

Daha İyi Amiloidoz Tedavileri Seçenek ve Tedavileri Genişletiyor

Hafif zincir amiloidoz hastalarında sonuçları düzeltmek için TTR'yi Hedef alan Yeni Nesil Stratejiler

Amiloidozun çeşitli formlarını tetikleyen moleküler olaylara ilişkin yeni anlayış, son evre hastalığı önlemek veya hatta bir tedavi sunmak için tedavi seçeneklerinin genişlemesine yol açmış olup, bu hızlı tanı konulması yönündeki baskıyı artırmıştır.

Amiloidoz genellikle nadir görülen bir hastalık olarak düşünülür, ancak en sık etkilenen organlardan biri olan kalbi de içeren çeşitli alt tipler bu tanımlamayı zorlaştırır. Amiloidozun bazı alt tiplerinin progresyonunun anlamlı bir şekilde yavaşlatan veya durduran tedaviler 5 yıldan uzun süredir mevcut olduğundan, atlanan bir tanı ciddi bir sorun haline gelebilir; ve yeni nesil tedavi yaklaşımları, gen terapileri de dahil olmak üzere, öncü (*precursor*) proteinleri süresiz olarak düşürüyor gibi görünüyor, ki bunların şimdiye **kadar tek bir dozdan sonra hastalığı bastırduğu gösterildi**

Yeni nesil tedaviler bağlamında Erken Tanı Önemlidir

Hastalık farkındalığı kritik öneme sahiptir" 2024 Amerikan Kalp Derneği (AHA) Bilimsel Oturumlarında amiloidoz üzerine düzenlenen bir sempozyumda yer aldı

"Hastalık hakkında düşünülüyorsa, asla teşhis konulamaz".

Amiloidozu kalıcı olarak bastırma veya "iyileştirme" potansiyeline sahip yeni tedavilerin vaad ettiği henüz yaygın olmasa bile, hızlı bir teşhis koymanın aciliyeti zaten her zaman çok önemlidir.

Hafif zincir amiloidoz için, bu hastaların plazma hücresine yönelik tedavilerle derin bir hematolojik yanıt elde edildiğinde görüldü. Hafif zincir amiloidozu, kemik iliğindeki plazma hücrelerinin ağır zincir proteinlerinden daha fazla hafif zincir proteini üretmesi sonucu oluşur ve bu da nihayetinde kalp kasında ve başka yerlerde amiloid fibrillerinin birikmesine yol açar. AHA sempozyumu sırasında açıklandı.

- Bu tip amiloidoz için en sık kullanılan tedavilerin amacı: (**Plazma hücrelerini hedef alan bir anti-CD38 monoklonal antikör** olan Daratumumab ile Siklofosamid, bortezomib ve Deksametazon [**CyBordD**] kombinasyonu gibi) patojenik sürecin altında yatan proteinlerin üretimini baskılamak ve infiltratif süreci önemli ölçüde yavaşlatmak, durdurmak ve hatta tersine çevirmektir.

Amiloidoz Patolojisi Hedeflenebilir

Hastaların küçük ama önemli bir kısmı Daratumumab artı CyBordD bakım standardına yanıt vermiyor. Bu kohortta BCMA [B hücresi olgunlaşma antijeni (*B-cell maturation antigen*)] hedefli tedavilerin potansiyeli konusunda çok büyük beklenti vardır.

BCMA plazma hücreleri tarafından ifade edildiğinden, BCMA hedefli tedaviler (birkaç aday var)—hafif zincire neden olan proteinlerin kaynağını önemli ölçüde tüketmeyi vaat ediyor. T hücrelerinin plazma hücrelerini ortadan kaldırmasını sağlayan bispesifik T hücresi bağlayıcı Elranatamab ile bir araştırma protokolü, deneysel ortamda umut vadettikten sonra ilerliyor.

- ATTR'de öncü protein TTR, kalpte ve başka yerlerde amiloid birikintilerini yönlendirir. Çeşitli amiloidoz alt tipleri için tedaviler farklılık gösterse de, bu proteinin baskılanmasından beklenen fayda aynıdır. **Ortaya çıkan gen terapileri TTR üretimini neredeyse ortadan kaldırıyor** ve bu da ATTR'li hastaların prognozunda radikal bir değişikliğe yol açabilir.

Nedensel Proteinleri Takip Etmek Sonuçları Değiştirir

AHA'da ATTR-kardiyomiyopati [CM] için sunulan 1. faz sonuçları oldukça heyecan vericiydi ve 12 ayda TTR'de ortalama %90'lık bir azalma olduğunu gösteriyordu

- *AHA 2024 toplantısında son dakika olarak sunulan ve aynı anda The New England Journal of Medicine'de yayınlanan bu 1. faz çalışması (özeti aşağıda), Nexiguran ile yürütüldü. Ziclumeeran (nex-z):*
- **Nex-z**, TTR'nin çoğunun üretildiği hepatositlere ulaşmak için bir nanopartikül iletim sistemi kullanan ve tek bir dozdan sonra haberci RNA işlevini değiştirmek üzere tasarlanmış, CRISPR-Cas9 tarafından oluşturulmuş bir TTR inhibitörüdür. nex-z'nin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi şu anda faz 3 MAGNITUDE çalışmasında değerlendiriliyor.

Bu gen terapisinin ATTR-CM'yi iyileştirme yeteneği hakkında spekülasyon yapmak için henüz erken olabilir, ancak TTR'de ortalama %90'lık sürdürülebilir bir azalma, TTR seviyelerinin ilerlemeyi yönlendirmedeki kritik rolü göz önüne alındığında, bu amiloidoz formunun acil kontrolünde önemli bir atılımdır.

ATTR'li hastalarda sonuçları düzeltmek için TTR'yi baskılama stratejisi yeni değildir. TTR'yi hedef alan bir **RNA interferansı (RNAi)** tedavisi olan RNAi, ilk olarak 2018'de bir amiloidoz formu için onaylandı.

- TTR'yi hedef alan bir RNA interferansı (RNAi) tedavisi olan RNAi, ilk olarak 2018'de bir amiloidoz formu için onaylandı. Ve yakın zamanda, **Vutrisiran**'ın, faz 3 **HELIOS-B** çalışmasında ATTR-CM'li hastalarda plaseboya kıyasla ölüm veya tekrarlayan kardiyovasküler olaylar riskini %28 oranında azalttığı gösterildi (P = .01).

