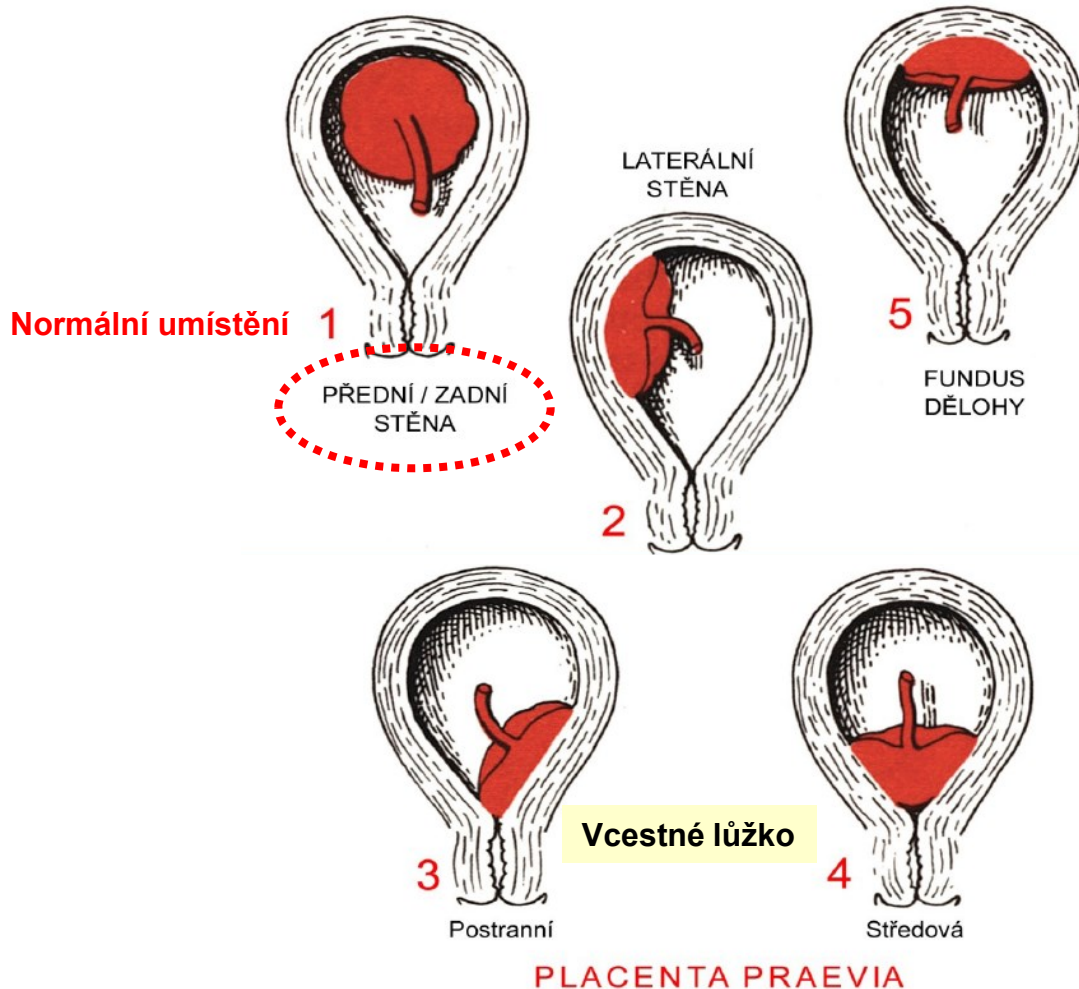
*Insertio veluminosa* (k chorion laeve)





# Placenta – abnormality 1

## UMÍSTĚNÍ PLACENTY V DĚLOZE (podle četnosti)



## Uložení placenty (ve vztahu k myometriu)

- **Placenta accreta**

přirostlá k myometriu

- **Placenta increta**

vrostlá do myometria

- **Placenta percreta**

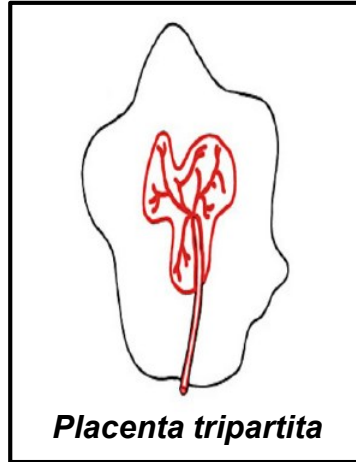
prorostlá skrz myometrium

## Placenta – abnormality 2

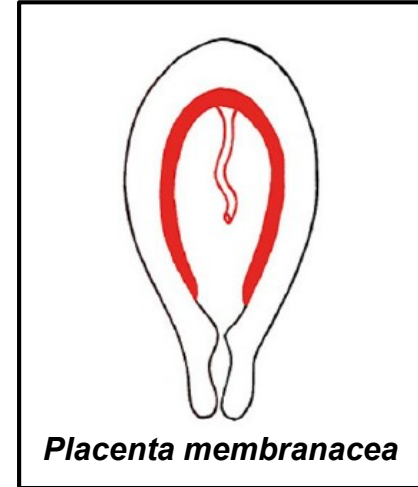
### Tvar a organizace placenty



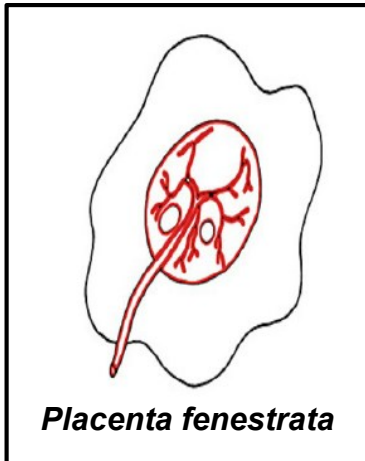
Normální placenta



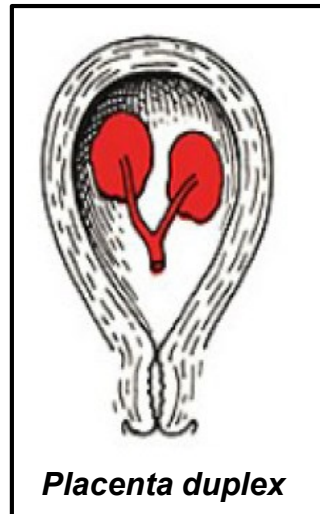
*Placenta tripartita*



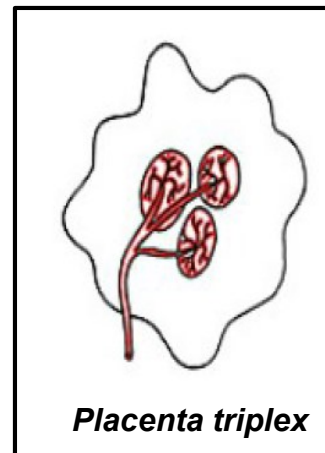
*Placenta membranacea*



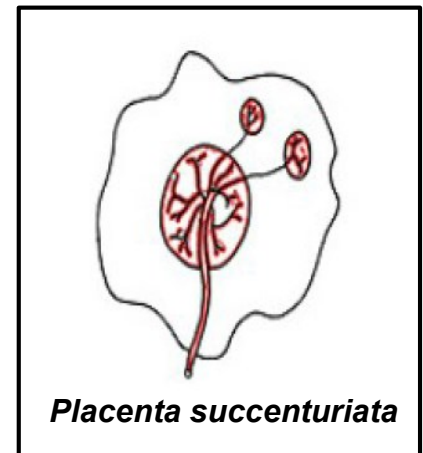
*Placenta fenestrata*



*Placenta duplex*



*Placenta triplex*



*Placenta succenturiata*

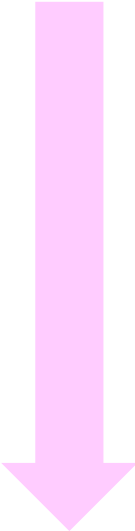
# Placenta – vícečetná těhotenství 1

## DVOJČATA

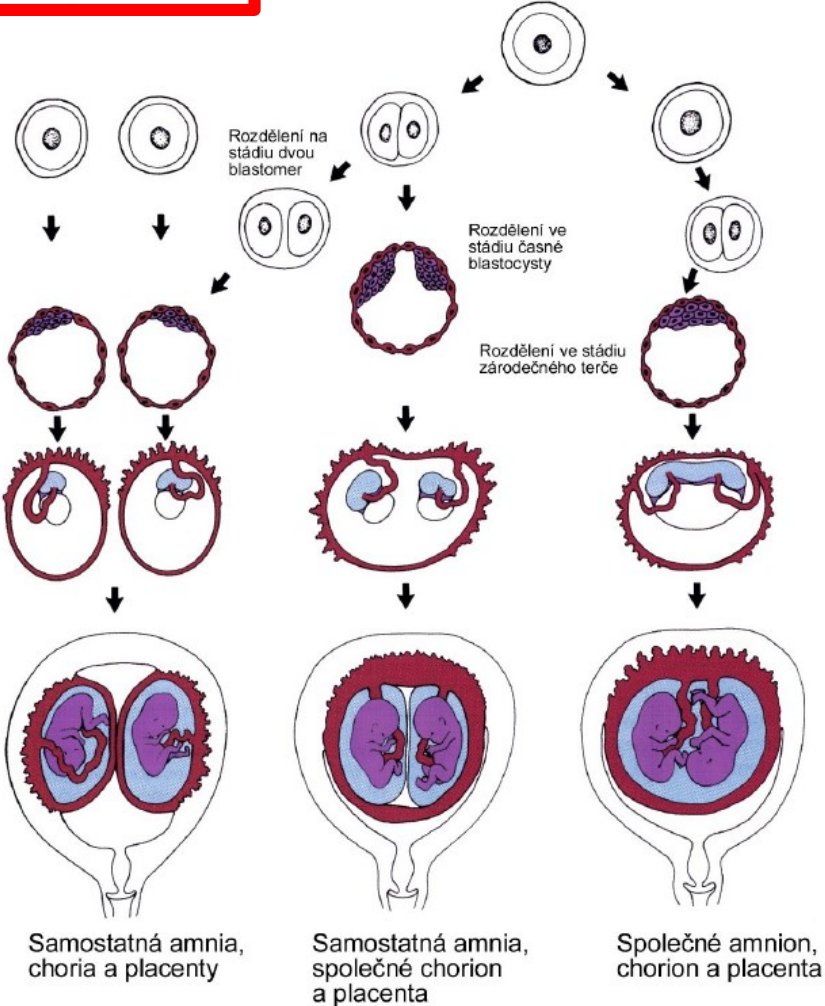
**DVOJVAJEČNÁ**

JEDNOVAJEČNÁ

2 oocyty + 2 spermie

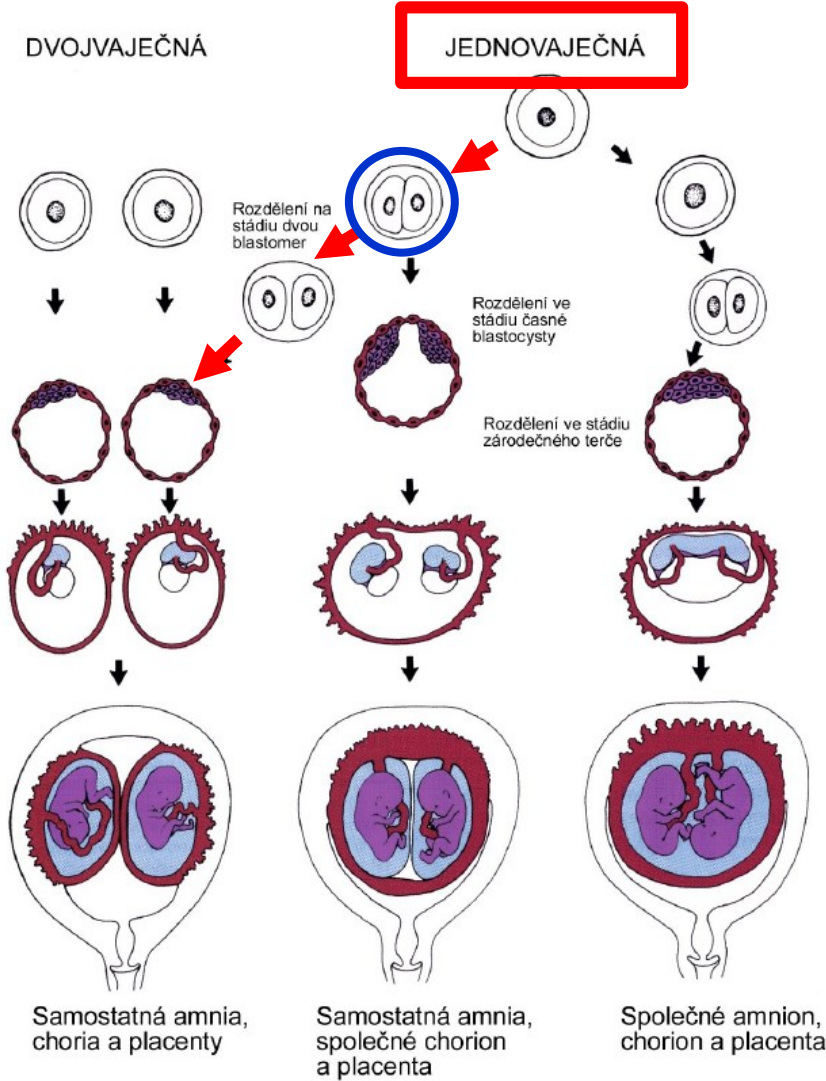


2 amnia + 2 choria + 2 placenty



# Placenta – vícečetná těhotenství 2

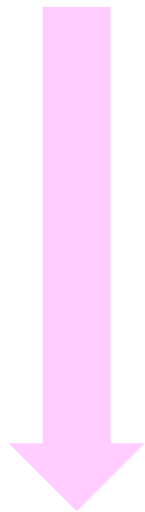
## DVOJČATA



1 oocyt + 1 spermie



rozdělení ve stádiu 2 blastomer



2 amnia + 2 choria + 2 placenty

(jako dizygotická dvojčata)



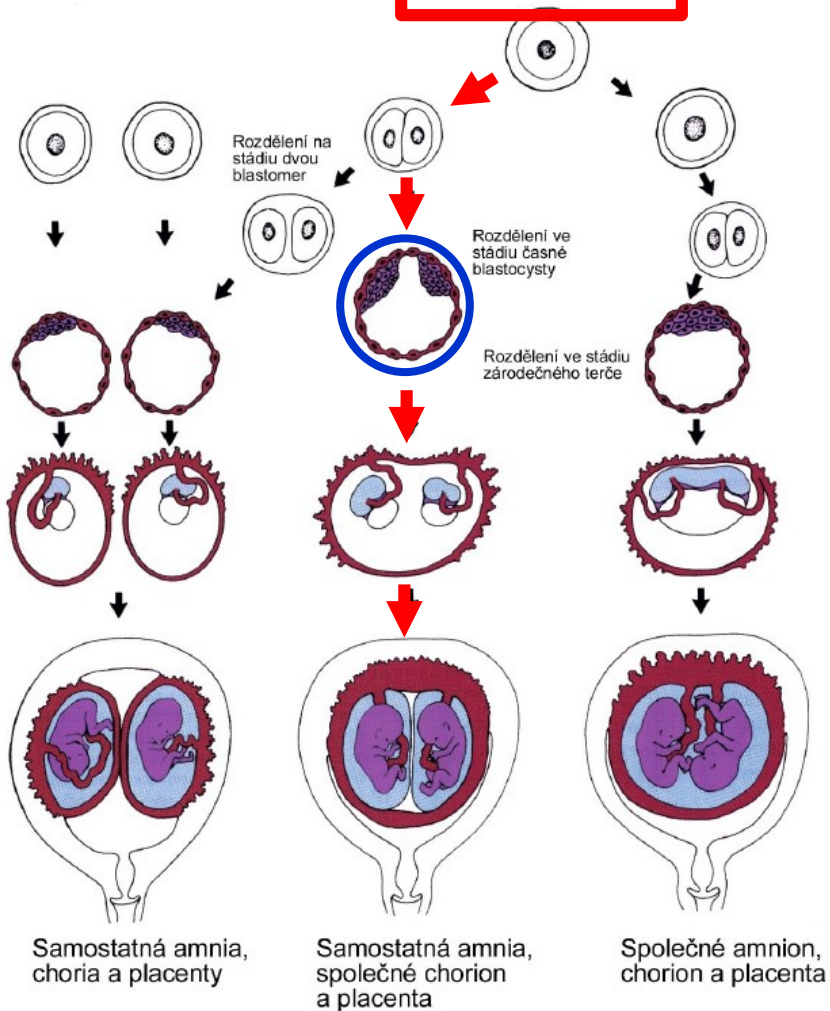
# Placenta – vícečetná těhotenství 2

DVOJČATA

Nejčastější dvojčata – 65 %

DVOJVAJEČNÁ

JEDNOVAJEČNÁ



1 oocyt + 1 spermie

rozdělení embryoblastu  
ve stádiu blastocysty

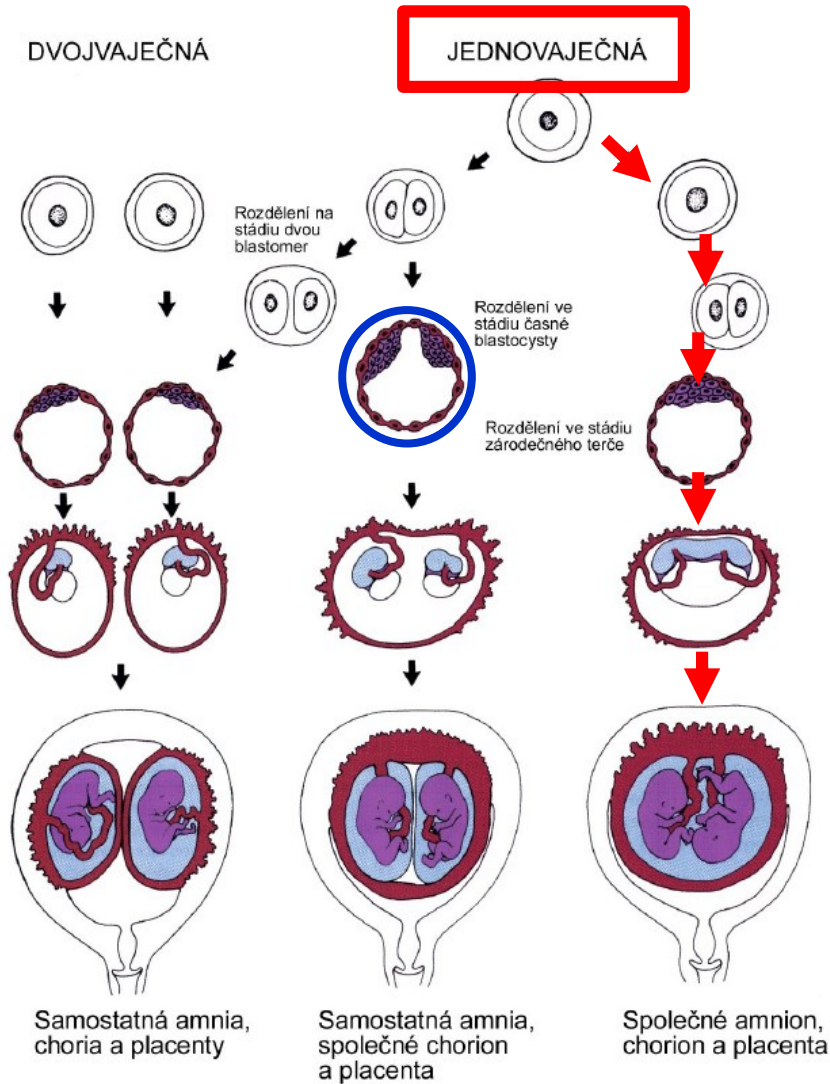
Trofoblast společný  
oběma zárodkům

2 amnia + 1 chorion + 1 placenta

(monochoriální, diamniotická)

# Placenta – vícečetná těhotenství 3

## DVOJČATA



**1 oocyt + 1 spermie**

**rozdělení embrya  
ve stádiu zárodečného terčiku**

Trofoblast i amnion  
společné  
oběma zárodkům

**1 amnion + 1 chorion + 1 placenta**

(monochoriální, monamniotická)

**Děkuji za pozornost !**

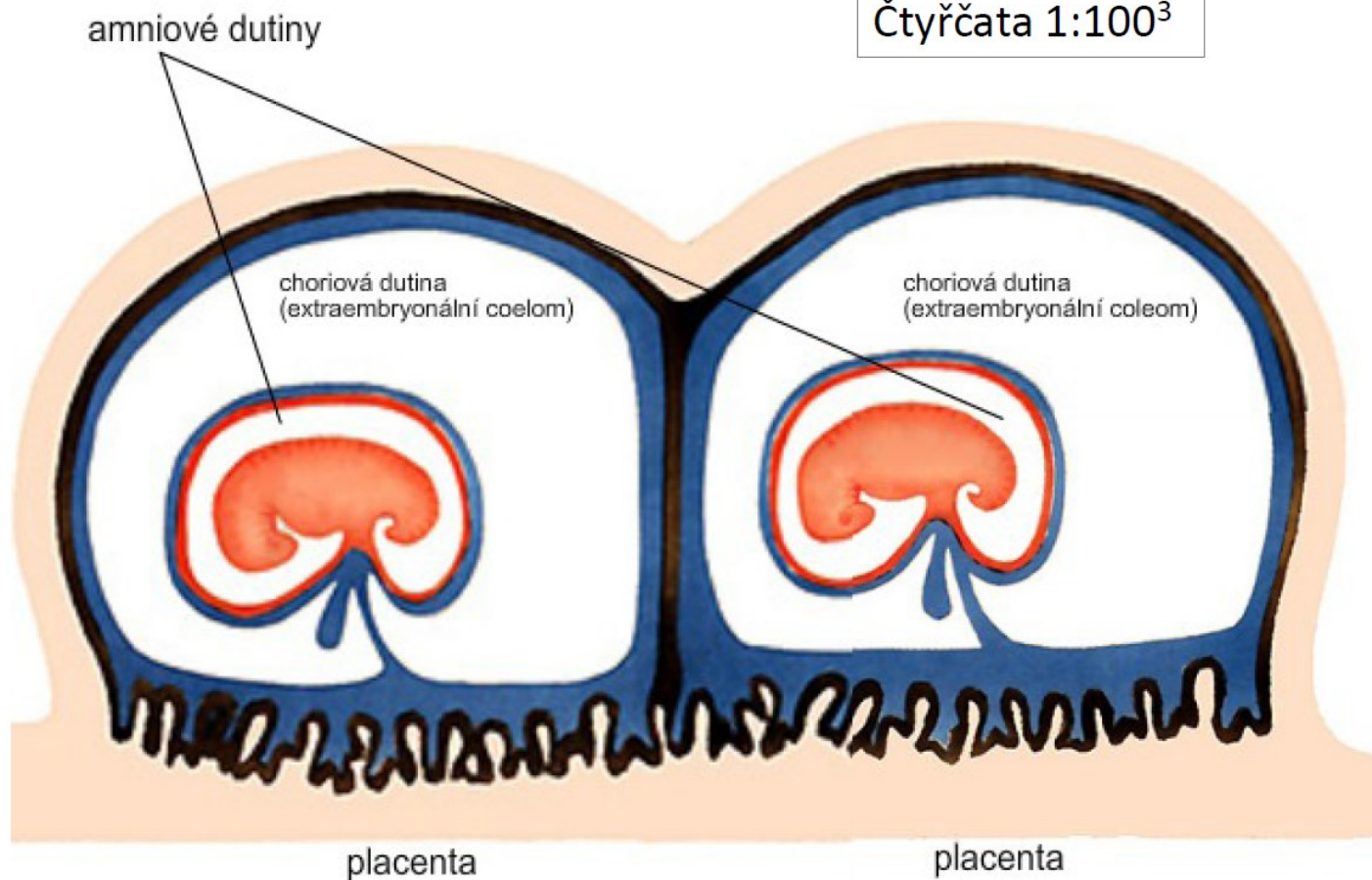
**Otázky a komentáře na:  
ahampl@med.muni.cz**

## Vícečetná těhotenství

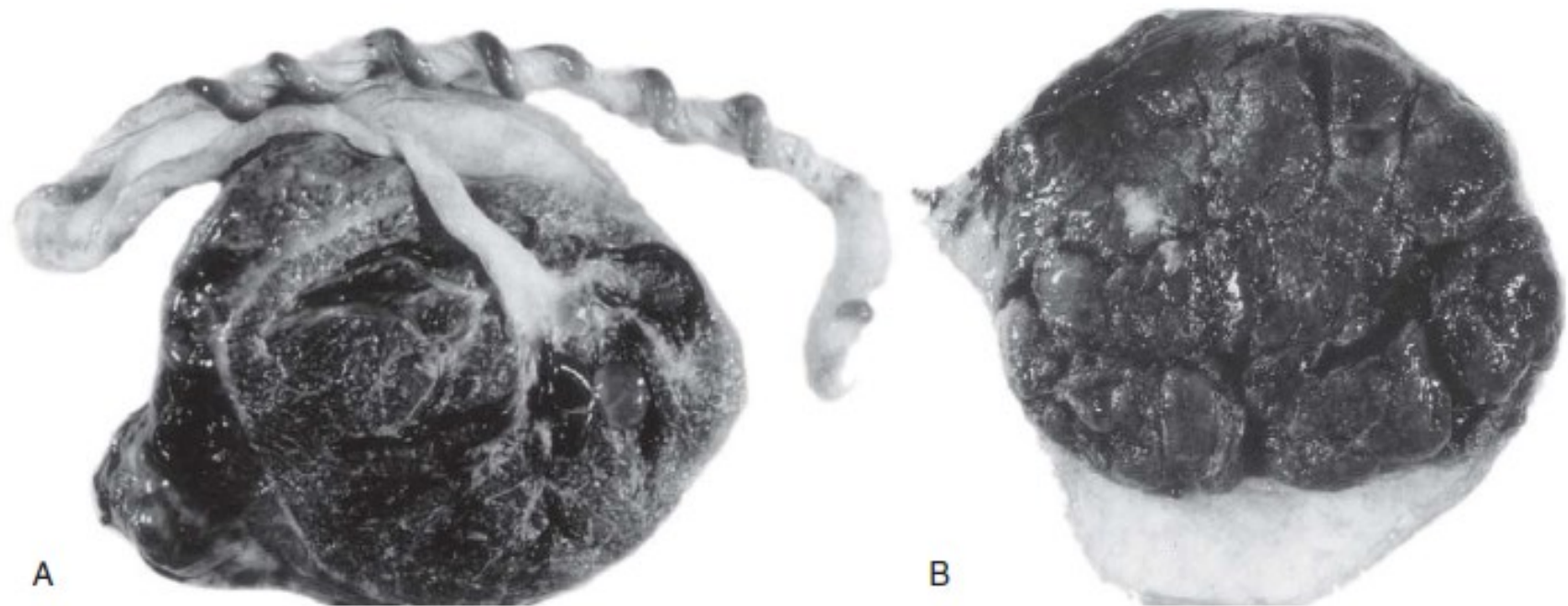
Dvojčata 1:100

Trojčata 1:100<sup>2</sup>

Čtyřčata 1:100<sup>3</sup>







**Figure 6-3.** A, Fetal side of the mature placenta with attached umbilical cord; B, Maternal side of the mature placenta showing several cotyledons.

---

## Conditions and Syndromes Associated with Parental Imprinting

A striking example of paternal imprinting in humans is a **hydatidiform mole**, which is characterized by the overdevelopment of trophoblastic tissues and the extreme underdevelopment of the embryo. This condition can result from the fertilization of an egg by two spermatozoa and the consequent failure of the maternal genome of the egg to participate in development or from the duplication of a sperm pronucleus in an "empty" egg. This form of highly abnormal development is consistent with the hypothesis that paternal imprinting favors the development of the trophoblast at the expense of the embryo

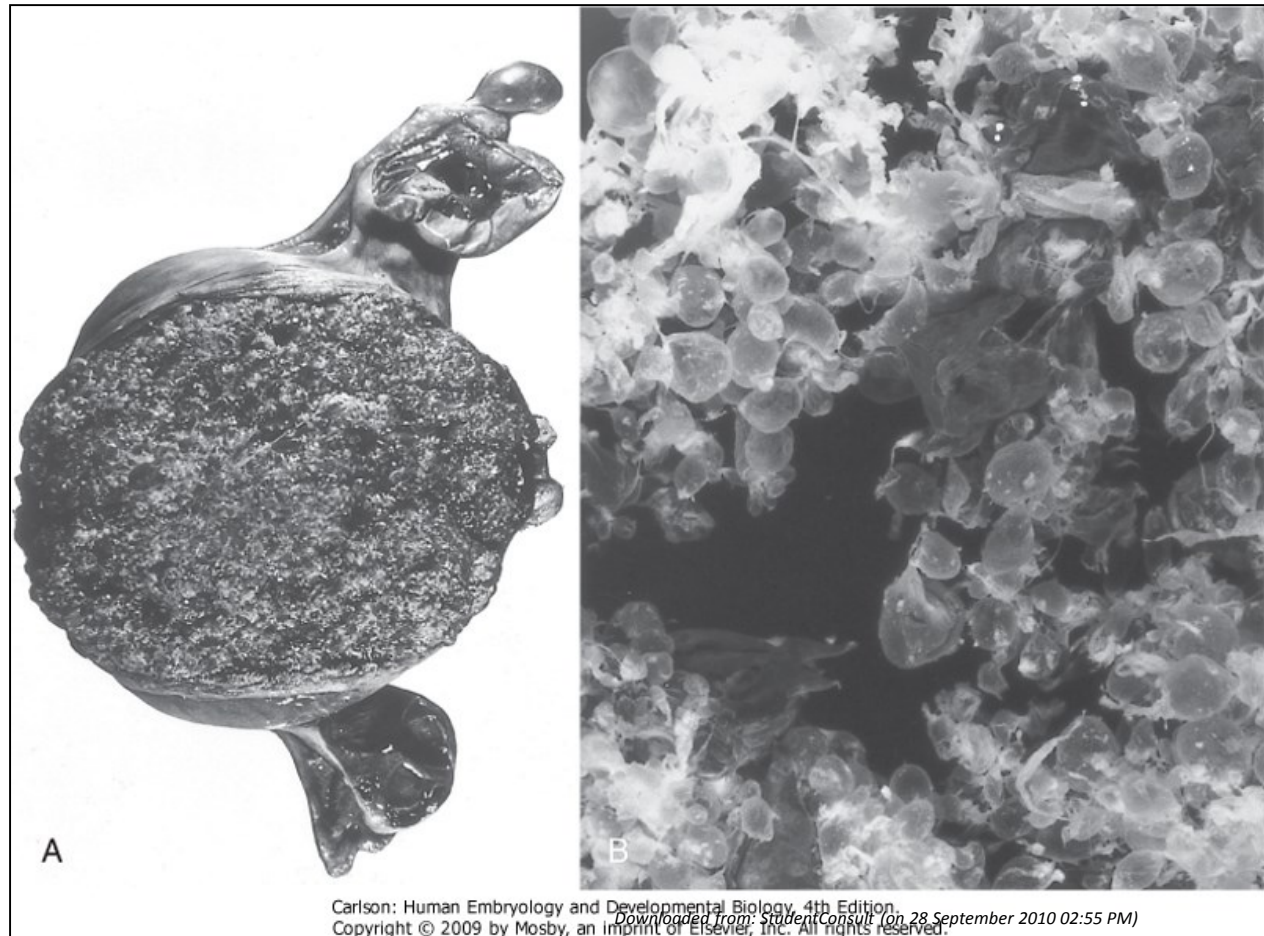


Figure 7-16 A, Distended uterus containing a hydatidiform mole. The ovaries (top and bottom) contain bilateral theca lutein cysts. B, View at greater magnification showing swollen villi. (A from Benirschke K, Kaufmann P: Pathology of the human placenta, ed 2, New York, 1990, Springer-Verlag. B courtesy K. Benirschke, San Diego.)

# Abnormality pupečníku

- Normální pupečník: *délka* — v termínu porodu průměrně 55 - 60 cm
- *spiralizace* — převážně levotočivá, spiralizace je volná, normou je 1 otočka na 5 cm délky
  - *úpon* — centrální nebo paracentrální v 90% případů
    - *barva* — bledá
- *nepřavé uzly* — podmíněné vinutým průběhem cév nebo nahromaděním rosolovitého vaziva

Anomálie délky

Anomálie úponu

Patologie spiralizace

Anomálie cév

Poruchy krevního průtoku pupečníkem

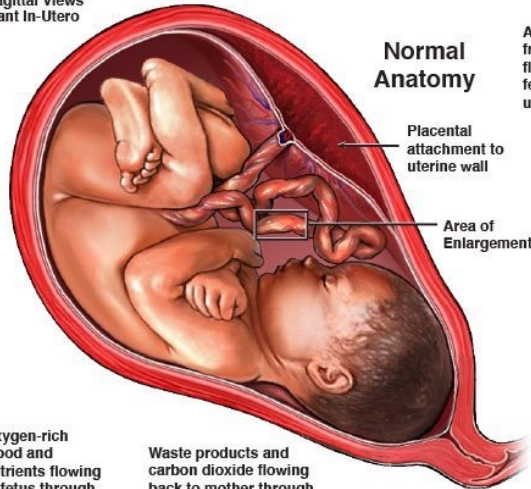
Trombóza cév pupečníku

Záněty pupečníku

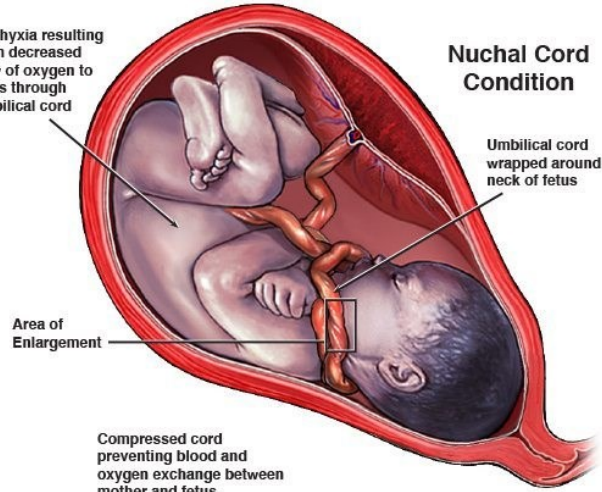
Vzácné léze pupečníku

# Abnormality pupečníku

Mid-sagittal Views of Infant In-Utero

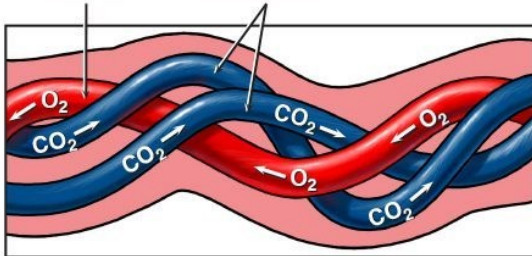


Asphyxia resulting from decreased flow of oxygen to fetus through umbilical cord

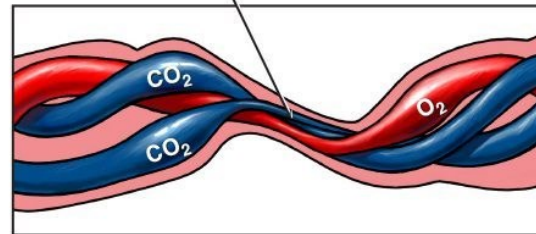


Oxygen-rich blood and nutrients flowing to fetus through umbilical vein

Waste products and carbon dioxide flowing back to mother through umbilical arteries



Compressed cord preventing blood and oxygen exchange between mother and fetus, resulting in asphyxia



Enlarged Views of Umbilical Cord



# Abnormality pupečníku

## Krátký pupečník

### Úvod

Pupečník kratší než 35 cm v termínu porodu

### Etiologie

Vrozené neuromuskulární poruchy, VVV skeletu, mnohočetné malformace plodu a jiné stavy, při kterých je omezena pohyblivost plodu v děloze.

### Klinické znaky

- asfyxie

- patologické polohy plodu (příčná, šikmá)

Extrémně krátký nebo dokonce chybějící pupečník je součástí těžké malformace plodu Limb body wall komplex. Dominuje rozsáhlý defekt břišní stěny/hrudníku, deformity končetin a těžká skolióza páteře, jsou přítomny různé vrozené vady vnitřních orgánů. Tato malformace není slučitelná se životem.

## Dlouhý pupečník

### Úvod

Je pupečník délky nad 70 – 80 cm v termínu porodu.

### Klinické znaky

Větší riziko zauzlení, omotání kolem těla plodu, torze, naléhání a prolaps za porodu

# Abnormality pupečníku

## Anomálie úponu

### Klinické znaky

**Velamentózní inzerce:** Vyskytuje se u 1% jednočetných těhotenství a až u 15% dvojčat. Pupečník se upíná do plodových blan mimo vlastní lůžko. Pupečnickové cévy nejsou chráněny rosolovitým vazivem, proto jsou snadno zranitelné. O vasa previa hovoříme, probíhají-li velamentózní cévy přes vnitřní branku. Při disrupci vaku blan během porodu hrozí natržení těchto cév. Krvácení z vasa previa má velmi vysokou mortalitu, plod vykrvácí během několika málo minut. Vasa previa je možné detekovat před porodem pomocí barevného dopplerovského ultrazvuku. Porod je pak nutno vést plánovaným císařským řezem.

**Marginální inzerce:** Úpon pupečníku v samém okraji lůžka je popisován u 5-7% gravidit.

### Obrázky

#### Velamentózní úpon pupečníku:

Insertio velamentosa, Makro, pitva (73236)

Insertio velamentosa, Makro, pitva (73237)

#### Vasa praevia rupta:

Vasa praevia, ruptura, Makro, pitva (74450)

Vasa praevia, ruptura, Makro, pitva (74451)

# Abnormality pupečníku

## Patologie spiralizace

### Klinické znaky

Hypospiralizace až achiralita (absence spiralizace) je spojena se špatnou prognózou (intrauterinní tíseň plodu, odúmrťí plodu).

Hyperspiralizace, torze pupečníku je častou příčinou abortu v II. trimestru. Typickým nálezem je nadměrně dlouhý, silně spiralizovaný pupečník a striktura pupečníku při fetálním konci nebo vícečetné striktury (zúžení průsvitu dané deficitem Whartonova rosolu). Plod bývá macerovaný.

### Obrázky

Torze pupečníku, plod:

Torze pupečníku, Makro, pitva (73232)

Torze pupečníku, Makro, pitva (73233)

Torze pupečníku, Makro, pitva (73234)

Torze pupečníku, Makro, pitva (73235)

# Abnormality pupečníku

## Anomálie cév

### Úvod

Aplázie jedné pupečnickové arterie (SUA – single umbilical artery).

### Klinické znaky

méně než 1% jednočetných gravidit v termínu, až 10% dvojčat

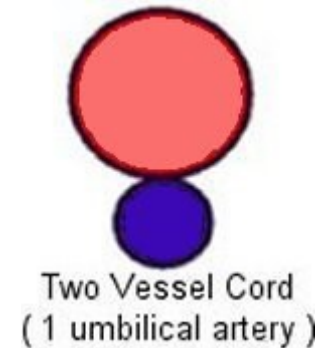
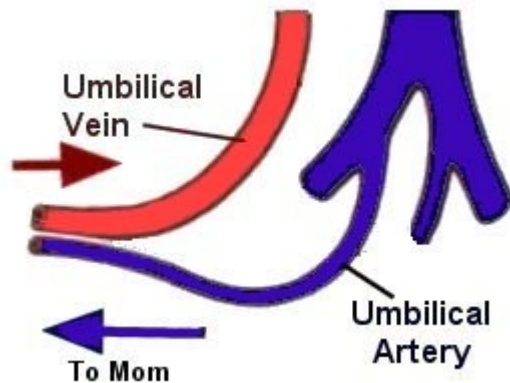
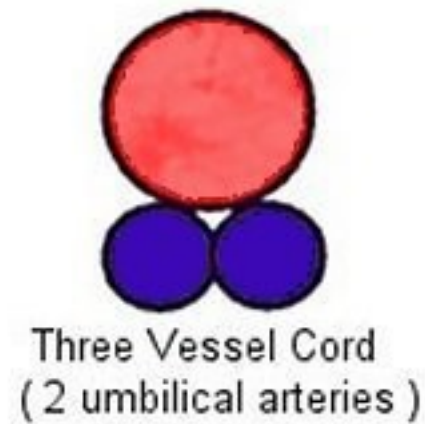
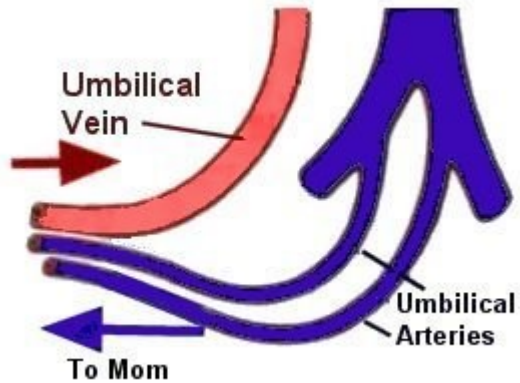
běžná asociace s některými typy VVV např.

sirenomelie, trisomie 18, 13, VACTERL aj.

u zdravých novorozenců je nutno vyloučit skryté vady, zejména ledvin

vliv na nižší porodní hmotnost není průkazný





Occasionally, one artery wastes away or fails to develop leaving only a single umbilical artery (a two vessel umbilical cord). A single umbilical artery (SUA) is seen in 0.2% to 1% of pregnancies [1-3]. SUA is reported to be more common in twin pregnancies and in placentas where the umbilical cord is at the edge of the placenta[3].

# Abnormality pupečníku

## Poruchy krevního průtoku pupečnickem

### Klasifikace

#### pravý uzel

omotání pupečníku kolem krčku, končetin či těla plod  
zaškrvení pupečníku amniálními pruhy  
naléhání a prolaps pupečníku — pupečník je stlačen v  
porodních cestách naléhající části plodu

#### Klinické znaky

Pravý uzel se vyskytuje u 0,5% - 1% gravidit. Omotání pupečníku jednou kolem krčku je pozorováno až u 20% porodů, dvě či tři smyčky u 2,5% respektive 0,5% porodů. Prolaps pupečníku se vyskytne odhadem ve 0,4% porodů.

K poruše krevního průtoku dochází jen při utažení uzlu, smyček pupečníku. To se děje nejčastěji za porodu (jev se nazývá strangulace pupečníku). Omezení toku krve z placenty vede k asfyxii plodu. Důsledkem může být neurologické poškození nebo i úmrtí in utero nebo při porodu. Pravý uzel a prolaps pupečníku jsou zatíženy až 10% perinatální mortalitou.

Zaškrvení pupečníku amniálními pruhy vede ke zmlknutí plodu.

#### Obrázky

#### Pravý uzel:

Pravý uzel pupečníku, Makro, pitva (73230)

Pravý uzel pupečníku, Makro, pitva (73231)

#### Pravý uzel pupečníku, macerace:

Pravý uzel pupečníku, macerace, Makro, pitva (73712)