.

Dislipidemi Tedavisinde Gen Düzenleme Dönemi: CTX310 Çalışmasının İlk Bulguları

Doç. Dr. Ajar Koçak

Dislipidemi Tedavisinde Gen Düzenleme Dönemi: CTX310 Çalışmasının İlk Bulguları

Doç. Dr. Ajar Koçak
Ufuk Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Kardiyovasküler korunmada LDL kolesterolün düşürülmesi temel tedavi hedeflerinden biri olmaya devam ederken, ağır hipertrigliseridemi ve karma dislipideminin yönetiminde karşılanmamış gereksinimler bulunmaktadır. Son yıllarda küçük interferans RNA (siRNA) tedavileriyle uzayan doz aralıkları gündeme gelirken, CTX310 daha farklı ve iddialı bir yaklaşımı temsil etmektedir: Tek bir intravenöz uygulamayla karaciğerde lipid metabolizmasını düzenleyen bir gende kalıcı fonksiyon kaybı oluşturulmasının hedeflenmesi.
CTX310, lipid nanopartikülleri içerisinde taşınan CRISPR-Cas9 sistemiyle anjiyopoietin benzeri protein 3 (ANGPTL3) genini hedeflemektedir. ANGPTL3, lipoprotein lipaz ve endotelyal lipaz aktivitesini baskılayan bir proteindir. Bu gendeki doğal fonksiyon kaybı varyantlarının daha düşük LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleriyle ve daha düşük yaşam boyu aterosklerotik kardiyovasküler riskle ilişkili olması, tedavinin biyolojik gerekçesini oluşturmaktadır.

Çalışma Tasarımı

İlk insan uygulaması olan açık etiketli, doz artırımlı Faz 1a çalışmasına, maksimum tolere edilen lipid düşürücü tedaviye rağmen hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi veya karma dislipidemisi bulunan 15 erişkin dahil edildi. Hastalar 0,1–0,8 mg/kg aralığında tek doz CTX310 aldı. Primer amaç güvenlilik ve doz sınırlayıcı toksisiteleri değerlendirmekti. İlk bulgular 2025 yılında New England Journal of Medicine'da yayımlandı; bir yıllık izlem verileri ise ESC 2026 Kongresi sırasında bildirildi ve aynı dergide yayımlandı.

9 Kasım 2026'da AHA Scientific Sessions'ta sunulan Faz 1b verileri, özellikle ağır hipertrigliseridemili hastalara odaklandı. Açık etiketli bu kohortta açlık trigliseridi >500 mg/dL olan 10 katılımcı yer aldı. Yeni hastalara ağırlığa göre 40 veya 50 mg uygulanırken, Faz 1a kapsamında 56,5 mg almış bir hasta da kohorta dahil edildi. Başlangıçtaki medyan trigliserit düzeyi 1.000 mg/dL'nin üzerindeydi; katılımcıların tamamında diyabet, üçünde geçirilmiş pankreatit öyküsü bulunuyordu.

Temel Bulgular

Faz 1a'nın bir yıllık izleminde, en yüksek doz grubunda ANGPTL3 düzeyi başlangıca göre ortalama %78,6; LDL kolesterol %52,5; trigliserit %47,8 ve apolipoprotein B %37,2 azaldı. Bu sonuçlar, tek uygulamadan sonra lipid düşürücü etkinin en az bir yıl devam edebildiğini gösterdi. Bununla birlikte, her doz grubundaki hasta sayısının çok sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

Yeni Faz 1b ağır hipertrigliseridemi kohortunda 30. günde ortalama ANGPTL3 azalması %65, trigliserit azalması %63, non-HDL kolesterol azalması %51 ve apolipoprotein B azalması %23 olarak bildirildi. Başlangıç ortalaması yaklaşık 60 mg/dL olan LDL kolesteroldeki azalma ise %16 idi. En az 90 günlük izlemi bulunan hastalarda ANGPTL3 ve trigliserit düşüşlerinin korunduğu açıklandı. Bu erken sonuçlar, özellikle çok yüksek trigliserit düzeylerinde güçlü bir biyokimyasal yanıt olasılığına işaret etmektedir. Faz 1b verilerinin henüz tam metinli hakemli bir yayında sunulmamış olması da değerlendirmede dikkate alınmalıdır.
Güvenlilik

Faz 1a'da tedaviyle ilişkili doz sınırlayıcı toksisite saptanmadı. Üç hastada infüzyon reaksiyonu, bir hastada geçici transaminaz yükselmesi görüldü. İki ciddi advers olay arasında tedaviden 179 gün sonra gerçekleşen ani ölüm de yer almakla birlikte bu olaylar araştırmacılar tarafından tedaviyle ilişkili kabul edilmedi. Faz 1b kohortunda ise bir hastada düzelen derece 2 infüzyon reaksiyonu bildirildi; tedaviyle ilişkili ciddi advers olay veya klinik açıdan anlamlı transaminaz artışı gözlenmedi. Çalışma sırasında akut pankreatit bildirilmemesi, örneklem ve izlem süresi nedeniyle koruyucu etki kanıtı olarak yorumlanmamalıdır.

Klinik Değerlendirme

CTX310'un en önemli yeniliği, düzenli enjeksiyon veya sürekli ilaç kullanımının ötesine geçerek tek uygulama ile uzun süreli lipid kontrolü olasılığı sunmasıdır. Bununla birlikte, gen düzenleme yaklaşımının potansiyel kalıcılığı aynı zamanda temel belirsizliğidir. Hedef dışı genetik değişiklikler, geç dönem karaciğer etkileri ve yıllar içindeki güvenlilik profili ancak kapsamlı, uzun süreli izlemle anlaşılabilir.

Bu aşamada elimizde yalnızca küçük, kontrol grubu bulunmayan erken faz çalışmaları ve lipid parametrelerine ilişkin sonuçlar vardır. CTX310'un miyokart enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm gibi klinik olayları azalttığı henüz gösterilmemiştir. Benzer şekilde, trigliseritlerdeki belirgin düşüşün pankreatit riskinde ne ölçüde azalmaya dönüşeceği de bilinmemektedir. Özellikle tedavi etkisinin kolaylıkla geri döndürülememesi nedeniyle, gelecekteki hasta seçimi ve uzun dönem yarar–risk dengesi kritik olacaktır.

Sonuç olarak CTX310, dislipidemi tedavisinin yalnızca ilaç hedeflerini değil, tedavinin zaman perspektifini de değiştirebilecek bir yaklaşımı temsil etmektedir. Ancak bugünkü veriler, klinik uygulamayı değiştiren sonuçlardan çok, güçlü bir kavram kanıtı olarak değerlendirilmelidir.

Referans: *Laffin LJ, et al. Durability of CRISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3 with CTX310. N Engl J Med. 2026;395:1343–1345.*