

Cellular Aging Tissue Repair Stem Cells

Dr. Rana Issa
Pathology Department

شيخوخة الخلايا

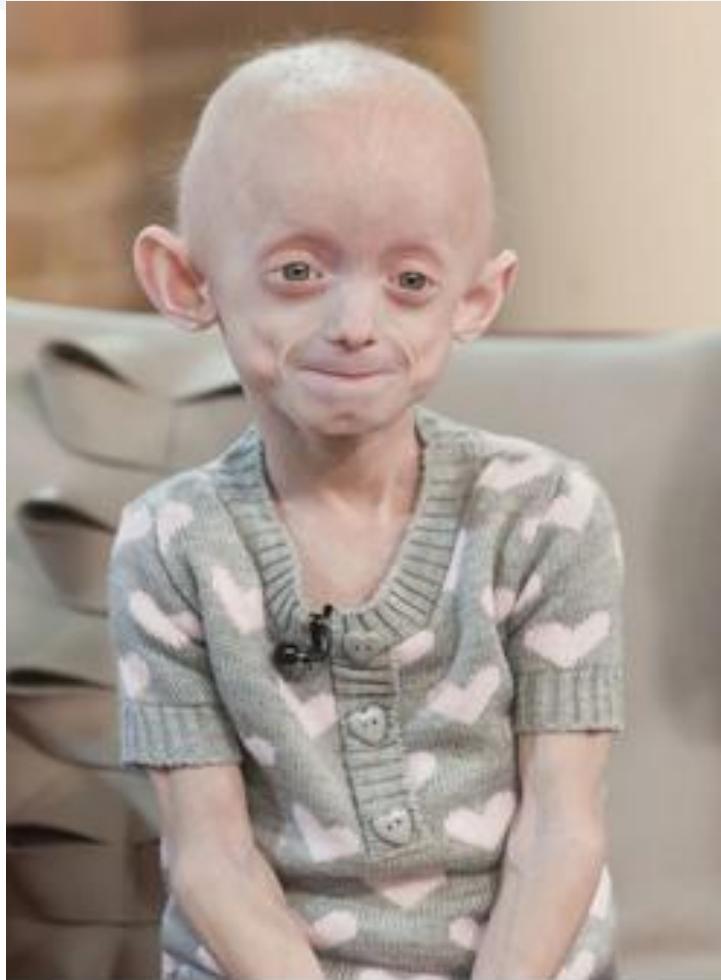
Cellular Aging



شيخوخة الخلايا Cellular Aging

- يشيخ الإنسان لأن خلاياه تشيخ
- بالرغم من أن الاهتمام بالشيخوخة ركز على النواحي الجمالية لكن للعمر آثاره المهمة على الصحة لأنها واحد من أقوى عوامل الخطورة المستقلة للعديد من الأمراض المزمنة مثل السرطان، مرض الزهايمر و أمراض القلب الإقفارية
- من أهم الاكتشافات حول العمر بأنه ينظم من قبل عدد محدد من الجينات وسبل الإشارة والتي تم الحفاظ عليها خلال عملية التطور من الخمائير إلى الثدييات
- تعود شيخوخة الخلايا إلى النقص المتراقي في مدة حياة وفعالية الخلايا الوظيفية

هناك العديد من الشذوذات تساهم فيشيخوخة الخلايا:

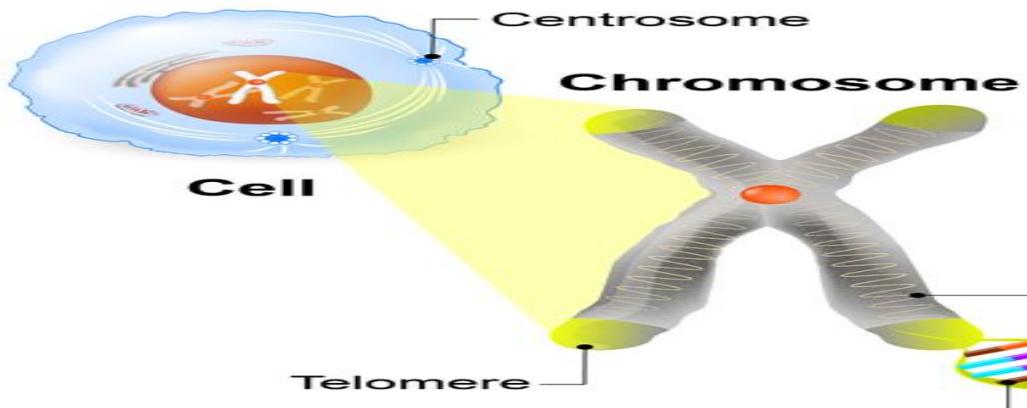


1. تراكم الطفرات في الـDNA:

- الأذى الاستقلابية: تسبب أضرار الـ DNA النووي والميتوكوندري
- ROS المحدثة بالتشعيع وبالسموم تسبب أذى الدنا المرافق للشيخوخة

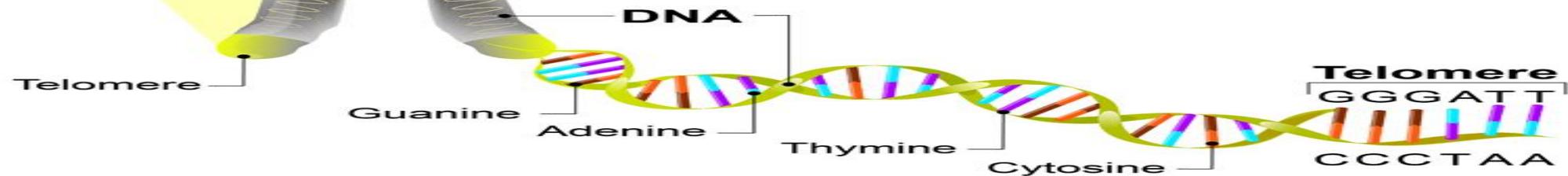
2. تناقص الانقسام الخلوي:

- للخلايا العاديّة قدرة انقسامية محدودة وبعد عدد محدد من الانقسامات يتوقف الانقسام وتدعى بالكهولة الانقسامية وهذا ما يحدث مع التقدّم بالعمر

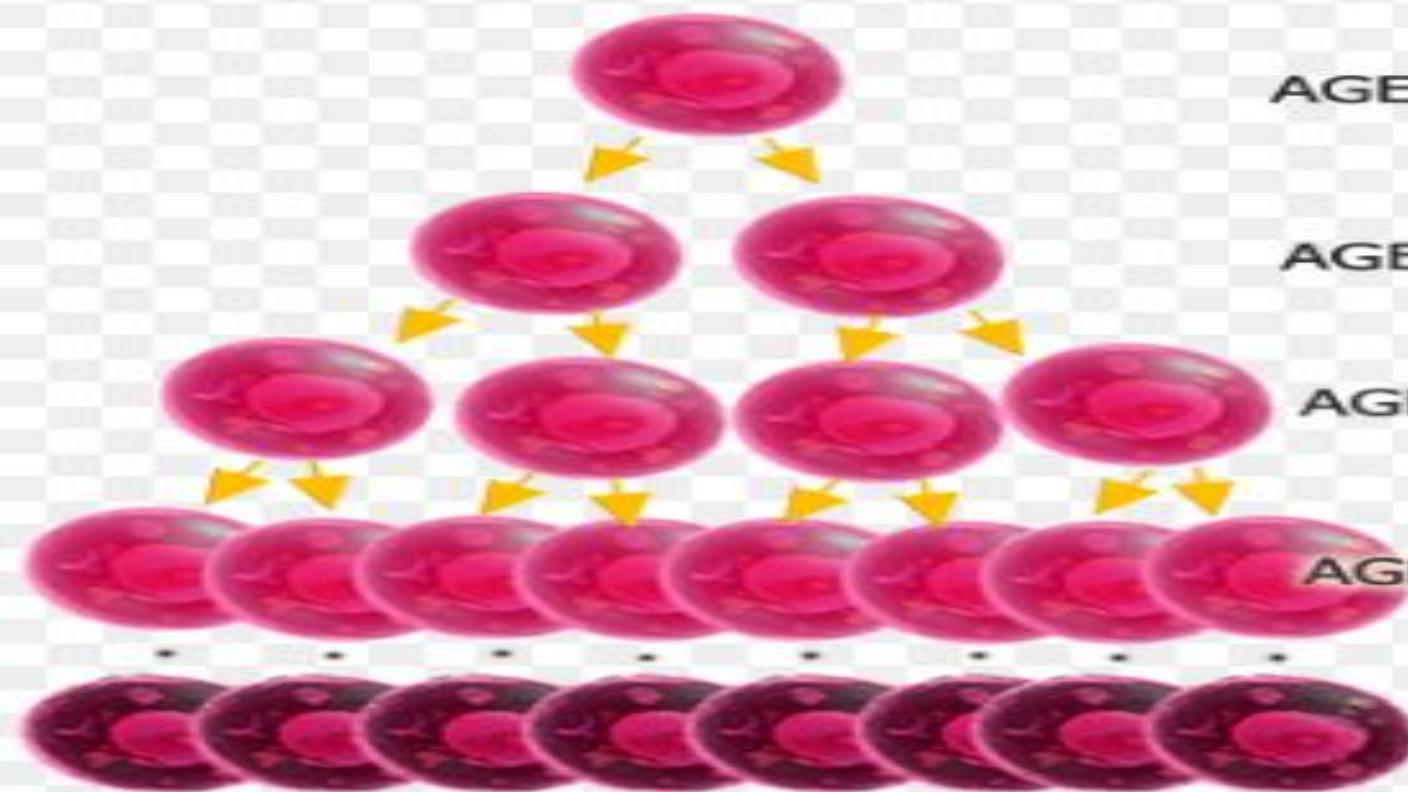


TELOMERE

(a region of repetitive nucleotide sequences at each end of a chromosome)



CELL DIVISION



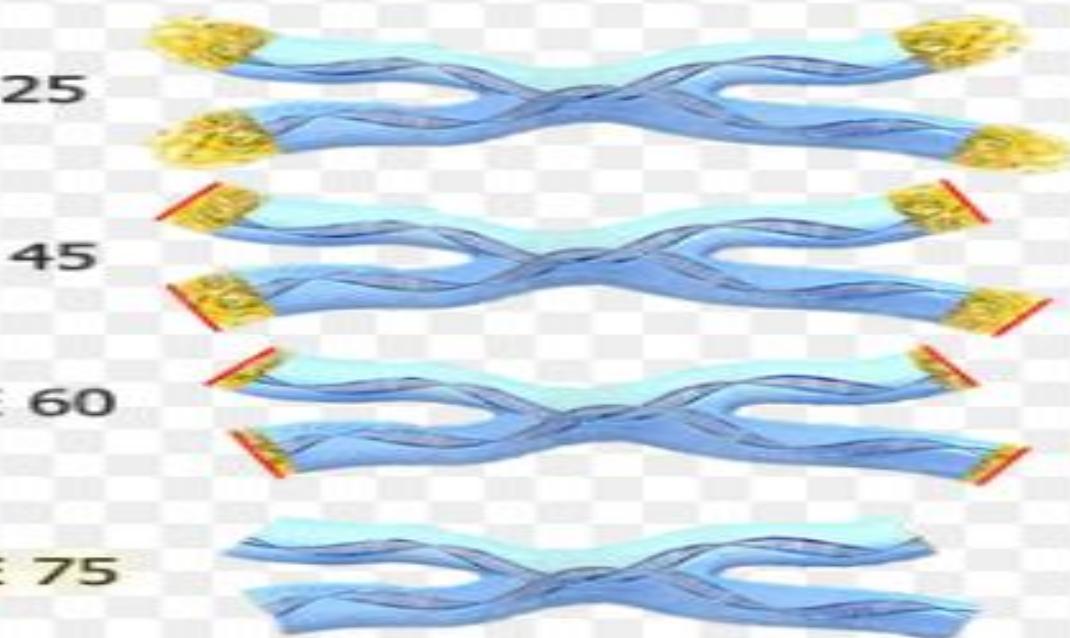
AGE 25

AGE 45

AGE 60

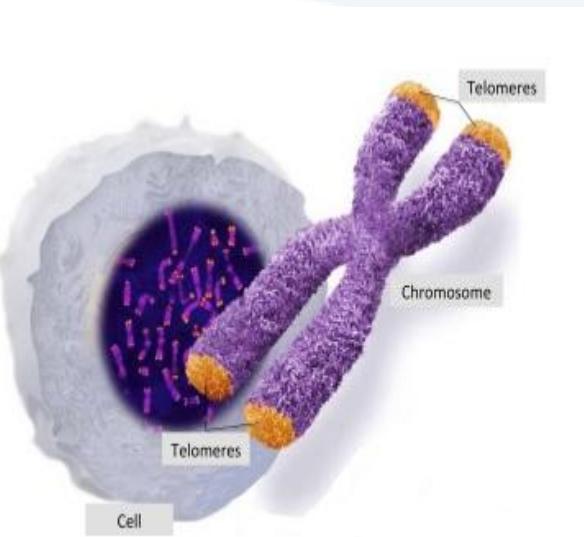
AGE 75

CHROMOSOMES



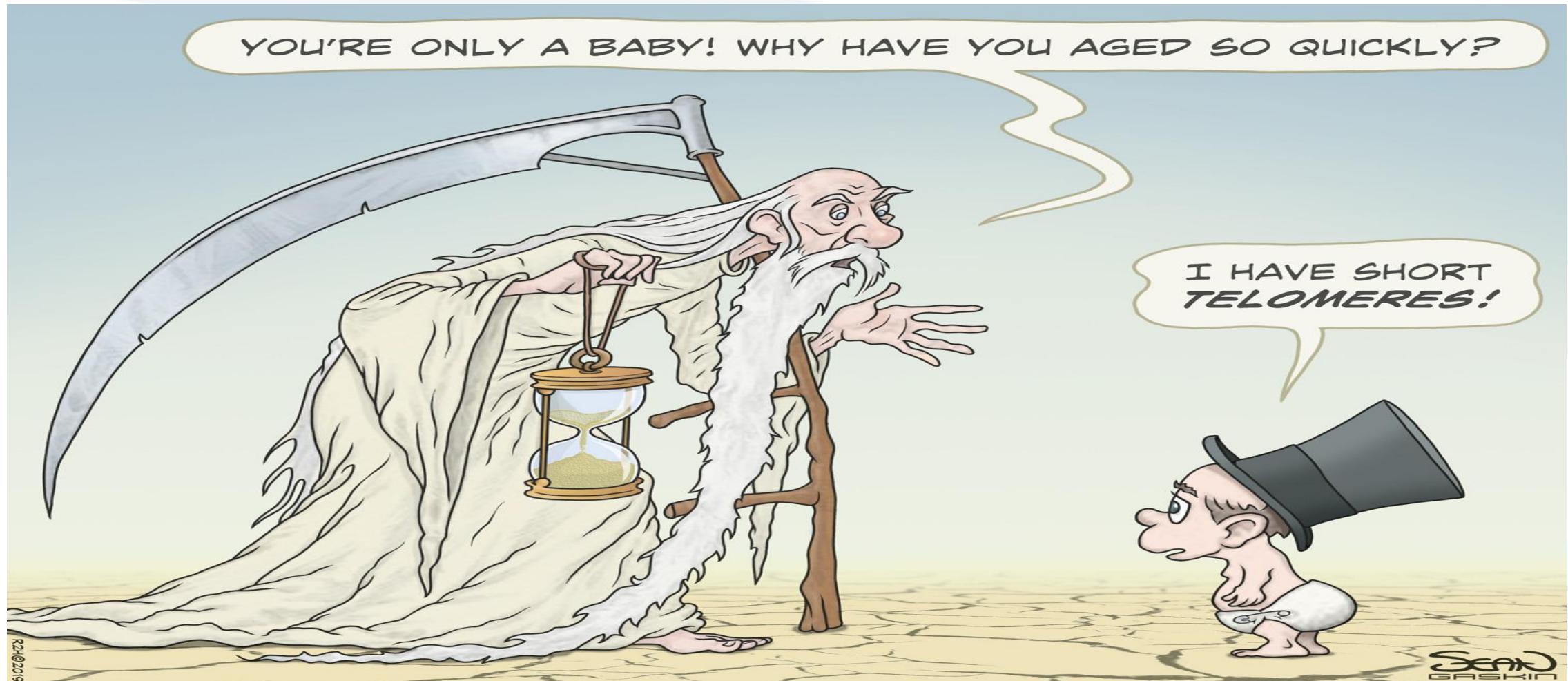
LIMITED CELL DIVISION
WITH GENETIC ERRORS

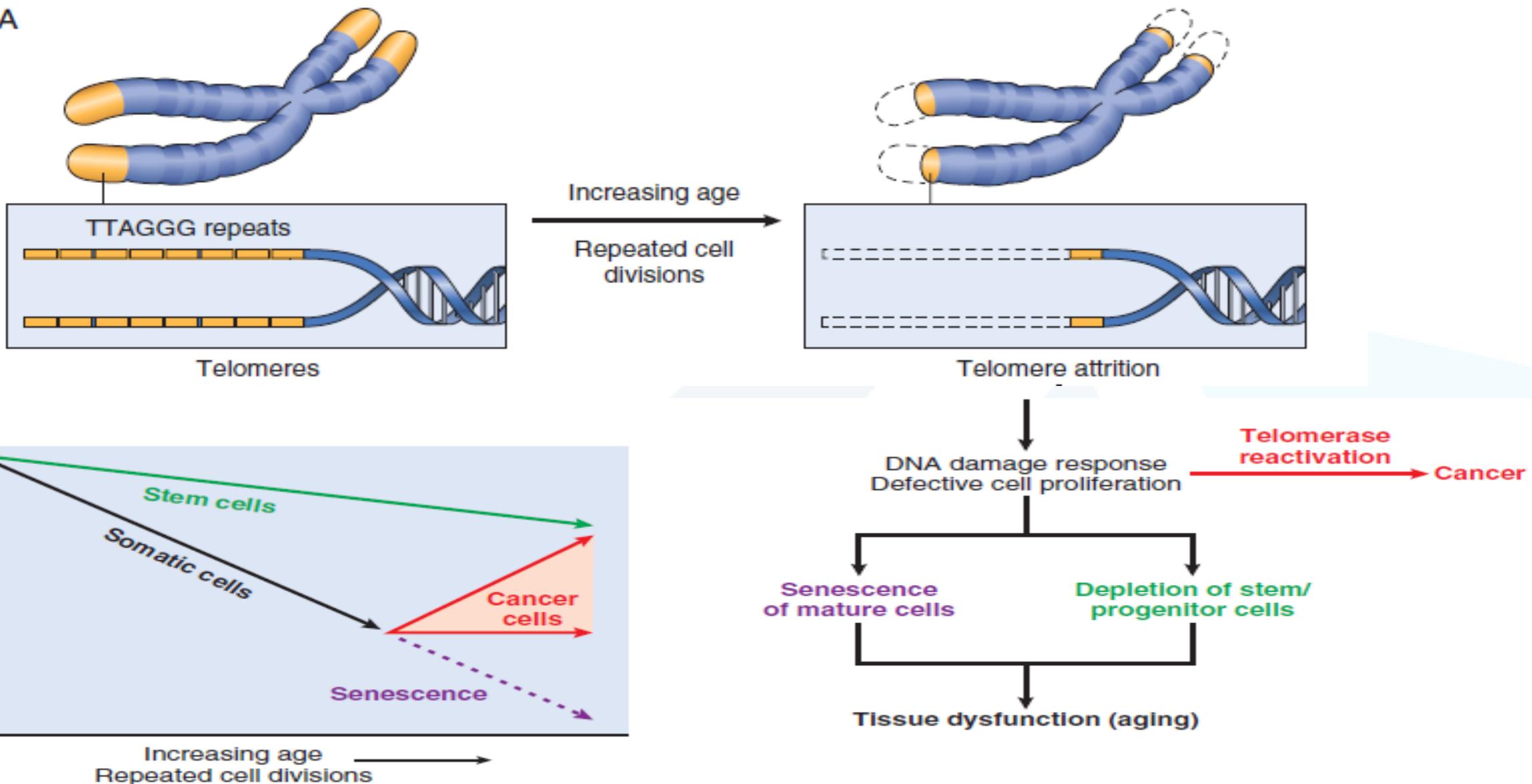
هناك العديد من الشذوذات تساهم فيشيخوخة الخلايا:



- يعتبر التلومير telomere عن سلسلة قصيرة مكررة من الـ DNA موجودة في نهاية الصبغي لها طول معين تحافظ على نهايات الصبغيات من الالتحام والتنكس. كما أنها تربط بروتينات تعمل كال الدرع في الحماية
- مع كل انقسام ينقص طولها لتنتهي وتبقى نهاية الصبغي عرضة للتحطم مما يعطي اشاره لوقف دورة الخلية
- هناك إنزيم التيلوميراز Telomerase معقد متخصص RNA-protein specialized complex الذي يستخدم الـ RNA ك قالب لإضافة نيكليوتيدات إلى التلومير بعد كل انقسام ويحافظ على طولها . يتواجد في الخلايا القندية وبكميات قليلة في الخلايا الجذعية ويفجئ في الجسمية
- في الخلايا السرطانية الغير فانية تتم إعادة تفعيل الـ Telomerase وبالتالي الحفاظ على طول الـ Telomeres

- تشاهد الشذوذات المؤثرة على صيانة التلومير في العديد من الأمراض مثل فقر الدم اللامصنوع ونقص بقية العناصر الخلوية الأخرى aplastic anemia، الشيب المبكر، تصبغ الجلد، تليف الرئة والكبد وغيرها



A

هناك العديد من الشذوذات تساهم فيشيخوخة الخلايا:

3. اختلال استتاب البروتينات:

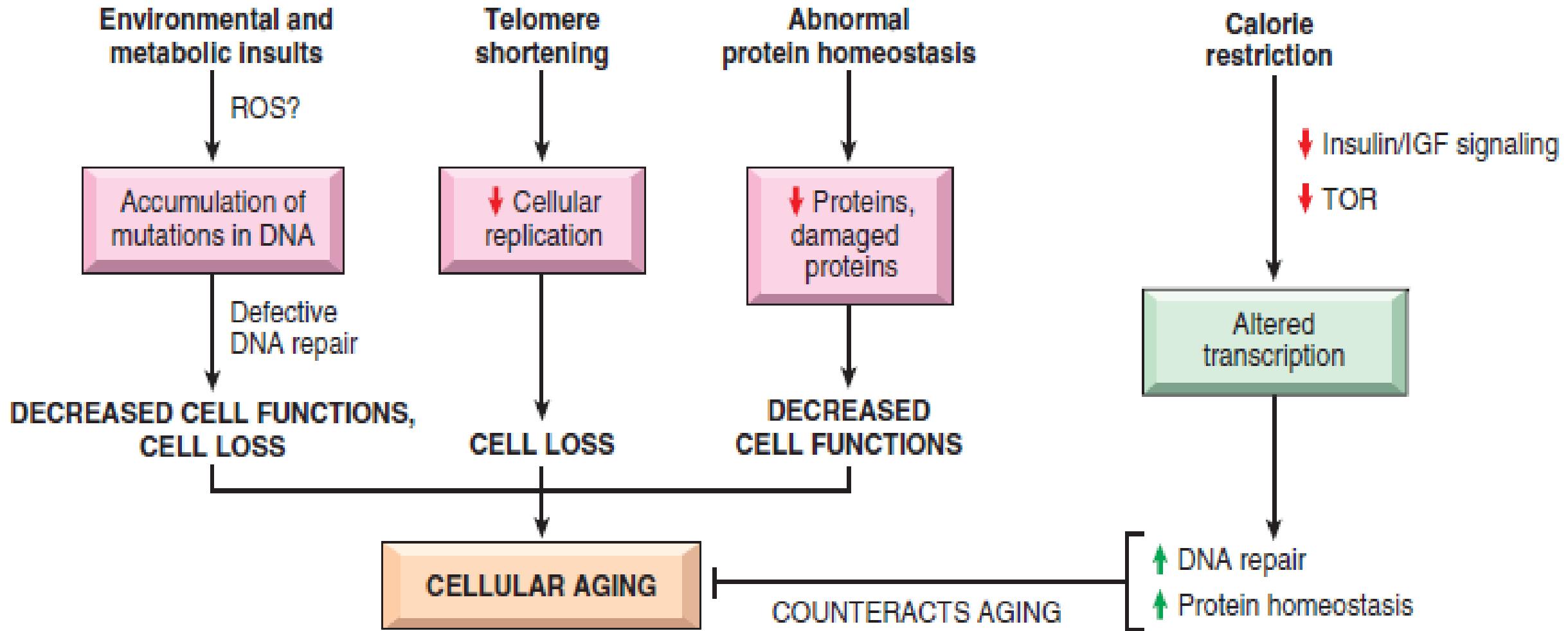
- بسبب زيادة التحطّم وانخفاض التصنيع والذي يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات خطيرة على بقاء الخلية على قيد الحياة، تضاعفها ووظيفتها
- تراكم البروتينات الشاذة يمكن أن يحفز الموت المبرمج

4. الالتهاب المستمر:

- قد يؤدي تراكم الخلايا المتآذية، الليبيّدات وغيرها من المواد الداخليّة المصدر أثناء التقدّم بالعمر إلى تفعيل سبيل الالتهاب، مما يؤدي إلى وجود مستمر لمستوى منخفض من الالتهاب ويسبب بعض الأمراض المزمنة مثل التصلب العصيدي والسكري نمط 2
- يمكن أن تسبّب السيتوكينات المتشكلة أثناء الالتهاب تبدلات خلوية تفاقم من الشيخوخة

شيخوخة الخلايا

- يوجد اهتمام كبير لتحديد سبل الاشارة الكيماوية الحيوية التي توقف وتعارض عملية التقدم في العمر ليس فقط لقدرتها الشفائية "elixir of youth" ولكن قد يتيح ايضاً هذه السبل فهم آلية التقدم بالعمر
- لقد وجد أن تحديد الحريرات يبطئ من عملية الشيخوخة ويطيل الحياة، حيث يعتقد أن هذا يؤدي إلى تغيير في سبل الإشارة التي تؤثر على الشيخوخة
- من هذه التأثيرات التقليل من تفعيل سبيل الإشارة لمستقبلات هرمون النمو المشابه للأنسولين والذي يؤثر على الكيناز وعوامل النسخ مما يؤدي إلى تخفيض معدلات نمو الخلايا واستقلابها
- ومن المحتمل أن يقلل من أخطاء تضاعف الدنا وإصلاح أفضل للدنا وتحسين الاستتاب البروتيني
- يحسن إنقاص الحريرات من المناعة أيضاً مما يساهم بتباطئ الشيخوخة
- أظهرت الملاحظات السريرية و الدراسات الوبائية أن الفعالية الفيزائية و تحديد الحريرات يساهمان في إبطاء عملية الشيخوخة، بينما الكروب (غالباً بسبب ارتفاع الكورتيكosteroidات) تسرع الشيخوخة. حيث لا تزال الآلية الدقيقة لهذه التأثيرات غير واضحة وتحتاج إلى التحديد



- Mechanisms that cause and counteract cellular aging. DNA damage, replicative senescence, and decreased and misfolded proteins are among the best-described mechanisms of cellular aging. Some environmental influences, such as calorie restriction, counteract aging by activating various signaling pathway transcription factors. *IGF*, *Insulin-like growth factor*; *ROS*, *reactive oxygen species*; *TOR*, *target of rapamycin*.

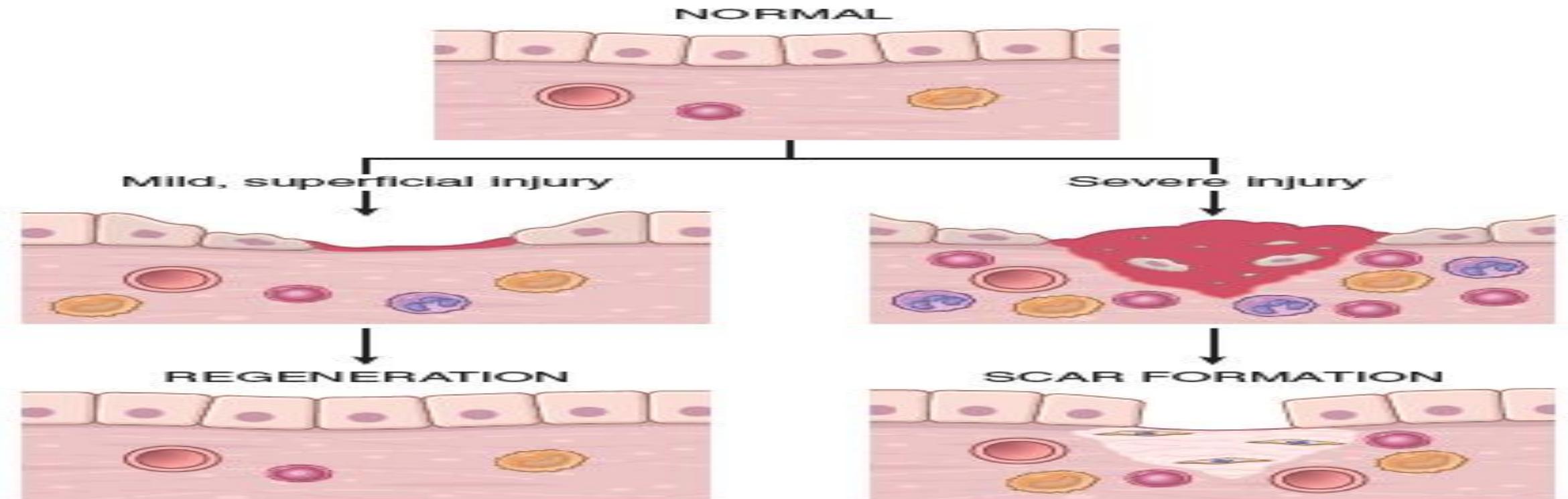
إصلاح النسج Tissue Repair

- تعتبر قدرة العضوية على إصلاح الأذية أمرا حاسما للبقاء على قيد الحياة
- إن الاستجابة الالتهابية تجاه الأحياء الدقيقة والتأذى النسيجي لا تساهم فقط في التخلص منها ولكنها تساهم أيضا في عملية الإصلاح

إصلاح النسج

إصلاح النسج المتأذية يكون بنوعين من التفاعلات:

- التجدد
- التندب



إصلاح النسج

- يتضمن تجدد الخلايا و النسج المتأذية تكاثر الخلايا والذي يوجه من قبل عوامل النمو ويعتمد بشكل كبير على تماسك المطرق خارج الخلوي و أيضاً تطور خلايا ناضجة من خلايا جذعية
- هناك أنماط خلوية متعددة تتكرر بعد الأذية :
 - 1- بقايا النسيج المتأذى: تحاول إعادة البناء الطبيعي
 - 2- الخلايا البطانية : تشكيل أوعية جديدة لنقل المواد المغذية من أجل عملية الإصلاح
 - 3- الخلايا المولدة للبف : مصدر الأنسجة الليفية لتشكل ندبة تملأ الفراغ الذي لا يمكن تعويضه بالتجدد
- تكون قابلية الأنسجة على إصلاح ذاتها محددة بقدرتها الداخلية على التكاثر

أنماط الخلايا من ناحية القدرة على التكاثر

أولاً: النسج المتغيرة الغير مستقرة *labile tissues* يحدث فقدان مستمر للخلايا ويتم تعويضها بخلايا جديدة مشتقة من الخلايا الجذعية والتكاثر السريع للطلائع الخلوية غير الناضجة، وتنص على ذلك:

1. الخلايا المولدة للدم *hematopoietic cells* وكذلك
2. العديد من الظهارات الساترة مثل الطبقة القاعدية في الظهارة الحرشفية للجلد ومخاطيات الفم والمهبل وعنق الرحم
3. الظهارة المكعبية في الأقنية المفرغة للأعضاء الغدية خارجية الإفراز مثل الغدد اللعابية والبنكرياس والشجرة الصفراوية
4. الظهارة الإسطوانية لقنوات الهضمية والرحم وقناة فالوب
5. الظهارة الانتقالية لقنوات البولية

أنماط الخلايا من ناحية القدرة على التكاثر

ثانياً: النسج المستقرة الهدئة **stable** و **quiescent** وتتألف من خلايا موجودة بشكل طبيعي في المرحلة **G0 stage** من الدورة الخلوية وبالتالي فهي لاتتكاثر ولكنها قادرة على التكاثر عند الأذية وفقدان كتلة النسج، وتنتمي إلى:

1. بارانشيم معظم الأعضاء الصلبة مثل الكبد والكلية والبانكرياس
2. الخلايا البطانية
3. الخلايا المولدة للليف
4. الخلايا العضلية الملساء

ثالثاً: النسج الدائمة **permanent tissues** ذات خلايا في مراحل تمايز انتهائية غير متکاثرة مثل معظم العصبونات وخلايا العضلة القلبية . حيث تكون الأذية لهذه الأنسجة غير عكوسه وتنتهي بندبة .
• الخلايا العضلية الهيكيلية عادة ما تعتبر غير منقسمة ولكن الخلايا السائلة الملتصقة بغمد الليف العضلي تعطيها بعض القدرة التجددية

١- التجدد بتكاثر الخلايا الحية المتبقية وتمايز الخلايا الجذعية:

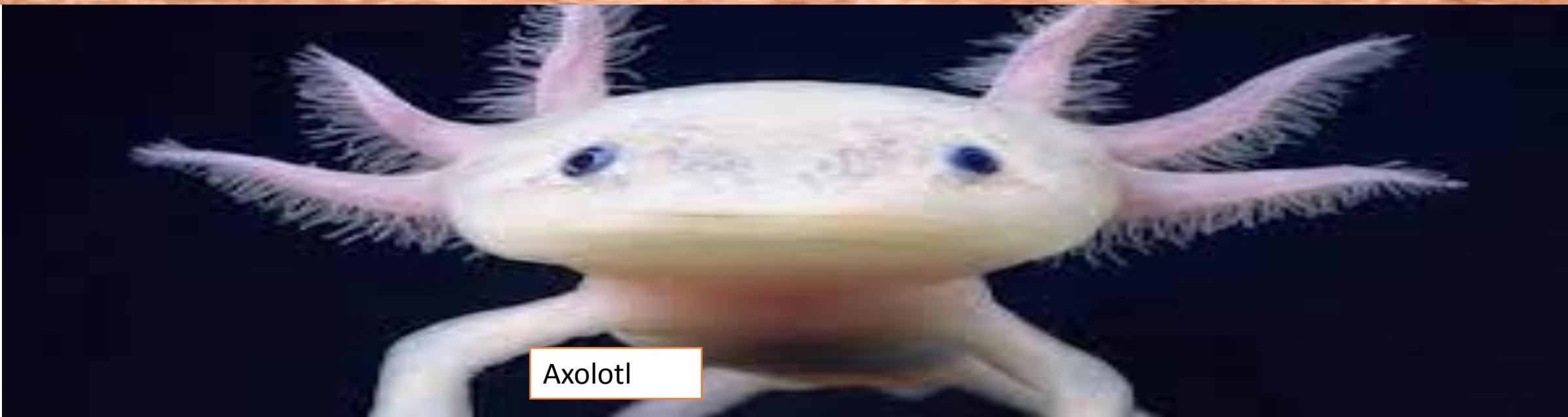
- لدى البعض من الأنسجة القدرة على استبدال المركبات المتأدية والعودة إلى الحالة الطبيعية
- يحدث التجدد نتيجة تكاثر الخلايا الناجية من الأذية والتي لاتزال محفوظة بقدرتها على التكاثر مثل الظهارة السريعة الانقسام للجلد والأمعاء وفي بعض النسج البارانشيمية كالכבד.
- في حالات أخرى يحدث التجدد نتيجة مساهمة الخلايا الجذعية

التجدد Regeneration

- تختلف أهمية التجدد واستبدال النسج المتأذية باختلاف أنماط النسج المتأذية وباختلاف شدة الأذية
- في ظهارات الجلد والأمعاء وفي حال كان الغشاء القاعدي سليم يحدث تكاثر للخلايا المتبقية وتمايز الخلايا المشتقة من الخلايا الجذعية، وتهاجر الخلايا الجديدة لتتملاً الفراغات والضياع المسبب بالأذية و يتم استعادة تماسك النسج
- ويكون التجدد محدود في الأعضاء البارانشيمية ذات الخلايا ذات القدرة على التكاثر كما في البنكرياس و الدرق والكظر والرئة (باستثناء الكبد)
- إن استئصال الكلية أحادي الجانب يحفز استجابة معاوضة في الكلية المتبقية من فرط تنفس وضخامة لخلايا الأنابيب القريبة، ولا تزال الآلية غير معروفة بدقة

التجدد Regeneration

- يتميز الكبد بقدرة غير عادية على التجدد. حيث أن إعادة تشكيل البناء الطبيعي يمكن أن يحدث في حال كانت النسج المتبقية ذات بناء سليم كما هو الحال في الاستئصال الجراحي الجزئي
- لكن يكون التجدد غير كامل في حال تأذى النسيج بشكل كامل كما هو الحال في الالتهاب أو الانتان ويتراافق مع تندب مثلما ما يحدث في خراج الكبد



Axolotl

2- ترسب الأنسجة الضامنة (تشكيل الندبة):

• إذا كانت الأنسجة المتأذية غير قادرة على إعادة تشكيل ذاتها بشكل كامل أو في حال كانت البني الداعمة للنسيج متأذية بشكل شديد يتم الإصلاح بتوضع الأنسجة الضامنة (الليفية) مما قد ينتهي بتشكيل الندبة

• يشير التليف fibrosis إلى الترسب الشديد للكولاجين والذي قد يحدث في الرئتين، الكبد، الكلية وغيرها

► يحدث كلا من التجدد وتشكل للندبة بعد العديد من أنماط الأذية من أجل الإصلاح النهائي

2- الإصلاح بالتندب Repair by Scarring

- التندب يحدث عند استبدال الخلايا المتأذية بأنسجة ضامة أو بالاستعانة بالتجدد والتندب معا
- قد يحدث التندب إذا كانت الأذية النسيجية شديدة أو مزمنة وأحدثت أذية في الخلايا البارانشيمية والظهارية و في شبكة الأنسجة الضامنة أو في حال تأذى الخلايا غير المنقسمة
- عادة ما يرتبط تعبير مصطلح الندبة بشفاء الجروح في الجلد ولكن يمكن استخدامه لوصف استبدال الخلايا البارانشيمية في أي نسيج بالكولاجين كما هو الحال في القلب بعد الاحتشاء

2- خطوات تشكيل الندبة:

1- تتشكل سدادة دموية من الصفائحات خلال دقائق لايقاف النزف ولتشكيل سقالة لارتساح الخلايا الالتهابية

2- الالتهاب: ويتتألف من استجابة التهابية حادة ومزمنة. خلال الـ 6 إلى 48 ساعة جذب كيميائي للمعطلات وبعدها وحدات النوى والتي تهاجم العوامل المهاجمة وتتنفس الجرح من الأشلاء

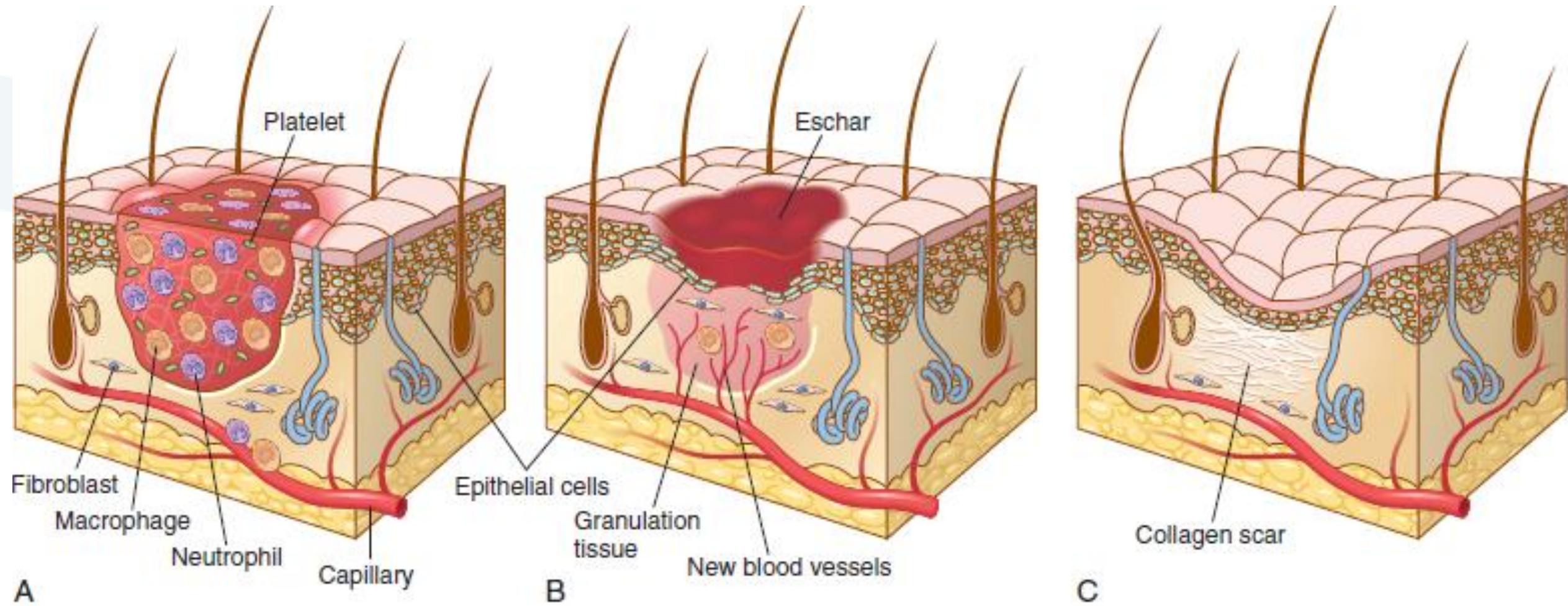
• للبالعات دور مركزي في عملية الإصلاح، حيث تقوم البالعات بالخلص من الأحياء الدقيقة والأنسجة المتخرمة وتنظم الالتهاب، كما تقوم بانتاج عوامل النمو لتحفيز النمو الخلوي في المرحلة التالية.

• يتراجع الالتهاب بعد التخلص من الجراثيم والمواد المتخرمة

2- خطوات تشكيل الندبة:

3- التكاثر الخلوي: وتستمر حتى 10 أيام حيث يتکاثر العديد من الخلايا بما فيها الظهارية، خلايا البطانة الوعائية ، والمولدة لليف وتهاجر لتغلق الجرح الذي أصبح نظيف وتشكل ما يسمى بالنسج الحبيبي

4- إعادة التنظيم **Remodeling** يتم إعادة تنظيم النسج الضامنة التي أنتجتها الخلايا المولدة لليف لتشكل ندبة ليفية ثابتة. تبدأ هذه العملية بعد 2 إلى 3 أسابيع من الإصابة ويمكن أن تستمر لعدة أشهر أو سنين



- Steps in repair by scar formation: healing of a large wound in the skin. This is an example of healing by second intention. (A) Hemostatic plug and inflammation. (B) Proliferation of epithelial cells; formation of granulation tissue by vessel growth and proliferating fibroblasts. (C) Remodeling to produce the fibrous scar.

اندماج الجروح

► إن الأطوار الرئيسية في اندماج الجروح هي الالتهاب، تشكل النسيج الحبيبي الالتهابي و إعادة انتظام الـ ECM

► يمكن تصنيف اندماج الجروح إلى:

1. الالتئام بالمقصد الأول: هنا يحدث تجدد ظهاري مع تدب أقل مما يمكن كما هو الحال في الجروح الجراحية
2. الالتئام بالمقصد الثاني: تشير إلى شفاء الجروح الكبيرة بخلا التجدد و التدب

العوامل المؤثرة على اندمال الجروح:

- 1- الإنたن حيث يؤدي إلى تطاول فترة الالتهاب ويزيد من أذية النسج الموضعية
- 2- الداء السكري:
- 3- الحالة العامة والتغذية نقص البروتينات وفيتامين C يثبط انتاج الكولاجين
- 4- الستيروئيدات القشرية: المضادة لالتهاب تسبب ندبة ضعيفة
- 5- عوامل ميكانيكية: مثل زيادة الضغط الموضعي أو التمزق الذي قد يسبب فتح الجرح
- 6- التروية السيئة بسبب التصلب العصيدي والداء السكري أو انسداد الأوردة كما في الدوالى
- 7- نمط وامتداد الإصابة النسيجية: الشفاء التام يمكن ان يحدث فقط في حال كان النسيج مؤلف من خلايا قابلة للانقسام
- 8- موقع الأذية وطبيعة النسج الذي حدثت فيه الأذية

أمثلة سريرية على التئام الجروح غير الطبيعي

القرحات الوريدية في الأرجل:



- تتطور غالباً في المتقدمين في العمر كنتيجة لارتفاع الضغط الوريدي المزمن والتي قد تحدث بسبب الدوالي الشديدة أو قصور القلب الاحتقاني.
- هناك قصور في الالتئام والشفاء بسبب سوء الأكسجة الواردة إلى منطقة القرحة

أمثلة سريرية على التئام الجروح غير الطبيعي

arterial ulcer



القرحات الشريانية:

- تحدث بسبب التصلب العصيدي للشرايين المحيطية خاصة المترافق بالسكري.
- يسبب الإقفار ضمور ونخر في الجلد والأنسجة الواقعة تحته

أمثلة سريرية على التئام الجروح غير الطبيعي

القرحات الانضغاطية:



- تقرحات جلدية ونخر للأنسجة الواقعة تحتها بسبب الضغط الطويل الأمد للأنسجة على العظام كما في طريحي الفراش وتحدث نتيجة الضغط الميكانيكي والإيقفار الموضعي

أمثلة سريرية على التئام الجروح غير الطبيعي



القرحات السكرية:

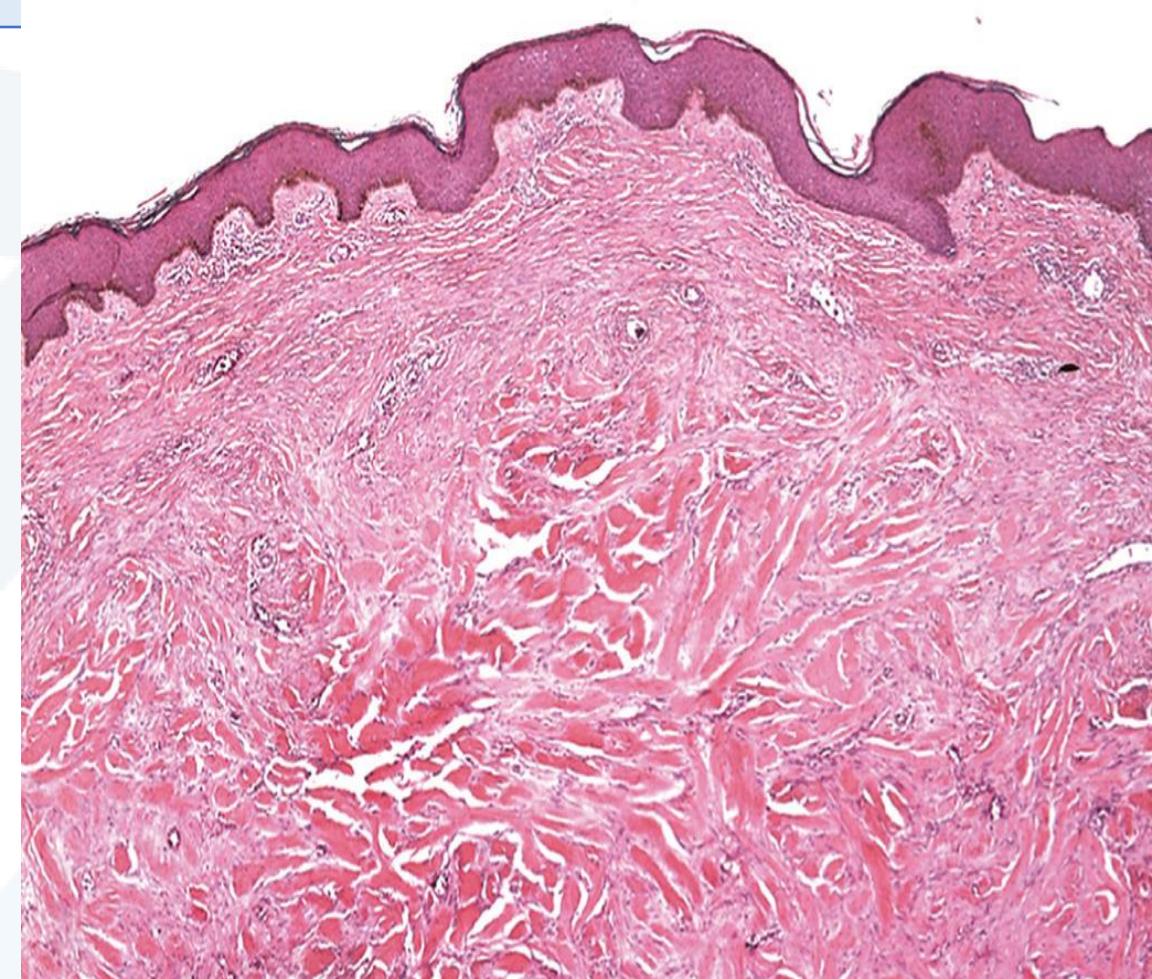
- في الأطراف السفلية خاصة في الأقدام بسبب أمراض الأوعية الصغيرة، الاعتلal العصبي، الشذوذات الاستقلابية الجهازية والإنتان.
- تتميز بتقرح ظهاري وتشكل لنسيج حبيبي التهابي شديد في الأدمة

أمثلة سريرية على التزدب الشديد:



- يحدث تشكيل مفرط لمركبات حديثة الإصلاح والترميم مما يؤدي إلى الندبة **الضخمة** **hypertrophic scar**
- شكل عام تتطور الندبة الضخمة بعد الأذية الحرارية أو الرضية التي تصيب الطبقات العميقة من الأدمة
- إذا نمى نسيج الندبة متجاوزاً أبعاد الجرح ولم يتراجع يسمى بالجدرة **keloid**

الجدرة keloid



أمثلة سريرية على التندب الشديد:

- إن انكمash الجروح هو جزء مهم من عملية الترميم ولكن المبالغة تؤدي إلى "تفع" *contracture* مما يسبب تشوهات الجرح والنسيج المحيطة.
- تميل الانكمashات للحدوث في راحتي اليدين وأخمصي القدمين والوجه الأمامي للصدر.
- تشاهد الانكمashات بشكل شائع بعد الحرائق ويمكن أن تؤثر على حركة المفاصل



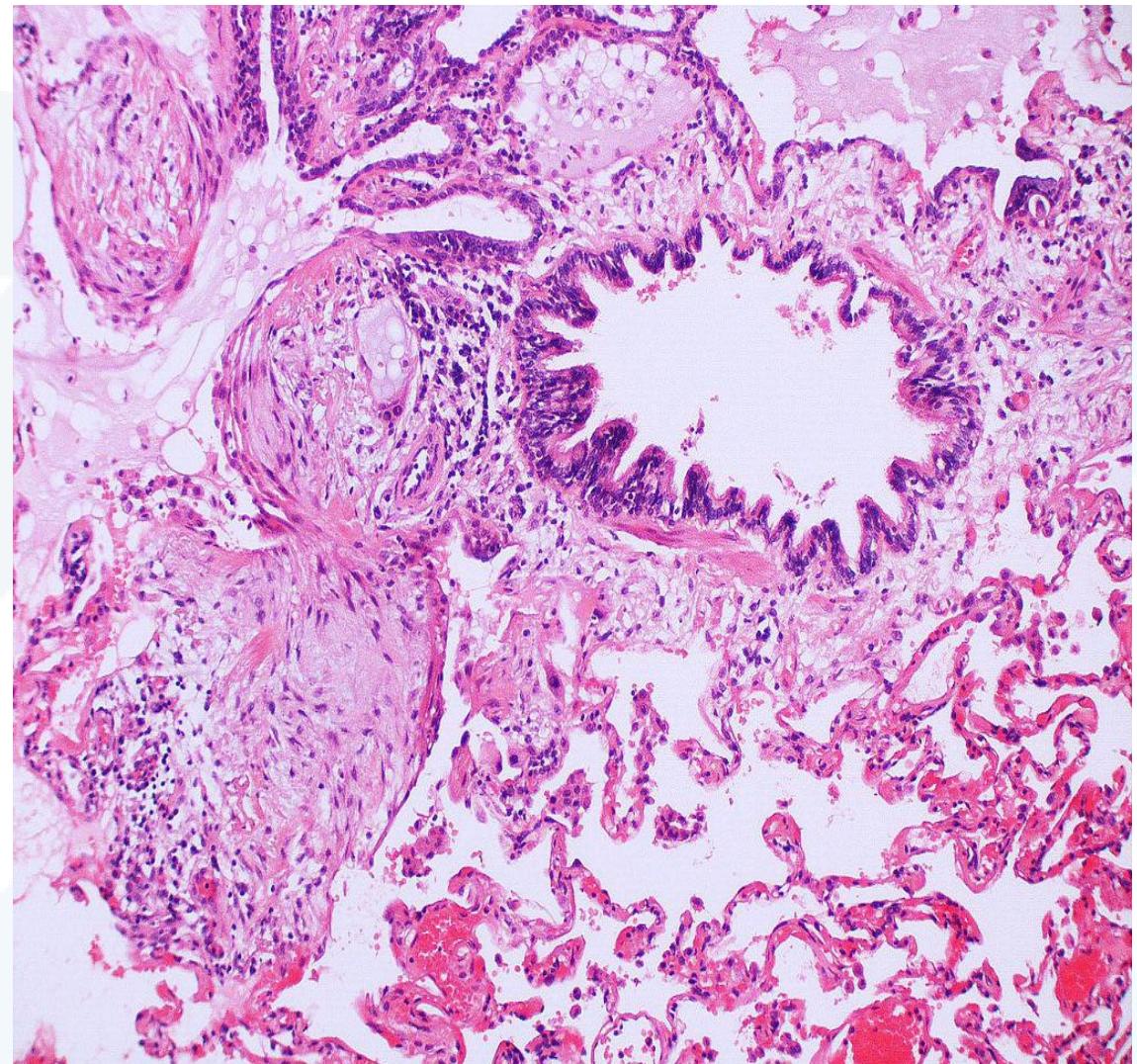
التليف في الأعضاء البارانشيمية:

- في الأمراض المزمنة مثل تشمع الكبد، التصلب الجهازي، الأمراض المليفة في الرئة، الكلية في المرحلة الانتقالية والتهاب التامور الحاصر
- إن الآليات الأساسية للتليف هي نفسها المسؤولة عن تشكيل الندبة في الجلد خلال الترميم
- يحدث التليف نتيجة التحريض المستمر المؤذن مثل الالتهاب المزمن والارتكاسات المناعية وعادة ما تترافق بفقدان النسيج وقد تكون مسؤولة عن اضطراب وظيفي للعضو أو حتى قصور العضو
- السايتوكين الأساسي الذي يساهم في عملية التليف هو $TGF-\beta$

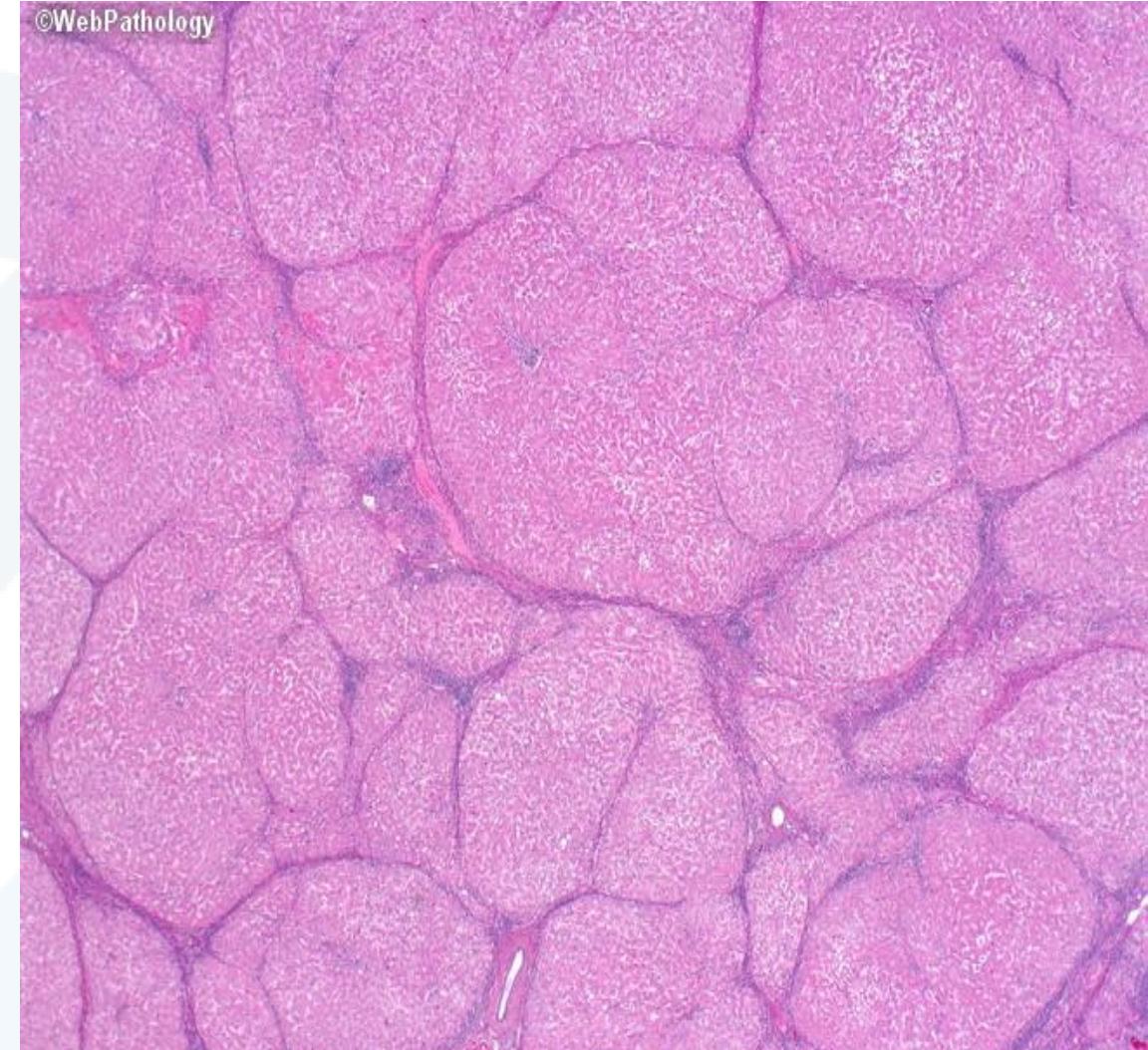
تَلِيفٌ رُئويٌ



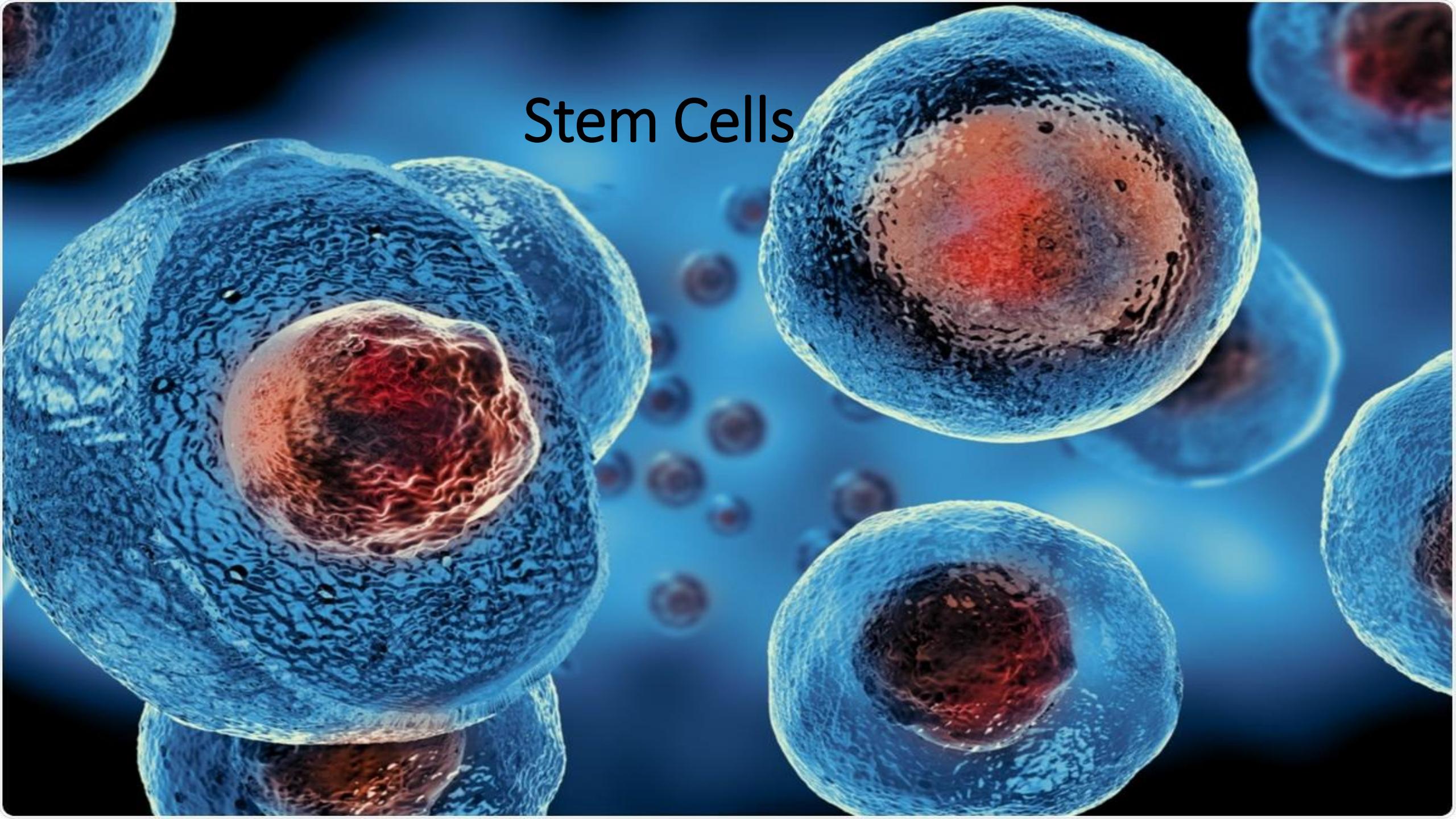
BrownMed
Brown Medical School



تليف كبدي “التشمع“



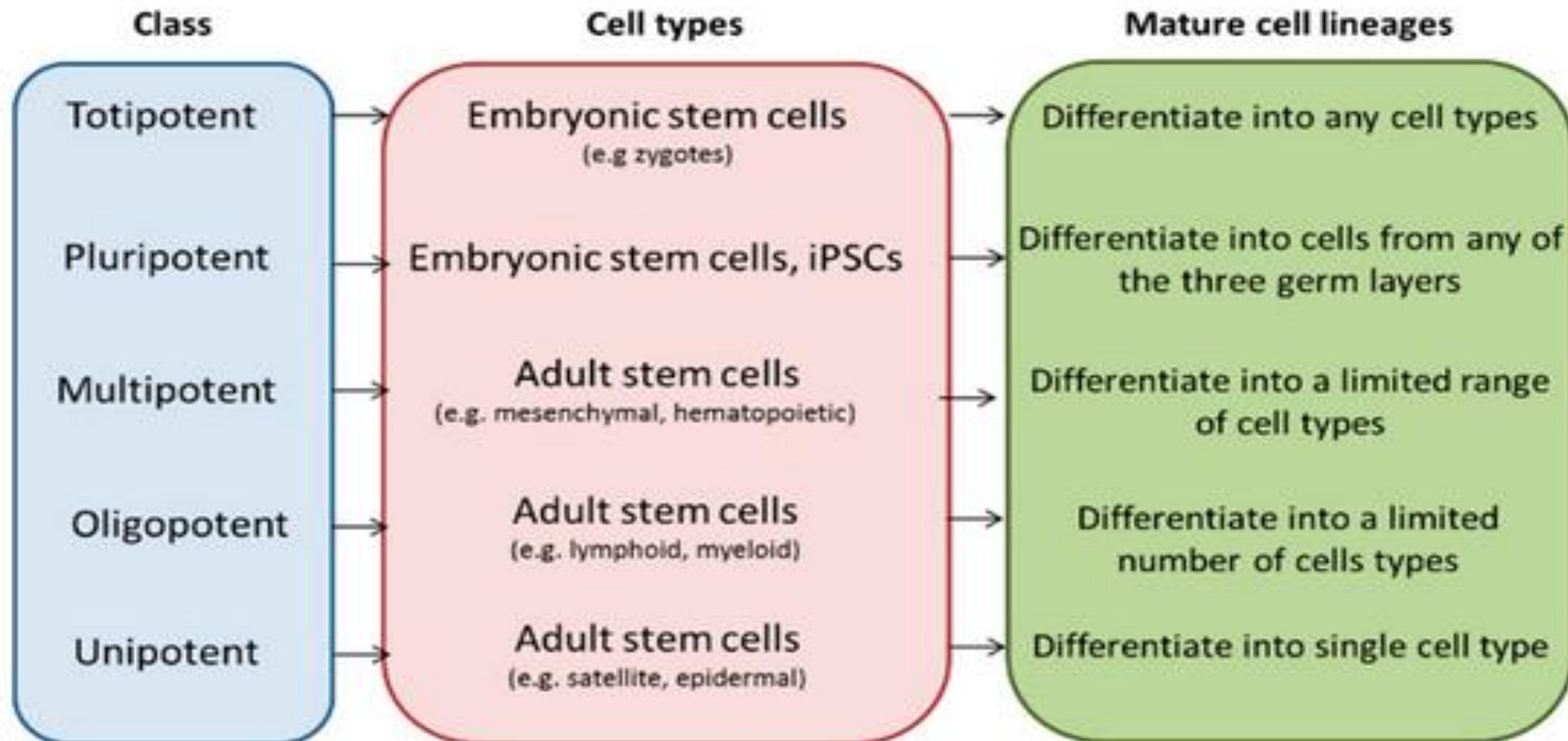
Stem Cells

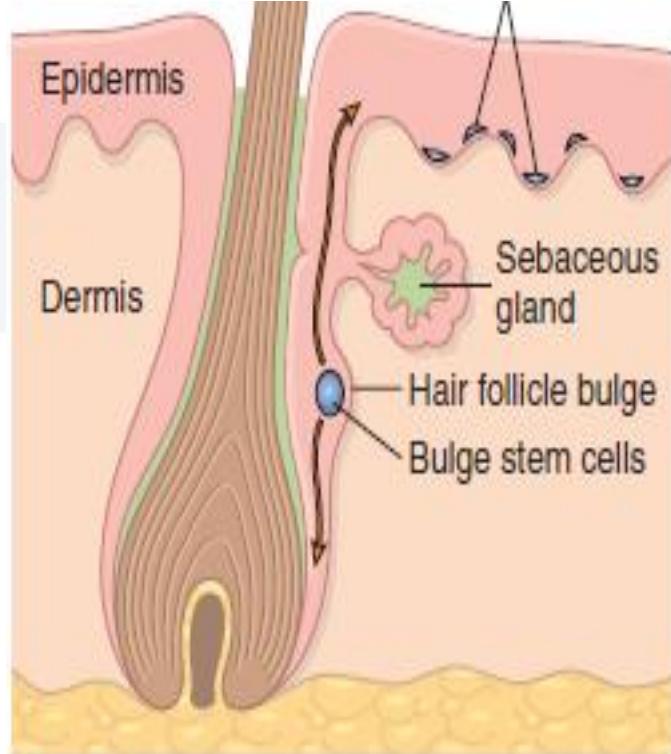


الخلايا الجذعية Stem Cells

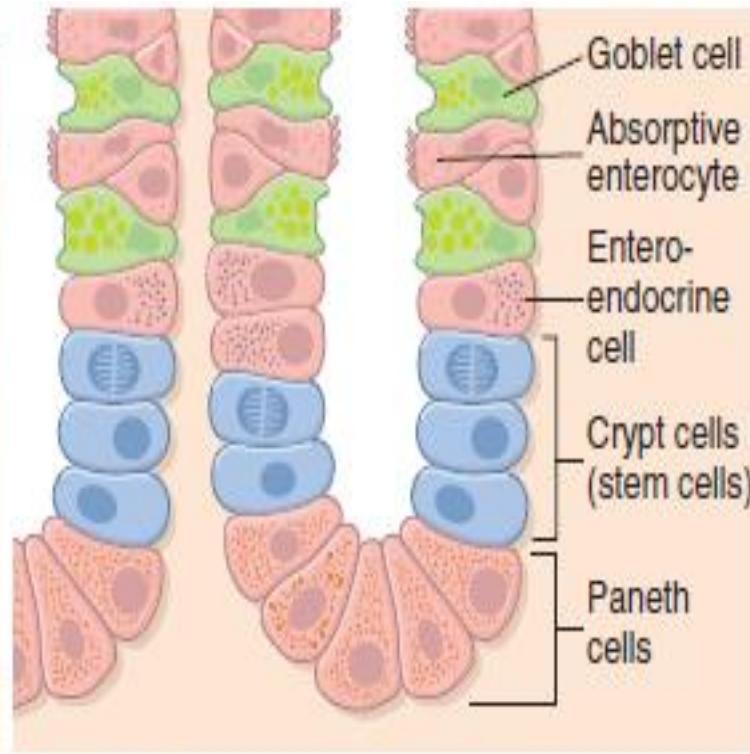
- ليست كل الخلايا الجذعية متماثلة
- 1. خلال التطور فإن الخلايا الجذعية كثيرة القدرات التطورية **totipotent stem cells** تعطي كل أنواع النسج المتمايزة
- 2. الخلايا الجذعية البالغة **adult stem cells** في العديد من الأنسجة لها القدرة على استبدال الخلايا المتأذية وصيانة الجمهرات الخلوية ضمن الأنسجة التي تتوارد فيها
- 3. بين النمطين السابقين الحديثين من الخلايا تتوارد خلايا جذعية بقدرات متنوعة للتمايز إلى العديد من **الخطوط الخلوية multiple cell lineages**
- في الأنسجة الطبيعية (بدون مرض) هناك توازن ما بين الإنقسام، التجدد الذاتي وتمايز الخلايا الجذعية وموت الخلايا الناضجة نهائية التمايز (كما هو الحال في الجلد حيث تتمايز الخلايا القاعدية)

STEM CELLS CLASSIFICATION

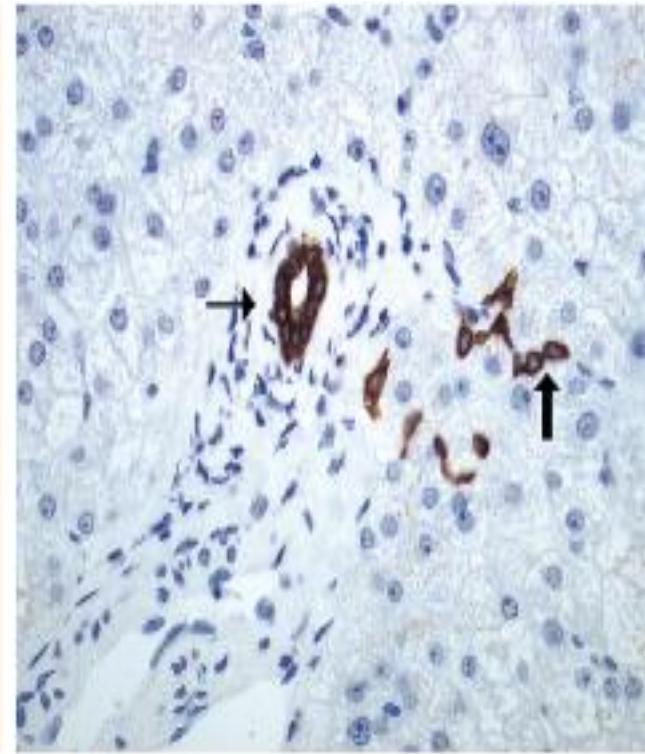




A Skin



B Intestine



C Liver

- بالرغم من وجود الميل لتقسيم الخلايا الجذعية إلى عدة تحت أنماط، لكن بشكل أساسى يوجد نمطان:
 1. **الخلايا الجذعية الجنينية (Embryonic stem cells (ES cells))**: وهي خلايا غير متمايزه وتوابع في كتلة الخلايا الداخلية من blastocyst وتمتلك قدرة غير محدودة على التجدد ويمكن أن تعطي أي خلية في جسم الإنسان ولذلك يقال بأنها *totipotent* ويمكن لهذه الخلايا أن تطيل فترة عدم التمايز
 2. **الخلايا الجذعية النسيجية (Tissue stem cells)** وتدعى أيضا *adult stem cells* وتوابع قريبة من الخلايا المتمايزة للنسيج في بيئة مجهرية تدعى *niche* (في نقي العظم حول الأوعية ، *bulge region* في بصلة الأشعار، الأرتاج الغدية في المعي، المنطقة تحت البطين في الدماغ وأقنية هيرنغ في الكبد).

الخلايا الجذعية Stem Cells

- في ظروف الاستباب تتميز الخلايا الجذعية بخاصتين مهمتين:
 - القدرة على التجدد الذاتي *Self-renewal* والذي يسمح للخلايا بالحفاظ على عددها
 - الانقسام غير المنتظر *Asymmetric division* و فيه تدخل خلية بنت واحدة سبيل التمايز وتعطي خلايا ناضجة بينما تبقى الخلية الأخرى تبقى خلية غير متمايزة وتحتفظ بقدرتها على التجدد الذاتي
 - في الانقسام المنتظر تحافظ كلتا الخليتان البنات على قدرتها على التجدد الذاتي. يشاهد مثل هذا الانقسام أثناء التخلق الجنيني وفي حالات الكرب كما هو الحال في نقي العظم بعد المعالجة الشعاعية

Regenerative Medicine

- إن القدرة على تمييز، عزل، زيادة و زرع الخلايا الجذعية أدى إلى ولادة حقل جديد في الطب وهو طب التجدد
- نظريا إن الخلايا الجذعية البالغة او النسل الخلوي للخلايا الجذعية الجنينية المتمايزة يمكن أن تستخدم لإعادة توطين الأنسجة المتأذية لإعادة تشكيل عضو كامل أو تعويضه وخاصة لأنسجة ذات القدرة التجددية المحدودة كخلايا العضلة القلبية والعصيونات بعد الاحتشاءات ، لكن لسوء الحظ هناك صعوبات في زرع هذه الخلايا في المناطق المتأذية وجعلها تندمج وظيفيا
- حاليا أصبح من الممكن الحصول على خلايا تشبه الخلايا الجذعية الجنينية مشتقة من المريض الذي سيتلقي الغرسة . حيث تم تمييز مجموعة من الجينات التي تقوم بمنتجاتها باعادة برمجة الخلايا الجسمية لتصبح جذعية ولأنها مأخوذة من المريض فهي لا تثير أي رفض مناعي

