

Kelebek Hastalarına Umut

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

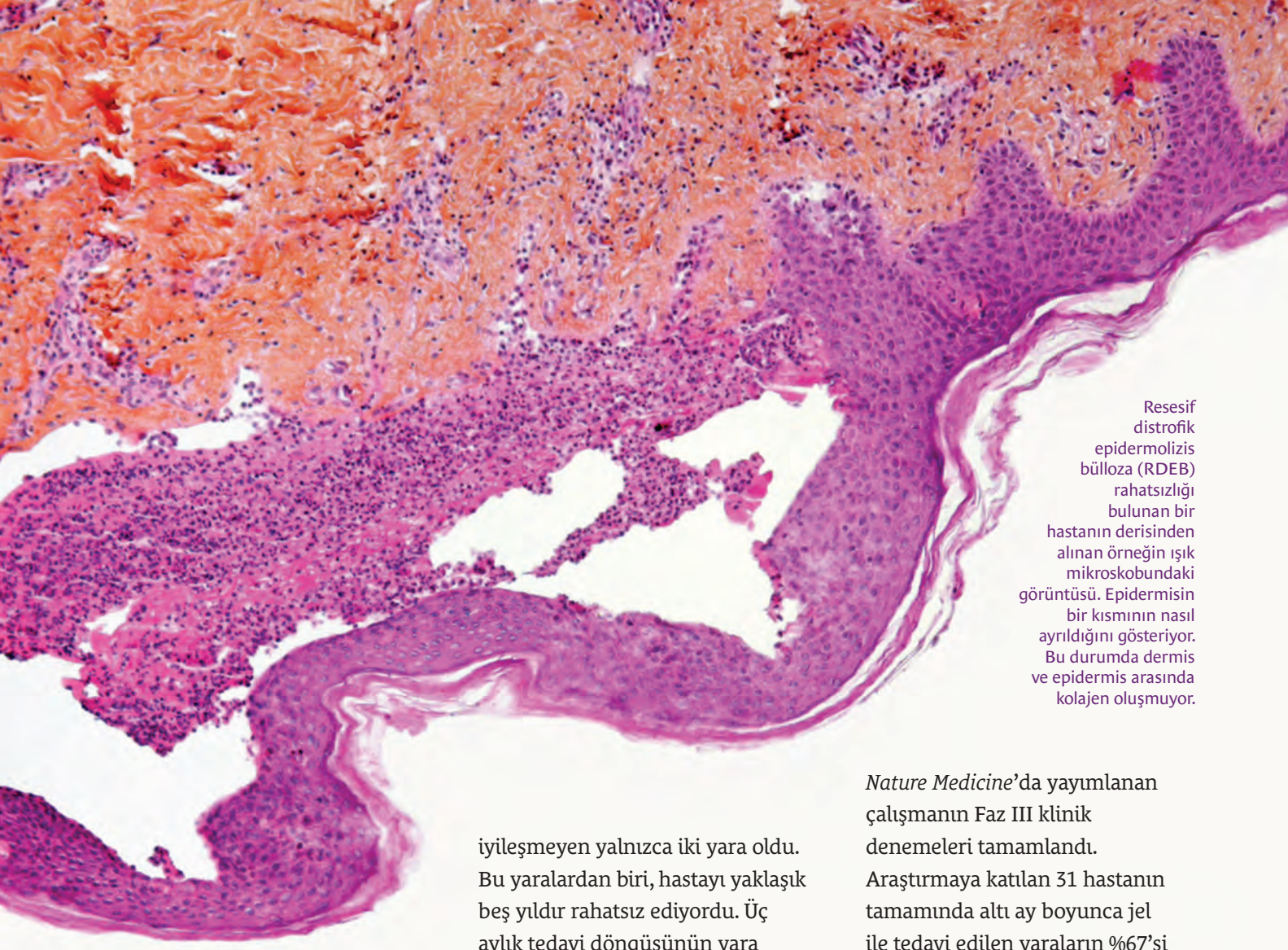
Geliştirilen bir jel, halk arasında “kelebek hastalığı” olarak bilinen nadir bir cilt hastalığıyla ilişkili kabarcıklı yaraların kapanmasına yardımcı olabilecek. Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık her 800.000 çocuktan 1’i, cildini yırtılma ve kabarmaya aşırı derecede eğilimli yapan resesif distrofik epidermolizis bülloza (RDEB) adı verilen ciddi bir rahatsızlıkla doğuyor. Bu kişilerde COL7A1 adlı bir kolajen geninin hatalı bir versiyonu bulunuyor. Bu durum, ciltlerinin yeniden yapılandırılması ve güç kazanması için gereken kolajen proteinlerini üretememesine yol açıyor. Dolayısıyla ciltleri hassas bir yapıya sahip oluyor.

Hastalığın bazı hafif formları yaşla birlikte düzelebilirken, ölümcül olabilen ciddi vakalar

için bir tedavi bulunmuyor. Kök hücre tedavilerinin bazı “kelebek çocuklar” için etkili olduğu kanıtlandıysa da bu invaziv teknik hem pahalı hem de anestezi ve hastaneye yatış gerektiren deri aşılama süreçlerini içeriyor.

California’daki Stanford Üniversitesinden Peter Marinkovich ve meslektaşları, normal COL7A1 genlerini RDEB rahatsızlığı bulunan bireylerin cildine yerleştirmenin bir yolunu buldu. Geliştirdikleri yöntem yaraya pansuman sırasında uygulanabiliyor ve doğrudan cilde yayılan tedavi edici bir gen içeriyor. Tedavi, RDEB hastalarında eksik bir protein olan kolajen VII’yi (C7) kodlayan genin değiştirilmesiyle çalışıyor. Bu özel kolajen; dermisi ve epidermisi, yani insan derisinin temel yapısını bir arada tutuyor. C7 olmadan, RDEB hastaları hayatlarını ağırlı kabarcıklar, yara

izleri ve hatta bazen cilt kanserleriyle mücadele ederek geçirmek zorunda kalıyor. Jel tedavisi, deri naklini içeren bir tür cerrahi yöntem yerine, genetiği değiştirilmiş fibroblastlar (uçuk virüsü, *Herpes simplex* tip 1 (HSV-1)) aracılığıyla doğrudan cilde enjekte edilerek uygulanıyor. Bu virüsün normalde uçukların nedeni olarak bilindiğini ancak vücutta çoğalmaması veya hastalığa neden olmaması için modifiye edildiğini belirten Marinkovich, virüsün yaptığı tek şeyin hücreye girip geni hücreye transfer etmek olduğunu söylüyor. Klinik deneylerin bulgularına göre, gen cilt hücrelerine ulaştıktan sonra lokal tedavi cilt bütünlüğünü ve güçlü C7 ifadesini destekliyor. Araştırmacılar bu yeni çalışmalarıyla, doğrudan cilt yaralarına tekrar tekrar uygulama yoluyla genetik hastalığı tersine çevirebilen yeni ve yüksek düzeyde erişilebilir bir gen terapisini keşfettiklerini bildiriyor. Jel tedavisi, yaraların oluşma sürecinde yeterince erken kullanılırsa daha fazla cilt yırtılmasını durdurma potansiyeline de sahip. Bu durum, cilt kanseri gelişme riskini azaltıyor ve hastaların yaşamlarını uzatıyor.



Resesif distrofik epidermolizis bülloza (RDEB) rahatsızlığı bulunan bir hastanın derisinden alınan örneğin ışık mikroskopundaki görüntüsü. Epiderminin nasıl ayrıldığını gösteriyor. Bu durumda dermis ve epidermis arasında kolajen oluşmuyor.

Jel, rastgele ve plasebo-kontrollü çalışmalarda altı yaşın üzerindeki dokuz RDEB hastasının yaralarına uygulandığında, dikkate değer sonuçlar verdi. Üç ay ve üç doz sonra jelin uygulandığı tüm yaralar iyileşti ve kapandı. Tedavi süreci tamamlandıktan birkaç hafta sonra yaralar hâlâ kapalıydı.

Bu arada, plasebo ile tedavi edilen yaralar iyileşmeye devam ettiyse de ardından kısır ve acı verici bir döngü içinde yeniden kabardı. Denemede, üç aylık jel uygulamasından sonra tam olarak

iyileşmeyen yalnızca iki yara oldu. Bu yaralardan biri, hastayı yaklaşık beş yıldır rahatsız ediyordu. Üç aylık tedavi döngüsünün yara üzerinde yeniden tekrarlanmasıyla lezyon kapandı ve iyileşme sekiz ay devam etti. Dört yıldır süren ve hastanın yan tarafının çoğunu kaplayan diğer yara ise jel yardımıyla %70 oranında iyileşti. Tüm hastaların biyopsilerinden elde edilen bulgulara göre, jelin ilk uygulanmasından dokuz gün sonra kolajen üretimi tetiklenmeye başlanmıştı. Dahası, bu tedavi ciddi olumsuz yan etkileri tetiklemedi ve kadın erkek her yaşta hasta üzerinde benzer şekilde çalıştı. Peter Marinkovich, bu tedavi ile yaraların hızla iyileştiğini ve daha da önemlisi kapalı olarak kaldıklarını vurguluyor.

Nature Medicine'da yayımlanan çalışmanın Faz III klinik denemeleri tamamlandı. Araştırmaya katılan 31 hastanın tamamında altı ay boyunca jel ile tedavi edilen yaraların %67'si tam iyileşme gösterdi. Aynı zaman diliminde, plasebo yaraların sadece yüzde 22'sini iyileştirdi. Marinkovich, jelin tekrar tekrar uygulanmasında herhangi bir sorun görmediklerini, hastaların ve ailelerinin sonuçlar konusunda çok mutlu ve iyimser olduklarını söylüyor. Jel, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından klinik kullanım için onaylanırsa bu tedavi daha fazla sayıda hastaya ulaşacak. ■

Kaynaklar

<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01737-y>