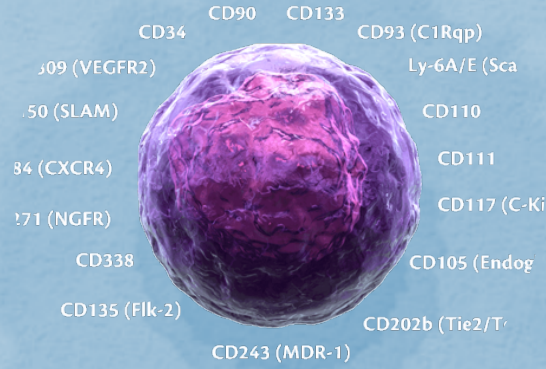




Hematopoetic Kök Hücre ve Hematopoez

Dr. Mustafa ÇETİN

2013-2014

Konunun Başlıkları

1. Hematopoetik sistem
2. Hematopoez
3. Hematopoetik kök hücre
 - Karakteristiği
 - Klinik kullanımı

Hematopoetik Sistem

Hemato..... = Kan

.....poiesis/poietic= üretim

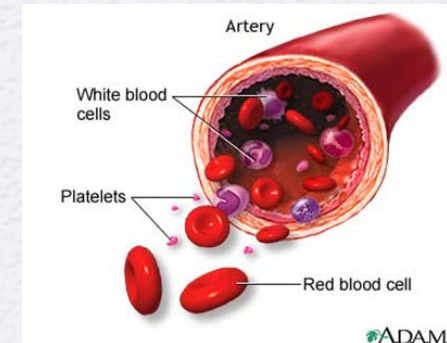
Sitemi oluşturan çok sayıda (10'dan fazla) olgun kan hücresinin Özgün fonksiyonu;

1- Dokulara oksijen taşınması

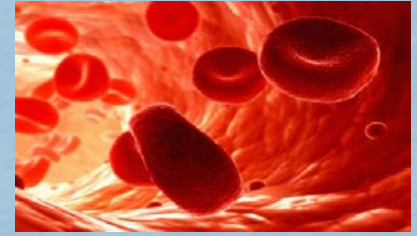
2- İmmün sistemin işlemesi

3- Kanamanın kontrolü

gibi temel mekanizmaları kontrol eder.

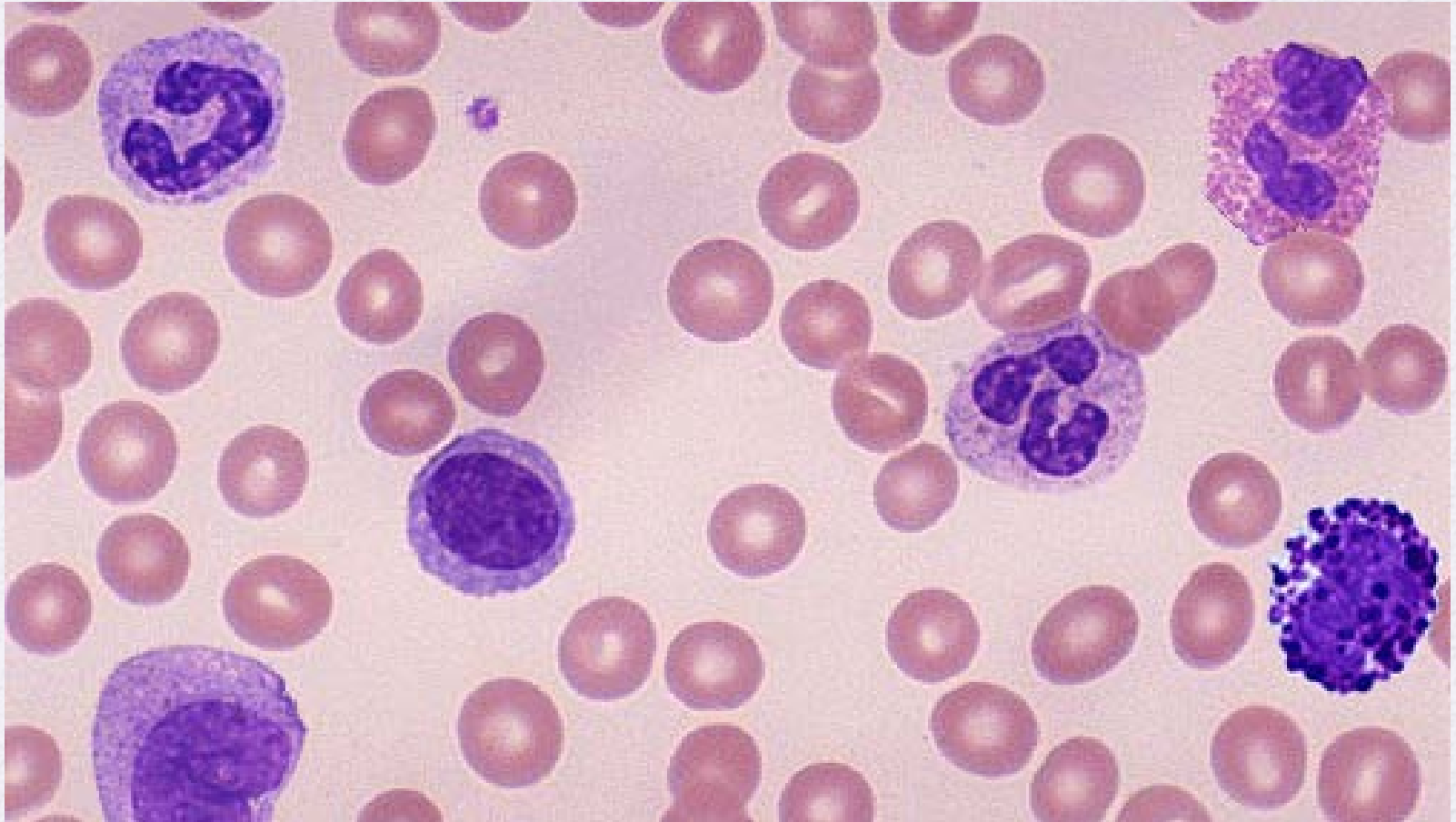


Hematopoetik Sistem



- Kan hücrelerinin çoğunun yaşam süresi oldukça kısadır ve sürekli üretim takviye edilmelidir.
- Ortalama bir insan günde yüzlerce milyar yeni hematopoetik hücreye gereksinim duyar.
- Hematopoez hayli sofistike bir üretim sonucu hemapoetik homeostasis'i kontrol eder.

Dolaşan kan hücreleri



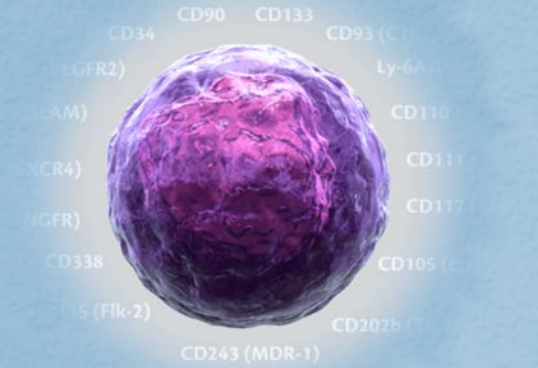
Alexander Maximow
Hematopoezi hücresel
bir hiyerarşi sonucu
ortak öncül
(prokürsor) hücreden
yani

**“Hematopoetik Kök
Hücre”den oluştuğunu
iddia etti.**

(1909)



Maximow bu hücrelerin kemik iliğinde olgunlaşma süreci ardından dolaşıma katıldığını iddia etmiştir.



Hematopoetik Kök Hücreler

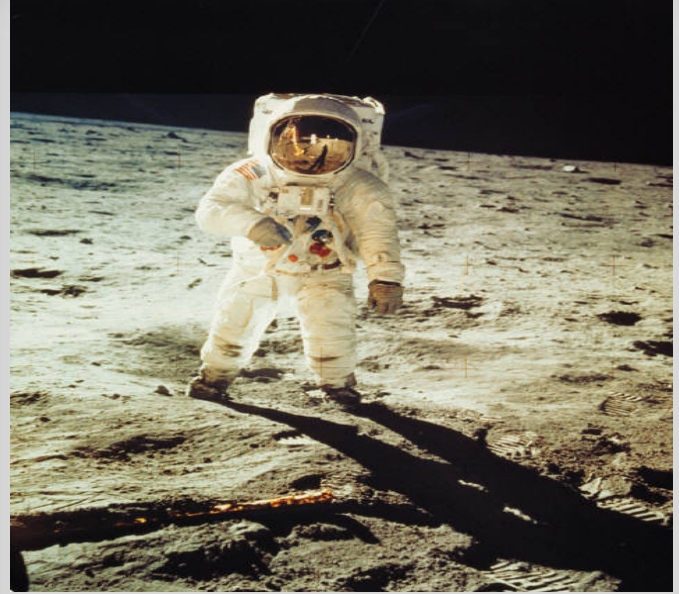
Kendi kendini yenileyebilen, Tüm kan dokusunu farklılaşarak oluşturabilen hücrelerdir..

Hematopoetik kök hücreler;

İlk keşfedilen ,

En iyi tanımlanan,

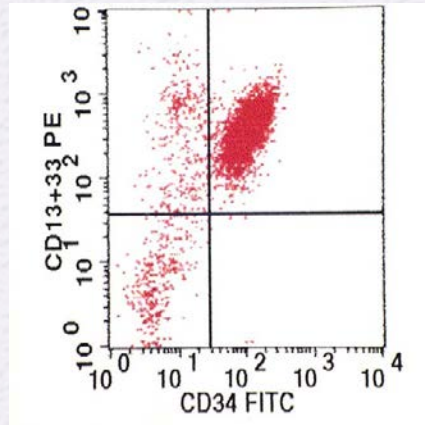
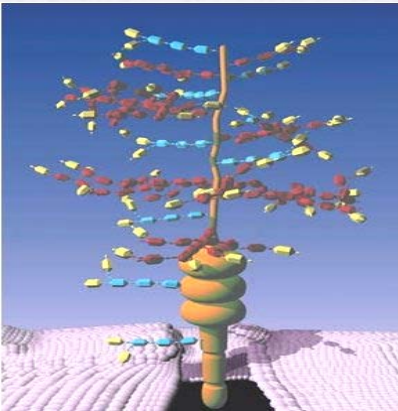
Ve klinikte yıllardan beri
başarı ile uygulana eşsiz
hücrelerdir.



HKH'nin kimlik numarası : CD 34

CD 34+ • CD43: 105-120 kDa ağırlığında membran glikoprotein

- Erken hemapoetik kök hücre işaretleyicisi
- CD34: Periferik MNH'lerin % 0.1
Kemik iliği MNH'lerinin % 1-4

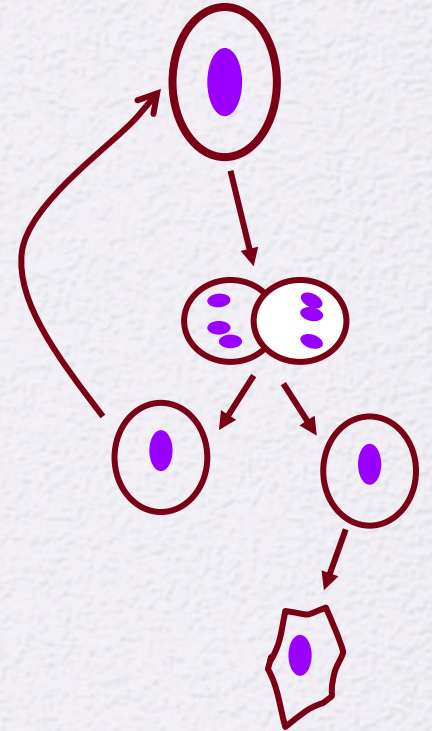


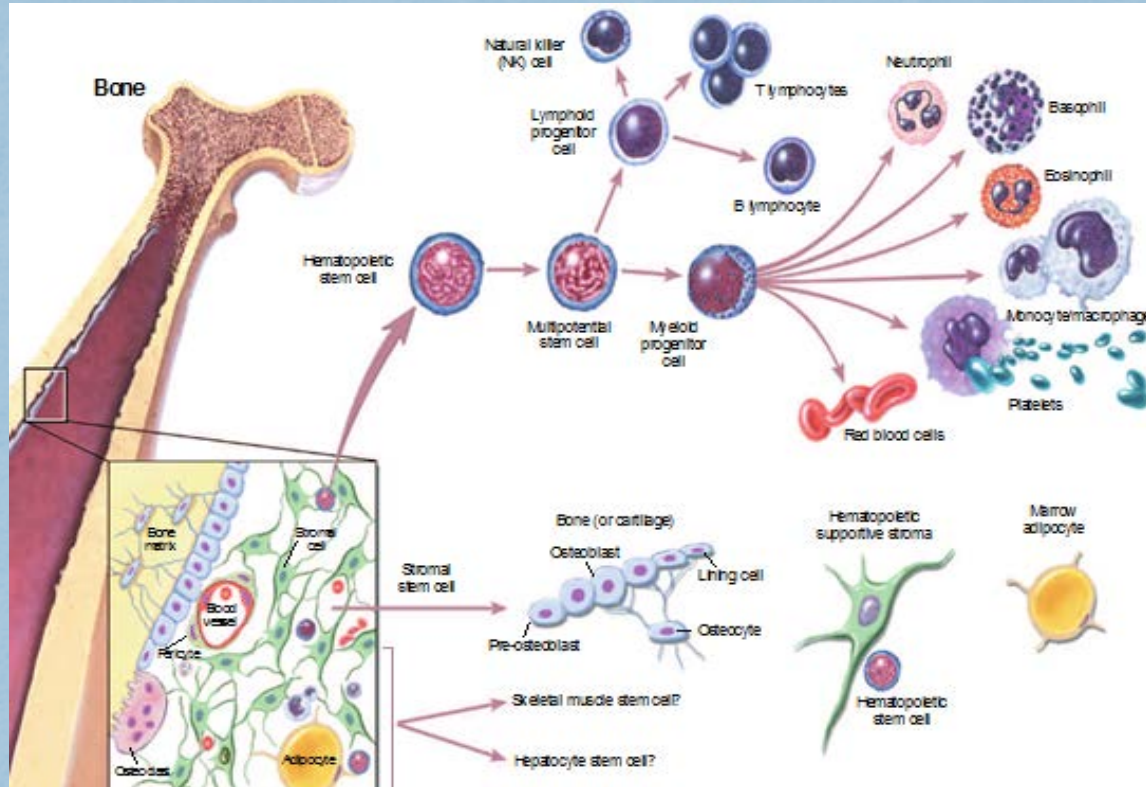
Hemopoetik Kök Hücre

Kemik iliğinde “uykuda”dır (quiescent):

Hematopoetik kök hücrenin;

1. Bölünerek kendini yeniden üretme özelliği
(Mitotik) Self-renewal
2. Farklılaşarak olgun kan hücrelerine dönüşebilme özelliği (Differansiasyon)
3. Farklılaşmaya başlayan hücre yönelmiş fonksiyonel hücreye dönüşür
(eritrosit-lökosit-trombosit)



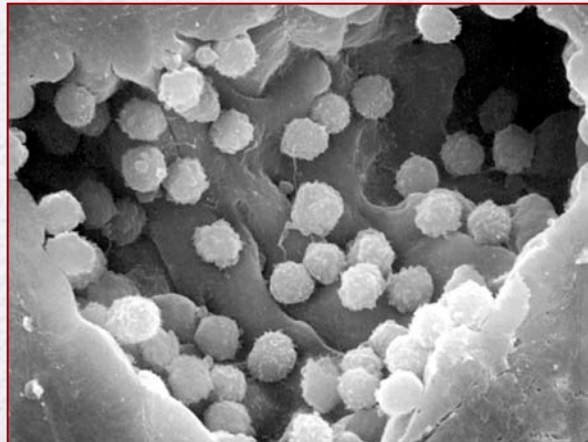
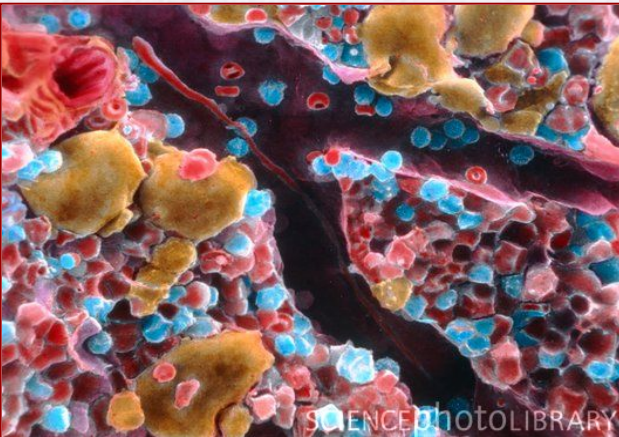


by Jos Domen*, Amy Wagers** and Irving L. Weissman, **BONE MARROW (HEMATOPOIETIC) STEM CELLS**

Hematopoez dinamik bir süreçtir ve tüm hayat boyunca sürmelidir

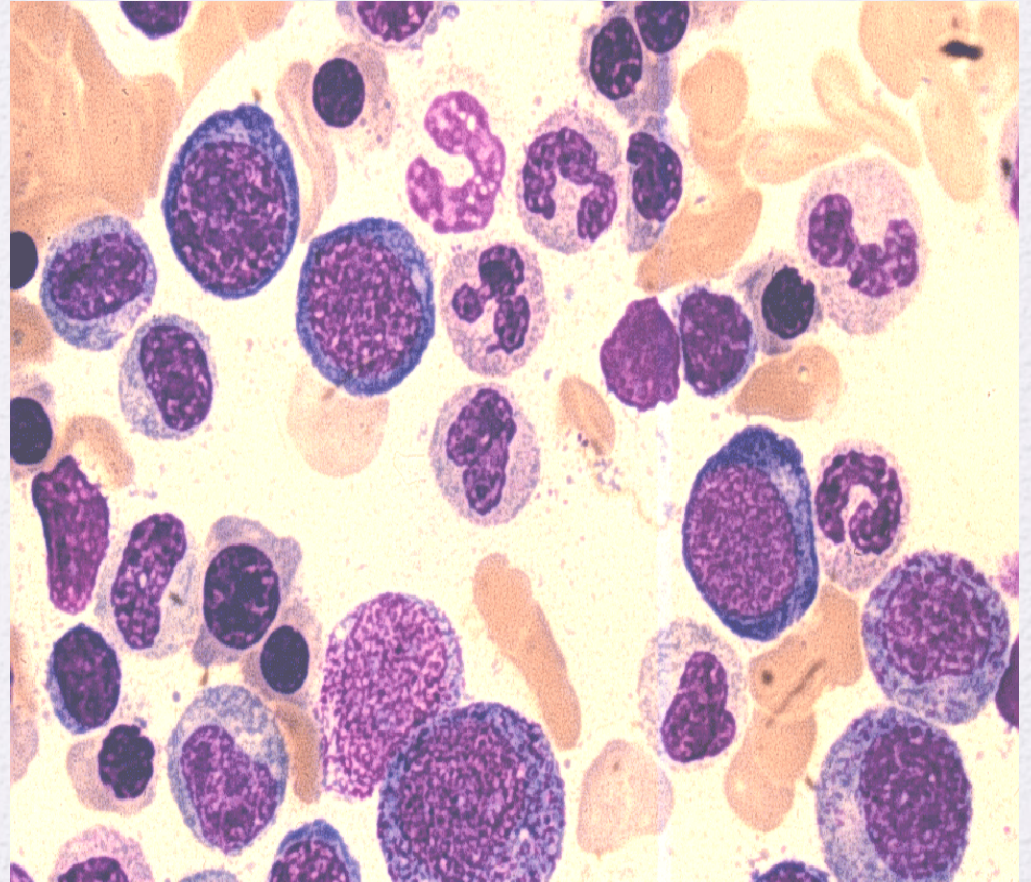
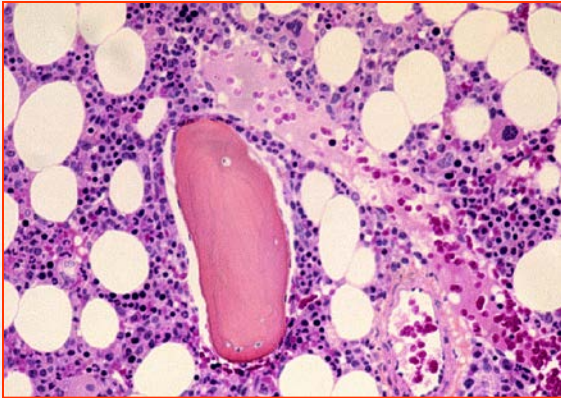
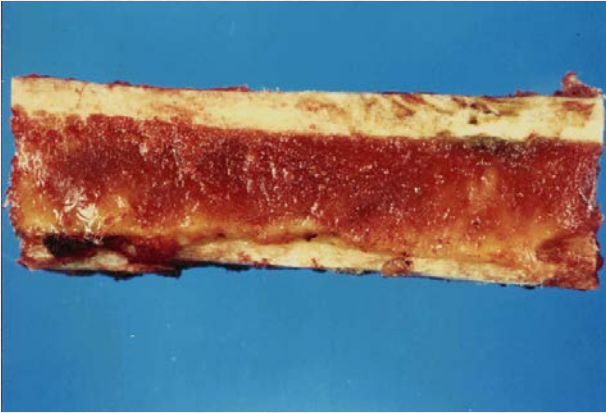
Kemik İliği: Fonksiyon

- Kan hücrelerinin üretimi,
 - 175 milyar kırmızı k re/gün
 - 70 milyar beyaz küre/gün (nötrofil, eozinofil, bazofil)
 - 175 milyar kırmızı k re/gün
 - Üretim kapasitesini ihtiyaç halinde 10 katı artırabilir...

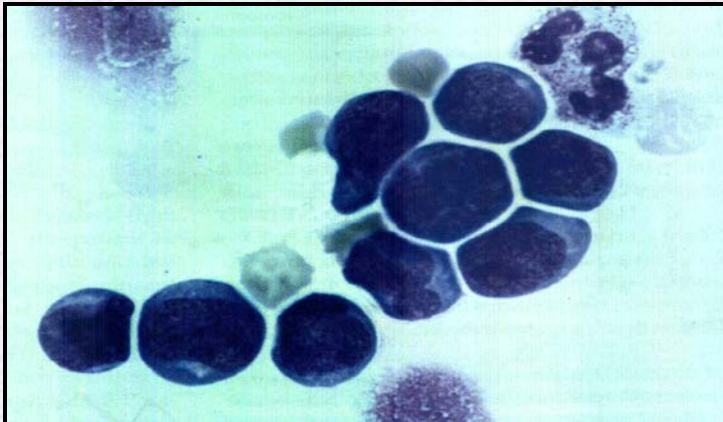
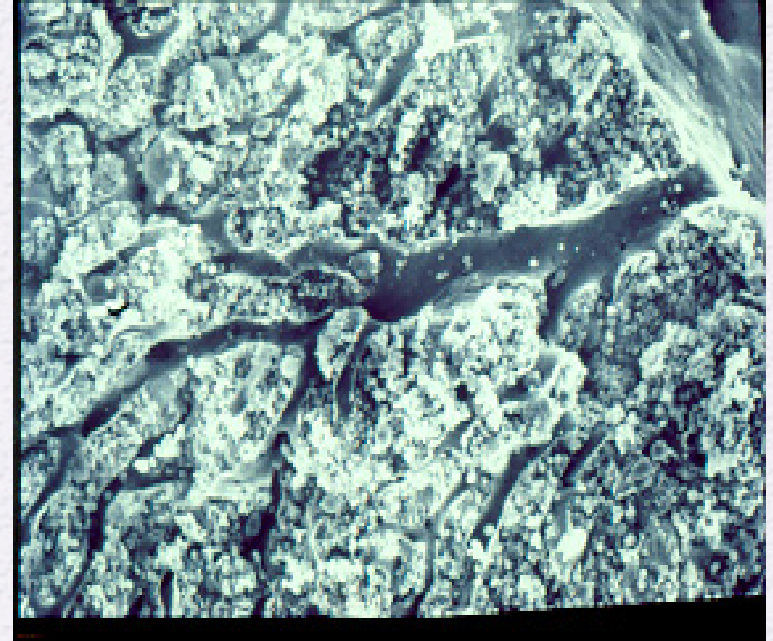
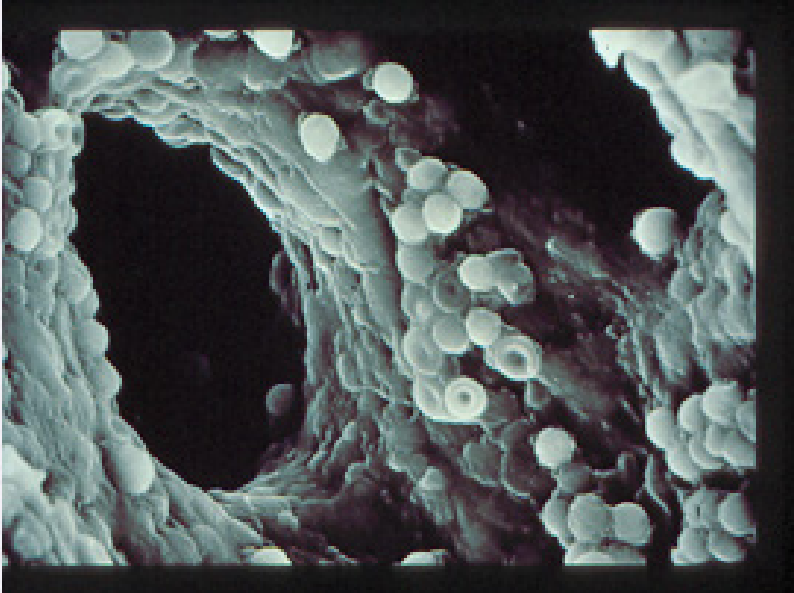


kemik iliğinde
hücrelerin %1- 0.1'i
Kök hücre ve
 nc lleridir.

Kemik iliği ve hematopoetik hücreler



Kemik iliği santral sinüsleri ve hematopoetik hücreler



–CD34 +

HKH'leri klinik kullanımı



The Nobel Prize, 1990

E. Donnall Thomas

HKH'leri ilk defa lösemili bir hastada başarı ile uygulamıştır.

Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N. Engl. J. Med. 1957; 257: 491.

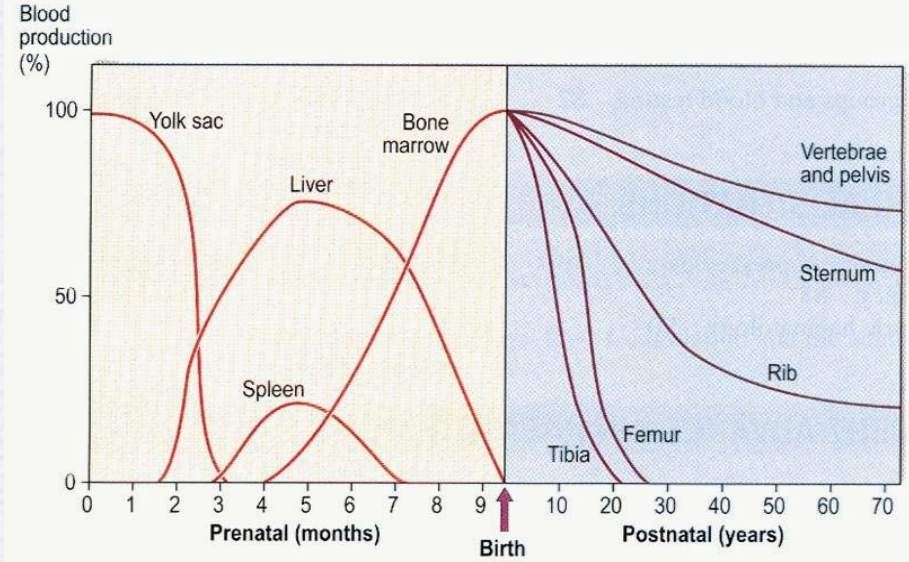
HKH'leri klinik kullanımı

HKH nakli için esas endikasyonlar:

- ✓ Hematopoetik kanserler (lösemi-lenfoma-myeloma)
- ✓ Hematopoetik Dışı kanserlerde yüksek doz tedavi
- ✓ Genetik ve/veya kazanılmış kemik iliği hastalıkları :
aplastik anemi, talasemiler, orak hücre hastalığında
- ✓ Artan sıklıkta otoimmün hastalıklarda

Hematopoez

- Fertilizasyonun 19. Gününde embriyonun yolk kesesinde başlayan eritropoez fetal hemoglobin üretimini başlatır.

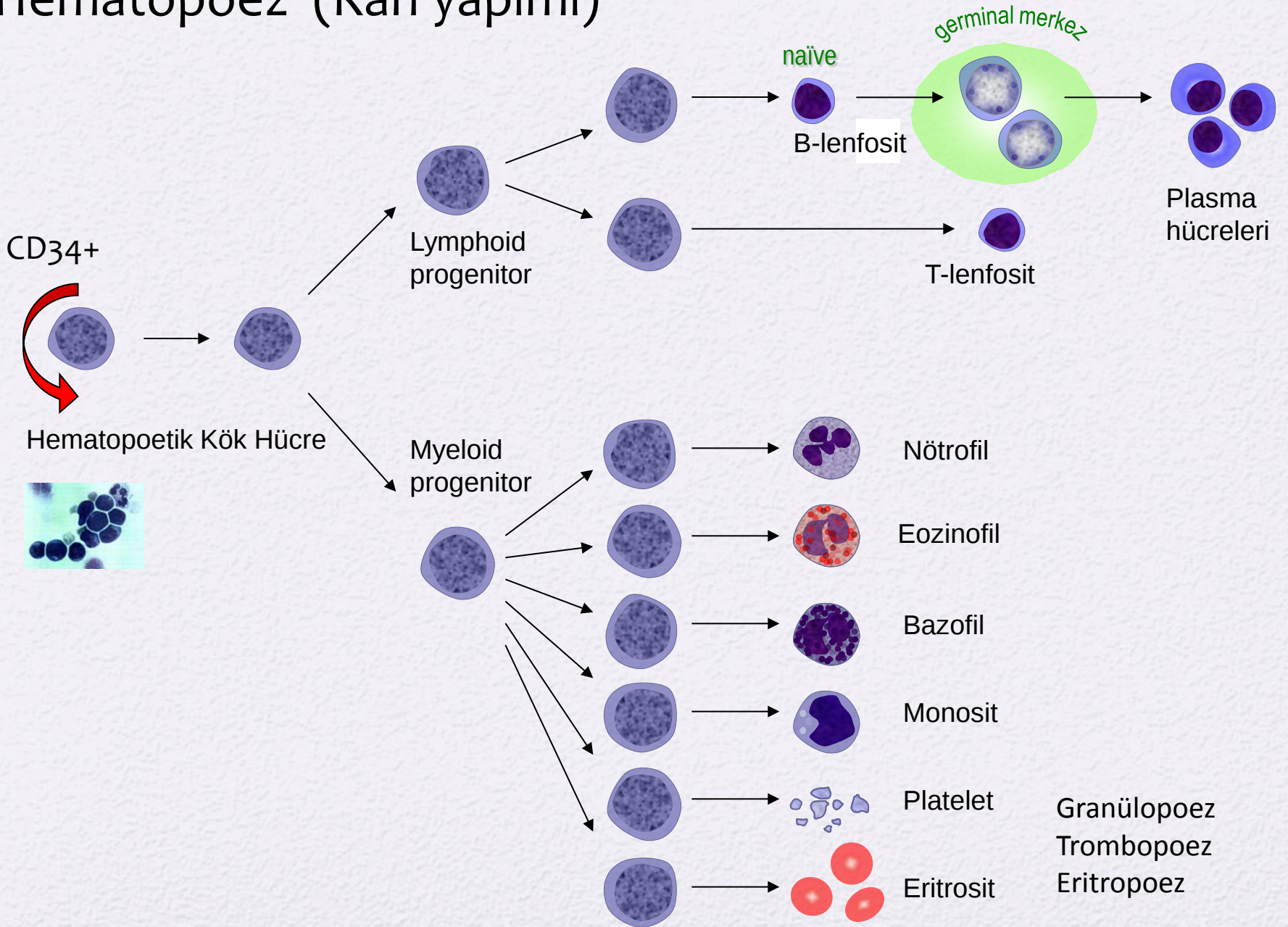


- Gestasyonun 6. Haftasından itibaren fetal KC esas kan üretimini üstlenir, bu arada lökosit ve trombosit üretimide başlar.
- Gestasyonun 6. Ayından itibaren yaşam boyu primer kan üretim merkezi olan kemik iliği esas kan yapım merkezi olarak kontrolü ele alır.

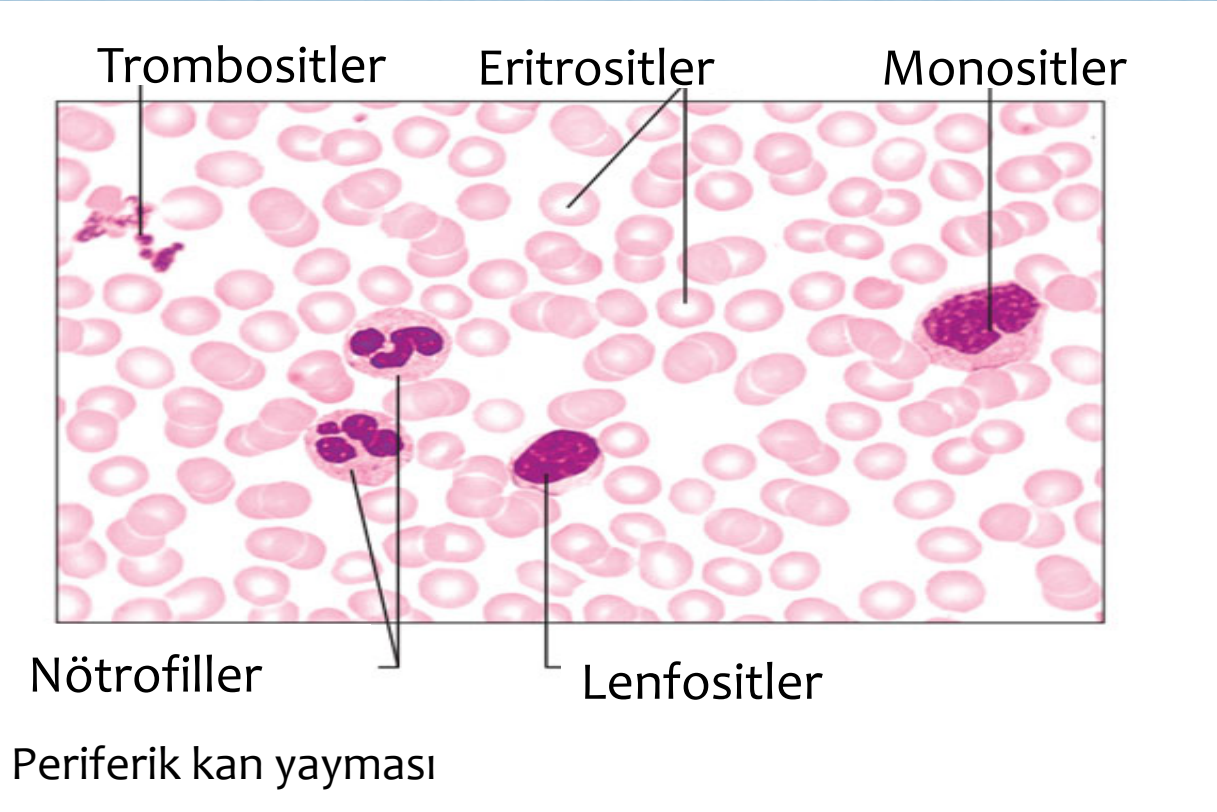
Hematopoez (Kan yapımı)

1. Tüm kan hücreleri ortak *pluripotent Kök Hücre*den oluşur
2. Pluripotent Kök Hücreler Kemik İliğinde Myeloid Dizi veya Lenfoid Dizi hücrelerine dönüşmeye yönlendirilir.
3. Multipotent Myeloid kök hücreler tüm *myeloid dizi hücrelerini* – eritrosit, granülosit (nötrofil, eozinofil, bazofil), monosit ve plateletleri oluşturur.
4. Multipotent Lenfoid kök hücreler lenfoid dizi hücrelerine (B ve T lenfositler) dönüşür
5. Kemik iliğinde toplanan Hematopoetik Kök Hücreler hastalarda hematopoezin tam restorasyonunu yapabilir.

Hematopoez (Kan yapımı)



Kan Hücreleri



Haemopoetik Büyüme Faktörleri

1- GM-CSF

Granulosit -Makrofaj Koloni Uyarıcı faktör

2- M-CSF

Makrofaj Koloni Uyarıcı faktör

3- Eritropoietin

Eritropoezi uyarır

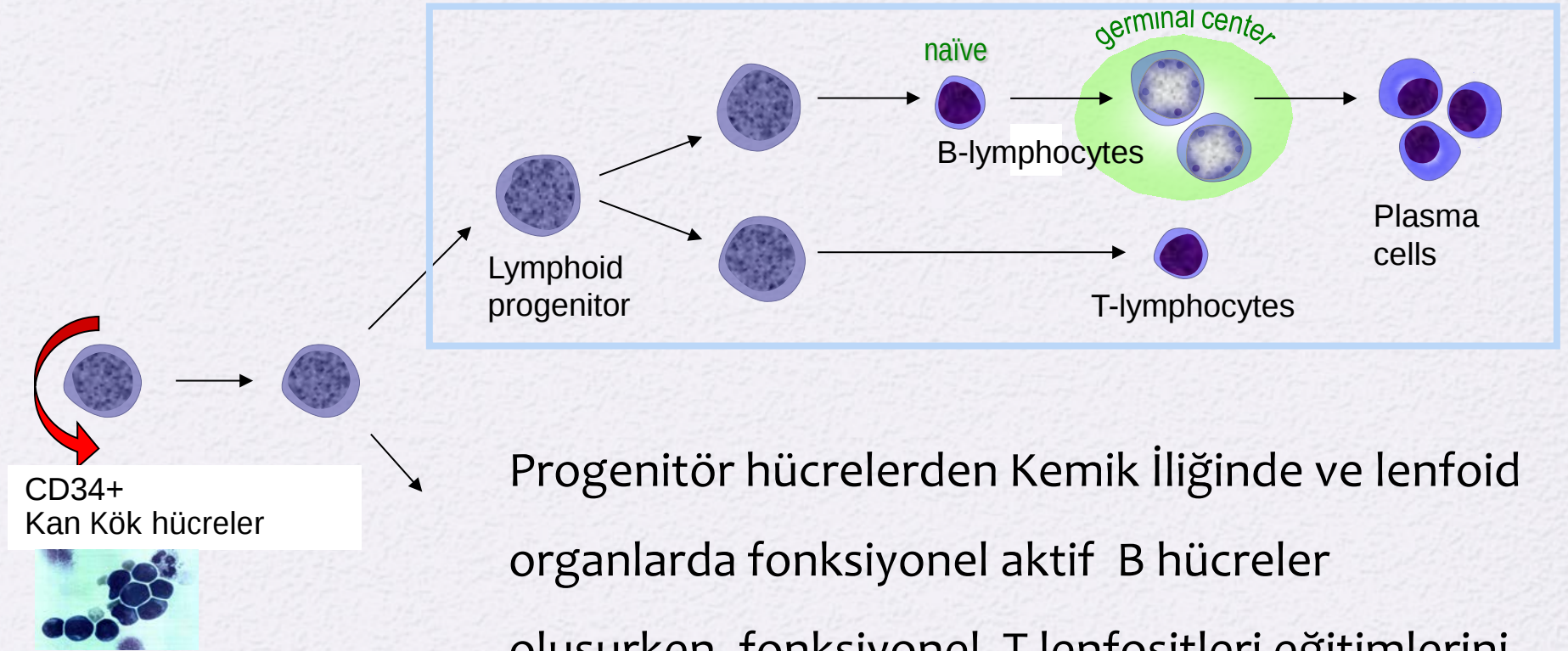
4- Trombopoetin

Megakaryopoezi uyarır

CD34+

Hematopoez (Kan yapımı)

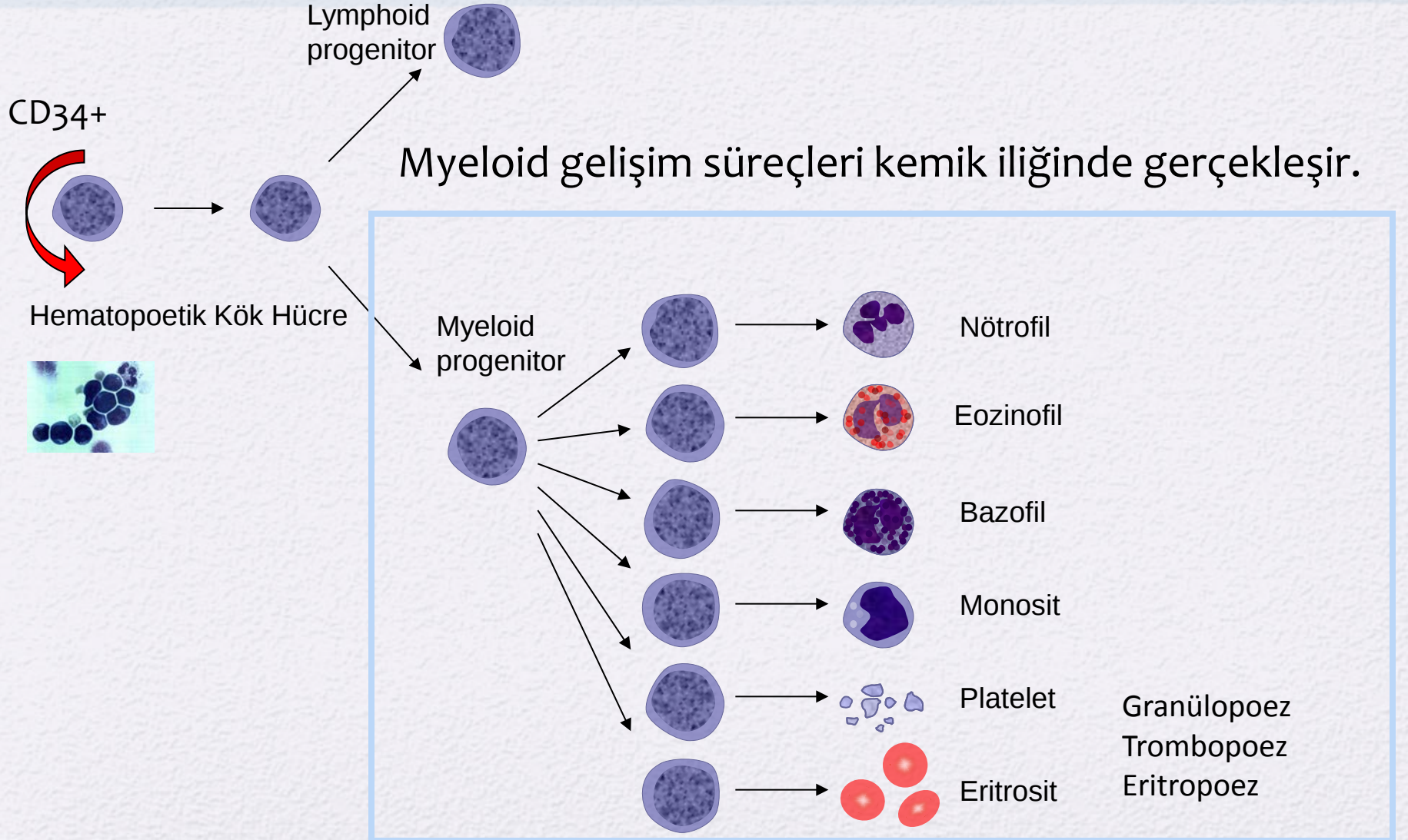
Lenfopoez



Progenitör hücrelerden Kemik iliğinde ve lenfoid organlarda fonksiyonel aktif B hücreler oluşurken, fonksiyonel T lenfositleri eğitimlerini Timus ta tamamlarlar..

Hematopoez (Kan yapımı)

Myelopoez



Granülopoez

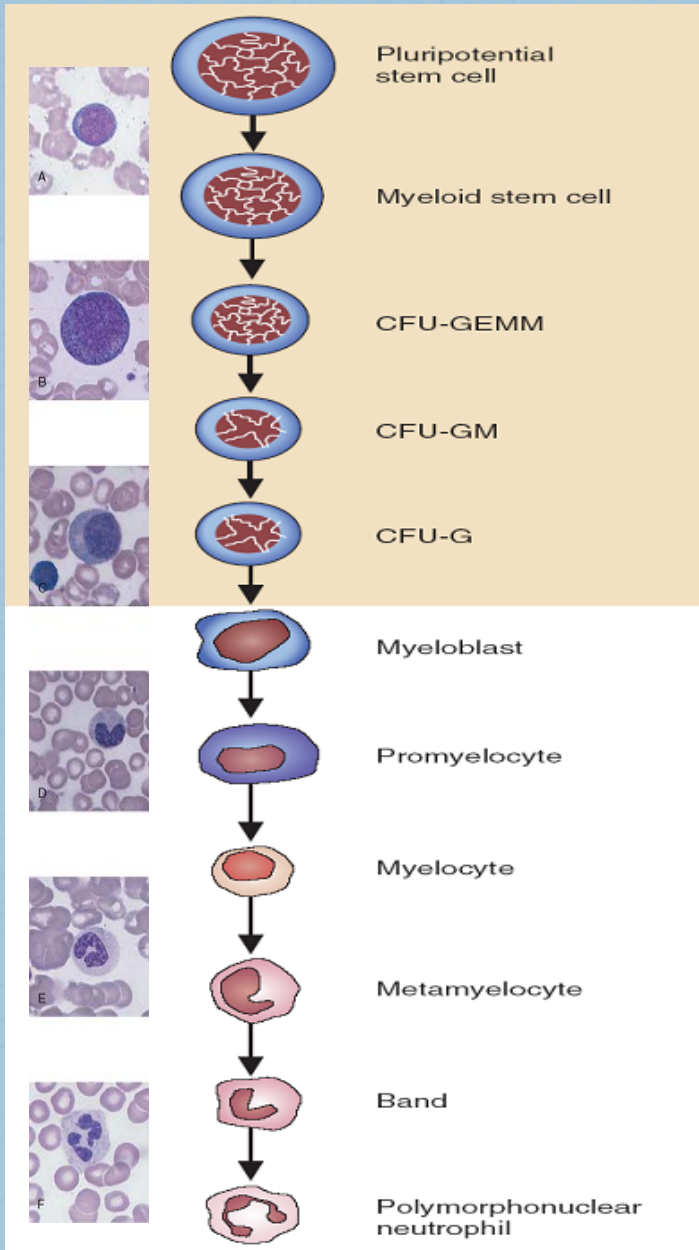
Granülositler

dolaşımda 6-8 saat

kalır, dokuya geçer

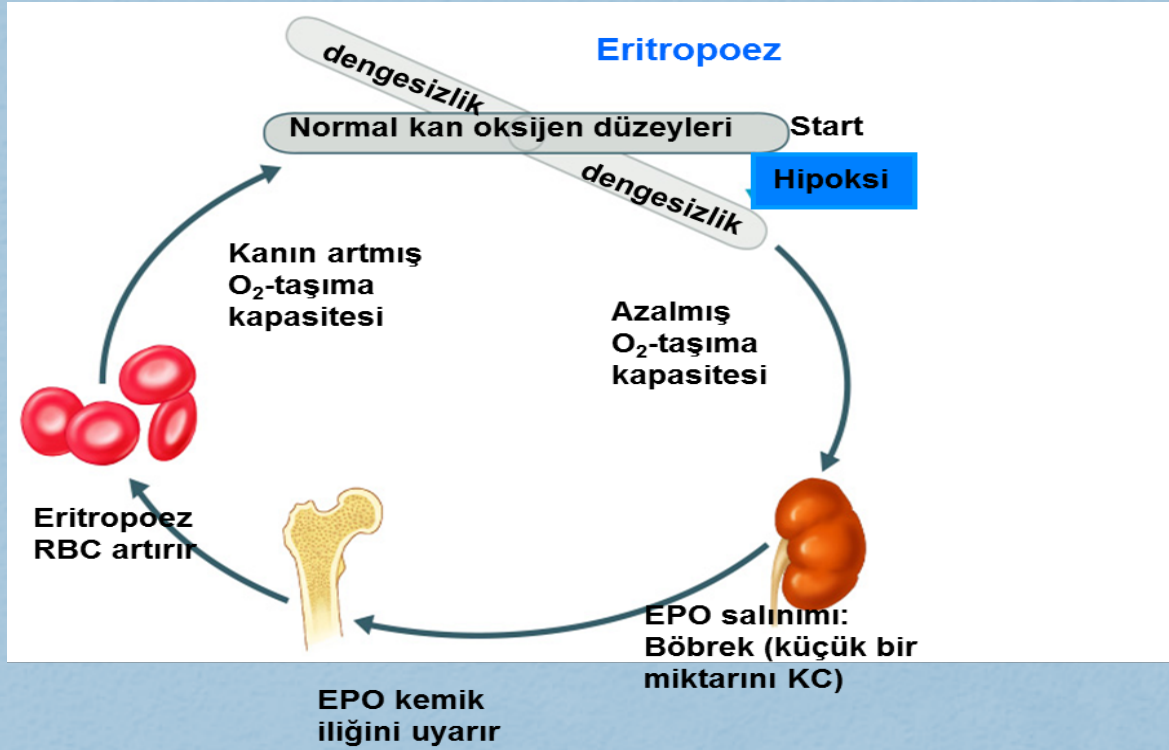
Toplam doku ömrü

48 saattir.

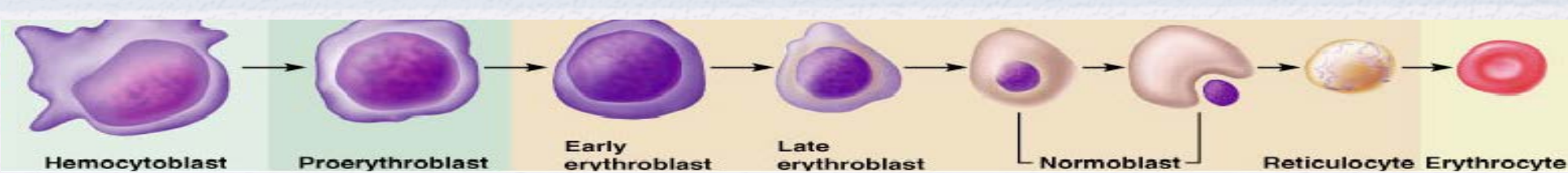


Eritropoezin kontrolu-denetimi

Doku hipoksisi eritropoezi uyarır



Alyuvarların üretim sayısı ve yıkım arasındaki hemostaz eritropoez ile sağlanır.



Eritropoezin kontrolu

- ✓ Eritrosit ömrü 120 gündür
- ✓ Çekirdeksiz-bikonkav hücreler
- ✓ Üretimin kontrolü Epo ile sağlanır
- ✓ Eritropoezde: Fe, B12, folate & diğer kofaktörler gerekli ve etkilidir.

Böbreklerden EPO salınımı;

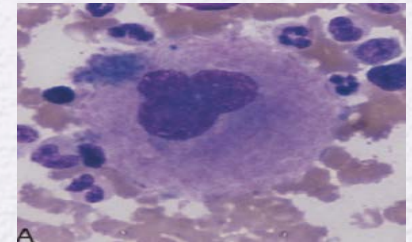
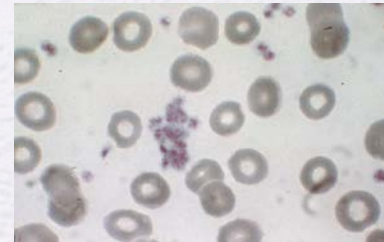
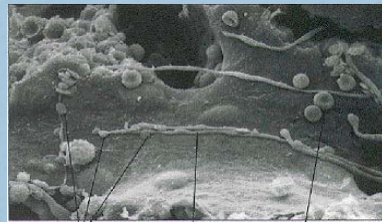
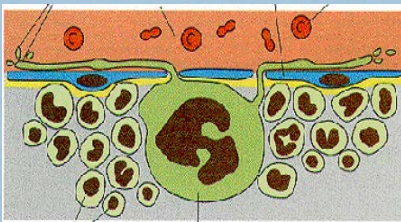
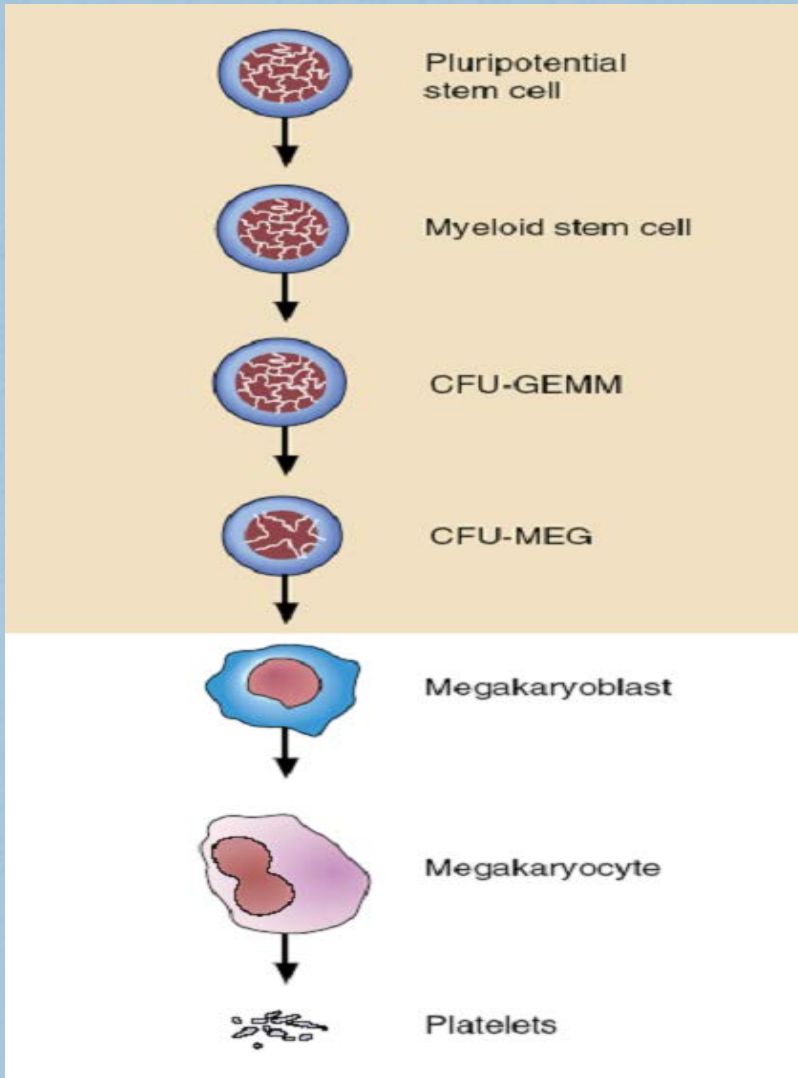
- Azalmış RBC sonucu hipoksi
- Azalmış doku oksijen sunumu
- Artmış doku oksijen gereksinimi

Artmış eritropoez:

- Dolaşan kanda RBC sayısını
- Kanın oksijen taşıma kapasitesini artırır.

Trombopoez

Hücre bölünmeden DNA endoredublikasyonu sonucu oluşan megakaryositler Stoplazmik saçılması ile dolaşıma sinüsoidlerden katılır
PLT lerin %30 herhangi bir anda dalak havuzunda %70 i dolaşım havuzundadır.



Kan hücrelerinin üretimi ve yaşam süresi

Hücre Tipi	Yaşam	Üretim hızı (hücre/gün)	Üretim hızı (hücre/sn)	Üretim hızı (kilo/yıl)
Eritrositler	100 gün	2×10^{11}	2.3 milyon	7.3
Nötrofiller	6 saat	3×10^{10}	350,000	10.9
Plateletler	7-10 gün	$1-2 \times 10^{11}$	1-2 milyon	4.6
Lenfositler	10 gün	1×10^{10}	116,000	3.7
			Yıllık Toplam	26.5 Kg



Teşekkürler