

Krvetvorba

MUDr. Pavel Rořtok

monofyletická teorie

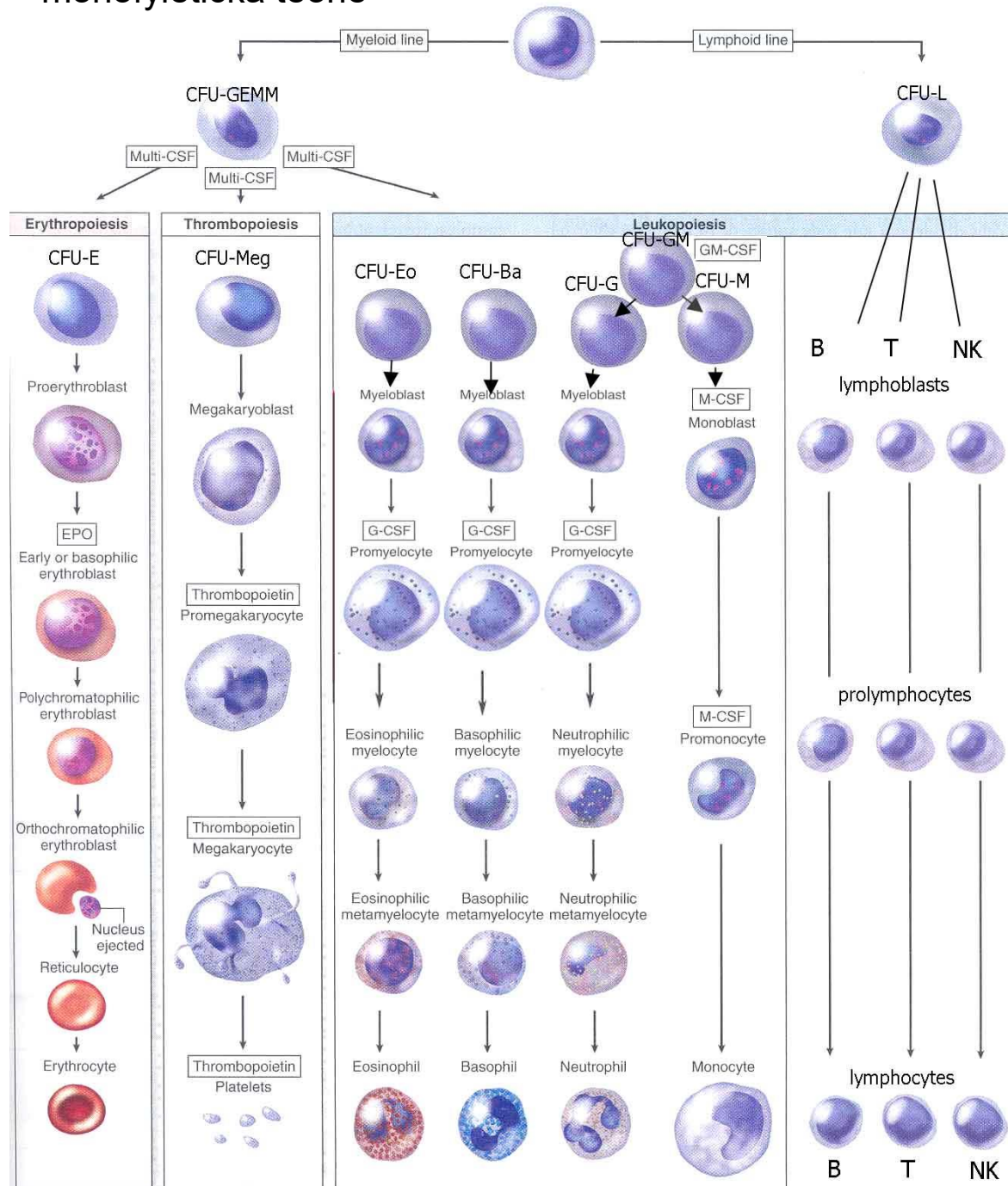
Pluripotent stem cell

Kmenové buňky

Progenitorové buňky (CFU)

Prekursorové buňky (blasty)

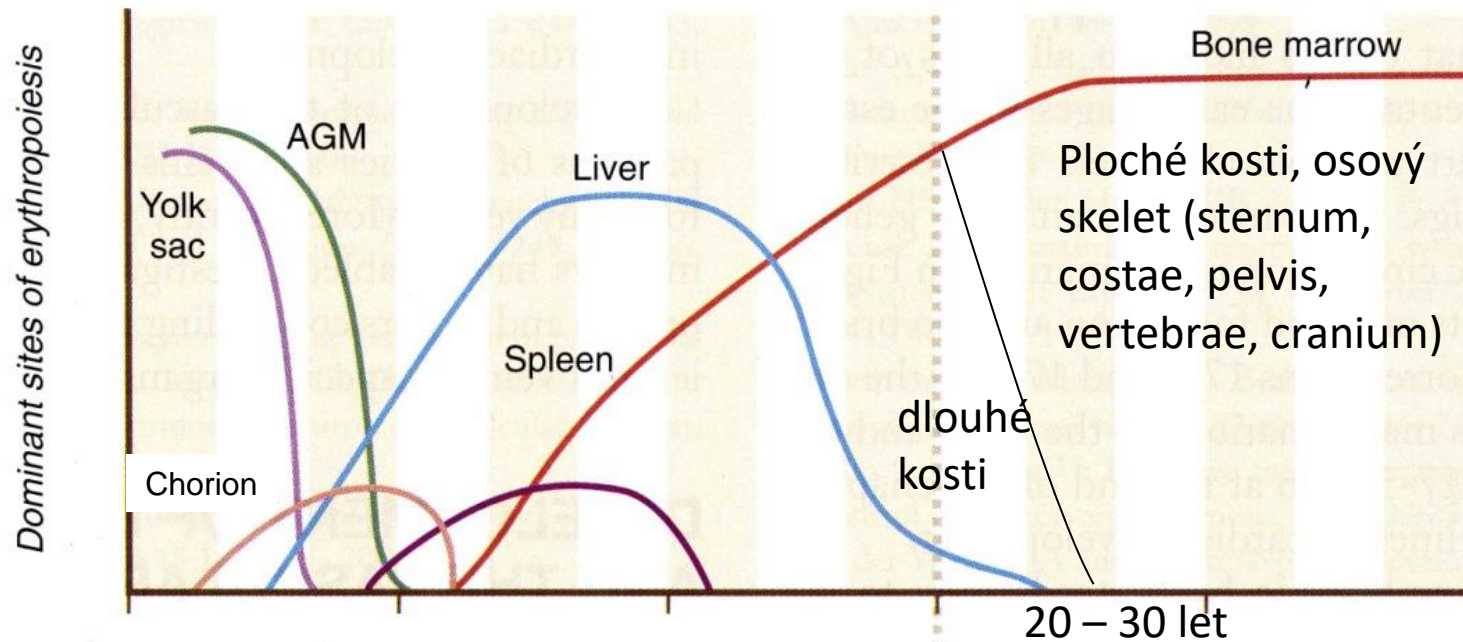
Zralé buňky



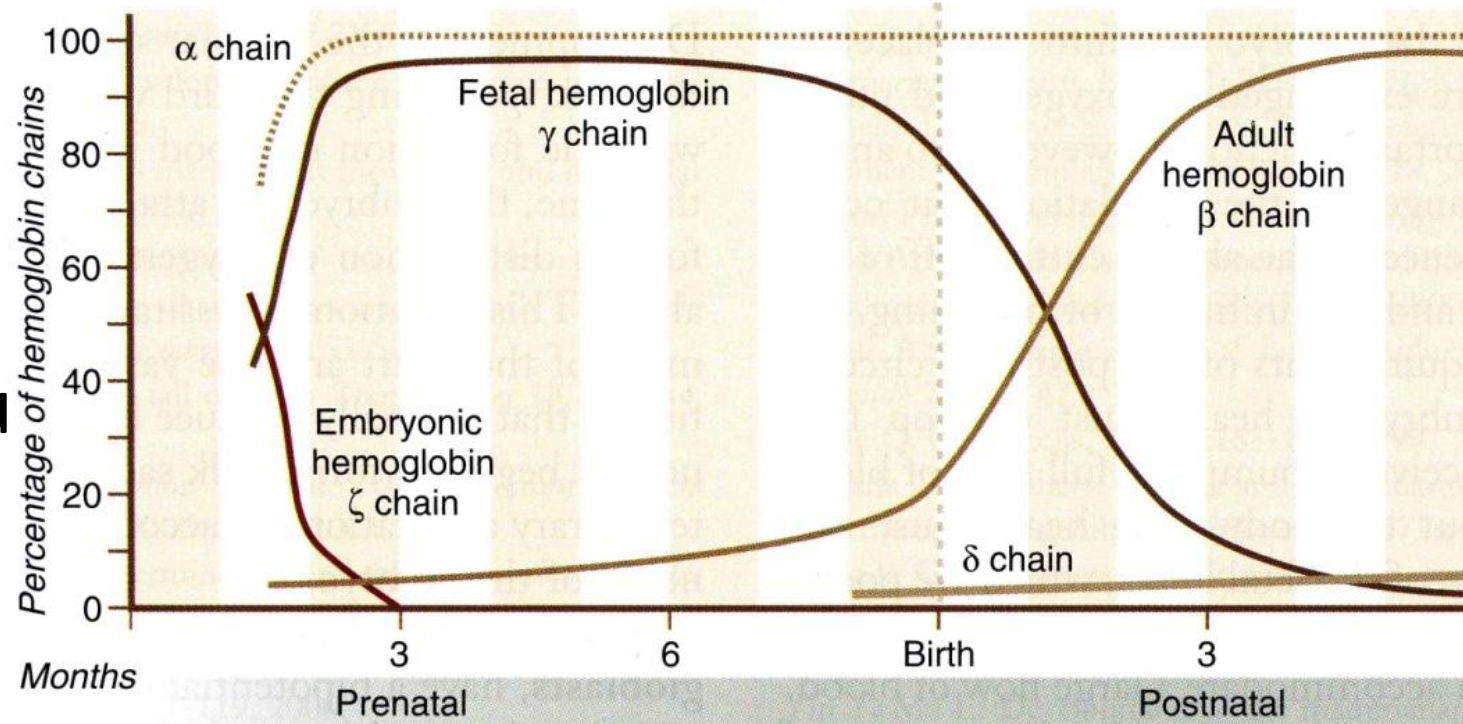
Hematopoéza - úvod

- Monofyletická teorie – leukocyty, erytrocyty a trombocyty pocházejí z HSC
- Další úroveň diferenciaci jsou 2 společné progenitory – lymfoidní CLP a myeloidní CMP
- Z progenitorů vznikají CFU (kolonie tvořící jednotky) a následně blasty (prekursorové buňky určitého konkrétního typu)
- Určení, ke kterému typu bude buňka patřit (commitment) je komplexní a ještě ne zcela prozkoumaný proces
- Následuje několik stádií postupně získávajících znaky příslušných diferencovaných buněk

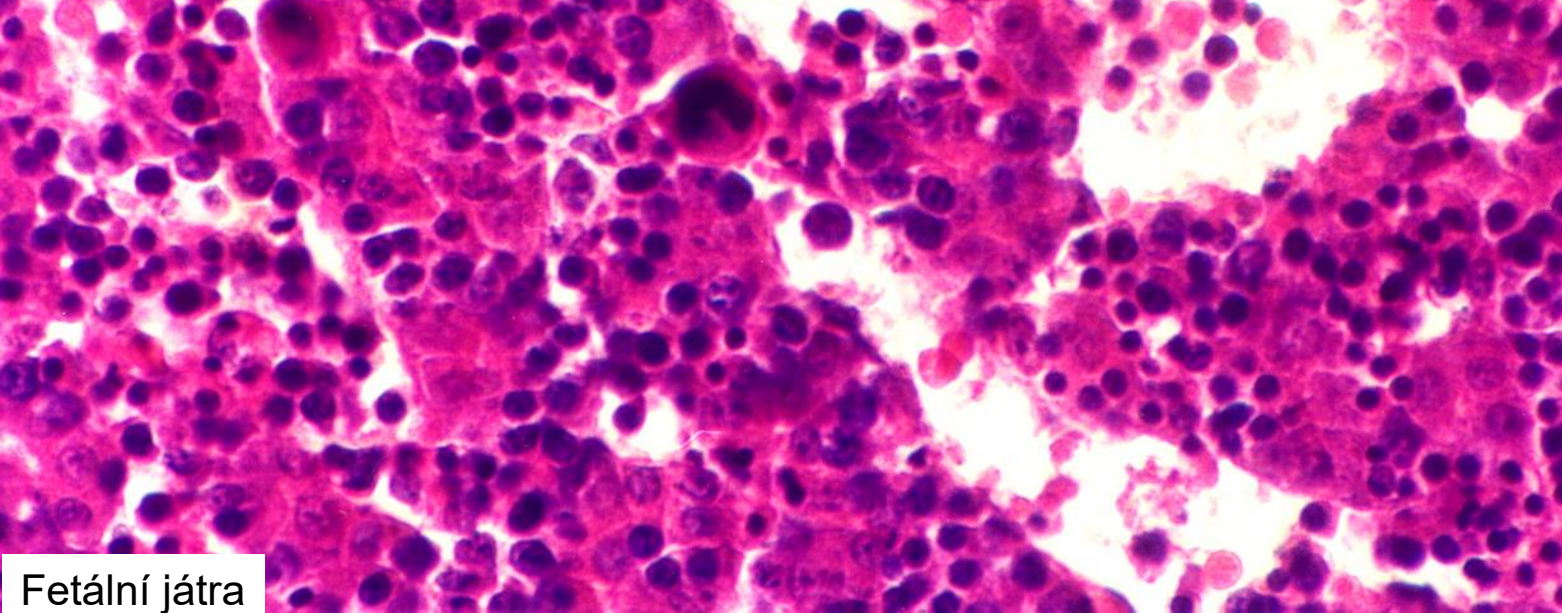
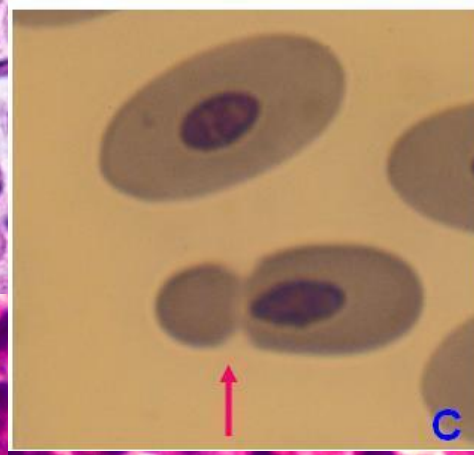
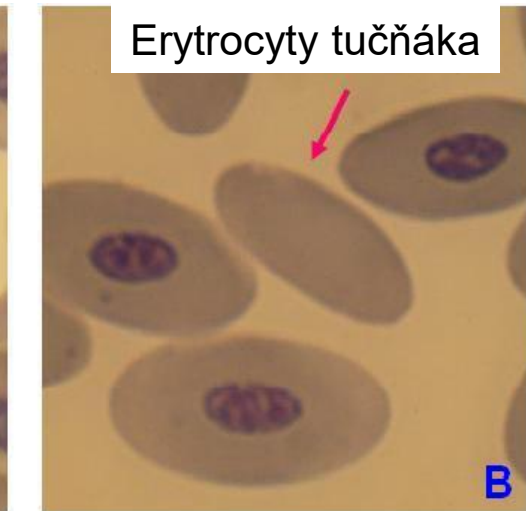
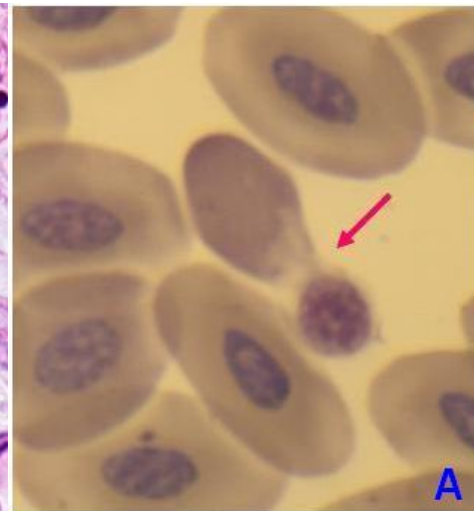
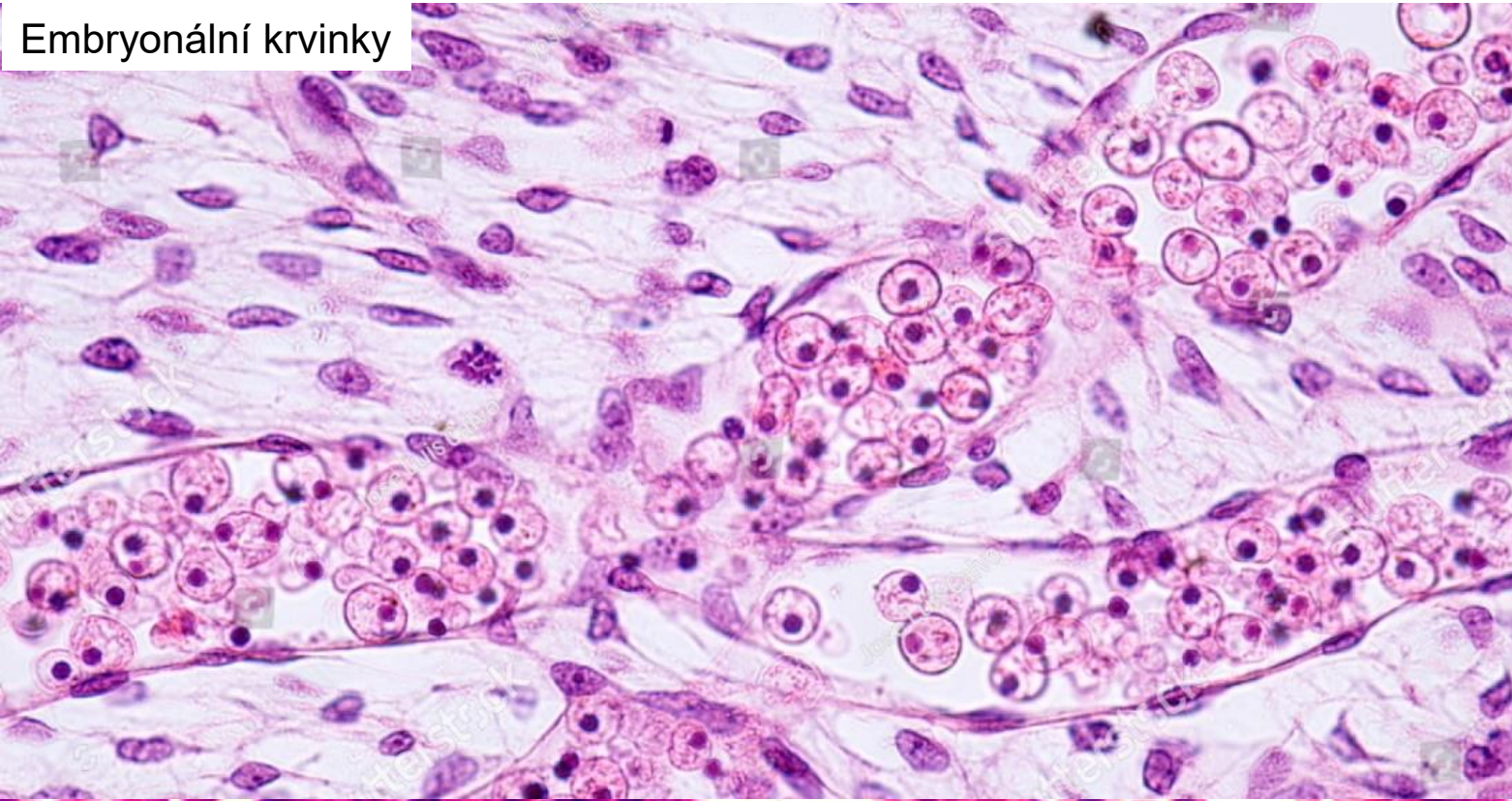
Vývoj krvinek



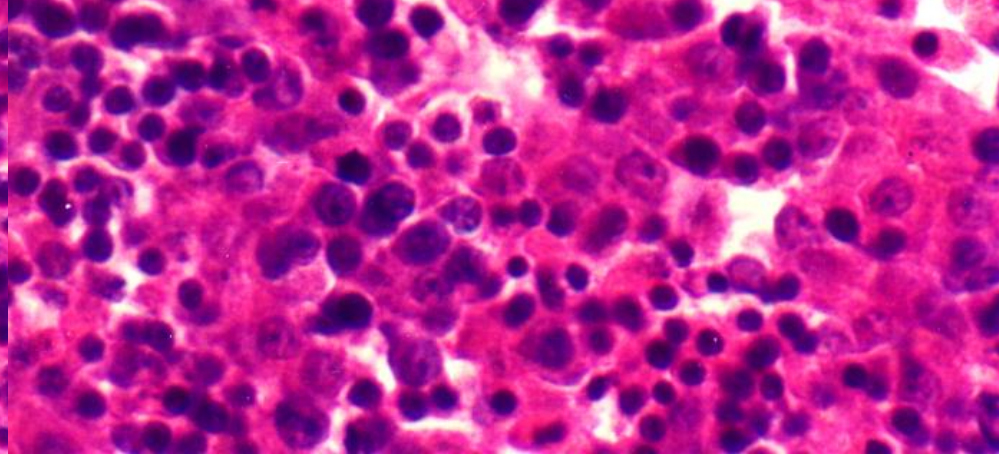
Vývoj typu hemoglobinu



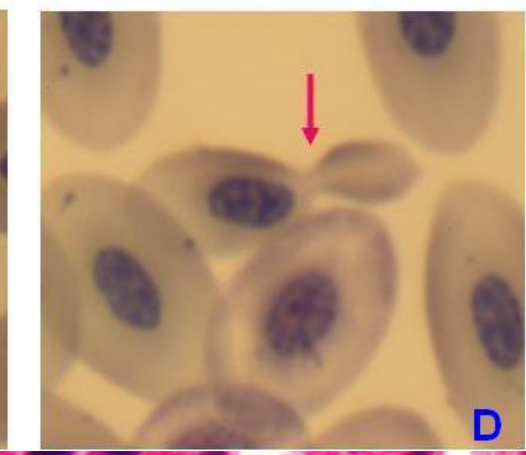
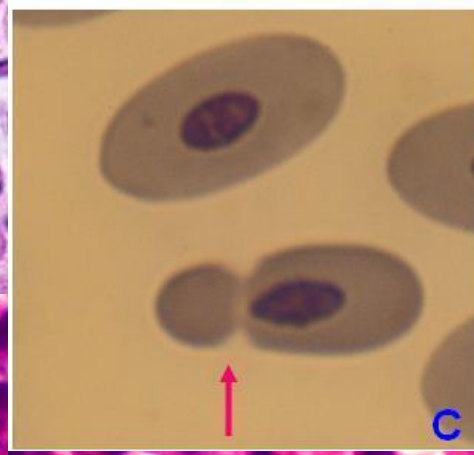
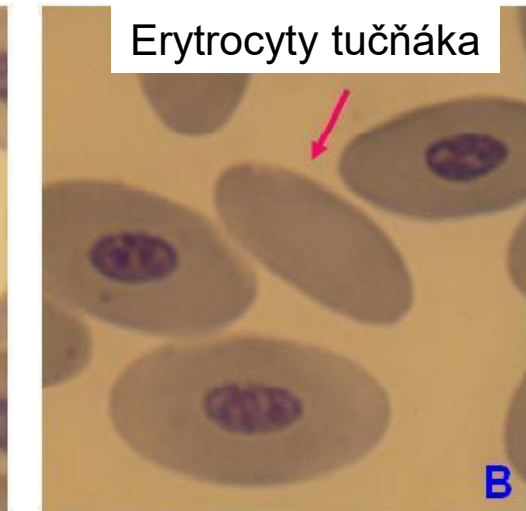
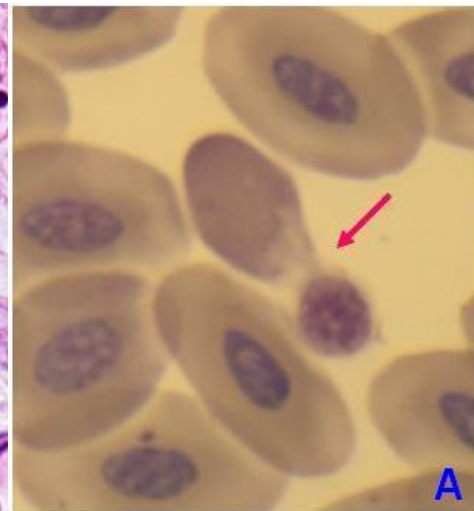
Embryonální krvinky



Fetální játra



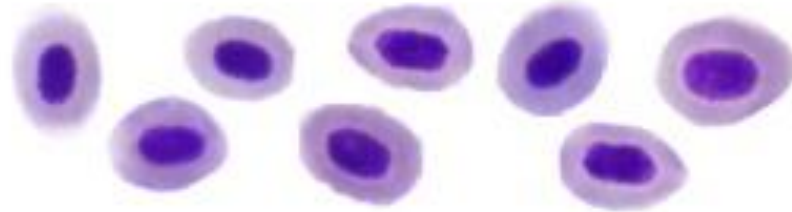
Erythrocyty tučňáka



Erythrocytes

Thrombocytes

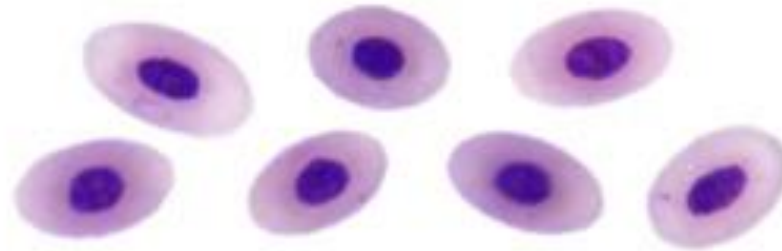
Danio rerio



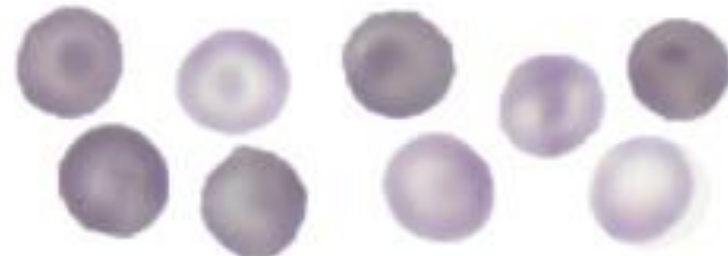
Xenopus laevis



Gallus gallus



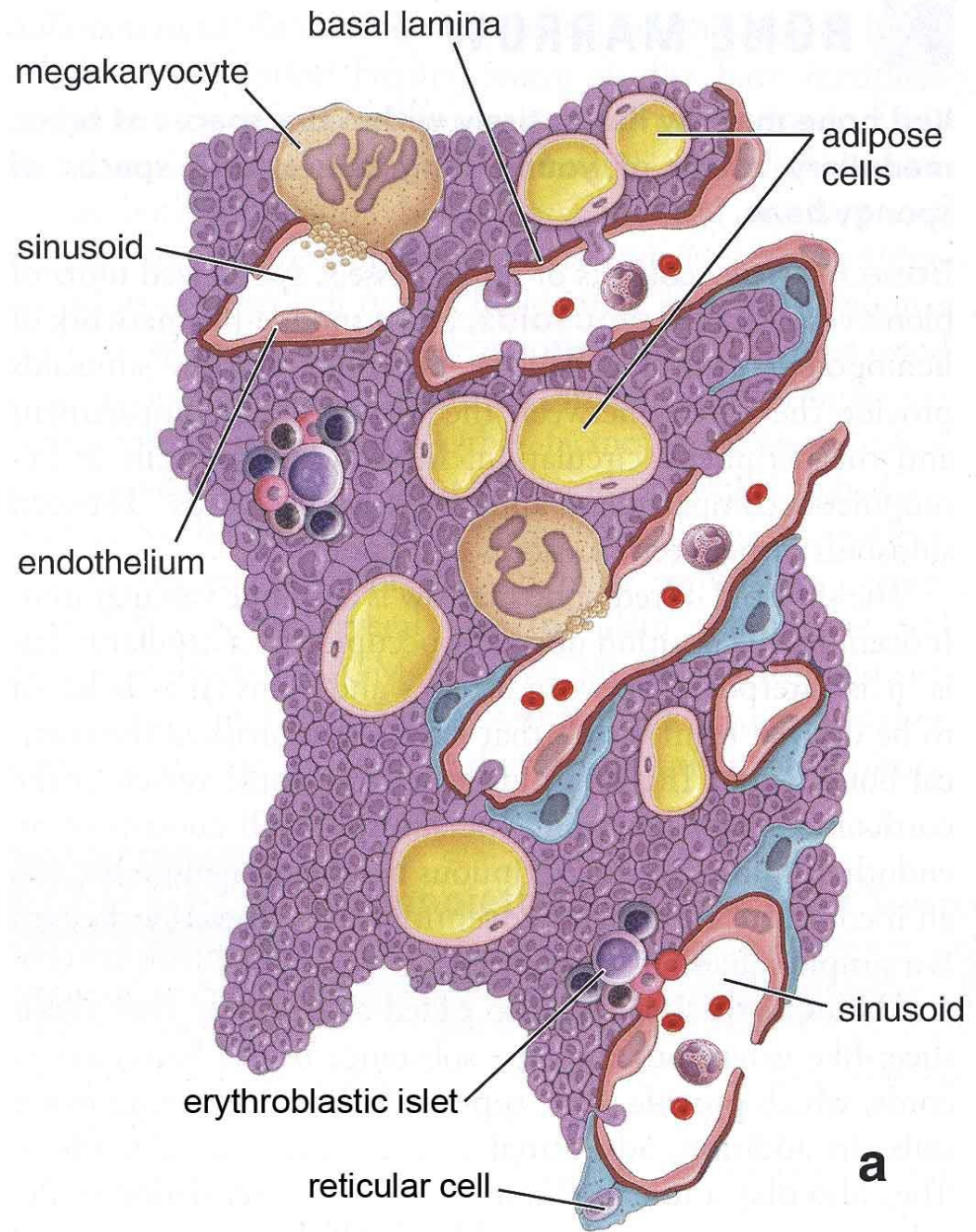
Homo sapiens



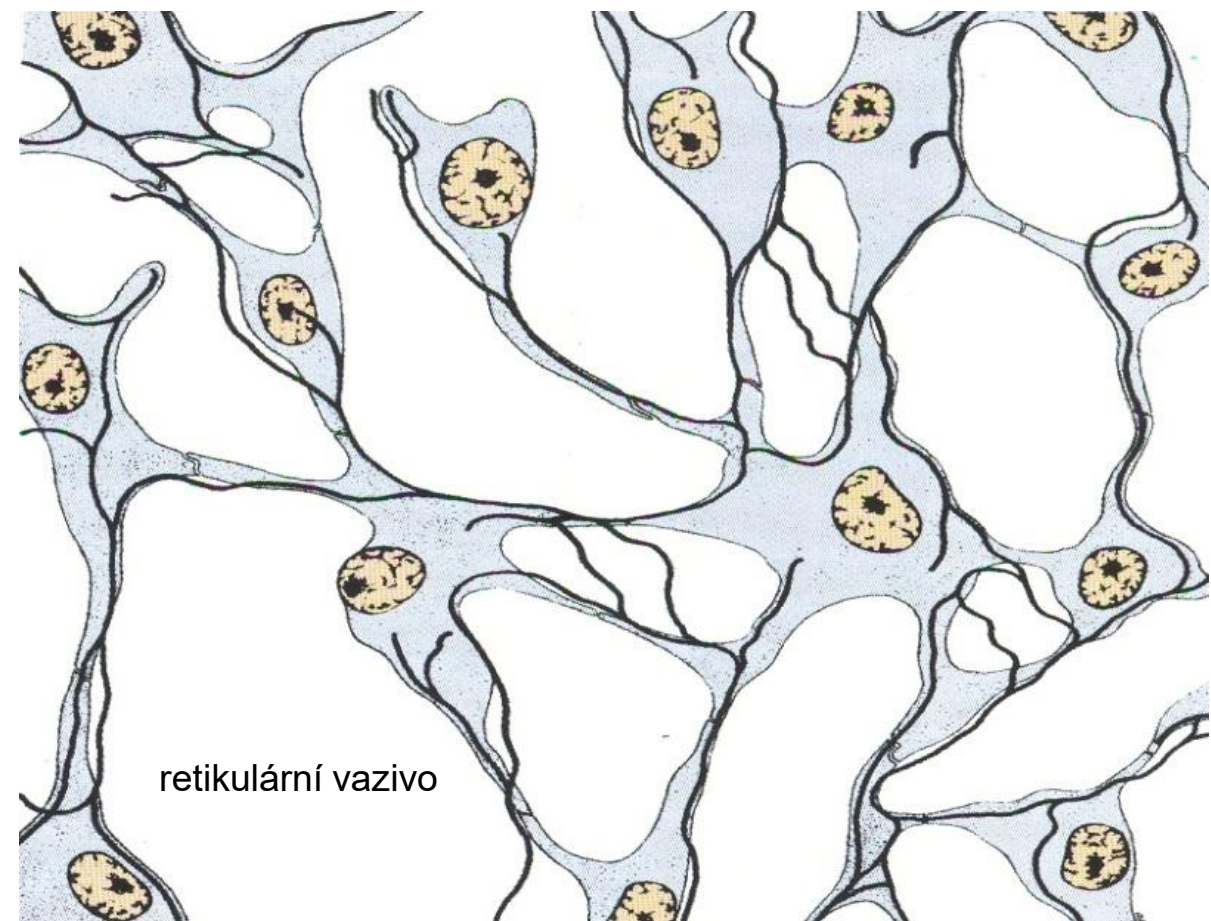
Prenatální vývoj krvetvorby

- První generace erytrocytů vzniká ve žloutkovém vaku (tzv. krevní ostrůvky), tyto erytrocyty jsou jaderné a mají zvláštní typ hemoglobinu (ϵ , ζ), tato fáze je méně prozkoumaná
- Tato embryonální hematopoéza je nahrazena fetální hematopoézou, pocházející z HSC, soustředěnou především v játrech a v menší míře také ve slezině, produkovány jsou bezjaderné erytrocyty s fetálním typem hemoglobinu (α , γ)
- Od druhého trimestru těhotenství stoupá důležitost kostní dřeně, která se po narození stává jediným fyziologickým místem hematopoézy (lymfopoéza částečně v lymfatických orgánech), po narození je řetězec γ nahrazen řetězcem β

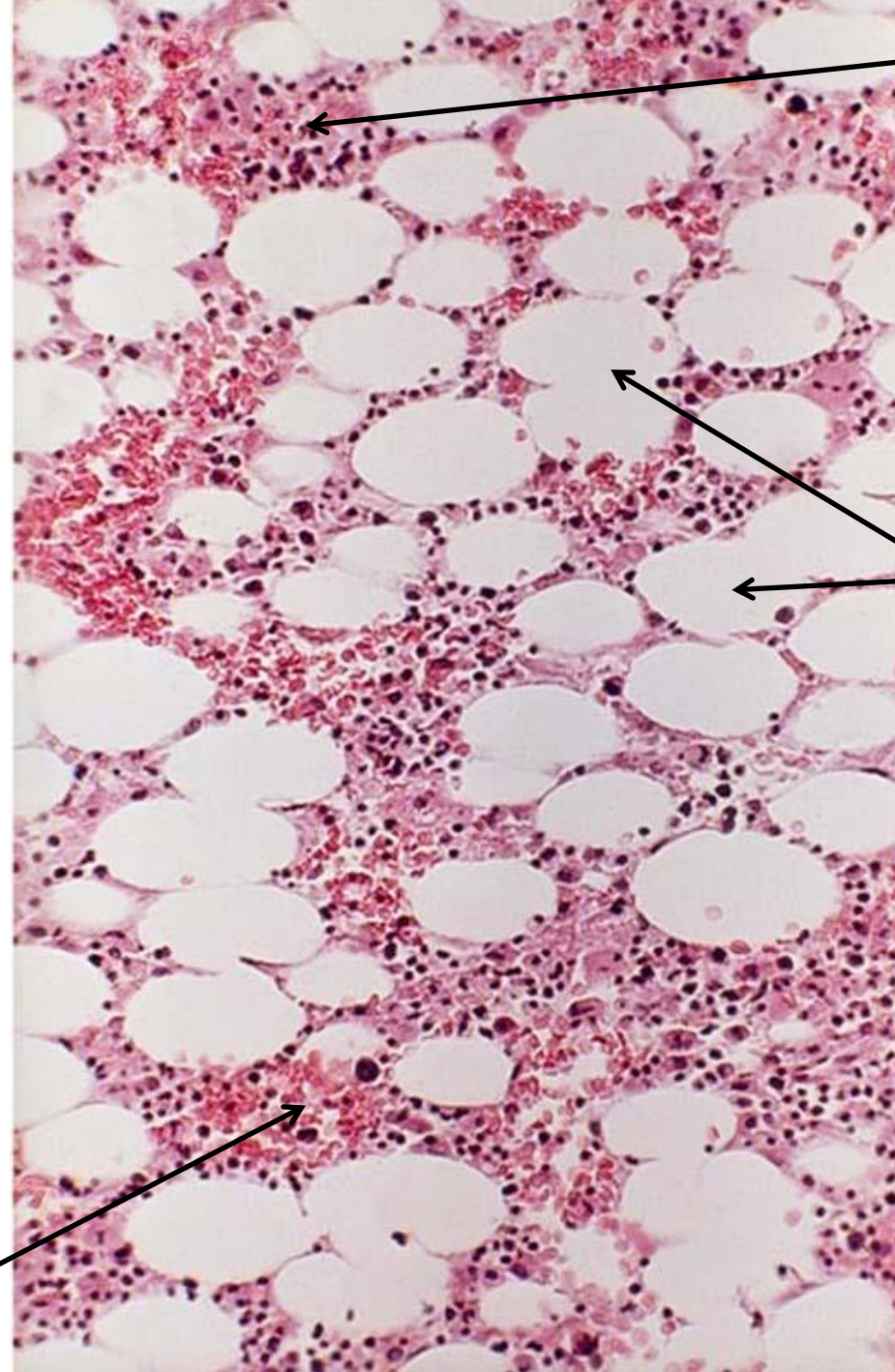
Kostní dřeň



a



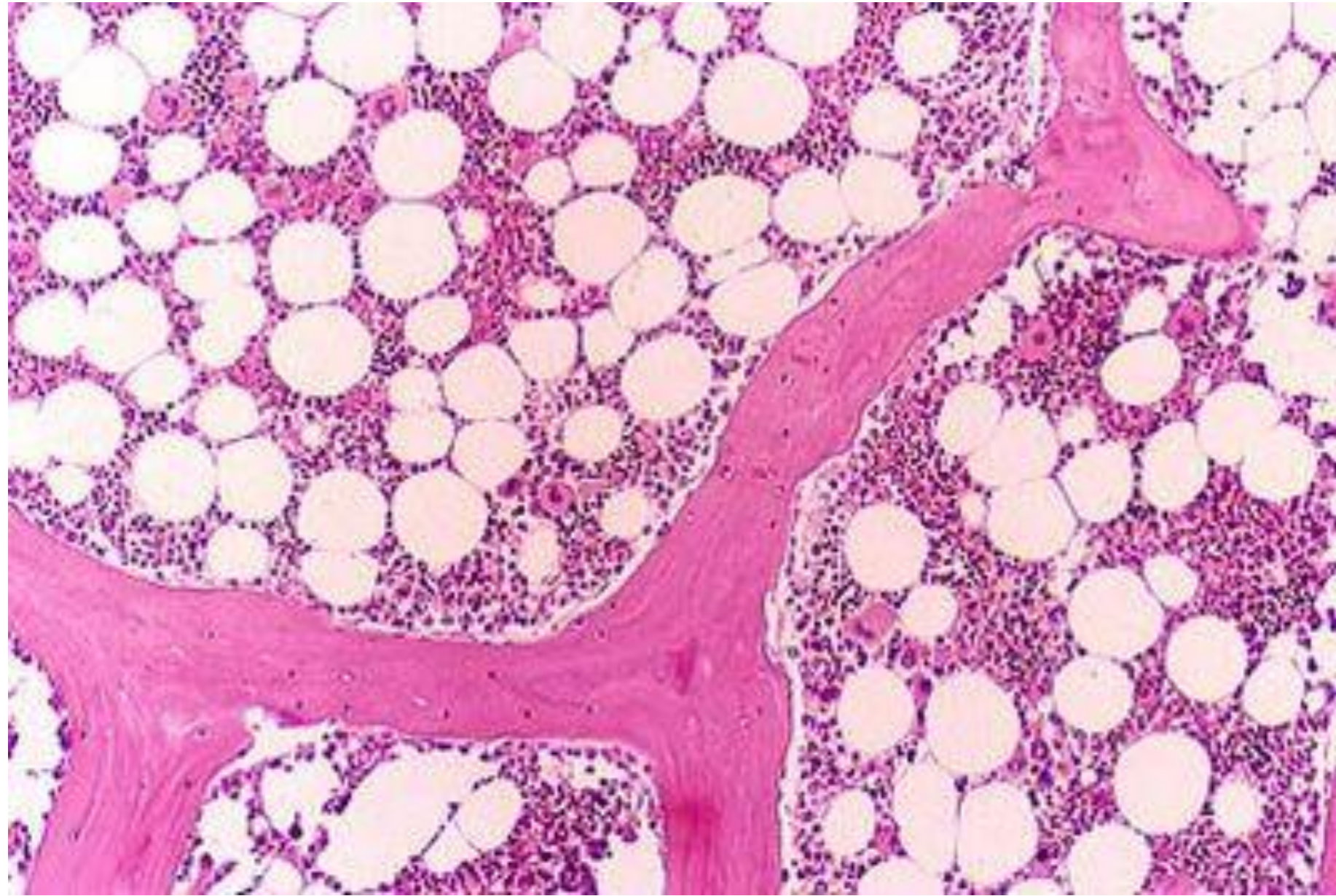
retikulární vazivo

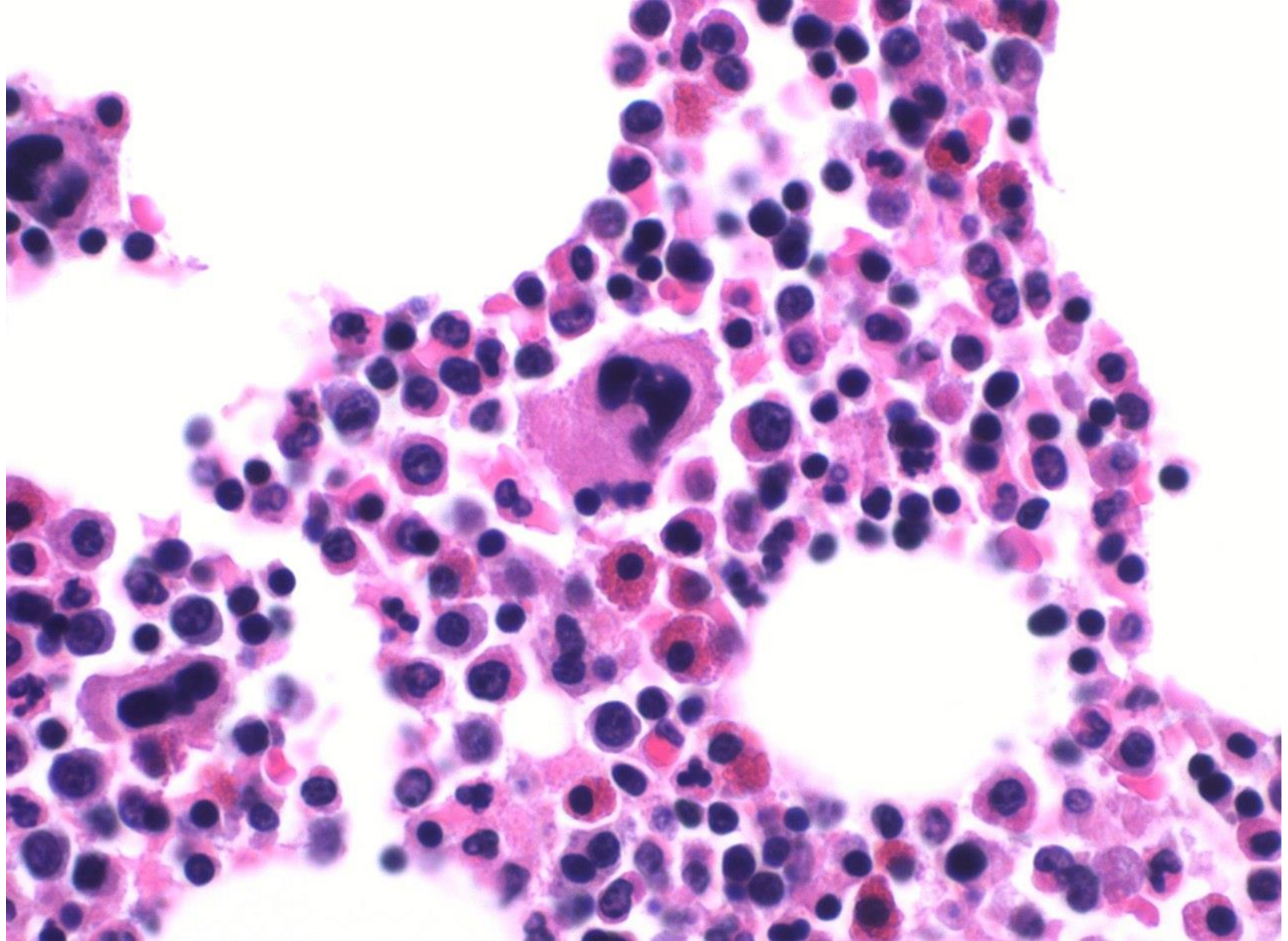


hemopoetické ostrůvky

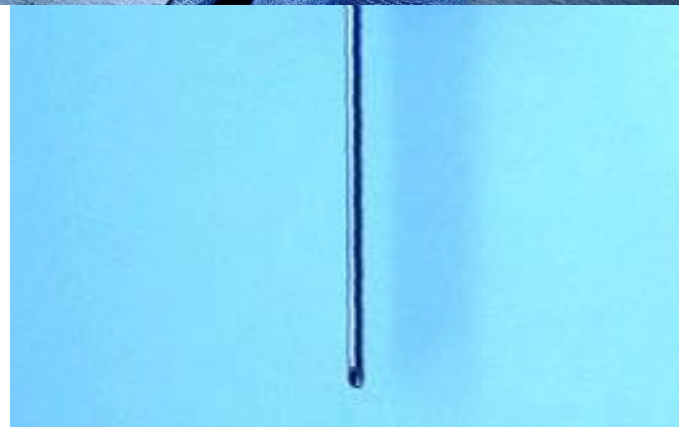
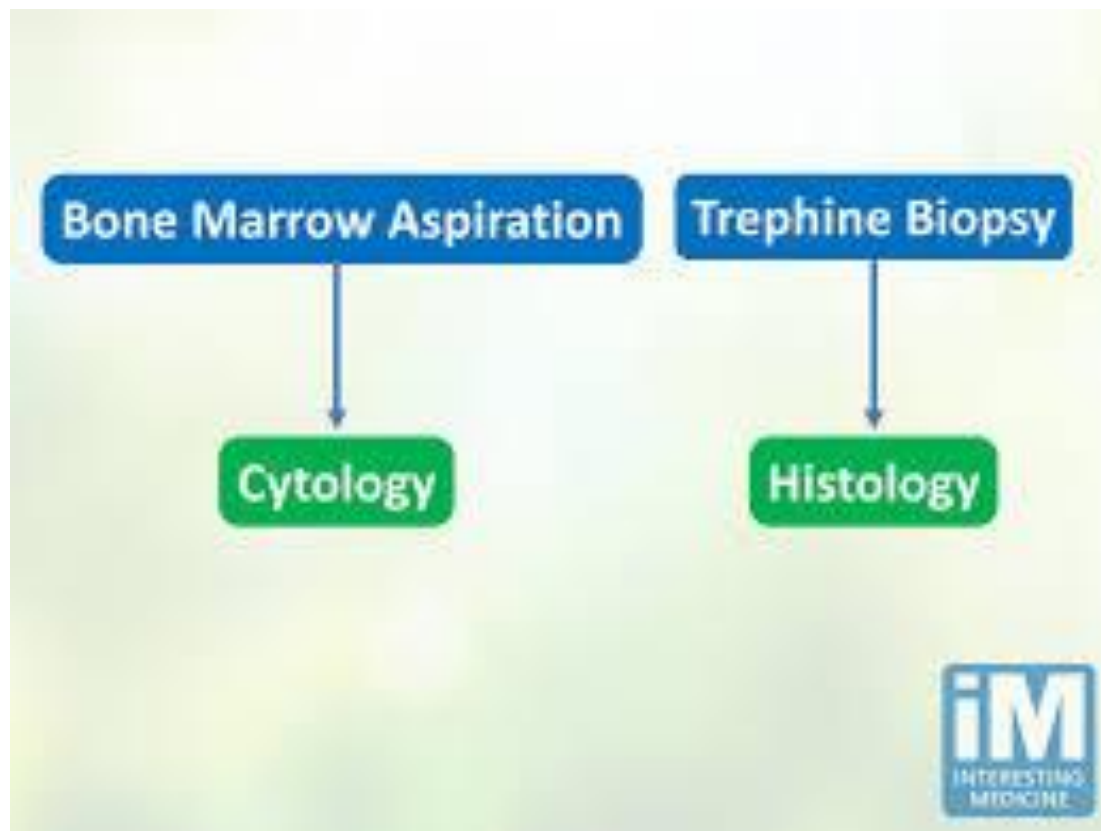
adipocyty

sinusoidy





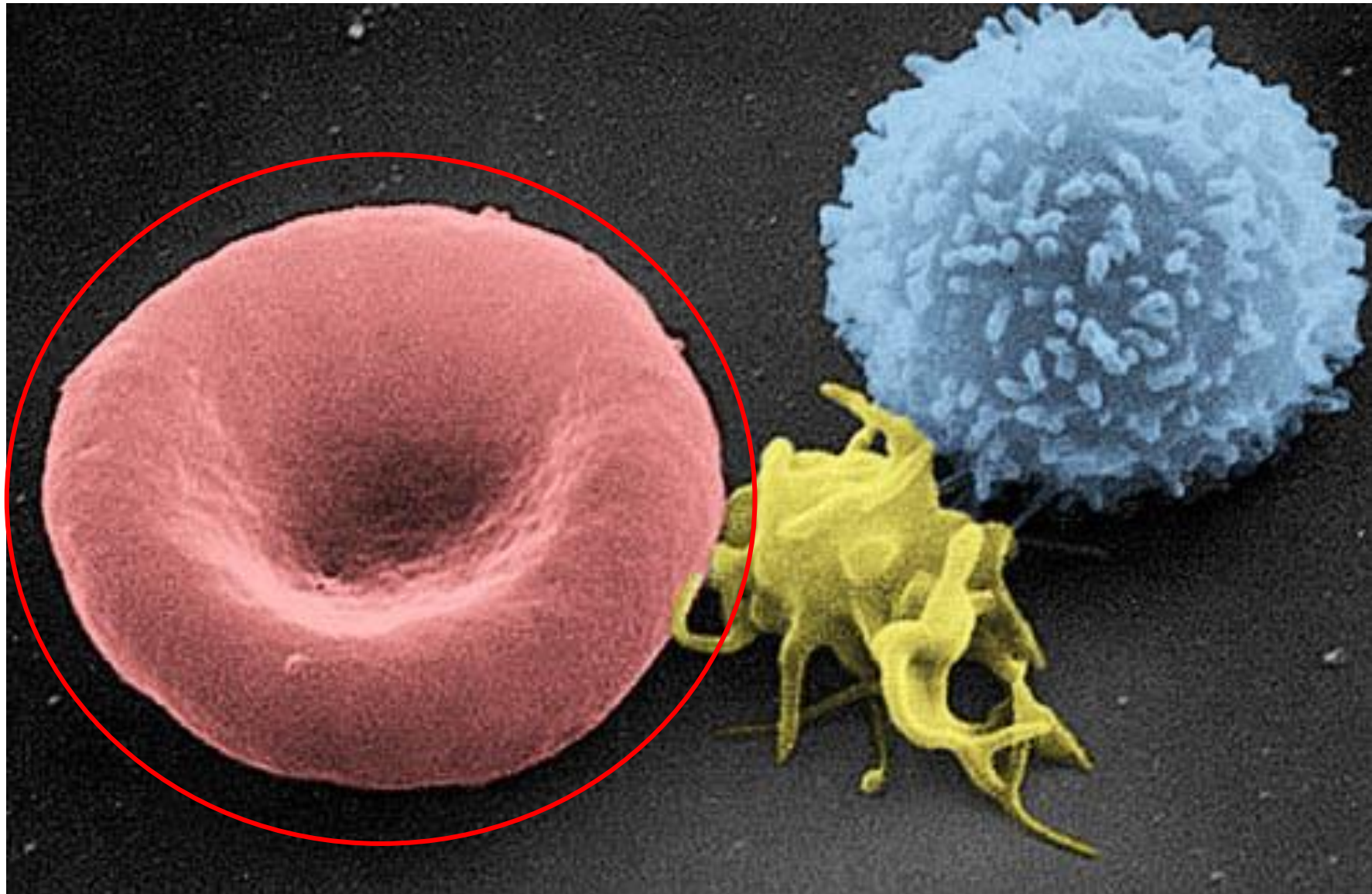
Aspirace kostní dřeně vs trepanobiopsie



Kostní dřeň

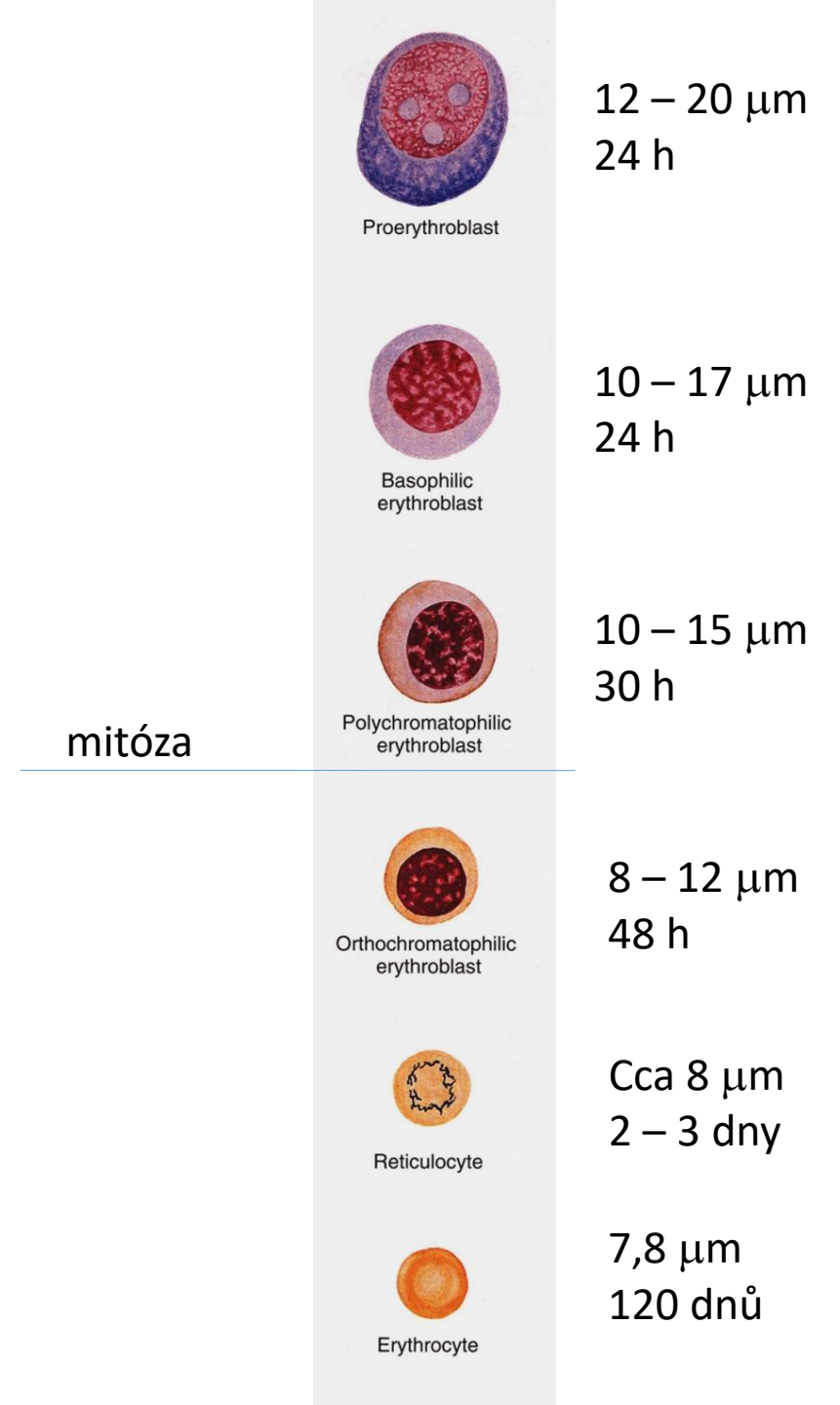
- Červená kostní dřeň je místem krvetvorby (hlavně osový skelet), žlutá kostní dřeň je tukově přeměněná
- Základem je retikulární vazivo, které je kolonizováno HSC a z ní odvozenými typy buněk
- Obsahuje sinusoidy (kapiláry s velkým průsvitem)

Erythropoéza

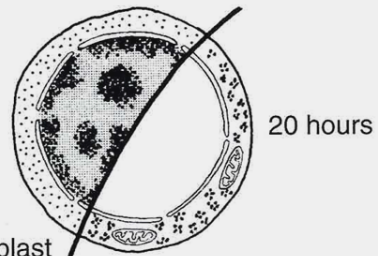


Vývoj červených krvinek, erythropoéza

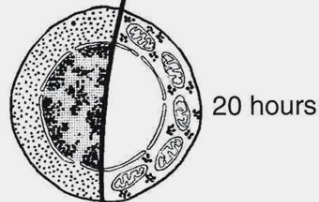
- velikost buňky ↓
- velikost jádra ↓
- kondenzace jádra ↑
- basofílie (ribosomy) ↓
- eosinofílie (hemoglobin) ↑



**Mitosis occurs
in these stages**



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



Orthochromatophilic erythroblast

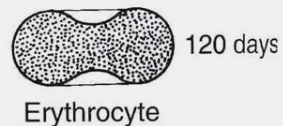
**No mitosis occurs
in these stages**



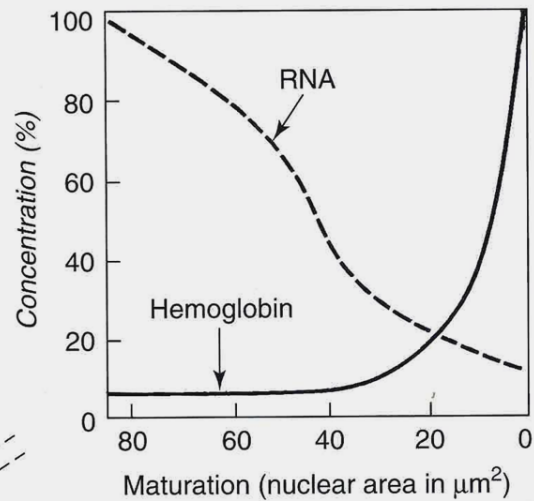
Pyknotic nucleus



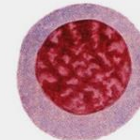
Reticulocyte



Erythrocyte



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



Orthochromatophilic erythroblast



Reticulocyte



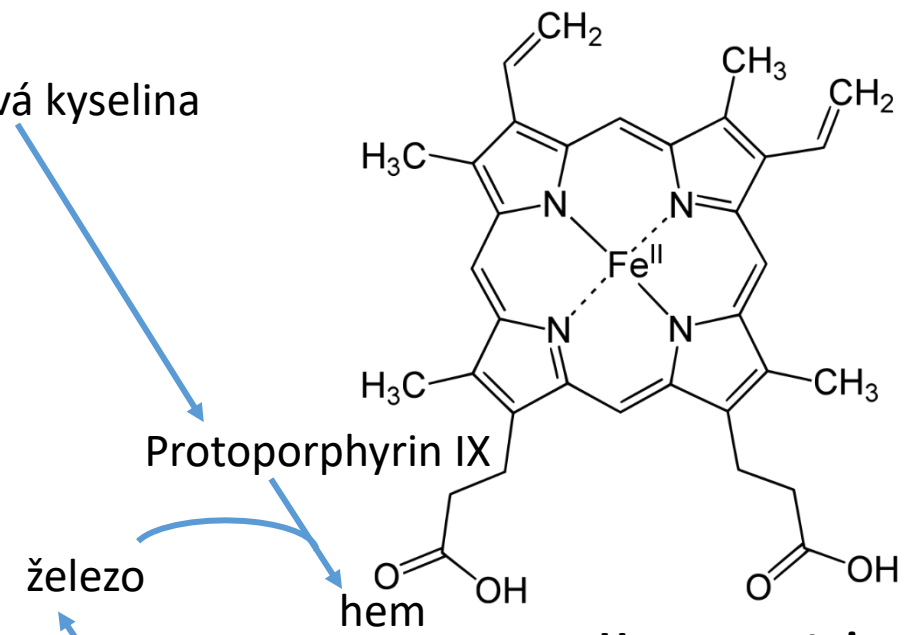
Erythrocyte

Vznik a rozpad hemu

Prekurzor - aminolevulová kyselina



Porfyr

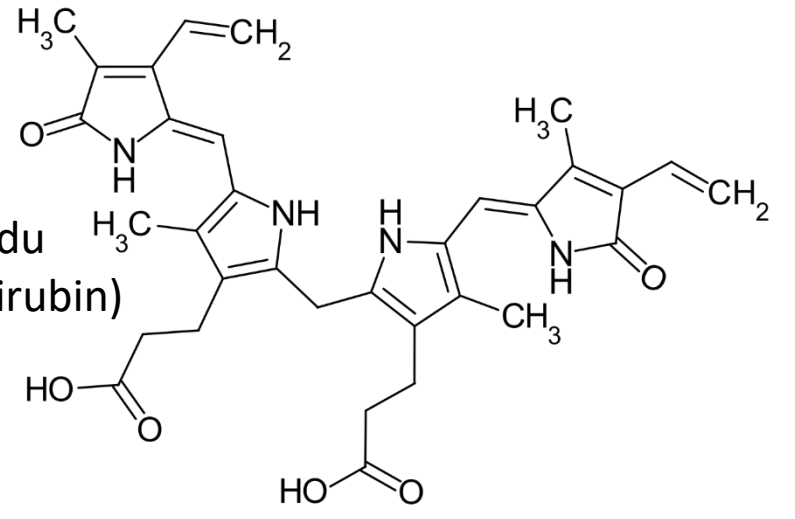


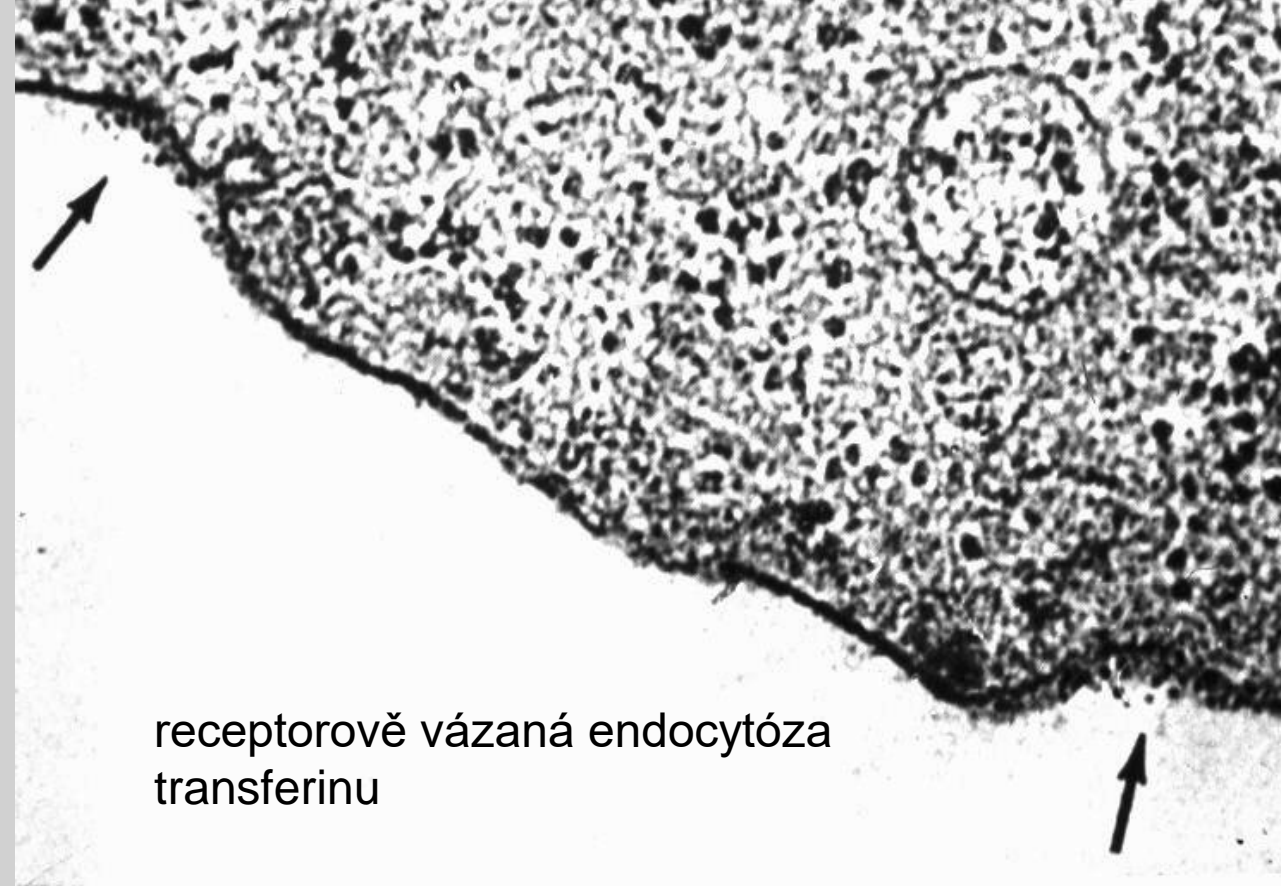
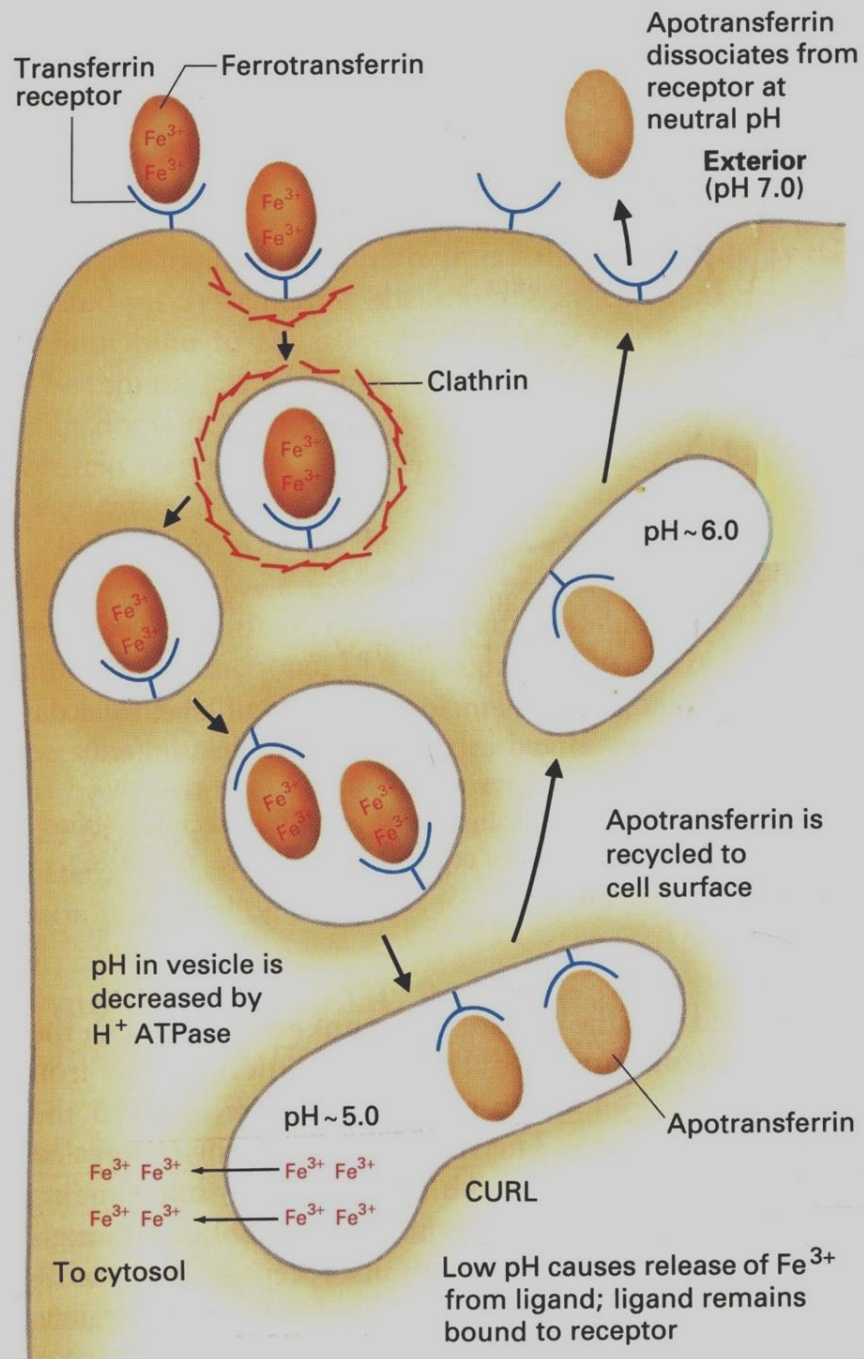
železo

Hem + protein globin = hemoglobin

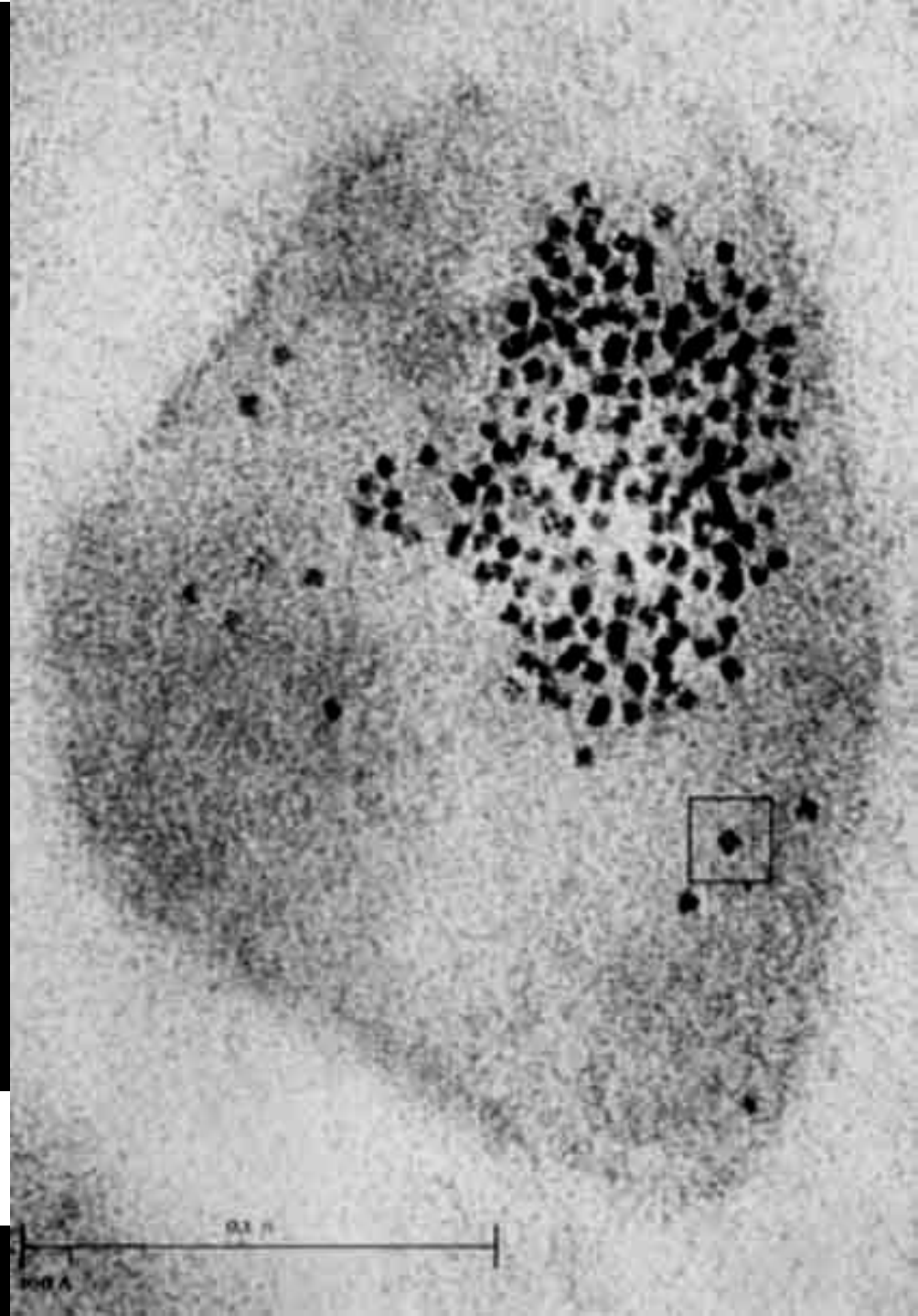
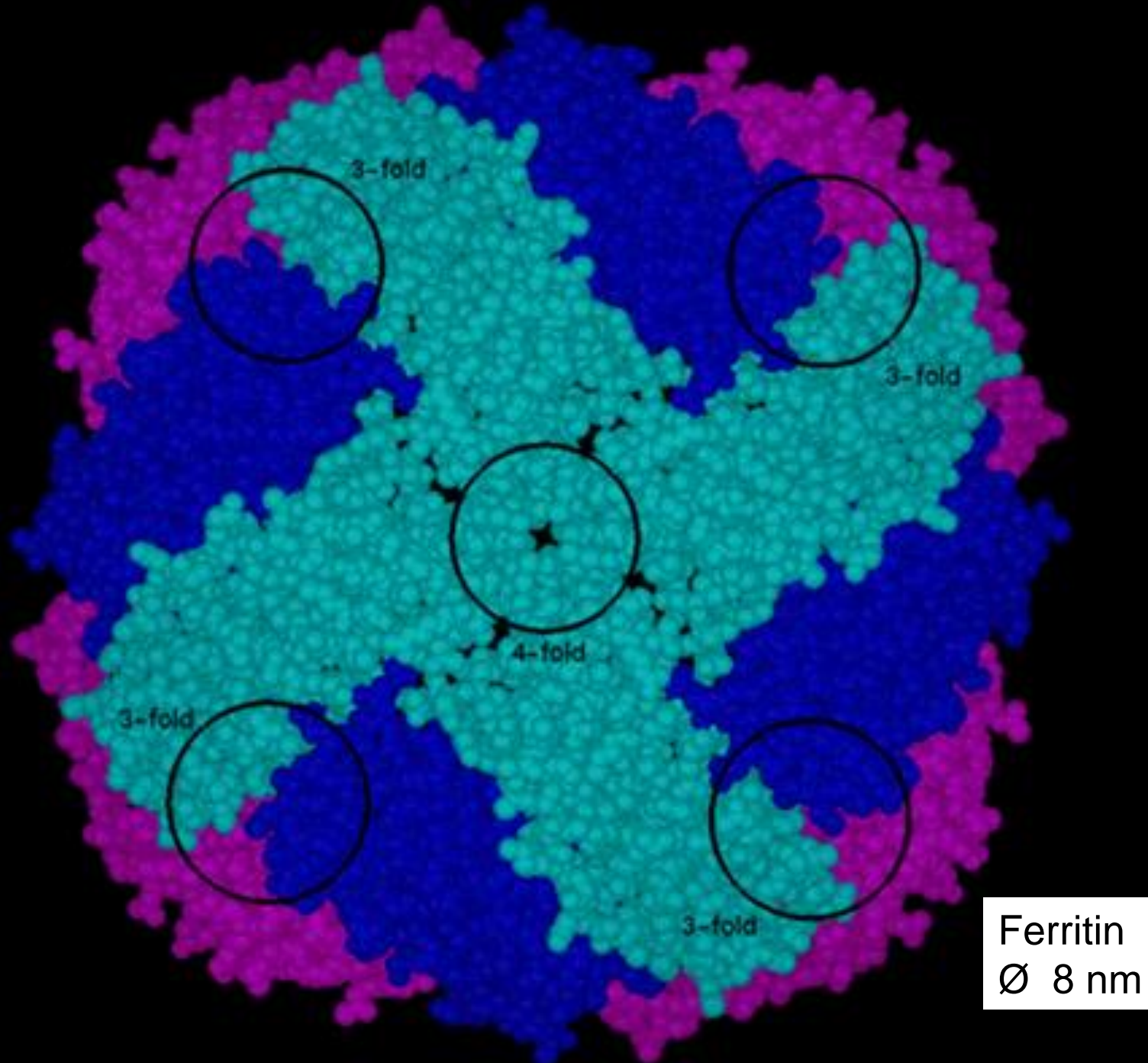


Produkty rozpadu hemu (např. bilirubin)

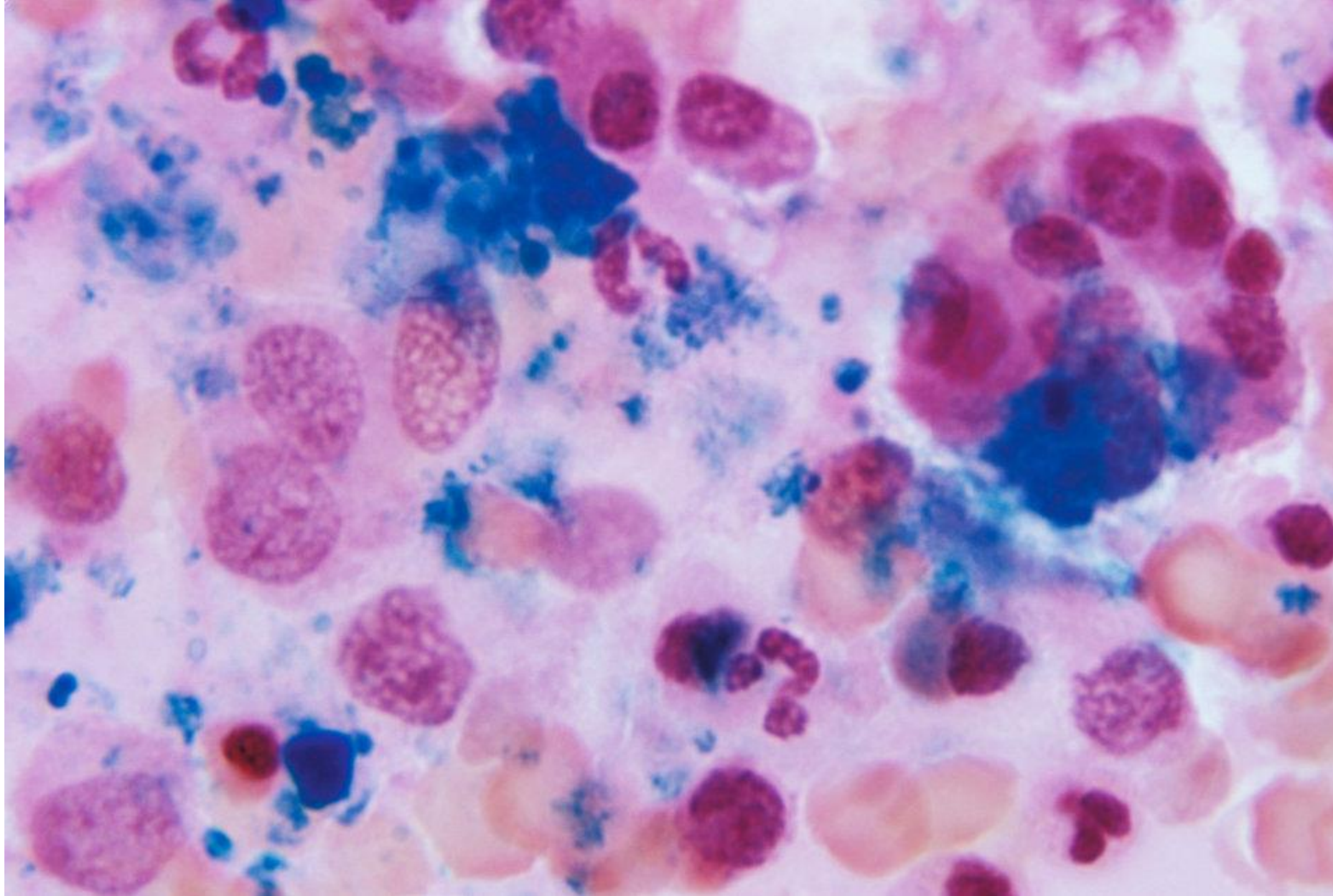




receptorově vázaná endocytóza transferinu



Perlsova
reakce

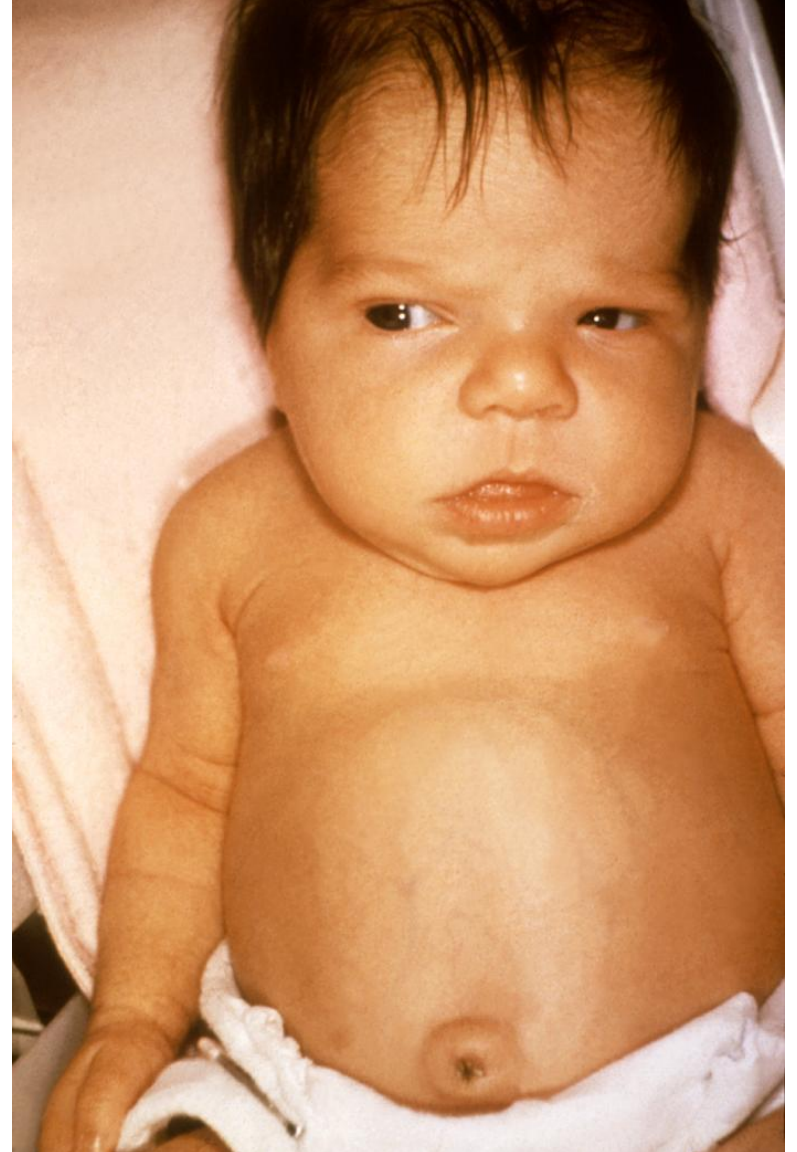


Hemoglobin a hospodaření s železem

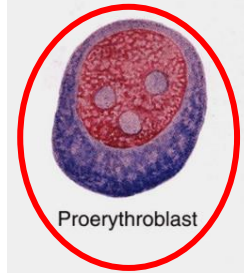
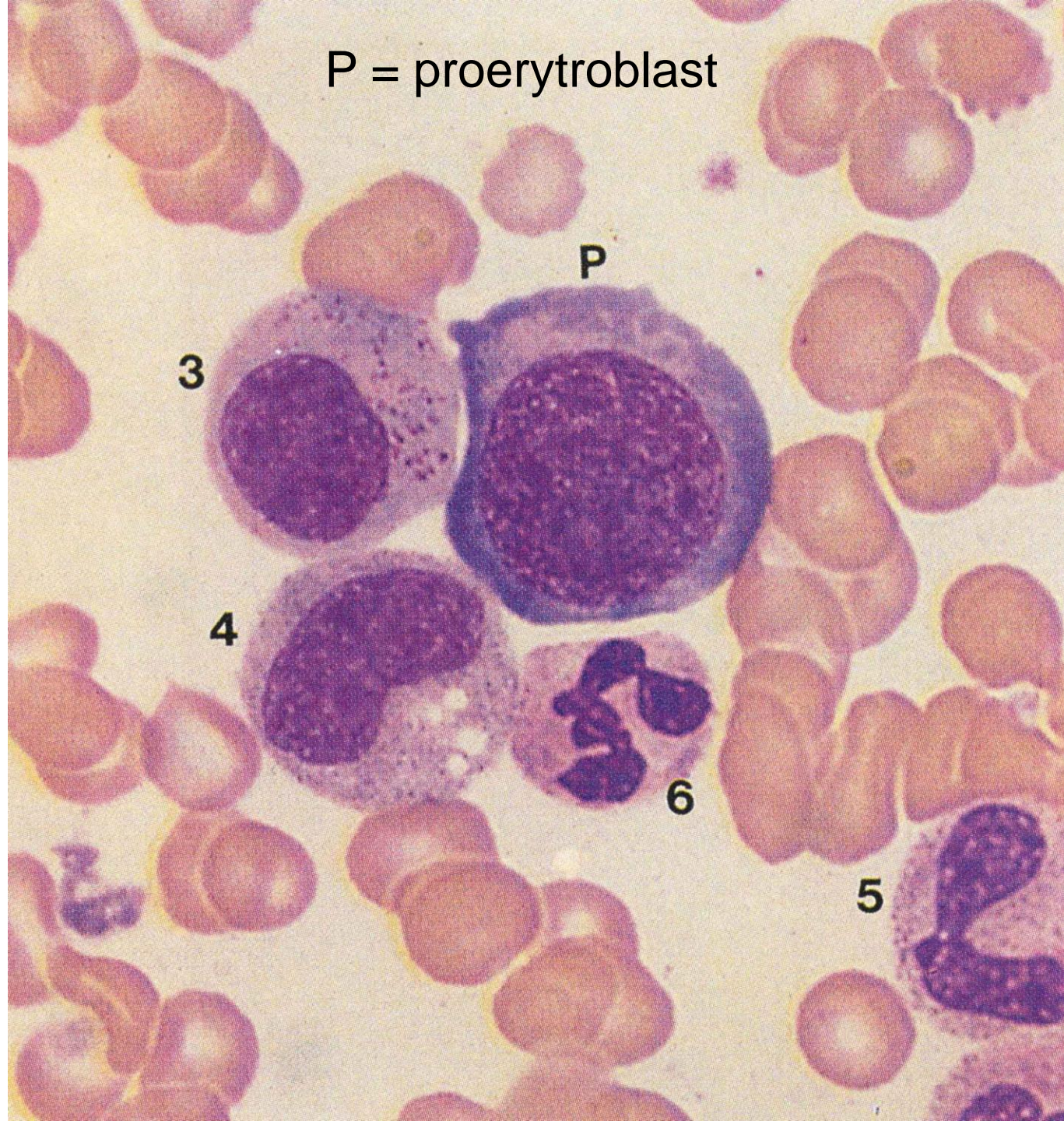
- Hemoglobin vzniká z proteinu globinu (syntéza na polyribosomech) a z hemu, který obsahuje porfyrinové jádro s centrálně „zabudovaným“ atomem železa
- Po zániku erytrocytu je globin metabolizován proteázami, hem se rozpadá na barviva (biliverdin, bilirubin) a atomy železa, které jsou následně uloženy ve feritinu
- K transportu železa oběhem slouží transferin, který je zachycován receptory na erytroblastech
- Hemosiderin je buněčná inkluze obsahující železo obsažená např. v některých makrofázích
- Ke zobrazení železa v histologii můžeme použít Perlsovu reakci (Fe modře)

Klinická souvislost – novorozenecká žloutenka

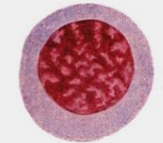
- Výměna druhu hemoglobinu je spojena se zvýšeným rozpadem erytrocytů
- Bilirubin dává kůži a sklěře žlutou barvu
- Nebezpečím je poškození mozku (bazálních ganglií) při průniku bilirubinu ještě ne zcela vyvinutou hematoencefalickou bariérou, tzv. jádrový ikterus (kernicterus)
- Fototerapie urychlí rozpad bilirubinu a sníží jeho koncentraci v krvi



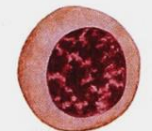
P = proerythroblast



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



Orthochromatophilic erythroblast

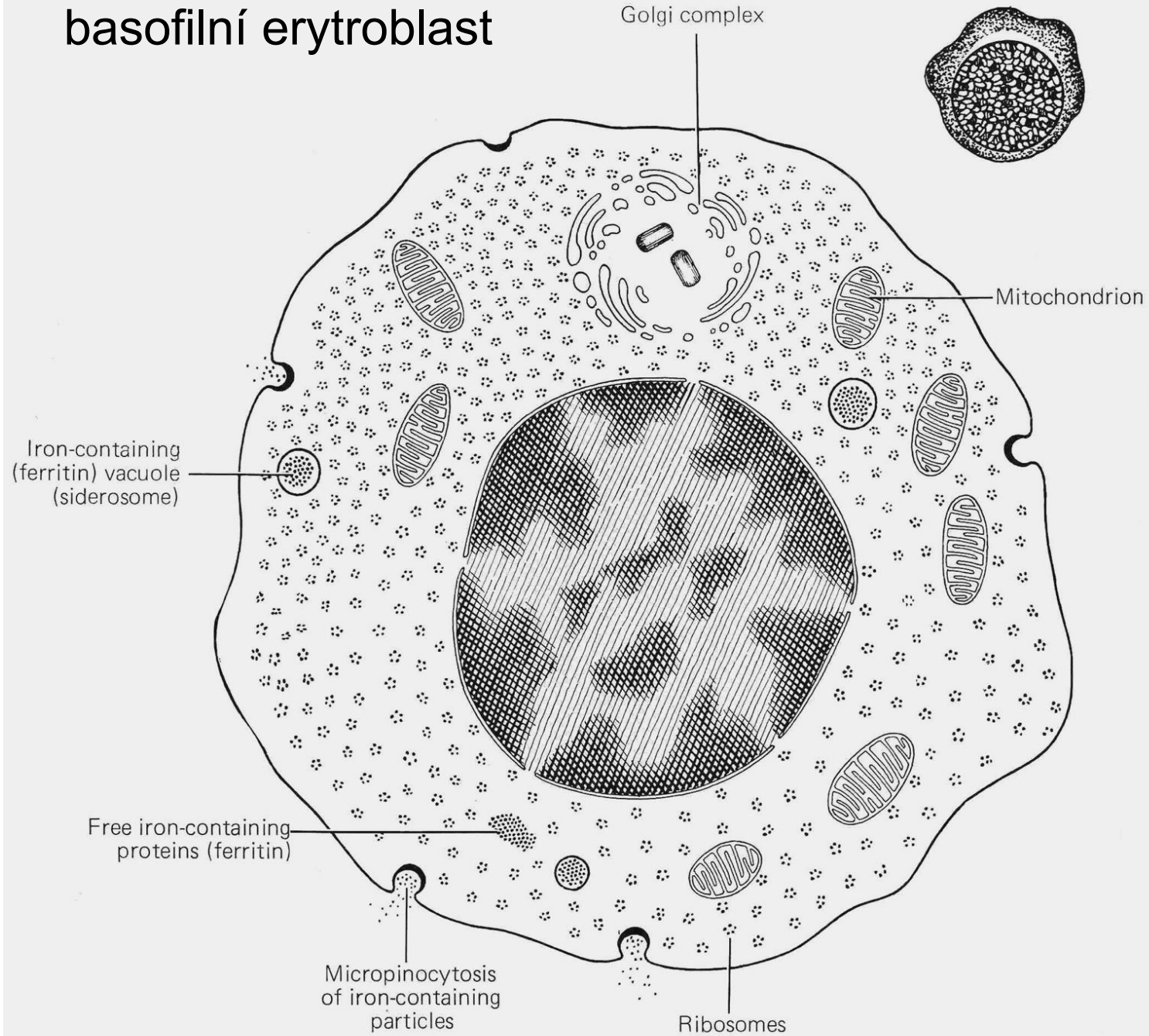


Reticulocyte



Erythrocyte

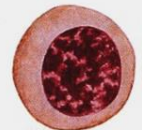
basofilní erythroblast



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



Orthochromatophilic erythroblast

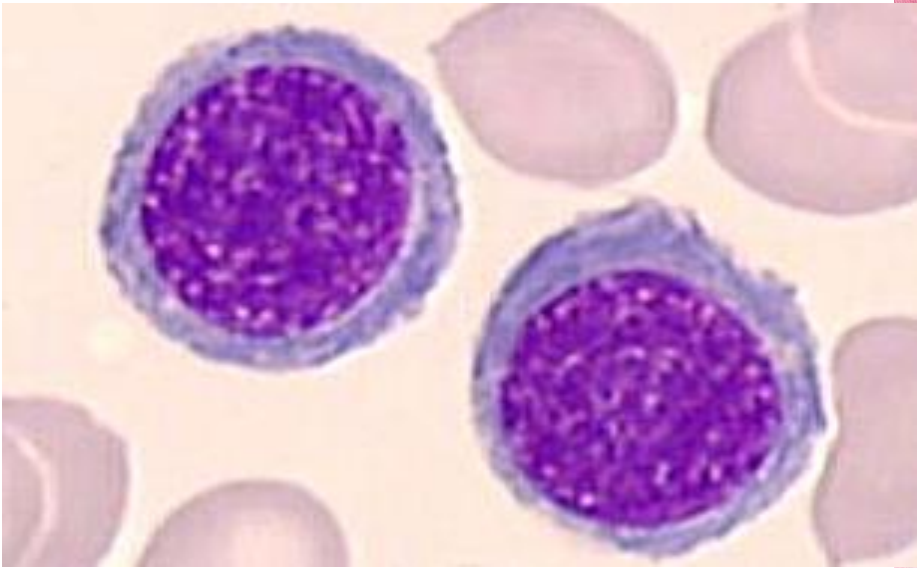


Reticulocyte

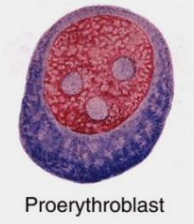
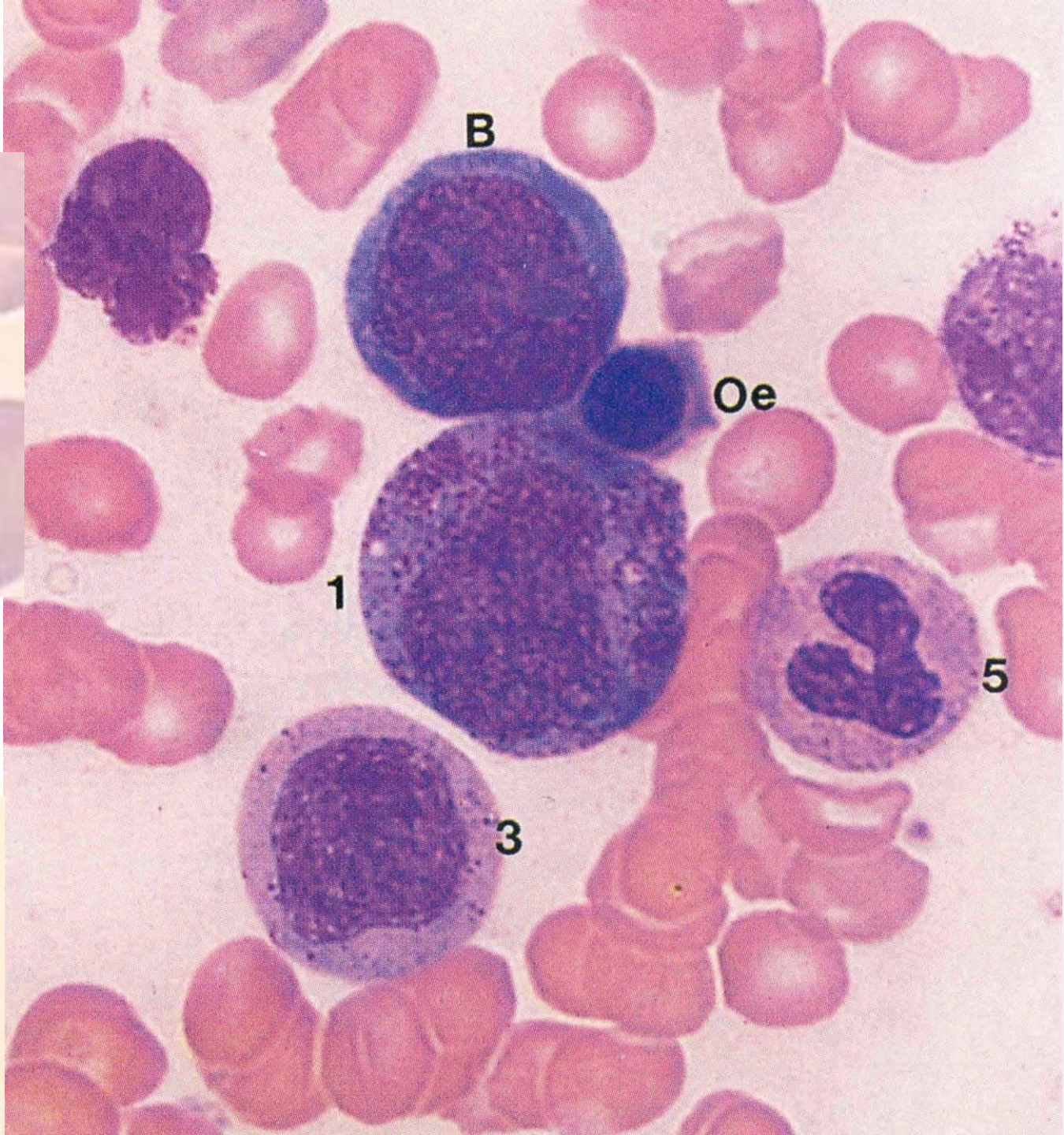
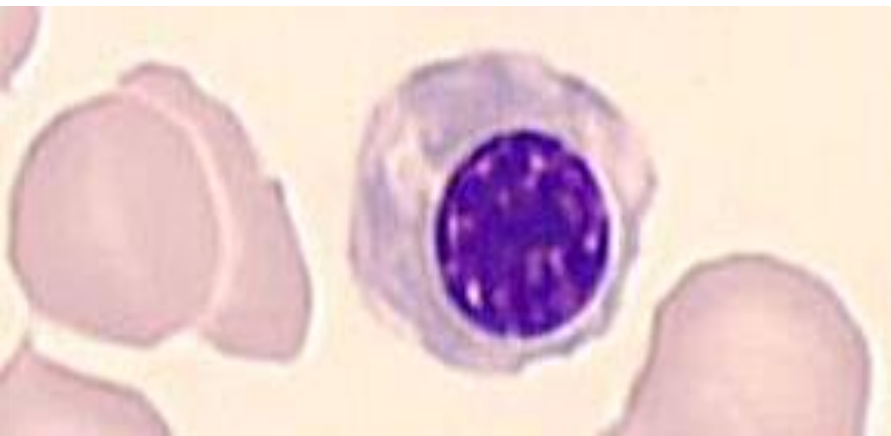


Erythrocyte

B = basophilic erythroblast
10 – 17 μm



Oe = early orthochromatophilic erythroblast
8 – 12 μm



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



Orthochromatophilic erythroblast



Reticulocyte

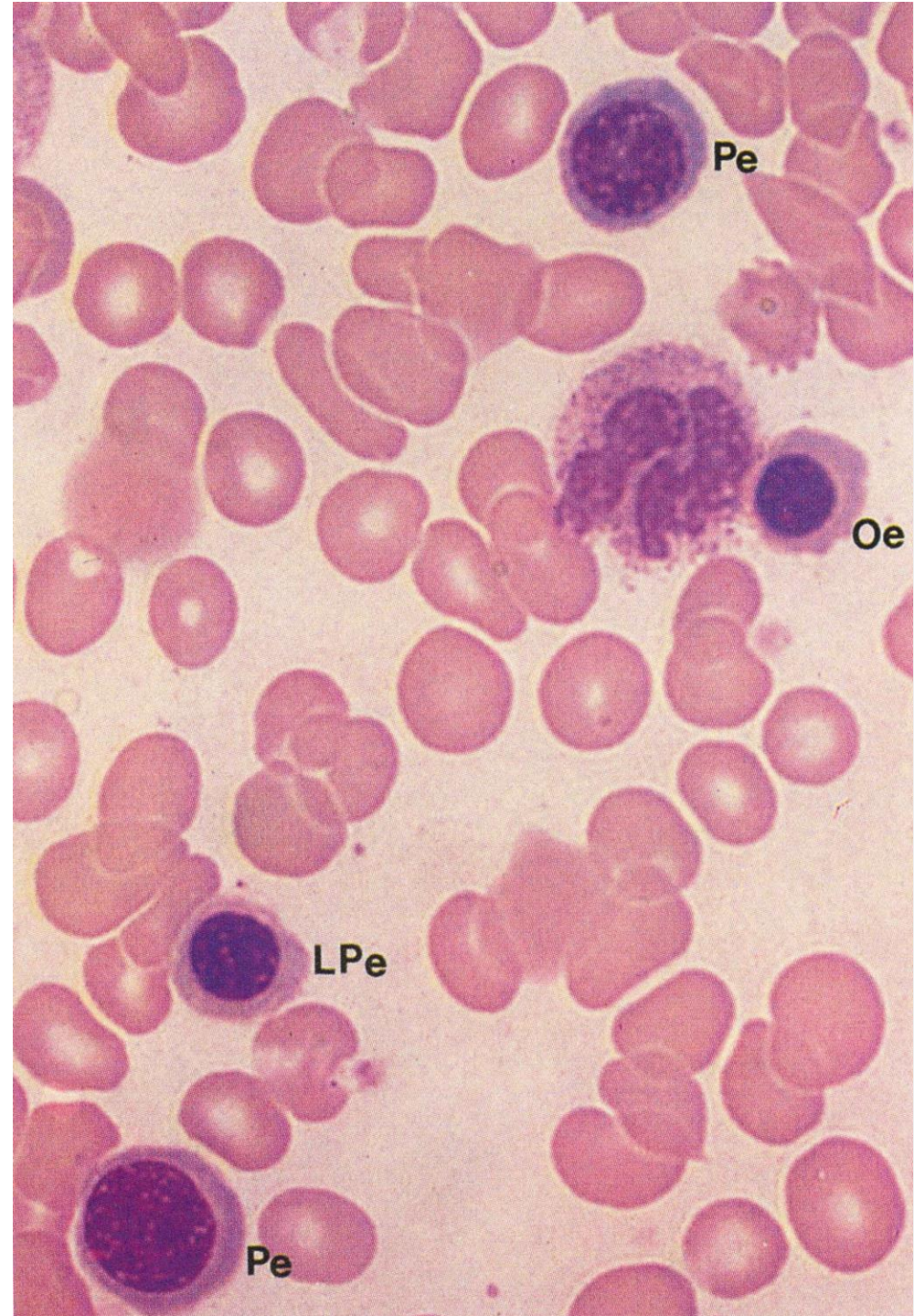


Erythrocyte

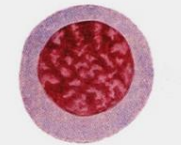
Pe = polychromatofilní erytroblast

LPe = pozdní polychromatofilní erytroblast

Oe = pozdní ortochromatofilní erytroblast



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



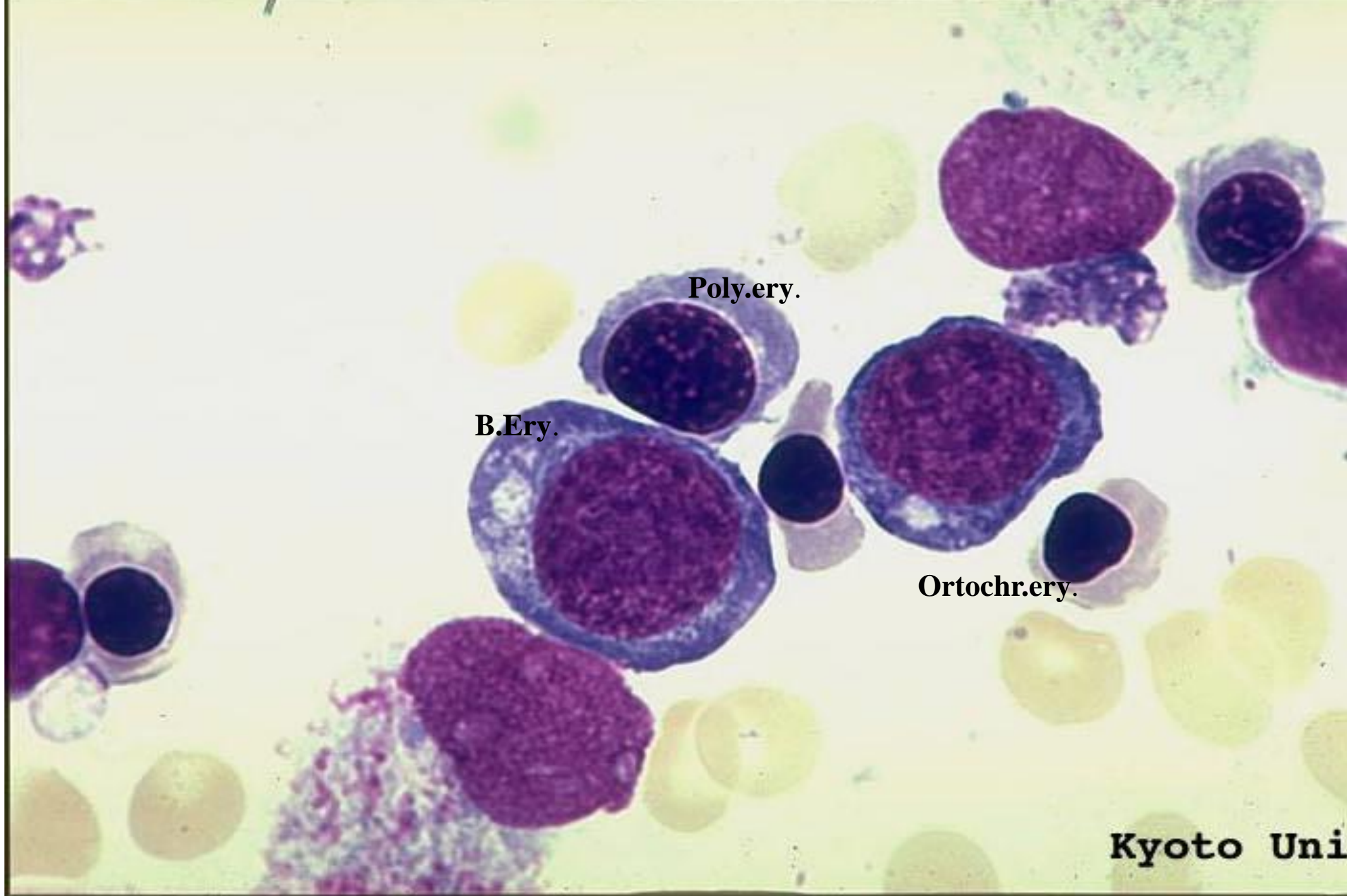
Orthochromatophilic erythroblast



Reticulocyte



Erythrocyte

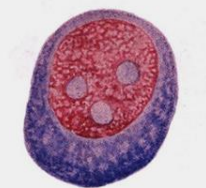


Poly.ery.

B.Ery.

Ortochr.ery.

Kyoto Uni



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



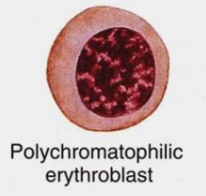
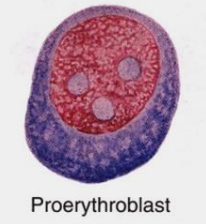
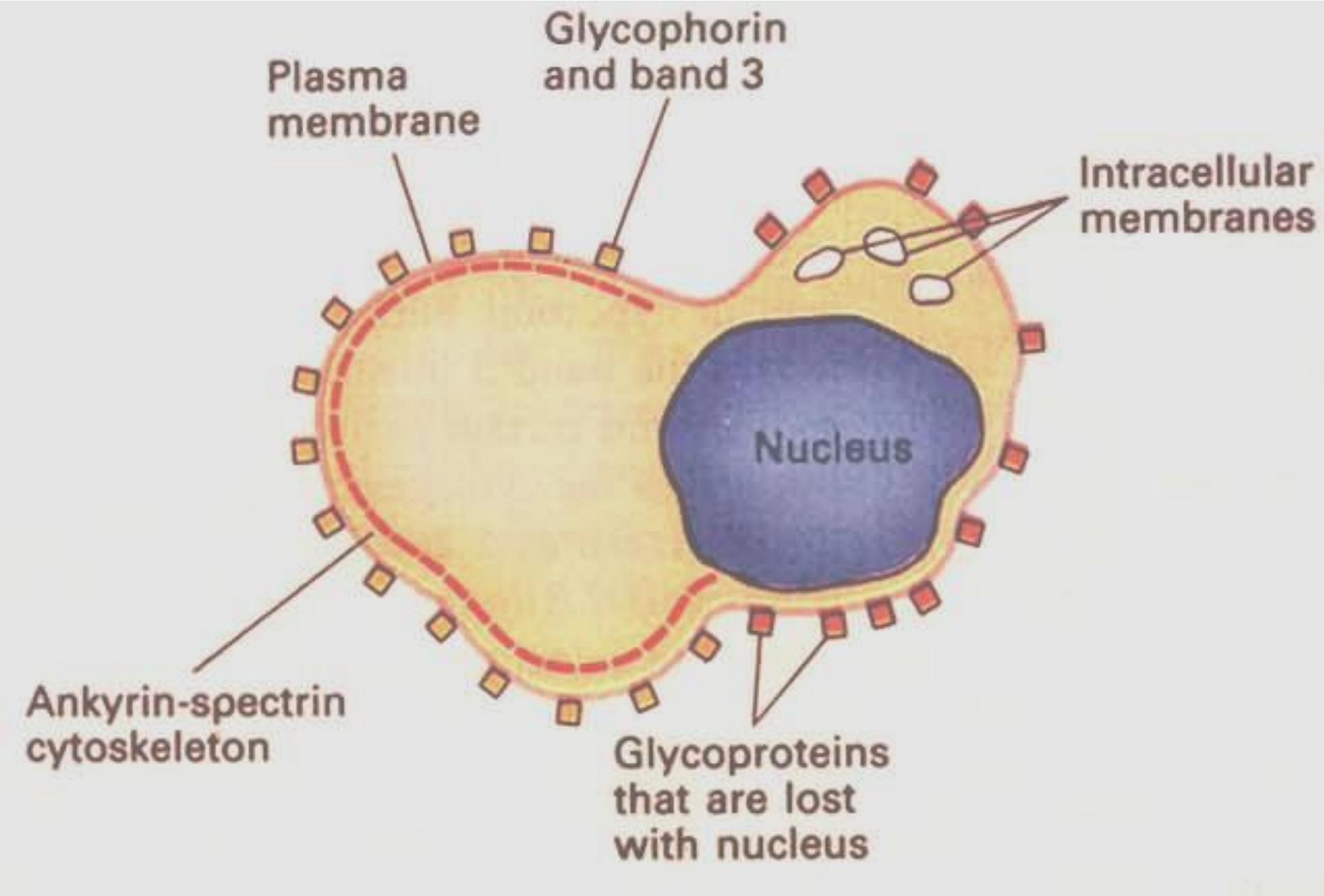
Orthochromatophilic erythroblast



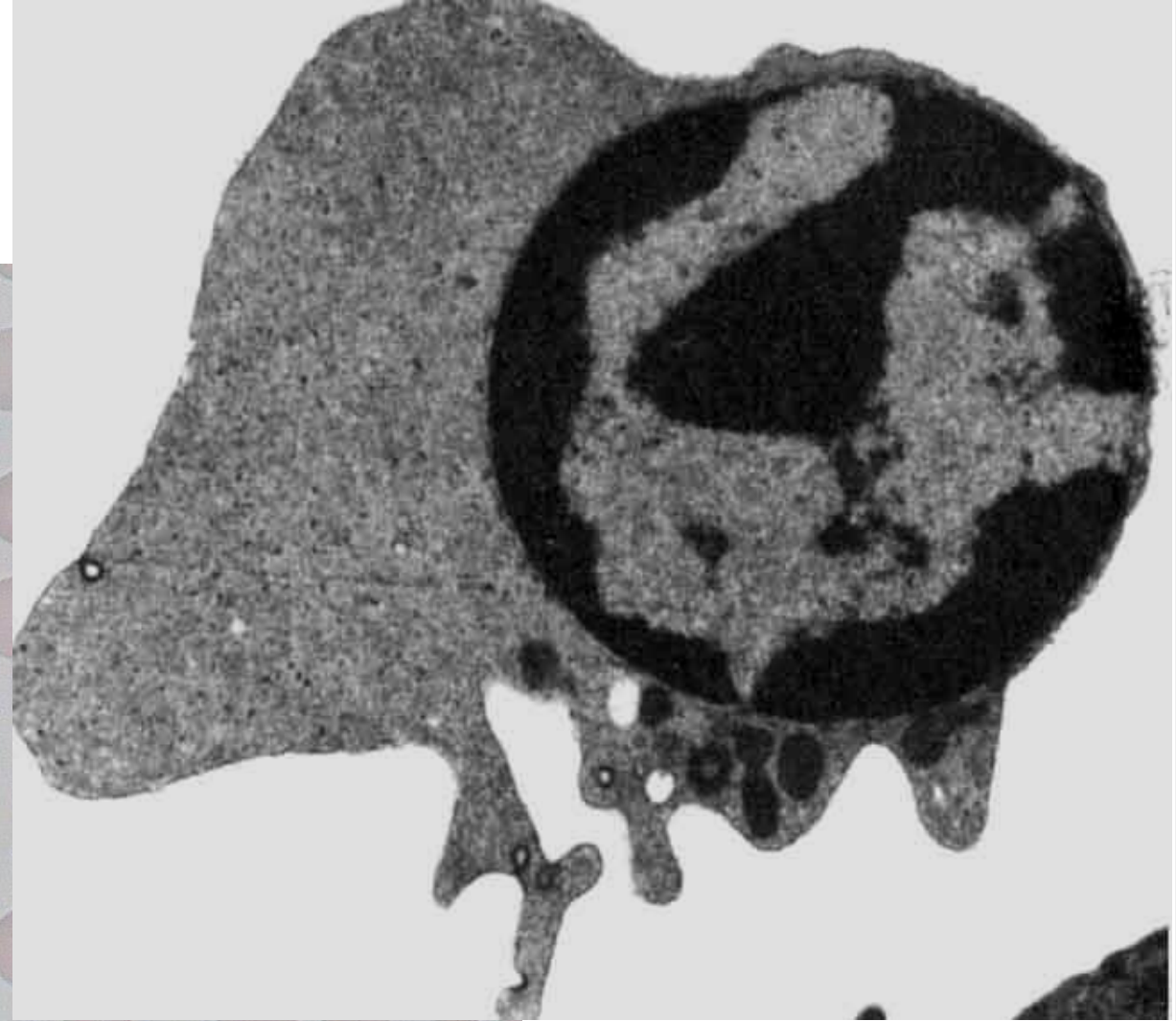
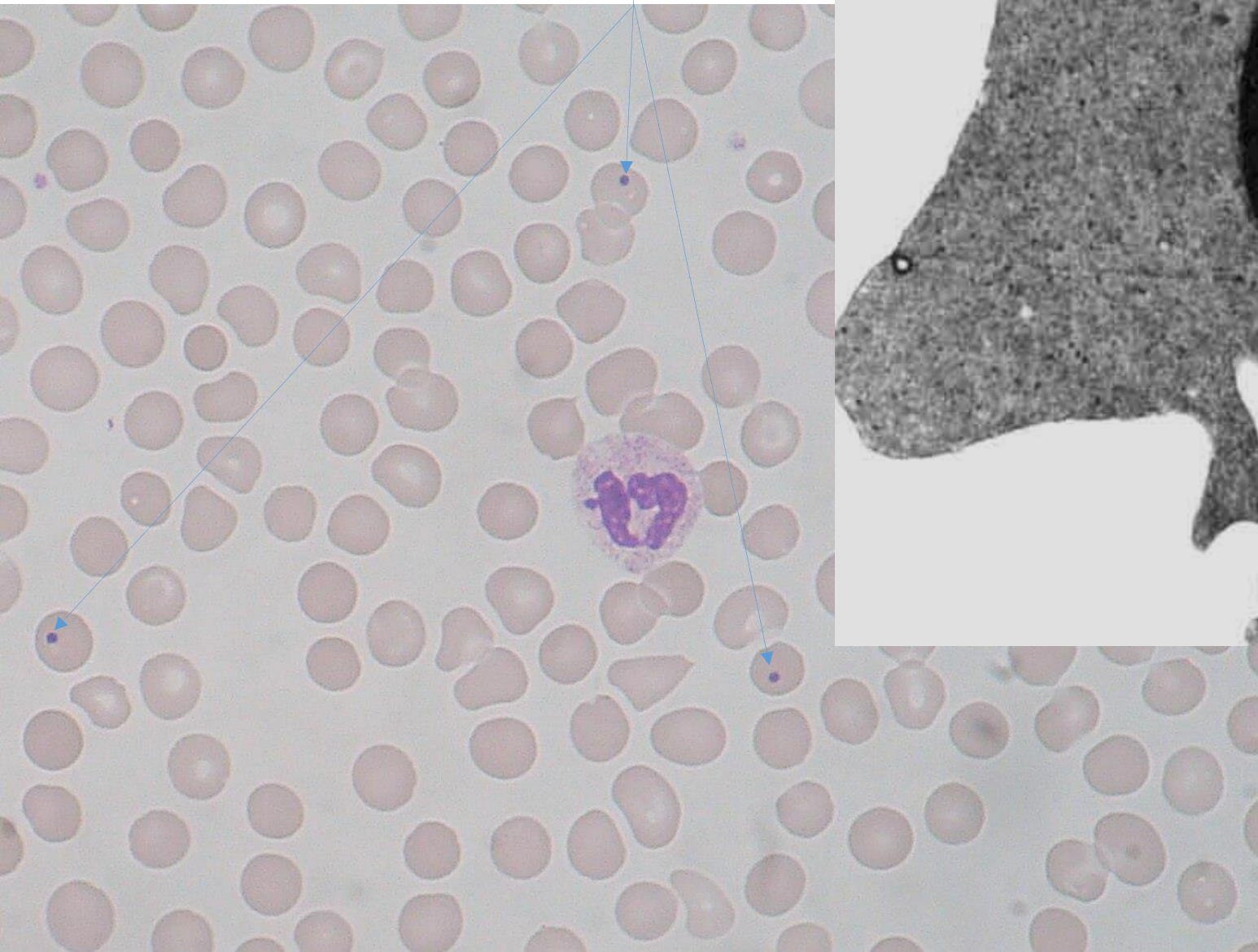
Reticulocyte



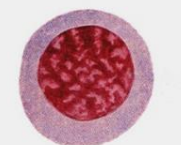
Erythrocyte



Fragmenty jádra:
Howell – Jolly
bodies



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



Orthochromatophilic erythroblast



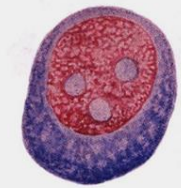
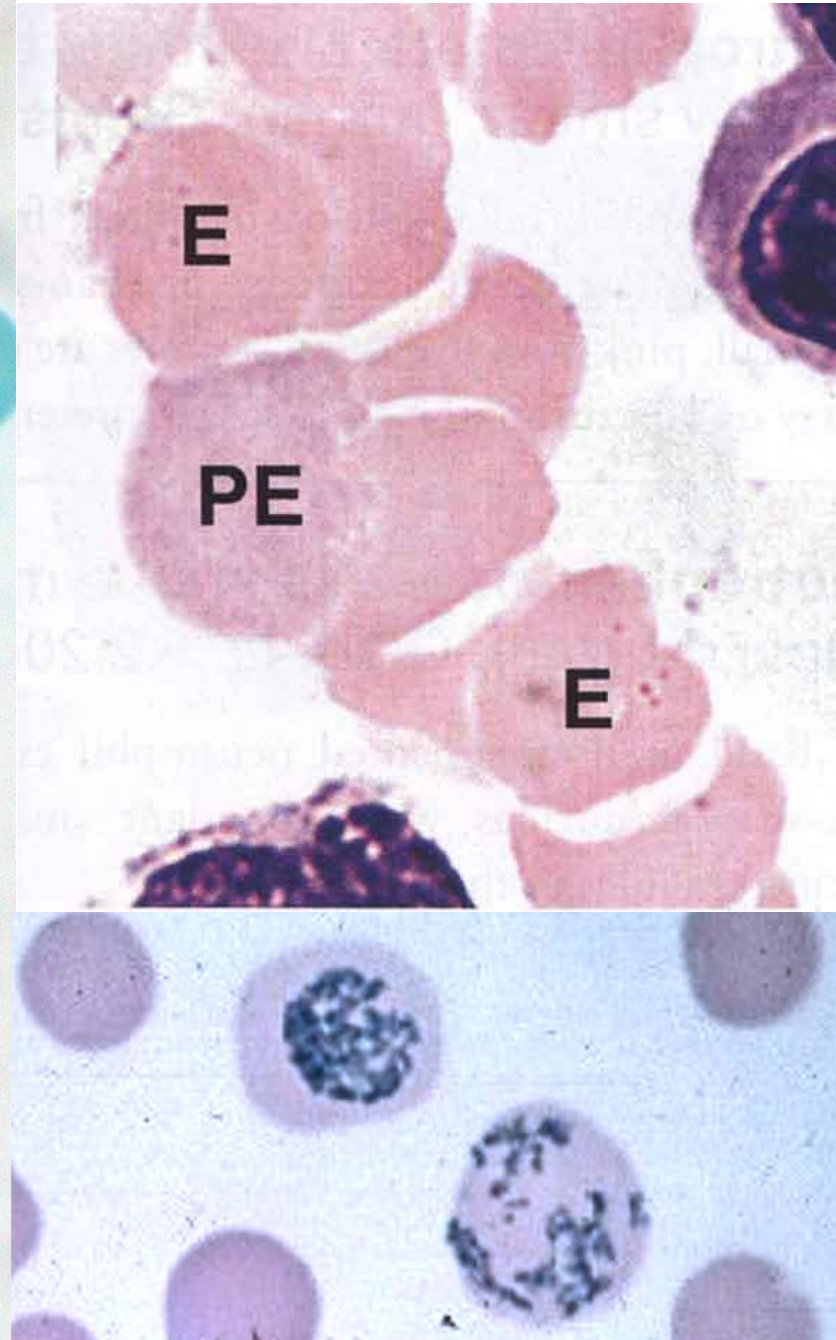
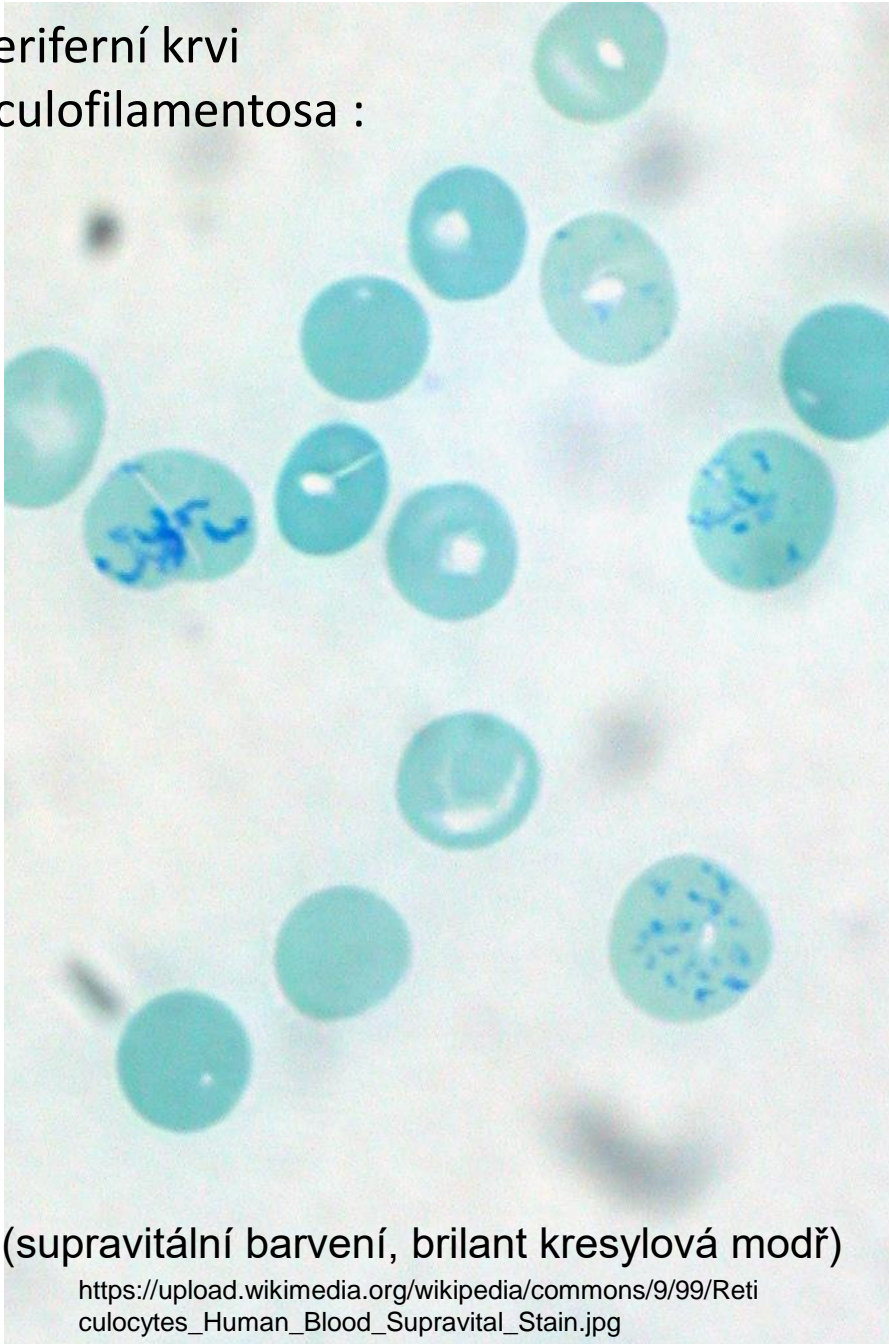
Reticulocyte



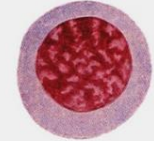
Erythrocyte

Retikulyocyty

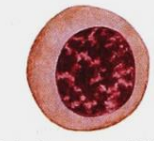
0,5 – 2,5 % v periferní krvi
Substantia reticulofilamentosa :
Zbytky RNA



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



Orthochromatophilic erythroblast



Reticulocyte



Erythrocyte

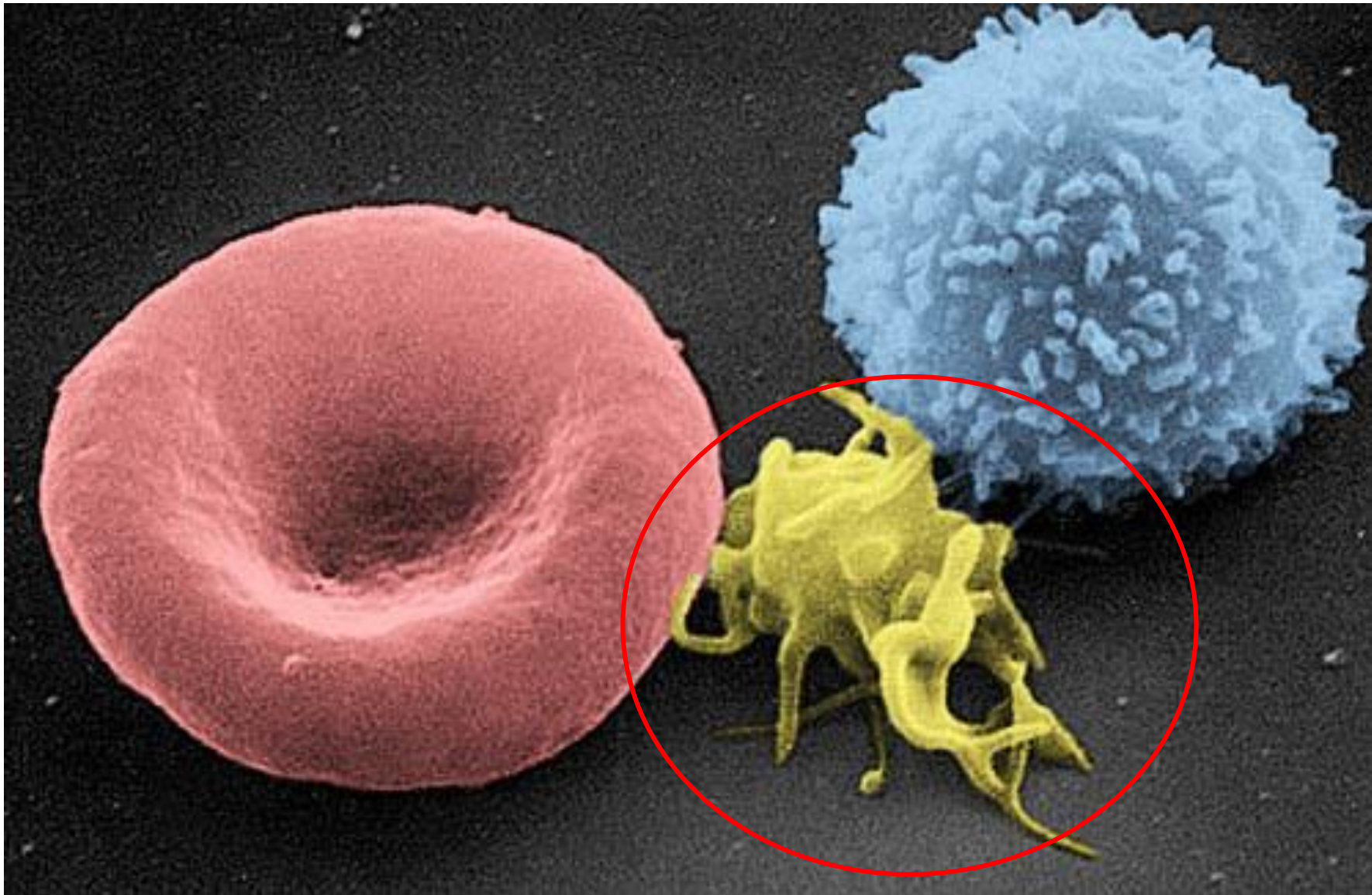
Erythropoéza shrnutí

- Erytroblasty se mění v erytrocyty, proces vyžaduje množství železa
- Stimuluje ji erythropoetin vyráběný v ledvinách (stimulace při hypoxii)
- Erytroblasty mají několik hlavních úkolů
 - Syntéza hemoglobinu, nejdřív jim dává bazofilní tinkci (ribosomy), pak eosinofilní (hemoglobin)
 - Zmenšení, kondenzace, extruze jádra (buňka je vyplněna hemoglobinem a jádro nepotřebuje), zbytky jádra někdy přetrvávají jako Howellova – Jollyho tělíka
 - Zmenšení velikosti buňky z cca 20 μm na 7,8 μm
 - Dělení, z jednoho proerytroblastu tak vzniká mnoho erytrocytů



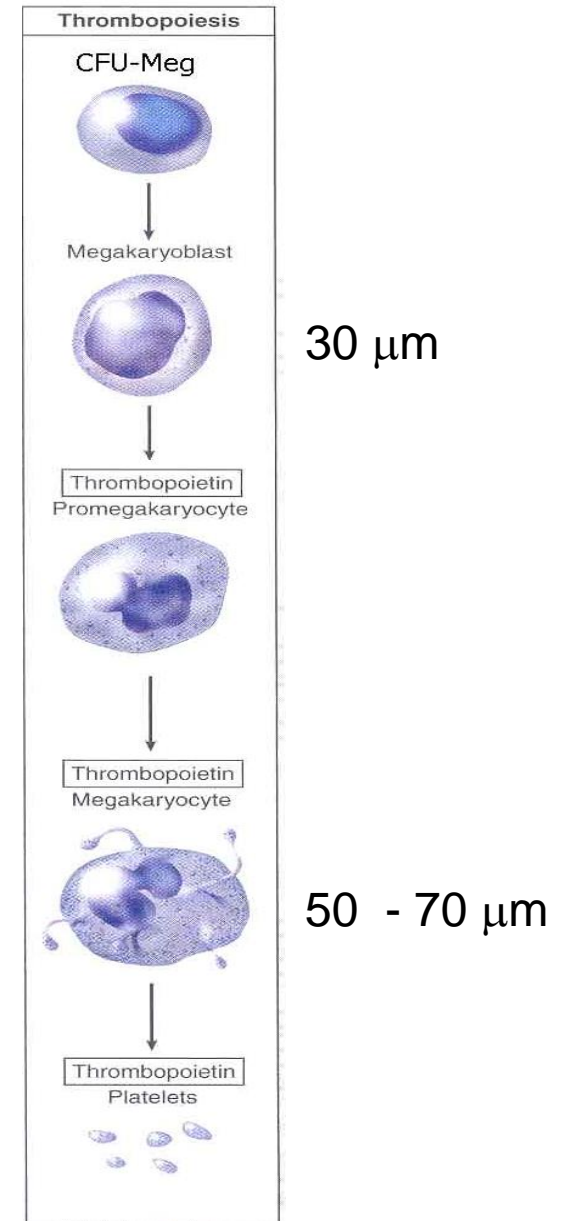
Brutus se pro vítězství nešťítí užívat dopingu (EPO). (Asterix a Olympijské hry)

Trombopoéza



Trombopoéza

- velikost buňky ↑
- velikost jádra ↑
- ploidie ↑
- lobulace jádra ↑

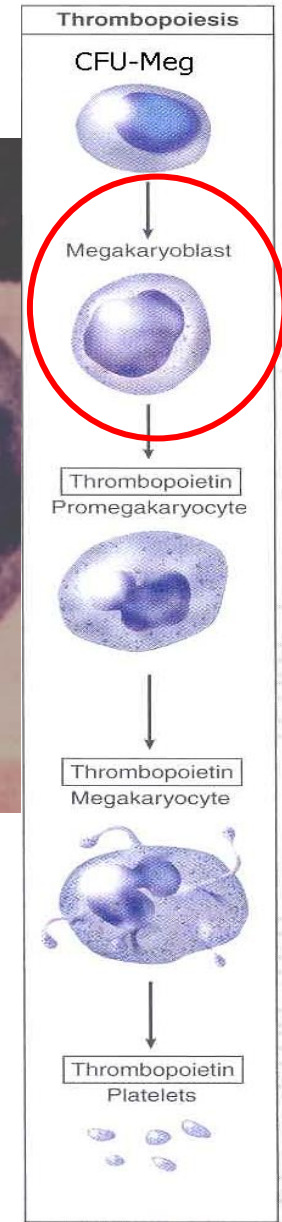
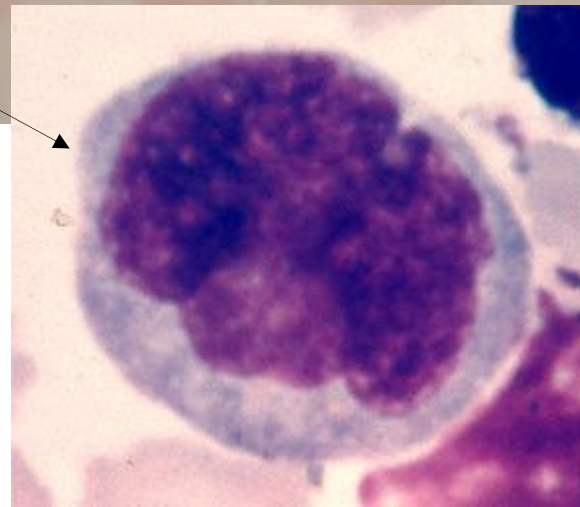
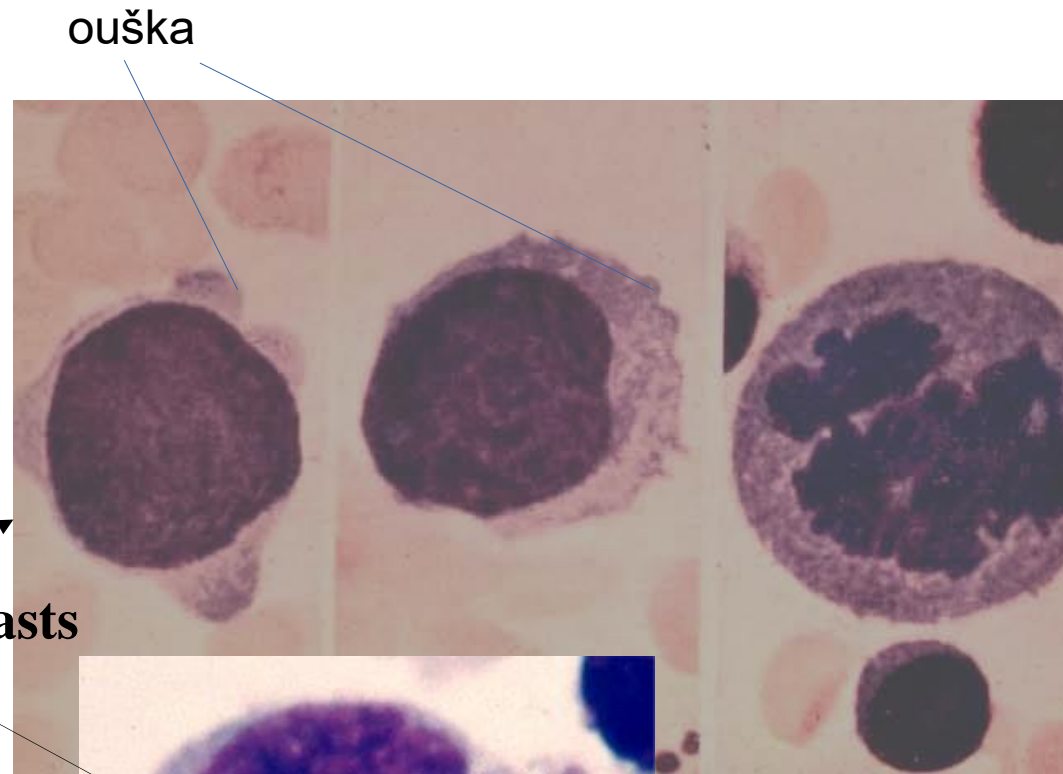


Thrombocytes Thrombopoiesis

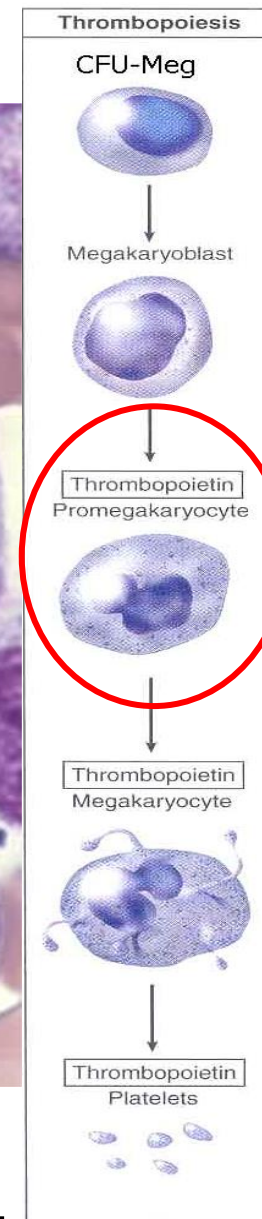
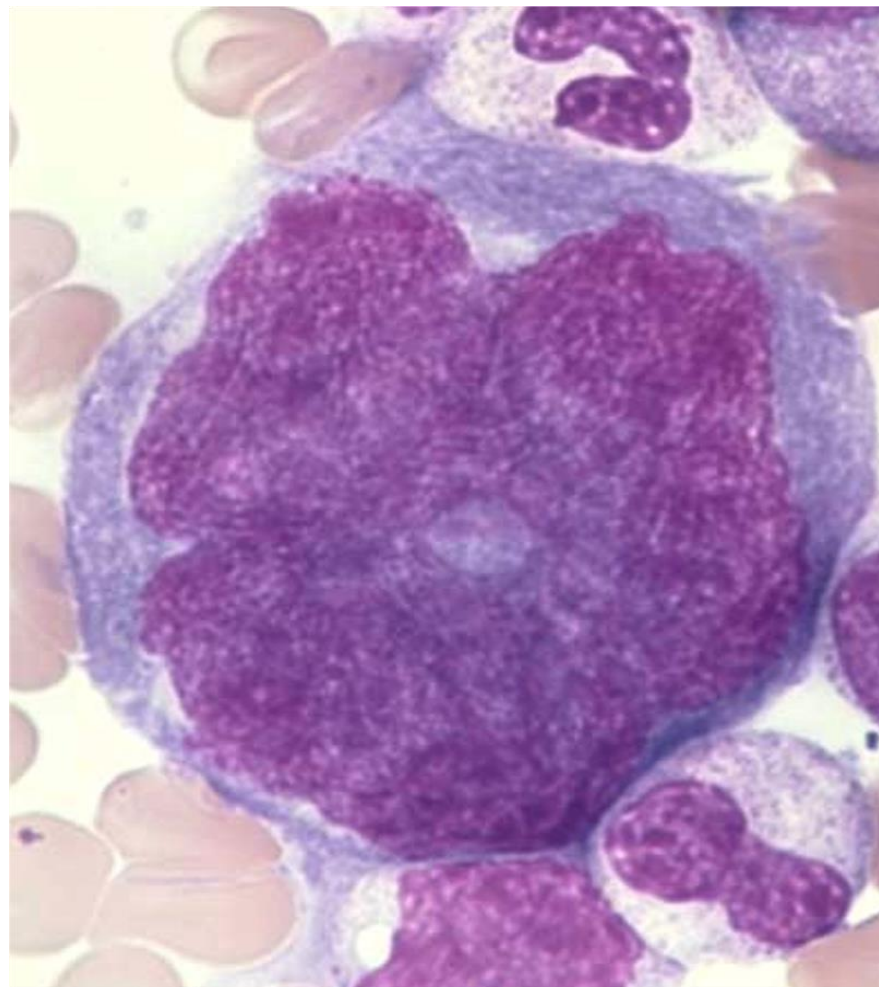
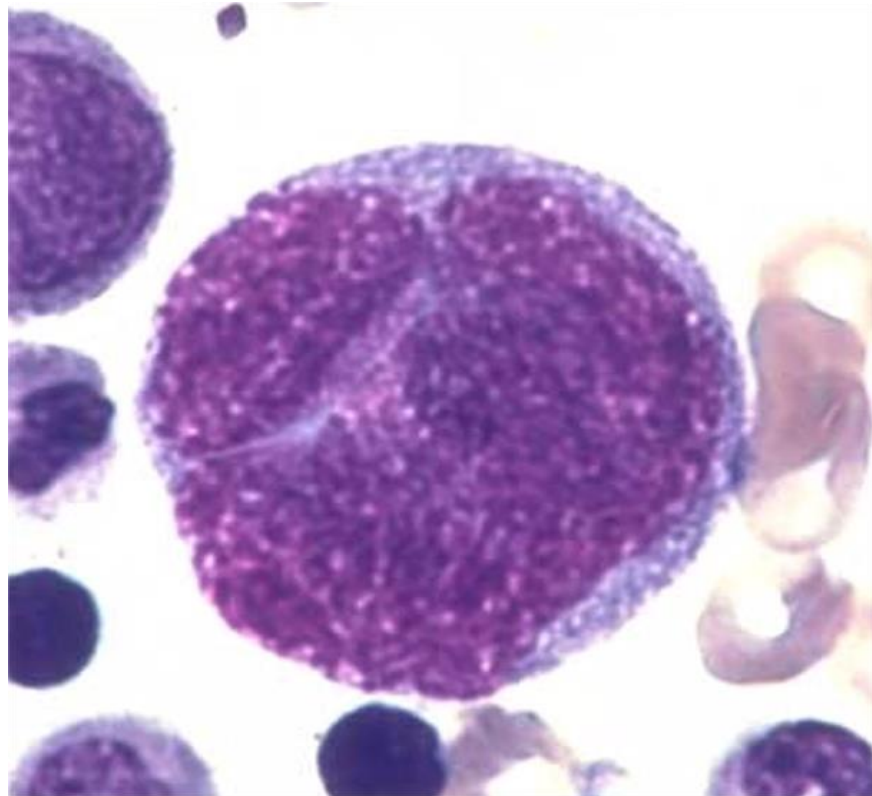
endomitosis

**Megakaryoblasts
15 – 35 μm**

**Polyploidy up to 64n
Basofilní cytoplasma
Ještě nemá granula**

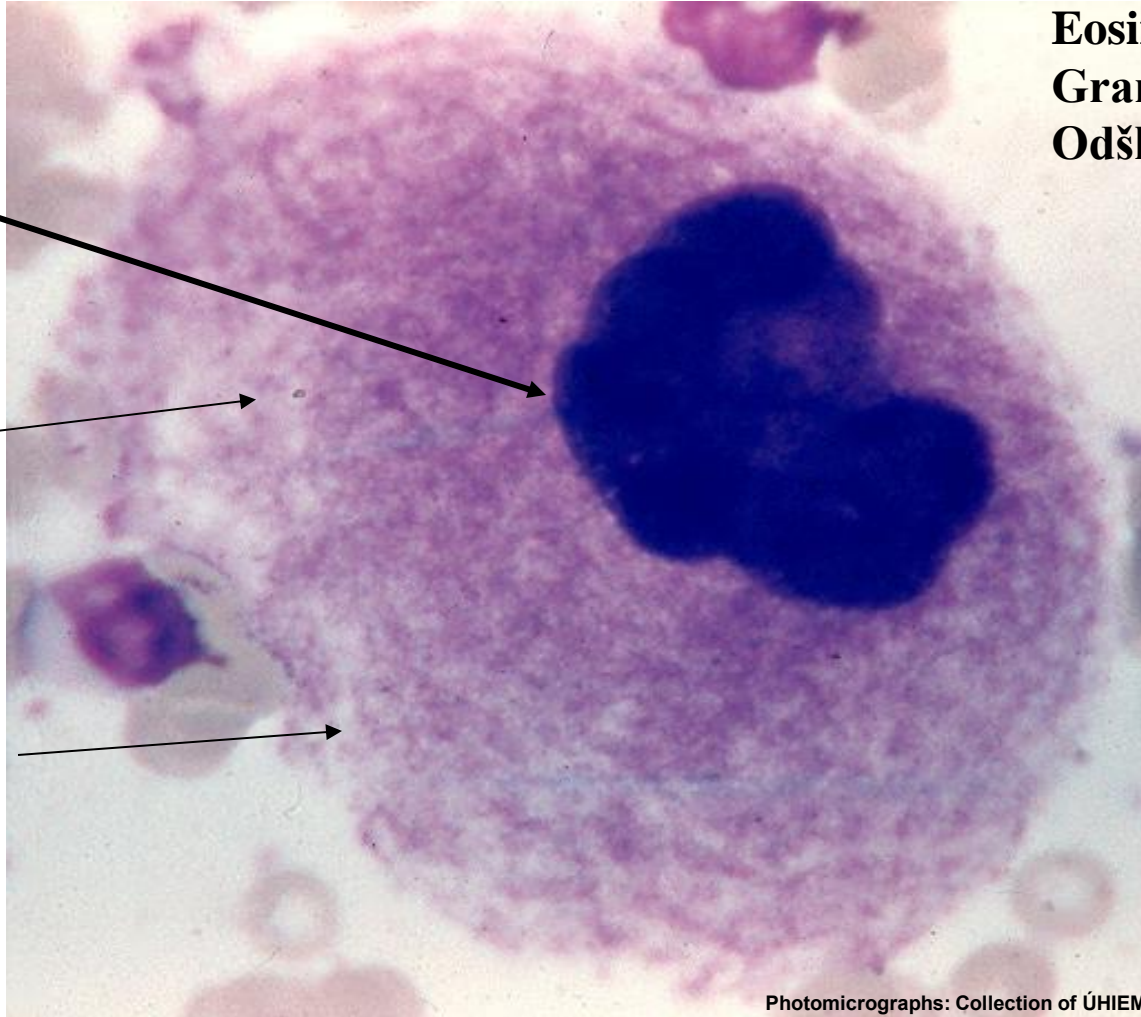


Promegakaryocytes
30 – 60 μm



**Basofilní cytoplasma s granuly
ještě nedochází k oddělování destiček**

MEGAKARYOCYTE - size : 50 - 100 μ m

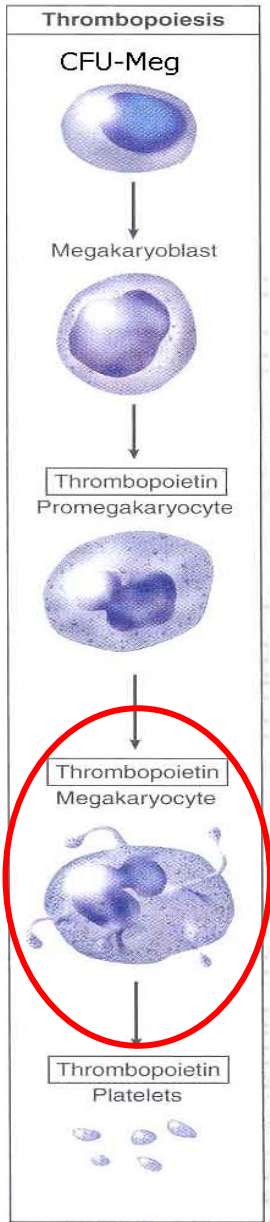


Azurophilic granules

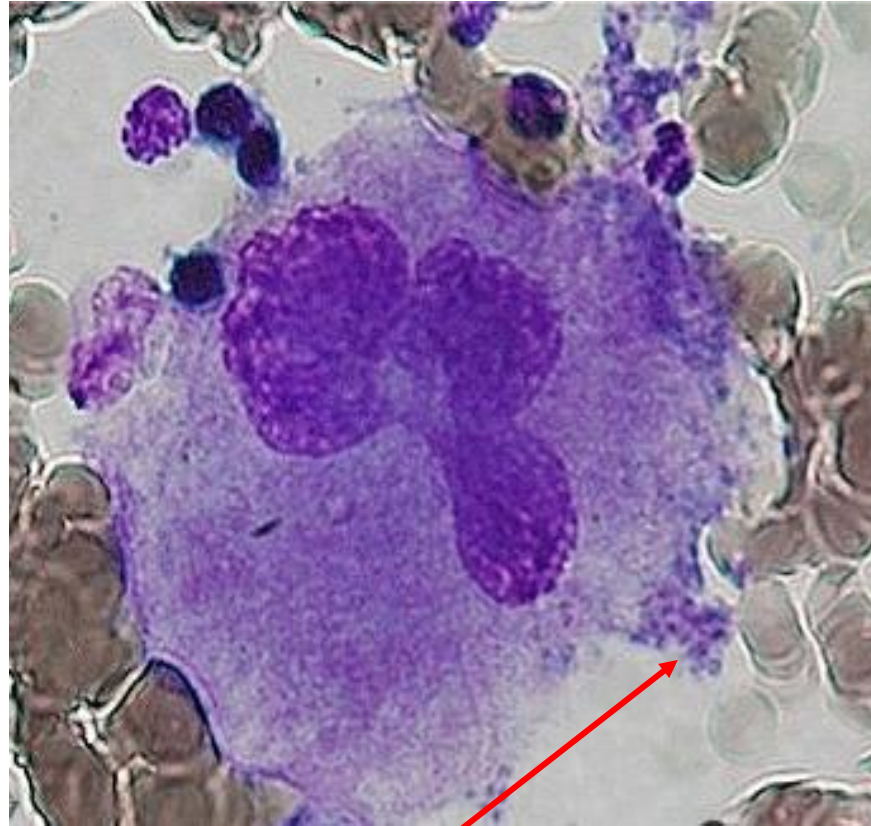
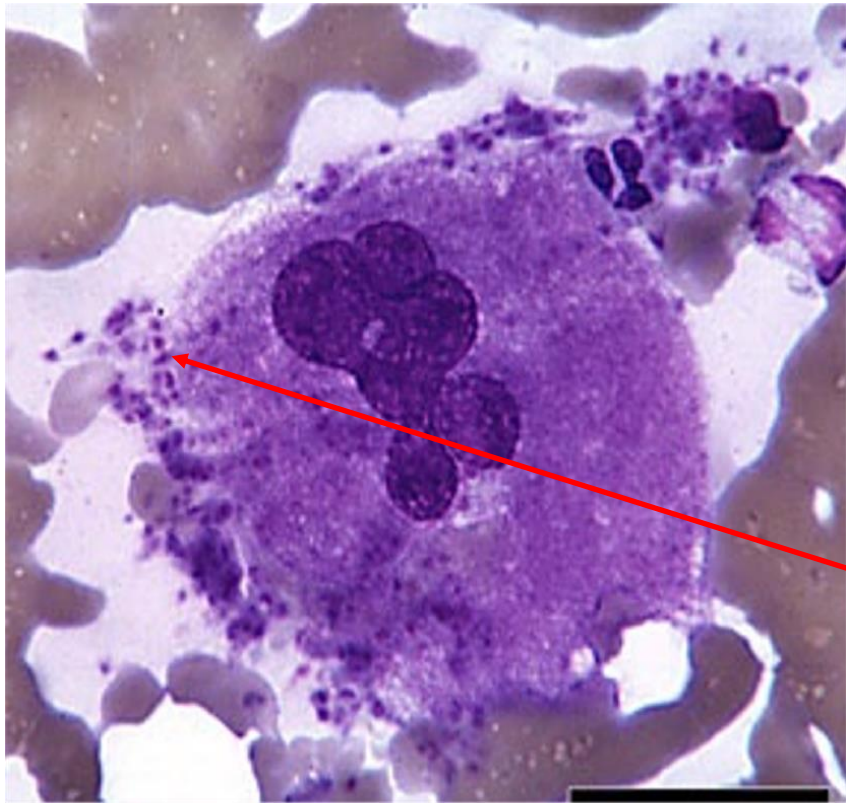
Demarcation lines

Laločnaté, tmavé jadro
Eosinofilie cytoplasmy
Granula, invaginace membrány
Odškrcující se trombocyty

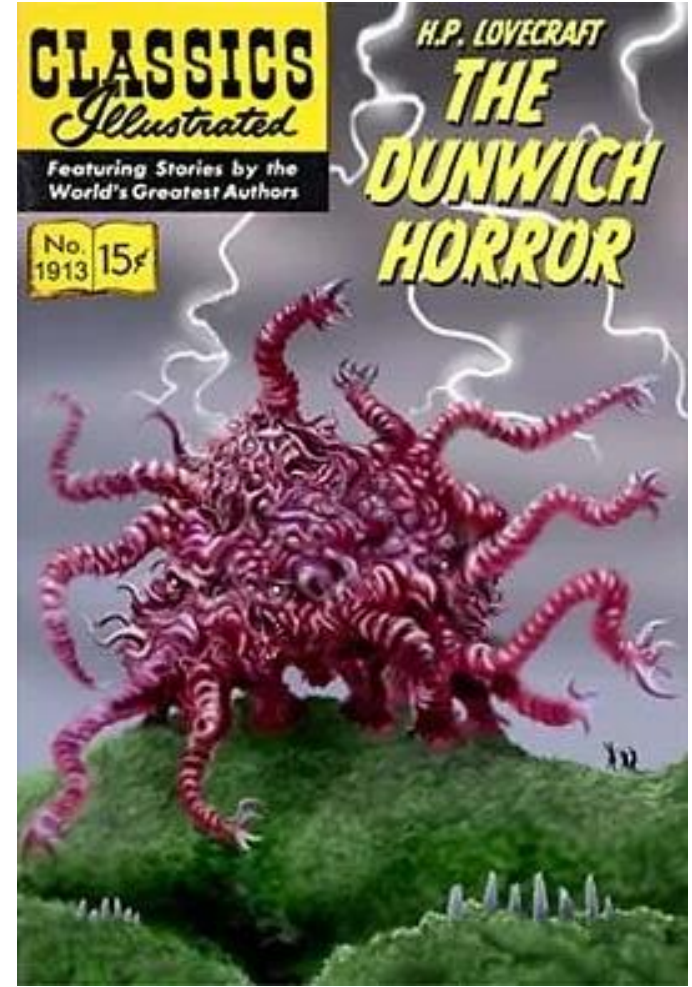
Photomicrographs: Collection of ÚHIEM

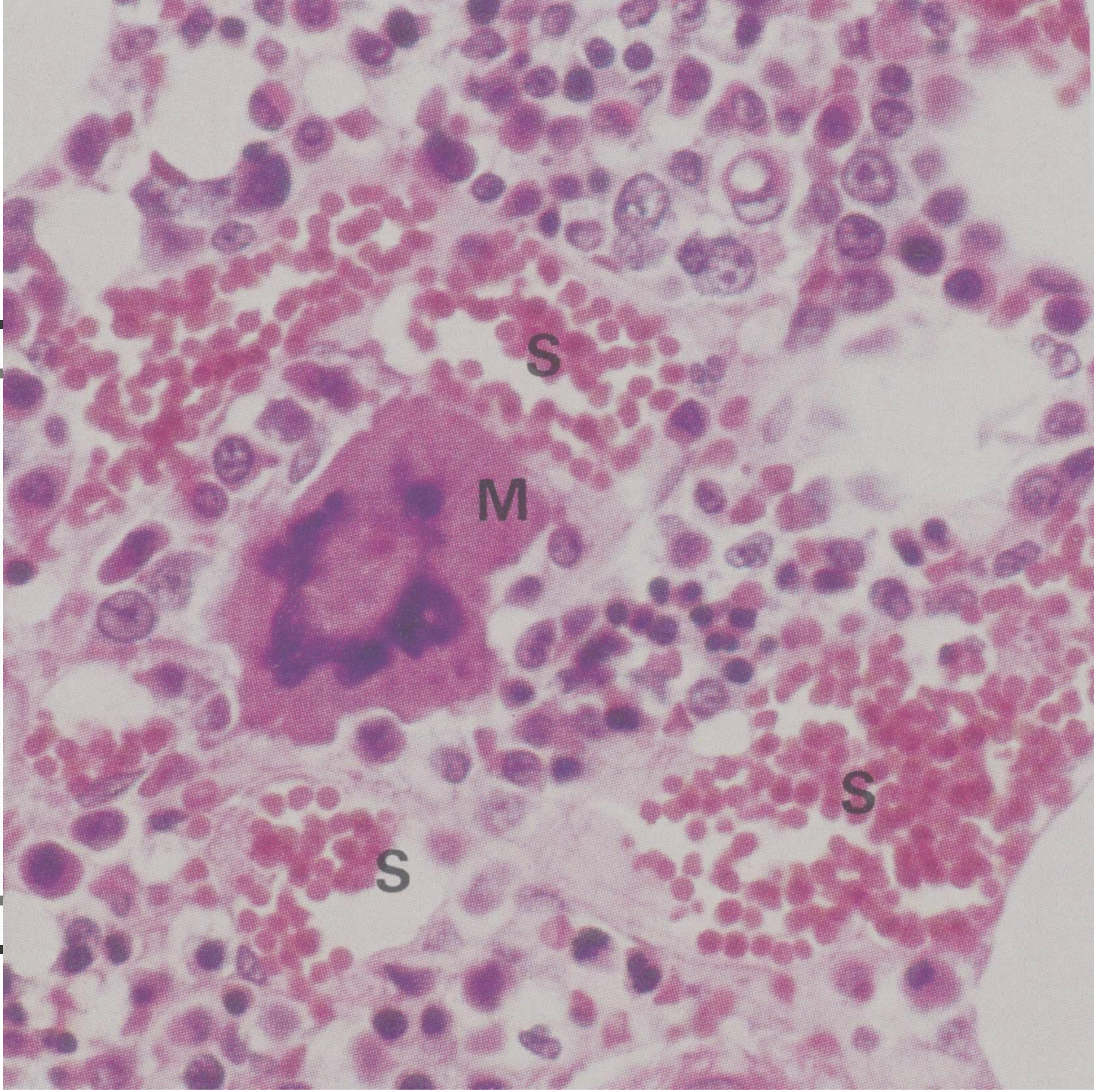


Megakaryocytes



Fragmentation of thrombocytes from the cytoplasm 2000 - 4000 thrombocytes directly into the sinusoid

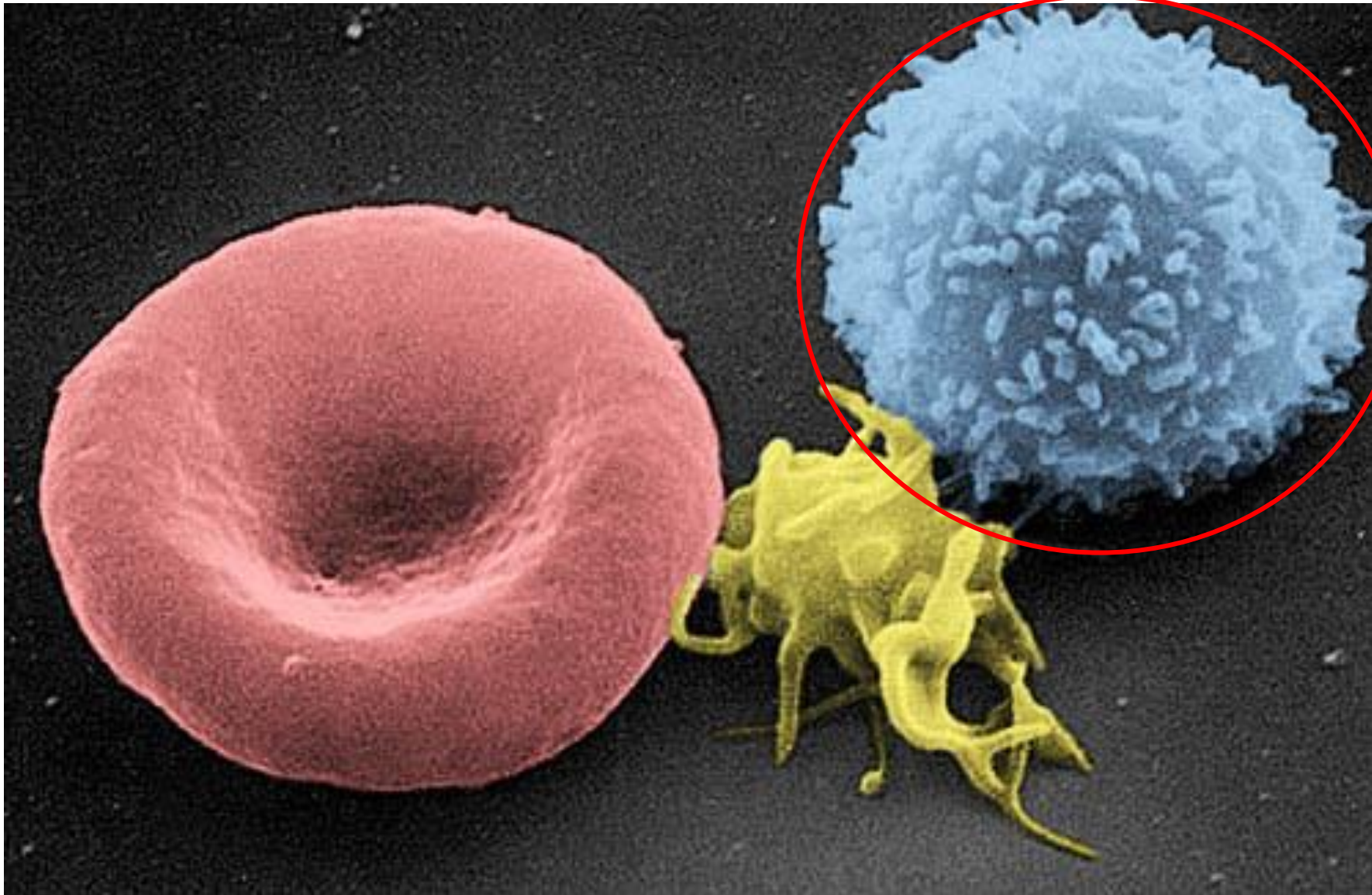




Trombopoéza

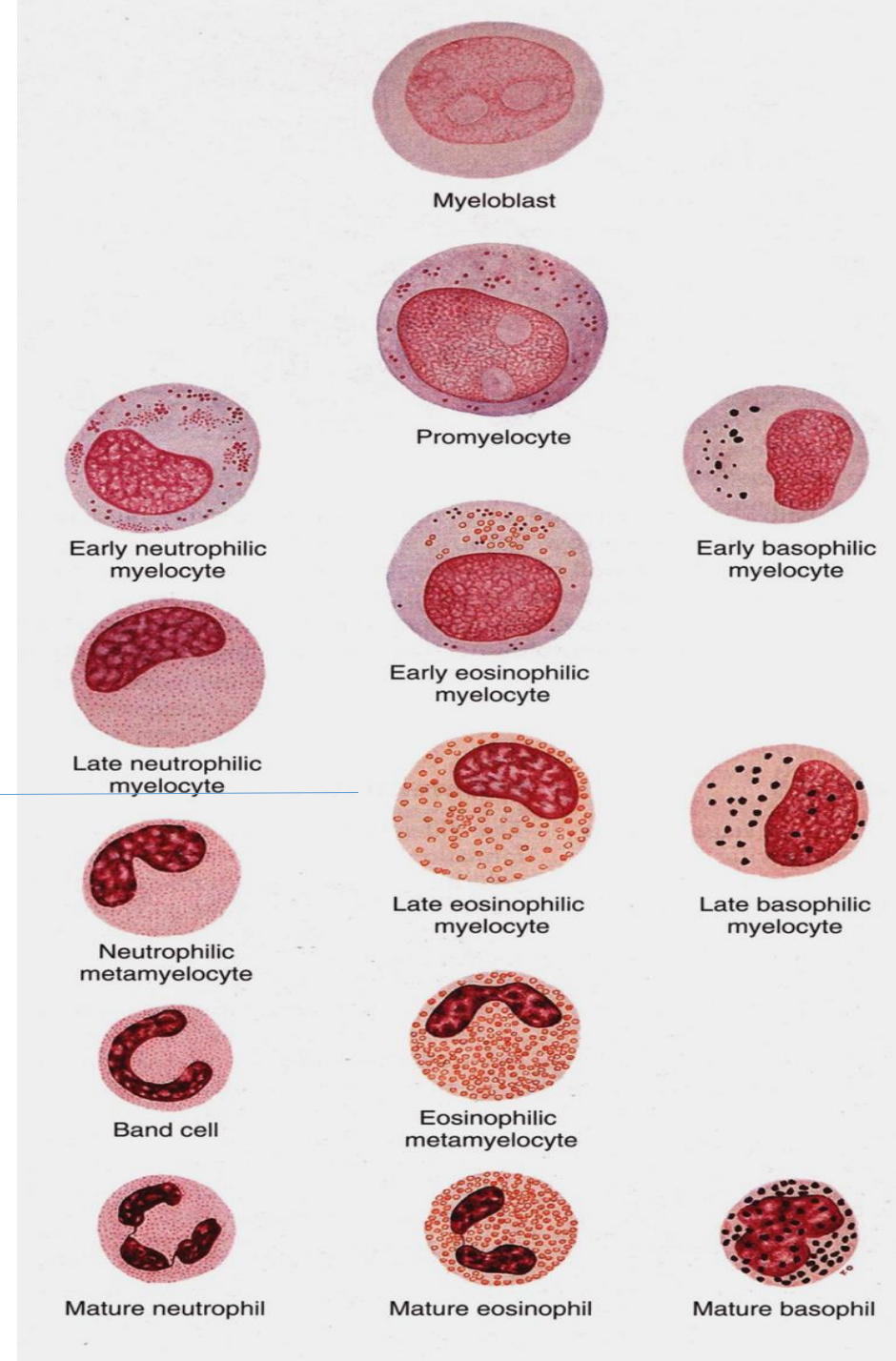
- Prekurzor je společný s červenou řadou (MEP)
- Megakaryoblast podstupuje endomitózy a mění se v promegakaryocyt a dále v megakaryocyt
- Megakaryocyt je polyploidní obrovská buňka s eosinofilní cytoplasmou, postupně odškrcuje jednotlivé destičky
 - Lze pozorovat granula a demarkační linie
- Z jednoho megakaryocytu se do krevních sinusoid uvolňují tisíce destiček

Leukopoéza



Vývoj granulocytů, granulopoéza, myelopoéza

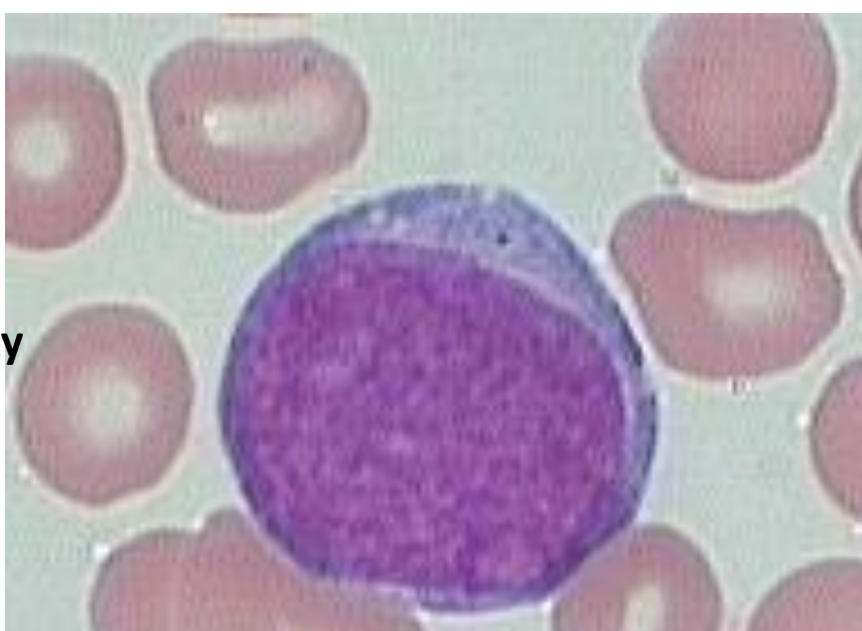
- velikost buňky ↘
 - velikost jádra ↓
 - kondenzace a segmentace jádra ↑
 - azurofilní granula ↑ → ↓
 - specifická granula ↑
- mitóza



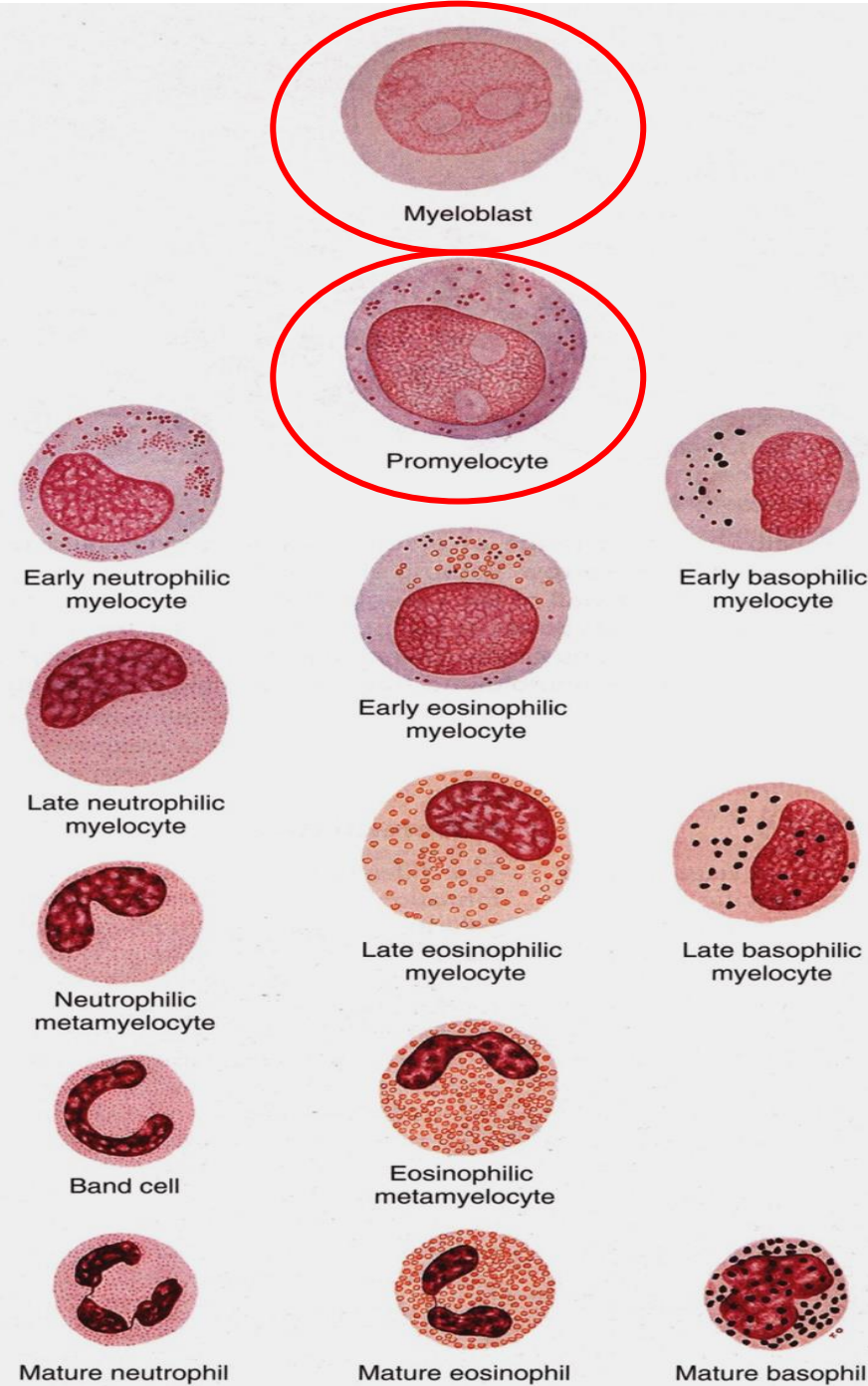
Granulopoiesis

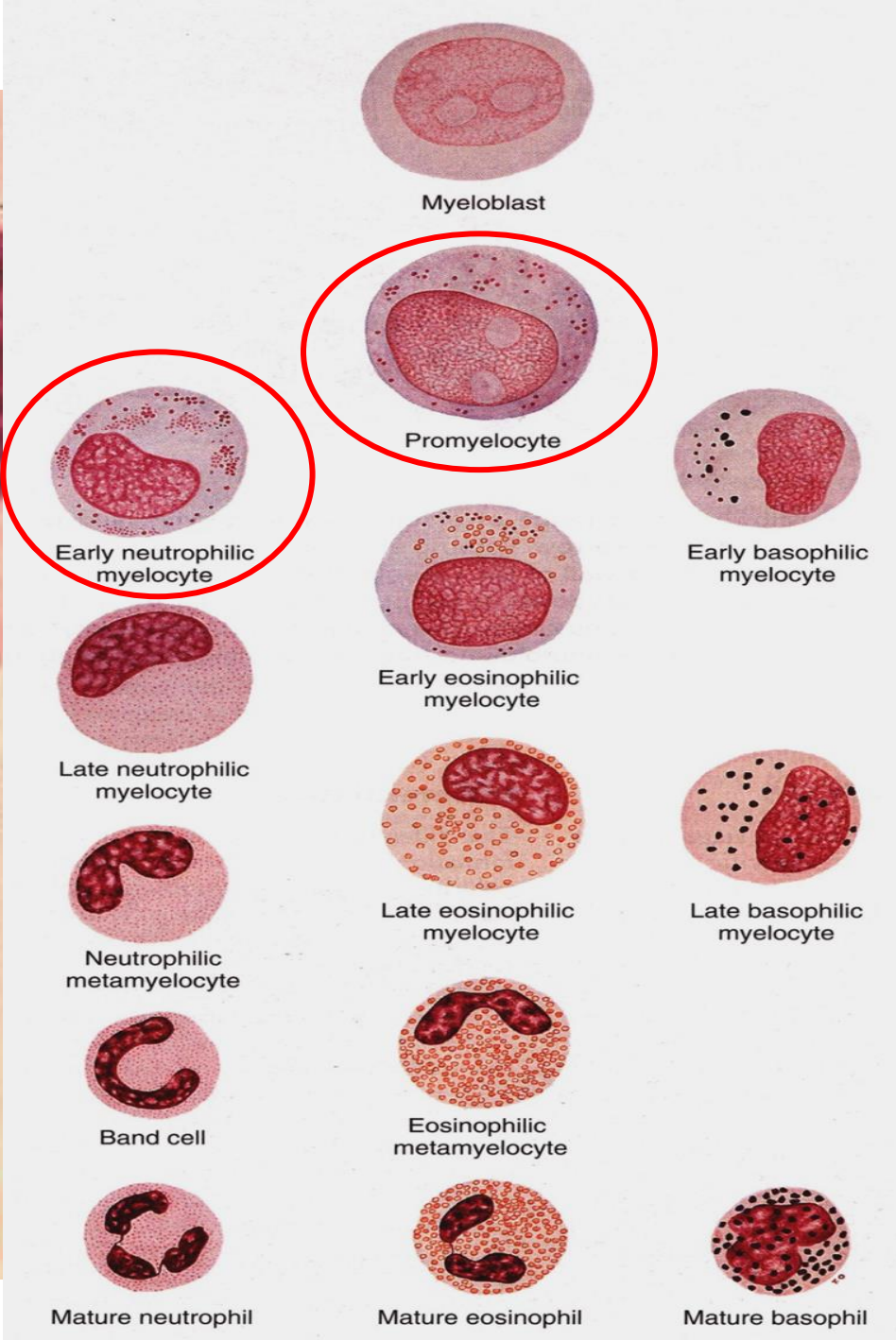
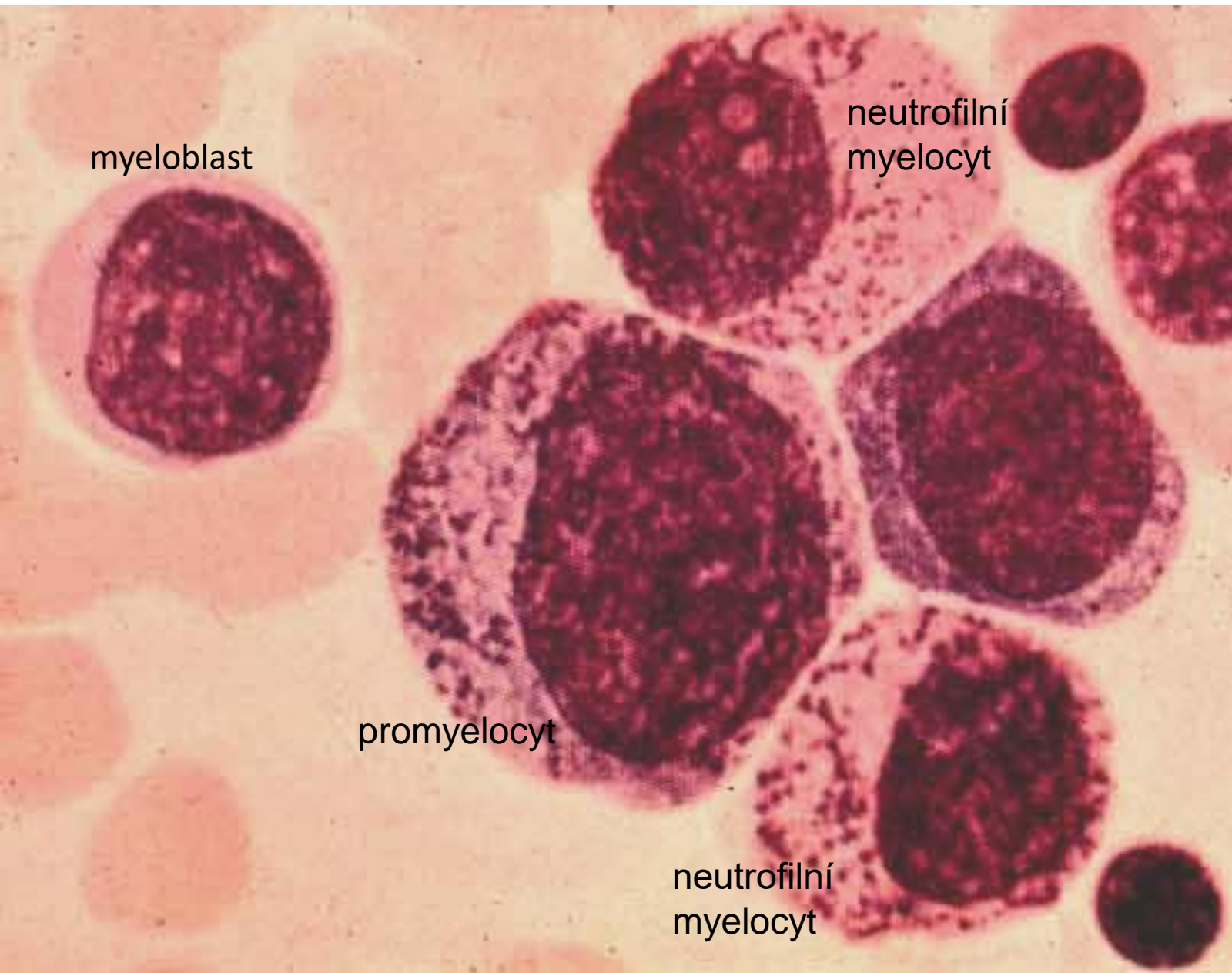
Myeloblast
10 – 20 μm

Velké sferické jádro s jadérky
Basofilní cytoplasma

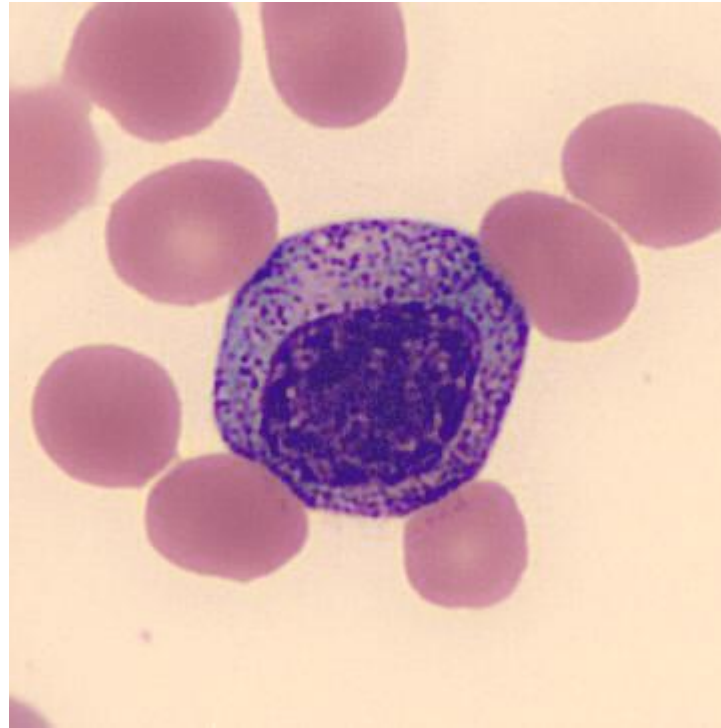


Promyelocyte
15 – 24 μm
Azurophilic granules

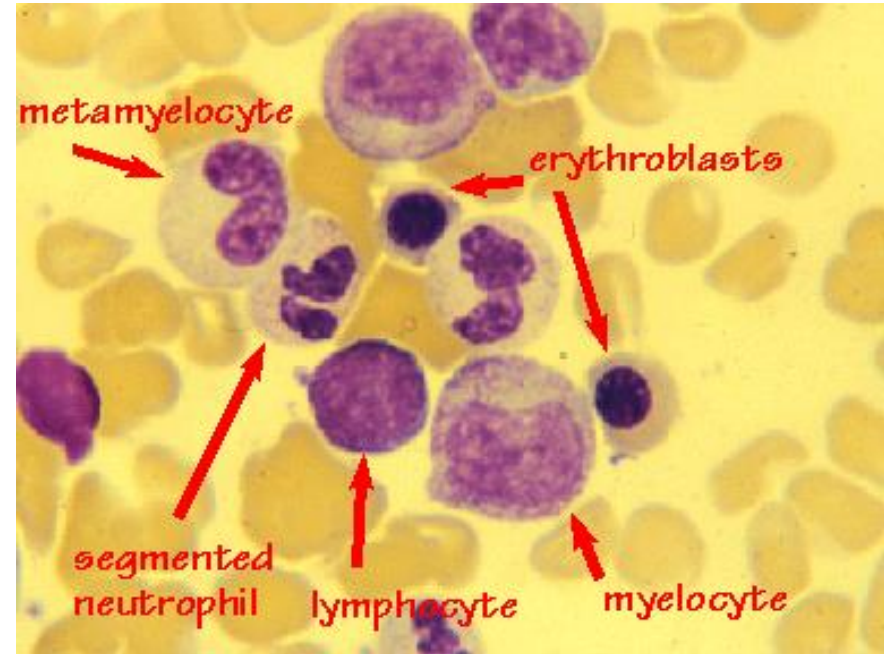




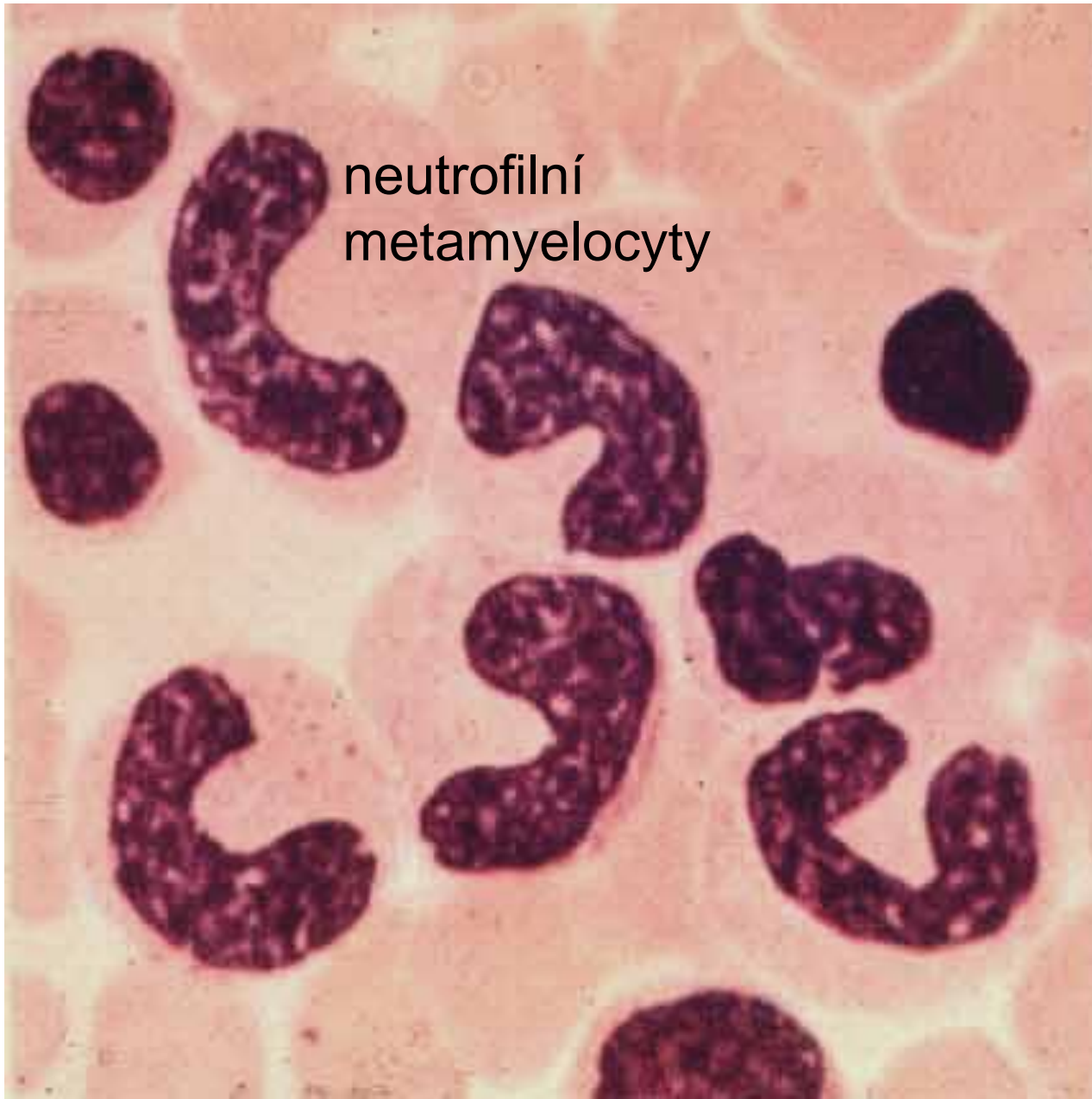
myelocyt



Postupná kondenzace a změna tvaru jádra
Tvoří se specifická granula
Ještě se dělí



<https://web.archive.org/web/20070827124407/http://meds.queensu.ca/medicine/deptmed/hemonc/anemia/myelo.htm>



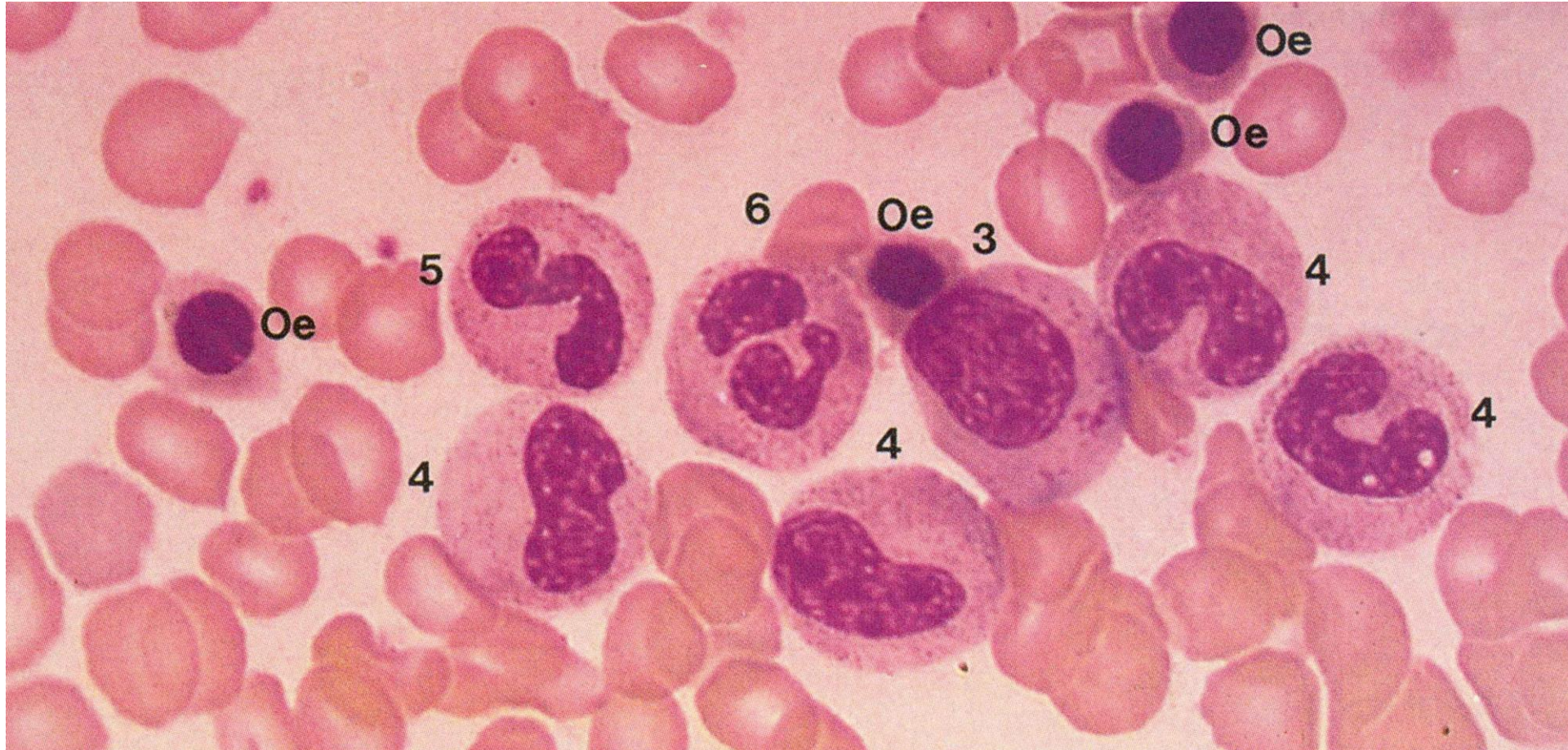
neutrofilní
metamyelocyty



neutrofilní
metamyelocyty

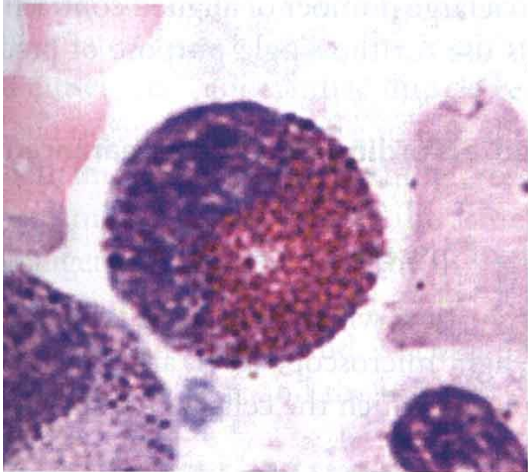
Ledvinovité až
podkovovité jádro
Se segmentací jádra
vyzraje v granulocyt

- 3 = neutrophilic myelocyte
- 4 = neutrophilic metamyelocyte
- 5 = neutrophilic band
- 6 = neutrophilic granulocyte

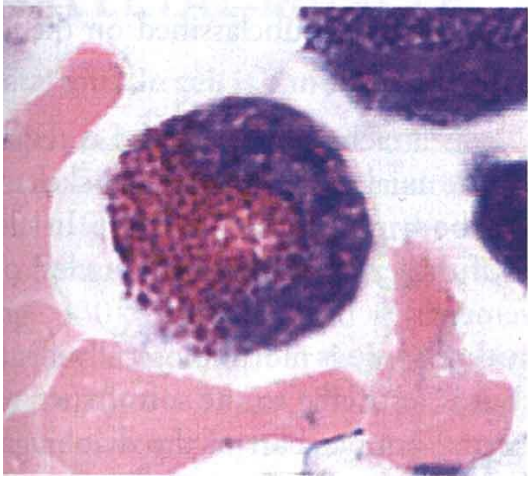




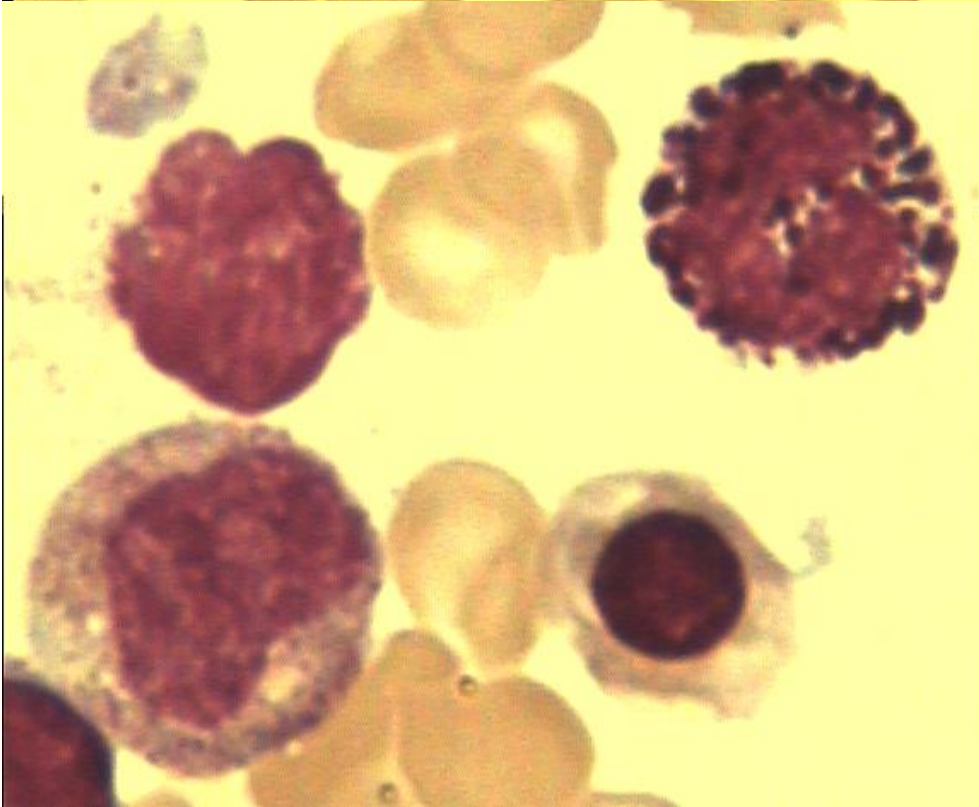
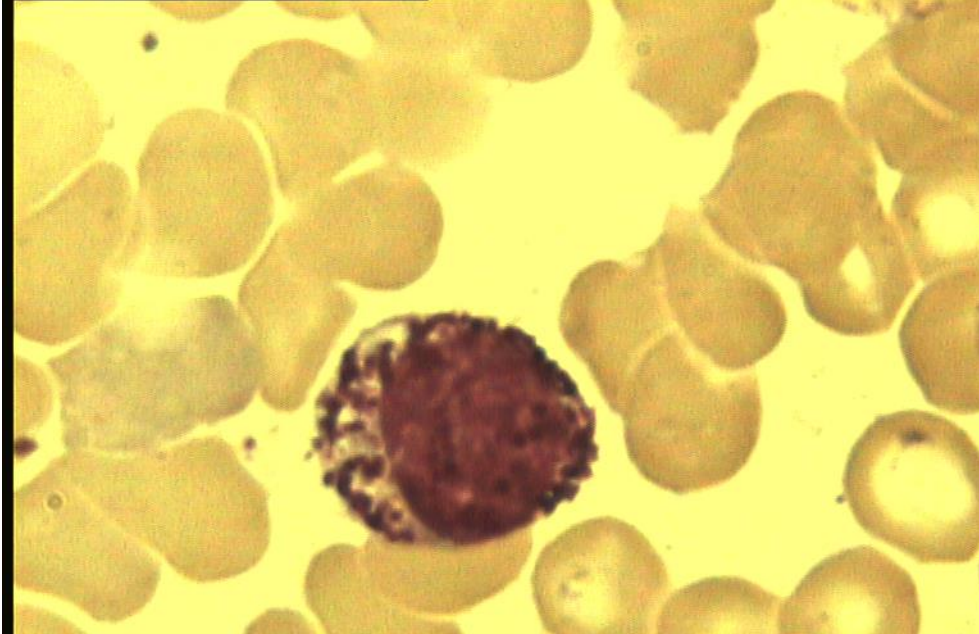
— eosinophilic
myelocyte



— eosinophilic
metamyelocyte



— eosinophilic
band cell

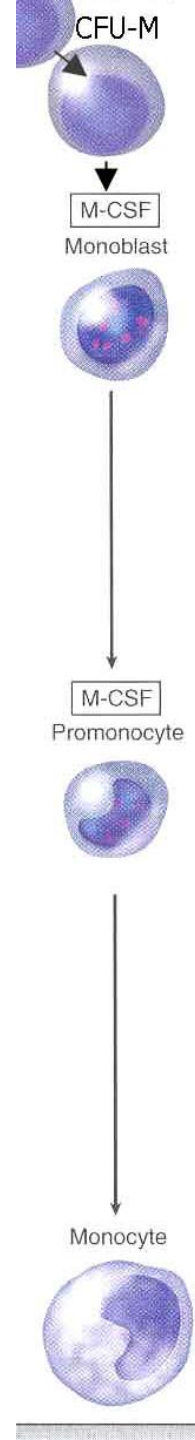


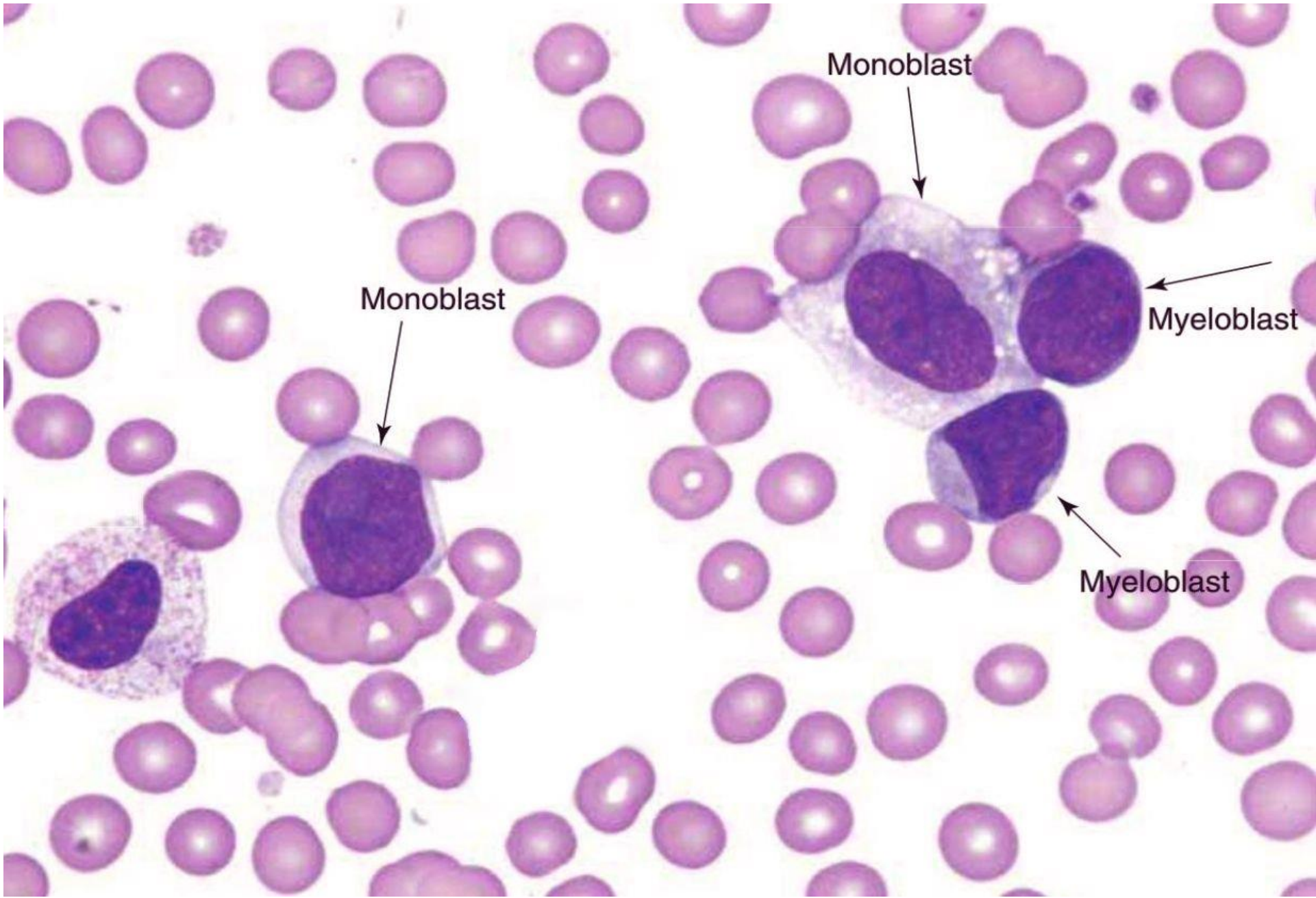
Myelopoéza

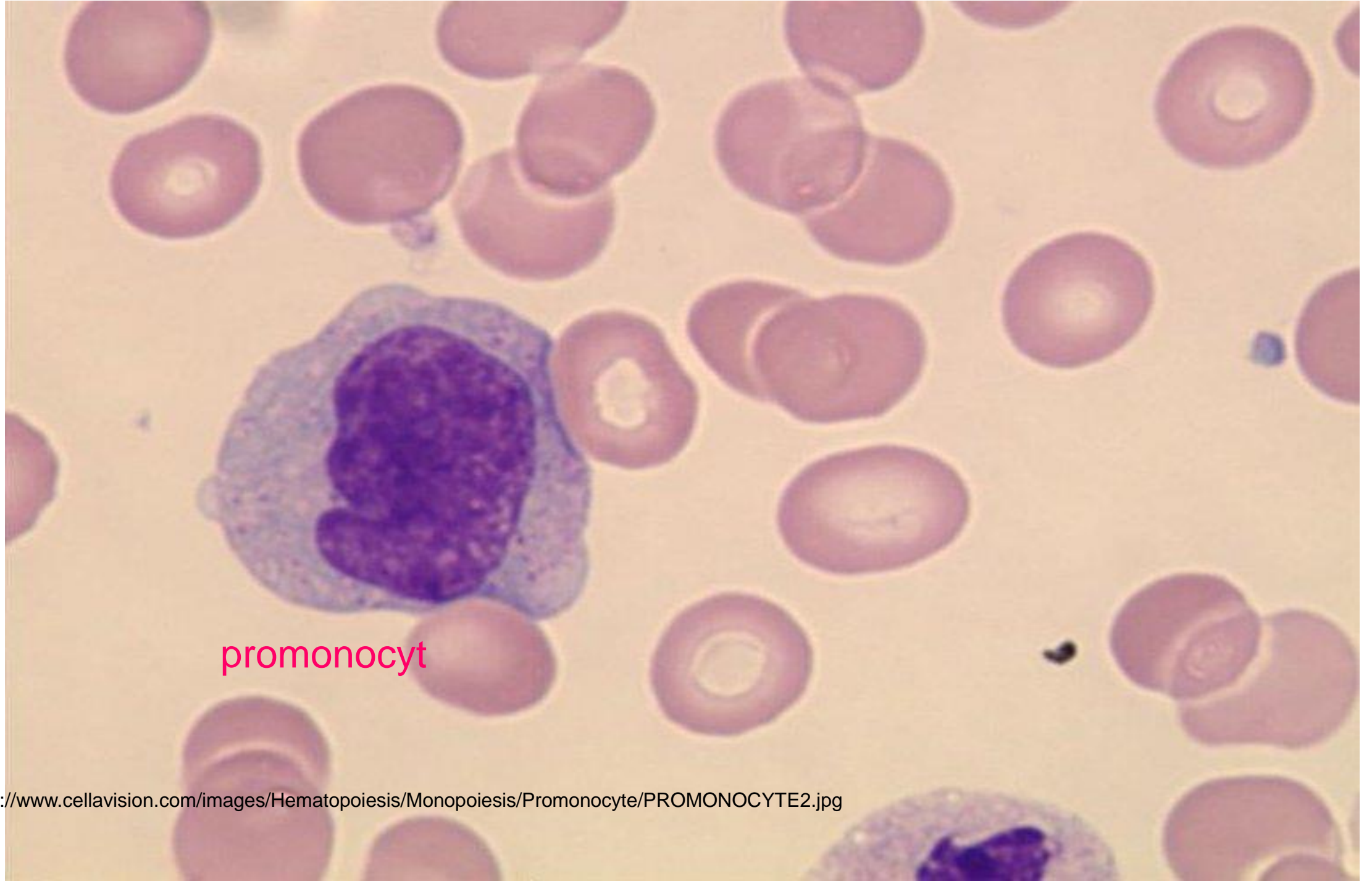
- Myeloblast s basofilní cytoplasmou je společným prekursorem pro všechny granulocyty
- Největší buňkou řady je promyelocyt, pouze v tomto stadiu se tvoří azurofilní granula, při následných děleních jejich hustota klesá
- Myelocyt je posledním dělicím se stadiem, tvoří se v něm specifická granula (lze rozlišit druhy granulocytů)
 - Jádro se mění do tvaru D
- Metamyelocyt má cytoplasmu odpovídající zralému granulocytu, ale podkovovité jádro stále není segmentováno
- Mladý granulocyt s nesegmentovaným jádrem se nazývá tyč

Vývoj monocytů, monopoéza

- Monoblast je prakticky nerozlišitelný od myeloblastu
- Promonocyty jsou větší s vpáčeným jádrem







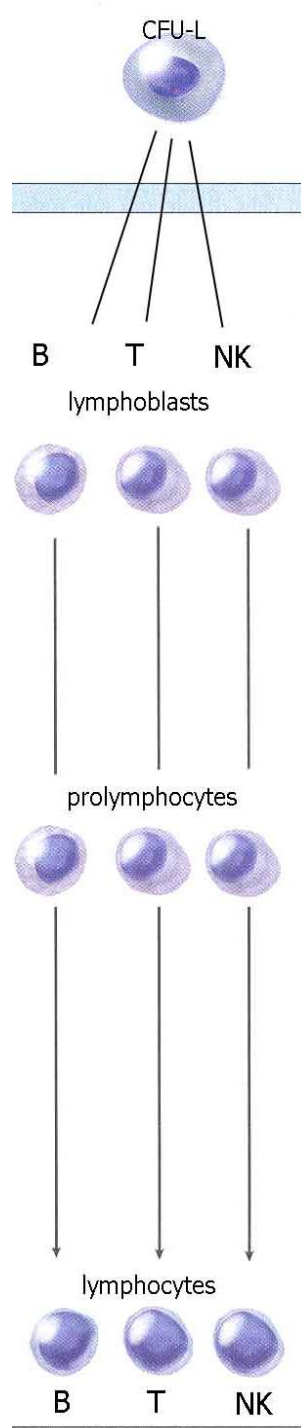
promonocyt

Vývoj lymfocytů, lymfopoéza

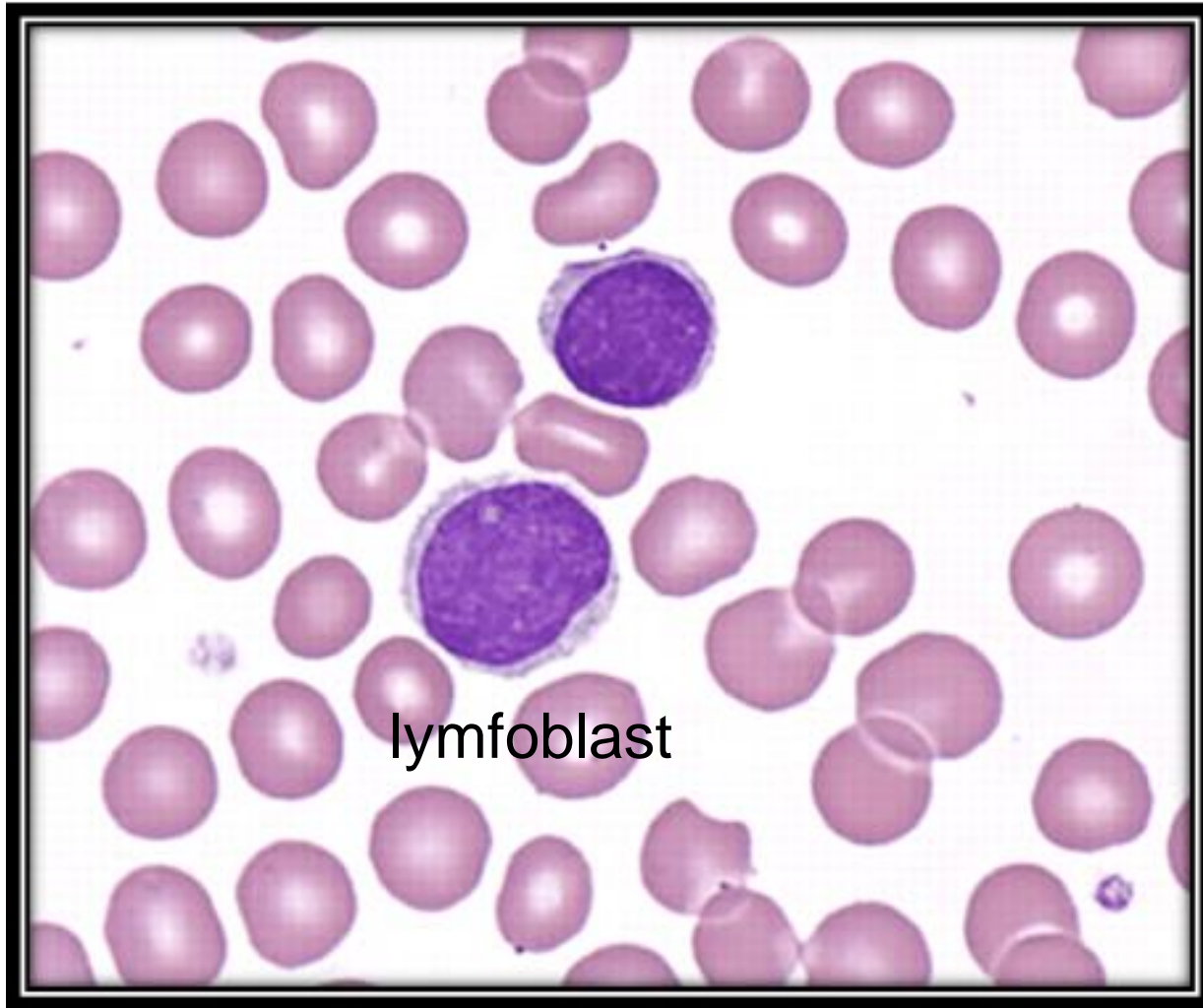
- velikost buňky ↓

- velikost jádra ↓

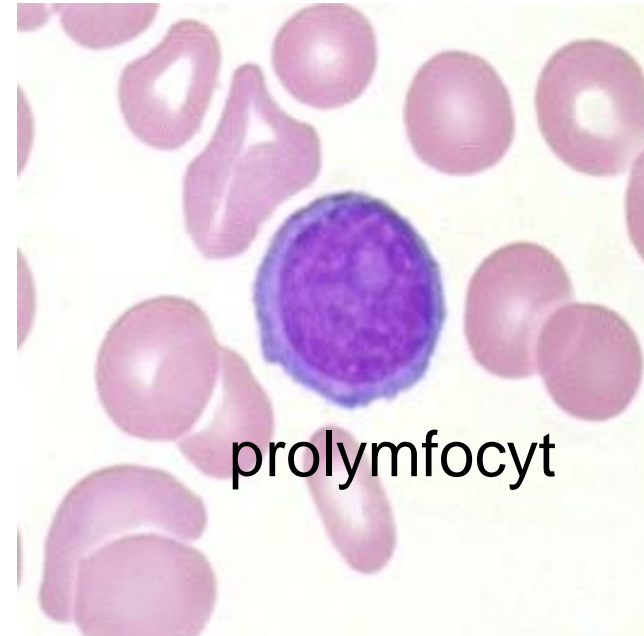
- kondenzace jádra ↑



Morfologicky jsou jednotlivá stadia značně podobná, odlišují se pomocí povrchových markerů



lymfoblast

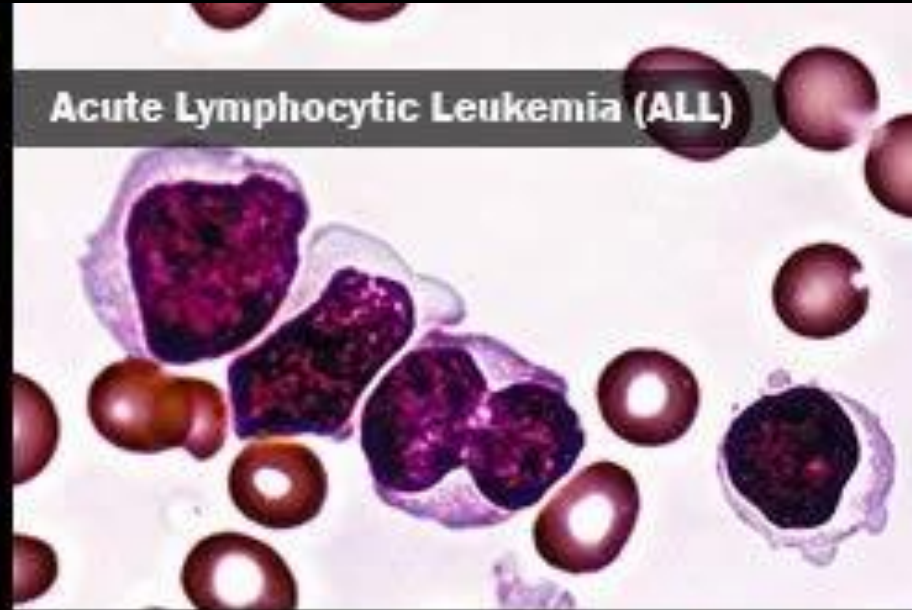


prolymfocyt

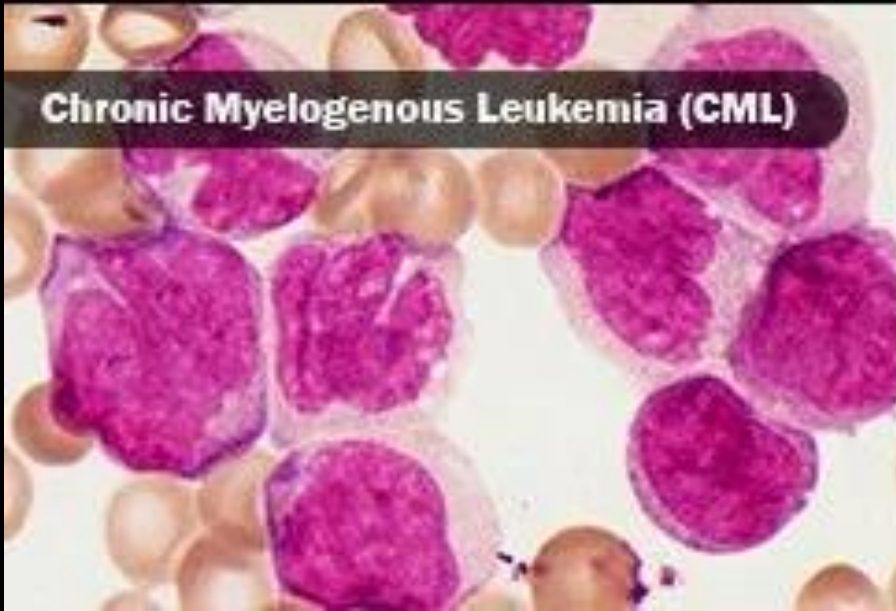
Acute Myelogenous Leukemia (AML)



Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)



Chronic Myelogenous Leukemia (CML)



Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)



<https://askhematologist.com/bone-marrow-examination/>

