



TLEMCEN

Numéro d'ordre : _____

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE DE TLEMCEN – ABOU-BEKR BELKAÏD
FACULTE SNV-STU - DEPARTMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUE ET IMMUNOLOGIE -
BIOMOLIM-

MEMOIRE

Présenté pour obtention du grade

Master en Sciences Biologiques

Spécialité Immunologie

Par :

Meryem Abderrahmane

Soutenu le 14 juin 2026

Thème :

**Stress thermique et METoSis : double réponse des monocytes aux érythrocytes
présentant un potentiel inducteur d'hypoxie**

Sous la direction du Professeur Mourad ARIBI

Jury

Dr. Chahrazède EL MEZOUAR	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Présidente
Pr. Mourad ARIBI	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Hadjidj Zineb	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice



TLEMCEEN

Numéro d'ordre : _____

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE DE TLEMCEEN – ABOU-BEKR BELKAÏD
FACULTE SNV-STU - DEPARTMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUE ET IMMUNOLOGIE -
BIOMOLIM-

MEMOIRE

Présenté pour obtention du grade

Master en Sciences Biologiques

Spécialité Immunologie

Par :

Meryem Abderrahmane

Soutenu le 14 juin 2026

Thème :

**Stress thermique et METoSis : double réponse des monocytes aux érythrocytes
présentant un potentiel inducteur d'hypoxie**

Sous la direction du Professeur Mourad ARIBI

Jury

Dr. Chahrazède EL MEZOUAR	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Présidente
Pr. Mourad ARIBI	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
Dr. Hadjidj Zineb	MCB	Université de Tlemcen, Algérie	Examinatrice

Abstract

Introduction: In addition to their traditional role in oxygen transport, red blood cells play an active part in maintaining immune balance, particularly through their interaction with immune cells such as monocytes. These monocytes are the key players in innate immune responses. They perform several immune functions that are closely linked to environmental conditions. These functions include protecting the integrity of the plasma membrane in the event of heat stress and stimulating defence mechanisms in the event of infection. This work fits within this context and aims to understand how these monocytes behave in the presence of red blood cells with a haemoglobin deficiency, focusing on these two aspects.

Material and methods: PBMCs, isolated by Ficoll density gradient centrifugation from volunteers with haemoglobin deficiency, were used to obtain monocytes enriched by selective adhesion to plastic. These monocytes were then treated with their autologous erythrocytes (20:1). To assess the membrane integrity of the GRs, they were subjected to heat stress (54 °C, 30 min) with the lysate obtained from the culture, and the released Hb was then measured by spectrophotometry. For the visualisation of Traps by microscopy, the treated monocytes were fixed and stained using the May-Grünwald-Giemsa method, and the images were analysed using ImageJ.

Results: The results show that treating monocytes with haemoglobin-deficient red blood cells significantly restores monocyte function, thereby protecting membrane integrity under thermal stress. This restoration also applies to the induction of TRAPs, where a significant reduction in released TRAPs is observed, suggesting that the inflammatory state of monocytes is restored to homeostasis

Conclusion: Hemoglobin-deficient red blood cells modulate the response of monocytes to heat stress and hypoxia by promoting METosis and partially enhancing their protective activity against hemolysis, with regulation dependent on the inflammatory context.

Key words: Hemoglobin deficiency, Monocytes, Erythrocytes, METosis, Heat stress, Heat-induced hemolysis.

Résumé

Introduction : Outre leur rôle classique de transporteurs d'oxygène, les érythrocytes participent activement à l'homéostasie immunitaire, notamment en interagissant avec les cellules immunitaires, telles que les monocytes. Ces derniers sont les principaux acteurs des réponses immunitaires innées. Ils possèdent plusieurs fonctions immunitaires qui dépendent étroitement des conditions environnementales. Parmi celles-ci, on compte la protection de l'intégrité de la membrane plasmique en cas de stress thermique et l'induction de trappes en cas d'infection. Ce travail s'inscrit dans ce contexte et vise à comprendre comment ces monocytes se comportent en présence de globules rouges déficients en hémoglobine, en se concentrant sur ces deux axes d'action.

Matériel et méthodes : Les PBMC, isolés par gradient de ficoll chez des volontaires présentant un déficit en hémoglobine, ont permis d'obtenir des monocytes enrichis par adhésion sélective sur plastique. Ces monocytes ont ensuite été traités avec leurs érythrocytes autologues (20 :1). Pour évaluer l'intégrité membranaire des GR, ceux-ci ont été soumis à un stress thermique (54 °C, 30 min) avec le lysat obtenu à partir de la culture, puis l'Hb libérée a été mesurée par spectrophotométrie. Pour la visualisation des Traps par microscopie les monocytes traités ont été fixés et colorés par la méthode de May-Grünwald-Giemsa, puis les images ont été analysées par ImageJ.

Résultats : Les résultats montrent que le traitement des monocytes par des globules rouges déficients en hémoglobine rétablit significativement la fonction monocyttaire afin de protéger l'intégrité membranaire sous stress thermique. Cette restauration concerne également l'induction des traps, où l'on observe une diminution significative des traps relâchés, suggérant ainsi la restauration de l'état inflammatoire des monocytes vers l'homéostasie.

Conclusion : Les érythrocytes carencés en hémoglobine modulent la réponse des monocytes face au stress thermique et à l'hypoxie, en favorisant la METose et en renforçant partiellement leur activité protectrice contre l'hémolyse, de manière dépendante du contexte inflammatoire.

Mots-clés : Carence en hémoglobine, Monocytes, Érythrocytes, METose, Le stress thermique, Hémolyse induite par la chaleur.

ملخص :

إلى جانب دورها التقليدي في نقل الأكسجين، تشارك كريات الدم الحمراء بنشاط في التوازن المناعي، لا سيما من خلال التفاعل مع الخلايا المناعية، مثل الخلايا الأحادية. وتعد هذه الخلايا الأحادية العناصر الفاعلة الرئيسية في الاستجابات المناعية الفطرية. ولها عدة وظائف مناعية ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالظروف البيئية. ومن بين هذه الوظائف حماية سلامة الغشاء البلازمي في حالة الإجهاد الحراري وتحفيز آليات الدفاع في حالة الإصابة بالعدوى. ويندرج هذا العمل في هذا السياق ويهدف إلى فهم كيفية تصرف هذه الخلايا الأحادية في وجود كريات الدم الحمراء التي تعاني من نقص الهيموجلوبين، مع التركيز على هذين المحورين.

مقدمة:

الخلايا الحمراء والوحيدة، التي طالما اعتُبرت ثانوية، تظهر اليوم كلاعبين رئيسيين في جهاز المناعة. فالخلايا الحمراء، عبر مستقبل CR1 ، لم تعد تكتفي بنقل الأكسجين فحسب: بل إنها تكتشف وتنقل الإشارات المناعية وتساهم في توازن الجهاز المناعي. ويمكن للخلايا الأحادية، وهي خلايا من جهاز المناعة الفطرية، أن تشكل هيكل خارج الخلية من الحمض النووي محملة ببروتينات مضادة للميكروبات (METose) ، مما يضيف سلاحاً إضافياً إلى ترسانتها. في حالات الحمى ونقص الأكسجة (نقص الهيموجلوبين/الأكسجين)، تنشط مجموعة من إشارات الإجهاد: تحفز بروتينات الحرارة (HSP) مستقبلات TLR4 ، ويوجه HIF-1 α عملية التمثيل الغذائي نحو التمثيل اللاهوائي، وتطلق كريات الدم الحمراء التي تتحلل إشارات DAMPs. هذا الإجهاد المزدوج الحراري والنقص الأكسجي يضخم تنشيط الخلايا الأحادية وقد يزيد من METose. تهدف الدراسة التي تقدمها إلى استكشاف هذا التقارب الذي لم يتم دراسته بعد بشكل كافٍ.

المواد والطرق: النتائج:

تُعد كريات الدم الحمراء والوحيدات من العناصر الرئيسية في الاستجابة المناعية الفطرية. إلى جانب دورها التقليدي في نقل الأكسجين، تشارك كريات الدم الحمراء بنشاط في التوازن المناعي عبر مستقبلات CR1 ، بينما تضمن الخلايا الأحادية عملية البلعمة وإنتاج السيتوكينات، ومؤخراً، إطلاق مصائد خارج الخلية مضادة للميكروبات عن طريق عملية METose. في سياق الإجهاد الحراري والنقص الأكسجي، تتأثر وظائف هاتين المجموعتين الخلويتين بشكل عميق بمسارات جزيئية مثل HSP و HIF-1 α . تستكشف هذه الأطروحة تقاطع هذه الضغوط على محور كريات الدم الحمراء-الخلايا الأحادية وتأثيرها على عملية METose ، وهي آلية لم تُدرس بعد بشكل كافٍ في هذا السياق.

النتائج :

يؤثر الهيموجلوبين بشكل مختلف على استجابة الخلايا الأحادية عن طريق زيادة عملية التمثيل الغذائي (MET) في غياب LPS، ولكنه يمارس تأثيراً وقائياً على سلامة الغشاء الخلوي يتضاءل في وجود LPS ، مما يشير إلى تفاعل يعتمد على السياق الالتهابي والإجهاد الخلوي.

الخلاصة

تقوم كريات الدم الحمراء التي تعاني من نقص الهيموجلوبين بتعديل استجابة الخلايا الأحادية للضغط الحراري ونقص الأكسجة من خلال تعزيز عملية «الميتوز (METosis)» وتعزيز نشاطها الوقائي جزئياً ضد انحلال الدم، مع تنظيم يعتمد على السياق الالتهابي.

الكلمات المفتاحية:

نقص الهيموجلوبين; الخلايا الأحادية; كريات الدم الحمراء; الانقسام الخلوي; الإجهاد الحراري; الليببوليسكاريد (LPS); انحلال الدم الناتج عن الحرارة; المناعة الفطرية; برنامج; ImageJ; تلوين ماي-غرونوال-ديجيسا.

Remerciements

Avant tout, je rends grâce à Allah, le Tout-Puissant, de m'avoir accordé la force, la patience et la volonté d'accomplir ce travail.

Mes sincères remerciements vont en premier lieu à mon directeur de mémoire, **Pr. Aribi Mourad** directeur du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (BIOMOLIM) de l'Université de Tlemcen, pour son encadrement bienveillant, ses précieux conseils et sa disponibilité tout au long de ce parcours.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à **Madame Souad Zoudji**, pour son soutien, sa rigueur et ses orientations éclairées.

Mes remerciements les plus chaleureux et les plus sincères s'adressent à **Madame Houria Benarradj**, qui a été bien plus qu'une encadrante. Par sa pédagogie remarquable, sa patience et son dévouement sans faille, elle a su nous guider avec bienveillance à chaque étape de ce travail, ainsi que **Madame Dounia Sadjai**, pour sa bienveillance et son implication sincère dans notre formation.

Une pensée toute particulière à mon équipe formidable :

Ikram, Farah, Meriem , Meryem, Al i, Walid

merci pour votre solidarité, votre bonne humeur et votre soutien indéfectible au quotidien.

Dédicaces

À Allah, le Clément et le Miséricordieux,
source de toute connaissance et de toute grâce,
qui m'a donné la force, la patience et la volonté d'aller jusqu'au bout.

À mes très chers parents,

Aucun mot, aussi sincère soit-il, ne pourrait traduire l'immensité de l'amour et de la reconnaissance que je vous porte. Vous avez tout donné sans jamais rien demander en retour. Vos sacrifices silencieux, vos prières du matin et vos encouragements constants ont été la lumière qui a éclairé chacun de mes pas. C'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui. Ce modeste travail n'est qu'un infime témoignage de ce que vous méritez. Puisse Allah vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À ma chère sœur,

Tu es bien plus qu'une sœur, tu es une confidente, une alliée et une source de joie. Merci pour ta tendresse, ta complicité et ton soutien moral qui m'ont aidée à avancer même dans les moments difficiles. Je t'aime profondément.

À mes chers frères,

Votre présence à mes côtés a toujours été un soutien précieux. Merci pour votre affection, vos encouragements et ces moments de rires partagés qui ont allégé les longues journées de travail. Je vous souhaite le meilleur dans tout ce que vous entreprendrez.

À la mémoire de mon grand-père bien-aimé,

Tu n'es plus là pour voir ce jour, mais je sais que, de là où tu es, tu veilles sur moi. Tu m'as appris la sagesse, la patience et l'amour de la vie. Ce travail, je te le dédie avec tout l'amour que j'ai dans le cœur. Que la miséricorde d'Allah soit sur toi, et que tu reposes en paix, entouré de Sa grâce.

À ma merveilleuse amie Soumia,

En signe de ma profonde reconnaissance et de mon affection sincère. Tu as été là dans les moments de doute comme dans les moments de joie. Ton aide précieuse, ton soutien indéfectible et ta générosité sans limite ont rendu ce parcours bien plus beau. Les mots me manquent pour te dire à quel point ta présence a compté. Merci d'être toi, merci d'être là.

À tous mes chers amis,

Pour les fous rires, les moments de complicité, les soirées de révision et les souvenirs que rien n'effacera. Vous avez rendu ces années inoubliables.

À tous mes enseignants,

Pour le savoir transmis, les valeurs inculquées et la passion pour la connaissance qu'ils ont su éveiller en nous. Vous êtes les artisans de notre réussite.

*À tous ceux que j'aime et qui m'aiment,
connus ou inconnus, proches ou lointains,
je vous dédie ce travail avec tout mon amour*

"ومن الله التوفيق"

Table des matières

Abstract	III
Résumé	IV
ملخص	V
Remerciements	VII
Table des matières	XI
Liste des figures	XI
List of Abréviations	XII
Revue de littérature	2
I.1. Les érythrocytes	2
I.1.1. Généralités et structure	2
I.1.2. Hémoglobine et organisation cellulaire	2
I.1.3. Érythropoïèse	3
I.1.4. Fonctions physiologiques	5
I.1.4.1. Transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone	5
I.1.4.2. Protection contre le Stress Oxydatif.....	5
I.1.4.3. Libération de DAMPs érythrocytaire et signalisation monocyttaire	6
I.1.5. La carence en hémoglobine	7
I.1.5.1. Définition et paramètres biologiques de la carence en hémoglobine.....	7
I.1.5.2. Conséquences de la carence en hémoglobine : Hypoxie cellulaire et activation de la voie HIF-1 α	7
I.1.6. Effet des globules rouges sur les monocytes	7
I.1.6.1. Modulation de l'activation monocyttaire par les érythrocytes	7
I.2. Les monocytes	8
I.2.1. Généralités sur les monocytes	8
I.2.1.1. Définition et caractéristiques générales	8
I.2.1.2. Origine hématopoïétique des monocytes	8
I.2.1.3. Morphologie et marqueurs de surface	9
I.2.2. La METose Monocytaire : mécanisme de défense extracellulaire	9
I.2.2.1. Définition et Structures des METs Monocytaires	9
I.2.2.2. Mécanismes moléculaires de la METose	10
I.2.3. Réponse des monocytes au stress thermique	11

I.2.3.1. Définition du stress thermique et réponse cellulaire	11
I.2.3.2. Heat Shock Response et Protéines de Choc Thermique (HSPs)	11
I.2.3.3. Modulation de l'activité inflammatoire des monocytes par le stress thermique	13
Problématique	13
II Matériel et Méthode de	16
II.1 Conception de l'étude	Error! Bookmark not defined.
II.2 Déclaration d'éthique et recueil de sang	Error! Bookmark not defined.
II.3 Isolement des PBMC	Error! Bookmark not defined.
II.3.1. Enrichissement et culture des monocytes	Error! Bookmark not defined.
II.4 Isolement des globules rouges autologues	Error! Bookmark not defined.
II.5 Traitement des monocytes par les globules rouges	Error! Bookmark not defined.
II.6 Récupération des surnageants et des lysats cellulaires	Error! Bookmark not defined.
II.7 Réponse inflammatoire et test de stabilité membranaire sous stress thermique	Error! Bookmark not defined.
II.8 Visualisation des pièges extracellulaires des monocytes (METs / METose)	Error! Bookmark not defined.
Analyse statistique	Error! Bookmark not defined.
III. Résultats et interprétation	18
IV. Discussion	20
V. Conclusion et perspectives	22
Références	24



Liste des figures

Figure I.1 Représentation schématique des caractéristiques fonctionnelles et du devenir métabolique de l'érythrocyte.

Figure I.2 Différenciation et maturation des érythrocytes

Figure I.3 Libération des DAMPs érythrocytaires et signalisation pro-inflammatoire monocyttaire

Figure I.4 Morphologie et marqueurs de surface

Figure I.5 La METose : un mécanisme effecteur de défense extracellulaire

Figure I.6 Mécanisme simplifié de la Heat Shock Response dans les monocytes

Figure II.1 Schéma général du design expérimental de l'étude

List of Abbreviations

A

AND: Acide désoxyribonucléique

ATP: adénosine triphosphate

B

BFU-E: Burst Forming Unit – Erythroid

C

CD : Cluster de différenciation

CD14 : Marqueur de surface des monocytes classiques

CD16 : FcγRIII – marqueur des monocytes non classiques

CFU-E: Colony Forming Unit – Erythroid

CMP : Progéniteurs myélo-érythroïdes communs

CO₂ : Dioxyde de carbone

CR1 : récepteur du complément 1

CSH : cellules souches hématopoïétiques

D

DAMP : Danger-Associated Molecular Pattern (motif moléculaire associé au danger)

DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium

E

EPO : Érythropoïétine

ET : Extracellular Traps (pièges extracellulaires)

F

FBS / SVF : Fetal Bovine Serum / Sérum de veau fœtal

G

GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

GR : Globule rouge (érythrocyte)

H

HIF-1α: Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha

HSF1 : Heat Shock Factor 1 (facteur de choc thermique 1)

HSP : Heat Shock Proteins (protéines de choc thermique)

HSP70: Heat Shock Protein 70 kDa

HSP90: Heat Shock Protein 90 kDa

I

IFN-γ : Interféron-gamma

IL-1β : Interleukine-1 bêta

IL-4 : Interleukine-4

L

LPS : Lipopolysaccharide

M

M-CSF: Macrophage Colony Stimulating Factor (CSF-1)

MEP : Progéniteurs mégacaryocytaires-érythroïdes bipotents

MET : Monocyte Extracellular Trap (piège extracellulaire de monocyte)

MEtose : Mécanisme de libération de pièges extracellulaires par les monocytes

MGG : Coloration May-Grünwald-Giemsa

MPP : Progéniteurs multipotents

MyD88: Myeloid Differentiation Primary Response 88

N

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NET : Neutrophil Extracellular Trap

NEtose : Mécanisme de libération de pièges extracellulaires par les neutrophiles

NF-κB: Nuclear Factor-kappa B

P

PBS : Phosphate Buffered Saline (tampon phosphate salin)

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells (cellules mononucléées du sang périphérique)

PFA : Paraformaldéhyde

R

ROS : Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)

T

TLR4: Toll-Like Receptor 4

TNF-α: Tumor Necrosis Factor-alpha

TRIF: TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β

Introduction

Introduction

Longtemps considérés comme de simples transporteurs d'oxygène assurant les échanges gazeux entre les poumons et les tissus périphériques, les érythrocytes sont aujourd'hui reconnus comme des acteurs à part entière de l'homéostasie immunitaire (Anderson et al. 2018; Elahi 2026). Au-delà de leur fonction respiratoire classique, de nombreuses études ont démontré leur capacité à participer activement à la régulation des réponses immunitaires en interagissant avec diverses populations leucocytaires, en modulant la biodisponibilité de médiateurs inflammatoires et en contribuant au maintien de l'équilibre entre activation immunitaire et tolérance tissulaire (Papadopoulos et al. 2021; Ren et al. 2023; Limaye et al. 1991; Gershon 1997). Cette vision renouvelée des globules rouges a profondément modifié notre compréhension de leur rôle physiologique et pathologique, en particulier dans les contextes inflammatoires et infectieux (Anderson et al. 2018).

Parmi les cellules immunitaires susceptibles d'être influencées par les érythrocytes, les monocytes occupent une place centrale. Ces cellules myéloïdes circulantes constituent l'une des premières lignes de défense de l'immunité innée et assurent des fonctions essentielles de surveillance, de phagocytose et de production de cytokines (Geissmann et al. 2010; Italiani and Boraschi 2014). Leur remarquable plasticité fonctionnelle leur permet d'adapter rapidement leur phénotype et leurs réponses effectrices aux signaux issus du microenvironnement (Mitchell et al. 2014; Ziegler-Heitbrock et al. 2010). En réponse à des agressions variées, telles que les infections, les perturbations métaboliques ou les stress cellulaires, les monocytes orchestrent des programmes adaptatifs complexes visant à préserver l'intégrité tissulaire et à limiter les dommages induits par l'inflammation (Kapellos et al. 2019; Jakubzick et al. 2017).

Parmi ces mécanismes adaptatifs figurent notamment les réponses au stress thermique, qui mobilisent des voies cytoprotectrices destinées à maintenir l'intégrité de la membrane plasmique et la viabilité cellulaire. Les protéines de choc thermique, les systèmes antioxydants ainsi que les mécanismes de réparation membranaire jouent alors un rôle déterminant dans la préservation des fonctions immunitaires (Richter et al. 2010; Morimoto 2011). En parallèle, lors d'infections ou de situations inflammatoires sévères, les monocytes peuvent également générer des structures extracellulaires de type « traps » ou trappes extracellulaires monocytaires, constituées d'ADN, d'histones et de protéines antimicrobiennes. Ces structures participent à la capture et à l'élimination des agents pathogènes tout en influençant l'amplitude de la réponse inflammatoire (Granger et al. 2017a; Doster et al. 2018).

Introduction

L'état physiologique des érythrocytes constitue un déterminant majeur des interactions qu'ils établissent avec les cellules immunitaires. En particulier, les anomalies quantitatives ou qualitatives de l'hémoglobine modifient profondément les propriétés mécaniques, métaboliques et redox des globules rouges, favorisant l'apparition de signaux susceptibles d'altérer les réponses immunitaires environnantes (Silva et al. 2013; Bissinger et al. 2019). Bien que l'impact des érythrocytes dysfonctionnels sur l'inflammation systémique soit désormais bien documenté, les conséquences directes de leur interaction avec les monocytes demeurent encore insuffisamment caractérisées (Aboderin et al. 2023).

Dans ce contexte, la compréhension du dialogue fonctionnel entre monocytes et globules rouges déficients en hémoglobine représente un enjeu majeur pour décrypter les mécanismes immunitaires associés aux pathologies érythrocytaires (Chan et al. 2022). Nous faisons l'hypothèse que l'altération du contenu en hémoglobine des érythrocytes traduit par une hypoxie est susceptible de moduler les capacités adaptatives des monocytes face à différents stress environnementaux (Silva et al. 2013). Ainsi, ce travail vise à caractériser le comportement des monocytes en présence de globules rouges déficients en hémoglobine, en se focalisant sur deux fonctions clés de l'immunité innée : la préservation de l'intégrité membranaire en conditions de stress thermique et la formation de trappes extracellulaires (Tsan and Gao 2009; Vulczak et al. 2019; Granger et al. 2017a; Muñoz-Caro et al. 2014). L'étude de ces mécanismes permettra de mieux comprendre comment les altérations érythrocytaires liées à l'hypoxie influencent les réponses immunitaires innées et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans la compréhension physiopathologique des maladies associées aux déficits en hémoglobine et des conditions hypoxiques.

Chapitre I :

Revue de la littérature

Revue de littérature

I.1. Les érythrocytes

I.1.1. Généralités et structure

Les érythrocytes, ou globules rouges, représentent environ 40 à 45 % du volume sanguin total et constituent les cellules les plus abondantes du sang humain (El Brihi and Pathak 2026). Produits en continu dans la moelle osseuse par le processus d'érythropoïèse stimulé par l'érythropoïétine (EPO) en réponse à l'hypoxie, ils dérivent de plusieurs stades de différenciation aboutissant à la formation de réticulocytes puis d'érythrocytes matures (Haase 2013). Leur maturation s'accompagne de l'expulsion du noyau et de la disparition des organites intracellulaires, optimisant ainsi leur capacité de transport de l'oxygène grâce à l'hémoglobine (El Brihi and Pathak 2026).

Les érythrocytes présentent une forme biconcave caractéristique, d'environ 7 à 8 μm de diamètre, qui augmente leur surface d'échange et favorise la diffusion des gaz respiratoires (Diez-Silva et al. 2010; Yap and Zhang 2021). Leur grande déformabilité leur permet de traverser des capillaires plus étroits que leur diamètre grâce aux propriétés viscoélastiques de leur membrane (Strijkova-Kenderova et al. 2021) (Thomas R. L. Klei et al. 2017). Celle-ci est constituée d'une bicouche lipidique associée à des protéines membranaires telles que les glycophorines et la bande 3, essentielles au maintien de l'intégrité structurale, à l'expression des antigènes sanguins ainsi qu'aux interactions immunologiques (Llaudet-Planas et al. 2018; Rouger 2005). La membrane participe également à la limitation de la formation excessive de microvésicules liées au vieillissement cellulaire et à l'inflammation (Antonelou et al. 2022). La durée de vie moyenne des érythrocytes est d'environ 120 jours, après quoi ils sont éliminés par les macrophages du système réticulo-endothélial, principalement dans la rate, et toute perturbation de l'équilibre entre leur production et leur destruction peut conduire à des pathologies telles que l'anémie ou la polyglobulie (Borges and Sesti-Costa 2022).

I.1.2. Hémoglobine et organisation cellulaire

Plus de 90 % de la composition protéique cytoplasmique est constituée d'hémoglobine, dont la disposition est conçue pour faciliter au mieux la circulation des gaz respiratoires (Roux-Dalvai et al. 2008). Sa structure quaternaire et son état redox ont un impact direct sur la viscoélasticité

cytoplasmique et la survie des érythrocytes (McClain et al. 2004) (Antonelou et al. 2022). L'hémoglobine et la surface interne de la membrane interagissent pour contrôler la déformabilité et le métabolisme glycolytique (Barshtein et al. 2024). Des altérations de la structure de l'hémoglobine peuvent entraîner la formation d'agrégats intracellulaires (Barshtein et al. 2024) qui modifient la rhéologie du sang ("Blood Rheology and Hemodynamics" 2003). L'homéostasie de l'hémoglobine est maintenue par des systèmes enzymatiques antioxydants qui protègent la cellule contre des dommages irréversibles (Revin et al. 2019). Une étape clé de la sénescence érythrocytaire est la dégradation régulée de l'hémoglobine, qui est synchronisée avec la clairance par les macrophages (Kiefer and Snyder 2000).

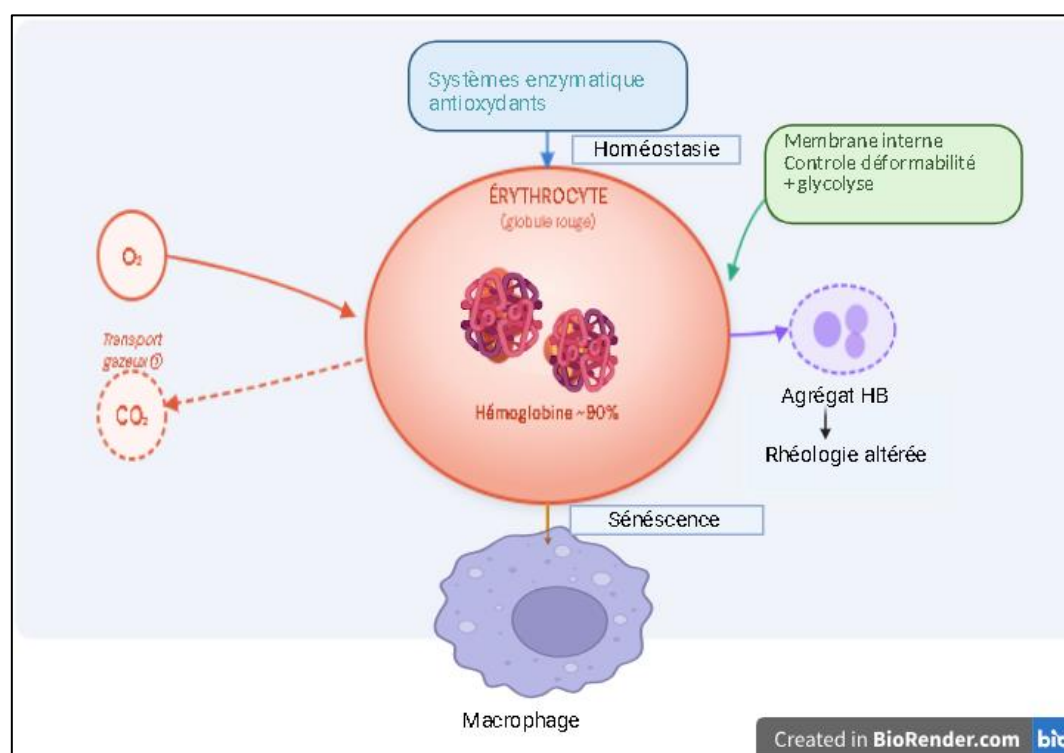


Figure 1.1 Représentation schématique des caractéristiques fonctionnelles et du devenir métabolique de l'érythrocyte.

I.1.3. Érythropoïèse

L'érythropoïèse constitue un processus hautement ordonné par lequel les cellules souches hématopoïétiques multipotentes (CSH), résidant dans la niche médullaire, s'engagent progressivement vers le lignage érythroïde sous l'impulsion de signaux transcriptionnels et cytokiniques spécifiques (Dulmovits et al. 2017). Cette différenciation hiérarchique implique le passage séquentiel par des progéniteurs intermédiaires BFU-E (Burst-Forming Unit-Erythroid) puis CFU-E (Colony-Forming Unit-Erythroid) dont la survie et la prolifération dépendent de façon critique de la signalisation par l'érythropoïétine (EPO) via son récepteur

membranaire EPOR (Bhoopalan et al. 2020). L'activation d'EPOR déclenche la cascade JAK2/STAT5, induisant l'expression des facteurs de transcription érythroïdes maîtres GATA-1 et KLF1, qui orchestrent conjointement la répression des gènes de pluripotence et l'activation du programme de différenciation terminal (Watowich 2011). Au stade proérythroblastique, les cellules entament une maturation morphologique caractérisée par une réduction progressive du volume cellulaire, une condensation chromatinienne et une accumulation massive d'hémoglobine intracytoplasmique, aboutissant à l'expulsion du noyau lors de la transition réticulation-érythrocyte mature (Zhao et al., 2016). Ce processus d'énucléation, propre aux mammifères, génère simultanément le réticulocyte qui achève sa maturation dans la circulation périphérique en 24 à 48 heures et un corps apoptotique nucléaire phagocyté par les macrophages de l'îlot érythroblastique (Menon and Ghaffari 2021; Moras et al. 2017; Ovchinnikova et al. 2018). La régulation fine de ce continuum différenciatif implique également des facteurs épigénétiques, notamment les modifications post-traductionnelles des histones et le remodelage de la chromatine, conférant à l'érythropoïèse sa remarquable plasticité adaptative face aux variations de l'oxygénation tissulaire (Rossmann and Zon 2021; Wu et al. 2025).

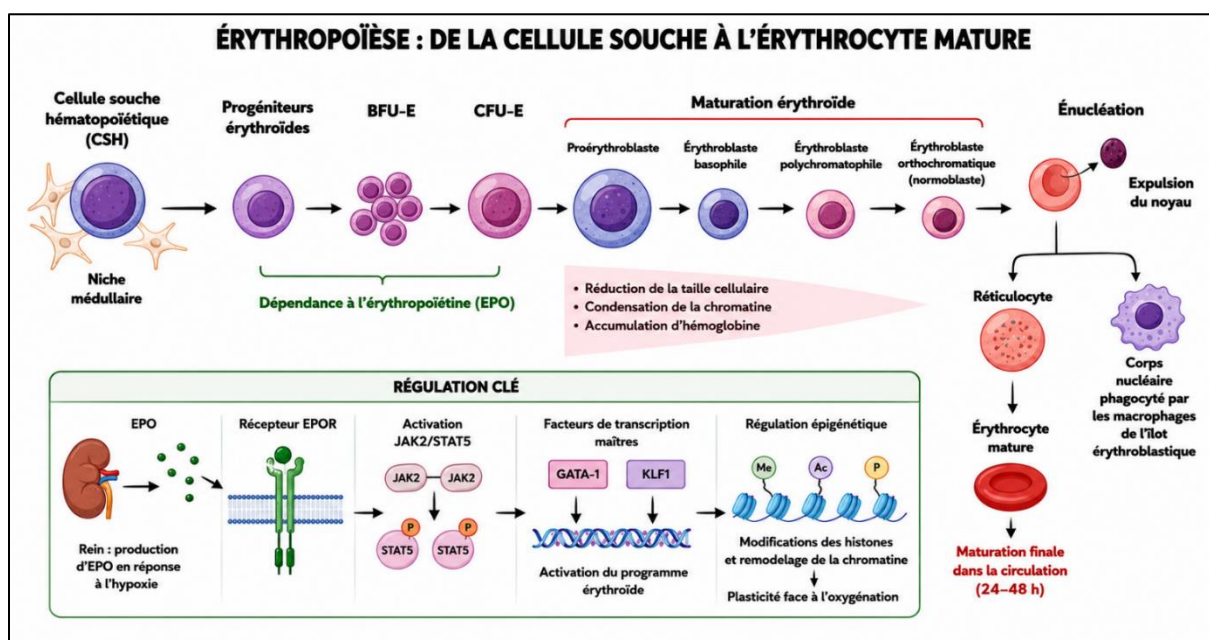


Figure 1.2 Différenciation et maturation des érythrocytes

I.1.4. Fonctions physiologiques

I.1.4.1. Transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone

Le rôle principal des globules rouges est d'utiliser l'hémoglobine pour transporter l'oxygène vers les tissus périphériques (Barshtein et al. 2024). Parallèlement à ce processus, le dioxyde de carbone est capturé et acheminé vers les poumons en vue de son élimination. La vaste surface membranaire et la déformabilité des cellules au sein de la microvascularisation déterminent l'efficacité de ces échanges gazeux (Barshtein et al. 2024) (Li et al. 2018). En présence de métabolites acides, l'allostérie complexe de l'hémoglobine facilite la libération d'oxygène (Yonetani et al. 2002). En conséquence, les érythrocytes agissent comme des transporteurs dynamiques, modifiant la perfusion gazeuse en réponse aux besoins métaboliques régionaux (Sprague et al. 2011). Afin d'éviter l'hypoxie cellulaire et de préserver l'équilibre énergétique, ce flux gazeux doit être maintenu (Sprague et al. 2011).

I.1.4.2. Protection contre le Stress Oxydatif

Au-delà de leur rôle canonique de transporteurs d'oxygène via l'hémoglobine, les érythrocytes matures sont dotés d'un arsenal antioxydant sophistiqué qui leur confère une résistance remarquable au stress oxydatif inhérent à leur environnement hyperoxique et à leur longévité circulatoire de 120 jours (Franco et al. 2019). Cet équilibre redox repose sur une cascade enzymatique coordonnée : la voie des pentoses phosphates, via la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) NADPH-dépendante, assure la régénération continue du glutathion réduit (GSH), principal tampon antiradicalaire de première ligne, tandis que la superoxyde dismutase (SOD) cytosolique convertit les superoxydes — générés lors des cycles d'oxydoréduction de l'hémoglobine en H_2O_2 , lequel est ensuite détoxifié par la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) (Fujii et al. 2021; Orrico et al. 2023; Scott et al. 1991). À ce dispositif s'ajoute la peroxyrédoxine-2 (Prx-2), protéine thiorédoxine-dépendante la plus abondante du cytosol érythrocytaire après l'hémoglobine, qui neutralise les hydroperoxydes organiques et protège l'intégrité membranaire contre la peroxydation lipidique, prévenant ainsi l'hémolyse oxydative (Low et al. 2008; Sadowska-Bartosz and Bartosz 2023). Lorsque ces mécanismes de protection sont génétiquement altérés comme dans la drépanocytose, les thalassémies ou le déficit en G6PD l'érythrocyte perd sa capacité à contrôler sa charge oxydative intrinsèque, accumulant des dommages membranaires progressifs (carbonylation protéique, peroxydation lipidique) qui aboutissent à l'exposition de la phosphatidylsérine (PS) oxydée en surface, transformant le globule rouge déficient en une source active de DAMPs pro-

oxydants susceptibles d'activer les monocytes environnants (Chaves et al. 2008; Nguyen et al. 2011; Rocha et al. 2008).

I.1.4.3. Libération de DAMPs érythrocytaire et signalisation monocyttaire

L'hémolyse érythrocytaire libère dans le compartiment vasculaire de l'hémoglobine libre et ses dérivés oxydés — méthémoglobine, ferry hémoglobine — qui agissent comme DAMPs et déclenchent une réponse inflammatoire stérile, indépendante de tout agent infectieux (Bozza and Jeney 2020; Nyakundi et al. 2019). L'hème libre se distingue parmi ces signaux de danger en se liant au complexe récepteur TLR4/MD-2 des monocytes selon un site d'interaction distinct de celui du LPS, initiant la cascade de signalisation MyD88/TRIF/NF- κ B (Janciauskiene et al. 2020). Dans les monocytes, cette activation de TLR4 induit une surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) via la NADPH oxydase et active NF- κ B, conduisant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-1 β (Singh et al. 2016). La réponse inflammatoire est amplifiée par d'autres DAMPs érythroïdes : microparticules membranaires exposant la phosphatidylsérine, ATP extracellulaire et HSP70 cytosolique libérés simultanément lors de l'érythrolyse (Bozza and Jeney 2020). Au total, l'érythrocyte dysfonctionnel constitue une source primaire de signaux de danger qui transforment les monocytes circulants en effecteurs pro-inflammatoires (Granger et al. 2017).

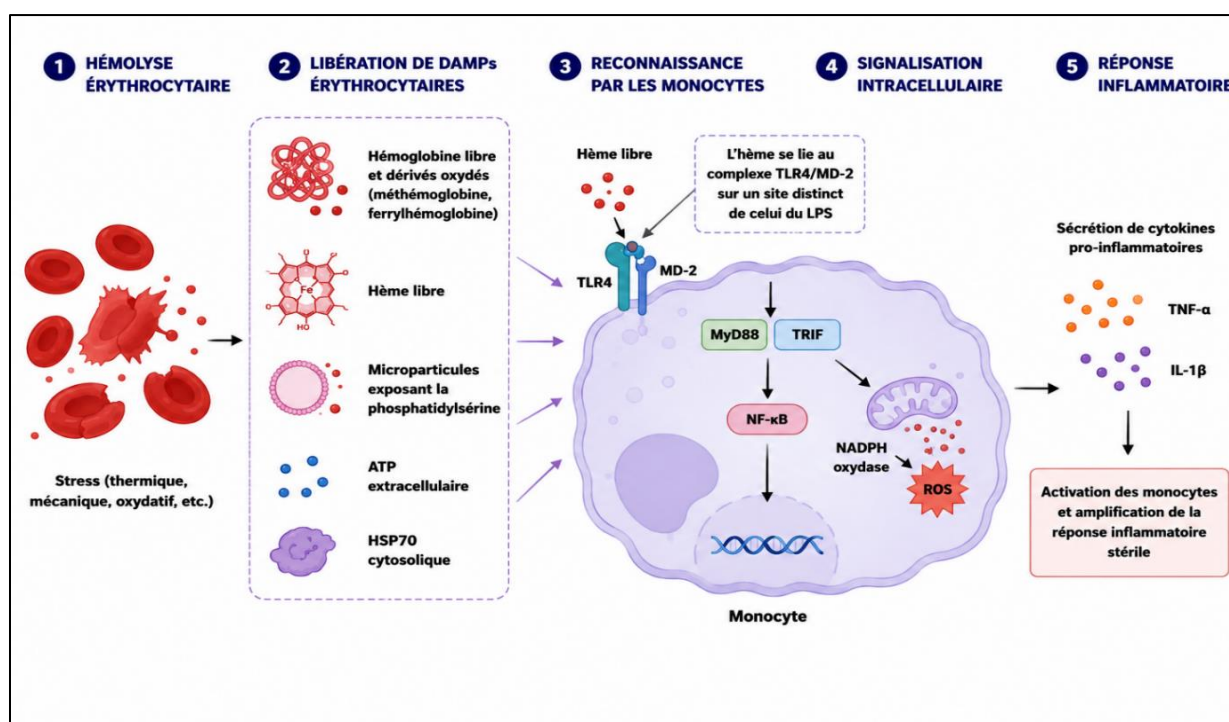


Figure 1.3.3 Libération des DAMPs érythrocytaires et signalisation pro-inflammatoire monocyttaire

I.1.5. La carence en hémoglobine

I.1.5.1. Définition et paramètres biologiques de la carence en hémoglobine

Une diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang en dessous des limites physiologiques reconnues est désignée sous le terme de « déficit en hémoglobine » (Turner et al. 2026). Sur le plan biologique, elle se traduit notamment par une réduction du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)(*Item 316 : Hémogramme : indications et interprétations*, n.d.). Elle peut résulter d'une hémolyse accrue, d'une diminution de la production médullaire ou d'une perte sanguine. La séquestration du fer malgré des réserves tissulaires suffisantes est caractéristique de l'anémie inflammatoire. Dans de nombreuses maladies chroniques, la sévérité de ce déficit est corrélée à un mauvais pronostic (Beyne-Rauzy 2009).

I.1.5.2. Conséquences de la carence en hémoglobine : Hypoxie cellulaire et activation de la voie HIF-1 α

Lorsque les taux d'hémoglobine diminuent, la pression partielle d'oxygène dans les tissus périphériques s'abaisse progressivement (Pittman 2011). Cette hypoxie tissulaire entraîne la stabilisation du facteur de transcription HIF-1 α . L'activation de la voie HIF-1 α entraîne l'expression de gènes adaptatifs qui favorisent l'angiogenèse et le métabolisme glycolytique (Douglas 2019). Bien que compensatoire, cette réaction peut accélérer le développement de pathologies telles que certains cancers ou l'insuffisance rénale chronique. Les inhibiteurs de la prolyl-hydroxylase (PHD), en stabilisant HIF-1 α , constituent désormais une cible thérapeutique pour augmenter la production endogène d'EPO (Bernhardt et al. 2010).

I.1.6. Effet des globules rouges sur les monocytes

I.1.6.1. Modulation de l'activation monocyttaire par les érythrocytes

L'interaction entre les globules rouges et les monocytes constitue un axe de régulation immunologique fondamental, longtemps sous-estimé. Les érythrocytes, qu'ils soient sains ou dysfonctionnels, exercent une influence directe sur le niveau d'activation des monocytes circulants par des contacts membranaires directs ou par la libération de médiateurs solubles dans le compartiment vasculaire (McGowan et al. 1992; Bozza and Jeney 2020). Cette modulation s'opère de façon tonique en conditions physiologiques, maintenant les monocytes dans un état de vigilance sans activation excessive, et se dérègle profondément lorsque les érythrocytes présentent des altérations structurales ou fonctionnelles. Les globules rouges sains

participent à la clairance des complexes immuns via leur récepteur du complément CR1, contribuant ainsi à limiter l'exposition des monocytes aux stimuli inflammatoires circulants (Pascual and Schifferli 1992; Lindorfer et al. 2001). En conditions pathologiques, cette fonction de régulation est perdue : les érythrocytes dysfonctionnels deviennent eux-mêmes une source de stimuli pro-inflammatoires, inversant leur rôle de régulateurs négatifs en celui d'activateurs des monocytes (Brittain et al. 2015).

I.2. Les monocytes

I.2.1. Généralités sur les monocytes

I.2.1.1. Définition et caractéristiques générales

Chez l'homme, les monocytes, représentent environ 5 à 10 % des cellules nucléées du sang périphérique (PBMC), sont des leucocytes appartenant à la catégorie des phagocytes mononucléés (Gordon et al. 2024). Leur rôle principal est de maintenir une surveillance immunitaire et de participer à l'homéostasie des tissus, en se déplaçant vers ces derniers pour se transformer en macrophages ou en cellules dendritiques (Ożańska et al. 2020). Ils se distinguent par une plasticité fonctionnelle élevée qui leur confère la capacité de s'adapter aux signaux de l'environnement (Daniel et al. 2018; Ożańska et al. 2020). Des études de marquage cellulaire ont par ailleurs démontré que certains monocytes résidents pouvaient persister localement dans certains organes sans apport constant de la moelle osseuse (Ożańska et al. 2020).

I.2.1.2. Origine hématopoïétique des monocytes

Les monocytes sont produits dans la moelle osseuse à partir de progéniteurs hématopoïétiques par un processus appelé monopoïèse. Ce processus est régulé par des facteurs de croissance, notamment le M-CSF (CSF-1) et le GM-CSF qui contrôlent la différenciation et la maturation de ces cellules (Ushach and Zlotnik 2016). Ces progéniteurs se différencient après en précurseurs médullaires appelés promonocytes, qui représentent une étape intermédiaire avant la formation des monocytes matures (Weston et al. 2018). Les précurseurs donnent par la suite naissance à des monocytes immatures, toujours au niveau de la moelle osseuse, qui peuvent être rapidement activés suite à une stimulation inflammatoire (Patel et al. 2017). Après leur libération, les monocytes circulent brièvement dans le sang, généralement pendant 1 à 3 jours chez l'homme (Patel et al. 2017).

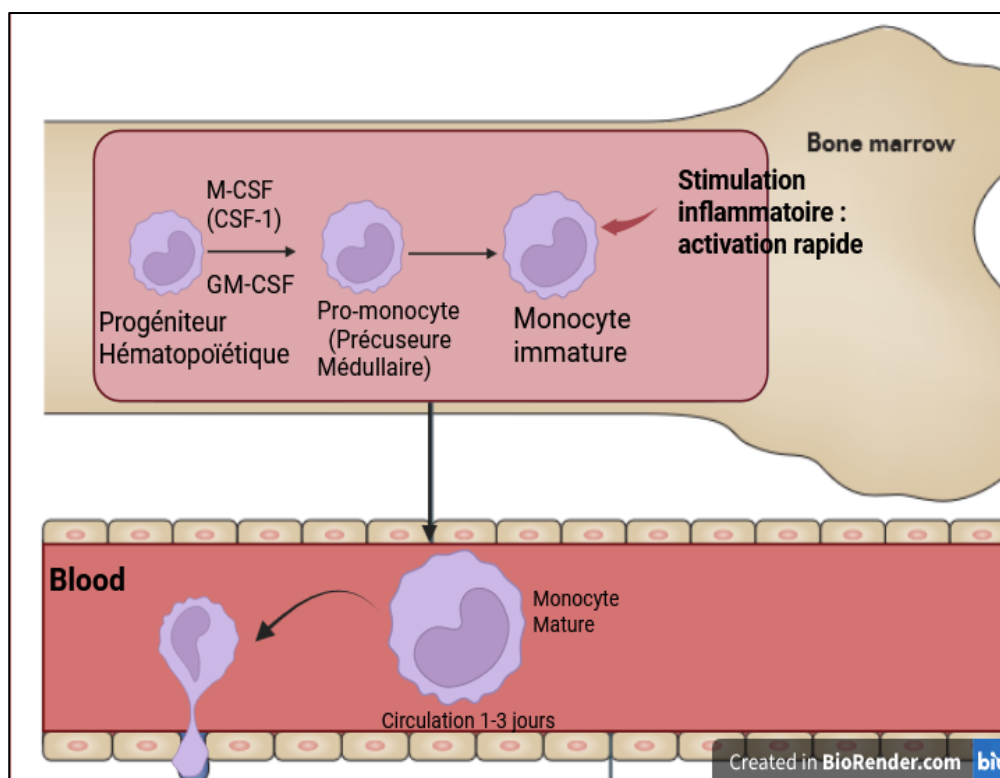


Figure 1.4 Origine hématopoïétique des monocytes

I.2.1.3. Morphologie et marqueurs de surface

Du point de vue morphologique, les monocytes se caractérisent par leur grande taille (10 à 20 μm de diamètre) et leur noyau volumineux, souvent de forme réniforme ou indentée. Leur cytoplasme est riche en granules azurophiles et en vacuoles (Goasguen et al. 2009). L'identification phénotypique de ces cellules repose sur l'expression de marqueurs de surface spécifiques, notamment le cluster de différenciation CD14, et pour certaines sous-populations, le CD16 (Fc γ RIII) (Ruiz et al. 2025).

I.2.2. La METose Monocytaire : mécanisme de défense extracellulaire

I.2.2.1. Définition et Structures des METs Monocytaires

Les Monocyte Extracellular Traps (METs) représentent des structures réticulaires extracellulaires constituées principalement d'ADN décondensé d'origine nucléaire et/ou mitochondriale, associé à des protéines histoniques citrullinées, à des granules cytotoxiques et à des composants du cytosquelette actinique, formant une matrice piégeant et neutralisant les agents pathogènes (Granger et al. 2017c). Ce processus, désigné METose (Monocyte Extracellular Trap-osis), constitue une modalité de mort cellulaire programmée distincte de

l'apoptose et de la nécrose, caractérisée par une décondensation massive de la chromatine, une rupture de l'enveloppe nucléaire et une extrusion coordonnée du contenu nucléaire dans l'espace extracellulaire (Granger et al. 2017c). Les METs monocytaires se distinguent structuralement des NETs neutrophiliques par la prédominance d'ADN mitochondrial, une teneur plus faible en myéloperoxydase (MPO), une richesse accrue en protéines inflammasomiques telles que l'ASC et la caspase-1, et une architecture fibrillaire plus lâche, reflétant les différences dans le contenu granulaire des deux types cellulaires (Jensen et al. 2023; Lee et al. 2021; Schulz et al. 2019). La visualisation ultrastructurale par microscopie électronique à transmission révèle que les METs forment des filaments d'un diamètre de 15 à 17 nm, correspondant à la fibre de nucléosome, s'agrégeant en réseaux tridimensionnels qui immobilisent les micro-organismes et concentrent localement les molécules bactéricides (Krautgartner and Vitkov 2008; Ku et al. 2025).

I.2.2.2. Mécanismes moléculaires de la METose

Chez les monocytes, la METose est activée par une grande variété de stimuli, notamment le lipopolysaccharide (LPS), des cytokines pro-inflammatoires, des agents pathogènes fongiques ou bactériens (Granger et al. 2017). Les pièges de METose intègrent des histones citrullinées ainsi que des enzymes granulaires essentielles à leur action létale sur les micro-organismes, notamment la myéloperoxydase (MPO) (Burn et al., 2025; Ibrahim et al., 2024; Lee et al., 2026). Bien que structuralement similaire à la NETose, la METose diffère par ses cinétiques temporelles et sa régulation moléculaire : elle implique une activation plus lente et une production d'ADN mitochondrial plus importante (Ibrahim et al., 2024; Lee et al., 2025). Une METose hyperactive participe à la physiopathologie de troubles inflammatoires chroniques et de phénomènes thrombotiques (Lee et al. 2025). Ce mécanisme constitue ainsi une fonction effectrice essentielle reliant la détection des agents pathogènes à leur destruction extracellulaire (Ibrahim et al., 2024; Lee et al., 2026).

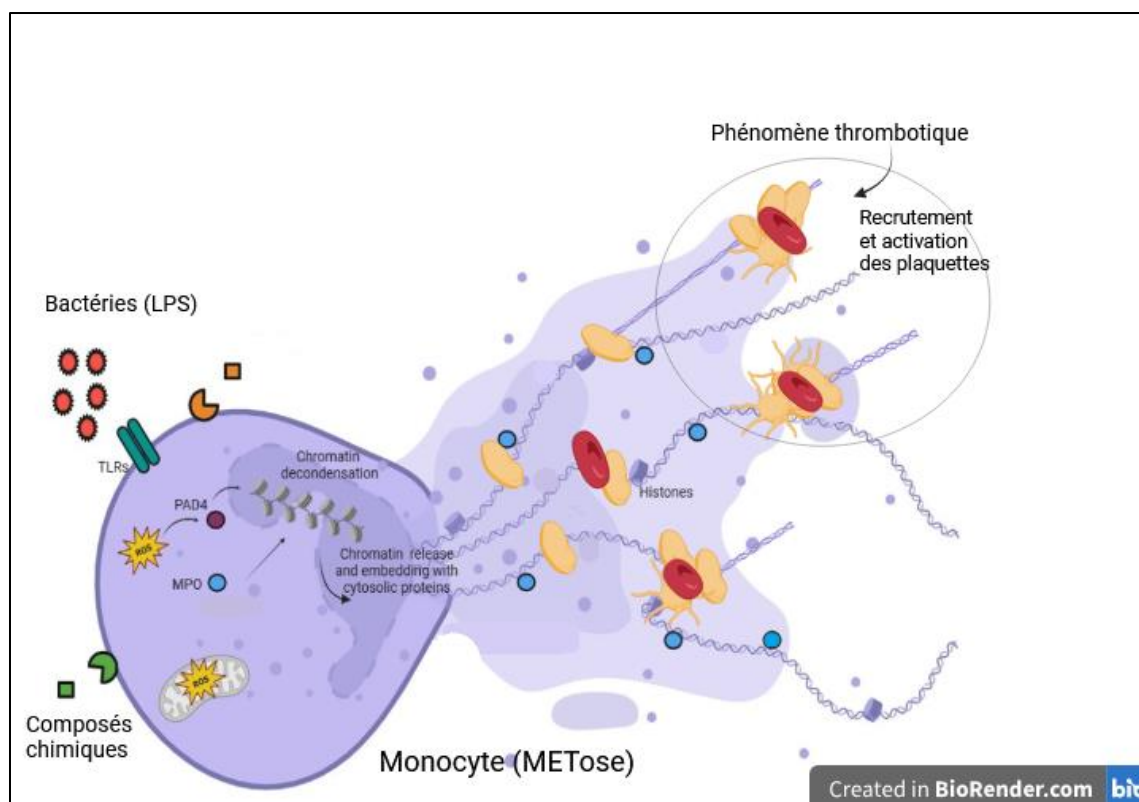


Figure 1.5 La METose : un mécanisme effecteur de défense extracellulaire

I.2.3. Réponse des monocytes au stress thermique

I.2.3.1. Définition du stress thermique et réponse cellulaire

Le stress thermique correspond à une exposition à des températures dépassant les seuils physiologiques (au-delà de 37°C chez l'homme). Cette exposition induit une réponse cellulaire spécifique désignée sous le terme de « réponse au choc thermique » (Heat Shock Response, HSR) (Somero 2020). Cette réaction induit l'activation de facteurs de transcription, notamment le facteur de choc thermique 1 (HSF1), et une augmentation de l'expression des protéines de choc thermique (HSPs). Ces dernières agissent comme des chaperons moléculaires pour maintenir l'homéostasie protéique (Simoncik et al. 2024). L'hyperthermie, qu'elle soit environnementale ou liée à la fièvre, représente un stress physique significatif pour les cellules immunitaires en circulation, notamment les monocytes (Ye et al. 2026).

I.2.3.2. Heat Shock Response et Protéines de Choc Thermique (HSPs)

La Heat Shock Response (HSR) représente un programme transcriptionnel universel, phylogénétiquement conservé, déclenché par le stress protéotoxique résultant d'une élévation

thermique, d'une hypoxie ou d'une accumulation de radicaux libres. Ce programme se caractérise par l'induction massive de chaperones moléculaires désignées protéines de choc thermique (HSPs) (Pessa et al. 2024). L'activation de ce programme repose sur le facteur HSF1, normalement maintenu inactif dans le cytosol sous forme de monomère associé à HSP90 et HSP70. Lors du stress thermique, le découplage de ces chaperones vers les protéines dénaturées libère HSF1 qui trimérise, subit une hyperphosphorylation et recrute sur les Heat Shock Elements (HSE) des promoteurs cibles (Masser et al. 2020; Xia and Voellmy 1997). Dans les monocytes humains, le stress thermique (40–42°C) induit préférentiellement HSP70, HSP90, HSP27 et HSP60, ces chaperones assurant le repliement des protéines dénaturées, inhibant l'agrégation protéique et régulant les voies d'apoptose intrinsèque et extrinsèque en séquestrant des effecteurs pro-apoptotiques tels que AIF et cytochrome c (Vince et al. 2010). Les HSPs exercent également des fonctions immunomodulatrices extracellulaires : une fois sécrétées via des vésicules extracellulaires ou la voie de sécrétion non-conventionnelle, HSP70 et HSP90 se comportent comme des DAMPs, activant les monocytes et macrophages via TLR2 et TLR4, et stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires via NF- κ B (Hulina et al., 2018; Tsan & Gao, 2004). La réponse HSP constitue ainsi un mécanisme cytoprotecteur ambivalent : bénéfique à court terme par la limitation du dommage protéotoxique et la promotion de la survie cellulaire, mais potentiellement délétère lors d'une activation chronique, en maintenant des cellules endommagées en vie et en alimentant une inflammation stérile persistante (Granel et al. 2000; Pommier 2000).

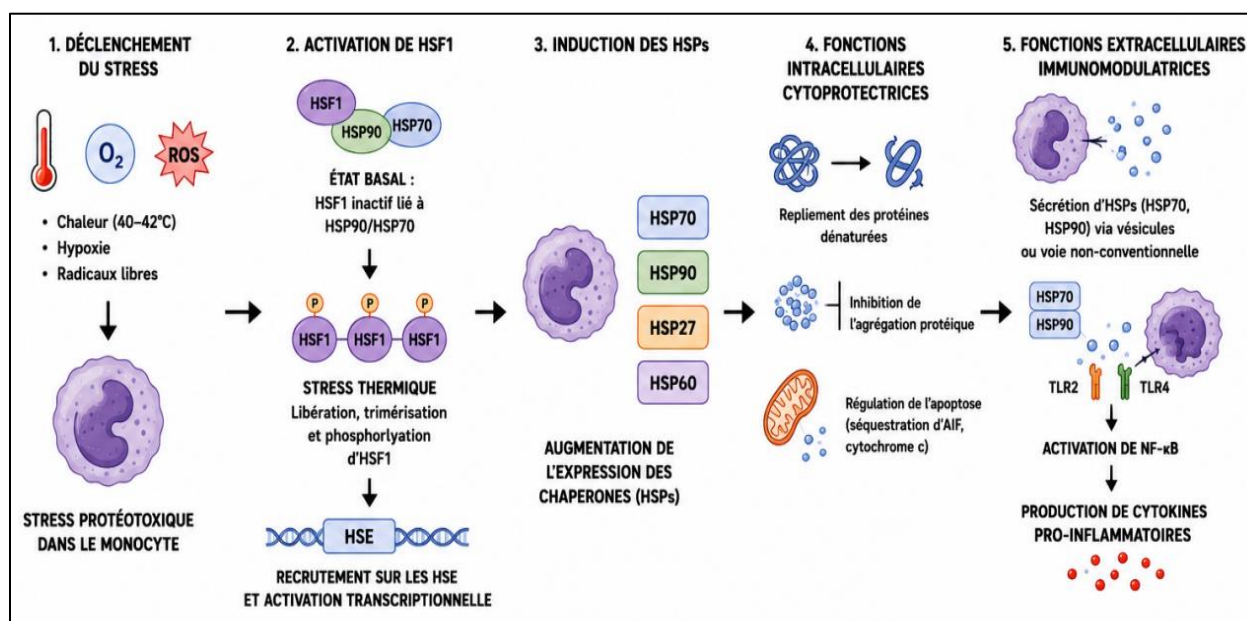


Figure 1.6 Mécanisme simplifié de la Heat Shock Response dans les monocytes

I.2.3.3. Modulation de l'activité inflammatoire des monocytes par le stress thermique

Le stress thermique module profondément les fonctions des monocytes en influençant leur profil inflammatoire. À des températures modérées (38–40°C), il peut réduire la production de certaines cytokines pro-inflammatoires grâce à l'action des HSPs, tout en favorisant la sécrétion d'IL-10 anti-inflammatoire (Ferat-Osorio et al. 2014). Cependant, une hyperthermie modérée plus soutenue peut renforcer la présentation antigénique et potentialiser l'activation immunitaire (Roberts and Steigbigel 1977). Le stress thermique favorise également la polarisation des monocytes vers un phénotype macrophagique M1 pro-inflammatoire, augmente l'expression de molécules d'adhérence telles que CD11b et ICAM-1, et facilite ainsi leur migration vers les sites inflammatoires (Pincus 2020).

Problématique

Les érythrocytes sont désormais reconnus comme des acteurs importants de la régulation immunitaire, capables d'influencer le comportement des cellules de l'immunité innée par l'intermédiaire de multiples mécanismes de communication cellulaire. Parmi ces cellules, les monocytes jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie tissulaire et la réponse aux agressions environnementales grâce à leur capacité d'adaptation à différents stress. Cependant, les altérations érythrocytaires associées à une déficience en hémoglobine entraînent des modifications structurales, métaboliques et oxydatives susceptibles de perturber les interactions entre les globules rouges et les cellules immunitaires.

Malgré les avancées récentes concernant les fonctions immunomodulatrices des érythrocytes, les conséquences de la déficience en hémoglobine sur les réponses fonctionnelles des monocytes demeurent encore peu explorées. En particulier, l'impact de ces globules rouges altérés sur les mécanismes de protection membranaire induits par le stress thermique et sur la formation des trappes extracellulaires monocytaires lors d'une stimulation infectieuse reste largement méconnu.

Dès lors, la question centrale de cette étude est la suivante : Comment les globules rouges déficients en hémoglobine modulent-ils les réponses adaptatives des monocytes, notamment leur capacité à préserver leur intégrité membranaire sous stress thermique et à former des trappes extracellulaires ?

But de l'étude

Notre but est de mettre en évidence la double réponse des monocytes stress thermique et METose comme mécanisme effecteur central en réponse à l'hypoxie induite par une carence en hémoglobine chez les globules rouges autologues.

Objectifs

- Visualiser les TRAPS induits par des monocytes traités avec des globules rouges présentant une carence en hémoglobine.
- Evaluer l'impact de ces globules rouges sur la modulation de la réponse inflammatoire des monocytes soumis à un choc thermique et leur capacité à protéger l'intégrité membranaire.

Chapitre II :

Matériel et Méthodes

II Matériel et Méthode

Confidentiel

Chapitre III :

Résultat et interprétation

III. Résultats et interprétation

Confidentiel

Chapitre IV : Discussion

.

IV. Discussion

Confidential

Chapitre V :

Conclusions et perspectives

V. Conclusion et perspectives

Confidentiel

Chapitre VI :

Références bibliographiques

Références

1. Aboderin, Florence Ifechukwude, Taofeeq Oduola, Glenda Mary Davison, and Oluwafemi Omoniyi Oguntibeju. 2023. "A Review of the Relationship between the Immune Response, Inflammation, Oxidative Stress, and the Pathogenesis of Sickle Cell Anaemia." *Biomedicines* 11 (9): 2413. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092413>.
2. Aidoo, Douglas Bosco, Daniels Konja, Isaac Tabiri Henneh, and Martins Ekor. 2021a. "Protective Effect of Bergapten against Human Erythrocyte Hemolysis and Protein Denaturation In Vitro." *International Journal of Inflammation* 2021 (December): 1–7. <https://doi.org/10.1155/2021/1279359>.
3. Aidoo, Douglas Bosco, Daniels Konja, Isaac Tabiri Henneh, and Martins Ekor. 2021b. "Protective Effect of Bergapten against Human Erythrocyte Hemolysis and Protein Denaturation In Vitro." *International Journal of Inflammation* 2021 (December): 1–7. <https://doi.org/10.1155/2021/1279359>.
4. Anderson, H. Luke, Igor E. Brodsky, and Nilam S. Mangalmurti. 2018. "The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity." *The Journal of Immunology* 201 (5): 1343–51. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800565>.
5. Anosike, Chioma A., Onyechi Obidoa, and Lawrence Us Ezeanyika. 2012. "Membrane Stabilization as a Mechanism of the Anti-Inflammatory Activity of Methanol Extract of Garden Egg (*Solanum Aethiopicum*)." *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 20 (1): 76. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-76>.
6. Antonelli, Antonella, Emanuele Salvatore Scarpa, and Mauro Magnani. 2021. "Human Red Blood Cells Modulate Cytokine Expression in Monocytes/Macrophages Under Anoxic Conditions." *Frontiers in Physiology* 12 (February): 632682. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632682>.
7. Antonelou, Marianna H., Angelo D'Alessandro, and Anastasios G. Kriebardis. 2022. "In Sickness and in Health: Erythrocyte Responses to Stress and Aging." *International Journal of Molecular Sciences* 23 (13): 6957. <https://doi.org/10.3390/ijms23136957>.

8. Barshtein, Gregory, Leonid Livshits, Alexander Gural, et al. 2024. "Hemoglobin Binding to the Red Blood Cell (RBC) Membrane Is Associated with Decreased Cell Deformability." *International Journal of Molecular Sciences* 25 (11): 5814. <https://doi.org/10.3390/ijms25115814>.
9. Belhassena, Imène, Wafa Nouari, Aida Messaoud, et al. 2020. "Aspirin Enhances Regulatory Functional Activities of Monocytes and Downregulates CD16 and CD40 Expression in Myocardial Infarction Autoinflammatory Disease." *International Immunopharmacology* 83 (June): 106349. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106349>.
10. Bernhardt, Wanja M., Michael S. Wiesener, Paul Scigalla, et al. 2010. "Inhibition of Prolyl Hydroxylases Increases Erythropoietin Production in ESRD." *Journal of the American Society of Nephrology* 21 (12): 2151–56. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010116>.
11. Beyne-Rauzy, O. 2009. "Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge." *La Revue de Médecine Interne* 30 (December): S311–14. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.09.013>.
12. Bhoopalan, Senthil Velan, Lily Jun-shen Huang, and Mitchell J. Weiss. 2020. "Erythropoietin Regulation of Red Blood Cell Production: From Bench to Bedside and Back." *F1000Research* 9 (September): 1153. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26648.1>.
13. Bissinger, Rosi, Abdulla Al Mamun Bhuyan, Syed M. Qadri, and Florian Lang. 2019. "Oxidative Stress, Eryptosis and Anemia: A Pivotal Mechanistic Nexus in Systemic Diseases." *The FEBS Journal* 286 (5): 826–54. <https://doi.org/10.1111/febs.14606>.
14. "Blood Rheology and Hemodynamics." 2003. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 29 (5): 435–50. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44551>.
15. Borges, Marina Dorigatti, and Renata Sesti-Costa. 2022. "Macrophages: Key Players in Erythrocyte Turnover." *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 44 (4): 574–81. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.07.002>.

16. Bozza, Marcelo T., and Viktória Jeney. 2020. "Pro-Inflammatory Actions of Heme and Other Hemoglobin-Derived DAMPs." *Frontiers in Immunology* 11 (June): 1323. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01323>.
17. Brittain, Julia, Itia Lee, and Ciprian Anea. 2015. "Hemolysis Controls Pro-Inflammatory Monocyte Priming Via Induction of and Interaction with Circadian Clock Protein Rev-Erb α in Sick Cell Disease." *Blood* 126 (23): 3396–3396. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3396.3396>.
18. Burn, Garth Lawrence, Tobias Raisch, Sebastian Tacke, et al. 2025. "Myeloperoxidase Transforms Chromatin into Neutrophil Extracellular Traps." *Nature* 647 (8090): 747–56. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09523-9>.
19. Chan, Chih-Yu, Ching-Feng Cheng, Hao-Ai Shui, Hui-Chen Ku, and Wen-Lin Su. 2022. "Erythrocyte Degradation, Metabolism, Secretion, and Communication with Immune Cells in the Blood during Sepsis: A Review." *Tzu Chi Medical Journal* 34 (2): 125–33. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_58_21.
20. Chaves, Michele Ana Flores, Maria Suely Soares Leonart, and Aguinaldo José Do Nascimento. 2008. "Oxidative Process in Erythrocytes of Individuals with Hemoglobin S." *Hematology* 13 (3): 187–92. <https://doi.org/10.1179/102453308X343356>.
21. Dahmani, Zoheir, Lynda Addou-Klouche, Florence Gizard, et al. 2020. "Metformin Partially Reverses the Inhibitory Effect of Co-Culture with ER-/PR-/HER2+ Breast Cancer Cells on Biomarkers of Monocyte Antitumor Activity." *PLOS ONE* 15 (10): e0240982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240982>.
22. Daniel, Bence, Gergely Nagy, Zsolt Czimmerer, et al. 2018. "The Nuclear Receptor PPAR γ Controls Progressive Macrophage Polarization as a Ligand-Insensitive Epigenomic Ratchet of Transcriptional Memory." *Immunity* 49 (4): 615–626.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.005>.
23. Diez-Silva, Monica, Ming Dao, Jongyoon Han, Chwee-Teck Lim, and Subra Suresh. 2010. "Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease." *MRS Bulletin* 35 (5): 382–88. <https://doi.org/10.1557/mrs2010.571>.

24. Djebri, Nihel Chahinez, Souad Zoudji, Aida Messaoud, Rabia Messali, Salim Loudjedi, and Mourad Aribi. 2025. “Metformin Inhibits NF- κ B P65/RelA–NLRP3 Inflammasome–IL-1 β Axis, Attenuates Lipid Droplet Accumulation, and Reprograms CD14/CD16 Expression in Monocytes Exposed to Colorectal Tumor-Conditioned Medium.” *International Immunopharmacology* 164 (October): 115299. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115299>.
25. Doster, Ryan S., Lisa M. Rogers, Jennifer A. Gaddy, and David M. Aronoff. 2018. “Macrophage Extracellular Traps: A Scoping Review.” *Journal of Innate Immunity* 10 (1): 3–13. <https://doi.org/10.1159/000480373>.
26. Douglas, Angela E. 2019. “Simple Animal Models for Microbiome Research.” *Nature Reviews Microbiology* 17 (12): 764–75. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0242-1>.
27. Dulmovits, Brian M., Jimmy Hom, Anupama Narla, Narla Mohandas, and Lionel Blanc. 2017. “Characterization, Regulation, and Targeting of Erythroid Progenitors in Normal and Disordered Human Erythropoiesis.” *Current Opinion in Hematology* 24 (3): 159–66. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000328>.
28. El Brihi, Jason, and Surabhi Pathak. 2026. “Normal and Abnormal Complete Blood Count With Differential.” In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604207/>.
29. Elahi, Shokrollah. 2026. “Immune Regulation by Erythroid Cells: How Erythroid Progenitor Cells and Mature Red Blood Cells Shape Immunity.” *Nature Reviews Immunology*, ahead of print, May 5. <https://doi.org/10.1038/s41577-026-01303-4>.
30. Ferat-Osorio, Eduardo, Aldair Sánchez-Anaya, Mireille Gutiérrez-Mendoza, et al. 2014. “Heat Shock Protein 70 Down-Regulates the Production of Toll-like Receptor-Induced pro-Inflammatory Cytokines by a Heat Shock Factor-1/Constitutive Heat Shock Element-Binding Factor-Dependent Mechanism.” *Journal of Inflammation* 11 (1): 19. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-11-19>.
31. Franco, Rafael, Gemma Navarro, and Eva Martínez-Pinilla. 2019. “Antioxidant Defense Mechanisms in Erythrocytes and in the Central Nervous System.” *Antioxidants* 8 (2): 46. <https://doi.org/10.3390/antiox8020046>.

32. Fujii, Junichi, Takujiro Homma, Sho Kobayashi, Prashant Warang, Manisha Madkaikar, and Malay B. Mukherjee. 2021. "Erythrocytes as a Preferential Target of Oxidative Stress in Blood." *Free Radical Research* 55 (8): 781–99. <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1873318>.
33. Geissmann, Frederic, Markus G. Manz, Steffen Jung, Michael H. Sieweke, Miriam Merad, and Klaus Ley. 2010. "Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells." *Science* 327 (5966): 656–61. <https://doi.org/10.1126/science.1178331>.
34. Gershon, Harriet. 1997. "The Anti-Inflammatory Role of the Erythrocyte: Impairment in the Elderly." *Archives of Gerontology and Geriatrics* 24 (2): 157–65. [https://doi.org/10.1016/S0167-4943\(96\)00748-0](https://doi.org/10.1016/S0167-4943(96)00748-0).
35. Goasguen, J. E., J. M. Bennett, B. J. Bain, et al. 2009. "Morphological Evaluation of Monocytes and Their Precursors." *Haematologica* 94 (7): 994–97. <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.005421>.
36. Gordon, Siamon, Annabell Roberti, and Stefan Hugo Ernst Kaufmann. 2024. "Mononuclear Phagocytes, Cellular Immunity and Nobel Prizes: A Historic Perspective." Preprint, Biology and Life Sciences, July 24. <https://doi.org/10.20944/preprints202407.1936.v1>.
37. Granel, B., L. Swiader, J. Serratrice, P. Disdier, and P. J. Weiller. 2000. "Les Heat Shock Proteins Ou Les « Protéines de Stress »." *La Revue de Médecine Interne* 21 (5): 421–27. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)88952-3](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)88952-3).
38. Granger, Vanessa, Dorothée Faille, Vanessa Marani, et al. 2017a. "Human Blood Monocytes Are Able to Form Extracellular Traps." *Journal of Leukocyte Biology* 102 (3): 775–81. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MA0916-411R>.
39. Granger, Vanessa, Dorothée Faille, Vanessa Marani, et al. 2017b. "Human Blood Monocytes Are Able to Form Extracellular Traps." *Journal of Leukocyte Biology* 102 (3): 775–81. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MA0916-411R>.

40. Granger, Vanessa, Dorothée Faille, Vanessa Marani, et al. 2017c. "Human Blood Monocytes Are Able to Form Extracellular Traps." *Journal of Leukocyte Biology* 102 (3): 775–81. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MA0916-411R>.
41. Haase, Volker H. 2013. "Regulation of Erythropoiesis by Hypoxia-Inducible Factors." *Blood Reviews* 27 (1): 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.12.003>.
42. Hadjidj, Zeyneb, Rabia Messali, and Mourad Aribi. 2020. "Lack of Cell Movement Impairs Survival of Peripheral Blood IL-2-Stimulated Natural Killer Cells Originating from Solid Cancer and Promotes Red Blood Cells to Induce Their Switch toward a Regulatory Phenotype." *Immunology Letters* 221 (May): 6–17. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.02.002>.
43. Hulina, Andrea, Marija Grdić Rajković, Daniela Jakšić Despot, et al. 2018. "Extracellular Hsp70 Induces Inflammation and Modulates LPS/LTA-Stimulated Inflammatory Response in THP-1 Cells." *Cell Stress and Chaperones* 23 (3): 373–84. <https://doi.org/10.1007/s12192-017-0847-0>.
44. Ibrahim, Nahla, Viktoria Knöbl, Hubert Hayden, et al. 2024. "Human Monocyte Subsets Differ in Their Capacity to Form Extracellular Traps." *Cell Death Discovery* 10 (1): 281. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02034-y>.
45. Italiani, Paola, and Diana Boraschi. 2014. "From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation." *Frontiers in Immunology* 5 (October). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>.
46. *Item 316 : Hémogramme : indications et interprétations*. n.d.
47. Jakubzick, Claudia V., Gwendalyn J. Randolph, and Peter M. Henson. 2017. "Monocyte Differentiation and Antigen-Presenting Functions." *Nature Reviews Immunology* 17 (6): 349–62. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.28>.
48. Janciauskiene, Sabina, Vijith Vijayan, and Stephan Immenschuh. 2020. "TLR4 Signaling by Heme and the Role of Heme-Binding Blood Proteins." *Frontiers in Immunology* 11 (August): 1964. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01964>.

49. Jensen, Mathias, Nicoline W. Thorsen, Line A. E. Hallberg, Per Hägglund, and Clare L. Hawkins. 2023. "New Insight into the Composition of Extracellular Traps Released by Macrophages Exposed to Different Types of Inducers." *Free Radical Biology and Medicine* 202 (June): 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.025>.
50. Kappellos, Theodore S., Lorenzo Bonaguro, Ioanna Gemünd, et al. 2019. "Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases." *Frontiers in Immunology* 10 (August): 2035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>.
51. Kiefer, Charles R., and L. Michael Snyder. 2000. "Oxidation and Erythrocyte Senescence:" *Current Opinion in Hematology* 7 (2): 113–16. <https://doi.org/10.1097/00062752-200003000-00007>.
52. Klei, Thomas R. L., Sanne M. Meinderts, Timo K. Van Den Berg, and Robin Van Bruggen. 2017. "From the Cradle to the Grave: The Role of Macrophages in Erythropoiesis and Erythrophagocytosis." *Frontiers in Immunology* 8 (February). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00073>.
53. Klei, Thomas Robert Leon, Jill Jasmine Dalimot, Benjamin Nota, et al. 2020. "Hemolysis in the Spleen Drives Erythrocyte Turnover." *Blood*, August 10, blood.2020005351. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005351>.
54. Krautgartner, Wolf Dietrich, and Ljubomir Vitkov. 2008. "Visualization of Neutrophil Extracellular Traps in TEM." *Micron* 39 (4): 367–72. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2007.03.007>.
55. Ku, Ti-Hsuan, Nikhil Ram-Mohan, Elizabeth J. Zudock, Ryuichiro Abe, and Samuel Yang. 2025. "Neutrophil Extracellular Traps Have Active DNazymes That Promote Bactericidal Activity." *Nucleic Acids Research* 53 (3): gkae1262. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1262>.
56. Lam, L. K. Metthew, Sophia Murphy, Dimitra Kokkinaki, et al. 2021. "DNA Binding to TLR9 Expressed by Red Blood Cells Promotes Innate Immune Activation and Anemia." *Science Translational Medicine* 13 (616): eabj1008. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj1008>.

57. Larrán, Belén, Marta López-Alonso, Marta Miranda, et al. 2022. “Measuring Haemolysis in Cattle Serum by Direct UV–VIS and RGB Digital Image-Based Methods.” *Scientific Reports* 12 (1): 13523. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17842-4>.
58. Lee, Yongchan, Monowar Aziz, and Ping Wang. 2026. “Ionizing Radiation Induces Extracellular Trap Release from Macrophages.” *International Journal of Molecular Sciences* 27 (2): 993. <https://doi.org/10.3390/ijms27020993>.
59. Lee, Yongchan, Max Brenner, Monowar Aziz, and Ping Wang. 2025. “Molecular and Subcellular Mechanisms of Vital Macrophage Extracellular Trap Formation.” *Frontiers in Immunology* 16 (July): 1608428. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1608428>.
60. Lee, Yongchan, Bridgette Reilly, Chuyi Tan, Ping Wang, and Monowar Aziz. 2021. “Extracellular CIRP Induces Macrophage Extracellular Trap Formation Via Gasdermin D Activation.” *Frontiers in Immunology* 12 (December): 780210. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.780210>.
61. Lepock, James R., Harold E. Frey, Henry Bayne, and Joel Markus. 1989. “Relationship of Hyperthermia-Induced Hemolysis of Human Erythrocytes to the Thermal Denaturation of Membrane Proteins.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 980 (2): 191–201. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(89\)90399-4](https://doi.org/10.1016/0005-2736(89)90399-4).
62. Li, He, Jun Yang, Trang T. Chu, et al. 2018. “Cytoskeleton Remodeling Induces Membrane Stiffness and Stability Changes of Maturing Reticulocytes.” *Biophysical Journal* 114 (8): 2014–23. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.03.004>.
63. Limaye, A. P., J. S. Abrams, J. E. Silver, et al. 1991. “Interleukin-5 and the Posttreatment Eosinophilia in Patients with Onchocerciasis.” *Journal of Clinical Investigation* 88 (4): 1418–21. <https://doi.org/10.1172/JCI115449>.
64. Lindorfer, Margaret A., Chang S. Hahn, Patricia L. Foley, and Ronald P. Taylor. 2001. “Heteropolymer-mediated Clearance of Immune Complexes via Erythrocyte CR1: Mechanisms and Applications.” *Immunological Reviews* 183 (1): 10–24. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2001.1830102.x>.

65. Llaudet-Planas, E., J. L. Vives-Corrons, V. Rizzuto, et al. 2018. “Osmotic Gradient Ektacytometry: A Valuable Screening Test for Hereditary Spherocytosis and Other Red Blood Cell Membrane Disorders.” *International Journal of Laboratory Hematology* 40 (1): 94–102. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12746>.
66. Low, Felicia M., Mark B. Hampton, and Christine C. Winterbourn. 2008. “Peroxiredoxin 2 and Peroxide Metabolism in the Erythrocyte.” *Antioxidants & Redox Signaling* 10 (9): 1621–30. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2081>.
67. Masser, Anna E., Michela Ciccarelli, and Claes Andréasson. 2020. “Hsf1 on a Leash – Controlling the Heat Shock Response by Chaperone Titration.” *Experimental Cell Research* 396 (1): 112246. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112246>.
68. McClain, Brian L., Ilya J. Finkelstein, and M. D. Fayer. 2004. “Dynamics of Hemoglobin in Human Erythrocytes and in Solution: Influence of Viscosity Studied by Ultrafast Vibrational Echo Experiments.” *Journal of the American Chemical Society* 126 (48): 15702–10. <https://doi.org/10.1021/ja0454790>.
69. McGowan, P. E., J. Reglinski, W. E. Smith, R. Wilson, and R. D. Sturrock. 1992. “Studies of Oxidative Stress in Cellular Systems The Interaction of Monocytes and Erythrocytes.” *FEBS Letters* 314 (3): 455–57. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)81525-Q](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)81525-Q).
70. Menon, Vijay, and Saghi Ghaffari. 2021. “Erythroid Enucleation: A Gateway into a ‘Bloody’ World.” *Experimental Hematology* 95 (March): 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2021.01.001>.
71. Meterfi, Farah Sara, Souad Zoudji, Nour Elhouda Bendjeff, et al. 2025. “Passive Physical Barrier Modulates UVB-Induced METosis-Related MPO Expression and Activity, 25-Hydroxyvitamin D3-1alpha-Hydroxylase, and the Shift of Tissue-Resident Macrophages toward M1-Associated iNOS.” *Frontiers in Immunology* 16 (August): 1583493. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1583493>.
72. Miliani, Maroua, Mouna Nouar, Océane Paris, Gérard Lefranc, Franck Mennechet, and Mourad Aribi. 2018. “Thymoquinone Potently Enhances the Activities of Classically Activated Macrophages Pulsed with Necrotic Jurkat Cell Lysates and the Production of

- Antitumor Th1-/M1-Related Cytokines.” *Journal of Interferon & Cytokine Research* 38 (12): 539–51. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0010>.
73. Mitchell, Andrew J., Ben Roediger, and Wolfgang Weninger. 2014. “Monocyte Homeostasis and the Plasticity of Inflammatory Monocytes.” *Cellular Immunology* 291 (1–2): 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.05.010>.
74. Moras, Martina, Sophie D. Lefevre, and Mariano A. Ostuni. 2017. “From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: Organelle Clearance in Mammals.” *Frontiers in Physiology* 8 (December): 1076. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01076>.
75. Morimoto, R. I. 2011. “The Heat Shock Response: Systems Biology of Proteotoxic Stress in Aging and Disease.” *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 76 (0): 91–99. <https://doi.org/10.1101/sqb.2012.76.010637>.
76. Muñoz-Caro, Tamara, Liliana M. R. Silva, Christin Ritter, Anja Taubert, and Carlos Hermosilla. 2014. “Besnoitia Besnoiti Tachyzoites Induce Monocyte Extracellular Trap Formation.” *Parasitology Research* 113 (11): 4189–97. <https://doi.org/10.1007/s00436-014-4094-3>.
77. “New Insights into the Mechanisms of Mammalian Erythroid Chromatin Condensation and Enucleation.” 2015. In *International Review of Cell and Molecular Biology*, vol. 316. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2015.01.006>.
78. Nguyen, Duc Bach, Lisa Wagner-Britz, Sara Maia, et al. 2011. “Regulation of Phosphatidylserine Exposure in Red Blood Cells.” *Cellular Physiology and Biochemistry* 28 (5): 847–56. <https://doi.org/10.1159/000335798>.
79. Nyakundi, Benard Bogonko, Andrea Tóth, Enikő Balogh, et al. 2019. “Oxidized Hemoglobin Forms Contribute to NLRP3 Inflammasome-Driven IL-1 β Production upon Intravascular Hemolysis.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1865 (2): 464–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.10.030>.
80. Obeagu, Emmanuel Ifeanyi, Matthew Chibunna Igwe, and Getrude Uzoma Obeagu. 2024. “Oxidative Stress’s Impact on Red Blood Cells: Unveiling Implications for Health

- p>and Disease.”
- Medicine*
- 103 (9): e37360.
-
- <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037360>
- .
81. Orrico, Florencia, Sandrine Laurance, Ana C. Lopez, et al. 2023. “Oxidative Stress in Healthy and Pathological Red Blood Cells.” *Biomolecules* 13 (8): 1262.
<https://doi.org/10.3390/biom13081262>.
 82. Ovchinnikova, Elina, Francesca Aglialoro, Marieke Von Lindern, and Emile Van Den Akker. 2018. “The Shape Shifting Story of Reticulocyte Maturation.” *Frontiers in Physiology* 9 (July): 829. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00829>.
 83. Ożańska, Agnieszka, Donata Szymczak, and Justyna Rybka. 2020. “Pattern of Human Monocyte Subpopulations in Health and Disease.” *Scandinavian Journal of Immunology* 92 (1): e12883. <https://doi.org/10.1111/sji.12883>.
 84. Papadopoulos, Charalampos, Maria Panopoulou, Konstantinos Anagnostopoulos, and Ioannis Tentas. 2021. “Immune and Metabolic Interactions of Human Erythrocytes: A Molecular Perspective.” *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 21 (5): 843–53. <https://doi.org/10.2174/1871530320666201104115016>.
 85. Pascual, M., and J. A. Schifferli. 1992. “The Binding of Immune Complexes by the Erythrocyte Complement Receptor 1 (CR1).” *Immunopharmacology* 24 (2): 101–6. [https://doi.org/10.1016/0162-3109\(92\)90016-6](https://doi.org/10.1016/0162-3109(92)90016-6).
 86. Patel, Amit A., Yan Zhang, James N. Fullerton, et al. 2017. “The Fate and Lifespan of Human Monocyte Subsets in Steady State and Systemic Inflammation.” *Journal of Experimental Medicine* 214 (7): 1913–23. <https://doi.org/10.1084/jem.20170355>.
 87. Pessa, Jenny C., Jenny Joutsen, and Lea Sistonen. 2024. “Transcriptional Reprogramming at the Intersection of the Heat Shock Response and Proteostasis.” *Molecular Cell* 84 (1): 80–93. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.024>.
 88. Pincus, David. 2020. “Regulation of Hsf1 and the Heat Shock Response.” In *HSF1 and Molecular Chaperones in Biology and Cancer*, edited by Marc Laurence Mendillo, David Pincus, and Ruth Scherz-Shouval, vol. 1243. Advances in Experimental

- Medicine and Biology. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-40204-4_3.
89. Pittman, Roland N. 2011. "Oxygen Transport in Normal and Pathological Situations: Defects and Compensations." In *Regulation of Tissue Oxygenation*. Morgan & Claypool Life Sciences. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54113/>.
90. Pommier, Mélanie. 2000. *Protéines du choc thermique (HSP70, HSP27) et tumeurs*.
91. Pretini, Virginia, Mischa H. Koenen, Lars Kaestner, et al. 2019. "Red Blood Cells: Chasing Interactions." *Frontiers in Physiology* 10 (July): 945. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00945>.
92. Ranasinghe, Priyanga, Pathmasiri Ranasinghe, Ga Sirimal Premakumara, et al. 2012. "In Vitro Erythrocyte Membrane Stabilization Properties of Carica Papaya L. Leaf Extracts." *Pharmacognosy Research* 4 (4): 196. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.102261>.
93. Rees, David C., Thomas N. Williams, and Mark T. Gladwin. 2010. "Sickle-Cell Disease." *The Lancet* 376 (9757): 2018–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61029-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X).
94. Ren, Yijun, Chengkai Yan, and Huan Yang. 2023. "Erythrocytes: Member of the Immune System That Should Not Be Ignored." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 187 (July): 104039. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104039>.
95. Revin, Victor V., Natalia V. Gromova, Elvira S. Revina, et al. 2019. "The Influence of Oxidative Stress and Natural Antioxidants on Morphometric Parameters of Red Blood Cells, the Hemoglobin Oxygen Binding Capacity, and the Activity of Antioxidant Enzymes." *BioMed Research International* 2019 (January): 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/2109269>.
96. Richter, Klaus, Martin Haslbeck, and Johannes Buchner. 2010. "The Heat Shock Response: Life on the Verge of Death." *Molecular Cell* 40 (2): 253–66. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.10.006>.

97. Roberts, N. J., and R. T. Steigbigel. 1977. "Hyperthermia and Human Leukocyte Functions: Effects on Response of Lymphocytes to Mitogen and Antigen and Bactericidal Capacity of Monocytes and Neutrophils." *Infection and Immunity* 18 (3): 673–79. <https://doi.org/10.1128/iai.18.3.673-679.1977>.
98. Rocha, Susana, Rui M. P. Vitorino, Francisco M. Lemos-Amado, et al. 2008. "Presence of Cytosolic Peroxiredoxin 2 in the Erythrocyte Membrane of Patients with Hereditary Spherocytosis." *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 41 (1): 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2008.02.008>.
99. Rossmann, Marlies P., and Leonard I. Zon. 2021. "'Enhancing' Red Cell Fate through Epigenetic Mechanisms." *Current Opinion in Hematology* 28 (3): 129–37. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000654>.
100. Rouger, P. 2005. "Influence Des Antigènes de Groupes Sanguins En Transplantation." *Transfusion Clinique et Biologique* 12 (5): 403–8. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2005.11.002>.
101. Roux-Dalvai, Florence, Anne Gonzalez De Peredo, Carolina Simoé, et al. 2008. "Extensive Analysis of the Cytoplasmic Proteome of Human Erythrocytes Using the Peptide Ligand Library Technology and Advanced Mass Spectrometry." *Molecular & Cellular Proteomics* 7 (11): 2254–69. <https://doi.org/10.1074/mcp.M800037-MCP200>.
102. Ruiz, Vanessa Y., Tina M. Calderon, Rosiris Leon-Rivera, Vanessa Chilunda, Jinghang Zhang, and Joan W. Berman. 2025. "Single-Cell Analysis of CD14+CD16+ Monocytes Identifies a Subpopulation with an Enhanced Migratory and Inflammatory Phenotype." *Frontiers in Immunology* 16 (February): 1475480. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1475480>.
103. Sadowska-Bartos, Izabela, and Grzegorz Bartosz. 2023. "Peroxiredoxin 2: An Important Element of the Antioxidant Defense of the Erythrocyte." *Antioxidants* 12 (5): 1012. <https://doi.org/10.3390/antiox12051012>.
104. Schulz, Mabel, Fabiola Zambrano, Hans-Christian Schuppe, et al. 2019. "Monocyte-Derived Extracellular Trap (MET) Formation Induces Aggregation and

- Affects Motility of Human Spermatozoa *in Vitro*.” *Systems Biology in Reproductive Medicine* 65 (5): 357–66. <https://doi.org/10.1080/19396368.2019.1624873>.
105. Scott, Md, L. Zuo, Bh Lubin, and Dt Chiu. 1991. “NADPH, Not Glutathione, Status Modulates Oxidant Sensitivity in Normal and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Erythrocytes.” *Blood* 77 (9): 2059–64. <https://doi.org/10.1182/blood.V77.9.2059.2059>.
106. Silva, Danilo Grunig Humberto, Edis Belini Junior, Eduardo Alves De Almeida, and Claudia Regina Bonini-Domingos. 2013. “Oxidative Stress in Sickle Cell Disease: An Overview of Erythrocyte Redox Metabolism and Current Antioxidant Therapeutic Strategies.” *Free Radical Biology and Medicine* 65 (December): 1101–9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.181>.
107. Simoncik, Oliver, Vlastimil Tichy, Michal Durech, et al. 2024. “Direct Activation of HSF1 by Macromolecular Crowding and Misfolded Proteins.” *PLOS ONE* 19 (11): e0312524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312524>.
108. Singh, Ankita, Vishal Singh, Rajiv L. Tiwari, et al. 2016. “The IRAK-ERK-P67phox-Nox-2 Axis Mediates TLR4, 2-Induced ROS Production for IL-1 β Transcription and Processing in Monocytes.” *Cellular & Molecular Immunology* 13 (6): 745–63. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.62>.
109. Somero, George N. 2020. “The Cellular Stress Response and Temperature: Function, Regulation, and Evolution.” *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology* 333 (6): 379–97. <https://doi.org/10.1002/jez.2344>.
110. Sprague, R. S., E. A. Bowles, D. Achilleus, and M. L. Ellsworth. 2011. “Erythrocytes as Controllers of Perfusion Distribution in the Microvasculature of Skeletal Muscle.” *Acta Physiologica* 202 (3): 285–92. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02182.x>.
111. Strijkova-Kenderova, Velichka, Svetla Todinova, Tonya Andreeva, et al. 2021. “Morphometry and Stiffness of Red Blood Cells—Signatures of Neurodegenerative

- Diseases and Aging.” *International Journal of Molecular Sciences* 23 (1): 227. <https://doi.org/10.3390/ijms23010227>.
112. Tsan, Min-Fu, and Baochong Gao. 2004. *Heat Shock Protein and Innate Immunity*. 1 (4).
113. Tsan, Min-Fu, and Baochong Gao. 2009. “Heat Shock Proteins and Immune System.” *Journal of Leukocyte Biology* 85 (6): 905–10. <https://doi.org/10.1189/jlb.0109005>.
114. Turner, Jake, Meghana Parsi, and Madhu Badireddy. 2026. “Anemia.” In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>.
115. Ushach, Irina, and Albert Zlotnik. 2016. “Biological Role of Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) and Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) on Cells of the Myeloid Lineage.” *Journal of Leukocyte Biology* 100 (3): 481–89. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-144R>.
116. Vince, Rebecca V., Katherine Oliver, Adrian W. Midgley, Lars R. McNaughton, and Leigh A. Madden. 2010. “In Vitro Heat Shock of Human Monocytes Results in a Proportional Increase of Inducible Hsp70 Expression According to the Basal Content.” *Amino Acids* 38 (5): 1423–28. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0354-4>.
117. Vulczak, Anderson, Carlos Henrique Rocha Catalão, Luiz Alexandre Pedro De Freitas, and Maria José Alves Rocha. 2019. “HSP-Target of Therapeutic Agents in Sepsis Treatment.” *International Journal of Molecular Sciences* 20 (17): 4255. <https://doi.org/10.3390/ijms20174255>.
118. Watowich, Stephanie S. 2011. “The Erythropoietin Receptor: Molecular Structure and Hematopoietic Signaling Pathways.” *Journal of Investigative Medicine* 59 (7): 1067–72. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31820fb28c>.
119. Weston, Bronson R., Liwu Li, and John J. Tyson. 2018. “Mathematical Analysis of Cytokine-Induced Differentiation of Granulocyte-Monocyte Progenitor Cells.” *Frontiers in Immunology* 9 (September): 2048. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02048>.

120. Wu, Xiuyun, Hongdi Xu, Erxi Xia, et al. 2025. "Histone Modifications in the Regulation of Erythropoiesis." *Annals of Medicine* 57 (1): 2490824. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2490824>.
121. Xia, Wenle, and Richard Voellmy. 1997. "Hyperphosphorylation of Heat Shock Transcription Factor 1 Is Correlated with Transcriptional Competence and Slow Dissociation of Active Factor Trimers." *Journal of Biological Chemistry* 272 (7): 4094–102. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.7.4094>.
122. Yap, Kang Nian, and Yufeng Zhang. 2021. "Revisiting the Question of Nucleated versus Enucleated Erythrocytes in Birds and Mammals." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 321 (4): R547–57. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00276.2020>.
123. Ye, Chunmei, Zhipeng Zhang, and Zhangping Yang. 2026. "A New Type of Biomarker for Heat Stress: Insights from Immunology." *Frontiers in Immunology* 17 (February): 1742202. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1742202>.
124. Yonetani, Takashi, SungIck Park, Antonio Tsuneshige, Kiyohiro Imai, and Kenji Kanaori. 2002. "Global Allosteric Model of Hemoglobin." *Journal of Biological Chemistry* 277 (37): 34508–20. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203135200>.
125. Zhao, Baobing, Jing Yang, and Peng Ji. 2016. "Chromatin Condensation during Terminal Erythropoiesis." *Nucleus* 7 (5): 425–29. <https://doi.org/10.1080/19491034.2016.1226717>.
126. Ziegler-Heitbrock, Loems, Petronela Ancuta, Suzanne Crowe, et al. 2010. "Nomenclature of Monocytes and Dendritic Cells in Blood." *Blood* 116 (16): e74–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>.