

Gen Tedavileri

Dr. Şeyhmus Atan, Dr. Ajar Koçak

Gen Tedavileri

Uzm. Dr. Şeyhmus Atan, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi
Doç. Dr. Ajar Koçak, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

In Vivo Base Editing of PCSK9 with VERVE-102 for Hypercholesterolemia

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH), dünya genelinde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri arasında yer almaya devam etmektedir. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin etkin kontrolü, ASKVH'nin primer ve sekonder korunmasında temel tedavi hedeflerinden biridir. Statinler, ezetimib ve PCSK9 (**Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tip 9**) inhibitörleri gibi mevcut lipid düşürücü tedavilere rağmen, birçok yüksek riskli hastada hedef LDL-K düzeylerine ulaşılamamakta veya hastalar yaşam boyu tedaviye uyum sorunları yaşamaktadır. Son yıllarda RNA (siRNA) bazlı tedaviler, antisens oligonükleotidler (ASO) ve CRISPR/Cas9 tabanlı gen düzenleme teknolojilerindeki gelişmeler, lipid metabolizmasını düzenleyen genlerin uzun süreli veya kalıcı olarak hedeflenmesini mümkün kılarak kardiyovasküler korunmada yeni bir dönemin kapılarını aralamıştır. Bu yenilikçi yaklaşımlar, özellikle PCSK9, ANGPTL3 ve Lp (a) gibi terapötik hedefler üzerinden, daha sürdürülebilir lipid kontrolü ve rezidüel kardiyovasküler riskin azaltılması açısından umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır. Gen bazlı geliştirilen tedaviler gün geçtikçe daha güçlü ve güncel veriler ile hastaların tedavisinde uygulanabilir hale gelmiştir. Bu doğrultuda yapılan güncel bir çalışma olan **VERVE-102 çalışması** Avrupa Ateroskleroz Derneği 2026 kongresinde sunulan sunumlar içinde en dikkat çeken sunumlarından biri oldu. Çalışma, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık tedavisinde tek doz gen düzenleme (base editing) yaklaşımının klinik olarak önümüzdeki yıllarda hastalar üzerinde uygulanabilirliğini göstermesi açısından önemli bir dönüm noktası olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmanın amacı

PCSK9, karaciğerde başlıca hepatositler tarafından sentezlenen ve **LDL reseptörlerinin (LDLR) yıkımını düzenleyen** temel bir proteindir. Fizyolojik görevi, hücre yüzeyindeki LDL reseptörü sayısını kontrol ederek kolesterol homeostazını sağlamaktır.

VERVE-102'de PCSK9 hedef alınarak, karaciğerdeki PCSK9 genini adenin baz düzenleme (adenine base editing) yöntemiyle kalıcı olarak inaktive etmeyi amaçlayan in vivo gen düzenleme tedavisidir. Amaç, tek doz intravenöz infüzyon sonrasında ömür boyu sürebilecek LDL-kolesterol düşüşü sağlamaktır.

Çalışma tasarımı

Çalışma, Faz 1b, açık etiketli, tek doz ve doz artışı bir tasarıma sahiptir. Çalışmaya, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi (HeFH) veya prematür koroner arter hastalığı tanısı bulunan ve maksimal tolere edilen lipid düşürücü tedavi almalarına rağmen hedef LDL-kolesterol düzeylerine ulaşamayan hastalar dahil edilmiştir. Bu dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 35 hasta çalışmaya alınmıştır.

VERVE-102'nin Etki mekanizması

Tedavi belirli bileşenlerden oluşan tek doz intravenöz infüzyon olarak hazırlanmış. İntravenöz infüzyon üç temel bileşenden oluşmakta idi. Bu bileşenler; Lipit nanopartikül (LNP), adenine Base Editör (ABE) mRNA'sı ve PCSK9'u hedefleyen kılavuz RNA (gRNA)'dır. Buradaki önemli nokta, hastaya hazır bir enzim verilmemesidir. Bunun yerine enzimin üretim talimatını taşıyan mRNA'ların verilmesidir. Bu sayede PCSK9 geninde tek baz değişikliği oluşturularak gen kalıcı olarak susturulur ve PCSK9 üretimi belirgin şekilde azalır, LDL reseptör sayısı artar, LDL klirensi artar ve sonuç olarak kalıcı LDL düşüşü sağlanır.

VERVE-102 mekanizmasının özeti

Tek doz intraveöz infüzyon



GalNAc-LNP → Hepatosit (ASGPR aracılığıyla)



Endositoz



mRNA + kılavuz RNA sitoplazmaya salınır



Ribozomlar Adenine Base Editör proteinini üretir



Kılavuz RNA PCSK9 genini bulur



**Adenine Base Editör
A → G baz değışikliğı yapar**



PCSK9 geni işlevsiz hale gelir



PCSK9 sentezi azalır



LDL reseptörleri yıkılmaz



LDL reseptör sayısı artar



LDL klirensi artar



Kalıcı LDL düşüşü sağlanır

Bulgular

Hastalar sırasıyla giderek artan doz kohortlarına alındı. Her hasta **yalnızca bir kez** VERVE-102 aldı; aynı hastada doz artırımı yapılmadı. Sonuç olarak en yüksek dozda alanlarda; PCSK9 düzeyinde %88 azalma, LDL-K'de ortalama %62 azalma ve yaklaşık 78 mg/dL mutlak LDL düşüşü gözlemlendi. LDL düşüşü doz bağımlıydı ve takip süresince kalıcı görünüm sergilemiştir.

Güvenlilik

Çalışma sonucunda dikkat çekici bir güvenlik profili bildirildi. Tedaviye bağlı ciddi advers olay görülmemiş, doz sınırlayıcı toksisite saptanmamış, infüzyon reaksiyonları çoğunlukla hafif düzeyde seyretmiş ve karaciğer enzimlerinde geçici ve hafif yükselmeler izlenmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

VERVE-102 çalışması Faz 1b çalışmasıdır. Hasta sayısı 35 kişi ile sınırlı tutulmuştur. Klinik sonuçları (miyokard enfarktüsü, inme, mortalite) henüz değerlendirilmemiştir. Molekül Şimdilik yalnızca biyokimyasal etkinlik ve güvenlik gösterilmiştir.

Klinik önemi

Bu çalışmasını sonuçları 'Hiperkolesterolemi gelecekte günlük olarak kullanılan ilaçlarla değil, tek seferlik gen düzenleme tedavileriyle kontrol altına alınabilir bir hastalık olabileceği' konusunda büyük bir mesaj vermektedir. Bu yaklaşım özellikle; genç yaşta aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişen bireyler, ailesel hiperkolesterolemili bireyler ve yaşam boyu yüksek LDL kolesterol maruziyeti olan bireyler için büyük bir paradigma değişikliği oluşturabilir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Gen düzenleme temelli tedaviler, tek uygulamayla uzun süreli hatta potansiyel olarak kalıcı lipit kontrolü sağlayabilme özellikleri sayesinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde paradigma değişikliği oluşturma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bu teknolojilerin rutin klinik uygulanabilmesi için uzun dönem güvenlik, hedef dışı etkiler, maliyet etkinliği ve etik boyutlarının geniş ölçekli klinik çalışmalarla ortaya konulması gerekmektedir. Önümüzdeki yıllarda gen düzenleme stratejilerinin bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımlarıyla bütünleşmesi, kardiyovasküler risk yönetiminde daha etkili ve kalıcı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynakça

1. Hooper, A. J., Tang, X. L., & Burnett, J. R. (2024). VERVE-101, a CRISPR base-editing therapy designed to permanently inactivate hepatic PCSK9 and reduce LDL-cholesterol. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 33(8), 753–756.
2. Lee, R. G., Mazzola, A. M., Braun, M. C., et al. (2023). Efficacy and safety of an investigational single-course CRISPR base-editing therapy targeting PCSK9 in nonhuman primate and mouse models. *Circulation*, 147(3), 242–253.
3. Tual-Chalot, S., Legein, B., & Lutgens, E. (2024). First-in-human gene editing for lipid lowering: The initial results. *European Heart Journal Open*, 4(2), oeae022.
4. Vafai, S. B., Täubel, J., Ashdown, T., Patel, R. S., Diamondali, S., Cegla, J., et al. (2026). In vivo base editing of PCSK9 with VERVE-102 for hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*. Advance online publication.
5. European Society of Cardiology. (2021). *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. *European Heart Journal*.
6. European Society of Cardiology. (2025). *2025 ESC Guidelines for the management of dyslipidaemias*. *European Heart Journal*.
7. European Atherosclerosis Society. (2024). EAS consensus statement on lipoprotein disorders and novel lipid-lowering therapies. *Atherosclerosis*.