

# VÝVOJ KRVETVORBY

Dr. Kissová Jarmila  
Oddělení klinické hematologie  
FN Brno

Krvetvorba představuje proces tvorby  
krvinek v krvetvorných orgánech

*Krvetvorba je nesmírně komplikovaný,  
komplexně řízený a dodnes ne zcela  
dobře prozkoumaný proces (Ketley a  
Newland, 1997)*



# KRVETVORBA ČLOVĚKA

- ◉ Prenatální (předporodní)

- *zárodečná* - embryonální (jsou položeny základy tkání a orgánů)

- *fetální*- plodová (pokračuje vývoj orgánů až do porodu)

- ◉ Postnatální (poporodní)

(liší se odlišnou krvetvorbou a místy tvorby krvinek)



# PRENATÁLNÍ KRVETVORBA

Krvetvorba začíná již v raném období těhotenství - kolem 16. dne gestace v žloutkovém vaku

Dělí se na 3 období:

- **mezoblastové**- tvorba krevních elementů ve žloutkovém vaku
- **hepatolienální**
- **medulární (dřeňové)**



# MEZOBLASTOVÉ OBDOBÍ KRVETVORBY

- ⦿ začátek mezi 14.-19. dnem nitroděložního života
- ⦿ v krevních ostrůvcích žloutkového vaku
- ⦿ síť primitivních buněk lemovaných endoteliálními buňkami (area vasculosa)
- ⦿ první krevní buňky
- ⦿ cévní systém i v embryu
- ⦿ ve 4. týdnu se oba cévní systémy propojují

# HEMOPOEZA VE ŽLOUTKOVÉM VAKU

- ◉ je prakticky jen *erytroidní povahy*
- ◉ pluripotentní kmenové buňky
- ◉ první - mateřské buňky červených krvinek (primitivní velké erytroblasty)
  - po vytvoření primitivního cévního systému v embryu přestupují do krevního oběhu
  - buněčné jádro zůstává v těchto buňkách až do jejich zániku
- ◉ primitivní normoblasty - větší, podobné megaloblastům, obs. Hb Gower I, Gower II a Portland I vedle HbF a HbA

# MEZOBLASTOVÉ OBDOBÍ KRVETVORBY

- ◉ trvá od 3. do 10. týdne nitroděložního života
- ◉ v 6. týdnu se tvoří základ brzlíku (thymu), který se rovněž osidluje kmenovými buňkami krvetvorby ...mateřské buňky lymfocytů

# HEPATOLIENÁLNÍ (JATERNÍ) OBDOBÍ

- ◉ po 6. týdnu se začínají tvořit křivetvorné buňky v mezenchymu mezi jaterními buňkami (mezenchym= pojivová tkáň)
- ◉ kromě *normoblastů* , které již vyzrávají v erytrocyty, se tvoří i mateřské buňky *bílých krvinek* a *krevních destiček*
- ◉ od 12. týdne- základy sleziny
- ◉ křivetvorná tkáň může představovat až 50% jaterního či slezinného parenchymu



# HEPATOLIENÁLNÍ OBDOBÍ KRVETVORBY

- ⦿ játra jsou hlavním místem krvetvorby až do poloviny zárodečného života
- ⦿ trvá až do porodu



# MEDULÁRNÍ (DŘEŇOVÉ) OBDOBÍ KRVETVORBY

- ◉ od 20. týdne nitroděložního období
- ◉ *všechny druhy krvinek včetně granulocytů*
- ◉ *erythropoéza*-charakter normoblastů, erytrocyty- až 90% HbF
- ◉ *lymfocyty*- již v 11. týdnu v kostní dřeni- odtud mateřské buňky lymfocytů do lymfatických uzlin, jater, sleziny, lymfatických tkání trávicího ústrojí, mandlí aj.
- ◉ *megakaryocyty* jsou přítomny všude tam, kde se nachází krvetvorná tkáň

# MEDULÁRNÍ OBDOBÍ KRVETVORBY

- ⦿ se vzestupem dřevěné krvetvorby postupně zaniká mimodřevěná (extramedulární ) krvetvorba
- ⦿ extramedulární krvetvorba se přestane projevovat ve 2.-3. týdnu po narození

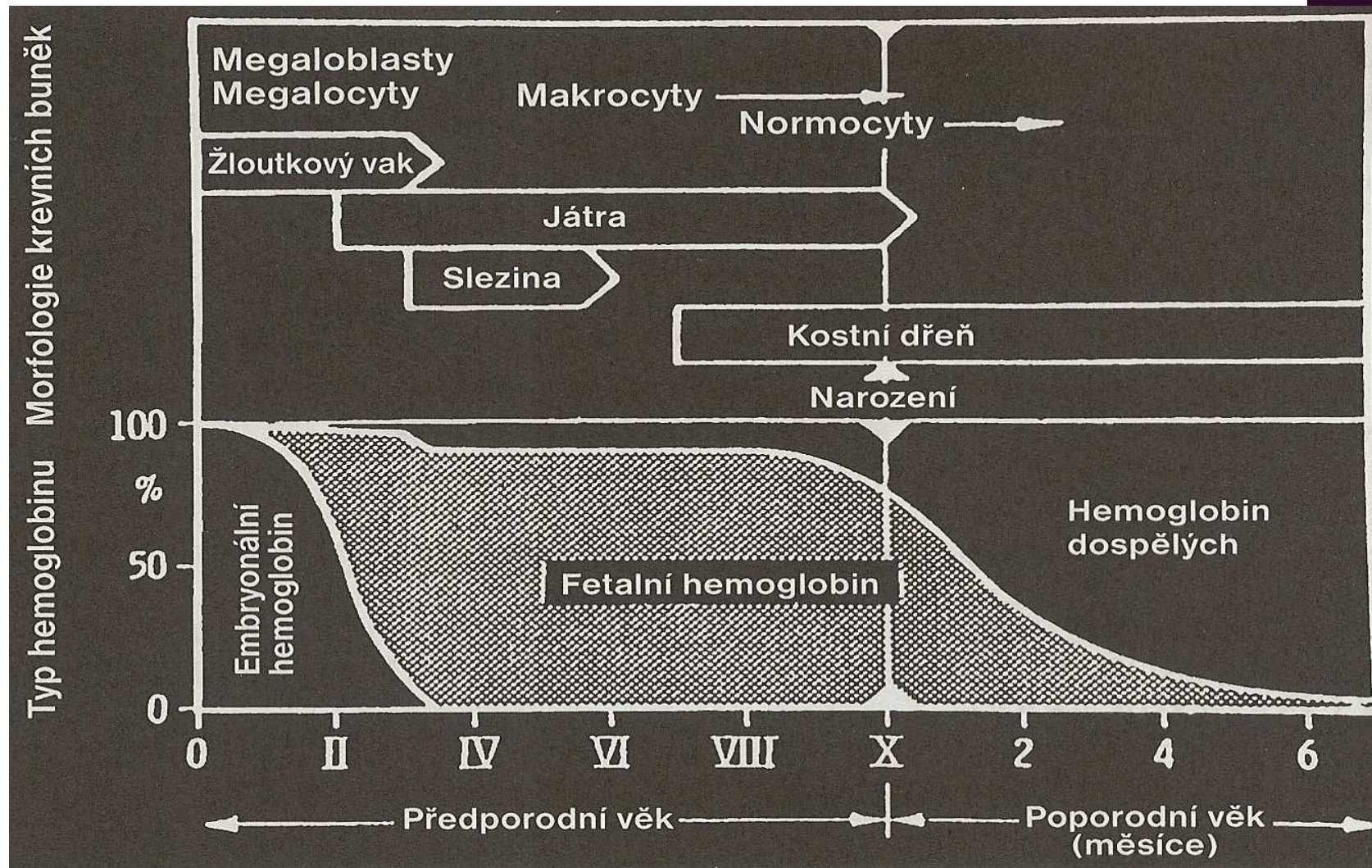


# POSTNATÁLNÍ KRVETVORBA

- ⦿ za norm. okolností probíhá jen v kostní dřeni
- ⦿ kostní dřeň je zdrojem všech druhů krvinek v cirkulující krvi (normálně produkuje přibližně 200 bilionů ery, 100 bilionů trombocytů a 60 bilionů neutrofilů každý den)
- ⦿ část lymfocytů se tvoří i po narození nadále v lymfatické tkáni, monocyty a makrofágy i v jiných tkáních organismu



# TVORBA BUNĚK A HEMOGLOBINU V RŮZNÝCH OBDOBÍCH VÝVOJE KRVETVORBY



# MÍSTA KRVETVORBY- SOUHRN

- ◉ **Fetus**- 0 - 2. měsíc- žloutkový vak  
2.- 7. měsíc - játra, slezina  
5.- 9. měsíc - kostní dřeň
- ◉ **Dítě** - kostní dřeň (prakticky všechny kosti)
- ◉ **Dospělý** - obratle, žebra, hrudní kost, kost křížová, pánev, konce kosti stehenní

# MÍSTA TVORBY KREVNÍCH BUNĚK V DOSPĚLOSTI

- ◉ **Lymfocyty** - lymfatické uzliny
  - jiné orgány s lymfatickou tkání (slezina, brzlík)
  - kostní dřeň
- ◉ **Monocyty** - kostní dřeň
  - lymfoidní tkáň
- ◉ **Trombocyty** - kostní dřeň
  - plíce (malá část)
- ◉ **Granulocyty** - kostní dřeň

# EXTRAMEDULÁRNÍ KRVETVORBA

- krvetvorba v jiných orgánech než v kostní dřeni (slezina, játra)
- při zvýšených nárocích na kostní dřeň (krváčení, nadměrný rozpad krvinek a nemoci krvetvorby)





# KOSTNÍ DŘEŇ

- ◉ jeden z největších orgánů v lidském těle
- ◉ tvoří 3,4-5,6% tělesné hmotnosti člověka (u dospělého jedince se jedná o 1600 -3700 g)
- ◉ po narození- *aktivní červená kostní dřeň* ve všech kostech
- ◉ po 4. roce se část krvetvorné tkáně nahrazuje tukovou tkání- *inaktivní tuková kostní dřeň*

# KOSTNÍ DŘEŇ

- ◉ u dospělého zdravého člověka je **krvetvorná tkáň rozložena v kostech osového skeletu**: v tělech obratlů, pánvi, lebce, žebrech, sternu, klíčcích, lopatkách, proximální 1/4-1/3 humerů a femurů
- ◉ množství aktivní (červené) KD v dlouhých kostech ubývá s pokračujícím věkem a je nahrazeno tkání tukovou
- ◉ inaktivní (tuková dřeň) při zvýšených nárocích se může částečně aktivovat

# METODY POUŽÍVANÉ K VYŠETŘENÍ FUNKČNOSTI A STAVU KOSTNÍ DŘENĚ

- ◉ Vyšetření periferního krevního obrazu
- ◉ Cytologické vyšetření punktátu KD
- ◉ Histologické vyšetření KD získané trepanobiopsií



# KOSTNÍ DŘEŇ

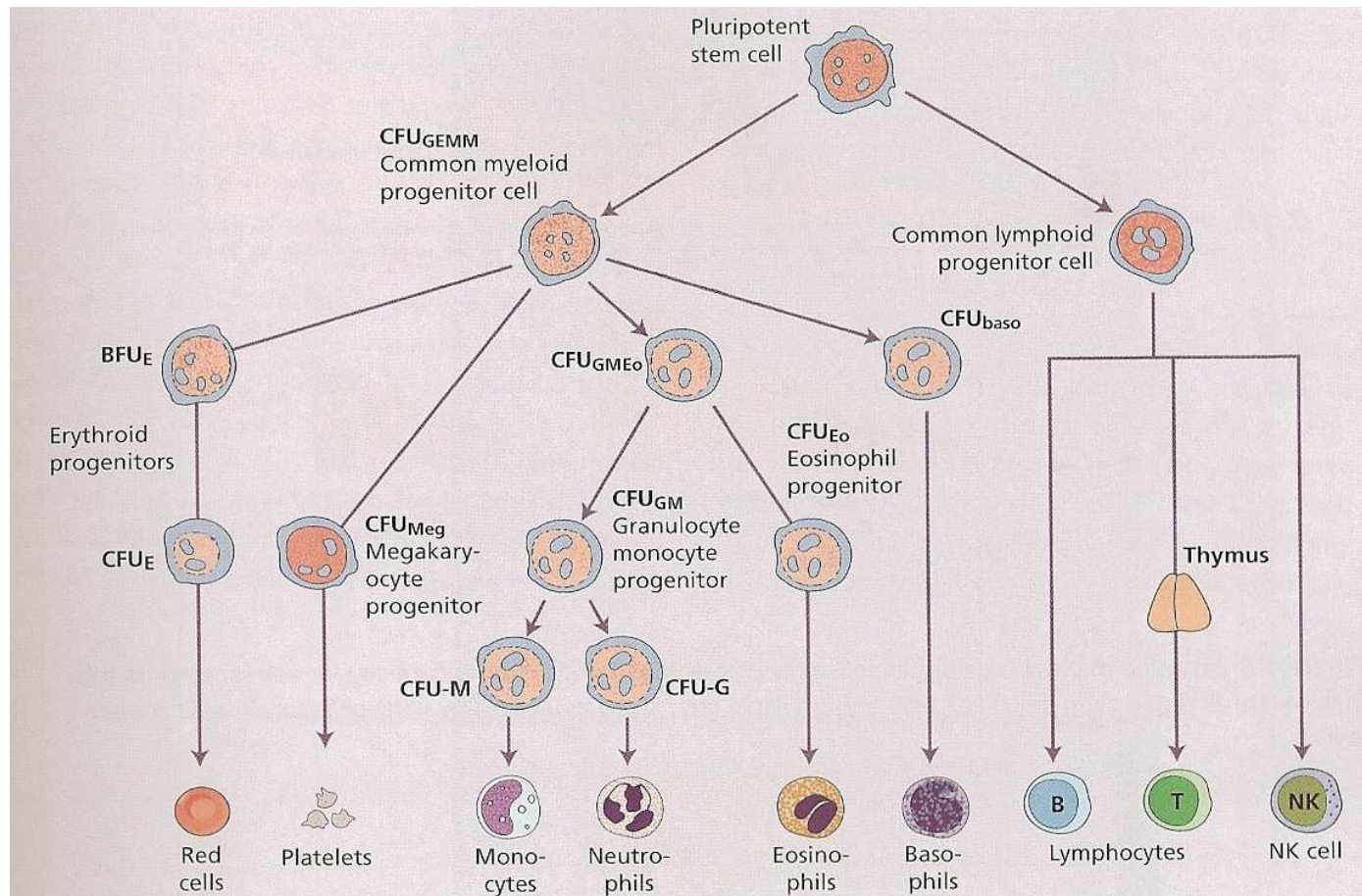
- ◉ Krvetvorná tkáň
- ◉ Podpůrná tkáň: vazivové buňky (fibroblasty) a vlákna tvořená fibroblasty
- ◉ Cévy
- ◉ Nervová vlákna
- ◉ Lymfatická a tuková tkáň



# KRVETVORNÁ TKÁŇ

- ◉ *kmenové buňky* - schopnost sebeobnovy
  - schopnost diferencovat(multipotentní = totipotentní kmenová buňka, společná kmenová buňka= pluripotentní kmenová buňka)

*lat. plus-více, potens- schopný*
- ◉ *mateřské (progenitorové) buňky* jednotlivých řad (myeloidní a lymfoidní)
  - nemá schopnost sebeobnovy
  - citlivá na růstové faktory
- ◉ *prekurzory jednotlivých řad* (červené, bílé, destičkové řady)
- ◉ *zralé krvinky* (plynule přechází do obvodové krve)



CFU GEMM- colony forming unit granulocyte, erythroid, monocyte a megakaryocyte, GM- granulocyte, monocyte, BFU- burst forming unit

# VÝVOJ KREVNÍCH BUNĚK

- ◉ probíhá v kostní dřeni od kmenových buněk přes buňky progenitorové, až po velmi diferencované buňky, které se účastní:
  - transportu kyslíku (erytrocyty)
  - procesu srážení krve (trombocyty)
  - obranyschopnosti organismu (lymfocyty, monocyty, granulocyty)

# HEMOPOEZA

= produkce krevních buněk

- ⦿ proliferace buněk v hemopoetických orgánech
- ⦿ dodávání zralých buněk do periferie
- ⦿ z mateřských buněk vznikají dělením (proliferací) a zráním (maturací) nové krvetvorné buňky odlišné od mateřských
- ⦿ krvinky vznikají z kmenových a mateřských buněk dělením- mitózou



# HEMOPOEZA

- ⦿ myelopoeza (granulomonocytová, červená a megakaryocytová řada)
- ⦿ lymfopoeza

# HEMATOPOEZA

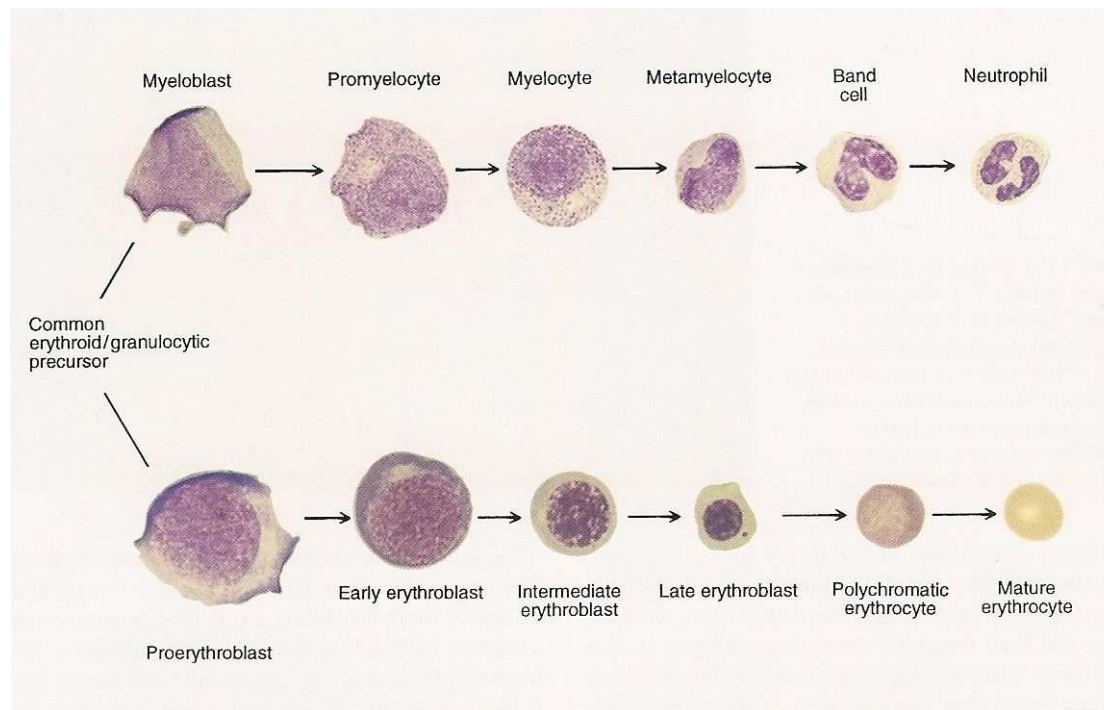
- ◉ Vývoj granulocytů 10 dní, přežívání v periferní krvi 6-8 hodin,
- ◉ Monocyty přežívají déle- 12-24 hod
- ◉ Lymfocyty přežívají dle typu- od 3-4 dnů do 10 let i déle
- ◉ Vývoj megakaryocytů 4-5 dnů, přežívání asi 7-11 dní
- ◉ Vývoj erythropoezy 3 dny do stádia retikulocytu, přežívání erytrocytů 120 dní

# MYELOPOEZA

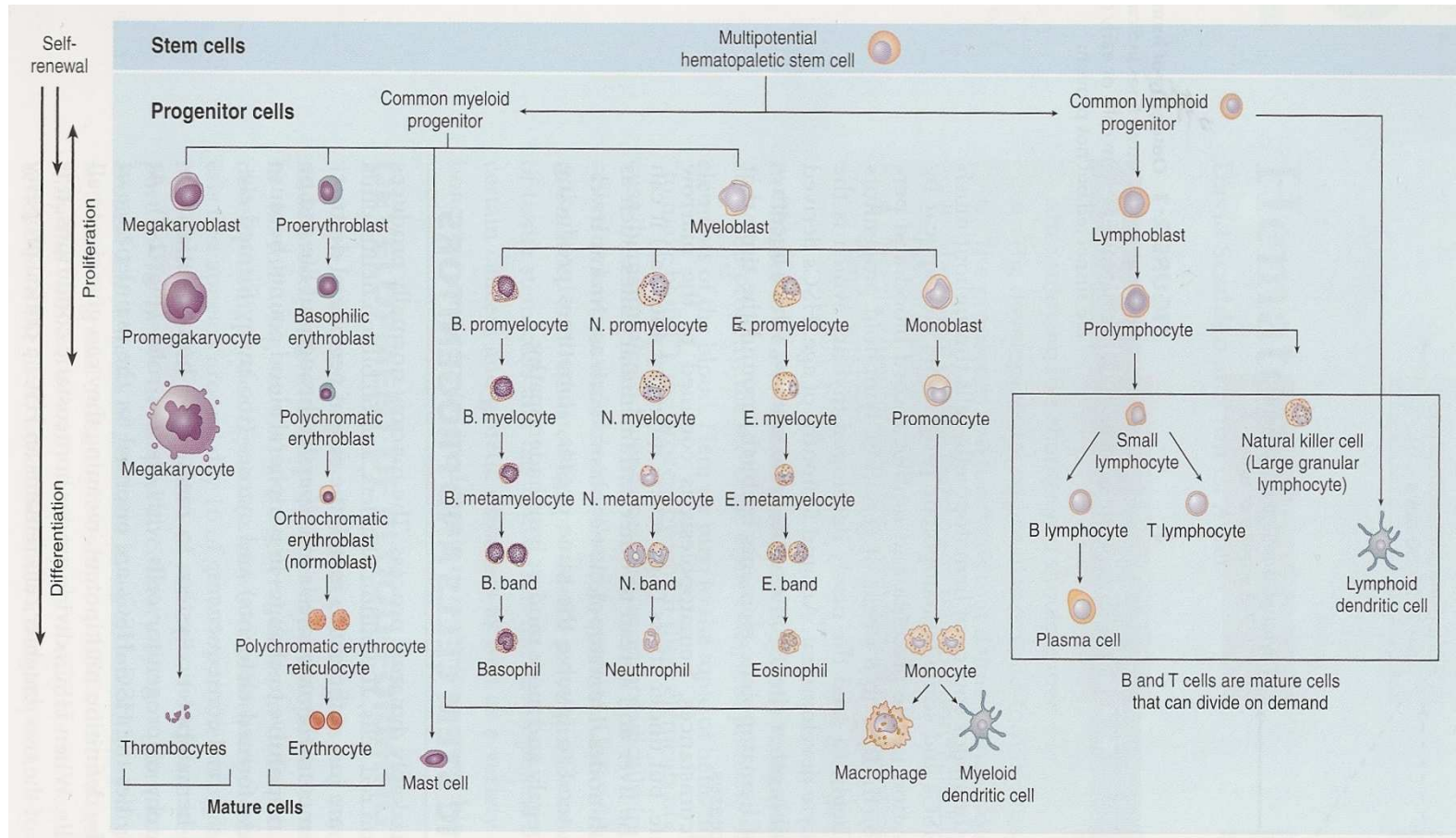
- ◉ Krevní elementy (erytrocyty, granulocyty a trombocyty) mají svůj původ v pluripotentní kmenové buňce a ve vlastní mateřské buňce
- ◉ Zrání (diferenciace) buněk myelopoezy:
  - změny v plazmě
    - ztráta bazofilie cytoplazmy
    - v plazmě myeloidních buněk specifická granula (neutrofilní, eozinofilní, bazofilní)
  - změny v jádře
    - červené složky je jádro vypuzeno
    - u složky myeloidní se jádro zahušťuje, chromatin ztrácí jemné uspořádání
    - původní kulatý nebo oválný tvar se mění postupně na členěný

# REPREZENTACE GRANULOPOEZY A ERYTROPOEZY

(BAIN, B. ET AL. BONE MARROW PATHOLOGY. 2010)



# HEMATOPOEZA



# EXPRESE ANTIGENŮ V RŮZNÝCH STÁDIÍCH NORMÁLNÍ MYELOIDNÍ DIFERENCIACE

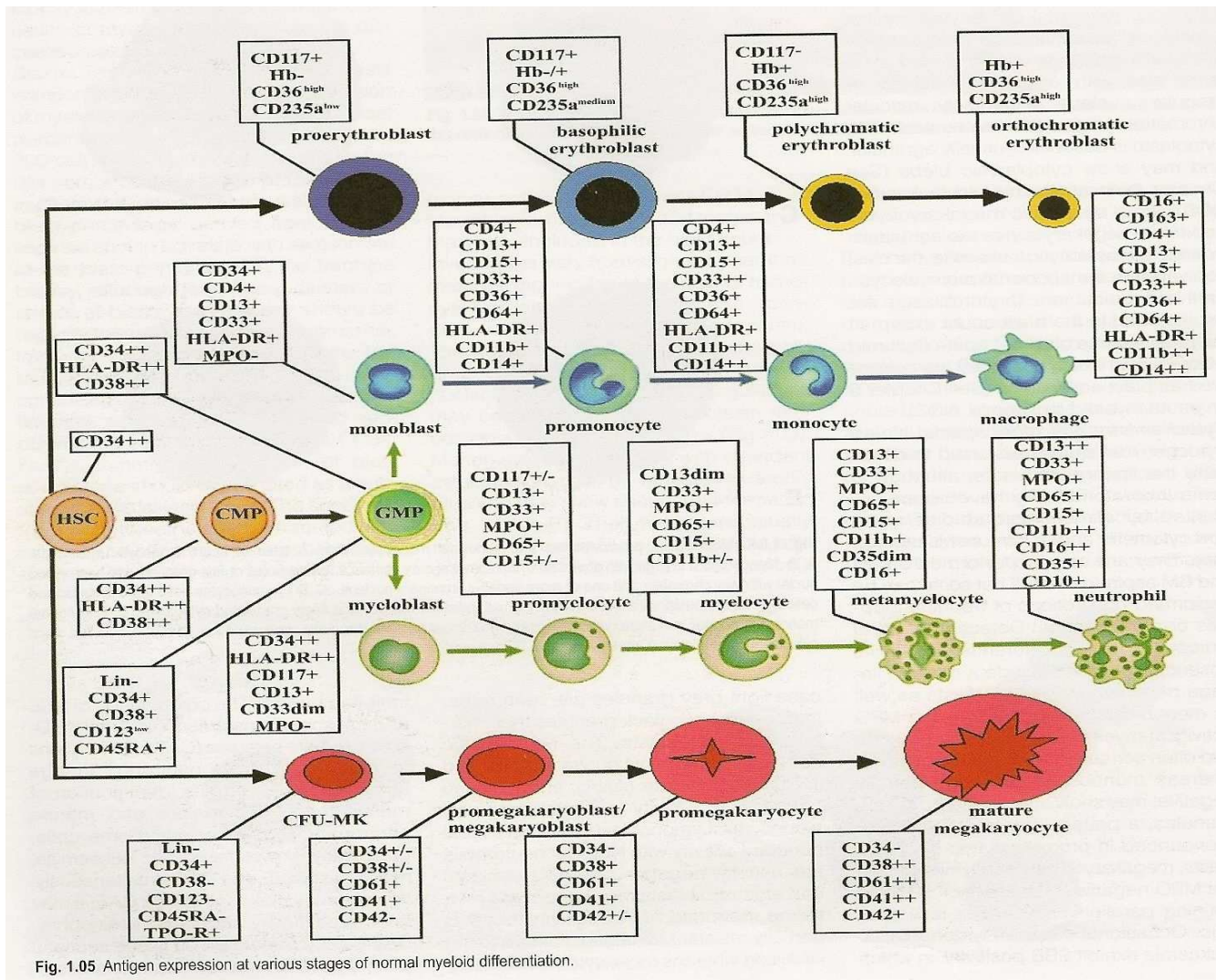


Fig. 1.05 Antigen expression at various stages of normal myeloid differentiation.

HSC- hemopoetic stem cells  
 CMP- common myeloid progenitor cells  
 GMP- granulocyte-macrophage progenitor cells

# SYSTÉMY ŘÍZENÍ KRVETVORBY

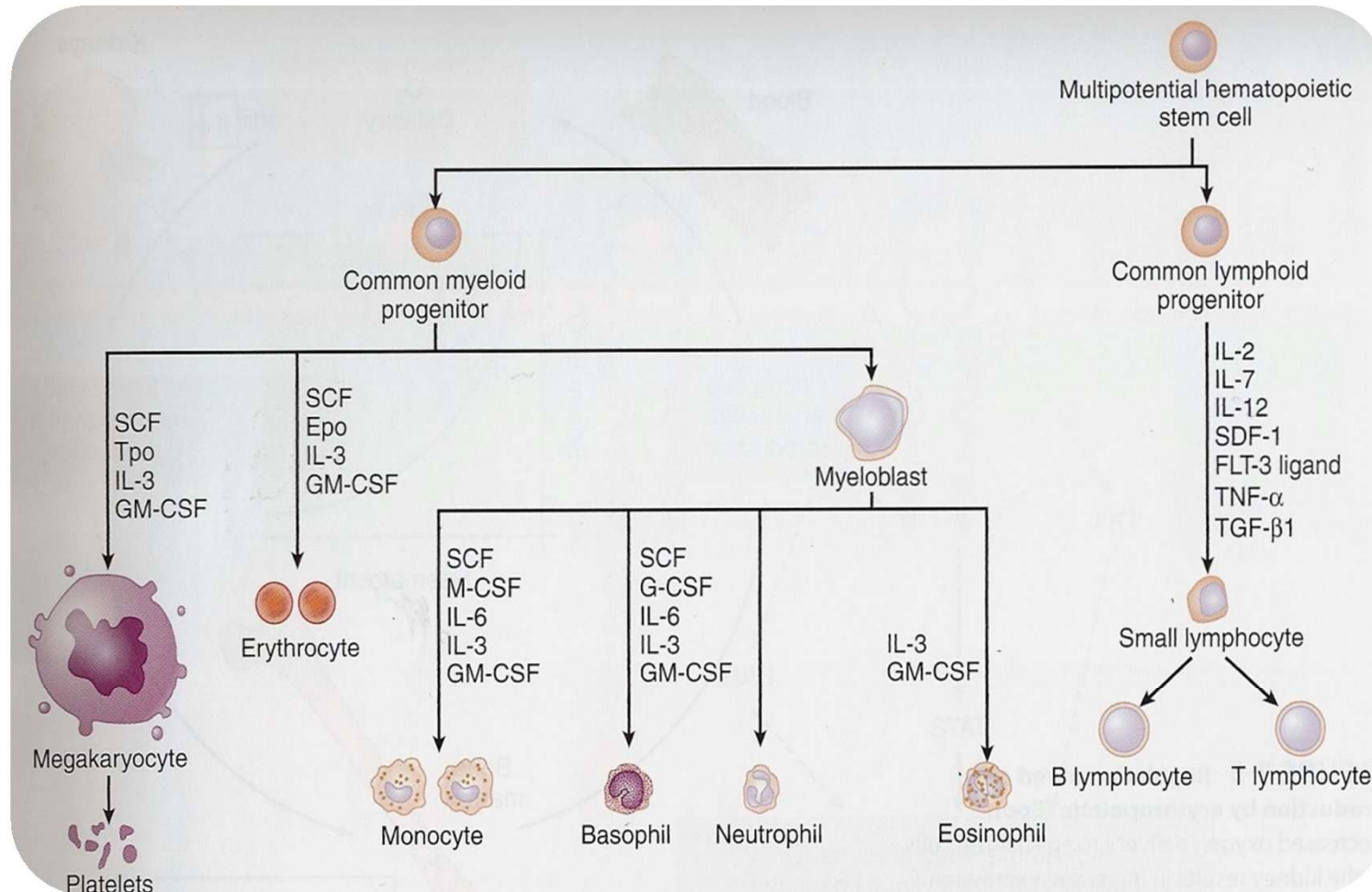
- ◉ povaha a metabolický stav buňky (specifické receptory, fáze buněčného cyklu)
- ◉ vlivy prostředí
- ◉ mikroprostředí kostní dřeně ( makrofágy, fibroblasty, retikulum, tukové buňky a endotel)

# ŘÍZENÍ KRVETVORBY

- ❑ *Hemopoetické růstové faktory (cytokiny)*
  - působící na stromální buňky: IL-1, TNF
  - pluripotentní buňky: SCF (stem cell factor)
  - časně multipotentní buňky: IL-3, 4,6, GM-CSF (CSF- Colony Stimulating Factor)
  - progenitorové buňky: G-CSF, M-CSF, IL-5 (eozinofilní CSF), EPO (erythropoetin), TPO (trombopoetin)
- ❑ *Nervové a humorální vlivy*
- ❑ *Přívod látek nezbytných pro hemopoézu*

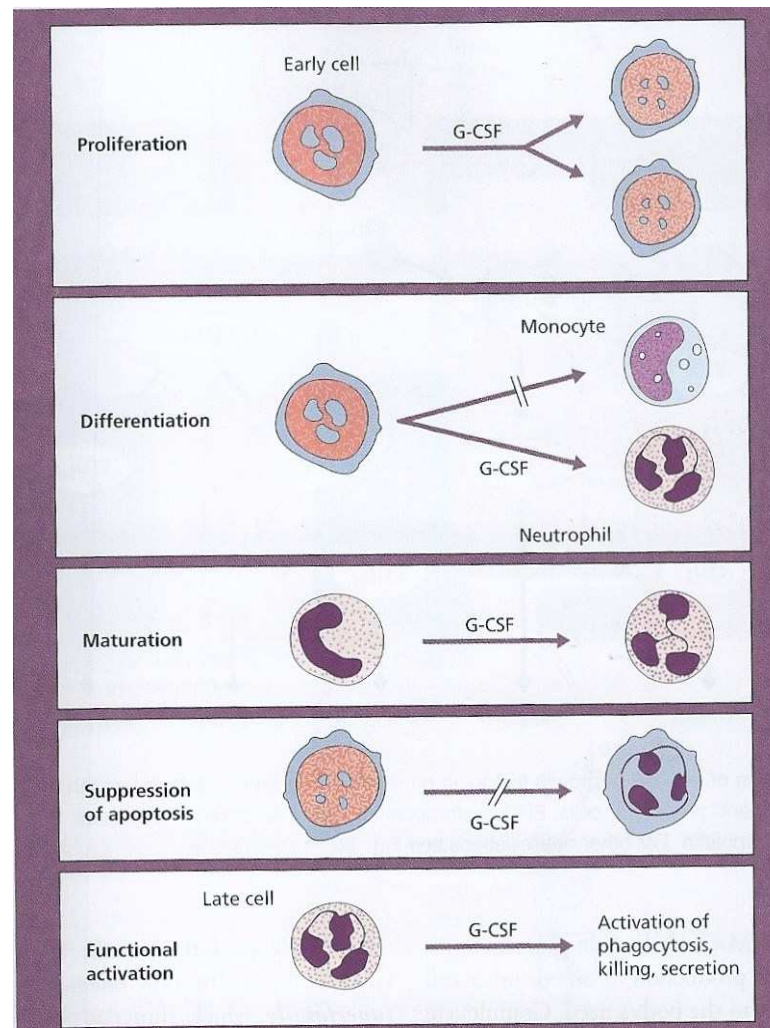


# HEMATOPOETICKÉ RŮSTOVÉ FAKTORY

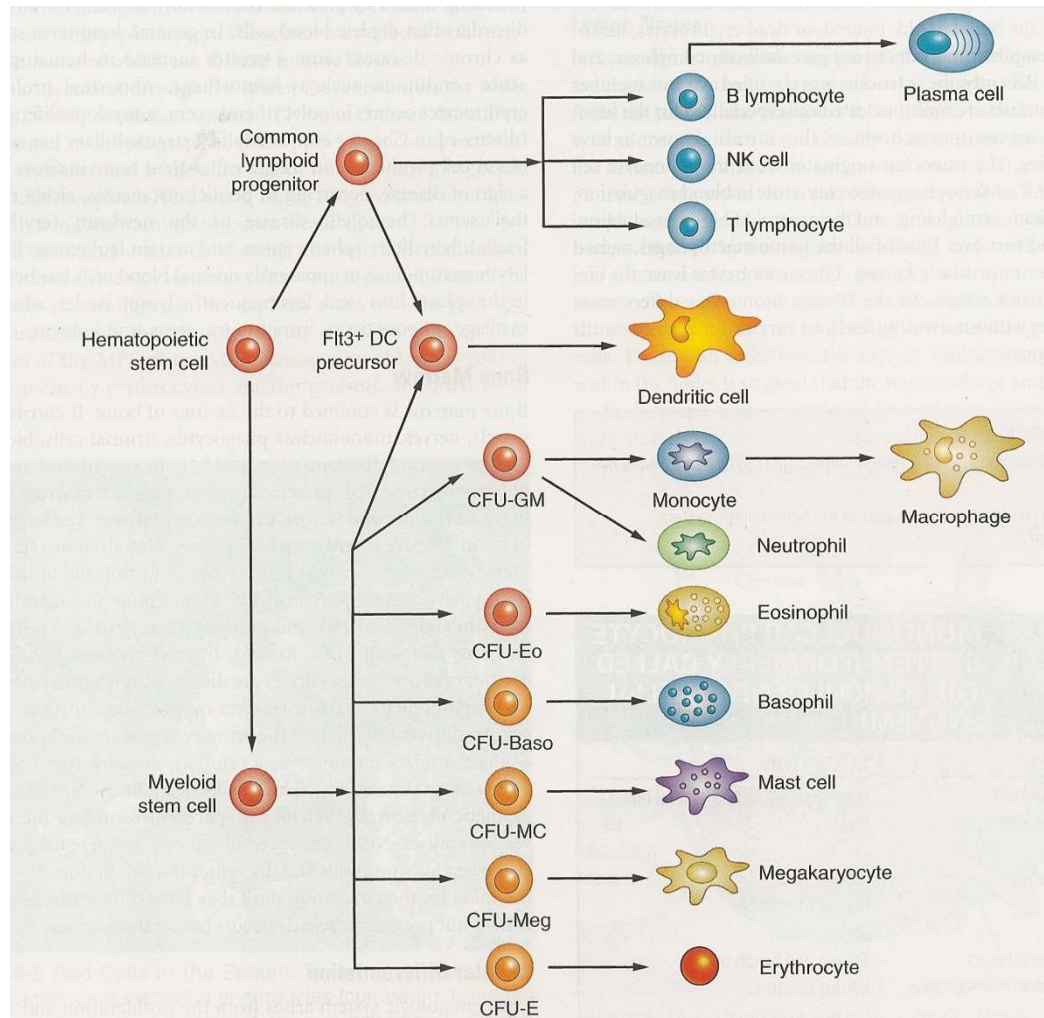


SCF stem cell factor (c-KIT ligand), SDF-1 stromal cell-derived factor-1, FLT-3 Fms-like tyrosine kinase-3, TNF-tumor necrosis factor, TGF transforming growth factor

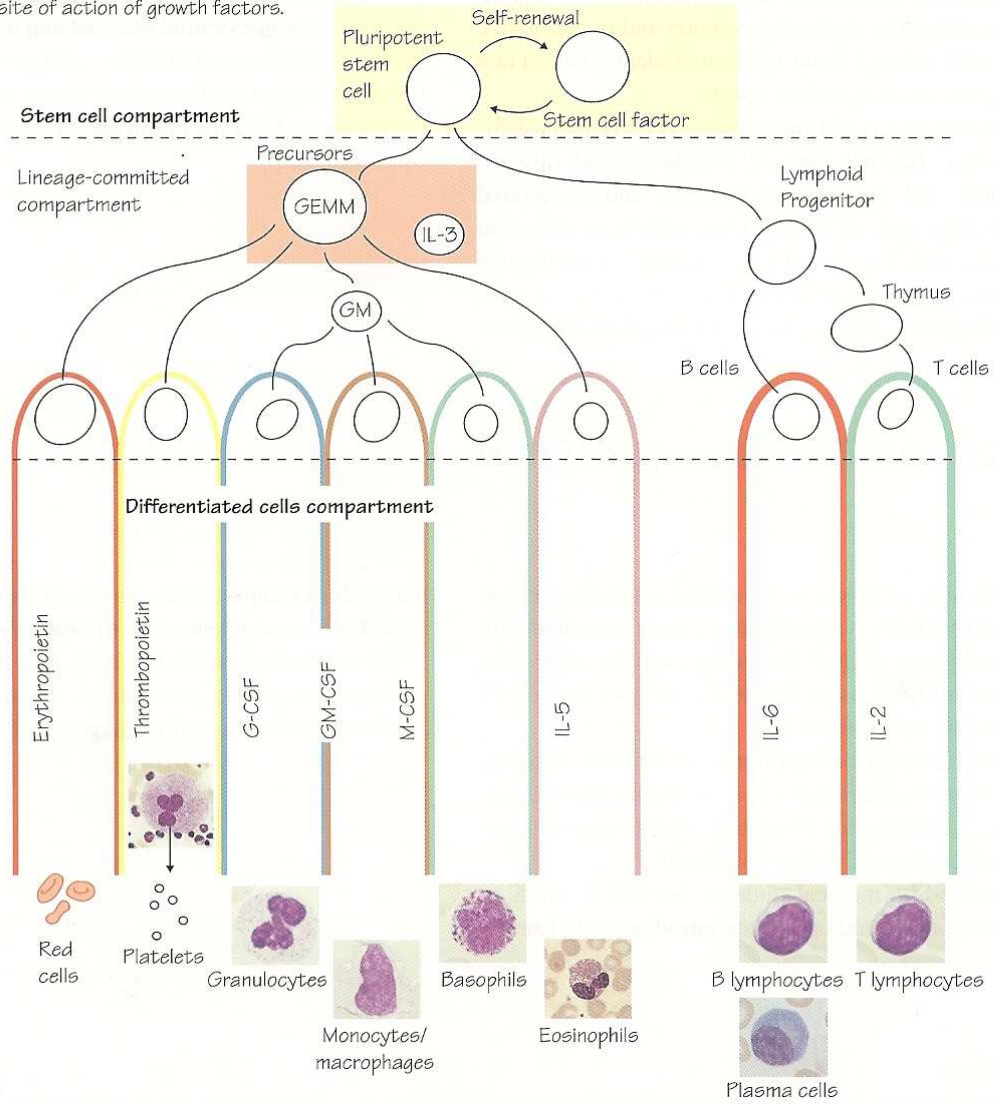
RŮSTOVÉ FAKTORY MOHOU STIMULOVAT PROLIFERACI ČASNÝCH DŘEŇOVÝCH BUNĚK, ŘÍDÍ DIFERENCIACI, STIMULUJÍ BUNĚČNÉ ZRÁNÍ, POTLAČUJÍ APOPTÓZU NEBO ZASAHUJÍ DO FUNKCE ZRALÝCH NEDEĹÍCÍCH SE BUNĚK.



# DIFERENCIACE KREVNÍCH BUNĚK POD VLIVEM RŮSTOVÝCH FAKTORŮ



(a) Haemopoiesis. Showing site of action of growth factors.



DĚKUJI ZA POZORNOST

