

Çocuklarda görülen nöromusküler hastalıklarda gelişen tedaviler

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

18 Ekim 2018

Sayın ailelerimiz,

Son 8-10 yıl içinde daha önce tedavi olasılığı bulunmayan genetik kökenli çeşitli nöromusküler hastalıklarda gelişen Tıp ve Moleküler Biyoloji alanındaki ilerlemeler sonucu artık bazı hastalıklarda gen tedavisi aşamasına gelinmiştir. Sizlere geçen yıl güncel gelişmeleri özetlemiştim, şimdi bunları son bir yıl içinde olanlarla birleştirip bilginize sunmak istiyorum.

Duchenne musküler distrofisi

1987 yılında geni bulunduktan sonra, DMD tedavisinde yeni stratejiler bulma yolunda çalışmalar hızlanmıştır. Burada ilaç denemelerinden, gen ve hücre tedavisine kadar farklı çabalar mevcuttur. Genel olarak amaç DMD'li çocuklarda motor fonksiyonları korumak, yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini artırmaktır. Henüz kesin ve hızlı bir kalıcı tedaviden söz etmiyoruz ama bunun ilk sinyalleri belirmiştir. Bilim çevrelerinde büyük bir olasılıkla gen tedavisi ve eksik protein (distrofin) düzeyini arttırmayı amaçlayan yöntemlerle gerçek iyileşme evrelerine adım atılacağı düşüncesi hakim olmaya başlamıştır

DMD, X kromozomu üzerinde bulunan distrofin geninde (insanda en büyük gen) bozukluğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalık erkeklerde görülür kadınlar taşıyıcı olabilir (her zaman değil). Sorumlu protein olan distrofin hücrenin çeperinde yer alır, eksikliğinde hücre iskeleti ile bir bağ oluşturan diğer proteinleri etkiler, yapı bozulur ve hücre kırılabilir bir hal alır.

Kortikosteroidler DMD tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tür ilaçlar kas yıkımını yavaşlatarak ve kas gücünü koruyarak hastalığın seyrini geciktirirler, yürüme yetisi 2-3 yıl uzayabilir. Bir çocuk yürümeyi bıraksa bile steroidleri almaya devam etmelidir. Fizik tedavi ve atellerle eklem sertlikleri önlenir. İleri dönemde ise destek cihazlarla yaşam kalitesi artırılabilir. Solunum kaslarının hasarı sonucu, hastalar solunum desteğine ihtiyaç duyabilir, hatta daha iyi akciğer fonksiyonları için cerrahi müdahale (ör. skolyoz) gerekli olabilir. Burada, bu çalışmaları temel olarak üç kategoride inceleyeceğiz: ilaç tedavisi, hücre tedavisi ve gen tedavisi.

1.İlaç Tedavisi

1.1. Distrofin yokluğunu telafi için utrofin

Utrofin distrofine benzer bir proteindir, DMD li çocuklarda diğer bireyler gibi normal düzeyde bulunmaktadır. Utrofin ve distrofinin kaslarda tamamlayıcı rolleri olduğunu gösterilmiştir. Burada amaç utrofin düzeyini çok arttırıp eksik olan distrofinin görevini yerine getirmeye odaklanmıştır. İlk olarak yapılan hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar alınması ile birlikte sınırlı sayıda hasta ile öncül klinik deneme yapılmıştır. Ancak belirgin bir iyileşme gözlemlenmediğinden dolayı bu tedavi çabası sonlandırılmış bulunmaktadır.

1.2. Nitros oksit

Kas kasılması esnasında, nitrik oksit (NO) aracılı damar genişlemesi sonucu kasın beslenmesi artar. DMD'li çocuklarda NO dengesi bozuktur, yani damar genişlemesinde sorun vardır. Eğer bu yerine konabilirse (NO bazlı terapötik ajanlarla), kas hasarının azaltılmasında ve hasarlı kasın onarımında gerçekleşebileceği varsayılır. Bu amaçla yapılan hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar alınmış ancak ilerleyen zamanda yapılan ve Hacettepe Üniversitesi'nin de katıldığı uluslararası büyük bir çalışmada (Tadalafil) ilacın hasta çocuklar üzerinde olumlu etkisi gözlenmemiştir. Bu çalışma 2016 yılında sonlanmıştır.

1.3 Myostatin

Myostatin de kas dokusunun regülasyonunda rol oynayan bir proteindir. Varlığında dokunun gelişimi sınırlı olacaktır. Myostatini bloke eden ilaçlar etkilenmiş kasların yeniden büyüyüp aktif hale gelmesine katkıda bulunacaklardır. Bu hususta bazı klinik deneysel çalışmalar süregelmektedir. Özellikle anti-myostatin ilacın dozunun yüksek tutulması gerekebilir. Ayrıca DMD'nin hafif formu olan Becker tipi musküler distrofide myostatini baskılayan gen doğrudan zayıf kas içine enjekte edilerek özel bir gen tedavi şekli de gündeme gelebilir. Ne var ki son bir yıl içinde myostatin üzerine karşı görüşler de belirmektedir. Belki de myostatin bloke edilirse beklenen kadar iyileşme olmayabilir. Bu konu açıktır.

1.4 PTC-124 ile Stop codon'u okuyan tedavi

DMD'li hastaların yaklaşık olarak %15'i nonsense (anlamsız) mutasyona sahiptir. İşte PTC-124 bu çocuklar içindir, diğer çocuklarda tedavi edici değeri yoktur. Hacettepe Üniversitesi'nin de aralarında bulunduğu geniş kapsamlı uluslararası araştırmalarda bu ilacın

etkinliği gösterilmiş ve halihazırda klinik kullanıma girmiştir. Bu moleküle Avrupa Tıbbi rnleri Değerlendirme Ajansı (EMA) tarafından Mayıs 2015'te şartlı onay verilmiştir. Amerikan ilaç idaresi FDA'nın onayı yoktur. lke bazında bazı ülkelerde (r İsveç) kabul görmemekle birlikte bazı diğerlerinde (r İngiltere) şartlı onayı vardır, yani bu ilaca bir süre daha kullanım izni verilmesi anlamına gelmektedir. Sağlık Bakanlığı ve SGK'nın olumlu görüşleri sonucu ile PTC-124 için dünyada en erken onay veren ülkelerden biri Türkiye olmuştur. Halihazırda 60 aydan büyük çocuklar için reçete edilebilmektedir (Ataluren-Translarna), ancak yürüme belirli bir metrenin altına düşünce bu ilacın kesilme yoluna gidilmektedir.

1.5 İdebenone

İdebenone kinon ailesinin organik bir bileşiktir ve koenzim Q10 (CoQ10)'in sentetik bir analog olarak satışa sunulmuştur. Güçlü bir antioksidandır. İdebenone kalbi korur, egzersiz performansını geliştirir. Ayrıca, İdebenone özellikle solunum fonksiyonlarının azalmasını yavaşlatır. Bu ilaç özellikle yürüme yetisi olmayan ergen yaştaki DMD li çocuklara solunumu koruması için uygun bir seçenek olup kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde "endikasyon dışı ilaç" formu ile resmi kanaldan edinilebilir.

1.6 IGF-1 ve NF-kB

Insulin-like growth factor (IGF-1) farelerde kas rejenerasyonu ve protein sentetik yolaklarını arttırabilir. Rejeneratif kapasiteyi yksleten geç (uydu) hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eder. Yüksek IGF-1 düzeyleri de kaslarda irileşmeye sebep olur ve dolayısı ile hastalığa ilişkin sekonder semptomları azaltabilir. n klinik çalışma sürmektedir. Bir NF-kB inhibitörü olan Edasalonexent hastalığın seyrini değerştirici özellikte bir molekül olabilir ve geniş klinik çalışma için aday olarak nitelenmektedir.

1.7 Tamoxifen

Meme kanseri için kullanılan ve piyasada bulunan bu ilaç ilginç bir yaklaşım olabilir. Kas dokusu içindeki harabiyetin önlenmesi ve kas yıkımının azalmasına yönelik etkisi gösterilmiştir. Türkiye'de ve diğer ülkelerde (İsrail, Yunanistan, İngiltere) elde kesin veri bulunmamasına rağmen aileler bu ilacı denemektedirler. Bilimsel olarak ispatı gereken bir durumdur. Yine Hacettepe niversitesi'nin de içinde bulunduğu Avrupalı bir konsorsiyum çerçevesinde 2018 yılının ilk aylarında plasebo kontrollü olarak bir grup hasta üzerine araştırması yapılması bekleniyordu, ancak araştırmadaki çocukların sigorta konusundaki anlaşmazlık çalışmanın başlamasını geciktirmiştir. İsviçre'nin Basel kentinde ilk vakalar

çalışmaya alınmış olup diğer ortak şehirlerin de yakında başlaması öngörülmektedir. Bu araştırma en az iki yıl sürecektir.

1.8 Deflazakort

Bu ilaç prednisolone yerine önerilmektedir, ancak yaklaşık 10 yıl önce Almanya'da yapılan büyük bir çalışmada yan tesirler ve özellikle katarakt fark edildiği için araştırma sonlanmıştır. Bu ilacın prednisolone'a bir üstünlüğü gösterilememiştir.

1.9 Vomarolone

Vomarolone bir steroid türevidir. Yan etkilerinin bulunmadığı ya da çok az olduğu belirtilen bu molekül fare deneylerini başarı ile geçtikten sonra halen ABD de klinik deneme aşamasındadır. Avrupa'da da ayrı bir klinik çalışma yapılması planlanmaktadır. Eğer sonuçlar olumlu çıkarsa 2020 yılında raflardaki yerini alabilir. Son bir yıl içinde bu alanda bir durgunluk ve sessizlik gözlemlenmektedir.

1.10 Diğerleri

Benzer şekilde kas dokusunun yıkımını azaltmak için bir takım büyüme faktörleri, hormon türevleri, "yangı" sürecini etkileyen farklı paneller bir sistem içinde kullanım alanı arayışı içinde olabilir. Bu grup moleküller de etkinlik için hayvan deneyi sürecini başarı ile geçerse klinik alana kayabilirler. Bu bağlamda L-sitrulline ve metforminin birlikte kullanımı, kalp kası için "cardiosphere" kökenli hücreler, ekzon atlamayı kolaylaştıran SRP 4053 isimli molekül ve yine kas yıkımının önüne geçmeyi hedefleyen Sarcoenos gibi farklı yollardan etki olacağı düşünülen ilaç adaylarıdır. Bu hususta irili ufaklı ve gelecekte temeli olacak diğer ilaçlar da olabilir.

2. Genetik Tedavi

Günümüzde aktif ya da aktif olmayan 11 adet RNA temelli (ör ekson atlama) ve 5 adet gen tedavi programı bulunmaktadır.

2.1 Adeno-assosiyé viral (AAV) vektörler ile gen tedavisi

Gen replasman teknolojisinin önemli bir avantajı, genetik mutasyonun altında yatan ne olursa olsun, tüm hastalara uygulanabilir olmasıdır. Burada en uygunu AAV vektörlerin geni hücre içine taşımasıdır. AAV vektörleri düşük bir kapasiteye sahiptir, bu yüzden büyük olan distrofin genini taşımak için yeterli değildir. Bu nedenle, tam uzunluktaki insan distrofininin taşınabilmesi için birkaç AAV seti geliştirilmiştir. Ayrıca mini ve mikro distrofin olarak

nitelenen çok kısa boyutlu distrofinler sentetik olarak tasarlanmıştır. Hayvan modellerinden elde edilen ilk başarıdan sonra AAV74.mchk7 mikro distofin programı yaşları 4-7 arasında değişen 4 çocukta denemiş ve şu sonuçlar alınmıştır: Kas dokusunda distrofin üretimi %120 artmakta, klinikte gözlenen %20-30 iyileşme mevcut. Yakında bu çalışmanın ışığında 0-4 yaş , 4-7 yaş , 7 yaş ve üzeri ile solunum cihazında bulunan hastalara gen tedavi programı yapılması gündemdedir ancak kesin bir zaman aralığı vermek güçtür.

2.2 Ekzon atlama

Burada amaç hatalı bir eksonun bizler tarafından düşürülmesi sonucu yeniden proteinin sentezinin başlayabilmesi prensibine dayanmaktadır. İlk fikirler 1990 lı yıllarda gelişmiştir. Ekzon atlama sürecünde mutasyonlu veya komşu ekzonların çıkarılmasıyla yeni üretilen protein daha kısa olmasına rağmen, hala önemli fonksiyonlarını sürdürebilir. Ekzon atlama kesin bir tedavi değildir, ağır olan bir hasta hafif hale gelecektir, yani bir DMD BMD olacaktır..

DMD hastalarının yaklaşık %13'i sadece ekzon 51 atlanarak tedavi edilebilir. Burada iki ilacımız bulunmaktadır: Drisapersen ve Eteplirsen. Drisapersen Hacettepe Üniversitesi'nin de aralarında bulunduğu geniş bir uluslararası konsorsiyum tarafından araştırılmış ancak bazı yan tesirlerin gözlenmesi ve ayrıca ilacın etkin bulunmaması sebebi ile kullanım alanı bulamamıştır. Eteplirsen ise ABD de onay almakla birlikte Avrupa bünyesinde kabul görmemiştir. Etkinliği hakkında kullanan hekimlerin de şüpheleri bulunmaktadır.

Geçtiğimiz yılda faz I veya faz II'de (yani ilk evreler) olan diğer ekzon atlama çalışmaları ekzon 44, 45, 53 ve 50 için devam etmektedir. Önümüzdeki zamanlarda yeni nesil moleküllerle yeni ekzon atlama tedavileri gelebilir ve bu çalışmaların ülkemizde de gerçekleşme durumu ihtimal dahilindedir.

3. Hücre Tedavisi

Kök hücre tedavisi gelecekte umut vericidir, ancak bu aşamada henüz hasta çocuklar üzerinde denenmesi modern dünya tıbbının kabul ettiği bir durum değildir. Bazı ülkelerde diğer başka hastalıklarla birlikte- uygulaması vardır ancak bunu "kök hücre turizmi" olarak nitelermekte yarar vardır. Öncül hayvan çalışmaları gereken bu evrede hasta çocukların 'kobay' olarak kullanılması sakıncalıdır. Henüz kök hücre tedavisi ile iyileşme gösteren tek bir DMD'li çocuk olmamıştır, ancak bu kök hücre tedavisinin geçersiz sayıldığı anlamına da gelmemelidir. Temel tıp uzmanları (hücre biyologları, biyologlar, kök hücre uzmanları, biyokimyacılar, histologlar) yeni ve etkin olabilecek kök hücre aramaya devam etmelidirler.

Birden fazla kök hücre tipi olup bunları şöyle özetleyebilirim.

3.1 Myoblastlar

1990 yılında ilk kez kullanılan hasta çocuğu milyonlarca myoblast (yani kas hücre nakli) olumlu sonuç vermemiş aradan geçen yıllar doğrultusunda uygulamadan kalkmıştır. Kliniğimizden de bir hasta bu tedavi için Brezilya'ya gitmiş, ancak değişen bir şey olmamıştı. Daha sonra Hindistan gibi ülkelere de başvuruldu, tedavi olan çocuk hatırlamıyorum. Aynı sonuç ülkemizde yapılan denemelerle de görüldü.

3.2 Kemik iliğinden elde edilen kök hücreler

Kemik iliğinden üretilen mezankimal hücreler (MSC) güçlü ve öncül hücrelerdir. Mesodermal tabaka hücrelerine yani osteoblast (kemik), kondrosit (kıkırdak), adiposit (yağ dokusu) ve myoblastlara (kas dokusu) farklılaşabilirler. Normal olarak genç uydu hücreler yaşla azalır. Bu ilerleyici azalış DMD hastalarında daha hızlıdır. Kök hücre nakli ile satellite hücre havuzu doldurulabilir, kas doku homeostazı ve onarımı için rejeneratif potansiyel sağlanabilir. Ayrıca, kemik iliği MSC nakli sarkolemmada distrofin/utrofin ekspresyonunu da etkiler. Bu gelişme nakil yapılan DMD fare gruplarında çok önemli olmasına rağmen, henüz insanlarda klinik uygulamaya yansımayaabilir. Burada bağışıklık sistemini de etkileyen istenmeyen tesirler ve doku reddi söz konusu olabilir. Uzun dönem etkiler ve klinik uygulamalar için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır, ama önce hayvanlarda daha çok çalışma gerekiyor. Bu hali ile kök hücre erkendir.

3.2 Mesoangioblastlar

Mesoangioblastlar kan damarlarından köken alan kök hücreleridir. Golden retriever köpeklerin kan dolaşımına mesoangioblastlar enjekte edilmiştir. Çalışma sonunda kasta distrofin ekspresyonu, kas fonksiyonlarında iyileşme ve hareketlilik gözlenmiştir. Fakat bu çalışmada distrofik köpekler de immunosuppresan (bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar) aldıkları için, kas kuvveti iyileşmesinin immunosuppresan tedaviye mi mesoangioblastlara mı bağlı olduğu hala soru işaretidir.

3.3 Diğer kök hücre türleri

iPs hücresi, embriyonel hücreler, gibi farklı kök hücreler de düşünce olarak vardır. Bu husus için akademik kök hücre uzmanlarının görüşleri ve yine hayvan deneyleri değerli olacaktır.

4. CRISPR-Cas9

Temel tıba birkaç yıl önce girmiş olmasına rağmen çok hızlı ilerleyen bir alan olarak dikkati çekmektedir. Burada yapılan bir vektör içinde gönderilen özgün DNA kökenli molekülün yine ek olarak gönderilen bir yardımcı makas (enzim) ile hatalı geni yerinde bulup tamir etme özelliğine dayanmaktadır. Sadece kas hastalıkları için değil birçok diğer genetik hastalığın

kalıcı iyileşmesi söz konusu olabilecektir. Bazı hayvan modelleri ile insan hücre dokusunda elde edilen sonuçlar yüz güldürücüdür. Gelecekte ciddi klinik araştırmalara aday bir alandır.

Sonuç

DMD tedavisinde birçok gelişme mevcuttur. Birçok yeni potansiyel tedavi seçenekleri tanımlanmıştır. Klinik çalışmalar sürmektedir. DMD kişisel farmako-genetik prensipleri uygulanacak olan ilk hastalıklardan biridir. Örneğin, PTC 124 (Ataluren-Translarna) sadece nonsense mutasyonlar (toplam hastaları %13'ü) için faydalıdır. Sadece ekzon 51 atlama için yarar görecektir hasta oranı %13-15 tir, bu oran tüm ekzonların atlama kapsamı olarak %85 tir. Gelecekte, uyarılmış pluripotent kök hücreler ve hedef genin genetik yönlendirmesi, CRISPR/Cas9 sistemi ile ilgili çalışmalar bu konudaki verileri artıracaktır. Süregelen birçok araştırma varlığı ve bunların giderek klinik uygulama alanı bulması bu alanda çalışan hekimler için bir sevinç kaynağıdır. Hepimizin beklentisi bu doğrultudadır.

Spinal musküler atrofi

Spinal musküler atrofi insanda omurilikte bulunan ve hareketimizi sağlayan hücrelerin aşırı ölümü ile görülen genetik bir hastalıktır. Omurilikteki hücrelerimizi koruyan SMN1 genindeki bozuklukla kendinin gösterir. Otozomal resessif özellikte olup, %98 anne-baba taşıyıcı durumdadır, yani spontan mutasyon denilen kendiliğinden ortaya çıkma çok az olasılıktır. Klinik ağırlığa göre 4 ayrı türü vardır. Tip I (oturamaz-iki yaşına kadar hayatta kalması zor), Tip II (yürüyemez), Tip III (yürür ancak sorun var), Tip IV (40 yaş dolayında ortaya çıkar). SMN1 geni tüm hastalarda bulunmamakla birlikte bunun laboratuvar yöntemleri ile delesyon olarak gösterilmesi ortalama %60 hastada mümkün olur, gerekirse tüm şüpheli durumlarda genin dizi analizi gerekir. SMN1'in yokluğunda yetersiz de olsa görev yapan SMN2 gen kopya sayısı ne kadar fazla ise genelde klinik bulgular daha hafif gelişir. Bunun dışında farklı ve daha az görülen SMA türleri vardır ki bu şimdilik konumuz dışındadır.

Bu çocukların genel sağlık koşulları, beslenme, yutma, akciğer fonksiyonları, aşıları, fizyoterapi esasları herşeyin üzerindedir. Büyük tedaviler aranıp istenirken bu temel yaşam faktörleri ihmal edilmemelidir.

Güncel SMA tedavisi iki ayrı platformda değerlendirilir. Genetik tedavi RNA temelli olanlar ve gen tedavisidir. Bunun dışında hücrenin yaşam faktörlerini destekleyen myostatin ya da olexisome gibi farklı etki biçimleri olduğu düşünülen ilaçlar, karnitin, Co-enzim Q10 şeklinde destek tedavileri de olasılık dahilindedir.

1. Genetik tedavi

RNA temelli olanlar. Burada amaç ikinci gen konumunda olan SMN2'den daha çok protein elde etmeye yöneliktir. Bunun için gönderilen molekül gen içinde bir özgül bölgeye oturarak bozuk genin yapısını düzeltme yoluna gidip protein sentezi yapacaktır. Zaten bu hastalıkta SMN1 geni bulunmadığından ona etkisi söz konusu değildir.

1a. Nusinersen

Nusinersen Tip I SMA lı bebekler üzerinde içinde Hacettepe Üniversitesi'nden araştırmacıların da bulunduğu uluslararası bir çalışma sonucu (her hasta her zaman yarar görmedi) nispeten başarılı bulunmuş ve Aralık 2016'da FDA onayı almıştır. Bunu EMA'nın Mayıs 2017'de ki onayı takip etmiştir. Ülkemizde Temmuz 2017'den bu yana Tip I SMA için (bazı koşulları olmak kaydı ile) kullanılabilir. Türkiye'de güncel olarak 300 den fazla SMA I hastası bu ilacı almaktadır, tabii bu rakam zaman içinde değişecektir. Her ülkede farklı bir görünüm vardır. Örneğin Japonya'ya tip I SMA için geri ödeme planı bulunmasına karşın Arjantin'de henüz bu yoktur. İngiliz Sağlık idaresi rutin kullanım için onay vermemiştir. Geçtiğimiz aylarda SMA II ve III'te de etkin olabileceğini gösteren yeni bir makale yayınlanmıştır. Avrupa ülkelerinde erken erişim programı genelde sağlık idarelerinin dışında bir çerçevede ilerlemiş olup artık bu sonlandırılmaktadır, bu durumda geri ödeme sağlık sigortaları üzerinden olacaktır, ancak bu yavaş gelişmektedir. SMA II ve III için Fransa ve Almanya'da süreç daha hızlı iken diğer birçok ülkede henüz kesin erişim programları tartışma aşamasındadır. Nusinersen alırken her hasta yarar görmeyebilir, ayrıca ilk yıl bel içine 6 kez yapılan bu ilacı almak için bebeklerin uzun mesafe seyahat etmeleri sakıncalıdır, zira böyle küçük hastalar enfeksiyonlara yatkın olup tedavi için başka şehirlere gidip gelmeleri ciddi bir sağlık riski oluşturmaktadır. Çok kronik hastalar, trakeotomisi bulunanlar, uzun süredir solunum cihazında bulunanların bu ilaçtan yararlanıp yararlanmayacağı konusunda bilgilerimiz azdır. Nusinersen kalıcı bir tedavi değildir, ne kadar erken verilirse o kadar etkin olacaktır, bu bizim verilerimize göre 12 haftalıktan daha küçük bebeklerin önceliği demektir. İlerleyen zamanlarda bu ilaç hakkında daha çok veri elde edilmesi beklenmektedir.

1b. Risdiplam

Risdiplam'ın klinik çalışmaları sürmektedir. Altı aydan küçük bebekler ile 2-25 yaş arasında değişen farklı çalışma grupları bulunmaktadır. Olası göz yan tesiri için araştırma protokolünde yer alan ve uzun saatler süren gözün arka kısmının tomografi ile muayenesi bu araştırmanın en zor kısmıdır. Hacettepe Üniversitesi sınırlı sayıda hasta ile bu projede yer almaktadır. İlk sonuçların oldukça umut verici olduğunu gözlemliyoruz, ancak bir süreye daha gereksinim vardır. Bu ilaç kullanım değeri bulabilir.

1c. Branaplam

Bu ilaç geçtiğimiz iki yıl içinde hastalara denemiş ancak belirli bir sonuç elde edilememiş olup şimdilik araştırma devam etmemektedir. İkinci kuşak ilacın geliştirilmesi beklenmektedir.

2. Gen tedavisi

SMA'da gen tedavisi bir başarı öyküsü olabilir. ABD de SMA I tanısı olan ve ağırlıkları 2.6 kg ile 8.5 kg arasında değişen 15 bebekte uygulanmıştır. AAV9 vektörüne bağlanarak SMN1 geni doğrudan damar içine bir kez verilir, tabii bazı koşulları vardır örneğin bebeğin ve annesinin daha önce AAV virusları ya da benzerleri ile hastalanmamış olmaları ilk koşuldur. Bebekler gen tedavisinden genelde çok yarar görmüş, yürüme yetisine kavuşan bir-iki hasta olmuştur. Bununla beraber hayatını kaybeden bir bebek te söz konusudur. Tedaviden sonra yürüyemeyen çocukların bir kısmı ek olarak nusinersen de almaktadır. SMA II ve III için henüz veri yoktur, zira büyüklükte damar içine verilemez, mutlaka merkezi sinir sistemine uygulamak gerekir ki bu da ayrı bir husus olarak nitelenmelidir. Bu gen tedavisi ABD de 2019 yılında onay alabilir. Avrupa ülkeleri için araştırma henüz başlamış olup bu gruba ülkemizin dahil olup olmayacağını bilmiyoruz. Bunun dışında bir başka kaynaktan (farklı bir uluslararası grup) da benzeri gen tedavi çalışması başlayacaktır, Hacettepe Üniversitesi bu yeni araştırma için önerilmiştir.

Diğerleri

Diğer bazı nöromusküler hastalıklarda yeni tedaviler gündemdedir. Bunları şöyle sıralayabilirim: X-kromozomuna bağlı myotübüler myopati ile hepsinden farklı olan bir hastalık olan dev hücreli aksonal nöropati de halen klinik düzeyde evre I ve II araştırmalar, özellikle X-e bağlı myotübüler myopati de iri bir köpek türü olan golden retriever'da elde edilen başarı çocuk hastalar için yeni bir umut olmuştur. Erişkinlerde görülen okülofarengeal musküler distrofi için kök hücre tedavisi (yutmayı sağlayan kaslara) bir başlangıç olarak nitelenmektedir. Bunların dışında bazı diğer nöromusküler hastalıklarda da tedavilerin yakın gelecekte elimizde olması beklenmektedir, örnek olarak konjenital musküler distrofiler, diğer musküler distrofiler ve fasio-skapulo humeral distrofileri sayabilirim. Bunun dışında yine DMD için GALGT2 tedavisi ilginç bir aşama yaşayabilir. Myotonik distrofi, Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Batten hastalığı, mukopolisakkaridoz tip 3 gibi diğer genetik ve ağır seyirli hastalıklarda da yakında klinik gen tedavisi çalışmaları öncül tedavilerin arkasından başlayabilir. Gelecek tedavilerin çoğu gen tedavisi şeklinde belirecektir. Bunların hepsi uluslararası ortak çabalar sonucu ve yıllar süren emeklerin birikimidir. Bir ilacın geliştirme masrafı yaklaşık 2-3 milyar dolar olup bu 10-15 sürmektedir. Hiçbir ülke bir ilaç gelişimini tek başına yapamaz, bu çabalar aynı zamanda dünya barışının bir simgesi olarak kabul

edilmelidir. Bu aşamada ailelerimize düşen sorumluluk birlik ve beraberlik içinde sağlık idareleri ve bilim insanları ile yakın temasta olmalıdır. Hedeflerini gerçekçi düşünce ile çizmeliyiz, bir gecede mucize gelmesi ya da tek bir hekime bir araştırma kurumu tarafından sağlanacak cüzi bir araştırma desteği ile hiçbir şey olmaz, bunun beklentisi her iki taraf için yıpratıcıdır. Bir ilacı geliştirmeyi en az 200 bilim insanının ortak çabası ile olmaktadır. Gelecek tedaviler çok daha pahalı olacaktır, farkında olup bunun için de her yönden hazırlıklı olmalıyız. Ülkemizde SGK diğer ülkelere kıyasla geri ödeme planlarında çok öndedir ve bu bizler için sevindirici bir husustur.

Tüm bunları ötesinde, bizler tedavilerin gerçek olmasını beklerken hastalığı bulunan çocuklarımızın günlük gereksinimleri olan okul, eğitim, spor, fizyoterapi, kalp ve akciğer muayeneleri, ortopedik ihtiyaçlar, uyku, beslenme, sosyal faaliyetler gibi temel sağlık prensiplerini ihmal etmemeliyiz. Ancak uygun sağlık koşulu bulunan hastalar böylesine karmaşık tedavi programlarından yarar görebilirler ki bu husus bizim için çok önemlidir.

Saygılarımla,

Haluk Topaloğlu