

Duchenne kas distrofisi (DMD) ve kök hücre

Prof. Dr. Piraye Serdaroğlu (*) , Prof. Dr. Haluk Topaloğlu ()**

(*) İstanbul Üniversitesi, (**) Hacettepe Üniversitesi

Duchenne kas distrofisi (DMD) erkek çocuklarda görülen ve henüz gerçek anlamda tedavisi olmayan bir hastalıktır. Hastalığın geninin 1987 yılında bulunmasından sonra tedavi için çabalar ve çalışmalar ciddi olarak hızlanmıştır. 2010 yılına geldiğimizde, hastalığın "stop kodon" ile beliren bir alt grubu (yaklaşık tüm DMDlerin %15'i) için PTC-124 isimli molekül gelecek için ümit vermeye başlamıştır. Ancak eldeki veriler halihazırda bu tedavinin klinik uygulaması için erken olduğunu göstermektedir. Ekson atlama çalışmaları ise yine %15'lik bir grup hasta için geçerli olabilecektir: burada faz II çalışmaları halen sürmektedir. Her iki tedavi seçeneği için de, eğer ön çalışmalar olumlu sonuçlanırsa, lisanslı ilaç haline gelebilmeleri için muhtemelen daha 2-3 yıllık bir süreye gereksinim vardır.

Kayda değer diğer tedavi projeleri şöyle sıralanabilir: Çeşitli ilaçlarla kasta utrofin miktarının artırılması, bağışıklık sisteminin yeniden düzenlenmesi, kalsiyum regülasyonu, proteazın baskılanması ve nitroz oksit. Gen tedavisi bugün halen hayvan modelleri için geçerlidir. DMD açısından bugün için etkinliği saptanmış olan tek geçerli yöntem düşük dozda kortikosteroidlerin kullanımınıdır.

Tedavi açısından bakıldığında kök hücre tedavileri popüler bir konudur ve rejeneratif tıp ya da doku mühendisliği olarak da adlandırılabilir. Değişik türde kök hücreler vardır: Embryodan (insanoğlunun oluşumundaki ilk hücreler), fetal (doğmamış bebek) dokulardan, kordon kanından ya da erişkinlerden kök hücre elde edilebilir. Ülkemizde uygulanmak istenen, mezenkimal kök hücresi olarak da bilinen, bir çeşit erişkin tip kök hücresidir. Bir de ipSC adı verilen ve erişkin kök hücresinin embryonik forma aktarılıp

buradan yola çıkılması ile çalışılan ve 2006 yılında ortaya konan kök hücre uygulama şekli vardır. Tüm bu tür hücreler için bir çekince, bunların verilen kişide bağışıklık sistemini bir biçimde uyararak istenmeyen etkiler yaratabilmesidir. Ayrıca bazıları için ileride kansere dönüşüm endişesi söz konusudur.

DMD açısından bakıldığında ilk hücre tedavisi olan ve myoblast transferi adı verilen, genç kas hücrelerinin doğrudan kasa nakli 1990'lı yıllarda ve sınırlı olarak uygulanmıştır. Başarısız olan bu tedavi biçiminde en büyük sorun verilen hücrelerin yaklaşık %80'inin hemen kaybolması ve geriye kalanların da doku içine doğru sadece birkaç mm ilerleyebilmesi, çoğu zaman da bazal lamina adı verilen kas hücresi dış zarını geçememesidir. Myoblast transferini etkili hale getirmek üzere çalışmalar halen sürmektedir.

Mezenkimal kök hücresi klinik planda ve değişik hastalıklarda giderek daha fazla uygulama alanı bulmaktadır. Bu hücre tipinin genelde kansere yol açmadığına inanılmamaktadır. Günümüzde yaklaşık 110 kadar insanlarda klinik uygulama çalışması süregelmektedir, ancak bunların hiçbiri DMD üzerine değildir. Öncül çalışmalar daha çok bağışıklık sisteminin etkilendiği hastalıklar, yani hemen hepsi genetik olmayan hastalıklar üzerinedir. Özellikle DMD gibi genetik hastalıklar açısından büyük umut yaratan kök hücre uygulamaları bugün halen araştırma aşamasındadır. DMD modeli olan hayvanlarda yapılan deneyler, ikna edici bir düzelme göstermemektedir. İnsanda yapılmış olan tek çalışmada ise, rapor dikkatli okunduğunda, hastanın tanısının ve hastayı değerlendirme yönteminin doğru ve yeterli olmayabileceği kuşkusu doğmaktadır. Tüm bunlar dikkate alındığında ve aşağıdaki nedenlerle, kanımızca mezenkimal kök hücresi tedavisinin bu hali ile DMD hastalığı için hastalara uygulanmasının kabul edilmesi olanaksızdır:

1. Yapılan temel çalışmalar sonucunda elimizde hangi tipte kök hücrenin hastaya hangi yolla, yani damar içine mi yoksa bir başka yolla mı, ve ne miktarda verileceğine dair bir veri henüz yoktur.
2. Verilen kök hücrenin gerçekten kas dokusu ile birleşme yapıp yapmayacağı üzerine veriler de belirsizdir.

3. Elde edilen hücreler kas dokusuna dönüşse bile bunların gerçekten kasılabilen, aktif ve normal kas dokusu haline gelip gelmediği, istenen ölçüde distrofin üretip üretemeyeceği, diğer hücreler ile uygun iletişime geçebileceği bir ortamın oluşup oluşmayacağı hususu da bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. DMDli Golden Retriever türü köpeklerden kazanılan deneyimler bu aşamada insanda klinik uygulamaya dönüştürülemediği, zira deneylerdeki sonuçlar halen belirsizliğini korumaktadır.
4. Verilen kök hücrelerin hastanın kas dokusu ile birleşebilmesi için bağışıklık sistemini uyarıcı ilaçlar ve kortikosteroidlerin de birlikte kullanılması önerilmektedir ki aslında zaten bu ilaçların da bağımsız olarak hastalığın bazı yönlerini azaltıcı etkileri mevcuttur. Yani hayvan modellerindeki etkinin, verilen bu ilaçlardan mı yoksa gerçek kök hücrelerden mi kaynaklandığı da bilinmemektedir.

Görüldüğü gibi, DMD tedavisinde kök hücre uygulaması konusu henüz hayvan deneyleri aşamasındadır ve bu hayvan deneylerinde de henüz doyurucu sonuçlar alınamamıştır. Sonuç alınamamasının, çalışmalarda uygun kök hücre tipi ve uygulama yöntemlerinin kullanılmamış olması gibi nedenleri olabilir. Zaten, unutulmamalıdır ki, hayvan deneylerinde olumlu sonuç alınabilse bile aynı tedavi yönteminin hasta insanlarda doğrudan uygulanması da aynı sonuçları vermeyebilir. Yine de hayvanlarda yapılacak temel bilim çalışmaları, tedavinin insana uygulanabilirliği konusuna ışık tutacaktır. Bu çalışmalar, dünyanın neresinde olursa olsun, desteklenmelidir. Ülkemizde de bu temel çalışmaların yapılabileceği kurumlar ve araştırmacı gücü mevcuttur. DMDli hastalar ile yakın iletişimde olan bizler, elbette kök hücre konusunda yapılacak temel bilim projelerini destekliyor ancak kök hücre tedavisinin bu hali ile, henüz DMD li çocuklarda uygulanamayacağını biliyoruz.

Nöromusküler hastalıklarda temel bilim çalışmalarından birisi olan kök hücrelerin DMDde uygulama ön çalışmalarının ülkemizde de yapılması, sonuç alınabilecek yöntemlerin geliştirilmesi, bunların uluslararası bilim çevrelerinde sunulması ve tartışılarak kabul görmesi bizlerin de en büyük dileği.

Ülkemizden bu çalışmaların çıkmaması uluslararası arenada, bu konuda çalışan tüm hekimleri bir eksiklik duygusuna sürüklemektedir. Biz klinisyenler

bu konuda yapılacak çalışmalarda her tür bilgi yardımında bulunmak için gönüllüüz ve laboratuvar çalışmaları için destek vermek isteriz. Bu amaçla kök hücre araştırmacılarına fikir verebilecek deneyimiz ve isteğimiz vardır. Bu hususu çeşitli bilimsel ve idari ortamlarda gerek Sağlık Bakanlığı yetkililerine gerekse araştırmacılarımıza zaten ilettik, bu vesile ile burada da tekrar ediyoruz. Bu konuda ciddi miktarda parasal desteğe gereksinim olduğu yadsınamaz. Bu nedenle hasta ailelerimizi, ölkemizde DMDde kök hücre uygulamaları konusunda başka uğraşlar içinde görmekten çok hayvan deneylerine yoğunlaşılması için fazladan çaba göstermeye davet ediyoruz.

Hasta sağlığı ve ahlaki kaygılarla bir kez daha vurgulamak isteriz ki, yeryüzünde henüz DMDde kök hücre uygulaması yoktur, yani kök hücre ile tedavi edilmiş tek bir DMDli hasta bulunmamaktadır. Bu gerçek olsa idi zaten ölkemizde de var olurdu. Gelişmelerin bu aşamasında DMDli hastalarımızda kök hücre tedavisi yapılması konusunda ısrar edilirse o zaman bu ancak, başka ölkelerde de var olan ve hastalarımızı özenle korumaya çalıştığımız, 'tıbbi turizm'in yolunu açar ve gerek ölkemizde, gerekse başka ölkelerdeki DMDli hasta ailelerini, boş umutlarla ağır maddi sıkıntılara sokar. Bizler önemle fırsat avcılarına yüz verilmemesini tavsiye ediyoruz. Bu aşamada yapılması gereken hayvan deneylerine ağırlık vermek olmalıdır.

Dünyada-ve umuyoruz ki ölkemizde- bu gelişmeler olurken bizler, konudan hastalarımızı haberdar etme ve uygun zemin geliştiğinde bu tedavileri hastalarımıza uygulama görevini üstleniyor, diğer meslekdaşlarımızın da üstleneceğini biliyoruz. Bu konuda yapılacak çalışmalara ölkemizin de katkıda bulunması elbette hepimizin isteği. Ancak, hastalarımızda yararı kanıtlanmamış tedaviler uygulanmasına itiraz ediyoruz.

Unutulmamalıdır ki, her hekim hastasının iyileşmesini ister ve bunun için çaba gösterir. Ölkemiz en az 30 yıldır uluslararası nöromusköler dünyanın önemli bir ayağıdır. Konuyla ilgili hekimlerimiz dünyadaki çeşitli nöromusköler akademik kuruluşlarda bilimsel ve idari görevler almaktadırlar. Bizim heyecanımızı üst düzeyde tutan, nöromusköler hastalıklar alanındaki gelişmelerdir. Umarız yakın gelecekte gerçek tedaviler söz konusu olur. Bu

aslında tüm dünyadaki bilim adamlarının rüyasıdır. Şu hali ile tüm ülkeler sakinlik ve olgunluk içinde beklemektedirler, bizim ailelerimize yaklaşan da bu olduğunu düşünüyoruz.

Son olarak hastalarımızın, ülkemizde en çok aksadığını bildiğimiz hizmetlerden olan, yaşam kalitesinin yükseltilmesi için verdikleri her tür mücadeleyi de ayrıca desteklediğimizi belirtmek isteriz. Bu husus hekimleri aşan bir durumdur. Sevgili ailelerimizin yerel yönetimler (belediyeler), okul idarecileri ve kaymakamlıklarla sürekli iletişim halinde bulunmalarını, bir arada olabilecekleri kuvvetli hasta örgütlenmeleri içinde yer almalarını önermekteyiz. Sistemde iyi çalışmayan ögelerden hekimi sorumlu tutmak ancak basit bir yaklaşım örneği olarak kabul edilmelidir. Unutulmamalıdır ki sorun hastalıktır ve sorunun yandaş ögeleri hasta ile hekimdir. Tanı ve tedavi süreci ise hasta ve hekim arasındaki başlıca köprüdür. Yani hasta ve hekim birbirlerine karşı taraflar değil, hastalığa karşı yürütülen mücadelenin, el ele çalışacak parçalarıdır: birbirlerine karşı değil, yanyanadırlar. Hasta, özellikle de uzun süreli hastalığa sahip bir hasta, elbette umut istemektedir. Hekim ise bu umuda karşılık vermek durumundadır. Ancak, hekimlik, umut vericiliği kolay yapamaz. Çünkü önerilen her yeni tedaviye bilimsel bir şüphecilikle ve temkinle yaklaşmak durumundadır. Bu, basit bir umut dağıtısı olmak yerine hastasına zarar vermeme kaygısından kaynaklanır. Zira hastalık bir sorun, hasta ise insandır. Bugün elimizdeki veriler ışığında DMDde kök hücre uygulamaları konusundaki tavrımız bu çerçevede ele alınmalıdır.

Kaynaklar:

1. Human Stem Cell Research and Regenerative Medicine: a European Perspective on Scientific, Ethical and Legal Issues. Komite raporu, **the European Science Foundation**, Haziran 2010, www.esf.org
2. Mesenchymal stem cells as anti-inflammatories: implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy. Ichim TE ve ark. **Cell Immunol**, 260; 75-82, 2010
3. Stem cell therapies to treat muscular dystrophy: progress to date. Meregalli M ve ark. **BioDrugs** 24; 237-47, 2010-08-11 Targeting

- fibrosis in duchenne muscular dystrophy. Zhou L, Lu H. **J Neuropathol Exp Neurol** 69; 771-6, 2010-08-11
4. Inefficient dystrophin expression after cord blood transplantation in Duchenne muscular dystrophy. Kang PB ve ark. **Muscle Nerve** 41; 746-50, 2010
 5. DYS-HAC-iPS cells: the combination of gene and cell therapy to treat duchenne muscular dystrophy. Park IH. **Mol Ther** 18; 238-40, 2010
 6. Complete genetic correlation of ips cells from Duchenne muscular dystrophy. Kazuki Y ve ark. **Mol Ther** 18; 386-93, 2010
 7. Mesenncyhmal stem cells: emerging therapy for Duchenne muscular dystrophy. Markert C ve ark. **PM R**. 1(6): 547–59, 2009
 8. Expression of dog microdystrophin in mouse and dog muscles by gene therapy. Pichavant C ve ark. **Mol Ther** 18; 1002-9, 2010
 9. Personalised genetic intervention for Duchenne muscular dystrophy: antisense oligomers and exon skipping. Mitrpant ve ark. **Curr Mol Pharmacol** 2; 6-15, 2010
 10. Cell based therapy for Duchenne muscular dystrophy. Farini ve ark. **J Cell Physiol** 221; 526-34, 2009