

# NOWOTWORZENIE MEDYCZNIE I BAJKOWO

***Prof. Sebastian Giebel***

*Centrum Onkologii Oddział Klinika Transplantacji Szpiku i Hematologii w Gliwicach*

***Ewa Biernacka***

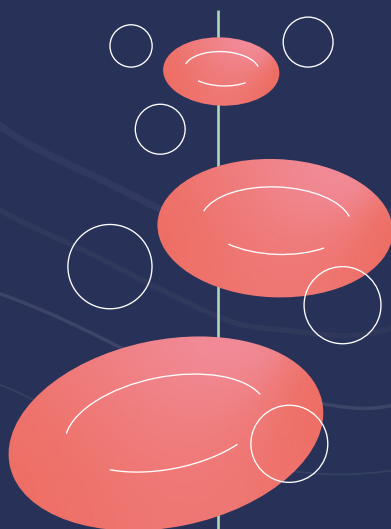
# NOWOTWORZENIE MEDYCZNIE I BAJKOWO

*W wizji hematologa profesora Sebastiana Giebela (Centrum Onkologii Oddział Klinika Transplantacji Szpiku i Hematologii w Gliwicach) układ krwiotwórczy jest fabryką z wieloma filiami w różnych lokalizacjach: w kościach miednicy, w kręgach kręgosłupa, w tzw. kościach długich kończyn górnych i dolnych, w czaszce, w żebrach. Fabryką główną – fabryką-matką - jest miednica. Szpik w celu transplantacji pobieramy właśnie z niej. Tam jest najłatwiej dostępny i jest go najwięcej.*

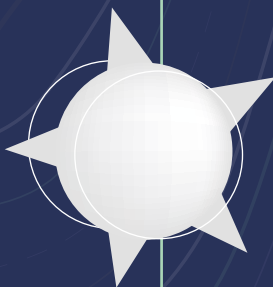
Krew składa się z dwóch części: z części tzw. komórkowej – krwinek - i z płynnego osocza. W nim pływają krwinki produkowane przez szpik kostny. Na pierwszej linii produkcyjnej powstają krwinki czerwone, erytrocyty. Jest ich najwięcej. Odpowiedzialne za przenoszenie tlenu, dostarczają go z płuc do tkanek. Umożliwia to oddychanie tkankowe, czyli wszystkie procesy metaboliczne, w które tlen jest zaangażowany.

A takich jest w organizmie większość. Druga linia produkcyjna służy do produkcji płytek krwi - małych ciałek potrzebnych do sklejenia skaleczenia czy większej rany. Formują skrzep i krwawienie ustaje. Na trzeciej linii produkcyjnej powstają krwinki białe, odpowiedzialne za odporność. Rozpoznają i zwalczają wrogów zewnętrznych (bakterie, wirusy, grzyby chorobotwórcze, pasożyty) i wewnętrznych (komórki nowotworowe).

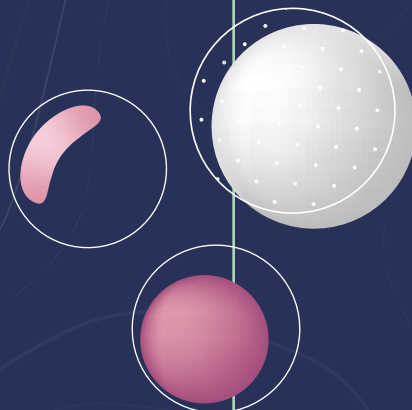
W wyspecjalizowanych podliniach linii produkcyjnej krwinek białych powstają trzy rodzaje krwinek białych o różnych funkcjach (zakresie kompetencji): granulocyty, limfocyty i monocyty. Można je porównać do wywiadu wojskowego, z uprawnieniami operacyjnymi. Po rozpoznaniu wroga niszczą go.



krwinki czerwone



płytki krwi



krwinki białe

# NOWOTWORZENIE MEDYCZNIE I BAJKOWO

*Profesor Sebastian Giebel / Ewa Biernacka*

---

Granulocyty rozpoznają wroga w sposób mało swoisty. Jeżeli wyobraziłibyśmy sobie wrogą armię bakterii jako żołnierzy określonej formacji w typowych dla niej mundurach, to rozpoznają one zasadnicze nieprawidłowości kroju tego umundurowania. Limfocyty potrafią rozpoznać to umundurowanie po detalach, jak guziki czy epolety itd. Monocyty rozpoznają zasadnicze cechy umundurowania wrogiej armii, a zarazem niewłaściwe detale na mundurach wroga, prezentują limfocytom: uwaga, te guziki się nie zgadzają, są inne! Tak naprowadzone limfocyty rozpoznają wroga po wskazanych detalach, w mikrobiologii zwanych antygenami (monocyty to komórki prezentujące antygen). Większość tych wszystkich komórek powstaje, dojrzewa i osiąga pełnię funkcjonalności w szpiku. Jedne z najbardziej wyspecjalizowanych krwinek białych - limfocyty T - są także produkowane w szpiku, ale w formie niedojrzałej. Wyróżnia się kilka podtypów limfocytów T, w tym limfocyty „pomocnicze” i „cytotoksyczne”. Limfocyty T pomocnicze w odpowiedzi odpornościowej pełnią zarówno rolę „zwiadowców”, rozpoznających antygen, jak i oficerów koordynujących przebieg całej akcji, wybierając i angażując jednostki (podtypy komórek) najbardziej adekwatne do walki z konkretnym wrogiem. Limfocyty T cytotoksyczne są wykonawcami; wyspecjalizowanymi zabójcami, wyposażonymi w różnego rodzaju broń. Zabijają, zadając rany cięte (przekłuwając błonę komórki wroga), stosując broń chemiczną (zatrują wroga za pomocą „cytokin”) bądź siłą perswazji (skłaniają wroga do popełnienia samobójstwa).

Limfocyty T dojrzewają i nabywają zdolność rozpoznawania antygenów w grasicy (niewielki narząd znajdujący się za mostkiem, wyraźnie widoczny u dzieci). Nabywają tam receptory - cząsteczki na swojej powierzchni służące do rozpoznawania celu. Ma to charakter losowy. Z przypadkowego połączenia różnych kopii genów powstaje mnóstwo wariantów genu ostatecznego - jakby matryca do wytwarzania receptorów. Z powodu losowego charakteru tych procesów może dojść do wykształcenia receptora, który będzie rozpoznawał antygeny własne organizmu, co jest potencjalnie śmiertelnie niebezpieczne. Limfocyt T - skuteczny zwiadowca, oficer czy zabójca - mógłby wówczas atakować prawidłowe komórki organizmu. By temu zapobiec, limfocyty T są w grasicy selekcionowane. Te, które mogłyby rozpoznawać tkanki własne jako obce, są zmuszane do popełnienia samobójstwa. Te, które rozpoznają tylko obce komórki, przechodzą do krwi i następnie zasiedlają narządy układu limfatycznego (węzły chłonne, śledzionę), gdzie zaczynają pełnić swoje funkcje.

Każda z krwinek ma swój naturalny czas życia. Krwinki czerwone żyją ok. 4 miesiące. W ciągu tego czasu musi dojść do całkowitego ich odnowienia. Przy czym, w razie potrzeby, np. jeśli doszło do jakiegoś urazu i dużych krwawień, organizm tę produkcję umie przyspieszyć. Płytki i granulocyty żyją około tygodnia. Ich czas życia jest krótki, w związku z tym produkcja w szpiku jest bardzo intensywna, by zapewnić odpowiednią ich liczbę we krwi. Limfocyty, po przejściu szkolenia w grasicy, żyją latami.

Limfocyty, które już napotkają wroga, przeciwko któremu zostały wyszkolone, ulegają pobudzeniu, namnażają się - stają się armią ofensywną. Część z nich staje się tzw. komórkami pamięci, które praktycznie na całe życie zapewniają nam odporność. Na tym - nawiasem mówiąc - polega idea szczepień. Wprowadzamy wroga do organizmu w postaci osłabionej, by nie zrobił nam krzywdy, po to, żeby te wyspecjalizowane limfocyty poznały go. Pod wpływem tego bodźca namnażają się (powstają komórki pamięci), zapewniając obronę organizmu na przyszłość. Gdy w przyszłości komórki pamięci widzą zapamiętany mundur wroga, dają sygnał innym limfocytom do namnożenia się i walki. Limfocyty T odgrywają zasadniczą rolę w odpowiedzi odpornościowej przeciwko patogenom zewnętrznym, jak wirusy, oraz wrogom wewnętrznym, jak komórki nowotworowe. Są też limfocyty B - komórki, które wytwarzają przeciwciała, czyli immunoglobuliny (białka). One także potrafią rozpoznać antygeny na powierzchni komórek docelowych, po cechach szczegółowych. Przy czym one nie walczą wręcz, tylko celują do wroga pociskami. Ostatnia subpopulacja limfocytów to komórki NK (natural killers cells - naturalni zabójcy). Nie rozpoznają one cech charakterystycznych na komórce docelowej, np. nieprawidłowego guzika w mundurze. Zauważają natomiast, że ona czegoś nie ma. np. czapki. I podobnie, jak limfocyty cytotoksyczne, zabijają wroga osobiście. NK przez całe życie skanują, śledzą wszystkie komórki naszego ciała, rozpoznając, czy którejś czegoś nie brakuje. Ma to kluczowe znaczenie w kontekście transformacji nowotworowej.

# NOWOTWORZENIE MEDYCZNIE I BAJKOWO

Profesor Sebastian Giebel / Ewa Biernacka

Przekształcenie się komórki prawidłowej w nowotworową powoduje bowiem utratę u niej jakiejś cechy komórki prawidłowej. Ten brak pozwala na rozpoznanie ich przez komórkę NK i zniszczenie. Codziennie w naszym organizmie powstaje bardzo duża liczba komórek nowotworowych. Wymknięcie się ich spod kontroli wynika ze zbiegu nieszczęśliwych okoliczności. Jeden scenariusz jest taki: z jakiegoś powodu nasz układ odpornościowy coś przegapił, np. w sytuacji przewlekłego stresu, powodującego wytwarzanie osłabiających go hormonów. Scenariusz drugi: komórek nowotworowych powstanie na raz zbyt dużo i układ odpornościowy sobie z nimi nie poradzi. Trzeci - transformacji nowotworowej nie towarzyszy, przynajmniej w początkowej fazie,

powstanie zmian zwykle rozpoznawalnych przez układ odpornościowy, np. nadal mają czapki, i wtedy NK nie rozpoznają ich jako komórek nieprawidłowych. Ryzyko podobnych zbiegów okoliczności jest niewielkie, ale na przestrzeni całego życia zdarzyć się może. Ponadto to ryzyko rośnie z wiekiem, w miarę utraty mocy przez układ odpornościowy. Transformacja nowotworowa polega na powstaniu mutacji. Większość naszych komórek się namnaża, dzieli się w ciągu życia, z jednej powstają dwie komórki potomne. To zapewnia życie organizmu: komórki mają następców, wymieniają się. W toku tych podziałów dochodzi do namnożenia materiału genetycznego, czyli DNA, po to, żeby z jednej komórki mogły powstać dwie. I przy tym

namnażaniu DNA może dochodzić do błędów. Powinny powstać dwie dokładnie takie same kopie, ale bywa, że wystąpi przy tym błąd. W większości przypadków nie ma on znaczenia. Ale jeśli na skutek tego błędu spotkają się dwa geny, które w żadnych okolicznościach nie powinny być obok siebie? Wyobraźmy sobie - spotykają się dwa geny, które w normalnych okolicznościach pełnią prawidłowe funkcje: jeden jest odpowiedzialny za produkcję białka stymulującego namnażanie się komórek, drugi za wzmacnianie jakichś funkcji innych genów, ale akurat nie tego, koło którego się znalazł. Jeżeli ten wzmacniający zacznie stale pobudzać gen odpowiedzialny za produkcję białka przyspieszającego namnażanie komórek, to komórki,



## LIMFOCYTY T

Odgrywają zasadniczą rolę w odpowiedzi odpornościowej przeciwko patogenom zewnętrznym, jak wirusy, oraz wrogom wewnętrznym, jak komórki nowotworowe.



## LIMFOCYTY B

Komórki, które wytwarzają przeciwciała, czyli immunoglobuliny (białka). One także potrafią rozpoznać antygeny na powierzchni komórek docelowych, po cechach szczegółowych. Przy czym one nie walczą wręcz, tylko celują do wroga pociskami.



## KOMÓRKI NK

NK przez całe życie skanują, śledzą wszystkie komórki naszego ciała, rozpoznając, czy którejś czegoś nie brakuje.

Ma to kluczowe znaczenie w kontekście transformacji nowotworowej.



# NOWOTWORZENIE MEDYCZNIE I BAJKOWO

Profesor Sebastian Giebel / Ewa Biernacka

które powinny się mnożyć raz na tydzień, będą się mnożyć raz na dzień. Jeżeli dodatkowo dojdzie też do mutacji, która powoduje, że komórka nie tylko się mnoży, ale też wydłuża się czas jej życia (ponad dla niej przewidziany), to powstanie sytuacja, w której: komórek jest za dużo na raz, namnażają się i kumulują, bo zamiast umierać, gromadzą się. I to jest właśnie nowotwór: efekt kombinacji nieszczęśliwych zdarzeń.

Oczywiście wiele czynników zewnętrznych zwiększa ryzyko wystąpienia tej sekwencji zdarzeń - jednoczesnego wystąpienia dwóch mutacji, skutkujących powstaniem nowotworu. Ale tak naprawdę - przyczyną wszystkich nowotworów - jest pech. Decyduje czynnik losowy.

Do pewnego stopnia możemy wpływać na ryzyko powstania nowotworu, ale nie możemy go wykluczyć. Ryzyko to dotyczy prawie wszystkich komórek organizmu, także komórek produkujących szpik kostny. Szpik chorego na białaczkę to fabryka, która produkuje za dużo,

a same produkty są wadliwe i zazwyczaj bezużyteczne. Prawidłowe linie produkcyjne ulegają w niej natomiast stopniowemu wygaszeniu. Są choroby, nazywane chłoniakami, w których komórki najbardziej wyspecjalizowane, mające nas chronić przed nowotworami, same podlegają opisanym mutacjom i stają się nowotworem. W ostrych białaczkach do mutacji dochodzi w komórkach macierzystych, czyli w komórkach najmłodszych, stanowiących początek linii produkcyjnej w szpiku. Na im wcześniejszym etapie dojdzie do tych mutacji, na im wcześniejszym etapie produkcji jest komórka, tym nowotwór jest bardziej agresywny. Takie są białaczki ostre, które powstają z tych najmłodszych produktów: najszybciej się dzielą, najszybciej występują objawy, najszybciej może to doprowadzić do śmierci. Z drugiej strony, te najbardziej agresywne nowotwory są też zazwyczaj najbardziej wrażliwe na chemioterapię. A zatem, o ile z chorobami nowotworowymi przewlekłymi, takimi jak białaczki przewlekłe, nie dającymi długo objawów, jesteśmy w stanie żyć długo, ale

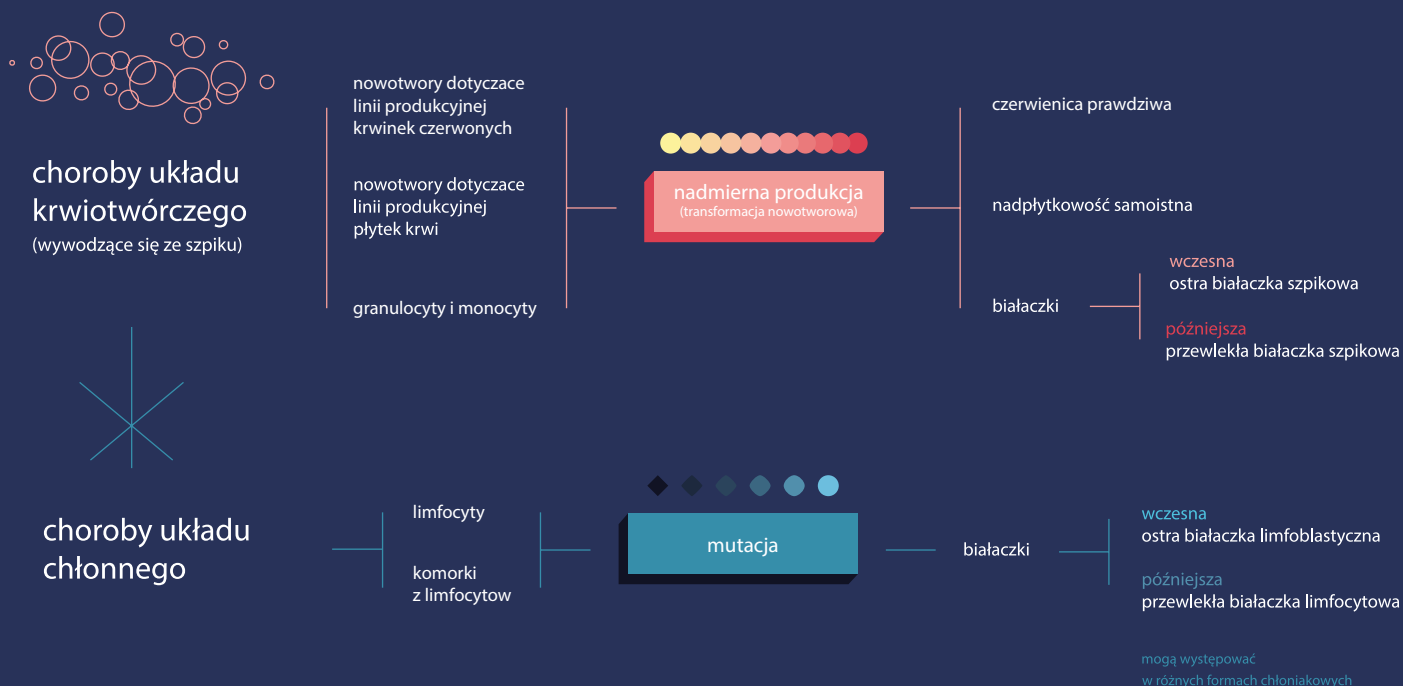
też trudno jest je wyleczyć, o tyle potraktowanie białaczki ostrej bardzo intensywną terapią daje szansę szybkiego i trwałego jej opanowania.

**Podsumowując** - choroby układu krwiotwórczego (wywodzące się ze szpiku) dzielą się na nowotwory, które dotyczą linii produkcyjnych krwinek czerwonych, płytek krwi oraz komórek odporności nieswoistej, czyli granulocytów. Druga grupa są to choroby układu chłonnego, dotyczące tych najbardziej wyspecjalizowanych form białych krwinek odporności swoistej, czyli limfocytów bądź komórek, z których się one wywodzą. W obrębie każdej z tych grup mogą występować różne nowotwory, w zależności od podtypu komórek, których dotyczą. Czyli - w odniesieniu do krwinek czerwonych nadmierna produkcja wynika z transformacji nowotworowej skutkuje czerwienicą prawdziwą. W przypadku płytek krwi - ich nadmierna produkcja jest przyczyną nadpłytkowości samoistnej. Z mutacji białych krwinek, tych mniej wyspecjalizowanych, czyli z linii granulocytowej i monocytowej - wynikają białaczki. Jeśli do transformacji dojdzie na wczesnym etapie produkcji, mamy do czynienia z białaczką ostrą, jeżeli na późniejszym - z białaczką przewlekłą. W odniesieniu do linii limfoidalnej, tej bardziej wyspecjalizowanej linii limfocytów - jeżeli zaburzenie wystąpi na wczesnym etapie, to mamy do czynienia z ostrą białaczką, zwaną w tym przypadku ostrą białaczką limfoblastyczną (w przeciwieństwie do ostrej białaczki szpikowej z linii granulocytarnej). Jeżeli są to późniejsze etapy, to mówimy o przewlekłej białaczce limfocytowej. Przy czym zarówno



# NOWOTWORZENIE MEDYCZNIE I BAJKOWO

Profesor Sebastian Giebel / Ewa Biernacka



jej postać ostra, jak i przewlekła może występować w różnych formach chłoniakowych, czyli wtedy, kiedy w mniejszym stopniu zajęty jest szpik kostny, a w większym stopniu narządy, które te limfocyty zasiedlają już jako dojrzałe komórki (węzły chłonne i śledziona).

## Na czym polega przeszczepienie szpiku

Opisując zjawisko odtworzenia prawidłowego układu krwiotwórczego szpiku metodą transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych od zgodnego dawcy, trzeba wyjść od tego, że szpik kostny jest tkanką, która bardzo łatwo się odnawia. Teoretycznie z jednej komórki macierzystej, czyli z tej najwcześniejszej - protoplasty linii produkcyjnej - jest w stanie odnowić się cały szpik. Teoretycznie, bo udowodniono to na razie w przypadku myszy. W przypadku ludzi wiemy, że w praktyce tych komórek musi być więcej, ale też wia-

domo, że - w porównaniu z innymi narządami, ze stosunkowo niewielkiej puli komórek jest się w stanie odtworzyć całą produkcję naszego szpiku. I ten fakt wykorzystujemy w procedurze jego transplantacji.

Kiedy i po co my robimy transplantację szpiku? Powody są dwa.

Po pierwsze, robimy to w chorobach, w których opisana tu fabryka (hematopoeza) działa źle, albo produkcja się z jakiegoś powodu załamała. Wyobraźmy sobie np. katastrofę nuklearną, w wyniku której organizm ludzki jest eksploatowany na promieniowanie jonizujące. Uszkadza ono w pierwszej kolejności szpik, tkankę najbardziej wrażliwą na to działanie. Promieniowanie jonizujące niszczy w całości linie produkcyjne fabryki. Jedyną szansą, żeby osoba napromieniowana mogła przeżyć, jest dostarczenie nowego źródła/materiału, z którego produkcja fabryki mogłaby się odtworzyć. Tym materiałem są komórki macierzyste

pochodzące od drugiej osoby, od dawcy. To jeden przykład. Jest ich więcej, a dotyczą szeregu chorób, w których szpik przestaje pracować albo pracuje źle. Na tyle źle, że produkcja krwinek (krwinek czerwonych, białych oraz płytek) nie wystarcza do zapewnienia normalnego funkcjonowania organizmu.

Metodę transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych wykorzystujemy jednak przede wszystkim w walce z chorobami nowotworowymi. Większość nowotworów w mniejszym lub większym stopniu jest wrażliwa na chemioterapię i na napromieniowanie. Ale tym, co ogranicza nasze możliwości ich stosowania - ogranicza dawkę, którą możemy podać - jest wrażliwość szpiku (cytostatyki i radioterapia są dla organizmu tym, czym były eksplozje nuklearne w Hiroszimie i Nagasaki). Powyżej pewnej dawki chemoterapia stosowana w leczeniu nowotworu niszczy szpik.

# NOWOTWORZENIE MEDYCZNIE I BAJKOWO

Profesor Sebastian Giebel / Ewa Biernacka

By móc zastosować większe dawki tych leków (licząc się ze zniszczeniem szpiku), musimy mieć szpik od osoby drugiej, by nim zastąpić tę zniszczoną fabrykę krwinek.

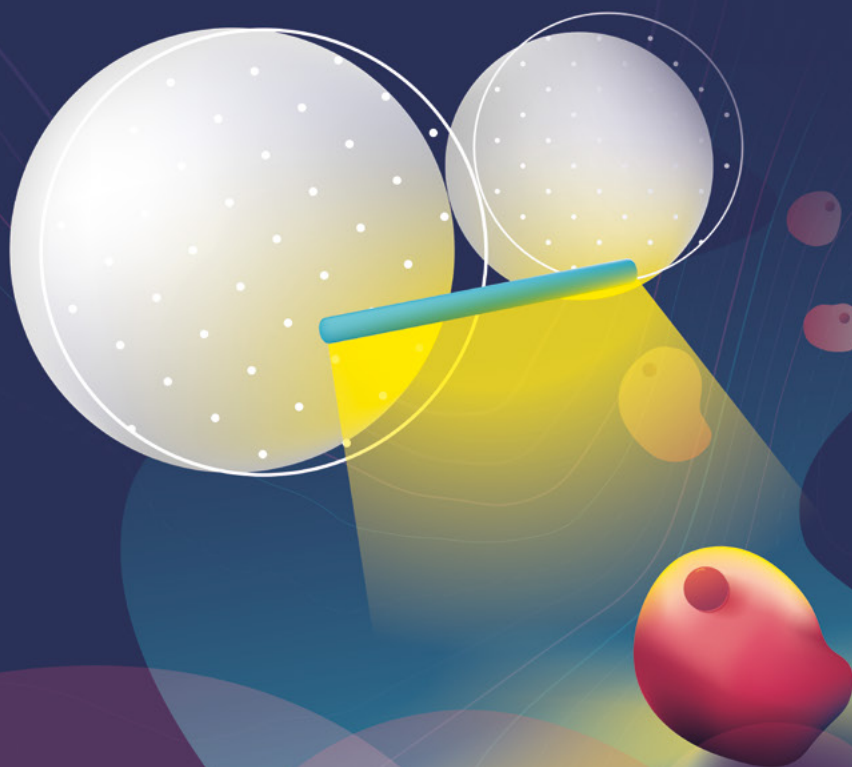
Transplantacja szpiku od osoby drugiej (dawcy) ma jeszcze inną zaletę. Nie tylko daje możliwość odtworzenia zniszczonego szpiku, ale może też zmodyfikować jego linie produkcyjne. Powoduje mianowicie wytworzenie komórek, których wcześniej nie było, a które potrafią rozpoznać komórki nowotworu, z którym walczymy. Czyli jeżeli u osoby chorej na nowotwór jej własna armia limfocytów nie była w stanie rozpoznawać komórek nowotworu jako celu do zniszczenia, to jest szansa, że po przeszczepieniu komórki pochodzące od dawcy

ten cel będą rozpoznawać. A zatem, nawet jeżeli chemio- czy radioterapia nie zniszczyły nowotworu, to po transplantacji szpiku możemy liczyć na reakcję immunologiczną: nowi, kompetentni, wyszkoleni w innej armii żołnierze, dopadną chorobę resztkową, niedobitków wrogiej armii, ukrywającą się w zakamarkach organizmu wroga partyzantkę nowotworową.

## **Dobór dawcy, zgodność tkankowa**

Po to, żeby system odpornościowy mógł funkcjonować, tzn. mógł skutecznie rozpoznawać szczegółowe cele w komórkach, z którymi ma walczyć, musi bardzo precyzyjnie rozpoznawać komórki własne organizmu. Tym, co odróżnia

komórki jednej osoby od komórek drugiej, są cząsteczki HLA – są one paszportem, którym legitymizują się komórki organizmu. Limfocyty nieustannie skanują wszystkie komórki, wszystkie tkanki naszego ciała, by rozpoznać te niewłaściwe. Prawidłowe komórki cały czas pokazują im swoje paszporty: Pochodzimy z tego terytorium, trzeba nas zostawić w spokoju! Cząsteczki HLA, te paszporty, powstają na bazie kilku genów, z których każdy może występować w bardzo wielu wariantach. Genów jest pięć, każdy występuje w dwóch kopiach, ponieważ wszystkie nasze cechy genetyczne mają po dwie kopie, mamy po dwa chromosomy. Posiadamy więc 10 cech i każda z nich w populacji ludzkiej może występować





# NOWOTWORZENIE MEDYCZNIE I BAJKOWO

*Professor Sebastian Giebel / Ewa Biernacka*

w kilkudziesięciu, a nawet w kilkuset wariantach. Liczba kombinacji sięga milionów. Niektóre z nich są częstsze, inne rzadsze. W obrębie danej populacji jest większa szansa, że będą one podobne, dlatego że te cechy są dziedziczne. Dochodzi do wymieszania genów i szansa, że się powtórzą, jest większa niż w przypadku osoby z innej grupy etnicznej.

Podsumujmy. Każdy gen to matryca. Wyobraźmy sobie, że te paszporty są drukowane w jakiejś drukarni. I występują w 10 wzorach (matrycach), a każdy z tych wzorów (matryc) występuje w jakiejś liczbie kopii. Końcowy produkt, czyli „kod kreskowy” naszego organizmu,

może występować w milionach różnych wariantów. W konsekwencji, komórki przeszczepione od przypadkowej drugiej osoby, z założenia różniące się pod względem cech HLA, mają paszporty z zupełnie innym kodem kreskowym niż nasz własny - dlatego zostaną odrzucone. Nasze immunologiczne wojsko natychmiast je zniszczy - i dojdzie do odrzucenia przeszczepu. To jest pryncypium znane od bardzo dawna. Żeby umożliwić wszczep, możemy zniszczyć nasze wojsko - co nawiasem mówiąc, robimy dużymi dawkami chemioterapii - i pozwolić wejść nowej armii. Problem w tym, że komórki od dawcy mogą z kolei

rozpoznawać jako nieprawidłowe paszporty naszych komórek, co wywoła bardzo ciężką chorobę tzw. przeszczep przeciwko gospodarzowi. A zatem, aby taki przeszczep można było zrobić względnie bezpiecznie, po pierwsze powinniśmy wyeliminować (przynajmniej ogłuszyć) nasze wojsko, żeby nie walczyło z tym, które zaczynamy wprowadzać, a po drugie dobrać dawcę tak, żeby jego komórki jak najbardziej przypominały nasze własne. Czyli żeby „kod kreskowy” był bądź idealny (taki sam), bądź różnił się minimalnie.

Na tym polega dobór HLA dawcy.

