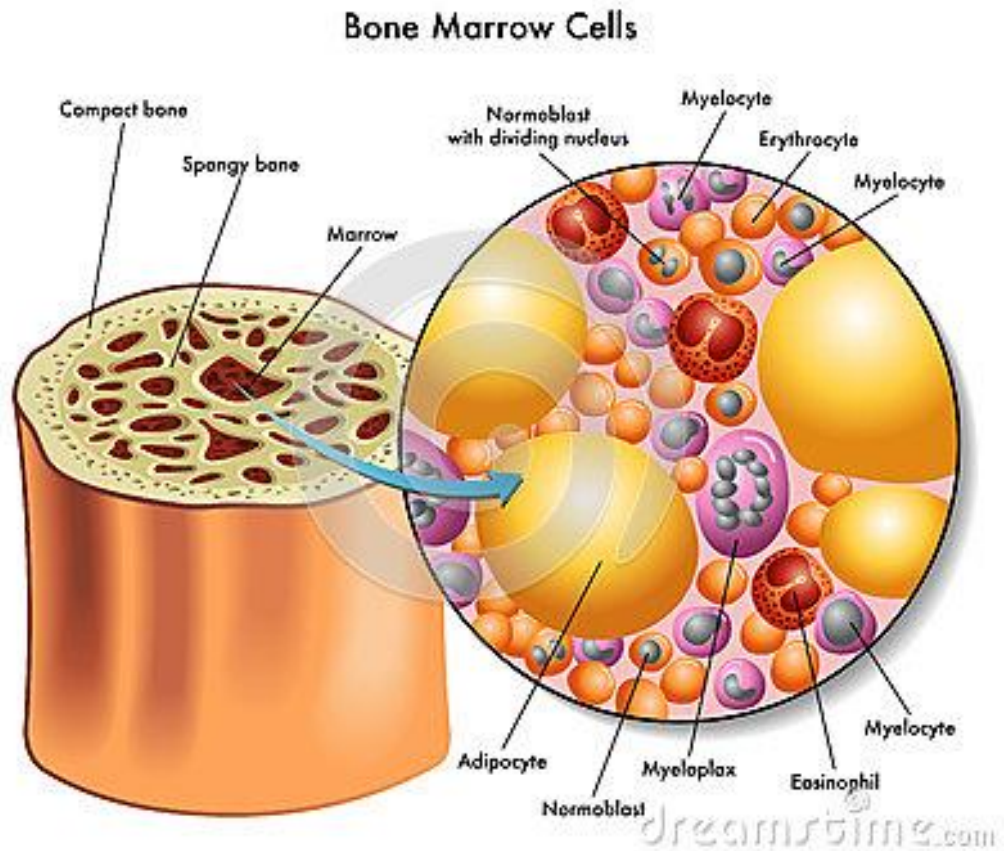


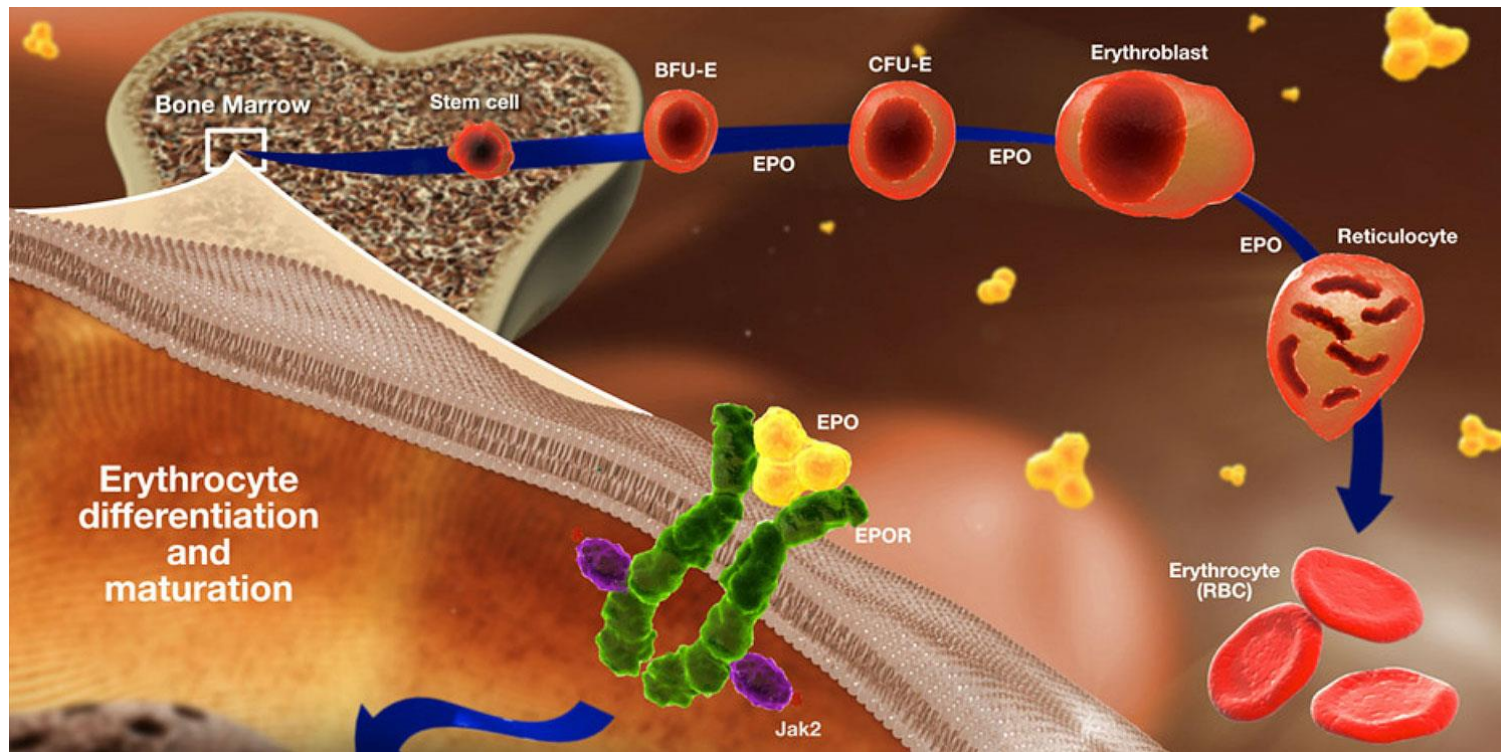
ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ – ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ



Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου

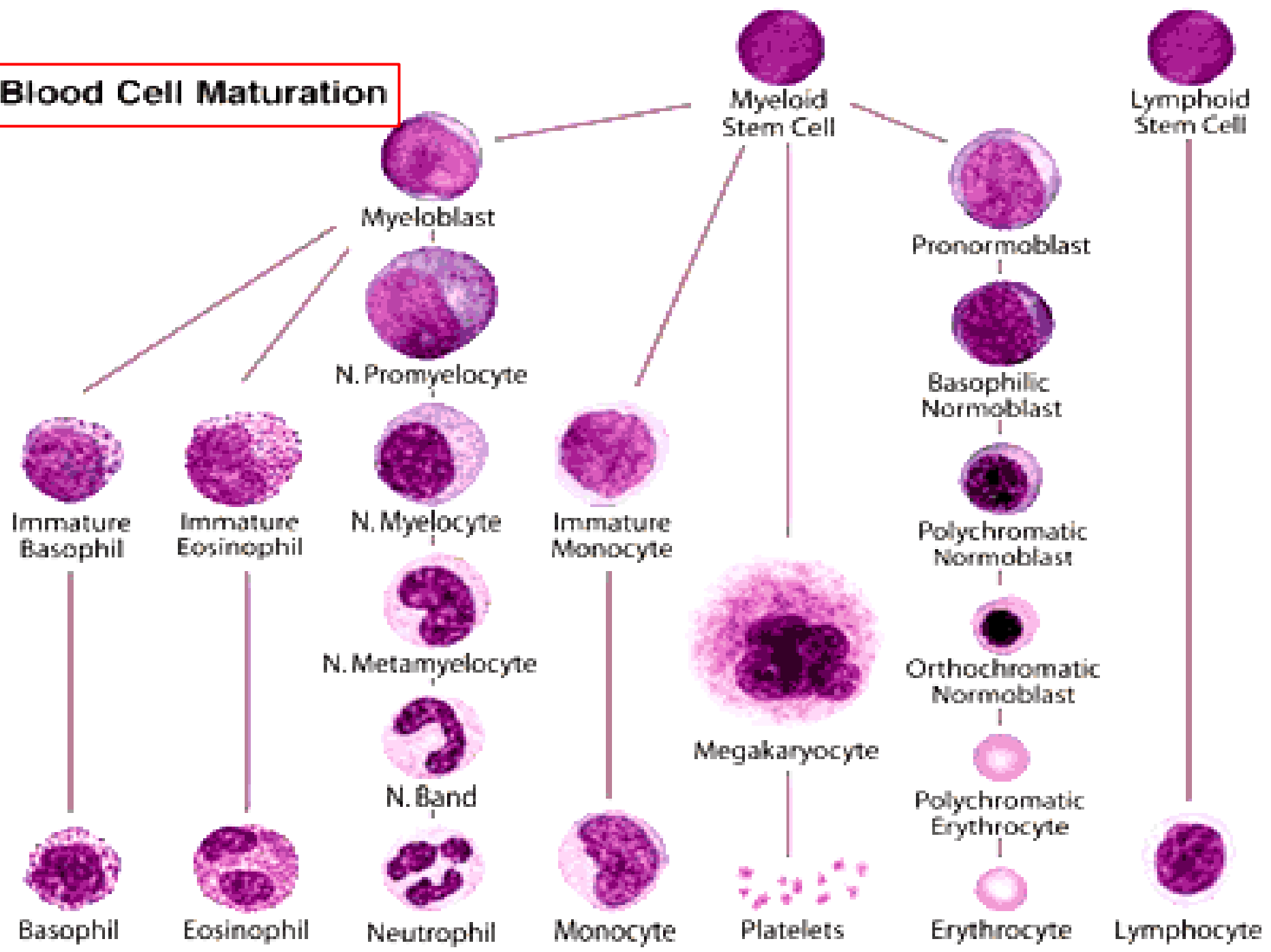
*Απαρτιωμένη διδασκαλία
Μάρτιος 2022*

Ορισμός της Αιμοποίησης



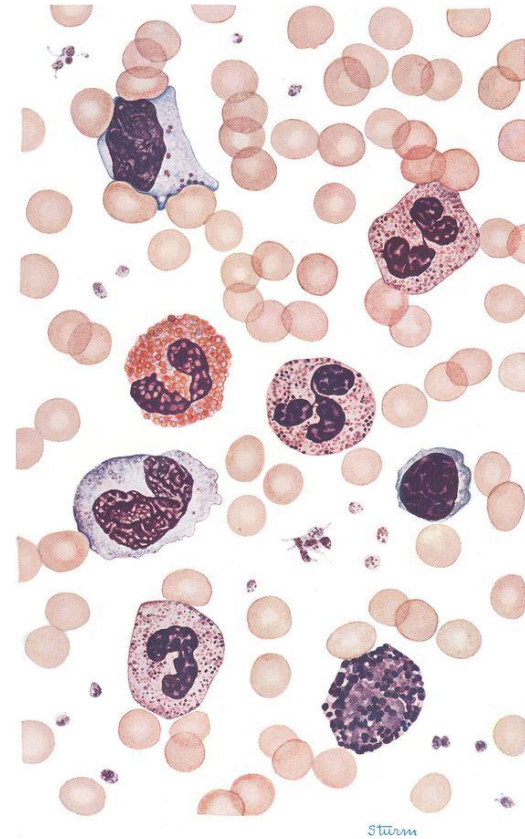
- **Αιμοποίηση** καλείται το σύνολο των διεργασιών που επιτελούνται κατά την συνεχή αναπαραγωγή, ωρίμανση και διαφοροποίηση των κυττάρων του αίματος (γένεση ώριμων κυττάρων από τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα στο μυελό των οστών).

Blood Cell Maturation



Το αίμα αποτελείται από:

- Ερυθρά αιμοσφαίρια
 - Λευκά αιμοσφαίρια
 - Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα
 - Ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρρηνα
 - Βασεόφιλα πολυμορφοπύρρηνα
 - Λεμφοκύτταρα
 - Μονοκύτταρα
 - Αιμοπετάλια
 - Πλάσμα
- Όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από το **αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο (pluripotent stem cell)**



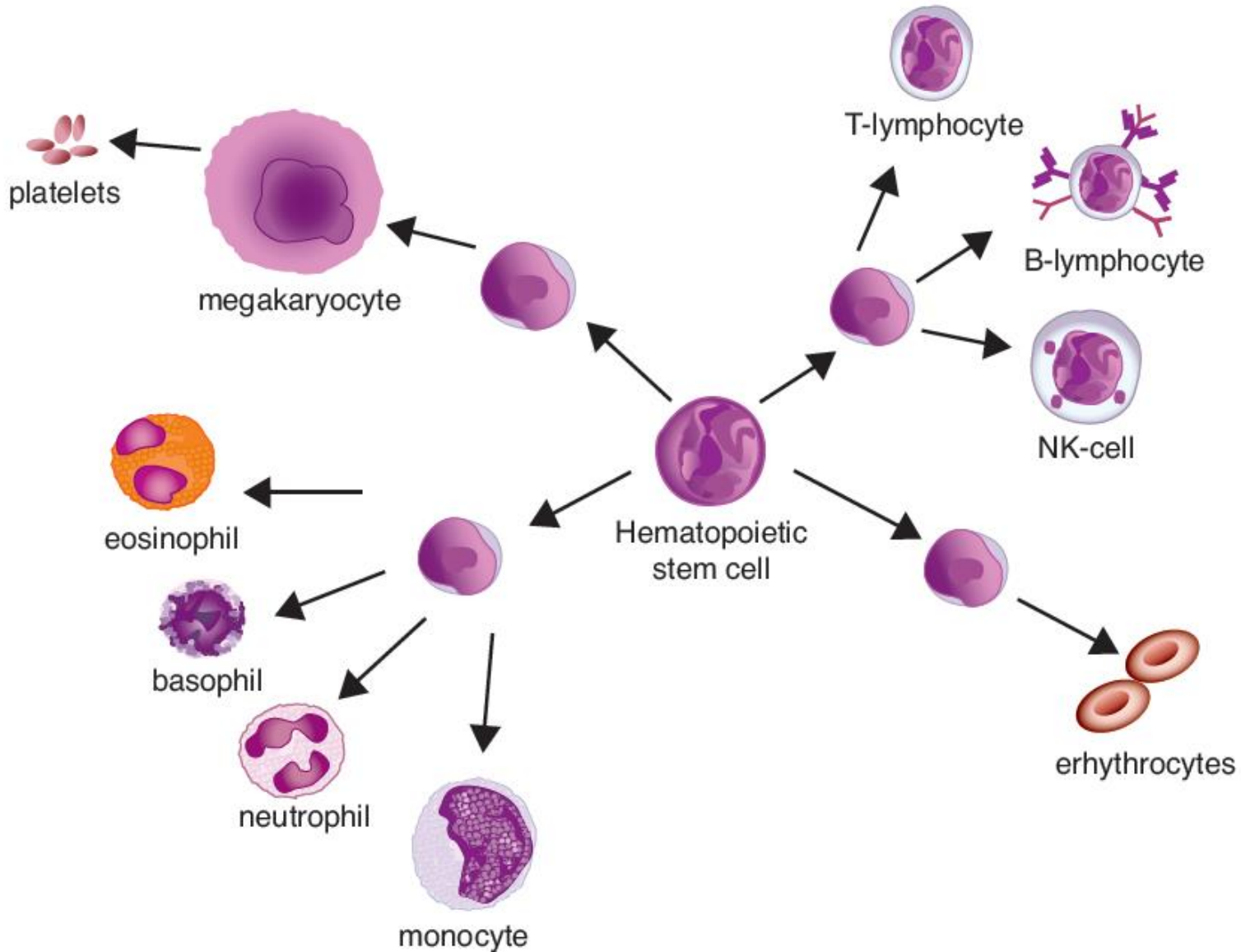
Τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα (HPSC) έχουν τις εξής ιδιότητες:

- **Αυτοανανέωση προς ίδιας πολυδυναμίας αρχέγονα κύτταρα**
- **Πολλαπλασιασμός σε απάντηση ερεθισμάτων του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος**
- **Διαφοροποίηση** σε προγονικά κύτταρα τα οποία προορίζονται για συγκεκριμένη κυτταρική σειρά
- **Ικανότητα να επαναφέρουν την αιμοποίηση (πχ μετά από μεταμόσχευση ή μυελική απλασία)**
- **Αποτελούν στόχο εξωγενών βλαπτικών ερεθισμάτων για δημιουργία κλωνικής αιμοποίησης**
- **Ικανότητα να παραμένουν σε ηρεμία (quiescence, Go φάση)**
- **Αυξημένη αντοχή στο οξειδωτικό stress**
- **Πλαστικότητα – στροφή προς άλλη κατεύθυνση διαφοροποίησης**

Τα **δεσμευμένα προγονικά** (committed progenitor) κύτταρα σε αντίθεση με τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα έχουν τις εξής ιδιότητες:

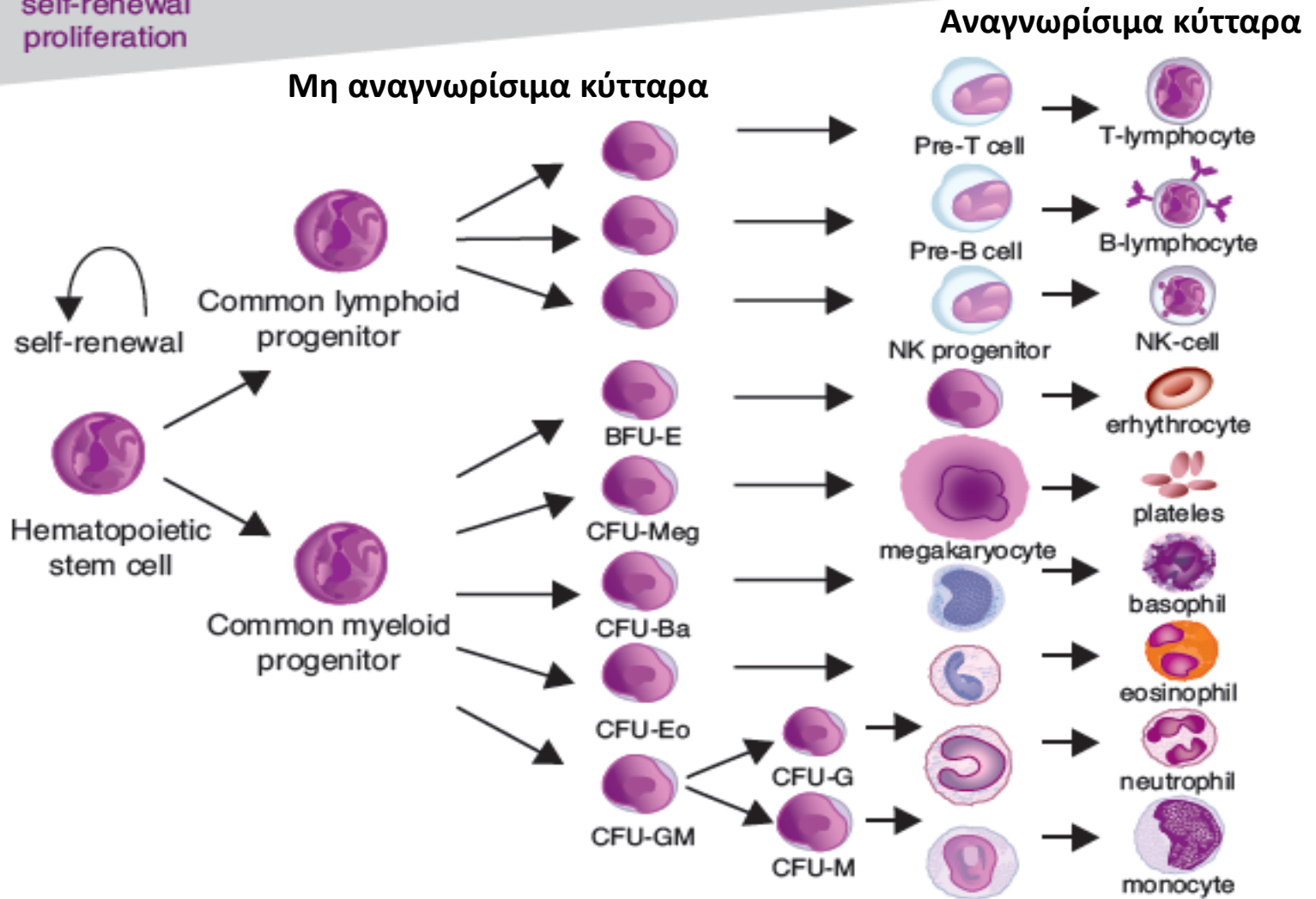
- **Περιορισμένη πολλαπλασιαστική** ικανότητα
- **Μειωμένη** ικανότητα **αυτοανανέωσης**
- **Ολιγοδυναμία / μονοδυναμία διαφοροποίησης**
- Ανταποκρίνονται σε **διαφορετικούς, συνήθως λιγότερους** αυξητικούς παράγοντες
- **Ελαττωμένη αντοχή** σε βλαπτικούς / ανασταλτικούς παράγοντες του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος
- μη αναστρέψιμη **διαφοροποίηση** προς κάποια (-ες) σειρές
- δεν έχουν ικανότητα να επαναφέρουν πλήρως την αιμοποίηση (πχ μετά από βλαπτικό «τραύμα» του μυελού ή μεταμόσχευση)

Το δένδρο της φυσιολογικής αιμοποίησης συνοπτικά



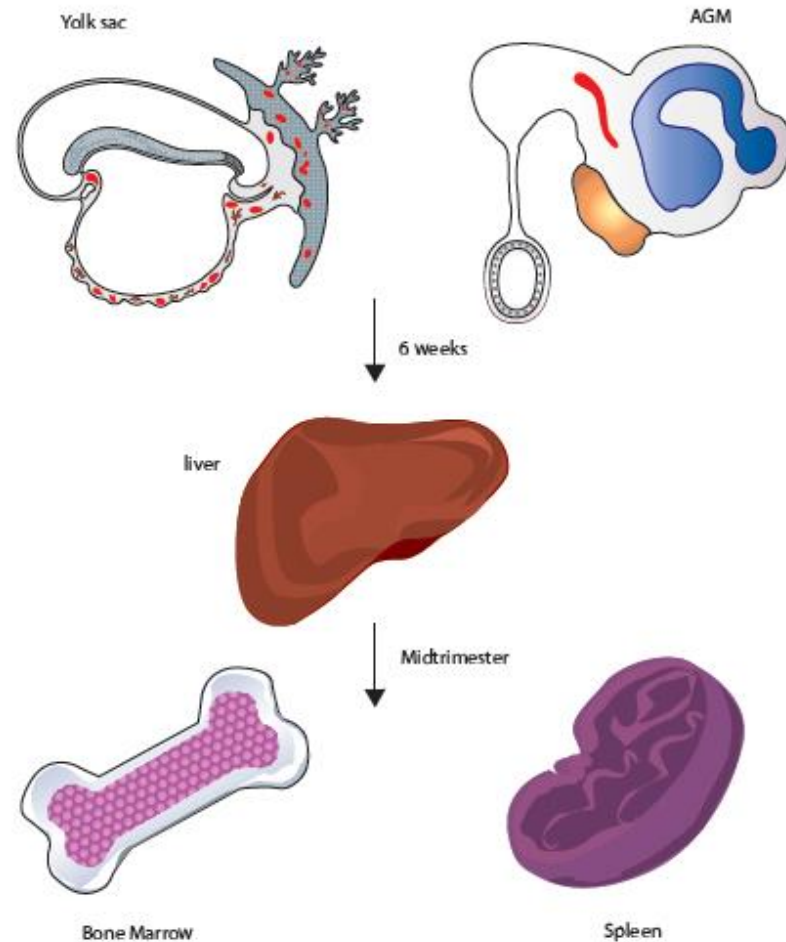
Ιεραρχικό μοντέλο της φυσιολογικής αιμοποίησης

self-renewal
proliferation



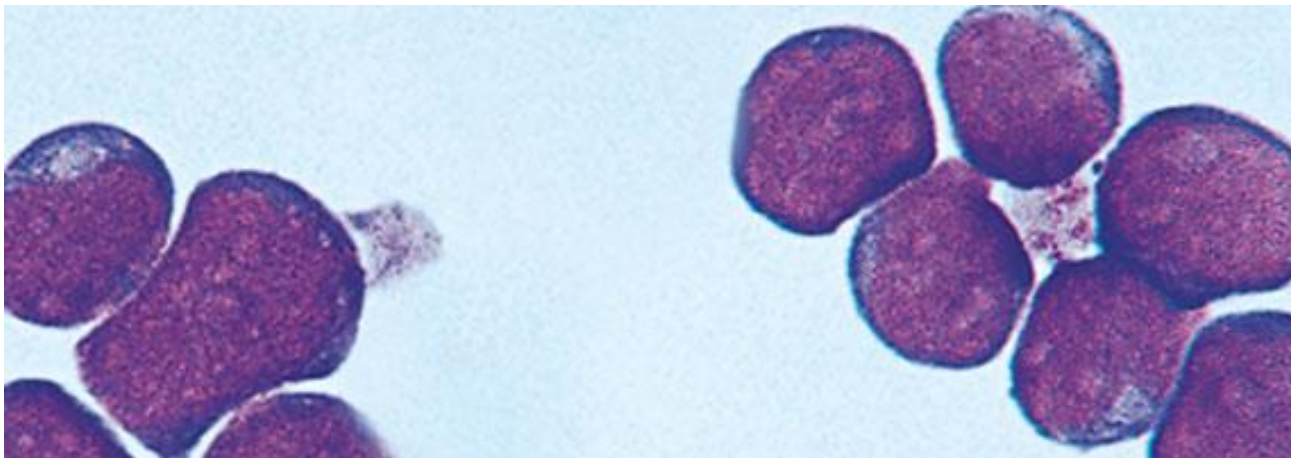
ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

- Λεκιθικός ασκός
- Πλακούντας
- Μυελός των οστών
- Ήπαρ
- Σπλήνας
- Θύμος αδένας
- Λεμφαδένες
- Άλλα περιφερικά λεμφικά όργανα

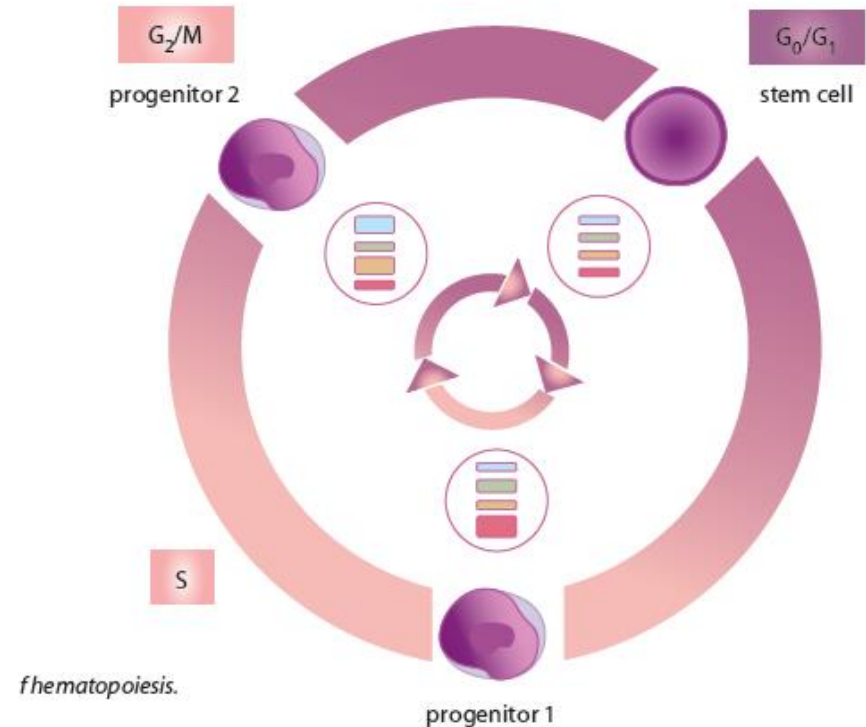


Αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα (stem cells)

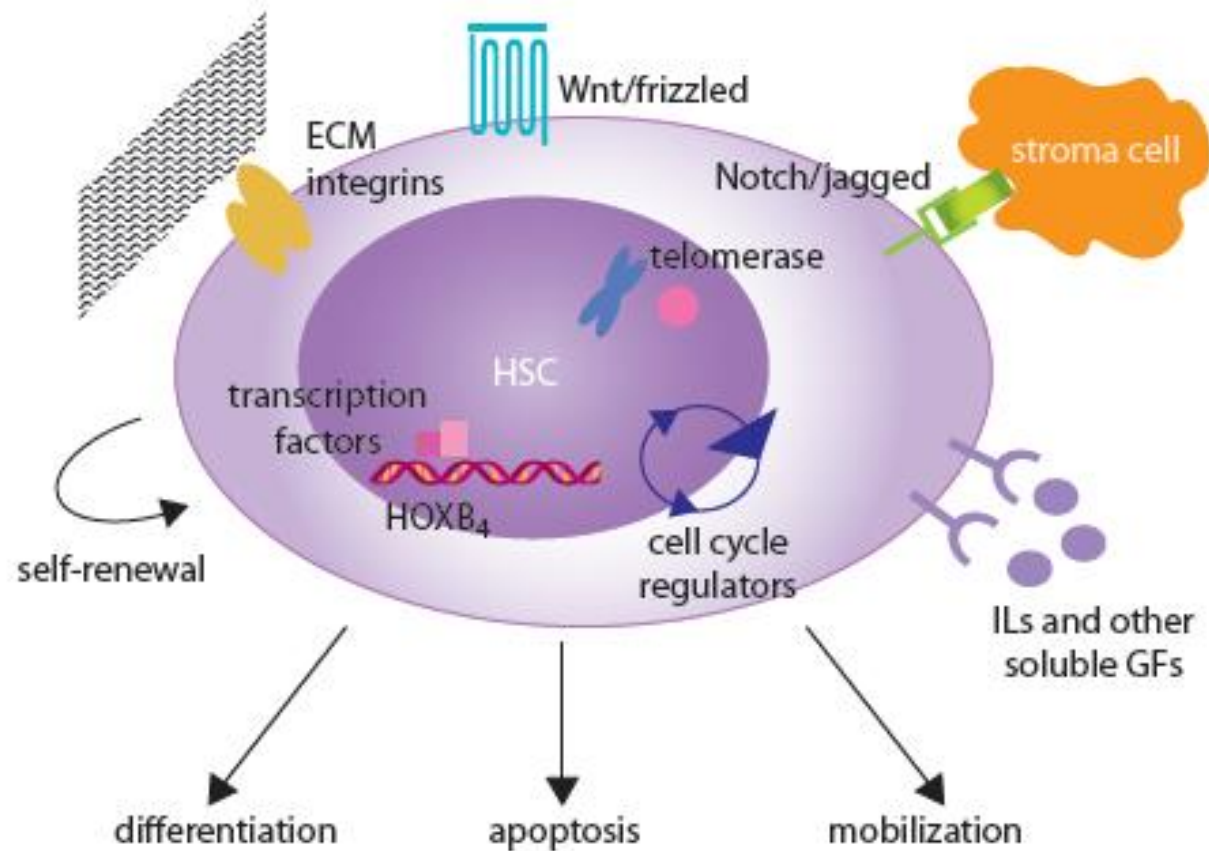
- Μικρή δεξαμενή
 - $1-2 \times 10^6$ / άτομο
- Μεγαλύτερη αντοχή σε βλαπτικά ερεθίσματα
- Τεράστιες δυνατότητες ωρίμανσης
 - Παραγωγή $> 10^{11}$ κυττάρων/ ημέρα
- Ήρεμη δύναμη
 - Το 2-5% μόνον σε κύκλο (φάση ανάπτυξης)



- Ρυθμιστές (αναστολείς) του κυτταρικού κύκλου (**p15, p21, p27**) επιδρούν στα συμπλέγματα κυκλινών/ κυκλινοεξαρτώμενων κινασών, των αιμοποιητικών κυττάρων και κατευθύνουν την εξέλιξή τους προς ηρεμία ή ανάπτυξη.
- Αρκετοί **αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες** επιδρούν απευθείας στο επίπεδο γονιδιακής έκφρασης αυτών των αναστολέων, τροποποιώντας την **ωρίμανση και διαφοροποίηση των πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων**



- Φαίνεται ότι υπάρχει μια **συνεχής ισορροπία** στην έκφραση μεταγραφικών παραγόντων, ώστε ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού τα stem cells παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας ή διαφοροποιούνται
- Από **ένα πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο** που θα αναδιπλασιαστεί το ένα κύτταρο επανέρχεται σε **φάση ηρεμίας G₀** και το άλλο ενεργοποιεί το **πρόγραμμα ωρίμανσης και διαφοροποίησής του**



Wnt: προάγει την αυτοανανέωση των HSC

Notch: διατήρηση της ικανότητας να είναι πολυδύναμα

Σε κάθε διαίρεση ένα από τα θυγατρικά HSC παραμένει σε ηρεμία και ένα διαφοροποιείται.

Μοντέλα Φυσιολογικής και Παθολογικής Αιμοποίησης

- **Στοχαστικό Μοντέλο:** είναι εντελώς τυχαίο αν ένα αιμοποιητικό κύτταρο θα αναδιπλασιαστεί ή θα διαφοροποιηθεί και θα ωριμάσει
- **Προσδιοριστικό μοντέλο:** Η τύχη του κυττάρου καθορίζεται (προσδιορίζεται) από μεταγραφικούς παράγοντες, κυτταροκίνες και άλλους διαλυτούς εξωκυττάριους παράγοντες του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος
- **Υποπλαστική αιμοποίηση:** Τα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα ωθούνται σε θάνατο, πριν ωριμάσουν, είτε από κυτταροτοξική δράση λεμφοκυττάρων είτε από απρόσφορη ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της απόπτωσης
- **Υπερπλαστική αιμοποίηση:** Τα αιμοποιητικά κύτταρα δεν παραμένουν ήρεμα σε φάση G0, αλλά ωθούνται σε κυτταρικό κύκλο και συνεχή πολλαπλασιασμό, χωρίς διαταραχή ωρίμανσης και διαφοροποίησης
- **Δυσπλαστική αιμοποίηση:** Υπάρχουν σημαντικές διαταραχές του προγράμματος ωρίμανσης και διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων, σαν αποτέλεσμα μεταλλάξεων, και εμφανίζεται ποικίλου βαθμού απόπτωση
- **Λευχαιμική αιμοποίηση:** Υπάρχει πλήρης αναστολή του προγράμματος ωρίμανσης και διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων, αλλά και της αποπτωτικής διαδικασίας

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- **Παράγοντες των αρχέγονων κυττάρων**

Stem cell factor (SCF)/c-kit ligand, flt-3 ligand, IL-6, Leukemia inhibiting factor (LIF), IL-11.

- **Παράγοντες των πολυδύναμων κυττάρων**

IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-11, IGF-1, GM-CSF

- **Παράγοντες των μονοδύναμων κυττάρων**

- Ερυθροποιητίνη, Θρομβοποιητίνη, G-CSF, M-CSF, IL-5

- **Παράγοντες θρομβοκυτταροποίησης**

- IL-6, IL-11, IL-12, TPO(*cmpl*-ligand)

- **Ανασταλτικοί παράγοντες της αιμοποίησης**

TNF α , TGF β , IL-1 β , MIP-1 α , IFN γ

- **Λεμφοκυτταροποιές κυτταροκίνες**

- IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, IL-23

Η διαδικασία καθορισμού της τύχης των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων

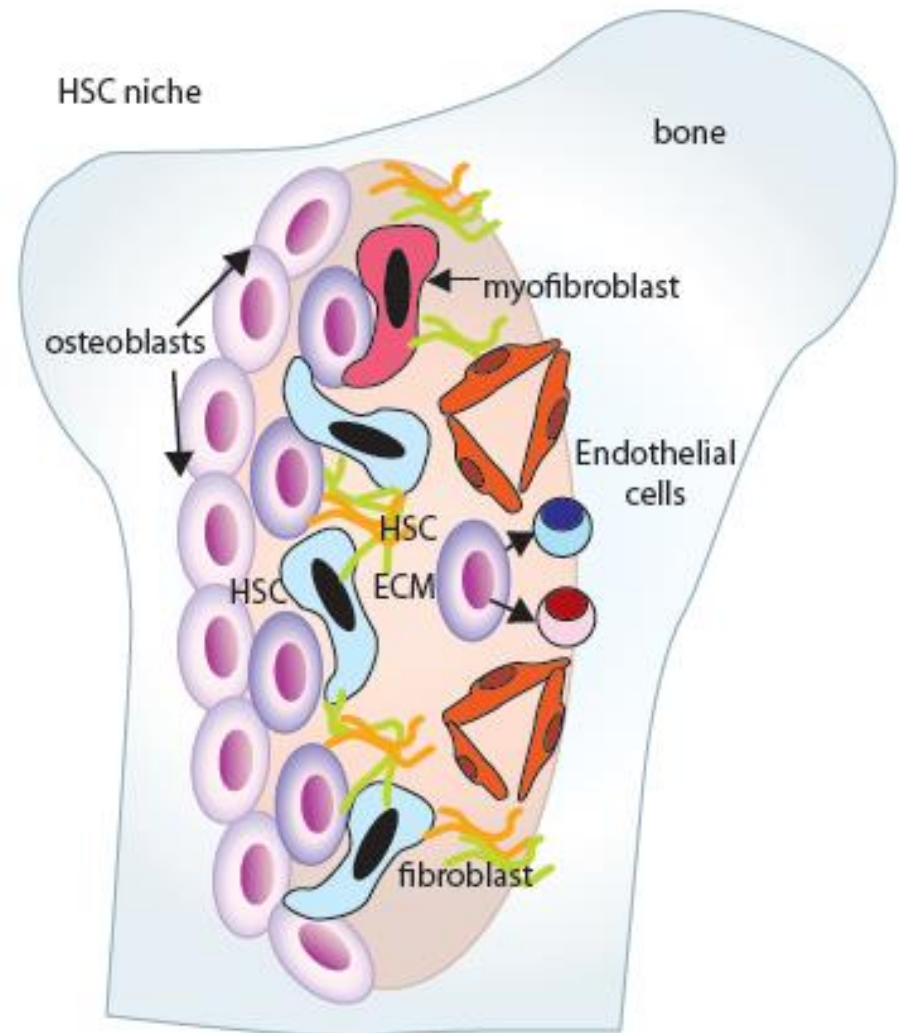
- Πρόκειται για συνδυασμό μεμονωμένων τυχαίων γεγονότων, όπως **ποιό κύτταρο** βρέθηκε τη συγκεκριμένη στιγμή στο μικροπεριβάλλον του μυελού, **τι υποδοχέας** θα εκφραστεί στο κύτταρο και ποιός **αυξητικός παράγων** θα υπάρχει την ίδια στιγμή εκεί.
- Στην πραγματικότητα, το σύνολο των μηχανισμών αυτών μπαίνει στα πλαίσια μιας αλληλουχίας γεγονότων, η οποία καθορίζεται από τις εκάστοτε **ανάγκες για αιμοποίηση του οργανισμού και επομένως δεν μπορεί να θεωρηθεί τυχαία.**
- **Αιμοποιητικό μικροπεριβάλλον** είναι το σύνολο των κυτταρικών πληθυσμών και της θεμέλιας ουσίας, που αναπτύσσονται στον μυελό και επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την αιμοποιητική διαδικασία
 - **Κυτταρικοί πληθυσμοί:** Μεσεγχυματικά κύτταρα, λιποκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, T-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, οστεοβλάστες
 - **Σημαντικά μόρια της θεμέλιας ουσίας:** Πρωτεογλυκάνες, ιντεγκρίνες, κυτταρικά μόρια προσκόλλησης, αυξητικοί και ανασταλτικοί αιμοποιητικοί παράγοντες, μεταλλοπρωτεΐνες

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

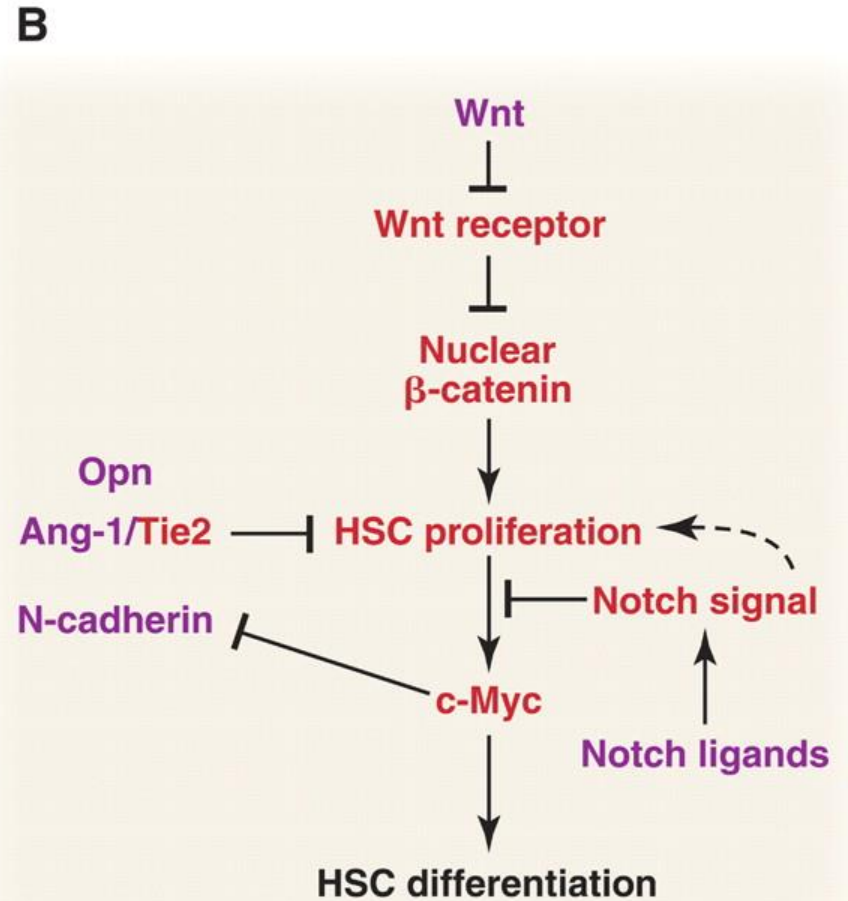
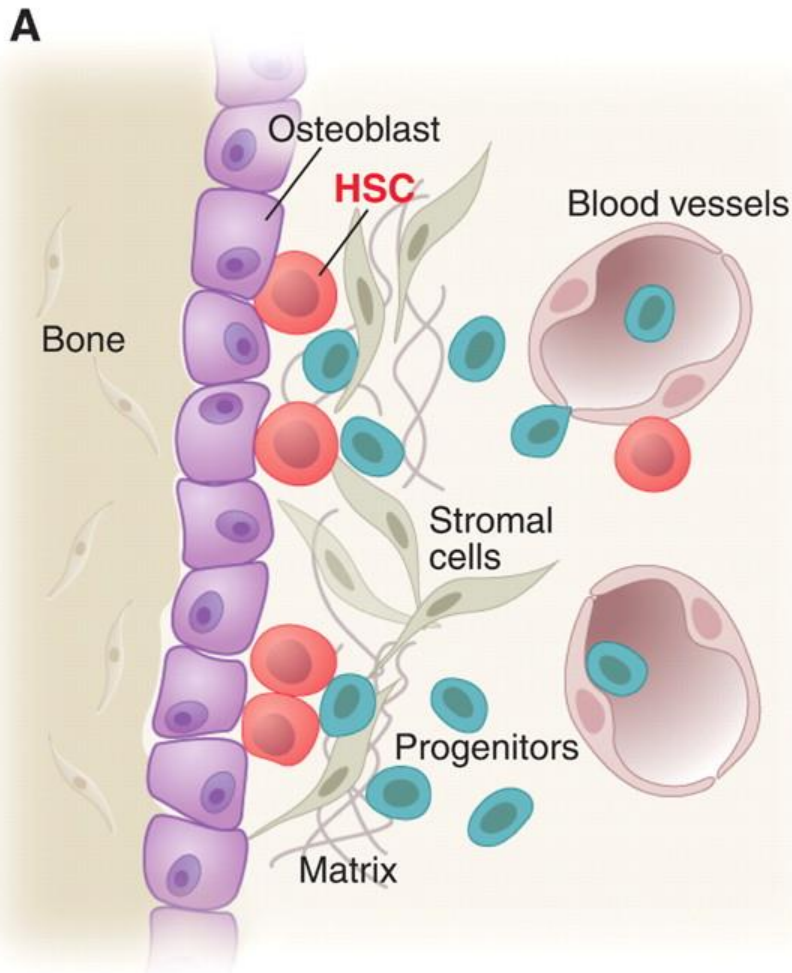
- Πρόσφατα διαπιστώθηκε η ύπαρξη **αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και σε άλλους ιστούς (ήπαρ, πνεύμονες, σπλήν)**, κάτι που ίσως πρέπει να ερμηνευτεί με την παραδοχή ότι μηνύματα επιβίωσης μπορεί να διαθέτει το μικροπεριβάλλον και άλλων ιστών.
- Η **ειδικότητα του μυελού** ωστόσο, φαίνεται ότι οφείλεται αφ' ενός στη μοναδική σύνθεση των μηνυμάτων, αλλά και την κατάλληλη ισορροπία μεταξύ τους
- Ιδιαίτερη σημασία παίζει ενδεχομένως και η διαφορετική σύνθεση της **θεμέλιας ουσίας του μυελού** σε πρωτεογλυκάνες και άλλα μόρια

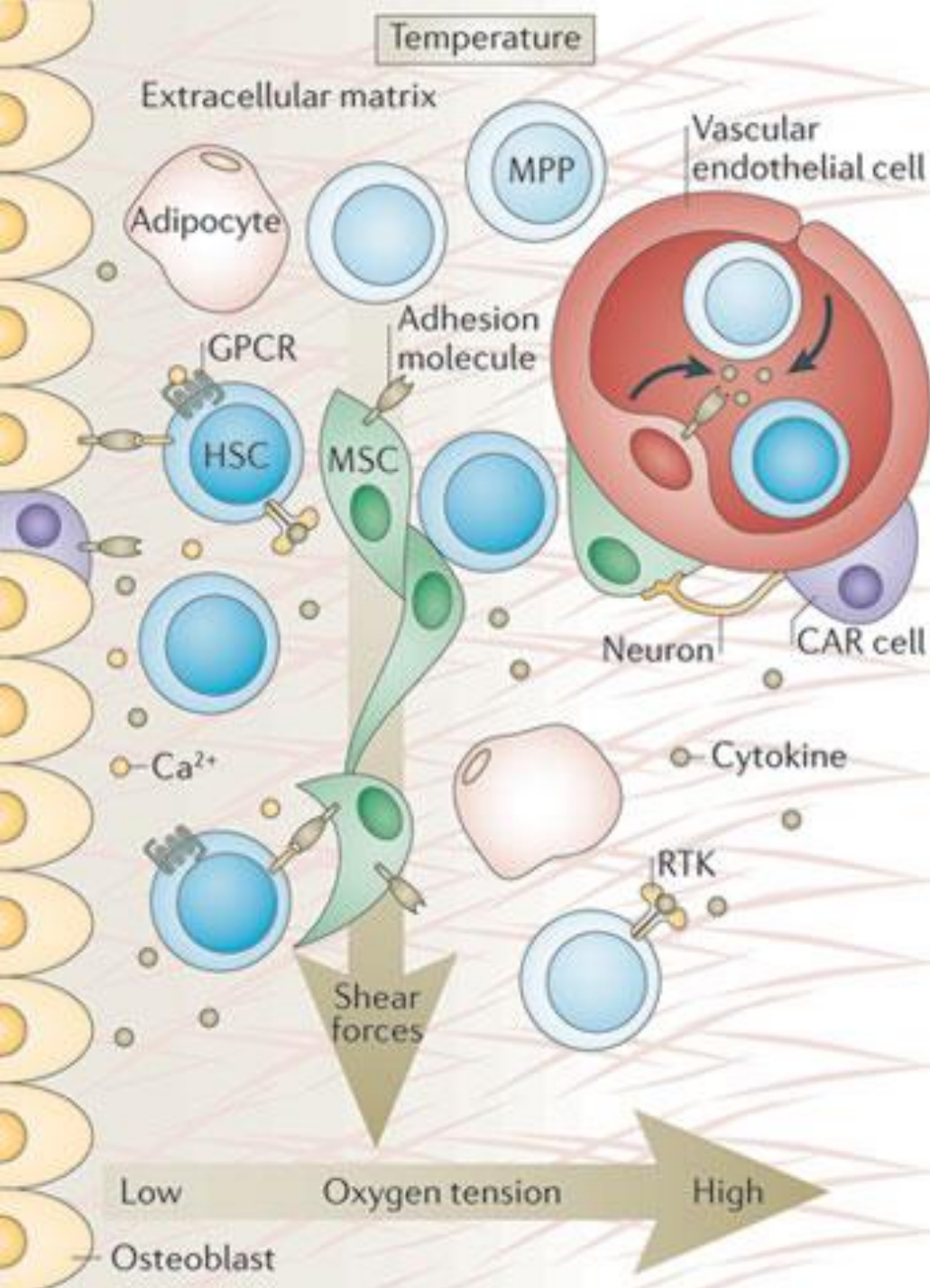
Η ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΟΝ ΜΥΕΛΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Αιμοποιητικές φωλεές (niches)
Κατάλληλα διαμορφωμένο μικροπεριβάλλον κοντά στο ενδόστεο, όπου η αλληλεπίδραση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και των υποστηρικτικών κυττάρων (οστεοβλάστες κλπ) που μέσω υποδοχέων και άλλων διαλυτών παραγόντων, καθορίζουν την κατάσταση ηρεμίας ή πολλαπλασιασμού των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.



Αιμοποίηση (σχηματικά)





Υψηλή τάση O₂: Ωθεί τα κύτταρα προς ωρίμανση-διαφοροποίηση

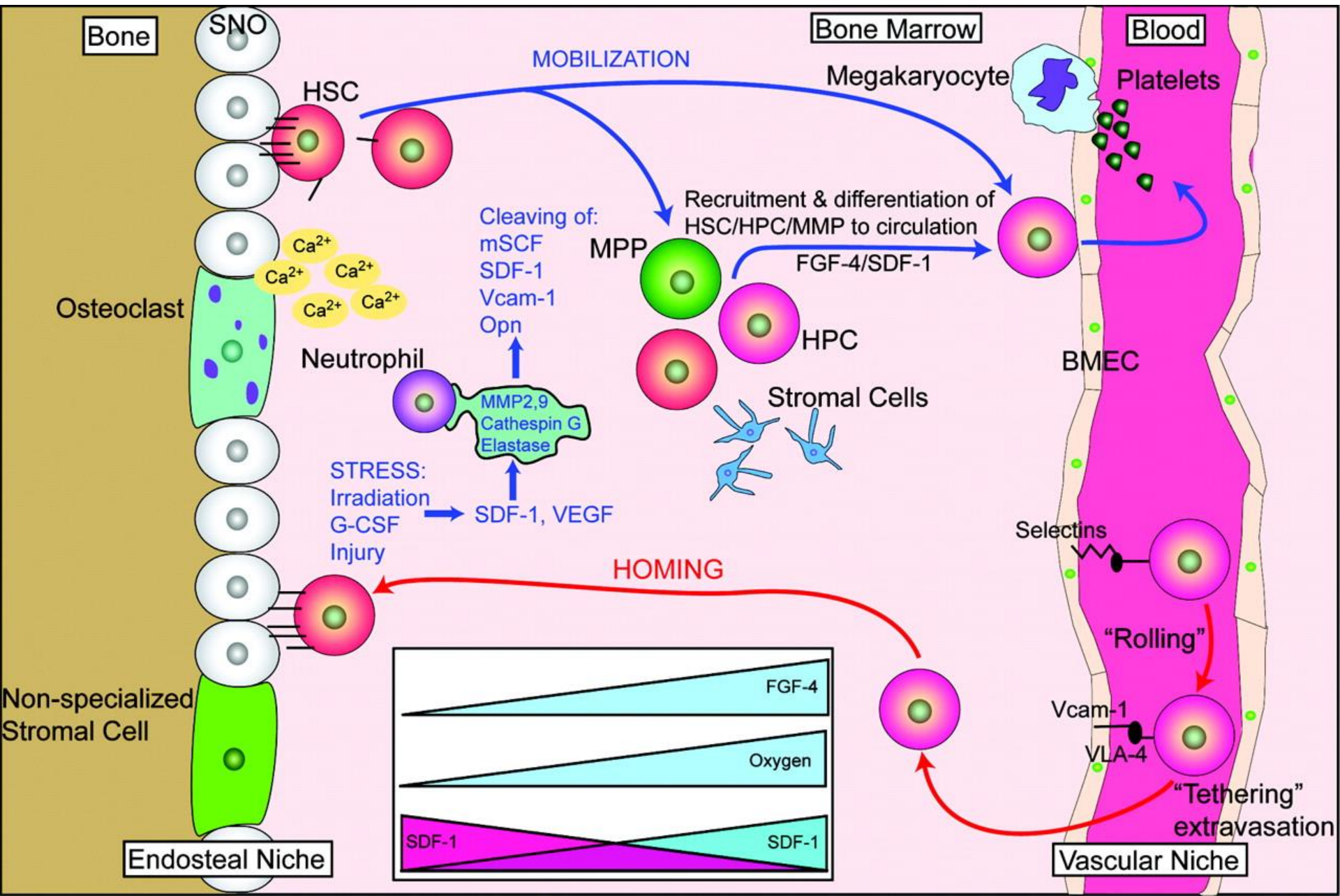
Χαμηλή τάση O₂: Ωθεί τα κύτταρα σε φάση ηρεμίας-ύπνωσης (G0).

Κατά την πορεία ωρίμανσης – διαφοροποίησης τα κύτταρα απομακρύνονται σιγά-σιγά από το ενδόστυο και πλησιάζουν προς τα κοιλιοειδή του μυελού

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

- Ενδογενές **κυτταρικό πρόγραμμα** και παρουσία συγκεκριμένων υποδοχέων
- **Ανάγκες** του οργανισμού
- **Αλληλεπιδράσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και μικροπεριβάλλοντος μυελού** (κύτταρα και κυτταροκίνες/χυμοκίνες)
- **Συμπερασματικά** μπορεί να ειπωθεί ότι για τη ρύθμιση της αιμοποίησης λειτουργεί ένα πολύπλοκο αλλά αποτελεσματικό δίκτυο επικοινωνίας ανάμεσα στα αιμοποιητικά και τα κύτταρα του στρώματος, είτε με άμεση επαφή μέσω **επιφανειακών υποδοχέων**, είτε μέσω **κυτταροκινών**.

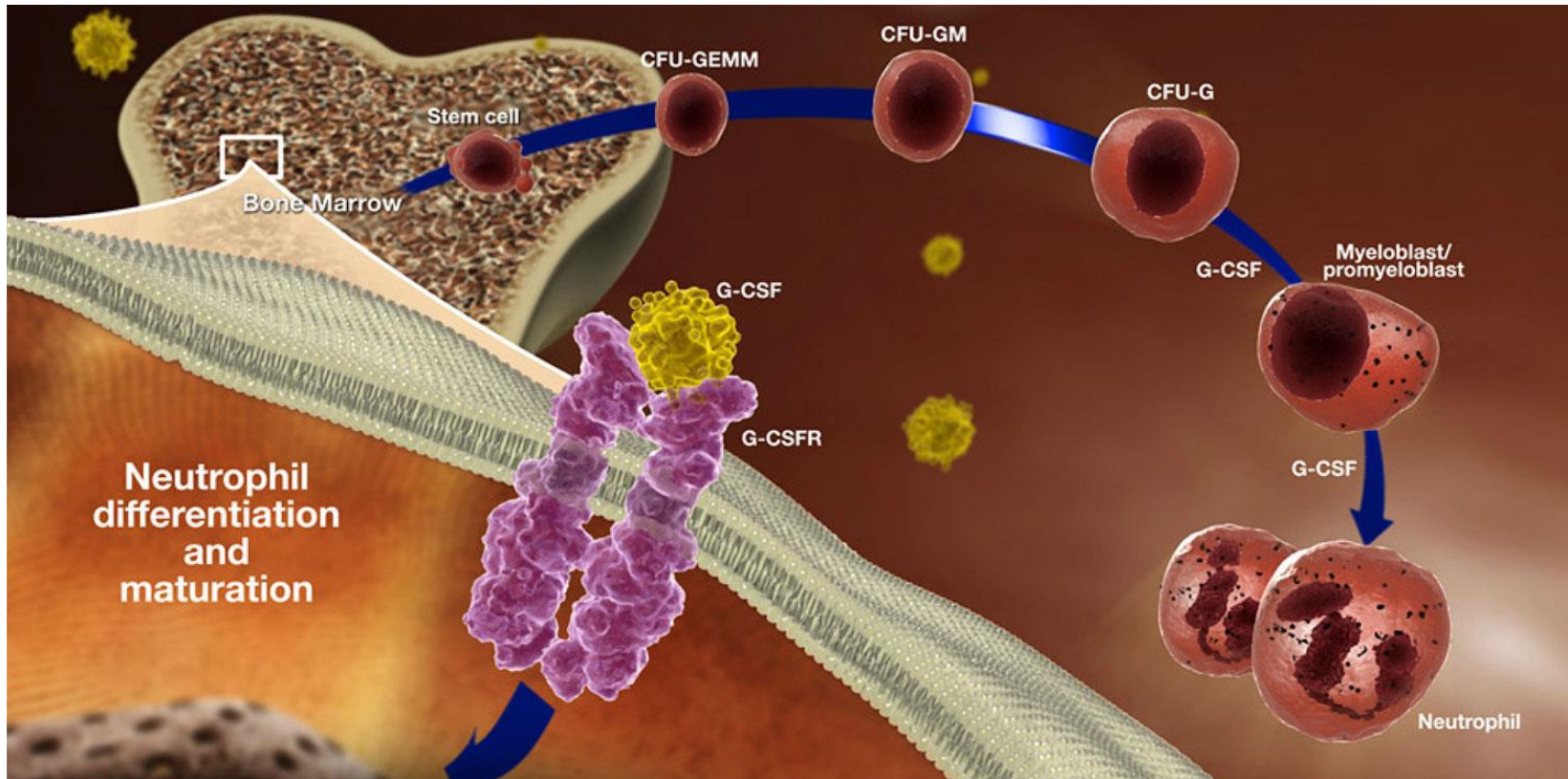
Η αιμοποίηση στις αιμοποιητικές φωλεές



ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΑ ΩΡΙΜΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΣ ΖΩΗΣ

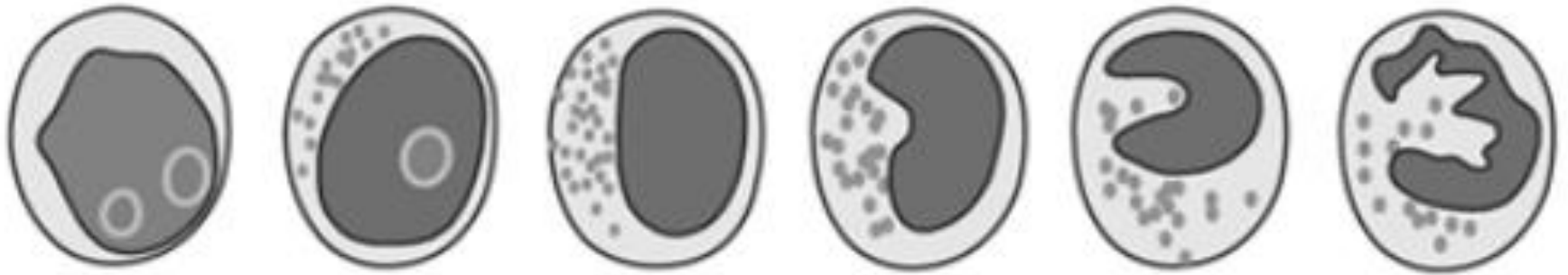
- **Ερυθρά αιμοσφαίρια** **110 - 120 ημέρες**
- **Αιμοπετάλια** **7-8 ημέρες**
- **Κοκκιοκύτταρα** **7-10 ώρες**

Λευκά Αιμοσφαίρια



- Αριθμός (4.000 - 10.000/mm³)
- Τύπος λευκών (% αναλογία των διαφόρων υποκατηγοριών)
- Χαρακτηριστική μορφολογία ωρίμων κυττάρων
- Απουσία άωρων μορφών από το περιφερικό αίμα

Ωρίμανση κοκκιώδους σειράς



Μυελοβλάστη

Προμυελοκύτταρο

Μυελοκύτταρο

Μεταμυελοκύτταρο

Ραβδοπύρηνο Ουδετερόφιλο
πολυμορφοπύρηνο

Azurophil granules

Myeloperoxidase
elastase

Specific granules

Lactoferrin

Gelatinase granules

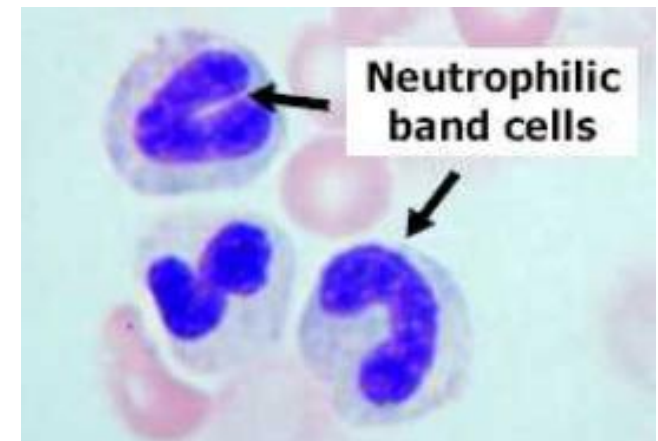
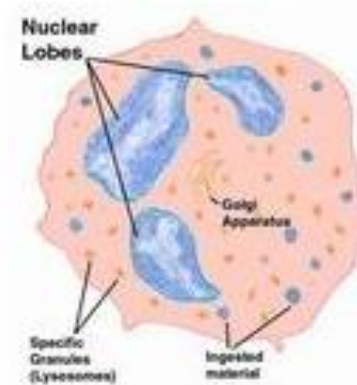
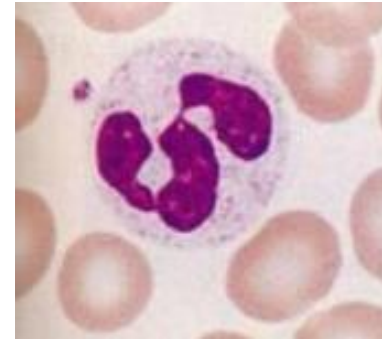
Severe congenital
cyclic neutropenia

Gelatinase

Specific granules deficiency

Πολυμορφοπύρρηνα (ουδετερόφιλα)

- Κοκκιοκύτταρα: πολυμορφοπύρρηνα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα
- Διάρκεια 10-14 ημέρες για να σχηματιστούν από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα
- Μέσος χρόνος ζωής στο αίμα: 7-11 ώρες
- Φυσιολογικός αριθμός:
 - 1800-7200, διάμεση τιμή: 4000
 - ραβδοπύρρηνα: 400
 - πολυμορφοπύρρηνα: 3600
 - **αωρότερα κύτταρα: 0**



Πολυμορφοπυρήνωση

- Βακτηριακές Λοιμώξεις (τοξική κοκκίωση)
- Οξείες Φλεγμονές
- Θεραπευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή
- Οξεία απώλεια αίματος
- Δηλητηριάσεις – Εγκαύματα – Μεγάλα τραύματα
- Καταστάσεις stress του οργανισμού
- Κύηση
- Χρονία μυελογενής λευχαιμία
- Λέμφωμα Hodgkin
- Συμπαγείς νεοπλασίες

Ουδετεροπενία

- Βαριές οξείες λοιμώξεις - Σήψη
- Ορισμένες χρόνιες λοιμώξεις.
- Ακτινοβολία - Χημειοθεραπεία
- Φάρμακα – ιδιοσυγκρασική ή συστηματική αντίδραση
- Αυτοανοσία – Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- Σπληνομεγαλία – Υπερσπληνισμός
- Διάφορα νοσήματα μυελικής ή λεμφικής προέλευσης
- Κυκλική ουδετεροπενία, Οικογενής ουδετεροπενία
- Χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία (CIN)

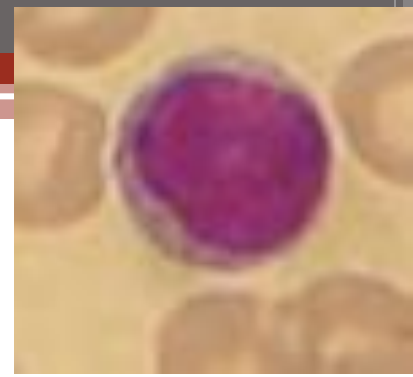
⇒ Μικρή:	1000 - 1800/mm ³
⇒ Μέτρια:	500 - 1000/mm ³
⇒ Σοβαρή:	100 - 500/mm ³
⇒ Ακοκκιοκυτταραιμία:	<100/mm ³

▫ Εξέταση Μυελού:

α) Περιφερική καταστροφή (αυξημένα πρόδρομα κύτταρα μυελικής σειράς)

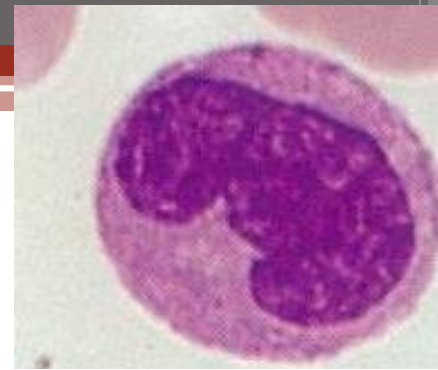
β) Απλασία μυελού (απουσία πρόδρομων κυττάρων μυελικής σειράς)

Λεμφοκύτταρα



- Φυσιολογικά: 1500-4000/mm³ (διάμεση: 2500)
- **Λεμφοπενία** (<1500/mm³)
- (stress, χειρουργείο, τραύμα, λοιμώξεις, HIV, αυτοάνοσα νοσ., λεμφώματα, συγγενείς ανοσοανεπάρκειες)
- **Λεμφοκυττάρωση** (>3500/mm³)
 - Βρεφική – νηπιακή – παιδική ηλικία και χωρίς λοίμωξη
 - Συνήθως σε λοιμώξεις στα παιδιά
 - Ιογενείς Λοιμώξεις (ηπατίτιδες, CMV, EBV, κλπ.)
 - Φυματίωση
 - Βρουκέλλωση
 - Νόσος Still
 - ΧΛΛ, Λεμφώματα με διήθηση μυελού, κλπ...

Μονοκύτταρα

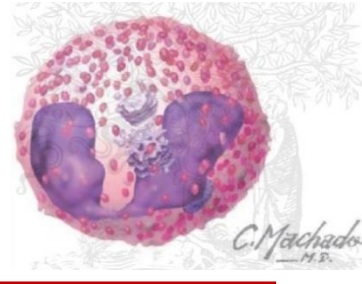
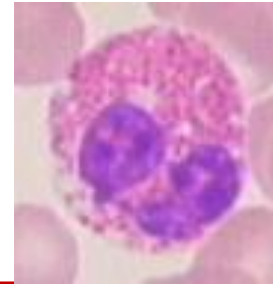


- Φυσιολογικά $200-800/\text{mm}^3$ (διάμεση τιμή: $450/\text{mm}^3$)
- **Αυξημένα μονοκύτταρα (μονοκυττάρωση)**
 - ρικετσιώσεις
 - κάποιες βακτηριακές λοιμώξεις
 - ελονοσία, τύφος, φυματίωση

μονοκύτταρα $>1000/\text{mm}^3$ απουσία αιτίου που να τα δικαιολογεί
: => ΧΜΜΛ (χρονία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία)

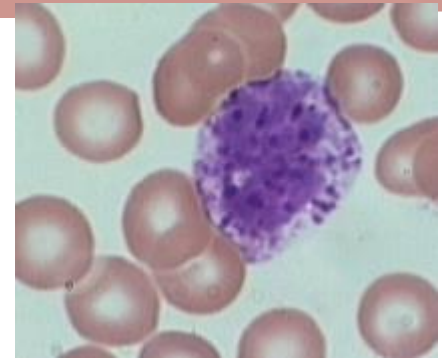
- **Χαμηλά μονοκύτταρα (μονοκυτταροπενία $<200/\text{mm}^3$):**
Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Ηωσινόφιλα



- Φυσιολογικά 0-700/mm³ (median 150)
- Κυτταροκίνη ωρίμανσης / διαφοροποίησης: IL-5
- Αυξάνονται σε:
 - αλλεργικές αντιδράσεις
 - υπερευαισθησία σε φάρμακα
 - παράσιτα
 - πρωτοπαθές υπερωσινοφιλικό σύνδρομο: σπάνιο, προσβολή οργάνων (καρδιά, πνεύμονες)

Βασεόφιλα



- Φυσιολογικά: 0-150 /mm³ (διάμεση τιμή 30)
- Σπάνια αυξημένα - εκτός και αν συνοδεύουν κάποιο μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- Πολύ αυξημένα στη Χρονία Ουδετεροφιλική Λευχαιμία

Αιμοπετάλια (1)

- Θρομβοκυττάρωση:
 - Λοιμώξεις
 - Φλεγμονώδεις καταστάσεις (RA, οστεομυελίτιδα..)
 - Χρόνια απώλεια αιματος
 - Σιδηροπενία
 - Σπληνεκτομή
 - Αντιδραστικά μετά από καταστολή του μυελού
 - Καρκίνος
 - Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (>600.000)

Αιμοπετάλια (2)

- Θρομβοπενία
 - Ψευδής
 - Φάρμακα (ΧΜΘ, αντιβιοτικά, ...)
 - Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
 - Ανοσολογικής αρχής θρομβοπενική πορφύρα
 - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
 - Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο
 - Αυτοάνοσα νοσήματα

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ - Ορισμός

- **Ερυθροποίηση** είναι η διαδικασία παραγωγής ωρίμων ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών.
- Το σύνολο των κυττάρων που μετέχουν σε αυτήν από το πρώτο "δεσμευμένο" προς την ερυθροποίηση αρχέγονο κύτταρο ως τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια, αποτελούν την **ερυθρά σειρά**.

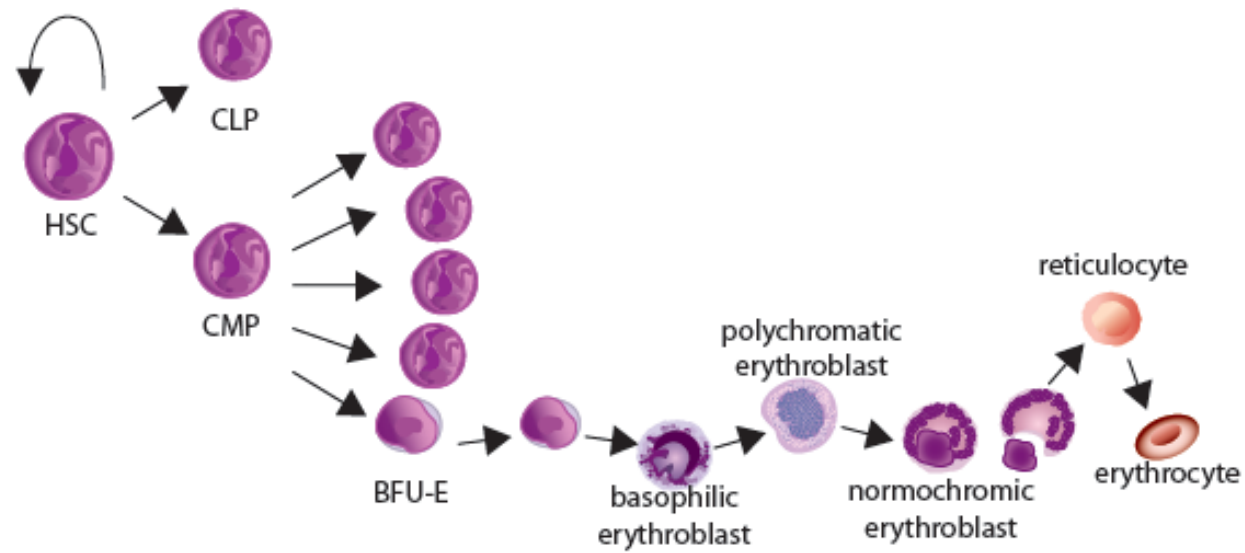
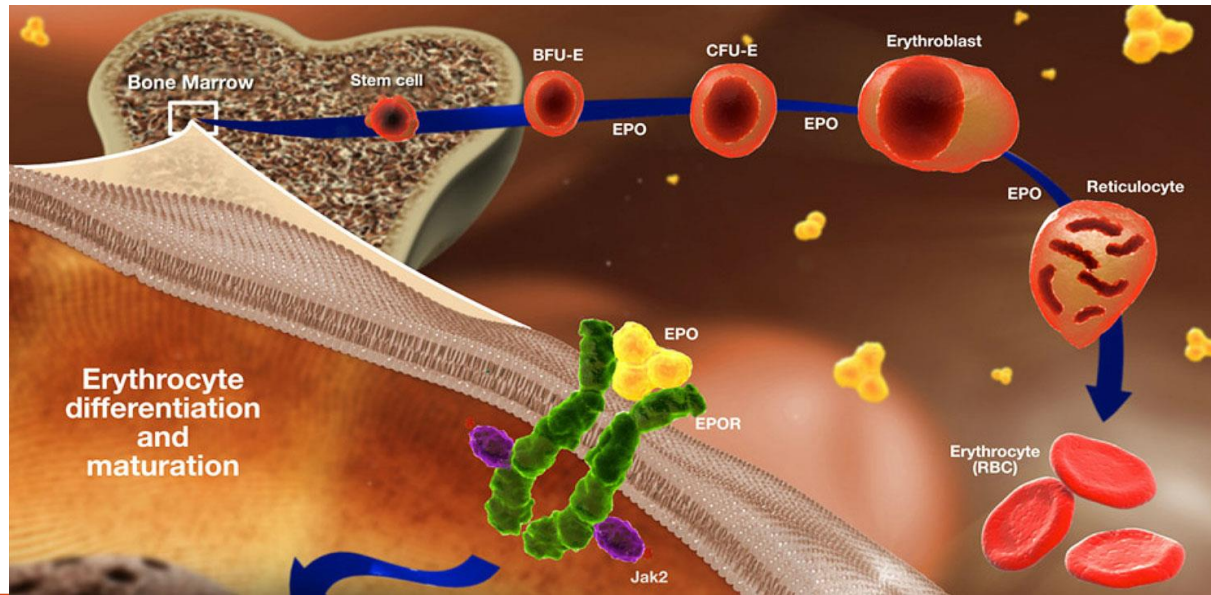


FIGURE 1:
Erythropoiesis.

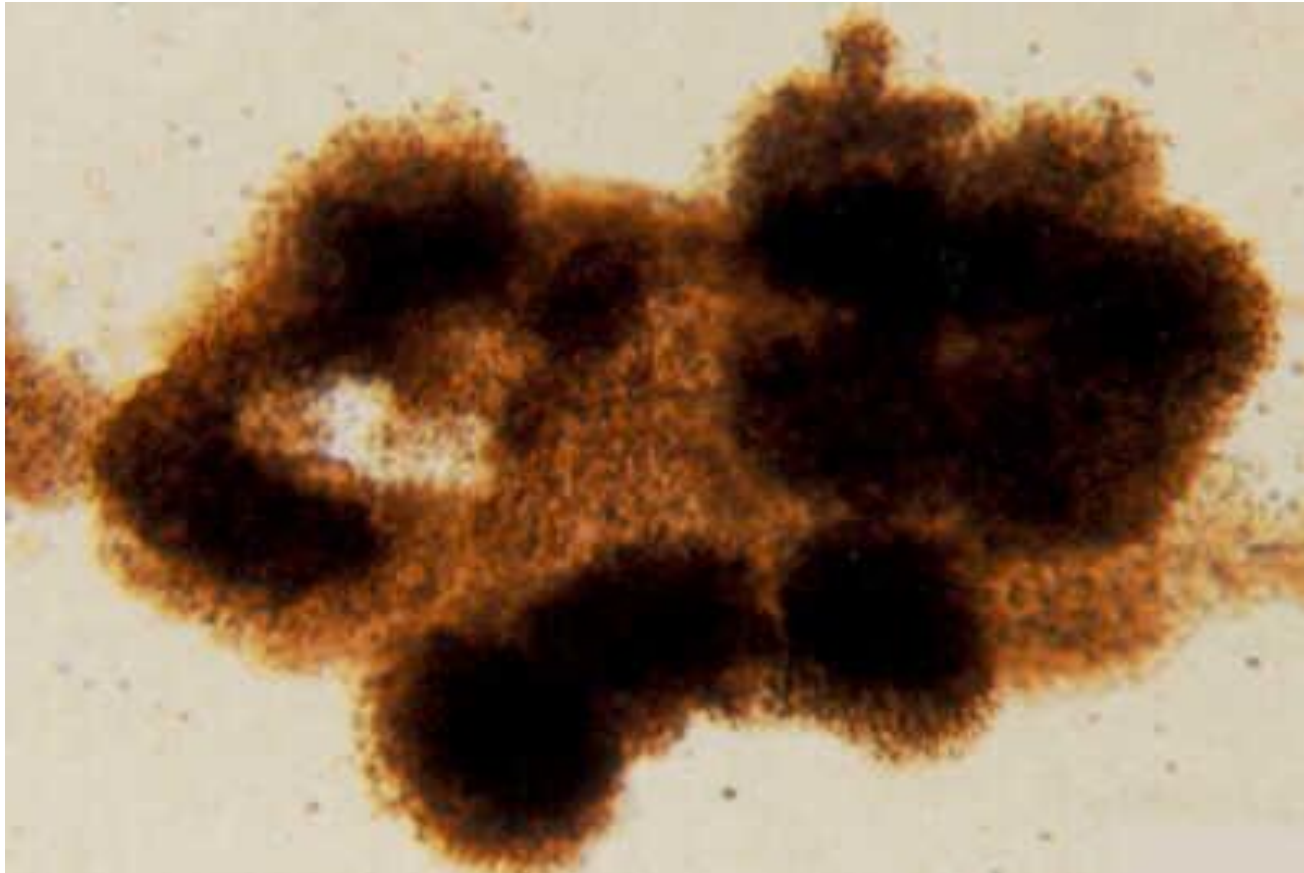
HSC: Hematopoietic stem cell • CLP: Common Lymphoid progenitor • CMP: Common Myeloid progenitor.

Κύτταρα ερυθράς σειράς



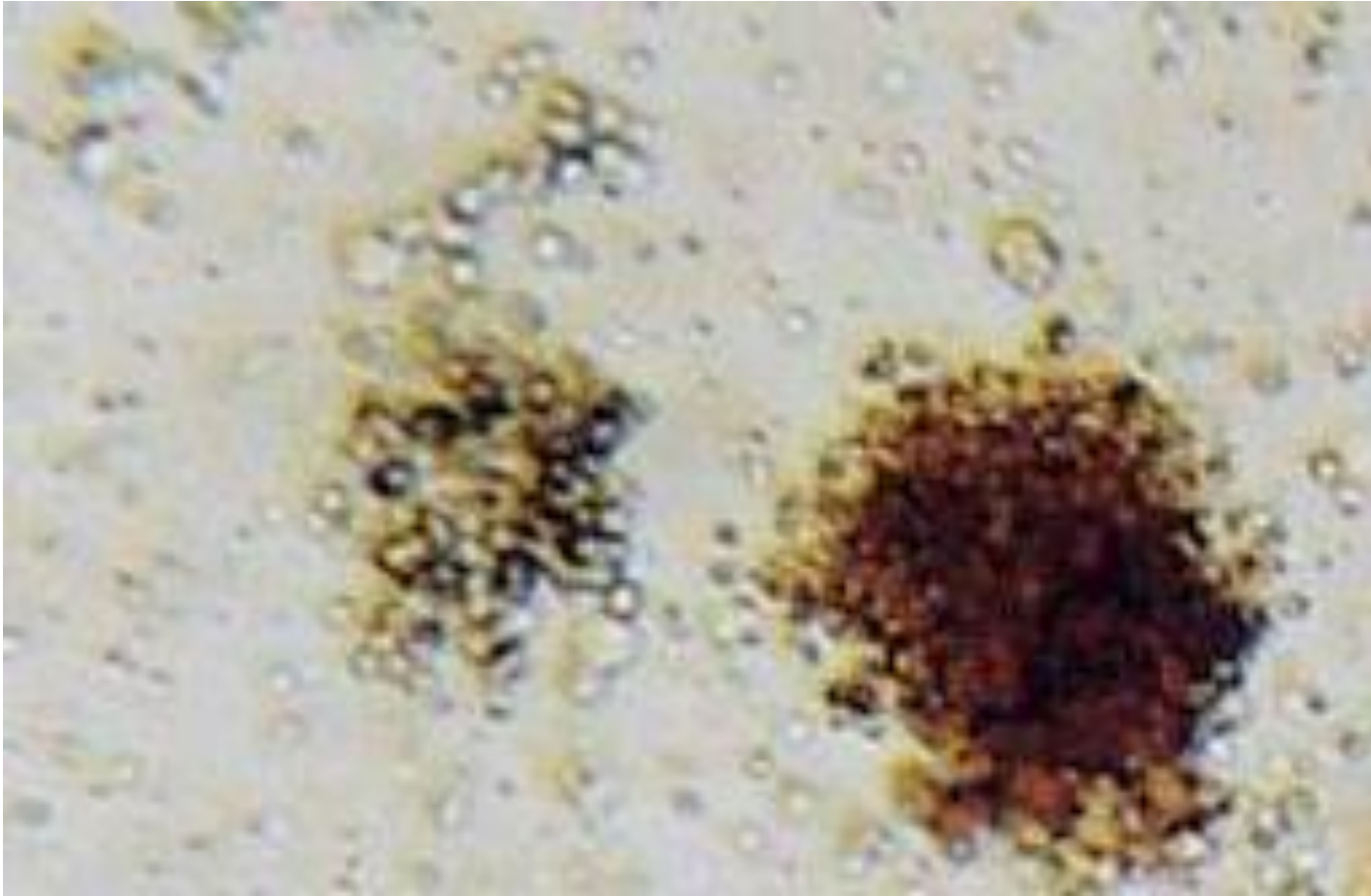
- Προγονικά κύτταρα (μη αναγνωρίσιμα – ταυτοποιήσιμα κύτταρα)
 - BFU-E
 - CFU-E
- Πρόδρομα κύτταρα (αναγνωρίσιμα ερυθροποιητικά κύτταρα)
 - Προερυθροβλάστη
 - Βασεόφιλη ερυθροβλάστη
 - Πολυχρωματόφιλη ερυθροβλάστη
 - Ορθοχρωματική ερυθροβλάστη
- Ώριμα κύτταρα
 - Δικτυοερυθροκύτταρα, Ερυθροκύτταρα

ΑΠΟΙΚΙΑ BFU-E **(Burst-Forming-Unit – Erythroid)**



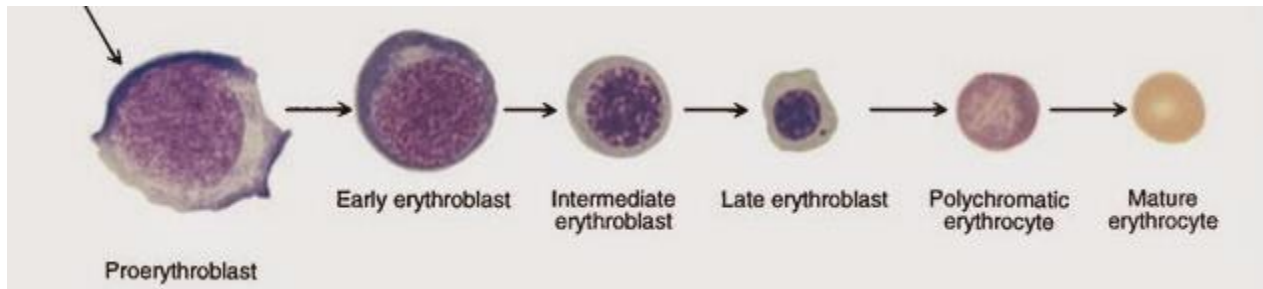
Το BFU-E είναι αωρότερο κύτταρο από το CFU-E και μπορεί υπό κατάλληλες συνθήκες να διαφοροποιηθεί εν μέρει και προς ΜΚΚ-σειρά

ΑΠΟΙΚΙΕΣ CFU-E



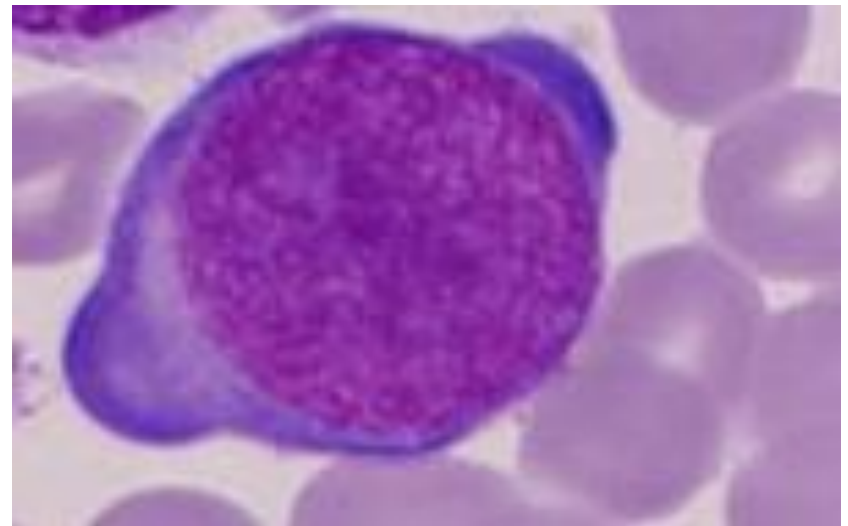
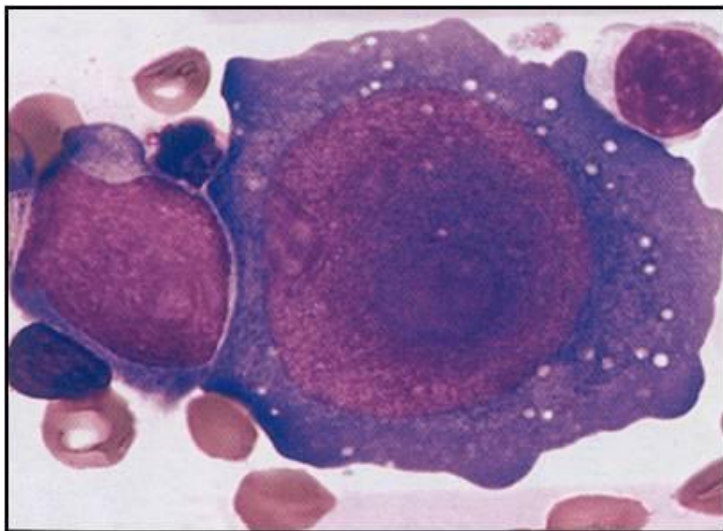
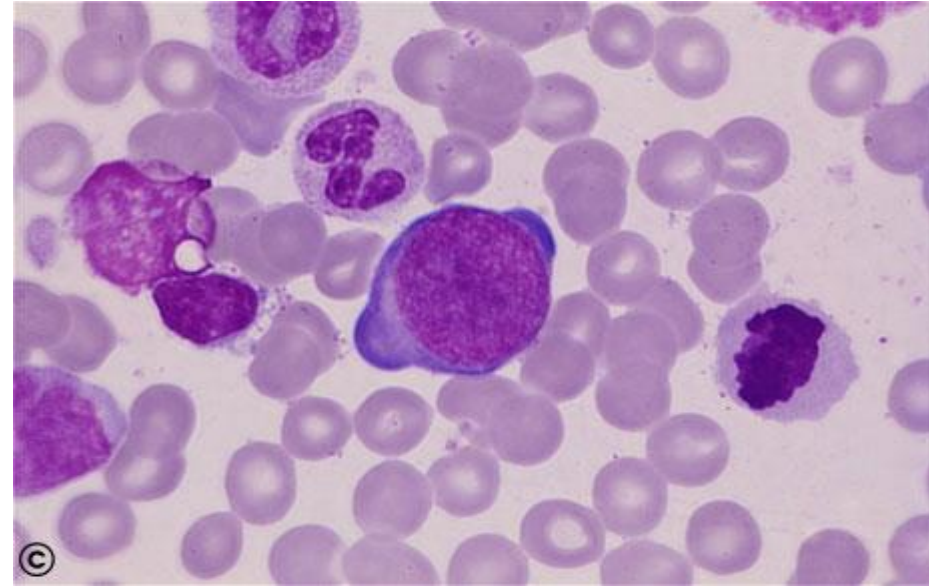
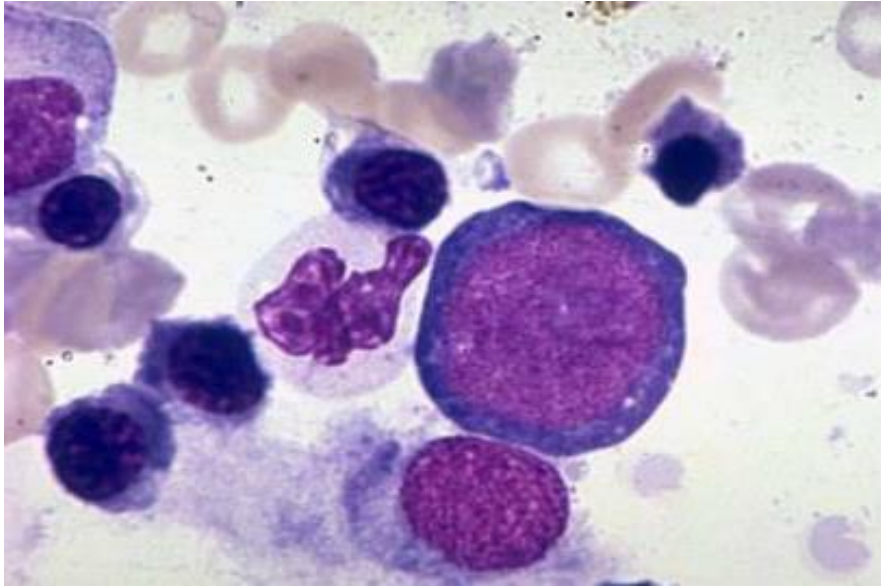
Το CFU-E είναι ωριμότερο κύτταρο από το BFU-E και διαφοροποιείται μόνον προς την ερυθρά σειρά, ανεξαρτήτως εξωτερικών διεγερτών

Χαρακτηριστικά της ωρίμανσης της ερυθράς σειράς

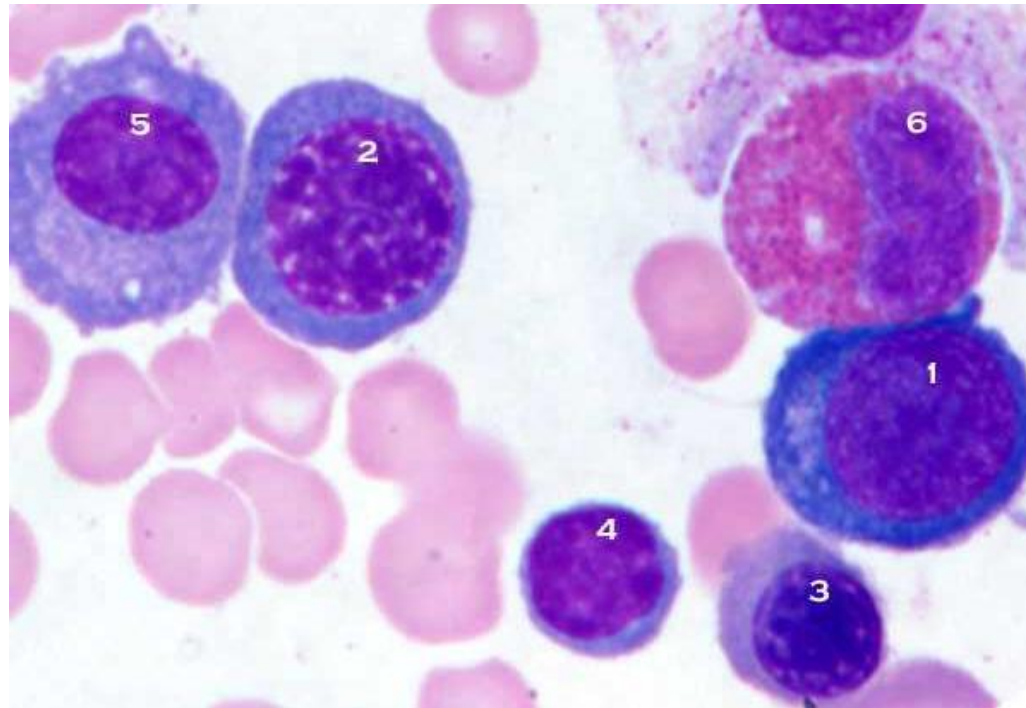
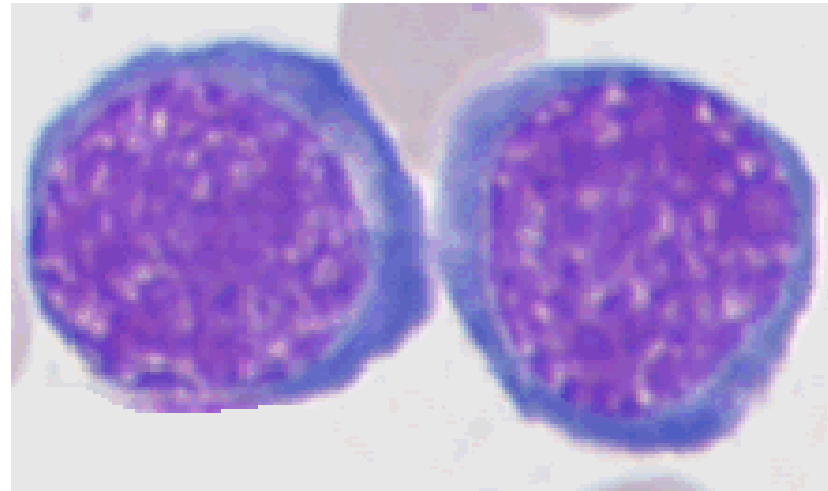
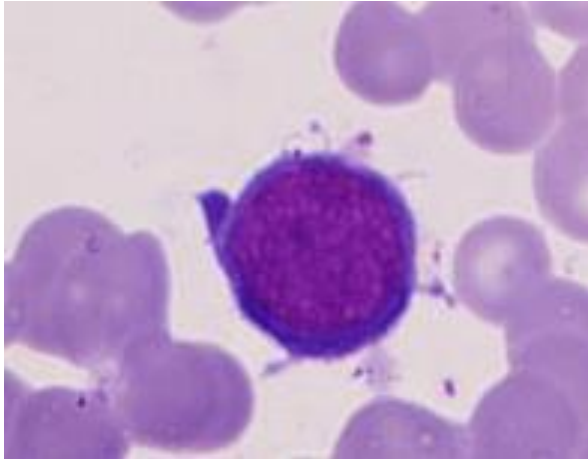


- Σταδιακή **ελάττωση του μεγέθους** του κυττάρου
- **Μείωση της σύνθεσης του RNA** και μείωση του ποσού του RNA που περιέχει το κύτταρο, από τη βασεόφιλη ερυθροβλάστη και μετά. Το ώριμο ερυθρό δεν έχει RNA.
- **Μείωση του ποσού του DNA**, αφού η σύνθεση DNA σταματά στο στάδιο της πολυχρωματόφιλης ερυθροβλάστης. Στο στάδιο μετάπτωσης σε ορθοχρωματική ερυθροβλάστη σταματούν και οι κυτταρικές διαιρέσεις.
- Σταδιακή **ελάττωση της έκφρασης του υποδοχέα της Epo**
- Σταθερή έκφραση CD71 (υποδοχέα τρανσφερρίνης)
- Προοδευτική **αύξηση του ποσού της αιμοσφαιρίνης**

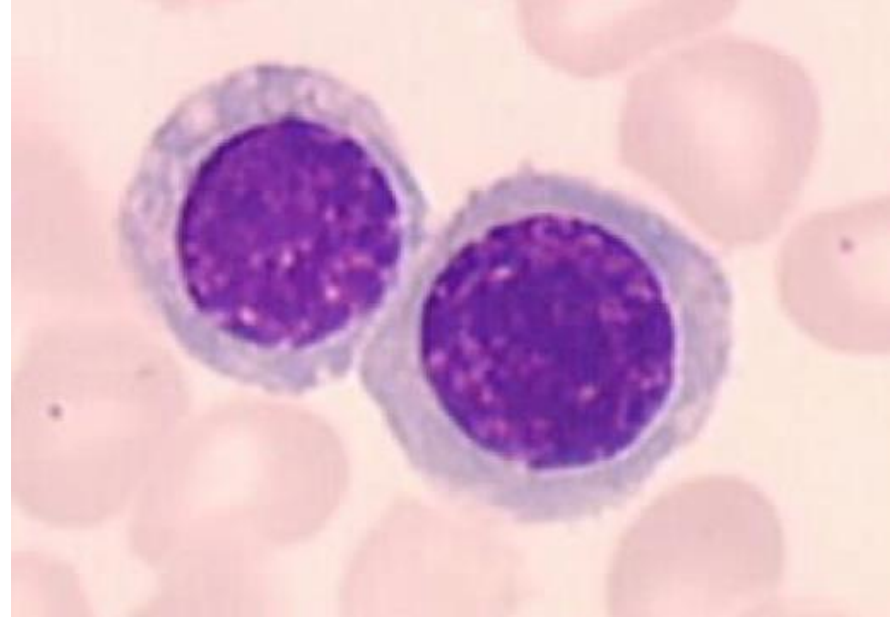
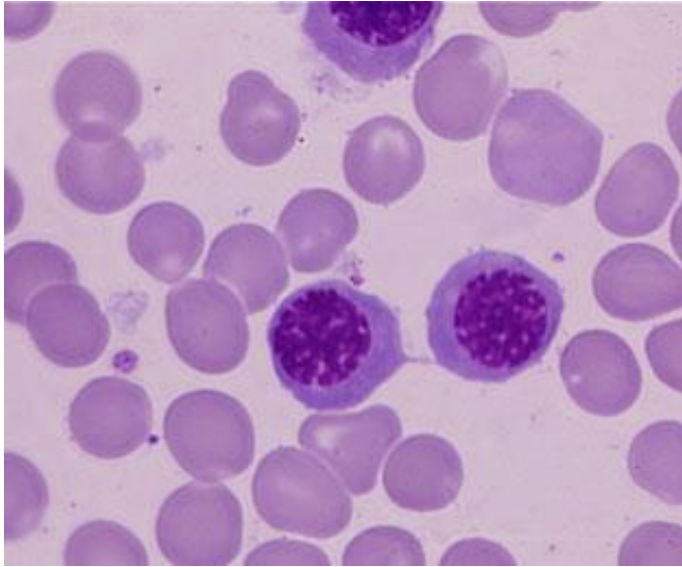
Προερυθροβλάστη



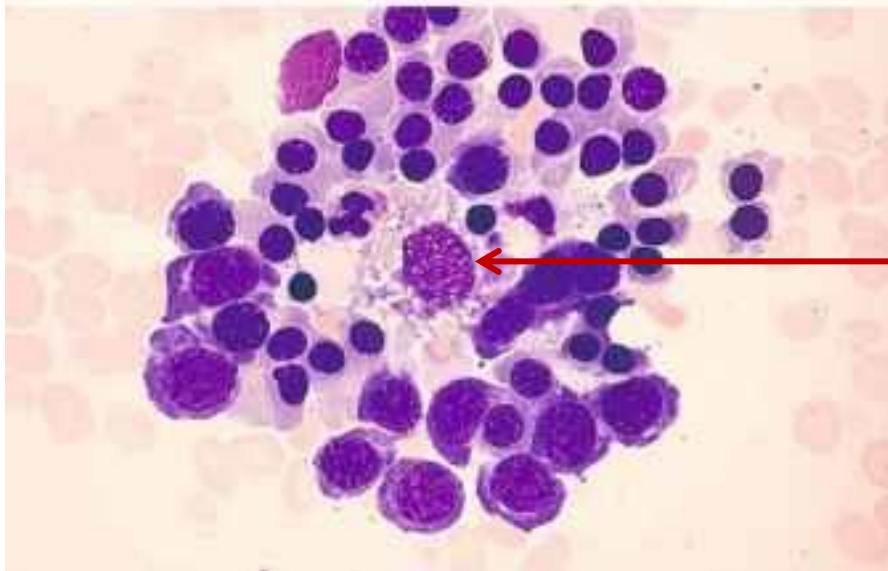
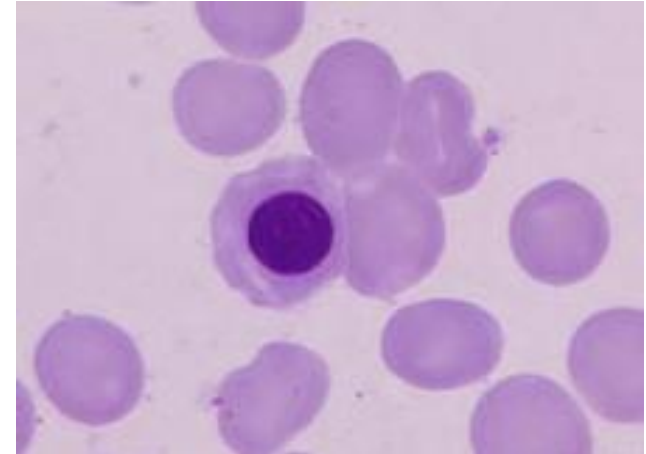
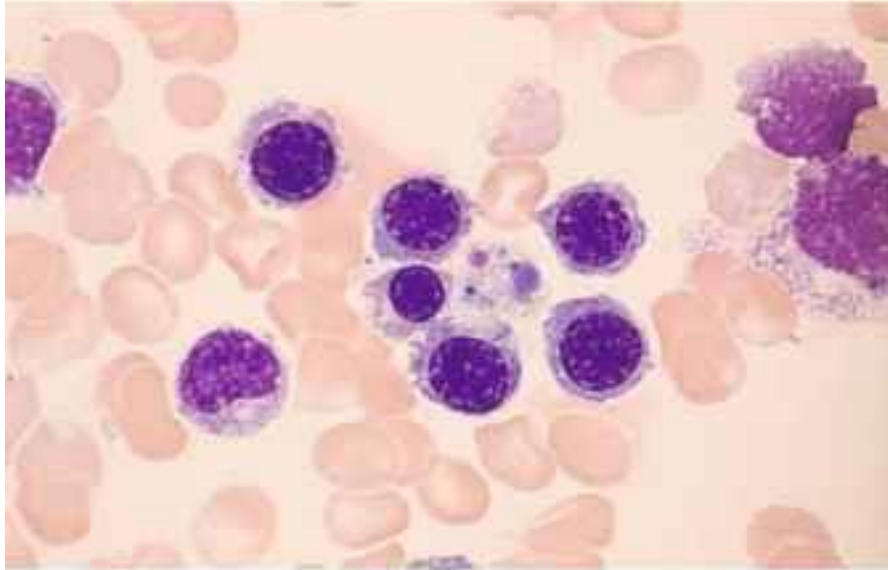
Βασεόφιλη ερυθροβλάστη



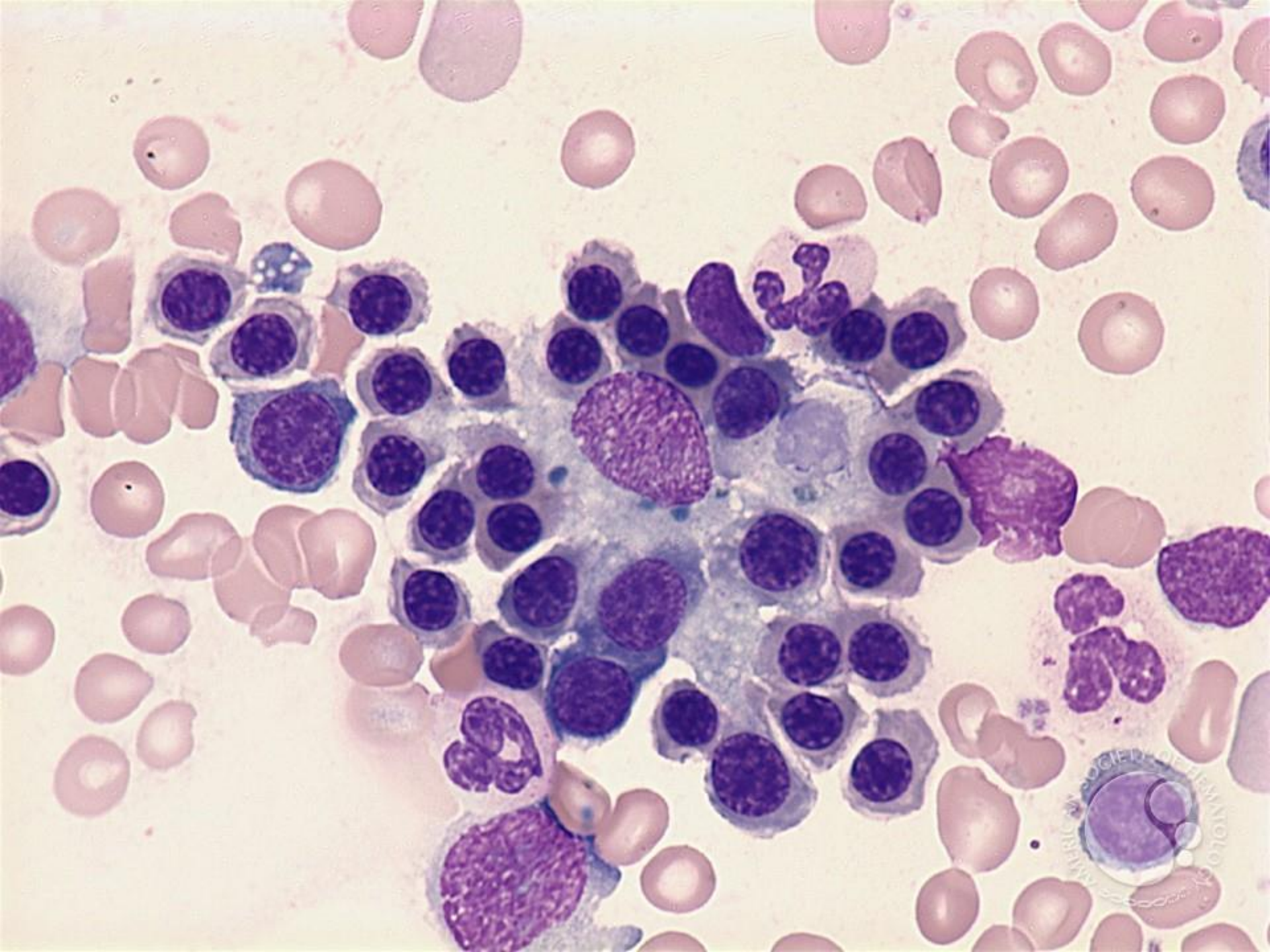
Πολυχρωματόφιλη ερυθροβλάστη



Ορθοχρωματική ερυθροβλάστη

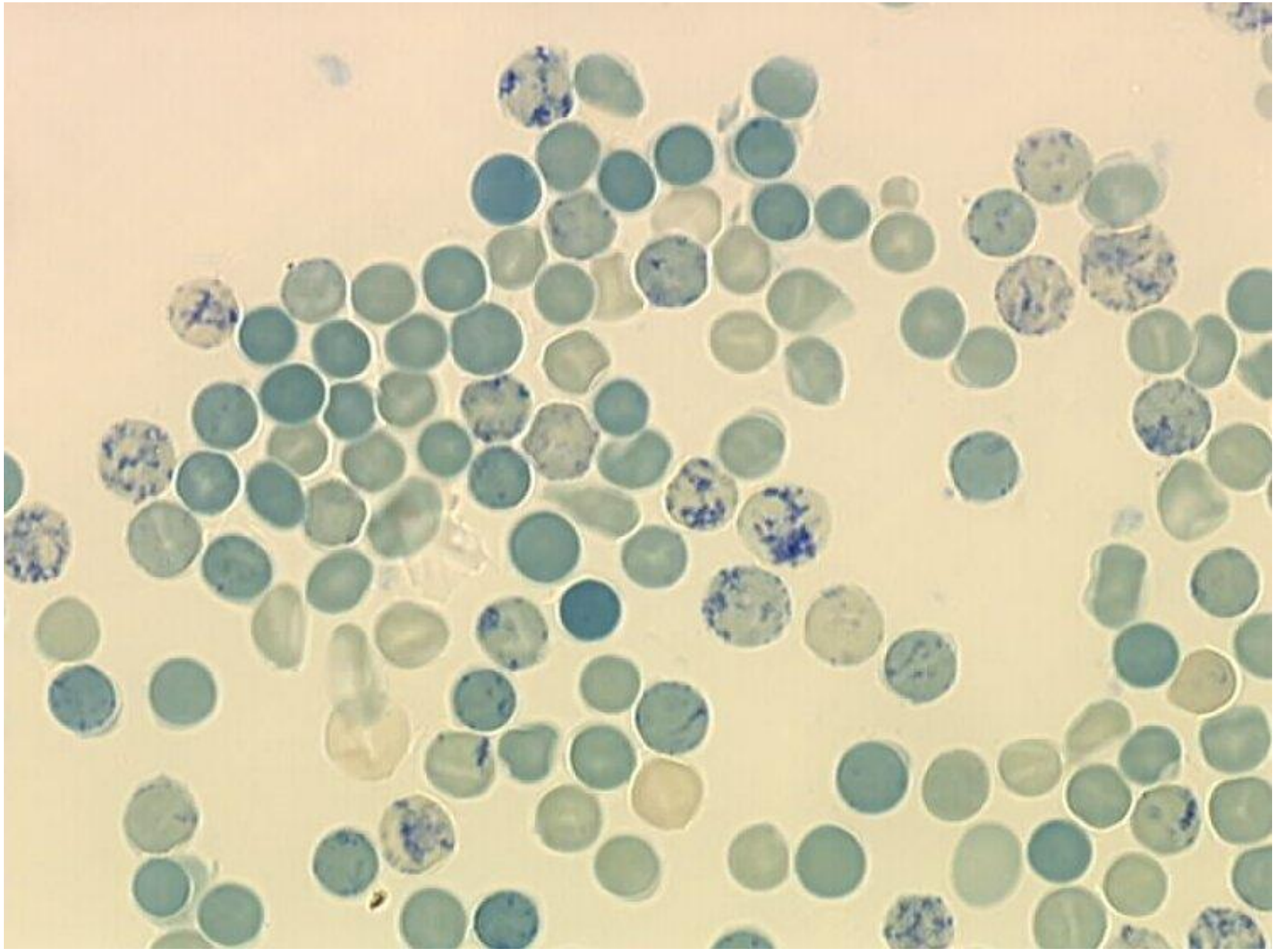


Μακροφάγο τροφός και ώριμη
ερυθροποιητική νησίδα

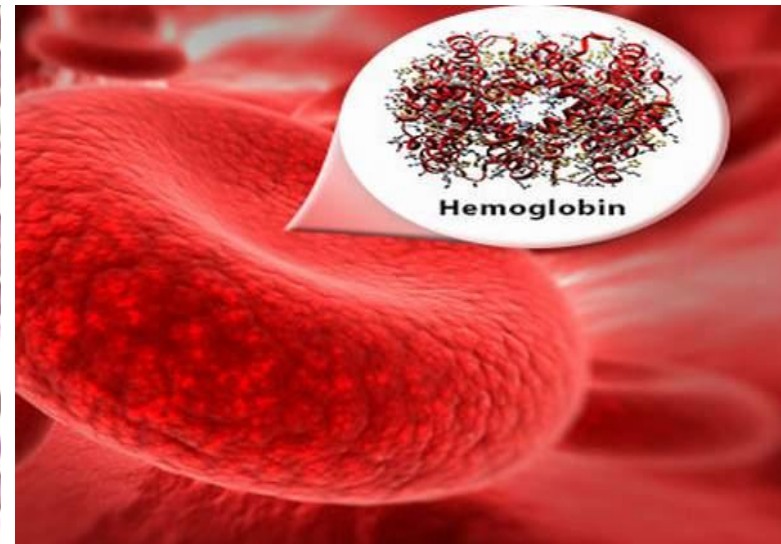
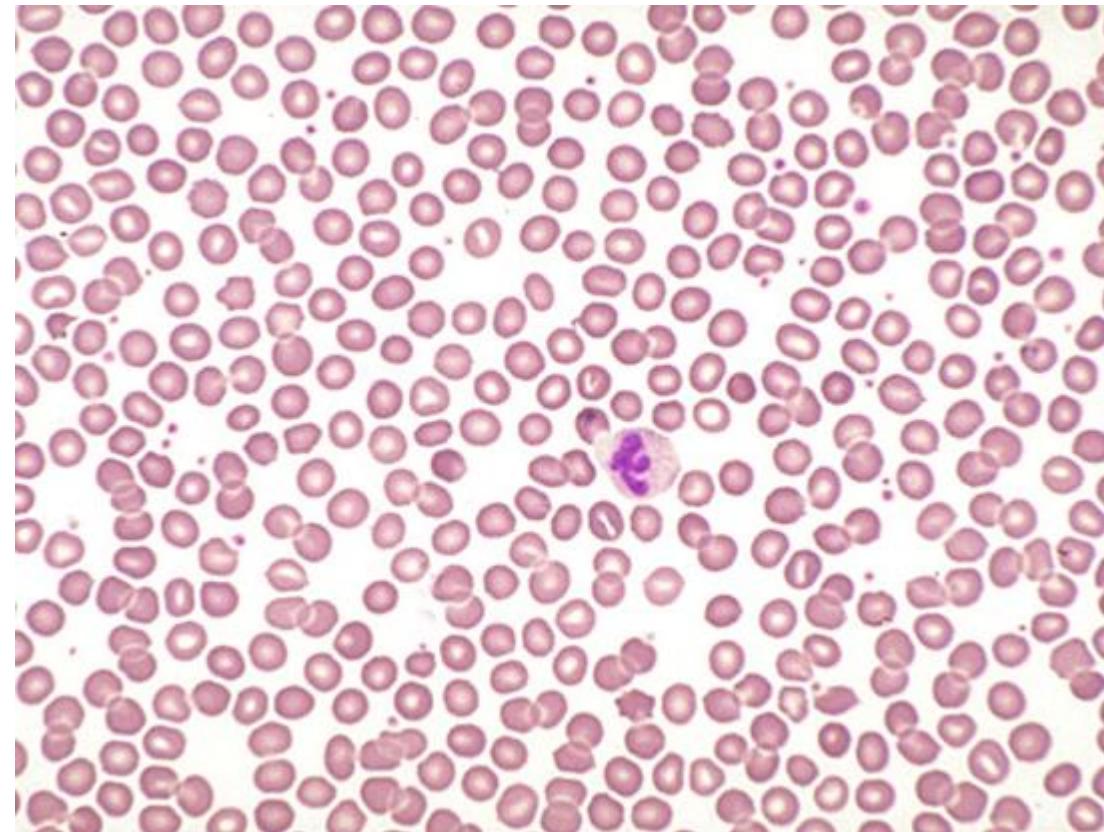


AMERICAN ROYAL MICROSCOPY

Δικτυοερυθροκύτταρα

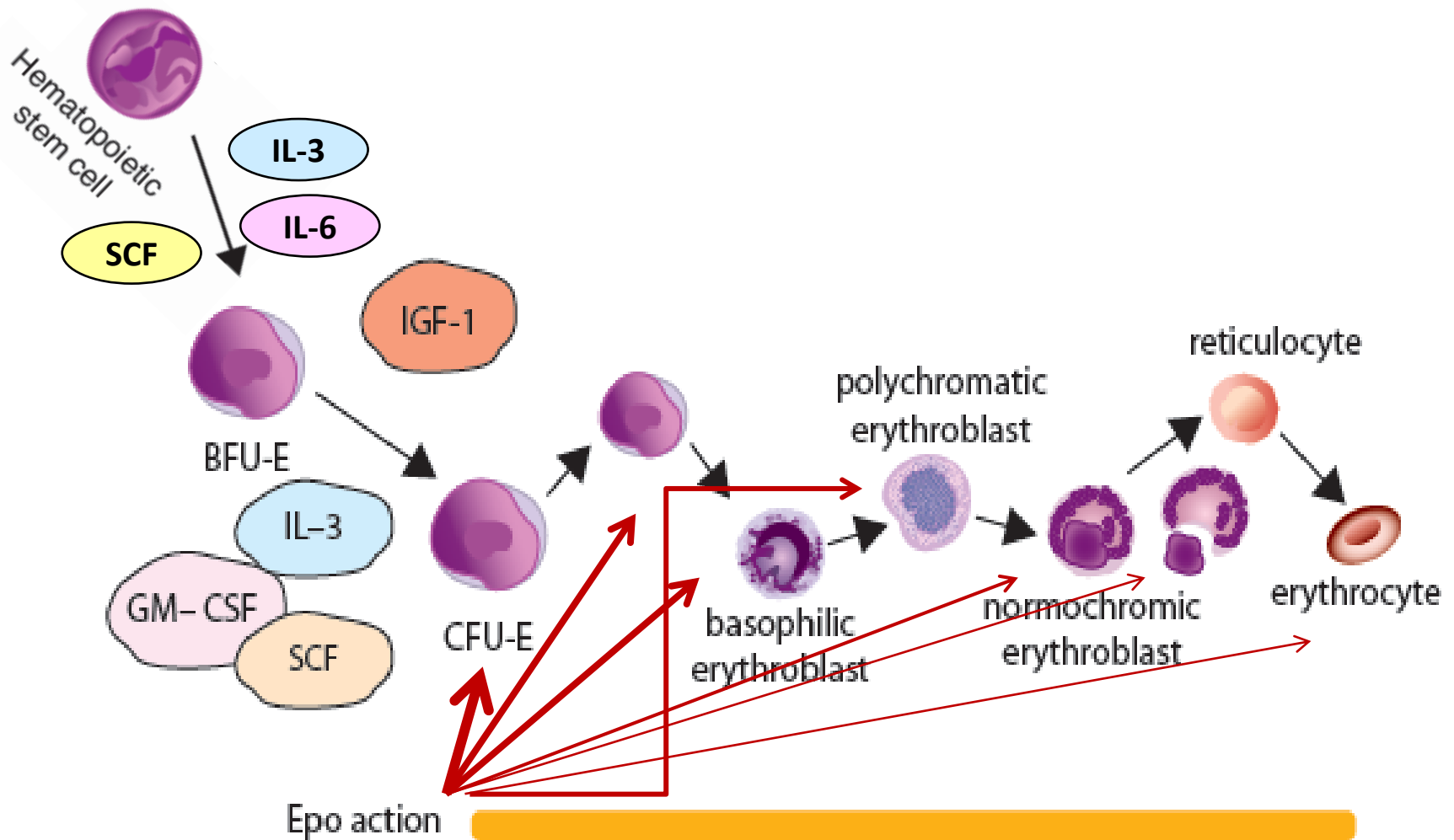


Ωριμα Ερυθροκύτταρα



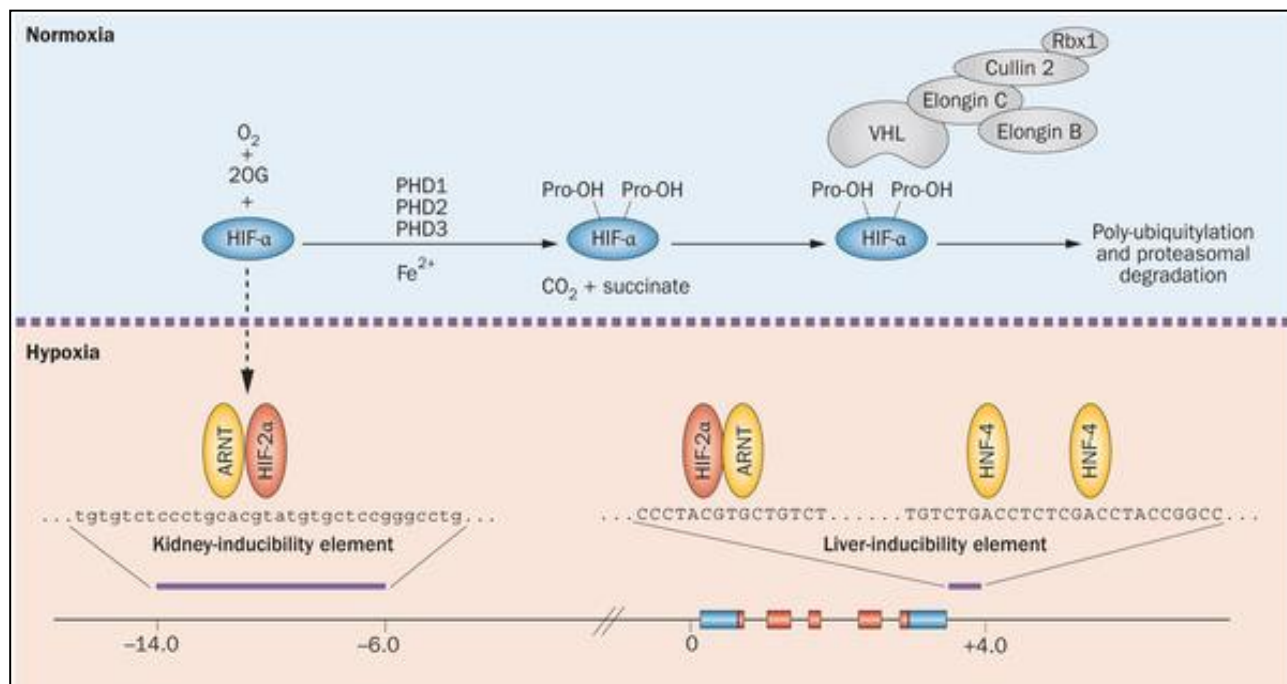
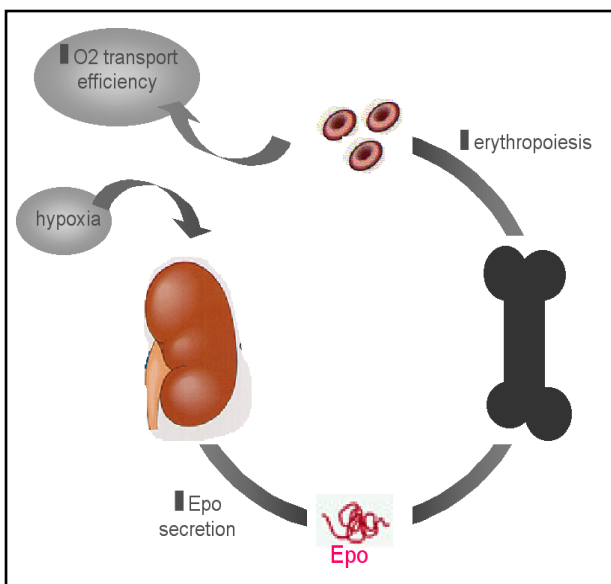
- Μορφολογία δισκοκυττάρου
- Μεγάλη ελαστικότητα και παραμορφωσιμότητα
- Μέγεθος (MCV) ~ 90 fl
- Διάμετρος 8-9 μm
- Περιέχει Hb (90% των πρωτεϊνών του)
- Διάρκεια ζωής 100-120 ημ.
- Αναερόβιος μεταβολισμός

Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες που παρεμβαίνουν στην ερυθροποίηση

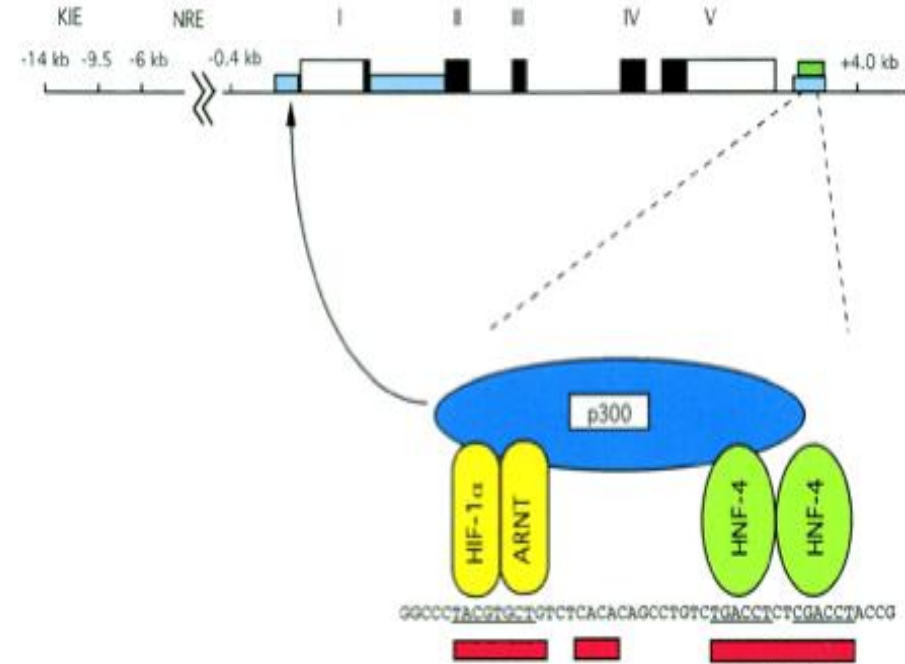
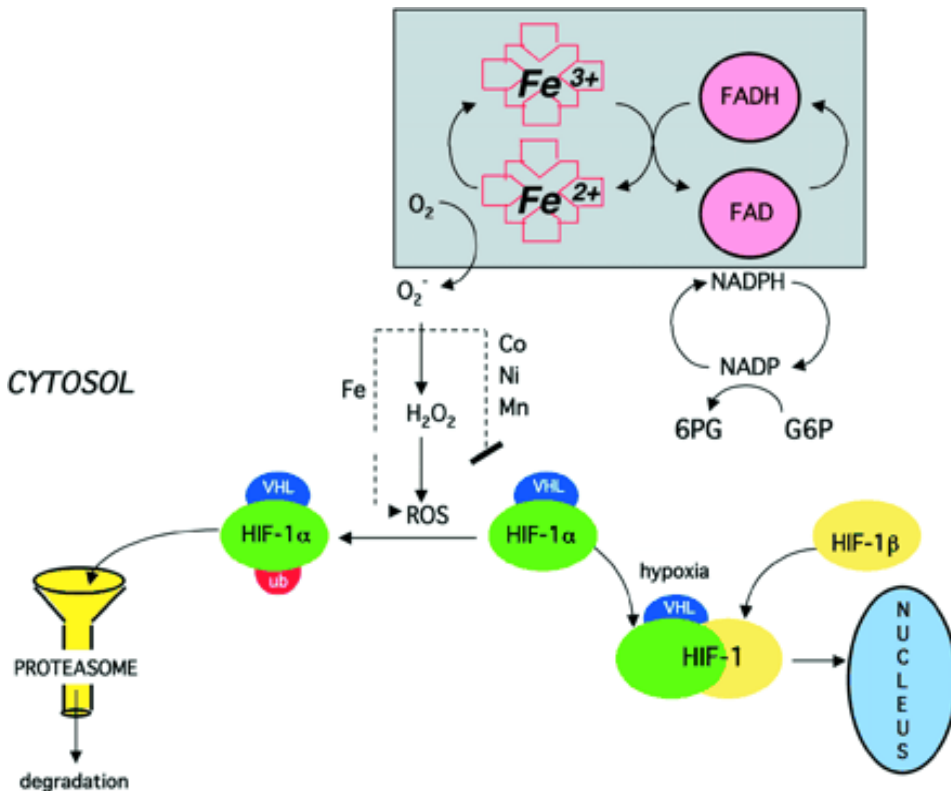


Ρύθμιση της ερυθροποίησης – Ερυθροποιητίνη

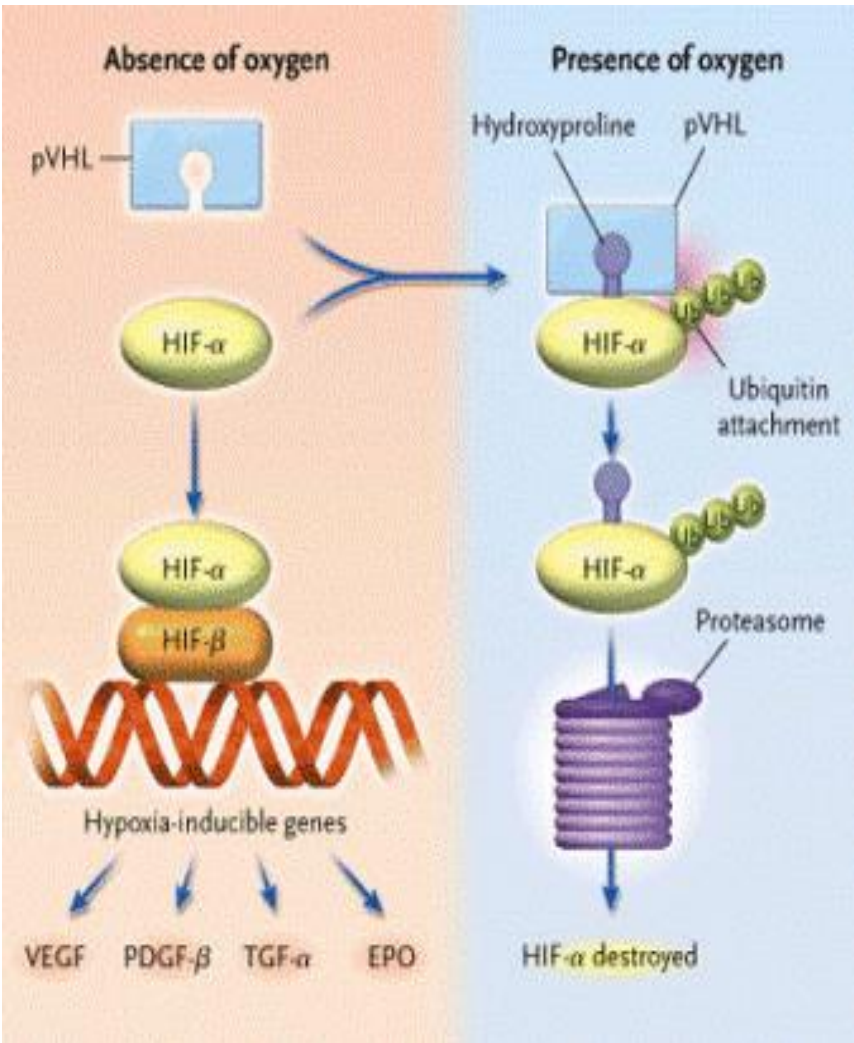
- Η **ερυθροποιητίνη (Epo)** είναι γλυκοπρωτεΐνη MB 34.4 Kd, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ερυθροποίησης.
- Παράγεται κατά 90% από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής **στους νεφρούς** και κατά 10% από το ήπαρ και τον μυελό των οστών.
- Συγκεκριμένα η **ελάττωση της τάσης του οξυγόνου επηρεάζει τα επίπεδα Epo** μέσω αυξημένης έκφρασης του γονιδίου της.



Ενδοκυτταρικό αισθητήριο οξυγόνου / υποξίας και ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της Ερο



Ρύθμιση του HIF από την πρωτεΐνη του γονιδίου von Hippel–Lindau (pVHL).

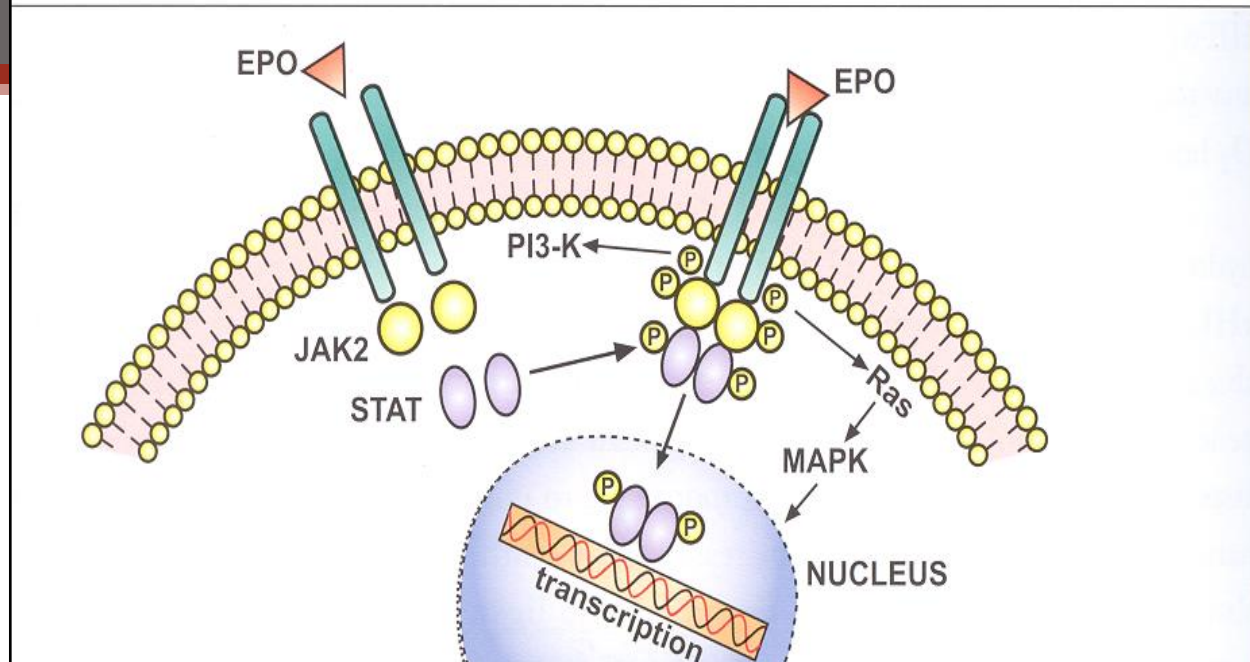


Η πρωτεΐνη vHL (von Hippel-Lindau) συνεργεί στη σύνδεση του HIF-1 α με την ουμπικουΐνη, και για το λόγο αυτό επί **απουσίας ή αδρανοποίησης** της ο παραγών δεν αποδομείται και μπορεί να υπάρχει απρόσφορη **διέγερση της παραγωγής EPO και ερυθραιμία**. Σημειωτέον ότι η πρωτεΐνη vHL δρα με τον ίδιο τρόπο και για άλλους επαγόμενους από υποξία παράγοντες, όπως ο VEGF. Στο ομώνυμο σύνδρομο vHL, όπου η πρωτεΐνη δεν είναι λειτουργική, παρατηρούνται πολλαπλοί αγγειακοί όγκοι (υπερέκκριση VEGF), ιδίως στους νεφρούς και το ΚΝΣ, και συχνά ερυθραιμία. Πρόσφατα μάλιστα περιγράφηκαν περιπτώσεις συγγενούς ερυθροκυττάρωσης από μεταλλάξεις του γονιδίου vHL.

Δράση ερυθροποιητίνης

- 1. Διασώζει τα κύτταρα** που έχουν εκφράσει υποδοχείς της αναστέλλοντας την απόπτωσή τους και αυξάνοντας έτσι το συνολικό πληθυσμό των ερυθροποιητικών κυττάρων.
- 2. Ανταγωνίζεται τους προαποπτωτικούς για την ερυθρά παράγοντες TNFα και TGFβ και λιγότερο την IFNγ**
- 3. Επιταχύνει την ανάπτυξη κυρίως των αωρότερων βαθμίδων (BFU-E, CFU-E, προερυθροβλαστών)** μειώνοντας το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των κυτταρικών διαιρέσεων.
- 4. Επιταχύνει τη διαδικασία διαφοροποίησης,** επιδρώντας θετικά στην μεταγραφή των γονιδίων της αιμοσφαιρίνης και των γονιδίων μετάπτωσης από αερόβιο σε αναερόβιο μεταβολισμό

Υποδοχέας Epo



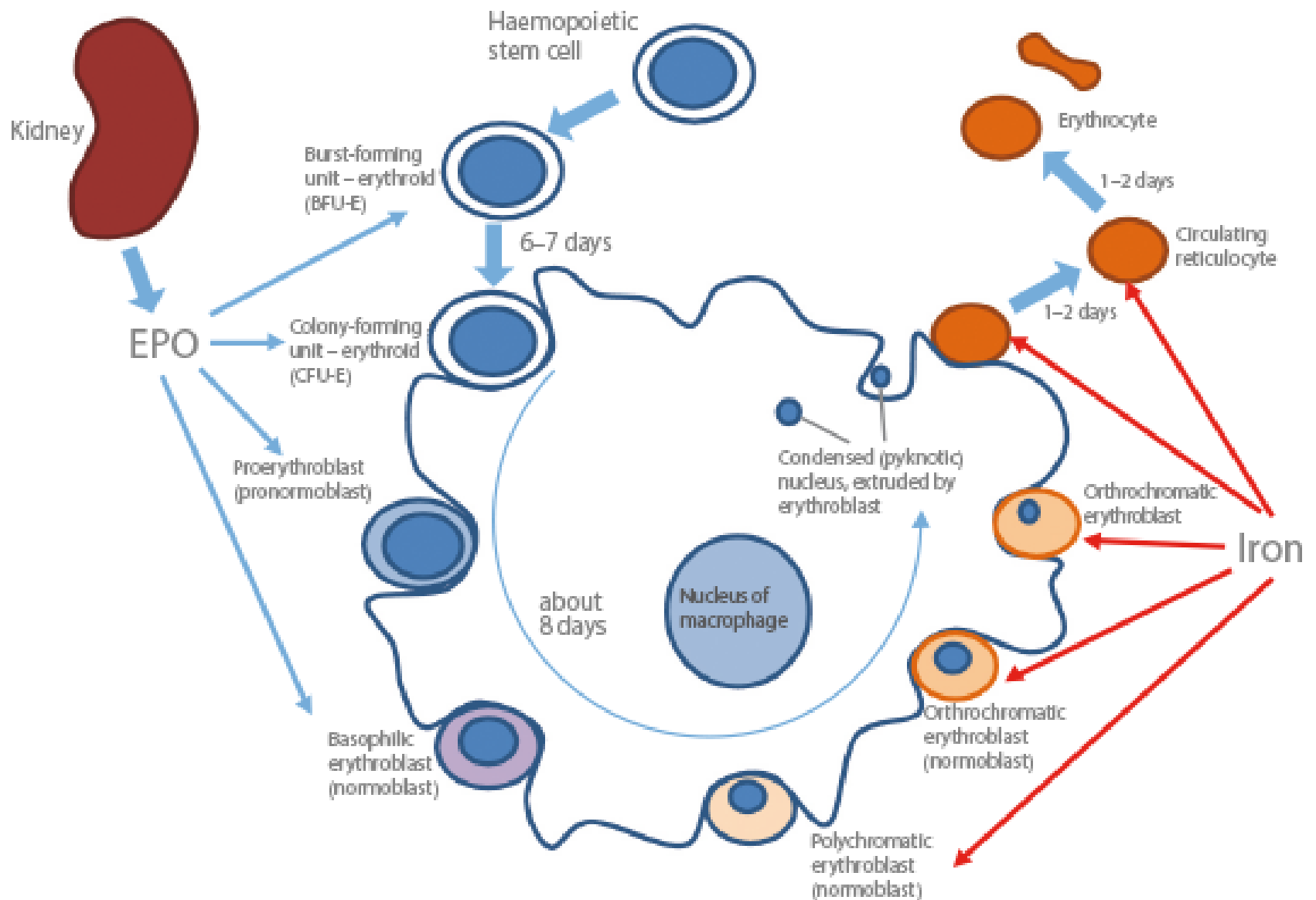
Ο υποδοχέας της Epo ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των υποδοχέων κυτταροκινών. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν ως βασικό χαρακτηριστικό την απουσία ενδογενούς δράσης τυροσινικής κινάσης, με αποτέλεσμα να απαιτείται η **σύνδεσή τους με μια ομάδα τυροσινικών κινασών, που είναι γνωστή με το όνομα Janus kinases (JAK)** προκειμένου να μεταφέρουν το ερέθισμα. Οι **ενεργοποιημένες JAK κινάσες στη συνέχεια διεγείρουν μέσω φωσφορυλίωσης τους παράγοντες STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)**, οι οποίοι μετά το σχηματισμό ομο- ή ετεροδιμερών μεταφέρονται στον πυρήνα και **επηρεάζουν την γονιδιακή έκφραση**. Ο υποδοχέας Epo πρωτοεμφανίζεται σε μικρούς αριθμούς στα πρώιμα BFU-E, αυξάνει στα CFU-E και τους προερυθροβλάστες και στη συνέχεια ελαττώνεται στις μεταγενέστερες βαθμίδες. Από το γεγονός αυτό φαίνεται ότι **τα CFU-E και οι προερυθροβλάστες αποτελούν τα κύτταρα-στόχους για τη ρύθμιση του ρυθμού ερυθροποίησης**.

Συνθήκες μυελικού μικροπεριβάλλοντος απαραίτητες για την ολοκλήρωση της ερυθροποίησης

- **Βραδεία ροή αίματος** η οποία επιτρέπει την παραμονή των ερυθροποιητικών κυττάρων στο μυελό και τη συσσώρευση της Ερο και των διαφόρων άλλων αυξητικών παραγόντων
- Έπαρξη επαρκούς ποσού **O₂**, βιταμίνης **B12**, φυλλικού οξέος και σιδήρου
- **Απουσία φλεγμονώδους αντίδρασης** και ανταγωνιστικών ουσιών για την επιβίωση και ανάπτυξη των ερυθροποιητικών κυττάρων
- **Στενή επαφή μεταξύ αιμοποιητικών κυττάρων και κυττάρων του στρώματος**, μέσω των μορίων προσκόλλησης, ώστε να είναι δυνατή η μεταξύ τους αλληλεπίδραση.
- Σωστή δομή θεμέλιας ουσίας σε πρωτεογλυκάνες, ιντεγκρίνες και μεταλλοπρωτεΐνες, και απουσία ίνωσης - σκλήρυνσης του μυελού (ίνες κολλαγόνου)

Μικροπεριβάλλον ερυθροποίησης

- Μελέτη καλλιέργειών μυελού μακράς διάρκειας
- Ρόλος μακροφάγων μυελού (nurse cell)
- Ρόλος εξωκυτταρίων ουσιών
 - Προσταγλανδίνες (δέσμευση κυτταροκινών)
 - Φιμπρονεκτίνη (σύνδεση με μεμβρανικούς υποδοχείς ερυθροποιητικών κυττάρων- καθήλωση αυτών στον μυελό)



The bone marrow resident macrophage nurses the development from erythroid precursors to reticulocytes, primarily regulated by EPO. Between the pronormoblast and normoblast stages, the cells undergo mitosis, resulting in 8–32 reticulocytes from each pronormoblast. Maturation times are approximate^{13,14}.

ΟΝΤΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

