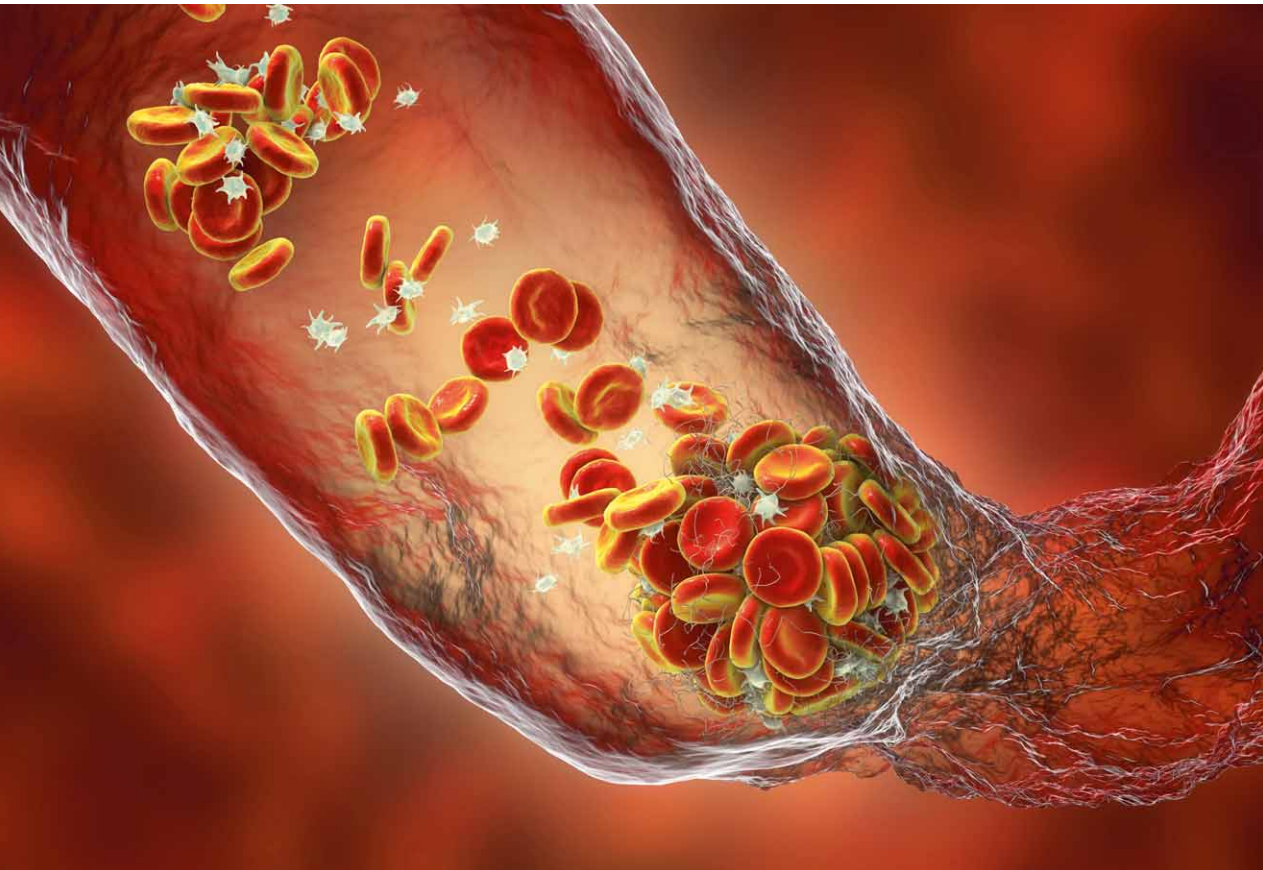
GRADA

Tomáš Šimurda a kolektiv

Von Willebrandova choroba

diagnostika a léčba



veyvondi®

vonicog alfa (rekombinantní von Willebrand faktor)

PRVNÍ A **JEDINÝ** REKOMBINANTNÍ LIDSKÝ **VON WILLEBRANDŮV FAKTOR**[2]

VEYVONDI® (vonicog alfa) JE SCHVÁLEN PRO **PREVENCI A LÉČBU KRVÁCENÍ** NEBO **KRVÁCENÍ PŘI OPERACI**

u dospělých (věk 18 let a starší) s von Willebrandovou chorobou (VWD), pokud je léčba desmopressinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována.[1]

Přípravek VEYVONDI® se nemá používat k léčbě hemofilie A.[1]

Zkrácené informace o léčivém přípravku • VEYVONDI 650 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok • VEYVONDI 1300 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. **Složení:** Léčivá látka: vonicogum alfa. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně vonicogum alfa 650/1300 mezinárodních jednotek (IU). Specifická aktivita přípravku VEYVONDI je přibližně 110 IU VWF: RCo/mg bílkoviny. Účinnost VWF (IU) se měří pomocí testu aktivity ristocetinového kofaktoru (VWF: RCo) podle Evropského lékopisu. Aktivita ristocetinového kofaktoru rekombinantního lidského von Willebrandova faktoru byla stanovena v porovnání s mezinárodním standardem pro koncentrát von Willebrandova faktoru (WHO). **Indikace:** Prevence a léčba krvácení nebo krvácení při operaci u dospělých (věk 18 let a starší) s von Willebrandovou chorobou (VWD), pokud je léčba desmopressinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována. Přípravek VEYVONDI se nemá používat k léčbě hemofilie A. **Dávkování:** *Léčba krvácivých příhod (léčba dle potřeby)* Zahájení léčby: První dávka přípravku VEYVONDI má být 40 až 80 IU/kg tělesné hmotnosti. Má se dosáhnout substitučních hladin VWF: RCo > 0,6 IU/ml (60 %) a FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %). Pokyny pro dávkování k léčbě malých a velkých krvácení viz SPC. *Profylaktická léčba:* K zahájení dlouhodobé profylaxe krvácení u pacientů s VWD je třeba zvážit podávání 40 až 60 IU/kg přípravku VEYVONDI dvakrát týdně. V závislosti na stavu pacienta a na klinické odpovědi, včetně průlomového krvácení, mohou být nutné vyšší dávky (nepřekračující 80 IU/kg) nebo vyšší frekvence podávání (až třikrát týdně). *Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost přípravku VEYVONDI u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace**: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Známá alergická reakce na myší nebo křeččí bílkovinu. **Upozornění:** *Hypersenzitivní reakce:* Vyskytly se hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe). Pacienty a/nebo poskytovatele péče je třeba informovat o časných známkách hypersenzitivních reakcí, které mohou mimo jiné zahrnovat tachykardii, tíseň na hrudi, sípot a/nebo akutní respirační tíseň, hypotenzi, generalizovanou kopřivku, pruritus, rinokonjunktivitidu, angioedém, letargii, nauzeu, zvracení, parestezii, neklid, a mohou progredovat do anafylaktického šoku. V případě šoku je nutné dodržovat standardní lékařský postup pro léčbu šoku. *Trombóza a embolizace:* U pacientů vyžadujících časté dávky přípravku VEYVONDI v kombinaci s rekombinantním faktorem VIII je nutné monitorovat hladinu aktivity FVIII:C v plazmě, aby se předešlo setrvalé nadměrné hladině FVIII:C v plazmě, která může zvyšovat riziko trombotických příhod. Při podávání FVIII souběžně s přípravkem VEYVONDI je třeba používat přípravek obsahující pouze čistý FVIII. Kombinace s přípravkem FVIII, který obsahuje také VWF, představuje další riziko trombotických příhod. *Neutralizační protilátky (inhibitory):* U pacientů s VWD, zejména 3. typu, se mohou rozvinout neutralizační protilátky (inhibitory) proti von Willebrandovu faktoru. Pokud není dosaženo očekávané hladiny (VWF:RCo) v plazmě nebo pokud není odpovídající dávkou dosaženo kontroly krvácení, je třeba provést příslušný test ke stanovení přítomnosti inhibitoru von Willebrandova faktoru. U pacientů s vysokými hladinami neutralizačních protilátek proti VWF nemusí být léčba von Willebrandovým faktorem účinná a k zajištění hemostázy je třeba zvážit jiné možnosti léčby. **Významné interakce**: Nejsou známy žádné interakce přípravků obsahujících lidský von Willebrandův faktor s jinými léčivými přípravky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Během léčby přípravkem VEYVONDI se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky: Hypersenzitivita nebo alergické reakce, tromboembolické příhody, tvorba inhibitorů proti VWF. Další nežádoucí účinky viz. SPC. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, Vídeň, Rakousko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1298/001-002. **Poslední revize SPC:** 07/2024. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, je však možné žádat o mimořádnou úhradu podle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda e-mailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

REFERENCE: 1. Souhrnná informace o přípravku VEYVONDI®. **2.** https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0232989 Navštíveno 2.10.2024.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2 C-APROM/CZ/Vey/0002 | Datum přípravy: 10/2024

Takeda

GRADA®

Poděkování za podporu
Vydání vysokoškolské učebnice bylo podpořené granty:
- VEGA 1/0436/21
- VEGA 1/0059/25
- Excelentný grant Univerzity Komenského v Bratislave UK/3128/2024

Tomáš Šimurda, Ján Staško, Ingrid Škorňová,
Monika Brunclíková, Miroslava Drotárová,
Kristína Mária Beláková, Vanesa Chudjaková

Von Willebrandova choroba

diagnostika a léčba

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.
Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.

Doc. MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MPH a kolektiv

VON WILLEBRANDOVA CHOROBA
diagnostika a léčba

Překlad: MUDr. Ing. Eva Ondroušková

Recenzenti:
MUDr. Radomíra Hrdličková – *Centrum pro trombózu a hemostázu a Hemofilické centrum FN, Ostrava*
MUDr. Petr Smejkal, Ph.D. – *Oddělení klinické hematologie FN, Brno*

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2025
Cover Photo © depositphotos.com, 2025

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 10 325. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová
Sazba a zlom Josef Lutka
Obrázky překreslila podle podkladů autorů Julie Šonská
Počet stran 120
1. vydání, Praha 2025

Tisk a vazba Graspo CZ, a.s., Zlín

Autoři a nakladatelství děkují společnostem CSL Behring s.r.o., Octapharma CZ s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.
Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-8315-9 (ePub)
ISBN 978-80-271-8314-2 (pdf)
ISBN 978-80-271-5211-7 (print)

Hlavní autor a editor

doc. MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MPH	Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UN Martin

Spoluautoři

prof. MUDr. Ján Staško, PhD.	Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UN Martin
doc. Ing. Ingrid Škorňová, PhD.	Ústav klinickej biochémie JLF UK a UN Martin
MUDr. Monika Brunclíková, PhD.	Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UN Martin
MUDr. Miroslava Drotárová, PhD.	Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UN Martin
MUDr. Kristína Mária Beláková	Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UN Martin
MUDr. Vanesa Chudjaková	Klinika detskej anestéziológie a intenzívnej medicíny JLF UK a UN Martin

Obsah

Zkratky **9**

Poděkování **11**

Úvod **12**

1 Von Willebrandův faktor **13**
1.1 Von Willebrandův faktor v procesu hemostázy 13
1.1.1 Von Willebrandův faktor: úloha v primární a sekundární hemostáze 13
1.1.2 Vliv kvantitativní a kvalitativní poruchy von Willebrandova faktoru 14
1.2 Syntéza a struktura von Willebrandova faktoru 17
1.2.1 Syntéza von Willebrandova faktoru 17
1.2.2 Struktura von Willebrandova faktoru 18
1.2.2.1 Zralá struktura von Willebrandova faktoru 19
1.2.2.2 Destičkový von Willebrandův faktor 20
1.3 Funkce von Willebrandova faktoru v dalších biologických procesech 20
1.3.1 Regulace zánětlivého procesu 20
1.3.2 Účast v angiogenezi 20
1.3.3 Vliv na imunitní odpověď 21
1.3.4 Úloha v patogenezi některých nemocí 21
1.3.5 Účast na regulaci krevního tlaku 21

2 Historie von Willebrandovy choroby **22**
2.1 Historie objevení von Willebrandova faktoru 22
2.1.1 Klinický popis nového onemocnění 22
2.1.2 Identifikace von Willebrandova faktoru 22
2.1.3 Rozlišení mezi hemofilií a von Willebrandovou chorobou 23
2.1.4 Vědecké objevy a vývoj v oblasti výzkumu von Willebrandova faktoru 23
2.2 První popis von Willebrandovy choroby a Erik von Willebrand 23
2.2.1 První setkání s rodinou s „novým“ onemocněním 24
2.2.2 Základní charakteristika „nového“ onemocnění 24
2.3 Další milníky napříč historií ve 20. století 26

3 Epidemiologie, klasifikace a dědičnost **27**
3.1 Dědičnost 29
3.1.1 Autosomálně dominantní dědičnost 29
3.1.2 Autosomálně recesivní dědičnost 31

4 Klinické projevy **33**
4.1 Specifika klinických projevů jednotlivých podtypů von Willebrandovy choroby 34
4.1.1 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 1 35
4.1.2 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 2 36
4.1.3 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 3 37
4.2 Specifikace klinických projevů u žen 38
4.2.1 Kontraceptiva 39
4.2.2 Těhotenství a von Willebrandova choroba 39
4.3 Klinické projevy při získaném von Willebrandově syndromu 40
4.4 Destičkový typ von Willebrandovy choroby 42
4.5 Heydeův syndrom 42
4.6 ISTH Bleeding Assessment Tool – klinické hodnocení rizika krvácení u pacientů s krvácivými poruchami hemostázy 44
4.6.1 Klinická kritéria ISTH BAT 44
4.6.2 Hodnocení ISTH Bleeding Assessment Tool 48

5 Laboratorní diagnostika **49**
5.1 Screeningové testy 51
5.2 Specifické testy 52
5.2.1 Funkční testy von Willebrandova faktoru 53
5.2.2 Antigenní testy von Willebrandova faktoru 59
5.2.3 Aktivita faktoru VIII 60
5.3 Další testy 61
5.4 Analýza multimerů von Willebrandova faktoru 63
5.5 Diagnostika destičkového typu von Willebrandovy choroby 66
5.6 Diagnostika získaného von Willebrandova syndromu 67
5.6.1 Diagnostika Heydeova syndromu 67
5.7 Genetické pozadí von Willebrandovy choroby 68
5.7.1 Korelace mezi fenotypem a genotypem 72

6 Management léčby **73**
6.1 Desmopresin 73
6.2 Léčba koncentráty koagulačních faktorů 74
6.3 Další možnosti léčby 78
6.3.1 Inhibitory fibrinolýzy 78
6.3.2 Hormonální léčba 78
6.3.3 Transfuze koncentrátu trombocytů 79
6.4 Perioperační management 79
6.5 Riziko tromboembolie a její management 82
6.6 Management těhotenství a porodu 83
6.6.1 Péče o novorozence 86
6.7 Léčba krvácení z trávicího traktu souvisejícího s angiodysplazií 87
6.8 Profylaktická léčba 88

6.8.1 Význam dlouhodobé profylaxe 89
6.9 Management léčby aloprotilátek proti von Willebrandovu faktoru 91
6.10 Management léčby destičkového typu von Willebrandovy choroby 92
6.11 Management léčby získaného von Willebrandova syndromu a Heydeova syndromu 93
6.11.1 Náhrada aortální chlopně 93
6.11.2 Management gastrointestinálního krvácení 94
6.11.3 Léčba získaného von Willebrandova syndromu 94
6.12 Výzkum v oblasti nových možností léčby von Willebrandovy choroby ... 95
6.12.1 Genová terapie 95
6.12.2 Buněčná terapie 96
6.12.3 Kompenzace nedostatku FVIII 96
6.12.4 Zabránění degradaci von Willebrandova faktoru 98
6.12.5 Zvýšení endogenního von Willebrandova faktoru 99

Literatura **101**

Rejstřík **107**

Souhrn **109**

Summary **111**

Zkratky

4PLC	metoda čtyřparametrové logistické křivky
AAV	adeno-associated virus
AD	autosomálně dominantní dědičnost
ADAMTS13	metaloproteináza
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
AR	autosomálně recesivní dědičnost
AvWS	získaný von Willebrandův syndrom
BMI	index tělesné hmotnosti
cDNA	komplementární DNA
CNS	centrální nervový systém
CT	closure time
Crispr-Cas9	clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9
DDAVP	desmopresin
DT-vWCh	destičkový typ vWCh
EAHAD	Evropská asociace pro hemofilii a příbuzné choroby
ECFC	endothelial colony forming cells
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace
ER	endoplazmatické retikulum
F	faktor
FIIa	trombin
FVIII:Ac	aktivita FVIII
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon
GIT	gastrointestinální trakt
GP	glykoprotein
HMW	multimery s vysokou molekulovou hmotností
HRP	křenová peroxidáza
H_2O_2	peroxid vodíku
IL	interleukin
i.v.	intravenózní
IMW	multimery se střední molekulovou hmotností
ISTH	Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu
ISTH BAT	ISTH Bleeding Assessment Tool
LMW	multimery s nízkou molekulovou hmotností
LVAD	levokomorová srdeční podpora
mAb	monoklonální protilátka
MGUS	monoklonální gamapatie nejistého významu
MT	multidisciplinární tým
N	norma
NGS	sekvenování nové generace
NHP	normální lidská plazma
O.D.	optická hustota

PPH	poporodní krvácení
PRP	plazma bohatá na krevní destičky
rFVIII	rekombinantní FVIII
RIPA	ristocetinem indukovaná agregace trombocytů
RLU	relativní světelná jednotka
s.c.	subkutánní
SDS	dodecylsíran sodný
sm	rozmazaný vzor
TALENs	transcription activator-like effector nucleases
TMB	tetrametylbenzidin
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
TxA	kyselina tranexamová
UL	ultravelké multimery
VWD-PN	von Willebrand disease prophylaxis network
vWF	von Willebrandův faktor
vWF:Ag	antigen vWF
vWF:CBA	vazba kolagenu na vWF
vWF:GPIbR	ristocetin kofaktorová aktivita vWF s mikropartikulemi
vWF:PBA	vazba vWF na trombocyty
vWF:RCo	ristocetinový kofaktor vWF
vWFpp	propeptid vWF
vWCh	von Willebrandova choroba

Poděkování

V úvodu bych rád vyjádřil upřímné poděkování všem, kteří mě při vzniku této knihy podporovali. Osobní poděkování patří mé rodině – za jejich neustálou lásku, porozumění, trpělivost a podporu po celou dobu psaní knihy. Bez jejich povzbuzování, které bylo pro mě nenahraditelné, bych nemohl knihu úspěšně dokončit.

Při příležitosti 100. výročí prvního popisu von Willebrandovy choroby si s pokorou uvědomujeme, jak dlouhý a náročný kus cesty medicína urazila v porozumění, diagnostice a léčbě tohoto dědičného krvácivého onemocnění. Pokrok, kterého jsme dosáhli, je výsledkem stoleté vytrvalé práce a odhodlání jednotlivců – lékařů, výzkumníků, zdravotnického personálu, pacientů a jejich rodin – jako i podpory ze strany odborných a veřejných institucí. Upřímně děkuji všem, kteří svojí prací, zkušenostmi a ochotou přispěli k tomu, aby péče o pacienty s von Willebrandovou chorobou dosáhla dnešní úrovně.

Dále bych chtěl poděkovat všem spoluautorům, již se aktivně podíleli na přípravě této vysokoškolské učebnice. Za autorský kolektiv patří zvláštní poděkování: **prof. MUDr. Jánu Staškovi, PhD., doc. Ing. Ingrid Škorňové, PhD., MUDr. Monice Brunclíkové, PhD., MUDr. Miroslave Drotárové, PhD., MUDr. Kristíne Márii Belákové a MUDr. Vanese Chudjakové**, kteří svými odbornými příspěvky významně přispěli k této knize.

Na závěr bych rád poděkoval slovenským a českým zastoupením společností **CSL Behring, Takeda** a **Octapharma** za finanční podporu.

Tato kniha je určena jako učební text studentům lékařských a zdravotnických fakult a dále pedagogům, lékařům a všem odborníkům, kteří se zajímají o nejčastější vrozenou krvácivou poruchu hemostázy.

Věřím, že tato kniha úspěšně naplní svůj odborný i didaktický cíl a čtenáři v ní naleznou nové poznatky z oblasti diagnostiky a managementu léčby von Willebrandovy choroby.

Tomáš Šimurda

Úvod

V roce 1926 zaznamenal finský lékař Erik Adolf von Willebrand na odlehlém souostroví Ålandy v Baltském moři mimořádně závažný a dosud neznámý případ krvácivého onemocnění. Tímto objevem položil základy pro rozpoznání nové vrozené poruchy srážení krve, která později dostala jeho jméno – von Willebrandova choroba. Od popsané události uplynulo 100 let a za tu dobu poznatků o této nemoci výrazně přibylo. Dnes je von Willebrandova choroba jednou z nejčastějších vrozených krvácivých poruch; postihuje přibližně 1 % světové populace a její klinické projevy mohou být velmi různorodé, od mírného krvácení až po život ohrožující.

Tento výjimečný milník – 100. výročí objevu von Willebrandovy choroby – nabízí příležitost nejen k reflexi historického vývoje lékařských poznatků, ale také zhodnocení pokroku v diagnostice, léčbě a každodenním životě pacientů s tímto onemocněním. Od prostého pozorování v jedné rodině přes objev von Willebrandova faktoru (vWF) až po dnešní sofistikovanou diagnostiku, genetické testování a personalizovanou léčbu představuje tento příběh jeden z nejinspirativnějších v oblasti hematologie.

Tato vysokoškolská učebnice poskytuje vhled do různých aspektů daného onemocnění – od diagnostických přístupů přes klinické projevy až po management léčby. Nezapomíná ani na historické souvislosti a osobnost samotného Erika von Willebranda, kterému výjimečný pozorovací talent a vědecká zvídavost umožnily definovat dosud neznámé onemocnění.

1 Von Willebrandův faktor

1.1 Von Willebrandův faktor v procesu hemostázy

Von Willebrandův faktor (vWF) je glykoprotein, který sehrává klíčovou roli v procesu hemostázy. vWF je zodpovědný za několik kritických kroků v tomto procesu, především za správnou funkci krevních destiček a za stabilizaci koagulačního faktoru VIII (FVIII). Hemostáza je základní biologický proces, který zajišťuje rychlou zástavu krvácení způsobeného poraněním cév. Tento proces má dvě hlavní fáze:

1. **Primární hemostáza:** V této fázi dochází k vytvoření tzv. „destičkové" neboli primární hemostatické zátky. Při poškození cévy se trombocyty shromažďují v místě poranění, kde se aktivují a vážou na poškozenou cévní stěnu. Tento proces umožňuje vWF, který zprostředkovává přilnutí krevních destiček ke kolagenu odhalenému při poškození cévy.
2. **Sekundární hemostáza:** Po vytvoření destičkové zátky se spouští koagulační kaskáda, která vede k tvorbě fibrinové sítě. Tato síť zpevňuje zátku a vytváří stabilní sraženinu. Úlohou vWF v této fázi je stabilizovat a chránit FVIII, který je nezbytný pro aktivaci koagulačních reakcí.

Nedostatek nebo dysfunkce vWF vede k poruše srážlivosti krve, která je charakteristická pro von Willebrandovu chorobu (vWCh), trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP) a Bernardův–Soulierův syndrom.

1.1.1 Von Willebrandův faktor: úloha v primární a sekundární hemostáze

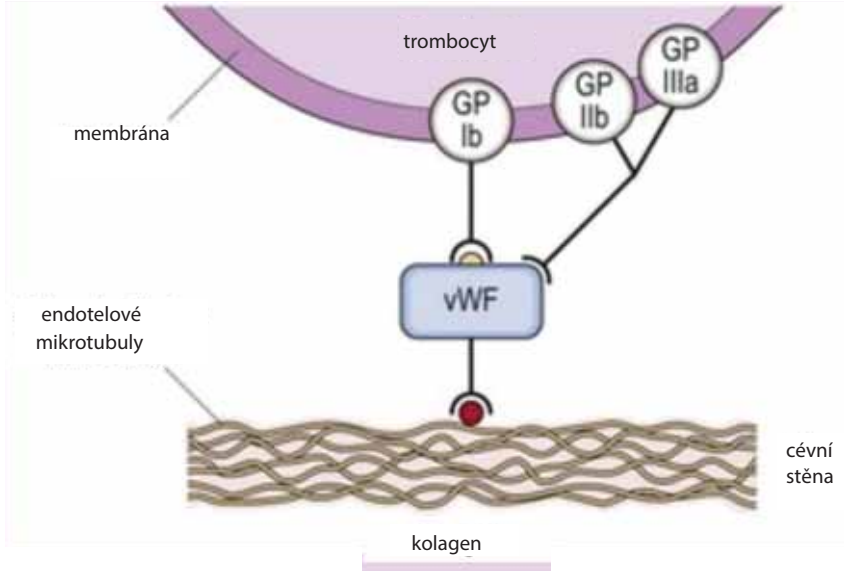
vWF plní v hemostáze dvě základní funkce:

1. **Adhezivita (přilnavost) krevních destiček**

vWF zprostředkovává přilnavost krevních destiček k poškozené cévní stěně tím, že se váže na kolagen v oblasti poranění. Toto spojení umožňují receptory umístěné na povrchu krevních destiček. Interakce trombocytu a vWF probíhá prostřednictvím glykoproteinového receptoru Ib (GPIb) (obr. 1) a αIIbβ3 integrinu. Interakce vWF–GPIb umožňuje krevním destičkám rolovat po poškozených endotelových buňkách a subendotelu, díky čemuž se krevní destičky rychle přichytí v místě poranění, kde se vytvoří počáteční destičková zátka, a dojde k zástavě krvácení.

Tato interakce s nízkou afinitou poskytuje čas na aktivaci integrinu αIIbβ3, který se následně váže na vWF, fibrinogen, fibrin a různé proteiny extracelulární matrix, což vede k pevnější adhezi trombocytů a jejich agregaci.

Úloha vWF při adhezi a agregaci trombocytů je klíčová při vysokých rychlostech proudění (tj. v arteriolách, v mikrocirkulaci a v případě kritické stenózy arterie): při zvyšujících se rychlostech proudění je tvorba agregátů postupně více závislá na vWF.



Obr. 1 *Receptory trombocytů*

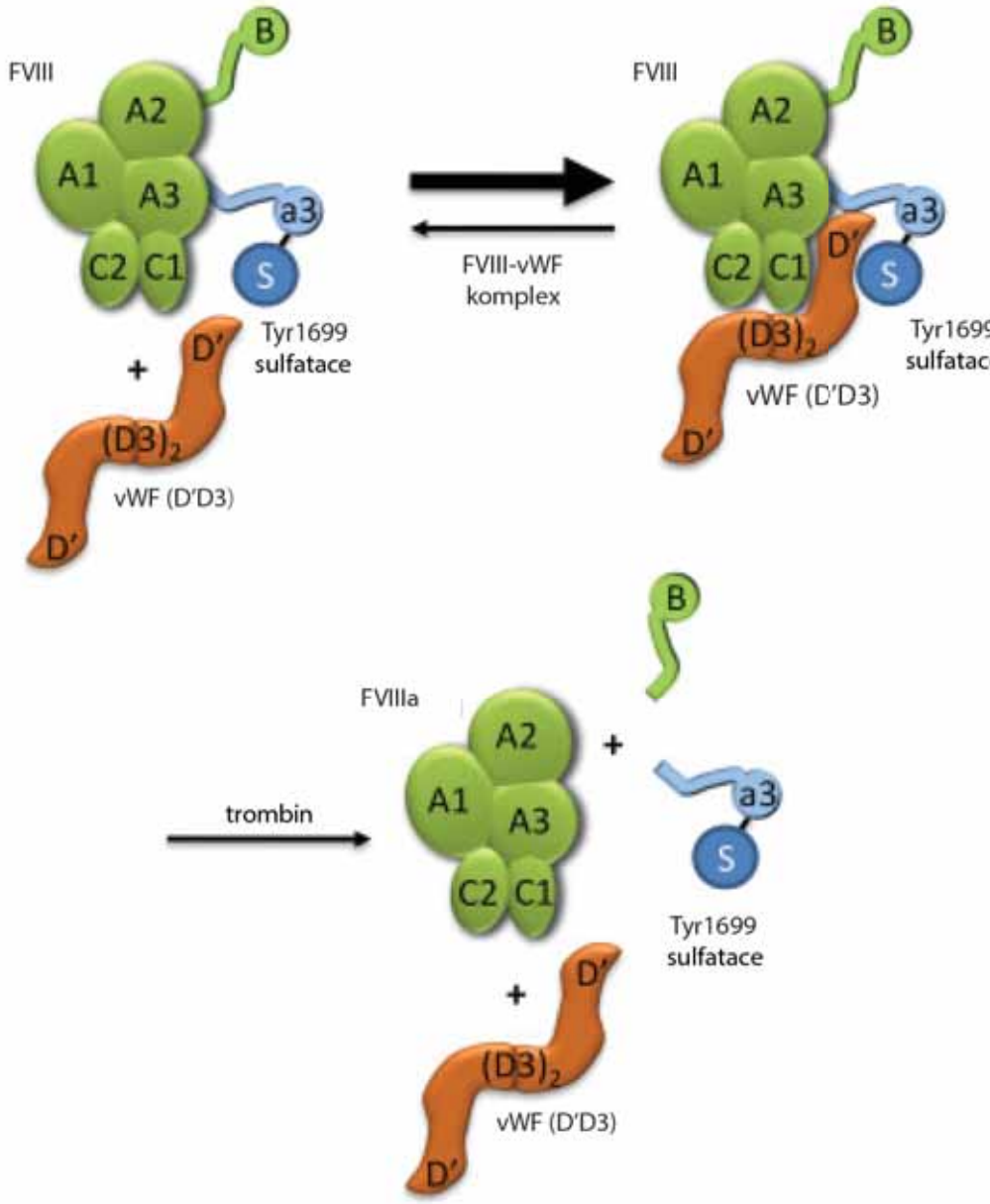
2. **Stabilizace FVIII**
FVIII, kritický protein v koagulační kaskádě, cirkuluje v krvi vázaný na vWF. vWF proto slouží jako nosič (nosný protein) pro koagulační FVIII; ten tak chrání před proteolytickou degradací, prodlužuje poločas jeho rozpadu a také zlepšuje jeho funkci směrováním jeho lokalizace na místo vaskulárního poškození. Bez vazby s vWF se koagulační FVIII rychle vylučuje z oběhu. V rámci vlastní koagulační dráhy štěpí trombin vazebné místo pro FVIII s vWF, a umožňuje tak uvolnění (aktivaci) FVIII, aby pokračoval proces hemostázy. Uvolněný FVIII se podílí na tvorbě fibrinové sraženiny, která zpevňuje destičkovou zátku a zajišťuje dlouhodobou stabilizaci krevní sraženiny (obr. 2).

1.1.2 Vliv kvantitativní a kvalitativní poruchy von Willebrandova faktoru

Při nedostatku či dysfunkci vWF dochází k narušení celého procesu hemostázy, což vede ke zvýšené náchylnosti ke krvácení. Ta se může projevovat různou mírou závažnosti v závislosti na tom, zda je problémem nedostatek samotného faktoru, jeho abnormální funkce anebo kombinace obojího (obr. 3).

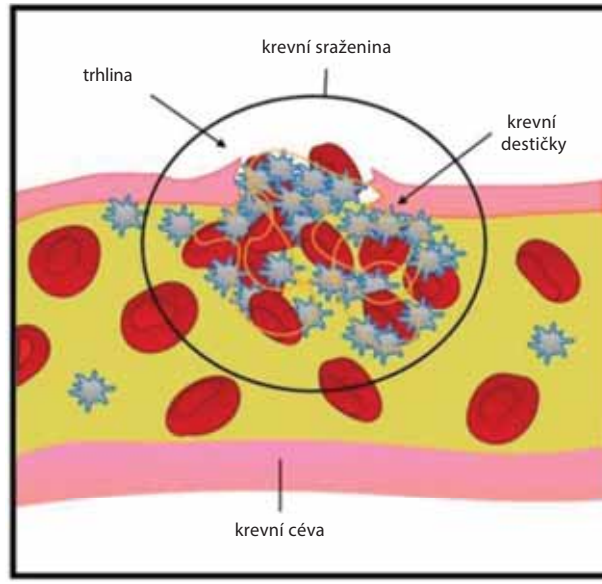
- **Porušená adhezivita (přilnavost) krevních destiček**

Nedostatek vWF nebo nefunkční vWF vedou k situaci, kdy se krevní destičky nedokážou správně přichytit na místo poškození cévy, což vede k neschopnosti vytvořit primární hemostatickou zátku. Tento problém je nejvýraznější v oblastech, kde krev proudí rychle, a kde je tudíž správná funkce vWF klíčová, např. v arteriích.

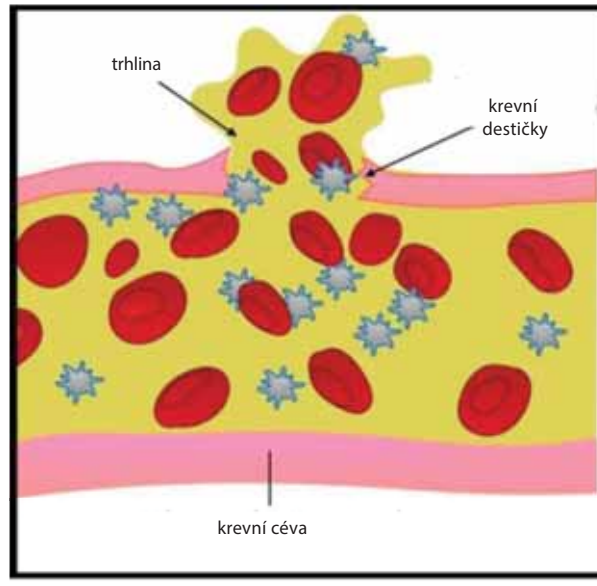


Obr. 2 *Tvorba komplexu vWF a FVIII*

Krvácení se zastaví vytvořením
krevní sraženiny.



Při vWCh nedochází k tvorbě krevní sraženiny
a pacient nepřestává krvácet.



Obr. 3 *Porovnání hemostázy u zdravých osob a u pacientů s vWCh*

Nedostatečná stabilizace FVIII

Bez dostatečného množství vWF není FVIII náležitě stabilizovaný, což vede ke snížení jeho hodnot v krevním oběhu. Důsledkem je zhoršení aktivace koagulační kaskády a potažmo prodloužení krvácení při úrazech nebo chirurgických výkonech.

1.2 Syntéza a struktura von Willebrandova faktoru

vWF je velký multimerní glykoprotein. Tento protein prochází komplexním procesem syntézy a úprav, které zahrnují fáze před translací (na úrovni genu a mRNA) a po translaci (posttranslační modifikace), jež určují jeho výslednou funkční strukturu. Jelikož má zásadní funkci při zástavě krvácení, je důležité pochopit proces jeho syntézy a strukturu, která umožňuje jeho různé biologické funkce.

1.2.1 Syntéza von Willebrandova faktoru

vWF se syntetizuje primárně ve dvou typech buněk:

1. **endotelové buňky** – tvoří výstelku krevních cév a jsou hlavním zdrojem vWF v krevním oběhu. Endotelové buňky syntetizují vWF a ukládají ho do speciálních granul nazývaných Weibelova–Paladeho tělíska, z nichž se faktor uvolňuje při stimulaci, například při poškození cév.
2. **megakaryocyty** – nacházejí se v kostní dřeni a produkují krevní destičky. vWF syntetizovaný v megakaryocytech se nachází uvnitř trombocytů a uvolňuje se při jejich aktivaci v místě poškození cév.

Proces syntézy vWF začíná na úrovni genu vWF, který se nachází na 12. chromozomu. Po transkripci a translaci je rozsáhlá a komplikovaná struktura vWF podrobena nemalému nitrobuněčnému zpracování. Postupně dochází k úpravám v buněčných partikulích. Posttranslační úpravy zajišťují správnou funkci proteinu.

Posttranslační modifikace

- **Glykosylace.** V průběhu syntézy je vWF glykosylovaný, což znamená, že jsou k němu připojeny sacharidové řetězce. Tato úprava je důležitá kvůli stabilitě proteinu a jeho schopnosti interagovat s ostatními složkami hemostázy.
- **Multimerizace.** vWF existuje ve formě monomerů, které se následně spojují v multimery. Multimerizace probíhá v endoplazmatickém retikulu a Golgiho aparátu uvnitř buněk. Multimery jsou nejaktivnější formou vWF a čím jsou větší, tím je protein účinnější z hlediska přilnavosti krevních destiček.
- **Skladování.** Po posttranslačních úpravách se vWF ukládá do Weibelových–Paladeho tělísek v endotelových buňkách a do alfagranul v trombocytech. Tato skladovací granula umožňují v případě poškození cév rychlé uvolnění vWF do krevního oběhu, kde začne plnit svou hemostatickou funkci.