

Gen Tedavi ile Lipid Düzeylerinin Düzelmesine

karşı Güvenli Değil

Kolesterol bozuklukları için CRISPR tabanlı bir gen tedavisinin ilk insan denemesinden elde edilen yeni veriler, lipid uzmanlarına kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için bu yaklaşım konusunda iyimserlik kazandırıyor. Ancak geçen ay, belirli bir kalp rahatsızlığı için ilgisiz bir gen tedavisi denemesinde yaşanan ölüm, yaklaşımın genel güvenliği hakkında sorular gündeme getirdi.

New Orleans'ta düzenlenen AHAA'nın 2025 Bilimsel Oturumları'nda araştırmacılar, LDL kolesterol (LDL-K) ve trigliseritlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan ANGPTL3 geninin varyantlarının fonksiyon kaybını hedef alan deneysel bir CRISPR-Cas9 tedavisi olan CTX310'un 1. faz çalışmasının bulgularını sundular.

Tek seferlik infüzyonun, tedavisi zor lipid bozuklukları olan kişilerde kolesterol, trigliserit ve diğer markerleri güvenli bir şekilde azalttığı görüldü. Sonuçlar eş zamanlı olarak The New England Journal of Medicine'de yayınlandı.

Gen düzenleme yöntemi, artık çeşitli hasta tipleri için CRISPR tabanlı bir tedavi için uygulanabilir. Bu yaklaşım, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar için oldukça etkili tedaviler sağlayabilir.

Hastalar ve Yöntem

- Çalışmaya ailesel veya ailesel olmayan hiperkolesterolemi, orta-şiddetli hipertrigliseridemi veya maksimum tedaviye dirençli karma dislipidemi tanısı almış 15 hasta dahil edildi.

Bildirilen olumsuz olaylar arasında, bu ayın başlarında kardiyomiyopatili transtiretin amiloidozu (ATTR-CM) için CRISPR tabanlı bir tedavi olan **Nexiguran ziclumeran**'ın 3. faz çalışmasında

meydana gelen ölümle ilgili bir raporun ardından özellikle dikkat çeken bir ölüm de yer aldı. Ölen hasta daha önce evre 4 karaciğer transaminazları nedeniyle hastaneye yatırılmıştı.

CTX310 çalışmasında ölen hasta, "önemli kalp hastalığı öyküsü" (diğer kardiyopulmoner risklerin yanı sıra) olan ve çalışmaya katılmadan birkaç yıl önce koroner arter baypas ameliyatı geçiren 51 yaşında bir erkekti. Ölüm, CTX310 infüzyonunu aldıktan 6 ay sonra meydana geldi. ATTR-CM çalışmasında bildirilenlere benzer bir karaciğer patern olmadığındanbu hastanın ölümünün çalışma ilacıyla ilişkili olmadığından emin olundu.

Uygulama ve Lipid Sonuçları

CTX310 çalışmasındaki hastalar, tedavinin dört artan dozunu aldı: 0,1, 0,3, 0,6, 0,7 ve 0,8 mg/kg vücut ağırlığı.

- 0,8 mg/kg grubundakiler LDL-K'de en büyük düşüşü (%49) gösterirken, 0,6 mg/kg grubundakiler trigliseritlerde en önemli düşüşü (%62) gösterdi.
- Tedaviyle önemli düşüşlerin meydana geldiği diğer biyomarkerler arasında: Apolipoprotein B (0,6 mg/kg için %38, 0,8 mg/kg için %33,4); HDL- dışı kolesterol (0,6 mg/kg için %44,6, 0,8 mg/kg için %49,8); Apolipoprotein C3 (0,6 mg/kg için %52,5, 0,8 mg/kg için %61,7) ve; ve kalan ['remnant']- kolesterol (0,6 mg/kg için %58,3, 0,8 mg/kg için %42,2).
- Daha yüksek doz gruplarındaki hastalar erken dönemde fayda gördüler. LDL kolesteroldeki düşüş, çalışmanın ilk 30 günü boyunca gelişmeye devam etti ve trigliserit değişiklikleri erken dönemde, bir hafta ila 10 gün içinde ortaya çıktı.
- En yüksek doz grubundaki hastalar, infüzyondan sonraki ilk 30 günde ANGPTL3 proteininde yaklaşık %70'lik bir azalma gösterirken, 0,6 ve 0,8 mg/kg gruplarında LDL-K'de infüzyondan sonraki 60 ve 90. günlerde %40-50 arasında değişen en önemli azalmalar görüldü.
- Trigliserid seviyeleri de 0,6 ve 0,8 mg/kg gruplarında 60 veya 90 gün içinde düştü.

Yorumlar & Görüşler

Gen tedavisinin Güvenliği veya Yararları

Bu çalışmadaki en önemli belirsizlik güvenlidir.

Hastalar, kardiyovasküler riskin bir göstergesi (vekili, yerine geçen) olabilen bir karaciğer enzimi olan alanin aminotransferazda (ALT) ılımlı, 'geçici' bir artış yaşadılar. Ancak bu durum, lipid nanopartiküllerini iletim aracı olarak kullanan bu tür bir tedavi için alışılmadık bir durum değil,

Hasta ölümünün bildirildiği ATTR-CM çalışmasında kullanılan Cas9 gen düzenleyicisi, ANGPTL3 tedavisi CTX310'a 'çok benzer'.

Ancak iki çalışmadeneme arasındaki önemli farklılıklar: Farklı gen hedefleri ve farklı hasta popülasyonlarıdır.

Ancak yine de bu ANGPTL3 terapisiyle gelecekte bir şekilde bir tehlike sahnesinin ortaya çıkması resmen mümkün. Bu yüzden klinik deneyler yapılıyor.

Phase 1 Trial of CRISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3

Luke J. Laffin, M.D., Stephen J. Nicholls, M.B., B.S., Ph.D., Russell S. Scott, M.B., Ch.B., Ph.D., Peter M. Clifton, M.B., B.S., Ph.D., John Baker, M.D., Ashish Sarraju, M.D. <https://orcid.org/0000-0003-1649-2110>, Shweta Singh, Ph.D., +6 , and Steven E. Nissen, M.D. <https://orcid.org/0000-0002-7231-6464>[Author Info & Affiliations](#)

Published November 8, 2025

DOI: 10.1056/NEJMoa2511778

ANGPTL3'ü Hedefleyen CRISPR-Cas9 Gen Düzenlemesinin Faz 1 Çalışması

Özet

Arka plan- Anjiyopoeitin benzeri protein 3 (ANGPTL3 [*Angiopoietin-like protein 3*]), lipoprotein ve endotel lipazlarını inhibe eder. ANGPTL3 fonksiyon kaybı genetik varyantları, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve trigliserit düzeylerinde azalma ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yaşam boyu riskinde azalma ile ilişkilidir.

Metodlar- Karaciğer ANGPTL3'ü hedef alarak fonksiyon kaybı mutasyonunu indükleyen, lipit nanopartikül kapsüllü, kümelenmiş, düzenli aralıklarla kısa palindromik tekrarlar içeren Cas9 endonükleaz (CRISPR-Cas9 [*short palindromic repeats–Cas9 endonuclease*]) haberci [*messenger*] RNA'sı (mRNA) ve kılavuz RNA'sı olan CTX310'un güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için artan dozlu bir faz 1 çalışması yürütüldü.

KontROLSÜZ hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi veya karma (mixed) dislipidemisi olan ve maksimum tolere edilebilen lipit düşürücü tedavi gören yetişkinlere, vücut ağırlığının kilogramı başına tek bir intravenöz CTX310 dozu (0,1, 0,3, 0,6, 0,7 veya 0,8 mg) verildi. Birincil sonlanım noktası, doz sınırlayıcı toksik etkiler de dahil olmak üzere olumsuz olaylardı.

Sonuçlar: Toplam 15 katılımcı CTX310 aldı ve en az 60 gün takip edildi. CTX310 ile ilişkili doz sınırlayıcı toksik etki görülmedi. İki katılımcıda (%13) ciddi yan etkiler meydana geldi: Bir katılımcıda spinal disk hernisi vardı ve diğeri 0,1 mg/kilogram dozla tedaviden 179 gün sonra aniden öldü. Üç katılımcıda (%20) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirildi ve başlangıçta aminotransferaz seviyeleri yüksek olan bir katılımcıda (%7), aminotransferazlarda başlangıç seviyesinin üç ila beş katı arasında geçici bir yükselme görüldü; bu artış 4. günde zirveye ulaştı ve 14. günde başlangıç seviyesine geri döndü.

ANGPTL3 seviyesindeki ortalama yüzdelik değişim: Kilogram başına 0,1 mg dozda %9,6 (aralığı -21,8 ila 71,2); kilogram başına 0,3 mg dozda %9,4 (aralığı -25,0 ila 63,9); kilogram başına 0,6 mg dozda %32,7 (aralığı -51,4 ila -19,4); kilogram başına 0,7 mg dozda %79,7 (aralığı -86,8 ila -72,5), ve kilogram başına 0,8 mg ile -73,2% (aralığı, -89,0 ila -66,9).

Açıklamalar

ANGPTL3'ün düzenlenmesi birkaç olumsuz olayla ilişkilendirildi ve ANGPTL3 düzeylerinde başlangıç seviyesine göre azalmalarla sonuçlandı