**Orak hücreli anemide yeni nesil tedavi ajanları**

**Doç. Dr. Sultan AYDIN**

**SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. OHA’nın temel tedavi yönetiminde koruyucu tedavisi, komplikasyonların tedavisi ve küretif tedavi olmak üzere 3 önemli tedavi yer almaktadır.

**I. OHA’nın koruyucu tedavisinde neler yer almaktadır?**

Kırmızı kan hücrelerinin kendine özgü yuvarlak şeklini bozarak C harfine benzer orak şeklini alması temel sorundur. Bu nedenle oraklaşmayı önleyecek tedaviler uygulamak koruyucu tedavilerde yer almaktadır. Ateş, aşırı sıcağa ve soğuğa maruz kalmak, vücudumuza yeterince sıvı almamak, terleyerek vücuttan sıvı kaybetmek, geçirilen infeksiyonlar sonrası asidoz gelişmesi oraklaşmayı artırmaktadır. Dolayısıyla ağızdan vücudumuza ideal sıvı alımını desteklemek önemlidir. Günlük sıvı tüketiminin 2500 lt altına düşmemesi gerekir. Hem vücudun sıcaklığını artırıp hem de terleyerek vücudun sıvı kaybını artırarak oraklaşmayı tetiklememek için aşırı sıcak havalarda (yaz günlerinde) uzun süreli açık havada kalınmamalıdır. Yine tam aksine aşırı soğuk havalarda uzun süreye dışarıda soğuğa maruz kalmamak gereklidir.

İnfeksiyonlardan korunmak da diğer korucu tedavilerde yer alan önemli bir konudur. Penisilin antibiyotiğini gerek ayda bir kas içine gerek ağız yoluyla mutlaka infeksiyonlardan korunmak için kullanılmalıdır. Yine en sık infeksiyen nedeni olan grip, üst solunum yolu infeksiyonlarının azaltılması için yılda bir grip aşısının yapılması önemlidir. Aynı zamanda otosplenektomi yani dalak küçülerek fonksiyon göstermemesi sebebiyle beş yılda bir pnömokok, hemofilus influenza ve meningokok aşılarını yaptırılması zatürre gibi ağır infeksiyon geçirme sıklığını azaltacaktır.

Koruyucu tedavilerin arasında temel diğer bir konu beslenme ve vitamin desteklerini sağlamaktır. Sağlıklı beslenme antioksidan içeren gıda tüketimi (yeşil yapraklı, brokoli gibi yeşil sebze, pancar gibi) artırılması gereklidir. Günlük folik asit ve çinko vitamin takviyelerinin alınması kansızlığı azalmasına destek olacaktır. Yaş ilerledikçe ise osteoporoz denilen kemik erimesi çok sık görülmesi sebebiyle bu durumu azaltmak için D vitamini, kalsiyum, magnezyum gibi mikroelementleri takviye olarak kullanılmalıdır. Temel sorun olan oraklaşmanın azaltılması için A, C, E vitaminlerinin ve selenyum gibi mikroelementlerin desteği yapılmalıdır.

Ergenlikle birlikte psikolojik destek verilmesi önemlidir. Kronik bir hastalık olması, ağrılı kriz gibi hastalık ilişkili şikayetlerle tekrarlayan kez hastaneye başvuru ve yatışların olması sebebiyle bireyde yarattığı duygu durum bozukluğu ile başaçıkabilmesi için psikolog veya bu konu ile ilgili psikiyatri doktorları ile psikososyal açıdan danışmanlık alınabilir.

**II. Kriz ve Komplikasyonların tedavisinde neler yer almaktadır?**

Ağrılı krizler, akut göğüs sendromu, splenik sekestrasyon krizi, inme, hepatik komplikasyonların, pulmoner hipertansiyon, kemik ve eklem komplikasyonların, böbrek komplikasyonların, priapizm (penisin sertleşmesi) tedavisi, kan transfüzyonu, demir yükü olan ferritin yüksekliğinin şelasyon tedavisi ve bacak ülserleri olan komplikasyonların tedavisi yer almaktadır.

**III. Küratif tedavi nedir?**

Kemik iliği nakli, orak hücreli anemide tek küratif yani tamamen düzeltici tedavi yöntemidir. Ancak kemik iliği nakline bağlı yüksek ölüm riski ve kullanılan ilaçlara bağlı ağır yan etkiler, ölüm olmasa da hayat düzenini etkileyecek ağır yan etkiler nedeniyle sadece ve sadece seçilmiş olgularda yapılması gerekmektedir.

**IV. Orak hücreli anemide yeni tedavi yaklaşımları nelerdir?**

Tek kesin çözüm kemik iliği nakli olsa da nakil süreci zor bir bir süreç olması, ölümcül beklenmedik sorunlar ortaya çıkma riski nedeniyle orak hücreli anemide yeni tedaviler üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Yeni tedaviler; hemoglobin S yani oraklaşmayı önleyen ilaçlar, hemoglobin F üretiminin artıran ilaçlar, hücre içi hemoglobin konsantrasyonunun azaltılmasını sağlayan ilaçlar, damar içinde gelişen vazokontriksiyon denilen damarın daralmasını engelleyerek, trombosit denilen sarı kan hücrelerinin hem damara hem kendi aralarında yapışmasını azaltarak damar tıkanıklığının azaltılmasını sağlayan ilaçlar olarak bildirildi.

**a. Hemoglobin S yani oraklaşmayı önleyen ilaçlar nelerdir?**

Bu amaçla olarak siyanat ve alkilüre denenmiş her ikisi de deneysel olarak etkili bulunmuş ancak klinik kullanıma uygun bulunmamıştır.

**b. Hemoglobin F yapımını artıran tedaviler nelerdir?**

1950 yılından bu yana hemoglobin F’in, oraklaşmayı önleyici etkisi bilinmekte olup bu etki hemoglobin A’ya göre oldukça fazladır. Hemoglobin F değeri yüksek olan ülkelerde (S.Arabistan ve Hindistan gibi) hastalık daha hafif klinik seyir gösterir.

**b.1. Hidroksiüre:** Hemoglobin F artırarak kliniği hafifleten en sık kullanılan ve en bilindik tedavi seçeneğidir. Klinikte en sık kullanılan ilaçtır. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür. 3 ayda bir 5 mg/kg/günlük artışlar ile maksimum doz olan 35 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Hidroksiüre başlanması önerilen durumlar; daktilit denilen parmaklarda şişlik, kızarıklık olması, sık yaşanan ağrılı krizlerin varlığı, solunum sıkıntısı, nefes alamama gibi akut göğüs sendromu varlığı, düşük hemoglobin düzeyi, hemoglobin F düzeyindeki düşüklük, yüksek beyaz küre sayısı, artmış LDH düzeyi, ultrason yöntemi ile beyin kan akımını ölçen transkranial doppler ultrasondaki artmış beyin kan akımının olması durumlarında hidroksiüre tedavisi başlanmalıdır. En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Kemik iliğini baskılayarak beyaz küre ve nötrofil denilen vücudu infeksiyonlardan koruyan hücre sayılarının azalma riski vardır. Bu açıdan yakın takip gerektirir.

**b.2. Azasitidin:** DNA metilasyonunu inhibe eden bir sitidine analoğudur. Şiddetli klinik seyir gösteren OHA’li hastalara verildiği zaman hemoglobin F üretimini artırır, hemoglobin F içeren retikülosit sayısını artırır ve orak hücre sayısını geri dönüşümsüz azaltır. Karsinojenik yan etkisinden dolayı klinik kullanıma girememiş ve yerine alternatif ajanlar araştırılmıştır.

**b.3. Rekombinant insan eritropoetin:** Haftada iki defa verildiği zaman, hemoglobin F düzeyini orta derecede artırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada hidroksiüre tek başına ve eritropoetin ile alternatif olarak verilmiş ve her iki durumda da hemoglobin F düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

**c. Hücre içi hemoglobin konsantrasyonunun azaltılan tedaviler nelerdir?**

Hemoglobin konsantrasyonu ile HbS polimerizasyonu arasında pozitif ilişki vardır. Hücre içi hemoglobin konsantrasyonu ne kadar fazla ise polimerizasyon yani oraklaşma o kadar fazla olur.Hücre dehidratasyonu yani hücre içi sıvı kaybı ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunu artırır.Hemoglobin konsantrasyonundaki ufak artışlar polimerizasyonu yani oraklaşmasını şiddetli bir şekilde artırır. Aynı zamanda OHA’de hücrede sıvı kaybına yol açan en önemli iki taşıma sistemi, biri potasyum klorür (KCl ko-transport) sistemi diğer ise kalsiyum bağımlı potasyum kanalı (Gardos kanalı)’dır. Son zamanlarda her iki transport sisteminin baskılanması  ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır.

Oral klotrimazol ve diğer imidazole türevi mantar ilaçlar,  Gardos kanalını inhibe ederek hücre sıvı kaybını azaltılmaya yol açar. Böylece hücre sıvı kaybını azaltarak ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu ve polimerizasyon yani oraklaşmayı azalır. OHA’lerde damar tıkanıklığının patofizyolojisi daha netleştikçe, bu üç bileşen, intravenöz magnezyum, arjinin ve inhale nitrik oksit, orak hücre krizi sırasında endotel ve inflamatuvar sendrom düzenlemesindeki kritik rolleri nedeniyle bilimsel literatürün merakını uyandırdı**.**

**c.1. Magnezyum tedavisi**

Magnezyum bir vazodilatatör, antienflamatuar ve ağrı kesici olarak görev yapmasından dolayı orak hücre ağrı krizlerinin patofizyolojisinde önem kazanmıştır. Bunun beraber magnezyum tedavisi ise OHA’de hücre sıvı kaybına yol açan major taşıyıcı  sistemi olan KCl kotransport sistemini artmış hücre içi magnezyum ile inhibe ederek orak hücrenin polimerizasyonun azalmasına neden olur.

Ağrılı krizler nedeni ile hastaneye yatırılan çocuk OHA’li hastalarda intravenöz magnezyumun kalış süresini kısaltacağını, opioid kullanımını azaltacağını ve yaşam kalitesini (HRQL) iyileştireceğini varsayıldı. Her 8 saatte bir toplam 6 doz 40 mg/kg/doz iv magnezyum standart tedaviye ek olarak verildi. İntravenöz magnezyum ilavesi, ağrılı kriz ile hastaneye yatırılan OHA’li çocuklarda kalış süresini kısaltmadı, opioid kullanımını azaltmadı veya yaşam kalitesini iyileştirmedi.

**c.2. L-Arjinin tedavisi**

L-arjinin'den enzimatik olarak üretilen nitrik oksit, güçlü bir vazodilatör yani damar genişleticisidir ve trombositin damara yapıştıktan sonra damar duvarında birikmesi ve kendi aralarında bir araya gelip trombosit kümesi oluşturmasını engelleyerek damar duvarında ve kan dolaşımdaki kan hücreleri üzerinde çok sayıda etki gösterir. Ek olarak düşük nitrik oksit, OHA'de bu damar yatağında meydana gelen olaylara olumsuz katkı sağlar. Böylece bir amino asit olan arjinin, nitrik oksit üretimini artırarak damarların genişlemesine katkı sağlayarak damar tıkanıklığını azaltmaktadır. OHA’da düşük arjinin biyoyararlanımı, pulmoner hipertansiyon riski, erken mortalite ve ağrı şiddeti ile ilişkilidir ve pediatrik hastaneye yatış ihtiyacını öngörür. Dolayısıyla bu hastalarda arjinin kullanılması aktif şikayetlerin azalması için önemli olacaktır. Yapılan son çalışmalarda L-arjinin tozu ağız yoluyla her 8 saatte bir 100mg/kg/doz maksimum 5 gün veya hasta taburcu olana kadar uygulandığında hastanede kalış sırasında gereken ortalama toplam analjezik dozunda % 39'luk bir azalma gösterdiği ve L-arjinin alan çocukların toplam ağrı skorlarının zaman içinde ortalama %46.7'lik bir azalma gösterdiği bildirildi. L-arjinin kolunda opioid gereksiniminde % 26,5'lik bir azalma izlendi. L-arjinin kullanan hastalarda tedaviden sonra hızlıca ağrı azalma görüldü. Ağrı skorlarındaki ortalama düşüş oranı, arjinin kolunda daha hızlıydı.

**c.3. Nitrik oksit tedavisi**

Nitrik oksit (NO), endotelyal bağımlı vazodilatasyonun yani damarların genişlemesi için kritik bir aracıdır ve trombositlerin yani sarı kan pulcuklarının damara yapışmasını ve kümeleşmesini engellemesi, hücresel damara yapışmayı sağlayan moleküllerin azalması ve iskemi-reperfüzyon hasarının düzenlenmesi yoluyla vasküler ve dolaşımdaki kan hücreleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Dolayısıyla önceki klinik araştırmalar, inhale yani soluyarak alınan nitrik oksitin özellikle akut göğüs sendromlu OHA hastalarında yararlı etkileri olabileceğini öne sürdü. Prospektif, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize, bir çalışmada 18 yaştan büyük OHA’lı hastalara, inhale nitrik oksit gazı 3 gün süreyle verildi. İnhale nitrik oksit yetişkinlerde akut solunum sıkıntısında ölüm oranında veya ventilatör desteğinin süresinde herhangi bir değişiklik gösterilmemesine rağmen intrapulmoner şantı modüle ettiği ve oksijenasyonu iyileştirdiği de gösterilmiştir. Hipoksemisi olan hastalar için, inhale nitrik oksit grubunda 1. ve 3. günler arasında daha düşük sayıda transfüzyon veya flebotomi, ve daha kısa hastanede kalış süresi izlendi. Ağız kuruluğu, boğulma hissi ve methemoglobinemi yan etkileri saptandı.

**c.4. İntranazal fentanilin tedavisi**

Damar tıkayıcı olayları ve ağrı atakları olan çocuklar için analjezi uygulaması çocuklarda damar yolu açma sorunu sebebiyle genellikle acil serviste ertelenir. İntranazal fentanilin güvenli ve diğer ağrılı durumlar için hızlı analjezi sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir. Hızlı uygulama yeteneği göz önüne alındığında, intranazal fentanilin, intravenöz erişim sağlanıncaya ve daha fazla parenteral analjezik verilebilene kadar bir köprü görevi görerek mevcut bakım standardını desteklemek için ideal bir ilaçtır.

**c.5. L-Glutamin tedavisi**

L-glutamin, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), sentezinde yer alan önemli bir aminoasittir. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), eritrositlerde bulunan bir oksidasyon-redüksiyon (redoks) kofaktörüdür. NAD ve indirgenmiş formu NADH, redoks dengesinin korunmasında büyük rol oynar. Hücre içi enerji sağlamada görev alır. Orak hücreleri, daha düşük redoks dengesine sahiptir. L-glutaminin oral uygulamasının orak hücrelerdeki NAD redoks oranını artırdığı gösterilmiştir. L-glutamin 0,3 gr/kg/doz günde 2 kez ağız yoluyla (max 10 gr, 20 gr veya 30 gr/gün), 48 hafta kullandıktan sonra ortalama akut ağrılı kriz ve hastaneye yatış sayısını düşürmüştür. Yapılan bir çalışmada L-glutamin kullanırken bir hastada hipersplenizm, bir hastada mide yanması, karın ağrısı, 1 hastada ayaklarda yanma hissi ve bir hasta sıcak basması olarak yan etkiler ortaya çıktı.

**c.6. Crizanlizumab-tmca (Adakveo) tedavisi**

Crizanlizumab, Novartis tarafından geliştirilen ve P-selektin adlı hücre yüzey molekülüne hedef alan bir monoklonal antikordur. P-selektin, trombosit ve damarların endotel tabakasındaki epitel hücrelerde yoğun bulunur. Crizanlizumab, P-selektin'i bağlayarak, kan hücrelerinin ve orak hücreli eritrositlerin, endotel hücrelere tutunmasını engeller. 15 Kasım 2019'da, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), OHA olan 16 yaş üstünde, venookluzif yani damar tıkanıklığına bağlı ortaya çıkan olayların sıklığını azaltmak için crizanlizumab-tmca (Adakveo) adlı monoklonal antikor yapısındaki ilacı onayladı.

Yapılan bu çalışmada; hastalar 30 dakika intravenöz infüzyon ile crizanlizumab 5 mg/kg (67 hasta), crizanlizumab 2.5 mg/kg (66 hasta) veya plasebo (65 hasta) almak üzere 3 kola randomize edildi. 0., 2. hafta ve sonrasında her 4 haftada bir 50 hafta boyunca toplam 14 doz uygulama yapıldı. 5 mg/kg crizanlizumab alan hastalarda, plasebo alanlara göre; ortanca yıllık akut venookluzif kriz oranında %45 azalma izlendi. Hidroksiüre kullanımına bakılmaksızın hastalar arasında akut venookluzif kriz sıklığında azalma, yıllık hastanede kalma süresi %42 azaldığı görüldü. Çalışma başlangıcından ilk krizine kadar geçen ortalama sürenin (4.07 ve 1.38 ay; p=0.001), ve ikinci krize kadar gecen sürenin uzadığı (10.32 ve 5.09 ay;p=0.02) gösterildi. Önerilen doz, 0., 2. haftada ve sonra her 4 haftada bir 5 mg/kg 30 dakikalık intravenöz infüzyondur. Crizanlizumab ilişkili artralji, diyare, kaşıntı, kusma, göğüs ağrısı, ateş, infuenza ve pnömonisi gibi yan etkiler izlendi. Çalışma sırasında toplam 5 hasta öldü. 5 mg/kg crizanlizumab grubunda 2 hasta akut göğüs sendromu ve endokardit, sepsis nedeniyle, 2.5 mg/kg crizanlizumab grubunda 1 hasta akut göğüs sendromu, aspirasyon, solunum yetmezliği ve ilerleyici damar tıkanıklığı ve plasebo grubunda 2 hasta sağ ventrikül yetmezliği, iskemik inme, koma, sepsis ve venöz tromboz nedeniyle öldü. Crizanlizumab 2.5 mg/kg grubundaki 2 hasta, hem ciddi hem de yaşamı tehdit ettiği düşünülen ancak ölümle sonuçlanmayan anemi ve intrakraniyal hemoraji gibi yan etki yaşadı.

**c.7. Voxelotor tedavisi**

Orak hemoglobin (HbS) polimerizasyonu, orak hücre hastalığının patofizyolojisini yönlendirir. Bu nedenle, HbS polimerizasyonunun doğrudan inhibisyonu, hastalık sonuçlarını olumlu şekilde değiştirme potansiyeline sahiptir. Voxelotor, bir HbS polimerizasyon inhibitörüdür. Randomize çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışma, OHA hastalarda voxelotor (günde bir kez oral yoldan verilen 1500 mg ve 900 mg) iki dozunun etkililiği ve güvenliliği plasebo ile karşılaştırmıştır. Ağız yoluyla günde tek doz kullanılmaktadır. Hastalar, ilk 8 hafta 2 haftaya bir, sonraki 24 hafta 4 haftaya bir sonrasında calışma sonlana kadar 3 ayda bir değerlendirildi. Hemoglobin değerlerlerinde artış özellikle 1500 mg kullanan grupta daha fazla idi. Hemoglobin seviyesinde artış ve ortalama hemoglobin seviyesi en az 10 gr/dl 1500 mg kullananda %41 oranında idi. 24. haftada 1500 mg voxelotor alan grupta indirek bilirubin seviyesinde ve retikulosit yüzdesinde istatistiksel anlamlı olarak azalma görüldü. LDH ve mutlak retikülosit sayısında değişiklik saptanmadı. Başlangıçtaki ortalama eritropoetin düzeyleri gruplar arasında benzer olmasına rağmen, 24. haftada 1500 mg grubunda daha düşük EPO düzeyi görüldü. Plasebo ile karşılaştırıldığında voxelotor ile zaman içinde ağrılı krizlerde azalma eğilimi gözlenmiştir. 4 ölümcül yan etki görüldü. 1 olgu 1500 mg grubunda pulmoner sepsis, krizle birlikte orak hücreli anemi ve akut hepatik krizi, 1 olgu 900 mg grubunda krizle birlikte orak hücreli anemi ve 2 olgu plasebo grubunda 1 olgu krizle birlikte orak hücreli anemi, 1 olgu kardiyak arrest olarak gözlendi.

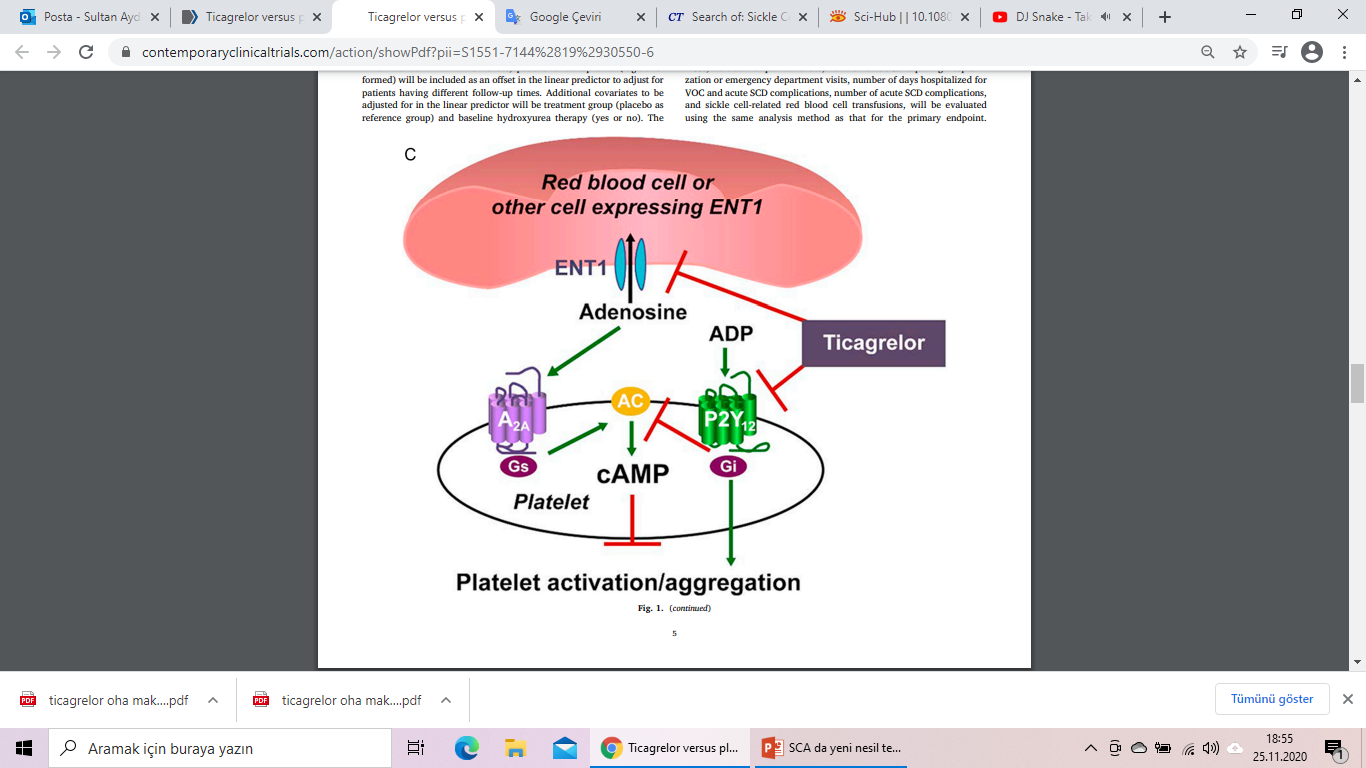
Özetle, voxelotor HbS’in Q5 oluşumunu azaltan yeni bir ilaçtır. OHA'li bireylerde anemiyi azaltır. OHA'nın yaygın bir yan etkisi olan damar tıkayıcı krizleri önemli ölçüde önlemiyor gibi görünmektedir. FDA, 12 yaş ve üstü orak hücre hastalığı olan yetişkinler ve pediatrik hastalar için voxelotor (Oxbryta 500 mg tablet, Global Blood Therapeutics) tedavisine hızlandırılmış onay vermiştir (25 Kasım 2019). İlaç pahalı ve maliyetinin ne kadar olacağı kamu ve özel sağlık sigortası kapsamındadır ve reçeteli ilaç planları henüz tam olarak belirlenmemiştir.

**c.8. Ticagrelor tedavisi**

OHA’lı hastalarda aktive olmuş trombositler, oraklaşma ve vazo-tıkayıcı krizler sırasında hücresel agregatların oluşumuna katkıda bulunur. Trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eden, metabolik aktivasyon gerektirmeyen geri dönüşümlü oral bir adenosin difosfat (ADP) P2Y12 reseptör antagonisti olan ticagrelor, OHA tedavisinde benzersiz özelliklere sahip bir antiplatelet ajan olarak etkinlik göstermiştir.

OHA'li (HbSS ve HbS / β0) 180 pediatrik hasta (yaş aralığı: 2-18) venookluzif krizli (ağrılı ve akut göğüs sendromu) önlemek için ticagrelor'un etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için tasarlanmış uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo-kontrol HESTIA 3çalışması yapıldı. Eylül 2018 ve Aralık 2020 tarihleri arasında ticagrelor dozu günde iki kez 15 mg (12-24 Kg), 30 mg (25-48 kg) ve 45 mg (48 kg üstü) ağızdan uygulandı. HESTIA 4 ise Faz 1 çalışması Mart 2018 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında 2 yaş altı OHA hastalarında yapıldı. Hb<6gr/dl, plt <100 000/mm3 altında çalışma dışında bırakıldı. Serebrovaskuler olay, intrakranial kanama ve iskemik olay geçirenler çalışma dışında bırakıldı. Tek doz oral kullanıldı. 21 HbSS ve HbSβ0 hasta ile yapıldı. Sonuçlar daha yayınlanmadı. Aktif metabolit (AR-C124910XX) ilk dozdan sonra ölçüm yapıldı.

**Şekil 1. Ticagrelor etki mekanizması**



**c.9. Canakinumab tedavisi**

10 Kasım 2016- 20 Mayıs 2020 tarihleri arasında 8-20 yaş arasında orak hücre anemisi olan pediatrik ve genç yetişkin 49 hastada, 28 güne bir 300 mg/doz/ay dozunda toplam 6 doz subkutan uygulandı. Ortalama ağrılı kriz gün sayısında azalma, beyaz küre sayısı, mutlak monosit, mutlak nötrofil sayısı, CRP, hemoglobin, retikulosit sayısı, haptoglobulin, LDH, total bilirubin, O2 saturasyonu 12 haftalık tedavi sonrası değerlendirildi. Çalışma tamamlandı fakat ön sonuçları hala açıklanmadı. Canakinumab piyasa adı Ilaris®150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakondur.

**c.10. Gen tedavisi**

Gen tedavisinin amacı, hastanın hücrelerinin bozuk olan genetik yapısını değiştirerek hastalığı düzeltmektir. Bunun için de farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanı sağlıklı genin vektörler (hücre içine genetik malzeme ulaştırmak için kullanılan bir araç) yolu aracılığı ile taşınmasıdır. Beta talasemi ve orak hücreli anemi hastalıklarının özellikle tek gen hastalığı olmaları ve hastalığa neden olan spesifik genetik defektlerin biliniyor olması açısından gen tedavi çalışmaları için çok uygun modellerdi. Gen tedavi çalışmalarında kullanılan vektörler, viral ve viral olmayan yöntemler olarak iki ana başlık altında toplanır. Viral olmayan metodların kullanımını sınırlayan önemli bir faktör, gen aktarım etkinliklerinin viral vektörlere oranla düşük olmasıdır. Viral vektörlerin gen aktarım verimlerinin yüksek olması, in vitro ve in vivo araştırmalarda ve klinik denemelerde daha yoğunlukla tercih edilmelerinin önemli bir sebebidir. 2016 yılı verilerine göre, tüm hastalıklar açısından değerlendirildiğinde gen tedavisi klinik denemelerinde en sıklıkla kullanılan viral vektörler, Adenoviral vektörler (%21,7) ve Retroviral vektörlerdir (%18,3).

Hemoglobinopatilere yönelik gen tedavi yaklaşımlarında en fazla tercih edilen vektörler, etkin gen transferi ve uzun süreli gen ifadesi sağlaması nedeniyle Retroviral vektörlerdir. Genomları viral mRNA’ya karşılık gelen(pozitif anlamlı) iki RNA zincirinden oluşur. Replikasyonlarının bir parçası olarak, RNA genomlarını ters transkripsiyon ile DNA’ya çevirerek konak hücre genomuna katmaları, aktardıkları genin uzun süreli ifadesini sağlar.

Gen tedavisine ihtiyaç duyulma nedeni tek kesin tedavi yöntemi olan nakil, uygun donör bulunamayan hastalarda yapılamamaktadır. Bu nedenle uygun vericisi olmayan hastalarda farklı tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bunlardan birisi de gen tedavisidir

**c.11.** **CRISPR tedavisi CTX001 nedir?**

CTX001, CRISPR/cas 9 tabanlı gen tedavisidir. Bu tedavide, beta talasemiye ve orak hücreli anemiye sahip hastalardan alınan kemik iliği kök hücrelere, CRISPR ile müdahale edilerek kırmızı kan hücrelerinin daha fazla fetal hemoglobin üretmesi sağlanır. Hastalardan kemik iliği kök hücreleri periferik kandan toplanmaktadır. Bu kök hücreleri laboratuvar ortamında CRISPR ile müdahale edilip hastaya geri verilmektedir. Genom düzenleme için CRISPR/Cas9 sistemi, DNA'yı kesen bir endonükleaz, DNA kesilmesinin gerçekleştiği yeri yönlendirmek için bir kılavuz RNA ve hedeflenen genin doğru kopyası olarak hizmet eden şablon DNA içerir. Daha sonra hastalar, gen mühadalesi yapılan kök hücrelerin sağlıklı kan hücreleri üretip üretmemesi yönünden izlenmektedir.

Beta talasemi hastalığı için CTX001 tedavisinde faz1/2 güvenlik ve etkinlik klinik araştırması halen sürmektedir. Klinik çalışmada 18-35 yaş arası transfüzyon bağımlı talasemiye sahip (non beta zero / beta zero sub grupları olan) hastalarda tek doz CTX001 tedavisinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmektedir. Çalışma şu an Kanada ve Avrupa'daki farklı klinik araştırma merkezlerinde yapılmaktadır. Ek olarak, sene içerisinde Amerika'da da hasta alımlarına başlanacaktır.

Orak hücreli anemide için CTX001 tedavisinde faz 1/2 güvenlik ve etkinlik çalışması halen sürmektedir. Klinik çalışmada 18-35 yaş arası orak hücreli anemiye sahip hastalarda tek doz CTX001 tedavisinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmektedir. Çalışma, ABD'de farklı klinik araştırma merkezlerinde yapılmaktadır. CTX001, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından orak hücreli anemi tedavisi için hızlandırılmış ilaç dizaynı programına dahil edilmiştir.

Hem gen tedavisinde hem de CRISPR tedavisinde hastanın kendi kan yapıcı kök hücreleri alınmış, laboratuvar ortamında bu kök hücrelere sağlıklı geni taşıyan bir virüs vektör (enfeksiyon yapma özelliği ortadan kaldırılmış, gene zarar verme veya kanser geliştirme riski azaltılmış şekilde) ile gen transferi yapılmıştır. Daha sonra sağlıklı geni taşıyan kök hücreler, kök hücrelerin hasta tarafından kabulünü kolaylaştırmak için hastaya hazırlık rejimi olarak kemoterapi uygulandıktan sonra verilmiştir. Sonda hastanon vücudunda normal eritrositlerin sentezlenmesi gözlenmiştir.

Bu gen tedavileri uygulamaları ile ilgili sorunlar; sağlıklı geni taşıyan vektörün, hastanın bağışıklık sistemi tarafından ortadan kaldırılması, vektör olarak kullanılan virüslerin hastanın genlerine zarar vermesi, kanser gelişme riski, gen tedavisi öncesinde hastaya verilen kemoterapötik ilaçların yan etkileri, gen tedavisi ile sağlıklı hale getirilen hücrelerin uzun süre yaşamlarını sürdürebilmeleri ve bu genlerin çalışmasının oldukça karmaşık olması ve sağlıklı geni taşıyacak uygun vektörün bulunmasındaki güçlükler sayılabilir.

Sonuç olarak orak hücreli anemide gen tedavisinin yaygınlaşması için önemli araştırma ve gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

**Kaynaklar**

1. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. Adv Exp Med Biol. 2021;1332:167-187.

2. Badaki-Makun O, Scott JP, Panepinto JA, Casper TC, Hillery CA, Dean JM, Brousseau DC; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) Magnesium in Sickle Cell Crisis (MAGiC) Study Group. Intravenous magnesium for pediatric sickle cell vaso-occlusive crisis: methodological issues of a randomized controlled trial. Pediatr Blood Cancer. 2014 Jun;61(6):1049-54.

3. Fein DM, Avner JR, Scharbach K, Manwani D, Khine H. Intranasal fentanyl for initial treatment of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2017 Jun;64(6).

4. Kutlar A, Kanter J, Liles DK, Alvarez OA, Cançado RD, Friedrisch JR, Knight-Madden JM, Bruederle A, Shi M, Zhu Z, Ataga KI. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. Am J Hematol. 2019 Jan;94(1):55-61. doi: 10.1002/ajh.25308.

5. Heeney MM, Abboud MR, Githanga J, Inusa BPD, Kanter J, Michelson AD, Nduba V, Musiime V, Apte M, Inati A, Taksande AM, Andersson M, Åstrand M, Maklad N, Niazi M, Himmelmann A, Berggren AR. Ticagrelor vs placebo for the reduction of vaso-occlusive crises in pediatric sickle cell disease: the HESTIA3 study. Blood. 2022 Sep 29;140(13):1470-1481.

6. Migotsky M, Beestrum M, Badawy SM. Recent Advances in Sickle-Cell Disease Therapies: A Review of Voxelotor, Crizanlizumab, and L-glutamine. Pharmacy (Basel). 2022 Sep 26;10(5):123.

7. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, Hassab H, Achebe MM, Alkindi S, Brown RC, Diuguid DL, Telfer P, Tsitsikas DA, Elghandour A, Gordeuk VR, Kanter J, Abboud MR, Lehrer-Graiwer J, Tonda M, Intondi A, Tong B, Howard J; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):509-519.

8. Rees DC, Kilinc Y, Unal S, Dampier C, Pace BS, Kaya B, Trompeter S, Odame I, Mahlangu J, Unal S, Brent J, Grosse R, Fuh BR, Inusa BPD, Koren A, Leblebisatan G, Levin C, McNamara E, Meiser K, Hom D, Oliver SJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of canakinumab in children and young adults with sickle cell anemia. Blood. 2022 Apr 28;139(17):2642-2652.

9. De Avila C, Martinez PA, Sendi P, Galvez Silva JR, Maher OM, Totapally BR. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia Major: A National Database Study. Pediatr Hematol Oncol. 2024 Oct;41(7):489-503