

Κύτταρα του αίματος-Αιμοποίηση



Άγγελος Παπασπυρόπουλος

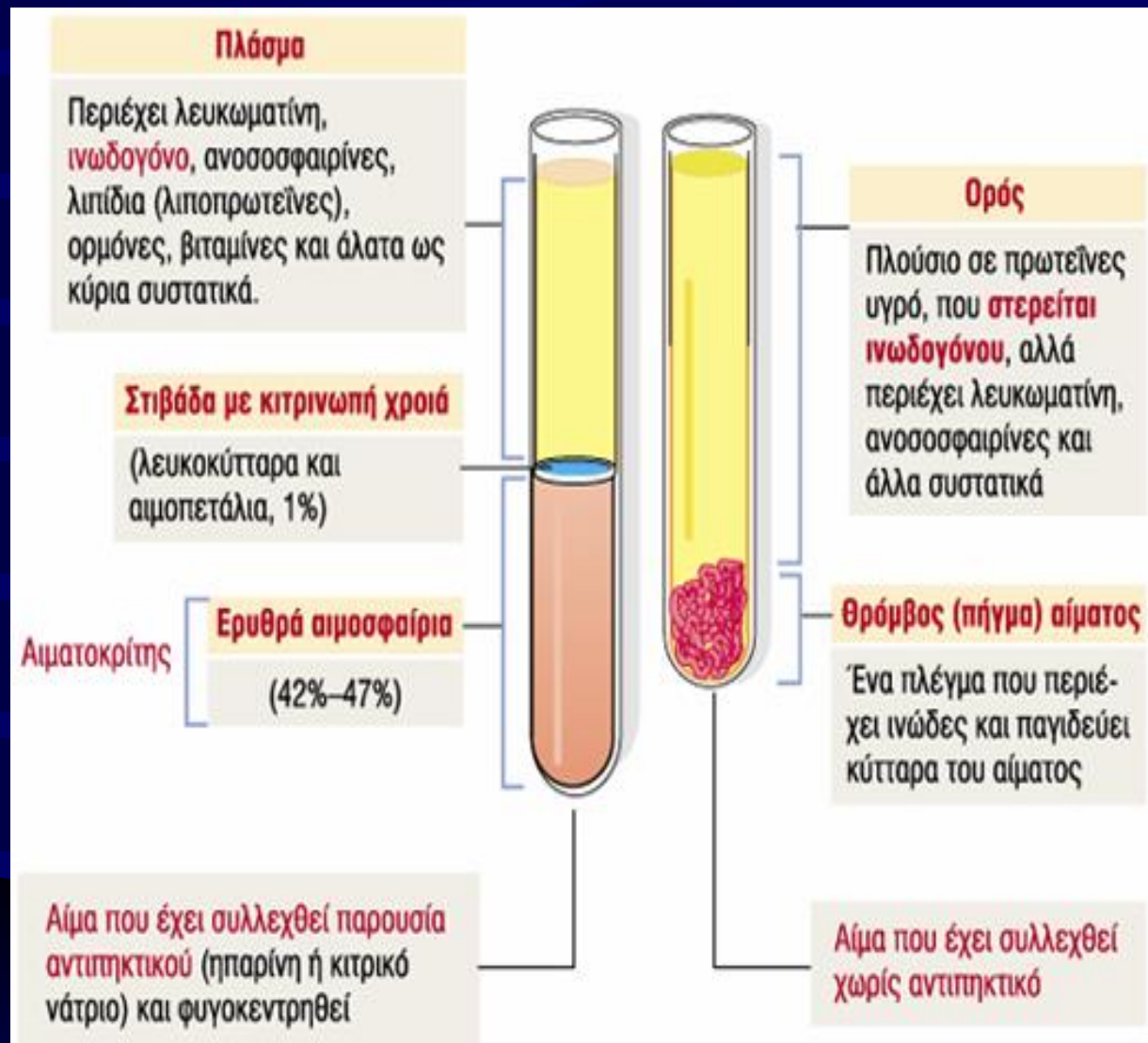
Επίκουρος Καθηγητής

Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

eclass.uoa.gr

Το αίμα είναι το υγρό που κυκλοφορεί στις αρτηρίες, φλέβες και αιμοφόρα τριχοειδή. Ιδιόμορφο εναιώρημα έμμορφων συστατικών σε σύνθετο βιολογικό υγρό, το πλάσμα. Αποτελεί ένα είδος "ρευστού" συνδετικού ιστού που κυκλοφορεί διαμέσου του καρδιαγγειακού συστήματος
Μεταφορά-Ρύθμιση-Προστασία

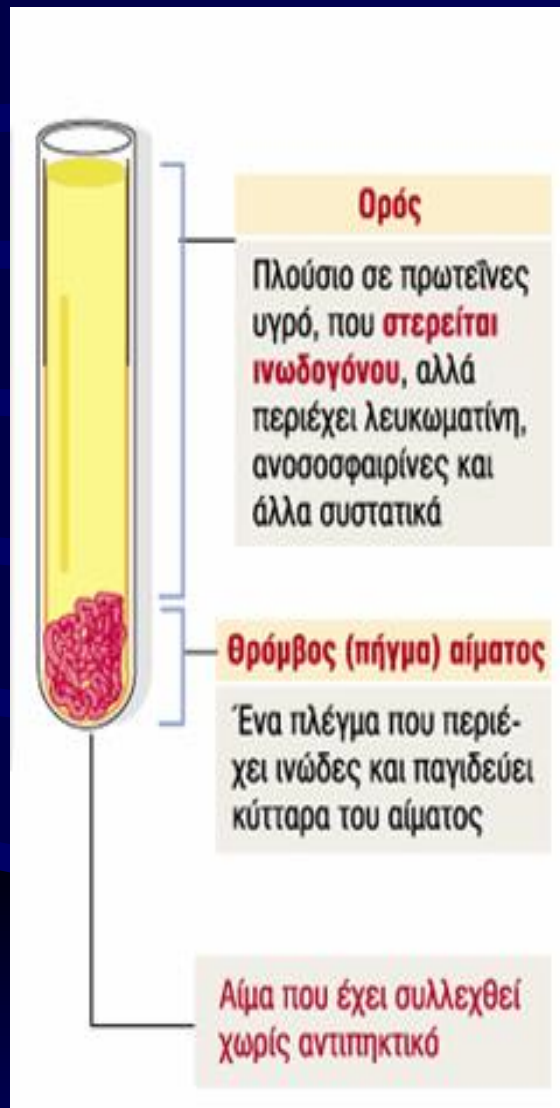
- Μεταφορά θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου άμεσα και έμμεσα προς τα κύτταρα
- Μεταφορά άχρηστων προϊόντων και διοξειδίου του άνθρακα μακριά από τα κύτταρα
- Διανομή ορμονών και άλλων ρυθμιστικών ουσιών προς και από τα κύτταρα και ιστούς
- Διατήρηση της ομοιόστασης όλων των υγρών του σώματος, ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, του pH και του περιεχομένου των κυττάρων σε νερό. Προστασία του οργανισμού σε απώλεια αίματος μέσω της πήξης
- Μεταφορά χυμικών παραγόντων και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος για την προστασία του σώματος από παθογόνες ουσίες, ξένες πρωτεΐνες και μετασχηματισμένα κύτταρα, όπως τα καρκινικά κύτταρα



Το περιφερικό αίμα αποτελείται από κύτταρα και υγρό
5-6 λίτρα στους ενήλικες άνδρες- ~ 7 % του σωματικού βάρους

Σύνθεση του πλάσματος

- Κύρια συστατικά
 - Λευκωματίνες 54%
 - Σφαιρίνες 38%
 - Ινωδογόνο 7%
 - Άλλα οργανικά συστατικά
 - Αμινοξέα, γλυκόζη, βιταμίνες, ποικιλία ρυθμιστικών πεπτιδίων, στεροειδείς ορμόνες, λιπίδια
 - Ανόργανα άλατα
 - ηλεκτρολύτες αίματος όπως νάτριο, κάλιο, άλατα ασβεστίου



- Ο **ορός** είναι ένα υγρό πλούσιο σε πρωτεΐνες που **στερείται παραγόντων πήξης του αίματος** (π.χ. ινωδογόνο)

- Περιέχει λευκωματίνη, ανοσοσφαιρίνες και άλλα συστατικά

Έμμορφα συστατικά του αίματος

- ερυθροκύτταρα (ερυθρά αιμοσφαίρια)

ώριμα

ανώριμα (δικτυοερυθροκύτταρα)

- αιμοπετάλια (θρομβοκύτταρα)

- λευκοκύτταρα

κοκκιοκύτταρα

(πολυμορφοπύρηνα)

ουδετερόφιλα

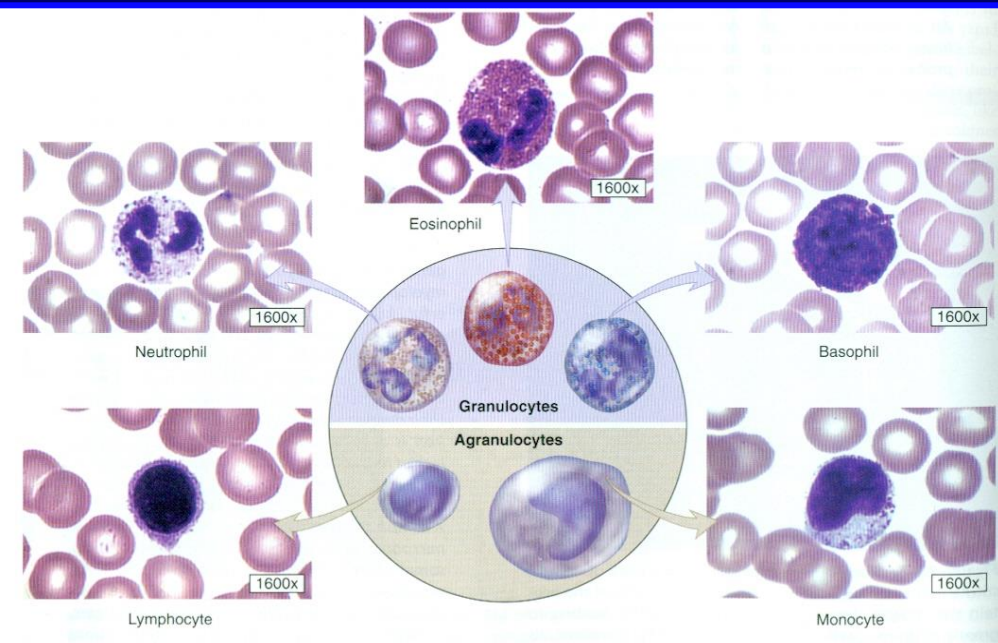
ηωσινόφιλα

βασεόφιλα

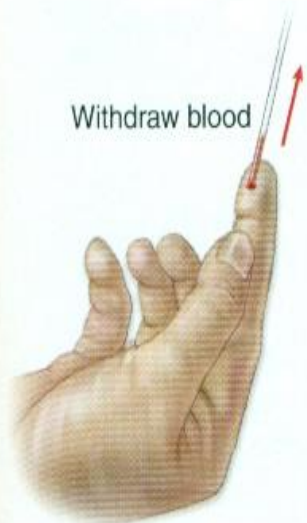
μη κοκκιώδη λευκοκύτταρα

λεμφοκύτταρα (B και T)

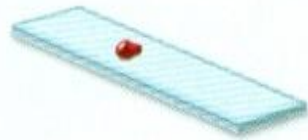
μονοκύτταρα



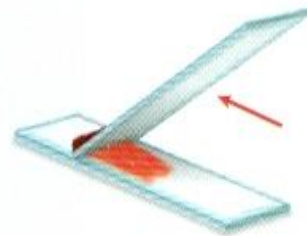
Προετοιμασία επιχρίσματος αίματος



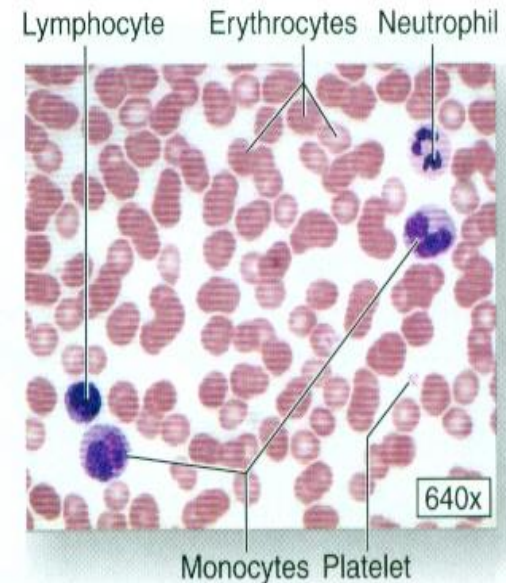
① Prick finger and collect a small amount of blood.



② Place a drop of blood on a slide.



③ Using a second slide, pull the drop of blood across the slide surface, leaving a thin layer of blood on the slide. After the blood dries, apply a stain for contrast. Place a coverslip on top.



④ When viewed under the microscope, blood smear reveals the components of the formed elements.

Μέθοδοι μελέτης του αίματος

- Το αίμα εξετάζεται με τη μελέτη ενός πολύ λεπτού επιχρίσματος σε αντικειμενοφόρο πλάκα.
- Οι κύριες χρώσεις που χρησιμοποιούνται είναι οι **Leishman**, **Wright** και **Giemsa** οι οποίες είναι γνωστές ως **χρωστικές τύπου Romanovsky**. Οι παραπάνω χρώσεις αποτελούνται από **κυανό του μεθυλενίου** (βασική χρωστική), τα προϊόντα οξείδωσης του κυανού του μεθυλενίου που ονομάζονται **αζούρια** (βασική χρωστική) και **ηωσίνη** (όξινη χρωστική).
- Η γενική εξέταση του αίματος (ποσοτική και αδρή μορφολογική μελέτη των έμμορφων συστατικών του αίματος) αποτελεί σημαντικό στοιχείο διερεύνησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς

Κύτταρα αίματος / μL ή mm^3

Ερυθρά αιμοσφαίρια \longrightarrow $4-6 \times 10^6$

Άνδρες: 5,4 εκατομμύρια / μL

Γυναίκες: 4,8 εκατομμύρια / μL

Λευκοκύτταρα \longrightarrow 6.000 έως 10.000

Ουδετερόφιλα 5000 (60%-70%)

Ηωσινόφιλα 150 (2%-4%)

Βασεόφιλα 30 (0.5%)

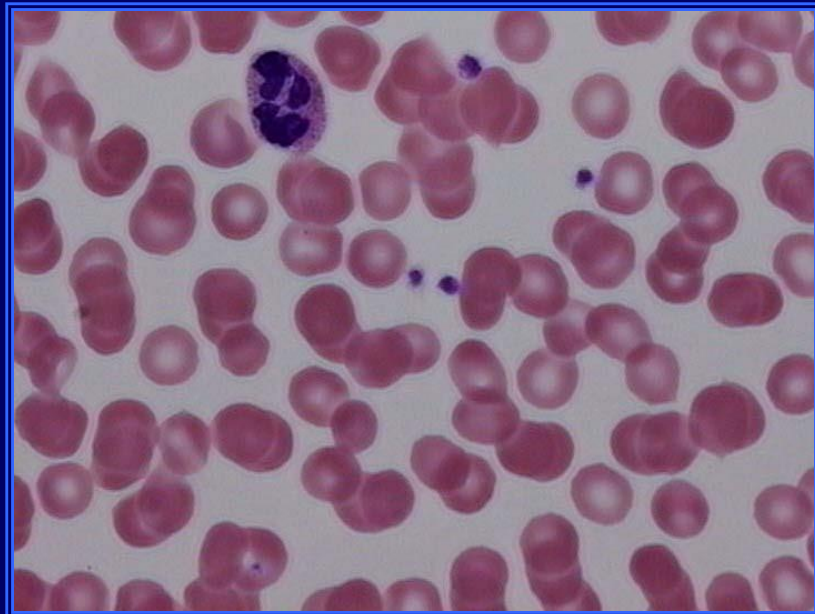
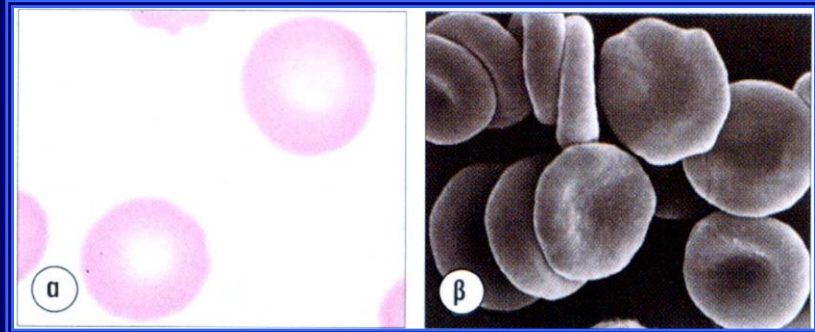
Λεμφοκύτταρα 2400 (28%)

Μονοκύτταρα 350 (5%)

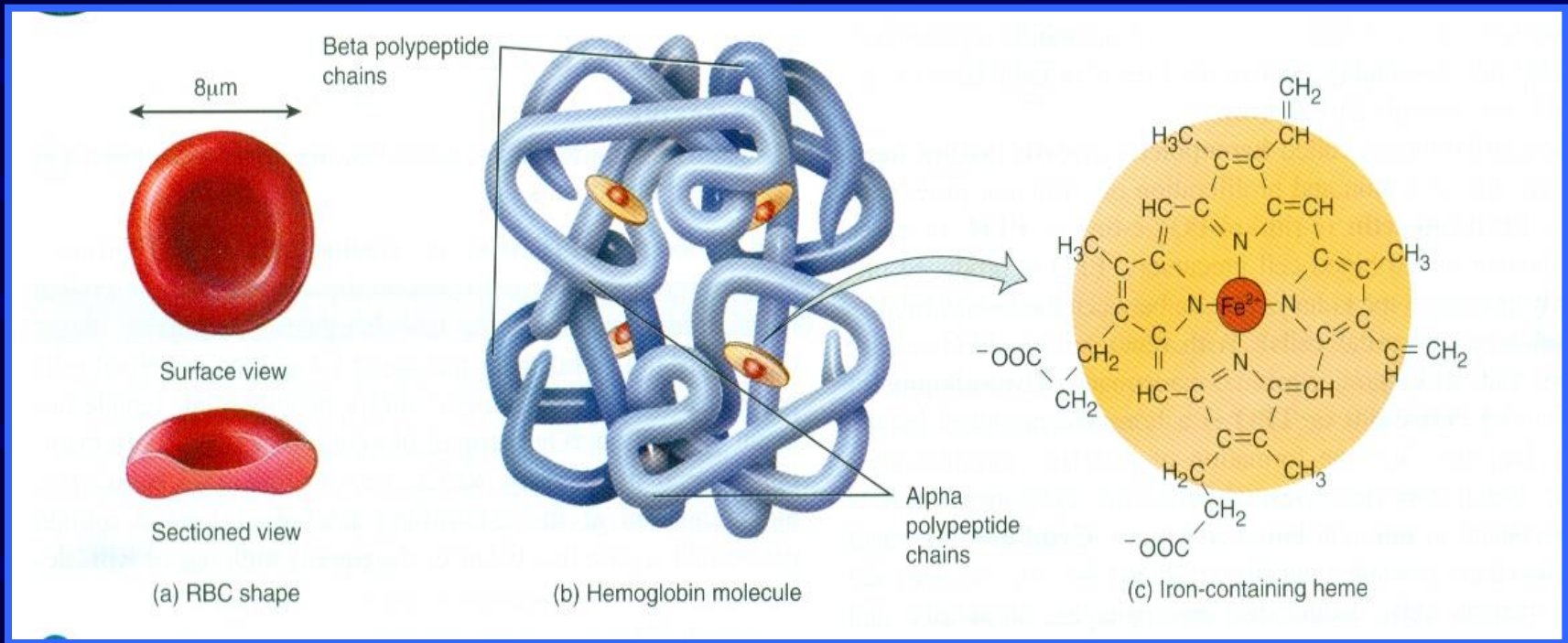
Αιμοπετάλια \longrightarrow 300.000

Αιματοκρίτης \longrightarrow ~ 48% για άνδρες και 38% για γυναίκες

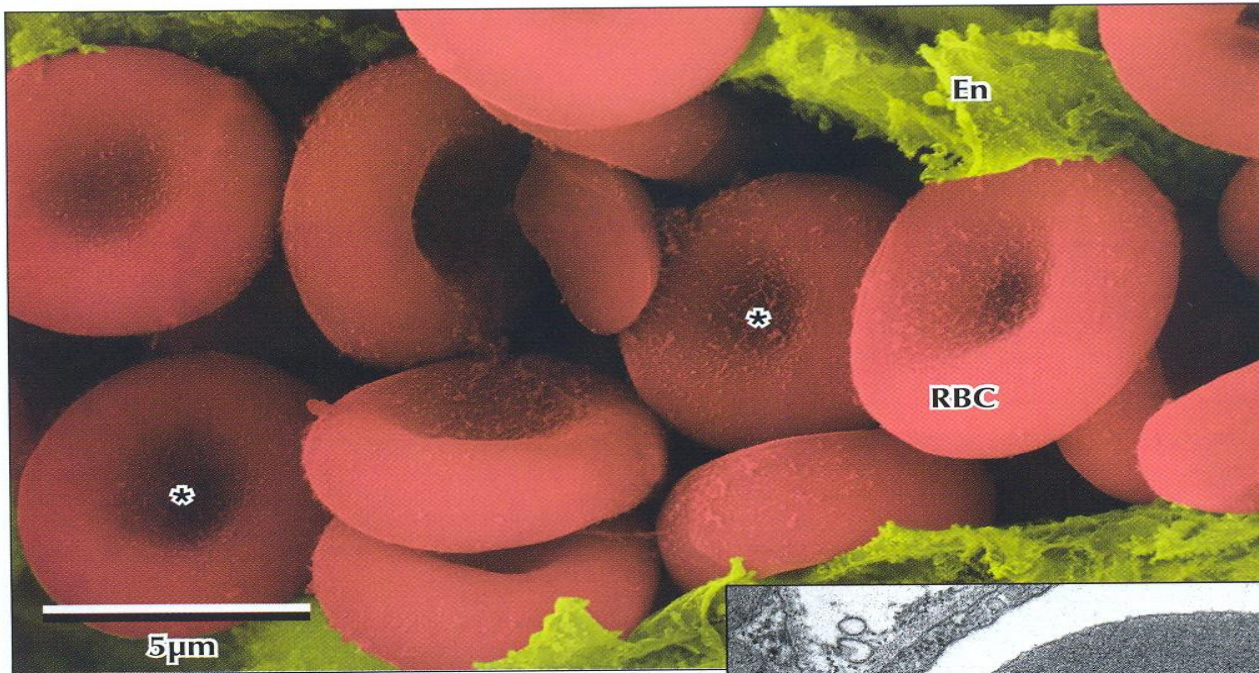
Ερυθροκύτταρα (ερυθρά αιμοσφαίρια)



- ~7,8 μm διάμετρος
- Σχήμα **αμφίκοιλου δίσκου**
- Απουσία **πυρήνα και οργανιδίων**, ωστόσο μεταβολικώς ενεργά, φέρουν γλυκολυτικά ένζυμα
- Ύπαρξη διαλύματος αιμοσφαιρίνης για τη **μεταφορά O_2 και CO_2**
- **Μεγάλη ευκαμψία** κατά τη δίοδό τους από τριχοειδή διαμέτρου 3-4 μm
- Παραγωγή ενέργειας από αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης και μέσω παραγωγής ATP από το παρακύκλωμα της μονοφωσφορικής εξόζης
- Χαρακτηριστικό σχήμα που οφείλεται στον **κυτταροσκελετό**
 - Αποτελείται από **περιφερικές και ενσωματωμένες** πρωτεΐνες της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων

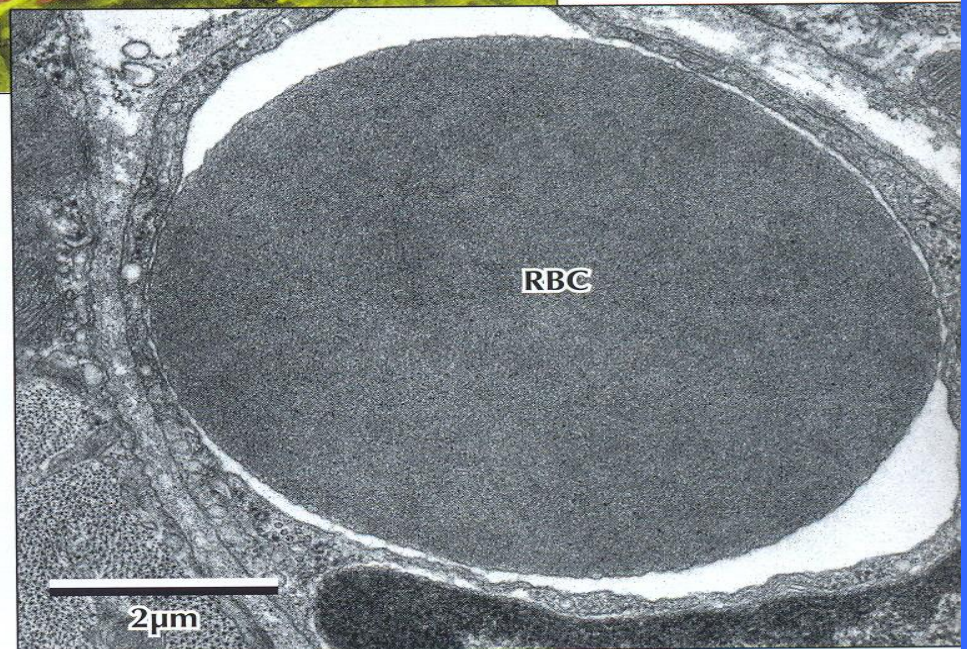


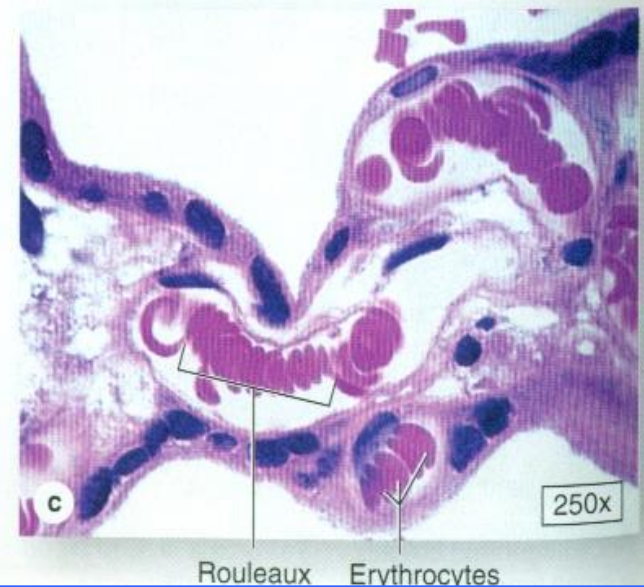
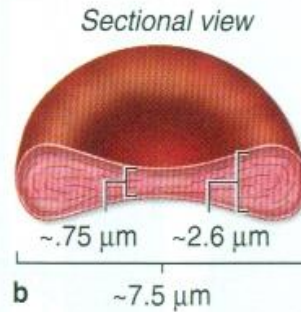
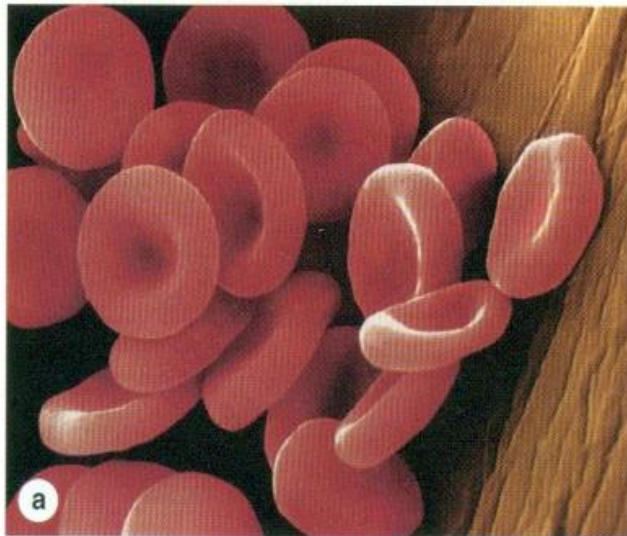
- Το σχήμα αμφίκιουλου δίσκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Το μόριο αιμοσφαιρίνης, όπου κάθε μια από τις τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες του μορίου (κυανό χρώμα) φέρει μια ομάδα αίμης (κίτρινο χρώμα) που περιέχει ένα ιόν σιδήρου Fe^{2+} (κόκκινο). Κάθε ερυθρό αιμοσφαίριο περιέχει 280 εκατομμύρια μόρια αιμοσφαιρίνης
- Εκτός από τη μεταφορά οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα η αιμοσφαιρίνη σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ροής και πίεσης του αίματος. Το μονοξειδίου του αζώτου (NO) που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη. Υπό ορισμένες συνθήκες το εκλυόμενο από την αιμοσφαιρίνη NO προκαλεί αγγειοδιαστολή και αύξηση της μεταφοράς οξυγόνου στα κύτταρα



◀ **Colorized scanning electron micrograph (SEM) of erythrocytes in the lumen of a capillary.** RBCs have a biconcave shape. A thicker (2 μm) rim of cytoplasm surrounds a slight indentation in the center of the cells (*). Each cell is about 7.5 μm in diameter and has a total surface area of about 140 μm^2 . Parts of capillary endothelial cells (**En**) are visible. Magnification: 3500 \times .

▶ **Electron micrograph (EM) of an erythrocyte in the lumen of a capillary.** The RBC lacks organelles. Its uniformly granular density is due to the presence of hemoglobin. An endothelium (**En**) surrounds the capillary, sectioned transversely. Note how the RBC completely fills the lumen. 7000 \times .



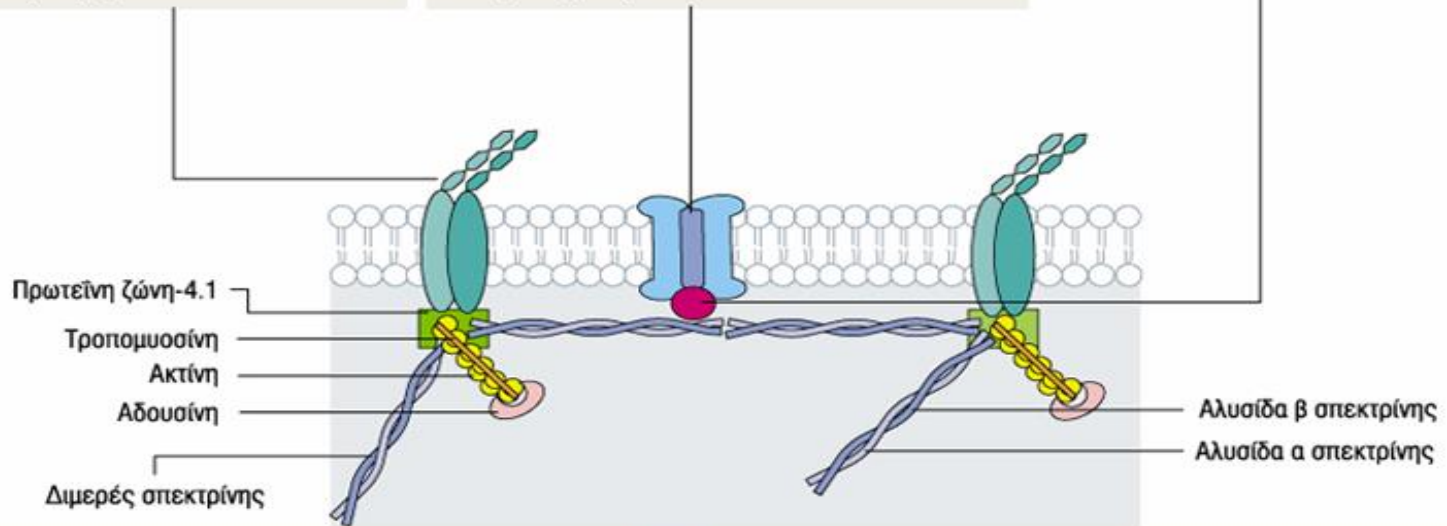


- Ερυθροκύτταρα: Διάρκεια ζωής: 120 ημέρες
- Τα γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια καταστρέφονται με φαγοκυττάρωση ή με αιμόλυση στο σπλήνα
- Αντικατάσταση των ερυθροκυττάρων στην κυκλοφορία από **δικτυοερυθροκύτταρα** – ολοκληρώνουν τη σύνθεση και ωρίμανση της αιμοσφαιρίνης 1-2 ημέρες μετά την είσοδό τους στην κυκλοφορία
- Τα δικτυοερυθροκύτταρα αποτελούν 1-2% των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων

Η **γλυκοφορίνη** και ένας διάυλος μεταφοράς ανιόντων (πρωτεΐνη ζώνη-3) αποτελούν τις δύο κύριες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, που εκτίθενται στην εξωτερική επιφάνεια του ερυθρού αιμοσφαιρίου.

Ο **διάυλος μεταφοράς ανιόντων (πρωτεΐνη ζώνη-3)** επιτρέπει στα HCO_3^- να διαπερνούν την κυτταροπλασματική μεμβράνη με ανταλλαγή Cl^- . Αυτή η ανταλλαγή διευκολύνει την απελευθέρωση CO_2 στους πνεύμονες.

Η **αγκυρίνη** προσδένει τη σπεκτρίνη στη πρωτεΐνη ζώνη-3.



Συνδετικό σύμπλοκο

Τα **τετραμερή σπεκτρίνης** συνδέονται σε ένα σύμπλοκο, που σχηματίζεται από τρεις πρωτεΐνες:

1. Ένα βραχύ νημάτιο **ακτίνης** αποτελούμενο από 13 μονομερή G-ακτίνης.
2. Την **τροπομοσίνη**.
3. Την **πρωτεΐνη ζώνη-4.1**.

Η πρωτεΐνη ζώνη-4.1 προσδένει το σύμπλοκο ακτίνης-τροπομοσίνης στη γλυκοφορίνη.

Η **αδουσίνη** είναι μια **συνδεδεμένη με καλμοδουλίνη πρωτεΐνη**, η οποία διεγείρει τη σύνδεση της ακτίνης με τη σπεκτρίνη.

Σπεκτρίνη

Η **σπεκτρίνη**, μια ευμεγέθης διμερής πρωτεΐνη, αποτελείται από δύο πολυπεπτίδια: (1) τη **σπεκτρίνη α** (240 kd) και (2) τη **σπεκτρίνη β** (220 kd).

Τα δύο πολυπεπτίδια συνδέονται αντιπαράλληλα κατά ζεύγη σχηματίζοντας ένα ραβδίό μήκους 100 nm περίπου.

Δύο αλυσίδες συνδέονται κεφαλή προς κεφαλή σχηματίζοντας ένα **τετραμερές**, το οποίο εντοπίζεται στη φλοιώδη μοίρα του ερυθρού αιμοσφαιρίου.

Στην **κληρονομική σφαιροκυττάρωση (ΚΣ)**, τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι σφαιροειδή, ιδιαίτερα εύθραυστα, με αποτέλεσμα να καταστρέφονται εύκολα σε μεγάλο ποσοστό στο σπλήνα. Αυτή η αλλαγή του σχήματος των ερυθροκυττάρων οφείλεται σε ανωμαλίες του κυτταροσκελετού στις περιοχές αλληλεπίδρασης μεταξύ των **σπεκτρινών α και β** με την **πρωτεΐνη ζώνη-4.1**.

Οργάνωση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του ερυθροκυττάρου

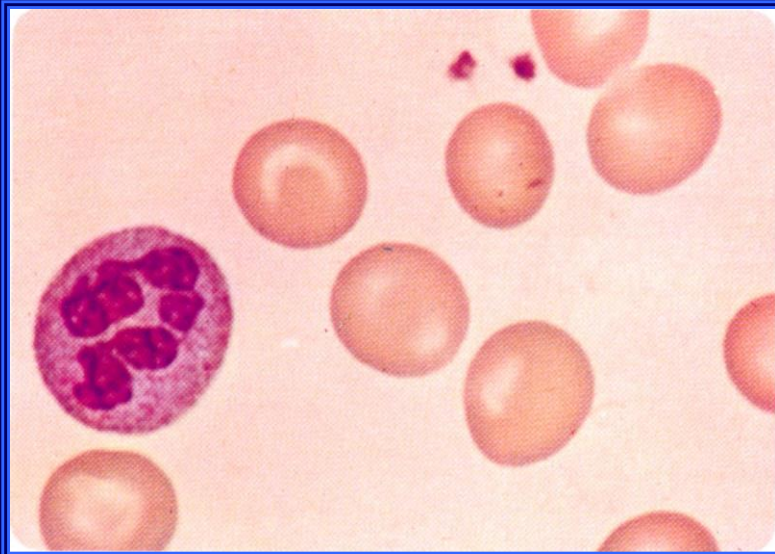
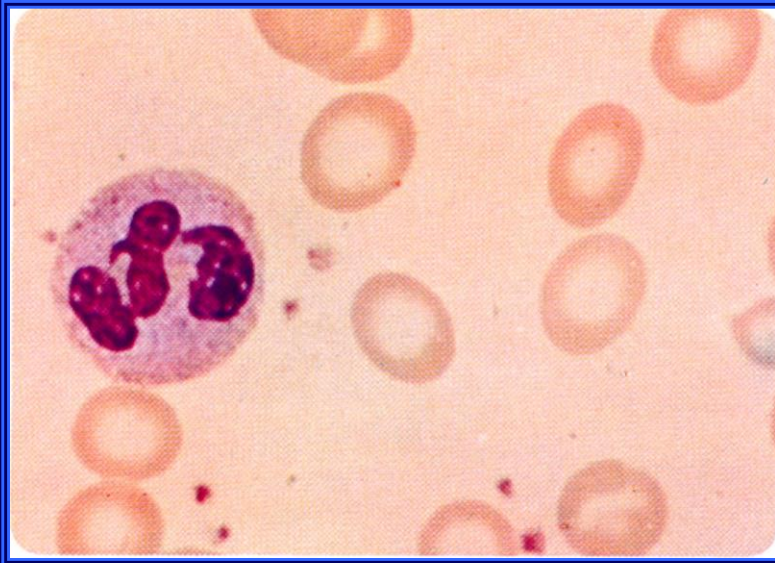
Ενσωματωμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες

- **Γλυκοφορίνη και πρωτεΐνη της ζώνης 3** (πρωτεΐνη διαύλου ανιόντων, μεταφορά CO₂ στους πνεύμονες)
- **Γλυκοζυλίωση του εξωκυττάρου τμήματος των πρωτεϊνών αυτών** (έκφραση των αντιγόνων των ομάδων του αίματος)
- **Η γλυκοφορίνη C συνδέει τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού στην κυτταρική μεμβράνη**
- **Η πρωτεΐνη της ζώνης 3 συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και λειτουργεί σαν μια πρόσθετη θέση αγκυροβόλησης για τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού**

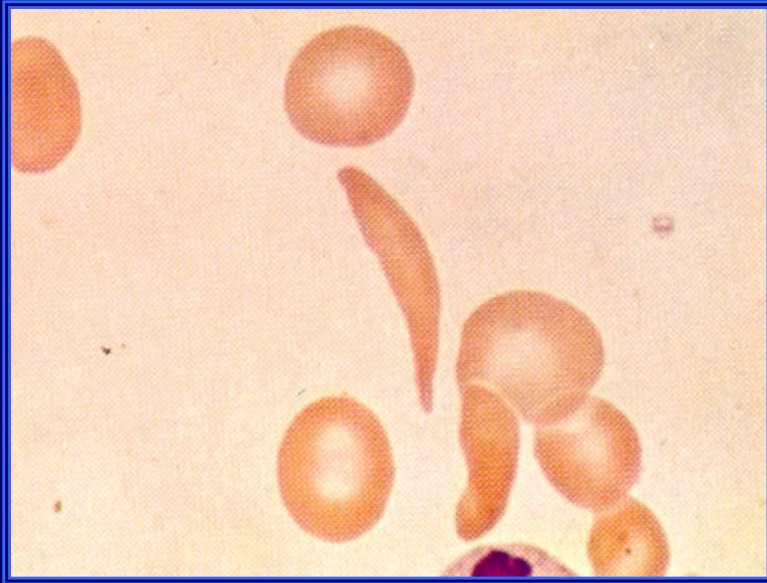
Περιφερικές μεμβρανικές πρωτεΐνες

- **Τετραμερή σπεκτρίνης, ακτίνη** (νημάτιο ακτίνης από 13 μονομερή G-ακτίνης), **αδουσίνη, η πρωτεΐνη 4.1, τροπομυοσίνη**. Η **αγκυρίνη προσδένει την σπεκτρίνη στην πρωτεΐνη της ζώνης 3**

Αναιμία



- Αιματολογική διαταραχή που κλινικά χαρακτηρίζεται από ελάττωση της μάζας των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ανάλυση του περιφερικού αίματος δείχνει **χαμηλή αιμοσφαιρίνη (Hb)**, **ελάττωση της τιμής του αιματοκρίτη** καθώς και του **αριθμού των ερυθροκυττάρων** στη μονάδα όγκου του αίματος σε επίπεδα χαμηλότερα από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια που αντιστοιχούν στην ηλικία και στο φύλο του ατόμου
 - Οφείλεται στην ανεπαρκή παραγωγή ερυθροκυττάρων ή στην αυξημένη καταστροφή τους
- Συνήθεις περιπτώσεις αναιμίας περιλαμβάνουν:
 - 1) **έλλειψη σιδήρου**-τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι **υποχρωμικά** και μικρά σε μέγεθος (**μικροκύτταρα**)
 - 2) **ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B₁₂** (π.χ.έλλειψη ενδογενούς παράγοντα - **κακοήθης αναιμία**) -τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν αυξημένο μέγεθος (**μακροκύτταρα**)-**μεγαλοβλαστική αναιμία**



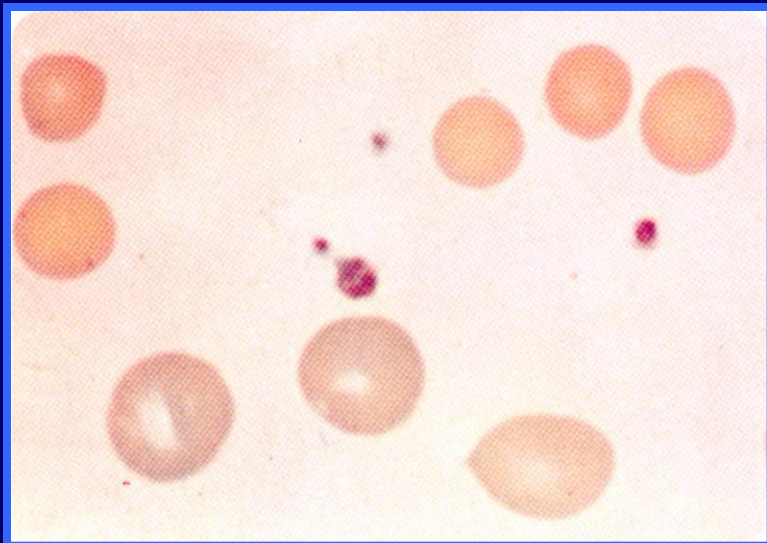
3) δρεπανοκυτταρική αναιμία-γενετική

διαταραχή όπου παράγεται μη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη HbS (παρουσία βαλίνης αντί του γλουταμινικού οξέος). Σε καταστάσεις υποξίας προκαλείται καθίζηση της HbS στα ερυθροκύτταρα που αποκτούν δρεπανοειδές σχήμα

4) κληρονομική σφαιροκυττάρωση-εύθραυστα ερυθρά αιμοσφαίρια

- Βλάβη ως προς τη δομή και λειτουργία της σπεκτρίνης

- Ελαττωμένος αριθμός μορίων σπεκτρίνης από μειωμένη παραγωγή
- Παραγωγή μορίων ασταθούς σπεκτρίνης
- Παραγωγή μορίων σπεκτρίνης ανίκανων να συνδεθούν με την πρωτεΐνη 4.1



5) απώλεια αίματος (αιμορραγία)

6) ανεπαρκή παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων από το μυελό των οστών

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

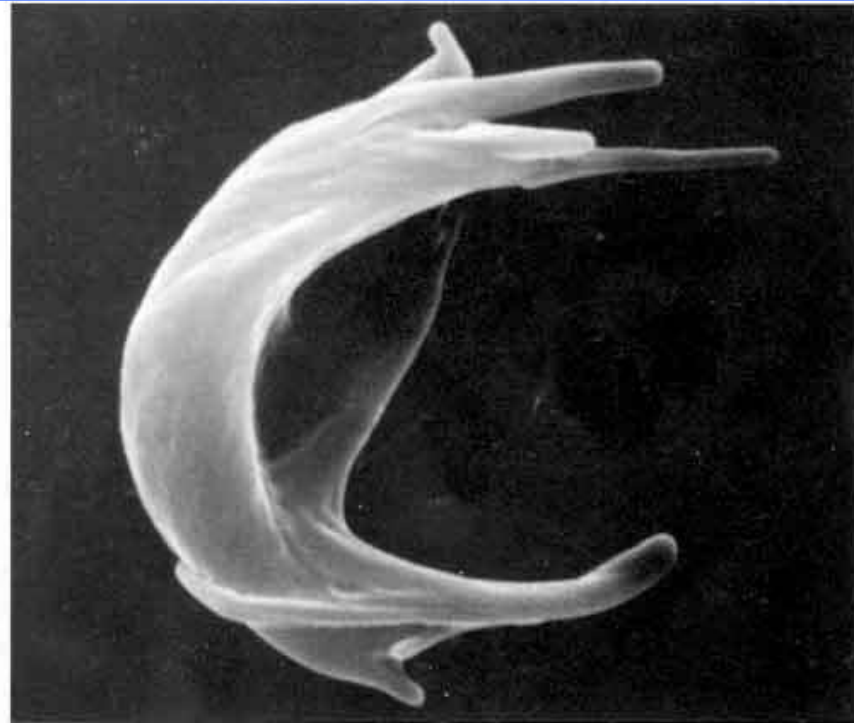


Figure 12-4. Scanning electron micrograph of a distorted erythrocyte from a person who is homozygous for the HbS gene (sickle cell disease). $\times 6500$.

Γενετικές ανωμαλίες της αιμοσφαιρίνης

- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Θαλασαιμίες (μεσογειακά σύνδρομα),
 - Ετερογενής ομάδα κληρονομικών αιμολυτικών αναιμιών, αποκαλούνται **μεσογειακά σύνδρομα**. Με τον όρο αυτό υποδηλώνεται η ελάττωση μέχρι πλήρους αναστολής της παραγωγής μιας ή περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης (α ή β αλυσίδας)
 - Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη Α είναι ένα τετραμερές ($\alpha_2\beta_2$)

Λευκοκύτταρα

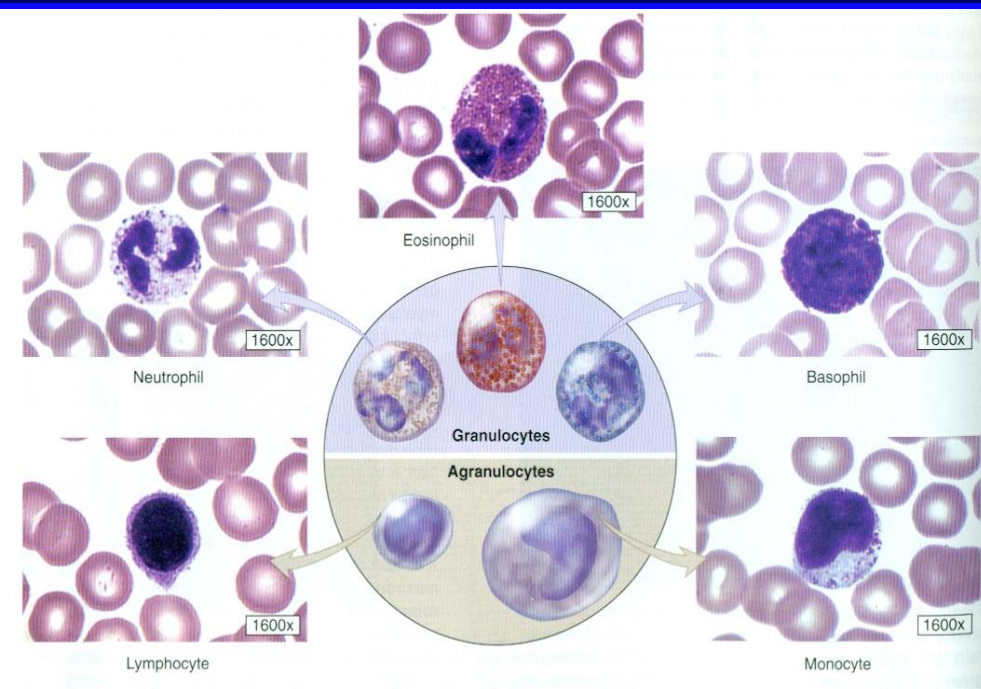
- **Κοκκιοκύτταρα**
Ουδετερόφιλα
Ηωσινόφιλα,
Βασεόφιλα

παρουσία **πρωτογενών**
(αζουρόφιλων) και ειδικών
(δευτερογενών) κοκκίων στο
κυτταρόπλασμα

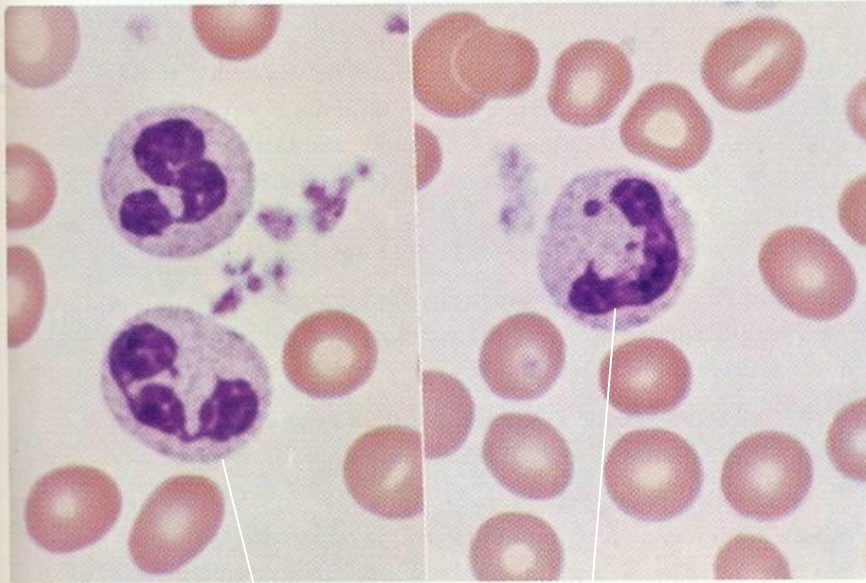
- **Μη κοκκιώδη λευκοκύτταρα**

Λεμφοκύτταρα
Μονοκύτταρα

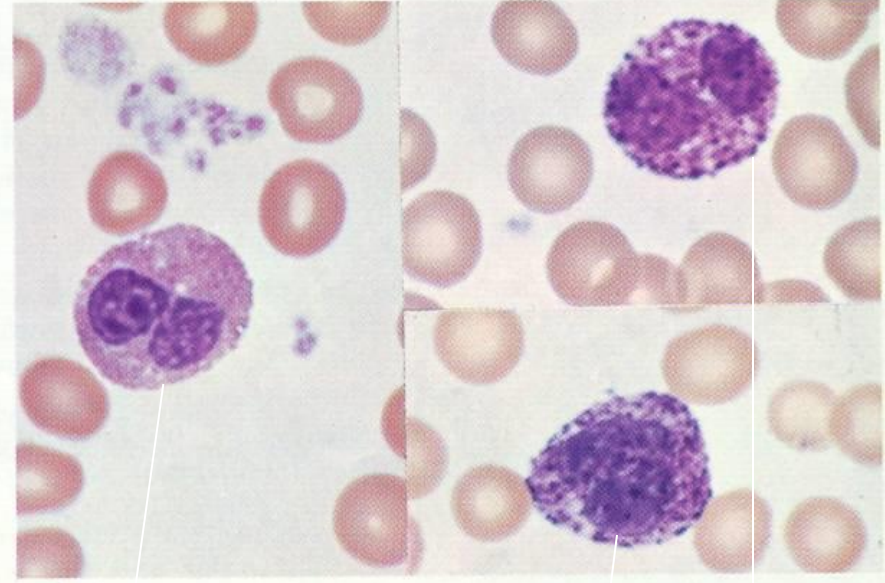
παρουσία μόνο **πρωτογενών**
μη ειδικών αζουρόφιλων
κοκκίων (πρωτογενή κοκκία)
στο κυτταρόπλασμα



- **Βασεοφιλία** → Συγγένεια για το κυανό του μεθυλενίου. Τα βασεόφιλα στοιχεία χρωματίζονται βαθύχρωμα κυανά-πορφυρά
- **Αζουροφιλία** → Συγγένεια για τα προϊόντα οξείδωσης (απομεθυλίωσης) του κυανού του μεθυλενίου που ονομάζονται αζούρια. Τα αζουρόφιλα στοιχεία χρωματίζονται ερυθρά-πορφυρά (κυανά)
- **Ηωσινοφιλία
ή οξεοφιλία** → Συγγένεια για την ηωσίνη. Οι οξεόφιλες δομές χρωματίζονται κόκκινο-πορτοκαλί
- **Ουδετεροφιλία** → Συγγένεια των ειδικών κοκκίων για ένα σύμπλεγμα χρωστικών που παλαιότερα θεωρούταν ουδέτερου pH (χρώμα ρόδινο-ιώδες). Ο ασθενής χρωματισμός των ειδικών κοκκίων ευθύνεται για την κυτταροπλασματική ουδετερόφιλη εμφάνιση
- **Μεταχρωμασία** → Η ιδιότητα του περιεχομένου των κοκκίων των σιτευτικών κυττάρων να αλλάζουν το χρώμα μερικών βασικών χρωστικών, π.χ του κυανού της τολουιδίνης από κυανό σε πορφυρό-ερυθρό



ουδετερόφιλα

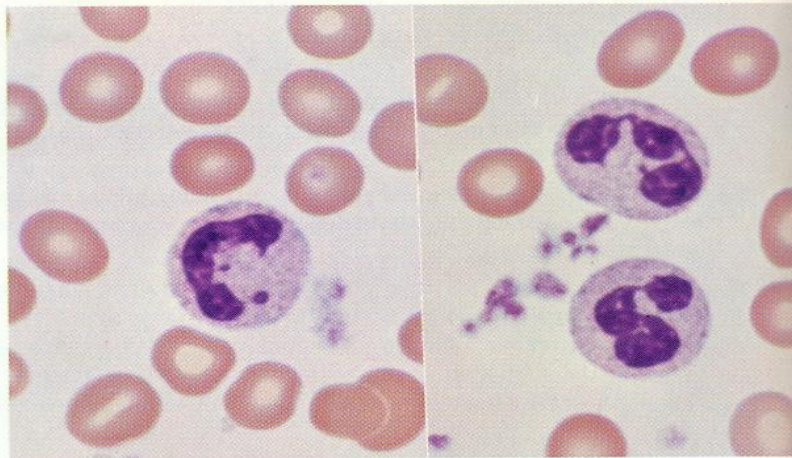
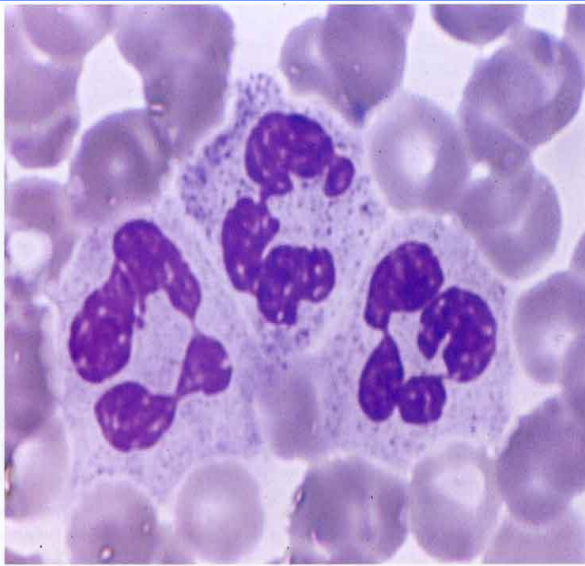


ηωσινόφιλο

βασεόφιλα

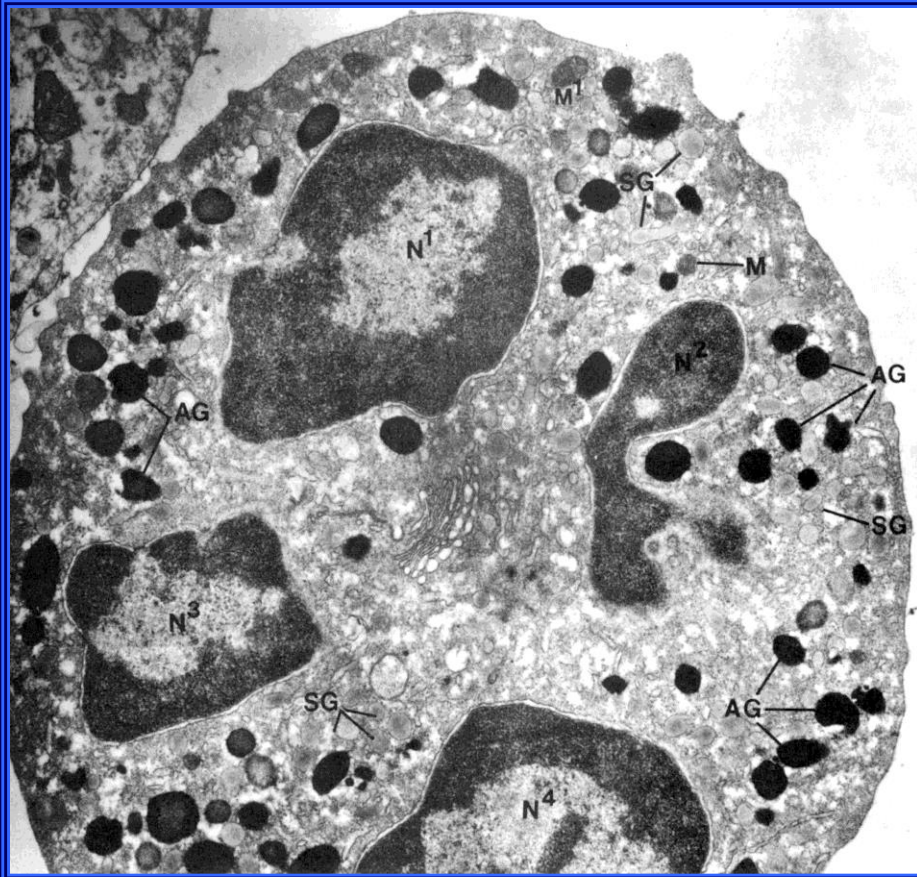
Ουδετερόφιλα

Figure 12-6. Photomicrograph of a blood smear showing 3 neutrophils and several erythrocytes. Each neutrophil has only one nucleus, with a variable number of lobes, with a variable number of lobes. Giemsa stain. High magnification.



- 50-70% των λευκοκυττάρων, διάμετρος 12-15μm
- Πολύλοβος πυρήνας (3-5 λοβούς ενωμένοι με λεπτά νημάτια χρωματίνης)
- **Απουσία πυρηνίσκων**
- Περιέχουν άφθονο γλυκογόνο, αναερόβιος μεταβολισμός
- Στα θήλα σε ποσοστό 3% σωματίο του Barr
- Διάρκεια ζωής 6-7 ώρες στην κυκλοφορία, 2 έως 4 ημέρες στο συνδετικό ιστό
- Αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα (ρόδινο-σολωμού χρώμα)

Ουδετερόφιλα



- Τρεις τύποι κοκκίων
 - 1) μέτριος αριθμός **αζουρόφιλων** κοκκίων (πρωτογενή μη ειδικά κοκκία), όμοια με τα λυσοσώματα, (AG)
 - 2) **δευτερογενή κοκκία** ειδικά για τα ουδετερόφιλα, (SG)
 - 3) τριτογενή κοκκία
- Φέρουν μεμβρανικούς υποδοχείς για το Fc τμήμα της IgG, για παράγοντες συμπληρώματος (C5a, C3a) ενωμένους με ξένα σωματίδια και για πολυσακχαρίτες βακτηριδίων.

Κοκκία ουδετερόφιλων I

Πρωτογενή (αζουρόφιλα κοκκία)

Όμοια με τα λυσοσώματα, περιέχουν :

• Βακτηριοκτόνες ουσίες

- Μυελοϋπεροξειδάση (ιστοχημικός δείκτης)
- Ελαστάση
- Λυσοζύμη
- Ντεφενσίνες-δράση παρόμοια των αντισωμάτων
- Καθεψίνη G

• Όξινες υδρολάσες

- β-γλυκουρονιδάση , Α-μαννοζιδάση, καθεψίνη Β, D, N –ακετυλο-β-γλυκεροφωσφατάση, αρυλσουλφατάση)

Δευτερογενή κοκκία

• Ειδικά για τα ουδετερόφιλα, περιέχουν :

- Αλκαλική φωσφατάση (ιστοχημικός δείκτης)
- Διάφορα ένζυμα όπως: Κολλαγενάση τύπου IV, φωσφολιπάση
- Ενεργοποιητές συμπληρώματος
- Βακτηριοστατικές και βακτηριοκτόνες ουσίες (Λακτοφερρίνη, Λυσοζύμη)

} πρωτεάσες

Κοκκία ουδετερόφιλων II

Τριτογενή κοκκία

- Περιέχουν πρωτεΐνες όπως ζελατινάση και καθεψίνη
 - Προσθήκη γλυκοπρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη
 - Επαγωγή της προσκόλλησης των ουδετερόφιλων σε άλλα κύτταρα , συμμετοχή στη διεργασία της φαγοκυττάρωσης
-
- Τα πρωτογενή κοκκία είναι αζουρόφιλα γιατί περιέχουν θειωμένες γλυκοπρωτεΐνες (χρωματίζονται με τα αζούρια που αποτελούν κυανή χρωστική της ανιλίνης που περιέχονται στη χρώση Wright, βαθύ κυανό χρώμα-αζουρόφιλα κοκκία)

Λειτουργία

- Τα ουδετερόφιλα εγκαταλείπουν την κυκλοφορία διαμέσου των μετατριχοειδικών φλεβιδίων και εξουδετερώνουν οψωνινοποιημένα βακτήρια ή περιορίζουν το εύρος της φλεγμονώδους αντίδρασης του συνδετικού ιστού . Ειδικότερα:
- **Φαγοκυττάρωση** και καταστροφή κυρίως **βακτηρίων**, αλλά και νεκρωμένων κυττάρων, ιών ακόμη και μυκήτων διαμέσου της δράσης των όξινων υδρολασών, παραγωγής δραστικών ελεύθερων ριζών και πρωτεϊνών, πχ, ντεφενσίνες
- **Δραστήρια φαγοκύτταρα** - αποτελούν τον κύριο κυτταρικό τύπο (μαζί με τα μακροφάγα) της οξείας φλεγμονής

➤ **Απάντηση στις χημειοτακτικές ουσίες** (βακτηριακά προϊόντα-λιποπολυσακχαρίδιο-LPS, κλάσματα του συμπλέγματος C3 –C5, καλλικρεΐνη-κινίνη, η ιντερλευκίνη-8, ουσίες από νεκρωμένα κύτταρα, χημειοκίνες, προϊόντα διάσπασης του ινωδογόνου και ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου)

➤ **Μετακίνησή τους** στο συνδετικό ιστό διαμέσου της έκφρασης προσκολλητικών μορίων (**σελεκτίνες-ιντεγκρίνες**) για το ενδοθήλιο των αγγείων

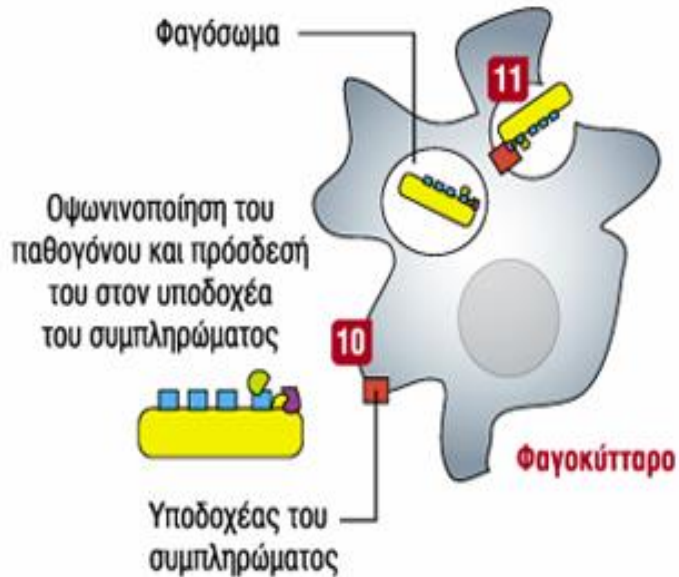
➤ Περιέχουν άφθονο γλυκογόνο και μπορούν να δράσουν σε περιοχές με χαμηλή παροχή οξυγόνου και γλυκόζης.

➤ **Επιτελούν αναερόβιο μεταβολισμό** μέσω της **γλυκολυτικής μεταβολικής οδού** και μέσω του **παρακυκλώματος της μονοφωσφορικής εξόζης**

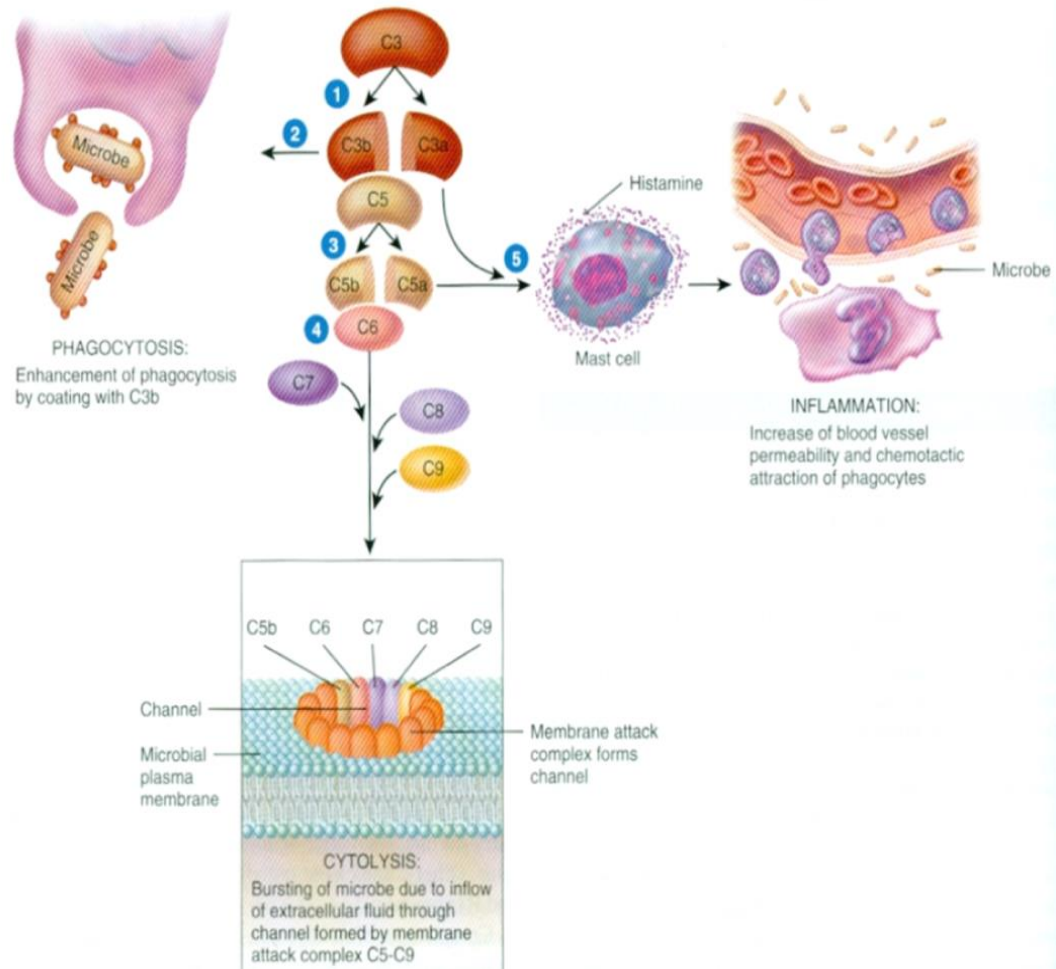
➤ **Παραγωγή πύου** μετά το θάνατό τους εξαιτίας της ιστικής καταστροφής

Λειτουργία

- Τα ένζυμα
 - των πρωτογενών κοκκίων (ελαστάση και μυελοϋπεροξειδάση)
 - των δευτερογενών (λυσοζύμη και πρωτεάσες)
- Οι ειδικοί υποδοχείς για το πρωτεϊνικό συστατικό του συμπληρώματος C5a
- Τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης όπως η L-σελεκτίνη και οι ιντεγκρίνες (β_1 και β_2)
- Η ενεργοποίηση των ιντεγκρινών (όπως της LFA -1) που δρουν ως υποδοχείς για τους ενδοθηλιακούς συνδέτες ICAM-1 και VCAM-1 (μόρια κυτταρικής προσκόλλησης της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών)
- ❖ Καθιστούν δυνατή την αντιβακτηριακή δράση των ουδετερόφιλων καθώς και τη μετανάστευσή τους διαμέσου του τοιχώματος των αγγείων



When activated, complement proteins enhance phagocytosis, cytolysis, and inflammation.



Ενεργοποίηση του **συστήματος του συμπληρώματος** από την παρουσία ενός παθογόνου
Αποτελεσματικός τρόπος εξάλειψης του παθογόνου

Διαενδοθηλιακή μετανάστευση των λευκοκυττάρων με διαπίδυση σε περιοχές φλεγμονής

Μετατριχοειδή φλεβίδια: Μετανάστευση των ουδετερόφιλων μέσω ενός μηχανισμού κυτταρικής αναγνώρισης ουδετερόφιλου-ενδοθηλίου

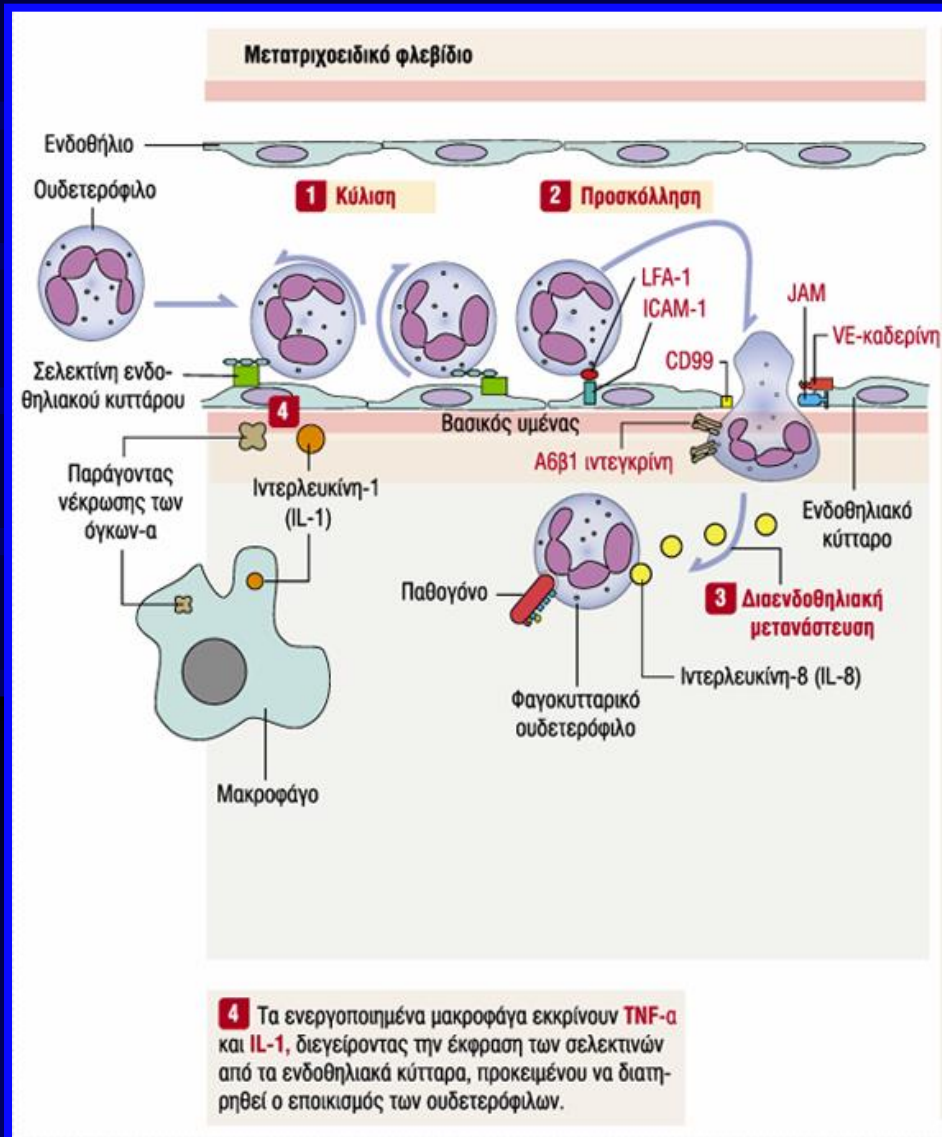
Εποικισμός και φλεγμονή

■ Φάση σελεκτινών

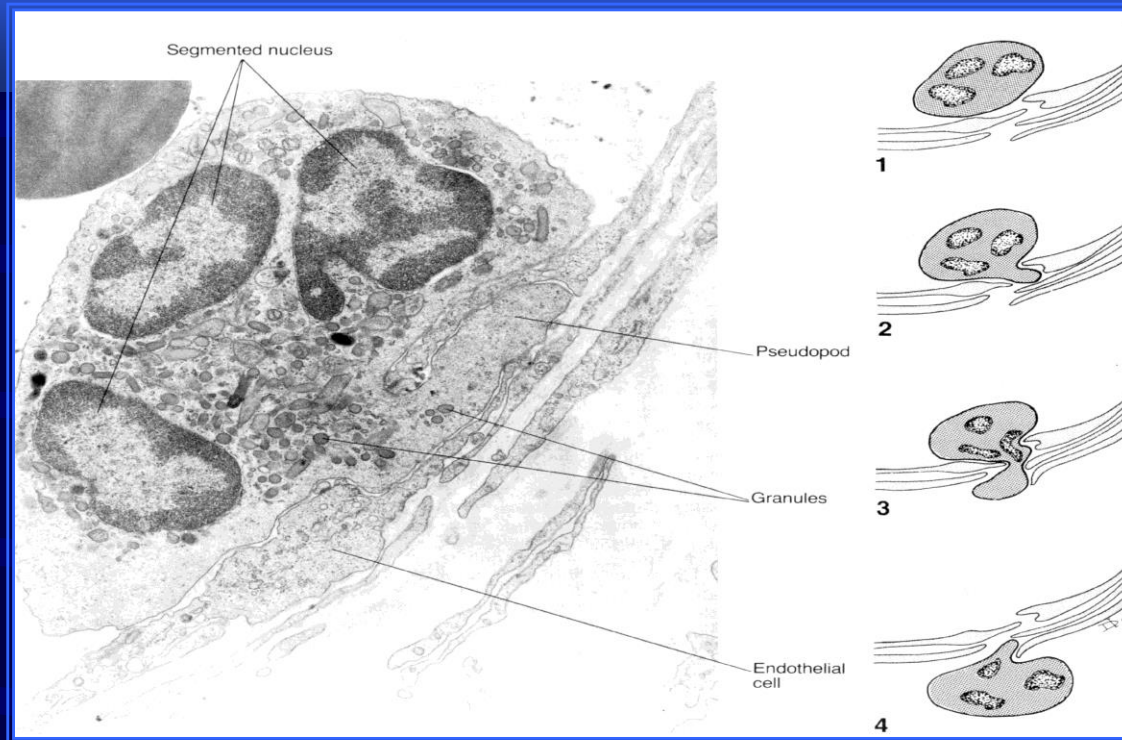
- Η έκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης από τα ουδετερόφιλα διευκολύνει τη συγκόλλησή τους στην επιφάνεια του ενδοθηλίου που ενεργοποιείται από **κυτοκίνες (παράγοντας νέκρωσης των όγκων- tumor necrosis factor- α και IL-1** από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα) για να εκφράσει διάφορα **μόρια προσκόλλησης**. Οι **σελεκτίνες (E-σελεκτίνη)** του ενδοθηλίου συνδέονται με ομάδες υδατανθράκων στην επιφάνεια του ουδετερόφιλου, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της κίνησής τους και την κύλισή τους στην ενδοθηλιακή επιφάνεια.

■ Φάση ιντεγκρινών

- Οι **ιντεγκρίνες** των ουδετερόφιλων τα προσδένουν στενά στο ενδοθήλιο και διευκολύνουν τη μετακίνησή τους διαμέσου του ενδοθηλιακού τοιχώματος στο διάμεσο υγρό του ιστού που φλεγμαίνει



Διαπίδυση από το ενδοθηλιακό τοίχωμα σε περιοχές

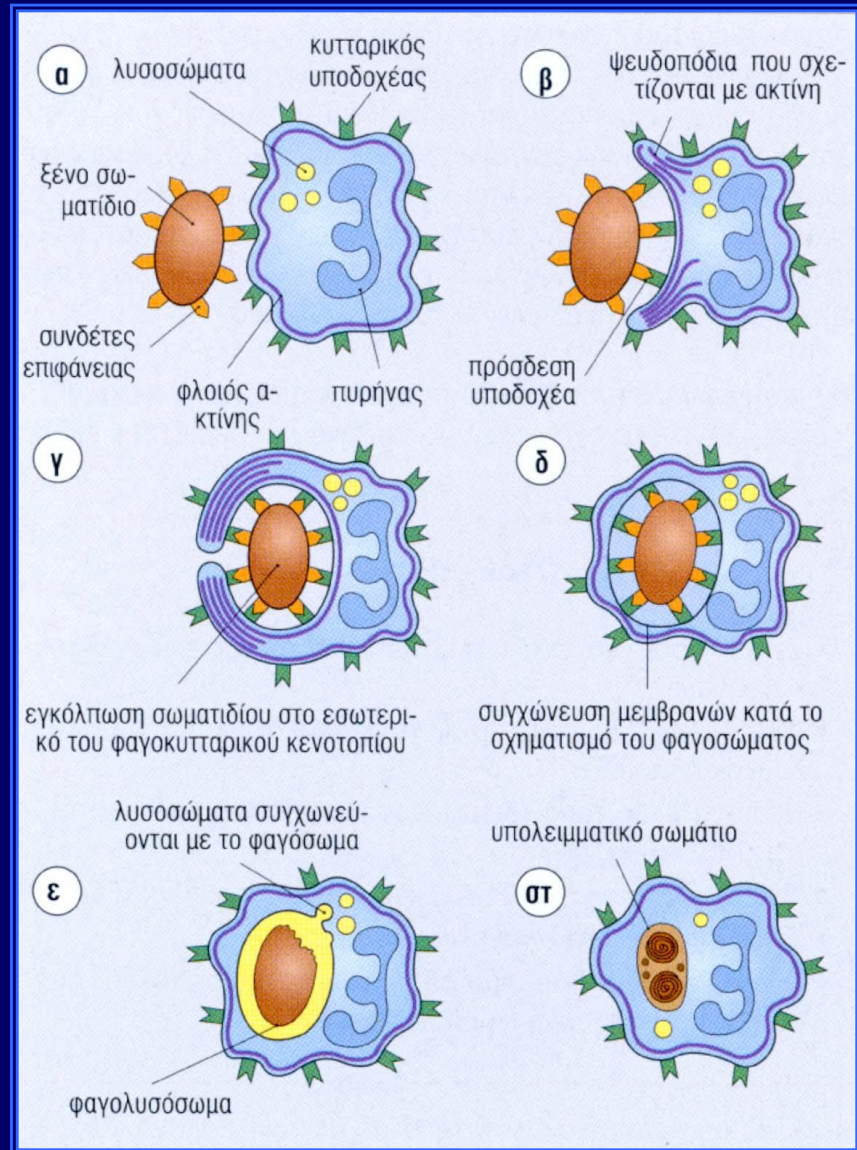


- Ουδετερόφιλα και μακροφάγα αποτελούν ενεργά φαγοκύτταρα
- Χημικές ουσίες εκλυόμενες από τα μικρόβια και τους φλεγμαίνοντες ιστούς προσελκύουν φαγοκύτταρα (χημειοταξία). Τέτοιες ουσίες περιλαμβάνουν τοξίνες μικροβίων, κινίνες -που αποτελούν εξειδικευμένα προϊόντα κατεστραμμένων ιστών- και μερικούς παράγοντες διέγερσης αποικιών (colony-stimulating factors)
- Η έκκριση ισταμίνης και ηπαρίνης στην περιοχή της φλεγμονής από τα περιαγγειακά σιτευτικά κύτταρα συντελεί στη διάνοιξη των μεσοκυττάρων συνδέσεων των ενδοθηλιακών κυττάρων

Φαγοκυττάρωση από ουδετερόφιλα

• Τα ουδετερόφιλα δεν φαγοκυτταρώνουν υλικό με το οποίο δεν συνδέονται διαμέσου υποδοχέων.

• Απαραίτητη η αναγνώριση της ξένης ουσίας που θα φαγοκυτταρωθεί (π.χ. φέρουν υποδοχέα για το Fc τμήμα των αντισωμάτων)



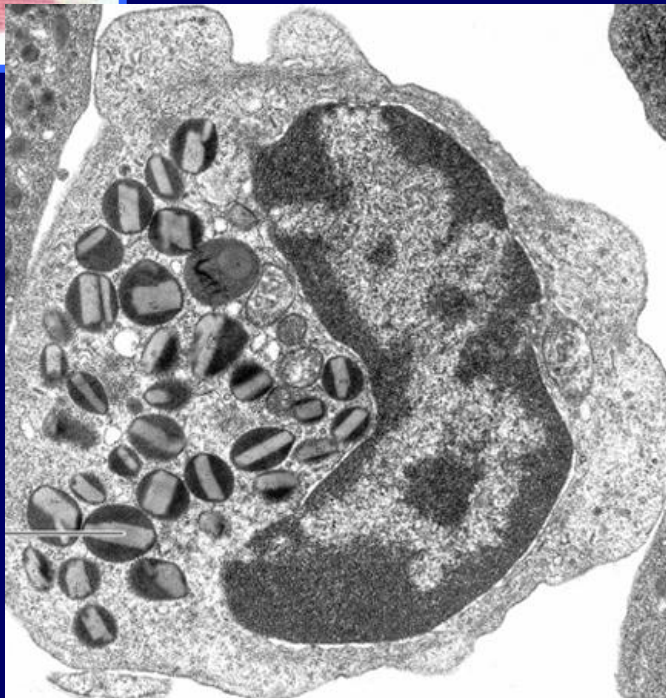
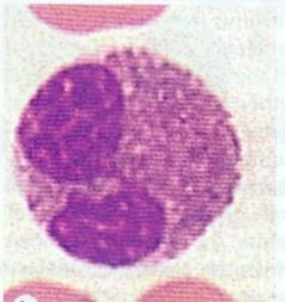
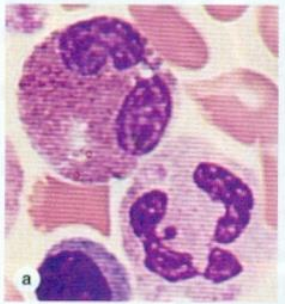
Ουδετεροφιλία=αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων στην κυκλοφορία.

- Έντονη μυϊκή δραστηριότητα, αδρενεργικά ερεθίσματα
 - Μετακίνηση ουδετερόφιλων από το διαμέρισμα αποθήκευσης του μυελού των οστών (προσκολλημένα στο ενδοθηλιακό τοίχωμα των κολποειδών).
- Βακτηριακή λοίμωξη
 - » Αύξηση της παραγωγής των ουδετερόφιλων στο μυελό των οστών και εμφάνιση ανώριμων μορφών στο περιφ. αίμα (ραβδοπύρηνα, μεταμυελοκύτταρα)
 - » Τα ουδετερόφιλα εκκρίνουν ιντερλευκίνη 1 (IL-1), πυρογόνο ουσία που επάγει τη σύνθεση προσταγλανδινών που δρουν στο κέντρο θερμορρύθμισης του υποθαλάμου προκαλώντας πυρετό.

Ουδετεροπενία

- Ελάττωση του αριθμού των κυκλοφορούντων στο αίμα ουδετερόφιλων σε επίπεδα χαμηλότερα από τα κατώτερα όρια της φυσιολογικής διακύμανσης (στον ενήλικα τιμή κάτω των 2500/μl για χρονική περίοδο μεγαλύτερη των 3 μηνών)
- Συγγενείς ή επίκτητες ουδετεροπενίες όπως φαρμακευτικής αιτιολογίας
- Συχνά παρατηρούνται σε αυτοάνοσα νοσήματα και αποτελούν κοινό χαρακτηριστικό σε ασθενείς με AIDS

Ηωσινόφιλα



- 1-5% των λευκοκυττάρων, διάμετρος 12-15μm
- Χαρακτηριστικά **ειδικά** διαθλαστικά οξεόφιλα κοκκία τα οποία στο TEM περιέχουν ένα κεντρικό ηλεκτρονιόπυκνο **κρυσταλλοειδές (μείζων βασική πρωτεΐνη)** που περιβάλλεται από **θεμέλια ουσία** μικρότερης πυκνότητας, το **εξώκλειστο**
- Μικρότερα σε μέγεθος **αζουρόφιλα** κοκκία που περιέχουν τις συνήθεις λυσοσωματικές όξινες υδρολάσες και άλλα υδρολυτικά ένζυμα (όξινη φωσφατάση)
- Ειδικά στην καταστροφή των παρασίτων και των συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος
- **Δίλοβος πυρήνας**
- Φέρουν ειδικούς υποδοχείς για την ανοσοσφαιρίνη **IgE**, (IgG, IgA)

Σύνθεση των κοκκίων στα ηωσινόφιλα

- Τα ειδικά κοκκία περιέχουν :
 - Μια εξαιρετικά **αλκαλική πρωτεΐνη** (μείζων βασική πρωτεΐνη), που εντοπίζεται στο κρυσταλλοειδές
 - Άλλες βασικές πρωτεΐνες (εντοπίζονται στη θεμέλια ουσία του ειδικού κοκκίου) όπως:
 - ηωσινόφιλη κατιονική πρωτεΐνη
 - νευροτοξίνη προερχόμενη από τα ηωσινόφιλα
 - ηωσινόφιλη υπεροξειδάση
 - Τα ειδικά κοκκία περιέχουν επίσης μια ποικιλία υδρολυτικών ενζύμων, μεταξύ των οποίων **ισταμινάση, αρυλσουλφατάση, κολλαγενάση και καθεψίνες**

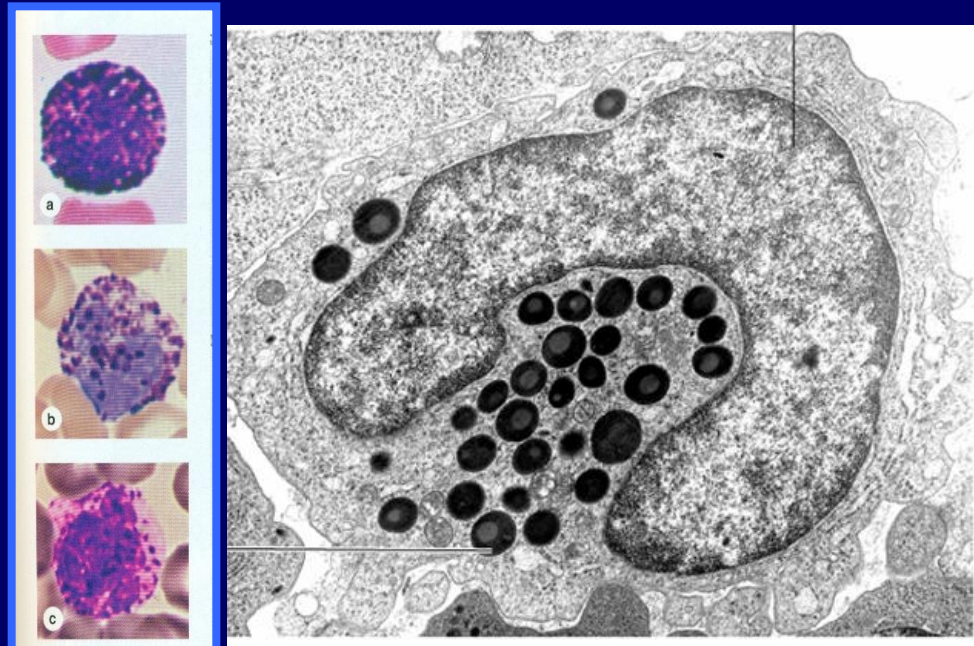
Λειτουργία των ειδικών κοκκίων

- Η μείζων βασική πρωτεΐνη, η ηωσινόφιλη κατιονική πρωτεΐνη και ηωσινόφιλη υπεροξειδάση παρουσιάζουν ισχυρή κυτταροτοξική δράση για τα πρωτόζωα και παράσιτα
- Η νευροτοξίνη προερχόμενη από τα ηωσινόφιλα προκαλεί δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος των παρασίτων
- Η ισταμινάση αδρανοποιεί την ισταμίνη που εκκρίνεται από τα βασεόφιλα και σιτευτικά κύτταρα
- Η αρυλσουλφατάση αδρανοποιεί τα λευκοτριένια που εκκρίνονται από τα βασεόφιλα
- Η ηωσινόφιλη κατιονική πρωτεΐνη αδρανοποιεί την ηπαρίνη και μαζί με τη μείζονα βασική πρωτεΐνη προκαλεί την κατάτμηση των παρασίτων

Λειτουργία

- Αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των παρασίτων και συμμετέχουν στην πυροδότηση του βρογχικού άσθματος
- Αύξηση σε αριθμό **(ηωσινοφιλία)** στις αλλεργικές αντιδράσεις (άσθμα, πυρετός από χόρτο, αντιδράσεις στα φάρμακα) και λοιμώξεις από παράσιτα καθώς και σε μερικές κακοήθειες
- Εμπλέκεται κυρίως στην άμυνα έναντι παρασίτων (*schistosoma mansoni* και *trypanosoma cruzi*)
- **Φαγοκυττάρωση** του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος. Η φαγοκυττάρωση βακτηρίων και μυκήτων δεν αποτελεί κύρια λειτουργία του κυττάρου
- **Αδρανοποίηση** των αγγειοδραστικών ουσιών της φλεγμονής που παράγονται από τα βασεόφιλα και σιτευτικά κύτταρα, όπως τη λευκοτριένη 3 (SRS-A) από τη αρυλ-σουλφατάση και την ισταμίνη από την ισταμινάση

Βασεόφιλα



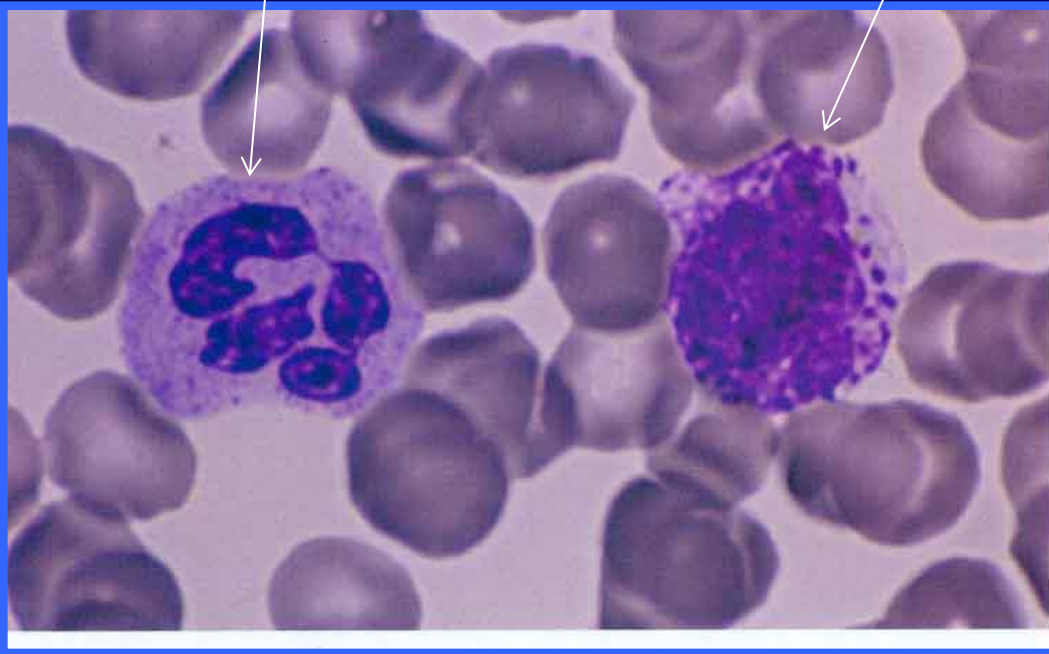
- 0.5-1% των λευκοκυττάρων, διάμετρος 14-16μm
- Έντονα χαρακτηριστικά **μεταχρωματικά ευμεγέθη ειδικά κοκκία** που χρωματίζονται ερυθροκυανά με τις βασικές χρωστικές και επισκιάζουν το λοβωτό (συνήθως δίλοβος) πυρήνα ο οποίος φέρει έντονα συμπυκνωμένη χρωματίνη
- Περιέχουν λίγα αζουρόφιλα πρωτογενή κοκκία
- Τα σιτευτικά κύτταρα και τα βασεόφιλα προέρχονται από τα ίδια προγονικά κύτταρα στο μυελό των οστών
- Παρουσία εξειδικευμένων μεμβρανικών **υποδοχέων για το Fc** τμήμα της ανοσοσφαιρίνης IgE

Ειδικά και αζουρόφιλα κοκκία

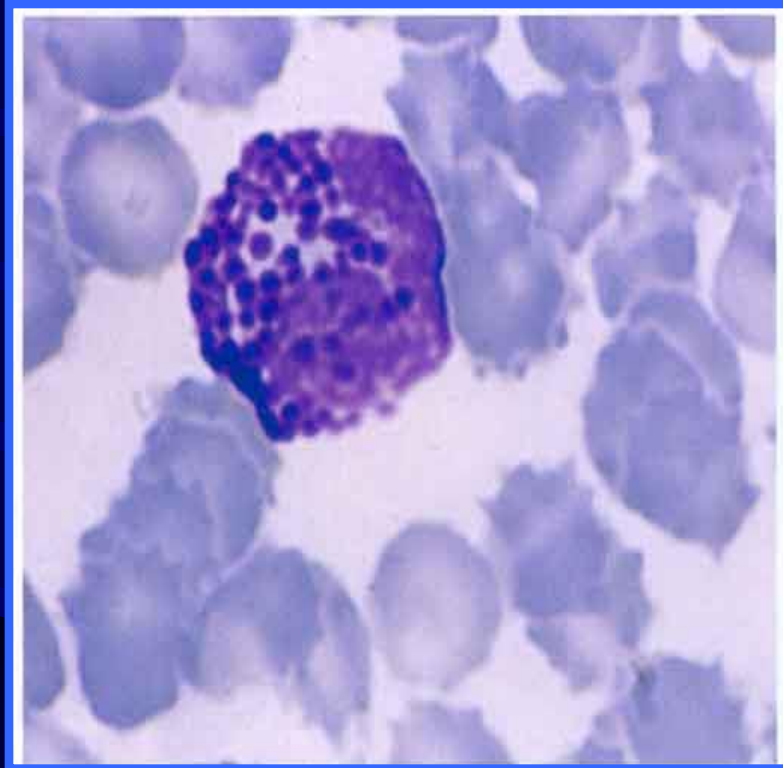
- Τα ειδικά κοκκία περιέχουν:
 - Ηπαρίνη (θειωμένη πρωτεογλυκάνη, αντιπηκτική ουσία)
 - Ισταμίνη, θειϊκή ηπαράνη, θειϊκή χονδροϊτίνη (αγγειοδραστικές ουσίες, αγγειοδιαστολή),
 - λευκοτριένια (C, D, E) όπως βραδείας αντίδρασης ουσία της αναφυλαξίας ή λευκοτριένη 3 (SRS-A), σύσπαση λείων μυϊκών ινών
 - Καλλικρεΐνη (προσελκύει ηωσινόφιλα)
 - Υπεροξειδάση
- Τα αζουρόφιλα κοκκία :
 - Αποτελούν τα λυσοσώματα των βασεόφιλων και περιέχουν ποικιλία λυσοσωματικών όξινων υδρολασών

Στην επιφάνεια των βασεόφιλων εκφράζεται μια ειδική πρωτεΐνη (39 kilodalton), η **CD40L** που αλληλεπιδρά με τον αντίστοιχο υποδοχέα της στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων (**CD40**) με αποτέλεσμα αύξηση της σύνθεσης της IgE

Ουδετερόφιλο-βασεόφιλο



Βασεόφιλο



Λειτουργία βασεόφιλων

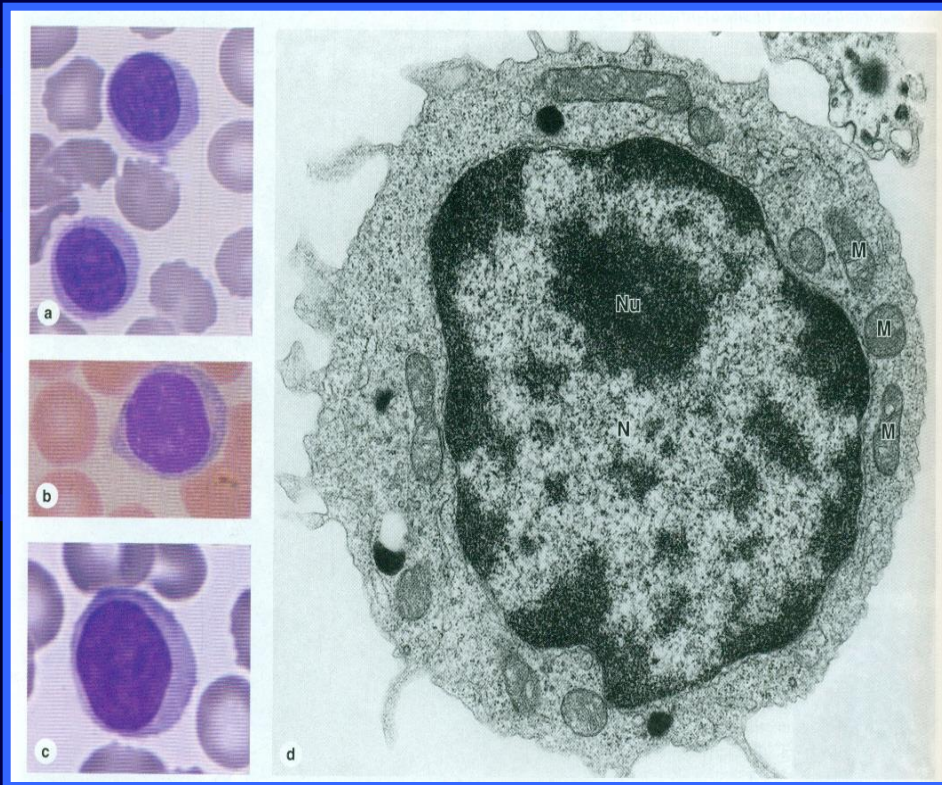
- Ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης, έκφραση IgE υποδοχέων
- Υπαισέρχεται στο μηχανισμό της κοινής φλεγμονής
 - Εξέρχεται από την αιματική κυκλοφορία στους ιστούς που αναπτύσσεται φλεγμονώδης αντίδραση και εκκρίνει το περιεχόμενο των κοκκίων του (αποκοκκίωση)
 - Πρόκληση σύσπασης των μετατριχοειδών φλεβιδίων με σκοπό τον περιορισμό της αιματογενούς διασποράς του βλαπτικού παράγοντα που προκάλεσε τη φλεγμονή και
 - Διάταση των τριχοειδών για την διευκόλυνση της εξόδου των ουδετερόφιλων και πλασματικών παραγόντων (αντισώματα, συμπλήρωμα) από την αιματική κυκλοφορία στη φλεγμαίνουσα περιοχή
- Συμπλήρωση της δράσης των σιτευτικών κυττάρων στις αντιδράσεις της **άμεσης υπερευαισθησίας** (όπως βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα ή πυρετός εκ χόρτου)
- Η έκθεση στα αλλεργιογόνα προκαλεί εξωκυττάρωση των κοκκίων των βασεόφιλων και σιτευτικών κυττάρων.
- Ρόλο στην **επιβραδυνομένου τύπου υπερευαισθησία** (δερματική βασεόφιλη υπερευαισθησία)
 - Στην αλλεργική τοξική δερματίτιδα η IgE συνδέεται στα κύτταρα Langerhans του δέρματος

Λεμφοκύτταρα

- Τρεις λειτουργικά διακριτοί τύποι: **T**, **B** και **φυσικοί φονείς (natural killer, NK)**
- Τα περισσότερα λεμφοκύτταρα στο αίμα και λέμφο αποτελούν ανοσοϊκανά κύτταρα καθ' οδόν από τον ένα λεμφικό ιστό στον άλλον
- Στους ιστούς του ανοσολογικού συστήματος διακρίνονται τρεις ομάδες λεμφοκυττάρων σύμφωνα με το μέγεθός τους
 - **Μικρά** (6-8 μm διάμετρο) και **μεγάλα λεμφοκύτταρα** (3% των λεμφοκυττάρων, 9-12 μm διάμετρο)
 - Τα μεγάλα λεμφοκύτταρα αντιπροσωπεύουν **ενεργοποιημένα κύτταρα** με υποδοχείς επιφανείας που αλληλεπιδρούν με το ειδικό αντιγόνο ή αποτελούν τα κύτταρα **φυσικοί φονείς**
- Στο αίμα τα περισσότερα λεμφοκύτταρα (το 97%) είναι μικρά λεμφοκύτταρα

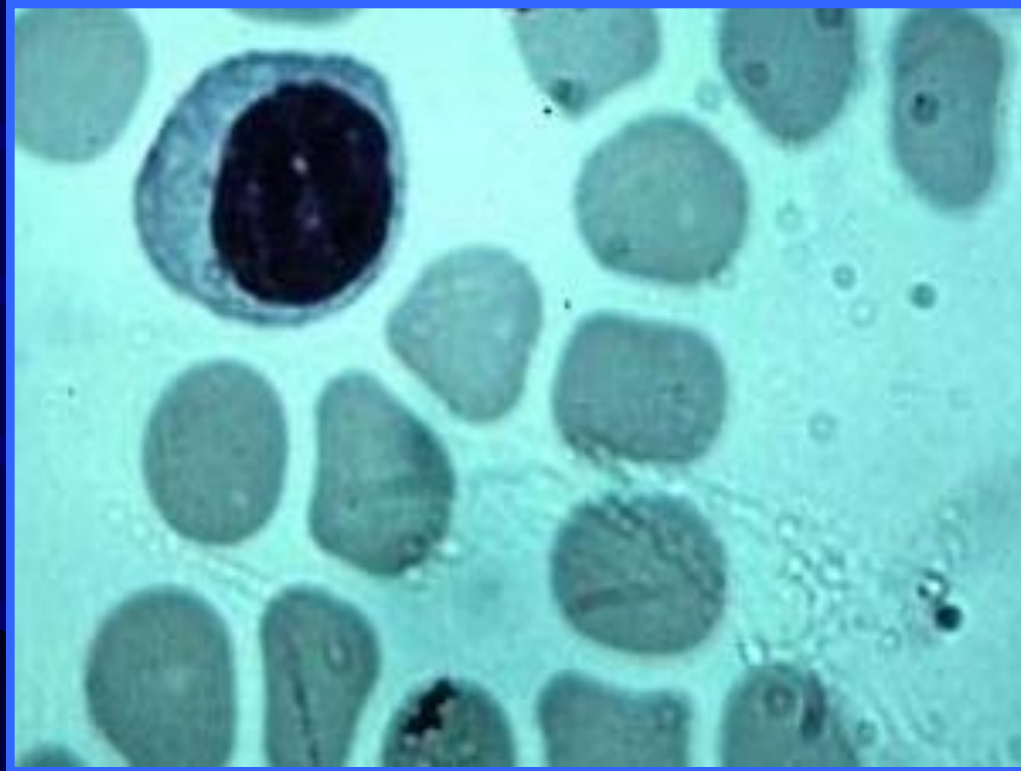
Λεμφοκύτταρα

- 20-40% των λευκοκυττάρων.
 - Αύξηση του αριθμού σε ιογενείς λοιμώξεις
 - Τα **μικρά αδρανή λεμφοκύτταρα**, διάμετρος 6-8μm



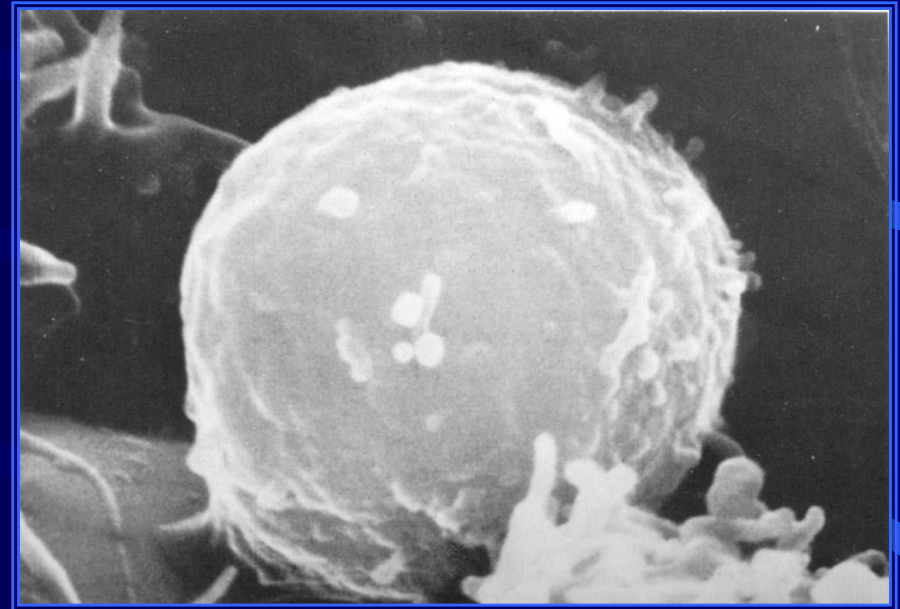
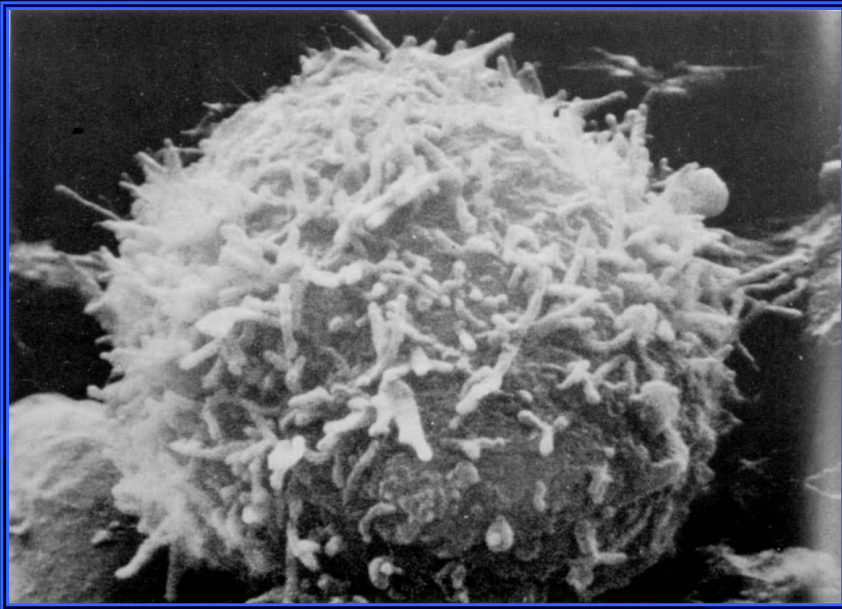
- Σφαιρικός πυρήνας ,μερικές φορές με εντομή και συμπυκνωμένη χρωματίνη, μη ορατό πυρηνίσκο. Το κυτταρόπλασμα έχει τη μορφή ενός ελαφρά βασεόφιλου λεπτού δακτυλίου και φέρει μικρό αριθμό αζουρόφιλων κοκκίων
- Τα **μεγάλα λεμφοκύτταρα** με διάμετρο 9 έως 12μm
 - Η μορφολογία του πυρήνα ωσειδής ή ελαφρά νεφροειδής , παρουσία περισσότερου κυτταροπλάσματος με ελάχιστα πρωτογενή κοκκία

Μεγάλο λεμφοκύτταρο



Τα μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα φέρουν άφθονα αζουρόφιλα κοκκία CD8+, δραστηριότητα κυττάρων όπως οι φυσικοί φονείς

Φωτογραφία Β και Τ λεμφοκυττάρων με SEM



Λειτουργία

- Τα **B λεμφοκύτταρα**-υπεύθυνα για τη **χυμική ανοσία**- διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες
- Τα ώριμα B κύτταρα στο αίμα εκφράζουν στην επιφάνειά τους IgM και IgD αντισώματα , MHC II μόρια (μείζον σύμπλοκο ιστοσυμβατότητας τάξης II) και τα μόρια CD9,CD19, CD20, CD24 (cluster of differentiation/designation)
- Αποτελεσματικά στην καταστροφή βακτηρίων και αδρανοποίηση των τοξινών τους
- Τα **T λεμφοκύτταρα** υπεύθυνα για την **κυτταρική ανοσία**, π.χ. απόρριψη μοσχεύματος, επίθεση σε ιούς, μύκητες, καρκινικά κύτταρα και μερικά βακτήρια
- Δεν φέρουν αντισώματα, εκφράζουν τους **υποδοχείς των T κυττάρων (TCRs)** που εμφανίζονται στα διακριτά στάδια διαφοροποίησης στο θύμο
 - Δύο υποκατηγορίες ανάλογα με την παρουσία των CD4 και CD8
 - Τα T λεμφ. CD4+ αναγνωρίζουν αντιγόνα συνδεδεμένα στα μόρια MHC II
 - Τα T λεμφ. CD8+αναγνωρίζουν αντιγόνα συνδεδεμένα στα μόρια MHC I
 - Όλα τα λευκοκύτταρα και άλλα εμπύρηννα κύτταρα φέρουν πρωτεΐνες του **μείζονος συμπλόκου ιστοσυμβατότητας (MHC)** που προβάλλουν από την κυτταρική τους μεμβράνη στον εξωκυττάριο χώρο και αποτελούν «δείκτες κυτταρικής ταυτότητας» μοναδικούς για κάθε άτομο (**ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα, HLAs**)

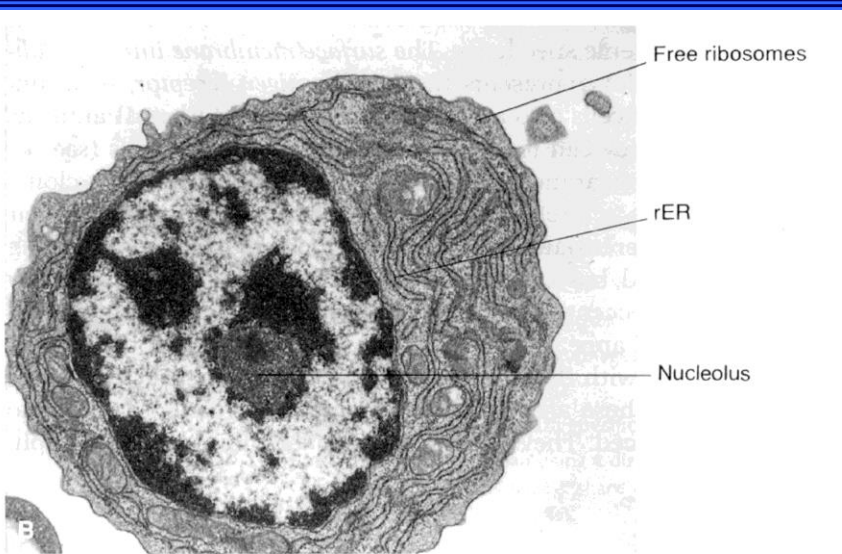
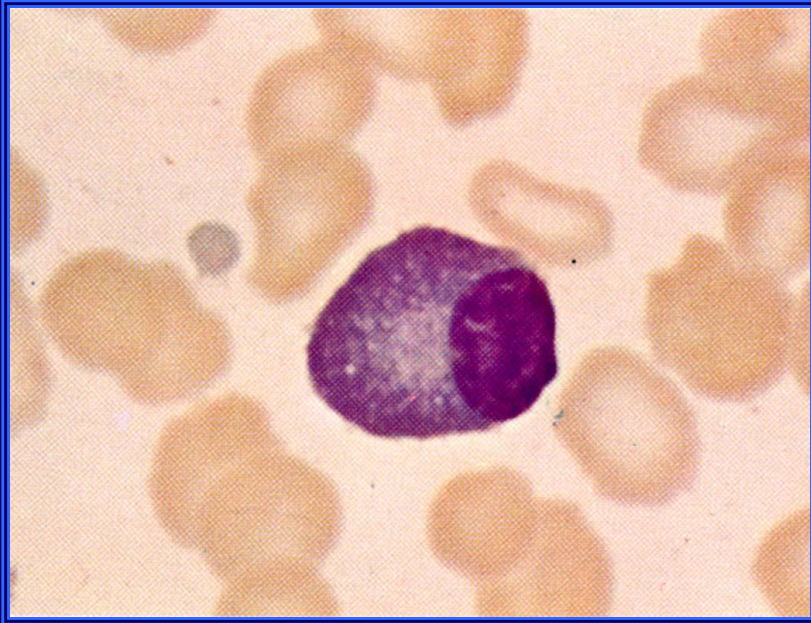
Τύποι Τ λεμφοκυττάρων Ι

- Τ κυτταρολυτικά (εκτελεστικά Τ κύτταρα) (CD8+)
 - Αναγνώριση αντιγόνων μέσω των TCRs στα κύτταρα μολυσμένα με ιούς ή νεοπλαστικά κύτταρα
 - Αναγνώριση αντιγόνου συνδεδεμένου σε μόρια του MHC I των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (μακροφάγα)
 - Έκκριση λεμφοκινών και περφορινών, λύση των κυττάρων
 - Σημαντικό ρόλο στην απόρριψη ξένου μοσχεύματος και στην ανοσολογία της ογκογένεσης

Τύποι Τ λεμφοκυττάρων II

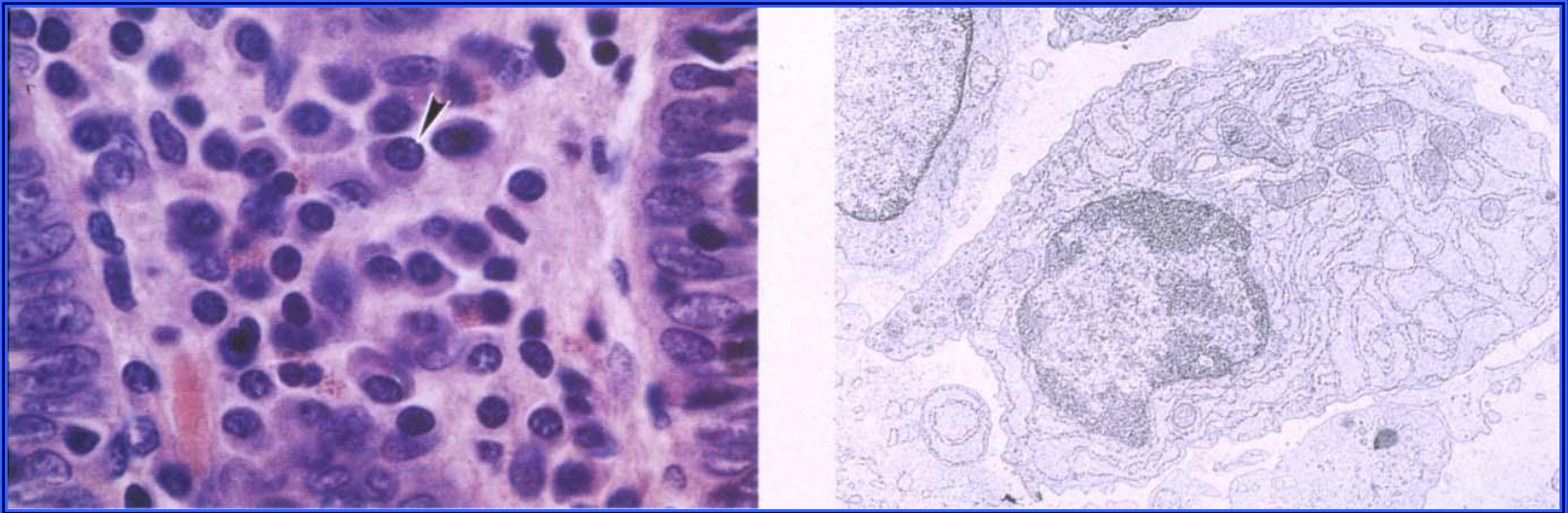
- Τ βοηθητικά (CD4+) (T_H1 και T_H2)
 - Αναγνώριση αντιγόνων προσδεδεμένων στα μόρια του MHC II των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (μακροφάγα)
 - Παραγωγή ιντερλευκινών (κυρίως IL- 2), αυτοκρινή δράση, διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμός περισσότερων βοηθητικών Τ κυττάρων
 - Τα νεοσχηματιζόμενα κύτταρα συνθέτουν ιντερλευκίνες (αποτελούν κυτταροκίνες) που επηρεάζουν τη λειτουργία και διαφοροποίηση των Β κυττάρων, Τ κυττάρων και κυττάρων φυσικοί φονείς.
- Τ ρυθμιστικά
 - Ελάττωση ή καταστολή του σχηματισμού αντισωμάτων από τα Β κύτταρα
 - Μειορρύθμιση της ικανότητας των Τ λεμφ. να εγείρουν ανοσολογική απάντηση
 - Ρύθμιση της ωρίμανσης των κυττάρων της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών

Πλασματοκύτταρα



- Απουσία στο περιφ. αίμα των υγιών ατόμων
- Πολυάριθμα στους στηρικτικούς ιστούς και στα εξειδικευμένα λεμφικά όργανα
- Έκκεντρα τοποθετημένο ωοειδή πυρήνα με “τροχοειδή” διάταξη της χρωματίνης
- Έντονα βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και ευδιάκριτη συσκευή Golgi ως παραπυρηνική άλως

Πλασματοκύτταρα

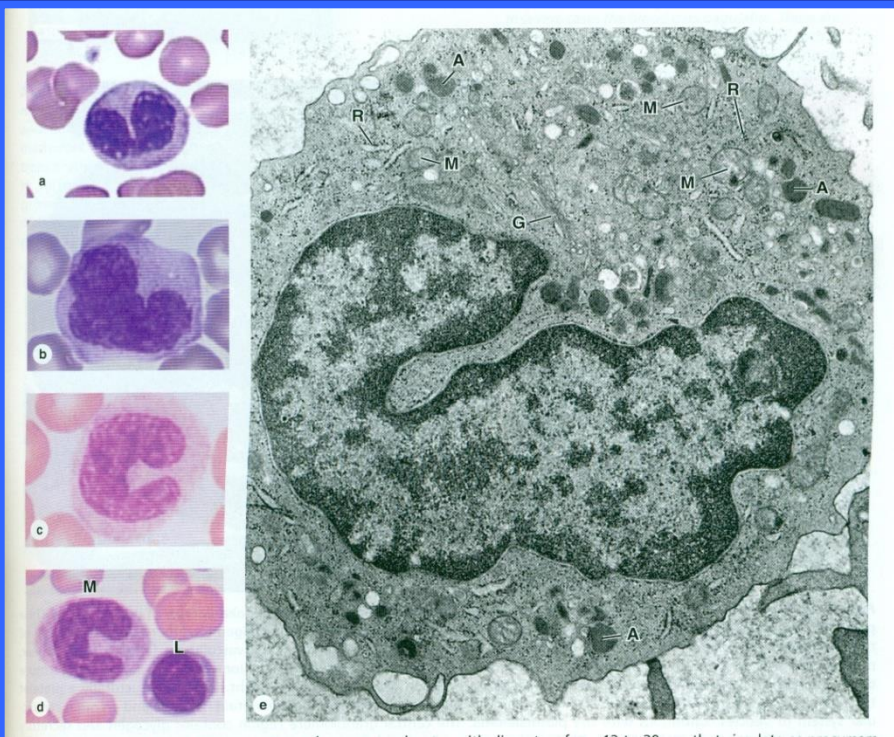


Κύτταρα φυσικοί φονείς

- Θανάτωση κυττάρων μολυσμένων με ιούς, νεοπλασματικών κυττάρων, επίθεση σε μεγάλη ποικιλία λοιμογόνων μικροβίων
- Μεγαλύτερα από τα Β και Τ λεμφ.(15mμ διάμετρο)
- Ονομάζονται κοκκιώδη λεμφοκύτταρα (παρουσία μεγάλων κοκκίων στο κυτταρόπλασμα)
- Δεν εκφράζουν TCR , φέρουν ειδικούς δείκτες CD16, **CD56** και CD94

Μονοκύτταρα

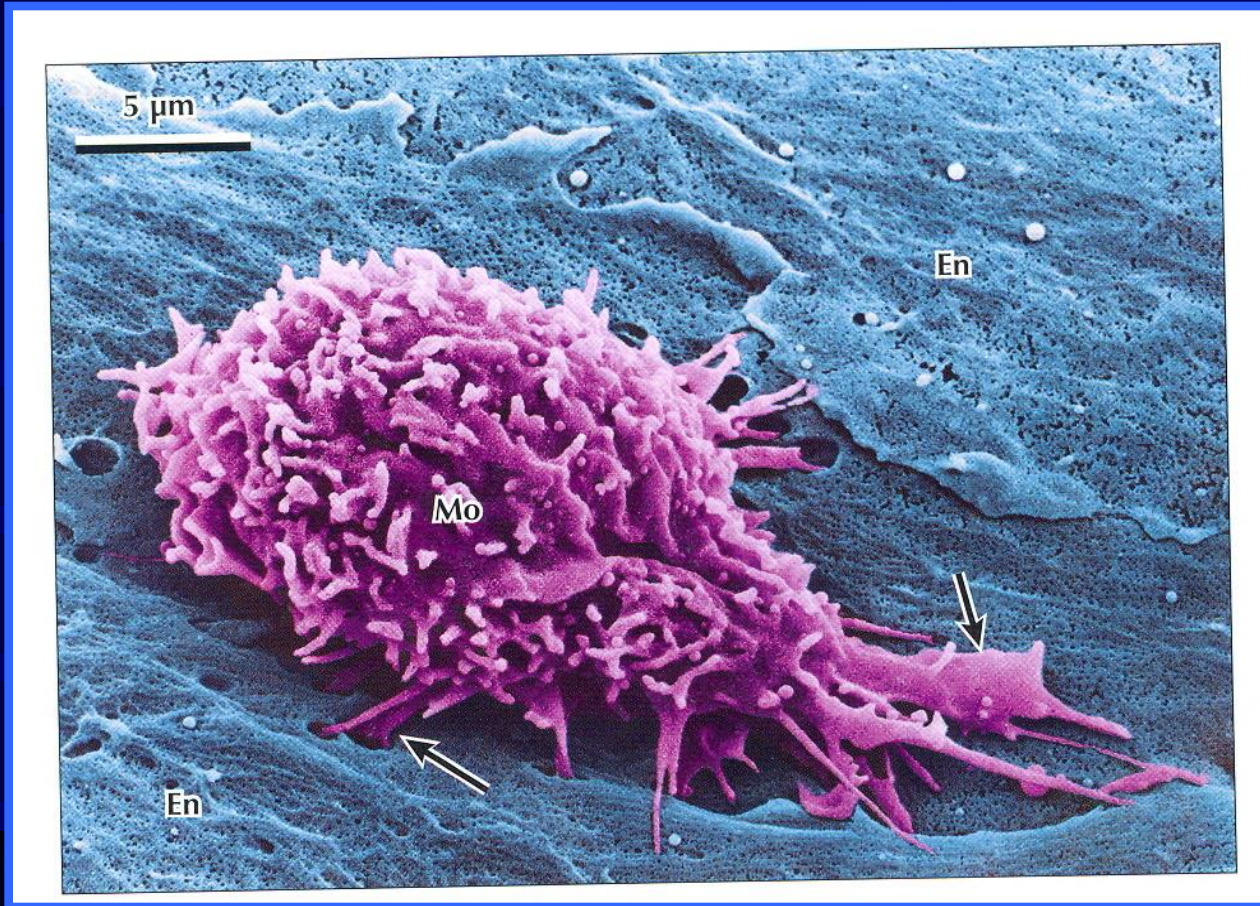
- 2-8% των λευκοκυττάρων, διάμετρος 15-20μm
- Πρόδρομες μορφές των μακροφάγων που βρίσκονται στους ιστούς και στα λεμφικά όργανα (παραμονή στην αιματική κυκλοφορία περίπου 16-100 ώρες)



- Πυρήνας με πεταλοειδές σχήμα ή μικρή εντομή, αραιή κατανομή της χρωματίνης χωρίς εμφανή πυρήνια
- Κυτταρόπλασμα με γαλάζιο-τεφρό χρώμα εξαιτίας της παρουσίας αζουρόφιλων κοκκίων (φέρουν λυσοσωματικά ένζυμα) Ύπαρξη κενотоπίων.
- Αποτελούν τμήμα του **μονοπυρηνικού φαγοκυτταρικού συστήματος**
- Συμμετοχή στη φαγοκυττάρωση των βακτηρίων (πιο δραστήρια φαγοκυτταρικά κύτταρα από τα ουδετερόφιλα), παρουσίαση του αντιγόνου και απομάκρυνση των νεκρωμένων κυττάρων

Μονοκύτταρα-Μακροφάγα

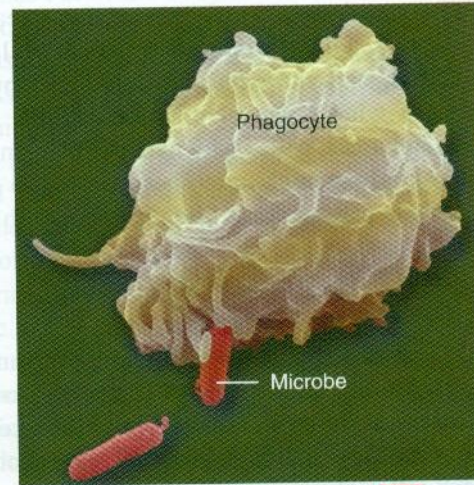
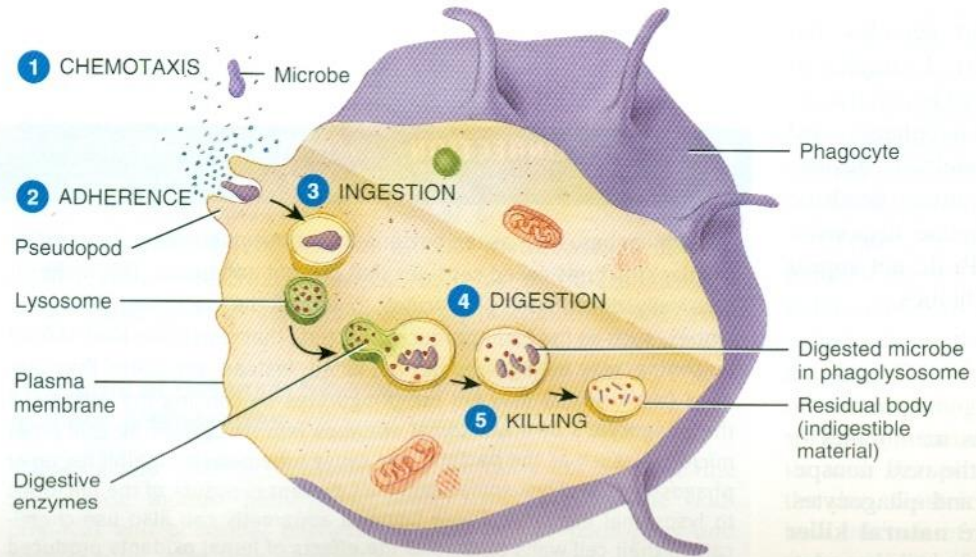
- Βακτηριακή φαγοκυττάρωση, αντιγονοπαρουσίαση, απομάκρυνση στοιχείων κυτταρικής αποικοδόμησης
- Τα μονοκύτταρα κυκλοφορούν στο αίμα 12 έως 100 ώρες και κατόπιν εισέρχονται στο συνδετικό ιστό, όπου διαφοροποιούνται σε μακροφάγα
 - στα οστά σε οστεοκλάστες
- Έκκριση από τα μακροφάγα κυτταροκινών όπως **του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α)** (μεσολαβητής της φλεγμονής), της **ιντερλευκίνης 1** (ενεργοποιητής των T-βοηθητικών κυττάρων)
 - Σημαντική λειτουργία των μακροφάγων: η ενεργοποίηση της ειδικής ανοσολογικής αντίδρασης από τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα διαμέσου της φαγοκυττάρωσης και της παρουσίας στην επιφάνειά τους αντιγονικού υλικού



Μονοκύτταρο προσκολλημένο μέσω ψευδοποδίων στο ενδοθηλιακό τοίχωμα κατά τη διεργασία της μετανάστευσής του από τον αυλό του αγγείου και της μετατροπής του σε μακροφάγο στους ιστούς

Figure 22.9 Phagocytosis of a microbe.

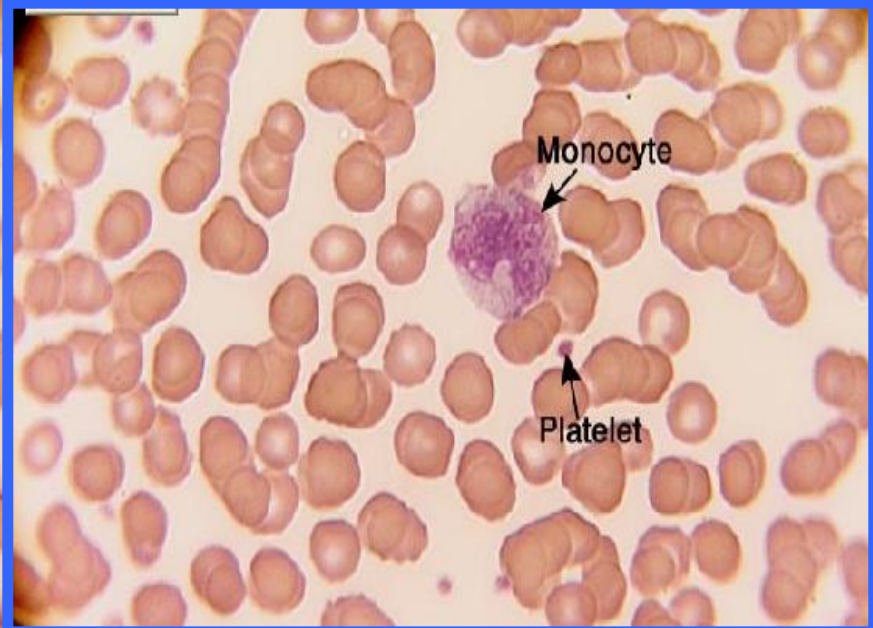
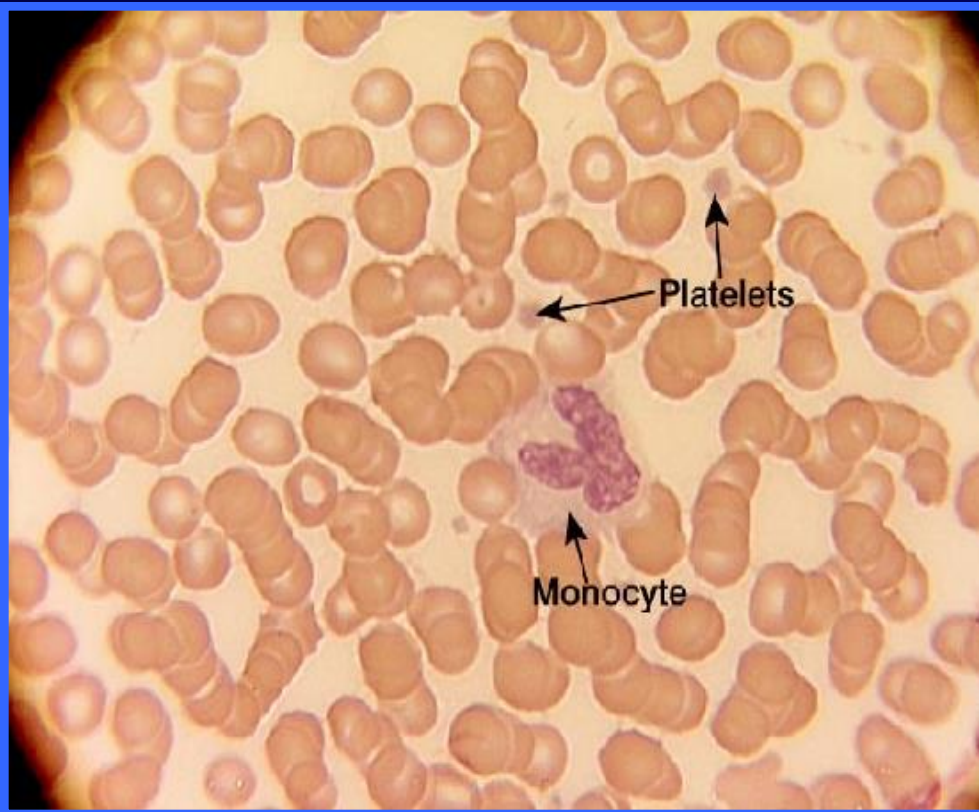
 The major types of phagocytes are neutrophils and macrophages.



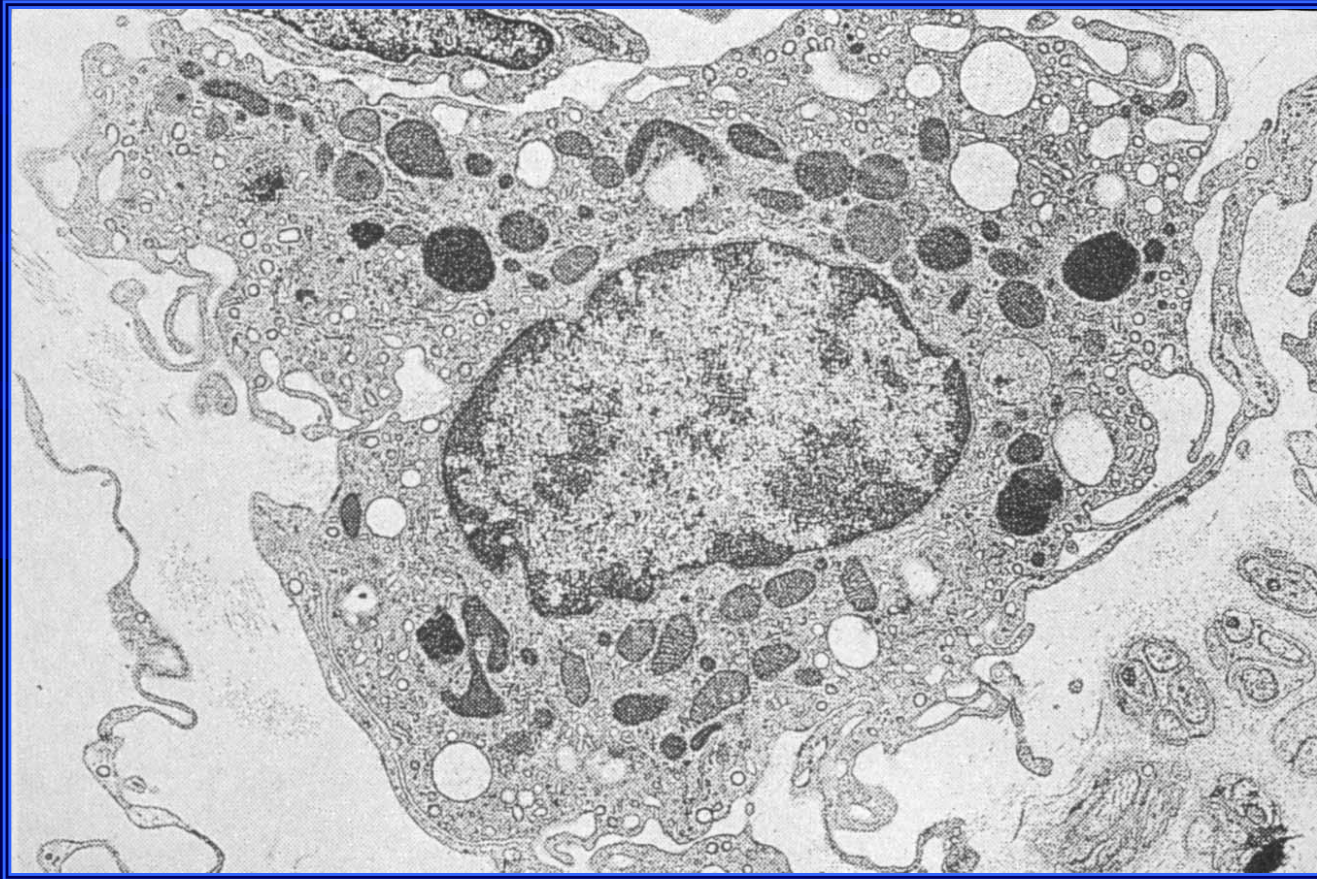
SEM 1800x

(b) Phagocyte (white blood cell) engulfing a microbe.

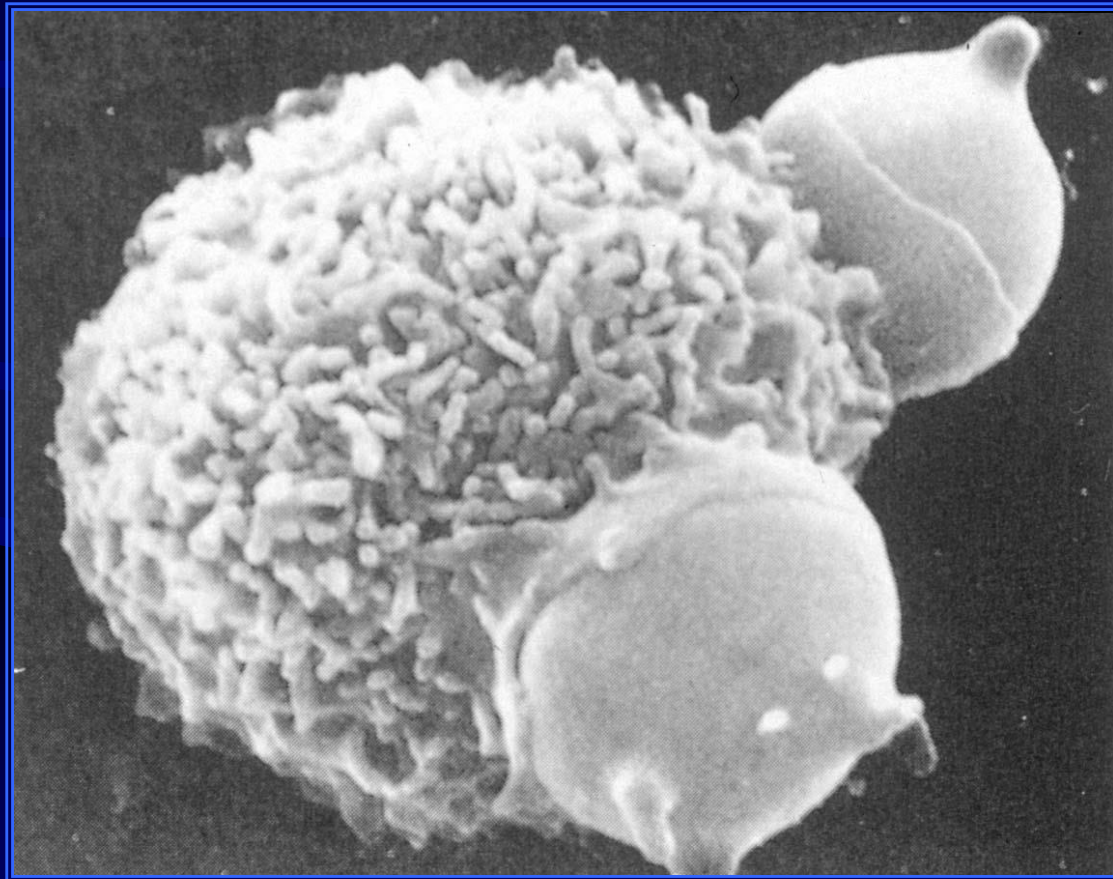
Μονοκύτταρα



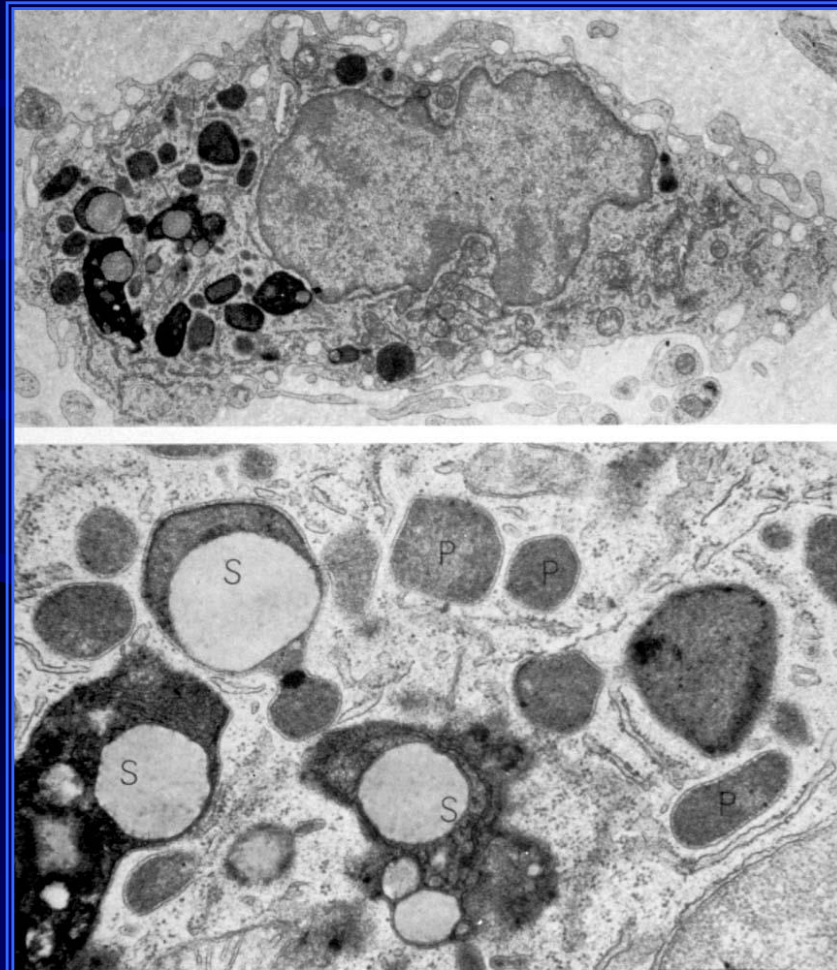
Ελεύθερο μακροφάγο στο ΗΜ



Φαγοκυττάρωση ερυθρών αιμοσφαιρίων από μακροφάγο



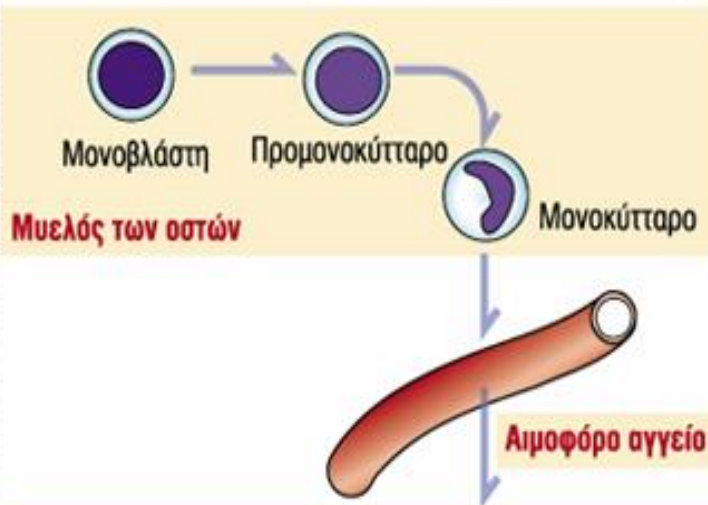
Μακροφάγο με ομοιογενή και ετερογενούς εμφάνισης κοκκία



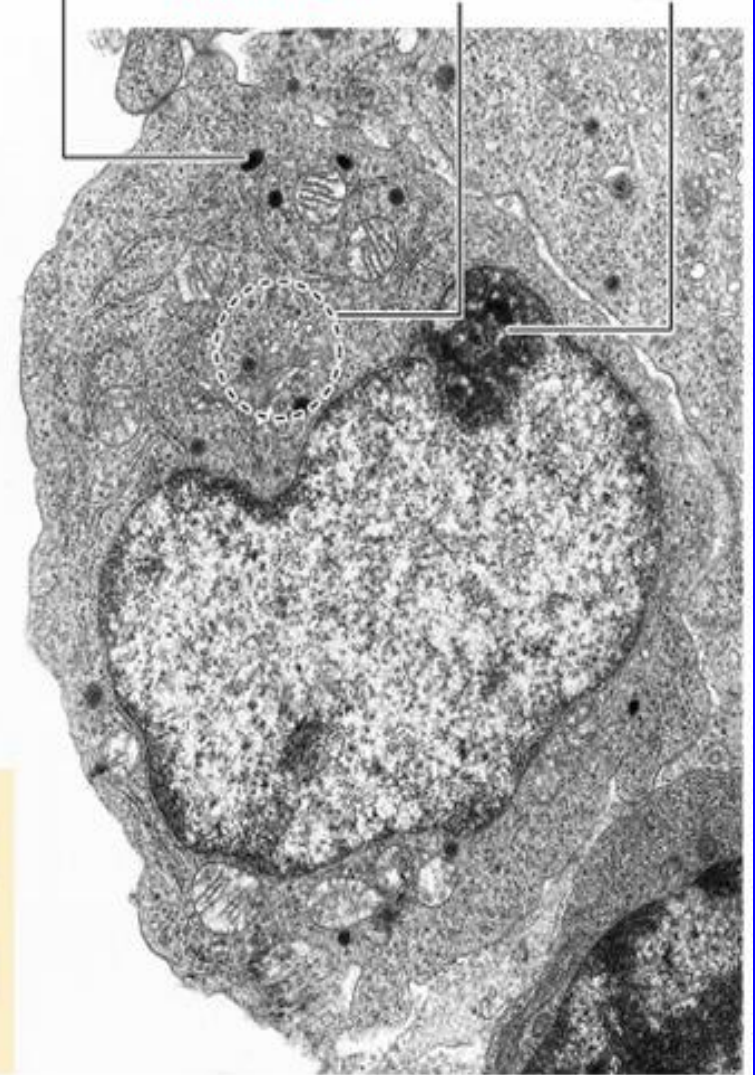
Μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα

- Μονοβλάστες, προμονοκύτταρα, μονοκύτταρα
- Ιστικά μακροφάγα, (ιστιοκύτταρα, ελεύθερα ή ακίνητα)
- Τα κύτταρα Kupffer στο ήπαρ
- Τα κύτταρα του τοιχώματος των κολποειδών του σπλήνα και των λεμφαδένων
- Τα κυψελιδικά μακροφάγα
- Τα ελεύθερα μακροφάγα του αρθρικού, πλευριτικού και περιτοναϊκού υγρού
- Τα δενδριτικά κύτταρα που παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα λεμφοκύτταρα
- Οστεοκλάστες
- Μεσαγγειακά κύτταρα νεφρικού σωματίου
- Μικρογλοιακά κύτταρα
- Μακροφάγα μυελού των οστών

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**.



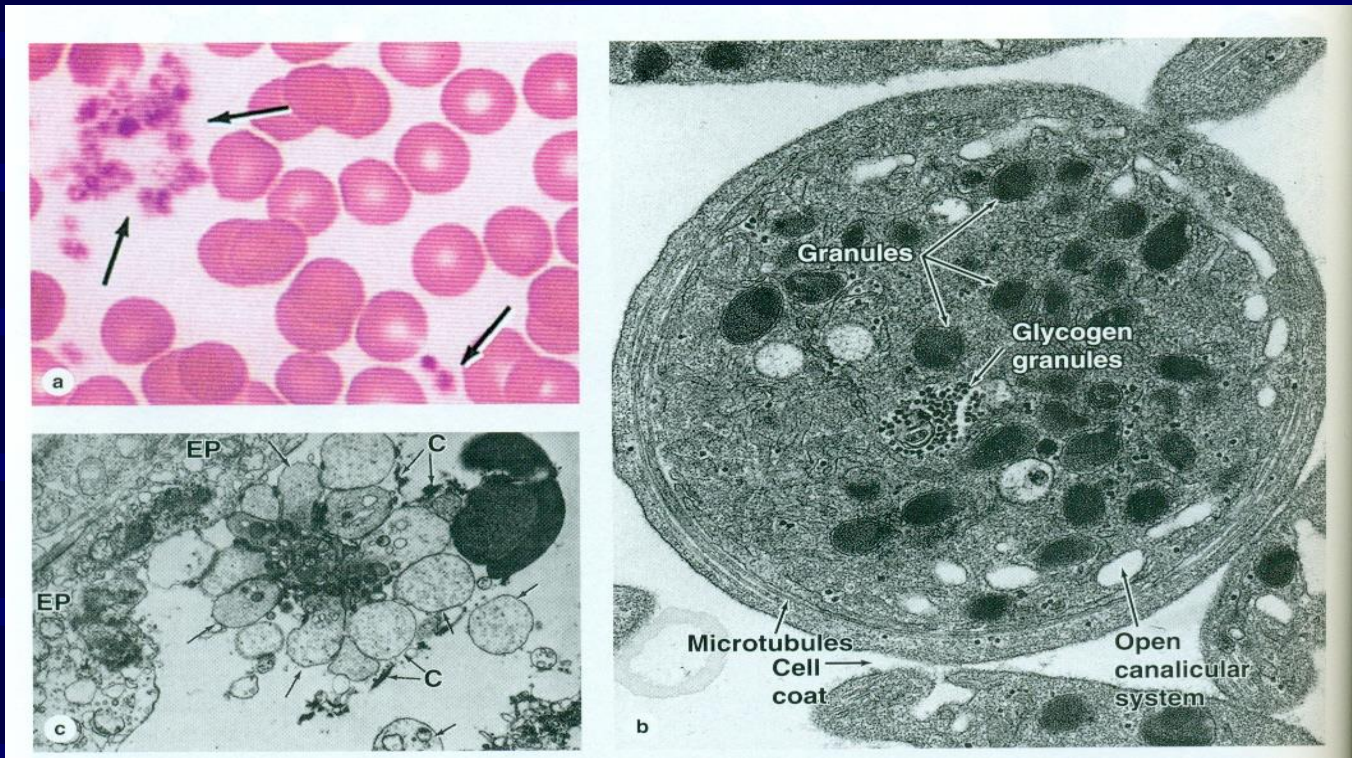
Λυσσώματα σε ένα προμονοκύτταρο



Ιστοί			
Οστό: Οστεοκλάστη	Κύτταρο Kupffer	Κυψελιδικό μακροφάγο	Περιτόναιο (8%)
Δέρμα: Κύτταρο Langerhans	Ήπαρ (56%)	Πνεύμονας (15%)	
Εγκέφαλος: Μικρογλοιακά κύτταρα			Άλλοι ιστοί (21%)
Σπλήνας (ερυθρός πολφός)			

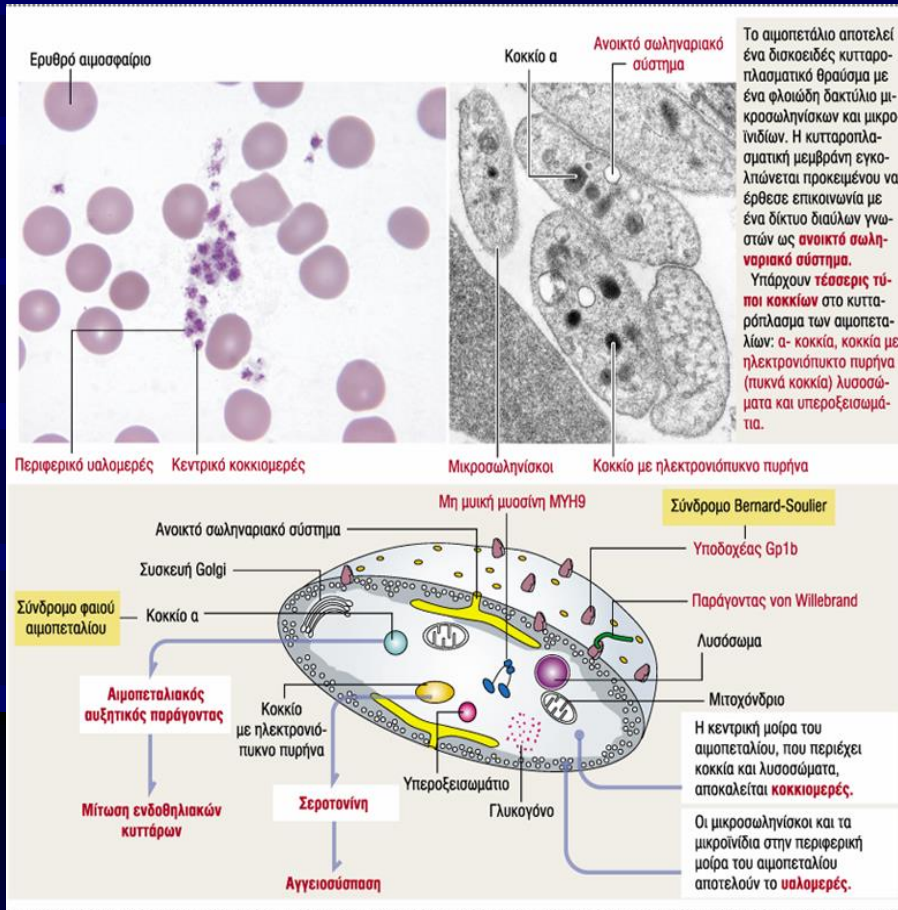
Προέλευση και πορεία μονοκυττάρων

Αιμοπετάλια (θρομβοκύτταρα)



- Δισκοειδή κυτταρικά θραύσματα, προερχόμενα από τα **μεγακαρυοκύτταρα** του μυελού των οστών, διάμετρος 2-4μm
- Αναπτυγμένος γλυκοκάλυκας, περιφερική αραιοχρωματική κυανή ζώνη, το **υαλομερές** (μικροσωληνίσκοι και μικροϊνίδια) και κεντρική ζώνη με πορφυρού χρώματος κοκκία, το **κοκκιομερές**
- Στο κοκκιομερές παρουσία ποικιλίας κοκκίων, μιτοχονδρίων, κοκκίων γλυκογόνου, λυσοσωμάτων, συσκευής Golgi και υπεροξεισωματίων

Κοκκία αιμοπεταλίων



- α κοκκία περιέχουν:
 - αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας
 - ινωδογόνο,
 - παράγοντες πήξης του αίματος
 - πλασμινογόνο
 - αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
- Τα πυκνά κοκκία με ηλεκτρονιόπυκνο πυρήνα περιέχουν:

- ιόντα ασβεστίου
- πυροφωσφορικά άλατα
- ADP, ATP
- πρόσληψη **σεροτονίνης** από το αίμα,
- ισταμίνη

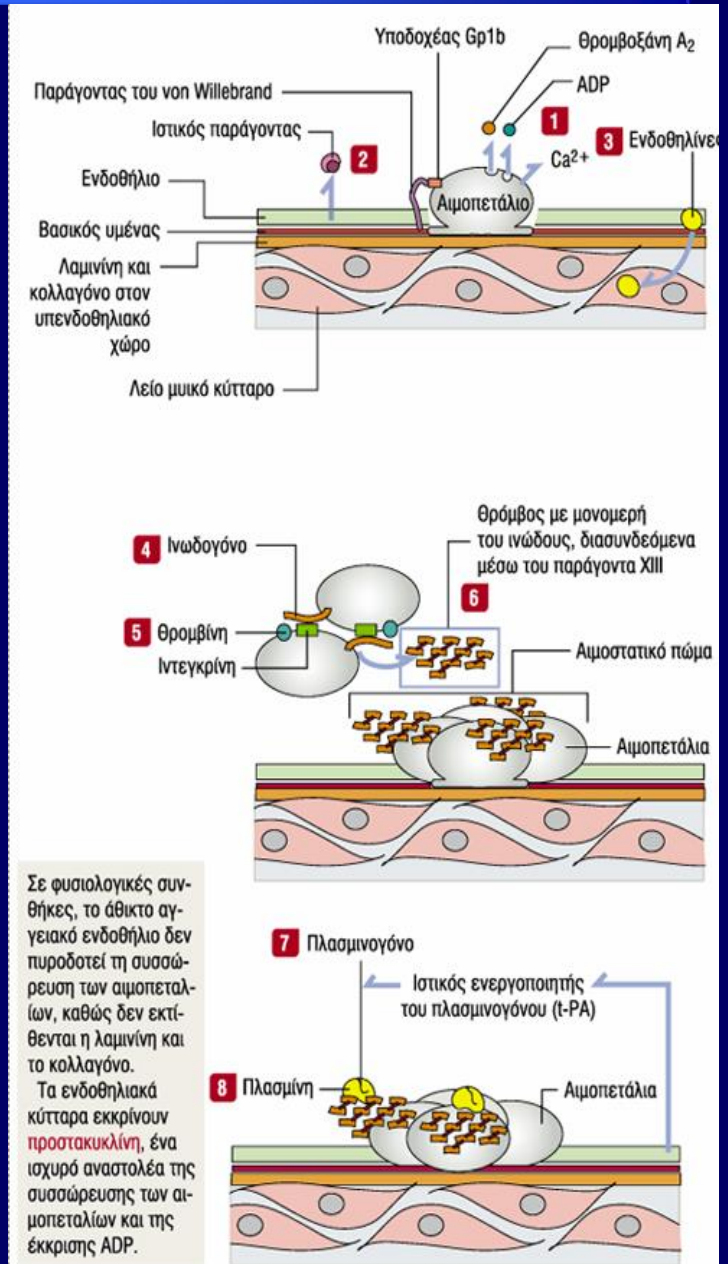
- λυσοσώματα περιέχουν λυσοσωματικά ένζυμα (υδρολάσες)
- Υπεροξεισωμάτια - δραστηριότητα υπεροξειδάσης

Φέρουν αναπτυγμένο γλυκοκάλυκα με τα απαραίτητα μόρια για την κυτταρική προσκόλληση των αιμοπεταλίων

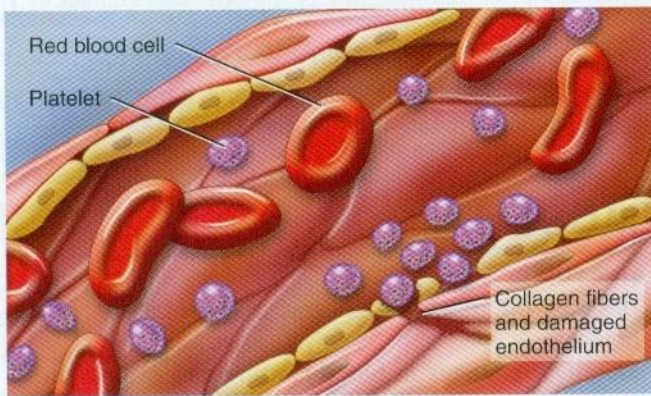
300.000 αιμοπετάλια κυκλοφορούν 8-10 ημ.

Λειτουργία Πήξη του αίματος -αιμόσταση

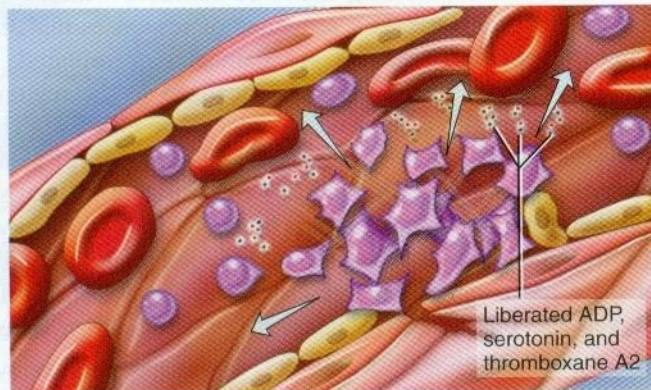
- Τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην αιμόσταση και στη διατήρηση της ακεραιότητας των αγγείων.
- Συμμετοχή στην ιστική επιδιόρθωση-απελευθέρωση από τα α -κοκκία των αυξητικών παραγόντων των αιμοπεταλίων, προκαλούν τη διαίρεση των λείων μυϊκών κυττάρων και ινοβλαστών
- Κατά τον σχηματισμό του πύγματος (θρόμβου) στην αιμορραγία:
 - στην περιοχή της διακοπής της συνέχειας της ενδοθηλιακής στιβάδας στο εκτεθειμένο κολλαγόνο και λαμινίνη του υποενδοθηλίου συσσωρεύονται τα αιμοπετάλια διαμέσου της έκφρασης στην επιφάνειά τους ενός υποδοχέα, της **γλυκοπρωτεΐνης Gp1b platelet receptor** (υποδοχέας του **von Willebrand Factor**) σχηματισμός αιμοπεταλιακού πύγματος →



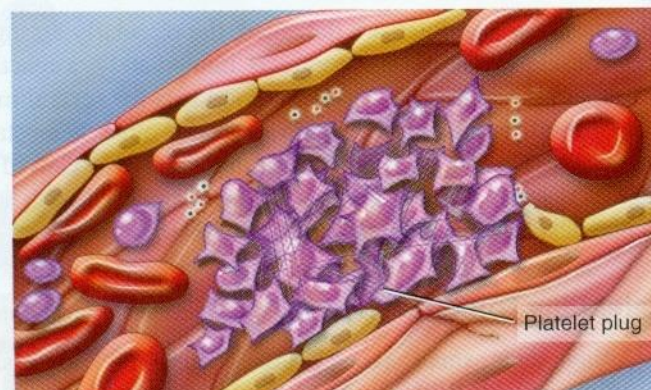
Στάδια σχηματισμού θρόμβου



1 Platelet adhesion



2 Platelet release reaction



3 Platelet aggregation

1) Προσκόλληση αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο και κατεστραμμένο ενδοθήλιο

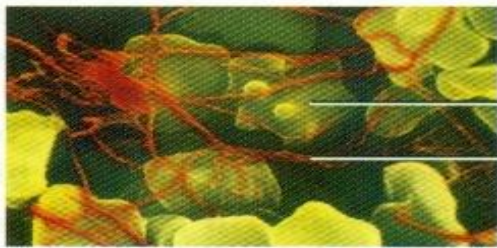
2) Αντίδραση απελευθέρωσης αιμοπεταλίων-έκκριση του

περιεχομένου των α και πυκνών κοκκίων τους (σεροτονίνη, ADP, θρομβοξάνη A₂)

(σεροτονίνη και θρομβοξάνη A₂ αγγειοσυστολείς, επιβράδυνση ροής αίματος)

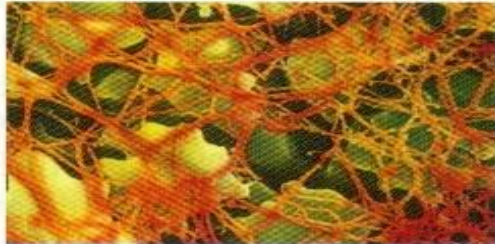
3) α) η θρομβοξάνη, το ADP και τα ιόντα ασβεστίου επάγουν την προσκόλληση περισσότερων αιμοπεταλίων και το σχηματισμό αιμοπεταλιακού πώματος.

β) ενεργοποίηση της αλυσιδωτής αντίδρασης (καταρρακτώδης ακολουθία) της πήξης του αίματος για τη δημιουργία του ινώδους



SEM 900x

(a) Early stage



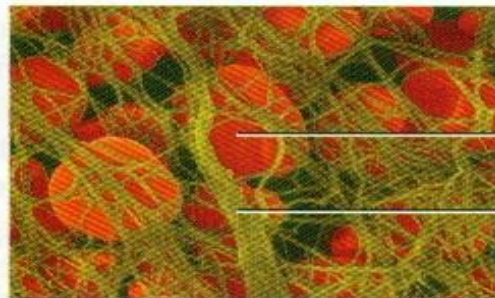
SEM 900x

(b) Intermediate stage



SEM 900x

(c) Late stage



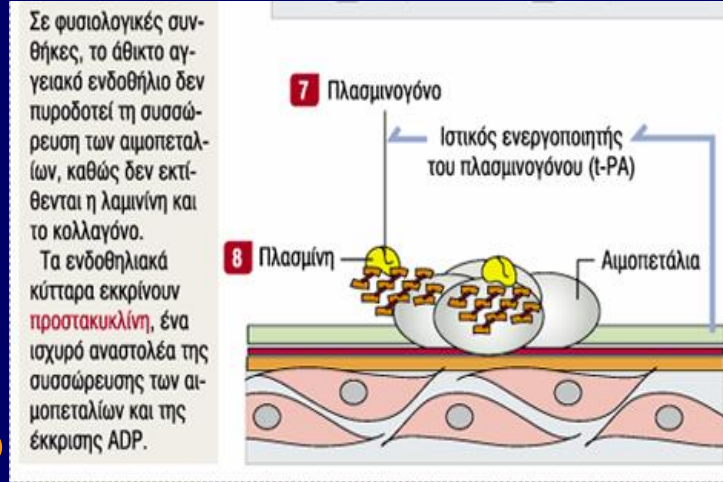
SEM 1600x

▪ Ερυθροκύτταρα παγιδευμένα στο ινώδες τρισδιάστατο δίκτυο ινών που εγκλωβίζει ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια για το σχηματισμό του πύγματος του αίματος ή θρόμβου (αιμοπεταλιακό πώμα):

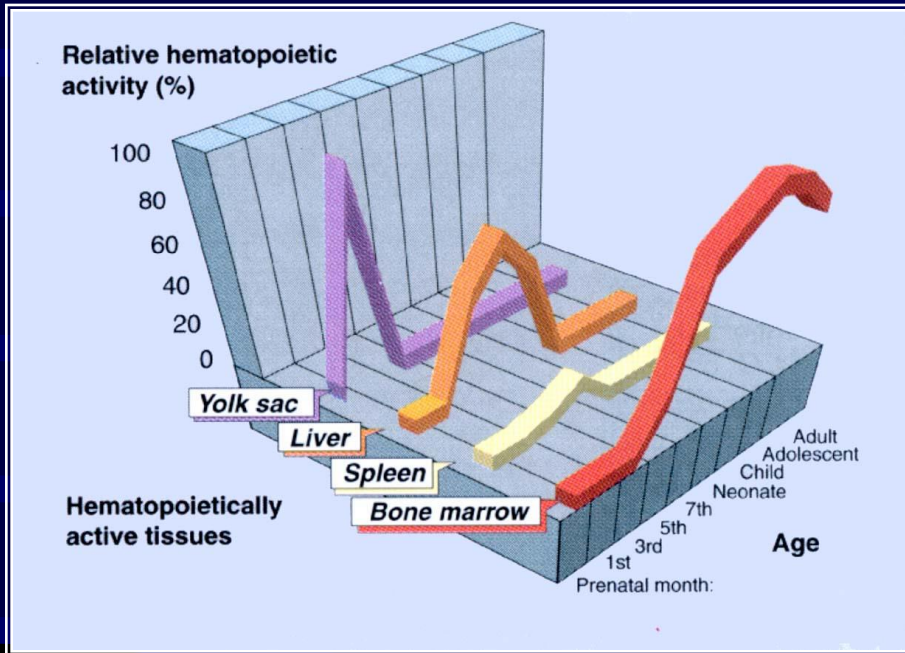
▪ Κατά τη διάρκεια της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων: παράγοντες από το πλάσμα του αίματος, τα κατεστραμμένα αιμοφόρα αγγεία και τα αιμοπετάλια προάγουν τη διαδοχική αλληλεπίδραση 13 περίπου πρωτεϊνών του πλάσματος για το σχηματισμό του ινώδους

Λειτουργία

- Συστολή και αφαίρεση του πύγματος (συμμετοχή των λυσοσωματικών κοκκίων για την αφαίρεση του πύγματος)
- Η αφαίρεση του πύγματος γίνεται μέσω της δράσης της **πλασμίνης**.
- Παραγωγή από το ενδοθήλιο και του υπενδοθηλιακού συνδετικού ιστού **του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου** που επάγει τη μετατροπή του **πλασμινογόνου** του πλάσματος σε **πλασμίνη** (διαλύει το θρόμβο του ινώδους)
- Χρόνος ζωής των αιμοπεταλίων στη κυκλοφορία περίπου 8-10 ημέρες



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.

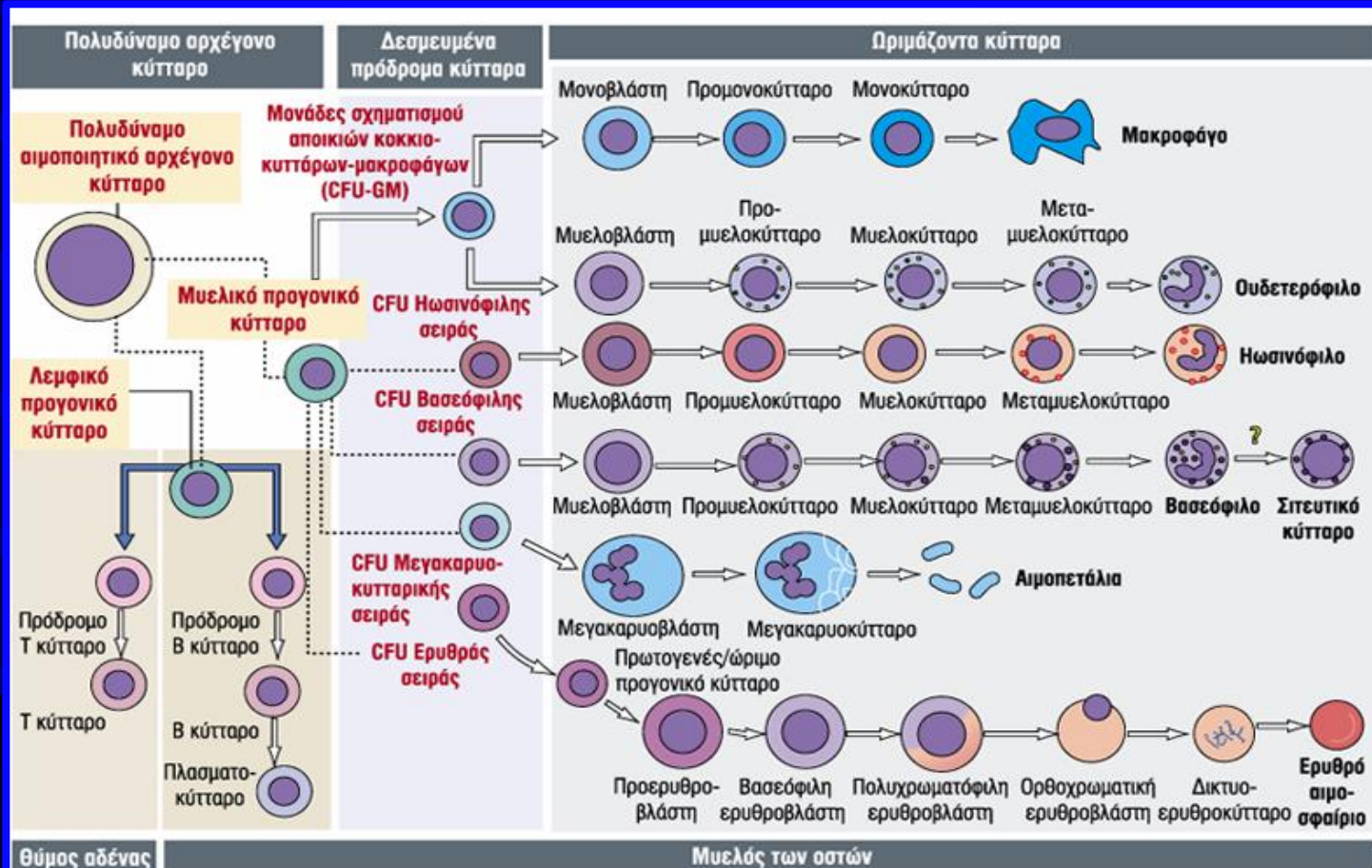
Ενδοεμβρυϊκή αιμοποίηση

- 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

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



Θύμος αδένας

Μυελός των οστών

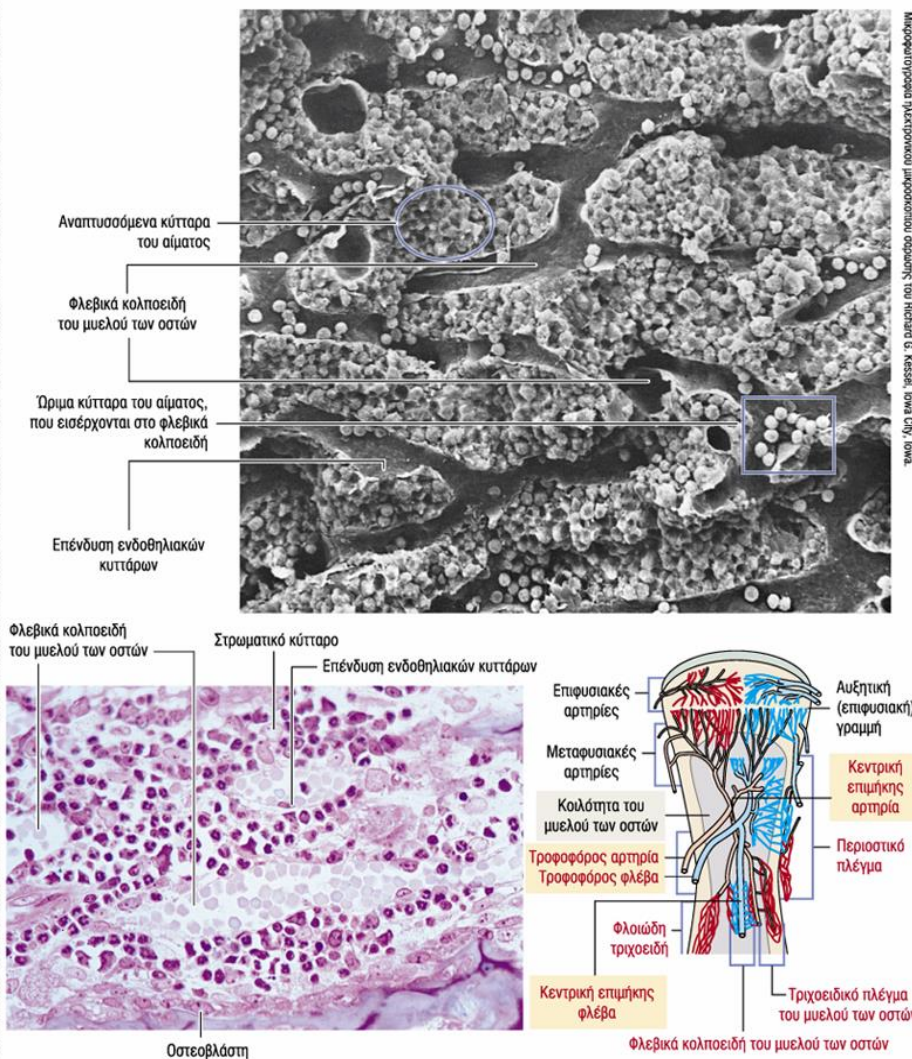
Ο μυελός των οστών αποτελείται από (1) **αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα**, που είναι πολυδύναμα κύτταρα με ικανότητα αυτοανέωσης, (2) **δεσμευμένα προγονικά κύτταρα** (**μυελικό προγονικό και λεμφικό προγονικό κύτταρο**) που δίνουν γένεση στα δεσμευμένα πρόδρομα κύτταρα και (3) **ωριμάζοντα κύτταρα**. 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 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.

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 οστάων του Heitner & Kessel, Iowa City, Iowa.



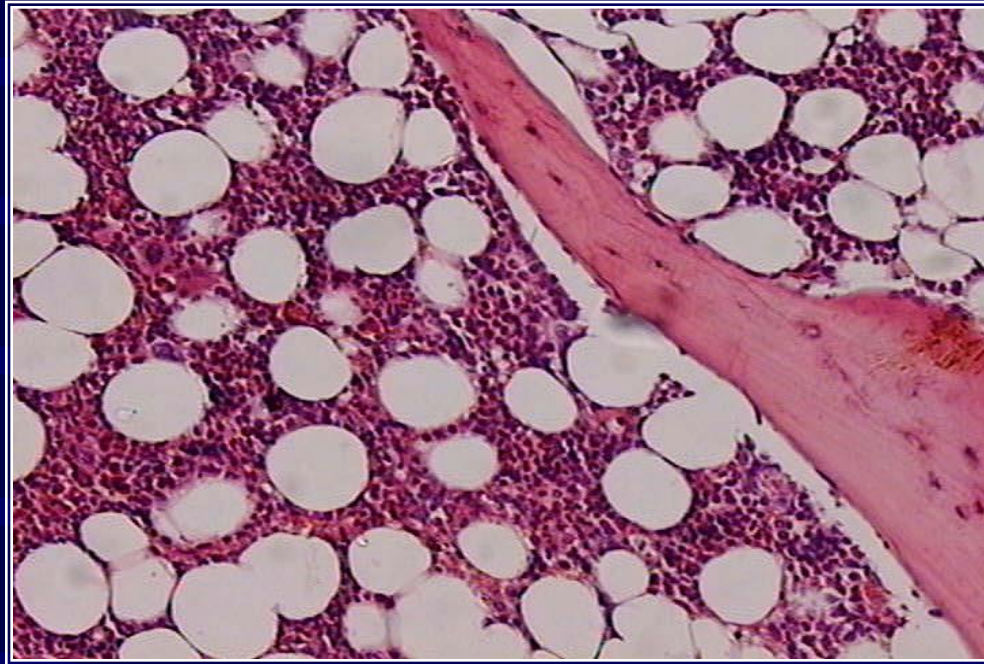
Ο μυελός των οστών διακρίνεται είτε σε **ερυθρό**, που οφείλεται στην παρουσία πολλών ερυθροκυττάρων και των πρόδρομων μορφών τους είτε σε **κίτρινο** εξαιτίας των λιποκυττάρων. Ο ερυθρός και ο κίτρινος μυελός των οστών εναλλάσσονται ανάλογα με τις ανάγκες αιμοποίησης. Στον ενήλικα, ο ερυθρός μυελός 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 διαρπώνοντας το οστέινο περιβλήμα. Η **τροφοφόρος αρτηρία** εισέρχεται στο μέσο τμήμα της διάφυσης του μακρού οστού και διακλαδίζεται στην

κεντρική επιμήκη αρτηρία, από την οποία εκρέεται 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 σωληνίων του Volkman και των αβέρειων σωληνίων. 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.

Αιμοποιητικό μικροπεριβάλλον (stem cell niche)

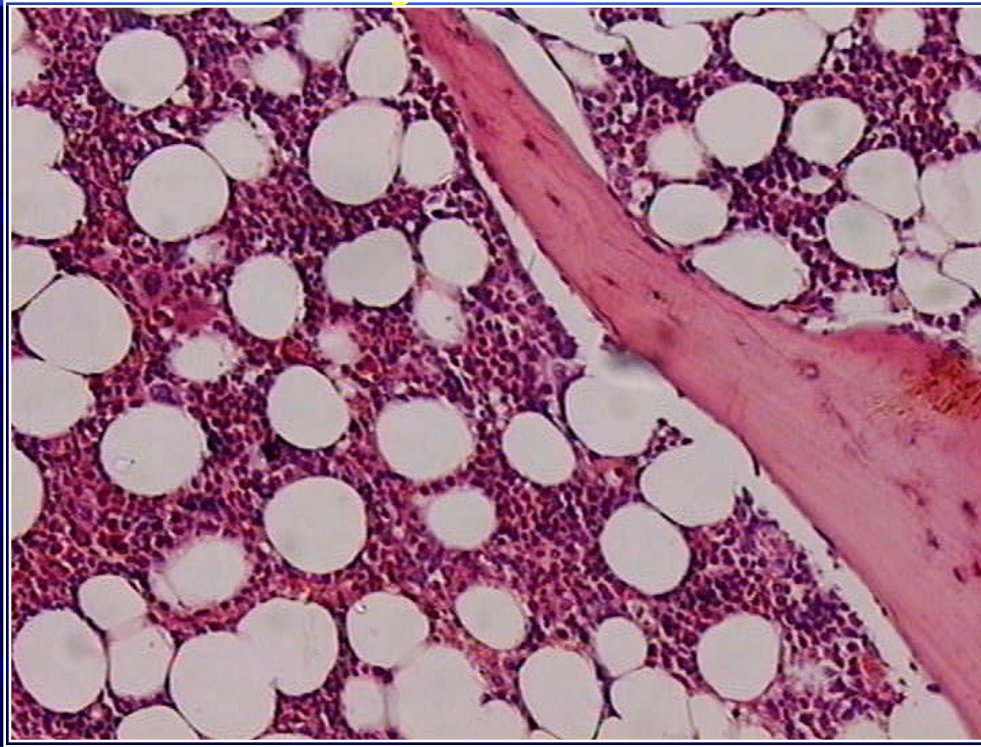
- Το μυελικό όργανο αποτελείται από ένα τρισδιάστατο πλέγμα από ινίδια, αγγεία και κύτταρα, που συγκρατούνται μεταξύ τους με μια άμορφη πρωτεϊνούχα ουσία (εξωκυττάρια θεμέλια ουσία) → **στρώμα μυελού των οστών**
- Το στρώμα του μυελού δημιουργεί μια κατάλληλη περιοχή [**φωλεά ή εσοχή (niche)**] για την ανάπτυξη των αρχέγονων κυττάρων. Κάθε τέτοια περιοχή ελέγχει ένα και μόνο αρχέγονο κύτταρο
- Επάγει και προάγει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των αιμοποιητικών προβαθμίδων
- 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 όγκων και άλλα βιομόρια)

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)

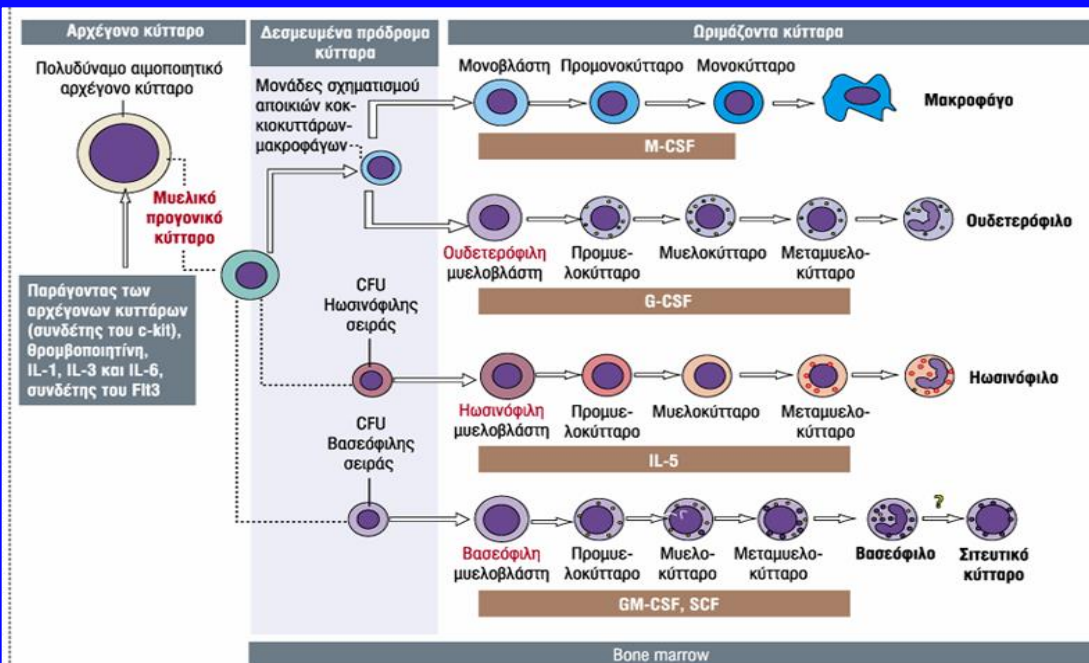
Μυελός των οστών



- **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

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



Αιμοποιητικός αυξητικός παράγοντας	Κύτταρα-στόχοι	Πηγή	Τρόπος δράσης
Ερυθροποιητίνη (EPO)	Ερυθρά κυτταρική σειρά	Παρασπληνναριακά 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 (παράγοντας 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 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, 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 τυσσίνης "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 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