

## UVOD

Hronične leukemije su progresivne maligne bolesti koje karakterišu nakupljanja morfološki zrelih, ali imunološki nekompetentnih leukocita (limfocita ili granulocita) u koštanoj srži, limfnim žlijezdama, slezini i drugim organima.

To su maligne bolesti hematopoeznog tkiva koje nastaju proliferacijom i akumulacijom klonalnih, naizgled zrelih, imunološki nekompetentnih leukocita u koštanoj srži, limfnim nodusima, slezini i drugim organima.

Rudolf Virchow (1821. – 1902.) je 1845. godine prvi opisao hroničnu mijeloidnu leukemiju kao «bolest bijele krvi» i dao joj naziv po grčkoj riječi za taj izraz – leukemia. Godine 1960. Nowell i Hungerford dokumentovali su abnormalnu G-grupu hromozoma u ćelijama kod pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom. To je bilo prvi put da je dokumentovana hromozomska abnormalnost u malignitetu kod ljudi. Novi marker je nazvan Philadelphia hromozom u čast grada gdje je prvi put otkriven. Sedamdesetih je dokazano da je Ph hromozom nastao translokacijom između hromozoma 9 i 22.

Leukemije se primarno dijele u dvije velike grupe. Jedna grupa su akutne leukemije, a druga hronične. Svaka od tih grupa dijeli se u dva tipa. Ovisno o vrsti ćelija koštane srži koje su zahvaćene malignom pretvorbom leukemije se dijele na limfocitne i mijelocitne, koje se dalje dijele na podtipove prema podvrstama leukocita (limfocita ili granulocita) koji čine maligni klon.

Uzrok leukemija je nepoznat, ali je uvijek povezan s oštećenjem deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Ta oštećenja mogu biti nevidljiva na nivou gena ili uzrokovana promjenama u cijelom hromosomu ili u njegovom dijelu. Za sada se zna da je maligna pretvorba uzrokovana aktivacijom gena koji djeluju promotorski na dijeljenje, tzv. onkogeni, ili ukidanjem djelovanja gena koji smanjuju snagu dijeljenja, tzv. supresorski geni. Greška u radu jednog ili oba gena dovodi do nekontrolisanog rasta ćelija u koštanoj srži. Još uvijek nije poznato šta tačno uzrokuje promjene u DNK, ali je poznato da primjena citostatika, izloženost radijaciji ili nekim hemikalijama, kao i nekim virusima, može uzrokovati razvoj leukemije.

Hronične leukemije se najčešće sreću kod starijih ljudi. Učestalost hronične mijeloidne leukemije je oko 1/100.000 stanovnika godišnje, a učestalost hronične limfatičke leukemije je oko 3-5/100.000 stanovnika godišnje. HLL je najčešći oblik leukemije u zapadnoj civilizaciji i čini negdje oko 25-30% svih leukemija, a pretežno je (95%) porijekla B limfocita.

Obično se bolest javlja između 60. i 80. godine života. I pored velikog napretka u razumijevanju genetike i biologije same bolesti, kao i novih terapijskih modaliteta, hronična leukemija je još uvijek neizljječiva bolest. Klinički tok je veoma heterogen i nepredvidiv varirajući između veoma agresivne bolesti sa prosječnim preživljavanjem manjim od dvije godine i, na drugoj strani, sporo progredirajuće bolesti koja traje i više od 20 godina.

Liječenje hroničnih leukemija je decenijama podrazumijevalo uglavnom primjenu radioterapije i hemioterapije, uz simptomatsku terapiju. Pored toga, koriste se kortikosteroidi i hirurško odstranjivanje limfatičkog tkiva (splenektomija), kao i imunoterapija, ali značajniji rezultati u smislu preživljavanja nisu postignuti. Prognoza je više ovisna o tipu hronične leukemije nego o terapijskim mogućnostima.

Savremena istraživanja patofiziologije hroničnih leukemija, kao i terapijskih mogućnosti, odvijaju se na celularnom i molekularnom polju. U posljednje vrijeme veliki napredak postignut je na području tzv. pametnih lijekova. U bolesnika s akutnom mijelocitnom leukemijom počelo se primjenjivati monoklonsko antitijelo upereno protiv leukemijskih ćelija. Najnovija literatura iz oblasti hematologije opisuje revolucionarna otkrića koja bi mogla hronične leukemije kao i druge oblike malignoma učiniti izlječivim bolestima.

Ohrabrujući su rezultati studije provedene na Sveučilištu Pennsylvania i objavljene u New England Journal of Medicine and Science Translational Medicine, koji opisuju slučajevc hronične limfatičke leukemije sa potpunom eliminacijom malignih ćelija genetski modificiranim T limfocitima.

Cilj ovog rada je skrenuti pažnju na hronične leukemije, njihovu učestalost, složenost patofizioloških procesa koji se zbivaju na molekularnom i celularnom nivou, kao i najnovija naučna dostignuća objavljena u relevantnoj literaturi, koja najavljuju mogućnosti izlječenja hroničnih leukemija.

Prema najnovijim objavljenim studijama, genska terapija će u skoroj budućnosti omogućiti izlječenje ne samo hroničnih leukemija nego i drugih malignoma.

Ključne riječi: hronične, leukemije.