

## KİSTİK FİBROZİSTE YENİ TEDAVİLER

### ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'te genetik temellerin aydınlatılması yeni tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamıştır.
- Bu yaklaşımlar, hastalığın semptomlarını değil nedenlerini tedavi etmeye yöneliktir.
- Rutin uygulamaya henüz geçmemiş olan bu yeni tedavi seçeneklerinin hızla geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.
- Hastalığı tamamen düzeltici bu yeni tedavi yöntemlerinin etkinliği kanıtlanan kadar hastalara semptoma yönelik desteleyici tedavi verilmeye devam edilmelidir

Kistik fibrozisli (KF) çocukların erken tanısı, yoğun anti-biyotik tedavisi ve uygun beslenmenin sağlanması başta olmak üzere destekleyici tedavisindeki iyileştirmeler morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Geçtiğimiz 10 yılda bu destekleyici tedavi başlıklarının düzeltilmesi ile birlikte genetik temellerin aydınlatılması, genotip-fenotip ilişkisine ait verilerdeki artış, modifiye edici genetik yapıların ortaya çıkarılması ve en önemlisi klinik bulguya neden olan moleküler problemlerin aydınlatılması yeni tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamıştır [1]. Bu yeni tedavi yaklaşımları Kistik Fibrozis Transmembran Regülatördeki (KFTR) genetik defektin ya da üründeki moleküler patolojinin düzeltilmesine yönelik olacaktır. KFTR'daki mutasyonel defektin ve defektif ürün molekülün düzeltilmesine yönelik tedaviler için genellikle mutasyon tipi temel alınmaktadır [2]. Temel hedef kronik akciğer hastalığının önlenmesidir. Çünkü desteleyici tedavi ve uygun konvansiyonel yaklaşımla ortalama yaşam süresinin dördüncü dekada çıkarılabilmesi bu hastalarda çocukluk çağından itibaren daha radikal moleküler uygulamaları zorunlu kılmaktadır [3].

KF'teki yeni tedavi seçenekleri başlıca gen terapisi, defektif protein yapısı ve fonksiyonunun düzeltilmesine yönelik ilaçlar, membran sodyum/klor transportunun restorasyonunu sağlayan ajanlar ve antiinflamatuarlardır. Birçoğu rutin uygulamaya henüz geçmemiş olan yeni tedavi seçeneklerinin hızla geliştirilmesi için yoğun çabalar vardır.

### Gen Terapisi

Önceki yıllarda bir çok doğumsal hastalık için küratif tedavi sağlayan gen terapi yöntemleri KF için aynı yüz gü-

dürücü sonucu vermemiştir [4, 5]. Bunun belki en önemli nedeni KFTR geninin çok büyük olması ve bu sağlam geni bronş epitel hücrelerine kadar götürüp bağlanacak tek bir vektörün bulunma zorluğudur. Çünkü gen terapisinde hedef normal KFTR proteini üretecek bir geni bronş epitel hücrelerine yerleştirebilmektir. Diğer bir zorluk ise sağlam genin distal hava yoluna yerleştirilecek olmasıdır. Ayrıca kullanılan viral veya non-viral vektörler epitel hücrelerindeki yüzeyel glikokaliks tarafından tutulmakta ve siliyer aktivite ile dışarıya atılmaktadır. Distal hava yoluna ulaşan materyalin bir kısmı ise alveolar makrofajlarca fagosite edilip yıkılmaktadır.

Bu dezavantajlara karşı koyabilenler replikasyon yeteneği olmayan adenoasosiyasyon vektör (AAV) ve non-viral vektör olarak non-immünojenik lipozom-DNA kompleksleridir (AAV2, AAV5, AAV6). Bunlar arasında en iyi bronş epitel hücrelerini enfekte yeteneği olan rekombinant-AAV5'tir. İmmün yanıt oluşturmamaları, defalarca inhalasyon yoluyla kullanılmasına olanak sağlar [5]. Katyonik lipozom-DNA kompleksleri ve katyonik polimer vektörler üzerindeki çalışmalar ise henüz çok yenidir ve Faz-2'den daha ilerisi yoktur. Ancak nano-teknolojideki ilerlemelerle birlikte liposomal vektörler gelecek vaat etmektedirler. Bu anlamdaki en önemli gelişme "kompakt-DNA" teknolojisidir. Özet olarak gen transferi için çok büyük yapıya sahip olan KFTR gibi genler katyonik yüzey elektrik yükü ile normalden 300 kat daha küçük kitle haline getirilmekte ve direkt olarak nanopartikül bir ligand ile organa verilmektedir. Böylelikle vektöre ihtiyaç duymadan gen tedavisi mümkün olabilmektedir.

KF'teki gen terapisinin başarısızlığının en önemli nedenlerinden birisi sağlam geni taşıyan vektörün küçük hava yoluna inhalasyon yoluyla gönderilme zorunluluğudur. Distal havayoluna ulaşan materyal için diğer bir zorluk koyu mukus ve glikokaliks içeren biyofilm tabakadan bu vektörün geçme zorluğudur. Bütün bunlar başarsa bile enfekte olan bronş epitelini en apikaldeki yaşlı hücre olup bu hücre kısa sürede sonra denüde olmaktadır. En fazla KFTR ekprese eden hücreler submukozal müköz bezlerdir. Bu vektör-sağlam KFTR gen kompleksinin hava yolundan buraya ulaşması zordur. Bu nedenlerden dolayı yinelenen inhale gen tedavisine rağmen başarılı bir sağlam KFTR ekspresyonu pek az başarılabilmektedir [4,5].

### Defektif Protein Yapı ve Fonksiyonunun Düzeltilmesi

KF'te, 1600'ün üzerinde varyasyona sahip beş ayrı tip genotip neden olmaktadır. Bu nedenle yeni tedavi yöntemlerinde en akılcı yaklaşım mutasyona yönelik (genotip-fenotip ilişkisi) tedavi planıdır [6]. Bu anlamda KF'teki en çok yeni tedavi yönteminin geliştirildiği alan defektif KFTR proteini yapısal ve fonksiyonel olarak düzeltmek veya değiştirmektir. Bu düzeltici müdahale ya KFTR geninin okunuşundaki (transkripsiyon) yanlışlığı düzeltmek, okunuş hızını (translasyon) arttırmak ya da üretilen proteinin kaybını önlemektir. Bu amaçla çıkarılan ilaçların tümü prelinik aşamadır. Bunlar arasında gelecek vadeden moleküllere aşağıda değinilmiştir [6]:

**PTC124:** Bu molekül KFTR'da prematür stop kodon ile genin tam okunmasını engelleyen Tip-1 mutasyonlarda etkilidir ve prematür stop kodonu geçerek genin tam transkripsiyonunu sağlar. Böylece yapısal olarak defektif protein sentezi önlenmiş olur. İnsanlarda güvenli saptanmış ve Faz-2 çalışmaları devam etmektedir.

**VX-770:** Grup III mutasyona sahip KF'te etkili olacağı düşünülen küçük bir moleküldür. İlaç KF'li hücrelerde klor kanalının açılmasına neden olur. F508del dahil birçok mutasyonda, özellikle G551D mutasyonunda klor sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Faz-1 klinik çalışmalarda gönüllülerde etkili bulunmuştur.

**Curcumin:** KF'de en sık mutasyon tipi olan ve F508del' in de bulunduğu Grup II mutasyona sahip hastalarda etkili olacağı düşünülmektedir. Curcumin, defektif yapıli proteinin hücre membranına ulaşmadan endoplazmik retikulumca alınıp yıkımını engellediği ve böylece de KFTR proteininin yüzeye ulaşmasını ve klor sekresyonunu sağlayacağına inanılmaktadır. Faz-1 çalışmalarda henüz etkisi gösterilememiştir.

**VX-809:** Düzeltici sınıfı bir moleküldür. Defektif KFTR proteininin bronş epitel hücresi membranına ulaşmasını ve klor kanalı olarak görev görmesini sağladığı düşünülmektedir. Faz-1 çalışması gönüllülerde yeni başlamıştır.

### Membran Sodyum / Klor Transportunun Restorasyonu

Bu başlık altında incelenen molekül ya da komplekslerin, hücre membranındaki KFTR dışı klor kanallarının aktivasyonu sonucunda hücre yüzeyindeki sodyum ve klor oranını düzelterek koyu mukusun su içeriğinin artırılması amaçlanmaktadır [7,8].

**Denofosol:** Bir puridin trifosfat derivesi olan bu molekül, KFTR dışı klor kanallarını aktive ederek hücre yüzeyindeki klor miktarı ve dolaylı olarak da su miktarını artırır. Faz-1 sonuçları onaylanmış ve Faz-3 çalışması Haziran 2008 tarihinde başlamıştır. Hastalarda inhale kullanımı ile mukokinezi arttırmış ve solunum fonksiyonlarını düzeltmiştir.

**Bronchitol:** Inhale kuru toz mannitoldür. Mannitol, mukus hidrasyonunu artırır. Şu anda Amerika'da Faz-3 çalışmaları başlamıştır.

**SP-8811:** Bu da bir KFTR dışı alternatif klor kanalı aktivatörüdür. Oral kullanımı ile hem akciğerde hem de barsakta klor sekresyonu ve mukokinezi arttırdığı saptanmıştır. Faz-3 çalışmalara başlanmak üzeredir.

**Moli1901:** Non-reseptör ionofor bağlı mekanizma ile hücre içi kalsiyumu artırır. Etki mekanizması Denofosol ile aynıdır. Avrupa ülkelerinde Faz-2 çalışması bitirilerek solunum fonksiyon testlerinde düzelmeye sağladığı görülmüştür.

**Gilead GS9411:** Hücre membranı dış yüzeyinden sodyum emilimini azaltarak membranın elektrik yükünü değiştirir ve klor ve su sekresyonunu artırır. İnsanda kullanılmamıştır.

### Antiinflamatuvar İlaçlar

KF'te yeni geliştirilen antiinflamatuvar ajanlar aşağıda belirtilmiştir [9]:

**DHA:** İnfantil dönemden itibaren beslenme içeriğine ilave edilmesinin solunum fonksiyon testlerinde düşmeyi engelleyeceği iddia edilmektedir.

**Pioglitazone, Hidroksiklorokin:** KF dışı hastalıklar için onay almış anti-inflamatuvar özelliklerinin KF akciğer tutulumunda etkinliği için çalışmalar Faz-1 düzeyindedir.

**Simvastatin:** Statin ve benzeri 3-HMG-KoA Redüktaz inhibitörleri, akciğer transplantasyonu yapılan hastaların epitel hücrelerinden nötrofilik mediatörleri ve remodelinge ait sitokin salınımlarını azaltır. KF'li hastalarda anti-inflamatuvar potansiyeli konusunda çalışmalar sürmektedir.

**Inhale Glutasyon:** Psödomonal kolonizasyon ve/veya nonenfekte inflamasyon ile oluşan oksidatif stres ile mücadele edecek bir tedavi olarak planlanmaktadır. Faz-1 çalışma devam etmektedir.

**Oral N-asetilsistein:** Rutin kullanımda olan asetilsistein'den farklı olarak, N-izomeri nötrofillerde glutasyonu arttırmaktadır. KF'li hastalarda akciğerdeki anti-inflamatuvar etkileri konusundaki çalışmalar Faz-2 düzeyindedir.

**S-Nitro(z)glutasyon:** Glutasyonun bir nitrik oksit metaboliti olan S-nitro(z)glutasyonun hem antioksidatif defans sağlayacağı, hem de nitrik oksit toksik metabolitlerini azaltacağı düşünülmektedir. Nazal KF'li epitelde hem klor salınımını arttırdığını hem de hücre dejenerasyonunu azaltacağı beklenmektedir.

**HE-3286:** Oral kullanılan bir immünregülatuar olup, hormon yapısındadır.

### Diğer Yeni Tedavi Seçenekleri

Bunlar belli etkinlik sınıfına girmeyen yöntem ve moleküllerdir. Birçoğu şu anda kabul edilmiş tedavi seçenekleri arasında değildir ancak umut verici gelişmeler vardır.

**Kistik Fibrozis Fenotipi Üzerine Etkili Modifiye Edici Ajanlar:** KF'li hastalarda genotip-fenotip ilişkisi bilinmekle birlikte, aynı mutasyona sahip birçok hastanın klinik bulgu ve komplikasyonları farklılık göstermektedir [6]. Bu farklılık olasılıkla çevresel etkenlere bağlıdır. Ancak aynı

mutasyon ve çevreye sahip hastalar arasında da klinik durum farkı olabilmektedir. Bunun nedeni, hastanın non-KFTR klor transportunu yapan genlerinin durumu ve KF' in neden olduğu inflamatuvar süreci etkileyen genlerin polimorfik özelliğidir. Bunlara "modifiye edici genler" denir [10]. Başlıca modifiye edici genler olan alfa-1 antitripsin, mannoz-bağlayıcı lektin, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , glutatyon transferaz-1,  $\beta$ 2-adrenoreseptör, NOS-geni, ACE-geni başlıca aday ve biyolojik tedavi şansı olan genlerdir.

**RNA-interferansı (Gene Silencing = Genin Susturulma Yöntemi):** İlk kez bitkilerde gerçekleştirilen RNA-interferans (RNAi) yöntemi ile bir genin çalışması susturulabilir [11]. Bu yöntemin çok önemli bir terapötik biyoteknolojik yöntem olacağı umuluyor.

**Kök Hücre Transplantasyonu:** Bu yöntem henüz gözlem ve deneysel fazdadır. Mezenkimal/Stromal kök hücrelerin bronş epitel hücrelerine dönüştüğü gözlemlendikten sonra öne sürülmüştür [4].

**İştah Uyarıcılar:** KF' li hastalarda morbidite ve enfeksiyon sıklığının azaltılması yanında normal gelişimin sağlanması için kanıtlanmış en önemli faktör uygun beslenmedir. Beslenme bozukluğunun en önemli nedenlerinden biri inflamasyon ve enfeksiyonlara bağlı iştah azalmasıdır. Bu nedenle, iştahın uyarılması etkin bir tedavi yöntemi olabilir [12]. Bu amaçla megasterol asetat, eski bir molekül olan siproheptadin, dronabinol, mirtazapin gibi antip-

sikotik/depresanlar, büyüme hormonu ve anabolik androjenler denenmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Steven M. Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 604-13.
2. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as therapeutic approach to cystic fibrosis. *TRENDS in Pharmacol Science* 2007; 28: 334-42.
3. <http://www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/>
4. Sueblinvong V, Surat BT, Weiss DJ. Novel Therapies for the Treatment of Cystic Fibrosis: New Developments in Gene and Stem Cell Therapy. *Clin Chest Med* 2007; 28: 361-79.
5. Kolb M, Martin G, Medina M, Ask K, Gauldie J. Gene Therapy for Pulmonary Diseases. *Chest* 2006; 130: 879-84.
6. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paed Respir Rev* 2006; 7: 166-9.
7. Zeitlin PL. Emerging drug treatments for cystic fibrosis. *Expert Opin. Emerging Drugs* 2007; 12: 329-36.
8. Daviskas E, Anderson SD: Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med.* 2006; 19: 100-9.
9. Accurso FJ. Update in Cystic Fibrosis 2007. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2008; 177: 1058-61.
10. Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Current Opinion in Pediatrics* 2006, 18: 604-13.
11. Dev KK. Using RNAi in clinic. *Drugs* 2006; 9: 279-82.
12. Nasr SZ, Durry D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 2008; 43: 209-19.