

Tıbbın geleceği hakkında mülahazalar

Prof. Dr. Gürkan Öztürk



1968 yılında Karabük'te doğdu. İlk ve ortaöğrenimini burada tamamladı. 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Üniversite yıllarında çeşitli dergilerde popüler bilim yazarlığı yaptı. 1995-1999 yılları arasında King's College'de fizyoloji doktorası yaptı. 1999-2010 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğretim üyesi olarak çalıştı. Halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD'de görevini sürdürmektedir.

Bilim ve teknolojiadaki gelişmelerin ürüne en hızlı dönüş-tüğü alanların başında tıbbi tanı ve tedavi yöntemlerinin geldiğini söylemek yanlış olmaz. Bir başka açıdan bakıldığında da tıp alanında kayda değer ne gelişme varsa, büyük oranda yeni teknolojilerin eseri olduğu görülmektedir. Ancak bu alan o derece geniş kapsamlı ve hızlı ki araştırmaların içinde bulunan bilim adamları dahi yenilikçi yöntemlerin kısa ve orta vadedeki uygulanabilirliğini kestirmekte yetersiz kalabiliyor. Bunlara dair küçük bilgi parçaları basın yayının eline geçtiğinde ise senede bir kaç kez kansere ilaç, Alzheimer'a çare bulunuyor, kök hücre ile organlar yenileniyor, diyabet tarihe karışıyor! Bu yazımızda 10 yıl içinde tanı ve tedavi alanında beklenebilecek muhtemel gelişmeleri eldeki verilere göre tahmin etmeye çalıştık.

Kanser daha iyi anlaşılacak

Her ne kadar uzun süreden beridir kanser patogenezi bildiğimizi düşünsek de son bir kaç yıl içinde başta epigenetik mekanizmalar ve tedaviye dirençli kök hücreler olmak üzere farklı bazı yeni aktörler klasik senaryoyu ciddi boyutta değiştirmektedir. Bu bağlamda bazı kanser türlerinde epigenetik müdahaleler, bazılarında ise tedaviye dirençli kök hücrelerin hedeflenmesi kür ya da ya da küre yakın tedaviye kavuşturabilecektir. Ancak kanserin katagorik olarak "yenilmesi" gerçekçi bir beklenti değildir. Tam aksine artan çevresel kirlenimler, yapaylaşan gıda kimyası ve doğal olmayan yeme alışkanlıkları ve yaşlı nüfustaki artış kanser insidansında artışı beraberinde getirecektir.

Öte yandan kanser biyolojisini kesinlikle

çok daha iyi anlar hale geleceğiz. Buna en kuvvetli ivmeyi kanseri bir sistemik hastalık olarak kabul edip eldeki tüm teknolojileri bu sistemi çözmek için bir araya getirme yaklaşımı verecektir. Bu yaklaşımın özünü ise süper bilgisayarlar desteğindeki biyoinformatiğin-omics verilerini meczedip yorumlaması oluşturacaktır.

Bu hastalığa sistemler biyolojisiyle yaklaşım genel kabullerin yanı sıra her hastayı tek tek ele almayı, dolayısıyla kişiselleştirilmiş tıbbi zorunlu hale getirecektir. Böylece tıbbın çok yaygın mottosu "hastalık yoktur hasta vardır", kanser için bir hatırlatmanın ötesinde bir zorlama haline gelecektir. Ancak bu kapsamlı yaklaşım, özellikle tanı ve en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi sürecini son derece maliyetli hale getirecek, bu ise yaygınlaşmasını sınırlayacaktır. Omics verilerinin patlama yapması ile kanser tedavisinde yeni pek çok ilaç beklenebilir. Bunların çoğunluğu protein yapıda agonist ve antagonistler ve muhtemelen çoğunlukla da antikör yapıda olacaktır. Tüm bu gelişmelerin kanserli hastaların beklenen yaşam sürelerini arttıracaklarını tahmin etmek zor değildir. Özetle önümüzdeki on yıl içinde kanseri daha iyi anlayacağız ve mücadelede bazı mevziler kazanacağız. Ancak kesin galibiyet ufukta gözüküyor.

Organ nakli ve yapay organlarda devrim yakın değil

Bu alandaki iyimser medya yaklaşımına rağmen önümüzdeki on yıl içinde çok büyük gelişmeler beklenmiyor. Fazla iyimser beklentiler temel olarak birkaç yeni teknolojiye neşet buluyor. Birincisi genetik manipülasyonla hayvanlarda "insanlaştırılmış" dokuların üretilebilmesi.

Henüz küçük hayvan modellerinde kavramsal olarak başarılı olabilen bu yöntemin büyük hayvanlarda hastalar için sipariş organ üretilmesi aşamasına gelmesi umuluyor. Bir başka çözüm, hücrelerinden arındırılarak sadece doku iskeletiyle kalan kadavra, donör ve hatta hayvan organlarının hastanın kök hücreleriyle yeniden oluşturulması, böylece nakil için yüzde yüz uyumlu organlar üretilmesi yöntemidir. Bu iki yöntemin önümüzdeki on yıl önemli aşama kaydetmesi beklense de klinik uygulama ihtimali çok yüksek görünmemektedir.

Mühendisliğin son yıllarda biyolojik bilimlere armağan ettiği heyecan verici yeni bir teknoloji, üç boyutlu yazıcılar- dır. Bu yazıcılara, hücre ve hücre dışı matriks yüklenerek doku yazdırılması deneysel olarak başarılıdır ve hatta şu an laboratuvar ortamında kullanılabilir karaciğer dokusu siparişi verilebilir hale gelmiştir. Her ne kadar küçümsenemeyecek bir adım olsa da bu teknolojinin kısa ve orta vadede anatomi - fizyoloji - patoloji ilişkisini daha iyi anlamaya yardımcı olacak modeller sunmadan öteye geçmesi beklenemez. Bunun en önemli sebebi, doğru hücre ve hücre dışı elemanlarla aslına uygun bir doku "modellemenin" bunların bir arada fonksiyonel birimler oluşturacağı anlamına gelmemesidir.

Kök Hücreler, Organoidler ve Gen Terapisi

Tanımlandığı tarihten beri "çaresiz dertlere deva, kelliğten yaşlanmaya kadar her şeye ilaç" gibi kamuoyuna mal olan kök hücre, aradan geçen hayli zamana rağmen kanıtı dayalı uygulamalarını kemik iliği naklinin ötesine götürmemiştir. Bunun altında yatan sebepler arasında,

kompleks kök hücre biyolojisini, kanser gibi ciddi riskleri, embriyonik dokuları kullanmanın önündeki etik problemleri ve yüksek maliyeti sayabiliriz. Tüm bunlara rağmen kök hücre çalışmaları ivme alarak devam ediyor ve kendine yeni mecralar buluyor. Örneğin son yıllarda eldesi nisbeten kolay olan mesenkimal kök hücreleri (en bol kaynak yağ dokusu) ve indüklenmiş pluripotansiyel kök hücreleri (IPS) klinik uygulamalar için büyük ümit vad ediyor. Bu noktada kök hücre araştırmalarındaki iki temel yaklaşımı irdelemek yerinde olacaktır. Bunlardan birincisi ve aslında kök hücrelerinin tanımlandığı tüm çalışmaların temeli "aşağıdan yukarıya" yaklaşımıdır. Buna göre önce kök hücre biyolojisi ve bunun üzerinde etkili olan faktörler tanımlanır ve muhtemel bir tedavi ancak bu bilgiler üzerine tasarlanır. IPS teknolojisi halen katı bir şekilde bu yöntemle geliştirilmektedir. Özetle, vücudun deri gibi kolay erişilebilir bir yerinden alınan bir hücre, yapay ortamda bir takım biyolojik moleküllerin sıralı ve tanımlanmış miktarlarda eklenmesiyle önce kök hücreye dönüştürülür. Ardından başka bir protokolle hedeflenen hücre tipine başkalaştırılır. Yani bir deri fibroblastından bir kalp hücresi ya da nöron elde etmek mümkündür. Her ne kadar sağlam ve güvenilir adımlarla ilerliyor olsa da bu yaklaşım hem çok yavaş ve hem de halen çok maliyetlidir ve önümüzdeki on yıl içinde IPS hücrelerinin yaygın klinik uygulamaya girebilmesi fazla iyimser bir tahmin olur. Kök hücre çalışmalarına ikinci yaklaşım daha hızlı ancak daha az güvenilir "yukarıdan aşağıya" çalışmalarıdır. Bu, tam anlamıyla "bir verelim bakalım, iyi gelecek mi?" yaklaşımıdır. Halen kamuoyunu meşgul eden ve bazıları gerçekten başarı hikâyesi sayılabilecek uygulamaların çoğu bu nevidendir ve genellikle mesenkimal kök hücrelerle yapılmaktadır. Mevzuatın ve etik kuralların sınırlarının zorlanabildiği bu uygulamalar çok ciddi araştırmacılar ve araştırma merkezlerince de yürütüldüğü gibi, maceracı hekimler ve doğal olarak şarlatanlardan da rağbet görmektedir. İlgili mevzuatın da düzenlenmesiyle önümüzdeki on yıl içinde bu konuda umulmadık gelişmeler kaydedilebilir ve bu gelişmeler organ yetmezliklerinden romatolojik hastalıklara, yanıklardan beyin felcine kadar geniş bir spektrumda gerçekleşebilir.

Gen terapisi de uzun zamandır konuşulan ancak halen uygulamaya girememiş ileri tedavi adaylarından biridir. Bu alanda hızlı ilerlemesi beklenebilecek bir uygulama genetik hastalık riski taşıyan çiftlerin IVF yöntemi ile elde edilen embriyolarında implantasyon öncesi düzeltme yapılması olabilir. Doğum sonrası ve yetişkinlik dönemindeki müdahaleler için ise organoid teknolojisi işe yarayabilir. Bu teknikte hastadan

elde edilen kök hücreler genetik olarak düzeltildikten sonra bozukluğun en bariz olduğu hedef doku özelliklerini taşıyan "doku çekirdeği" denebilecek kompleks yapılar yani organoidler oluşturacak şekilde başkalaştırılmaktadır. Ardından çok sayıda organoid hastanın sorunlu organına transplante edilebilecek, bunların entegre olup çoğalmaları sağlanabilirse organ normal şekilde işlev görmeye başlayabilecektir. Örneğin enzim eksikliği ile ortaya çıkan metabolik bir hastalık bağırsak epitelinin ya da karaciğerin bu şekilde normalleştirilmesi ile tedavi edilme şansını yakalayabilecektir. Şimdilik prelinik çalışmaları yapılan bu uygulamanın klinik denemelerinin on yıl içinde başlaması beklenebilir.

Nörolojik Bozukluklar İçin Çözümler

Nüfusun yaşlanması ve kazalar tedavi seçenekleri çok kısıtlı olan nörolojik problemlerin ekonomik ve sosyal yükünün gittikçe artmasına neden olmaktadır. Alzheimer ve Parkinson gibi bazı nörodejeneratif hastalıklar, bu yazıda bahsedilen pek çok yeni yöntemden fayda görebilecektir. Daha özgün olarak ise nöromodülasyon kavramı içine giren elektrik stimülasyonu (beyin pili) bir süredir kullanımda olup daha da yaygınlaşması beklenebilirken nöroprotezler önümüzdeki on yıl içinde yaygın klinik uygulamaya girebilir. Nöroprotezler beyinden ya da kesik bir sinir ucundan kaydedilen elektrik aktivitesinin kaydedilip felçli bir vücut bölgesinin ya da robotik bir protezin çalışmasını sağlayacak komutlara kodlanması prensibiyle çalışırlar. Bunların çok başarılı prototipleri çoktan üretilmiş olup önümüzdeki on yıl içinde ticari olarak temin edilebilir ürünleri klinik uygulamada görmemiş büyük ihtimaldir. Omurilik hasarının ilaç, kök hücre ya da başka biyolojik bir müdahale ile tamir ihtimali henüz yakın ufukta gözükmezken felçli bir hastanın beyin dalgaları ile yönetilen gjyilebilir bir robotik protezle serbestçe hareket edebilmesi başarılmış ve 2014 Dünya Futbol Şampiyonası, Brezilya'da böyle bir hastanın topa vuruşu ile başlamıştır.

Doğal Olana Dönüş ve Mikroplar

Sanayileşme ve modern hayatın getirdiği fizyolojiye aykırı çevresel etmenler ve yaşam tarzı alışkanlıklarının hastalıklara neden olabileceği her zaman kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda bunun tahminlerin üstünde bir tehdit olduğuna dair ciddi bulgular konuyu gündemin üst sıralarına taşımaktadır. Bunların çoğunun kesiştiği yer ağız yoluyla bilerek ve bilmeyerek aldığımız kimyasallar ve dahası fazla kalorilerdir. İnsan bedeni tarihte hiç bu derece fazla kalori ile sınanmamıştır ve açıkça bu

sınavı kaybetmiştir. Diyabet, obezite ve bunlara bağlı hastalıklar gıdaya erişimin kolaylaşmasıyla endemik hale gelmiştir. Aslında bunların çözümü basitçe daha az yemek olsa da elbette ilaç sanayi için bunun ticari bir değeri yoktur. Öte yandan insanların kolay kolay buna yanaşmayacağını tahmin etmek de zor değildir. Bu nedenle iştahı yönetebilecek ilaçların geliştirilmesi üzerinde yoğun çalışmalar vardır ve önümüzdeki on yıl içinde raflarda yerini alabilir.

Son birkaç yılda daha önce normal fizyolojinin bir parçası olduğunun pek de bilincinde olmadığımız bir kavramı gittikçe daha çok duyar hale geldik: mikrobiyom. Klasik olarak vücudun dış (deri) ve iç yüzeyinin (sindirim kanalı) zengin bir bakteri florası olduğu bilinmekteydi. Temel olarak bakterilerin oluşturduğu ama virüs ve hatta parazitlere kadar genişletilmesi gereken bu toplulukların sindirimden üremeye, sinir sisteminden endokrin sisteme kadar pek çok fizyolojik sistemin bir parçası ve / veya modülatörü olduğu ortaya konmuştur. Dahası hemen her gün bilinen hastalıklardan bazılarında mikrobiyom bozukluğu olduğuna dair ciddi yayınlar çıkmaktadır. En ilginç hipotezlerden biri ise artan otoimmün hastalık insidanslarının sebebinin milyonlarca yıldır bir arada olduğumuz parazitlerden ayrılmamız olduğunu öngörmektedir. "Sağlıklı" insanlardan "sağlıklı" mikrobiyom transferi, obesiteden Alzheimer'a kadar pek çok durumda gündeme gelebilecek ve muhtemelen önümüzdeki on yıl içinde mikropların artık "sağlık" da bulaştırılabildiğine şahit olacağız. Bazı ülkelerde otoimmün hastalık tedavisi için parazit yumurtalarının ve bakteri flora formüllerinin klinik ticari formlara çoktan dönüştürülmüş olması, konunun sektörel yönünün kısa sürede ciddi gelişmeler göstereceğinin bir işareti olarak değerlendirilebilir. Çoğu zaman marjinal ve romantik olarak görülen doğal olana dönüş ve yapay olanın zararlı olduğu fikri somut olarak gösterilecek patofizyolojik ilişkilerle toplumun geneline benimsenen bir tavır haline gelecektir.

Hülasa...

Önümüzdeki on yıl içinde muhtemelen bunların dışında, belki şu an kestirilemeyecek ancak belki de önem bakımından hepsinin önüne geçebilecek başka gelişmeler de beklenebilir. Mesleki ve sektörel olarak sağlıkla ilişkisi olan resmi ve özel kuruluşların, sağlık çalışanlarının ve en önemlisi araştırmacı bilim adamlarının gelişmeleri profesyonel olarak takip etmeleri ve dahası bunların bir parçası olmaları ülke olarak hızla gelişen yeni tıbbi anlayış, yöntem ve araçlara vakit kaybetmeden sahip olabilmemiz için esas teşkil etmektedir.