

Uvod

Među maligna oboljenja hematopoeznog sistema ubrajaju se akutne i hronične leukemije, limfomi i bolesti plazmocitne loze. Kada su u pitanju neoplazije mijeloidne loze postoji više sindroma i oboljenja koja predstavljaju preleukemijska stanja. Mijelodisplazni sindrom- MDS predstavlja u različitom stepenu preleukemijsko stanje. Isto tako, klonske bolesti pluripotentne matične ćelije hematopoeze (PMČH), kao što su paroksizmalna noćna hemoglobinurija ili hronične mijeloproliferativne bolesti mogu evoluirati u pravcu akutne leukemije.

Maligna alteracija hematopoeznih ćelija nastaje na različitom nivou. Najčešće je to promjena PMČH (mijelodisplastični sindrom, poznatiji kao preleukemija - MDS, akutna mijeloidna leukemija - AML, hronična granulocitna leukemija - HGL), multipotentne ili opredjeljene mijeloidne ćelije kod akutne mijeloidne leukemije- AML, odnosno multipotentne limfoidne matične ćelije ili progenitora T i B- limfocitne loze kod akutne limfoblastne leukemije- ALL, a zrelih ćelija limfocitne loze kod limfoproliferativnih bolesti (hronična limfocitna leukemija, limfomi, multipli mijelom).

Kancerogeneza predstavlja spor i višestepen proces maligne alteracije koja započinje (inicijacija) aktivacijom onkogeni ili inhibicijom gena supresora tumora kao što je slučaj sa (p53). U nekim slučajevima aktivacija onkogeni nastaje zbog translokacije hromosoma, tačkaste mutacije gena ili njihove amplifikacije. Translokacija hromosoma, nasljedna, urođena ili stečena, dobro je ispitana kod većeg broja malignih oboljenja hematopoeze.

Etiologija i patogeneza hemoblastoza najbolje su proučene kod akutnih leukemija. Endogene leukemogene činioce predstavljaju nestabilnost hromosoma sa defektnim enzimskim sistemom za popravku DNK u okviru nasljedne bolesti (Fanconijeva anemija) i urođeni poremećaj broja i stabilnosti hromozoma (Downov sindrom). Endogeno oštećenje DNK nastaje i zbog grešaka pri replikaciji DNK i njene nestabilnosti, kao i zbog povećanog stvaranja slobodnih radikala (SR) ili nedovoljne antioksidativne odbrane (AO) i insuficijentne enzimske popravke DNK ili poremećaja imunog sistema. Egzogene leukemogene činioce životne sredine čine hemijske materije, jonizujuće zračenje i virusi. Benzen je najznačajniji leukemogeni faktor za AML među hemijskim toksinima, čija se genotoksičnost ispoljava i pri maloj ekspoziciji. Oslobođeni SR, nastali u toku detoksikacije benzena, neposredni su uzrok oštećenja DNK (oksidacija, adukti).

Leukemogeni efekat imaju i alkilišući citostatici, citostatici inhibitori topoizomereaze II, pesticidi, pušenje i još neke materije. Dok visoke doze iradijacije ubijaju ćelije, niske i veoma niske doze jonizuju vodu pojedinih ćelija, što ima za posljedicu oslobađanje SR, oštećenje DNK i aktivaciju onkogeni. Kao i kod oštećenja DNK u toku metabolisanja benzena, postojeća odbrana ćelije vezana je za popravku DNK ili se ćelija uklanja imunološkim metodama ukoliko rekonstrukcija DNK nije moguća.

Danas je poznato da SR, nastali pod dejstvom različitih faktora, imaju značaj ne samo u inicijaciji već i u procesu promocije i progresije mnogih malignih tumora. Osjetljivost pojedinaca na leukemogene činioce zavisi od enzimskih sistema za detoksikaciju, antioksidativne zaštite, navedenog enzimskog sistema za popravku DNK, imunog i endokrinog sistema, kao i od gena koji imaju uticaj na osjetljivost prema kancerogenima i od genoma u cjelini. Porodično javljanje leukemija proističe iz genetskog rizika (endogeni faktor) i uticaja životne sredine.

Među dokazane leukemogene viruse ubrajaju se retrovirusi: virus humane T-leukemije (HTLV I) koji može da izazove pojavu akutne T- limfoblastne leukemije ili limfoma (Adult T-cell leukemia/lymphoma- ATLL) i HTLV II uzročnik leukemije vlasastih ćelija. Mehanizam dejstva retrovirusa nije poznat, ali se smatra da je čak i njegovo prolazno prisustvo u DNK ćelije dovoljno za maligni preobražaj. Epstein-Barrov DNK virus (EBV) u genomu Reed –Sternbergovih ćelija upućuje na virusnu etiologiju Hodgkinove bolesti. EBV se smatra i uzročnikom Burkittovog limfoma.

U patogenezi leukemije nakon aktivisanja onkogeni dolazi do poremećaja ćelijske homeostaze u matičnoj ćeliji hematopoeze sa gubitkom kontrole prijema, obrade i prenosa signala, te nastaje poremećaj njihovog rasta, diobe i diferentovanja. Izmjena ćelija daje leukemijski klon koji ima prednost nad normalnim hematopoeznim ćelijama. Vijek leukemijskih ćelija je duži, nastaje poremećaj mehanizma koji spriječava prelazak blasta u perifernu krv, i moguća je dalja klonska evolucija sa stvaranjem supklona.

U AML je dokazano postojanje populacije leukemijskih matičnih ćelija (LSC), koje imaju sposobnost samoobnavljanja, a uglavnom se nalaze u G0 fazi (miruju, ne dijele se). Hemioterapija ne može da dovede do potpunog uništenja LSC, što je uzrok pojavi novog naleta (repalsa) AML. Klon leukemijskih ćelija u AML oponaša normalne ćelije granulocitopoeze, ali zbog svojih specifičnih bioloških karakteristika dovodi do poremećaja hemostaze (npr. prokoagulansima, proteolizom) i hemoreologije. Molekularna ispitivanja su ukazala da mutacije gena (Flt3, p53, bcl-2, RUNX1, NF1 i dr.), koji aktiviraju ili inaktiviraju metaboličke puteve u malignim ćelijama, dovode do povećanog samoobnavljanja autonomne proliferacije, prekida diferentovanja, gubitka kontrole nad ćelijskim ciklusom, izmicanja apoptozi, diseminaciji i genomskoj nestabilnosti malignog klona u AML. Ova saznanja upotpunila su sliku leukemogeneze, ali imaju i praktični značaj. Aktivirajuća mutacija gena Flt3, u 30% AML, je nezavisni činioc loše prognoze, koji upućuje kliničara na primjenu novog lijeka koji djeluje ciljano na molekularnom nivou, kao što je inhibitor Flt3 tirozin kinaze, i na alogenu TMC.

Dijagnoza maligne bolesti hematopoeze postavlja se kasno. U akutnim leukemijama tumorska masa je velika sa 10^{12} ćelija, prisutne su i mnoge komplikacije bolesti i terapijski efekat je neizvjestan. Stoga je od velikog značaja uvid u osjetljivost pojedinaca i rizičnih grupa i otkrivanje novih DNK oštećenja. Osjetljivost se utvrđuje na osnovu vrijednosti detoksikacionih enzima, antioksidativne zaštite, polimorfizma

gena značajnih za detoksikaciju hinona i sposobnosti enzimske popravke DNK. Rano otkrivanje nastalih genotoksičnih promjena, u vidu oksidativnih oštećenja DNK i DNK adukta, omogućit će primjenu hemoprevencije i inhibiciju procesa leukemogeneze.