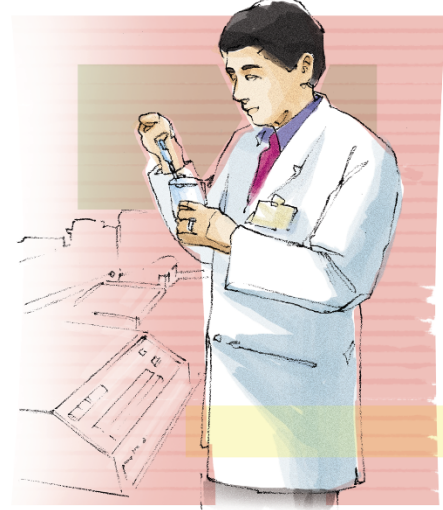




POMPE HASTALIĞINDAKİ TIBBİ İLERLEMELER

1932 yılında Hollandalı bir patolog olan JC Pompe, fazlasıyla büyümüş bir kalbe sahip olan ve hastaneye kaldırıldıktan kısa bir süre hayatını kaybetmiş olan 7 aylık bir bebeği tarif etmiştir. Bu, daha sonra Pompe hastalığı olarak bilinecek olan hastalığın ilk kez tespit edilmiştir (Dr. Pompe'nin geçmişi hakkında daha fazla bilgi için Ek 1'e bakınız). Bundan 30 yıl sonra, Belçika'daki bir bilim insanı, Pompe hastalığına sahip kişilerin **asit alfa glukosidaz** veya **asit maltaz** adında bir enzime sahip olmadıklarını tespit etmiştir. Bu enzim normalde hücrenin **lizozom** adı verilen kompartmanında yer almaktadır. Diğer tüm enzimler gibi, asit alfa glukosidazın da belli bir görevi vardır. Kas hücrelerinde depolanan ve vücudun enerjiye ihtiyacı olduğu zaman salgılanan bir tür şeker olan glikojenin parçalanmasına yardımcı olur. Bu enzim olmadan, glikojen hücrelerde birikir ve tüm vücutta kasları güçsüzleştirir. Asit alfa glukosidaz ve Pompe hastalığı arasındaki bağlantı keşfedildiğinden bu yana, tüm dünyadaki araştırmacılar eksik olan enzimin yerine bir şey koymak için uğraşmaktadır. Her ne kadar Pompe hastalığına henüz bir çare olmasa da, enzim replasman tedavisi (ERT), hastalara eksik olan enzimi (alfa-glukosidaz) sağlar. Replasman enzimi glikojenin parçalanmasına yardımcı olur ve hücrelerde anormal şekilde birikmesini durdurur.



ERT, Pompe hastalığı teşhisi konan kişilerde eksik veya belirgin şekilde eksik olan bir enzimin yerini almayı amaçlayan bir tedavidir. ERT ile tedavi Pompe hastalığının çaresi değildir; yani altta yatan genetik kusuru düzeltmez.

S: Enzim replasman tedavisi nedir? Pompe hastalığına sahip insanlara nasıl yardımcı olabilir?

C: Pompe hastalığı olan kişilerde, asit alfa glukosidaz (GAA) olarak bilinen bir lizozomal enzim ya çok azdır ya da hiç yoktur. Enzim replasman tedavisi (ERT), eksik veya yetersiz GAA enziminin değiştirilmesiyle çalışır. Enzim replasmanı, Tip 1 Gaucher hastalığı ve Fabry hastalığı gibi diğer lizozomal depo bozukluklarında kullanılan bir tedavi yaklaşımı olmuştur.

ERT, bilim insanlarının bir organizmanın genetik yapısını değiştirerek enzimler de dahil olmak üzere insan proteinleri üretmesine olanak tanıyan bir süreç olan rekombinant genetik teknolojisi kullanılarak yapılır. Bu süreç üç aşamada gerçekleşir:

POMPE HASTALIĞINDAKİ TIBBİ İLERLEMELER

Aşama 1- İnsan Enzimi Üretmek İçin Hücre Çoğaltma:

ERT yapımı, asit alfa-glukosidaz (GAA) enzimi (Pompe hastalığı olan kişilerde eksik olan enzim) için insan geninin hücre hattına yerleştirilmesiyle başlar.

Hücreler geni aldıktan sonra, insan GAA enzimini üretmeye başlayacaklardır. Bunun gerçekleşebilmesi için, hücreler biyoreaktör adı verilen büyük tanklarda özel koşullar altında muhafaza edilir. Biyoreaktörden her gün sıvı alınır ve bu hücrelerin ürettiği enzim, saflaştırılmak üzere toplanır.

Aşama 2- Enzim Saflaştırma:

ERT'nin saflık ve güvenlik açısından çok yüksek standartları karşılaması gerekir. Enzim, kolon kromatografisi adı verilen bir işlem kullanılarak saflaştırılır. Kromatografi, istenmeyen maddeleri atmak için bir karışımı parçalarına ayırma ve izole etme yöntemidir. Enzim birden fazla kromatografi kolonundan geçtikçe daha saf hale gelir.

Aşama 3- Doldurma ve Bitirme:

Saflaştırmanın ardından enzim steril cam flakonlara konulur. Flakonlar doldurulduktan sonra yaklaşık 48 saat süre liyofilizatöre yerleştirilir. Liyofilizatörde su, enzimi buharlaştırır ve geriye kek benzeri kuru bir madde bırakır. Bu formda enzim daha stabildir. İşlemin en yüksek standartları karşıladığından emin olmak için üretim süreci boyunca çok sayıda test gerçekleştirilir. Her bir flakon piyasaya sürülmeden ve hastaların kullanımına sunulmadan önce muayene edilir.

ERT üretimi birkaç ay süren karmaşık bir süreçtir ve ancak uzun yıllar süren geliştirme ve testlerden sonra gerçekleştirilebilir.

ERT **damar içi** (doğrudan kan dolaşımına enjekte edilerek) yoldan uygulanır ve böylece, kaslara ulaşabilir ve hücrelerde biriktiği zaman hasara yol açan glikojeni parçalayabilir. Enzim replasman tedavisi (ERT), Pompe hastalığı için bir çare olmasa da kas güçsüzlüğünün ilerleyişini yavaşlatabilir ve kas fonksiyonunu iyileştirmeye yardımcı olabilir. Enzim replasman tedavisi (ERT), düzenli aralıklarla verilen uzun vadeli bir tedavidir. Doz, hastanın ağırlığına veya yaşına göre belirlenir.

Mevcut ve araştırılmakta olan çok sayıda yeni nesil tedavi vardır. Daha fazla bilgi için lütfen Pompe Connections bilgi bölümüne, IPA web sitesine bakın veya ulusal hasta derneklerinizle iletişime geçin.

POMPE HASTALIĞINDAKİ TIBBİ İLERLEMELER

S: Yeni tedaviler geliştirmeye yönelik süreç nedir?

C: Yeni tedavileri geliştirme, test etme ve onay alma süreci birçok kritik adımı içerir ve klinik öncesi geliştirmeden ilacın onaylanmasına kadar yaklaşık on yıl sürebilir. Aşağıda Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç geliştirme aşamalarının genel bir açıklaması verilmiştir.

Klinik Öncesi Testler:

Klinik öncesi testler, araştırma amaçlı bir tedavinin insanlara uygulanmadan önce güvenliliğini değerlendirmek ve tedavinin bir hastalığa etki etme potansiyelini değerlendirmek için yapılır. Bu aşamada bilim insanları, güvenilirlik verilerini toplamak ve hedeflenen hastalığa karşı biyolojik aktiviteyi değerlendirmek amacıyla tedaviyi laboratuvar ve hayvan deneyleri aracılığıyla test eder.

Klinik Çalışmalar:

Klinik çalışmalar, yeni tıbbi yaklaşımların insanlarda ne kadar işe yaradığını test eden araştırma çalışmalarıdır. Her çalışma bilimsel soruları yanıtlar ve bir hastalığı önlemenin, taramanın, teşhis etmenin veya tedavi etmenin daha iyi yollarını bulmaya çalışır. Klinik çalışmalar yeni bir tedaviyi mevcut bir tedaviyle de karşılaştırabilir.

Her klinik çalışmanın, çalışmayı yürütmek için bir protokolü veya eylem planı vardır. Planda çalışmada ne yapılacağı, çalışmanın nasıl yürütüleceği ve her bir bölümünün neden gerekli olduğu açıklanmaktadır. Her çalışmanın, çalışmaya kimlerin katılabileceği konusunda kendine özgü kuralları vardır. Bazı çalışmalarda belirli bir hastalığa sahip gönüllülere ihtiyaç duyulmaktadır. Bazılarında ise sağlıklı insanlara ihtiyaç vardır. Bazılarında ise sadece erkekler ya da sadece kadınlar istenir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde hekimler, istatistikçiler ve topluluk üyelerinden oluşan bağımsız bir kurulun protokolü onaylaması ve izlemesi gerekir. Bu kişiler, risklerin küçük olduğundan ve potansiyel faydalara değdiğinden emin olurlar. Klinik çalışmaların 4 fazı vardır:

Faz I Klinik Çalışma

Faz I klinik çalışmalar, güvenliliği değerlendirmek (örneğin güvenli bir dozaj aralığı belirlemek ve yan etkileri belirlemek) amacıyla yeni bir biyomedikal girişimi küçük bir insan grubunda (örneğin 20-80) ilk kez test etmek için yapılır. ²

POMPE HASTALIĞINDAKİ TIBBİ İLERLEMELER

Faz II Klinik Çalışma

Faz II klinik çalışmalar, daha büyük bir insan grubunda (birkaç yüz) bir girişimi incelemek, etkililiğini belirlemek (yani amaçlandığı gibi çalışıp çalışmadığını) ve güvenliliğini daha kapsamlı değerlendirmek için yapılır. ²

Faz III Klinik Çalışma

Faz III çalışmalar, girişimi diğer standart veya deneysel girişimlerle (veya girişim amaçlı olmayan standart bakımla) karşılaştırarak, çalışma katılımcılarından oluşan büyük gruplarda (birkaç yüz ile birkaç bin kadar) bir girişimin etkililiğini incelemek için yapılır. Faz III çalışmalar, olumsuz etkilerin izlenmesi ve girişimin güvenli bir şekilde kullanılmasına olanak sağlayacak bilgilerin toplanması amacıyla da kullanılır. ²

Faz IV Klinik Çalışma

Faz IV çalışmalar bir girişim pazarlandıktan sonra yapılır. Bu çalışmalar, onaylanmış girişimin genel popülasyondaki etkililiğini izlemek ve daha uzun vadede yaygın kullanımla ilişkili olumsuz etkiler hakkında bilgi toplamak için tasarlanır.²

Tedavi piyasaya sürüldüğünde, rutin kullanım sırasında tedavinin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek veya tedaviyi hasta popülasyonunun yeni kısımlarında değerlendirmek için ek çalışmalar yapılabilir.¹

S: Bir klinik çalışmaya katılmanın faydaları ve riskleri nelerdir?

A: Pompe hastalığı gibi ender görülen hastalıklar için, bir araştırma çalışmasına katılmak hastalara kendi hayatlarını iyileştirecek, kurtaracak ve uzatacak deneysel tedavilere erişme fırsatı vermektedir. Genişletilmiş erişim programları, hastalığın daha şiddetli formuna sahip olan ve normalde klinik bir çalışma için aday olamayacak kişilere tedavi sağlar. Rastgele seçim usulüne dayalı olan ve çok daha fazla sayıda hasta içeren (ancak tedavileri karşılaştırmak amacı ile onları farklı gruplara bölen) çalışmalar, hastalığın daha az şiddetli formuna sahip kişilere, kas zayıflığı hafif şiddette engelliliğin ötesine geçmeden önce tedaviye başlama fırsatı vermektedir. Sağlığınız yakından gözetim altında olduğu

¹ Klinik Çalışmaları Anlamak: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

² <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

POMPE HASTALIĞINDAKİ TIBBİ İLERLEMELER

için, bir klinik çalışmaya katılmak size aynı zamanda Pompe hastalığı konusunda uzman kişilerden tıbbi tedavi alma fırsatını da vermektedir.

Bir klinik çalışmaya katılmaya karar vermeden önce, faydalarını olduğu kadar olası risklerini de tartmak önemlidir. Bir klinik çalışmaya kabul edilme olasılığınız ve tedaviye başlamadan önce ne kadar zaman geçebileceği hakkında daha fazla fikir sahibi olmak için, protokolü okuyun ve hekiminiz ile (ya da çocuğunuzun hekimi ile) görüşün. Çalışmaya katılmanın sağlığını, ailenizi, işinizi ve sizin için önemli olabilecek diğer şeyleri nasıl etkileyeceğini değerlendirin. Katılmaya karar verirsiniz, sizin için ne tür bir desteğin mevcut olacağını sorun. Aynı zamanda çalışma merkezine yolculuk etmek zorunda kalırsanız masraflarınızın karşılanıp karşılanmayacağını da mutlaka sorun.

S: Yaşadığım bölgede devam etmekte olan klinik çalışmalar hakkında nereden bilgi alabilirim? Lütfen “Daha fazla bilgi” bölümüne ve Pompe Connections Gen Terapisi broşürüne bakın.

Bu yayın, kapsanan konuyla ilgili genel bilgi sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. Uluslararası Pompe Birliği tarafından bir kamu hizmeti olarak dağıtılmaktadır ve Uluslararası Pompe Birliği, tıbbi veya başka mesleki hizmetler sunma amacını taşımamaktadır. Tıp sürekli değişmekte olan bir bilimdir. İnsan hatası ve uygulamadaki değişiklikler, böylesi karmaşık materyallerin kesin doğruluğunu garanti etmeyi olanaksız kılmaktadır. Bu bilgilerin başka kaynaklar, özellikle de hastanın kendi hekimi tarafından doğrulanması gerekmektedir.