

## Duchenne Musküler Distrofisi'nde Gelişen Tedavilerin Özeti

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

Sayın ailelerimiz,

Duchenne musküler distrofisi (DMD) hastalığında güncel tedaviler hakkında bilgi vermek istiyorum.

1987 yılında DMD genin keşfedildikten 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. Kesin tedavi için henüz bir adım gerideyiz.

DMD, X kromozomu üzerinde bulunan distrofin geninde (şu ana kadar bilinen en büyük gen) mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Distrofin hücrenin çeperinde yer alır. Mutasyon hücre iskeleti ile bir bağ oluşturan diğer proteinleri etkiler, yapı bozulur ve hücre kırılğan bir hal alır.

Kortikosteroidler DMD tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tür ilaçlar kas yıkımını yavaşlatarak ve kas gücünü koruyarak hastalığın seyrini geciktirler. Fizik tedavi ve atellerle eklem sertlikleri önlenebilir. 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. DMD için kesin tedavi henüz olmamasına rağmen, geçen birkaç yılda önemli ümit verici gelişmeler olmuştur. 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 aşamasındadır. 2020 yılından sonra ptaik kullanım alanı bulabilir.

## 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 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 büyüüp 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.

## 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 Ürünleri Değerlendirme Ajansı (EMA) tarafından Mayıs 2015'te şartlı onay verilmiştir. Sağlık Bakanlığı ve SGK'nın olumlu ile PTC-124 için dünyada en erken onay veren ülkelerden biri Türkiye olmuştur. Halihazırda 72 aydan büyük çocuklar için reçete edilebilmektedir (Ataluren-Translarna).

## 1.5 İdebenone

İdebenone kinon ailesinin organik bir bileşiktir ve koenzim Q10 (CoQ10)'in sentetik bir analogu 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 verilebilir.

## 1.6 IGF-1

Insulin-like growth factor (IGF-1) farelerde kas rejenerasyonu ve protein sentetik yollarını arttırabilir. Rejeneratif kapasiteyi yüksleten genç (uydu) hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eder. Yüksek IGF-1 düzeyleri de kaslarda irileşmeye sebep olur ve dolayısı ile hastalığa ilişkin sekonder semptomları azaltabilir. Ön klinik çalışma sürmektedir.

## 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. Yine Hacettepe Üniversitesi'nin de içinde bulunduğu Avrupalı bir konsorsiyum çerçevesinde 2018 yılının ilk aylarında plasebo kontrollü olarak bir grup hasta üzerine araştırması yapılacaktır, bu iki yıl sürebilir.

## 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.

## 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, 2-7 Ekim 2017 tarihleri arasında yapılan Dünya Kas Cemiyeti-World Muscle Society (WMS) kongresinde sunulan bazı tebliğlerde dikkatimi çeken ve gelecekte gündemde olabilecek bazı yeni molekülleri belirtmek isterim: L-sitrulline ve metforminin birlikte kullanımı, bir NF-kB inhibitörü olarak yangı olayını azaltan Edasalonexent, kalp kası için "cardiosphere" kökenli hücreler, ekzon atlamayı kolaylaştıran SRP 4053 isimli molekül ve yine kas yıkımının önüne geçmeyi hedefleyen Sarcoenos.

## 2. Genetik Tedavi

### 2.1 Adeno-assosiye viral (AAV) vektörler

Gen replasman teknolojisinin önemli bir avantajı, genetik mutasyonun altında yatan ne olursa olsun, tüm hastalara uygulanabilir olmasıdır. Bununla birlikte, aşılması gereken bazı problemler hala mevcuttur. 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. Her bir insan distrofininde, cDNA üç parçaya bölünmüştür ve her biri ayrı rekombinant AAV vektörleri içinde bağımsızca paketlenmiştir. Her bir vektör için farklı rekombinasyon sinyalleri tasarlanmıştır. Bu vektörler, distrofini eksik farelerin tibialis anterior kası içine enjekte edildiğinde, 35 gün sonra distrofin ekspresyonu gözlenmiştir. DMD 'de gen tedavisi henüz hayvan deneyleri aşamasındadır.

### 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.

Geç faz I veya faz II'de olan diğer ekzon atlama çalışmaları ekzon 44, 45, 53 ve 50 için devam etmektedir

## 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 nitelemekte 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.

### 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 immunosupresan (bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar) aldıkları için, kas kuvveti iyileşmesinin immunosupresan 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.

## **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.