

Kök hücre tedavisi Tip 1 diyabeti nasıl iyileştirilebilir? *

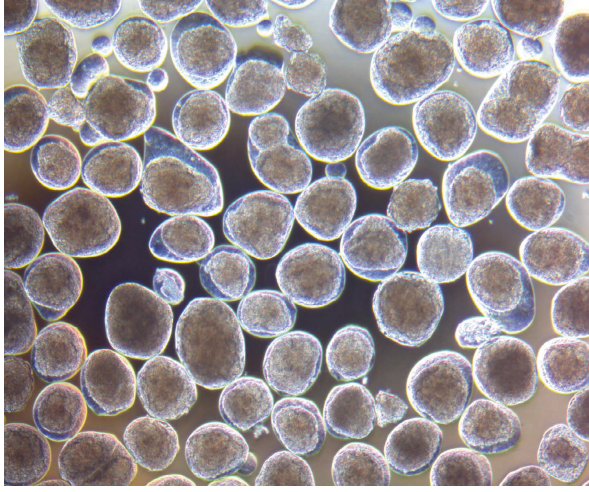
Liam Drew

Tip 1 diyabette bağışıklık sistemi tarafından yok edilen pankreatik β hücrelerini yerine koymaya yönelik çalışmalar, iyileştirme umutlarını artırıyor.

Çeviri: Stj. Dr. Kağan Ege Karakuş

Gözden geçiren Prof.Dr. Şükrü Hatun

**Drew L. How stem cells could fix type 1 diabetes. Nature. 2021 Jul;595(7867):S64-S66. doi: 10.1038/d41586-021-01842-x 'den çevrilmiştir.*



Kapsüllenmiş kök hücre kaynaklı adacıklar, β hücrelerini bağışıklık sisteminden koruyabilir.

İnsülin tıptaki devrim niteliğinde, büyük değişim sağlayan keşiflerden biri olmuştur. Tip 1 diyabet (T1D) ölümcül son evre bir hastalık iken, 1921 yılında insülinin izole edilmesiyle birlikte tedavi edilebilir bir hale gelmiştir. İnsülinin keşfinden 100 yıl sonra, günümüzde ise tip 1 diyabet tedavisinde insülinin tarihin tozlu sayfalarına karışması için büyük bir umut yeşermektedir.

İnsülin, kandaki güvenli glukoz seviyelerini sağlamak için çok önemlidir. İnsülin, kan dolaşımındaki glukoz konsantrasyonlarını sürekli olarak algılayan ve buna göre hormon salgılayan pankreastaki β hücreleri tarafından üretilir – kan şekeri seviyeleri yükseldikçe, kan şekeri artışını önlemek için daha fazla insülin salınır. Ancak T1D'de β hücreleri kişinin kendi bağışıklık sistemi tarafından yok edilir. Tipik olarak çocuklukta ortaya çıkan bu otoimmünitenin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak etkisi açıktır: bu süreç sonunda β hücreleri ve insülin yok olur ve dolaşımdaki şeker seviyeleri sürekli ve toksik düzeylerde yüksek kalır. Bu kronik hiperglisemi, damarlara ve sinirlere zarar vererek bir hastalık tablosuna yol açar ve tedavi edilmez ise ölüme sonuçlanır.

Bugün, T1D'nin etkileri, dikkatli kan şekeri izlemi ve insülin enjeksiyonu ile hafifletilebilir. Otomatik insülin verme sistemlerindeki gelişmelere rağmen, çoğu insan için bu tedavi, kendi fizyolojilerini yönetmek adına sürekli olarak özenli bir çaba gerektiren bir yaşam anlamına gelir. Bu çabayı omuzlayan insanlar olmasına rağmen, T1D'li birinin yaşam beklentisi bezen bu süreçten olumsuz etkilenmektedir. İnsülini keşfettiği için 1923 yılında Nobel Fizyoloji Ödülü'nü arkadaşları

ile kazanan Frederick Banting, çalışmalarının her derde deva olmadığını biliyordu ve Nobel konferansını "insülin diyabetin tedavisi değildir" diyerek bitirdi.

Şimdi ise giderek artan sayıda bilim insanı ve doktor T1D'yi iyileştirmekten bahsediyor. Araştırmacıların odak noktası, vücutta eksik olan insülini değil, onu üretecek β hücrelerini yerine koymak. 21. yüzyılın başında, ölen donörlerden alınan β hücrelerinin nakli, T1D'li insanların başarılı bir şekilde tedavi edebileceğini gösterdi. Birkaç olumsuz etken- sadece bağışçı sayısının azlığı değil- bu yaklaşımı sınırlamaktadır. Ancak günümüzdeki kök hücre biyolojisi, glukozu algılayan ve buna göre insülin salgılayan hücrelerin laboratuvarında oluşturulmasıyla neredeyse sınırsız bir hücre tedarik imkânı sunuyor.

Haziran ayında, Amerikan Diyabet Derneği'nin yıllık toplantısında, San Diego, Kaliforniya merkezli rejeneratif tıp şirketi ViaCyte, bir klinik çalışmada, embriyonik kök hücreler ile T1D'li kişilerin kan şekerlerini daha iyi kontrol etmelerini sağladı. ViaCyte'in klinik geliştirme başkan yardımcısı Manasi Sinha Jaiman, "T1D'lilerin diyabet yönetimini büyük ölçüde değiştiren, klinik olarak anlamlı sonuçları görmek inanılmaz derecede heyecan verici" diyor ve ekliyor "Bu, 20 yıllık bir araştırmanın sonucudur."

ViaCyte'in başarısı ve diğer bilimsel gelişmeler, daha fazla şirketi bu alana çekmektedir. Ancak β hücrelerini üretme ve onları insanlara aktarma fikri kulağa basit gelse de temel sorunlar devam ediyor. Araştırmacıların hala kullanılacak hücrelerden hangilerinin en iyisi olduğunu, nereye yerleştirmeleri gerektiğini ve en önemlisi alıcıların bağışıklık sistemlerinden korunmalarını nasıl sağlayacaklarını çözmeleri gerekiyor.

Başarısızlıktan gelen başarı

T1D rejeneratif tıp alanında yere en yakın daldaki meyveye benzetilebilir. T1D, Otoimmünitenin tek bir hücre tipini seçici olarak öldürdüğü bir durumdur, bu nedenle neyin yerine koyulması gerektiği açıktır. Ayrıca, gereken doku miktarı oldukça azdır. β hücreleri, hormon üreten hücrelerin bulunduğu pankreastaki Langerhans adacıklarındaki beş endokrin hücre tipinden biridir. Organ boyunca tespit edilen yaklaşık bir milyon adacık olmasına rağmen, bunlar pankreasın toplam kütlelerinin sadece %1-2'sini oluşturur.

Aynı derecede önemli olarak, pankreas, β hücrelerinin doğal evi olmasına rağmen, bu hücreler başka bir yere yerleştirilebilir. 1970'lerin başında diyabetli sıçanlarda yapılan deneyler, izole edilen adacıkların sıçanların karaciğer portal damarlarına yerleştirilmesiyle normal kan şekeri kontrolünün geri kazanıldığını gösterdi. β hücrelerinin çalışması için gereken tek şey, kan dolaşımına iyi erişim gibi görünmektedir.

1980'lerde ve 1990'larda ölen donörlerin pankreaslarından alınan adacıkları kullanarak T1D'li kişilerde bu sonucu tekrarlama girişimleri nadiren başarılı oldu. Cerrah James Shapiro, 1993 yılında Kanada, Edmonton'daki Alberta Üniversitesi'ne geldiğinde, üniversitenin adacık nakil programı sona ermişti. "Kimse bunu sürdürmek istemedi" ve "çünkü çok başarısızdı" diyerek anlatıyor o dönemi.

Ancak literatürü gözden geçiren Shapiro, yerleştirilen hücrelerin sağ kalması durumunda faydalı olacakları konusunda ikna olmuştu. Alıcı başına iki ila dört donörün dokusunu kullanarak transplant edilen hücrelerin dozunu artırdı ve hücre sağlığını iyileştirmek için toplama ve implantasyon arasındaki süreyi kısalttı. En önemlisi, daha önce bağışıklık sisteminin nakledilen

dokuya saldırmasını durdurmak için kullanılan ilaçların β hücrelerine de zarar verdiğini fark etti. Bunu önlemek için yeni bir ilaç rejimi tasarladı.

Shapiro'nun ilk yedi hastasının tümü en az bir yıl boyunca insülini bırakabildi. Biri, dikkate değer bir şekilde, 20 yıldan fazla bir süre insüliniz devâm edebildi. Shapiro, "Kavramsal olarak adacık hücre naklinin hastaların yaşamlarını önemli ölçüde iyileştirebileceğini gösterdik" diyor. Shapiro'nun şimdi Edmonton protokolü olarak bilinen yöntemi, günümüzde birkaç merkezde, kötü kontrollü tip 1 diyabetli insanlara β hücrelerini nakletmek için kullanılmaktadır. Prosedürün dezavantajı, alıcıların, onları enfeksiyonlara ve diğer komplikasyonlara karşı savunmasız bırakan uzun vadeli güçlü bağışıklık baskılayıcı ilaçlara mecburen maruz kalmalarıdır. Ve T1D'li çok sayıda insan bu takası yapmaya istekli olsa bile, alıcıların küçük bir bölümüne dahi yetmeyecek kadar az bağışçı vardır.

Sınırsız kaynak

Kök hücrelerin temel özelliği, diğer hücre tiplerine farklılaşma potansiyeline sahip olmalarıdır. İnsan kök hücrelerini içeren ilk araştırmalar, sonlandırılmış gebeliklerdeki embriyolardan alınan hücrelere dayanıyordu; bu hücreler hemen hemen her tür hücreye dönüşebilmekteler. Daha sonra, indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC'ler) olarak bilinen yöntemler ile yetişkin hücrelerden kök hücreler yaratıldı. Bilim insanları, hücreleri bir türden diğerine değiştiren sinyal molekülleri uygulayarak kök hücreleri belirli gelişimsel yörüngelere yönlendirmenin yollarını keşfetmeye çalıştılar. Normal gelişim bilgisi rehberliğinde araştırılmasına rağmen, doğru sinyal moleküllerini, bunların doğru konsantrasyonlarını ve maruz kalma sürelerini ortaya çıkarmak büyük ölçüde ampirik bir süreçtir. Yakın zamanda ViaCyte'da baş bilim sorumlusu olarak çalışan ve daha sonra görevinden ayrılan ancak şirketin danışmanı olmaya devam eden Kevin D'Amour, kök hücreleri bir β -hücre fenotipine doğru ilerleten "binlerce olmasa da yüzlerce deneyi" hatırlıyor. Bu teknolojinin büyük bir çekiciliği, kök hücrelerin sürekli bölünen hücre dizilerine dönüştürülebilmesidir. Böylece tek bir donörden alınan hücreler trilyonlarca daha fazla hücreye çoğalabilir. Bu nedenle, doğrudan β hücrelerine (veya daha genel olarak hormon yapan adacık hücrelerine) dönüştürülebilir ve kendi kendini yenileyen bir hücre dizisi, esasen tükenmez bir hücre kaynağı sağlayacaktır.

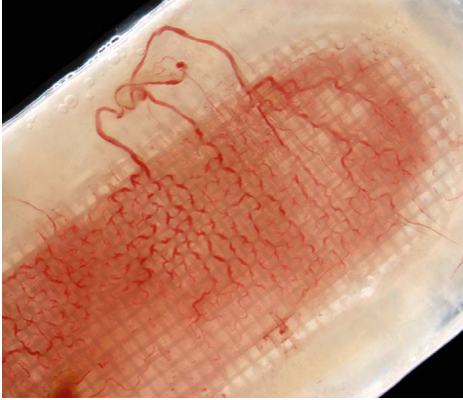
Bu hücre ürünü, rejeneratif tıpta bir ilaca eşdeğerdir. Bu alandaki birincil zorluk bu hücre dizisini geliştirmektir.

Harvard Üniversitesi'nde kök hücre biyoloğu olan Doug Melton, bu alan için çok önemli bir isim. Kendisi, altı aylık oğluna 1990'ların başında T1D teşhisi konana kadar gelişimsel bir nörobiyologdu. Bu durumun iyileştirilmesine yönelik bir tedavi aramak için her şeyi bıraktı ve sonunda kök hücre alanına girdi. Eşine β hücreleri yapmanın bir yolunu bulacağını ve bunun dört ya da beş yıl süreceğini söylediğini hatırlıyor.

Tahmini biraz yanlıştı. Bir β hücresi oluşturmak, pankreasın herhangi bir hücresi haline gelebilecek hücreler yapmak gibi bir dizi ara aşamadan ve kök hücrelerin dönüştürülmesini gerektiriyordu. Tüm bu adımları ve bu adımların nasıl yönetileceğini öğrenmek Melton'ın 15 yılını aldı. Melton'un grubu ve Kanada, Vancouver'daki British Columbia Üniversitesi'nden Tim Kieffer'in grubu, yöntemlerini 2014'te yayınladı. β -hücresi üretim protokolleri patentlenen Melton, 2015 yılında, Boston, Massachusetts'te Vertex Pharmaceuticals tarafından Eylül 2019'da 950 milyon ABD Doları karşılığında satın alınan bir start-up şirketi kurdu. Bu yıl mart ayında

Vertex, ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) insülin üreten hücreler ve diğer endokrin hücrelerden oluşan VX-880 olarak adlandırılan projesine fırsat verdiğini ve şirketin 17 kişilik bir faz I klinik uygulamaya başladığını duyurdu. Bu, kök hücrelerden elde edilen adacık hücrelerinin insanlardaki ilk çalışması olacak.

Bu arada ViaCyte, biraz farklı bir yaklaşım benimsedi. D'Amour, "Biz ve alandaki diğer herkes kök hücre alacağımız, işlevsel adacıklar oluşturacağımız ve sonra nakil yapacağımız fikrine sahipti" diyor. Ancak 2000'lerin ortalarında yaptığı bir deney ViaCyte'in stratejisini değiştirdi.



ViaCyte'in pankreas hücreleri bir kese içinde

D'Amour'un grubu, insan kök hücrelerini pankreas progenitör hücrelerine dönüştürmek için öncü yöntemlerle β hücreleri üretme yarışına öncülük ediyordu. Ancak bunları adacık hücrelerine dönüştürmeye çalışmak yerine, pankreas progenitörlerini doğrudan diyabetik farelere enjekte ettiler. İki- üç ay içinde bu hücreler adacık hücrelerine doğru matüre oldu ve bağışıklığı baskılanmış fareler kontrollü kan şekeri seviyeleri göstermeye başladı. Melton ve diğerleri β hücrelerinin nasıl yapılacağını belirlediklerinde, ViaCyte pankreas progenitör hücrelerini implante eden ilk klinik denemesine başlıyordu. Viacyte, şimdi dördüncü ve beşinci denemelerini yürütüyor. Hangi hücrelerin en iyi tedaviyi sağladığını ayırt etmek zaman alacaktır. Melton, tamamen farklılaşmış β hücrelerin implante edilmesinin, insanların aldığı hücre dozajının daha iyi kontrol edilmesini sağlayacağını düşünüyor. Kieffer, progenitörlere güvenmenin, işlevsel hücrelerin ortaya çıkması için aylarca beklemenin yanı sıra ekstra değişkenlik ve belirsizlik katmanları getirdiğini kabul ediyor. Aynı zamanda, progenitör hücrelerin implantasyon prosedürlerine karşı daha dayanıklı olabileceğini ve üretimlerinin daha kolay ve daha ucuz olduğunu da belirtiyor. Hangi hücre tipinin en iyi olduğunu sadece klinik deneylerin belirleyebileceğini söylüyor.

İmmün koruma

Hangi hücreler implante edilirse edilsin, alıcıların vücutları bu hücreleri kolları açık bir şekilde kabul etmeyecektir. Vücutları spesifik olarak β hücrelerine saldırma geçmişine sahip insanlara implante edilecekleri için bu β hücreleri yalnızca bağışıklık sistemi için yabancı hedefler olmakla kalmaz. İmplant edilen hücreleri, tedaviyi anlamsız kılacak bağışıklık yıkımından korumanın en basit yolu, onları Edmonton protokolüne göre, tam bir bağışıklık bastırıcı ilaç rejimi ile uygulamaktır. Vertex'in ilk denemesinde yaptığı şey buydu. Melton'un laboratuvarında β

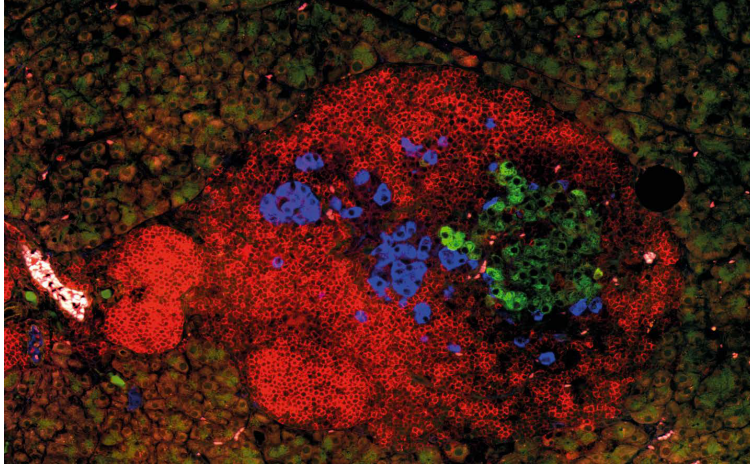
hücrelerinin oluşturulmasında yer alan Vertex'ten Felicia Pagliuca, "Tedavi türü için bu kadar güçlü bir klinik emsalinizin olduğu hücre tedavisi pek yok" diyor. Araştırma, VX-880 hücreleri ve kadavralardan nakledilen adacıklar arasında bir karşılaştırmaya olanak tanıyacak.

Sonuçta araştırmacılar alıcıları ömür boyu bağışıklık baskılamasından korumak istiyor. Mevcut stratejiler, implante edilen hücrelerin fiziksel bir bariyer ile bağışıklık sisteminden korunduğu kapsülleme üzerine odaklanmaktadır. Bu kapsülleme, kredi kartı boyutundaki bir cihazın hücrelerle doldurulduğu ve implante edildiği makro boyutta veya yerleştirilmeden önce adacıkların ayrı ayrı koruyucu bir polimerle kaplandığı mikro boyutta olabilir.

Kapsülleme hassas bir denge gerektirir. Hücrelerin bağışıklık sisteminden izole edilmeleri gerekse de hayatta kalabilmeleri için yine de besinlere ve oksijene erişimleri olmalıdır. Florida'daki Miami Üniversitesi'nde biyomedikal mühendisi olan Alice Tomei, β hücrelerinin dolaşımdaki glukoza yanıt vermek için kan dolaşımına mükemmel erişime ihtiyaçları olduğunu açıklarken, "Eğer vaskülarizasyon yoksa, gerçekten iyi bir metabolik kontrol sağlayamazlar" diyor.

2014 yılında, ViaCyte'in bir makro kapsülleme cihazıyla ilgili ilk klinik denemesi başarısız oldu: alıcıların vücutları cihazı yabancı olarak algıladı ve üzerine bir bağışıklık hücresi katmanı bırakarak içerideki hücreleri öldürdü. Haziran ayında yayınlanan çalışmada ViaCyte, hücrelerinin insanlarda olgunlaşabileceğini ve bir dereceye kadar klinik fayda sağlayabileceğini gösteren, deliklerle delinmiş bir geçici kapsülleme cihazı kullandı. Delikler, kan damarlarının cihazın içinde büyümesine izin vererek hücreleri besledi, ancak, bu deliklerden bağışıklık hücreleri de girebileceği için alıcılar kronik bağışıklık bastırıcı ilaçlara ihtiyaç duydular.

ViaCyte ve Vertex artık yabancı cisim tepkisine neden olmayacak şekilde tasarlanmış yenilikçi malzemeler kullanan yeni makro kapsülleme cihazları geliştiriyor. Vertex'in tescilli teknolojisi şirket içinde geliştirildi, ViaCyte ise Gore-Tex su geçirmez kumaşlarıyla tanınan Newark, Delaware'deki malzeme şirketi W. L. Gore ile ortaklık kurdu. Üzerinde birlikte çalıştıkları cihaz şimdi faz II çalışmalarına başlıyor.



Tip 1 diyabette, bağışıklık hücreleri (kırmızı) pankreas adacıklarındaki β hücrelerine (yeşil) saldırır.

Bu arada Tomei, mikro kapsüllemeye odaklanıp β hücre fonksiyonuna izin verirken bağışıklık hücrelerini dışlayan bir hidrojel kaplama geliştirdi. Kanada'daki Londra'da bulunan bir rejeneratif tıp şirketi olan Sernova ile mikro kapsüllü adacıkların yerleştirilmesinden iki hafta önce derinin altına bir hücre kesesinin yerleştirildiği bir yaklaşım üzerinde iş birliği yapıyor. Bu iki haftalık dönemde, yeni kan damarları keseye girer ve ilk iltihaplanma azalır. Damarlanma ve

enfiamasyon yanıtının azalması hücrelerin yaşamasına katkı sağlar. Sernova şu anda faz I/II denemesindeki temel hücre torbasını inceliyor.

Devam eden denemelerin bir diğer önemli yönü, hücrelerin optimal olarak nereye yerleştirilebileceğini belirlemektir. Melton, "Cihazları nereye koyacağını kimsenin bildiğini sanmıyorum" diyor. Araştırmacılar, hücreleri çeşitli deri altı bölgelerine yerleştirmeyi denedi ve diğer olasılıkların yanı sıra, omentumu (bağırsakları çevreleyen büyük bir yağlı doku) da göz önünde bulunduruyorlar. Bu alanlar, cihazların içinde ve çevresinde damar oluşturma yetenekleri bakımından farklılık gösterir; hücrelerin değiştirilmesi gerekiyorsa cihazları barındırma ve birden fazla implantasyonu tolere etme yetenekleri ve ayrıca oraya bir cihazın implante edilmesinin ne kadar konforlu olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Süper Hücreler

Adacık hücrelerini bağışıklık sisteminden fiziksel bir bariyerle korumaya alternatif olarak, bağışıklık sisteminden kaçınmak için hücreleri genetik olarak değiştirme fikri tartışılıyor. ViaCyte ve Vertex bunu araştırıyor, ancak stratejileri konusunda ağızları sıkı.

Melton birkaç olası çözüm görüyor. Birincisi, kanser hücrelerinin bağışıklık yıkımından nasıl kurtulduğuna dair ipuçları aramak. Onkolojik araştırmalar, belirli hücre yüzeyi proteinlerinin üretiminin bağışıklık tepkilerini engellediğini göstermiştir. β hücrelerini korumak için bu fenomenin kullanılabilmesi öngörülüyor. Başka bir seçenek, hücrelerin antijen sunan moleküllerini manipüle etmek. Bu moleküller kaldırılabilir veya Melton'un yaptığı gibi değiştirilebilir. Normalde annenin bağışıklık sisteminin fetüslere saldırmasını engelleyen anne karnındaki bebeklerde bulunan bu molekülleri adacık hücrelerinde üretilmek başka bir araştırma konusu.

Ve gen düzenlemenin (gene editing) sunduğu olanaklar, hücrelerin bağışıklık sisteminden gizlenmesiyle bitmiyor. Kieffer, teknolojinin "implantasyon, hayatta kalma ve performansı artırmak için" de kullanılabilmesini söylüyor. Hücreler, kapsülleme cihazlarıyla veya zayıf damarlanmış implantasyon bölgeleriyle ilişkili oksijensiz kalmayı daha iyi tolere edecek şekilde düzenlenebilir. Hatta bu değişiklikler ile hücrelerin dondurularak saklanması daha başarılı yapılabilir.

Melton, "Buna başladığımızda amacımız normal, doğal bir β hücresi yapmaktır" diyor. "Artık farklı bir hedefim var. Normal bir hücre yapmak istemiyorum, bir süper hücre yapmak istiyorum." diye ekliyor.

Tüm bu yaklaşımlarla ilgili endişe, hücrelerin hayatta kalma konusunda çok iyi hale getirilmesidir. İşlevsel bağışıklık gözetiminin yokluğunda, implante edilen hücreler bir virüsle enfekte olursa veya bölünmeye başlarsa potansiyel olarak kansere neden olabilir veya tehlikeli bir şekilde aşırı hormon salgılayabilir. Böyle bir durum gelişirse implante edilen bu hücreleri ortadan kaldırmanın bir yolu olmalıdır. Bu yüzden, araştırmacılar, hücre öldürücü bir protein üretecek olan intihar genlerine sahip β hücreleri üreterek bozulan hücreleri öldürmenin yollarını araştırıyorlar.

Melton, intihar genlerini dahil etmenin, bağışıklık yıkımından kaçınmakla karşılaştırıldığında daha basit bir zorluk olduğunu düşünüyor. Hücre tedavisinin rutin olduğu ve insanların diyabetlerini düşünmeden yıllarca yaşayabileceği bir geleceğin hayalini kuruyor ve ekliyor, "Zorlu olduğunu düşünüyorum, ama bunun çılınca olduğunu düşünmüyorum."