



تكوّن الدم

د. تهاني العلي

03

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

علم الدمويات | Hematology

07/07/2020

RB Medicine

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

أهلاً بكم زملاءنا الطلاب نكمل معكم محاضرة جديدة من قسم الدموية * __ *

مقدمة*

1. تمتلك خلايا الدم فترة حياة محددة وتحتاج لأن تستبدل، والخلايا الفتية المستبدلة مشتقة ومتمايزة من الخلايا الجذعية.
2. عملية تكوّن الدم: هي عملية فيزيولوجية منظمة بشكل كبير تتضمن تكاثر وتشكيل ونضج واستبدال كل خلايا الدم.
3. تسميتها: إن عملية تكوّن الدم لها مرادفات عدة في المراجع المختلفة مثل، Hemopoiesis .Haematopoiesis
أصل كلمة Hematopoiesis إغريقي Greek ولها مقطعان:
Hem أو Haem ومعناه = الدم Blood.
Poes ومعناه = خلق Make/Create.
4. مكانها: يكون تشكل الدم ضمن بيئة مكروية مجهرية محددة بشكل رئيسي في نقي العظم الذي يحوي الخلايا الجذعية السليمة، وتتم عملية التصنيع باستمرار وذلك نتيجة محرضات متعددة تحفظ توازن العملية.
5. ضبطها: يتم ضبط هذه العملية وإدارتها بحيث تكون دائماً متوازنة لا نقص فيها ولا زيادة.
وفي حال اختلال هذا التوازن، تظهر أمراض عدة مثل حالات الالبيضاض (ازدياد أعداد الكريات البيض).

alkamal



22330116

6. **أهميتها:** تكمن أهميتها في إمكانية الاستجابة لـ الالتهاب أو النزيف أو نقص الأكسجة، وذلك بزيادة إنتاج الخلايا المناسبة لكل حالة.

تزيد الحديثة الالتهابية الحاجة إلى عناصر خلوية مهمة مثل الخلايا البيض، فيزداد تشكلها بسبب ارتكاس نقي العظم تحت تأثير السايٲوكينات الالتهابية.
تشكيل الكريات الحمر استجابةً للإريٲروبوتين، والصفائح استجابةً لوجود نرف.

جدول يبين العمر التقريبي للخلايا الدموية

معدل الإنتاج		عمر الخلايا التقريبي	نوع الخلية
سنة / KG	خلية / ثانية		
7.3	2.3×10^6	120 يوم	كريات حمر
10.9	350000	6 ساعات لأيام	عدلات
4.6	1.2×10^6	7 أيام	صفائح
3.7	116000	10 أيام لسنوات	لمفاويات

◀ هذا الجدول من الأرشيف يبين عمر الخلايا التقريبي Approximate Lifespan لأنه من الضروري معرفته عند عمليات نقل الدم ومشتقاته.

◀ فمثلاً جاءنا مريض يحتاج نقل صفائح، وبعد تسريبها إليه، نسال أنفسنا كل متى يحتاج نقل صفائح، فننتذكر بأن الصفائح عمرها وسطياً 7 أيام، ننتظر 5 إلى 6 أيام، إذا لم يتحسن يجب أن نعيد نقل الصفائح له لأن الصفائح التي نقلت له سابقاً قد نفدت.

الخلية الجذعية المكونة للدم وأماكن تشكلها

مقدمة عن الخلية الجذعية

* كي يستطيع جسمنا الاستمرار في العيش يجب أن يكون في حركة ديناميكية دائمة وتجديد مستمر للخلايا.*

* وبما أن كل عضو تتعرض خلاياه للتلف فإنه بحاجة لامتلاك خلايا جذعية.*
* تملك الخلايا الجذعية دورين أساسيين:*

◀ **تعدد القدرات:** تعطي خلايا ناضجة لتكوين عضو محدد.

◀ **تجدد ذاتي:** أي أن الخلايا الجذعية تعطي خلايا جذعية أخرى لتحافظ على مستودع الخلايا الجذعية دون نقصان.

* ويمكن تصنيف الخلايا الجذعية تحت صنفين رئيسيين:

↳ بناءً على **المنشأ** (مصدرها في الجسم).

↳ بناءً على **القدرة على التحول** (أنواع الخلايا التي يمكن أن تتحول إليها).

تصنيف الخلايا الجذعية بالاعتماد على قدرتها في التحول

1. خلية جذعية كلية القدرات Totipotent *

- هي خلية بإمكانها **إعطاء كائن حي** (فرد) جديد عند توفير دعم أمومي مناسب لها.

2. خلية جذعية كثيرة القدرات Pluripotent*:

- يمكن للخلية أن تؤدي إلى ظهور **جميع أنواع الخلايا لكل النسيج** للبالغين، بالإضافة إلى الأنسجة خارج الجنينية (وهي الخلايا التي تدعم التطور الجنيني مثل الكوريون والكيس المحي والامنيون).¹

3. خلية جذعية متعددة القدرات Multipotent*:

- يمكنها تجديد نفسها والتميز **لعدة أنواع** من الخلايا الناضجة ضمن النسيج الواحد (مثل الخلية الميزانشيمية "MSC" Mesenchymal Stem Cell).

4. خلية جذعية قليلة القدرات Oligopotent:

- قادرة على التمايز وتجديد نفسها إلا أنها **تعمل في نطاق محدود**.
- مثالها: الخلية الجذعية النقوية واللمفاوية، (**وبعض** المراجع البيولوجية تذكر أن الخلية المكونة للدم هي من هذا النمط أيضاً).

5. خلية جذعية وحيدة القدرة Unipotent:

- وهي الخلية الأقل قدرة والنمط المحدود (مثل الخلية الجذعية العضلية والعصبية).

الخلية المكونة للدم The Hemopoietic Stem Cell

* تنشأ هذه الخلية من **الأرومة الوعائية Hemangioblast** والتي تشتق من خلايا الأديم

المتوسط Mesoderm Cells، كما وتمتلك الأرومة الوعائية القدرة على التطور إلى جميع

أنواع خلايا الدم والخلايا البطانية الوعائية فهي من نمط **متعدد القدرات multipotent**.*

¹ هي خلايا قادرة على تجديد نفسها والتميز إلى أحد الطبقات الجنينية الثلاث دون أنسجة خارج جنينية.

ميزات الخلايا المكونة للدم HSCs

● تعد الخلية الأم لكل خلايا الدم الموجودة.

● عددها ثابت دون زيادة أو نقصان وذلك لقدرتها على التجدد الذاتي، حيث تسمح ببقاء خلوية النقي ضمن المقاييس التي تحافظ على وظائف الجسم، وتشكل $1/20 \times 10^6$ من خلايا النقي المنواة.*

● وهي من نمط كثيرة القدرات² Pluripotent.*

● قادرة على التمايز، حيث تتطلب مجموعة من الآليات التي تحدد مصير تمايز هذه الخلية Cell Fate Decision.

◀ تتضمن هذه الآليات مجموعة من الإشارات الكيميائية الحيوية وتنظيم مورثي (شبكة مورثات) داخل الخلية (بحالة الصحة).*

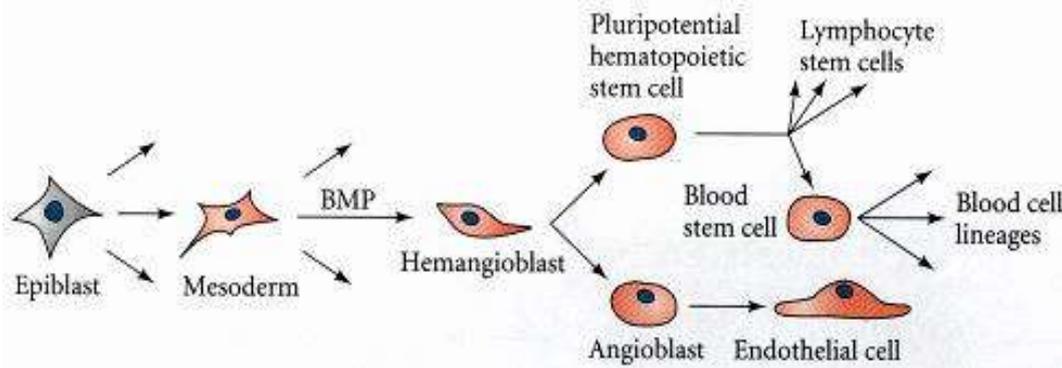
● تستطيع خلية جذعية واحدة إنتاج مليون خلية دم ناضجة عبر عشرين انقسام خلوي فقط.*

● حجمها صغير تشبه الخلية اللمفاوية وتوجد بشكل ثابت بالنقي ولا تخرج للدم المحيطي إلا في حالات معينة:*

● حيث تهدف الطرق الحديثة إلى إخراج هذه الخلايا من نقي العظم للدوران عن طريق إعطاء عوامل نمو معينة قادرة على فك ارتباطها بالعش الموجودة فيه بالنقي وإخراجها إلى الدوران المحيطي ثم القيام باصطيادها وذلك على عكس الطرق القديمة التي تتضمن بزل للنقي وذلك بهدف زرع الخلايا الجذعية.*

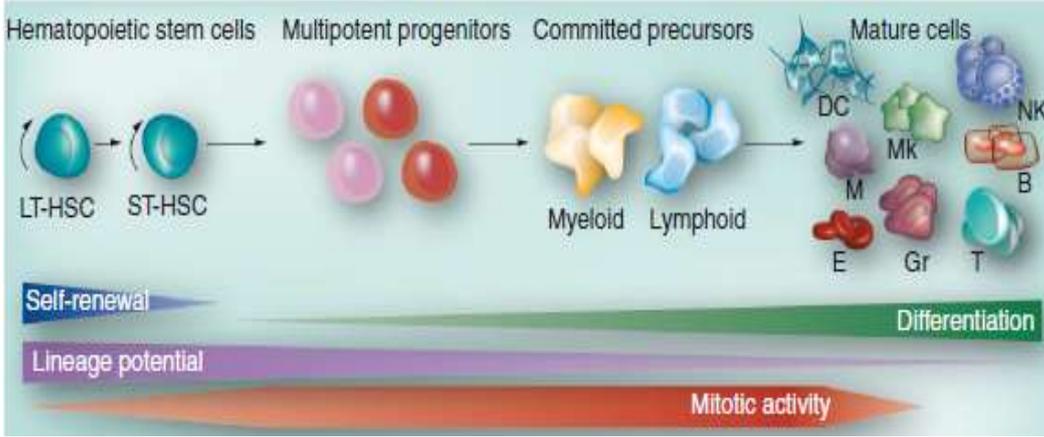
✳ للخلايا الجذعية المكونة للدم نوعين "مديدة وقصيرة"، حيث عند زراعة الخلايا المتأخرة

(مديدة) تستطيع أن تقوم بإعادة إحياء للنقي لفترة طويلة، وعند زراعة الخلايا القصيرة تقوم بالإحياء لفترة قصيرة وهذا ما يؤدي إلى اختلاف نتائج زرع النقي.



صورة توضح
نشأة الخلية
المكونة للدم

² حسب الدكتور multipotent ونوه أن بعض الأبحاث صنفتها ضمن قليلة القدرات.



LT-HSC: طويلة الأمد،
ST-HSC: قصيرة الأمد.
والتي تعطي سلالات
وطلائع مسؤولة عن
إعطاء الأشكال كلها.
لاحظ أسفل الأشكال
مقدر التجدد الذاتي
التي تتمتع به الخلية
الجدعية طويلة الأمد.

أماكن تشكل الدم *Sites of Hematopoiesis

✳ يبدأ تشكل الدم باكراً خلال التطور الجنيني؛ انطلاقاً من الخلية المكونة للدم فإن **أول عنصر** يتم تشكيله هي الكريات الحمراء لأن الجنين الذي ينمو يحتاج روافد من الأكسجين تؤمنها له الكريات الحمراء.

✳ للدم **مصدران**، نخاعي وخارج نخاعي:

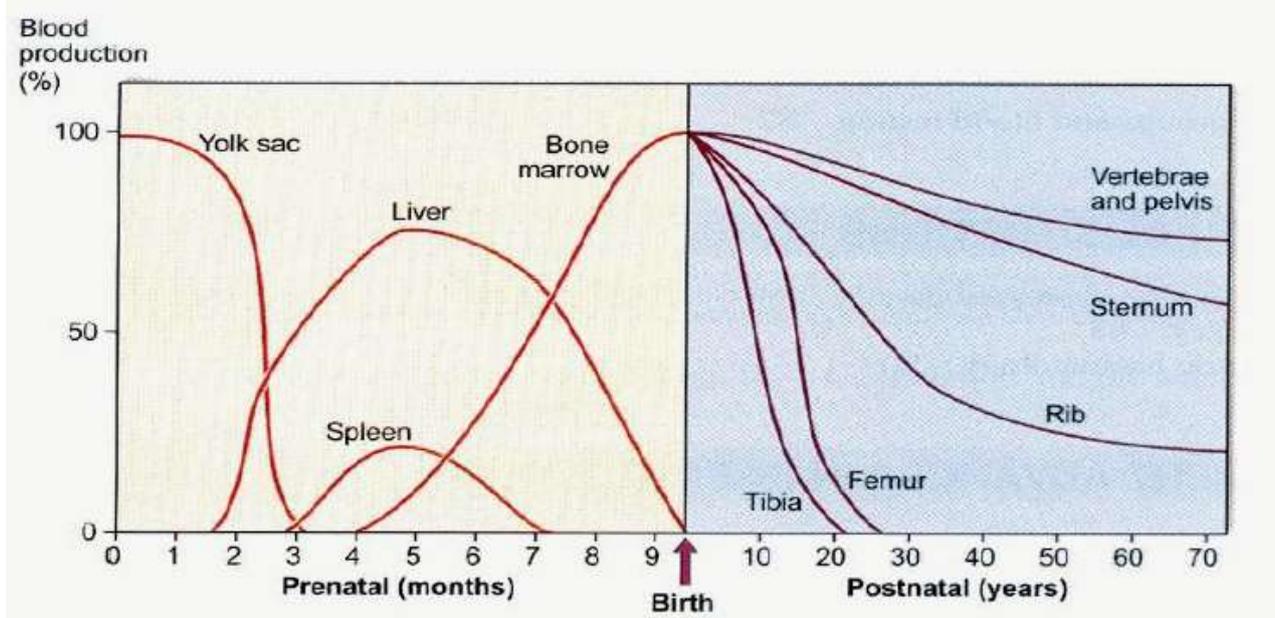
1. مصدر نخاعي Medullary:

- إن أهم مصدر معروف بالنسبة لنا هو **نقي العظم**.
- فهو منشأ الخلايا الدموية وموقع التسلسل في مراحل إنتاج ونضج الخلايا الدموية السليمة.

2. مصدر خارج نخاعي Extra-Medullary:

- وهي الأنسجة المكونة للدم غير نقي العظم مثل **الكبد والطحال**.
 - تشكل الدم في مراحل باكراً من تطور الجنين ونموه.
 - ولكن من الممكن في حال الحاجة وتحت تأثيرات معينة أن تساهم في تشكيل الدم حتى بعد انتهاء دورها الرئيسي (أي بعد الولادة).
- ☞ لذلك نقول أنها تقوم بآلية تعويضية رافدة من أجل توفير خلايا الدم في أوقات الحاجة.

تابع من خلال الجدول والمخطط التاليين أماكن وأزمنة التشكل الدموي في الجسم...



مكان تشكل الدم	العمر
الكيس المحي ثم الكبد	المضغة
الطحال	7 th - 3 rd
نقي العظم (الصفائح والحيبات)	4 th - 5 th
نقي العظم (الكريات الحمر)	7 th
معظمه نقي العظم / الطحال والكبد عند الحاجة	الولادة
تنقص الأماكن النشطة في نقي العظم ولكن قدرتها تبقى ذاتها	من الولادة للنضج
نقي عظم الجمجمة / الأضلاع / القص / الفقرات / الحوض / النهاية القريبة للفخذ	البالغ

الأطفال	البالغين	
kg15	kg10	كمية النقي الكلية
ml1600	ml4000 - 2600	
g1400 - 1000	g1500 - 1200	كمية النقي النشط

جدول يظهر أن كمية النقي النشط عند الأطفال هي أكبر من البالغين بالنسبة لحجم النقي الكلي وذلك بسبب حاجتهم لخلايا الدم أثناء النمو.

تكوّن الدم³ hematopoiesis

* هو تكوّن هرمي، رأسه الخلية الجذعية المكونة للدم HSC وهي خلية متعددة القدرات

تعطي نوعين من الخلايا وهي خلية ملتزمة نقوية و خلية ملتزمة لمفاوية.*

* تلتزم هذه السلأف بمسار محدد "لم تعد جذعية كثيرة القدرات"، فإذا التزمت بالسلف

النقوي ستعطي نوعين من الخلايا.*

(a) نوع يعد سلف للكريات الحمراء والخلايا النوّاءة "أم الصفائح الدموية" MEP.

(b) وسلفاً للمحبيات والوحيدات GMP.

* أما إذا التزمت بالسلف اللمفاوي CLP فسوف تعطي الخلايا البائية والتائية والقاتلة

الطبيعية.*

* إنّ تكوّن الدم هو عملية مجزأة (تحدث في أماكن مختلفة)، وتتم ضمن النسيج المكوّن

للدم حيث يقسم تكون الدم إلى:

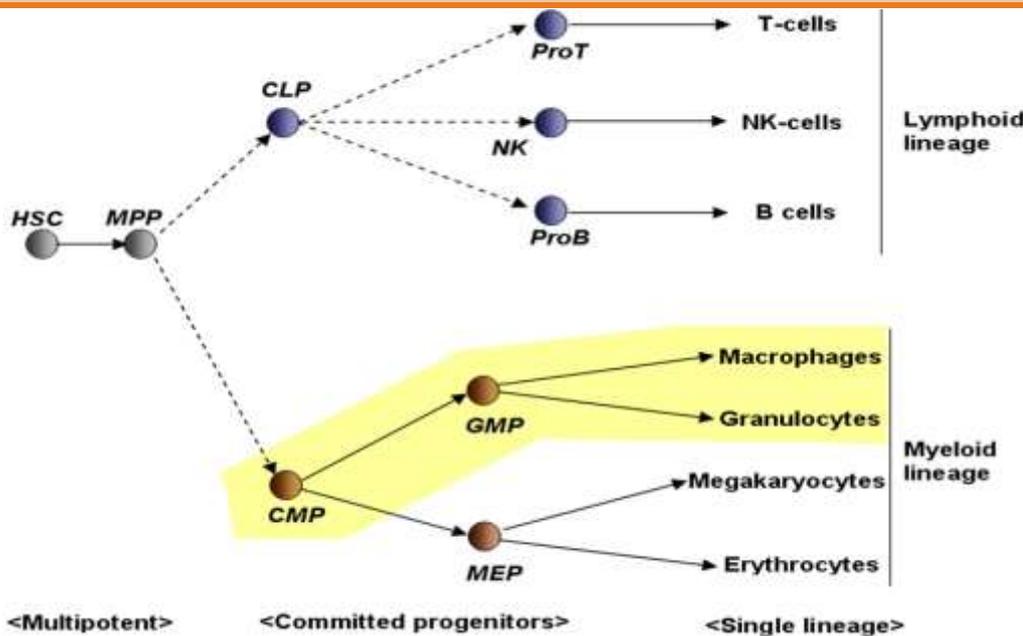
i. تكوّن الكريات الحمر Erythropoiesis: يحدث في خلايا على شكل جزر.

ii. تكوّن المحبيات Granulopoiesis: يحدث في مناطق معزولة من الصعوبة تحديدها.

iii. تكوّن الصفائح Megakaryopoiesis: يحدث في مناطق قريبة للجيوب البطنانية حتى

تتمكن من الخروج إلى الدم.

ملاحظة: يوجد توازن عادةً بين موت الخلايا وإعادة إنتاجها.

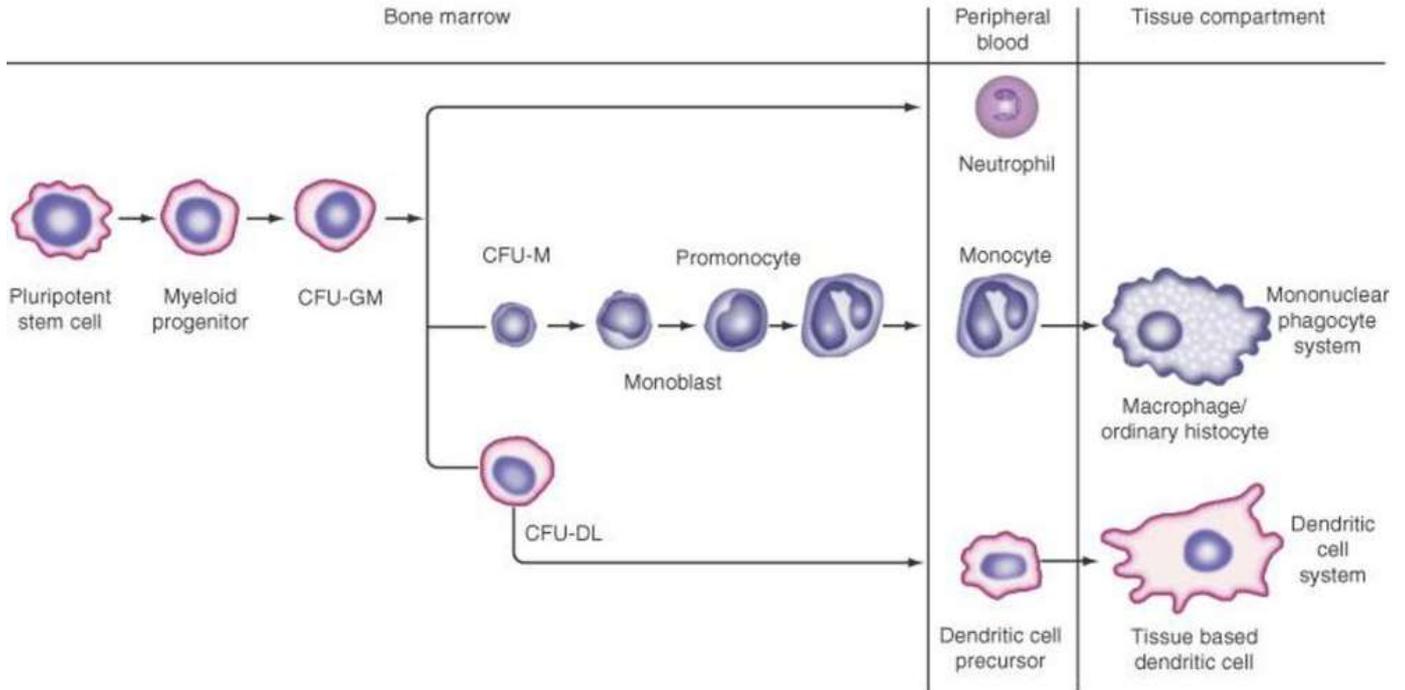


³ تابع الشرح مع الصورة.

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

تشكل الوحيدات والخلايا التغصنية Monocytopoiesis & Dendritic cells

تحدث عملية التشكل هذه بدءاً من الخلية الجذعية النقية Myeloid Stem Cell، وبوجود عامل نمو معين يساعد الخلية على التمايز إما باتجاه الوحيدات Monocyte أو باتجاه الخلايا التغصنية Dendritic Cells.



Copyright © 2009, 2005, 2000, 1995, 1991 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc.

صورة تبين فيها أن الخلية التغصنية تنشأ من الخلية الجذعية المكونة للدم ومن نفس سلف الوحيدات.

تطور الخلية للمفاوية البائية B-cell Development

تطور الخلايا للمفاوية تبدأ بالخلية الجذعية للمفاوية Lymphoid Stem Cell التي تدخل بمراحل متعددة من التطور، وتتميز كل من هذه المراحل بمواصفات خاصة بها.

حيث نلاحظ وجود أنزيم tdt⁴ ضمن الخلايا عند انتقالها من المرحلة A إلى المرحلة C.

ونلاحظ أيضاً وجود CD خاص بكل مرحلة، قد يختفي بالمرحلة اللاحقة.

مثال توضيحي: إن CD34 جزئي يدل على عدم نضج الخلايا، فلا يرى في المرحلة C وما يليها من مراحل أخرى (إذاً اختفاؤه يدل على التطور نحو النضج).

⁴ أنزيم هام في عملية تشكل مستقبلات الخلايا، سنذكره في الفقرة القادمة.

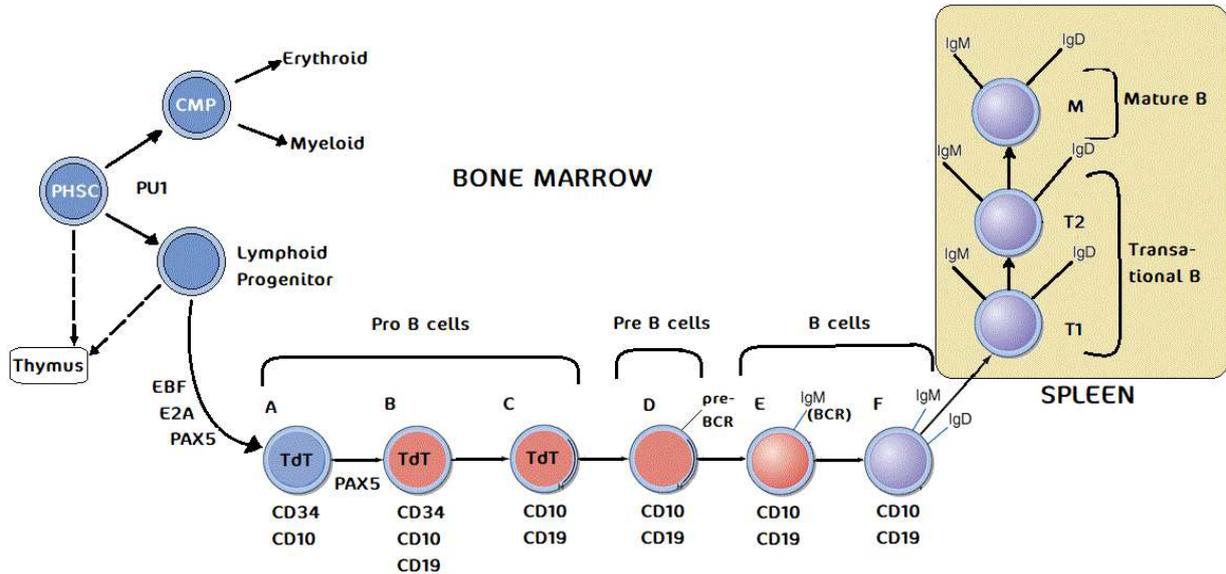
قد ينضج جزء من الخلايا البائية في الطحال، إلا أن معظمها ينتج وينضج بالنقي إلى خلايا منتجة للأضداد.

إنزيم TdT (Terminal deoxy-nucleotide Transferase)

- هو إنزيم هام بعملية تشكل مستقبلات الخلايا، إذ لديه القدرة على إضافة نكليوتيدات في كل مرة يتشكل فيها مستقبل، مما يساهم في عملية التنوع على مستوى مستقبلات الخلايا البائية والتائية أيضاً.
- لا يتواجد في الدوران في الحالة الطبيعية، لأنه ومع تطور الخلية البائية يختفي الـ TdT.
- يستخدم كواسم لخلايا الأرومة الجذعية الخاصة بالابيضاضات اللمفاوية، أي أن إيجابيته تدل على وجود خلايا أرومية في الدوران، وبالتالي تأكيد الإصابة بالابيضاض الحاد (كما سنرى لاحقاً).

تطور مستقبل الخلايا البائية

- يبدأ في المرحلة D تشكل مستقبل الخلية البائية (Pre-BCR)، ثم يتطور وتتدخل بهذه العملية أنزيمات معينة مثل TdT و RAG و Recombination Activating Gene المهمان في عملية تمايز وتطور هذا المستقبل.
- تنتهي هذه المرحلة بخلية ناضجة تمتلك الـ IgM و IgD كمستقبلات مرتبطة بسطح الخلية البائية، وتعتبر أضداداً مرتبطة بسطحها.
- وهنا ينتهي تطورها (مبدئياً) وتنطلق إلى الدوران المحيطي كخلية ساذجة لتقوم بدورها.



محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

هذه خطة يوضح سلسلة إنتاج الخلية البائية

ملاحظة هامة:

- في حالات الالبيضاخ اللمفاوي الحاد ونبعث في خلايا الدم عن CD34 و TdT (لأنها تدل على وجود خلايا لمفاوية غير ناضجة في الدم)، ونلاحظ حالتين:
- في حال كان CD34 إيجابياً: نشخص الالبيضاخ اللمفاوي الحاد.
- في حال كان CD34 سلبياً: فإن هذا لا ينفي الإصابة، بل يجب التحري عن tdt والتأكد من سلبيته أيضاً.
- فإذا غاب CD34 لا ينفي وجود ابيضاض دم حاد.

تطور الخلية اللمفاوية التائية T-cell Development

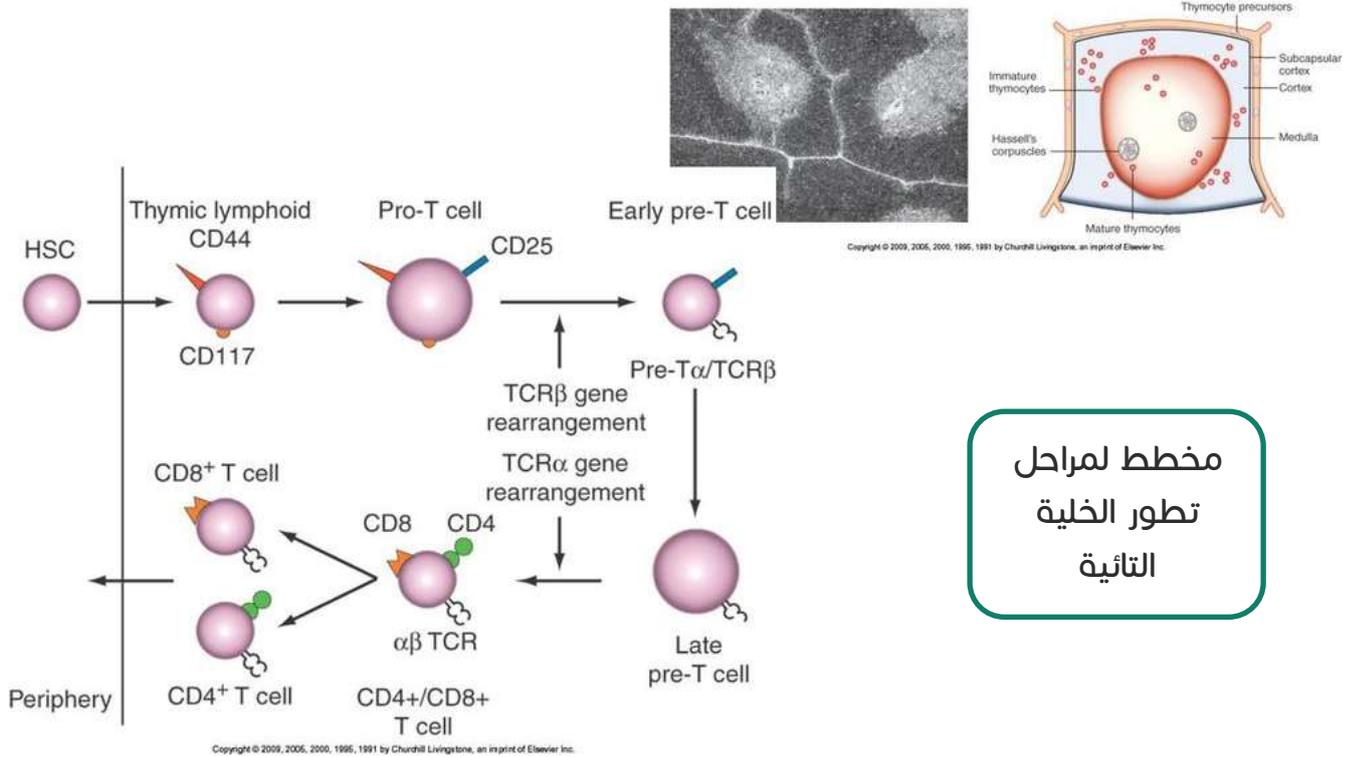
- ✦ ذكرنا سابقاً أن الخلايا اللمفاوية البائية تتشكل في نقي العظم وتتمايز فيه، ثم تتجه إلى الدوران مباشرة لتقوم بعملها، ولكن الخلايا اللمفاوية التائية تختلف بذلك.
- ✦ تتكون الخلايا التائية في نقي العظم، حيث تصدر أروماتها من نقي العظم ثم إلى الدوران **وتتجه إلى التيموس** Thymus لتنضج، إذ تستكمل تمايزها ضمن القشر.
- ✦ وبعد استكمالها التمايز في القشر، تنطلق عبر الأوعية الدموية الموجودة ضمن اللب الخاص في التيموس ومن ثم إلى الدوران المحيطي.
- ✦ تنجذب الخلية الجذعية الدموية HSC إلى القشر عبر واسمات محددة لها.

مراحل تطور الخلية التائية

- يبدأ تشكل جزيئات خاصة بالخلايا التائية ومستقبلاتها داخل الخلية، وبعدها تتم إعادة ترتيب مورثات المستقبلات السابقة بحيث نحصل على أكبر تنوع على مستوى مستقبلات الخلايا التائية.
- هنا يتدخل أيضاً إنزيم الـ TdT والـ RAG حتى يعطينا تنوع أكبر على مستوى مستقبلات الخلايا التائية، تسمى هذه العملية **إعادة ترتيب المورثات**.
- بعد استكمال تشكل المستقبلات نلاحظ امتلاك الخلية لكل من الـ CD4 و CD8 ليصبح لدينا خلية تسمى ثنائية الإيجابية CD4+CD8 (Double Positive)، ومع استمرار تطور الخلية التائية تقوم بالتخلص من أحد هاتين الجزيئتين والإبقاء على الأخرى.

تطبيق سريري:

- في الحالة الطبيعية من النادر جداً أن نرى خلية ثنائية الإيجابية بالدوران المحيطي؛ لأنه عندما تتصدر الخلية التائية بعد استكمال عملية نضجها داخل التيموس من المفترض أن تحمل إما CD4 أو CD8، أي يجب أن تتصدر وهي وحيدة الإيجابية، وكونها في حالة ثنائية الإيجابية (Double Positive) بنسب معينة بالدم يعكس وجود خلل على مستوى تمايز الخلايا التائية.



هل من الممكن أن نرى أرومات الخلايا التائية بالدوران قبل دخولها التيموس على عكس أرومات الخلايا البائية التي لا تخرج إلى الدوران إلا وهي متميزة؟

- لا نراها إلا في الحالات المرضية، فهي مرحلة جداً عابرة وسريعة نسبياً وكشفها صعب، وحتى لو أردنا كشفها فيجب الانتباه قبل ذلك إلى وجوب مقارنة كمياتها بين الحالة السوية والحالة المرضية كايضاخ الدم الحاد.
- فعندما يأتينا مريض ابيضاخ دم لمفاوي بعدد خلايا التائية 400 000 مثلاً (التعداد الطبيعي 500-1500)، فكم تكون نسبة الخلايا الأرومية بهذه الحالة وكم نسبتها بالحالة الطبيعية!
- ففي الحالة الطبيعية من النادر رؤية خلية أرومية تائية تحت ساحة المجهر (المتألق).

تشكل الصفائح Megakaryopoiesis

● **الصفائح:** هي قطع من خلايا كبيرة غير عادية عرطلة تدعى الخلايا النواءة

*.Megakaryocytes

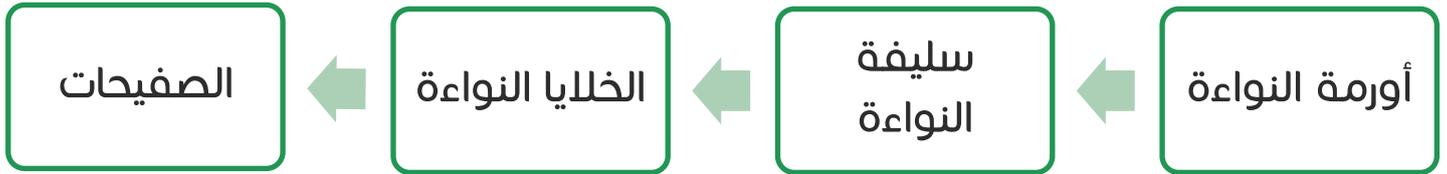
● تتم عملية تشكيل الصفائح في مناطق قريبة للجيوب البطنانية حتى تتمكن من الخروج إلى الدم.*

تشكل الخلية النواءة Megakaryocytopoiesis:

● يتم إنتاج الصفائح من الخلية النواءة Megakaryocyte التي تأتي من الخلية سليفة

النواءة Promegakaryocyte، وهي بدورها قادمة من أرومة النواءة Megakaryoblast.

● وكل هذه الخلايا موجودة في نقي العظم.



مراحل تشكل الصفائح

● في حال دخول أرومة النواءة خط التمايز فإنها تبدأ في تعبير عن مستقبل للثرومبوبيتين الذي هو عامل نمو هام في تشكل الصفائح.

● عندما يرتبط الثرومبوبيتين مع مستقبله على سطح أرومة النواء التي ستصبح سليفة النواءة،

يؤدي هذا الارتباط إلى إنتاج حبيبات كثيفة Dense Granules داخل هذه الخلايا وهي

ستكون الأساس في تشكل الصفائح لاحقاً وإعطائها وظيفتها في تخثر الدم، وتساهم عوامل

نمو وعوامل استنساخ متعددة في تشكلها.

● ثم تتشكل النبيبات الدقيقة Microtubules التي تقسم السيتوبلازما إلى مقاطع متعددة.*

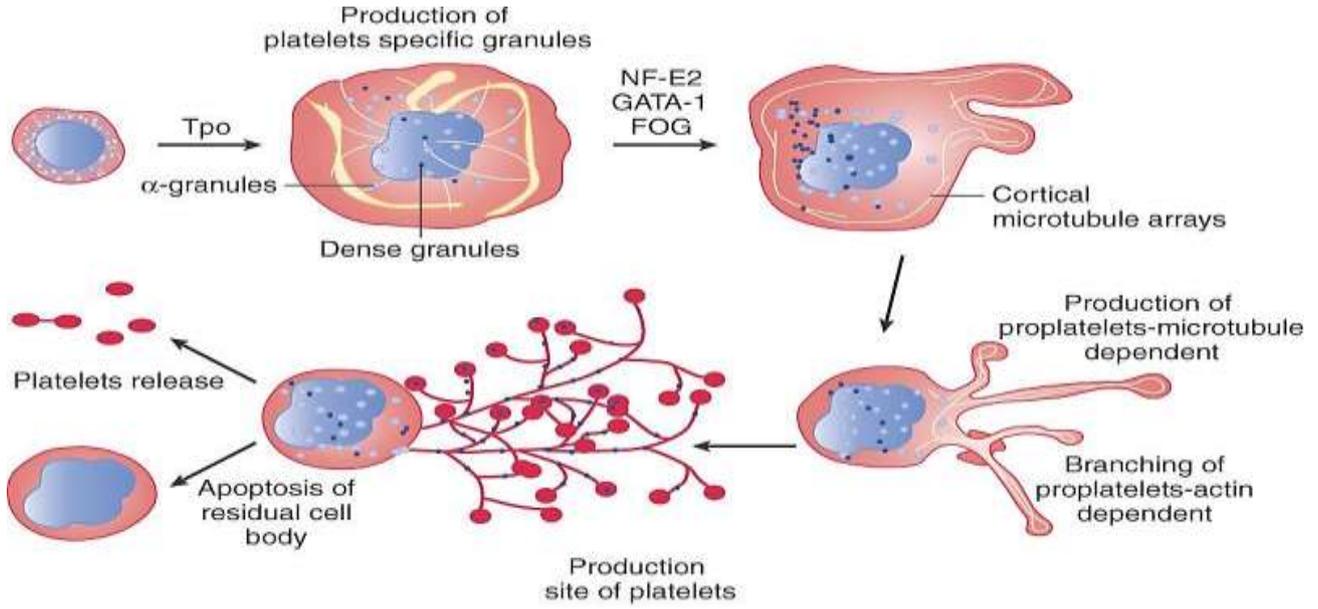
● بعدها تبرز استطالات طويلة وعديدة من الخلية النواءة تكون المصدر الأساسي للصفائح

لاحقاً التي تتحرر إلى الدم.*

● أما الجسم الخلوي يتجه نحو الموت الخلوي المبرمج (بعد تحرر الصفائح).

● ومن ذلك نستنتج:

● أن الصفائح ليست خلايا (حقيقة)؛ بل هي **عناصر سيتوبلازمية لا تحوي نواة.**



مراحل تكون الصفائح بدءاً من الأرومة النواءة

مرحلة ما بعد النضوج*

الكريات البيض

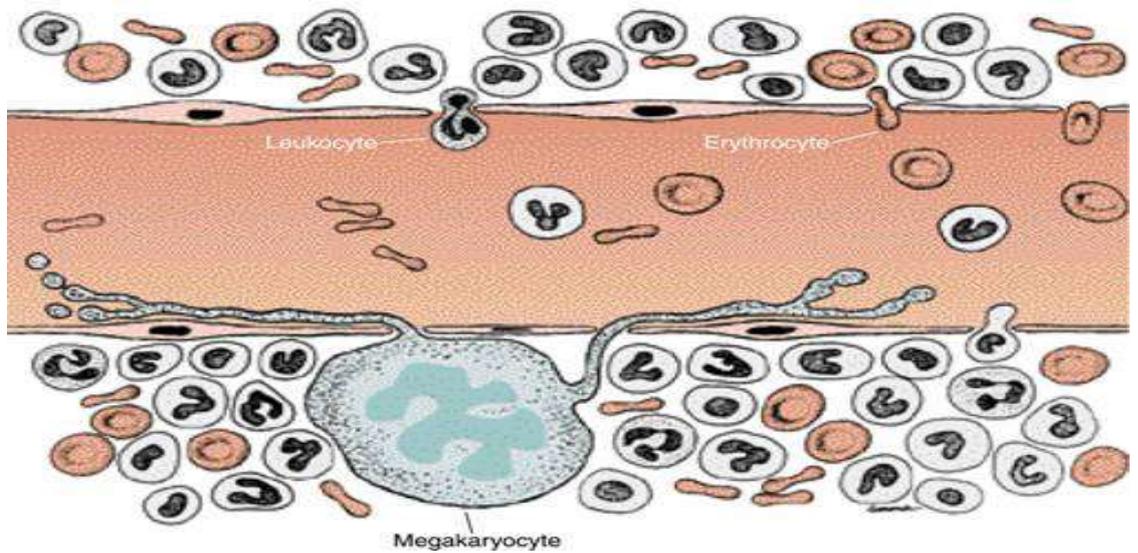
- لها تجميعين تجمع ملتصق بالأوعية الدموية وتجمع جائل بالدوران كما لها مخزون ناضج بالنقي.
- 50% منها مخزون و50% منها جائل في الدوران بالإضافة إلى وجود كمية مخزونة بالنقي مما يجعل الأعراض لا تظهر فوراً. (التحليل الدموية تعطي عدد الكريات الجائلة أي نصف العدد الكلي)
- تجتاز الكريات البيض جدر الجيوب الدموية بالانسلال (فعلها ذاتي).
- سبب التخزين أن عملها يجب أن يكون سريع فور دخول العامل الممرض.

الكريات الحمر

- تنتقل بفرق مدرج الضغط بين الدوران والنقي.
- لا يوجد لها أية مخزون داخل النقي.
- عند نقصانها تتظاهر أعراض نقص الحمر فوراً.

الصفائح

- تشكل الخلايا النواءة أغصان تمتد بين الخلايا البطانية وتنفصل الصفائح الدموية عن رؤوس هذه التغصنات الصفائح الدموية.*
- ليس لها مخزون ضمن النقي وتكون في الدوران بنسبة 30% (غير فعالة) و70% منها جائلة (الشكل الوظيفي).
- لا تظهر أعراض نقص الصفائح حتى نفاذ الـ 30% المخزنة.
- عند حدوث استهلاك للصفائح أو عند نقصانها لا تتظاهر دائماً بتظاهرات خطيرة.



هجرة خلايا
الدم من
مكان تصنيعها
من نقي
العظم إلى
الدوران
المحيطي

أعشاش الخلايا الجذعية المكونة للدم HSC Niches

* يوجد لدينا نوعين من الأعشاش:

1. العش العظمي Osteoblast Niche: *

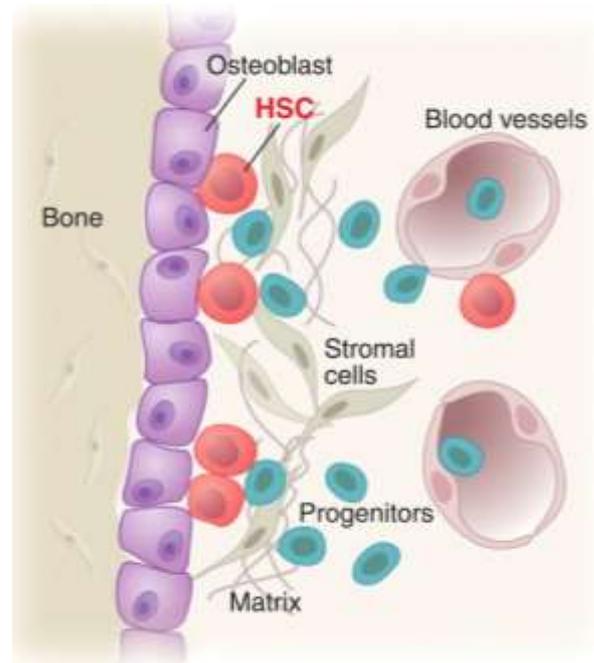
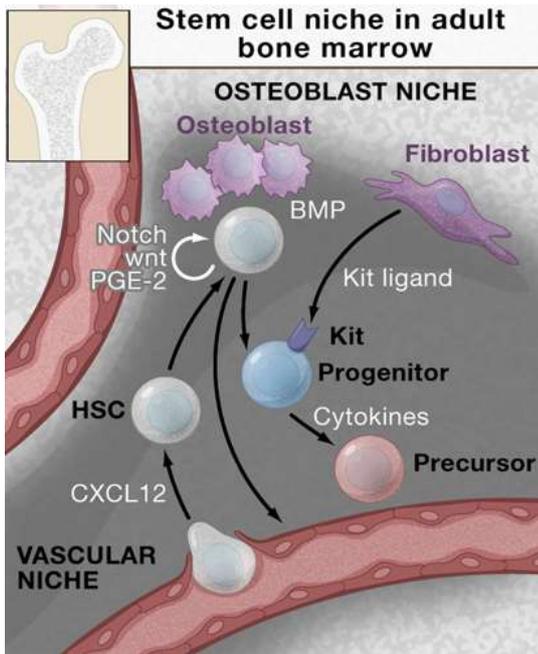
- توجد فيه الـ HSCs قريبة جداً إلى الأرومة العظمية Osteoblast التي تبقى تحت تنظيم بروتين التشكل العظمي BMP (Bone Marrow Protein).
- تقوم بعملية تجديد الذات حيث تكون في حالة سكون (عدم تمايز).
- كلما كانت الخلية الجذعية الدموية قريبة من الأرومة العظمية كانت مرحلة الخلية أبكر وكلما تمايزت الخلية ابتعدت عن مكانها الأساسي.

2. العش الوعائي:

- تتواجد الخلايا هنا ملتصقة بالوعاء الدموي.
- ينظم البروتين CXCL12 Chemokine انتقال الـ HSCs من الدوران إلى نقي العظم.
- الخلايا السليفة هي على الأغلب التي نشاهدها بالدوران لأنها تجمعت في وسط (مركز) نقي العظم وأصبحت حركتها أسهل.

تطبيق طبي:

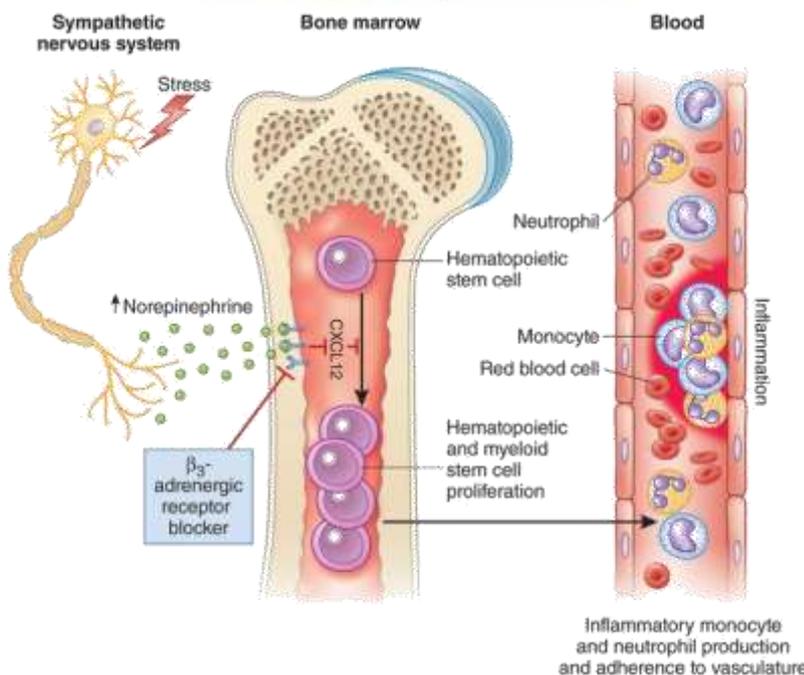
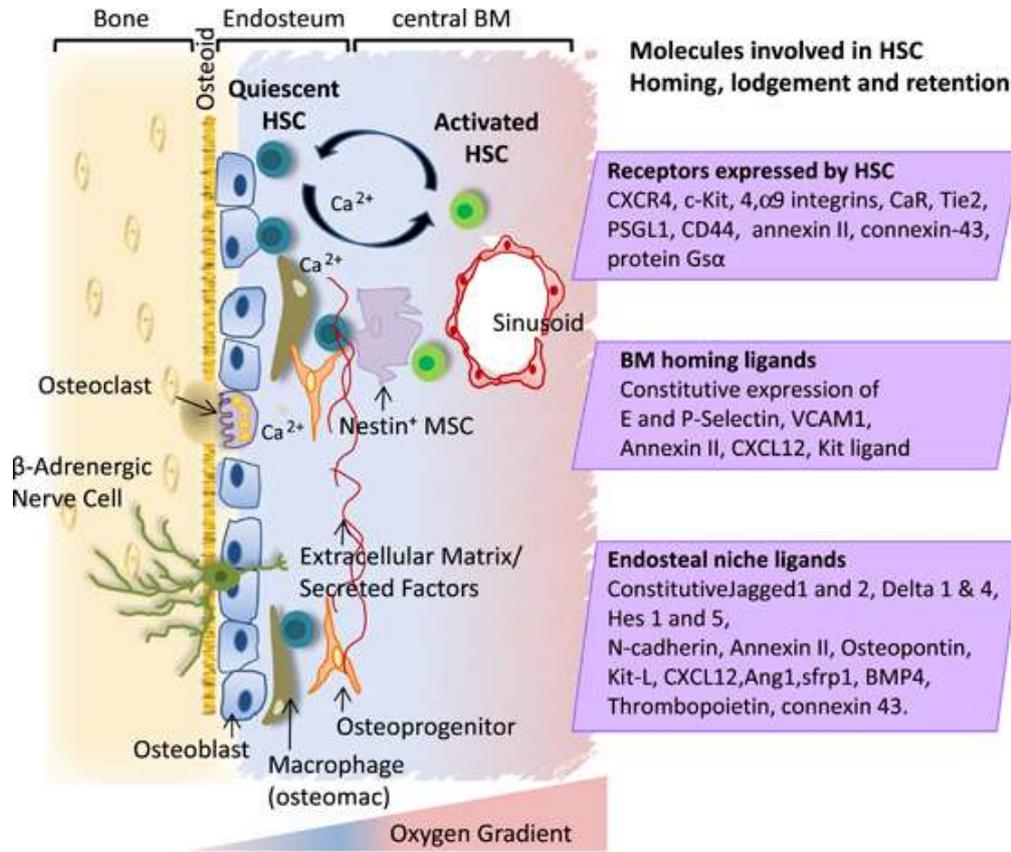
- يمكننا التحكم في حركة الخلايا الجذعية فعندما نريد قطف الخلايا الجذعية من الدوران المحيطي نعطي محرضات تفككها من أماكنها وتخرجها للدوران العام.
- نستطيع كذلك تحريك الخلايا الجذعية من الدوران لنقي العظم تحت تأثير بروتين CXCL12.



ما الذي يحرص الخلايا الجذعية على الانقسام؟

- ◆ تبقى الخلايا الجذعية الدموية في حالة سكون في العش الأرومي العظمي حتى يحين موعد مغادرتها إلى العش الوعائي لتبدأ عملية التمايز.
- ◆ حيث تكون الخلايا مقيدة بالعديد من العوامل مثل الكالسيوم الموضعي، ومدرج تركيز الأوكسجين بين العشين.

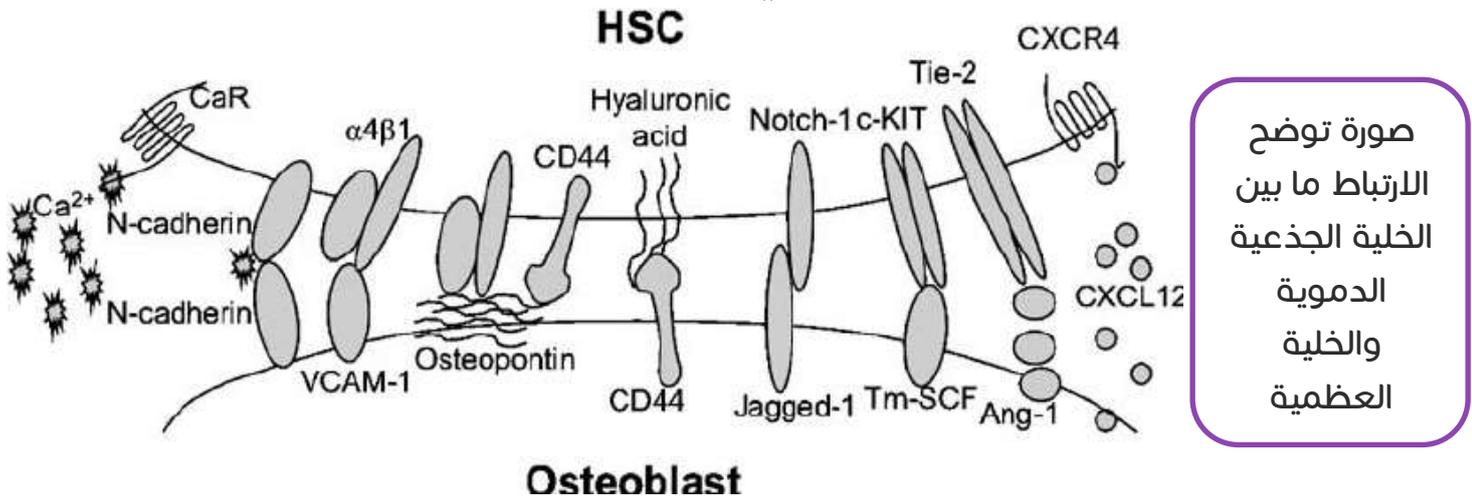
- كلما ازداد تركيز الأوكسجين (أي كلما اقتربت الخلية من الوعاء الدموي) دخلت بحالة التمايز أكثر والعكس صحيح.
 - كلما نقص تركيز شوارد الكالسيوم في البيئة المجهرية الموجودة بها الخلية الجذعية كلما تحفزت على التمايز.
 - بعد التمايز ستغادر النواتج الخلوية إلى الأوعية الدموية (الدوران المحيطي).
- 👉 تابع مع الصور التالية التي توضح ما ذكر أعلاه:



التواصل ما بين الخلايا الجذعية الدموية والعش العظمي

Interaction between hematopoietic stem cell and osteoblast niche

- تتم عملية الارتباط بين الأرومات العظمية والخلايا الجذعية الدموية HSCs جزئيات الالتصاق الخلوي N_Cadherins وغيرها.
- يلعب هذا الارتباط المحكم وثبات الخلايا في مكانها دوراً هاماً في إبقائها في حالة سكون، حيث تكون في الطور G0 خارج الدورة الخلوية، مما يمنعها من التمايز ويدفعها للعمل على تجديد الذات.
- كلما ابتعدت هذه الخلية عن الأرومة كان من الأسهل أن تدخل بعملية التمايز.
- كما نلاحظ تثبت الخلية الجذعية بالعديد من الخلايا المجاورة لها بالإضافة إلى وجود مستقبلات على سطحها لعوامل النمو التي تساعد على بالدخول إلى عملية التمايز فيما بعد.



العوامل التي تتدخل بحالة الخلية الجذعية وتبقيها ساكنة

1. N-cadherin:

- يساهم في الحفاظ على هدوء الخلايا الجذعية وضمان تجددتها الذاتي.

2. Osteopontin (opn):*

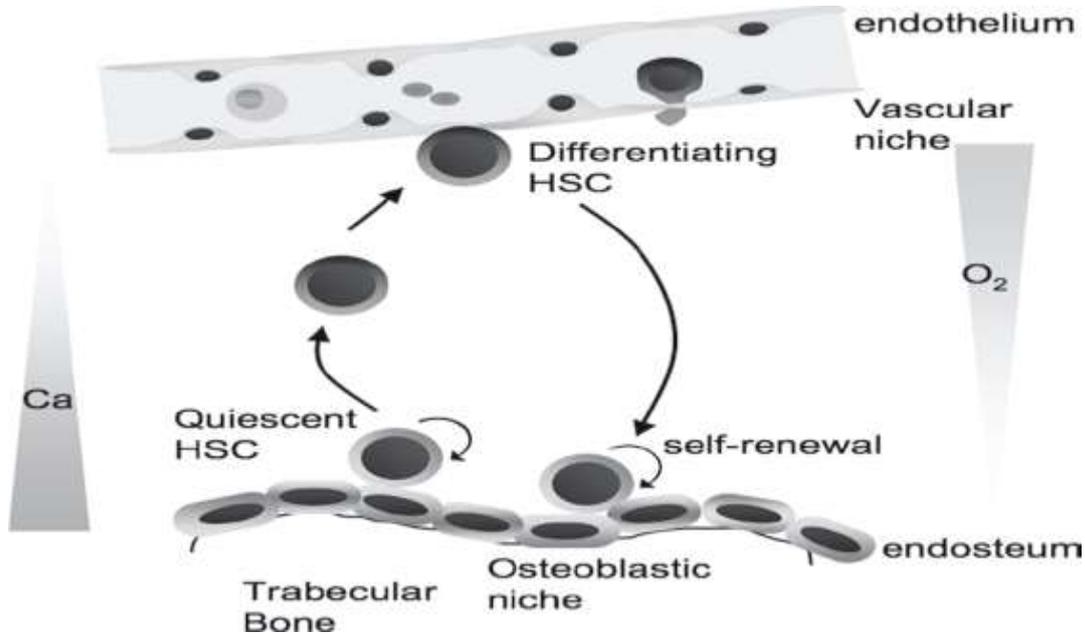
- تعتبر عنه الأرومات العظمية حيث يوجد على سطوحها.
- يساهم بالالتصاق بين الخلايا الجذعية الدموية والأرومات العظمية في العش العظمي، بالإضافة للدور الذي يقوم به ال-N-cadherin، إذاً هو يساهم بضبط تكاثر الخلايا الدموية الجذعية بشكل سلبي مساهماً بالحفاظ على حالة سكونها.

3. Thrombopoietin (Tpo) والمستقبل الخاص به (Mpi): *

- هو نفسه المنظم لتشكل الصفائح بالخلية النواءة لكن هنا له دور في الخلية الجذعية، فهو يبقي الخلية المكونة للدم داخل العش العظمي.
- التنبيغ الناجم عن ارتباط Tpo مع المستقبل Mpi ينظم الدورة الخلوية (سلبياً) في الخلية الجذعية الدموية الساكنة للحفاظ على مستوى فيزيولوجي معين من الخلايا للحوض الخلوي (عدد الخلايا).

4. C-Myc:

- دوره بشكل أساسي هو ضبط التوازن بين حالة تجديد الذات (السكون) وحالة التمايز وذلك عبر التحكم بالالتصاق بين الخلايا الجذعية وخلايا العش.



صورة توضح العش العظمي والوعائي والعوامل التي تبقى الخلية الجذعية الدموية بحالة سكون أو تحرضها

تنظيم تكون الدم

من العوامل التي تتحكم بالتوازن في إنتاج خلايا الدم: *

1. حال البيئة المجهرية: التي توجد فيها الخلايا الجذعية، معتمدةً على إنتاجها للمطرس خارج الخلوي الكافي. (بيئة ملائمة تتضمن المطرس المنتج من قبل الخلايا).
2. عوامل النمو والساييتوكينات.

عوامل النمو

❖ تشارك عوامل النمو بما يلي:

- ◀ كلها غليكوبروتينات.
- ◀ تنتج من قبل العديد من أنواع الخلايا.
- ◀ تفعل الخلايا الجذعية والأسلاف لتمييز لخلايا وظيفية.

❖ طرق تأثيرها:

- ◀ إما طريق موضعي "عبر الاتصال بين خليتين" Paracrine.
- ◀ أو عبر الدوران العام.

❖ وظائفها:

- ◀ تفعيل وتمايز الخلايا.
- ◀ لها وظائف تآزرية مع بعضها.

❖ من عوامل النمو:

1. GM-CSF⁵: المحببات-الوحيدات (الـ G له دور في تشكّل المحببات الـ M له دور في تشكّل الوحيدات). *
2. Erythropoietin: ينبه تشكّل الكريات الحمر، ويُنتج من الكلية نتيجة نقص الأكسجة.
3. Thrombopoietin: ينبه تشكّل النوّات المسؤولة عن تشكّل الصفائح. *

مستقبلات عوامل النمو وتنبیغ الإشارة

- ❖ تتواسط عوامل النمو المكونة للدم HGFs أفعالها على مستقبلات معينة موجودة على الخلايا الهدف.
- ❖ معظم مستقبلات عوامل النمو تنتمي لعائلة المستقبلات المكونة للدم، والتي تصبح مثنوية بعد ارتباطها بعامل النمو.
- ❖ عندما يصبح المستقبل مثنوي Dimerization هذا يؤدي لتفعيل سلسلة من مسارات الانتساخ داخل خلوية.

⁵ G من المحببات Granulocytes و M من الوحيدات Monocytes.

آلية التفعيل:

- يرتبط عامل النمو مع مستقبله على سطح الخلية الهدف.
- بلمرة هذا المستقبل (ارتباطه مع جزيئة معاملة له بعد ارتباطه بعامل النمو) ليصبح مثنويًا.
- إنتاج شلال من الأحداث الكيميائية الحيوية الذي يؤدي إما:
- لتعبير جيني أو تكاثر خلوي أو تمايز أو نضج أو منع التمثوت الخلوي.

السايتوكينات

- لكل مرحلة من مراحل تمايز الخلايا الدموية مجموعة من السايتوكينات، يشترك بعضها بعدة مسارات تمايز.*
- تفرز السايتوكينات من أنسجة وخلايا متنوعة وذلك من أجل:
- 1. التواصل بين الخلايا.
- 2. تنبيه الخلايا الجذعية متعددة الإمكانيات للتكاثر والتمايز.
- لا تمتلك بعض السايتوكينات (مثل IL-1) القدرة لتحفيز تكاثر الخلايا بمفردها، وبعضها قد تمتلك قدرة قليلة (مثل CSF)، ولكنها تكون قادرة على التآزر مع السايتوكينات الأخرى لتحفيز تمايز تسع أنواع من الخلايا في عملية التكاثر.
- تنتج معظم الخلايا السيتوكينات المتعددة Multiple Cytokines، والتي يمكن تحريضها بشكل تفاضلي بمختلف المنبهات، بما في ذلك السيتوكينات الأخرى مثل IL-1.
- الخلايا وحيدات النوى والخلايا اللمفاوية التائية والخلايا البطانية والخلايا الأرومات الليفية وخلايا سدى النقي هي مصادر مهمة للسيتوكينات المكونة لخلايا الجهازين الدموي واللمفاوي.

إنتاج الإيثروبويتين (عامل محرض على تكون الدم) هو استثناء، لأنه ينتج بشكل كبير في الكلية استجابة لنقص الأكسجة.

مستقبلات السيتوكينات

- تتوضع مستقبلات السيتوكينات على أسطح الخلايا، وتكون أعدادها قليلة في الخلية الواحدة.
- تمتلك الخلايا الجذعية مستقبلات لمعظم السيتوكينات، بينما تملك الخلية الناضجة توزيعاً معقداً لمستقبلاتها.
- تنتقل الإشارة عبر هذه المستقبلات وتفعّل عوامل الانتساخ التي تحدد بدورها التمايز الخلوي.
- تتمايز الأسلاف (الخلايا المولدة) بمسار محدد:
 - i. إما تحت تأثير عوامل الانتساخ GATA-1 و FOG اللذان يعززان التمايز نحو كريات حمراء وصفائح.
 - ii. أو تحت تأثير عوامل الانتساخ SCL و AML-1 و GATA-2 اللذان ينظمان تمايز الخلايا الجذعية البدائية "الأولية".

بعض الأمثلة عن السيتوكينات وأدوارها

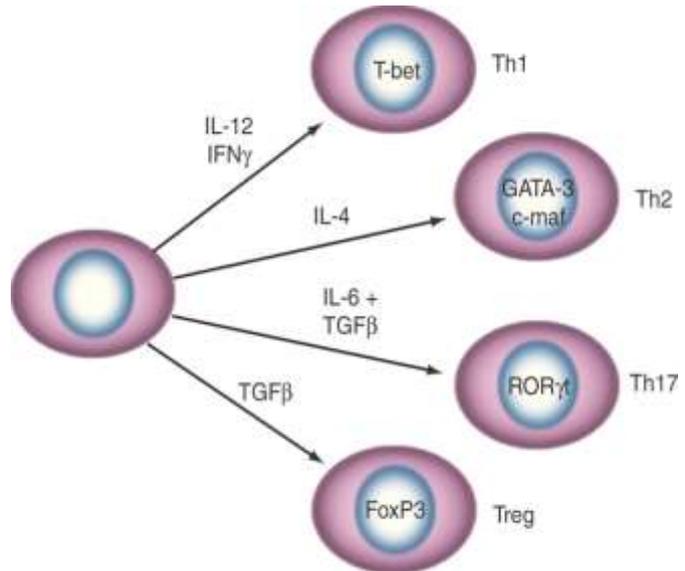
ستحدث عن دورين منها ونوضح السيتوكينات المشاركة:

1. التكوّن النَّقوي Myelopoiesis:

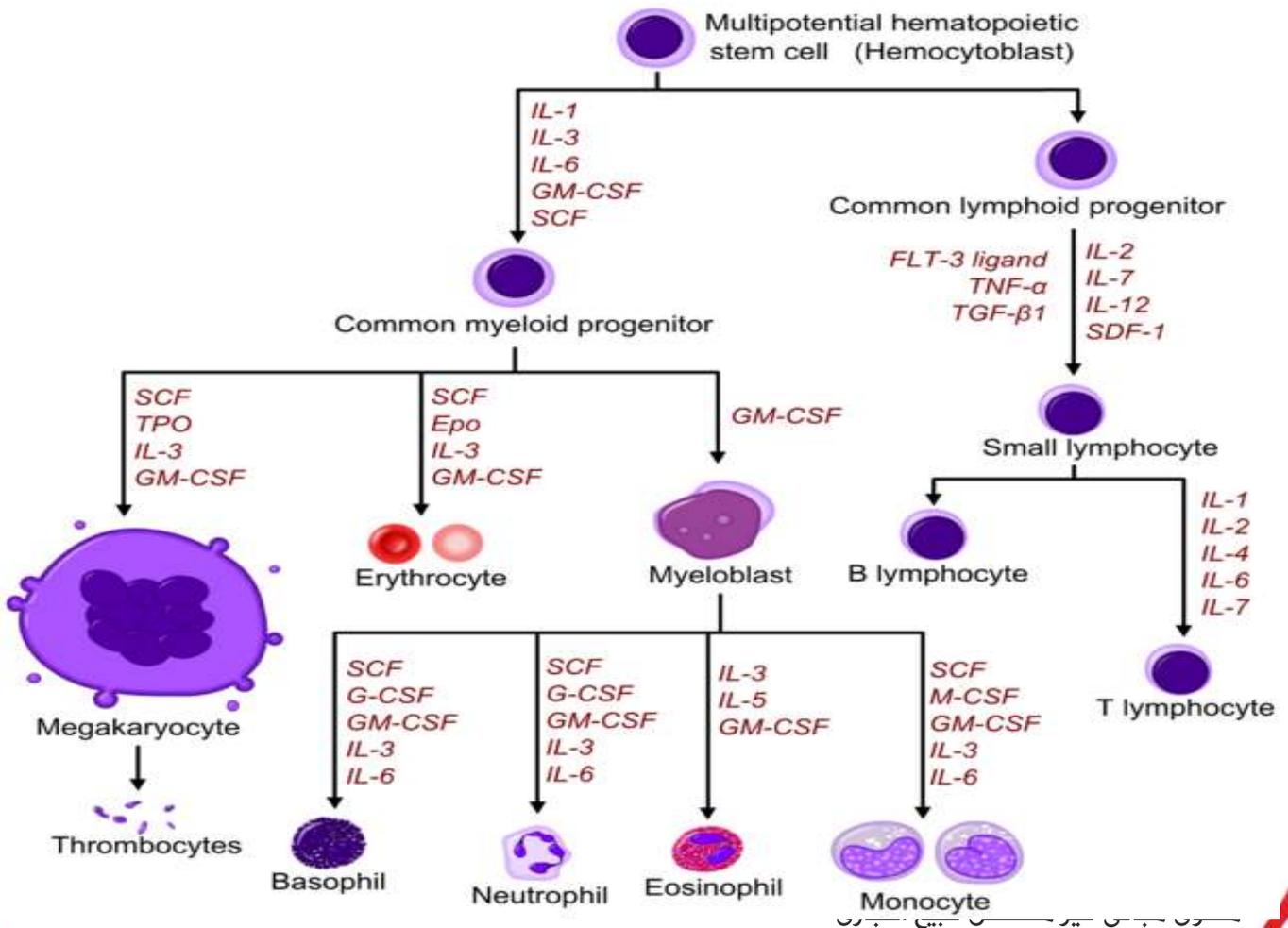
- عامل الخلية الجذعية (SCF) stem cell factor.
- كيناز التيروسين الكبدي الجنيني (FLT3) Fetal liver tyrosine kinase 3
- العامل المنبه لسلسلة المحببات والوحيدات Granulocyte Monocyte-Colony stimulating factor (GM-CSF)
- العامل المنبه لسلسلة المحببات (G- Granulocyte-Colony stimulating factor (G-CSF)
- العامل المنبه لسلسلة الوحيدات (M- Monocyte-Colony stimulating factor (M-CSF)
- انترلوكين 5 (IL-5) وانترلوكين 3 (IL-3).

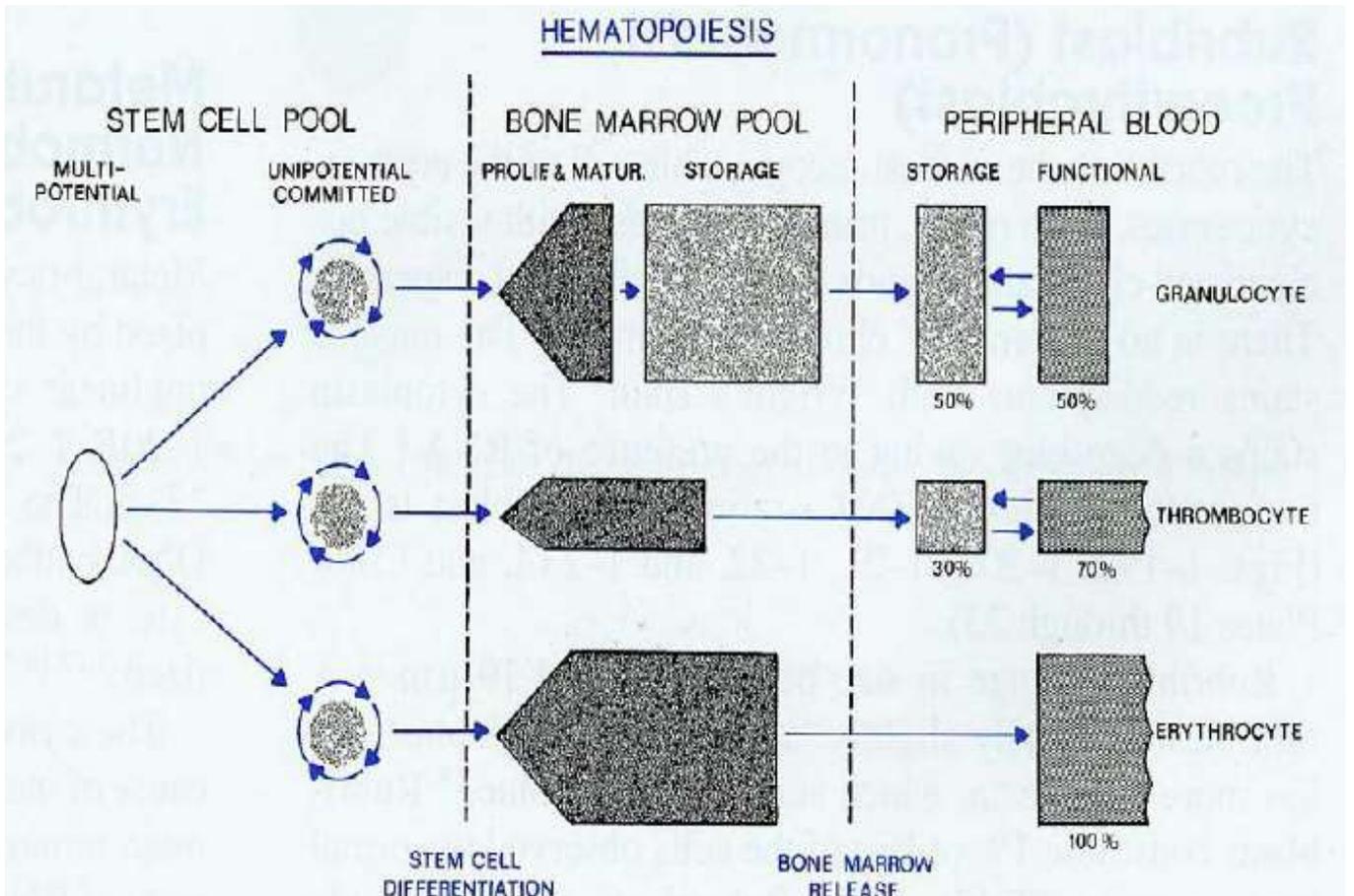
2. تكوّن الخلايا التائية:

- Th17: لإعطاء IL-6 , TGF β
- Th2: لإعطاء IL-4
- TH1: لإعطاء IL-12 , IFN γ
- Treg: لإعطاء TGF β



الشكل التالي يوضح تأثير عوامل النمو على تمايز الخلايا الجذعية





محتوى مجاني بصورة تظهِر النوع التجاربيات الدم والصفائح وحجم التخزين والعمل الوظيفي

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا... نرجو أن نكون عند حسن ظنكم *_ *_



RBCs