



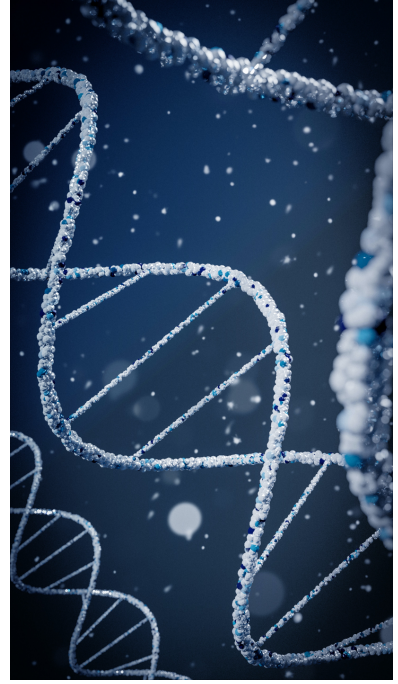
Hücre ve Gen Tedavileri Kılavuzu

Gen tedavisi daha uzun, daha sağlıklı yaşamlar için potansiyel sunarak, yaşamı tehdit eden, nadir rahatsızlıkları olan kişiler için tıpta devrim yaratmaktadır. Bazı durumlarda, tek seferlik bir tedavi ömür boyu fayda sağlayabilir. Bu tedaviler hastalar, aileleri ve daha geniş toplum için büyük faydalar sağlamalıdır.

Gen tedavisi, bir hastanın genetik materyalinin terapötik etki için onarıldığı veya yeniden yapılandırıldığı tedavilere verilen topluca addır.

Gen tedavisi kavramı, genetik bir sorunu kaynağında çözmektir. Örnek vermek gerekirse (genellikle çekinik) kalıtsal bir hastalıkta belirli bir gendeki bir mutasyon, disfonksiyonel bir proteinin üretilmesiyle sonuçlanırsa, bu genin zararlı mutasyonu içermeyen ve böylece işlevsel bir protein üreten bir kopyasını iletmek için gen tedavisi kullanılabilir. Bu stratejiye gen replasman tedavisi adı verilir.

Geliştirme süreçleri diğer hastalıklar için ruhsatlandırılmış tedaviler yoluyla iyi anlaşılabilir olsa da, Pompe hastalığındaki gen tedavileri halen araştırılmaktadır. Araştırma ve klinik çalışmalar, uzun vadede bu tedavilerin güvenliliğini ve etkililiğini sağlamak için son derece önemli ve değerlidir. Pompe hastalığı için mevcut beklentileri karşılayabilecek veya karşılamayabilecek başarılı bir gen tedavisinin geliştirilmesi birkaç yılı bulabilir.



Gen tedavisi iki tipte sınıflandırılır

Somatik Hücre Gen Tedavisi

Somatik hücre gen tedavisinde (SHGT), terapötik genler yalnızca bireysel hastayı etkiler ve yavru tarafından kalıtım yoluyla alınmaz. Somatik gen tedavisi, terapötik DNA'nın hastalığı tedavi etmek için kullanıldığı ana akım temel ve klinik araştırmayı temsil eder. Pompe Hastalığı gibi bu tür tek gen bozuklukları somatik hücre tedavisi için iyi adaylardır.

Germ hattı

Germ hattı gen tedavisinde (GGT), germ hücreleri (sperm, yumurta ve döllenmiş yumurta hücreleri) genomlarına fonksiyonel genlerin eklenmesiyle modifiye edilir. Bir germ hücresinin modifiye edilmesi, organizmanın tüm hücrelerinin değiştirilmiş geni içermesine neden olur. Bu nedenle değişiklik kalıtsaldır ve sonraki nesillere aktarılır. Birçok ülke, teknik ve etik nedenlerden dolayı ve SHGT'ye kıyasla gelecek nesillere yönelik olası riskler ve daha yüksek riskler hakkında yeterli bilgi olmadığı için, GGT'nin insanlarda uygulanmasını yasaklamaktadır.

Pompe hastalığı için gen tedavileri

Şu anda Pompe hastalığı için araştırılmakta olan üç farklı SHGT stratejisi bulunmaktadır:

1. Adeno-ilişkili Virüs (AAV)

Virüsler, çoğalmak için genetik materyallerini konak hücreye sokar ve konak hücrenin hücresel mekanizmasını viral proteinler için şablon olarak kullanması için kandırır. Bilim insanları bu durumdan, bir virüsün genetik materyalini terapötik genetik materyal ile değiştirerek faydalanır.

AAV bazlı tedavide, adeno ilişkili virüsün (AAV) zarfı kullanılır. Bu zararsız bir virüstür. AAV vektörünün hastalığa neden olan genleri artık etkili olmayacak şekilde çıkarılmıştır ve ilgilenilen gen eklenmiştir. Sayı ile ifade edilen farklı AAV alt tipleri vardır. Örneğin, AAV5 veya AAV8 alt tipi karaciğeri hedefler ve AAV1 alt tip kas hücrelerini hedefler.

Vektör/gen yapısı insan genomuna (DNA taşıyan kromozomların içinde) neredeyse tamamen entegre değildir ancak ekstra bir kromozomal varlık olmaya devam eder. Bunun da sonuçları olur, çünkü bir hücre bölündüğünde AAV yapısı diğer tüm DNA'lar gibi kopyalanmaz. Bu nedenle, hücreler (ör. kan kök hücreleri) bölündükçe AAV zaman içinde seyreltilecektir.

Pompe hastalığı için tedavi genellikle karaciğer veya kas hücrelerini hedeflemek üzere tasarlanacaktır. Beyin, Kan-Beyin Bariyeri (KBB) olarak bilinen bir membran tarafından enfeksiyondan korunur, bu nedenle bu tür AAV gen tedavilerinin beyindeki veya merkezi Sinir Sistemindeki (MSS) hastalıklı hücreleri düzeltmesi beklenmez. Beyni hedef alabilecek başka AAV vektörleri de vardır, ancak bunlar şu anda Pompe hastalığı için değerlendirilmemektedir.

Sağlık makamlarının infüzyondan sonra uzun yıllar boyunca düzenli izlemeye ısrar etmesi muhtemel olsa da, AAV gen tedavileri genellikle tek seferlik intravenöz (IV) infüzyon olarak uygulanacaktır.

AAV gen tedavilerinin iki türü şunlardır:

Karaciğer Hedefli

Bu tedaviler, Pompe hastalığında eksik olan enzimin (Alfa Glikosidaz veya GAA) sağlıklı bir kopyasını sürekli olarak üretmek için karaciğere terapötik DNA sağlar. Bu sağlıklı enzim daha sonra vücuttaki hücrelere (sinir sistemi hariç), özellikle de sürekli Enzim Replasman Tedavisi (ERT) infüzyonunda olduğu gibi kas hücrelerine iletilir.

Kas Hedefli

Bu tedaviler, kas DNA'sındaki genetik hatayı geçersiz kılmak için doğrudan kas hücrelerine (liflere) terapötik DNA sağlar. Tedavi edilen kas hücreleri daha sonra normal kas fonksiyonunu geri kazanmak ve hastalık ilerlemesini durdurmak için GAA enzimini üretebilmelidir.

AAV gen tedavilerinin avantajları

- Geni nispeten kolay bir şekilde iletir
- Konak DNA'ya çok az entegre olur
- Tümörjenez olasılığı düşüktür
- Hastanın GAA mutasyonundan bağımsızdır

Hücre ve Gen Tedavileri Kılavuzu

AAV gen tedavilerinin dezavantajları

- Tedavinin tekrarlanması imkansız kılacak şekilde AAV vektörüne bağışıklık yanıtı gelişecektir
- Önceden var olan antikorlar nedeniyle tüm hastalar uygun olmayacaktır
- Tedavi zaman içinde etkililiğini kaybedecektir
- Yüksek viral dozlarda karaciğer toksisitesi meydana gelebilir
- Çocuklarda AAV, çocuğun zaman içindeki büyümesine göre seyrelecektir
- Büyüme ve tedavinin seyreltilmesi nedeniyle ~4 yaşından genç klasik bebek hastaları karaciğer yoluyla tedavi edemez
- Beyne ulaşmak zordur

2. Lentiviral gen tedavisi

Lentiviral gen tedavisi, hastanın kendi kök hücrelerini kemik iliğinden alan, steril bir ortamda vücut dışında (ex-vivo) onları modifiye eden ve ardından modifiye edilmiş hücreleri geri vücuda koyan bir tekniktir. Bu teknik kök hücrelerin kalıcı modifikasyonunu içerdiğinden, tek bir müdahalenin ardından ömür boyu tedavi sağlama potansiyeline sahiptir. Ayrıca MSS'de de terapötik etki sağlar. Pompe hastalığı ile ilgili bir bozukluk olan MLD'de, MSS'yi tedavi etmek üzere lentiviral gen tedavisine dair EMA onayı ile yakın tarihli bir örnek verilebilir.

Tedavi sürecinin, tamamlanması birkaç hafta sürebilecek birkaç adımı vardır:

1. Kemik iliği kök hücrelerinin kan akışına salınması için vücut hazırlanır.
2. Yeterli kemik iliği kök hücreleri toplamak için hastadan kan alınır.
3. Toplanan kök hücreler steril bir tesiste tedavi edici geni içeren bir lentiviral vektör yerleştirilerek modifiye edilir.
4. Kemik iliği, busulfan gibi bir ön koşullandırıcı madde kullanılarak hazırlanır.
5. Modifiye edilmiş kemik iliği kök hücrelerinin intravenöz (IV) infüzyonu uygulanır
6. Kemik iliği, kanda sürekli bir ERT kaynağı sağlayarak terapötik protein için yaşayan bir fabrika haline getirilir.
7. Kemik iliğinden türetilen hücreler kan beyin bariyerini geçer ve MSS'ye terapötik protein salgılar.

Lentiviral gen tedavilerinin avantajları

- Yaşam boyu tedavi için tek müdahale yapılır.
- MSS'yi de tedavi edebilir.
- GAA mutasyonundan bağımsızdır.
- Diğer hastalıklar için birden fazla klinik çalışmada güvenliliği göstermiştir ve yakın zamanda MLD için onay almıştır.
- Yaştan bağımsız olarak klasik bebek hastalar için uygun olacaktır.
- Anti-viral antikorlara dayalı olarak hastaların tedavinin dışında tutulması söz konusu değildir.

Lentiviral gen tedavilerinin dezavantajları

- Kemik iliği kök hücrelerinin DNA'sına entegre olur: DNA hasarı riskini en aza indirmek için düşük dozaj kullanılır.
- Ön koşullandırma maddeleri invaziv olup, yan etkileri önlemek için dikkatli doz uygulaması gerektirir. Prosedür, bugüne kadar dünya çapında uygulanan ve çok güvenli olan klinik prosedürler olan standart kemik iliği nakli rejimlerinin bir parçasıdır.

3. AntiSens Oligonükleotid (ASO veya AON)

Antisens oligonükleotidler RNA işlemlerini etkileyebilir ve protein ekspresyonunu modüle edebilir. Bu tip tedavi, örneğin RNA işlemeyi etkileyen GAA mutasyonları için uygulanabilir. Avrupa kökenli geç başlangıçlı hastalarda, tüm hastaların ~%90'ı RNA işlemeyi etkileyen aynı c.-32-13T>G (IVS1) GAA mutasyonunu taşır. IVS1 hastalarından alınan hücrelerde ve ayrıca diğer daha nadir mutasyonları olan hastalarda RNA işlemlerini düzeltebilen AON'lar üretilmiştir.

1. Kutu: RNA, DNA'dan yapılan ve proteinin üretildiği transkripttir. Protein gibi RNA da kısa ömürlüdür ve protein üretmek için talep üzerine yapılması gerekir. RNA DNA'yı değiştirmez, sadece bir kopyasıdır. Kullanımdan sonra bozulur. Bu nedenle RNA'yı modüle eden (düzelten) AON'ların da düzenli olarak verilmesi gerekir. AON'lar stabiliteyi artırmak için kimyasal olarak modifiye edilir; hücreler tarafından alındıktan sonra proteinlere kıyasla çok daha stabildirler. Bu nedenle, AON'larda klinikte uygulandığında ERT'ye kıyasla daha az sıklıkta düzenli infüzyonlara ihtiyaç duyulması beklenmektedir.

Pompe hastalığı için terapötik Antisens Oligonükleotidlerinin avantajları

- Normal GAA protein üretimini eski haline getirir.
- ERT'den farklı mekanizmadır ve bu nedenle ERT'ye iyi yanıt vermeyen hastalar için faydalı olabilir.
- ERT ile kombinasyon mümkün olabilir.
- AON'lar ile düzeltilebilen IVS1 mutasyonunu taşıdıklarından, Avrupa kökenli geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan çoğu hastaya uygulanabilir.

Pompe hastalığı için terapötik Antisens Oligonükleotidlerinin dezavantajları

- Yaşam boyu uygulanır – tek seferlik bir tedavi *değildir*
- Şu anda bilinmeyen yan etkileri olabilir.
- Klasik bebeklik çağı başlangıçlı Pompe hastaları için uygun değildir.
- Mutasyona özgüdür: yalnızca belirli bir mutasyonu olan hastalara uygulanır.

Gen Tedavilerine Bağışıklık Yanıtı

Enzim Replasman Tedavisi (ERT) gibi diğer tedavilerde olduğu gibi, gen tedavilerine antikor yanıtı verilebilir. Hafif vakalar, semptomlar geçene kadar yaygın ilaçlarla yönetilebilir, ancak bazı insanlar tedaviye karşı nötralizan antikorlar geliştirebilir ve bu da aktif bileşenin gerektiği gibi çalışmasını önler.

Yeni tedavilerde antikor yanıtını anlamak için araştırmalar devam etmektedir ve tedavi sırasında antikorları önlemek veya gidermek için önlemler geliştirilmesi muhtemeldir. Bunlar gen tedavisi protokollerinin karmaşıklığına katkıda bulunacaktır, ancak yalnızca tedavi sırasında, yani çoğu insan için yaşamlarında yalnızca bir kez gerekli olacaktır.

Hücre ve Gen Tedavileri Kılavuzu

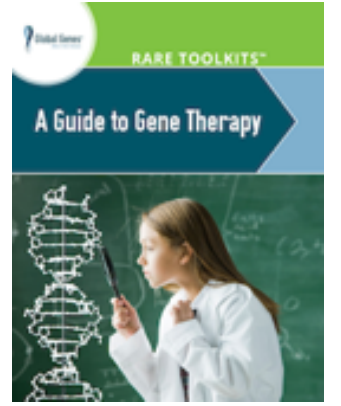
Antikorları yönetmek için bir tedavi örneği plazmaferez veya Terapötik Plazma Değişimidir (TPE). Bu, hastanın kanının bir damardan alındığı, antikor içeren plazmanın filtrelenmiş veya etkilenmemiş plazma ile değiştirildiği ve ardından kanın değiştirildiği bir kan transfüzyonu işlemidir. Bu işlemin bir örneği şurada mevcuttur:

<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

Hücre ve gen tedavileri hakkında daha fazla bilgi

Hücre ve gen tedavileri hakkında daha fazla bilgi edinmek için çevrimiçi olarak giderek artan sayıda kaynak bulunmaktadır. Ulusal Pompe Derneği, uzmanınız size bilgi sağlayabilir ve aşağıdaki gibi web sitelerinde daha fazla bilgi bulabilirsiniz:

1. Gen tedavisi bilimi broşürü – bu broşürü <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/> adresinden indirebilirsiniz
2. ASGCT'den bu video: www.asgct.org/education/pompe-disease
3. Gen tedavisine odaklanan Global Genes araç kiti <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy-Toolkit-spread-DIGITAL-1.pdf>



Gen Tedavisi: Sorularınıza Yanıtlar

Video, Ulusal Nadir Bozukluklar Derneği (NORD) tarafından hazırlanmış olup Soru-Cevap formatında sunulur.

[NORD Nadir Hastalık Video Kitaplığına](#) yapılan en yeni ekleme, genom düzenlemesi konulu dört videodan oluşan bir settir.



Klinik çalışmalar hakkında bilgiler

Pompe hastalığı için gen tedavisini araştıran, her biri farklı aşamalarda olan çeşitli araştırma grupları vardır. Bu potansiyel tedavilerden bazıları klinik çalışmalarda zaten test edilmişken, diğerleri klinik öncesi aşamadır ve hayvanlarda test edilmektedir.

Pompe hastalarını kabul eden araştırma çalışmaları hakkındaki bilgiler uluslararası ve ulusal web sitelerinde bulunabilir, örneğin:

- www.ClinicalTrials.gov
- www.clinicaltrialsregister.eu

ve IPA web sitesinde www.worldpompe.org mevcuttur.

Teşekkür bölümü

Tıbbi danışmanlarımıza katkıları ve bu belgeyi gözden geçirdikleri için teşekkür etmek istiyoruz:

Dr.Pim Pijnappel, Erasmus Üniversitesi Tıp Merkezi, Rotterdam, Hollanda .

Prof. Emeritus Arnold Reuser, Erasmus Üniversitesi Tıp Merkezi, Rotterdam, Hollanda.

Yasal Sorumluluk Sınırı: IPA, bu sayfalarda bildirilen ürünlerin, ilaçların, tedavilerin veya bilgilerin hiçbirini onaylamaz. IPA web sitesindeki makaleler yalnızca bilgilendirme amaçlıdır. Tüm ilaçları, tedavileri ve/veya ürünleri doktorunuzla görüşmenizi önemle tavsiye ederiz.