D.2.2. De productie van erytrocyten

A. Waar worden de RBC's geproduceerd?

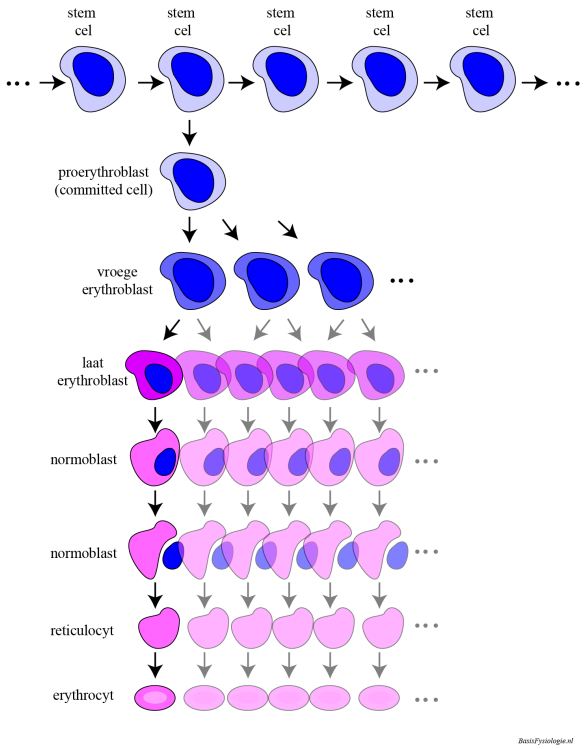
1.
De aanmaak van de bloedcellen heet: hemopoëse (hemo = bloed, poiese = maken), ook wel hematopoese genomend.



2.
De erytrocyten worden geproduceerd door het beenmerg (=weefsel in de botten). Bij volwassenen gebeurt dit vooral in het borstbeen, de ribben en de wervels.

3.
Bij baby's en kinderen, die tijdens het opgroeien veel bloed nodig hebben, wordt het ook geproduceerd in het merg van lange botten zoals het dijbeen en het opperarmbeen.

4.
In het beenmerg bevinden zich stamcellen die alle soorten bloedcellen kunnen produceren (erytrocyten, leukocyten enz.).

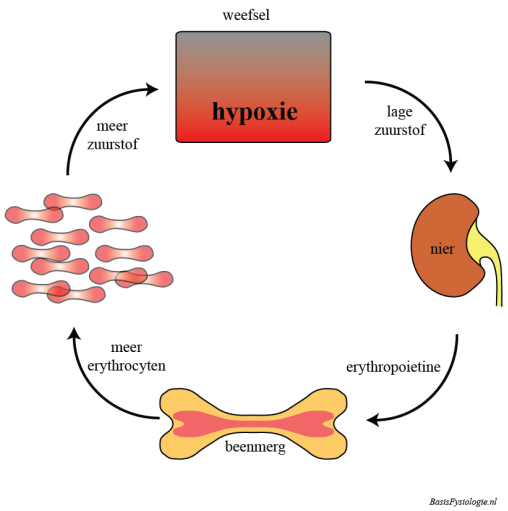


5.
Natuurlijk moeten de stamcellen zich eerst vermenigvuldigen, anders stopt alles!

6.
Afhankelijk van de behoeften van het lichaam worden biochemische signalen naar een stamcel gestuurd om te differentiëren in een rode bloedcel, een witte bloedcel of een bloedplaatje. In dit diagram werden signalen verzonden om een cel aan een **proerythroblast** te 'begeven'.

7. Van de proerytroblast rijpen de cellen tot **erytroblast**; ze verliezen geleidelijk hun kern, synthetiseren hemoglobine en verwerven ijzer. Deze worden dan **normoblast** genoemd. Zodra al hun organellen zijn uitgeworpen, worden ze **reticulocyten**.	8. Deze **reticulocyten** verlaten het beenmerg en komen in de bloedbaan terecht. Binnen 2-3 dagen zijn de reticulocyten volwassen geworden en zijn ze **erytrocyten** geworden.
9. Merk op dat deze cellen zichzelf in de eerste twee stappen (proerytroblast en erytroblast) veel **repliceren**.	10. Met andere woorden: in dat stadium hebben ze veel DNA nodig. Dit is belangrijk als er sprake is van een tekort aan **voeding**, zoals je later zult zien.

B. Hoe wordt de productie van rode bloedcellen gereguleerd?

1. Het signaal om stamcellen te differentiëren tot erytrocyten is een hormoon dat erytropoëtine wordt genoemd. Het zijn vooral de nieren die dit hormoon afscheiden.	2. Dit is een negatief feedbacksysteem (link); als er niet genoeg zuurstof in de weefsels zit (=hypoxie), komt er meer erytropoëtine vrij. Dit zal de productie van erytrocyten verhogen, die op hun beurt meer zuurstof zullen transporteren. Als er te veel zuurstof is, gebeurt het omgekeerde.
3. Er zijn **veel situaties** waarin er sprake is van zuurstofgebrek en daardoor van een toename van de erytropoëtineproductie. Deze reactie is nuttig omdat meer erytrocyten meer zuurstof zullen transporteren.	
4. Hier zijn **vier** voorbeelden of situaties die een toename van erytropoëtine en een toename van de productie van rode bloedcellen veroorzaken: A. grote hoogte B. bloedverlies C. ziekten D. doping	

4.a. **Grote hoogte** (= hoog in de atmosfeer, er is minder lucht en dus minder zuurstof). Dit is bijvoorbeeld bekend bij de mensen die in het Andesgebergte (in Zuid-Amerika) wonen. Deze mensen zien er heel gezond uit met rode wangen. In werkelijkheid zijn hun wangen rood omdat de bloedvaten in de huid gevuld zijn met erytrocyten.	4.b. **Bloedverlies**: Na een bloeding, wanneer men 1-2 liter bloed heeft verloren; bij een ongeval bijvoorbeeld. Dit is eigenlijk **bloedarmoede** (=gebrek aan voldoende erytrocyten).
4.c. **Ziekten:** er zijn veel soorten hart- en longziekten die het transport van zuurstof verminderen. Dit zal ter compensatie de erytropoëtine verhogen, waardoor het aantal erytrocyten toeneemt.	4.d. **Doping:** helaas is een toename van erytrocyten ook nuttig bij sportactiviteiten. Sommige mensen zullen proberen hun prestaties op oneerlijke wijze te verbeteren. Eén manier om dit te doen is door middel van autotransfusie (met eigen bloed!) maar tegenwoordig is een meer populaire methode het innemen van kunstmatige erytropoëtine genaamd **EPO** (=Erytropoëtine).

Link: negative feedback system in "A.1.2. Physiological Concepts "

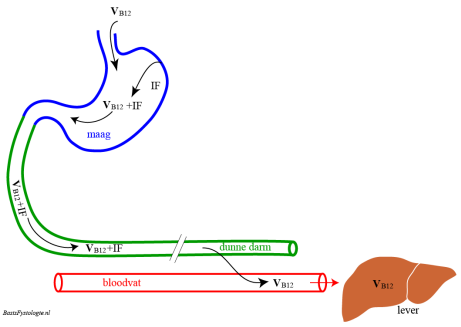
C. De productie van RBC vereist drie cruciale componenten:

1. Voor de aanmaak van rode bloedcellen zijn, naast het gebruikelijke mengsel van aminozuren etc., drie essentiële componenten nodig.	2. Deze kunnen alleen worden verkregen uit het voedsel dat wordt ingenomen.
3. Als het dieet niet uitgebalanceerd is (doorgaans niet genoeg groenten, zoals junkfood), kan er een tekort aan een van deze verbindingen ontstaan, wat kan leiden tot een tekort aan erytrocyten (= **anemie** = bloedarmoede).	4. De drie verbindingen zijn: A. **Foliumzuur**: dit is nodig voor de duplicatie van DNA tijdens de replicatie van stamcellen en hun differentiatie tot erytrocyten. B. **Vitamine B12**: ook nodig voor DNA-vorming C. **IJzer** (Fe2+): We hebben ongeveer 1-2 gram per dag nodig (vruchtbare vrouwen iets meer dan mannen vanwege hun regelmatige menstruatie).

D. Foliumzuur:

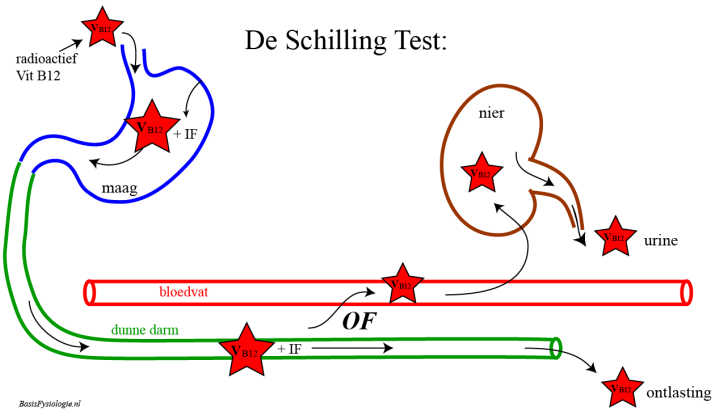
1. **Foliumzuur** wordt verkregen uit voedsel (groene groenten enz.) in de dunne darm. Het wordt geabsorbeerd in de dunne darm en opgeslagen in de lever.	2. Er kan sprake zijn van een tekort aan foliumzuur als er sprake is van een chronische **darmziekte** of een hogere behoefte aan foliumzuur, vooral tijdens **zwangerschappen**. Foliumzuur wordt dan vaak als **supplement** aan de aanstaande moeder gegeven.

E. Vitamine B12:

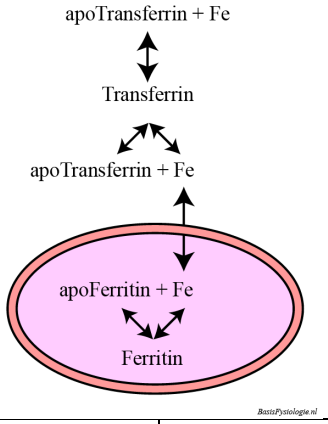
1. Het verhaal over vitamine B12 is iets complexer. Vitamine B12 wordt ook uit 'gezonde' voeding in de **dunne darm** opgenomen.	2. Om de vitamine B12 te beschermen tegen de zure sappen in de maag, wordt het in de maag gebonden aan een drager. Deze drager wordt de "**intrinsieke factor**" genoemd.
3. Dit **duo** (vitamine B12 en de intrinsieke factor) stroomt met het verteerde voedsel vanuit de maag naar de dunne darm.	
4. Distaal in de dunne darm (=ileum) wordt de vitamine B12 losgekoppeld van de intrinsieke factor, geabsorbeerd in het epitheeloppervlak van het ileum en getransporteerd naar de bloedbaan. Ten slotte wordt vitamine B12 in de lever opgeslagen en indien nodig door het beenmerg gebruikt.	

F. Problemen met de Intrinsieke Factor:

1. Als er geen of onvoldoende intrinsieke factor (=IF) aanwezig is, wordt er niet voldoende vitamine B12 opgenomen. Dit zal leiden tot **bloedarmoede** (=anemie).	2. Omdat de intrinsieke factor wordt aangemaakt in het maagslijmvlies, zullen alle ziekten waarbij het **maagslijmvlies** wordt vernietigd of niet functioneert een gebrek aan intrinsieke factor veroorzaken. Er wordt dan geen vitamine B12 in het bloed opgenomen.
3. Dergelijke maagziekten kunnen worden veroorzaakt door een **operatieve**	4. Normaal gesproken worden de meeste vitamine B12 opgeslagen in de lever. Er

verwijdering van de maag (bijvoorbeeld om maagkanker te verwijderen) of een vernietiging van het slijmvlies door een giftige vloeistof (te veel **alcohol**), maar soms ook door een infectie die de maag aantast (= maag) slijmvlies.	wordt zelfs zoveel vitamine B12 opgeslagen dat het na het verwijderen van de maag **3-6 maanden** duurt voordat er symptomen van bloedarmoede optreden!
5. Een ouderwetse test om te bepalen of de patiënt lijdt aan een gebrek aan intrinsieke factor is de **Schilling-test**.	6. Het doel van deze test is om te bepalen of vitamine B12 wordt **opgenomen** in het ileum, een stap waarvoor een intrinsieke factor nodig is (deze test is ontwikkeld in de tijd dat de intrinsieke factor nog niet in het bloed kon worden gemeten).
	
7. De test bestaat uit het oraal toedienen van een kleine hoeveelheid **radioactief** vitamine B12. Als de vitamine B12 NIET wordt opgenomen, gaat de vitamine B12 verloren met de **ontlasting**. Maar als de vitamine B12 wordt opgenomen, zal de nier het in de **urine** afscheiden, waar het kan worden gedetecteerd. Met andere woorden: als de radioactieve vitamine B12 in de urine verschijnt, heeft de patiënt een intrinsieke factor.	8. Maar er is een kleine complicatie; De kleine hoeveelheid geabsorbeerde vitamine B12 kan ook in de lever 'verdwijnen' en dan wordt er niet genoeg in de urine uitgescheiden om gedetecteerd te kunnen worden. Om dit te voorkomen injecteert men ook een grote hoeveelheid niet-radioactieve vitamine B12 in het bloed om de levervoorraden te verzadigen. Vervolgens wordt de kleine hoeveelheid radioactief vitamine B12 geïnjecteerd en zal, indien geabsorbeerd, in de urine verschijnen.

G. IJzer (dit is ook een beetje ingewikkeld):

1. Fe (=ijzer) wordt ook uit gezonde voeding (en vlees) gehaald.	2. Het wordt in de dunne darm geabsorbeerd met behulp van een transporter genaamd **apotransferrine** (apo = precursor; trans = transport; ferrine = ijzer).
3. Gekoppeld aan apotransferrine heet het complex (Fe + apotransferrine): **transferrine**.	4. Dit **transferrine** circuleert in het bloed naar alle weefsels in het lichaam, maar vooral naar de lever.
5. Zodra het in een cel (meestal de levercel) aankomt, wordt het Fe losgekoppeld van apotransferrine, gaat het door het celmembraan en koppelt het met een speciale drager in de cel. Deze tweede, intracellulaire drager wordt apoferritine genoemd. De reactie is vergelijkbaar: **apoferritine** + Fe = **ferritine**.	6. Zowel **ferritine** (dat intracellulair is) als **transferrine** (dat extracellulair is) zijn omkeerbaar. Dit betekent dat wanneer er behoefte is aan ijzer, ijzer uit ferritine wordt verwijderd, de cel verlaat en als transferrine naar het beenmerg wordt getransporteerd, waar het wordt gebruikt voor de aanmaak van erytrocyten.
	
7. Wanneer er een tekort is aan **ferritine** (dat wil zeggen een tekort aan ijzer dat in het lichaam is opgeslagen), worden er minder erytrocyten aangemaakt (=bloedarmoede). Dit kan gebeuren bij een slecht dieet of als er een verhoogde behoefte is aan ijzer en erytrocyten, zoals tijdens zwangerschappen.	8. Sommige mensen zullen ijzer-**supplementen** nemen, zelfs als ze het niet nodig hebben. In dat geval kan er te veel ijzer in het lichaam aanwezig zijn. Dit kan **gevaarlijk** zijn. Zoals je in (5) hebt gezien, wordt ijzer in de cellen opgeslagen als ferritine. Als er niet genoeg apoferritine is om extra ijzer op te slaan, komt het ijzer wel in de cel, maar wordt het niet aan apoferritine gekoppeld. Dan zal het ijzer **kristalliseren**.

9. Deze **ijzerkristallen** zijn zeer **giftig** voor de cellen, kunnen de celmembranen gemakkelijk beschadigen en zijn onomkeerbaar. Ze kunnen niet langer oplosmiddel worden gemaakt en opnieuw worden gebruikt. Deze ijzerkristallen worden **hemosiderine** genoemd.	10. Als u te veel hemosiderine heeft, zal de functie van uw weefsels **afnemen**. Als dit bijvoorbeeld in het oog gebeurt, kunt u **blind** worden! Het hangt allemaal af van waar de hemosidirine wordt bewaard. Neem dus alsjeblieft geen ijzersupplementen als je het niet nodig hebt!