

Zloćudne bolesti krvnih stanica

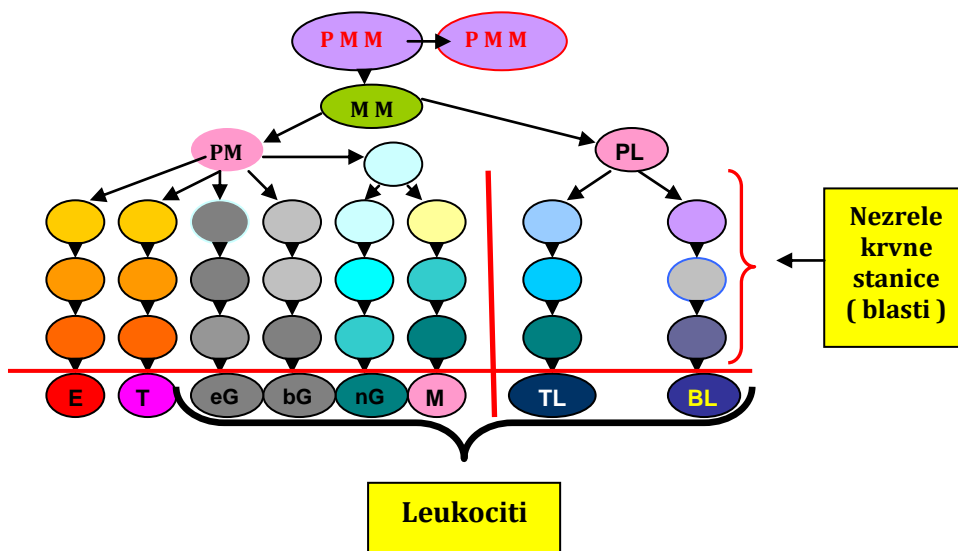
Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić

Firma „Dren“, DOO Žepče

tel/fax: 00387-(0)32-881-774, Mob: 00387-61-461-517

U ovom i sljedećim tekstovima govorit ćemo o bolestima kod kojih se najčešće primjenjuje alogena transplantacija matičnih stanica krvi (matične stanice uzete od srodnog ili nesrodnog davaoca), a u sklopu opisa ovih bolesti posebno detaljno ćemo obraditi leukemije. Da bismo razumjeli nastanak leukemija, odnosno ono što se o njihovom nastanku zna, prvo trebamo znati kako nastaju stanice krvi. Krv se sastoji od osam vrsta stanica. Osnovna stanica iz koje nastaju sve krvne loze je matična stanica krvi, koja se zbog svojih karakteristika naziva i pluripotentna matična stanica. Pod uticajem određenih signala ona ulazi u staničnu diobu i iz jedne stanice nastaju dvije stanice ćerke. Međutim ove dvije novonastale stanice ćeri nisu jednake. Jedna je jednaka stanici iz koje je nastala, dakle radi se o novonastaloj matičnoj stanici, čime se broj matičnih stanica održava, dok druga ima osobinu da se, zavisno o trenutnim potrebama organizma, pretvori u preteče ili mijeloidne loze kojoj pripadaju eritrociti, trombociti, neutrofilni granulociti, eozinofilni granulociti, bazofilni granulociti i monociti ili će njen razvoj ići u pravcu limfocitne loze i iz nje će se razviti ili B ili T limfociti. Uobičajeno je da se eritrociti nazivaju crvena krvna zrnca, trombociti krvne pločice, a sve ostale stanice krvi bijela krvna zrnca ili leukociti, kojih kako vidimo ima šest vrsta.

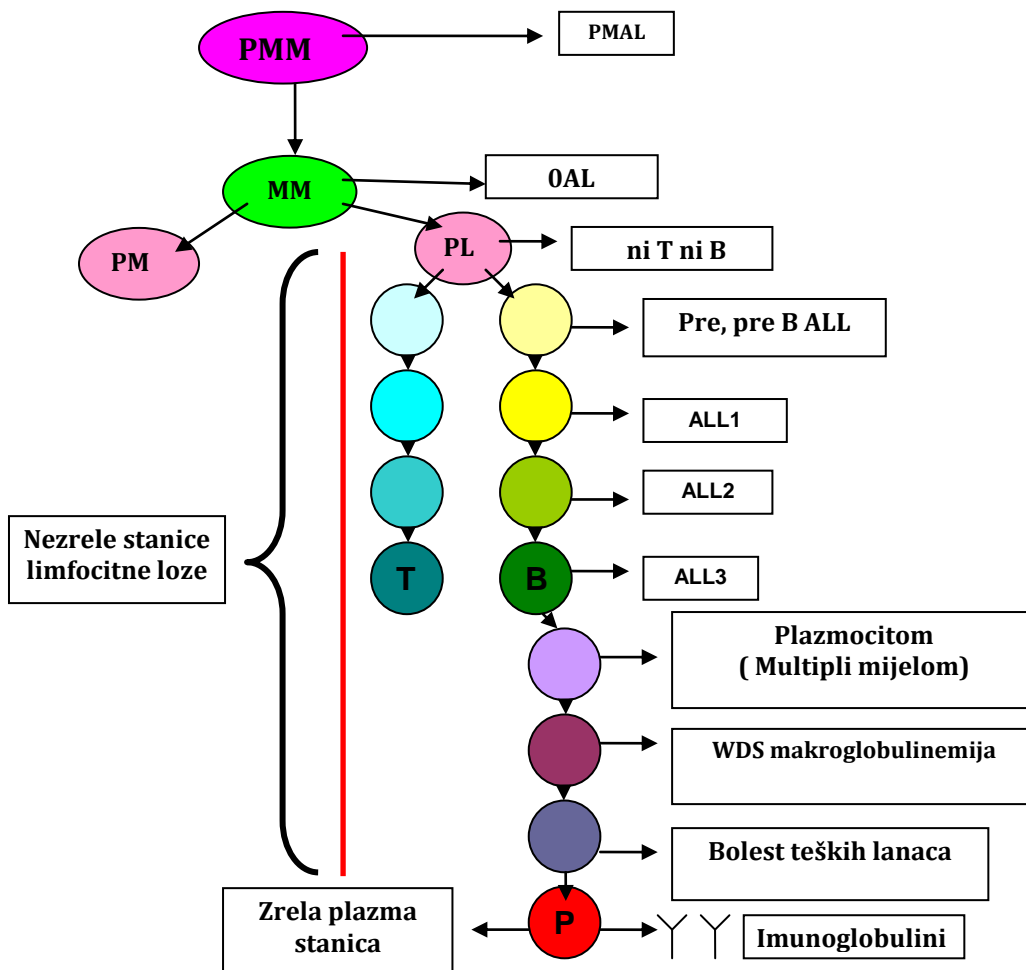
Šema 1: nastanak stanica krvi



Objašnjenje kratica šeme: **PMM** : matična stanica krvi, **MM** : multipotentna matična stanica, **PM** : preteča mijeloidne loze, **PL** : preteča limfocitne loze, **E** : eritrocit, **T** : trombocit, **eG** : eozinofilni granulocit, **bG** : bazofilni granulocit, **nG** : neutrofilni granulocit, **TL** : T-limfocit, **BL** : B-limfocit

Prilikom nastanka bilo koje zrele stanice krvi, matična stanica prolazi kroz proces sazrijevanja kroz nekoliko faza, da bi u konačnici nastala **zrela i funkcionalna stanica** krvi koja je jedina sposobna da učestvuje u zadanim procesima u organizmu. Tako zreli eritrociti prenose kisik i ugljen dioksid, krvne pločice učestvuju u procesu zgrušavanja krvi, dok su leukociti zaduženi za odbranu organizma od bakterija, virusa, gljivica i protozoa (jednoćelijski životinjski organizmi).

Šema 2: nastanak akutnih leukemija B - limfocitne loze



Objašnjenje kratica šeme: **PMM** : matična stanica krvi, **MM** : multipotentna matična stanica, **PM** : preteča mijeloidne loze, **PL** : preteča limfocitne loze, **PMAL** : akutna leukemija nastala od maligno promijenjene pluripotentne matične stanice, **OALL** : nultaleukemija sa karakteristikama i mijeloidne i limfocitne loze, **Ni T ni B ALL** : akutna leukemija stanice preteče limfocitne loze, **Pre, pre B ALL** : akutna leukemija prve preteče B – limfocitne loze, **T** : zreli T-limfocit, **B** : zreli B – limfocit, **P** : zrela plazma stanica koja izlučuje imunoglobuline

Poremećaj sazrijevanja stanica krvi

Proces sazrijevanja stanica krvi od početne pluripotentne matične stanice, odvija se u koštanoj srži. Rak je bolest gena i za njegov nastanak potrebno je da na određenim genima normalnih stanica dođe do bar dvije ključne promjene. Jedna promjena ometa proces sazrijevanja stanica do konačne zrele (diferencirane) stanice, dok druga promjena uzrokuje poremećaj stanične diobe usljed čega se promijenjena stanica počne nekontrolisano dijeliti. Djelovanjem određenih faktora

(zračenje, kemikalije, neki lijekovi, virusi) proces sazrijevanja (diferencijacije) stanica određene krvne loze, ili više njih može biti prekinut. Ako je došlo i do promjene na genima koji kontrolišu staničnu diobu, onda dolazi do nekontrolisanog rasta nezrele stanice (nezrele stanice nazivaju se blasti) krvi koja je doživjela ove promjene.

Šema 2 nam pokazuje da je moguće da se proces sazrijevanja prekine na bilo kojem stupnju razvoja krvnih stanica, a nezrela krvna stanica koja se pojavljuje u analizama leukemije djelimično nam govori o njenom karakteru. Kad su u pitanju akutne limfatičke leukemije B – limfocita, najzastupljenije su tipovi 1, 2 i 3 (ALL1, ALL2 i ALL3). Akutna limfatička leukemija tipa 1 (ALL1) najčešća je kod djece, ALL2 je uglavnom zastupljena kod odraslih, a ALL3 je najrjeđi ali i najmaligniji oblik ovih leukemija i, kao što šema 2 pokazuje, nastaje od zrelog B – limfocita. Od ALL3 oboljeva 1% djece i oko 9% odraslih. Na šemi 2 vidimo da zreli B – limfocit nije kraj sazrijevanja ove loze. Kad zreli B – limfocit dođe u dodir sa odgovarajućim antigenom, koji zahtijeva imuni odgovor, B – limfocit se razvija u jedan od dva pravca. Ili se pretvara u memorijski limfocit, koji godinama živi i ima sposobnost da „pamti“, antigen sa kojim se susreo i u slučaju ponovnog dodira sa njim brzo pokreće imunu reakciju i uništava nosioca antigena. Na tom principu se bazira vakcinacija.

Druga mogućnost zrelog B-limfocita je njegova preobrazba u plazma stanicu koja izlučuje imunoglobuline a oni aktivno učestvuju u imunom odgovoru. Prilikom sazrijevanja B-limfocit prolazi kroz više faza ka stvaranju plazma stanice i u svakoj od ovih faza moguće je da dođe do prekida sazrijevanja i stvaranja raka ovih stanica. Najmaligniji je svakako plazmocitom ili multipli mijelom, a manje maligni su Waldenstromova makroglobulinemija i bolest teških lanaca, mada i oni ako se ne liječe završavaju smrtnim ishodom. Na šemi 2 je prikazan razvoj B – limfocitnih leukemija, a na isti način mogu nastati i akutne limfatičke leukemije T-limfocita, kao i akutne leukemije mijeloidne loze, prije svega akutna mijeloična leukemija (AML), koja nastaje iz prethodnika nezrelih stanica mijeloidne loze.

Genetski poremećaji u akutnim leukemijama

Leukemije se dijagnosticiraju na osnovu pregleda krvi i koštane srži. Kad se dijagnosticira akutna leukemija, najvažnije je utvrditi da li se radi o akutnoj limfatičkoj ili akutnoj mijeloičnoj leukemiji. Ako se dijagnosticira da je leukemija limfatička, daljnjim pregledima se utvrđuje da li se radi o leukemiji T ili B limfocitne loze. Sve ovo je vrlo važno jer kombinacije citostatika koje jako dobro djeluju kod AML, vrlo slabo liječe ALL i obratno. Razlikovanje T i B leukemija limfocitne loze takođe je važno kod izbora liječenja. Rekli smo da je kod djece najčešća akutna limfatička leukemija tip 1 ALL-1. Međutim to još uvijek nije dovoljno da se pristupi odgovarajućem liječenju. Daljnji korak je utvrđivanje hromozomskih i genetskih poremećaja u leukemiji (citogenetske osobina ALL). Liječnici su utvrdili da kod oko 80% akutnih leukemija postoje hromozomski i genetski defekti, koji bitno utiču na izbor liječenja oboljelih.

Normalna ljudska stanica (ćelija) ima 23 para hromozoma (23 od majke i 23 od oca) što ukupno čini 46 hromozoma. Kod akutne leukemije ovaj broj je najčešće poremećen i kod većine oboljelih možemo naći ili manje od 46 hromozoma ili je njihov broj povećan. Povećan broj hromozoma može biti od 47 do 50 kod oko 10% oboljelih, a preko 50 hromozoma kod oko 30% oboljelih. Pokazalo se da na liječenje najbolje reaguju djeca čije leukemijske stanice imaju preko 50 hromozoma i ona imaju najveći izgled za izliječenje.

Sljedeće što treba ustanoviti jesu mogući genetski defekti. Od genskih poremećaja koji presudno utiču na tok i prognozu bolesti su hromozomske translokacije. Hromozomi se sastoje od dugih lanaca DNA, a dijelovi ovih lanaca čine geni. Geni su kalupi prema kojima se stvaraju bjelančevine koje obavljaju po život važne funkcije u organizmu. Kod leukemija su česti hromozomski lomovi. Dijelovi prelomljenih hromozoma se vezuju za druge hromozome gdje im inače prirodno nije mjesto i ta pojava se naziva translokacija. Na mjestu spajanja djela jednog prelomljenog hromozoma sa ostatkom drugog hromozoma koji je takođe doživio lom formira se gen koji vodi porijeklo dijelom od prvog, a dijelom od drugog hromozoma i na taj način nastaje himerički gen. Inače himera je čudovište iz grčke mitologije, tako da doslovno prevedeno himerički gen znači gen čudovište. Ovaj gen služi kao kalup za proizvodnju bjelančevine koja normalno ne postoji u organizmu, a ta bjelančevina može učestvovati u procesima koji ubrzavaju rast leukemijskih stanica (faktor rasta leukemijskih stanica) i može svojim djelovanjem leukemijsku stanicu činiti otpornu na kemoterapiju. Od translokacija u ALL koje su posebno nepovoljne najvažnije su **t (9;22)**, **t (4;11)**, **t (1;19)** i **t (8;14)**. Translokacija (8;14) se pojavljuje u ALL3, a to je leukemija koja izuzeno rijetko napada djecu. Kod dijagnoze ovih translokacija jedini izbor liječenja je izrazito agresivna kemoterapija, a zatim nakon prvog povlačenja bolesti alogena transplantacija koštane srži, odnosno presađivanje koštane srži od srodnog ili nesrodnog davaoca.