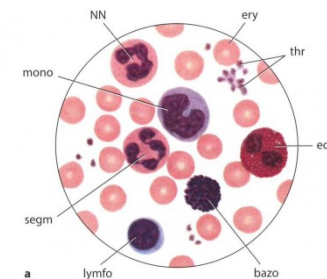


**Krvetvorba, systém krevních buněk a  
krvetvorné orgány; principy  
diferenciace**

**Karel Souček**

## Krev – složení a funkce

- Suspenze buněk v roztoku obsahujícím proteiny a elektrolyty (krevní plazma)
- Slouží pro transport plynů, výživných a odpadních látek, hormonů a dalších regulátorů
- Množství krve u dospělého člověka je ~ 4,5 - 5 litrů (6-8% celkové hmotnosti)
- ~ 40% objemu krve jsou buňky
  - Erytrocyty – transport plynů
  - Trombocyty – srážení krve
  - Leukocyty (granulocyty, monocyty, lymfocyty) – obranná funkce
- Omezené životnost krevních elementů (3-120 dní)
- Krvetvorba zajišťuje jejich obnovu, hlavní krvetvorný orgán (s výjimkou lymfocytů) je kostní dřeň

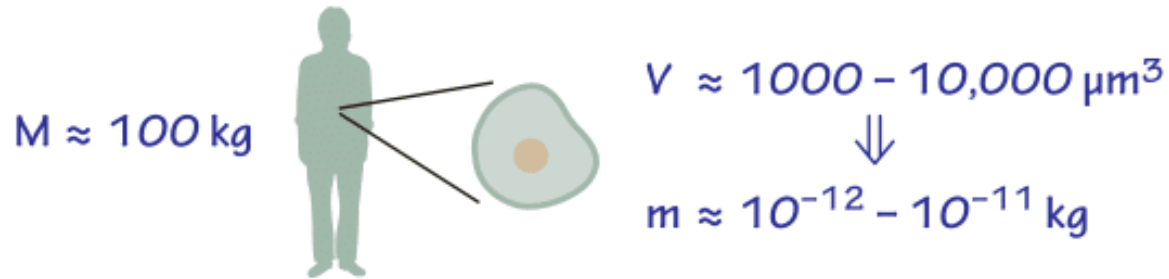


# Rychlost obnovy buněk

cell type	turnover time	BNID
small intestine epithelium	2-4 days	107812, 109231
stomach	2-9 days	101940
		101940
		109901, 109902
gastrointestinal colon crypt cells	3-4 days	107812
cervix	6 days	110321
lungs alveoli	8 days	101940
tongue taste buds (rat)	10 days	111427
		111407, 111408
bone osteoclasts	2 weeks	109906
intestine Paneth cells	20 days	107812
skin epidermis cells	10-30 days	109214, 109215
pancreas beta cells (rat)	20-50 days	109228
		107910
trachea	1-2 months	101940
		109232
sperm (male gametes)	2 months	110319, 110320
bone osteoblasts	3 months	109907
		101706, 107875
liver hepatocyte cells	0.5-1 year	109233
fat cells	8 years	103455
cardiomyocytes	0.5-10% per year	107076, 107077, 107078
central nervous system	life time	101940
skeleton	10% per year	109908
lens cells	life time	109840
oocytes (female gametes)	life time	111451

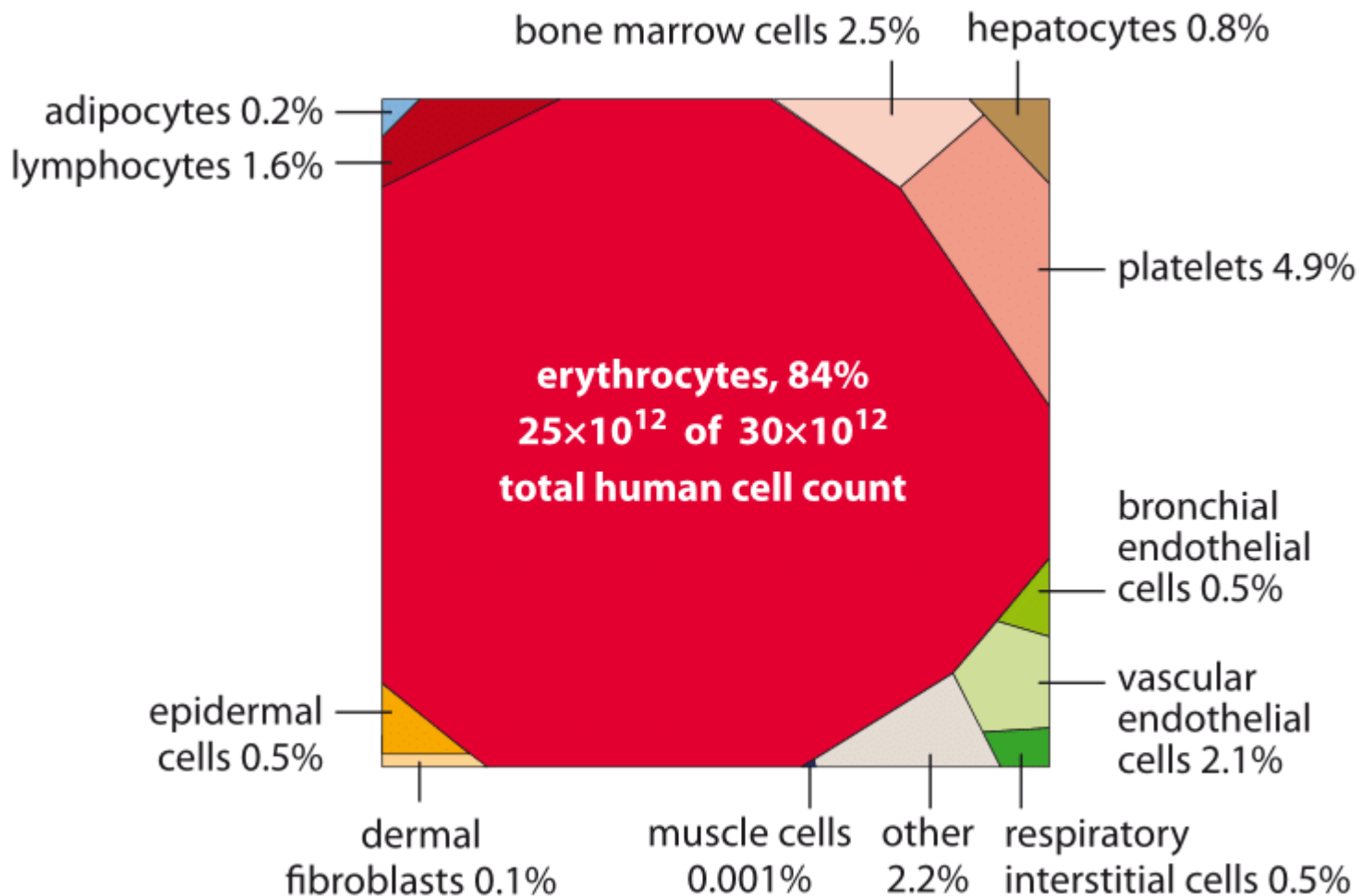
# Jaký podíl našeho těla tvoří krevní buňky?

number of cells in the human body



$$N \approx \frac{M}{m} = \frac{100 \text{ kg}}{10^{-12} - 10^{-11} \text{ kg}} = 10^{13} - 10^{14}$$

# Jaký podíl našeho těla tvoří krevní buňky?



## Jaký podíl našeho těla tvoří krevní buňky?

Typ buňky	Počet/ $\mu$ l krve*	Fyziologické rozmezí**
erythrocyty	5 milionů (muži) 4,5 milionů (ženy)	$4,3-5,3 \cdot 10^{12}/l$ (0,5–2 % retikulocytů)
leukocyty	5 tisíc	$4-9 \cdot 10^9/l$
thrombocyty	250 tisíc	$150-300 \cdot 10^9/l$
	Rozdělení leukocytů v %	Fyziologické rozmezí v %**
neutrofilní granulocyty	60 (z toho 5 % tyček)	55–70
eosinofilní granulocyty	3	2–5
bazofilní granulocyty	< 1	0–1
monocyty	6	3–8
lymfocyty	30	18–40

- hemoglobin 120–160 g/l krve
- celková bílkovina 60–80 g/l plasmy (z toho 65 % albuminu)
- bilirubin < 25 mmol/l plasmy

\* průměrná hodnota ( $\mu$ l =  $mm^3$ )

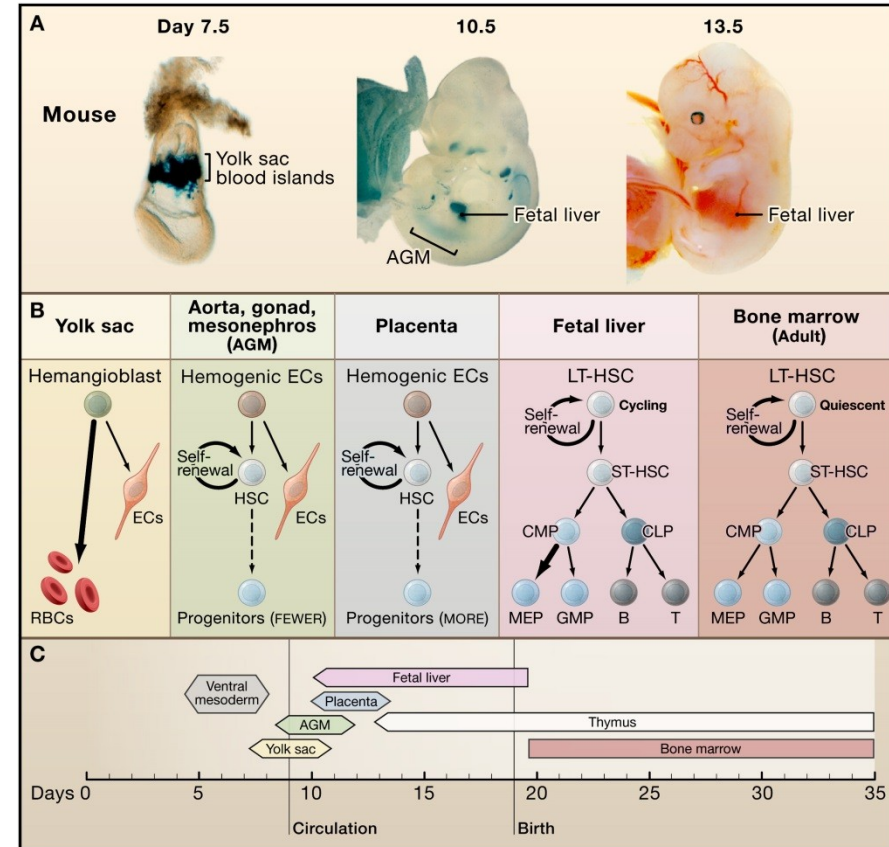
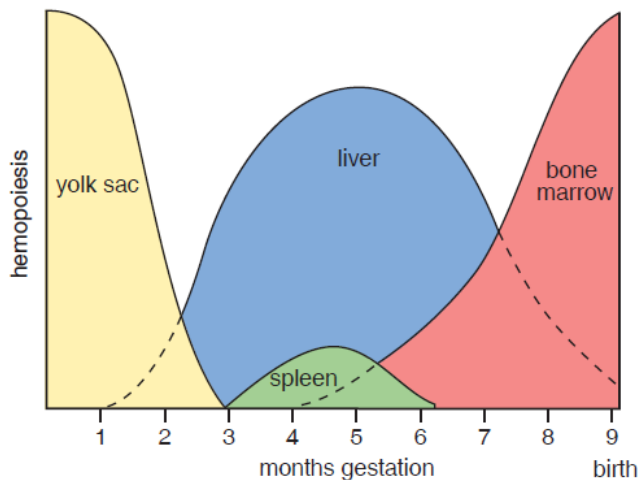
\*\* doplněno podle hodnot uváděných v ČR

## Hematopoéza

- **proces tvorby krevních buněk proliferací a diferenciací jejich prekurzorů**
- Produkce dostatečného množství krevních buněk vyžaduje
  - proliferaci buněk mitotickým dělením
  - diferenciací buněk během jejich specializace
- Plně diferencované buňky již většinou nemohou proliferovat.

## Hematopoetické orgány

- **Embryo:** žloutkový vak, játra, slezina
- **Fetus:** játra, slezina, kostní dřeň
- **Po narození:**
  - kostní dřeň
    - většina krevních buněk (erytrocytů, granulocytů, monocytů)
    - Trombocyty
  - lymfatické uzliny, thymus, slezina a další orgány s výskytem lymfatických folikulů
    - lymfocyty



Cell 2008 132, 631-644DOI: (10.1016/j.cell.2008.01.025)



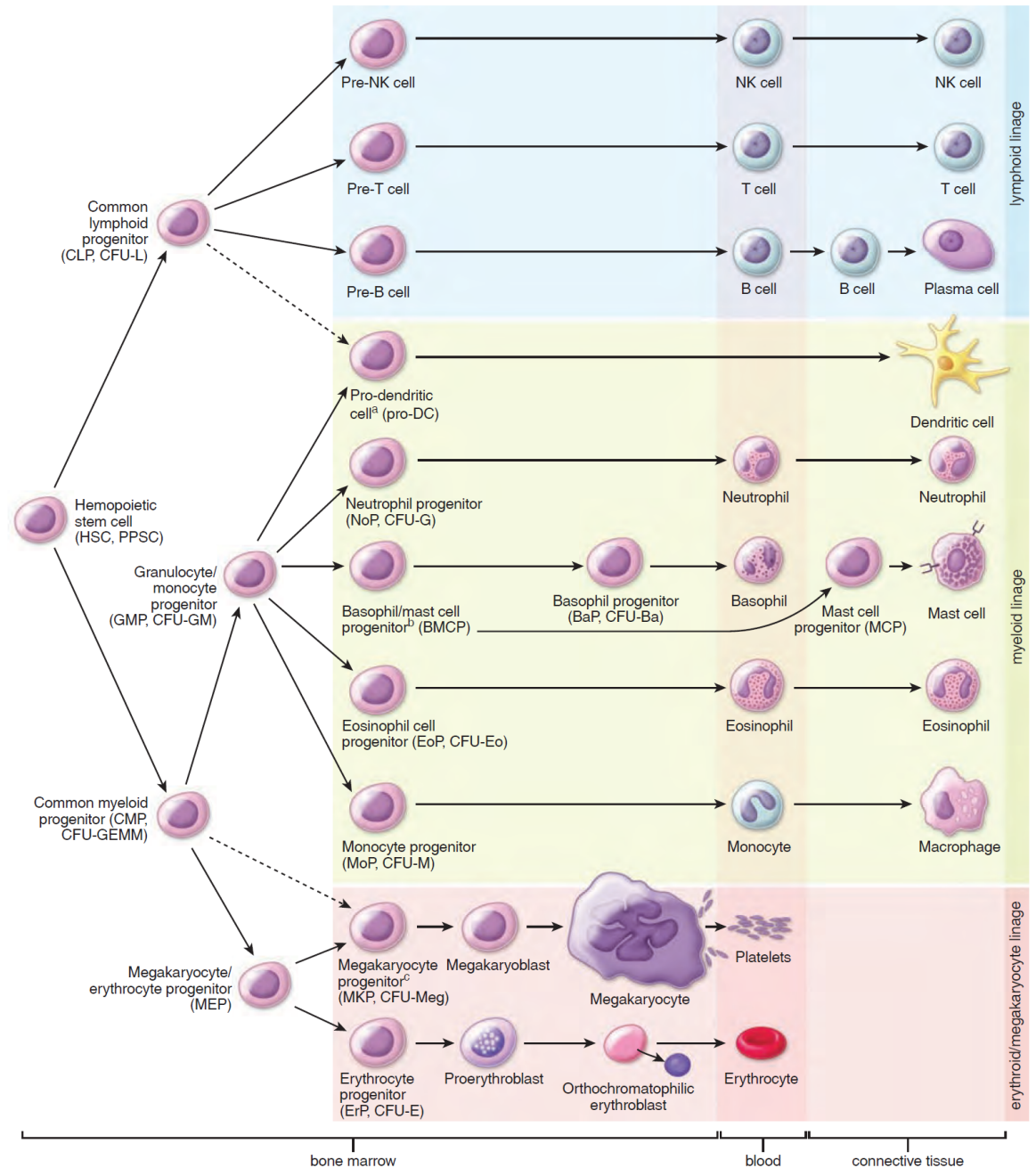
# Větvě hematopoézy

## Lymphoidní:

produkce T lymfocytů  
produkce B lymfocytů

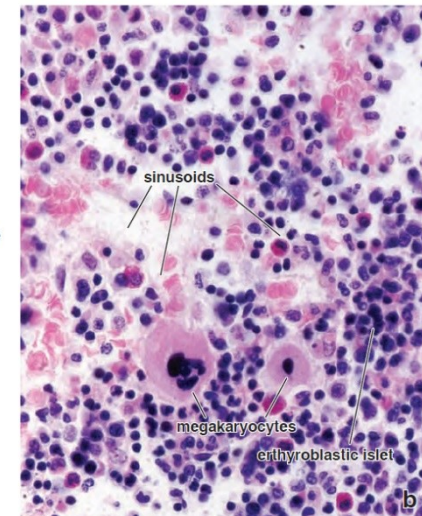
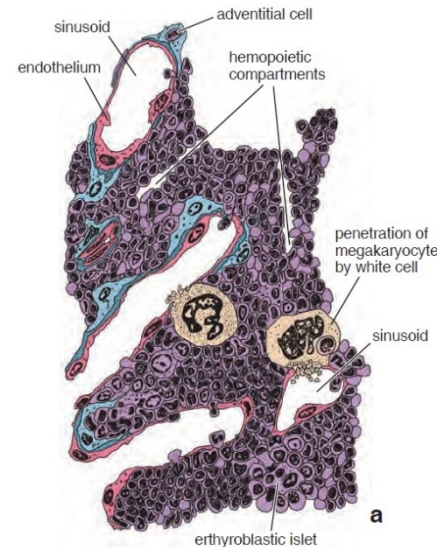
## Myeloidní:

erythropoéza  
monocytopoéza  
granulopoéza  
(eosinopoéza, basopoéza)  
trombocytopoéza



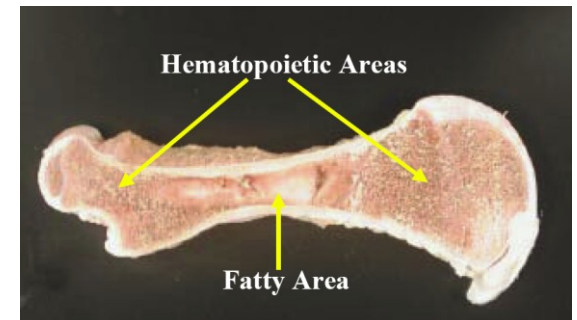
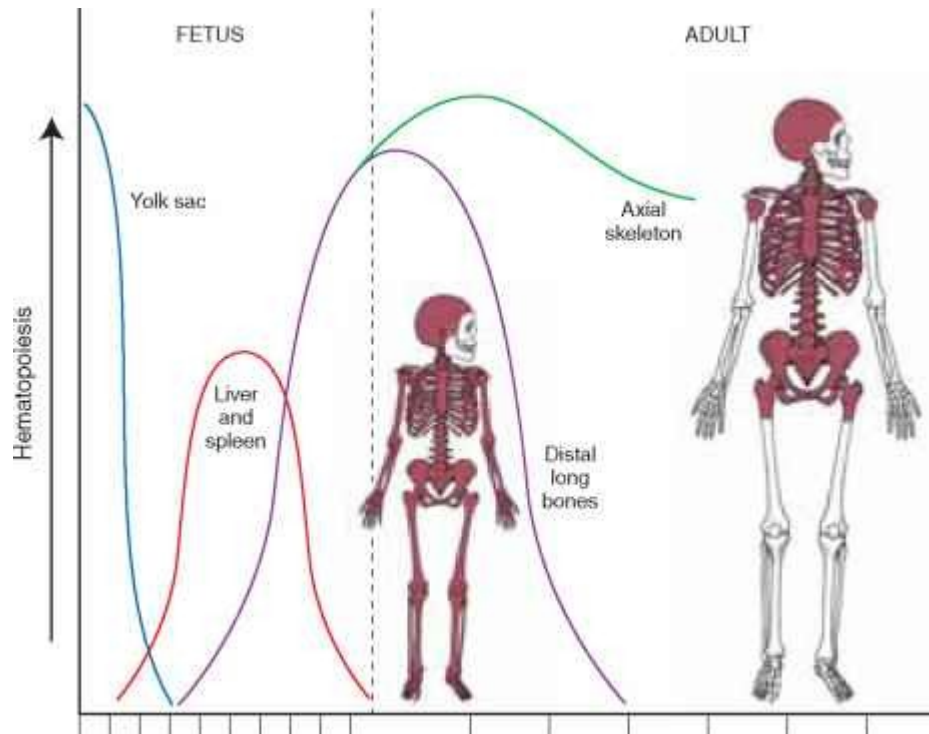
# Kostní dřeň

- ▶ 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 a adipocity.
- ▶ Stromální buňky, makrofágy a endoteliální buňky spolu s hematopoetickými buňkami produkují růstové faktory regulující proliferaci a diferenciaci buněk.
- ▶ Strukturální molekuly vážou tyto růstové faktory, a tak udržují jejich vysokou koncentraci v kostní dřeni.
- ▶ **Rozlišujeme:**
  - červenou kostní dřeň – vlastní hematopoéza
  - bílou kostní dřeň – tuková tkáň



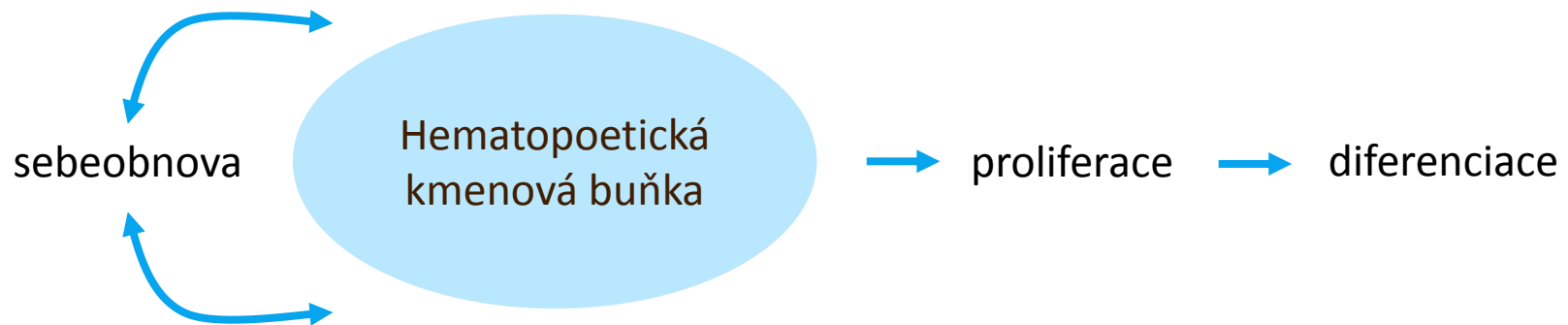
## Kostní dřeň a věk

- ▶ **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



## Hematopoetická kmenová buňka (HSC)

- 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**

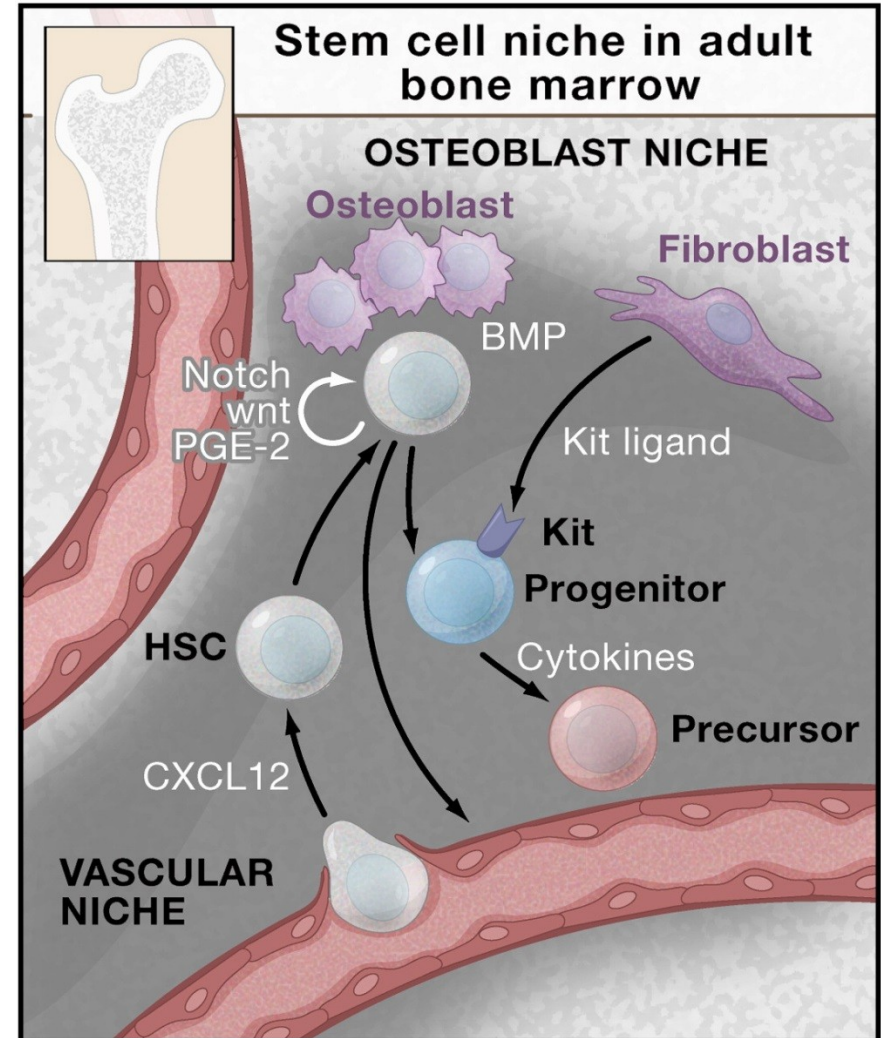
je již částečně diferencována a může dávat vznik jen dané buněčné linii (CFU).



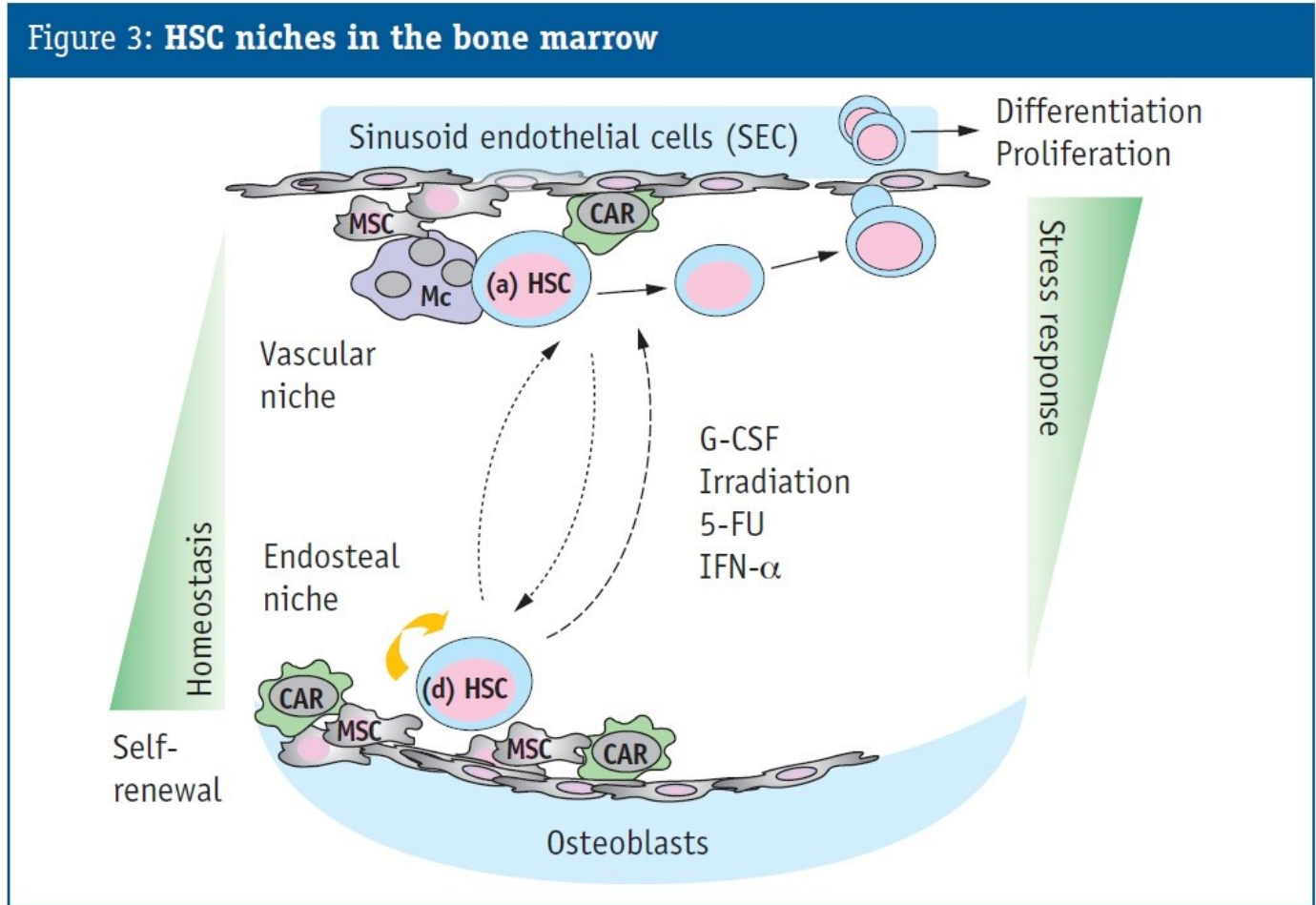
Téměř a zcela **zralé krevní buňky.**

# Hematopoetická kmenová buňka (HSC)

- Osteoblastická nika
- Vaskulární nika
- CXCL12 (**stromal cell-derived factor 1, SDF1**) reguluje migraci HSCs
- Stromální buňky podporují hematopoézu – např. produkcí c-Kit ligandu
- Další cytokiny – interleukiny (IL), trombopoetin (Tpo), erythropoetin (Epo) ovlivňují funkci progenitorů



# Hematopoetická kmenová buňka (HSC)



*(d): dormant HSCs, (a): activated HSCs; MSC: mesenchymal stem cells; CAR: CXCL12-expressing reticular cells; Mc: monocytes/macrophages*

# Hematopoetická kmenová buňka (HSC)

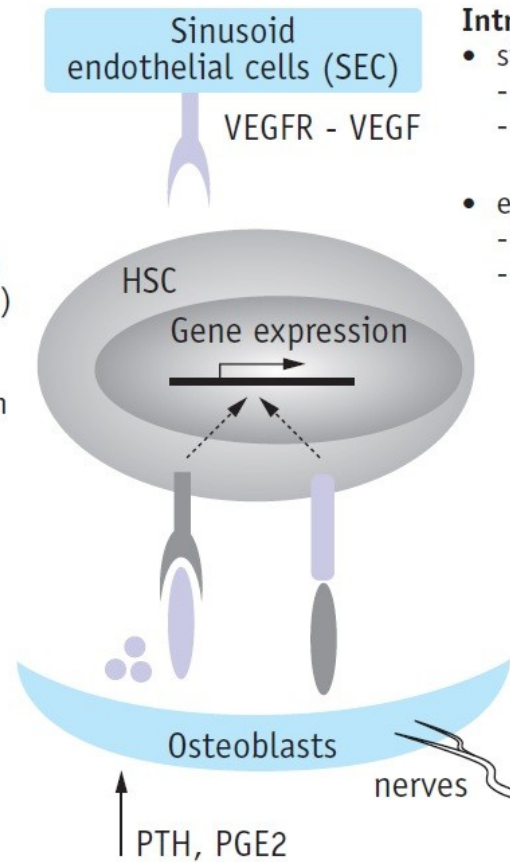
Figure 4: Regulatory mechanisms in HSC niches in the bone marrow

### Extrinsic mechanisms

- cytokines
- chemokines
- negative regulators (osteopontin)
- adhesion molecules
- proteases (MMP-9, cathepsin K)
- hormones (PTH, PGE2)
- sympathetic nerves
- oxygen status
- calcium concentration
- circadian rhythm

quiescence  
self-renewal  
expansion

Ang-1 - tie2  
SCF - c-kit  
Flt3-L - flt3  
TPO - mpl  
Wnt - frizzled  
jagged/Delta - Notch



### Intrinsic mechanisms

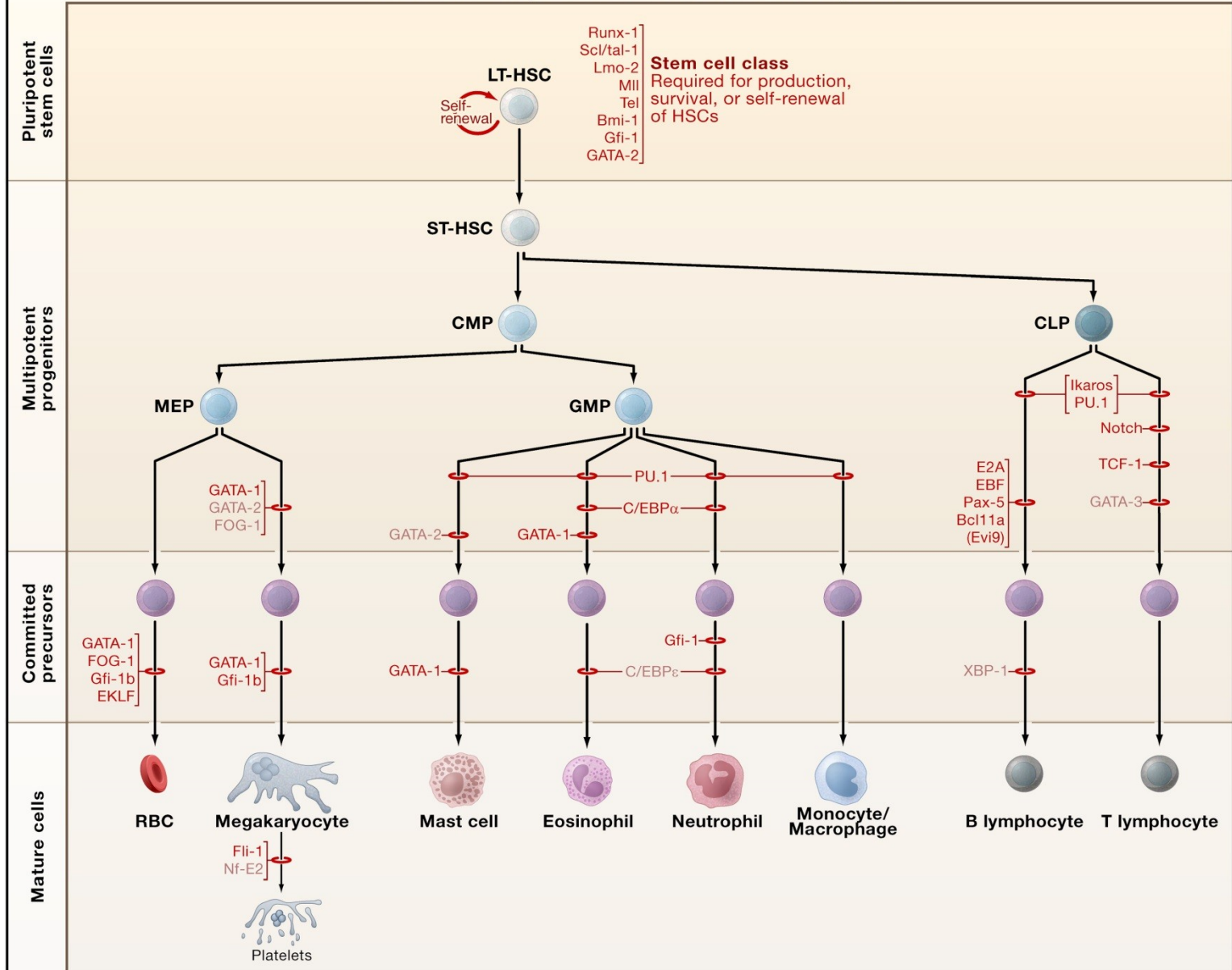
- signalling molecules
  - cytoplasmic
  - nuclear, including transcription factors
- epigenetic mechanisms
  - DNA/histone modif.
  - microRNAs

cell-cell  
adhesion  
migration

Cadherins  
VCAM - VLA  
ICAM - LFA  
CXCL12 - CXCR4  
HA - CD44



### Critical transcription factors for blood development



# Cytokiny v hematopoéze

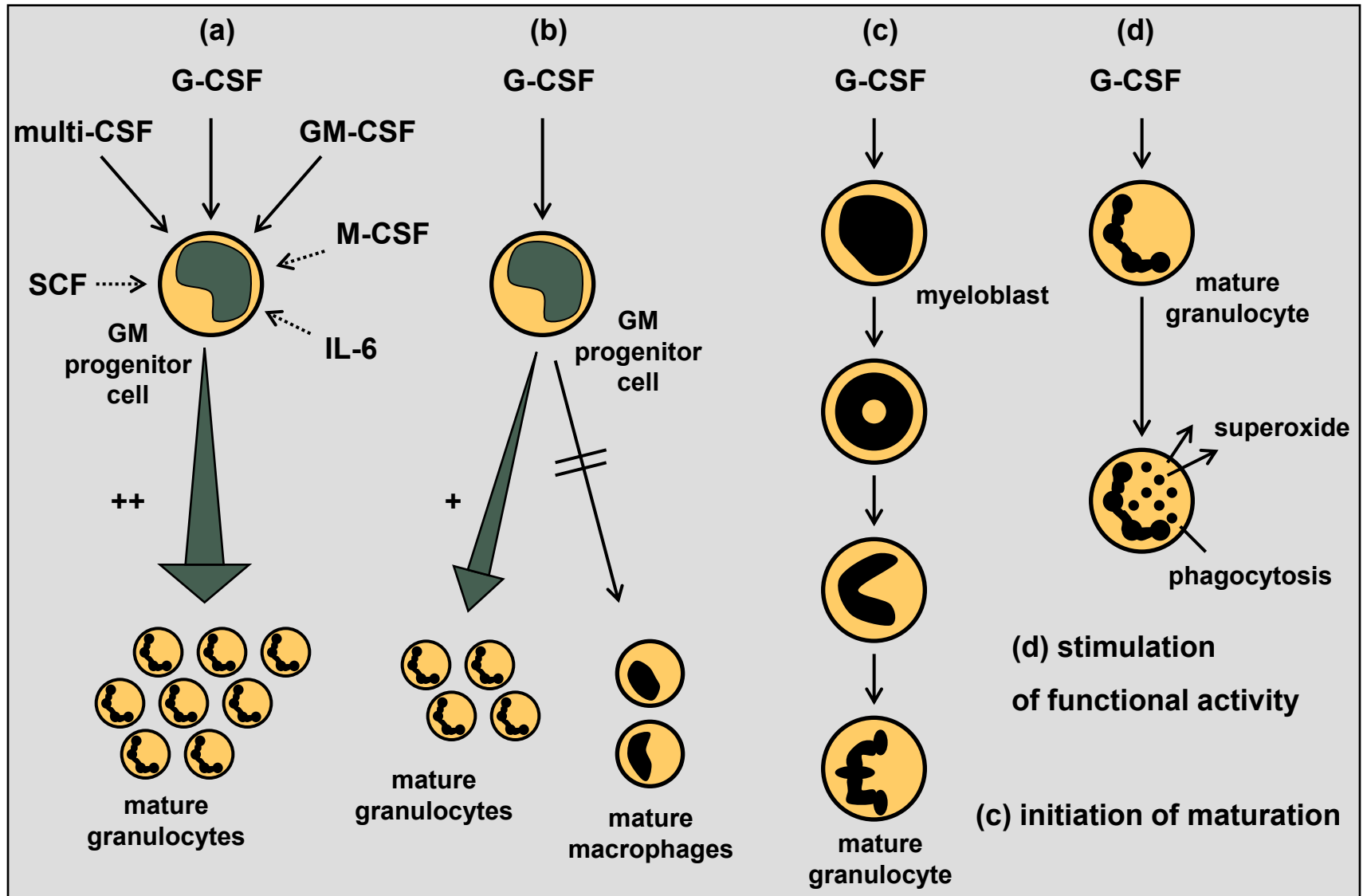
Cytokine <sup>a</sup>	Symbol	Source	Target
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	GM-CSF	T cells, endothelial cells, fibroblasts	CMP, ErP, GMP, EoP, BaP, MKP, all granulocytes, erythrocytes
Granulocyte colony-stimulating factor	G-CSF	Endothelial cells, monocytes	ErP, GMP, EoP, BaP, MKP
Monocyte colony-stimulating factor	M-CSF	Monocytes, macrophages, endothelial and adventitial cells	GMP, MoP, monocytes, macrophages, osteoclasts
Erythropoietin	EPO	Kidney, liver	CMP, MEP, ErP
Thrombopoietin	TPO	Bone marrow	MKP, megakaryocytes
Interferon- $\gamma$	IFN- $\gamma$	CD4 <sup>+</sup> T cells, NK cells	B cells, T cells, NK cells, neutrophils, monocytes
Interleukin 1	IL-1	Neutrophils, monocytes, macrophages, endothelial cells	CD4 <sup>+</sup> T cells, B cells
Interleukin 2	IL-2	CD4 <sup>+</sup> T cells	T cells, B cells, NK cells
Interleukin 3	IL-3	CD4 <sup>+</sup> T cells	CMP, ErP, GMP, EoP, BaP, MKP, all granulocytes, erythroid cells
Interleukin 4	IL-4	CD4 <sup>+</sup> T cells, mast cells	B cells, T cells, mast cells
Interleukin 5	IL-5	CD4 <sup>+</sup> T cells	EoP, eosinophils, B cells
Interleukin 6	IL-6	Endothelial cells, neutrophils, macrophages, T cells	CMP, ErP, GMP, B cells, T cells, macrophages, hepatocytes
Interleukin 7	IL-7	Adventitial cells of bone marrow	Early pre-B, pre-T cells
Interleukin 8	IL-8	Macrophages, endothelial cells	T cells, neutrophils
Interleukin 9	IL-9	CD4 <sup>+</sup> T cells	CD4 <sup>+</sup> T cells, CMP, ErP
Interleukin 10	IL-10	Macrophages, T cells	T cells, B cells, NK cells
Interleukin 11	IL-11	Macrophages	CMP, ErP, GMP, T cells, B cells, macrophages, megakaryocytes

<sup>a</sup>Hemopoietic cytokines include colony-stimulating factors (CSFs), interleukins, and inhibitory factors. They are almost all glycoproteins with a basic polypeptide chain of about 20 kilodaltons. Nearly all of them act on progenitor stem cells, lineage-restricted progenitor cells, committed cells, and maturing and mature cells. Therefore, the targets listed above are target lines rather than individual target cells.

## Cytokiny

- Nízká MW (< 80 kDa), často bývají glykosylovány (glykoproteiny)
- účastní se imunity a zánětu, kde regulují intenzitu a délku trvání odpovědi
- jsou produkovány - lokálně, po přechodnou dobu
- působí zejména autokrinně a parakrinně
- jsou vysoce účinné (pM)
- interagují vysoce specificky s povrchovými receptory
- po vazbě na receptory indukují přenos signálu vedoucí k transkripci cílových genů, **výsledný efekt je závislý na konkrétním kontextu**
- působí v síti, kde
  - svoje efekty vzájemně ovlivňují (zejm. svoji produkci)
  - indukují transmodulaci povrchových receptorů
  - mohou působit na buněčné funkce aditivně, synergicky anebo antagonisticky

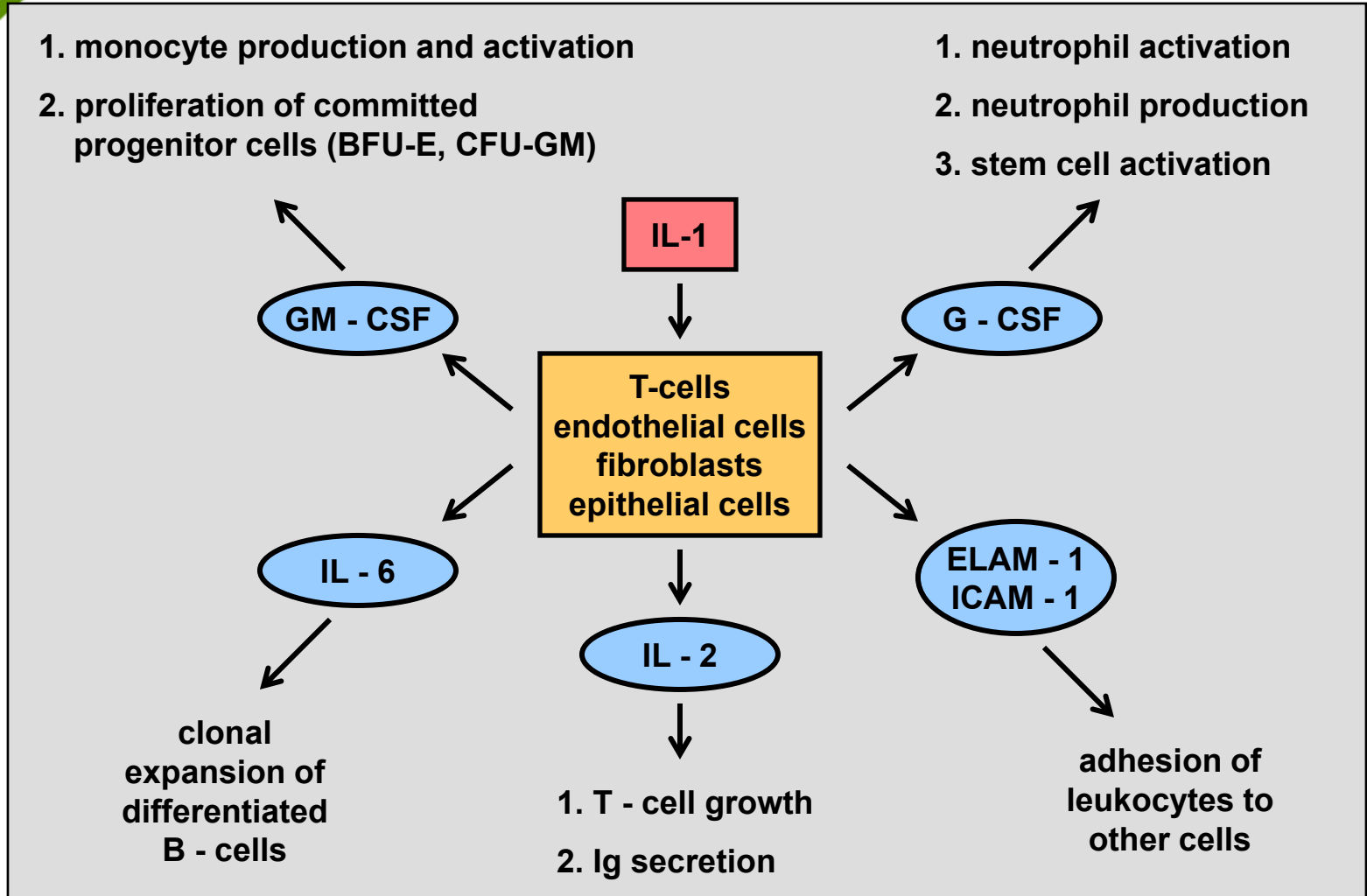
# Cytokiny jsou multifunkční



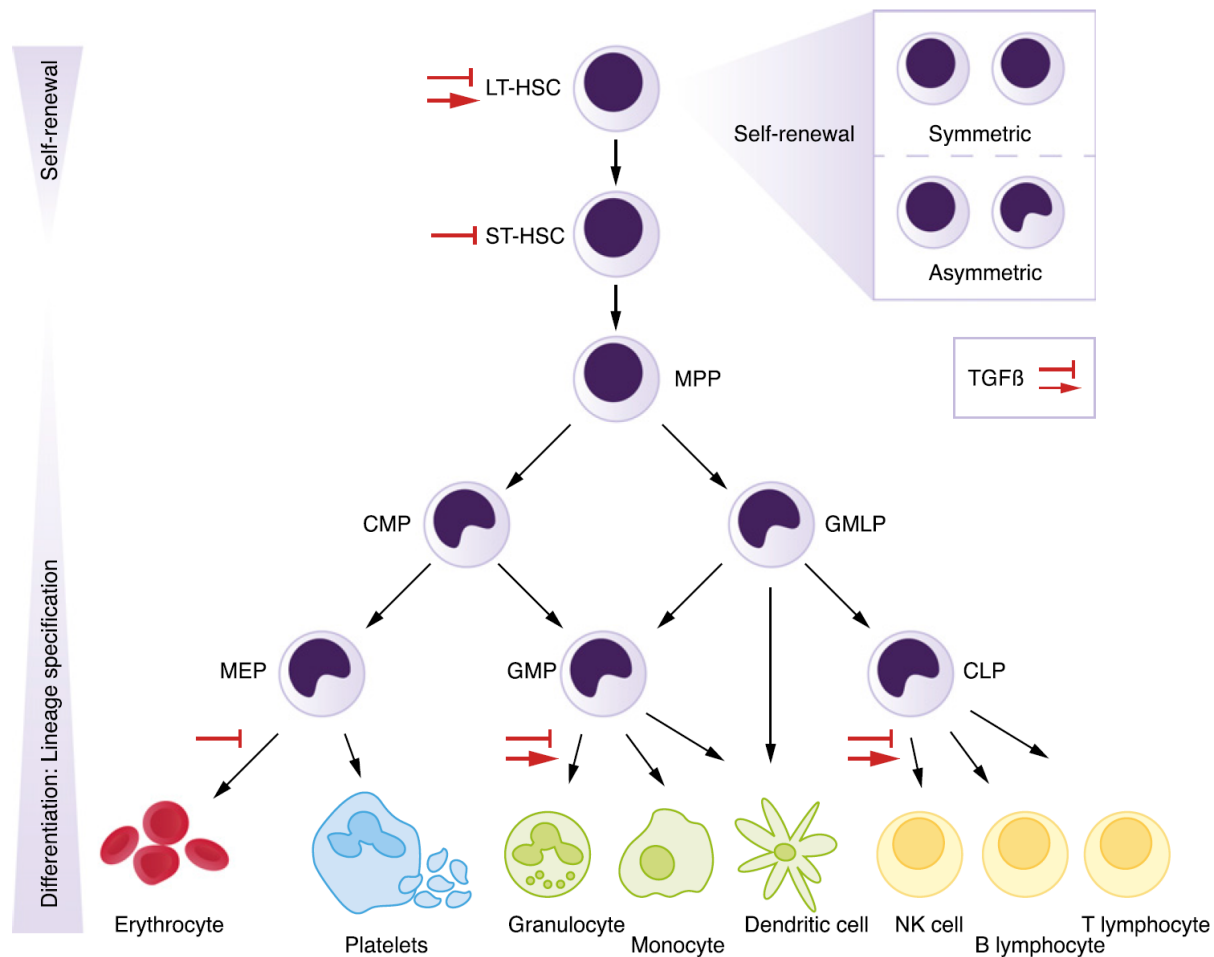
(a) cell production is dependent on regulator stimulation

(b) induction of commitment to form cells in a restricted lineage

# Úloha IL – 1 v hematopoéze



# Úloha TGF- $\beta$ v hematopoéze



## TGF- $\beta$ signaling in the control of hematopoietic stem cells

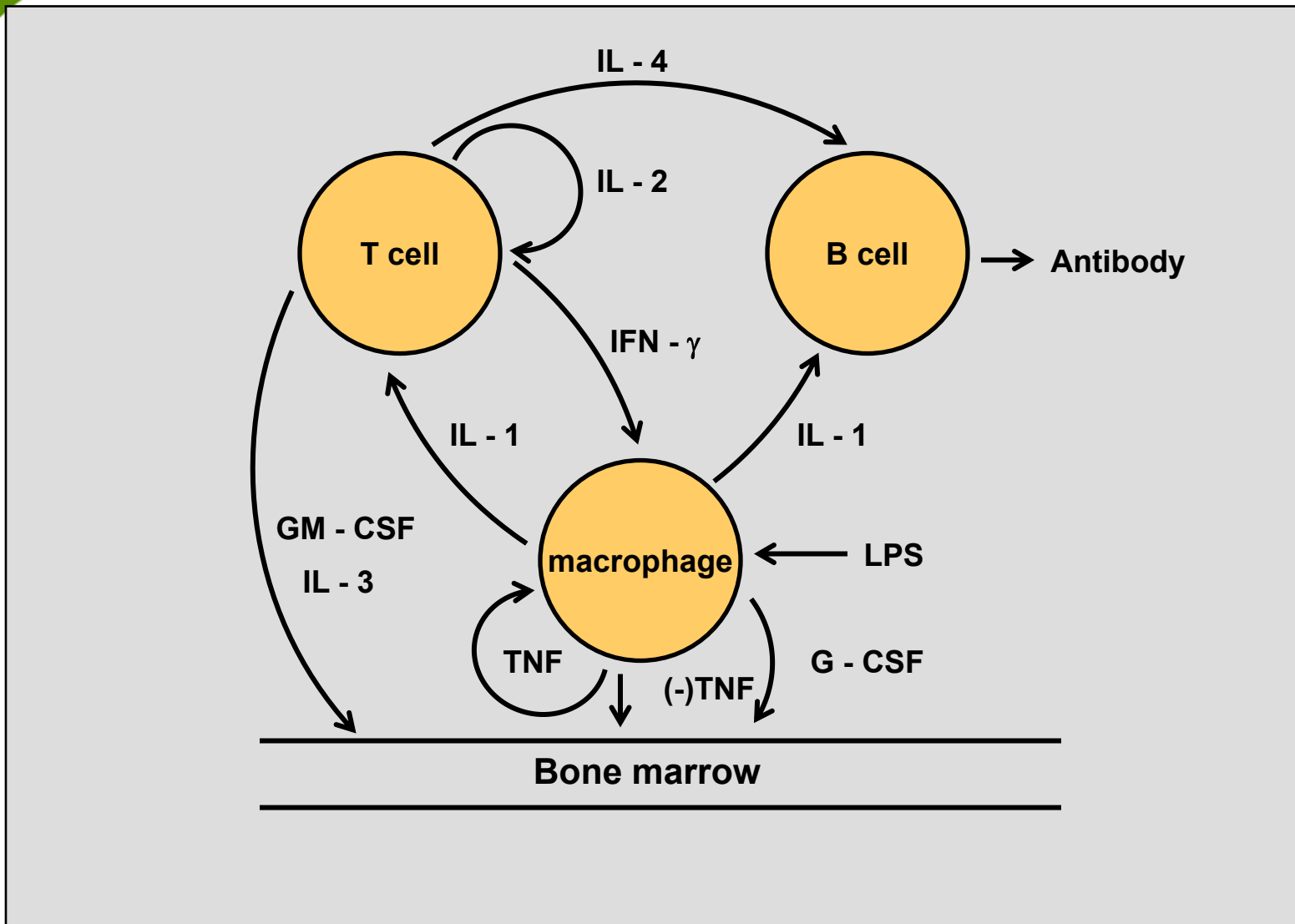
Ulrika Blank and Stefan Karlsson

Division of Molecular Medicine and Gene Therapy, Lund Stem Cell Center, Lund University Hospital, Lund, Sweden



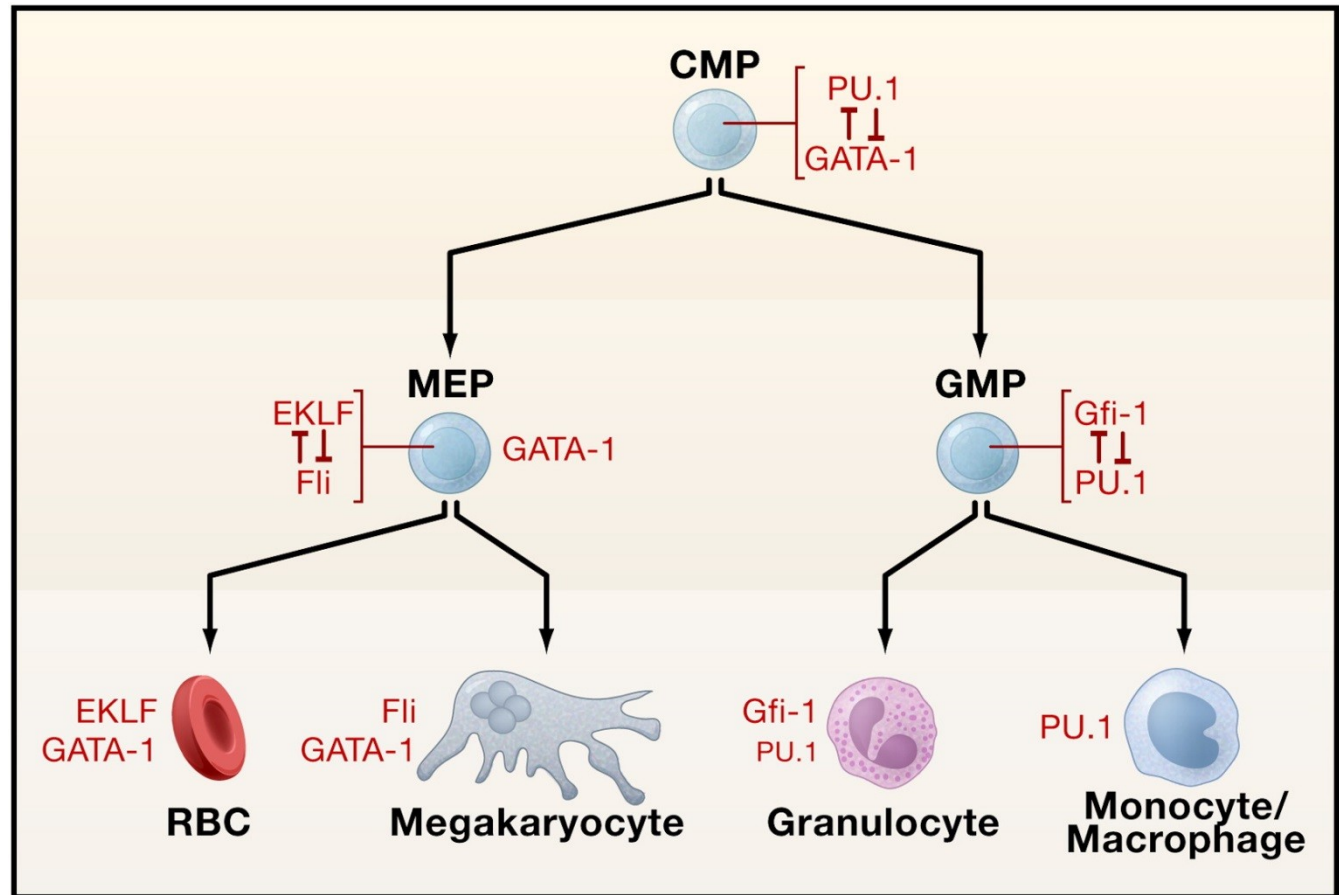
blood™

# Cytokiny působí v síti vzájemných interakcí



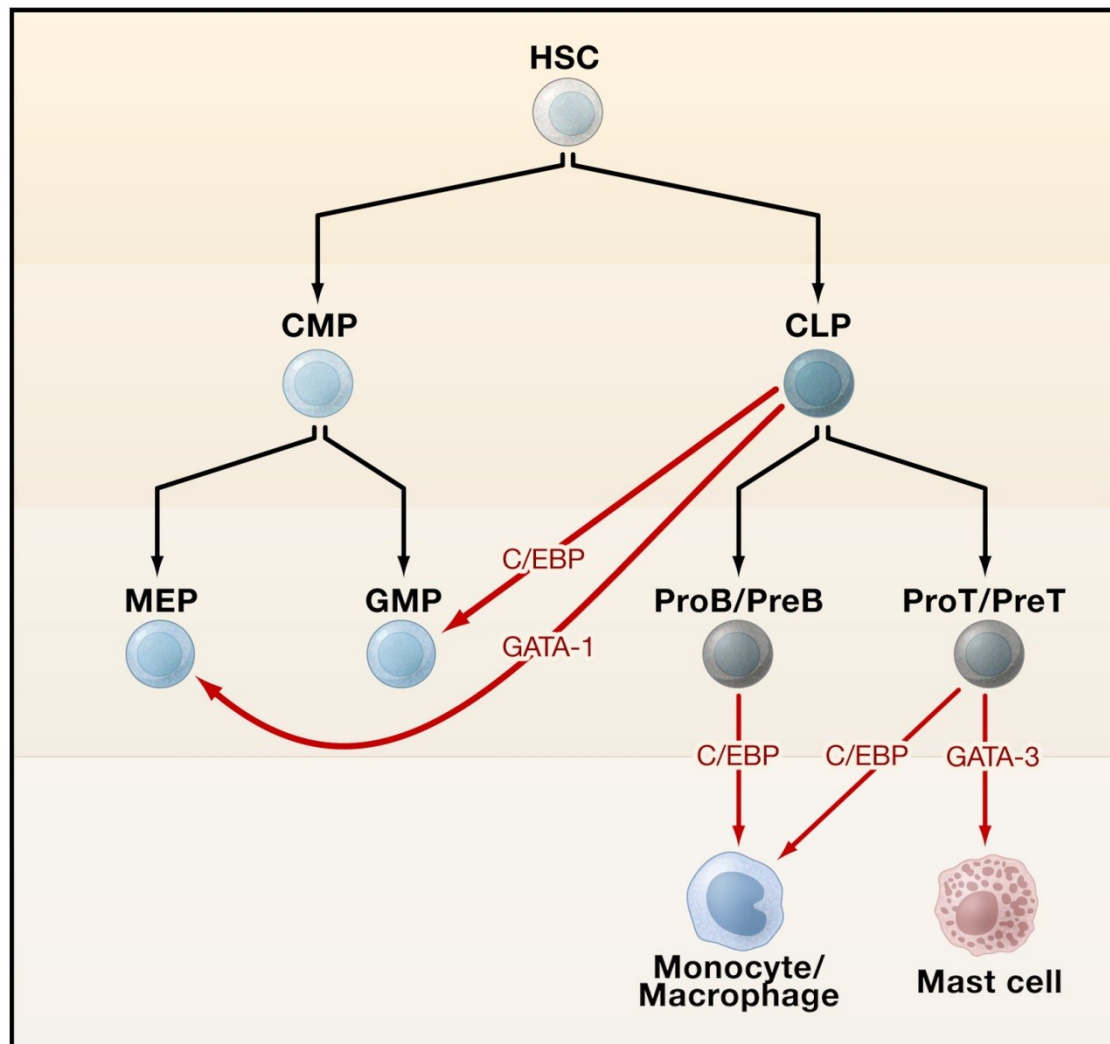
## Antagonismus transkripčních faktorů v liniové determinaci

Common myeloid progenitor (CMP)  
 Megakaryocyte-erythroid progenitor (MEP)  
 Granulocyte-macrophage progenitor (GMP)





# Reprogramace hematopoietických linií



# Imunofenotypizace


- **stanovení zastoupení jednotlivých subpopulací krevních elementů** (primárně leukocytů) na základě exprese vybraných **povrchových antigenů**, případně v kombinaci s intracelulární produkcí cytokinů a expresí intracelulárních antigenů.

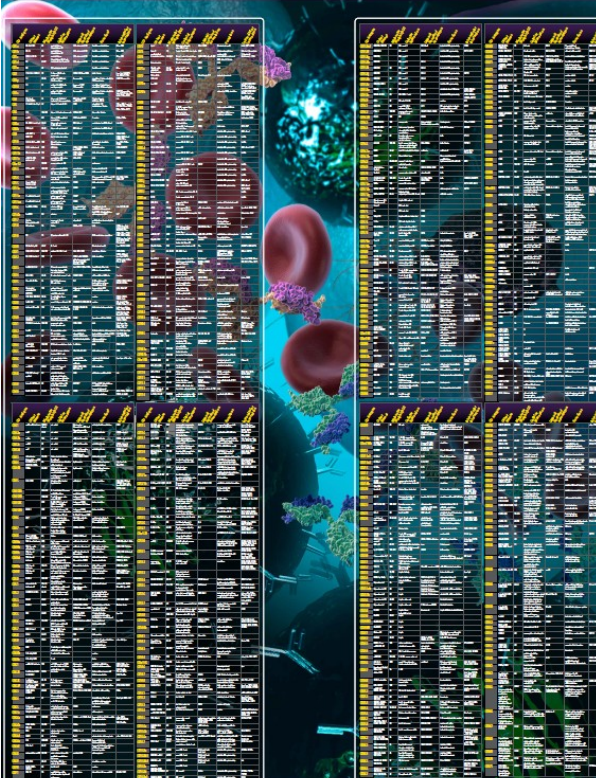
## CD („Cluster of Differentiation“)

- **systém označení povrchových molekul leukocytů.** Soubor povrchových molekul (znaků, antigenů) buněk mající stejný epitop, který lze identifikovat stejnou protilátkou.
- Pojí se s určitými funkcemi a vlastnostmi buňky. Většina CD má proto alternativní názvy vztahující se k jejich funkci nebo struktuře.
- Využívají se pro rozpoznávání buněčných populací při imunofenotypizaci.
- Dodnes definovány CD1 až CD350. Některá CD jsou skupinami příbuzných molekul – jednotlivé molekuly se pak označují písmeny (např. CD62L, CD62P, CD62E)

# CD molekuly

- ➔ [https://www.biolegend.com/cell\\_markers](https://www.biolegend.com/cell_markers)
- ➔ <http://www.hcdm.org/>

**Human CD Molecules** 



**biolegend.com**

**Contact BML-agenes**

BioLegend  
San Diego, CA 92121

1-800-368-9898  
www.biolegend.com  
info@biolegend.com  
support@biolegend.com  
sales@biolegend.com

**Mouse CD Molecules** 



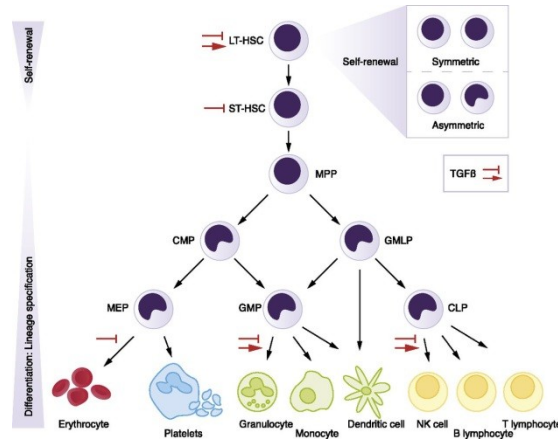
**biolegend.com**

**Contact BML-agenes**

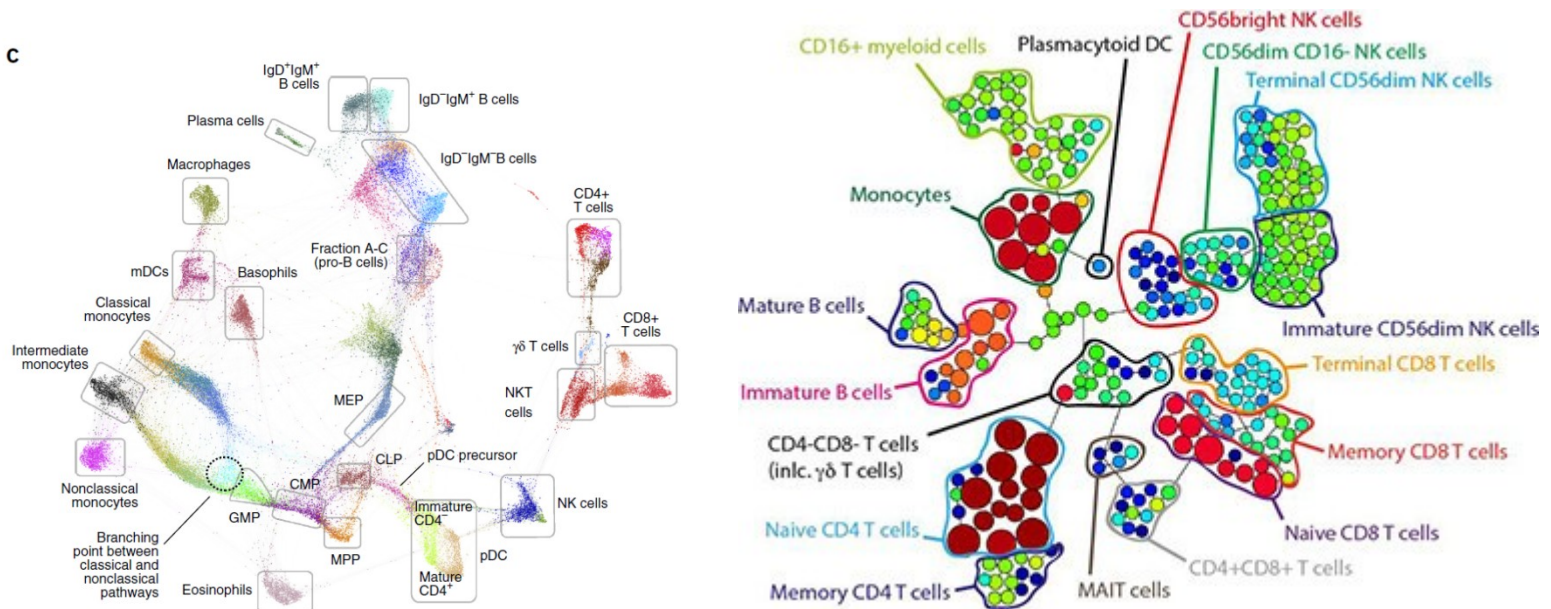
BioLegend  
San Diego, CA 92121

1-800-368-9898  
www.biolegend.com  
info@biolegend.com  
support@biolegend.com  
sales@biolegend.com

# The hematopoietic hierarchy – novel approaches

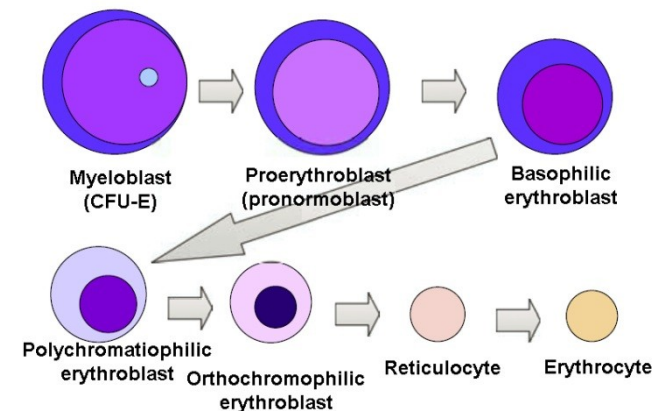
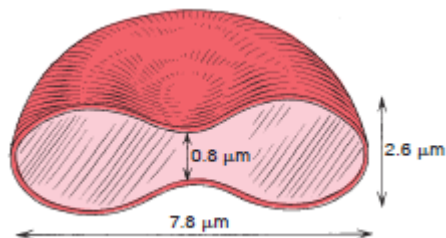


C



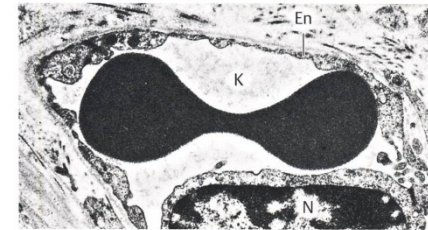
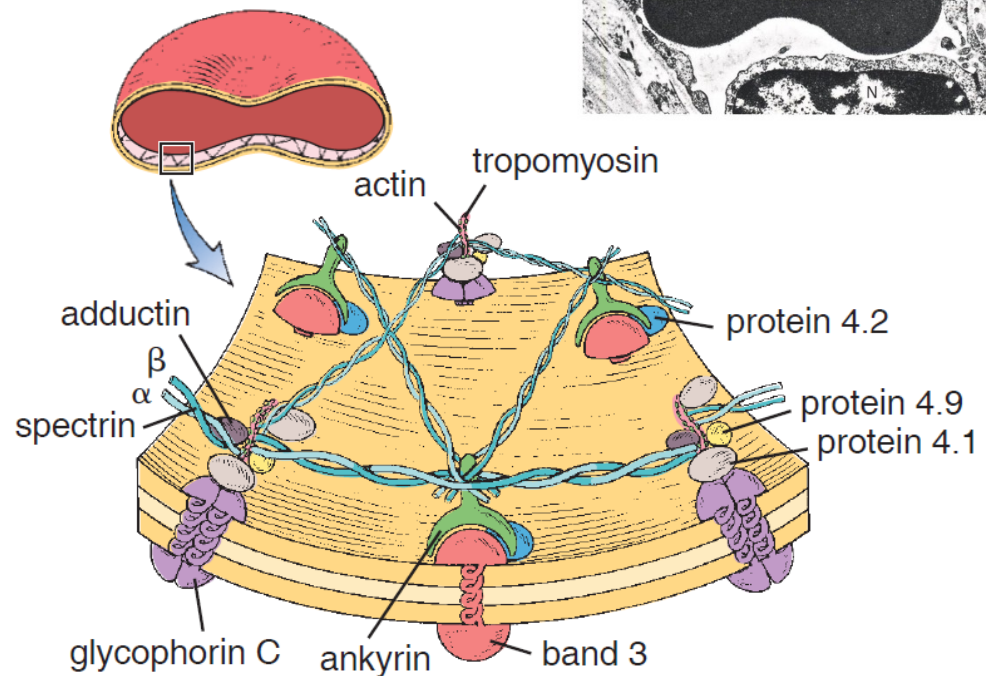
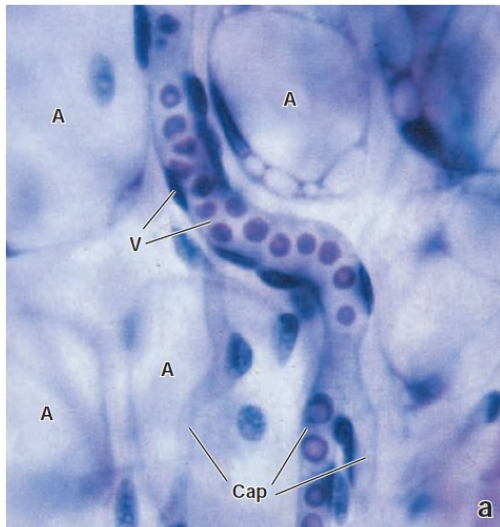
# Erytrocyty

- Buňky (bikonkávní disky,  $7,5 \mu\text{m}$ ) bez jádra a dalších organel (u savců), malé kondenzované jádro a organely u ptáků plazů, obojživelníků a ryb
- Vnikají z jaderných prekurzorových buněk
- Obsahují hemoglobin, 95% všech proteinů erytrocytu
- Vývoj v kostní dřeni cca 8 dní
- Doba života cca 120 dní
- Staré erytrocyty likvidovány makrofágy v kostní dřeni, v játrech a slezině



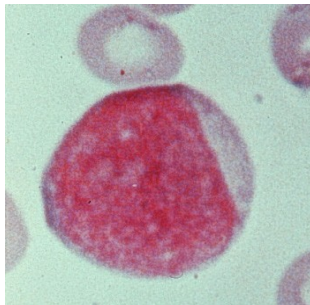
## Membránová organizace erytrocytu

- Plochá síť filament spektrinu propojena krátkými filamenti aktinu je ukotvena pomocí adaptorových proteinů k membráně
- Jsou pasivně tvarovatelné, důležité pro prostupnost kapilárami, stárnoucí buňky ztrácí flexibilitu

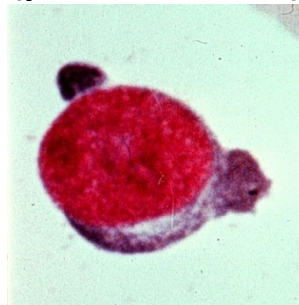


## Vývojová stádia erytrocytů

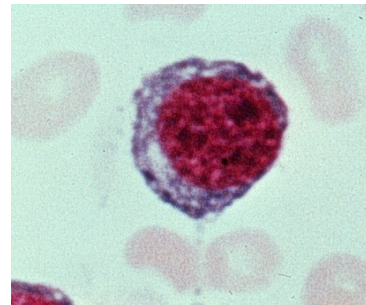
kmenová  
buňka



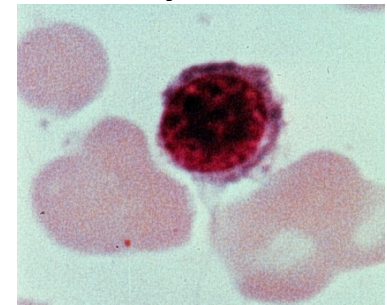
proerytroblast  
(pronormoblast)



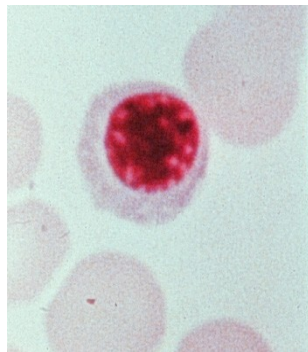
basofilní erytroblast



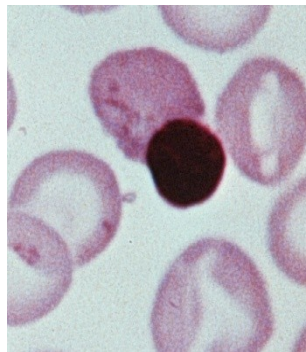
polychromatofilní  
erytroblast



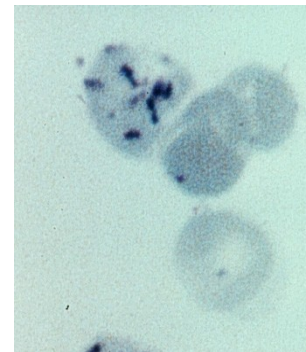
ortochromatofilní  
erytroblast  
(normoblast,  
metaerytroblast)



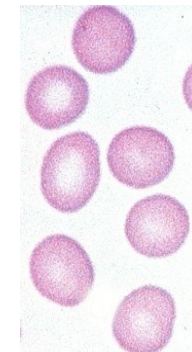
ortochromatofilní  
erytroblast  
extrudující jádro



reticulocyt  
(polychromatofilní  
erytrocyt)



zralý erytrocyt

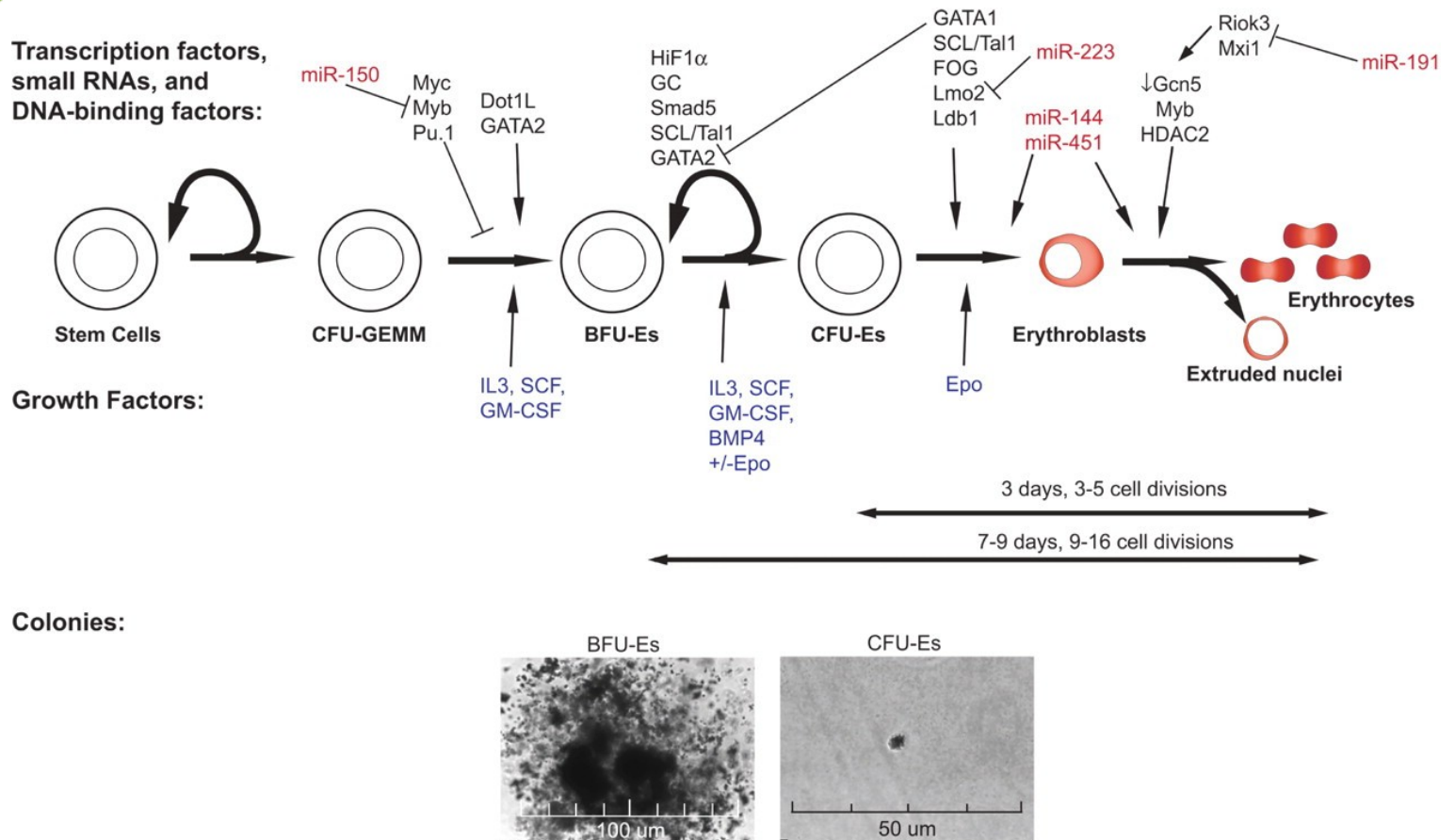


## Regulace erythropoézy

- **Obecné faktory**
  - hypoxie → erythropoietin (embryogeneze - játra, po narození v peritubulárních buňkách kortexu ledvin)
  - růstové faktory, hormony (testosteron vs. estrogeny)
  - vitamíny
- **Maturační faktory**
  - Vitamin B 12
  - Folic acid
- **Faktory nezbytné pro produkci hemoglobinu**
  - Vitamin C – napomáhá absorpci železa ( $Fe^{+++}$  -  $Fe^{++}$ )
  - Proteiny – aminokyseliny pro syntézu globinu
  - Železo a měď pro syntézu hemu
  - Vápník, kobalt, nikl

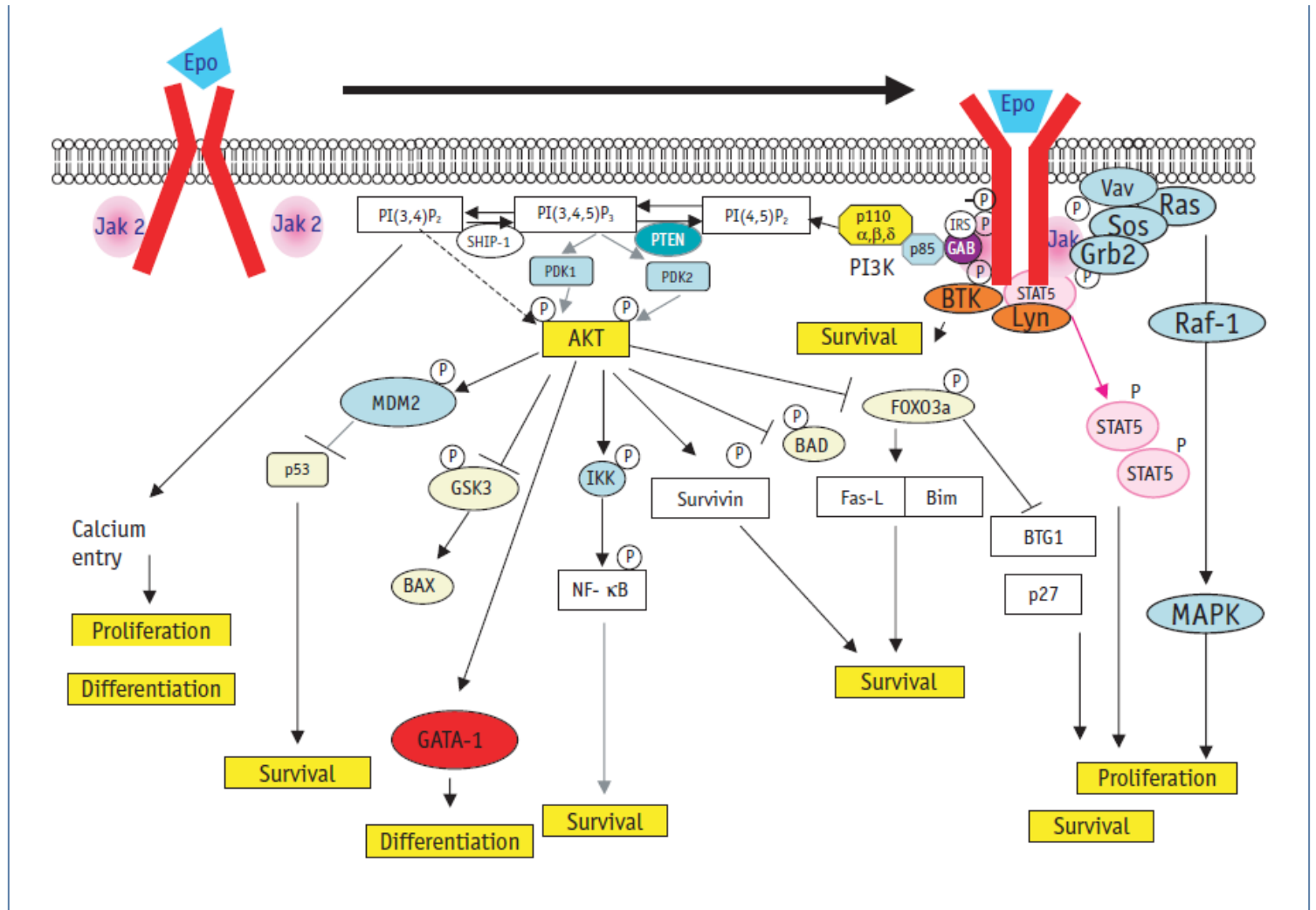


# Regulace erytropoézy

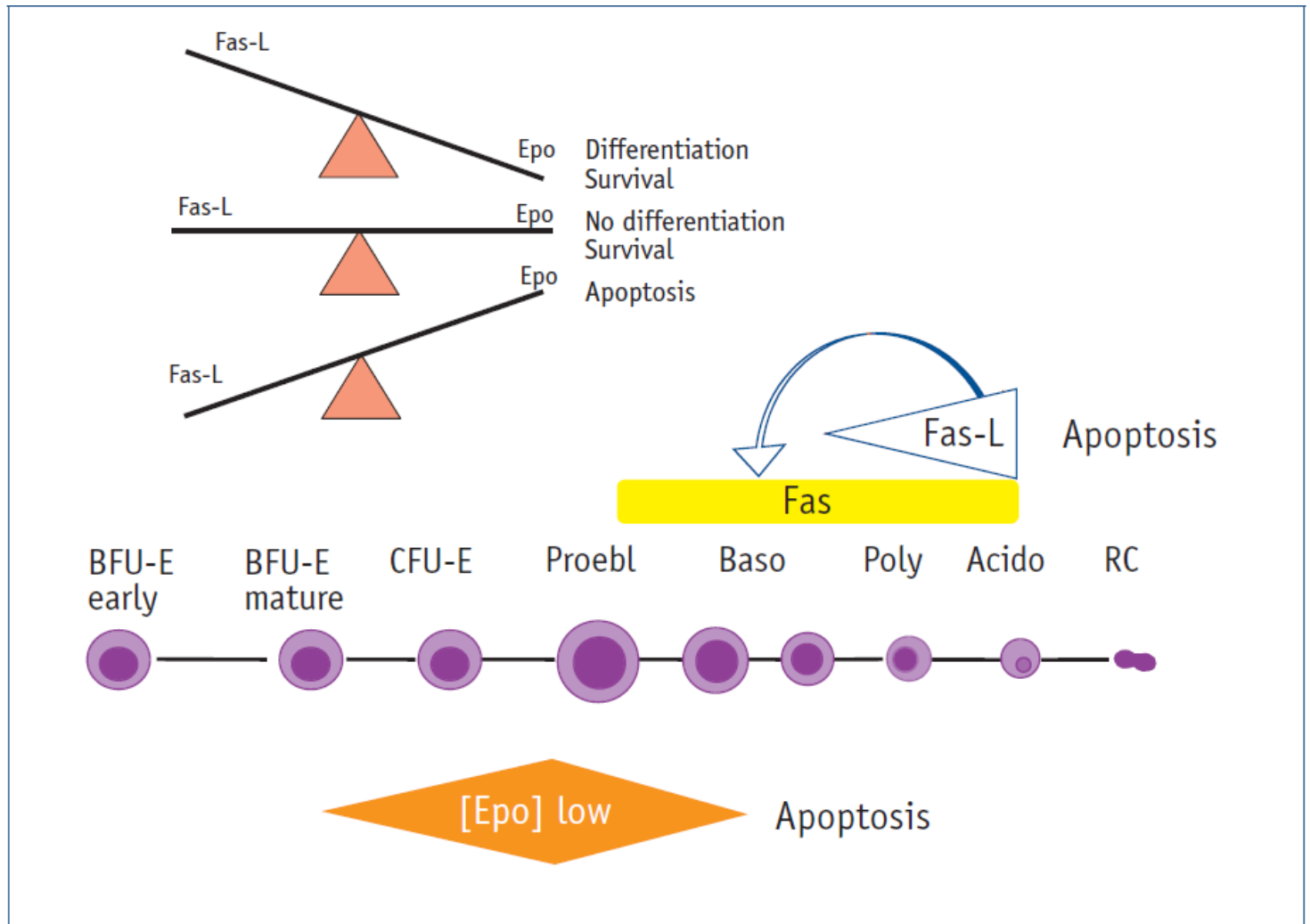


Shilpa M. Hattangadi et al. Blood 2011;118:6258-6268

# Erytropoéza a EpoR



# Regulace erytropoézy

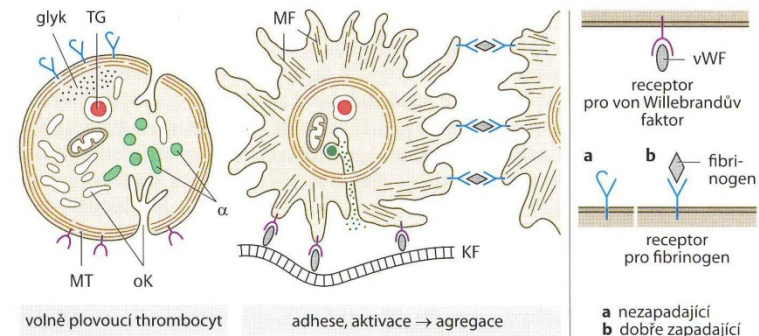
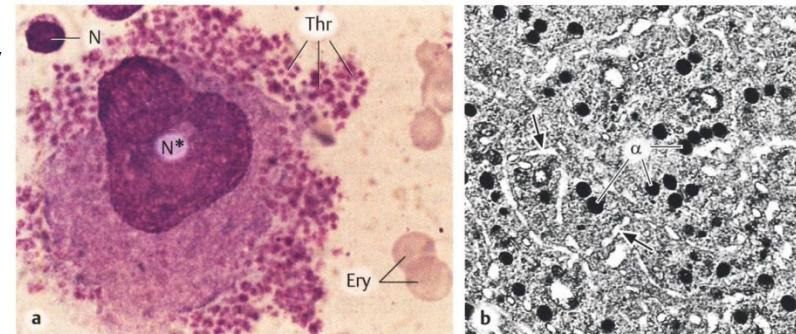




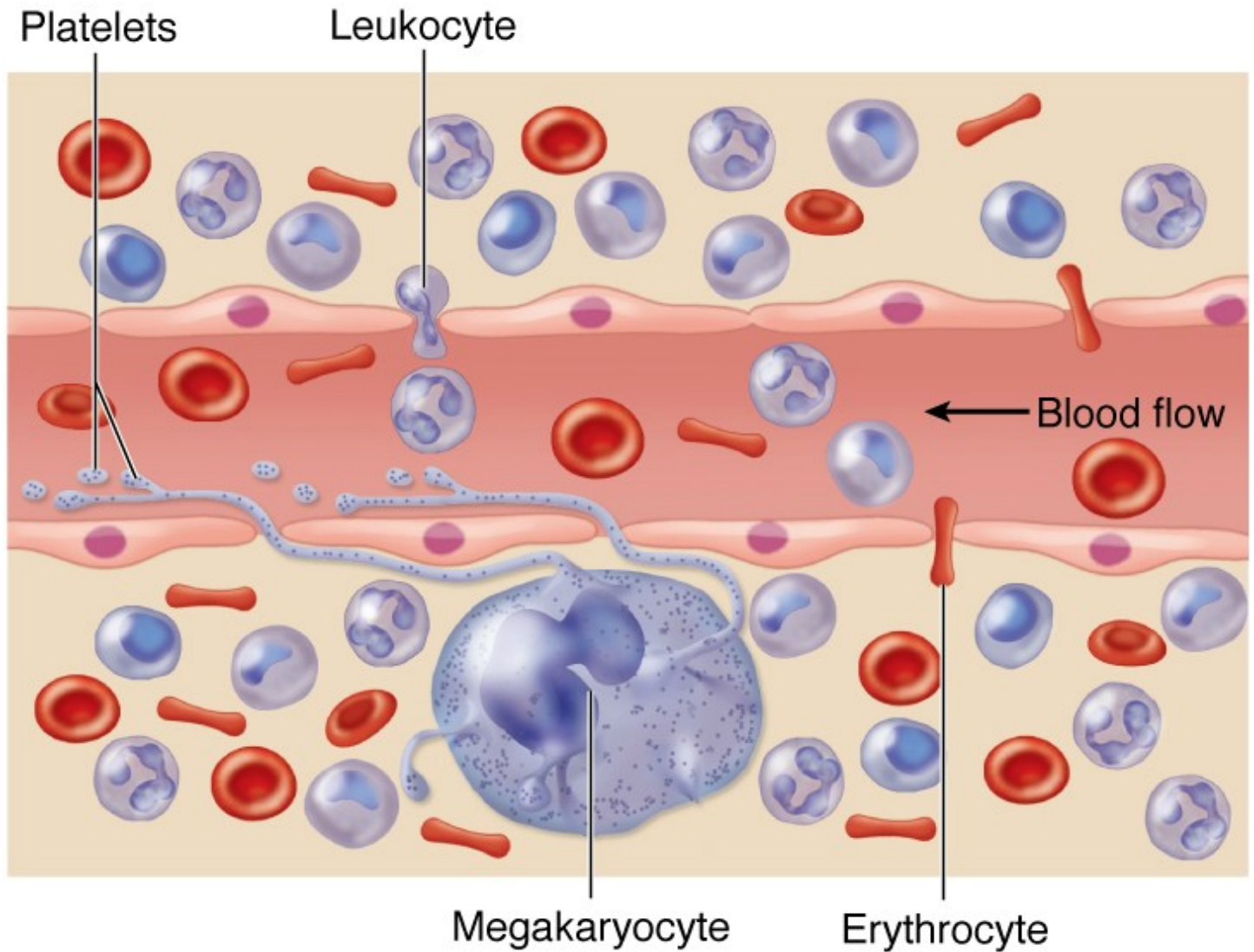
# Trombocyty

- ◆ Krevní destičky, 250 tis./ul
  - ◆ Klíčová role při srážení krve
  - ◆ Bejzaderné fragmenty megakaryocytů
  - ◆ postupné zvětšování buňky jako výsledek tzv. endomitózy (replikace chromosomů bez rozdělení jádra)
  - ◆ vznik obrovské polyploidní buňky (až 64 sad chromosomů) – megakaryocytu (až **150 μm**)
  - ◆ vznik cytoplazmatických granul
  - ◆ odštěpování fragmentů (trombocytů) z periferie (až 8 000 z jedné buňky)
  - ◆ stadia: megakaryoblast, promegakaryocyt, megakaryocyt
- ◆ V cirkulaci cca 10 dní, likvidace makrofágy sleziny

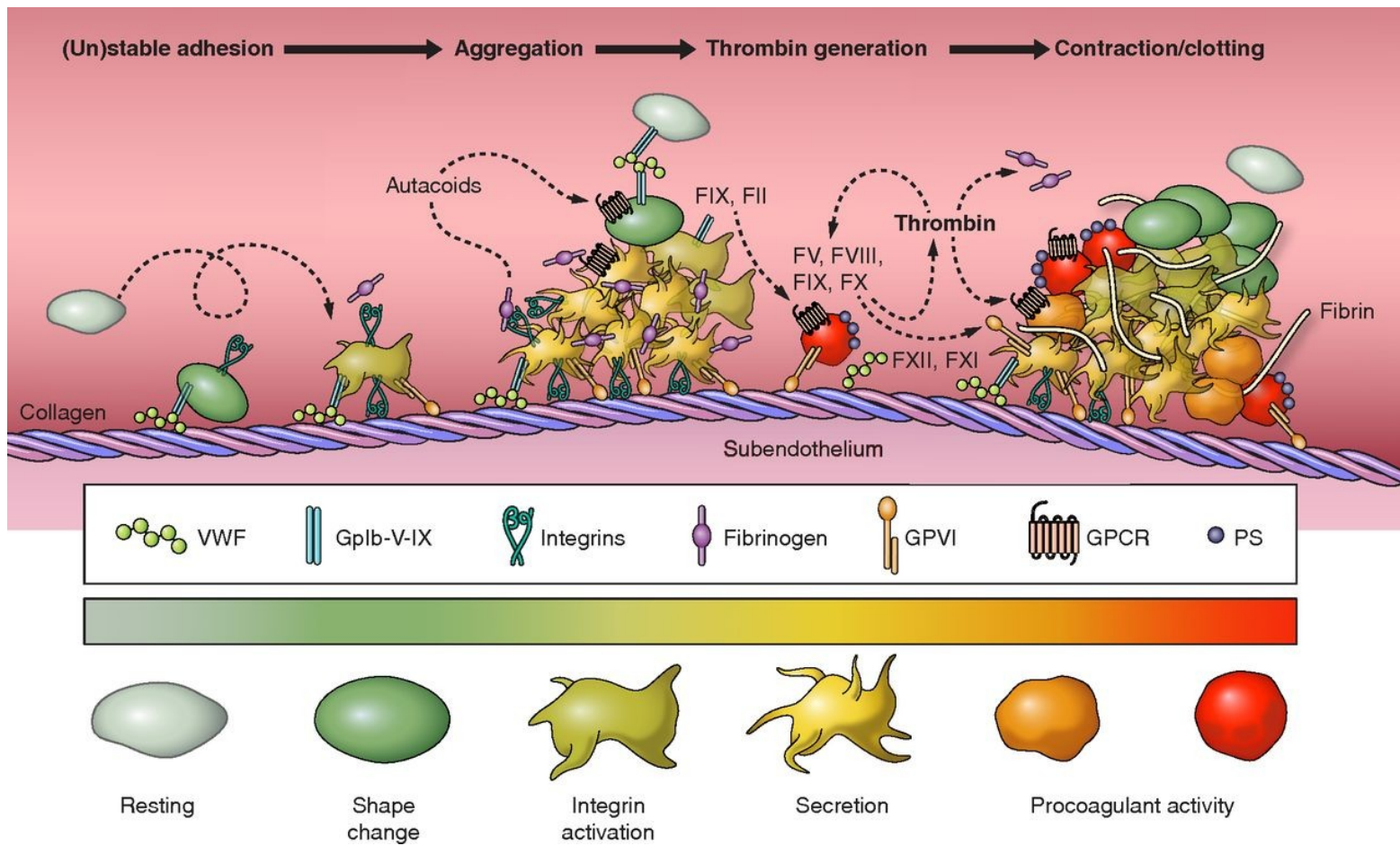
- ◆ Tvar bikonvexního disku, 2,5μm
- ◆ Tvar udržován mikrotubuly
- ◆ Na membráně receptory pro adhezi
- ◆ Obnažený kolagen při poranění cévy vyvolá adhezi - > aktivace, vytvoření pseudopodií a uvolnění granul



# Trombocyty



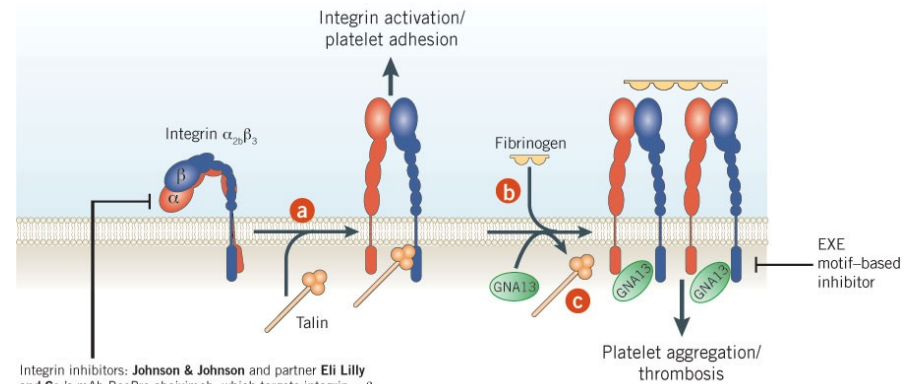
# Aktivace a adheze trombocytů



Henri H. Versteeg et al. *Physiol Rev* 2013;93:327-358

# Trombolýza

- léčebný proces, který má za cíl rozpuštění krevní sraženiny vzniklé v některé cévě (trombus), nebo zanesené do místa uzávěru krevním tokem z jiného místa (embolus)
- Aplikace látek která rozpouští krevní sraženiny, např. rekombinantních aktivátorů plazminogenu
- používá v akutních stavech, kdy je nutné sraženinu rozpustit rychle a účinně - ischemická mozková mrtvice, tepenný uzávěr na dolní končetině a klinicky se projevující masivní plicní embolie

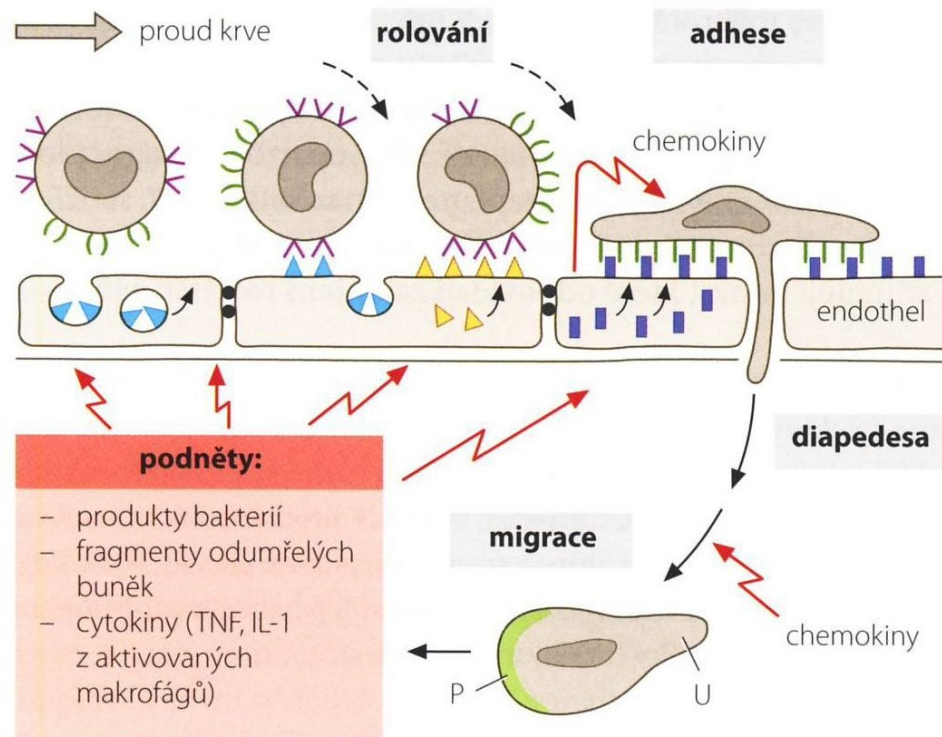


Integrin inhibitors: **Johnson & Johnson** and partner **Eli Lilly and Co.**'s mAb ReoPro abciximab, which targets integrin  $\alpha_{2b}\beta_3$  (CD49e/CD61) and integrin  $\alpha_{v}\beta_3$ , is marketed to treat angioplasty and to accompany percutaneous coronary interventions and is in Phase II to treat stroke. **Merck & Co. Inc.** markets Integrilin eptifibatid, a cyclic heptapeptide derived from a snake venom protein, and the nonpeptide antagonist Aggrastat tirofiban to treat coronary arterial indications and as a companion therapeutic for percutaneous coronary intervention. Both drugs target integrin  $\alpha_{2b}\beta_3$ .



# Leukocyty

- Slouží k obraně organismu v **intersticiu**, 5 tis./ul krve
- Granulocyty, monocyty, lymfocyty
- Cirkulaci opouštějí po krátké době (kromě lymfocytů) a zůstávají v extravasálním prostoru



## endothel:

- ▲ P-selektin exponovaný exocytosou
- ▲ nově syntetizovaný E-selektin
- adhezí molekuly produkované aktivovaným endothelem

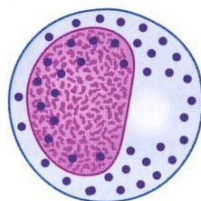
## leukocyt:

- ▲ ligand (glykoprotein) pro selektin
- ( ) integrin špatně zapadající
- || integrin dobře zapadající

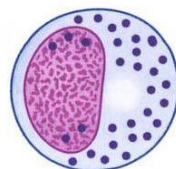
# Granulopoéza

- označení pro vývoj všech granulocytů (neutrofilních, eosinofilních a basofilních) nebo někdy jen vývoj neutrofilních granulocytů.
- Počáteční prekursori 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.

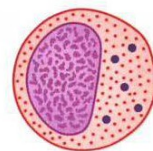
	CFU-G	→	MyBl	→	PMy	→	My, nezralý	→	My, zralý	→	MMy	→	tyčka	→	Segm
<b>procesy vývoje</b>	proliferace (cca 4 mitozy) + diferenciace						diferenciace			krev	inter- sticiium				
<b>trvání</b>	cca 5 d						cca 3 d			< 1 d	2–3 d				



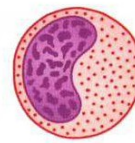
PMy



My, nezralý



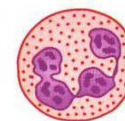
My, zralý



MMy



tyčka



Segm

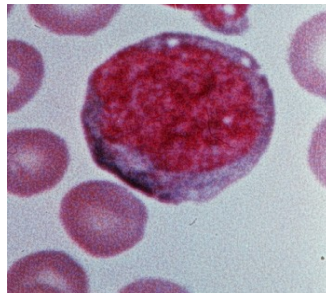
## Monocytopoéza

- obtížná identifikace stadií v běžném krevním nátěru
- monoblast, promonocyt, monocyt (vývoj trvá přibližně 55 hod.)
- změna tvaru jádra
- vývoj azurofilních granul (GER, GA)
- zralé vstupují do krve, cirkulují 8 - 16 hod., pak vstupují do tkání a dozrávají v různé typy makrofágů, které mají obvykle životnost několik měsíců

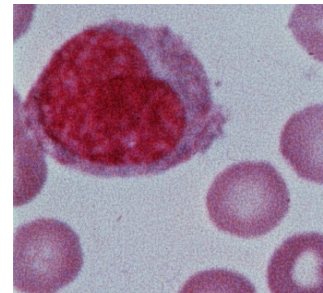
kmenová  
buňka



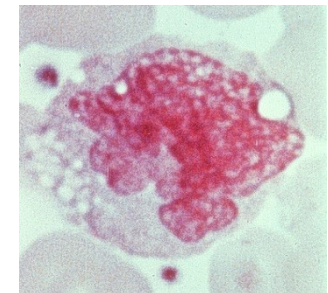
myeloblast



promonocyt

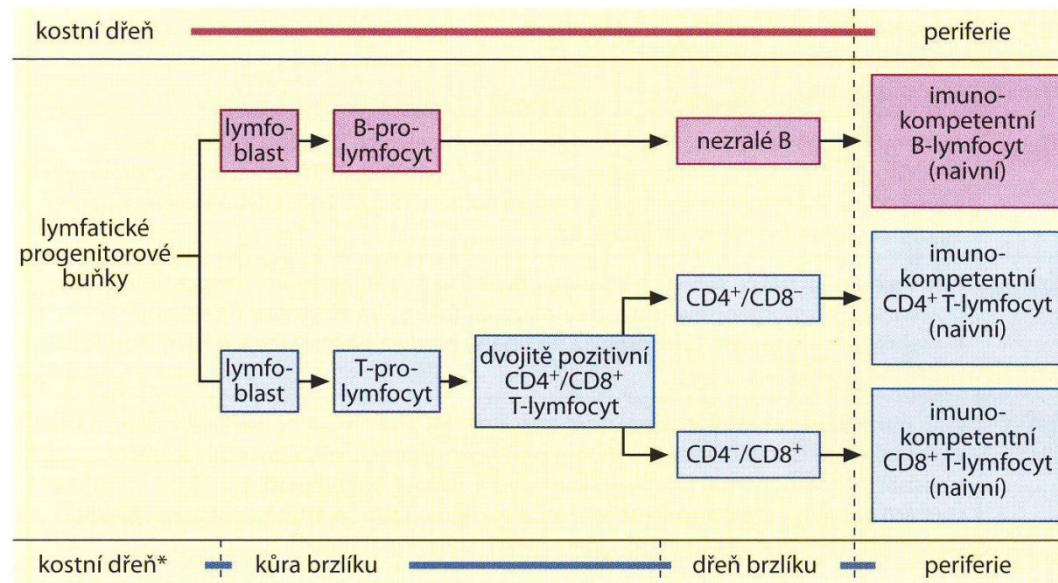


monocyt



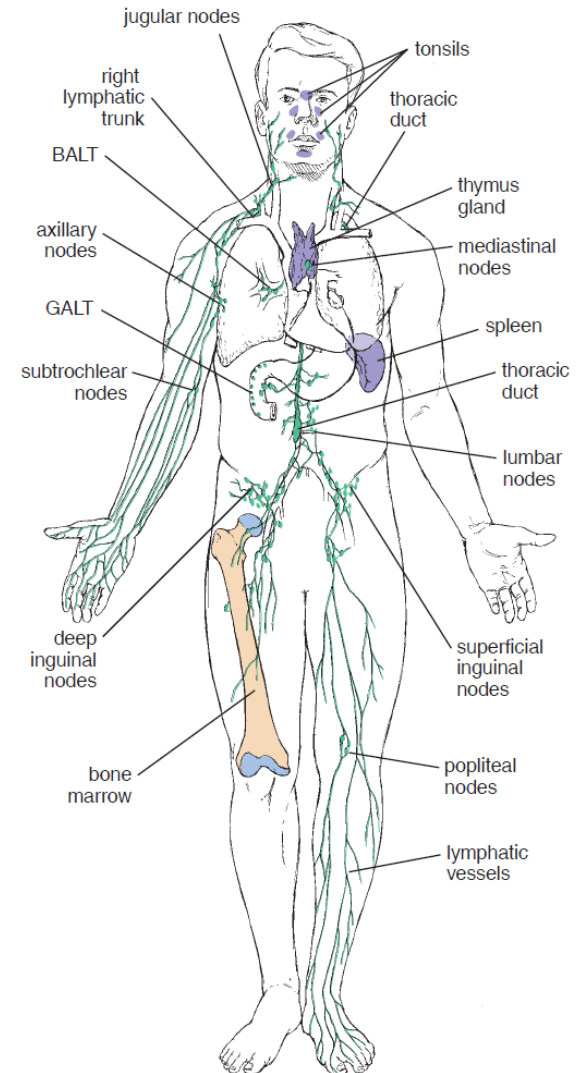
# Lymfocytopoéza

- progenitory všech lymfocytů vznikají v kostní dřeni
- některé migrují do thymu, kde se diferencují v T-lymfocyty
- ty, které zůstávají v kostní dřeni, se diferencují v B-lymfocyty a migrují do periferních lymfatických orgánů, kde se dále mohou množit (lymfatické uzliny, slezina)
- stadia: lymfoblast → 2-3 dělení → prolymfocyt (nemá ještě povrchové antigeny) → dělení → lymfocyt



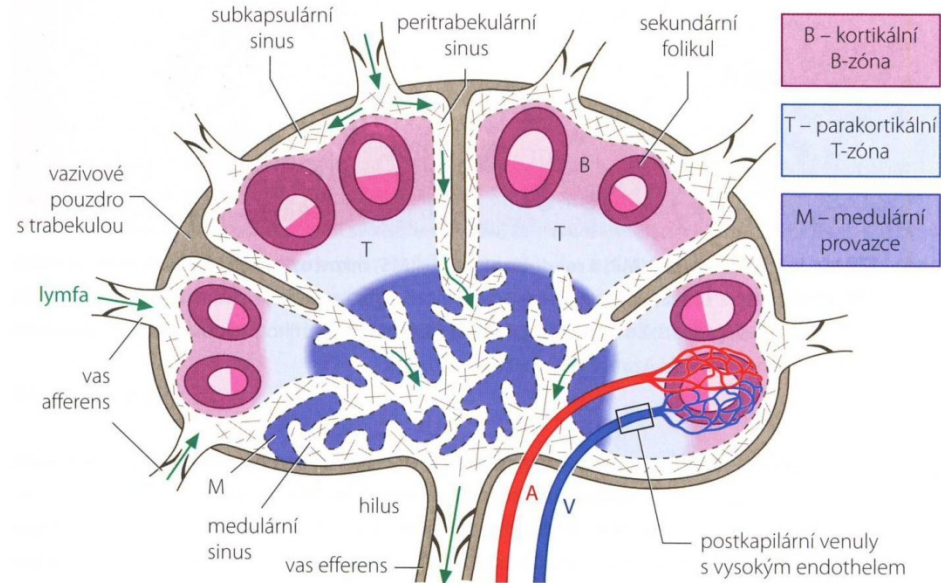
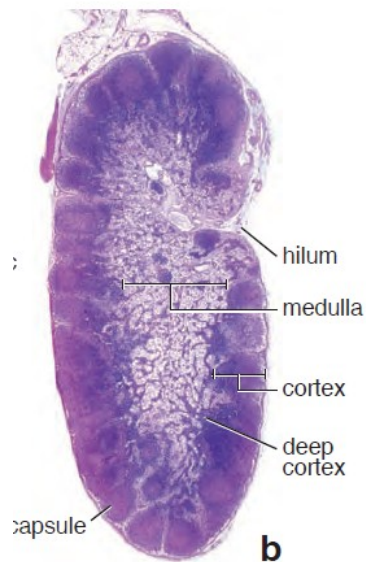
# Lymfatické orgány

- Primární
  - Kostní dřeň
  - Thymus (brzlík)
- Sekundární
  - Mízní uzliny
  - Slezina
  - Slizniční lymfatická tkáň (MALT)
  - Tonsily (mandle)
  - Peyerovy pláty
  - ...



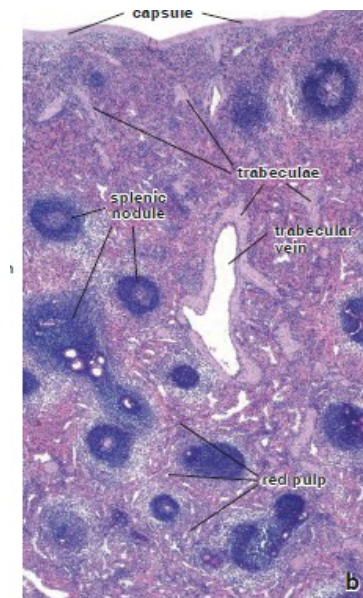
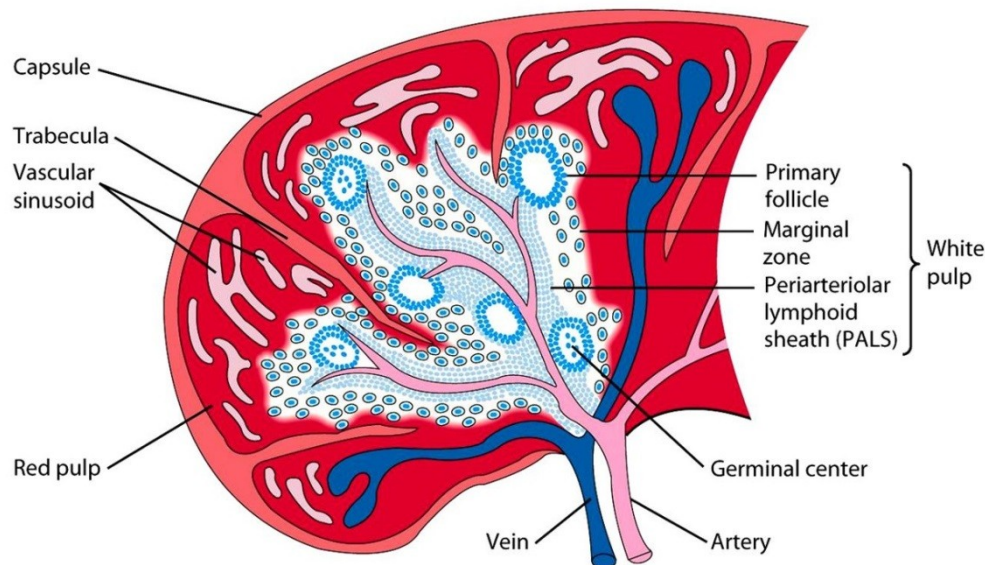
# Lymfatické uzliny

- ◆ Řetězec filtračních jednotek v systému lymfatických cév
  - ◆ vklešina = hilus, vstup artérií, nervů, výstup vén, lymfatických cév
  - ◆ na povrchu – pouzdro = capsula – husté kolagenní vazivo → trabekuly
  - ◆ podkladem - retikulární vazivo (retikulární buňky, retikulární vlákna, základní amorfní hmota)
  - ◆ Kůra, cortex, B-zóna
  - ◆ Parakortikální oblast, T-zóna
  - ◆ Dřeň, medulla
- ◆ Kapilární prostory, lymfatický sinus, vystlány endoteliálními buňkami
- ◆ V případě aktivace zůstávají lymfocyty v uzlině, prolifерují a diferencují do efektorových buněk
- ◆ Neaktivované cirkulují, 5 mil. buněk/min vstupuje z krve do sekundárních lymfoidních orgánů



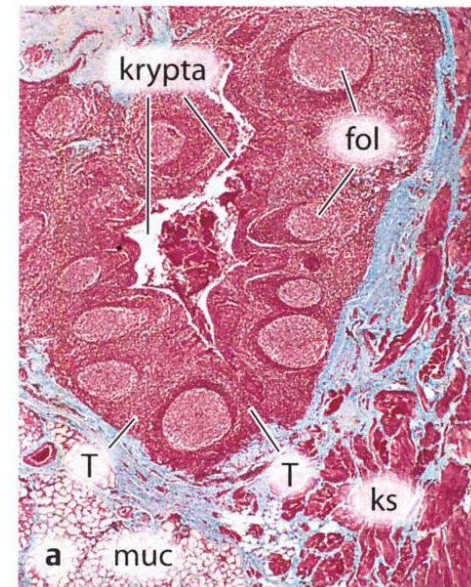
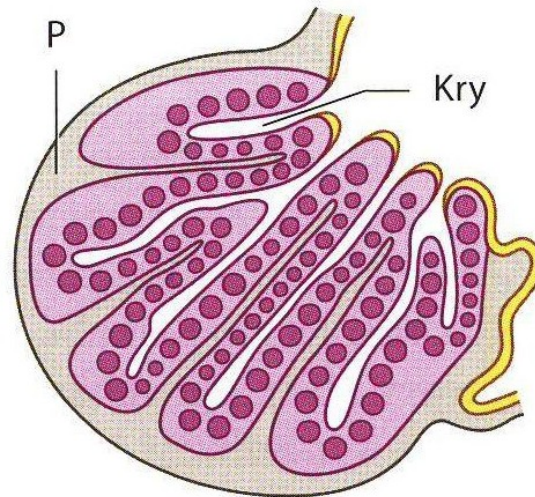
# Slezina

- ◆ Filtrační a imunitní orgán v krevním oběhu
- ◆ Funkce
  - ◆ Odstranění zestárých a poškozených erytrocytů
    - ◆ Červená pulpa (vazivové retikulum protkané venózními sinusy)
    - ◆ Makrofágy pohlcují fagocytované erytrocyty – recyklace
      - ◆ Hemové železo navázáno na ferritin, transport pomocí transferinu do erythropoetických buněk
      - ◆ Z hemu vzniká bilirubin, v komplexu s albuminem transportován do jater, v konjugaci s kys. glukuronovou vyloučen z jater ve žluči
  - ◆ Sekundární lymfoidní orgán
    - ◆ Bílá pulpa, systém lymfatických folikulů (B- lymfocyty, folikulární dendritické buňky)



## Slizniční lymfatická tkáň

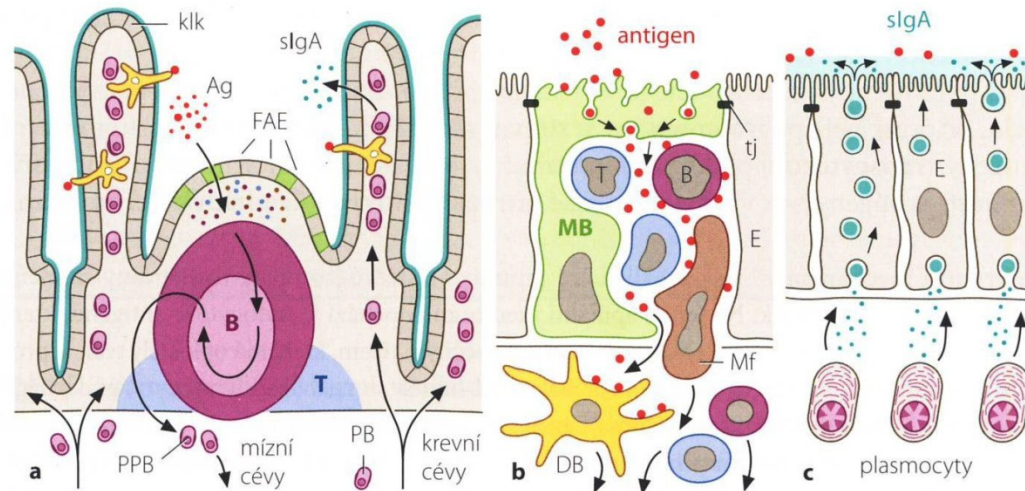
- ▶ Patrová mandle
  - ▶ Povrch tvořen nerohovějícím epitelem, rozbrázděn do cca 20ti krypt
  - ▶ Krypty obsahují epiteliální buňky, leukocyty, mikroorganismy
  - ▶ Pod kryptami – sekundární lymfatické folikuly – B-dependentní oblast
  - ▶ Interfolikulární zóna – T-dependenční oblast





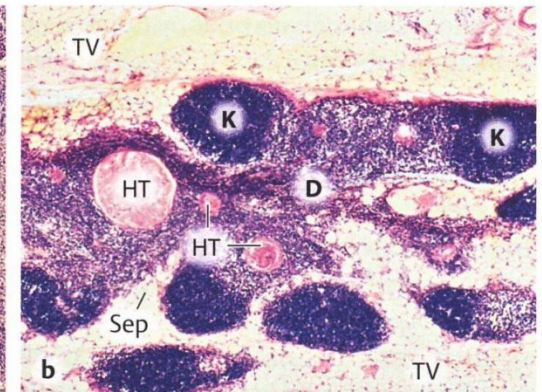
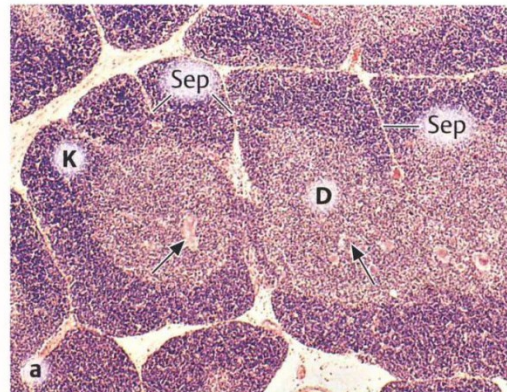
## Slizniční lymfatická tkáň

- Lymfatická tkáň střevní sliznice (MALT, Mucosa-associated lymphoid tissue)
  - Shlukováním lymfatických folikulů v některých částech trávicí trubice vznikají Peyerovy pláty
  - B dependentní oblast – folikul, T-dependentní zóna vyplňuje interfolikulární oblasti
  - Povrch epitelu nad folikulem (FAE) neobsahuje mucinózní vrstvu (nebo jen tenkou), chybí klky a pohárkové buňky
  - M-buňky bez mikrokلكů, dochází na nich k endocytóze antigenů
  - Enterocyty transportují protilátky transcytózou
    - Protilátky IgA jsou tvořeny subepitelsonými plasmatickými buňkami
    - IgA spolu se sekretem exokrinních žláz vážou antigeny a mikroorganismy – shlukování a opsonizace
    - IgA i v mateřském mléce – pasivní imunizace trávicího a dýchacího traktu kojení



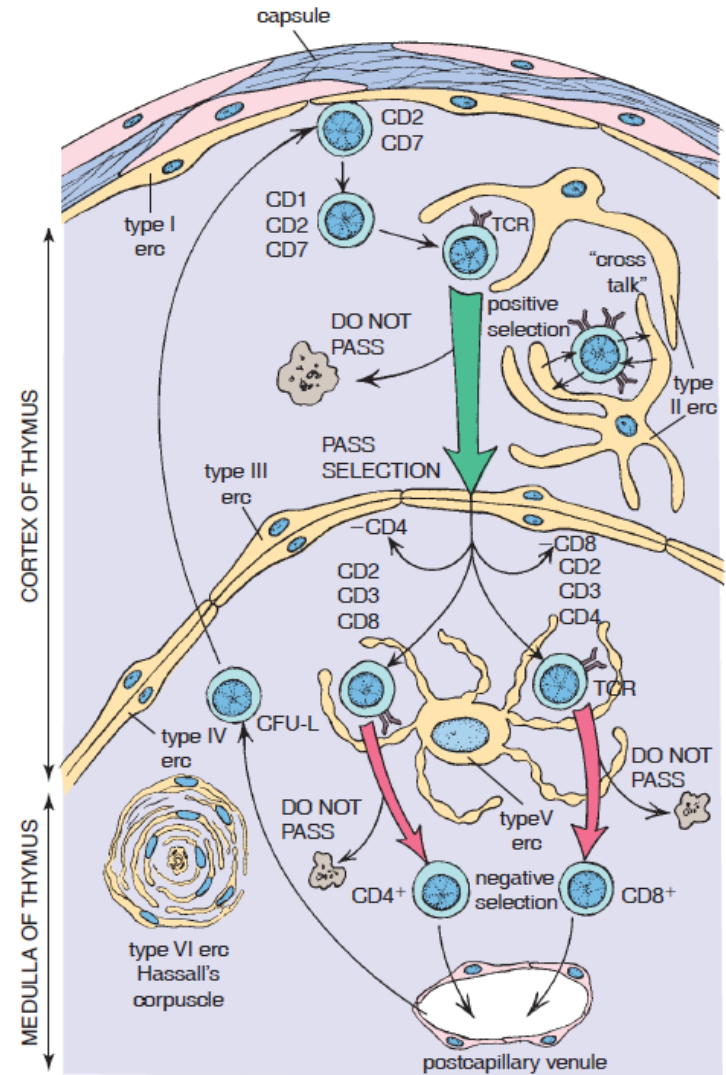
## Thymus, brzlík

- Umístěn v mezihrudí, za sternem před perikardiem
- Maxima rozvoje dosahuje v dětství (cca 20-30g)
- S koncem puberty rychlá involuce, zůstávají jen rezidua v tukovém vazivu
- Primární lymfatický orgán systému T-buněk, tvořen retikulárním epitelem (rozvětvené, navzájem spojené buňky, mezi kterými je tkáňový mok)
- V časném fetálním období je osídlen prekursory T-lymfocytární linie – thymocyty
- Vyžívání imunokompetentních T-lymfocytů pod vlivem diferenciačních faktorů a kontaktu s retikulárním epitelu thymu, autotolerance



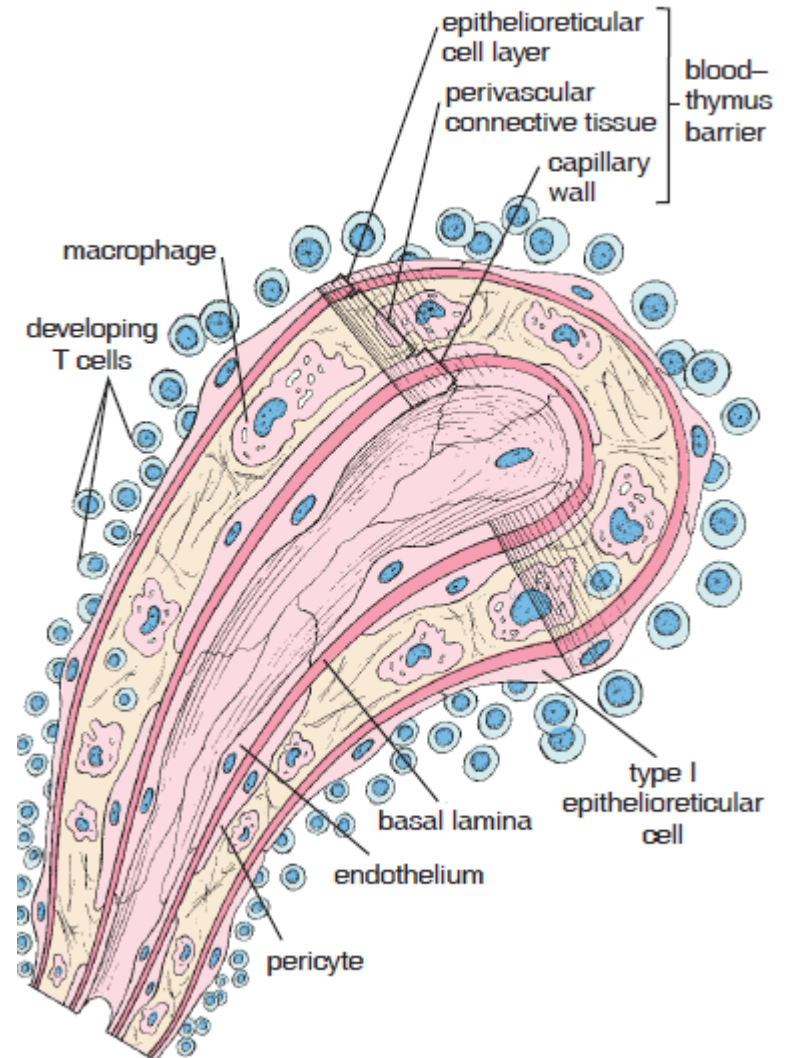
# Thymus, brzlík

- ▶ Retikulární epitelové buňky – obsahují CK vlákna, jsou spojeny desmosomy,
- ▶ Vrstva u kortexu – obaluje thymocyty – „pečovatelské“ buňky
- ▶ vytváří trojrozměrnou síť osídlenou thymocyty
- ▶ Podílí se na pozitivní a negativní selekci T-buněk
- ▶ Hassalova tělíska – podoba eosinofilních agregátů (jejich počet a velikost roste s věkem)

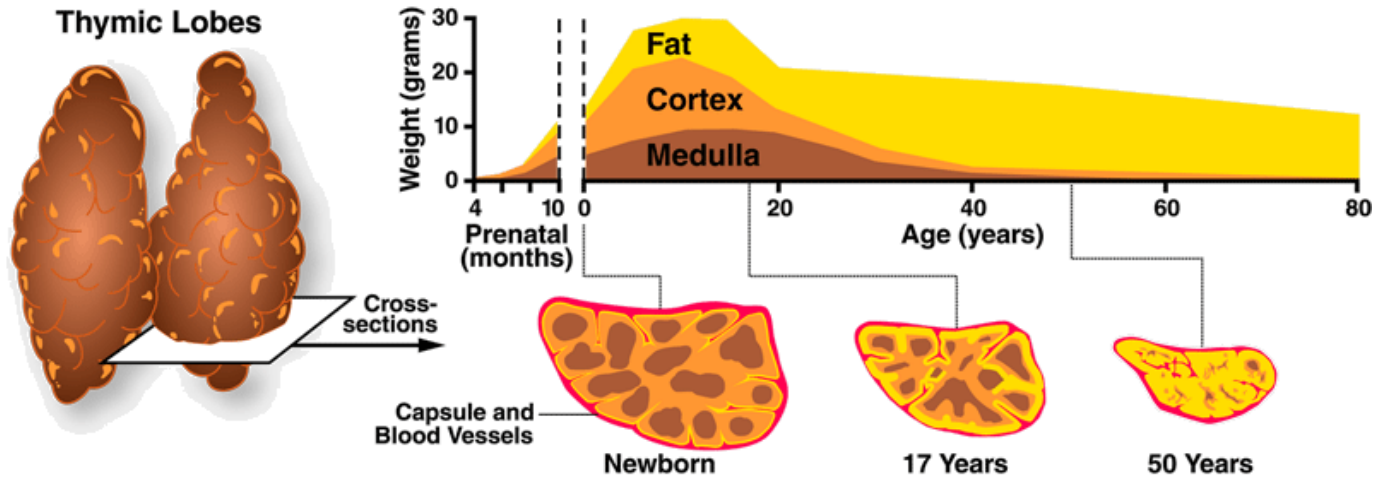
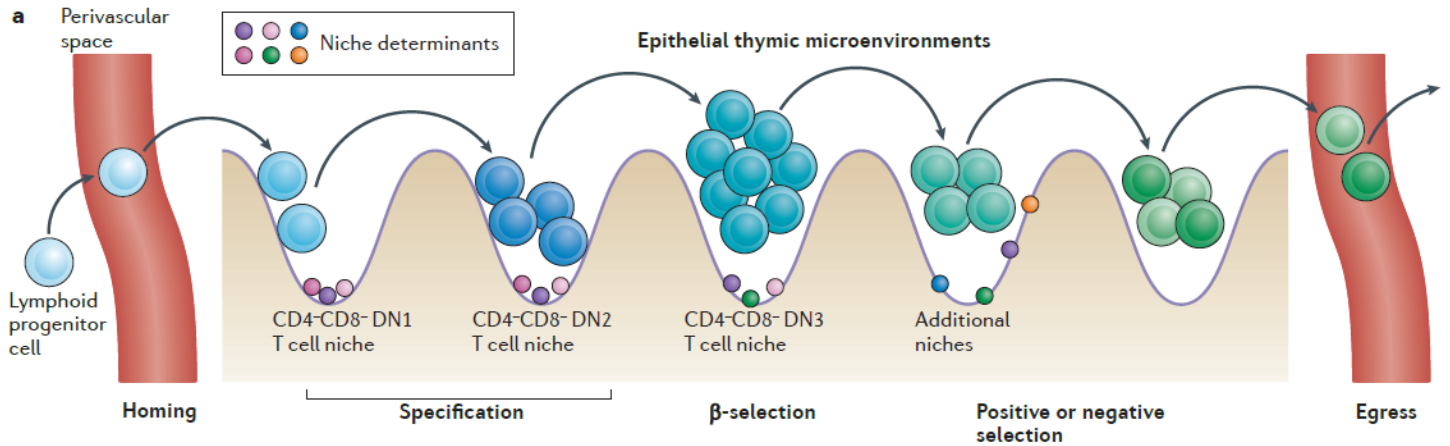


## Hemothymová bariéra

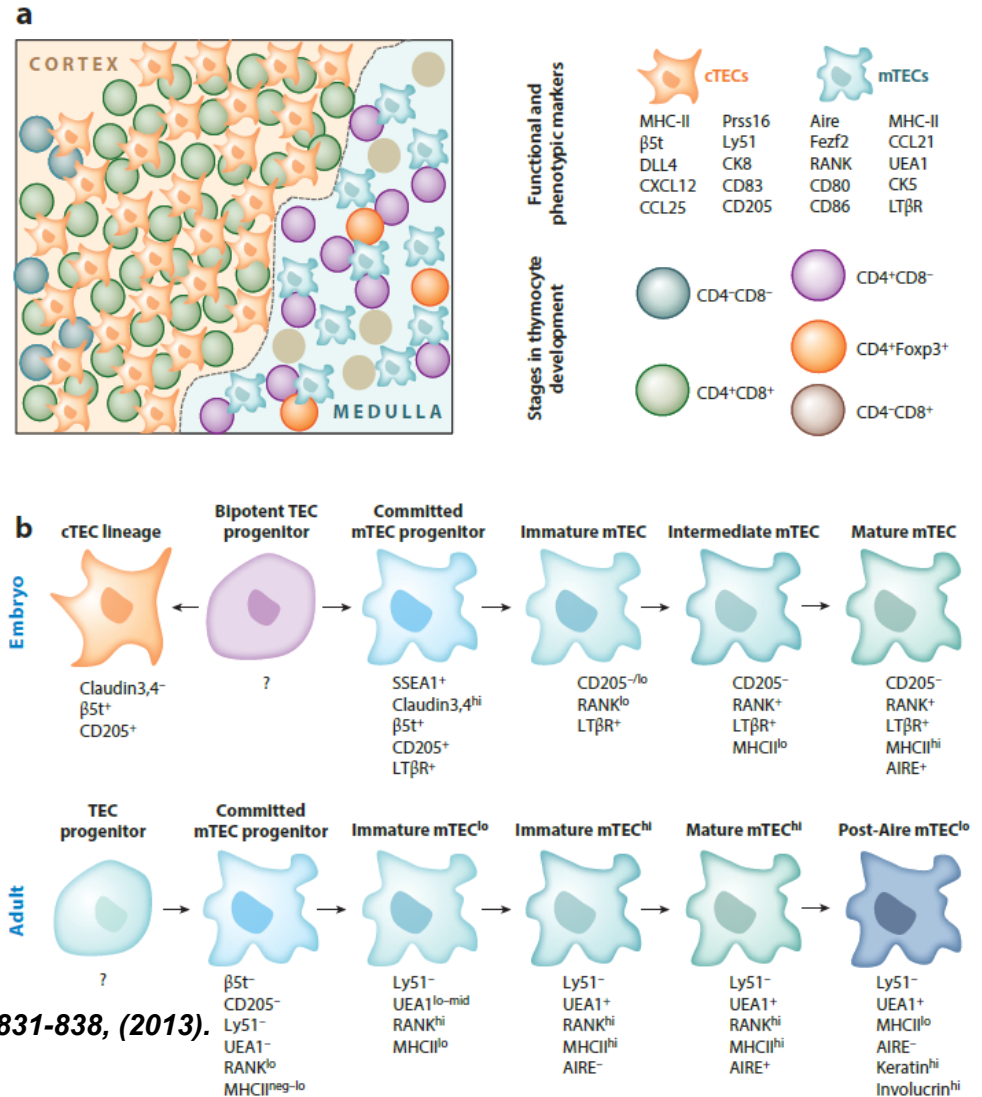
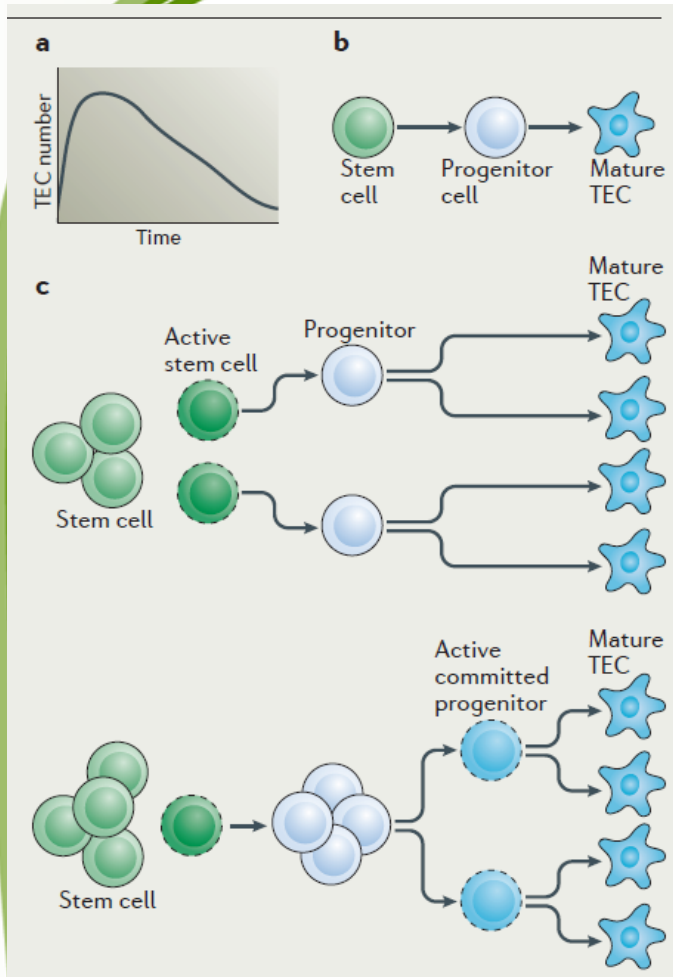
- ochraňuje T lymfocyty před antigeny cirkulujícími v krvi
- souvislá endotelová výstelka kapilár
- BL endotelu (perikapilární prostor) - vazivo + perivaskulární makrofágy fagocytují malá množství materiálu, který pronikne cévní stěnou)
- BL retikulárního epitelu
- perivaskulární hraniční membrána
- HTB je vyvinuta v kůře, chybí ve dřeni



# Involuce thymu



# Epitel thymu



Boehm, T. et al. *Nat Rev Immunol* 13, 831-838, (2013).

## Shrnutí

- Krev představuje tkáň s vysokou mírou sebeobnovy,
- krvetvorba je hierarchicky organizována,
- je precizně řízena prostřednictvím mezibuněčných interakcí a signalizací prostřednictvím solubilních faktorů – cytokinů,
- všechny zralé krevní buňky vznikají z hematopoetické kmenové buňky jejíž funkce ovlivňuje prostředí v ní kmenové buňky v kostní dřeni.

## Literatura

- Histologie, Renate Lullmann-Rauch, GRADA, 2012
- Histology – A Text and Atlas, M. H. Ross. W. Pawlina, Wolters Kluwer, 2011
- GUIDE to GENERAL HISTOLOGY and MICROSCOPIC ANATOMY, Petr Vaňhara, Miroslava Sedláčková, Irena Lauschová, Svatopluk Čech, Aleš Hampl, Published by Masaryk University, ISBN 978-80-210-8453-7
- Atlas fyziologie člověka, S. Stefan, D. Agamemnon, Grada, 2016