

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

# Αιμοποίηση

### Κύρια θέματα

■ Θέσεις αιμοποίησης	2
■ Στελεχιαία αιμοποιητικά και προγονικά κύτταρα	2
■ Στρώμα μυελού των οστών	3
■ Ιστο-ειδικά στελεχιαία κύτταρα	5
■ Ρύθμιση της αιμοποίησης	6
■ Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες	6
■ Υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων και μεταγωγή σήματος	8
■ Ο κυτταρικός κύκλος	10
■ Απόπτωση	11
■ Παράγοντες μεταγραφής	12
■ Μόρια προσκόλλησης	12

Το πρώτο κεφάλαιο αναφέρεται στις γενικές πληροφορίες για τον σχηματισμό των αιμοποιητικών κυττάρων (αιμοποίηση). Επίσης, εξετάζονται οι διαδικασίες οι οποίες ρυθμίζουν την αιμοποίηση και τα αρχικά στάδια του σχηματισμού των ερυθροκυττάρων (ερυθροποίηση), των κοκκιοκυττάρων και των μονοκυττάρων (μυελοποίηση), καθώς και των αιμοπεταλίων (θρομβοποίηση).

### Θέσεις αιμοποίησης

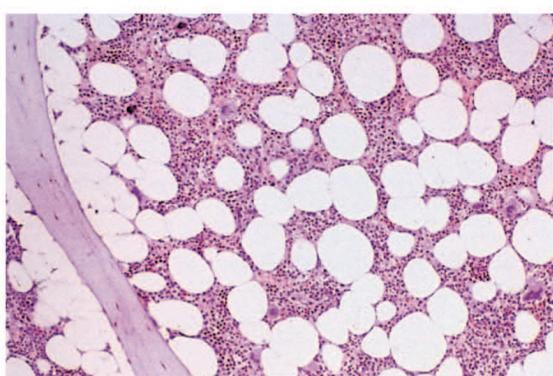
Κατά τις πολύ πρώτες εβδομάδες της κύησης, ο λεκιθικός σάκκος αποτελεί την κύρια θέση αιμοποίησης. Ωστόσο, η οριστική αιμοποίηση αρχίζει από έναν πληθυσμό στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων που αναγνωρίζεται αρχικά στη ραχιαία αορτή, σε μία περιοχή που ονομάζεται περιοχή AGM (αορτή-γονάδες-μεσονέφριο). Στη συνέχεια, τα κύτταρα αυτά, κοινοί πρόδρομοι των ενδοθηλιακών και των αιμοποιητικών κυττάρων (αιμαγγειοβλάστες) διασπείρονται στο ήπαρ, στον σπλήνα και στον μυελό των οστών. Από την 6η εβδομάδα μέχρι και τον 6ο-7ο μήνα της εμβρυϊκής ζωής, το ήπαρ και ο σπλήνας αποτελούν τα κύρια αιμοποιητικά όργανα τα οποία μάλιστα συνεχίζουν να παράγουν αιμοποιητικά κύτταρα μέχρι και 2 περίπου εβδομάδες μετά τη γέννηση (Πίνακας 1.1· βλέπε Εικ. 7.1β). Ο μυελός των οστών αποτελεί την πιο σημαντική περιοχή αιμοποίησης μετά τον 6ο με 7ο μήνα της εμβρυϊκής ζωής. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής παιδικής ηλικίας και της ενήλικης ζωής, ο μυελός των οστών αποτελεί τη μόνη πηγή νέων αιμοποιητικών κυττάρων. Τα αναπτυσσόμενα κύτταρα διατάσσονται στην εξωτερική επιφάνεια των φλεβοκόλπων του μυελού των οστών, ενώ τα ώριμα κύτταρα απελευθερώνονται μέσα στους φλεβοκόλπους, στη μικροκυκλοφορία του μυελού και από εκεί στη γενική κυκλοφορία.

Κατά τη βρεφική ηλικία, όλος ο μυελός των οστών είναι αιμοποιητικός, αλλά ήδη κατά την παιδική ηλικία ο μυελός αντικαθίσταται σταδιακά από λίπος κατά τρόπο ώστε στην ενήλικη ζωή ο αιμοποιητικός μυελός περιορίζεται μόνο στον κεντρικό

σκελετό και στο ανώτερο τμήμα του βραχιονίου και του μηριαίου οστού (Πίνακας 1.1). Ομως, ακόμη και σε αυτές τις αιμοποιητικές περιοχές, περίπου το 50% του μυελού αποτελείται από λίπος (Εικ. 1.1). Ο υπόλοιπος λιπώδης μυελός μπορεί να ξαναγίνει αιμοποιητικός και σε πολλές νόσους η αιμοποίηση επεκτείνεται κατά μήκος των μακρών οστών. Για τον ίδιο λόγο, το ήπαρ και ο σπλήνας μπορούν να επαναλάβουν τον εμβρυϊκό αιμοποιητικό τους ρόλο (εξωμυελική αιμοποίηση).

### Στελεχιαία αιμοποιητικά (stem) και δεσμευμένα προγονικά (progenitor) κύτταρα

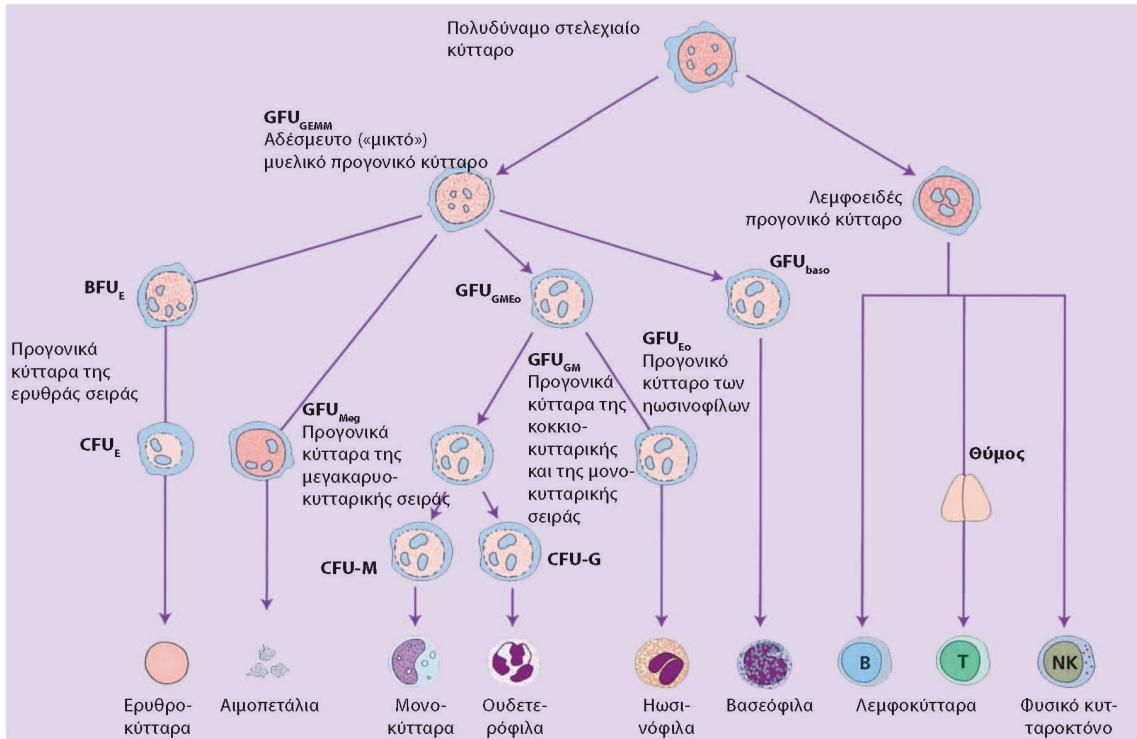
Η αιμοποίηση ξεκινά από ένα πολυδύναμο στελεχιαίο αιμοποιητικό κύτταρο το οποίο αυτο-ανανεώνεται αλλά μπορεί και να εξελιχθεί προς τις διάφορες κυτταρικές σειρές. Τα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να επαναποιήσουν τον μυελό, όταν τα αρχικά στελεχιαία κύτταρα εξαφανίζονται με ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία. Αυτό το στελεχιαίο αιμοποιητικό κύτταρο είναι σπάνιο, ίσως 1 στα 20 εκατομμύρια εμπύρηνα κύτταρα του μυελού των οστών. Αν και ο ακριβής φαινότυπός του είναι άγνωστος, στις ανοσολογικές εξετάσεις είναι CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup>, δεν έχει δείκτες δέσμευσης προς κάποια σειρά (Lin<sup>-</sup>) και έχει την εμφάνιση ενός μικρού ή μεσαίου μεγέθους λεμφοκυττάρου (βλέπε Εικ. 23.3). Τα στελεχιαία κύτταρα συγκεντρώνονται σε ειδικές «φωλιές» του μυελού. Η κυτταρική διαφοροποίηση αρχίζει από το στελεχιαίο αιμοποιητικό κύτταρο και εξελίσσεται μέσω των αιμοποιητικών δεσμευμένων προγονικών κυττάρων τα οποία έχουν περιορισμένο δυναμικό



**Εικ. 1.1** Εικόνα φυσιολογικού μυελού από βιοψία της οπίσθιας λαγόνιας άκανθας. Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης περίπου το 50% του ιστού μεταξύ των οστικών δοκίδων είναι αιμοποιητικά κύτταρα – το υπόλοιπο είναι λίπος.

**Πίνακας 1.1** Θέσεις αιμοποίησης.

Έμβρυο	0-2 μηνών (λεκιθικός σάκκος)
	2-7 μηνών (ήπαρ, σπλήνας)
	5-9 μηνών (μυελός των οστών)
Βρέφος	Μυελός των οστών (όλα σχεδόν τα οστά)
Ενήλικος	Σπόνδυλοι, πλευρές, στέρνο, κρανίο, ιερό οστούν και πύελος, ανώτερο τμήμα του μηριαίου



**Εικ. 1.2** Διαγραμματική παράσταση του πολυδύναμου στελεχιαίου κύτταρου του μυελού και των κυτταρικών σειρών που εκπορεύονται από αυτό. Τα διάφορα προγονικά κύτταρα μπορούν να αναγνωριστούν με βάση τον τύπο των αποικιών που σχηματίζουν σε καλλιέργειες σε ημιστερέα υλικά. Baso (basophil), βασεόφιλο. BFU (burst-forming unit), μονάδα σχηματισμού αποικιών που προσομοιάζουν με έκρηκη. CFU (colony-forming unit), μονάδα σχηματισμού αποικιών: E (erythroid), ερυθροκύτταρα. Eo (eosinophil), ηωσινόφιλο. GEMM (granulocyte, erythroid, monocyte and megacaryocyte), κοκκιοκύτταρα, ερυθροκύτταρα, μονοκύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα. GM (granulocyte, monocyte), κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα. Meg (from megakaryocyte), megakaryocytoma. NK (natural killer), φυσικό κυτταροκύτταρο (lymphokine-producing cell).

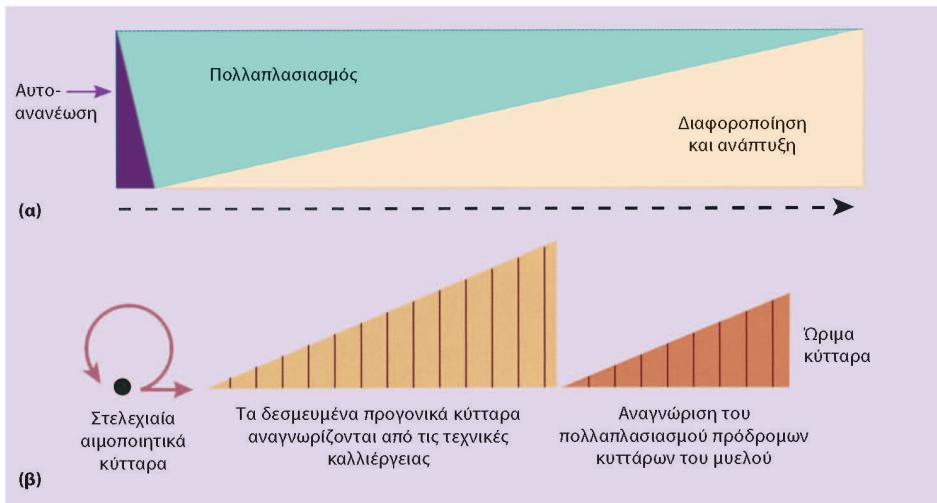
ανάπτυξης (Εικ. 1.2). Η ύπαρξη των ξεχωριστών αυτών προγονικών κυττάρων μπορεί να καταδειχθεί με τεχνικές καλλιέργειας *in vitro*. Τα πρωιμότερα προγονικά κύτταρα ελέγχονται με καλλιέργειες σε στρώμα μυελού ως κύτταρα που μπορούν να αρχίσουν καλλιέργειες μακράς διάρκειας, ενώ τα όψιμα προγονικά κύτταρα καλλιεργούνται σε ημισταθερά μέσα. Παράδειγμα αποτελεί το πρωιμότερα ανιχνεύσιμο μικτό μυελικό πρόδρομο κύτταρο το οποίο σχηματίζει τα κοκκιοκύτταρα, τα ερυθροκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα και ορίζεται ως CFU (colony-forming unit)–GEMM (Εικ. 1.2). Ο μυελός των οστών αποτελεί επίσης την κύρια θέση προέλευσης των λεμφοκυττάρων (βλέπε Κεφάλαιο 9), τα οποία διαφοροποιούνται από ένα πρόδρομο κοινό λεμφικό κύτταρο.

Το στελεχιαίο αιμοποιητικό κύτταρο έχει την ικανότητα της **αυτο-ανανέωσης** (Εικ. 1.3), ώστε η κυτταροβρίθεια του μυελού σε κανονικές συνθήκες να παραμένει σταθερή. Υπάρχει αξιοσημείωτη ενίσχυση του συστήματος: ένα στελεχιαίο αιμοποιητικό

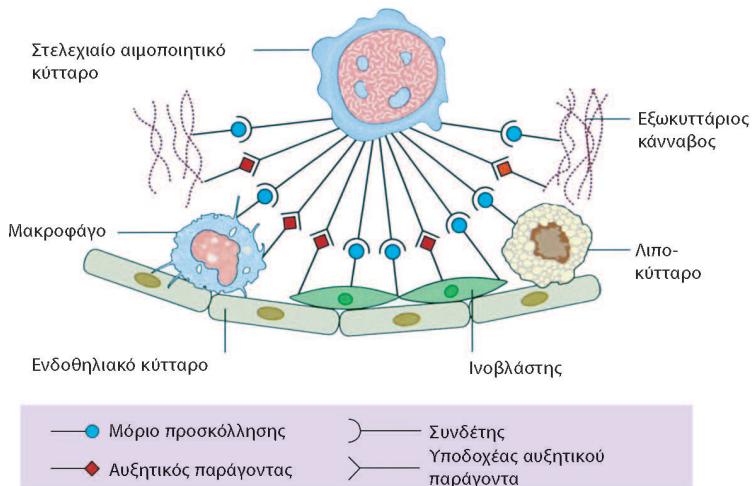
κύτταρο είναι ικανό να παράγει περίπου  $10^6$  ώριμα αιμοσφαίρια ύστερα από 20 κυτταρικές διαιρέσεις (Εικ. 1.3). Εξάλλου, τα πρόδρομα κύτταρα είναι ικανά να ανταποκριθούν στους αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες, με αύξηση της παραγωγής μίας κυτταρικής σειράς, όταν αυτό απαιτείται. Η ανάπτυξη των **ώριμων κυττάρων** (ερυθροκύτταρα, κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα, μεγακαρυοκύτταρα και λεμφοκύτταρα) μελετάται εκτενέστερα σε άλλα σημεία αυτού του βιβλίου.

### Στρώμα του μυελού των οστών

Το στρώμα του μυελού των οστών αναπτύσσει ένα κατάλληλο περιβάλλον για την επιβίωση, την αυτοανανέωση και τον σχηματισμό των διαφοροποιημένων προγονικών κυττάρων. Το υπόστρωμα αποτελείται από συνδετικό ιστό και ένα μικροαγγειακό δίκτυο (Εικ. 1.4). Τα κύτταρα του στρώματος περιλαμβάνουν τα λιποκύτταρα, τους ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα και εκκρίνουν εξωκύτταρια μόρια όπως είναι το κολλαγόνο, οι γλυ-



**Εικ. 1.3** (α) Με την προοδευτική αύξηση της διαφοροποίησης, τα κύτταρα του μυελού χάνουν την ικανότητα της αυτο-ανανέωσης καθώς ωριμάζουν. (β) Ένα μόνο στελεχιαίο αιμοποιητικό κύτταρο παράγει, μετά από πολλαπλές κυτταρικές διαιρέσεις (κάθετες γραμμές), μέχρι και πάνω από  $10^6$  ώριμα κύτταρα.



**Εικ. 1.4** Η αιμοποίηση επιτελείται σε ένα κατάλληλο μικροπεριβάλλον το οποίο δημιουργείται από έναν στρωματικό κάνναβο επάνω στον οποίο αναπτύσσονται και διαιρούνται τα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα. Για τον σκοπό αυτό υπάρχουν πιθανώς ειδικά σημεία αναγνώρισης και προσκόλλησης (σ. 12): Εξωκυττάριες γλυκοπρωτεΐνες και άλλες ουσίες μετέχουν στη δέσμευση.

κοπρωτεΐνες (φιμπρονεκτίνη) και θρομβοσπονδίνη) και οι γλυκοζαμινογλυκάνες (υαλουρονικό οξύ και παράγωγα χονδροϊτίνης) για να σχηματίσουν ένα εξωκυττάριο δίκτυο στήριξης. Επιπλέον, τα κύτταρα του στρώματος εκκρίνουν πολλούς αυξητικούς παράγοντες, απαραίτητους για την επιβίωση του στελεχιαίου αιμοποιητικού κυττάρου.

Τα **μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα**, που αποκαλούνται και πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του στρώματος, ή προσκολλώμενα κύτταρα του στρώματος, διαδραματίζουν αποφασιστικό ρόλο στον σχηματισμό των κυττάρων του στρώ-

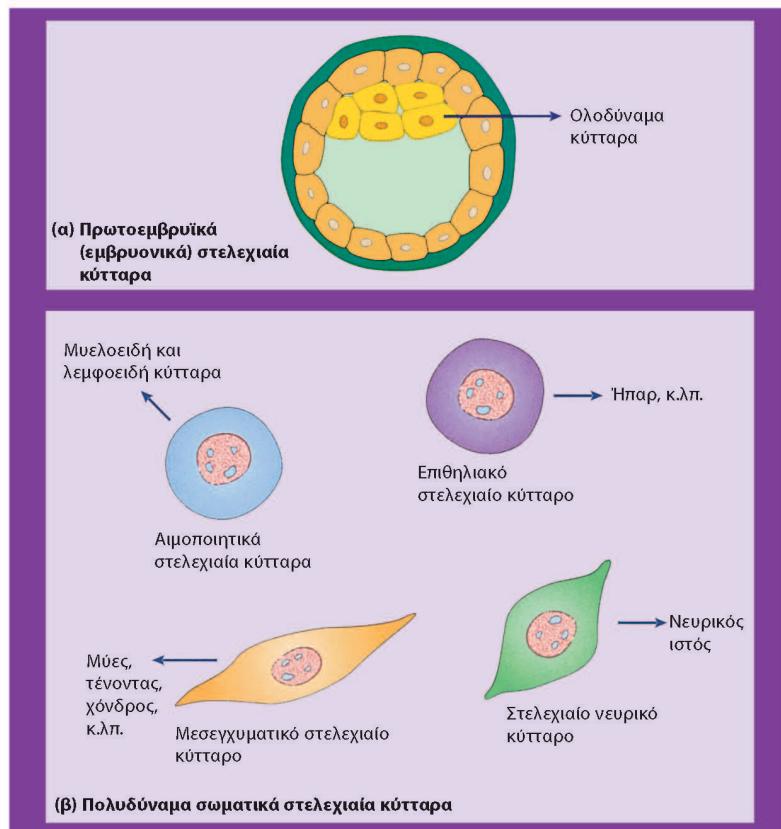
ματος, γιατί σε συνέργεια με τους οστεοβλάστες σχηματίζουν «φωλιές» και παρέχουν ουσίες που υποστηρίζουν τα στελεχιαία κύτταρα, όπως οι διάφοροι παράγοντες ανάπτυξης, τα μόρια προσκόλλησης και οι κυτταροκίνες. Παράδειγμα, μία πρωτεΐνη στην επιφάνεια των στρωματικών κυττάρων συνδέεται προς έναν υποδοχέα NOTCH1 επάνω στα στελεχιαία κύτταρα και γίνεται μεταγραφικός παράγων που επηρεάζει τον κυτταρικό κύκλο.

Τα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα διακινούνται σε όλο το σώμα και αναγνωρίζονται σε μικρούς αριθμούς και στο περιφερικό αίμα. Για να εξέλθουν

τα κύτταρα από τον μυελό των οστών πρέπει να διασχίσουν το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων. Αυτή η διαδικασία **κινητοποίησης** ενισχύεται από τη δράση κυτταροκινών όπως ο G-CSF, διεγέρτης του σχηματισμού αποικιών από κοκκιοκύτταρα, ή ο GM-CSF, διεγέρτης του σχηματισμού αποικιών από κοκκιοκύτταρα και μακροφάγα (σ. 106). Η αντίστροφη διαδικασία της **επιστροφής** (homing) των διακινούμενων στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων στη σωστή τους θέση φαίνεται ότι εξαρτάται από μία αλληλεπίδραση χημειοκινών, όπου ο παράγων SDF-1 (παράγων που προέρχεται από το στρώμα) είναι καθοριστικός. Η κυτταρική βιωσιμότητα και παραγωγή κυττάρων στο στρώμα καθορίζεται με σειρά κριτικών αλληλεπιδράσεων διαφόρων μορίων, τα οποία περιλαμβάνουν τον παράγοντα SCF, διάφορες πρωτεΐνες που εκφράζονται στην επιφάνεια των στρωματικών κυττάρων, καθώς και τους αντίστοιχους υποδοχείς c-KIT και NOTCH που εκφράζονται στα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα.

## Ιστο-ειδικά στελεχιαία κύτταρα

Τα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα στα διάφορα όργανα είναι **πολυδύναμα** και μπορούν να παραγάγουν διαφορετικούς τύπους ιστών όπως επιθήλια, νευρικά κύτταρα κ.ά. (Εικ. 1.5). Μελέτες σε ασθενείς και ζώα που δέχθηκαν μοσχεύματα στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων (βλέπε Κεφάλαιο 23) έδειξαν ότι η χορήγηση των κυττάρων αυτών μπορεί να συμβάλει στον σχηματισμό μη-αιμοποιητικών ιστών είναι πάρα πολύ μικρή. Ωστόσο, για να εξηγηθούν πολλά ευρήματα που υποστηρίζουν την κυτταρική πλαστικότητα έχουν προταθεί και άλλοι μηχανισμοί, όπως η παραμονή πολυδύναμων στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων στη μετά τη γέννηση ζωή, η ύπαρξη μεσεγχυματικών στελεχιαίων κυττάρων στον μυελό και η σύντηξη των μεταμοσχευόμενων κυττάρων με τα κύτταρα του ξενιστή.



**Εικ. 1.5 (α)** Τα κύτταρα στην αρχή της εμβρυϊκής ζωής είναι ικανά να παραγάγουν όλους τους ιστούς του σώματος και είναι γνωστά ως ολοδύναμα. **(β)** Τα εξειδικευμένα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα στον μυελό των οστών, στον νευρικό, στον επιθηλιακό και σε άλλους ιστούς του ενηλίκου παράγουν διαφοροποιημένα κύτταρα του ίδιου ιστού και πιθανότατα και άλλων ιστών.