

Çocuklarda görülen nöromusküler hastalıklarda gelişen tedaviler- ilerleme raporu

Prof. Dr. Haluk Topalođlu, Hacettepe Çocuk Hastanesi 06100 Ankara

17 Nisan 2019

Sayın ailelerimiz,

Genetik kas hatalıkları konusunda gelişen tedavileri 18 Ekim tarihinde sizlere bilgim dahilinde iletmiştim. Son gelişmelerin ışığında yenilerini (bir önce yazdıklarımı tekrar etmeden) sunmak istiyorum.

Duchenne musküler distrofisi (DMD)

Gen tedavisi

Halihazırda tüm hastalıklar için gen tedavisi konusunda, 232 klinik çalışma vardır, bunlardan 4'ü onay almıştır (lösemi, lenoma, göz distrofisi ve bir bağışıklık sistemi bozukluğu). DMD için şimdilik en iyisi adeno-assosiyal viral (AAV) vektörler ile gen tedavi çalışmalarıdır.

AAV74.mch7 mikro distofin programı evvelden denenilen 4 küçük çocuktan sonra (%30 başarı) şimdi 10 yeni çocukta daha deneme aşamasında olup bu yaygınlaşabilir. GALG2 protein düzeyin yükseltmeye yönelik (bu şekilde kas dokusu parçalanmıyor) gen (farklı bir sistem) diğer ciddi kas hastalıkları örneğin konjenital musküler distofiler için de geçerli olabilir.

Ekzon atlama

Özellikle Sarepta grubunun ısrarla devam ettirdiği bu tedavi yöntemi bir sonraki faz olarak bilinen evre II çalışmalar dahilinde ekzon 44, 45, 53 ve 51 için devam etmektedir. Bu çalışmaların ülkemizde de gerçekleşme ihtimali vardır, ancak haftada bir kez sadece damardan veriliyor olması ve çalışmanın bir kolunun plasebo olma durumu bazı ailelerde tereddüt yaratmaktadır.

Diğer ilaç tedavileri

Bu hususta temel öğeler önemli bir kimyasal madde olan bozulan kalsiyum dengesinin düzenlenmesi ya da kas dokusu içinde gelişen ve dokuyu zedeleyen bazı biyokimyasal reaksiyonların önüne geçilmesidir. Örneğin Rimeporide isimli ilaç kalsiyum dengesini yeniden sağlayabilir, bu bir klinik çalışma konusudur ve tüm DMD'li çocukları ilgilendirebilir. Bu tür başka ilaç adayları da olabilir.

Spinal musküler atrofi

Evlilik öncesi taşıyıcı bireylerin tesbit edilmesi ve tüm yenidoğan bebeklerde tarama testi yapılması SMA'nın yaklaşımında yapılması gerekenlerdir (DMD ile birlikte). Tedaviler konusunda ise yeni görüşler şöyledir.

Nusinersen

Yeryüzünde şimdiye kadar 6600 hastaya nusinersen tedavisi verilmiştir ya da verilmektedir. Artık biliyoruz ki bu ilaç hastalığı tedavi edici değildir, ancak hastalığın seyrine yönelik olumlu etkileri söz konusu olabilir. SMA I de çok erken dönemde (en geç 12 haftalık bir bebek) etkinliğinin daha iyi olacağı kabul edilmektedir. Zira SMA I 'de ilk altı ayda kas ve sinir dokusu %95 oranında ayrılmakta ve bunun geri dönüşü olmamaktadır. SMA II ve SMA III, her ikisi de ilerleyici hastalıklar olup, tedavinin erken uygulaması gerçeği burada da karşımıza çıkmaktadır.

Risdiplam

Hacettepe Üniversitesi'nde de yapılan bu araştırmada İlk sonuçların oldukça umut verici olduğunu gözlemliyoruz, ancak bir süreye daha gereksinim vardır. Bu ilaç gelecekte kullanım değeri bulabilir.

Gen tedavisi

Bu konu giderek zenginlik kazanmaktadır. Araştırmaların Avrupa ayağı da başlamış olup AveXis grubunun üniversiteler ile ortak çalışmaları yaygınlaşma süreci içindedir. Ülkemizde de gelişmeler söz konusu olabilir. Ayrıca SMA II ve III hastaları için farklı tedavi protokolleri (örneğin belden omurilik içine uygulama) gelecektir.

Diğer hastalıklar

Burada ilk hastalık olarak X-kromozomuna bağlı myotübüler myopati vardır. Köpeklerdeki başarıdan sonra şimdi ilk evre insan denemeleri başlamış olup, burada da gen tedavisi etkindir. Sekiz çocuktan ikisi tümü ile normal basamaklarına dönmüş, solunum cihazına bağlı olan 3 çocuk cihazdan ayrılabilmiştir. Bunun dışında birçok hastalık için geçerli olabilecek yeni anti-oksidan ilaçlar, RYR1 mutasyonuna bağlı 'sentronukleer myopati" için pridostigmine kullanımı ve hastalıklarda görülen kalp tutulumunda perindropil sayılabilir. Yine DMD için bir anti-myostatin olan domagrozumab , RYR1 myopatisi için N-asetil sistein klinik araştırmaya değer bulunmuştur. Bunların dışında irili ufaklı diğer moleküller de gündemde olabilir. CRISPR-Cas metodu hayvan modellerinde başarılı sonuçlar vermektedir. İnsanda klinik

uygulama için henüz yıllar vardır, zira bu yöntem ile beklenmeyen bir DNA parçasının yok olup olmayacağını henüz kesin bilmiyoruz.

Saygılarımla, Haluk Topalođlu