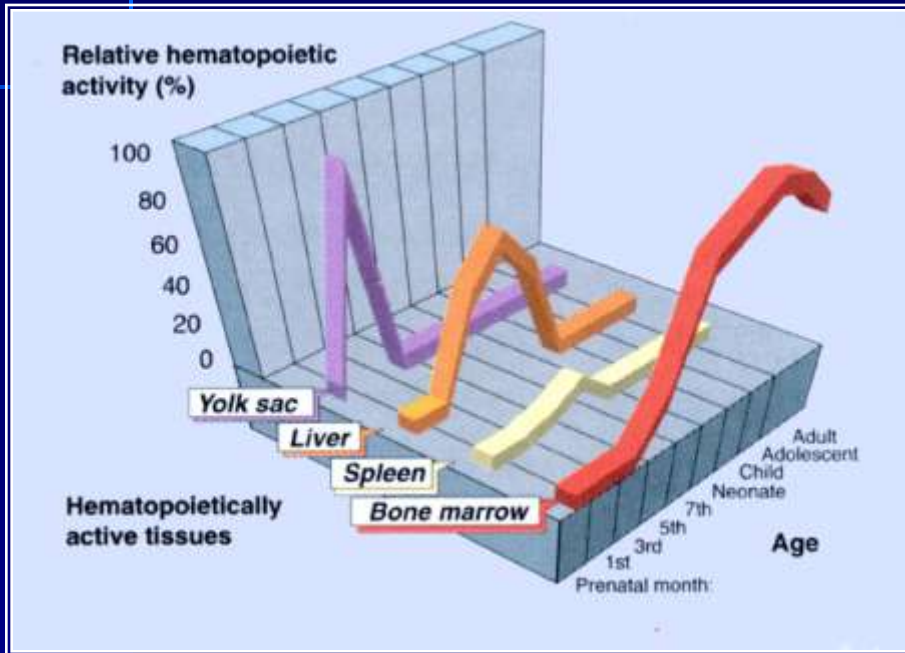


Αιμοποίηση

Μ. Κουλούκουσα
Αν. Καθηγήτρια

emed.med.uoa.gr

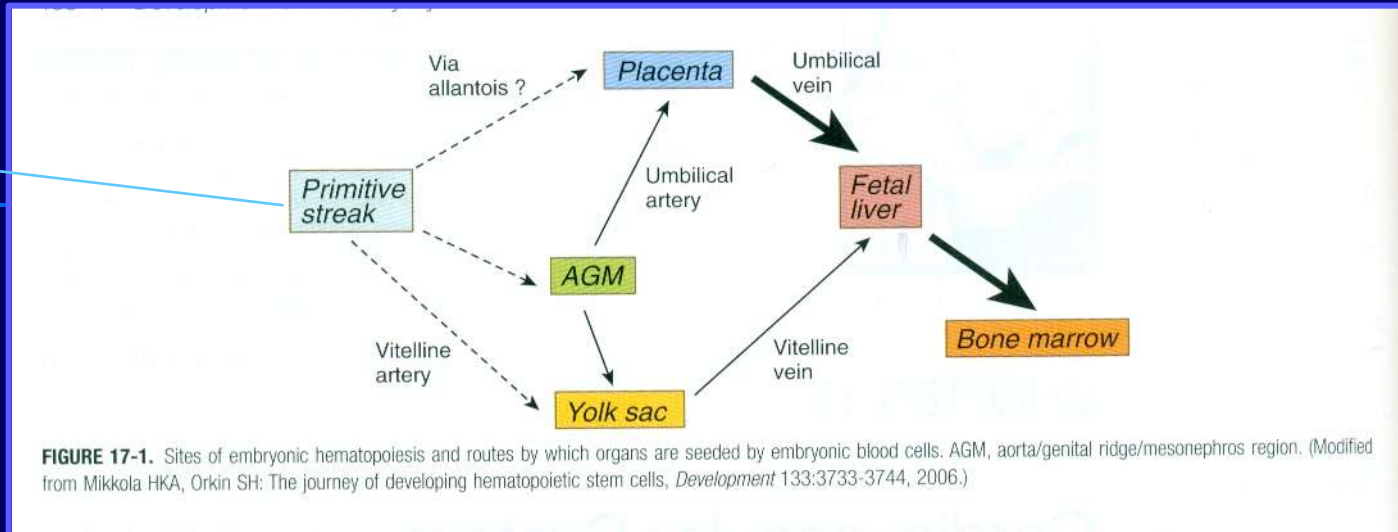
Αιμοποίηση



• 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.

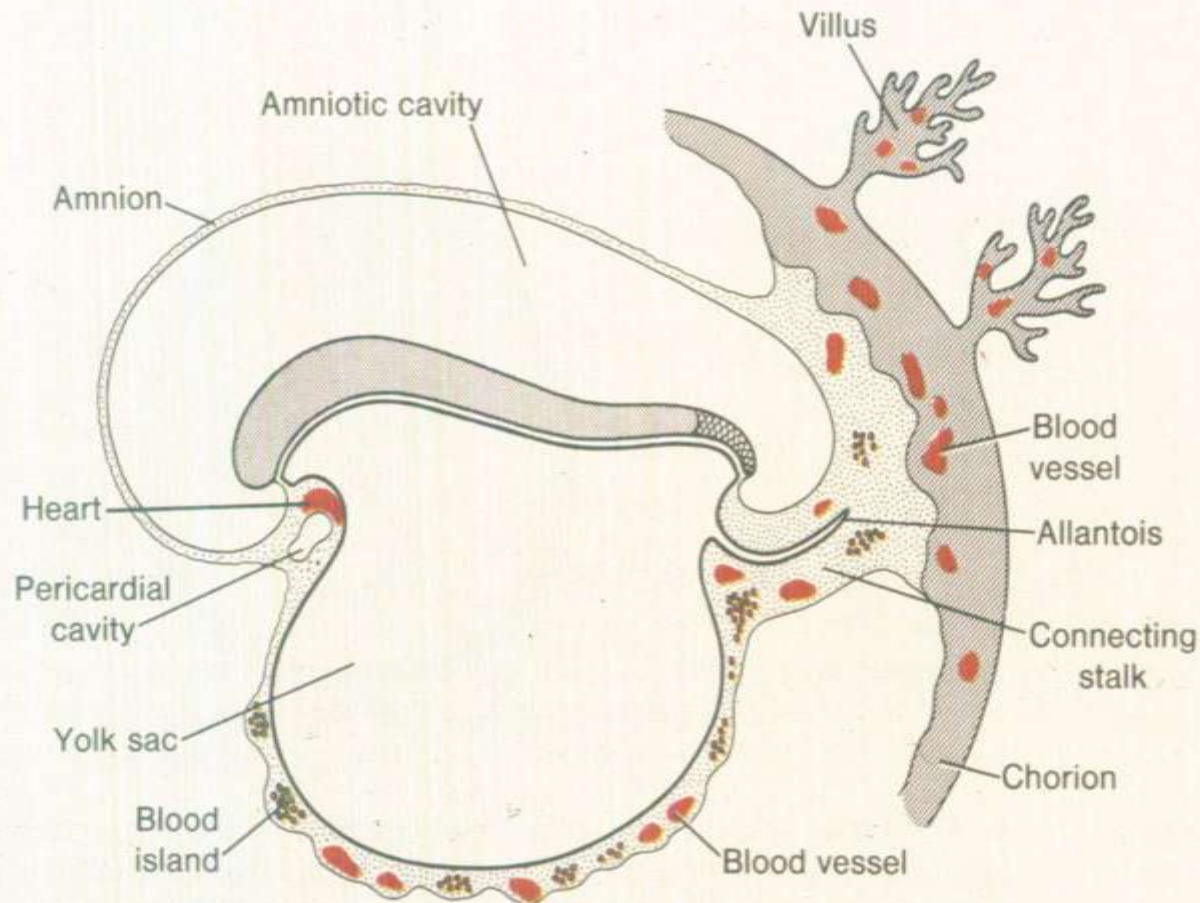
Πρώιμη εμβρυϊκή αιμοποίηση



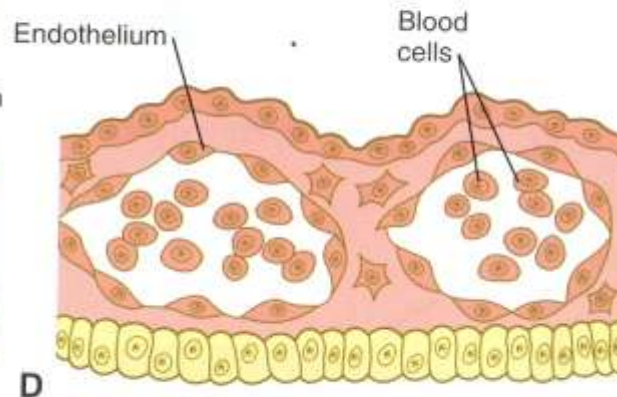
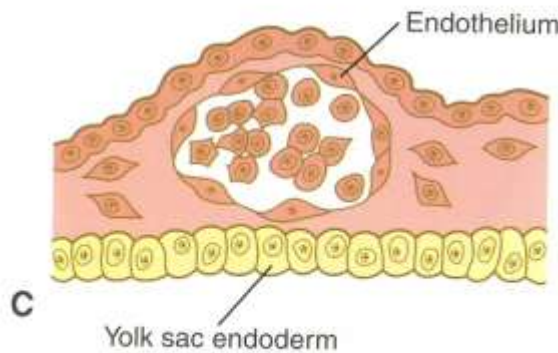
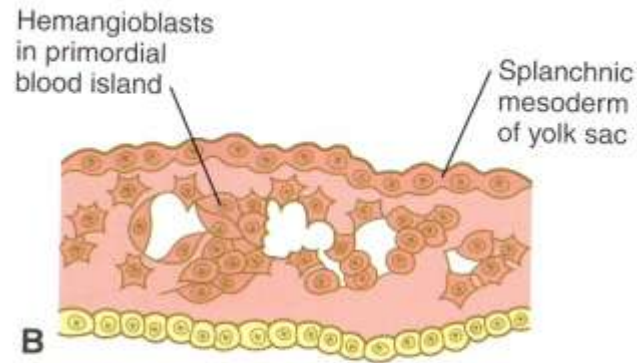
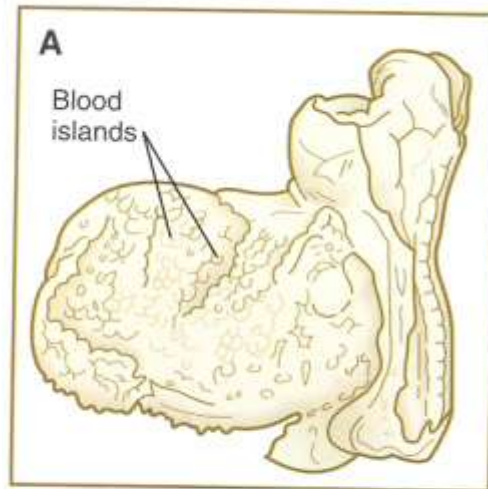
Αρχική
ταινία

- 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) → σπλαγγνικό μεσόδερμα στην περιοχή σχηματισμού της ραχιαίας αορτής, των αρχέγονων γονάδων και του μεσонеφρικού ιστού
- Τα αγγειο-αιμοποιητικά (αιμαγγειοβλάστη) κύτταρα δίνουν γένεση σε αρχέγονα πολυδύναμα μητρικά **αιμοποιητικά κύτταρα (HSCs, hematopoietic stem cells)** και σε **ενδοθηλιακά κύτταρα** στο εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα του λεκιθικού ασκού
- Η μετατόπιση της αιμοποίησης από το ήπαρ στο 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 προσωμικό έμβρυο 19 ημερών



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



Σπλαγγικό
μεσόδεμα
λεκιθικού
ασκού

Ενδόδεμα λεκιθικού ασκού

A. Αιμοποιητικά νησίδια στο λεκιθικό ασκό

B. Αιμοκυτοβλάστες στα αρχέγονα αιμοποιητικά νησίδια

Επαναδιαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε αιμοποιητικά κύτταρα

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

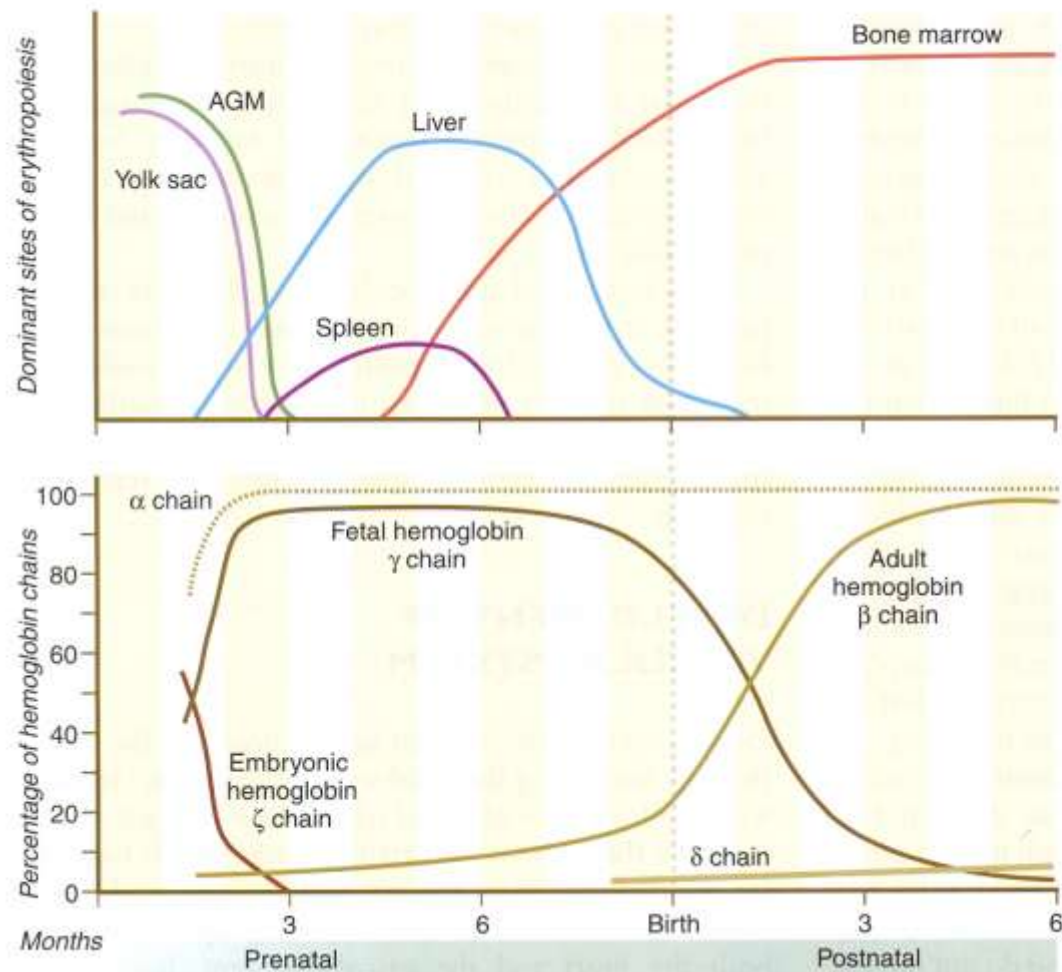
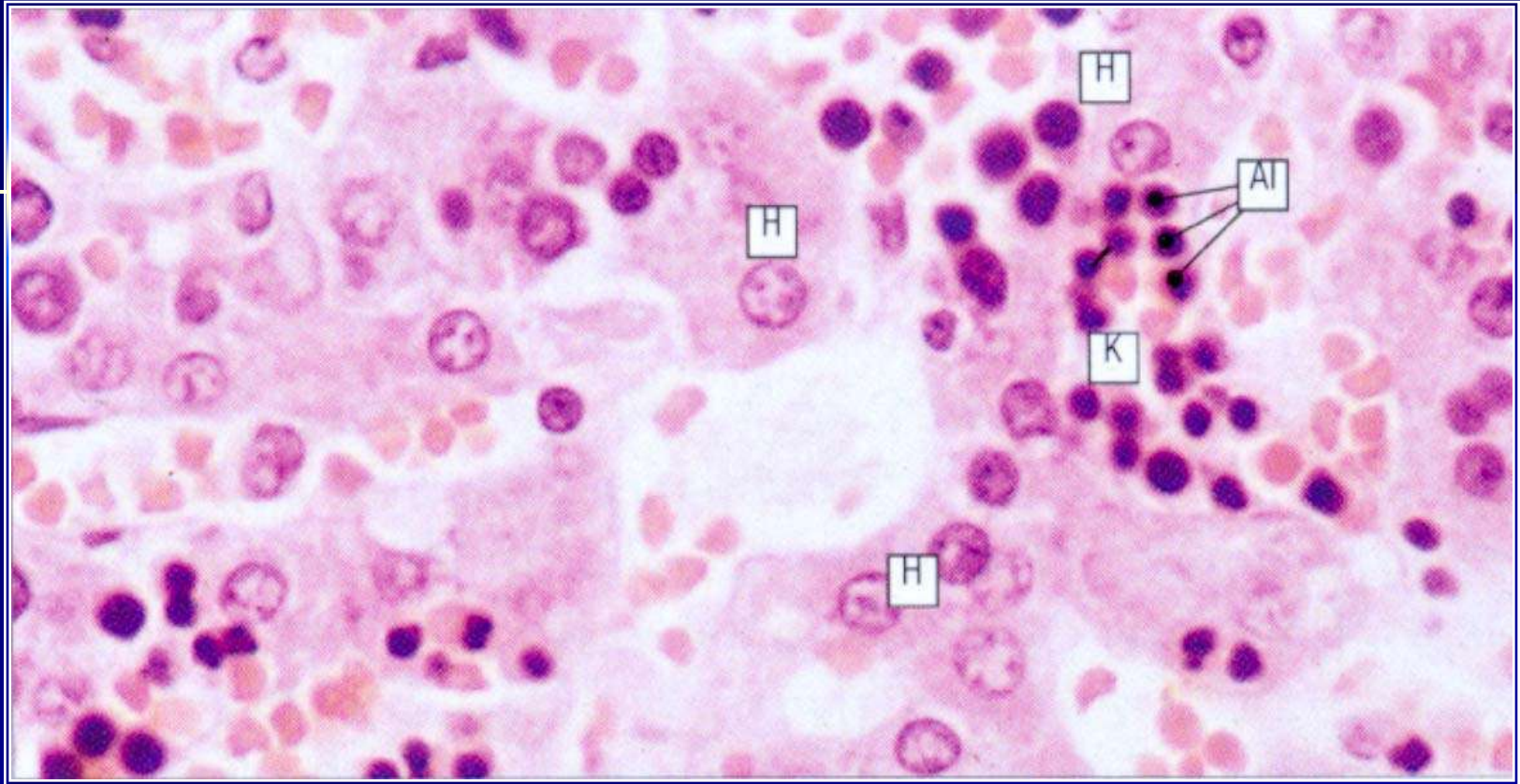


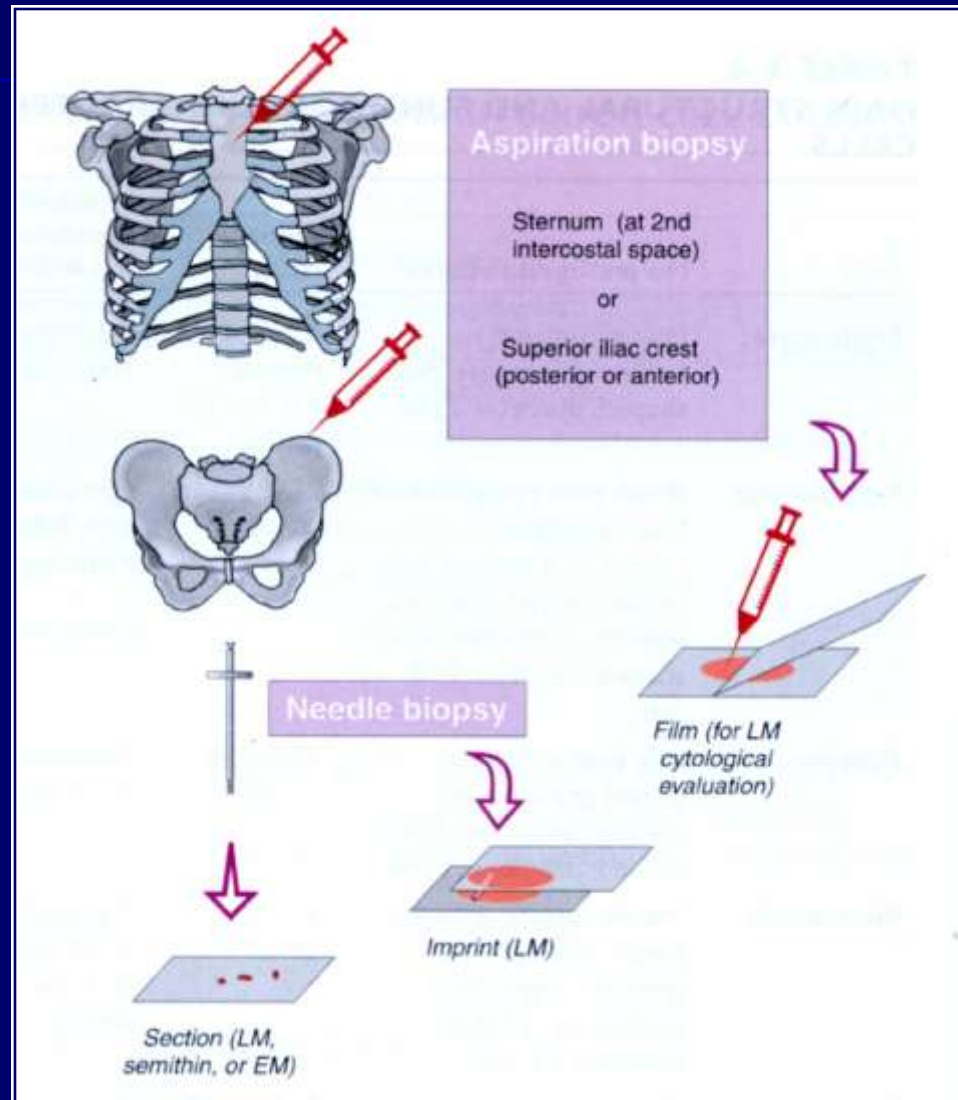
FIGURE 17-1 Sites of hematopoiesis (above) and phases of hemoglobin synthesis (below) in the human embryo. The upper graph highlights the relative importance of the various sites of hematopoiesis. The lower graph shows the percentages of the various hemoglobin polypeptide chains present in the blood at any given time. The α chain is treated separately from the others. AGM, aorta, genital ridge, mesonephros region. (Based on Carlson B. Patten's *foundations of embryology*, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill).

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)**

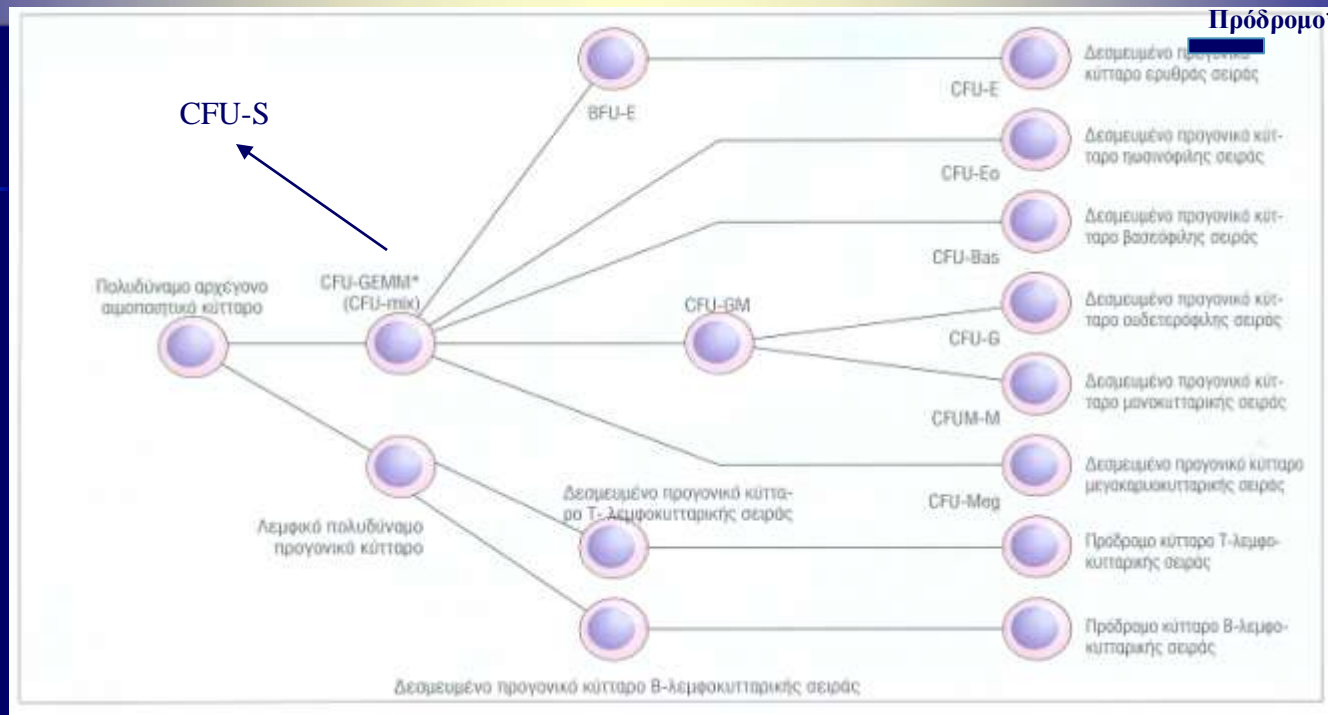
Κυτταρολογική και μορφολογική εξέταση του μυελού των οστών



Μυελός των οστών-Αιμοποίηση

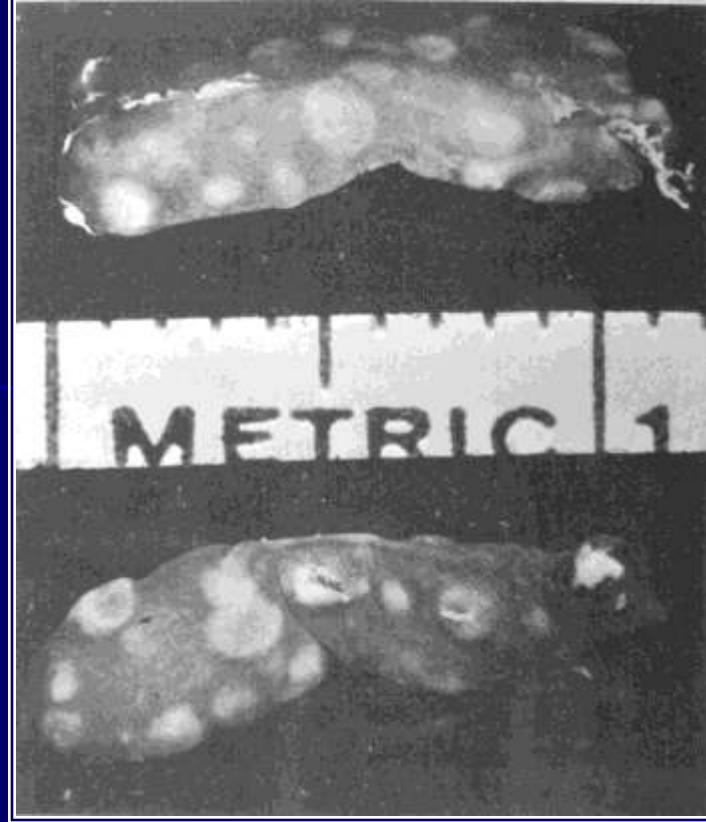
- Το μυελικό όργανο αποτελείται από ένα τρισδιάστατο πλέγμα από ινίδια, αγγεία και κύτταρα, που συγκρατούνται μεταξύ τους με μια άμορφη πρωτεϊνούχα ουσία (εξωκυττάρια θεμέλια ουσία) και σχηματίζουν βροχίδες, τις αιμοποιητικές φωλεές (niches) ή “εσοχές” στις οποίες πολλαπλασιάζονται, διαφοροποιούνται και ωριμάζουν τα προγονικά κύτταρα των αιμοποιητικών κυττάρων
- Η αιμοποιητική “φωλεά” αποτελεί το μικροπεριβάλλον που περιβάλλει τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα. Δηλαδή αποτελεί τη συνισταμένη όλων των παραγόντων, κυτταρικών και μοριακών, που διαντιδρούν και ρυθμίζουν τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα
- Ρύθμιση της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και της ωρίμανσης των αρχέγονων κυττάρων στο μυελό από ένα σύνολο παραγόντων που δρουν προαγωγικά και ονομάζονται αυξητικοί παράγοντες (ειδικοί αυξητικοί παράγοντες και ιντερλευκίνες)
- Άλλοι παράγοντες έχουν ανασταλτική δράση, αναστολείς της αιμοποίησης (ιντερφερόνες, παράγοντες νέκρωσης των όγκων και άλλα βιομόρια)
- Τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα έχουν την ικανότητα της αυτοανανέωσης, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης και τελικά μέσω πολλών σταδίων καταλήγουν στην παραγωγή των ώριμων κυττάρων του αίματος

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



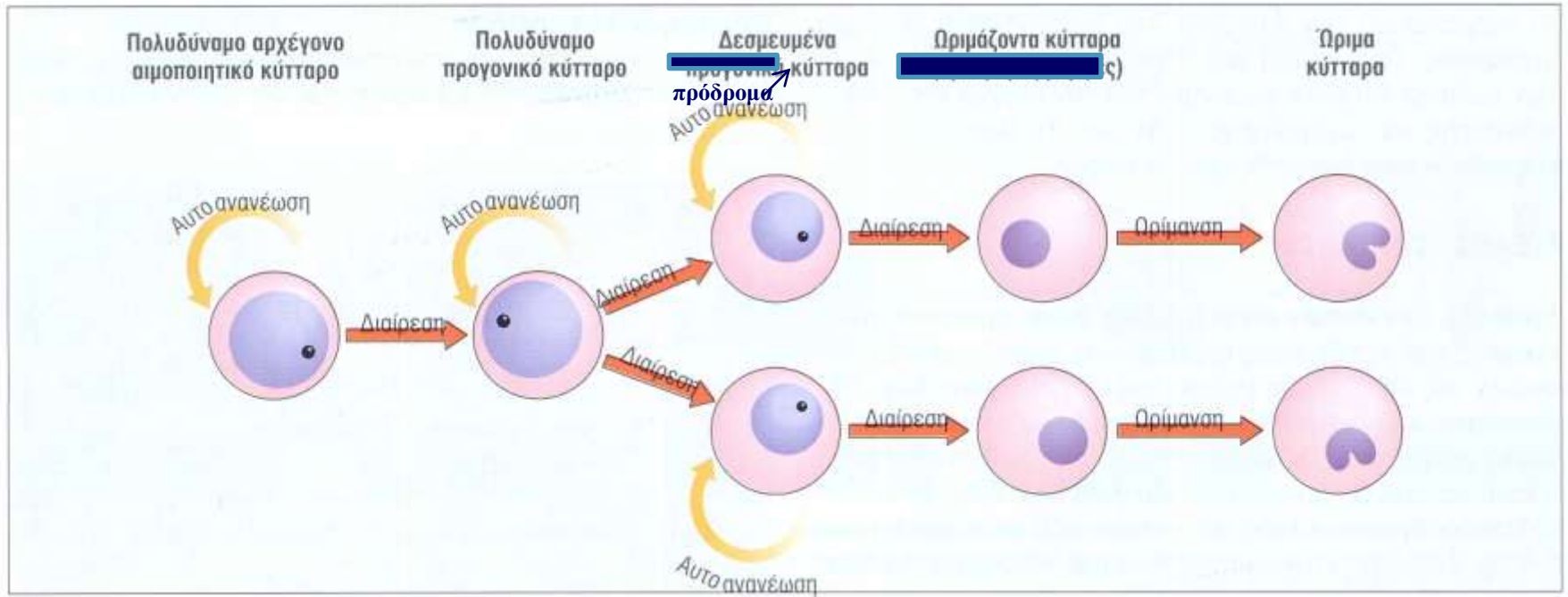
Πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα → πλησιέστεροι απόγονοι της αιμοκυτοβλάστης

- 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)

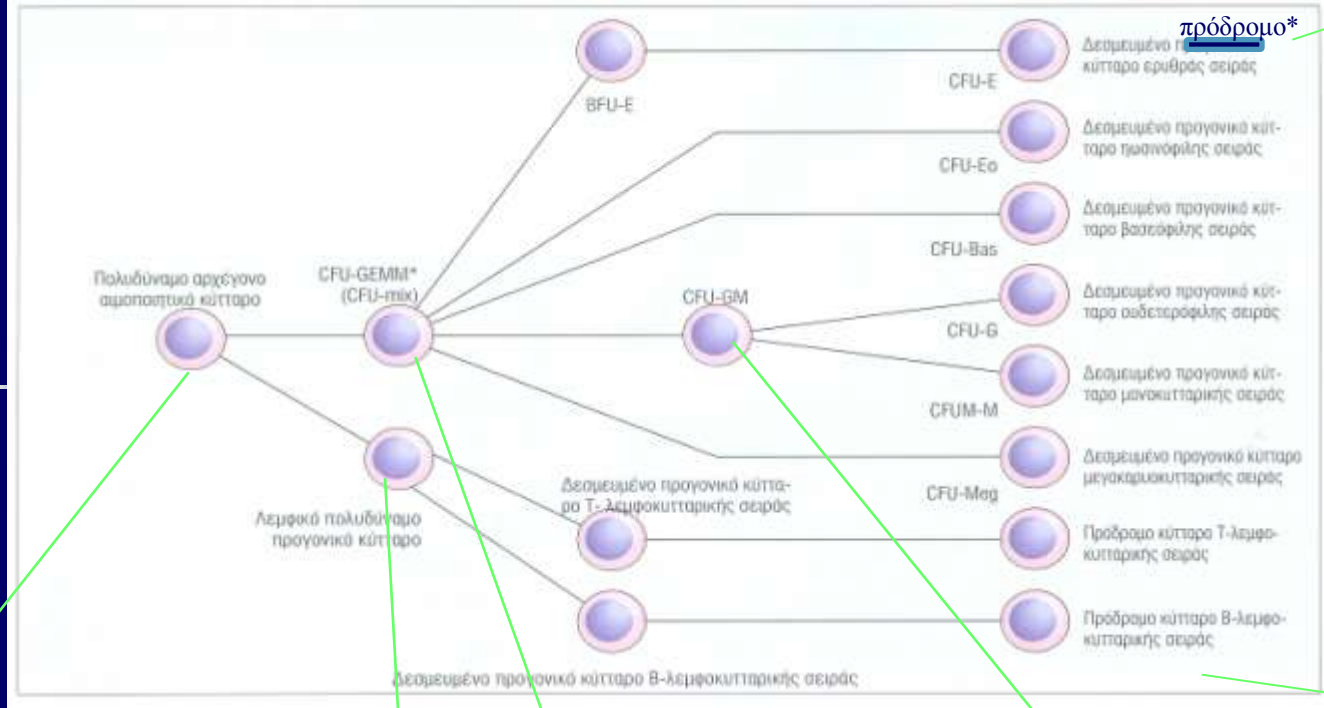


- **1961, Till and McCulloch**—πολυδύναμα αρχέγονα μυελικά κύτταρα όταν μεταμοσχευτούν (μετάγγιση) στο μυελό των οστών ομοιογονιδιακού πειραματοζώου που είχε προηγουμένως ακτινοβοληθεί με θανατηφόρες δόσεις, είναι ικανά μετά από 7-14 ημέρες να εγκαταστήσουν οζίδια αιμοποιητικής ανάπτυξης στο σπλήνα τους 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%)



*Πρόδρομο
αντί για
προγονικό

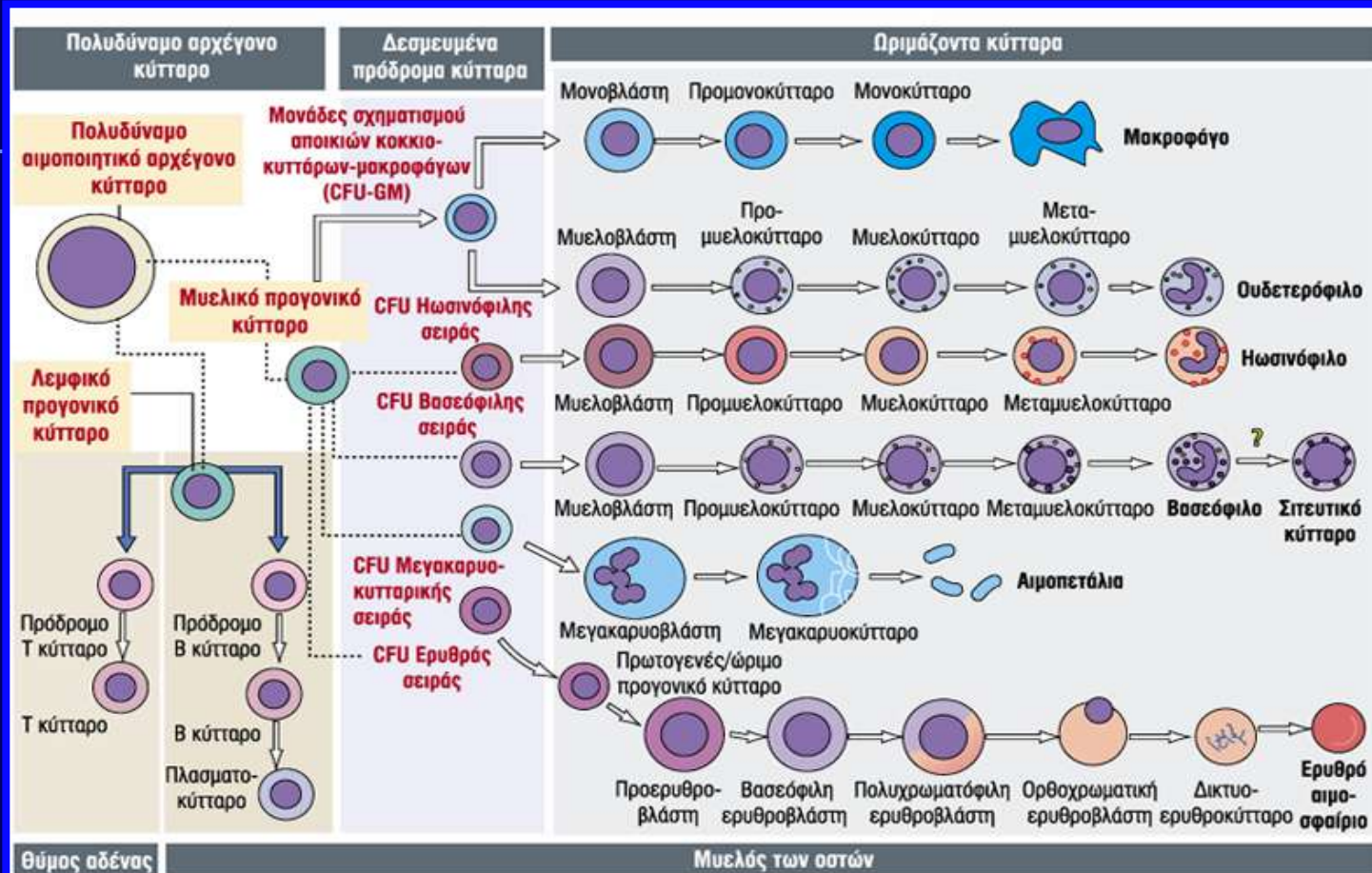
Πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα
 Αυτοανανέωση,
 CD34- (PHSC , pluripotential hemopoietic stem cell)

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,

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

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

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-**

θρός σειράς), των αιμοπεταλίων (**CFUs μεγακαρουκυτταρικής σειράς**), των βασεόφιλων (**CFUs βασεόφιλης σειράς**) και των ηωσινόφιλων (**CFUs ηωσινόφιλης 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.

■ Τα πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα δεν αναγνωρίζονται μορφολογικά

- Φέρουν τον **c-kit υποδοχέα**, CD34⁻ και CD34⁺
- 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 εποίκισμό ολόκληρου του μυελού των οστών
- Οι CD³⁴⁺ πληθυσμοί των δεσμευμένων προγονικών κυττάρων που περιέχουν και CD³⁴⁻ πολυδύναμα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα χρησιμοποιούνται στις μεταμοσχεύσεις

■ Αναγνώριση από ειδικούς δείκτες της κυτταρικής επιφάνειας

- **c-kit**, Thv- 1



- Ποια είναι η αίρεση:

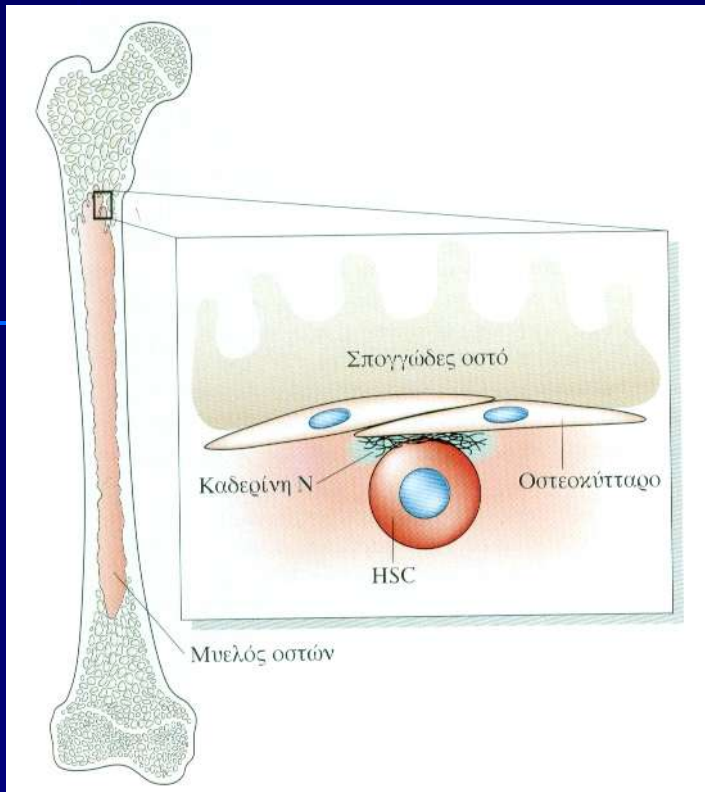
Τα αρχέγονα κύτταρα ενός ιστού, όπως του αιμοποιητικού, μπορούν να υιοθετήσουν μια εναλλακτική πορεία σε ένα καινούργιο περιβάλλον, επιδεικνύοντας σημαντική ευπλαστικότητα (πλαστικότητα) (plasticity) δηλ. ικανότητα επαναπρογραμματισμού και διαφοροποίησης και σε άλλους κυτταρικούς τύπους και πολυδυναμικότητα. Με βάση την αίρεση αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μπορούν να δώσουν γένεση σε μυϊκό και καρδιακό ιστό, εγκέφαλο, ήπαρ, δέρμα, γαστρεντερικό και νεφρούς

Αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα

- Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα είναι πανταχού παρόντα και η διαφοροποίησή τους προς αιμοποιητικές σειρές οφείλεται στο ιδιαίτερο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, ή
- Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα αποτελούν υποπληθυσμό δεξαμενής αρχέγονων κυττάρων που βρίσκονται παντού, μπορούν να διαφοροποιηθούν σε διάφορους ιστικούς τύπους και πιθανόν σχετίζονται με τα εμβρυϊκά αρχέγονα κύτταρα.

Αιμοποιητικό μικροπεριβάλλον (stem cell niche)

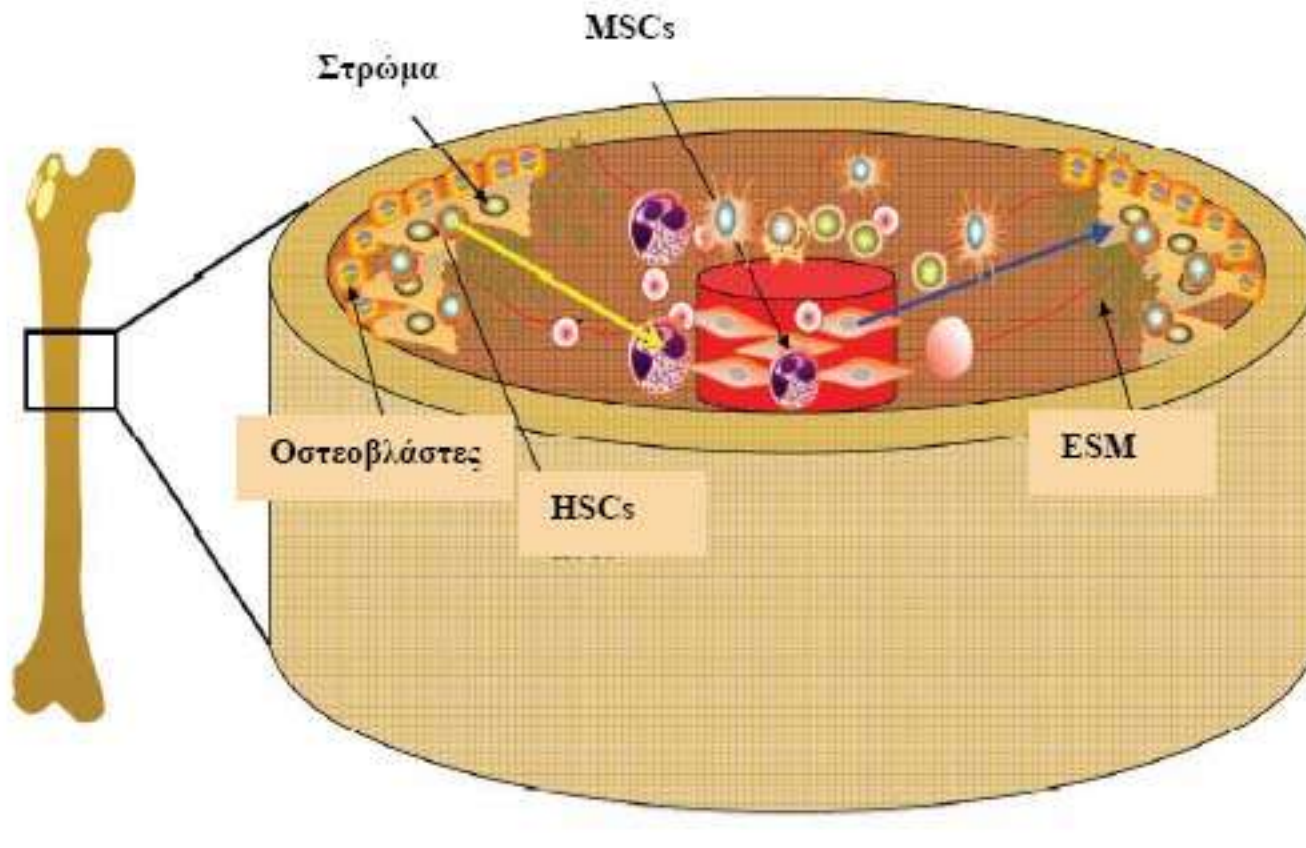
- Το στρώμα του μυελού δημιουργεί μια κατάλληλη περιοχή [φωλεά ή εσοχή (niche)] για την ανάπτυξη των αρχέγονων κυττάρων. Κάθε τέτοια περιοχή ελέγχει ένα και μόνο αρχέγονο κύτταρο
- Ιστολογικό στηρικτικό υπόστρωμα του μυελικού οργάνου που συγκρατεί τις αιμοποιητικές προβαθμίδες
- Επάγει και προάγει τον 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 2,6kg, 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.
- Τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα προσδένονται στα οστεοκύτταρα μέσω N-καδερίνης.
- Θεραπείες που αυξάνουν τον αριθμό των οστεοβλαστών, όπως η ρυθμιστική μείωση του **υποδοχέα BMP 1 A** ή η χορήγηση **παραθυρεοειδούς ορμόνης**, αυξάνουν τον αριθμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Η **οστεοποντίνη** (γλυκοπρωτεΐνη) των οστεοβλαστών **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**

The image contains several diagrams and text blocks:

- Top Micrograph:** A scanning electron micrograph showing the internal structure of bone marrow. Labels include:
 - Αναπτυσσόμενα κύτταρα του αίματος (Developing blood cells)
 - Φλεβικά κολποειδή του μυελού των οστών (Venous sinusoids of the bone marrow)
 - Όργανα κύτταρα του αίματος που εκρέχονται στο φλεβικά κολποειδή (Organic cells of the blood that are excreted into the venous sinusoids)
 - Επένδυση ενδοθηλιακών κυττάρων (Endothelial cell lining)
- Bottom Left Micrograph:** A light micrograph showing a cross-section of bone marrow. Labels include:
 - Φλεβικά κολποειδή του μυελού των οστών (Venous sinusoids of the bone marrow)
 - Στρωματικό κύτταρο (Stromal cell)
 - Επένδυση ενδοθηλιακών κυττάρων (Endothelial cell lining)
 - Οστεοβλάστη (Osteoblast)
- Bottom Right Schematic Diagram:** A diagram of the vascular system of the bone marrow. Labels include:
 - Επιφανειακές αρτηρίες (Superficial arteries)
 - Μεσοφασικές αρτηρίες (Intermediate arteries)
 - Κοιλύματα του μυελού των οστών (Marrow cavities)
 - Τροφοφόρος αρτηρία (Trophic artery)
 - Τροφοφόρος φλέβα (Trophic vein)
 - Φλοιώδη τριχοειδή (Cortical capillaries)
 - Κεντρική επιμήκης φλέβα (Central longitudinal vein)
 - Αυθητική (επιφυσιακή) γραμμή (Epiphyseal (epiphyseal) line)
 - Κεντρική επιμήκης αρτηρία (Central longitudinal artery)
 - Περιοστικό πλέγμα (Periosteal plexus)
 - Τριχοειδικό πλέγμα του μυελού των οστών (Capillary plexus of the bone marrow)
 - Φλεβικά κολποειδή του μυελού των οστών (Venous sinusoids of the bone marrow)

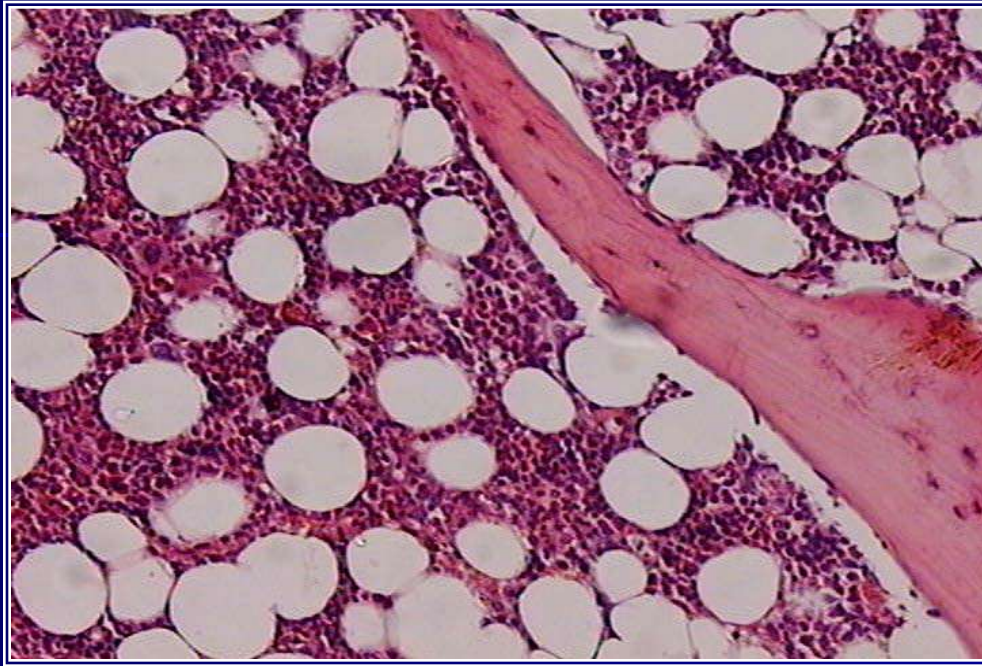
Text at the bottom left:

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 κλειδες, στους σπονδυλούς, 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 διατρέπώντας το οστέο περίβλημα. Η **τροφοφόρος αρτηρία** εισέρχεται στο μέσο τμήμα της διάφυσης του μακρού οστού και διακλαδίζεται στην

Text at the bottom right:

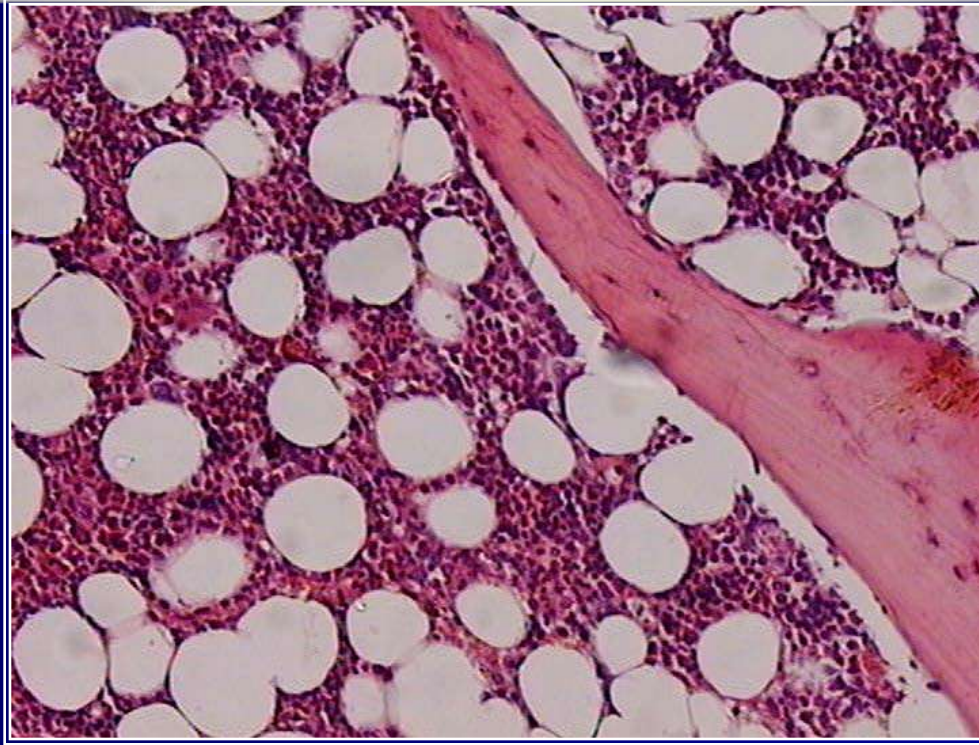
κεντρική επιμήκη αρτηρία, από την οποία εκφύεται το **μυελικό τριχοειδικό πλέγμα**. Το τελευταίο συνεχεται με τους μυελικά φλεβικά κολποειδή και αναστομώνεται με τα φλοιώδη τριχοειδή. Τα φλοιώδη και τα μυελικά τριχοειδή εκτείνονται στο εσωτερικό των οσλήνων του Volkman και των αβερσειων οσλήνων. Τα φλεβικά 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)
- ΕΟ αποτελείται: από θεμέλια ουσία όπως ινονεκτίνη, αιμονεκτίνη, λαμινίνη, πρωτεογλυκάνες (π.χ. θειϊκή χονδροϊτίνη, θειϊκή ηπαράνη, υαλουρονικό οξύ) και ίνες όπως κολλαγόνες ίνες, δικτυωτές ίνες

Μυελός των οστών



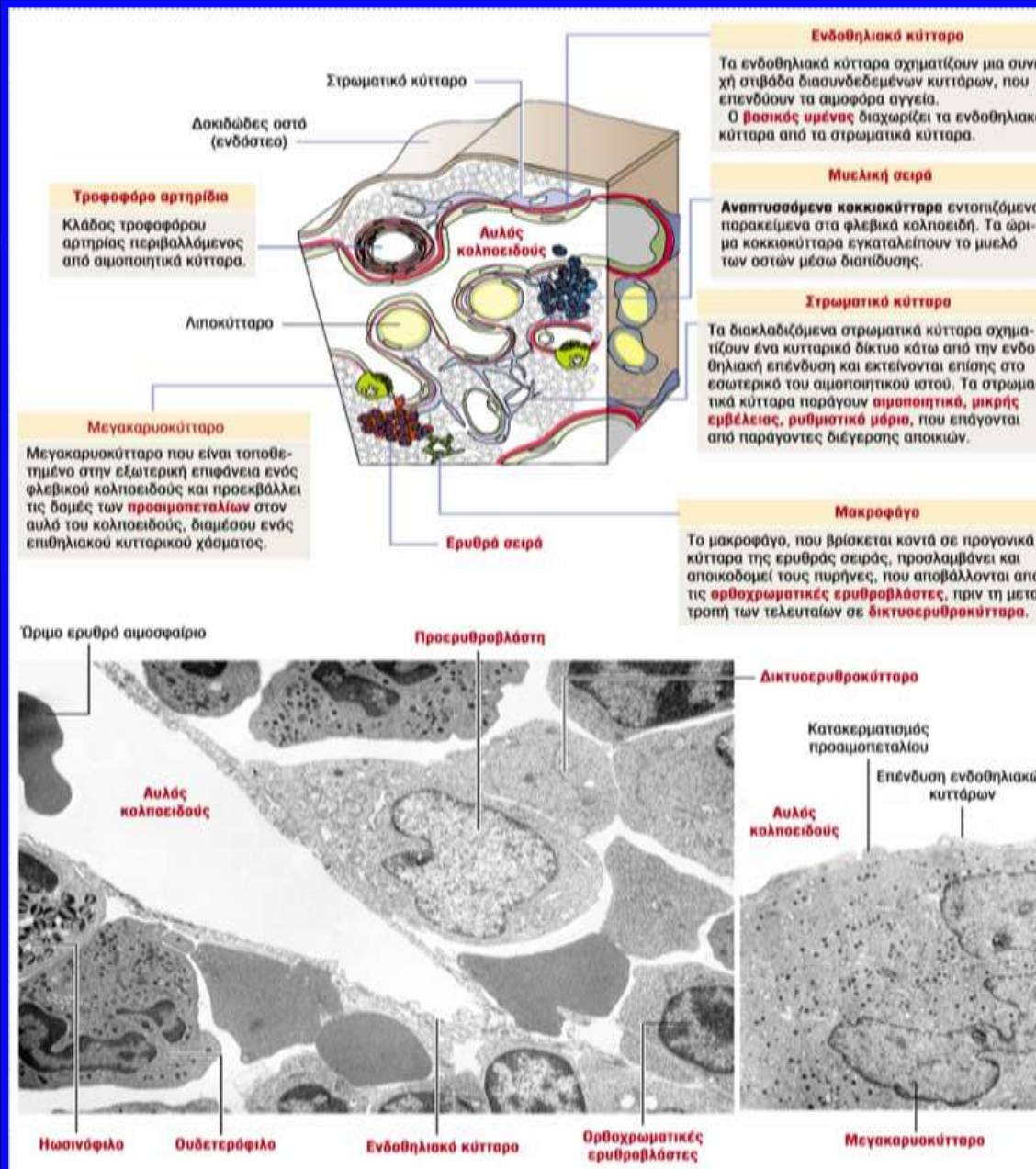
- **Αιμοποιητικές χορδές**- αποτελούνται από συναφή κύτταρα του αίματος, που βρίσκονται στη διαδικασία της ανάπτυξης, μεταξύ των διακλαδιζόμενων και αναστομούμενων φλεβικών κολποειδών.
- Παρουσία ακίνητων μακροφάγων για την απομάκρυνση των γερασμένων και ελαττωματικών κυττάρων του αίματος και του πυρήνα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

Φλεβικά κολλοειδή



- 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 κολλοειδικό ενδοθήλιο πριν την απελευθέρωσή τους στην κυκλοφορία. Εμποδίζουν τη μετανάστευση των ανώριμων αιμοποιητικών κυττάρων
- Απουσία λεμφικών αγγείων.

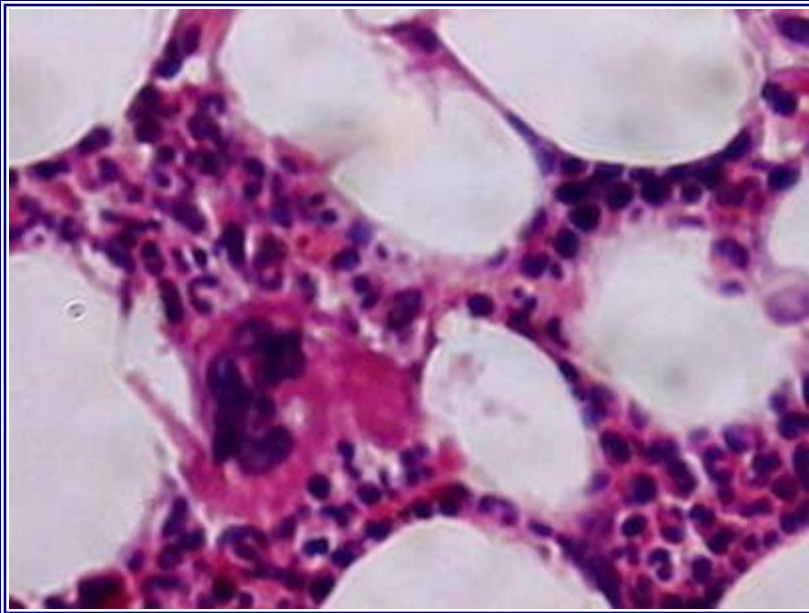
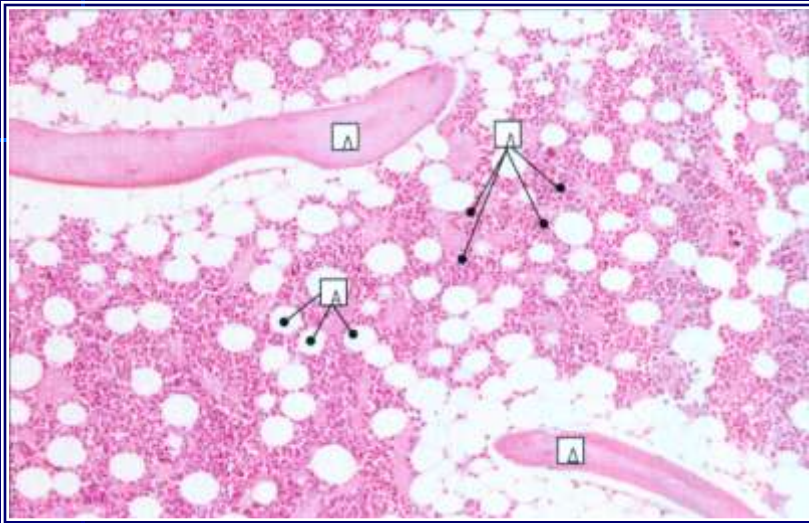
Δομή του μυελού των οστών



Ρύθμιση αιμοποίησης

- Ο αριθμός των ώριμων κυττάρων του αίματος διατηρείται σε φυσιολογικές συνθήκες μέσα σε καθορισμένα πλαίσια και η παραγωγή αντικαθιστά τη φυσική καταστροφή
- Σε διάφορες καταστάσεις που προκαλούν διαταραχή αυτής της ισορροπίας (απώλεια αίματος, βακτηριακή λοίμωξη κλπ) το αιμοποιητικό σύστημα έχει την ικανότητα να ανταποκρίνεται στην αθρόα παραγωγή των απαραίτητων ώριμων κυττάρων

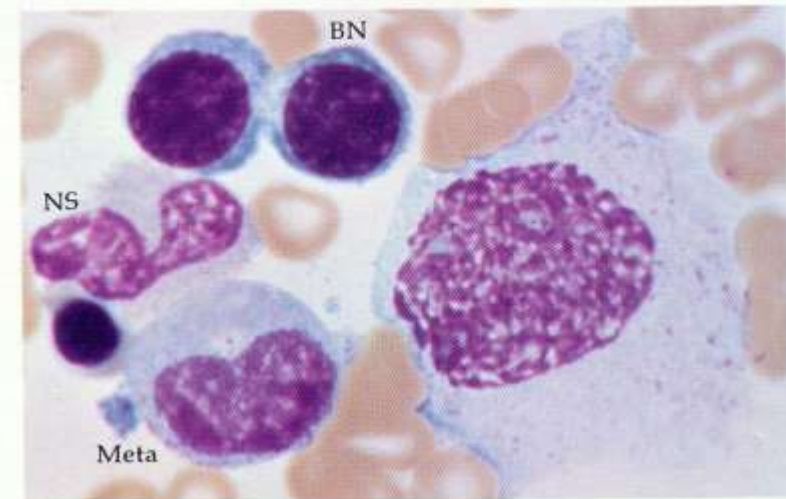
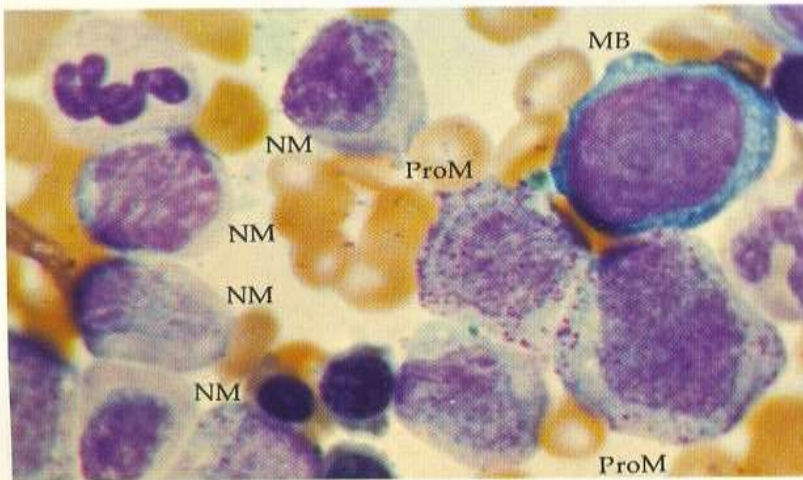
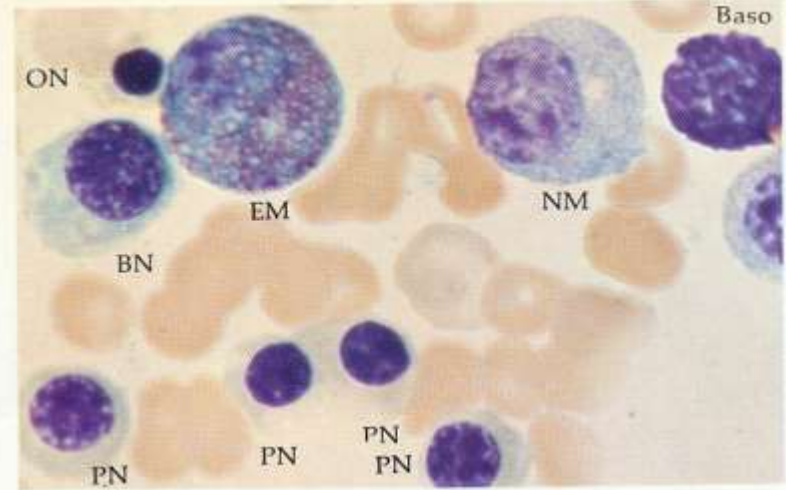
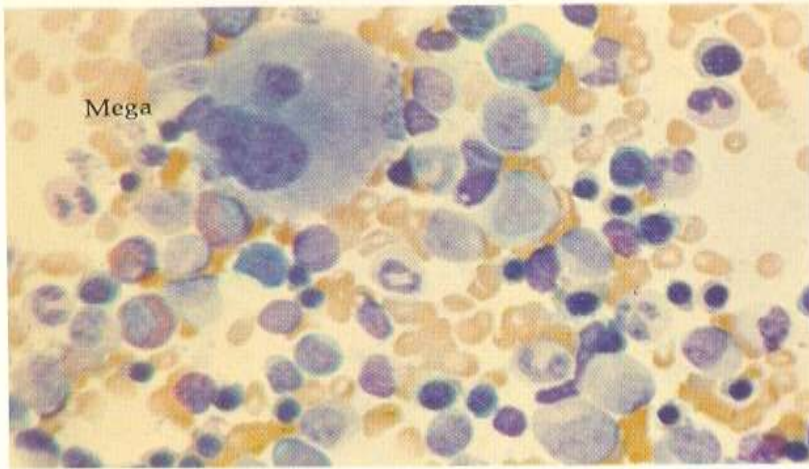
Μυελός των οστών - Μεγακαρυοκύτταρο



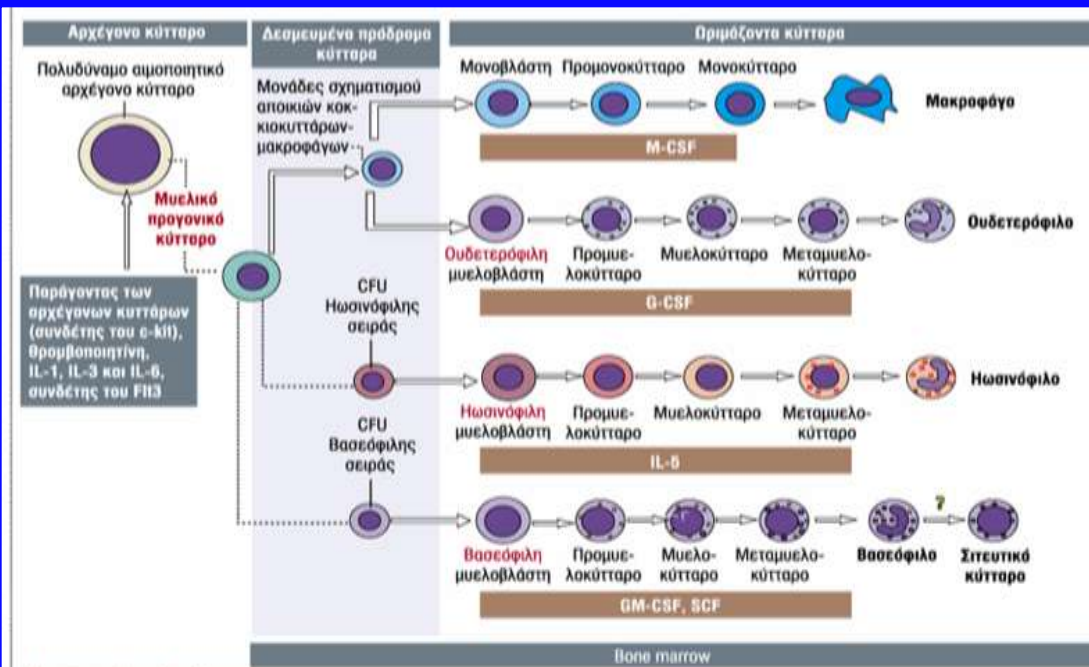
- **Λιποκύτταρα** — εντοπίζονται στον αδρανή (κίτρινο) μυελό των οστών.
- ~50% του μυελού των οστών στους ενήλικες είναι κίτρινος.
- Ωστόσο ύπαρξη αδρανών αιμοποιητικών κυττάρων για την μετατροπή του κίτρινου μυελού των οστών σε **ερυθρό (ενεργό)** σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή υποξυγοναιμίας.
- Επίσης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

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



Επιχρίσματα φυσιολογικού μυελού των οστών



Αιμοποιητικός αυξητικός παράγοντας	Κύτταρα-στόχοι	Πηγή	Τρόπος δράσης
Ερυθροποιητίνη (EPO)	Ερυθρά κυτταρική σειρά	Παρασπληναριακά διάμεσα κύτταρα (νεφρικός φλοιός) (90%)· δυνητική παραγωγή	Επάγεται από την υποξεία, καθώς επίσης από καρδιακά και πνευμονικά νοσήματα
Παράγοντας διέγερσης κοκκιοκυτταρικών αποικιών (G-CSF)	Ουδετερόφιλα	Ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, μακροφάγα σε όλα τα όργανα (δυνητική παραγωγή)	Επάγεται από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (παράγοντας νέκρωσης των όγκων α, IL-1 και IL-6), που προέρχονται από μονοκύτταρα
Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF)	Ουδετερόφιλα, ηωσινοφίλα, βασεόφιλα, μονοκύτταρα και δενδρική κύτταρα	Ενδοθηλιακά κύτταρα, T κύτταρα, ινοβλάστες και μονοκύτταρα	Δρα συνεργικά με την EPO, υποστηρίζοντας την ερυθρά κυτταρική σειρά και με την TPO διεγείροντας τα προγονικά κύτταρα της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς
Θρομβοποιητίνη (TPO)	Προγονικά κύτταρα της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα	Ήπαρ (50%· ιδιόσυστατη και δυνητική παραγωγή), νεφρός (ιδιόσυστατη παραγωγή), και σκελετικοί μύες	Επάγεται από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (ιδίως από την IL-6) και τη θρομβοκυτοπενία
Παράγοντας των αρχέγονων κυττάρων (SCF ή συνδέτης του c-kit)	Βασεόφιλα, στευτικά κύτταρα και αρχέγονα γεννητικά κύτταρα· πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (παρουσία της IL-3 και άλλων κυτταροκινών)	Ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών	Δρα συνεργικά με την IL-3, την TPO, τον G-CSF και άλλες κυτταροκίνες, διεγείροντας τα πολυδύναμα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα
Συνδέτης του Fli3 (το Fli3 αποτελεί υποδοχέα με δράση κίνησης της τυσσίνης "τύπου" Fms που έχει συνδέτη δομικά συγγενή με τον SCF και τον M-CSF)	Πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα	T κύτταρα και στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών	Τα επίπεδα του στο αίμα αυξάνονται στην πανκυταροπενία. Δρα μαζί με την IL-3, την IL-7, την TPO, τον G-CSF και άλλες κυτταροκίνες, διεγείροντας τα πολυδύναμα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα.

Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη μυελική σειρά

Αιμοποιητικό μικροπεριβάλλον και αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες

- Ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η ωρίμανση των κυττάρων του αίματος εξαρτάται από την παρουσία (συστηματική ή τοπική έκκριση) άφθονων **αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων** (αιμοποιητικές κυτταροκίνες)
- Τρεις κύριες ομάδες αυξητικών παραγόντων
 - 1) παράγοντες διέγερσης των αποικιών (colony stimulating factors)
 - 2) η ερυθροποιητίνη και η θρομβοποιητίνη
 - 3) ιντερλευκίνες
- Απαραίτητες ουσίες για την ερυθροποίηση ο **Fe**, το **φυλλικό οξύ** και η **βιταμίνη B₁₂**
- **Απελευθερωτικοί παράγοντες** συμμετέχουν στη μετακίνηση των ώριμων κυτταρικών τύπων στα κολλοειδή του μυελού των οστών
 - Το συστατικό C3 του συμπληρώματος, διάφορες ορμόνες (γλυκοκορτικοειδή και ανδρογόνα), βακτηριακές τοξίνες

Αυξητικοί παράγοντες

- Επαγωγή και ενεργοποίηση της αιμοποίησης
- Συνδέονται στους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων-στόχων και ελέγχουν το ρυθμό της μίτωσης και τον αριθμό των μιτωτικών κύκλων
- Ενεργοποίηση της κυτταρικής διαφοροποίησης και ενίσχυση της επιβίωσης του πληθυσμού των προγονικών κυττάρων
- Προαγωγή του πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των μη μορφολογικά - αναγνωρίσιμων προγονικών αιμοποιητικών προβαθμίδων (**προγονικά κύτταρα -progenitors**), αλλά και των μορφολογικά αναγνωρίσιμων **πρόδρομων** αιμοποιητικών κυτταρικών προβαθμίδων (**πρόδρομα κύτταρα - precursors**)
- Έκκριση από τα κύτταρα του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος (ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, στρωματικά κύτταρα) ή μεταφορά στο μυελό των οστών από την περιφέρεια με την κυκλοφορία

- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ινοβλάστες του μυελού των οστών, τα στρωματικά κύτταρα, τα αναπτυσσόμενα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα παράγουν **αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες** [ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια των κυτταροκινών (κυτοκινών)], που ρυθμίζουν την παραγωγή των κυττάρων του αίματος
 - Γλυκοπρωτεΐνες παραγόμενες στο μυελό των οστών
 - Ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των αιμοποιητικών κυττάρων
 - Παράγονται και από τα T και B λεμφοκύτταρα και από το σύστημα μονοκυττάρων /μακροφάγων
 - Παράγονται και εκτός του μυελού των οστών (**ερυθροποιητίνη** και **θρομβοποιητίνη**)
 - Οι **παράγοντες διέγερσης των αποικιών** έχουν την ικανότητα της διέγερσης in vitro των δεσμευμένων πρόδρομων κυττάρων και την ανάπτυξή τους σε αθροίσματα ή αποικίες κυττάρων
 - Οι **ιντερλευκίνες** παράγονται από τα λευκοκύτταρα (κυρίως λεμφοκύτταρα) και παρουσιάζουν αυτοκρινή και παρακρινή δράση

Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες

- **Ιντερλευκίνες** όπως ο πολυδύναμος αυξητικός αιμοποιητικός παράγοντας ή **Ιντερλευκίνη -3 (Multi-CSF)**
 - Παράγονται από λευκοκύτταρα (κυρίως λεμφοκύτταρα)
- **Παράγοντες διέγερσης των αποικιών**
[colony stimulating factors, (CSFs)]

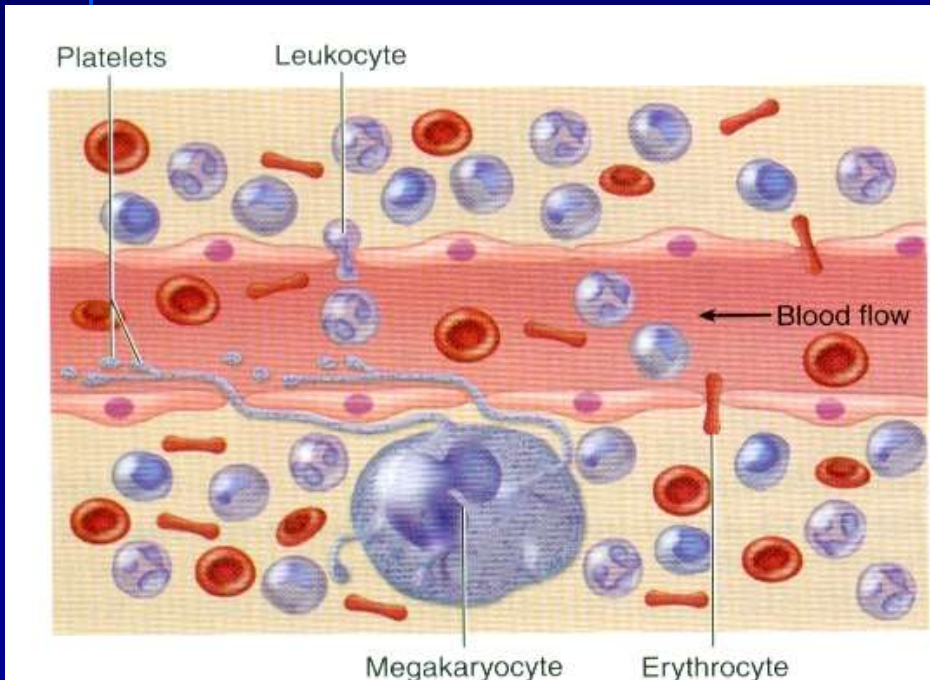
Διεγείρουν τα δεσμευμένα πρόδρομα κύτταρα να αναπτύσσονται in vitro και να σχηματίζουν κυτταρικά αθροίσματα ή αποικίες

 - Αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων, **GM-CSF**
 - Αυξητικός παράγοντας των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων, **G-CSF**
 - Αυξητικός παράγοντας των μονοκυττάρων/μακροφάγων, **M-CSF**
 - Αυξητικός παράγοντας των ηωσινόφιλων, **Eo-CSF**
 - Αυξητικός παράγοντας των μεγακαρυοκυττάρων, **Meg-CSF**
- **Ερυθροποιητίνη, EPO** (στους ενήλικες κυρίως στους νεφρούς (90%), στα έμβρυα στο ήπαρ)
- **Θρομβοποιητίνη, TPO** (ήπαρ-νεφρά)
- **Παράγοντας των αρχέγονων κυττάρων (stem cell factor)**
- Τα αιμοποιητικά κύτταρα εκφράζουν διακριτούς υποδοχείς για τους αυξητικούς παράγοντες καθώς διαφοροποιούνται. Σύνδεση προσδέτη με υποδοχέα ενεργοποιεί τις ενδοκυτταριες κινάσες και επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό

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

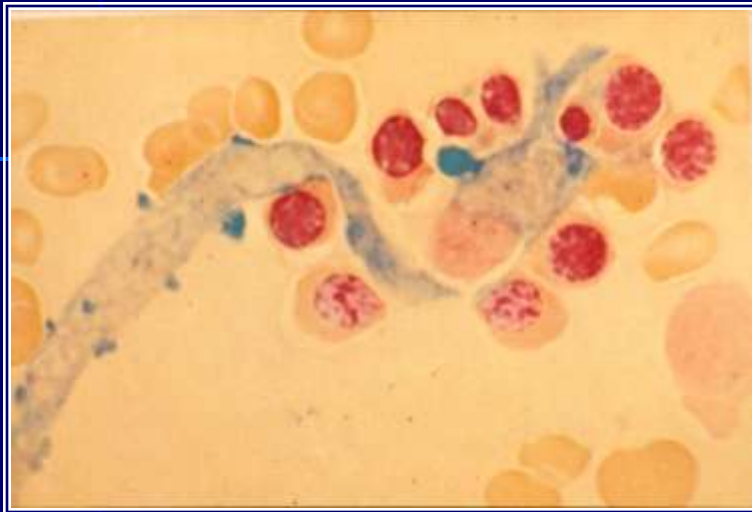


- Είσοδος των ερυθροκυττάρων στο κολποειδές λόγω της κλίσης ως προς την πίεση μεταξύ των δύο επιφανειών του τοιχώματος των κολποειδών

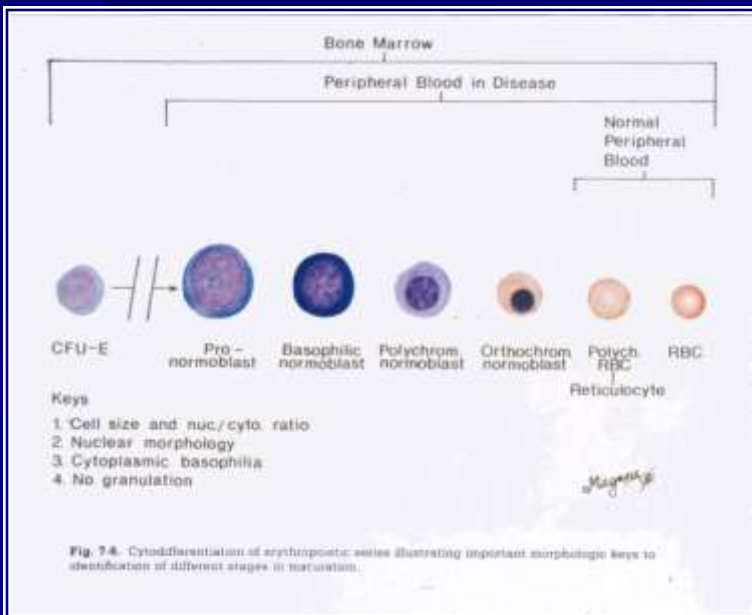
- Τα λευκοκύτταρα μετά τη δράση των απελευθερωτικών παραγόντων και εξαιτίας της κινητικότητάς τους διαπερνούν με διαπίδυση το τοίχωμα των κολποειδών

- Τα μεγακαρυοκύτταρα σχηματίζουν λεπτές αποφυάδες που διαπερνούν το τοίχωμα των κολποειδών και κατακερματίζονται σε αιμοπετάλια

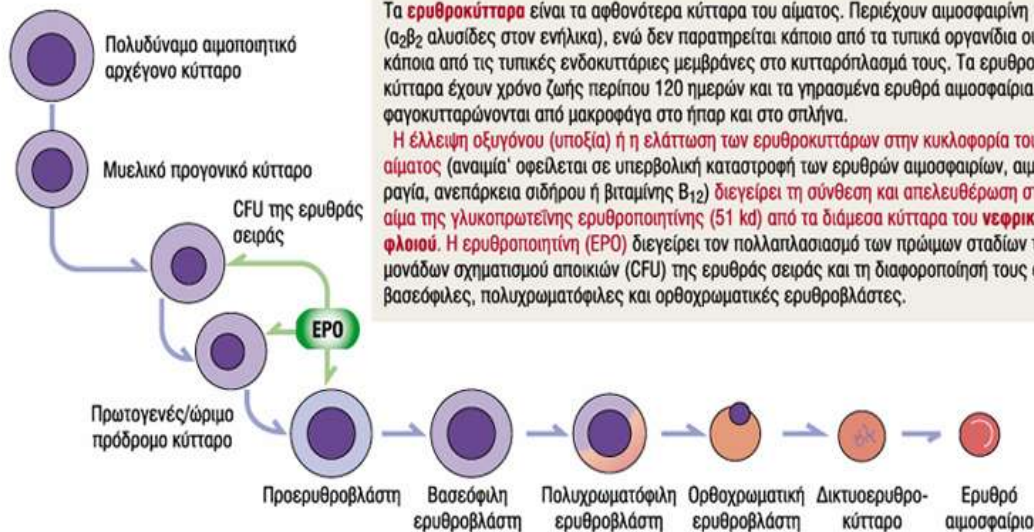
Ερυθροποίηση



- 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



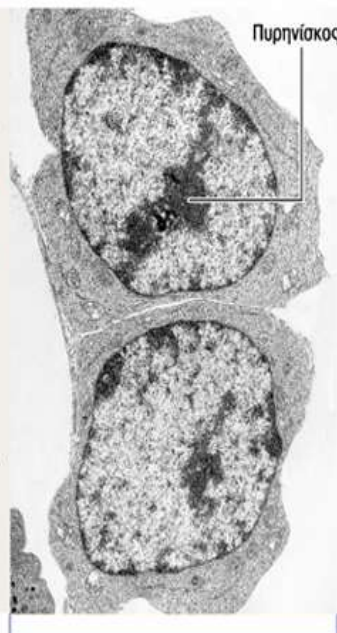
Τα **ερυθροκύτταρα** είναι τα αφθονότερα κύτταρα του αίματος. Περιέχουν αιμοσφαιρίνη ($\alpha_2\beta_2$ αλυσίδες στον ενήλικα), ενώ δεν παρατηρείται κάποιο από τα τυπικά οργανίδια ούτε κάποια από τις τυπικές ενδοκυττάριες μεμβράνες στο κυτταρόπλασμά τους. Τα ερυθροκύτταρα έχουν χρόνο ζωής περίπου 120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

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 B_{12} διεγείρει τη σύνθεση και απελευθέρωση στο αίμα της γλυκοπρωτεϊνής 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.

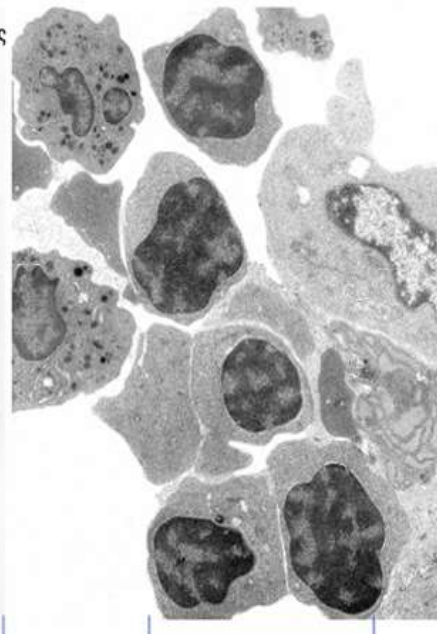
Η **προερυθροβλάστη** αποτελεί το πρώτο στάδιο της σειράς των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να αναγνωριστεί μορφολογικά. Προέρχεται από ένα ώριμο πρόδρομο κύτταρο μετά τη διέγερσή του από την **ερυθροποιητίνη**. Περιέχει **πυρηνίσκους**. Το κυτταρόπλασμα περιέχει άφθονα ελεύθερα πολυριβασώματα, που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

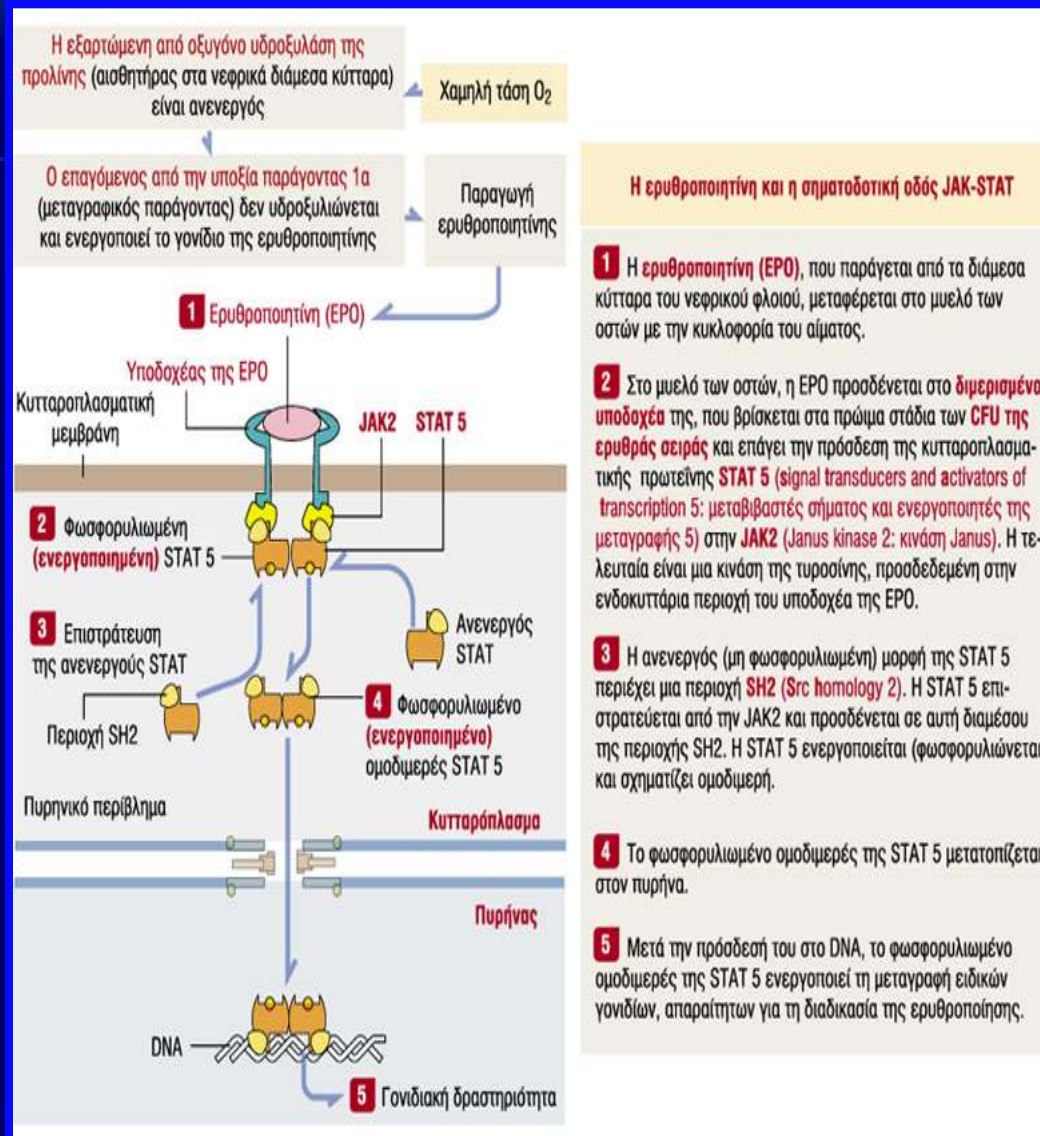


Προερυθροβλάστες

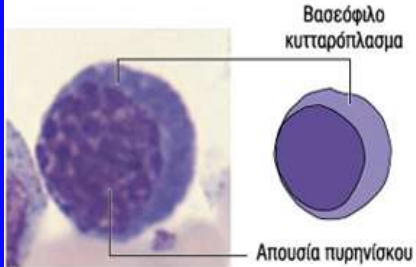


Ορθοχρωματικές ερυθροβλάστες

Ερυθροποιητίνη και η JAK-STAT σηματοδοτική οδός



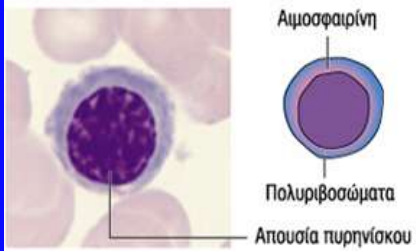
Ερυθροποίηση



Προερυθροβλάστη Βλέπε Εικόνα 6-18

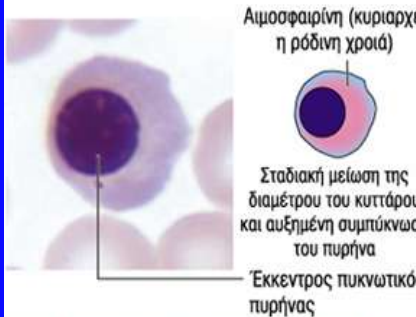
Βασεόφιλη ερυθροβλάστη

Ένα μεγάλο κύτταρο (διαμέτρου **12 έως 16 μm**) με έντονα βασεόφιλο κυτταρόπλασμα, ως ένδειξη του μεγάλου αριθμού των πολυριβοσωμάτων. Ο πυρήνας περιέχει αδρά αθροίσματα συμπυκνωμένης χρωματίνης, **ενώ συνήθως οι πυρηνίσκοι δεν είναι ορατοί**. Το κύτταρο αυτό διαιρείται με **μίτωση**. Οι βασεόφιλες ερυθροβλάστες προέρχονται από την προερυθροβλάστη.



Πολυχρωμοτόφιλες ερυθροβλάστες

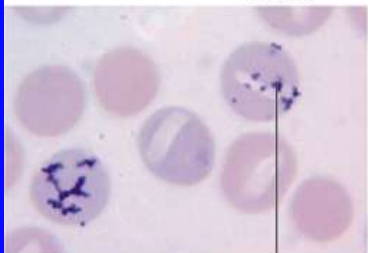
Η διάμετρος αυτών των κυττάρων κυμαίνεται από **9 έως 15 μm** . Ο πυρήνας εμφανίζει τμήματα συμπυκνωμένης χρωματίνης, που διαχωρίζονται από φωτεινότερες περιοχές. **Δεν υπάρχουν ορατοί πυρηνίσκοι**. Το κυτταρόπλασμα ενδεχομένως περιέχει συμπαιγείς μάζες πολυριβοσωμάτων (ελαφρά κυανή χροιά), που εμπλέκονται στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (ελαφρώς ροδίτη προς φαιά χροιά). **Καμία κυτταρική διαίρεση δεν λαμβάνει χώρα μετά την πολυχρωμοτόφιλη ερυθροβλάστη.**



Ορθοχρωματική ερυθροβλάστη

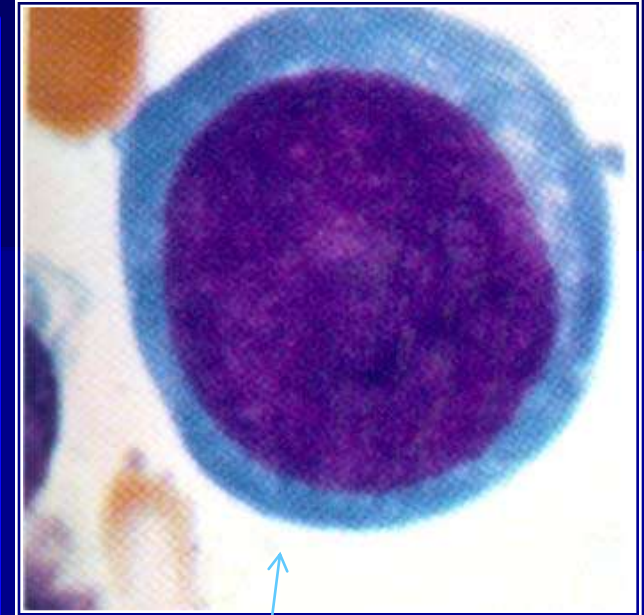
Αυτό το κύτταρο έχει διάμετρο περίπου **8 έως 10 μm** . Το κυτταρόπλασμα είναι ροδίνο, περίπου το ίδιο όπως στο δικτυοερυθροκύτταρο. Αυτά τα κύτταρα περιέχουν ένα **εξαιρετικά πυκνό (πυκνωτικό) έκκεντρο πυρήνα**. **Οι ορθοχρωματικές ερυθροβλάστες είναι μεταμιτωτικές.**

Η μετάβαση στο δικτυοερυθροκύτταρο συνεχίζεται με την απομάκρυνση του συμπυκνωμένου πυρήνα, που μεταφέρει μαζί του ένα δακτύλιο κυτταροπλάσματος. Ο πυρήνας που εξωθείται προσλαμβάνεται από ένα μακροφάγο.



Δικτυοερυθροκύτταρο

Αυτά τα **απύρρηνα κύτταρα** έχουν διάμετρο περίπου **7 έως 8 μm** . Το κυτταρόπλασμα είναι ροδίνο, όπως στην ορθοχρωματική ερυθροβλάστη. Σε παρασκευάσματα χρωματισμένα με τις συνήθεις χρωστικές του αίματος, τα κύτταρα αυτά εμφανίζονται πανομοιότυπα με τα ώριμα ερυθροκύτταρα. Με τη χρήση **έμβιων χρωστικών**, όπως το **κυανούν του μεθυλενίου ή του κρεζυλίου**, γίνεται ορατό ένα νηματοειδές δίκτυο πολυριβοσωμάτων. Τα δικτυοερυθροκύτταρα παραμένουν στο μυελό των οστών για **1 έως 2 ημέρες** και στη συνέχεια απελευθερώνονται στο περιφερικό αίμα. Μετά την κυκλοφορία τους για **1 ημέρα**, ωριμάζουν σε ερυθροκύτταρα.



Προερυθροβλάστη

Ερυθροβλάστες σε διαδοχικά στάδια ωρίμανσης

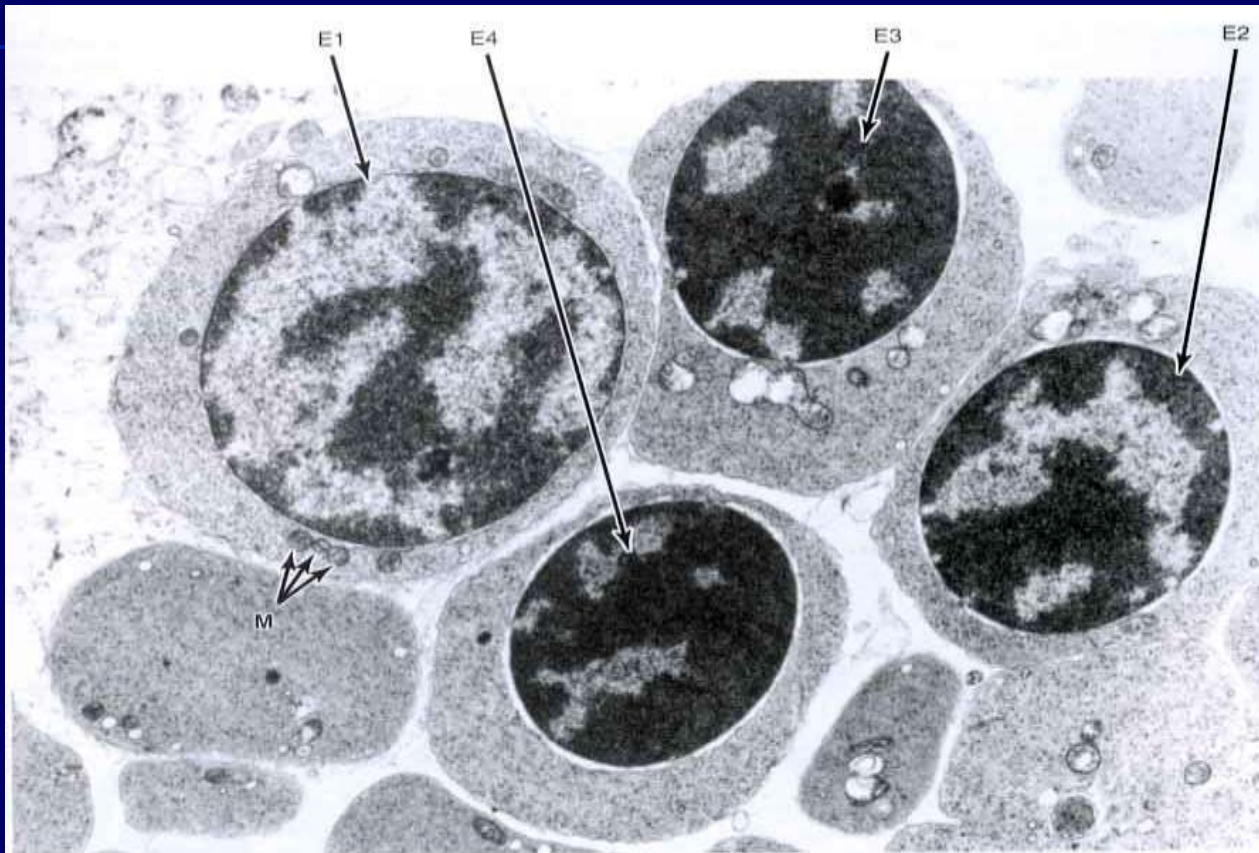
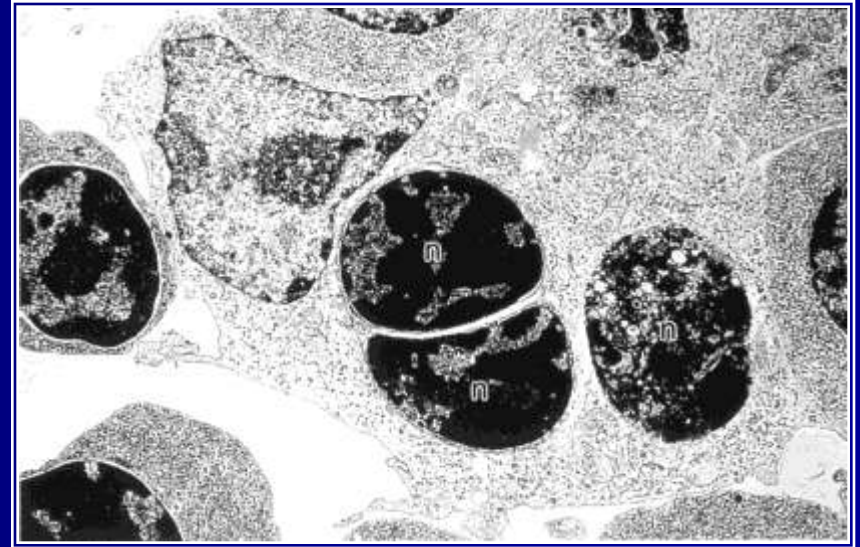
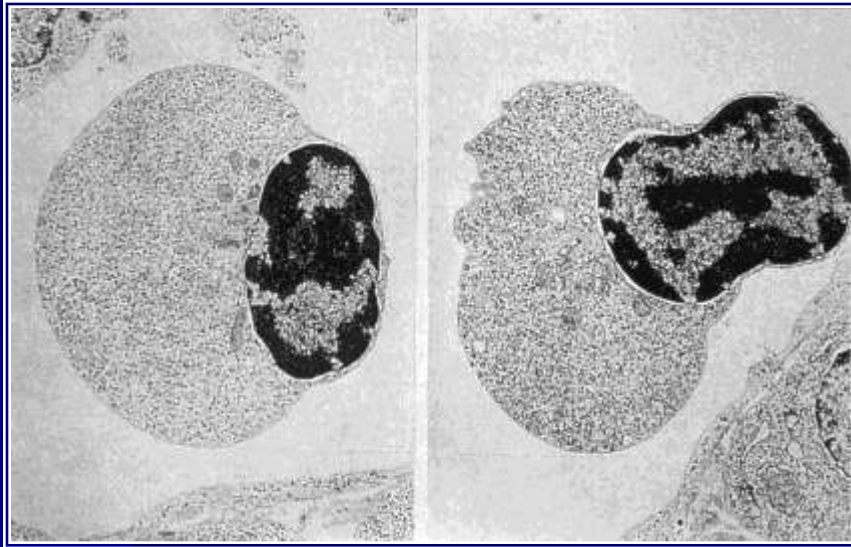
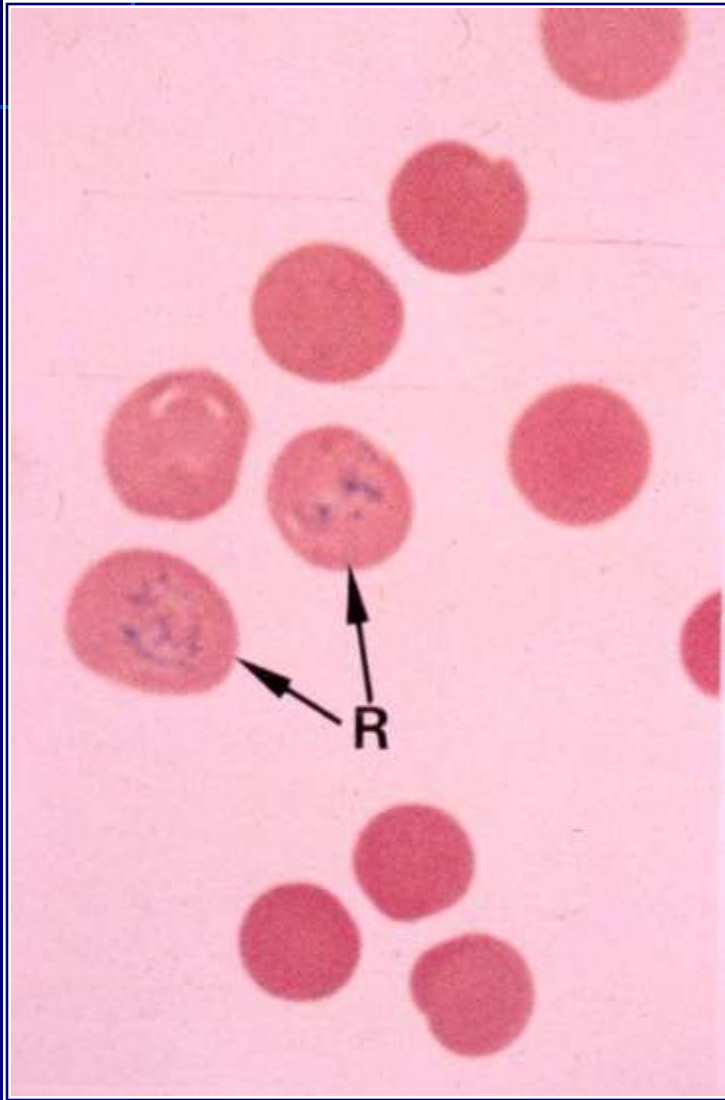


Figure 13-10. Electron micrograph of red bone marrow. Four erythroblasts in successive stages of maturation are seen (E1, E2, E3, and E4). As the cell matures, its chromatin becomes gradually condensed, the accumulation of hemoglobin increases the electron density of the cytoplasm, and the mitochondria (M) decrease in number. $\times 11,000$.

Απόρριψη πυρήνα και φαγοκυττάρωση από μακροφάγο

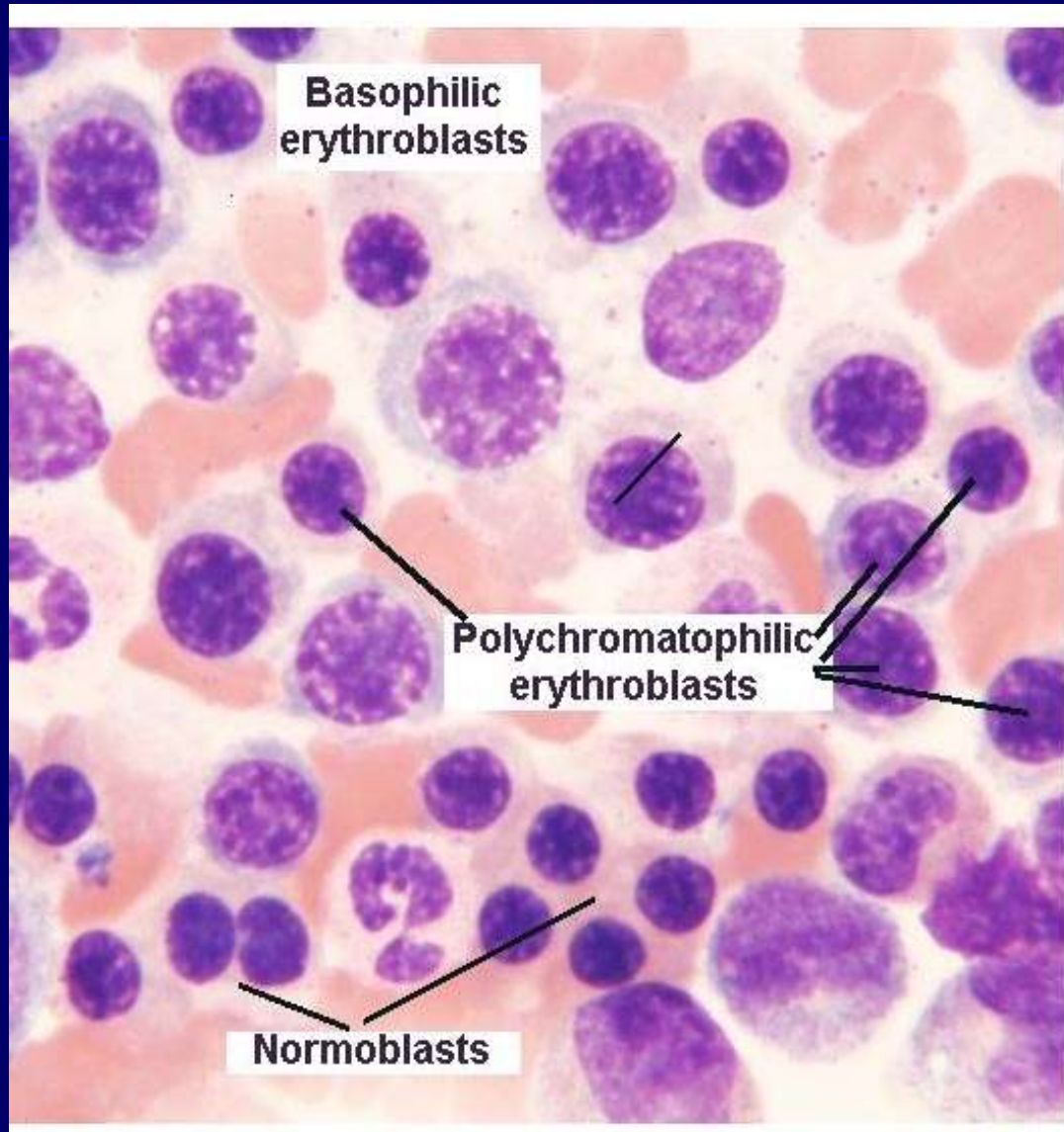


Δικτυοερυθροκύτταρο

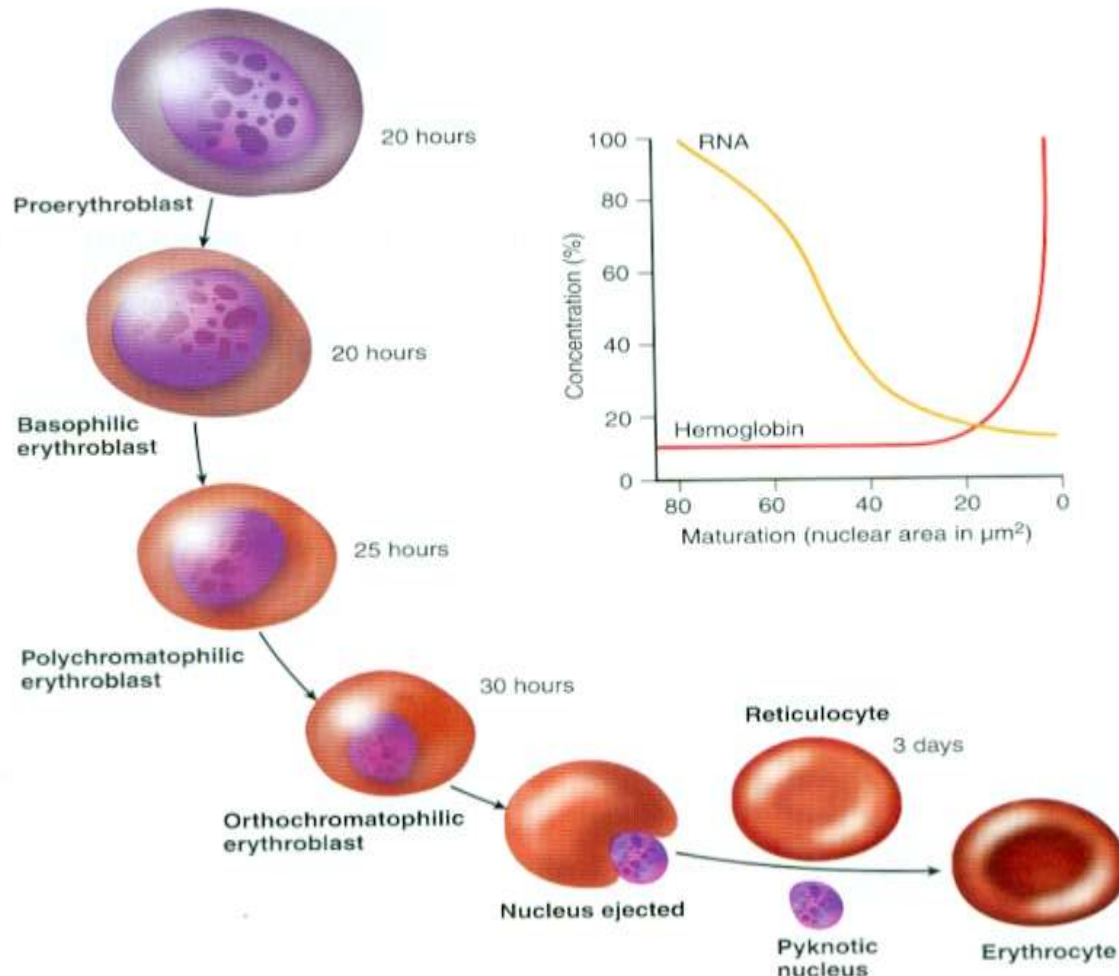


- Δεν διακρίνονται στο ΦΜ από τα ώριμα ερυθροκύτταρα εκτός εάν χρησιμοποιηθούν έμβιες χρωστικές, όπως το κυανό του κρεζυλίου.
- Στην περίπτωση αυτή οι ριβονουκλεοπρωτεΐνες κατακρημνίζονται σχηματίζοντας έναν κυανά χρωματισμένο δικτυωτό σχηματισμό.
- Το δικτυοερυθροκύτταρο εισέρχεται στην κυκλοφορία και 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

Ερυθροποίηση

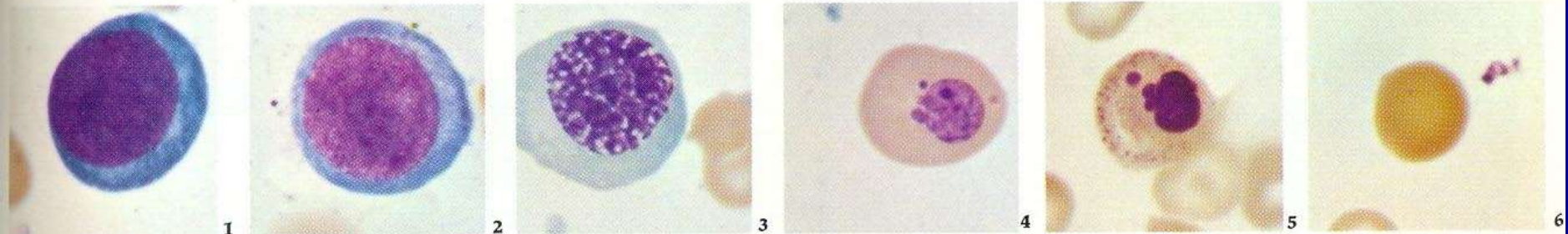


Στάδια ωρίμανσης ερυθροκυττάρου



Μεγαλοβλαστική αναιμία (μακροκυτταρική αναιμία)

stain, X 1000.



Series B

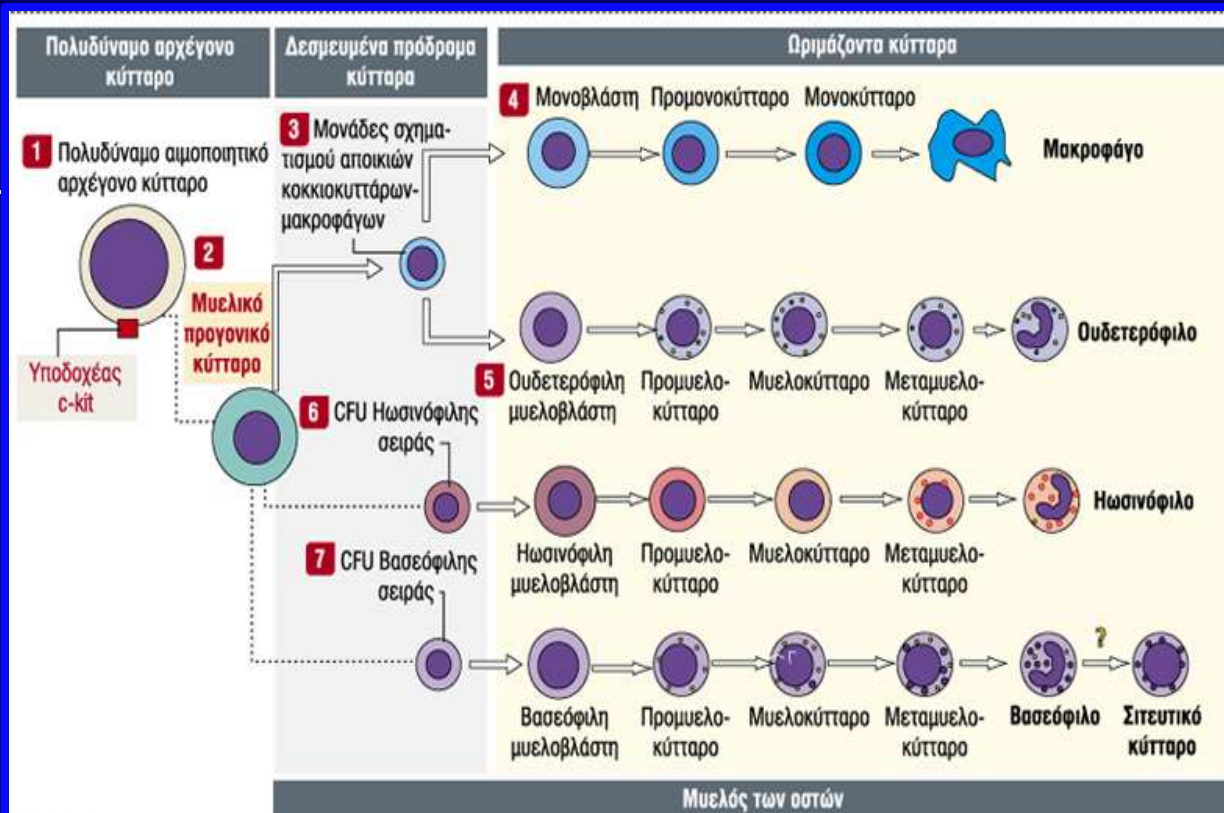
Megaloblastic erythropoiesis

1, Promegaloblast. 2, Basophilic megaloblast. 3, Polychromatophilic megaloblast. 4, Orthochromatic megaloblast. 5, Orthochromatic megaloblast with basophilic stippling and a Howell-Jolly body. 6, Macrocyte. All Wright's 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)

Μυελική σειρά - Λευκοκυτταροποίηση



1 Ένα πολυδύναμο αιμοποιητικό αρχέγονο κύτταρο (θετικό c-kit, αρνητικό CD34) δίνει γένεση σε ένα μυελικό προγονικό κύτταρο.

2 Το μυελικό προγονικό κύτταρο παράγει πέντε δεσμευμένα πρόδρομα κύτταρα: (1) τη μονάδα σχηματισμού αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (CFU-GM), (2) την ηωσινόφιλη CFU, (3) τη βασεόφιλη CFU, (4) τη μεγακαρυοκυτταρική CFU (δεν απεικονίζεται) και (5) την ερυθροκυτταρική CFU (δεν απεικονίζεται).

3 Η CFU κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων δίνει γένεση στη μονοβλάστη και την ουδετερόφιλη μυελοβλάστη.

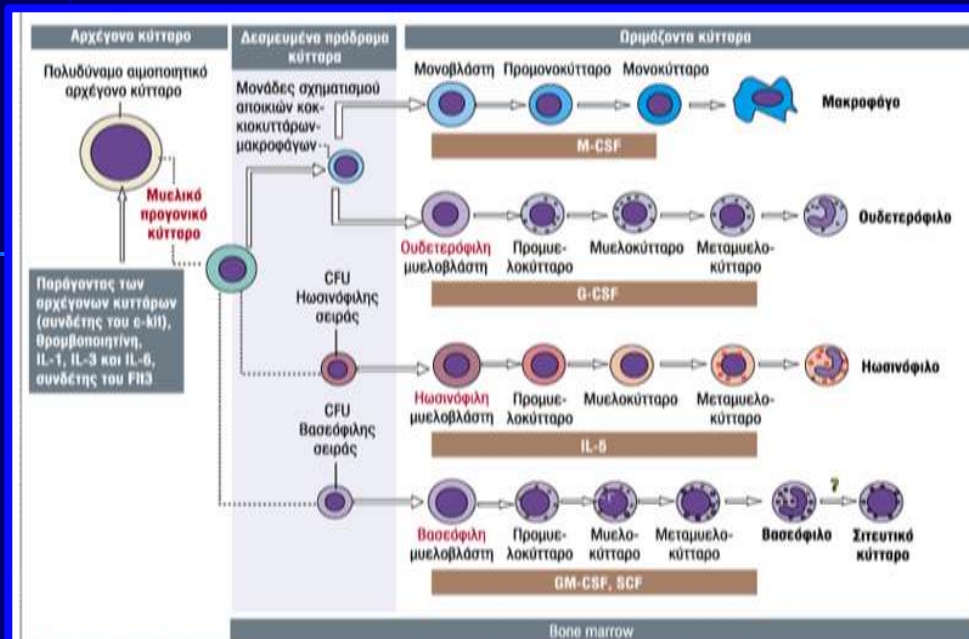
4 Οι μονοβλάστες παράγουν μονοκύτταρα, που μετατρέπονται σε μακροφάγα.

5 Η ουδετερόφιλη μυελοβλάστη παράγει ουδετερόφιλα.

6 Η ηωσινόφιλη CFU παράγει τους κυτταρικούς απογόνους της ηωσινόφιλης σειράς.

7 Η βασεόφιλη CFU δίνει γένεση στα βασεόφιλα. Είναι πιθανό η ίδια βασεόφιλη CFU να παράγει επίσης σιτευτικά κύτταρα.

Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη μυελοειδή σειρά



Αιμοποιητικός αυξητικός παράγοντας	Κύτταρα-στόχοι	Πηγή	Τρόπος δράσης
Ερυθροποιητίνη (EPO)	Ερυθρά κυτταρική σειρά	Παρασωληριακά διάμεσα κύτταρα (νεφρικός φλοιός) (90%) δυνητική παραγωγή	Επάγεται από την υποξία, καθώς επίσης από καρδιακά και πνευμονικά νοσήματα
Παράγοντας διέγερσης κοκκιοκυτταρικών αποικιών (G-CSF)	Ουδετερόφιλα	Ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, μακροφάγα σε όλα τα όργανα (δυνητική παραγωγή)	Επάγεται από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (παράγοντες νέκρωσης των όγκων α, IL-1 και IL-6), που προέρχονται από μονοκύτταρα
Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυτταρικών-μακροφάγων (GM-CSF)	Ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, μονοκύτταρα και δένδρικά κύτταρα	Ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και μονοκύτταρα	Δρα συνεργικά με την EPO, υποστηρίζοντας την ερυθρά κυτταρική σειρά και με την TPO διεγείροντας τα προγονικά κύτταρα της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς
Θρομβοποιητίνη (TPO)	Προγονικά κύτταρα της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα	Ήπαρ (50% ιδιοσυστατή και δυνητική παραγωγή), νεφρός (ιδιοσυστατή παραγωγή), και σκελετικοί μύες	Επάγεται από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (ιδίως από την IL-6) και τη θρομβοκυτοπενία
Παράγοντας των αρχέγονων κυττάρων (SCF ή συνδέτης του c-kit)	Βασεόφιλα, σιτευτικά κύτταρα και αρχέγονα γεννητικά κύτταρα' πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (παρουσία της IL-3 και άλλων κυτταροκινών)	Ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών	Δρα συνεργικά με την IL-3, την TPO, τον G-CSF και άλλες κυτταροκίνες, διεγείροντας τα πολυδύναμα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα
Συνδέτης του Flt3 (το Flt3 αποτελεί υποδοχέα με δράση κίνησης της τυροσίνης "τύπου" Ams που έχει συνδέτη δομικά συγγενή με τον SCF και τον M-CSF)	Πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα	T κύτταρα και στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών	Τα επίπεδά του στο αίμα αυξάνονται στην πανκυτοπενία. Δρα μαζί με την IL-3, την IL-7, την TPO, τον G-CSF και άλλες κυτταροκίνες, διεγείροντας τα πολυδύναμα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα.

• **CSF (G-CSF)** γλυκοπρωτεΐνη παραγόμενη από τα μακροφάγα, ινοβλάστες, στρωματικά κύτταρα (δικτυωτά κύτταρα), ενδοθηλιακά κύτταρα

• Επιδρά στα προγονικά και πρόδρομα κύτταρα και επάγει τη διαφοροποίηση της μυελοβλάστης

• Επίσης επιδρά στα ωριμάζοντα κύτταρα

• Υποστηρίζει τη διαφοροποίηση των ωριμαζόντων κυττάρων
Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουδετεροπενίας

Θεραπευτική χρήση των αυξητικών παραγόντων

- Υβριδικά μόρια προϊόντα της μοριακής βιολογίας
 - GCS-F (φιλγκαστρίμη ή λενογκραστίμη), GM-CSF (σαργκραμοστίμη ή μολγκραμοστίμη) / IL-3
- Ερυθροποιητίνη- Διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του αίματος σε διάφορες ασθένειες ή σε επαγόμενες καταστάσεις (χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία)
- Αύξηση της αποτελεσματικότητας των μοσχευμάτων του μυελού των οστών
- Ενίσχυση της άμυνας στους ξενιστές-ασθενείς με κακοήθεις νόσους , λοιμώξεις και ανοσοανεπάρκειες
- Ενίσχυση της θεραπείας των παρασιτικών νόσων

Κοκκιοκυτταροποίηση Ερυθροποίηση

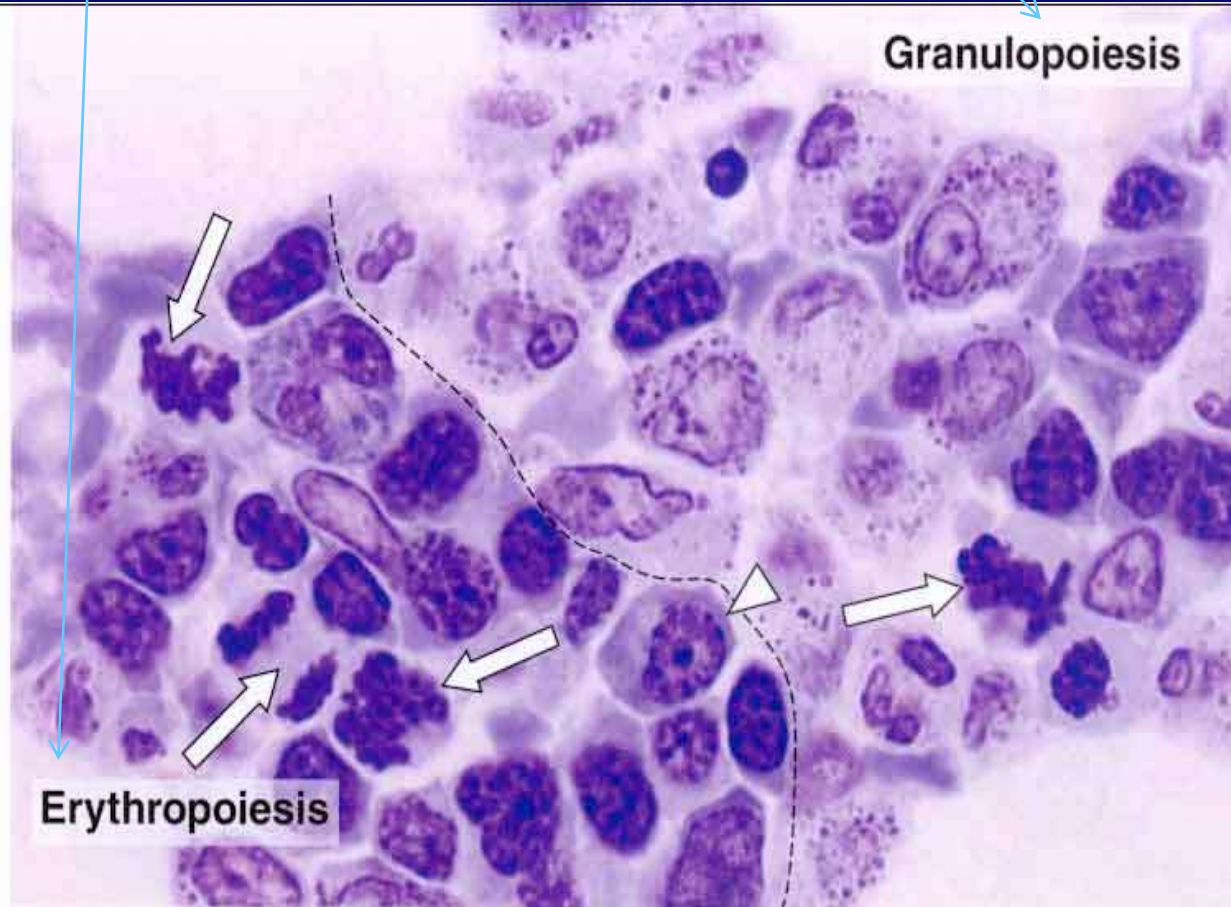
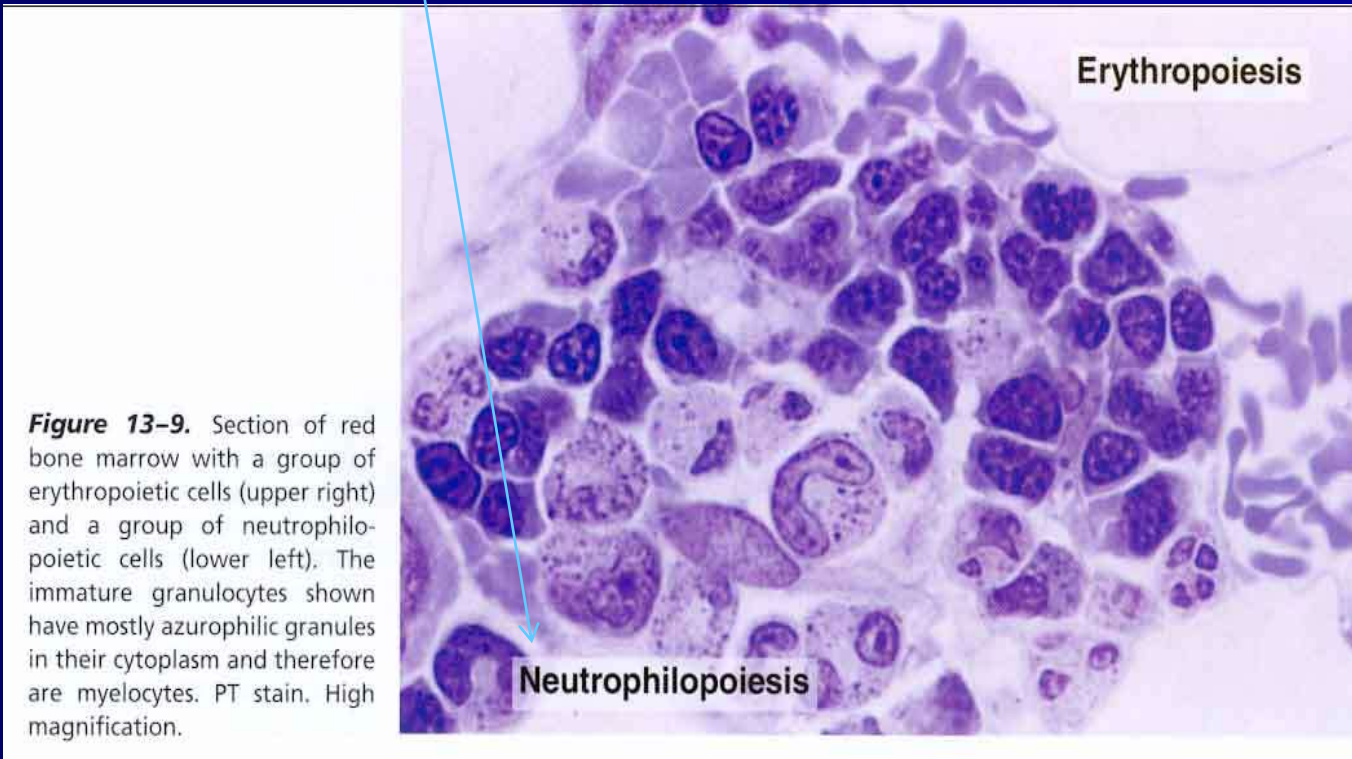
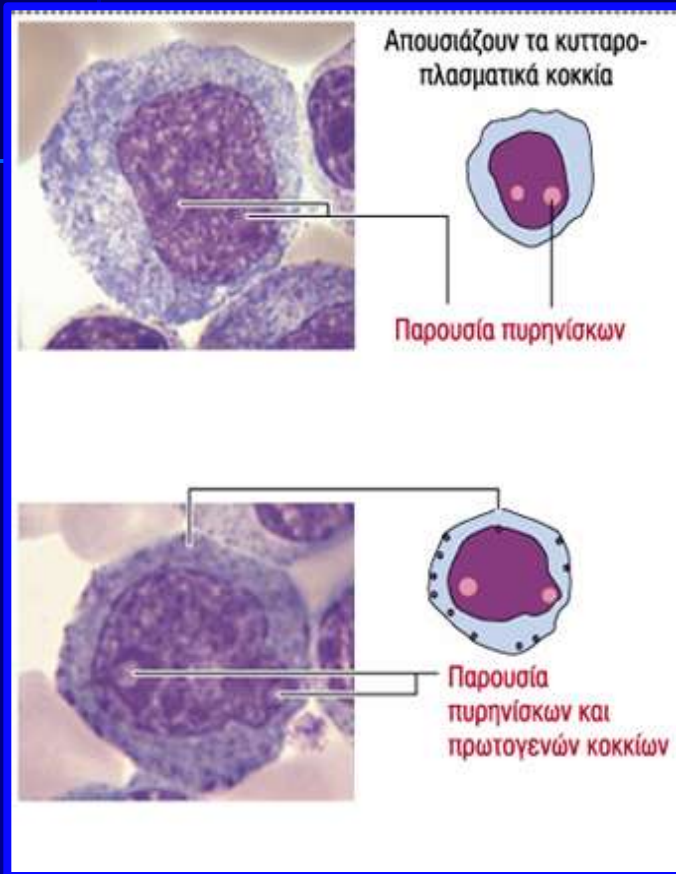


Figure 13-8. Section of stimulated red bone marrow. Note 4 mitotic figures (arrows) and a plasma cell (arrowhead). Regions of erythropoiesis and of granulopoiesis are also evident. Most immature granulocytes are in the myelocyte stage: their cytoplasm contains large, dark-stained azurophilic granules and small, less darkly stained specific granules. Giemsa stain. High magnification.

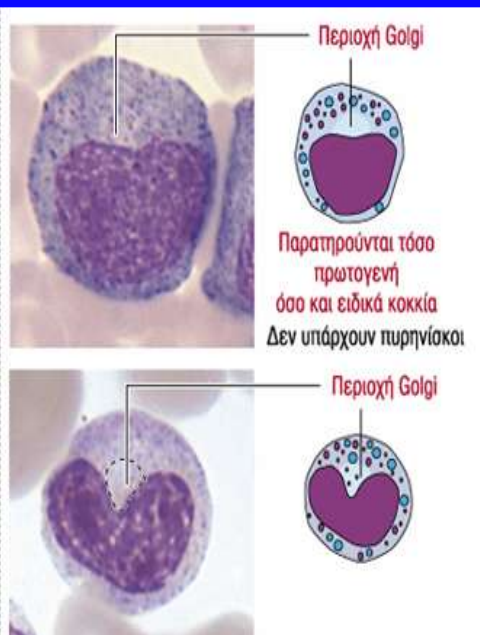
Κοκκιοκυτταροποίηση Παραγωγή ουδετερόφιλων



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 πυρηνόσκιαι. 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) καταμένονται ανάμεσα στα θυγατρικά μυελοκύτταρα.

Μεταμυελοκύτταρο

Το μεταμυελοκύτταρο έχει διάμετρο **10 έως 15 μm**. Ο έκκεντρος, δίκην φασιολίου πυρήνας περιέχει πλέον μερικώς συμπυκνωμένη 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.

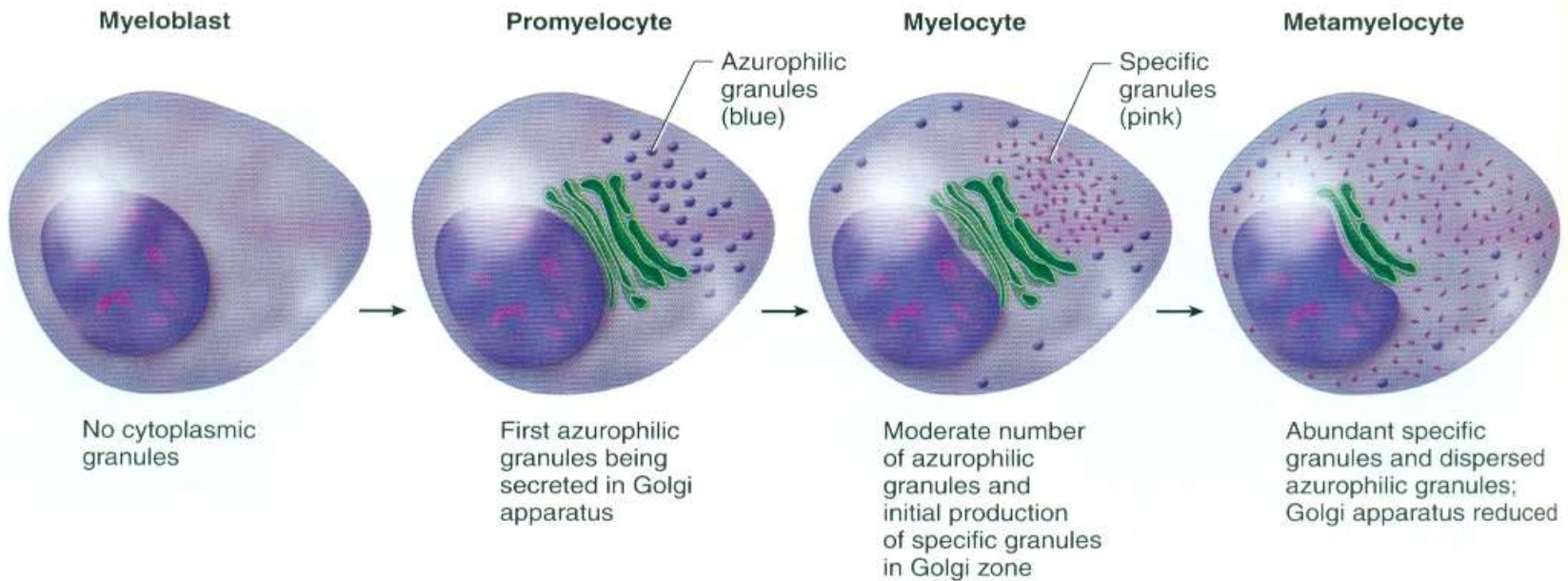
Τα επόμενα στάδια ωρίμανσης χαρακτηρίζονται: (1) από τις αλλαγές στο σχήμα του πυρήνα, (2) από το χρώμα που λαμβάνει το κυτταρόπλασμα εξαιτίας των ειδικών κοκκίων, και (3) σταματούν οι μιτωτικές διαιρέσεις.

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

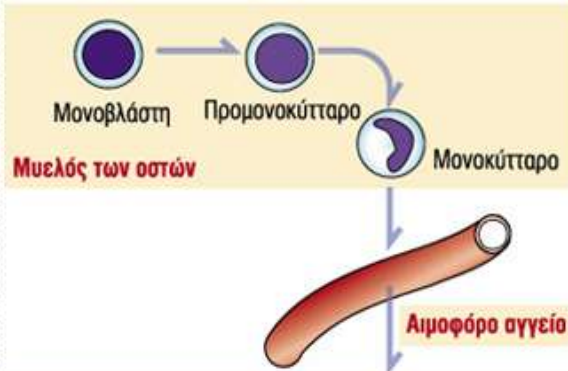


- **(5).Ραβδοκύρηνο** —
Πεταλοειδής πυρήνας. Το φυσιολογικό ποσοστό στο περιφ. αίμα είναι 3-5%.
- Σε βακτηριακές λοιμώξεις αυξάνεται ο αριθμός τους.

Ωρίμανση κοκκιοκυττάρων



Τα μονοκύτταρα αναγνωρίζονται από τον **πυρήνα με εμφανή εντομή**. Το κυτταρόπλασμα εμφανίζει **λυσσοσώματα**, 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**.



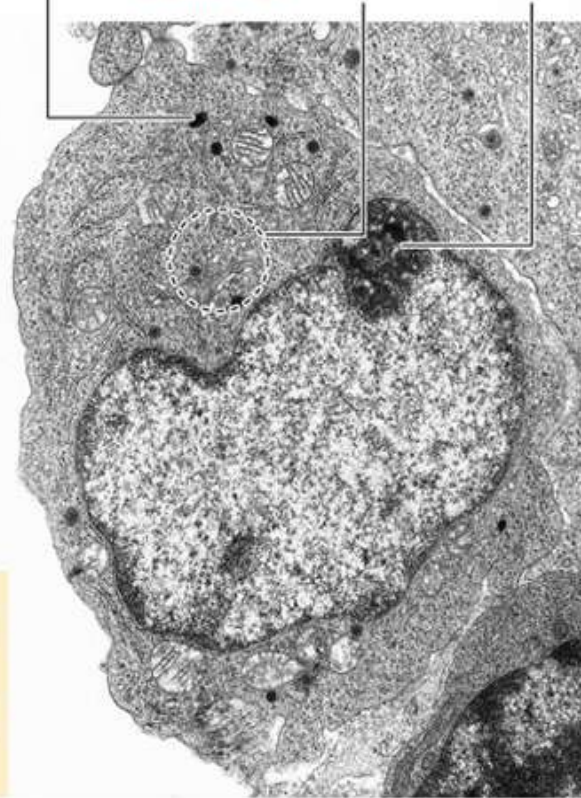
Οστό: **Οστεοκλάστη**
 Δέρμα: **Κύτταρο Langerhans**
 Εγκέφαλος: **Μικρογλοιακά κύτταρα**
 Σπλήνας (ερυθρός πολφός)

Κύτταρο Kupffer
 Ήπαρ (56%)

Κυψελιδικό μακροφάγο
 Πνεύμονας (15%)

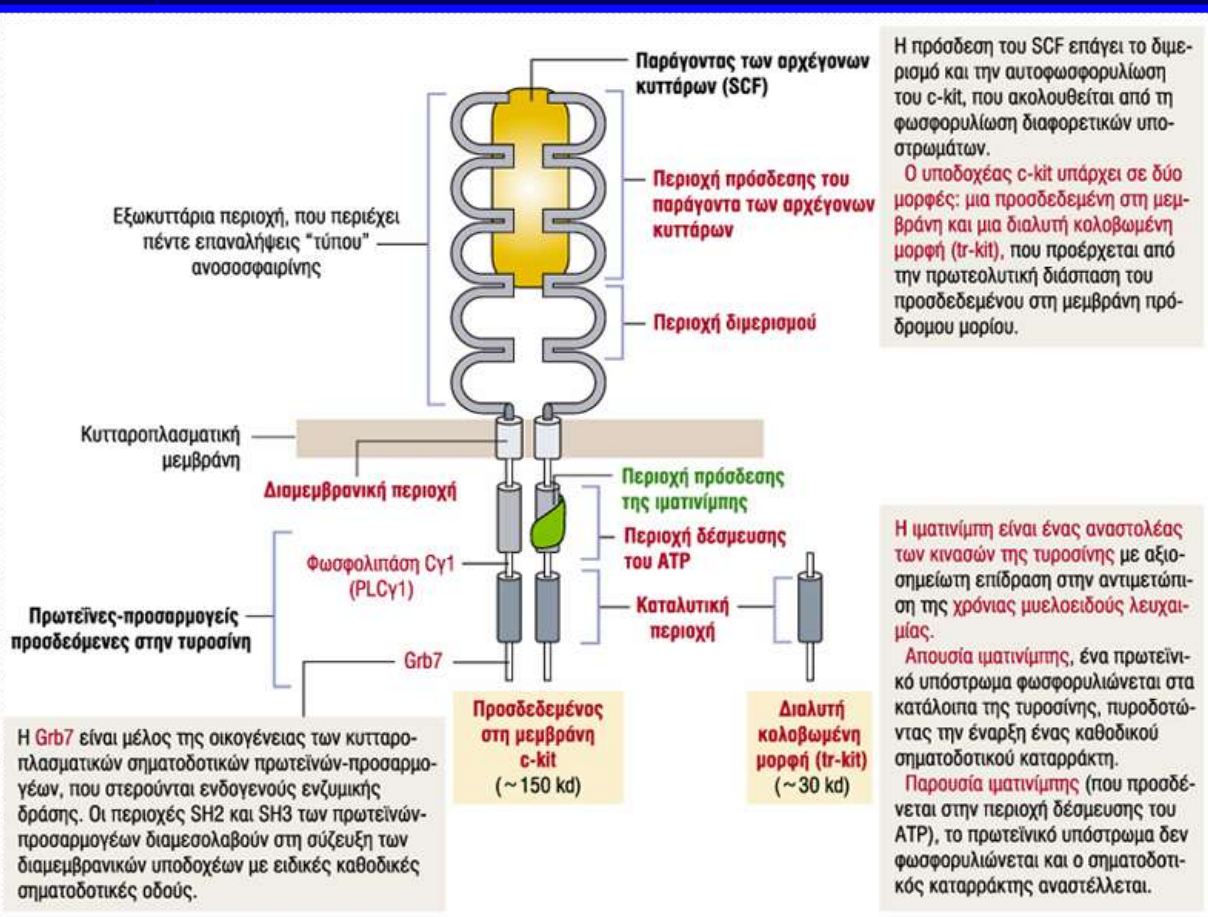
Περιτόναιο (8%)
Άλλοι ιστοί (21%)

Λυσσοσώματα σε ένα **προμονοκύτταρο** Περιοχή Golgi Πυρηγίσκος



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

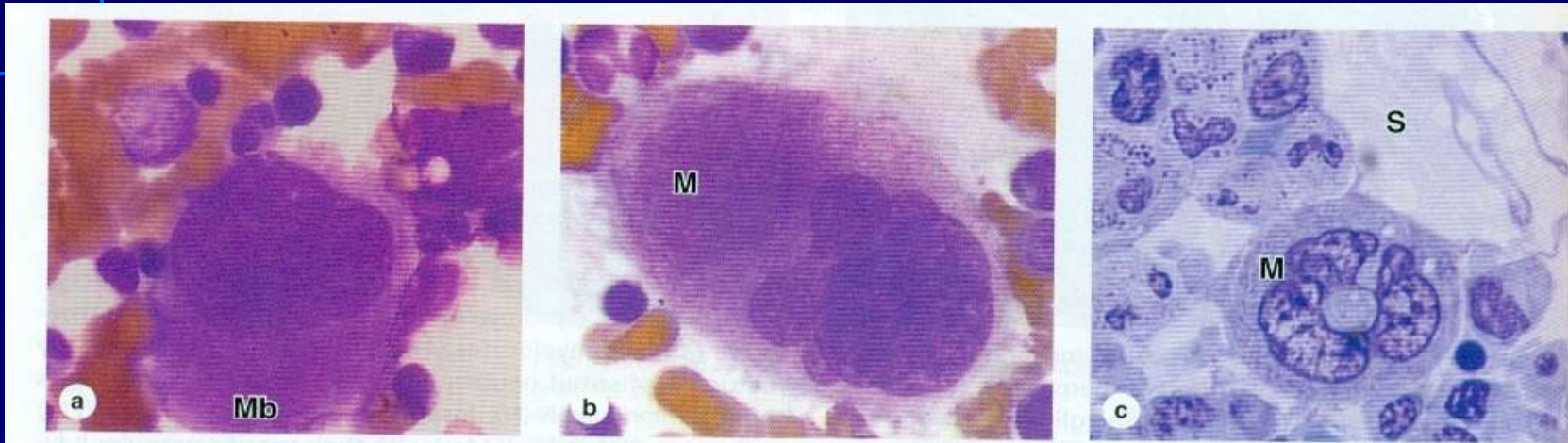
▪ Χρήση του SCF στη θεραπεία κληρονομικών και επίκτητων διαταραχών της αιμοποίησης και στη μεταμόσχευση μυελού των οστών

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



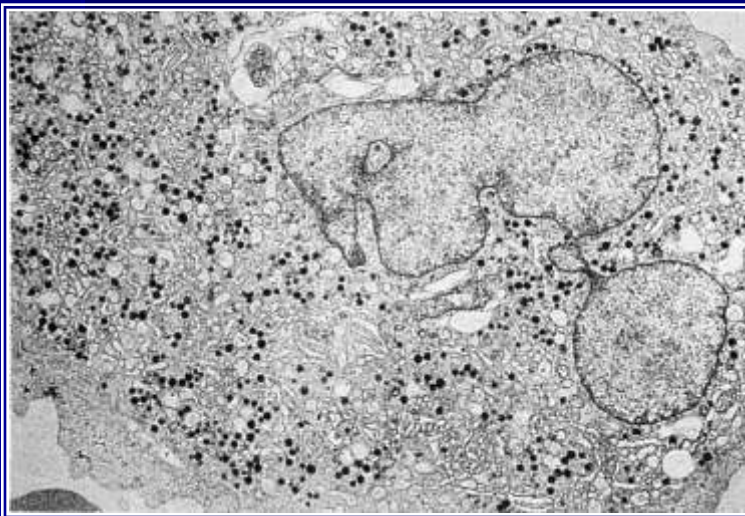
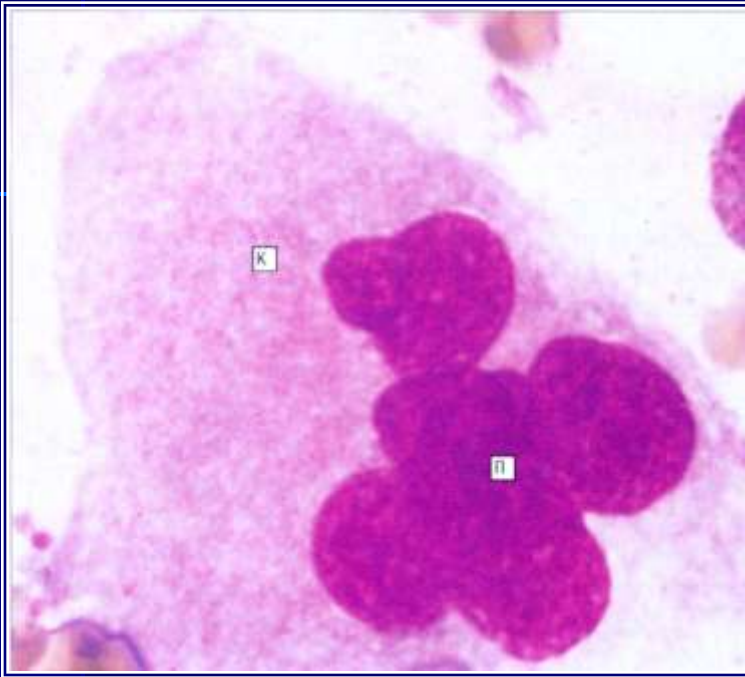
Μεγακαρυοβλάστη

Μεγακαρυοκύτταρο

Μεγακαρυοκύτταρο πλησίον
κολποειδούς

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

Μεγακαρυοκύτταρο

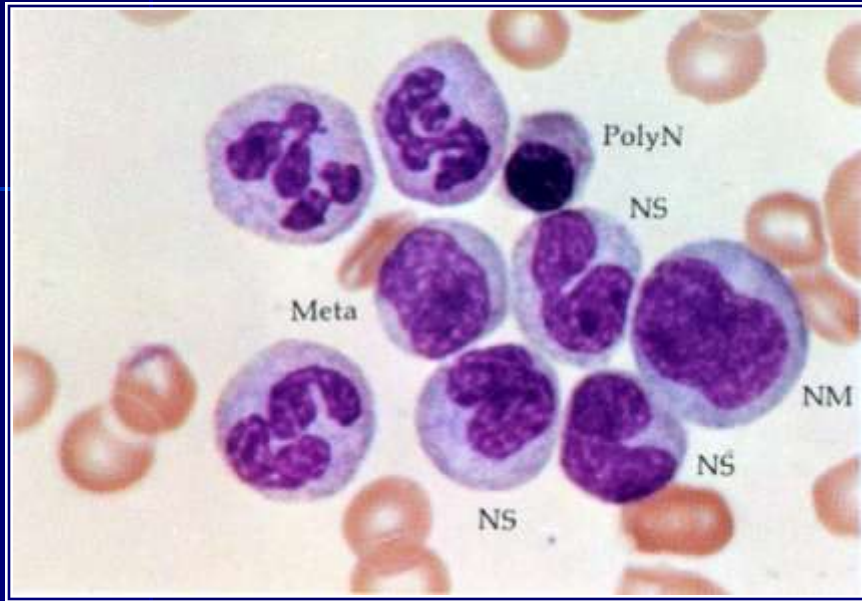


- Γιγαντιαίο πολυπλοειδές κύτταρο (35-100μm διάμετρος) με ακανόνιστο λοβιώδη πυρήνα.
- Η κυτταροπλασματική ωρίμανση περιλαμβάνει τη δημιουργία κοκκίων και κυστιδίων από τη συσκευή Golgi και του **περιχαρακωμένου μεμβρανικού συστήματος (ΠΜΣ) (δίκτυο διαχωριστικών μεμβρανών)**
- Το ΠΜΣ οριοθετεί περιοχές του κυτταροπλάσματος (προαιμοπετάλια) που θα αποκοπούν ως αιμοπετάλια
- Σταδιακή απώλεια ελεύθερων ριβοσωμάτων και αδρού ενδοπλασματικού δικτύου
- Κατά την απόσπασση 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.

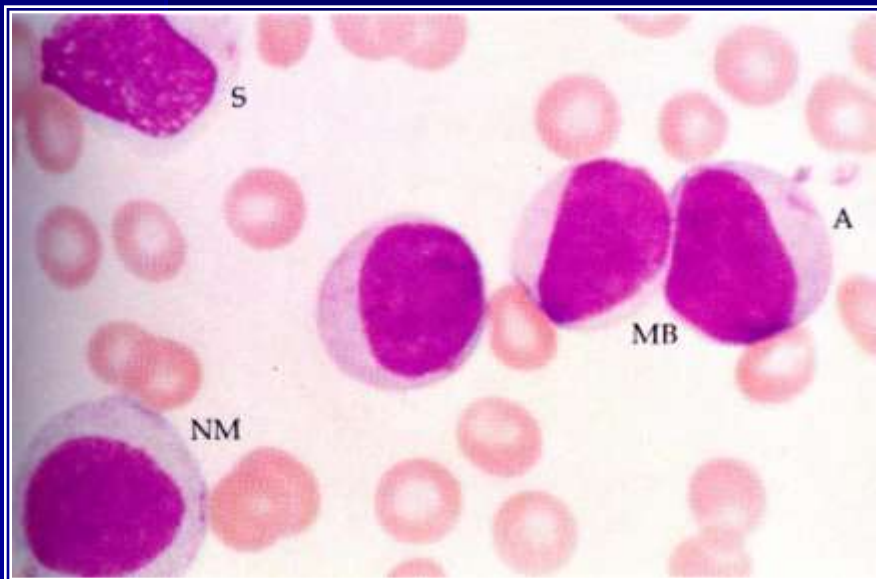
Λευχαιμία

- 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.

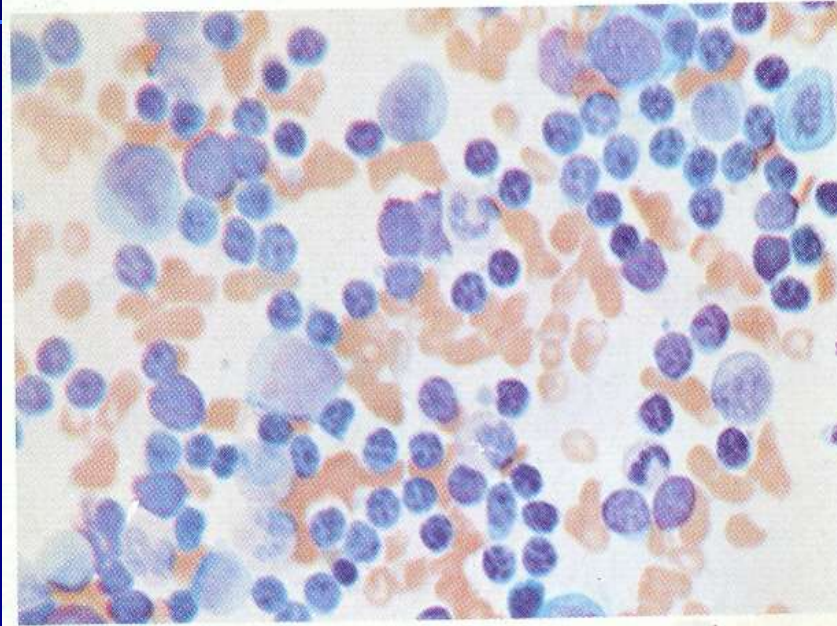
Λευχαιμία



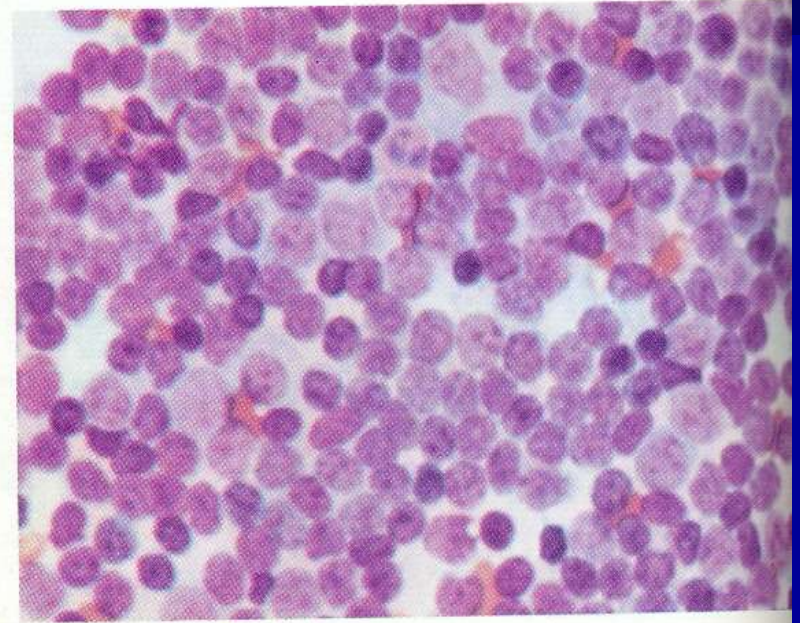
- Στη **χρόνια λευχαιμία** πολλαπλασιασμός των μερικώς ή πλήρως διαφοροποιημένων λευκοκυττάρων, π. χ. στην κοκκιοκυτταρική λευχαιμία παρουσία μυελοκυτάρων, μεταμυελοκυττάρων, ραβδοπύρηνων και ουδετερόφιλων.



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



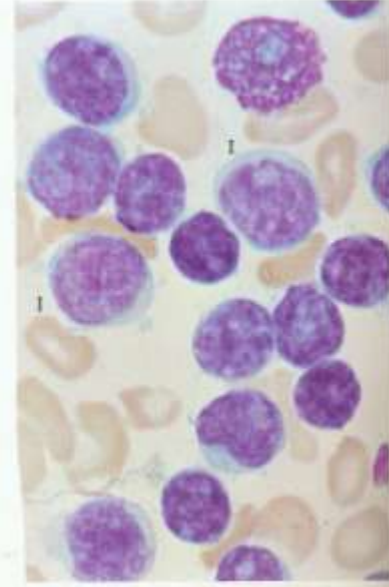
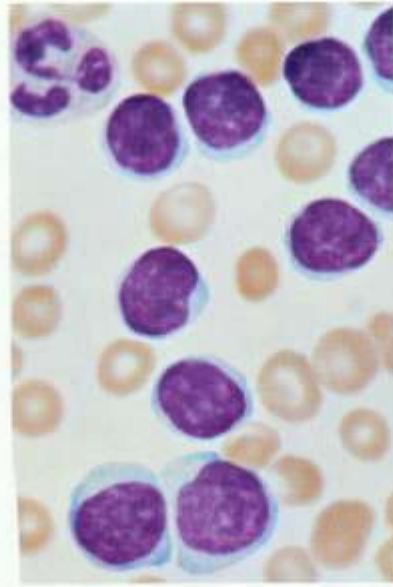
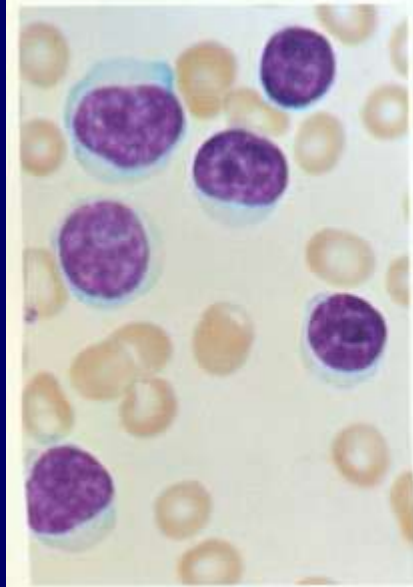
6



Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (επίχρισμα μυελού των οστών)



8-1 Axillary and cervical lymph node enlargements in a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL). 8-2 Herpes zoster involving cranial nerve V in a patient with CLL.



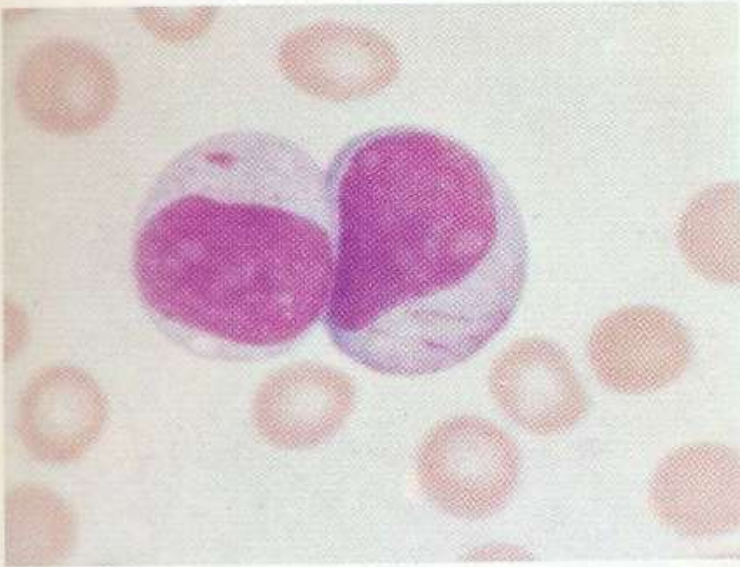
1. Διόγκωση μασχάλιαίων και αυχενικών λεμφαδένων ασθενούς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία . 2. Ασθενής με προσβολή από τον ιό του έρπητα ζωστήρα του εγκεφαλικού νεύρου V

3.4.5. Περιφερικό αίμα ασθενούς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Λεμφοκύτταρα με εμφανή πυρήνια

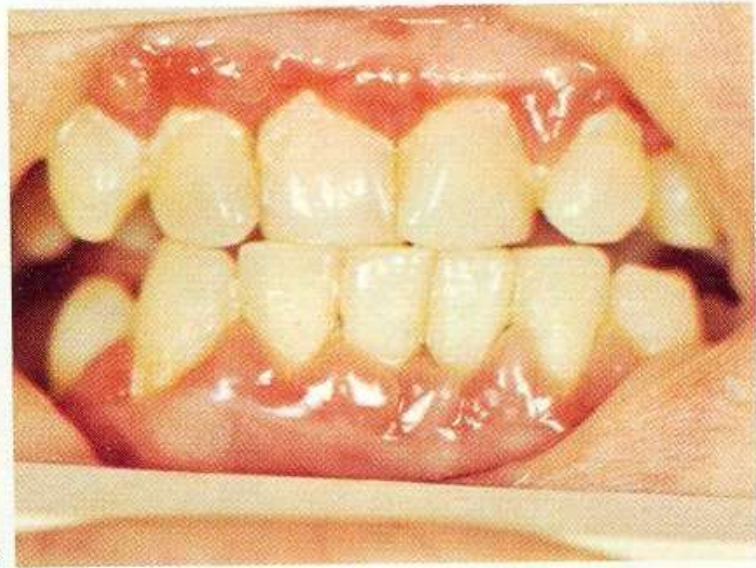
Κλινική περίπτωση

Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία

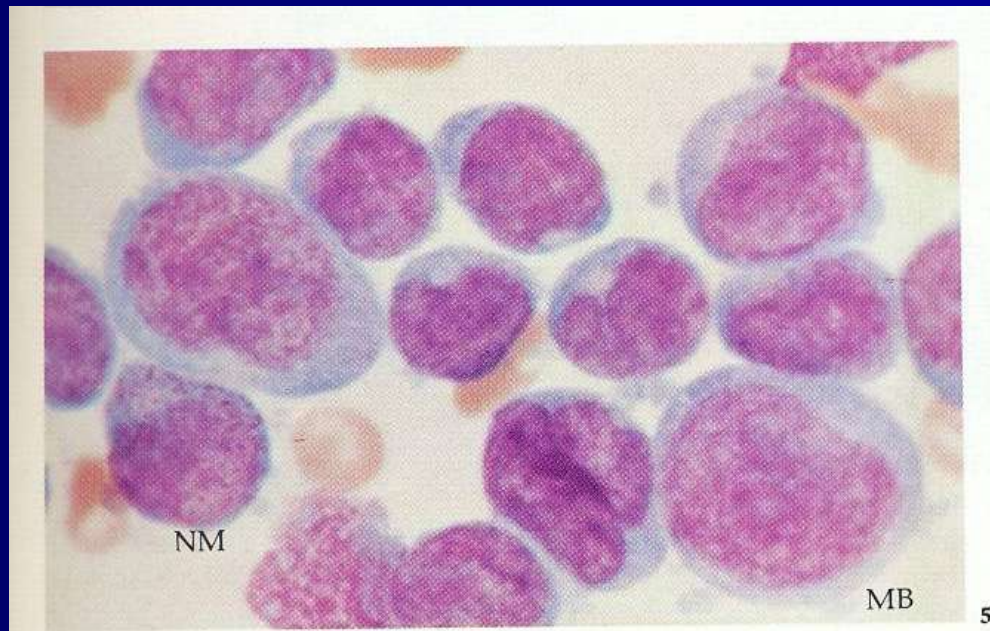
- Προς το τέλος της 2ης εγκυμοσύνης μια ασθενής παρατηρεί εκχυμώσεις στα κάτω άκρα. Μετά τον τοκετό οι εκχυμώσεις αυξάνονται και παρατηρείται υπερπλασία των ούλων με ουλορραγία. Υπάρχει αίσθημα καταβολής και στη φυσική εξέταση παρατηρούνται έλκη στη στοματική κοιλότητα και στη περιοχή του τραχήλου. Οι μετρήσεις στο αίμα έδειξαν
 - αιμοσφαιρίνη 79g/L
 - αριθμό λευκοκυττάρων $2.3 \times 10^9/L$ με 19% ουδετερόφιλα, 45% μονοκύτταρα, 25% λεμφοκύτταρα και 10% βλαστικά κύτταρα. Ο αριθμός αιμοπεταλίων $30 \times 10^9/L$. Η διήθηση του μυελού των οστών από λευχαιμικά κύτταρα οδηγεί σε παγκυτταροπενία (αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία)
 - Η βιοψία μυελού των οστών έδειξε ότι τα λευχαιμικά κύτταρα είναι μυελοβλάστες και μονοβλάστες ανάμεσα στα οποία βρίσκονται πολλά προμονοκύτταρα και μονοκύτταρα. Κύτταρα με λίγα κοκκία και ραβδία Auer. Θετικά στους δείκτες μυελομονοκυτταρικής διαφοροποίησης



7



8



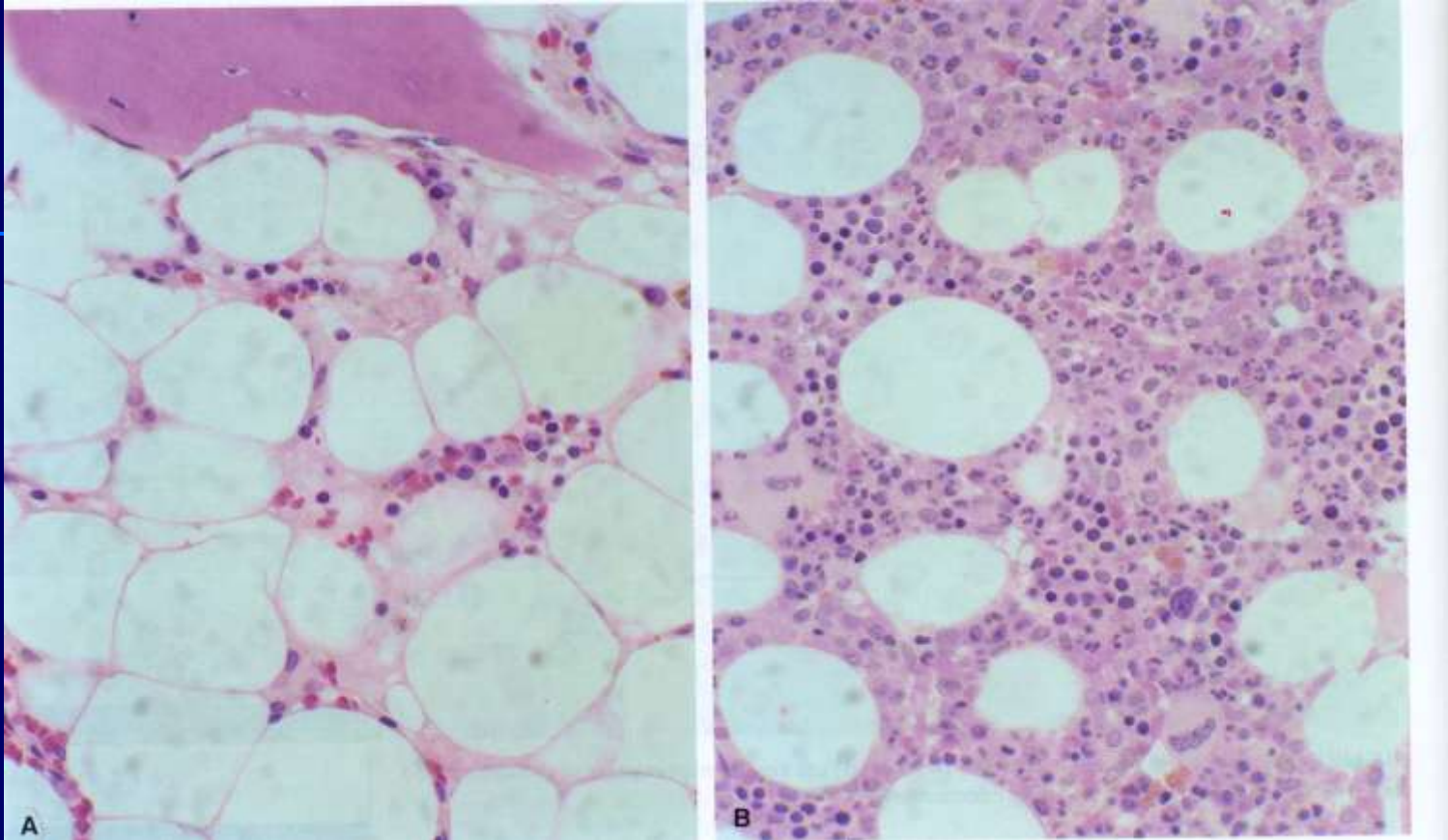
5

Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία

Κλινική περίπτωση

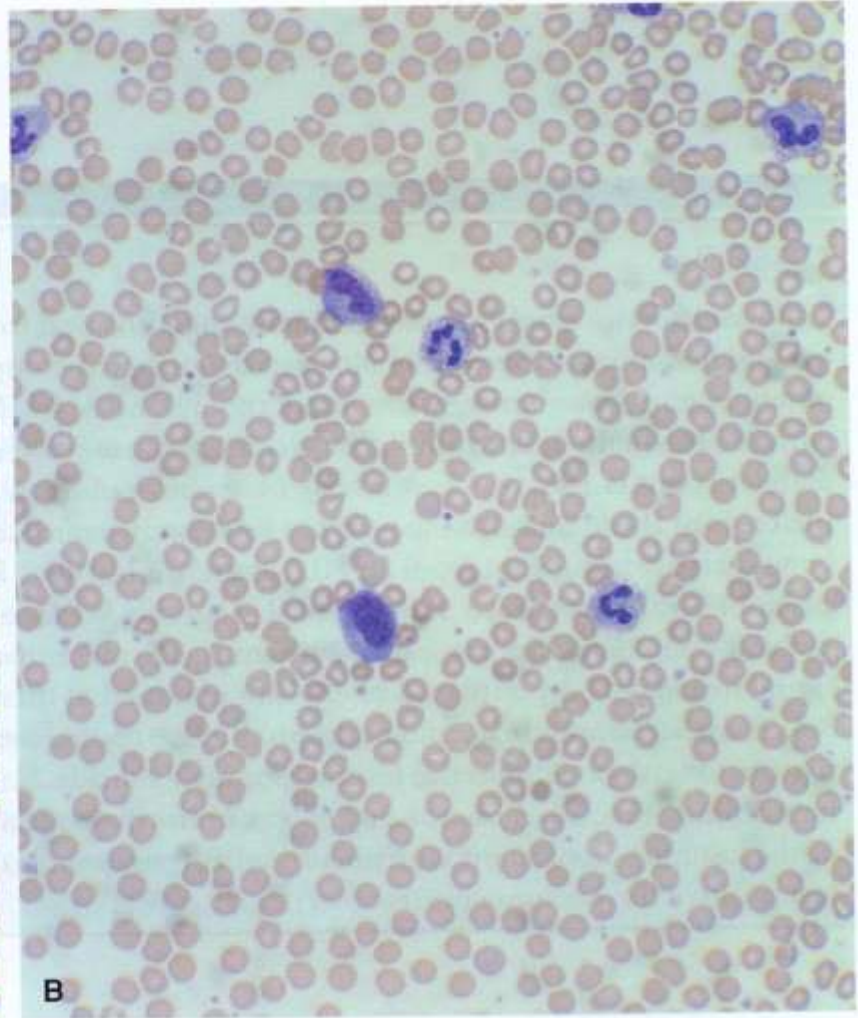
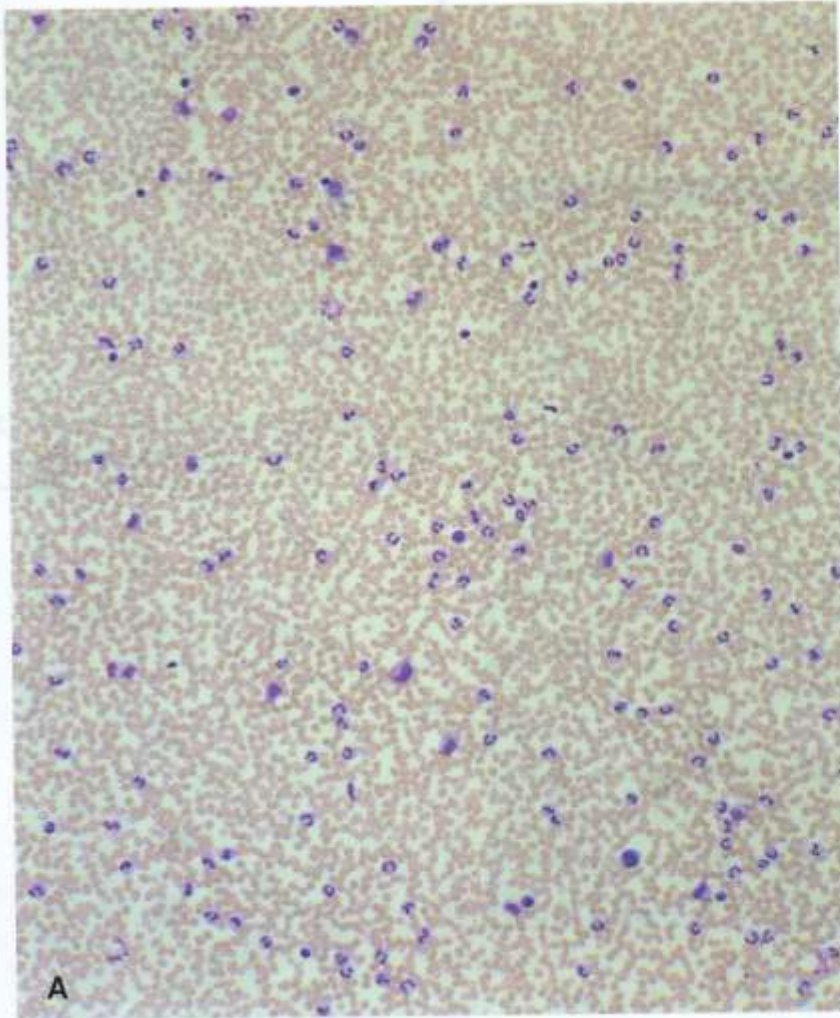
Απλαστική αναιμία

- 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



Επίχρισμα περιφερικού αίματος ασθενούς με απλαστική αναιμία 4 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (αλλογονική ή ετερόλογη) μυελού 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

1 Λήψη μυελού των οστών από τον 18χρονο τότε ασθενή προκειμένου να

ξεκινήσει η διαδικασία για την εφαρμογή της πρωτοποριακής γονιδιακής θεραπείας. Ο ασθενής δεν ήταν δυνατόν να υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών καθώς δεν είχε βρεθεί συμβατός δότης.

2 Επιλογή και απομόνωση κυττάρων CD34+

από τον μυελό των οστών. Ο συγκεκριμένος πληθυσμός κυττάρων περιέχει πολυδύναμα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα από τα οποία προέρχονται τα κύτταρα του αίματος.

3 Επιλογή του κατάλληλου φορέα μεταφοράς του υγιούς γονιδίου που κωδικοποιεί την παραγωγή της β-σφαιρίνης, πρωτεΐνης που εμπλέκεται στη σωστή σύνθεση της αιμοσφαιρίνης.

Στα άτομα με β-θαλασσαιμία εμφανίζονται ελαττώματα στο συγκεκριμένο γονίδιο. Χρησιμοποιείται μια αδρανοποιημένη μορφή του **ιού HIV του AIDS** ως «όχημα» μεταφοράς του γονιδίου για αντικατάσταση του ελαττωματικού.



4 Εισαγωγή του υγιούς γονιδίου στα αιμοποιητικά κύτταρα με «όχημα» τον ιό HIV. Τα κύτταρα παραμένουν για μερικές ώρες σε καλλιέργεια και στη συνέχεια καταψύχονται.



5 Προετοιμασία του ασθενούς ώστε να δεχθεί το μόσχευμα

μέσω της υποβολής του σε χημειοθεραπεία με στόχο να «καθαρίσει» πλήρως ο οργανισμός από τα «ελαττωματικά» κύτταρα πριν από τη μεταμόσχευση.

6 Απόψυξη των κυττάρων και έγχυσή τους στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενούς. Ο ασθενής

παρέμεινε συνολικά επί έναν μήνα στο νοσοκομείο. Επειτα από μερικές εβδομάδες εμφανίστηκε σταδιακή μείωση της ανάγκης του για μεταγγίσεις, ενώ απαλλάχθηκε πλήρως από αυτές ύστερα από έναν χρόνο.