

# OMURİLİK TEDAVİSİ İÇİN YENİ UMUT



Son yıllarda değişik ülkelerde hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, omurilik yaralanmalarının tedavisi için alternatifler sunuyor. Bilimadamları, omurilik sinirlerinin zedelenmesi, genellikle de kırılan omurganın omuriliği ezmesi sonucu oluşan omurilik yaralanmalarının doğasını ve sinir sisteminin bu yaralanmaya tepkisini anlamaya çalışıyorlar. Ne yazık ki, omurilik yaralanmaları tedavisinde hâlâ bilinmeyen çok şey var; ama, araştırma gönüllülerinin yardımı sayesinde omurilik yaralanması geçirmiş insanların fiziksel kapasitelerini artırmaya yönelik tedaviler denenip geliştirilebiliyor. Asıl sorulması gereken soruysa hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen laboratuvar bulgularının, omuriliği zedelenmiş insanların tedavisinde uygulanıp uygulanamayacağı.

**O**MURİLİK yaralanmaları her yıl dünya genelinde yaklaşık 250.000 insanın kalıcı felç olmasına neden oluyor. Bu yaralanmaların %70-80'i erkeklerde meydana geliyor. Yaralanmaların dörtte üçüyseniz 15-33 yaş grubu içinde meydana geliyor.

Geçen bir kaç yıl içinde bilimadamları, sakatlanmış deney hayvanlarının -en azından kemirgenlerin- omurilik sinirlerini yeniden canlandırarak daha normal yürümelerini ve bazı duyuların ilkel formlarını yeniden kazanmalarını sağlayabileceklerini kanıtladılar. Dünya, zarar görmüş omuriliklerin onarımında, kök hücrelerin kullanımına odaklanmış olsa da, araştırmacılar diğer pek çok alternatif keşfediyorlar.

Örneğin bazı araştırmacılar özel büyüme baskılayıcılarının varlığını keşfettiler ve bunları etkisizleştirerek sinirlerin

büyümelerini ve yeni bağlantılar kurmalarını sağladılar. Bir başka grup, hücrelerden, sinirlerin hasarlı bölgeyi aşmalarını sağlayan hücreli yapı iskeleleri inşa etmenin yollarını buldu ya da sinirlere enjekte edildiğinde büyümeyi hızlandıran kimyasallar geliştirdi.

Laboratuvarlardaki gelişmelere karşın araştırmacılar, bu tedavilerin insanlar üzerinde denenmesinin en azından daha bir kaç yıl süreceği uyarısında bulunuyorlar. Özellikle, omurilik tedavisi çoğu kez hassas ameliyat gerektirdiğinden ya da omuriliğin dolambaçlı, alışılmamış yapısına protein moleküllerini taşımak yetenek gerektirdiğinden; başarılı bir tedavi için hem bilimsel, hem de pratik engeller oldukça fazla. Bu tür tedavileri geliştirmek aynı zamanda hem mali kaynak, hem de çoğu araştırmacının yoksun olduğu uzmanlık gerektiren bir şey.

İnsanların, merkezi sinir sistemi bo-

zukluklarının tedavisi konusunda ne kadar umutsuz olduğunu bilen Ron Cohen adlı bir girişimci, 1993 yazında, omurilik zedelenmeleri için tedavi yolları geliştirmeyi amaçlayan ilk şirketlerden biri olan Acorda Therapeutics'i kurdu. O zamanlar bu alanın kârlı olup olmayacağı şöyle dursun, herhangi bir tedavinin mümkün olup olmadığı bile belli değildi. Şimdilerdeyse Cohen'in firması, hayvanlar üzerinde deneylerle ve ileri klinik denemelere henüz girmiş olan bir ilaçla omurilik yaralanmaları tedavisindeki boşluğu doldurmaya hazır. Acorda gibi şirketler, kronik omurilik yaralanmalarının tedavisinde potansiyel kâr görüyor; çünkü hastaların çoğu rahatsızlandıktan sonra 40-50 yıl daha yaşamlarını sürdürüyorlar. Bu durum hastaların sadece yıllar boyunca ilaç tedavisi görebileceği anlamına gelmiyor. Bu, aynı zamanda hastaların ya da sağlık sigortası şirketlerinin 400.000 do-

lardan 2.1 milyon dolara kadar çıkabilen tedavi masraflarını bir ömür boyu ödeyebilecekleri anlamına da geliyor. Ancak, bu alanda Acorda bir istisna olarak kalıyor; çünkü çoğu ilaç şirketi, kanser gibi, kalp rahatsızlıkları gibi hastalıklara oranla çok az sayıda kişiyi etkileyen hastalıkların tedavisiyle ilgilenmiyorlar.

## Engelleri Yıkma

Trafik kazası, düşme, silahla yaralanma gibi bir kaza sonucu oluşan iltihabi durumlar, omurilikte travmayı atlamanın sinir liflerinin kopmasını da içeren ek zarara neden oluyorlar. 1990'ların başında, bu artan hasarı azaltmak için nörologlar, omurilik yaralanmalarını metilprednisolon adlı iltihap önleyici steroid enjeksiyonuyla tedavi etmeye başladılar. Ancak, bu ilaç kazadan sonraki ilk sekiz saat içinde verilmek zorundaydı ve yan etkileri olabiliyordu.

Bu yüzden bilim adamları, omuriliği daha önceden hasar görmüş olan hastalara yardımcı dokunabilecek daha iyi tedavi yolları araştırdılar. İltihabi durumların sadece doğrudan omuriliğe zarar vermekle kalmayıp yeni sinir oluşumunu da baskılayarak omuriliğin toparlanmasını engellediğini belirlediler. Araştırmacılar ayrıca, astrosit olarak bilinen sinir destek hücrelerinin, hem kimyasal hem de mekanik olarak yeniden uzamaya başlayan sinir uçlarının önünü tıkayan yara dokusu ürettiğini keşfettiler.

1990 başlarında Case Western Reserve Üniversitesi'nden Jerry Silver ve meslektaşları, yara dokusunun en tıkaçıcı bileşeninin kondroitin sulfat proteoglikan diye adlandırılan bir glikoprotein olduğunu buldular. Silver'in ekibi, kültür ortamında büyüyen sinir hücrelerinin, bir proteoglikan grubuyla karşılaştıklarında

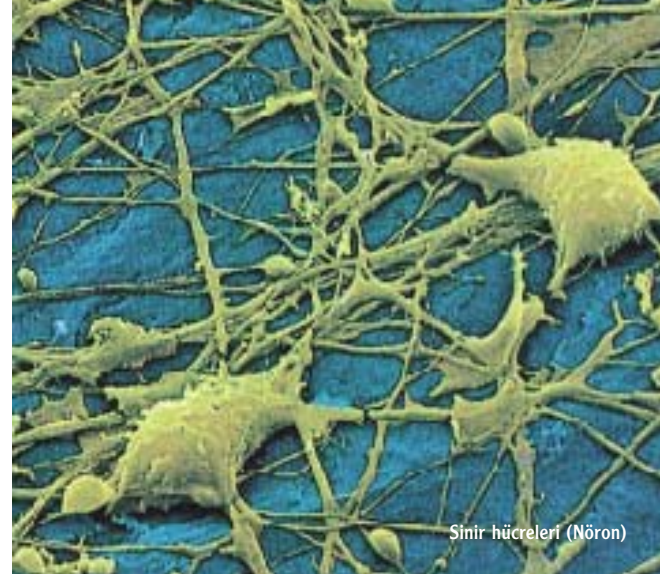
durduklarını ve geri döndüklerini gösterdi. Ancak, araştırmacılar bu glikoproteinlerin şekerden dallarını budayan kondroitinaz ABC adlı bir bakteriyel enzimi eklediklerinde, sinir lifleri daha önce tutunamadıkları yerlerde gelişmeye başladılar. Silver, kondroitinaz enzimi için, "tek başına, tekerlekli sandalyeye bağlı insanların yürümesini sağlayamasa da, omurilik yaralanmaları tedavisinde kullanılan tüm stratejilerin bir parçası olabilir" diyor.

Ancak bu yıla kadar araştırmacılar bu enzimin hayvanların omurilik hasarlarında ne derece etkili olacağını bulamadılar.

Londra Kings College'den Elizabeth Bradbury ve meslektaşları, kondroitinaz ABC enzimini farelere aşıladıktan hemen sonra hayvanların omuriliklerini penslerle kısmen kestiklerinde, zedelenmiş sinir liflerinin yeniden canlandığını ve hasarlı bölge boyunca işlevsel bağlantılar kurduğunu gördüler. Kurulan bu bağlantılar, farelerin motor becerilerini geliştiriyor gibi gözüküyordu.

Tedavi edilen fareler, tedavi edilmeden ve kısa, kesik adımlarla yürüyen farelere oranla daha uzun adımlar atabiliyorlardı. Ayrıca bunlar, bir ızgarayı ya da dar bir kirişi geçmek gibi duyuşsal motor becerilerini yine kontrol grubuna oranla daha hızlı kazandılar. Ancak, pençelerine yapışan bant parçalarını saptamakta hala başarısızdılar -ki bu normal farelerin hemen sıyrıp atacağı bir şeydir. Çünkü bilinçli duyuları yöneten aksonlar, yeniden gelişmeye başlamalarına karşın, beyinlerindeki hedeflere ulaşacak kadar uzayamamışlardı.

Umut verici bu sonuçlara karşın ekip,



Sinir hücreleri (Nöron)

enzimin uzun sürmüş felçlere karşı sağaltıcı bir etkisinin olup olmayacağını henüz keşfedemedi. Aynı zamanda enzimin istenmeyen yan etkilerinin olup olmadığı da henüz bilinmiyor.

Kondroitinazın hedef aldığı glikoproteinler yaralanmalara doğal bir tepki olarak üretiliyor; ama, araştırmacılar sağlıklı omuriliğin de sinirsel gelişmeyi engelleyen bileşimler yaptığını buldular. Bunlardan biri, 1980'lerde Zürih Üniversitesi'nden Martin Schwab ve ekibince keşfedilen, Nogo diye bilinen bir protein. Araştırmacılar Nogo'nun tüm omurilik sinir liflerinin etrafını çevreleyen ve bunların sinyal iletimini kolaylaştıran miyelin adlı yalıtıcı kılıflarınca üretildiğini buldular.

Nogo, sağlıklı hayvanlarda sinirlerin daha fazla uzamasını engelleyerek, gelişme sırasında oluşturulan uygun sinirsel bağlantıları güçlendirmeye yardımcı olabilir. Ancak, olumsuz bir yanı, Nogo'nun aynı zamanda zedelenme sonrası sinirsel filizlenmeyi de engellemesi. Schwab'ın ekibi şimdilerde Nogo'nun etkilerini önlemenin yollarını arıyor. 1995'de yine Zürihli araştırmacılar, bir Nogo antikorumun, farelerin hasarlı omurilikle daha iyi, daha dengeli ve daha uzun adımlarla yürümelerini sağlayan bağlantıların kurulmasına yardımcı olduğunu gösterdiler.

2000 yılındaysa, Schwab'ın ekibi, Stephen Strittmatter'ın Yale'deki grubu ve GlaxoSmithKline şirketinden Frank Walsh ve meslektaşları, Nogo genini -insan versiyonu dahil- klonlamayı başardılar. Bu gelişme, araştırmacıların, insan Nogo proteinini büyük miktarlarda üretebilmelerini, böylelikle de, bu proteine karşı antikor üretimini tetikleyebilmelerini



sağladı. Bu aynı zamanda araştırmacılara, Nogo'nun, antikoların asıl hedefi olan en aktif parçalarını tanıma olanağı verdi.

Büyük ilaç firmalarının omurilik yaralanmalarına karşı genelde ilgisiz görünmelerine karşın, Nogo yine de dikkati çekti sayılır. Bir yılı biraz aşkın bir süre önce Novartis firması, Schwab'ın Nogo antikör teknolojisine lisans verdi. Şirket, Nogo'nun çoklu doku setleşmesi, Parkinson hastalığı ve felç gibi, omurilik yaralanmalarına oranla daha fazla insanı etkileyen diğer nörolojik durumlarda da etkili olabileceği düşüncesiyle harekete geçmişti. Bu arada, Strittmatter'ın grubu geçtiğimiz yıl nöronlarda Nogo'nun işlevlerini yerine getirmek için yararlandığı bir almaç keşfetti. Yale grubu, 3 Mayıs 2002 tarihli Nature dergisinde, Nogo'nun küçük bir peptid parçasının almaç tıkararak, omurilik hasarlı farelerde hem sinirlerin yeniden gelişmesini, hem de yitirilmiş işlevlerin geri gelmesini sağlayabileceğini gösterdi. Sonuçlar, almaç Nogo'yu baskılayacak küçük bir ilaç için olası bir hedef haline getiriyor. Böyle bir baskılayıcı, ilaç firmaları için çekici olabilir; çünkü, bu doğrudan omuriliğe verilmesi gereken protein ve antikörlerin aksine, hap gibi yutulabilir.

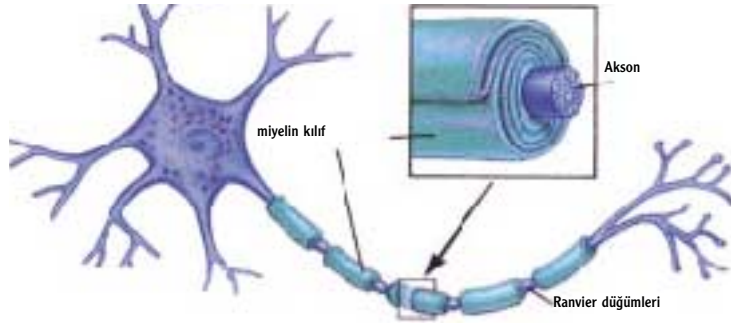
Aslında, yeni bilgiler Nogo almaçını baskılamamanın, Nogo'nun kendisini hedeflemekten çok daha etkili olabileceğini gösterdi. 27 Haziran'da Strittmatter'ın ekibi miyelin bağlantılı glikoprotein (MAG) diye bilinen bir büyüme baskılayıcısının Nogo almaçına bağlandığını gösterdi. New York City Üniversitesi Hunter Koleji'nden Marie Filbin ve meslektaşları 28 Haziran'da *Neuron*'da online yayınlanan çalışmalarını MAG'in Nogo almaç yoluyla etki yaptığı konusunda ek kanıtlar getirdiler. Ayrıca, Harvard'dan Zehang He ve meslektaşları da *Nature*'in 27 Haziran sayısında bu almaçın aynı zamanda, bir üçüncü miyelin türevli baskılayıcı olan oligodendrosit miyelin glikoproteinini yapışacağı bir bağlantı bölgesi olduğunu bildirdiler. Bu nedenle, Nogo almaçını tıkamak, sinir gelişimini engelleyen tüm engelleyici faktörleri etkisiz kılabilecek.

Küçük moleküller kullanarak uygulanabilecek "bilimkurgusal" bir olası tedav

vi önerisi de Filbin'in ekibinden geldi. Aynı grubun bir önceki çalışması, hücrelerin iç sinyal yollarında bulunan bir molekül olan döngüsel AMP'nin Nogo ve MAG gibi büyüme baskılayıcılarının üstesinden gelerek, sinir hücrelerinin büyümelerini teşvik ettiğini göstermişti. Araştırmacılar bunun tam olarak nasıl gerçekleştiğini bulmaya çalışıyorlar. Ancak, *Neuron*'un 13 Haziran sayısında anlatılan deneyler, herhangi bir hasardan önce farelerin omur sinirlerinin hücre gövdelerine enjekte edilen döngüsel AMP'nin, beyne giden sinir dallarının yeniden üretilmesine neden olduğunu gösterdi. Filbin, bu enjeksiyonların yaralanma sonrasında verildiğinde de işe yarayacağını tahmin ediyor.

## Köprü Kurma

Bununla beraber, hasar ağır olduğunda baskılayıcıların önünü tıkamak muhtemelen yeterli olmayacak. Yeniden can-



landırılmış sinirler hala zor bir bariyerdan geçmek zorunda kalacaklar: yoğun, elastiki yara izi dokularına ek olarak iltihabi süreçler sonucu ortaya çıkan geniş, sıvı dolu baloncuklar.

Raisman'in meslektaşlarıyla yaptığı çalışma, nöronların burundan alınıp omuriliğin kesik uçlarını birbirine bağlayacak bir doku köprüsü yoluyla "aldatılarak" bu çetin araziden geçirilebileceğini gösterdi. Koku sinirleri ne zaman hasar görseler (örneğin, bir grip virüsüyle karşılaşıldığında ya da kuvvetli bir çözücünün teneffüs edildiği durumlarda) kendiliklerinden yeniden ürerler ve koku duyusu için gerekli olan bağlantıları yapmak için beyne ulaşırlar. Raisman bu hücrelerin, koklama duyusu sistemine özgü destek hücrelerinin oluşturduğu bir iskele üzerinden aksonlarını uzatarak büyüdüklerini keşfetti.

1990'ların ortalarında, Raisman ve meslektaşları omuriliği zedelenmiş farelere, bu kılıflandırıcı koku hücrelerini

naklettiler. Bu nakil sadece sinir liflerinin yaralı bölgeyi aşmasını değil, ayrıca farelerin ön ayaklarıyla yiyeyeğe uzanabilmelerini sağladı. Henüz yayımlanmamış bir çalışmada araştırmacılar, naklin, kesik nöronların tırmanma gibi, kemirgenin tüm vücudunun hareketini gerektiren çok kompleks bir eylem için gerekli olan bağlantıların oluşmasını sağladığını gösterdiler. Bundan da öte, yapı iskelesi yaralanmanın üzerinden 6 ay sonra takılmış olsa bile çalışıyordu.

Şimdi Raisman insanların koklama duyusu kılıflandırıcı hücrelerini, benzer özellikler taşıyıp taşımadıklarını anlamak için farelere aşıyor ve Londra'daki sinir cerrahları ile işbirliği içinde yürütülecek küçük klinik deneyler için planlar yapıyor.

Kök hücrelerini de içeren diğer hücre tipleri de etkili yapı iskeleleri oluşturabilirler. Stockholm'daki Karolinska Enstitüsü'nden Lars Olson ve meslektaşları, kırıkta ve kemiğe dönüşebilen bir çeşit kök hücre olan kemik iliği stromal hücreleriyle umut verici sonuçlar elde ettiler. Olson'un ekibi omuriliği zedelenmiş farelere bu hücreleri nakletti ve hücrelerin yaralı bölgeyi kateden kümeler oluşturarak sinir büyümesini teşvik eden bir ortam yarattıklarını gördüler. Doku nakli yaralanmadan 1 hafta sonra yapılırsa, hücreler farelerin kaba bir şekilde de olsa yürüme becerilerini yeniden kazanmalarına yardımcı oluyor.

## Boşlukları Tıkamak

Yeni sinir geliştirme üzerine bu kadar odaklanılmasına karşın, zedelenmiş omurilikte kaydadeğer bir iyileşme için kopmuş sinirleri yeniden inşa etmek her zaman gerekli olmayabilir. İnsanlarda görülen omurilik zedelenmelerinin yarından fazlasında omurdaki liflerin tamamı değil, birkaçı kopmuş durumdadır. Böyle durumlarda sağlam kalan liflerin işlevlerini geliştirmek umut verici bir yol olabilir. Bu Acorda şirketince benimsenen bir yaklaşım. Şirketin araştırma şefi Andrew Blight, 1980'lerde kazada sağlam kalmış liflerin miyelin kılıflarının da çoğu kez hasara uğramış olduğunu, bunun da sinirlerin sinyal iletimi yeteneklerini bozduğunu keşfetti.

Miyelinin görevlerinden biri sinir hücrelerinde, açık olması halinde potasyum iyonlarının dışarıya kaçacağı kanalları kapatmaktır. Bu, akımın hücrelerden sızarak sinyalinin engellenmesini önler.

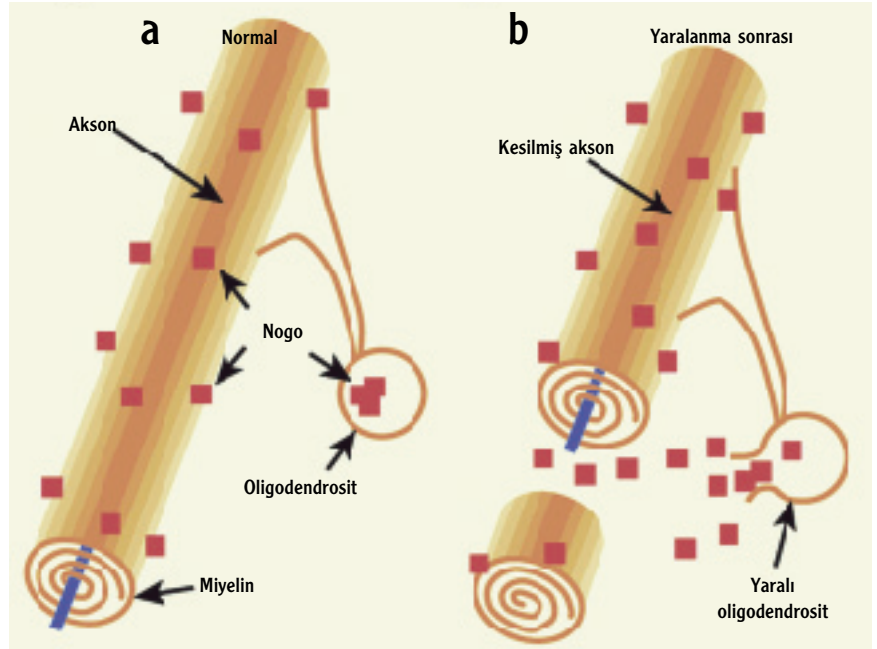
Acorda, nöron aksonları üzerindeki parçalı miyelin kılıfları arasındaki boşluklarda akson lifleri üzerindeki potasyum kanallarını tıkayarak, iyon kaçışını önleyen fampridine adlı (kimyasal olarak 4-aminopyridin, ya da 4-AP olarak adlandırılan) bir ilaç geliştirdi. Daha sonra New York Üniversitesi'nden Blight ve ekibi, omuriliği zedelenmiş kedilere verilen 4-AP'nin, sağlam kalan nöronların elektrik tepilerini yönetme kabiliyetlerini onardığını ve kedilerin kaslarında normal bir elektrik aktivitesini uyardığını gösterdiler. 1991 yılındaysa bu tedavinin, araba kazası ya da omurilik disklerindeki kırılmalar sonrası felç olan köpeklerde mesane ve duymusal işlevleri olduğu kadar, ayakta durma ve yürüme yeteneklerini de geliştirebileceğini gösterdiler.

Acorda, yaklaşık 5 yıl önce insanlar üzerindeki denemelerine başladı ve yöntemi bu tarihten beri 200'den fazla hasta üzerinde uyguladı. Fampridine, hastaların duymusal ve motor işlevlerini çok fazla geliştirmede, ama bazı hastalarda, spastikliği, kol ve bacaklarda katılaşmayı ve istem dışı burkulmayı kaydedeğer ölçüde azalttı. İlaç, aynı zamanda, uygulandığı hastaların kontrol grubundakilere oranla mesane, bağırsak ve cinsel faaliyetlerini de geliştirdi. Şimdiye kadar tek kaydedeğer yan etki, bileşim aynı zamanda sağlıklı nöronların da duyarlılığını artırdığı için ortaya çıkan, küçük bir nöbet riski. İlacın insanlar üzerindeki büyük ölçekli denemelerine Haziran'da başlandı.

Cohen, şirketinin gelecekte kısmi faydalardan çok daha fazlasını sağlayan yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olacağını umuyor ve Acorda'nın omurilik zedelenmeleri tedavilerinin denenmesi için dünyanın en büyük hayvan deneyleri tesisi olduğunu söylüyor. Araştırmacılar burada ellerindeki bileşimleri yüzlerce fare üzerinde deneyip, olası bir tedavi için açık, kesin ve istatistiksel cevaplar elde edebilecekler.

## Doğru Bileşim

Araştırmacıların çoğu, tek başına hiçbir tedavi yolunun omurilik yaralanmalarını iyileştirebileceğine inanmıyor. Bunun yerine, yaralanmış omurilikte var olup, sinirlerin yeniden gelişmesini önlediğine inanılan engellerin ortadan kaldırılması için farklı çözümlerin birlikte uygulanmasını öneriyorlar. Olson "açıkçası bir tek mükemmel tedavi değil, tedavi bileşimlerinin arayışı içindeyiz" diyor. Örneğin yaralı bölge üzerinden hücreli bir köprü kurmak, bir nöronun kendine özgü büyüme kapasitesini artırmak için protein büyüme faktörlerinin uygulanması ve yara dokularını eriten enzimlerin bırakılması gerekiyor. Nogo gibi baskılayıcı faktörlerin etkilerini nötrleştirmek için antikor ve küçük moleküller de karışıma eklenmeli.



Akson yenilenmesinin baskılanması. a) Miyelinde bulunan akson baskılayıcılar, örneğin, Nogo proteini, yaralanmamış merkez sinir sisteminde aksonların uzamasını önler. b) Yaralanmadan sonra, zedelenmiş miyelin ve oligodendrosit hücreleri sinirin onarılmasını engeller.

Georgetown Üniversitesi'nde omurilik üzerine araştırmalar yapan Bregman ve meslektaşları, büyüme faktörlerinin hasarlı bölgeye aşılmasını ve verilmesiyle cenin omurilik dokusundan yapılmaya yapı iskelesi yöntemlerini birleştirerek, bu alandaki en umut verici çalışmalardan birini yaptılar. Sonuç olarak bu bileşimin, büyüme faktörlerinin ya da cenin doku nakillerinin tek başlarına yaptıklarından çok daha ileri düzeyde nöral rejenerasyona yol açtığını gördüler. Ayrıca geçen Aralık ayında, Bregman'ın ekibi *Journal of Neuroscience*'de bu bileşik tedaviyi farelerdeki bir yaralanmadan 2 ila 4 hafta sonra uygulamanın, hemen uygulamaya oranla, çok daha fazla iyileşme gösterdiğini bildirdiler. Geciktirilmiş tedavi, farelerin ayak değirmenlerinde yürü-

rüyebilmelerini ve merdiven çıkabilmelerini sağladı, oysa yaralanmadan hemen sonra uygulanan tedavide, fareler bunları yapamıyordu.

Bu tür bileşik tedaviler, ancak tüm tedavi yöntemleri tek tek dikkatle denedikten sonra kliniklere ulaşabiliyor. Araştırmacılar, güncel deneysel stratejilerin herhangi birini insanlarda denemeden önce son derece dikkatli olunmasını tavsiye ediyorlar. Endişelendikleri konu, stratejilerin yarardan çok zararlı sonuçlanması. Öncelikle, hastaların sağlam kalmış omurilik işlevleri ve hatta hayatları söz konusu. Güvenliği ve etkinliği tam olarak kanıtlanmamış yöntemlerin uygulanması sonucu kronik ağrılar ve daha da kötüsü felç oluşabilir. Etkisiz ameliyatlara, daha fazla işlev kaybına neden olabilir. Bu olumsuzluklara, yüksek ameliyat giderlerini, risklerini ve potansiyel ameliyat sonrası komplikasyonlarını da ekleyebiliriz. Sonuç olarak hernekadar pek çok araştırmacı ve özellikle hastalar, ellerinde faydalı olacağı umulan bir tedavi yöntemi varken daha iyisinin geliştirilmesini beklemek istemiyorsa da, insanlara belli bir takım tedavi yöntemlerini önermeden önce birkaç yılın daha araştırmalarla geçmesi gerekiyor.

Çeviri: Meltem Yenal Coşkun

wickelgren, L. "Animal Studies Raise Hopes for Spinal Cord Repair", Science, 12 Temmuz 2002