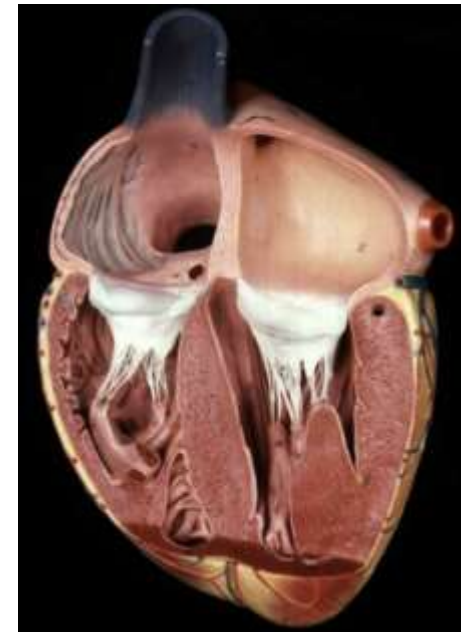
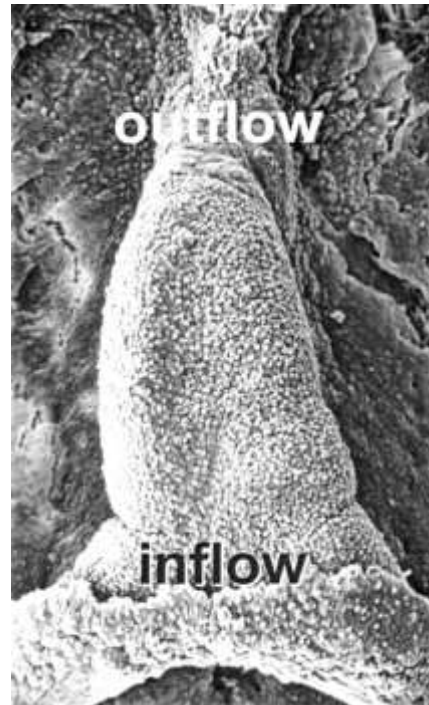
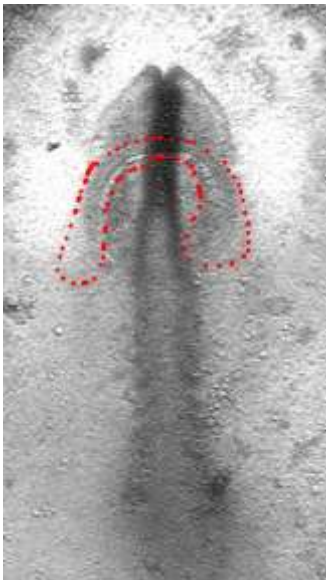


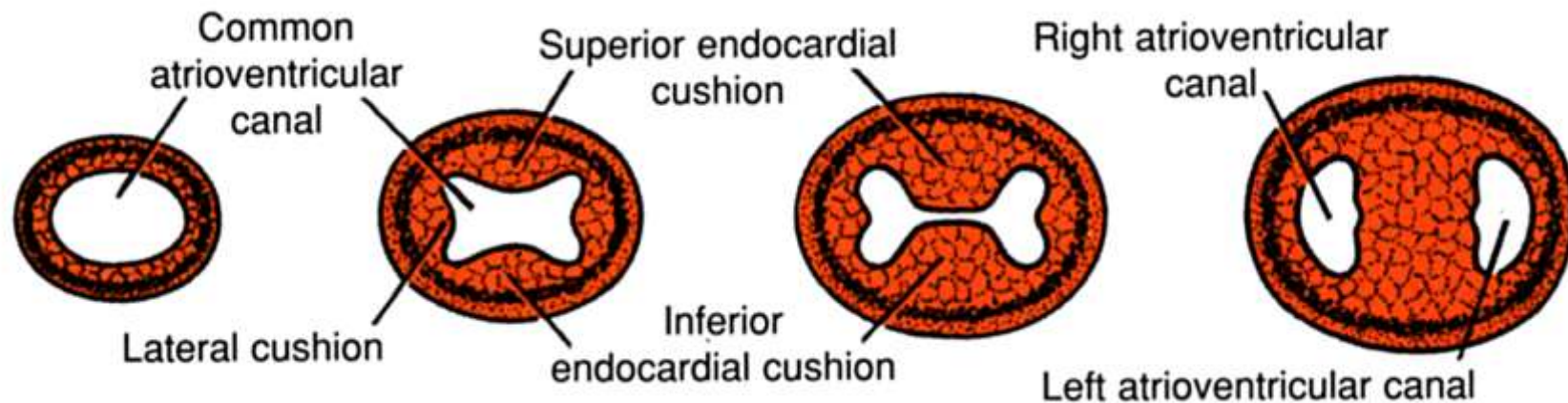
Hlavní milníky vývoje srdce

- indukce kardiogenního mesodermu
- srdeční trubice
- srdeční klička
- čtyři kompartmenty – septace a vznik chlopní
- převodní systém a vývoj koronárních cév



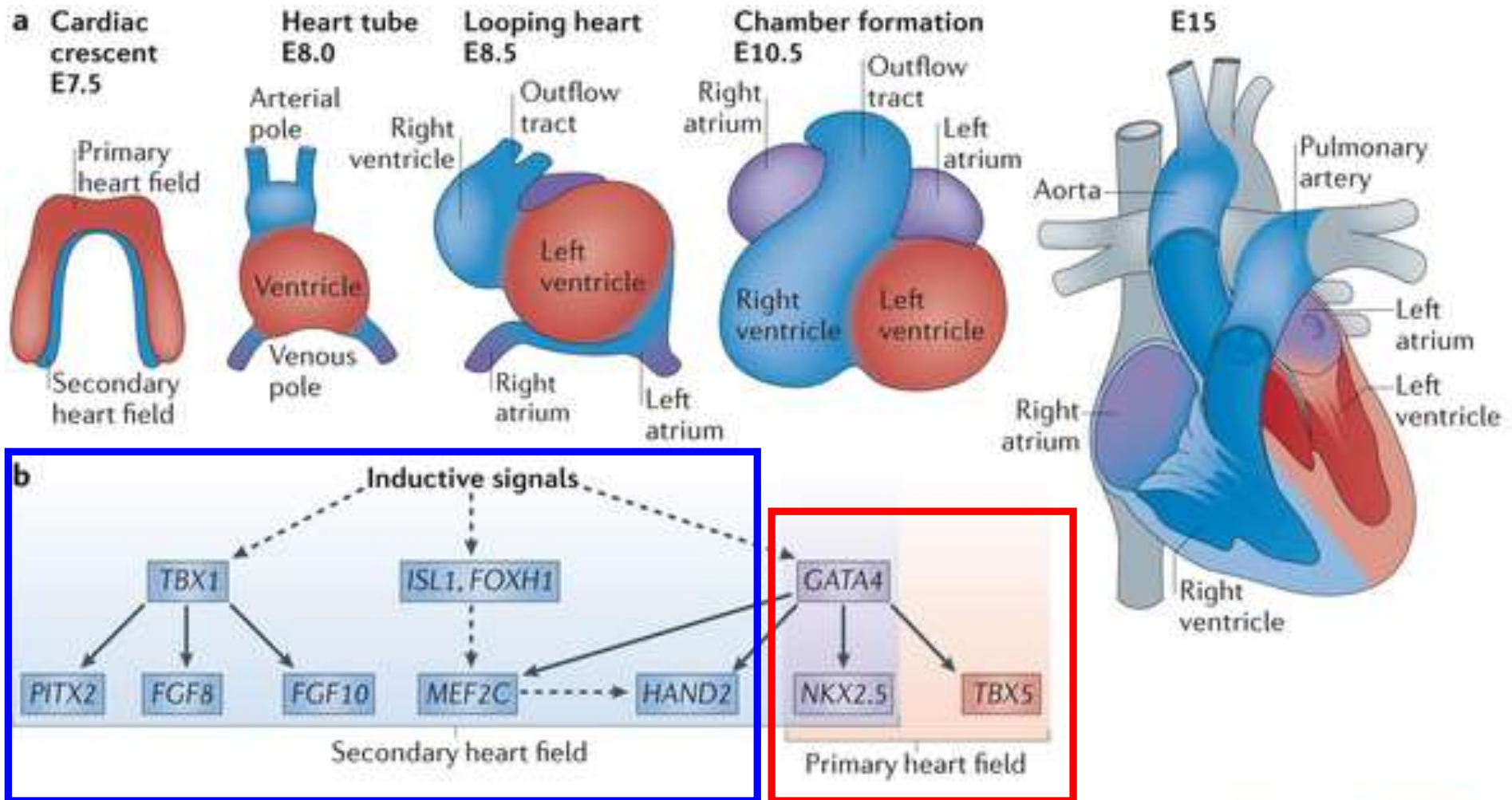
Morfogenetické mechanismy

- Proliferace
- Epithelo-mezenchymová transformace
- Migrace
- Diferenciace
- Apoptosa – programovaná buněčná smrt



Kardiogenní mesoderm

Primární srdeční pole – LV a přední část síní
sekundární srdeční pole – další oddíly srdce

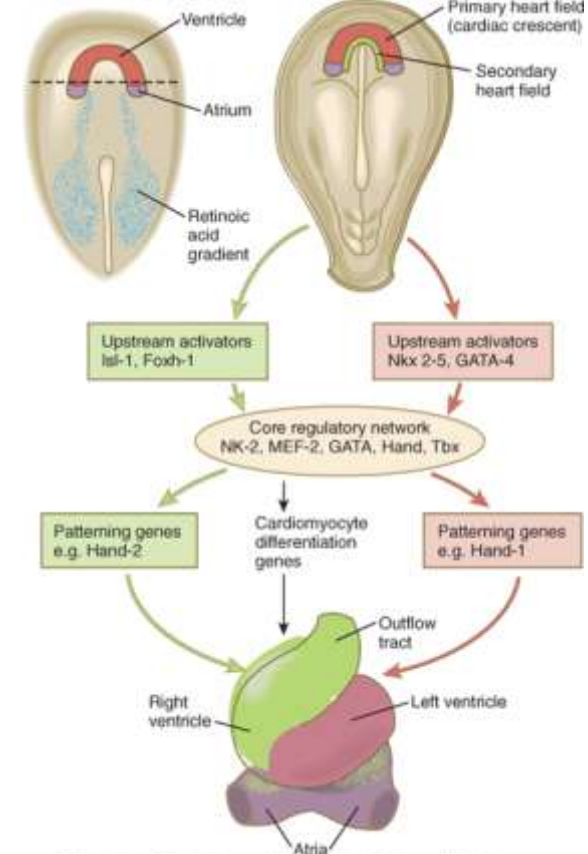


Žvýkácí a mimické svaly vznikají z mesodermu, který se rozrůstá do 1. a 2. pharyngového oblouku.

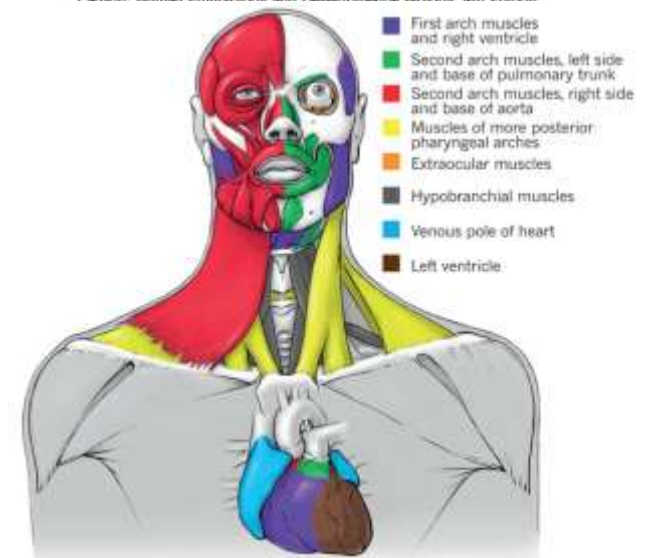
Tyto oblouky také obsahují progenitory ze sekundárního srdečního pole. Buňky z kardiopharyngového mesodermu mají různý konečný osud, lze prokázat genetickým značením.

BA 1 - retrospektivní klonální analýza u myších embryí prokázala, že žvýkácí svaly a myokard pravé komory pochází ze společných progenitorových buněk

BA 2 - myokard při bási truncus pulmonalis a aorty je klonálně příbuzný s mimickými svaly.



Cartoon: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition



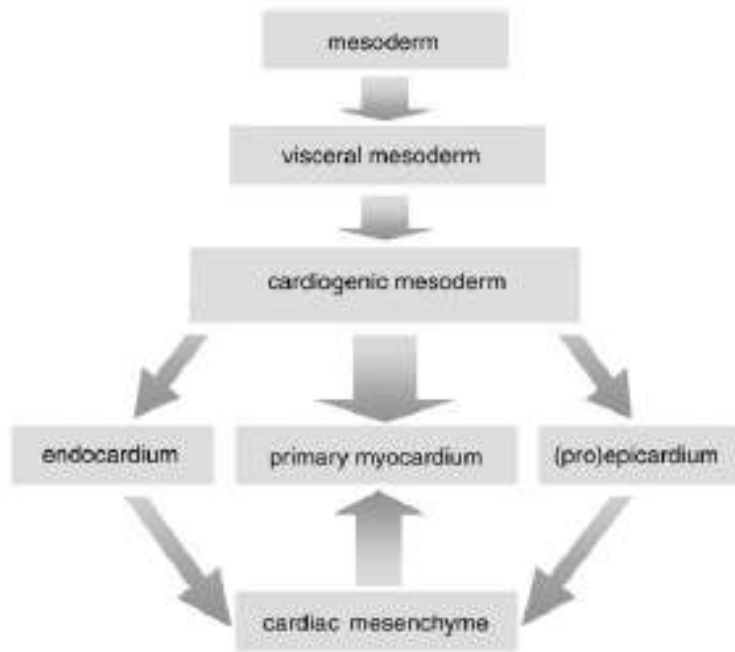


FIG. 2. Schematic of the development of endocardium, myocardium, and epicardium from the mesodermal germ layer. See sect. 1B for further explanation.

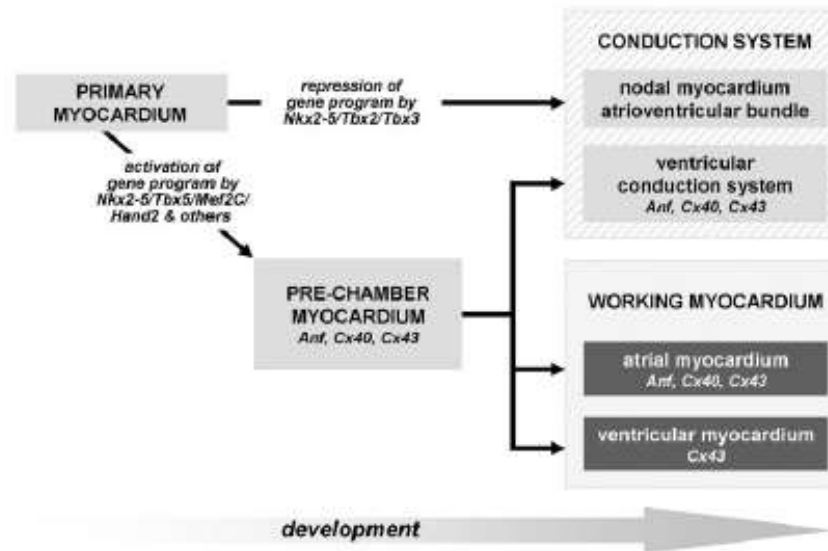
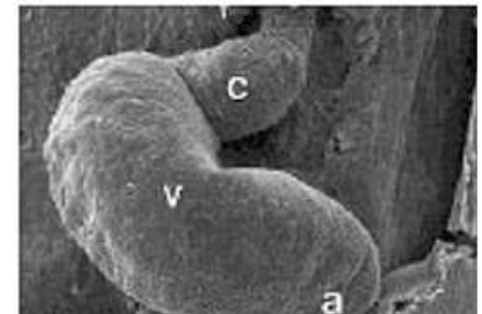
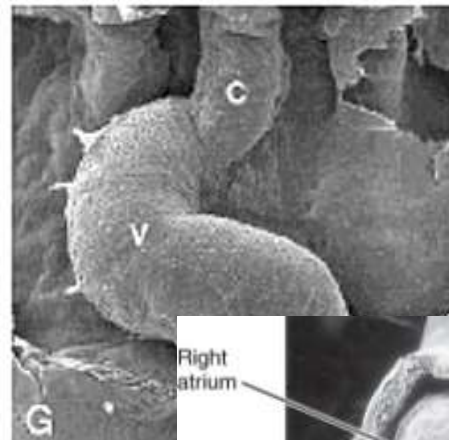
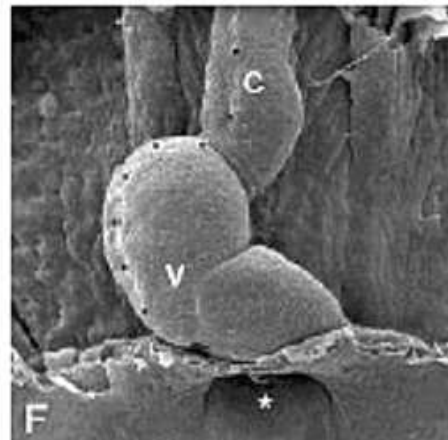
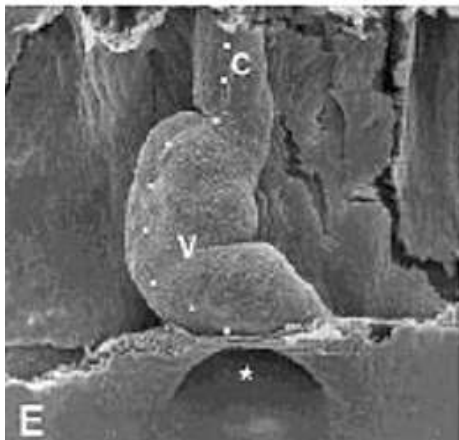
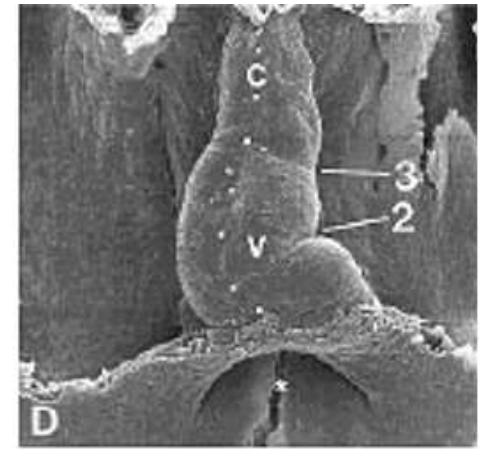
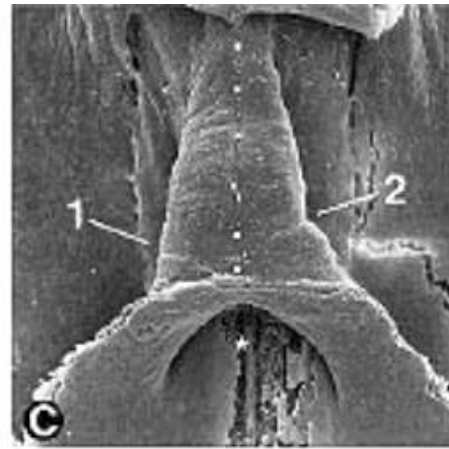
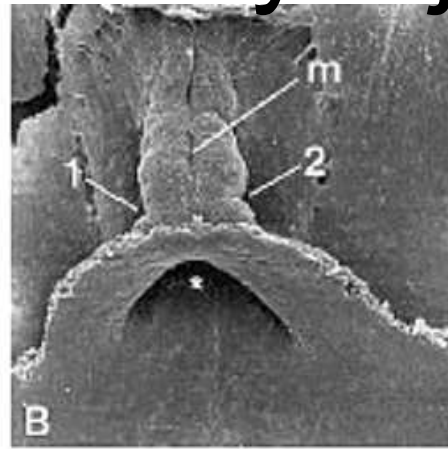
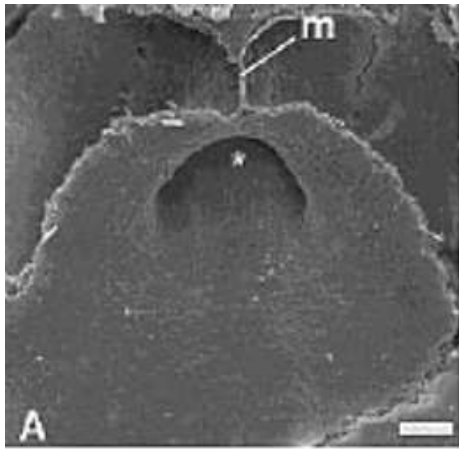


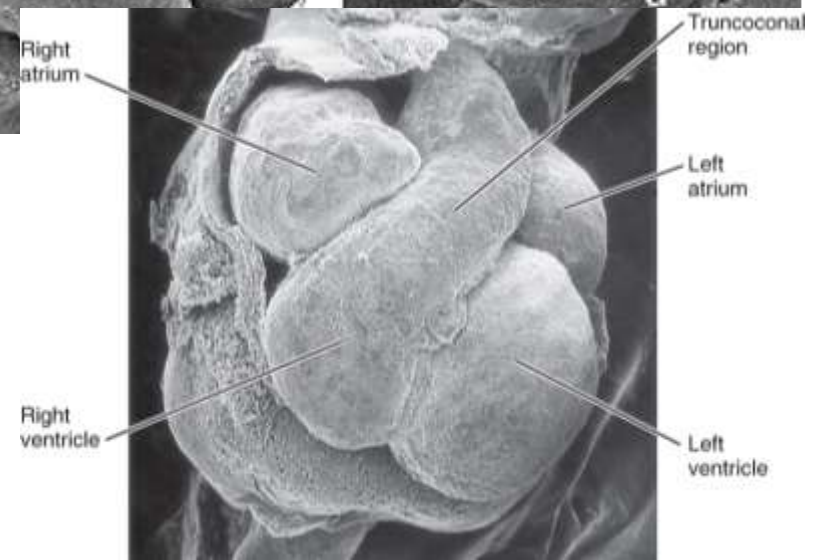
FIG. 14. Scheme showing various steps in the formation of the cardiac chambers and conduction system components. The primary myocardium is patterned along the AP axis by retinoic acid (RA) and along the DV and LR axes. Within the anterior domain of the primary myocardial tube cells differentiate into prechamber myocardium that subsequently will form the trabecules, the bundle branches and peripheral ventricular conduction system, and compact ventricular working myocardium. Within the posterior domain of the primary myocardial tube cells will differentiate into atrial chamber myocardium. Part of the primary myocardium is set aside from differentiation and will form the nodal components of the conduction system, the sinoatrial node, the atrioventricular node, and the atrioventricular bundle.

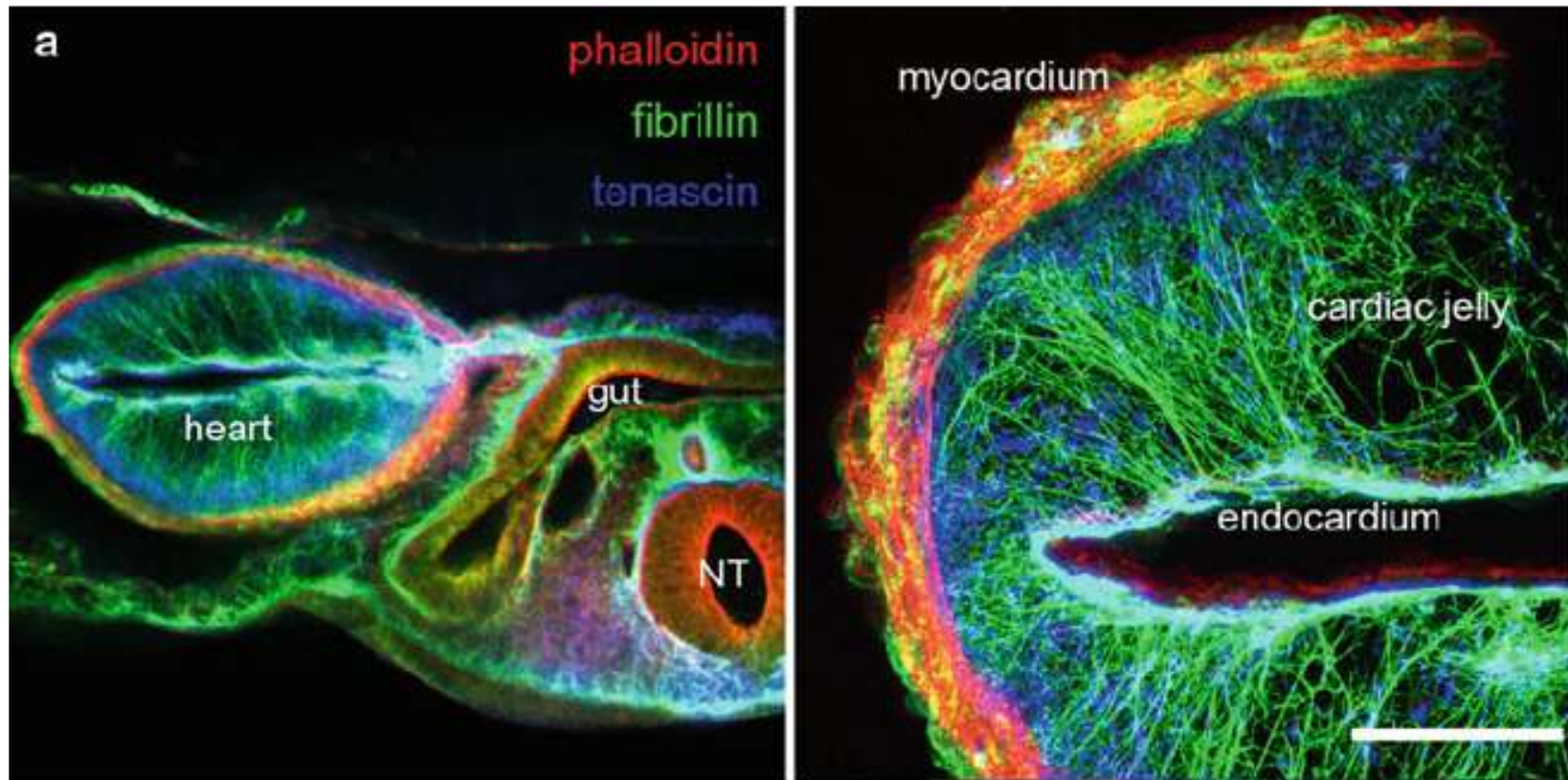
Vývoj srdce



Zprvu jen dvouvrstevná trubice
endokard a myokard + srdeční rosol
Stáčení trubice do kličky, její
rozšiřování do budoucích oddílů.

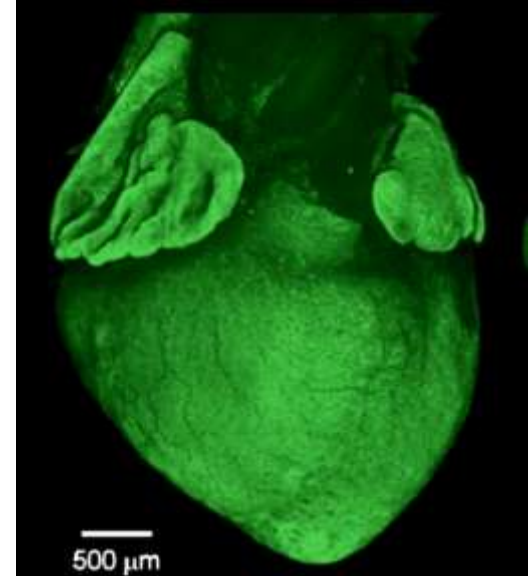
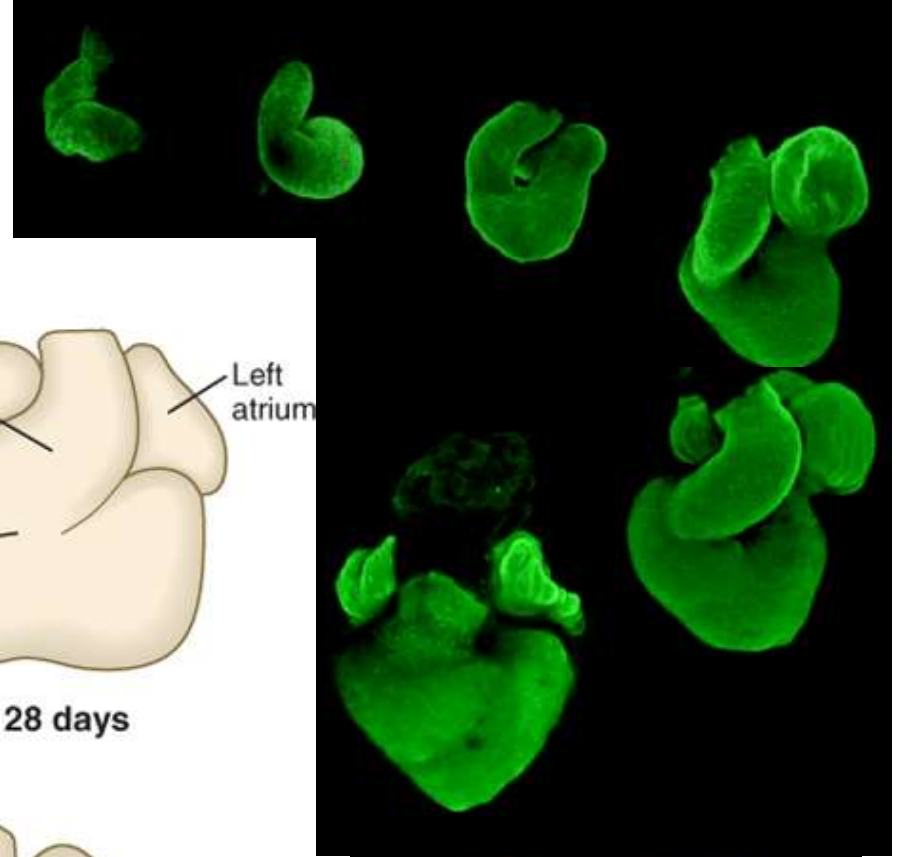
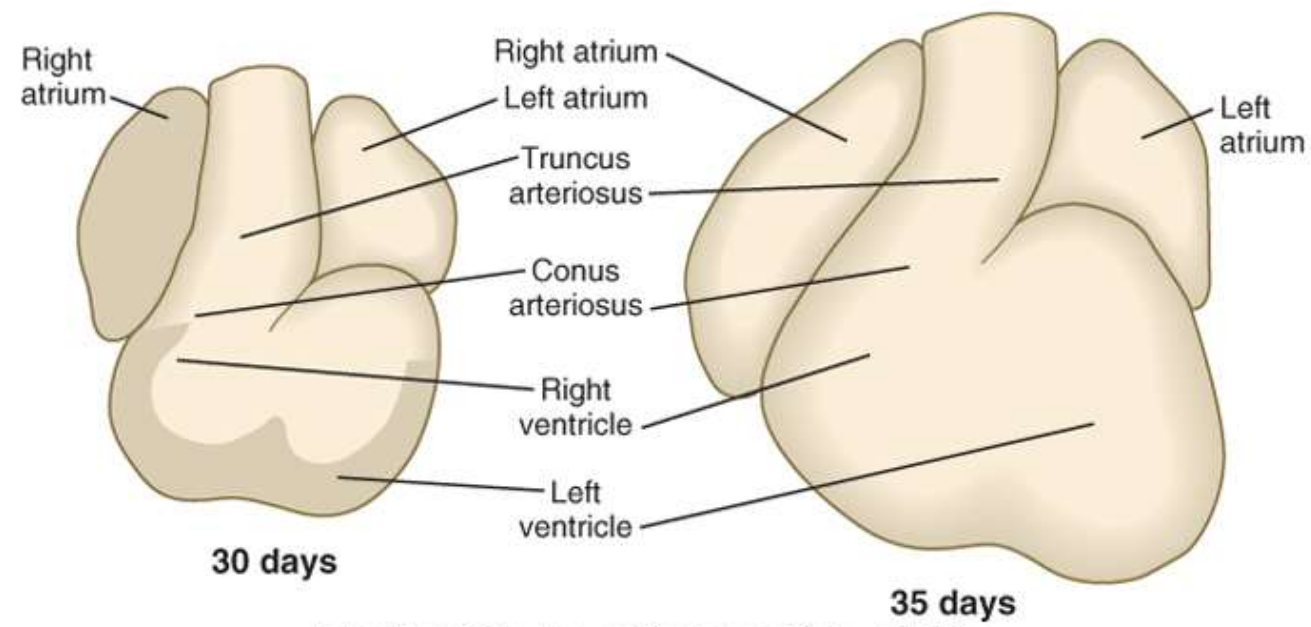
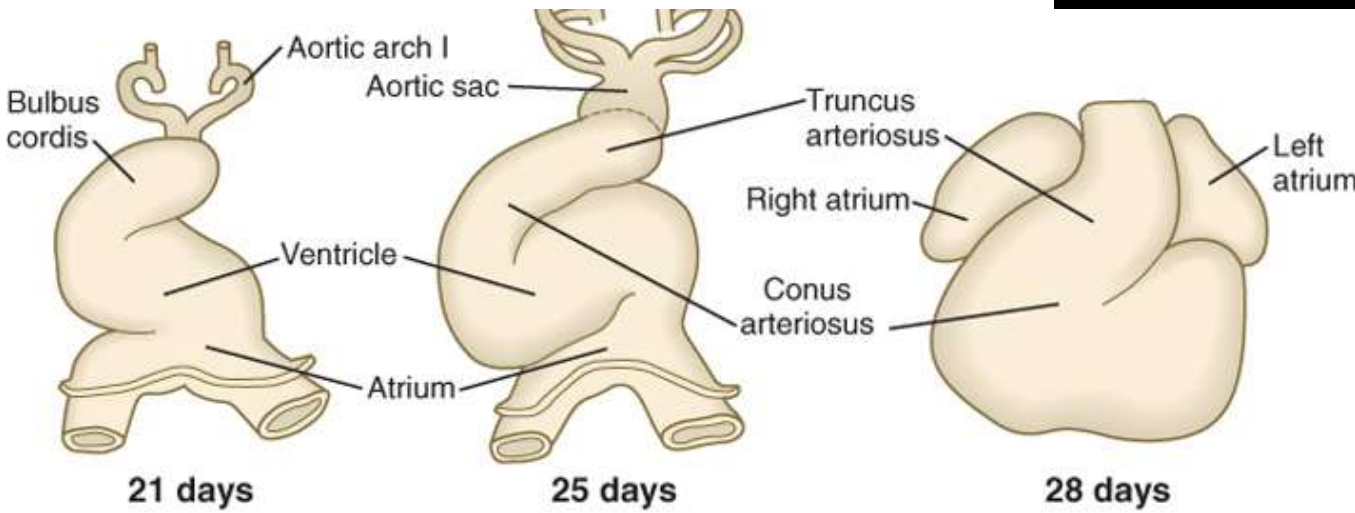
Zprvu funguje jako peristaltická pumpa



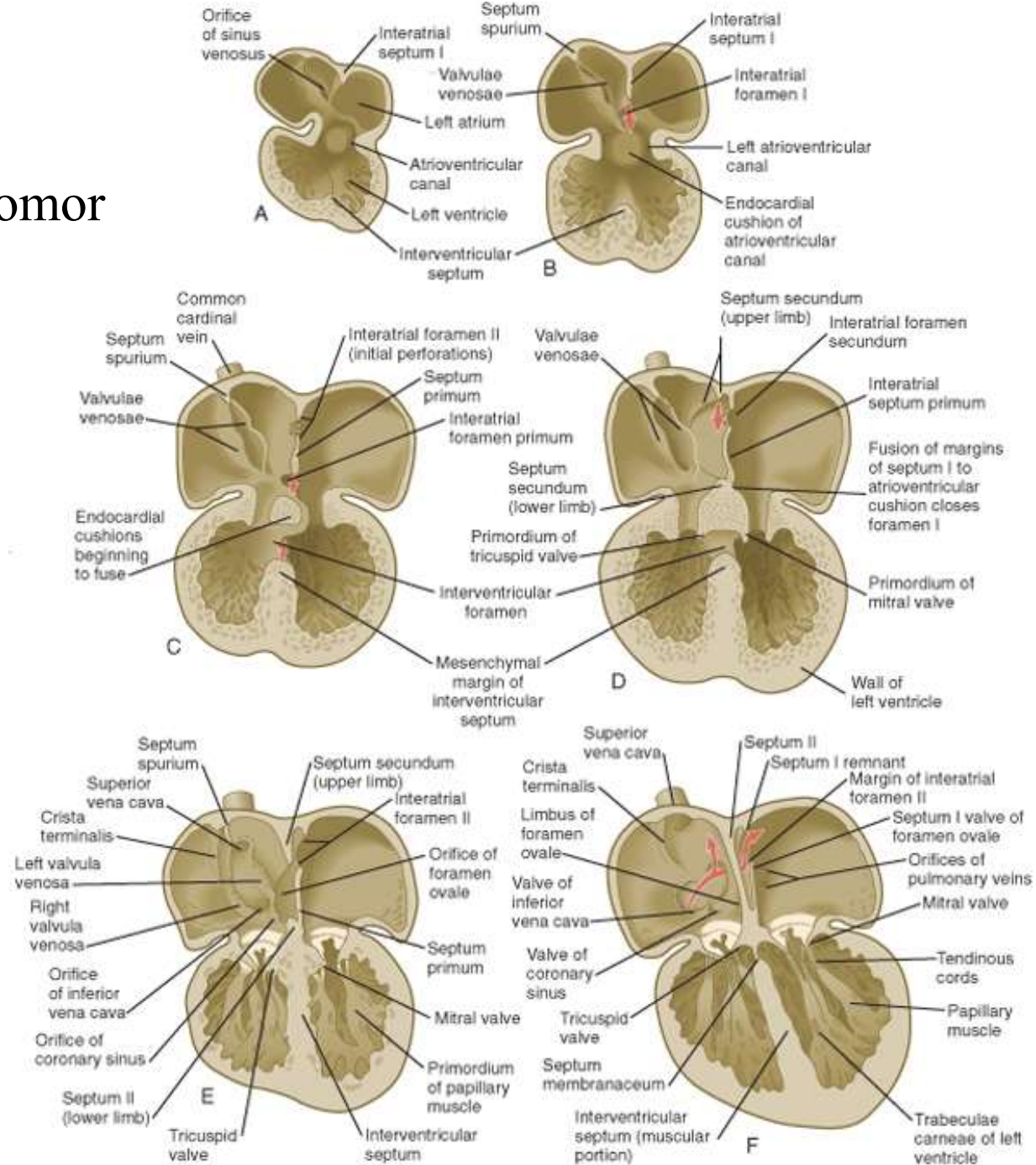


Zprvu jen dvouvrstevná trubice
endokard a myokard + srdeční rosol

peristaltická pumpa

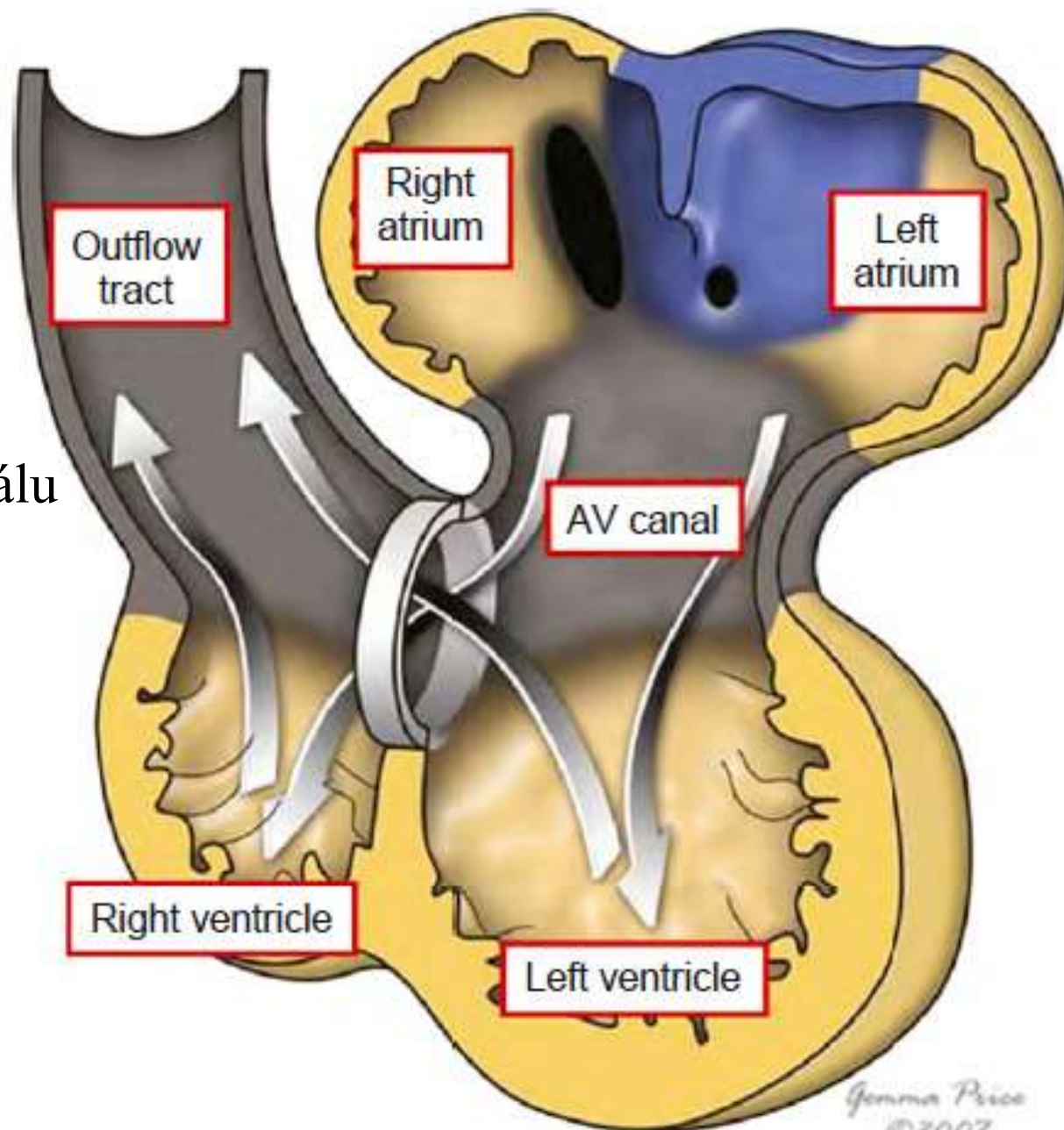


Septace síní a komor

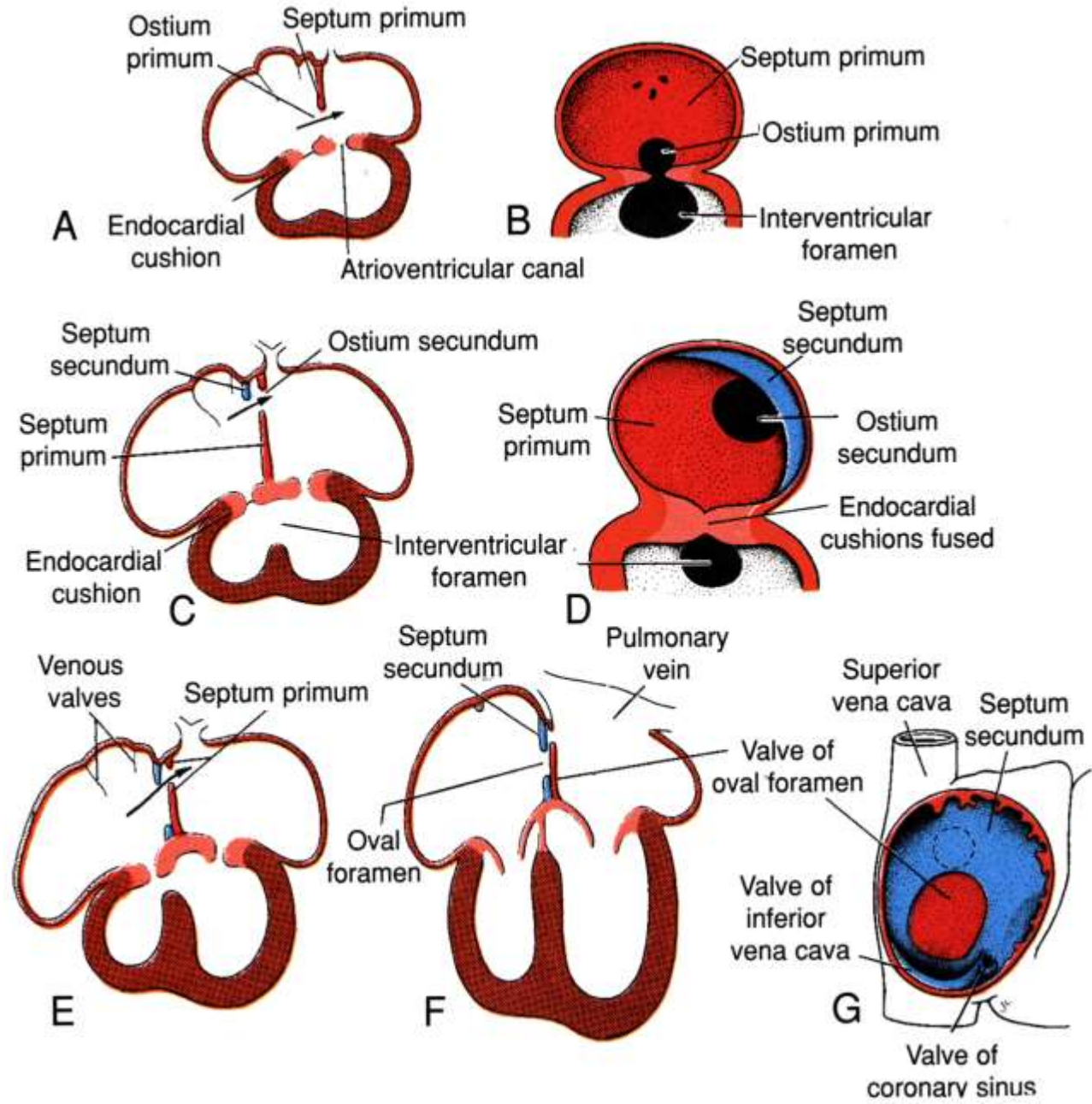


Zprvu společná komora a síň, společné atrioventrikulární ústí.

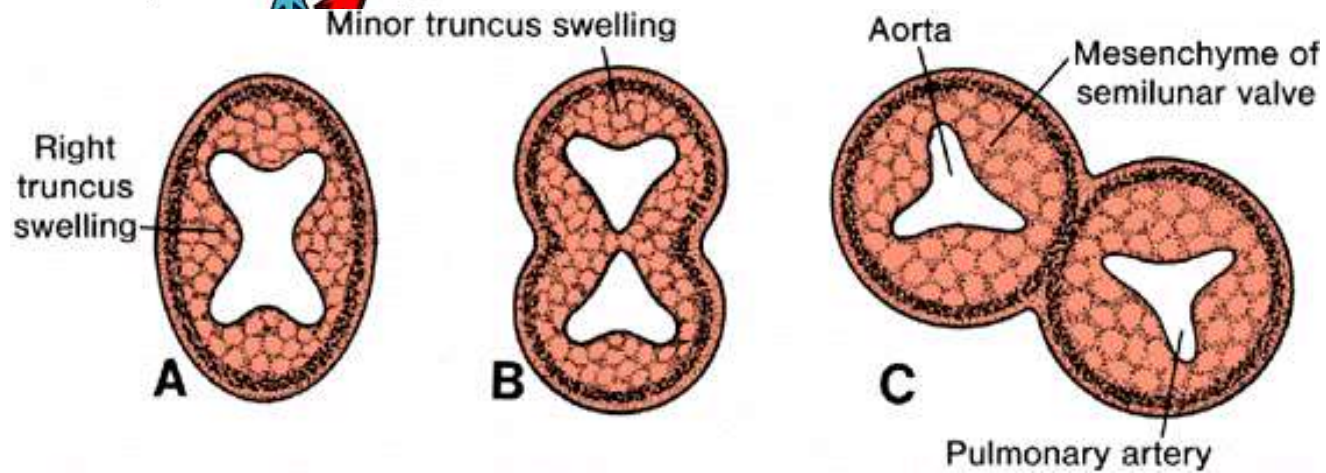
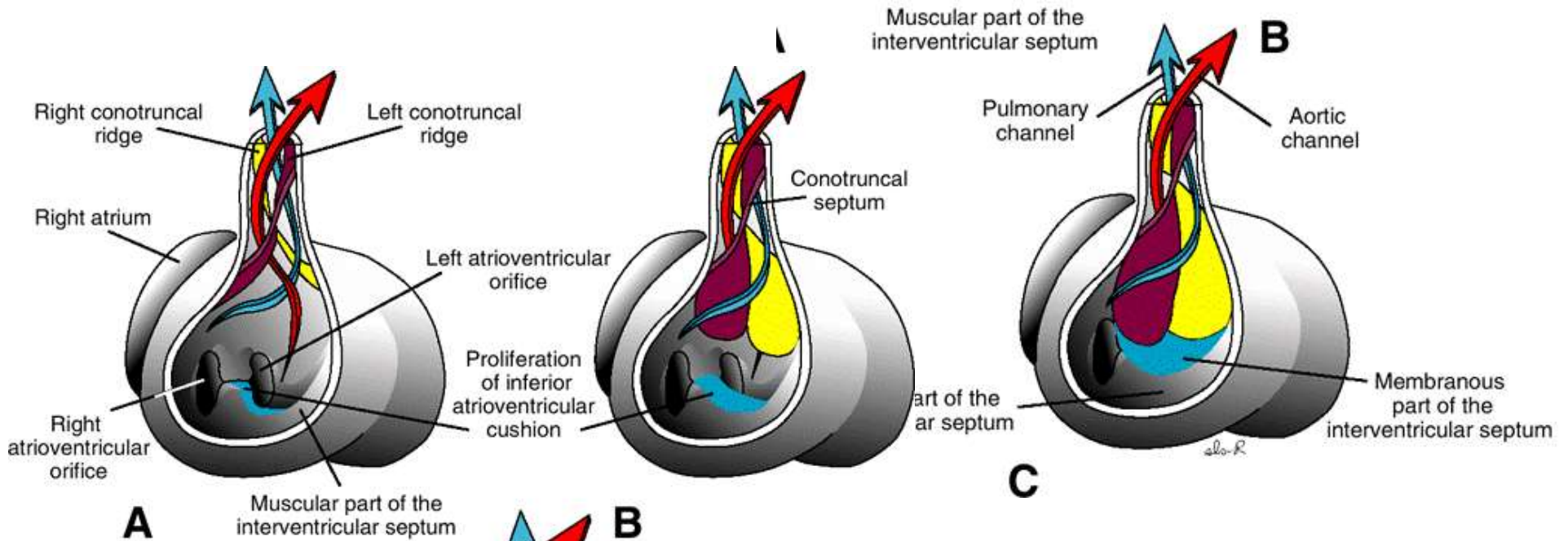
Vznik chlopní z materiálu polštářků.



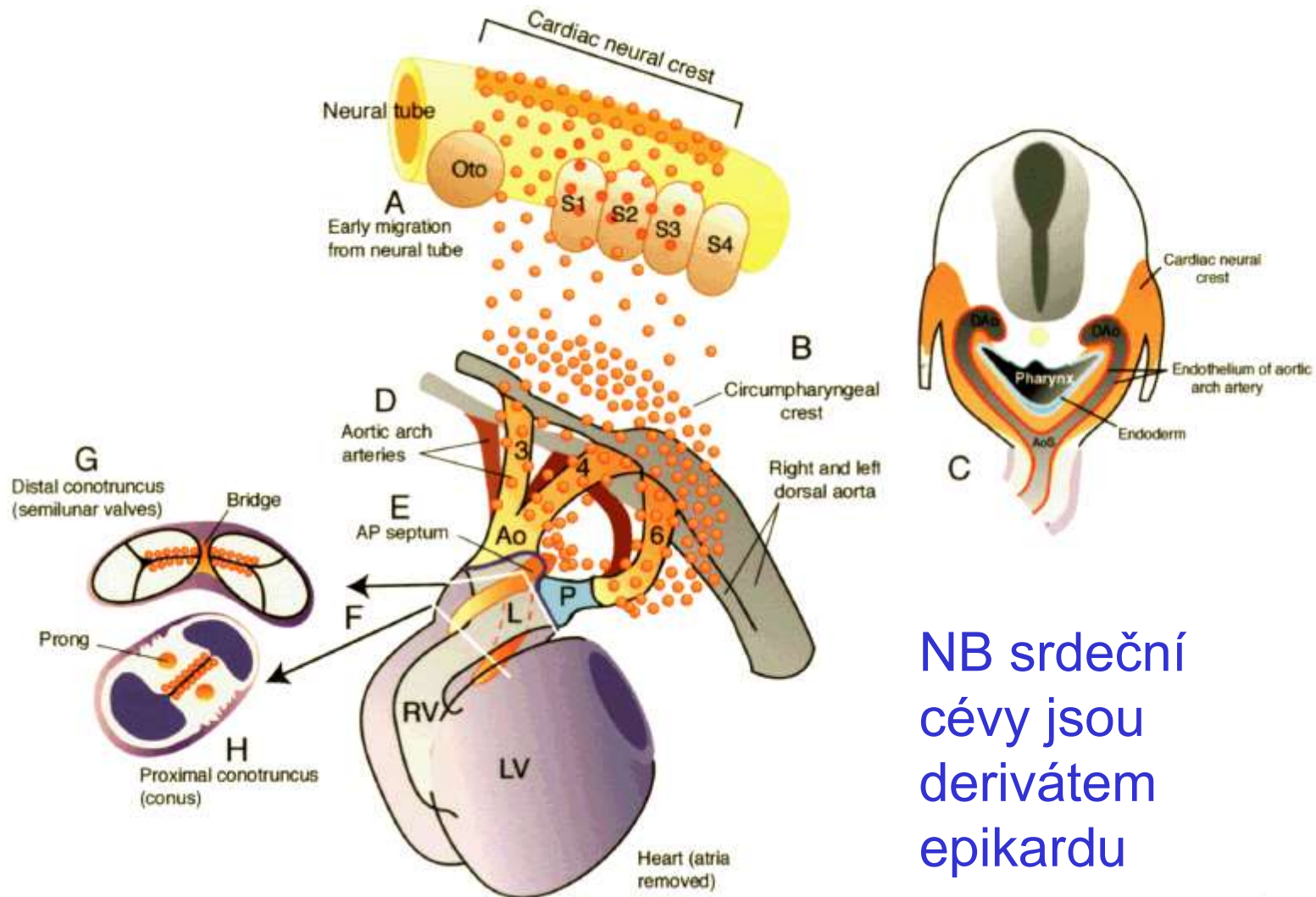
Septace síní a komor



Septace výtokové části na Aortu a Truncus Pulmonalis

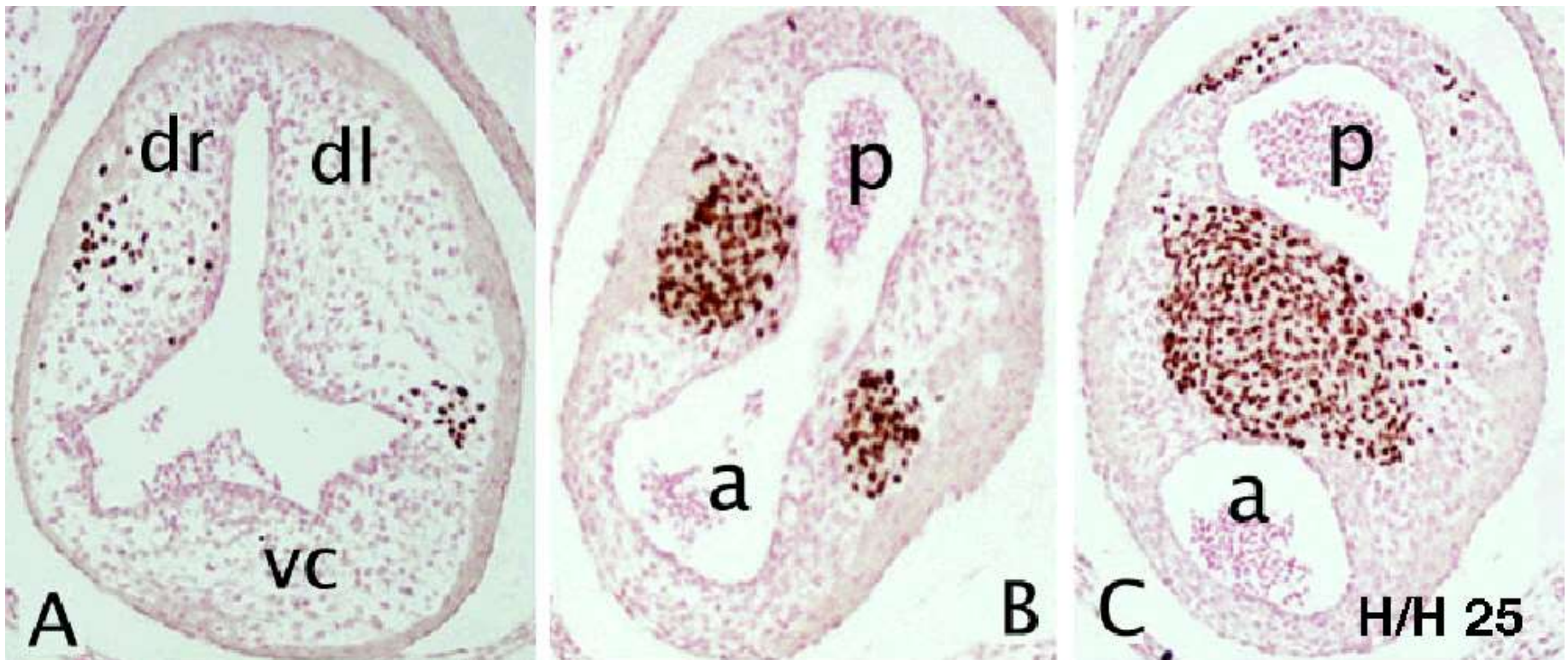


Úloha buněk neurální lišty v septaci výtokové části



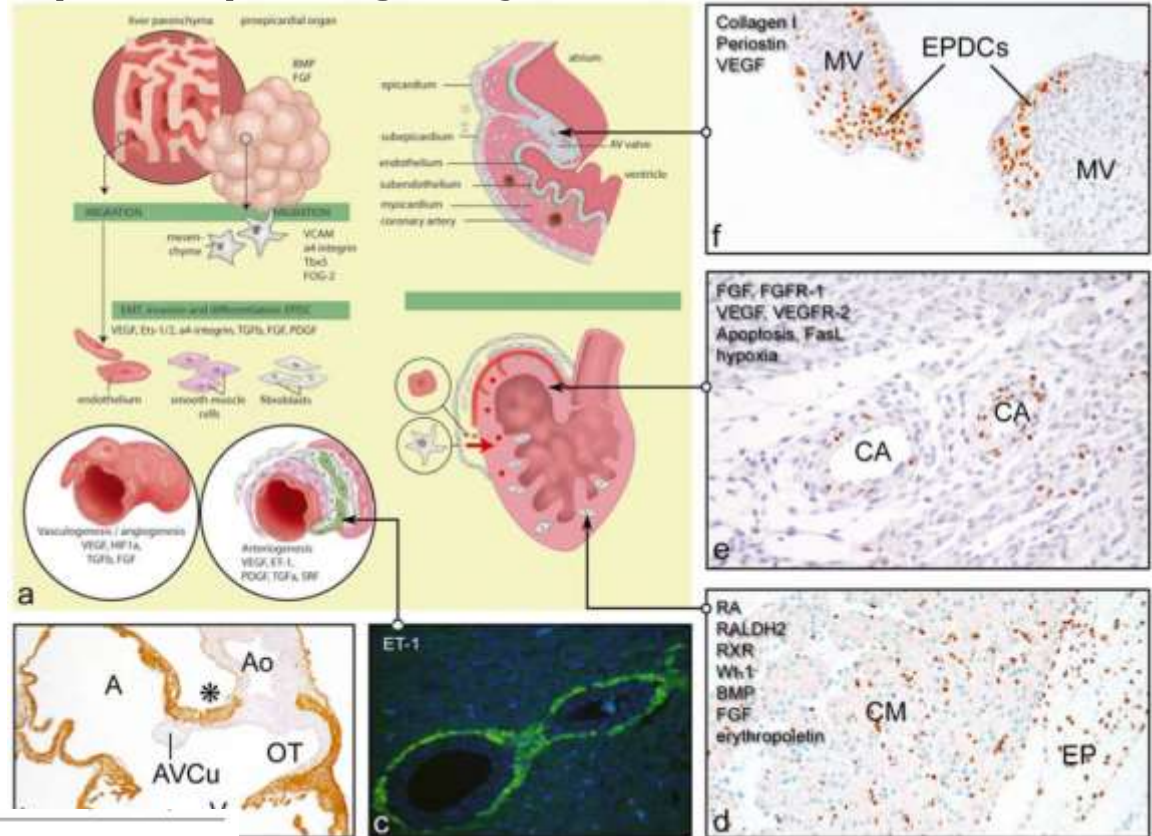
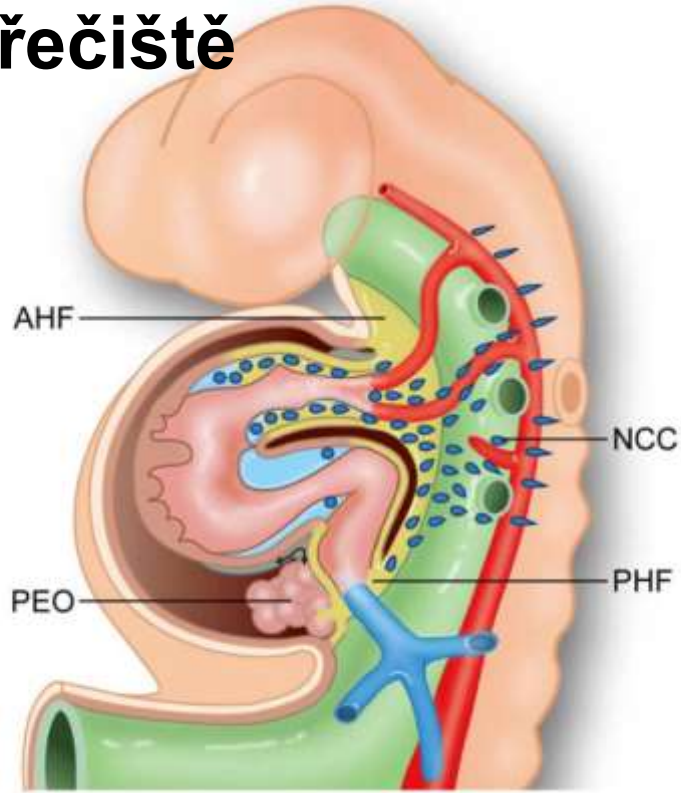
NB srdeční
cévy jsou
derivátem
epikardu

Analýza migrace buněk neurální lišty pomocí chiméry kuře -křepelka

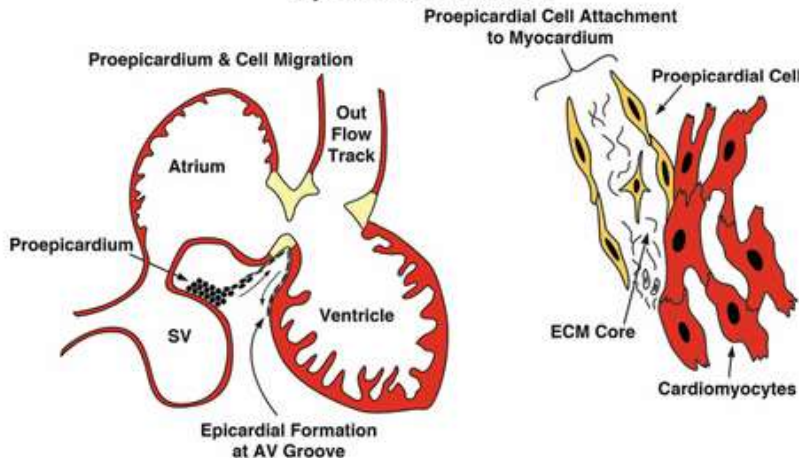


➔ aorto-pulmonální septum!

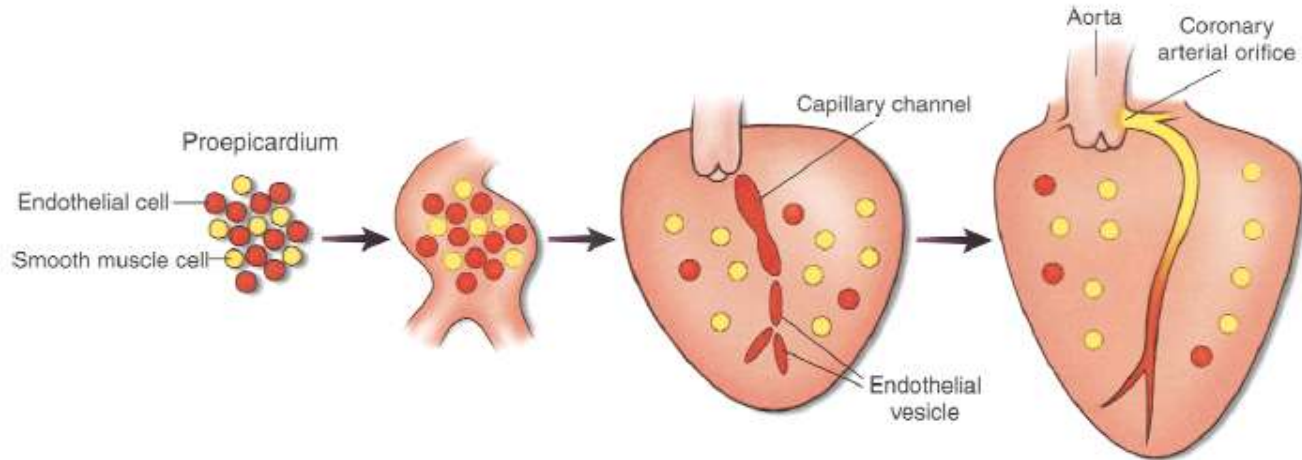
Proepikardový orgán (PEO) a vývoj koronárního řečiště



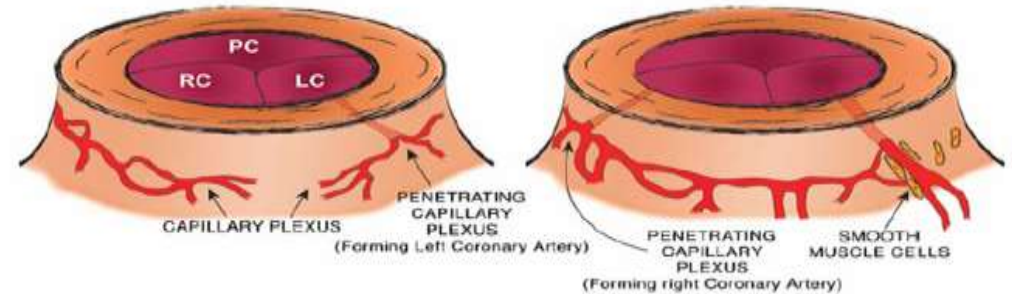
Epicardial Formation



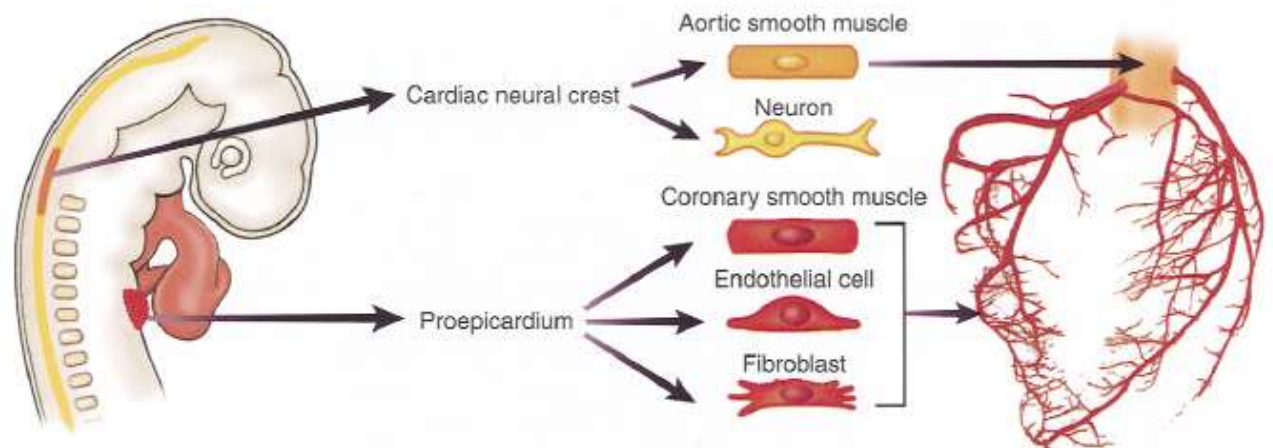
Buňky PEO tvoří koronární cévy a hladkou svalovinu v jejich stěně, vlastní epikard a srdeční skelet



Zprvu se tvoří pleteně, které se postupně šíří po povrchu srdce a následně dva kmény perforují skrze stěnu aorty a napojují se na krevní oběh.



RJ Tomanek: Angiogenesis (2005) 8: 273--284

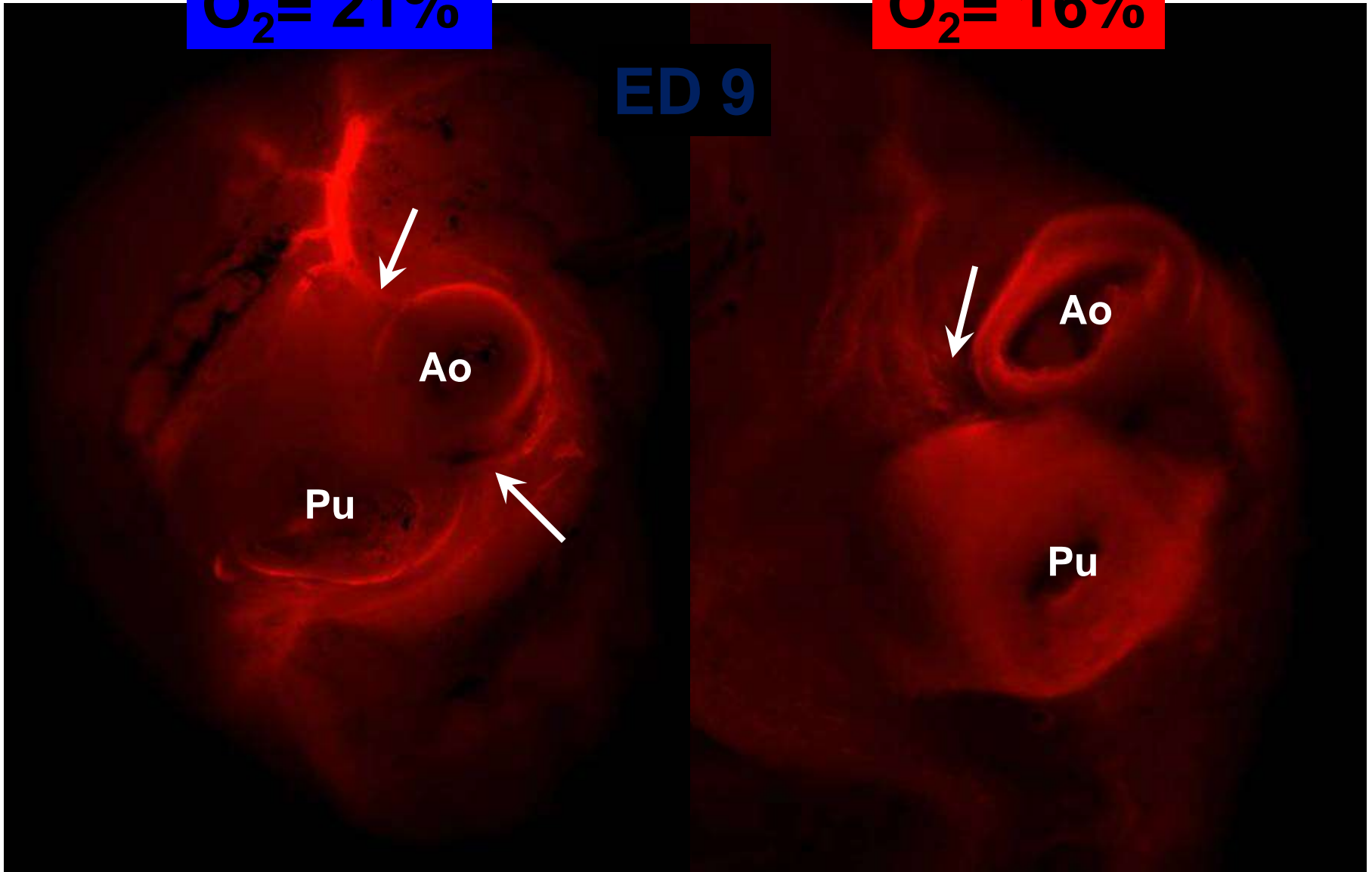




O₂ = 21%

O₂ = 16%

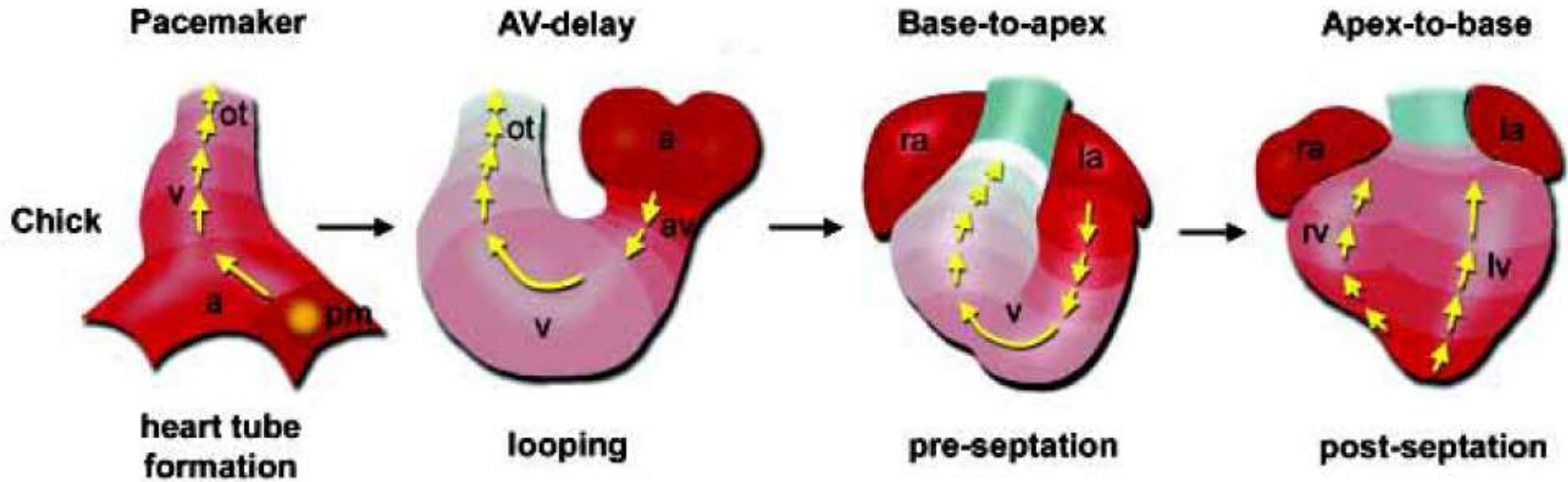
ED 9



SMA

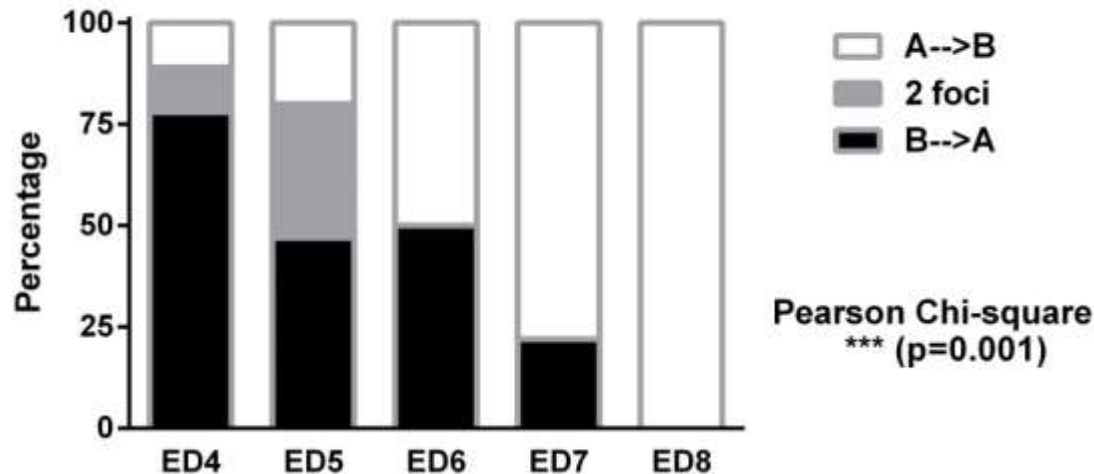
Vývoj srdce a způsob aktivace srdce v průběhu vývoje u kuřete

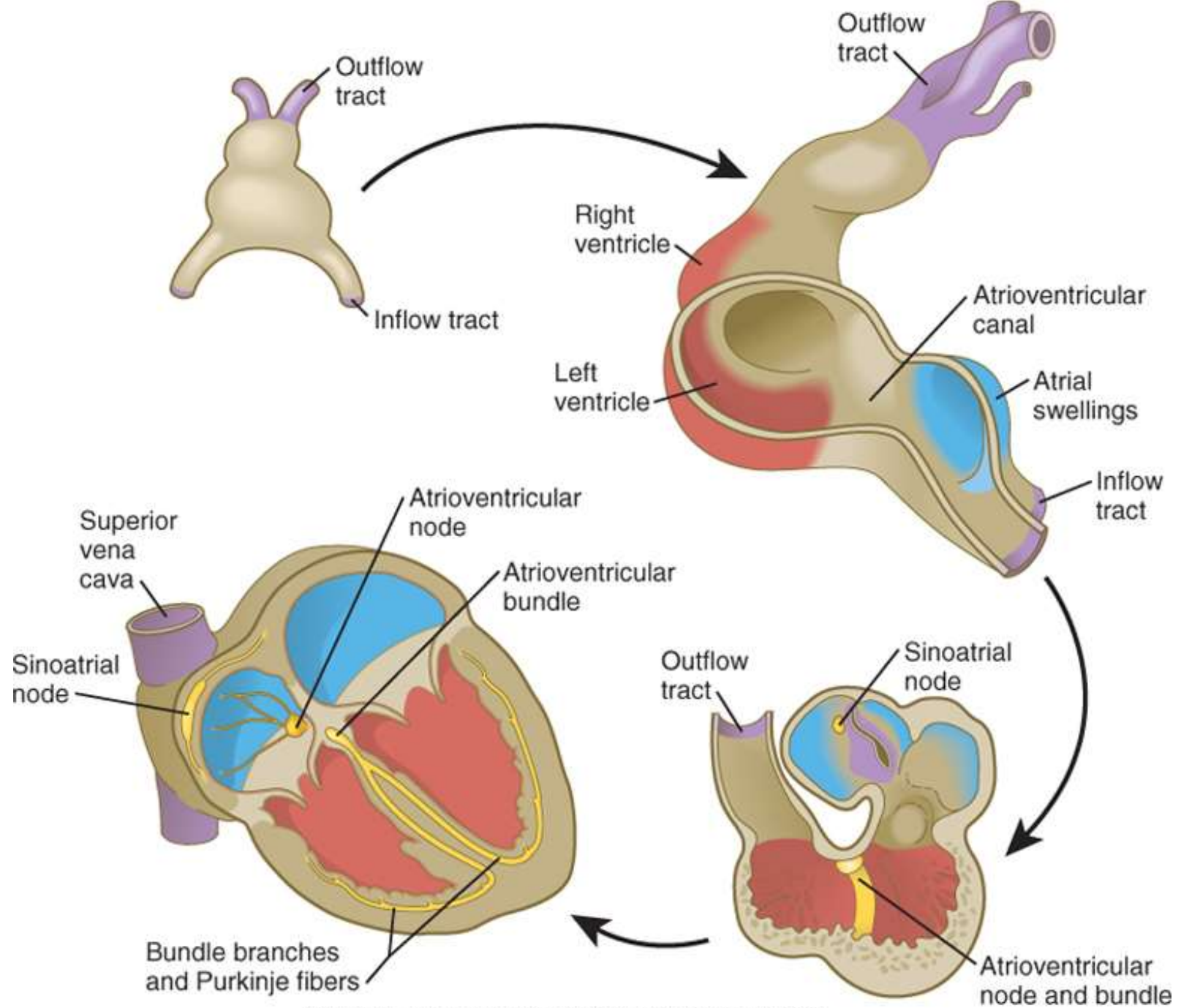
tzv. fetální typ tzv. dospělý typ



(Pennisi et al., 2002)

Ventricular activation patterns





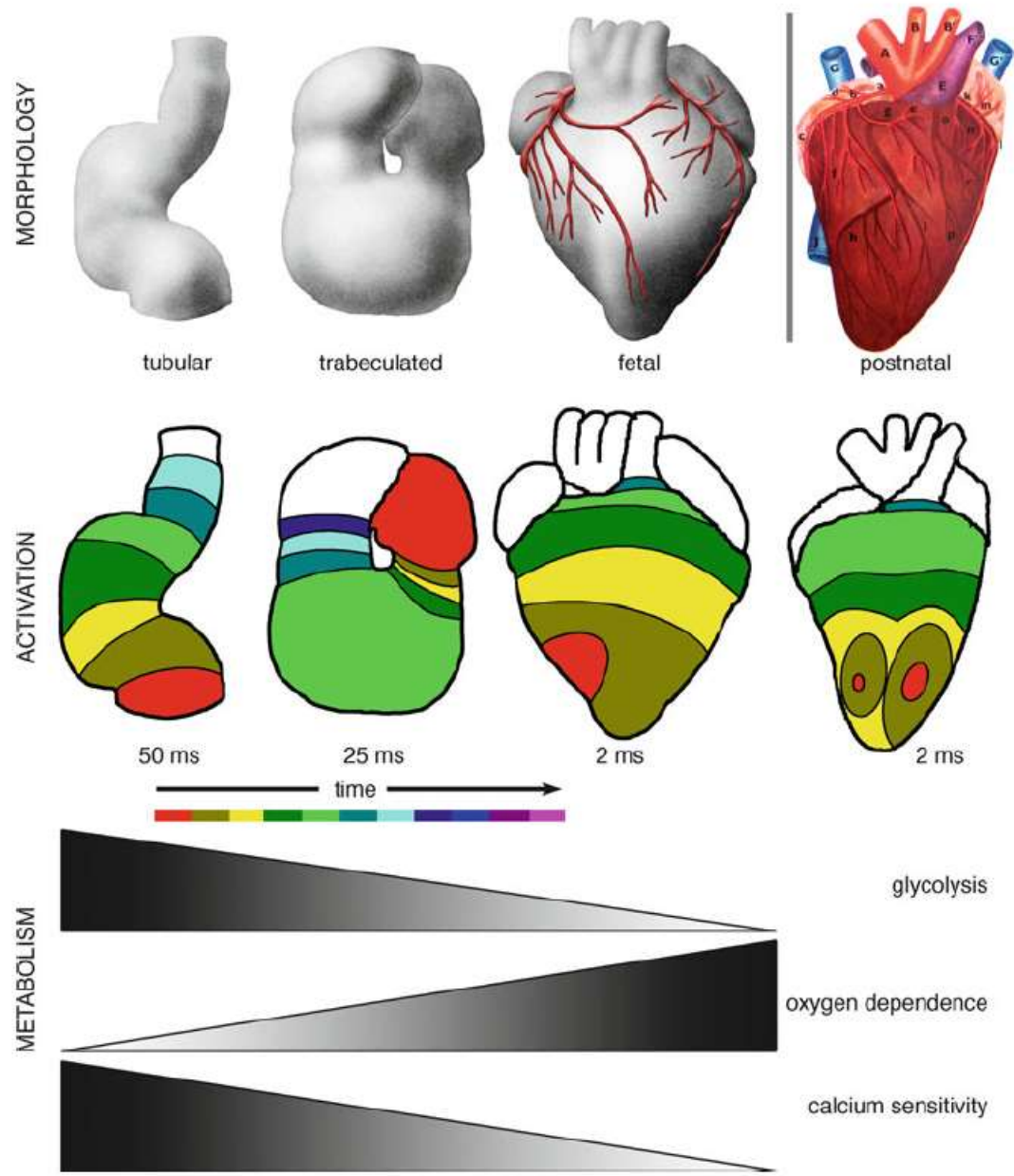


Fig. 7.1 Correlation with key phases of cardiac morphogenesis (*top row*) with activation patterns (*middle row*) and main developmental metabolic switches (*bottom*). Note that the metabolic switches are limited to the prenatal period, as postnatal development is not linear and presents frequently a biphasic pattern, Partially modified from (Sedmera 2011; Komarek et al. 1982)

Vrozené srdeční vady

- Poruchy trubice - cardia bifida (letální)
- Poruchy kličky - dextrokardie
- Poruchy septace – ASD - Atrial Septal Defect, VSD - Ventricular Septal Defect
- Poruchy výtokové části –
PTA - Persistent Truncus Arteriosus,
DORV - Double outlet right ventricle,
TGA – Transposition of Great Arteries
- Vady sdružené s poruchou laterality – HRHS, HLHS
- Faktory: genetika (Nkx2.5), vlivy prostředí (Eretinate),

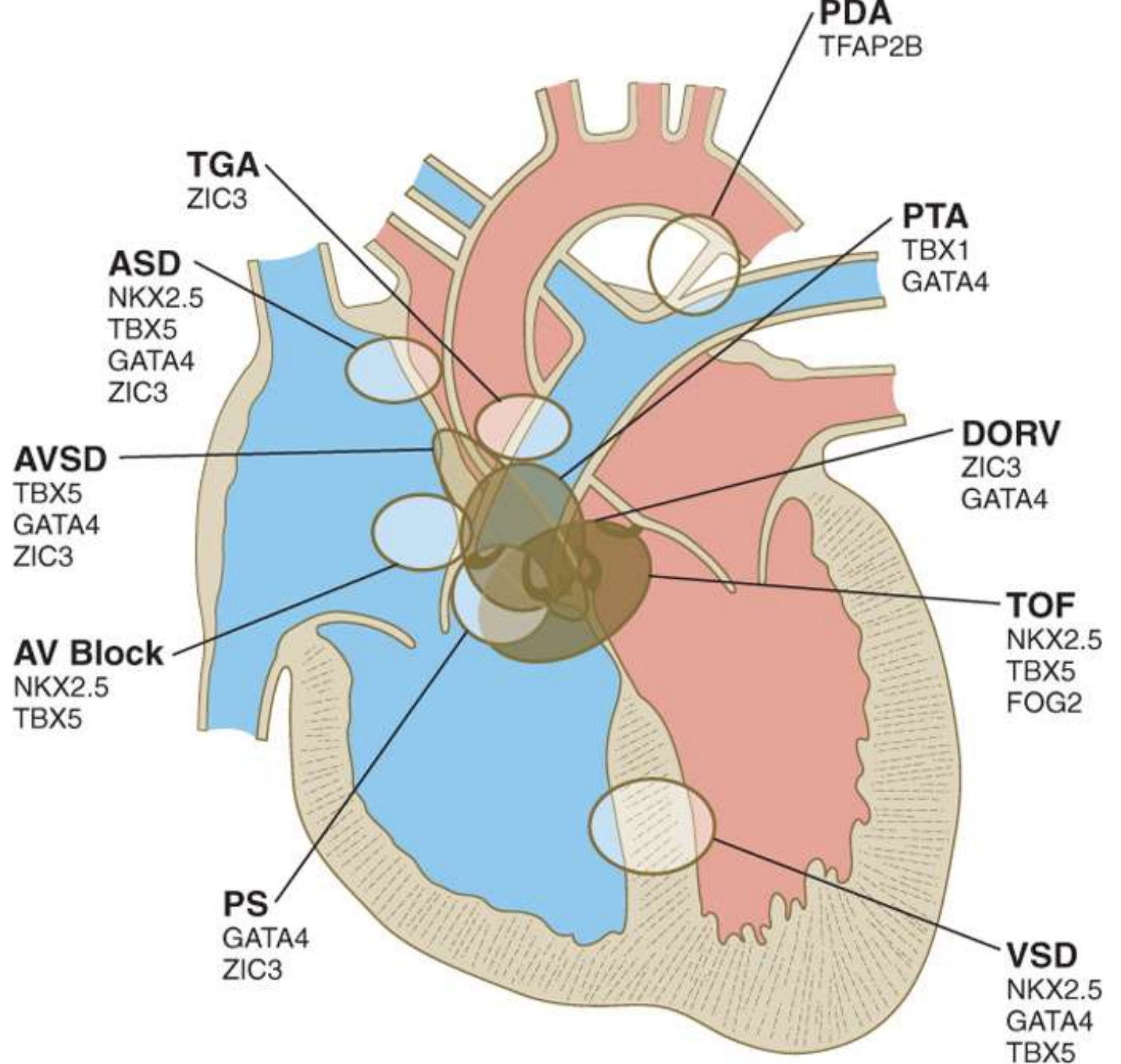
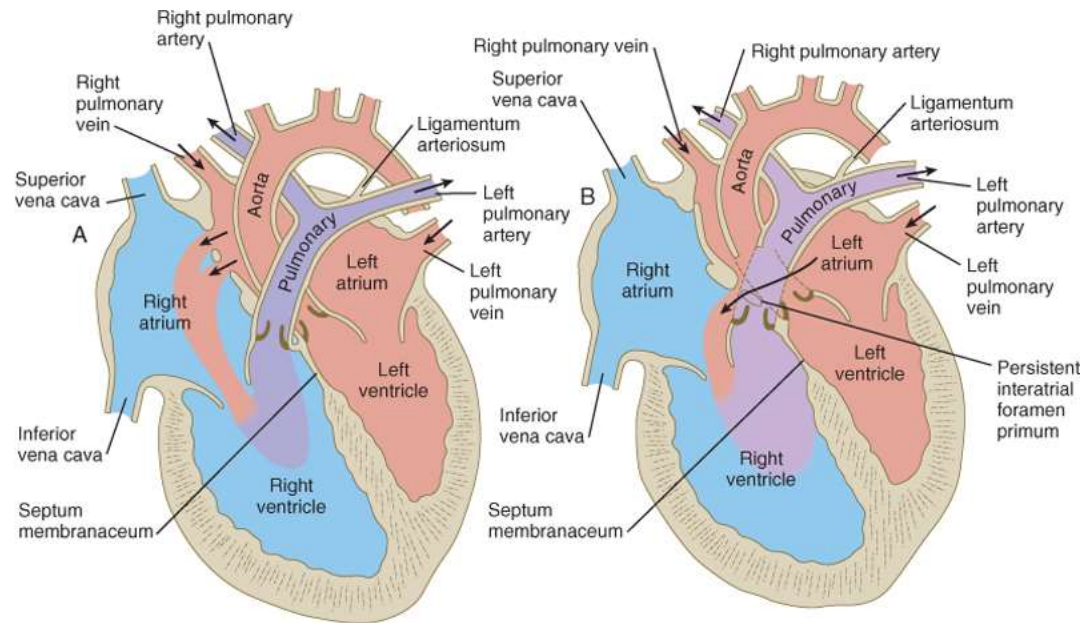


TABLE 13.1 Heart Development: Susceptible Stages for the Induction of Cardiac Birth Defects

Target Tissue	Cell Process	Normal Effect	Birth Defects
PHF [days 16–18]	Establishment of laterality and patterning	Formation of the four chambered heart	DORV, TGA, I-TGA, ASD, VSD, atrial isomerism, ventricular inversion, dextrocardia
Heart tube [days 22–28]	Genetic signaling cascade for normal looping	Looping	Dextrocardia
AVC endocardial cushions [days 26–35]	Cushion formation: cell proliferation and migration	Division of the AVC into left and right channels; formation of the mitral and tricuspid valves and the IVS	VSD, mitral and tricuspid valve defects (mitral insufficiency, tricuspid atresia); positioning and leaflet defects
SHF [days 22–28]	Splanchnic mesoderm ventral to the pharynx and signaling from neural crest cells	Lengthening and partitioning the outflow tract into aortic and pulmonary channels	Tetralogy of Fallot, TGA, pulmonary atresia and stenosis
Outflow tract [conotruncus] [days 36–49]	Neural crest cell migration, proliferation and viability	Formation of the conotruncal cushions for division of the outflow tract	Common truncus arteriosus and other outflow tract defects
Aortic arches [days 22–42]	Neural crest cell migration, proliferation and viability	Patterning the arches into the great arteries	Anomalous right pulmonary artery; IAA type B

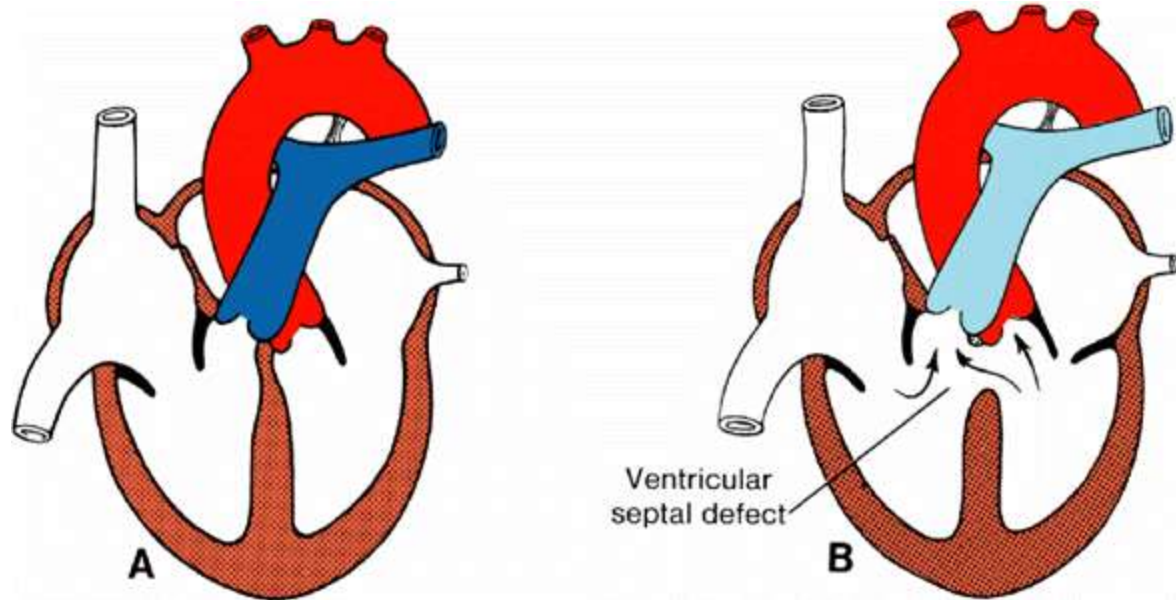
Days give an approximate estimation of periods of vulnerability and are calculated from the time of fertilization. PHF, primary heart field; DORV, double outlet right ventricle; TGA, transposition of the great arteries; I-TGA, left transposition of the great arteries; ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect; AVC, atrioventricular canal; IVS, interventricular septum; SHF, secondary heart field; IAA, interrupted aortic arch.

Atrial Septal Defect vysoký a nízký typ

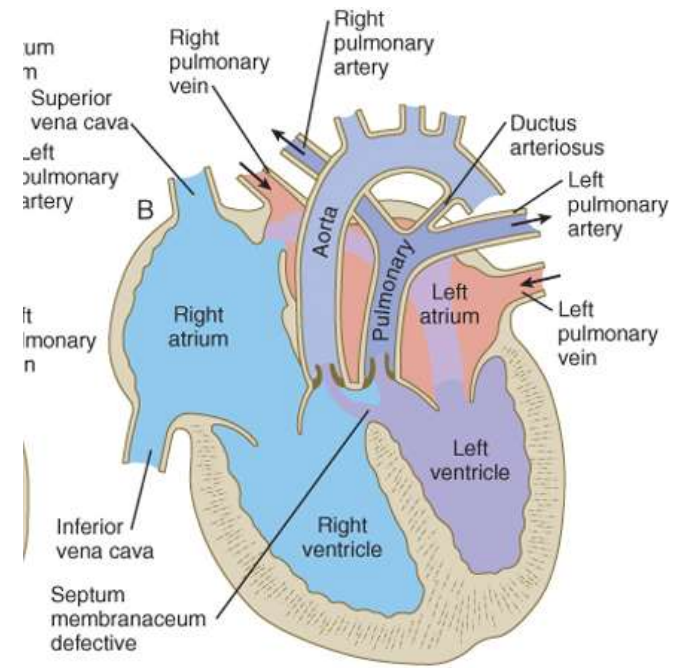


Carlson: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Ventricular Septal Defect

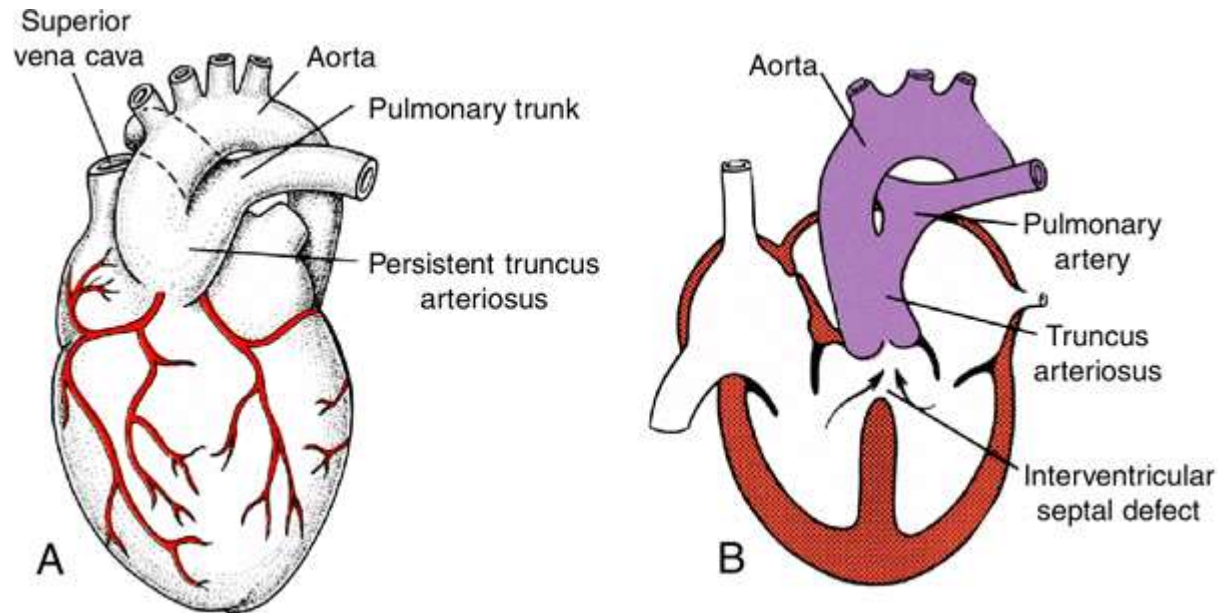


Persistující Ductus Arteriosus

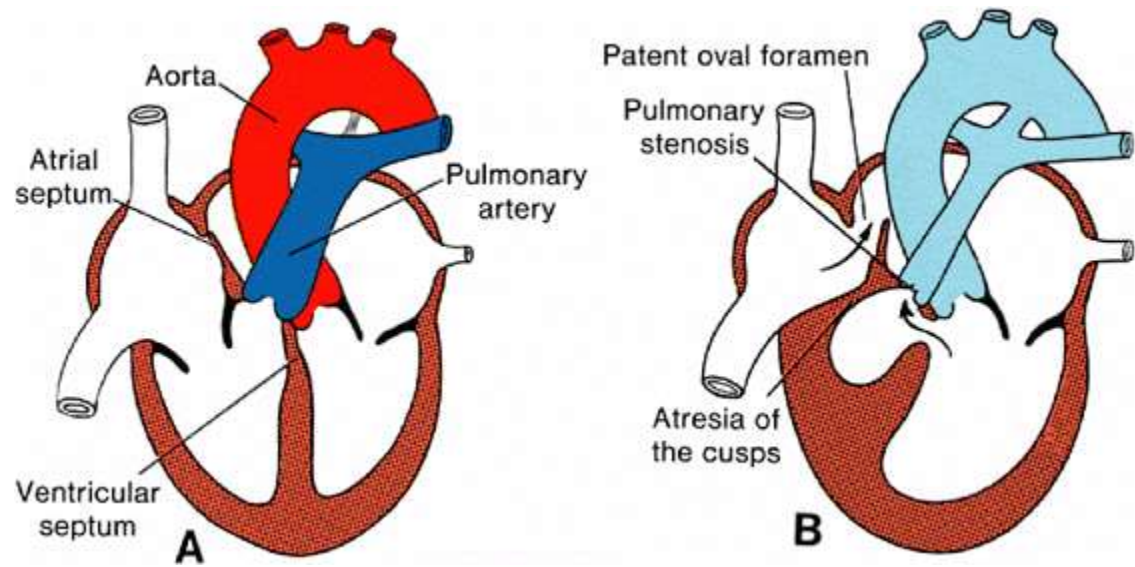


© Developmental Biology, 4th Edition.
© W. H. Freeman and Company, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

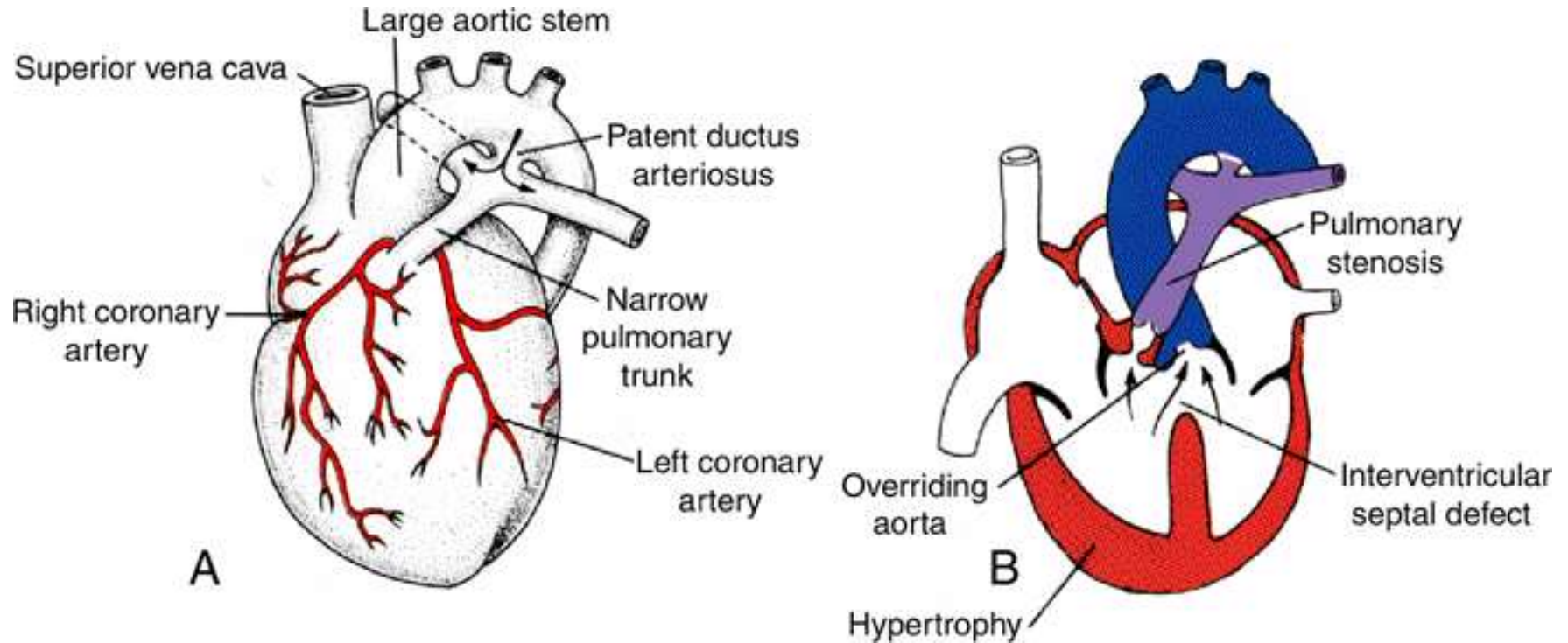
Perzistující Truncus Arteriosus



Tricuspid atresia



Fallová tetralogie



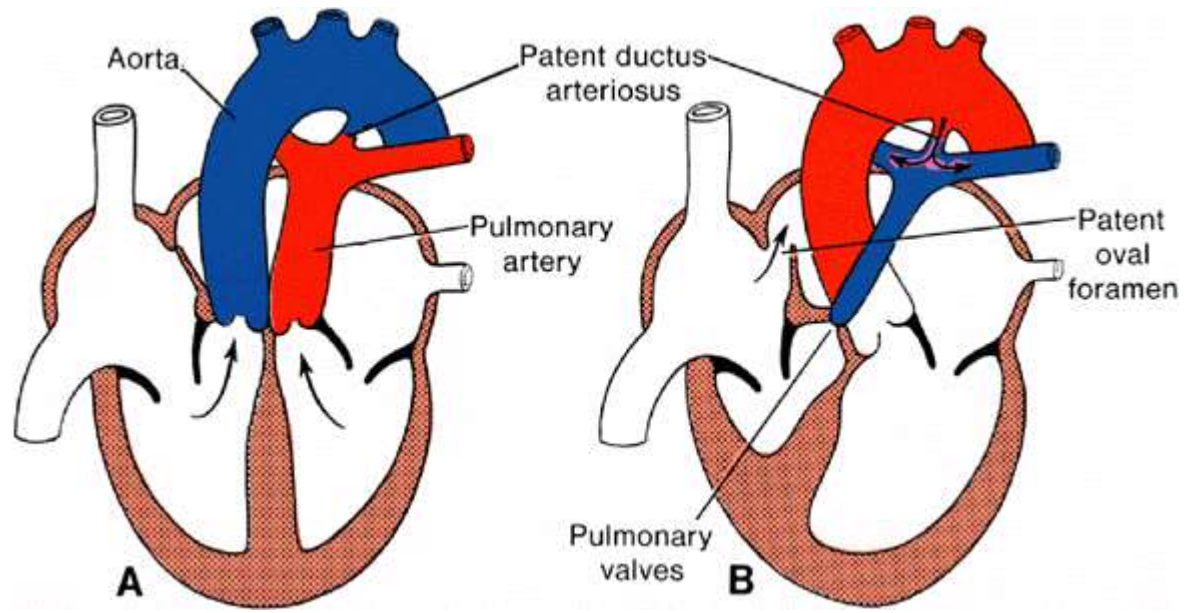
Stenosis a. pulmonalis

Nasedající aorta

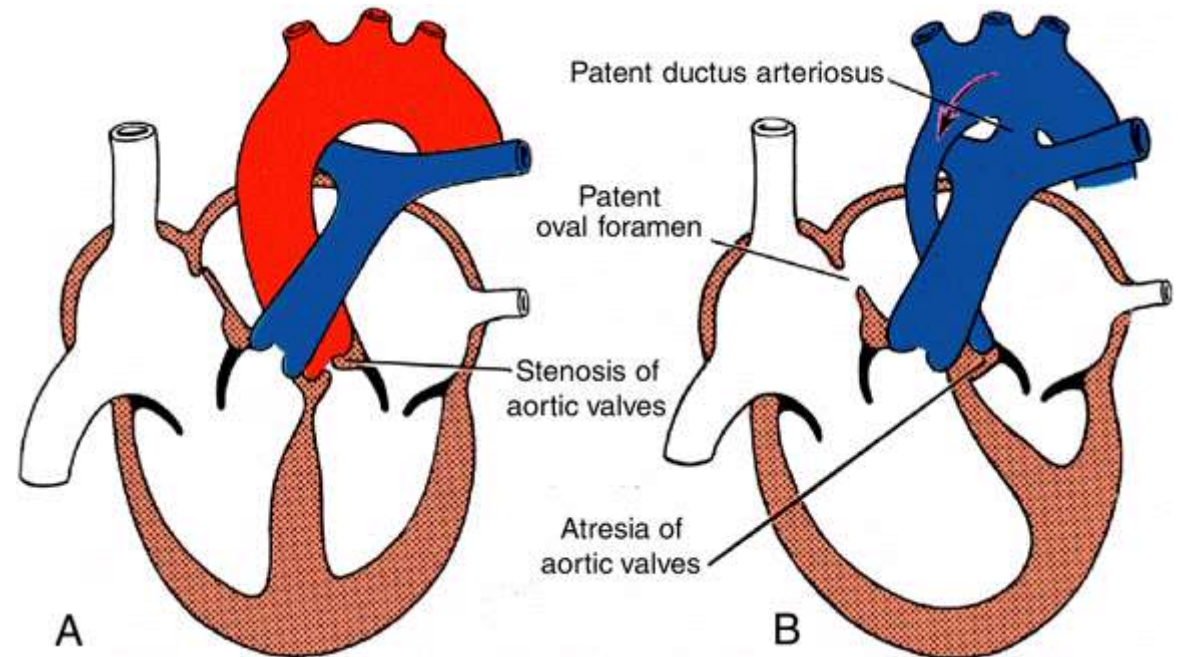
VSD

hypertrofie RV

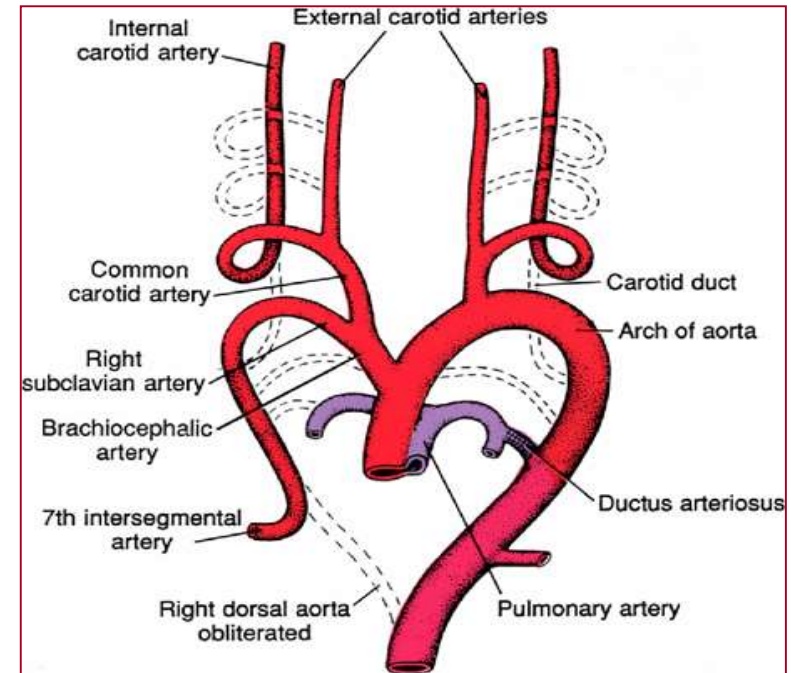
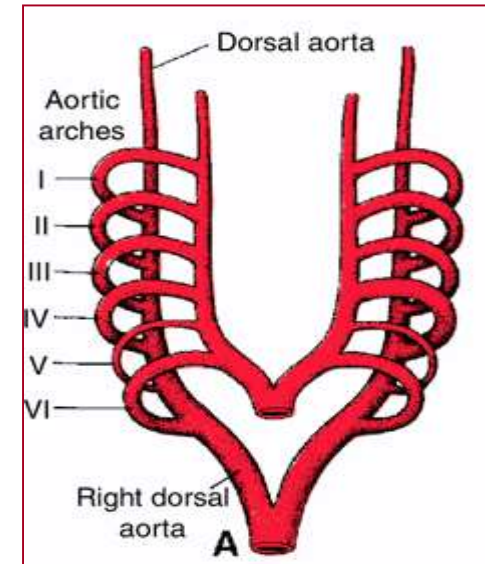
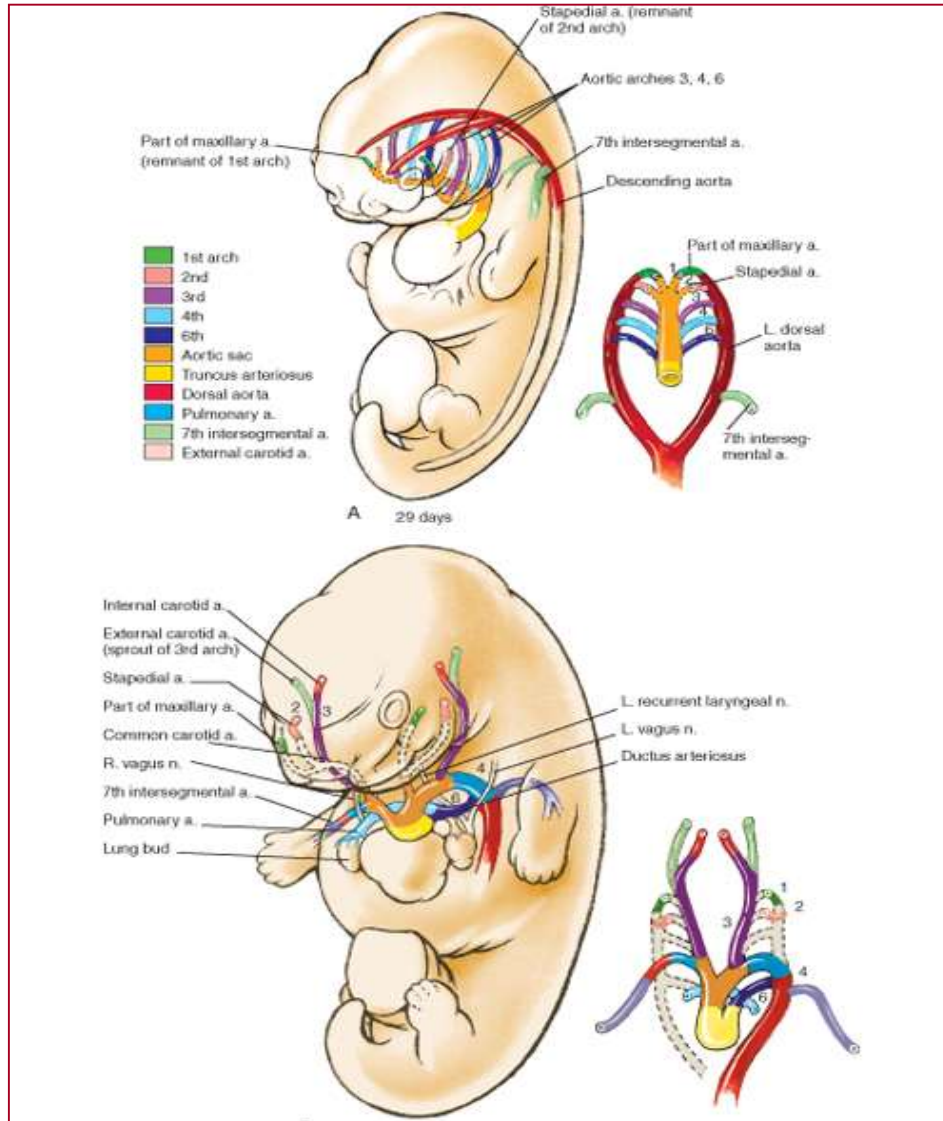
HRHS
hypoplastic right
heart syndrome

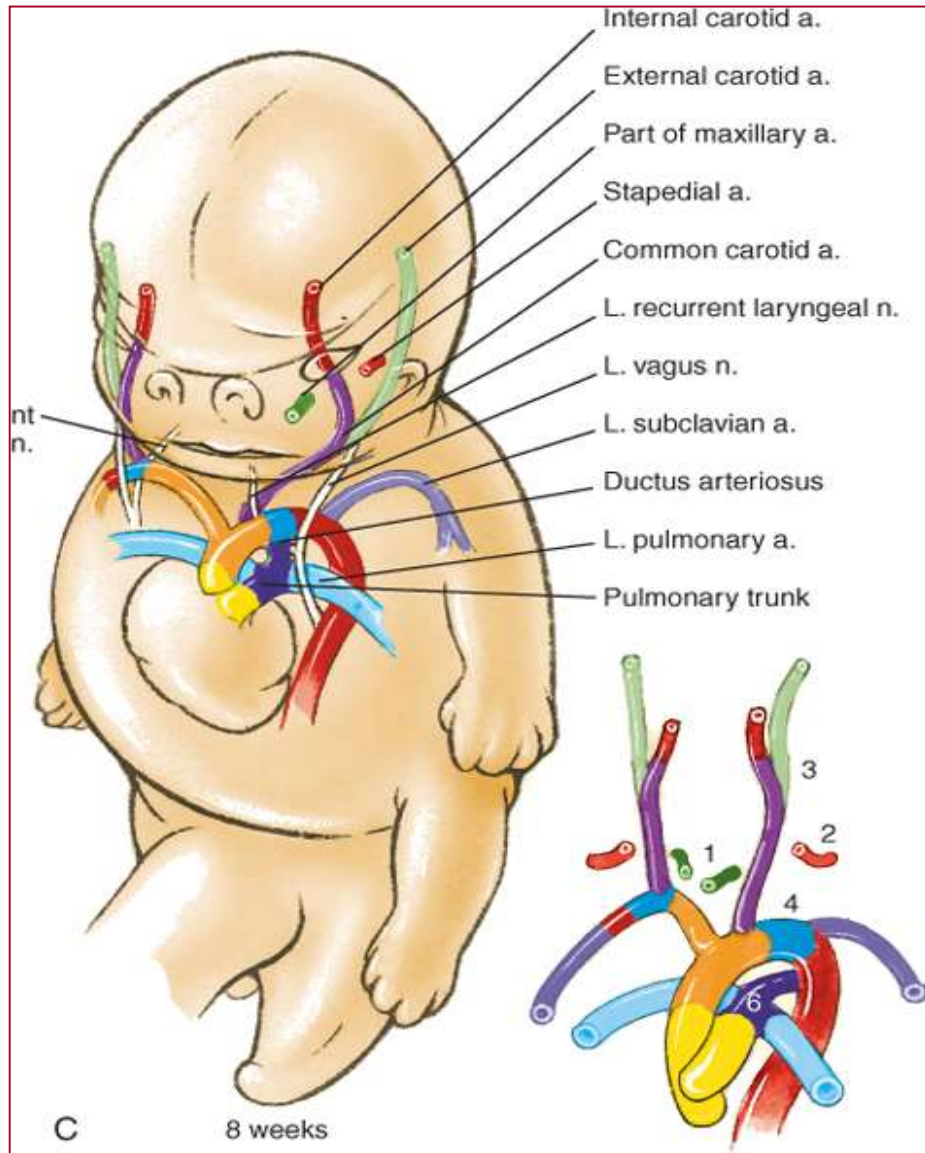


HLHS
hypoplastic left
heart syndrome



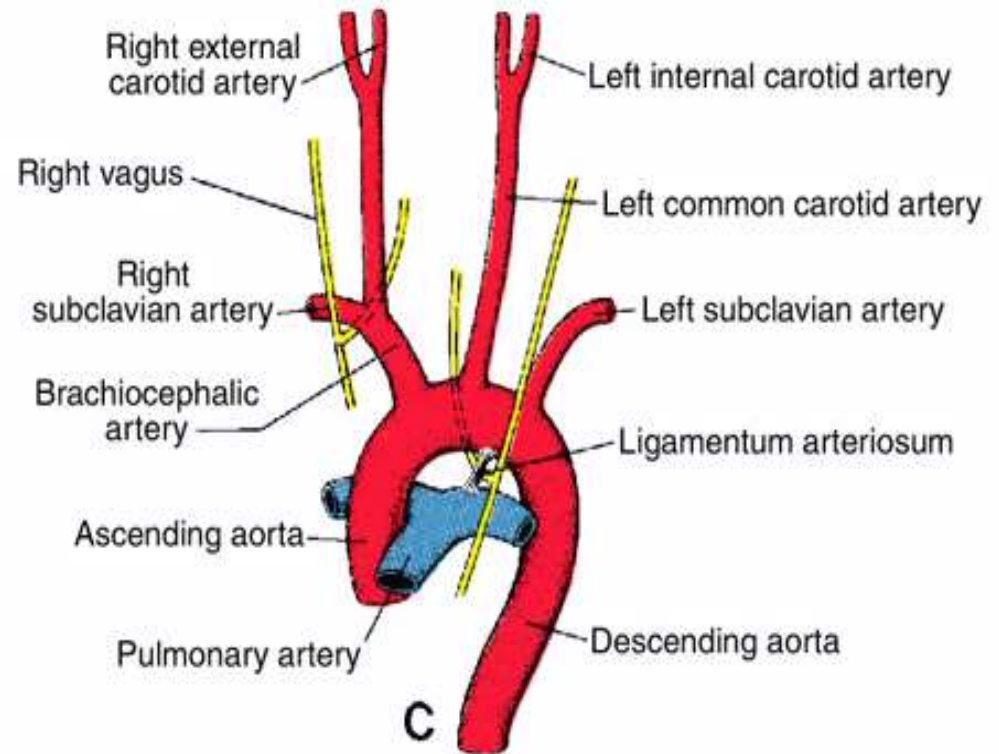
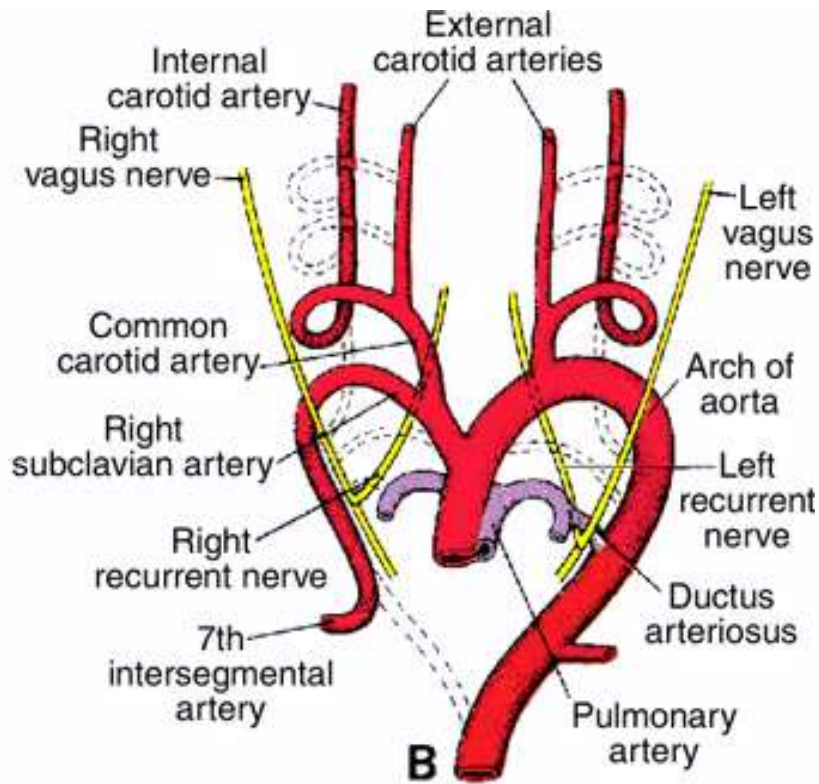
Vývoj aortálních oblouků (cév žaberních oblouků).

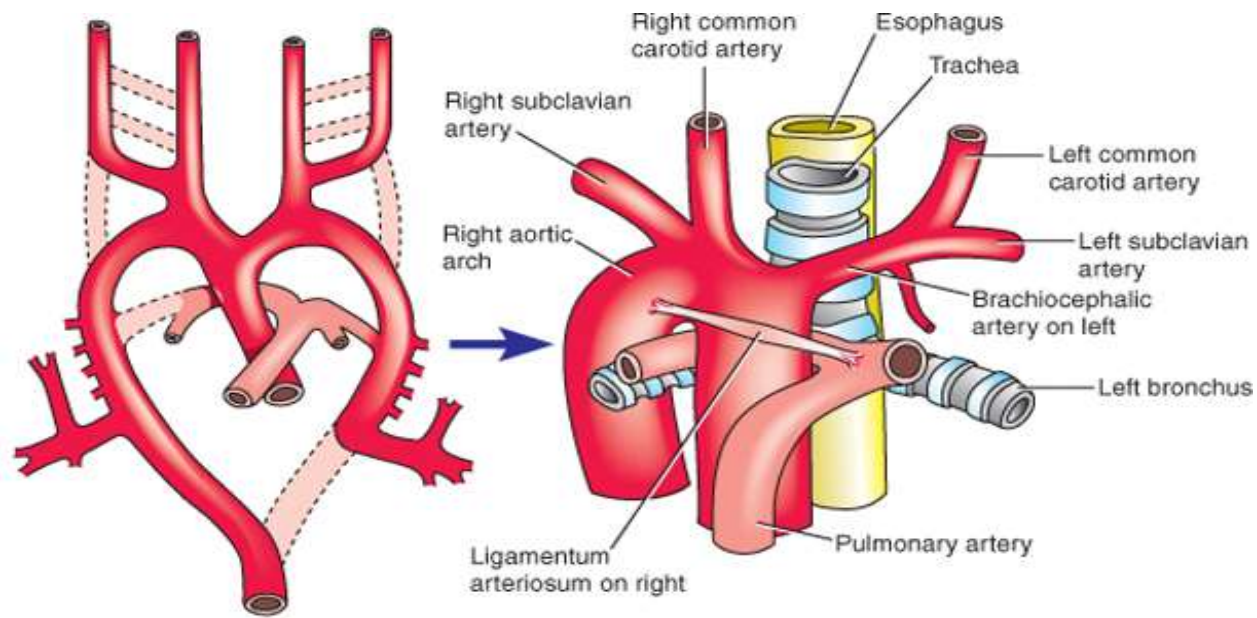




	Deriváty aortálních oblouků
I	a. maxillaris
II	a. hyoidea, a. stapedia
III	a. carotis communis, první úsek a. carotis interna
IV	oblouk aorty od a. carotis communis po a. subclavia sin.
	a. subclavia dx.(proximální úsek)
VI	a. pulmonalis sin., ductus arteriosus
	a. pulmonalis dx.

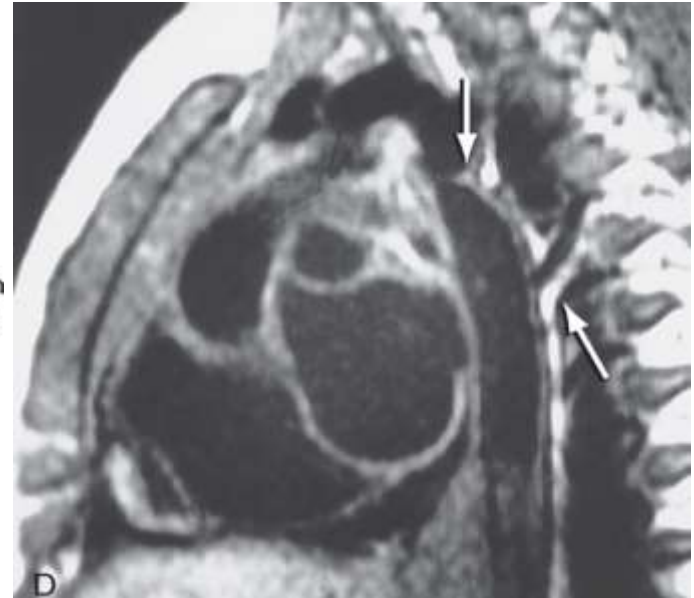
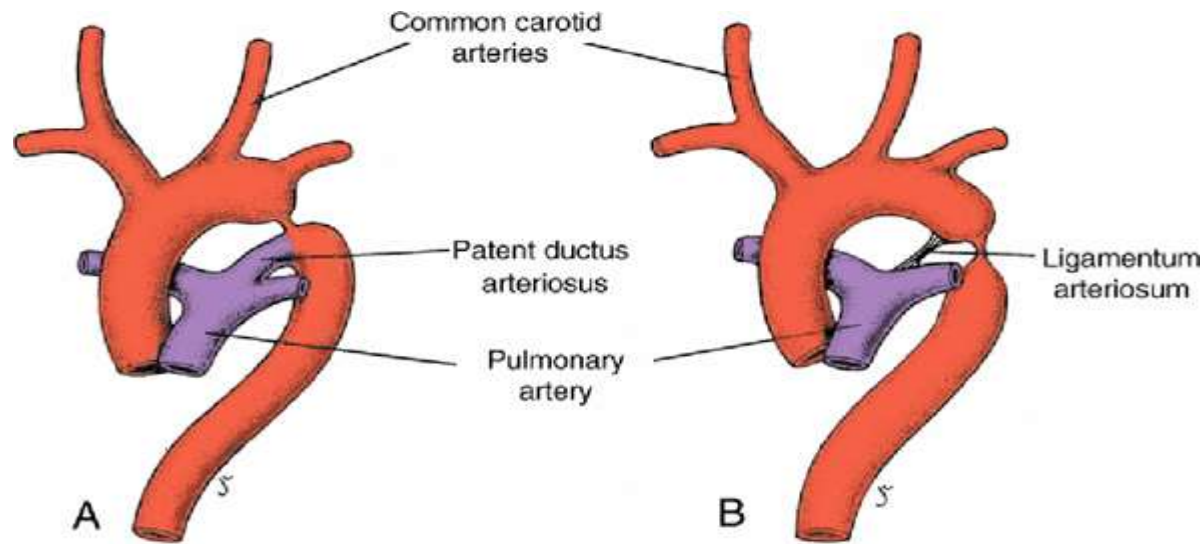
Při vývoji aortálních oblouků je jedna z větví n. vagus stažena kaudálně do hrudníku a otáčí se pak zpět na krk jako n. laryngeus recurrens, jeho průběh je pravo-levě asymetrický





Arcus aortae dexter, pravý aortální oblouk, vzniká tak, že levý 4. oblouk a levá dorsální aorta jsou obliterovány a nahrazeny odpovídajícími cévami na pravé straně. Pokud ligamentum arteriosum leží na levé straně a prochází za jícnem, může působit polykací obtíže.



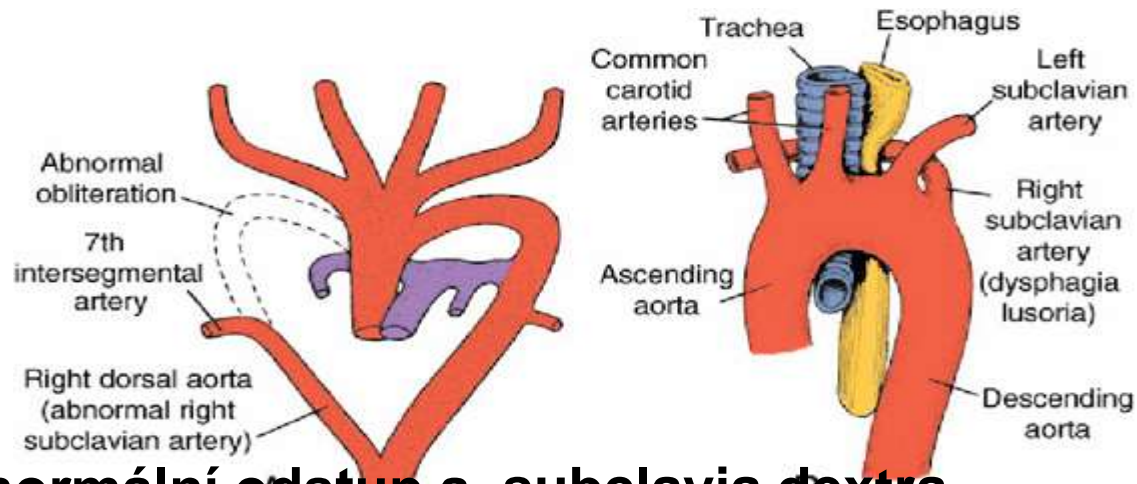


Koarktace aorty (3,2/10 000), lumen aorty je před odstupem levé a. subclavia významně zúžené. Podle vztahu k zúžení k ductus arteriosus, rozlišujeme **preduktový** a **postduktový typ**.

Příčinou je primárně abnormální utváření tunica media následované proliferací tunica intima.

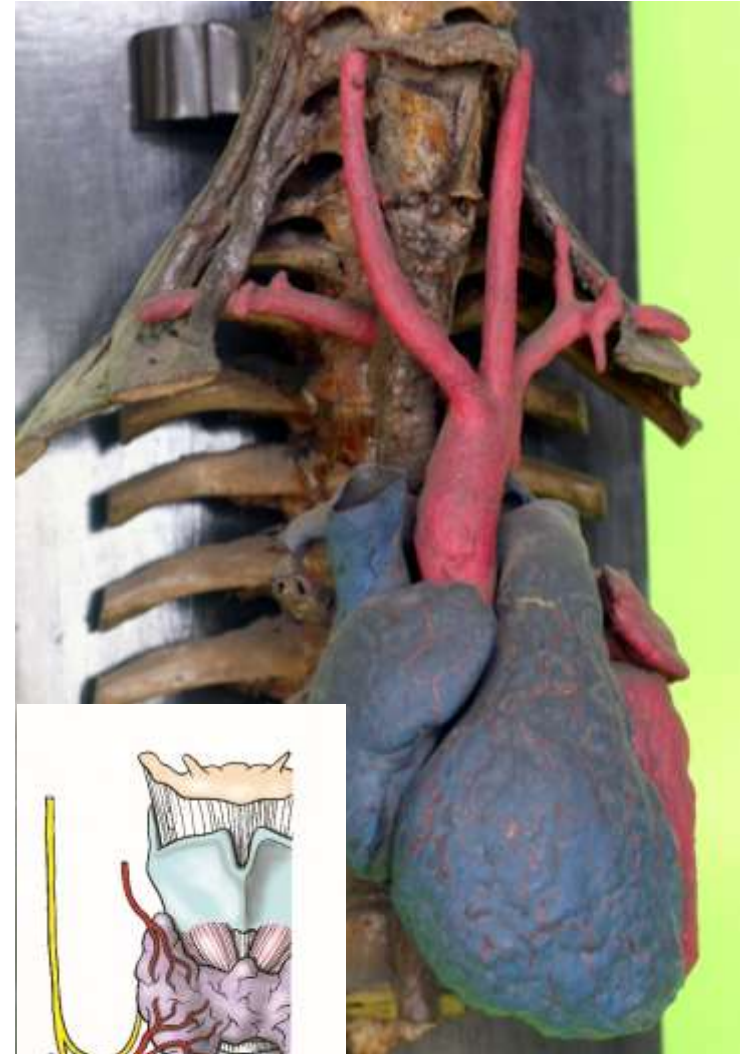
Preduktový typ - persistuje ductus arteriosus.

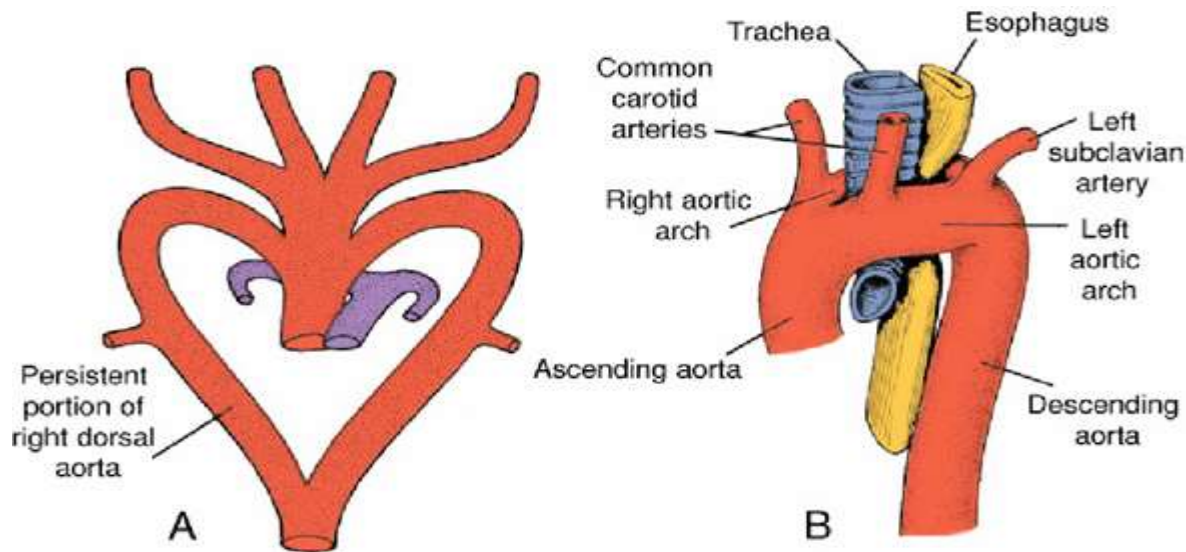
Postduktový typ, častěji - ductus arteriosus zpravidla obliterovaný. Kolaterální oběh mezi proximální a distální částí aorty přes rozšířené aa. intercostales a aa. thoracicae internae, čímž je zásobena dolní část těla.



Abnormální odstup a. subclavia dextra

(a. lusoria) - tvořen distální částí pravé dorsální aorty a 7. intersegmentové tepny. Čtvrtý aortální oblouk vpravo a proximální část pravé dorsální aorty jsou obliterované. Se zkrácením aorty mezi a. carotis comm. sin. a a. subclavia sin., vzniká abnormální odstup a. subclavia dx. Céva ve střední čáře jde za jícnem, aby dosáhla až k pravé paži. Obvykle nepůsobí obtíže při polykání nebo při dýchání (dysphagia lusoria). Protože chybí normální průběh a. subclavia dx., která by stáhla n. laryngeus rec. kaudálně, bývá přítomen n. laryngeus non-recurrens





Při zdvojeném oblouku aorty, **arcus aortae duplex**, persistuje pravá dorsální aorta mezi odstupem 7. intersegmentové tepny a jejím spojením s levou dorsální aortou.

Cévní prstenec obklopuje tracheu a jícnem, společně komprimuje tyto struktury a působí obtíže při dýchání a polykání.

Angiogenní buňky a obecné mechanismy tvorby cév

Ondřej Naňka

Anatomický ústav 1. LF UK

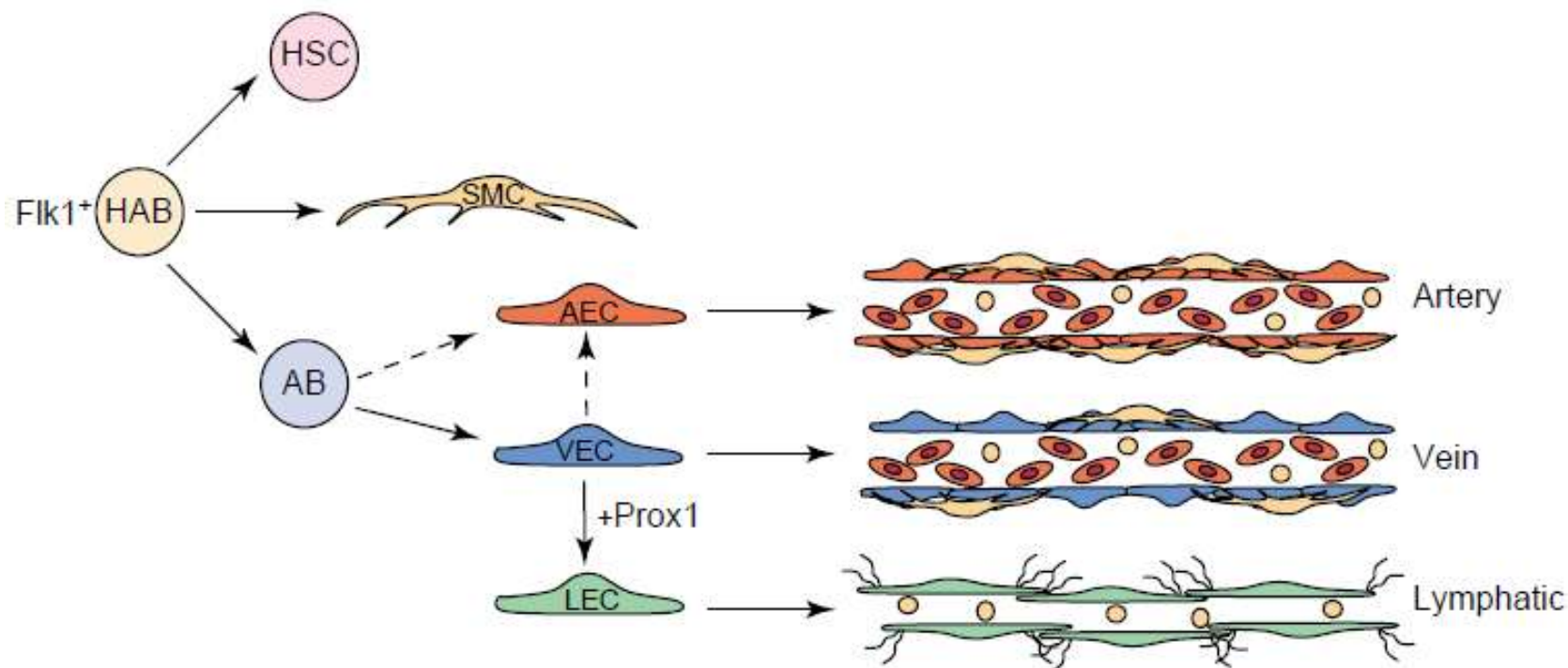
Původ endotelových buněk

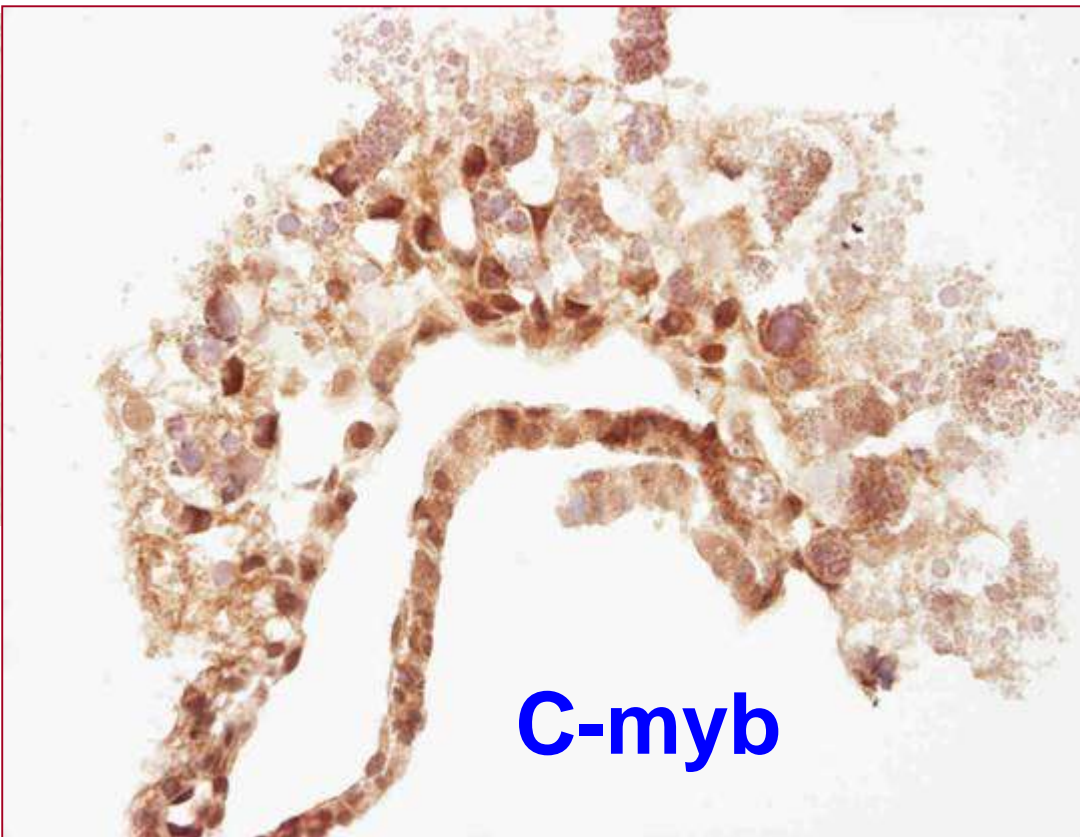
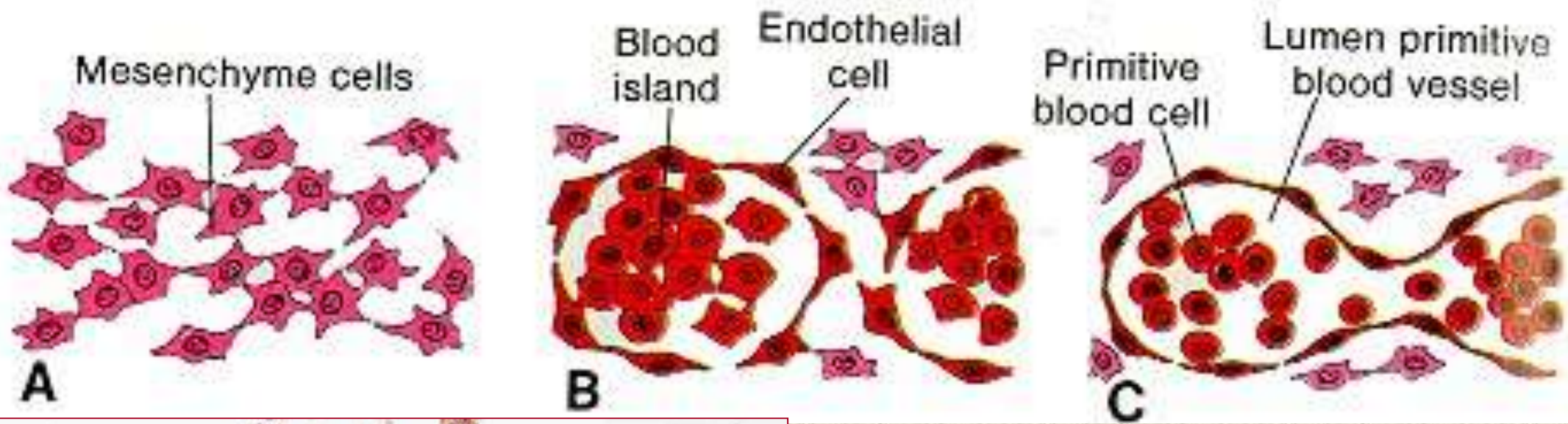
1. mesenchymová prekursorová buňka

(hemangioblast, primární angioblast, determinace před gastrulací - FGF)

Lokalizace:

- extraembryonální mesoderm - stěna žloutkového vaku
- intraembryonální mesoderm - somity, splanchnopleura
- alantois ?





**Extraembryonální
krvetořba v krevnřch
ostrřvcřch**

**tvorba cřv *de novo* se
oznařuje jako
vaskulogenese**

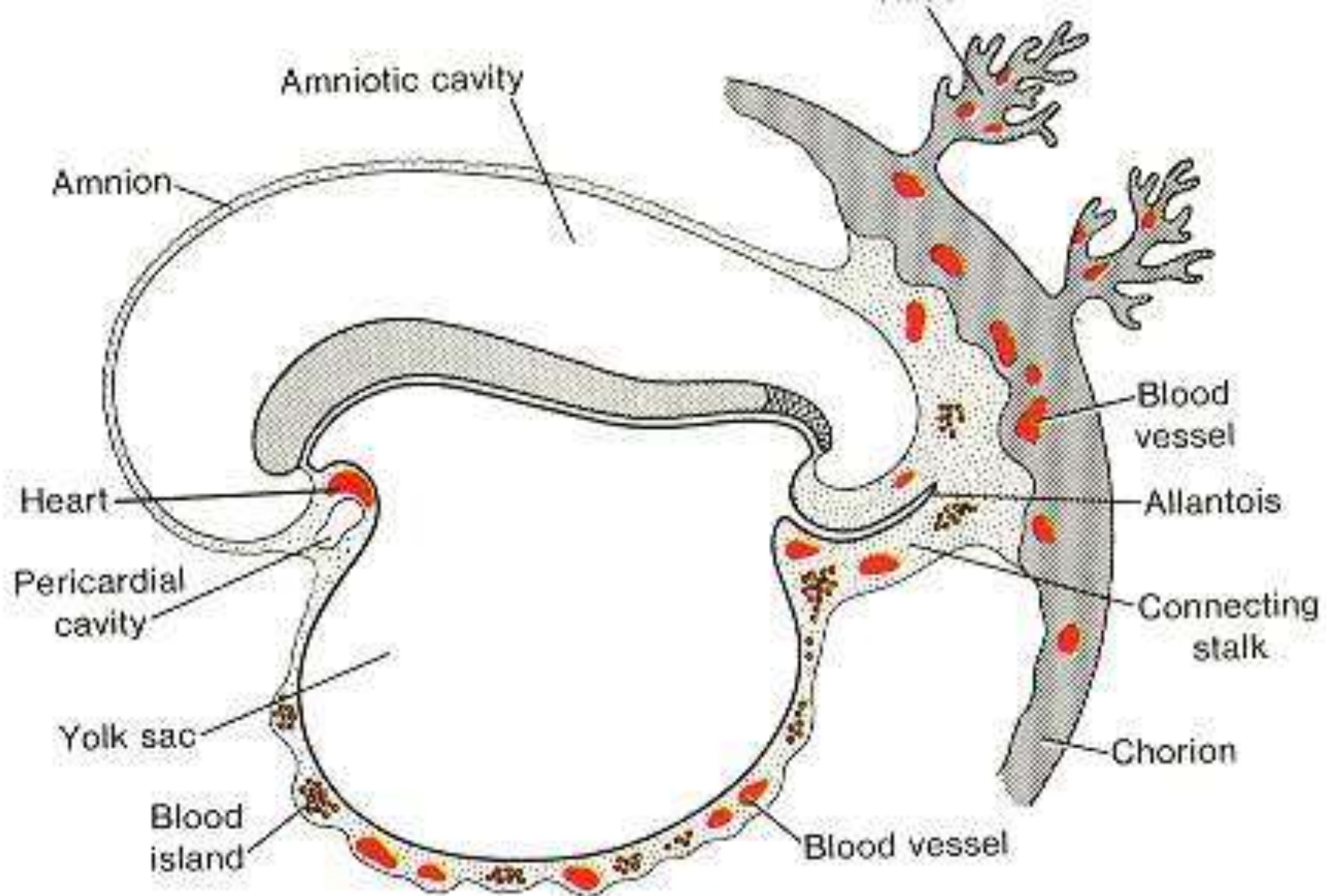
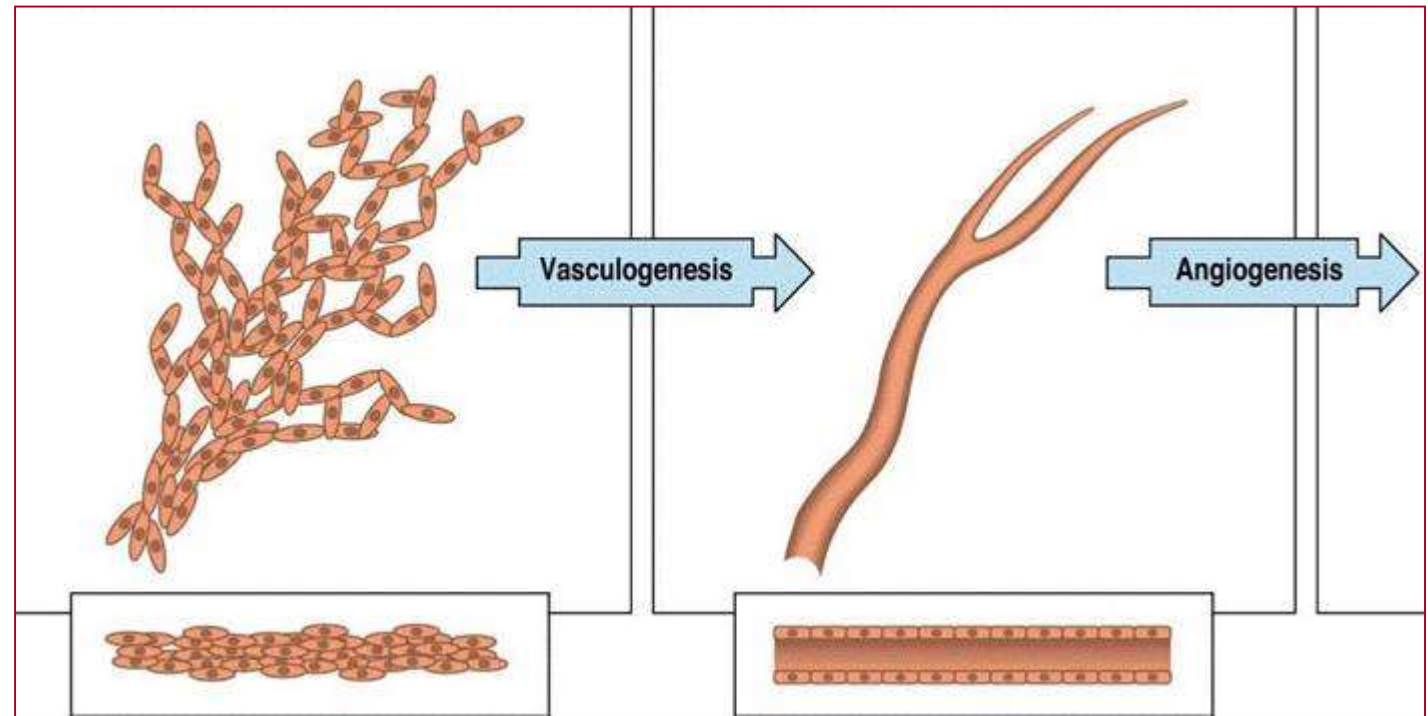
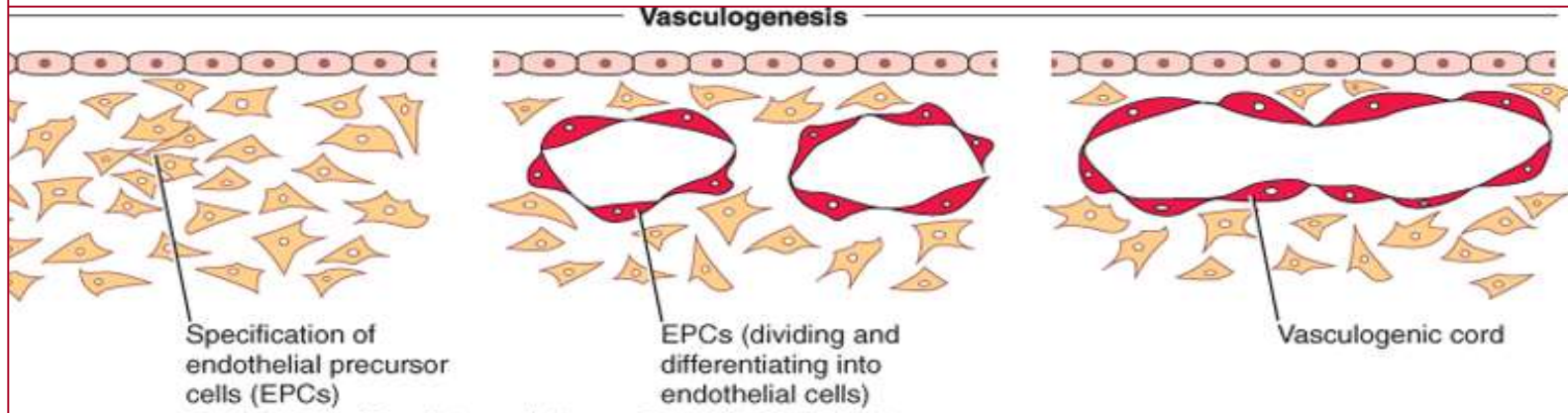
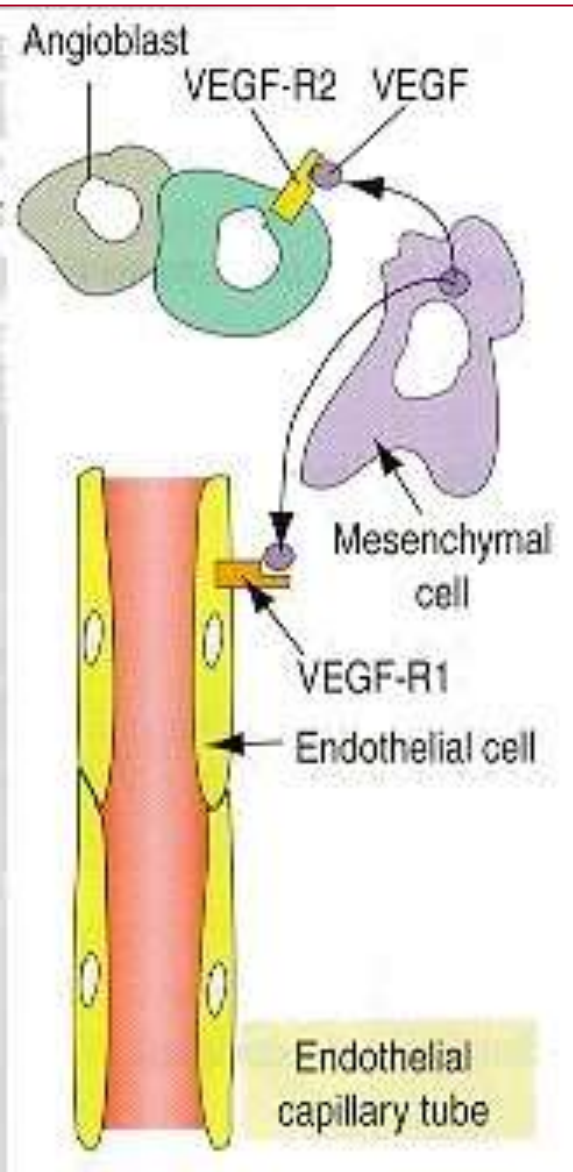


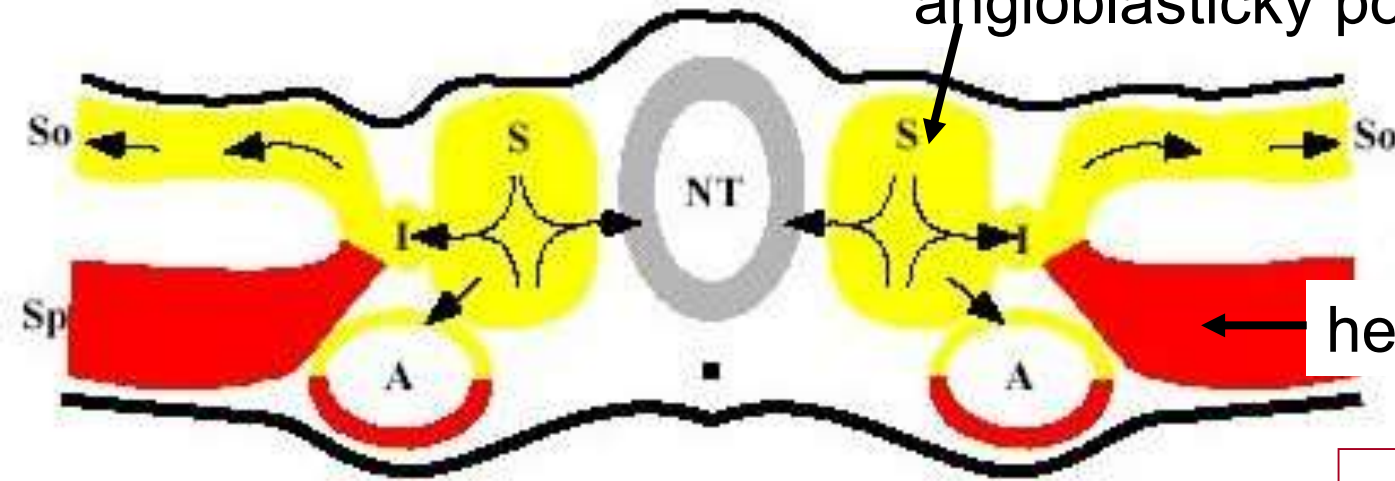
Figure 5-13. Extraembryonic blood vessel formation in the villi, the chorion, the connecting stalk, and the wall of the yolk sac in a presomite embryo of approximately 19 days.

Mechanismy tvorby cév

Vaskulogenese

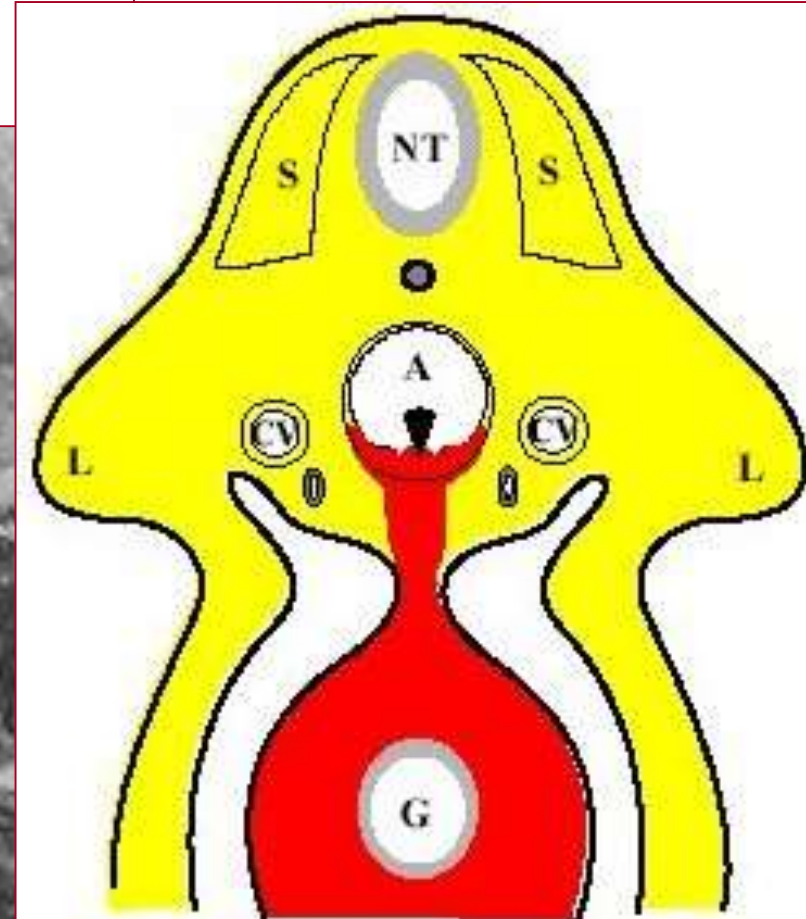
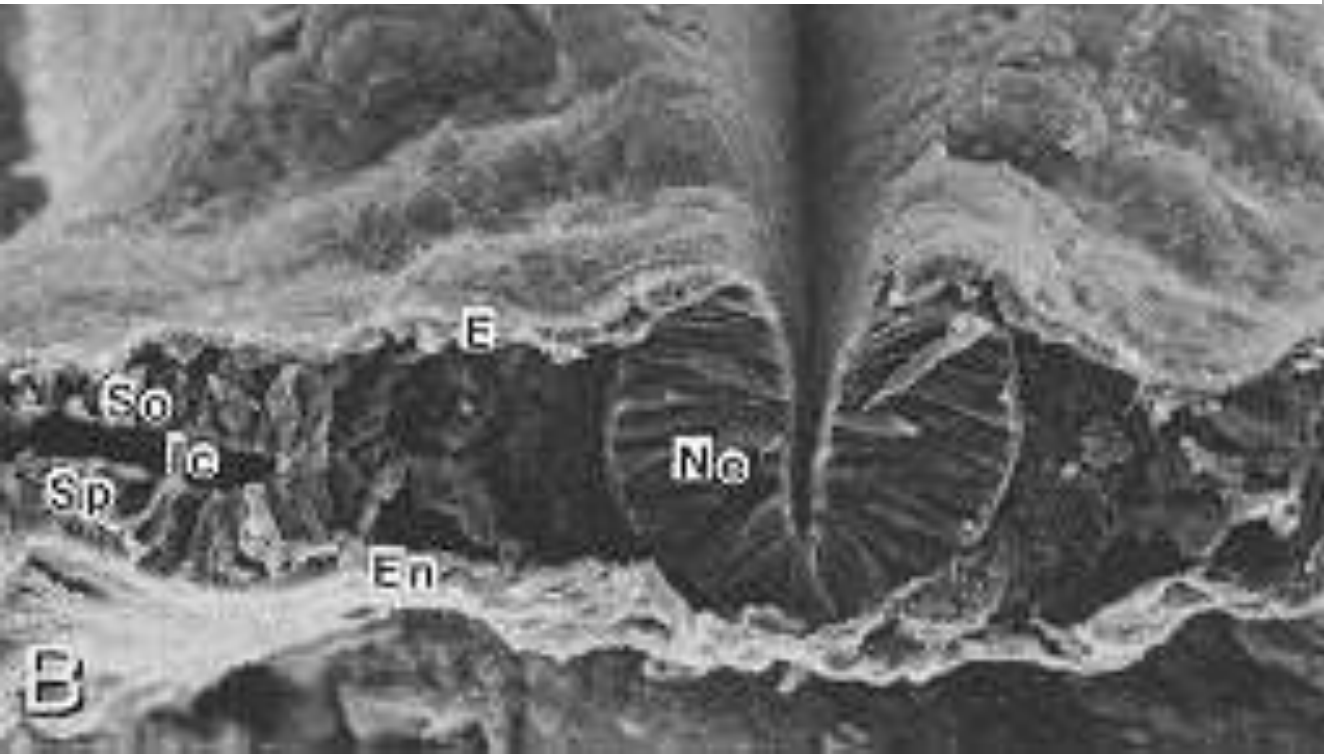


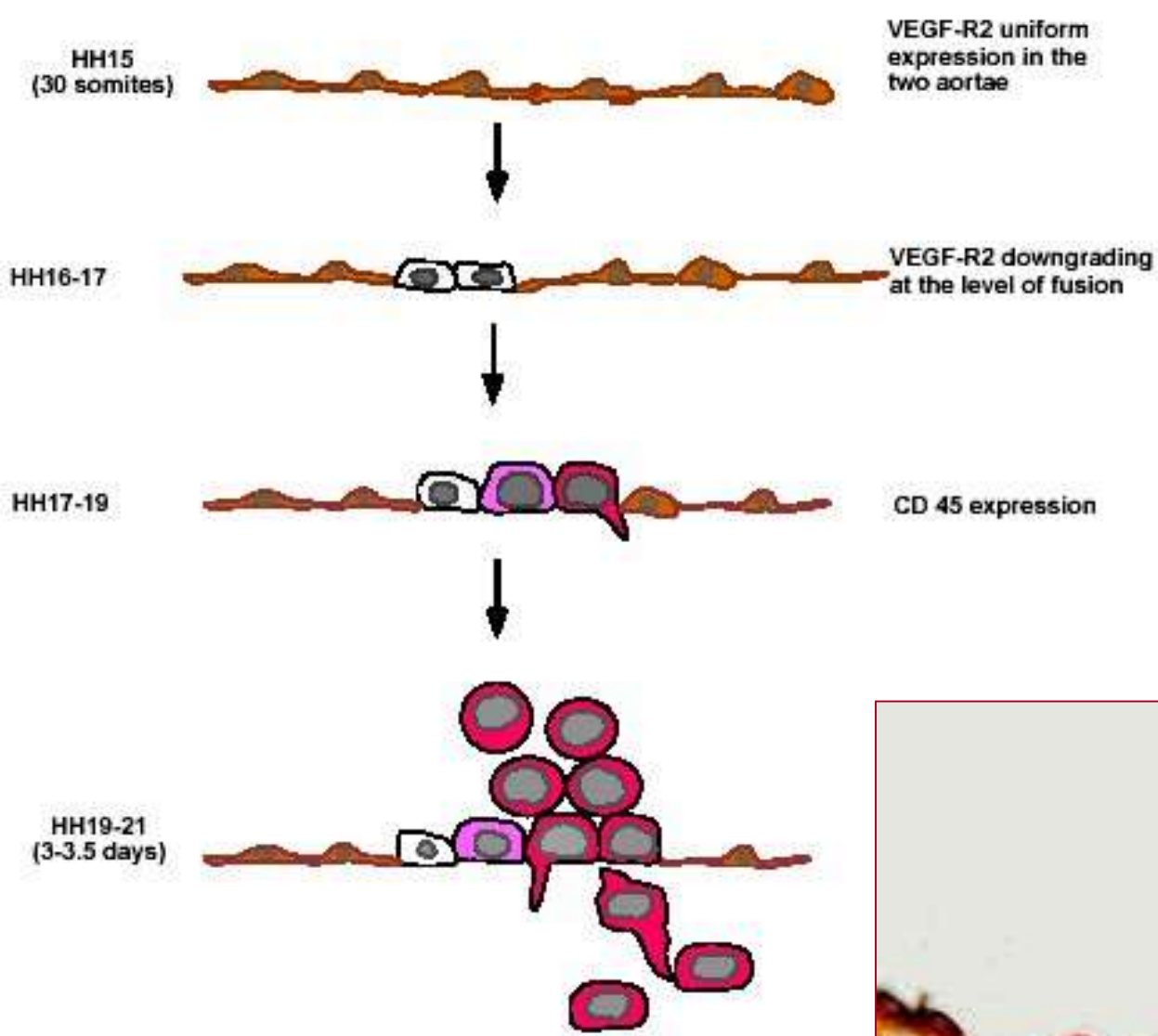
angioblastický potenciál



hemangioblastický potenciál

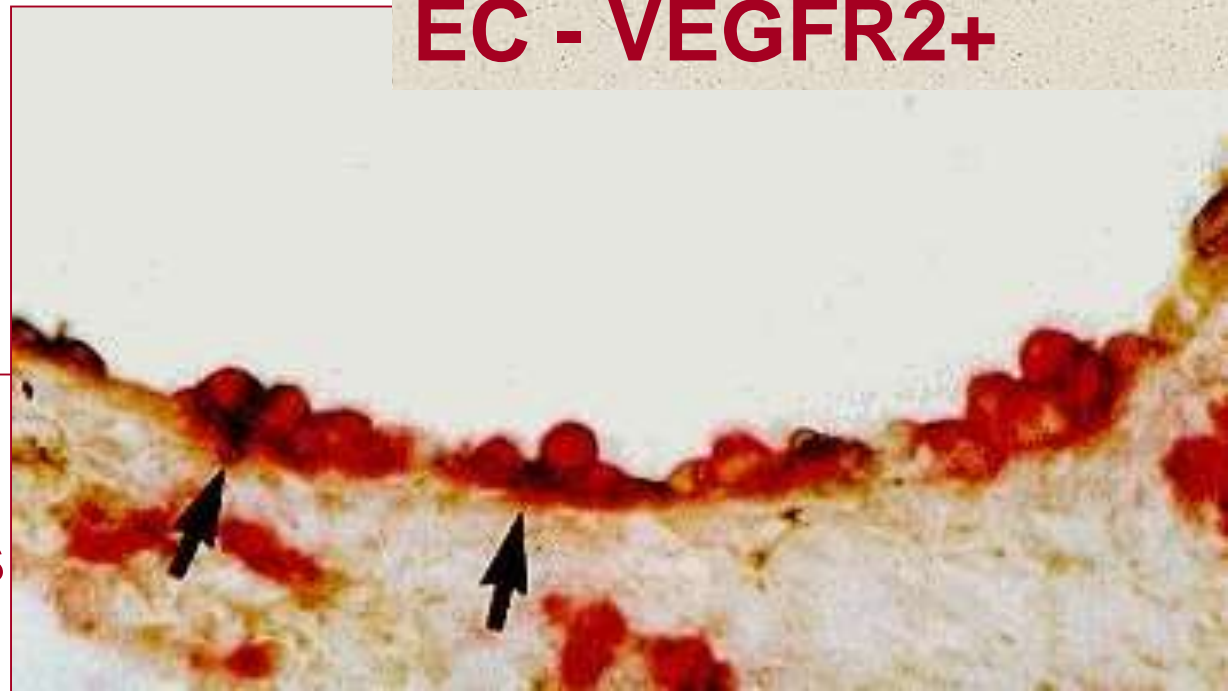
Intraembryonální tvorba cév

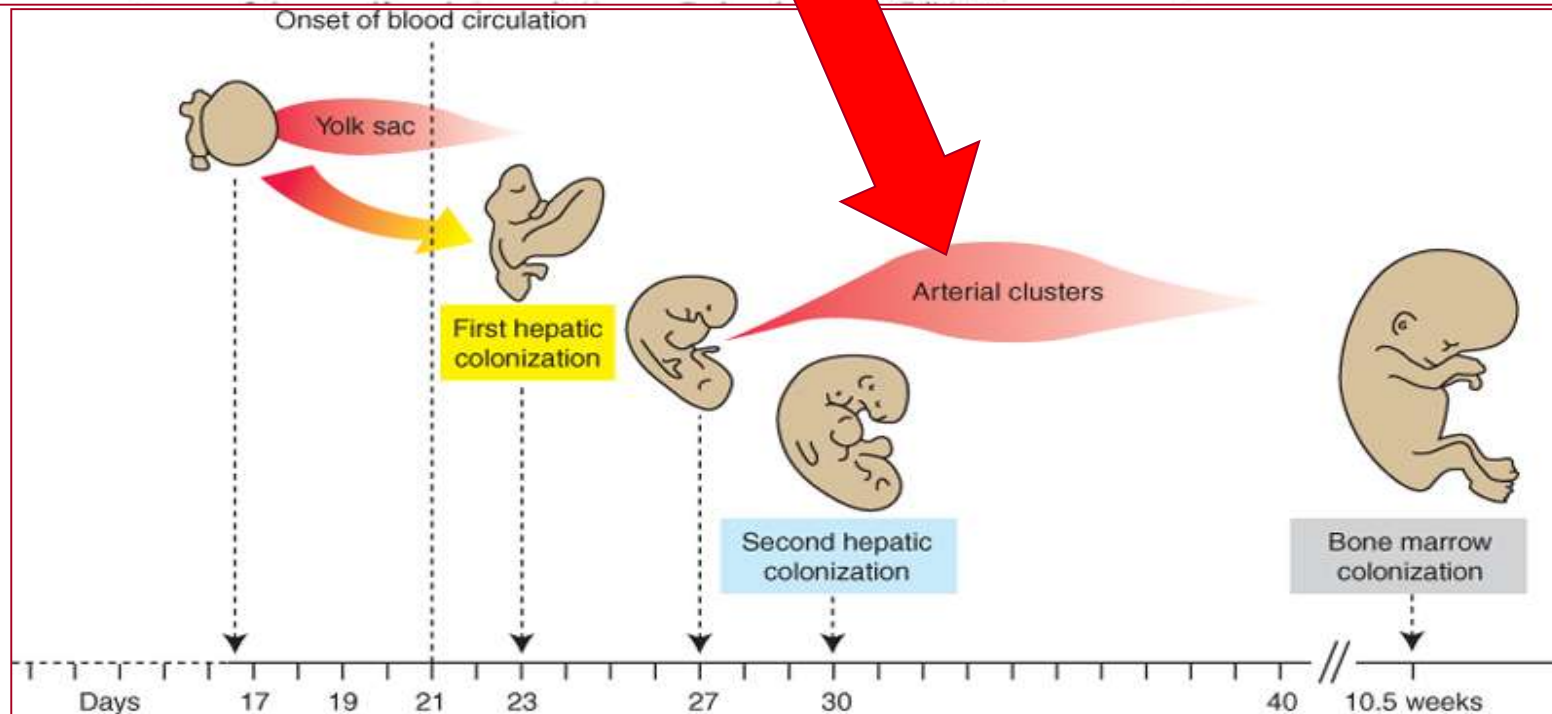
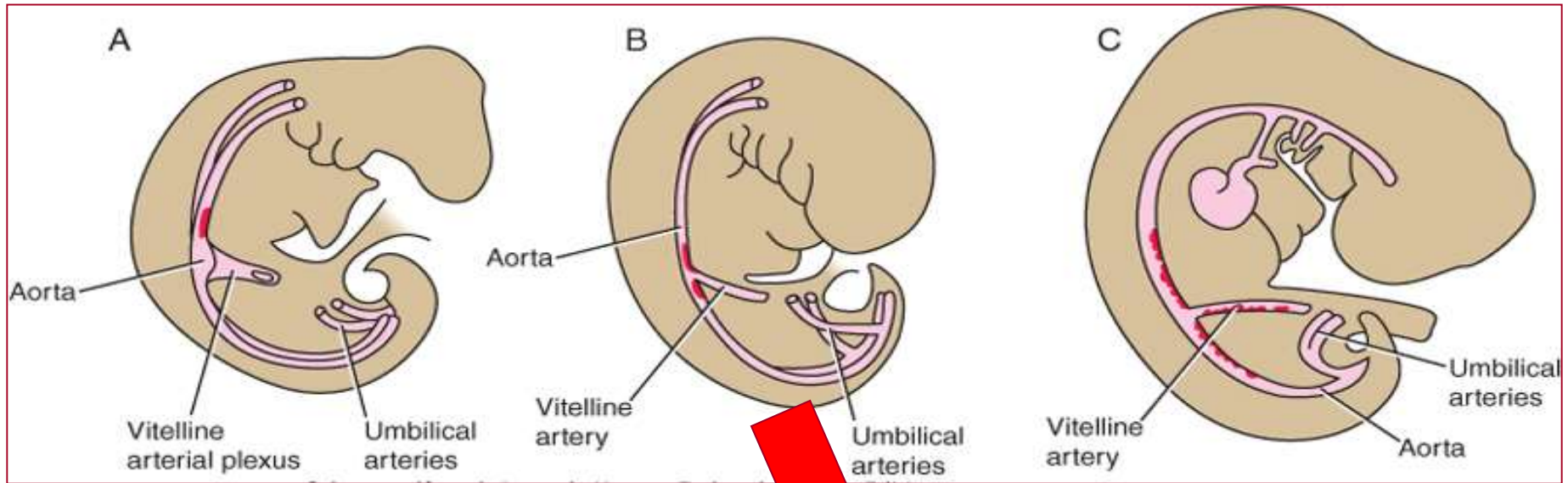




Ventrální stěna aorty je jedním ze zdrojů krvetvorných endotelových i buněk
HC - CD 45 +
EC - VEGFR2+

u myši a u člověka oblast aorta-gonada-mesonephros (AGM region)





Zdroje hematopoetických buněk během embryonálního vývoje

Angiogenesis – tvorba cév z již existujících cév

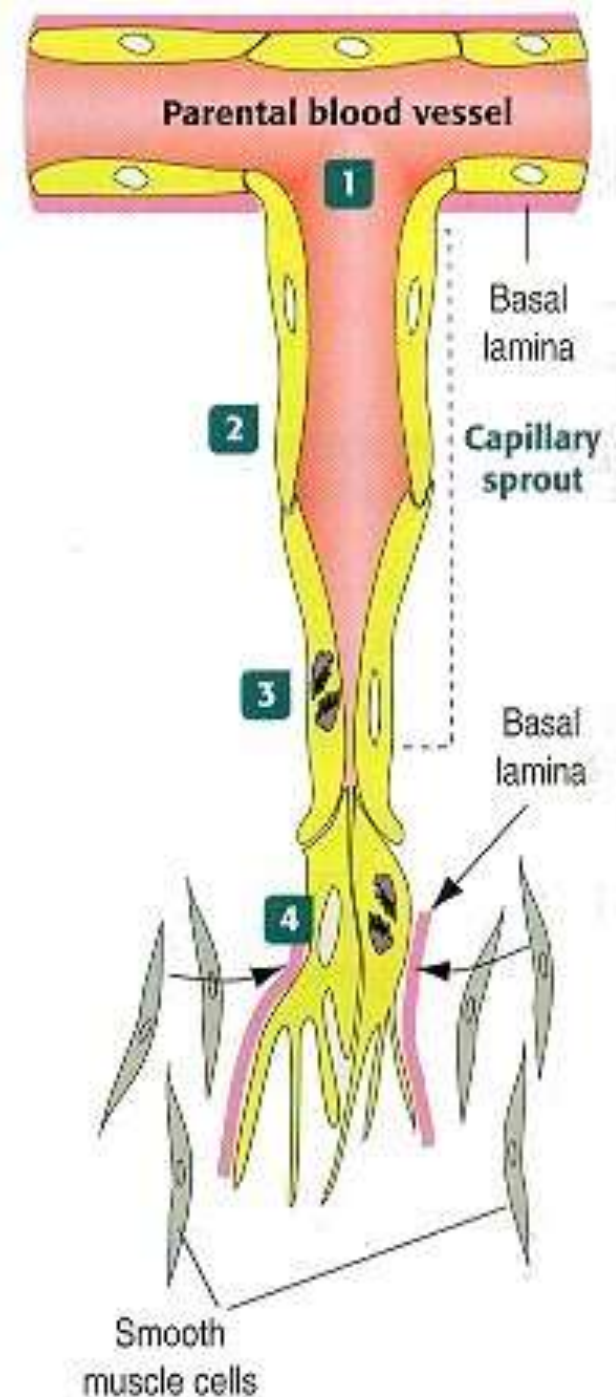
1) pučení (sprouting)
mitóza,

lokální degradace bazální laminy
migrace endotelových buněk
tvorba lumen

z extracelulárního prostoru

z intracelulárních vakuol

vznik kapilární kličky nebo spojky
průtok krve



Mechanismy angiogenese

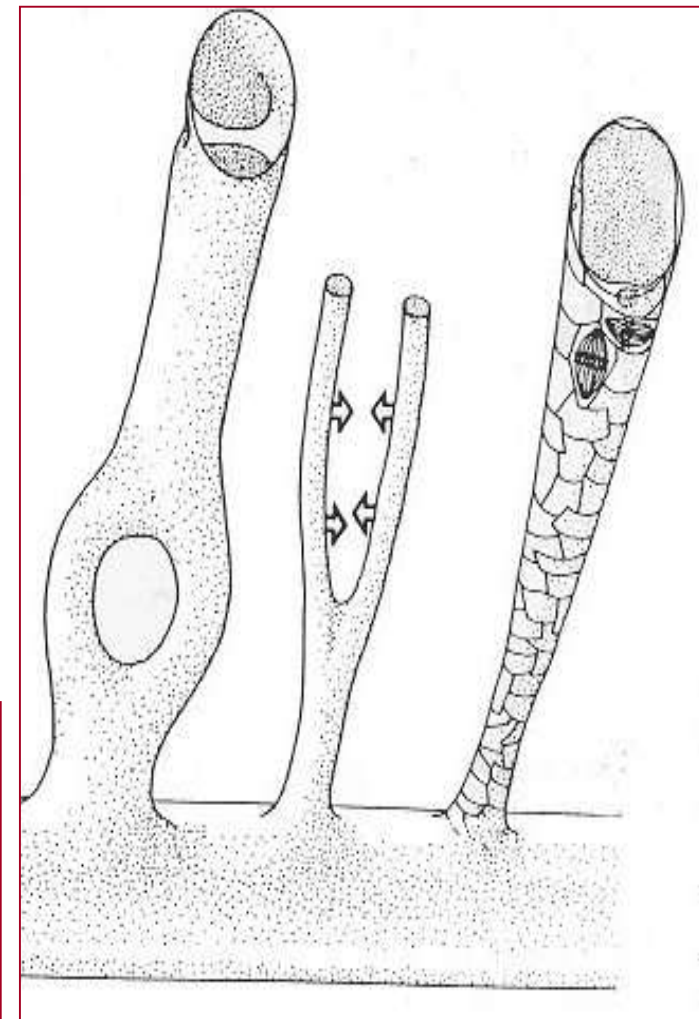
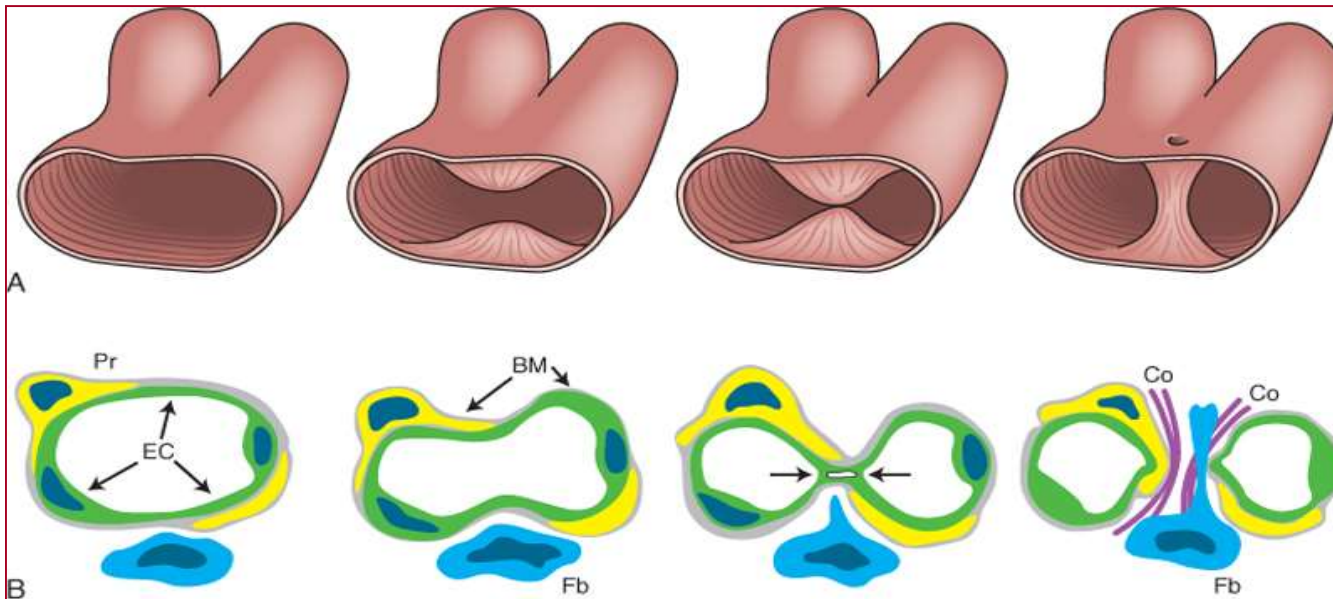
2) intususcepční růst

3) interkalární růst

4) fúze a přestavba

5) remodelace

6) regrese, pruning



Postnatální zdroje

2) existující endotelová buňka v cévě

(sekundární angioblast)

3) endothelové buňky a jejich prekursorů v cirkulaci (EPC) – z kostní dřeně a pupečnickové krve - postnatální vaskulogenese

Organotypická diferenciacie endotelu v interakci s parenchymovými buňkami fenestrace, póry výbava enzymatickými a transportními systémy

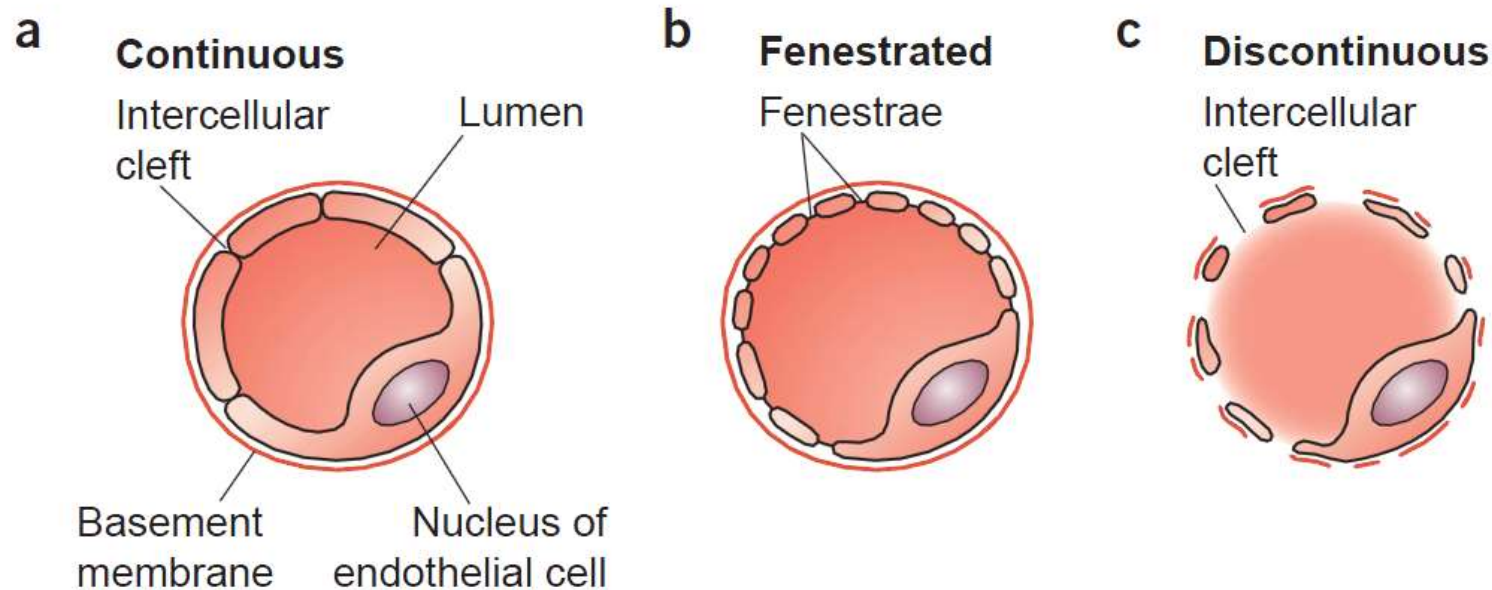


Table 1 A complex series of molecules orchestrates the process of endothelial cell (EC) differentiation, tube formation, stabilization by recruitment of mural cells, and arterial or venous specification

<i>Molecules governing endothelial cell development and endothelial cell tube formation</i>	
FGF-2	Induces pluripotent cells to undergo angioblast specification
VEGF/VEGFR-2	Induces EC differentiation, migration, and tube formation
TGF- β 1/ALK1, 5	Regulates EC proliferation, migration, and maturation
VE-cadherin	Promotes EC-EC junction formation
Connexins	Promote EC-EC junction formation
Occludins	Promote EC-EC junction formation
<i>Molecules governing mural cell development and endothelial cell tube stabilization</i>	
PDGFB/PDGFB-R	Induces proliferation, migration, and recruitment of mural cells
Ang-1/Tie-2	Stabilizes vessels by recruiting mural cells
TGF- β 1/TGF- β RII	Induces differentiation of mural cells
N-cadherin	Promotes formation of EC-mural cell junctions
SIP1/EDG1	Promotes recruitment of mural cells
Connexins	Promote EC-mural cell junction formation
Occludins	Promote EC-mural cell junction formation
<i>Molecules governing blood vessels' fate (artery versus vein)</i>	
Notch pathway	Determines vessel fate toward arterial differentiation
Eph-B2	Determines arterial specialization
Eph-B4	Determines venous specialization
Ang-1/Tie-1, 2	Coordinate blood vessel polarity
TGF- β 1/ALK1	Regulates arterio/venous specialization
Proteases	Provide clues for vascular patterning

Angiogenní růstové faktory

rodina homologních růstových faktorů

VEGF (vascular endothelial growth factor)

A, - B, - C, - D, - E

PlGF (placental growth f.),

PDGF (platelet derived growth f.)

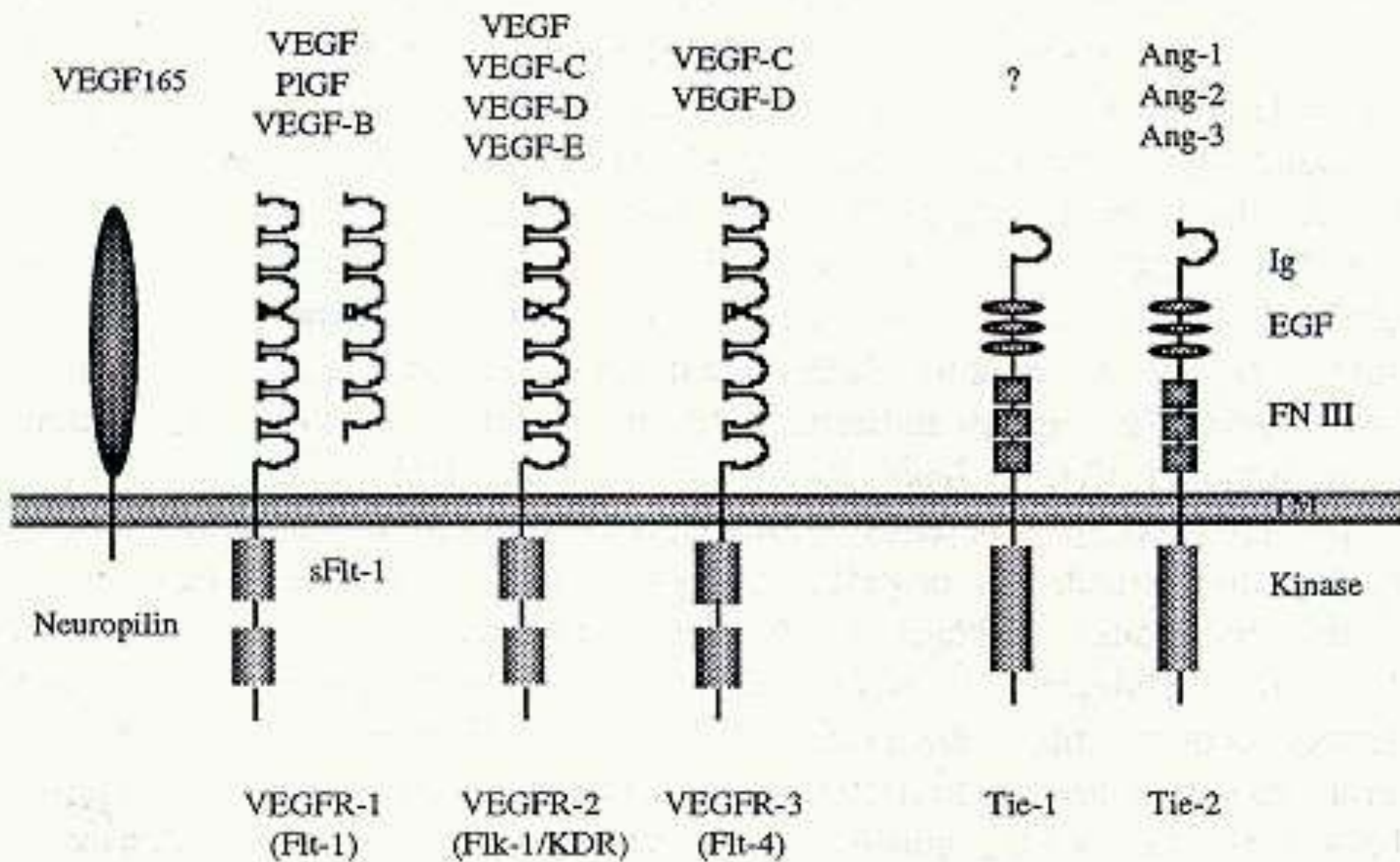
Receptory růstových faktorů

(tyrozinkinázová aktivita)

VEGFR-1 (Flt1)

VEGFR-2 (Flk1, KDR, Quek1)

VEGFR-3 (Flt-4, Quek2)



Vascular endothelial growth factor receptors

Angiopoietin receptors

Úloha VEGF

systemová i parakrinní stimulace angiogeneze

mitogeny, stimulují endotel k degradaci ECM a migraci,

různé typy se svou úlohou zčásti překrývají

prenatální angiogeneza

v dospělosti v ovariu, v endometriu,

hojení ran, revaskularizace ischemizovaných

tkání, tvorba kolaterálního řečiště

vaskularizace nádorů, revmatoidní artritida

VEGF A - VEGFR 2

různé formy VEGF A (alternativní splicing) v různých orgánech, kratší formy difuzibilní, delší vázané na ECM, zvyšuje permeabilitu, indukuje antiapoptotické proteiny, exprese stimulována hypoxií, za vývoje extra- i intraembryonálně

stimulace transkripce VEGF A

hypoxie (HIF 1)

PDGF, EGF, TNF alfa, TGF-beta, IL1

VEGF B - VEGFR 1

**převážně srdeční a kosterní svalovina,
stimulace exprese hypoxií nedoložena**

VEGF C - VEGFR 3

**proliferace endotelu krevních a
lymfatických kapilár**

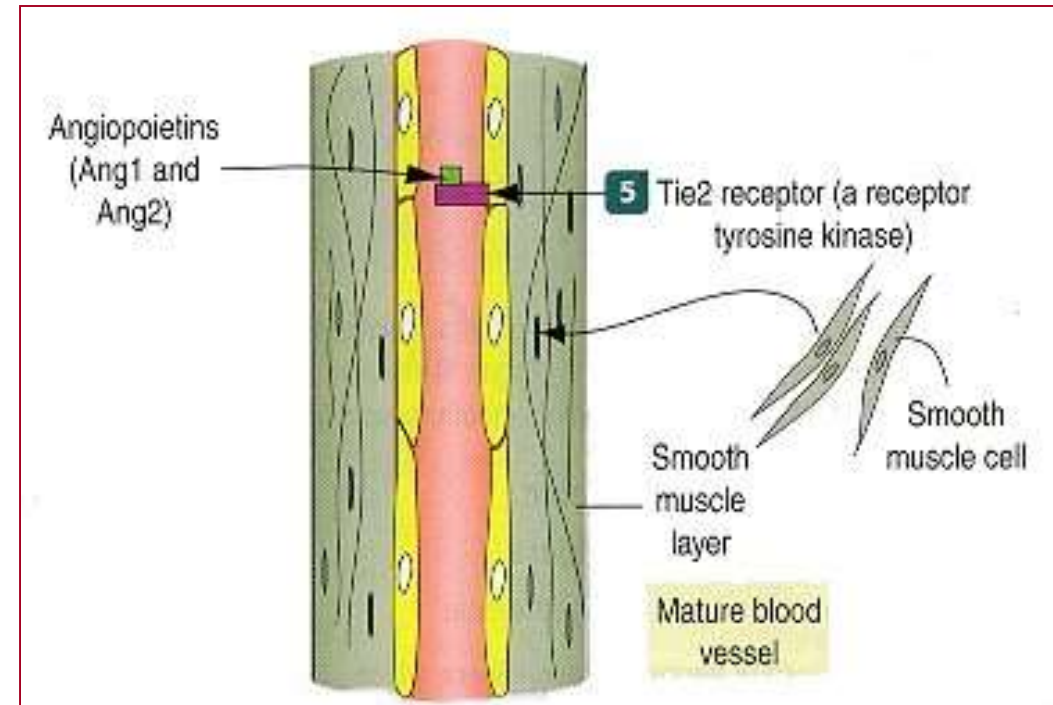
Další faktory ovlivňující tvorbu cév a jejich diferenciaci

**Angiopoetin -1, -2 /
receptor Tie 1, Tie 2**

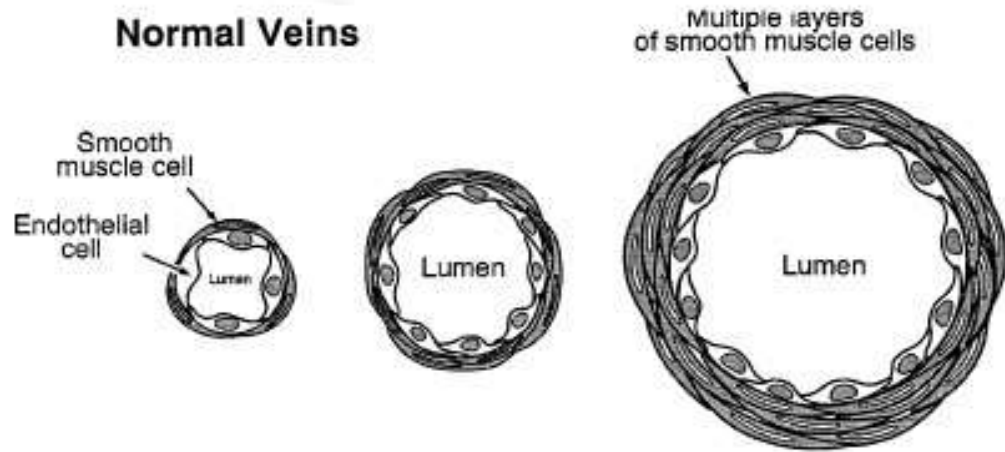
**podmiňují strukturální integritu
cév a jejich remodelaci, adheze
mezi EC a pericyty**

Ang 1 – embryonálně

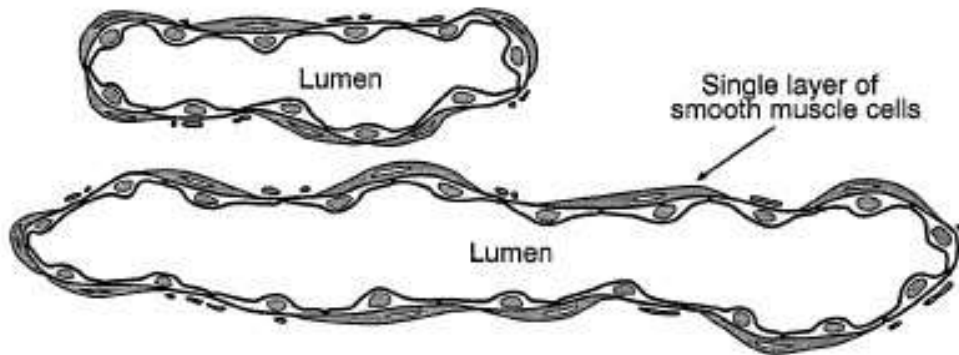
**Ang 2 – v dospělosti v místech
cévní remodelace**



Normal Veins



Venous malformation

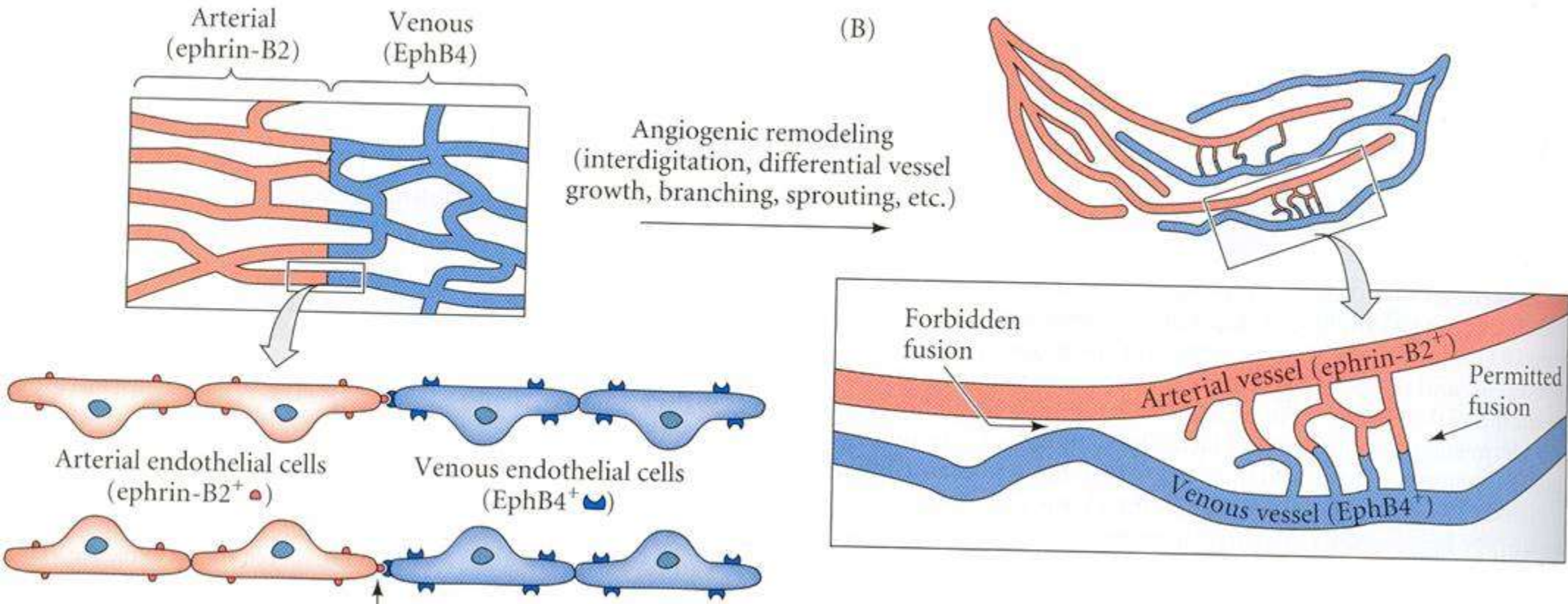


Defekt receptoru Tie2

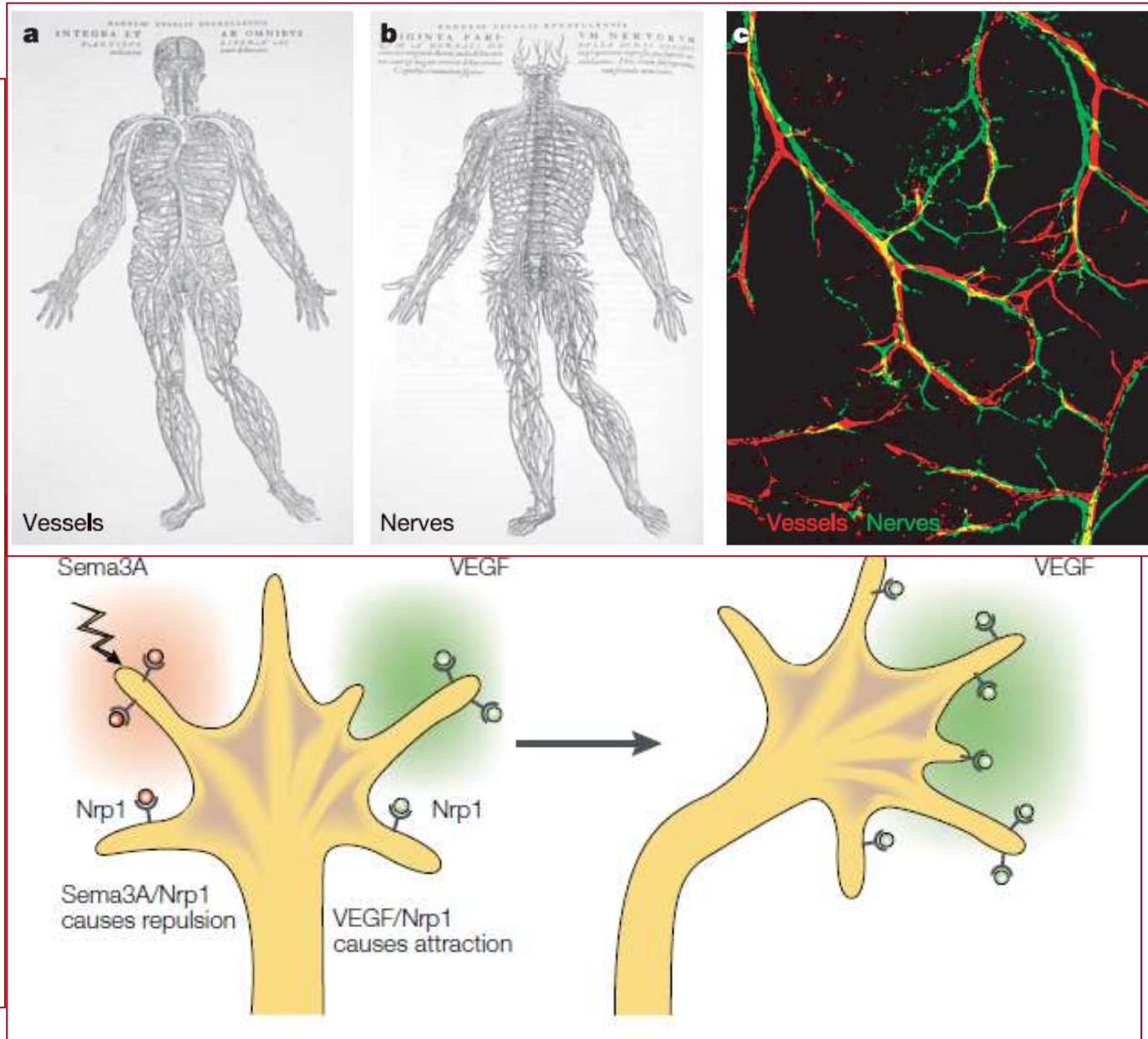
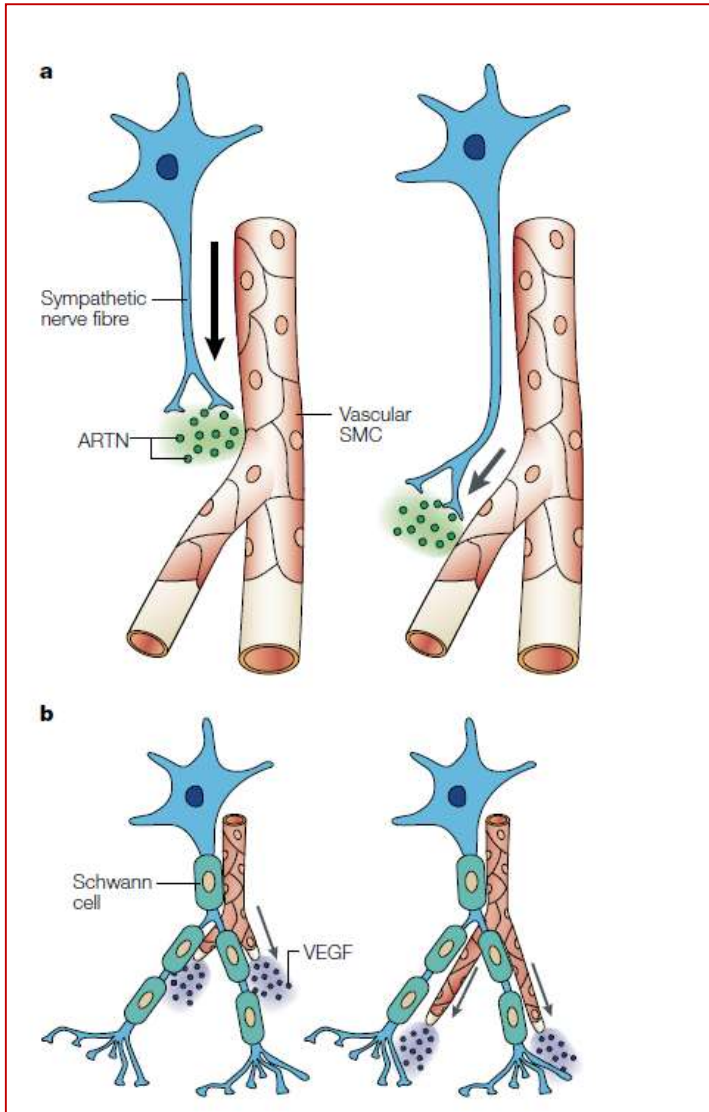


Určení arteriální a venosní části kapilárního řečiště

Ephrin B2 / receptor EphB4



Společný růst cév a nervů je podmíněn vzájemnou interakcí



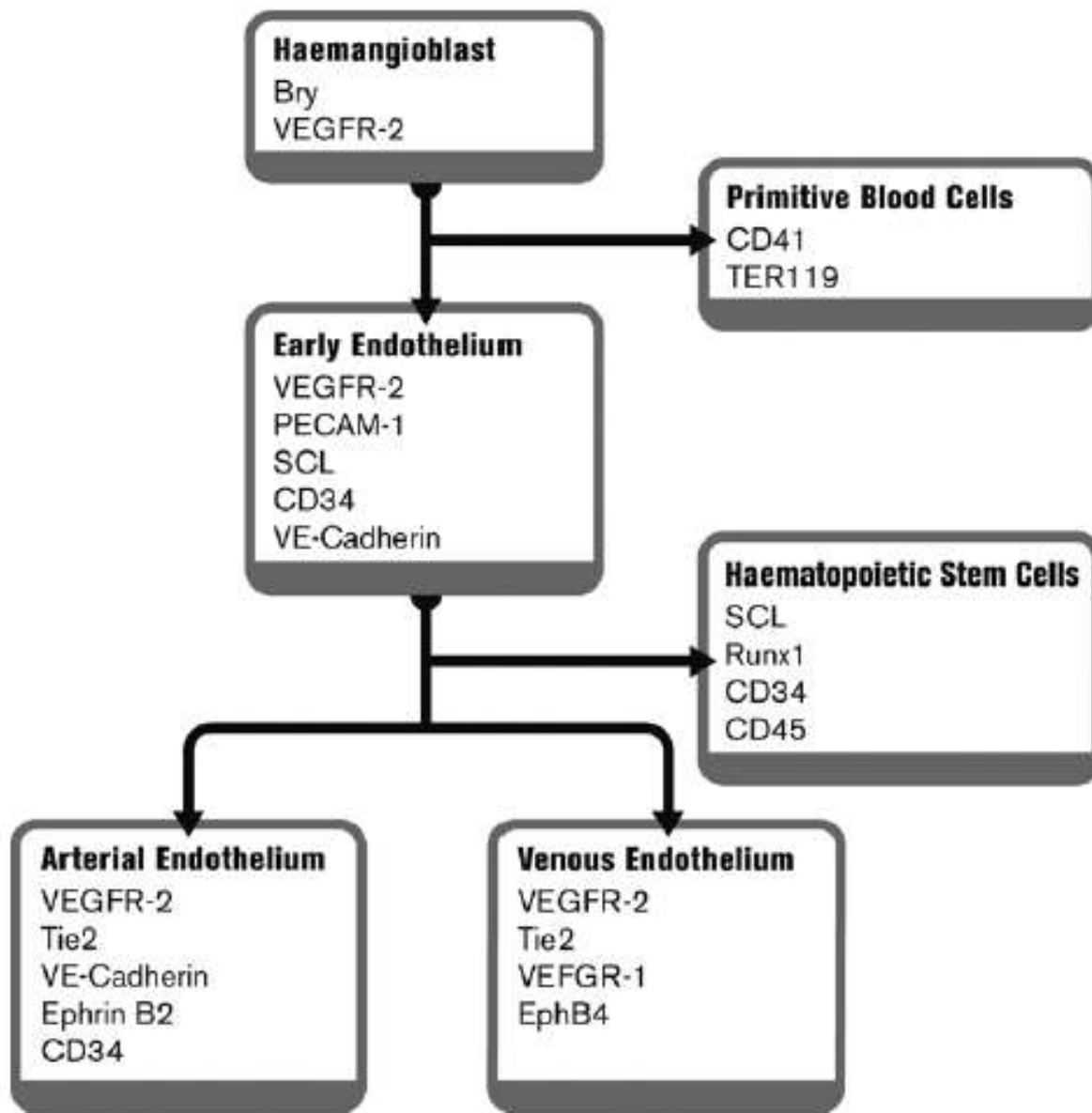


Fig. 4 Gene markers at different stages of endothelial and haematopoietic differentiation. Development of these lineages requires the concerted action of many genes, but those included in the chart have been shown to perform essential differentiation steps. Data were collected from several references included in the text

Lymfangiogenese

původ endotelu

lymfatických cév:

a) z endotelu žil

b) z lymfangioblastů

c) z endotelu žil

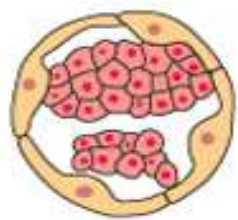
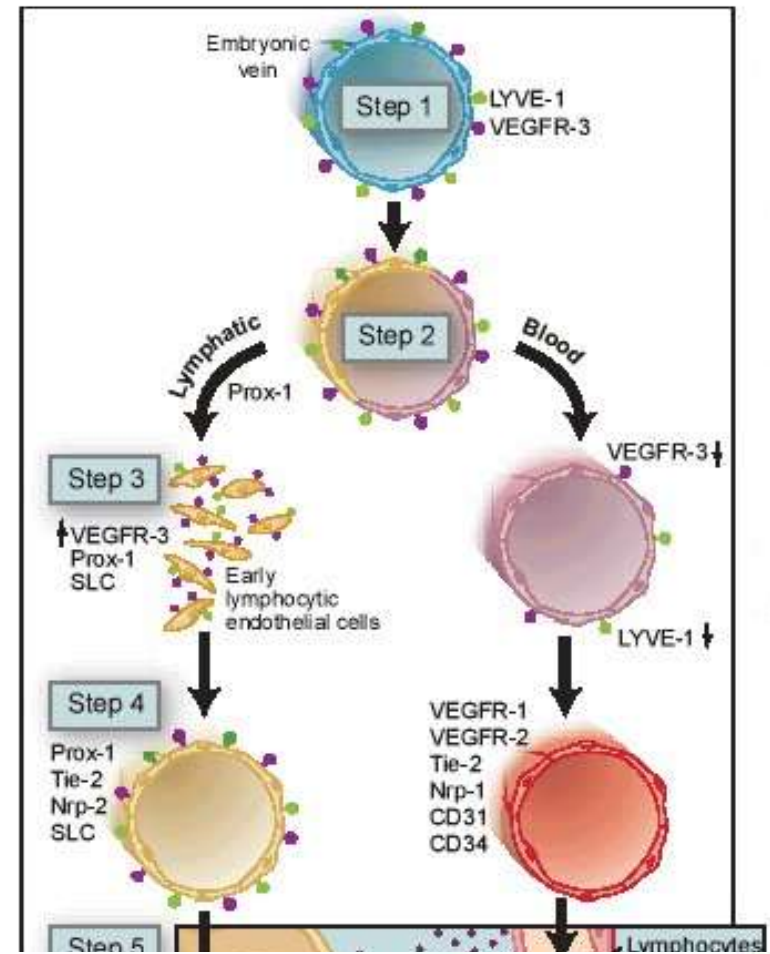
i z lymfangioblastů

růstový faktor a receptor:

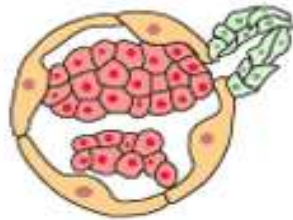
VEGF-C VEGFR-3

transkripční faktor **Prox1**

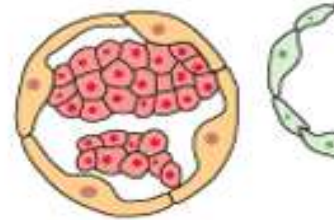
Syk / SLP 76 ??



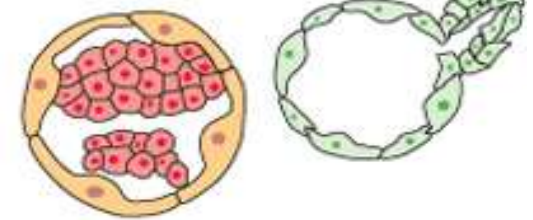
Cardinal vein



Budding of lymphatic EC



Formation of lymph sacs

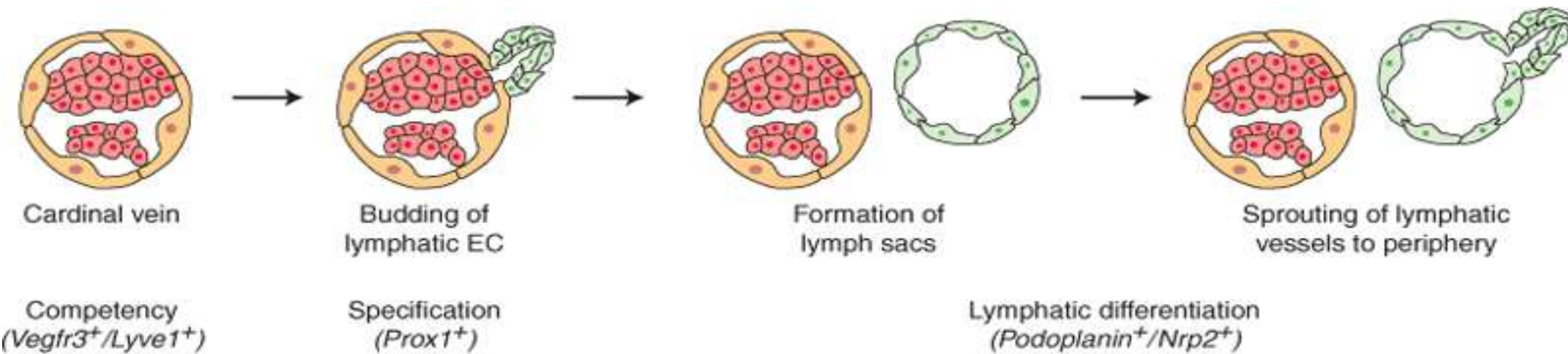


Sprouting of lymphatic vessels to periphery

Competency
(*Vegfr3⁺/Lyve1⁺*)

Specification
(*Prox1⁺*)

Lymphatic differentiation
(*Podoplanin⁺/Nrp2⁺*)



Lymfatický systém. Lymfatický systém se vyvíjí později než kardiovaskulární systém, zakládá se ve formě 6 vaků: 2 jugulární vaky, 2 ilické vaky, retroperitoneální vak a cisterna chyli. Vytvářejí se četné lymfatické cévy a spojením s jednotlivými vaky zajišťují drenáž z tkání a orgánů. Nakonec se vytváří **ductus thoracicus** z anastomosisy mezi pravým a levým ductus thoracicus, distální části pravého ductus thoracicus a kraniální části levého ductus thoracicus. **Truncus lymphaticus dexter** se vyvíjí z kraniální části pravého ductus thoracicus.