مؤسسه علمی آموزشی
فرهیختگان راه دانش

نمونه

خون شناسی

درسنامه - نکات کلیدی - تست های فصل به فصل

مؤلف: جواد احمدی
کارشناسی ارشد تربیت مدرس
علی اصغرزاده
کارشناسی ارشد مشهد

به نام خالق

خون شناسی

تألیف و گردآوری: جواد احمدی

« کارشناسی ارشد تربیت مدرس »

علی اصغرزاده

« کارشناسی ارشد مشهد »

مؤسسه علمی آموزشی فرهیختگان راه دانش

قبولی، کمترین موفقیت شماست

مقدمه:

موسسه علمی آموزشی فرهیختگان راه دانش با هدف ارائه کیفی ترین خدمات آموزشی و با تلاش گسترده توانست مجموعه‌ای از خدمات آموزشی را که از نظر علمی، به روز بودن مطالب، پوشش دادن مطالب رفرنس‌ها و بازدهی در زمره بهترین‌ها است ارائه دهد.

مشاوره و پشتیبانی تحصیلی:

مشکل عدیده ای که بیشتر داوطلبان با آن مواجه هستند و هر ساله با وجود صرف هزینه‌های مالی و زمان زیاد نمی توانند در آزمون قبول شوند به این دلیل می‌باشد که داوطلبان آگاهی کافی از منابع مطالعاتی، روشهای مطالعه و مرور مطالب صحیح، روشهای تست زنی و مدیریت زمان را ندارند بنابراین موسسه فرهیختگان جهت تحکیم رسالت خود که همواره ارتقاء کیفیت آموزش بوده است جمعی از برترین مشاورین و رتبه‌های تک رقمی را به خدمت گرفته است تا با ارائه منابع مطالعاتی کاربردی، آموزش روش‌های مطالعه و مرور مطالب هر درس، نحوه تستزنی صحیح و برنامه مطالعاتی روزانه و هفتگی به داوطلبان، آنها را از سردرگمی درآورده و با ایجاد انگیزه و تمرکز در داوطلبان سبب موفقیت آنها در آزمون گردد.

بسته‌های آموزشی موسسه:

بسته‌های آموزشی که به داوطلبان ارائه می‌گردد حاصل ماه‌ها تلاش بی پایان گروه علمی موسسه (که ترکیبی از رتبه‌های تک رقمی دکتری و کارشناسی ارشد و اساتید دانشگاه‌های تهران) می‌باشد که با در نظر گرفتن منابع وزارت بهداشت تالیف گردیده است. در این بسته‌ها تلاش شده است که درسنامه به صورت شرح جامعی از دروس ارائه گردد و جهت تفهیم بیشتر مطالب، نکات کلیدی منابع وزارت بهداشت و نکات تستی سوالات کنکور سال‌های اخیر نیز به درسنامه اضافه گردیده است و جهت محک و خودآزمایی داوطلبان، تست‌های هر فصل همراه با پاسخنامه گنجانده شده است. به این ترتیب بسته‌های آموزشی موسسه فرهیختگان را از نظر پوشش دادن سرفصل های آزمون به مجموعه‌ای کم نظیر تبدیل نموده به نحوی که داوطلب با مطالعه و جمع‌بندی بسته های آموزشی موسسه همراه با مطالعه منابع وزارت بهداشت براحتی پاسخ‌گوی بیشتر سوالات کنکور خواهد بود.

بسته‌های آموزشی موسسه هر سال ویرایش و به روز گردیده و نکات، مطالب و تست‌های جدید نیز به آن اضافه می‌گردد.

آزمونهای آزمایشی :

داوطلبان رشته‌های مختلف بایستی جهت محک و خودآزمایی خود و جمع‌بندی مطالب بایستی برنامه ریزی مطالعاتی صحیح داشته باشند. موسسه با در نظر گرفتن شرایط داوطلبان مختلف اقدام به برگزاری آزمون‌های آزمایشی ۹مرحله‌ای و ۳ مرحله‌ای در ۲۸ رشته نموده است.

۲ نکته بارزی که آزمون‌های آزمایشی موسسه فرهیختگان را از دیگر موسسات متمایز می‌نماید این است که در آزمون‌های آزمایشی موسسات دیگر، سوالات زبان به صورت جامع و کلی طرح می‌گردد که این موضوع سبب سردرگمی داوطلبان گردیده و داوطلبان نمی دانند مطالعه درس زبان انگلیسی را از کدام منبع مطالعاتی شروع کنند، به همین دلیل اکثریت قریب به اتفاق داوطلبان مطالعه درس زبان را رها نموده و این موضوع لطمه بزرگی به داوطلب وارد می‌کند به نحوی که ممکن است داوطلب در چندین درس یک رشته تسلط کافی داشته باشد و در آزمون اصلی نیز درصدهای خوبی را کسب کرده باشد ولی با توجه به اینکه درس زبان را مطالعه نکرده معمولا این درس را سفید و یا درصد بسیار ضعیفی کسب نماید که این مقوله سبب عدم قبولی داوطلب با وجود شایستگی‌های علمی وی می‌گردد. موسسه فرهیختگان جهت برطرف نمودن این مشکل و چه بسا معضل، اقدام به ارائه طرح درس و سرفصل زبان انگلیسی در آزمون‌های آزمایشی خود نموده تا داوطلبان بتوانند با برنامه ریزی صحیح مطالعه زبان انگلیسی(که ضریب بالایی دارد) را انجام داده و دچار سردرگمی نشوند، این روش سبب می‌شود که داوطلب با طبقه بندی مبحثی، درس زبان را مطالعه نمایند.

نکته دوم اینست که فواصل زمانی آزمون‌های آزمایشی (۶مرحله طبقه بندی و ۳ مرحله جامع) با توجه به حجم مطالب تنظیم گردیده است، تا داوطلب بتواند با مطالعه بدون استرس و صحیح و مرور و جمع بندی مطالب به آمادگی کامل دست یابد.

داوطلبان می‌توانند بعد از ثبت نام جزوه روش‌های مطالعه صحیح، روشهای مرور و تست‌زنی را به صورت رایگان از موسسه دریافت نمایند.

کلاسهای آمادگی :

با توجه به این که بیشتر دانشجویان در دانشگاه به دلیل ساعات کلاسی کم، موفق به یادگیری مطالب دروس تخصصی نمی‌شوند و با مطالعه چند باره جزوات نیز، بسیاری از نکات برای آنها قابل فهم و یادگیری نمی‌باشد. موسسه فرهیختگان با در نظر گرفتن شرایط داوطلبانی که امکان استفاده از کلاس‌های آمادگی حضوری را ندارند اقدام به تهیه و تدوین DVDهای آموزشی (با استفاده از تدریس اساتید برتر دانشگاه‌های تهران) در دروس مختلف نموده است. سبک تدریس در این کلاس‌ها بمانند کلاس‌های حضوری شامل شرح درس، نکته گویی و حل تست می‌باشد.

داوطلبان رشته‌های مختلف می‌توانند جهت بهره‌گیری از خدمات آموزشی موسسه (بسته‌های آموزشی، آزمون‌های آزمایشی، کلاس‌های آمادگی و مشاوره و پشتیبانی تحصیلی) می‌توانند به نمایندگی‌های سراسر کشور مراجعه نموده و یا با دفتر مرکزی موسسه ۲۴ ۹۵ ۹۷ ۶۶ - ۰۲۱ تماس حاصل فرمایند.

امید است که در سایه حق تعالی و بهره‌مندی از تلاش خود و خدمات آموزشی موسسه شما عزیزان به موفقیت‌های بزرگتری دست یابید.

با آرزوی موفقیت

مدیریت موسسه فرهیختگان راه دانش

مؤسسه علمی آموزشی
فرهیختگان راه دانش

خون‌سازی

(Haematopoiesis)

خون‌سازی (Haematopoiesis)

واژه هماتولوژی از دو بخش haemato به معنی خون و Logy به معنی شناختن تشکیل شده است، لذا هماتولوژی به معنی علم بررسی بافت خونی سالم و بیماری‌های آن می‌باشد. خون یک بافت همبندی تخصص عمل یافته و تغییر شکل یافته است. از مشخصات این بافت این است که برخلاف سایر بافت‌های بدن متحرک بوده و سلول‌های آن ثابت نیستند و حرکت می‌کنند. منشاء این بافت مانند سایر بافت‌های همبندی از لایه سلولی مزودرم است نه اکتودرم و آندودرم. ساخته شدن خون و در واقع اولین سلول‌های خونی، در دوران رویانی و از لایه سلولی مزودرم موجود در کیسه زرده جنین آغاز می‌شود. بعد از آن با تکامل جنین، خون‌سازی به کبد و مغز استخوان منتقل شده و بعد از تولد، تنها مغز استخوان، تیموس، طحال و غدد لنفاوی مسئول ساخت سلول‌های خونی هستند.

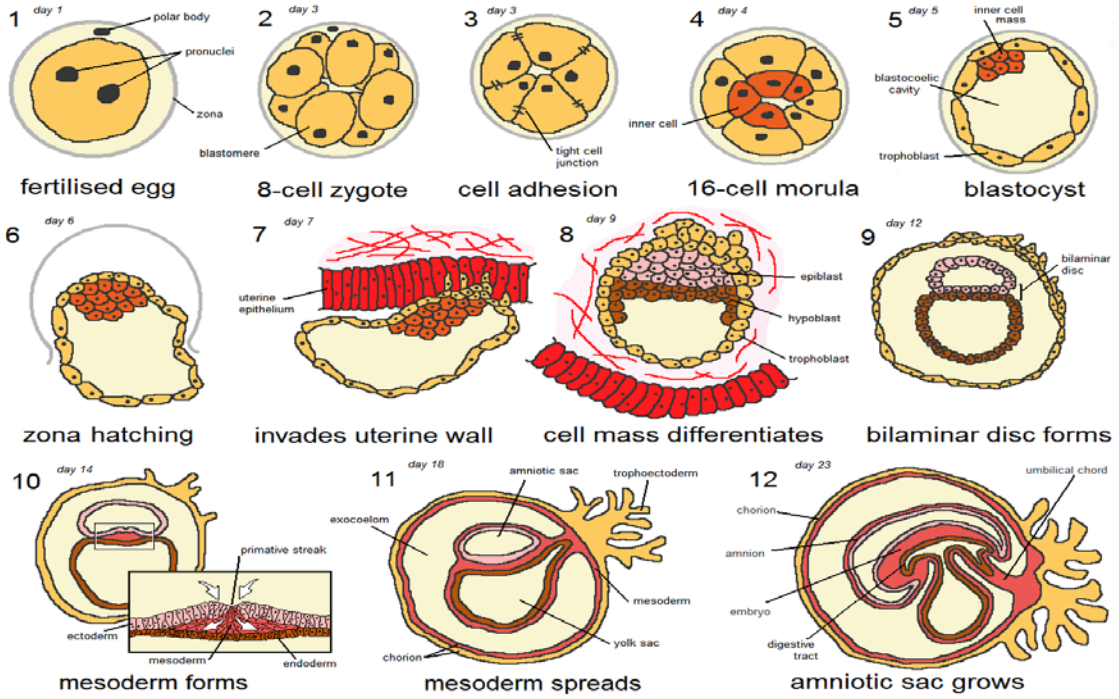
بنابراین می‌توان خون‌سازی را در طول تکامل یک انسان به دو مرحله خون‌سازی در دوره رویانی و جنینی و خون‌سازی در دوره بعد از تولد تقسیم نمود.

خون‌سازی در دوره رویانی و جنینی

برای درک بهتر منشاء خون‌سازی و چگونگی ایجاد اولین جایگاه‌های خون‌ساز در دوران رویانی و جنینی ابتدا باید با مراحل تکاملی جنین آشنا شویم به این ترتیب که در روز اول بعد از لقاح تخمک و اسپرم سلولی به نام زیگوت (سلول تخم) ایجاد می‌شود.

زیگوت با گذشت زمان و انجام تقسیمات متوالی ابتدا به زیگوت ۸ سلولی و بعد از آن در روز چهارم به توده ۱۶ سلولی به نام مرولا تبدیل می‌شود (شکل ۱-۱). مرولا نیز در روز پنجم به بلاستوسیست که ساختاری متشکل از یک لایه سلولی محیطی به نام تروفوبلاست و یک توده سلولی متصل به تروفوبلاست به نام Inner cell mass (ICM) است، تبدیل می‌شود. ICM در واقع همان سلول‌های بنیادی جنینی یا ESC_s می‌باشد. سلول‌های بنیادی جنینی موجود در بلاستوسیست، در روز نهم طی مرحله‌ای به نام گاسترولاسیون، به دو توده سلولی به نام‌های اپی بلاست (Epiblast) و هایپوبلاست (Hypoblast) تقسیم می‌شوند. توده‌های سلولی اپی‌بلاست وهایپوبلاست، در روز دوازدهم ساختارهای دیسکی دو قطبی (Bilaminar disc forms) را شکل می‌دهند که ناحیه اپی‌بلاستی این ساختارها در روز چهاردهم به لایه‌های سلولی اکتودرم و مزودرم جنینی و ناحیه هایپوبلاستی آن به لایه سلولی اندودرم جنینی مشتق می‌شود. لایه مزودرم ایجاد شده منشاء تمام ساختارهای برون جنینی از جمله کیسه زرده (Yolk sac)، کوریون (یکی از پرده‌های جنینی) و آمنیون (پرده دور جنین) و همچنین بافت‌هایی از قبیل ماهیچه‌ها، استخوان، بافت‌های همبند، قلب و خون می‌باشد.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱



(شکل ۱-۱)

بنابراین کیسهٔ زرده یکی از ساختارهای برون جنینی است که در روز هجدهم از لایهٔ مزودرم مشتق می‌شود. در روز نوزدهم، سلول‌های مزودرمی کیسه زرده تبدیل به سلول‌های پیش‌سازی به نام همانژیوبلاست می‌شوند. همانژیوبلاست‌ها سلول‌هایی هستند که هم قابلیت تبدیل شدن به سلول‌های اندوتلیالی را دارند و هم قابلیت تبدیل شدن به سلول‌های مادر خون‌ساز (HSC). (شکل ۲-۱)

بنابراین با توجه به این توانایی، این سلول‌ها در کیسه زرده ساختارهایی به نام جزایر خونی را ایجاد می‌کنند که سلول‌های سطحی این جزایر، سلول‌های اندوتلیال و رگ‌های خونی را می‌سازند و سلول‌های مرکزی این جزایر تبدیل به سلول‌های مادر خون‌ساز می‌شوند. پس با توضیحاتی که داده شد به این نتیجه می‌رسیم که خون‌سازی و در واقع هماتوپوئزیس اولیه از روز نوزدهم دوران جنینی شروع می‌گردد و اولین ارگان خون‌ساز کیسه‌ی زرده است که خارج از جسم جنین (extraembryonic) شکل می‌گیرد.

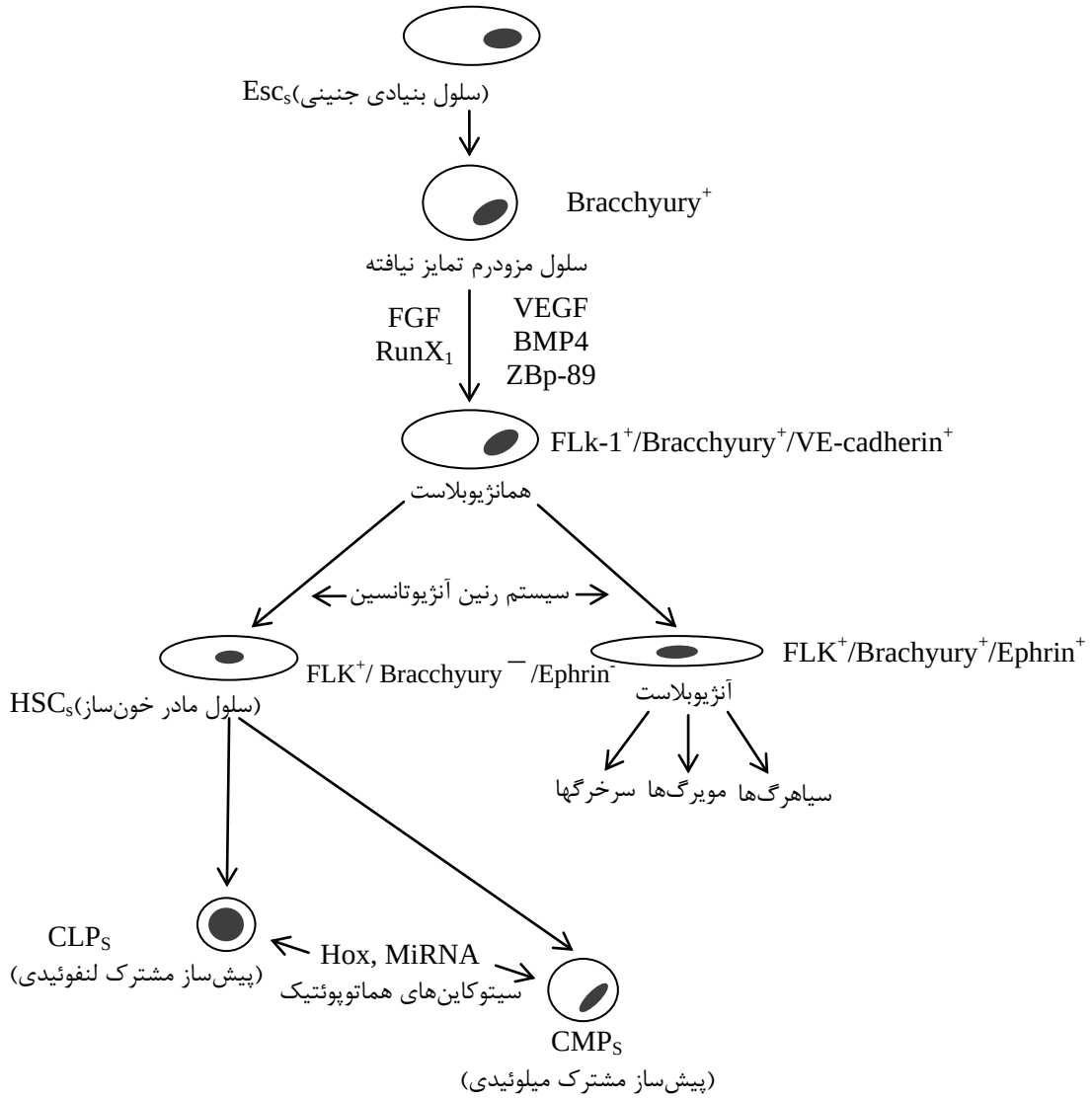
- **ویژگی‌های خون‌سازی در کیسه زرده (محیط خارج رویانی)**

◆ کیسه زرده مکانی برای اریتروپوئزیس اولیه است که در آن اریتروبلاست‌های اولیه (primitive) تولید می‌شوند.

◆ خون‌سازی در این مرحله شامل تولید سه رده‌ی سلولی است که این رده‌های سلولی عبارتند از:

اریتروبلاست‌های اولیه، رده‌های اولیه مگاکاریوسیتی و پیش‌سازهای ماکروفاژی. در واقع همانند اریتروبلاست‌های اولیه، پیش‌سازهای اولیه مگاکاریوسیتی از همانژیوبلاست‌ها منشاء می‌گیرند. پیش‌سازهای ماکروفاژی نیز همزمان با

تکامل رده‌های اولیه مگاکاریوسیتی و اریتروئیدی ظاهر می‌شوند.



(شکل ۱ـ۲)

◆ اریتروبلاست‌های اولیه در کیسه زرده، گلبول‌های قرمز هسته‌دار بزرگ (حدود ۴۰۰ فمتولیتر) و کروی شکلی هستند که به گردش خون جنین راه می‌یابند و قادر نیستند به RBC بالغ تبدیل شوند.

◆ در اریتروبلاست‌های اولیه محتوای هموگلوبین در حدود ۱۰۰-۸۰ پیکوگرم (pg) است و زنجیره‌های هموگلوبین از نوع اپسیلون (ε) و زتا (ζ) است (Gower I[$\zeta_2\varepsilon_2$])

◆ فاکتورهای رونویسی دخیل در این مرحله که باعث القاء خون‌سازی می‌شوند عبارتند از: KlF_2 , EKLF , $GATA_1$, $GATA_2$, LMO_2 , ScL

◆ در حدود ۲/۵ ماهگی یا ۹ هفتگی زندگی جنینی فعالیت خون‌سازی کیسه زرده صفر شده و سلول‌های مادر خون‌ساز به کبد مهاجرت می‌کنند.

✍ **نکته:** بعد از اتمام فعالیت خون‌سازی در کیسه زرده، کبد و مغز استخوان این وظیفه را به عهده می‌گیرند. اما قبل از آغاز خون‌سازی در کبد گمان می‌رود که سلول‌های واقعی مادر خون‌ساز از ارگانی در داخل جسم جنین در ناحیه‌ای به نام AGM(Aorta Gonad Mesonephros) از سلول‌های مزودرم تولید شود و دانه پاشی سلول‌های مادر به کبد و مغز استخوان از طریق AGM انجام گیرد و یا امکان دارد بعد از کیسه زرده موج دوم دانه پاشی سلول مادر خون‌ساز به کبد و مغز استخوان از طریق AGM باشد. ناحیه AGM در para-aortic splanchnopleura قرار دارد و سلول مادر ناحیه AGM بر خلاف کیسه زرده علاوه برگلبول قرمز توانایی تولید گرانولوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها را نیز دارد. به نظر می‌رسد که AGM منبع سلول مادر در روزهای ۳۰ تا ۳۷ زندگی جنینی است.

بعد از خون‌سازی در کیسه زرده و AGM کبد مسئول خون‌سازی در جنین است. از هفته‌ی ششم، سلول‌های مادر خون‌ساز (Hsc_s) از کیسه زرده و AGM به کبد مهاجرت کرده و در آنجا هماتوپوئزیس و اریتروپوئزیس ثانویه آغاز شده و اریتروبلاست‌های Definitive تولید می‌شوند. اوج خون‌سازی کبد در ماه‌های ۴ تا ۶ دوران جنینی بوده و از آن پس تا بدو تولد رو به کاهش می‌رود.

● ویژگی‌های هماتوپوئزیس در کبد

◆ حاصل خون‌سازی در کبد اریتروپوئزیس ثانویه است که نتیجه آن تولید گلبول‌های ماکروسیتیک بدون هسته‌ای است (اریتروبلاست‌های Definitive) که به گردش خون جنین روانه می‌شوند.

◆ در اریتروبلاست‌های ثانویه محتوای هموگلوبین در حدود ۲۵ پیکوگرم (pg) است و علاوه بر زنجیره‌های اپسیلون (ε) و زتا (ζ)، زنجیره‌های آلفا (α) و گاما نیز شروع به فعالیت می‌کنند. لذا هموگلوبین‌های موجود در این مرحله شامل: $Gower\,l(\zeta_2\varepsilon_2)$ ،$GowerII(\alpha_2\varepsilon_2)$) ،$Portland(\zeta_2\gamma_2)$ ،$Hbf\,(\alpha_2\gamma_2)$

◆ غلبه تمایز میلوئیدی بر تمایز اریتروئیدی در این مرحله اتفاق می‌افتد.

◆ تدریجا در مرحله‌ی کبدی و بعد از آن زنجیره‌ی گاما تبدیل شدن به زنجیره‌ی بتا (β) را آغاز می‌کند (از هفته ۹) لذا $HbA(\alpha_2\beta_2)$ در مرحله کبدی قابل رویت است و بعد از آن بتدریج افزایش می‌یابد.

◆ فاکتورهای رونویسی دخیل در این مرحله که اریتروپوئزیس را تحت تاثیر قرار می‌دهند عبارتند از:

scL ,LMo_2 ,GATA-1 GATA-2,EKLF,c-MYb,GFi-1

در حدود ۴ ماهگی با ظاهر شدن حفره‌های استخوانی جایگاه دائمی خون‌سازی شکل گرفته و سلول مادر با مهاجرت به این حفره‌ها در کنار سلول‌های استرومال مغز استخوان ساکن شده و شروع به خون‌سازی می‌کند به طوری که از ماه ۶-۷ تا آخر عمر مغز استخوان مهمترین جایگاه خون‌سازی است. بالغ‌ترین نوع گلبول‌های قرمز در مغز استخوان تولید می‌شوند. این سلول‌های بدون هسته و مقعرالطرفین اندازه‌ای در حدود ۷۰ FL دارند و محتوای

هموگلوبین آن‌ها در حدود pg ۱۲ است. الگوی هموگلوبین در این سلول‌ها عبارت است از:

$HbA_1(\alpha_2\beta_2)$ و $HbF(\alpha_2\gamma_2)$ و $HbA_2(\alpha_2\Delta_2)$

✍ **نکته:** زنجیره دلتا (Δ) در مراحل آخر زندگی جنینی (تقریبا در هفته‌ی ۳۰) شروع به تولید می‌کند و بعد از تولید نیز تا آخر عمر به میزان کمی دیده می‌شود. میزان HbA_2 در فرد بالغ کمتر از ۳ درصد است.

✍ **نکته:** علاوه بر مکان‌هایی که ذکر شد، خون‌سازی ممکن است در طحال (ماه ۶/۵-۲/۵)، غدد لنفاوی (ماه چهارم تا آخر عمر) و تیموس (ماه سوم تا تولد) دیده شود.

● خون‌سازی در دوره بعد از تولد

خون‌سازی بعد از تولد شامل مراحل زیر است:

۱- از تولد تا ۵ سالگی مغز استخوان در تمام استخوان‌ها فعالیت داشته و سلول‌های خونی را تولید می‌کند.

۲- از ۵ سالگی تا ۱۸ سالگی تمام استخوان‌های بزرگ بدن به تدریج فعالیت خون‌سازی خود را از دست داده و مغز استخوان جای خود را به چربی زرد رنگ می‌دهد.

۳- از ۱۸ سالگی به بعد استخوان‌هایی که مغز استخوان در آنها فعال است عبارتند از:

جمجمه (skull)، جناغ (sternum)، دنده‌ها (ribs)، مهره‌ها (vertebra) و به مقدار ناچیز اپی فیز استخوان‌های ران (femur) و بازو (humerus)

✍ **نکته مهم:** خون‌سازی در کیسه زرده از روز نوزدهم تا هفته‌ی دهم (ماه ۲/۵) و در کبد از هفته ششم(ماه۱/۵) تا تولد و در مغز استخوان از ماه چهارم تا آخر عمر ادامه می‌یابد.

● مغز استخوان

همانطور که گفته شد بعد از تولد و در یک فرد بالغ، مغز استخوان مهمترین مکان خون‌سازی است و در بزرگسالان در حدود ۱۵۰۰-۱۳۰۰ گرم وزن دارد. مغز استخوان یک بافت پیوندی سلول‌دار است که در بین ترابکولار استخوان‌های اسفنجی قرار گرفته است. این بافت پیوندی در طول عمر یک فرد بالغ مسئولیت تولید سلول‌های خونی از جمله اریتروسیت‌ها، منوسیت/ماکروفاژها، گرانولوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، لنفوسیت‌های B و T و پلاکت‌ها را بر عهده دارد.

✍ **نکته:** مغز استخوان یک نوزاد تماماً از سلول‌های خون‌ساز تشکیل شده است. با افزایش سن سلول‌های چربی نیز در مغز استخوان جایگزین می‌شوند به طوری‌که در یک فرد بالغ طبیعی ۵۰ درصد از کل سلول‌های مغز استخوان را سلول‌های چربی و در یک فرد ۷۰ ساله $\frac{۳}{۴}$ سلول‌های مغز استخوان را آنها تشکیل می‌دهند.

جالب است بدانید که روزانه حدود $۲/۵\times۱۰^{۱۱}$ عدد گلبول قرمز یا ۲/۵ بیلیون بر کیلوگرم (هر ثانیه ۳

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

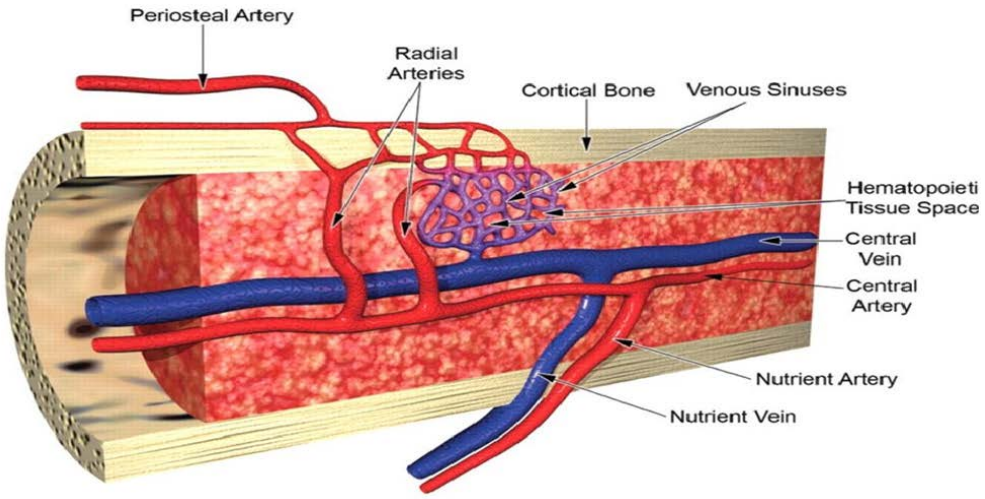
میلیون گلبول قرمز) و ۲/۵ بیلیون بر کیلوگرم پلاکت و حدود یک بیلیون بر کیلوگرم گلبول سفید تولید می‌شود در حالی که کل مغز استخوان یک فرد بالغ حاوی تقریبا $۱۰^{۱۲}$ سلول می‌باشد.گفتنی است که این تولید انبوه توسط تعداد محدودی سلول مادر خون‌ساز (Hsc) صورت می‌گیرد که شاید به ازای هر $۱۰^{۴}$ تا $۱۰^{۵}$ سلول هسته‌دار مغز استخوان یکی از آن‌ها Hsc باشد. حال برای درک این مطلب که چطور از تعداد محدودی سلول Hsc تعداد بسیار زیادی سلول خونی تولید می‌شود باید با ساختار و انواع سلول‌های مغز استخوان و همچنین نحوه‌ی تکثیر و تمایز آنها آشنا شویم.

- **ساختار مغز استخوان**

مغز استخوان از دو قسمت اصلی تشکیل شده است: الف) قسمت عروقی ب) قسمت خون‌ساز

◆ **قسمت عروقی**

قسمت عروقی مغز استخوان از شریان تغذیه کننده (Nutrient Artery)، شریان ضریعی (Periosteal Artery)، ورید طولی مرکزی و سینوس‌ها تشکیل شده است.



(شکل ۱ـ۳)

شریان تغذیه‌کننده و شریان ضریعی مویرگ‌هایی را به سمت آندوستئوم (فضای داخل استخوان) برای تشکیل سینوس‌های وریدی ایجاد می‌کنند. ورید طولی مرکزی سلول‌های خونی بالغ را که از مغز استخوان وارد سینوس‌ها شده‌اند، به گردش خون محیطی انتقال می‌دهد. سلول‌های خونی بعد از بالغ شدن وارد سینوس‌ها شده و از آنجا از طریق ورید مرکزی به خون محیطی منتقل می‌شوند. سینوس‌ها توسط سلول‌های رتیکولار ادونتیشیال (Adventitial، یک نوع سلول استرومایی) مفروش شده‌اند که این سلول‌های رتیکولار مانع عبور سلول‌های خونی غیر طبیعی و نارس و ورود آنها به خون محیطی می‌شوند.

◆ **قسمت خون‌ساز**

این قسمت از مغز استخوان شامل سلول‌های بنیادی خون‌ساز (Hsc_s)، سلول‌های استرومال و سلول‌های بالغ خون می‌باشد.

✓ **سلول‌های بنیادی خون‌ساز(Hsc_s)**

سلول‌های مادر خون‌ساز از نظر مرفولوژی شبیه لنفوسیت‌های با اندازه‌ی متوسط هستند که به صورت اندک در گردش خون هم وجود دارند اما تراکم بالای آنها در مغز استخوان است. این سلول‌ها شامل طیفی از سلول‌های ابتدایی خون‌ساز هستند که میتوان آنها را به چهار گروه تقسیم نمود:

۱ـ سلول‌های بنیادی چند قوه‌ای یا p.p.Sc یا نا آگاه: این سلول‌ها در حالت خفته (quiescent) هستند، بدین مفهوم که وارد چرخه سلولی نگردیده و در مراحل G_0/G_1 به سر می‌برند. این سلول‌های مادر چند قوه‌ای را LT-Hsc می‌گویند. حروف LT به مفهوم طولانی مدت (Long term) است و در واقع این سلول‌ها در پیوند به بیمار موجب خون‌سازی طولانی مدت می‌گردند. این سلول‌های بنیادی مشخص نیست به کدام رده‌ی سلولی تبدیل خواهند شد و دارای قدرت تبدیل به چندین رده‌ی سلولی می‌باشند. همچنین این سلول‌ها دارای خاصیت خودنوسازی (self-renewal) نامحدود هستند.

✍**نکته:** سلول مادر خون‌ساز (مخصوصاً سلول‌های LT-Hsc) دارای دو ویژگی منحصر به فرد است که عبارتند از: الف) proliferation (تکثیر) و ب) self- renewal (خود نوسازی). خود نوسازی به این معنا است که سلول مادر خون‌ساز طی تقسیم می‌تواند به دو سلول کاملا شبیه به خود تبدیل شود.

✍ **نکته**: سلول مادر خون‌ساز دارای دو نوع تقسیم می‌باشد.

الف) تقسیم متقارن (symmetric) و **ب)** تقسیم نامتقارن (asymmetric).

در تقسیم متقارن سول مادر به دو سلول شبیه به هم تبدیل می شودکه هر دو در مخزن ذخیره مغز استخوان قرار می گیرند. ولی در تقسیم نامتقارن سلول مادر به دو سلول مادر دیگر تبدیل گردیده که یکی در مخزن ذخیره قرار می گیرد و دیگری وارد چرخه تمایز و یا آپوپتوز می‌گردد.

✍**نکته**: نشانه‌های سطحی سلول مادر خفته (LT-Hsc)عبارت از: CD_{34}^{+}، $C-Kit^{Low/-}$، Flt_3^{-}، CD_{133}^{+}، CD_{38}^{-}، CD_{59}^{+}، $thy1^{+}$، Lin^{-} و $HLA-Dr^{-}$ می‌باشد.

ـ مارکر CD_{34} مولکول‌های سیالوموسین (بسیار قندی) بوده که در چسبندگی سلول مادر و انتقال علائم محیطی به درون سلول نقش دارد و گمان می‌رود از ورود سلول مادر به چرخه سلولی جلوگیری می‌کند.

ـ نشانه thy-1 (CD_{90}) گلیکوپروتئینی با شاخه‌های قندی فراوان است که در چسبندگی سلول‌های T به سلول‌های استرومال نقش دارد.

ـ نشانه c-kit (CD_{117}) یک گیرنده با خاصیت تیروزین کینازی است که لیگاند آن فاکتور سلول مادر(ScF) یا فاکتور استیل(SF) نام دارد. این گیرنده در پیوند با لیگاند مربوطه موجب محافظت سلول‌های اولیه خون‌ساز و

جلوگیری از آپوپتوز آن می‌شود.

ـ نشانه CD_{133} گلیکوپروتئینی مارپیچ بوده که هم روی سلول‌های نورو اپیتلیال و هم روی سلول‌های مادر خون‌ساز وجود دارد و گمان می‌رود در ایجاد زایده‌های غشایی سلول نقش داشته باشد.

نشانه CD_{38} علامت محکوم شدن سلول مادر برای ساختن رده‌های مختلف است و چنانچه این نشانه با CD_{71} (گیرنده ترانسفرین) همراه گردد بیانگر ورود سلول مادر به چرخه تولید گلبول‌های قرمز است. همراه شدن نشانه CD_{41} با نشانه CD_{38} بیانگر ورود به چرخه مگا کاریوسیت برای تولید پلاکت است. همراه شدن CD_{33} از تمایز گرانولوسیت‌ها خبر می‌دهد. همراهی مارکرهای CD_{10} و CD_7 به ترتیب ورود به چرخه B و T را اعلام می‌کند.

ـ علامت Lin^- به مفهوم Negative Lineage است و بیانگر آن است که روی سلول‌های مادر اولیه مارکرهای رده‌های اختصاصی سلول وجود ندارد. گفتنی است که سلول مادر خون‌ساز اولیه دارای گیرنده ترومبوپویتین (C-mpl) و CD_{164} نیز می‌باشد. مارکر CD_{164} یک سیالوموسین است که در لانه‌گزینی سلول مادر خون‌ساز و جلوگیری از تکثیر سلول‌های CD_{34}^+ / CD_{38}^- نقش دارد.

✍**نکته:** LT-Hscها در سطح خود دارای پروتئین‌های مقاوم چندداروی (MDR) می‌باشند.

✍**نکته:** برای شناسایی سلول‌های مادر خفته می‌توان از رنگ‌های حیاتی Hoechst (هوخست) که DNA را رنگ‌آمیزی می‌کند و رنگ رودامین ۱۲۳ (Rhodamine 123) که میتوکندری را رنگ می‌کند استفاده کرد. سلول‌های مادر اولیه با داشتن MDR و راندن این رنگ‌ها به طور ضعیف (Low/-) رنگ می‌گیرند که این ویژگی را به صورت $Rho^{Low/-}$ $Hoe^{Low/-}$ نمایش می‌دهند.

۲- ST-HSCها: این سلول‌ها از سلول‌های مادر خفته LT-HSC منشأ می‌گیرند. این سلول‌ها قدرت خود نوسازی محدودتری داشته و مدت کوتاه‌تری بعد از پیوند به بیمار می‌توانند خون‌سازی را شروع کنند و تداوم خون‌سازی آنها به اندازه‌ی سلول‌های LT-HSC نیست. ST به معنای کوتاه‌مدت (Short term) است. سلول مادر ST-HSC دارای نشانه‌های CD_{38}^-، FLt_3^+، Lin^-، $thy-1^{Low}$ و $c-kit^+$ می‌باشد.

✍**نکته:** ظهور گیرنده FLt_3 بیانگر سلول مادر بالغ‌تر بوده که قادر به تولید رده‌های مختلف سلولی است.

۳- سلول‌های بنیادی آگاه و متعهد یا سلول‌های پیش‌ساز (Progenitor): سلول‌های پروژنیتور سلول‌های اولیه‌ای هستند که یک رده سلولی تولید می‌کنند و تبدیل به یک رده می‌شوند. سلول‌های پروژنیتور دارای نشانه‌های FLt_3^+، Lin^-، $Sca1^+$، $thy1^-$ و $C\text{-}kit^+$ می‌باشند.

۴- سلول‌های پیشتاز یا پرکرسر (Precursor) یا بلاست (Blast): اولین سلول‌های نارس قابل شناسایی در مغز استخوان هستند که مطلقاً تکثیر بدون تمایز ندارند، یعنی در این مرحله فقط تکثیر با تمایز صورت می‌گیرد. در واقع این سلول‌ها قدرت خود نوسازی ندارند.

✓ **سلول‌های استرومال یا سلول‌های پشتیبان**

همانطور که گفته شد، قسمت خون‌ساز مغز استخوان علاوه بر سلول‌های بنیادی خون‌ساز حاوی سلول‌های استرومالی است که از سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSC) مشتق می‌شوند.

این سلول‌ها در مغز استخوان به منزله داربستی هستند که یک ساختار ریز محیطی خون‌سازی که HIM (Hematopoietic inductive microenvironment) یا Niche نام دارد را تشکیل می‌دهند. در واقع Niche یک مکان آناتومیکی ویژه‌ای است که ریز محیط لازم جهت تنظیم بقا، ترمیم و تکثیر سلول‌های بنیادی را فراهم می‌سازد. در واقع سلول‌های استرومال از طریق تولید سایتوکاین‌ها، فاکتورهای رشد خون‌ساز، هورمون‌ها، فاکتورهای محرک و ارسال پیام‌های داخل سلولی این اعمال را انجام می‌دهند.

سلول‌های استرومال عبارتند از:

سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های رتیکولار پوششی (Adventitial Reticular Cells)، آدیپوسیت‌ها (سلول‌های چربی)، فیبروبلاست‌ها، استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها و ماکروفاژها.

۱ـ سلول‌های اندوتلیال: سلول‌های اندوتلیال سلول‌های کاملاً مسطحی هستند که کاملاً سطح سینوس‌های مغز استخوان را پوشانده‌اند. آنها یک سد اصلی برای کنترل ورود و خروج مواد شیمیایی و سلول‌ها به محیط خون‌ساز را تشکیل می‌دهند. ذرات توسط سلول‌های اندوتلیال به طور عمده توسط Clathrin-coated pits آندوسیتوز می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال مغز استخوان آنتی‌ژن ون ویلبراند (VWF)، کلاژن تایپ IV و لامینین و همچنین دو مولکول چسبندگی $VCAM_1$ و سلکتین E را بروز می‌دهند. اندوتلیوم عروق کوچک مغز استخوان را می‌توان با استفاده از لکتین اولکس اوراپیوس (ulex europeaus) و همچنین آنتی‌بادی‌های منوکلونال CD_{34} جداسازی کرد. پذیرنده‌های جزء C_{1q} کمپلمان بروی اندوتلیال عروق ریز محیط مغز استخوان توسط سیلیکون‌های التهابی افزایش می‌یابند. اندوتلیوم سینوزوئیدال مغز استخوان اختصاصاً لیگاندهای CD_{22} سیالیله شده بیان می‌کنند که پذیرنده‌ی لانه‌گزینی برای لنفوسیت‌های B در گردش می‌باشند. سلول‌های اندوتلیال CD_{34}^+ ، CD_{14}^+ ، CD_{45}^- هستند و SDF_1 $(Cxcl_{12})$ و IL-8 را ترشح می‌کنند.

۲ـ سلول‌های رتیکولار پوششی: سلول‌های رتیکولار با استفاده از زوائد وسیع و رشته‌های منشعب خود شبکه توری مانند را به نام بافت رتیکولر مغز استخوان تشکیل می‌دهند. این شبکه رتیکولر محل استقرار سلول‌های خون‌ساز می‌باشد. سلول‌های رتیکولر پوششی غلظت بالایی از آلکالین فسفاتاز در غشای خود دارند و CD_{10} و CD_{13} و آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I را بیان می‌کنند. همچنین این سلول‌ها حاوی ویمنتین، لامینین، فیبرونکتین و کلاژن‌های I ، III و IV می‌باشند. سلول‌های رتیکولار معمولاً CD_{34} منفی هستند. این سلول‌ها می‌توانند به سلول‌های عضلانی صاف تمایز یابند.

۳ـ آدیپوسیت‌ها: آدیپوسیت‌ها از سلول‌های رتیکولار تولیدکننده چربی منشأ می‌گیرند و وظیفه آنها کنترل حجم مغز استخوان و تولید استروئیدهای موثر بر اریتروپوئزیس است. سلول‌های چربی مغز استخوان نسبتاً به لیپولیز طی گرسنگی مقاوم هستند. آدیپوسیت‌ها لپتین و استئوکلسین را بیان می‌کنند. لپتین ممکن است رشد

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

پیش‌سازهای خون‌ساز مجاور را تعدیل کند. آدیپوسیت‌ها فاکتور رشد اندوتلیال رگی (VEGF) را هم بیان می‌کنند که در تکثیر، تمایز و رگ‌سازی نقش دارد.

۴ـ فیبروبلاست‌ها: فیبروبلاست‌ها سازنده ماتریکس خارج سلولی مثل کلاژن، فیبرونکتین، لامینین، پروتئوگلیکان و گلیکوپروتئین هستند. این مواد عامل اتصال سلول‌های بنیادی خون‌ساز به فیبروبلاست‌ها نیز هستند. فیبروبلاست‌ها CD_{14}^-، CD_{34}^-، CD_{45}^- و $VCAM1^+$ هسته و حاوی پروتئین‌های Asp (α-smooth muscle protein) و ASA (α-smooth muscle actin) می‌باشند. FGF ، PDGF و EGF به عنوان فعال‌کننده‌های فیبروبلاست عمل می‌کنند. فیبروبلاست‌ها فاکتورهایی از قبیل GM-CSF ، M-CSF ، IL-6 ، LIF (فاکتور مهارکننده لوکمیا) را نیز ترشح می‌کنند.

۵ـ استئوبلاست‌ها: استئوبلاست‌ها سلول‌هایی شبیه به پلاسماسل‌ها هستند و عملکرد آنها شکل‌گیری استخوان کلسیفیه است. این سلول‌ها از پیش‌سازهای مشترک با سلول‌های خون‌ساز منشأ می‌گیرند و آلکالین فسفاتاز مثبت (ALP^+) هستند. استئوبلاست‌ها $STRO-1^+, CD_{34}^-$ می‌باشند. این سلول‌ها فاکتورهای رشد خون‌ساز از قبیل M-CSF ، G-CSF ، GM-CSF ، IL-1 و IL-6 را ترشح می‌کنند. استئوبلاست‌ها همچنین فاکتورهای مهارکننده خون‌ساز مثل TGF-B را نیز ترشح می‌کنند. فاکتورهای دیگری که از استئوبلاست‌ها ترشح می‌شود عبارتست از استئوپویتین ، استئوکلسین ، کلاژن و فیبرونکتین که در استخوان‌سازی نقش دارند. استئوبلاست‌ها تمایز و متعهد شدن لنفوسیت‌های B از سلول‌های بنیادی خون‌ساز را منجر می‌شوند که این عمل را با ترشح IL-7 و SDF1 و برهمکنش VCAM-1 انجام می‌دهند. پذیرنده‌های هورمون پاراتیروئید (PTH) که روی استئوبلاست‌ها بیان می‌شوند یکی از تنظیم‌کننده‌های کلیدی هستند که تعداد HSCها را در مغز استخوان تنظیم می‌کنند. PTH تعداد HSCهای متحرک در خون محیطی را افزایش می‌دهد. عنوان شده که آنژیوپویتین 1(Ang 1) که لیگاندی برای پذیرنده Tie 2 است توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود؛ بنابراین هم Tie2 و هم Ang1 در niche مغز استخوان بیان می‌شوند. همچنین مشاهده شده است که Tie 1 و Tie 2 برای لانه‌گزینی (Homing) Hscها در مغز استخوان لازم هستند. مسیر پیام‌رسانی wnt/b-catenin، تکثیر، بقا و نیمه عمر عملکردی استئوبلاست را تنظیم می‌کند و تنظیم کاهش Wnt منجر به القا آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) در این سلول‌ها می‌شود.

۶ـ استئوکلاست‌ها: استئوکلاست‌ها که سلول‌هایی شبیه به مگاکاریوسیت‌ها هستند جذب‌کننده (تخریب‌کننده) استخوان هستند و از پیش‌سازهای خون‌ساز ($STRO-1^-, CD_{34}^+$) مشتق می‌شوند و شاخه‌ای از رده منوسیت / ماکروفاژ می‌باشند. عامل شناسایی استئوکلاست‌ها در مغز استخوان TRAP (Tartarat resistant acid phosphatase) مثبت بودن آنهاست. استئوکلاست‌ها MMP (ماتریکس متالوپروتئاز) ترشح می‌کنند که باعث تخریب سطح استخوان می‌شود. این سلول‌ها کاتپسین K را نیز ترشح می‌کنند که باعث تخریب کلاژن می‌شود و بدین گونه ساختمان استخوان را به هم می‌زنند. لیگاند kit (scf) و M-csf به صورت سینرژیک در بلوغ استئوکلاست عمل می‌کنند و M-csf برای تکثیر و بلوغ پیش‌سازهای استئوکلاست‌ها ضروری است.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

۷ـ ماکروفاژها: ماکروفاژها در مغز استخوان از پیش‌سازهای منوسیتی منشأ می‌گیرند و در مغز استخوان به عنوان هسته‌ی مرکزی جزایر اریتروبلاستیک و همچنین تأمین فاکتور تحریک‌کننده کلونی برای تکامل سلول‌های رده میلوئیدی انجام وظیفه می‌کنند. ماکروفاژها دارای دو عمل اصلی می‌باشند: ۱- فاگوسیتوز هسته‌های بیرون انداخته شده توسط اریتروبلاست‌های بالغ در جزایر اریتروبلاستیک و همچنین فاگوسیتوز لنفوسیت‌های B فاقد خاصیت تمایز ۲- ترشح سایتوکاین‌ها

✍**نکته:** ماکروفاژها اسید فسفاتاز مثبت هستند.

✓ سلول‌های بالغ خون

سلول‌های بالغ خون در مغز استخوان که از سلول‌های بنیادی منشأ می‌گیرند. عبارتند از:

۱- اریتروبلاست‌ها: این سلول‌ها ۳۰-۲۵٪ سلول‌های مغز استخوان را تشکیل می‌دهند و در نزدیکی سینوس‌های مغز استخوان قرار دارند. ایتروبلاست‌ها به همراه ماکروفاژها در ایجاد جزایر خونی نقش دارند. در این جزایر اریتروبلاست‌های با حداقل تمایز در نزدیک مرکز جزیره قرار دارند و ایتروبلاست‌های بالغ‌تر در محیط جزیره مستقر می‌شوند. بنابراین هر چه از مرکز جزیره به سمت محیط آن پیش می‌رویم اریتروبلاست‌ها بالغ‌تر می‌شوند.

۲- گرانولوسیت‌ها: این سلول‌ها در نزدیکی ترابکولار شریانچه‌ها قرار دارند. گرانولوسیت‌ها و پیش‌سازهای آنها حدود ۶۰-۵۵٪ از کل سکول‌های مغز استخوان را تشکیل می‌دهند.

۳- مگاکاریوسیت‌ها: این سلول‌ها در نزدیکی سینوس‌های وریدی قرار دارند.

۴- لنفوسیت‌ها: این سلول‌ها در نزدیکی شریانچه‌ها قرار دارند.

● فاکتورهای رشد خون‌ساز

همانطور که قبلاً اشاره شد بقا، تمایز و تکثیر سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز در in vivo و in vitro به حضور مولکول‌های پلی‌پپتیدی کوچک شبه هورمونی وابسته است که به عنوان فاکتورهای رشد خون‌ساز یا فاکتورهای محرک کلونی (CSF) قلمداد می‌شوند. بخش اعظم این فاکتورهای رشد توسط ساختار ریزمحیطی مغز استخوان و به وسیله سلول‌های استرومال مانند فیبروبلاست، سلول‌های رتیکولار، استئوبلاست و سلول‌های اندوتلیال و نیز سلول‌های کمکی از قبیل ماکروفاژها و سلول‌های T کمکی تولید می‌شوند. البته کلیه با ترشح اریتروپویتین (EPo) و کبد با ترشح بخش عمده ترومبوپویتین (TPo) کنترل از راه دور (remote control) خون‌سازی را بر عهده دارند. فاکتورهای رشد اثر خود را از طریق برهمکنش با مارکرهای سطح سلولی اعمال می‌کنند که متعاقب آن باعث فعال شدن مسیرهای انتقال پیام در سلول می‌شوند. بعضی از این فاکتورهای رشد پیش‌سازهای نابالغ را تحت تأثیر قرار می‌دهند و منجر به افزایش تولید سلول‌ها در همه رده‌ها می‌شوند (مثل IL-3 و SCF (فاکتور سلول بنیادی))، اما بعضی دیگر به روی پیش‌سازهای متعهد اثر می‌گذارند و بنابراین اثری اختصاصی دارند و منجر به افزایش

سلول‌های رده بخصوصی می‌شوند (مثل EPo و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی [G-CSF]). البته همپوشانی زیادی در عملکرد انواع فاکتورهای محرک کلونی وجود دارد (مثلاً G-CSF ، GM-CSF و IL-3 هر سه تولید نوتروفیل‌های بالغ را تحریک می‌کنند).

- **گیرنده‌های فاکتورهای رشد و چگونگی انتقال پیام‌های داخل سلولی**

فاکتورهای رشد خون‌ساز اثر خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های خاصی بر سطح پیش‌سازهای خون‌ساز اعمال می‌کنند. این گیرنده‌ها از لحاظ عملکردی به دو گروه تقسیم می‌شوند: ۱- گیرنده‌های تیروزین کینازی که دارای دمین های تیروزین کینازی هستند. (مثل M-CSF (CD115) ، SCF(CD_{117}) و گیرنده FLt_3) ۲- سوپرفامیلی گیرنده‌های سیتوکاینی (مثل Epo ، G-CSF ، GM-CSF و IL-3). همچنین برخی از این پذیرنده‌ها تک زنجیره‌ای (مثل Epo ,Gccsf) و برخی دیگر متشکل از دو یا چند زنجیره هستند (مثل GM-CSF و IL-3)

جهش‌های متنوعی در پذیرنده‌های فاکتورهای رشد شناسایی شده‌اند که ممکن است پیامد بالینی داشته باشند. برای مثال حذف در انتهای C– ترمینال دمین سیتوپلاسمی گیرنده اریتروپویتین منجر به ایجاد اریتروسیتوزیس فامیلیال در انسان می‌گردد یا جهش در ژن کد کننده‌ی C-Mpl (گیرنده ترومبوپویتین) در تمام بیماران دچار ترومبوسیتوپنی هیپومگاکاریوسیتیک شدید در نوزادی که متعاقبا در کودکی به پان سیتوپنی تبدیل می‌شود شناسایی شده است. در مواردی از نوتروپنی ارثی برای مثال سندرم کوستمان، به نظر می‌رسد جهش‌هایی در پذیرنده G-CSF بیماران رخ می‌دهد و منادی ترانسفورماسیون به سمت سندرم‌های میلودیسپلاستیک / لوسمی میلوئید حاد است.

گیرنده‌های سیتوکاینی بعد از اتصال به لیگاند اختصاصی خود، به حالت دو رشته‌ای یا دایمر درمی‌آیند. دایمریزه شدن گیرنده منجر به فعال شدن روندهای پیچیده‌ای از مسیرهای انتقال پیام درون سلولی می‌شود که از جمله این مسیرها می‌توان به سه مسیر اصلی اشاره نمود که عبارتند از: ۱- مسیرهای Jak/Stat ۲- پروتئین کیناز فعال‌شونده به وسیله میتوژن (MAP) ۳- فسفاتیدل اینوزیتول ۳ کیناز (PI_3)

۱ـ مسیر Jak/ stat (مسیر دخیل در تمایز سلولی)

پروتئین کینازهای مرتبط با janus (Jak) جزئی از چهار پروتئین کیناز مختص تیروزین می‌باشند که مرتبط با نواحی درون سلولی گیرنده‌های فاکتورهای رشد هستند. به هم متصل شدن یا اجتماع گیرنده‌ها موجب القا فعال شدن پروتئین‌های گروه Jak می‌گردند که این روند منجر به فسفریله شدن اعضایی از فاکتورهای نسخه‌بردار می‌گردد که موسوم به اعضا انتقال دهنده پیام و فعال‌کننده نسخه‌برداری (Stat) هستند. این رخداد موجب دو رشته‌ای شدن یا دایمریزاسیون و تغییر محل آنها از سیتوپلاسم سلول به طرف هسته می‌گردد که با عبور آنها از غشاء هسته شکل می‌گیرد. دایمرهای Stat در داخل هسته باعث فعال شدن نسخه‌برداری از روی ژن‌های خاصی می‌گردند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

فعال شدن بیان ژن‌های ← دایمرهای فعال Stat ← Stat ← jak :مسیر Jak/Stat

فعال شدن بیان ژن‌های:
- تمایز به سمت رده میلوئیدی ← CD_{33} بیان شدن ← Pu-1
- تمایز به سمت رده اریتروئیدی و مگاکاریوسیتی ← CD_{71}بیان شدن ← GATA-1

۲ـ مسیر پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن یا MAPK (مسیر دخیل در تکثیر سلولی)

پروتئین‌های گروه jak همچنین می‌توانند موجب فعال شدن مسیر MAPK گردند که توسط محصول ژن RAS تنظیم شده و کنترل‌کننده تکثیر هستند.

فعال شدن بیان ژن‌های Fos و Myc ← MAPK ← RAF ← RAS ← Jak : مسیر Mapk

۳ـ مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (مسیر دخیل در مهار آپوپتوز)

کینازهای PI_3 لیپیدهای اینوزیتول را فسفریله می‌نمایند. لیپیدهای دارای اینوزیتول فسفریله گشته، دارای دامنه فعالیت زیادی بوده که از جمله آنها می‌توان به فعال شدن پروتئین Akt (پروتئین کیناز B) اشاره نمود که منجر به مسدود و بلوکه شدن روند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز) و دیگر فعالیت‌های مرتبط می‌گردد.

اریتروپویتین (Epo)

اریتروپویتین یک پروتئین ۱۸ کیلودالتونی است که از یک زنجیره پلی‌پپتیدی ۱۶۶ آمینواسیدی تشکیل شده و دارای دو باند دی‌سولفیدی است. به دنبال ترجمه، این پروتئین شدیداً گلیکوزیله می‌شود و وزن مولکولی نهایی آن به ۳۵ کیلودالتون می‌رسد. گلیکوزیلاسیون برای فعالیت in vivo اریتروپویتین بسیار ضروری است و به دنبال حذف جایگاه‌های آن نیمه عمر اریتروپویتین به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. این پروتئین توسط ژنی که روی بازوی بلند کروموزوم ۷ است، کد می‌شود. Epo یک عضو از خانواده سیتوکاین‌های کلاس I است که به طور عمده در دوره جنینی توسط هپاتوسیت‌ها (سلول‌های کبدی) تولید می‌شود اما بعد از تولد تقریبا تمام Epo در چرخش از سلول‌های شبه فیبروبلاستی موجود در کورتکس کلیه منشأ می‌گیرد. اصلی‌ترین مکانیسم Epo تداوم اریتروپوئزیس در ممانعت از آپوپتوزمی می‌باشد. این هورمون یک فاکتور ضروری برای رشد و بقای پیش‌سازهای اریتروسیتیک است. ابتدایی‌ترین رده پاسخ‌دهنده به Epo، سلول‌های BFU-E هستند. CFU-E حساس‌ترین سلول‌ها به Epo می‌باشند که تراکم بالایی از پذیرنده‌های Epo را در سطح خود دارند. از دیگر فعالیت‌های Epo می‌توان به تحریک سنتزگلوبین و تحریک مغز استخوان برای رهاسازی رتیکلوسیت‌ها اشاره کرد. هورمون اریتروپویتین تهیه شده با روش نوترکیبی DNA (RHUEPO) توسط سلول‌های تخمدان هامستر چینی جایگزین تزریق خون در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه شده است. با تجویز اریتروپویتین سطح خونی آن بین ۸۵۰-۱۵۰ mu/ml قرار گرفته و شبیه

خون‌سازی تحت استرس می‌شود. استفاده از اریتروپویتین نه تنها در نارسایی کلیه بلکه در آنمی بیماری‌های مزمن و احتمالاً در درمان کم‌خونی در نوزادان نارس به کار می‌رود. هورمون Epo بعد از پیوند با گیرنده خود (EpoR) در سطح پیش‌سازهای گلبول قرمز از طریق سیستم پیام‌رسانی $jak_2/stat_5$ ژن‌های هدف را برای تکامل و تکثیر گلبول‌های قرمز فعال می‌کند. آنزیم jak (ژانوس کیناز) با فسفریله شدن و فسفریله کردن واحدهای تیروزینی موجب انتقال پیام از طریق فسفریله کردن پروتئین‌های stat (پروتئین‌های علایم‌رسان و فعال‌کننده نسخه‌برداری) می‌گردد. جهش در این سیستم اطلاع‌رسانی از قبیل جهش jak_2v617f که فنیل آلانین به جای والین در موقعیت ۶۱۷ آنزیم ژانوس کیناز قرار می‌گیرد موجب پلی سایتمی ورا در ۹۵٪ موارد می‌گردد. این جهش در حدود ۵۰٪ موارد ترومبوسیتوپنی اولیه و مایلوفیبروز نیز مشاهده شده است. در حالت طبیعی بازدارنده‌های (Suppressor of cytokine signaling) SOCS یا سرکوب‌کننده‌های علایم سایتوکاین و آنزیم فسفوتیروزین فسفاتازها (مانند SHP) از تحریک بیش از حد گیرنده جلوگیری کرده و روند خون‌سازی را متعادل می‌سازند. ژن هورمون اریتروپویتین توسط فاکتور نسخه‌برداری HIF (Hypoxia inducible factor) نسخه‌برداری می‌شود. فاکتور HIF در پاسخ به هیپوکسی تولید شده و دارای دو زنجیره است. پروتئین وان هیپل لیندو (Von hipple lindaeu) با تخریب HIF از رونویسی بیش از حد جلوگیری می‌کند. جهش در پروتئین وان هیپل که آن را ناکارآمد کند منجر به ازدیاد اریتروپویتین و پرخونی خانوادگی (پلی سیتمی شواش Chuvash) می‌گردد. در صورتی که HIF_1 و HIF_2 ژن Epo را فعال می‌سازند، HIF_3 ، $GATA_2$ و NFKB احتمالاً مهارکننده‌های رونویسی ژن Epo می‌باشند.

ترومبوپویتین (Tpo)

ژن Tpo انسانی از ۷ اگزون و ۶ اینترون تشکیل شده و روی کروموزوم ۳ واقع شده است و تکثیر و تمایز پیش‌سازهای (Progenitors) مگاکاریوسیت را تحریک می‌کند. همانند اثر Epo مهم‌ترین عمل Tpo مهار آپوپتوز در سلول‌های هدف می‌باشد. پذیرنده Tpo در ابتدا به عنوان محصول پروتوانکوژن دخیل در لوسمی میلوپرولیفراتیو (myeloproliferative leukemia) شناسایی شده و بنابراین mpl نامیده می‌شود. پذیرنده Tpo (c-mpl) به طور عمده بر روی سلول‌های بنیادی خون‌ساز و پیش‌سازهای مگاکاریوسیتی و مگاکاریوسیت‌ها بیان می‌شود. بیان c-mpl به روی سلول‌های مادر خون‌ساز ابتدایی اشاره به نقش این فاکتور در بقا و تکثیر سلول مادر اولیه دارد.

جدا از مغز استخوان، طحال و کبد جنینی، بافت‌های غیرخون‌ساز از قبیل جفت و مغز نیز ممکن است نسخه‌هایی از پذیرنده‌های Tpo عرضه کنند. mRNA ترومبوپویتین به طور عمده در کبد و به مقدار کمتر در کلیه، طحال، ریه، مغز استخوان و مغز بیان می‌شود. غلظت Tpo در چرخش به طور غیرطبیعی در ترومبوسیتوزیس واکنشی بیماری‌های خودایمنی، عفونت‌ها و بدخیمی‌ها افزایش می‌یابد و سنتز آن در سیروز کبدی کاهش می‌یابد. گفتنی است که ترشح و تراکم پلاسمایی Tpo ثابت است و غلظت پلاسمایی Tpo وابسته به شمارش پلاکت‌ها و تعداد

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان می‌باشند. پلاکت‌ها و مگاکاریوسیت‌ها با داشتن گیرنده c-mpl جاذب Tpo هستند. جهش در ژن c-mpl در کودکان مبتلا به ترومبوسیتوپنی با فقدان مگاکاریوسیت مشاهده شده است.

- **فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت منوسیت (GM-CSF)**

ژن فاکتور GM-CSF روی کروموزوم ۵ واقع است و توسط سلول‌های متعددی مثل فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها، منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T ترشح می‌شود. فاکتور GM-CSF در همراهی با سیتوکاین‌های دیگر موجب تکثیر رده اریتروئیدی، گرانولیستی، منوسیتی و مگاکاریوسیتی می‌شود. پذیرنده GM-CSF از دو زیرواحد تشکیل شده است. زیرواحد α با تمایل اتصالی کم و زیرواحد β مسئول انتقال سیگنال است. این فاکتور در التهاب و اتوایمیونیتی نقش دارد. GM-CSF خطر نوتروپنی تب‌زا را در بیماران مبتلا به سرطان کاهش می‌دهد. این فاکتور همچنین منجر به افزایش فعالیت و تعداد دندرتیک سل‌ها می‌شود و ایمنی سلولی را بالا می‌برد. فاکتور GM-CSF در غلظت کم موجب هدایت GM-CFU (سلول اجدادی با پتانسیل تولید گرانولوسیت و منوسیت) به سمت تولید منوسیت‌ها از طریق بیان بیشتر گیرنده C-FMS (گیرنده فاکتور M-CSF) می‌گردد.

- **فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF)**

فاکتور رشد G-CSF نه تنها محرک رشد سلول‌های اجدادی نوتروفیل و فعال‌کننده فاگوسیتوز در نوتروفیل‌هاست بلکه روی سلول مادر هم اثرگذار بوده و موجب ورود سلول مادر خفته (G_0) به مرحله چرخه سلولی (G_1/S) می‌شود. امروزه از G-CSF برای درمان نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی برای سرطان‌های گوناگون استفاده می‌شود. ژن G-CSF روی کروموزوم ۱۷ و از سوی سلول‌های استرومال ترشح می‌شود. یک فرد سالم میزان کمی از G-CSF را در سرم خود بیان می‌کند، اما در زمان عفونت این میزان افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که IL-17 یک تنظیم‌کننده مهم G-CSF و تولید نوتروفیل در in vivo است. Jak_1 و Jak_2 توسط G-CSF فعال می‌شوند. تولید G-CSF توسط محرک‌های التهابی متعددی که طی عفونت بالا می‌روند از قبیل IL-1 ، TNF و لیپوپلی ساکارید (LPS) افزایش می‌یابد. پروموتر G-CSF حاوی مکان‌های اتصالی برای فاکتورهای رونویسی از قبیل NFKB ، IL-6 و C/EBP β می‌باشد که در مسیرهای پاسخ ایمنی و التهابی شرکت می‌کنند. از کاربردهای دیگر G-CSF بسیج و فراخوانی سلول‌های مادر خون‌ساز از مغز استخوان به خون محیطی و جمع‌آوری آنها با روش لکوفرز جهت پیوند سلول مادر خون‌ساز به بیماران است. گمان می‌رود که G-CSF با افزایش نوتروفیل‌های مغز استخوان موجب افزایش تراکم پروتئازهای نوتروفیلی از قبیل ماتریکس متالوپروتئازها (مانند الاستاز و کاتپسین G) می‌شود.

پروتئازها با شکستن پیوند (SDF_1-$CXCR_4$) و سایر پیوندها موجب تخریب مولکول‌های چسباننده و رها کردن سلول مادر به خون محیطی می‌گردند. فرآورده Plerixafor یا ADM 3100 یک محرک دیگر فراخوان سلول مادر

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

به خون محیطی است که با مسدود ساختن ارتباط SDF_1 و $CXCR_4$ این عمل را انجام می‌دهد. گمان می‌رود تحریک CD_{26} روی سلول مادر که نقش پروتئاز دارد در فراخوانی آن به خون محیطی نیز نقش داشته باشد. فاکتور SDF_1 مخفف (Stromal derived factor) می‌باشد. به نظر می‌رسد که G-CSF همراه با AMD-3100 یا آگونیست‌های CD_{26} موجب فراخوانی بیشتر سلول‌های مادر به خون محیطی می‌گردد.

- **فاکتور محرک کلونی منوسیت (M-CSF)**

M-CSF یک فاکتور رشد خون‌ساز با وزن مولکولی بالاست. نام دیگر M-CSF، فاکتور محرک کلونی ۱ (CSF-1) است. این فاکتور تکثیر پیش‌سازهای ماکروفاژ را تحریک می‌کند. M-CSF به صورت یک هموداپمر گلیکوزیله است. M-CSF تنها به صورت دایمر فعال است. این فاکتور از روی بازوی بلند کروموزم ۵ کد می‌شود. این فاکتور اثر خود را از طریق پذیرنده تیروزین کینازی خود به نام CSF-1R (CD_{115}) اعمال می‌کند که توسط پروتوانکوژن C-Fms کد می‌شود.

اینترلوکین ۳ (IL-3)

این فاکتور فعال شدن بازوفیل‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. IL3 بیان CD_{203} و CD_{69} را روی بازوفیل‌های فعال شده و غیرفعال افزایش می‌دهد. اینترلوکین ۳ و G-CSF از فاکتورهای رشد پان میلوئیدی هستند، بدین مفهوم که بر رده‌های مختلف سلولی اثرگذار می‌باشند. IL-3 همانند G-CSF و IL-5 ژن آن روی کروموزوم ۵ واقع است. گیرنده اینترلوکین ۳ دارای زنجیره آلفای اختصاصی و زنجیره بتای مشترک با G-CSF و IL-5 می‌باشد. IL-3 توسط سلول‌های T فعال شده با آنتی‌ژن، ماست سل‌های فعال و کراتینوسیت‌ها ترشح می‌شود. IL-3 در همراهی با IL-5 در رشد، بقا و تمایز ائوزینوفیل‌ها نقش مهمی دارد. اخیراً جهت کسب تعداد زیادی ماست سل از خون بند ناف از IL-3 استفاده می‌شود.

اینترلوکین ۵ (IL-5)

اینترلوکین ۵ نقش مهمی در تمایز نهایی و تکثیر پیش‌سازهای ائوزینوفیل و کارائی ائوزینوفیل‌های بالغ دارد. سلول‌های T ترشح اینترلوکین ۵ را بر عهده دارند. این اینترلوکین در فعال‌سازی سلول‌های سیتوتوکسیک T و تحریک ترشح ایمونوگلوبولین نیز نقش دارد.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

اینترلوکین ۶ (IL-6)

یک فاکتور فعال‌کننده وسیع است که تاثیر خود را از طریق هم افزایی (سینرژی) با دیگر فاکتورها اعمال می‌کند. IL-6 باعث تسهیل تمایز سلول B می‌گردد، ترشح ایمونوگلوبولین‌ها را افزایش می‌دهد و به عنوان فاکتور رشد برای پلاسماسل‌های بدخیم عمل می‌کند. IL-6 همراه با IL-3 باعث افزایش همانندسازی پیش‌سازهای میلوئید می‌گردد و با IL-2 و IL-4 اثر هم‌افزایی دارد و تولید پلاکت‌ها را تحریک می‌کند. این فاکتور ۲۶ کیلودالتونی محصول بازوی کوتاه کروموزوم ۷ است و توسط سلول‌های T، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها ترشح می‌شود.

اینترلوکین ۷ (IL-7)

اینترلوکین ۷ توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان و تیموس (سلول‌های پرستار در تیموس) ترشح و نقش اساسی در تکثیر و جلوگیری از آپوپتوز سلول‌های T و B دارد. گیرنده اینترلوکین ۷ (IL-VR) جزء اولین شاخه‌های سلول مادر لنفوئیدی است. همکاری دو اینترلوکین ۷ و ۲ نیز در تولید سلول‌های NK مهم است.

اینترلوکین ۹ (IL-9)

اینتولوکین ۹ فاکتور رشد سلول T و فاکتور فعال‌کننده ماست سل است که تأثیراتی در تحریک تکثیر اریتروئید و میلوئید نیز دارد. این فاکتور از روی کروموزوم ۵ کد می‌شود.

اینترلوکین ۱۱ (IL-11)

تشکیل سلول‌های B ترشح‌کننده ایمونوگلوبین اختصاصی آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد و با IL-3 جهت تحریک تولید مگاکاریوسیتی و تکثیر سلول‌های بنیادی چند قوه‌ای اثر هم‌افزایی دارد. IL-11 با اثر هم‌افزایی IL-4 تکثیر سلول بنیادی را افزایش می‌دهد. از آن برای بهبود پلاکت‌های خون به دنبال درمان‌های سیتوردکتیو استفاده می‌شود. این فاکتور روی بازوی بلند کروموزوم ۱۹ مستقر است.

- **فاکتور یک مشتق از سلول استرومال (SDF_1 یا $CXCL_{12}$)**

SDF_1 یا $CXCL_{12}$ یک کموکاین از زیرخانواده CXC است. SDF_1 یک فاکتور کموتاکتیک برای سلول T، منوسیت‌ها، سلول‌های Pre-B ، سلول‌های دندرتیک و سلول‌های پیشتاز خون‌ساز است و تکثیر سلول CD_{34}^{+} و پیش‌سازهای B-cell را حمایت می‌کند. پذیرنده SDF_1 ، مولکول $CXCR_4$ نام دارد که جزء خانواده G-Protein هاست. $CXCR_4$ به HIV_1 نیز متصل می‌شود. SDF_1 به طور عمده در مهاجرت سلول‌های بنیادی اولیه نقش دارد. SDF_1 از طریق فعال کردن NFKB باعث تحریک سنتز $CXCR_4$ می‌شود. پلاسماسل‌ها نیز $CXCR_4$ را بیان می‌کنند. موش‌هایی که فاقد هر دو SDF_1 و $CXCR_4$ هستند در لنفوپوئزیس سلول B، کلونالیزه شدن مغز استخوان و تشکیل دیواره کاردیاک نقص دارند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

• فاکتور سلول بنیادی (SCF)

در انسان SCF برای تمایز و فعال شدن ماست سل ضروری است. به SCF، فاکتور رشد ماست سل، فاکتور استیل (Steel Factor) ، لیگاند کیت (Kit-ligand) و فاکتور رشد سلول بنیادی (SCGF) نیز گفته می‌شود. این فاکتور میتوکینی از خانواده لستین تایپ C است و تکثیر سلول‌های بنیادی و پروژنیتورهای خون‌ساز را القا می‌سازد. استئوبلاست‌ها و کندروبلاست‌های در حال تکثیر SCF را تولید می‌کنند. پذیرنده SCF، C- (CD117) kit نام دارد. Kit یک پذیرنده تایپ III پروتئین تیروزین کیناز است. پذیرنده تایپ III شامل فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) ، M-CSfR (CD115) و پذیرنده FLT_3 نیز می‌باشد.

با اتصال فاکتور سلول بنیادی به گیرنده c-kit با ویژگی تیروزین کیناز از مرگ سلول مادر (آپوپتوز) جلوگیری شده و از طرف دیگر فاکتور سلول مادر در همراهی با اریتروپویتین و ترومبوپویتین موجب رشد و تکثیر گلبول‌های قرمز و پلاکت می‌شود. تولید و تکثیر پیش‌سازهای ماست سل وابستگی تام به حضور SCF و اینترلوکین ۳ دارد.

فاکتور سلول مادر نه تنها برای سلول‌های مادر خون‌ساز بلکه برای تکامل دوران رویانی مهم است. بیان SCF روی سلول‌های استرومال، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های سرتولی بیانگر اهمیت آن در دوران رویانی است. فاکتور سلول مادر به دو صورت چسبیده به غشا و آزاد سنتز می‌گردد. گمان می‌رود که نوع چسبیده به غشا با اتصال به گیرنده c-kit موجب لانه‌گزینی سلول مادر خون‌ساز در مغز استخوان می‌گردد. جهش در گیرنده c-kit در لوسمی‌های میلوبلاستیک با پیش آگهی بد و در ماستوسیتوز سیستمیک مشاهده شده است. جهش‌های ناکارآمد در c-kit با سندرم پای‌بالد (Piebald) و اختلال در رنگدانه‌ها و گونادها همراه است.

لیگاند FLT_3

FLT_3 گیرنده‌ای روی سلول مادر و اجدادی خون‌ساز بوده که شبیه به گیرنده C-fms (CD 115) است. گیرنده c-fms در واقع گیرنده فاکتور رشد منوسیتی (M-CSFR) است که دارای ویژگی تیروزین کیناز است. گیرنده FLT_3 روی سلول‌های اجدادی CS_{34}^+ و C-kit$^+$ و روی پیش‌سازهای سلول‌های B و T بیان می‌شود. گفتنی است که بیان FLT_3 روی سلول اجدادی در غالب موارد موجب محکوم شدن سلول مادر به سلول مادر لنفوئیدی برای ساختن لنفوسیت‌های T و B می‌گردد. حضور FLT_3 و گیرنده اینترلوکین ۷ برای تولید لنفوسیت‌ها ضروری است. گفتنی است که لیگاند FLT_3 غالبا در همراهی با اینترلوکین‌های دیگر اثرگذار می‌باشد. برای مثال در همراهی با اینترلوکین ۷ موجب تولید پیش‌سازهای لنفوسیت B و با اینترلوکین ۱۲ تولید پیش‌سازهای T می‌نماید. جهش FLT_3 شایع‌ترین جهش در لوسمی‌های حاد میلوبلاستیک (AMl) است.

اینترفرون‌ها

اینترفرون‌ها در سیستم خون‌سازی بازدارنده چرخه سلولی و تحریک برای آپوپتوز از طریق افزایش بیان Fas روی سلول‌های CD_{34}^+ هستند.

- **INF-γ**

اینترفرون گاما باعث کاهش بیان c-kit و گیرنده ترومبوپویتین (c-mpl) روی سلول‌های اجدادی خون‌ساز می‌گردد و از این رو ممکن است در بروز کم‌خونی آپلاستیک و یا آپلازی موقت مغز استخوان در عفونت‌های ویروسی به علت افزایش اینتروفرون α و β نقش داشته باشند.

- **فاکتور نکروز دهنده تومور α (TNFα)**

TNFα یک سایتوکاین قوی است که از سلول‌های گوناگونی مانند ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و لنفوسیت‌ها در پاسخ به عوامل التهابی، عفونی و صدمات بافتی ترشح می‌شود. این سایتوکاین دارای نقش دوگانه در سیستم خون‌سازی است. بدین مفهوم که با کاهش دادن گیرنده‌های فاکتور رشد و همکاری با INF-γ بازدارنده سلول‌های اجدادی خون‌ساز است. در پاره‌ای از موارد نقش تقویتی آن مشاهده شده است. سلول‌های مالتیپل میلوما سطح بالایی از TNF-α را می‌سازند و در میان فاکتورهای رشد، TNF-α فاکتور بقا برای سلول‌های مالیتپل میلوما (MM) می‌باشد.

- **TGF-β (Transforming growth factor β)**

TGF-β بازدارنده تکثیر سلول‌های مادر ابتدایی بافت خون‌ساز است و با فعال کردن P53 که یک سرکوب‌کننده تومور است آنها را در حالت خفته نگه می‌دارد. TGF-β موجب مسدود کردن عملکرد سایتوکاین‌های تحریکی برای سلول مادر ابتدایی می‌شود. مهار رشد توسط TGF-β با مهار C-myc ، cdkها و کاهش سطوح سیکلین D_1 همراه است. TGF-β یک تنظیم‌کننده کلیدی تشکیل و بازآرایی ماتریکس خارج سلولی (ECM) است. TGF-β عامل مهارکننده رشد و تکثیر بیش از حد سلولی است که توسط استئوبلاست‌ها ترشح می‌شود. پیام‌های TGF-β از طریق پذیرنده‌های ترئونین / سرین کیناز به مدیاتورهای درون سلولی مخصوصی به نام پروتئین‌های smad منتقل می‌گردد.

- **فاکتور رشد اندوتلیال رگ (VEGF)**

VEGF یکی از فاکتورهای بالقوه رگ‌زایی است و تکثیر سلول‌های اندوتلیال و رگ‌زایی را القا می‌سازد. VEGF توسط سلول‌های بدخیم و طبیعی در پاسخ به هیپوکسی، التهاب، NO ، فاکتورهای رشد، TSH و سایتوکاین‌ها تولید می‌شود. علت افزایش VEGF در هیپوکسی این است که مکان اتصال HIF-1 در پروموتر VEGF واقع است. VEGF دارای سه نوع گیرنده به نام‌های FLT-1 (VEGFR-1) ، FLk-1 (VEGFR-2) و FLT-4 (VEGFR-3) است. VEGF، فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (b-fGf) ، آنژیوپوئتین (Ang) و رافرین‌ها نقش اصلی را در شروع رگ‌زایی در انسان بازی می‌کنند.

www. Farhikhteganp.ir www.Olompezeshki.org
تلفن دفتر مرکزی: ۶۶۹۷۹۵۲۴-۰۲۱

- **فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF):**

میتوژن‌ها و کموکاین‌های مهمی برای منوسیت‌ها و سلول‌های عضلات صاف (SMCs) می‌باشند. نشان داده شده است که PDGF یک میتوژن بالقوه برای سلول‌های مزانشیمال در محیط کشت است. خانواده PDGF در نمو رویانی، نمو ارگان یا ترمیم زخم، مهاجرت اپی‌تلیال و تکثیر فیبروبلاست دخالت دارد.

- **لیگاند ناچ (Notch Ligand):**

ناچ یک گیرنده سلولی است که عرض غشاء را طی می‌کند. پیوند لیگاندهای ناچ از قبیل جگ (jagged) و دلتا (Delta) که اینها نیز پروتئین‌های غشایی هستند منجر به شکستن قسمت سیتوپلاسمی گیرنده ناچ گردیده که با ورود به هسته به عنوان عامل مؤثر روی نسخه‌برداری ژن‌های هدف عمل می‌کند. با وجودی‌که پروتئین‌های ناچ روی سلول‌های گوناگونی از قبیل سلول‌های اجدادی خون‌ساز و لنفوسیت‌های T و B و منوسیت قرار دارند ولی لیگاند ناچ روی سلول‌های استرومال مغز استخوان، کبد جنینی و تیموس قرار دارد. عملکرد ناچ برای تکثیر سلول مادر خون‌ساز و مسدود کردن بلوغ آن لازم است. سیستم علائم‌رسان ناچ نقش ویژه‌ای در تولید لنفوسیت‌های T دارد.

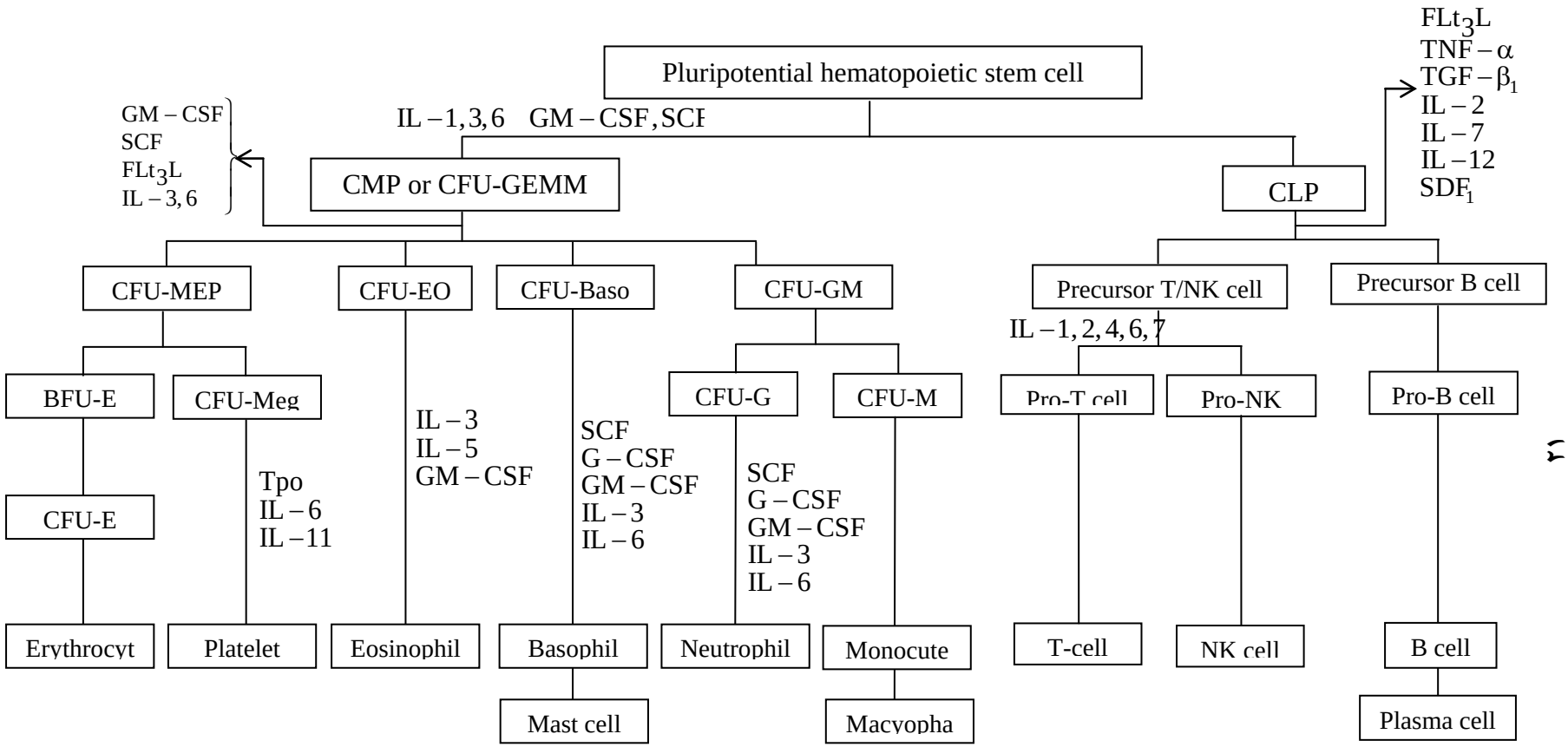
- **خانواده WNT**

خانواده wnt یک گروه از پروتئین‌ها است که در دوران رویانی، در تعیین سرنوشت سلول و شکل‌گیری ارگان نقش دارد. نقش این خانواده در خون‌سازی بسیار پیچیده است. گمان می‌رود که سیستم سیگنال‌دهی Wnt/Bcatenin نقش اساسی در خود نوسازی سلول مادر داشته و به هم خوردن نقش تنظیمی این سیستم موجب تولید سلول‌های مادر سرطانی می‌شود.

- **نحوه تکثیر و تمایز رده‌های مختلف خونی**

همانطور که گفته شد سلول مادر خون‌ساز پرتوان (PPHSC) می‌تواند به تمامی انواع سلول‌های خونی تبدیل شود، به اینصورت که این سلول طی چرخه بلوغ به دو سلول پروژنیتور CMP یا سلول مادر مشترک میلوئیدی (Common myeloid progenitor) و CLP یا سلول مادر مشترک لنفوئیدی (Common lymphoid progenitor) تبدیل می‌شود.

CMP که به CFU-GEMM هم معروف است قابلیت تولید سری G (گرانولوسیتی)، E (اریتروسیتی)، M (مگاکاریوسیتی) و M (منوسیتی) را داراست. CLP هم قابلیت تبدیل شدن به لنفوسیت‌های B و T و سلول‌های NK را دارا می‌باشد.


Pluripotential hematopoietic stem cell
IL – 1, 3, 6 GM – CSF, SCF
FLt3L
TNF – α
TGF – β1
IL – 2
IL – 7
IL – 12
SDF1
GM – CSF
SCF
FLt3L
IL – 3, 6
CMP or CFU-GEMM
CLP
CFU-MEP
CFU-EO
CFU-Baso
CFU-GM
Precursor T/NK cell
Precursor B cell
IL – 1, 2, 4, 6, 7
BFU-E
CFU-Meg
CFU-G
CFU-M
Pro-T cell
Pro-NK
Pro-B cell
IL – 3
IL – 5
GM – CSF
SCF
G – CSF
GM – CSF
IL – 3
IL – 6
SCF
G – CSF
GM – CSF
IL – 3
IL – 6
Tpo
IL – 6
IL – 11
CFU-E
Erythrocyt
Platelet
Eosinophil
Basophil
Neutrophil
Monocute
T-cell
NK cell
B cell
Mast cell
Macyopha
Plasma cell

(شکل ۱ ـ ۴)

✍**نکته**: CFU-MEP به مفهوم سلول مادر یا اجدادی (Progenitor) سلول‌های M (مگاکاریوسیتی) و E (اریتروئیدی) و CFU-GM به معنای سلول مادر یا اجدادی (Progenitor) سلول‌های G (گرانولوسیتی) و M (منوسیتی) است. این مطلب بیانگر این است که گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها و همچنین نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها دارای جد مشترک می‌باشند.

✍**نکته:** Epo (اریتروپویتین)، IL-3 و SCF برای تبدیل شدن CFU-MEP به رده اریتروئیدی (BFU-E) و TPO (ترومبوپویتین)، SCF ، IL-3 و GM-CSF برای تبدیل شدن CFU-MEP به رده مگاکاریوسیتی لازم و ضروری هستند.

- **چرخه بلوغ گلبول‌های قرمز**

به روند تکثیر و تمایز سلول‌های رده قرمز از مرحله بلاستیک تا تشکیل گلبول قرمز بالغ اریتروپوئزیس (Erythropoiesis) اطلاق می‌گردد. اولین سلول محکوم شده تک استعدادی برای تولید گلبول‌های قرمز BFU-E است.

- **خصوصیات سلول BFU-E**

ـ غلظت پایینی از گیرنده‌های Epo دارد.

ـ گلیکوفورین C (گروه خونی گربیچ) اولین بار در سلول BFU-E بروز می‌کند.

ـ BFU-E دارای مارکر CD_{34} است.

ـ سلول‌های BFU-E در محیط کشت تولید خوشه‌های متعدد گلبول قرمز در کنار هم می‌کنند.

ـ فاکتورهای مؤثر بر رشد و تمایز سلول BFU-E عبارتند از: SCF (فاکتور سلول مادر)، اینترلوکین‌های ۳ و ۶ و ۱۱، Tpo، EPO و GM-CSF

ـ سلول BFU-E طی رشد و تمایز به مرحله بعدی بلوغ یعنی CFU-E تبدیل می‌شود.

- **خصوصیات سلول CFU-E**

ـ CFU-E از BFU-E بالغ‌تر بوده و بسیار به اریتروپویتین حساس است به طوری‌که در نبود اریتروپویتین این سلول‌ها در طی چند ساعت دچار آپوپتوز می‌شوند.

ـ CFU-E غلظت بالایی از گیرنده‌های اریتروپویتین (Epo) را دارا است.

ـ CFU-E فاقد مارکر CD_{34} (CD_{34}^{-}) است.

ـ CFU-E گلیکوفورین A^{+} (گروه خونی MN)، Rh^{+}، ABH^{+} و Ii^{+} است.

ـ سلول CFU-E در چرخه بلوغ به پرونرموبلاست (روبری بلاست) تبدیل می‌گردد.

● خصوصیات پرونرموبلاست

ـ پرونرموبلاست اولین سلول قابل شناسایی با میکروسکوپ نوری به عنوان پیش‌ساز گلبول قرمز است.

ـ پرونرموبلاست بزرگترین (حدود ۲۰ میکرون) و بازوفیل‌ترین سلول رده اریتروئیدی است.

ـ در بین رده‌های اریتروسیتی هستک تنها در پرونرموبلاست دیده می‌شود (۱ تا ۳ هستک).

ـ هر پرونرموبلاست طی ۳ تا ۵ تقسیم میتوز در مدت ۵ روز توانایی تولید ۸ تا ۳۲ عدد (با میانگین ۱۶) گلبول قرمز را دارد.

ـ روی هر سلول پرونرموبلاست حدود ۸۰۰/۰۰۰ ـ ۳۰۰/۰۰۰ گیرنده ترانسفرین (CD_{71}) و ۱۰۰۰ گیرنده Epo وجود دارد که به تدریج کم شده و گیرنده ترانسفرین در سطح رتیکلوسیت‌ها به کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ می‌رسد.

ـ پرونرموبلاست دارای یک ناحیه کمرنگ کنار هسته (دستگاه گلژی، ریبوزوم و میتوکندری) است.

ـ سلول‌های پیش‌رس (Precursor) اریتروئیدی که از پرونرموبلاست شروع می‌شوند قابلیت نوسازی ندارند، یعنی مثل خود را به وجود نمی‌آورند بلکه در حین میتوز بالغ‌تر می‌شوند، برای مثال از میتوز پرونرموبلاست دو عدد بازوفیلیک نرموبلاست (پروروبری بلاست) تولید می‌شود که بالغ‌تر از پرونرموبلاست هستند.

● خصوصیات بازوفیلیک نرموبلاست

ـ اولین علائم سنتز مولکول‌های هموگلوبین در این مرحله شروع می‌شود ولی هنوز مولکول هموگلوبین در این سلول وجود ندارد.

ـ وظیفه اصلی بازوفیلیک نرموبلاست ساختن زنجیره‌های گلوبین است.

ـ بیشترین تعداد ریبوزوم در بازوفیلیک نرموبلاست وجود دارد.

ـ بازوفیلیک نرموبلاست دارای کروماتین چرخ درشکه‌ای است.

ـ بازوفیلیک نرموبلاست دارای پای کاذب است.

ـ بازوفیلیک نرموبلاست دارای بیشترین مقدار mRNA است (جهت سنتز گلوبین)

ـ از میتوز هر بازوفیلیک نرموبلاست دو عدد پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست (روبری سیت) تولید می‌شود.

● خصوصیات پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست

ـ اولین سلول پیش‌سازی که ظهور هموگلوبین را می‌توان با میکروسکوپ نوری مشاهده کرد مرحله پلی‌کروم است.

ـ پلی‌کروماتوفیلیک نرموبلاست دارای بیشترین مقدار میتوکندری است زیرا میتوکندری محل اصلی ساخته شدن مولکول هِم (Heme) است.

ـ پلی‌کروماتوفیلیک نرموبلاست توانایی انجام یک یا دو تقسیم میتوز را دارد.

ـ پلی‌کروماتوفیلیک نرموبلاست آخرین مرحله انجام میتوز است و از میتوز آن دو عدد اورتوکرومیک نرموبلاست (متاروبری‌سیت) یا پیکنوتیک نرموبلاست ایجاد می‌شود.

- **خصوصیات اورتوکرومیک نرموبلاست**

ـ این سلول کوچکترین سلول هسته‌دار رده اریتروئیدی است (حدود ۱۰ میکرون).

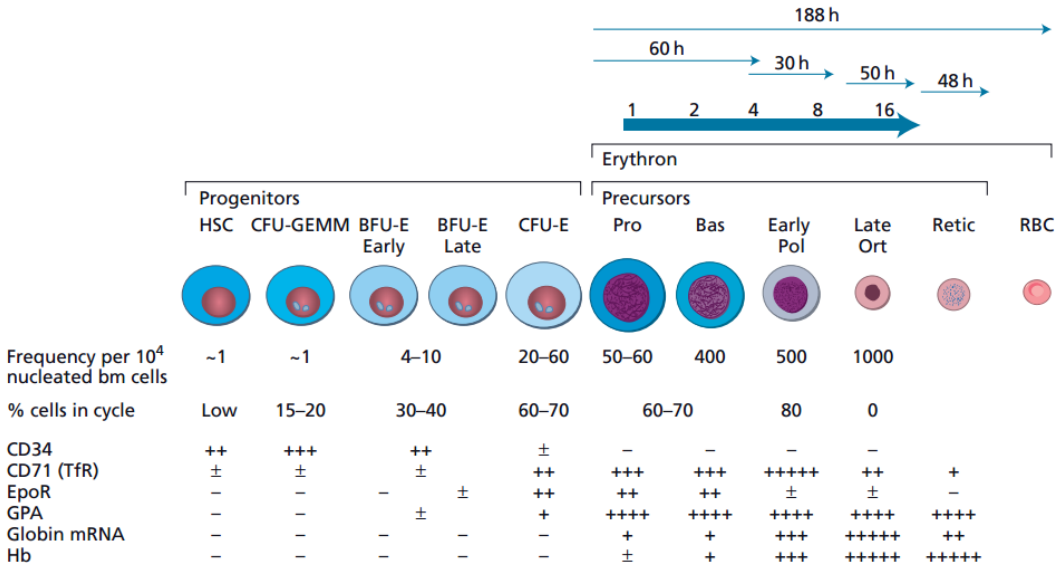
ـ اورتوکرومیک نرموبلاست قابلیت تقسیم میتوز نداشته و با پرتاب هسته به بیرون به رتیکلوسیت تبدیل می‌شود.

- **خصوصیات رتیکلوسیت**

ـ رتیکلوسیت‌ها دارای ریبوزوم و میتوکندری بوده و هنوز قادرند هموگلوبین بسازند (۲۰ درصد کل هموگلوبین در رتیکلوسیت‌ها ساخته می‌شود) و از متابولیسم اکسیداتیو (چرخه کربس) جهت تأمین انرژی استفاده می‌باشند.

ـ از آنجا که رتیکلوسیت‌ها عمل هموگلوبین سازی انجام می‌دهند دارای گیرنده ترانسفرین (CD_{71}) هستند.

ـ رتیکلوسیت‌ها بعد از دو روز که در مغز استخوان به سر بردند توسط دیاپدز از طریق منافذ کوچکی که در دیواره سینوزوئیدهای مغز استخوان وجود دارد به داخل خون می‌ریزند و حدود یک روز در خون محیطی باقیمانده و سپس با از دست دادن ریبوزوم‌ها و میتوکندری‌ها تبدیل به RBC بالغ می‌شوند.



(شکل ۱ ـ ۵)

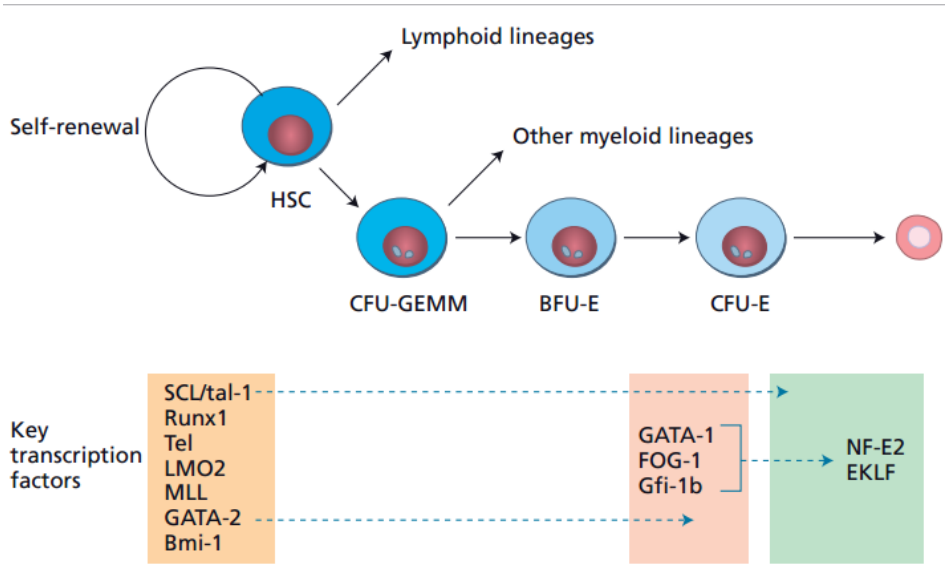
✍**نکته**: گیرنده ترانسفرین (CD_{71}) در قسمت انتهای آمینی خاصیت تحریک‌کنندگی مثبت برای تکثیر و تمایز داشته و در قسمت کربوکسیل به عنوان بازدارنده اریتروپویتین (Epo) عمل می‌کند. جهش غیرفعال‌کننده در این ناحیه با بروز پرخونی خانوادگی همراه است.

✍**نکته:** سایتوکاین‌های $TGF-\beta$، $TNF-\alpha$ و $INF-\gamma$ بازدارنده‌های سنتز گلبول‌های قرمز هستند و یکی از دلایل ایجاد آنمی در بیماری‌های مزمن عفونی و التهابی حضور سایتوکاین‌های فوق است.

● فاکتورهای نسخه‌برداری دخیل در کنترل سنتز گلبول قرمز

فاکتورهای نسخه‌برداری با متصل شدن به قسمت‌های تنظیم‌کننده یا پروموتر ژن‌ها، موجب بیان ژن‌های هدف برای تکثیر یا تمایز و مهار آپوپتوز می‌شوند.

از مهم‌ترین فاکتورهای نسخه‌برداری کنترل‌کننده سنتز گلبول‌های قرمز می‌توان به $GATA_2$، $GATA_1$، FOG_1 (Friend of $GATA_1$)، EKLF و NFE_2 اشاره کرد.



(شکل ۱ ـ ۶)

✍**نکته:** $GATA_1$ در بلوغ نهایی و تمایز گلبول‌های قرمز و مگاکاریوسیت‌ها نقش دارد و جهش‌های آن با تالاسمی و ترومبوسیتوپنی و همچنین شیوع افزایش لوسمی در سندرم داون همراه است.

✍**نکته:** $GATA_2$ موجب تکثیر و کاهش تمایز سلول‌های اولیه اریتروئیدی می‌گردد.

✍**نکته:** FOG_1 به عنوان کوفاکتور برای $GATA_1$ عمل کرده و موجب بلوغ رده اریتروئیدی می‌شود.

✍**نکته:** EKLF با اتصال به ناحیه پروموتر ژن بتای گلوبین موجب بیان ژن بتا می‌شود و فقدان آن موجب کم‌خونی شدید شبیه به تالاسمی ماژور بتا می‌شود. بیان این فاکتور محدود به سلول‌های اریتروئید، مگاکاریوسیت و ماست‌سل‌ها است.

● چرخه بلوغ مگاکاریوسیت و تولید پلاکت

چرخه بلوغ مگاکاریوسیت را می‌توان به صورت زیر نمایش داد:

$$\text{Stem cell} \rightarrow \text{GEMM} - \text{CFU} \rightarrow \text{MEP} - \text{CFU} \rightarrow \text{MK} - \text{Hpp} - \text{CfC} \rightarrow \text{BFU} - \text{Mk} \rightarrow \text{CFU} - \text{Meg} \rightarrow$$

$$\text{Megakaryoblast} \rightarrow \text{promegakaryoblast} \rightarrow \text{Megakaryocyte} \rightarrow \text{platelet}$$

ـ اولین سلول محکوم شده به رده مگاکاریوسیتی، MK-Hpp-CFC است که در آن Hpp به مفهوم سلولی با قابلیت و پتانسیل زیاد برای تکثیر است. سلول BFU-MK مرحله بالغ‌تر و از قدرت تکثیر کمتری برخوردار است.

ـ در سلول اجدادی مگاکاریوسیت در مرحله CFU-Meg پدیده‌ای منحصر به فرد به نام اندومیتوز آغاز می‌شود بدین مفهوم که تعداد کروموزوم‌های هسته مضاعف شده بدون اینکه تقسیم میتوز صورت گیرد. تعداد کروموزوم‌های هسته از ۲N تا ۱۲۸N می‌تواند نوسان کند. به مضرب N عدد پلوئیدی گویند و مگاکاریوبلاست سلولی پلی‌پلوئید است.

بیشترین مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان دارای عدد پلوئیدی ۸ و ۱۶ هستند. افزایش عدد پلوئیدی منجر به حجیم شدن سیتوپلاسم مگاکاریوسیت و تولید بیشتر پلاکت می‌شود.

ـ مگاکاریوبلاست‌ها اولین سلول قابل تشخیص به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری در رده پلاکتی است و اندازه‌اش نسبت به مگاکاریوسیت کوچکتر است.

ـ مگاکاریوبلاست بعد از رسیدن به عدد پلوئیدی مطلوب که احتمالاً توسط فاکتورهای ریز محیطی تعیین می‌گردد از میتوز درونی دست کشیده و هسته آن لوبوله می‌شود.

ـ تعداد لوب‌های هسته با افزایش عدد پلوئیدی زیاد می‌شود.

ـ مگاکاریوسیت درشت‌ترین سلول مغز استخوان است (۱۰۰-۳۰ میکرون)

ـ هر مگاکاریوسیت با توجه به عدد پلوئیدی بالغ بر ۲۰۰۰ پلاکت تولید می‌کند.

ـ حدود ۱۵-۷ درصد پلاکت‌ها از شکستن مگاکاریوسیت در ریه تولید می‌شود.

ـ مگاکاریوسیت علاوه بر مغز استخوان در ریه، طحال و به ندرت در خون محیطی ممکن است دیده شود.

ـ مهم‌ترین فاکتورهای نسخه‌برداری برای بلوغ مگاکاریوسیت $GATA_1$و FOG_1 است. جهش $GATA_1$ در مبتلایان به سندرم داون، با لوسمی حاد مگاکاریوسیتیک همراهی دارد.

ـ از مهم‌ترین فاکتورهای رشد و تکثیر در چرخه بلوغ مگاکاریوسیت‌ها می‌توان به هورمون Tpo و اینترلوکین‌های ۳ و ۶ و ۱۱ اشاره کرد.

ـ تولید روزانه پلاکت در یک شخص بالغ حدود ۲×۱۰^{۱۱} بوده که می‌تواند در شرایط اورژانس به ۴ تا ۸ برابر طبیعی افزایش یابد.

ـ پلاکت‌ها علاوه بر سیستم انعقادی در پدیده ترمیم زخم و رگ‌سازی نقش اساسی داشته و ترشح فاکتورهای محرک رشد فیبروبلاست (PDGF) برای سنتز کلاژن و فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال (VEGF) و $TGF-\beta_۱$ شاهد بر این مدعاست.

ـ همانطور که گفته شد، از مهم‌ترین فاکتورهای رشد و تکثیر مگاکاریوسیت‌ها هورمون Tpo است. میزان Tpo خون تحت اثر تعداد پلاکت‌های در گردش است و این فرآیند در کنترل و تنظیم جرمی پلاکت بدن نقش عمده دارد لذا چنانچه شخصی مبتلا به کاهش پلاکت باشد میزان آزاد هورمون Tpo در خون بالا می‌رود.

● چرخه بلوغ گرانولوسیتی و منوسیتی

همانطور که قبلاً ذکر شد تمام سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی چند قوه منشاء می‌گیرند که بعد از تبدیل شدن به سلول‌های پروژنیتور سلول‌های پرکرسر یا بلاست هر رده را می‌سازند.

برای تولید گرانوسیت‌ها و منوسیت‌ها، سلول بنیادی خون‌ساز تبدیل به سلول اجدادی مشترک میلوئیدی (CMP یا GEMM-CFU) با مارکرهای CD_{34}، CD_{13}، CD_{33}، CD_{15} و CD_{117} می‌شود.

✍**نکته**: مارکر CD_{33} در ارتباط بین سلول‌ها و علائم‌رسانی نقش دارد و روی سلول‌های اجدادی میلوئیدی و منوسیتی وجود دارد و تقریباً در مراحل آخر بلوغ میلوسیتی از سلول حذف می‌گردد.

سلول GEMM-CFU در ادامه چرخه بلوغ، سلول دو استعداده GM-CFU را تولید می‌کند.

✍**نکته**: سلول‌های گرانولوسیت و منوسیت دارای جد مشترک (GM-CFU) و سلول‌های اریتروئیدی و مگاکاریوسیتی نیز دارای جد مشترک (MEP-CFu) هستند، آنچه که سرنوشت سلول را رقم می‌زند بیان فاکتورهای نسخه‌برداری و شرایط ریزمحیطی مغز استخوان و غلظت سایتوکاین‌ها می‌باشد.

✍**نکته**: فاکتورهای نسخه‌برداری pu.1 و $C/EBP\alpha$ برای اختصاصی کردن سلول اجدادی مشترک میلوئیدی و منوسیتی بسیار ضروری است. این فاکتورها باعث بیان ژن‌های گیرنده G-CSF ، M-CSF ، GM-CSF می‌شوند. این گیرنده‌ها برای تولید گرانولوسیت‌ها و منوسیت‌ها لازم و اساسی هستند.

مسیر تکاملی رده گرانولوسیتی را می‌توان به صورت روبه رو نمایش داد:

$$GM-CFU \rightarrow G-CFU \rightarrow Myeloblast \rightarrow promyelocyte \rightarrow myelocyte \rightarrow Metamylocyte \rightarrow Band \rightarrow Neutrophil$$

ـ اولین سلول پیش‌ساز سری میلوئیدی که با میکروسکوپ نوری قابل شناسایی است میلوبلاست نام دارد.

ـ سلول‌های میلوبلاست و پرومیلوسیت و میلوسیت که قابلیت تقسیم میتوز دارند در مخزن میتوزی و سلول‌های متامیلوسیت، باندونوتروفیل در مخزن‌های ذخیره‌ای مغز استخوان جای دارند.

ـ تبدیل میلوبلاست به نوتروفیل نیاز به ۱۴ روز زمان دارد که ۶ روز آن در مخزن میتوزی و ۸ روز بقیه در مخزن ذخیره‌ای سپری می‌گردد.

ـ مرحله پرومیلوسیت اوج تشکیل گرانول‌های آزروفیل یا اولیه است و حاوی آنزیم‌های میلوپراکسیداز، کاتپسین G ، الاستاز، بتاگلوکورونیداز، پروتئیناز، کاتالاز، آلفا ـ 1- آنتی تریپسین و کلاژناز می‌باشد.

ـ گرانول‌های ثانویه یا اختصاصی از مرحله میلوسیت ایجاد شده و لاکتوفرین، کلاژناز، ترانس کوبالامین III، فعال‌کننده پلاسمینوژن از محتویات این گرانول‌ها است.

ـ در مرحله متامیلوسیت گرانول‌های نوع سوم با خاصیت فسفاتاز قلیایی و احتمالاً ژلاتیناز شکل می‌گیرند.

ـ میلوسیت قابلیت انجام ۳ تقسیم میتوز را دارد، بنابراین از هر سلول میلوبلاست، ۳۲ عدد سلول سگمانته تولید می‌شود.

ـ هستک تنها در میلوبلاست و پرومیلوسیت وجود دارد.

ـ بزرگترین سلول رده نوتروفیلی، پرومیلوسیت است.

ـ در حالت نرمال جوان‌ترین سلول رده نوتروفیلی که ممکن است در خون محیطی دیده شود متامیلوسیت است و باند به طور طبیعی ۶-۱ درصد لکوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهد.

ـ نوتروفیل بالغ دارای مارکرهای CD_{13}، CD_{15}، CD_{16} و CD_{116} است.

ـ نوتروفیل‌ها دارای گیرنده‌های $CXCR_1$ و $CXCR_2$ (گیرنده‌های کموکاینی) هستند.

ـ عوامل کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها عبارتند از: C_{5a}، $IL-8$، $INF-\gamma$، ژلاتیناز B و فرآورده‌های متابولیک اسید آراشیدونیک

ـ به طور طبیعی، حدود ۳۰-۱۰ درصد نوتروفیل‌های سگمانته دارای دو لوب هستند، ۵۰-۴۰ درصد دارای ۳ لوب، ۲۰-۱۰ درصد دارای ۴ لوب و کمتر از ۵ درصد دارای ۵ لوب می‌باشند.

ـ فاکتور نسخه‌برداری C/EBP_{ε} در سری گرانولوسیت‌ها فعال است و فقدان آن موجب شکل نگرفتن گرانول‌های ثانویه و به ویژه لاکتوفرین شده و موجب بروز سندرم SGD (Secondary granular deficiency) با عفونت‌های مکرر می‌شود.

ـ فاکتور نسخه‌برداری GFi-1 (Growth Factor independence) با خاموش کردن ژن‌های منوسیتی در سلول مشترک GM-CFU سرنوشت سلول را به سمت سلول گرانولوسیت رقم می‌زند.

ـ فاکتور نسخه‌برداری Egr 1,2 عکس GFi-1 عمل کرده و موجب خاموش شدن ژن‌های گرانولوسیتی می‌شود.

ـ فاکتور نسخه‌برداری اسید رتینوئیک آلفا در چرخه بلوغ گرانولوسیت‌ها موجب طی شدن چرخه بلوغ گشته و جابجایی یا جهش ناکارآمد در این ژن موجب ایست بلوغ در مرحله پرومیلوسیت می‌شود.

• چرخه بلوغ منوسیتی

همچنان‌که قبلاً ذکر شد، سلول‌های گرانولوسیت و منوسیت از یک استم سل مشترک به نام CFU-GM منشاء می‌گیرند. مسیر تکاملی رده منوسیت به این ترتیب است:

$$\text{Monoblast} \rightarrow \text{Promonocyte} \rightarrow \text{Monocyte} \rightarrow \text{Macrophage}$$

ـ دوره تکاملی مونوسیت‌ها خیلی کوتاه بوده و به طور متوسط ۳ روز می‌باشد. به همین دلیل است که در آپلازی مغز استخوان و لکوپنی شدید، بعد از درمان، اولین لکوسیتی که در خون محیطی ظاهر می‌شود منوسیت است.

پرومنوسیت زودرس‌ترین سلول قابل تشخیص به وسیله میکروسکوپ نوری در رده منوسیتی است. سیتوپلاسم این سلول ظاهری شبیه به شیشه مات دارد.

ـ منوسیت بزرگترین سلول خونی است.

ـ منوسیت هم در خون و هم در مغز استخوان یافت می‌شود.

ـ منوسیت دارای خاصیت چسبندگی به شیشه و پلاستیک است.

✍**نکته مهم**: اگر منوسیت هسته سلول‌های دیگر و عمدتاً هسته نوتروفیل‌ها را ببلعد ایجاد Tart cell می‌نماید. تارت سل پدیده‌ای طبیعی است و با LE cell که پدیده‌ای غیرطبیعی است تفاوت دارد. به این ترتیب که:

۱) سلول فاگوسیت‌کننده در تارت سل منوسیت و در LE cell نوتروفیل است.

۲) هسته بلعیده شده در Tart cell کوچک بوده و هسته خود سلول بزرگ و مرکزی است. اما هسته بلعیده شده در LE cell بزرگ و هسته خود سلول کوچک و حاشیه‌ای است.

ـ ظریف‌ترین کروماتین در میان لکوسیت‌ها مربوط به منوسیت است.

ـ ماکروفاژهای (هیستوسیت) هر بافتی نام خاص خود را دارند: به ماکروزفاژها در کبد Kupffer cell ـ در ریه Alveolar Macrophage ـ در پوست Langerhans cell ـ در سیستم عصبی مرکزی Microglial cell ـ در طحال Littoral cell ـ در استخوان Osteoclast گفته می‌شود.

ـ منوسیت‌ها در اسپلنومگالی و عفونت حاد کاهش می‌یابند.

ـ پرومنوسیت‌ها، منوسیت‌ها و ماکروفاژها دارای آنزیم‌های اسید فسفاتاز، آریل سولفاتازو استراز غیراختصاصی هستند که این آنزیم‌ها با بلوغ سلول افزایش می‌یابند. همچنین این سلول‌ها حاوی میلوپراکسیداز (با بلوغ سلول کاهش می‌یابد) و اسید هیدرولاز می‌باشند.

ـ فاکتورهای نسخه‌بردار Pu.1، $C/EBP\alpha$ و $C/EBP\beta$ برای اختصاصی کردن رده منوسیتی ضروری هستند.

- **چرخه بلوغ ائوزینوفیلی، بازوفیلی و ماست‌سل**

ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها دارای سلول مادر دو استعداده می‌باشند و گمان می‌رود که میلوبلاست مربوط به این سلول‌ها به طور جداگانه از سلول مادر CFU-GEMM تولید می‌گردد. چرخه بلوغ ائوزینوفیل و بازوفیل تقریباً شبیه به نوتروفیل می‌باشد. به نظر می‌رسد که بازوفیل‌ها با ترشح اینترلوکین‌های ۴ و ۱۳ در تحریک سلول‌های Th2 و تحریک سلول‌های B برای سنتز IgE نقش دارند. ماست‌سل شبیه به بازوفیل بوده ولی در بافت‌ها سکونت دارد. دو گونه ماست‌سل در ارتباط با حضور یا فقدان آنزیم کیماز (Chymase) و تریپتاز (Tryptase) در گرانول‌ها شناخته شده است. گرانول‌های بازوفیل محلول در آب بوده و از این رو در پروسه رنگ‌آمیزی ممکن است به شکل غیرطبیعی درآیند.

- **ائوزینوفیل**

ـ زودرس‌ترین سلول قابل تشخیص به وسیله میکروسکوپ نوری در رده ائوزینوفیلی، میلوسیت است.

ـ ائوزینوفیل‌ها فاقد گرانول‌های اولیه یا غیراختصاصی هستند.

ـ ائوزینوفیل‌ها دارای دو نوع گرانول اختصاصی بزرگ و کوچک هستند. گرانول‌های بزرگتر از دو قسمت مرکزی (Crystalin core or internun) و محیطی (Matrix) تشکیل شده است. بخش مرکزی حاوی پروتئین بازی

اصلی (MBP) است که مسئول رنگ‌پذیری گرانول‌ها با ائوزین می‌باشد. این پروتئین باعث آزاد شدن هیستامین از بازوفیل‌ها و خنثی شدن هپارین می‌شود. در بیماری‌هایی که با افزایش ائوزینوفیل‌ها همراه است مانند بیماری‌های انگلی، آسم، اگزما و .... کریستال‌های موجود در گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها دور هم جمع شده و اشکال لوزی (شش وجهی دو هرمی) شکلی به نام کریستال شارکوت لیدن (Galectin 10) را ایجاد می‌نمایند.

✍**نکته:** بلورهای شارکوت لیدن به وسیله رنگ‌آمیزی هانسل در ادرار مشخص می‌شوند. جنس این بلورها از لیزوفسفولیپاز است.

بخش محیطی این گرانول‌ها حاوی آنزیم‌های اسید هیدرولاز، پراکسیداز (با پرواکسیداز نوتروفیلی و منوسیتی متفاوت است)، فسفولیپاز، کاتپسین و اسید فسفاتاز است. این گرانول‌ها (گرانول‌های بزرگ) همچنین حاوی نوروتوکسین‌های قوی از جمله ECP (پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل)، END (نوروتوکسین مشتق از ائوزینوفیل) و EPX (پروتئین x ائوزینوفیل) می‌باشند.

✍**نکته:** ECP باعث کوتاه شدن زمان انعقاد، تغییر فیبرینولیز و مهار لنفوسیت‌ها می‌شود.

گرانول‌های کوچکتر ائوزینوفیل حاوی آریل سولفاتاز، پراکسیداز و اسید فسفاتاز است.

ـ ائوزینوفیل‌ها IL 1, 3, 6 , 8 ، $TNF-\alpha$ و $GM-CSF$ را ترشح می‌کنند.

✍**نکته**: $TNF-\alpha$ عامل بروز فیبروز در بیماری هوچکین است.

ـ گرانول‌های ائوزینوفیل در AMl-M_4Eo فاقد قسمت مرکزی یا هسته کریستالین می‌باشند.

ـ در AMl، در سیتوپلاسم ائوزینوفیل‌ها، گرانول‌های کاتالاز مثبتی موسوم به اجسام phi (Phibody) ممکن است ظاهر شود.

ـ ائوزینوفیل‌ها Eotaxin (CCR_3) که یک گیرنده کموکاینی است را بیان می‌کنند که موجب تجمع این سلول‌ها در محل آلرژی می‌شود.

ـ ECFA (فاکتور کموتاکتیک ائوزینوفیل آنافیلاکسی) یک فاکتور کموتاکتیک برای ائوزینوفیل است.

ـ افزایش هورمون‌های کورتیکواستروئید غدد فوق کلیوی باعث ترک ائوزینوفیل‌ها از خون می‌شود.

ـ به منظور شمارش اختصاصی ائوزینوفیل از رنگ‌های ائوزین و فیلوکسین (Phyloxin B) استفاده می‌شود.

ـ ائوزینوفیل‌ها می‌توانند به وسیله پای کاذب و فعالیت دیاپدز از جدار مویرگ‌ها عبور کنند. به ائوزینوفیل‌های دارای پای کاذب اصطلاحاً سلول مدوزا (Medusa cell) می‌گویند. وجود کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند Ca^{2+} و Mg^{2+} جهت تشکیل پاهای کاذب در ائوزینوفیل‌ها ضروری است. لذا در گسترش‌های تهیه شده از خون‌هایی که با مواد ضد انعقاد مانند EDTA و سیترات گرفته شده‌اند، مدوزاسل مشاهده نمی‌شود مگر اینکه از هپارین استفاده شود.

ـ ائوزینوفیل‌ها در ایجاد ازیاد حساسیت نوع I دخالت دارند.

ـ نیمه عمر ائوزینوفیل‌ها در خون ۱۸ ساعت و در بافت ۶ روز می‌باشد.

ـ وجود ائوزینوفیل به میزان بیش از ۱ درصد در ادرار بیانگر التهاب آلرژیک کلیه می‌باشد.

ـ ائوزینوفیل‌ها CD_{16} و CD_{32} را بیان می‌کنند.

ـ فاکتورهای نسخه‌بردار $C/EBP\alpha$، $C/EBP\beta$ و $C/EBP\varepsilon$ باعث تغییر سرنوشت سلول مادر به سمت رده ائوزینوفیلی می‌شوند.

- **بازوفیل و ماست‌سل**

ـ اولین سلول قابل شناسایی این رده میلوسیت می‌باشد.

ـ فاکتورهای رشد بازوفیل شامل GM-CSF ، IL-3 و IL-5 می‌باشد. IL-3 اصلی‌ترین فاکتور رشد برای بازوفیل‌ها است.

ـ افزایش کورتیکواستروئیدهای فوق کلیوی باعث ترک بازوفیل‌ها از خون محیطی می‌باشد.

ـ گرانول‌های اختصاصی بازوفیل حاوی هیستامین، ECF-A، هپارین و پراکسیداز است.

✍**نکته:** هیستامین و ECF-A در بازوفیل سنتز و ذخیره می‌شود اما واسطه‌های لیپیدی و سیتوکین‌ها ذخیره نمی‌شوند.

ـ بازوفیل‌ها فاقد آلکالن فسفاتاز (ALP)، اسید فسفاتاز (ACP)، آنزیم‌های پروتئولیتیک و سروتونین هستند.

ـ بازوفیل‌ها حاوی ماده واکنش‌دهنده آرام آنافیلاکسی (SRS-A) ، فاکتور فعال‌کننده پلاکتی (PAF) و گلیکوژن هستند.

ـ بازوفیل بالغ دارای مارکر سطحی CD_{32} می‌باشد.

ـ رنگ‌آمیزی اختصاصی بازوفیل تلوئیدن بلو می‌باشد.

ـ ماست‌سل‌ها به طور طبیعی در خون وجود ندارند و در مغز استخوان، تیموس و طحال توزیع یافته‌اند.

ـ لیگاندکیت (SCF) یکی از فاکتورهای رشد مهم برای ماست‌سل‌ها است.

ـ ماست سل‌ها برخلاف بازوفیل‌ها حاوی آنزیم‌های پروتئولیتیک و سروتونین هستند.

- **چرخه بلوغ لنفوئیدی**

سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیت‌ها از پروژنیتور مشترک لنفوئیدی (CLP) موجود در مغز استخوان منشاء می‌گیرند. CLP در ادامه تکثیر و تمایز خود به دو سلول به نام Precursor B cell و Precursor NK/ T cell که به ترتیب به سلول‌های B و NK و T تبدیل می‌شوند، مشتق می‌شود.

✍**نکته**: مارکرهای سطحی CD_{34}، CD_{10}، FLt_3 و IL-7R (گیرنده اینترلوکین ۷) از نشانه‌های مهم CLP است که مسیرهای تولید لنفوسیت‌های B، T و NK را در پیش دارد.

● ردهٔ سلول‌های T

پیش‌سازهای این سلول‌ها به صورت pre T cell از مغز استخوان خارج شده و وارد تیموس می‌شوند. این سلول‌ها در عدم حضور آنتی‌ژن و بدون تحریک آنتی‌ژنیک تکثیر و تمایز یافته و نهایتاً به صورت T-cell وارد خون محیطی می‌شوند و علاوه بر جریان یافتن در خون، در عقده‌های لنفاوی، طحال و سایر اعضای لنفاوی جایگزین می‌گردند. مسیر تکاملی سلول T را می‌توان به صورت روبه‌رو نمایش داد:

pro T-cell $\rightarrow$ pre T-cell $\rightarrow$ تیموسیت‌های دوگانه مثبت $(CD_4^+CD_8^+) \rightarrow$ تیموسیت‌های یگانه مثبت

ـ تولید لنفوسیت‌های T نیاز مطلق به ارتباط بین گیرنده ناچ (Notch) و لیگاند آن (جگ [jagged] ، دلتا [Delta]) دارد.

ـ فاکتور نسخه‌برداری ایکاروس (Ikaros) و گاتا ۳ (GATA3) برای تولید لنفوسیت‌های T ضروری است.

سلول‌های T به دو دسته یکی با مارکر CD_4 (هلپر) و دیگری با مارکر CD_8 (سلول T سایتوتوکسیک) طبقه‌بندی می‌شود. سلول T هلپر یا کمکی به زیرگروه‌های Th_{17}، Th_2، Th_1 و Treg(CD_4^+, CD_{25}^+) تقسیم می‌شود. بخش بزرگی از لنفوسیت‌های خون حدود ۱۰۰۰-۸۰۰ در میلیمتر مکعب مربوط به انواع سلول‌های Th است. سلول‌های T سایتوتوکسیک (CD_8^+) با ترشح گرانزیم‌ها و پرفورین‌ها سلول بیگانه را هدف قرار داده یا مسیر آپوپتوز را فعال می‌کنند.

● رده سلول‌های B

در پرندگان پیش‌سازهای این سلول‌ها به صورت pre B-Cell از مغز استخوان خارج شده و وارد ارگانی به نام کیسه بورسا (Bursa of Fabricius) می‌شوند که بخشی از لوله گوارش می‌باشد. این سلول‌ها در بورسا در عدم حضور آنتی‌ژن تکثیر و تمایز یافته و به لنفوسیت‌های B دارای توانایی تولید آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند. در انسان عضوی به نام بورسا وجود ندارند و احتمالاً نقش آن را اعضایی مانند کبد، پلاک‌های پیر و خود مغز استخوان ایفا می‌نمایند. از این رو این ارگان‌ها را ارگان معادل بورسا می‌نامند. لنفوسیت‌های B نیز پس از تولید وارد خون محیطی شده و در عقده‌های لنفاوی، طحال و .... جایگزین می‌شوند. لنفوسیت‌های B پس از برخورد با آنتی‌ژن در این ارگان‌ها به پلاسماسل (Plasma cell) تبدیل شده و به مغز استخوان برگشته و آنتی‌بادی تولید می‌کنند.

مسیر تکاملی رده B را می‌توان به صورت روبه‌رو نمایش داد:

pro B-cell $\rightarrow$ pre B-cell $\rightarrow$ immature B-cell $\rightarrow$ Naive mmature B-cell $\rightarrow$ B-cell

ـ فعال شدن گیرنده اینترلوکین ۷ برای تولید لنفوسیت‌های B و بیان ژن‌های زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین اساسی است.

ـ به فاکتورهای نسخه‌برداری E_2A، EBF و Pax_5 برای تشکیل سلول‌های B نیاز اساسی است و فقدان فاکتورهای فوق موجب کاهش شدید (لنفوپنی) لنفوسیت‌های B می‌شود.

ـ فاکتور نسخه‌برداری ایکاروس نیز برای تولید لنفوسیت‌های B ضروری است.

● سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

این سلول‌ها در مغز استخوان یا تیموس تولید شده و از نظر مرفولوژی شبیه لنفوسیت‌های بزرگ دانه‌دار (LGL) می‌باشند. گرانول‌های آنها شبیه گرانول‌های آزروفیل بوده ولی فاقد پروکسیداز می‌باشد.

ـ سلول‌های NK اغلب دارای نشانه‌های CD_8^-، CD_3^-، CD_{16}^+ و CD_{56}^+ می‌باشند.

ـ فاکتورهای نسخه‌برداری $GATA_3$، pu.1 و ایکاروس برای شکل گیری لنفوسیت NK ضرورت دارند.

✍**نکته**: ترتیب سلول‌های لنفاوی در خون محیطی و مغز استخوان به صورت زیر است:

خون محیطی: T_h (۵۰-۶۰٪) > T_c (۲۰-۲۵٪) > B cell (۱۰-۱۲٪) > NK cell(۱۰٪)

مغز استخوان: $B\ cell > T_c > T_h$

✍**نکته**: Th بیشترین سلول در گره‌های لنفاوی و طحال است.

✍**نکته:** ویژگی سلول‌های نابالغ رده‌های مختلف گلبولی به صورت زیر است:

۱ـ معمولاً هر چه سلول نابالغ‌تر باشد بزرگ‌تر است. (به جز رده مگاکاریوسیت که سلول نابالغ یعنی مگاکاریوبلاست نسبت به سلول بالغ یعنی مگاکاریوسیت کوچکتر است)

۲ـ در سلول‌های نابالغ هسته بزرگ و نسبت هسته به سیتوپلاسم $(\frac{N}{C})$ بالا است و در واقع قسمت اعظم حجم سلول توسط هسته اشغال شده است.

۳ـ کروماتین هسته سلول‌های نابالغ نازک و ظریف است که اصطلاحاً آنرا یوکروماتین می‌نامند. هسته سلول‌های بالغ کروماتین ضخیم و متراکم دارد که اصطلاحاً هتروکروماتین نامیده می‌شود. از لحاظ بیولوژیک یوکروماتین فعال و هتروکروماتین غیرفعال است.

۴ـ در داخل هسته سلول‌های نابالغ، هستک (نوکلئول) به خوبی دیده می‌شود و هر چه سلول بالغ‌تر می‌شود هستک‌ها ناپدید می‌شوند.

۵ـ غشاء هسته سلول‌های نابالغ ظریف است و دارای تعداد زیادی شکاف برای ورود mRNA کافی به سیتوپلاسم می‌باشد.

۶ـ سیتوپلاسم سلول‌های نابالغ فاقد دستگاه گلژی و فاقد واکوئل ترشحی اختصاصی است، زیرا این سلول‌ها تمایز یافته نبوده و کار اختصاصی انجام نمی‌دهند.

۷ـ سیتوپلاسم سلول‌های نابالغ به دلیل ریبوزوم زیاد (برای سنتز پروتئین) بازوفیلی است.

۸ـ احتمال دیدن تقسیم میتوز در سلول‌های نارس زیاد است. اصولاً در لام خون محیطی نبایستی تقسیم میتوز دیده شود.

●پیوند سلول بنیادی خون‌ساز (SCT)

پیوند سلول‌های بنیادی (Stem cell transplantation= SCT) شامل روندی است که با نابود کردن و

حذف سیستم‌های خون‌ساز و ایمنی بیمار توسط شیمی درمانی و اشعه درمانی و جایگزین کردن سلول‌های بنیادی مشخص دیگری و یا سلول‌های بنیادی از قبل تهیه شدهٔ خود بیمار شکل می‌گیرد. بیماری‌هایی که در آنها به منظور درمان از پیوند سلول بنیادی استفاده می شود در جدول ۱ـ۱ آمده است.

پیوند آلوژنیک (یا سینژنیک)	پیوند اتولوگ
• لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) یا لوسمی میلوئیدی حاد (AML) • لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) • میلودیسپلازی، مولتیپل میلوها، لنفوم، لوسمی لنفویسیتیک مزمن (CLL) • آنمی آپلاستیک شدید از جمله آنمی فانکونی • اختلالات ارثی: تالاسمی ماژور، آنمی سیکل‌سل، نقایص ایمنی و استئوپتروزیس • بیماری‌های اکتسابی شدید مغز استخوان مثل PNH، آپلازی گلبول قرمز، میلوفیبروزیس	• لنفوم‌های هوچکینی و غیرهوچکینی • مولتیپل میلوما • لوسمی‌های مزمن و حاد • بیماری‌های شدید اتوایمیون • آمیلوئیدوز • برای ژن درمانی بیماری‌های ژنتیکی مثل نقص آدنوزین دآمیناز

✍**نکته**: بیماران جوان ($<$۵۰ سال) بهترین کاندید پیوند سلول بنیادی هستند.

پیوند سلول‌های بنیادی به دو شکل صورت می‌پذیرد یا به صورت پیوند مغز استخوان یا (BMT) است که در آن سلول‌های بنیادی از مغز استخوان جمع‌آوری می‌شوند و یا به صورت پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی است که سلول‌های بنیادی را از خون محیطی جدا می‌سازند (PBSC).

• جمع‌آوری سلول‌های بنیادی از مغز استخوان

برای جمع‌آوی سلول‌های بنیادی از مغز استخوان به شخص دهنده بیهوشی عمومی داده شده و ۱۲۰۰-۵۰۰ml مغز استخوان از ناحیه لگن وی گرفته می‌شود. مغز استخوان هپارینه شده و شمارش سلول‌های تک هسته‌ای انجام می‌شود تا حاصل کار که حدود $۲-۴\times۱۰^{۸}$ سلول هسته‌دار به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن دریافت‌کننده است، تأیید گردد.

• جمع‌آوری سلول‌های بنیادی از خون محیطی

خون محیطی تنها در بردارندهٔ تعداد بسیار اندکی از سلول‌های CD^{+}_{34} (سلول بنیادی خون‌ساز) است. از این رو برای جمع‌آوری سلول مادر خون‌ساز از خون محیطی بایستی با داروهای تحریک‌کننده، سلول مادر را از مغز استخوان به جریان خون محیطی بسیج کرد. شیمی درمانی و تزریق سایتوکاین‌های G-CSF و GM-CSF موجب بسیج سلول‌های اجدادی خون‌ساز به خون محیطی می‌شود. جدول زیر اثرات این مواد تحریک‌کننده را در افزایش سلول‌های اجدادی خون محیطی نشان می‌دهد.

رژیم درمانی	زمان به اوج رسیدن سلول‌های بنیادی در خون	افزایش سلول‌های بنیادی خون‌ساز نسبت به حالت عادی
شیمی درمانی	۱۴ روز پس از شیمی درمانی	۵-۱۵ برابر
سیتوکین‌های G-CSF و GM-CSF	۵ روز پس از تزریق	۶۰ برابر
ترکیب شیمی درمانی و سیتوکین	۵ روز پس از تزریق	۱۰۰۰ برابر

✍**نکته ۱**: بسیج سلول مادر مغز استخوان به وسیله شیمی درمانی تنها برای پیوند اتولوگ در بیماران مبتلا به بدخیمی صورت می‌گیرد.

✍**نکته ۲**: منبع تهیه سلول‌های بنیادی و اجدادی خون ساز، علاوه بر مغز استخوان و خون محیطی، خون بند ناف و کبد جنینی نیز می‌باشد.

✍**نکته ۳**: در مقایسه با سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان، پیوند سلول‌های خون محیطی باعث بازیابی سریع‌تر نوتروفیل‌ها، اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها به دنبال سرکوب مغز استخوان می‌شود.

پیوند سلول بنیادی خون‌ساز (SCT) می‌تواند به صورت سینژنیک، آلوژنیک و یا اتولوگ انجام شود.

◆ **SCT سینژنیک:** در پیوند سینژنیک یک بیمار از برادر یا خواهر دوقلوی خود مغز استخوان دریافت می‌کند. در این پیوند بیمار و دهنده به بهترین نحو از نظر HLA سازگار بوده و نتایج بلندمدت عالی است ولی عدم وجود پاسخ ایمنی علیه بیماری اولیه (اثر پیوند علیه لوسمی یا GVL) میزان عود را بالا می‌برد.

✍**نکته:** میزان عود در بیمارانی که پیوندهای سینژنیک یا مغز استخوان عاری از T-cell (برای کاهش GVHD) دریافت کرده‌اند، افزایش می‌یابد.

◆ **SCT آلوژنیک:** در پیوند آلوژنیک، مغز استخوان غیرطبیعی، ریشه‌کن شده و با مغز استخوان طبیعی یا سلول بنیادی از یک دهنده سازگار از نظر HLA، جایگزین می‌شود. شیمی درمانی با دوز بالا با یا بدون اشعه درمانی کل بدن جهت نابود کردن مغز استخوان بیمار انجام شده و به دنبال آن سلول‌های بنیادی جدید تزریق می‌شوند تا در محل قرار گرفته و خون‌سازی طبیعی ر ا از سر بگیرند.

✍**نکته ۱:** با توجه به اینکه آنتی‌ژن‌های سیستم ABO روی سلول مادر خون‌ساز و برخی از فرآورده‌های اجدادی به وجود نیامده، از این رو ناسازگاری ABO در پیوند آلوژنیک مغز استخوان موجب رد حاد پیوند نمی‌گردد.

✍**نکته ۲:** به دلیل ناسازگاری‌های مینور HLA در پیوندهای با HLA سازگار از دهنده غیر منسوب، احتمال بروز GVHD در آنها نسبت به پیوندهای با HLA سازگار از دهنده منسوب، بیشتر است.

✍**نکته ۳:** بیمارانی که سلول‌های بنیادی غیرسازگار از نظر HLA دریافت می‌کنند در معرض خطر GVHD حاد، رد مغز استخوان و آپلازی کشنده مغز استخوان هستند.

✍**نکته ۴:** SCT آلوژنیک خون محیطی در مقایسه با SCT آلوژنیک مغز استخوان با بروز بیشتر GVHD مزمن همراه است.

✍**نکته ۵:** بیمارانی که SCT آلوژنیک خون محیطی دریافت می‌کنند، زمان بازیافت نوتروفیل، نیاز به ترانسفوزیون و زمان بستری کوتاه‌تر و احتمال GVHD حاد کمتر و میزان بقاء طولانی مدت شبیه به موارد پیوند شده از مغز استخوان دارند.

✍**نکته ۶:** بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) یک پدیده اتوایمون است که طی آن لنفوسیت‌های دست نخورده (به خصوص لنفوسیت‌های T) در مغز استخوان پیوند شده به بافت‌های میزبان حمله می‌کنند.

◆ **SCT اتولوگ:** در پیوند اتولوگ، سلول‌های بنیادی مغز استخوان یا خون محیطی به دنبال شیمی درمانی با دوز بالا و یا تجویز G-CSF در طی فاز بهبود جمع‌آوری می‌شوند. این سلول‌ها منجمد شده، مجدداً گرم شده و تزریق می‌شوند. این روش به دلیل تزریق مجدد سلول‌های بنیادی که ممکن است هنوز آلوده به تومور باشند، احتمال عود بالاتری دارد.

✍**نکته**: بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) در SCT اتولوگ نقشی ندارد.

یک فاکتور مهم در موفقیت پیوند مغز استخوان دوزاژ سلول‌های بنیادی خون‌ساز است که بایستی به بیمار تزریق شود. برای دست‌یابی به محاسبه دوزاژ مناسب سه روش وجود دارد:

◆ **روش اول:** سلول‌های بنیادی خون‌ساز جز سلول‌های تک هسته‌ای (MNC) خون محیطی یا مغز استخوان هستند و مطالعات نشان داده است که جمع‌آوری سلول‌های تک هسته‌ای از خون محیطی اهداکننده به میزان ۶×۱۰^{۸} – $۶/۵\times۱۰^{۸}$ به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار موجب پیوند موفقیت‌آمیز می‌شود.

◆ **روش دوم:** از راه‌های دقیق‌تر محاسبه دوزاژ سلول‌های بنیادی خون‌ساز شمارش سلول‌های تولیدکننده کلونی گرانولوسیتی ـ مونوسیتی (CFU-GM) روی آگار نرم است. یک روش جمع آوری سلول‌های بنیادی خون‌ساز که در برگیرنده $۰/۵-۲\times۱۰^{۵}$ سلول از سلول‌های تشکیل‌دهنده کلنی باشد موجب تسریع در جایگزینی پیوند می‌شود.

◆ **روش سوم:** تعیین دوزاژ سلول‌های بنیادی خون‌ساز با شمارش فراکسیون سلول‌های CD_{34}^{+} با فلوسیتومتری صورت گرفته و دارای ارزش بیشتری نسبت به شمارش سلول‌های تک هسته‌ای و ارتباط بهتری با شیوه شمارش کلنی گرانولوسیتی ـ منوسیتی دارد. حداقل دوزاژ سلول‌های CD_{34}^{+} که برای پیوند لازم است حدود $۲/۵\times۱۰^{۶}$ است. این مقدار از سلول‌های CD_{34}^{+} موجب پیوند سریع گلبول‌های سفید می‌گردد.

عوارض SCT

عوارض SCT را می‌توان در دو گروه عوارض زودرس و عوارض دیررس جای داد.

◆ **عوارض زودرس SCT**: عوارض زودرس شامل عفونت‌ها (مخصوصاً عفونت‌های باکتریال، قارچی و CMV)، هموراژی، GVHD حاد، رد پیوند، سیستیت هموراژیک (التهاب خونریزی دهنده مثانه)، ذات‌الریه اینترستیشیال و بیماری‌های قلبی است که معمولاً در کمتر از ۱۰۰ روز ایجاد می‌شوند.

◆ **عوارض دیررس SCT**: عوارض دیررس شامل عفونت‌ها (مخصوصاً واریسلا ـ زوستر و باکتری‌های کپسول‌دار)، GVHD مزمن، کاتاراکت، سندرم Sicca (ناشی از GVHD است)، بیماری‌های مزمن ریوی، ناباروری، بدخیمی‌های ثانویه، سوء جذب، هپاتیت و آرتریت روماتوئید هستند که معمولاً ۱۰۰ روز بعد از پیوند ایجاد می‌شوند.

✍**نکته:** ذات‌الریه اینترستیشیال که به وسیله CMV ایجاد می‌گردد یکی از شایع‌ترین علل مرگ متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی است.

● **پیوند سلول‌های بنیادی خون‌بند ناف**

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌بند ناف یک راه‌حل درمانی برای بیماران بدون دهنده با HLA سازگار می‌باشد ولی میزان نسبتاً پایین سلول‌های CD_{34}^{+} در نمونه‌های خون‌بند ناف، این روش را محدود به کودکان و بالغین با جثه کوچک کرده است.

✍**نکته:** حجم خونی که در بیشتر موارد می‌توان از جفت جدا کرد بین ۴۰ تا ۱۵۰ سی‌سی بوده و می‌توان حدود $۴-۱۱\times۱۰^{۸}$ سلول هسته‌دار را از آن جمع‌آوری کرد. حجم‌های زیر ۴۰cc برای پیوند مناسب نیست.