

Курс «Гематология»

- **13 (МБД)/11 (ЭМ) лекций**
- * **Общие вопросы кроветворения (4 лекции)**
- * **Патология системы крови (8 лекций)**
- * **Методы исследования (1 лекция)**
- **3 лабораторных занятия в подгруппах**
- **Зачет**



Преподаватель:
Лавриненко
Виктория Александровна

Республиканский научно-практический
центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии

Что нужно на лекции

- Листок бумаги для теста
- ****!!!! Листок сдается в конце лекции, не сдавший листок будет считаться отсутствующим на лекции
- Ручка двух цветов

Слайды лекции будет высылаться старостам на почту. Просьба всех старост оставить адрес электронной почты в конце лекции.

Любой студент может оставить в конце лекции записки с вопросами и предложениями.

Как получить зачет автоматом?

- Не спать на лекции и участвовать в обсуждении
- Писать гемопозэтические сказки

Пример (**рекомендую всем прочесть**)

- <https://biomolecula.ru/articles/kem-byt-kak-gemopoe-ticheskaia-stvolovaia-kletka-vybiraet-professiu>
- Рисовать комиксы
- Ваш вариант?

Лекция 1. Часть 1

КОСТНОМОЗГОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ

Введение.

Гематоло́гия

(от др.-греч. αἷμα, αἱματος — *кровь* + λόγος - наука) — ***раздел медицины, изучающий кровь, органы кроветворения и заболевания крови.***

- Кровь — жидкая подвижная **соединительная ткань** внутренней среды организма, состоящая из **плазмы и клеток крови**.
- Клетками крови, или форменными элементами крови, являются **эритроциты, лейкоциты и тромбоциты** (кровяные пластинки).
- Циркулирует по замкнутой **системе сосудов** под действием силы ритмически сокращающегося сердца и не сообщается непосредственно с другими тканями тела ввиду **наличия гематоэнцефалического барьера**

Объем крови

- В среднем, у мужчин в норме объём крови составляет 5,2 л, у женщин — 3,9 л, у новорожденных - 200—350 мл.
- Массовая доля крови в общей массе тела человека для взрослого человека составляет 6—8%.

Плазма крови

- **Плазма крови** — жидкая часть крови (межклеточное вещество), которая содержит воду и взвешенные в ней вещества — белки и соединения.

• Содержание плазмы в крови - **52—61 %**.

*90 % вода

7-8% белки

(альбумины, глобулины и фибриноген)

2-3% неорганические вещества:

катионы (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) и анионы (HCO_3^- , Cl^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-})

питательные вещества (глюкоза и липиды)

биологически активные вещества

(гормоны, витамины, ферменты, медиаторы)

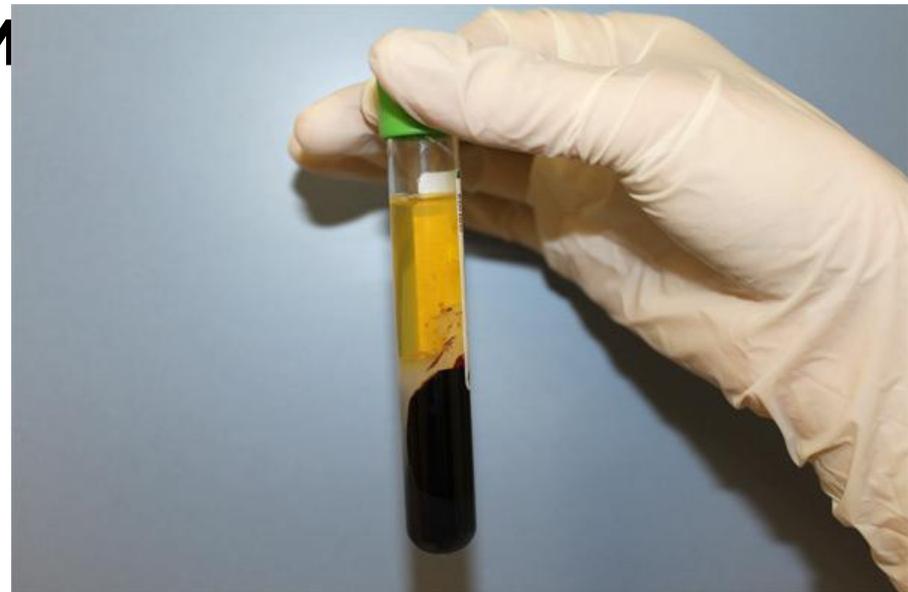
промежуточные и конечные продукты обмена веществ

(аминокислоты, мочевина, креатинин, аммиак, продукты обмена пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов)

жирные кислоты, пируват, лактат, фосфолипиды,

триацилглицеролы, холестерин

газы (кислород, углекислый газ)



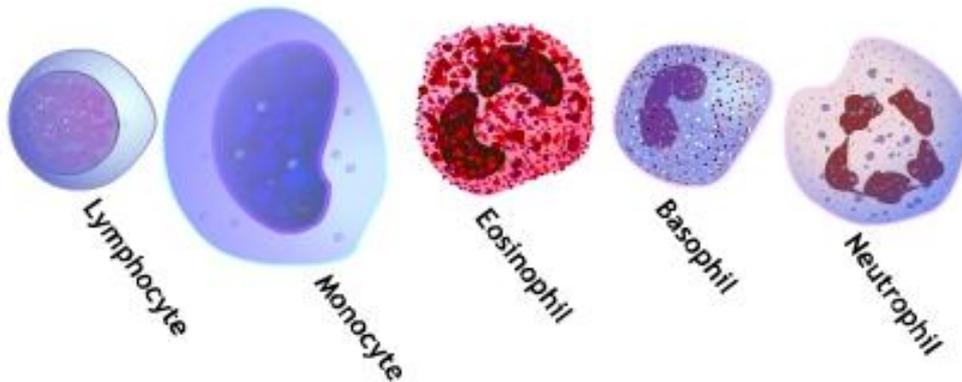
Однородная несколько мутную (иногда почти прозрачную) желтоватую жидкость, собирающуюся в верхней части сосуда с кровью после осаждения форменных элементов

Форменные элементы крови

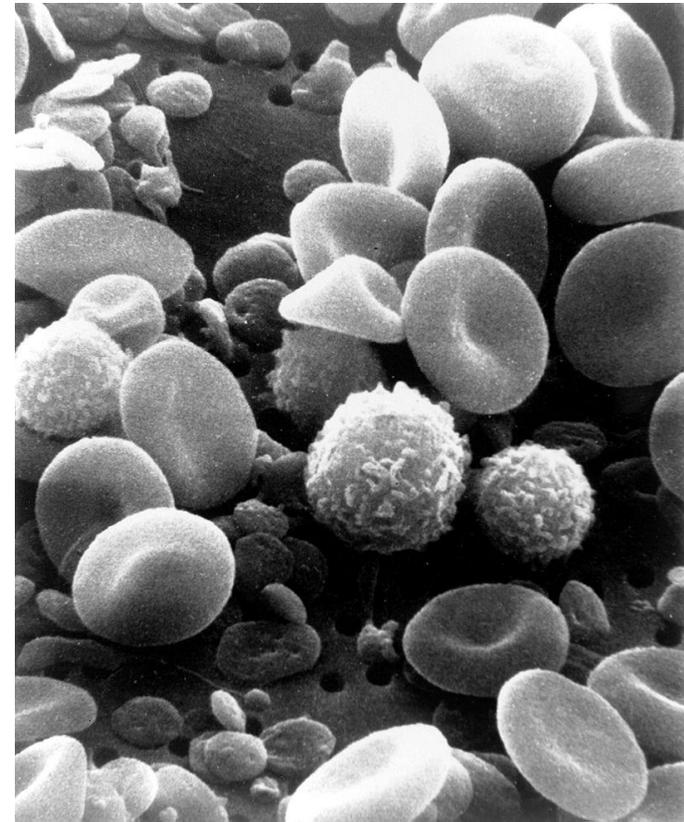
1) Эритроциты 2) Тромбоциты 3) Лейкоциты

Лейкоциты, или «белые кровяные тельца» (White Blood Cells, WBC) — это гетерогенная группа ядросодержащих клеток периферической крови, отвечающих за функцию иммунитета.

- Без зернистости – агранулоциты
(лимфоциты и моноциты)
- С зернистостью – гранулоциты
(базофилы, нейтрофилы, эозинофилы)



Размеры лейкоцитов колеблются между 6 мкм (малые лимфоциты) и 14 мкм (моноциты).



ТЕСТ

1. Что такое кровь?

Кровь – это , состоящая из

2. Форменные элементы (Клетки крови)

1) Э....

2) Л....(агран ...(л..., м...), гран (н..., б..., э...))

3) Т....

3. Является ли кровь тканью?

4. Какой у вас объём крови? (в литрах)

Гемопозэ

Гемопозэ ([лат.](#) *haemopoiesis*), **крововетворение** — это процесс образования, развития и созреваания клеток крови.

- совокупность процессов преобразования стволовых гемопоэтических клеток в разные типы зрелых клеток крови (эритроцитов — эритропозэ, лейкоцитов — лейкопозэ и тромбоцитов — тромбоцитопозэ и др.), обеспечивающих их естественную убыль в организме.

Продолжительность жизни клеток крови

- **Эритроциты 90-120 дней**
- **Тромбоциты 10-14 дней**
- **Гранулоциты 6-7 дней, далее выходят в ткани**
- **Нейтрофилы циркулируют в крови 4–10 ч, далее выходят в ткани.**
- **Лимфоциты от 2 дней до многих лет**
- **Моноциты циркулируют в крови 72 ч, далее выходят в ткани, где превращаются в мигрирующие или фиксированные макрофаги.**

- Каждый день в организме человека теряется $(2-5) \cdot 10^{11}$ клеток крови, которые замещаются на равное количество новых.

В среднем у человека за 70 лет жизни (при массе тела 70 кг) образуется: эритроцитов — 460 кг, гранулоцитов и моноцитов — 5400 кг, тромбоцитов — 40 кг, лимфоцитов — 275 кг.

Поэтому кроветворные ткани рассматриваются как одни из наиболее митотически активных.

За 1 минуту образуется $200 \cdot 10^6$

Где происходит кроветворение?

*эмбриональный (внутриутробный) гемопоэз

Эмбрион: желточный мешок, хорион, печень, селезенка, красный костный мозг, тимус

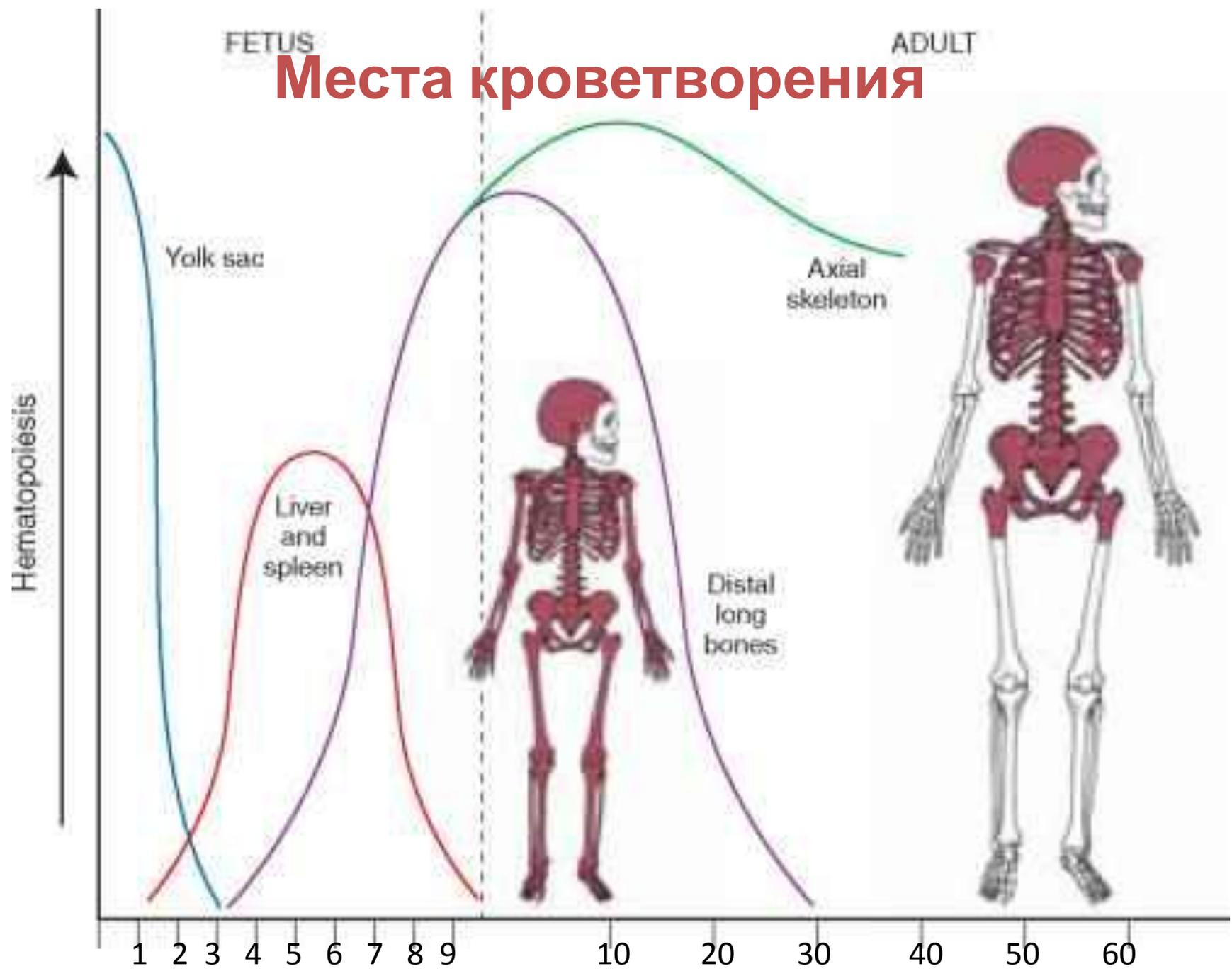
*постэмбриональный гемопоэз

После рождения: костный мозг.

Молодые: длинные и плоские кости (череп, позвонки, ребра, грудина, кости таза).

Взрослые: плоские кости и проксимальные концы длинных костей.

Места кроветворения



Стадии эмбрионального кроветворения у человека

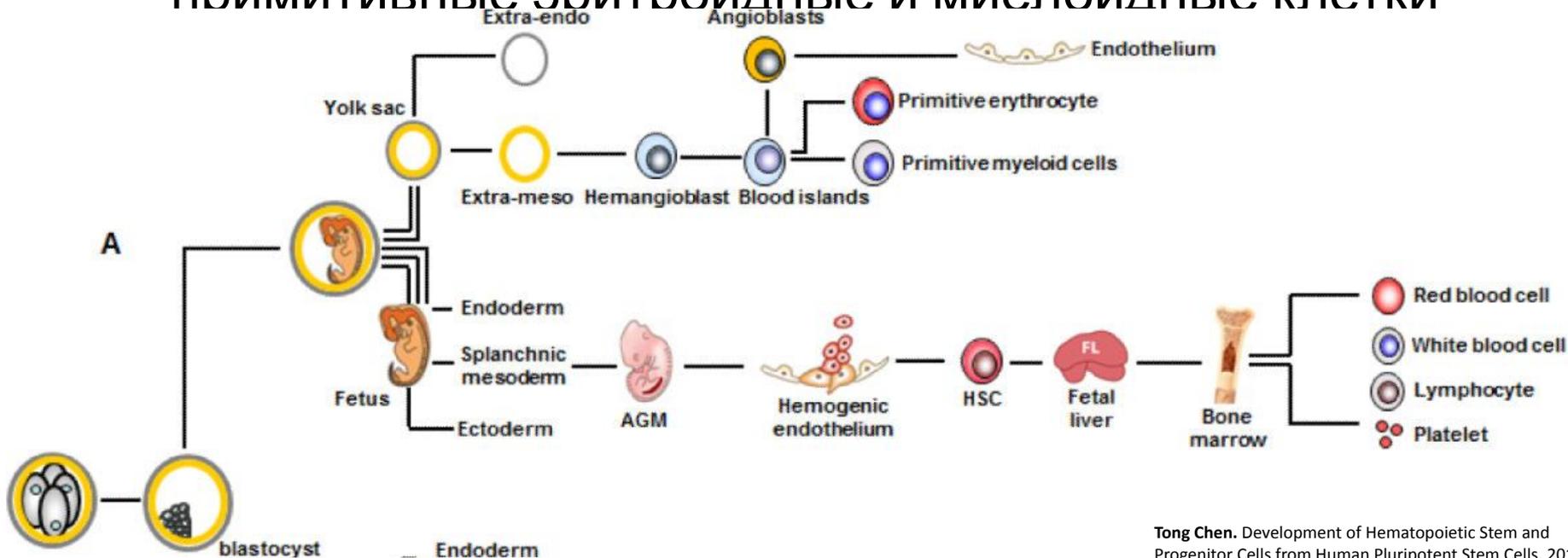
* Уже у 3-недельного эмбриона человека можно выявить процесс формирования крови. Все клетки крови – производные эмбриональной паренхимы. Впервые отдельные очаги кроветворения образуются во внеэмбриональной ткани. Кровяные островки желточного мешка дифференцируются по двум направлениям: первичные клетки образуют первичные кровеносные сосуды, а центрально расположенные клетки превращаются в примитивные клетки эритроидного ряда.

**К 35 дню гестации кроветворение начинается в печени, которая становится основным кроветворным органом на 3-6 месяце жизни плода.

***Костномозговое кроветворение начинается на 4-5 месяце и к 6 месяцу это основное место гемопоэза.

Экстраэмбриональный – внезародышевый гемопоэз

происходит в мезодерме желточного мешка:
 примитивные эритроидные и миелоидные клетки



Tong Chen. Development of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells from Human Pluripotent Stem Cells, 2015

В мезенхиме стенки желточного мешка обособляются зачатки сосудистой крови, или **кровяные островки**. В них мезенхимные клетки округляются, теряют отростки и преобразуются в стволовые клетки крови. Клетки, ограничивающие кровяные островки, уплощаются, соединяются между собой и образуют эндотелиальную выстилку будущего сосуда. Часть стволовых клеток дифференцируется в первичные клетки крови (**бласты**). Большинство первичных кровяных клеток митотически делится и превращается в первичные эритробласты, характеризующиеся крупным размером – **мегалобласты**. Это превращение совершается в связи с накоплением эмбрионального гемоглобина (HbF) в цитоплазме бластов. В некоторых первичных эритробластах ядро подвергается кариорексису и удаляется из клеток, в других ядро сохраняется. В результате образуются безъядерные и ядросодержащие первичные эритроциты, отличающиеся большим размером по сравнению с нормоцитами и поэтому получившие название мегалоцитов. Такой тип кроветворения называется мегалобластическим. Он характерен для эмбрионального периода, но может появляться в постнатальном периоде при некоторых заболеваниях.

- Наряду с мегалобластическим в стенке желточного мешка начинается нормобластическое кроветворение, при котором из бластов образуются вторичные эритробласты, из которых образуются вторичные эритроциты (нормоциты).
- Развитие эритроцитов в стенке желточного мешка происходит внутри первичных кровеносных сосудов, т.е. интраэмбрионально. Одновременно экстраэмбрионально из бластов образуются первичные эритроциты, т.е. мегалоциты.

Внутриэмбриональные

ГЕМОПОЭЗ

- **Кроветворение в печени**

Печень с 5-й недели становится центром кроветворения. Кроветворение в печени происходит **экстравааскулярно**, - по ходу капилляров, растающих вместе с мезенхимой внутрь печеночных долек. Источником кроветворения в печени являются стволовые клетки крови, из которых образуются бласты, дифференцирующиеся во вторичные эритроциты.

Одновременно с развитием эритроцитов в печени образуются зернистые **лейкоциты**, главным образом нейтрофильные и эозинофильные.

Кроме гранулоцитов, в печени формируются гигантские клетки — мегакарициты, - предшественники тромбоцитов. К концу внутриутробного периода кроветворение в печени прекращается.

- **Кроветворение в тимусе**

На 7—8-й неделе его эпителий начинает заселяться стволовыми клетками крови, которые дифференцируются в **лимфоциты** тимуса. Увеличивающееся число лимфоцитов тимуса дает начало Т-лимфоцитам, заселяющим Т-зоны периферических органов **иммунопоза**.

- **Кроветворение в селезенке**

Закладка селезенки также происходит в конце 1-го месяца эмбриогенеза. Из вселяющихся сюда стволовых клеток происходит **экстравааскулярное** образование всех видов форменных элементов крови, т.е. селезенка в эмбриональном периоде представляет собой универсальный кроветворный орган. Образование эритроцитов и гранулоцитов в селезенке достигает максимума на 5-м месяце эмбриогенеза. После этого в ней начинает преобладать лимфоцитопоз.

- **Кроветворение в лимфатических узлах**

Первые закладки лимфоузлов человека появляются на 7—8-й неделе эмбрионального развития. Большинство лимфатических узлов развивается на 9—10-й неделе. В этот же период начинается проникновение в лимфатические узлы стволовых клеток крови, из которых на ранних стадиях дифференцируются эритроциты, гранулоциты и мегакарициты. Однако формирование этих элементов быстро подавляется образованием **лимфоцитов**, составляющих основную часть лимфатических узлов.

- **Кроветворение в костном мозге**

Закладка костного мозга осуществляется на 2-м месяце эмбрионального развития. Первые гемопоэтические элементы появляются на 12-й неделе развития; в это время основную массу их составляют эритробласты и предшественники гранулоцитов. Из ГСК в костном мозге формируются **все форменные элементы** крови, развитие которых происходит экстравааскулярно. Часть СКК сохраняется в костном мозге в недифференцированном состоянии. Они могут расселяться по другим органам и тканям и являться источником развития клеток крови и соединительной ткани.

Таким образом, костный мозг становится **центральный органом**, осуществляющим универсальный гемопоэз, и остается им в течение постнатальной жизни. Он обеспечивает стволовыми кроветворными клетками тимус и другие

Кроветворение

- Зрелые клетки крови имеют конечную продолжительность жизни и должны непрерывно заменяться. Клетки крови образуются в результате пролиферации и дифференцировки очень небольшого пула плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток (ТГС).

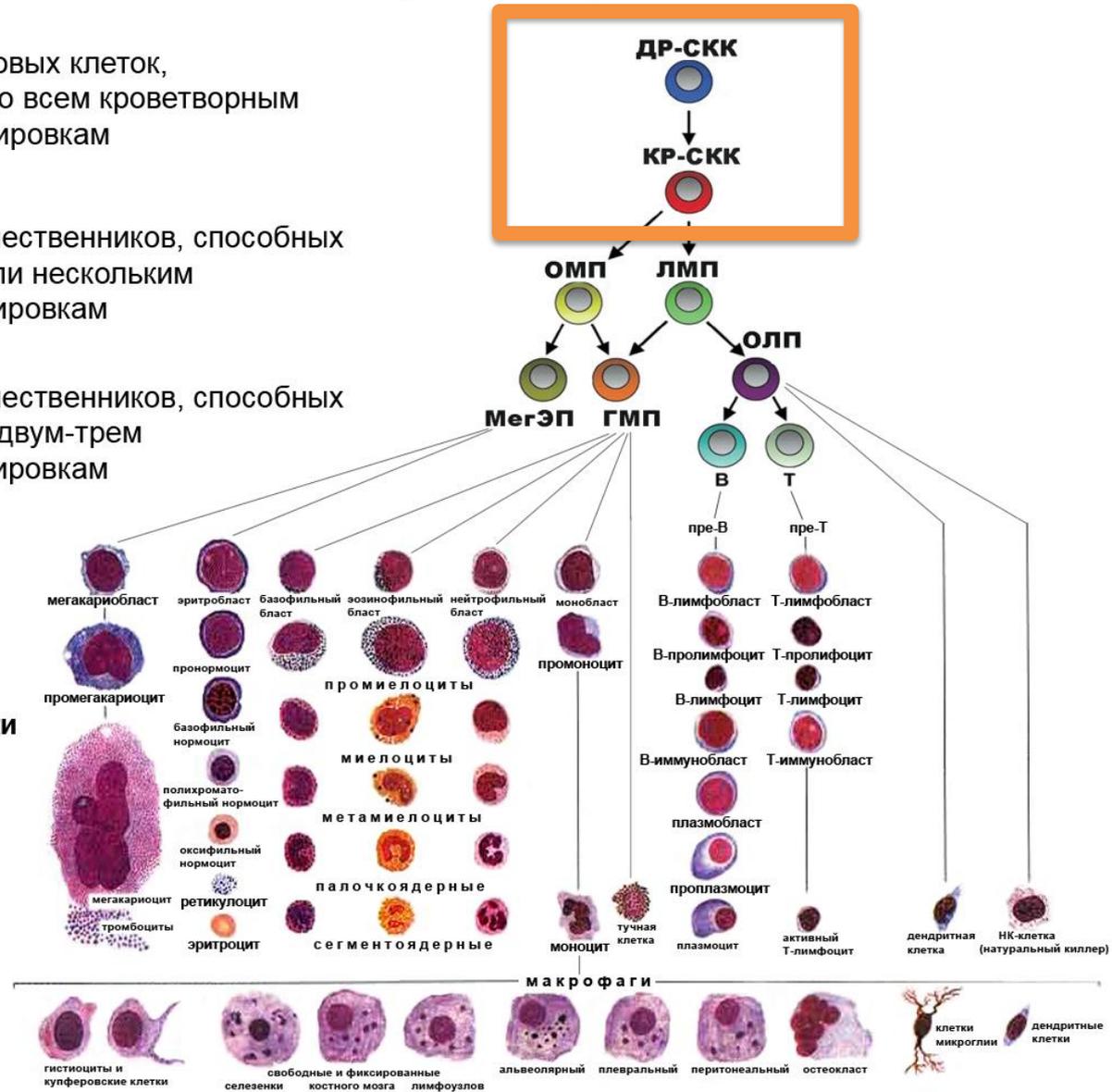
Схема кроветворения

отдел стволовых клеток, способных ко всем кроветворным дифференцировкам

отдел предшественников, способных ко многим или нескольким дифференцировкам

отдел предшественников, способных к одной или двум-трем дифференцировкам

отдел морфологически узнаваемых клеток



СКК - стволовые кроветворные клетки, ДР - длительно репопулирующие, КР - коротко репопулирующие
ОМП - общий миелоидный предшественник, ЛМП - лимфомиелоидный предшественник,
ОЛП - общий лимфоидный предшественник, МегЭП - мегакариоцитарно-эритроидный предшественник,
ГМП- гранулоцитарно-макрофагальный предшественник.

Понятие о стволовой клетке

Стволовые клетки (СК) являются уникальными клетками, способными к самообновлению и дифференцировке в клетки других тканей.

По происхождению и источнику образования и выделения СК разделяют на три группы:

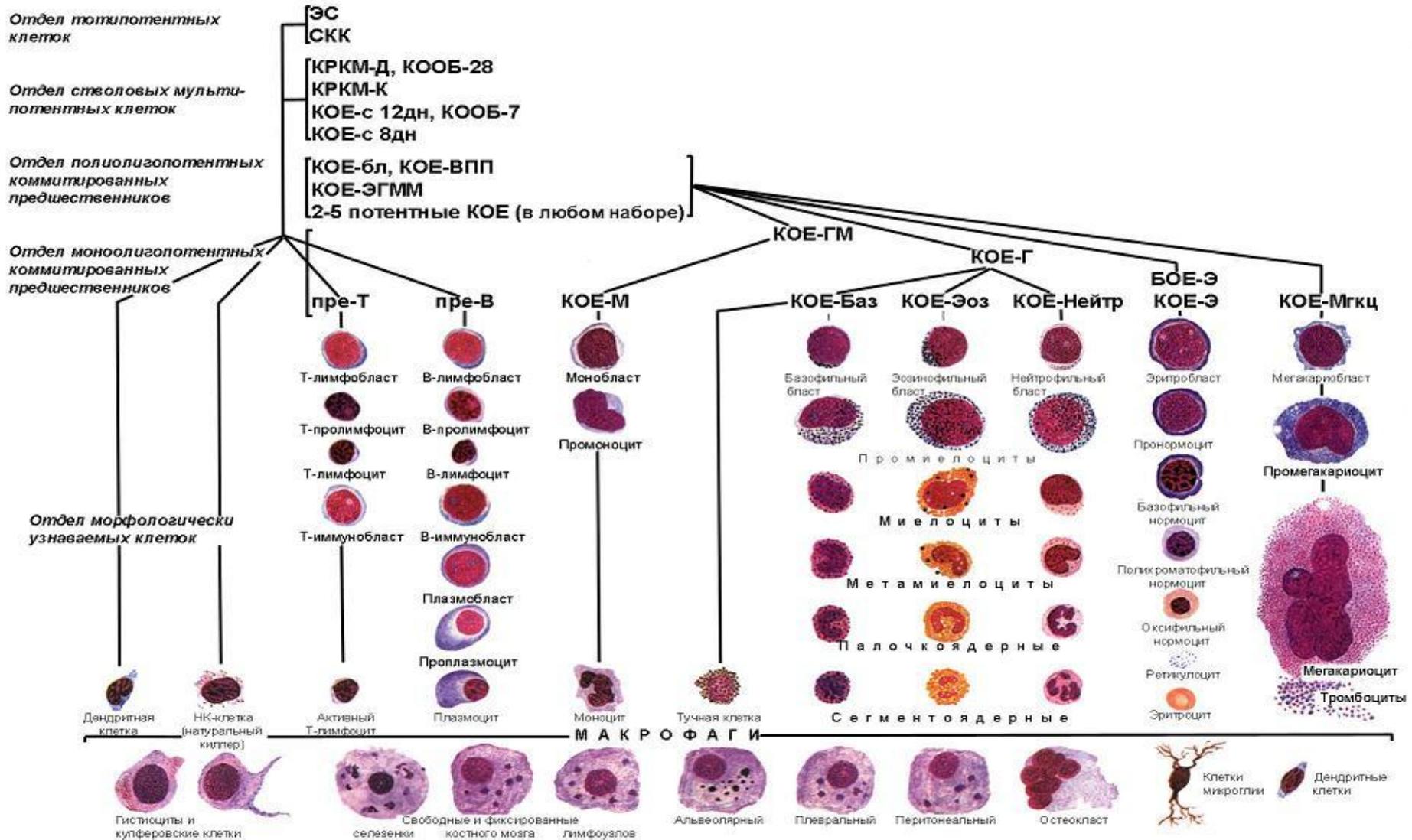
- 1) эмбриональные (СК эмбриона и тканей плода);
- 2) региональные, или соматические (СК взрослого организма);
- 3) индуцированные (СК, полученные в результате репрограммирования зрелых соматических клеток).

Классификация стволовых клеток на основе дифференцированного

потенциала

Потенциал дифференцировки	Число типов клеток	Примеры	Типы клеток после дифференцировки
Тотипотентные	Все	Зигота	Все возможные типы клеток организма; все органы эмбриона, плаценту и пуповину
Плюрипотентные	Все, кроме клеток трофобласта	ЭСК	Все клетки трех зародышевых листков
Мульти (поли)потентные	Много разных клеток одной ткани или типа ткани	ГСК	Все клетки крови
		МСК	Все клетки соединительных тканей
		НСК	Все типы нейронов и макроглии
Олигопотентные	Несколько близких типов клеток одной ткани	Общий лимфоидный предшественник Общий миелоидный предшественник	Т-, В-лимфоциты, лимфоидные ДК, НК-клетки Гранулоциты, эритроциты, тромбоциты
		Гепатобласт	Гепатоцит, холангиоцит
		СК кератиноцитов	

Схема кроветворения И.Л.Черткова, Н.И.Дризе, А.И.Воробьева, 2006 г.



Гемопоэтические стволовые клетки

- **Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) (hematopoietic stem cell, HSC), гемоцитобласт** - самые ранние незрелые предшественники клеток крови, которые дают начало всем остальным клеткам крови.
- Частота встречаемости в среднем
 - * **1:10 000** клеток в красном костном мозге
 - и * **1:100 000** клеток в периферической крови.

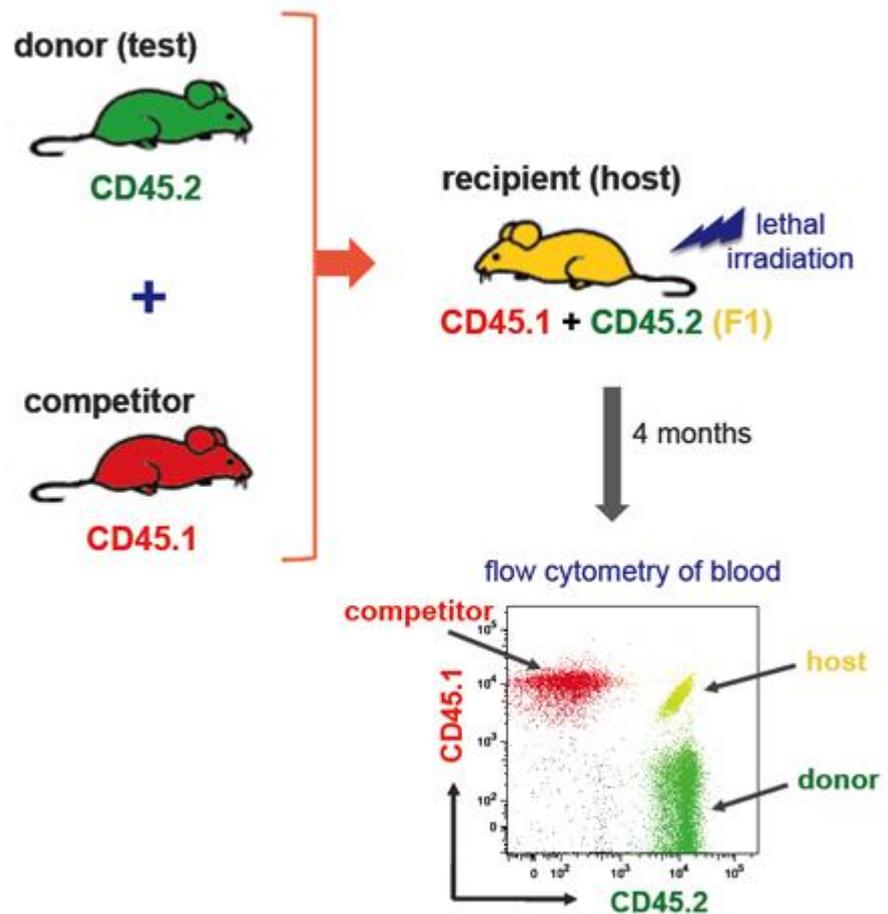
Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- 1) Плюрипотентные

*дают начало миелоидным клеткам (моноцитам/макрофагам, нейтрофилам, базофилам, эозинофилам, эритроцитам, мегакариоцитам/тромбоцитам, миелоидным дендритным клеткам) и лимфоидным клеткам (Т-, В-лимфоцитам, ЕК-клеткам, лимфоидным дендритным клеткам).

Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- 2) Могут восстанавливать гемопоэз после трансплан

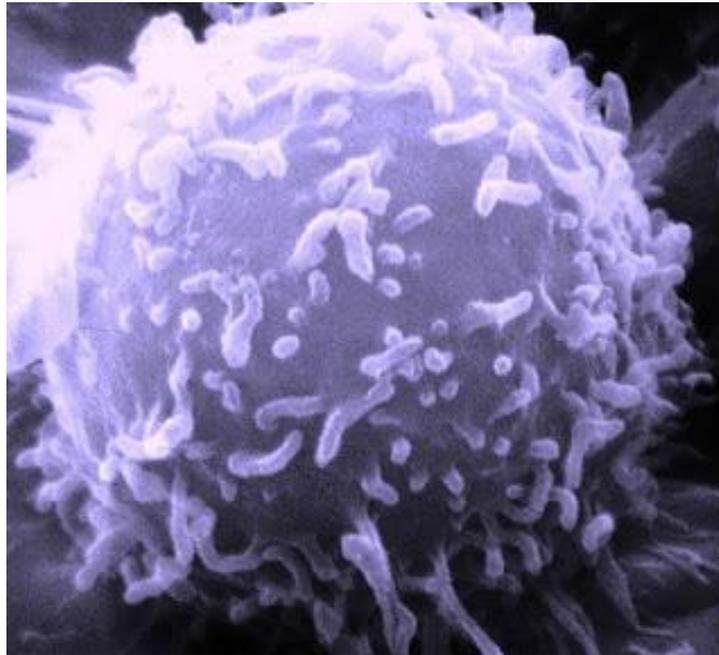


Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- **2) Способны к самоподдержанию**
*«ГСК являются источником ГСК» (за счет деления) ***спорный вопрос*
- **3) Могут давать начало
специализированным клеткам**
Т.е. способны к дифференцировке (после нескольких делений).
- **4) Но сами они неспециализированные
клетки**

Свойства гемопоэтических стволовых клеток

**5) Морфологически не распознаваемы, но имеют
определенны фенотип**



Electron microscope image of a human lymphocyte. HSCs look pretty much the same.
www.stemcellsfreak.com/p/hematopoietic-stem-cells.html#ixzz4rCwLTOyz

Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- **5) Большинство стволовых клеток находятся в стадии G0, т.е. состоянии покоя**

Низкая митотическая активность

А) При выходе из состояния покоя (G1) большинство ГСК делятся и дифференцируются

В) Некоторые ГСК проредывают 1-3 деления и снова входят в состояние покоя, но состояние покоя менее глубоко (быстрее

Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- б) Высокий пролиферативный потенциал =**
Способность к длительной пролиферации
- Но! Низкая митотическая активность

Стволовые клетки могут длительно пролиферировать в лаборатории и давать миллионы клеток.

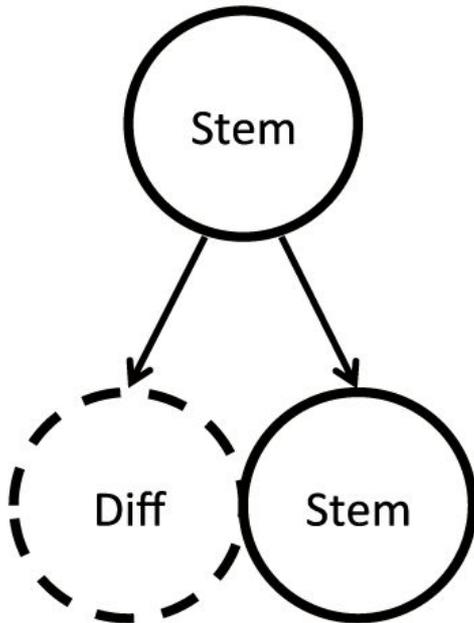
$$2^{10} = 1024$$

$$2^{20} = 1,048,576$$

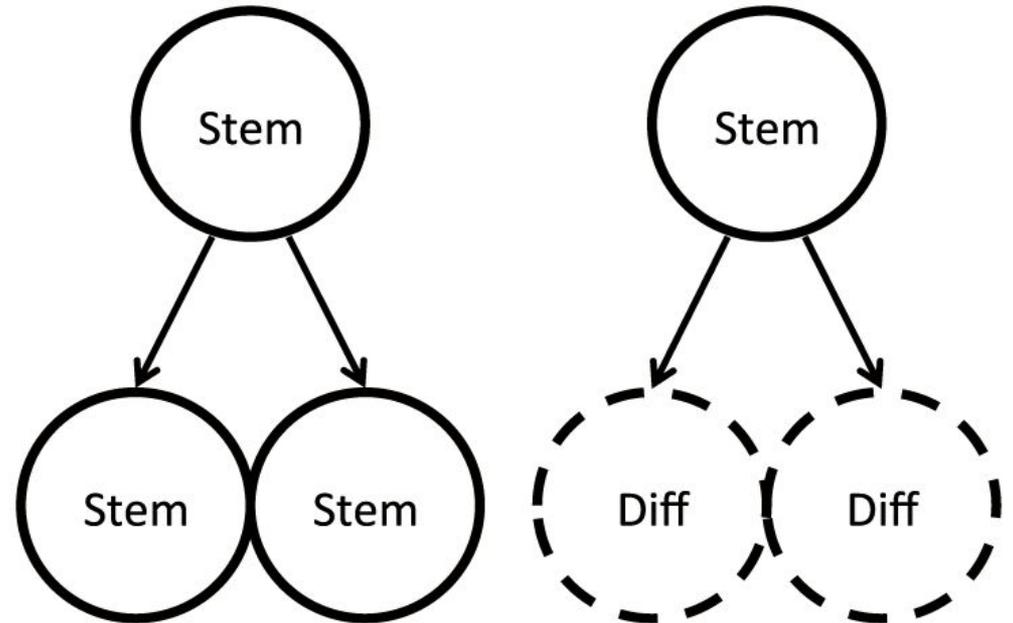
Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- *б) способность к симметричному и ассиметричному делению*

Asymmetric Division



Symmetric Division





- Чем выгодно ассиметричное деление?
- Чем опасно симметричное деление?
- Когда необходимо ассиметричное и симметричное деление?

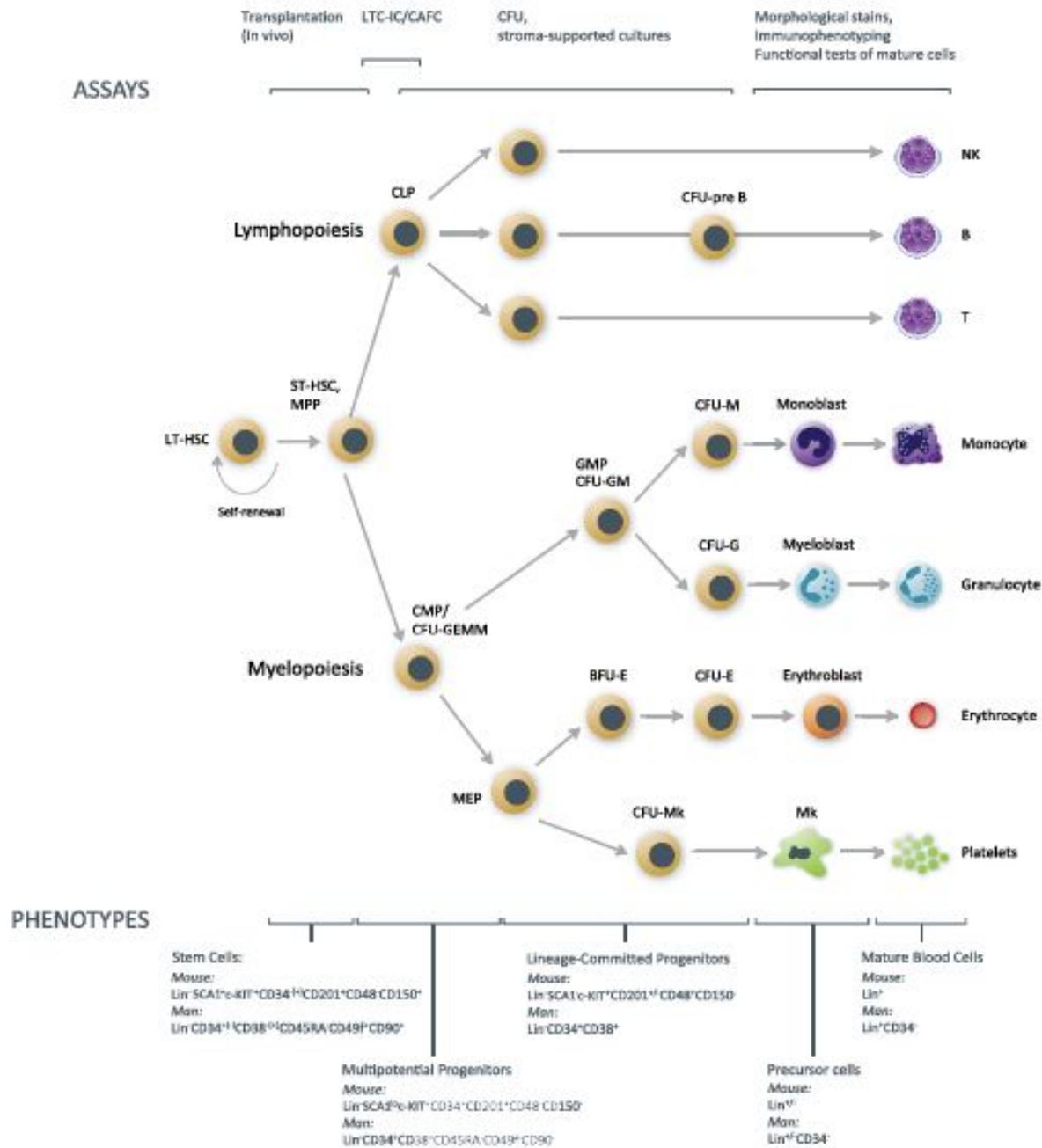
Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- **7) гетерогенная смесь различных субпопуляций гемопоэтических стволовых клеток разной степени зрелости (находящихся на разных стадиях дифференцировки)**

*различаются некоторыми антигенами (кластерами дифференцировки, CD –cluster of differentiation), разным временем жизни, разной краткосрочной и долгосрочной регенеративной активностью, разными профилями экспрессии генов и разными эпигенетическими программами дальнейшей дифференцировки.

Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- 7) гетерогенность ГСК
- * **LT-HSC: Long-Term Hematopoietic Stem Cell**
Клетки, способные к длительной репопуляции в культуре и самоподдержанию
- * **ST-HSC: Short-Term Hematopoietic Stem**
Короткоживущие предшественники, поддерживающие гемопоэз непродолжительное время



Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- 7) гетерогенность ГСК
 - Так, выделяют три класса гемопоэтических стволовых клеток, различающихся по соотношению лимфоидных и миелоидных клеток (L/M ratio) в популяции их потомков.
 - **Миелоидно-уклоняющиеся** ГСК (My-bi, от Myeloid-biased) имеют низкое соотношение L/M ($0 < L/M < 3$),
 - **Лимфоидно-уклоняющиеся** ГСК (Ly-bi, от Lymphoid-biased) имеют высокое соотношение L/M ($L/M > 10$),
 - **«Сбалансированные»** ГСК (Bala, от Balanced) имеют промежуточное соотношение L/M ($3 \leq L/M \leq 10$).
- Только миелоидно-уклоняющиеся и «сбалансированные» ГСК являются долгоживущими и способны к длительному самовозобновлению популяции. Лимфоидно-уклоняющиеся ГСК — сравнительно короткоживущие.

Свойства гемопоэтических стволовых клеток

- **8) Для поддержания жизнеспособности и пролиферативной активности ГСК необходимо специальное (костномозговое) микроокружение**
- **9) ГСК способна выходить из костного мозга в кровотоки**



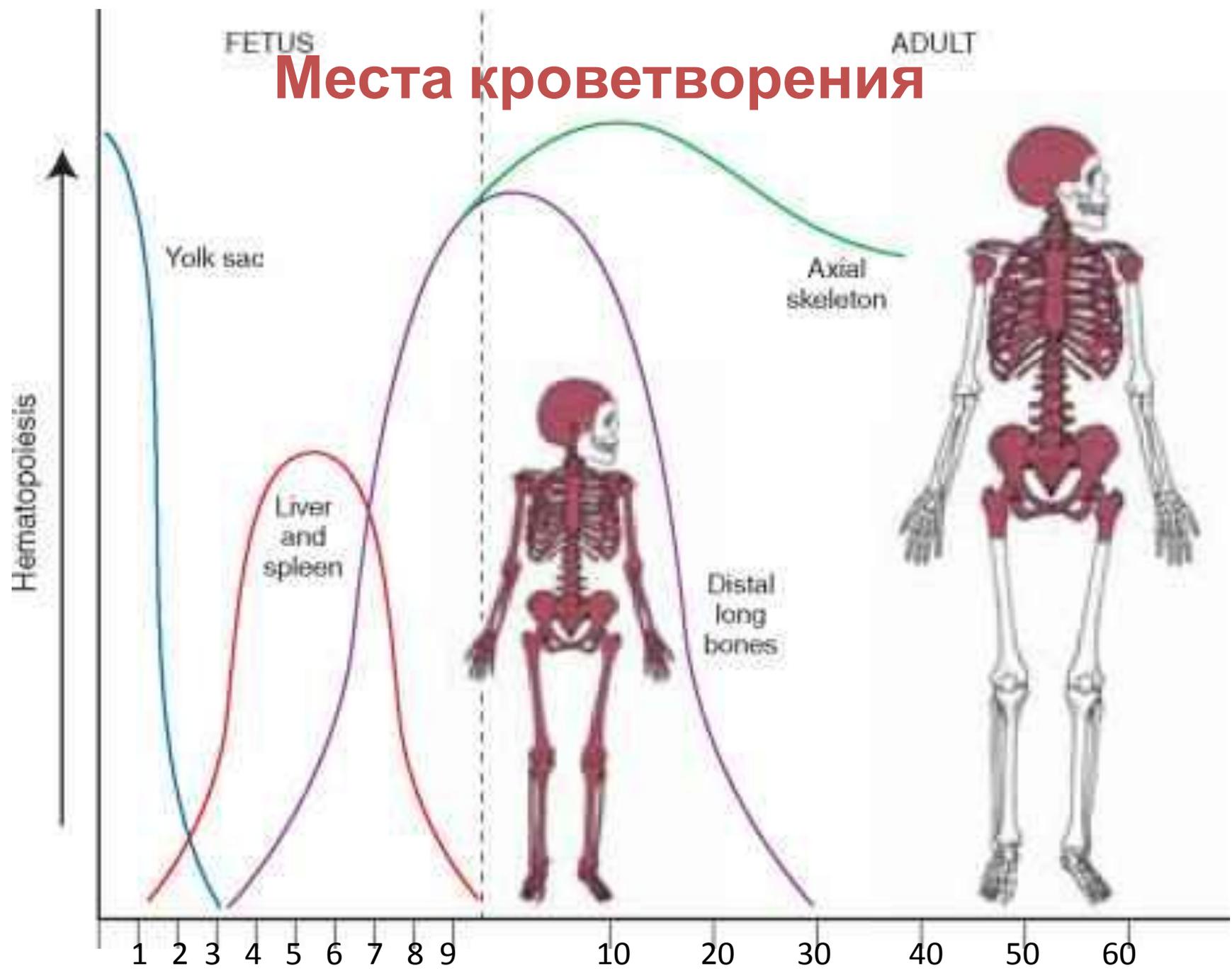
- Может ли ГСК пролиферировать и дифференцироваться в ПК?
- Для чего она выходит в кровоток?

- СК могут мигрировать в очаги повреждения и дифференцироваться в зрелые формы поврежденных клеток, способствуя регенерации тканей.

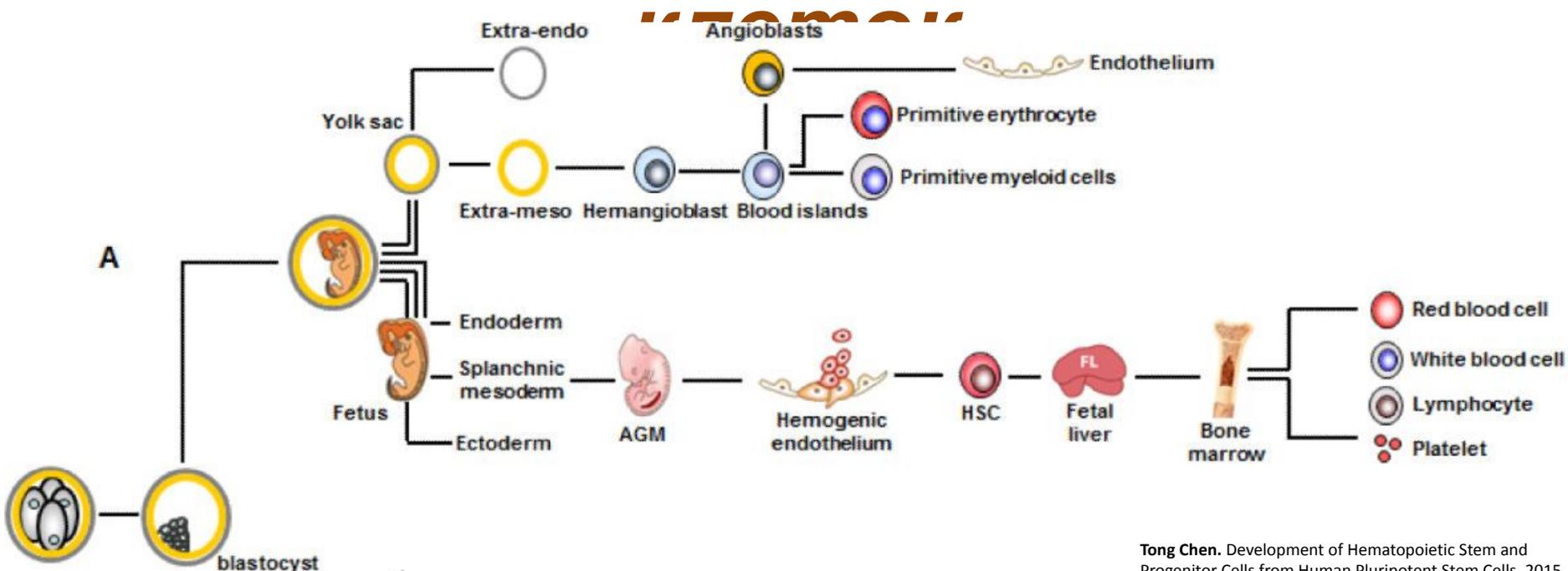
Происхождение гемопоэтических стволовых клеток

- Первые явно гемопоэтические стволовые клетки обнаруживаются в области аорта-гонады-мезонефрос. Затем они массивно колонизируют фетальную печень и селезенку, которые у плода являются основными кроветворными органами (с 3-4 мес).
- Затем, они колонизируют костный мозг (с 4-5 мес) и обживают в нём, сравнительно незадолго до родов функция органа кроветворения переходит от печени и селезёнки к костному мозгу.

Места кроветворения



Происхождение гемопоэтических стволовых



Tong Chen. Development of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells from Human Pluripotent Stem Cells, 2015

Эмбриональный гемопоэз:

* **Экстраэмбриональный** – внезародышевый гемопоэз происходит в мезодерме желточного мешка: примитивные эритроидные и миелоидные клетки .

* **Внутриэмбриональный** гемопоэз происходит из висцеральной мезодермы в AGM (aorta-gonad-mesonephros) регионе . В AGM есть **гемогенный эндотелий** ([haemogenic endothelium](#))

• [Зигота](#) → [Бластомер](#) → [Эмбриобласт](#) → [Эпибласт](#) → [Клетка первичной](#)

[мезодермы](#) → [Прегемангиобласт](#) → [Гемангиобласт](#) → (клетки гемогенного эндотелия) →

1) **Гемоцитобласт=ГСК**

→ 2) **Ангиобласт** (стволовая клетка, из

которой формируются кровеносные сосуды эмбриона



- Ранее считалось, что плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (гемоцитобласты) — это наиболее ранние из гемопоэтических стволовых клеток, встречающихся в постнатальном (после рождения) периоде.
- Однако в 2004 году доказано наличие **во взрослом организме** небольшого количества ещё более ранних, **«пре-гемопоэтических»** ([прегемангиобластов](#), [гемангиобластов](#), клеток [гемогенного эндотелия](#)) - ещё более плюрипотентных стволовых клеток, могущих стать как гемопоэтическими стволовыми клетками (гемоцитобластами), так и стволовыми клетками эндотелия сосудов (ангиобластам).
- **Плюрипотентные гемопоэтические клетки способны к «обратной дифференцировке» — частичной «раздифференцировке» обратно в гемангиобласты и прегемангиобласты .**

То есть дифференцировка в этой клеточной системе не всегда идёт в одном направлении, от менее дифференцированных клеток к более дифференцированным, и определённое количество гемангиобластов и прегемангиобластов всегда поддерживается во взрослом организме «про запас», при необходимости даже путём «обратной дифференцировки» (которая возможна только на этом этапе, но не на более поздних).

Фенотип стволовой клетки

- ГСК человека:

[CD34⁺](#), [CD59⁺](#), [Thy1/CD90⁺](#), [CD38^{lo/-}](#), [C-kit/CD117⁺](#), [lin⁻](#)

**ГСК разнородны и пока нет общепринятого фенотипа ГСК.*

Lin – линейные маркеры (например, CD3+ для Т-лимфоцитов, CD19+ для В-лимфоцитов, CD15+ для гранулоцитов и т.д.) отсутствуют на ГСК.

CD34 — мембранный белок, молекула межклеточной адгезии (сцепления между клетками): связывание ГСК с внеклеточным матриксом костного мозга или со стромальными клетками.

CD38 ([Циклическая АДФ рибозы гидролазы](#)) — гликопротеин на поверхности лейкоцитов (Т-, В-, ЕК-клетки), участвует в адгезии клеток и передаче сигналов.

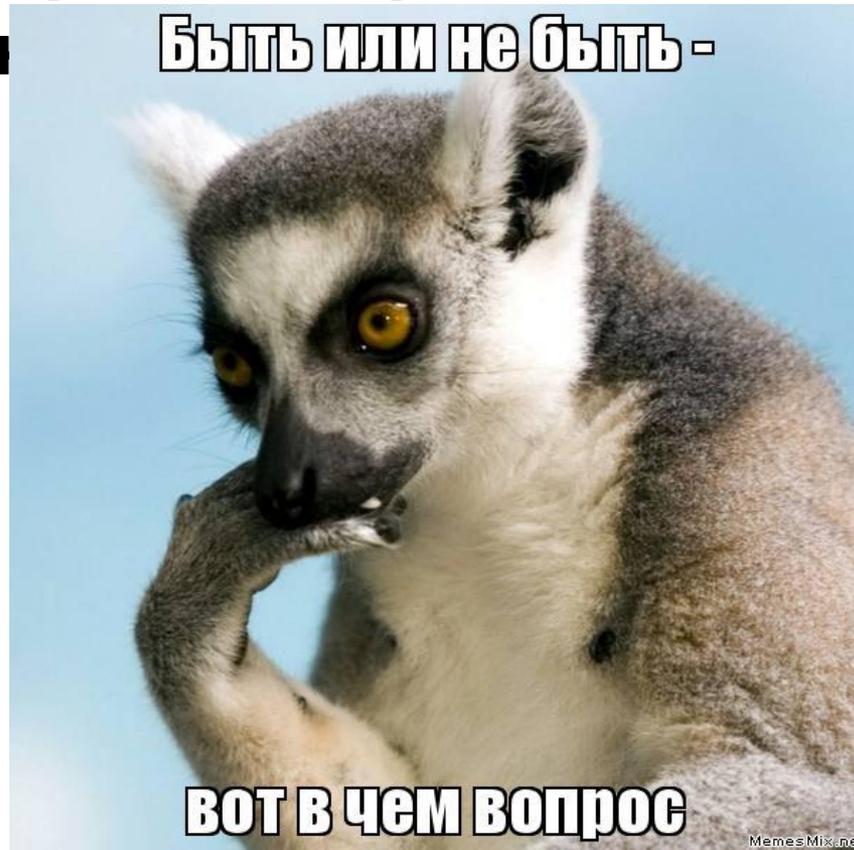
C-kit/CD117 — Рецептор фактора роста [тучных](#) и [стволовых](#) клеток (SCFR), или белковая тирозинкиназа Kit

Гликопротеин **CD59**, ингибитор мембраноатакующего комплекса, или **протектин** — [мембранный белок](#), регуляторный белок [системы комплемента](#).

- **И другие маркеры**

Открытые вопросы

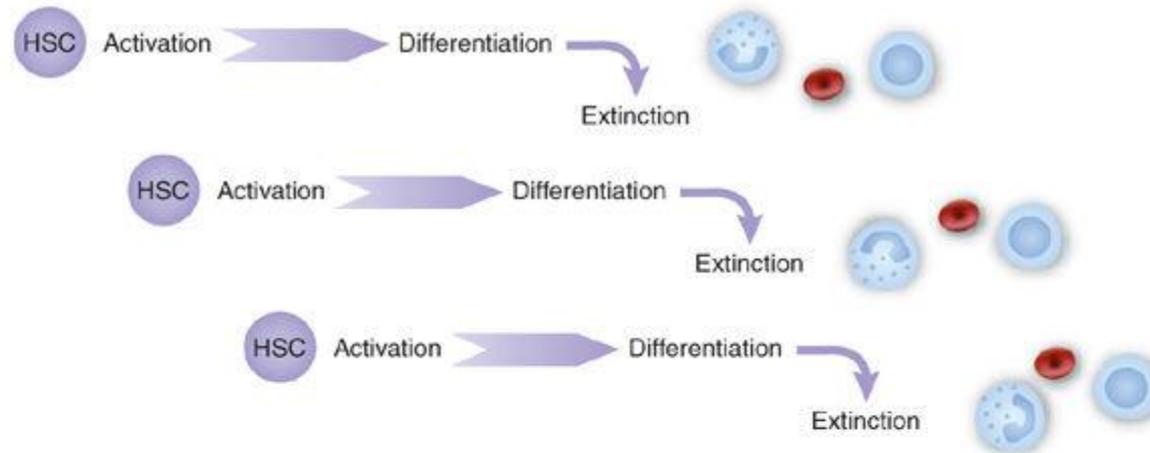
- Способны ГСК к **истинному** самоподдержанию? Дает ли ГСК начало точно таким же ГСК? Бессмертна?
- Образуются ли гемопоэтические стволовые клетки во взрослом организме или только закладываются



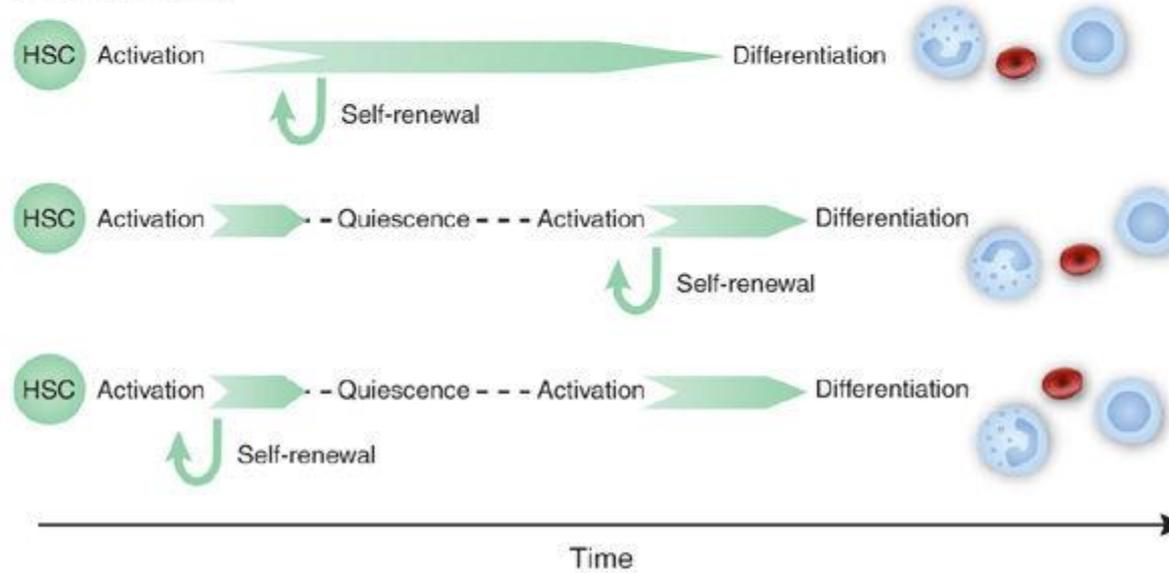
Модели кроветворения

- Модель “клональной стабильности” предполагает, что единственная, статическая группа ГСК непрерывно пополняет клетки крови в течение всей жизни организма (клетки крови – потомки постоянной группы ГСК).
- Модель «клональной сукцессии» (Кау, 1965), согласно которой стволовые кроветворные клетки обладают высоким, но не безграничным пролиферативным потенциалом. Они расходуются последовательно, образуя сменяющие друг друга клоны клеток. *Симметричное дифференциальное деление.*

a Clonal succession



b Clonal stability



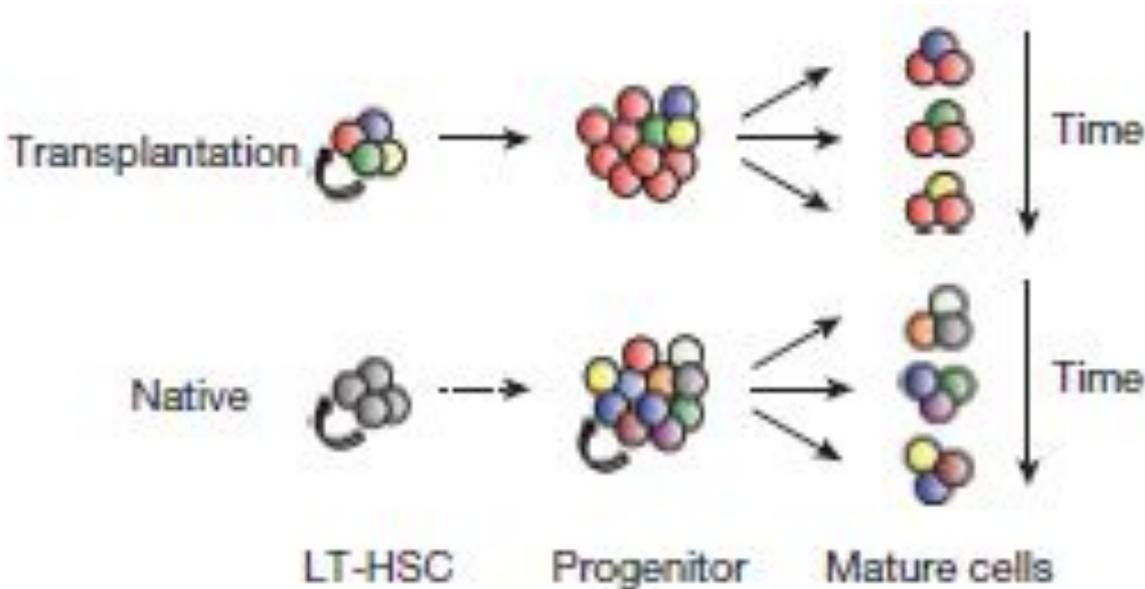
Kim Caesat

Гипотеза клональной сукцессии

- **Сукцессия** (от лат. *successio* — преемственность, наследование)
- **ГСК закладываются только в эмбриогенезе**, далее расходятся последовательно, сменяя клоны. Это происходит аналогично смене яйцеклеток в яичнике;
- Посчитано, например, что у мыши функционирует в течение жизни около 6000 клонов СКК.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ВЕЩИ

- [Sun et al., 2014](#) разработали новую экспериментальную модель (native hematopoiesis): клетки мыши метили с помощью транспозонов, которые активируются под действием “sleeping beauty” транспозазы, транспозоны встраивались в разные уникальные места ДНК клеток-предшественников, таким образом все потомки этой клетки имели одинаковый уникальный сайт встраивания транспозона
- Они сравнили клональный состав гемопоэтических клеток у меченого донора (мыши) и реципиента, которому были пересажены эти клетки. И Выявили разный клональный репертуар

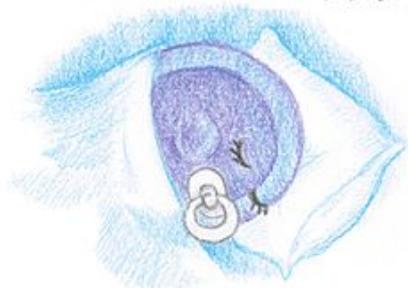


native hematopoiesis

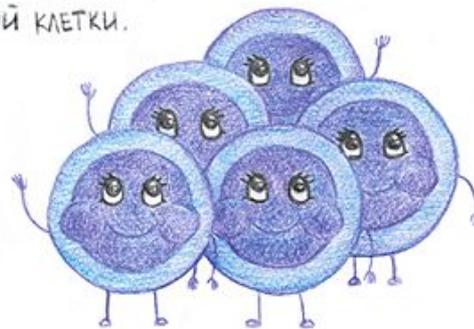
- 1) Одновременно в гемопоэзе участвуют тысячи клонов, каждый из которых делает небольшой вклад в пул зрелых клеток
- 2) Большое количество долгоживущих предшественников, а не классические гемопоэтические стволовые клетки (LT-HSC), участвуют в установившемся гемопоэзе взрослого организма



ВСЕ КЛЕТКИ КРОВИ ОБРАЗУЮТСЯ ИЗ ОДНОГО ОБЩЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА -
ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ СТВоловой КЛЕТКИ.



В КОСТНОМ МОЗГЕ ОНА МОЖЕТ МИРНО СПАТЬ,
ПОКА НЕ ПОНАДОБИТСЯ ЕЁ ПОМОЩЬ.



ЕЩЁ ОНА УМЕЕТ ДЕЛИТЬСЯ
С ОБРАЗОВАНИЕМ СВОИХ ТОЧНЫХ КОПИЙ.



И, НАКОНЕЦ, МОЖЕТ ВЫБРАТЬ СЕБЕ ПРОФЕССИЮ
И СТАТЬ ЗРЕЛОЙ КЛЕТКОЙ КРОВИ.



ЕСТЬ ЕЩЁ ОДИН ВАРИАНТ,
НО ОН СЛИШКОМ ГРУСТНЫЙ...

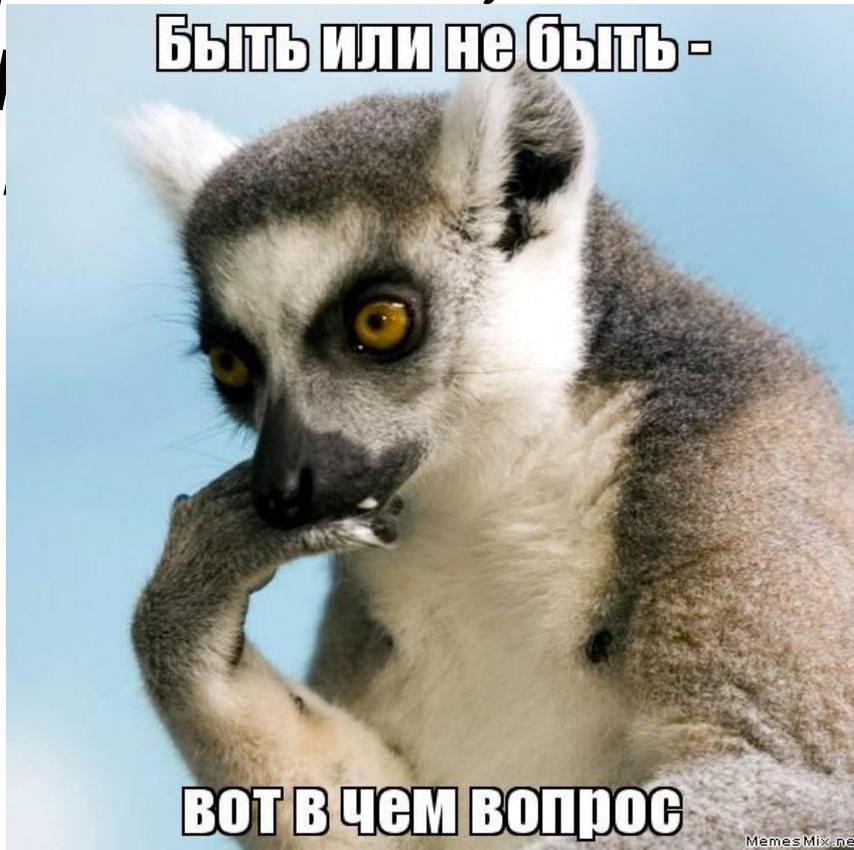
Спорные вопросы

- *Делиться или может лучше подремать?*
- *Откуда отдельно взятая ГСК знает, что пора делиться,*

дифференциальная клетка.

БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ -

взвешивать начало



ВОТ В ЧЕМ ВОПРОС

КЕМ БЫТЬ ?

КАК ГЕМОПОЭТИЧЕСКАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА ВЫБИРАЕТ ПРОФЕССИЮ

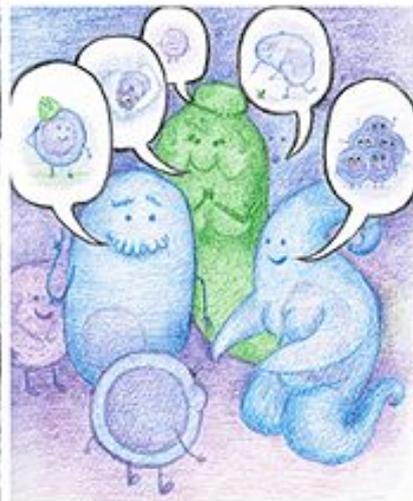


КОСТНЫЙ МОЗГ – ВОЛШЕБНОЕ КОРОЛЕВСТВО ВНУТРИ ГУБЧАТЫХ КОСТЕЙ.
ЕГО НАСЕЛЯЮТ РАЗНООБРАЗНЫЕ ВИДЫ КЛЕТОК, КОТОРЫЕ ТРУДЯТСЯ РАДИ ОБЩЕЙ ЦЕЛИ – КРОВЕТВОРЕНИЯ.

Проблема превращения ГСК в коммитированные клетки-предшественницы окончательно не решена

- Согласно **стохастической модели** кроветворения J.E. Till et al. (1964), процесс коммитирования происходит случайно и не зависит от внешних воздействий.
- В то же время, согласно теории J.J. Trentin (1976), деление ГСК и превращение их в зрелые элементы протекают под влиянием **гемопоэзинуцирующего микроокружения**.
- Согласно **гипотезе «ниш»** R. Schofield (1978), в кроветворной ткани существуют специализированные образования - «ниши», в которых ПСКК находятся в заторможенном состоянии и не реагируют на действие внешних стимулов. Покинув «нишу», стволовые клетки попадают под влияние гемопоэтических факторов и необратимо дифференцируются. При этом гипотеза предполагает, что выход ГСК из ниш происходит

ЧТО ЖЕ ВЛИЯЕТ НА ВЫБОР ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ СТВОЛОВОЙ КЛЕТКИ?



Во-первых, её окружение говорит ей, что делать.



Во-вторых, важную роль играют факторы, которые действуют на расстоянии.



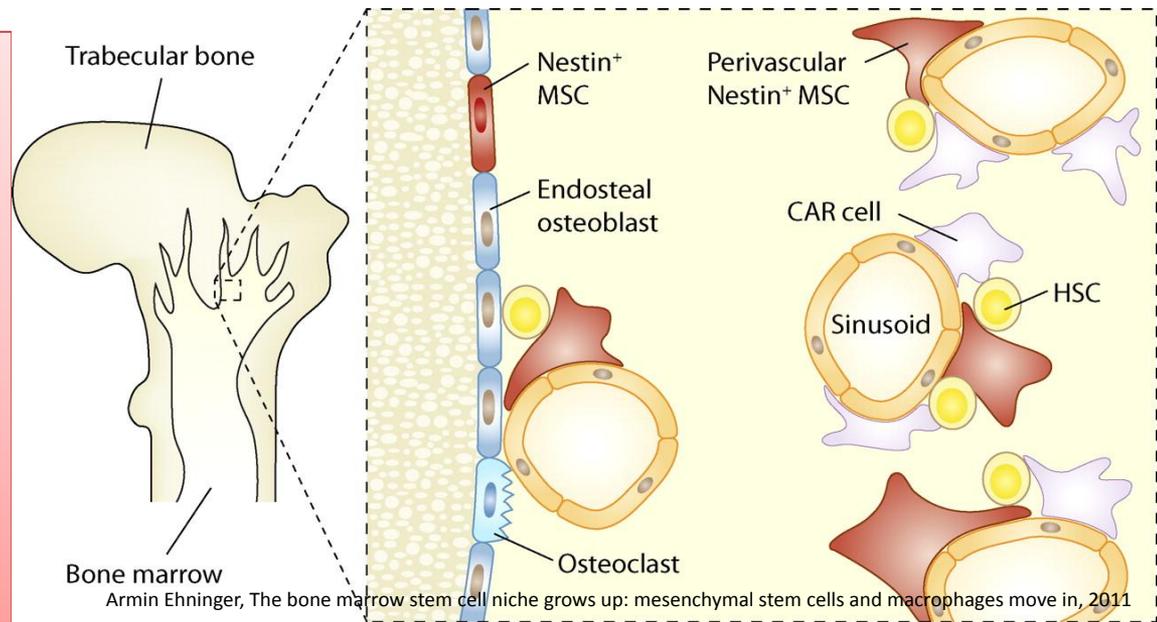
А также сигналы симпатической нервной системы

Гемопоэтическая ниша

- Различные ниши костного мозга определяют судьбу ГСК
- Костный мозг пронизан густой сосудистой сетью, к которой подходят волокна симпатических нервов; сосуды снабжают артериолы, капилляры и синусоиды эндоста и центральной костномозговой полости. Клеточные ниши костного мозга тесно взаимосвязаны с нейроваскулярной сетью и богаты элементами стромы, включая периваскулярные мезенхимальные стромальные клетки (МСК), эндотелиоциты (выстилают артериолы, капилляры, синусоиды), дифференцированные остеобласты и адипоциты.
- Разнообразные типы клеток обеспечивают проведение сигналов, запускаемых растворимыми факторами, в результате межклеточных взаимодействий или посылаемых от поверхностных лигандов, и которые опосредуют дальнейшую судьбу ГСК, то есть их мобилизацию, поддержание покоя или дифференцировку

Гемопоэтическая ниша

«**Ниши стволовой клетки**» - клеточное и молекулярное микроокружение, которое регулируют неподвижность, покой, самообновление и дифференцировку, а также участвует в запуске



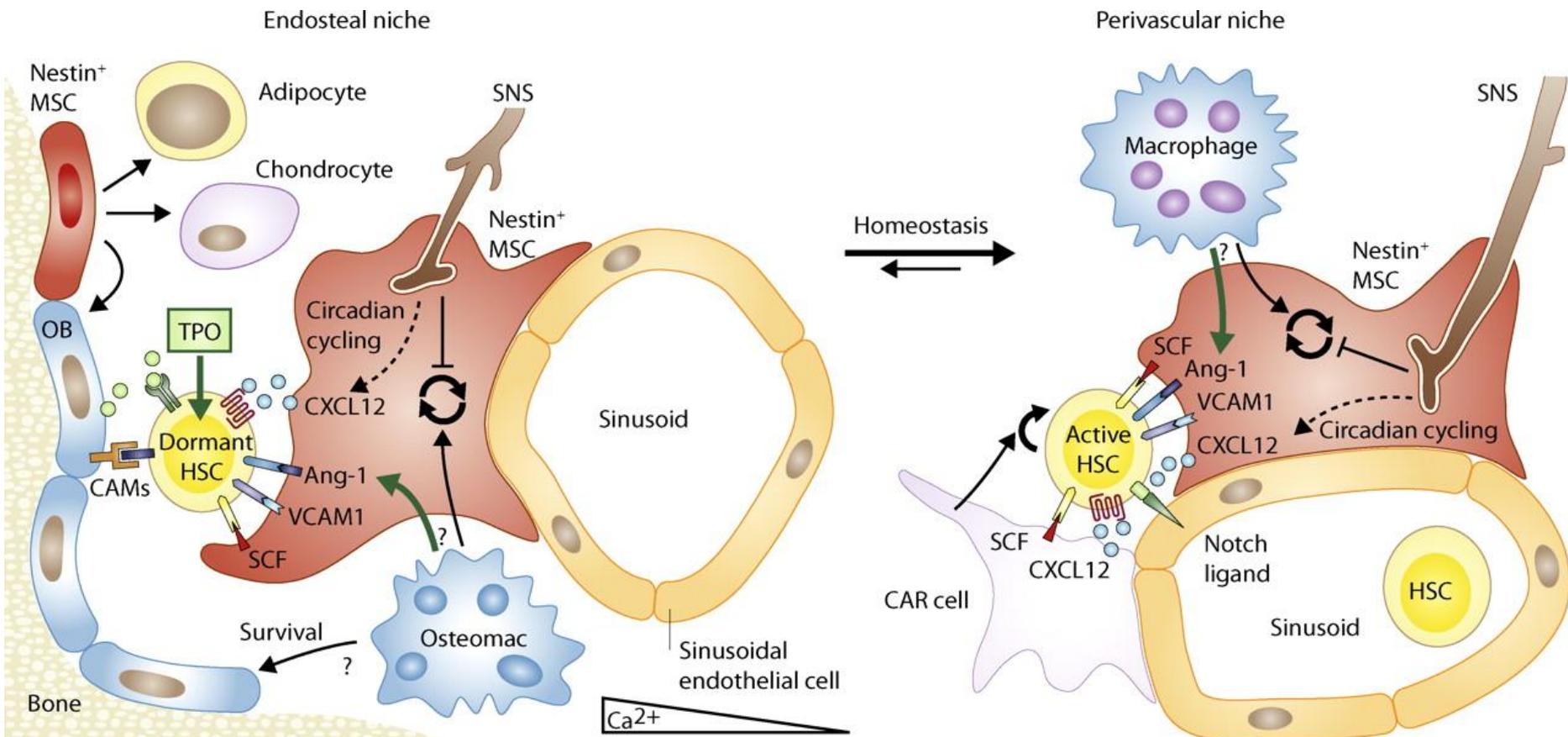
Выделяют 2 ниши

1) **Эндостальная ниша**- внешний край костного мозга, который содержит остециты, костный матрикс и покоящиеся ГСК.

2) **Периваскулярная (сосудистая) ниша** – внутренняя часть (ядро, кор) костного мозга, который содержит активно делящиеся ГСК, синусоидальный эндотелий, **CARs** и **MSC** (мезенхимальные стволовые клетки), **Lep^{r+}**-клетками, **Nestin⁺**-клетками и **NG2⁺**-пероцитами.

CAR - **CXCL12-abundant reticular cells** – периваскулярные клетки, регулируют самообновление, пролиферацию и перемещение ГСК).

Гемопоэтическая ниша



Регуляция ГСК

Клетки:

- **адипоциты** препятствуют гемопоэзу
- **Мегакариоциты, локализованные рядом с ГСК, поддерживают их в состоянии покоя посредством CXCL4 (также известного как тромбоцитарный фактор-4) и TGF- β 1**
- **Макрофаги были отнесены к пулу регулирующих свойства ГСК клеток благодаря их гуморальному влиянию (через неидентифицированные цитокины) на нестин+ -клетки, вызывающему секрецию ими CXCL12 и, тем самым, удержание ГСК в нише**
- **НС регулирует ГСК:**

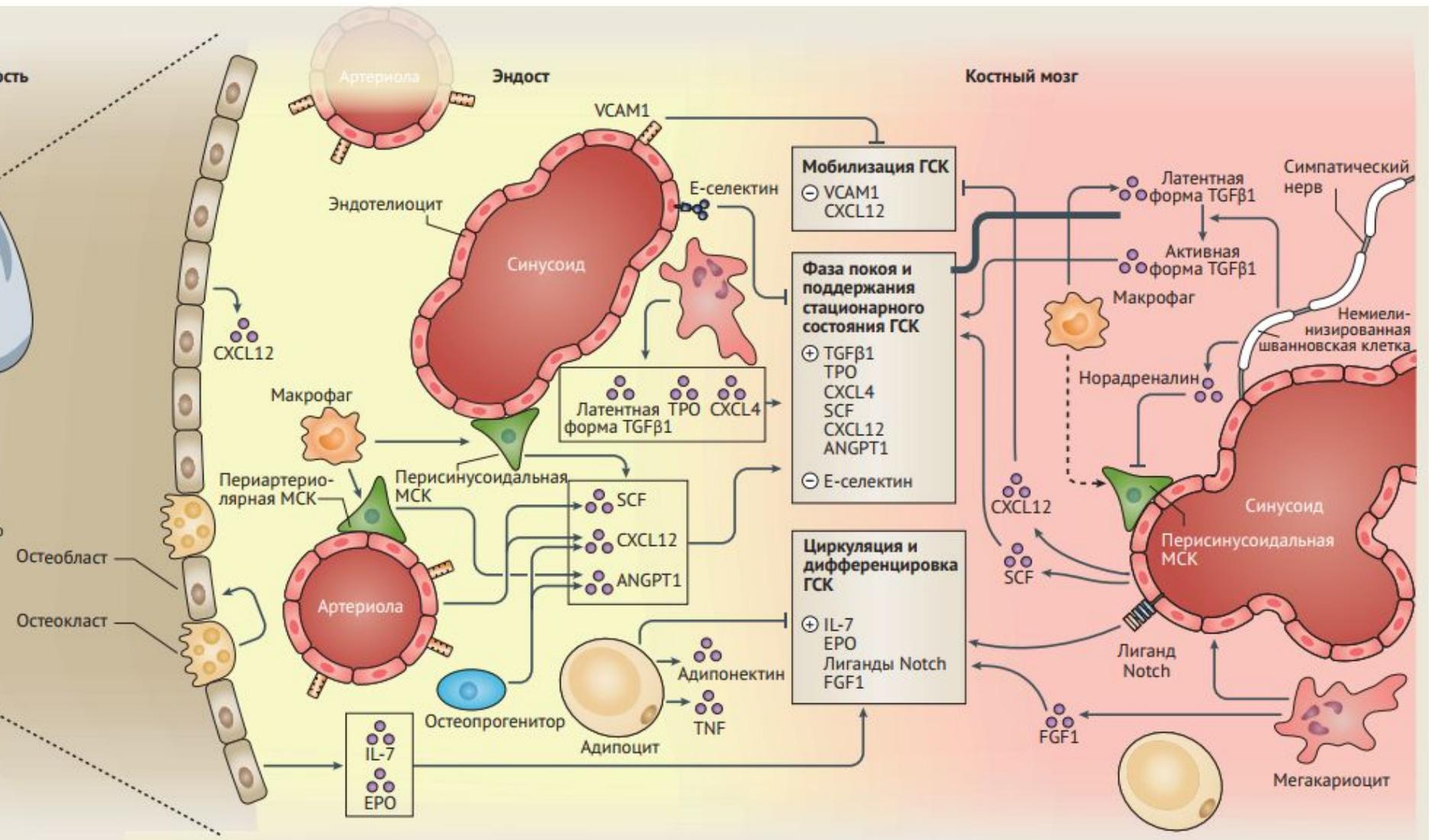
Перемещение ГСК в ПК регулируется адренергическими сигналами симпатической нервной системы.

Немилиенизирующие Шванновские клетки, которые обернуты вокруг симпатических нервов и локализованы близко к ГСК, поддерживают состояние покоя ГСК, секретируют TGF- β activator

Цитокины и ростовые факторы:

- **фактора стволовых клеток (SCF)**- цитокин, который связывается с рецептором c-KIT receptor (**CD117**), поддержание ГСК (Mice that do not express SCF die in utero from severe anemia).
- **TGF- β** – поддерживает состояние покоя ГСК
- **FGF** (fibroblast growth factor, **ростового фактора фибробластов**) секретируются мегакариоцитами – пролиферация и мобилизация ГСК
- **CXCL-12** — хемокин подсемейства CXC, способствует самообновлению и выживанию ГСК
- **Интерлейкины: IL1 и IL 6** – «будят дремлющие ГСК» и способствуют пролиферации, **IL 3 поддерживает состояние покоя**
- **G-CSF** – покой ранних ГСК и пролиферация других ГСК

Регуляция ГСК



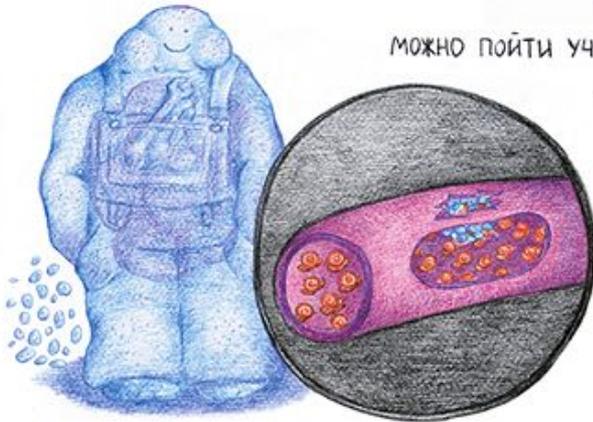
Применение и источники ГСК

- Источники ГСК:
- Костный мозг
- Периферическая кровь
(мобилизованные G-CSF ПСК)
- Пуповинная кровь
- Плацента

КАК И У ЛЮДЕЙ, У ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ СТВОЛОВОЙ КЛЕТКИ ЕСТЬ ВЫБОР:



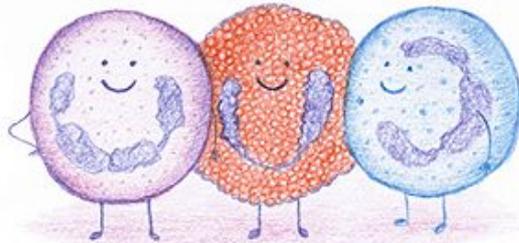
МОЖНО ПОЙТИ УЧИТЬСЯ, ПОЛУЧИТЬ СПЕЦИАЛЬНОСТЬ
И РАБОТАТЬ:



НАПРИМЕР, ЧИНИТЬ ПОВРЕЖДЁННЫЕ СОСУДЫ,



ИЛИ ЗАНИМАТЬСЯ ТРАНСПОРТОМ ГАЗОВ,



ИЛИ ПРИОБРЕСТИ СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ЗЕРНИСТОСТЬ
И ВЫПОЛНЯТЬ ОСОБЫЕ ФУНКЦИИ,

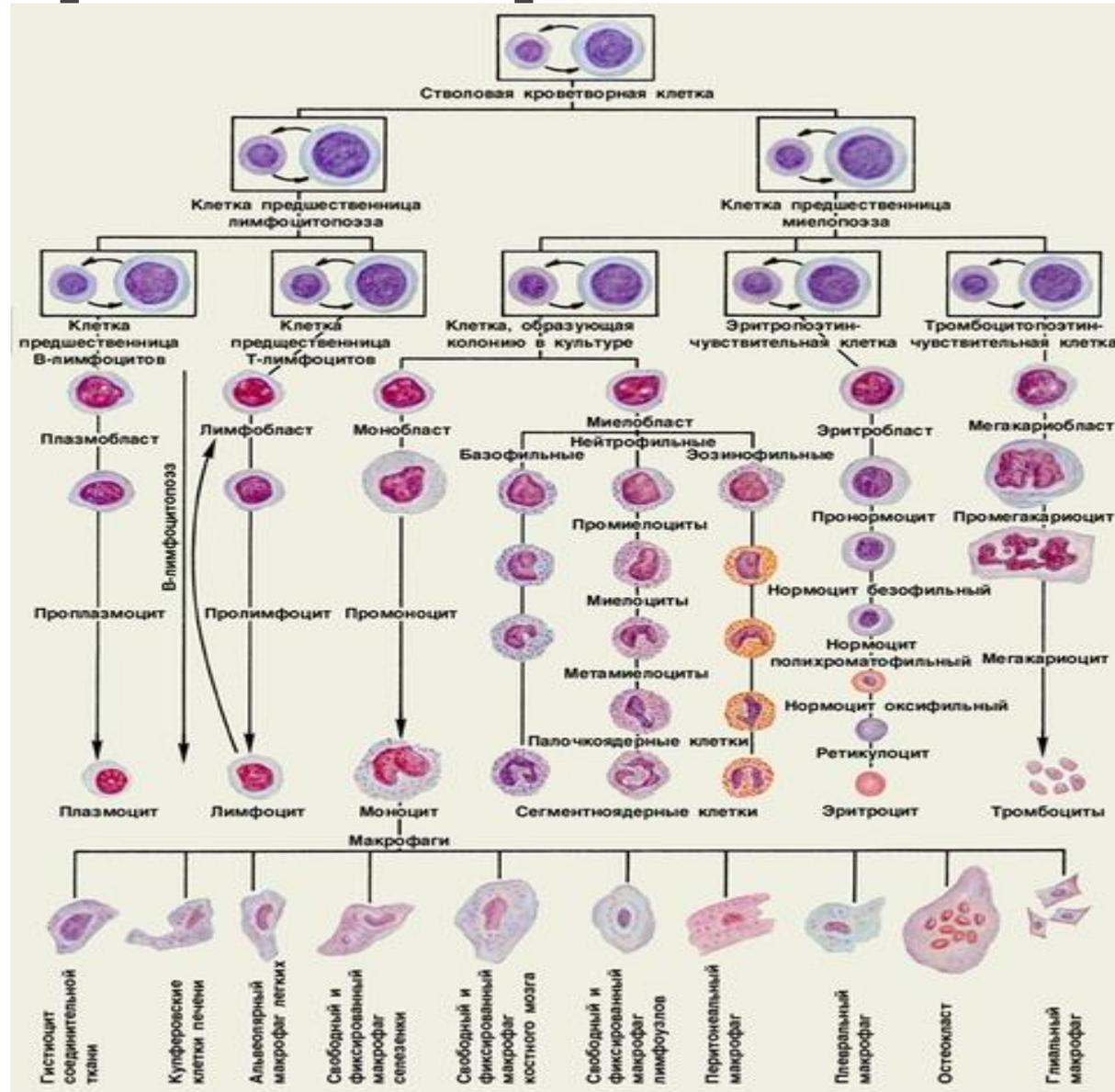


ИЛИ ОЧИЩАТЬ УЛИЦЫ ОРГАНИЗМА ОТ ВСЯКОЙ ГРЯЗИ.

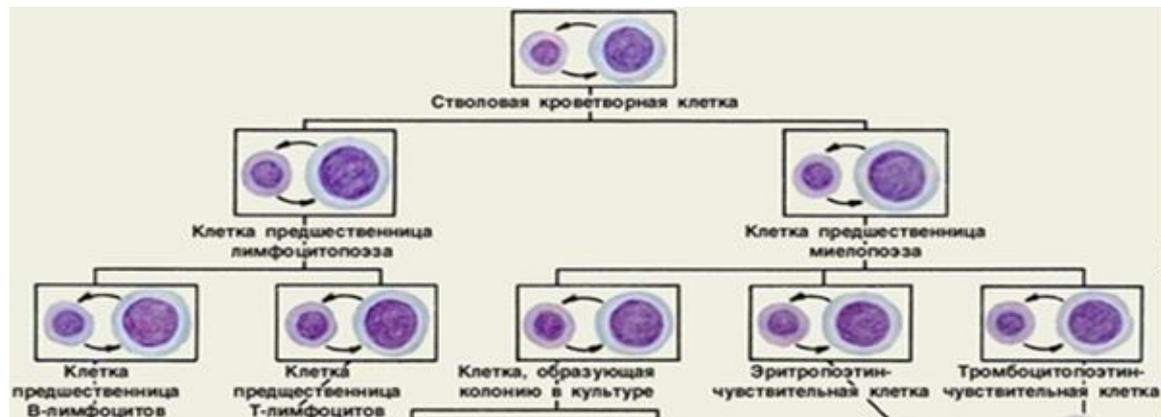
схема кроветворения

Согласно современной схеме, предложенной А.И. Воробьевым и И.Л. Чертковым (1973), все клетки разделены на 6 классов:

- I. Полипотентные стволовые кроветворные клетки (ГСК).
- II. Полиолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- III. Моноолигопотентные коммитированные клетки-предшественницы.
- IV. Бласты.
- V. Созревающие клетки.
- VI. Зрелые клетки.



Полипотентные коммитированные предшественники



- ГСК: ГСК многократно делится, дифференцируется, ее потомки обладают меньшим пролиферативным потенциалом (LT-HSC, затем ST-HSC, затем мультипотентные клетки предшественники лимфопрэза и миелопоэза)^{***} промежуточных стадий много

Мульти(поли)потентные коммитированные предшественники (класс II):

- процесс деления регулируется ростовыми факторами;
- способность к самоподдержанию ограничена;
- полипотентны, дифференцируются по нескольким линиям гемопоэза;
 - К этому отделу относятся:
- клетки-предшественницы лимфопоэза=колонииние образующая единица лимфоцитов (КОЕ-Л)=общий лимфоидный предшественник (ОЛП);
- клетки-предшественницы миелопоэза = КОЕ гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов (КОЕ-ГЭММ)= общий миелоидный предшественник (ОМП);

Олиго и унипотентные коммитированные предшественники (класс III)

- дают начало отдельным росткам гемопоэза;
 - имеют высокую пролиферативную активность;
 - низкая способность к самоподдержанию, способны проделать лишь несколько митозов для воспроизведения самих себя;
 - пролиферация и дифференцировка осуществляется под строгим контролем соответствующих гемопоэтинов (эритропоэтин, лейкопоэтин-моноциты и гранулоциты, тромбопоэтин);
- К этому отделу относятся:

Потомки ОЛП

- **Про-Т-лимфоциты**
=клетка предшественница
Т-лимфоцитов
- **Про-В-лимфоциты**
=клетка предшественница
В-лимфоцитов

Потомки ОМП

- **КОЕ-ГМ (гранулоцитов и моноцитов)**
- **КОЕ-М (моноцитов)**
- **КОЕ-Г (гранулоцитов)**
- **КОЕ-Эоз**
- **КОЕ-Баз**
- **КОЕ-Нейт**
- **БОЕ-Э (бурстообразующая единица эритроцитов)**
- **КОЕ-Мег (мегакариоцитов)**

Бласты и созревающие клетки

- **Бласты** (IV класс) - активно пролиферирующие клетки, распознаваемые не только по иммунофенотипическим, но и по морфологическим и цитохимическим признакам, что позволяет различать их с помощью методов дифференциальной окраски.

К ним относятся **миелобласты, монобласты, мегакариобласты, эритробласты, лимфобласты.**

-
- **Созревающие клетки** (V класс) еще не полностью дифференцированы, но часть из них уже утрачивает способность к пролиферации.

К пролиферирующим клеткам этого класса относятся клетки гранулоцитарного ряда — **промиелоциты, нейтрофильные, эозинофильные и базофильные миелоциты; промоноцит; промегакариоцит; мегакариоцит; клетки эритроидного ряда — пронормоциты, базофильный и полихроматофильный нормоцит; пролимфоциты Т и В.**

Непролиферирующими клетками являются **нейтрофильные, эозинофильные и базофильные метамиелоциты и**

Зрелые клетки

- **Зрелые клетки (VI класс)** - *непролиферирующие специализированные клетки крови, выполняющими строго определенные функции в организме.*

Они представлены сегментно-ядерными нейтрофилами, эозинофилами и базофилами, тучными клетками, моноцитами, тромбоцитами, эритроцитами, Т- и В-лимфоцитами, натуральными киллерами.

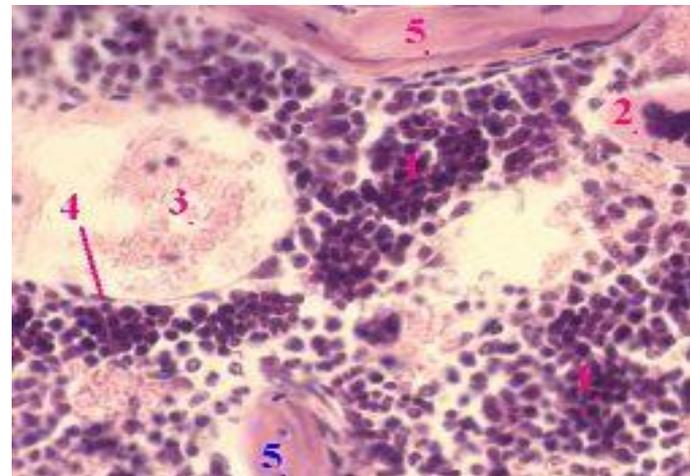
В тканях созревшие моноциты превращаются в макрофаги.

В-лимфоциты способны дифференцироваться последовательно в плазмобласты, проплазмоциты и плазматические клетки.

К зрелым клеткам относятся также 3 популяции дендритных клеток, различающихся по происхождению: дендритные клетки макрофагального происхождения (миелоидные), дендритные клетки лимфоидного происхождения и клетки Лангерганса

Регуляция кроветворения

1. Регуляция кроветворения осуществляется на уровне коммитированных клеток-предшественников, где идет активная пролиферация и дифференцировка;
2. Регуляцию осуществляют три системы – нервная, эндокринная и гемopoэтическое окружение;
3. Нервная и эндокринная – рецепторно, с помощью нейромедиаторов и гормонов;
4. Гемopoэтическое окружение – путем прямых контактов (клетка-клетка) и выработки гемopoэтинов;



Гемопоэтические факторы роста

- Гемопоэтические факторы роста - это гликопротеины, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц кроветворения, а также функцию зрелых клеток крови.
- Источники: Т-лимфоциты, макрофаги и др., эндотелиальные клетки и клетки стромы, почки-эритропоэтин, печень-тромбопоэтин.

Гемопоэтические факторы роста

- Действующие на стволовые и полипотентные клетки - **фактор стволовой клетки.**
- Действующие на полипотентные клетки - **ИЛ3, ИЛ4, ИЛ6, ГМ-КСФ.**
- Действующие на би- и унипотентные клетки - **Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-5 (Эоз), эритропоэтин, тромбопоэтин, лимфо (ИЛ1,2,3,4,6,7,9,10, гамма-ИФ).**
- Действующие на клетки микроокружения (стимуляция продукции ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-6) - **ИЛ1, ФНО- α .**

Негативная регуляция гемопоэза

- Трансформирующий ростовой фактор –**ТФР-β** ингибирует все ранние предшественники;
- Макрофагальный воспалительный белок - **MIP1α**;
- Фактор некроза опухолей - **ФНОα**, многофункциональный цитокин;
- **Лактоферрин** - непрямой ингибитор, тормозит образование стимуляторов