



Transzfúziót helyettesítő eljárások. Alternatív terápiás lehetőségek.

Dr.Réti Marienn

DPC, OHII, Hematológia és Óssejt-transzplantációs Osztály

Szeged, Szintentartó tanfolyam, 2018

Vérvesztés csökkentése

- Vizsgálatra történő vérvétel csökkentése (ICU: 41 ml=nap!)
- Anticoagulálás kerülése/kontrollálása
- Thrombocyta funkciót gátló szerek (aspirin, ticlopidin, NSAID..) kerülése
- Sebészeti vérveszteség csökkentése
- Vérzéscsillapítók alkalmazása

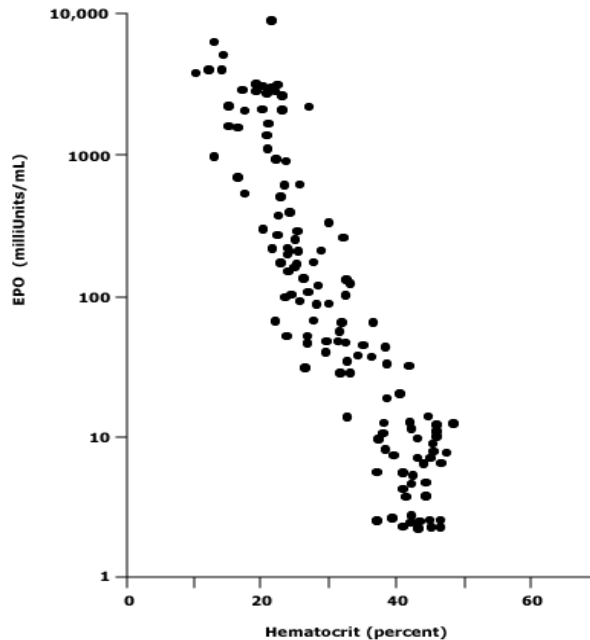
Autotranszfúzió

- Preoperatív vérgyűjtés
- (Preoperatív haemodilutio)
- Intraoperatív vérgyűjtés
- Postoperatív vérgyűjtés



Erythropoietin

Serum erythropoietin levels in anemia



This graph indicates the exponential relationship between serum erythropoietin levels (EPO, milliUnits/mL, logarithmic scale) and venous hematocrit (percent, linear scale) in normal and anemic subjects without renal or chronic diseases. EPO was assayed by either bioassay or radioimmunoassay. Data from: Erslev AJ, Wilson J, Caro J. Erythropoietin titers in anemic, nonuremic patients. *J Lab Clin Med* 1987; 109:429.

UpToDate®

- Gén: 7-es kromoszómán
- 34.000 dalton, glycoprotein
- Epo szint növekedés küszöb haemoglobinja: 105 g/L
- Reticulocytaszám ↑: 10 nap
- Haemoglobin ↑: 2-6 hét

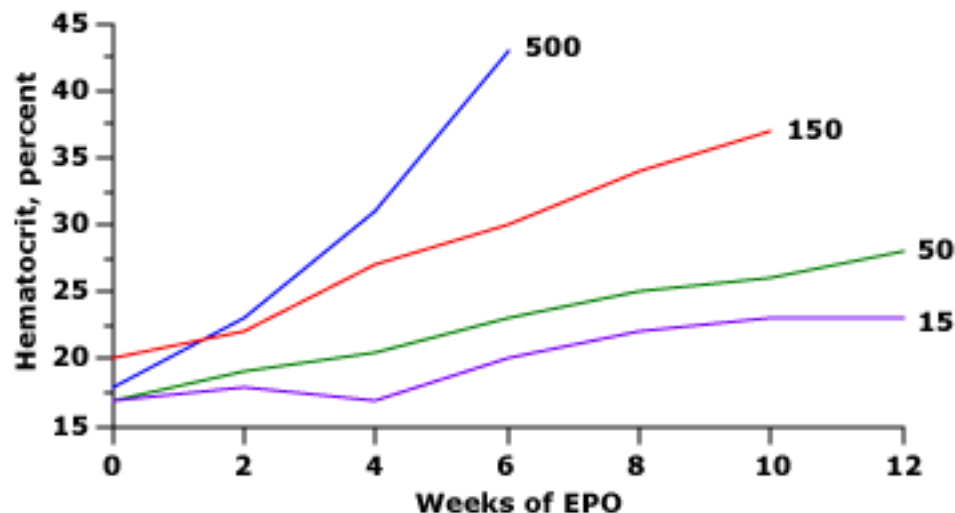
Renalis anaemia

- Erythropoietin (EPO) termelés – vese (máj)
- Csökkent EPO → progresszív anaemia
- EPO kezelés igazolt hatása:
 - Csökken a veseelégtelenség progressziója
 - Javul a bal-kamra funkció, csökken a cardiovascularis szövődmények gyakorisága
 - Javul az életminőség , a terhelhetőség , a rehabilitáció, csökken a kórházi ápolási idő
 - Csökken a mortalitás

ESA alkalmazása renalis anaemiában

- Elsődleges terápiája: ESA
 - Hgb < 100 g/l, célérték: 100-110 g/l
 - Rendezett vasháztartás, egyéb hiány anaemia kizárva/kezelve
 - Különös figyelem, ha az anamnesisben stroke, AMI, malignus betegség, hypertonia
- Hatástalan
 - Valódi vagy funkcionális vashiány
 - ACD társulása
 - Anti-ESA antitest

Dose response of EPO-induced correction of uremic anemia



Slope of the rate of increase in the hematocrit in patients on maintenance dialysis given various doses (15 to 500 units/kg) of erythropoietin (EPO) three times per week. The response is fastest at the highest dose, but a gradual and adequate rise in hematocrit is achieved in most patients with 50 units/kg. Data from Eschbach, JW, Egrie, JC, Downing, MR, et al, *N Engl J Med* 1987; 316:73.

ESA sebészeti alkalmazása

- Preoperatív autotranszfúzió
- Transzfúziós igény csökkentése

2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines.

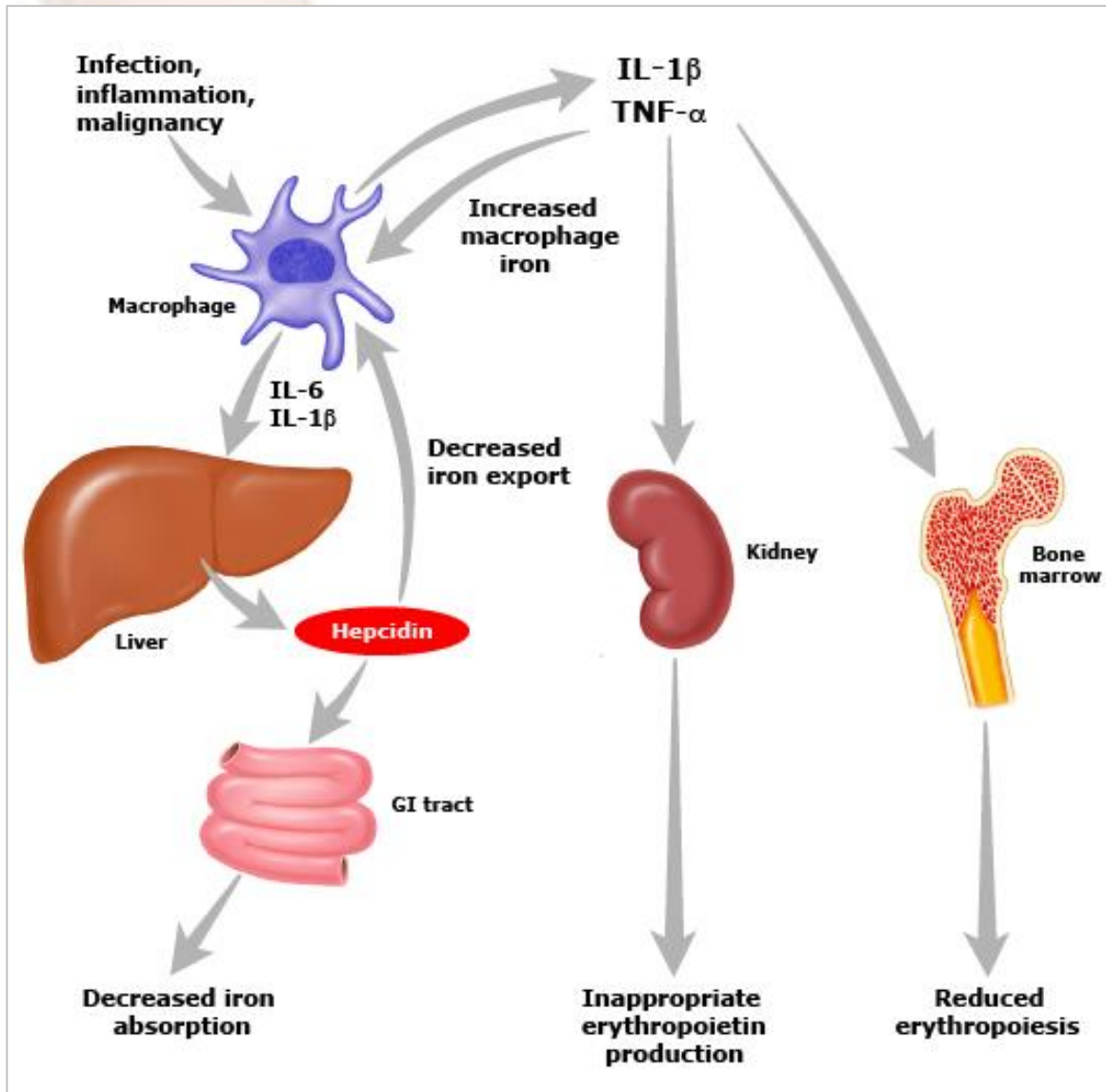
– Műtét előtti ESA + vasterápia

- Szívsebészet
- Preoperatív anaemia
- Jehova tanúi
- Postoperatív anaemia rizikója nagy

Krónikus betegséghez társuló anaemiák (ACD)

- Pathogenesis
 - Vvs termelődés csökkenése a csontvelőben
 - Vvs élettartam enyhe csökkenése
- Hypoproliferatív állapot okai
 - Vas metabolizmus zavara – vas a makrophagban
 - Erythroid precursorok fokozott apoptosisa a csontvelőben ($IL-1\beta$, $TNF\alpha \rightarrow EPO$ receptor $\downarrow$)
 - Relatív EPO hiány ($IL-1$, $TNF\alpha$, $IF\gamma \rightarrow EPO$ termelés $\downarrow$)
 - Vvs élettartam csökkenés – fokozott erythrophagocytosis

ACD mechanism



A proposed mechanism for the anemia of chronic disease (ACD) is shown here. In the presence of infection, inflammation, or malignancy, the macrophage is stimulated to produce interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1 beta (IL-1 β), which induce the production of hepcidin by the liver. Hepcidin, in turn, through its interaction with the iron export protein ferroportin, inhibits iron absorption from the gastrointestinal tract and decreases release of iron from macrophages. Both effects lead to the reduced plasma iron levels (hypoferremia) characteristic of ACD. Inflammatory cytokines such as IL-1 β and TNF- α reduce erythropoietin production and the efficiency of erythropoiesis, which are also components of ACD.

ACD – labor leletek

- Anaemia mértéke
 - általában enyhe 100-110 g/l; < 80 g/l (20%)
- Normocyter normocrom → microcyter hypocrom
- Abs.reticulocyta < 25 G/l
- ↑ cytokin (IL-6), ↑ akut fázis fehérjék
- ↓ Se-vas; ↓ TBIC; N/↑ se-ferritin
N (80%)/↓(20%) transferrin saturatio,
- Magas hepcidin szint
- Csontvelő: makrofág: N /↑ vas, sideroblast ↓

ACD – vashiány

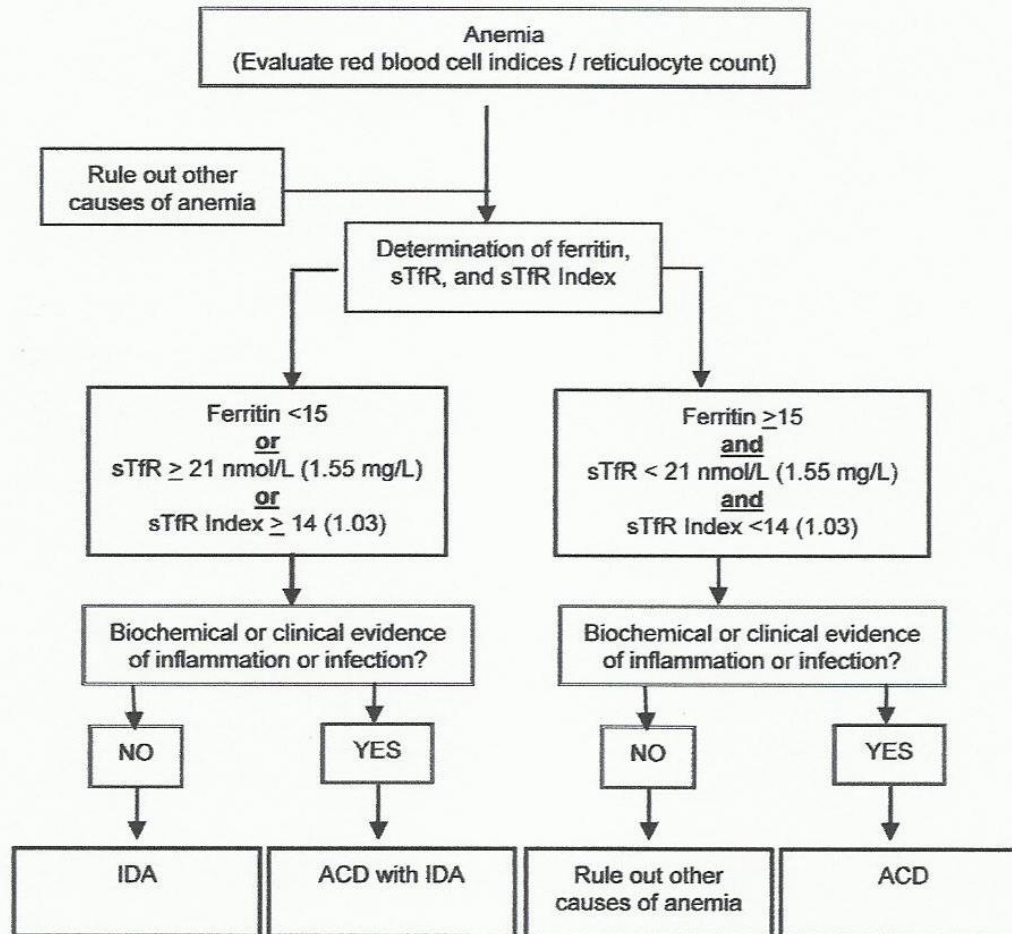
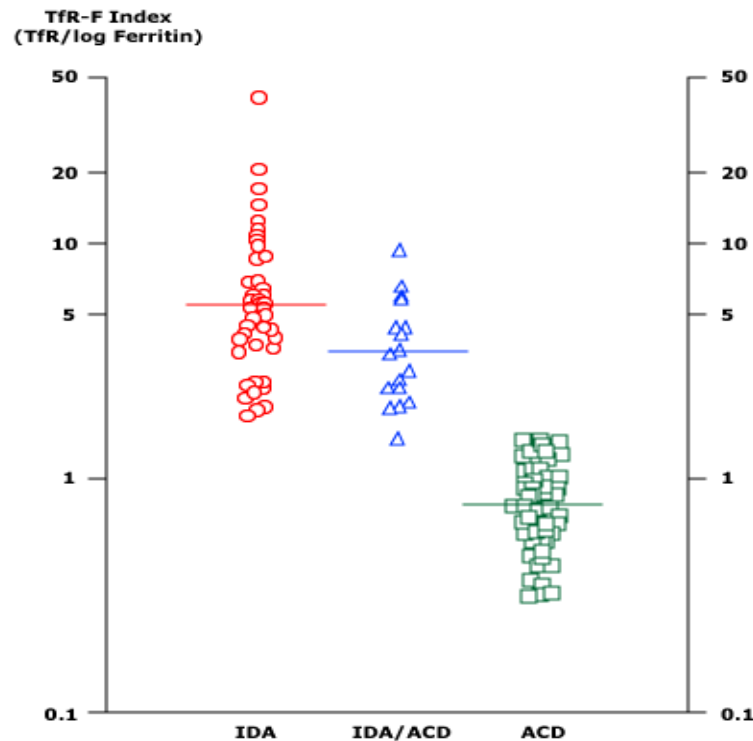


Figure 3. Algorithm for the differential diagnosis of Anemia of Chronic Disease (ACD), Iron Deficiency Anemia (IDA) and Anemia of Chronic Disease with Iron Deficiency Anemia (ACD+IDA).

Transferrin receptor-ferritin index in anemic patients



This figure shows the transferrin receptor-ferritin index (Tfr-F index), the ratio of the serum TfR to the logarithm (base 10) of the serum ferritin in iron deficiency anemia (IDA, red circles), anemia of chronic disease (ACD, green squares) and those with both conditions (IDA/ACD, blue triangles). Median values are indicated by the horizontal bars. A value of ≤ 1.0 suggests ACD, while values ≥ 2 suggest IDA or IDA/ACD.

Reproduced with permission from: Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052. Copyright © 1997 American Society of Hematology.

ACD – újabb terápiás lehetőségek

- Anti-TNF α antitest
 - IL-6 $\downarrow$; anaemia javulása (RA)
- Anti-IL-6 receptor antitest (tocilizumab)
 - Akut fázis fehérjék $\downarrow$; anaemia javulása (Still betegség)
- Anti-hepcidin antitest
 - EPO rezisztencia és anaemia korrekciója (állatkísérlet)
- Erythropoietin
 - EPO szint < 500 mU/ml (100 mU/ml)

ACD – kezelése

- Elsődleges terápia: alapbetegség kezelése + hiányállapotok kizárása/kezelése
- Másodlagos terápia: fentiek ellenére továbbra is tünetekkel járó anaemia
 - ESA (erythropoiesis stimulating agent) (Grade 2B)
erythropoietin/darbapoetin +
kiegészítő vasterápia: transferrin saturáció > 20 %
ferritin > 100 ng/ml
haemoglobin célérték: max 120 g/l
- Harmadlagos terápia: fentiek ellenére továbbra is tünetekkel járó anaemia: transzfúzió

Tumorokhoz társult anaemia

- Szöveti oxygenizáció csökkenése
→ Csökkent kemo, radioterápiás válasz
- Tumoros anaemia
 - Alapbetegség
 - Myeloszuppresszív kemo/radioterápia
 - Kemoterápia okozta vesekárosodás (platina..)
 - Egyéb: vérzés, hiányállapotok, relatív EPO hiány
- Elsőleges kezelés: tumor hatékony kezelése

Nem haematológiai tumorok

- ESA vagy transzfúzió?

- ESA szignifikánsan csökkenti a transzfúziós igényt
- ESA szignifikánsan növeli a thromboemboliás rizikót
- ESA szignifikánsan növeli a hypertóniát, a thrombocytopeniát/vérzést
- Valószínűleg javítja az életminőséget
- **Növeli a mortalitást**
 - Thromboemboliás rizikó növelése
 - Tumor sejteken EPO-R – angiogenesis, tumor sejt élettartam, terápia rezisztencia
 - Non-EPO-R-mediált hatások: endothel és thrombocyta aktiváció → neovasculogenesis

Controlled trials of an erythropoiesis stimulating agent (ESA) in patients treated with radiation therapy or chemotherapy that were included in the Glaspy 2010 meta-analysis^[1] addressing the survival impact of ESAs

Study publication	Study number or alias	Tumor type	Number of patients analyzed*	Odds ratio (95 percent CI) for disease progression*
Radiotherapy only setting				
Henke et al, 2003*	ENHANCE	Head and neck	351	1.56 (1.01 - 2.39)
Overgaard et al, 2007* ^Δ	SE-2002-9001 (DAHANCA-10)	Head and neck	513	1.77 (1.25 - 2.52)
Machtay et al, 2007	RTOG-99-03 PR99-03-046	Head and neck	148	1.05 (0.55 - 2.00)
Identified as unpublished in Glaspy et al, 2010 ^Δ	EPO-GBR-7	Head and neck	300	1.02 (0.65 - 1.62)
Chemotherapy setting				
Osterborg et al, 1996 [◊]	MF4250	Hematological	144	1.20 (0.60 - 2.40)
Littlewood et al, 2001 [◊]	EPO-INT-10	Solid/non-myeloid malignancy	375	0.64 (0.40 - 1.02)
Pronzato et al, 2002 [◊]	EPO-INT-47	Breast	223	1.02 (0.46 - 2.26)
Vansteenkiste et al, 2002	AMG 980297	SCLC and NSCLC	314	0.58 (0.30 - 1.11)
Hedenus et al, 2003*	AMG 20000161	Hematological	344	1.08 (0.66 - 1.76)
Milroy et al, 2003 [◊]	EPO-INT-49	NSCLC	424	0.90 (0.57 - 1.41)
Blohmer et al, 2004 [§]	AGO/NOGGO EPO-GER-8	Cervical	250	0.61 (0.33 - 1.13)
Vadhan-Raj et al, 2004 ^{◊§}	PR00-03-006	Gastric and rectal	60	1.01 (0.35 - 2.94)
Chang et al, 2005 [◊]	EPO-CAN-17	Breast	354	0.82 (0.39 - 1.72)
Grote et al, 2005 [◊]	N93-004	SCLC	224	0.85 (0.50 - 1.44)
Leyland-Jones et al, 2005*	EPO-INT-76 (BEST)	Breast	939	0.84 (0.64 - 1.08)
Osterborg et al, 2005 [◊]	MF4467	Hematological	343	0.74 (0.44 - 1.25)
Witzig et al, 2005 [◊]	PR98-27-008	Mixed	344	1.20 (0.75 - 1.91)
Wilkinson et al, 2006e [◊]	EPO-INT-45	Ovarian	181	7.47 (0.95 - 58.54)
Engert et al, 2007 ^Δ	GHSB HD15EPO	Hodgkin's lymphoma	688	0.86 (0.33 - 2.24)
Moebus et al, 2007 ^Δ	EPO-GER-7	Breast	643	1.05 (0.75 - 1.48)
Aapro et al, 2008	BRAVE	Breast	463	1.07 (0.82 - 1.40)
Pirker et al, 2008	AMG 20010145	SCLC	596	0.87 (0.52 - 1.46)
Strauss et al, 2008 [§]	MARCH	Cervical	74	0.87 (0.32 - 2.33)
Thomas et al, 2008* [§]	GOG-191	Cervical	109	1.02 (0.48 - 2.15)
Untch et al, 2008* ^Δ	PREPARE	Breast	733	1.36 (0.97 - 1.91)

ESA: erythropoiesis-stimulating agent; BEST: Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial; CI: confidence interval; DAHANCA-10: The Danish Head and Neck Cancer-10; ENHANCE: Erythropoietin in Head and Neck Cancer; Epo: erythropoietin; NSCLC: non-small cell lung cancer; PREPARE: The Preoperative Epirubicin Paclitaxel Aranesp; RTOG: The Radiation Therapy Oncology Group; SCLC: small cell lung cancer.

* Data are from the Glaspy et al (2010) study-level meta-analysis of controlled ESA trials in the oncology setting that reported survival data (these data are not from the ESA-product labels). Odds ratios were calculated using a random effects model. References listed refer to those used for the Glaspy et al (2010) meta-analysis.

• ESA oncology studies of concern described in the ESA-product labeling.

Δ As the Glaspy et al (2010) meta-analysis, updated publications have been made available for these studies.

◊ Studies in which disease progression was evaluated only as part of tumour assessment.

§ Patients received chemotherapy and radiotherapy.

Reference: 1. Glaspy J, et al. *Br J Cancer* 2010; 102:301.

Reprinted by permission from: Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: Aapro M, Jellmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer* 2012; 106:1249. <http://www.nature.com/bjc/index.html>. Copyright © 2012.

ESA ajánlások nem hematológiai tumorokban

2008 - EMA, FDA, ASCO/ASH, NCCN

Kuratív terápiát kapó, potenciálisan hosszan túlélő betegek kemoterápia okozta anaemiája **transzfúzióval** kezelendő

2010 – ASCO/ASH

A beteg felvilágosítása, hgb <100 g/l

Kuratív /palliatív kemoterápia

Target hgb nem ismert

Non-responder: max 6-8 hét

2012 - NCCN

Csak palliatív kezelésnél

Hgb < 100 G/l, target hgb nem ismert

Table 1. Indications of ESA therapy according to NCCN, ESMA and ASH/ASCO guidelines. (REMS risk evaluation and mitigation strategy concerning the use of ESAs)

	NCCN	ESMO	ASH/ASCO
Indication			
Chemotherapy with curative intent	ESAs not recommended	ESAs are to be used with caution	ESAs not recommended though the term of curative intent is subject to debate
Palliative chemotherapy	Initiation of ESA therapy under REMS guidelines using the lowest dose necessary to avoid transfusions RBCT remain an option	ESAs may be considered	Initiation of ESA therapy with informed consent as to potential risks. RBCT remain an option
Cancer induced anaemia (untreated patient)	ESAs not recommended RBCT preferred	ESAs not indicated due to an increase in mortality especially if target hemoglobin 12-14g/dl	Not recommended
Initiation			
Hb level at initiation	<10g/dl or reduction of 2g/dl from baseline >10g/dl if symptomatic or high risk patient.	≤10g/dl to increase the Hb level to <2g/dl or to stabilize Hb level to avoid RBCT	<10g/dl In patients with Hb 10-12g/dl, ESAs are to be used according to circumstances and clinical judgement.
Unstable patient	RBCT recommended	Not assessed	RBCT recommended
Iron supplementation			
Type of supplementation	Parenteral iron only	Parenteral iron therapy yields a better increment than oral therapy	Not enough evidence to favour parenteral over oral iron supplementation
Initiation	If functional iron deficiency is present (ferritin<800ng/ml and transferrin saturation<20%)	If signs of functional iron deficiency are present (ferritin<100ng/ml and transferrin saturation<20%)	If signs of functional iron deficiency are present.

ESA alkalmazása nem hematológiai tumorokban

- Kemoterápia nélkül veszélyes, növeli a mortalitást
- Kuratív célú myeloszuppresszív kemoterápia mellett transzfúzió adandó
- A kezelhető hiányállapotokat az ESA terápia megkezdése előtt korrigálni kell
- Kemoterápia mellett, 100 g/L hgb alatt a lehető legkisebb dózisban és a lehető legrövidebb ideig kell adni, hogy a transzfúzió elkerülhető legyen.
- A hgb 120 g/L fölé nem emelhető (cardiovascularis rizikó↑)
- 15-20 % -ban a transzfúzió elkerülhetetlen
- 50-70 % emelkedik a hgb 100 g/L fölé 8-12 hetes kezelés mellett
- Hatástalan
 - Valódi vagy funkcionális vashiány
 - Súlyos csontvelői tumoros infiltráció
 - EPO-t termelő tumorokban (>500 U/l)
 - ACD társulása
 - Anti-ESA antitest

ESA alkalmazása hematológiai tumorokban

- **Lymphoproliferative betegségek** (lymphoma, myeloma multiplex)
 - Kemoterápia okozta anaemiában
 - Transzfúziós igényt és az anaemiát szignifikánsan csökkenti
 - Fokozott thromboemboliás kockázat thalidomid, lenalidomide, doxorubicine, corticosteroid mellett
- **Kis kockázatú MDS (EPO < 500 U/I)**
 - ESA + G-CSF

Dosing guidelines for epoetin and darbepoetin in adults

	Three times weekly dosing	Weekly dosing
Epoetin Alfa		
Starting dose (adults):	150 units/kg subcutaneously (SC) three times weekly	40,000 units SC
Reduce dose by 25 percent if:	Hemoglobin reaches a level needed to avoid transfusion or increases >1 g/dL in any two-week period.	
Withhold dose if:	Hemoglobin exceeds a level needed to avoid red blood cell (RBC) transfusion; restart at 25 percent below the previous dose when the hemoglobin approaches a level where transfusions may be required.	
Increase dose:	To 300 units/kg SC three times weekly, if response is not satisfactory (rise in hemoglobin <1 g/dL after four weeks of therapy and remains below 10 g/dL) to achieve and maintain the lowest hemoglobin level sufficient to avoid the need for RBC transfusion.	To 60,000 units SC weekly, if response is not satisfactory (rise in hemoglobin <1 g/dL after four weeks of therapy and remains below 10 g/dL) to achieve and maintain the lowest hemoglobin level sufficient to avoid the need for RBC transfusion.
Discontinue if:	After completion of chemotherapy course, or if after eight weeks of therapy there is no response as measured by hemoglobin levels or if transfusions are still required.	
	Weekly dosing	Once every three weeks dosing
Darbepoetin Alfa		
Starting dose (adults):	2.25 microgram/kg SC once weekly	500 micrograms SC every three weeks
Reduce dose by 40 percent if:	Hemoglobin exceeds a level needed to avoid transfusion, or increases >1 g/dL in any two-week period.	
Withhold dose if:	The hemoglobin exceeds a level needed to avoid RBC transfusion; restart at 40 percent below the previous dose when the hemoglobin approaches a level where transfusions may be required.	
Increase dose:	To 4.5 microgram/kg, if response is not satisfactory (no reduction in transfusion requirements or rise in hemoglobin by <1 g/dL after six weeks of therapy in the absence of a RBC transfusion) to achieve and maintain the lowest hemoglobin level sufficient to avoid the need for RBC transfusion.	N/A
Discontinue if:	After completion of chemotherapy course, or if after eight weeks of therapy there is no response as measured by hemoglobin levels or if transfusions are still required.	

„Művér” - elvárások

- Azonnali elérhető, elegendő legyen
- Hatékony oxigén szállító kapacitás, volumen pótló hatás
- Fiziológias NO interakció
- Ne legyen mellékhatása
- Infekciót ne közvetítsen
- Hosszú lejárati idő,
- Univerzálisan kompatibilis
- Költséghatékonyság

Hemoglobin bázisú oxigén carrierek (HBOC)

- Előzmények:
 - 1667: Jean-Baptiste Denys, XIV.Lajos orvosa: sikeres transzfúzió juh vérrel egy 15 éves kisfiúnak
 - 1967: Nauyn B kutyaiba infundált hemoglobin oldatot
- Forrás:
 - állat (szarvasmarha)
 - ember
- Előállítás:
 - Strómától való megtisztítás
 - Kémiai módosítás: tetramer konfiguratio megtartása $\alpha\beta$ dimer (mólsúly 34.000) a vesén kiürülne

HBOC – típusai

- Polymerizáció, kettőskötés
 - Felezési idő 12-48 óra
 - Csökkent vesetoxicitás
 - Jobb oxygenizáció – csökkent oxygen affinitás
- Liposomába zárt haemoglobin:
 - Hosszú felezési idő
 - Liofilizálhatóság
- Rekombináns technológia
 - E.coli – humán hemoglobin gén

Perfluorocarbonok (PFC)

- Fluorozott szénhidrogének (PFC)
- Az oxygént és a széndioxidot is oldja, a koncentráció egyenesen arányos a gáz környezeti nyomásával
- A gázzal nem lép kémiai interakcióba
- Nem metabolizálódik
- RES-ben átmenetileg tárolódik, elimináció a tüdőn keresztül
- Felezési idő: plazma:3-5 óra, RES: 3-5 nap

2. generációs PFC készítmények

- Gyártástechnológia módosítása
 - Emulsiós cseppek méretének csökkentése
 - Emulsio stabilitásának növelése foszfolipidek, tojássárgája hozzáadásával
- Magasabb oxigén szállító kapacitás
- Gyorsabb kiválasztás
- Hosszabb tárolási idő
- Sikeres alkalmazás: szívsebészet, orthopedia, traumatológia

HBOC és PFC készítmények

REMÉLT HATÁSOK

- Kis méret - vvs számára nem hozzáférhető helyekre is penetráció
 - Vasoocclusív krízis
 - Tumor terápia – radio/chemosensitivitás növelése

KLINIKAI KORLÁTOK

- Rövid felezési idő – akut anaemia kezelése
- PFC: magas környezeti oxigén igény – kórházi alkalmazás

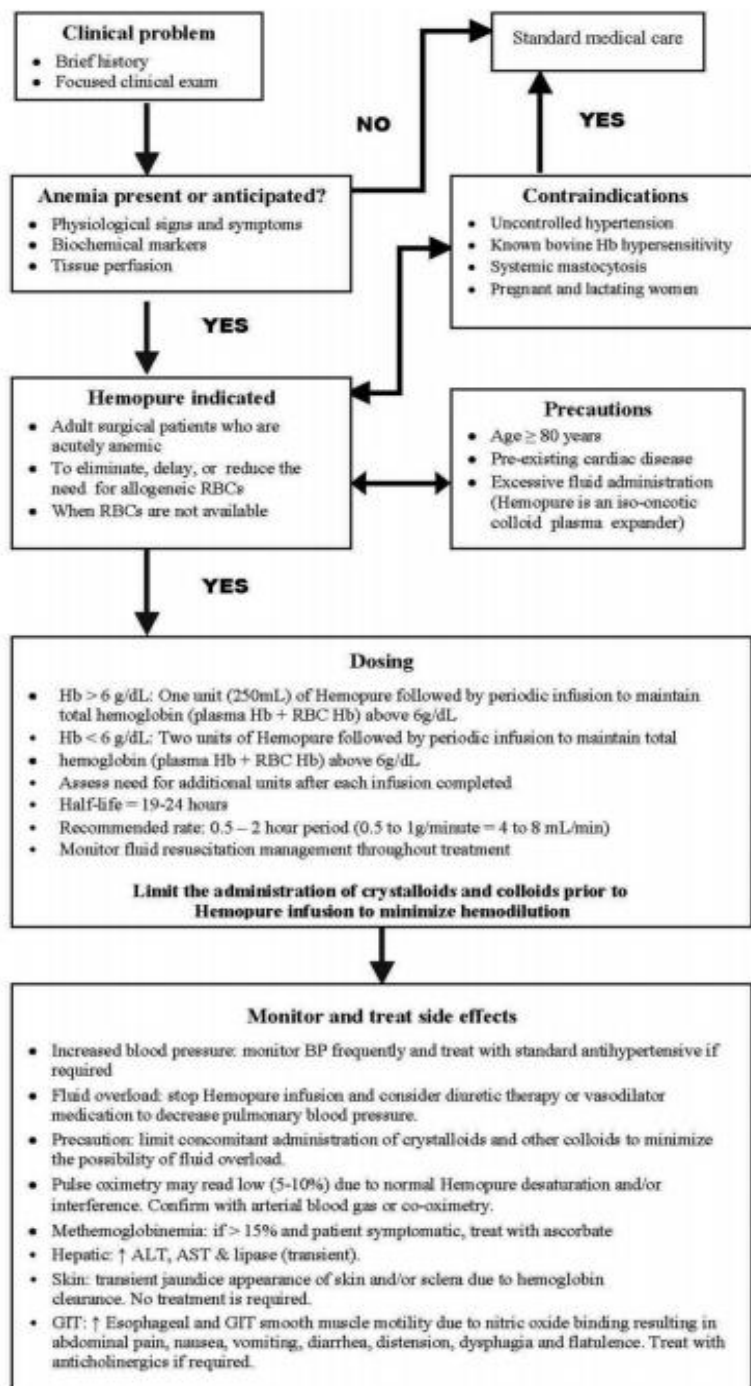
HBOC - mellékhatások

- Vasoconstrictio: NO megkötése, direkt perifériás ideg hatás, endothelin interakció
- Haemostasis: thr adhesio, aggregáció (NO↓)
- Gastrointestinalis mellékhatások: hányinger, hányás, diarrhoea, dysphagia, puffadás (NO↓)
- Immunszuppresszió: állatkísérletes adatok
- Vérkémiái optikai vizsgálatok zavarása
- **Klinikai vizsgálatok**
 - Szignifikánsan növelte az akut myocardialis infarctust és a mortalitást, mely független volt a klinikai indikációtól és a használt HBOC készítménytől *(Natanson C, JAMA, 2008)*
- Jelenlegi helyzet: Hemopure *(Dél-Afrika, TRANSFUSION Vol.56, October 2016)*

HEMOPURE

- Alkalmazása: „bridge” terápia akut, klinikai tüneteket okozó vagy életveszélyes anaemia esetében, ha
 - Vértérszítmenny nem azonnal elérhető
 - Transzfúzió nem adható
- Glutaraldehyde polymerizált bovin Hgb (30-35 g Hgb/250 mL)
- In vivo felezési idő: 19-24 óra
- Dózis: induló: 2 E (500 ml);
- Beadási sebesség: 4-8 ml/min, klinikumtól függően módosítható
- 1 E hatására 6-7 g/L Hgb emelkedés
- Mellékhatások: volumen expander, RR ↑, sárgaság, gastrointestinalis mellékhatások, májenzim ↑, lipáz ↑, methaemoglobinaemia

HEMOPURE ALKALMAZÁSI ALGORITMUS



PRACTICAL INFORMATION

- Room temperature stable for up to 3 years.
- Must be used within 24 hours of removing clear overwrap.
- Intravenous infusion through central or peripheral vein, using standard infusion set
- Do not use blood transfusion filter
- Do not administer any other medication or solution using the same infusion set, or add any other solution to the Hemopure infusion bag

Laboratory interference

- Hemopure's intense red coloration can interfere with lab tests based on colorimetric/optical methodologies, and protein measurements
- Hematocrit **MUST NOT** be calculated from total hemoglobin (combination of RBC hemoglobin and Hemopure)
- No other interference with hematology assays
- Serum/plasma samples from patients receiving Hemopure should be clearly identified, to avoid being discarded for what appears to be hemolysis
- Optical methods are not reliable for coagulation assays
- PT and aPTT will be accurate when using magnetic and light scattering methods
- No interference with urinalysis testing

Results ARE generally accurate for:

- BUN, calcium, ionized calcium, chloride, CK-MB, creatinine, glucose, potassium, and sodium

Results NOT usually accurate for:

- albumin, alkaline phosphatase, ALT, amylase, AST, bilirubin, GGT, LDH, magnesium, phosphorous, uric acid, total protein

Accurate results can be obtained with moderate levels of Hemopure (1g/dL) for:

- cholesterol, CRP, lactate, LDH, lipase, troponin I, troponin T

No interference 4 days after the last infusion of Hemopure

PFC- mellékhatások

- Flu-like syndrome
 - Cytokin hatás
- Thrombocyta sequestratio
 - Hepatosplenomegalia
 - Thrombocytopenia



INVITED REVIEW

2D-S07-03

Culturing red blood cells from stem cells: a solution to present and future challenges of transfusion medicine?

G. F. Rousseau,^{1,2,3} C. Mazurier^{1,2,4} Et L. Douay^{1,2,4,5}

¹UPMC University Paris 6, UMR_S938, Proliferation and Differentiation of Stem Cells, Paris, France

²INSERM, UMR_S938, Proliferation and Differentiation of Stem Cells, Paris, France

³Université Paris Diderot, Paris, France

⁴Etablissement Français du Sang Ile de France, Ivry-sur-Seine, France

⁵AP-HP, Hôpital Saint-Antoine/Armand Trousseau, Service d'Hématologie et Immunologie Biologique, Paris, France

Targeted erythropoietin selectively stimulates red blood cell expansion in vivo

Devin R. Burrill^a, Andyna Vernet^a, James J. Collins^{a,b,c,d}, Pamela A. Silver^{a,e,1}, and Jeffrey C. Way^a

^aWyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University, Boston, MA 02115; ^bSynthetic Biology Center, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139; ^cInstitute for Medical Engineering & Science, Department of Biological Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139; ^dBroad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA 02139; and ^eDepartment of Systems Biology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115

Edited by Ronald A. DePinho, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, and approved March 30, 2016 (received for review December 23, 2015)

A close-up photograph of a flowering magnolia branch. The image shows several large, light pink blossoms with prominent, slightly curved petals. The flowers are in various stages of bloom, with some showing more vibrant pink centers. The branches are dark brown and woody, with some small, unopened buds visible. The background is a clear, bright blue sky, which provides a high-contrast backdrop for the pink flowers. The lighting is bright and direct, suggesting a sunny day.

Köszönöm a figyelmet!