

Wyspy erytroblastyczne — w 50-lecie odkrycia

Erythroblastic islands — 50 years after discovery

Joanna Kopeć-Szlęzak

Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej,
Pracownia Immunofenotypowania

Streszczenie

Wyspy erytroblastyczne to wyspecjalizowane nisze w szpiku oraz w wątrobie płodowej, gdzie erytroidalne komórki prekursorowe CFU-E (komórka tworząca kolonię erytrocytów) proliferują, różnicują się i tracą jądro komórkowe. Wyspy erytroblastyczne opisał 50 lat temu Marcel Bessis. Wyspy erytroblastyczne są zbudowane z erytroblastów otaczających centralny makrofag, który reguluje rozwój erytroblastu: działa stymulująco lub hamująco. Integracja wysp erytroblastycznych opiera się na współdziałaniu wielu czynników, wśród których bardzo istotną rolę spełniają procesy adhezji pomiędzy komórkami. Wyspy erytroblastyczne prawdopodobnie mogą migrować w kierunku naczyń zatokowych w szpiku wraz z postępującym procesem różnicowania erytroblastów.

Słowa kluczowe: wyspy erytroblastyczne, makrofag centralny, erytroblasty, regulacja erytropoezy

J. Transf. Med. 2009; 1: 34–39

Summary

Erythroblastic islands are specialized niches in bone marrow and in fetal liver, where mammalian erythroblasts proliferate from CFU-E, differentiate and form reticulocytes after enucleation. These islands were determined 50 years ago by Marcel Bessis. Each island consists of a specific “nurse” cell-central macrophage and a ring of surrounding erythroblasts. The macrophage acts as a regulator of erythropoiesis in erythroblastic island; erythroblast-erythroblast contacts are also important in erythropoiesis. It is possible, that erythroblastic islands migrate to sinusoids in bone marrow and parallelly attain a stage of maturing erythroblasts.

Key words: erythroblastic islands, macrophage, erythroblasts, erythropoiesis regulation

J. Transf. Med. 2009; 1: 34–39

Wstęp

Pierwszego opisu wysp erytroblastycznych dokonał francuski hematolog Marcel Bessis w 1958 roku [1]. W latach 80. XX w. w długoterminowych hodowlach komórek szpiku, wprowadzonych przez

Dextera i Allena, stwierdzono, że w warunkach *in vitro* można generować powstawanie wysp erytroblastycznych [2].

W ontogenezie ssaków prymitywne komórki erytroidalne to najwcześniejsze zróżnicowane w zarodku komórki; pojawiają się one w 7. dniu

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Joanna Kopeć-Szlęzak, Pracownia Immunofenotypowania, Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej IHiT, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: (022) 349 61 66, faks: (022) 349 64 55, e-mail: facsiht@ihit.waw.pl, jszlez@poczta.onet.pl

rozwoju w woreczku żółtkowym. Po dwóch dniach wchodzi do krwiobiegu w formie zawierającej jądro komórkowe. Komórki te po wyjściu z woreczka „nabywają” ekspresji integryn powierzchniowych i migrują do wątroby, kolejnym bowiem miejscem rozwoju erytroblastów jest zarodkowa wątroba, gdzie już występują wyspy erytroblastyczne z centralnym makrofagiem [3]. Wyspy erytroblastyczne opisano także w miazdze czerwonej śledziony u myszy [4].

Struktura wyspy erytroblastycznej

Wyspa erytroblastyczna to specyficzna nisza w szpiku (także w płodowej wątrobie), zbudowana z centralnego makrofaga i otaczających, różnicujących się erytroblastów. Według Bessisa, wyspa erytroblastyczna powstaje wówczas, gdy CFU-E (*colony forming unit erythrocyte*) — komórka tworząca kolonię erytrocytów, przylega do makrofaga; CFU-E przechodzi 4–5 podziałów, dając od 16 do 32 erytroblastów, które otaczają centralny makrofag. Powstawanie wysp erytroblastycznych w szpiku następuje w miejscach oddalonych od zatok naczyń włosowatych [1, 5].

Centrum wyspy stanowi makrofag z licznymi wypustkami cytoplazmatycznymi, wywodzący się z monocytu. Makrofag otaczają erytroblasty, które przechodzą podziały komórkowe i kolejne stadia dojrzewania. Kontakt pomiędzy makrofagiem a erytroblastami umożliwia kompleks molekuli adhezyjnych, umieszczonych na obu rodzajach komórek [5].

Prawidłowy rozwój centralnego makrofaga jest podstawowym warunkiem powstania i zachowania struktury wyspy erytroblastycznej. W wątrobie zarodkowej myszy stwierdzono, że istotną rolę w różnicowaniu się centralnego makrofaga odgrywa paldyna, białko związane z cytoszkieletem makrofaga, którego brak powoduje dezorganizację wyspy erytroblastycznej [6].

Dla immunofenotypu makrofaga w wyspie erytroblastycznej charakterystyczna jest ekspresja wielu molekuli o własnościach adhezyjnych; należą tu molekuli z grupy integryn: CD11a/CD18, CD11b/CD18 i alfa V oraz z nadrodziny immunoglobulin: VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) (CD106), PECAM (*platelet/endothelial cell adhesion molecule 1*) (CD31), a także sialoadhezyny CD69. Ekspresję wykazuje również CD163, nie tylko jako receptor dla kompleksów hemoglobina-haptoglobina, ale również jako molekula adhezyjna dla erytroblastów [5, 7].

Dla kontaktów makrofag-erytroblast specyficzną molekulą adhezyjną jest molekula Emp (*ery-*

throblast-macrophage protein). W makrofagach jest ona obecna na wszystkich etapach ich rozwoju — w miarę dojrzewania makrofaga przesuwają się ku powierzchni komórki. W dojrzałym makrofagu Emp występuje w błonie komórkowej, wzdłuż licznych wypustek cytoplazmatycznych, do których przylegają różnicujące się erytroblasty, także wykazujące ekspresję Emp. W erytroblastach Emp znajduje się nie tylko w błonie komórkowej, ale i w cytoplazmie — obok wiązek aktyny. Obie molekuli o właściwościach adhezyjnych, Emp makrofaga i Emp erytroblastów, tworzą silne wiązanie homofilne w wyspie erytroblastycznej [8].

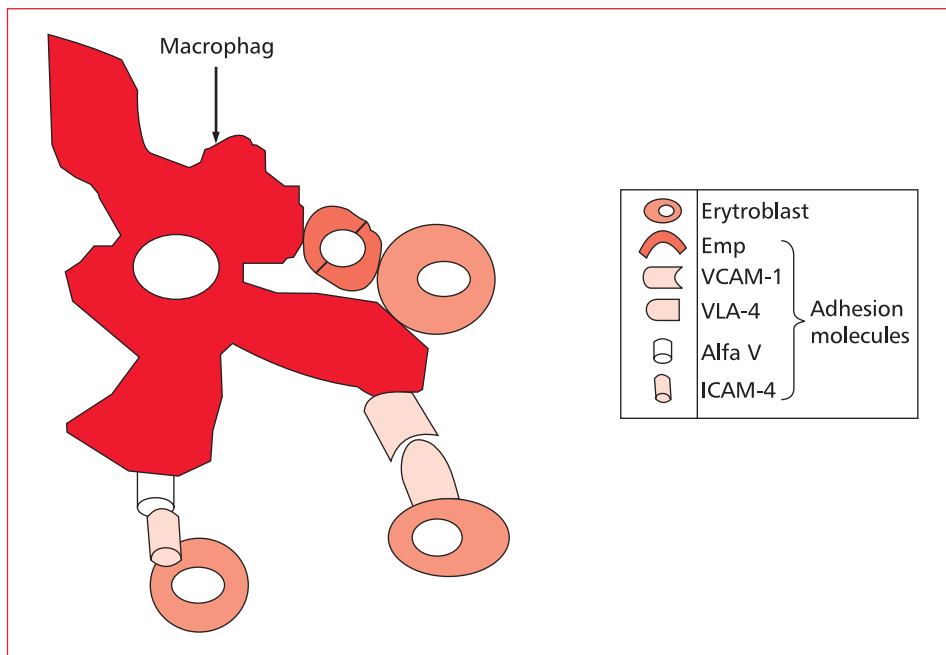
Połączenie molekuli alfa V na makrofagu i ICAM-4 (*intercellular adhesion molecule*) erytroblastu uważane jest za kluczowe w zachowaniu integralności struktury wyspy erytroblastycznej. Pod koniec różnicowania erytroblastu ICAM-4 przybiera formę rozpuszczalną ICAM-4S, co czyni niemożliwym przyleganie retykulocytów do makrofaga i tym samym ułatwia ich uwalnianie z wysp erytroblastycznych [9]. Kompleks molekuli adhezyjnych odpowiedzialnych za przyleganie erytroblastów do makrofaga przedstawiono na rycinie 1.

Integracja wyspy erytroblastycznej zależy również od innych czynników. Jednym z uznanych za bardzo ważne jest białko Rb (*retinoblastoma tumor suppressor*) [10]. Brak Rb u myszy powoduje wadliwy przebieg procesu usuwania jądra komórkowego z wysp erytroblastów. Ponadto ważnym czynnikiem jest dostateczna podaż tlenu: w warunkach niedotlenienia erytroblasty tracą kontakt z makrofagiem wyspy erytroblastycznej, co wywołuje „ucieczkę” niedojrzałych komórek erytroblastycznych do krwiobiegu. Jednocześnie nasila się proces ich migracji do śledziony, w której podczas stresu może dochodzić do namnażania erytrocytów i uwalniania ich do krwiobiegu [11, 12].

Po osiągnięciu stadium, w którym następuje enukleacja (oddzielenie się jądra komórkowego), wyodrębnione jądro komórkowe erytroblastów otaczane jest plazmatyczną błoną. Makrofagi wątroby płodowej fagocytują jądra komórkowe oddzielane z erytroblastów, a powstające retykulocyty po pewnym czasie są uwalniane do obiegu [13].

Główne funkcje makrofaga w wyspie erytroblastycznej

We wczesnym okresie erytropoezy makrofag odżywia, wspomaga proliferację i przewodzi sygnały „prożyciowe” do erytroblastów. W późnym okresie erytropoezy makrofag jest zaangażowany w usuwanie jądra komórkowego drogą fagocytozy [14].



Rycina 1. Kontakt makrofaga z erytroblastami w wyspie erytroblastycznej na podstawie molekuly adhezyjnej; *Emp-Erythroblast-macrophage protein*, *VLA-4 (very late antigen 4 — integryna β 1 CD49d/CD29)*, *VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule — 1, α _v-integryna)*, *ICAM-4 (intercellular adhesion molecule 4)* [zmodyfikowano na podstawie 14]

Figure 1. Erythroblast-macrophage interactions with adhesion molecules on cell surface; *Emp-Erythroblast-macrophage protein*, *VLA-4 (very late antigen 4 — integrin β 1 CD49d/CD29)*, *VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), α _v-integrin — ICAM-4 (intercellular adhesion molecule 4)*

Ważną rolą makrofaga wspierającą erytroblasty jest udział w transferze żelaza: ferrytyna jest syntetyzowana, a następnie wydzielana przez makrofag i pobierana przez erytroblast. Po endocytozie żelaza przez erytroblast jest ono uwalniane z ferrytyny w procesie proteolizy i służy do syntezy hemu w erytroblaście [15].

W wyspie erytroblastycznej występuje okres „zależności” rozwoju erytroblasta od erytropoetyny. Wprawdzie nie określono dokładnie, jakie stadia erytropoezy obejmuje, ale zależność ta dotyczy głównie wczesnego okresu erytropoezy. Stwierdzono, że do prawidłowego działania erytropoetyny w wyspie konieczny jest prawidłowo funkcjonujący makrofag centralny [16]. Erytropoetyna wspomaga ponadto uwalnianie retikulocytów z wysp erytroblastycznych i ich wyjście do krwi. Dzieje się tak zwłaszcza w stanach niedokrwistości [17], choć u niektórych chorych obserwowano nieprawidłową funkcję centralnych makrofagów i słabą odpowiedź na leczenie erytropoetyną.

Nowo opisana funkcja erytropoetyny polega na mobilizacji retikulocytów do wyjścia do obiegu krwi poprzez indukowanie w nich podokaliksyny, która ma właściwości „antyadhezyjne” [17].

Ostatnio stwierdzono, że nie tylko erytropoetyna jest podstawowym czynnikiem rozwoju erytroblastów, ale i fibronektyna, jako element struktury podścieliska wysp erytroblastycznych, ma istotny wpływ na dojrzewanie erytroblasta. W badaniach *in vitro* wykazano, że w erytropoezie można wyróżnić dwa podstawowe etapy: wczesny Epo-zależny i późniejszy fibronektyno-zależny [18]. Działanie obu tych czynników polega na ochronie przed apoptozą, częściowo poprzez molekułę Bcl-xL, przy czym wpływ fibronektyny na erytroblasty zachodzi przez ich powierzchnię integrynę CD49d/CD29.

Makrofag centralny w wyspie erytroblastycznej wydziela także czynniki negatywnie regulujące dojrzewanie erytroblastów, ale istotniejszą rolą makrofaga jest fagocytoza usuwanych jąder komórkowych z dojrzewających erytroblastów.

W wyspie erytroblastycznej, w ostatnim okresie różnicowania erytroblastów, następuje proces oddzielenia jądra komórkowego otoczonego błoną cytoplazmatyczną, a oddzielane jądro jest fagocytowane przez makrofag centralny. Istotną rolę spełnia tu składnik błony cytoplazmatycznej — fosfatydylseryna, która przemieszcza się z wewnętrznej do zewnętrznej warstwy błony erytroblasta i daje

tym samym sygnał do fagocytozy (*eat me*) makrofagowi, analogicznie do procesu, jaki zachodzi w komórkach ulegających apoptozie [19].

Rolę makrofaga w erytropoezie uzupełnia wpływ na erytroblasty substancji pozakomórkowej podścieliska szpiku, a ściślej — fibronektyny. Fibronektyna jest wiązana przez erytroblasty, które wykazują ekspresję integryn: CD49d/CD29 i CD49e/CD29 — ligandów fibronektyny. Pod koniec różnicowania erytroblastu receptory te zanikają, a retikulocyt nie wykazuje ekspresji molekuł związanych z adhezją do fibronektyny. W ostatnim etapie różnicowania erytroblastów pojawia się natomiast glikoproteina z nadrodziny immunoglobulin — Lutheran (Lu), która wiąże lamininę obecną pod śródbłonkiem naczyń zatokowych i ułatwia tym samym proces wychodzenia retikulocytu do krwi [20]. Erytroblasty także wydzielają proangiogeny czynnik wzrostu śródbłonka VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*), ułatwiający wyjście retikulocytów ze szpiku poprzez działanie na integralność śródbłonka [5].

Regulacja erytropoezy w wyspie erytroblastycznej

W wyspie erytroblastycznej funkcjonują pozytywne i negatywne systemy sygnalizacji regulujące rozwój erytroblastów — działające poprzez kontakty między komórkami wyspy oraz wykorzystujące pośrednictwo czynników typu cytokin oraz erytropoetyny.

Liczba progenitorowych komórek erytroidalnych w wyspie jest regulowana przez kontakty międzykomórkowe wzmagające proliferację. Stwierdzono, że kontakt makrofagi/erytroblast jest zasadniczy dla podtrzymania proliferacji erytroblastów w wyspie [16]. Ponadto, czynnikiem zwiększającym proliferację erytroblastów jest białko błony komórkowej makrofaga — efryna (Ephrin-2), reagujące z receptorem umieszczonym na błonie komórkowej erytroblastu [21].

Za trzy najważniejsze czynniki w rozwoju erytrocytów uważa się: SCF (*stem cell factor*) wydzielany przez makrofagi i wiążący ten czynnik wzrostu receptor c-kit (CD117) erytroblastu, erytropoetynę oraz czynnik transkrypcyjny w erytroblastach GATA-1 [22].

W wyspie erytroblastycznej występuje sygnalizacja homotypowa typu kontakt erytroblast-erytroblast w postaci mechanizmu regulującego aktywność czynnika transkrypcyjnego GATA-1, kluczowego dla zakończenia prawidłowego różnicowania erytrocytu. W regulacji tej uczestniczy czynnik zwany REDS (*red cell differentiation signal*), który jest

wytwarzany przez erytroblasty w późnym okresie różnicowania [23].

Ostatnio opisano u myszy interesujący mechanizm działania białka nazwanego Gas6 (*growth arrest-specific gene 6*), które jest wytwarzane w erytroblastach w odpowiedzi na działanie erytropoetyny, mającej swój receptor na błonie komórkowej erytroblastów. Wydzielany czynnik Gas6 wiąże swój receptor na erytroblaście (reakcja autokrywna) i poprzez aktywację kinazy fosfoinozytolu PI3K i kinazy białkowej Akt, zwiększa proliferację i dojrzewanie erytroblastu. Jednocześnie, reakcja Gas6 erytroblastu i receptora Gas6 na błonie komórkowej makrofaga obniża wydzielanie przez centralny makrofag czynników hamujących erytropoezę, na przykład TNF-alfa. Jest to działanie typu parakrynnego [24].

Wśród czynników działających na poziomie komórka-komórka ważna jest relacja Fas-Fas ligand (CD95/CD178), która decyduje o rozpoczęciu apoptozy. Reakcja ta zachodzi pomiędzy erytroblastami, ale tylko do stadium erytroblastu ortochromatycznego, ponieważ zdolność przewodzenia sygnału do rozpoczęcia apoptozy ma Fas tylko w młodszych stadiach erytropoezy [25]. Trzeba tu także zaznaczyć, że również erytropoetyna wykazuje „antyapoptotyczne” działanie na młodsze stadia erytroblastów.

Czynniki działające jako negatywne regulatory to głównie cytokiny wydzielane przez makrofag centralny. Należy do nich czynnik TFG- β (*t-cell growth factor beta*), który niszczy stabilność błony komórkowej erytrocytu [26], a także hamuje erytropoezę poprzez redukcję liczby progenitorów erytrocytów i przyspiesza różnicowanie niedzieliących się erytroblastów. Czynnik martwiczy nowotworu TNF- α (*tumor necrosis alpha*) działa negatywnie na rozwój erytroblastów w dwojaki sposób. Poprzez stymulację kaspazy rozkłada czynnik transkrypcyjny GATA-1, co jest uważane za przyczynę niedokrwistości w mielodysplazji. TNF- α stymuluje także wydzielanie przez centralny makrofag metaloproteinaz, które rozkładają substancję pozakomórkową podścieliska wyspy erytroblastycznej, co wpływa destrukcyjnie na procesy adhezji erytroblastów [27]. Inna cytokina, IL-6, podnosi natomiast poziom hepcydyny, która wstrzymuje eksport żelaza z makrofagów do erytroblastów przez wiązanie „nośnika” żelaza — ferropoetyny. W ten sposób uniemożliwia przyswojenie żelaza przez dojrzewające erytrocyty (28). Interferon IFN- γ indukuje wydzielanie TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) przez makrofagi i erytroblasty i tym samym wywołuje apoptozę komórek w wyspie erytroblastycznej [29].

Migracja wysp erytroblastycznych

W badaniach nad wyspami erytroblastycznymi u zwierząt doświadczalnych stwierdzono występowanie w równej liczbie wysp erytroblastycznych zarówno w pobliżu naczyń zatokowych szpiku, jak i w miejscach od nich oddalonych. Wyspy erytroblastyczne oddalone od naczyń zatokowych zawierały erytroblasty na wczesnych etapach rozwoju, a wyspy erytroblastyczne w pobliżu naczyń zatokowych zawierały bardziej zróżnicowane ortochromatyczne erytroblasty [30]. Według tej pracy, przemieszcza to za migracją wysp erytroblastycznych ku naczyń zatokowym, wraz z dojrzewaniem erytroblastów. Makrofagi prawdopodobnie wydzielają proteazy, które rozkładają substancję pozakomórkową, co ułatwia uwalnianie wysp z ich miejsc powstania i umożliwia migracje w kierunku naczyń zatokowych. Alternatywą dla ruchu wysp może być sytuacja, kiedy erytroblasty na coraz późniejszych stadiach rozwoju otaczają lub rozłączają się z kolejnymi makrofagami, położonymi w różnych odległościach od naczyń zatokowych.

Wyspy erytroblastyczne stanowią skomplikowany system strukturalny i funkcjonalny, w którym zachodzi różnicowanie komórek linii erytroidalnej. Dominują w nim procesy adhezji komórek i przekazywania sygnałów pomiędzy centralnym makrofagiem a erytroblastami, a także pomiędzy erytroblastami a podścieliskiem szpiku i komórkami wyspy erytroblastycznej [31]. Być może zachodzi również przemieszczanie się wysp erytroblastycznych w podścielisku szpiku.

Procesy obserwowane w wyspie erytroblastycznej cechuje duży dynamizm, którego efektem jest powstawanie w szpiku dorosłego człowieka około 2 milionów retikulocytów na sekundę.

Piśmiennictwo

1. Bessis M. L'illot erythroblastique. Unite fonctionelle de la moelle osseuse. Rev. Hematol. 1958; 13: 6–11.
2. Allen T.D., Dexter T.M. Ultrastructural aspects erythropoietic differentiation in long-term bone marrow culture. Differentiation 1982; 21: 88–94.
3. Palis J. Ontogeny of erythropoiesis. Curr. Opin. Hematol. 2008; 15: 155–161.
4. Sadahira Y., Mori M., Kimoto T. Isolation and short-term culture of Morse splenic erythroblastic island. Cell. Str. Funct. 1990; 15: 59–65.
5. Chasis J.A. Erythroblastic islands: specialized microenvironmental niches for erythropoiesis. Curr. Opin. Hematol. 2006; 13: 137–141.
6. Liu X., Li H., Shu R. i wsp. Disruption of palladin leads to defects in definitive erythropoiesis by interfering with erythroblastic island formation in mouse fetal liver. Blood 2007; 110: 870–876.
7. Fabrick B., Polfliet M., Vloet R. i wsp. The macrophage CD163 surface glycoprotein is an erythroblast adhesion receptor. Blood 2007; 109: 5223–5229.
8. Soni S., Bala S., Gwynn B., Sahr K., Peters L., Hanspal M. Absence of erythroblast macrophage protein Emp leads to failure of erythroblast nuclear extrusion. J. Biol. Chem. 2006; 281: 20181–20186.
9. Lee G., Soring F., Parsons S. i wsp. Novel secreted isoform of adhesion molecule ICAM-4: potential regulator of membrane-associated ICAM-4 — interactions. Blood 2003; 101: 1790–1797.
10. Spike B.T., Dirlam A., Dibling B.C. i wsp. The Rb tumor suppressor is required for stress erythropoiesis. EMBO J. 2004; 23: 4319–4329.
11. Daria D., Filippi M., Knudsen E. i wsp. The retinoblastoma tumor suppressor is a critical intrinsic regulator for hematopoiesis stem and progenitor cells under stress. Blood 2008; 111: 1894–1902.
12. Spike B., Dibling B., Macleod K. Hypoxic stress underlies defects in erythroblastic islands in the Rb-null mouse. Blood 2007; 110: 2173–2181.
13. Isern J., Frase S., He Z. Baron M. The fetal liver is a niche for maturation of primitive erythroid cells. PNAS 2008; 10: 6662–6667.
14. Chasis J. Mohandas N. Erythroblastic islands-niches for erythropoiesis. Blood 2008; 112: 470–478.
15. Leimberg M., Prus E., Konijn A., Fibach E. Macrophages function as a ferritin iron source for cultured human erythroid precursors. J. Cell. Biochem. 2008; 103: 1211–1218.
16. Rhodes M., Kopsombut P., Bondurant M., Price J., Koury M. Adherence to macrophages in erythroblastic islands enhances erythroblast proliferation and increases erythrocyte production by a different mechanism than erythropoietin. Blood 2008; 111: 1700–1708.
17. Sathyanarayana P., Menon M., Bogacheva O. i wsp. Erythropoietin modulation of podocalyxin and a proposed erythroblast niche. Blood 2007; 110: 509–518.
18. Eshghi S., Vogelesang M., Hynes R., Griffith L., Lodish H. $\alpha 4\beta 1$ Integrin and erythropoietin mediate temporally distinct steps in erythropoiesis: integrins in red cell development. J. Cell. Biol. 2007; 177: 871–880.
19. Yoshida H., Kawane K., Koike M., Mori Y. Uchivama Y., Nagata S. Phosphatidylserine-dependent engulfment by macrophages of nuclei from erythroid precursor cells. Nature 2005; 437: 754–758.
20. Zen G., Cottman M., Truskey G., Fraser R., Telen M. Critical factors in basal cell adhesion molecule/Lutheran-mediated adhesion to laminin. J. Biol. Chem. 1999; 274: 728–734.
21. Suenobu S., Takakura N., Inada T. i wsp. A role of EphB4 receptor and its ligand, ephrin-B2 in erythropoiesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 293: 1124–1131.
22. Munugakavada V., Dore L., Tan B. i wsp. Repression of c-Kit and its downstream substrates by GATA-1 inhibits cell proliferation during erythroid maturation. Mol. Cell Biol. 2005; 25: 6747–6759.
23. Gutiérrez L., Lindeboom F., Langeveld A., Grosveld F., Philippen S., Whyatt D. Homotypic signaling regulates GATA-1 activity in the erythroblastic islands. Development 2004; 13: 3183–3193.
24. Angelillo-Scherrer A., Burnier L., Lambrechts D. i wsp. Role of Gas6 in erythropoiesis and anemia in mice. J. Clin. Invest 2008; 118: 593–596.

25. Sokolovsky M., Murrel M., Liu Y., Pop R., Porpiglia E., Levchenko A. Negative autoregulation by FAS mediated robust fetal erythropoiesis. *PLoS Biol.* 2007; 5: e252.
26. Zermati Y., Fichelson S., Valensi F. i wsp. Transforming growth factor inhibits erythropoiesis by blocking proliferation and accelerating differentiation of erythroid progenitors. *Exp. Hematol.* 2000; 28: 885–894.
27. Zamai L., Secchiero P., Pierpaoli S. i wsp. TNF- α related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a negative regulator in normal human erythropoiesis. *Blood* 2000; 95: 3716–3724.
28. Nemeth E., Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr.* 2006; 26: 323–342.
29. Secchiero P., Melloni E., Heikinheimo M. i wsp. TRAIL regulates normal erythroid maturation through an ERK-dependent pathway. *Blood* 2004, 103: 517–522.
30. Yokoyama T., Etoh T., Kitagawa H., Tsukahara S., Kannan Y. Migration of erythroblastic islands toward the sinusoid as erythroid maturation proceeds in rat marrow. *J. Vet. Med. Sci.* 2003; 65: 449–452.
31. Manwani D., Bieker J. The erythroblastic island. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2008; 82: 23–53.