

Thierry VandenDriessche: Ben, Thierry VandenDriessche. Belçika'daki Brüksel Vrije Üniversitesi'nde profesörüm. Gen Terapisi ve Rejeneratif Tıp Bölümünün başkanıyım. Son 30 yıldır gen terapisi alanında, özellikle hemofilide gen terapisi üzerine çalışmalar yapıyorum. Bugün, bu alan hakkında güncel bilgiler vermek ve hemofili için gen terapisinin geleceğine dair temel kaygılar ve bilinmeyenler üzerine konuşmaktan memnuniyet duyuyorum.

Gen terapisiyle ilgili genel kaygılar şu şekildedir. Hemofilide gen terapisi etkili mi? İşe yarıyor mu? Ve gen terapisi üzerine yapılan farklı klinik deneylerin sonuçları nasıl karşılaştırılıyor? Gen terapisinin etkilerinin ne kadar süre devam etmesi bekleniyor? Ömür boyu mu sürecek yoksa geçici mi olacak? Dikkate almamız gereken temel güvenlik kaygıları var mı?

Bir hasta gen terapisiyle tedavi edildikten sonra, faktör VIII veya faktör IX seviyeleri düşüşe geçerse yeniden tedavi edilebilir mi? Faktör VIII veya faktör IX karşıtı inhibitörlerin sahip hastaların tedavisi söz konusu olabilir mi? Ve gen terapisi sonrası inhibitör geliştirme riski tam olarak nedir? Konvansiyonel protein substitüsyon terapisine oranla daha yüksek midir, aynı mıdır ya da daha mı düşüktür? Ve en nihayetinde çocukları, tercihen eklem rahatsızlığı başlangıcından önce olmak üzere gen terapisiyle tedavi etmek mümkün olabilir mi?

Yani henüz cevabını tam olarak bilmediğimiz birkaç önemli soru var fakat bunun nereye doğru gittiğine dair bazı göstergelere sahip olduğumuzu kesinlikle söyleyebilirim. Hemofili için gen terapisi klinik deneylerine baktığımızda, bu deneylerin temellerinin, terapötik geni sarmalayan kapsidlerinde ve ayrıca terapötik genin kendisine de bağlı olarak...

...yapısında farklılıklar görülen bir gen aktarım yöntemi olan adeno ilişkili viral vektöre dayandığını görebiliyoruz. Çeşitli deneyleri incelediğimizde, tüm bu deneylerin ortak bir noktası olduğunu görüyoruz; bu, optimize edilmiş olarak adlandırılan bir B domain'i silinmiş faktör VIII kullanılmasıdır fakat optimizasyondaki kodun doğası vektörden vektöre farklılık gösterir.

Ayrıca transgenin doğası da küçük farklılıklara sahip olabilir. Örneğin, Freeline yapısında, ekspresyonu arttırdığı düşünülen bir V3 domain'i bulunuyor. Tüm bu vektörler, terapötik genin salgılanması için hepatosite özgü bir promotöre, HSP, ihtiyaç duyar. Bu terapötik genleri sarmalayan kapsidler, küçük farklılıklara sahiplerdir ve...

...asında bir moleküler anahtar görevi görerek kapıyı açar ve terapötik geni hücre içine ulaştırır. Detaylara girmeden hemofili A özelinde konuşursak, hususi bir deney akla geliyor. Ve bu, faktör VIII'in salgılanması için bir AAV5 vektörünün kullanıldığı Rangarajan ve arkadaşları tarafından New England Journal of Medicine'da yayımlanan deneydir. Ve bu tekli AAV5 faktör VIII vektörü enjeksiyonununun...

...fizyolojik dozun üstünde bile, faktör VIII aktivitesinde önemli miktarda ve düzenli bir artış yarattığını görebiliyorsunuz. Ve bu, kanama sayılarında ve bu hastalardaki faktör VIII protein infüzyonları sayısında önemli miktarda azalmayla bir uyum içerisindeydi. Bu, hemofili A için gen terapisinin geleceğini gözler önüne seren oldukça önemli bir gelişme.

Şimdi, eğer zamana yayılmış ekspresyona bakarsak, ekspresyonun biraz düşüşe geçtiğini görüyoruz. Ve buna daha sonra değineceğiz. Hemofili B özelinde konuşursak, yine birbirine paralel olarak devam eden, adeno ilişkili viral vektöre ve farklı türlerde terapötik transgenleri bulundurma temeline dayanan birçok deney mevcut. Faktör VIII uygulamasında da olduğu gibi...

...faktör IX transgeninde kodon optimizasyonu yapılmıştır. Bu kodon optimizasyonunun amacı, vektör tarafından üretilen protein miktarını en üst seviyeye çıkarmaktır. Deneylerin büyük bir kısmında, faktör IX Padua transgeni olarak bilinen, faktör IX aktivitesini 5 ila 10 katına kadar arttıran bir mutasyon fonksiyonu içeren hiperaktif bir faktör IX transgeni kullanılmıştır. Bu, aynı miktarda vektör kullanılarak faktör IX aktivitesinin 5 ila 10 katına çıkarılabileceği anlamına geliyor.

Faktör IX ekspresyonunun endojen albümin promotörü tarafından etkinleştirilmesini sağlayan, Sangamo'nun gen düzenleme yaklaşımına dayanarak geliştirdiği başka bir vektör de vardır. Faktör IX Padua veya hatta Padua olmayan versiyonlarının etkinleştirilmesi için kullanılan promotörlere bakarsak, bunlar hepatosite özgü promotörlerdir ve HSP olarak kısaltılırlar. Sangamo çinko parmak nükleazlarında...

...yine, hepatosite özgü promotörler kullanılmaktaydı. Yani bu farklı klinik deneyler arasında bazı ortak özellikler görebiliyorsunuz. Vektör kapsidlerinin kendilerine odaklanırsak, onların da küçük farklılıkları var, farklı serotipler kullanılıyor ve kapsidler düzeyinde yapılan bu moleküler değişikliklerin sonuçları şu anda tam olarak anlaşılmış değil.

AAV faktör IX klinik deneyinde güçlü faktör IX aktivitesinin görüldüğü, ilk olarak 2017'de George ve arkadaşları tarafından raporlandı ve New England Journal of Medicine'da yayımlandı. Ve bu etkinlik, nispeten düşük bir doz olan, kilogram başı  $5 \times 10^{11}$  vektör genomu enjeksiyonundan hemen sonra ortaya çıktı. Nispeten uzun süren faktör IX aktivitesi devamlılığı yaklaşık %30 ila %50 arasında belirgindi.

Ve bu, birbirleriyle uyumlu olarak, yıllık ortalama kanama oranlarında ve ortalama faktör IX infüzyonu sayısında önemli miktarda düşüş sağladı. Yani bu, az önce bahsettiğim hemofili A deneyinde gördüklerimizin aynısını yansıtıyor. Bu özel çalışmada belirgin olan, hastadan hastaya çeşitlilik görülmesi konusuna da dikkatinizi çekmek istedim. Diğer deneylerde de bunu

görmüştük ve bu, daha iyi anlamamız ve ciddi şekilde ilgilenmemiz gereken bir konu.

Neden bazı hastalar gen terapisi sonrasında diğer hastalara göre daha yüksek faktör IX veya faktör VIII seviyelerine sahip? Henüz bu soruyu tam olarak cevaplayamıyoruz. İyi haber ise, farklı deneylere baktığımızda, zaman kısıtlaması nedeniyle tümünü detaylı şekilde açıklayamıyorum ama bu klinik deneylerde terapötik faktör VIII ve faktör IX seviyelerine ulaşılması. En az 1 yıl süresince nispeten seviyelerini korudular.

2 veya 3 yıl sonrasında olası bir düşüş durumu olup olmayacağına dair bazı şüpheler var ve buna daha sonra değineceğim. Ve bu terapötik faktör VIII ve faktör IX seviyelerinin artışı, yıllık kanama oranları ve faktör kullanımında önemli miktarda düşüş sağladı. Advers etkilere sebep olmadıklarından ötürü nispeten güvenli olarak biliniyorlar. Hepatotoksisite konusunda bazı endişeler var ve bunlara sonra değineceğim.

Fonksiyon kazandıran bir mutasyon olan Padua'da özellikle ilginç olan nokta, Padua olmayan versiyona kıyasla çok daha yüksek aktiviteye yol açıyor olması ve bundan ötürü teorik olarak daha düşük ve daha güvenli vektör dozları kullanabilmemizi sağlıyor olmasıdır. Faktör VIII veya faktör IX karşıtı inhibitör gelişimine rastlanmadı. Ve belki de, bu deneylere seçilen hastaların, elbette, geçmişte hiç inhibitör geliştirmemiş olmaması şartıyla seçilmeleri sebebiyle, bu durum çok da şaşırtıcı değil.

Aslında prelinik modellerin uzun vadeli takip çalışmaları, şimdiye dek insanlar üzerinde gösterebildiğimizden çok daha ötesine gidiyor. Ama hemofilinin köpek modelinde, zaten 12 yıldan uzun bir süredir kanıtlarla gösterilen, ekspresyonun %5 ila %10 aralığında olması durumu oldukça umut verici. İnsan olmayan primat çalışmalarında, takip çalışmaları henüz o kadar uzun süreli olmasa da burada da ekspresyonun devam ettiği 6 yıldan uzun bir süredir kanıtlarla gösteriliyor.

Farklı hemofili gen tedavisi deneylerinde etkinlik ve güvenliği karşılaştırdığımızda bazı sorular öne çıkıyor. Doğru yanıt hangisi? AAV vektörleri ile tutarlı dozlama yapıldığı için karşılaştırma mümkündür. Hemofili çalışmalarında kullanılan AAV vektörü aynı şekilde üretildiğinde karşılaştırma mümkündür. Farklı çalışmalarda AAV vektör üretim metodları, dozlama ve vektör fonksiyonları farklı olduğunda karşılaştırma zorlaşır. Veya D seçeneği 'emin değilim'. Şimdi bu farklı gen tedavi çalışmalarında etkinlik ve güvenliğin kıyaslanmasında gerçek sorunlar mevcut. BioMarin ve UniQure tarafından yürütülen deneye bakıldığında, görünüşe göre kilogram başına  $10^{13}$  vektör genomu aralığında daha yüksek vektör dozları kullanılırken, Freeline ve Spark tarafından yürütülen...



...deneylere bakıldığında kilogram başına  $2 \cdot 10^{12}$  vektör genomu ve hatta daha düşük vektör dozları kullanıldığını görüyoruz. Ancak vektör dozları için standartlar oluşturulmadığından ötürü bu dozları tam olarak karşılaştıramayız. Ayrıca farklı üretim yöntemleri, vektör işlevselliğinde farklılıklar var ve bu, boş partiküllerin dolu partiküllere oranı deneyden deneye değişiklik gösterebilir anlamına geliyor.

Ayrıca bu vektörleri titre etmek için kullanılan stratejiler farklı deneylerde çeşitlilik gösterebilir. Ve deneklerin kendilerinde, örneğin anti AAV antikollarının önceden mevcut olması durumu gibi farklılıklar olabileceği ihtimali göz ardı edilmemelidir. Ayrıca bu aşamada, bu anti AAV antikollarının titresini belirlemek için tahliller geliştirilmiştir...

...ancak bu tahlillerin belli bir standardı yoktur ve farklı hassasiyetler ve farklı eşik değerleri sergilemektedir. Kısacası, aslında hiçbir standardın bulunmadığı bir durumda elmaları ve portakalları karşılaştırıyoruz. Bu sebeple bununla ciddi bir şekilde ilgilenmeli ve bu soruları cevaplamamıza yardımcı olacak standartların geliştirilmesi doğrultusunda çalışmalıyız. Ve gen terapisine dair en önemli sorulardan biri...

...gen terapisinin, yaşam boyu sürecek terapötik gen ekspresyonuyla mı ya da belki de ekspresyon yalnızca birkaç yıl devam ettikten sonra ekspresyonun azalmasıyla mı sonuçlanacağıyla ilgilidir. Bu soru, alan özelinde hem gerçek anlamda hem de mecazi anlamda milyon dolarlık sorudur. Köpeklerde, ekspresyonun en az 12 yıl, insan dışı primatlarda en az 6 yıl, farelerde yaşam boyu sürdüğünü biliyor olmak oldukça umut verici.

Klinikte karaciğer deneylerinde faktör IX uygulaması en az 8 yıldan beri devam ediyor; buradaki en umut verici durum, faktör IX ekspresyonu devamlılığının kanıtlarla gösterilmesidir. Ve aslında, geçmiş kas deneylerinin birinde, 10 yıl süren ekspresyon olduğuna dair kanıt bulunuyor. BioMarin AAV faktör VIII deneyindeki faktör VIII ekspresyon seviyelerini ciddi şekilde değerlendirirsek, seviyelerin tam anlamıyla stabil olmadığını görebiliriz...

...çünkü faktör VIII ekspresyon seviyesini daha uzun bir süreliğine takip ettiğimizde, ortanca faktör VIII seviyelerinin başlangıçta %150'den fazlayken %50'nin altına düştüğünü görebiliriz. Bu kinetiğin nedenlerini tam olarak anlamıyoruz ve bu, daha iyi anlamamız gereken bir konu. Şimdi asıl soru, ekspresyonun bu 2 yıllık sürecin devamında da sürdürülüp sürdürülemeyeceğidir ve bu, yakından takip edilmesi gereken bir konudur.

Hepatositler yetişkinlerde yavaşça bölünür ve bu ekspresyonun stabilitesiyle ilgili yansımaları sebep olabilir. Ve bunun nedeni, hücreler bölündüğü anda, faktör VIII veya faktör IX ekspresyonunu gerçekleştiren AAV vektör genomları seyreltilen ve hatta parçalanacaktır. Bunun sonucu, faktör IX veya faktör

VIII ekspresyonunun, bu hücre bölünmesi fonksiyonuyla aynı oranda azalmasıdır.

Ancak eğer hücre bölünmezse, faktör VIII veya faktör IX seviyelerinin nispeten stabil olmayı sürdüreceğini varsayabiliriz. Pediatrik deneklerdeyse, hepatositlerin çoğalmasında artış vardır ve faktör VIII veya faktör IX terapötik genlerinin hepatositlerin hedef hücre genomuna hiçbir stabil entegrasyonu olmadığına...

...genler seyreltilecek ve ekspresyon tahminen geçici olacaktır. Bu hipotezi destekleyen bazı prelinik hayvan modelleri vardır çünkü bu zamana dek hemofili hastalığına sahip çocuklar gen terapisiyle tedavi edilmemiştir. Ancak vektör, hedef hücre genomuna stabil bir şekilde entegre olduğunda ekspresyonun stabil olması beklenir çünkü bu özel durumda terapötik genin seyreltme etkisi olmayacaktır.

Günümüzde gen terapisine ilişkin uzun süreli riskler tam olarak anlaşılamamıştır. Ve bu bilinmeyenlerin bilinmeyenleri veya belki de bilinen bilinmeyenler alanına giriyor. Bildiklerimiz ve bilmediklerimiz. Karaciğer kanseri riski nedir? Terapötik genin hedef hücre genomuna genomik entegrasyonu, iki ucu keskin bir kılıçtır.

Bir yandan, entegrasyonun büyük olasılıkla ilgili gende ekspresyon ömür boyu olmasa bile uzun süreli olacağını biliyoruz, bu nedenle kalıcı bir terapötik etki beklenebilir. Öte yandan genin, genomda nereye entegre olacağını kontrol edemiyoruz. Ve eğer bu, bir onkojen yakınında meydana gelirse...

...tümör oluşumunu indükleyebilmesi ve bu durumda insersiyonel onkojenez gerçekleşme ihtimali gibi en azından teorik bir risk vardır. Yani bu, büyük ölçüde rastgele bir olay, vektörün nereye entegre olabileceğini biz kontrol etmiyoruz ve bu teorik olarak bir güvenlik riski oluşturabilir. Ve bunun biyolojik nedeni, ilgili genin...

...bir onkojene yakın entegre olması durumunda, genetiği değiştirilmiş hücrelere proliferatif bir avantaj sağlaması, bir onkojenin aktivasyonuna ve bir hepatosit hücre çoğalması indüksiyonuna sebep olabilmesidir. Eğer sağkalım veya proliferatif avantajı yoksa, bu durumda hiçbir şey gerçekleşmeyecektir ve bu sebeple bu konu üzerine de düşünmemiz gerekir. Ancak, buradaki verileri incelemeliyiz. Prelinik modellerdeki hangi veriler uzun süreli güvenliği ele alıyor?

Ama hemofili A veya B üzerine yapılan prelinik gen terapi deneylerinde, normal farelerde, hemofilik faktör IX eksikliği veya faktör VIII eksikliği olan farelerde, hemofilik faktör IX eksikliği veya faktör VIII eksikliği olan köpeklerde veya insan olmayan primatlarda malignite artışına dair kanıt olmaması içimizi



rahatlatıyor. Gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini tam olarak ihtimaller arasında çıkarmasak da...

...preklinik deneylerden elde ettiğimiz kuvvetli deliller var. Ve şu anda klinik deneylerde değerlendirilmekte olan gen terapisi vektörlerinin, bu modellerde artmış bir maligniteyle sonuçlandığını destekleyen hiçbir kanıt yok. Güvenlik kaygılarına geri dönersek, AAV faktör VIII veya faktör IX vektörlerinin uygulanmasının akut karaciğer toksisitesine neden olabileceğini biliyoruz.

Yani bu, bilinen bir bilgi. George ve arkadaşları tarafından rapor edilen verileri ele alırsak, bu hastalarda, yeşil renkte gösterilen faktör IX seviyelerinin yükseldiğini ama beraberinde bu hastaların kanındaki karaciğer enzimlerinin de yükseldiğini görüyoruz. Burada, kanlarındaki karaciğer enzimlerinde yükselme görülen 2 hastayı görüyoruz.

Ve buradaki ikinci hastada, faktör IX aktivitesindeki düşüşler çakışıyor gibi görünüyor. Yani belki de kanda ölçülebilen, karaciğer toksisitesini ve karaciğer enflamasyonunu andıran transaminaz yüksekliği, genetiği değiştirilmiş hücrelerin klirensine ve beraberinde faktör IX ekspresyonu kaybına sebep oluyor. Bu advers etkiler, prednizon uygulamalarıyla...

...yani oral kortikosteroid tedavilerle bir yere kadar kontrol altına alınabilir. Ve deneylerin çoğunda, mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da böyle tepkiler gördük. AAV'ye özgü T hücresi tepkisinin en azından bazı hastalarda etkisi olduğuna inanılır ancak durum yalnızca bundan ibaret olmayabilir. Transaminaz yüksekliğinin sebebi, ekspresyondaki düşüşten ve/veya karaciğer enzimlerindeki artıştan sorumlu olan bazı başka bağışıklık mekanizmaları da olabilir.

Ancak, preklinik modellerde bir nebze doğrulanmış ve en azından bazı hastalarda görülebilen hipotezlerden biri, AAV'ye özgü T hücrelerinden CD8 pozitif sitotoksik T hücrelerinin, MHC sınıf 1 ile birlikte hastaların bağışıklık sisteminde bulunan AAV kökenli kapsid peptitlerini tanıyabilmesidir...

...ve bu nedenle, bu hücrelerin klirensine ve ekspresyon kaybına sebep olur. Ancak, örneğin kortikosteroidler aracılığıyla geçici bağışıklık baskılaması uygularsanız, bu istenmeyen bağışıklık tepkisi bastırılabilir ve stabil ekspresyon elde edilebilir. Artık bunun tek açıklama olmadığını ve diğer bağışıklık mekanizmalarının transaminaz yüksekliğine sebep olabileceğini biliyoruz...

...çünkü bazı hastalarda, AAV'ye özgü T hücresi tepkisi görüldüğüne dair delil bulunmazken, transaminaz yüksekliği bulunmaktadır. Bu, hemofili A deneylerinde gerçekleşen yaygın bir yan etkidir. Tüm uygulamalarda bu yan etki görülmüştür. Aslında, özellikle hastaları tedavi etmek için büyük vektör



dozları kullanıldığında, hemofili dışındaki deneylerde de görülmüştür. Hemofili B deneylerinde de transaminaz yüksekliğine dair deliller bulunmaktadır.

Ve steroidlerin hastalara uygulanmasının nedeni de tam olarak bunun yaşanmasına engel olmaktır. Ancak oral kortikosteroid uygulaması, transaminaz yüksekliğini engellemek için her zaman yeterli olmayabilir. Deneylerin birinde, oral kortikosteroidlerin kullanımına rağmen faktör VIII ekspresyonu kaybı görülüyor. AAV tabanlı hemofili deneylerinin bazılarında, daha şiddetli karaciğer toksisitesi meydana geldi ve bu deneyler sonlandırıldı.

Transaminaz yüksekliğinin gerçekleşmesinin engellendiğinden emin olmak için profilaktik kortikosteroidlerin uygulanması hakkında birçok tartışma var. Son olarak, ortada faktör VIII veya faktör IX karşıtı inhibitörler sorunu var. Ve buradaki ilginç nokta, birçok çalışmada faktör IX veya faktör VIII gen terapisinin, bağışıklık toleransının indüksiyonuyla sonuçlanmış olmasıdır.

Bazı durumlarda faktör VIII veya faktör IX antikoru, gen terapisi sonrası bile yok edilebilir. Ve dikkatinizi yalnızca Arruda ve meslektaşları tarafından yayımlanan bir çalışmaya çekmek istedim ama bu hipotezi destekleyen birçok çalışma var. Örneğin, geçmiş çalışmalarda, farelere faktör VIII veya faktör IX uyguladığınızda, 1 tanesinin faktör VIII veya faktör IX antikoru geliştirmesiyle sonuçlanıyor. Ama eğer bu hayvanları gen terapisiyle tedavi ederseniz...

...düzenleyici T hücrelerinin muhtemel indüksiyonu ile ilişkili olarak faktör IX veya faktör VIII antikoru geliştirmeyeceklerdir. Dr. Arruda ve meslektaşları, faktör VIII ve büyük hayvan modellerindeki faktör IX karşıtı antikorumun bile yok edilebileceğini gösterdiler. Dolayısıyla bu, gen terapisi uygulandıktan sonra faktör VIII karşıtı nötralize edici antikor ve inhibitörlerin yok edilebileceğine dair...

...açık bir örnektir ve bu soruna çok ilginç bir yaklaşımdır. Gen terapisi hakkında cevaplanması gereken bir dizi önemli soru ve hâlâ cevaplama sürecinde olduğumuz başka sorular var. Gen terapisi etkili mi? Evet, hemofili için kesinlikle ve ayrıca diğer genetik hastalıklar ve kanser için bile etkili. Gen terapisi, hemofili dışında başka hastalıklar için birçok üründe EMA ve FDA onayıyla sonuçlanmıştır.

Ve hemofili için de ilk lisanslı gen terapisi ürününü göreceğimiz günler çok yakın. Gen terapisinin etkilerinin ne kadar süre devam etmesi bekleniyor? Etkinin uzun yıllar veya ömür boyu sürüp sürmeyeceğini tam olarak bilmiyoruz ama şu anda elimizde olan verilen ekspresyonun en az 8 yıl süreceğini destekliyor. Temel güvenlik kaygıları nelerdir? Temel güvenlik kaygıları hepatit ve enflamasyon riskleriyle alakalı.

Aslında bu, geçici kortizon uygulamasıyla kontrol altına alınabiliyor. Uzun süreli bir güvenlik riski olan bir diğer risk ise vektörün rastgele



entegrasyonu ile ilgilidir. Buna rağmen prelinik çalışmalar, hemofilik modellerde ve sonrasındaki klinik deneylerde uygulanan gen terapisi vektörlerinin kullanıldığı diğer prelinik modellerde insersiyonik onkojen riskinin oldukça düşük olduğunu göstermiştir.

Hastalar yeniden tedavi edilebilir mi? Şimdilik, bu mümkün değil. Bunun nedeni, gen terapisiyle tedavi edilen bu hastaların vektör karşıtı antikor geliştirmesi ve vektörün yeniden uygulanmasını engellemesidir. Yani öncesinde uygulanan vektörün aynısı hastaya tekrar uygulanamaz. Ama prelinik modellerde bunun üstesinden gelebilmenin yollarına dair bazı gelişmeler var. Yani belki de çok kısa bir süre sonra...

...gen terapisi sonrası ekspresyonda düşüş yaşandığında hastaları yeniden tedavi etmenin yollarını bulacağız. Hastaları inhibitörlerle tedavi edebilir miyiz? Şimdilik, inhibitöre sahip hastalar deneylere katılamıyor. Hatta şu anda inhibitörü olmayan fakat bir inhibitör geçmişine sahip olan hastalar bile tedavi edilmedi. Büyük ihtimalle, şu anda inhibitörü olmayan fakat geçmişte inhibitör geliştirmiş olan hastalar...

...eninde sonunda hemofili için gelecekteki bazı deneylere katılabileceklerdir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaların gen terapisi sonrası görülen tolerans indüksiyonu ve hatta faktör IX veya faktör VIII karşıtı önceden mevcut inhibitörlerin kayboluşu veya yok edilmesi umut vericidir. Yani belki de gen terapisi sonrası inhibitör geliştirme riski, protein substitüsyon terapisi bağlamındaki beklentilerimizden daha düşük olabilir.

Ama bunun üzerine daha derin araştırmalar yapılmalıdır. Peki, gen terapisi sonrasında inhibitör geliştirme riski nedir? Mevcut deneylere baktığımızda, tüm hastaları özellikle inhibitörü olmayanlar olarak seçtiğimiz için bu soruyu tam olarak cevaplayamayız. Fakat daha önce belirttiğim gibi, prelinik çalışmalar belki de gen terapisi sonrası inhibitör geliştirme riskinin daha düşük olabileceğini öngörüyor. Eninde sonunda, tercihen eklem rahatsızlığı başlangıcından önce olmak üzere çocukları gen terapisiyle tedavi edebilir miyiz?

Eğer bunu yapmak isterseniz denklemin iki çarpanına da ihtiyacımız var. Ancak bu, rastgele genomik entegrasyonla veya belki de genomu çok spesifik bir konumda, spesifik bir şekilde değiştirebileceğimiz gen düzenlemeyle ilgili kaygıları gün yüzüne çıkarıyor. Bir diğer seçenekse, AAV vektörlerini yeniden uygulayabilmektir. Fakat bunu başarmak için...

...AAV vektör enjeksiyonunun yol açtığı antikorlardan kurtulmaya dair ek yaklaşımlara ihtiyacımız var. Ama prelinik çalışmaların bu bulguları kliniğe nasıl aktaracağımıza dair yol göstermesine çok az zaman kalmış olabilir. Yani sonuç olarak, iyi haber, gen terapisi sonrası faktör IX ve faktör VIII





seviyelerinin devamlılığının elde edilebileceğidir. Şimdiye kadar faktör IX aktivitelerinin en yüksek seviyesi %30 ila %40 civarındadır.

Önceki deneylerden birinde, uzun süreli ekspresyonun, %2 ila %5 aralığında olduğu, ekspresyonun en az 8 yıl süreceği öngörülüyor. Ve elbette, bu %30 ila %40 arasındaki seviyelerin daha sonraki hasta kohortlarında nasıl bir etki yapacağını görmek çok ilginç olurdu. Faktör VIII uygulamasındaki seviyeler günümüzde, gen terapisinden 2 yıl sonra %50 civarında seyrediyor. Faktör IX ve faktör VIII seviyelerindeki bu artışlar, kanama fenotipinin önemli düzeyde düzeltilmesiyle...

...ve profilaksinin durdurulmasıyla istikrarlı hâle gelmiştir. Azaltılmış faktör kullanımı vardır ve faktör IX veya faktör VIII karşıtı inhibitör yoktur. Preklinik modellerden elde edilen delillerde faktör VIII veya faktör IX bağışıklık toleransının eşit olması oldukça umut verici. Ama gen terapisi sihirli bir çözüm değil. Hesaba katmamız gereken bazı bilinmeyenler veya başka değişkenler var.

Kısa süreli güvenlik sorunları, vektöre ve genetiği değiştirilmiş hücrelere karşı bağışıklık yanıtı, kortikosteroid kullanımı gerektiren karaciğer toksisitesi, uzun süreli güvenlik sorunları ve hastadan hastaya görülen farklılıklar var. Yani şimdilik, biraz şans faktörünün de etkisi var. Bazı hastalar normal seviyelere, bazı hastalarsa %10'dan daha düşük seviyelere sahip olabilir. Ve hastalar arası bu çeşitliliğin sebebini tam olarak anlayabilmiş değiliz.

Sözün özü, tedbiri elden bırakmadan iyimser olmamız gerektiğidir. Ve bu konuda Winston Churchill'den bir alıntı yapmak isterim. "Bu son değil. Hatta sonun başlangıcı bile değil. Belki de sadece başlangıcın sonu." Çok teşekkürler.

