

LDL'yi Düşürmek İçin DNA Düzenlemeyle Umut Veren İlk Sonuçlar

(*VERVE-101 Faz 1 çalışması*)

2023 AHA kongre sunumu: 21 Kasım 2023

Çalışma kongre sunumu theheart.org/ www.Medscape.com/Cardiology'den alınmıştır.

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü azaltmak için tasarlanmış bir gen terapisine ilişkin insanda çalışma, tedavinin heterozigot ailesel hiperkolesterolemili (*heterozygous familial hypercholesterolemia* [HeFH]) küçük bir hasta grubunda işe yaradığına dair bir sinyal gösterdi.

En yüksek doz gruplarındaki dört hastadan biri tedaviyi aldıktan sonraki gün miyokard enfarktüsü geçirirken, araştırmacılar çalışmanın bir sonraki aşamasına geçmek için yeterli özgüvene sahipti. Tedaviyi geliştiren şirket Verve Therapeutics'in baş bilim sorumlusu (Andrew Bellinger)'na göre: HEART-1 çalışması, in vivo DNA tabanlı düzenlemeye yönelik görüşün ilk insan kanıtını gösterdi. LDL ve PCSK9 proteininde doza bağlı azalmalar görüldü.

- HEART-1 çalışması, kolesterolün yükselmesine katkıda bulunan PCSK9 karaciğer genini etkisiz hale getirmek için tasarlanmış CRISPR tabanlı bir gen düzenleme mekanizması olan VERVE-101'in faz 1b çalışmasıydı.

Amerikan Kalp Derneği (AHA)'nın 2023 yıllık bilimsel oturumlarında sonuçların sunulmasında: İnsan genetiği, karaciğerdeki kolesterol yükseltici gen PCSK9'un kapatılmasının, LDL kolesterolü kalıcı olarak azaltacağı öne sürülüyor

Lipid nanopartikülü

VERVE-101, özellikle HeFH'yi tedavi etmek için tek kürlü bir tedavi olacak şekilde tasarlanmıştır.

- İntravenöz infüzyonla verilen tedavinin, gen terapisi platformlarına hakim olan adeno-ilişkili virüs vektörlerinden nasıl farklı olduğu açıklandı.

Olası moleküler mekanizma- Bu, karaciğerdeki hepatositler tarafından kandan LDL reseptörü tarafından alınan iki RNA nanopartikülünü kapsülleyen bir lipid nanopartikülü olarak açıklandı. Daha sonra A'dan G'ye dayalı düzenleyici protein ve kılavuz mRNA proteini birlikte karaciğerde PCSK9 genini bulur. PCSK9 geninin bir pozisyonundaki tek DNA bazı değişikliği, bu karaciğer hücrelerinde PCSK9 üretimini kapatabiliyor

Materyel ve Metod- Açık etiketli, tek artan doz çalışmasında tedavi edilen ilk 10 hastanın ara sonuçları sunuldu. Hastalar erkek ve kadındı, yaşları 18-75 arasındaydı, HeFH'li, belirlenmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve maksimum tolere edilen lipid düşürücü tedavi almalarına rağmen kontrol edilemeyen hiperkolesterolemi vardı. Dört farklı doz aldılar: Her biri üç hastaya verildi: 0,1, 0,3 ve 0,45 mg/kg; ve bir hasta 0.6 mg/kg aldı.

Bulgular - Kan PCSK9 seviyelerindeki azalmalar 4 haftada tüm doz gruplarında ölçüldü, ancak bu azalmalar en yüksek iki grupta en belirgindi:

- 0,45 mg/kg grubundaki iki hastada %59 ve %84 oranında azalma görüldü.

- 0,6 mg/kg kolundaki tek hastada %47'lik bir azalma görüldü.

Bir kişideki %84'lük azalmayla ilgili olarak PCSK9'un yaklaşık %85'i karaciğerden geldiği belirtildi. Bu veriler, bu bireyin karaciğerindeki hemen hemen her hepatositte PCSK9 geninin her iki kopyasında da tek bir baz çifti değişikliğini başarıyla yapıldığını gösteriyor.

- Bu faydalar LDL kolesterol ölçümlerine de aktarılmıştır; en yüksek doz alan hastalarda %39, %48 ve %55 azalma kaydedilmiştir.

Güvenlik sonuçları- İki hastada ciddi kardiyovasküler (KV) olaylar yaşandı. 0,3 mg/kg kolundan biri, infüzyonu aldıktan 5 hafta sonra kalp durması nedeniyle öldü. 0,45 mg/kg kolundaki bir hastada infüzyonu aldıktan bir gün sonra miyokard enfarktüsü ve 4 hafta sonra da sürekli olmayan ventriküler taşikardi (NSVT) yaşandı.

bağımsız inceleme panelinde araştırmacılar: Kardiyovasküler (KV) olayların yüksek riskli hastaların sonuçlarıyla uyumlu olduğunu ve tedaviyle doğrudan ilişkili olmadığını belirledi.

- Yüksek doz kohortlarında tedavi edilen hastalarda karaciğer transaminazlarında artış görüldü. Bu artış geçici olup, asemptomatiktir ve hızla düzelir.

Bir sonraki adım, bir sonraki doz yükseltme aşamasında yalnızca 0,45 ve 0,6 mg/kg dozların takip edilmesini ve 2024'te bir genişleme kohortunun kaydedilmesi ile 2025'te randomize, plasebo kontrollü bir az 2 çalışması başlatma planını içermektedir.

Gen düzenlemeyle ilgili endişeler - “Öncelikle Zarar Verme”

Bu yılın başlarında yapılan ve CRISPR tabanlı gen düzenlemenin patojenik sonuçları konusunda uyarıda bulunan çok uluslu çalışma.

Gen terapisinin umudu devrim niteliğindeydi, ancak güvenliğin kanıtlanması ileriye yönelik kritik öneme sahipti. Özellikle lipidlerin düşürülmesine yönelik güvenli ve etkili stratejilerin mevcut olması nedeniyle güvenlik son derece önemli olacaktır. Bu devrim niteliğinde olabilecek bir strateji ama güvenli olduğundan emin olunmalı

Bu, genom düzenlemenin atipik homolog olmayan hedefe yönelik etkilerini gösteren bir tam genom analiziydi.

Çalışmadaki iki en yüksek doz grubundaki örnekleme büyüklüğünün küçük olmasına rağmen, klinik öncesi verilerin ilerlemeyi desteklediği düşünülüyor ancak sonraki çalışmaların dikkatle incelenmesi gerekecek. Bu önleyici bir tedavidir; İlk prensibimiz zarar vermemektir.