

Kardiovaskulární systém a hematopoéza

Srdce x cévy x hematopoéza

(společný původ)

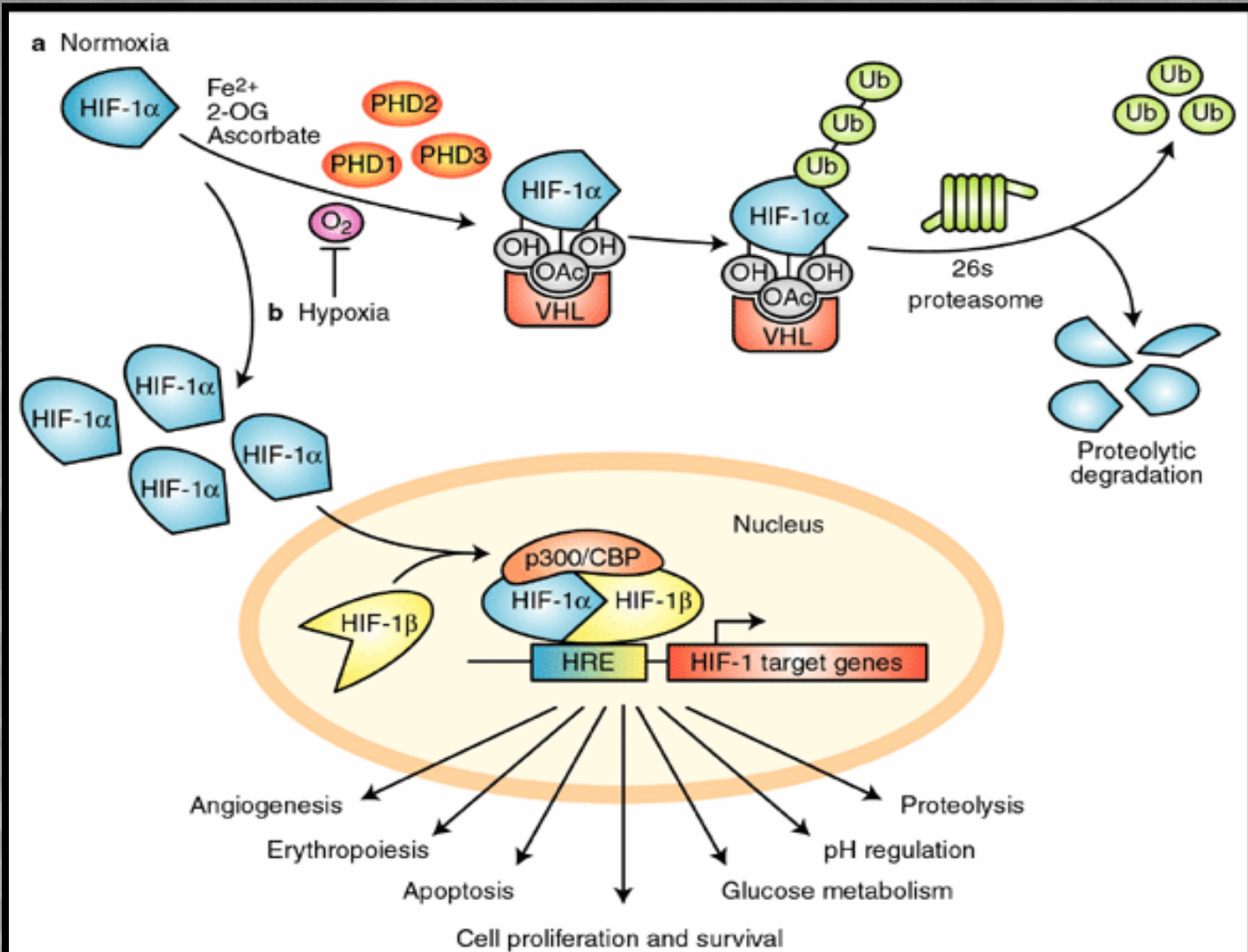
mezoderm => mezenchym

- hemangioblast - endotel
- hemocytoblast
- myoblast/kardiomyoblast
- myocyt
- kardiomyocyt

hnací motor - nutnost zásobovat kyslíkem* a živinami
přechod z histiotrofé (resorbce syncytiotrofoblastem) na
hemotrofé (lakuny tvořené syncytiotrofoblastem vyplněné mateřskou
krví)

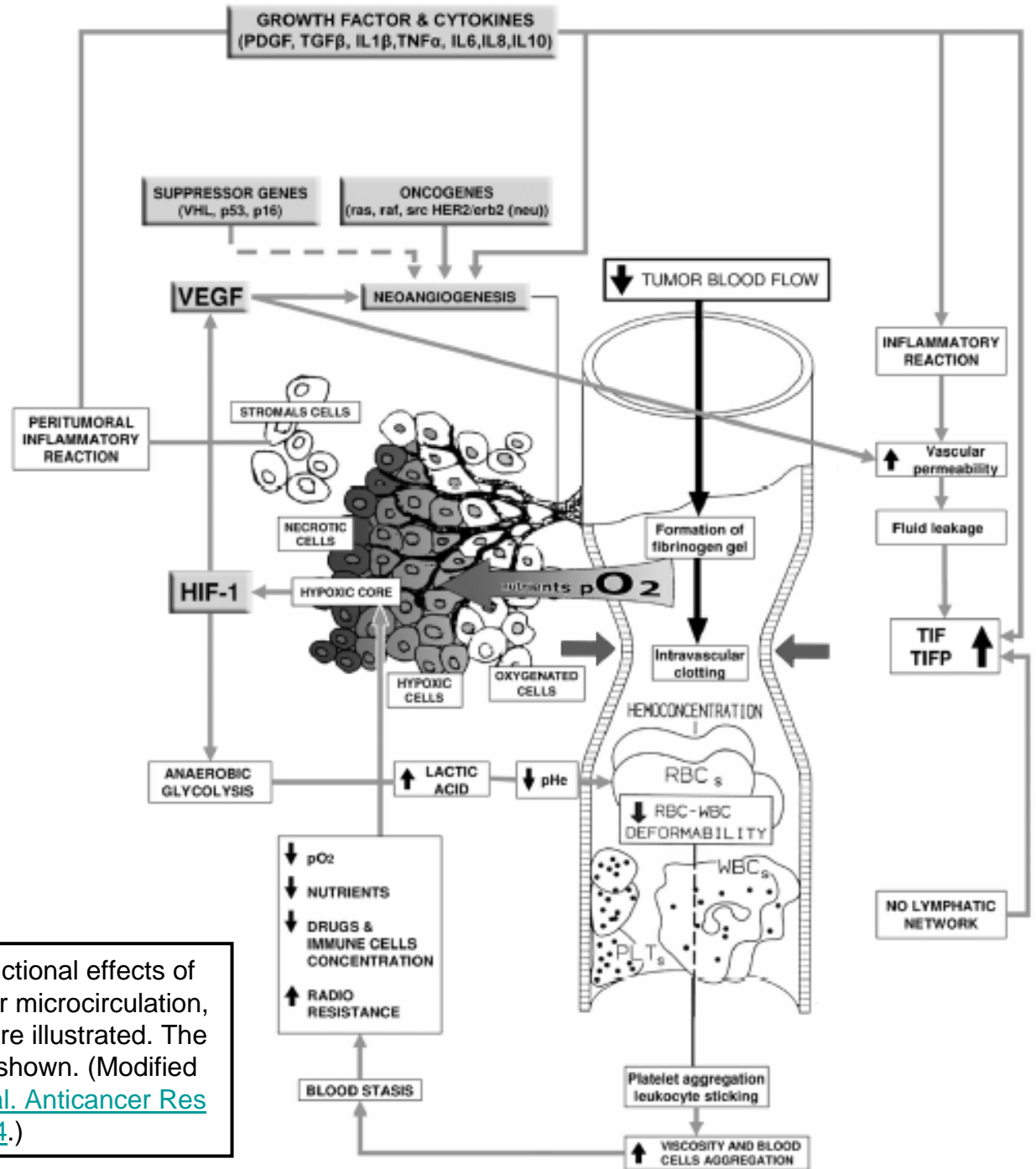
*hypoxie

HYPOXIE - buněčná odpověď a HIF



HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

Expert Reviews in Molecular Medicine 2005 Published by Cambridge University Press



In this figure the structural and functional effects of Hypoxia, HIF-1 and VEGF on tumor microcirculation, cancer metabolism and therapies are illustrated. The vicious circles that occur are also shown. (Modified with permission from: [Baronzio et al. Anticancer Res 1994; 14:1145-1154.](#))

Hematopoéza - ontogeneze

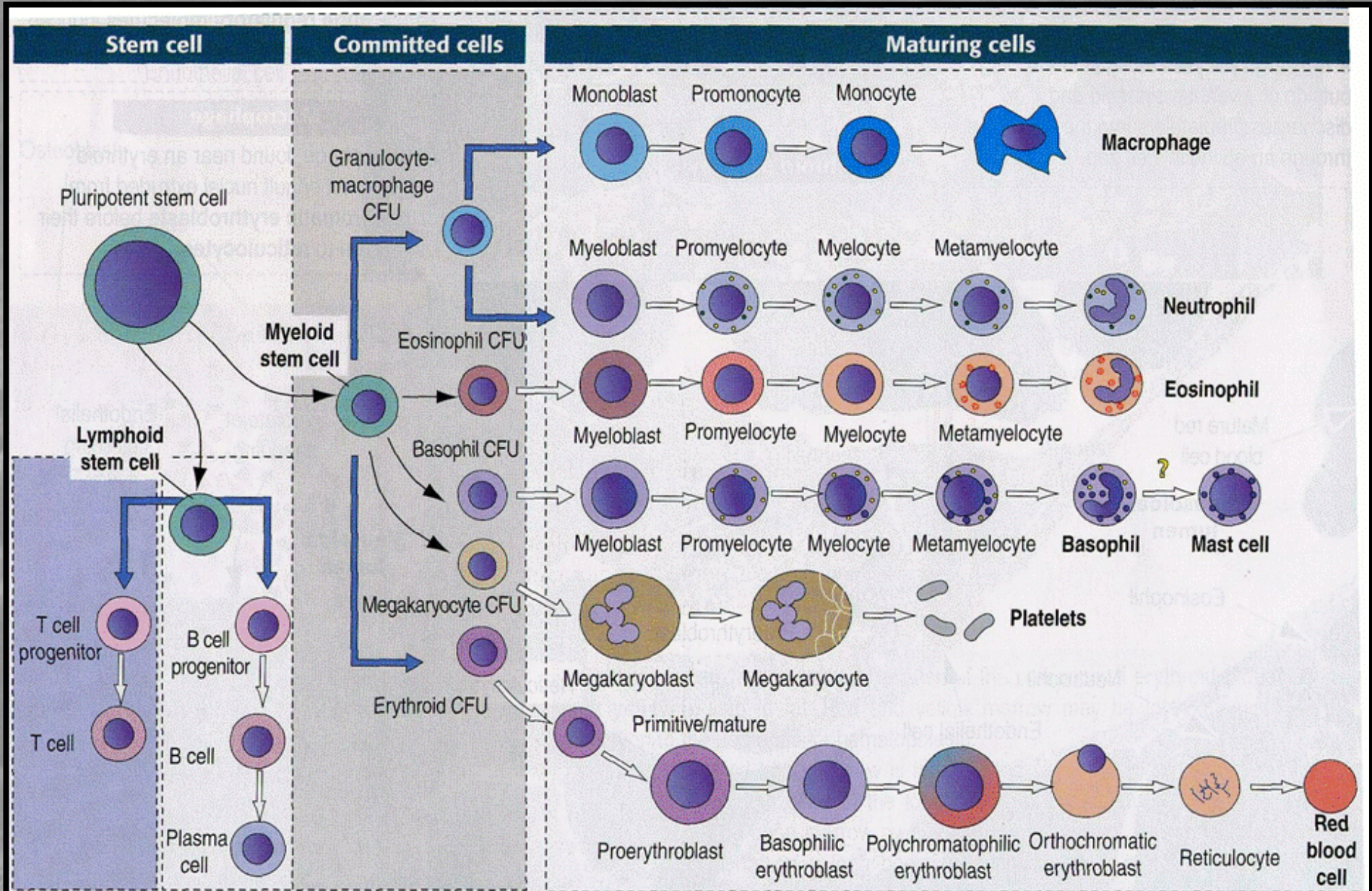
V závislosti na období vývoje se hematopoéza zakládá a realizuje

- extraembryonálně z extraembryonálním mezodermu
- z mezenchymu v AMG - aorta/gonady/mezonefros
- v játrech a slezině (usazené hematopoetické kmenové buňky)
- v kostní dřeni a brzlíku/thymu

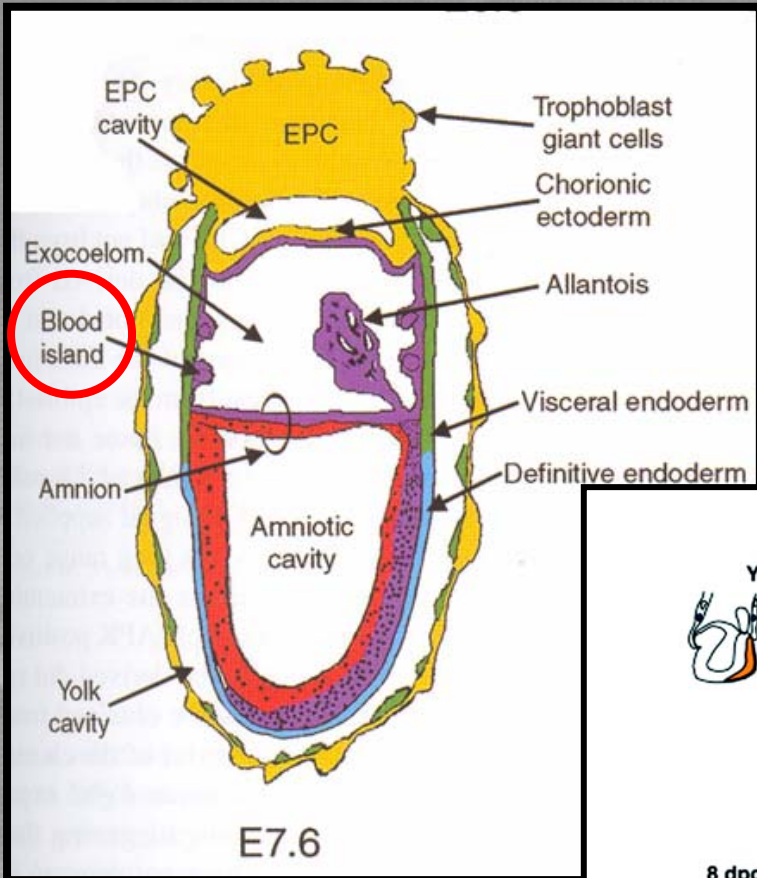
Základem hematopoézy je hematopoetické kmenová buňka (HSC*)

*HSC- hematopoietic stem cell

Adultní hematopoéza/krvetvorba

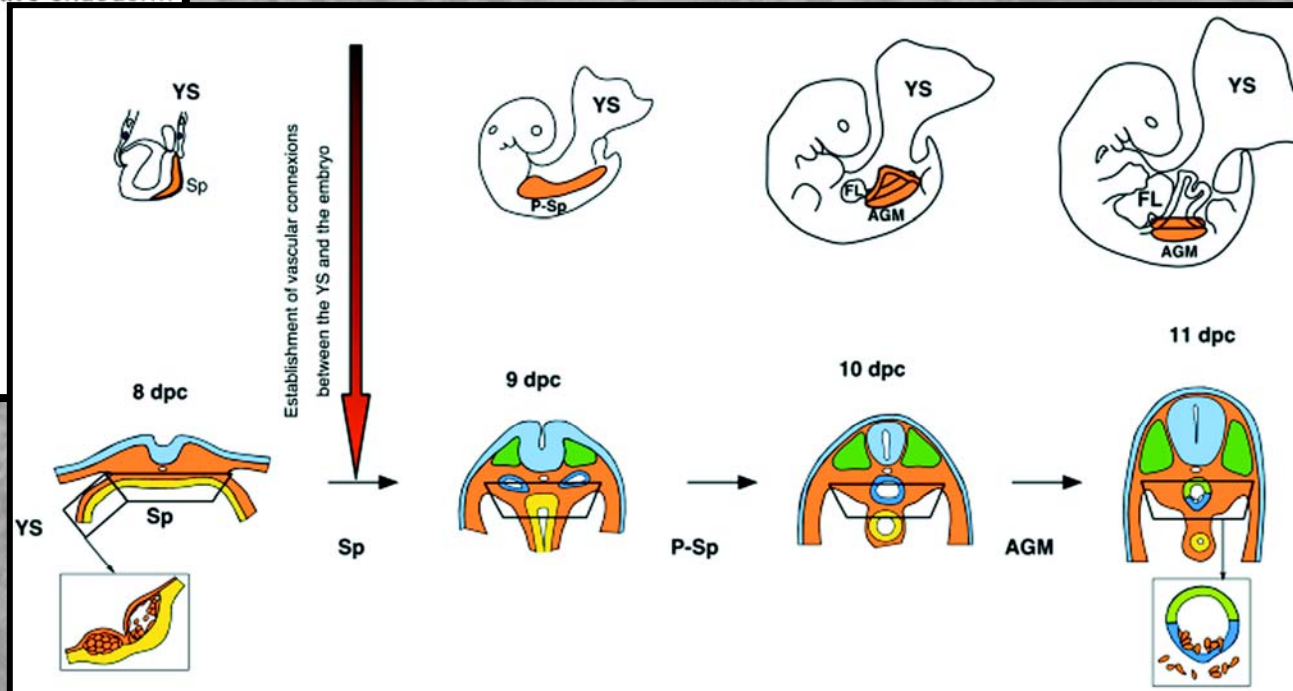


Místo vzniku krevních ostrůvků (blood island) v průběhu embryogeneze u myši



Časná hematopoéza

Vývoj AGM (aorta-gonads-mesonephros) - začátek fetální hematopoézy

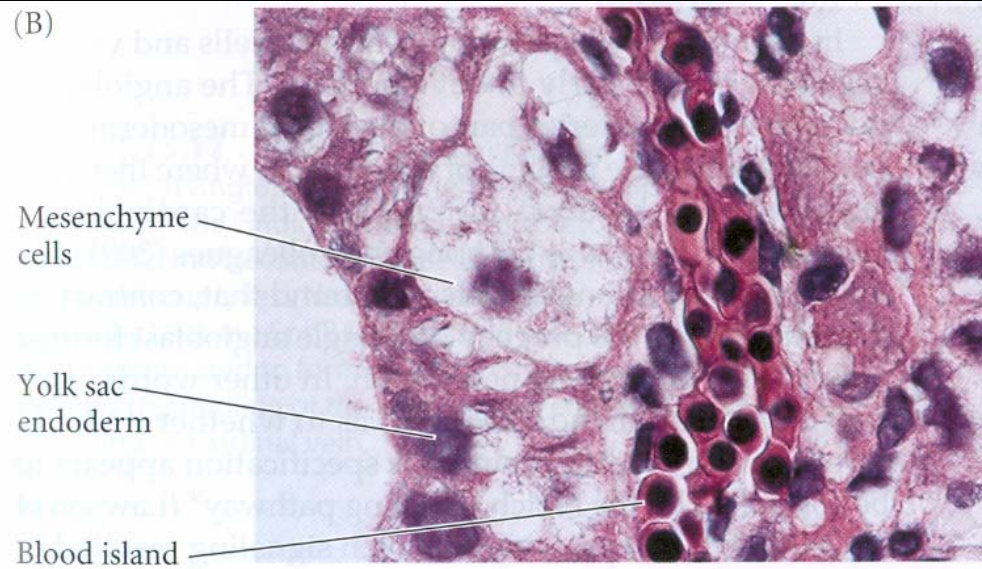
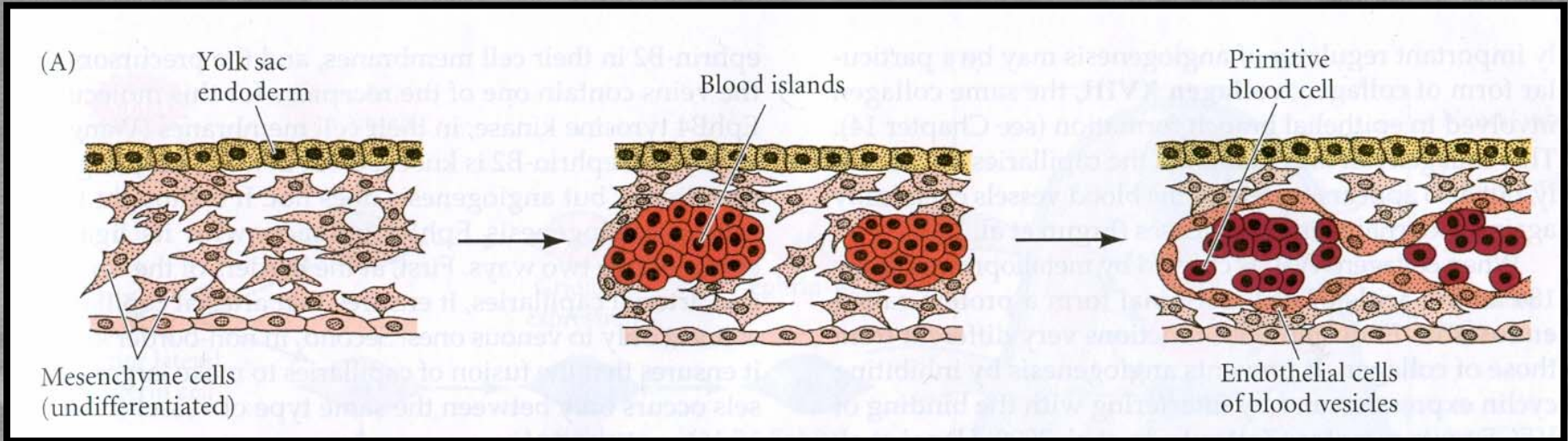


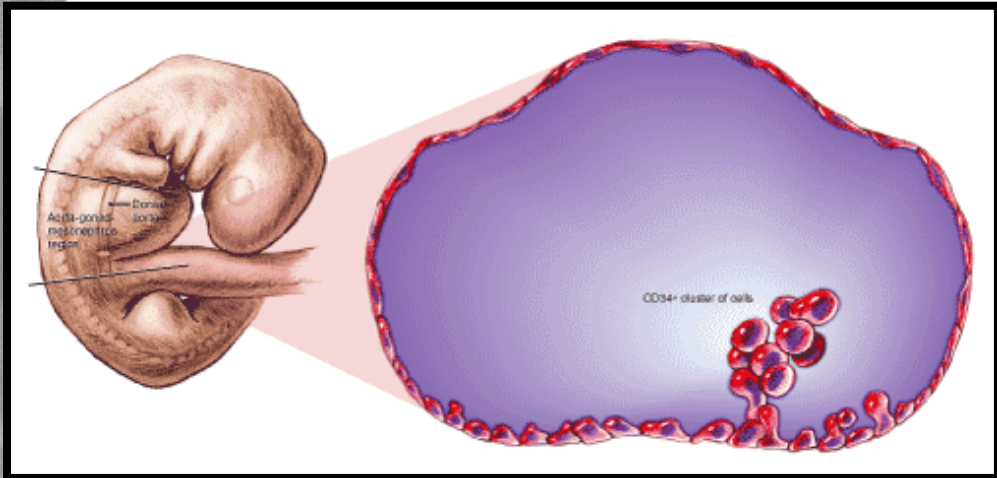
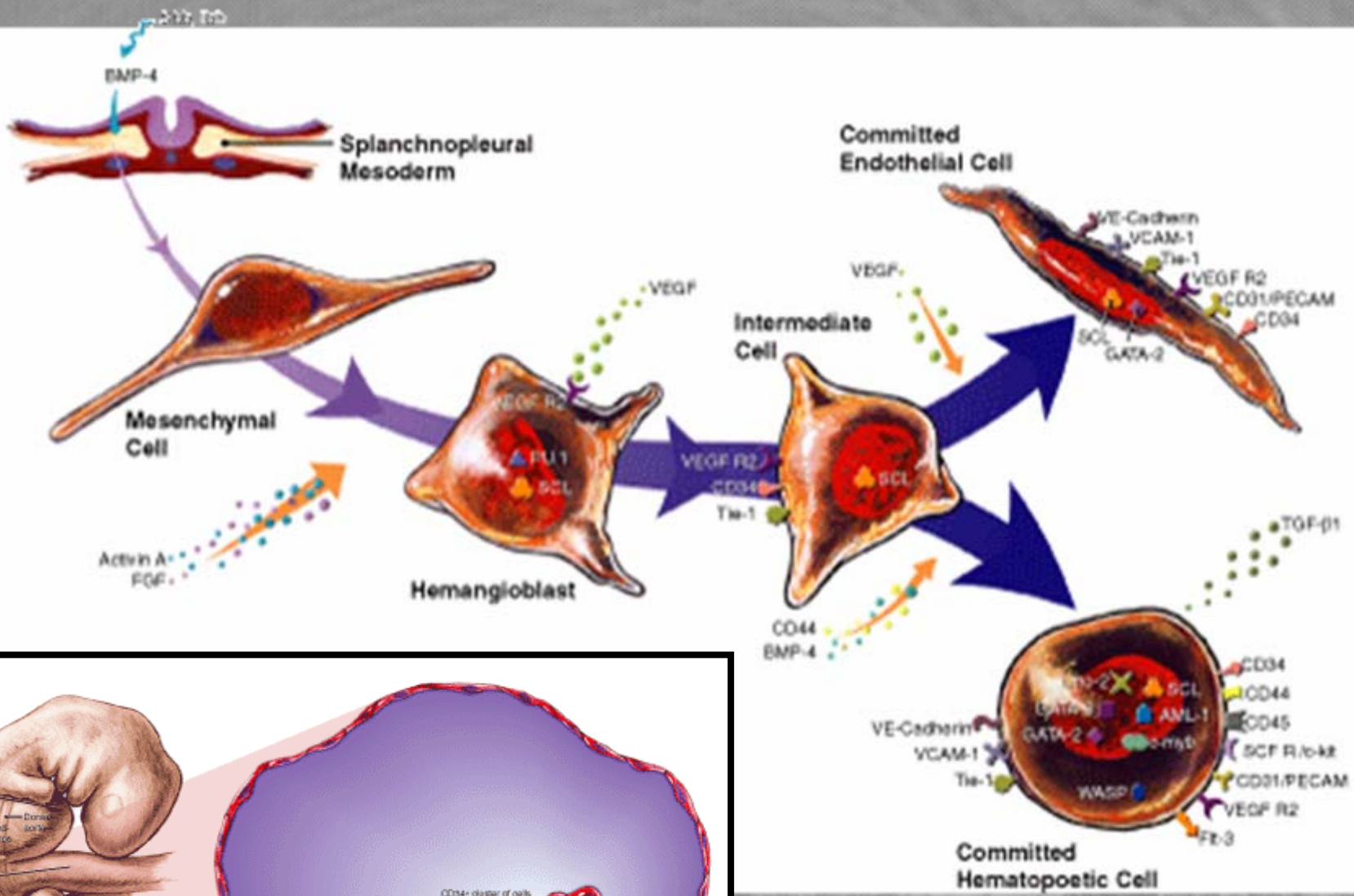
Ectoderm		} Somatopleura
Mesoderm		
Endoderm		} Splanchnopleura

Krevní ostrůvek

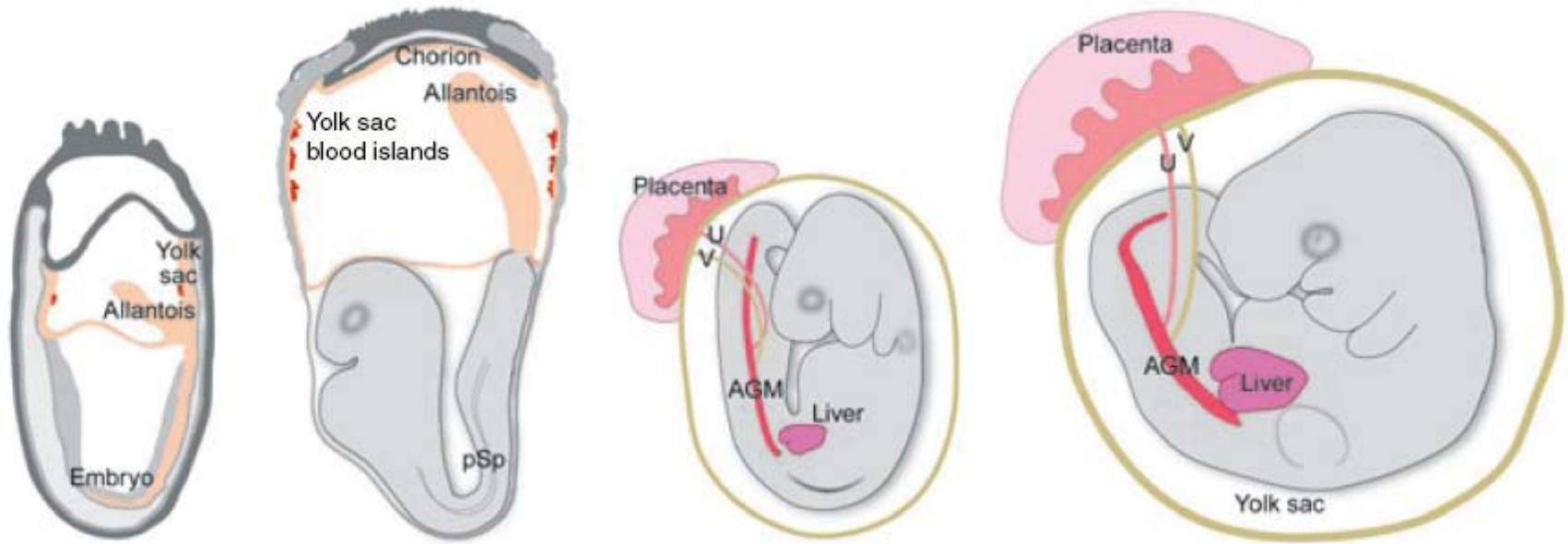
hemo(cyto)blast / hematogonie (vnitřek) + endotel (povrch) ostrůvku

- hemangioblast - regulace faktory uvolňovanými z entodermu (FGF-2)
- angioblast - migruje a osidluje orgány, indukce angiogeními faktory





Embryonální hematopoéza (mouse)



Hemangioblast

Hemogenic endothelium

Primitive

Pro-definitive

Meso-definitive

Meta-definitive

Adult-definitive

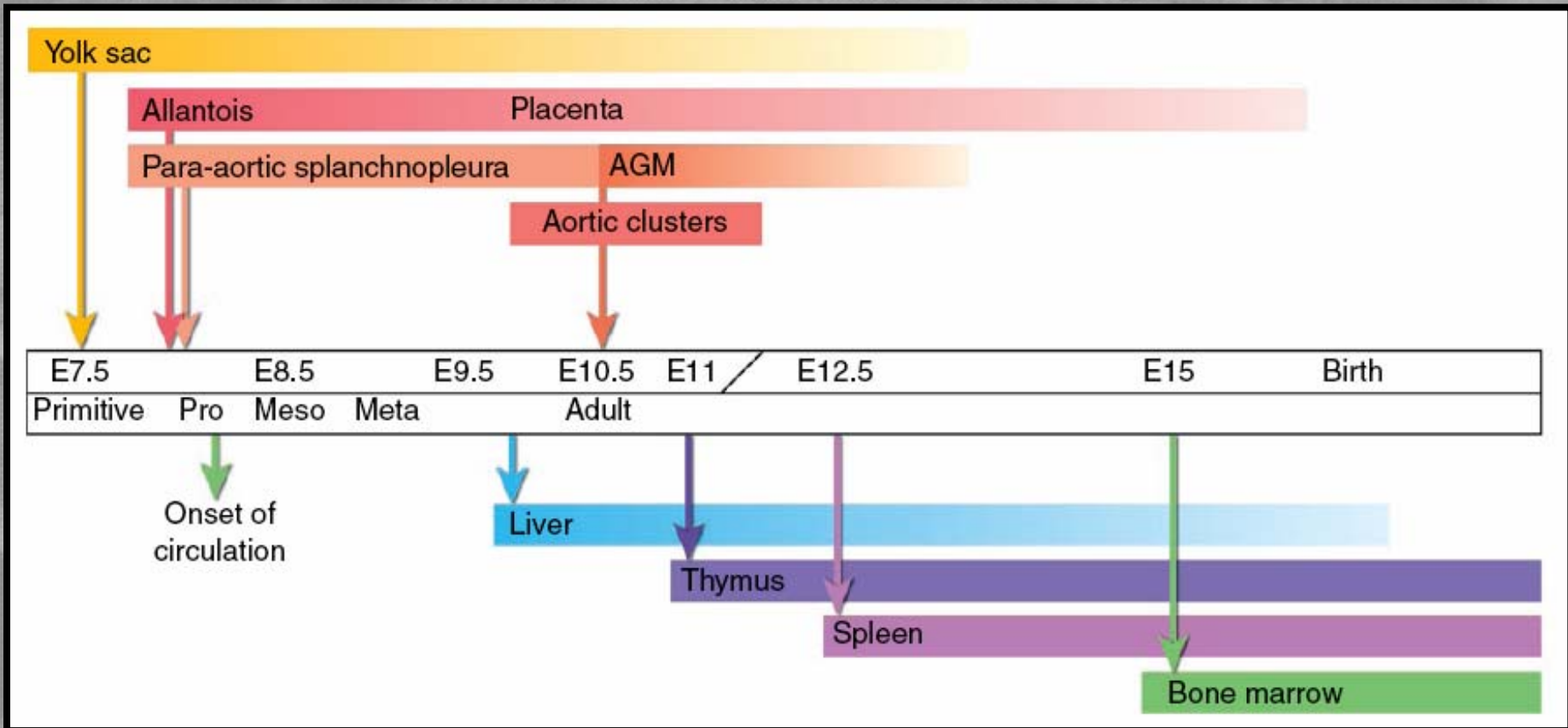
Myeloid

Lymphoid-myeloid

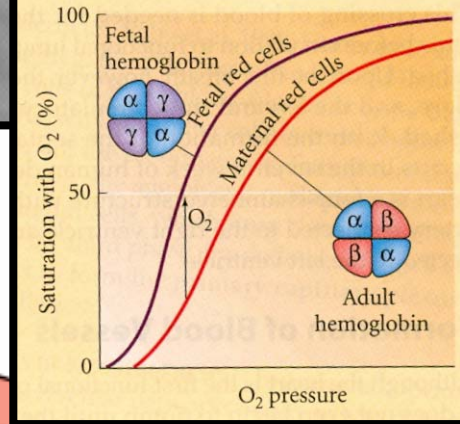
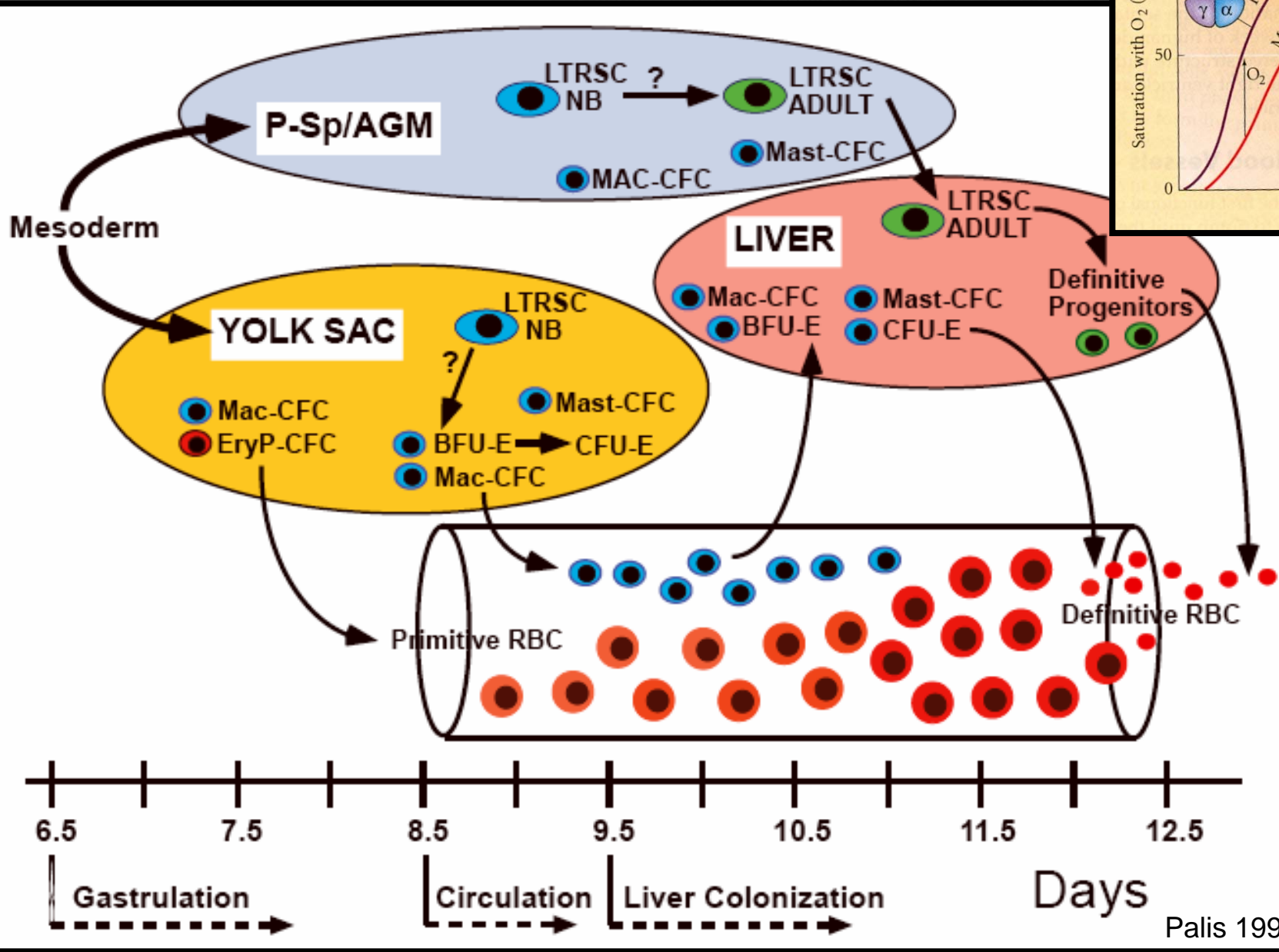
CFU-S
Neonatal HSCs

HSCs

Embryonální hematopoéza (mouse)



Embryonální x adultní HSC (mouse)



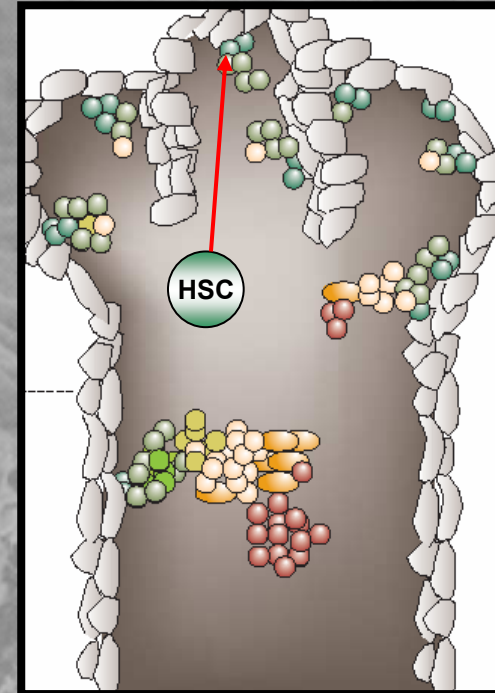
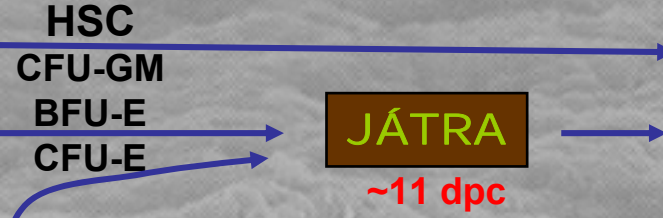
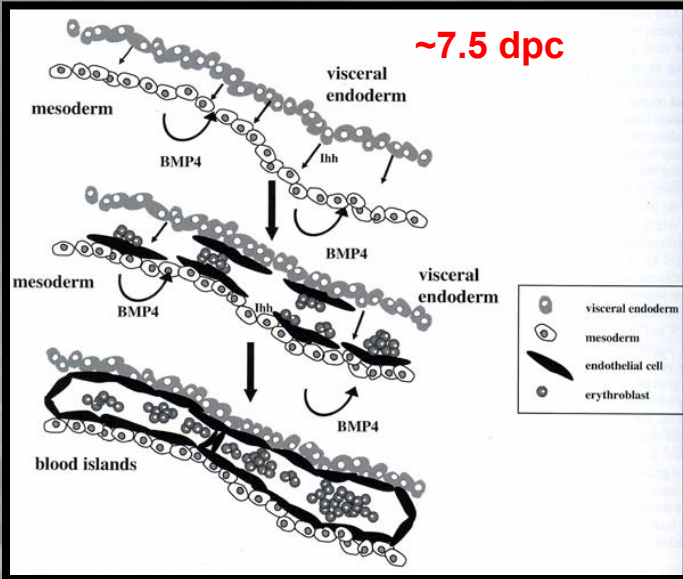
CFC – colony-forming cell (progenitor), CFU – colony-forming unit

Palis 1999

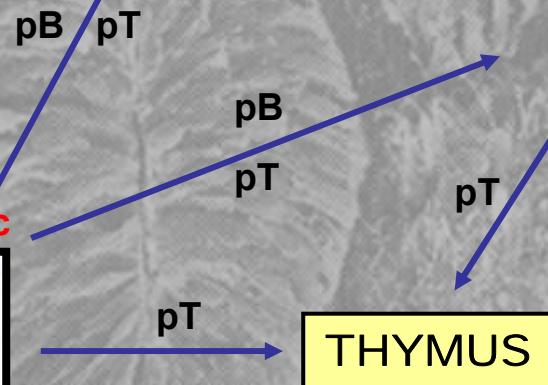
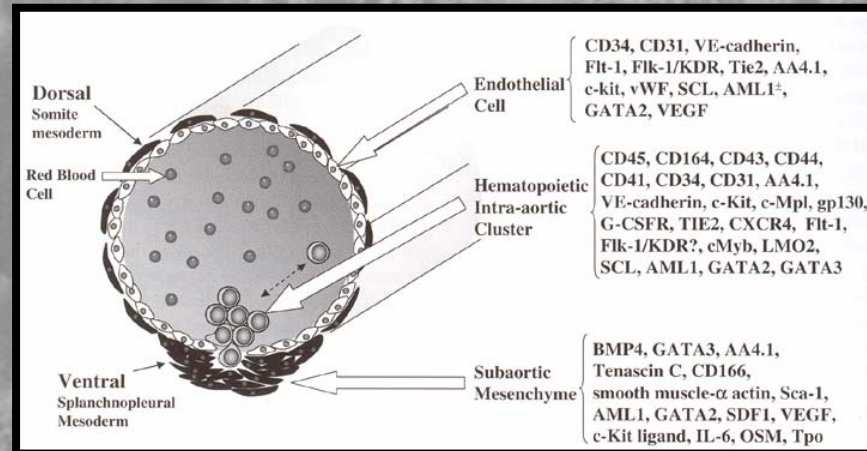
MOUSE

Změna lokalizace hematopoézy v průběhu ontogeneze

Vznik krevních ostrůvků ve vznikajícím žloutkovém vaku mezi mezodermem a buňkami viscerálního endodermu



Hematopoéza v endotelu aorty (AGM), **~10.5 dpc**

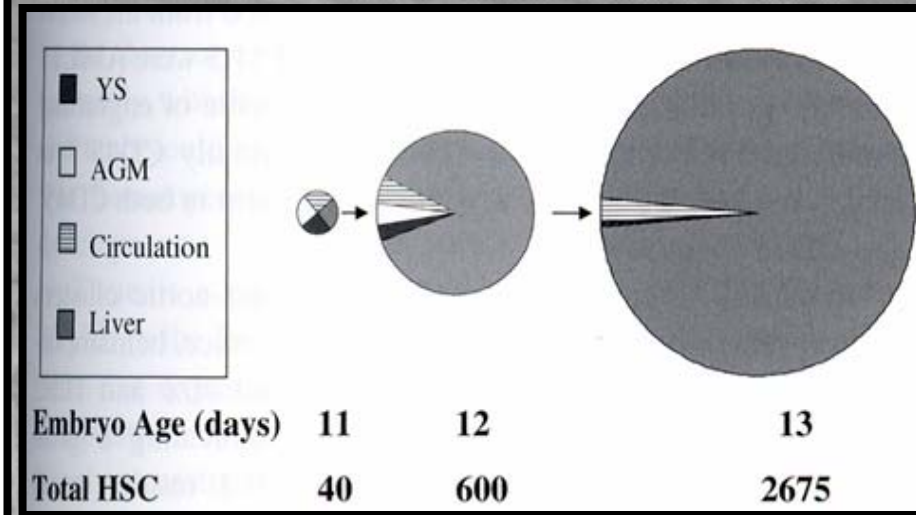


pT, pB – lymfocytární progenitory
CFU-GM – myeloidní progenitory
BFU-E, CFU-E – erythroidní progenitory

	Developmental time	Site	Functional activity
Primitive	E7.5	Yolk sac ^a	Primitive erythroid
	E7.5-E8 (0-4sp)	Yolk sac ^b	Primitive erythroid
Pro-definitive	E7.5-E8 (EHF-2sp)	Allantois ^a	Erythroid-myeloid progenitor
	E7.5-E8 (0-7sp)	Allantois ^a	Erythroid-myeloid progenitor
	E8.25	Yolk sac ^a	Erythroid-myeloid progenitor
	E8.25	Yolk sac ^b	Erythroid-myeloid progenitor
	E9.5	Yolk sac ^b	Erythroid-myeloid progenitor
	E9.0	Placenta	Erythroid-myeloid progenitor
Meso-definitive	E7.5-E8 (0-8sp)	pSp ^a	Erythroid-myeloid-lymphoid progenitor
	E7.5-E8 (0-5sp)	pSp ^a	Multipotent low-level repopulating progenitor
Meta-definitive	E9.0	Yolk sac ^c	Neonatal repopulating HSC
	E9.0	AGM ^c	Neonatal repopulating HSC
	E9.0	Yolk sac ^c	CFU-S
	E9.0	AGM ^{c,d}	CFU-S
Adult-definitive	E10.5	AGM ^{d,e}	Adult repopulating HSC
	E10.5	Umbilical and vitelline vessels ^d	Adult repopulating HSC
	E10.5-E11	Placenta	Adult repopulating HSC

Dzierzak 2008

Podíl jednotlivých tkání na celkovém objemu hematopoézy mezi 11 - 13 dpc u myši

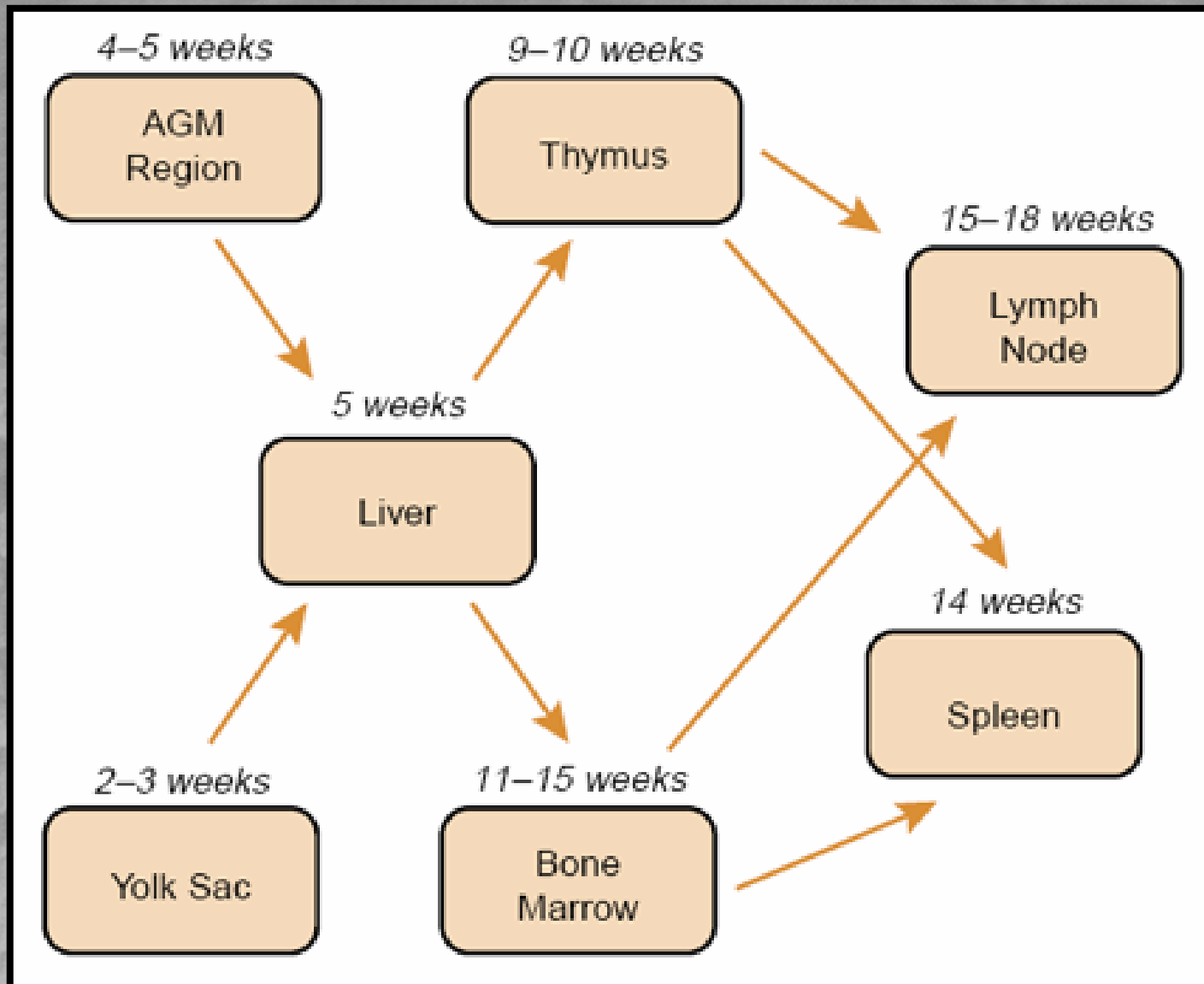


Pozn. Slezina je osídlena HSCs a hematopoetickými progenitory pravděpodobně z jater, protože v době objevení se hematopoézy ve slezině, v žloutkovém vaku a v aortě už hematopoéza neprobíhá a kostní dřeň dosud není vyvinuta.

Chronologie hematopoézy u člověka a myši

hematopoéza/ <i>lymfopoéza</i> (dny)	člověk	myš
embryonální vývoj (dny)	~270	~21
žloutkový vak	18	7.5
dorsální aorta	27	9.5
<i>thymus</i>	40	11
játra	42	11
slezina	48	13
kostní dřeň	77	15
cirkulace krevních buněk	24	8.5

Hematopoéza u člověka - souhrn



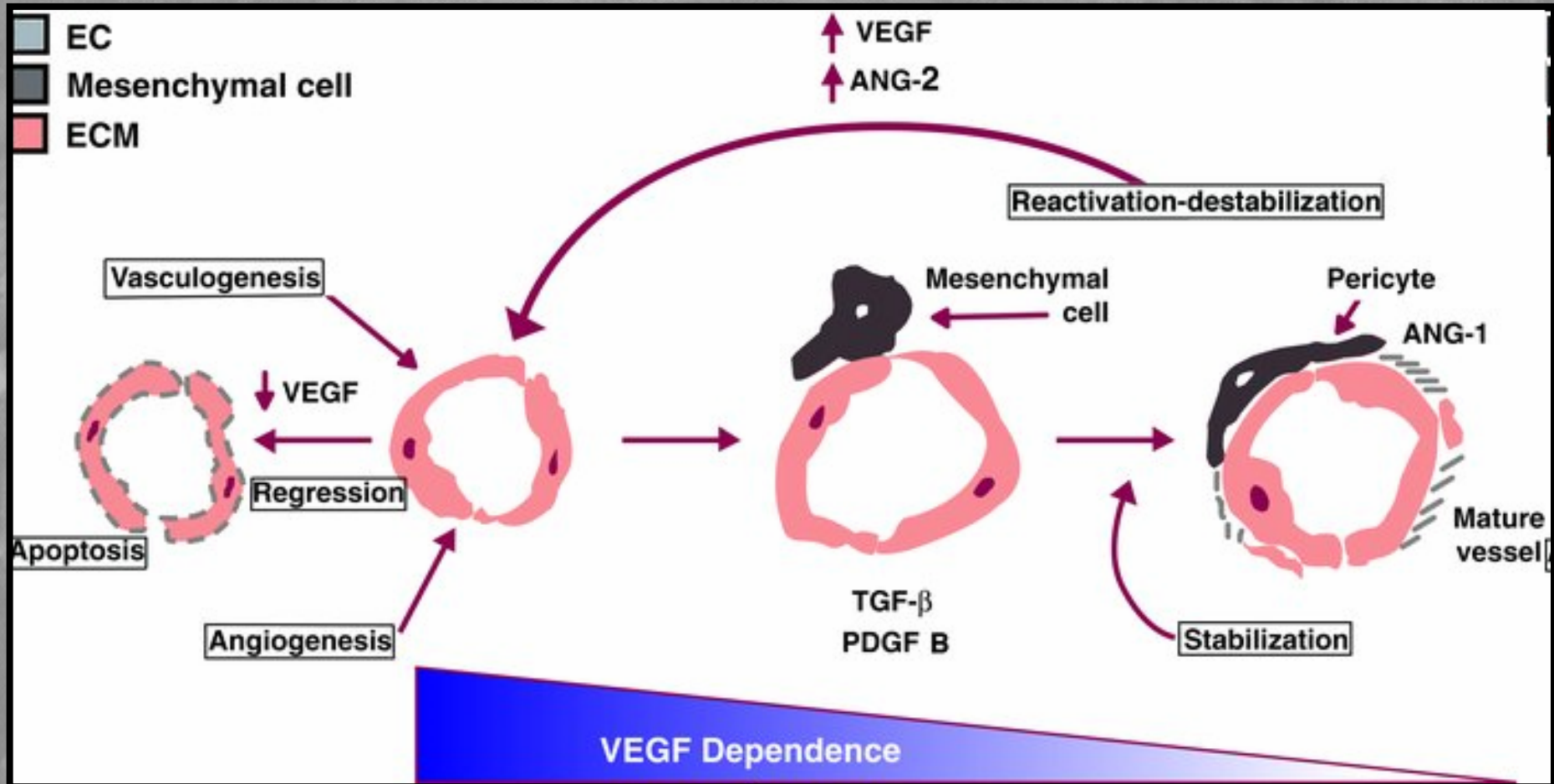
Vznik cév a cévního systému

- **vasculogeneze** - vznik „de novo“
 - indukce buněk mezenchymu faktory z endodermu
- **angiogeneze** - růst již existujících cév
 - doplňováno mezenchymálními buňkami

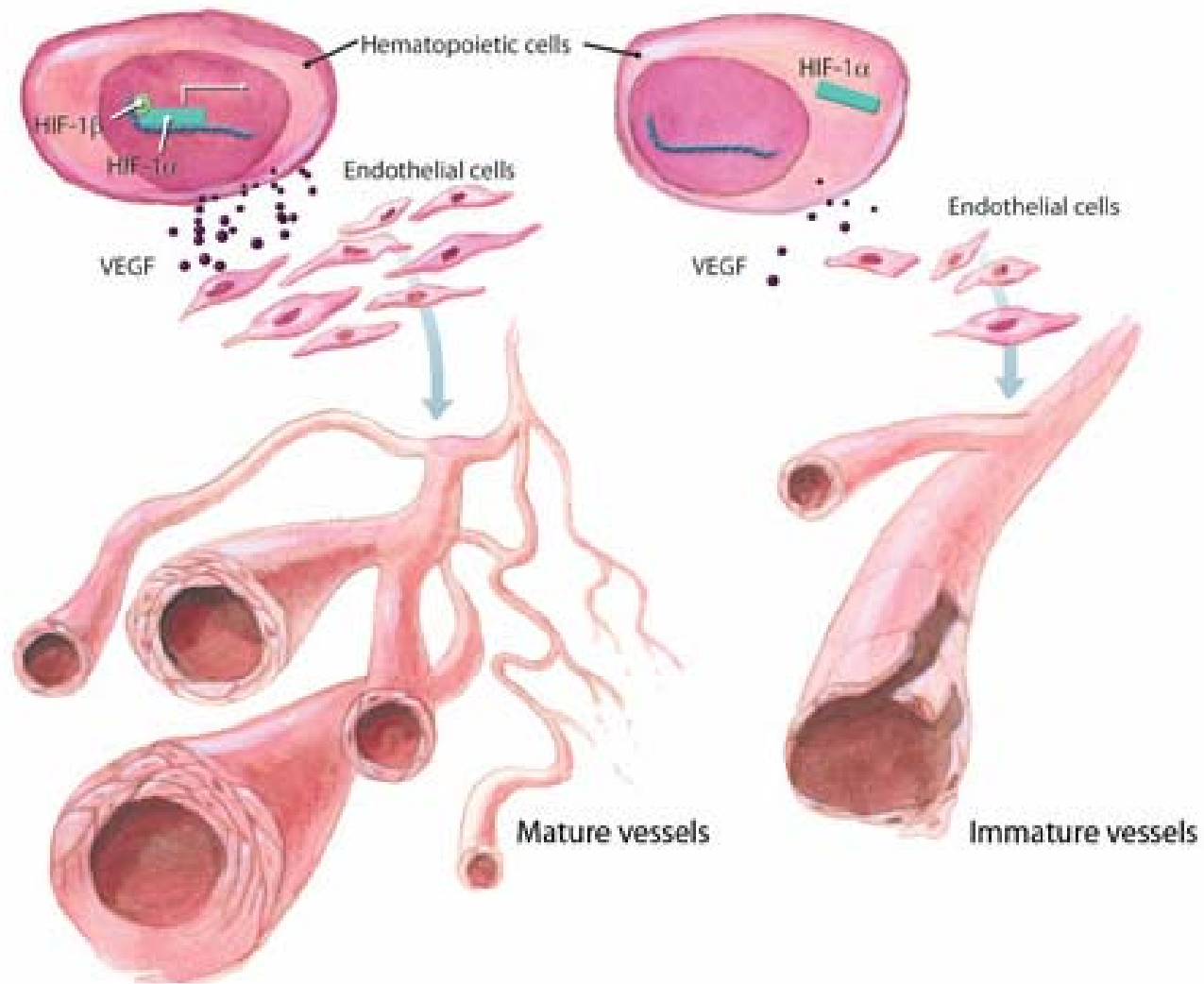
cévy vznikají v mezenchymu spontánně na základě potřeby

- dále se rozrůstají a spojují -> vytváří krevní oběhy
krev cirkuluje již od 3 týdne (h, „m“ od 8.5 dne) vývoje
- nadbytečné jsou postupně odbourávány

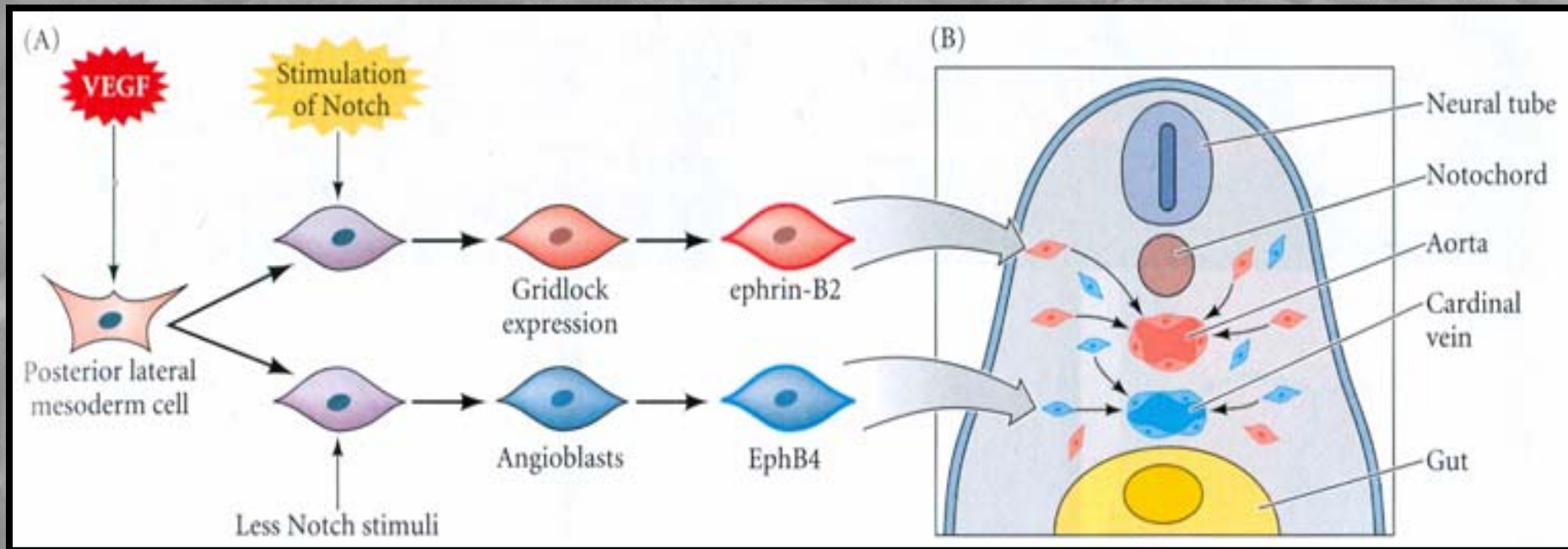
Klíčovým pro vznik cév je vaskulární a endoteliální růstový faktor
- VEGF (*Vascular endothelial growth factor*)



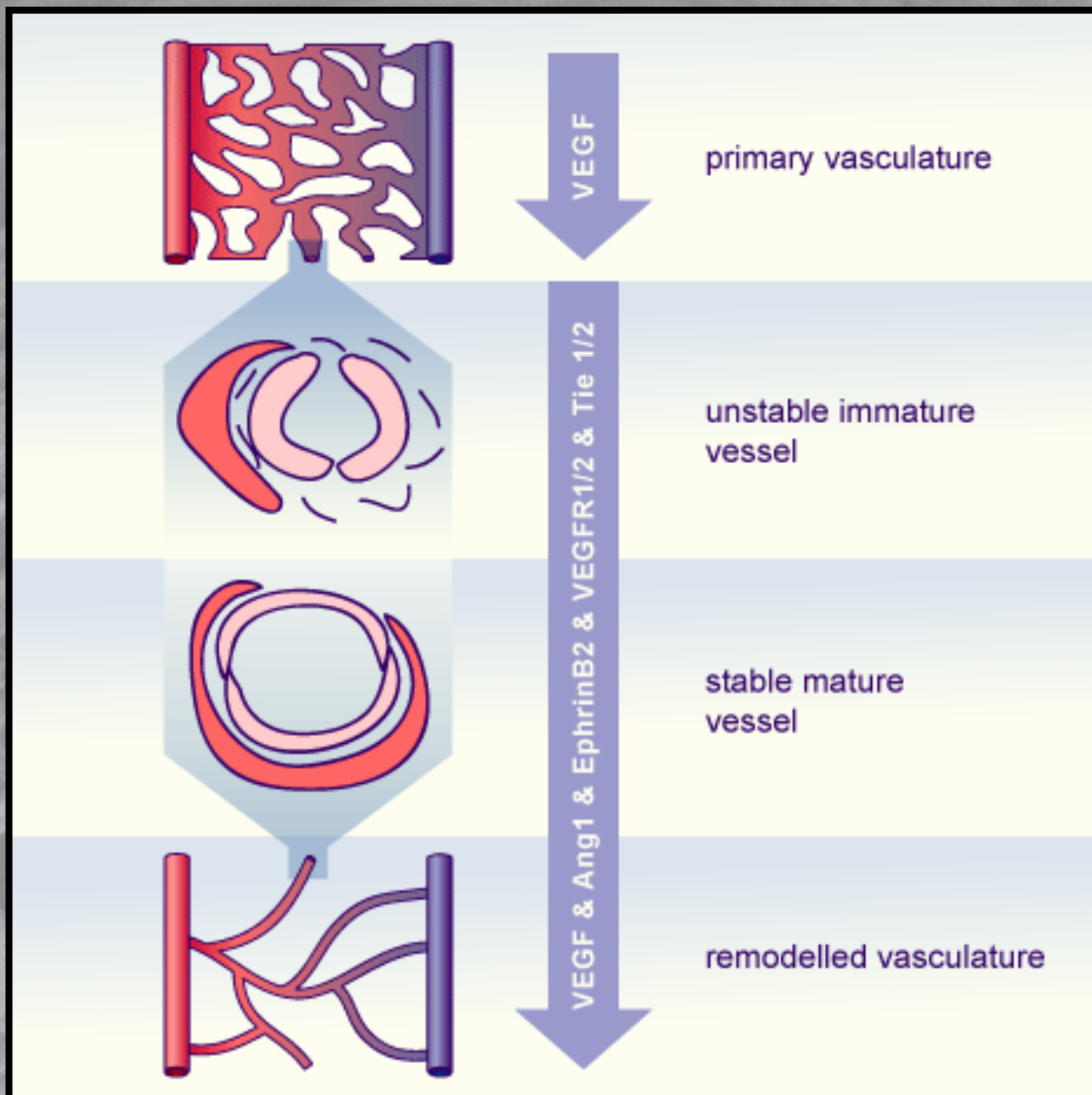
Exprese VEGF a tak jí zprostředkovaná maturace cév je indukována zejména hypoxií (HIF)

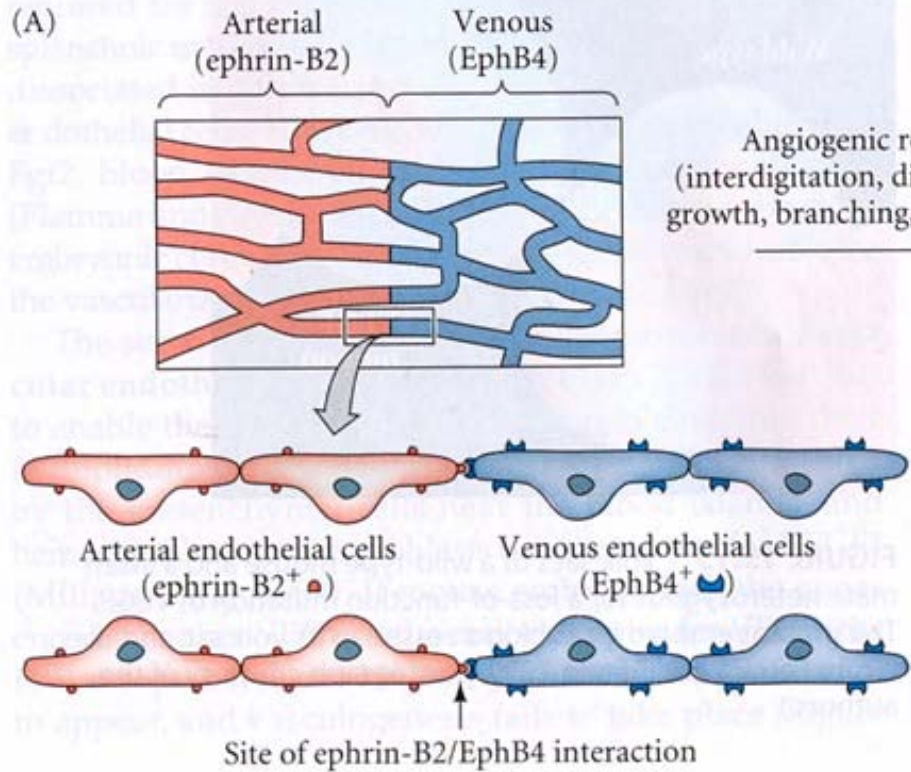


Notch reguluje osud angioplastu - indukce endotelu arterií x vén

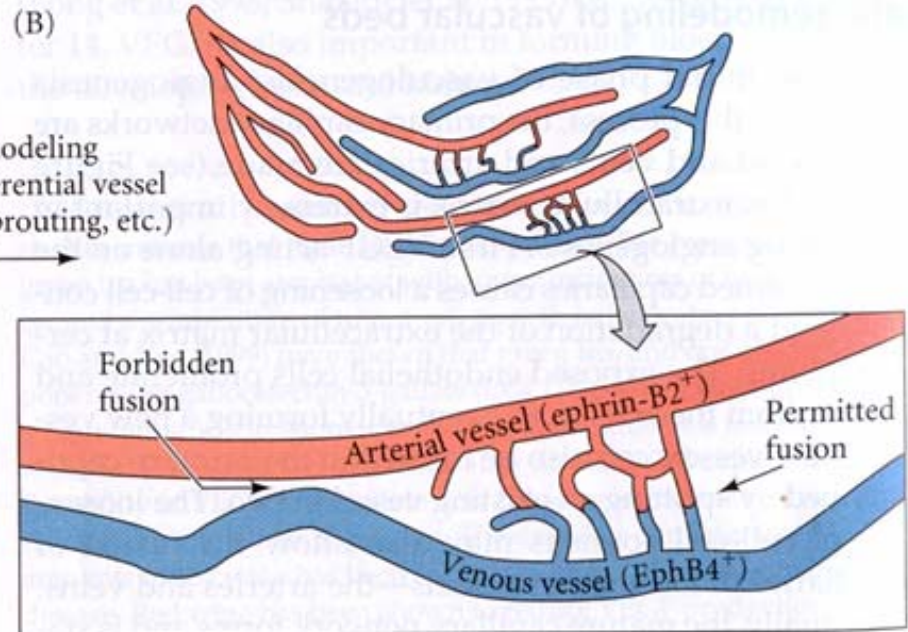


Vznik a remodelace cév

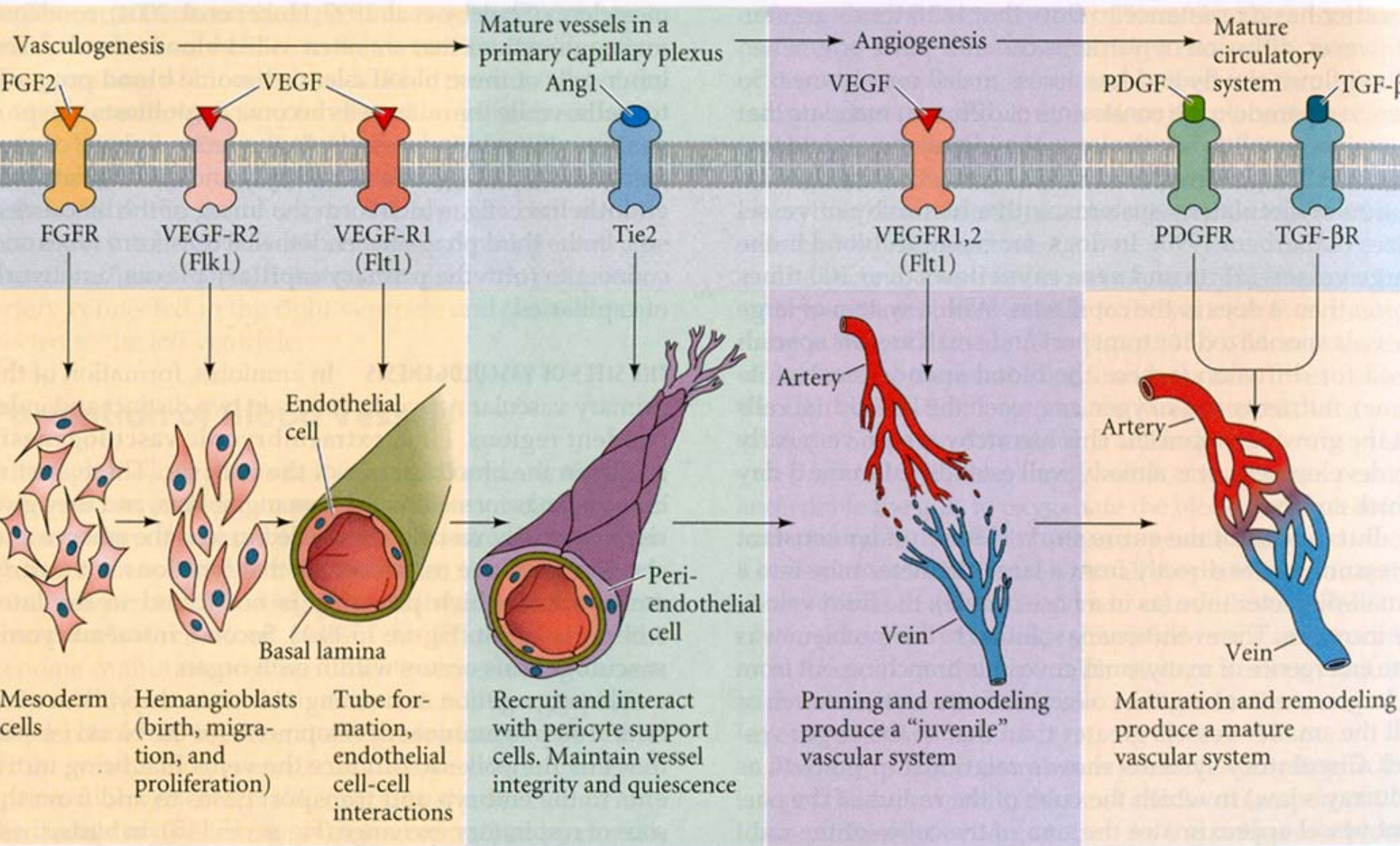




Angiogenic remodeling
(interdigitation, differential vessel
growth, branching, sprouting, etc.)

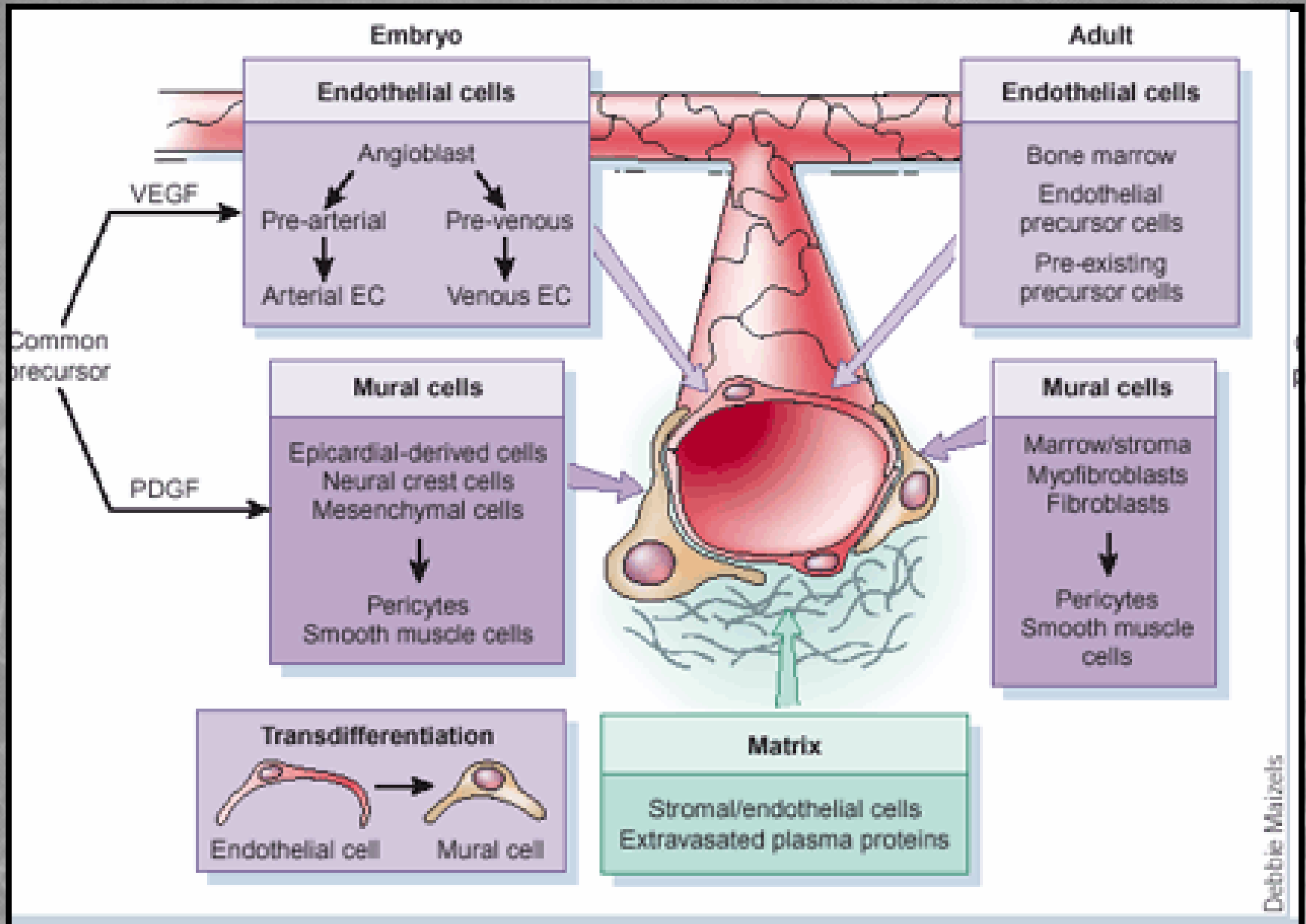


Vznik cév - souhrn



angioblast → pericyt, fibroblast, hladká svalovina

Embryonální a adultní angiogeneze



Krevní oběh

Krevní ostrůvky -> vznik cév, jejich propojení => krevní oběh

Primitivní oběh krevní, pohon primitivní srdeční trubice (viz. vývoj srdce)

1) embryonální primitivní krevní oběh

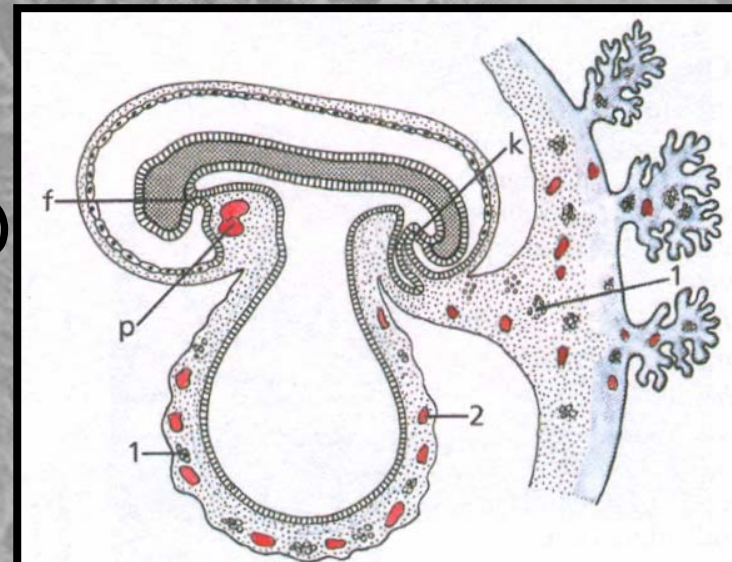
2) extraembryonální krevní oběh

a) žloutkový krevní oběh

(arteria / vena omphalomesenterica)

b) pupeční krevní oběh

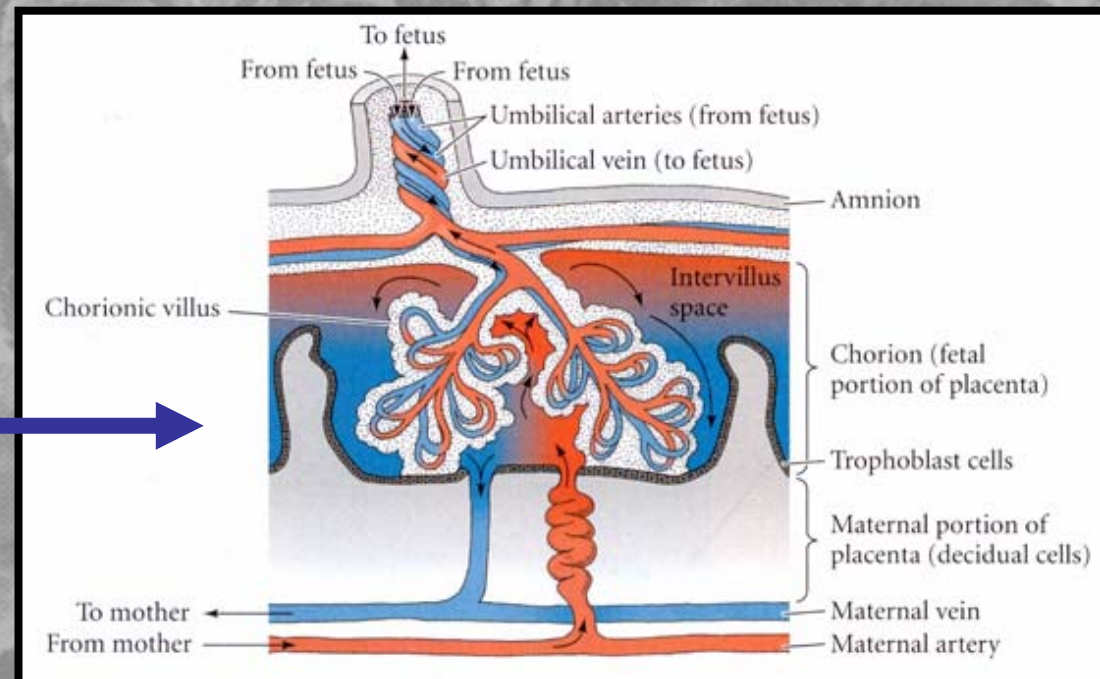
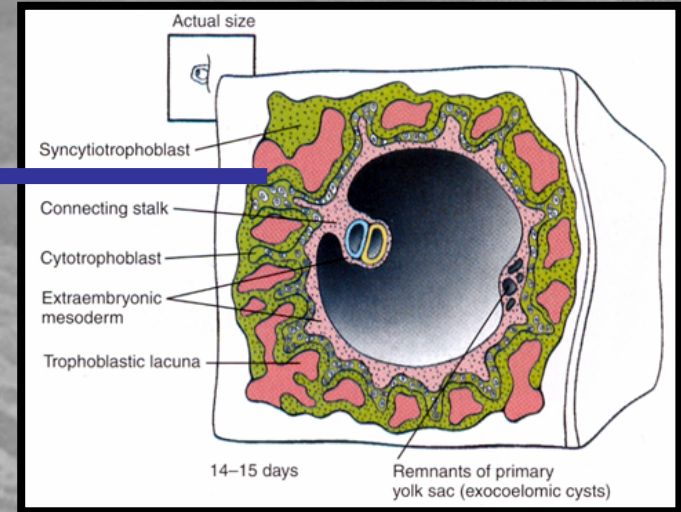
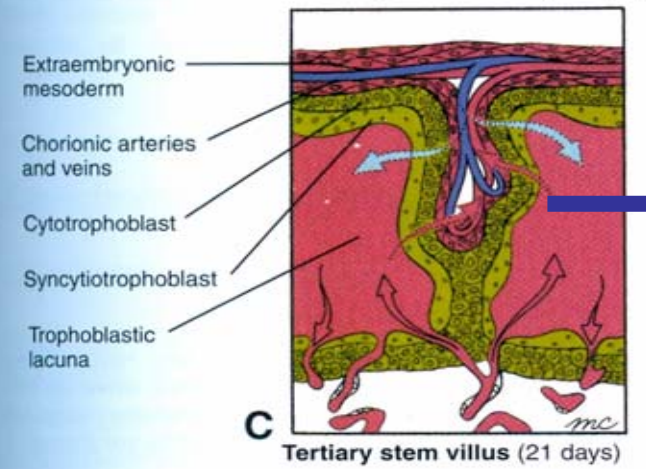
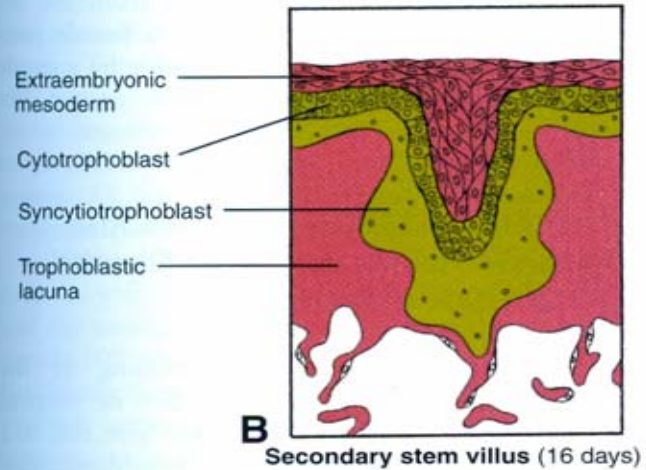
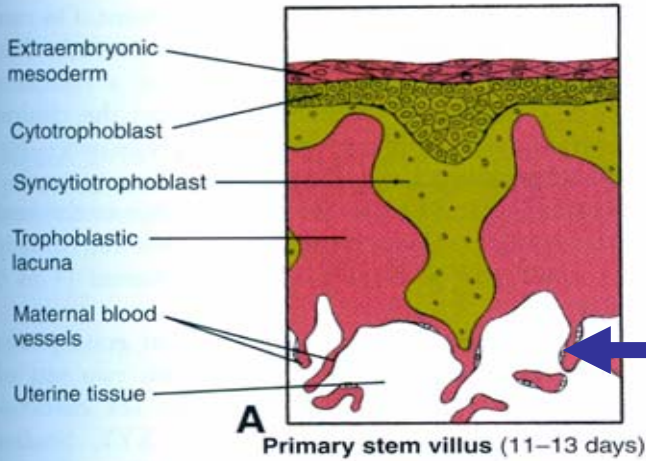
(arteria / vena umbilicalis)



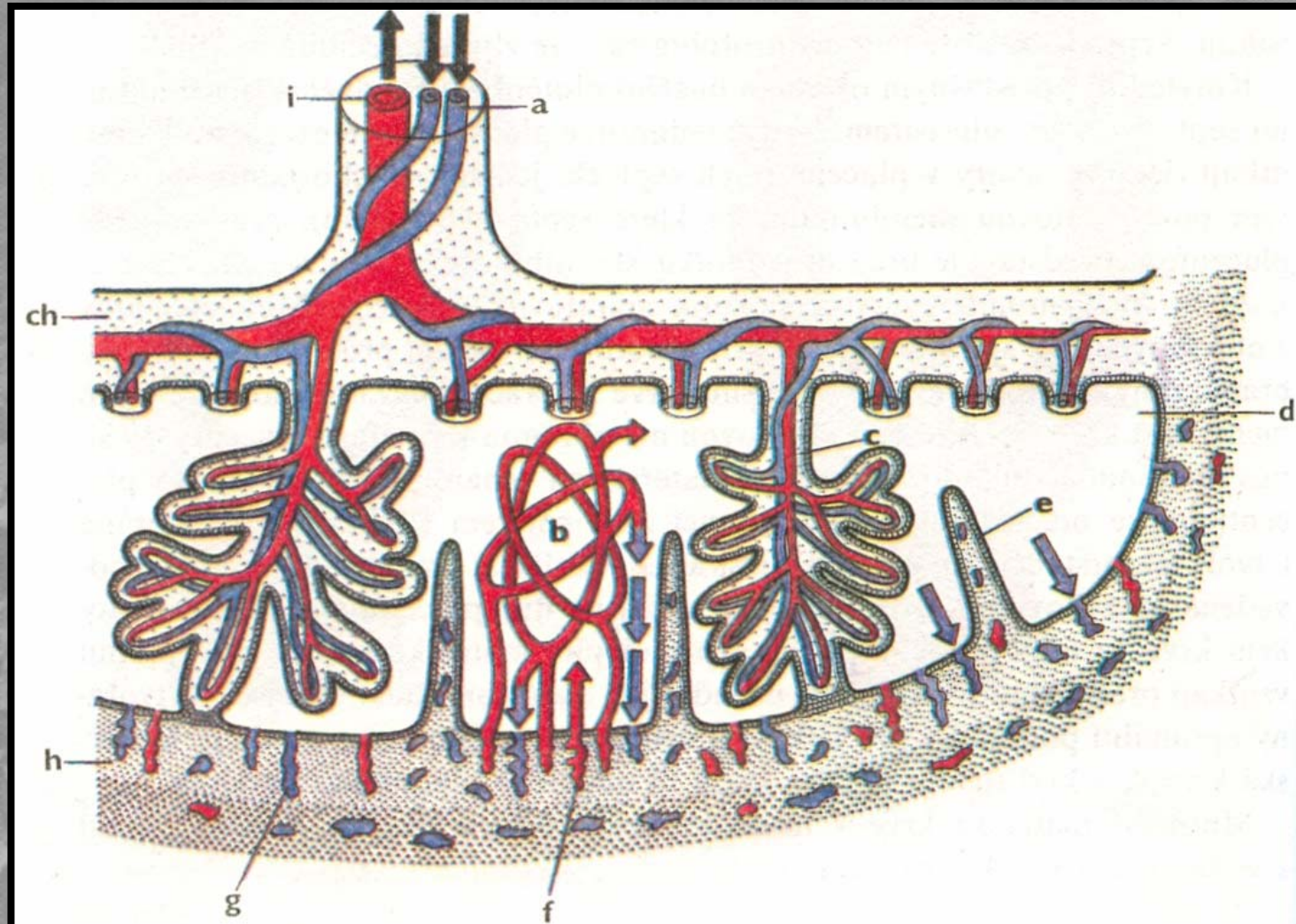
Obr. 6.6 Schéma vývoje krevních cév embrya v presomitovém stadiu vývoje.

1 – krevní ostrůvek, 2 – céva primitivní cévní sítě, f – faryngová membrána, k – kloaková membrána, p – základ srdce.

Vývoj klků chorionu a přenos živin mezi krevním oběhem matky a embrya



Krevní oběh v placentě



Obr. 54. Schéma krevního oběhu v placentě: a — umbilikální arterie, b — prstencovité proudy mateřské krve omývající choriové kiky, c — kotyledon, d — sinus marginalis, e — placentární septum, f — spirálovitá arteriola, g — děložní vena, h — decidua basalis, ch — choriová membrána, i — vena umbilicalis

Primitivní embryonální krevní oběh

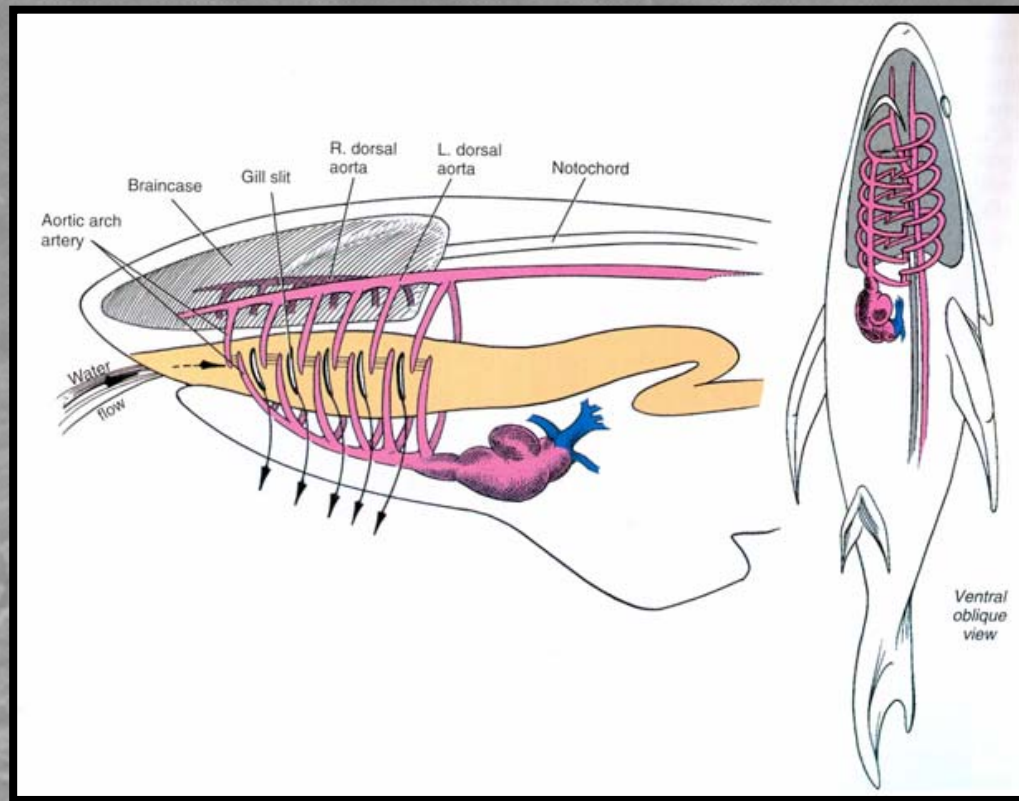
Primitivní embryonální krevní oběh se zakládá na stejném principu již od kopinatce a paryb

Základ jsou:

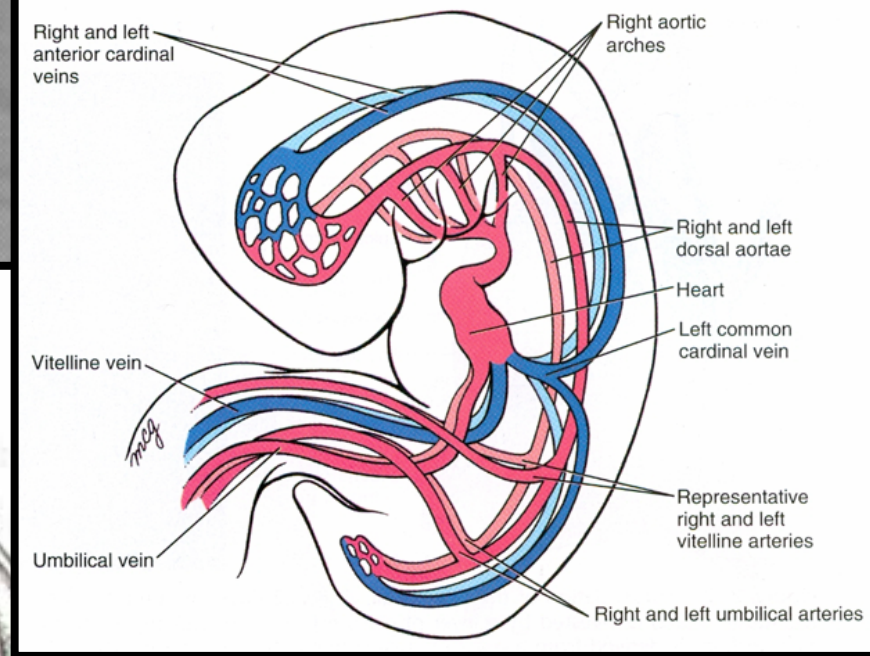
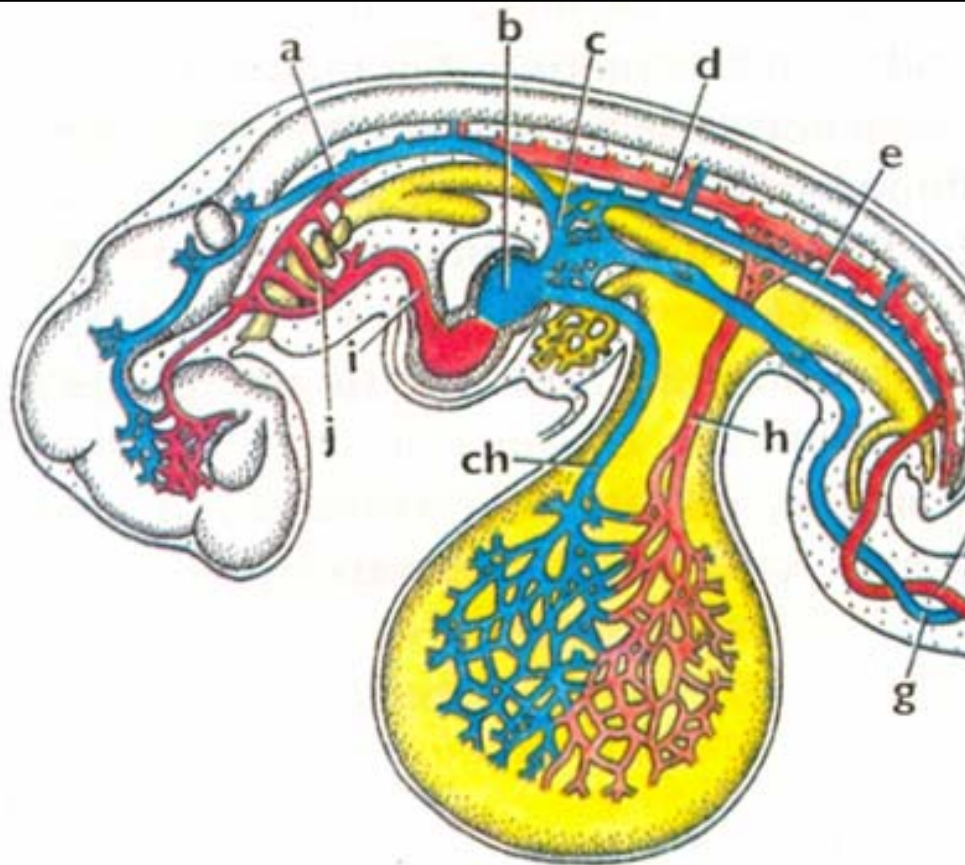
- hlavní párové žíly, jejich spojení v.c. communis (ductus Cuvieri) (venae cardinales anteriores/praecardinales a v.c. posteriores/postcardinales)
- sinus venosus (splynutí trunci vitelloumbilicales a v.c. communes)
- základ srdce, truncus arteriosus - aortální oblouky
- dvojice descendentních aort spojujících se v aortu dorsalis

s růstem a změnou nároků na výživu

⇒ přestavba a postupná tvorba sekundárního /definitivního krevního oběhu tzv. fetální krevní oběh



Kompletní primitivní krevní oběh



Obr. 179. Primitivní oběh krevní embrya dlouhého 4 mm asi 4 týdny starého: a — vena cardinalis anterior, b — sinus venosus, c — vena cardinalis communis, d — dorzální aorta, e — vena cardinalis posterior, f — arteria umbilicalis g — vena umbilicalis, h — arteria omphalomesenterica, ch — vena omphalomesenterica, i — truncus arteriosus, j — aortální oblouky

Terminologie cév

vychází z jejich polohy vůči srdci, funkce, a orgánů které spojují

dextra x sinistra

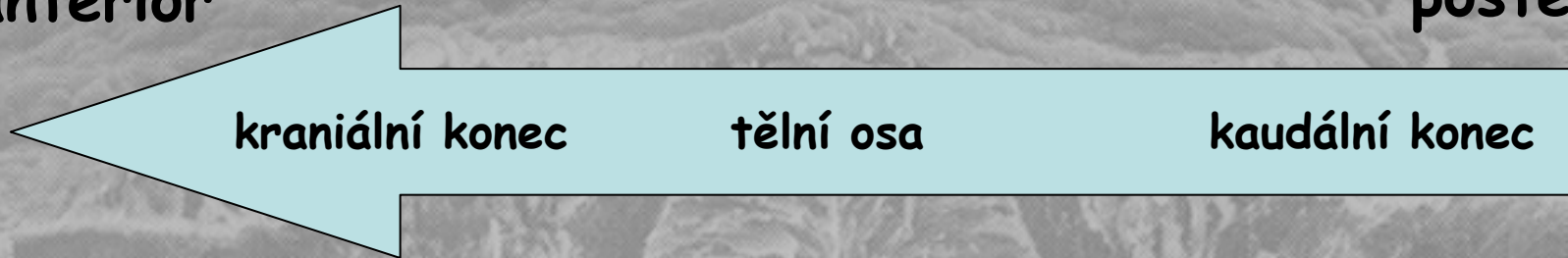
vpravo x vlevo

ascendens - vzestupný

descendens - sestupný

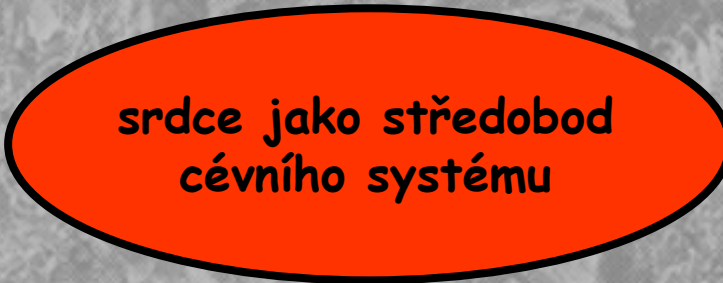
anterior

posterior



prekardiální-

postkardiální-



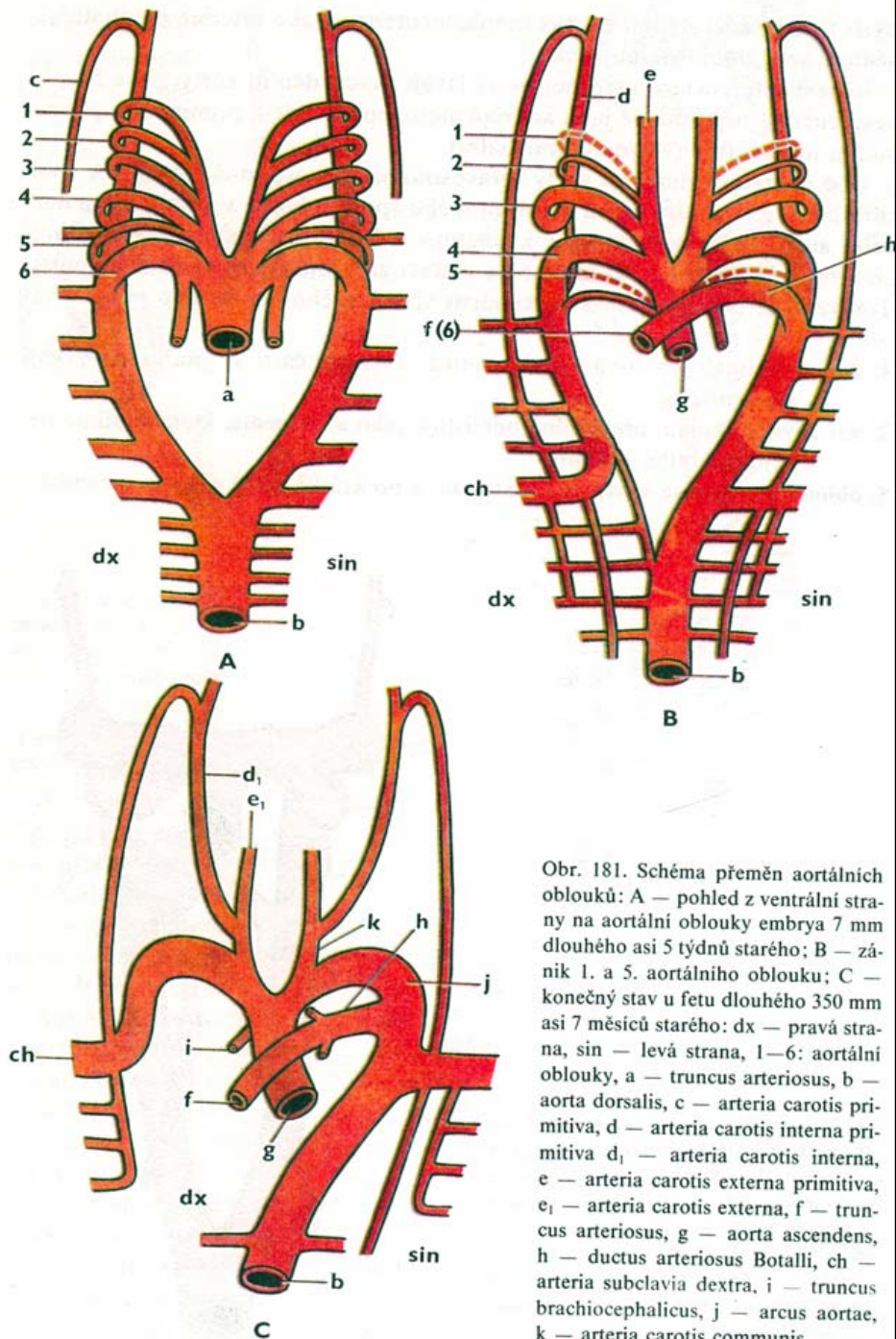
arterie

veny

Aortální oblouky (vývoj arterií)

budoucí základ krevního zásobení ze srdce, zakládají se ve 4tém týdnu v 6tém týdnu dochází ke kompletní přestavbě a zániku některých oblouků (1., 2. a 5.)

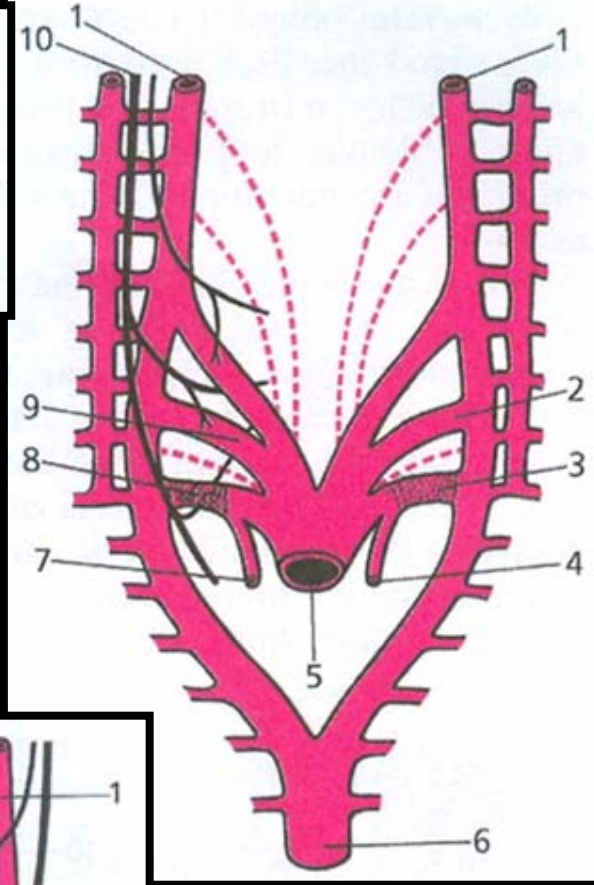
- I. oblouk zaniká
- II. oblouk zaniká
- III. oblouk - karotidy
(arteria carotis externa a interna)
- IV. arcus aortae (levá část) - aorta
arteria subclavica (horní končetiny)
- V. oblouk zaniká
- VI. oblouk - plicní arterie, část zanikne
(arteria pulmonalis dextra a sinistra)



Obr. 181. Schéma přeměn aortálních oblouků: A — pohled z ventrální strany na aortální oblouky embrya 7 mm dlouhého asi 5 týdnů starého; B — zánik 1. a 5. aortálního oblouku; C — konečný stav u fetu dlouhého 350 mm asi 7 měsíců starého: dx — pravá strana, sin — levá strana, 1—6: aortální oblouky, a — truncus arteriosus, b — aorta dorsalis, c — arteria carotis primitiva, d — arteria carotis interna primitiva, d₁ — arteria carotis interna, e — arteria carotis externa primitiva, e₁ — arteria carotis externa, f — truncus arteriosus, g — aorta ascendens, h — ductus arteriosus Botalli, ch — arteria subclavia dextra, i — truncus brachiocephalicus, j — arcus aortae, k — arteria carotis communis

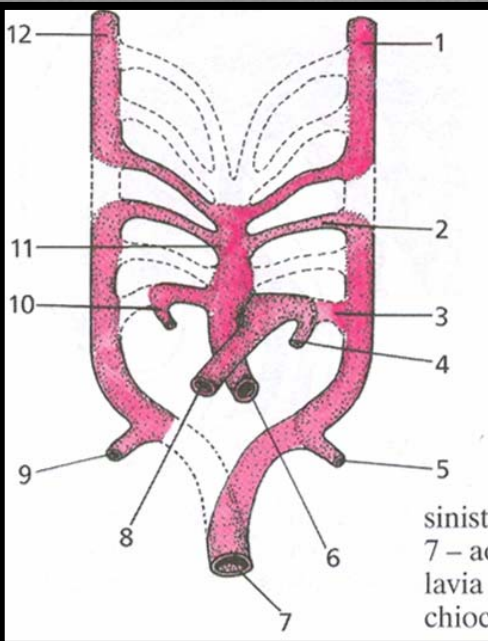
Obr. 8.138 Schéma přeměn aortálních oblouků. Pohled z ventrální strany na aortální oblouky embrya 25 mm dlouhého, asi 8 týdnů starého.

1 – arteria carotis primitiva, 2 – arcus aortae, 3 – ductus arteriosus Botalli, 4 – arteria pulmonalis sinistra, 5 – truncus arteriosus, 6 – dorzální aorta, 7 – arteria pulmonalis dextra, 8 – zanikající část 6. aortálního oblouku, 9 – truncus brachiocephalicus, 10 – nervus vagus.



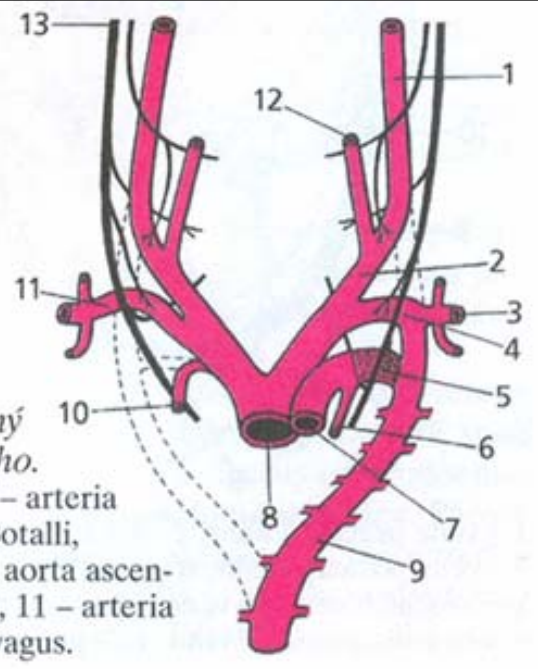
Obr. 8.137 Schéma vývoje arterií, zánik 1., 2. a 5. aortálního oblouku. Pohled z dorzální strany na aortální oblouky embrya 12 mm dlouhého, asi 6 týdnů starého.

1 – arteria carotis externa primitiva, 2 – arcus aortae, 3 – ductus arteriosus Botalli, 4 – arteria pulmonalis sinistra, 5 – arteria subclavia sinistra, 6 – aorta ascendens, 7 – aorta descendens, 8 – truncus pulmonalis, 9 – arteria subclavia dextra, 10 – arteria pulmonalis dextra, 11 – truncus brachiocephalicus, 12 – arteria carotis externa primitiva.



Obr. 8.139 Schéma vývoje aortálních oblouků. Konečný stav u fétu 300 mm dlouhého (TK), asi 8 měsíců starého.

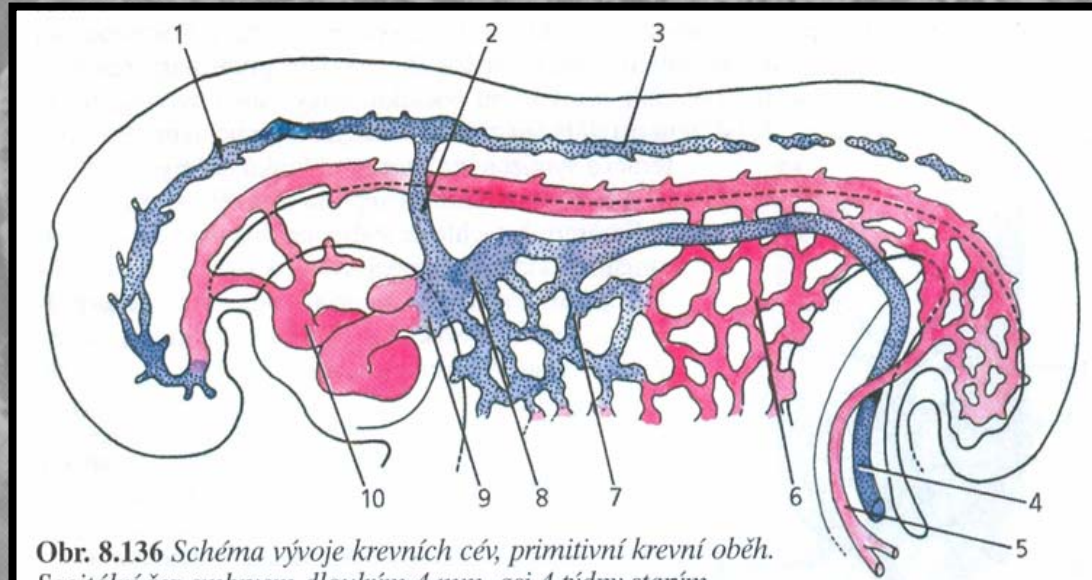
1 – arteria carotis interna, 2 – arteria carotis communis, 3 – arteria subclavia sinistra, 4 – arcus aortae, 5 – ductus arteriosus Botalli, 6 – arteria pulmonalis sinistra, 7 – truncus pulmonalis, 8 – aorta ascendens, 9 – aorta descendens, 10 – arteria pulmonalis dextra, 11 – arteria subclavia dextra, 12 – arteria carotis externa, 13 – nervus vagus.



Vývoj vén - sběr a odvod krve z tkání zpět do srdce

Primitivní venozní systém

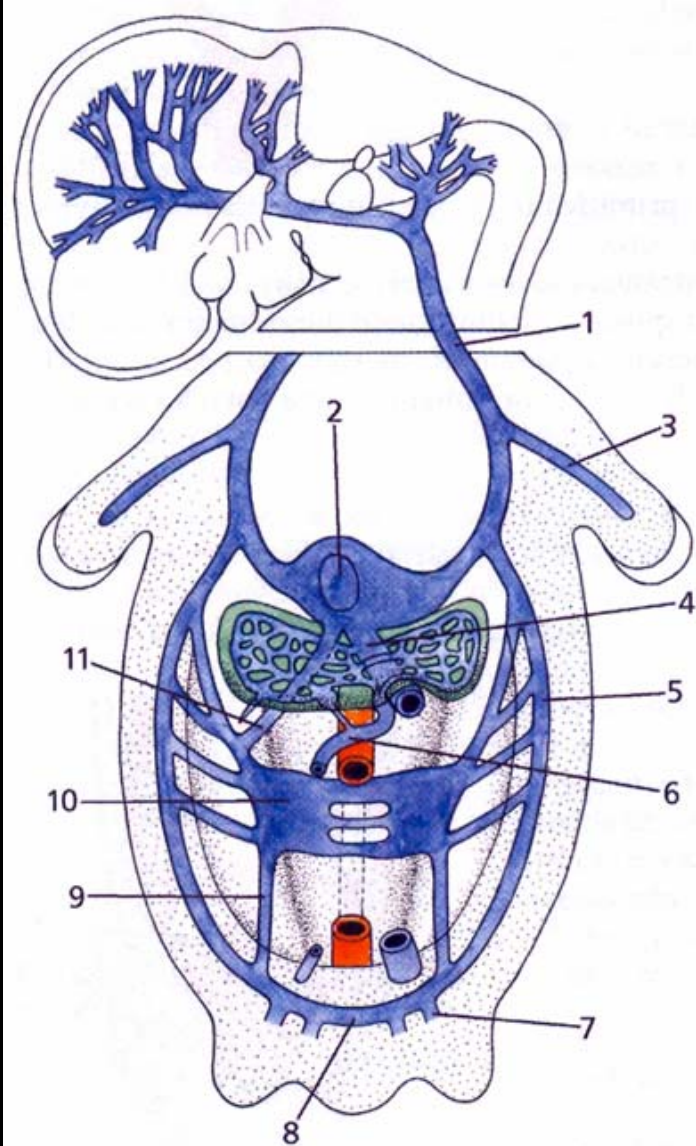
- pár vena cardinales anterior (vv. praecardinales)
- pár vena cardinales posterior (vv. postcardinales)
 - spojují se ve společný kmen vena cardinalis communis,
 - k němu se připojí truncus viteloumbilicalis a ústí do sinus venosu
- po vzniku mezonefros - vznik venae subcardinales ústící do vv postcardinales
- do omphalomezenterických cév vrůstání trámců jaterních buněk
 - a vznik jaterních sinusoid
- vznik venae iliacae externae (odvod krve z dolních končetin)
- vznik nového suprakardinálního systému vén (venae supracardinales)
- vznik spojek mezi těmito novými párovými věnami (anastomózy)
- zánik postkardinálních vén



Obr. 8.136 Schéma vývoje krevních cév, primitivní krevní oběh.

Sagitální řez embryem dlouhým 4 mm, asi 4 týdny starým.

1 - vena praecardinalis, 2 - vena cardinalis inferior, 3 - vena postcardinalis, 4 - vena umbilicalis, 5 - arteria umbilicalis, 6 - arteriální pleteň ve stěně žlutkového váčku, 7 - venózní pleteň ve stěně žlutkového váčku, 8 - vena cardinalis communis, 9 - sinus venosus, 10 - truncus arteriosus.

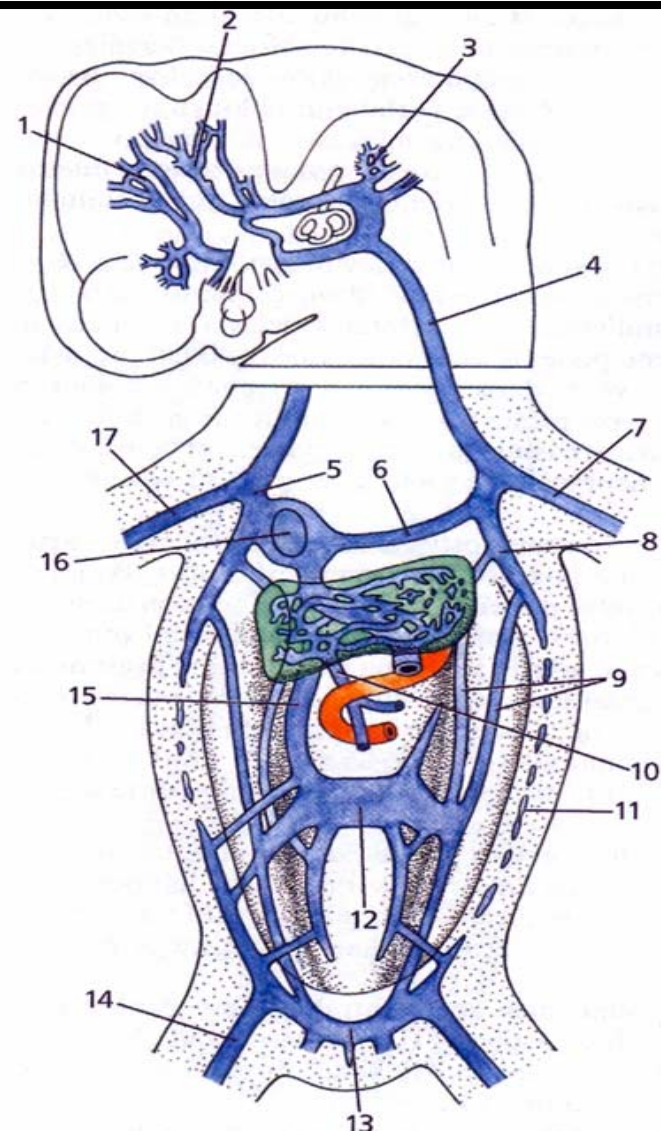


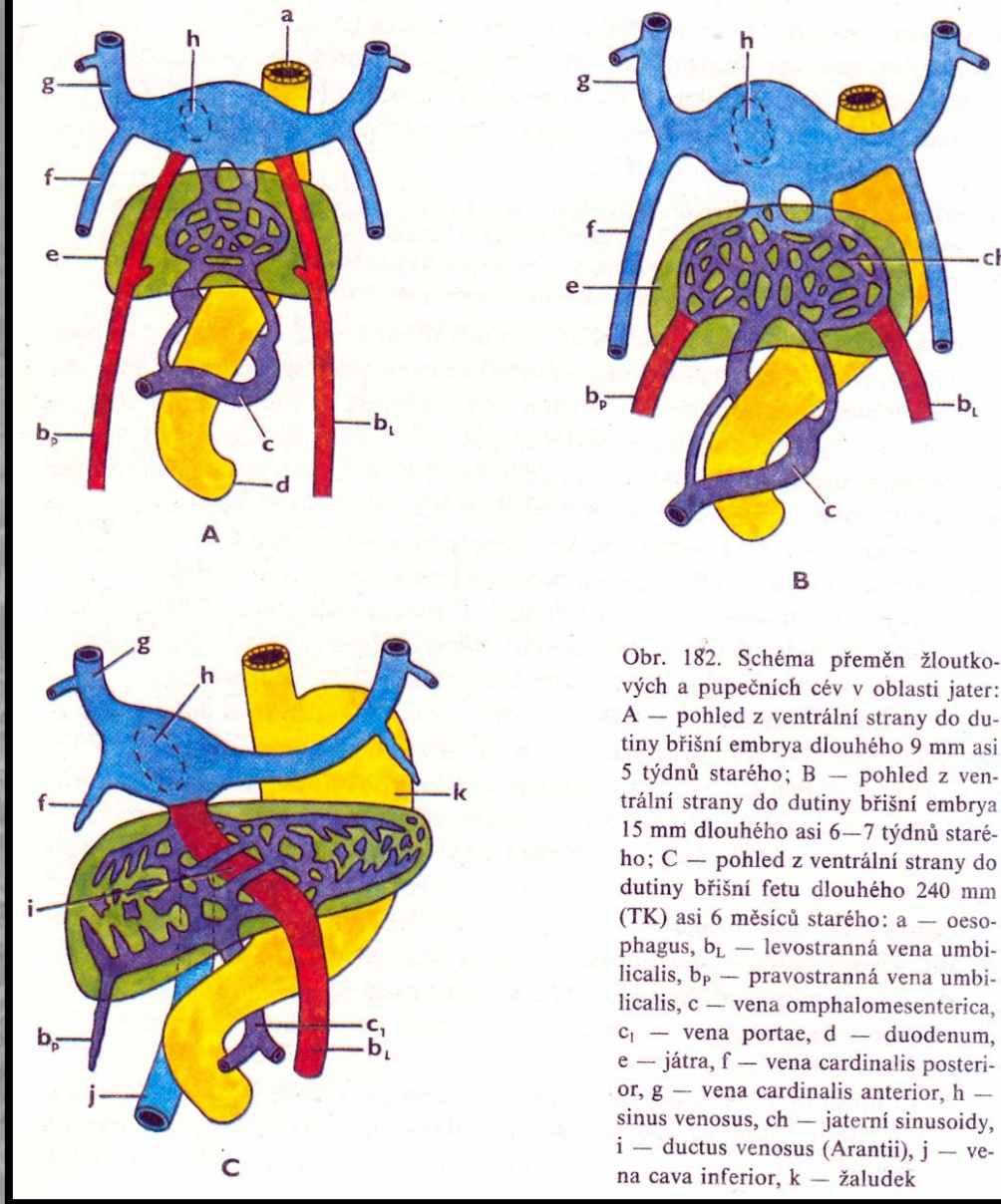
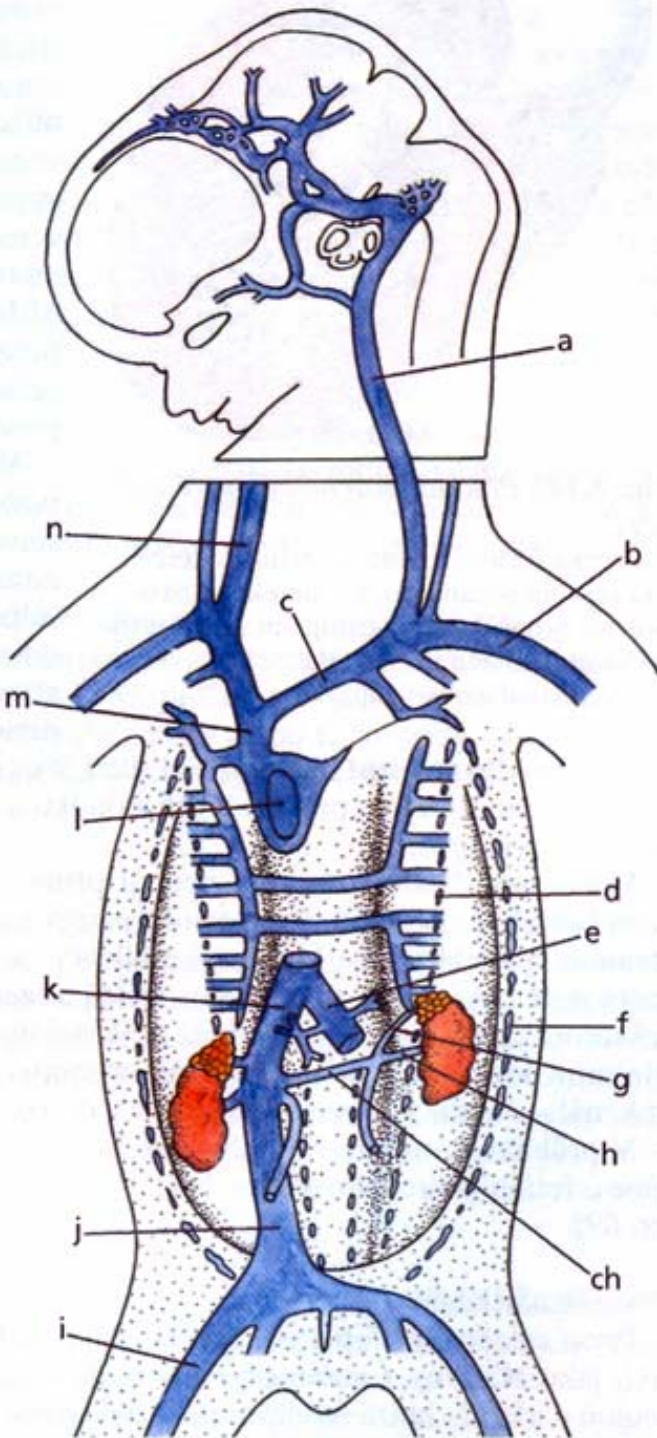
1 – vena praecardinalis, 2 – sinus venosus, 3 – napojení končetinových žil, 4 – ductus venosus, 5 – vena postcardinalis, 6 – primitivní vena portae, 7 – vena iliaca, 8 – příčná anastomóza postkardinalních vén, 9 – vena supracardinalis, 10 – příčná anastomóza mezi suprakardinalními a subkardinalními věnami, 11 – pravostranná vena supracardinalis – primitivní vena portae.

Schéma vývoje venózního systému u embrya 10 mm dlouhého, asi 5–6 týdnů starého.

Schéma vývoje venózního systému u embrya 15 mm dlouhého, asi 6–7 týdnů starého.

1 – plexus anterior, 2 – plexus medius, 3 – plexus posterior, 4 – levostranná vena praecardinalis, 5 – primitivní vena cava superior, 6 – příčná anastomóza kardinálních vén – příští vena brachiocephalica sinistra, 7 – napojení žil končetiny, 8 – kraniální úsek postkardinalní vény s vyústěním suprakardinalních vén, 9 – suprakardinalní vény, 10 – primitivní vena portae, 11 – zanikající vena postcardinalis, 12 – příčná anastomóza mezi subkardinalními a suprakardinalními věnami, 13 – příčná anastomóza mezi postkardinalními věnami, 14 – napojení žil končetiny, 15 – vena cava inferior, 16 – sinus venosus, 17 – vena brachiocephalica dextra.

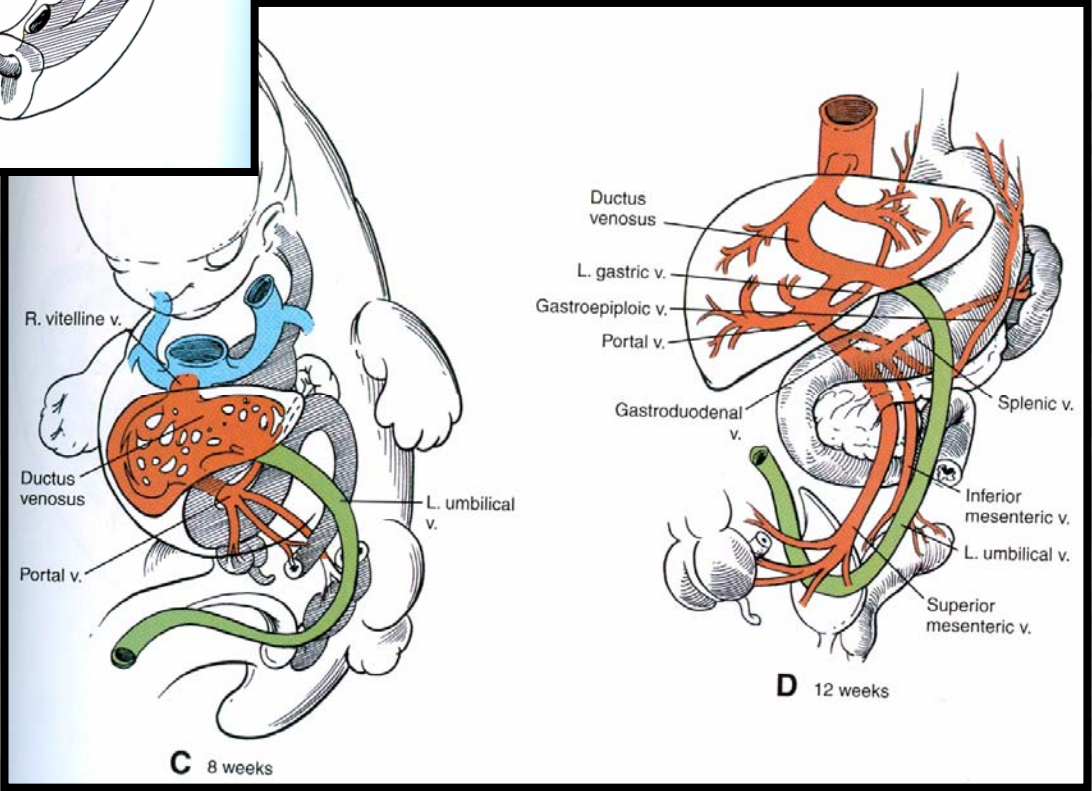
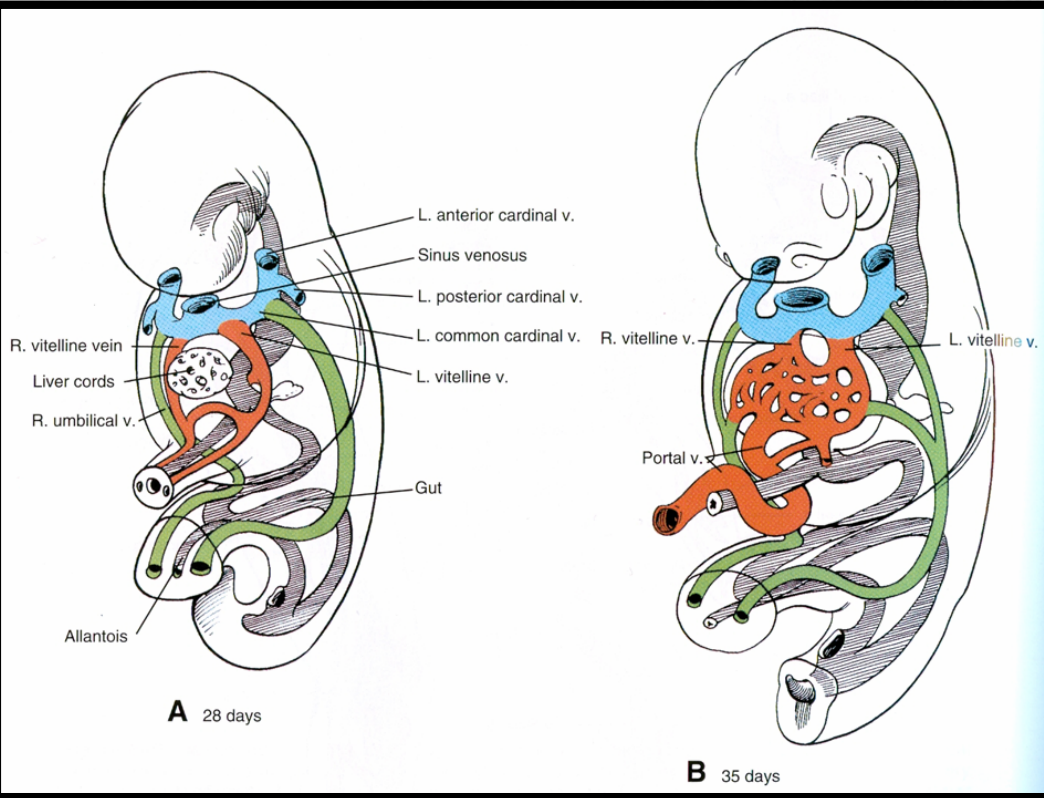


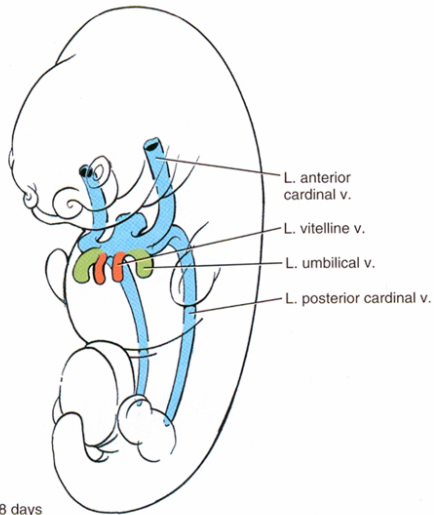


Obr. 182. Schéma přeměn žlutokových a pupečních cév v oblasti jater: A — pohled z ventrální strany do dutiny břišní embrya dlouhého 9 mm asi 5 týdnů starého; B — pohled z ventrální strany do dutiny břišní embrya 15 mm dlouhého asi 6–7 týdnů starého; C — pohled z ventrální strany do dutiny břišní fetu dlouhého 240 mm (TK) asi 6 měsíců starého: a — oesophagus, b_L — levostranná vena umbilicalis, b_P — pravostranná vena umbilicalis, c — vena omphalomesenterica, c₁ — vena portae, d — duodenum, e — játra, f — vena cardinalis posterior, g — vena cardinalis anterior, h — sinus venosus, ch — jaterní sinusoidy, i — ductus venosus (Arantii), j — vena cava inferior, k — žaludek

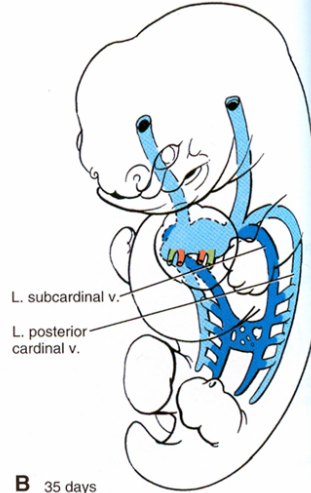
Schéma vývoje venózního systému u fetu 60 mm dlouhého, asi 2–3 měsíce starého.

a – vena praecardinalis, b – přítok z končetiny, c – vena brachiocephalica sinistra, d – zanikající suprakardinalní vena, e – levostranná vena umbilicalis, f – zanikající postkardinalní vena, g – vena suprarenalis, h – vena renalis, ch – subkardinalní levá anastomóza – příští vena renalis sinistra, i – přítok z končetiny, j – vena cava inferior, k – horní úsek vena cava superior, l – sinus venosus, m – vena cava superior, n – vena jugularis interna.

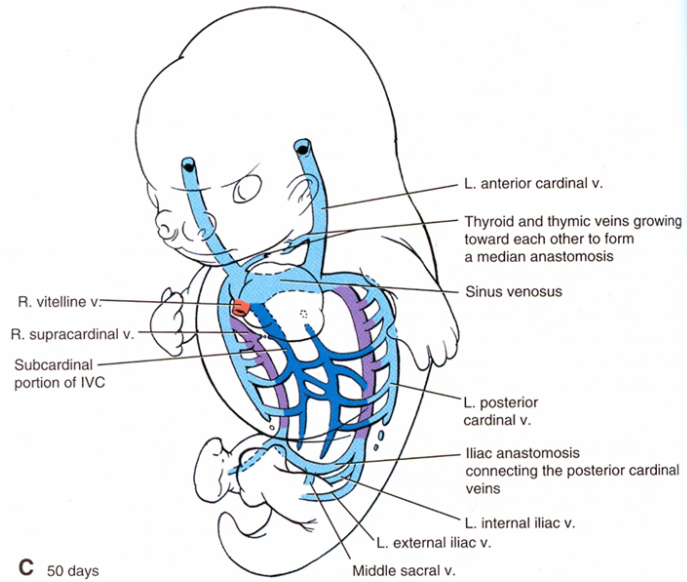




A 28 days

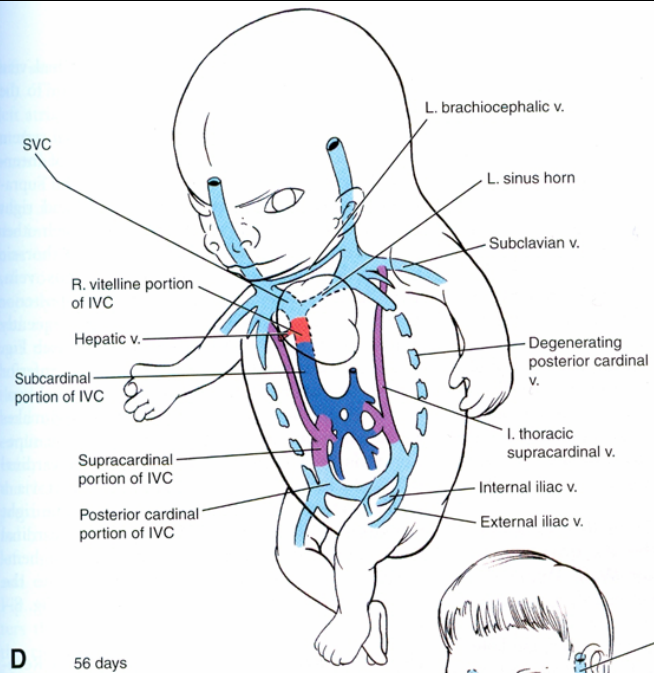


B 35 days

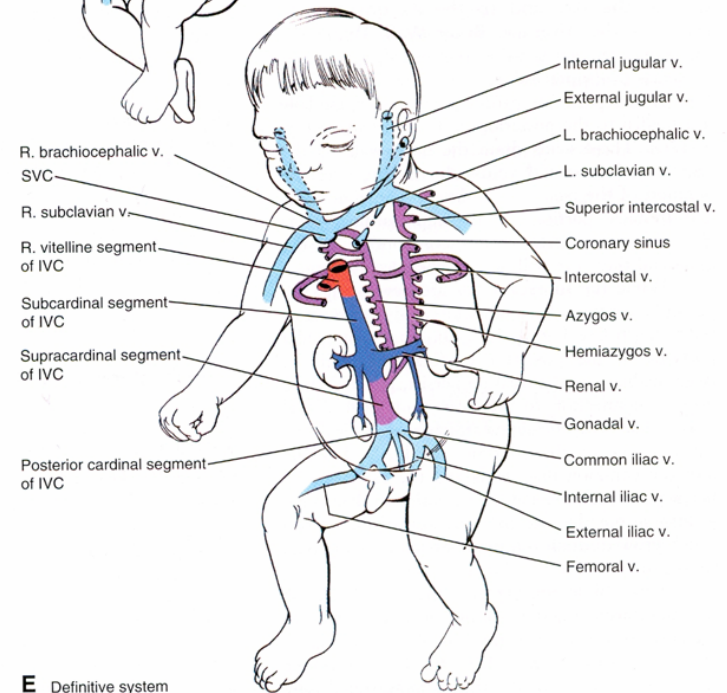


C 50 days

Figure 8-12. See legend on opposite page

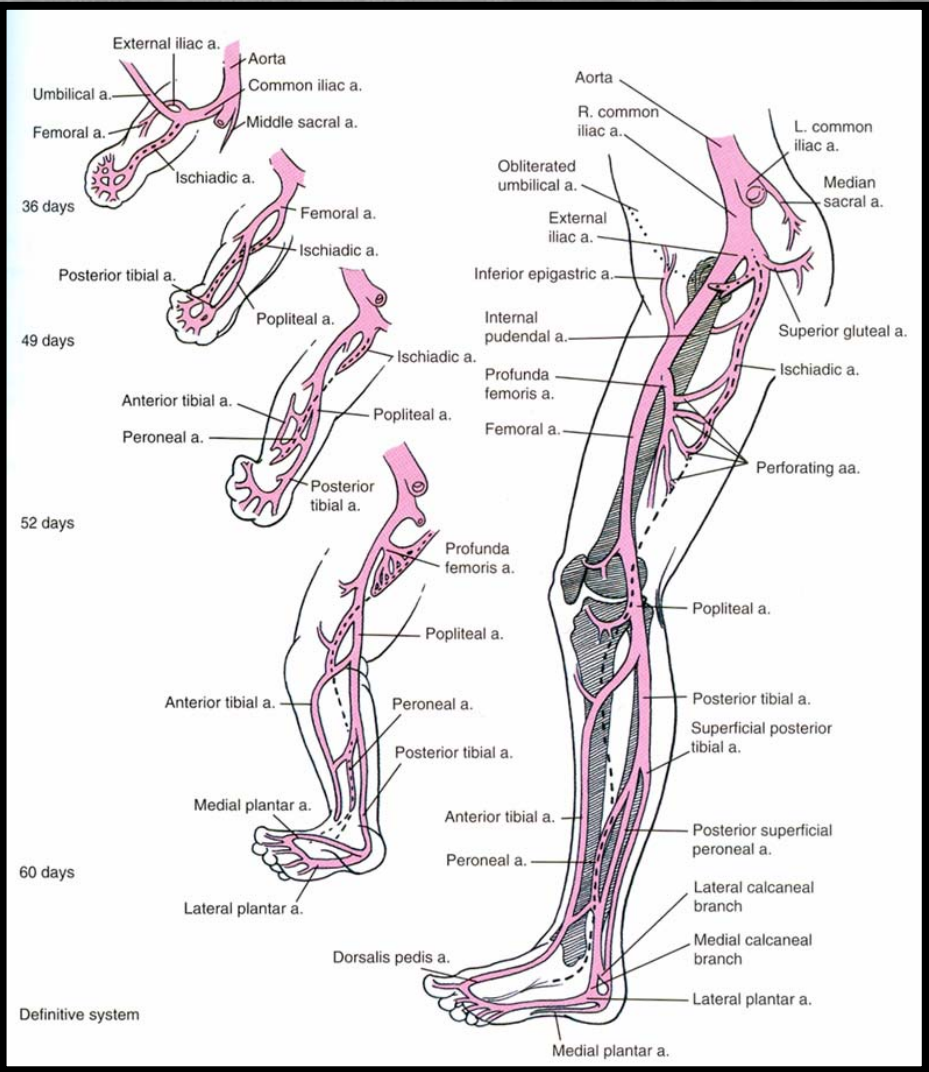
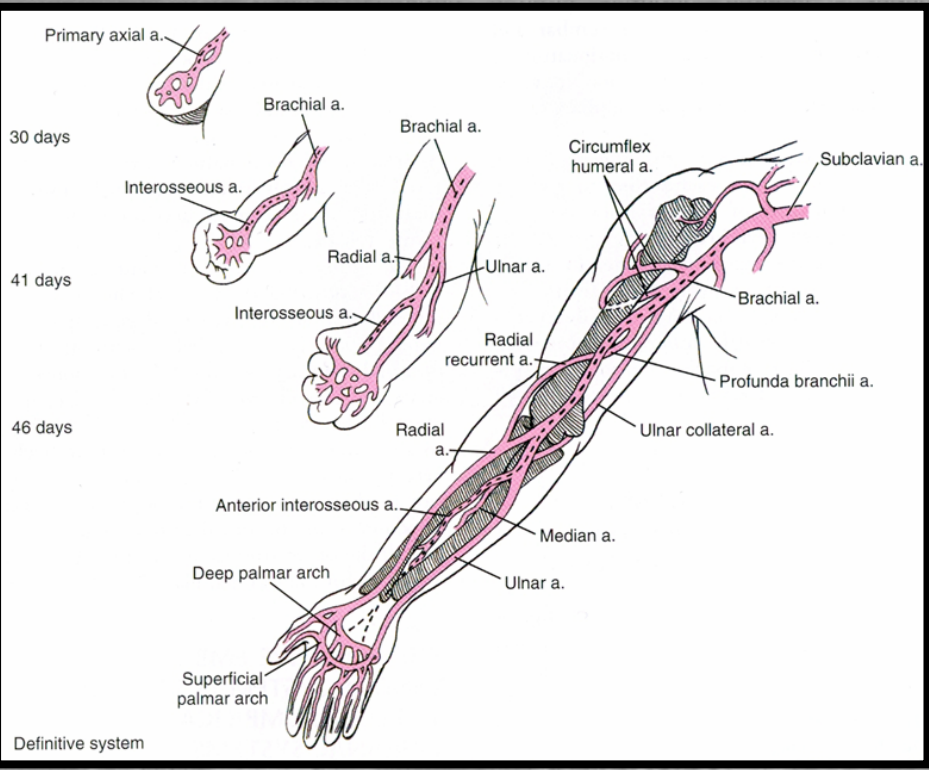


D 56 days



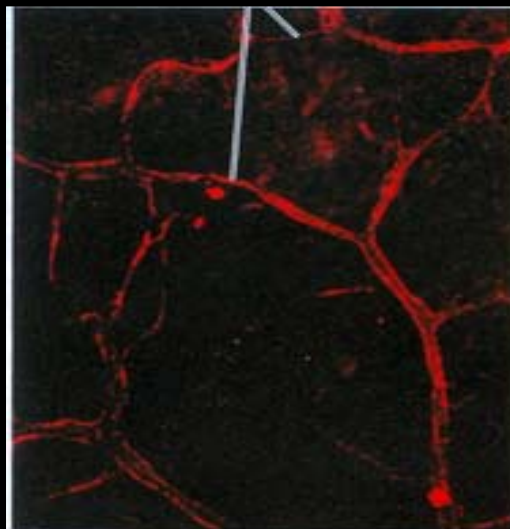
E Definitive system

Vývoj cév končetin

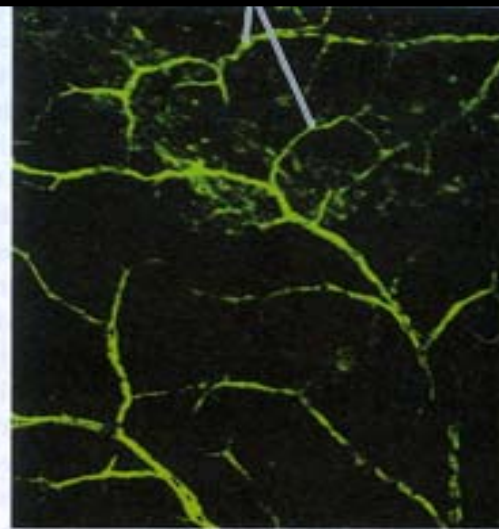


Expandující arterie kopírují nervy, vény ne.

**arterie
(Ephrin-B2)**



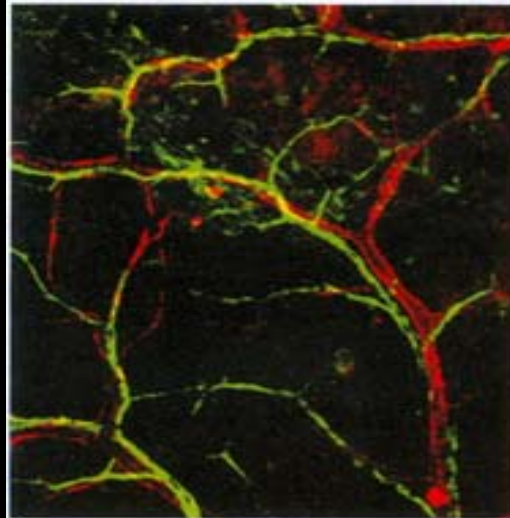
nervy



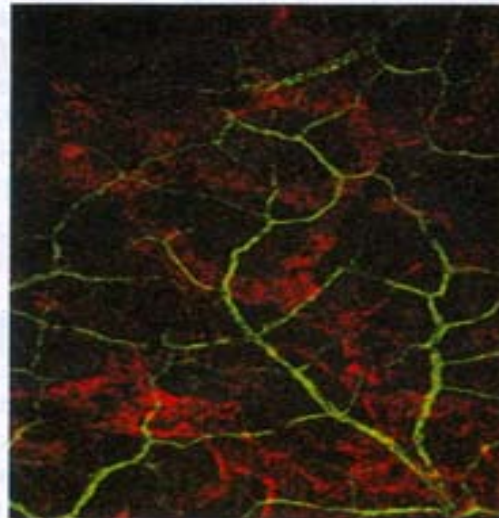
(B)

(C)

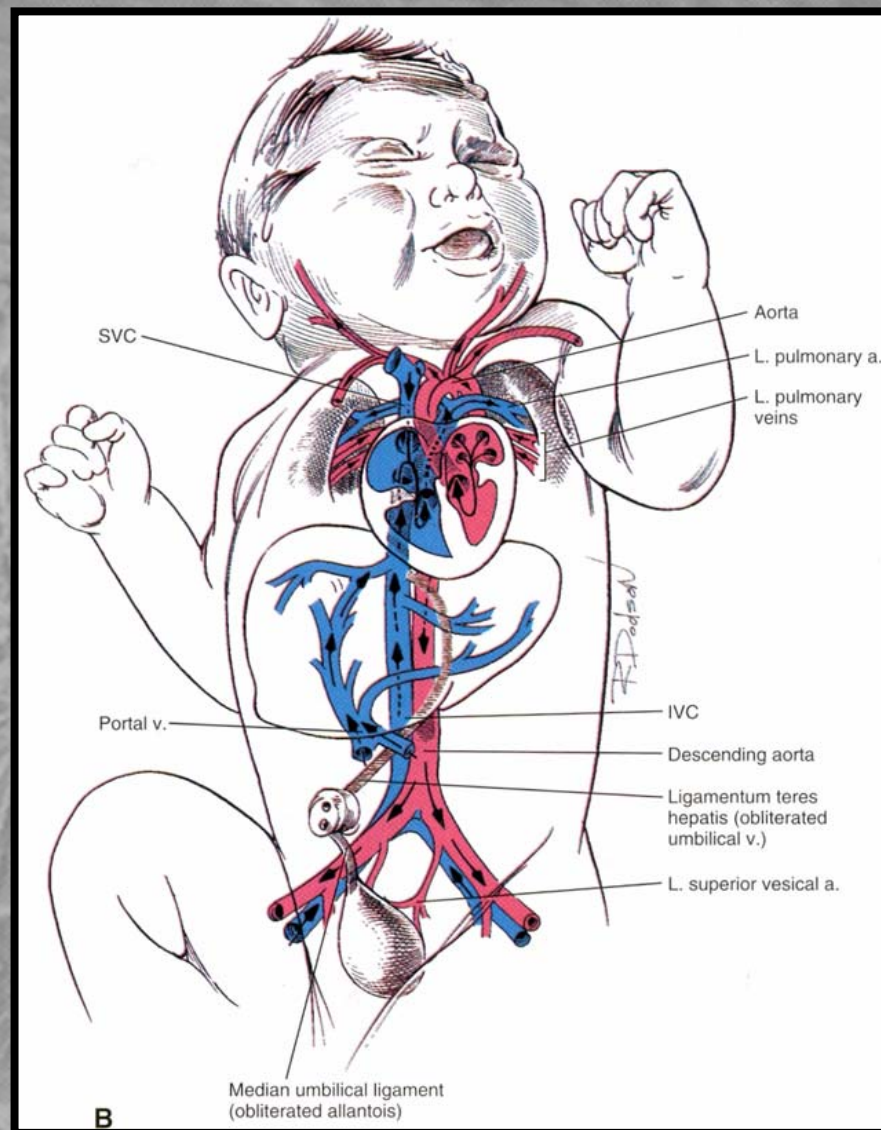
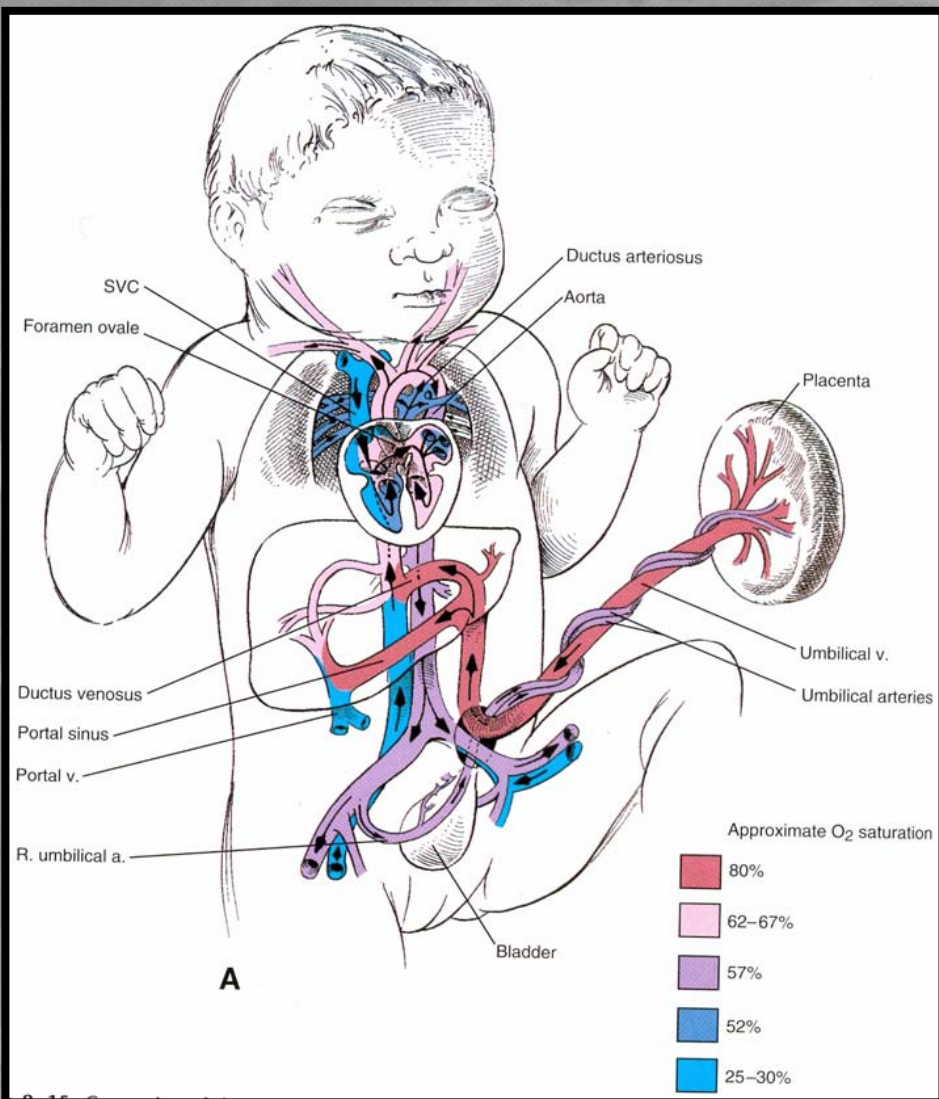
**nervy
arterie**



**nervy
vény
(EphB4)**



Krevní oběh fétu (A) před narozením a novorozence (B)

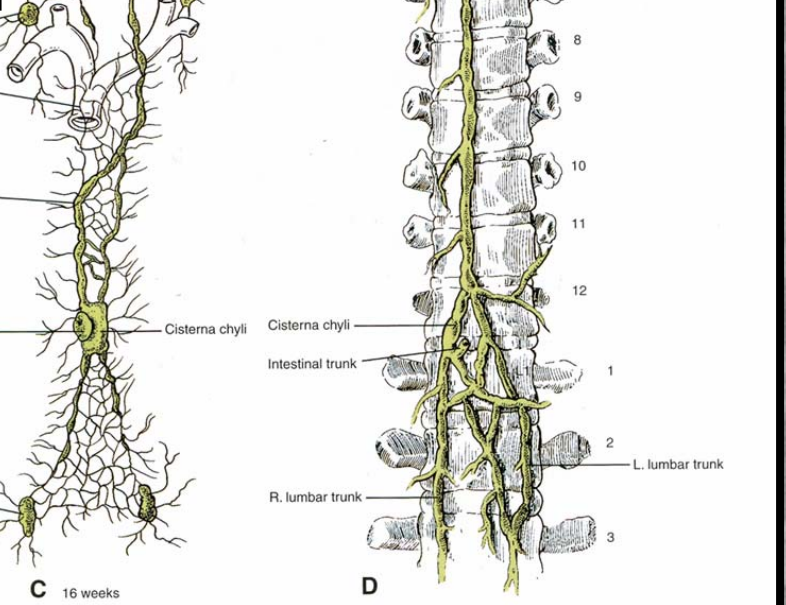
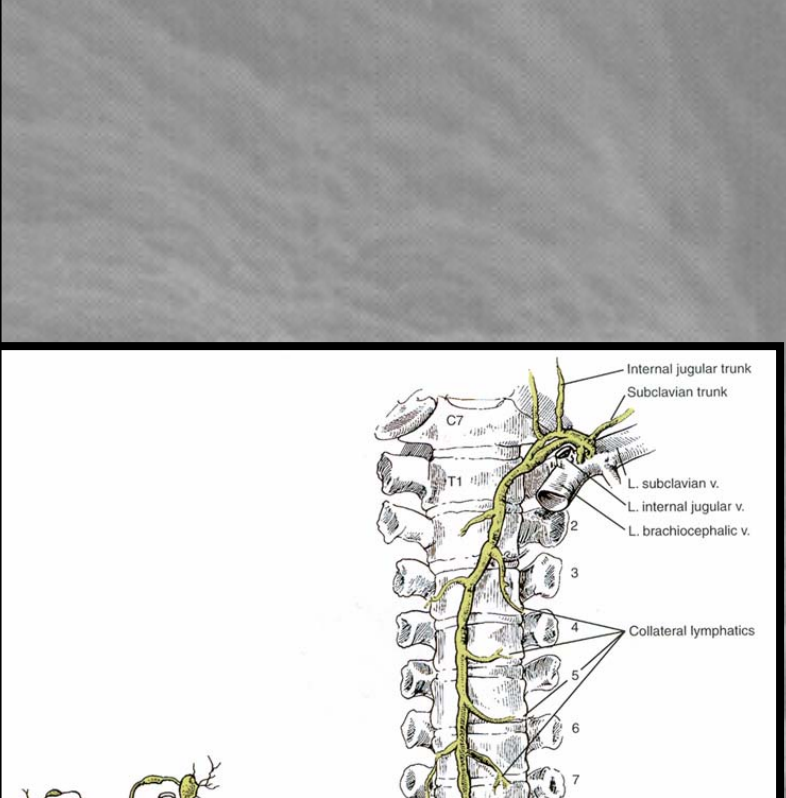
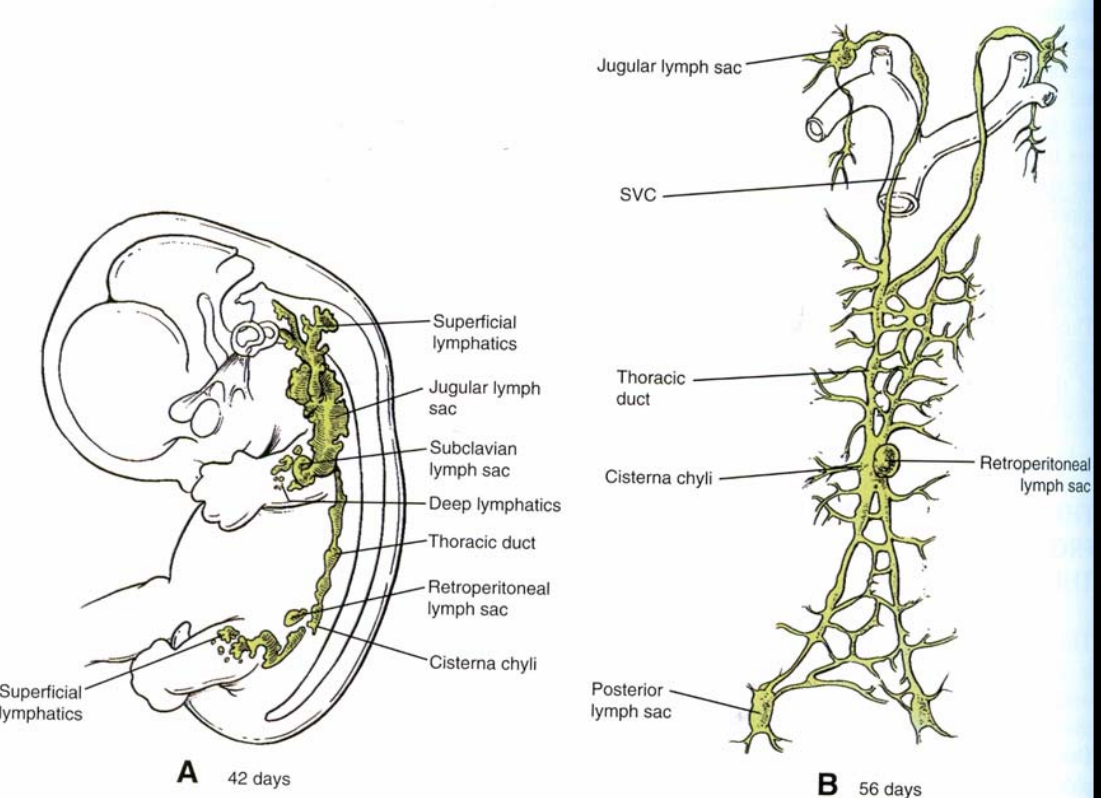


Vývoj lymfatického systému

- lymfatické cévy, základ 5tý týden v podobě štěrbin v mezenchymu v okolí vv. praecardinales
- štěrbinu postupně vytvoří pleteň vlévající se do vena jugularis
- později podobně u vv. postcardinales
- pleteně později vytvoří dva podélné kmeny, pravý je mohutnější (ductus thoracicus) kmeny se kraniálními konci spojí a ústí do vena jugularis sinistra
- později v lymfatických cévách vznikají duplikací intimy(endotel) chlopně

Thymus/brzlík - největší orgán lymfatického systému

- základ z entodermu ventrálního výběžku III. žaberní výchlípky
- blastém buněk entodermu vytvoří retikulum
- postupně (od 2. měsíce(h)) dochází k osidlování prekurzory/kmenovými buňkami lymfocytů prvně se objevují T a později B.
- prorůstající mezenchym vytvoří lymfatické siny
- zárodečná/reakční centra vznikají až po narození (imunita - viz. imunologie)



Lymfatický systém

Figure 8-14. Continued

Vývoj thymu a thyroidei

- Parathyroid III (inferior)
- Parathyroid IV (superior)
- Ultimobranchial body
- Thymus
- Thyroid

