Hematopoiesis

تـــكـــون الـــدم

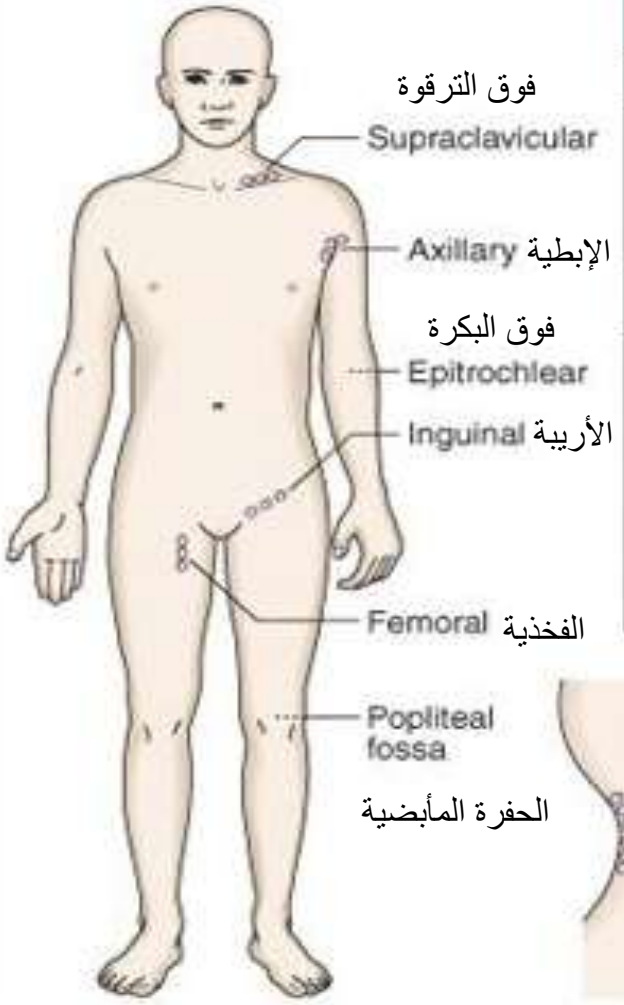
أ . د أمـــيـــن سـلـــيـــمـــان

مـــواضـيـع الـــدراســـة

- مكان تكون الدم Site of hematopoiesis
- الخلايا السلف و الجذعية المكونة للدم Hematopoietic stem & progenitor cells
- سدى نقي العظم Bone marrow stroma
- عوامل النمو المكونة للدم Hematopoietic growth factor
- تكيفية (لدونة) الخلية الجذعية Stem cell plasticity
- اسْتِماتَة الخلايا (الموت الخلوي المبرمج) Apoptosis
- Growth factor receptor and signal transduction مستقبلات عوامل النمو و تَحَاسّ (تبييغ) إشاري
- جزيئات الالتصاق Adhesion molecules

❻ LYMPHADENOPATHY اعتلال العقد اللمفية

Lymphadenopathy can be caused by benign or malignant disease. The clinica
points to clarify are shown in the box.



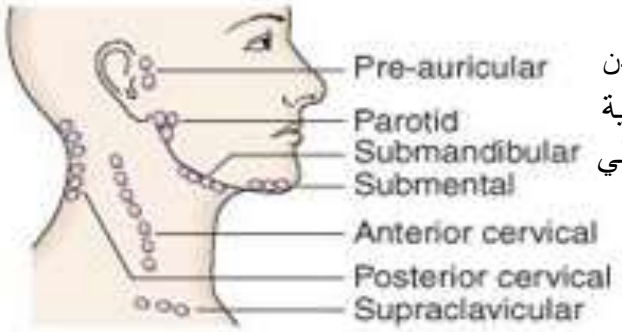
LYMPHADENOPATHY

History القصة

- Speed of onset, rate of enlargement
- Painful or painless
- Associated symptoms: weight loss, night sweats, itch

Examination الفحص

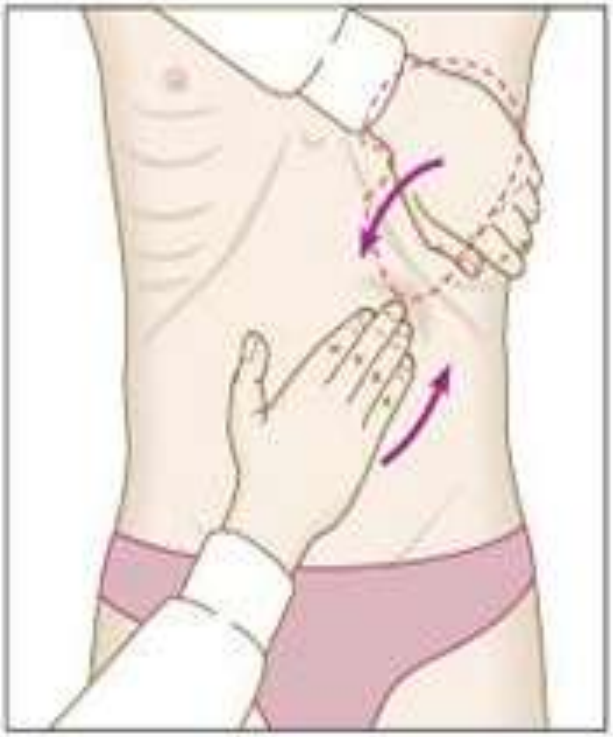
- Sites: localised, generalised
- Size (cm)
- Character: hard, soft, rubbery
- Fixed, mobile
- Search area that node drains for abnormalities (e.g. tooth abscess)
- Other general examination (e.g. joints, rashes, clubbing)



❼ EXAMINATION OF THE SPLEEN

فحص الطحال

- Move hand up from right iliac fossa, towards left upper quadrant on expiration.

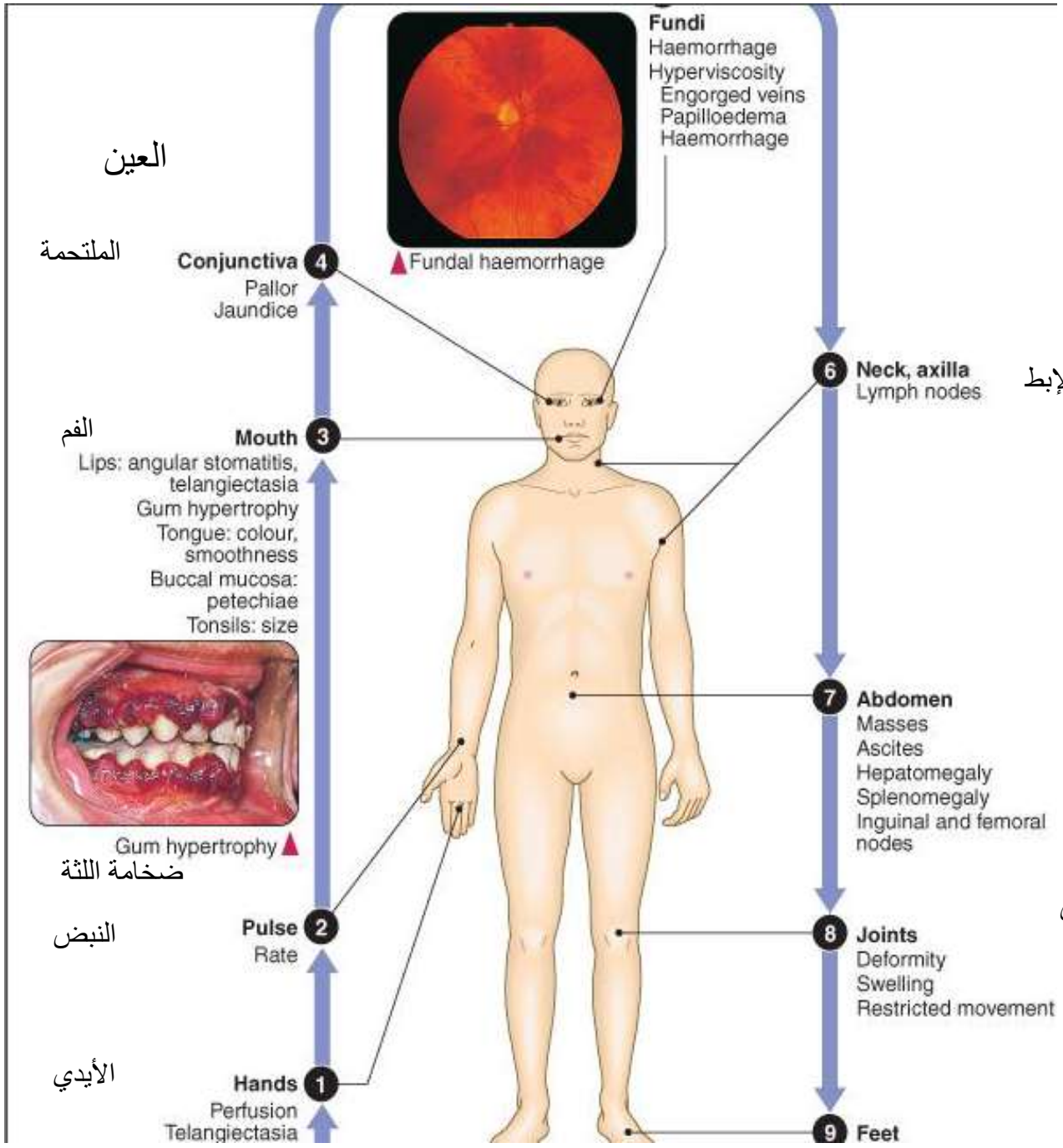


- Keep hand still and ask patient to take a deep breath through the mouth to feel spleen edge being displaced downwards.
- Place your left hand around patient's lower ribs and approach costal margin to pull spleen forward.
- To help palpate small spleens, roll patient on to the right side and examine as before.

CHARACTERISTICS OF THE SPLEEN

- Notch
- Superficial
- Dull to percussion
- Cannot get between ribs and spleen
- Moves well with respiration

حرك اليد للأعلى من الحفرة الحرقفية اليمنى باتجاه الربع العلوي من البطن



قعر العين

الرأس, العنق و الإبط

البطن

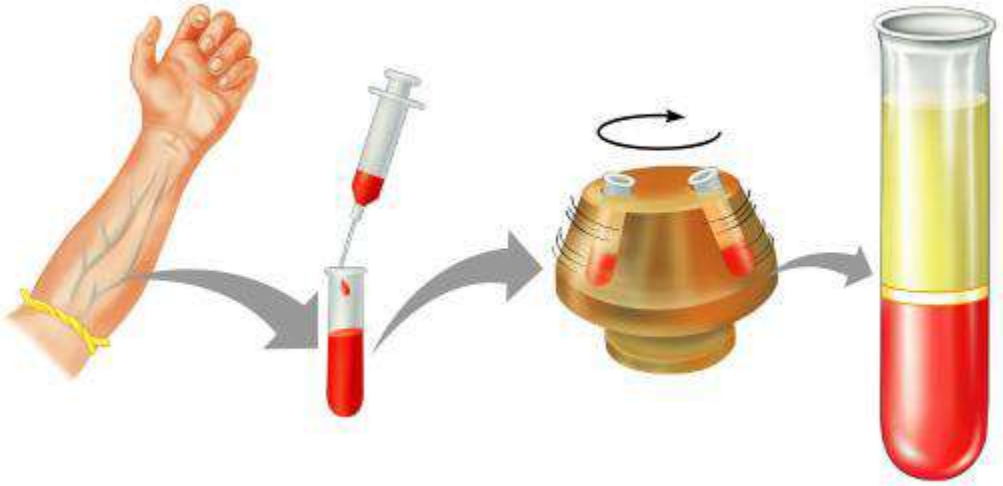
المفاصل

الأقدام

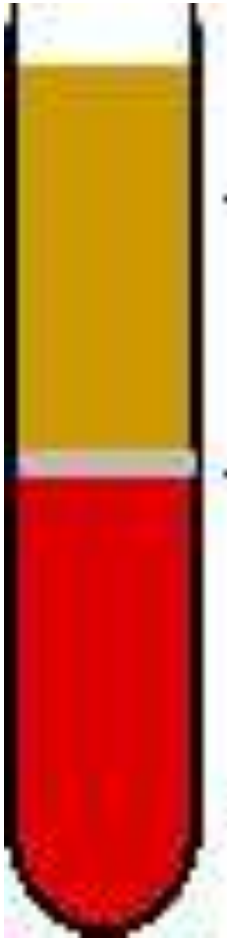
Blood الدم

- الدم نسيج ضام متحرك connective tissue يتكون من:
  - Cells الخلايا
  - المسندة خارج الخلوية Extracellular Matrix
  - أكثف من الماء, حرارته 38 درجة, يشكل 7-8% من وزن الجسم, ذو طعم معدني, حامضي PH= 7,4

Components of Whole Blood
مكونات الدم الكامل



Blood الدم



البلازما

الكريات البيض

الكريات الحمر

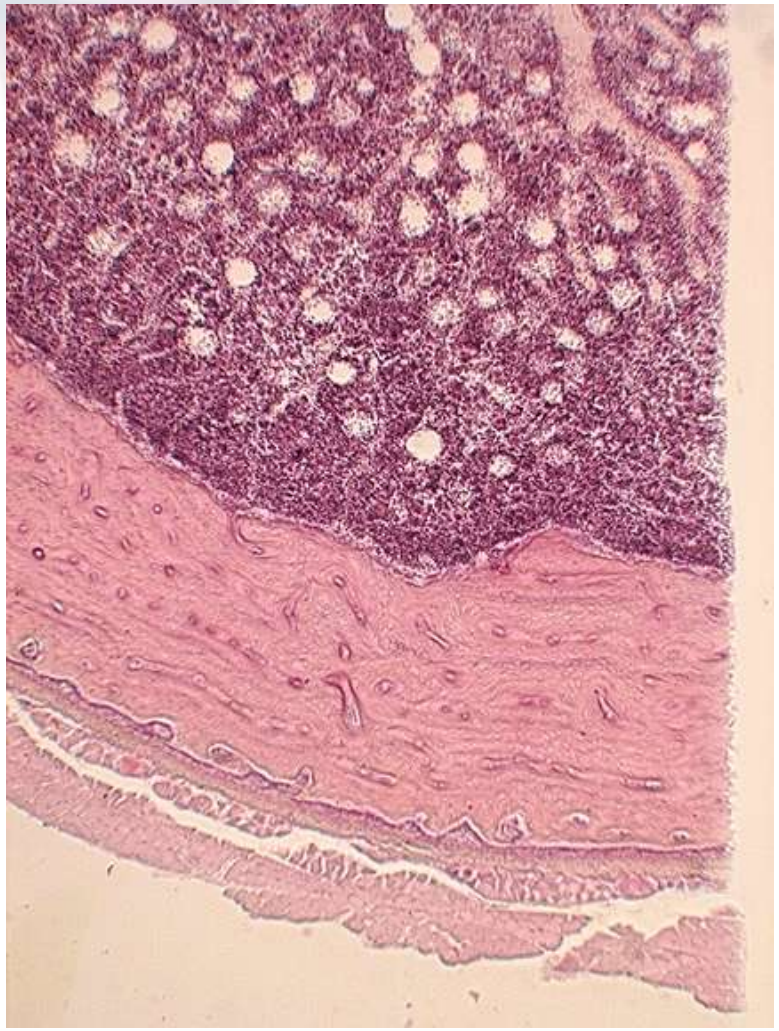
Hematopoietic Systems
الأجهزة المكونة للدم

- Reticuloendothelial System
  الجهاز الشبكي البطاني
  - *يتكون من:*
    - الخلايا البطانية Endothelial Cells
    - الخلايا الناشئة من الوحيدات Monocyte Derivatives
    - الخلايا الكبدية Hepatocytes
  - *يتوضع في:*
    - نقي العظم Bone Marrow
    - الكبد Liver
    - الطحال Spleen
    - الأوعية الدموية Blood Vessels

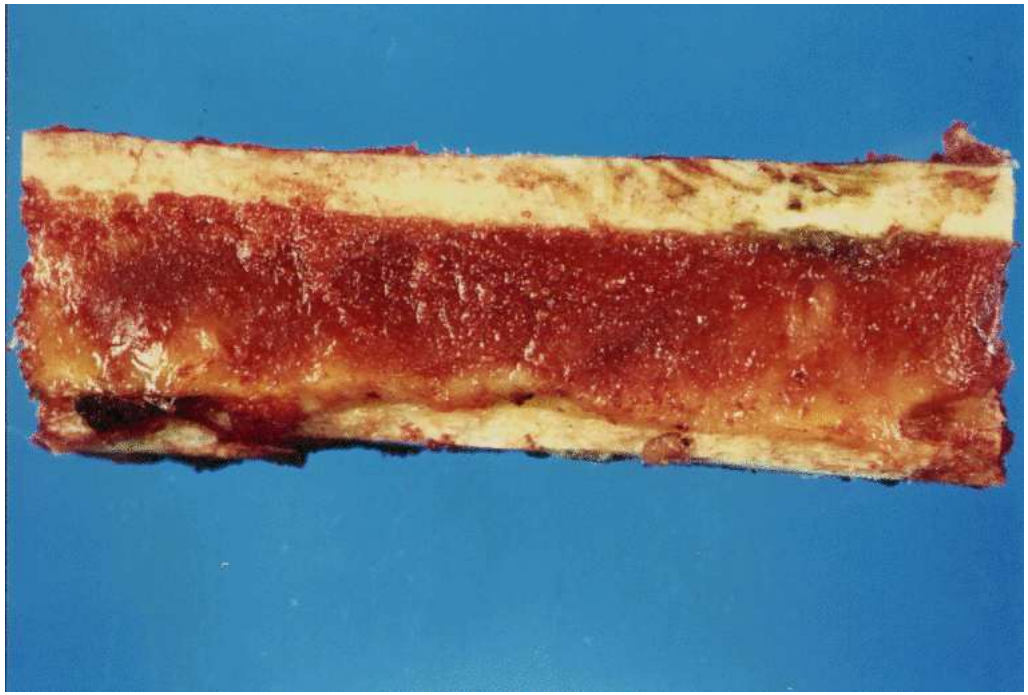
Hematopoietic Systems
الأجهزة المكونة للدم

- **Reticuloendothelial System**
  - الجهاز الشبكي البطاني
  - دوره Roles
    - تشكيل خلايا مكونة للدم جديدة
    - تشكيل خلايا نسيج ضام جديدة
    - التخلص من الخلايا الهرمة الجائلة Cleaning up old circulating cells
    - التحكم باستقلاب الحديد Control of iron metabolism

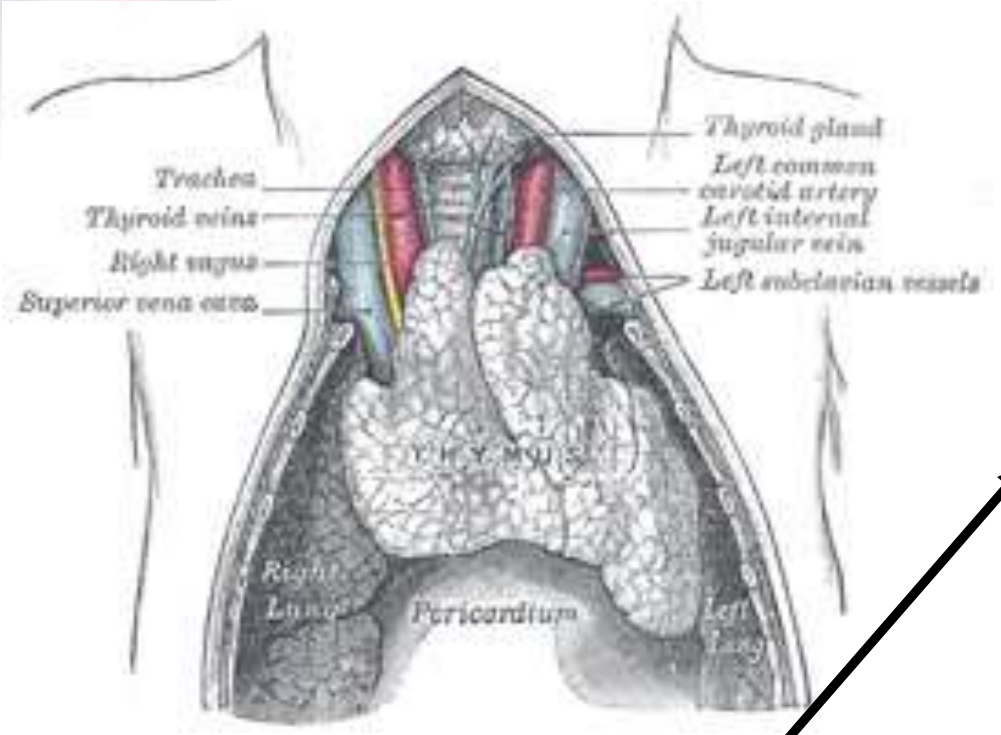
Bone Marrow نقي العظم

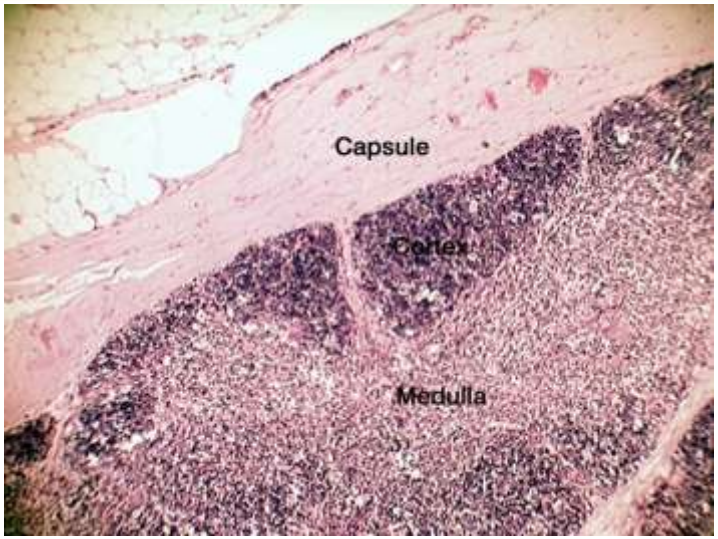


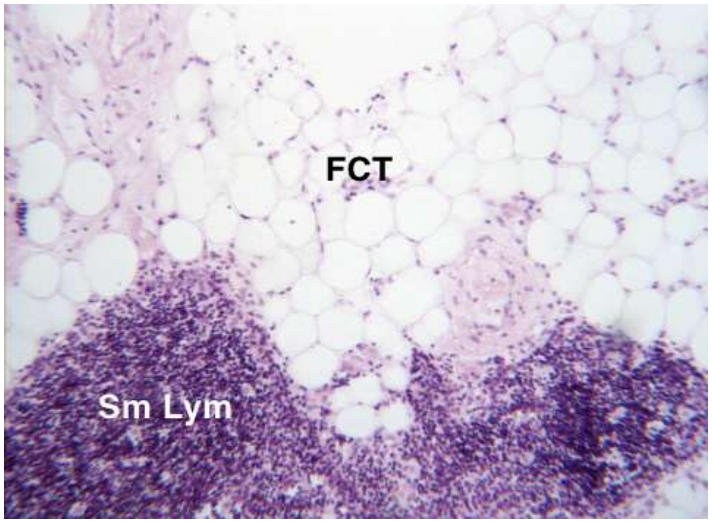
- المكان التقليدي لتكون الدم



Thymusالتيموس

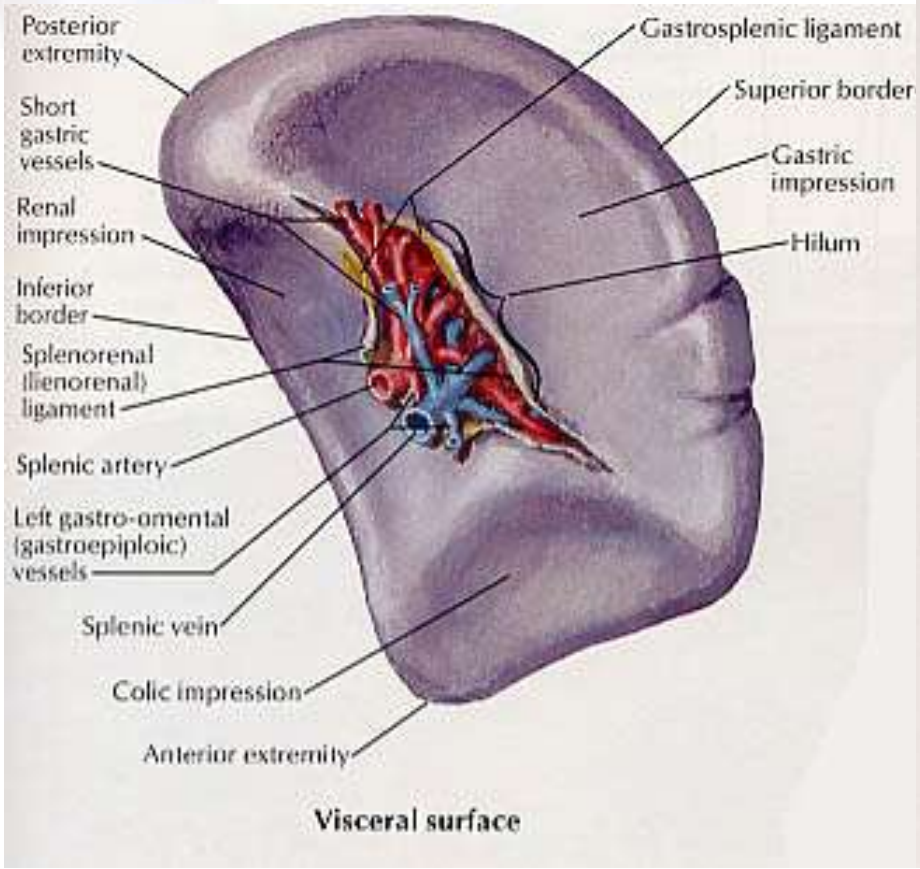




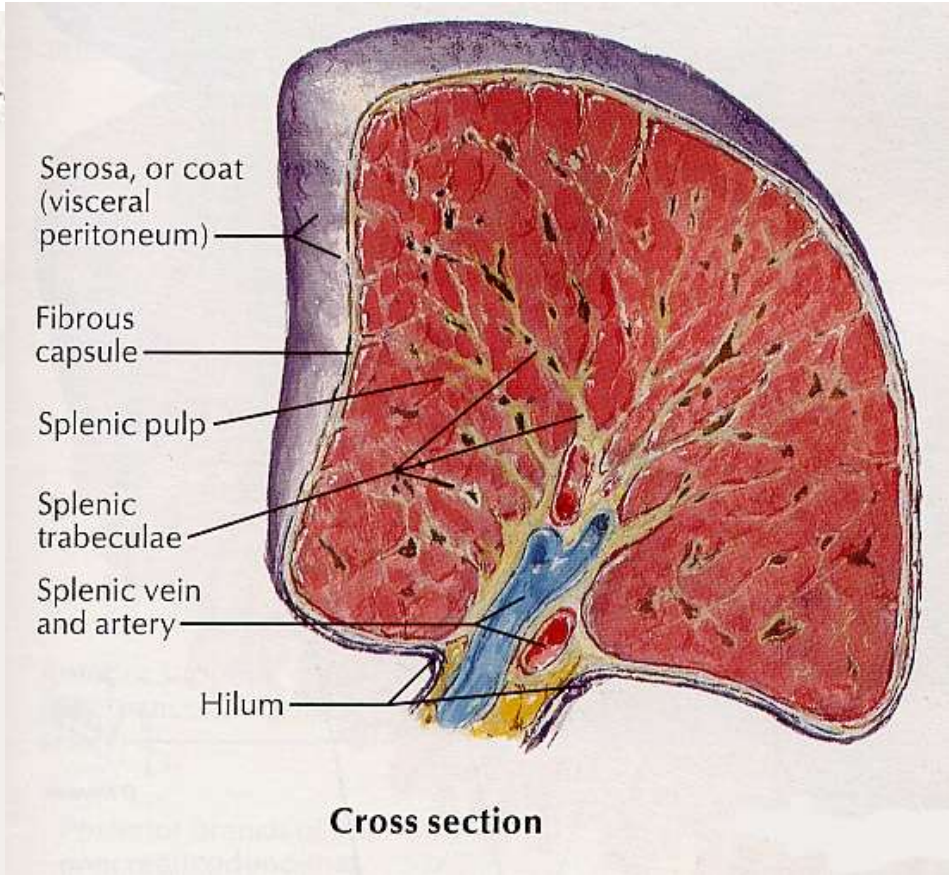


Child Thymus
(in adult it's mostly fat)

Spleen الطحال

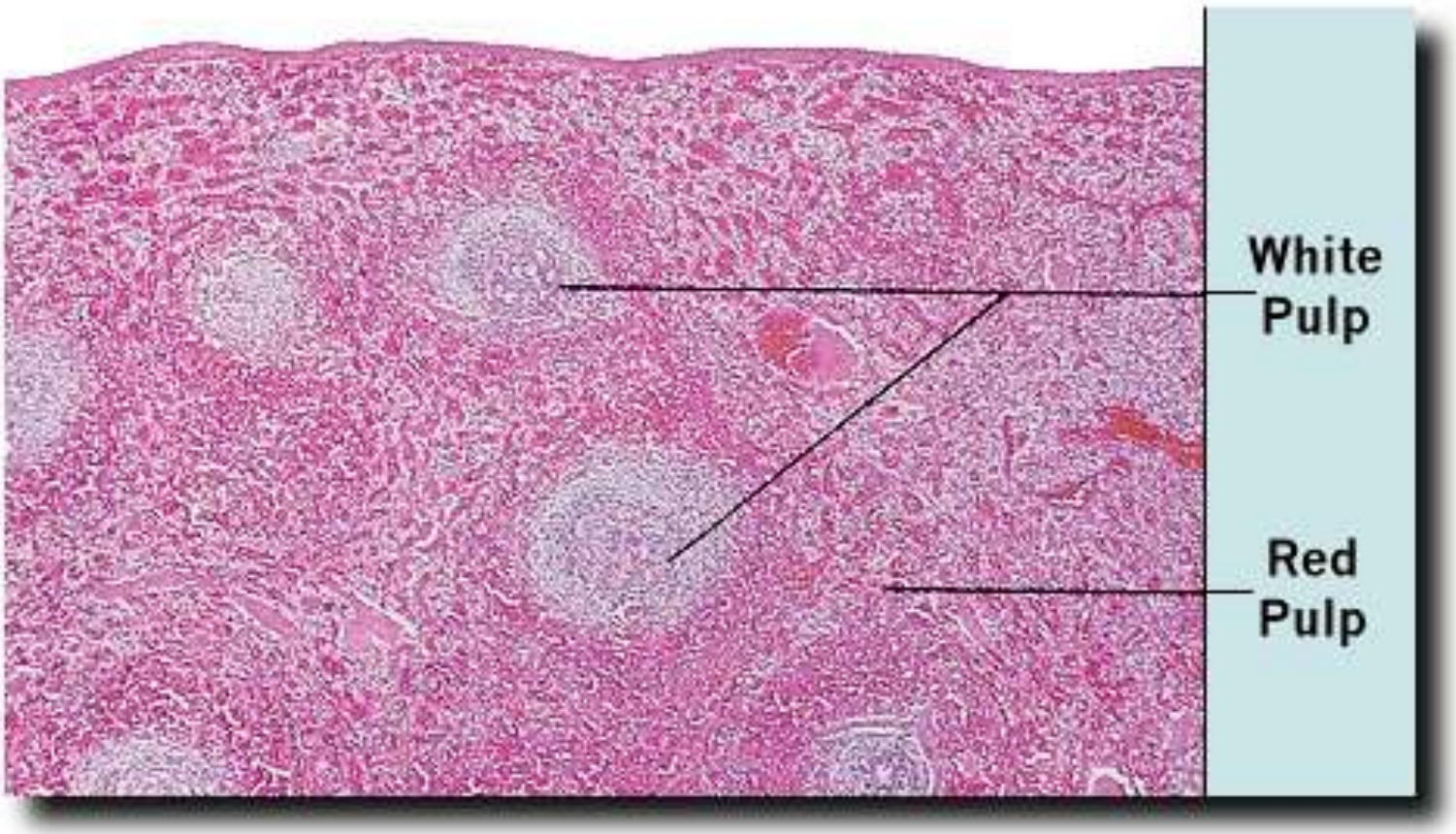


Visceral surface

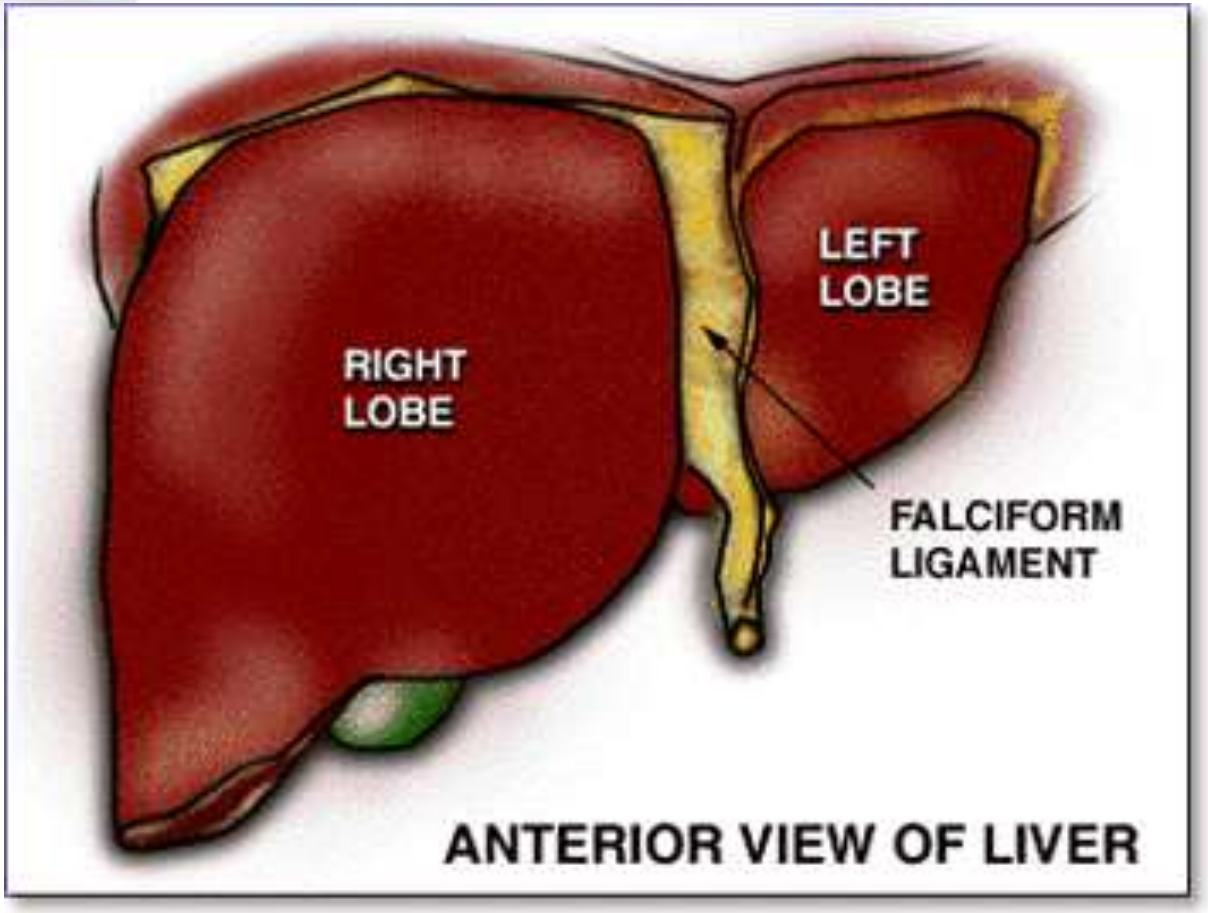


Cross section

Spleen الطحال



Liver الكبد



We'll talk more about the liver next term

النسج المكونة للدم:

- **يبدأ تكوين الدم** ضمن الكيس المحي الجنيني خلال ستة الأسابيع الأولى, حيث تتكون طلائع الكريات الحمر الباكرة في الجزر الدموية, وذلك ابتداءً من الأسبوع الأول من الحمل.

- من الأسبوع السادس حتى الشهر السادس إلى السابع تهاجر الخلايا الجذعية إلى الكبد والطحال, حيث يتم إنتاج الخلايا الدموية البدئية, (نواءات, أورمات حمر و طلائع البيض).

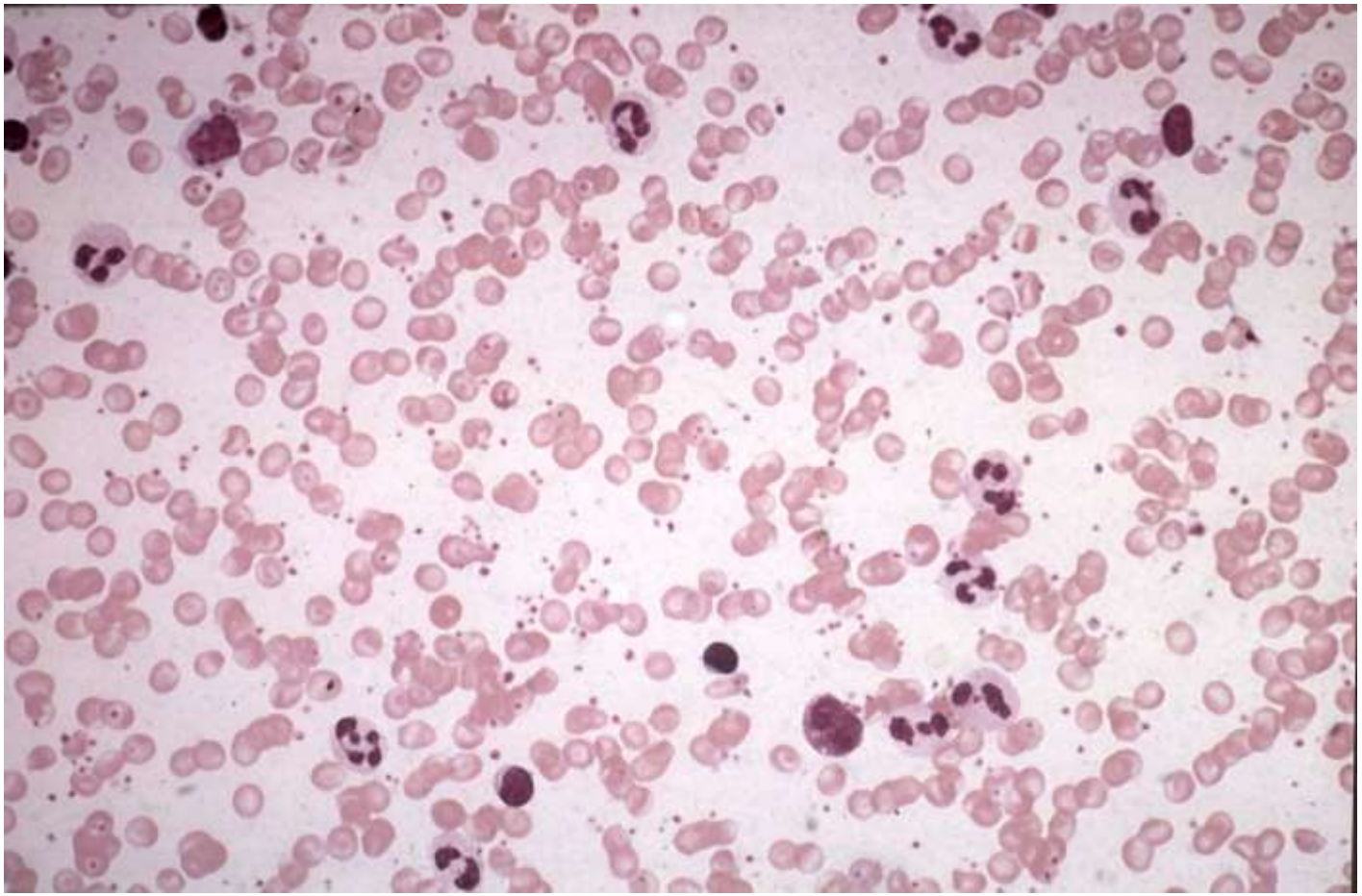
- ومن ثم يتحول تكوين الدم باتجاه مقره النهائي في نقي العظم, وهو الموقع الأساسي لتكوين الـدم طوال الحياة في الشخص الطبيعي.
- **في الحياة الباكرة**, تحتوي جميع العظام الجنينية على هذا النقي العظمي المتجدد, لكن يستبدل تدريجياً مـع تقدم العمر. وعند الكهول لايتواجد النقي الفعال سوى في العظام المسطحة (القص, الفقرات, الحوض, الأضلاع) وفي النهايات القريبة للفخذ والعضد.

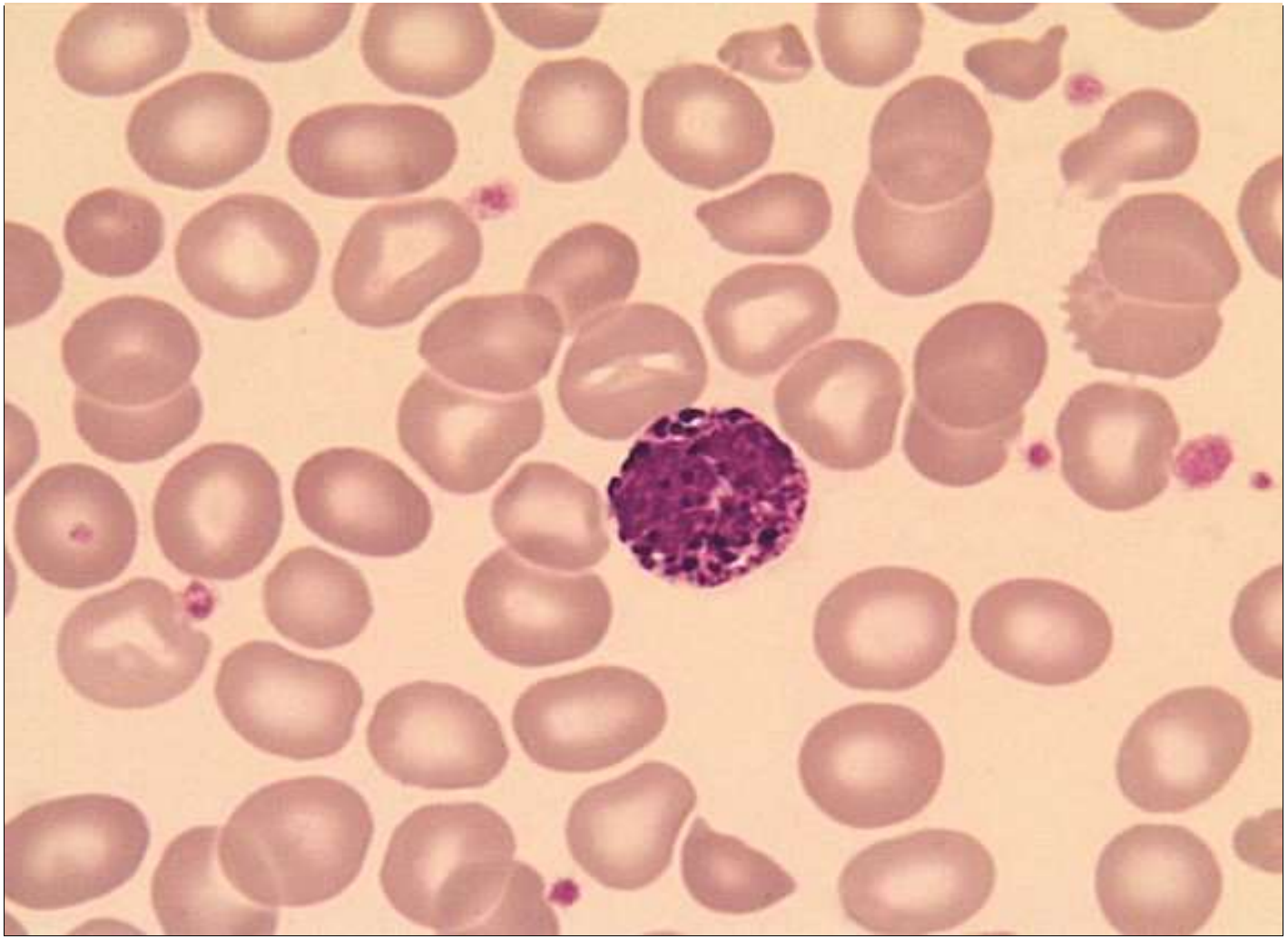
Site of hematopoiesis أماكن تكون الدم

AGE العمر	SITE الموقع
Fetus: 0-2 months	Yolk sac الكيس المحي
2-7 months	Liver, spleen الكبد و الطحال
5-9 months	Bone marrow نقي العظم
Infants	Bone marrow, practically all bones العظام
Adults	Vertebrae, ribs, sternum, sacrum and pelvis, proximal ends of femur

• تتوضع الخلايا المتطورة الدموية خارج الجيوب الوريدية لنقي العظم ← ثم تنتقل الخلايا الناضجة إلى هذه الجيوب marrow microcirculation ← دوران الأوعية الدقيقة في النقي ← الدوران الدموي العام general circulation
يبدأ تكون الدم من الخلية الجذعية متعددة القدرات pluripotent stem cell.

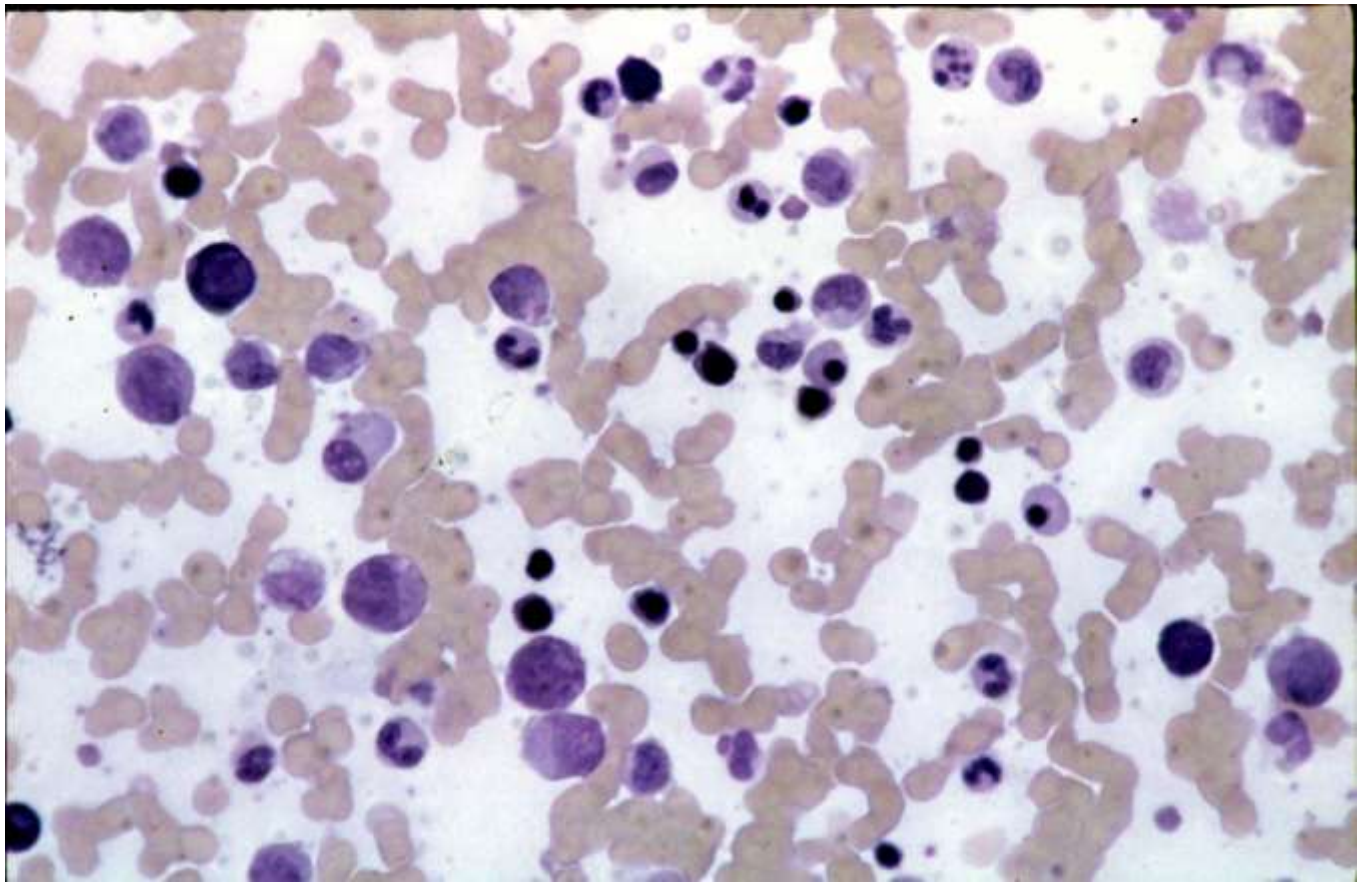
Peripheral Blood Smear
لطاخة الدم المحيطية



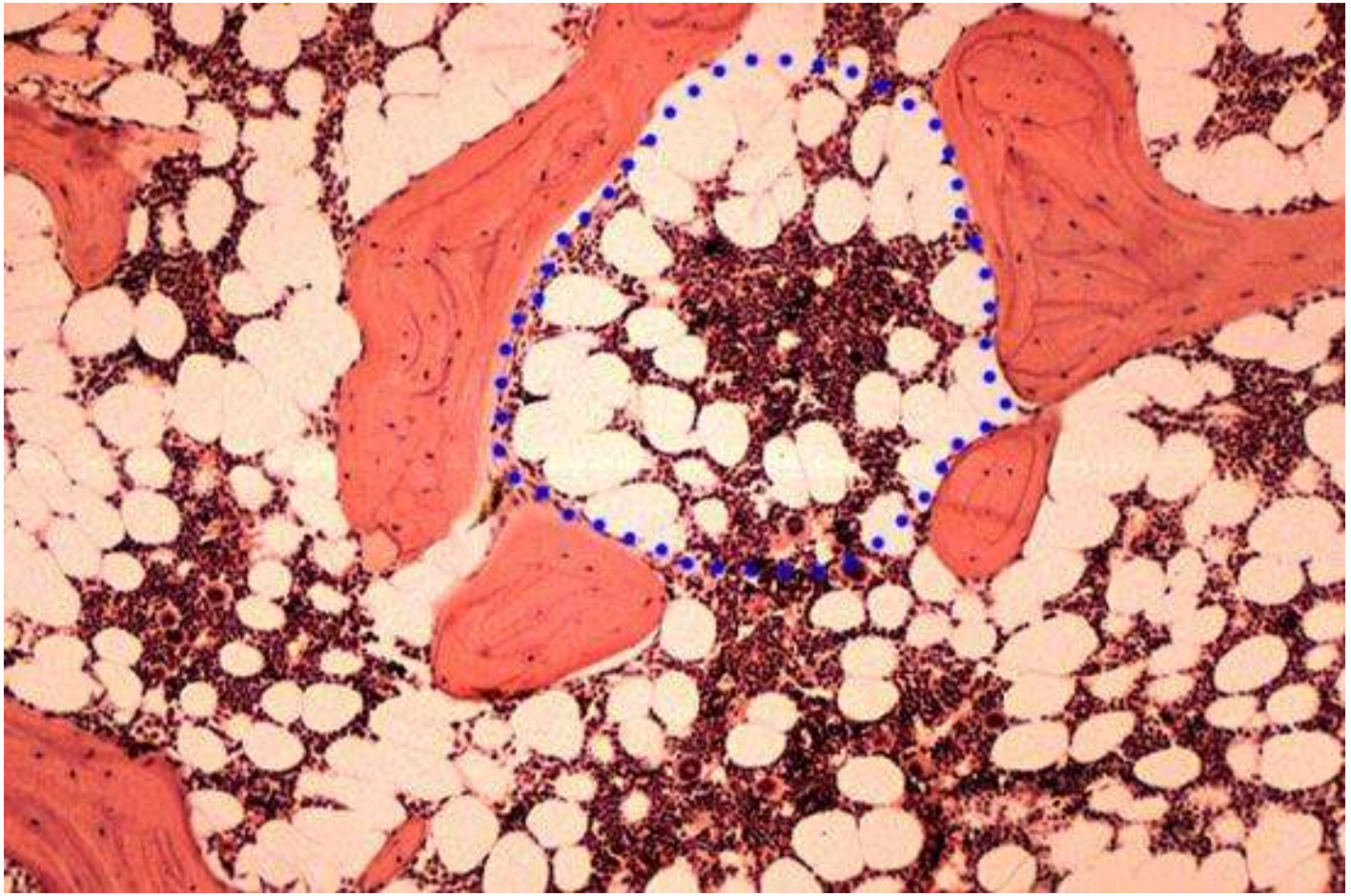


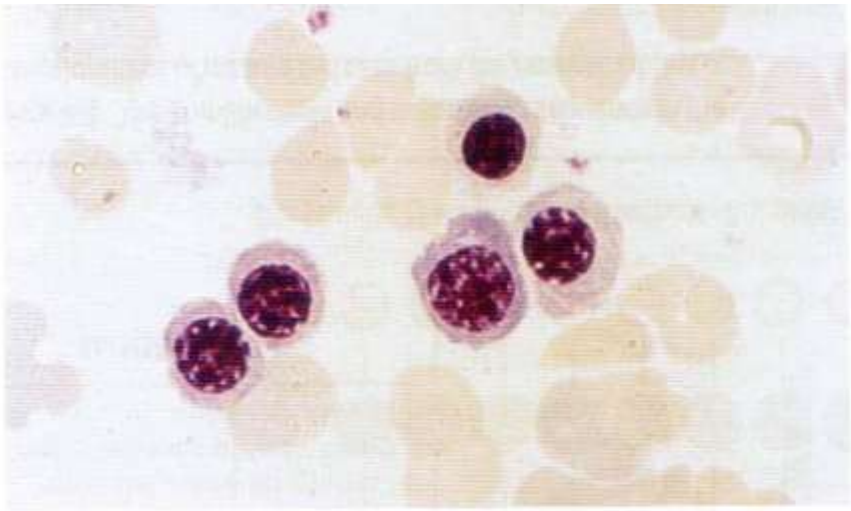
Bone Marrow Aspiration

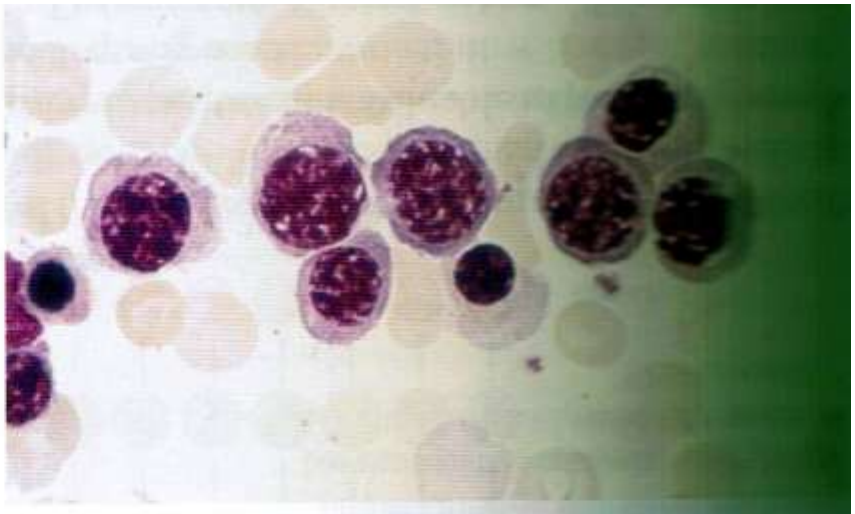
بزل نقي العظم

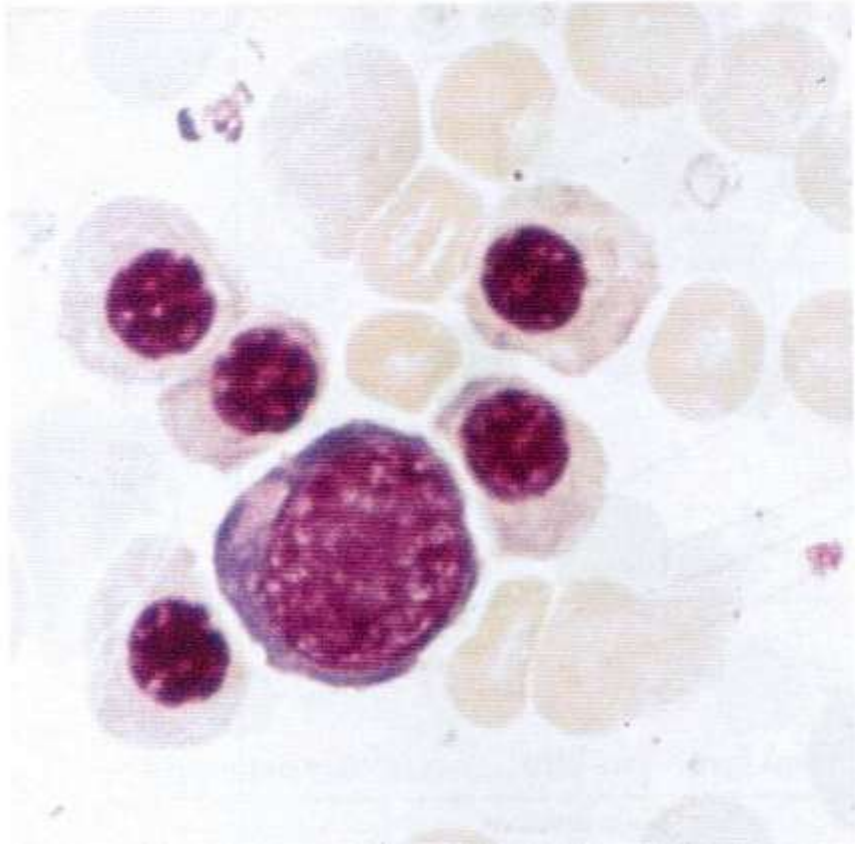


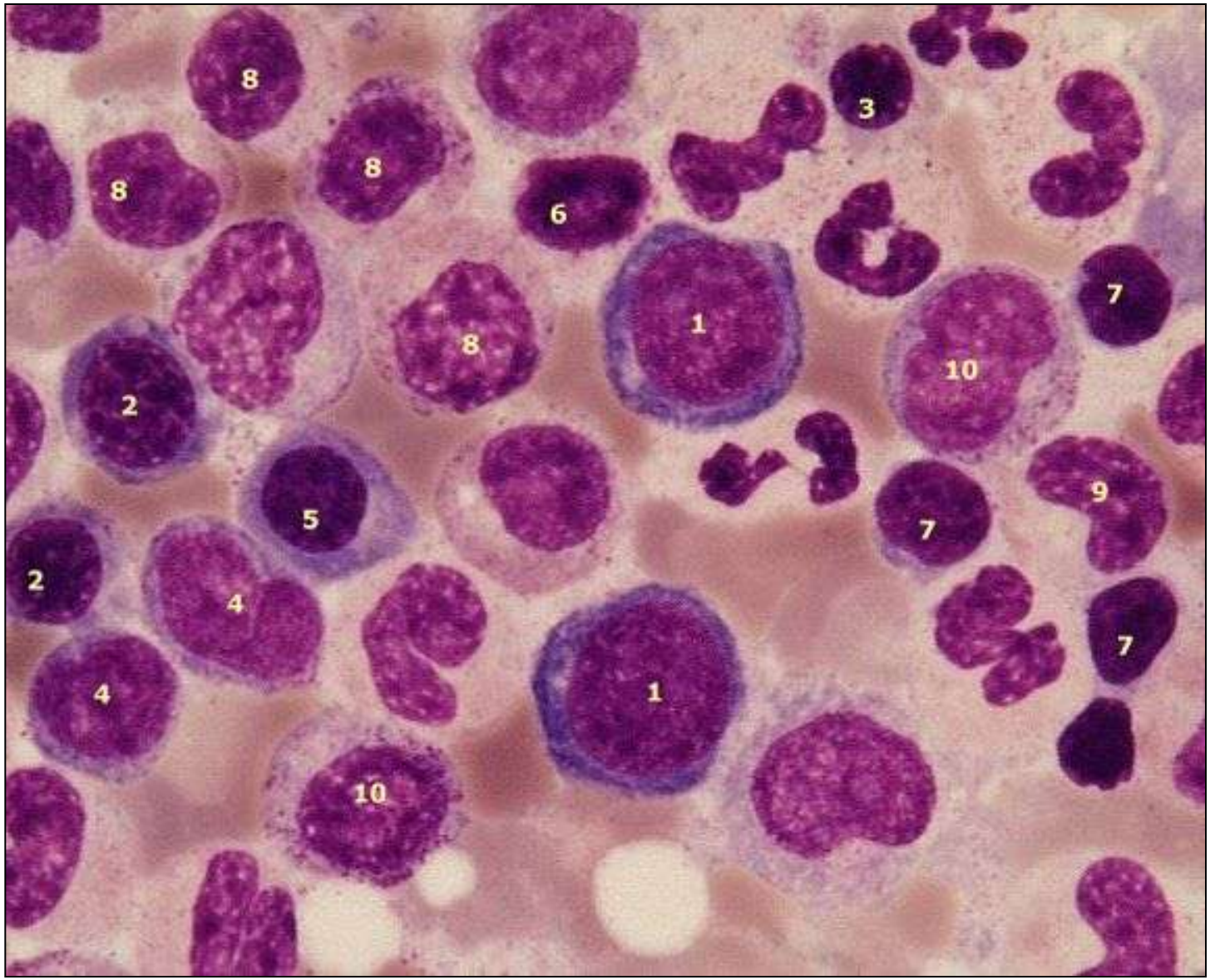
Bone Marrow Biopsy
خزعة العظم

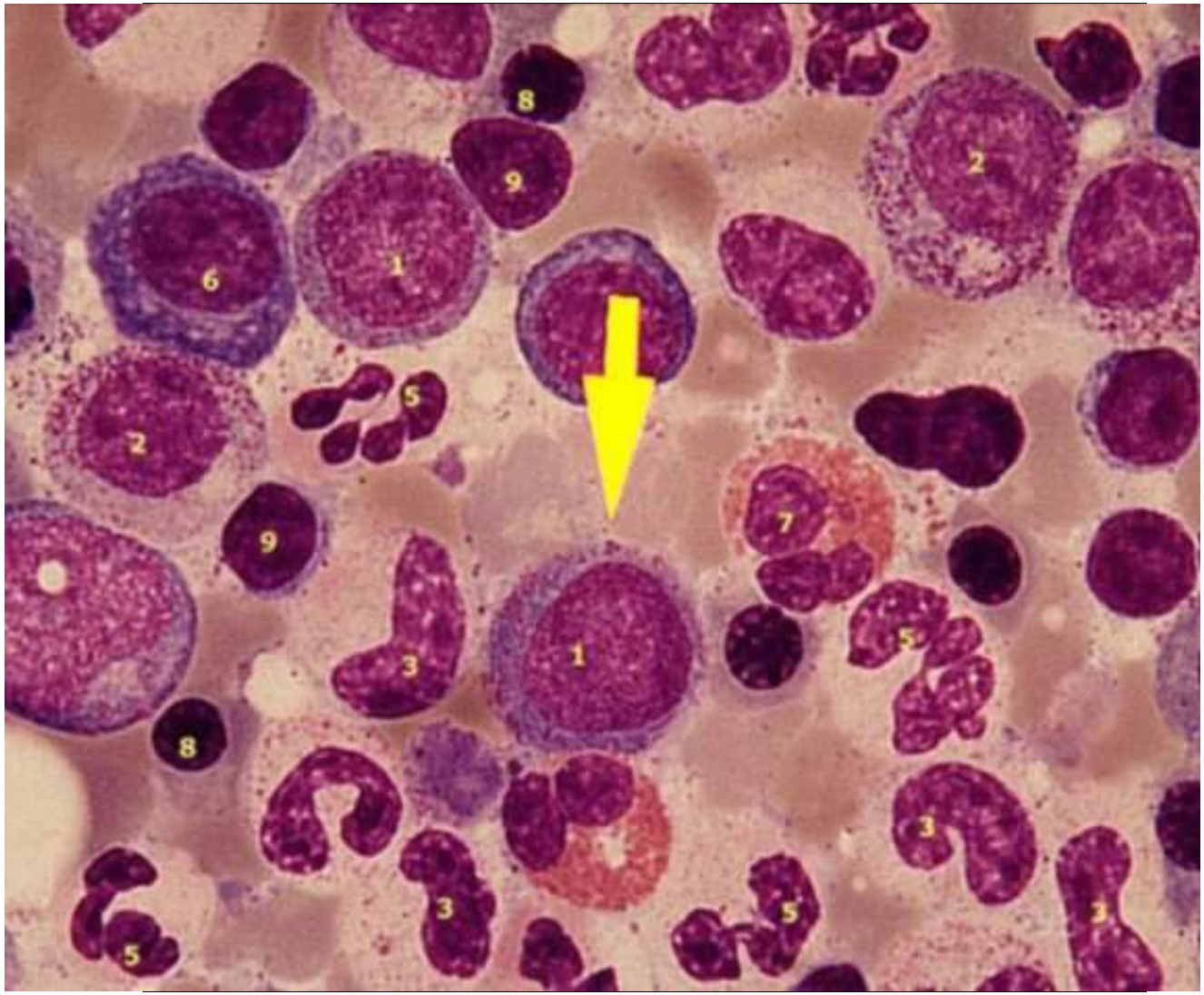


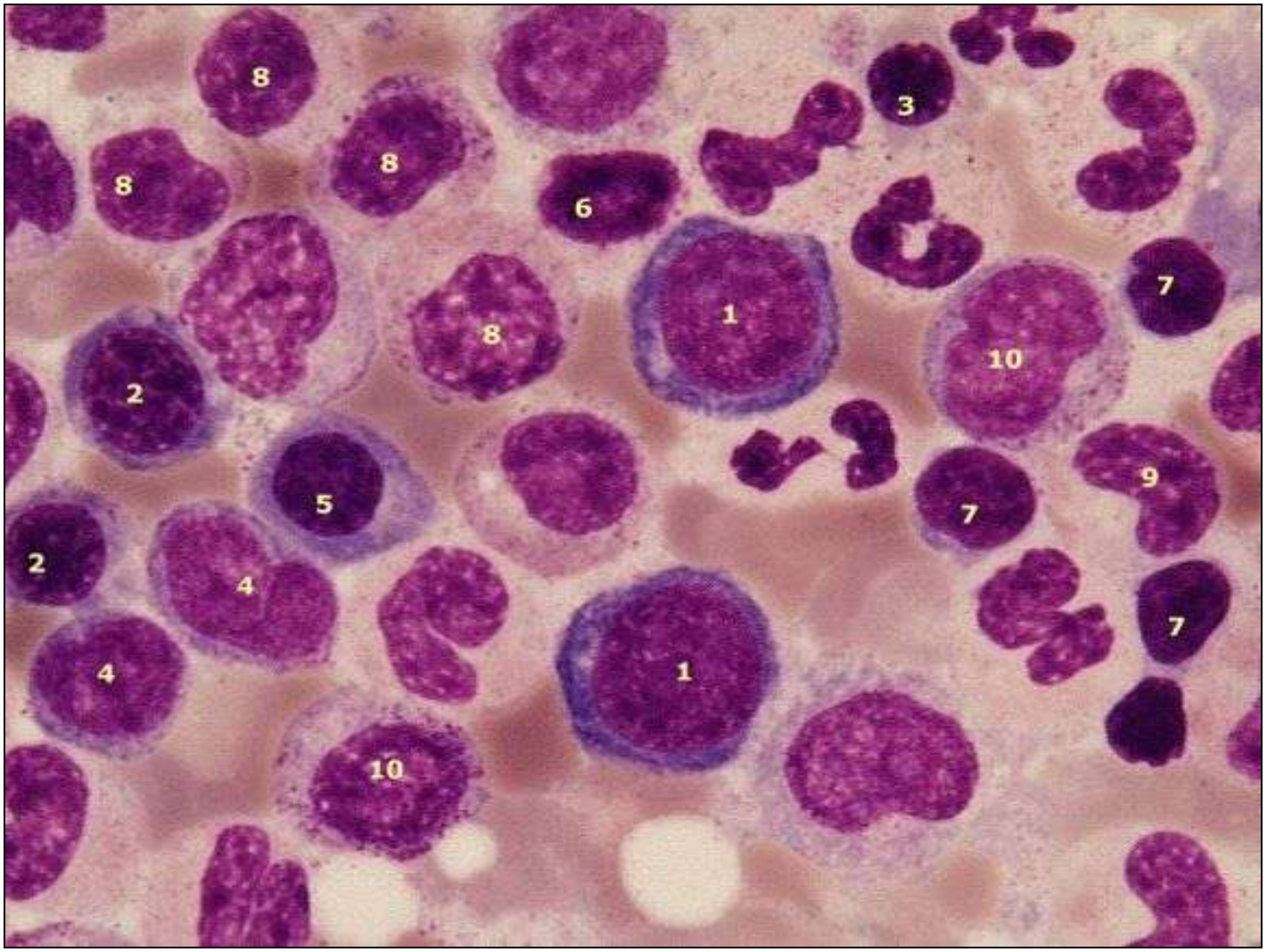


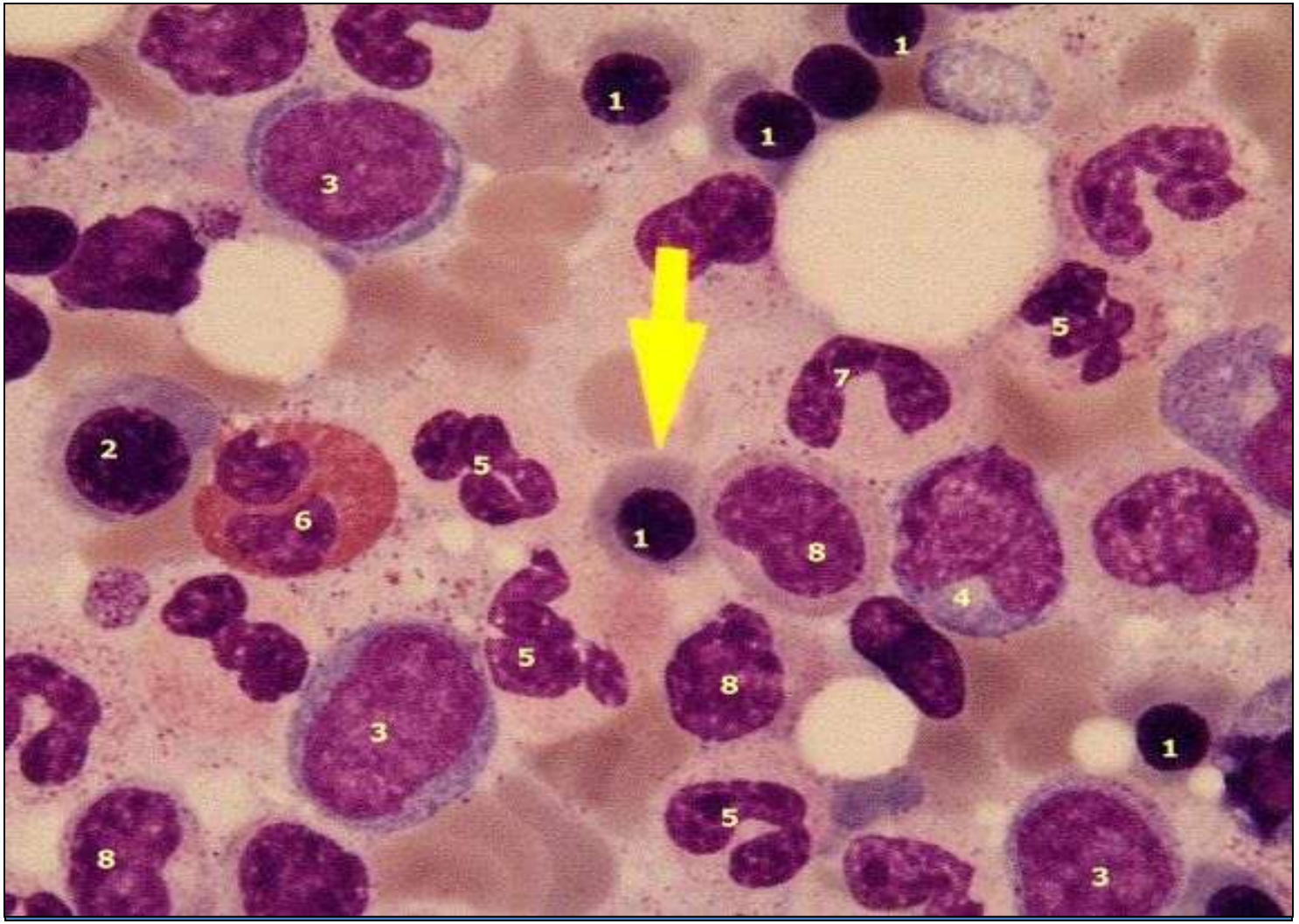





8
8
8
3
6
1
8
7
10
2
5
9
7
2
4
7
4
1
10

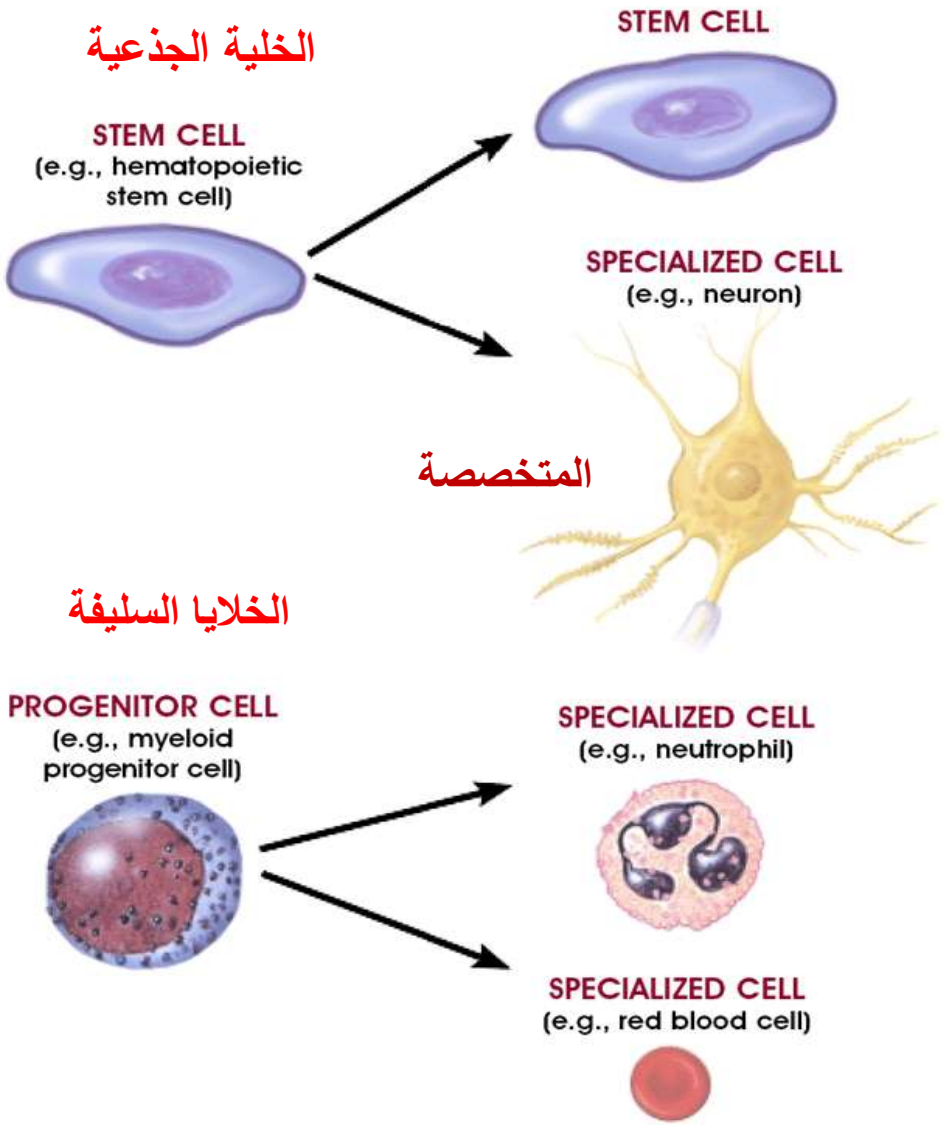

8
9
2
6
1
5
2
9
7
3
1
5
8
3
3
5
3
5
3


8
8
8
3
6
7
1
8
10
2
5
9
7
2
4
7
4
1
10

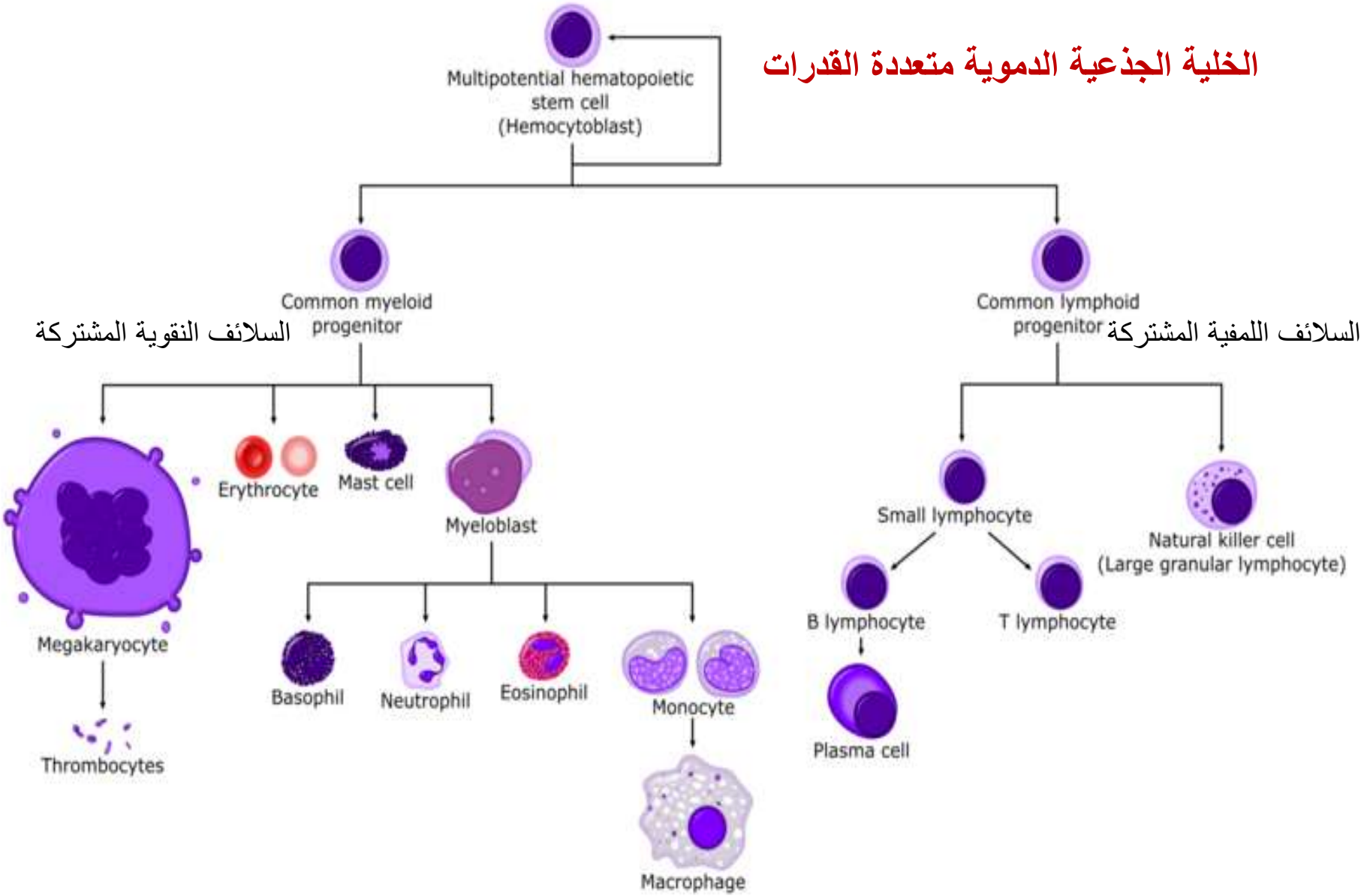

1
1
1
3
5
7
2
5
6
1
8
4
5
8
3
1
5
8
3

لمحة فيزلوجية عن تكون الدم:

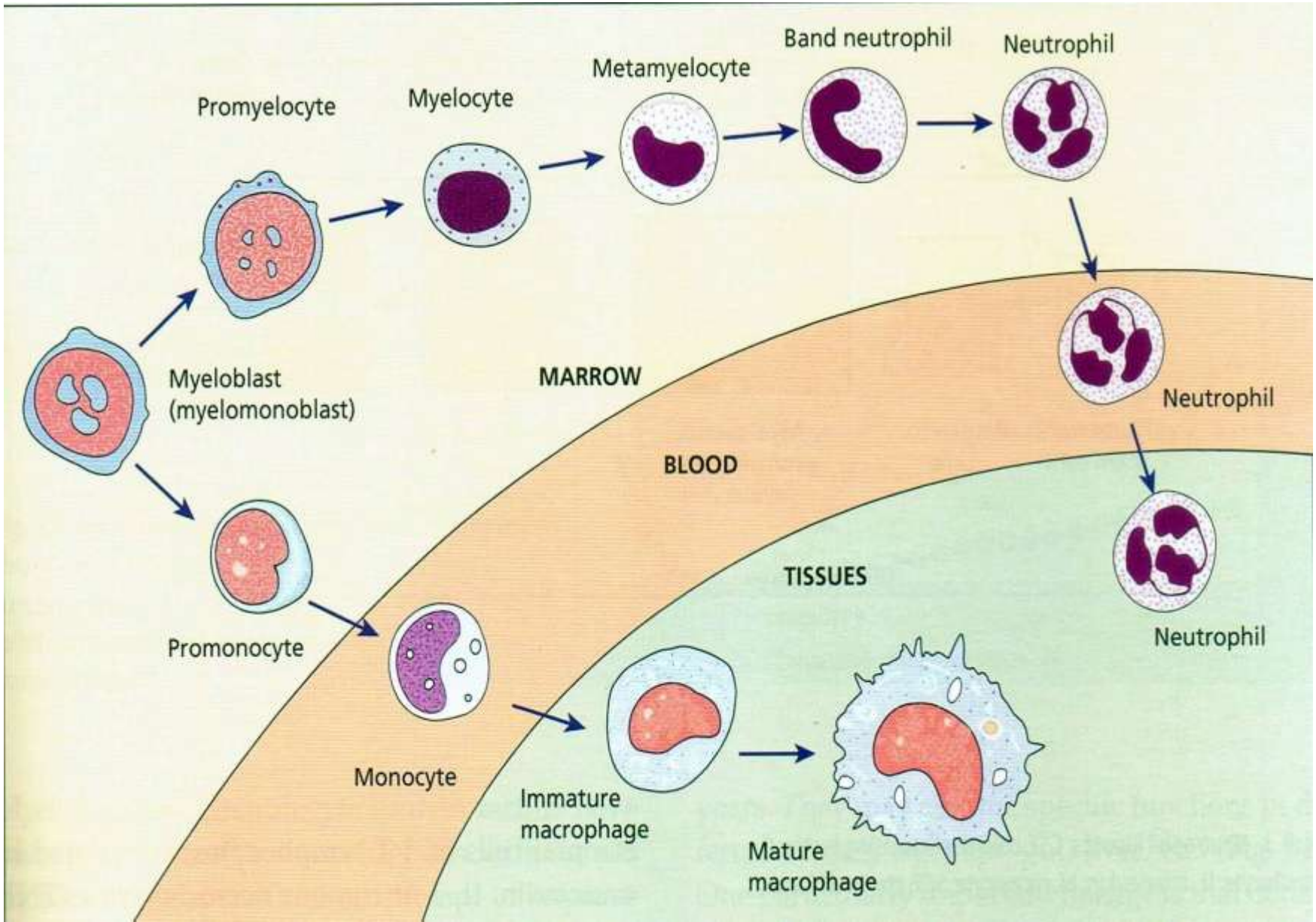
- تكون الدم هو العملية التي تحدد تطور مجموعة واسعة من المكونات الخلوية للدم.
- تنتج العناصر المكونة للدم المحيطي عن عملية تطورية معقدة ومنظمة.
- تقوم الخلية الجذعية متعددة الكمون (Pluripotent Stem cell) بالحفاظ على ذاتها بعملية التجدد الذاتي, وفي الوقت نفسه تبدأ بالانخراط في عملية تمايز متعددة السلاسل لتكوين الخلايا المتخصصة الناضجة كما في الشكل التالي


الخلية الجذعية
STEM CELL
STEM CELL
(e.g., hematopoietic stem cell)
SPECIALIZED CELL
(e.g., neuron)
المتخصصة
الخلايا السليفة
PROGENITOR CELL
(e.g., myeloid progenitor cell)
SPECIALIZED CELL
(e.g., neutrophil)
SPECIALIZED CELL
(e.g., red blood cell)

الخلية الجذعية الدموية متعددة القدرات



مآل و هجرة الخلايا الدموية الناضجة

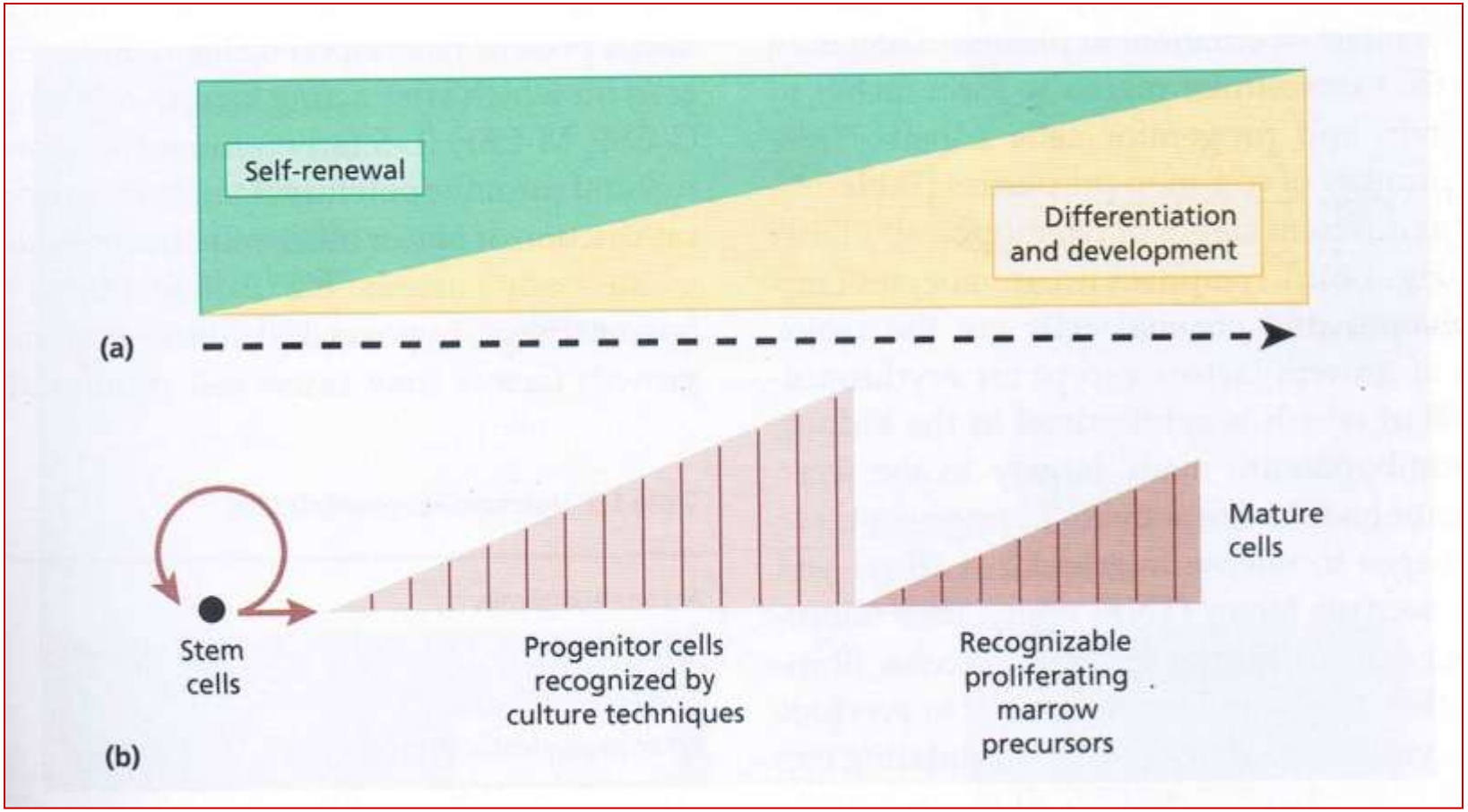


الخلية الجذعية Stem CELL

- خلية جذعية واحدة قادرة على إعطاء مليون خلية دموية ناضجة بعد 20 انقساماً خلوياً

- قادرة على الاستجابة لحاثات النمو النقوية مع زيادة إنتاج سلسلة خلوية واحدة أو أكثر حين الضرورة.

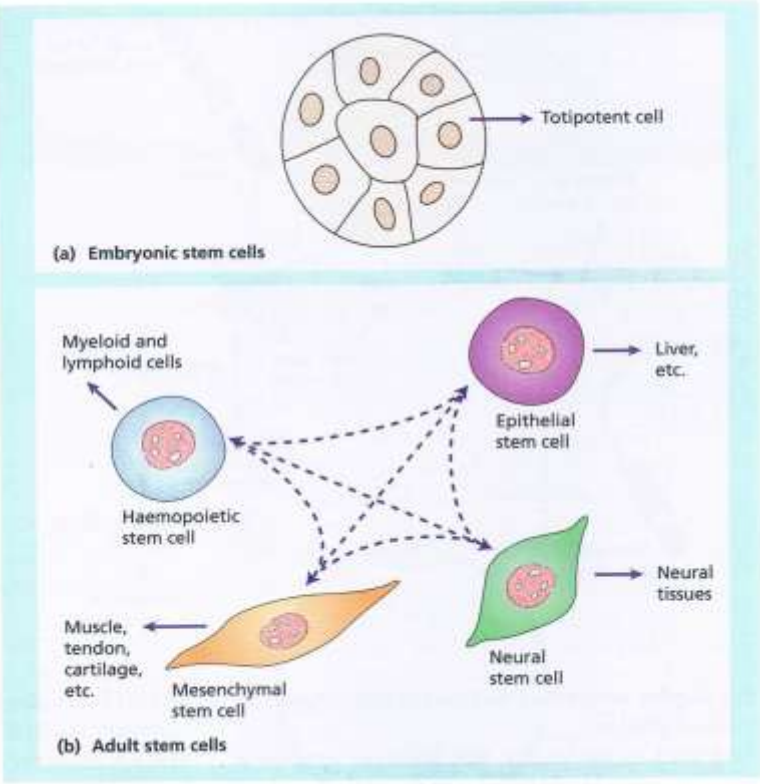
- قادرة على تجديد نفسها self-renewal



- SC has the capability of **self-renewal** → cellularity remains constant in a normal healthy steady state.

Stem Cell Plasticity
لدونة الخلية الجذعية

- Embryonic SC الخلية الجذعية المضغية → totipotent كاملة القدرات → generate all tissues تولد كل الأنسجة.
- Evidence → adults SC (in different organs) → pluripotent متعددة القدرات.
- Bone marrow نقي العظم:
  - Hematopoietic SC
  - Mesenchymal SC → clinical application → th/mesenchymal disease أمراض النسيج الضام



Pluripotent(ial) Hematopoietic Stem Cell
الخلية الجذعية المكونة للدم متعددة الإمكانيات

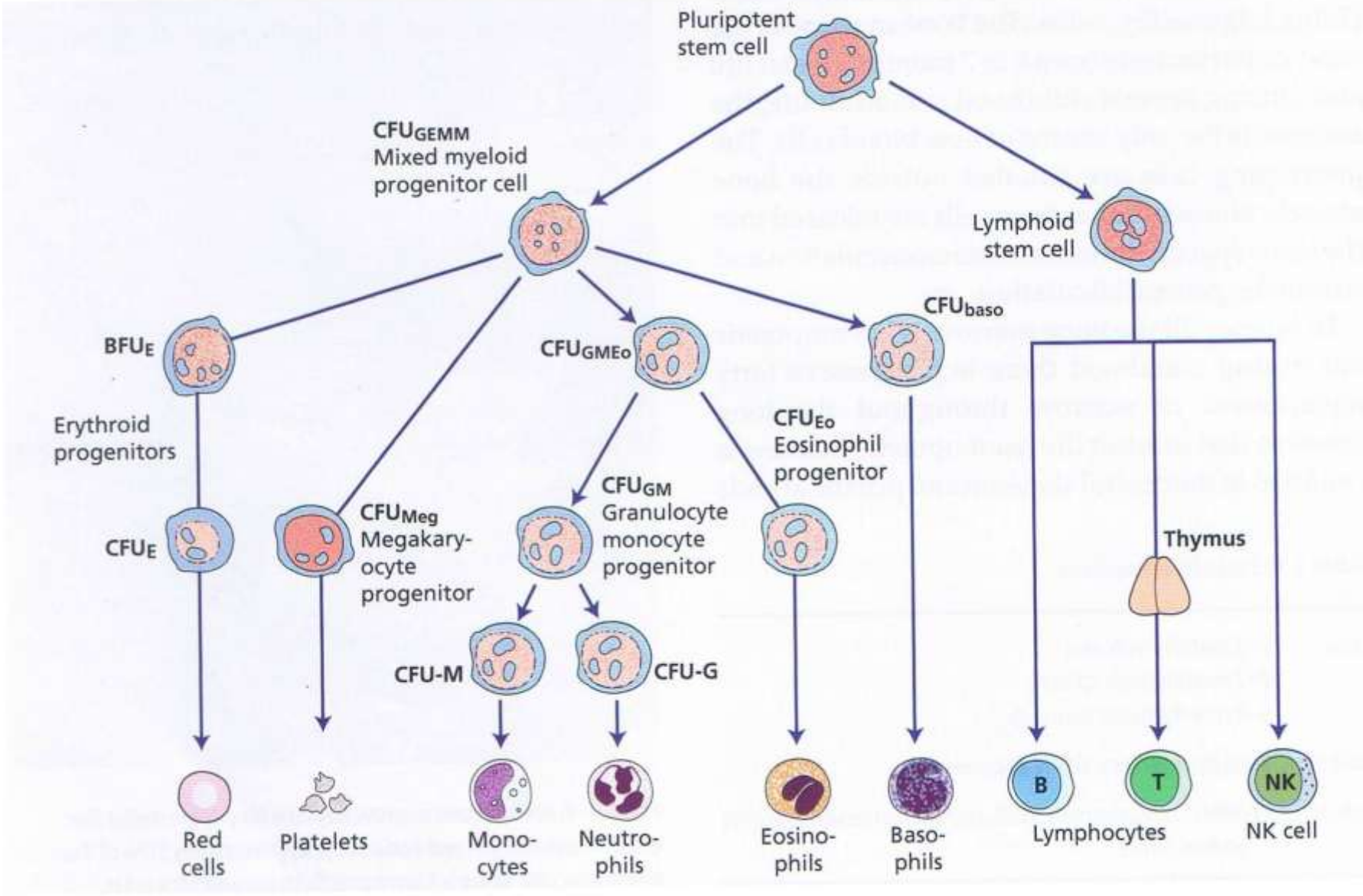
- Give rise to the separate cell lineage
- Exact phenotype unkown → immunological testing: CD34+, CD38-
- Appearance ~ small/medium size lymphocyte
- Cell differentiation occurs from the stem cell down the erythroid, granulocytic and other lineages via the committed hematopoietic progenitors cells → restricted in their developmental potential.

- **يسير التكون الدموي** بشكل هرمي منظم للغاية. فبينما تنضج العديد من الخلايا البدئية تحت تأثير سيتوكينات نوعية, تعاني العديد من الانقسامات الخلوية وتصبح خلايا سلفية موجهة باتجاه سلسلة واحدة، وتفقد أيضاً قدراتها على التجدد الذاتي.
- **من الناحية الشكلية**, تتحول هذه الخلايا من خلايا غير نوعية مشبهة بالأرومات إلى خلايا يمكن تمييزها عن طريق اللون والشكل والمحتوى النووي والحبيبي.

تكتسب هذه الخلايا وظيفياً مستقبلات سطحية مميزة وتستجيب للإشارات النوعية.

Hematopoietic Stem & Progenitor Cells

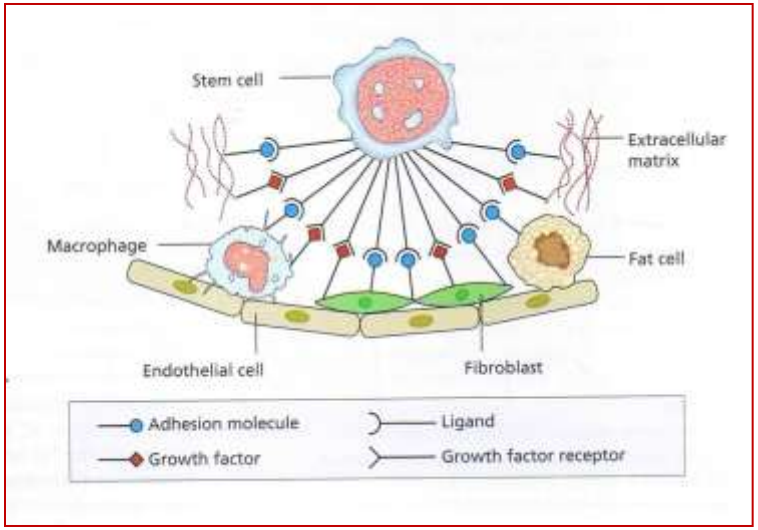
الخلايا السليفة و الجذعية المكونة للدم



- وتعاني المحببات والخلايا الحمر الآخذة بالنضج من المزيد من الانقسامات الخلوية في نقي العظم. في حين تهاجر اللمفاويات إلى التيموس والعقد اللمفاوية من أجل المزيد من التطور.
- تتوقف النواءات عن الانقسام الخلوي بينما تتابع الانقسام النووي.
- وفي النهاية تتحرر هذه الخلايا من النقي علـى شكل كريات حمر ناضجة وظيفياً, إلى خلايا بدينة, محببات, وحيدات, حمضات, بالعات وصفيحات.

Bone Marrow Stroma سدى نقي العظم

- بيئة مناسبة لنمو الخلية الجذعية و تطورها
- تتكون من خلايا سدوية stromal cells
  + شبكة أوعية دقيقة microvascular network



الخلايا السدوية Stromal cells

- الخلايا الشحميةadipocytes
- الأورمات الليفية Fibroblast
- الشبكية Reticulum
- البطانية Endothelial cells
- البلاعم Macrophages

تفرز

Extracellular molecules:

- Collagen
- **Glycoprotein** (fibronectin, thrombospondin)
- **Glycosaminoglycans** (hyaluronic acid & chondroitin derivates)
- **Growth factors** → for cell survival

Hemopoietic Growth Factors
حاثات النمو المكونة للدم

- الهرمونات البروتينية السكرية Glycoprotein hormones
تنظم تكاثر و تمايز الخلايا الجذعية المكونة للدم و وظيفة خلايا الدم الناضجة.
- تتواسط التأثيرات الحيوية لحاثات النمو على الخلايا الهدف مستقبلات نوعية.
- تعمل Act:

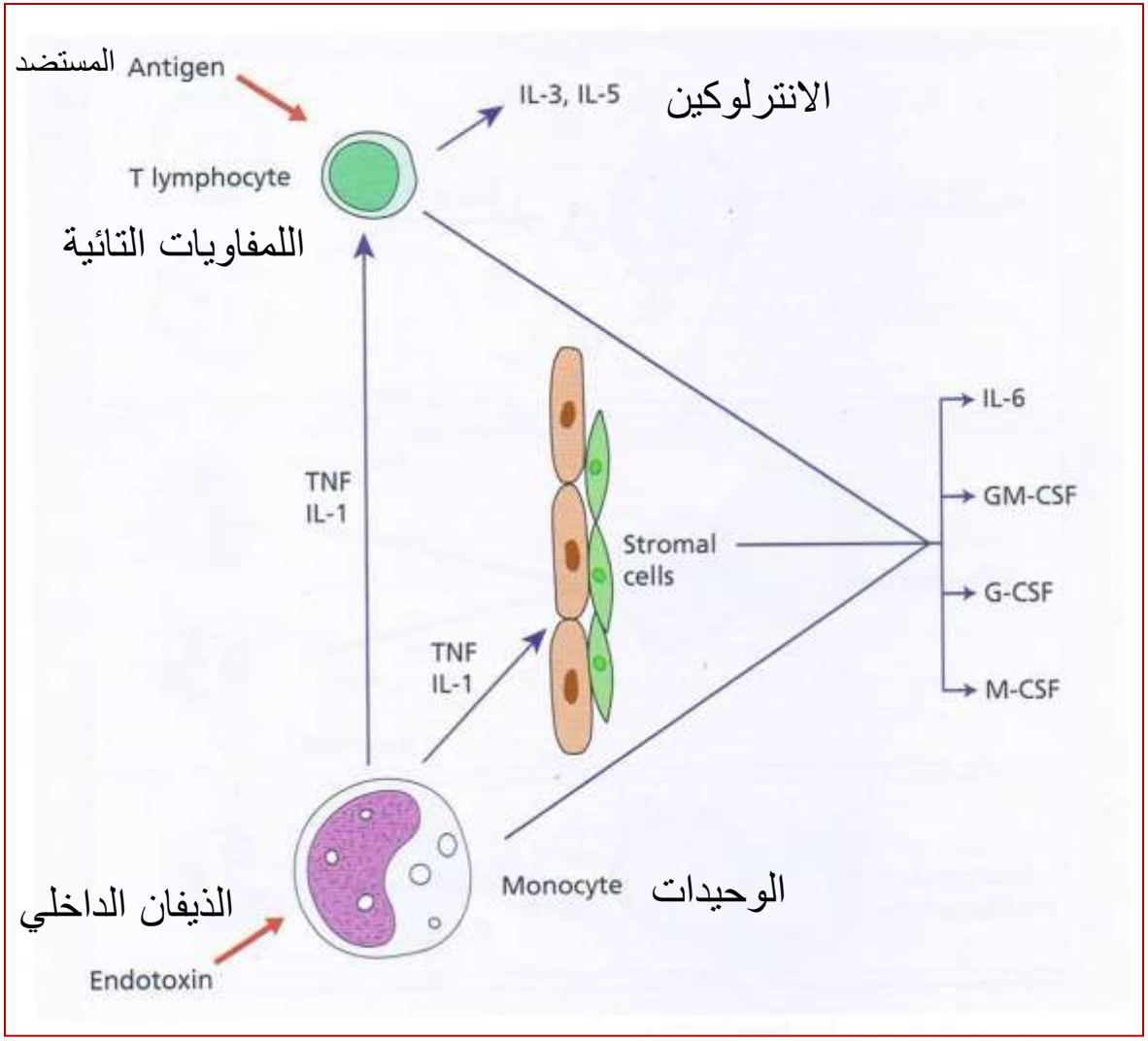
– في المكان الذي تنتج فيه بواسطة الاتصال خلية – خلية **cell-cell contact**.

– تنتقل في البلازما Circulate in plasma.

Hemopoietic Growth Factors(HGF)
حاثات النمو المكونة للدم

- ترتبط بالمسندة خارج الخلوية فتشكل أعشاشاً تلتصق بها الخلايا الجذعية و الخلايا المكونة للدم متعددة الإمكانيات
- المصادر الرئيسية Major sources
  - – اللمفاويات التائية T-lymphocytes
  - – الوحيدات و البلاعم Monocytes & macrophages
  - – الخلايا السدوية Stromal cells
- الاريثروبويتين Erythropoietin: 90% يصنع في الكلية
- الثرومبوبويتين Thrombopoietin: معظمه يصنع في الكبد

Leukopoiesis →also stimulates by endotoxin
يحرض تكون الكريات البيض بالذيفانات الداخلية أيضاً



المميزات العامة لحاثات النمو النقوية و اللمفية

- بروتين سكري Glycoprotein يعمل بتركيز منخفض جداً.
- يعمل بشكل تراتبي (هرمي) hierarchically.
- تنتجها أنماط خلوية عديدة.
- يؤثر في أكثر من سلالة خلوية واحدة.
- فعالة في الخلايا الجذعية و السلف, و كذلك على الخلايا الوظيفية الانتهائية.
- تبدي تداخلات تآثرية و إضافية مع حاثات النمو الأخرى.
- تعمل غالباً على المكافئات الورمية للخلايا الطبيعية.
- أفعال متعددة Multiple action: تكاثر proliferation , تمايز differentiation, نضج maturation , تفعيل وظيفي functional activation, الوقاية من الاستماتة prevention of apoptosis .

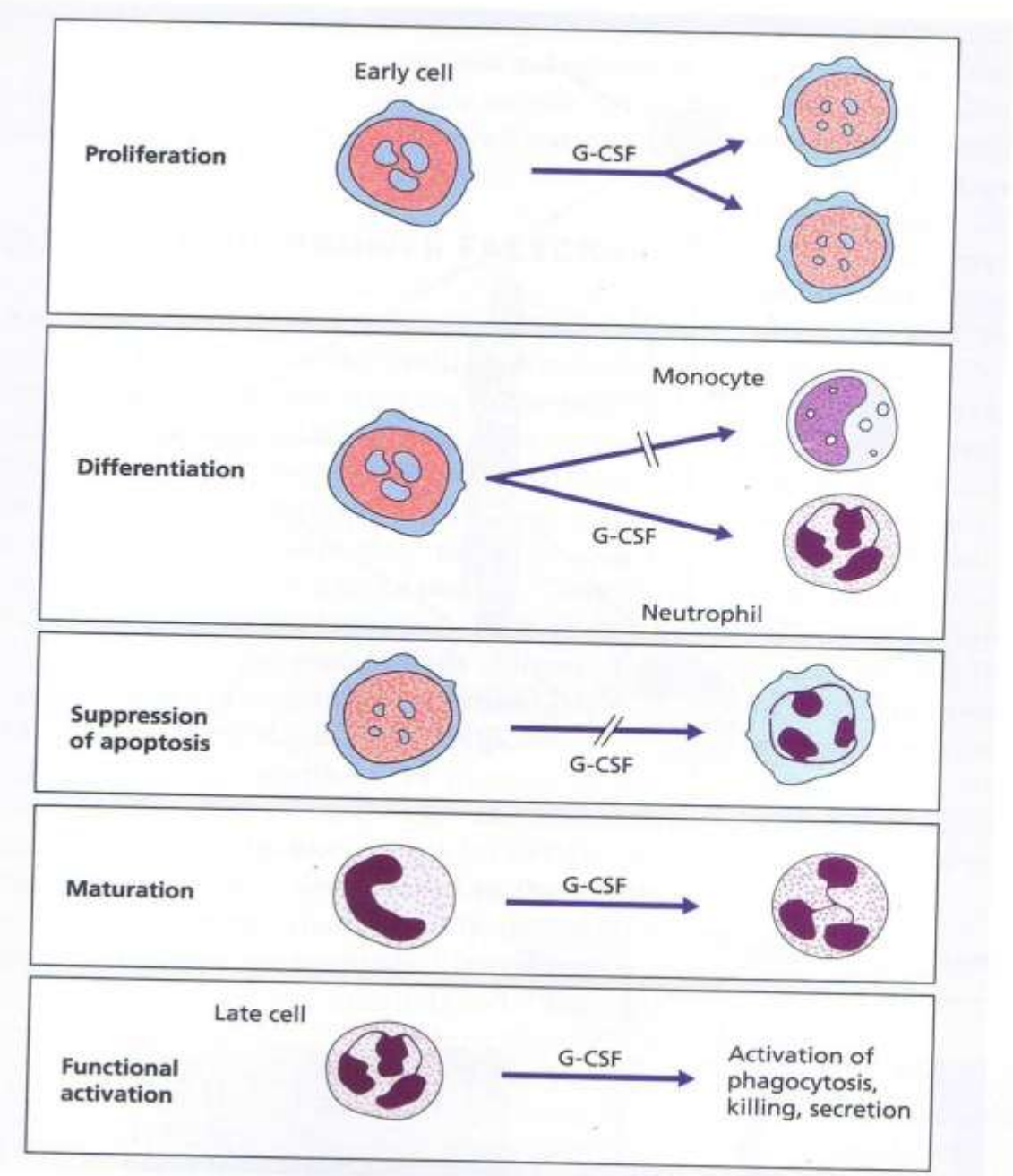
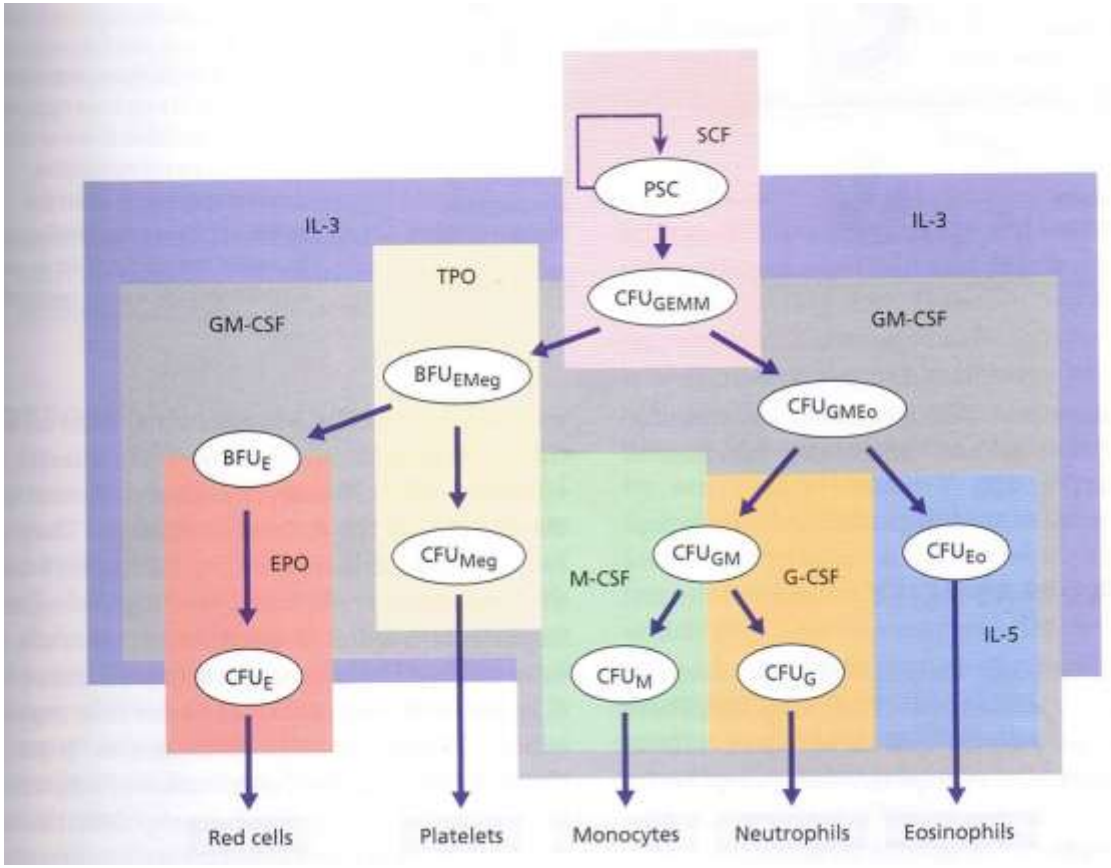
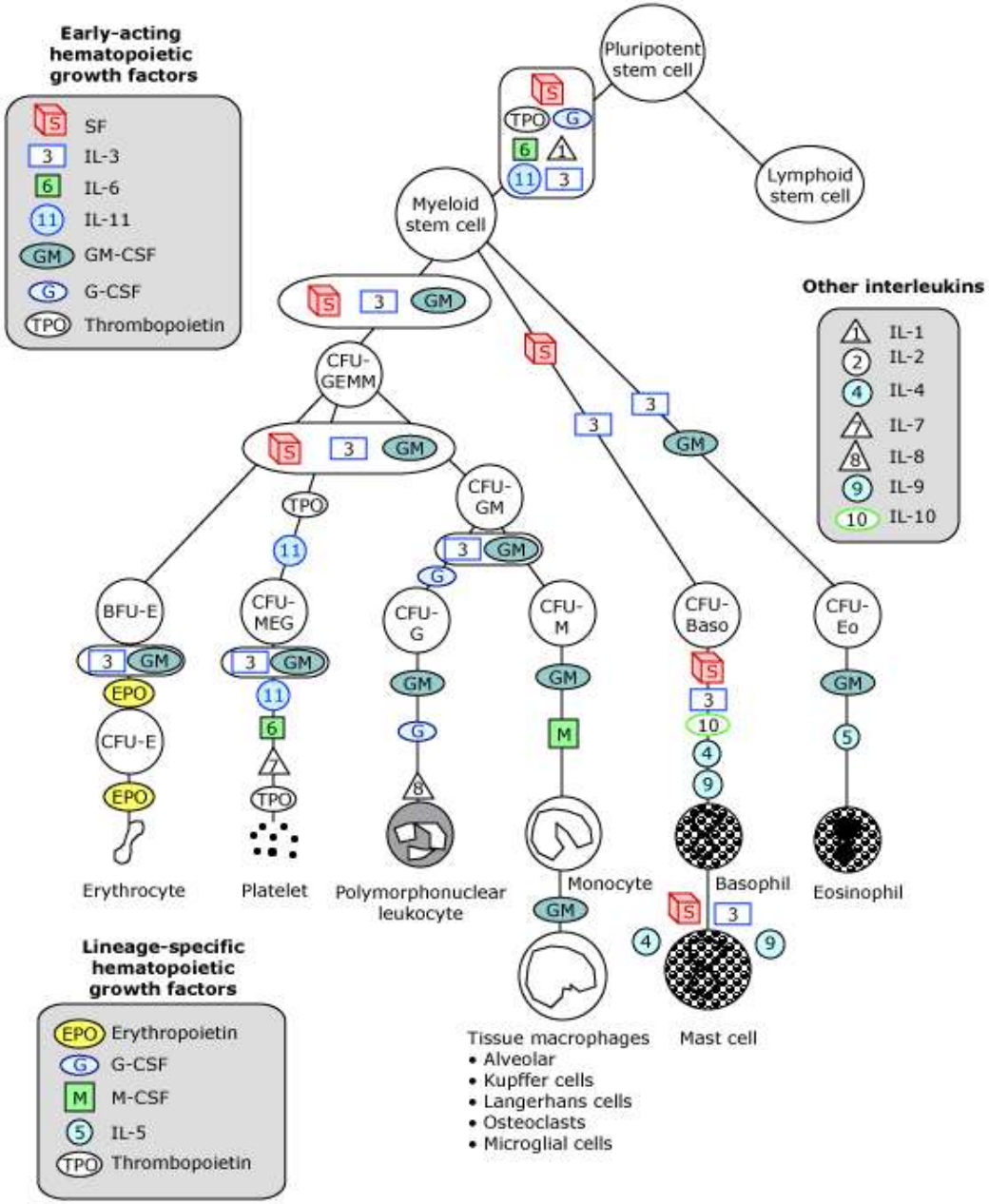


Fig. 1.7 Growth factors may stimulate proliferation of early bone marrow cells, direct differentiation to one or other cell type, stimulate cell maturation, suppress apoptosis or affect the function of mature non-dividing cells, as illustrated here for G-CSF for an early myeloid progenitor and a neutrophil.

Hematopoietic Growth Factor
حاثات النمو المكونة للدم



Site of action موقع الفعل	HGF حاثات النمو المكونة للدم
Stromal cell	IL-1, TNF
Pluripotential stem cell	Stem cell factor (SCF), Flt ligand (Flt-L)
Multipotential progenitor cell	IL-3, GM-CSF, IL-6, G-CSF, thrombopoietin
Committed progenitor cell	G-CSF*, M-CSF, IL-5 (eosinophil-CSF), erythropoietin, thrombopoietin*



يوضح الشكل العلاقة ما بين الخلية الجذعية متعددة الكمون و المراحل التالية من مختلف السلاسل التي تنتهي بالخلايا الناضجة وتأثير السيتوكنيات والعوامل المحرضة للنمو في مختلف مراحل تطورها حيث تنتج بيئة النقي المؤلفة من البالعات والخلايا البطانية والأنسجة الشبكية الليفية كل العوامل المحرضة للبالعات أو للجملة النقوية و للبالعات (GM-CSF) و عامل ستيل (SF) **كاستجابة لتحريض من ذيفان** داخلي أو تفاعل TNF/1L1 الأنترلوكين 1 مع العامل النسجي النخري, كذلك الخلايا التائية تنتج GM-CSF,1L-3و IL5 كاستجابة ضدية أو تحريض IL1, وكما يلاحظ هناك تداخل في تأثيرات هذه السيتوكينات في مختلف المراحل الأولية والانتهائية حتى يتحقق التطور المطلوب.

Apoptosis الاستماتة

- **الاستتباب Homeostasis:**

إنتاج الخلايا production cell ↔ تقويض الخلايا cell destruction

- عملية منظمة للموت الخلوي ← يطلق تفعيل بروتينات داخل خلوية تقود ← الموت الخلوي
- **من الناحية الشكلية: Morphologically**
  - Cell shrinkage انكماش الخلية
  - Condensation of nuclear chromatin تكثف الكروماتين النووي
  - Fragmentation of the nucleus تجزؤ النواة
  - Cleavage of intranucleosomal DNA انشطار الدنا داخل صبغيات النواة
- **عملية هامة للمحافظة على استتباب النسيج في تكون الدم و تطور اللمفاويات.**

Pathway of apoptosis مسلك الاستماتة

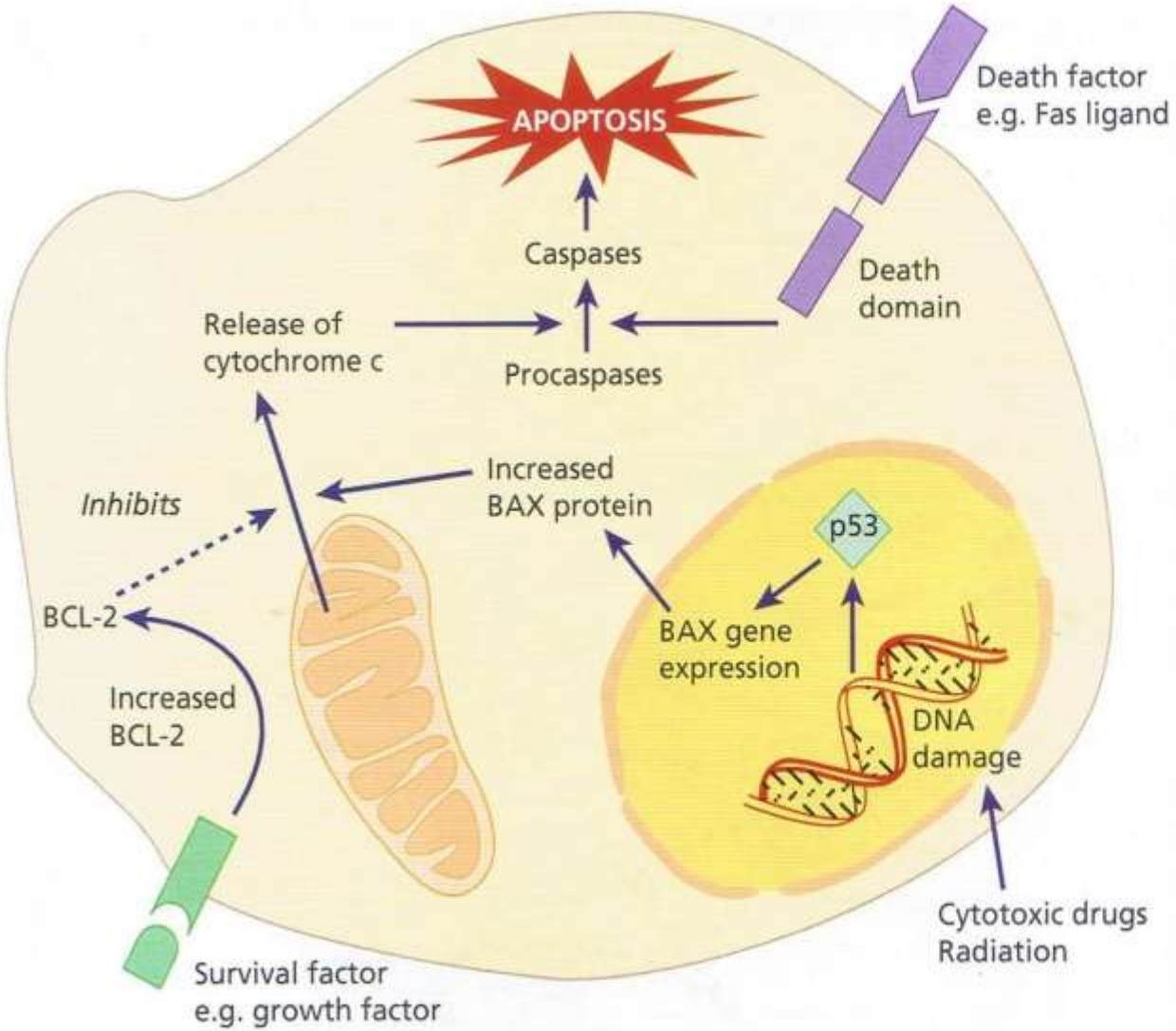
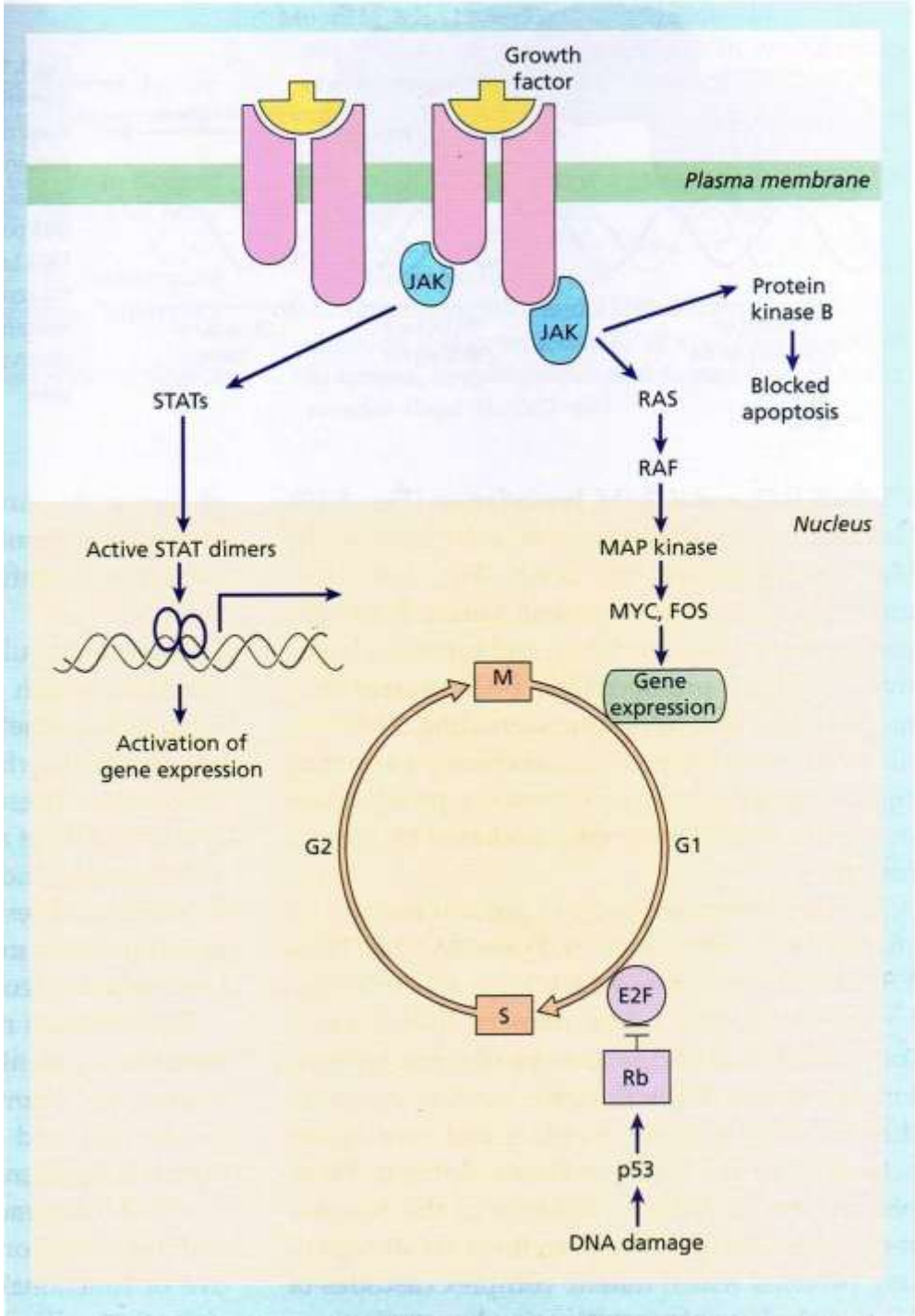


Fig. 1.9 Representation of apoptosis. Apoptosis is initiated via two main stimuli: (i) signalling through cell membrane receptors such as FAS or tumour necrosis factor (TNF) receptor or (ii) release of cytochrome c from mitochondria. Membrane receptors signal apoptosis through an intracellular death domain leading to activation of caspases which digest DNA. Cytochrome c binds to the cytoplasmic protein Apaf-1 leading to activation of caspases. The intracellular ratio of pro- (e.g. BAX) or anti-apoptotic (e.g. BCL-2) members of the BCL-2 family may influence mitochondrial cytochrome c release. Growth factors raise the level of BCL-2 inhibiting cytochrome c release whereas DNA damage, by activating p53, raises the level of BAX which enhances cytochrome c release.

Growth Factor Receptors & Signal Transduction

Control hematopoiesis by growth factors:

- Factors acts on cells expressing the corresponding receptors.
- Binding of GF to its receptor activates by JAKs → then phosphorylate STATs which translocate to the nucleus and activate transcription of specific genes



جزيئات الالتصاق Adhesion Molecules

- **مواد بروتينية سكرية Glycoprotein**
- يتواسط ارتباط الطلائع النقوية, الكريات البيض إلى المكونات المختلفة للمسندة خارج الخلوية إلى:
  - البطانة Endothelium
  - السطوح الأخرى Other surfaces
  - كل بالآخر Each other
- على الكريات البيض توجد مستقبلات تتفاعل مع الرواط.
- **ثلاث عائلات رئيسية 3 main families:** غلوبولين مناعي Immunoglobulin , selectins, integrin

Measurement (units)	Men	Women
Hemoglobin (gm/dL)	**13.6-17.5**	**12.0-16.0**
Hematocrit (%)	**40-54**	**37-47**
Red cell count ($10^6/\mu L$)	**4.5-6**	**4-5.5**
Reticulocyte count (%)	**0.2-2**	
Mean cell volume (µm3) **MCV**	**78-96**	
Mean corpuscular hemoglobin (pg) **MCH**	**28-32**	
Mean corpuscular hemoglobin concentration (gm/dL) **- MCHC**	**32-36**	
RBC distribution width **RDW**	**11.5-14.5**	

الجدول (٢) يبين المقادير السوية للكريات الحمر والهيموغلوبين والهيماتوكريت والشبكيات عند الأسوياء.

Cells and Cell Functions
الخلايا ووظائفها

- كريات الدم الحمر Red Blood Cell

- **النقل Transport**
  - Oxygen
  - Carbon Dioxide
  - Protons
  - Large Proteins by Cell Surface Receptors

Cells and Cell Functions
الخلايا ووظائفها

- كريات الدم الحمر Red Blood Cell

- **Metabolism الاستقلاب**
  - الاستقلاب القلوي الحامضي Acid-Base Metabolism
  - Repair of Oxidative Stress
  - Repair of Reductive Stress
  - Catabolism of neurohormones

Cells and Cell Functions

- White Blood Cells الكريات البيض

- **Body Repair ترميم الجسم**
  - Wound Healing
  - Scar Maturation

- **Metabolism الاستقلاب**
  - Control of blood ECM (regular, acute inflammatory, chronic inflammatory)
  - Control of body Iron stores

Cells and Cell Functions

- الصفيحات Platelets
  - التخثر Coagulation
  - مضادات التخثر Anticoagulation
  - انحلال الخثرة Thrombolysis
  - الالتهاب Inflammation
  - شفاء الجروح Wound Healing

Extracellular Matrix
المسند خارج الخلوي

- **Plasma versus Serum البلازما و المصل**
  - عوامل التخثر Clotting Factors, الفيبرينوجين Fibrinogen

- **Protein Electrophoresis رحلان البروتينات الكهربي**
  - الألبومين Albumin
  - الغلوبولين Globulins
    - Alpha-1, Alpha-2, Beta-1, Beta-2
    - “Gamma”-globulins (immunoglobulins)

Plasma Functions
وظائف البلازما

- **التخثر و الالتهاب**
- Transport النقل
  - The ECM that does not rely just on diffusion
  - Nutrients and Wastes المغذيات و الفضلات
  - (Endocrine, Neuroendocrine, Immune) الاشارات
  - Cells الخلايا
- **Metabolism الاستقلاب**

Any questions?

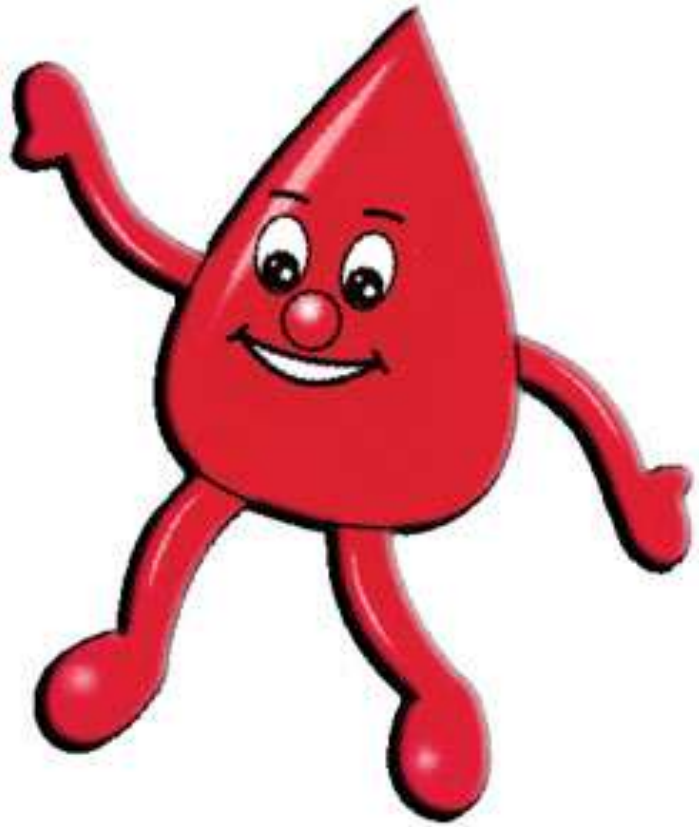


Table 8.1 Normal values for peripheral blood

	Male	Female
Hb (g/L)	135–175	115–160
PCV (haematocrit; L/L)	0.4–0.54	0.37–0.47
RCC (10^{12}/L)	4.5–6.0	3.9–5.0
MCV (fL)	80–96	
MCH (pg)	27–32	
MCHC (g/L)	320–360	
RDW (%)	11–15	
WBC (10^9/L)	4.0–11.0	
Platelets (10^9/L)	150–400	
ESR (mm/h)	<20	
Reticulocytes	0.5–2.5% (50–100×10^9/L)	

ESR, erythrocyte sedimentation rate; Hb, haemoglobin; MCH, mean corpuscular haemoglobin; MCHC, mean corpuscular haemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume of red cells; PCV, packed cell volume; RCC, red cell count; RDW, red blood cell distribution width; WBC, white blood count.

Table 1.3 Haemopoietic growth factors.

Act on stromal cells
IL-1
TNF
Act on pluripotential stem cells
SCF
FLT3-L
VEGF
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*

CSF, colony-stimulating factor; FLT3-L, FLT3 ligand; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte–macrophage colony-stimulating factor; IL, interleukin; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor; SCF, stem cell factor; TNF, tumour necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.
* These also act synergistically with early acting factors on pluripotential progenitors.

Growth factor receptors and signal transduction

The biological effects of growth factors are mediated through specific receptors on target cells. Many receptors (e.g. erythropoietin (epo) receptor (R), GMCSF-R) are from the ***haematopoietin receptor superfamily*** which dimerize after binding their ligand.

Dimerization of the receptor leads to activation of a complex series of intracellular signal transduction pathways, of which the three major ones are the JAK/STAT, the mitogen-activated protein (MAP) kinase and the phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase pathways (Fig. 1.7; see Fig. 15.2). The Janus-associated kinase (JAK) proteins are a family of four tyrosine-specific protein kinases that associate with the intracellular domains of the growth factor receptors (Fig. 1.7). A growth factor molecule binds simultaneously to the extracellular domains of two or three receptor molecules, resulting in their aggregation. Receptor aggregation induces activation of the JAKs which now phosphorylate members of the signal transducer and activator of transcription (STAT) family of transcription factors. This results in their dimerization and translocation from the cell cytoplasm across the nuclear membrane to the cell nucleus. Within the nucleus STAT dimers activate transcription of specific genes. A model for control of gene expression by a transcription factor is shown in Fig. 1.8. The clinical importance of

- Haemopoiesis (blood cell formation) arises from pluripotent stem cells in the bone marrow. Stem cells give rise to progenitor cells which, after cell divisions and differentiation, form red cells, granulocytes (neutrophils, eosinophils and basophils), monocytes, platelets and B and T lymphocytes.
- Haemopoetic tissue occupies about 50% of the marrow space in normal adult marrow. Haemopoiesis in adults is confined to the central skeleton but in infants and young children haemopoietic tissue extends down the long bones of the arms and legs.
- Stem cells reside in the bone marrow in niches formed by stromal cells and circulate in the blood.
- Growth factors attach to specific cell receptors and produce a cascade of phosphorylation events to the cell nucleus. Transcription factors carry the message to those genes that are to be 'switched on', to stimulate cell division, differentiation, functional activity or suppress apoptosis.
- Adhesion molecules are a large family of glycoproteins that mediate attachment of marrow precursors and mature leucocytes and platelets to extracellular matrix, endothelium and to each other.
- Epigenetics refers to changes in DNA and chromatin that affect gene expression other than those that affect DNA sequence. Histone modification and DNA methylation are two important examples relevant to haemopoiesis and haematological malignancies.
- Transcription factors are molecules that bind to DNA and control the transcription of specific genes or gene families.
- Apoptosis is a physiological process of cell death resulting from activation of caspases. The intracellular ratio of pro-apoptotic proteins (e.g. BAX) to anti-apoptotic proteins (e.g. BCL-2) determines the cell susceptibility to apoptosis.