

Flora Peyvandi: Sunumumun ve gelecek yıllarda gerçekleşecek birçok ISTH etkinliğinin amacı, özellikle zorluklarla dolu gen terapisi alanına ve gen terapisinin nasıl çalıştığını anlamaya, hasta ve doktor için ne anlama geldiğine ve bilmemiz gerekenlere nasıl ulaşacağımıza yönelik bir eğitim vermek olacak.

Hemofili tedavisi, yetersiz pıhtılaşma faktörünün intravenöz olarak verilmesine dayanan bir replasman tedavisidir. Hemofili A durumunda faktör 8 uygulamasını yapıyoruz. Hemofili B durumunda ise faktör 9 uygulanıyor.

Hemofili hastalarının tam kan ile tedavi edildiği 50'li yıllarda tedavide büyük bir değişiklik oldu ve bu değişiklik bir devrim etkisi yarattı. Hastalar, FFP, kriyopresipitat ve daha sonra 70'li yıllarda plazmadan elde edilmiş ürünlerle tedavi edilmeye başlandı ve ne yazık ki hemofili hastalarının tedavi sürecinde hastaların hepatit C ve HIV virüsüne yakalandığı karanlık bir dönemden geçildi.

Daha sonra 90'lı yıllarda, AT'lerden elde edilen faktör 8 ve faktör 9'un klonlama verilerini kullanma şansına sahip olduk, ilk jenerasyon rekombinant faktör 8'in 1992 yılında ve 1994 yılında ikinci jenerasyon rekombinant faktör 9'un piyasaya sürülmesi ile bu şekilde devam eden bir döngü yakalandı ve daha az insan proteini bulunduran ürünlerle daha da güvenli hâle gelen faktörlerin kalitesinde ciddi bir artış oldu.

Bu, HIV ve HCV probleminin neredeyse tamamen, kan ürünleri ile aktarılmış enfeksiyonların büyük bir kısmının çözüldüğü anlamına geliyor. İçerisinde hiçbir insan proteini türü içermeyen dördüncü jenerasyon rekombinant faktör 8 ile 2015'e ulaştık.

Bu gelişimin en iyi kısmı, daha önce bahsettiğim gibi, güvenli olmasıydı. Bu artık kesinlikle değişti, ısı tedavisi ve solvent temizleyici gibi virüs pasifleştirici sistemlerin ve filtreleme gibi daha ileri düzeyde arıtıcıların ve yeni tekniklerin ürünü nasıl daha da güvenli hâle getirdiğini anladık.

Aynı zamanda, hastaların tedavi edilme stratejileri de değişiyordu. Hastalar başlangıçta sadece kanama anında ihtiyaca göre tedavi ediliyordu fakat daha sonra hafif derece hemofili veya orta derecede hemofili hastalarımızın klinik tablolarının, ağır hemofili olarak tanımladığımız faktör aktivitesinin %1'den az olduğu hastaların tablolarıyla karşılaştırdığımızda, aralarında önemli bir fark olduğunu gördük.

Düşük (%1- %2-3) rezidüel faktöre sahip hastaların spontan kanama sayıları ağır eksikliği olan hastaların kanama sayılarından çok daha azdı. Bu hekimlerimiz için iyi bir öğrenme noktası oldu: hastaların kanama tablolarını değiştirebilmek için eksik pıhtılaşma faktörünün düzenli intravenöz infüzyonu, yani profilaktik tedavi ile fenotipi değiştirmeyi öğretti. Bu uygulama, haftada 2-



3 defa intravenöz infüzyonu alan hemofili A hastaları ve haftada iki defa intravenöz infüzyonu alan hemofili B hastaları için hâlâ geçerlidir.

Uygulamanın güvenliği önemli bir ölçüde artırıldı ancak çocuklar ve gençler için 2-3 defa intravenöz infüzyonu gerçekleştirilmesi hâlâ kolay değildi. Özellikle venöz erişimi kolay olmadığında, eğer çocuğun venöz erişimi uygun değilse, işlem çetrefilli bir hâl alıyordu. Ebeveynler için bu durum çok zorluydu. Tromboz problemi, enfeksiyon. Bütün bunlar çok zor bir durum yaratıyordu.

Bu durum, faktörlerin kısa yarı-ömürleri ve enjeksiyonların sıklığı ile ilişkiliydi. Aynı zaman dilimi içerisinde hem en tepe noktanın hem de en dip noktanın görülmesi oldukça sık gerçekleşiyordu. Enjeksiyonun hemen ardından (faktör) seviyelerinde yükselme gerçekleşirken, 8-12 saat sonrasında büyük bir düşüş görülüyordu. Fakat bu, seviyelerin istikrarlı olmaması sebebiyle hastaların tamamıyla koruma içerisinde olmadığı ve tedavi edici açının bu yönünün değişmesi gerektiği anlamına geliyordu. Hastalarımız için daha fazla koruma sağlamamız gerekiyordu.

Öte yandan ürün standartları, ev tedavileriyle, profilaktik terapilerle hastalarımızın hayat kalitesini gerçekten değiştirmekteydi, ancak yine de yeterli değillerdi. Geçtiğimiz son on yıl içerisinde hemofili tedavisinin, inhibitörlü ve inhibitörsüz hastaların yönetimini optimize etmeyi amaçlayan yeni terapötik seçeneklerle birlikte önemli ölçüde gelişmesinin nedeni buydu.

Peki, inhibitör nedir? İnhibitörler faktör 8'e ve bazen faktör 9'a karşı olan, faktörün aktivitesini nötralize eden antikordur. (İnhibitörlü) hastalar artık faktör 8'le tedavi edilemeyecektir, 'baypas eden ajanlar' denen daha yoğun ve ayrıca çok daha pahalı bir tedaviye ihtiyaç duyacaklardır.

Yeni tedavi seçenekleri nelerdir? Geçtiğimiz yıllarda başlatılan ve büyük ölçüde ilerleme gösteren üç adet yeni tür tedavi stratejisi bulunmaktadır. Birincisi yarı ömrü uzatılmış ürünler, ikincisi non-replasman terapi ve üçüncüsü ise gen terapisi. Her ürün kategorisinde sonuçlarla birlikte nerede bulunduğumuzu sadece göstermeye çalışacağım.

Uzatılmış yarı ömürlü ürünler için iki tür strateji kullanıldı. Birinci, slaytın sol tarafında bulunan PEGilasyon, polietilen glikolün kimyasal bir birleşiminin rekombinant faktör 8'e bağlanmasıdır ve moleküllerin hidrodinamik hacmini artırarak bu moleküllerin böbrek tarafından klirensini önlemektedir. PEGilasyon'un boyutları 5 kilodalton'dan 10, 20, 40 veya bazen 60 kilodalton'a kadar değişebilmektedir.

İkinci ürün kategorisi füzyon proteinleridir. Bunlar rekombinant faktör 8 veya 9'a immunoglobülin G'nin kristalize edilebilen Fc parçasının veya albuminin bağlanmasıyla oluşur. Ve bu strateji molekülün böbrek tarafından klirensini



azaltıyor ve dolaşımdaki ürünün yarı ömrünü artırıyor, ayrıca Fc parçacığı ve albumin, endotelial hücrenin yüzeyinde bulunan Fc ligandı reseptörü aracılığıyla moleküllerin yarı ömrünü arttırarak yeniden kazanılır.

Bahsettiğim teknolojiler PEGilasyon ve füzyonlardı. Farklı şirketler bu iki stratejiyi kullanmaya çalışarak toplamda dört adet faktör 8 ürünü, üç PEGilasyon ve bir Fc füzyon rekombinant faktör 8 ürünü ve üç adet uzatılmış yarı ömürlü faktör 9 ürünü ürettiler, her bir ürün ayrı bir teknikle üretilmiştir, bir PEGilasyon, bir faktör 9 glycoPEGilasyona uğramış ürün, bir faktör Fc füzyon ürünü ve bir faktör 9 albumin füzyon ürünü.

Buradaki esas soru bu ürünlerden hangisi güvenlik ve etkinlik bağlamlarında daha iyi çalıştıdır. Bir hekim olarak hangi ürünün diğerlerinden daha güvenli veya daha iyi olduğunu anlayabilmek için elimizde yeterli bilgi var mı?

Bütün bilgileri bir araya toplamaya çalıştım. Görünüyor ki, faktör 8 için yaklaşık %50-%60 kat bir artış elde ediyoruz ve bu aşağı yukarı bütün ürünler için aynı. Ve eğer bu tür bir artışın hastaların hayatlarına etkilerine bakarsak, hemofili A hastalarının yıllık infüzyon sayısının %30-%35 düştüğünü görüyoruz.

Peki koruma nasıl oluyor? Hatırlayacağınız üzere, profilaksinin faktör 8 veya faktör 9 seviyelerini %1'in üzerinde tutmak için kullanılan bir yöntem olduğunu açıkladım. Fakat (mevcut) ürün standartı ve aktüel infüzyon sayılarıyla ile hastaların korunmasını sağlayacak %3-%5 dip noktasını elde etmek çok zordu. Ve burada bazı hastaların %3'e ve hatta daha da yüksek bir düzeye sahip olduğunu görebiliyoruz.

Bütün bu bilgileri bir araya topladığımızda, uzatılmış yarı ömürlü ürünlerin kullanımıyla, ağır hemofili A hastalarını orta derece fenotipine dönüştürmenin mümkün olduğunu çıkartabiliriz. Bu daha az sayıda kanama ve daha az sayıda infüzyon anlamına geliyor. Bu hastaların gelecekteki etkinliklerini anlayabilmek için daha fazla gerçek hayatta denenmiş veriye ihtiyacımız var.

Hemofili B hastalarında uzatılmış yarı ömürlü ürün kullanıldığında ise, faktör 9'a sahip ürünlerin çok daha iyi çalıştığını ve sonuçların çok daha heyecan verici olduğunu gördük. Albumin dâhil Fc ürünleri ve PEGile ürünleri arasında 3-6 kat artışı görülmüştür. Bu, hemofili B hastalarında infüzyon sayısının neredeyse %50-%60-%65 düşmesi anlamına geliyor. Ve özellikle dip seviyeler 5-10 internasyonal birime kadar önemli derecede artış gösterdi. Hastaların klinik tabloları açısından bu görüntü, ağır hemofili hastalarının hafif fenotipe dönüştürülebileceği anlamına gelir. Ve bu çok şey ifade eder, hemofili B hastalarının hayat kalitelerinde büyük bir değişim anlamına gelir.

Eğer faktör 9'un uzatılmış yarı ömürlü ürünleri hakkında bir sonuca varmamız gerekirse, amaca ulaştığımızı söyleyebiliriz ve faktör 8 için bile kısmi bir



sonuç elde ettiğimizi söyleyebiliriz ancak faktör 8'de %30-%35'lik bir azalmanın ilgi çekici olmasının yanı sıra, daha fazlasını istiyoruz.

Bu kısıtlamanın olması neden gerekli? İnfüzyon sayılarını azalttık, daha yüksek noktaları elde ettik ve kanamaları azalttık, bunlar gelecekte daha fazla gerçek hayat verisi anlamına geliyor. Fakat beklediğimiz tam sonuca ulaşmadık.

Ve bu neden böyle oldu? Bunun sebebi, dolaşımda faktör 8 bulunuyor, ancak taşıyıcısı, von Willebrand faktörünü davet ediyor. Dolaşımda bulunan von Willebrand faktörünün yarı ömrü 18 saattir. Ve eğer stratejimizi değiştirmiyorsak von Willebrand'ın yarı-ömüründen daha uzun bir (Faktör 8) ekstansiyonu gerçekleştiremeyiz ve bu yüzden gelecek jenerasyon uzatılmış yarı ömürlü ürünler (bu ürünlerin iki tanesi aslında hâlihazırda mevcut, henüz piyasada değil, klinik çalışmalar için) içlerinde von Willebrand faktörü parçacığı bulundurmaktadır.

İlki, biyolojik olarak parçalanabilen ve böbrek tarafından klirensi azaltılan bir polipeptit olan XTEN ile D'D3 von Willebrand faktörüne eklenen bir Fc faktörü 8 rekombinant molekülüdür. İkinci molekül, albümin'e infüzyon edilmiş tekli zincir faktörü 8 rekombinant olmasının yanı sıra, yine gelecek jenerasyona ait uzatılmış bir yarı ömür ürünüdür ve bu molekül ayrıca von Willebrand faktörünün D'D3'üne de eklenmektedir.

Bahsettiğim ilk molekül olan Fc von Willebrand XTEN rekombinantı sonuçları oldukça ilgi çekici görünüyor, ağır hemofili hastaları faz 1/2a denemesinde 37 saate kadar ekstansiyon gösterdiler ve faktör 8'in her beş günde bir ortalama etkinliği %13 iken, infüzyon sonrasında yedi günde %5,6 olmuştur. Ve bu, hemofili A hastalarının gelecekteki hayat kalitelerini önemli ölçüde değiştiriyor.

Tedavilerin ikinci grubuna, hemofili hastalarında kullanılan, farklı faaliyet mekanizmalarıyla hareket eden non-replasman terapiye geçiyoruz. Bu kısımda faktör 8 ve faktör 9 uygulaması yapmıyoruz, yapmamız gereken farklı bir eylem türü var. Anti-natürel antikoagulanın inhibisyonunu yapabiliriz. Bu cümlelerin İngilizcesini kontrol etmek gerekli. Bununla trombin jenerasyonunu güçlendirebiliriz ve bu yolla daha etkili hemostaz elde edebiliriz. Bu protein C'nin inhibisyonuyla yapılabilir, monoklonal antikorlar kullanılarak anti doku faktörü yolu inhibitörünün kullanılmasıyla gerçekleşebilir. RNA'yı susturarak antitrombin'in transkripsiyonunu azaltabiliriz ve bu, yine, antikoagulan etkisi yaratacaktır. Veya tamamen farklı bir yöntem kullanabiliriz: faktör 9a'ya ve faktör 10'a karşı bispesifik monoklonal antikor kullanarak faktör 8'i baypas etmesini veya taklit etmesini sağlayabiliriz.



Ve eminim gelecekte daha da fazla yeni strateji türleri bulacağız, ancak şu an hemostaz hakkında bildiklerimiz bunlar ve farklı bir faaliyet mekanizması olduğu. Farklı bir faaliyet mekanizması olduğu için faktör 8'i ve 9'u ölçmek yeterli değildir, ne tür bir deney kullanmamız gerektiğini ve bu ürünleri kullanırken, özellikle kanama sırasında, ürünleri diğer tip ajanlarla ve hemostatik ürünlerle birleştirdiğimizde hemostazın etkinliğini nasıl değerlendirmemiz gerektiğini öğrenmemiz gerekir.

Hâlihazırda mevcut olan tek ürün, gösterecek olduğum bispesifik insanlaştırılmış antikorlardır ve geri kalan ürünler klinik çalışmalarda kullanılmakla birlikte, bunlardan bazıları faz 2'de olup, faz 3'e doğru ilerlemektedir ve yakında çoğu mevcut olacaktır. SerpincPC preklinikte olup yakında faz 1 klinik çalışmalarında kullanılacaktır.

ACE 9-10 veya emicizumab olarak adlandırılan ve tekrar, tamamen yeni bir tedavi stratejisi olan Emicizumab, faktör 9a'ya ve faktör 10'a karşı kimerik bir bispesifik insanlaştırılmış antikordur. Bu ürünün, faktör 8'in kofaktör işlevini taklit ettiği, bir kolla faktör 9a'ya, diğeriyle faktör 10'a bağlandığı, onları özellikle uygun bir pozisyona yerleştirdiği ve faktör 9a'nın faktör 10 aktivasyonunu katalize etmesini teşvik ettiği anlamına gelir. Bu özellikteki (ürün) inhibitörlü ve inhibitörsüz Hemofili A hastalarının tedavisini önemli ölçüde değiştirmektedir, her iki hasta grubu için de kullanılabilir ve bunu göstermiştir.

FDA ve EMA inhibitörlü ve inhibitörsüz, yetişkin ve pediyatrik hemofili A hastalarında profilakside emicizumab'ı onayladı. İlk dört hafta boyunca haftada bir kez 3 mg/kg olarak, devamında ise başlangıçta sürdürme dozu kullanıldığı için haftada bir kez 1,5 mg olarak devam edilebilir ve bu interval her iki haftada ve hatta gelecekte her dört haftada bir gerçekleştirilebilir.

Bu ajan kanama sırasında tedavi için kullanılamaz ve sadece profilaksi içindir. Bu ürün Amerika Birleşik Devletleri'nde inhibitörlü ve inhibitörsüz hastalar için mevcuttur ve Avrupa'da başlıca inhibitörlü hastalar için mevcutken, bazı Avrupa ülkelerinde ayrıca inhibitörsüz hastalar için de uygundur.

Emicizumab'ın kullanıldığı klinik çalışmanın başlangıcında, bilhassa ilk 24 saat içerisinde yüksek dozda aktive protrombin kompleksi ile birlikte alınmasıyla ilişkili olarak üç epizod trombotik mikroanjyopati geçirdik, ancak daha sonra bu ilacın birleşiminin hastalar için zararlı olabileceğini anladık. Daha sonra terapötik stratejiyi diğer baypas edici ajanlarla değiştirmeye çalıştık ve bu olaydan sonra başka bir TMA yaşamadık.

Birkaç trombotik olay ve on ölüm vakası bildirildi ve bu vakaların üçü, ruhsatsız ilaca erken erişim verildiği kullanımlar sırasında meydana geldi. Ve bir vakada ilaca karşı nötralizan antikor bildirilmiştir. Şu anda bu bilgilerin



akışı sağlanmakta, ancak sizin de hak vereceğiniz gibi, özellikle mortalite ile alakalı olan bildiri gibi, diğer ürün türleri için bu tür bilgilere sahip değiliz. Bu nedenle, sadece bu ilacın değil, gelecekteki her yeni ilacın güvenilirliğini ve etkinliğini görmek, ilaçların nasıl çalıştığını ve bu ürünlerin güvenilirliğini anlayabilmek için çok iyi bir ruhsatlandırma sonrası dönem denetimi yapmalıyız. Şu ana kadar bildirilmiş olan sayıları slaytlarda gösterdim.

Özet olarak, yeni terapötik stratejilerin hastanın tedavisini önemli ölçüde değiştirdiğini ve inhibitörlü ve inhibitörsüz hastaların mevcut kanama kontrol standartına kıyasla önemli bir gelişme kaydettiğini söyleyebiliriz. Risk azaltma uygulaması gerektiren stratejiler, bazı güvenlik kaygılarını devam ettiriyor, bu uygulamalardan bazıları hâlihazırda başlamış bulunmakta ve bazılarının ise bizim tarafımızdan daha iyi anlaşılması gerekiyor çünkü özellikle non-replasman terapisi ile tedavi edilmiş olan hastalar artık ağır hasta olarak sınıflandırılmıyorlar, daha çok orta derece hasta olarak adlandırılıyorlar ve bizim, akut kanama sırasında onları nasıl tedavi edeceğimizi daha iyi öğrenmemiz gerekli.

Hastalara ve hekimlere vereceğim öneri, uzun vadeli gözlemler yapılması ve eğitim planları düzenlenmesi olacaktır. Bu konuda deneyimli olmayan hekimlerimize ve ayrıca hastalarımıza bu ilaçların farklı olduğunu ve daha iyi öğrenmeleri gerektiğini öğretmeliyiz ve biz de ilaçların nasıl çalışıyor olduğunu daha iyi öğrenmeliyiz.

Son kategori, gen tedavileri, fonksiyonu bozuk genin dışarıdan verilen fonksiyonu normal genle değiştirilmesidir. Bu yöntem kür sağlayabilir veya fonksiyonel olmayan genin uzun vadeli ekspresyon sağlayabilir.

Gen terapisinin prelinik çalışmaları 97 yılında başladı, 2006'ya kadar devam etti ve hemofili B'de söylediğim gibi, Avigen tarafından, AAV2'nin kullanıldığı ilk klinik çalışma 2006'da gerçekleşti. Ancak ekspresyon sadece kısa bir süre sürdürülebildi. Ve daha sonra neredeyse dört yılın ardından, Londra Üniversitesi Akademisi'nde bulunan Profesör Amit Nathwali ve Ted Tuddenham'ın grubu, St. Jude's Çocuk Araştırma Hastanesi'ndeki çalışma arkadaşlarımızla birlikte yeni AAV8 vektörünü kullanarak ağır hemofili B'li ilk hastaları tedavi etti ve üç farklı dozla tedavi gören ilk altı hasta iyi sonuçlar gösterdi. Daha sonra bu sayı on hastaya ulaştı ve neredeyse, şu an gen terapisinin başlangıcından itibaren 9 yıl geçti ve güvenilirlikle alakalı herhangi bir sorun görülmemekle birlikte ekspresyon düzeyleri neredeyse stabil kaldı. Bu, Londra'da bulunan grup tarafından hemostaz alanında elde edilmiş çok önemli bir sonuçtu.

Bu sonuçtan sonra, farklı şirketler farklı dozlarda adeno bağlantılı gen terapisi stratejisini uygulamaya başladı, daha sonra Padua grubu tarafından, bu stratejiye, ekspresyon düzeyini arttırabilen gen varyantı eklendiği bildirildi ve bununla birlikte %18-%33 aralığında gen terapisinin ikinci jenerasyonu



başlamış olduğu da Spark tarafından bildirildi ve bu ekspresyon uniQure'nin sonuçlarıyla birlikte şu anda mevcut olarak bulunmaktadır, ağır hemofili B hastalarının tedavi tablosunu değiştirmektedir.

Bildiğiniz gibi, hemofili A için gen terapisi ise, gen daha geniş ve büyük olduğu için çok daha fazla karmaşıktır. Bu nedenle, kodon optimizasyonu, karaciğere özgü promotör B-domain silinmesi gibi farklı yöntemler ve stratejiler ve 2004-2011 arasında farelerde ve insan olmayan primatlarda kullanılmış in-vivo gen ekspresyonu ve insana uygulanmış ilk gen terapisi klinik çalışması BioMarin tarafından üretilmiş AAV5 kullanılarak gerçekleştirilmişti ve bu ilgi çekici sonuç New England Journal of Medicine dergisinde yayımlanmıştı.

Ve artık bu tabloda işlerin nasıl ilerlediğini ve farklı şirketlerin AAV2, AAV5 ve AAV8 vektörler kullanarak farklı seviyede vektör kullanımını getirmeye çalıştığını görebilirsiniz. Yine, söylediğim gibi, faktör 8'in farklı ekspresyon düzeyleri sağlanabildi. BioMarin faktör 8 ekspresyonunun normalizasyonunu sağladığını ileri sürdü ve bu sonuçlar harika. Şimdi Melbourne'da bu yılki ISTH'de BioMarin'in faz 3 klinik çalışmasının hasta başı sonuçlarının da iyi sonuçlanmasını umuyoruz. Ve yine, diğer şirketler de ilgi çekici sonuçlar getiriyorlar.

Bu yarım saatlik sunumda anlatmaya çalıştıklarımı toparlayacaksam ve ek olarak uzatılmış yarı ömürlü ürünler ve non-replasman terapisi ve ayrıca gen terapisi hakkında söylediklerim, hemofilinın yönetimi konusunda çok güçlü birer yaklaşım gibi görünüyor ve gelecekte, lentiviral ve hatta düzenleme gibi farklı vektör türleri kullanılarak hemofili tamamen iyileştirilebilir fakat adeno-bağlantılı viral vektör kullanımıyla uygulanan gen terapisinin klinik çalışma sonuçları kesinlikle faktör 9'la uzun vadeli ekspresyonlar gösteriyor. Faktör 8'in sonuçları üç yıl sonrasında ISTH sırasında açıklanacak.

Tabii ki, topluluğumuz, bütün hekimlere, bilim insanlarına ve hastalara kazanım, güvenilirlik ve etkinlik bağlamlarında nasıl uzun vadeli yapılacağını öğretme konusunda büyük bir sorumluluğa sahip. Her merkez tarafından kullanılacak olan minimal veri setini tasarlamalıyız ve gen terapisi tedavisi gören bütün hastalar bu veritabanında bulunmalı. Bu ulusal veritabanları, ulusal ve uluslararası veritabanlarıyla bağlantılı olmalı ve regülatörlerin bu verilere ve akademiye erişimi sağlanmalı. Bu tür bir bağımsız veri koleksiyonu, kullanılan strateji türlerinin şu anda gördüğümüz kadar iyi ve etkin olup olmadığı hakkında net bir bilgi sağlayacaktır.

Kritik sorunlar. Her şey çok güzel ama hâlâ gen terapisinde, pıhtılaşma faktörü ekspresyonunun dayanıklılığına dikkat etmemiz gerektiğini düşünüyorum. Enjeksiyondan 8 ila 12 hafta sonrasında neden karaciğer enzimlerinde yükselme gördüğümüzü ve bazı hastalarda görülen bu enzim yükselmesine hangi elementin sebep olduğunu anlamamız gerekiyor. Ayrıca,



farklı AAV serotiplerinin güvenilirlik profillerinin anlaşılması gereklidir. Vektör üretimi sürecinin etkisi, hastalarda ekspresyon düzeylerinin farklı olması ve değişkenliği, bir vektörün farklı serilerindeki (farklı sonuçlar)..

Potansiyel genotoksisite son derece önemlidir ve gen dağıtım vektörlerini karaciğere entegre edip etmediğimizi anlamamız gereklidir. Risk olup olmadığı, bu entegrasyonun yüzde kaç olduğu ve güvenilir olup olmadığı bizim için gelecekte gen terapisi ile tedavi edilmiş hastaların karaciğer biyopsisinden alınacak verilerle çok önemli olacaktır.

Son olarak, ne tür laboratuvar ölçümleri kullanmamız gerektiğini anlamamız gerekiyor, aksi takdirde bir klinik çalışmadan elde ettiğimiz bilgilerle başka bir çalışmadan elde ettiklerimiz farklı oluyor ve iki farklı strateji türü ile elde edilmiş sonuçların etkinliğini karşılaştırmamız mümkün değil.

İlginiz için çok teşekkür ederim.

