

GATEWAY çalışması:

HoFH'de ANGPTL3 siRNA ile Keskin LDL Kolesterol Düşürmeleri

Lipid metabolizmasında yer alan bir karaciğer proteininin üretimini hedefleyen yeni bir ilacın, faz 2 GATEWAY çalışması sonuçlarında işaret edilen homozigot ailesel hiperkolesterolemi [HoAH (*homozygous familial hypercholesterolemia*)]'li hastalarda LDL- kolesterol seviyelerini belirgin şekilde azalttığı görülmektedir.

Araştırma, 23 Mayıs'ta Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) 2023 kongresinde sunuldu.

ARO-ANG3 (ArrowheadPharmaceuticals) adlı ilaç, ANGPTL3 (*angiopoietin-like protein 3*) geninin ekspresyonunu susturmak için tasarlanmış hepatosit hedefli bir küçük karışan ribonükleik asit [siRNA (*small interfering ribonucleic acid*)]'dır.

- ANGPTL3, lipoprotein ve endotelial lipazları inhibe ederek lipoprotein metabolizmasını düzenler. Fonksiyon varyantlarının kaybı lipaz aktivitesini arttırdığı, lipid seviyelerinde ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskinde belirgin bir yan etki olmaksızın azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

Çalışma, halihazırda standart bakım lipid düşürücü tedavi alan HoAH'li 18 hastayı içeriyordu. Hastalar, 200 mg veya 300 mg ARO-ANG3 dozundan 12 hafta arayla iki enjeksiyon almak üzere randomize edildi.

- Mevcut ara analiz, 20 hafta sonra LDL kolesterol düzeylerinin iki grupta sırasıyla %48.1 ve %44.0 azaldığını gösterdi. Diğer lipitlerde de benzer azalmalar oldu. Eğriler aşağı, aşağı, aşağı gidiyorlar. Tahmin edilen Tam etkililik analizi mevcut düşüşlerin öyle (olacak) ki 24 haftada çok, çok benzer olacakları öngörülebilir
 - En önemlisi, ilacın kesilmesi veya azaltılması olmaksızın ve karaciğer fonksiyonu üzerinde herhangi bir etki belirtisi olmaksızın çok az yan etki meydana geldi.
- Ayrıca, hastanın bakış açısından ARO-ANG3'ün cazibesi, diğer bazı tedavilerin gerektirdiği gibi ayda bir kez IV infüzyon için gelmek yerine bu ilaçla 3 ayda bir uygulanan deri altı enjeksiyonlarının oldukça iyi görünmesi olduğudur.

Bununla birlikte, tedavinin ANGPTL3 üretiminin tamamen önlenmesiyle sonuçlanmadığı, ancak onu bir "damlaya (çok aza) indirgediğinden muhtemelen mevcut lipit düşürücü tedavileri tamamlayacağı kaydedildi.

300 mg dozun "musluğu 200 mg'dan daha iyi kapatmamasına" rağmen, etkinlik ve güvenlik sonuçlarının çok benzer olduğu ve üretici şirketin gelecekteki çalışmalar için 3 ay sıklıkta 300 mg dozu seçeceği söylendi

Bu faz 2 çalışmanın ara analizinin sunumunun ardından Arrowhead Pharmaceuticals, şu anda "ARO-ANG3'ü daha fazla araştırmak için faz 3 bir çalışma planladıklarını ve şirketin "önerilen çalışma tasarımını tartışmak için 2023'ün ikinci yarısında düzenleyici makamlarla bir toplantı yapmayı planladığını" duyuruldu.

Yorumlar & Açıklamalar

İlginç Protein

10 yılı aşkın bir süre önce yayınlanan çalışmalardan elde edilen ilk genetik kanıtlar, fonksiyon kaybı mutasyonlarının hipolipidemi ile ilişkili olduğunu ileri sürdü. Bu ANGPTL3'ün inhibisyonu veya susturulmasının klinik faydalara dönüşüp dönüşmeyeceğini test etmeyi amaçlayan birkaç stratejilerin varlığının nedenidir.

- Proteini hedeflemek için en az iki yaklaşım olduğuna dikkat çekildi; bunlardan biri, ANGPTL3'ün dolaşımdaki formunu azaltan bir monoklonal antikor, *Evinacumab* (Evkeeza, Regeneron Pharmaceuticals). Evinacumab, 12 yaş ve üstü HoAH hastalarında diğer kolesterol düzenleyici ilaçlara ek olarak kullanılmak üzere 2021'de ABD FDA tarafından onaylandı; bu yılın başlarında, endikasyon 5 ila 11 yaş arası hastaları kapsayacak şekilde genişletildi.
- Diğer yaklaşım ise gen susturmadır. *Vupanorsen*, ANGPTL3'ü hedef alan bir antisens oligonükleotiddi. Pfizer tarafından geliştirilmiştir ve hipertrigliseridemili hastalarda test edilmiştir. Başarılı oldu ancak karaciğerdeki bazı yan etkiler nedeniyle ürünün geliştirilmesini durdurma kararı aldılar. Bu, özellikle karaciğer toksisitesi belirtileri açısından güvenliği gerçekten araştırmak için sahadaki tüm yeni bileşiklerle ilgilidir.

Verilerin sunumunda: Cilt altından uygulanan ARO-ANG3'ün, ANGPTL3 geninin derin ve kalıcı bir şekilde susturulmasını açan ANGPTL3 mRNA'yı inhibe eder ve bozar = bu da ve hedef dışı etkilerden kaçınılmasına yol açar.

Proprotein dönüştürücü subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri örneği ele alındığında, monoklonal antikorlar kan dolaşımındaki PCSK9'un %100'ünü temizler, ancak bunun için sık sık enjeksiyon gerektirir.

Alternatif, söz konusu proteinin üretimini durdurmaaktır.

Bunu yapmanın iki yolu var: (1) *Antisens oligonükleotitler*, veya (2) en iyisi muhtemelen *siRNA*. siRNA'nın daha iyi olmasının nedeni, hücrede RISC kompleksi adı verilen küçük bir şeye girmesi ve devridaim (- sistemik dolaşımda – yeniden dolaşma) yapmasıdır, bu da dozu çok daha az sıklıkta verebileceğiniz anlamına gelir. Başka bir deyişle, bir aşı gibi "garantili uyumluluğu var.

GATEWAY Çalışması

GATEWAY çalışması, genetik testte doğrulanan veya klinik tanı almış HoFH'li hastaları içeriyordu. Katılımcıların ortalama açlık başlangıç LDL kolesterol düzeyi, aferez de dahil olmak üzere standart bakım lipit düşürücü tedavi alırken >2,6 mmol/L idi. Hastalar 8 haftaya kadar bir tarama sürecinden geçtiler. Daha sonra 1. gün ve 12. haftada On sekiz hasta 200 mg veya 300 mg ARO-ANG3 almak üzere randomize atandılar. Daha sonra 36. haftaya kadar takip edildiler ve ardından 24 aylık açık etiketli bir uzatma periyodu başladı..

- 200 mg grubundaki hastaların ortalama yaşı 49.6 idi; 300 mg grubunda 36.3 yıldı. Kadınların oranı sırasıyla %77,8 ve %66,7 idi. Başlangıç ortalama LDL kolesterol düzeyi 200 mg grubunda 8,9 mmol/L ve 300 mg grubunda 11,1 idi. Mevcut ara analiz,

Çalışmanın 20 haftasını tamamlamış olan 17 hastanın verilerini içermektedir. Lipid ölçümleri için kesim tarihi 17 Nisan 2023'tür.

- Beklendiđi gibi ARO-ANG3, dolaşımdaki ANGPTL3 seviyelerinde büyük düşüşlere yol açtı. 200 mg dozla %82,7'lik bir azalma ve 300 mg ilaç verilen hastalarda %80,1'lik bir azalma olmuştur.
- 20. haftada, LDL kolesterol düzeyleri 200 mg'lık dozla başlangıca göre ortalama 4.4 mmol/L düşmüştür. 300 mg grubundaki hastalar için düzeyler 5,0 mmol/L azaldı. Rölatif azalmalar sırasıyla %48,1 ve %44,0 olmuştur.
- Sonuçlar ayrıca, apolipoprotein B düzeylerinin 200 mg'lık dozla başlangıca göre %39.2 ve 300 mg'lık grupta %34.5 azaldığını gösterdi. Trigliseritler sırasıyla %38,8 ve %28,3 düştü.
- Ek olarak, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) seviyeleri ARO-ANG3 ile düşerek 200 mg grubunda başlangıca göre %29,2 ve 300 mg doz verilen hastalarda %32,7 oranında düştü.
- Güvenlikle ilgili olarak, ilacın kesilmesi, dozun kesilmesi, çalışmanın geri çekilmesine veya ölüme yol açan tedaviyle ilgili hiçbir yan etki olmadığı söylendi.
- Artmış alanin aminotransferaz seviyeleri ile ilgili herhangi bir yan etki olmamıştır.

ANGPTL3 inhibisyonunun bu etkisinin önceki çalışmalardan elde edilen insan genetik verileriyle tutarlı olduğuna dikkat çekildi.

LDL- kolesterol: Geleneksel Ünite (mg/dL) X Çevirme Faktörü (0.0259) = SI Ünite (mmol/L) = mmol/L : 0.0259 = mg/dL.

[Daha](#)