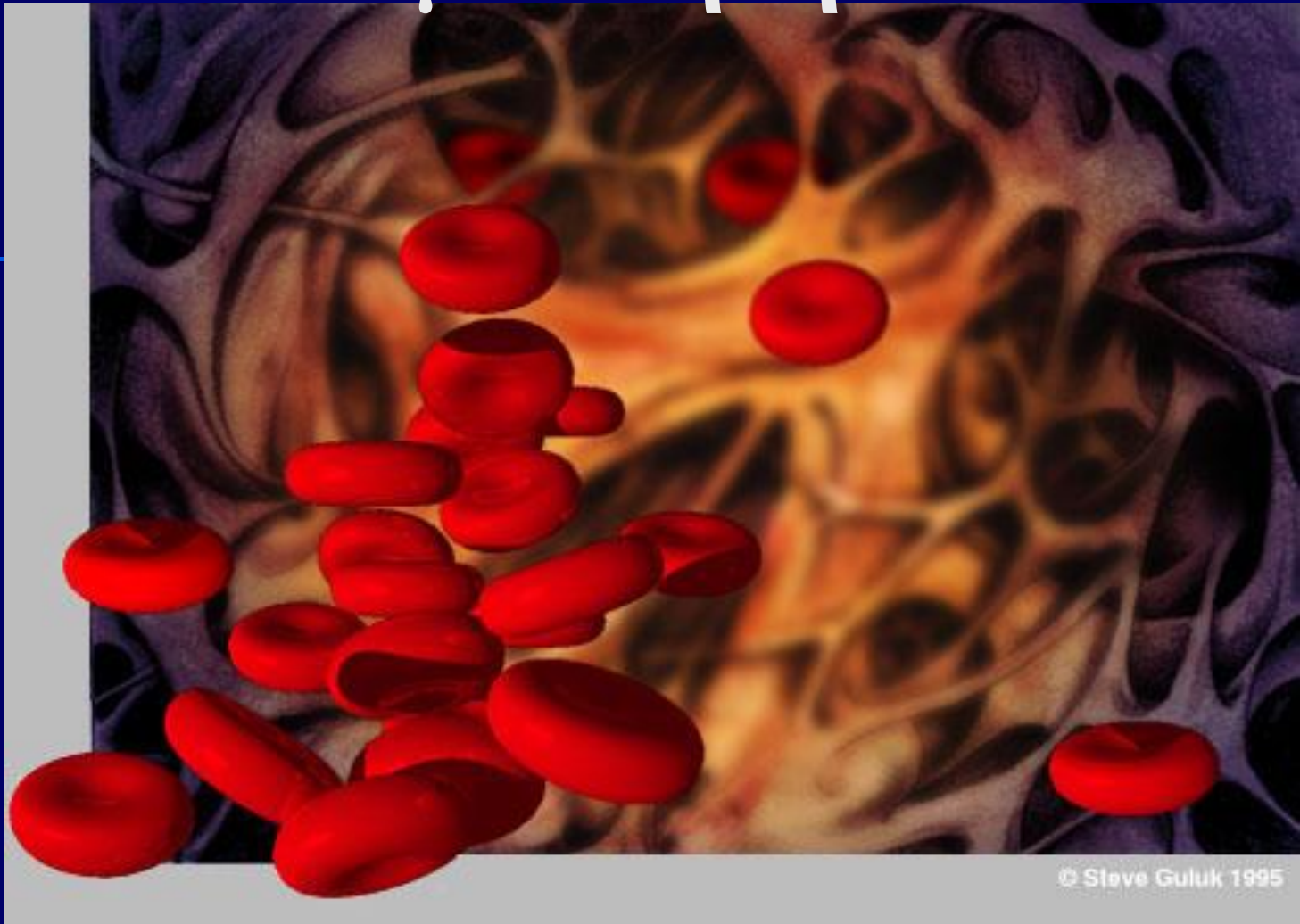


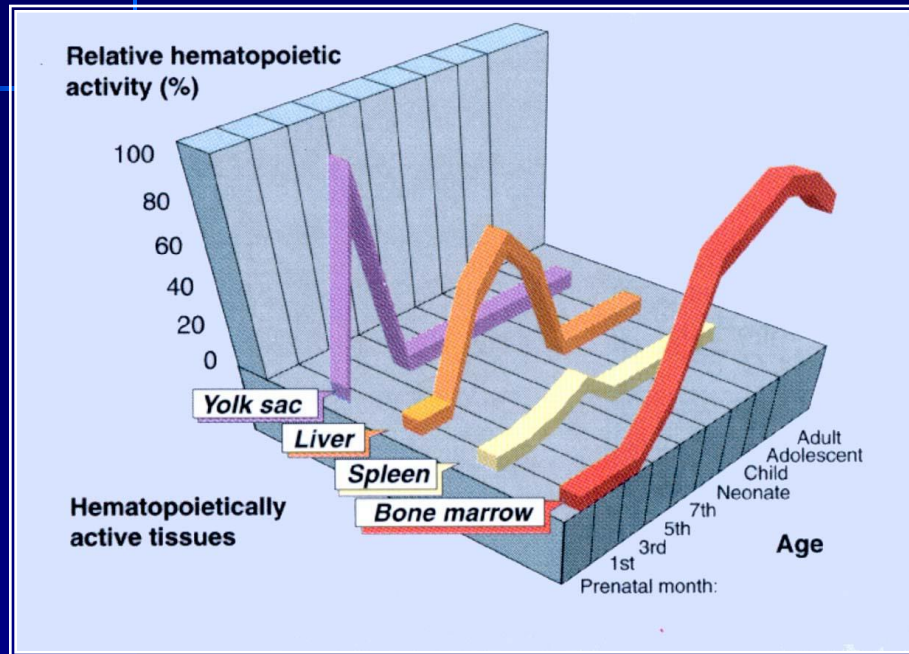
Αιμοποίηση



Άγγελος Παπασπυρόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής
Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

eclass.uoa.gr

Αιμοποίηση

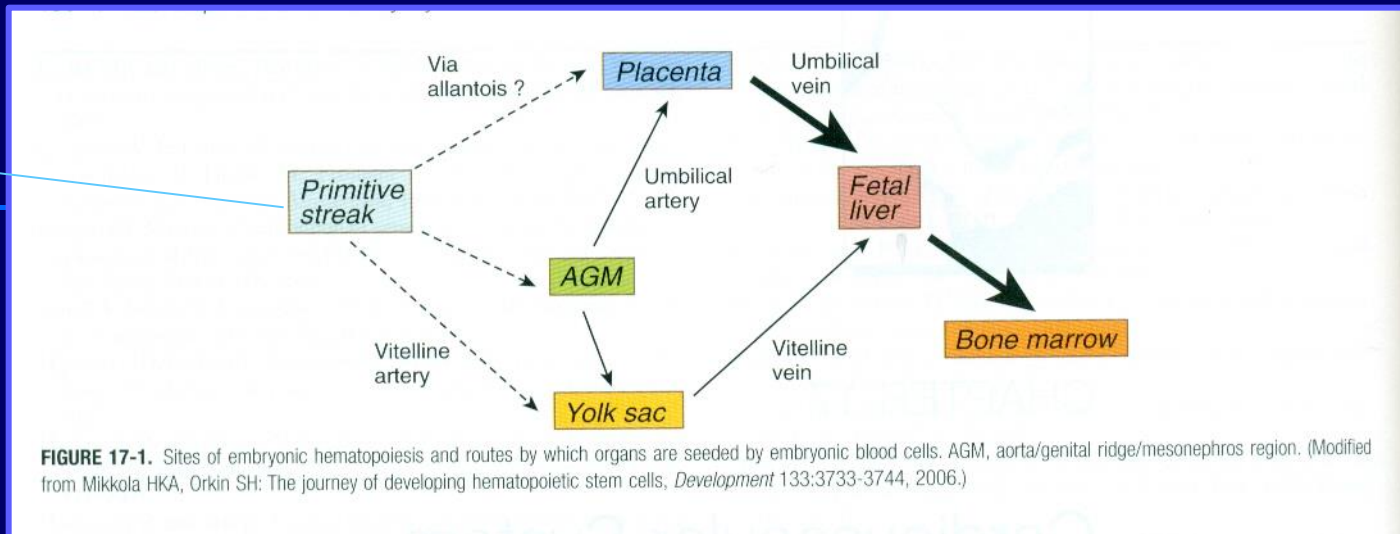


• Η συνεχής προσφορά νέων κυττάρων στις επιμέρους μορφολογικά αναγνωρίσιμες κυτταρικές σειρές εξασφαλίζεται με τον **πολλαπλασιασμό**, τη **διαφοροποίηση** και την **ωρίμανση** των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων → ανεξάντλητη πηγή παραγωγής αιμοποιητικών κυττάρων

- Τα ώριμα κύτταρα του αίματος δεν διαιρούνται, έχουν περιορισμένο χρόνο ζωής, απαραίτητη η διατήρηση σταθερού του αριθμού τους, συνεχής προσφορά νέων αιμοποιητικών κυττάρων από την παρουσία στο μυελό των οστών **αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων**
- Η θέση αιμοποίησης μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης
 - Η αρχική θέση αιμοποίησης είναι το **μεσόδερμα του λεκιθικού ασκού**, υπό την επαγωγική επίδραση του αρχέγονου ενδοδέρματος, και αργότερα το **ήπαρ** και ο **σπλήνας**.
 - Ο **εμβρυϊκός μυελός των οστών** κατά τον 5^ο μήνα αρχίζει να παράγει λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια, ενώ από τον 7^ο μήνα αρχίζει η παραγωγή ερυθροκυττάρων.

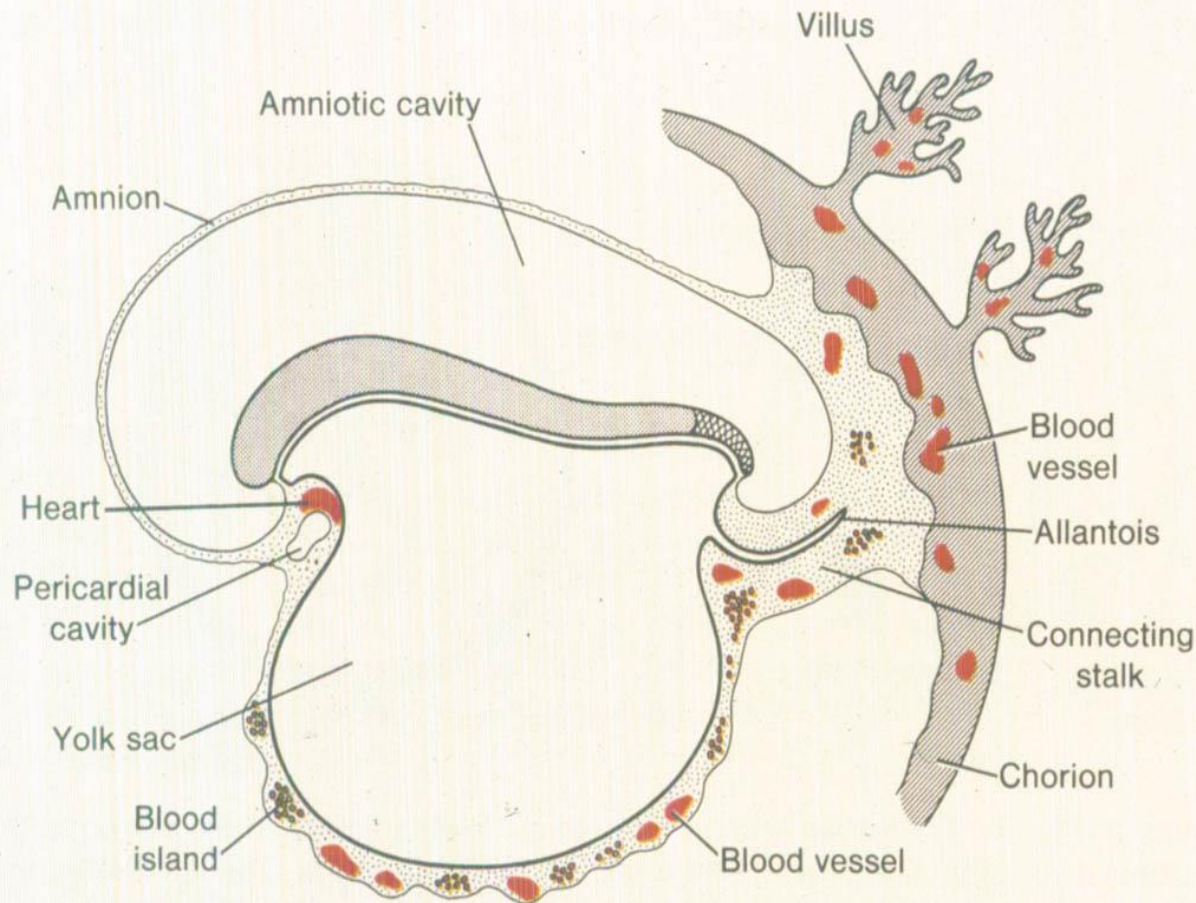
Πρώιμη εμβρυϊκή αιμοποίηση

Αρχική
ταινία



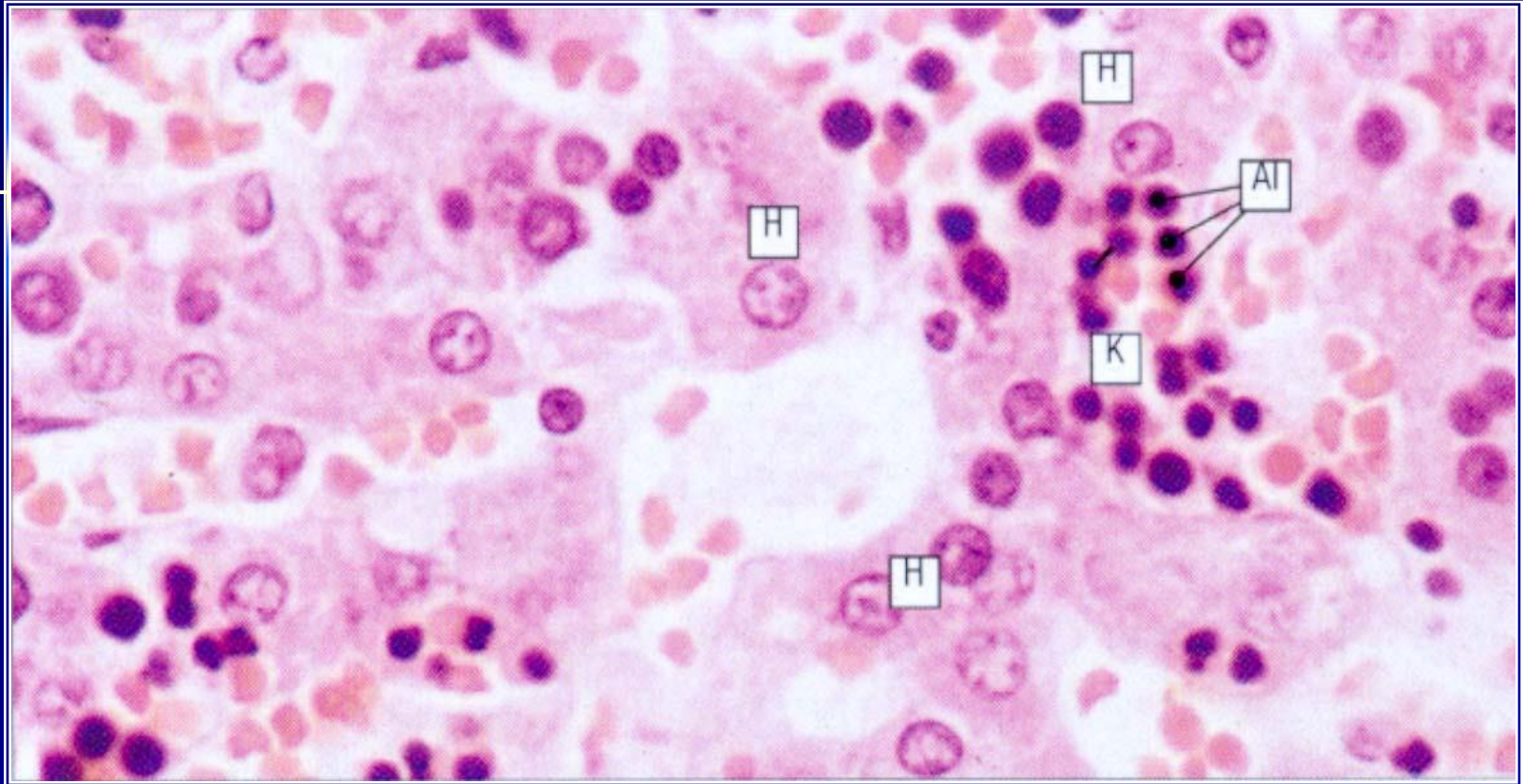
- Μεσοδερματικά κύτταρα από την οπίσθια περιοχή της αρχικής ταινίας
→ σε **αιμαγγειοβλάστες** που αποικίζουν το λεκιθικό ασκό, την AGM περιοχή και τον πλακούντα
 - AGM περιοχή (aortic, gonad mesonephric region) → σπλαγχνικό μεσόδερμα στην περιοχή σχηματισμού της ραχιαίας αορτής, των αρχέγονων γονάδων και του μεσонеφρικού ιστού
- Τα αγγειο-αιμοποιητικά (αιμαγγειοβλάστες) κύτταρα δίνουν γένεση σε αρχέγονα πολυδύναμα μητρικά **αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSCs, hematopoietic stem cells)** και σε **ενδοθηλιακά κύτταρα** στο εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα του λεκιθικού ασκού
- Η μετατόπιση της αιμοποίησης από το ήπαρ στον μυελό των οστών ελέγχεται από την έκκριση της κορτιζόλης από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια

Σχηματισμός εξωεμβρυϊκών αιμοφόρων αγγείων στις λάχνες, στο χόριο στο συνδετικό μίσχο και στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού σε προσωμιτικό έμβρυο 19 ημερών



Τα αρχέγονα κύτταρα της ερυθράς σειράς είναι εμπύρνα και χάνουν τον πυρήνα τους εντός της κυκλοφορίας

Αιμοποίηση στο ήπαρ



Οι παράγοντες που επάγουν το σχηματισμό του μεσοδέρματος και του αιμοποιητικού ιστού αποτελούν μέλη της υπερικογένειας του **αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης β** (TGF- β) και της οικογένειας του **αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών** (FGF)

Ενδοεμβρυϊκή αιμοποίηση

- Συνέχιση της εμβρυϊκής αιμοποίησης μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης στο **ήπαρ**, κατόπιν στο **σπλήνα**
- Τον 7^ο μήνα της ενδομήτριας ζωής ο **μυελός των οστών** αποτελεί την κύρια περιοχή της αιμοποίησης
- Στον ενήλικα 1,7 L μυελού των οστών περιέχουν 10^{12} αιμοποιητικά κύτταρα

ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

➤ Στον φυσιολογικό ενήλικο, τα **ερυθρά αιμοσφαίρια**, τα κύτταρα της **κοκκιώδους/μονοκυτταρικής σειράς** και τα **αιμοπετάλια** του περιφερικού αίματος προέρχονται από το μυελό των οστών

➤ Η καθημερινή παραγωγή ενός άνδρα 70 kg είναι της τάξης του 1×10^{11} κύτταρα για τα **πολυμορφοπύρρηνα** και 2×10^{11} για τα **ερυθροκύτταρα**

➤ Υπάρχει λοιπόν στον μυελό των οστών, ένας πληθυσμός κυττάρων που έχει μια πολύ μεγάλη ικανότητα πολλαπλασιασμού

ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

➤ Η πλειονότητα των κυττάρων του μυελού, αντιπροσωπεύεται από τα διάφορα στάδια ωρίμανσης και των τριών μυελικών σειρών που καθορίζονται πολύ καλά με κυτταρολογικά κριτήρια

➤ Αυτά είναι τα κύτταρα της κοκκιοκυτταρικής/ μονοκυτταρικής σειράς, της ερυθροκυτταρικής καθώς και της αιμοπεταλιακής σειράς που διαιρούνται και ωριμάζουν και που έχουν περιορισμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού καθώς και διάρκεια ζωής

➤ Η πηγή της παροχής όλων των κυττάρων του περιφερικού αίματος είναι ένας μικρός σχετικά πληθυσμός μυελικών κυττάρων που διαθέτει ανεξάρτητα κυτταρικής σειράς, τόσο την ικανότητα για **αυτοανανέωση**, όσο και για **ωρίμανση** του κυτταρικού πληθυσμού

➤ Φαίνεται ότι αυτά τα **πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα** σε όλη της διάρκεια της ζωής τους βρίσκονται εκτός κυτταρικού κύκλου (φάση ηρεμίας, G_0), σχηματίζοντας έτσι ένα **διαμέρισμα εφεδρείας**

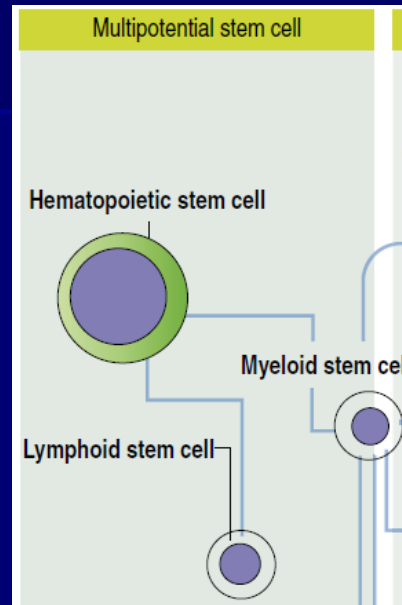
ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

➤ Η αύξηση και η διατήρηση της αιμοποίησης γίνεται με ανάλογη δραστηριοποίηση μερικών από αυτά τα πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα, που **δεσμεύονται** για την παραγωγή καθενός ξεχωριστά κλώνου που θα οδηγήσει στην παραγωγή των ώριμων κυττάρων του αίματος

➤ Η **εξάντληση ενός από αυτά τα αρχέγονα κύτταρα** που ενεργοποιούνται, έχει σαν αποτέλεσμα την **αντικατάστασή του από ένα κύτταρο από το διαμέρισμα εφεδρείας**, ώστε να διατηρείται σταθερή η δεξαμενή των εν ενεργεία πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων

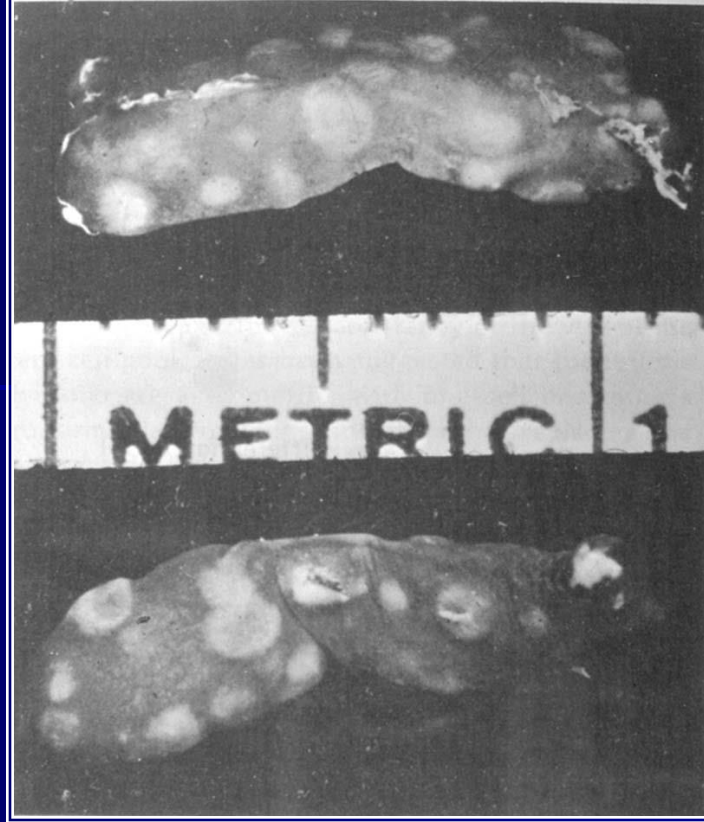
➤ Πειράματα τόσο *in vivo* σε ποντίκια όσο και *in vitro* σε κυτταρικές καλλιέργειες με κύτταρα από το περιφερικό αίμα, το μυελό ή το σπλήνα, έδωσαν τη δυνατότητα αναγνώρισης αυτών των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Προγονικές αιμοποιητικές προβαθμίδες → ιεραρχούνται σε πολυδύναμες, ολιγοδύναμες, διδύναμες και μονοδύναμες



Πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα → πλησιέστεροι απόγονοι της αιμαγγειοβλάστης

- Σχηματίζουν οποιοδήποτε κυτταρικό τύπο του αίματος
- Είναι ικανά για αυτοανανέωση, παραμένουν κυρίως στη φάση G_0 του κυτταρικού κύκλου
- Δεν είναι μορφολογικά αναγνωρίσιμα με τις συνήθεις τεχνικές. Ανοσοϊστοχημική εντόπιση ειδικών επιφανειακών αντιγόνων (c-kit, Thy-1)

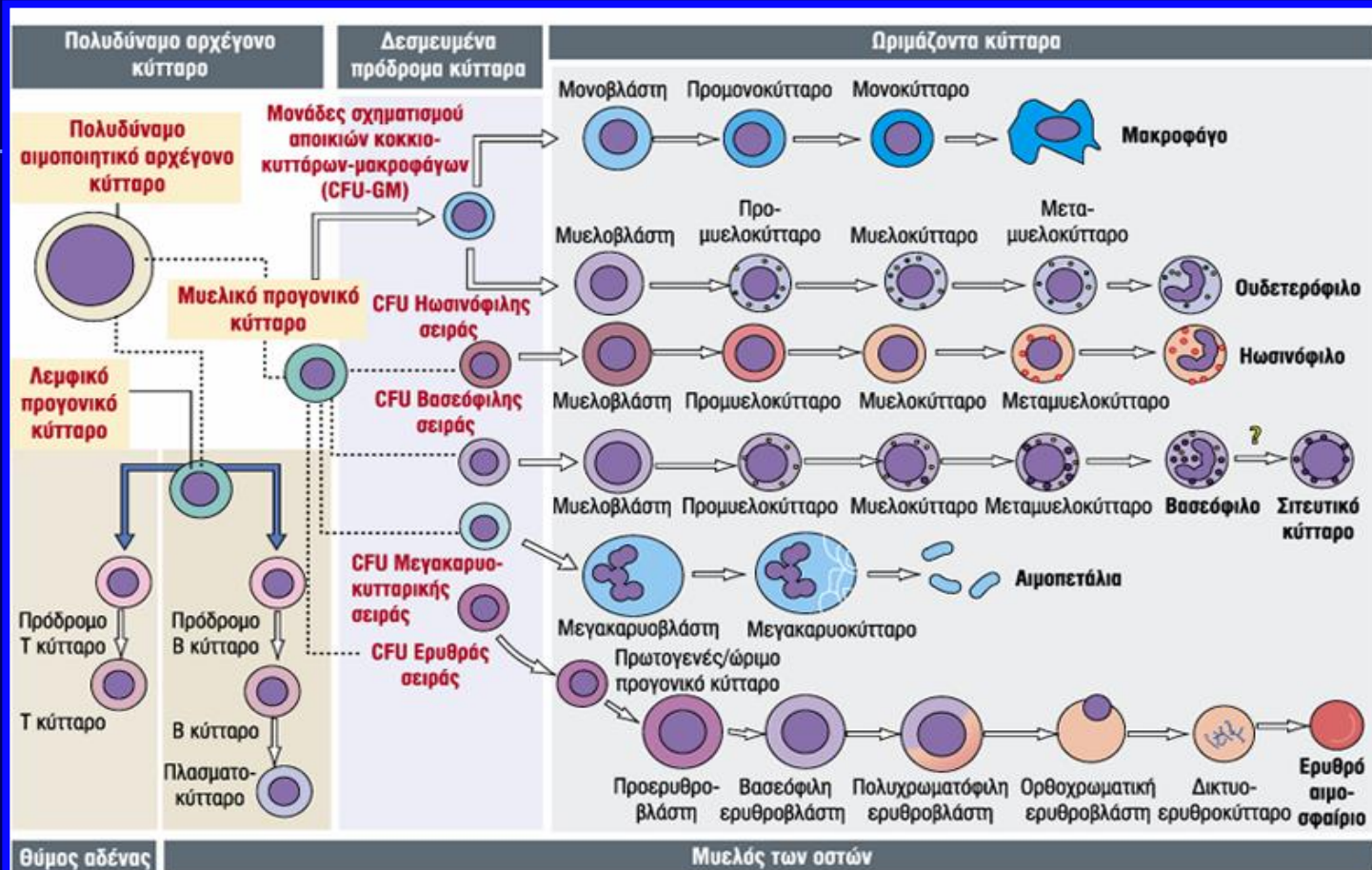


- **1961, Till and McCulloch**—πολυδύναμα αρχέγονα μυελικά κύτταρα όταν μεταμοσχευτούν (μετάγγιση) στο μυελό των οστών ομοιογονιδιακού πειραματοζώου που είχε προηγουμένως ακτινοβοληθεί με θανατηφόρες δόσεις, είναι ικανά μετά από 7-14 ημέρες να εγκαταστήσουν οζίδια αιμοποιητικής ανάπτυξης στο σπλήνα τους τα οποία περιέχουν όλους τους ώριμους κυτταρικούς τύπους του αίματος.
- Κάθε μία από τις αποικίες, κοκκιοκυτταρικές, ερυθροκυτταρικές, μονοκυτταρικές, μεγακαρυοκυτταρικές ή μικτές προέρχεται από ένα και μόνο κύτταρο CFU-S

Αιμοποίηση

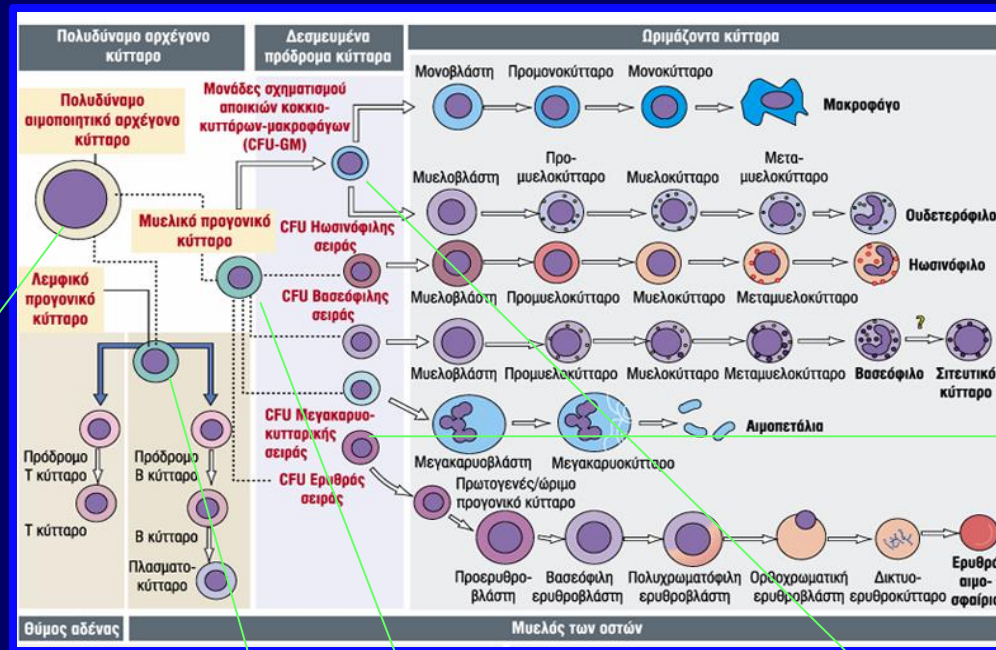
- Τρεις κύριοι κυτταρικοί πληθυσμοί στο μυελό των οστών
 1. Το διαμέρισμα των πολυδύναμων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
 2. Το διαμέρισμα των δεσμευμένων πρόδρομων κυττάρων με προέλευση από τα δεσμευμένα μυελικά και λεμφικά προγονικά κύτταρα (3%)
 3. Το διαμέρισμα των ωριμαζόντων (μονοδύναμων) κυττάρων (95%)

Αιμοποιητική ιεραρχία



Ο μυελός των οστών αποτελείται από (1) **αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα**, που είναι πολυδύναμα κύτταρα με ικανότητα αυτοανανέωσης, (2) **δεσμευμένα προγονικά κύτταρα** (**μυελικό προγονικό και λεμφικό προγονικό κύτταρο**) που δίνουν γένεση στα δεσμευμένα πρόδρομα κύτταρα και (3) **ωριμάζοντα κύτταρα**. Τα ώριμα κύτταρα αναπτύσσονται από κύτταρα, που αποκαλούνται **μονάδες σχηματισμού αποικιών (CFUs)**. Το **μυελικό προγονικό κύτταρο** δίνει γένεση στις CFUs, που είναι υπεύθυνες για την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (**CFUs ερυ-**

θράς σειράς), των αιμοπεταλίων (**CFUs μεγακαρυοκυτταρικής σειράς**), των βασεόφιλων (**CFUs βασεόφιλης σειράς**) και των ηωσινοφίλων (**CFUs ηωσινοφίλης σειράς**). Τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα προέρχονται από ένα κοινό δεσμευμένο πρόδρομο κύτταρο (**CFUs κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων**). Το **λεμφικό προγονικό κύτταρο** παράγει τα κύτταρα της **B λεμφοκυτταρικής σειράς** στο μυελό των οστών και τα κύτταρα της **T λεμφοκυτταρικής σειράς** στο θύμο αδέν. Θα περιγραφούν λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 10, Ανοσοποιητικό/Λεμφικό Σύστημα.



Δεσμευμένα πρόδρομα κύτταρα που ονομάζονται κύτταρα σχηματισμού αποικιών (π.χ. CFU-E)

Πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα
 Αυτοανανέωση, CD34-, Ια αρνητικό

Πολυδύναμα μυελικά και λεμφικά προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα με πιο περιορισμένη δυναμικότητα
 Πολυδύναμα μυελικά προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (CFU-S ή CFU-GEMM)- CD34+ -CD33+ και λεμφικά προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (CFU-Ly) CD33- , αυτοανανέωση, Έκφραση Ια αντιγόνου

Κοινό δεσμευμένο διδύναμο πρόδρομο κύτταρο (granulocyte/neutrophil-macrophage CFU-GM)

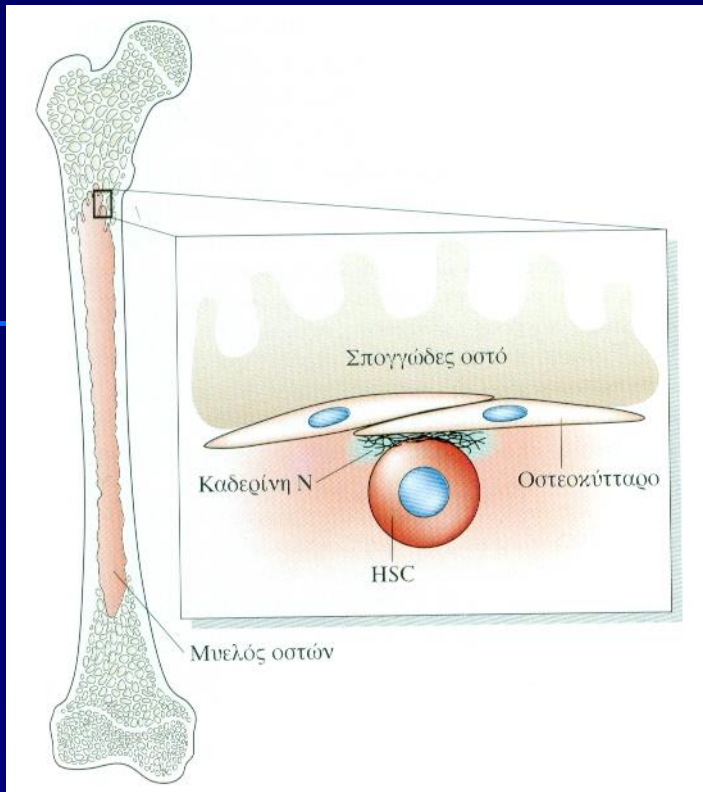
■ Τα πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα δεν αναγνωρίζονται μορφολογικά

- Φέρουν τον **c-kit υποδοχέα**
- 0.05-0.1% του συνόλου των αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών (περίπου 10^6 - 10^7 αρχέγονα κύτταρα)
- Πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και CFU-κύτταρα βρίσκονται στο αίμα (λιγότερο από ένα ανά 1000 λευκοκύτταρα)
- Σε μεταμοσχεύσεις μόνο 5% φυσιολογικών αρχέγονων κυττάρων απαραίτητα για τον εποικισμό ολόκληρου του μυελού των οστών

Αναγνώριση από ειδικούς δείκτες της κυτταρικής επιφάνειας , **c-kit** , **Thy- 1**, **Ia αντιγόνου**

Αιμοποιητικό μικροπεριβάλλον (stem cell niche)

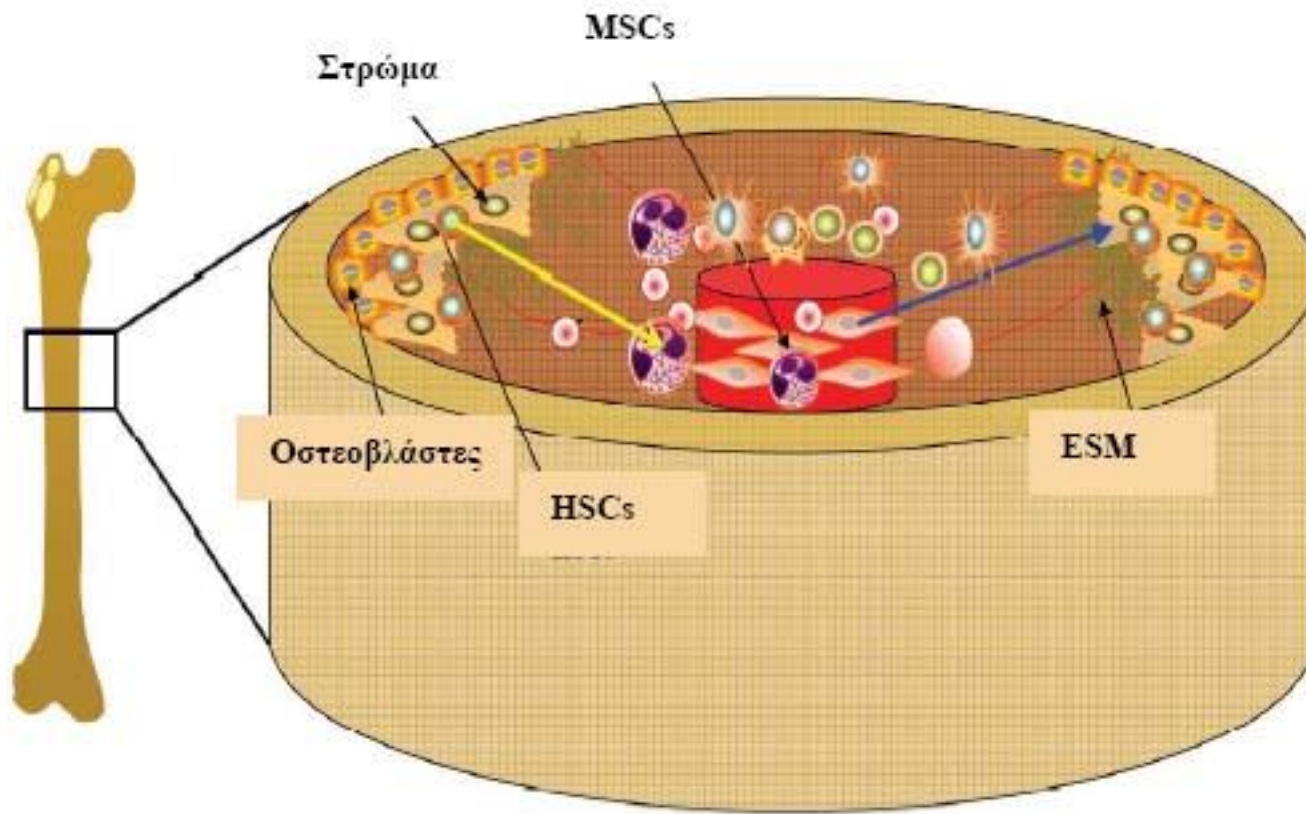
- Το στρώμα του μυελού δημιουργεί μια κατάλληλη περιοχή [φωλεά ή εσοχή (niche)] για την ανάπτυξη των αρχέγονων κυττάρων. Κάθε τέτοια περιοχή ελέγχει ένα και μόνο αρχέγονο κύτταρο
- Ιστολογικό στηρικτικό υπόστρωμα του μυελικού οργάνου που συγκρατεί τις αιμοποιητικές προβαθμίδες
- Επάγει και προάγει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των αιμοποιητικών προβαθμίδων
- Εξασφαλίζει την έξοδο των παραγόμενων αιματικών κυττάρων από το μυελό στην κυκλοφορία
- Προάγει τη λειτουργική δραστηριότητα ορισμένων από τα εκεί παραγόμενα ώριμα αιματικά κύτταρα
- Ολικό ποσό ενεργού μυελού των οστών 2,6 kg, 123×10^{10} κύτταρα με ρυθμό ανακύκλωσης $18,8 \times 10^7$ κύτταρα/kg/ώρα



Οι «φωλεές» των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων εντοπίζονται:

- 1) Κοντά στην επιφάνεια των οστών – **ενδοστεϊκή «φωλεά»**
- 2) Συνδέονται με το ενδοθήλιο των φλεβικών κολποειδών – **αγγειακή «φωλεά»**

- Μικροπεριβάλλον ανάπτυξης αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό των οστών.
- Σημαντικός ο ρόλος των οστεοκυττάρων.
- Θεραπείες που αυξάνουν τον αριθμό των οστεοβλαστών, όπως η ρυθμιστική μείωση του **υποδοχέα BMP1A** ή η χορήγηση **παραθυρεοειδούς ορμόνης**, αυξάνουν τον αριθμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Η **οστεοποντίνη** (γλυκοπρωτεΐνη) των οστεοβλαστών ασκεί **αρνητική δράση** στον αριθμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων



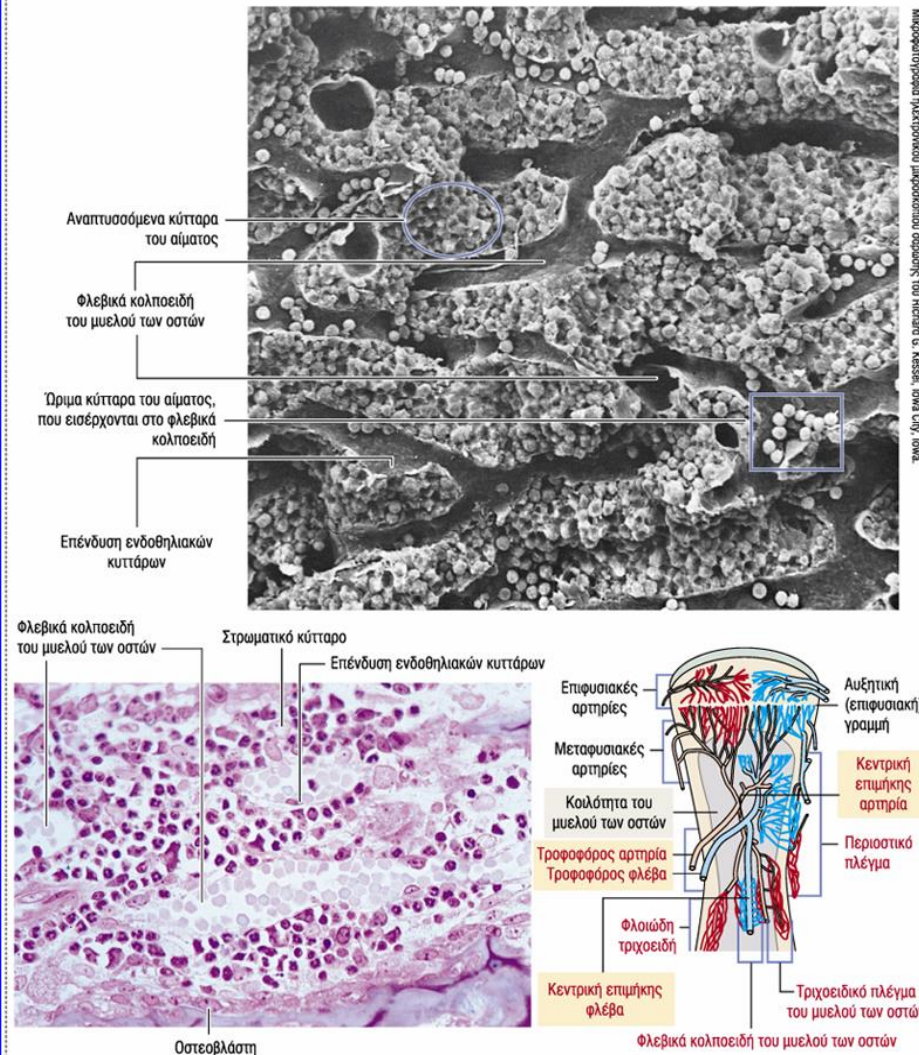
•Εγκάρσια τομή ιστού που δείχνει τις θέσεις των κυττάρων. Κοντά στο ενδόστεο υπάρχουν τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (HSCs) που αλληλεπιδρούν με το στρώμα του μυελού των οστών.

•Τα μεσεγχυματικά αρχέγονα κύτταρα (MSCs) είναι κοντά στα αιμοφόρα αγγεία (σχηματίζονται *in vitro* σε χονδροκύτταρα, λιποκύτταρα ή οστεοκύτταρα)

MSCs=μεσεγχυματικά αρχέγονα κύτταρα, HSCs= αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα, ESM=εξωκυττάρια ουσία

Δομή και αγγείωση του μυελού των οστών

- Αιματώνεται από μυελικούς κλάδους της **τροφοφόρου αρτηρίας** — εφοδιάζουν το φλοιώδες και μυελικό οστό
- Τροφοφόρος αρτηρία → **κεντρική επιμήκης αρτηρία** → **τριχοειδικό πλέγμα του μυελού των οστών** συνεχεται με τα **μυελικά φλεβικά κολποειδή** → **καταλήγουν στην κεντρική επιμήκη φλέβα** → **εκφορητική τροφοφόρο φλέβα**



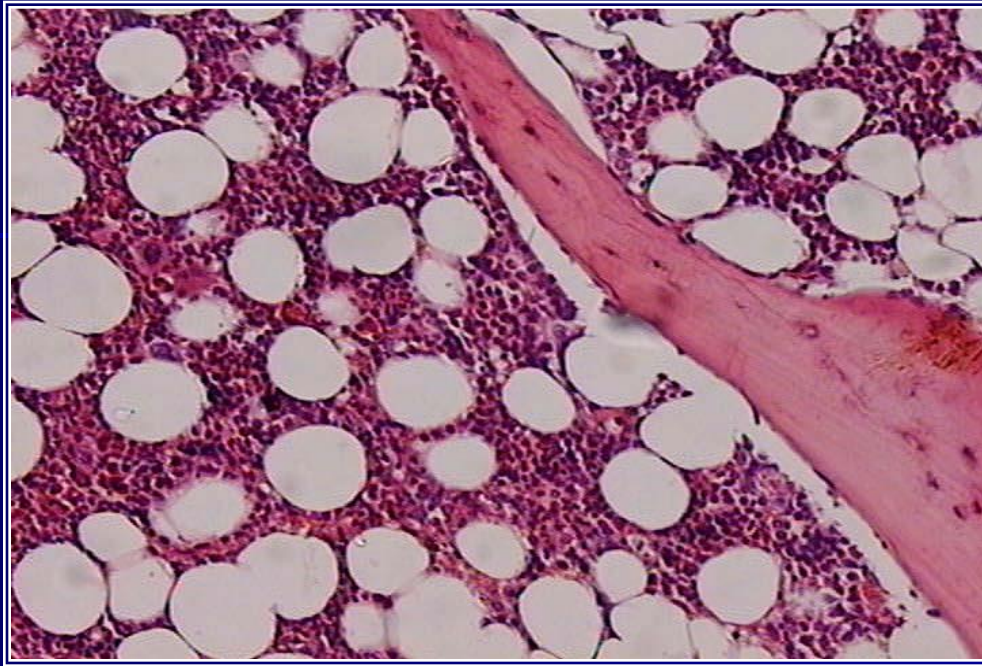
Μικροφωτογραφία ηλεκτρονικού μικροσκοπίου οδών του H. Kessel, Iowa City, Iowa.

Ο μυελός των οστών διακρίνεται είτε σε **ερυθρό**, που οφείλεται στην παρουσία πολλών ερυθροκυττάρων και των πρόδρομων μορφών τους είτε σε **κίτρινο** εξαιτίας των λιποκυττάρων. Ο ερυθρός και ο κίτρινος μυελός των οστών εναλλάσσονται ανάλογα με τις ανάγκες αιμοποίησης. Στον ενήλικα, ο ερυθρός μυελός των οστών βρίσκεται στο κρανίο, στις κλείδες, στους σπονδύλους, στις πλευρές, στο στήθος, στην πύελο και στα άνω τμήματα των μακρών οστών των άνω και κάτω άκρων. Αιμοφόρα αγγεία και νεύρα προσεγγίζουν το μυελό των οστών διατηρώντας το οστέινο περιβλήμα. Η **τροφοφόρος αρτηρία** εισέρχεται στο μέσο τμήμα της διάφυσης του μακρού οστού και διακλαδίζεται στην

κεντρική επιμήκη αρτηρία, από την οποία εκφύεται το **μυελικό τριχοειδικό πλέγμα**. Το τελευταίο συνεχίζεται με τους μυελικά φλεβικά κολποειδή και αναστομώνεται με τα φλοιώδη τριχοειδή. Τα φλοιώδη και τα μυελικά τριχοειδή εκτείνονται στο εσωτερικό των σωλήνων του Volkmann και των αβέρσειων σωλήνων.

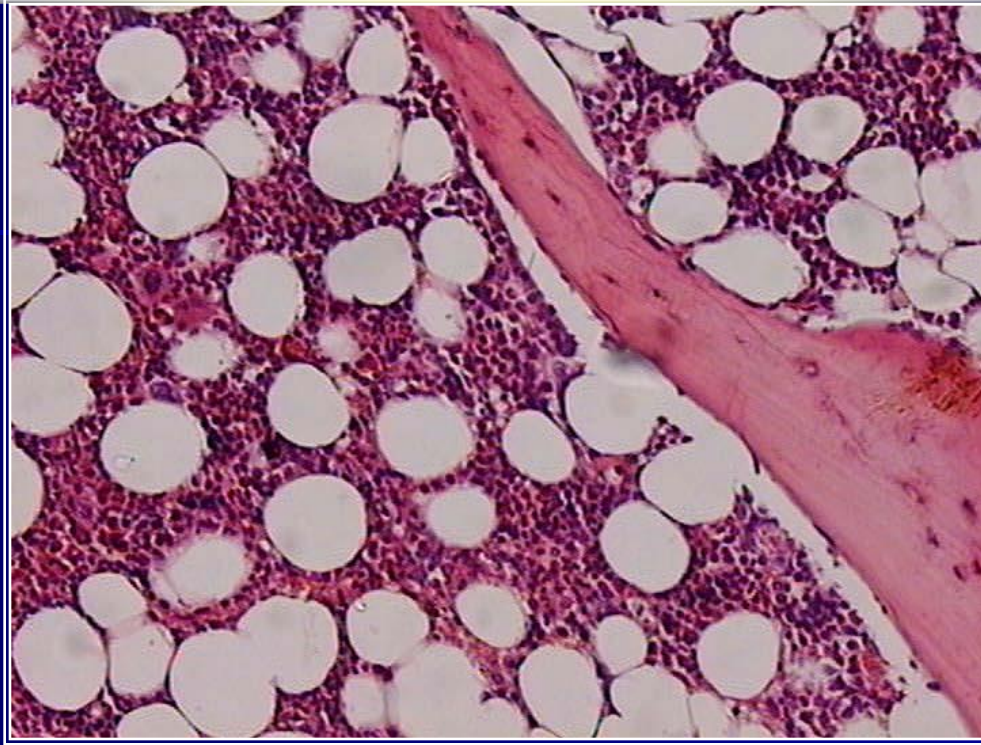
Τα φλεβικά κολποειδή εκβάλλουν στην **κεντρική επιμήκη φλέβα**. Από τα περιστικά αιμοφόρα αγγεία εκφύονται τα **περιοστικά πλέγματα**, που αναστομώνονται με τα μυελικά τριχοειδή και τα μυελικά φλεβικά κολποειδή.

Μυελός των οστών



- Δύο διαμερίσματα στο μυελό των οστών
 - 1) το **στρωματικό μυελικό διαμέρισμα** [λιποκύτταρα, ινοβλάστες, στρωματικά κύτταρα (στηρικτικά δικτυωτά κύτταρα), αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και αιμοφόρα αγγεία του δοκιδώδους οστού]
 - 2) το **αιμοποιητικό κυτταρικό διαμέρισμα** (αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα)

Μυελός των οστών



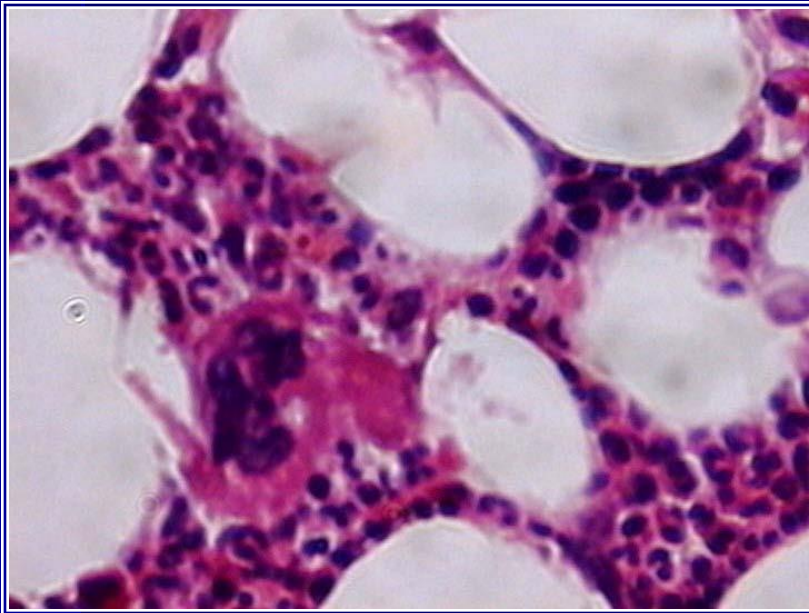
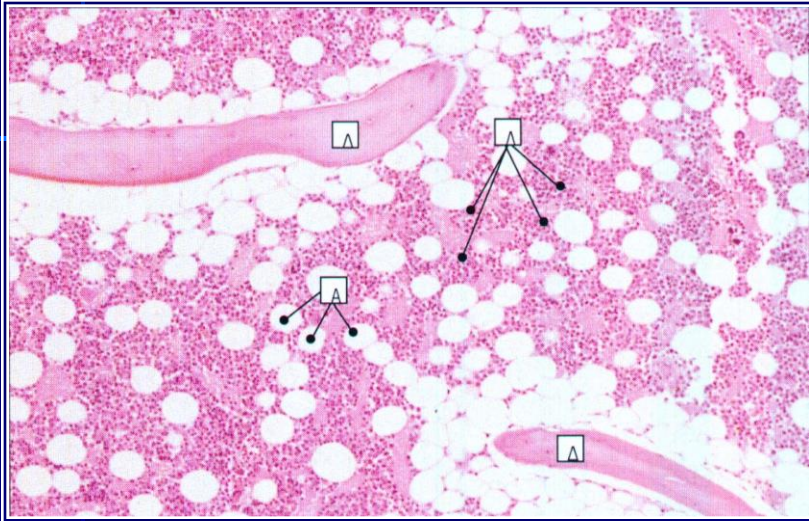
- **Αιμοποιητικές χορδές**- αποτελούνται από συναφή κύτταρα του αίματος, που βρίσκονται στη διαδικασία της ανάπτυξης, μεταξύ των διακλαδιζόμενων και αναστομούμενων φλεβικών κολποειδών.
- Παρουσία ακίνητων μακροφάγων για την απομάκρυνση των γερασμένων και ελαττωματικών κυττάρων του αίματος και του πυρήνα που αποβάλλεται από τις ορθοχρωματικές ερυθροβλάστες

Φλεβικά κολποειδή



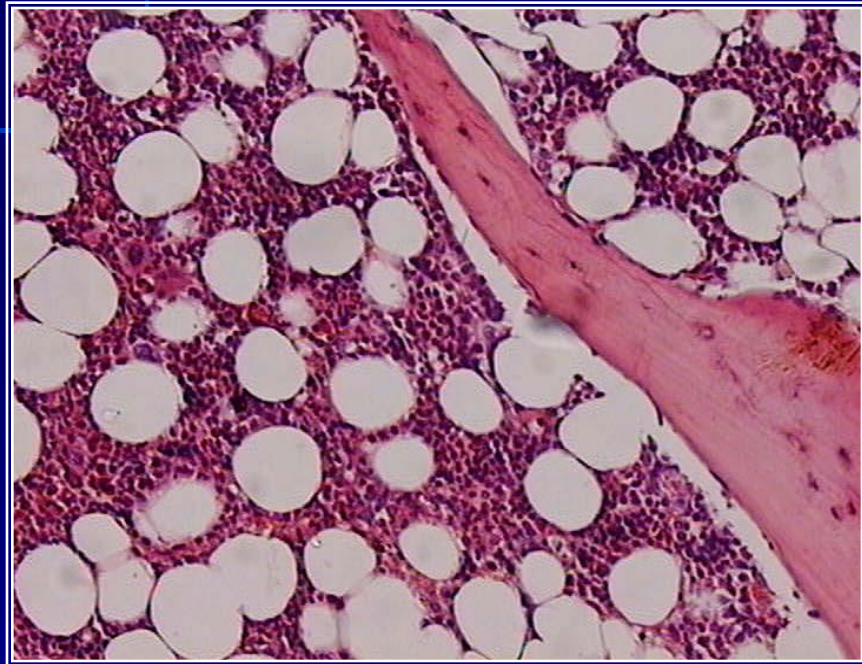
- Καλύπτονται από **θυριδωτά ενδοθηλιακά κύτταρα με ασυνεχή βασική μεμβράνη** και εξωτερικό υμένα από στρωματικά ή δικτυωτά κύτταρα.
- Προσκόλληση των ώριμων ή σχεδόν ώριμων κυττάρων του αίματος στο κολποειδικό ενδοθήλιο πριν την απελευθέρωσή τους στην κυκλοφορία. Εμποδίζουν τη μετανάστευση των ανώριμων αιμοποιητικών κυττάρων
- Απουσία λεμφικών αγγείων.

Μυελός των οστών - Μεγακαρυοκύτταρο

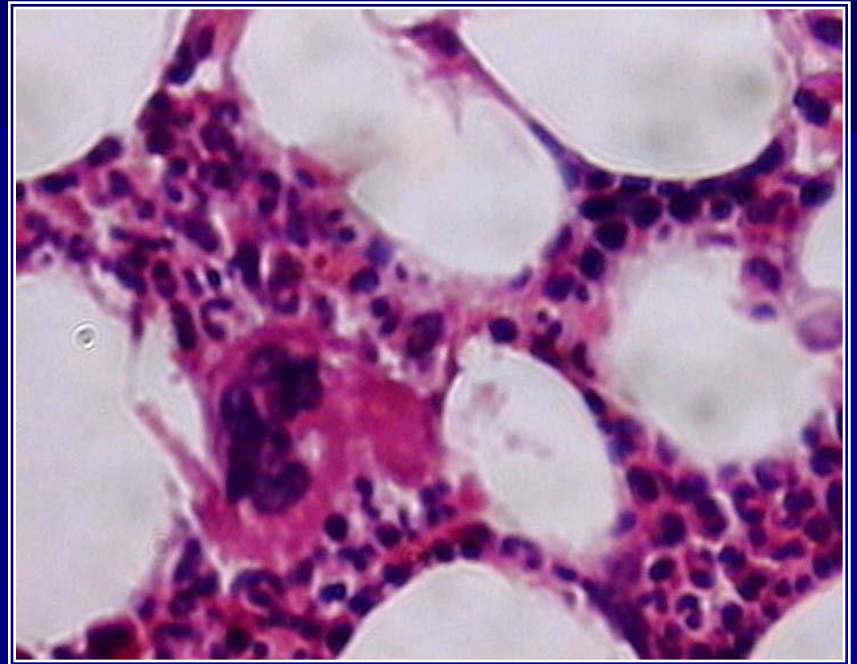


- Λιποκύτταρα — εντοπίζονται στον **αδρανή (κίτρινο)** μυελό των οστών.
- ~50% του μυελού των οστών στους ενήλικες είναι κίτρινος.
- Ωστόσο ύπαρξη αδρανών αιμοποιητικών κυττάρων για την μετατροπή του κίτρινου μυελού των οστών σε **ερυθρό (ενεργό)** σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή υποξυγοναιμίας.
- Επίσης ο μυελός των οστών αποτελεί την θέση ωρίμανσης των **B** λεμφοκυττάρων.

A

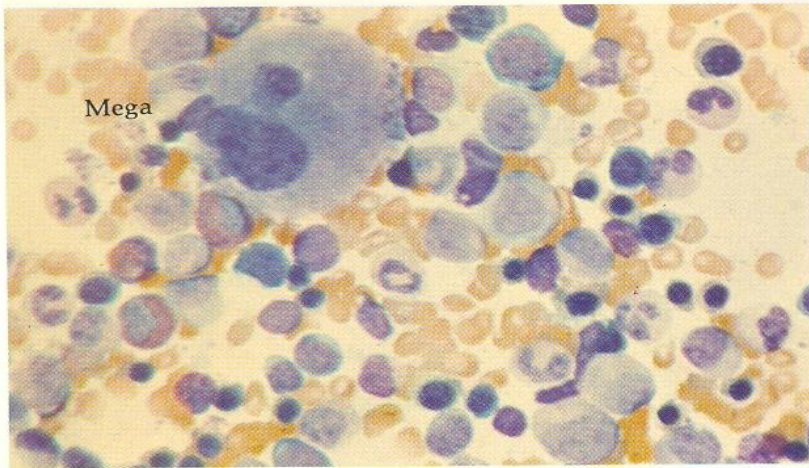


B

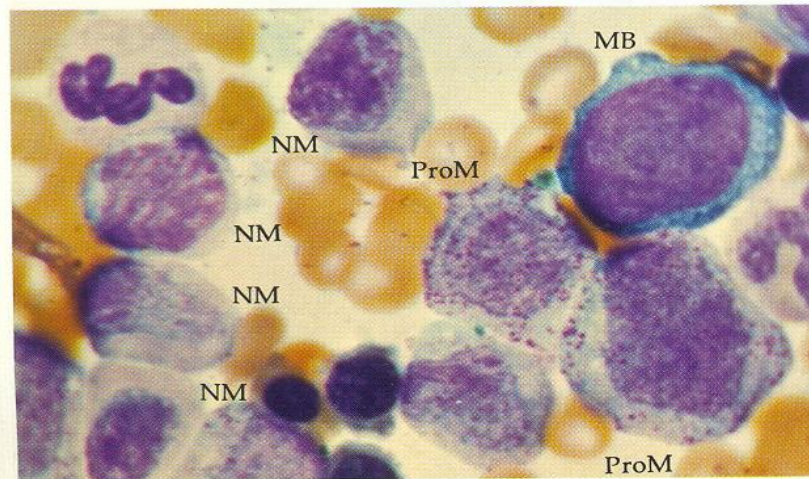


Αιμοποιητικός μυελός των οστών ενήλικα

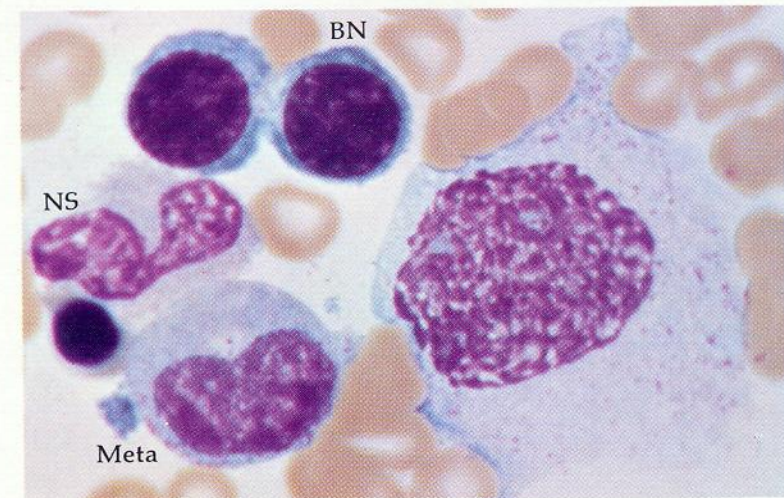
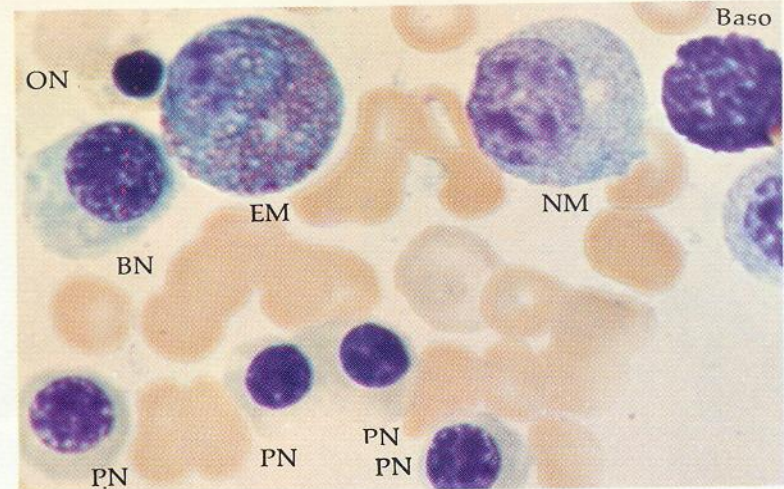
- **Ερυθρός μυελός οστών ενήλικα:** κρανίο, κλείδες, στέρνο, σπόνδυλοι, πλευρές, πύελος, άπω τμήματα μακρών οστών άνω και κάτω άκρων (εγγύς επιφύσεις βραχιονίου και μηριαίου οστού)
- Ο μυελός των οστών που έχει αντικατασταθεί από λιπώδη ιστό (**κίτρινος μυελός των οστών**) έχει την ικανότητα μετατροπής σε αιμοποιητικό ιστό όταν παραστεί ανάγκη



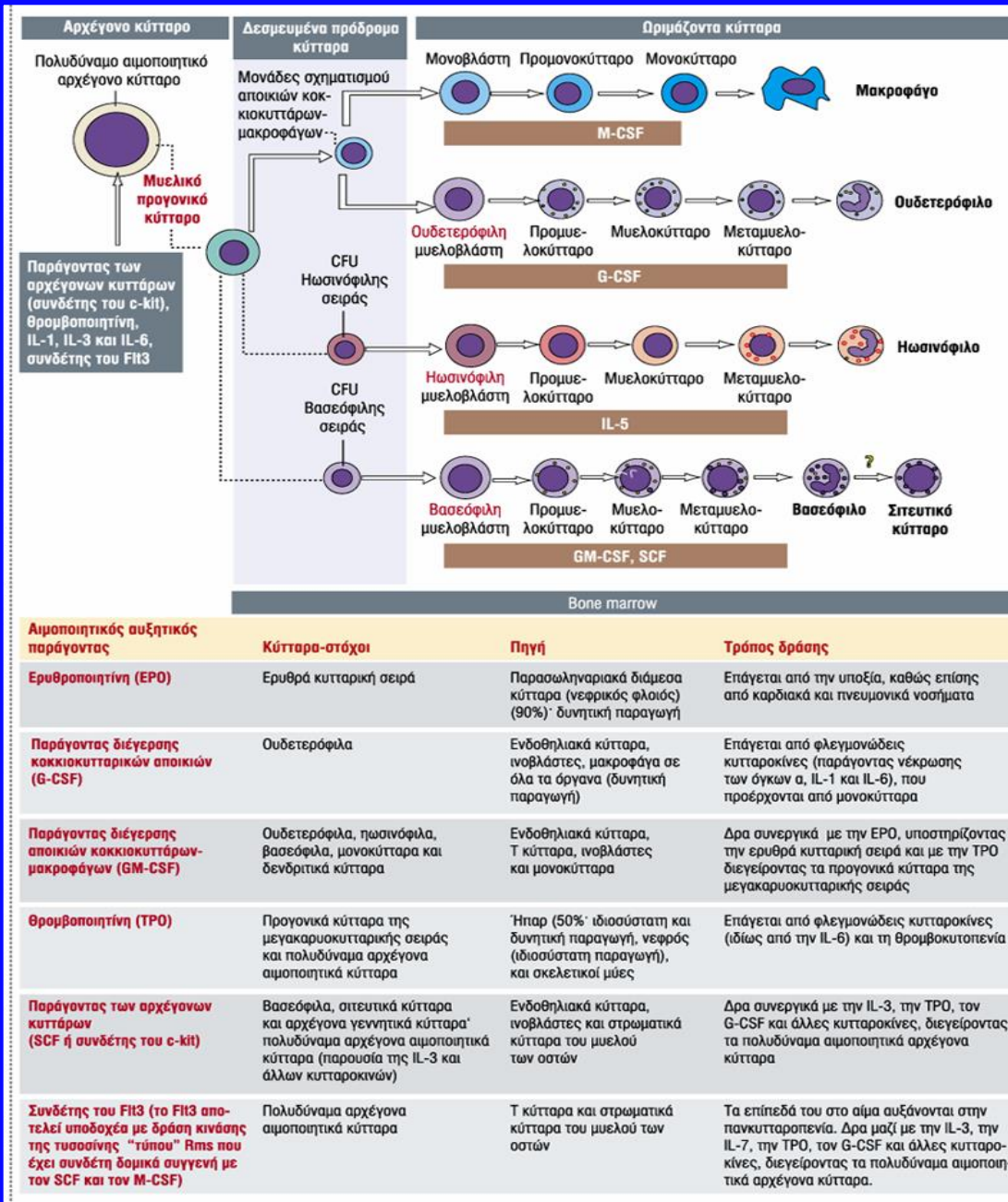
1



3



Επιχρίσματα φυσιολογικού μυελού των οστών

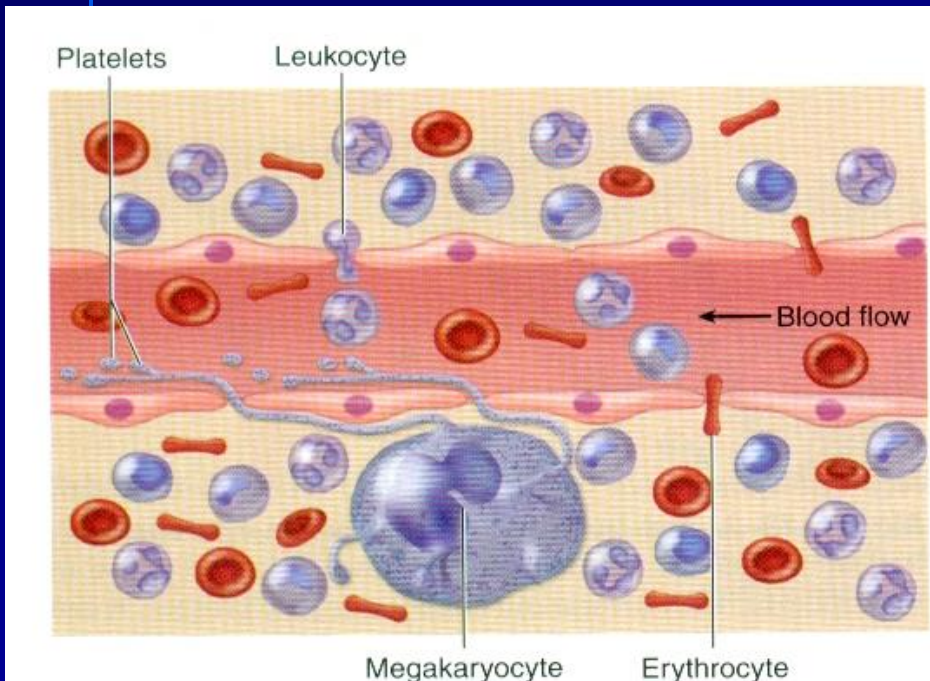


Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη μυελική σειρά

Οι κυτταρικές αλληλεπιδράσεις

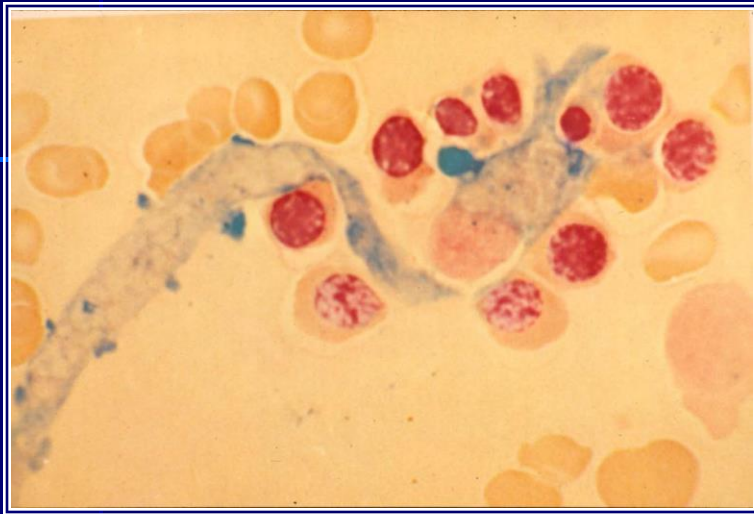
- Οι κυτταρικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πολυδύναμων προγονικών κυττάρων καθώς και των στρωματικών κυττάρων του μυελού των οστών με τα πολυδύναμα προγονικά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμοποίηση.
- Πολλοί αυξητικοί παράγοντες παράγονται τοπικά από το μυελό των οστών από τα δικτυωτά και ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα T κύτταρα, εκτός από την ερυθροποιητίνη και θρομβοποιητίνη
 - Τα T λεμφοκύτταρα ελέγχουν την κοκκιοκυτταροποίηση, μονοκυτταροποίηση και ερυθροποίηση
 - Τα μακροφάγα ελέγχουν την κοκκιοκυτταροποίηση, την διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων και πιθανόν την ερυθροποίηση

Σχηματική παράσταση που δείχνει τη δίοδο ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων διαμέσου τριχοειδικού κολποειδούς του μυελού των οστών

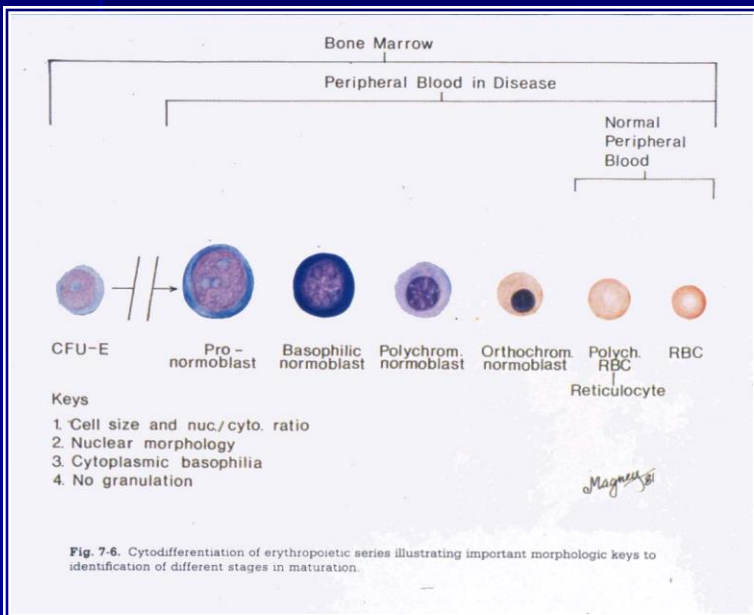


- Είσοδος των ερυθροκυττάρων στο κολποειδές λόγω της κλίσης ως προς την πίεση μεταξύ των δύο επιφανειών του τοιχώματος των κολποειδών
- Τα λευκοκύτταρα μετά τη δράση των απελευθερωτικών παραγόντων και εξαιτίας της κινητικότητάς τους διαπερνούν με διαπίδυση το τοίχωμα των κολποειδών
- Τα μεγακαρυοκύτταρα σχηματίζουν λεπτές αποφυάδες που διαπερνούν το τοίχωμα των κολποειδών και κατακερματίζονται σε αιμοπετάλια

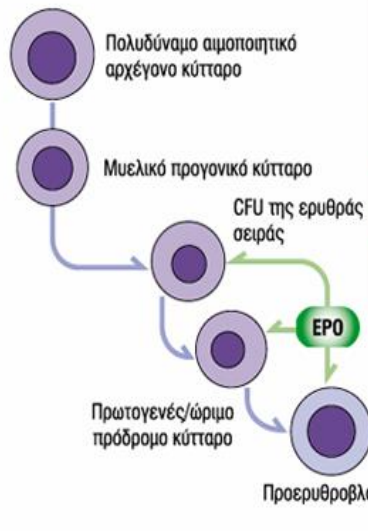
Ερυθροποίηση



- Η διαδικασία ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων διαρκεί περίπου μια εβδομάδα.
- Ο χρόνος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία είναι 120 ημέρες.
- Τα γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια απομακρύνονται από τα μακροφάγα του σπλήνα.
- Τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται έως το ορθοχρωματικό στάδιο με ταυτόχρονη ελάττωση του μεγέθους τους.
- Τα κύτταρα της ερυθράς σειράς σχηματίζουν **ερυθροβλαστικά νησίδια** στα οποία παρατηρούνται 1 ή 2 μακροφάγα



Ερυθρά σειρά



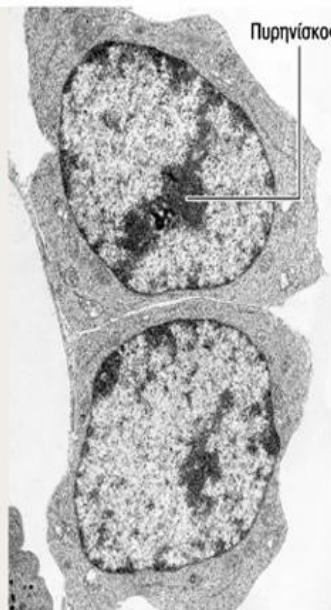
Τα **ερυθροκύτταρα** είναι τα αφθονότερα κύτταρα του αίματος. Περιέχουν αιμοσφαιρίνη ($\alpha_2\beta_2$ αλυσίδες στον ενήλικα), ενώ δεν παρατηρείται κάποιο από τα τυπικά οργανίδια ούτε κάποιο από τις τυπικές ενδοκυττάρειες μεμβράνες στο κυτταρόπλασμά τους. Τα ερυθροκύτταρα έχουν χρόνο ζωής περίπου 120 ημερών και τα γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα στο ήπαρ και στο σπλήνα.

Η έλλειψη οξυγόνου (υποξία) ή η ελάττωση των ερυθροκυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος (αναιμία) οφείλεται σε υπερβολική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμορραγία, ανεπάρκεια σιδήρου ή βιταμίνης B₁₂ διεγείρει τη σύνθεση και απελευθέρωση στο αίμα της γλυκοπρωτεΐνης ερυθροποιητίνης (51 kd) από τα διάμεσα κύτταρα του **νεφρικού φλοιού**. Η ερυθροποιητίνη (EPO) διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των πρώιμων σταδίων των μονάδων σχηματισμού αποικιών (CFU) της ερυθράς σειράς και τη διαφοροποίησή τους σε βασεόφιλες, πολυχρωματόφιλες και ορθοχρωματικές ερυθροβλάστες.

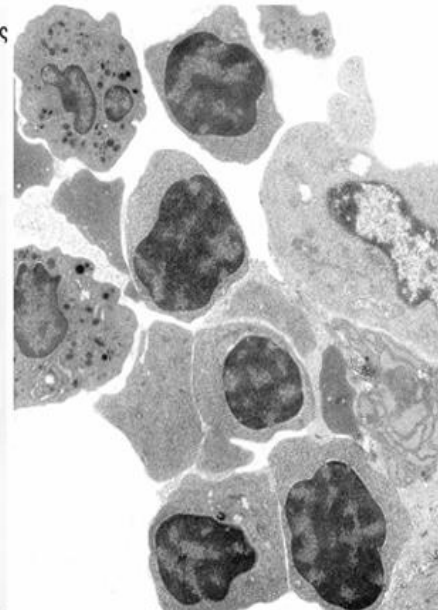
Η **προερυθροβλάστη** αποτελεί το πρώτο στάδιο της σειράς των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να αναγνωρισθεί μορφολογικά. Προέρχεται από ένα ώριμο πρόδρομο κύτταρο μετά τη διέγερσή του από την **ερυθροποιητίνη**. Περιέχει **πυρηνίσκους**. Το κυτταρόπλασμα περιέχει άφθονα ελεύθερα πολυριβασώματα, που εμπλέκονται στη σύνθεση της **αιμοσφαιρίνης**.

Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης συνεχίζεται στη **βασεόφιλη, πολυχρωματόφιλη και ορθοχρωματική ερυθροβλάστη**.

Καθώς η αιμοσφαιρίνη συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα, ο πυρήνας των διαφοροποιούμενων ερυθροβλαστών ελαττώνεται σε μέγεθος, η χρωματίνη συμπυκνώνεται και τα ελεύθερα ριβασώματα μειώνονται. Η ορθοχρωματική ερυθροβλάστη εμφανίζει τη μέγιστη συμπύκνωση της χρωματίνης

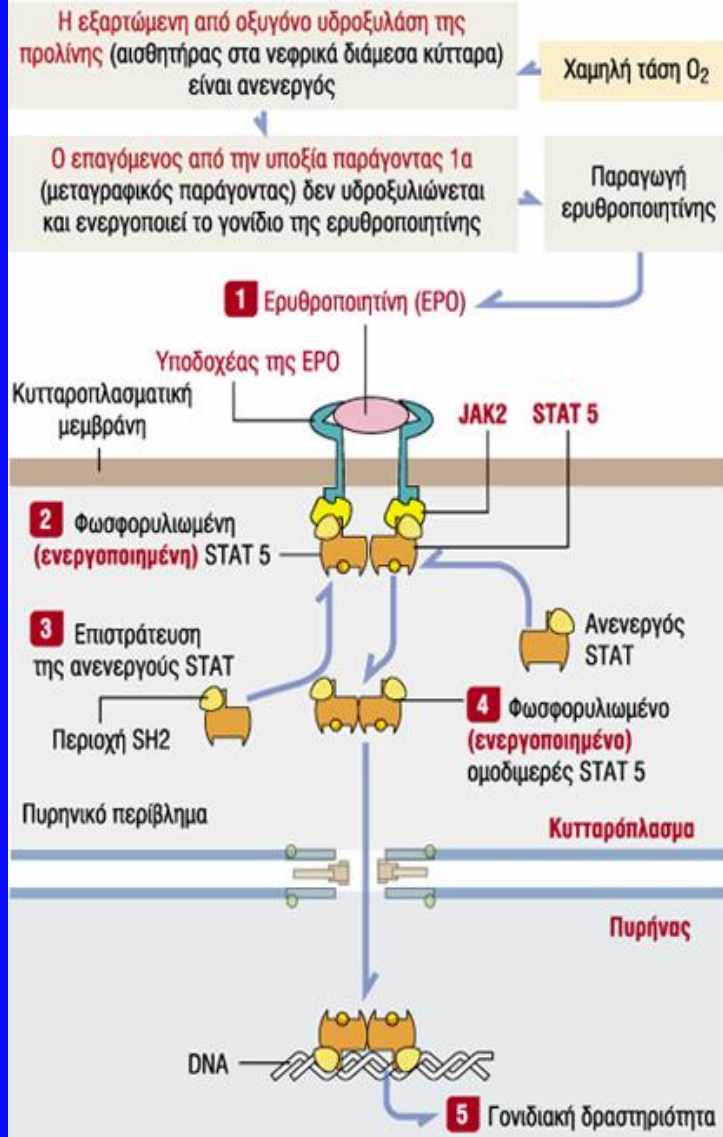


Προερυθροβλάστες



Ορθοχρωματικές ερυθροβλάστες

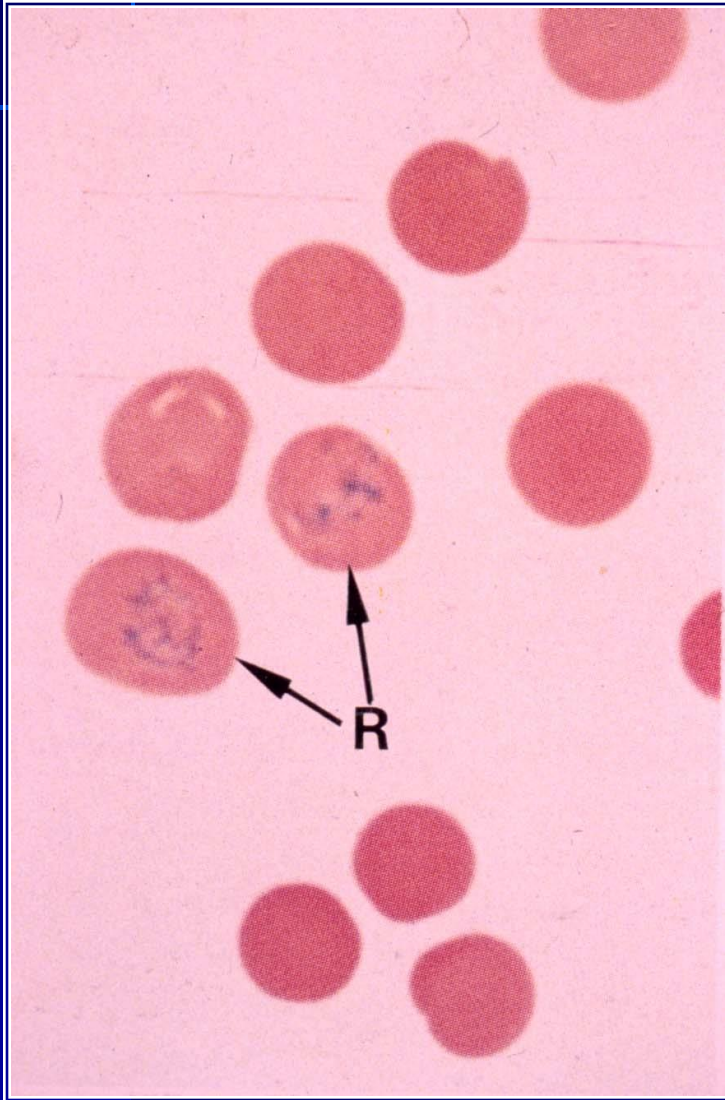
Ερυθροποιητίνη και η JAK-STAT σηματοδοτική οδός



Η ερυθροποιητίνη και η σηματοδοτική οδός JAK-STAT

- 1** Η ερυθροποιητίνη (EPO), που παράγεται από τα διάμεσα κύτταρα του νεφρικού φλοιού, μεταφέρεται στο μυελό των οστών με την κυκλοφορία του αίματος.
- 2** Στο μυελό των οστών, η EPO προσδένεται στο **διμερισμένο υποδοχέα** της, που βρίσκεται στα πρώιμα στάδια των **CFU της ερυθράς σειράς** και επάγει την πρόσδεση της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης **STAT 5** (signal transducers and activators of transcription 5: μεταβιβαστές σήματος και ενεργοποιητές της μεταγραφής 5) στην **JAK2** (Janus kinase 2: κινάση Janus). Η τελευταία είναι μια κινάση της τυροσίνης, προσδεσμένη στην ενδοκυττάρια περιοχή του υποδοχέα της EPO.
- 3** Η ανενεργός (μη φωσφορυλιωμένη) μορφή της STAT 5 περιέχει μια περιοχή **SH2** (Src homology 2). Η STAT 5 επιστράτευεται από την JAK2 και προσδένεται σε αυτή διαμέσου της περιοχής SH2. Η STAT 5 ενεργοποιείται (φωσφορυλιώνεται) και σχηματίζει ομοδιμερή.
- 4** Το φωσφορυλιωμένο ομοδιμερές της STAT 5 μετατοπίζεται στον πυρήνα.
- 5** Μετά την πρόσδεσή του στο DNA, το φωσφορυλιωμένο ομοδιμερές της STAT 5 ενεργοποιεί τη μεταγραφή ειδικών γονιδίων, απαραίτητων για τη διαδικασία της ερυθροποίησης.

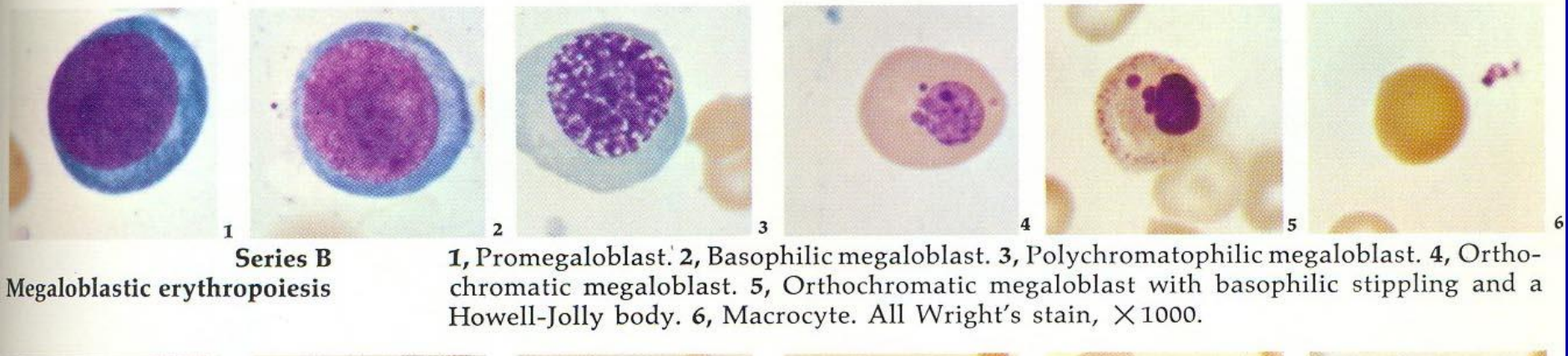
Δικτυοερυθροκύτταρο



- Δεν διακρίνονται στο ΦΜ από τα ώριμα ερυθροκύτταρα εκτός εάν χρησιμοποιηθούν έμβιες χρωστικές, όπως το κυανό του κρεζυλίου.
- Στην περίπτωση αυτή οι ριβονουκλεοπρωτεΐνες κατακρημνίζονται σχηματίζοντας έναν κυανά χρωματισμένο δικτυωτό σχηματισμό.
- Το δικτυοερυθροκύτταρο εισέρχεται στην κυκλοφορία και η περίοδος ωρίμανσής του είναι 24-48 ώρες, με διάρκεια ζωής ~72 ώρες.
- Τα δικτυοερυθροκύτταρα αποτελούν το 1% περίπου των ερυθροκυττάρων.
- Σε περιπτώσεις αιμορραγίας, όταν αυξάνεται η ανάγκη για οξυγόνο αυξάνεται ο αριθμός τους

Μεγαλοβλαστική αναιμία (μακροκυτταρική αναιμία)

Stain, X 1000.

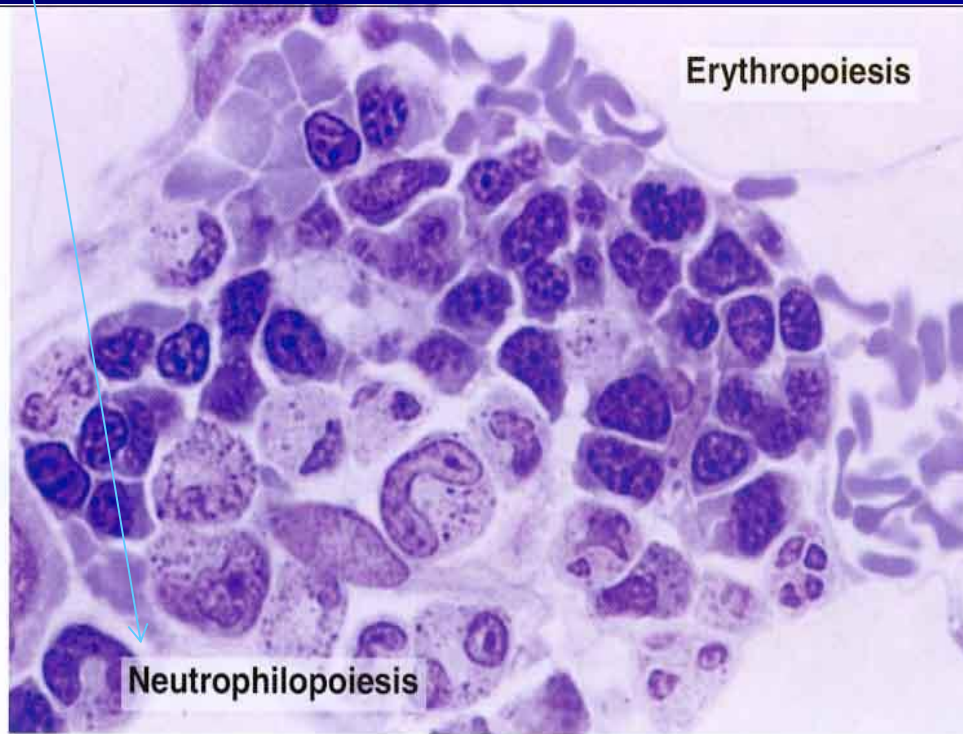


Υπερπλαστική ερυθροβλαστική σειρά με μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις, σωμάτια Howell- Jolly (υπολείμματα πυρήνα)

- Έλλειψη φυλλικού οξέος
- Έλλειψη βιταμίνης B12 (έλλειψη ενδογενούς παράγοντα, κακοήθης αναιμία)

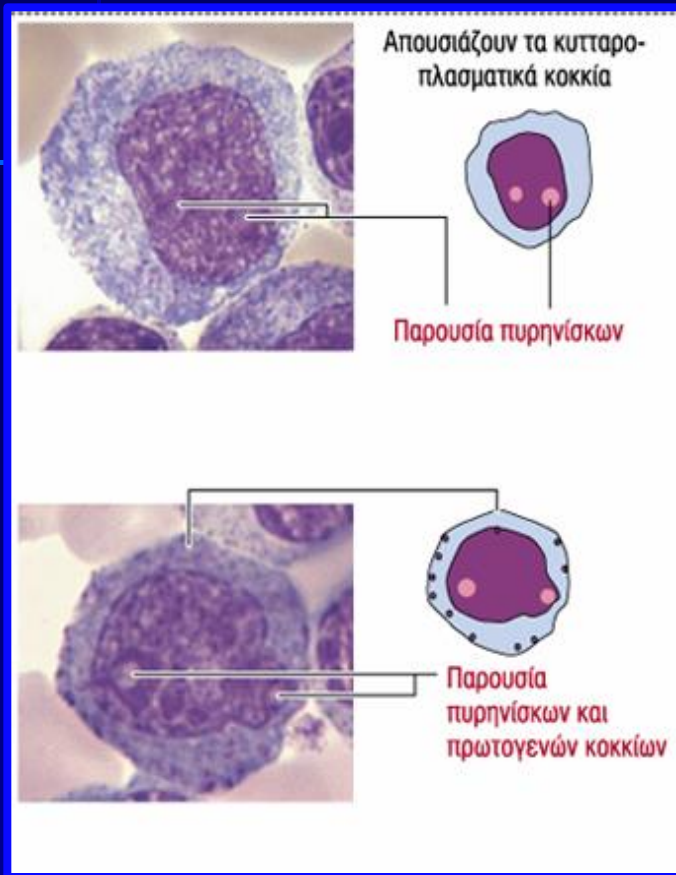
Κοκκιοκυτταροποίηση Παραγωγή ουδετερόφιλων

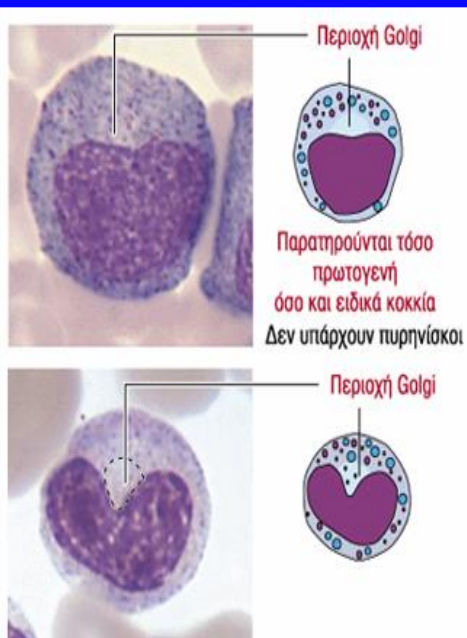
Figure 13-9. Section of red bone marrow with a group of erythropoietic cells (upper right) and a group of neutrophilopoietic cells (lower left). The immature granulocytes shown have mostly azurophilic granules in their cytoplasm and therefore are myelocytes. PT stain. High magnification.



1. **Μυελοβλάστη** -- Μεγάλη σε μέγεθος, ο πυρήνας κατέχει το μεγαλύτερο τμήμα του κυττάρου, εμφανή πυρήνια. Στο ΦΜ παρόμοια μορφολογία με την προερυθροβλάστη.

2. **Προμυελοκύτταρο**-Αφθονότερο κυτταρόπλασμα από την μυελοβλάστη, με αζουρόφιλα (πρωτογενή) κοκκία. Στο στάδιο αυτό εμφανίζονται τα πρωτογενή κοκκία των οποίων ο αριθμός ελαττώνεται στα επόμενα στάδια διαφοροποίησης.





Μυελοκύτταρο

Το κύτταρο αυτό διαμέτρου **12 έως 18 μm** περιέχει ένα σφαιρικό ή ωοειδή πυρήνα, που μπορεί να φέρει μικρή εντομή δεν υπάρχουν πυρηνίσκοι. Το **βασεόφιλο κυτταρόπλασμα** περιέχει πρωτογενή κοκκία, που παράγονται στο στάδιο του προμυελοκυττάρου, καθώς και μερικά ειδικά κοκκία, των οποίων η σύνθεση ανιχνεύεται στο μυελοκύτταρο. Συνεπώς, το κυτταρόπλασμα του μυελοκυττάρου αρχίζει να μοιάζει με εκείνο του ώριμου βασεόφιλου, ηωσινόφιλου ή ουδετερόφιλου. Το **μυελοκύτταρο είναι το τελευταίο στάδιο, που μπορεί να διαιρεθεί με μίτωση**. Τα μυελοκύτταρα παράγουν ένα μεγάλο αριθμό ειδικών κοκκίων, αλλά ένας αριθμός πρωτογενών κοκκίων (παραγόμενα στο προμυελοκύτταρο) κατανέμονται ανάμεσα στα θυγατρικά μυελοκύτταρα.

Μεταμυελοκύτταρο

Το μεταμιτωτικό αυτό κύτταρο έχει διάμετρο **10 έως 15 μm**. Ο έκκεντρος, δίκην φασολιού πυρήνας περιέχει πλέον μερικώς συμπακνωμένη χρωματίνη. Το κυτταρόπλασμα μοιάζει αρκετά με εκείνο της ώριμης μορφής. Τα ειδικά κοκκία υπερτερούν σε αριθμό ως προς τα πρωτογενή.

- **3.Μυελοκύτταρο**—Ωοειδής πυρήνας με ελαφρά εγκόλπωση στη μια πλευρά του. Στο στάδιο αυτό εμφανίζονται τα ειδικά δευτερογενή κοκκία των ουδετερόφιλων, ηωσινόφιλων και βασεόφιλων στην περιπυρηνική περιοχή (θέση της συσκευής Golgi) και αργότερα σ' όλο το κυτταρόπλασμα.

Διαιρούνται με μίτωση.

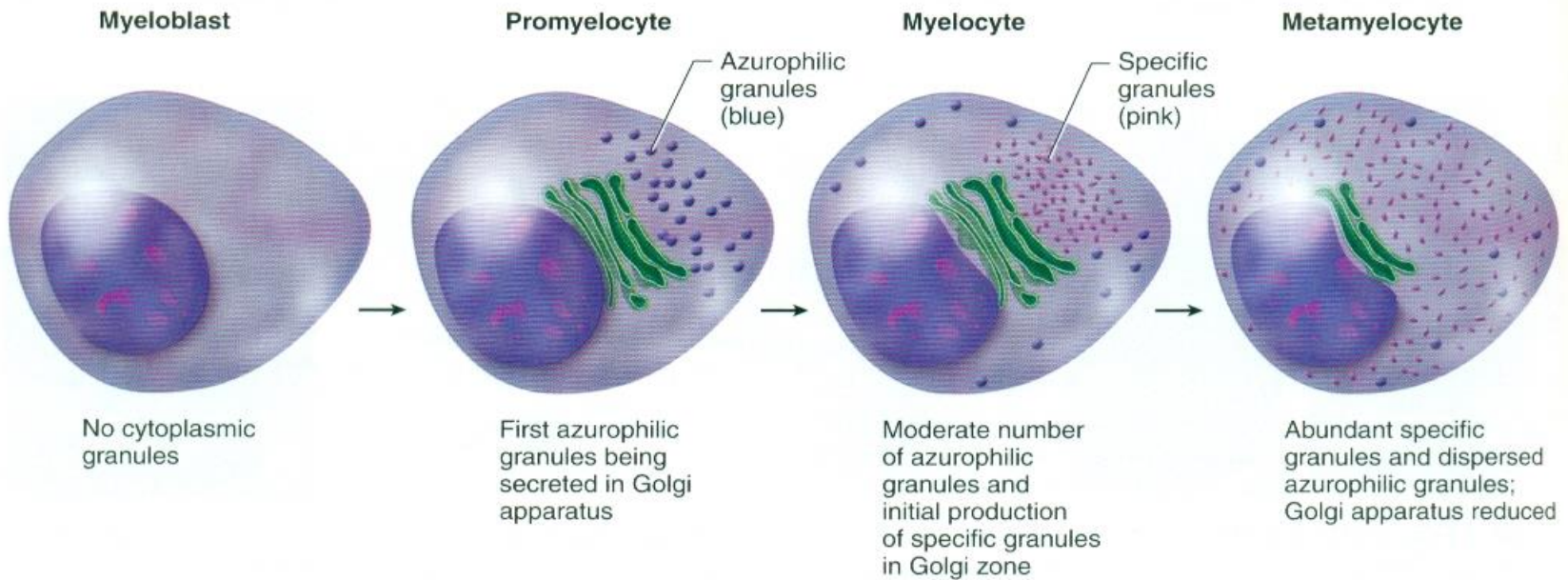
Τα επόμενα στάδια ωρίμανσης χαρακτηρίζονται: (1)από τις αλλαγές στο σχήμα του πυρήνα, (2)από το χρώμα που λαμβάνει το κυτταρόπλασμα εξαιτίας των ειδικών κοκκίων, και (3) σταματούν οι μιτωτικές διαιρέσεις.

- **4.Μεταμυελοκύτταρο**—Νεφροειδής πυρήνας, ελάττωση του αριθμού των αζουρόφιλων κοκκίων.

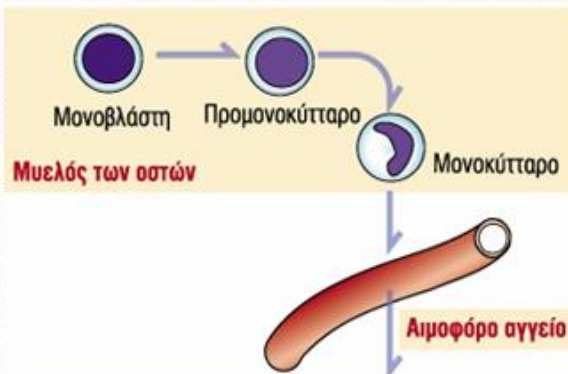


- **(5).Ραβδοπύρηνο** —
Πεταλοειδής πυρήνας. Το φυσιολογικό ποσοστό στο περιφ. αίμα είναι 3-5%.
- Σε βακτηριακές λοιμώξεις αυξάνεται ο αριθμός τους.

Ωρίμανση κοκκιοκυττάρων



Τα μονοκύτταρα αναγνωρίζονται από τον **πυρήνα με εμφανή εντομή**. Το κυτταρόπλασμα εμφανίζει **λυσσώματα**, των οποίων ο αριθμός αυξάνεται, όταν το **μονοκύτταρο μετατρέπεται σε μακροφάγο**. Τα **μονοκύτταρα είναι τα μεγαλύτερα κύτταρα**, που βρίσκονται στο περιφερικό αίμα. Κυκλοφορούν περίπου 14 ώρες και έπειτα μεταναστεύουν στους ιστούς, όπου διαφοροποιούνται σε μια ποικιλία **ιστοειδικών μακροφάγων**.



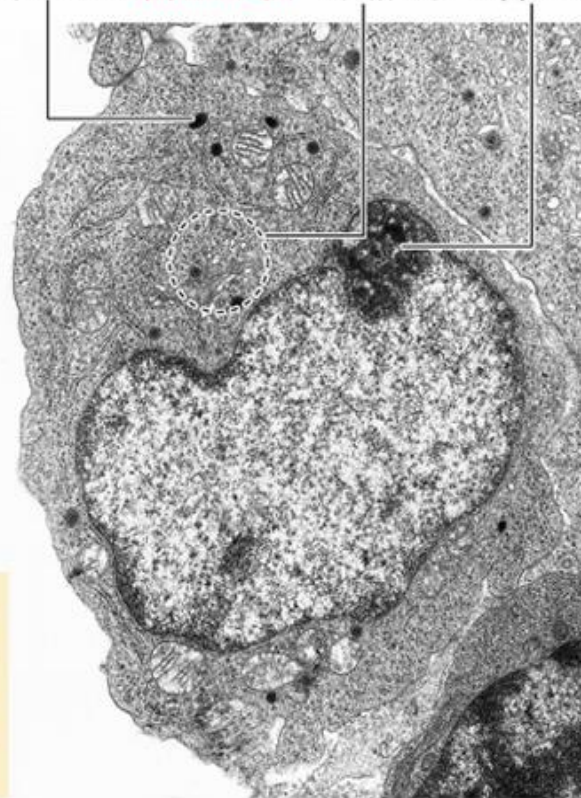
Οστό: Οστεοκλάστη
 Δέρμα: Κύτταρο Langerhans
 Εγκέφαλος: Μικρογλοιακά κύτταρα
 Σπλήνας (ερυθρός πολφός)

Κύτταρο
 Kupffer
 Ήπαρ (56%)

Κυψελιδικό
 μακροφάγο
 Πνεύμονας
 (15%)

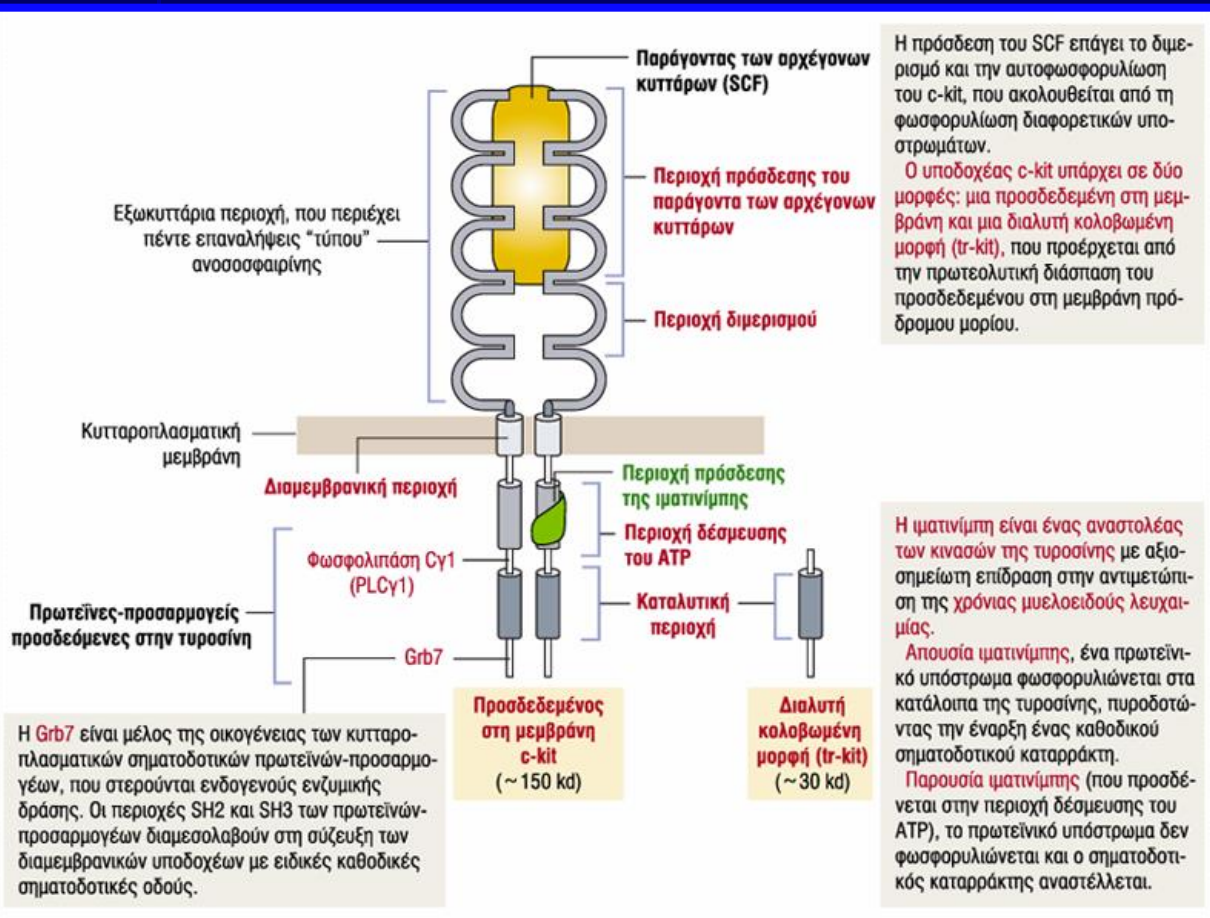
Περιτόναιο (8%)
 Άλλοι ιστοί (21%)

Λυσσώματα σε ένα προμονοκύτταρο Περιοχή Golgi Πυρηνίσκος



Προέλευση και πορεία μονοκυττάρων

Υποδοχέας c-kit



▪ Μετάλλαξη στα γονίδια που κωδικοποιούν τα συστατικά του συμπλόκου του

πρωτοογκογονιδίου c-kit – παράγοντα των αρχέγονων κυττάρων προκαλεί αναιμία και επηρεάζει την ανάπτυξη των μελανοκυττάρων στο δέρμα και την επιβίωση και πολλαπλασιασμό των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων στις γονάδες

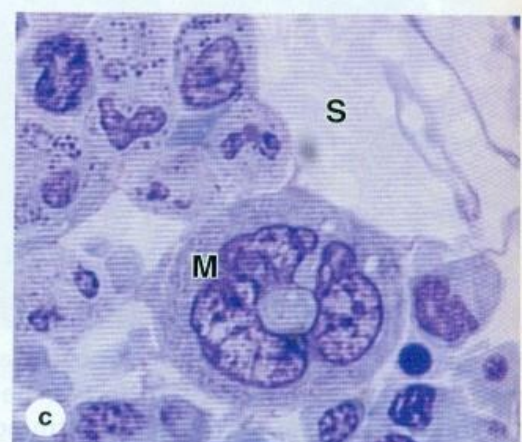
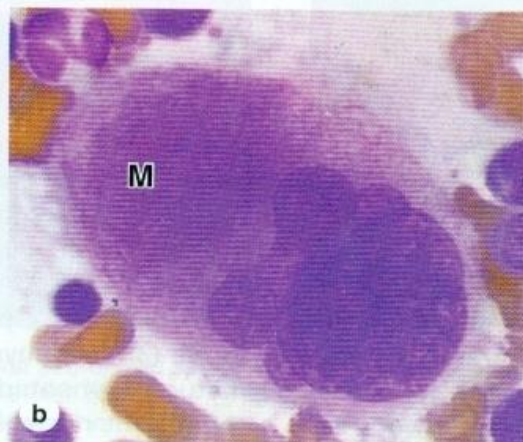
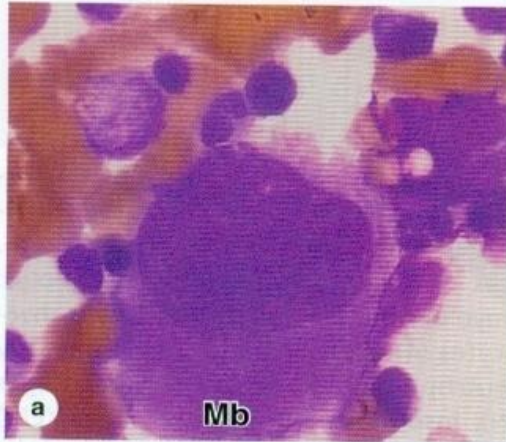
▪ Χρήση του SCF στη θεραπεία κληρονομικών και επίκτητων διαταραχών της αιμοποίησης και στη μεταμόσχευση μυελού των οστών

Ο παράγοντας των αρχέγονων κυττάρων (stem cell factor-SCF) –πρωτεΐνη συνδέτης , παράγεται από εμβρυϊκούς ιστούς και από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών

Ο υποδοχέας c-kit δράση **κινάσης της τυροσίνης**

Ο SCF ενεργοποιεί τα πολυδύναμα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα να ανταποκρίνονται σε άλλες κυτταροκίνες

Μεγακαρυοβλάστη



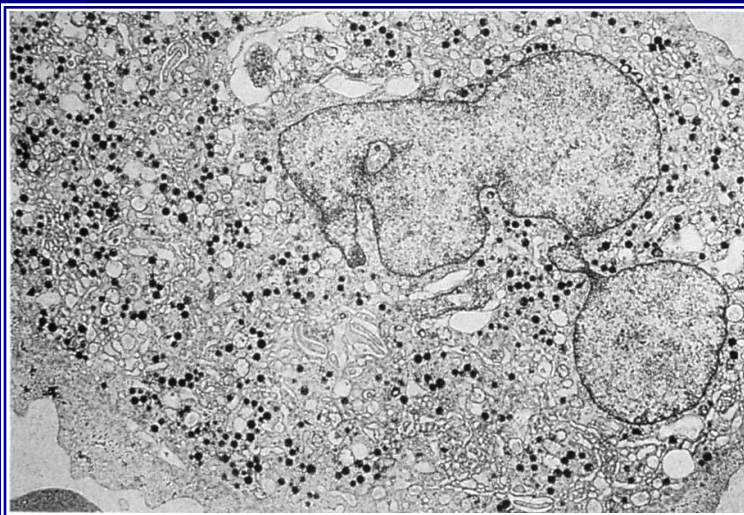
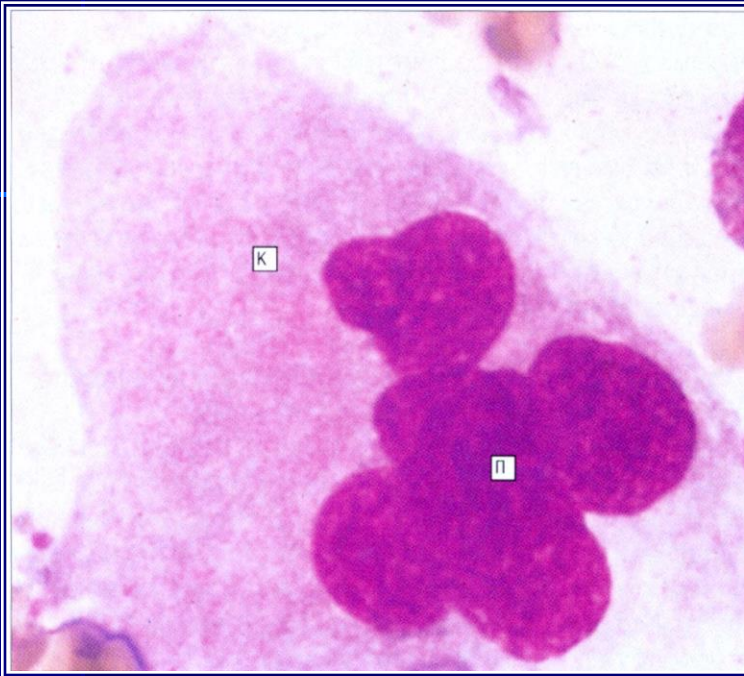
Μεγακαρυοβλάστη

Μεγακαρυοκύτταρο

Μεγακαρυοκύτταρο πλησίον
κολποειδούς

- Προγονική μορφή του μεγακαρυοκυττάρου
- Μεγάλο κύτταρο με μεγάλο ωοειδή ή νεφροειδή πολυπλοειδικό πυρήνα.
- Έντονα βασεόφιλο και ομοιογενές κυτταρόπλασμα.
- Θρομβοποιητίνη – αύξηση της πλοειδίας από 8n έως 64n

Μεγακαρυοκύτταρο

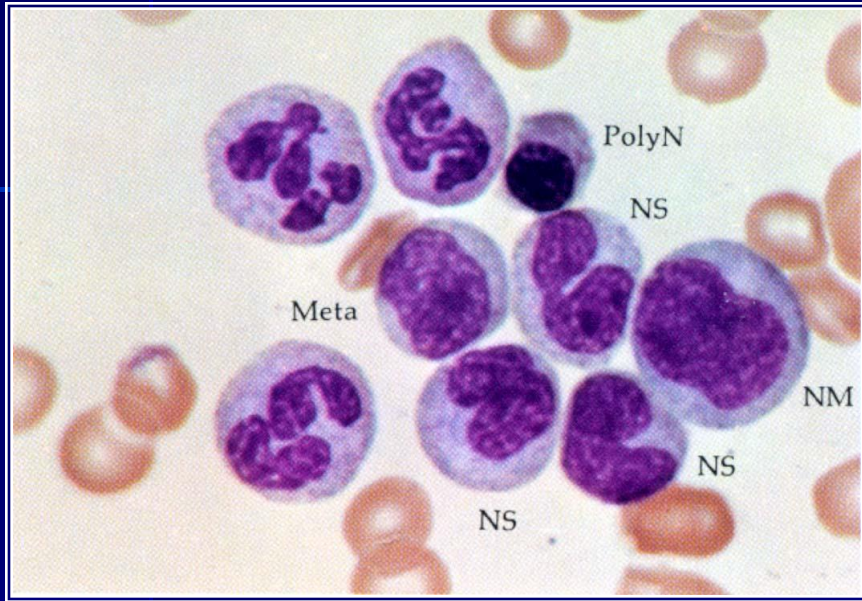


- Γιγαντιαίο πολυπλοειδές κύτταρο (35-100μm διάμετρος) με ακανόνιστο λοβιώδη πυρήνα.
- Η κυτταροπλασματική ωρίμανση περιλαμβάνει τη δημιουργία κοκκίων και κυστιδίων από τη συσκευή Golgi και του **περιχαρακωμένου μεμβρανικού συστήματος (ΠΜΣ) (δίκτυο διαχωριστικών μεμβρανών)**
- Το ΠΜΣ οριοθετεί περιοχές του κυτταροπλάσματος (προαιμοπετάλια) που θα αποκοπούν ως αιμοπετάλια
- Σταδιακή απώλεια ελεύθερων ριβοσωμάτων και αδρού ενδοπλασματικού δικτύου
- Κατά την απόσπαση των αιμοπεταλίων ο **πυρήνας και η περιπυρηνική ζώνη** παραμένουν στο μυελό των οστών και απομακρύνονται από τα μακροφάγα.
- Η διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων είναι 10 ημέρες.

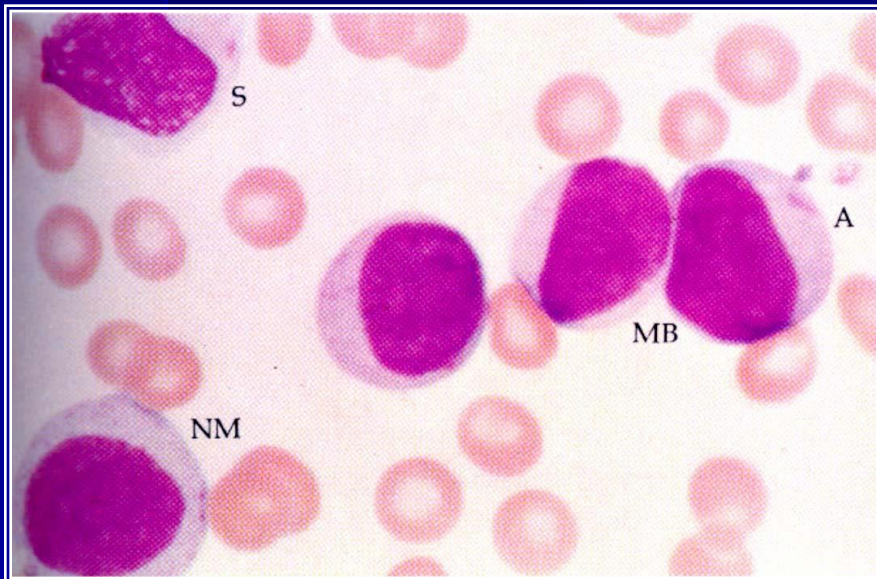
Λευχαιμία

- Κακοήθης διαταραχή
- Υπέρμετρος πολλαπλασιασμός κακοήθων κλώνων πρόδρομων μορφών των λευκοκυττάρων στο μυελό των οστών και απελευθέρωσή τους στο περιφερικό αίμα
- Ταξινόμηση ανάλογα με την προσβληθείσα κυτταρική σειρά (όπως κοκκιοκυτταρική, μονοκυτταρική, λεμφοκυτταρική) και το βαθμό της κακοήθειας. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αναιμία και είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις.

Λευχαιμία



- Στη **χρόνια λευχαιμία** πολλαπλασιασμός των μερικώς ή πλήρως διαφοροποιημένων λευκοκυττάρων, π. χ. στην κοκκιοκυτταρική λευχαιμία παρουσία μυελοκυττάρων, μεταμυελοκυττάρων, ραβδοπύρηνων και ουδετερόφιλων.

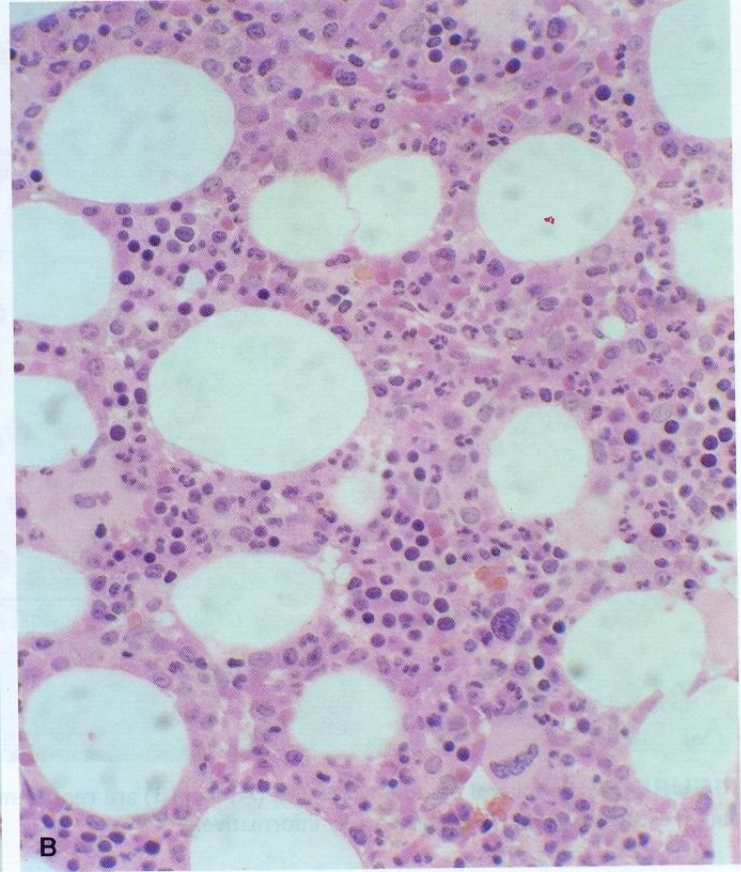
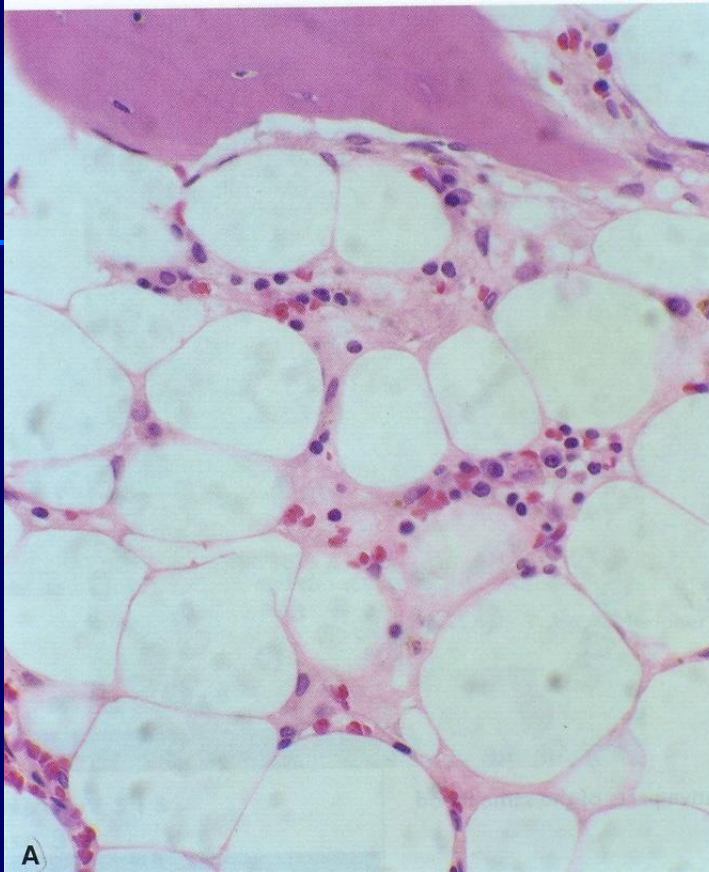


- Στην **οξεία λευχαιμία** πολλαπλασιασμός αποκλειστικά της αδιαφοροποίητης προγονικής σειράς, π. χ. οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία -λεμφοβλάστες, οξεία κοκκιοκυτταρική λευχαιμία-μυελοβλάστες.

Κλινική περίπτωση

Απλαστική αναιμία

- Ασθενής 18 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο με εκχυμώσεις, αιματουρία και οι αιματολογικές εξετάσεις έδειξαν αιματοκρίτη 23%, αριθμό λευκοκυττάρων $0.5 \times 10^9/L$, με 4% ουδετερόφιλα, 2% ηωσινόφιλα, και 94% λεμφοκύτταρα. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων $15 \times 10^9/L$.
- Σχεδόν παντελής έλλειψη προβαθμίδων ερυθροκυττάρων, κοκκιοκυττάρων αιμοπεταλίων στο μυελό και αντικατάσταση του μυελικού ιστού από λίπος. Παρουσία λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων στις μυελικές νησίδες



A: Μυελός των οστών ασθενούς με απλαστική αναιμία

B. Φυσιολογικός μυελός των οστών

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

- Με βάση την προέλευση των υγιών προγονικών προβαθμίδων η μεταμόσχευση αποκαλείται:
 1. **Αλλογονική ή ετερόλογη** (εάν έχουν ληφθεί από άλλο άτομο)
 2. **Αυτόλογη** (εάν έχουν ληφθεί από το ίδιο άτομο στο οποίο θα επανενεθούν)
- Λήψη προγονικών κυττάρων με λευκαφαίρεση από το περιφερικό αίμα μετά τη χορήγηση αυξητικού αιμοποιητικού παράγοντα. Η αναλογία CD34+ κυττάρων κυμαίνεται στο περιφερικό αίμα σε 1% -μετά τη χορήγηση του αυξητικού παράγοντα σε 3%-8%
- Χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων για τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου και ενδοφλέβια έγχυση των ληφθέντων προγονικών προβαθμίδων
- **Ομφάλιος λώρος**-περιέχει αίμα πλούσιο σε προγονικές αιμοποιητικές προβαθμίδες (δημιουργία τραπεζών κυττάρων ομφάλιου λώρου)

Βήμα βήμα η πρώτη επιτυχημένη γονιδιακή θεραπεία για τη β-θαλασσαιμία



Εφαρμόστηκε από το Γάλλο γιατρό Philippe Leboulch