

BÖLÜM 45

PEDİATRİK NÖROLOJİ HASTALARINDA BİREYSEL TEDAVİ

Semra HIZ KURUL¹

GİRİŞ

Tıp önümüzdeki onyılda reaktif olmaktan çok proaktif bir disiplin olarak gelişecektir. Bu disiplinin esası Amerikalı biyolog Leroy Hood'un 2013'te bildirdiği hassas tıp (precision medicine) kavramında 4P olarak ifade edilmektedir. Bunlar "Predictive" öngörülebilir, "Personalized" bireyselleştirilmiş, "Preventive" önleyici ve "Participatory" katılımcı terimleridir. (Tablo 1)¹

Tablo 1: Hassas tıbbın 4 P'si¹

Hassas Tıp (Precision Medicine) "4 P"si	
Öngörülebilir (Predictive) Genetik bilgi, sağlık riski, tedavi olasılıkları ve potansiyel yan etkilerin anlaşılabilirliği	Koruyucu (Preventive) Risk bilmek, riski azaltmaya yönelik davranışsal düzenlemeler yapmak
Bireysel (Personalized) Bireyin genetik, çevresel maruziyetleri ve yaşam tarzına uygun tedavi	Katılımcı (Participatory) Hastanın kendi sağlığı üzerine daha fazla kontrolü olabilir

Hassas tıp ve bireysel tıp terimleri sıklıkla birbirini yerine yanlış olarak kullanılmaktadır. Hassas tıp, büyük ölçüdeki verilere, analitiklere ve bilgilere dayanan bir sağlık hizmeti sunumu modelidir. Sağlık hizmeti kararlarında, belirli bir hasta için o kişiyi en etkili tedaviye doğru yönlendirme ve böylece bakım kalitesini artırırken gereksiz tanısal test ve tedavilere olan ihtiyacı azaltma gibi ekonomi ve işgücünü dikkate alan geniş ölçekli bir uygulama modelini hedeflemektedir.² Bireysel tıp ise hassas tıp tanımı içinde yer alan 4P'den biri olup hastanın genetik yapısını esas alıp çevresel faktörlerin ve tercih edilen sosyal yaşam durumunun da etkisinin hesaba katıldığı kişiye özgü yaklaşımları ifade eder. Amerikan Kanseri Enstitüsü'nün tanımına göre bireyselleştirilmiş tıp bireyin genleri, proteinleri ve çevresi ile ilgili bilgileri hastalığı önlemek, tanılamak ve tedavi etmek için kullanan bir yaklaşımdır.³ Aslında bireysel tıp hassas tıbbın hedeflerinden biri durumundadır. Günümüzde bireysel tıp tanımı sadece kişiye özgü tedavilerin uygulanması değil, tanı ve önleyici tedbirleri de kapsayacak şekilde genişlemiştir.

Hassas tıp tanımı ilk olarak 2002'de Jain tarafından kullanılmıştır. Bu ifade o dönemlerde

¹ Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., semra.kurul@deu.edu.tr

çözümlemesi gereken zorluklar olarak karşımızda durduklarını da ifade etmek gerekir. Ayrıca bu tür çok boyutlu veri kümelerinin kavranmasının insanlar için imkansız olduğu, ancak **yapay zeka** destekli tahmin algoritmalarının uygulanması için mükemmel oldukları vurgulanmalıdır. Yakın gelecekte yapay zeka tabanlı karar destek mekanizmalarının yoğun bir şekilde gündelik kullanıma gireceği açıktır³¹.

Sonuç olarak, diğer tıp disiplinlerine kıyasla daha zor bir alan olsa da, pediatrik nöroloji uygulamalarının da giderek daha hassas ve bireysel hale geldikleri görülmektedir. Tüm ekzom/genom dizilimi ile elde edilen bir genetik tanı, karmaşık fenotiplere sahip önemli sayıdaki hastada moleküler etiyojolojiyi anlamamıza olanak sağlamakta ve bu da yavaş olsa bile “hedefli tedaviler”e giden yolu açmaktadır. Maliyetle ilgili endişeler devam etse de, erken yeni nesil dizileme temelli tanısal incelemelerin sağlık kaynaklarının daha etkin kullanımına katkısının olduğu kabul görmektedir. Hastaların bireysel tıp araçları kullanılarak tabakalandırılmaları önemlidir. Derin fenotipleme ile elde edilen klinik veriler, biyokimya, nörogörüntüleme, patoloji ve ekzom/genom, transkriptom, proteom, metabolom, epigenom ve hatta mikrobiyom gibi omik verileri çevresel faktörlerle harmanlayan büyük verinin işlenmesi ideal olmaktadır. Ancak kaynakların kıtlığı ve maliyetin fazla oluşu şu an için en önemli sorundur. Büyük bütçeli ve emekyoğun araştırmaların sonucunda elde edilen spinal musküller atrofi gibi hastalıklarda kullanılan antisens oligonukleotidler ve gen tedavisi gibi yüzgüldürücü hassas tedavilerin oldukça pahalı olan maliyetleri de tartışılmaya devam etmektedir. Bu tartışmalara rağmen bireysel tıp ve hassas tedaviler konusunun hızla yol almakta olduğunu ve şu anda henüz başlangıçta olduğumuzu söylemek yanlış olmaz.

KAYNAKLAR

1. Flores, M, Glusman, G, Brogaard, K, Price, Nathan D; Hood, L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Personalized Medicine* 2013; 10 (6): 565–576. doi:10.2217/PME.13.57. PMC 4204402. PMID 25342952
2. Geoffrey SG, Phillips KA. Precision Medicine: From Science to Value. *Health Aff (Millwood)* 2018; 37(5): 694–701. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1624.
3. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/personalized-medicine>
4. Jain KK. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther* 2002; 4: 548–58
5. <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>
6. Cohrs RJ, Parviz TM, Bidant GL, Higgins PJ, Shahzad A. Translational Medicine definition by the European Society for Translational Medicine. *New Horizons in Translational Medicine*, 2015; 2(3): 86–88
7. Collins FS. The human genome project and the future of medicine. *Ann. N Acad Sci* 1999; 882: 42–55
8. Gibbs RM, Lipnick S, Bateman JW, et al. Toward Precision Medicine for Neurological and Neuropsychiatric Disorders. *Cell Stem Cell* 2018; 23(1): 21–24
9. Speed D, O'Brien TJ, Palotie A, et al. Describing the genetic architecture of epilepsy through heritability analysis. *Brain* 2014; 137(10): 2680–2689 doi:10.1093/brain/awu206
10. Chen T, Giri M, Xia Z, et al. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13: 1841–1859
11. <https://www.epilepsydiagnosis.org/aetiology/gene-abnormalities-overview.html>
12. <https://www.omim.org>
13. Guerrini R, Noebels J. How can advances in epilepsy genetics lead to better treatments and cures? *Adv Exp Med Biol* 2014; 813: 309–317 doi: 10.1007/978-94-017-8914-1_25
14. Pearl PL. Amenable Treatable Severe Pediatric Epilepsies. *Semin Pediatr Neuro* 2016, 123:158–166
15. Smith LA, Ullmann JFP, Olson HE, et al. A Model Program for Translational Medicine in Epilepsy Genetics. *Journal of Child Neurology* 2017;32(4):429–436
16. Soo AKS, Ferrini A, Kurian MA. Precision medicine for genetic childhood movement disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Mar 24. doi: 10.1111/dmcn.14869. Online ahead of print.
17. Leu C, Stevelink R, Smith AW, et al. Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain* 2019; 142: 3473– 3481
18. Parker WE, Orlova KA, Parker WH, et al. Rapamycin prevents seizures after depletion of STRADA in a rare neurodevelopmental disorder. *Sci Transl Med* 2013; 5(182):182ra53. doi: 10.1126/scitranslmed.3005271

19. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e730
20. Mueller SH, Färber A, Prüss H, et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83: 863– 869
21. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428(6982): 486. doi: 10.1038/428486a
22. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134– 43.
23. Noelle SB, Delanty EN. Precision therapy in the genetic epilepsies of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2021; 4. doi: 10.1111/dmcn.14929
24. Han Z, Chen C, Christiansen A, et al. Antisense oligonucleotides increase *Scn1a* expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Sci Transl Med* 2020; 12: eaaz6100
25. Colasante G, Lignani G, Brusco S, et al. Cas9-Based *Scn1a* gene activation restores inhibitory interneuron excitability and attenuates seizures in Dravet syndrome mice. *Mol Ther* 2019; 28: 235– 53
26. Raikwar SP, Kikkeri NS, Sakuru R, et al. Next Generation Precision Medicine: CRISPR-mediated Genome Editing for the Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2019; 14:608–641
27. Cho MJ, Kwon SS, Ko A, et al. Efficacy of stiripentol in Dravet syndrome with or without *SCN1A* mutations. *J Clin Neurol* 2018; 14: 22– 8
28. Mullen SA, Carney PW, Roten A, et al. Precision therapy for epilepsy due to *KCNT1* mutations: A randomized trial of oral quinidine. *Neurology* 2018; 90: e67– 72.
29. Tärnlungeanu DC, Novarino G. Genomics in neurodevelopmental disorders: an avenue to personalized medicine. *Experimental & molecular medicine* 2018; 50(8): 1-7
30. Strafella C, Caputo V, Galota MR, et al. Application of Precision Medicine in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol* 2018; 23(9):701 doi: 10.3389/fneur.2018.00701
31. Pedersen M, Verspoor K, Jenkinson M, et al. Artificial intelligence for clinical decision support in neurology. *Brain Commun* 2020; 2(2): fcaa096 doi: 10.1093/braincomms/fcaa096