

A szív fejlődése Fetalis vérkeringés

Nemeskéri Ágnes

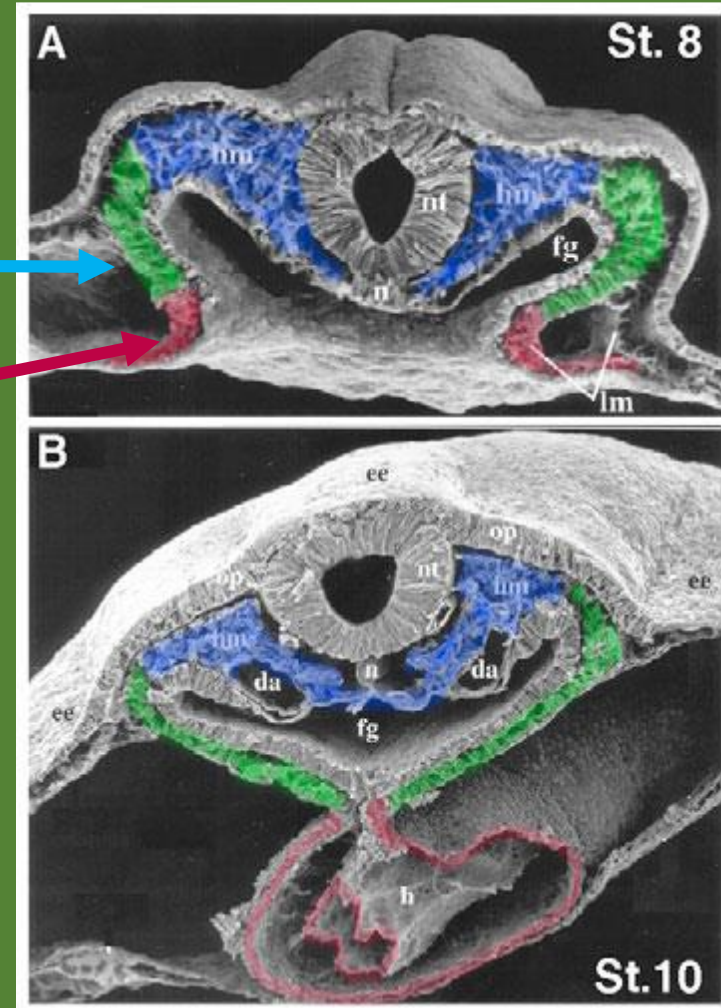
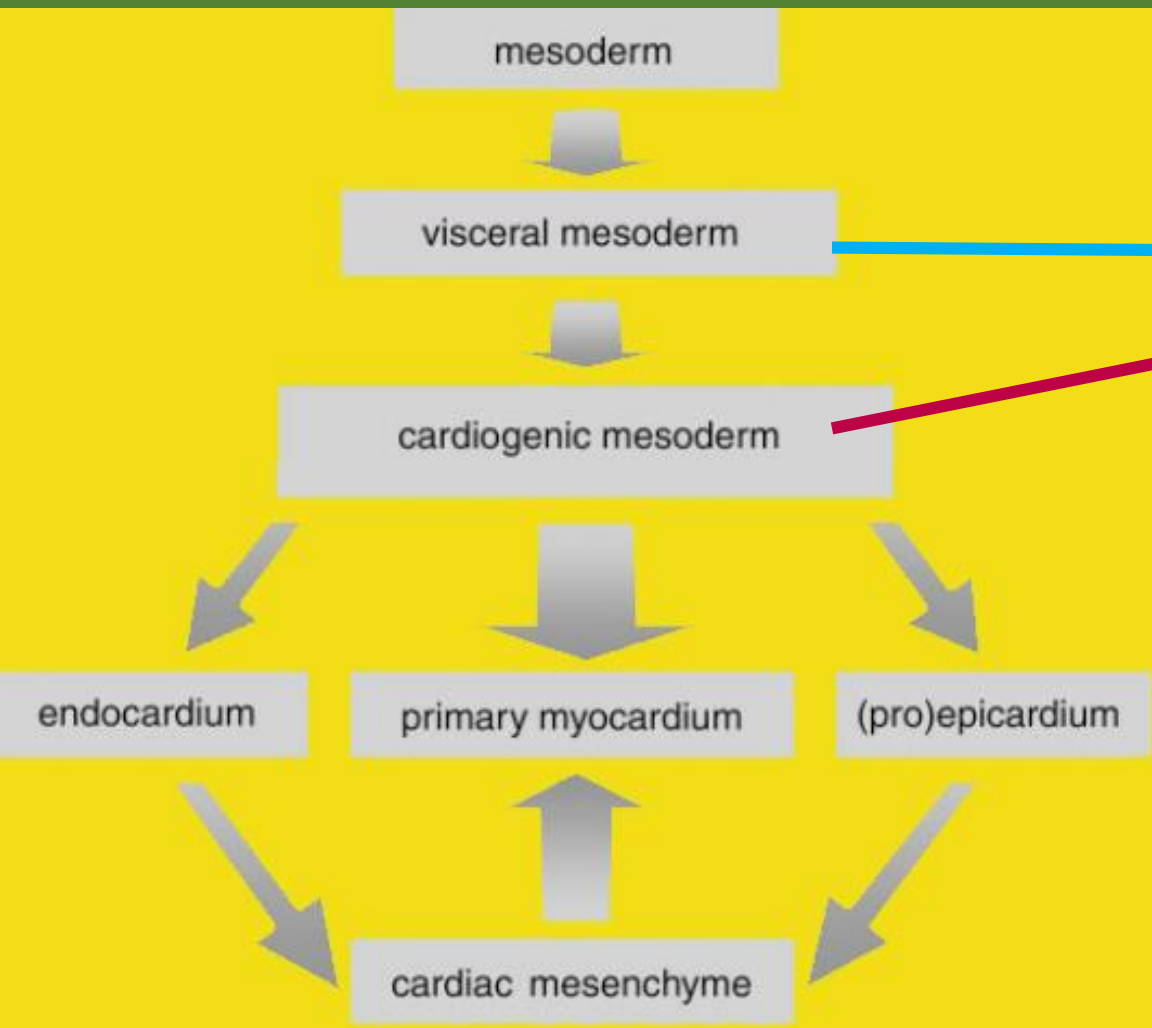
2018

Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

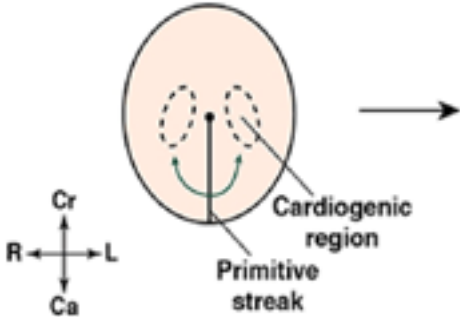
Klinikai Anatómiai Kutatólaboratórium

nemeskeri.agnes@med.semmelweis-univ.hu

Az endocardium, myocardium, és epicardium származása mesodermális csíralemezből

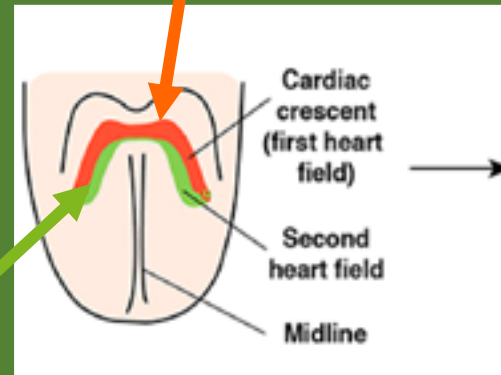


gest. nap 17-19 humán



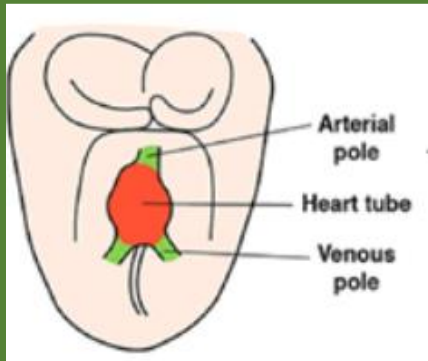
második cardiogén mező

első cardiogén mező

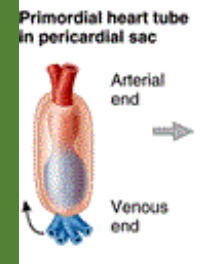


gastrulatio:
myocardialis progenitor
sejtek jelennek meg a
mesodermában –
cardiogén régió

- a ventralis középvonalba vándorolnak, az embryo elülső részébe
- progenitor sejtek alkotják a **cardiogén lemezt**: **első cardiogén mező**
- a cardiogén lemezben endocardium csövek jelennek meg
- Fgf8 expresszió az anterior endodermában** fontos szerep a korai **cardiogén mesoderma specifikációban**
- már differenciált cardiomyocyták



- az embryo laterális és craniocaudális lefűződése
- a **bilateralis cardiogén lemezek fuzionálnak**, majd leválnak a coeloma falról – **mesocardium dorsale megszűnése**
- endocardium csövek összeolvadnak: primér szívcső a ventralis középvonalban
- a szívcső összeköttetés a coeloma falal az arteriás és venás pólusokon
- 4. héten cardiomyocyta kontrakciók – szívcső görbületek kezdete



REVIEW

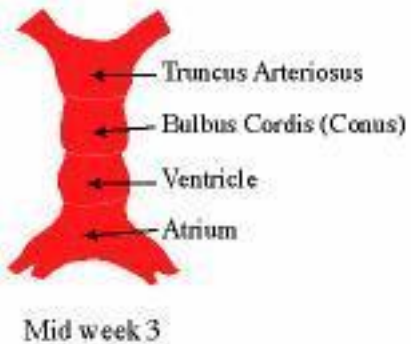
A molecular and genetic outline of cardiac morphogenesis
M. S. Rana, V. M. Christoffels and A. F. M. Moorman

-az egyenes szívcső nem tartalmazza a definitív szív összes részének primordiumát

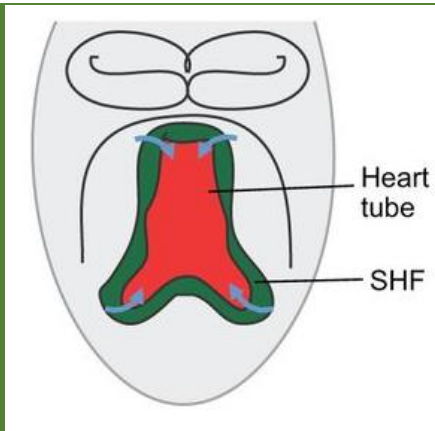
-új sejtpopulációk adódnak mind az artériás, mind a vénás pólusokhoz

-"a szív fejlődéséről való tudásunkat forradalmasították az új kutatási eredmények „ (Moorman et al., 2007)

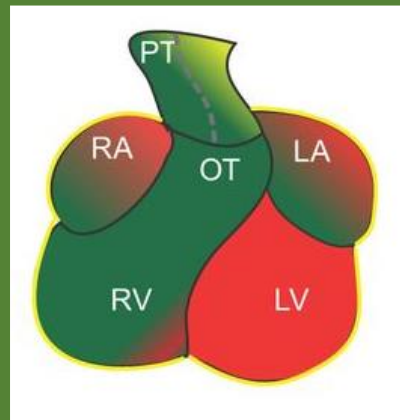
régi elképzelés



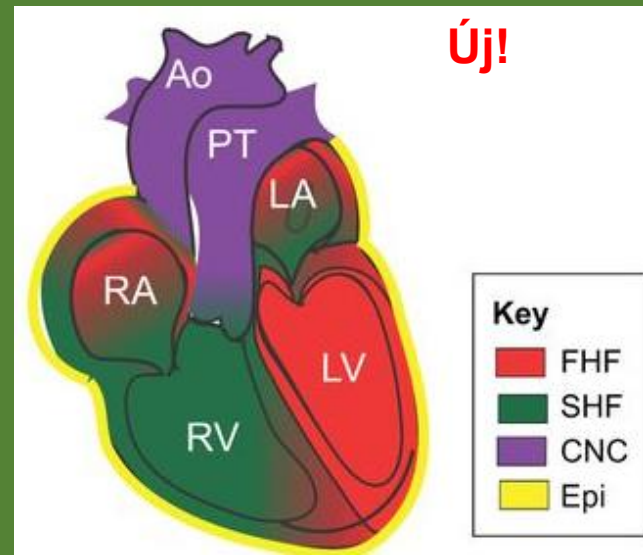
Új! (az utolsó 10 év)



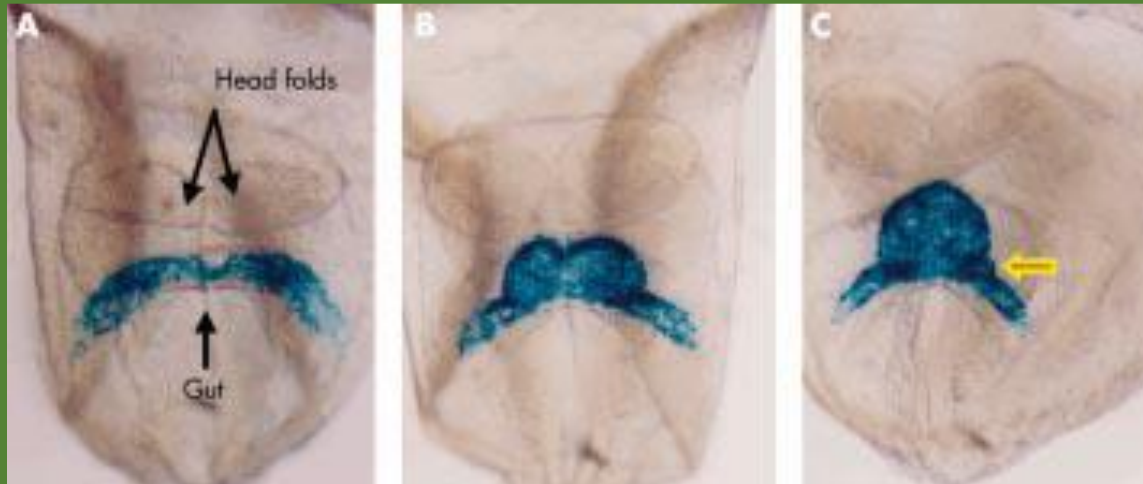
ÚJ!



Új!



Szív telep fúziója, szívcső kialakulása



-myocardium kék színnel jelzett (reporter transgene for myosin light chain)

-**sárga nyíl** arra a területre mutat, amelyből a **canalis atrioventricularis** fog fejlődni

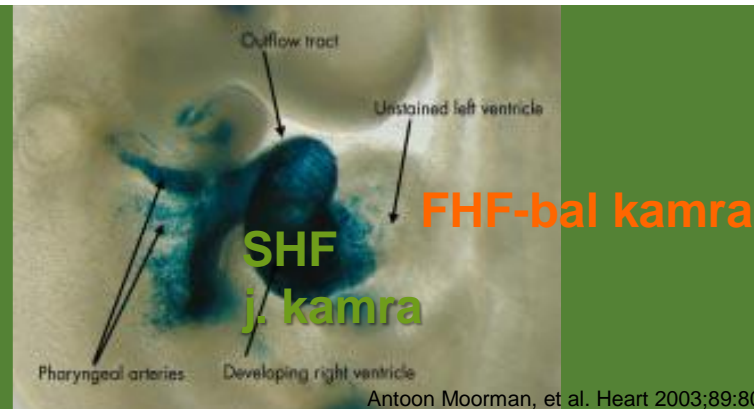
Szívtelep – elsődleges, másodlagos

Elsődleges szívtelep (FHF)

- az első differenciálódó sejtek
- kiemelkedő szerep a primér szívkamra kialakulásában

Másodlagos szívtelep (SHF)

- a cardiogén mezoderma sejtjeinek többsége differenciálatlan marad a félhold alakú szívteleptől mediálisan és hátul
- magas proliferációs ráta
- ezek a sejtek fokozatosan adódnak a fejlődő szívhez – a primitív szívcső meghosszabbodik
- időben később differenciálódnak



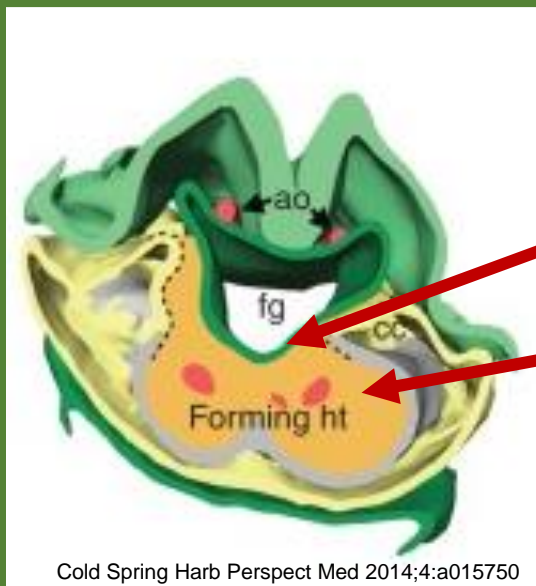
Antoon Moorman, et al. Heart 2003;89:806–814

- SHF megzavart fejlődése számos szívfejlődési rendellenességet okoz:
conotruncalis, ventricularis,
atrialis septum és atrioventricularis septum defectusok

A másodlagos szívtelep (SHF) fejlődése, származékai

- ventriculus dexter
- septum interventriculare egy része,
- artériás outlet myocardium és simaizom sejtjei
- atriumok mind függenek a folyamatosan accumulálódó és differenciálódó **SHF sejtektől**

- **pharyngeális endoderma érintkezik a SHF sejtpopulációval,**
a cardiogén progenitor sejt differenciálódást indukál



pharyngeális endoderma

még nem záródott szívcső

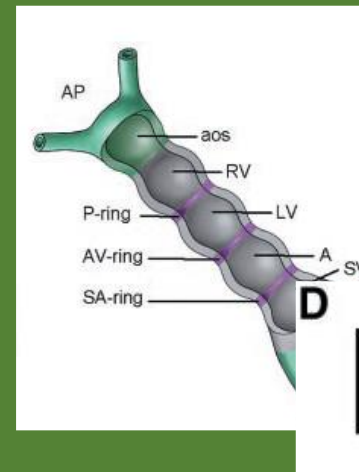
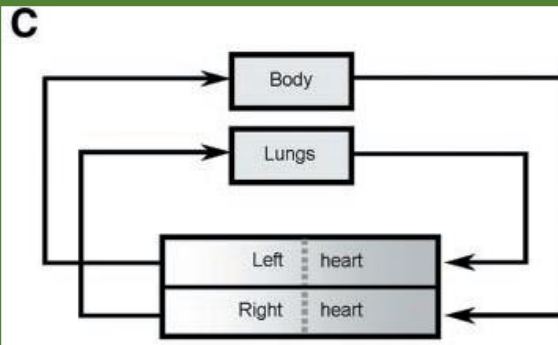
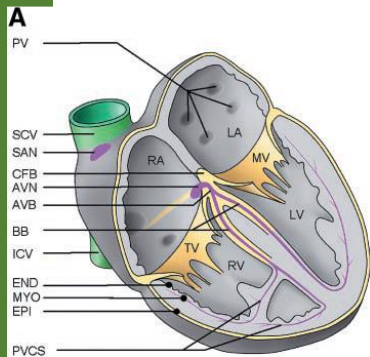
CONCEPT I.

The four chambers of the formed heart are arranged in parallel. The right atrium is exclusively connected to the right ventricle and the left atrium exclusively to the left ventricle.

The right half of the heart drives blood from the body through the lungs to the left half that drives the blood through the rest of the body.

The two halves can **only beat in synchrony**, the right half pushing the pulmonary circulation and the left half the systemic circulation.

This parallel-arranged four-chambered heart develops from a single circuited tubular heart.



CONCEPT II.

The current concept is that this heart tube is composed of a **linear array of segments**.

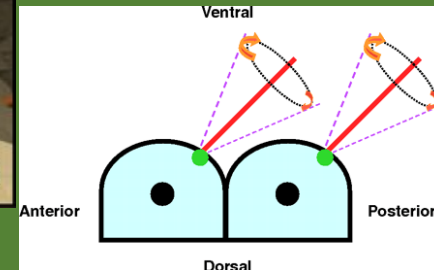
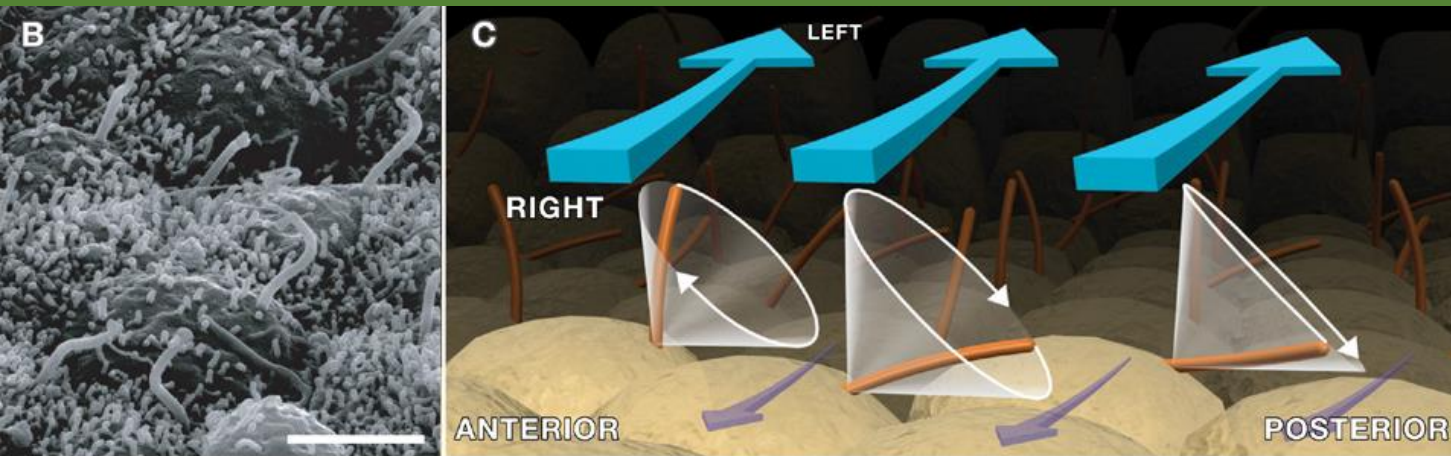
In this model the atrium is not connected to the right ventricle and the left ventricle not to the outflow tract.

The conversion of such a serial arrangement of segments into the proper parallel arrangement has remained one of the most difficult concepts of heart development, for it seems illogical first to make a serial arrangement of cardiac segments and then a parallel one.

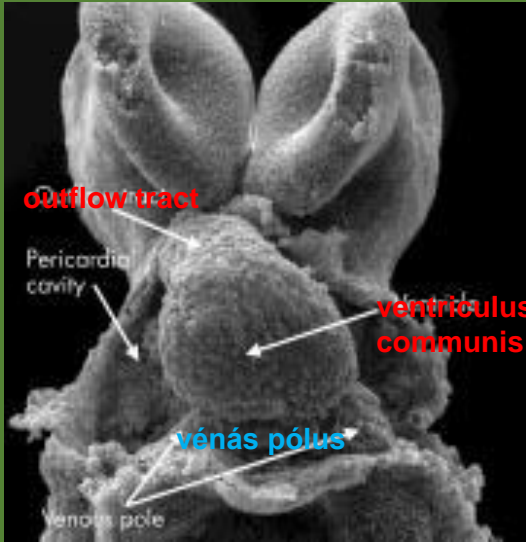
A szív görbületeinek kialakulása

- újabb differenciálódó cardiogén progenitor sejtek adódnak a fejlődő szívhez
- aszimmetrikus növekedés: a meghosszabodó szívcső jobbra görbül,**
- **?????**

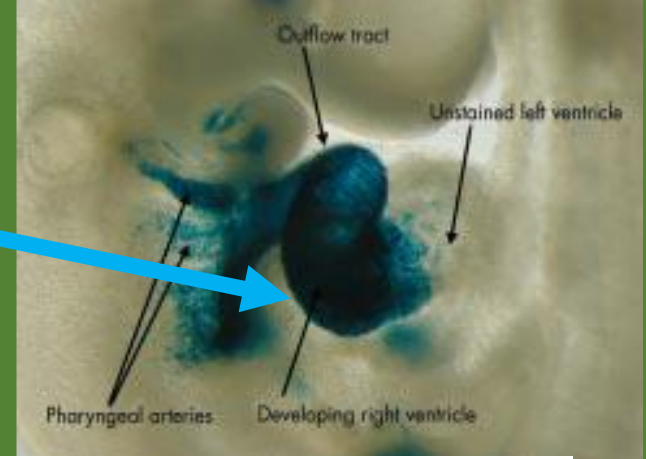
- Hensen csomó **monociliumok** : balfelé csanak, az ilyen irányú mozgás létrehoz egy **aszimmetrikus balra irányuló extracellularis folyadékáramot,**
- a szekretált growth factorok és szignál molekulák balra áramlanak
- ez aktivál bilaterális aszimmetrikus génexpressziós mintázatot
- meghatározza az embryo és fejlődő szerveinek jobb–bal tengelyét



A szív görbületek kialakulása



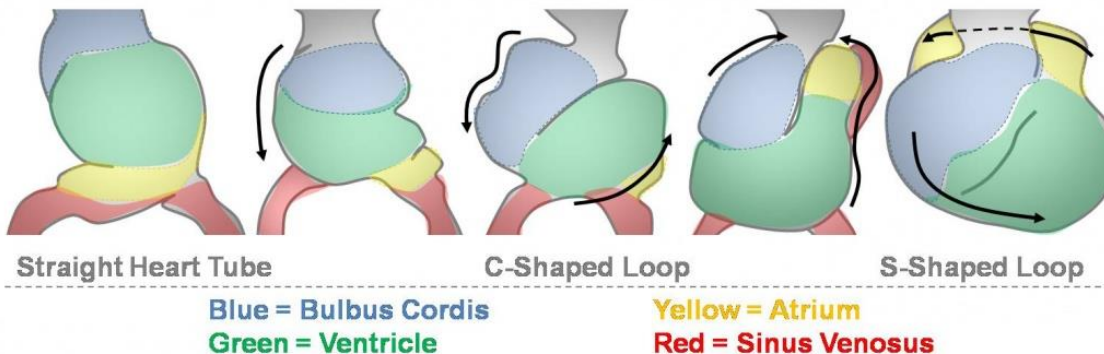
jobbra hajlás



- SHF eredetű sejtek kék színnel jelöltek (reporter transgene for FGF10)
- SHF eredetű sejtek megjelennek a garatívekben, az outflow tractban, és a fejlődő jobb kamrában
- nem terjednek be a bal kamrai primordiumba

-scanning EM mutatja az **“egyenes szívcsövet”**. Figyelje meg, hogy a szívcső főleg a primitív ventriculusból áll, ami majd a **definitív bal kamrává** válik.
-Ekkor még pitvari rész nem figyelhető meg, az outlet (truncus arteriosus) kezdetleges

Sequence of Events in Looping



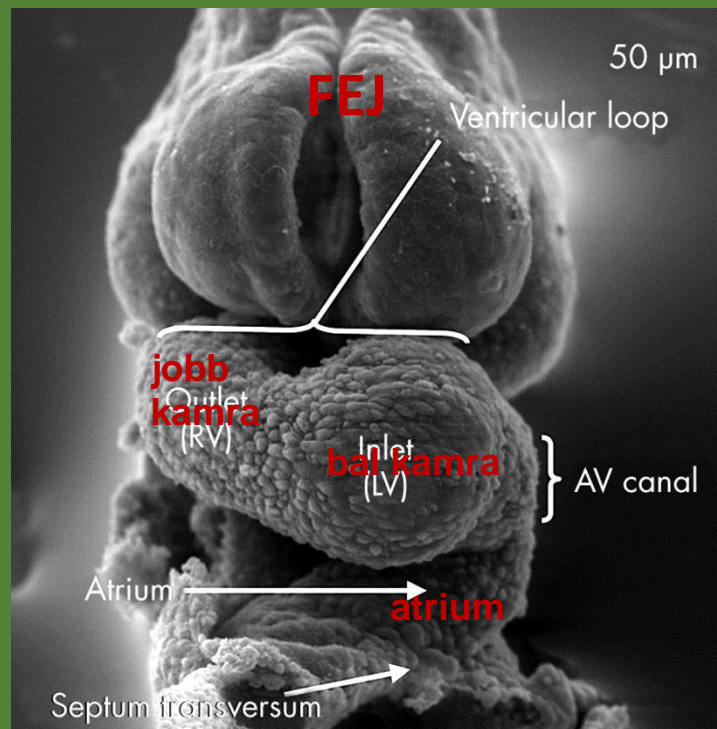
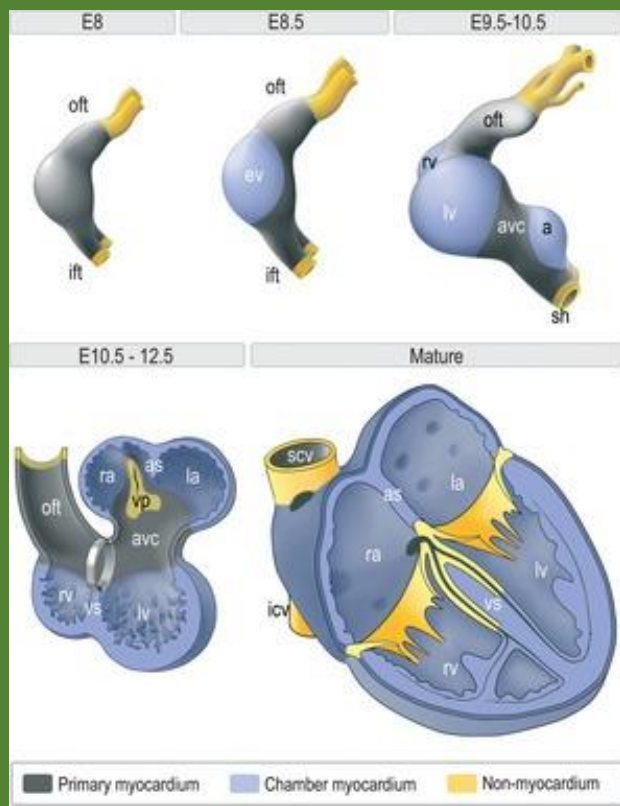
A szív üregeinek „balloning” modellje

ÚJ ELKÉPZELÉS

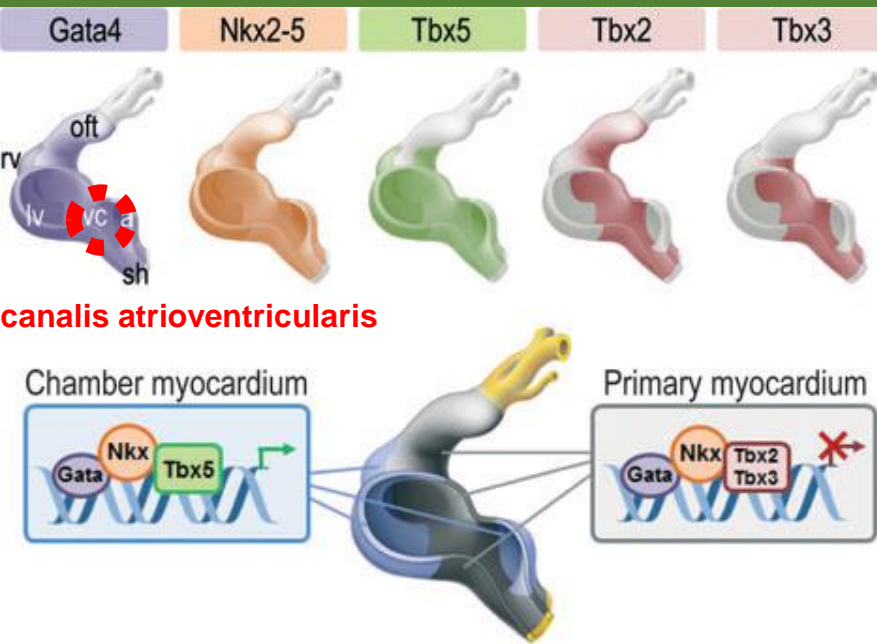
“the ballooning model of chamber formation”

- a szív üregeinek ontogenezise egy **egyenes csőben** kezdődik **lokális differenciálódással**
- ennek végén a jobb és bal szívfelek **párhuzamos pozícióba kerülnek** a szívcső görbülése által

-ahogy a szívcső tovább fejlődik a **külső görbületében egy eltérő meghatározott gén program** indul be
-lokalizált differenciálódás és proliferáció **expanziót** okoz a kamrák és pitvarok régiójában

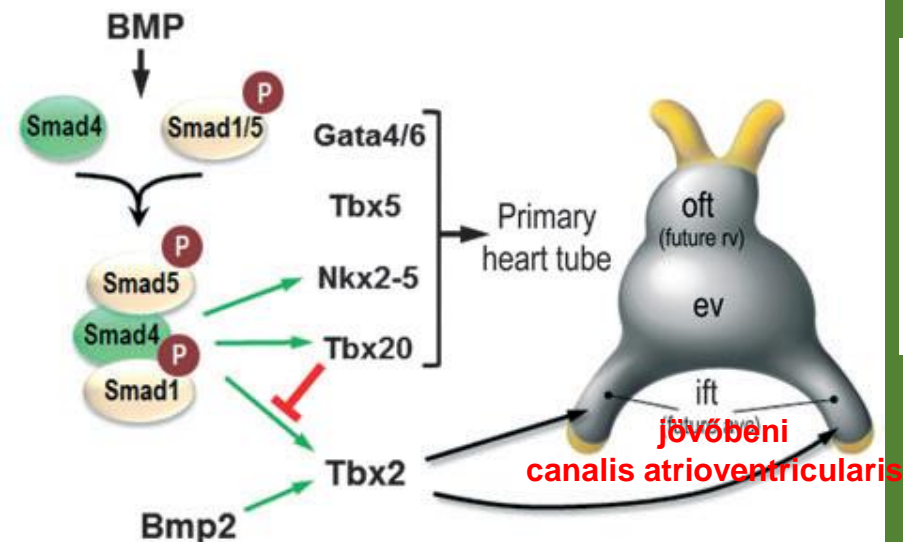


A szívüreg-specifikus gén expresszió transzkripcionális szabályozása



-az atrialis és ventricularis üregeket a **canalis atrioventricularis** választja el egymástól
 -a canalis régiója primér myocardiális tulajdonságokkal rendelkezik

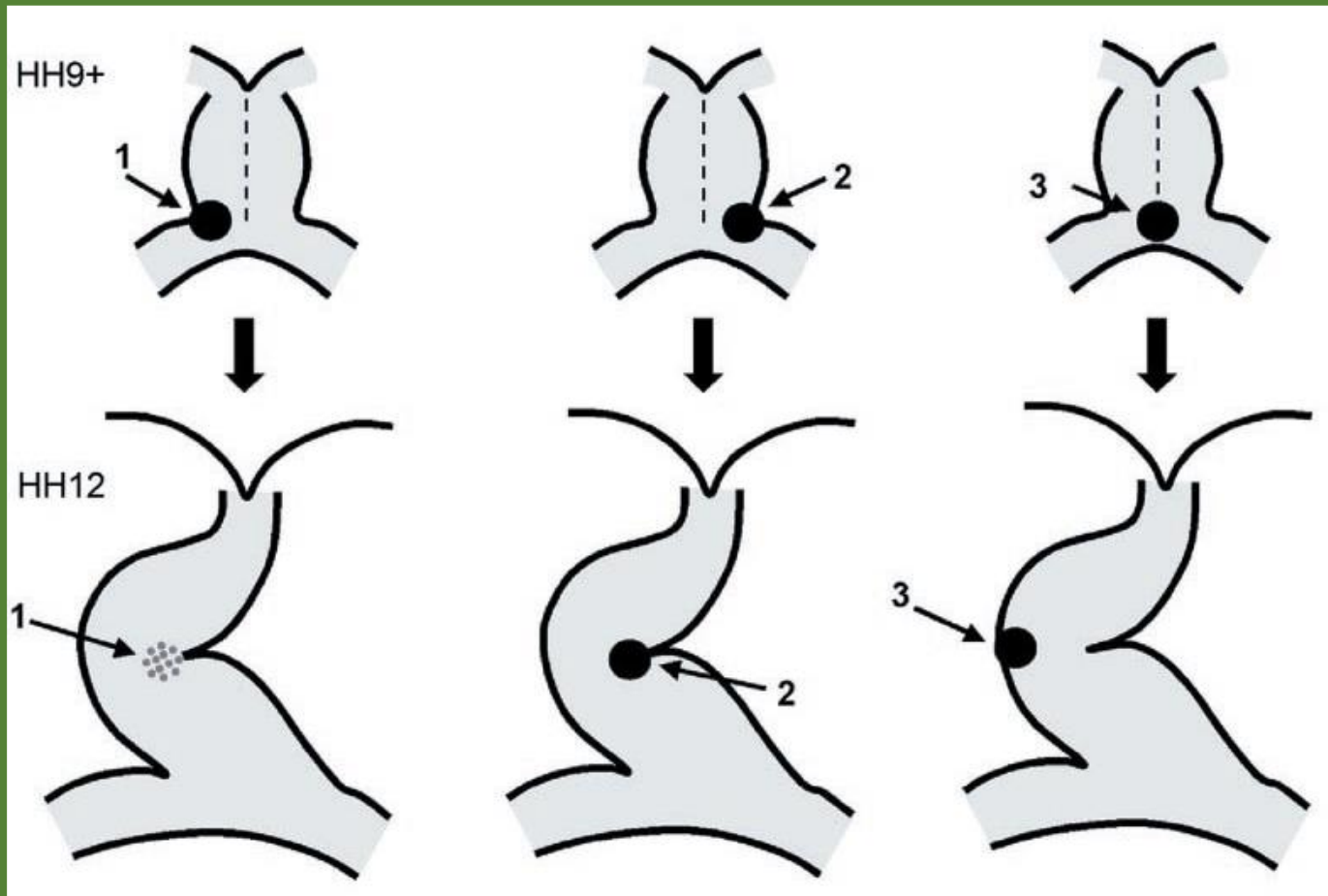
-**transkripciós faktorok** (Hand1, Irx4 and Irx5, Nkx2-5, Gata4, Tbx2, Tbx3, Tbx5 and Tbx20) mind szükségesek a **szívüregek morfogeneziséhez**
 -és szabályoznak számos gént



„**Chamber-specific gene program** or repression of chamber formation in primary myocardium”

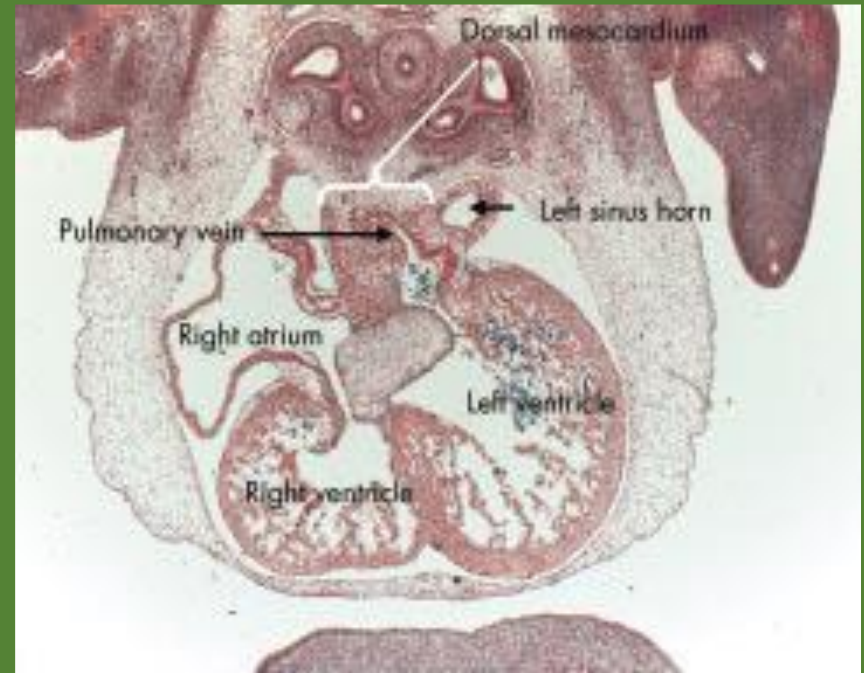
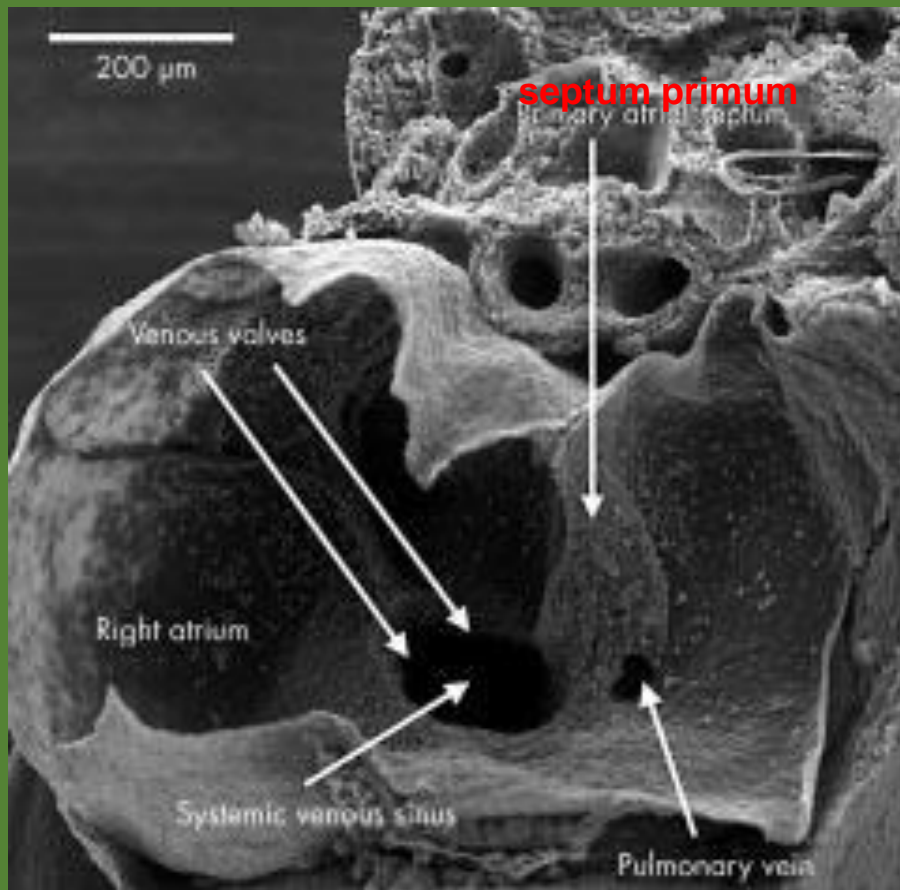
„**Szívüreg specifikus gén expresszió** vagy expresszió gátlás”

„Balloning” és a jobbra fordulás



- a **szívcső ventrális része hatalmasan megnő (ballooning)** viszonyítva a dorsolaterális oldalához
- a növekedés által a megjelölt részek pozíciója változik

Pitvarok fejlődése

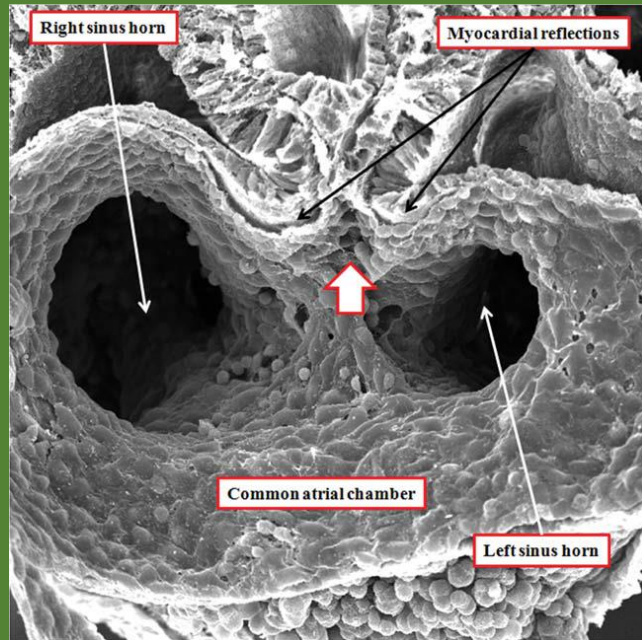


-Előbb a **tüdő kezdemények** és azok ereinek kialakulása
-ez előfeltétele a **bal pitvari** fejlődésnek

-tüdőbimbók növekedése
-**körülöttük vascularis plexus kialakulása**
-a plexus **direkt kapcsolatot hoz létre** primér atriummal – **vena pulmonalis**
-a **dorsális mesocardiumun keresztül**

-a primitív **atrium superolateralis** falai kiboltsulnak (ballooning) az outflow tract mindkét oldalára és az atrialis auriculákat hozzák létre

A szisztémás vénák szívhez csatlakozásának lateralizációja



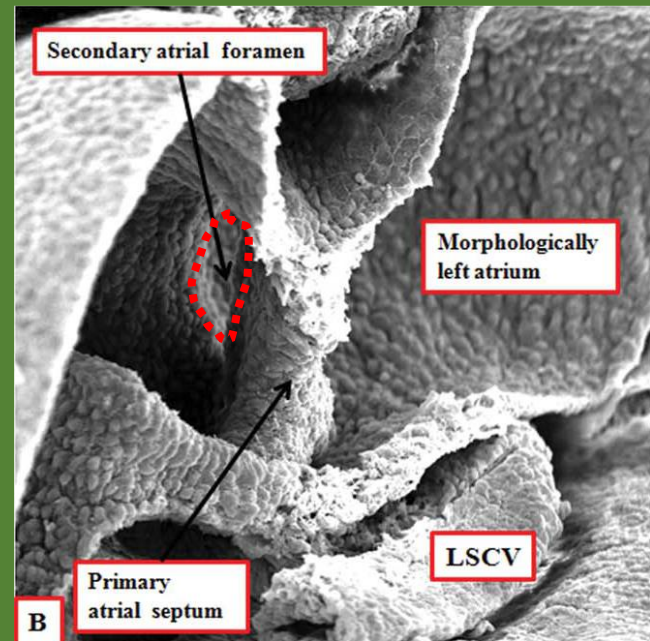
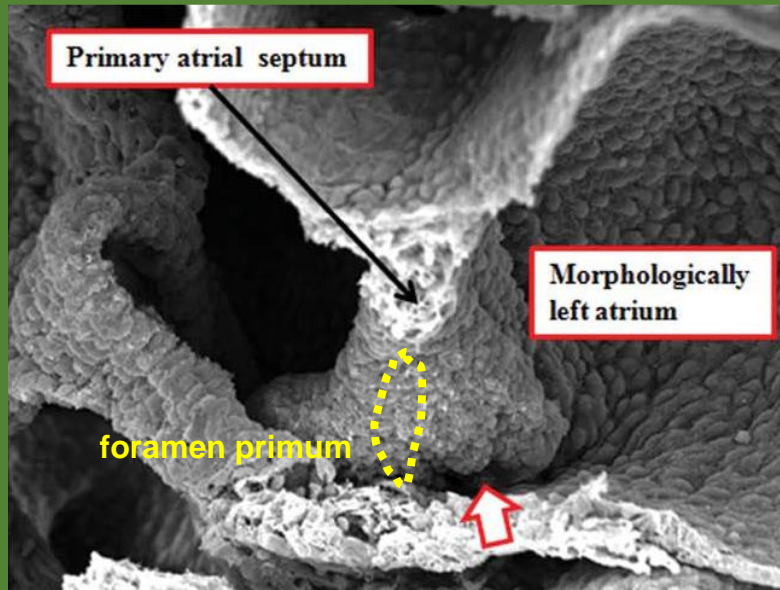
-sinus szarvak még majdnem teljesen szimmetrikusak

-**bal sinus szarv** a fejlődő bal sulcus atrioventricularisba helyeződik
-a bal sinus szarv mérete egyre csökken, és csak mint **sinus coronarius** marad fenn, a szív vénás vérét vezeti a jobb pitvarba

-lateralizáció - szisztémás vénás rendszer

-**a szisztémás venoatrialis összekapcsolódás kizárólag** a fejlődő atrium commune jobb oldalára kerül

Septum primum – ostium primum – foramen secundum



- a septum primum (szélén mesenchymális sapka) összenő az atrioventricularis endocardium párnák pitvari felszínével
- fúzió: mesenchymalis sapka az atrioventricularis endocardium párnákkal - elzárja a foramen primumot
- a septum primumot erősen az atrioventricularis párnákhoz rögzíti

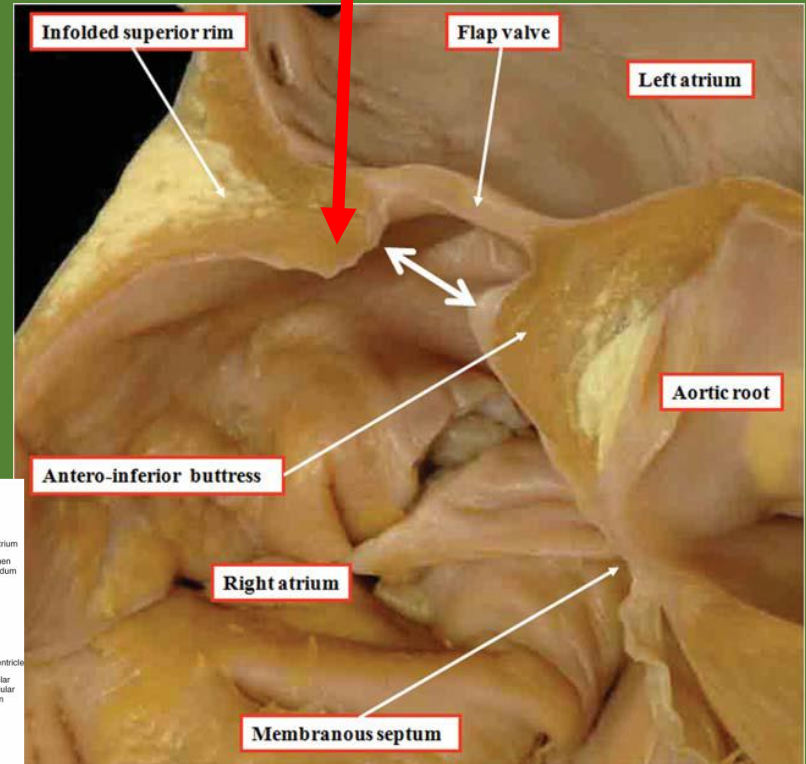
- a septum primum növekedése az atrium commune tetejéről: **muscularis proliferációval történik**
- ez a muscularis lemez úgy nő az atrium commune üregébe, hogy az a **szisztémás vénás és a pulmonalis véna benyilásokat elválasztja**
- a septum primum, a primér atriumnak azon régiójában kezd el nőni, amelyik **molekulárisan baloldalra jellemző gén expressziót** mutat: *Pitx2* gén expresszió

„Septum secundum”

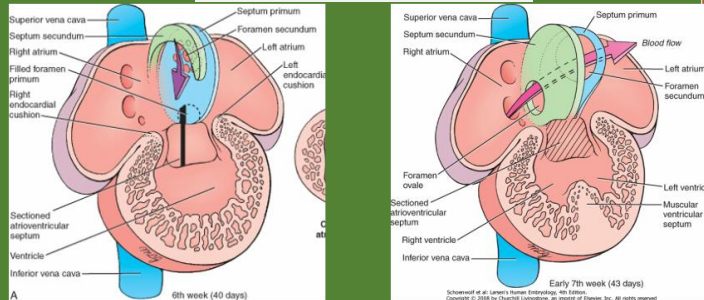
-tankönyvek a szívfejlődési fejezetben a foramen ovale jobb pitvari széléit úgy írják le, mint egy második septum lenövését a septum primum jobb oldalán és *septum secundum*nak nevezik. Az újabb vizsgálatok ezt nem erősítették meg.

There is no evidence from study of the developing mouse, or human embryonic hearts, to support the notion that such a second septum grows into the atrial cavities from their roof!!!!

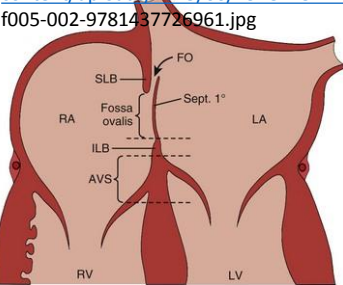
a foramen ovale **antero-superior széle**



a régi elképzelés



https://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/06/B9781437726961_00051-f005-002-9781437726961.jpg

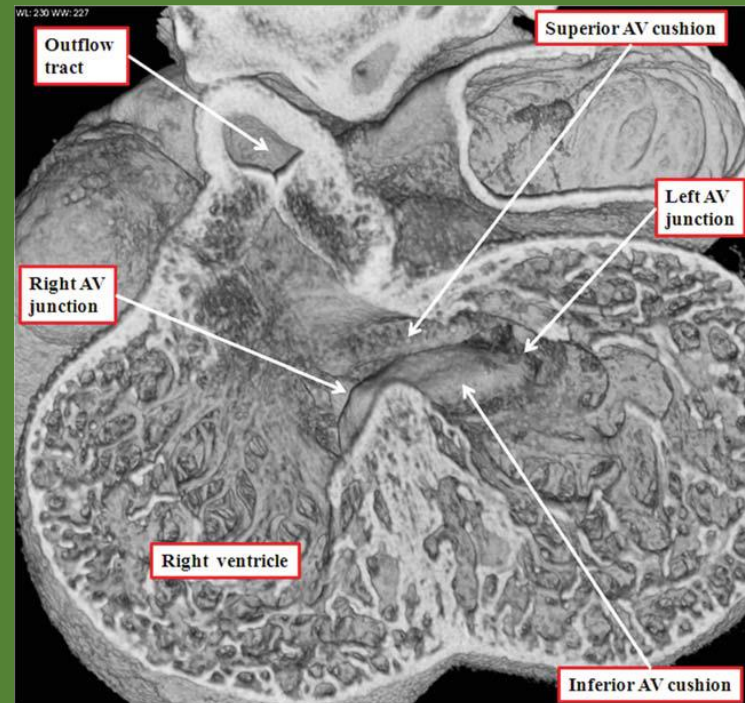
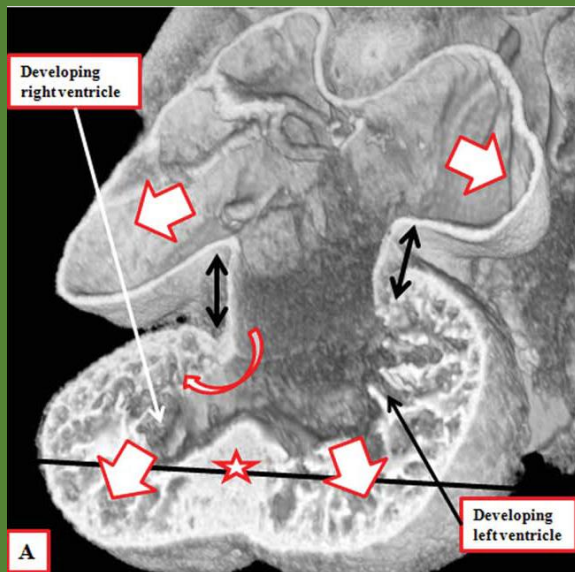


- a foramen ovale **antero-inferior megvastagodott széle** - a mesocardium dorsaleből betüremkedő mesenchymális sejtek az atrio-ventricularis endocardium párnához nőnek és ehhez nő még a septum primum alsó szélének mesenchymalis sapkája, később ez a megvastagodás muscularizálódik
- a septum primum perzisztál mint egy a foramen ovalét záró-nyitó valvula
- a foramen ovale **antero-superior széle** voltaképpen a pitvar falnak és epicardumnak egy ék alakú betüremkedése a v. cava superior beömlése és a jobb vv. pulmonales bal pitvarba ömlése közé
- -a foramen ovale **antero-superior szélének bal felszínéhez** (ezt nevezik „septum secundum”-nak), , csapódik a septum primum, foramen secundumot határoló szabad széle

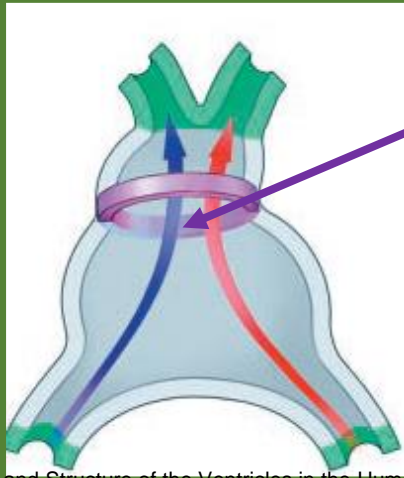
Interventricular septum

A septum interventriculare pars muscularis

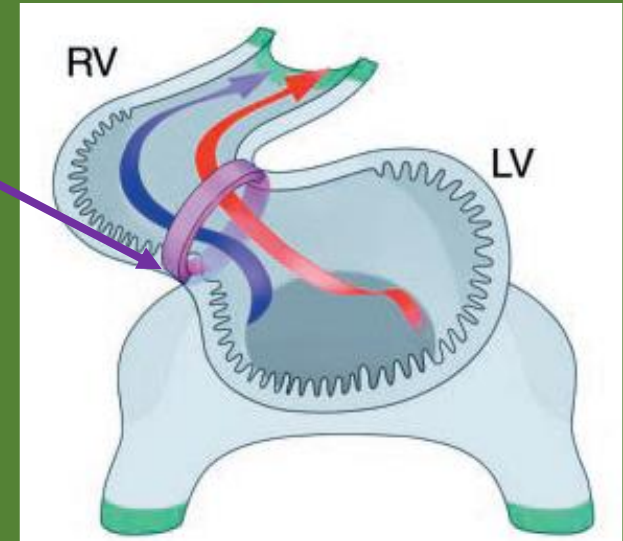
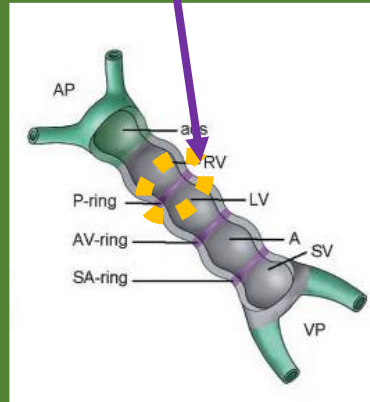
- a jobb és bal kamra apicalis részeinek külön-külön expanziója (**ballooning**) hozza létre
- a kettő közötti kevésbé expandáló rész belül a septum interventriculare lesz, kívül a sulcus interventricularis
- először laza trabeculált szerkezetű, később compactalódik



A jobb kamra fejlődése

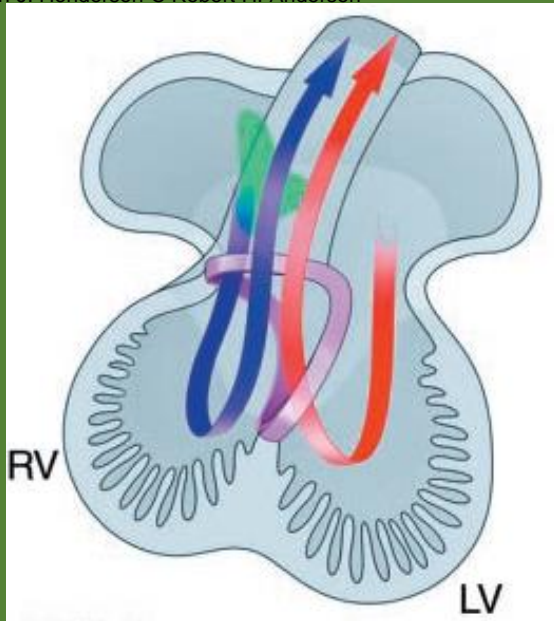


primary ring



The Development and Structure of the Ventricles in the Human Heart
Deborah J. Henderson & Robert H. Anderson

<http://medicinembbs.blogspot.hu/2013/12/cardiovascular-embryology.html>



PRIMARY RING (interventricular or bulboventricular ring)

-fontos iránypont a ventriculus dexter fejlődésében

-a primér szívcsőnek az a területe, ahol a **septum interventriculare** fejlődik

-humán embryokban, a primér gyűrűben a protein epitope **GIN2** expresszálódik (ingervezető rendszer)

- a primér gyűrű jobb elülső részéből alakul a jobb atrioventriculáris szájadék

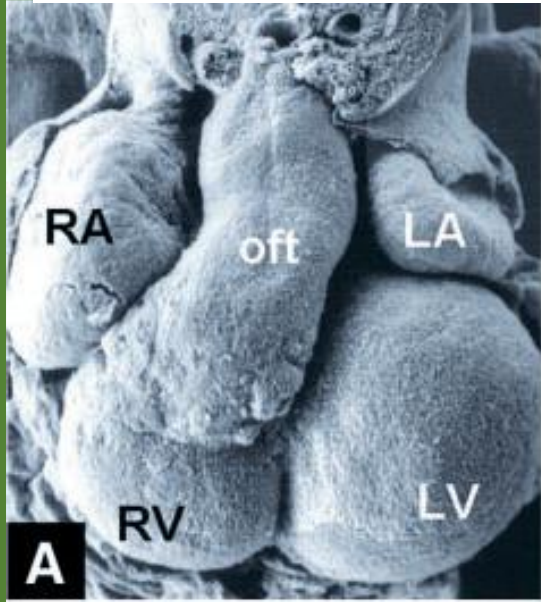
+

- a primér gyűrű bal oldalsó részéből alakul a bal atrioventriculáris szájadék

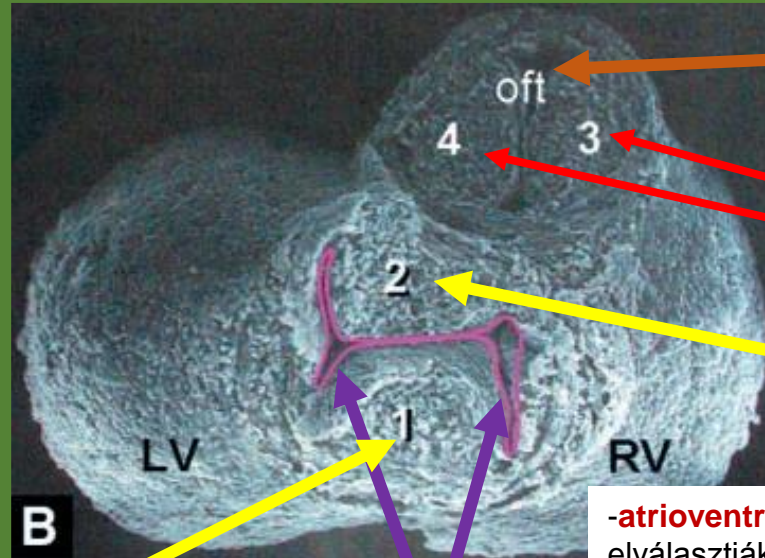
A bal és jobb véráram a fejlődés minden szakaszában párhuzamos!!!!!!

A jobb kamra fejlődése

humán embryo szív - 35 nap



Egér embryo szív – atria eltávolítva



outflow tract

parietal outflow tract redő
septal outflow tract redő

ventralis
atrioventricularis párna

-atrioventricularis párnák
elválasztják a jobb és bal véráramot

dorsalis
atrioventricularis párna

canalis
atrioventricularis

A canalis atrioventricularis **jobb** oldala a jobb kamrával közlekedik

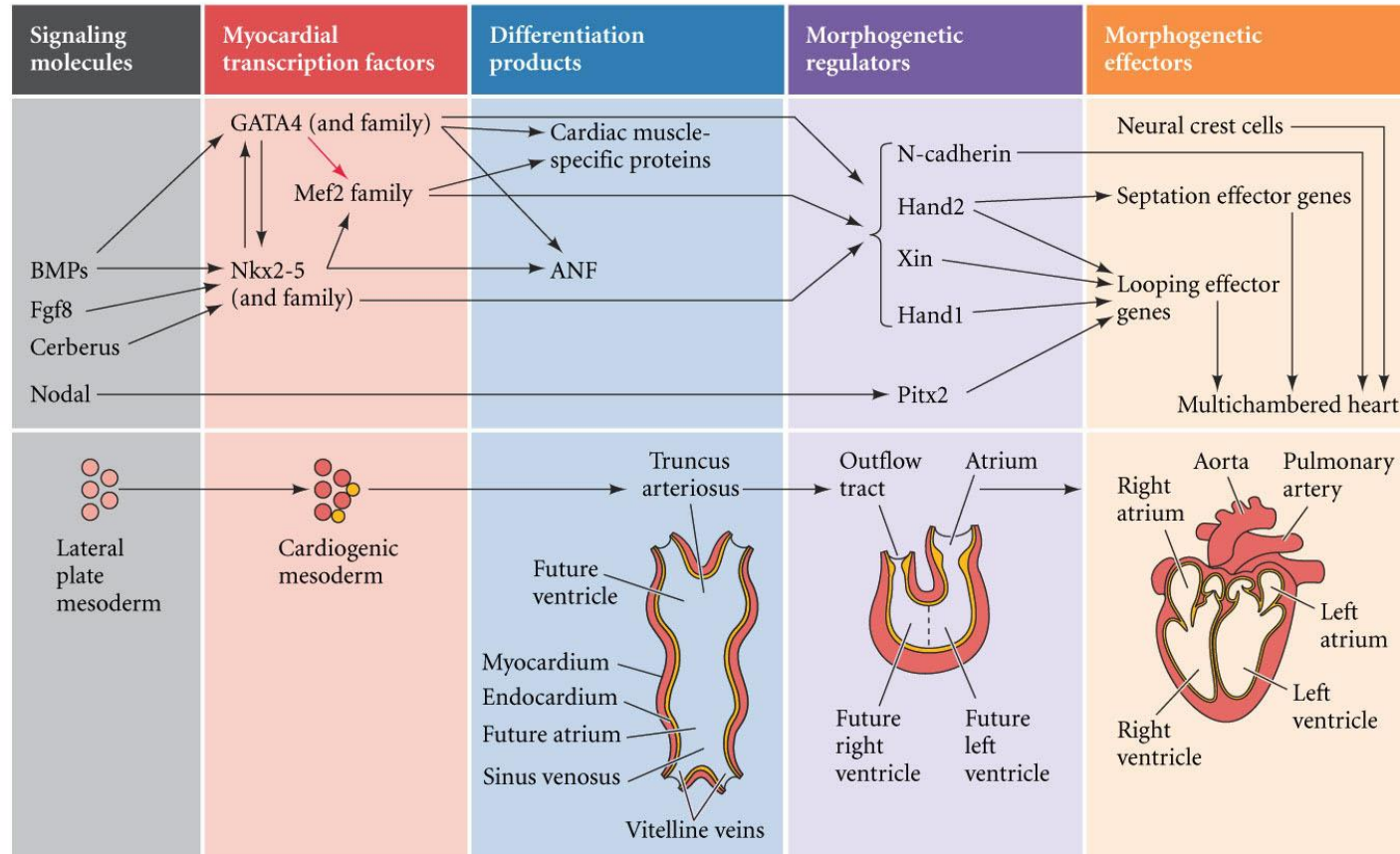
A canalis atrioventricularis **bal** oldala a bal kamrával közlekedik

A jobb kamra, az artériás törzsek sejtjeinek nagy része a primitív szívcső kialakulása után adódott a szívhez

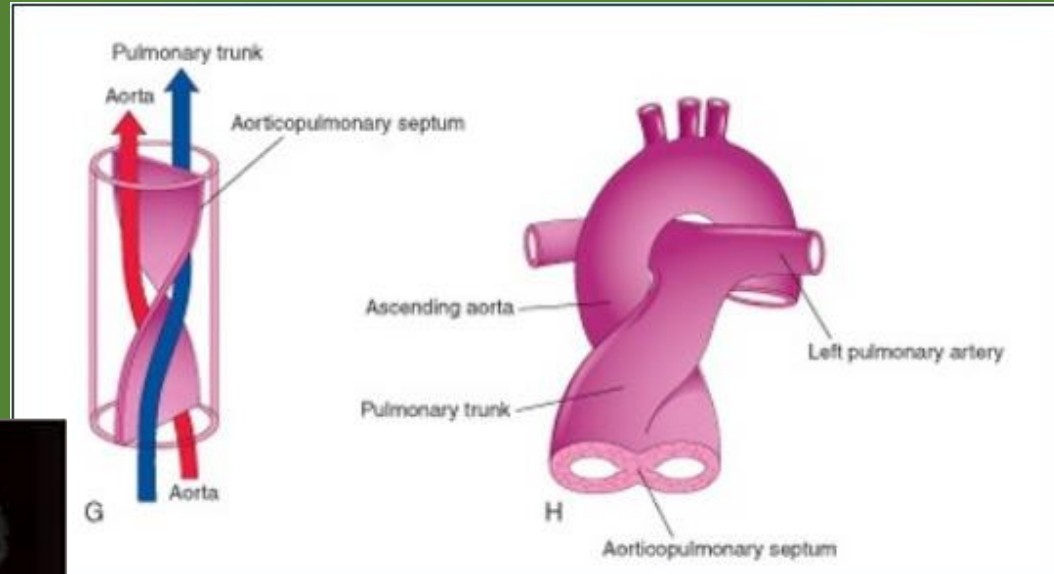
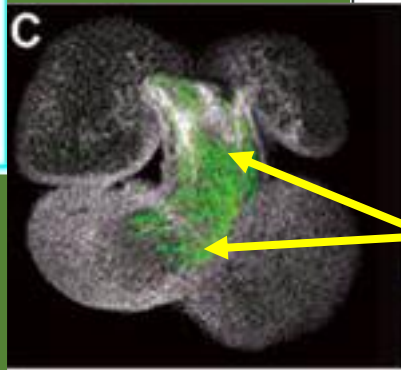
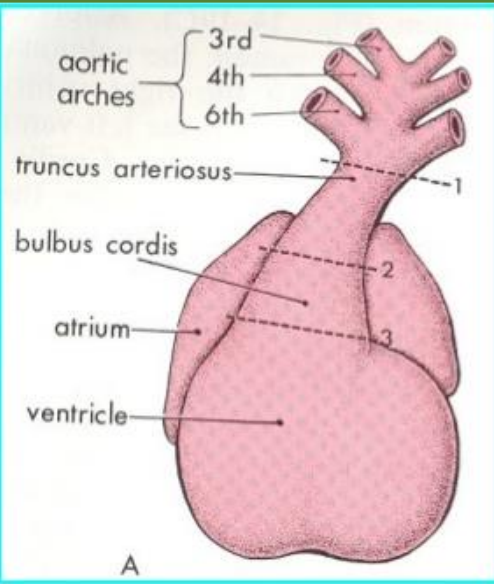
-outflow tract myocardium a jobb kamrába épül be

-**jobb kamra**, a septum interventriculare egy része, az artériás kivezető erek myocardialis és simaizma valamint a pitvarok mind **függenek a folyamatos SHF sejtaccumulációtól differenciálódástól**

A szív fejlődésének szabályozása



A bulbus cordis és a truncus arteriosus lumeneinek kettéválása (septum aorticopulmonale)

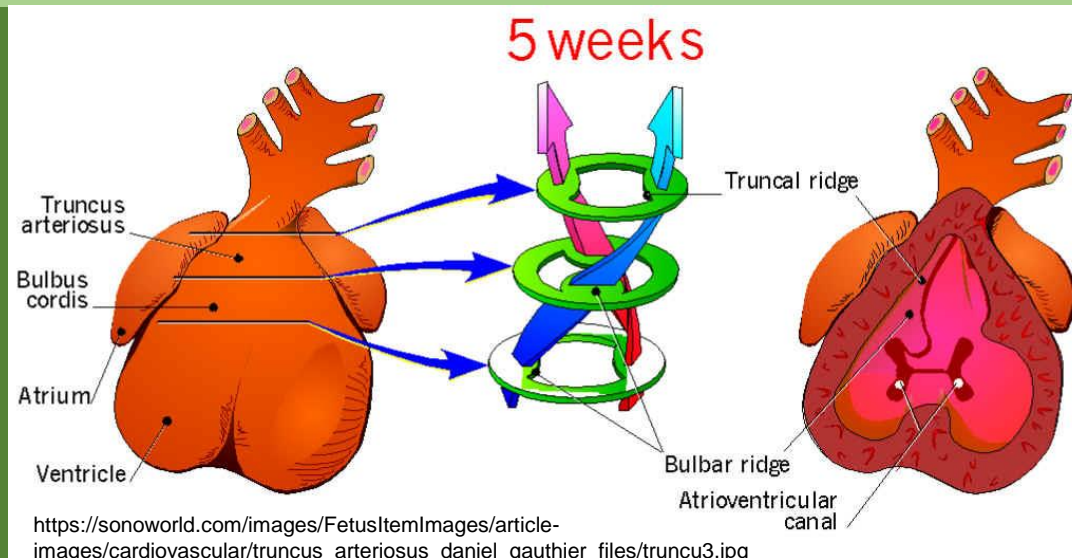


dúcléc sejtek a septum aorticopulmonalében

<https://media.nature.com/lw926/nature-assets/cr/journal/v22/n2/images/cr201211f1.jpg>

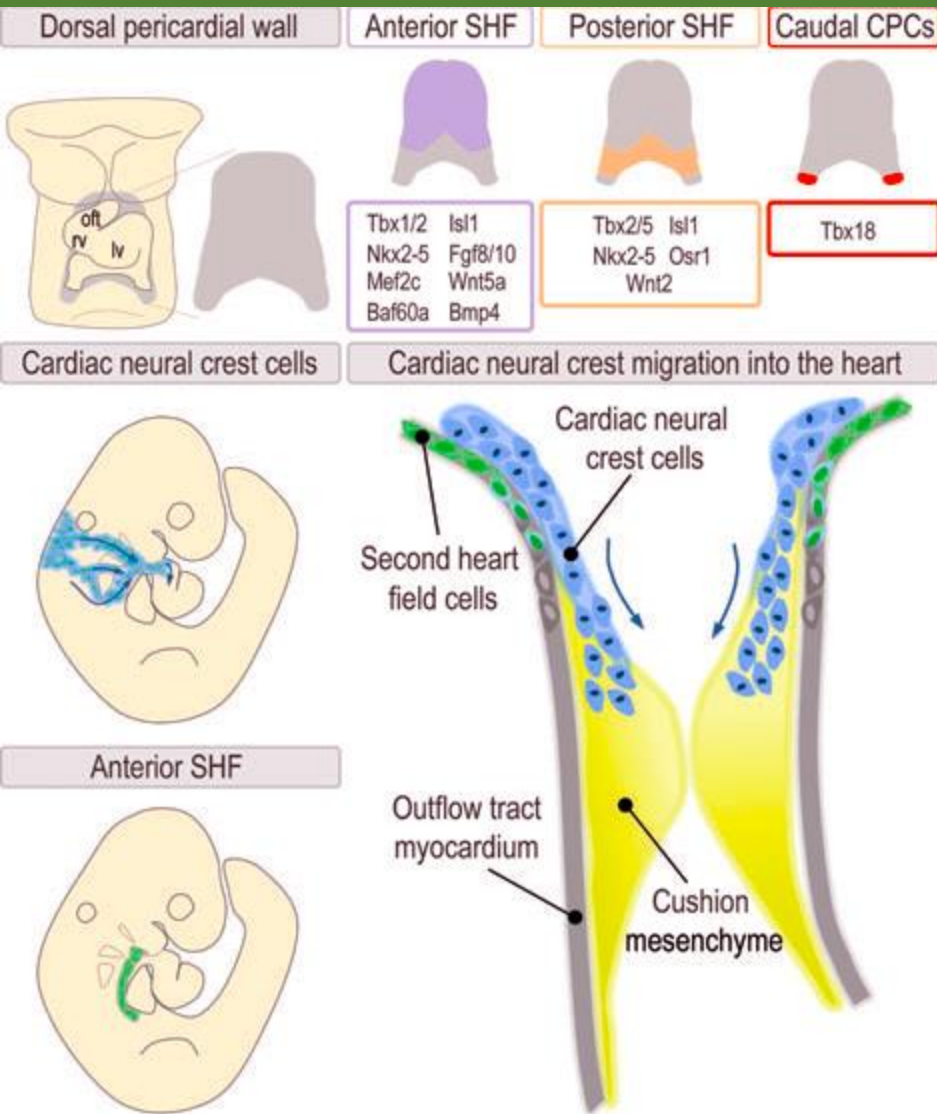
- **Shh** – szerepe van a **SHF populáció fenntartásában** és fontos szerepe van az outflow tract septációjában
- a septációhoz egy másik meghatározott prekursor sejtípus is elengedhetetlen: **crista neural (dúcléc sejtek)**
- **dúcléc sejtek** multipotens migráló sejtek, amelyek a velőlemez laterális széléből válnak le

A truncus arteriosus lumeneinek kettéválása (septum aorticopulmonale)



- két egymással szembeni **redő** képződik a truncus arteriosusban
- a redők elhelyezkedése változik a truncus arteriosus különböző szintjein
- az alsó részben a redők jobb és bal
- középen a jobb előre helyeződik, a bal hátra
- a felső részen az elülső bal oldalon van, a hátsó jobb oldalon
- a redők minden pozícióban egymás felé nőnek és összenőnek
- ekkor létrjön a spirális septum, ami elválasztja az aorta ascendenst a truncus pulmonalistól
- distalis vége fuzionál a septum interventriculare pars muscularisával

Szívbillentyűk fejlődése



- **dúcléc sejtek** bevándorolnak a proximalis és distalis **outflow tract párnákba**
 - valvulae semilunares
 - tunica media simaizom réteg nagy erek
 - arcus aortae proximalis carotis szakaszok

Szívbillentyűk fejlődése – sejtek négy forrásból

második szívmező (SHF) sejteken kívül:

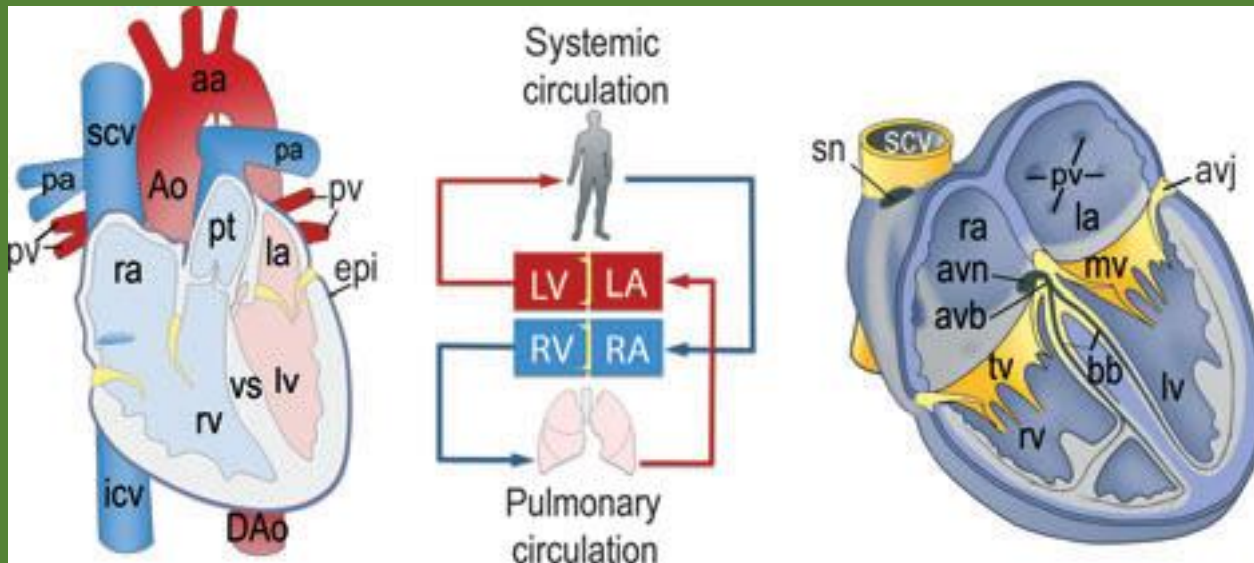
1. mesenchyma, az **endocardiumból** – az endocardialis endothelium mesenchymává alakul
 - EMT
 - fő középvonali endocardium párnák
 - **AV valve leaflets**,
 - **chordae tendineae**
2. **epicardium** és epicardial-derived cells (EPDCs)
 - epicardialis sejtek hozzájárulnak nem csak az **annulus fibrosushoz** hanem a fal eredésű **mitralis és tricuspid vitorlákhöz**
3. **dúcléc sejtek** hozzájárulnak a
 - **AV septalis complex** és az **AV billentyűk** (POCre/R26R) és a **mitralis billentyű aortai vitorlájába** de kihagyják a fal eredésű vitorlákat
 - a sinus venosus mesocardiumiumán vándorolnak be és tovább a canalis atrioventricularis felé
4. **csontvelői hematopoieticus őssejtek** szintén megtalálhatók a billentyűk interstitial sejtjei között

The past fifteen years have been very exciting for cardiac developmental and molecular biologists and have led to significant insights into the developmental origin of the various tissue types that make up the heart.

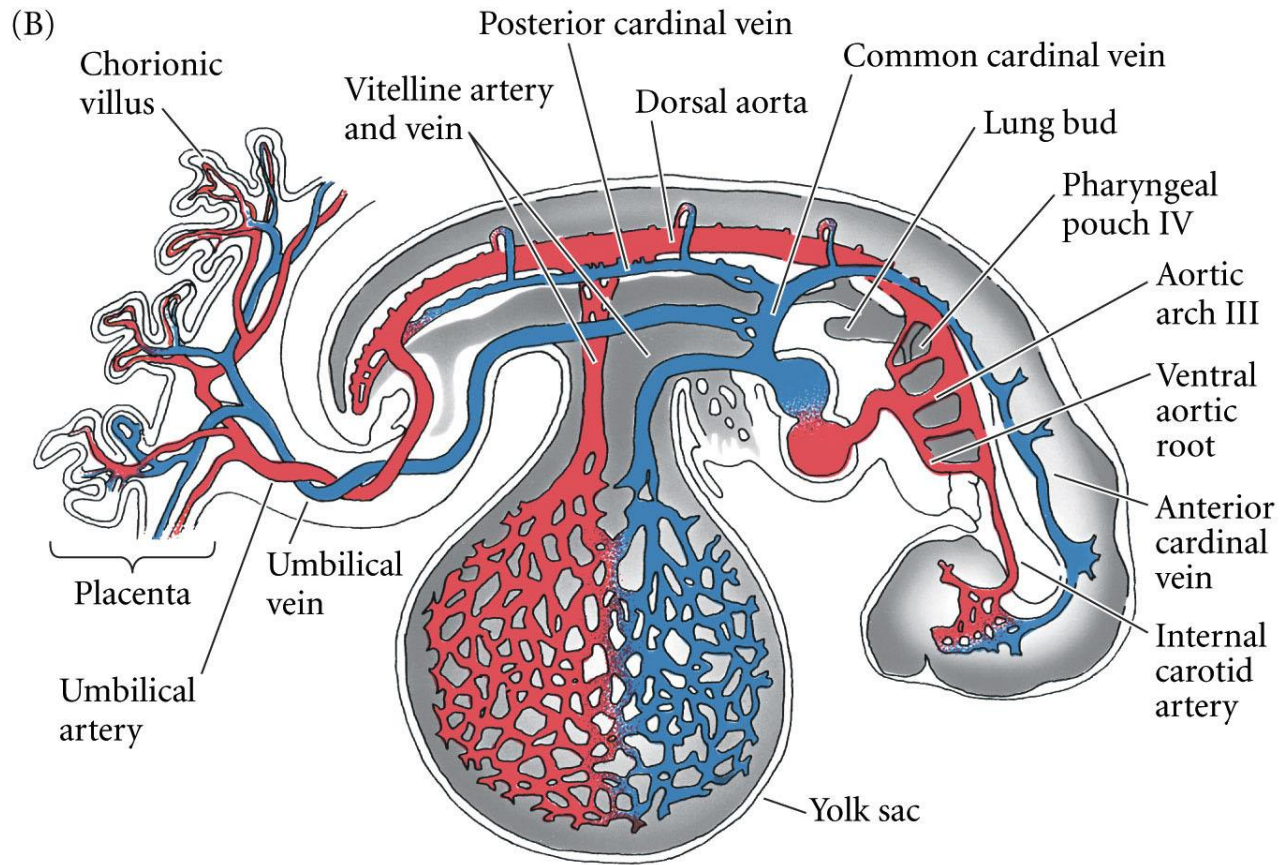
Current progress has furthermore shed light on the **molecular and transcriptional machineries** that determine cardiac form and function. This knowledge is essential if we want **to understand the developmental origin of congenital cardiac defects** and to devise future molecular, genetic and cell-based therapies.

More recently, postnatal cardiac or dermal fibroblasts were demonstrated to have the potential to differentiate into myocardium-like cells by adding only Gata4, Tbx5 and Mef2c (Ieda et al. 2010). This combination also induced functional and beating cardiomyocytes from resident non-myocytes in vivo (Qian et al. 2012).

Fetalis vérkerigés



4-hetes humán embryo vérkeringése

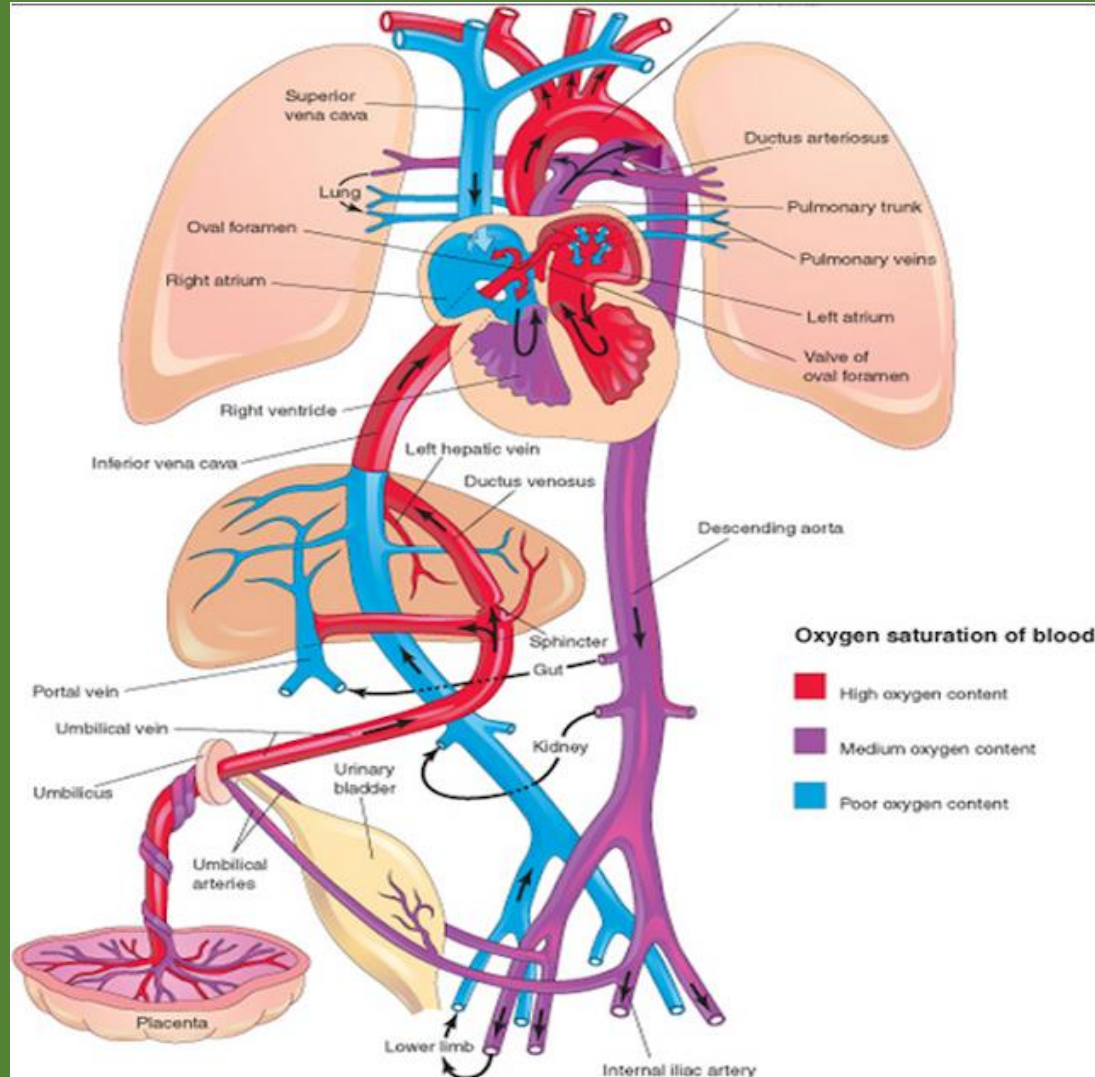


DEVELOPMENTAL BIOLOGY, Eighth Edition, Figure 15.9 (Part 2) © 2006 Sinauer Associates, Inc.

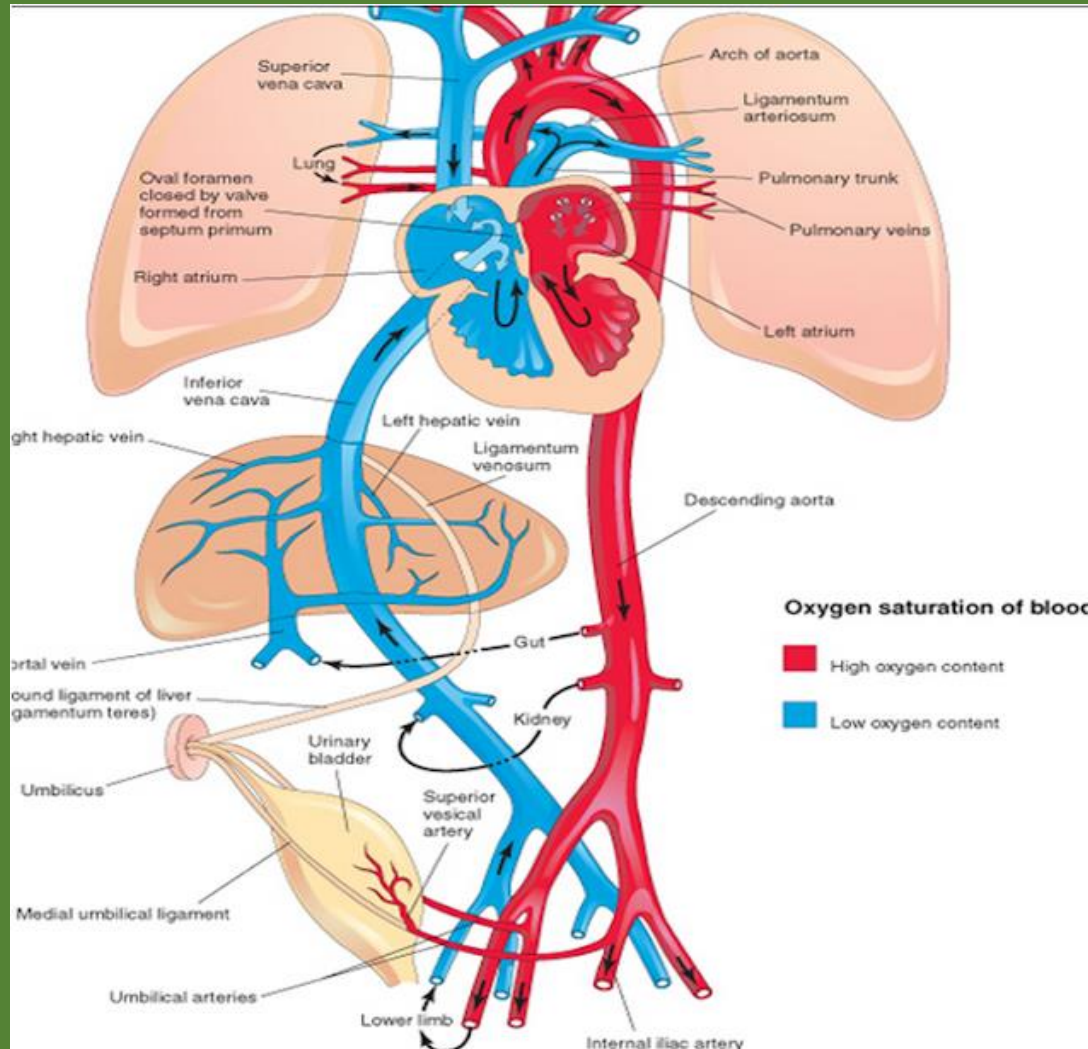
-a **szikzacskóból** szállítják a tápanyagot a vv. **vitellinae**, a sinus venosuson keresztül a szívbe - a neurulációhoz szükséges

-a fő **tápanyag és oxigén forrás a placenta**, ahonnan ezeket a **v.umbilicalis** szállítja az embryoba

Fetalis vérkeringés



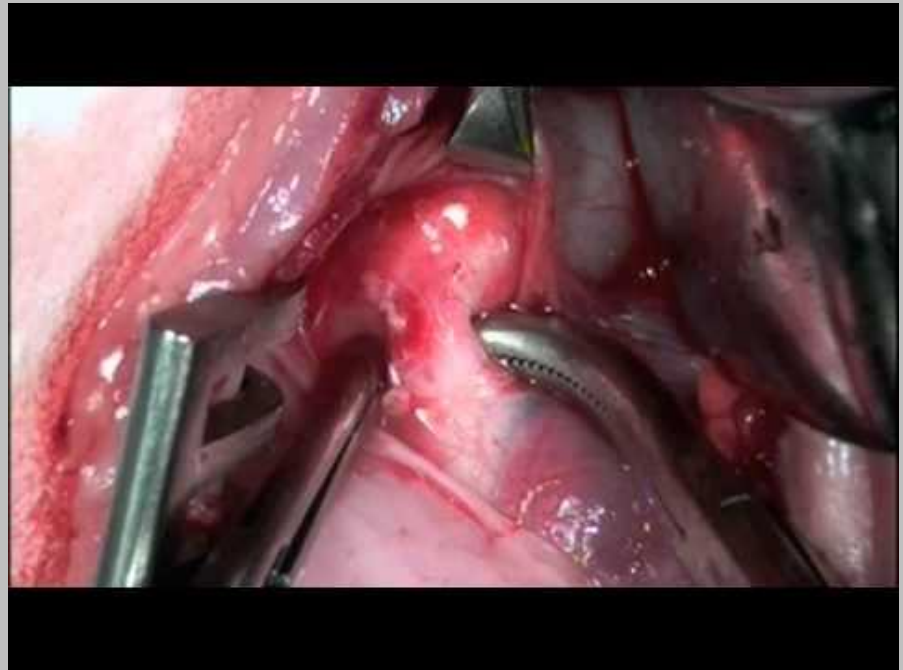
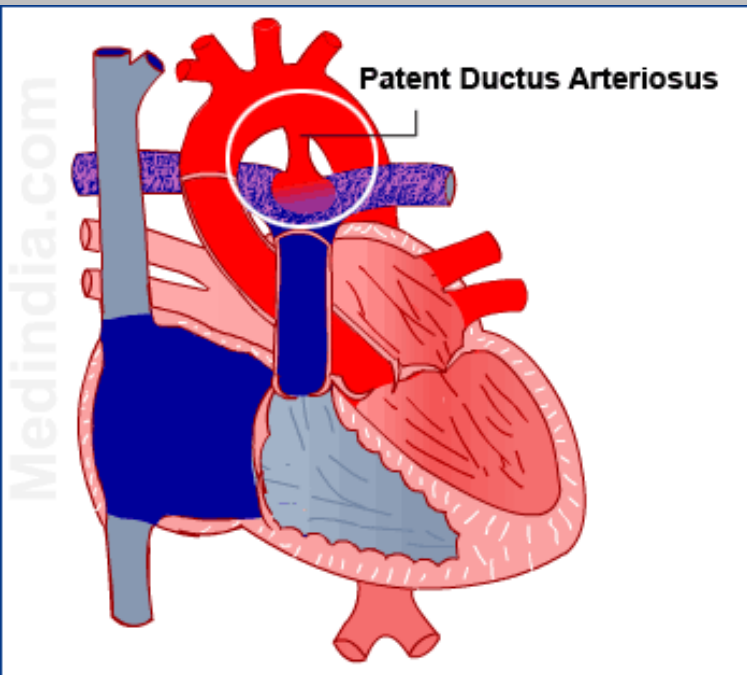
Postnatalis vérkeringés



Szív fejlődési rendellenességek

- **Ductus Arteriosus Persistens** (5 to 10%-a az összes congenitalis szívfejlődési hibának)
- **Pitvari Septum Defectus (10%)**
- **Ventricularis Septum Defectus (30%)**
- **Fallot Tetralogia (6%)**
- **A nagy artériák Transpositioja (4%)**
- **Coarctatio Aortae (5-8 %)**
- **Truncus Arteriosus Communis Persistens**
- **Hypoplasiás Bal-Szív Syndroma**
- **Dextrocardia**

Ductus Arteriosus Persistens Botalli (10%)



A súlyosabb formákban, a csecsemőkben 8 - 10 héttel a születés után kisebb vagy nagyobb perzisztáló Botallo vezeték **progressiv szívelégtelenség alakul ki**

- ductus arteriosus Botalli – széles érösszeköttetés a truncus pulmonalis és az aorta descendens között minden emlős **foetusban**, kb. 5 - 10 mm-el distalisan a bal a. subclavia eredésétől
- a placenta és a ductus endothel sejtei által lokálisan szekretált **prostaglandinok**, és **nitric oxid** tartják nyitva a csatornát
- prostaglandin receptorok a ductus simaizomsejtjein

-normalisan születés után záródik: magasabb oxigen - prostaglandin a tüdőben metabolizálódik – prostaglandin koncentráció gyorsan esik a postnatis 3 órában – ez a ductus összehúzódását okozza

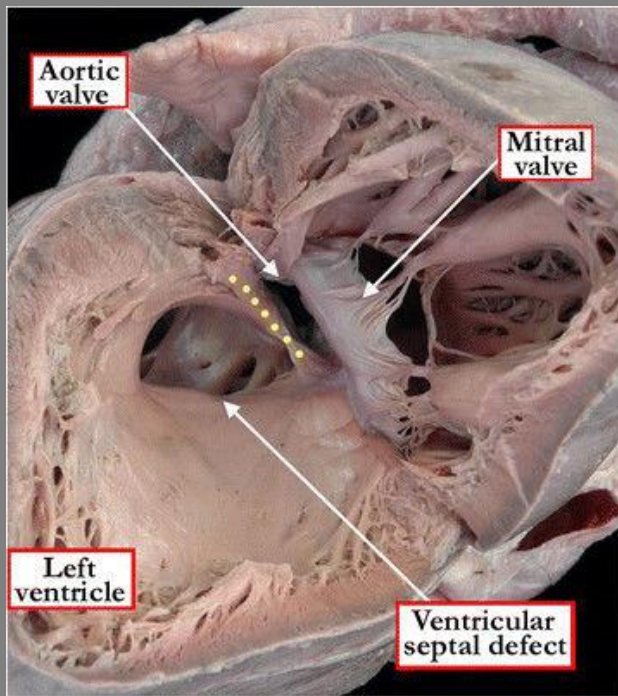
Ventricularis Septalis Defectus

(30% - a leggyakoribb congenitalis szívfejlődési rendellenesség)

-az eddig feltárt okok között:

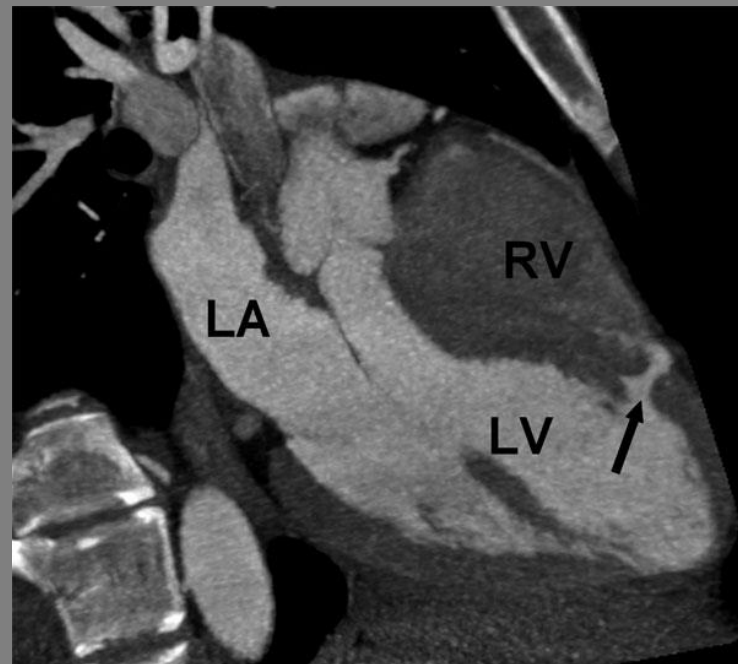
-a szívcső inkomplett görbületi folyamata 24-28. terhességi napok idején

-**NKX2.5 gén hiba** rendszerint együttjár Atrial Septum Defectussal emberben, amikor egy copy hiányzik



a pars membranaceán

leggyakrabban sebészi beavatkozást igényel



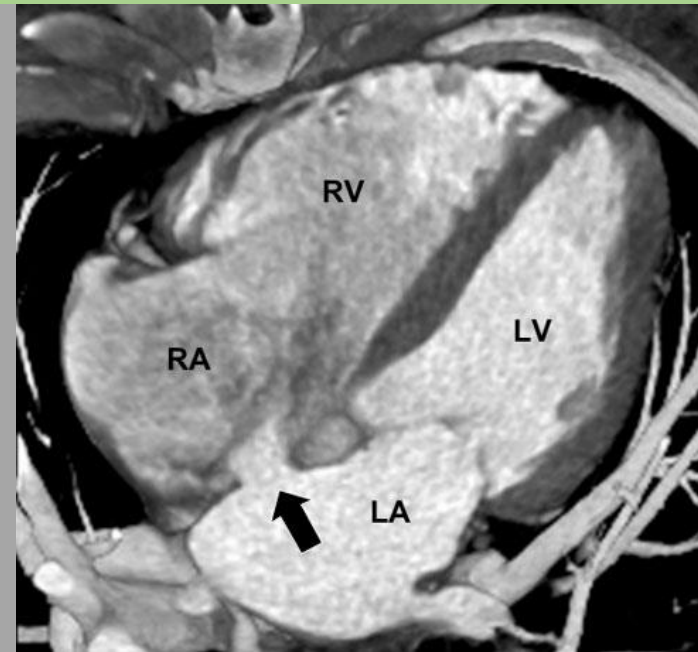
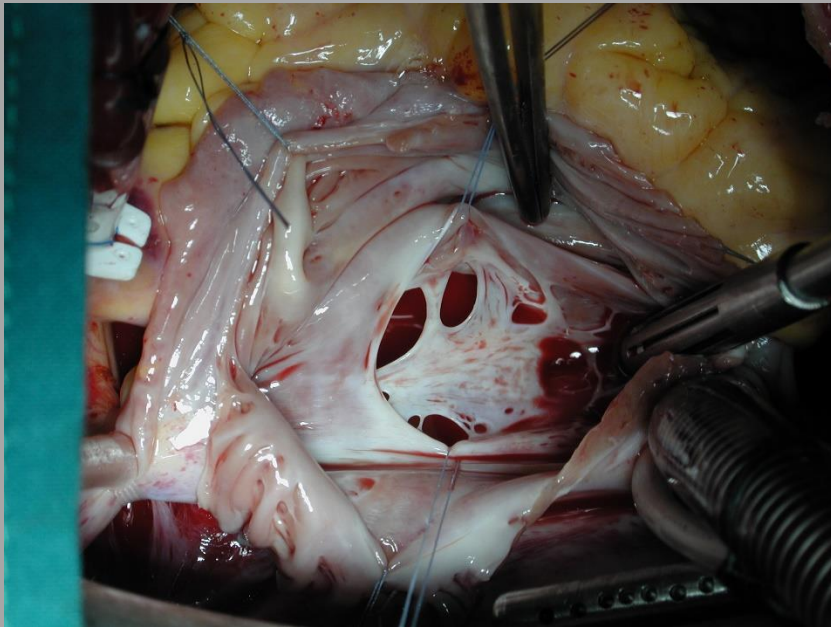
coronaria CT angiogram

-a pars muscularis területén

Pitvari Septum Defectus

(az összes congenitális szívbetegség 6-10%-a)

- foramen ovale lehetővé teszi, hogy a magzati vér kikerülje a nem funkcionáló magzati tüdőket, hiszen a fetust a placentából érkező v. umbilicalis látja el oxigéndús vérrel
- születés után a foramen ovale záródik



Catheteres beavatkozás - percutan zárás biztonságosabb

Coarctatio Aortae (5-8 %)



Irodalom

REVIEW

A molecular and genetic outline of cardiac morphogenesis

M. S. Rana, V. M. Christoffels and A. F. M. Moorman

Acta Physiol 2013, 207, 588–615

DEVELOPMENT OF THE HEART: (2) SEPTATION OF THE ATRIUMS AND VENTRICLES

Robert H Anderson, Sandra Webb, Nigel A Brown, Wouter Lamers, Antoon Moorman

The Development of Septation in the Four-Chambered Heart

ROBERT H. ANDERSON,^{1*} DIANE E. SPICER,^{2,3} NIGEL A. BROWN,⁴ AND TIMOTHY J. MOHUN

Nodal Flow and the Generation of Left-Right Asymmetry

Nobutaka Hirokawa,^{1,*} Yosuke Tanaka,¹ Yasushi Okada,¹ and Sen Takeda

Heart Fields and Cardiac Morphogenesis

Robert G. Kelly¹, Margaret E. Buckingham², and Antoon F. Moorman

DEVELOPMENT OF THE HEART: (1) FORMATION OF THE CARDIAC CHAMBERS AND ARTERIAL TRUNKS

Antoon Moorman, Sandra Webb, Nigel A Brown, Wouter Lamers, Robert H Anderson

Cardiac Chamber Formation: Development, Genes, and Evolution

ANTOON F. M. MOORMAN AND VINCENT M. CHRISTOFFELS

The contribution of Islet1-expressing splanchnic mesoderm

cells to distinct branchiomic muscles reveals significant

heterogeneity in head muscle development

Elisha Nathan¹, Amir Monovich¹, Libbat Tirosh-Finkel¹, Zachary Harrelson², Tal Rousso¹, Ariel Rinon¹,

Itamar Harel¹, Sylvia M. Evans² and Eldad Tzahor

Developmental origin and lineage plasticity of endogenous cardiac stem cells

Maria Paola Santini¹, Elvira Forte^{2,3,4}, Richard P. Harvey^{2,3,4,5,*} and Jason C. Kovacic

A transzkripciós faktorok olyan fehérjék, amelyek a DNS-hez kötődve elősegítik vagy gátolják egy-egy gén kifejeződését, vagyis, hogy róluk mRNS-átíródás történjen. Ezt a feladatot egyedül, vagy más proteinekkel kooperálva végzik.