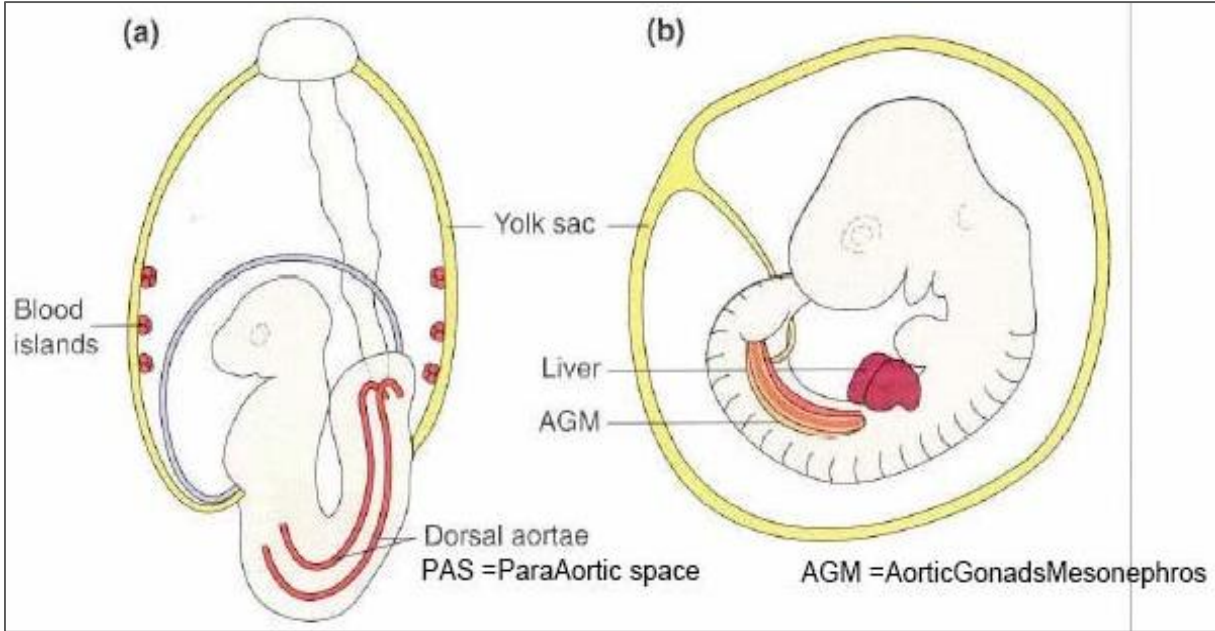


## تكون الدم Haemopoiesis

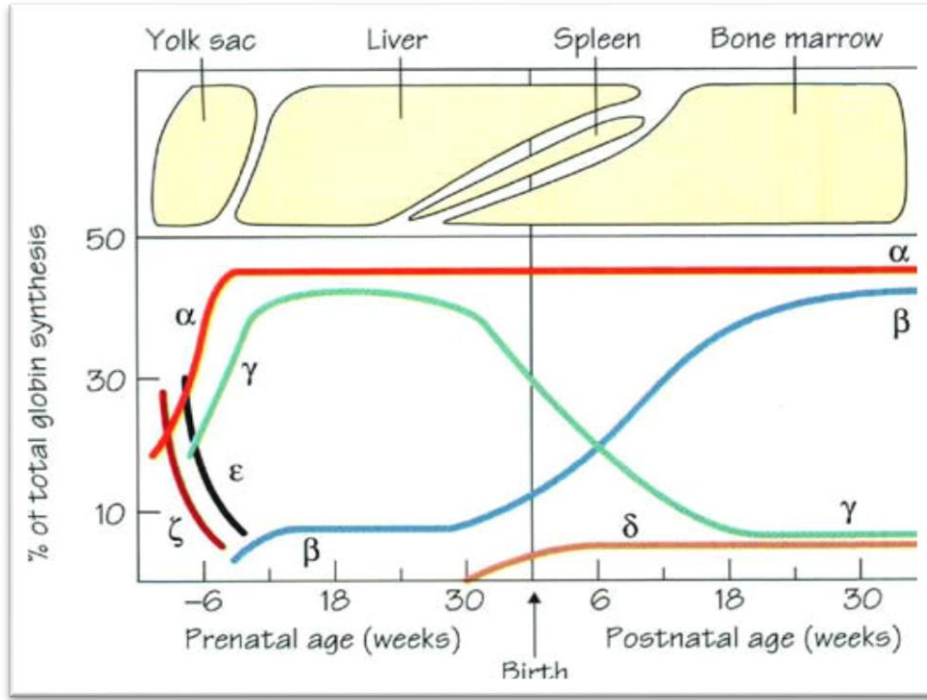
يتألف الدم من مجموعة عناصر خلوية جواله معلقة ضمن سائل ندعوه المصورة plasma. نميز ثلاثة أنماط من هذه العناصر هي الكريات الحمراء الضرورية لنقل الأوكسجين إلى مختلف نسيج البدن، والكريات البيض التي تلعب دوراً أساسياً في الدفاع تجاه العوامل المرضية وأخيراً الصفيحات الدموية التي تحتل مكانة أساسية في حادثة الإرقاء الأولي.

### تكون الدم:

ينشأ النسيج المكون للدم من الوريقة المتوسطة الجنينية ويبدأ تكون الدم في الأسابيع الأولى للحياة الجنينية ضمن الكيس المحي yolk sac، ثم يقوم الكبد والطحال بتشكيل الدم اعتباراً من الأسبوع السادس للحمل ويستمر بذلك حتى الشهر السابع تقريباً، ويتدراج إنتاجهما تدريجياً حتى الأسبوع الثاني بعد الولادة.



يقوم نقي العظام بالمشاركة في عملية تكون الدم اعتباراً من الشهر الخامس ليقوم بهذه المهمة لوحده بعد الولادة.



يتكون الدم ضمن النقي بألية خارج وعائية حيث تدخل الخلايا الدموية المتشكلة إلى الجيوب الوعائية والدوران المجهري للنقي لتذهب بعد ذلك إلى الدوران العام.

يتألف نقي العظم بعد الولادة في معظمه من الخلايا المولدة للدم (النقي الأحمر) ولكن وخلال التقدم بالعمر تبدأ الخلايا الشحمية (النقي الأصفر) بالازدياد تدريجياً خاصة في العظام الطويلة بحيث يبقى النقي الأحمر المكون للدم مقتصرراً على العظام المركزية للهيكل العظمي والنهايات الدانية لعظمي الفخذ والعضد، ليشكل النسيج الشحمي في هذه المناطق حوالي 50% تقريباً.

هناك بعض الحالات المرضية التي تتميز بفرط تنسج النقي Hyperplasia مما يؤدي إلى ندرة الخلايا الشحمية وامتداد النقي الأحمر إلى عظام معروفة بأنها لم تعد قادرة على تشكيل العناصر الدموية، كما قد يمتد الأمر لتستعيد بعض الأعضاء والتي لا تعرف بقدرتها على توليد الدم إلا خلال الحياة الجنينية كالكبد والطحال وهذا ما ندعوه بالحوول النقياني Myeloid Metaplasia أو تكون الدم خارج النقي Extramedullary Haemopoiesis.

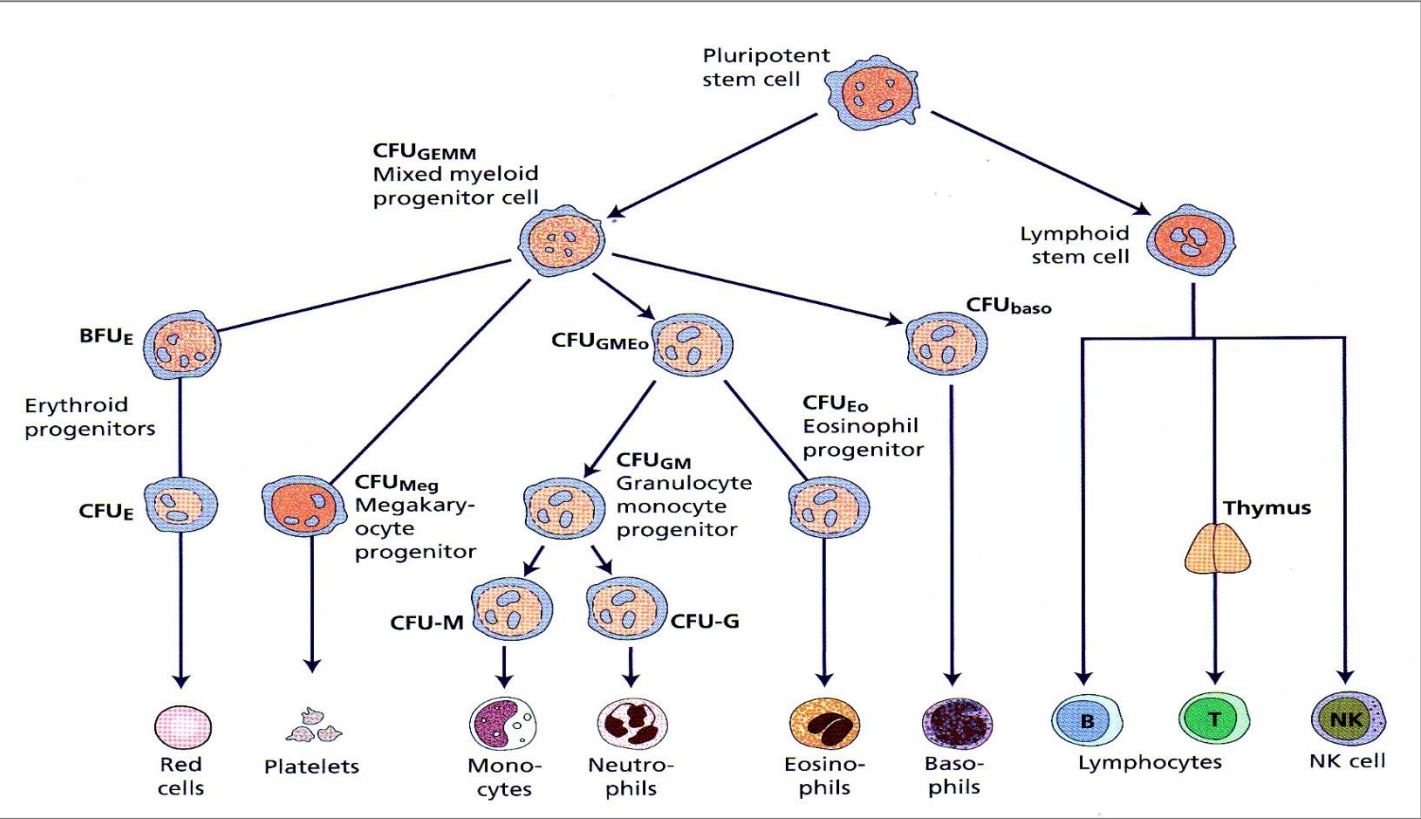
## منشأ خلايا الدم وتطورها:

تنشأ خلايا الدم من النقي عبر عملية تكاثر وتطور مستمرين يؤمنان استمرارية تدفق الخلايا الناضجة إلى الدم المحيطي.

يبدأ تكون الدم اعتباراً من الخلية الجذعية متعددة القدرات (PPSC) والتي تتميز بقدرتها على إعطاء سلاسل خلوية مختلفة بالإضافة إلى قدرتها على التجدد الذاتي (Self-Renewal).

تتميز هذه الخلية مناعياً بأنها  $CD^{34+}$ ،  $CD^{38-}$  وهي تشبه مورفولوجياً الخلية للمفاوية الصغيرة أو المتوسطة الحجم.

يتم تمايز هذه الخلايا نحو السلسلة الحمراء أو المحببة أو النقية عبر خلايا طليعية مكونة للدم ملتزمة في قدرتها التطورية.



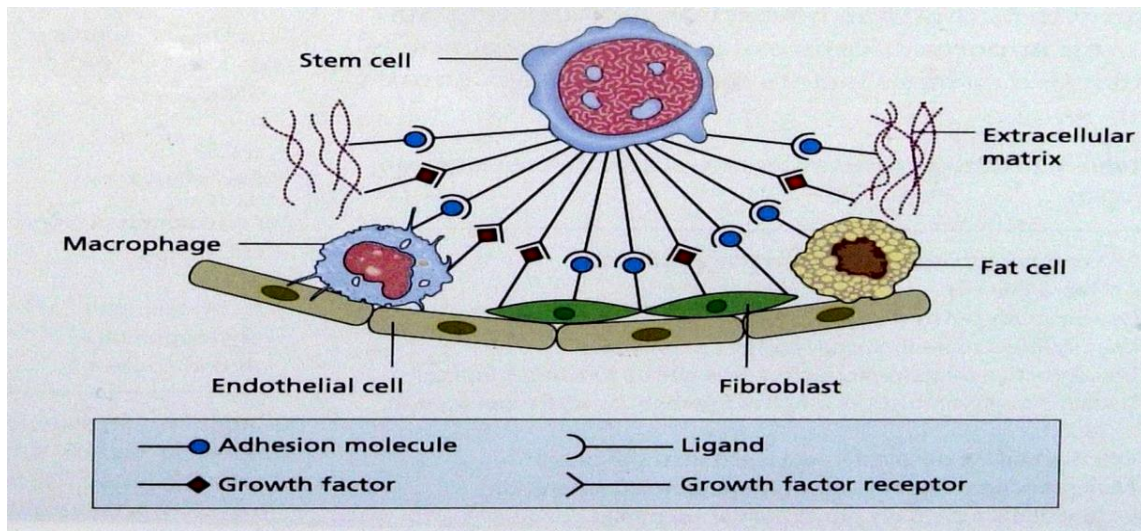
مخطط تفصيلي للخلية الجذعية متعددة القدرات والسلاسل الخلوية المختلفة التي تنشأ عليها.

تقوم الخلايا الجذعية بإعطاء وحدات متميزة مكونة للذراري (Colony Forming Units (CFU). تتميز الخلايا الجذعية بقدرتها على التجدد الذاتي بحيث أن النقي وبالرغم من كونه المصدر الرئيسي لإنتاج الخلايا الجديدة فإنه يحافظ على استمرارية الثبات في خلويته في الحالة السوية المستقرة. تتزايد الخلايا النقية بشكل مضطرب بحيث تستطيع الخلية الأصلية وبعد عشرين انقساماً خلويّاً من إعطاء  $10^6$  من الخلايا الدموية الناضجة كما تتميز الخلايا الطبيعية باستجابتها لعوامل النمو المكونة للدم بحيث يزداد الإنتاج لإحدى السلاسل عندما تستدعي الحاجة لذلك.

تقوم الخلايا الجذعية المكونة للدم بتشكيل الخلايا كاسرات العظم Osteoclasts، والخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer والخلايا المتغصنة Dendritic Cell.

يشكل نقي العظم بيئة مناسبة لنمو الخلايا الجذعية وتطورها، فهو يتألف من خلايا اللحمة Stromal Cell والشبكة الوعائية المجهرية.

تتألف خلايا اللحمة من الخلايا الشحمية والأرومات الليفية والخلايا البطانية والخلايا الشبكية والبالعات، وهي بدورها تفرز جزيئات خارج خلوية كالكولاجين والبروتينات السكرية (Fibronectin، Thrombospondin) وحمض الهيالورونيك بالإضافة إلى العديد من عوامل النمو الضرورية لاستمرار حياة ونمو الخلية الجذعية.



## عوامل النمو المكونة للدم:

وهي عبارة عن بروتينات سكرية ناشئة لتكاثر وتمايز الخلايا الطبيعية المكونة للدم بالإضافة إلى تأثيرها على الخلايا الدموية الناضجة. تقوم عوامل النمو بتأثيراتها الحيوية عبر مستقبلات نوعية على الخلايا المستهدفة وهي إما أن تؤثر محلياً على الخلايا في منطقة تكونها أو قد تجول في البلازما لتؤثر على خلايا هدف في مناطق بعيدة. تعتبر اللمفاويات والوحيدات وخلايا اللحمية المصدر الرئيسي لعوامل النمو ماعدا الإيريثروبويتين Erythropoietin الذي يصنع في الكلية، والثرومبوبويتين Thrombopoietin الذي يصنع في معظمه في الكبد.

### الصفات العامة لعوامل النمو النقوية واللمفاوية

1. بروتينات سكرية تؤثر بتراكيز منخفضة.
2. تؤثر بشكل هرمي.
3. تفرز عادة من عدة أنماط من الخلايا.
4. تؤثر على عدة سلاسل خلوية.
5. تؤثر على الخلايا الطبيعية والناضجة المكونة للدم كما تؤثر على الخلايا الوظيفية الناضجة.
6. لها فعل تآزري فيما بينها.
7. تؤثر على الخلايا الورمية كما الخلايا السليمة.
8. لها تأثيراتها متعددة: تمايز، نضج، تحريض وظيفي، الوقتية من الموت الخلوي المبرمج.....

**Table 1.3** Haemopoietic growth factors.

---

Act on stromal cells

IL-1

TNF

Act on pluripotential stem cells

SCF

Flt-L

Act on multipotential progenitor cells

IL-3

GM-CSF

IL-6

G-CSF

Thrombopoietin

Act on committed progenitor cells

G-CSF\*

M-CSF

IL-5 (eosinophil-CSF)

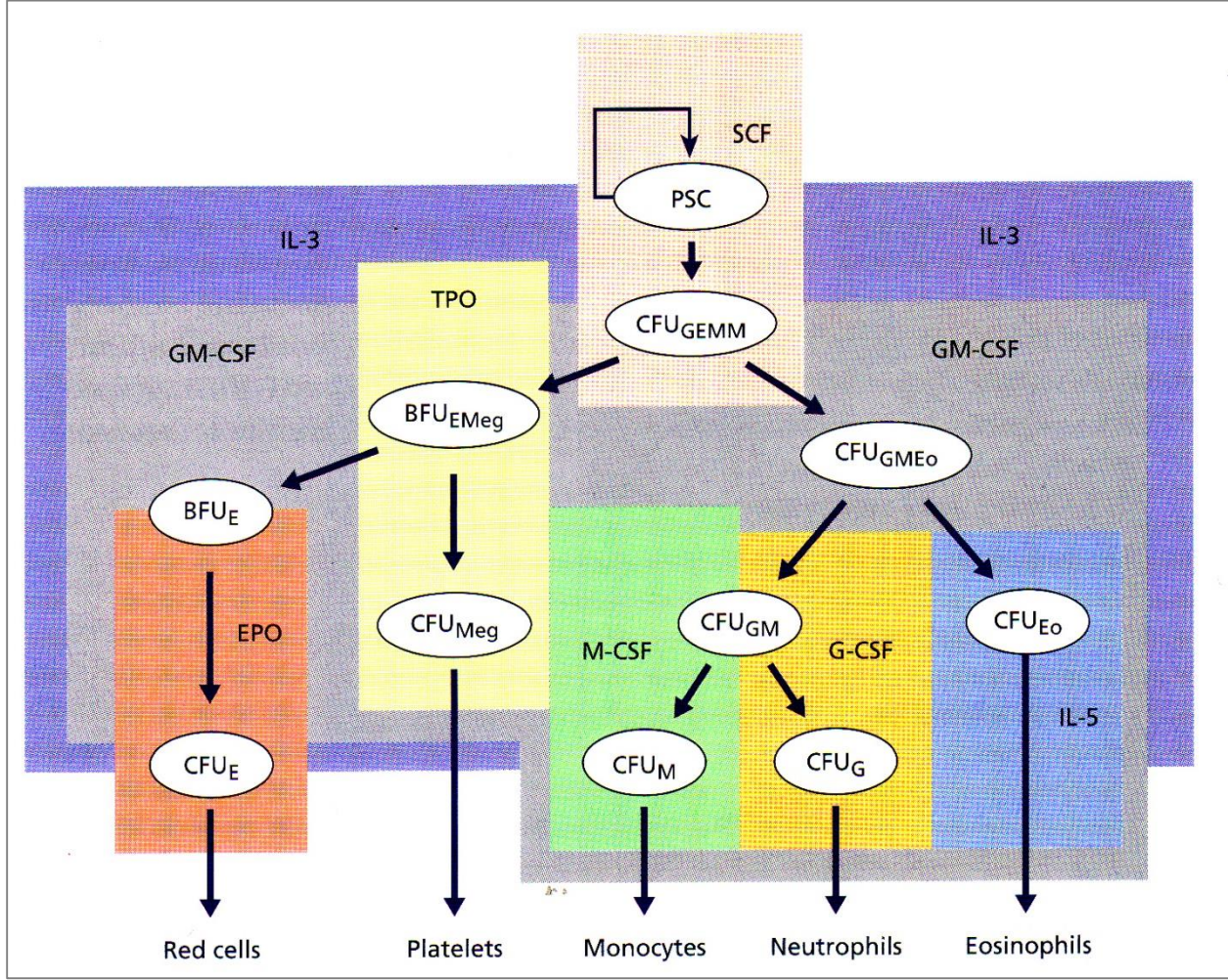
Erythropoietin

Thrombopoietin\*

---

Flt-L, Flt ligand; G- and GM-CSF, granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL, interleukin; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor; SCF, stem cell factor; TNF, tumour necrosis factor.

\* These also act synergistically with early acting factors on pluripotential progenitors.

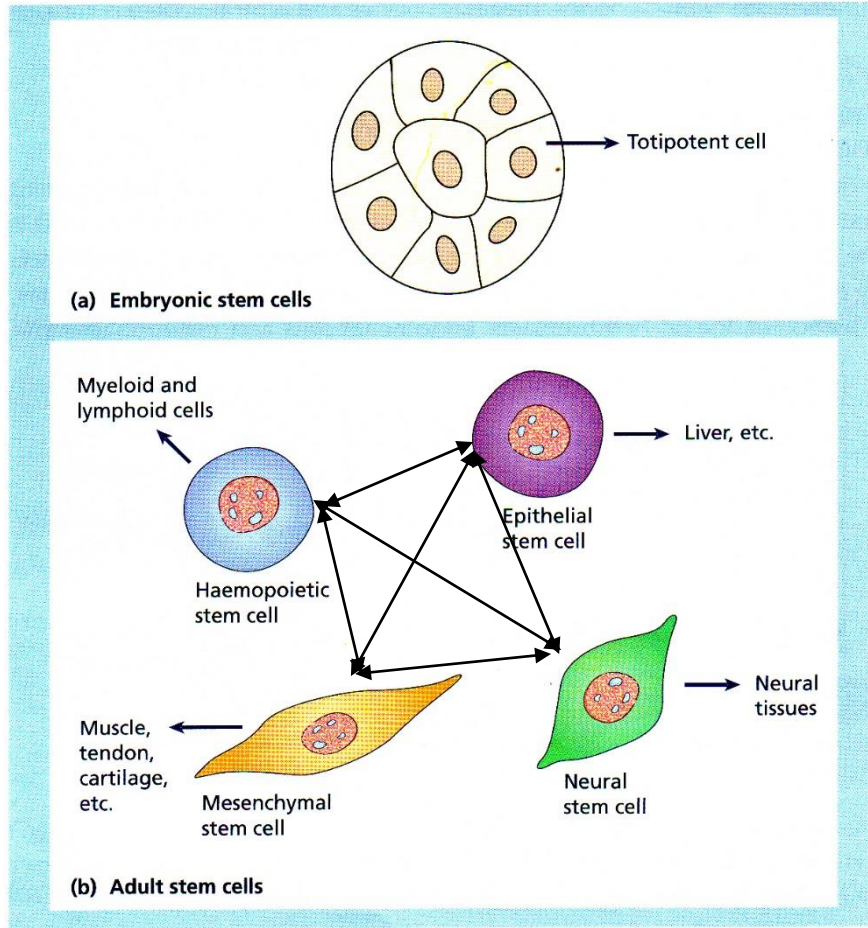


مخطط يظهر دور عوامل النمو في عملية تكون الدم

## مطاوعة الخلية الجذعية:

تعتبر الخلية الجذعية الجنينية متعددة القدرة Totipotent طالما أنها تولد كافة أنسجة العضوية، وهناك حالياً ميل أكبر إلى اعتبار الخلايا الجذعية في مختلف أعضاء الجسم متعددة القدرات pluripotent لأنها قادرة على توليد مختلف أنماط الأنسجة.

يحتوي نقي العظم على الخلايا الجذعية المكونة للدم والخلايا الجذعية الميزينشيمية Mesenchyme. يمكن للخلايا الميزينشيمية أن تتمايز إلى العضلات، العظام، النسيج البطاني الوعائي، الخلايا الشحمية والنسج الليفية وذلك حسب شروط الزراعة.



(a) تكون الخلايا في المرحلة الجنينية الباكرة قادرة على توليد جميع نسيج العضوية وبالتالي تعرف بـكلية القدرة.  
(b) الخلايا الجذعية الكهولة في نقي العظم يمكنها أن تتمايز وتحت ظروف معينة إلى خلايا من نسيج مختلفة (تظهر هذه الإمكانيات المحتملة بشكل خطوط متقاطعة)

يمكن لهذا المفهوم أن يكون له تطبيقات سريرية هامة في علاج العديد من أمراض النسيج الميزينشيمية. بينت الدراسات التي أجريت على المرضى وحيوانات التجارب التي خضعت لاغتراس الخلايا المكونة للدم أن خلايا المتبرع يمكن أن تكون مصدراً لنسج أخرى كالأعصاب والكبد والعضلات، وهذا ما يفتح الباب أمام اغتراس الخلايا المكونة للدم لعلاج العديد من الأمراض الوراثية والمكتسبة مثل الداء السكري والزهايمر وداء باركنسون.



## الموت الخلوي Apoptosis:

ويعرف بأنه فعل منظم يجري فيه تفعيل بروتينات داخل خلوية تؤدي بدورها إلى موت هذه الخلية. يتظاهر الموت الخلوي شكلياً بانكماش الخلية، تكثف كروماتين النواة، تجزؤ النواة، انشطار الـ DNA .

يتم الموت الخلوي عبر فعل مجموعة من بروتينات بروتياز سيسنتين داخل خلوية تدعى Caspase، والتي تتفعل بعد عدة عمليات مؤدية إلى تخریب وهضم الـ DNA وبالتالي تخرب الخلية وموتها.

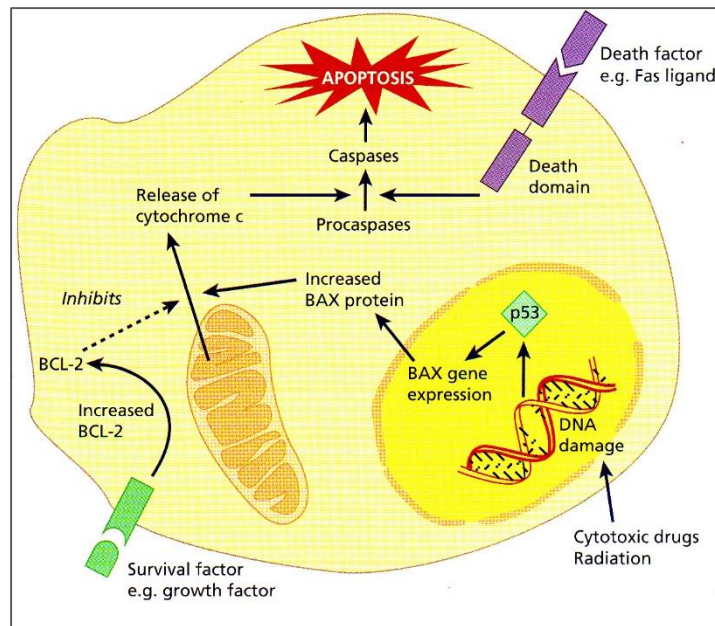
تتفعل عملية الموت الخلوي المبرمج عبر طريقتين رئيسيتين:

الأول: يتم عن طريق إشارة عبر بروتينات غشائية كالـ FAS ومستقبلات العامل المنخر للورم Tumor Necrosis Factor (TNF) من خلال مجال الموت ضمن الخلوي العائد لها والمثال عليها الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا Cytotoxic T-Lymphocyte (CTL) التي تحرض الموت الخلوي في الخلايا المستهدفة.

الثاني: عبر إفراز Cytochrome -C من الميتوكوندريا والتي تحرض بدورها بروتينات Caspase يبدو أن أدى الـ DNA العائد للمعالجة الكيماوية أو الشعاعية يمكن أن تؤثر عبر هذا الطريق.

يلعب بروتين P53 دوراً هاماً في فهم أذية DNA فهو يحرض الموت الخلوي المبرمج عبر رفع مستوى BAX ضمن الخلية والذي يزيد بدوره من إفراز Cytochrome -C، كما أنه يبطئ دورة الخلية لتتوقف الخلية المتأذية عن الانقسام.

تقوم الخلية بعد موتها بإظهار جزيئات تقوم بهضمها عن طريق البالعات.



**ملاحظة:** توجد بعض الجزيئات التي تؤثر في عملية الموت الخلوي فمثلاً توجد بروتينات داخل خلوية تحمي الخلية من الموت الخلوي وتدعى بالبروتينات المضادة للموت الخلوي المبرمج anti-apoptotic والمثال عليها مجموعة بروتينات BCL-2، في حين وعلى نقيض آخر توجد بروتينات داخل خلوية مثل بروتينات BAX تحرض عملية الموت الخلوي وتدعى Pro-Apoptotic. إن النسبة داخل الخلية بين BCL- و BAX 2 تحدد قابلية الخلية للموت الخلوي.

تؤدي العديد من الاضطرابات الوراثية المرافقة للأمراض الخبيثة إلى إنقاص معدل الموت الخلوي وبالتالي تزيد من مدة بقاء الخلية والمثال الواضح على ذلك هو الطفرات التي تؤدي إلى زيادة معدل BCL-2 مما يجعل الخلايا البائية الخبيثة أقل عرضة للموت.