

Von Willebrandov faktor i njegove uloge

Mejašić, Mario

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:993497>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mario Mejašić

Von Willebrandov faktor i njegove uloge

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ane Boban, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./22.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

vWF – von Willebrandov faktor

VEGFR – vaskularni endotelni receptor faktora rasta (engl. vascular endothelial growth factor)

ADAMTS – engl. a disintegrin and metalloproteinase with a trombospondin type 1 motif

OPG – osteoprotegerin

RANK – aktivator receptora nuklearnog faktora kappa – B (engl. receptor activator of nuclear factor kappa – B)

RANKL – ligand receptorskog aktivatora nuklearnog faktora kappa – B (engl. receptor activator of nuclear factor kappa - B ligand)

TRAIL – ligand koji inducira apoptozu povezan s faktorom tumorske nekroze (engl. tumor necrosis factor - related apoptosis inducing ligand)

ADAM 28 – engl. disintegrin and metalloproteinase domain – containing protein 28

WPB – Weibel-Paladijeva tjelešca (engl. Weibel-Palade bodies)

vWB – von Willebrandova bolest

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

vWS- von Willebrandov sindrom

LVAD – uređaj za mehaničku potporu u lijevoj klijetki (engl. left ventricular assist device)

TTP – trombotična trombocitopenična purpura

TMA – trombotska mikroangiopatija

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2

HDL – lipoprotein velike gustoće (engl. high-density lipoprotein)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. BIOSINTEZA I STRUKTURA VON WILLEBRANDOVA FAKTORA.....	2
3. FUNKCIJE.....	3
3.1. AGREGACIJA I ADHEZIJA TROMBOCITA	3
3.2. PRIJENOS FAKTORA VIII	3
3.2.1. FAKTOR VIII.....	3
3.2.2. INTERAKCIJA VWF-A I FAKTORA VIII	4
3.3. VWF I ANGIOGENEZA.....	4
3.4. VWF I GLATKE MIŠIĆNE STANICE	5
3.5. VWF I REGULACIJA KOMPLEMENTA.....	5
3.6. VWF I APOPTOZA TROMBOCITA.....	6
3.7. VWF I REGULACIJA KOŠTANE RAZGRADNJE	7
3.8. VWF I TUMORSKE STANICE.....	7
3.8.1. VWF, OPG I TUMORSKE STANICE.....	7
3.8.2. VWF I ADAM28.....	8
3.8.3. VWF I OSTALE ULOGE POVEZANE S TUMORIMA.....	8
3.9. VWF I LEUKOCITNA MIGRACIJA	9
4. VON WILLEBRANDOVA BOLEST.....	11
4.1. VWB TIP 1	12
4.1.1. VWB TIP 1C	13
4.2. VWB TIP 2.....	13
4.2.1. VWB TIP 2A.....	14
4.2.2. VWB TIP 2B.....	14
4.2.3. VWB TIP 2M.....	15

4.2.4. VWB TIP 2N	16
4.3. VWB TIP 3	16
4.4. DIJAGNOSTIKA	17
4.5. LIJEČENJE	17
5. STEČENI VON WILLEBRANDOV SINDROM	19
6. ADAMTS13 I TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA	21
6.1. ADAMTS13	21
6.2. TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA	21
7. VWF I COVID-19	24
8. ZAKLJUČAK	26
9. ZAHVALE	27
10. LITERATURA	28
11. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Naziv: Von Willebrandov faktor i njegove uloge

Autor: Mario Mejašić

Von Willebrandov faktor (vWF) je multimerni glikoprotein sintetiziran u megakariocitima i endotelnim stanicama. Njegova najpoznatija uloga je sudjelovanje u primarnoj i sekundarnoj hemostazi. U primarnoj hemostazi omogućuje aktivaciju trombocita na mjestu ozljede krvne žile, a u sekundarnoj djeluje kao nosač koagulacijskog faktora FVIII čime ga stabilizira. Razvojem tehnologije otkrivene su i brojne druge funkcije vWF-a. VWF sudjeluje u regulaciji angiogeneze i rasta glatkih mišićnih stanica krvnih žila te ima ulogu u imunološkom odgovoru gdje sudjeluje u procesu kotrljanja, adhezije i migracije leukocita, te u regulaciji komplementa. Potencijalno važnu ulogu vWF ima u tumorskim stanicama u procesu apoptoze te bi mogao služiti kao biomarker. Kvantitativni ili kvalitativni manjak vWF-a rezultira najčešćim nasljednim poremećajem zgrušavanja krvi, von Willebrandovom bolešću. Simptomi bolesti ovise o vrsti poremećaja u samom vWF-u, a kliničkom slikom dominiraju mukokutana krvarenja. Poremećaj regulacije aktivnosti VWF-a uzrokovat će trombotičnu trombocitopeničnu purpuru i sindrom stečenog von Willebrandovog sindroma. Tijekom pandemije COVID-19 uočava se velik broj tromboembolijskih događaja u kojima značaj vWF-a treba istražiti.

Ključne riječi: *von Willebrandov faktor, trombociti, von Willebrandova bolest, mukokutana krvarenja*

SUMMARY

Title: Von Willebrand factor and its function

Author: Mario Mejašić

Von Willebrand factor is a multimeric glycoprotein synthesized in megakaryocytes and endothelial cells. Its most well-known role is in primary hemostasis where it participates in the aggregation and adhesion of platelets to the site of vascular injury. Another known function of vWF is the carrying and stabilization of factor VIII in plasma. With the development of new technology, numerous additional functions of vWF have been discovered. Participation in the regulation of angiogenesis and growth of vascular smooth muscle cells is also in the domain of vWF. The immune role is manifested in participation in the process of rolling, adhesion and migration of leukocytes and participation in the regulation of complement. VWF has a potentially important role in tumor cells where it plays a role in apoptosis and might serve as a biomarker. Quantitative or qualitative deficiency of vWF results in the most common inherited blood clotting disorder called von Willebrand disease. The symptoms of the disease depend on the type of the disorder in the vWF itself and are dominated by mucocutaneous bleeding. VWF has a role in thrombotic thrombocytopenic purpura and acquired Willebrand syndrome. During the COVID-19 pandemic, a large number of thromboembolic pathologies have been observed, and the importance of vWF in these events should be investigated.

Key words: von Willebrand factor, platelets, von Willebrand disease, mucocutaneous bleeding

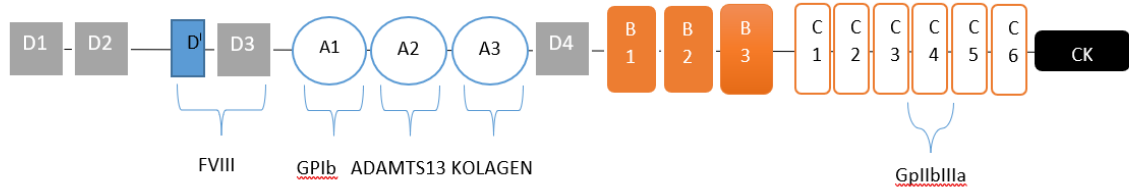
1. UVOD

Podrijetlo imena von Willebrandova faktora (vWF) i von Willebrandove bolesti (vWB) seže u 1926. godinu. Te godine je Dr Eric von Willebrand objavio prvi članak s opisom dotad nepoznate bolesti koja se razlikovala od hemofilije. Njegov prvi slučaj je bila djevojčica iz mjesta Foglo koje se nalazi na Alandskim otocima. Djevojčica je imala simptome čestih krvarenja kao i većina njezinih bližih rođaka te je umrla tijekom menstruacije u dobi od 13 godina. Dr Eric von Willebrand je već tada objavio nekoliko članaka i bolest je nazvao „Pseudohemofilija“. Za razliku od hemofilije bolest se prezentirala mukokutanim krvarenjima i zahvaćala je oba spola. Kao priznanje za rad Erica von Willebranda početkom 1940-tih bolest se počela potpisivati njegovim imenom. Razvojem tehnologije 1972. godine Owen i Wagner otkrili su multimerni protein te ga nazvali vWF te naglasili njegovu važnost kao nosača faktora VIII.(1).

Von Willebrandov faktor je multifunkcionalni protein s mnogim funkcijama. Najvažnije funkcije su sudjelovanje u procesu formiranja krvnog ugruška, agregaciji i adheziji trombocita, negativni je modulator angiogeneze, važan je nosač mnogih molekula među kojima je i koagulantni dio faktora VIII te je induktor apoptoze u trombocitima i tumorskim stanicama.(2,3).

2. BIOSINTEZA I STRUKTURA VON WILLEBRANDOVA FAKTORA

Von Willebrandov faktor je plazmatski multimerni glikoprotein koji se sintetizira u megakariocitima i endotelnim stanicama. Gen za vWF se nalazi na kratkom kraku kromosoma 12 te se sastoji od 180 kilobaza i ima 52 eksona. Translacija rezultira s pre-pro-vWF-om koji je prekursorski protein. Prekursorski protein se sastoji od signalnog peptida, propeptida i zrele podjedinice. Prekursorski protein također sadržava i četiri podjedinice od A do D.(4). Nakon translacije N-terminalni signalni peptid vodi pre-pro-vWF u endoplazmatski retikulum gdje se signalni peptid odreže. Nakon odstranjenja signalnog peptida podjedinice vWF-a dimeriziraju disulfidnim mostovima na c-terminalnom kraju.(5). Sinteza se dalje nastavlja u Golgijevom kompleksu gdje uslijed nižeg pH i više koncentracije kalcija potiče se stvaranje multimera disulfidnim vezama između D3 domena.(6). Daljnji postupak u sintezi obuhvaća dodavanje ABO grupa i glikozilaciju. Dva su mjesta skladištenja vWF-a. Ako je proizveden u endotelnim stanicama skladišti se u Weibel – Paladeovim tjelešcima. Ako je proizveden u trombocitima skladišti se u alfa-granulama.(7).



Slika 1. Prikaz domena, veznih mjesta i građe vWF-a

3. FUNKCIJE

3.1. AGREGACIJA I ADHEZIJA TROMBOCITA

Oštećenjem endotela krvne žile dolazi do izlaganja proteina ekstracelularnog matriksa. Najpoznatiji od njih je kolagen. Izlaganjem proteina ekstracelularnog matriksa krvnoj struji započet je proces stvaranja tromba. Jednu od glavnih uloga u tom procesu ima vWF. VWF može prepoznati različite vrste kolagena te se s svojim različitim domenama vezati na njih. VWF ima vezna mjesta za kolagen I i III na domeni A3, a za kolagen IV i VI na A1 domeni.(7).

Zahvaćanjem stijenke krvne žile vWF postaje podložan mehaničkim hidrodinamičkim silama unutar krvne žile te izdužuje svoju strukturu te otkriva domene potrebne za aktivaciju trombocita. Otkrivanjem domene A1 nastaje vezno mjesto za trombocite da se mogu povezati s glikoproteinom GPIb.(8). Ova interakcija prethodi aktivaciji trombocita. VWF se veže i s glikoproteinskim kompleksom IIb-IIIa koji ima dvije funkcije. Sudjeluje u vezivanju trombocita za stijenku žile te sudjeluje u stvaranju međusobnih veza između trombocita.

Aktivirani trombociti će zajedno s ostalim dionicima pomoći u zaustavljanju krvarenja. Važnu ulogu u ovome procesu ima veličina molekule vWF-a. Veće molekule imaju veću moć vezanja za GPIb receptor.(3).

3.2. PRIJENOS FAKTORA VIII

3.2.1. FAKTOR VIII

Faktor VIII je kofaktor u unutarnjem putu zgrušavanja krvi. Sintetizira se u jetri, bubregu, sinusoidalnim endotelnim stanicama te limfatičnom tkivu kao protein koji sadrži 2332 aminokiseline. Gen koji kodira faktor VIII se nalazi na vrhu dužeg kraka

kromosoma X. Faktor VIII se sastoji od domena A1- A2-B-A3-C1-C2. Domene A2 i A3 pripadaju teškom lancu i između njih je domena B koja ih povezuje. Domene A1,C1 i C2 pripadaju lakom lancu.(9).

3.2.2. INTERAKCIJA VWF-A I FAKTORA VIII

Von Willebrandov faktor i faktor VIII su povezani nekovalentnom vezom. Povezanost se ostvaruje preko C2 područja na faktoru VIII te D1 i D3 domene na vWF-u. Faktor VIII i vWF se mogu povezati jedino ako faktor VIII nije pod djelovanjem trombina koji sudjeluje u njegovoj razgradnji.

Von Willebrandov faktor produžuje poluvijek faktora VIII u plazmi na način da sprječava inaktivaciju aktiviranim proteinom C i proteinom S.(4). VWF strukturno stabilizira i sprječava faktor VIII da se veže za aktivirani faktor IX u koagulacijskoj kaskadi. Važnost vWF se očituje i u tome da pomaže faktoru VIII da dođe do mjesta ozljede krvne žile.(2).

3.3. VWF I ANGIOGENEZA

Povijesno gledano od početka saznanja o Von Willebrandovoj bolesti uočavala se povećana učestalost gastrointestinalnih krvarenja. Gastrointestinalno krvarenje ima do 20% pacijenata s vWB-i. Krvarenje je povezano s kvalitativnom i kvantitativnom deficijencijom vWF-a iz čega proizlazi smanjenja mogućnost zaustavljanja krvarenja. Drugi uzrok je povećana učestalost angiodisplazija u probavnom traktu pacijenata s vWB-i, a koja se kreće između 2% i 4.5% ovisno o tipu bolesti.(10).

Von Willebrandov faktor regulira angiogenezu kroz izvanstanični i unutarstanični signalni put. Izvanstanični put ostvaruje se pomoću integrinskog receptora $\alpha\beta3$ koji sudjeluje u regulaciji genske ekspresije za vaskularni endotelni

receptor faktora rasta - 2. Manjak vWF-a uzrokuje pojačanu endotelnu migraciju i proliferaciju koja ovisi o VEGFR2.

Unutarstanični put utjecaja vWF-a na angiogenezu se događa povezano s molekulom angiopoetin -2. U Weibel – Paladeovim tjelešcima se zajedno s vWF nalazi i angiopoetin-2. VWF regulira skladištenje i otpuštanje angiopoetina 2 iz Weibel – Paladeovih tjelešaca. Smanjenje količine vWF-a rezultira povećanim otpuštanjem angiopoetina 2 prema in vitro studijama. Sinteza angiopoetina-2 je također pod utjecajem vWF-a u čijem se manjku povećava sinteza angiopoetina-2 što uzrokuje pojačanu angiogenezu.(11).

3.4. VWF I GLATKE MIŠIĆNE STANICE

Glatke mišićne stanice locirane u tunici mediji krvne žile kao glavnu funkciju imaju očuvanje strukture krvne žile i regulaciju krvnog tlaka vazodilatacijom i vazokonstrikcijom. Glatke mišićne stanice sudjeluju u procesu ateroskleroze i stvaranja aterosklerotskog plaka. Upravo je činjenica da životinje s manjkom vWF-a imaju manju pojavnost ateroskleroze dovela je u zanimanje povezanost između proliferacije glatkih mišićnih stanica krvnih žila i vWF-a.

Von Willebrandov faktor ubrzava rast glatkih mišićnih stanice te ubrzava neointimalnu hiperplaziju koja za posljedicu ima suženje lumena krvne žile. Lokalizacija vWF-a u ateroskerotskom plaku govori u prilog činjenici o povezanosti vWF-a i proliferacije te migracije glatkih mišićnih stanica. (3).

3.5. VWF I REGULACIJA KOMPLEMENTA

Sustav zgrušavanja i sustav komplementa su povezani na nekoliko načina te ulogu u toj povezanosti ima i vWF. Faktor H sudjeluje u cijepanju vWF-a te također

sudjeluje u cijepanju C3b komponente komplementa. Njihovo međusobno vezanje dovodi do toga da faktor H pospješuje cijepanje vWF-a. Molekula koja cijepa vWF je ADAMTS13. Dokazano je da vWF djeluje kao kofaktor faktoru I. Njihovo djelovanje dovodi do cijepanja C3b komponente komplementa pri čemu nastaje inaktivirani C3b. Ovo djelovanje vWF-a ovisi o veličini same molekule. Normalni vWF multimeri djeluju kao kofaktori u inaktivaciji komplementa, dok veliki i ultraveliki multimeri ne mogu djelovati kao kofaktori faktoru I.

Mutacije vWF-a, a osobito mutacije zbog kojih nastaju izrazito veliki multimeri vWF-a mogu utjecati na regulaciju sustava komplementa i pomoću tog mehanizma se povezati s nastankom bolesti atipični hemolitičko uremijski sindrom.(12).

3.6. VWF I APOPTOZA TROMBOCITA

Apoptoza je programirana stanična smrt. To je kemijsko-biološki proces s kojim se postiže ravnoteža u broju stanica te se na taj način uklanjaju stare i nefunkcionalne stanice. Apoptoza je proces koji je izrazito visoko reguliran i u njemu sudjeluje velik broj molekula čija disfunkcija može imati važne posljedice za organizam. Najbolje se to vidi u nastanku tumora gdje disregulacija apoptoze ima veliku ulogu.

Apoptoza u trombocitima uključuje promjenu potencijala unutarnje mitohondrijske membrane, pojačanu ekspresiju proapoptotskih proteina Bcl-2 obitelji (Bax i Bak) te aktivacija kaspaze-3. Spajanje i interakcija između vWF-a i glikoproteina Iba je jedan od ključnih događaja u aktivaciji trombocita i nastanku kaskade događaja koji dovode do nastanka tromba i zaustavljanja krvarenja. Ta interakcija uz aktivaciju ima i još jednu ulogu. Interakcija između tih dviju molekula dovodi do ubrzavanja apoptoze trombocita. Rezultati istraživanja pokazuju da vezanje vWF-a na GPIIb

dovodi do pojačane ekspresije Bax i Bak proteina i eksternalizacije fosfatidilserina koji su važni za proces apoptoze.(13).

3.7. VWF I REGULACIJA KOŠTANE RAZGRADNJE

Von Willebrandov faktor na koštanu razgradnju utječe preko proteina osteoprotegerina. Osteoprotegerin je član obitelji TNF receptora te on utječe na aktivnost osteoklasta, a on sam biva sintetiziran u osteoblastima. OPG sprječava vezanje RANKL proteina na RANK receptor te tako sprječava sazrijevanje osteoklasta čija je glavna funkcija razgradnja i sudjelovanje u pregradnji kosti.

Sposobnost vWF-a da utječe na koštanu razgradnju događa se u suradnji s faktorom VIII te kompleks vWF-FVIII je dokazan da preko OPG-a inhibira osteoklastogenezu. Afinitet OPG-a za RANKL je veći u prisutnosti vWF-FVIII kompleksa nego bez njega. Afinitet OPG-a za RANKL je veći za 18%. Ravnoteža između OPG-a i RANKL-a je iznimno važna za normalnu fiziologiju kosti te poremećaj te ravnoteže vodi u patologiju pregradnje i izgradnje kosti.(14).

3.8. VWF I TUMORSKE STANICE

3.8.1. VWF, OPG I TUMORSKE STANICE

Osteoprotegerin ima funkciju inhibicije osteoklastogeneze i na taj način povećava gustoću kostiju. Dokazano je da ima i funkciju sprječavanja TRAIL - a (TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand) da inducira apoptozu u osteosarkomu. TRAIL je citokin koji inducira apoptozu u tumorskim stanicama. OPG je i ujedno i receptor za TRAIL. Djelovanje OPG-a i TRAIL-a je međusobno ukriženo. TRAIL djeluje na OPG tako da blokira njegovu funkciju u sazrijevanju osteoklasta.

Osteoprotegerin u fiziološkim uvjetima dolazi u interakciju s vWF-om i FVIII te nastaje kompleks između spomenutih molekula. Na taj način se sprječava vezanje OPG-a i TRAIL-a te time povećava apoptotska aktivnost jer se omogućava TRAIL-u da se veže za receptore stanične smrti umjesto za OPG.(14).

3.8.2. VWF I ADAM28

Različiti tumori produciraju metalopeptidazu ADAM28. Tumori u kojim je ADAM28 bitan za tumorski rast i metastaziranje su karcinom dojke i karcinom pluća nemalih stanica.

ADAM28 cijepa vWF te tako onemogućuje njegove fiziološke uloge, a jedna od tih uloga je i njegova proapoptotska aktivnost. Postoji povezanost između ekspresije ADAM28 u stanicama novotvorine i količine metastaza. Na taj način se kontrolira anti metastatska funkcija vWF-a. Pretpostavka je da vWF svoju proapoptotsku aktivnost ostvaruje vezanjem na $\alpha\beta 3$ i posljedičnom fosforilacijom proteina p53 i aktivacijom kaspaze 3.(15).

3.8.3. VWF I OSTALE ULOGE POVEZANE S TUMORIMA

Von Willebrandov faktor može služiti i kao biomarker kako bi se pokazala progresija tumora. Dokazana je veća količina vWF-a u osoba s tumorima koji zahvaćaju više organa. Korelacija između količine vWF-a i veličine samog tumora objašnjava se povećanom vaskularizacijom tumora kao biološki vrlo aktivnog tkiva i stvaranjem novih krvnih žila u samome tumoru.

Von Willebrandov faktor ima sposobnost pomoći tumorskoj stanici ekstravazaciji.(16). On služi kao sidro tumorskoj stanici da se pričvrsti na žilni endotel. Na taj način se ubrzava ekstravazacija i nastajanje metastaza.

Tumorske stanice imaju sposobnost i same sintetizirati vWF. U fiziološkim uvjetima samo endotelne stanice i megakariociti mogu sintetizirati vWF, ali tu ulogu mogu imati i tumorske stanice. Proizvodnja vWF-a izrazito energetski zahtjevan proces, međutim je tumorskim stanicama koristan jer vWF omogućuje lakše prijanjanje za endotel te posljedičnu ekstravazaciju.(3).

3.9. VWF I LEUKOCITNA MIGRACIJA

Leukociti u krvnoj struji dok putuju krvožilnim sustavom nemaju afinitet za prijanjanje na stjenku krvnih žila. Tek lučenjem određenih citokina i kemokina leukociti se aktiviraju i poraste im afinitet za adheziju na krvožilnu stijenku.

Proces prijanjanja i ekstravazacije leukocita se odvija kroz nekoliko koraka. Prva interakcija između leukocita i endotelnih stanica se odvija kroz kotrljanje niz krvožilnu stijenku tijekom kojega se stanice uspore. Usporavanje stanica omogućuje interakciju između spojnih molekule te se može odviti adhezija. Nakon adhezije dolazi do migracije leukocita kroz krvožilnu stijenku.

Von Willebrandov faktor sudjeluje u ekstravazaciji leukocita i jedan je od dionika upalnog odgovora. VWF na sebi ima vezna mjesta za monocite i polimorfonuklearne leukocite. VWF zajedno s trombocitima je ključan u regrutiranju leukocita na mjesto upale. Važnost vWF-a u ovom procesu ovisi isključivo o trombocitima i prisutnosti njihovog GPIb receptora. Permeabilnost leukocita kroz krvnu žilu povećava se za 50% u prisutnosti vWF-a te to govori u prilog njegovoj važnoj ulozi.(17).

P-selektin glikoproteinski ligand 1 je ligand za vWF te je ta interakcija važna za kotrljanje leukocita koje prethodi adheziji. Također je dokazano da je leukocitni β 2-integrin važan za stabilizaciju adhezije na krvožilnu stijenku te je on također ligand za vWF.(18). VWF je također važan i za ekspresiju P-selektina na endotelnim stanicama.

P-selektin na endotelnim stanicama se veže na P-selektin glikoproteinski ligand na leukocitima te tako započinje kotrljanje leukocita. Skladištenje P-selektina se odvija u WPBs i količina P-selektina je povezana s količinom vWF-a. VWF se za P-selektin veže na svojoj D'D3 domeni. Manjak vWF-a dovodi i do manjka ekspresije P-selektina na endotelnim stanicama.

4. VON WILLEBRANDOVA BOLEST

Von Willebrandova bolest je najučestaliji nasljedni poremećaj hemostaze u ljudskoj populaciji. Nastaje zbog poremećaja sinteze vWF-a koji može biti kvalitativan ili kvantitativan te na temelju tih odrednica se bolest dalje dijeli u različite tipove. Bolest je nasljedna te se najčešće nasljeđuje autosomno dominantno, ali može i autosomno recesivno.

Postoji velika razlika u broju slučajeva između simptomatske i asimptomatske vWB-i. Procjenjuje se da vWB ima između 0,1% i 1% populacije, dok simptomatsku vWB ima 0,01% populacije.(19). Znakovi bolesti su povezani sa samom funkcijom vWF-a i direktnom povezanosti vWF-a s funkcijom trombocita. Najčešće je riječ o mukokutanom krvarenju, dok se krvarenje u zglobove koje je karakteristično za hemofiliju pojavljuje samo u određenom tipu bolesti gdje je zbog manjka vWF-a poremećena funkcija FVIII. Od drugih znakova bolesti najčešće se pacijenti javljaju s epistaksom, pojačanim krvarenjem nakon trauma, krvarenjem nakon vađenja zuba, krvarenjem iz gingiva i kod žena menoragijom.

Najteži oblici bolesti slične hemofiliji te se u njima javljaju krvarenja u zglobne šupljine. Pacijenti najčešće ni ne znaju da imaju vWB sve dok se ne dogodi trauma i ukaže potreba za hemostazom.

Simptomi ovise o tome da li je poremećaj vWF-a kvantitativan ili kvalitativan te na osnovi toga razlikujemo nekoliko tipova vWB-i. Tip 1,2 i 3 od kojih je tip 2 dodatno podijeljen u nekoliko tipova. U tipu 1 riječ je o kvantitativnom nedostatku vWF-a, ali taj

nedostatak nije potpun pa su i simptomi blaži. Tip 2 je karakteriziram kvalitativnim poremećajem vWF-a. Tip 3 je obilježen gotovo potpunom nedostatkom vWF-a.(20).

Tablica 1. Podjela vWB-i

TIP VWB	VRSTA POREMEĆAJA	NASLJEĐIVANJE		UČESTALOST
TIP 1	Kvantitativni	Autosomno dominantno		70%
TIP2	Kvalitativni	2A	Autosomno dominantno	25%
		2B	Autosomno dominantno	
		2M	Autosomno dominantno	
		2N	Autosomno recesivno	
TIP3	Izraziti kvantitativni	Autosomno recesivno		< 5%

4.1. VWB TIP 1

Tip 1 vWB nastaje zbog kvantitativnog manjka vWF-a. Taj manjak nije potpun pa su i simptomi same bolesti blaži u odnosu na tip 3 vWB-i gdje su ti simptomi izrazitiji zbog potpunog manjka vWF-a. Od svih simptomatskih osoba koje imaju vWB njih čak 75% ima Tip 1 VWB.

U tipu 1 vWB-i aktivnost vWF-a je smanjena zbog njegove niže koncentracije. Može se javiti i smanjena aktivnost FVIII, iako je ona najčešće blaga. Također, prisutnost multimera velike molekulske mase je najčešće uredna.(21).

Opisan je velik broj mutacija koje uzrokuju Tip 1 vWB-i. Te mutacije se nalaze na D3 I D4 domeni vWF-a. Odgovorne su za smanjenu sintezu i pojačano izlučivanje vWF-a iz organizma. Poznata je točkasta mutacija na D3 domeni. Uzrokuje

nemogućnost stvaranja disulfidnih veza te tako monomeri zaostaju u sintezi što se očituje manjkom multimera i retencijom vWF-a u stanici.(4). Mutacija na domeni 4 je odgovorna za ubrzan klirens.

Klinička slike pacijenta je blaga. Najčešće su asimptomatski ili imaju blaga mukokutana krvarenja.

Laboratorijski nalazi karakteristični za Tip 1 vWB su: koncentracija faktora VIII je približno jednaka količini vWF antigena, razina vWF antigena je niska, agregacija trombocita potaknuta ristocetinom je niska te je analiza multimera normalna. (22).

4.1.1. VWB TIP 1C

U podlozi vWB tip 1C se nalazi ubrzani klirens zrelog vWF-a iz plazme. Smanjen je poluvijek vWF-a te je samim time smanjena količina vWF-a u plazmi. Promijenjen je odnos između vWF propeptida i zrelog vWF-a jer je ubrzan klirens samo zrelog vWF-a. Uočen je povećan broj multimera ultra velike molekularne mase te se to objašnjava činjenicom da uslijed skraćenog poluvijeka vWF-a ADAMTS13 ne stigne cijepati dovoljan broj molekula.

U liječenju pacijenata treba paziti na uporabu dezmpresina jer je u pacijenata s ovim tipom bolesti odgovor na dezmpresin jako izražen, međutim kratkotrajan.(23,24).

4.2. VWB TIP 2

Tip 2 vWB nastaje zbog kvalitativnog nedostatka vWF-a. To je drugi najčešći tip vWB-i te je zastupljen s 20 do 35% unutar bolesti. Simptomi i ekspresija same bolesti ovise o mutaciji zbog koje je nastao kvalitativni manjak. Podijeljen je u 4 tipa.

Tip 2A, tip 2B, tip 2M i tip 2N.(25). Klinička slika ovisi o tipu bolesti, ali je šire gledano ozbiljnija nego u tipu 1 bolesti.

4.2.1. VWB TIP 2A

Tip 2A vWB obilježen je smanjenom količinom multimera velike molekularne mase te taj tip ima 10 -15% bolesnika s vWB-i.

Najčešće mutacije u ovoj bolesti nastaju u domeni A2 gdje se nalazi mjesto gdje cijepa ADAMTS13.(4,26). Ukupna količina vWF-a može biti normalna, ali je njegova aktivnost i sposobnost interakcije s trombocitima snižena. Razlozi nastanka bolesti su brojni te ovise o mutaciji.

Poremećaji se mogu dogoditi na više razina. Poremećaj može biti u sintezi same molekule te u poremećaju transporta i sekrecije iz stanice. Pojačano cijepanje ADAMTS13 molekulom može rezultirati manjim brojem multimera velike molekularne mase.(24).

Laboratorijski nalazi karakteristični za vWB tip 2A su: niska ili normalna koncentracija faktora VIII, niska razina antigena vWF-a, agregacija trombocita potaknuta ristocetinom je niska te analiza multimera pokazuje abnormalosti.(22). U kliničkoj slici su značajna ozbiljna mukokutana krvarenja te je vrijeme krvarenja produženo.

4.2.2. VWB TIP 2B

Tip 2B vWB također kao i tip 2A dovodi do smanjenog broja multimera velike molekularne mase. Patofiziologija nastanka tog deficita je potpuno drugačija nego u tipu 2A. U tipu 2B mutacije se nalaze na A1 domeni vWF-a koja se veže za receptor

na trombocitu GPIb - alfa. Mutacije dovode do pojačanog afiniteta vWF-a za receptor na trombocita te naposljetku i pojačanog vezanja vWF-a za trombocit. Pojačanim vezanjem nastaju trombocitne nakupine koje se odstranjuju iz plazme što vodi smanjenom broju trombocita i vWF-a. Trombocitopenija nije uvijek prisutna u ovom tipu bolesti, ali ako je prisutna sklonost krvarenju je veća.(27).

Laboratorijski nalazi prisutni u ovom tipu bolesti su: niska ili normalna koncentracija faktora VIII, niska razina vWF antigena, te je analiza multimera abnormalna.(22).

Važno je razlikovati vWB tip 2B od pseudo vWB-i. Drugi naziv za pseudo vWB je trombocitni tip vWB-i. Karakteristično za ovu bolest je to da trombocitni receptor GPIb ima jači afinitet za vWF. Zbog toga dolazi do pojačanog vezanja trombocita i vWF-a. U kliničkoj prezentaciji nema razlike između ove dvije bolesti, ali je način liječenja potpuno drugačiji. Ukoliko se da koncentrat vWF-a on će samo pogoršati trombocitopeniju, a u tipu 2B vWB on je terapija izbora. Trombocitni tip vWB se liječi transfuzijom koncentrata trombocita.(28).

4.2.3. VWB TIP 2M

Tip 2M je vrlo rijedak tip vWB-i. Sam mehanizam koji dovodi do ove bolesti je potpuno suprotan od tipa 2B. Do ove bolesti dolazi zbog smanjenog afiniteta vWF-a za trombocite i kolagen.

Mutacije nastaju na domenama A1 i A3. Pomoću A1 domene se vWF veže za trombocitni receptor GPIb, a pomoću A3 domene za kolagen. Upravo zbog toga dolazi do oslabljene funkcije trombocita. Za razliku od prethodnih tipova vWB-i u ovom tipu nema deficita multimera velike molekularne težine. Od kliničkih znakova možemo naći srednje do teško mukokutano krvarenje.(19).

4.2.4. VWB TIP 2N

Tip 2N je rijedak tip vWB. Prenosi se autosomno recesivno te je ime dobio po pokrajini u Francuskoj Normandiji.(29). Bolest nastaje zbog izrazito smanjenog afiniteta vezanja vWF-a za FVIII. Mutacije značajne za ovu bolest nalaze se na domeni D'-D3 koja se veže za FVIII. Vrijednosti faktora VIII su niže u odnosu na normalne vrijednosti i kreću se između 5% i 40%. Zbog manje povezanosti FVIII s vWF-om dolazi do cijepanja FVIII te posljedično smanjenja njegove brojnosti što ukazuje na ulogu vWF-a u zaštiti faktora VIII. Simptomi i znakovi bolesti su slični hemofiliji A. Sličnost se manifestira krvarenjem u meka tkiva i zglobove koje je karakteristika hemofilije. Dijagnoza se postavlja mjerenjem kapaciteta vezanja FVIII i vWF-a te pacijenti ne odgovaraju adekvatno na supstituciju FVIII. (24,25).

4.3. VWB TIP 3

Tip 3 vWB je karakteriziran manjkom vWF-a u tolikoj mjeri da je količina nedetektabilna. Pogađa jednu osobu na milijun stanovnika te je obilježen teškim simptomima. Zbog manjka vWF-a također dolazi i do manjka FVIII kojeg ima u vrlo maloj količini.

U pacijenata se mogu pojaviti teška krvarenja u zglobove i meka tkiva. Također kao i u ostalim tipovima vWB-i možemo vidjeti mukokutana krvarenja.(30).

U laboratorijskim nalazima su prisutni: koncentracija faktora VIII ispod 10 IU/dl, niska razina vWF antigena, odsutna analiza multimera i produženo vrijeme krvarenja.(22).

4.4 DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza vWB-i počinje osobnom i obiteljskom anamnezom pacijenta. U anamnezi moramo pitati njegovu osobnu sklonost krvarenja i obiteljsku sklonost krvarenju. Nakon anamneze slijedi klinički pregled.

U kliničkom pregledu osobitu pozornost trebamo posvetiti pronalasku ehkimoza, petehija i znakova nedavnih krvarenja. Obavezno treba palpirati abdomen ne bi li uočili znakove splenomegalije. Pokretljivost zglobova treba ispitati jer je krvarenje u zglobove česti znak hemofilije i određenih tipova vWB nalik hemofiliji.

Ukoliko učinjenim postupcima posumnjamo na sklonost krvarenju slijedi laboratorijska obrada. Laboratorijska obrada se sastoji od kompletne krvne slike, protrombinskog vremena, vremena krvarenja, APTV-a, ristocetinom potaknute agregacije trombocita, mjerenja aktivnosti ristocetinskog kofaktora. Također se mjeri količina vWF antigena i multimerna analiza vWF-a kako bi se razlučili tipovi vWB-i. (4,21,31).

4.5. LIJEČENJE

Liječenje vWB-i može se svesti na zaustavljanje krvarenja i povećanje koncentracije vWF-a i FVIII te uporabu antifibrinolitika traneksamične kiseline. Povećanje koncentracije vWF-a može biti direktno s koncentratom vWF-a ili indirektno pomoću dezmopresina.

Dezmopresin je sintetski analog antidiuretskog hormona koji se još naziva vazopresin. On djeluje na endotelne stanice tako da pojača sekreciju vWF-a iz WPB-a te posljedično povisi razinu vWF-a u plazmi. Glavni put preko kojeg dezmopresin obavlja svoju ulogu su V₂ receptori čiji je dezmopresin snažan agonist. Dezmopresin

također povisuje razinu FVIII u plazmi.(25,32). Način administracije lijeka je intravenski ili nazalno. Dezmopresin je preporučiv u tipu 1 i tipu 2A bolesti. U tipu 2B i tipu 3 njegove uporaba se ne preporučuje. Također se dezmopresin koristi u blagoj hemofiliji A.(19).

Koncentrat vWF i FVIII se primjenjuje u prevenciji i zaustavljanju krvarenja. Također je lijek izbora za pacijente s tipom 2B i tipom 3 bolesti jer oni ne odgovaraju na terapiju dezmopresinom, te kod onih pacijenata kod kojih je primjena dezmopresina kontraindicirana.(4,19). Koncentrat vWF-a se koristi u profilaksi krvarenja u bolesnika s tipom 3 bolesti te teškim oblikom bolesti tipa 2 i tipa 3.(33).

5. STEČENI VON WILLEBRANDOV SINDROM

Stečeni vWS je sindrom koji ima poremećaj u funkcioniranju vWF-a. Za razliku od vWB-i koja je nasljedna ovdje se radi o stečenom poremećaju. Osoba u svojoj osobnoj i obiteljskoj anamnezi u većini slučajeva nema povijesti krvarenja. Bolest se slično ili gotovo identično prezentira mukokutanim krvarenjima. Glavna razlika između vWB-i i stečenog vWS je to što su uz stečeni vWS pridružene mnoge bolesti. U prvom redu su to limfoproliferativne zloćudne novotvorine i kardiovaskularne bolesti. Također se vWS pojavljuje u mijeloproliferativnim i autoimunim bolestima. Među bolesnicima s kardiovaskularnim bolestima visoka je učestalost stečenog vWS u onih koji imaju ugrađen uređaj za mehaničku potporu u lijevoj klijetki (LVAD) i stenozu aorte. Bolest se dominantno pojavljuje u starijoj životnoj dobi.(34–36).

Stečeni vWS u podlozi nastanka ima više različitih mehanizama. Prvi je vezan uz pojavu anti-vWF antitijela. Antitijela onemogućavaju vWF-u da se veže za trombocite i kolagen te je tako onemogućena njegova glavna fiziološka uloga. Drugi mehanizam je vezan uz pojačanu proteolizu koja se događa kada je prisutan visok gradijent tlaka koji nalazimo u aortnoj stenozu. Treći mehanizam se povezuje uz vezanje multimera visoke molekularne mase na cirkulirajuće tumorske stanice kakve vidimo u mijelomu te se na taj način ubrzava sekvestracija vWF-a. U četvrtom mehanizmu nastanka dolazi do smanjenje sinteze samog vWF-a te se to događa u sklopu hipertireoze.(37).

Dijagnoza sindroma je vrlo otežana jer ga je teško dijagnostički i klinički razlučiti od dijagnoze nasljedne vWB-i. Mjerenja određenih parametara kao što je količina anti-vWF antitijela te analiza multimera su moguća samo u određenim specijaliziranim laboratorijima te je time ograničena njihova dostupnost.

Liječenje stečenog vWS se provodi liječenjem osnovne bolesti. Etiologija je različita pa su tako metode liječenja različite. Liječiti se može kemoterapijom ukoliko su u podlozi bolesti novotvorine. Imunosupresija je izbor ako je uzrok među autoimunim bolestima. Kirurgija pomaže da se smanji proteoliza vWF-a zbog visokog gradijenta tlaka. Mogu se zamijeniti aortni zalisci ili ukolniti LVAD. U terapiji krvarenja se primjenjuju isti principi kao i u vWB-i. Lijekovi i pripravci koji se koriste su dezmopresin i koncentracije vWF-a i FVIII.(34,38).

6. ADAMTS13 I TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA

6.1. ADAMTS13

ADAMTS13 je metaloproteinaza iz skupine proteaza ADAMTS. Glavna uloga protaze je da cijepa multimernu molekulu vWF-a i tako regulira njegovu fiziološku ulogu koja je ovisna o veličini same molekule. Gen čiji kod je odgovoran za sintezu proteaze se nalazi na kromosomu 9 i sadrži 29 egzona. Translacijom se dobije primarni proteinski produkt od 1427 aminokiselina. Sinteza ADAMTS13 se primarno odvija u jetrenim zvjezdastim stanicama. Uz jetru sinteza se u manjoj količini odvija u endotelnim stanicama, megakariocitima, trombocitima, glomerularnim podocitima i glijalnim stanicama.

Koncentracija proteaze ADAMTS13 u plazmi se kreće između 0.7 i 1.4 $\mu\text{g/ml}$ (3.5–7.0 nM). Povišena razina vWF-a rezultira smanjenom razinom ADAMTS-13 u plazmi. Snižena ili nemjerljiva razina vWF-a kakvu vidimo u vWB-i tip 3 rezultira povišenom razinom ADAMTS13 molekule u plazmi. ADAMTS13 se veže za vWF na njegovoj A2 domeni i vrši cijepanje ultra velikih multimera. Cijepanje se pojačava pod utjecajem većih hidrodinamičkih sila što govori da konformacija i oblik molekule vWF-a utječe na brzinu njegova cijepanja. (39).

6.2. TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA

Trombotična trombocitopenična purpura pripada sindromu trombotske mikroangiopatije (TMA). TMA je sindrom u kojem nalazimo trombocitopeniju i mikroangiopatsku hemolitičku anemiju te posljedično disfunkciju određenih organa. TTP nastaje zbog manjka enzima ADAMTS13 čija je uloga cijepanje multimera vWF-a.(40). TTP dijelimo na stečeni koji je posredovan antitijelima koja su usmjerena na

ADAMTS13 te na kongenitalni koji je uzrokovan mutacijama na genu za ADAMTS13.(41).

U kliničkoj slici se pojavljuje trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija te ishemija ciljnog organa. Od simptoma i znakova najčešće su prisutni neurološki simptomi i bubrežna insuficijencija. Neurološki simptomi se prezentiraju vrlo različito te mogu biti blagi kao što su glavobolje pa do teških ishoda kao što je koma. Ishemija srca i dijelova probavnog sustava također može biti prisutna. Svi simptomi su povezani s formacijom mikrotromba u cirkulaciji.(40).

Patofiziološki TTP nastaje kod smanjene aktivnosti enzima ADAMTS13 koji cijepa multimer vWF-a. Zbog velikog broja multimera velike molekularne mase dolazi do spajanja vWF i trombocita te nastaju spontani trombi u cirkulaciji koje se odlažu u malim krvnim žilama. To uzrokuje zbog potrošnje trombocita trombocitopeniju. Trombi predstavljaju prepreku za prolaz eritrocita te se oni oštećuju te posljedično tomu gube funkciju te nastaje mikroangiopatska hemolitička anemija.(42).

Osim kliničkih simptoma u dijagnostici nam mogu pomoći laboratorijske pretrage. Prisutna je trombocitopenija te hemolitička anemija s velikim brojem retikulocita. Također moraju biti prisutni i shistociti uz povišenu razinu laktat dehidrogenaze i negativan Coombsov test. U analizi bubrežne funkcije se može otkriti proteinurija, hematurija te razina kreatinina je povišena. Određivanje aktivnosti ADAMTS13 se također provodi kako bi saznali koliko je aktivnost smanjena. Ukoliko je aktivnost manja od 10% potvrdili smo dijagnozu TTP-a. Ukoliko su prisutna protutijela na ADAMTS13 govorimo o autoimunom TTP-u, a ukoliko nisu govorimo o nasljednom TTP-u.(42,43).

Liječenje TTP-a treba započeti što prije jer svako odgađanje povećava vjerojatnost smrtnog ishoda. Liječenje se započinje izmjenom plazme sa svježom smrznutom plazmom koja odstranjuje ultra velike molekule vWF-a i antitijela na ADAMTS13. U terapiju se dodaju i kortikosteroidi zbog moguće autoimune podloge bolesti. Također se u terapiju može uvesti i rituximab. Rituximab je monoklonsko antitijelo koje djeluje protiv CD-20 molekule te tako utječe na B limfocite i vrši imunosupresiju. Ukoliko je manjak metaloproteinaze ADAMTS13 izrazit u terapiju se uvodi rekombinantni ADAMTS13.(40,44).

U novije vrijeme kao terapijska opcija se spominje kaplacizumab. Kaplacizumab je nanotijelo koje cilja A1 domenu na vWF-u i tako inhibira vezanje vWF-a za trombocite i njihovu aktivaciju. Korist ova terapija donosi u vremenu dok standardna terapija počne djelovati jer su tada pacijenti i dalje u riziku od daljnje mikrovaskularne tromboze. (45).

7. VWF I COVID-19

COVID-19 je bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom. Bolest se pojavila krajem 2019. godine i vrlo brzo se virus proširio svijetom do razmjera pandemije. Virus je izrazito kontagiozan i infektivan te to pridonosi njegovom brzom širenju.

Uz oštećenu respiratornu funkciju pacijenta kao jedan od većih problema vezanih uz COVID-19 je koagulopatija koja se pojavljuje u velikom broju težih slučajeva same bolesti.(46). VWF se otpušta u cirkulaciju iz WPB koji su smješteni u endotelnim stanicama. Njihovo otpuštanje je inicirano oštećenjem endotela ili proupalnim citokinima. U citokinskoj oluji nastaloj tijekom bolesti COVID-19 otpuštaju se interleukin-8 i TNF- α koji pospješuju otpuštanje multimera vWF-a velike molekularne mase iz WPB. Interleukin-6 otpušten tijekom upale u isto vrijeme djelomično inhibira ADAMTS-13 u funkciji cijepanja multimera vWF-a.

Hipoksija također pomaže aktivaciji vWF-a. Plućna arterija ima malu koncentraciju kisika te time aktivacija vWF-a hipoksijom može pridonijeti kaskadi koja dovodi do plućne embolije.(47).

Omjer između količine vWF antigena i ADAMTS-13 može prediktivno ukazivati na težinu same kliničke slike. U težim kliničkim slučajevima, a pogotovo u pacijenata na odjelu intenzivne njege omjer između vWF antigena i ADAMTS-13 je uvećan u odnosu na normalne vrijednosti. Stanje u kojemu je količina vWF antigena uvećana, a ADAMTS-13 smanjena vodi u hiperkoagulabilnost i povećava vjerojatnost nastanka tromboze. (46,48).

Indirektno vWF preko HDL molekule utječe na trombozu u krvnim žilama. HDL sprječava trombozu vežući se na endotelne stanice čime se povećava proizvodnja dušikovog oksida i smanjuju se sile smicanja unutar krvne žile. Smanjenjem

hidrodinamičkih sila unutar krvne žile za vWF smanjuje se mogućnost postizanja elongacije molekule i otkrivanja domena potrebnih za formiranje tromba. Razine HDL-a su manje u pacijenata s COVID-19 virusom nego u zdravih pojedinaca. Također razine HDL-a su manje u osoba s teškim oblikom bolesti u odnosu na manje teški oblik. Apolipoprotein A1 sprječava vezanje vWF-a za stijenku krvne žile, a njegove razine su smanjene u osoba s COVID-19 virusom.(49).

8. ZAKLJUČAK

Von Willebrandov faktor (vWF) je jedna od ključnih komponenti u procesu hemostaze, kako primarne tako i sekundarne, gdje on sudjeluje u aktivaciji trombocita te kao nosač FVIII. Ove uloge vWF-a su već dugo poznate i detaljno istražene. Novija istraživanja međutim, otkrivaju višestruke uloge vWF-a. Kvalitativni i kvantitativni poremećaji vWF-a uzrokuju von Willebrandovu bolest (vWB) koju karakterizira sklonost krvarenju, međutim sudjeluju i patogenezi mnogih drugih stanja u organizmu koja su povezana sa samom funkcijom vWF-a i njegovim ulogama u fiziološkim procesima. Zbog svojih brojnih uloga i specifičnog mjesta sinteze u endotelnim stanicama krvnih žila, vWF bi mogao u budućnosti biti važan biomarker povezan s tumorskom angiogenezom i upalnim odgovorom. vWB kao najčešći nasljedni poremećaj hemostaze s vrlo varijabilnom kliničkom slikom krvarenja i dalje predstavlja dijagnostički izazov, te potiče na razmišljanje o novim pristupima otkrivanja bolesnika s ovim poremećajem krvarenja. Proizvodnja vWF-a rekombinantnim tehnikama sigurno će olakšati liječenje i prevenciju krvarenja u vWB-i te potaknuti razvoj novih terapijskih opcija za bolesnike s vWB-i.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Ani Boban, dr. med., na povjerenju i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada. Posebno se zahvaljujem na savjetima koji su mi uvelike pomogli u pisanju ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima Sanji i Marinu te sestri Ani na velikoj podršci tijekom studiranja i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem svim profesorima na podijeljenom znanju i vještinama koje će mi trebati u budućim životnim izazovima.

Hvala kolegama i prijateljima na podršci i provedenom vremenu tijekom studiranja.

10.LITERATURA

1. Lassila R, Lindberg O. Erik von Willebrand. *Haemophilia*. 2013 Sep;19(5):643–7.
2. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost JTH*. 2012 Dec;10(12):2428–37.
3. Mojzisch A, Brehm MA. The Manifold Cellular Functions of von Willebrand Factor. *Cells*. 2021 Sep 8;10(9):2351.
4. Zupančić Šalek S. Nasljedni poremećaji koagulacije - von Willebrandova bolest. In: Labar B, editor. *Hematologija*. Zagreb: Školska knjiga; p. 503–5.
5. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016 Nov 24;375(21):2067–80.
6. Wagner DD, Mayadas T, Marder VJ. Initial glycosylation and acidic pH in the Golgi apparatus are required for multimerization of von Willebrand factor. *J Cell Biol*. 1986 Apr;102(4):1320–4.
7. Luo GP, Ni B, Yang X, Wu YZ. von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis. *Acta Haematol*. 2012;128(3):158–69.
8. Fu H, Jiang Y, Yang D, Scheiflinger F, Wong WP, Springer TA. Flow-induced elongation of von Willebrand factor precedes tension-dependent activation. *Nat Commun*. 2017 Aug 23;8(1):324.
9. Fang H, Wang L, Wang H. The protein structure and effect of factor VIII. *Thromb Res*. 2007;119(1):1–13.
10. Selvam S, James P. Angiodysplasia in von Willebrand Disease: Understanding the Clinical and Basic Science. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Sep;43(6):572–80.
11. Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *J Thromb Haemost JTH*. 2017 Jan;15(1):13–20.

12. Feng S, Liang X, Kroll MH, Chung DW, Afshar-Kharghan V. von Willebrand factor is a cofactor in complement regulation. *Blood*. 2015 Feb 5;125(6):1034–7.
13. Li S, Wang Z, Liao Y, Zhang W, Shi Q, Yan R, et al. The glycoprotein Ibalpha-von Willebrand factor interaction induces platelet apoptosis. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Feb;8(2):341–50.
14. Baud'huin M, Duplomb L, Téletchéa S, Charrier C, Maillason M, Fouassier M, et al. Factor VIII-von Willebrand factor complex inhibits osteoclastogenesis and controls cell survival. *J Biol Chem*. 2009 Nov 13;284(46):31704–13.
15. Mochizuki S, Soejima K, Shimoda M, Abe H, Sasaki A, Okano HJ, et al. Effect of ADAM28 on carcinoma cell metastasis by cleavage of von Willebrand factor. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jun 20;104(12):906–22.
16. Patmore S, Dhimi SPS, O'Sullivan JM. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost JTH*. 2020 Oct;18(10):2444–56.
17. Petri B, Broermann A, Li H, Khandoga AG, Zarbock A, Krombach F, et al. von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation. *Blood*. 2010 Nov 25;116(22):4712–9.
18. Pendu R, Terraube V, Christophe OD, Gahmberg CG, de Groot PG, Lenting PJ, et al. P-selectin glycoprotein ligand 1 and beta2-integrins cooperate in the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor. *Blood*. 2006 Dec 1;108(12):3746–52.
19. Swami A, Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2017 Nov;23(8):900–10.
20. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*. 2017 Nov 30;130(22):2386–91.
21. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and

- management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2008 Mar;14(2):171–232.
22. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2011 May;13(5):365–76.
 23. Haberichter SL, Christopherson PA, Flood VH, Gill JC, Bellissimo DB, Friedman KD, et al. Critical Importance Of VWF Propeptide (VWFpp) In The Diagnosis Of Type 1 Von Willebrand Disease (VWD). *Blood*. 2013 Nov 15;122(21):331.
 24. Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2029–37.
 25. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*. 2013 Nov 28;122(23):3735–40.
 26. Flood VH. New insights into genotype and phenotype of VWD. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):531–5.
 27. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, Baronciani L, Bucciarelli P, Canciani MT, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood*. 2009 Jan 15;113(3):526–34.
 28. Gluščić AP. Kvalitativni i kvantitativni poremećaji trombocita. *Paediatr Croat*. 2021;65:69–84.
 29. Castaman G, Giacomelli SH, Jacobi P, Obser T, Budde U, Rodeghiero F, et al. Homozygous type 2N R854W von Willebrand factor is poorly secreted and causes a severe von Willebrand disease phenotype. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Sep;8(9):2011–6.
 30. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013 May;98(5):667–74.

31. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):596–600.
32. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997 Oct 1;90(7):2515–21.
33. El Alayli A, Brignardello Petersen R, Husainat NM, Kalot MA, Aljabiri Y, Turkmani H, et al. Outcomes of long-term von Willebrand factor prophylaxis use in von Willebrand disease: A systematic literature review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2022 May;28(3):373–87.
34. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020 Aug;105(8):2032–7.
35. Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol*. 2007 May;82(5):368–75.
36. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6777–85.
37. Zupančić Šalek S, Pulanić D. Stečeni poremećaji koagulacije. In: Labar B, editor. *Hematologija*. Zagreb: Školska knjiga; 2017. p. 509–15.
38. Leebeek FWG. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *HemaSphere*. 2021 Jun 1;5(6):e586.
39. Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med*. 2015;66:211–25.
40. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021 Feb 2;10(3):536.
41. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost JTH*. 2017 Feb;15(2):312–22.

42. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2836–46.
43. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 Sep 7;130(10):1181–8.
44. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):323–35.
45. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):511–22.
46. Marco A, Marco P. Von Willebrand factor and ADAMTS13 activity as clinical severity markers in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Aug;52(2):497–503.
47. Choudhary S, Sharma K, Singh PK. Von Willebrand factor: A key glycoprotein involved in thrombo-inflammatory complications of COVID-19. *Chem Biol Interact*. 2021 Oct 1;348:109657.
48. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2021 Feb;19(2):513–21.
49. Mei ZW, van Wijk XMR, Pham HP, Marin MJ. Role of von Willebrand Factor in COVID-19 Associated Coagulopathy. *J Appl Lab Med*. 2021 Sep 1;6(5):1305–15.

11. ŽIVOTOPIS

Moje ime je Mario Mejašić. Rođen sam 20.02.1998. godine u Karlovcu. Osnovnu školu sam pohađao u Mahičnu koje je malo mjesto pored Karlovca. Nakon osnovne škole sam upisao Gimnaziju Karlovac te za vrijeme školovanja sam se aktivno bavio košarkom. Godine 2016. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.