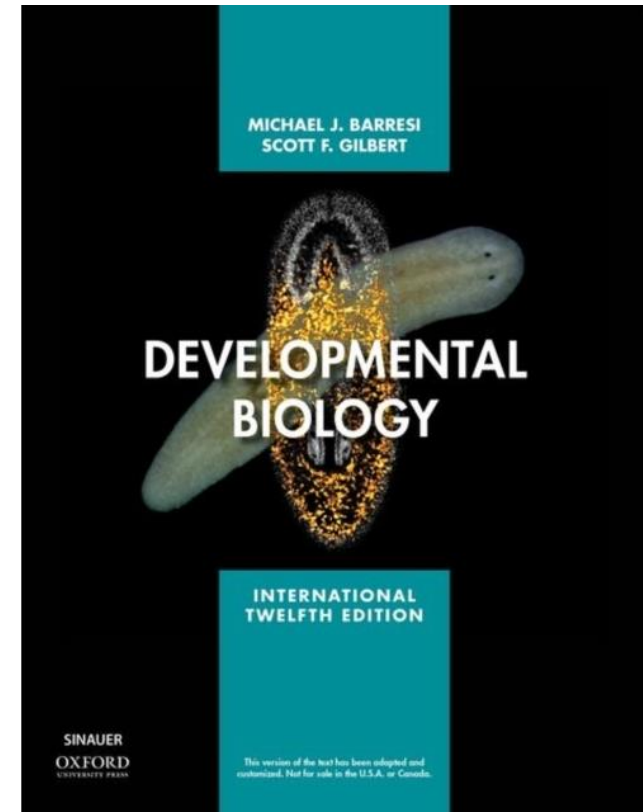
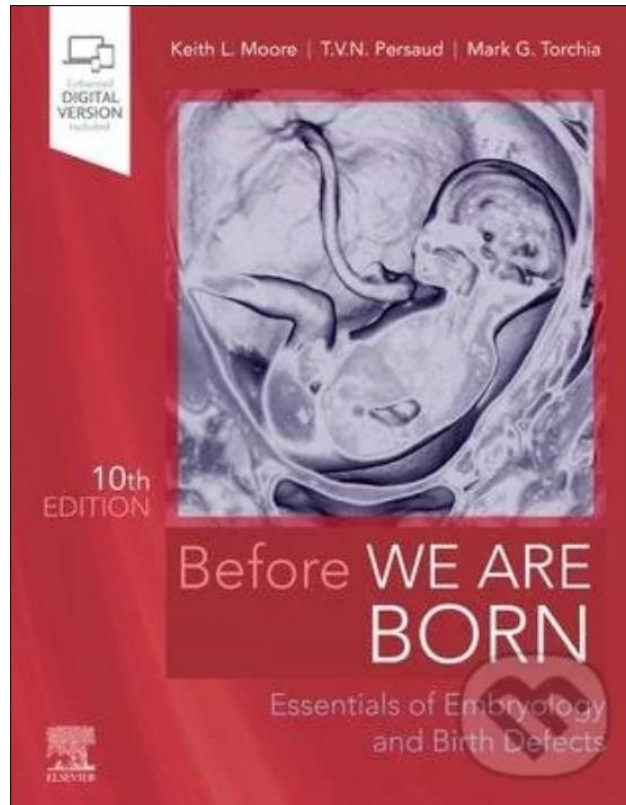
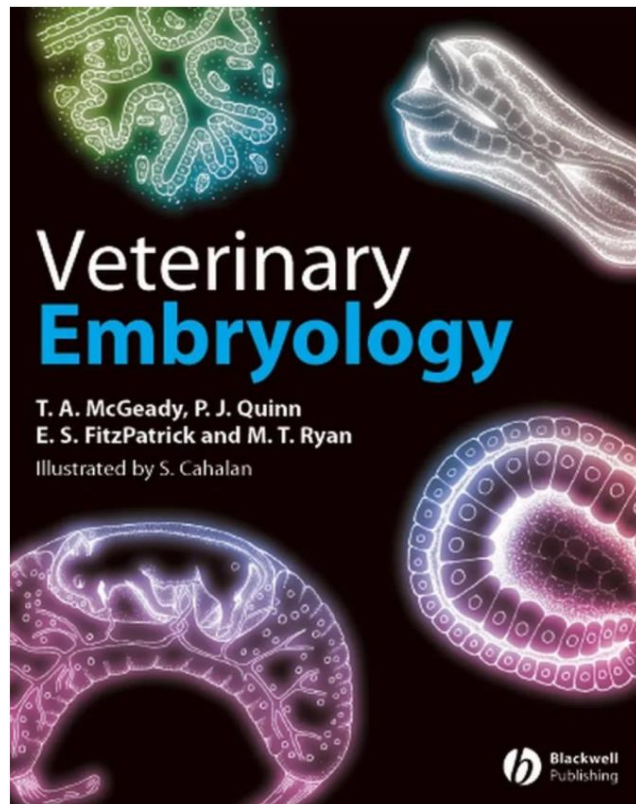


Vývoj kardiovaskulárního a lymfatického systému

MAREK HAMPL

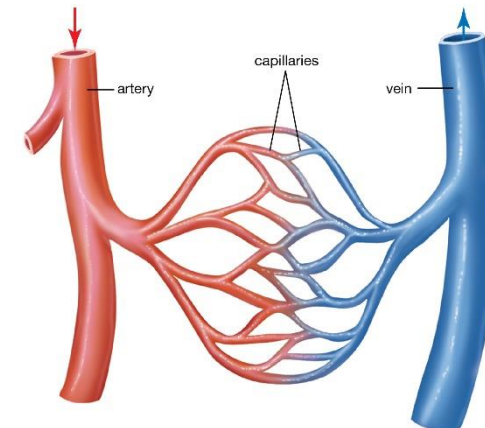
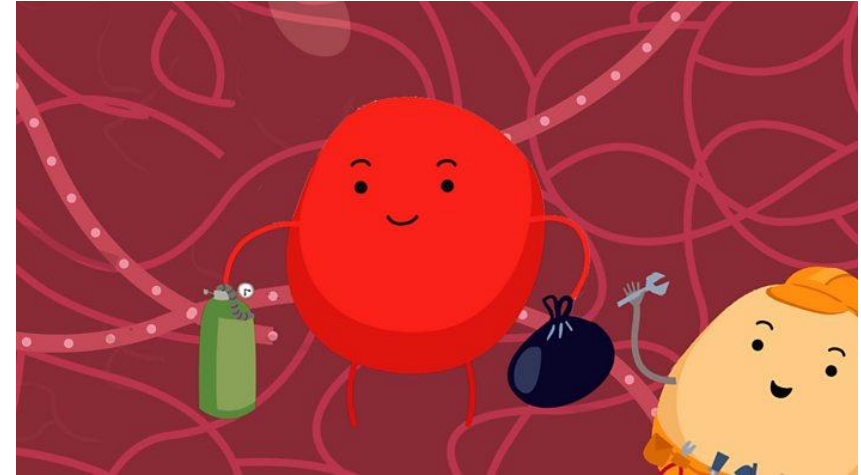
15. 3. 2023

Studijní materiály



Proč vzniká kardiovaskulární a lymfatický systém?

- zásobování tkání látkami
- odvádění odpadních látek
- jeden z prvních funkčních systémů ve vývoji:
 - embryo roste
 - nadále není schopné řídit výměnu látek na velké vzdálenosti
 - vznik srdce a cév



Kardiovaskulární systém - srovnání

otevřený kardiovaskulární systém

- krev a tkáňová tekutina nejsou odděleny – **hemolymfa**
- **neúčastní se** výměny plynů
- energeticky **méně** náročné
- **bezobratlí**

uzavřený kardiovaskulární systém

- krev a lymfa oddělené v cévách
- oddělená od tekutin ve tkáních a orgánech
- výměna **látek a plynů**
- transport látek na **dlouhé** vzdálenosti
- **obratlovci**

Má háďátko kardiovaskulární systém?

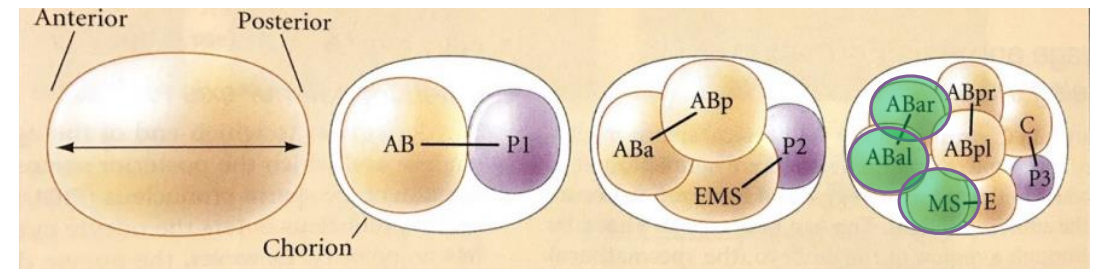
- háďátko (*C. elegans*) nemá kardiovaskulární systém, včetně srdce, ale...
- rytmicky kontraktilní orgán – **farynx**
- slouží k přijímání potravy
- **funkční a molekulární** podobnosti se **srdcem** jiných živočišných druhů

○ Vývoj:

- v **anteriorním** regionu
- z blastomer **AB** a **MS**



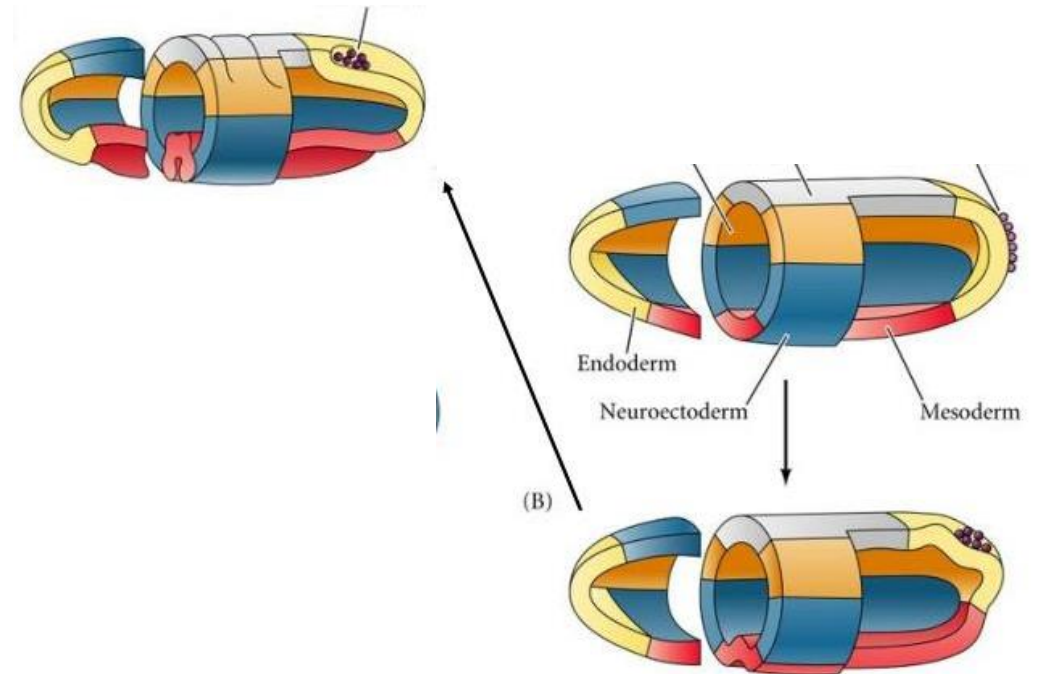
Altun et al. 2002-2015. Worm atlas



Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Kardiovaskulární systém - *Drosophila*

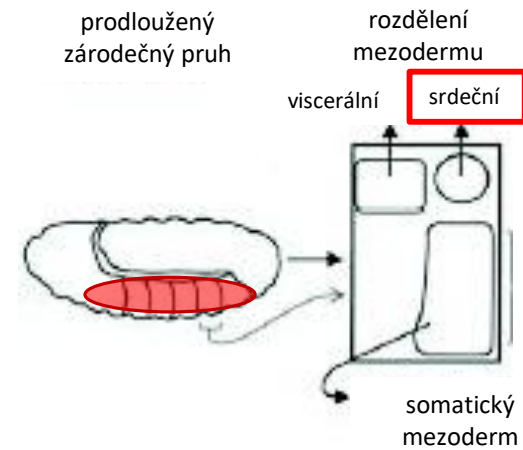
- **otevřený** kardiovaskulární systém
- jednoduché srdce
- pumpování hemolymfy **posterior** → **anterior**
- pouze transport **vyživujících** látek, **metabolitů, hormonů**
- **neprobíhá** výměna plynů
- vznik z **mezodermu**
- **mezoderm** rozdělen do tělních **segmentů**



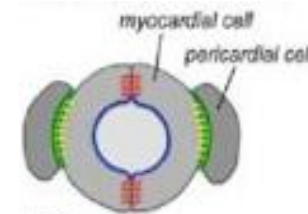
Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Kardiovaskulární vývoj - *Drosophila*

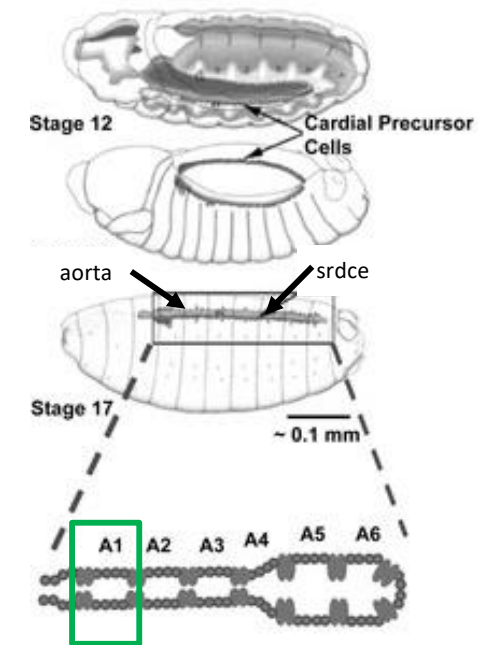
- Vývoj srdce:
 - **dorzální část mezodermu segmentů**, na obou stranách těla
- Dva typy buněk:
 - **Kardioblastové** prekurzory – vnitřní **kontraktilní** buňky
 - **Perikardiové** buňky – **podpůrné** buňky
- **fúze** bilaterálních základů na **dorzální** straně
- **posterionně srdce**, **anterionně části aorty** (larva)
- **srdce** se následně zmenšuje, **atrofuje** (morfogeneze)
- **hlavním pumpujícím orgánem** se stává **posterionní část aorty** v 1. břišním segmentu (dospělec)



M. Taylor. Comparison of Muscle Development in *Drosophila* and Vertebrates



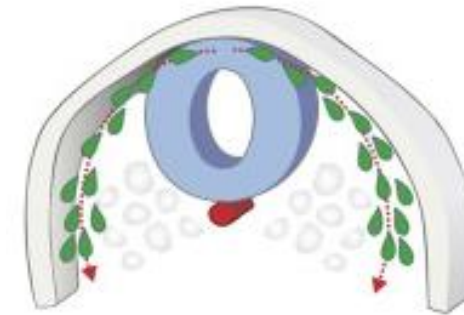
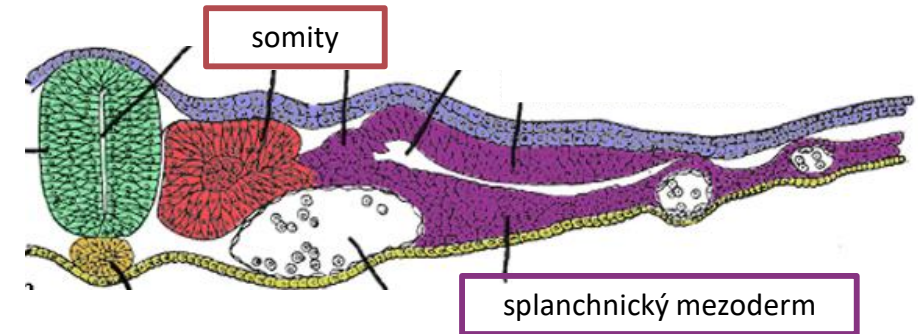
Raim and Frasch. 2010



Demerec, 1994.

Vývoj srdce a cév - obratlovci

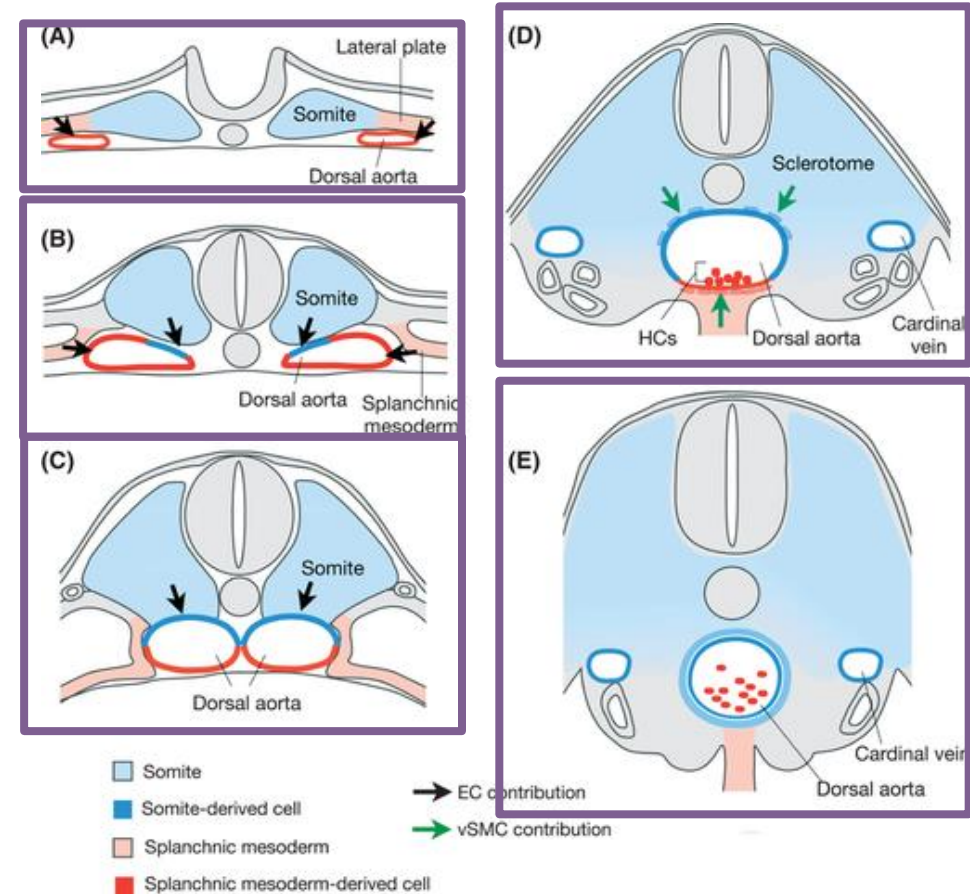
- vývoj ze tří zdrojů:
 - mezoderm laterální ploténky – **splanchnická část**
 - paraxiální mezoderm - **somity**
 - **kardiální** neurální lišta
- vývoj dorzální aorty
- vývoj srdce
- vývoj cév
- vývoj lymfatického systému



Rothstein et al. 2018. Dev Biol

Vývoj dorzální aorty

- agregace prekurzorů **endotelových** buněk z **mezodermu laterální destičky - endotel**
- **somity** – endotel, buňky hladké svaloviny
- **párový** základ v **kraniální** části embrya, **laterálně** od středu embrya
- **laterální** ohyb embrya – přiblížení párových základů k sobě, **fúze**
- **tranzice** buněk endotelu do hematopoetických buněk
- savci, ptáci, plazi – párový základ dorzální aorty
- ryby – nepárový základ dorzální aorty



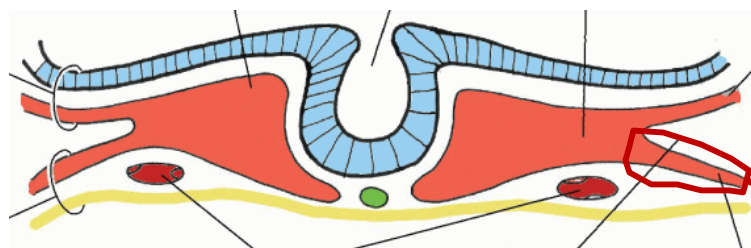
Sato et al. 2012. Dev Gr Dif

Vývoj srdce u obratlovců

o srdce vzniká ze dvou zdrojů:

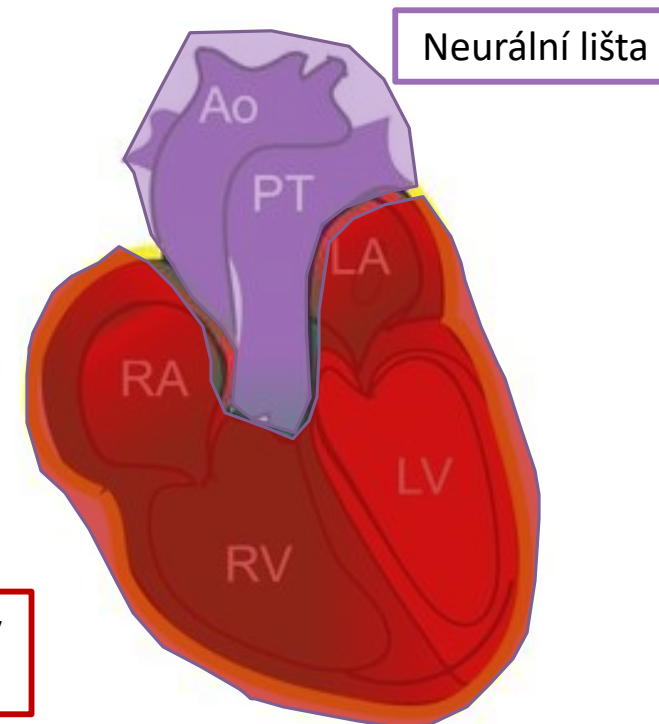
o splachnický mezoderm laterální ploténky

o srdeční část neurální lišty



dorzální aorta

splanchnický
mezoderm



Santini et al. 2016. Dev

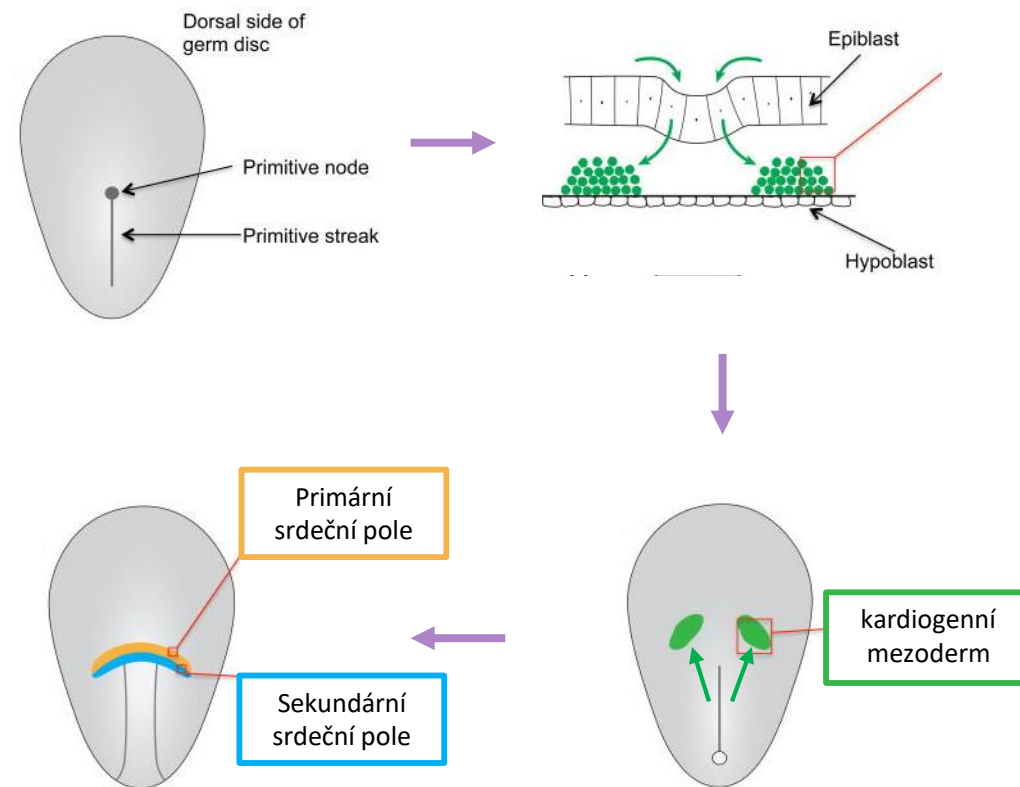
Vznik srdečních polí

- progenitorové buňky v epiblastu – invaginace primitivním proužkem, vznik dvou skupin buněk **splanchnického mezodermu laterální ploténky**

migrace kraniálně a laterálně → **kardiogenní mezoderm**

laterální kardiogenní mezoderm → **primární srdeční pole**

mediální kardiogenní mezoderm → **sekundární srdeční pole**



Kloesel et al. 2016. Anesthesia and Analgesia

Deriváty mezodermu srdečních polí

Primární srdeční pole

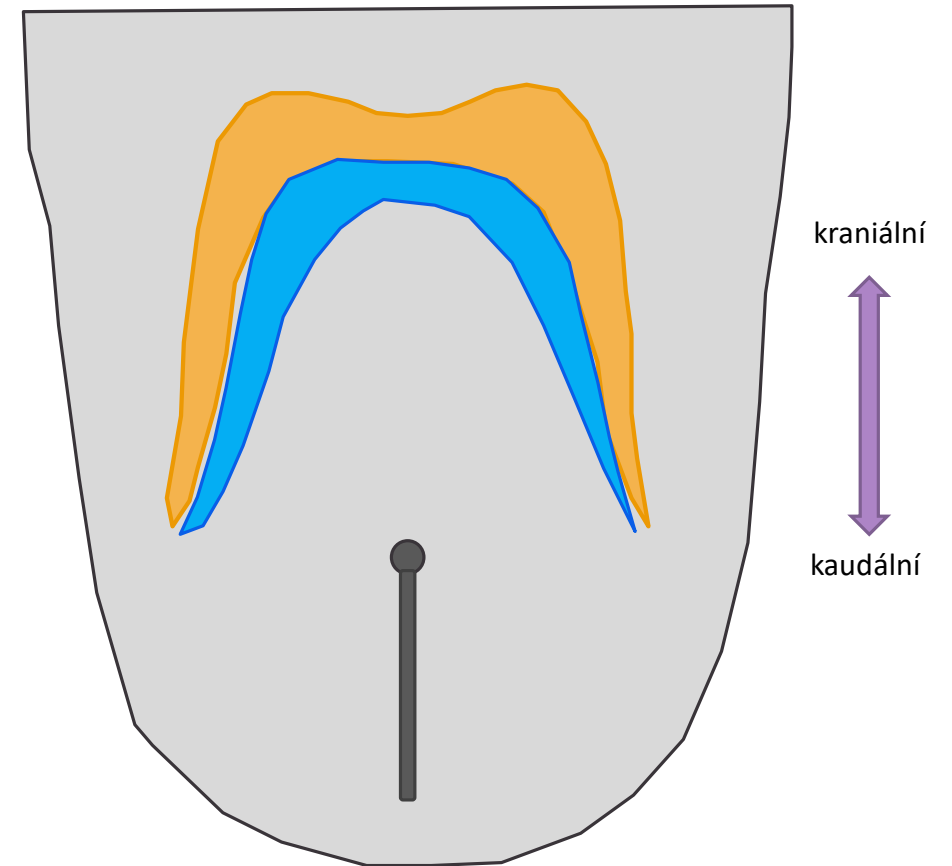
- části komor
- levá předsíň
- část pravé předsíně

Kraniální část sekundárního srdečního pole

- pravá předsíň
- oblast odstupujících cév

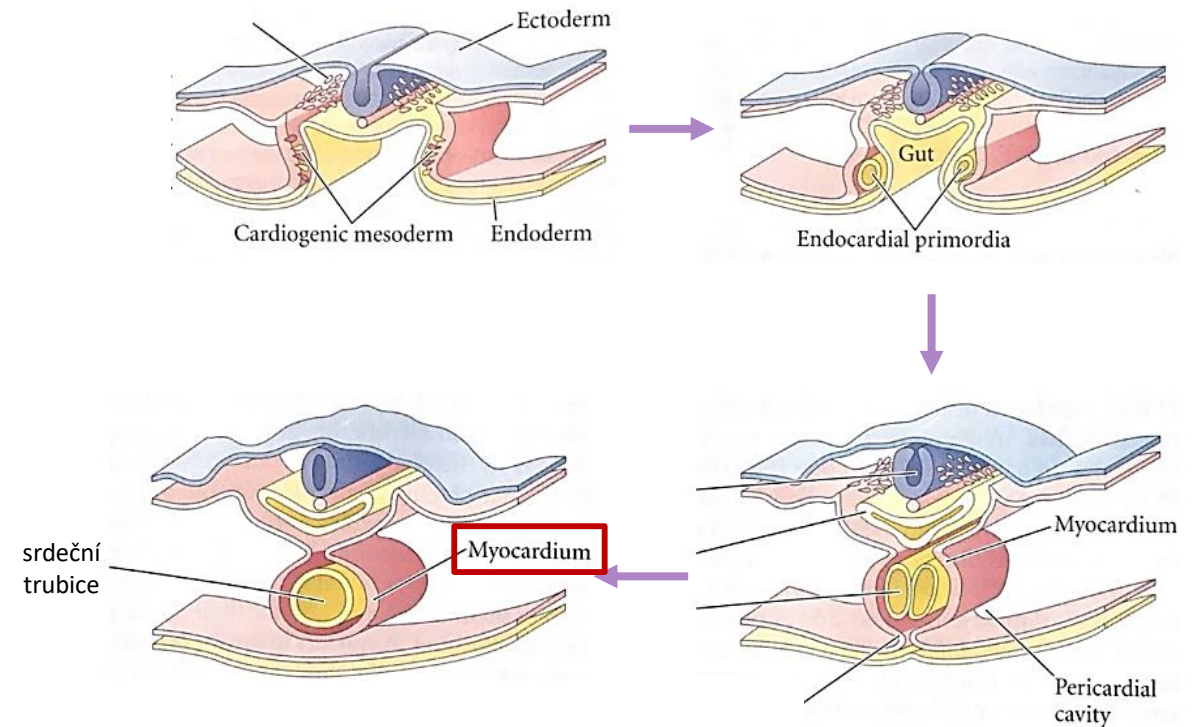
Kaudální část sekundárního srdečního pole

- myocyty předsíní
- myokard mezi předsíněmi
- myokard venózní strany srdce



Vývoj srdečních trubic - transverzálně

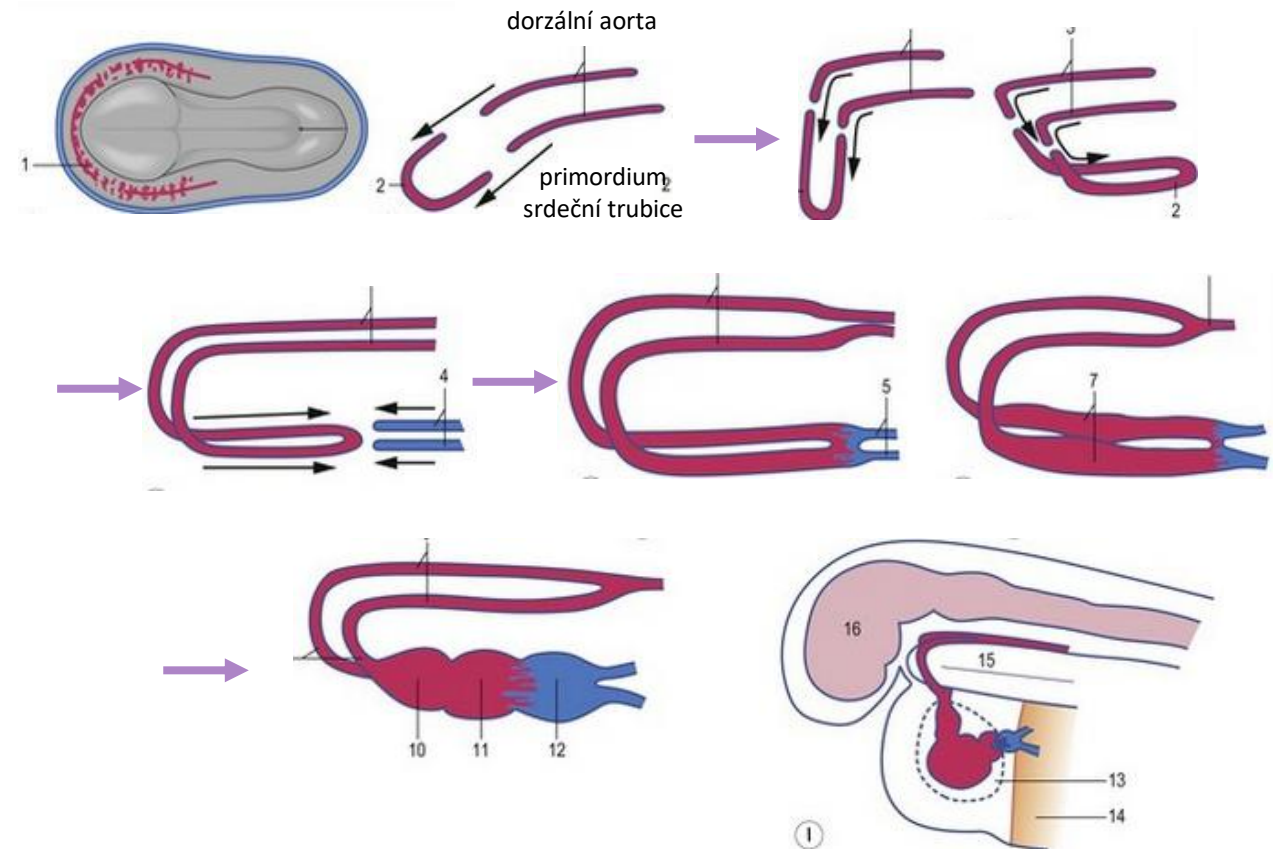
- párové základy srdeční trubice – vznik z buněk **mezodermu primárního srdečního pole**
- **laterální** ohyb embrya – přiblížení párových endokardiálních primordií k sobě
- **fúze** primordií ve středu embrya
- tvorba **levé komory, částí předsíní a části pravé komory**
- tvorba **myokardu** z buněk **mezodermu sekundárního srdečního pole**



Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Vývoj srdečních trubíc – boční pohled

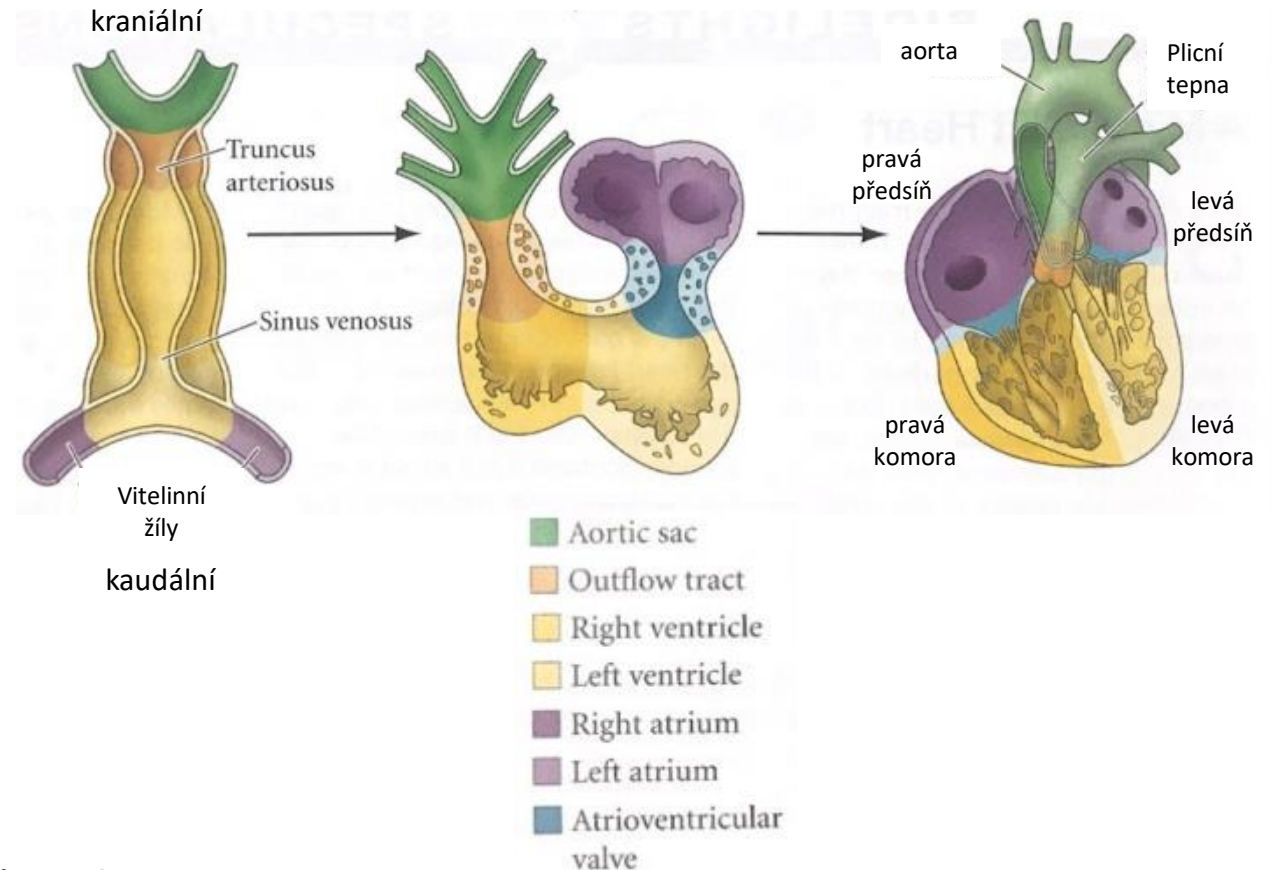
- párové základy srdeční trubice – vznik z buněk mezodermu srdečních polí
- **kraniokaudální ohyb** embrya – vznikající **srdeční trubice** (endokard) se dostávají z kraniální části embrya na **ventrální**
- kontakt s **dorzální aortou** a **vitelinními žilami** (žloutkový váček)
- **laterální ohyb** embrya – přiblížení párových endokardiálních primordií k sobě, počátek **fúze**
- po fúzi začíná **segmentace srdeční trubice**



McGaedy et al. 2006

Segmentace srdeční trubice

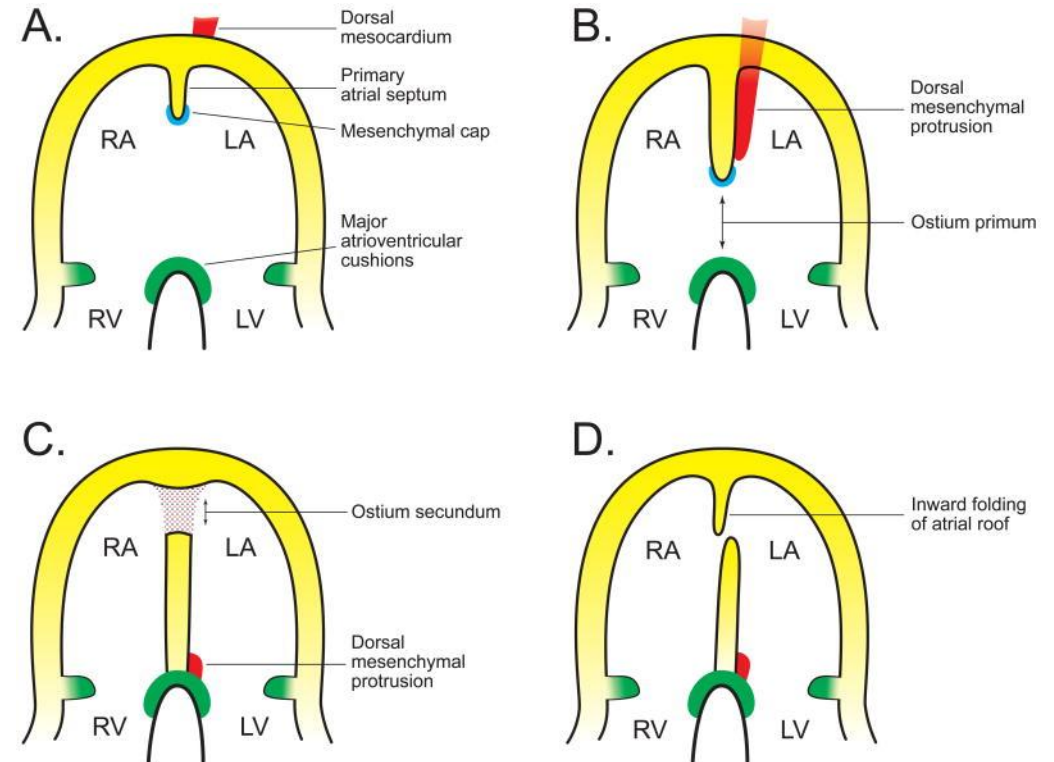
- o vznik prvních segmentů:
 - o jednokomorové srdce napojeno kaudálně na **vitelinní žíly** (přístup krve do srdce) a kraniálně na **aortální vak** (odchod krve ze srdce)
- o ohyb trubice:
 - o původně - kranio-kaudální směr
 - o nově - pravo-levá polarizace
- o segmentace srdce na 2 části:
 - o **předsíň** (vstup krve do srdce)
 - o **komora** (odchod krve ze srdce)
- o dokončení ohýbání:
 - o kraniálně – **předsíň**
 - o kaudálně - **komory**
- o rozdělení předsíní a komor – tvorba přepážek ze stěn srdce



Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Oddělení předsíní a komor

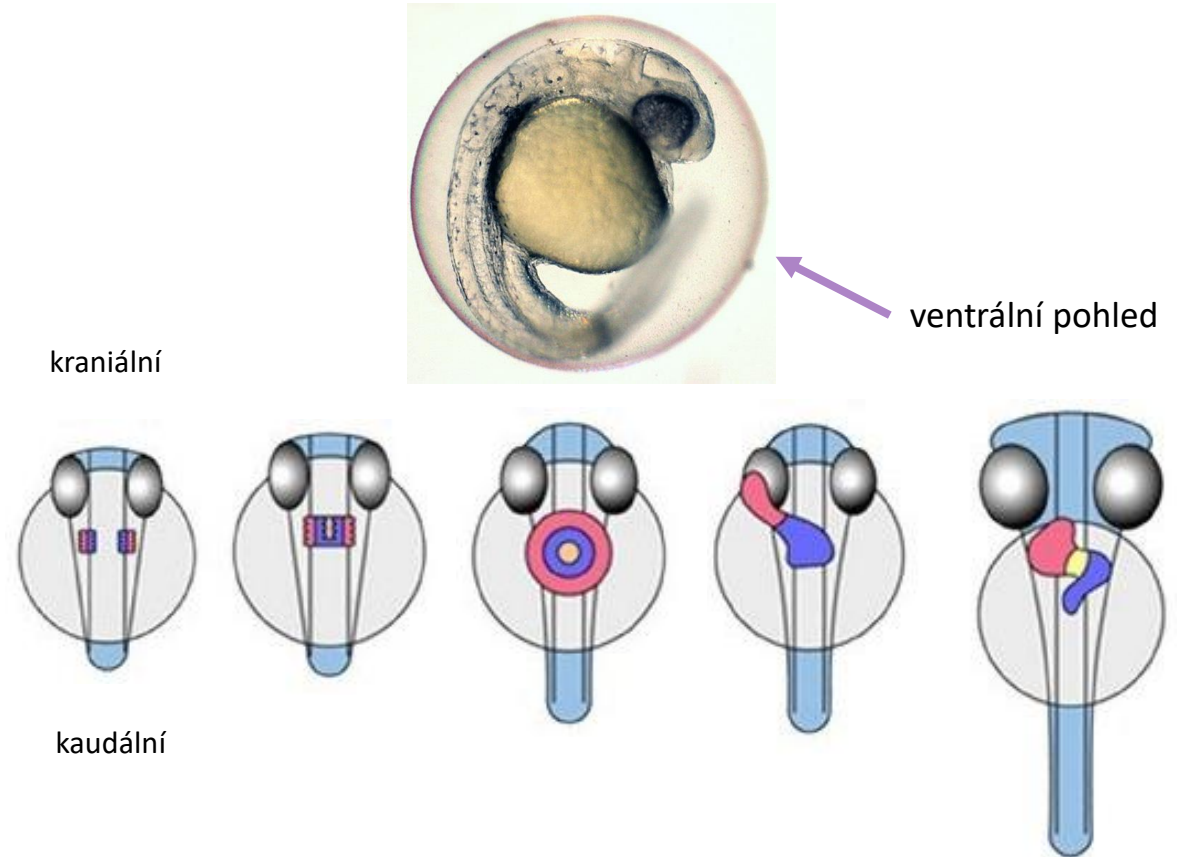
- o struktury rozdělující srdce:
 - o **atrioventrikulární polštáře**
 - o **primární předsíňové septum** – **mezenchymový hrot**
 - o **dorzální mezenchymová protruze**
- o buňky **endokardu** podstupují **epitelo-mezenchymovou tranzici** → vycestování dovnitř vyvíjejícího se srdce a tvorba **atriventrikulárních polštářů** a **mezenchymového hrotu**
- o **migrace** buněk **sekundárního srdečního pole** do vyvíjejícího se srdce → **dorzální mezenchymální protruze** vniká do oblasti předsíní



Kloessel et al. 2016. Anesth Analg

Vznik dvoukomorového srdce - zebřička

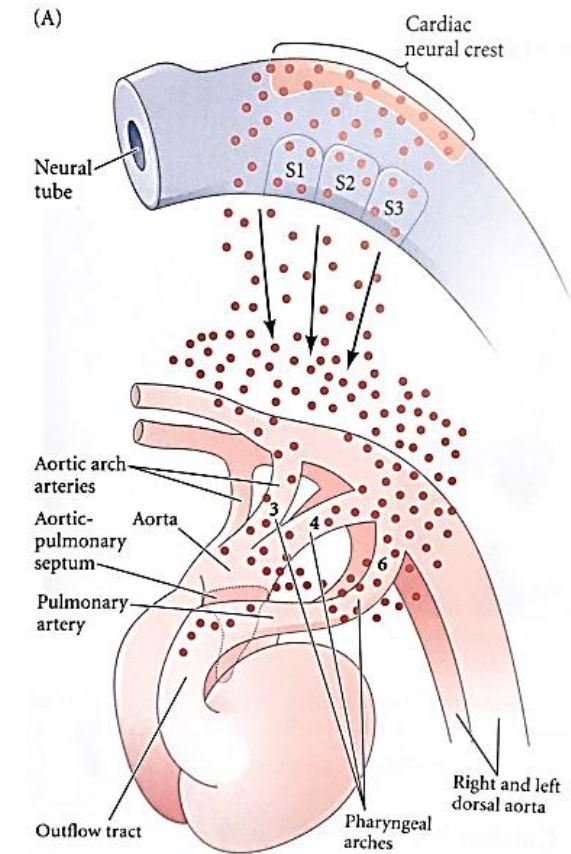
- prekurzory srdečních buněk migrují kranálně – osídlení mezodermu laterální ploténky
 - prekurzory **předsíně** – **laterálně**
 - prekurzory **komory** - **mediálně**
- kaudálně fúze srdečních polí – migrace **endokardiálních** buněk do středu, následně prekurzorů **komory** a poté **předsíně**
- tvorba srdečního kužele:
 - dutina ve středu obklopena **endokardem**
 - endokard obalen prekurzory **komory**
 - prekurzory komory obaleny prekurzory **předsíně**
- transformace kužele do srdeční trubice
- ohýbáním vznikající srdeční trubice
- rozlišení **předsíně kranálně** a **komory kaudálně**



Keßler et al. 2012. Stem Cell Int

Kardiální neurální lišta

- **kaudální** oblast kraniální neurální lišty
- mezi ušní plakodou a třetím somitem
- **svalová** a **pojivová** tkáň velkých odvodných tepen
- **endotel** arterií **aortálního** oblouku
- migrace do 3., 4., 6. faryngeálního oblouku → migrace do oblasti **septa** mezi **aortou** a **plicní tepnou**



Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

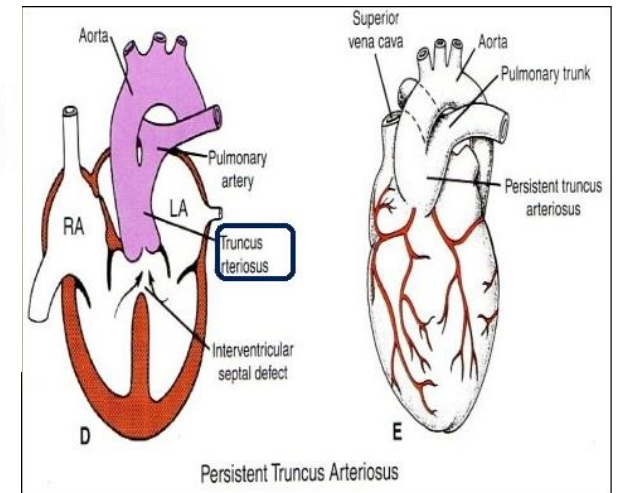
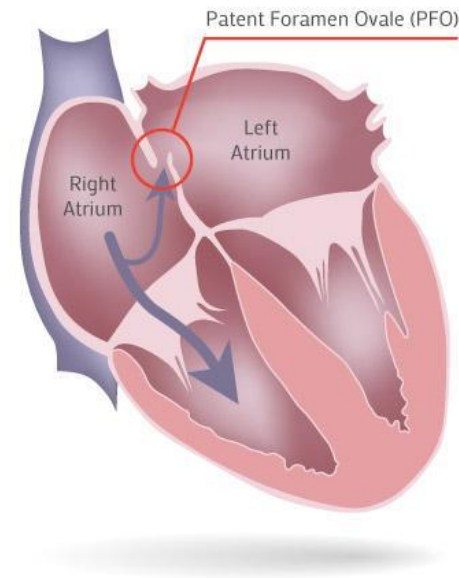
Vývojové vady srdce

Foramen ovale patens

- permanentní neuzavření septa mezi předsněmi
- častá vada, nemusí způsobovat funkční problémy

Perzistentní truncus arteriosus

- nedochází ke správnému oddělení plicního kmene a aorty
- míchání okysličené a neokysličené krve
- projevuje se modravou kůží (nedostatečné okysličení krve) a selháváním srdce
- chirurgické řešení



Vývoj cév

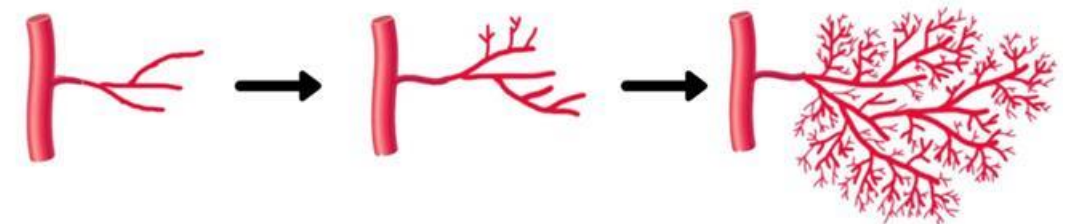
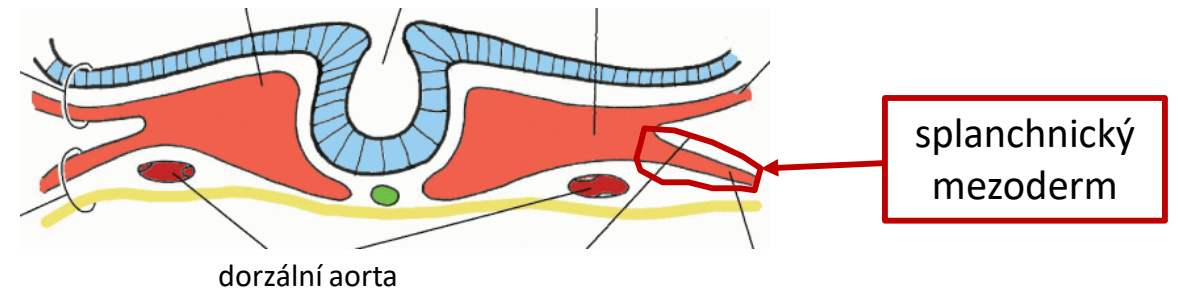
○ cévy vznikají dvěma způsoby:

○ **vaskulogeneze** – vývoj cév z **krevních ostrůvků**, **splanchnický mezoderm** laterální ploténky

- pouze embryonálně

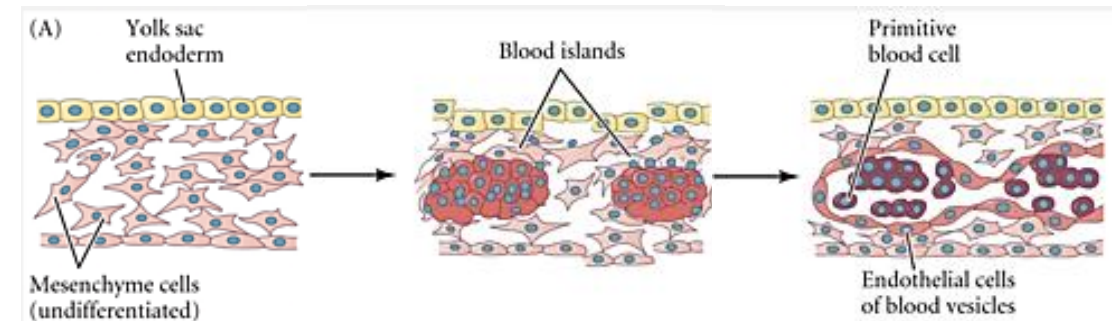
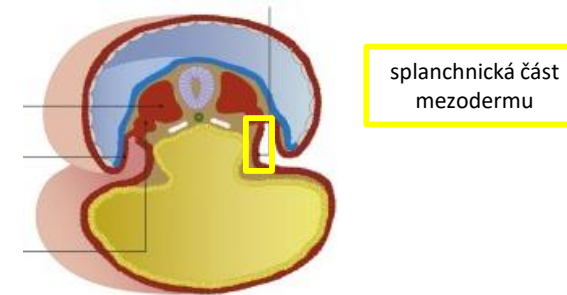
○ **angiogeneze** – „pučení“ a rozvoj dalších nových cév z **existujících cév**

- embryonálně i postnatálně



Vaskulogeneze

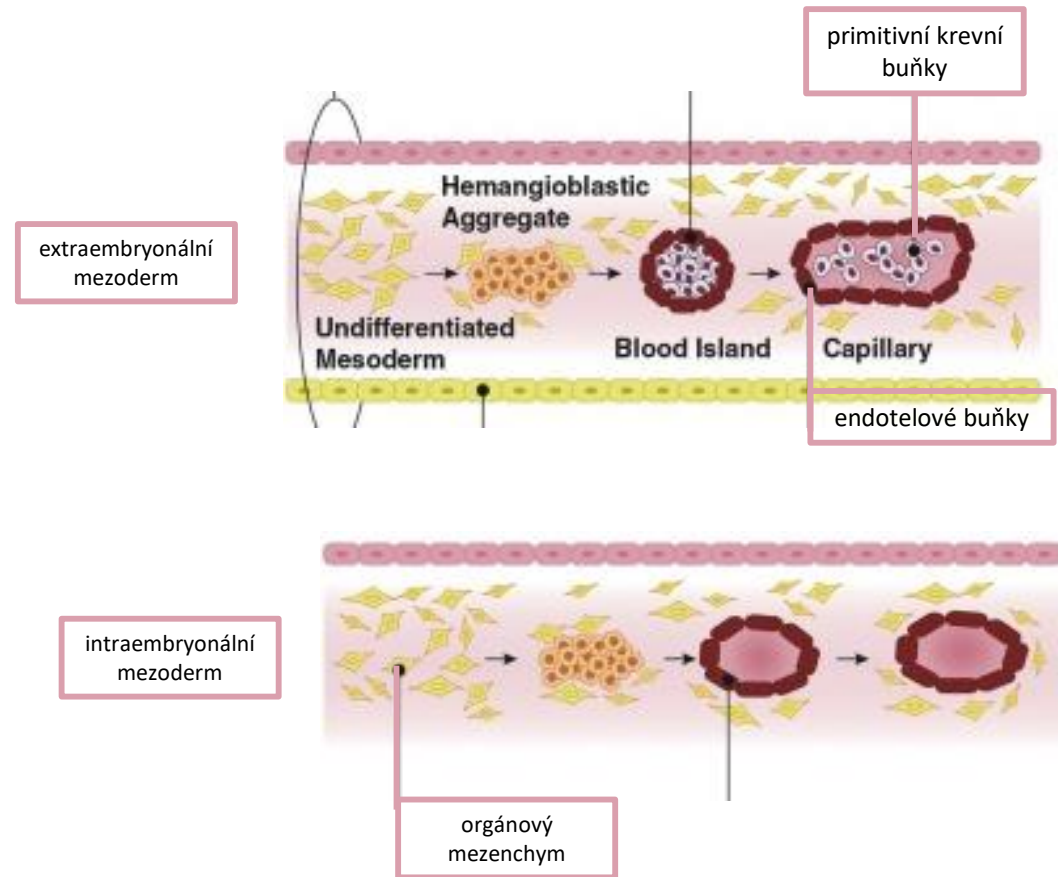
- diferenciace buněk mezodermu – **hemangioblasty**
prekurzory:
 - krevních buněk (**hematopoetické** prekurzory)
 - buněk cév (**endoteliální** prekurzory)
- kondenzace hemangioblastů, vznik **krevních ostrůvků**
- **krevní ostrůvky** se skládají ze dvou částí:
 - **vnitřní** – prekurzory **krevních buněk**
 - **vnější** – **angioblasty**, prekurzory **buněk cév**
- **intraembryonální** a **extraembryonální** mezoderm



Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Vaskulogeneze

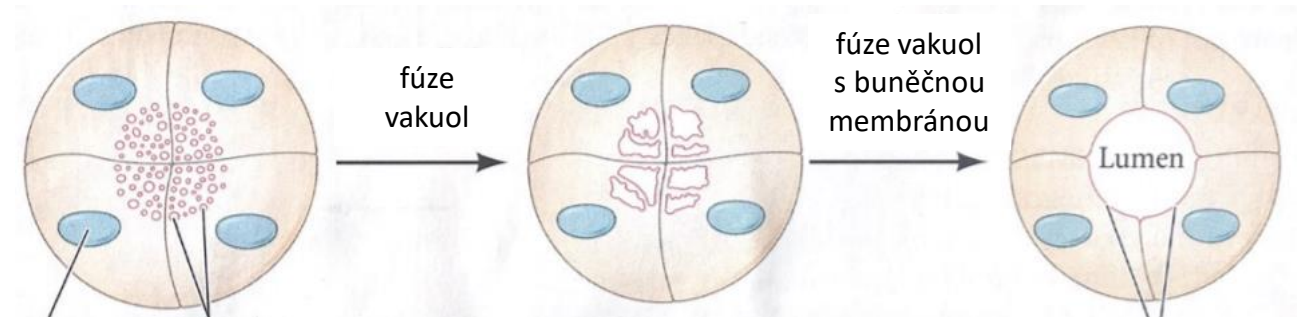
- **extraembryonální vaskulogeneze**
 - v krevních ostrůvcích **žloutkového vaku**
 - nezbytné pro **výživu embrya**
 - tvorba **embryonálních cév**
 - tvorba **hematopoetických buněk** pro **raná stádia embrya**
- **intraembryonální vaskulogeneze**
 - vznik **dorzální aorty**
 - **mezoderm** jednotlivých **orgánů**
 - vznik **cév z angioblastů mezodermu orgánů**
- **vnější vrstvy cév** (buňky hladké svaloviny) tvořeny částečně buňkami **neurální lišty**



DeSesso, 2017. Rep Tox

Tvorba dutiny krevních cév

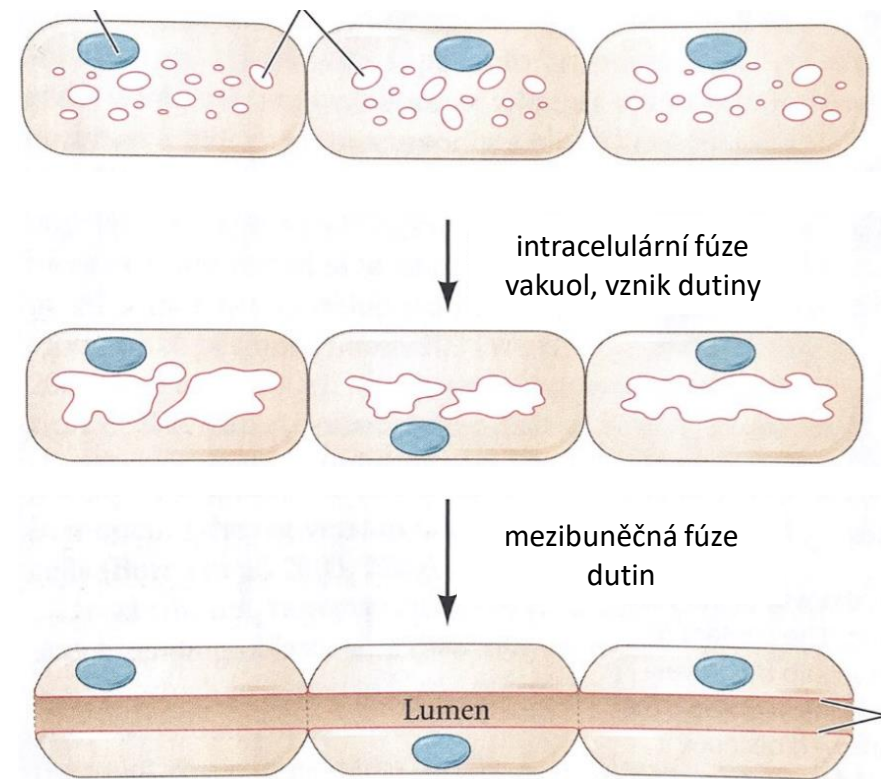
- **agregace endotelových buněk**
- tvorba malých **vakuol** v jednotlivých buňkách
- **fúze malých vakuol do větších**
- **fúze velkých vakuol s buněčnou membránou**
- vznik **lumen** cévy



Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Tvorba dutiny krevních cév

- vznik intracelulárních vakuol
- tvorba **dutiny/kanálu** v rámci **jedné** buňky
- **fúze** buněk na **koncích**
- stěna cévy tvořena **membránou jedné** buňky

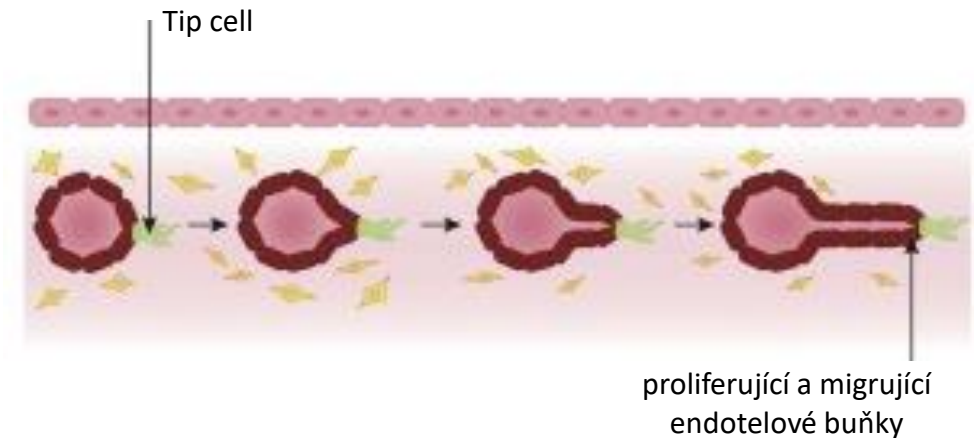


Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Angiogeneze – pučení a podélné dělení

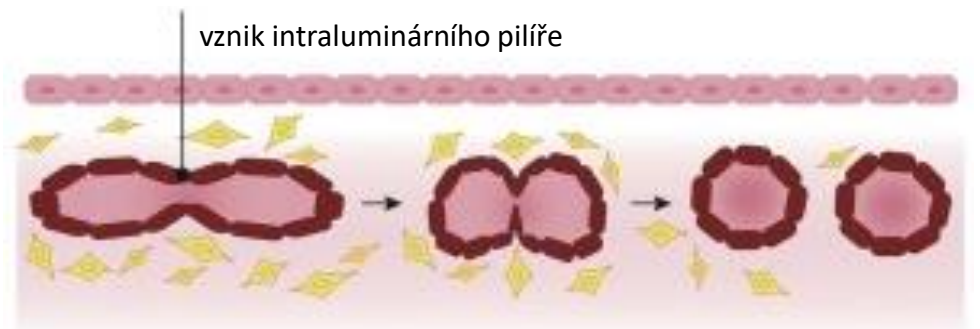
○ Pučení:

- vznik tzv. **tip cell** (hrotová buňka) z endotelové buňky
- **migrace** tip cell do okolního **mezenchymu**
- další **endotelové buňky následují, udržování cévní dutiny**



○ Podélné dělení:

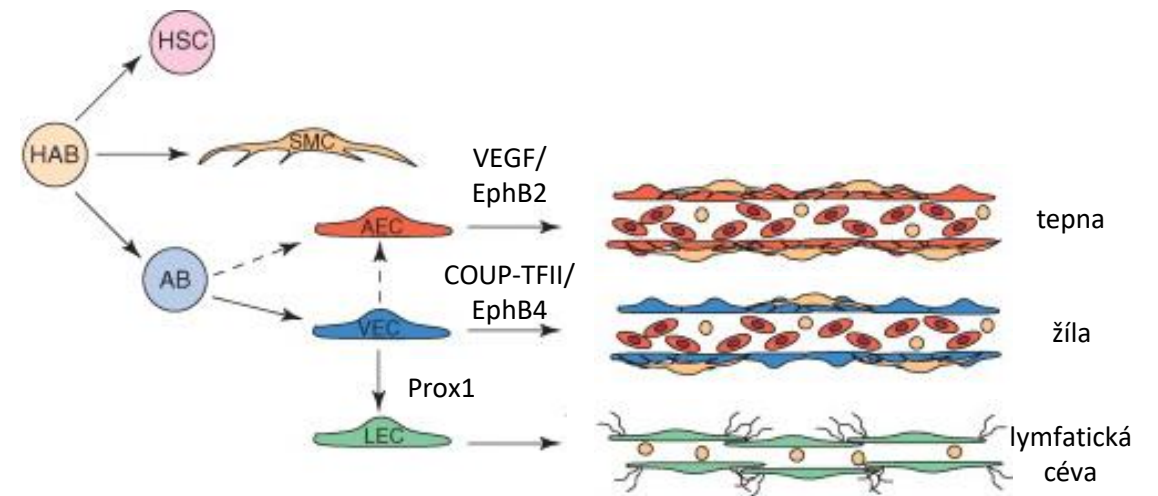
- vznik tzv. **intraluminálních pilířů** (**invaginace** stěn cévy do dutiny) migrací protilehlých endotelových buněk do středu dutiny
- **zvětšení a fúze** pilířů
- rozdělení cévy na dvě



DeSesso, 2017. Rep Tox

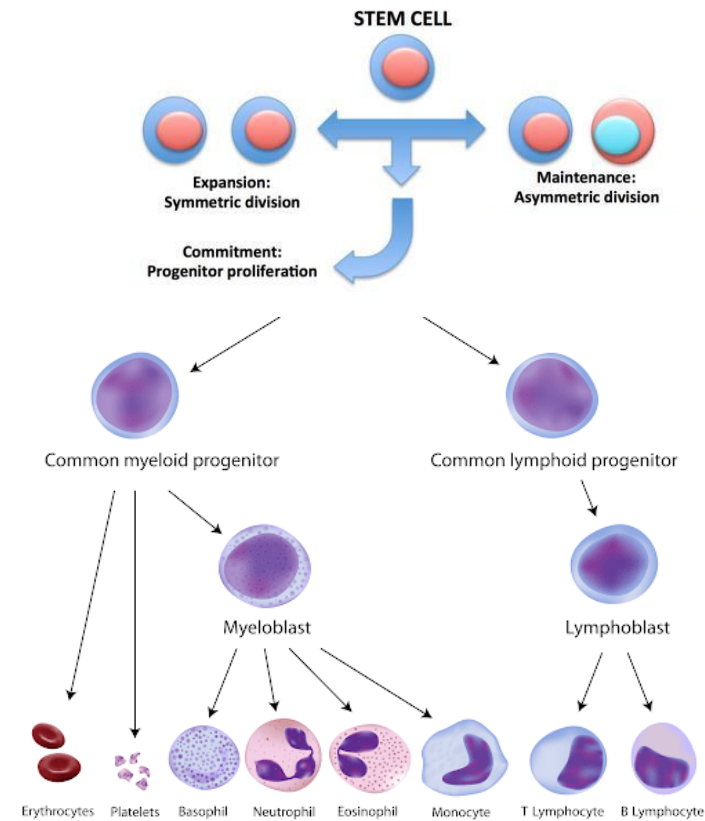
Tepna, žíla, nebo lymfatická céva?

- **prekurzory** buněk tvořící **tepny** – tvorba endotelu závislá na přítomnosti **vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF)**
 - specifikace – **Ephrin B2**
 - **tepny** vznikají **dříve** než žíly
- **prekurzory** buněk tvořící **žíly** – blokace dráhy určující tepny pomocí receptoru **COUP-TFII**
 - specifikace – **Ephrin B4**
 - žíly vznikají později
- **lymfatické** prekurzory – vznik z **endoteliálních** buněk **žil**
 - specifikace – **Prox1**



Hematopoéza – tvorba krevních buněk

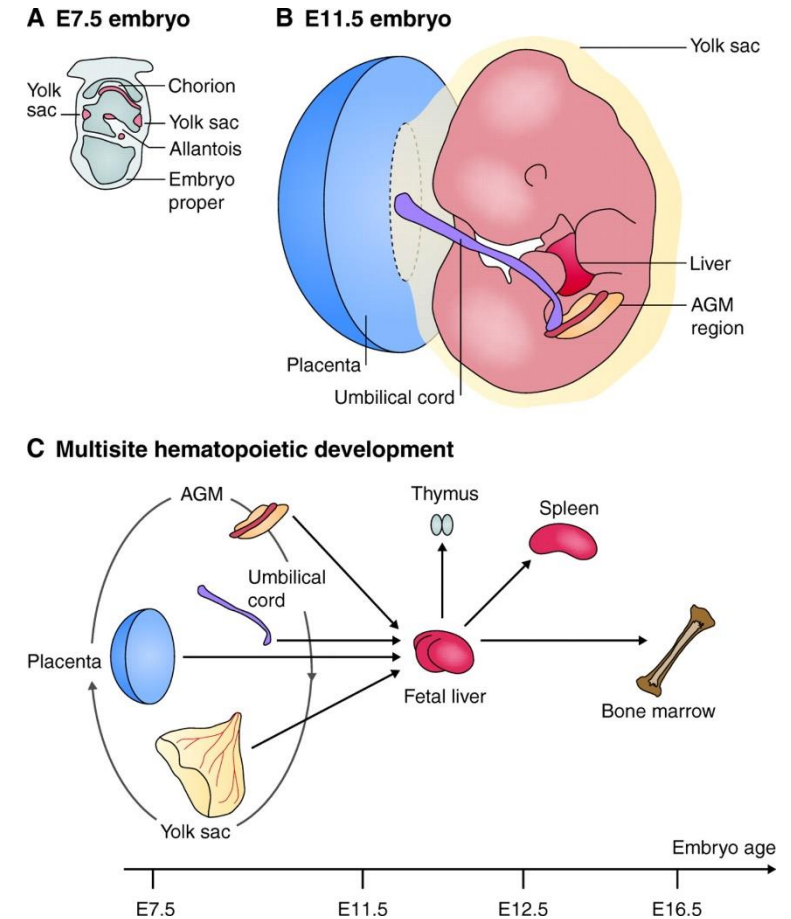
- o založena na existenci **hematopoetických kmenových buněk** (hematopoietic stem cells – HSC)
- o HSC jsou schopny:
 - o **sebeobnovení** (tvorba kmenových buněk)
 - o **diferenciace** (tvorba hematopoetických progenitorů)
- o diferenciace do **myeloidních** a **lymfoidních** progenitorů
- o tvorba jednotlivých typů krevních buněk
- o **Kde a jak hematopoetické kmenové buňky vznikají?**



Caocci and La Nasa, 2017. Med J Hem Inf Dis

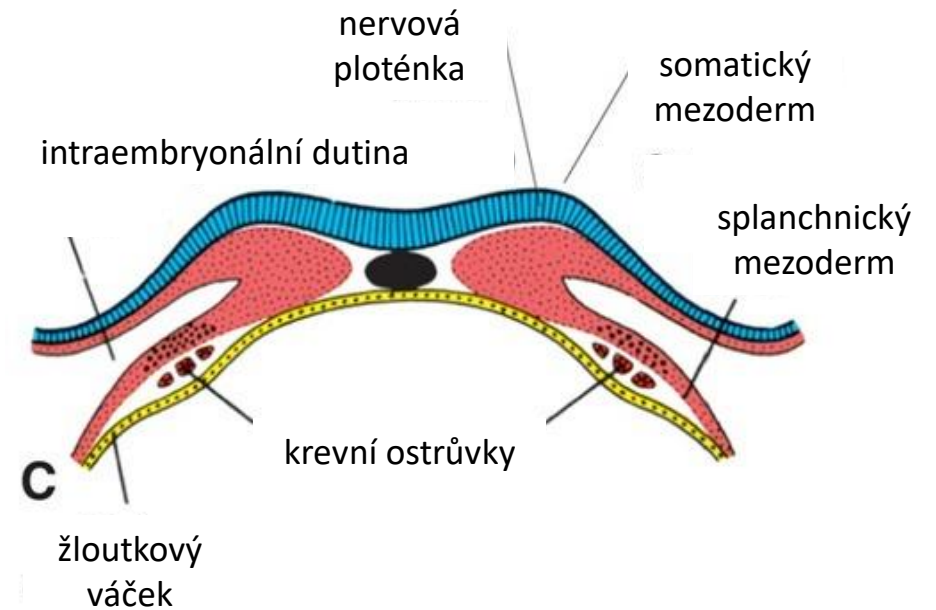
Embryonální místa hematopoézy

- hematopoetické prekurzory jsou embryonálně tvořeny:
- žloutkový váček
- aorta-gonády-mezonefros
- cévy placenty, pupeční šňůra, játra, slezina, thymus, kostní dřeň



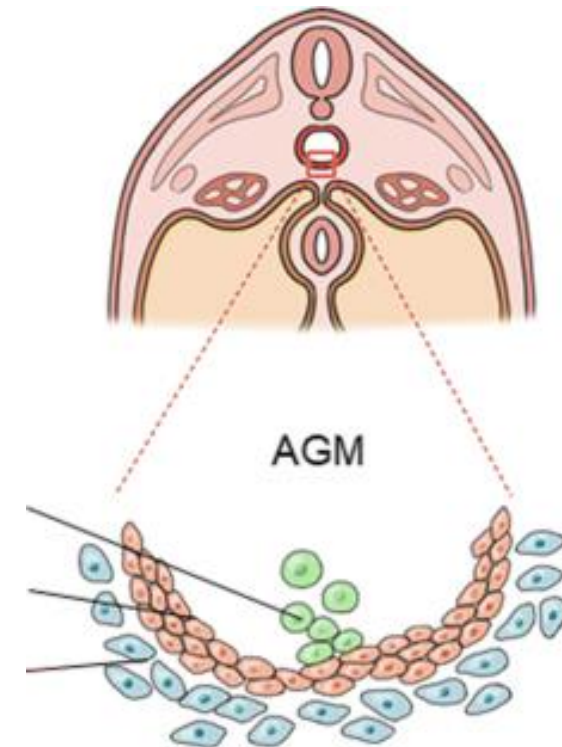
Žloutkový váček

- **extraembryonální** fáze hematopoézy
- vývoj ze **splanchnického** mezodermu laterální ploténky
- vznik krevních ostrůvků ve **stěně žloutkového váčku**



Aorta-gonády-mezonefros

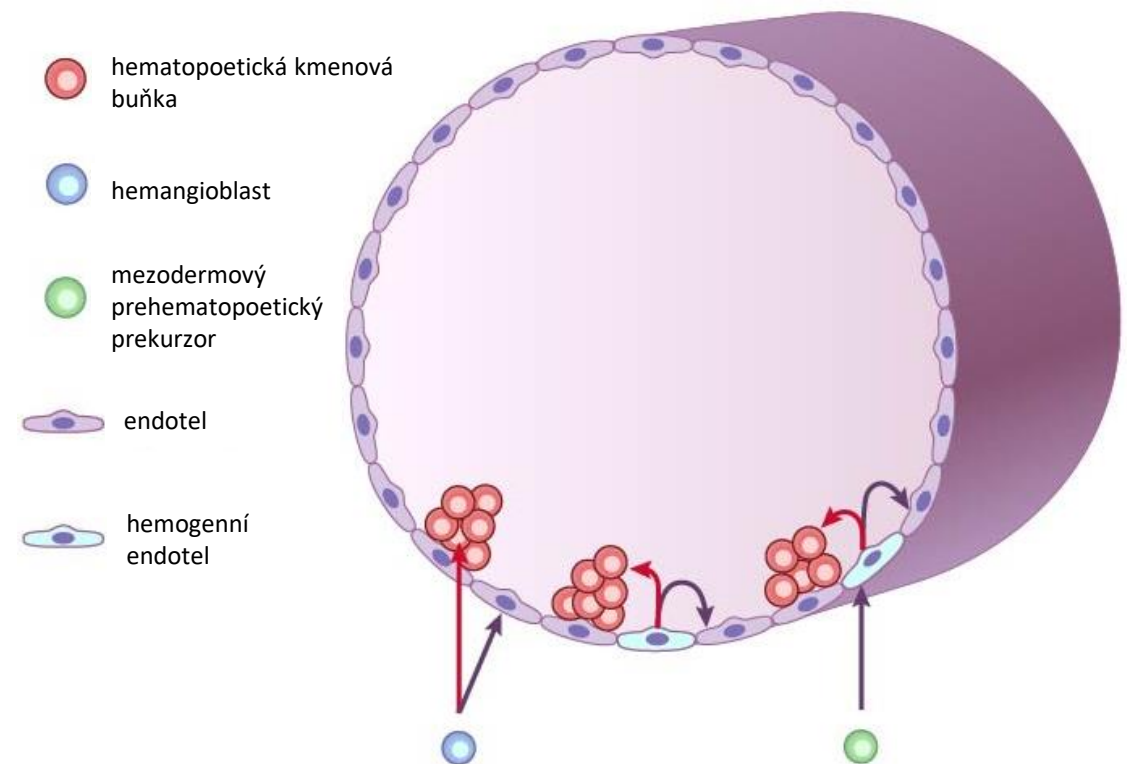
- **intraembryonální** fáze vývoje hematopoetických prekurzorů
- oblast mezodermu v okolí vyvíjející se **aorty**, **urogenitálního systému** a **kůry nadledvin**
- vznik hematopoetických prekurzorů z **endotelu** vznikajících cév



Sugimura et al., 2019. Biomed Microdev

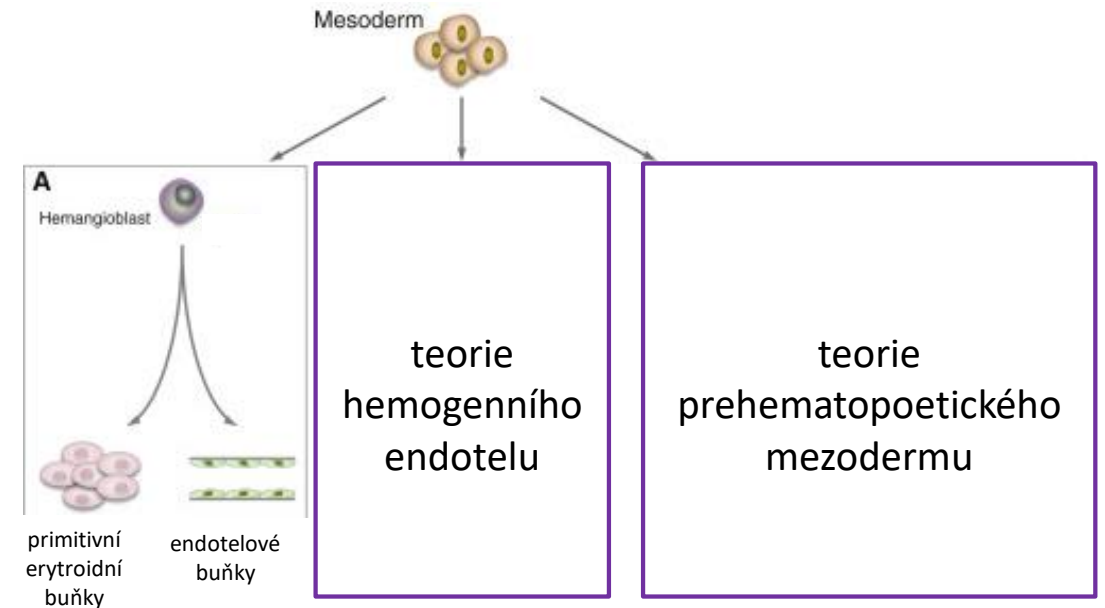
Jak vznikají hematopoetické kmenové buňky?

- Několik teorií původu:
- teorie **hemangioblastu**
- teorie **hemogenního endotelu**
- teorie **prehematopoetického mezodermového prekurzoru**



Teorie hemangioblastu

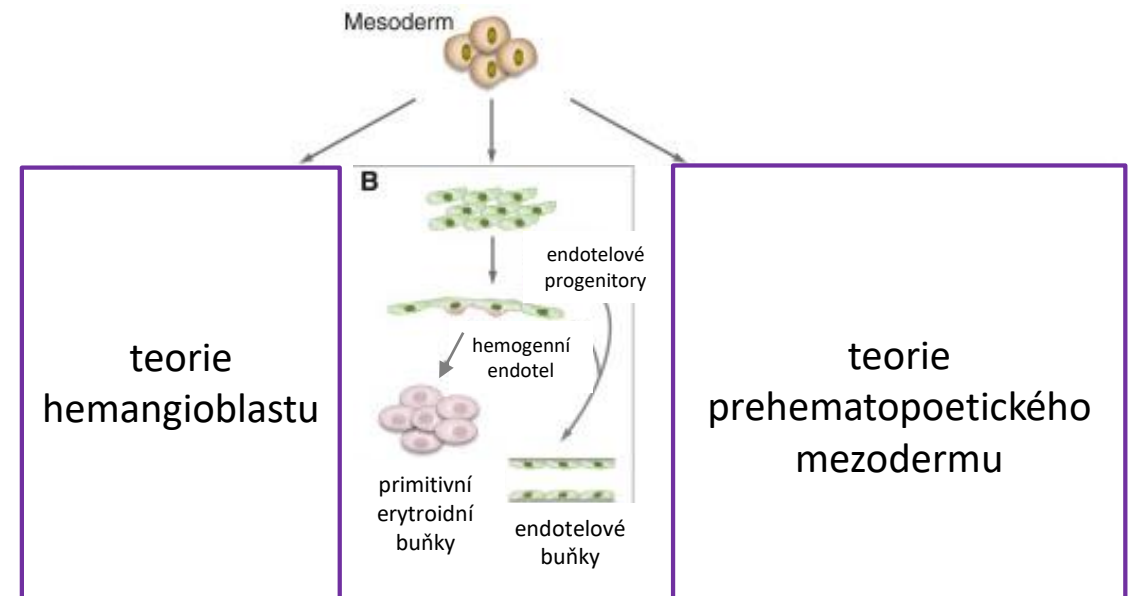
- vznik **hemangioblastu** z mezodermu
- hemangioblast dává vzniknout:
 - **hematopoetickým** prekurzorům
 - **endotelovým** prekurzorům
- diferenciace hemangioblastových prekurzorů ve **žloutkovém váčku**
- teorie platná pro fáze **rané** hematopoézy



Rossmann et al., 2016. Curr Biol

Teorie hemogenního endotelu

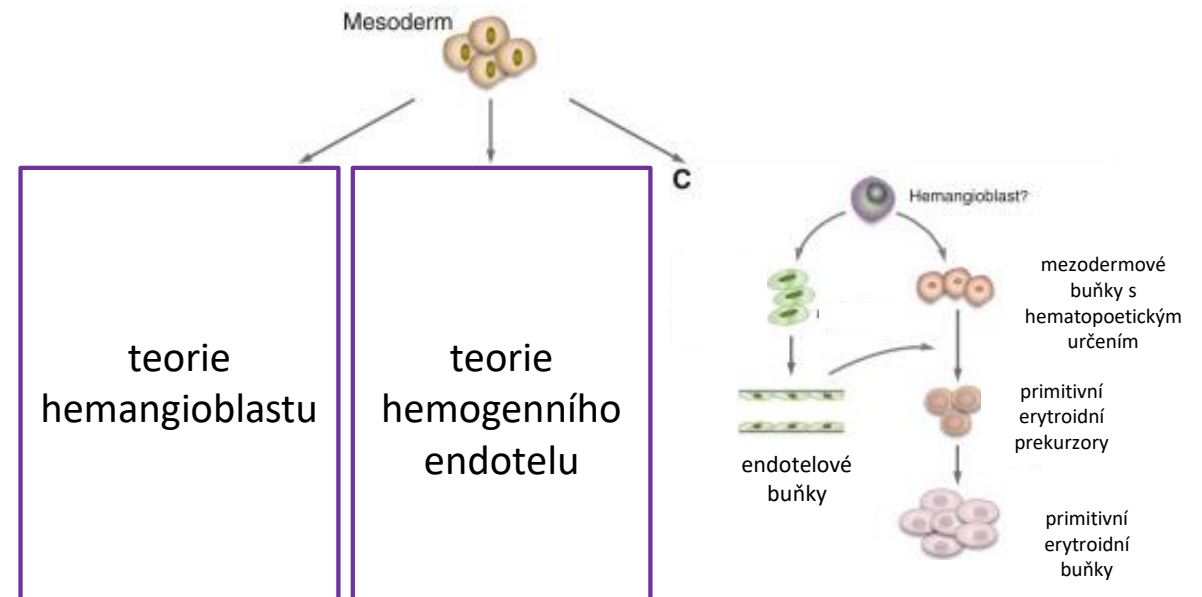
- vznik z endotelových buněk cév v oblasti AGM (**aorta-gonády-mezonefros**), tzv. **hemogenní endotel**
- oblast mezodermu v okolí vyvíjející se **aorty, urogenitálního systému a kůry nadledvin**
- schopnost těchto buněk diferencovat do **lymfoidní i myeloidní** krevní řady
- teorie platná i pro **definitivní** fáze hematopoézy



Rossmann et al., 2016. Curr Biol

Teorie prehematopoetického mezodermového prekursoru

- o teorie kombinující dvě předešlé teorie:
- o obě teorie platné – navazující části vývoje hematopoetických buněk a endotelu
- o z hemangioblastu se vyvíjí:
 - o endotelové prekuzory
 - o hematopoetické prekuzory
- o z endotelových buněk se vyvíjejí hematopoetické prekuzory
- o **Endotelo-hematopoetická tranzice:**
 - o endotelové buňky ztrácejí epitelový charakter
 - o uvolňují se
 - o migrace do lumen cévy



Rossmann et al., 2016. Curr Biol

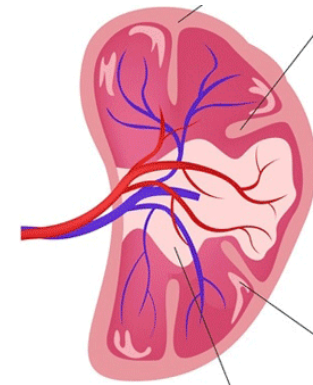
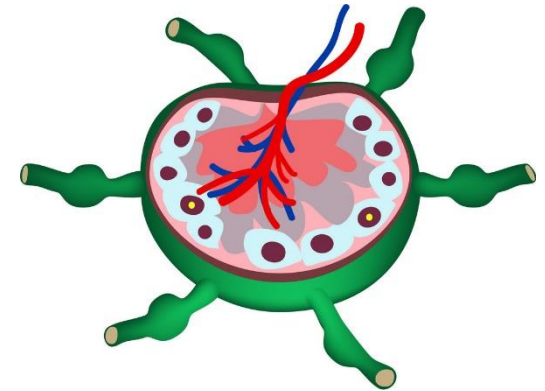
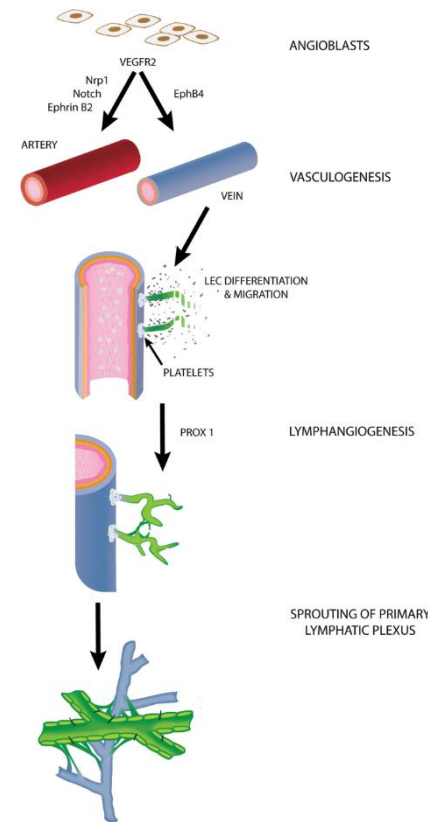
Vývojové vady cév

- **Hereditární hemoragická teleangiektázie**
 - arteriovenózní malformace
 - chybění spojujících kapilár mezi žilami a tepnami
 - krvácení z nosu, krvavé skvrny v kůži
- **Cerebrální autozomální dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL)**
 - vady v kožních a mozkových tepnách
 - degenerace buněk hladké svaloviny cév
 - akumulace vazivové tkáně okolo tepen
 - zmenšení průchodu tepen
 - migrény, demence, mrtvice
- **Alagilův syndrom**
 - zúžení velkých tepen včetně aorty
 - vývojové defekty skeletu a obličeje



Vývoj lymfatického systému

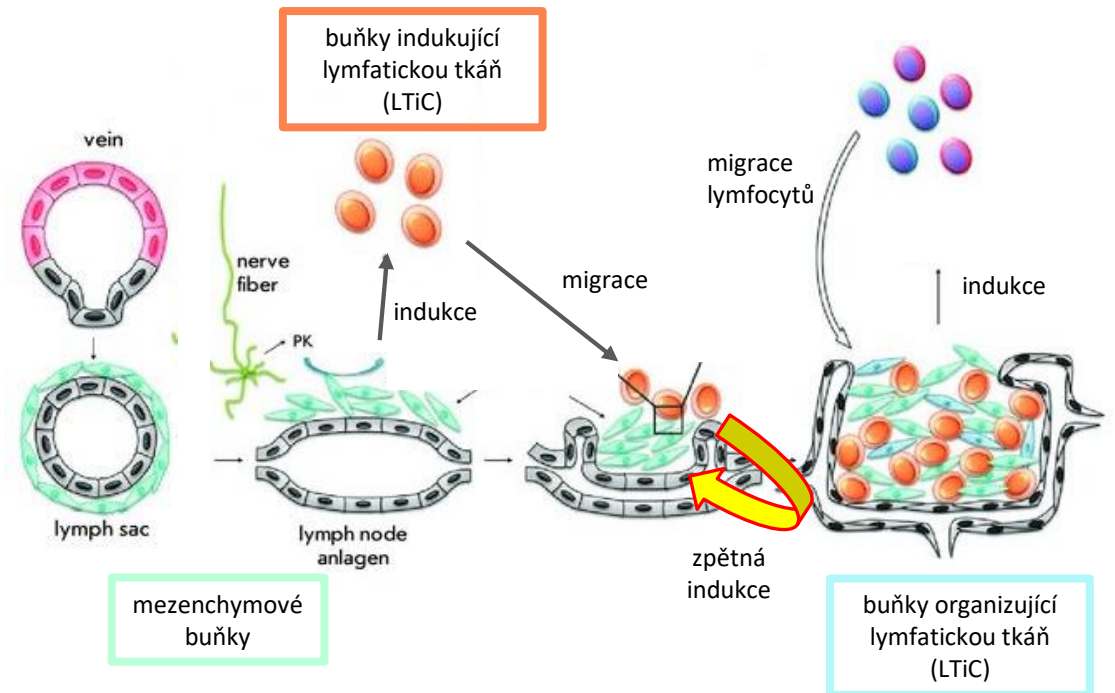
- slepě ukončený systém tkáňových cév
- **absorbce** a **odvod** tkáňové tekutiny
- do **žilního** systému přes **lymfatické cévy**
- transport **antigenů** a **antigen-prezentujících buněk** do **lymfatických uzlin** → imunitní odpověď
- vývoj lymfatických cév ze **žilního** systému
- vývoj lymfatických orgánů
 - lymfatické uzliny
 - Slezina
 - Thymus (brzlík)



Alderfer et al., 2018. J Biol Eng

Vývoj lymfatických uzlin

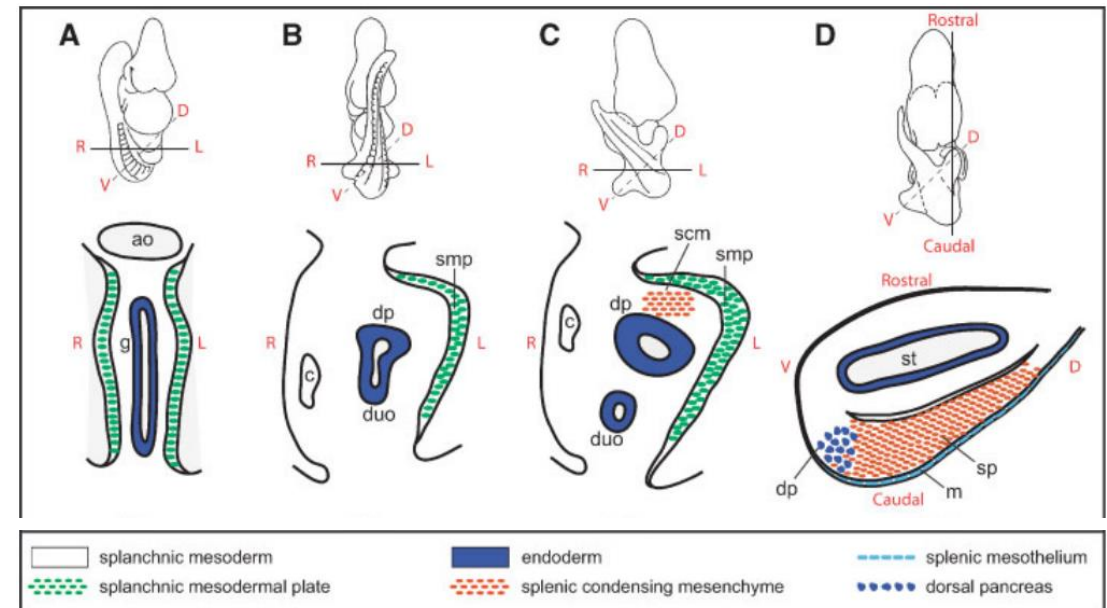
- lymfatické uzliny:
 - lymfatický vak tvořen cévami
 - stroma a kapsula
- iniciace:
 - **větvení** lymfatických cév – vznik **lymfatického vaku**
 - osídlení oblasti vaku **mezenchymovými prekurzory stromatu**
- lymfatické cévy
 - mezenchym původem z **mezodermu** – z **endotelu žil**
- stroma:
 - **mezenchym** původem z **mezodermu**
 - mezenchym indukuje **migraci LTiC** do okolí vaku – **základ uzliny**
 - **LTiC indukují mezenchym** v základu uzliny – vznik **LToC**
 - **diferenciace LToC** – tvorba všech typů buněk stromatu uzliny
 - indukce migrace lymfocytů do uzliny



upraveno podle Nosenko et al., 2016. Acta Natur

Vývoj sleziny

- **embryonálně** - tvorba **hematopoetických** buněk
- imunitní orgán, degradace erytrocytů
- vývoj ze **splanchnického mezodermu laterální destičky** (okolí žaludku a pankreatu)
- cévy sleziny – vznik **větvením z dorzální aorty**
- stroma:
 - ventrálně od aorty – **bilaterální** splanchnická mezodermová ploténka (cylindrický epitel), okolí splanchnický mezoderm
 - **vpravo** – ploténka nahrazena splanchnickým mezodermem
 - **vlevo** – **proliferace** buněk ploténky, růst
 - **proliferace a diferenciac**e buněk mezenchymu pod ploténkou
 - vznik sleziny, na povrchu mezotelové pouzdro

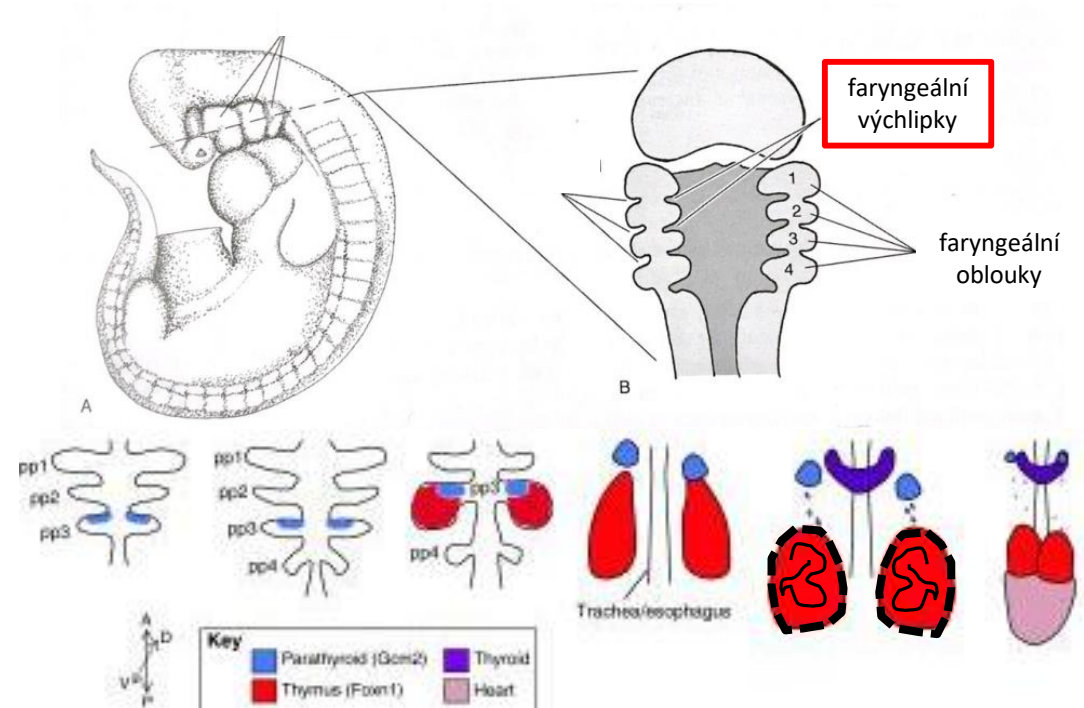


Brendolan et al. 2007. BioEssays

Vývoj thymu (brzlík)

- vývoj T lymfocytů
- vzniká ze tří zdrojů:
 - endoderm předního střeva
 - neurální lišta
 - mezoderm - cévy
- **endoderm předního střeva – faryngeální výchlipka 3. faryngeálního oblouku (epitel střeva)**
- **Endodermová evaginace – vytvoření epiteliálního váčku obklopeného kapsulou z mezenchymu**
- vznik primordiálního thymu a příštítné žlázy
- **oddělení základů od endodermu a migrace**

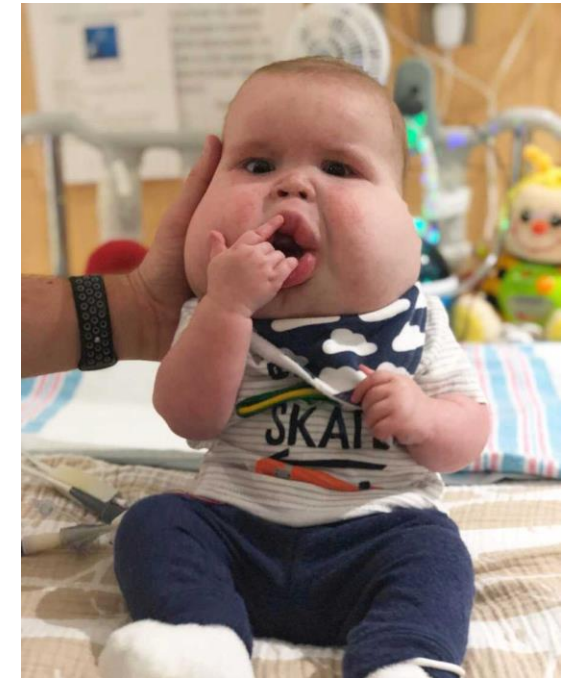
○ **neurální lišta – mezenchymové pouzdro, částečně cévy**



Gordon and Manley, 2011. Dev

Vývojové vady lymfatického systému

- **Lymfedém** – rozšířené lymfatické cévy ve tkáních zabraňují odvodu lymfy
- **Vady sleziny**
 - **Lobulární slezina** – zářezy a „rozštěpy“, pozůstatek vývoje, nezpůsobují funkční nedostatky
 - **Putující slezina** – chybějící vazivová uchycení sleziny v břišní dutině
- **Cystický hygrom** – cystický lymfangiom krku
 - polycystický útvar
 - lymfatické prostory, cysty, endotelová výstelka
 - obsahuje čirou kapalinu
 - oblast krku – způsobuje dýchací problémy a problémy s příjmem potravy



Poznatky z dnešní přednášky

- přítomnost kardiovaskulárního systému u živočichů
- rozdíl mezi kardiovaskulárním systémem bezobratlých a obratlovců
- vývoj srdce – zdroje, procesy
- vývoj cév – zdroje, procesy
- vývoj lymfatických cév a orgánů – zdroje, procesy
- vývojové vady