.

Dislipidemi Tedavisinde Yeni Bir Paradigma Arayışı: Tek Doz İn-Vivo Gen Düzenleme ve CTX310 Faz 1 Sonuçları

Dr. Çağrı Yayla

Dislipidemi Tedavisinde Yeni Bir Paradigma Arayışı: Tek Doz İn-Vivo Gen Düzenleme ve CTX310 Faz 1 Sonuçları

Dr. Çağrı Yayla
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde lipid düşürücü yaklaşımlar, statinlerden ezetimibe, monoklonal antikor yapısındaki PCSK9 inhibitörlerinden siRNA teknolojisine (inclisiran) kadar uzanan geniş bir yelpazede evrilmiştir. Bu gelişmeler düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin giderek daha agresif hedeflere indirilmesini sağlasa da mevcut tüm farmakoterapilerin ortak paydası, etkinliğin korunması için sürekli ve düzenli uygulamaya ihtiyaç duymalarıdır. Uzun süreli tedavi uyumu kardiyoloji pratiğinde önemli bir engel teşkil etmeye devam ederken, CTX310 bu kronik paradigmayı kökten değiştirmeyi hedefleyen farklı bir strateji sunmaktadır: Yaşam boyu süregelen ilaç kullanımı yerine, lipid metabolizmasında kilit rol oynayan bir geni tek seansta ve kalıcı olarak düzenlemek.

CTX310'un Etki Mekanizması ve ANGPTL3 Hedefi
CTX310, karaciğerde *ANGPTL3* (*angiopoietin-like protein 3*) genini hedef alan bir in-vivo CRISPR-Cas9 gen düzenleme tedavisidir. Tedavi, Cas9 mRNA'sı ile ANGPTL3'e özgü rehber RNA'nın (guide RNA) lipid nanopartiküller (LNP) aracılığıyla doğrudan hepatositlere iletilmesi esasına dayanır. Hücre içine giren CRISPR-Cas9 kompleksi, *ANGPTL3* geninde işlev kaybı (*loss-of-function*) mutasyonu oluşturarak hepatik protein üretimini kalıcı olarak baskılar.

Neden ANGPTL3?
ANGPTL3; lipoprotein lipaz (LPL) ve endotelyal lipaz başta olmak üzere intravasküler lipid hidrolizinden sorumlu lipazları fizyolojik olarak inhibe eden karaciğer kaynaklı bir glikoproteindir. Genetik epidemiyoloji çalışmalarında *ANGPTL3* inaktive edici varyantlarını taşıyan bireylerde:

- Belirgin derecede düşük LDL-K ve trigliserid düzeyleri,
- Aterosklerotik kardiyovasküler olay riskinde anlamlı azalma gözlenmiştir.

Bu doğal koruyucu genetik model, ANGPTL3 inhibisyonunu hem aterojenik dislipidemi hem de ailesel hiperkolesterolemi spektrumunda çekici bir terapötik hedef konumuna getirmiştir.

CTX310 Faz 1 Çalışma Tasarımı
CTX310'un ilk insan (*first-in-human*) çalışması; açık etiketli, çok merkezli ve artan doz basamaklı bir Faz 1a protokolüyle yürütülmüştür.

- **Çalışma Popülasyonu:** Maksimum tolere edilen lipid düşürücü tedavilere rağmen kontrolsüz hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi veya mikst dislipidemisi bulunan erişkin hastalar dahil edilmiştir.
- **Uygulama:** Hastalara mevcut tedavileri kesilmeksizin tek doz intravenöz CTX310 infüzyonu yapılmıştır.
- **Doz Kohortları:** 0.1, 0.3, 0.6, 0.7 ve 0.8 mg/kg doz basamaklarında toplam 15 hasta tedavi edilmiştir.
- **Primer Odak:** Etkinlikten önce güvenlilik, tolerabilite ve doza bağımlı biyolojik yanıtın ortaya konmasıdır.

Temel Bulgular: Doz Bağımlı Yanıt ve 1 Yıllık Kalıcılık

1. **Biyolojik Hedef Baskılanması:** Düşük dozlarda etki kısıtlı kalırken, 0.7 ve 0.8 mg/kg dozlarında dolaşımdaki ANGPTL3 düzeyinde %70–80'e varan azalma izlenmiştir. Bu bulgu, insanlarda CRISPR-Cas9 aracılı hepatik gen düzenlemesinin klinik etkinliğine dair doğrudan kanıt sağlamıştır.

2. **Lipid Profili Üzerindeki Etkiler:** En yüksek doz kohortunda (0.8 mg/kg) tek doz uygulamayı takiben 1. yıl sonunda ortalama:
   - **ANGPTL3:** %79 azalma
   - **LDL-K:** %53 azalma
   - **Trigliserid:** %48 azalma saptanmıştır.

(Bireysel analizlerde LDL-K düşüşü %84'e, trigliserid düşüşü ise %78'e kadar ulaşmıştır).

3. **Kalıcılık ("One-and-Done" Yaklaşımı):** Tekrarlayan hiçbir enjeksiyon veya idame dozu olmaksızın, ulaşılan lipid düşürücü etkinin 12 aylık takip süresince plato çizerek devam etmesi çalışmanın en çarpıcı klinik verisidir.

Güvenlilik Verileri ve Potansiyel Risk Alanları

Faz 1a kohortunda doz kısıtlayıcı toksisite kaydedilmemiştir. Uç hastada hafif/orta dereceli infüzyon reaksiyonu bildirilmiş; başlangıç karaciğer enzimleri yüksek olan bir hastada gelişen geçici aminotransferaz yükselmesi 14. günde bazal değerlere gerilemiştir.
Bununla birlikte, erken dönem güvenlilik profilinin olumlu olması uzun vadeli riskleri dışlamamaktadır:

- **Hedef Dışı (*Off-target*) Kesimler:** Genomun başka bölgelerinde oluşabilecek istenmeyen delesyon veya delesyon/insersiyon olasılığı,
- **Geri Döndürülemezlik:** Klasik farmakoterapilerin aksine gen düzenleme etkisinin geri alınamaması, olası geç komplikasyonların yönetiminde önemli bir soru işaretidir,
- **Uzun Dönem Hepatik Güvenlilik:** Karaciğer dokusunda kalıcı ANGPTL3 baskılanmasının onlarca yıllık süreçteki metabolik yansımaları dikkatle izlenmelidir.

Gelecek Perspektifi: Heyecan Verici ama Henüz Erken
Tek bir intravenöz infüzyonla aterojenik lipoproteinlerin yıllar boyu baskılanabilme olasılığı; özellikle homozigot/heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, şiddetli hipertrigliseridemi ve mevcut ajanlarla hedefe ulaşılamayan çok yüksek riskli hasta gruplarında çığır açıcı bir potansiyele sahiptir.
Ancak mevcut veriler henüz 15 hastadan oluşan Faz 1 düzeyindedir. Yöntemin rutin klinik pratiğe aday olabilmesi için;

- Geniş ölçekli Faz 2 ve 3 randomize kontrollü çalışmaların yapılması,
- Uzun vadeli hedef dışı mutasyon ve güvenlik analizlerinin tamamlanması,
- En önemlisi, bu biyokimyasal düzelmenin majör advers kardiyovasküler olayları (MACE) azalttığının sert klinik sonlanımlarla gösterilmesi gerekmektedir.

Akılda Kalanlar

- **Molekül & Yöntem:** CTX310; hepatik *ANGPTL3* genini hedefleyen, tek doz uygulanan intravenöz in-vivo CRISPR-Cas9 tedavisidir.
- **Klinik Yanıt (0.8 mg/kg, 1. Yıl):** ANGPTL3 düzeyinde %79, LDL-K düzeyinde %53, trigliserid düzeyinde %48 ortalama azalma bildirilmiştir.
- **Dönüm Noktası:** Tek bir uygulama sonrasında etkinin 1 yıl boyunca korunması, dislipidemide "kronik ilaç" modelinden "tek seferlik gen düzenleme" modeline geçişin ilk klinik işaretidir.
- **Klinik Uyarı:** Güvenlilik sinyalleri erken aşamada kabul edilebilir görünmekle birlikte, kalıcı genetik modifikasyonun uzun dönem sonuçları ve kardiyovasküler klinik sonlanımlar henüz bilinmemektedir.

Kaynaklar

1. Laffin LJ, Nicholls SJ, Scott RS, et al. Phase 1 Trial of CRISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3. *N Engl J Med.* 2025;393:2119–2130.
2. Laffin LJ, Nicholls SJ, Scott RS, et al. Durability of CRISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3 with CTX310. *N Engl J Med.* 2026;395:1343–1345.