

СУРОНКАЛИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАР ЮЗАГА КЕЛИШИДА MPL (ТРОМБОПОЭТИН РЕЦЕПТОРИ) МУТАЦИЯЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ

Жахонов Азизбек Холмирзаевич
(Альфраганус университети, Тошкент
давлат тиббиёт университети)

Маткаримова Дилфуза Собировна
(Тошкент давлат тиббиёт университети)

Аннотация

Ушбу мақола суронкали миелопролифератив касалликлар (СМПК) ривожланишида MPL (тромбопоэтин рецептори) генининг мутациялари ва уларнинг патофизиологик механизмларини таҳлил қилади. MPL рецептори тромбопоэтин (ТРО) орқали мегакариоцитлар пролиферацияси, тромбоцитлар пайдо бўлиши ва гемопоэз регуляциясида муҳим ўрин тутади. MPL мутациялари (айниқса W515L, W515K, S505N) эссенциал тромбоцитемия (ЭТ) ва бирламчи миелофиброз (БМФ)нинг асосий молекуляр сабабларидан бири ҳисобланади. Мақолада MPL сигнал йўллари, мутациялар турлари, клиник хусусиятлар, диагностика, таргет терапия ва прогноз масалалари умумлаштирилади.

Калит сўзлар: MPL гени, ТРО рецептори, миелопролифератив касалликлар, эссенциал тромбоцитемия, миелофиброз, JAK-STAT, мутация, гемопоэз, тромбопоэз.

I. Кириш

Суронкали миелопролифератив касалликлар — суяк илигида миелоид қатори хужайраларининг назоратсиз ўсиши билан кечувчи рецидивлашувчи ва кўп йиллик давомга эга гематологик патологиялар гуруҳидир. Уларнинг асосий турлари:

- Эссенциал тромбоцитемия (ЭТ)
- Бирламчи миелофиброз (БМФ)
- Полицитемия вера (ПВ)
- Суронкали миелоид лейкозия (СМЛ) — алоҳида (BCR-ABL+)

Филадельфия-хромосомадан холи СМПКларда молекуляр механизмлар асосан учта ген мутацияси билан боғлиқ:

1. JAK2 (V617F ва бошқа вариантлар)
2. CALR (калретикулин)
3. MPL (тромбопоэтин рецептори)

Улар миелоид хужайраларнинг пролиферациясини бошқарувчи JAK-STAT йўллари узлуксиз фаоллаштириб қўяди. MPL мутациялари камроқ учраса-да (ЭТда ~5–10%, БМФда ~10–15%), лекин улар клиник ва прогностик жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.

II. MPL (Тромбопоэтин рецептори) ҳақида умумий маълумот

2.1. MPL генининг тузилиши ва вазифаси

MPL гени 1-хромосомада жойлашган бўлиб, тромбопоэтин (ТРО) гормонининг основий рецепторини кодлайди.

ТРО–MPL тизими қуйидаги жараёнларни бошқаради:

- Мегакариоцитлар пролиферацияси ва дифференциацияси
- Тромбоцитлар пайдо бўлиши
- Суяк илигининг мезенхим стромал фаолияти
- Гемопоз илдиз хужайраларини сақлаш

2.2. MPL ва JAK-STAT сигнали

ТРО MPL рецептори билан боғланганида:

- JAK2 тирозинкиназа фаоллашади
- STAT3, STAT5, MAPK, PI3K сигнал йўллари ишга тушади
- Мегакариоцитлар кўпайиши кучаяди

Айнан шу механизм мутациялар бўлган ҳолда патологик даражада фаол бўлиб кетади.

III. MPL мутациялари ва уларнинг патогенездаги роли

3.1. Асосий MPL мутациялари

Кўп учрайдиган мутациялар:

Мутация	Тури	Касалликлар	Аҳамияти
W515L	Gain-of-function	ЭТ, БМФ	JAK-STAT ни доимий фаоллаштиради
W515K	Gain-of-function	ЭТ, БМФ	Мегакариоцитоза, тромбоцитоз
S505N	Активатор	Наслий спорадик	ва Тромбоцитлар кескин кўпайиши
W515A/R	Кам учрайдиган	БМФ	Агрессив кечиш

3.2. Патолофизиологик механизм

MPL мутациялари:

- ТРО боғланмасдан туриб ҳам рецепторни фаол ҳолатда сақлайди
- JAK2 доимий фаоллашади
- Мегакариоцитлар ва фибриллар кўпайишига сабаб бўлади
- Суяк илигида фиброз жараёнлари юзага келади

- Перифер қонда тромбоцитлар миқдори ортиб кетади

3.3. Натижада ривожланадиган касалликлар

1. Эссенциал тромбоцитемия (ЭТ) — тромбоцитоз, тромбоз ва геморрагик синдром.
2. Бирламчи миелофиброз (БМФ) — суяк илиги фиброзланиши, экстрамедуляр гемопоэз, спленомегалия.

IV. MPL мутациялари билан кечувчи Эссенциал тромбоцитемия

4.1. Клиник хусусиятлар

MPL мутант ЭТда:

- Тромбоцитлар $>450 \times 10^9/\text{л}$
- Тромбоз хавфи юқори
- Юрак-қон томир асоратлари
- Геморрагия эҳтимоли ҳам юқори

4.2. Гематологик кўринишлар

- Мегакариоцитлар гиперплазияси
- Гранулоцитлар нормал
- Суяк илигида MPL мутациясига хос гиперлобуляция

4.3. Прогноз

- JAK2 мутант ЭТга нисбатан юмшоқ
- CALR мутант ЭТдан оғирроқ

V. MPL мутациялари билан кечадиган Бирламчи миелофиброз (БМФ)

5.1. Клиник хусусиятлар

БМФ MPL мутацияси билан:

- Катта спленомегалия
- Анемия
- Скелет оғриқлари
- Камдагина тромбоцитоз

5.2. Патология

- Суяк илигида I–III даражали фиброз
- Мегакариоцитлар гигантлашган
- Экстрамедуляр гемопоэз (жигар, плевра, терида)

5.3. Прогноз

- Яширин кечиши tumkin
- Жак-стат фаоллиги юқори бўлган ҳолларда оғир кечади

VI. Диагностикада MPL мутацияларининг аҳамияти

6.1. Генетик тестлар

- PCR – W515 мутацияларини аниқлайди
- NGS – кам учрайдиган мутацияларни топади
- FISH – камроқ қўлланилади

6.2. СМПКни тасдиқловчи мезонлар

ЖССТ талабларига кўра, ЭТ ва БМФда MPL мутацияси **мажбурий ёки қўшимча мезон** сифатида баҳоланади.

VII. MPL мутант СМПКларда даволаш усуллари**7.1. Циторедуктив терапия**

- Гидроксикарбамид — ЭТда асосий
- Интерферон- α — ёш беморлар учун
- Анагрелид — тромбоцитларни пасайтирувчи

7.2. JAK ингибиторлари

БМФ учун асосий:

- Руксолитиниб
- Федратиниб

MPL мутант ҳолларда жуда яхши самара беради.

7.3. Трансплантация

Агрессив БМФда ягона радикал усул.

VIII. MPL мутацияларининг прогностик аҳамияти

Касаллик	Мутация	Прогноз
ЭТ	MPL W515L/K	Ўртача-оғир, тромбоз хавфи юқори
БМФ	MPL W515L/K, S505N	Анемия ва фиброз тез ўсади
Наслий синдром	тромбопоэтик S505N	Тромбоцитоз эрта бошланади

IX. MPL мутациялари ва CALR/JAK2 билан фарқлари

Белги	JAK2	CALR	MPL
ЭТда учраш частотаси	55–60%	25–30%	5–10%
БМФда	50–60%	20–25%	10–15%
Клиника	Катта тромбоцитоз	Яхши прогноз	Фиброз хавфи юқори
Сигнал	JAK-STAT	CALR–MPL	MPL–JAK

X. Хулоса

MPL (тромбопоэтин рецептори) мутациялари суронкали миелопролифератив касалликлар, хусусан эссенциал тромбоцитемия ва бирламчи миелофиброз патогенезида муҳим рол ўйнайди. Ушбу мутациялар ТРО–MPL–JAK–STAT сигнал йўлини патологик фаоллаштириб, мегакариоцитоз, тромбоцитоз ва суяк илиги фиброзини келтириб чиқаради. MPL мутант СМПКлар клиник жиҳатдан ўзига хос бўлиб, уларда тромбоз хавфи, анемия ва фиброз даражаси юқори бўлади. MPL мутацияларини аниқлаш —

диагноз қўйиш, касалликни баҳолаш ва даволаш тактикасини белгилашда жуда муҳим. Замонавий JAK ингибиторлари ушбу беморлар учун самарали таргет терапия ҳисобланади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Tefferi A., Vardiman J. W. *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms*. Blood, 2008.
2. Nangalia J., Green A.R. *The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms*. Hematology ASH, 2014.
3. Pardanani A. *MPL mutations in myeloproliferative neoplasms*. Leukemia, 2010.
4. Mascarenhas J., Hoffman R. *Ruxolitinib for myelofibrosis: therapeutic update*. Semin Hematol, 2013.
5. Harrison C.N. *Essential thrombocythemia: pathogenesis, clinical features, and treatment*. Hematology, 2010.
6. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017.
7. Bose P., Verstovsek S. *JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms*. Leukemia, 2020.