

Eritrositlerin Programlanmış Ölümü: Eriptomoz

Programmed Erythrocyte Death: Eryptosis: Review

Esin İLERİ GÜREL^a

^aFizyoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.10.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 31.01.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Esin İLERİ GÜREL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
eileri@hacettepe.edu.tr

ÖZET Eritrositlerin yaşam süresi ve ölümü diğer hücrelerde olduğu gibi sıkı kontrol altındadır. Olgun eritrositler 120 günlük bir yaşamdan sonra yaşlanmaya bağlı olarak veya çevresel faktörlerin etkisiyle ölmek üzere programlıdır. Bu programlanmış ölüm, eriptoz, yaşlanmış ya da hasar görmüş eritrositlerin hemolize uğramadan dolaşımdan uzaklaştırılmaları için gerekli bir mekanizmadır. Eriptomoz iyon kanallarının aktivasyonunu ve çok sayıda sinyal molekülünü içeren karmaşık bir olaydır. Eriptomozu tetikleyen temel mekanizma, hücre içi serbest kalsiyum miktarındaki artıştır. Yaşlanma, osmolarite değişiklikleri, oksidatif stres, antioksidan savunma bozuklukları veya enerji azalması/yokluğu kalsiyuma geçirgen katyon kanallarının uyarılmasına ve eritrositlere kalsiyum girişinin artmasına yol açar. Hücre içi kalsiyum düzeyinin artması eritrositlerde büzüşme, hücre zarında katabarıklaşma ve skramblaz enziminin uyarılması sonucu hücre zarının dış katmanına fosfatidilserinin taşınması gibi tipik apoptoz belirteçlerinin görülmesine neden olur. Makrofajlar fosfatidilserini tanıyan özel reseptörlere sahiptir ve yüzeyinde fosfatidilserin taşıyan eritrositleri yok ederler. Demir eksikliği anemisi, hemolitik üremik sendrom, sepsis, malarya, Wilson hastalığı, orak hücreli anemi, talasemi, böbrek yetmezliği ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde eriptozun arttığı görülmektedir. Amantadin, amfoterisin-B, azatioprin, retinoik asit, klorpromazin, siklosporin, anandamid, alüminyum ve civanın eriptozu artırıcı etkisi bulunmuştur. Eritropoetin ve nitrik oksit ise eriptozu inhibe eden başlıca endojen mediatörleridir. İyon kanallarının aktivasyonunu ve çok sayıda sinyal molekülünü içeren bu karmaşık mekanizma, hücrelerin çekirdekleri olmadan programlı bir şekilde nasıl ortadan kaldırıldıklarını ortaya koymasından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Eritrositler; eritrosit yaşlanması; apoptoz; kalsiyum; fosfatidilserinler

ABSTRACT The life span and death of erythrocytes are under tight control like the other cells. Mature erythrocytes are programmed to die due to senescence and environmental factors after a life span of 120 days. This programmed death, eryptosis, is an essential mechanism for the clearance of aged or damaged erythrocytes from the circulation without hemolysis. Eryptosis is a complex incident involving ion channels and numerous signal molecules. The main mechanism triggering eryptosis is the increase of intracellular free calcium concentration. Senescence, osmolarity changes, oxidative stress, anti-oxidant defense defects or energy decrease/depletion cause activation of calcium permeable cation channels and an increase of calcium entry into erythrocytes. Increased intracellular calcium level causes typical markers of apoptosis like erythrocyte shrinkage, cell membrane blebbing and phosphatidylserine exposure at the outer layer of the cell membrane as a result of scramblase enzyme activation. Macrophages have specific receptors recognizing phosphatidylserine and they degrade erythrocytes exposing phosphatidylserine at the cell surface. Eryptosis has been observed to increase in iron deficiency anemia, hemolytic uremic syndrome, sepsis, malaria, Wilsons disease, sickle-cell anemia, thalassemia, renal insufficiency, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. It is found that amantadine, amphotericin-B, azathioprine, retinoic acid, chlorpromazine, cyclosporine, anandamide, aluminium and mercury increase eryptosis. Erythropoietin and nitric oxide are the main endogen mediators of eryptosis inhibition. This complex mechanism consisting of ion channel activation and a large number of signaling molecules is important for presenting how the cells are eliminated in a programmed manner without having nucleus.

Key Words: Erythrocytes; erythrocyte aging; apoptosis; calcium; phosphatidylserines

Programlanmış hücre ölümü, yani apoptoz fizyolojik bir olaydır ve çok hücreli canlılarda hücre çoğalması ile ölümü arasındaki dengeyi korur. Apoptoz sayıca artmış, yaşlanmış ya da hasar görmüş hücrelerin ortadan kaldırılması için gereklidir.¹ Çekirdek içeren hücrelerde apoptoz, hücre içi K^+ kaybı, çekirdekte yoğunlaşma, DNA'nın parçalanması, mitokondriyal depolarizasyon, hücre zarında kabarcıklaşma ve fosfatidilserinin asimetrisinde bozulma ile karakterizedir.²⁻⁶ Apoptotik hücreler hücre zarındaki fosfatidilserini algılayan reseptörler aracılığıyla makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilirler.⁷⁻⁹ Böylece apoptoza uğrayan hücreler içerikleri ortama salınmadan yok edilmiş olurlar.

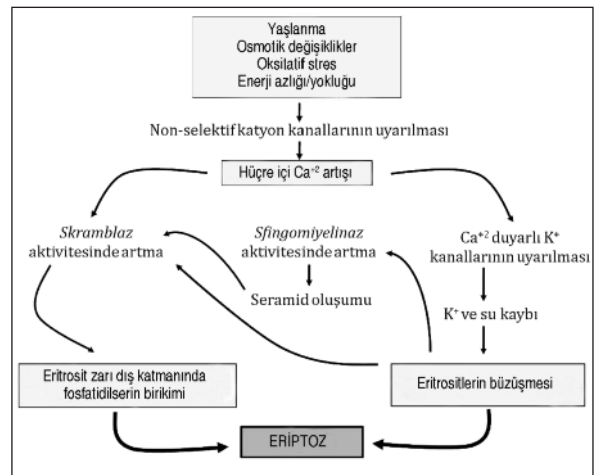
Eritrositlerin yaşam süresi ve ölümü de diğer hücrelerde olduğu gibi sıkı kontrol altındadır. Eritrositler kendi çaplarından daha küçük çapa sahip kapillerlerden geçmek ve bu arada da zar bütünlüklerini korumak zorundadırlar. Bunu başaramayan yaşlanmış ya da hasar görmüş eritrositlerin dolaşımından uzaklaştırılmaları gerekir. Enerji azlığı, sodyum-potasyum ATPaz (Na^+-K^+ ATPaz) defektleri ya da hücre zarında geçirgenlik artışı gibi eritrositlere zarar veren olaylar, eritrositlerin içine Na^+ ve klor (Cl^-) girişine, takiben osmotik olarak su girişine ve eritrositlerde şişmeye yol açar.⁴ Başlangıçta Na^+ girişi hücre içi K^+ kaybı ile dengelenebilir. K^+ kaybına bağlı olarak geçici bir hiperpolarizasyon oluşsa da, hücre içine Na^+ girişinin ve K^+ çıkışının devam etmesi, K^+ denge potansiyelini azaltarak, yavaş yavaş gelişen bir depolarizasyona neden olur.¹⁰ Elektrik gradientindeki bu değişiklikler, hücre içine Cl^- ve ardından da su girişine yol açar. Hücre hacminin artması hücre zarının yırtılmasına ve hemoglobinin açığa çıkmasına yol açar. Açığa çıkan hemoglobin böbrek glomerüllerinden filtre olabilmekte, tübül lümeninde çökerek ve tübülleri tıkararak böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir.¹¹ Bu komplikasyonu önlemek için, yaşlanan eritrositleri hücre içi elemanları açığa çıkmadan ortadan kaldıracak bir mekanizmaya ihtiyaç vardır. Eritrositler çekirdek ve mitokondrileri olmadığından apoptoz için gerekli temel elemanlardan yoksundur. Bu nedenle çekirdekli hücrelerin apoptozundan farklı bir me-

kanizma ile gerçekleşen eritrositlerin programlanmış ölümüne "Eriptoz" adı verilmektedir.

ERİPTOZ SİNYALİNİN OLUŞUMU

Hücre içi serbest Ca^{2+} artışı eriptoz için temel mekanizmadır (Şekil 1). Yaşlanma, ekstrasellüler osmolarite değişiklikleri, oksidatif stres, antioksidan savunma bozuklukları veya enerji azalması/yokluğu eritrositlerde Ca^{2+} a geçirgen katyon kanallarının uyarılmasına ve eritrositlere Ca^{2+} girişinin artmasına yol açar.¹²⁻¹⁴ Hücre içi Ca^{2+} düzeyinin artması eritrositlerde büzüşme, hücre zarında kabarcıklaşma ve skramblaz enziminin uyarılması sonucu hücre zarının dış katmanına fosfatidilserinin taşınması gibi tipik apoptoz belirteçlerinin görülmesine neden olur.⁹ Enerji azlığı/yokluğu sırasında aktive olan protein kinaz C de, zar proteinlerinin fosforilasyonuna yol açarak zarın dış katmanında fosfatidilserinin belirmesine ve eritrositlerde büzüşmeye yol açar.¹⁴

Genç ve sağlıklı eritrositlerin zarında bulunan fosfolipidler zarın iki katmanı arasında asimetrik olarak dağılmıştır. Fosfatidilkolin ve sfingomiyelin hücre zarının dış katmanında, fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin iç katmanında yerleşmiştir. Dinlenme halinde hücre zarının iki katmanı arasında fosfolipid değişimi oldukça yavaştır. Hücre içi Ca^{2+} miktarı arttığında katmanlar arasında fosfolipid değişimi hızla artar. Bu durum hücre zarında anahtar rol oynayan enzimlerin yeniden düzenlenmesine

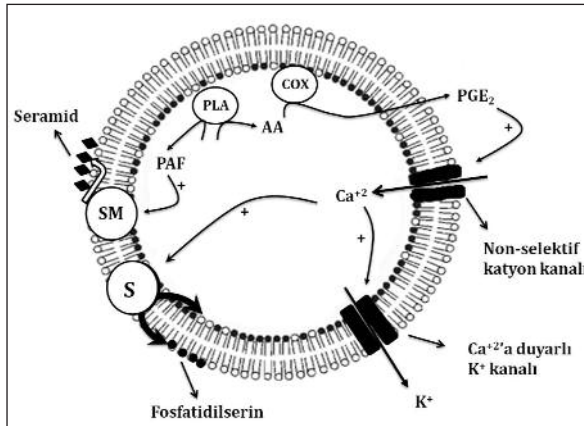


ŞEKİL 1: Eriptoz sinyalinin oluşumu.

yol açar. Uyarılan skramblaz enzimi fosfatidilserini eritrosit hücre zarının dış katmanına taşır. Böylece fosfatidilserin asimetrisi bozulur ve fosfatidilserin zarın dış katmanında belirmeye başlar. Makrofajlar fosfatidilserini tanıyan özel reseptörlere sahiptirler ve yüzeyinde fosfatidilserin taşıyan eritrositleri tanıyarak yok ederler.⁸ Böylece hücre içi Ca^{+2} artışı ile yaşlı veya hasar görmüş eritrositler hemolizden korunur ve makrofajlarca yok edilmesi sağlanarak dolaşımdan temizlenir.

Kalsiyum eritrositlere non-selektif katyon kanalı aracılığıyla girer.¹⁵ Osmotik değişiklikler, oksidatif stres ve PGE_2 oluşumu eritrosit zarında non-selektif katyon kanallarının açılmasına neden olur.^{12,13} Hücre içi Ca^{+2} artışı aynı zamanda Ca^{+2} a duyarlı K^+ kanallarını (Gardos Kanalı) da aktive eder.¹⁶ Bu kanalların aktivasyonu hücreden K^+ ve su kaybına, dolayısıyla da hücrelerin büzülmesine neden olur (Şekil 2). Hücre dışı K^+ artırıldığında veya bu kanallar karibdotoksin, klotrimazol gibi ilaçlarla bloke edildiğinde eritrositlerdeki büzüşmenin azaldığı bilinmektedir.¹⁷ Hücrelerin büzüşmesi skramblaz enziminin daha da uyarılmasına neden olur.¹⁸

Hücre büzüşmesi sfingomiyelinaz enzimini de aktive eder. Sfingomiyelinaz hücre zarının dış katmanında bulunan sfingomiyelini parçalar ve seramid oluşumuna yol açar (Şekil 2). Seramid oluşumu da skramblazın Ca^{+2} a olan duyarlılığını artırarak



ŞEKİL 2: Eritroza yer alan mekanizmalar.

AA: Araşidonik asit, Ca^{+2} : Kalsiyum; COX: Siklooksijenaz; K^+ : Potasyum; PAF: Platelet aktive edici faktör; PGE_2 : Prostaglandin E_2 ; PLA: Fosfolipaz A_2 ; S: Skramblaz; SM: Sfingomiyelinaz.

zarda fosfatidilserinin birikmesine neden olur.¹⁹ Bir fosfolipid mediatörü olan platelet aktive edici faktör (PAF) de sfingomiyelinazı aktive ederek sfingomiyelin yıkımına ve büzülen eritrositlerde seramid oluşumuna yol açar.²⁰ Seramid lipid kökenli bir ikinci mesajcıdır. Pek çok hücre türünde apoptoz sinyal yollarında rol alır. Skramblazı sitozolik Ca^{+2} a karşı duyarlı kılar; hücreye Ca^{+2} girmese bile fosfatidilserin artışı meydana gelir (Şekil 1). Bu mekanizma sfingomiyelinazı aktive eder. PAF ayrıca Ca^{+2} a duyarlı K^+ kanallarını kalsiyumun etkisine hassas kılarak hücre büzüşmesini de tetikler.^{21,22}

Hücre içi Ca^{+2} artışı aynı zamanda kalpainler adı verilen bir grup kalsiyum bağımlı non-lizozomal sistein proteazın aktivasyonuna yol açar. Normal koşullar altında kalpainler sitozolde inaktif olarak bulunurlar.²³ Sinyal iletimi, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, pıhtılaşma gibi fizyolojik olaylarda görev alırlar.²⁴ Ayrıca apoptotik hücre ölümü ile nekrozda da rolleri vardır. Hücre içi Ca^{+2} artışı kalpainleri aktive eder.²⁵ Sitosolik Ca^{+2} artışını takiben sitozolden hücre zarına hareket ederler ve eritrositlerin bütünlüğünün ve diskoid şekillerinin korunmasında önemli bir role sahip olan iskelet proteini spektrin parçalanmasını başlatırlar.^{25,26} Sonuçta hücre zarında kabarcıklanma ortaya çıkar.

Osmotik şok sırasında eritrosit zarından salınan prostaglandin E_2 (PGE_2) eriptoz sinyalini başlatabilen endojen bir mediatördür. PGE_2 katyon kanallarını aktive ederek hücre içi Ca^{+2} un artmasına yol açar (Şekil 2). PGE_2 aynı zamanda Ca^{+2} duyarlı K^+ kanallarını da aktive eder. PGE_2 'nin açığa çıkması ile kalpainlerin de uyarıldığı bilinmektedir.²⁷

Eritrosit zarının dış katmanında beliren fosfatidilserin, makrofajların fagositozunu başlatan ana sinyal olmasına rağmen, yaşlanan eritrositlerde hücre zarında meydana gelen başka değişiklikler de olaya katkıda bulunur. Eritrosit zarındaki ana proteinlerden birisi olan band 3'te meydana gelen değişiklikler, otoantikörlerin eritrosit zarına bağlanmasına yol açar.²⁸ Eritrositlerin yaşlanması ile beraber hücre zarında band 3 proteininin kümelen-

diği ve kompleman C3 parçaları ile anti-band 3 immünoglobulinin biriktiği görülmektedir.²⁹ Eritrosit yüzeyindeki siyalik asit düzeyi de yaşlanan eritrositlerde belirgin olarak düşer.^{29,30} Yaşlanan eritrositlerde diskoid şeklin kaybolduğu ve eritrositlerin küre şeklini aldıkları da gözlenir.³¹ Sonuç olarak yaşlanan eritrositlerde hücre büzüşmesi, hücre zarında mikrovezikülasyon, diskoitten sferosite şekil değişikliği, iskelet değişiklikleri, spektrin yıkımı, fosfatidilserin asimetrisinde bozulma meydana gelir. Eritrosit zarında meydana gelen tüm bu morfolojik değişiklikler makrofajları harekete geçiren “Beni yok et” sinyalinin oluşturur.

ERİPTOZUN ARTTIĞI DURUMLAR

Artmış eriptoz pek çok klinik durumda karşımıza çıkabilmektedir. Demir eksikliği anemisi, hemolitik üremik sendrom, sepsis, malarya, Wilson hastalığı, orak hücreli anemi, talasemi, böbrek yetmezliği ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde eriptoz artmaktadır.³²⁻⁴⁰ Hiperterminin de eriptozu artırarak anemiye neden olduğu gösterilmiştir.⁴¹

Eriptomun arttığı durumlarda hücre dışı zarında fosfatidilserin beliren eritrositlerin prokoagulan özellik kazanarak damar duvarına ve/veya trombositlere yapıştıkları, dolayısıyla da mikro dolaşımı bozabildikleri görülmüştür.⁴²⁻⁴⁵ Yüzeyinde fosfatidilserin beliren eritrositler, protrombinazın aktif hale geçerek trombine dönüşebileceği uygun bir ortam sağlarlar. Yüzeyinde fosfatidilserin bulunan eritrositler aynı zamanda endotel hücrelerine yapışma eğilimi göstererek vazooklüzyona neden olurlar. Bu bulgular eritrositlerin normal ya da artmış hemostazda rol oynadıklarını göstermektedir. Hatta bir çalışmada, artmış eriptozun metabolik

sendromun yarattığı vasküler hasara katkıda bulunuyor olabileceğine dair bulgular ortaya konmuştur.⁴⁶

Eritrositlerin bu planlı ölümünü artıran çeşitli ajanlar da mevcuttur. Amantadin, amfoterisin-B, azatioprin, retinoik asit, klorpromazin, siklosporin, metilglioksal, anandamid, alüminyum ve civanın eriptozu artırdığı gösterilmiştir.⁴⁷⁻⁵⁴

ERİPTOZUN AZALDIĞI DURUMLAR

Eritropoetin eriptozu inhibe ettiği gösterilmiştir.³⁹ Eritropoetin eritropoezin en potent stimülatörüdür. Eritroid progenitör hücrelerin apoptozunu inhibe eder. Aynı zamanda dolaşımdaki hücrelerin yaşam süresini de uzatır.^{55,56} Eritropoetin reseptörlerinin aktivasyonu osmotik şoku takiben oluşan eriptozu azaltmaktadır. “Patch clamp” çalışmaları hücre hacmine duyarlı katyon kanallarının eritropoetin tarafından inhibe edildiğini göstermektedir.³⁹ Bunun yanı sıra katekolaminlerin, nitrik oksit, amiloridin, flufenamik asitin ve adenosinin de eriptozu inhibe ettiği bulunmuştur.⁵⁷⁻⁶⁰

SONUÇ

Çekirdekli hücrelerin apoptozuna benzer şekilde eriptoz, eritrositlerin programlı ölümünden sorumludur. Eriptomun tetikleyen başlıca fizyolojik olay yaşanmadır. Osmolarite değişiklikleri, oksidatif stres veya enerji yokluğu gibi patolojik olaylarda ve pek çok hastalıkta eriptozun arttığı bilinmektedir. İyon kanallarının aktivasyonunu ve çok sayıda sinyal molekülünü içeren bu karmaşık mekanizma, hücrelerin çekirdekleri olmadan programlı bir şekilde nasıl ortadan kaldırıldıklarını ortaya koyması bakımından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ozsin KK, Rahman A, Ozercan IH, Burma O, Uysal A. [The role of apoptosis in lower extremity primary varicose veins]. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2008;20(3):184-91.
2. Bortner CD, Cidlowski JA. Apoptotic volume decrease and the incredible shrinking cell. *Cell Death Differ* 2002;9(12):1307-10.
3. Esrefoglu, M. [Cell injury and death: oxidative stress and antioxidant defense system: review]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(6):1660-76.
4. Lang F, Busch GL, Ritter M, Volkl H, Waldegger S, Gulbins E, et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 1998;78(1):247-306.
5. Maeno E, Ishizaki Y, Kanaseki T, Hazama A, Okada Y. Normotonic cell shrinkage because of disordered volume regulation is an early prerequisite to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(17):9487-92.
6. Okada Y, Maeno E, Shimizu T, Dezaki K, Wang J, Morishima S. Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD). *J Physiol* 2001;532(Pt 1):3-16.
7. Yazici P, Alizadehshargh S, Guner-Akdogan G. [Apoptosis: regulatory molecules, its relationship with diseases and apoptosis detection methods: review]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(6):1677-86.
8. Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RA, Henson PM. A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature* 2000;405(6782):85-90.
9. Föller M, Huber SM, Lang F. Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB Life* 2008;60(10):661-8.
10. Franco R, Bortner CD, Cidlowski JA. Potential roles of electrogenic ion transport and plasma membrane depolarization in apoptosis. *J Membr Biol* 2006;209(1):43-58.
11. Buehler PW, D'Agnillo F. Toxicological consequences of extracellular hemoglobin: biochemical and physiological perspectives. *Antioxid Redox Signal* 2010;12(2):275-91.
12. Lang KS, Duranton C, Poehlmann H, Myssina S, Bauer C, Lang F, et al. Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes. *Cell Death Differ* 2003;10(2):249-56.
13. Duranton C, Huber SM, Lang F. Oxidation induces a Cl(-)-dependent cation conductance in human red blood cells. *J Physiol* 2002;539(Pt 3):847-55.
14. Klarl BA, Lang PA, Kempe DS, Niemoeller OM, Akel A, Sobiesiak M, et al. Protein kinase C mediates erythrocyte "programmed cell death" following glucose depletion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290(1):C244-53.
15. Kaestner L, Bernhardt I. Ion channels in the human red blood cell membrane: their further investigation and physiological relevance. *Bioelectrochemistry* 2002;55(1-2):71-4.
16. Bookchin RM, Ortiz OE, Lew VL. Activation of calcium-dependent potassium channels in deoxygenated sickled red cells. *Prog Clin Biol Res* 1987;240:193-200.
17. Lang PA, Kaiser S, Myssina S, Wieder T, Lang F, Huber SM. Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in human erythrocyte apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285(6):C1553-60.
18. Lang PA, Warskulat U, Heller-Stilb B, Huang DY, Grenz A, Myssina S, et al. Blunted apoptosis of erythrocytes from taurine transporter deficient mice. *Cell Physiol Biochem* 2003;13(6):337-46.
19. Lang KS, Myssina S, Brand V, Sandu C, Lang PA, Berchtold S, et al. Involvement of ceramide in hyperosmotic shock-induced death of erythrocytes. *Cell Death Differ* 2004;11(2):231-43.
20. Lang PA, Kempe DS, Tanneur V, Eisele K, Klarl BA, Myssina S, et al. Stimulation of erythrocyte ceramide formation by platelet-activating factor. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 6):1233-43.
21. Garay R, Braquet P. Involvement of K⁺ movements in the membrane signal induced by PAF-acether. *Biochem Pharmacol* 1986;35(16):2811-5.
22. Rivera A, Jarolim P, Brugnara C. Modulation of Gardos channel activity by cytokines in sickle erythrocytes. *Blood* 2002;99(1):357-603.
23. Carafoli E, Molinari M. Calpain: a protease in search of a function? *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247(2):193-203.
24. Saez ME, Ramirez-Lorca R, Moron FJ, Ruiz A. The therapeutic potential of the calpain family: new aspects. *Drug Discov Today* 2006;11(19-20):917-23.
25. Vosler PS, Brennan CS, Chen J. Calpain-mediated signaling mechanisms in neuronal injury and neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 2008;38(1):78-100.
26. Haest CW, Plasa G, Kamp D, Deuticke B. Spectrin as a stabilizer of the phospholipid asymmetry in the human erythrocyte membrane. *Biochim Biophys Acta* 1978;509(1):21-32.
27. Lang PA, Kempe DS, Myssina S, Tanneur V, Birka C, Laufer S, et al. PGE(2) in the regulation of programmed erythrocyte death. *Cell Death Differ* 2005;12(5):415-28.
28. Bosman GJ, Willekens FL, Werre JM. Erythrocyte aging: a more than superficial resemblance to apoptosis? *Cell Physiol Biochem* 2005;16(1-3):1-8.
29. Lutz HU. Innate immune and non-immune mediators of erythrocyte clearance. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2004;50(2):107-16.
30. Durocher JR, Payne RC, Conrad ME. Role of sialic acid in erythrocyte survival. *Blood* 1975;45(1):11-20.
31. Waugh RE, Naria M, Jackson CW, Mueller TJ, Suzuki T, Dale GL. Rheologic properties of senescent erythrocytes: loss of surface area and volume with red blood cell age. *Blood* 1992;79(5):1351-8.
32. Kempe DS, Lang PA, Duranton C, Akel A, Lang KS, Huber SM, et al. Enhanced programmed cell death of iron-deficient erythrocytes. *FASEB J* 2006;20(2):368-70.
33. Lang PA, Beringer O, Nicolay JP, Amon O, Kempe DS, Hermle T, et al. Suicidal death of erythrocytes in recurrent hemolytic uremic syndrome. *J Mol Med* 2006;84(5):378-88.
34. Kempe DS, Akel A, Lang PA, Hermle T, Biswas R, Muresanu J, et al. Suicidal erythrocyte death in sepsis. *J Mol Med* 2007;85(3):273-81.
35. Brand V, Koka S, Lang C, Jendrossek V, Huber SM, Gulbins E, et al. Influence of amitriptyline on eryptosis, parasitemia and survival of Plasmodium berghei-infected mice. *Cell Physiol Biochem* 2008;22(5-6):405-12.
36. Lang PA, Schenck M, Nicolay JP, Becker JU, Kempe DS, Lupescu A, et al. Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nat Med* 2007;13(2):164-70.
37. Chadebecq P, Habibi A, Nzouakou R, Bachir D, Meunier-Costes N, Bonin P, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease patients: evidence of an emerging syndrome with suicidal red blood cell death. *Transfusion* 2009;49(9):1785-92.
38. Kean LS, Brown LE, Nichols JW, Mohandas N, Archer DR, Hsu LL. Comparison of mechanisms of anemia in mice with sickle cell disease and beta-thalassemia: peripheral destruction, ineffective erythropoiesis, and phospholipid scramblase-mediated phosphatidylserine exposure. *Exp Hematol* 2002;30(5):394-402.
39. Myssina S, Huber SM, Birka C, Lang PA, Lang KS, Friedrich B, et al. Inhibition of erythrocyte cation channels by erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2750-7.
40. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, Turrini F, Mannu F, Ulliers D, et al. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by Plasmodium falciparum may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1998;92(7):2527-34.

41. Föller M, Braun M, Qadri SM, Lang E, Mahmud H, Lang F. Temperature sensitivity of suicidal erythrocyte death. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(6):534-40.
42. Closse C, Dachary-Prigent J, Boisseau MR. Phosphatidylserine-related adhesion of human erythrocytes to vascular endothelium. *Br J Haematol* 1999;107(2):300-2.
43. Gallagher PG, Chang SH, Rettig MP, Neely JE, Hillery CA, Smith BD, et al. Altered erythrocyte endothelial adherence and membrane phospholipid asymmetry in hereditary hydrocytosis. *Blood* 2003;101(11):4625-7.
44. Chung SM, Bae ON, Lim KM, Noh JY, Lee MY, Jung YS, et al. Lysophosphatidic acid induces thrombogenic activity through phosphatidylserine exposure and procoagulant microvesicle generation in human erythrocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(2):414-21.
45. Zwaal RF, Comfurius P, Bevers EM. Surface exposure of phosphatidylserine in pathological cells. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(9):971-88.
46. Zappulla D. Environmental stress, erythrocyte dysfunctions, inflammation, and the metabolic syndrome: adaptations to CO2 increases? *J Cardiometa Syndr* 2008;3(1):30-4.
47. Föller M, Geiger C, Mahmud H, Nicolay J, Lang F. Stimulation of suicidal erythrocyte death by amantadine. *Eur J Pharmacol* 2008; 581(1-2):13-8.
48. Mahmud H, Mauro D, Qadri SM, Föller M, Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by amphotericin B. *Cell Physiol Biochem* 2009;24(3-4):263-70.
49. Geiger C, Föller M, Herrlinger KR, Lang F. Azathioprine-induced suicidal erythrocyte death. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(8):1027-32.
50. Niemoeller OM, Foller M, Lang C, Huber SM, Lang F. Retinoic acid induced suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem* 2008; 21(1-3):193-202.
51. Nicolay JP, Schneider J, Niemoeller OM, Artunc F, Portero-Otin M, Haik G, Jr., et al. Stimulation of suicidal erythrocyte death by methylglyoxal. *Cell Physiol Biochem* 2006; 18(4-5):223-32.
52. Bentzen PJ, Lang F. Effect of anandamide on erythrocyte survival. *Cell Physiol Biochem* 2007;20(6):1033-42.
53. Niemoeller OM, Kiedaisch V, Dreischer P, Wieder T, Lang F. Stimulation of eryptosis by aluminium ions. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 217(2):168-75.
54. Eisele K, Lang PA, Kempe DS, Klarl BA, Niemoller O, Wieder T, et al. Stimulation of erythrocyte phosphatidylserine exposure by mercury ions. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 210(1-2):116-22.
55. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992; 72(2):449-89.
56. Polenakovic M, Sikole A. Is erythropoietin a survival factor for red blood cells? *J Am Soc Nephrol* 1996;7(8):1178-82.
57. Lang PA, Kempe DS, Akel A, Klarl BA, Eisele K, Podolski M, et al. Inhibition of erythrocyte "apoptosis" by catecholamines. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005;372(3): 228-35.
58. Nicolay JP, Liebig G, Niemoeller OM, Koka S, Ghashghaeinia M, Wieder T, et al. Inhibition of suicidal erythrocyte death by nitric oxide. *Pflügers Arch* 2008;456(2):293-305.
59. Kasinathan RS, Foller M, Koka S, Huber SM, Lang F. Inhibition of eryptosis and intraerythrocytic growth of *Plasmodium falciparum* by flufenamic acid. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 374(4): 255-64.
60. Niemoeller OM, Bentzen PJ, Lang E, Lang F. Adenosine protects against suicidal erythrocyte death. *Pflügers Arch* 2007;454(3):427-39.