

الانترليوكين - ٦ (IL-6) وعامل النمو المحول - الفا (TGF- $\alpha$ )  
كمؤشر فشل الاستجابة الجزيئية في مرضى سرطان الدم الميلودي المزمن

رسالة مقدمة من

الطبيبة /مروة ممدوح أحمد عبدالحفيظ  
بكالوريوس الطب والجراحة العامة

تحت إشراف

**أ.د. غادة محمد عزت أحمد**

أستاذ مساعد الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية  
كلية الطب ، جامعة الفيوم

**د. محمد منصور عباس**

مدرس الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية  
كلية الطب ، جامعة الفيوم

**د. هبة محمود زين العابدين**

مدرس الباطنة العامة  
كلية الطب ، جامعة الفيوم

# (TGF- $\alpha$ ) وعامل النمو المحول - الفا (IL-6) الانترليوكين - 6 (كمؤشر فشل الإستجابة الجزيئية فى مرضى سرطان الدم الميلودي المزمن

## المقدمة :

سرطان الدم الميلودي المزمن المعروف أيضا بإسم ليوكيميا الخلايا المحببة البيضاء المزمنة وهو مرض من أمراض إضرابات التكاثر الميلودي المتميز بالزيادة المطردة والغيرمنتظمة خاصة بخلايا نخاع الميلودية وتراكم هذه الخلايا في الدم . مرض سرطان الدم الميلودي المزمن ينتج عن إضرابات الخلايا أحادية المنشأ بنخاع العظم مما يؤدي الى تكاثر الخلايا المحببة البيضاء الناضجة ( الخلايا المعتدلة المحببة ، الحمضية المحببة ، والقاعدية المحببة) و سلائفها .

الفيولوجيا المرضية الجزيئية تنطوي على الإنتقال الجزيئي المتبادل ( طفرة ) بين الكروموسومات ٢٢,٩ وعندها الجين (أ ب ل) الخاص بكوموسوم ٩ يجاور جزء من الجين(بي سي أر) الخاص بكروموسوم ٢٢ فينتج كوموسوم ٩ مطول و كروموسوم ٢٢ مقتطع والذي يتشكل به الجين المندمج (بي سي أر-أ ب ل) و الذي يطلق عليه كروموسوم فيلاديلفيا. الجين (أ ب ل) هو الجين المسئول عن نشاط التيروسين كيناز، وهذا النشاط مسيطر عليه ولكن فى حالة الجين المندمج فى هيئة (بي سي أر-أ ب ل)، التيروسين كيناز نشط بشكل مستمر (مفعول دائما) والذى يؤدي إلى الإنقسام السريع الغيرمنتظم.

تنقسم مراحل مرض سرطان الدم الميلودي المزمن الى ثلاثة أطوار علي أسس المؤشرات الإكلينيكية والنتائج المخبرية ١-الطور المزمن ٢- الطور المتسارع ٣-الطور الانفجاري للخلايا الورمية ، يبدأ المرض عادة بالطور المزمن وعلى مدى سنوات يتطور إلى الطور المتسارع وفي نهاية المطاف ينتهي بمرحلة إنفجار الخلايا الورمية . طور إنفجار الخلايا الورمية هو المرحلة النهائية والذي يتصرف مثل سرطان الدم الحاد . تعاطي الأدوية المناسبة دائما ما يؤخر ظهور الأطوار المتأخرة فى وقت مبكر. أحد الأسباب المؤدية الى سرعة الإنتقال من الطور المزمن إلى الطور المتسارع و إنفجار الخلايا الورمية هو ظهور طفرات جديدة بالإضافة الى فيلاديلفيا كروموسوم بالكروموسومات.

تشخيص هذا المرض يعتمد علي الفحص الروتيني لصور الدم الكاملة للمريض ، ويتم التأكد من التشخيص المبدئي للمريض عن طريق الكشف عن(بي سي أر-أ ب ل) فيلاديلفيا كروموسوم، ويمكن الكشف عن هذا الكروموسوم الشاذ عن طريق التحليل الجيني المعتاد للجينات، ولكن العديد من هؤلاء المرضى لديهم طفرات معقدة بالكروموسومات التي تخفي الإنتقال المتبادل في فيلاديلفيا كروموسوم ويتم الكشف عن هذه الحالات من خلال تقنية مواقع التهجين الفلوري أو عن طريق القياس الكمي لتفاعل البلمرة المتسلسل. هناك مجموعة فرعية من المرضى لا يوجد لديهم أدلة الكشف الجزيئي للجين المتحد ، يفضل تصنيفهم ضمن

مرضى خلل النسيج الميلودي الغير متميز ومرضات الكاثر الميلودي والذي يختلف مسارهم المرضي عن مرض سرطان الدم الميلودي المزمن.

الجين المندمج ( بي سي أر-أ ب ل) يتميز باستجابته السريعة لمثبطات التيروزين كيناز. وهناك نوعان من مثبطات التيروزين كيناز ، الجيل الأول (أميتينبو السونيتيب ) والذي أثبت تحسن كبير في معدلات الشفاء والبقاء لفترة أطول منذ بدأ إستخدامة في عام ٢٠٠١. الجيل الأول غالبا ما يصبح أقل فاعلية في الأطوار المتقدمة ( الطور المتسارع - وإنفجار الخلايا الورمية) أو في حالة إرتفاع مجموع النقاط للتقيم سوكال ولذلك ينبغي الإستعاضة بالجيل الثاني من مثبطات التيروزين كيناز .

الإستجابة المبكرة للجزيئية للجين المندمج في الثلاث أشهر الأولى من العلاج مؤشر قوي لفاعلية العلاج كما وجد إن التدخل العلاجي الفعال بالخطوط الثانوية في المرضى الذين لديهم تأخر في الإستجابة الجزيئية المبكرة متأخر جدا ولذلك ثمة حاجة لمنهج بديل لتحديد الإستجابة الضعيفة في وقت التشخيص .

فشل العلاج بمثبطات التيروزين كيناز يشير إلى أن الخلايا الجذعية لا تعتمد فقط علي نشاط الجين المتحد (بي سي أر- أ ب ل) لبقائهم علي قيد الحياة مما يوحي بوجود أليات أخرى تساهم في إستمرارها. فالعوامل البيئية الدقيقة تلعب دورا هاما في بدأ الورم ، تقدمة وإستجابته للعلاج. وهناك وسائل عديدة للإتصال بين خلايا الورم منها ( عوامل النمو البيئية الدقيقة والسيتوكينات بمستقبلاتهم الخاصة) .

فهناك فئات كبيرة من عوامل النمو مثل ١- عوامل النمو الإبيدرمية التي تشمل(عامل النمو المحول - الفا و الأمفيروجولين ) ٢ - متلازم الهيبارين ٣ - عوامل نمو الخلايا الليفية ٤ - عوامل النمو المحول - بيتا وغيرهم . كما يلزم تقييم أكبر لعدد من السيتوكينات والتي لها دور مشارك في الإنشار والتوسع للخلايا المنقسمة أحادية المنشأ ، فمثلا عند قياس مستوى (الإنترليوكين - ١١ ، ١٠ ، ٦ ، ٢) ، مستقبلات الإنترليوكين-٢ الذاتية والثرمبوبويتين في المرضى الذين يعانون من أمراض التكاثر الميلودي المزمن ، والتليف النخاعي وحالات الخلل الميلودي فأتضح وجود إرتفاع نسبة الإنترليوكين- ٢ و مستقبلات الإنترليوكين-٢ الذاتية في المرضى الذين يعانون من أمراض التكاثر الميلودي المزمن والتليف النخاعي، وإرتفاع نسبة الإنترليوكين-٦ في حالات الخلل الميلودي و سرطان الدم الميلودي المزمن عن النسب المعروفة للأصحاء و إرتباطهم بالمؤشرات الإكلينيكية لمراحل المرض المختلفة.

لذا الهدف من هذه الدراسة قياس نسب مؤشرات البلازما الحيوية(عامل تحول النمو-الفا و الإنترليوكين -٦) عند بداية التشخيص والتي من شأنها أن نتوقع لاحقا فشل الإستجابة الجزيئية المبكرة. فقد أثبتت الدراسات وجود علاقة بين مؤشرات البلازما الحيوية والإستجابة العلاجية في مرضى التليف النخاعي والخلل الميلودي ولكن في حالات سرطان الدم الميلودي المزمن نفتقر الي مثل هذه الدراسات لذا يتعين التحقق من مستوى مؤشرات البلازما الحيوية(عامل تحول النمو-الفا و الإنترليوكين -٦ ) وعدم الإستجابة للعلاج الأولي وذلك من أجل إضافة خطوط علاجية أخرى منذ بداية التشخيص من أجل تحسين معدل البقاء .