

Srdce 3:

Vývoj srdce a cév, VVV, prenatální cirkulace

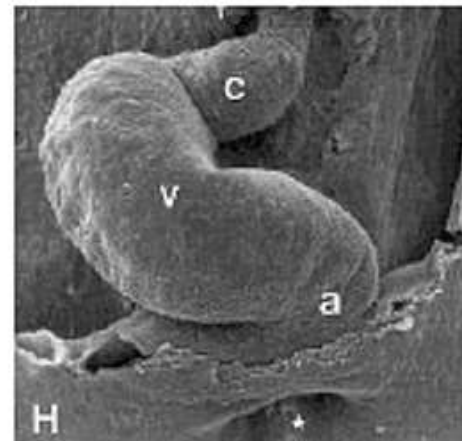
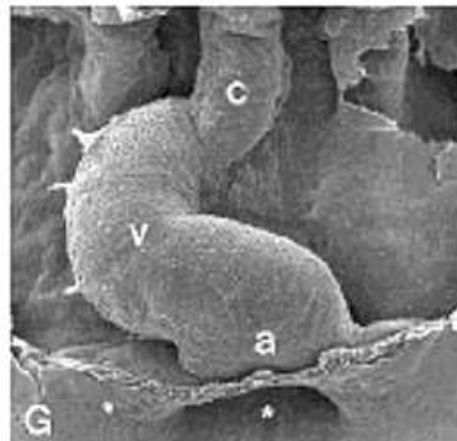
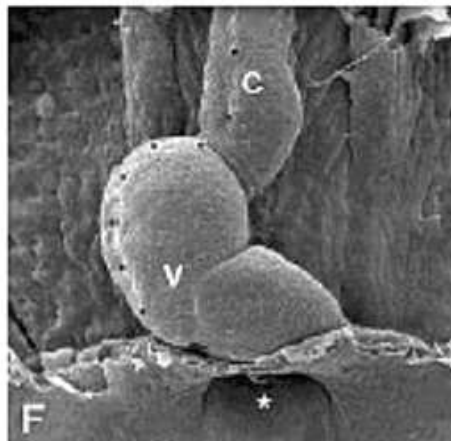
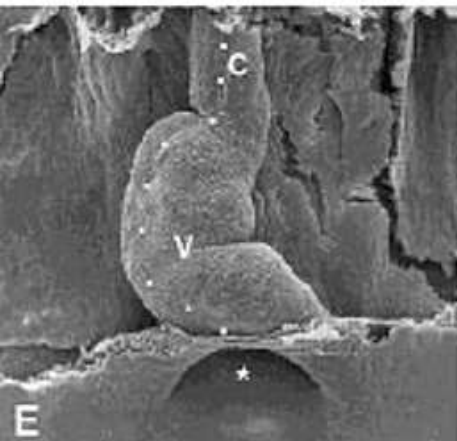
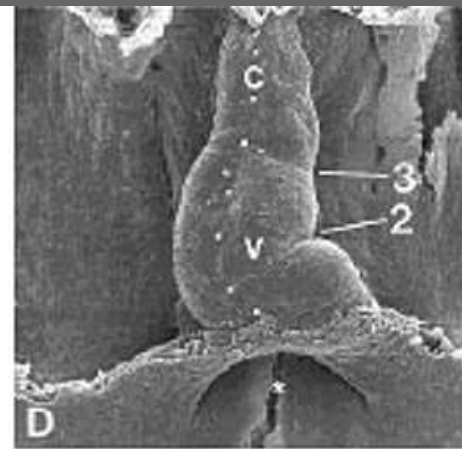
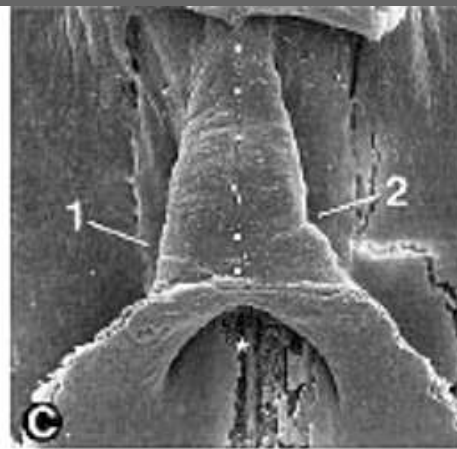
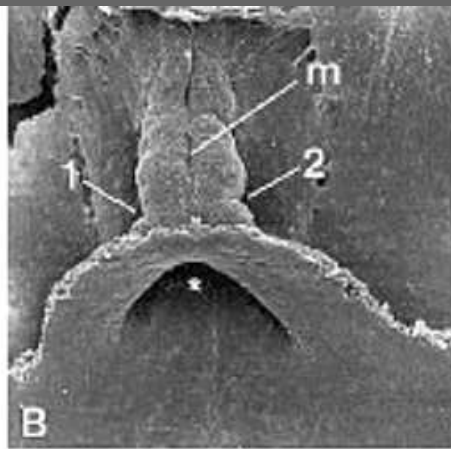
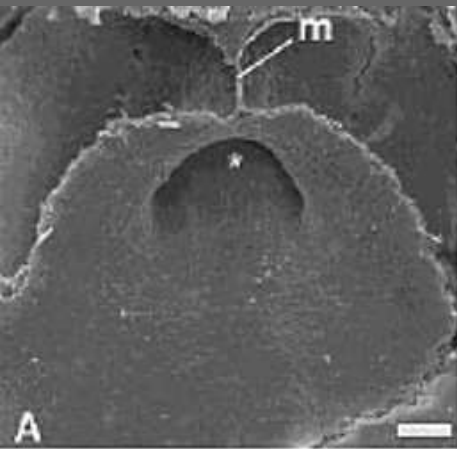


- Vývoj srdce
- Vývoj cévního řečiště
- Mechanismus vzniku nejčastějších vrozených vad
- Prenatální oběh a jeho přestavba po narození

David Sedmera

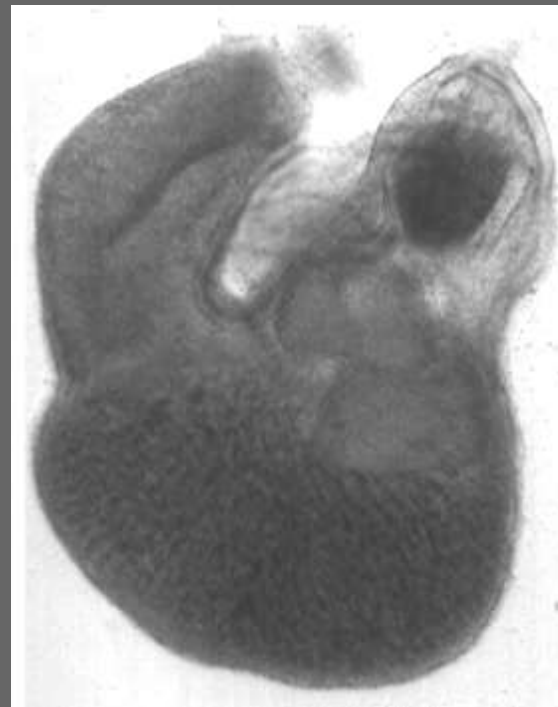
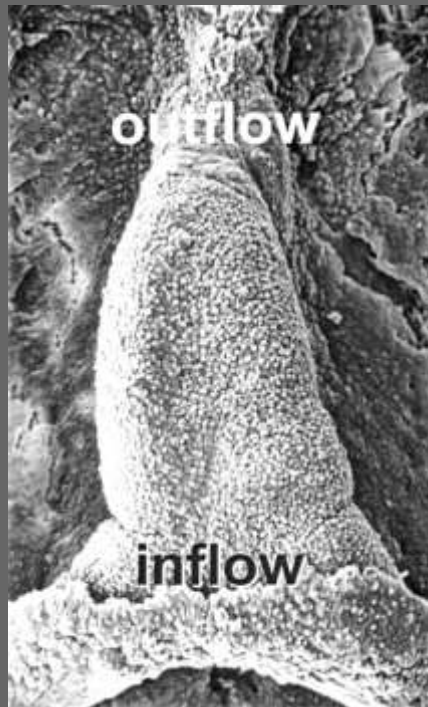
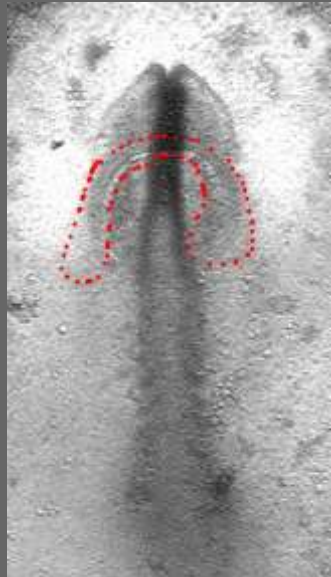
Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Anatomický ústav

Vývoj srdce

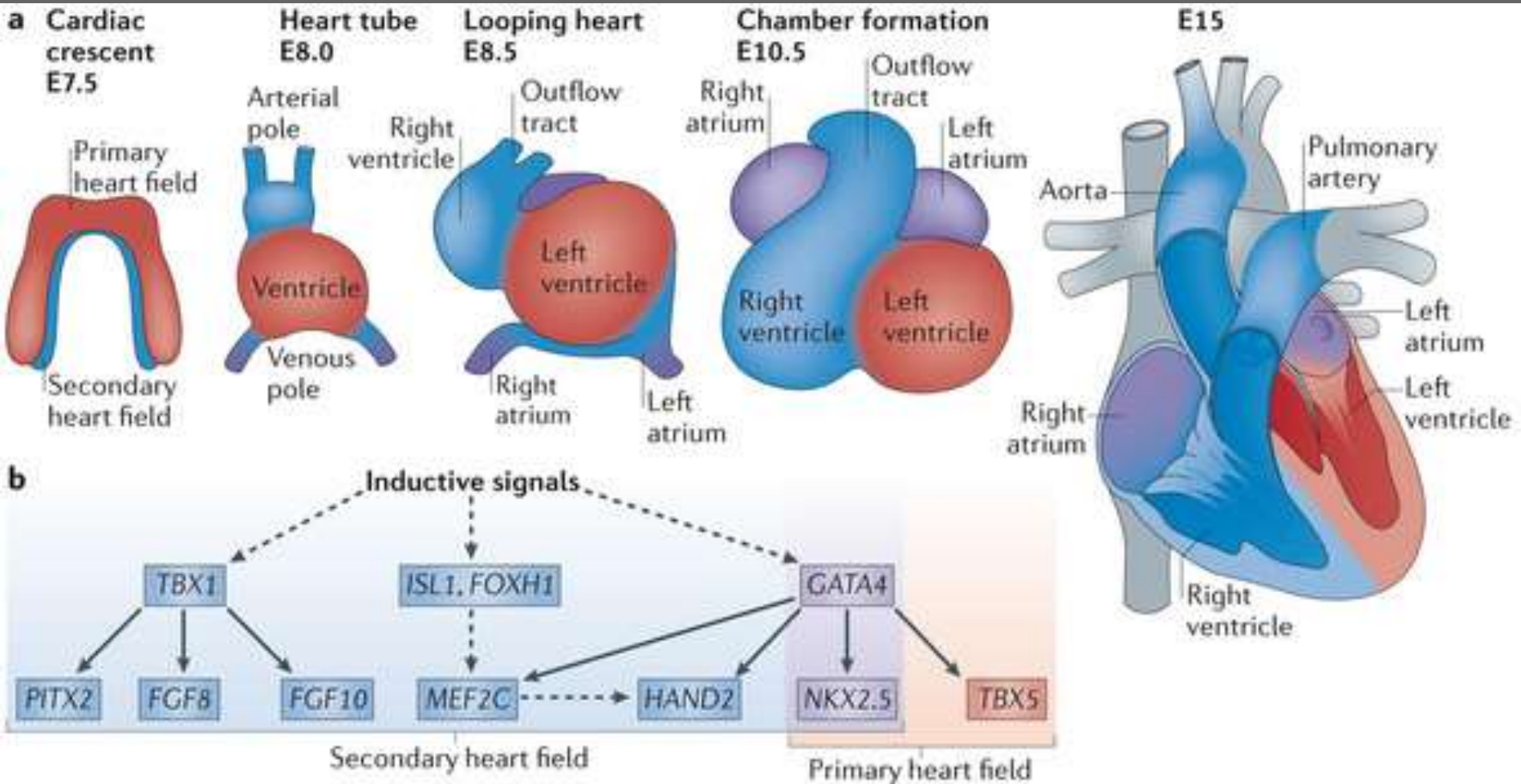


Hlavní milníky vývoje srdce

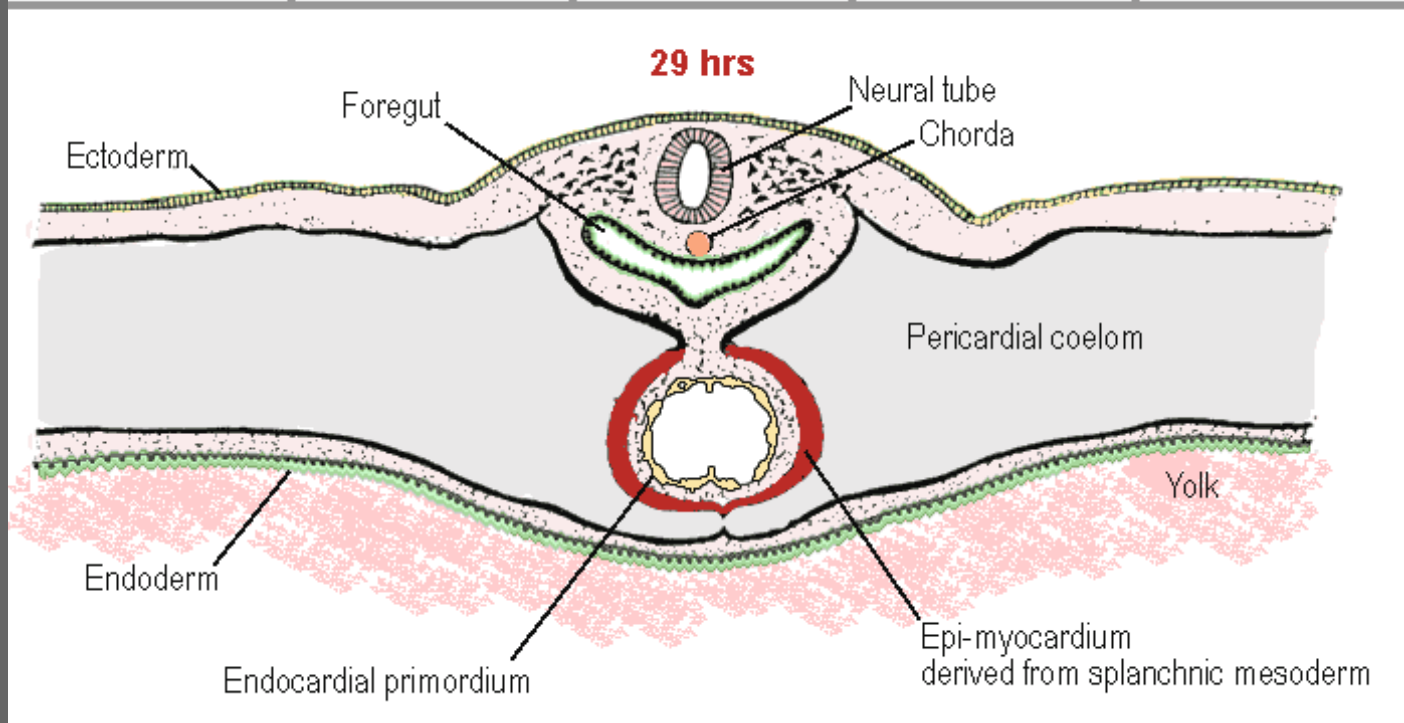
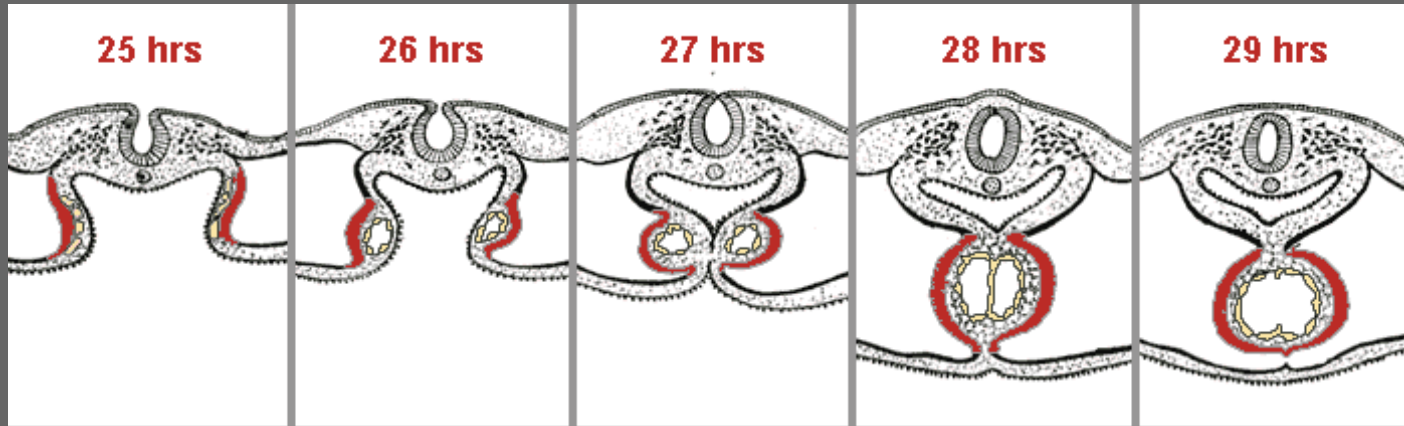
- prekardiální mesoderm
- srdeční trubice
- srdeční klička
- čtyři kompartmenty



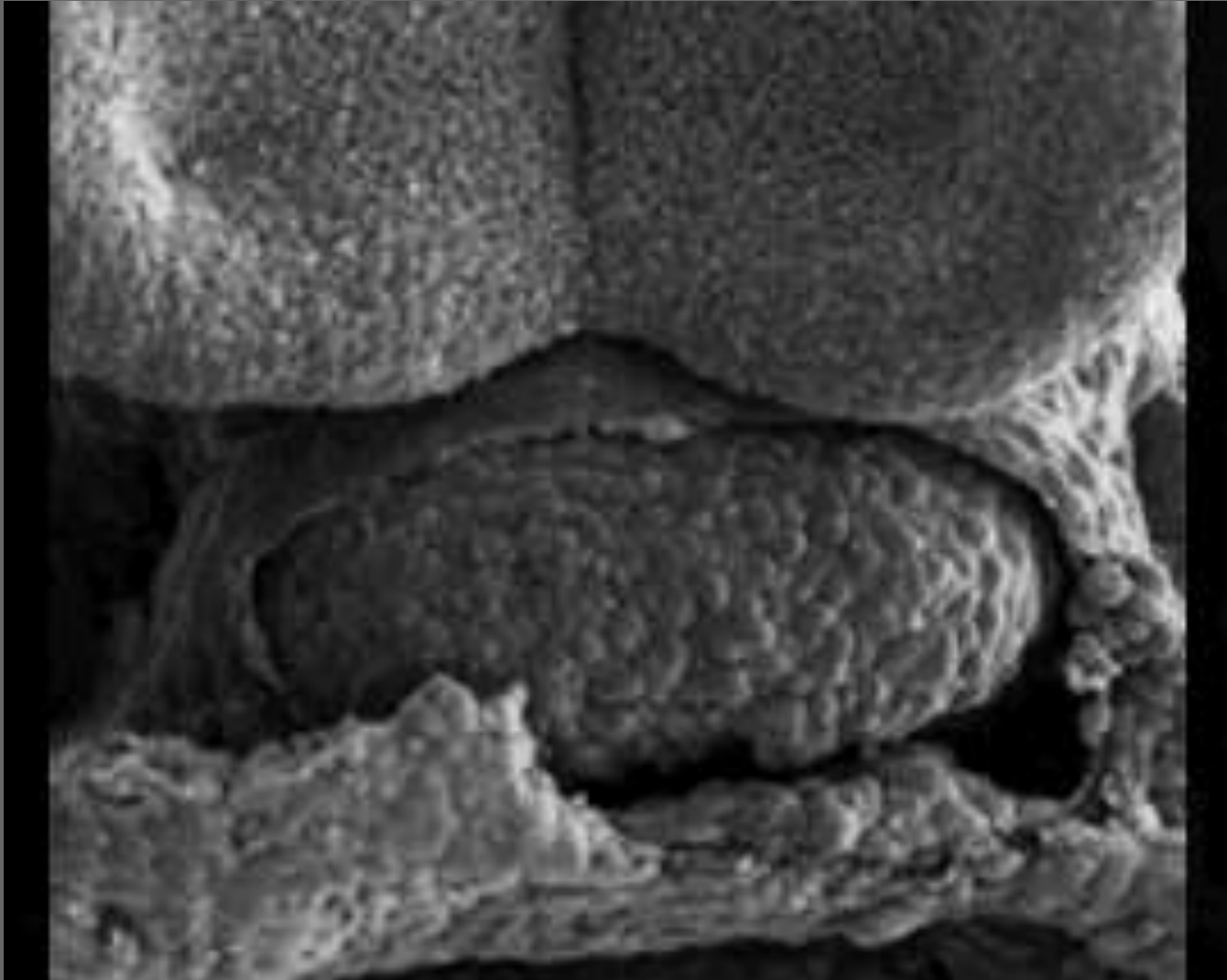
Molekulární mechanismy transkripční specifikace srdce



Vznik srdeční trubice

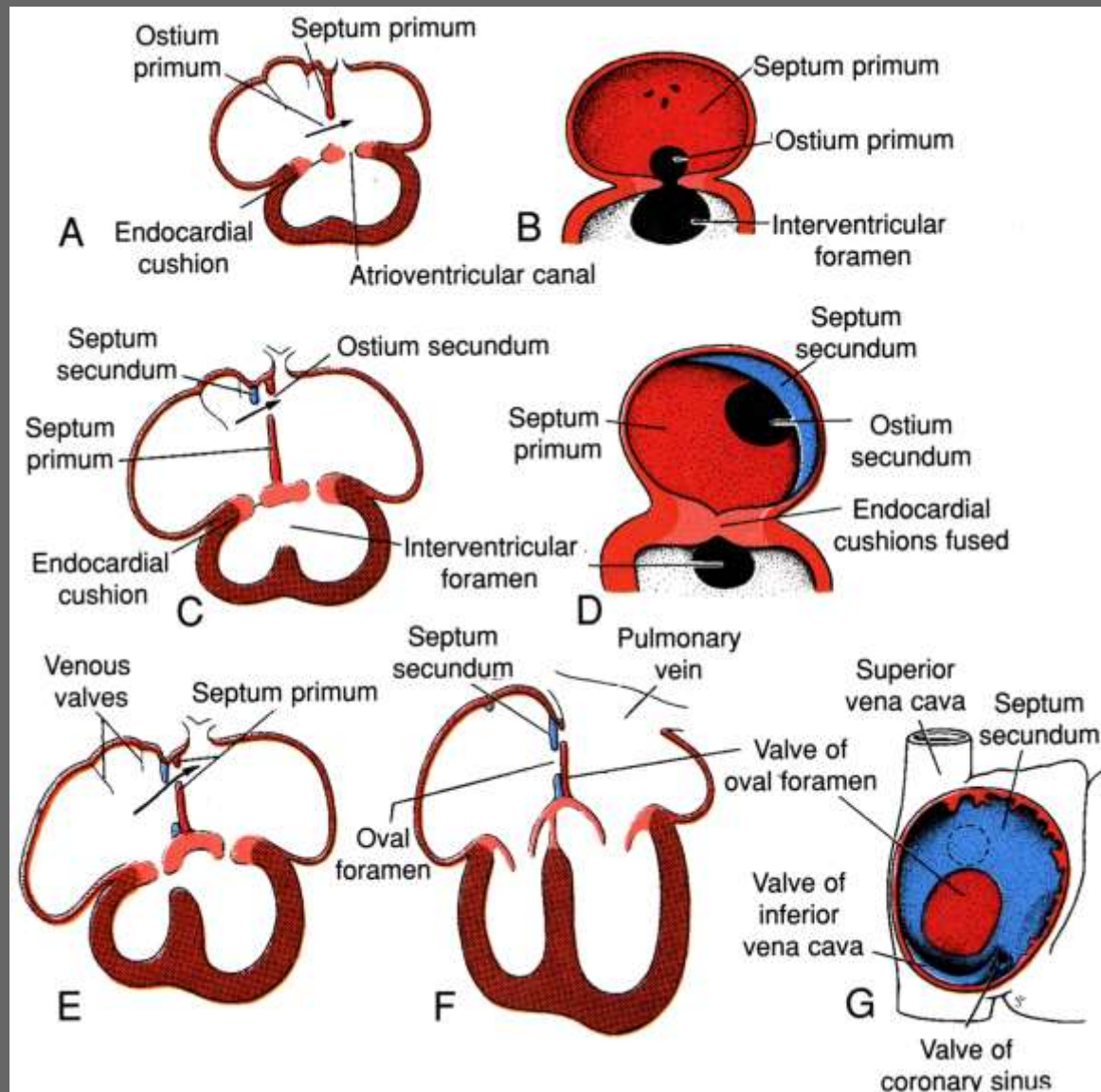


Vznik srdeční kličky (looping)



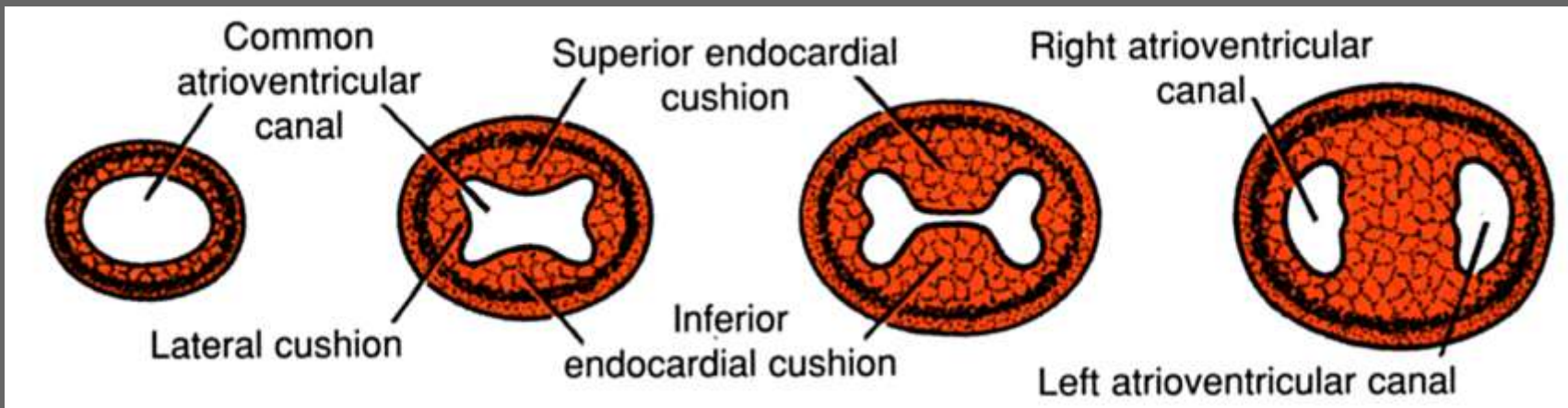
video - nepřiloženo

Septace síní a komor

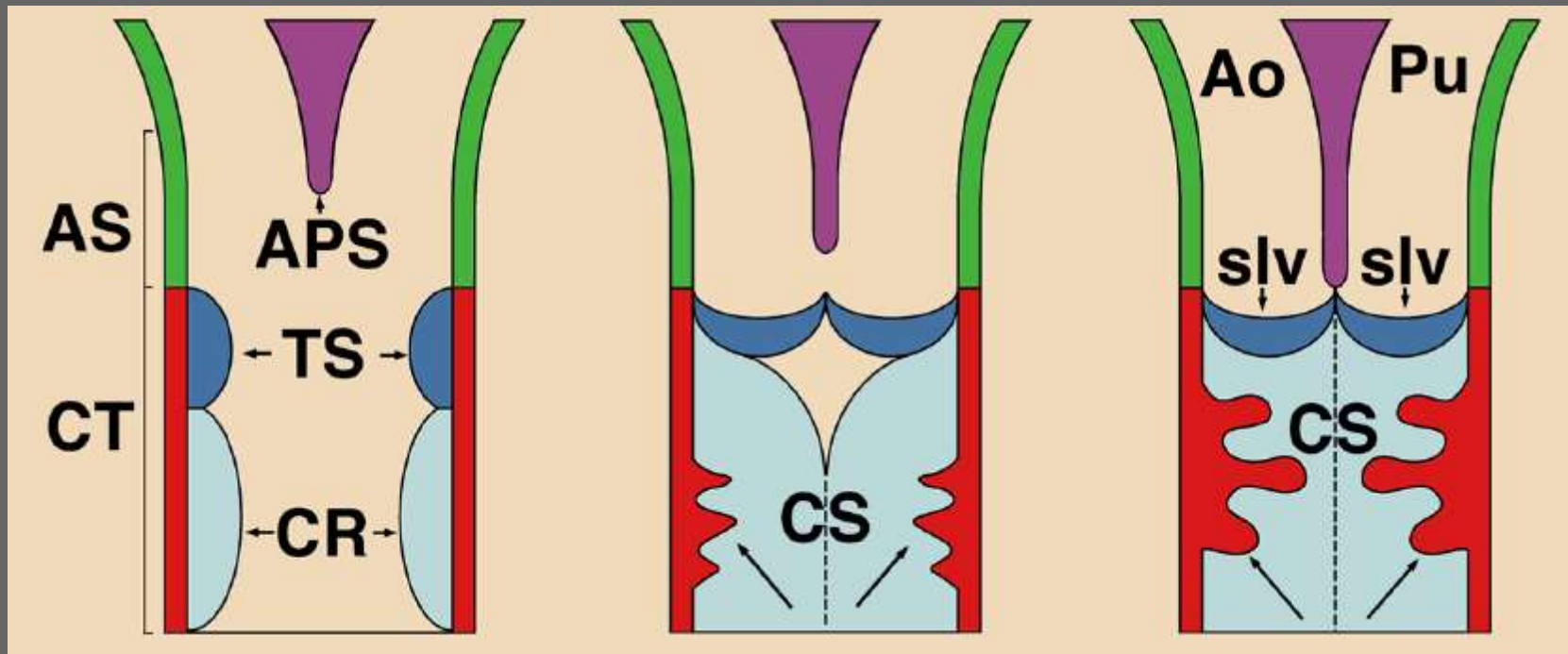


Morfogenetické mechanismy

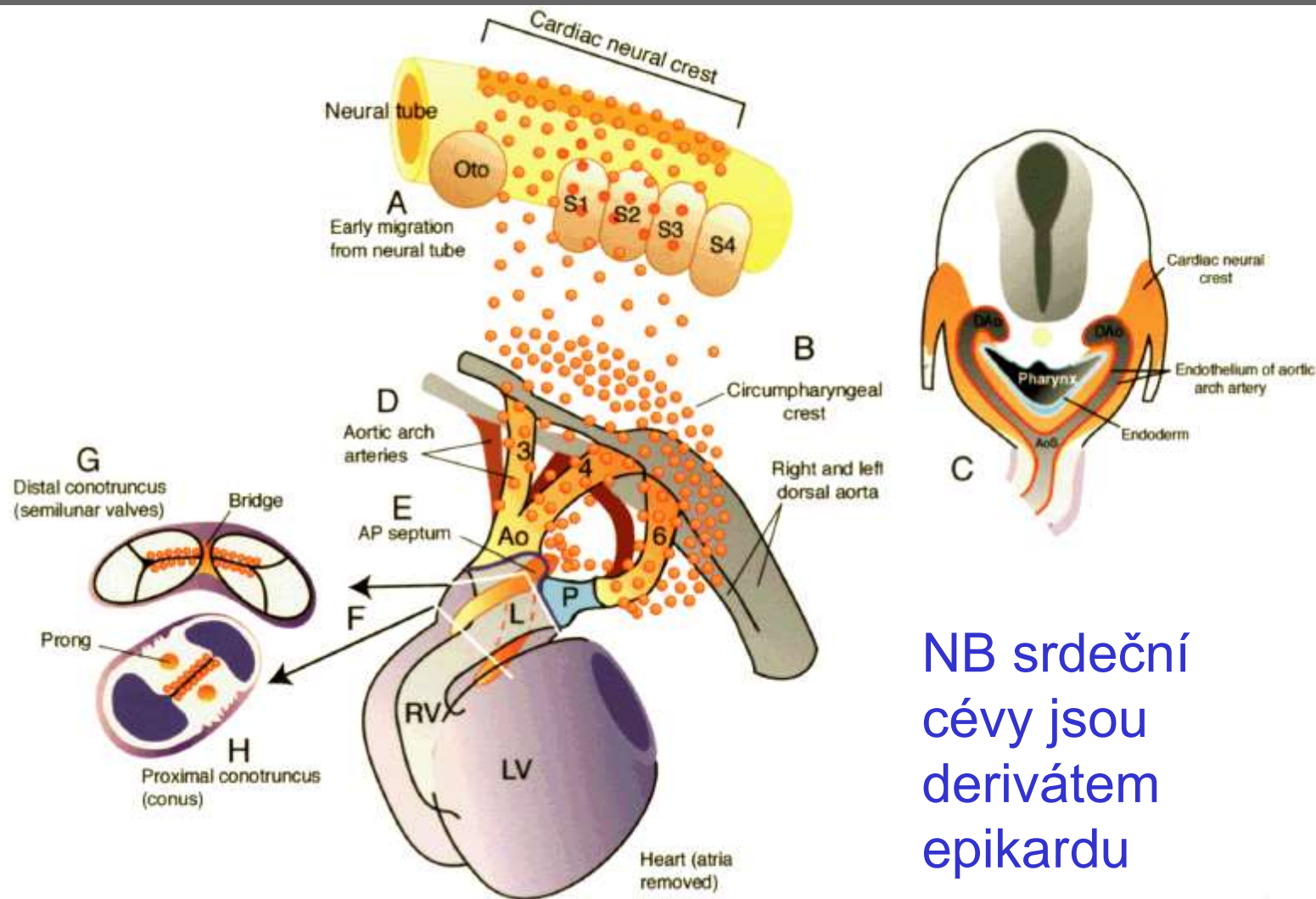
- Proliferace
- Migrace
- Diferenciace
- Buněčná smrt



Septace výtokové části

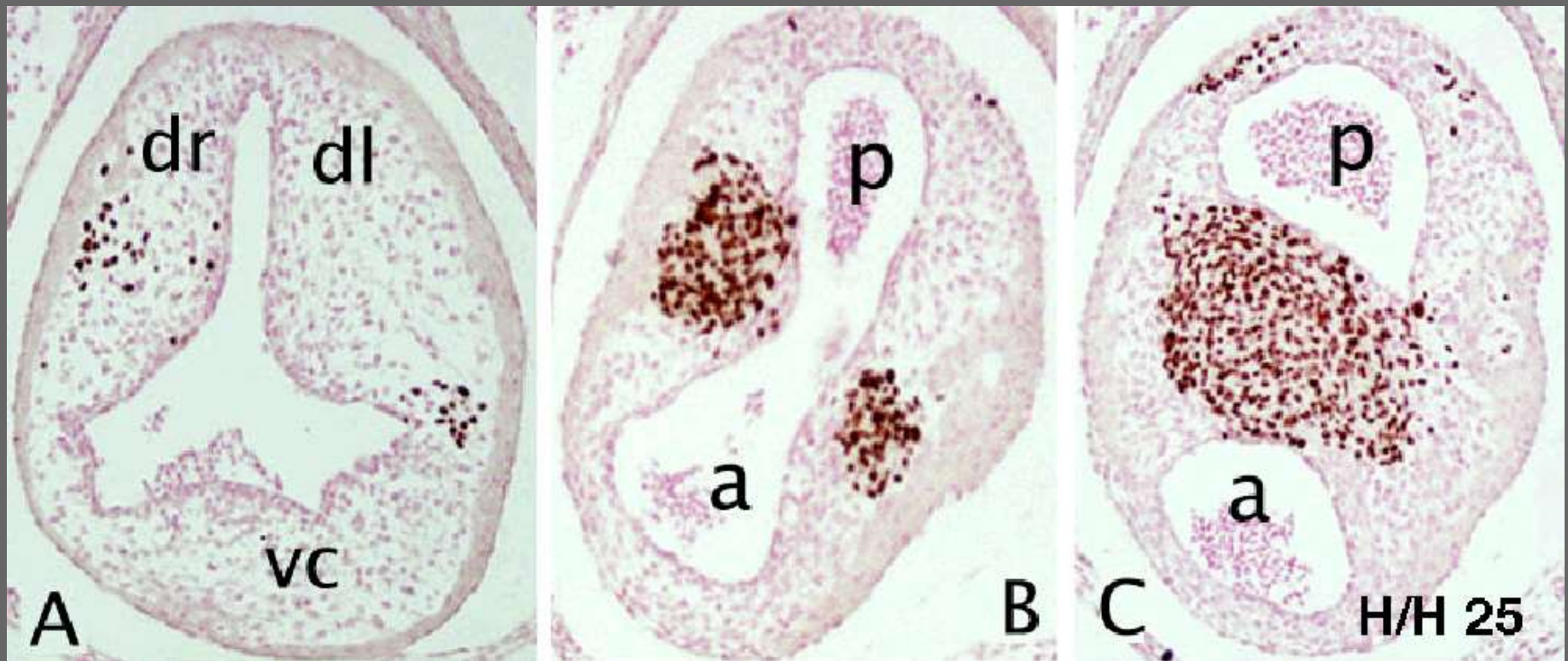


Úloha buněk neurální lišty v septaci výtokové části



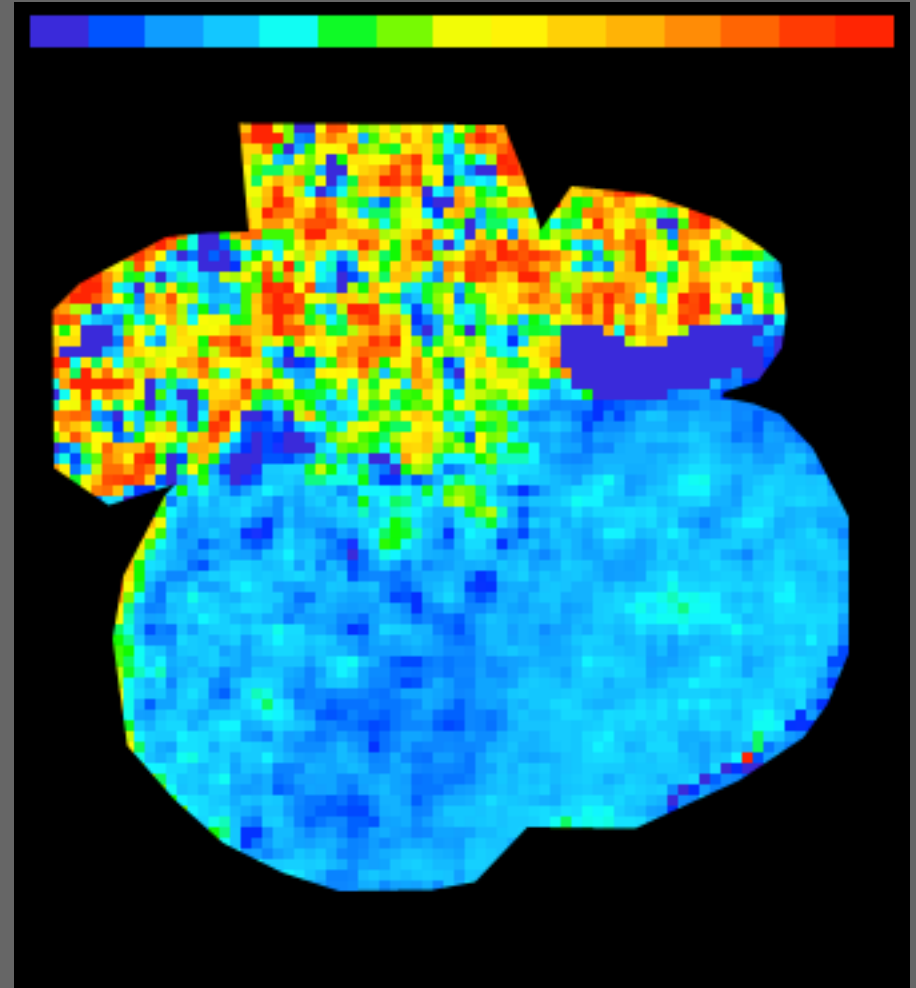
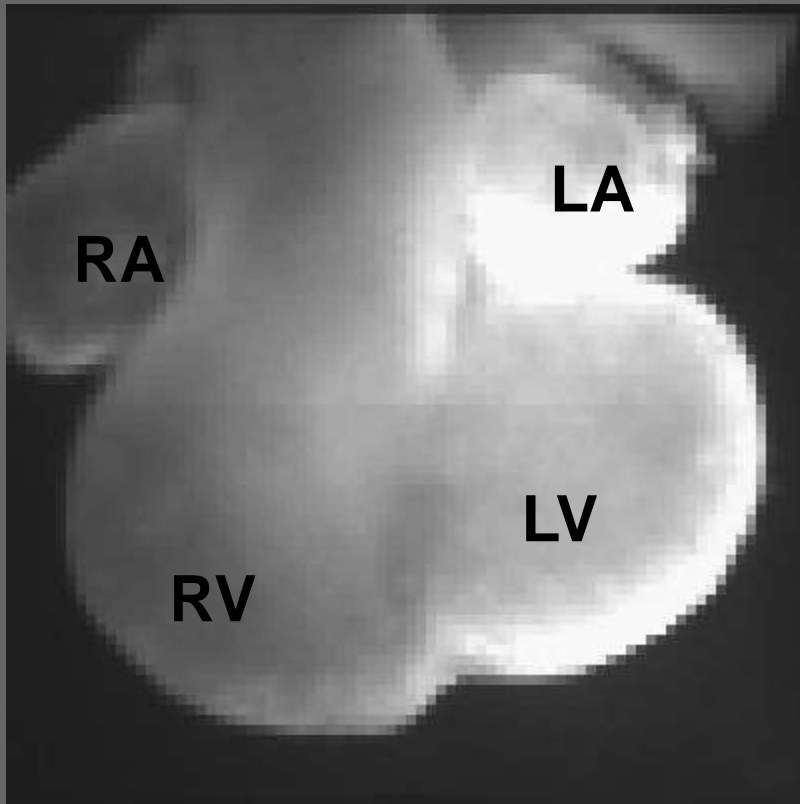
NB srdeční
cévy jsou
derivátem
epikardu

Analýza migrace buněk neurální lišty pomocí chiméry kuře-křepelka



➔ aortiko-pulmonální septum!

Visualizace aktivace komor



Tawarova raménka v akci

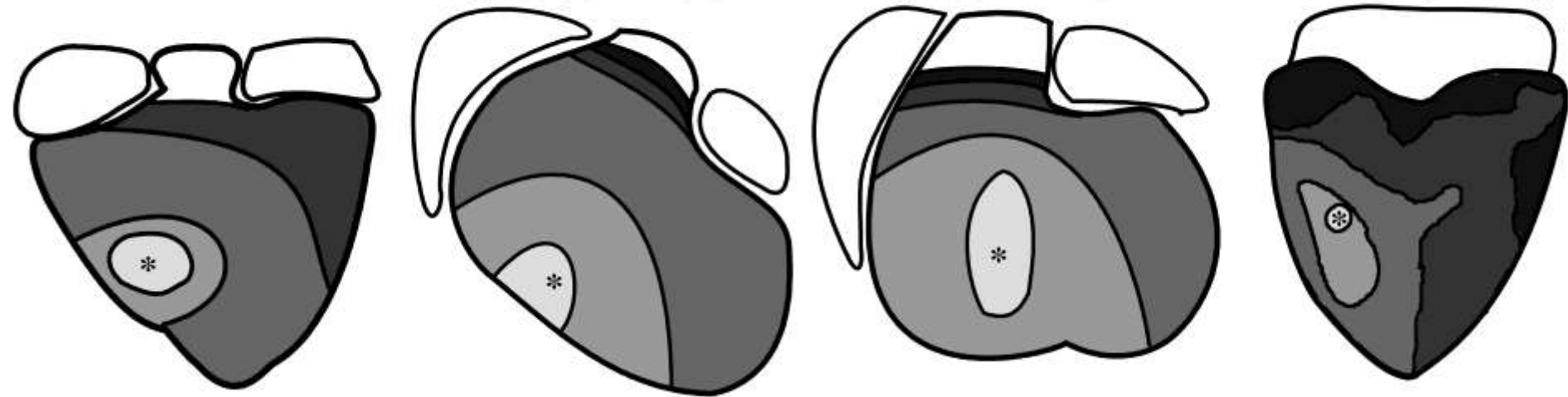
Isochronální activační mapy

kuře 8. den

myš 13.5 den

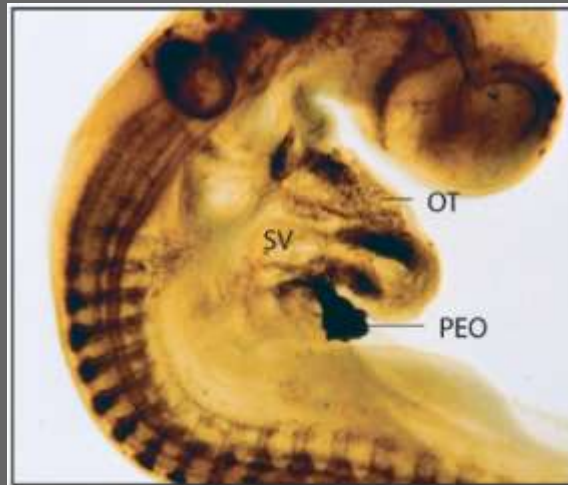
krysa 14.5 den

člověk (fetus)

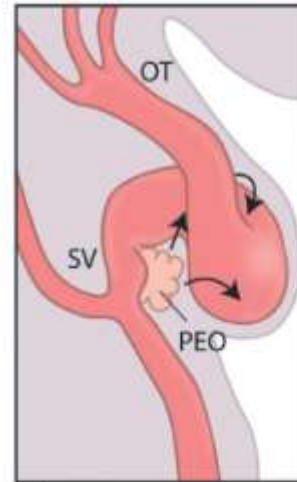


Význam: blokády po infarktu (arytmie)

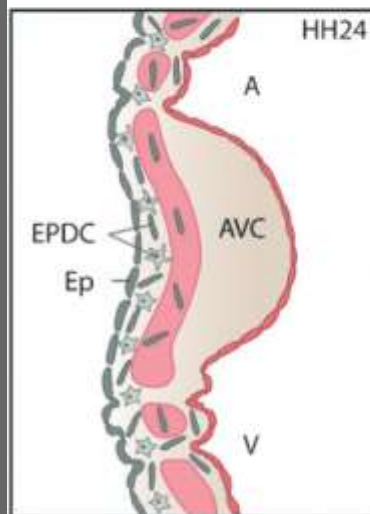
Vývoj perikardu => koronární cévy



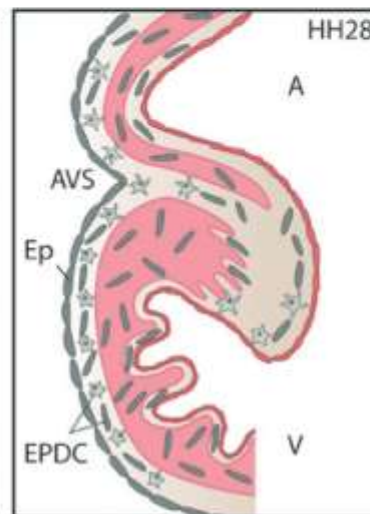
a



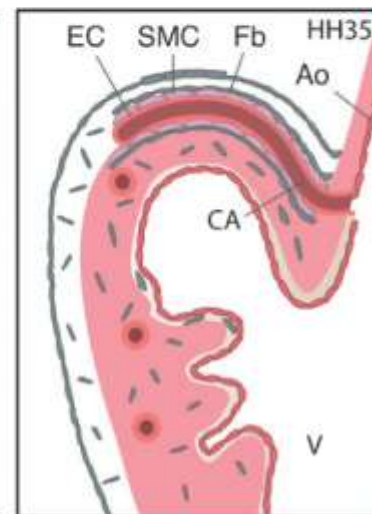
b



c

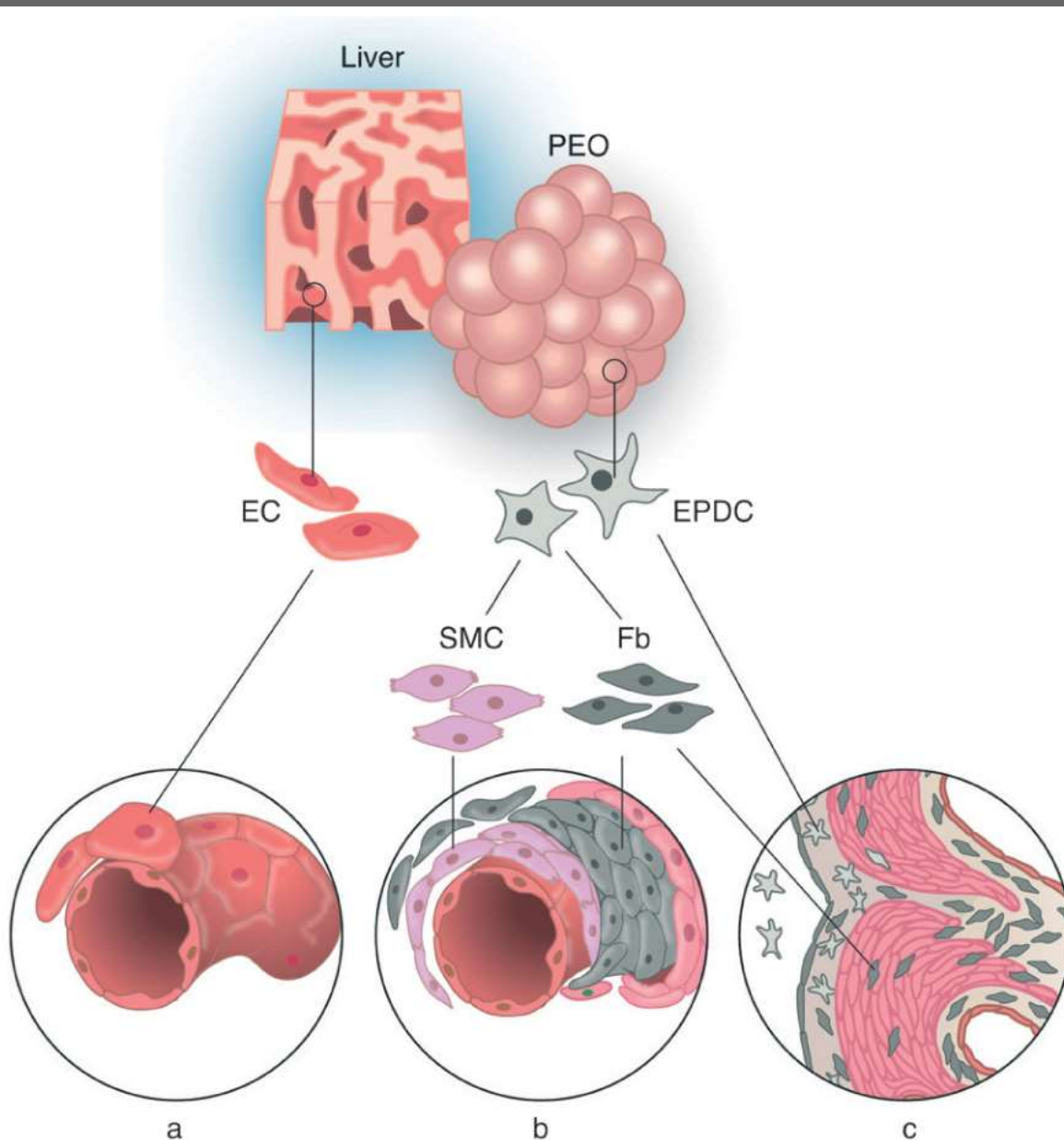


d



e

Deriváty perikardu



Tkáně odvozené z epikardu

- fibroblasty v srdci
- hladká svalovina cév
- subepikardiální tik

Endotel cév srdečních
-původem z jaterního endotelu

Vrozené srdeční vady

- Poruchy trubice - cardia bifida (letální)
- Poruchy kličky - dextrokardie
- Poruchy septace - ASD, VSD
- Poruchy výtokové části - PTA, DORV, TGA

- Falotova tetralogie

- Faktory: genetika (Nkx2.5), vlivy prostředí (Etreinate)

Vaskuloveneze
vs.
Angiogeneze

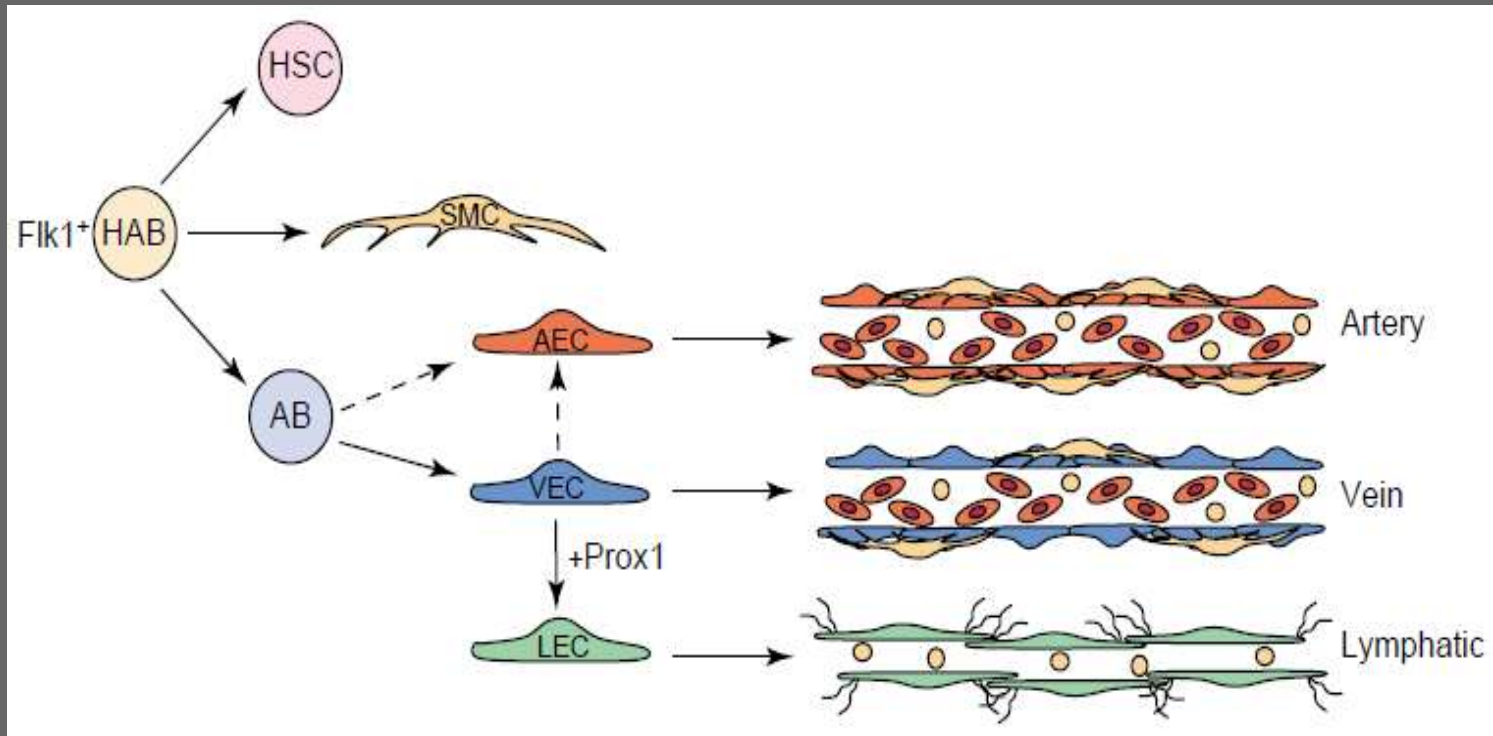
Původ endotelových buněk

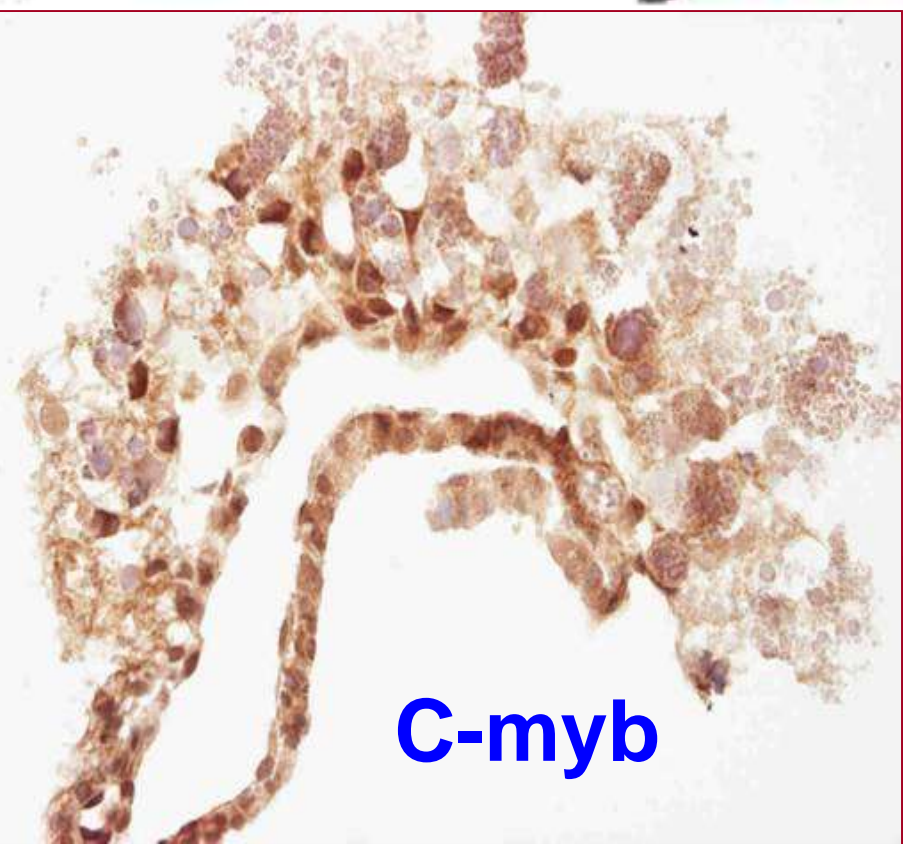
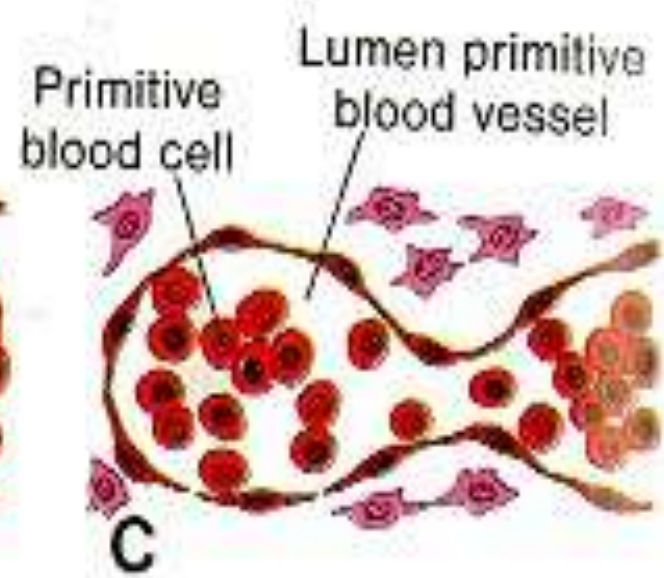
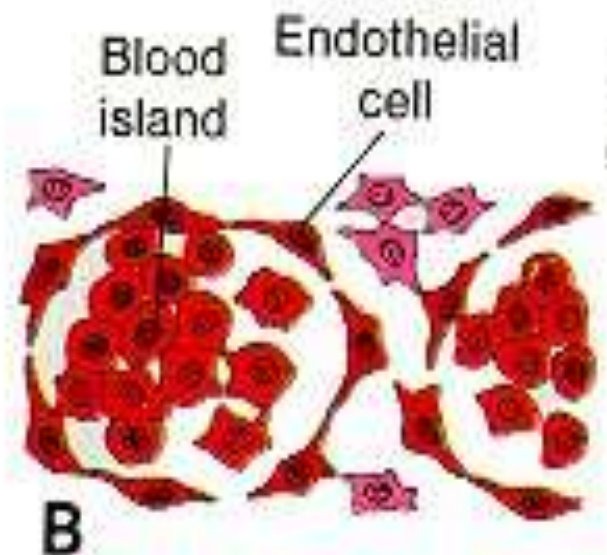
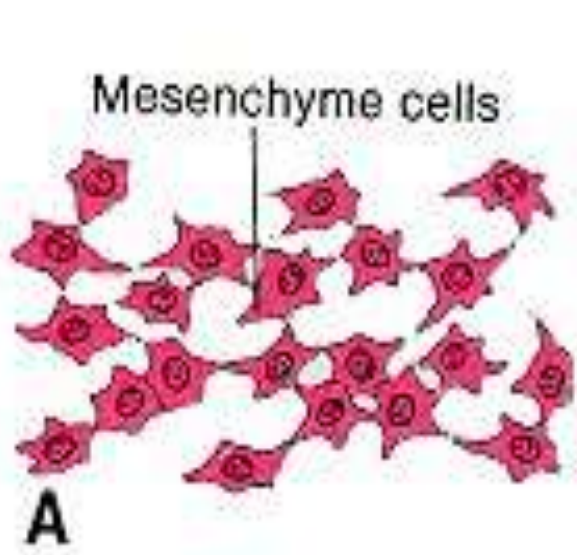
1. mesenchymová prekursorová buňka

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

Lokalizace:

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





**Extraembryonální
krvetořba v krevníc
ostrůvcíc
tvorba cév *de novo*
vaskulogenese**

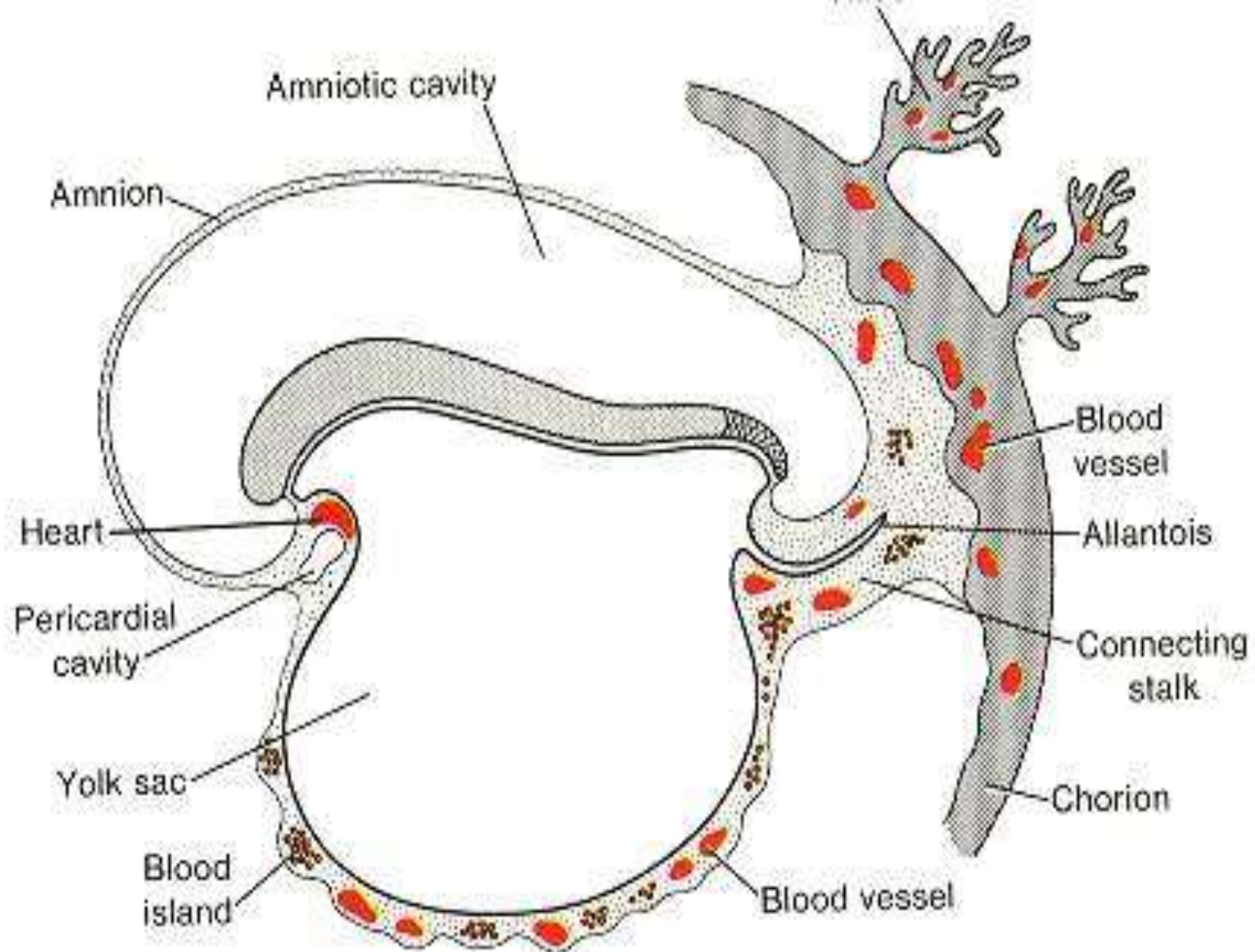
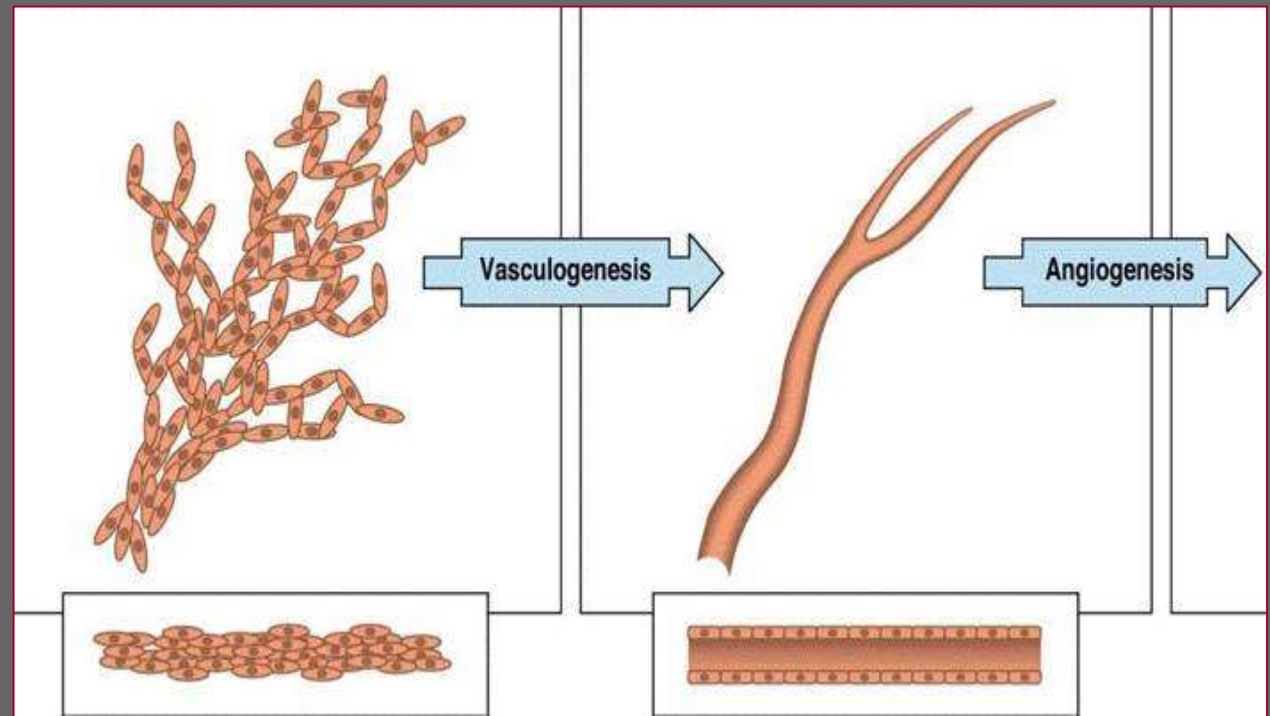
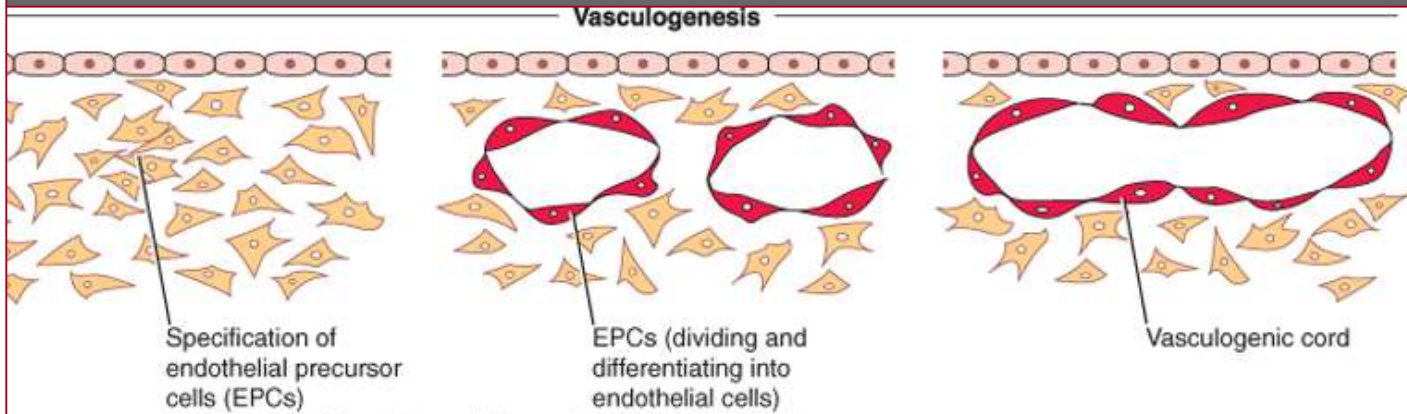
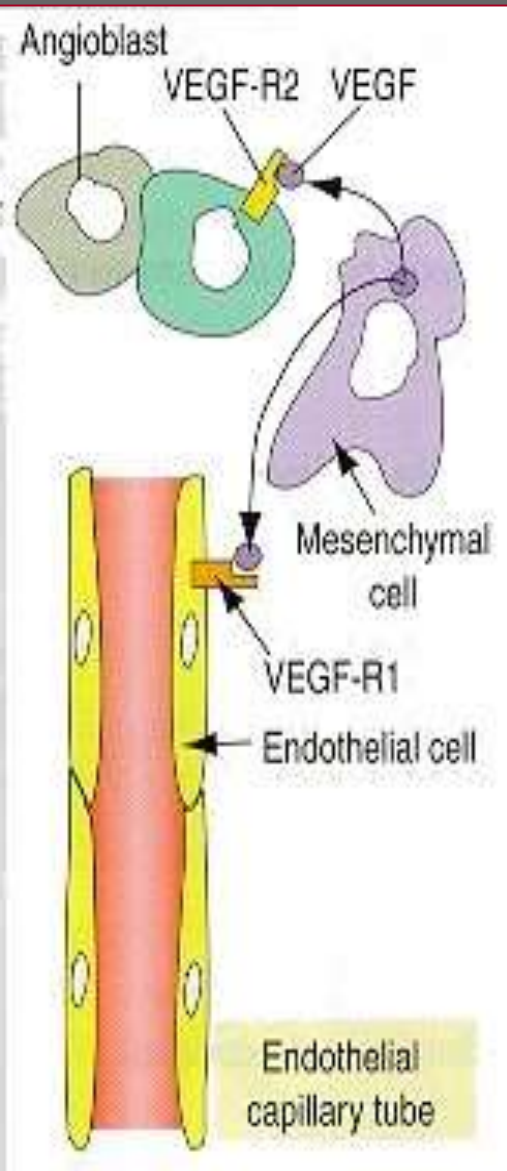


Figure 5-13. Extraembryonic blood vessel formation in the villi, the chorion, the connecting stalk, and the wall of the yolk sac in a presomite embryo of approximately 19 days.

Mechanismy tvorby cév

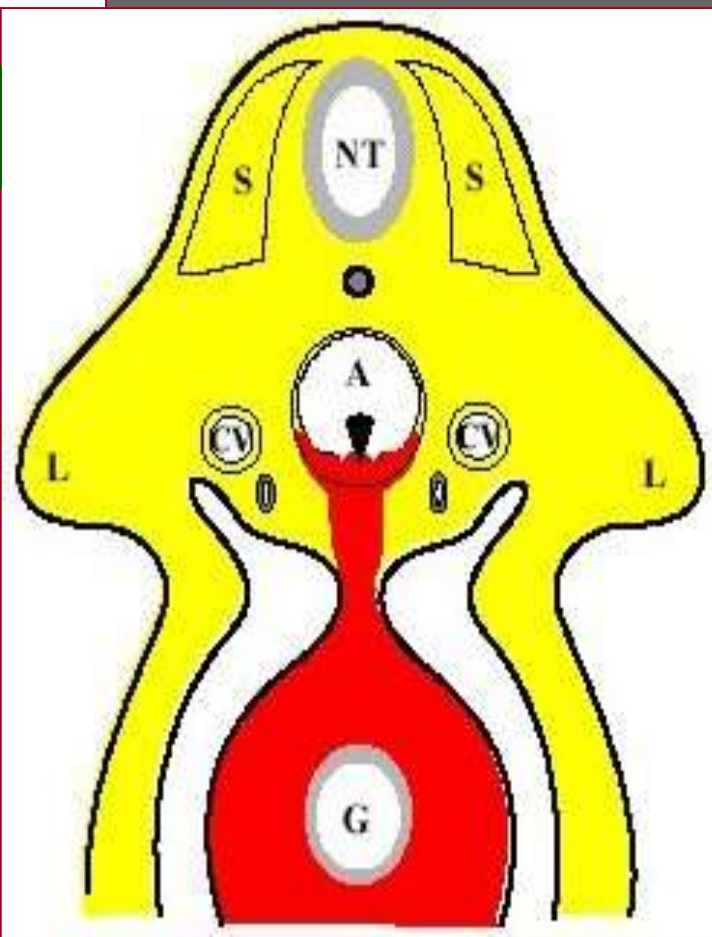
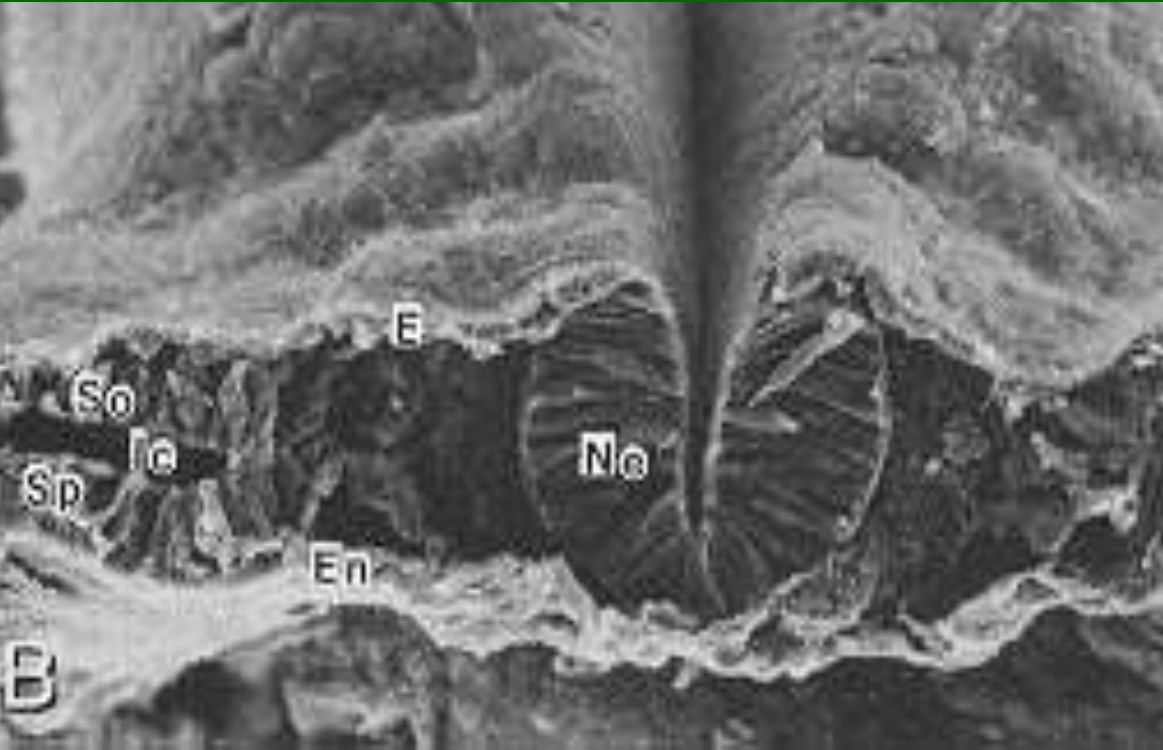
Vaskulogenese

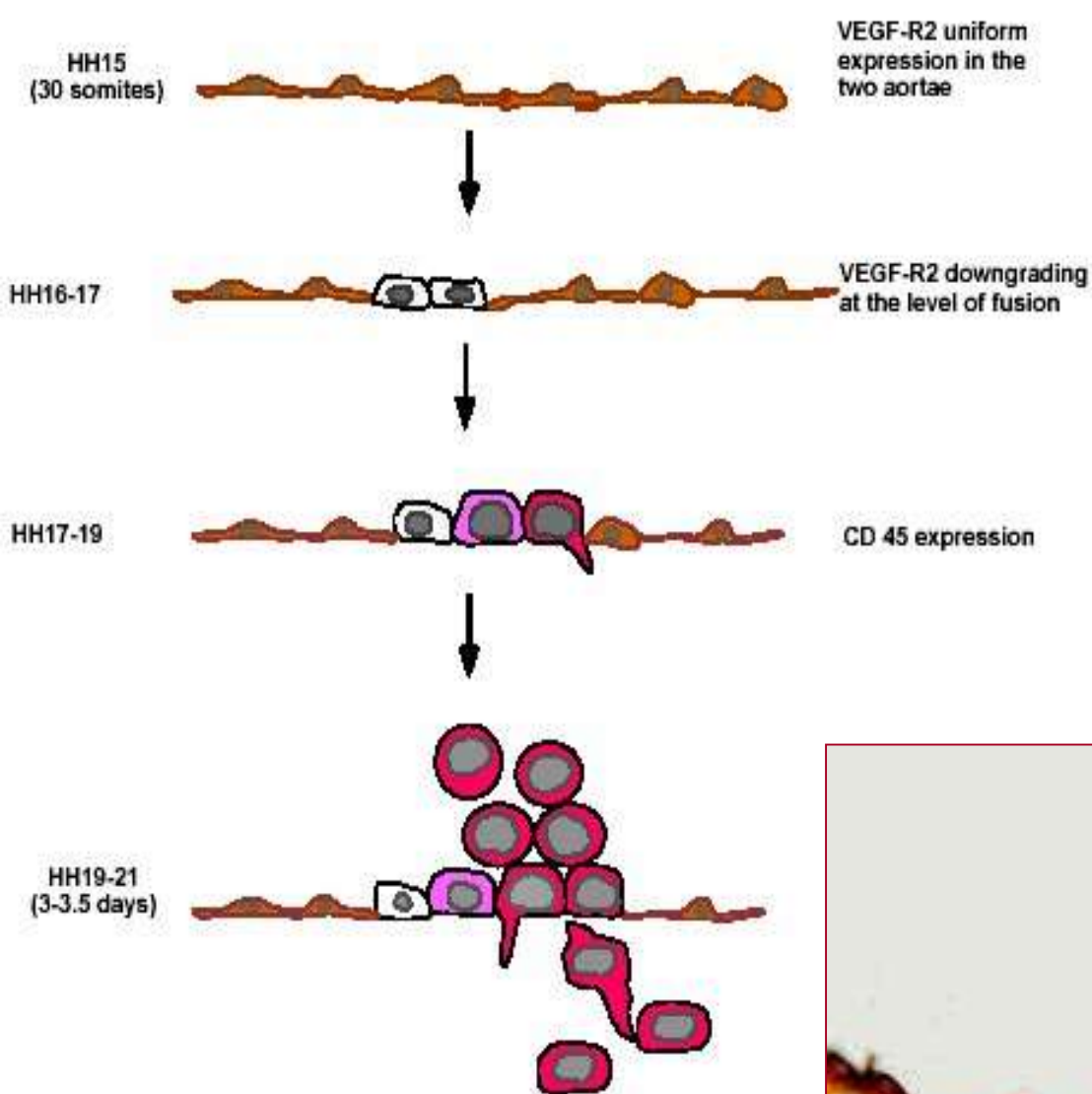


angioblastický potenciál

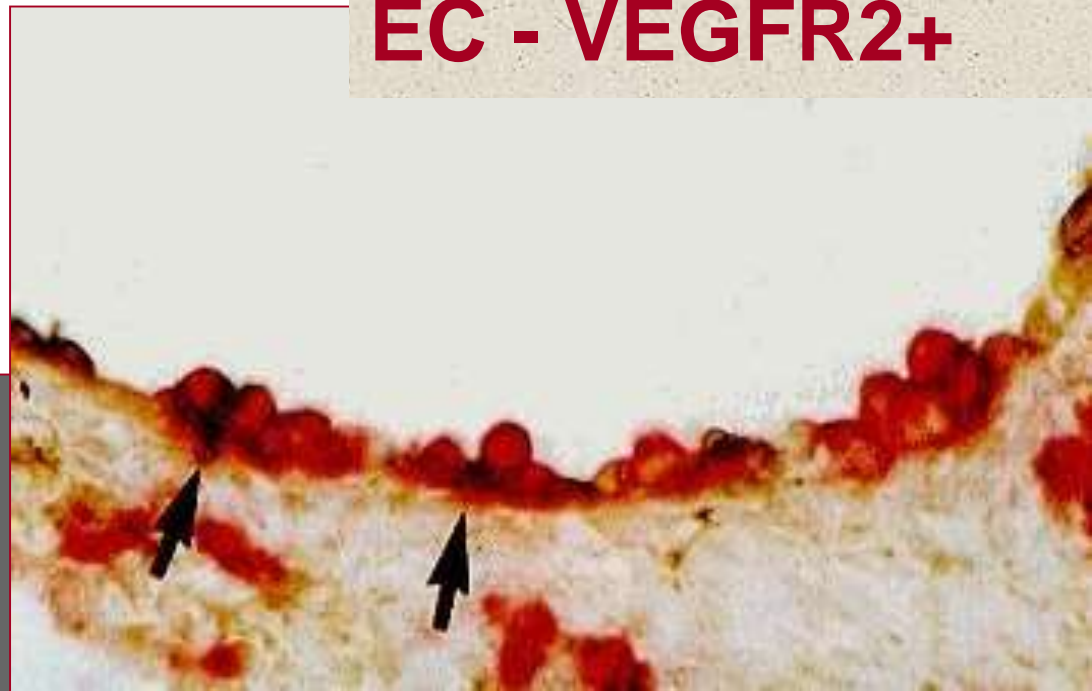
hemangioblastický potenciál

Intraembryonální tvorba cév

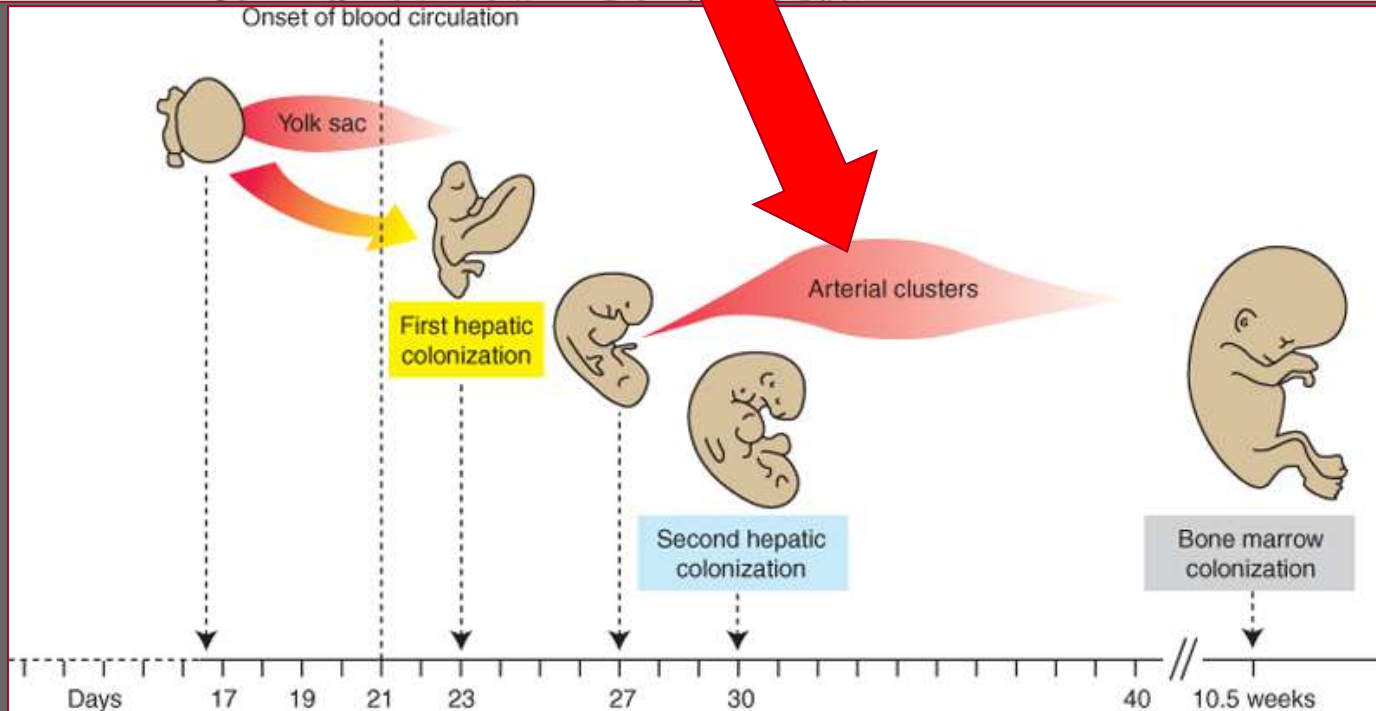
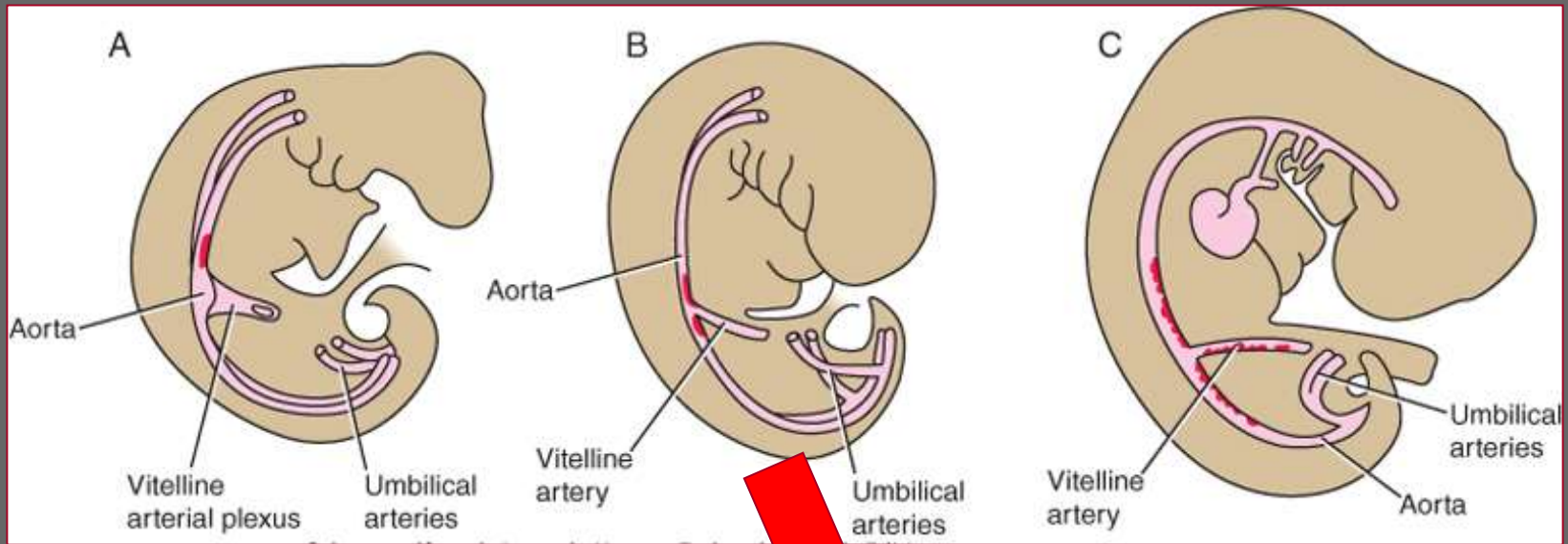




Ventrální stěna aorty je jedním ze zdrojů krvetvorných endotelových i buněk
HC - CD 45 +
EC - VEGFR2+



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



Zdroje hematopoetických buněk během embryonálního vývoje

Angiogenese

1) pučení (sprouting)

mitóza,

lokální degradace bazální laminy

migrace endotelových buněk
tvorba lumen

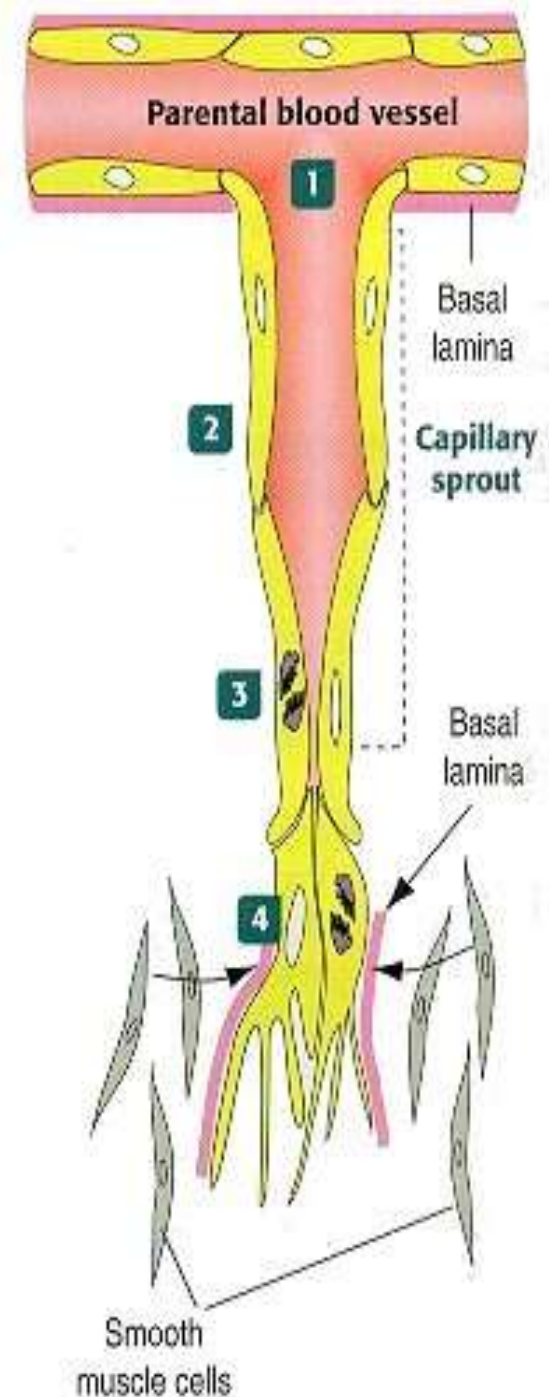
z extracelulárního prostoru

z intracelulárních vakuol

vznik kapilární kličky nebo

spojky

průtok krve



Mechanismy angiogeneze

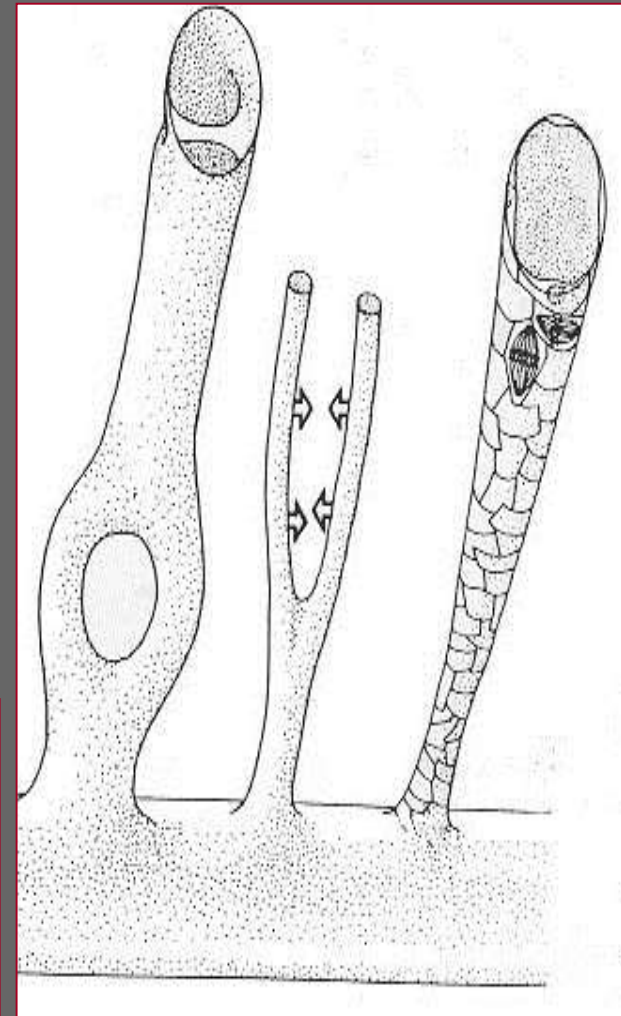
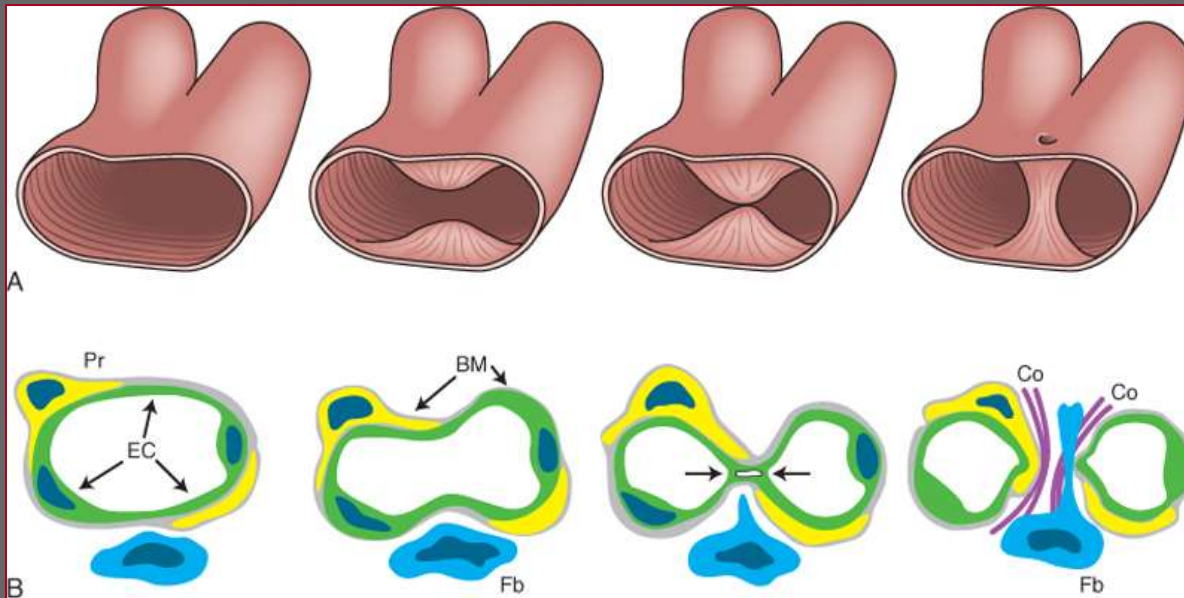
2) intususcepční růst

3) interkalární růst

4) fúze a přestavba

5) remodelace

6) regrese, pruning



Postnatální zdroje

2) existující endotelová buňka v cévě

(sekundární angioblast)

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

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

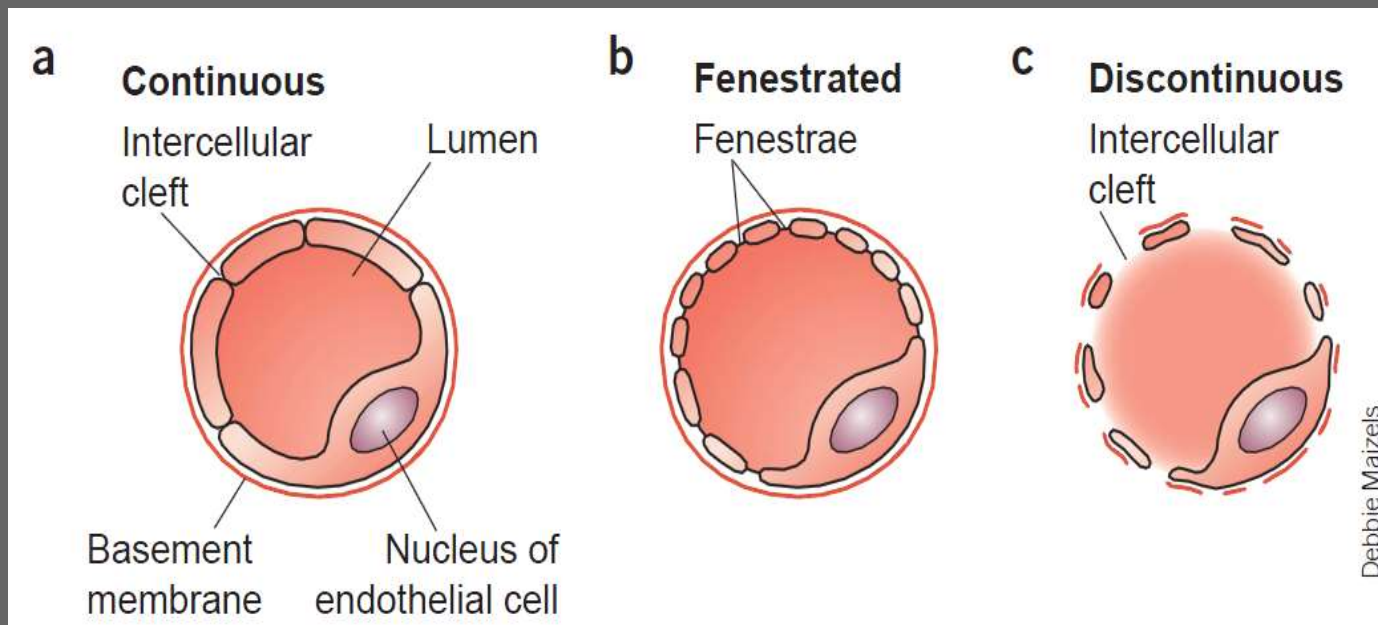


Table 1 A complex series of molecules orchestrates the process of endothelial cell (EC) differentiation, tube formation, stabilization by recruitment of mural cells, and arterial or venous specification

<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
S1P1/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

PIGF (placental growth f.),

PDGF (platelet derived growth f.)

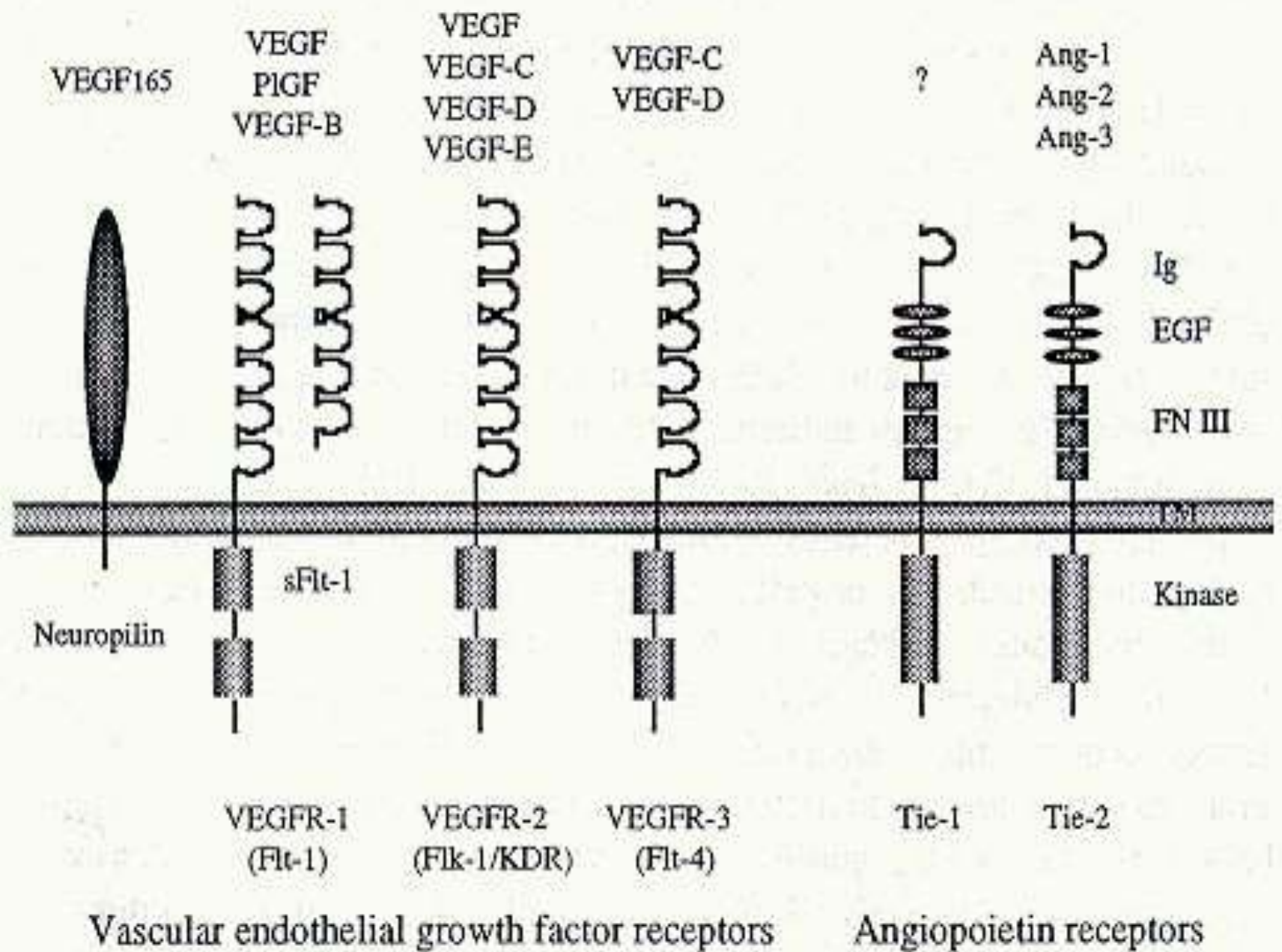
Receptory růstových faktorů

(tyrozinkinázová aktivita)

VEGFR-1 (Flt1)

VEGFR-2 (Flk1, KDR, Quek1)

VEGFR-3 (Flt-4, Quek2)



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

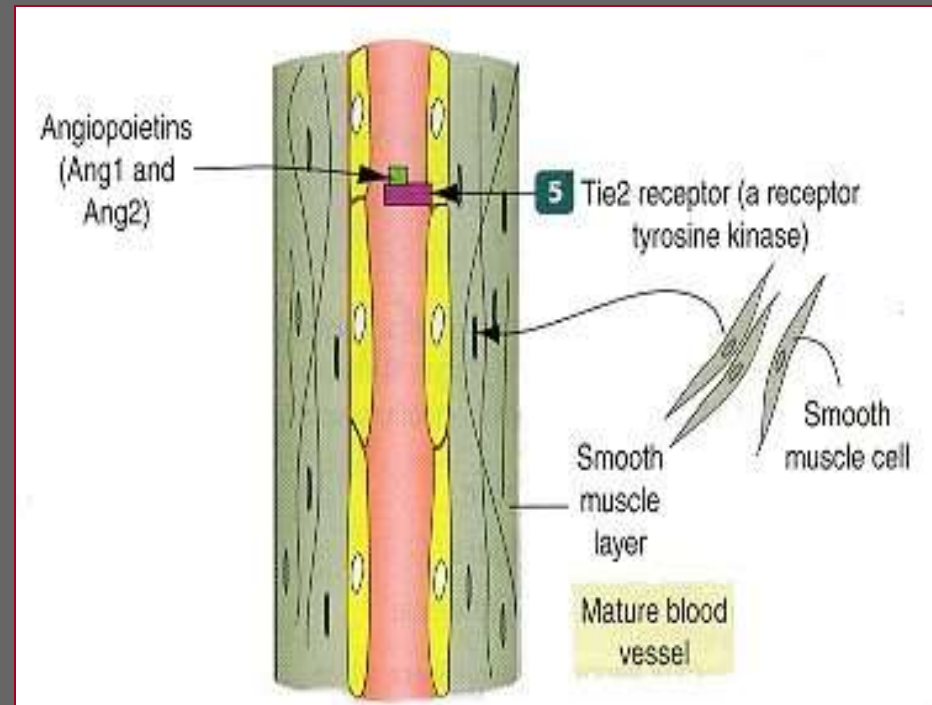
**proliferace endotelu krevních a
lymfatických kapilár**

Další faktory ovlivňující tvorbu cév a jejich diferenciaci

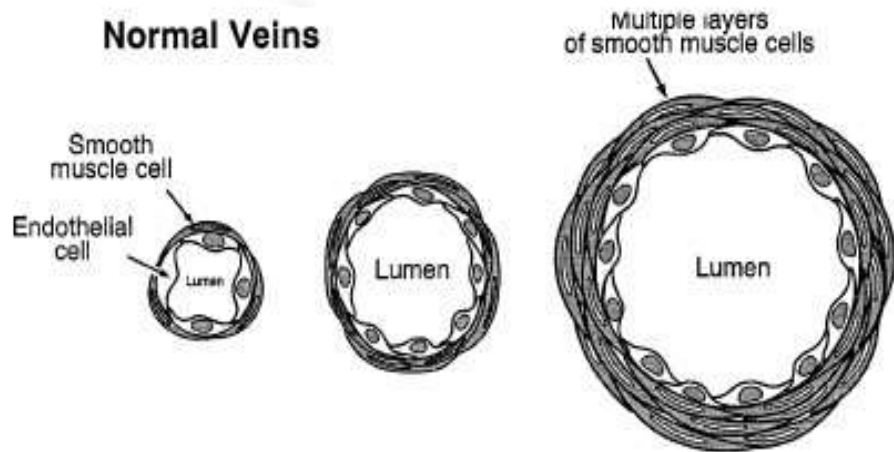
Angiopoetin -1, -2 /
receptor Tie 1, Tie 2

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

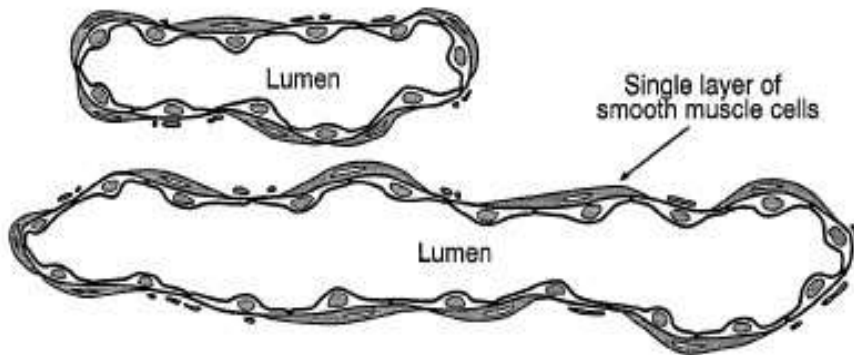
Ang 1 – embryonálně
Ang 2 – v dospělosti v
místech cévní remodelace



Normal Veins



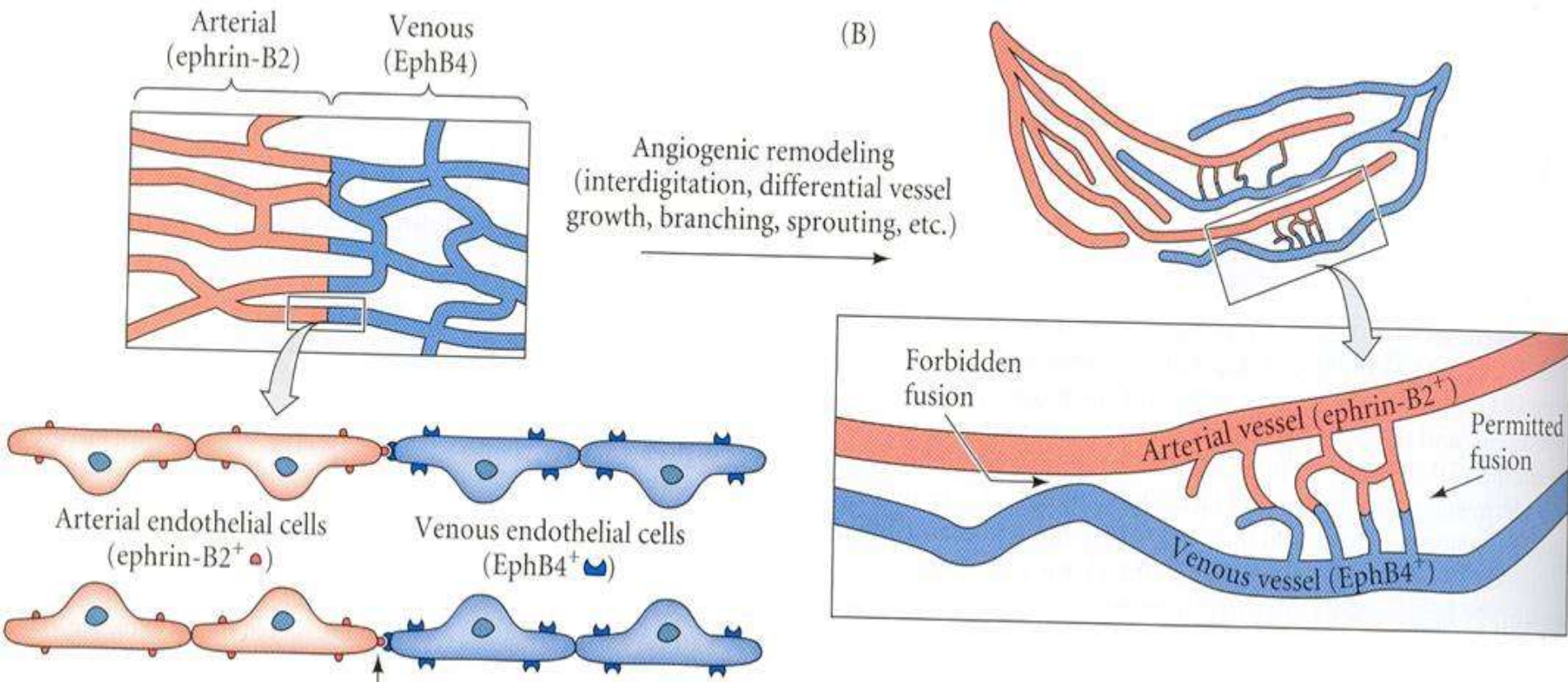
Venous malformation



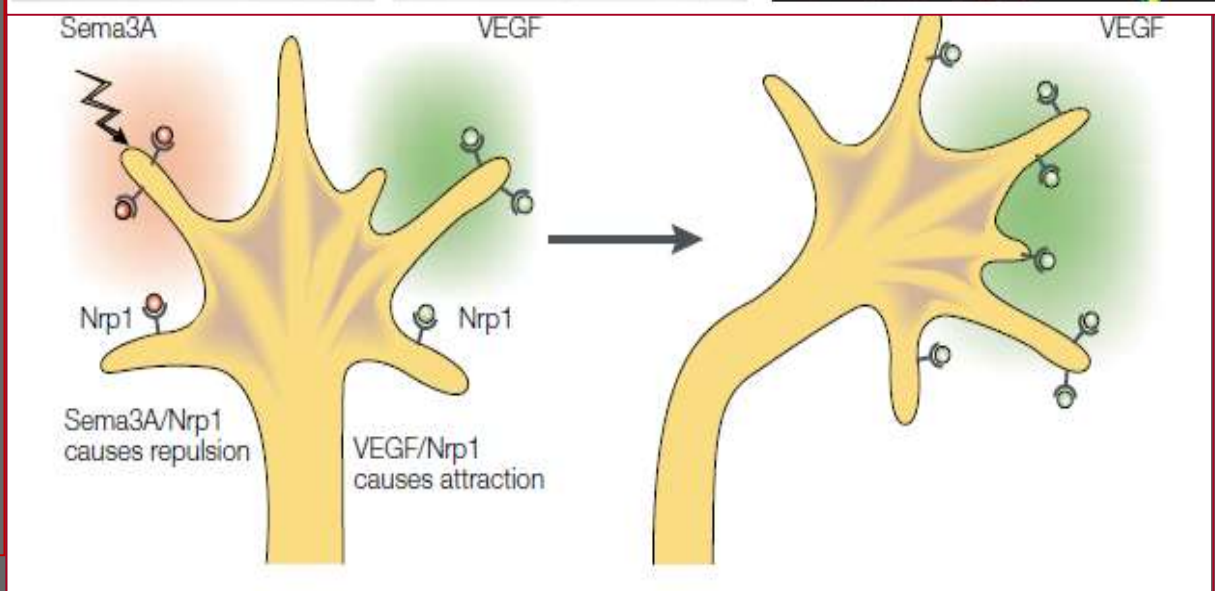
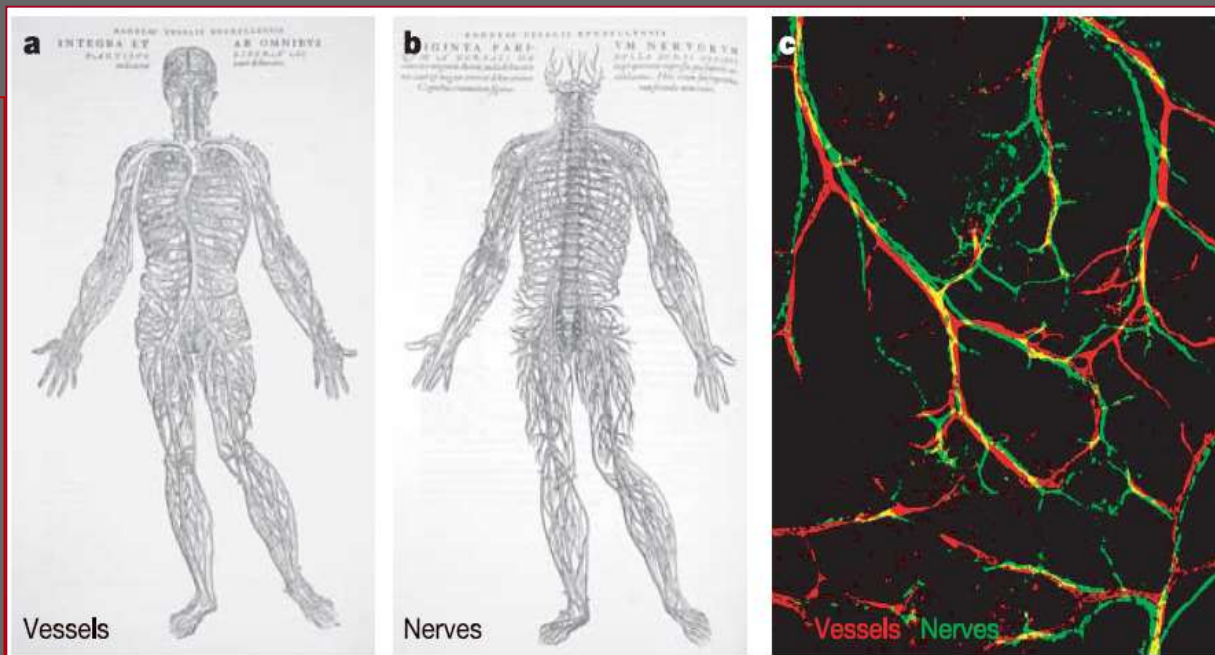
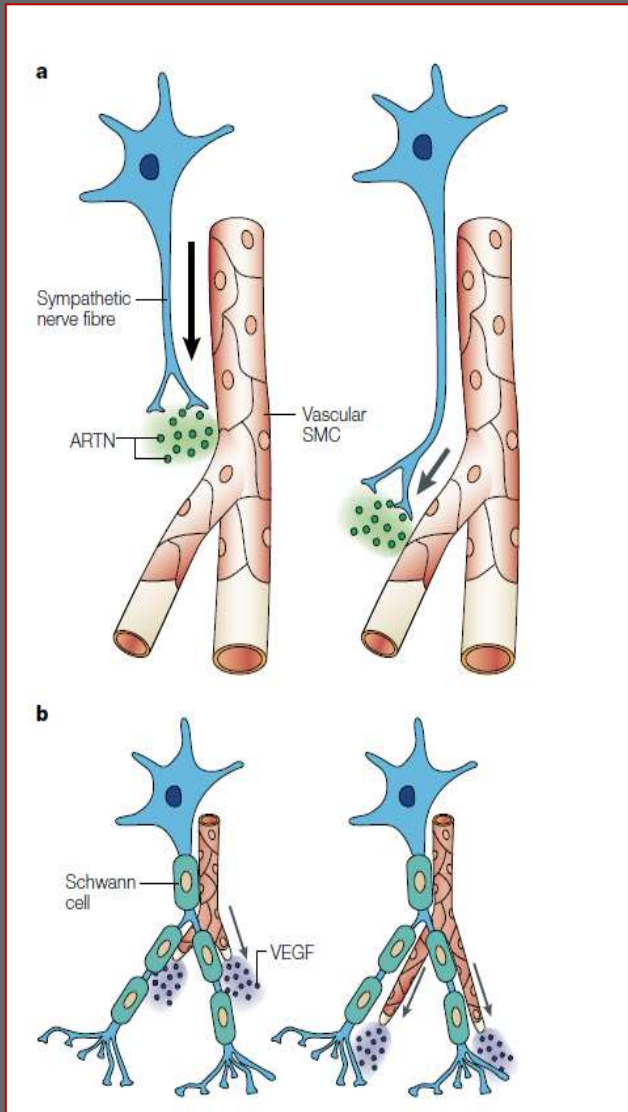
Defekt receptoru Tie2



Určení arteriální a venosní části kapilárního řečiště Ephrin B2 / receptor EphB4



Společný růst cév a nervů je podmíněn vzájemnou interakcí



Lymfangiogenese

původ endotelu
lymfatických cév:

a) z endotelu žil

b) z lymfangioblastů

c) z endotelu žil

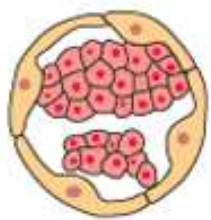
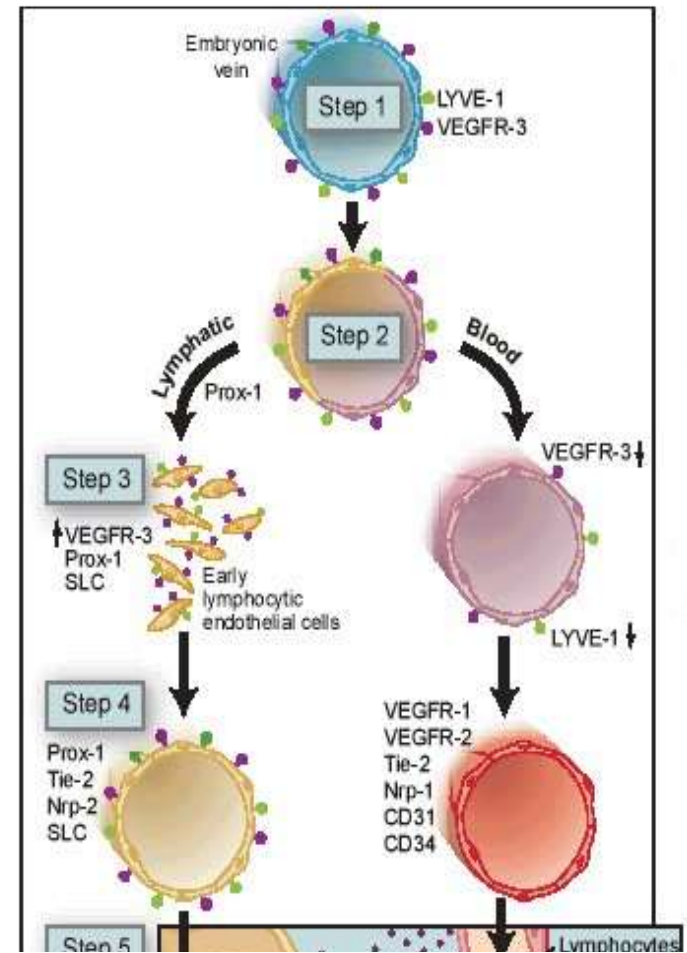
i z lymfangioblastů

růstový faktor a receptor:

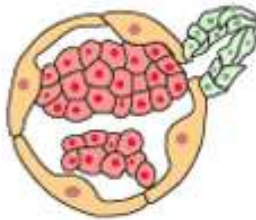
VEGF-C VEGFR-3

transkripční faktor **Prox1**

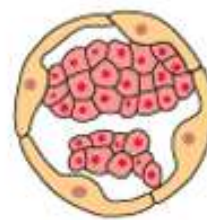
Syk / SLP 76 ??



Cardinal vein



Budding of
lymphatic EC



Formation of
lymph sacs

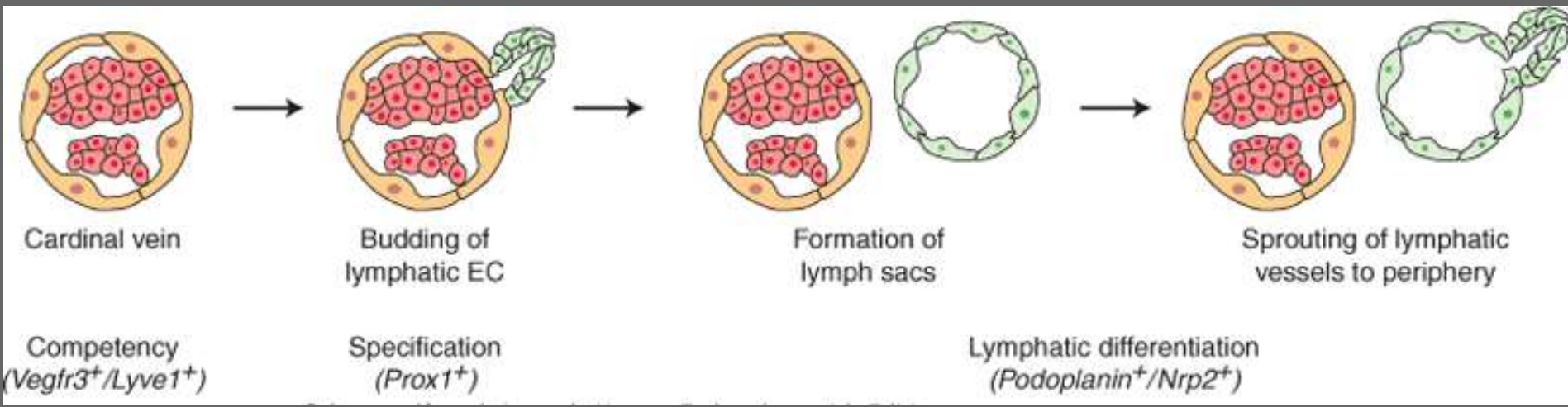


Sprouting of lymphatic
vessels to periphery

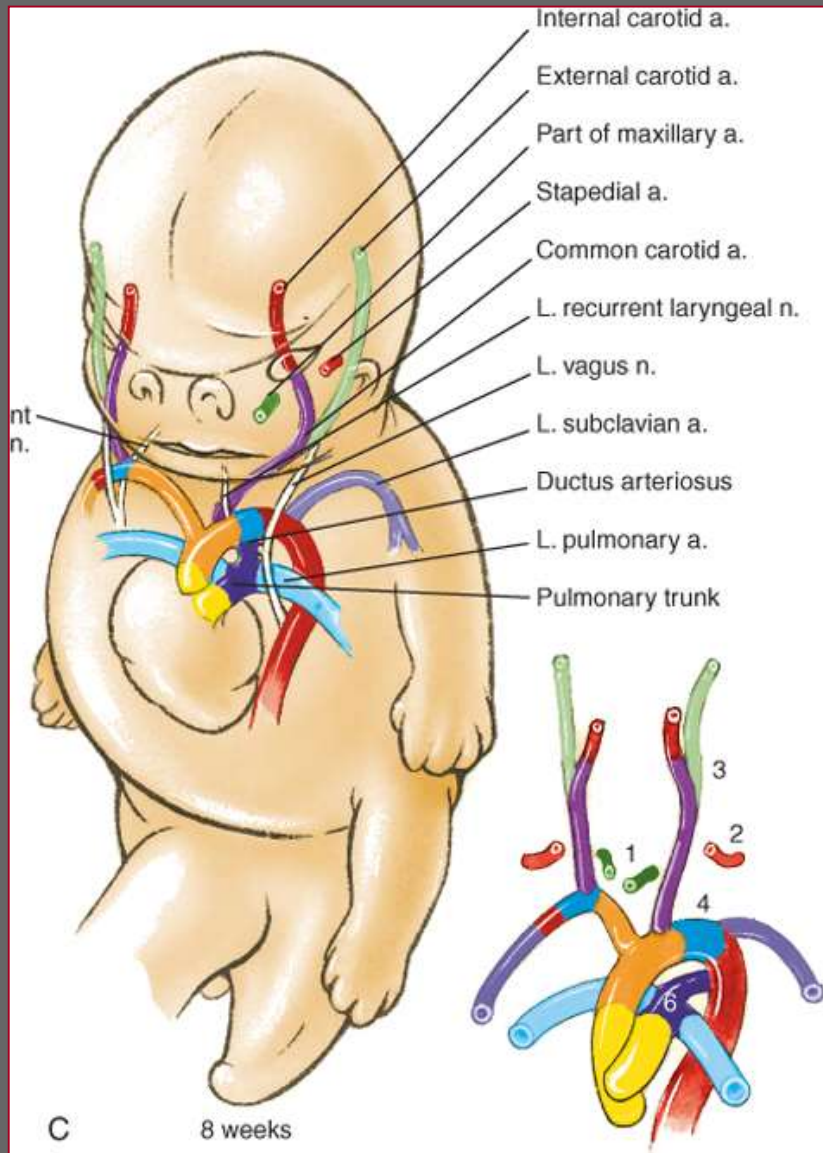
Competency
(*Vegfr3⁺/Lyve1⁺*)

Specification
(*Prox1⁺*)

Lymphatic differentiation
(*Podoplanin⁺/Nrp2⁺*)

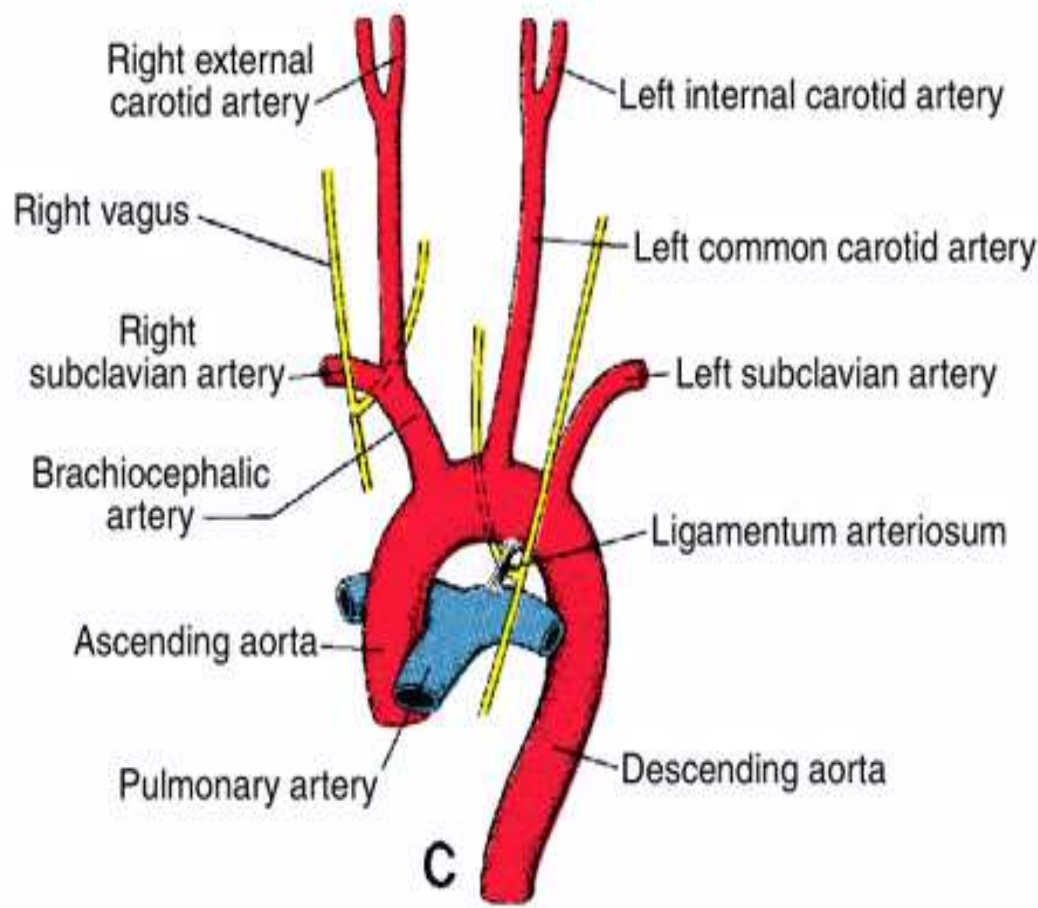
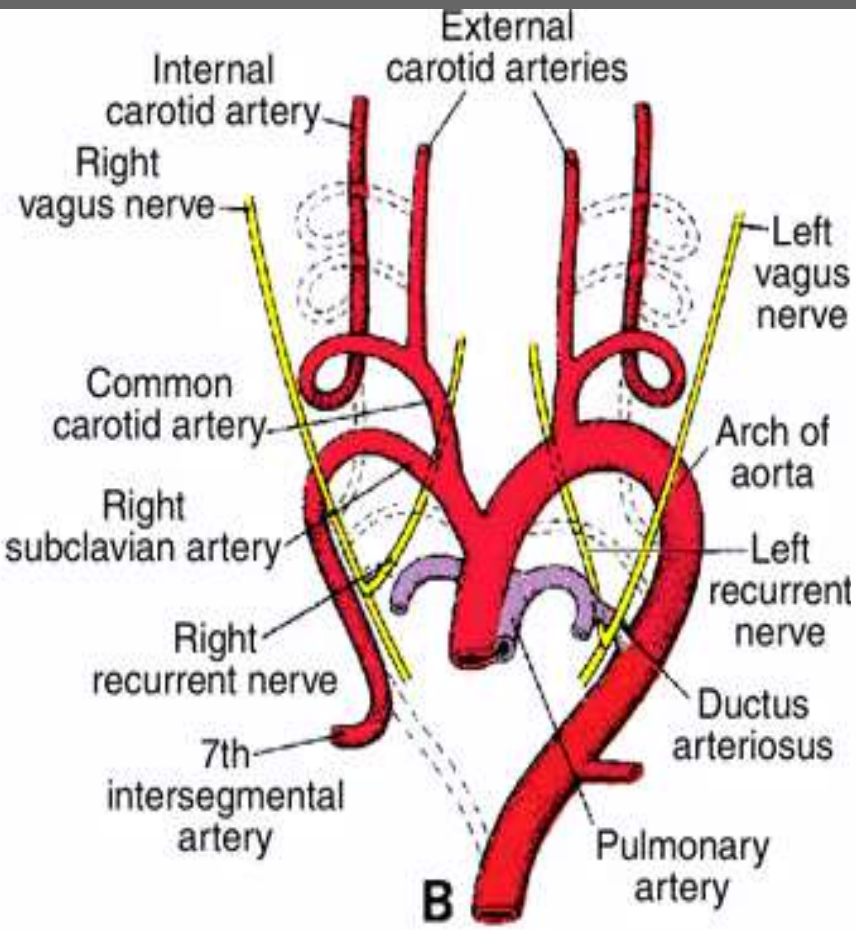


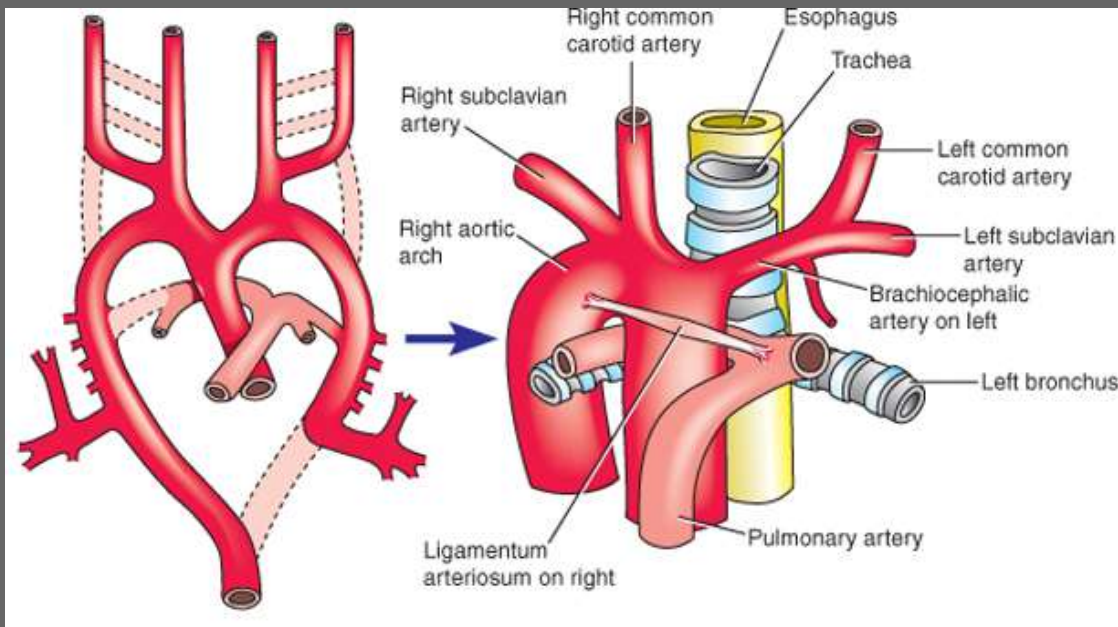
Lymfatický systém se vyvíjí později než kardiovaskulární systém, zakládá se ve formě 6 vaků: 2 jugulární vaky, 2 ilické vaky, retroperitoneální vak a cisterna chyli. Vytvářejí se četné lymfatické cévy a spojením s jednotlivými vaky zajišťují drenáž z tkání a orgánů. Nakonec se vytváří **ductus thoracicus** z anastomosis 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.



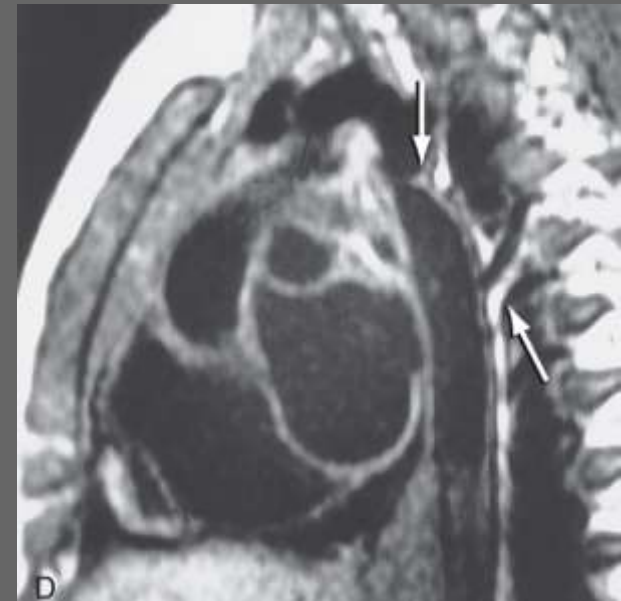
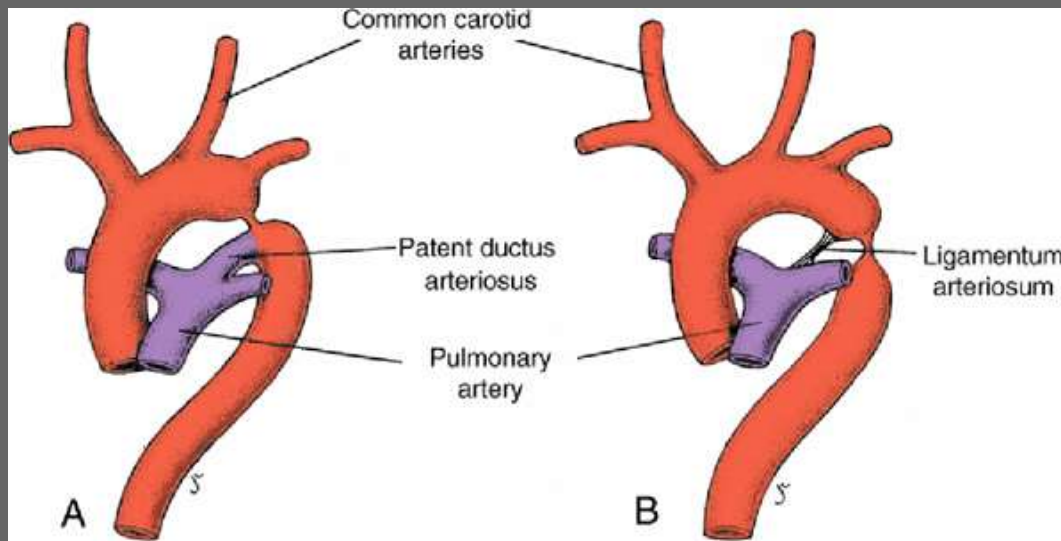
Deriváty aortálních oblouků

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.





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.



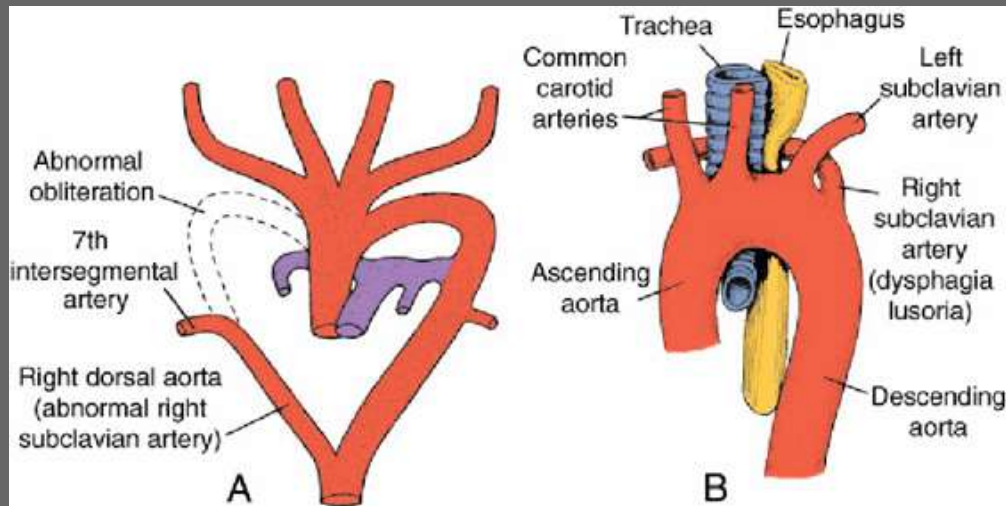
Koarktace aorty (3,2/10 000), lumen aorty je před odstupem levé a. subclavia významně zúžené. Podle vztahu k zúžení k ductus arteriosus, rozlišujeme **preduktový** a **postduktový** typ.

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

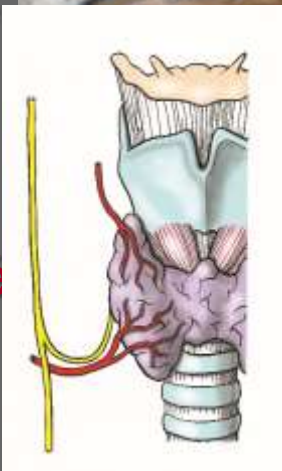
Preduktový typ - persistuje ductus arteriosus.

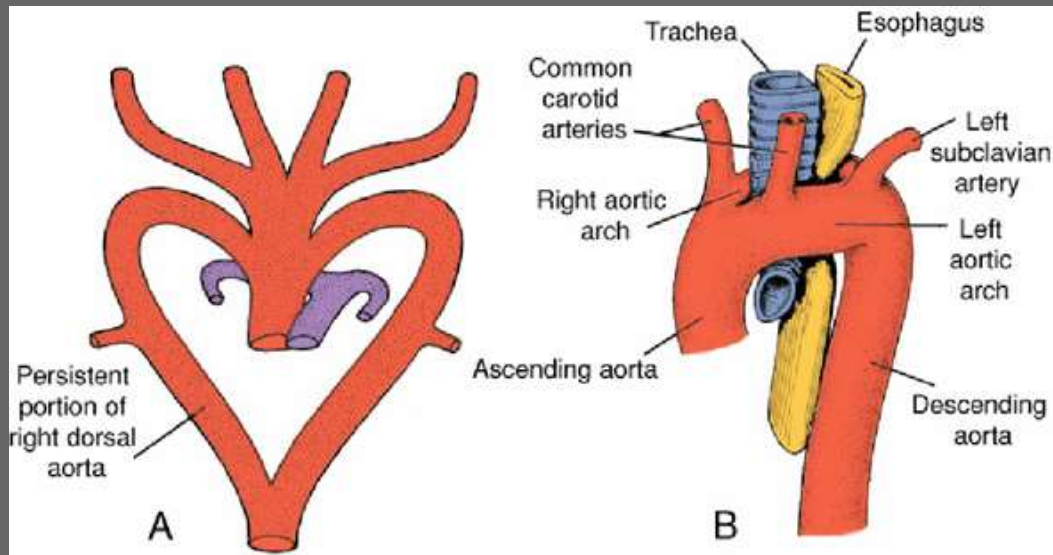
Postduktový typ, častěji - ductus arteriosus zpravidla obliterovaný.

Kolaterální oběh mezi proximální a distální částí aorty přes rozšířené aa. intercostales a aa. thoracicae internae, čímž je zásobena dolní část těla.

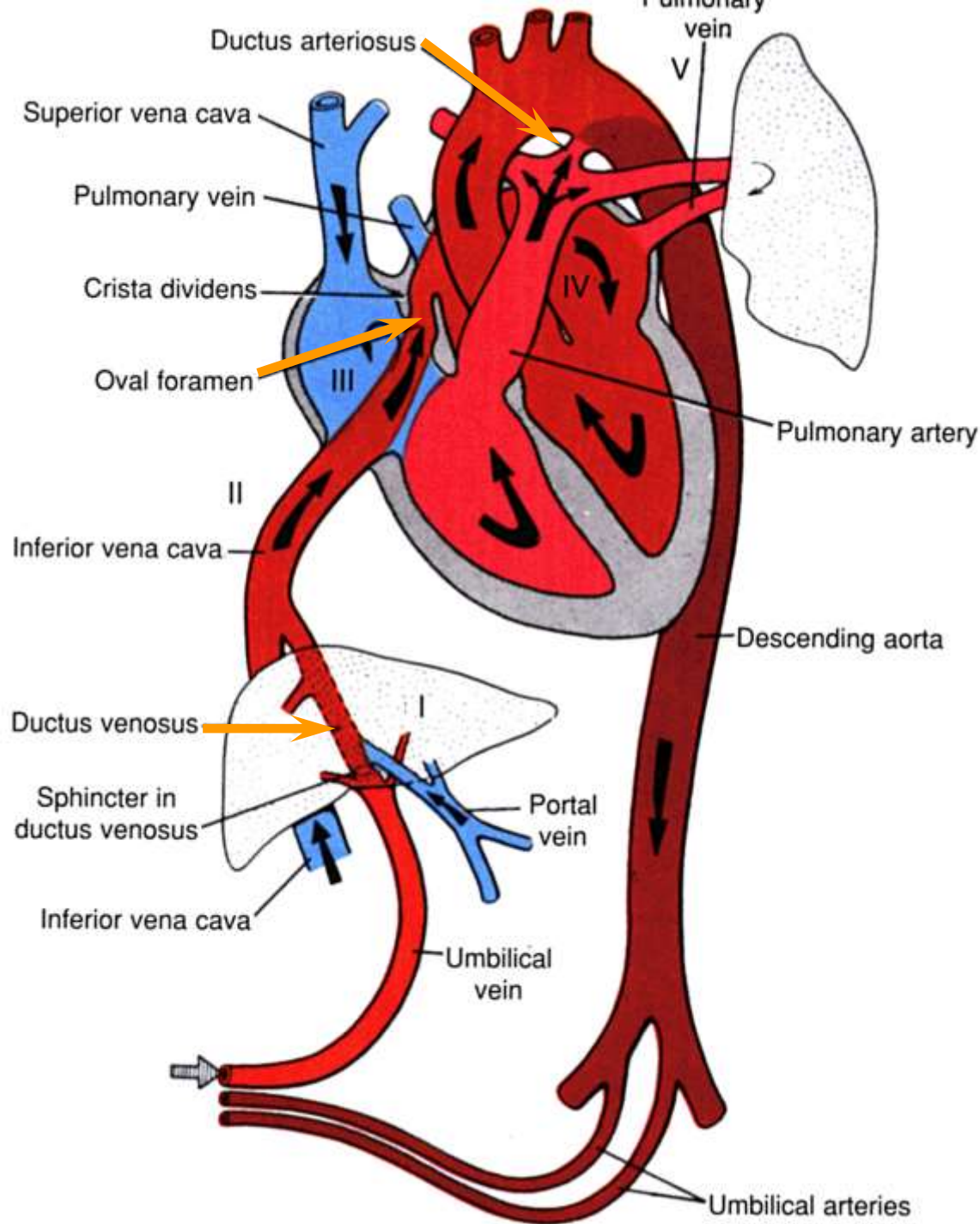


Abnormální odstup a. subclavia dextra (a. lusoria) - tvořen distální částí pravé dorsální aorty a 7. intersegmentové tepny. Čtvrtý aortální oblouk vpravo a proximální část pravé dorsální aorty jsou obliterované. Se zkrácením aorty mezi a. carotis comm. sin. a a. subclavia sin., vzniká abnormální odstup a. subclavia dx. Céva ve střední čáře jde za jícnem, aby dosáhla až k pravé paži. Obvykle působí obtíže při polykání nebo při dýchání (dysphagia lusoria).



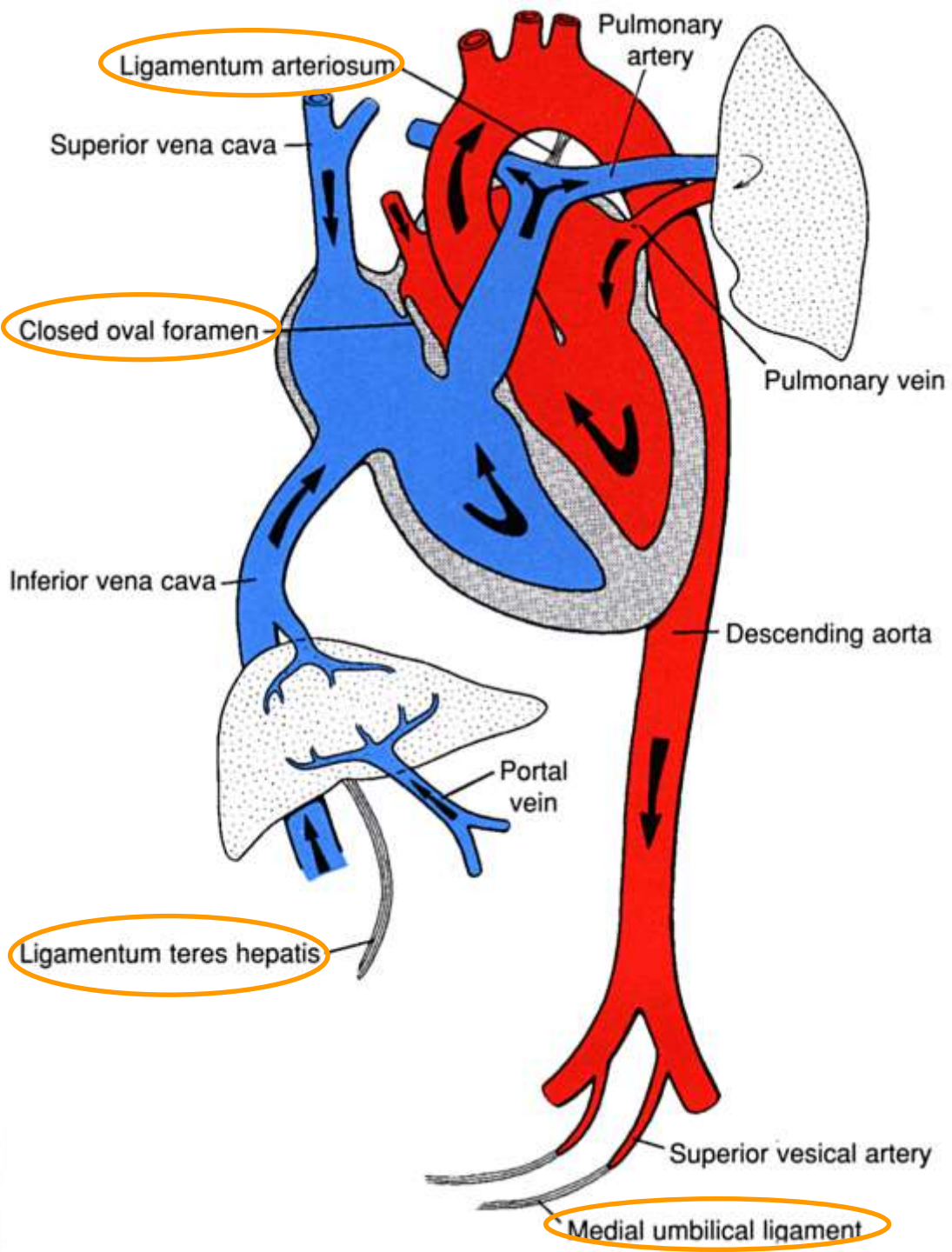


Při zdvojeném oblouku aorty, **arcus aortae duplex**, persistuje pravá dorsální aorta mezi odstupem 7. intersegmentové tepny a jejím spojením s levou dorsální aortou. **Cévní prstenec** obklopuje tracheu a jícen, společně komprimuje tyto struktury a působí obtíže při dýchání a polykání.



Fetální a postnatální krevní oběh

in utero



Přestavba
oběhu po
narození

post partum

Literatura

- Milan Klima (obraz srdce)
- Sadler: Embryologie
- Doc. Naňka (vývoj cév)
- Původní vědecké články
- Internet images
- Vývoj žil:

<https://www.phlebolympology.org/venous-embryology-the-key-to-understanding-anomalous-venous-conditions/>