

Johnny Mahlangu: İyî günler. Adım Johnny Mahlangu. Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hastanesinde çalışmakta olan bir hematologum. Bu web tabanlı seminere hoş geldiniz. Bugün, hemofili tedavisinde gen terapisi hakkında konuşacağız, özellikle adeno ilişkili viral vektör transferini tanıtacağız ve bugüne kadar gen terapisi hakkında sahip olduğumuz bazı bilgileri gözden geçireceğiz.

Kesinlikle heyecan verici bir zamandayız ve gen terapisinin neden bu kadar önemli olduğu sorusunu soruyor olabilirsiniz. Pek çok sebepten ötürü önemlidir. Öncelikle, çoğumuz tepe ve dip noktalar tarafından karakterize edilen standart yarı ömürlü pıhtılaşma faktörü replasmanı ve tabii ki, yeterli miktarda profilaksi uygulamamıza izin vermeyen farmakokinetik çağında büyüdük.

Bu, kişileri ani kanamalardan koruyabilmemiz için dip noktayı yukarı çıkarabilmemize yardımcı olan uzatılmış yarı ömürlü ürünler tarafından takip edildi. Ve bu tedavi kanamasının yanı sıra tedavi kısmını ve ilgili profilaksiyi de azalttı. Nonfaktör terapiye geçiş yaptık. Etki, faktör seviyesi tarafından ölçülmüyor...

...fakat hemostazı tekrar dengeye sokarak hastaları kanamaya karşı koruyabilmek mümkün. Ve tabii ki, en son yenilik gen terapisi. Gen terapisiyle neredeyse normal bir bireyden bekleyebileceğimiz seviyede stabil bir faktör seviyesi beklentisine sahibiz. Ve gen terapisinin en heyecan verici yanı, pıhtılaşma faktörü üretimini normale döndürmeye...

...normal bir insanın üretmesi beklenen seviyeye döndürmeye çalışıyor oluşumuz. Gen terapisinin ardındaki bilime bir göz gezdirelim. Hepimiz pıhtılaşma faktörünü elbette yakından tanıyoruz. Bununla bağlantısı olan genler, gen terapisini gerçekleştirirken dikkatimizi verdiğimiz nokta. Çeşitli genlerden alınan DNA daha sonra vektörün içerisine konulmaktadır.

Ve en yaygın kullanılan vektör, adeno ilişkili virüs vektörüdür. Ve tabii ki, zaman içerisinde diğer vektörlerin de lentivirüs vektörü gibi kullanılabilir hâle gelmesini bekliyoruz. Transgen vektörle birlikte paketlenildikten sonra, gen terapisine ihtiyaç duyan bir hastaya periferik bir damardan infüzyon yapılır.

İnfüzyondan sonra, gen kan dolaşımı yoluyla taşınır. Bu özel vektörler karaciğere yönelimli olmaları için değiştirilmişlerdir. Böylece gen karaciğer hücrelerine girer ancak epizomal olarak kalır, entegre olmaz. Ve tabii ki, karaciğer hücresinin içerisindeki epizomal ortamda bulunduğu...

...doğru geni verdiğiniz takdirde, herhangi bir insanın üretmesi beklenen faktörü üretmeye başlar. Gen terapisinin ardındaki bilim bu. Gen terapisinin bu eşi benzeri görülmemiş gelişimi hakkında kesinlikle çok heyecanlıyız. Geçtiğimiz birkaç yılda çok sayıda bu programlardan gördük. 7'den az bir



sayıda olmayan bu programlar ana akım klinik deneylerde uygulanmaya başlandı.

Bunları çoğu adeno ilişkili virüsü vektör olarak kullanıyor. Hiç şüphem yok ki zamanla, lentivirüs gibi diğer vektörlerle çalışmalar da başlayacak, ki bu programlardan en az biri başladı bile, Hemofili B gen tedavisi ilk çalışılan oldu. Şu anda hemofili A için gen terapisinin ivmelenmesini görmekteyiz.

Hemofili A gen terapileri artık Faz 3'e geçildiğini gösteren en az 1 programın bulunduğu çeşitli gelişim aşamalarına sahip. Bu programların çoğunluğu hâlâ Faz 1 ve Faz 2'de bulunmakta. Ayrıca hemofili tedavisinde gen terapisi alanında lider olan hemofili B programı da birçok sayıda kullanıcıyla çok iyi bir şekilde ilerleme katediyor.

Ve şu anda Faz 1 ve Faz 2'de olan bazı programların yanı sıra Faz 3'e geçmiş olan programlar var. Ve tabii ki, gen terapisi çağına tamamen yabancı değiliz. Preklinik çalışma ortamlarını anlatan çok sayıda yayına sahiptik. Ve daha yakın geçmişte, Faz 1 ve Faz 2 sonuçlarının yüksek etkiye sahip dergilerde yayımlandığını gördük.

Yakın geçmişte en az 3 adet hemofili B ve 1 adet hemofili A gen terapisi yayınına sahip olduk. Yapmak istediğim şey, bu yayınların sonuçları hakkında gen terapisi bağlamında nerede olduğumuzla ilgili genel bir fikir sunmak.

Ve aslında, bu programların güvenliği, etkinliği ve diğer karakteristik özellikleri hakkında bilgi vermek.

Johnny Mahlangu: Gen terapisi programlarına katılım gösteren popülasyonla başlayacağım. Yayımlanan 4 çalışmanın içerisinde yer alan hastaların büyük bir çoğunluğunu elbette 18 yaş ve üstü hastalar oluşturmakta.

Ancak bu hastaların çoğunluğu aslında 30 ila 50 yaşları arasında, bir değişiklik yaratmak isteyen olgun bireylerden oluşan %54'lük bir dilim. Daha düşük sayıda, yaşları 18 ila 30 arasında olan hastalar ise bu oranın %38'ini oluşturuyor. Ve bizim için heyecan verici olan şey ise, gen terapisinin zaman içerisinde ilerlemesiyle gelecekte ergenlik çağındaki bireylerle de çalışabilmeyi planlıyoruz.

Ve kesinlikle umut ediyoruz ki gen terapisi pediyatrik bir grup üzerinde uygulanabilecek derecede güvenli hâle getirilecek. 50 yaşın üzerinde olan hasta sayısı oldukça düşük, bu yayımlanan çalışmalarda topluluğun yaklaşık %10'unu oluşturuyorlar. Eğer hastaların karakteristik özelliklerinin temeline bakılırsa, büyük ölçüde hemofili A ya da B olmak üzere ağır formlara sahip oldukları görülür.

Faktörün seviyesi %1'den azdı. Hastaların arasında 1 ya da 2 tane orta derece hastalığa sahip olan bireyler bulunuyordu. Özellikle Nathwani



çalışmasında 1 hasta bulunuyordu. George çalışmasında ise 4 hasta bulunuyordu. Ve Miesbach çalışmasında orta dereceye sahip olan 1 hasta bulunuyordu. Burada bizim için açıkça önemli olan nokta hemofiliye sahip hasta spektrumunda gen terapisini etkisinin nasıl olacağını anlamaktır.

Eğer öncesinde hastalara uygulanan terapilere bakılacak olursa, bu çağda ve yaşta beklendiği gibi, büyük çoğunluğun profilaksi aldığı ve az sayıda hastanın epizodik tedavi gördüğü söylenebilir. Peki genotip? Hastaların çoğunluğu, beklenildiği üzere, yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar ve delesyon gibi yaygın genotiplere sahipti...

...bazı hastalarda inversiyon meydana geliyordu ve sadece 1 hasta bir kırılma yeri (splice-site) mutasyonuna sahipti. Yani aslında tedavi ediyor olduğumuz hasta popülasyonunun genotipi oldukça karakteristik. Peki bu hâlihazırda yayımlanmış olan programların sonuçları nelerdi? Bunları çok yüksek bir seviyede özetlemeye çalışacağım. Neredeyse bütün hastaların gen terapisinden faydalandığı açıkça görülebilir.

Programların her biri ile elde edilen en düşük faktör seviyesi hastaların çoğunluğunda %1'den az olan taban çizgisinin kesinlikle üzerindedir. Ve tabii ki, ulaşılan en yüksek seviye programa göre değişiyordu. Örneğin Nathwani çalışmasında, hastaların faktör IX seviyesi %10'a kadar çıktı. George çalışmasında ise %60'a çıktı.

Miesbach çalışmasında, bu oran %10'lardaydı. Ve elbette, en yüksek seviye, faktör VIII gen terapisinde, en yüksek seviyenin 237 olduğu Rangarajan çalışmasında kaydedildi. Bir not olarak, burada dip ve tepe noktalarından değil, program boyunca görülmüş genel faktör seviyelerinden bahsediyorum. Hastaların gen terapisi sonrası kanama oranları...

...gen tedavisi öncesi yıllık kanama oranlarıyla karşılaştırıldığında çok, çok daha azalmış olarak görünüyordu. Eğer genel olarak kanama azalması oranına bakılacak olursa,

Miesbach faktör IX çalışmasında %70, George çalışmasında %96 oranında değişiyor olduğu ve gen terapisinin bu hastaların kanama oranlarına etkisi olduğu açıkça görülebilir.

Eğer gen terapisi sonrası replasman terapisinin kullanımına bakılırsa, kanama azalması oranlarının neredeyse aynı olduğu görülecektir. Bugüne kadar görmüş olduğumuz tüm programların faktör kullanımında %90'ın üzerinde bir düşüşten bahsediyoruz. Şu anda göstermek istediklerim belki bireysel çalışmalara giriyor ve çok detay taşıyor olabilir fakat amaç sadece tanık olduğumuz trendlere göz atmak.



İlk önce sizlere hastaların her kilogram doz başına 5×10^{11} vektör genomu aldığı Spark-001 çalışmasını göstermek istiyorum. Aslında çeşitli hasta popülasyonları arasında gösterilenden çok daha fazla faktör değişkenliği olduğunu göreceksiniz. Bu topluluk en düşüğü %14, en yükseği %81 olmak üzere, arada kalan çeşitli faktör seviyelerine ulaşan hastalardan oluşuyor.

Önemli bir not, bu hastalar faktör seviyelerinin çok ama çok değişken olmasına rağmen hepsi aynı dozu, 5×10^{11} 'i kullandı. Ve belki de burada dikkate alacağımız ikinci nokta, en azından gözlemliyor olduğumuz süreç içerisinde, hastaların bazıları için bir yıl boyunca süren, ekspresyonun biraz tutarlılık göstermesi olabilir.

Bu değerler durağanlık ve bir miktar dayanıklılık içeriyor gibi gözüküyor. Farklı bir çalışma olan BMN 270'de 6×10^{13} vektör genomu hastalara verilen bir dozdu. Bu hususi çalışmada faktör VIII ekspresyonunun aynı çeşitliliğini görebiliyoruz. Ancak dikkatimizi çeken başka bir detay ise normal referans aralığının yüzde 150 birim üstüne çıkan bazı hastalar olması.

Aslına bakılırsa, genel olarak düşüştü olduğu görülen bazı hastalar var. Bu durum hakkında tahmin edebileceğiniz üzere çok endişeliyiz. Ve umut ediyoruz ki, seviyeler en azından hemostatik seviyenin üzerinde kalır ve hastaların kanamalardan korunmasına izin verir. Bu çalışmalardan elde edilebilen bazı özet sonuçlar nelerdir?

En azından yayımlanmış olan bilgilerde görülüyor ki, çoğu hastada sürdürülebilir bir terapötik faktör ekspresyonu gözlemleniyor. Ayrıca hastaların tecrübe ettiği kanama oranları gen terapisi öncesi dönemle karşılaştırıldığında bir düşüş olduğunu söyleyebiliriz. Açıkçası hastaların daha az kanayarak, daha az eksojen replasman faktörü kullanmasını bekliyoruz...

...ve bu hususi özetle karşılaştığımız durum da budur. Elbette, gen terapisinin en önemli yönü güvenli olması. Gen terapi programlarının güvenlik özelliklerinden bazıları nelerdir? Çok kısa bir özet geçebilirim. Gen terapi ile ilişkili herhangi bir ciddi advers etkiye tanık olmadık. Başka bir şekilde açıklamak gerekirse, uygulanan hiçbir gen terapisi sonucunda hasta ölümü gerçekleşmedi veya hastanın hastaneye yatması gerekmedi.

Hastaların faktör seviyeleri ekspresyonu gerçekleşmeye başladığında, hiçbirinin inhibitör geliştirmedeği görüldü ve bu güzel bir haber. Bildiğimiz kadarıyla inhibitörleri kontrol etmek oldukça karmaşık ve pahalı bir süreç. Mevcut gen terapisi programlarıyla bu tarihe kadar hiçbir ölüm gerçekleşmedi. Eğer programların olumsuz gelişmeleri özetlenecek olursa...

...en azından bazı hastalarda, enfeksiyonun yaygın advers etkilerden biri olduğu görülebilir. Nathwani çalışmasında advers etki görülen hasta sayısı 6'ydı. George çalışmasında ise 9 hasta. Ve ateşi yükselmiş olan 3 hasta



bulunmaktaydı. Doğrusunu söylemek gerekirse, bu aslında enfeksiyon değildir fakat yine de ateşin, altta yatan tamamen tanımlanamamış bir enfeksiyona bağlı olduğu düşünülebilir.

Ve belki de en önemlisi, bu advers etkilerin şiddeti ne derecedeydi? Eğer özetleyecek olursam, advers etkilerin çoğunluğu çok az hasta sayısı ile kademe 1 veya 2 olarak açıklanabilir. Hatta, bütün bu programlar arasında tek bir hasta kademe 4 advers etki yaşayarak yayımlanmış gen terapisi programının güvenlik profilinin...

...kabul edilebilir düzeyde olduğunu gösterdi ve bu tahmin edebileceğiniz gibi bize mutluluk veren bir haber. Transaminaz yüksekliği, yani karaciğerin enflamasyonu, gen terapisine başladığımızda açıkça beklediğimiz tek şeydi. Bu, yayımlanan çalışmalar sırasında gerçekleşen transaminaz yüksekliğinin bir özeti. Transaminaz yüksekliği kontrolünün steroidler aracılığıyla gerçekleştiğini açıklayarak başlayacağım.

Ve bu tarihe kadar gerçekleşen bütün programlarda transaminaz yüksekliğini kontrol altına almak için steroidler kullanıldı. Programlarda bulunan hasta sayısı oldukça değişkendi. Şu anda George çalışmasında bulunan sadece 2 hasta, Rangarajan çalışmasında ise 7 hasta faktör VIII programında kullandı. Eğer steroid almamış hastaların sayısına bakılacak olursa...

...onların aslında, en azından yayımlanmış olan bu çalışma topluluğunda, çoğunluğu oluşturulduğu görülebilir. Eğer buradaki veriler özetlenecek olursa, verilerin, transaminaz yüksekliği ile endojen faktör seviyesi arasında zayıf bir korelasyona veya tutarsızlığa işaret ettiği söylenebilir. Başka bir deyişle, bu hastalar arasındaki değer kaybı ile transaminaz yüksekliği arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Ve elbette, artık gen terapisi yolculuğuna başladığımız göre, kendimize soruyor olduğumuz soru, hastaların gen terapisinden neler beklediği ve gen terapisine nasıl bir bakış açısıyla yaklaştıkları olacaktır. Bu, açıkça görülüyor ki nerede bıraktığınıza ya da mevcut terapiye erişiminiz olup olmamasına bağlı. Gen terapisinin hastalarımıza oldukça umut vadettiğine inanıyorum.

Bazı hastalar için bu tek seferlik bir işlem. Başka bir deyişle, bir kere gerçekleştirip unutup oldukları bir süreç. Terapi, hemostazı yeniden dengelemeyi ve stabil bir duruma getirmeyi vadediyor. Tam bir çareden bahsetmiyor olsak dahi bazı hastalar gen terapisinin onlara küratif seviyelerde faktör sağlamlasını bekliyor. Normal veya normale yakın seviyeler.

Ve elbette gerekli ücretler önceden yatırılıyor olduğu için gen terapisinin yıllık bir maliyet tasarrufu sağladığı söylenebilir. Çoğu hasta, gen terapisi gerçekleştirildikten sonra aldıkları replasman tedavisinin yanı sıra bakıma da



İhtiyaçları olduğu için aslında yaşamları boyunca ziyaret etmek zorunda oldukları hemofili tedavi merkezlerini unutabileceklerine inanmaktadır.

Bunlar hastaların beklentileri fakat gerçekler neler? Elbette gen terapisinin uzun sürmesini bekliyoruz. Aslına bakılırsa, terapinin ne kadar uzun süreceğine dair bir bilgiye sahip değiliz. En hassas popülasyonun, pediatrik popülasyonun mevcut gen terapisi programlarına henüz uygun olmamasından dolayı endişe duyuyoruz.

Ayrıca, adeno ilişkili virüse önceden bağışıklığı olan hastaların şu anda mevcut gen terapi programı için uygun olmadıklarını düşünüyoruz. Elbette bu zamanla değişecektir. Dayanıklılık konusunda ve değerler düşmeye başladığında hastalara yeniden doz uygulanabilmesi konusunda belirsizlikler var. Gen terapisinin başlangıçta yüksek bir maliyete sahip olacağını düşünüyoruz.

Ve elbette birçok bilinen ve bilinmeyen var. İmmünolojik süreçler, hücresel stres ve elbette, zaman içinde vektörün genom ile entegrasyonunu görüp göremeyeceğimiz bilinmeyen maddelerin birkaçı. Bunları bu tarihe kadar insanlarda gözlemedik. Ve eğer özetlersek, birçok bilgiye sahibiz. Mevcut gen terapisiyle...

...tam anlamıyla doza bağımlı bir şekilde terapötik faktör seviyelerine ulaşabiliriz. Ekzojen pıhtılaşma faktörü replasmanı ihtiyacını azaltabileceğimizi veya ortadan kaldıracabileceğimizi biliyoruz. Transaminaz yüksekliği olan bireyleri steroidler aracılığıyla kontrol altına alabiliyoruz. Ve bu tarihe kadar başarılı faktör değerleri gösteren bir hastanın inhibitör geliştirdiğini gözlemedik. Daha birçok bilinmeyen var.

Gen terapisinin HIV, hepatit B ve hepatit C gibi aktif enfeksiyona sahip olan hastalara uygulanıp uygulanamayacağını bilmiyoruz. Daha önce belirtildiği gibi gen terapisinin hastalara tekrar uygulanabileceği de bilinmiyor. Ekspresyonda başarısızlıklar yaşandı. Hâlâ pediatrik hastalar için güvenli olup olmadığını anlamamız gerek. Ve elbette, insersiyonel mutagenез farkında olduğumuz, ancak hakkında fazla bilgiye sahip olmadığımız bir konu.

Ekspresyonun dayanıklılığı ve belki de en önemlisi, hastalara aynı doz verildiği takdirde vektörün değişken ekspresyonunu etkileyen faktörler (bilinmiyor). Özetlemek gerekirse, mevcut gen terapisi programları bağlamında devam etmekte olan birtakım çalışmalar olduğunu size gösterebilmiş olduğumu umuyorum.

Ve bazıları kavram kanıtlamayı geçti. Bazıları erken güvenlik ve etkinlik verisi sağladı. Ve bazıları da Faz 3 çalışmalarına ilerledi. Güvenlik açısından konuşmak gerekirse, güvenliğin her zaman gen terapisinde bir numaralı odak



noktası olacağına inanıyoruz ve hâlâ güvenlik yönünü çok ama çok yakından takip etmekteyiz.

Özellikle endişe verici herhangi bir güvenlik profili yok. Uygulamanın etkinliği de oldukça umut verici görünüyor. En azından gözlemlemiş olduğumuz süreç içerisinde, uzun süreli ekspresyona sahip olan hastalar var. Ve bazıları replasman terapisini tamamen bırakmış durumda. Bilmediğimiz birkaç şey var ve tahmin edebileceğiniz gibi bazı hastaların sahip olduğu bağışıklık yanıtını anlamamız gerekiyor.

Bu analiz hâlâ devam etmekte ve umuyoruz ki zamanla neden bazı hastalarda transaminaz yüksekliği görülmezken bazılarında görüldüğünü anlayacağız. Elbette, risk almakla fayda görmenin dengede tutulması gerektiğini aklımızda bulundurmalıyız. Gen terapisi konusunda hakim olduğumuz konular olduğu kadar yeterli bilgiye sahip olmadığımız yönler olduğunu da biliyoruz. Ve umuyoruz ki zamanla gen terapisi hakkındaki...

...bilinenlerin anlaşılmasıyla, hastaların hayatını iyileştirebileceğiz. Pediatrik hastalar, adolesanlar ve daha önceden bağışıklık yanıtı olan hastaların hemofili tedavisindeki bu inanılmaz avantajlardan faydalanmaları biraz daha zaman alabilir. İlginiz için teşekkür ederim.

