

# CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy

Dr. Zeynep Ulutaş

## CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy

### Transtiretin Amiloidoz Kardiyomiyopatili Hastalarda In Vivo CRISPR-Cas9 Gen Düzenleme Tedavisi

Dr. Zeynep Ulutaş

*İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı*

Transtiretin (TTR) genindeki mutasyonlar ve TTR proteininin stabilitesindeki yaşı bağılı değişiklikler, TTR proteininin yanlış katlanmasına neden olarak cilt ve miyokardiyal dokularda amiloid birikintilerine neden olabilmektedir. Dünya çapında tahmini 50.000 kişinin kalıtsal ATTR'ye sahip olduğu ve yaklaşık 500.000 kişinin wild-type ATTR amiloidozuna sahip olduğu düşünülmektedir. Amiloid kardiyomiyopatide teşhis yetersiz kalmakta ve tedavisiz 3 ila 10 yıl içinde ölümcül olmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri ise sadece hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakta ve ömür boyu uygulama gerektirmektedir.

Araştırma amaçlı CRISPR-Cas9 gen düzenleme tedavisi NTLA-2001 (Intellia Therapeutics/Regeneron) ara faz 1 sonuçlarına göre, kardiyomiyopatili TTR amiloidozu (ATTR-CM) olan hastalarda hızlı tepkilere yol açmaktadır. Hastalığa neden olan TTR proteininin serum seviyeleri, iki farklı dozda uygulanan tek bir NTLA-2001 infüzyonu ile 28. günde en az %90 oranında azalmıştır. 4 ile 6 aylık takip süresince azalmalar devam etmiştir. NTLA-2001 genellikle iyi tolere edilmiştir. NTLA-2001 Cas9 için haberci RNA içeren lipid nanoparçacıkları ve neredeyse tamamen üretildiği karaciğerde TTR'yi hedefleyen single-guided bir RNA kullanan in vivo tedavidir.

Yeni analiz, kalp yetersizliği olan 12 hastayı içermektedir. Hastalardan 3'  NYHA sınıf I-II'de 0.7 mg/kg tek doz NTLA-2001, 6'sı NYHA sınıf III'te 0.7 mg/kg tek doz NTLA-2001, kalan 3 hasta ise NYHA sınıf I-II'de 1.0 mg/kg'lık tek doz NTLA-2001 almıştır. 6 aya kadar olan takip sırasında TTR miktarında azalma tüm gruplarda benzer olup %92-94 arası değişmektedir. Sekiz hasta hafif veya orta derecede yan etkiler bildirmiştir. 0.7 mg/kg NYHA sınıf III grubunda 2 hasta klinik sonuç olmaksızın düzelen geçici infüzyon reaksiyonları yaşamıştır. Bu grup, çalışma protokolü başına 6 hastaya genişletilmiştir. Tedaviyle ilgili 1. dereceden daha yüksek hiçbir ek yan etki ve daha fazla doz artırımını yapılmadığı bildirmiştir.

Gen düzenlemesi tedavisinin avantajı tek seferlik bir uygulama olmasıdır. TTR genini kalıcı olarak kapatan tek bir tedavi alınır ve etkileri kalıcıdır. TTR gen düzenlemesinin, kesin başarı gösteren ilk CRISPR denemesi olduğu için öne çıktığı ve bunun TTR'de %90'dan fazla bir düşüş ile görüldüğü vurgulandı. Ancak çalışmanın faz 1 çalışma olup henüz bu deneysel tedavi ile ilgili kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerinde bir etki olup olmadığının bilinmediği vurgulanmalıdır.