



Vývoj krvetvorby

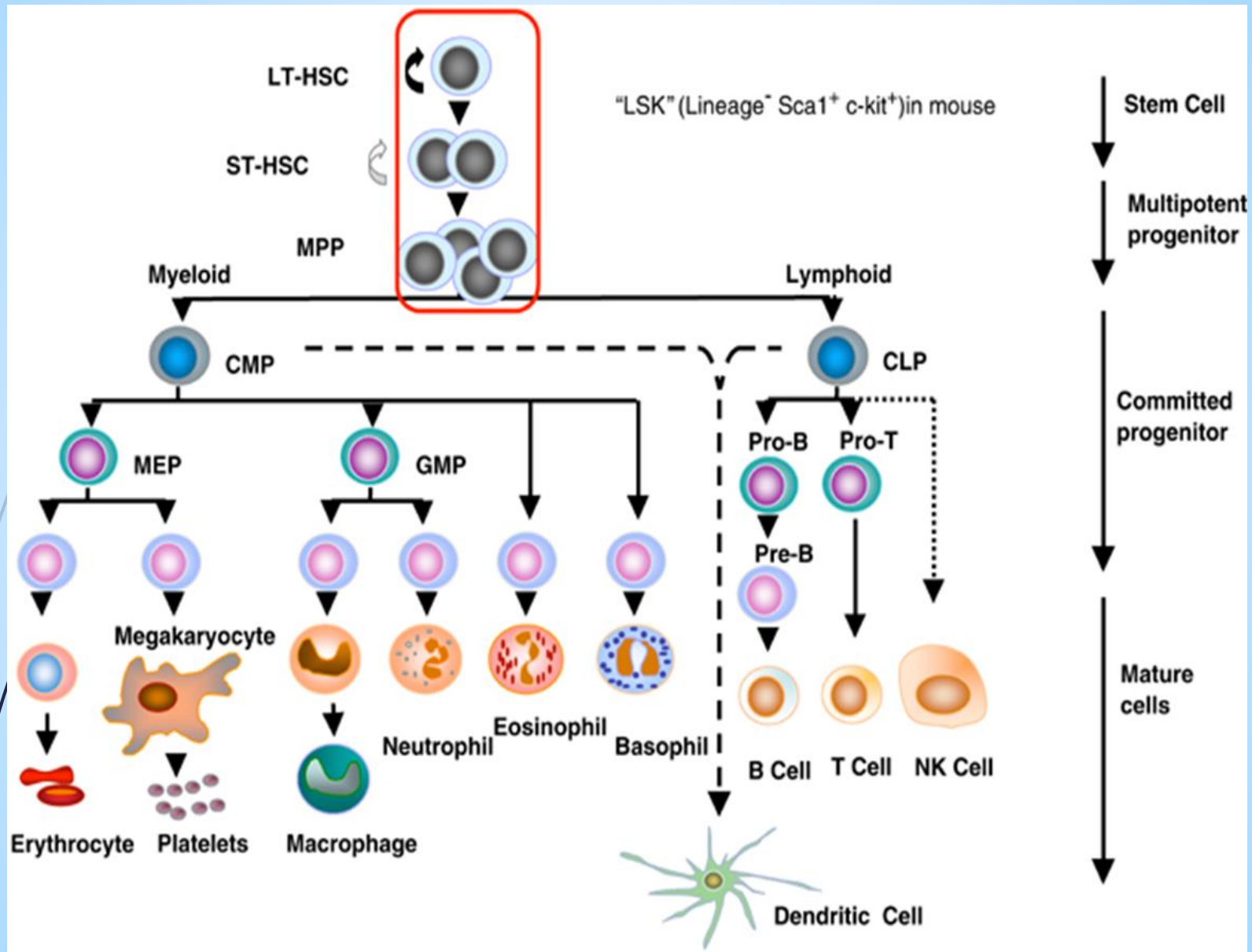
Dr. Kissová Jarmila

Oddělení klinické hematologie

FN Brno

Krvetvorba

- ▶ vysoce regulovaný proces produkce VŠECH krevních elementů (erytrocytů, leukocytů, krevních destiček)
- ▶ všechny krevní elementy vznikají z hematopoetických kmenových buněk
- ▶ hematopoéza probíhá ve vysoce komplexním mikroprostředí kostní dřeně



Krvetvorba člověka

⦿ Prenatální (předporodní)

- zárodečná – embryonální (jsou položeny základy tkání a orgánů)
- *fetální*- plodová (pokračuje vývoj orgánů až do porodu)

⦿ Postnatální (poporodní)

(období se liší i odlišnou křvetvorbou 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 krve tvorby

- ▶ 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 krvetvorné buňky v mezenchymu mezi jaterními buňkami (mezenchym= pojivová tkáň)
- ▶ kromě *normoblastů* , které již vyžívají v erytrocyty, se tvoří i mateřské buňky *bílých krvinek* a *krevních destiček*
- ▶ od 12. týdne- základy sleziny
- ▶ krvetvorná tkáň může představovat až 50% jaterního či slezinného parenchymu

Hepatolienální období krvetvorby

- ▶ játra jsou hlavním místem krvinek tvorby až do poloviny zárodečného života
- ▶ trvá až do porodu

Medulární (dřeňové) období krvetvorby

- ▶ od 20. týdne nitroděložního období
- ▶ *všechny druhy krvinek včetně granulocytů*
- ▶ *erytropoéza*-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 krve tvorby

- ▶ se vzestupem dřevňové krve tvorby postupně zaniká mimodřevňová (extramedulární) krev tvorba
- ▶ extramedulární krev tvorba 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

Krvetvorba v různých obdobích vývoje

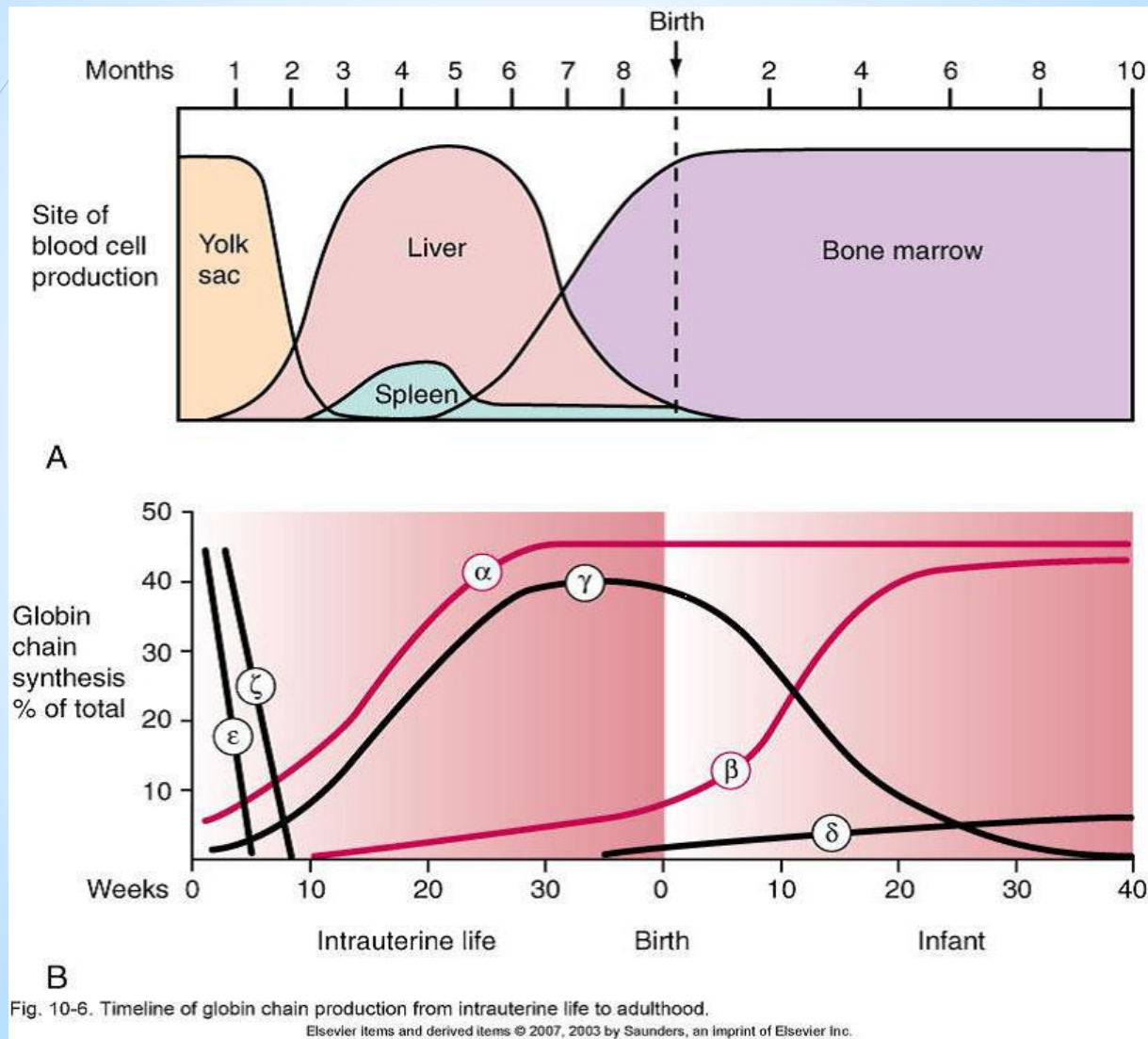
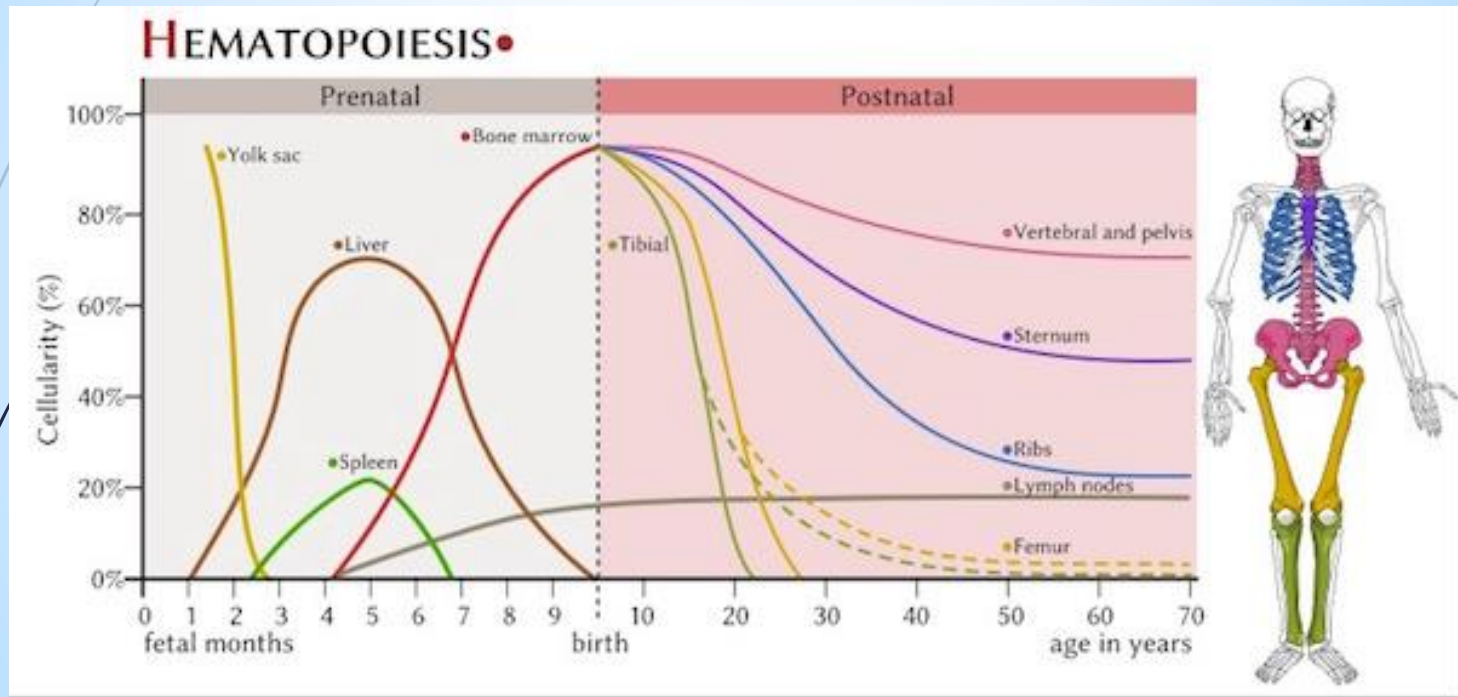


Fig. 10-6. Timeline of globin chain production from intrauterine life to adulthood.

Krvetvorba- lokalizace



Místa krve tvorby- 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 (krvácení, nadměrný rozpad krvinek a nemoci krvetvorby), tedy i za patologických stavů kromě prenatální krvetvorby

Kostní dřeň

- ▶ jeden z největších orgánů v lidském těle
- ▶ tvoří 3,4-5,6% tělesné hmotnosti člověka (u dospělého jedince se jedná o 1 600 -3700 g)
- ▶ po narození- *aktivní červená kostní dřeň* ve všech kostech
- ▶ po 4. roce se část krvevorné 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

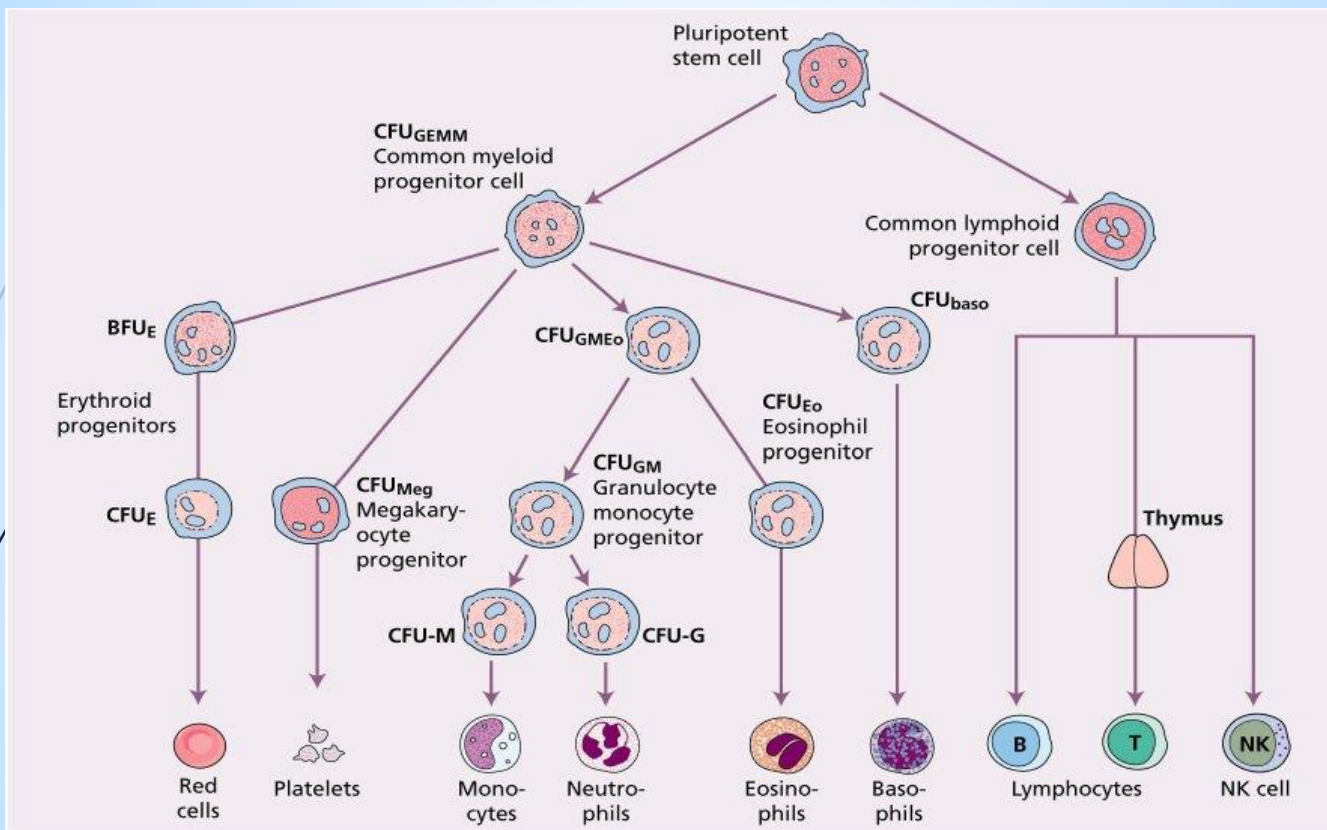
- ▶ **kmenové buňky** - schopnost sebeobnovy
- schopnost diferencovat

(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)

Diferenciace krevních buněk pod vlivem růstových faktorů



From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

Figure 1.2 Diagrammatic representation of the bone marrow pluripotent stem cell and the cell lines that arise from it. Various progenitor cells can be identified by culture in semi-solid medium by the type of colony they form. It is possible that an erythroid/megakaryocytic progenitor may be formed before the common lymphoid progenitor diverges from the mixed granulocytic/monocyte/eosinophil myeloid progenitor. Baso, basophil; BFU, burst-forming unit; CFU, colony-forming unit; E, erythroid; Eo, eosinophil; GEMM, granulocyte, erythroid, monocyte and megakaryocyte; GM, granulocyte, monocyte; Meg, megakaryocyte; NK, natural killer.

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)

Hematopoeza

- ▶ 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

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 retikulocyty, 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

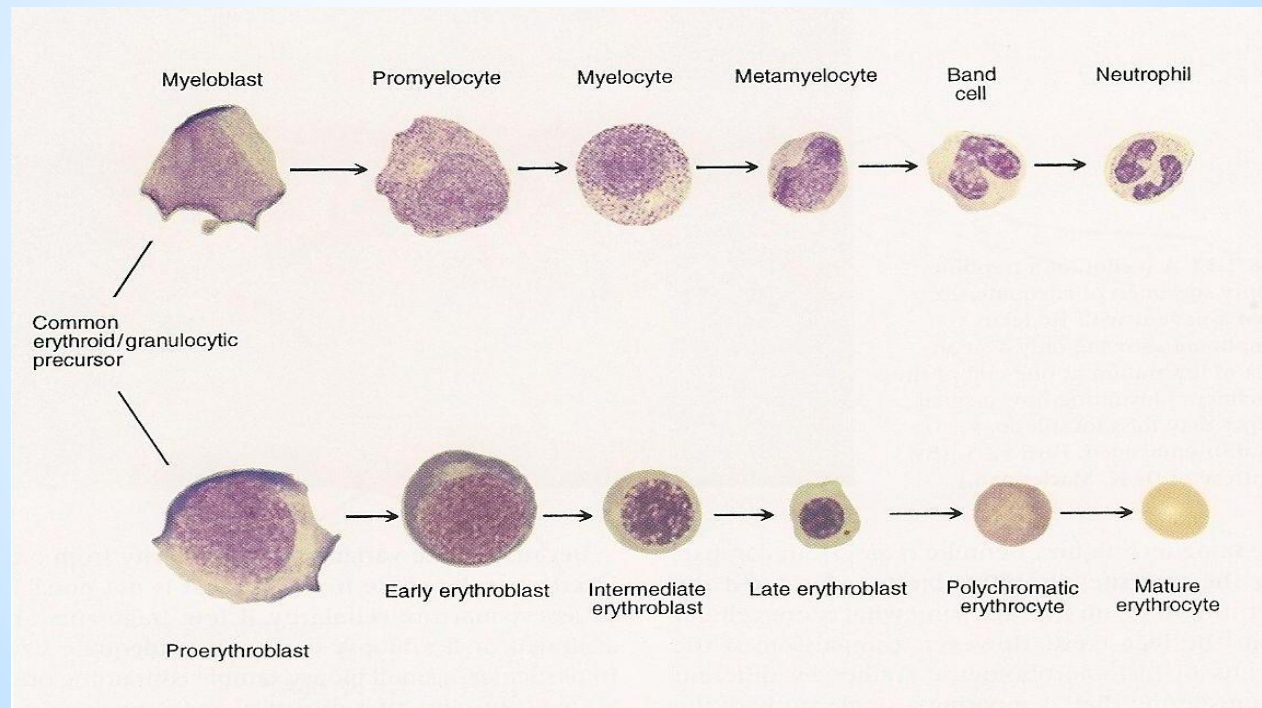
- ztráta bazofilie cytoplazmy
- v plazmě myeloidních buněk specifická granula (neutrofilní, eozinofilní, bazofilní)

změny v jádře

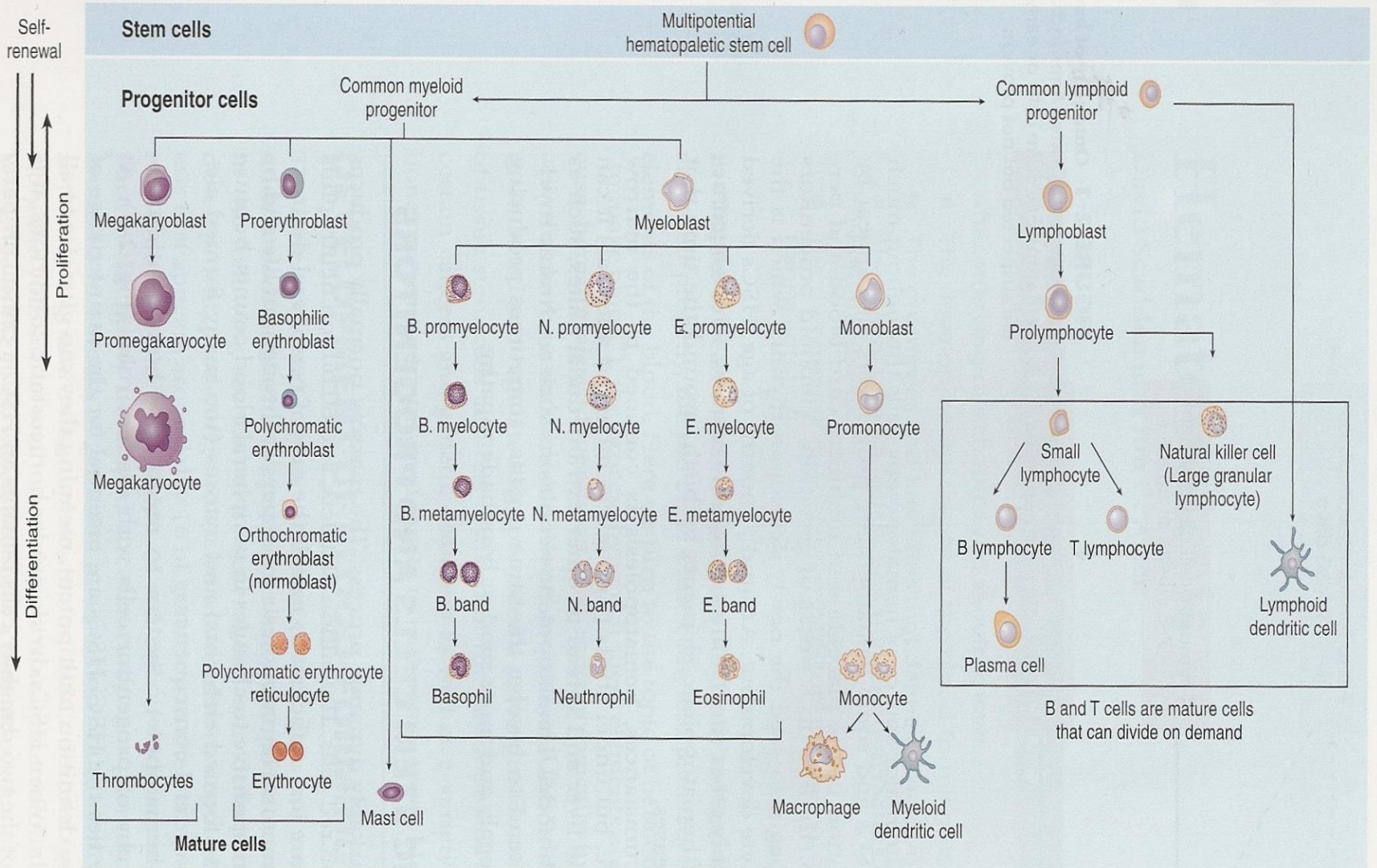
- červené složky je jádro vypuzeno
- u složky myeloidní se jádro zahušťuje, chromatin ztrácí jemné uspořádání
- původní kulatý nebo oválný tvar se mění postupně na členěný

Reprezentace granulopoezy a erytropoezy

(Bain, B. et al. Bone Marrow Pathology. 2010)



Hematopoeza



Systemy řízení krve tvorby

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

Řízení krve tvorby

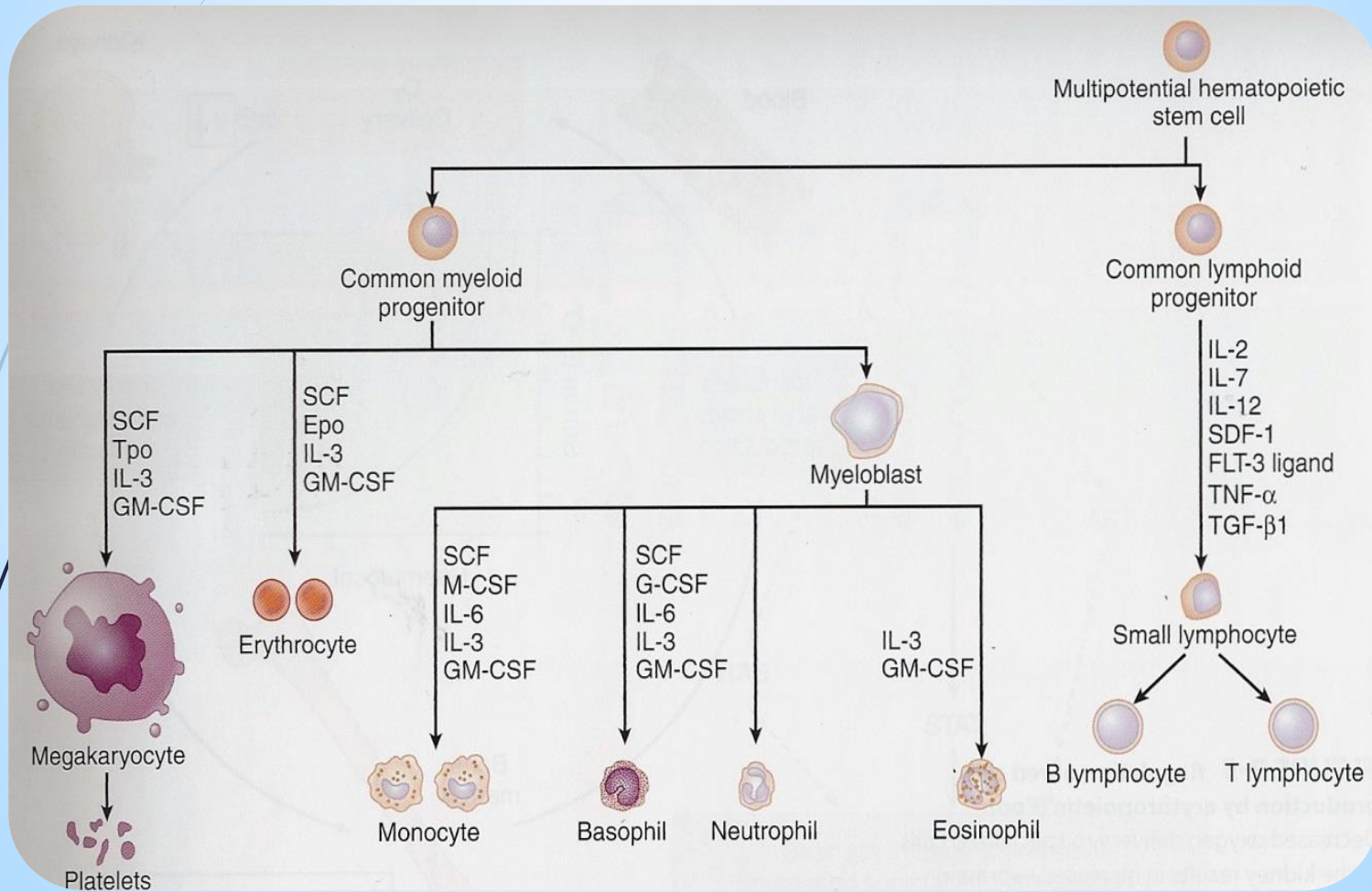
❑ **Hemopoetické růstové faktory (cytokiny)**

- působící na stromální buňky: IL-1, TNF
- pluripotentní buňky: SCF (stem cell factor)
- časné 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**

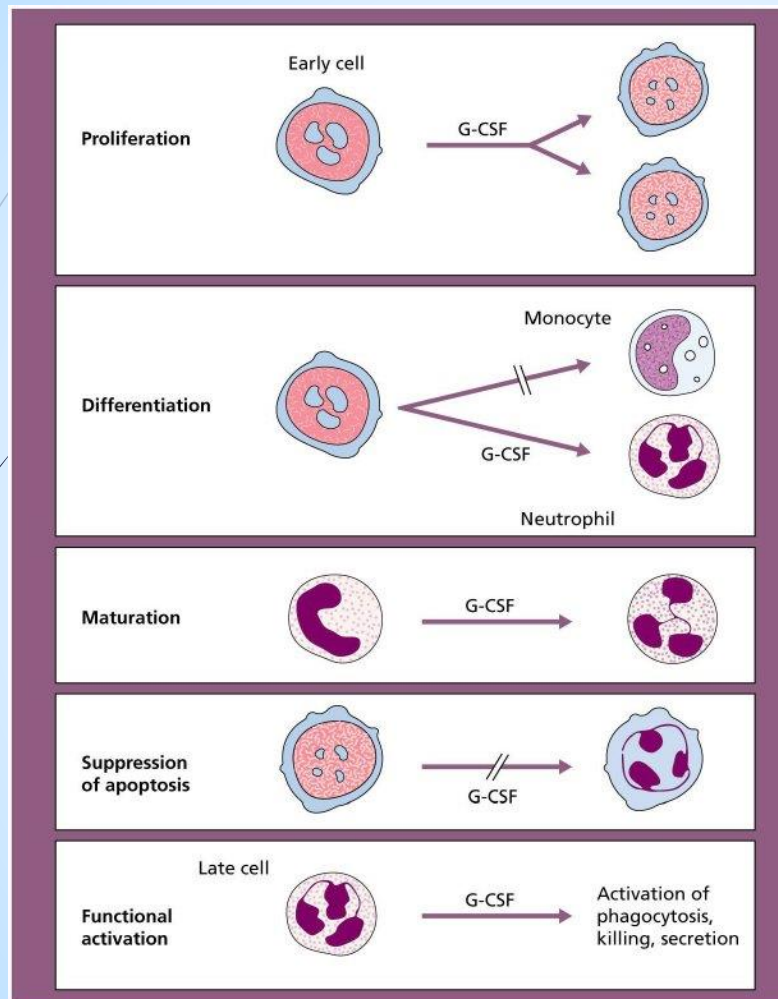
❑ **Přívod látek nezbytných pro hemopoézu**

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

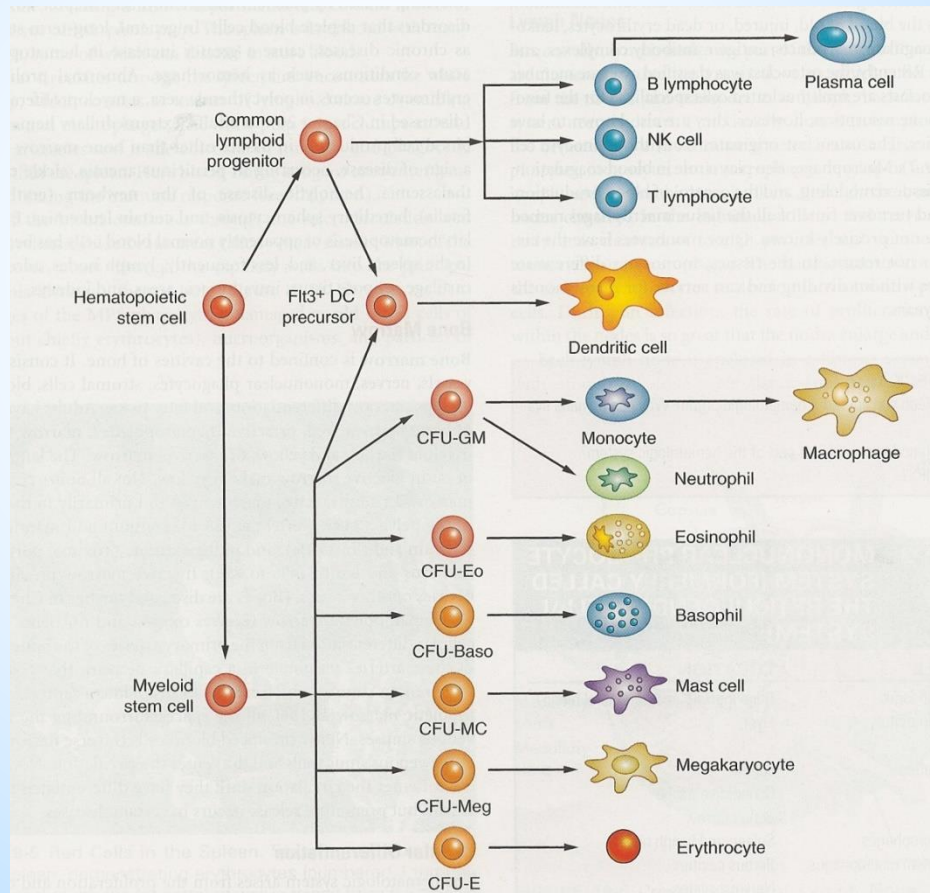
Růstové faktory mohou stimulovat proliferaci časných dřevňových buněk, řídí diferenciaci, stimulují buněčné zrání, potlačují apoptózu nebo zasahují do funkce zralých nedělících se buněk.



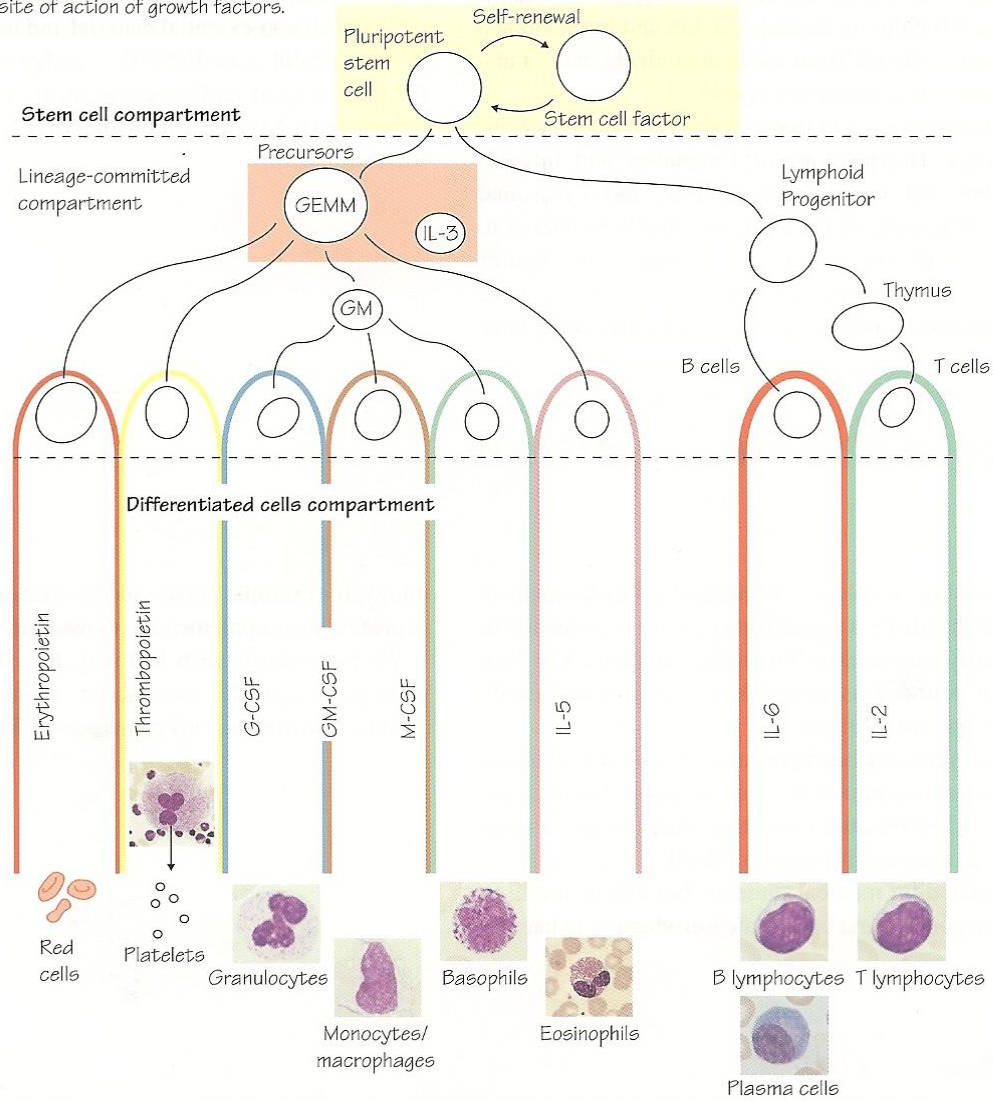
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss. Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

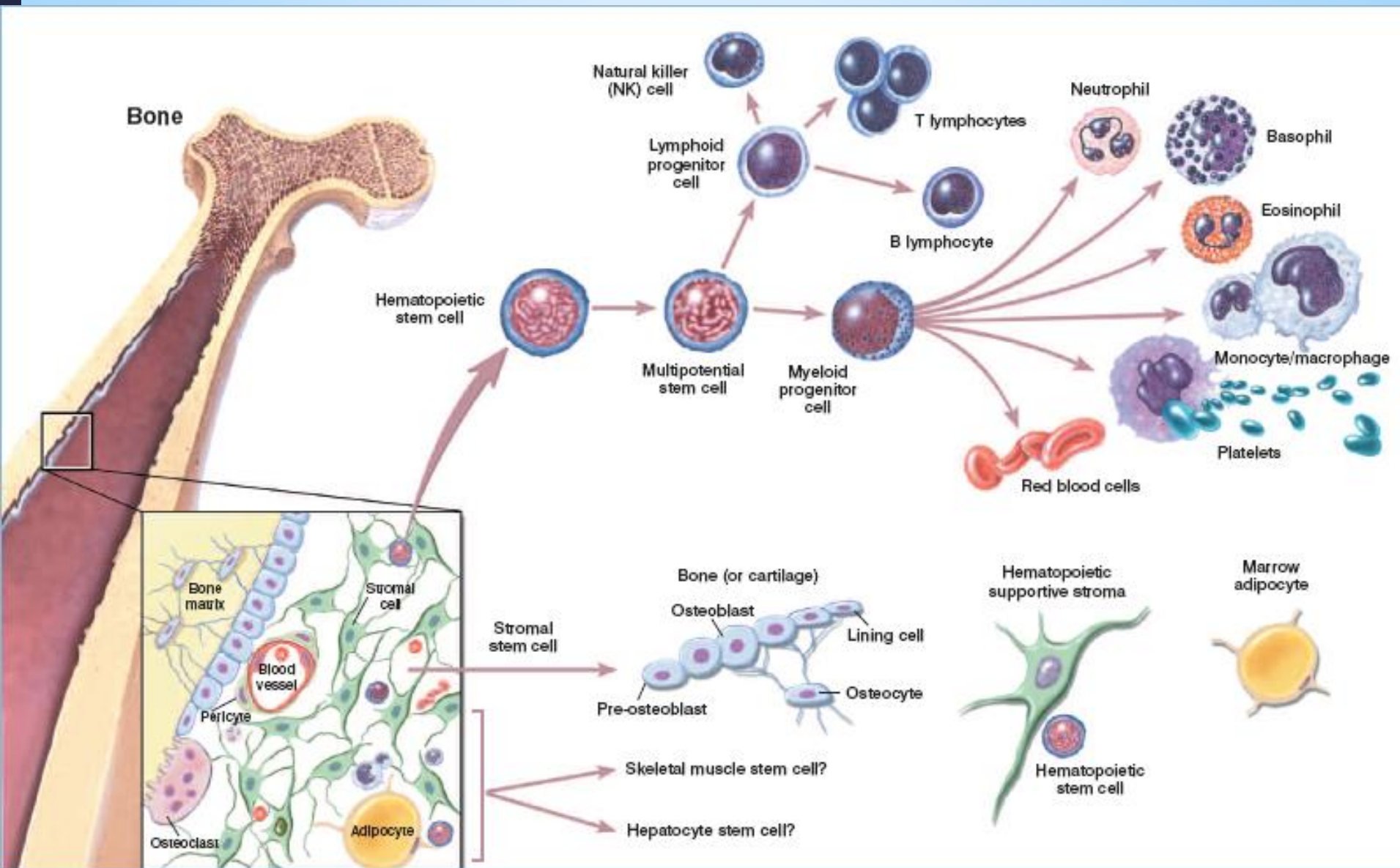
Figure 1.6 Growth factors may stimulate proliferation of early bone marrow cells, direct differentiation to one or other cell type, stimulate cell maturation, suppress apoptosis or affect the function of mature non-dividing cells, as illustrated here for granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for an early myeloid progenitor and a neutrophil.

Diferenciace krevních buněk pod vlivem růstových faktorů



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





Nepodkročitelné minimum

- ▶ Rozdíl mezi prenatální a postnatální krvinečnou tvorbou
- ▶ Jednotlivé elementy vývojových krvinečných řad
- ▶ Růstové faktory krvinečnej tvorby
- ▶ Vývoj krvinečných elementů a doba přežívání zejména erytrocytů a trombocytů