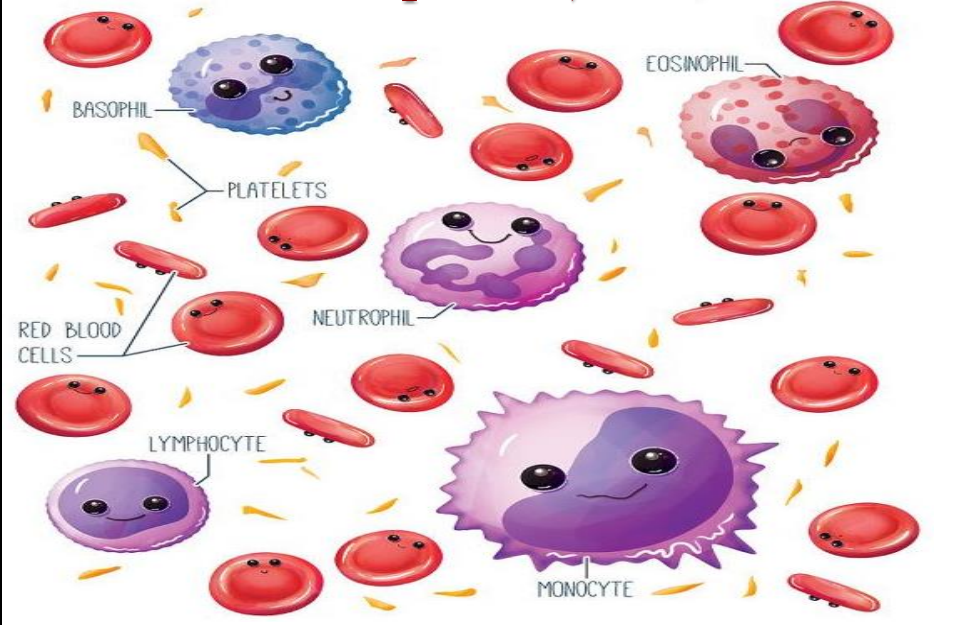


د. سلاف الوسوف

المحاضرة الثانية

تكون الدم Haemopoiesis



Stem cells

- ❑ تتشكل جميع الخلايا الدموية من خلية أم تدعى الخلية الجذعية Stem cell (الخلية متعددة الكمون Pluripotent cell أو الخلية متعددة القدرات) تتواجد في نقي العظم .
- ❑ يمتلك الإنسان عدد محدد من الخلايا الجذعية التي تنصف بأنّها :
 - تحمل على سطحها مستضد يدعى CD34 (CD جزيئات صغيرة على سطح خلايا الدم تعرف هذه الخلايا).
 - تشبه الخلية اللمفاوية الصغيرة إلى متوسطة الحجم.
 - لها القدرة على التجدد الذاتي Auto Renewal (خاصية الهدف منها الحفاظ على عدد الخلايا الجذعية الأصلية بعدد محدد لتشكيل الدم بشكل ثابت).
 - لها القدرة على التكاثر Proliferation و التمايز Differentiation و النضج.
 - موجودة في الدم المحيطي بكميات قليلة.
- ❑ يتشكل الدم ضمن نقي العظم بالية خارج وعائية أي أن الكريات الحمر و البيض و الصفائح تتشكل ضمن النقي خارج الأوعية الدموية الموجودة في النقي.

□ ينشأ عن الخلية الجذعية الأم نوعان من الخلايا:

I. الخلية الجذعية النقوية **Myeloid stem cell**: التي تتمايز تحت تأثير عدة عوامل إلى تجمعات خلوية مميزة تدعى الوحدات المشكلة للذراري أو المستعمرات (CFU) Colony Forming Units بحيث يمكن تمييز الوحدات التالية:

❖ GM – CFU : تجمع خلوي تنشأ منه سلسلة المحببات و الوحيدات.

❖ E – CFU : تجمع خلوي تنشأ منه سلسلة الكريات الحمراء.

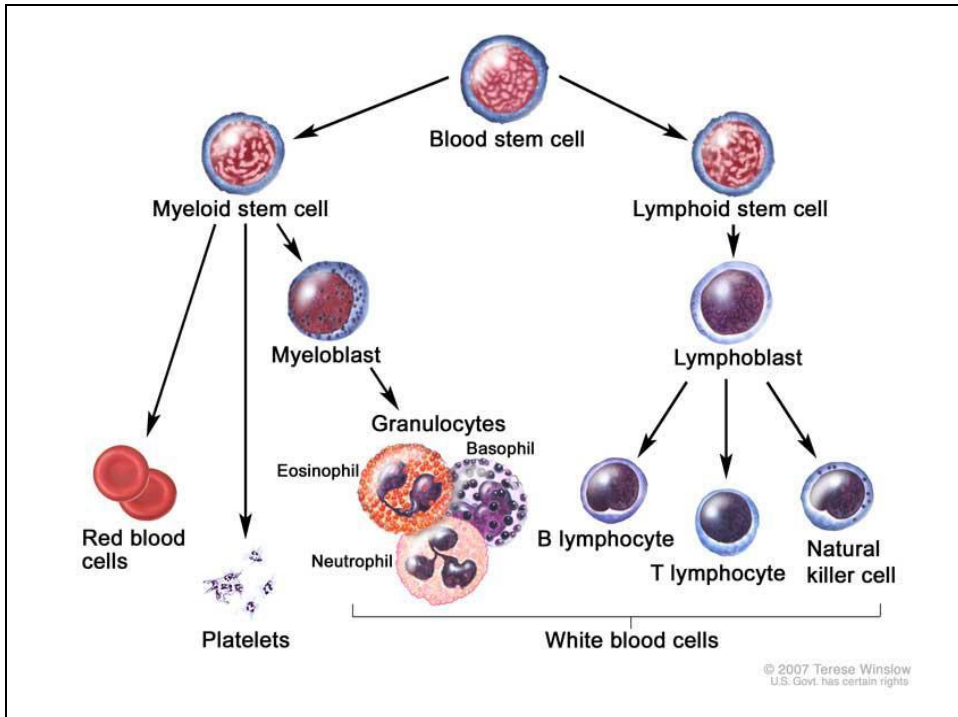
❖ E0 – CFU : تجمع خلوي تنشأ منه سلسلة الحامضات.

❖ Bas – CFU : تجمع خلوي تنشأ منه سلسلة الأساسات.

❖ Meg – CFU : تجمع خلوي تنشأ منه سلسلة الصفائح.

II. الخلية الجذعية اللمفاوية **Lymphoid stem cell**: تنشأ من هذه الخلية خلايا غير متميزة يذهب قسم منها إلى غدة التيموس و تتمايز إلى اللمفاويات T (مناعة خلوية) و يذهب القسم الآخر إلى النقي (جيب فابريسيوس) حيث تتمايز إلى اللمفاويات B (المناعة الخلوية).

□ الخلية الواحدة من Stem cell تعطي خلال 20 انقسام أكثر من مليون خلية.



العوامل المحرّضة للذراري (CSFs) Colony Stimulating Factors

- معظم خلايا الـ HSCs (Haemopoiesis stem cells) غير فعالة انقساميا و هي في حالة الراحة و يمكن تحريضها على الانقسام بالعوامل المحرّضة للذراري (CSFs) Colony Stimulating Factors: هي عبارة عن بروتينات سكرية (سيټوكينات) تفرزها بشكل أساسي خلايا اللحمة الموجودة ضمن نقي العظم و للمفاويات و البالعات ماعدا الاريتروبيوتين و الترومبوبيوتين. تقوم بتنظيم تكاثر و تمايز خلايا الدم الطليعية و كذلك تحرض نضج الخلايا الدموية كما تمنع الموت الخلوي. و من أهمها:
- الاريتروبيوتين Erythropoietin: العامل المحرض لنمو ذراري الكريات الحمراء. يفرز من خلايا الكلية تحت تأثير الأوكسجين (يعطى في علاج فاقات الدم في حال قصور الكلية).
- الترومبوبيوتين: الهرمون المنشط لسلسلة الصفائح. يفرز بشكل رئيسي من الكبد.
- Granulocyte – Monocyte CSF (GM-CSF): العامل المحرض لنمو ذراري المحببات و الوحيدات. يفرز من الخلايا التائية و الوحيدات و الخلايا المصورة لليف. (يستخدم في المعالجة لتحريض النقي على إنتاج كريات بيض جديدة للمرضى الذين يتناولون أدوية سامة للخلايا و لدى المصابين بفقر الدم اللامنع).
- IL-3 أو ما يسمى Multi CSF: العامل المحرض متعدد الكمون يؤثر على كل ذراري السلاسل الدموية و خاصة ذراري الصفائح و المحببات. يفرز من اللمفاويات التائية.
- IL-5: العامل المحرض لنمو الحامضات.

العوامل المحرّضة للذراري (CSFs) Colony Stimulating Factors

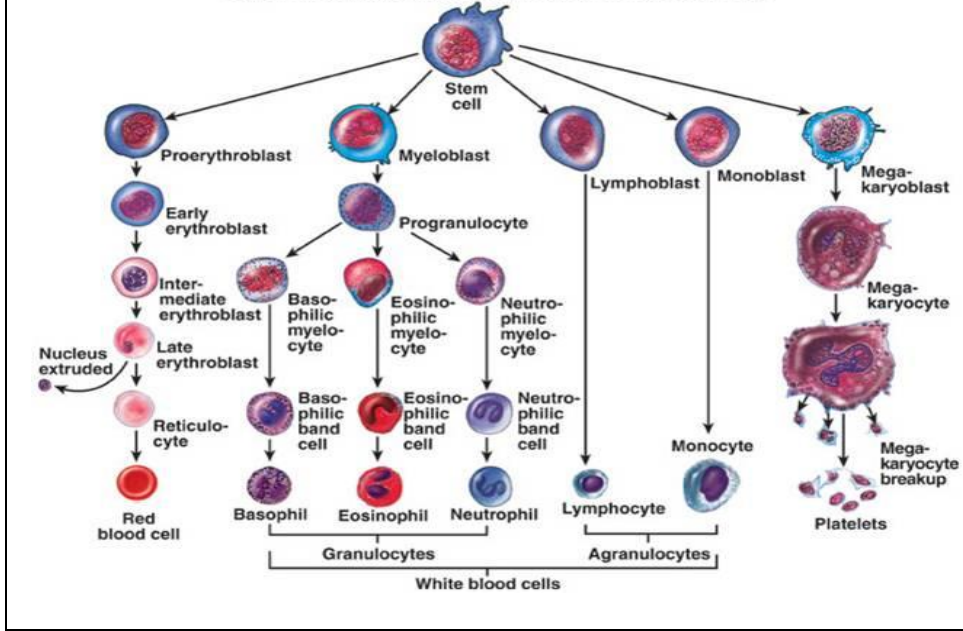
- يمكن لعوامل النمو أن تتأذّر أو تحرض إفراز عامل نمو آخر.
 - يمكن لعوامل النمو أن تنتج كجوابا على محرضات أو لحاجة البدن (الأخماج – النزوف – نقص الصفائح – نقص الأكسجة).
 - تقوم عوامل النمو بفعليها عبر مستقبلات نوعية على الخلايا المستهدفة و قد تقوم بفعليها محليا (تؤثر في مكان انتاجها). و هذه العوامل يمكن أن تلتصق إلى الشبكة خارج الخلوية لتشكل أعشاشا تلتصق عليها الخلايا الجذعية و الخلايا الطلاعية.
 - و بالنتيجة: تعود أهمية عوامل النمو (المحرّضة للذراري) أنها تعمل على عدة مستويات (من الخلية الأصلية حتى النهائية) في تحريض تشكيل الخلايا الدموية.
- ملاحظة:

الموت الخلوي المبرمج Apoptosis: عبارة عن فعل منظم من الموت الخلوي الفيزيولوجي تُثار عبره الخلية لتفعل بروتينات داخل خلوية تؤدي لموت الخلية (موت الخلية ضروري). و يتميز الموت الخلوي من الناحية المورفولوجية بما يلي: انكماش الخلية – تكثف الكروماتين – تجزؤ النواة – انقسام الـ DNA.

هذا الموت الخلوي هام للحفاظ على توازن النسيج في عملية تكون الدم. يقوم الجهاز الشبكي البطاني ببلعمة الخلايا الميتة و أشلائها و التخلص منها.

كيف تشكل stem cells خلايا الدم كلها؟

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



تكون سلسلة الكريات الحمراء Erythropoiesis

□ تبدأ السلسلة الحمراء بمجموعة من الخلايا الطليعية :

BFU – E (لا تستجيب على الأريتروبيوتين كمحرض)

CFU – E (تستجيب على الأريتروبيوتين كمحرض)

إن الخلايا السابقة لا يمكن مشاهدتها بالمجهر و إنما بالزرع فقط و بوسط محرض.

□ يتشكل بعد الخلايا الطليعية سليفة الأرومة الحمراء Pro erythroblast و هي الخلية الأولية التي نتعرف عليها مورفولوجيا في نقي العظم.

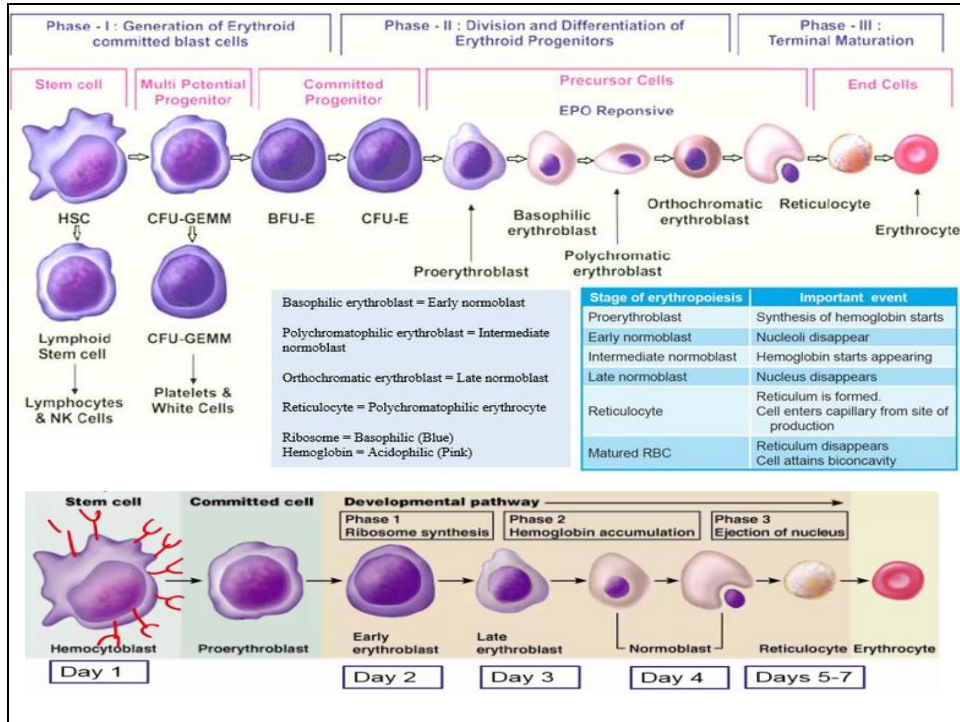
□ بعدها تأتي الأرومة الحمراء Erythroblast التي تمر بـ 3 مراحل:

(a) أرومة حمراء باكرة Early erythroblast

(b) أرومة حمراء متوسطة Intermediate erythroblast

(c) أرومة حمراء متأخرة Late erythroblast

□ تأتي بعدها الشبيكات Reticulocyte و من ثم الكرية الحمراء الناضجة Erythrocyte.

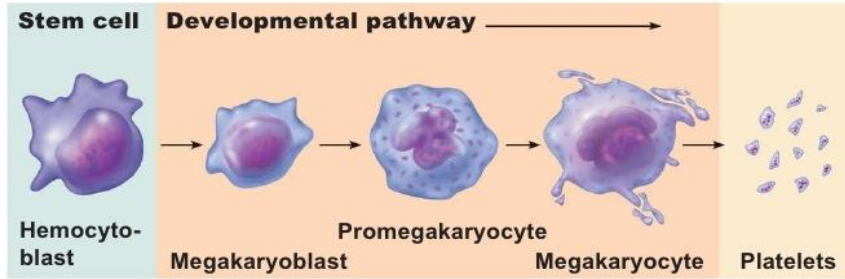


Erythropoiesis تكون سلسلة الكريات الحمراء

- كل الخلايا بدءاً من الخلايا الجذعية حتى الكرية الحمراء موجودة ضمن النقي أما في الدم المحيطي توجد الشبكيات و الكريات الحمراء الناضجة.
- إن الزمن اللازم للخلايا الجذعية حتى تصبح كرية حمراء ناضجة هو 7 أيام . وكل خلية من الأرومة الحمراء تعطي 16 كرية حمراء ناضجة.
- التبدلات التي تطرأ على الخلايا بدءاً من سليفة الأرومة الحمراء و حتى الوصول على الكرية الحمراء الناضجة:
 - a. صغر الحجم.
 - b. زوال النواة.
 - c. نضج السيتوبلازما: حيث تتحول السيتوبلازما من زرقاء حاوية على RNA إلى سيتوبلازما حمراء لاتحوي إلا الهيموغلوبين. و تكون الكرية الحمراء هي المستودع الرئيسي للهيموغلوبين.
 - d. تكون الهيموغلوبين.
- تخضع الكريات الحمراء أثناء تطورها لعامل هرمون مهم هو الأريثروبويتين. إضافة لعناصر أخرى أهمها:
 - عناصر معدنية: الحديد، الكوبالت، الزنك.
 - فيتامينات: حمض الفوليك، B12، B6، فيتامين C، فيتامين E، ريبوفلافين، ثيامين.
 - هرمونات: هرمون الدرق التيروكسين و الأندروجينات.

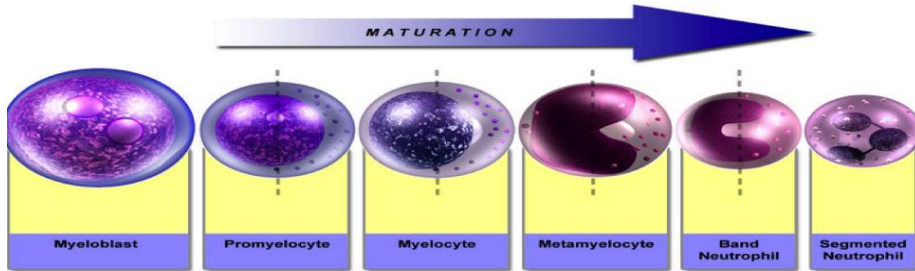
تكون الصفائح الدموية Thrombopoiesis

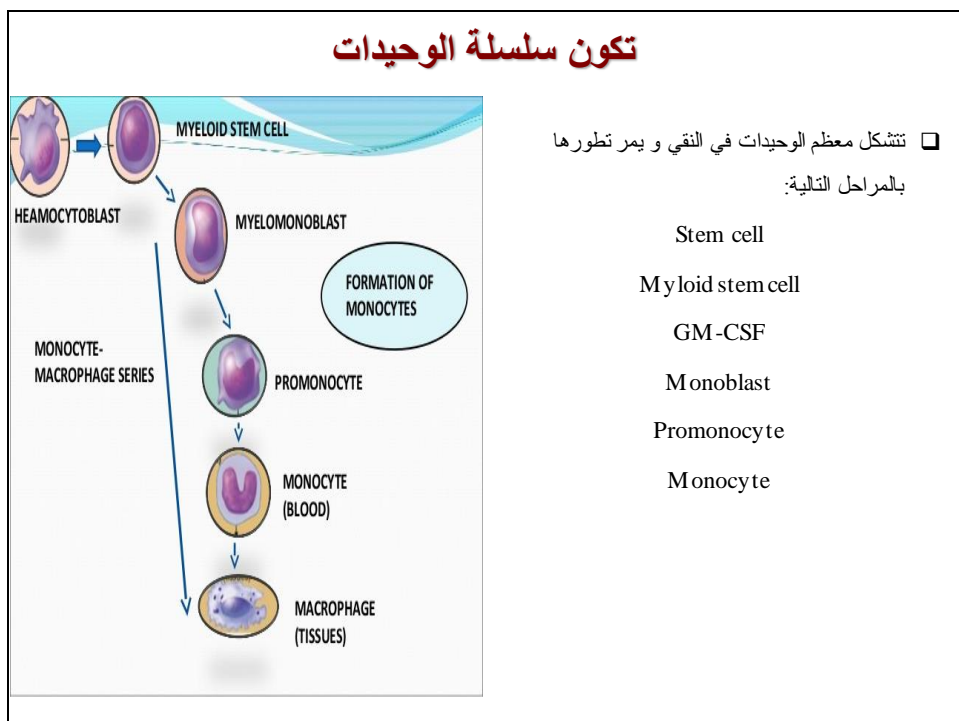
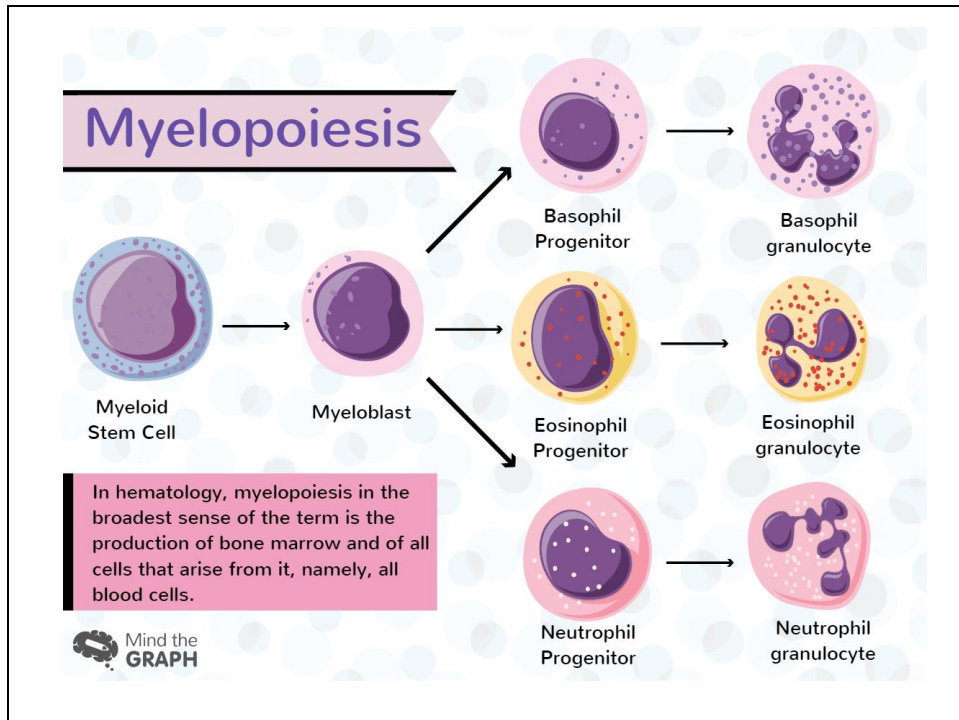
- إن أول خلية يمكن تمييزها من سلسلة الصفائح هي أرومة النواء Megakaryoblast التي تتطور و تنضج خلال عدة مراحل فتصبح خلية ضخمة ناضجة تدعى النواء Megakaryocyte .
- تتشكل الصفائح الدموية Platelet من اقتطاع أجزاء صغيرة من هيولى خلية Megakaryocyte.



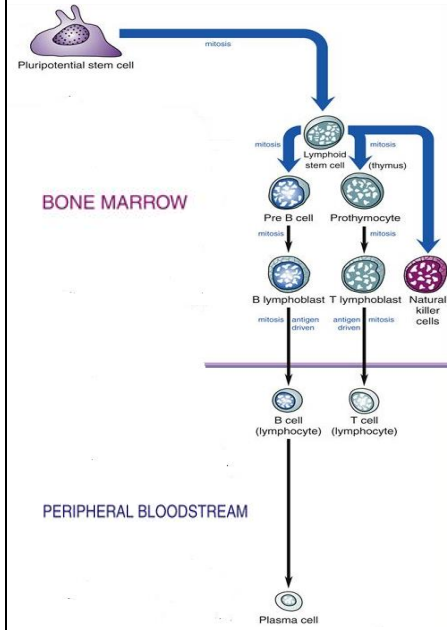
تكون سلسلة المحببات Myelopoiesis

- إن أول خلية من خلايا هذه السلسلة النقية هو التجمع الخلوي لسلسلة المحببات والوحدات GM – CFU .
- تنجم عن الخلايا السابقة الأرومة النقية Myeloblast و منها تنحدر الكريات البيض المفصصة حسب المراحل الموضحة في الشكل.
- عندما تصل الأرومة النقية إلى المرحلة النقية Myelocyte يتولد في هيولها حبيبات نوعية specific granules التي تحدد هوية الكريات الناضجة:
- إذا كانت الحبيبات ضمن الكريات محبة للحمض فهي الحامضات Eosinophil وإذا كانت محبة للأساس Basophil تدعى الأساسات و إذا لم تأخذ اللون الحامضي أو الأساسي تدعى المعتدلات Neutrophil.





تكون السلسلة اللمفية



□ تنشأ الخلايا اللمفاوية من الخلايا الجذعية الدموية ثم تمر و تتميز في العقد اللمفاوية بشكل رئيسي وفي النقي و أعضاء لمفاوية أخرى (الطحال و الجهاز الهضمي و اللوزتين) بشكل ثانوي.

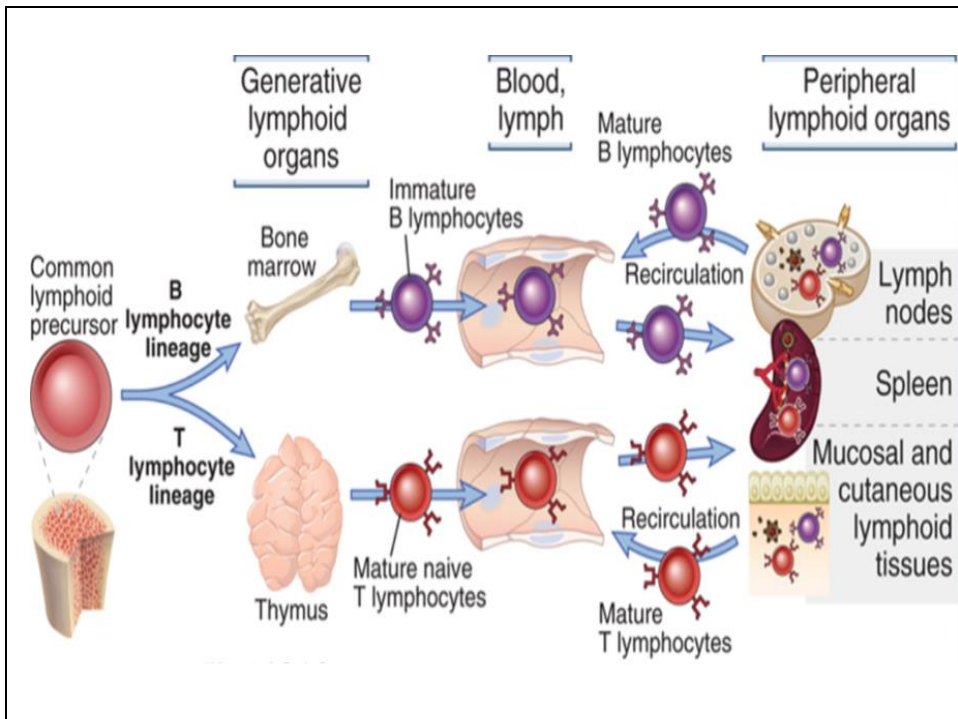
□ إن أول خلية يمكن أن تميز من هذه السلسلة هي الأرومة اللمفية التي تتطور لتعطي الخلية الناضجة.

الأرومة اللمفية Lymphoblast

سليفة الأرومة Pro lymphocyte

اللمفاويات Lymphocyte

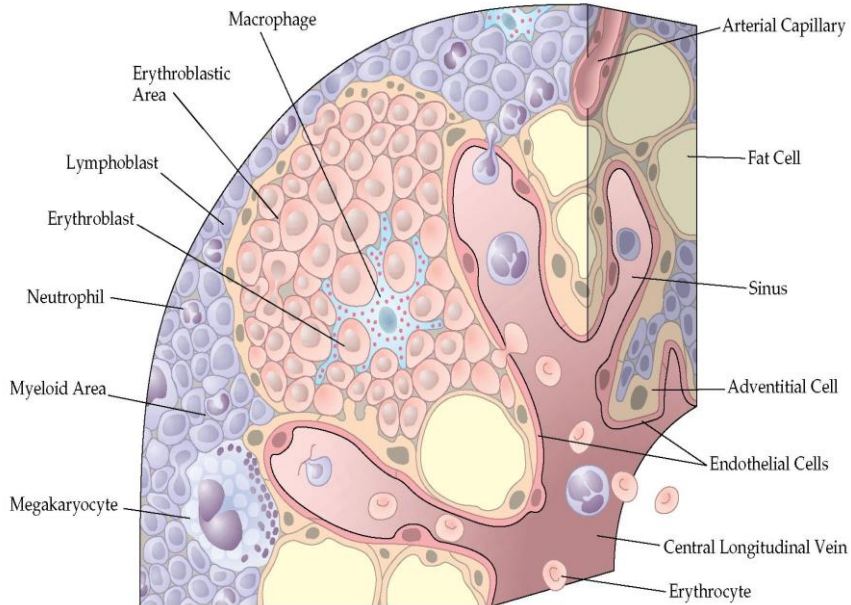
□ تمتلك اللمفاويات المتوزعة في الأعضاء اللمفاوية قدرة عند تعرضها للتحريض بمكونات ضدية أو بعض منشطات الانقسام على التحول إلى أرومات مناعية Immunoblast تملك القدرة على الانقسام و النضج و توليد لمفاويات B و T جديدة.



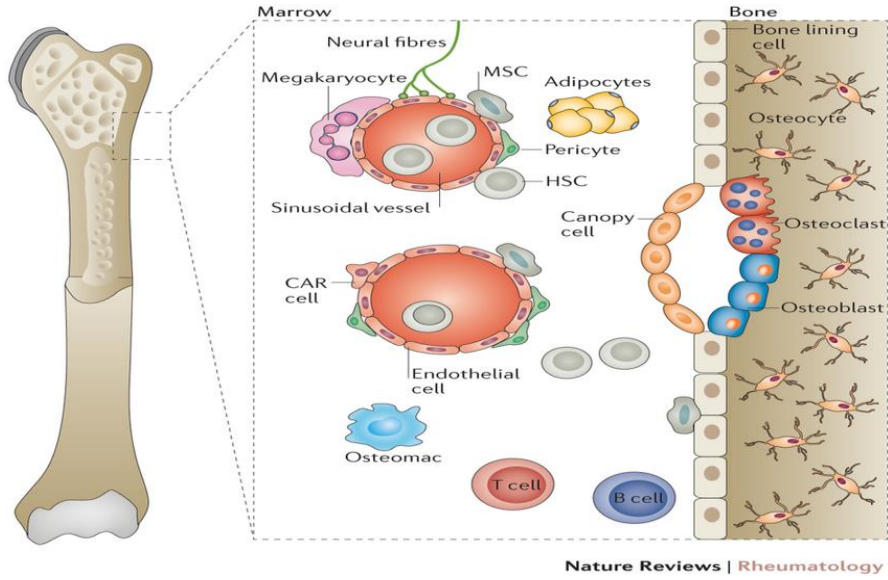
Bone marrow النخاع العظمي

- ❑ النخاع العظمي هو عبارة عن نسيج جيلاتيني رقيق ولين يملأ تجاويف العظام ويشكل ما نسبته 4.5% من كتلة الجسم، وموجود في العظام المبسطة كعظام الحوض، والعمود الفقري، والترقوة، والقص، والجمجمة، والأضلاع، والأكتاف، بالإضافة إلى العظام المستديرة كعظام الفخذين، والساقين، والعضدين.
 - ❑ يشكل نقي العظم بيئة مناسبة لبقاء و نمو و تمايز الخلايا الجذعية بما يحويه من جمة وعائية دقيقة و خلايا اللحمية Stromal cells (الخلايا الشحمية Adipose cells، الأرومات الليفية Fibroblasts cells، الخلايا البطانية Endothelial cells (الخلايا المبطنة للأوعية الدموية)، الخلايا البالعة الكبيرة Macrophage، الخلايا الشبكية Reticulum cells التي تشكل جزءا من النسيج الشبكي.
 - ❑ كما يحتوي نقي العظم على نسيج شبكي ضام يوصل الشرايين والأوردة بتجوليف العظم. إضافة إلى الخلايا المشتقة من الخلية الجذعية :
 - الخلايا المصورة Plasma cells التي تفرز الأضداد.
 - خلايا الدم الناضجة (كريات الدم الحمراء والبيضاء)
 - خلايا تمثل الأطوار المتتالية لتكون كريات الدم الحمراء والبيضاء والصفائح.
- ملاحظة:** خلايا اللحمية لها قدرة على إفراز عوامل النمو (العوامل المحرزة للذاري) و جزيئات خارج خلوية (الكولاجين و غليكوبروتين و فايبرونكتين و حمض الهيالورونيك).

مقطع في النخاع العظمي



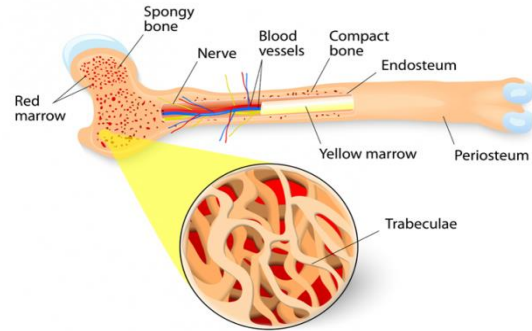
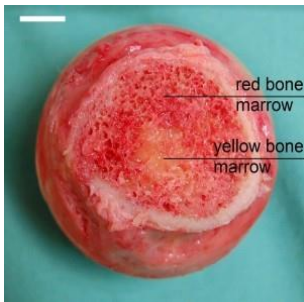
مقطع في النخاع العظمي



أنواع نخاع العظم Types of bone marrow

❑ نخاع العظم الأحمر Red bone marrow: هو نخاع العظم الموجود داخل العظام المبسطة، وهو المسؤول عن تصنيع خلايا الدم الحمراء والبيضاء والصفائح الدموية.

❑ نخاع العظم الأصفر Yellow bone marrow: هو نخاع العظم الموجود داخل العظام المستديرة، وهو مسؤول عن تصنيع الجزيئات الدهنية لاحتوائه على خلايا دهنية وليس خلايا دم، وفي حالة فقدان كميات كبيرة من الدم فإنه يتحول لنخاع أحمر للمساعدة في إنتاج الدم.

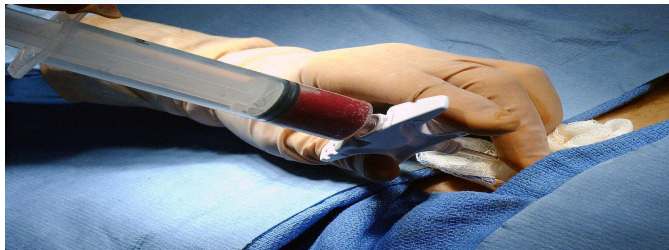
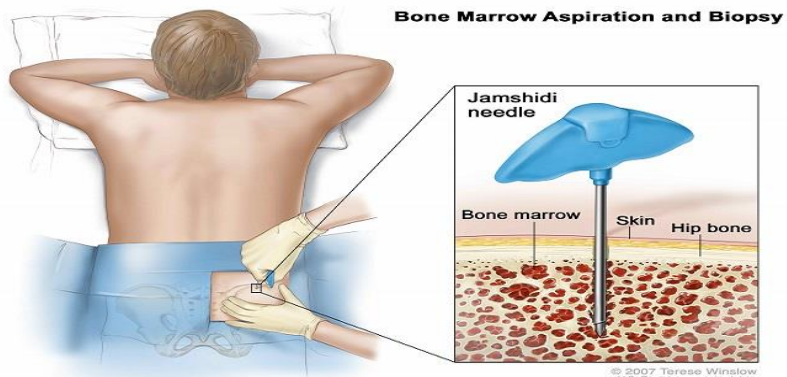
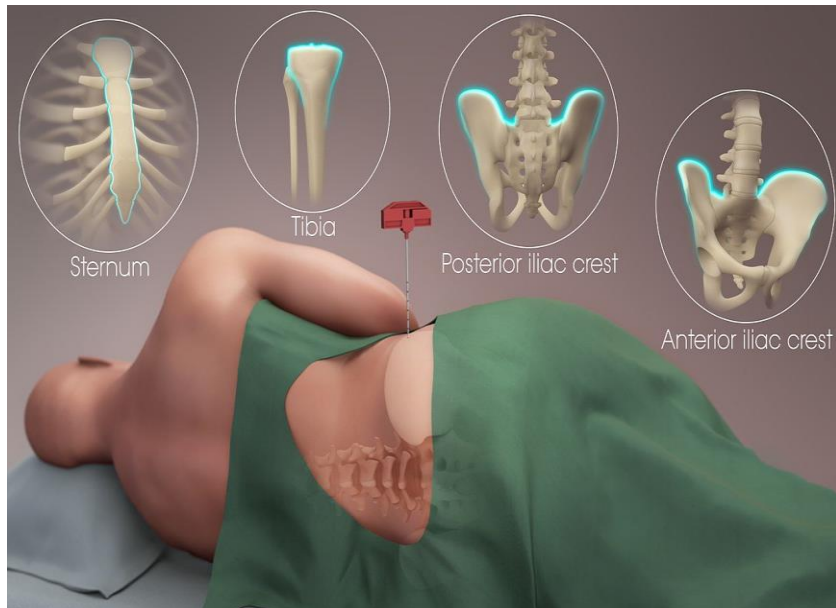


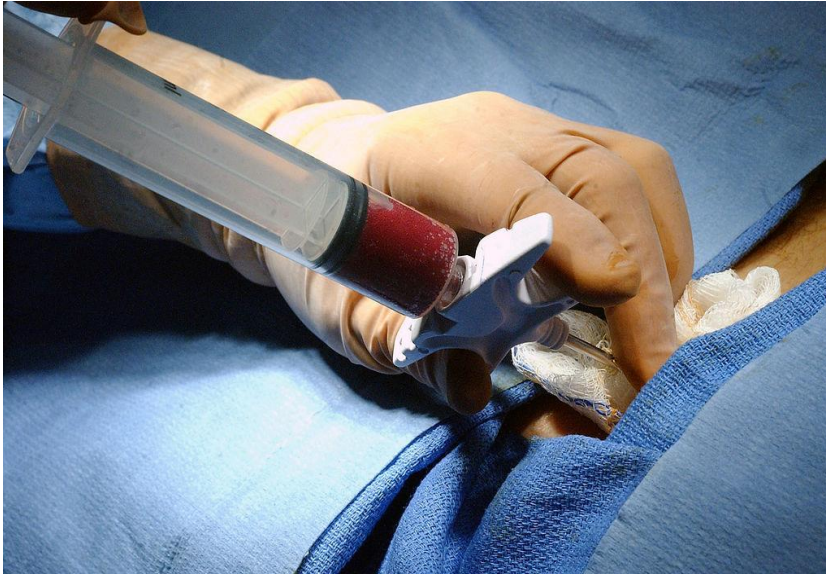
وظائف نخاع العظم في الجسم

- تكوين جميع أنواع خلايا الدم.
- المحافظة على نسبة خلايا الدم في الدم من خلال تنظيم مرور خلايا الدم المختلفة اذ لا تطرح في الدم إلا عند الحاجة أو نقصانها.
- إنتاج حوالي 65% من الخلايا الليمفاوية والأجسام المضادة.
- تحطيم خلايا الدم المتقدمة في السن.
- لعب دور أساسي في تكوين العظام وتشكيلها عبر التحكم في حجم الفراغات والتجاويف داخل العظام مواكبة للنمو الجسمي وحاجاته.
- تخزين الحديد الضروري لتكوين خلايا الدم الحمراء.
- يحتوي نخاع العظم على خلايا بالعة.
- تتعلق وظيفة النقي السوي بسلامة و توافر المغذيات كالحديد و حمض الفوليك و الفيتامين B12 و الهرمونات النظامية.
- يمكن لنمطين من الأدبيات أن يؤديا بالنقي إلى القصور:
- (a) الأولى: تؤدي قدرة الخلية الجذعية على التميز (فقر الدم اللاتنسجي).
- (b) الثانية: تغير البيئة الدقيقة للنقي (كإصابة النقي بدمج ما أو ورم)

دراسة نقي العظم

- تعد دراسة نقي العظم عملية أساسية لتحري بعض الأمراض الدموية و قد تكون هي الطريقة الوحيدة للتشخيص الصحيح . تتم دراسة النقي بطرق متعددة منها:
- I. **دراسة الدم المحيطي:** و هي الطريقة الأكثر شيوعا و بساطة لتقدير وظيفة النقي. تتضمن الدراسة تعداد العناصر الدموية الثلاثة و يعود نقص واحد أو أكثر منها إلى نقص في مدة حياتها (آلية محيطية) أو إلى قصور إنتاجها في نقي العظم (آلية مركزية) أو زيادة عنصرية أو أكثر تعود إلى فرط إنتاجها في نقي العظم . فمثلا تترافق الأمراض الخمجية الحادة ، و تدرن الأعضاء الدموية، النزوف الحادة ، الانحلال الدموي الحاد، و النقائل الورمية بظهور الأرومات الحمر و عناصر غير ناضجة للسلسلة المحببة في الدم المحيطي. كما يدل وجود الأرومات النغوية أو اللمفاوية في الدم المحيطي إلى الالبيضايات الحادة.
- II. **تعداد الشبكيات:** يسمح بتقدير جيد لوظيفة نقي العظم في إنتاج الكريات الحمراء.
- III. **بزل نقي العظم Bone marrow aspiration:** يمكن إجراء بزل نقي العظم من أماكن متعددة : عظم القص و العرف الحرقفي و الشوك الحرقفي الأمامي أو الخلفي عند البالغين. وهي نفس الأماكن عند الأطفال باستثناء عظم القص. و تعتبر حذبة الظنبوب الأمامية هي الموقع المفضل عند الرضع و الولدان.





دراسة نقي العظم

- الهدف من وراء البزل هو دراسة قوام العظم الذي يكون قاسيا يصعب اختراقه بإبرة البزل في حال تليف القص و تقدير الكثافة الخلوية للنقي (سوية، ناقصة، زائدة) و دراسة نسب خلايا السلاسل المختلفة بإجراء تعداد يتراوح بين 200 – 500 خلية حيث :
- تشكل السلسلة المحببة (المكونة للكريات البيضاء) لدى البالغ حوالي 60% من خلايا النقي.
 - تشكل السلسلة الحمراء (المكونة للكريات الحمراء) لدى البالغ حوالي 25% من خلايا النقي.
 - تشكل النوات (المكونة للصفائح الدموية) لدى البالغ حوالي 0.1% من خلايا النقي.
 - الخلايا البلازمية حوالي 9%.
 - اللمفاويات نسبتها تتراوح تبعا للعمر فهي تشكل 12% عند الولادة ثم تزداد لتشكل 40% في نهاية الشهر الأول ثم تنخفض تدريجيا خلال السنتين الأولى من العمر لتبلغ نسبتها عند البالغ 15%.

استطابات بزل نقي العظم :

- ✓ فاقات الدم العرطلة
- ✓ ابيضاضات الدم الحادة أو المزمنة.
- ✓ فقر الدم اللامنع
- ✓ فاقات الدم الانحلالية
- ✓ فرقرية نقص الصفائح الأساسية
- ✓ ورم النقي المتعدد
- ✓ الأورام اللمفية الخبيثة
- الأورام السرطانية
- الاشتباه بالليشمانيا الحشوية ، داء كوشر ، داء نيمان بيك.

دراسة نقي العظم

IV. خزعة نقي العظم Bone marrow biopsy : تهدف لأخذ شريحة عظمية نقوية ، تؤخذ تحت التخدير الموضعي من عظم الحرقفة خاصة الشوك الحرقفي الخلفي العلوي و هي تسمح بدراسة نسيجية لنقي العظم و التي تعتبر أكثر دقة من دراسة بزل النقي في تحديد الكثافة الخلوية النقوية.

استطابات خزعة نقي العظم:

- ✓ فقر الدم اللاتنسجي.
- ✓ تليف النقي البدئي و الثانوي.
- ✓ النقائل الورمية (لمفوما ، السرطانات كسرطان الثدي ، المعدة ، البروستات).
- ✓ الأرومات الحبيبية الالتهابية كالتهنرون.
- ✓ ابيضاضات الدم التي تكون فيها الخلايا الالبضاضية كثيرة و متراسة يصعب سحبها أثناء بزل النقي أو في اعتلالات الدم الخبيثة المترافقة مع تليف نقي ثانوي.

V. التصوير الموضائي النقوي : يسمح بدراسة كثافة و توزيع النسيج الداعم لنقي العظم و النسيج المكون للدم.

VI. زراعة الخلايا الجذعية : تهدف لدراسة الخلايا الجذعية و الخلايا الطليعية المكونة لسلاسل الدم المختلفة و التعرف عليها من خلال زرعها على أوساط زرعية نصف صلبة . فتمايز الخلايا الطليعية للأرومات الحمراء إلى مستعمرات في الزرع يتم بإضافة عامل النمو الخاص (الايتروبيوتين) لوسط الزرع و يعتبر هذا النمط من المعايير التشخيصية لاختلال الدم البدئي.

استخدام الخلايا الجذعية في الطب

اشتهرت الخلايا الجذعية بكونها ذات دور مهم لعلاج من الكثير من الأمراض المزمنة، كأمراض البكرياس، والكلى، والكبد، واعتلالات الجهاز الهضمي والعصبي، إلا أن أهم مرض تُستخدم هذه الخلايا في علاجه هو سرطان الدم، حيث يتم شفط نخاع العظم الأحمر من العظام المبسطة للشخص المصاب، وإعادة زراعة نخاع عظم جديد من متبرع مطابق. بالإضافة إلى علاج سرطان الدم، هنالك العديد من الأمراض الأخرى التي يتم علاجها بالاعتماد على نخاع العظم وخلاياه الجذعية، منها:

فشل نخاع العظم: عندما يفشل نخاع العظم في أداء وظيفته في إنتاج خلايا الدم، فهذا يسمى بفشل نخاع العظم، وطريقة علاجه تشبه إلى حد كبير طريقة علاج سرطان الدم، حيث يتم شفط نخاع العظم الأحمر من العظام المبسطة، للشخص المصاب، وإعادة زراعة نخاع عظم جديد من متبرع مطابق.

الحروق: استطاع العلماء إنتاج جلد بشري في المختبرات عن طريق زراعة خلايا جذعية للأشخاص المصابين بحروق بالغة في المختبر ودفع الخلايا الجذعية للتمايز إلى خلايا جلدية، وقد عوّضت هذه الخلايا الأشخاص المصابين عن 95% من جلد المتهتك.

مرض السكري: يتم علاج مرض السكري الناتج عن فشل البنكرياس عن طريق حقن خلايا جذعية في البنكرياس مما يؤدي إلى علاج المرض بشكل كامل.

ملاحظة:

□ يتمتع نقي العظم بخاصية تدعى Homing أي عند حقن نقي العظم في الوريد يعود إلى أماكنه

الصحيحة بسبب ذاكرة الخلايا و يعيش و يعمل خلايا جديدة غير الخلايا القديمة و بالتالي :

زرع النقي يعني زراعة الخلايا الجذعية فقط أما الباقي لأهمية له.

□ لزراعة الخلايا الجذعية لاداعي ليزل النقي حيث يمكن بألية CD34 بزل الدم المحيطي لنحصل

على الخلايا الجذعية ثم تكثيرها بالتحريض ثم زراعتها.

