

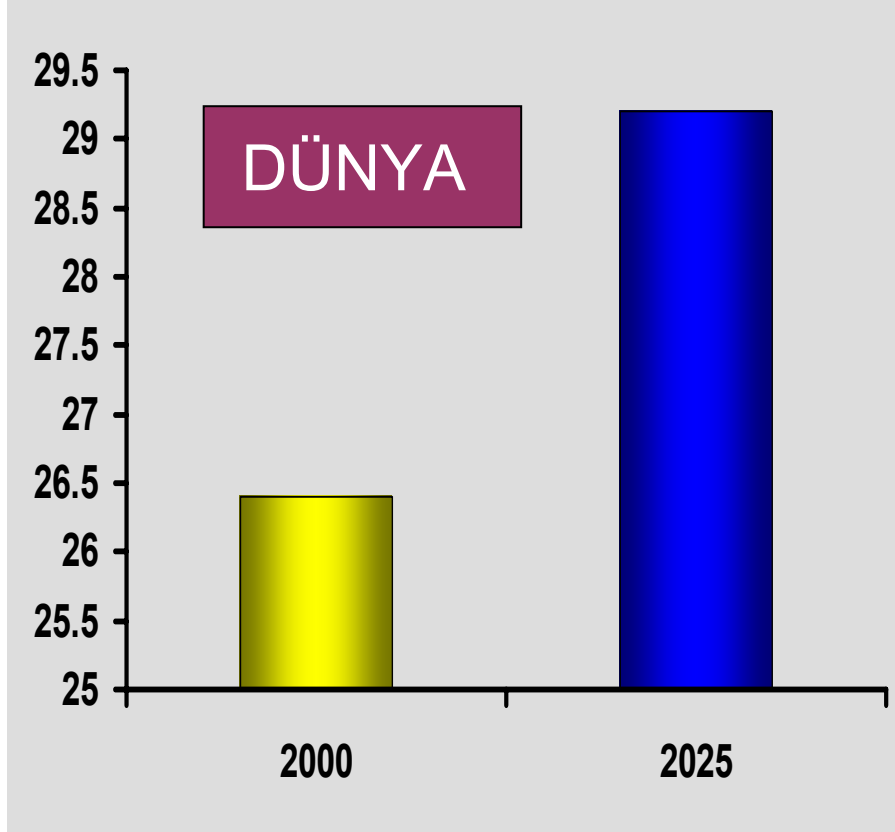


Hipertansiyon aşısı ve gen tedavisi

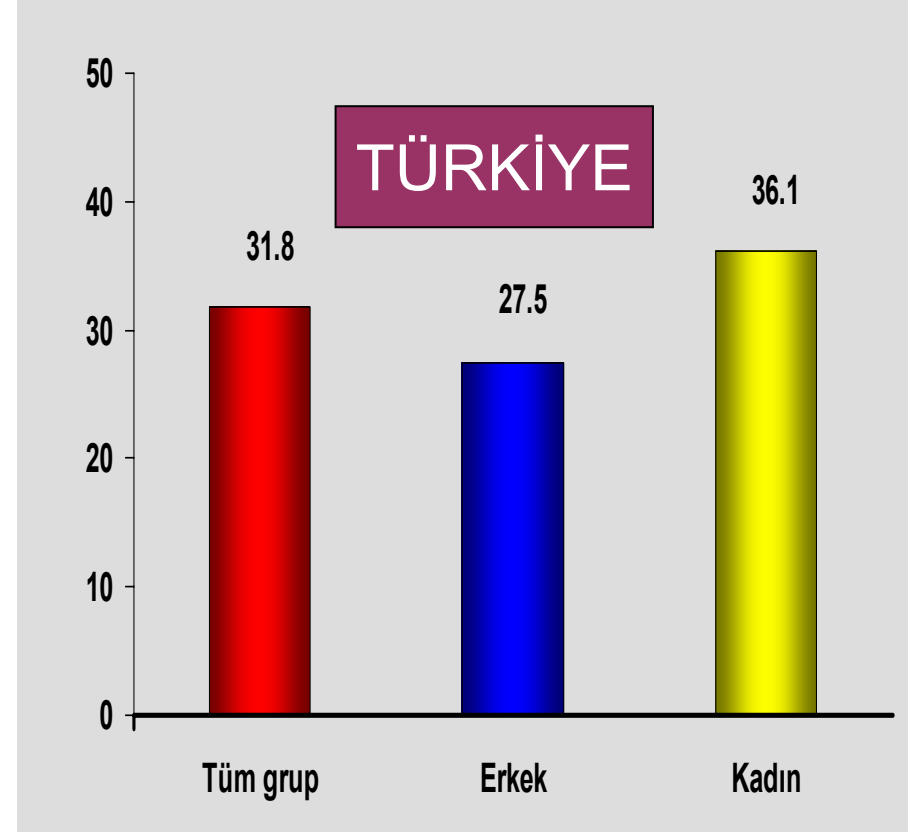
Gerçek mi? Hayal mi?

Dr. Celalettin Usalan
Gaziantep Üniversitesi
Nefroloji Bilim Dalı

DÜNYADA VE TÜRKİYEDE HİPERTANSİYON SIKLIĞI

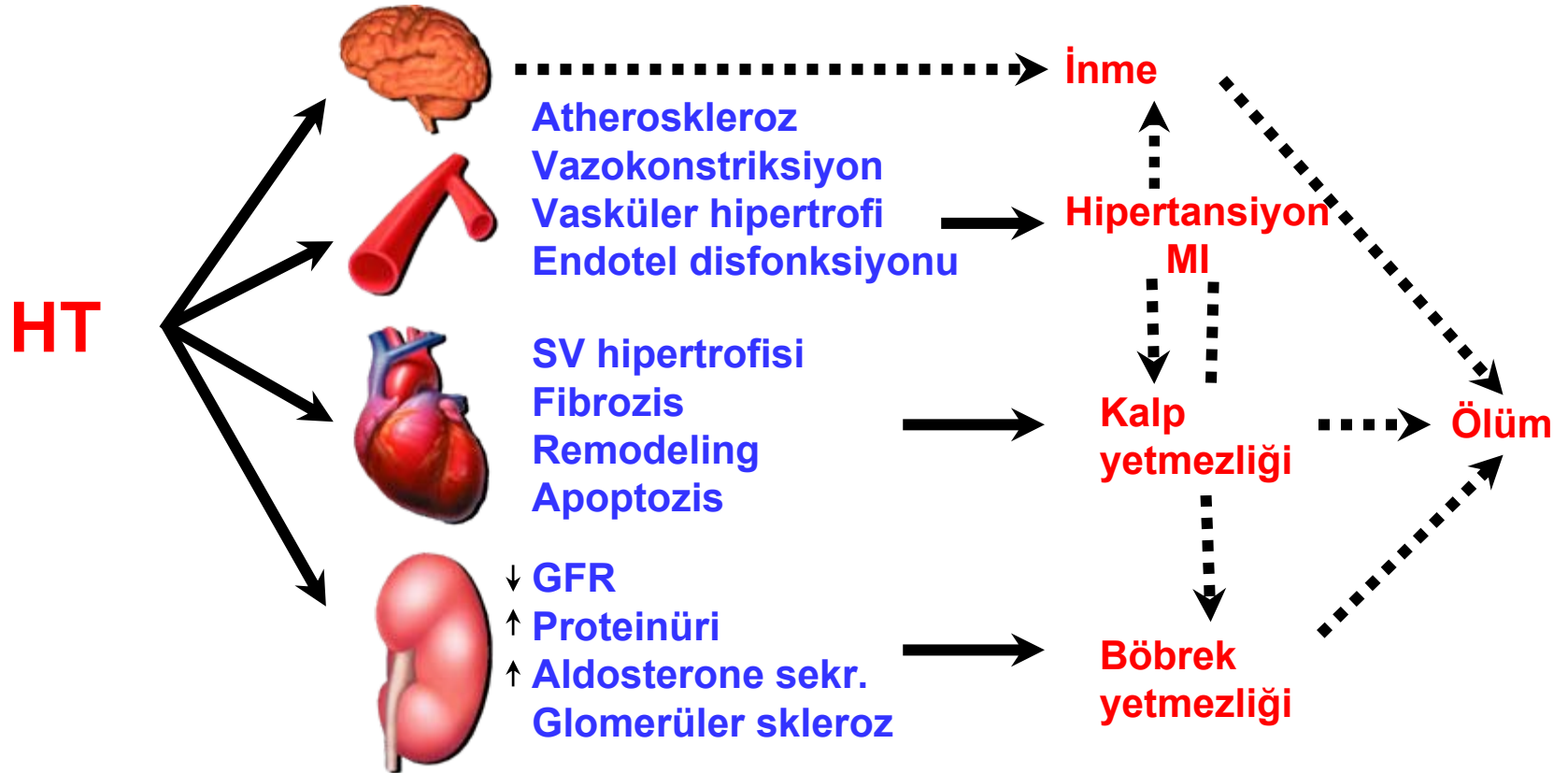


25 YIL İÇİNDE % 60 ARTIŞ



25 YIL İÇİNDE % 80 ARTIŞ

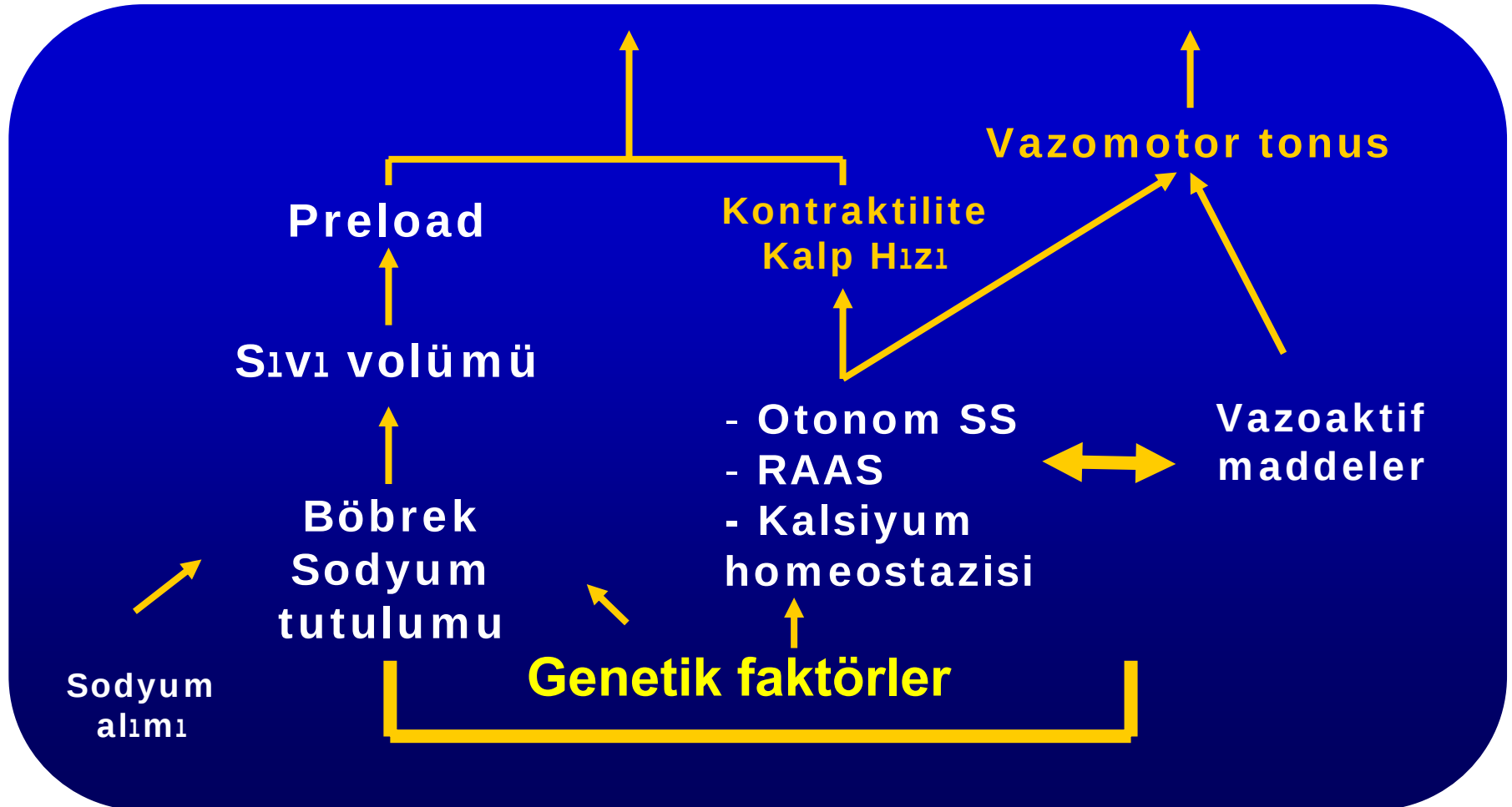
HT & KV MORBİDİTE VE MORTALİTE



Adapted from Willenheimer R et al. *Eur Heart J*. 1999;20:997–1008; Dahlöf B. *J Hum Hypertens*. 1995;9(suppl 5): S37–S44; Daugherty A et al. *J Clin Invest*. 2000;105:1605–1612; Fyhrquist F et al. *J Hum Hypertens*. 1995;9 (suppl 5): S19–S24; Booz GW, Baker KM. *Heart Fail Rev*. 1998;3:125–130; Beers MH, Berkow R, eds. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories; 1999: 1682–1704; Anderson S. *Exp Nephrol*. 1996;4(suppl 1):34–40; Fogo AB. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:179–188.

Kan basıncı regülasyonu

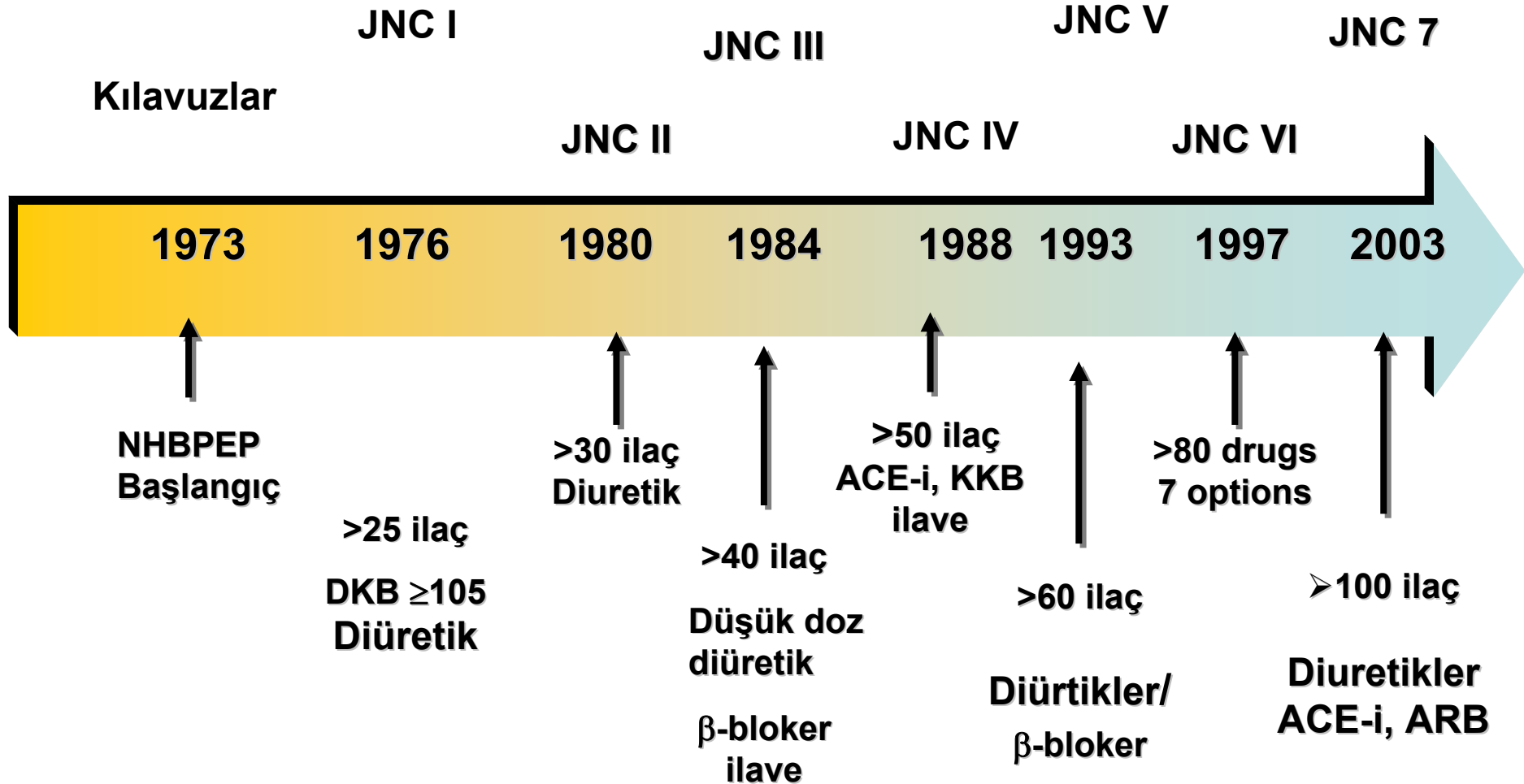
Kan Basıncı = Kalp debisi x Periferik direnç



Antihipertansif ilaçlar....

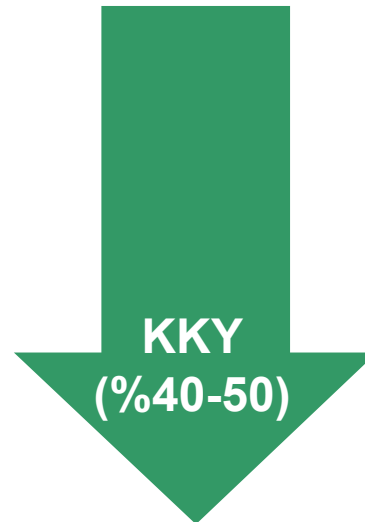
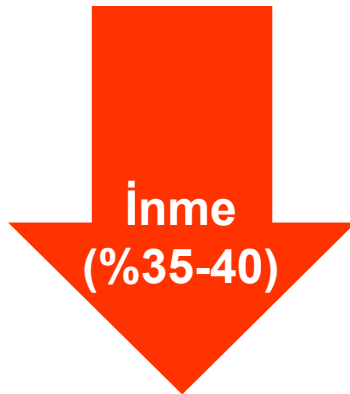
- **A**; **ACE-i/ARB**
- **B**; **Beta bloker**
- **C**; **(C)Kalsiyum kanal blokeri**
- **D**; **Diüretik**

Hipertansiyon Kılavuzları&ilaç Tedavi

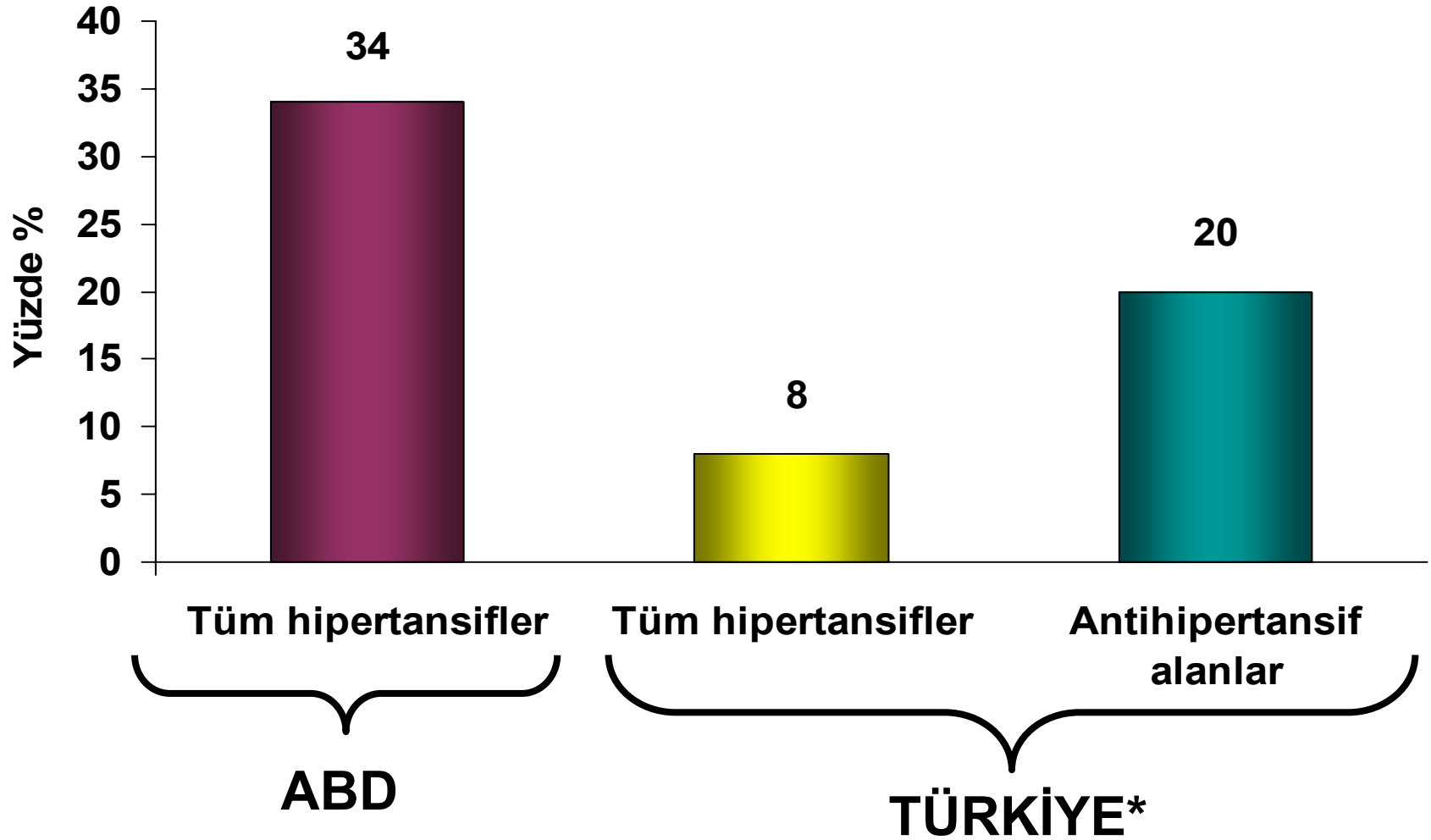


Antihipertansif tedavi ile;

- Miyokard infarktüs (Mİ) riski % 20-25
- İnme % 35-40
- Kalp yetersizliği (KKY) %40-50



ABD VE TÜRKİYEDE HİPERTANSİYON KONTROL ORANI



**Türk hipertansiyon prevalans çalışması*

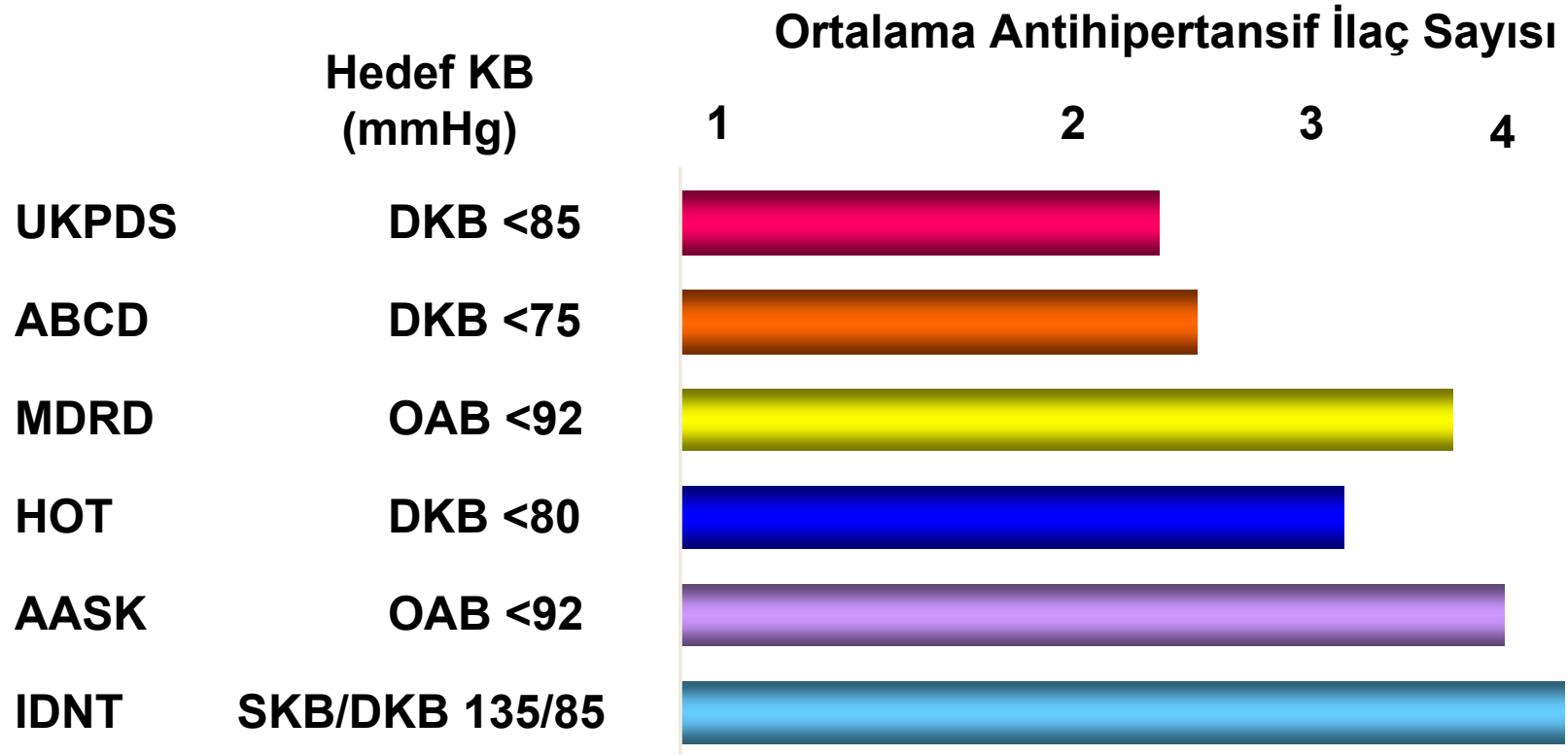
Geleneksel antihipertansif tedavide sorunlar;

- **Kompliyans**
- **İlaç ile ilgili sorunlar**
 - **24 saat etkinlik**
 - **Sabaha karşı görülen KB yükselmesi**
 - **Yan etki**
- **Organ hasarını önleme ?**

Kan Basıncı Hedefi ? (JNC VII)

Komplike olmayan HT	< 140 / 90 mmHg
Diabetes Mellitus	< 130 / 80 mmHg
Hedef Organ Hasarı	< 130 / 80 mmHg
Proteinüri > 1gr	< 120 / 75 mmHg

Hedef KB değerlerine ulaşmak için birden fazla antihipertansif ilaç gerekmektedir

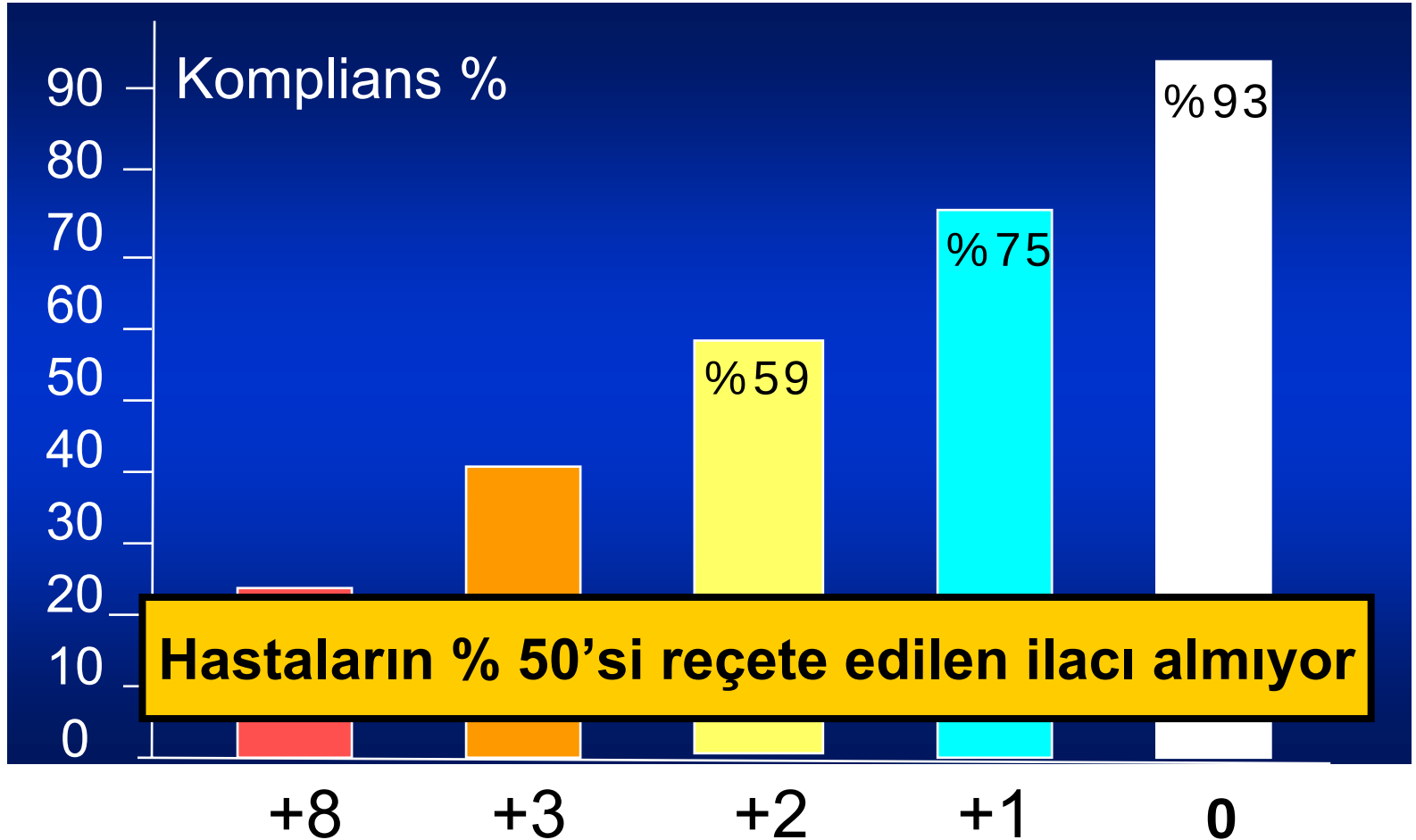


UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; ABCD = Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; HOT = Hypertension Optimal Treatment; AASK = African American Intervention Study of Kidney Disease; IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

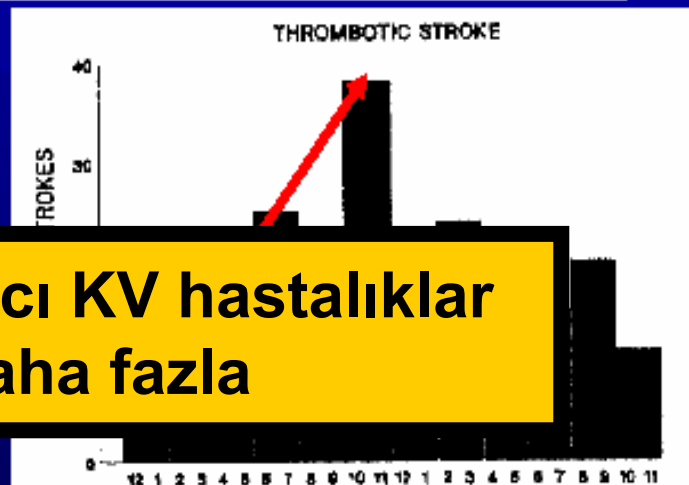
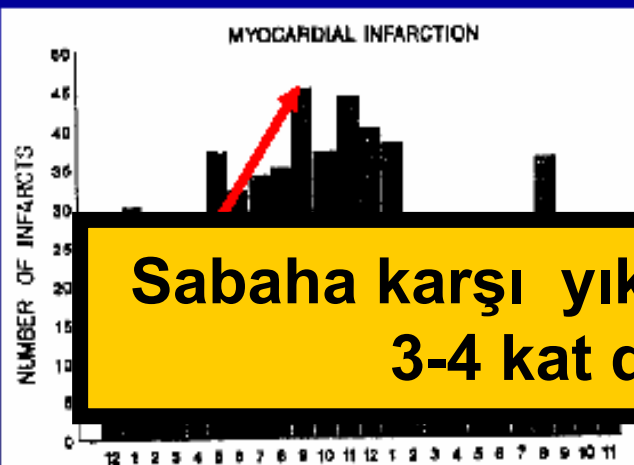
Bakris GL et al. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646-661. Lewis EJ et al. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860.

Tablet sayısı ve kompliyans

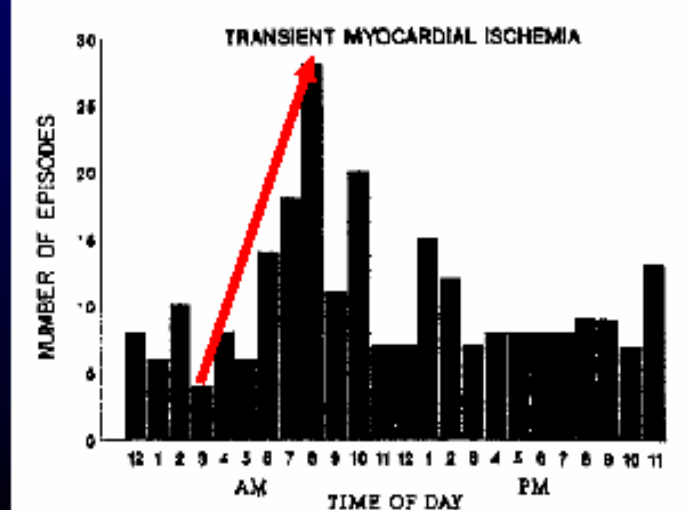
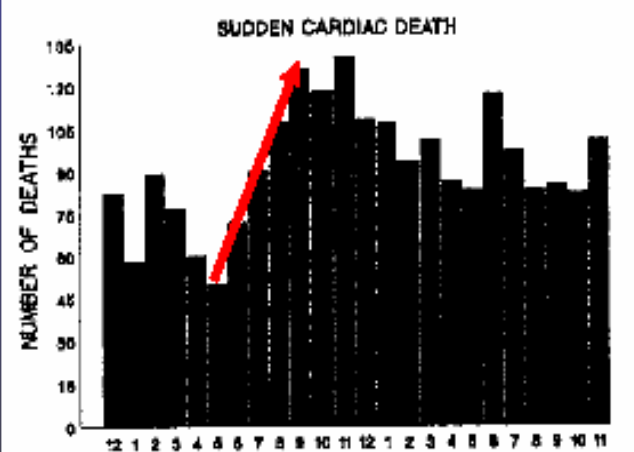


Circadian Variation and Triggers of Onset of Acute Cardiovascular Disease

James E. Muller, MD, Geoffrey H. Tofler, MB, and Peter H. Stone, MD



**Sabaha karşı yıkıcı KV hastalıklar
3-4 kat daha fazla**



Connections between epigenetic gene silencing and human disease

Timothy J. Moss, Lori L. Wallroth*

GENOMİK VERİ BİRİKİMİYLE BİRLİKTE ALTERNATİF ANTİHİPERTANSİF TEDAVİ

GEN TEDAVİSİ

“Genome-oriented Medicine”

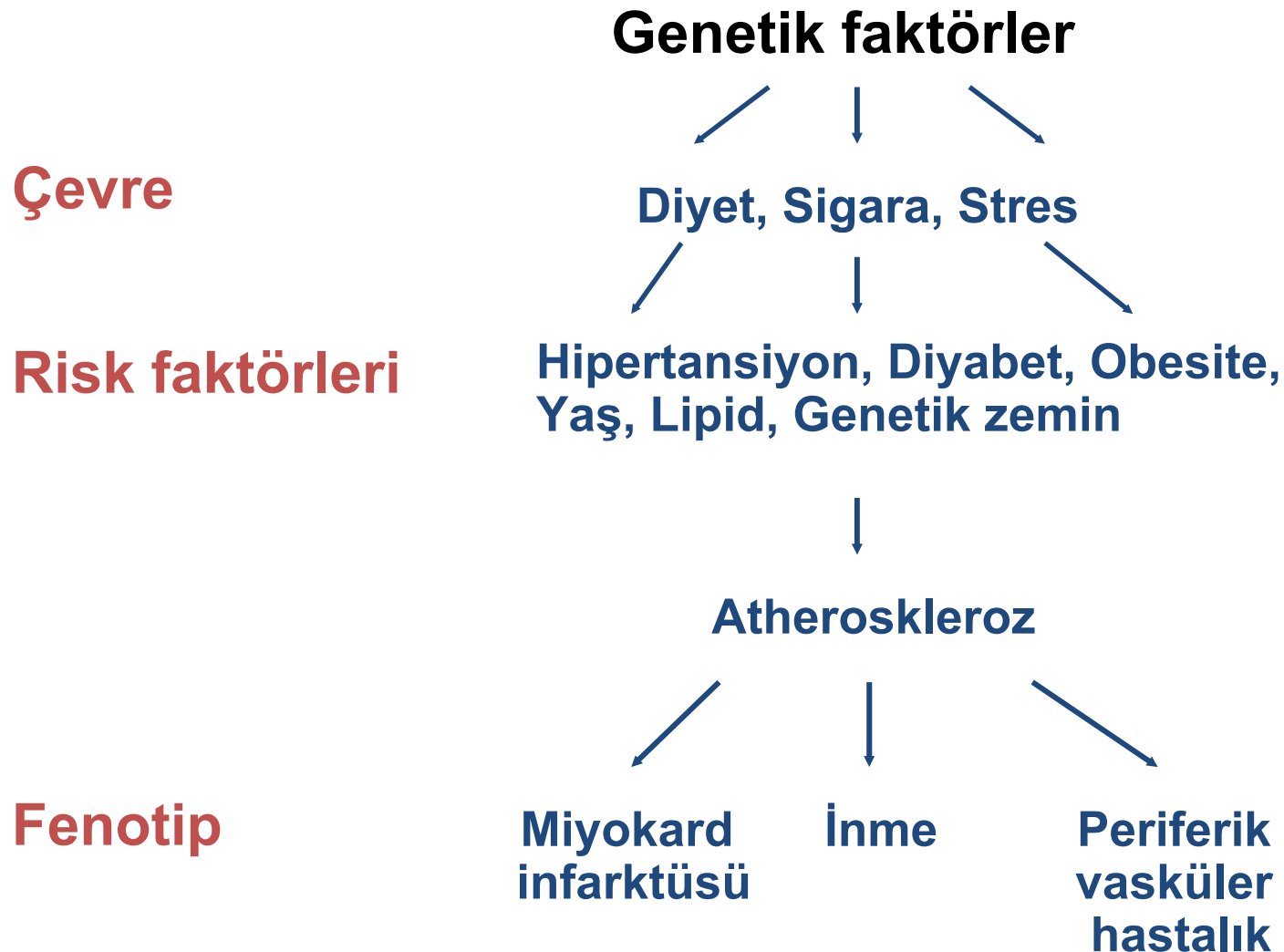
Genetik varyasyon;



- Hastalığa eğilimi
- Hastalık progresyonu
- Tedaviye cevap
- İlaçlara bağlı yan etki

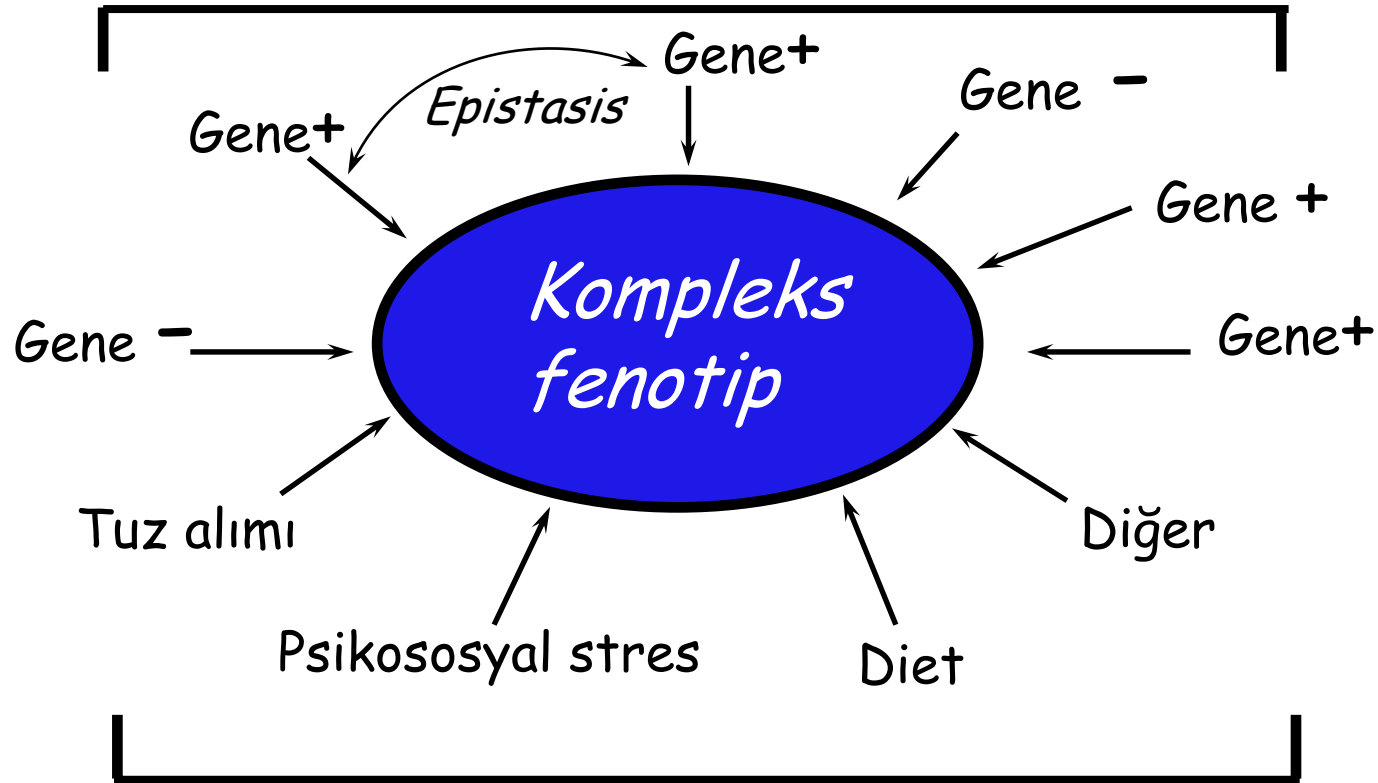
“The use of genetic variation for diagnostic purposes and targeted treatment”

KVH'da Gen-Çevresel faktör etkileşimi



Kompleks hastalıklarda (HT) heterojenite

“Poligenik heterojenite”



“Çevresel faktörler”

Current Status of Cardiovascular Gene Therapy

Tuomas T Rissanen and Seppo Ylä-Herttuala

Gene transfer for the therapeutic modulation of cardiovascular diseases is an expanding area of gene therapy. During the last decade several approaches have been

designed for
hypertension
and promote

associated viral
genes into the
have been shown
To date, no
use in cardiovascular

angiogenesis, vascular
fibroblast growth
have potential
heart failure.
homozygotic for
conventional approaches

development of technologies that can ensure long-term, targeted, and regulated gene transfer, and a careful selection of target patient populations, will be very important for the progress of cardiovascular gene therapy in clinical applications.

Molecular Therapy (2007) 15 7, 1233–1247.

- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Kalp yetmezliği
- Ateroskleroz
- Post anjioplasti restenoz
- Vasküler greft korunması

restenosis,
bypass grafts

(vectors) and adeno-
vir-mediated therapeutic
delivery techniques
various applications.

for clinical

of therapeutic
factors (VEGFs) and
also appears to
be effective in treating
diseases (excluding
satisfactorily by
gene therapy. The

HİPERTANSİYON & GEN TEDAVİSİ

- **İdeal viral vektör sistem**
- **Hipertansiyon patogeneğinde etkili hedef gen(ler)**
- **Vektoral genin kardiyovasküler dokuya ulaşması**

HİPERTANSİYON & GEN TEDAVİSİ

- **İdeal viral vektör sistem**
- Hipertansiyon patogeneğinde etkili hedef gen(ler)
- Vektoral genin kardiyovasküler dokuya ulaşması

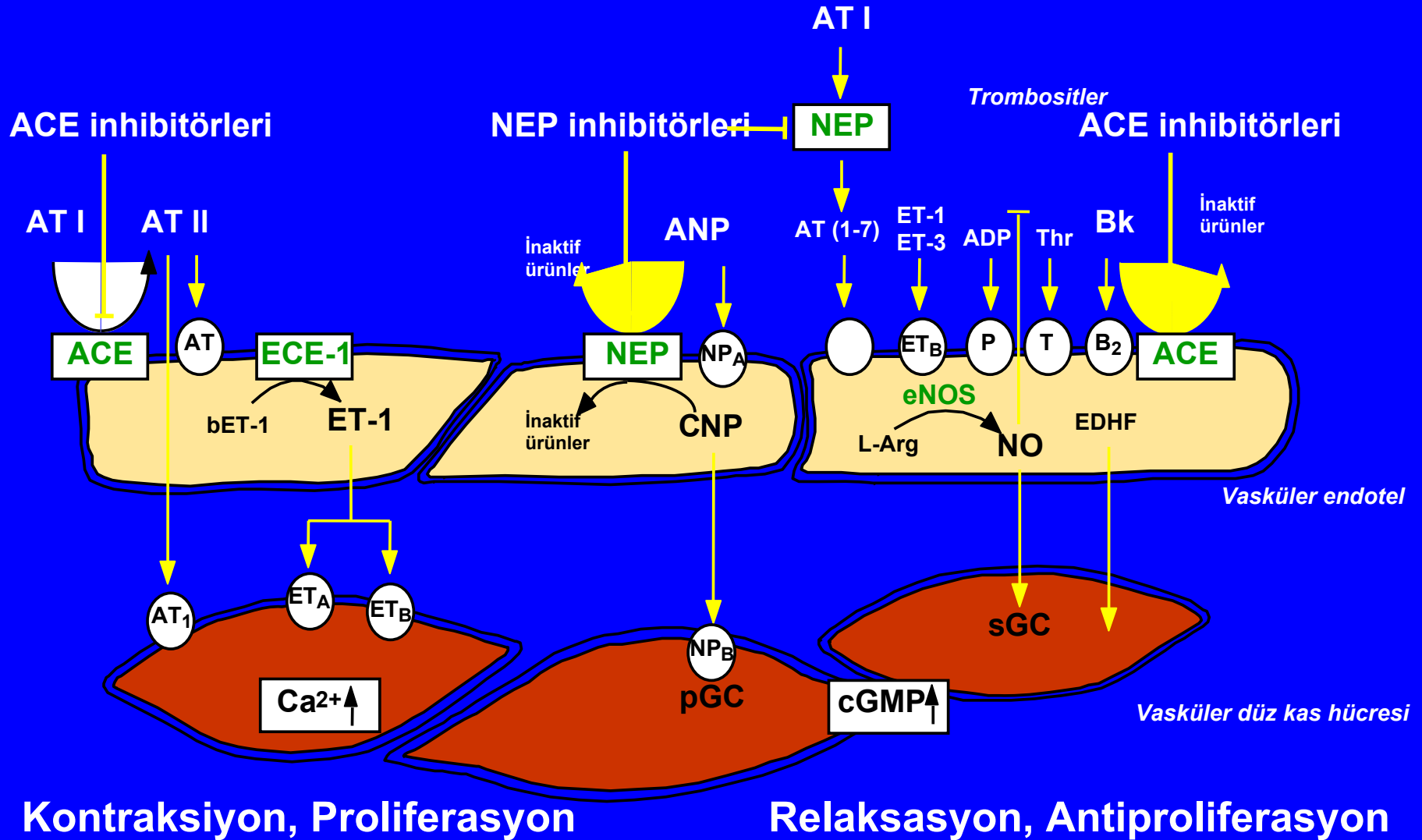
**“İdeal vector for gene therapy hypertension and cardiovascular disease;
Adeno-associated virus (AAV) and lentivirus”
Razida MK and Sarkissian SD, Hypertension;6-9, 2006.**

- **Hücre içi ortamda veya mitoz sırasında ekspresyonunun bozulmaması**
- **Hedef hücre genetik yapısını etkilememesi**
- **Hedef gen dışındaki diğer genleri etkilememesi**
- **Güvenli olmalı ve kolay sentez edilebilmeli**
- **Yan etki ve komplikasyona sebep olmamalı**

HİPERTANSİYON & GEN TEDAVİSİ

- İdeal viral vektör sistem
- **Hipertansiyon patogeneğinde etkili hedef gen(ler)**
- Vektoral genin kardiyovasküler dokuya ulaşması

Hipertansiyon & Endotel kökenli vazoaktif maddeler



Hipertansiyon patogenezinde etkili hedef genler.....

- **Vazodilatasyon yapan genlerin aktivasyonu**
 - Kallikrein-kinin sistem
 - Atrial natriüretik peptid
 - Endotelial nitrik oksit sentaz
 - Adrenomedüllerin
- **Vazokonstriksiyon yapan genlerin inhibisyonu**
 - RAAS sistem bileşenleri

Hipertansiyon patogenezinde etkili hedef genler.....

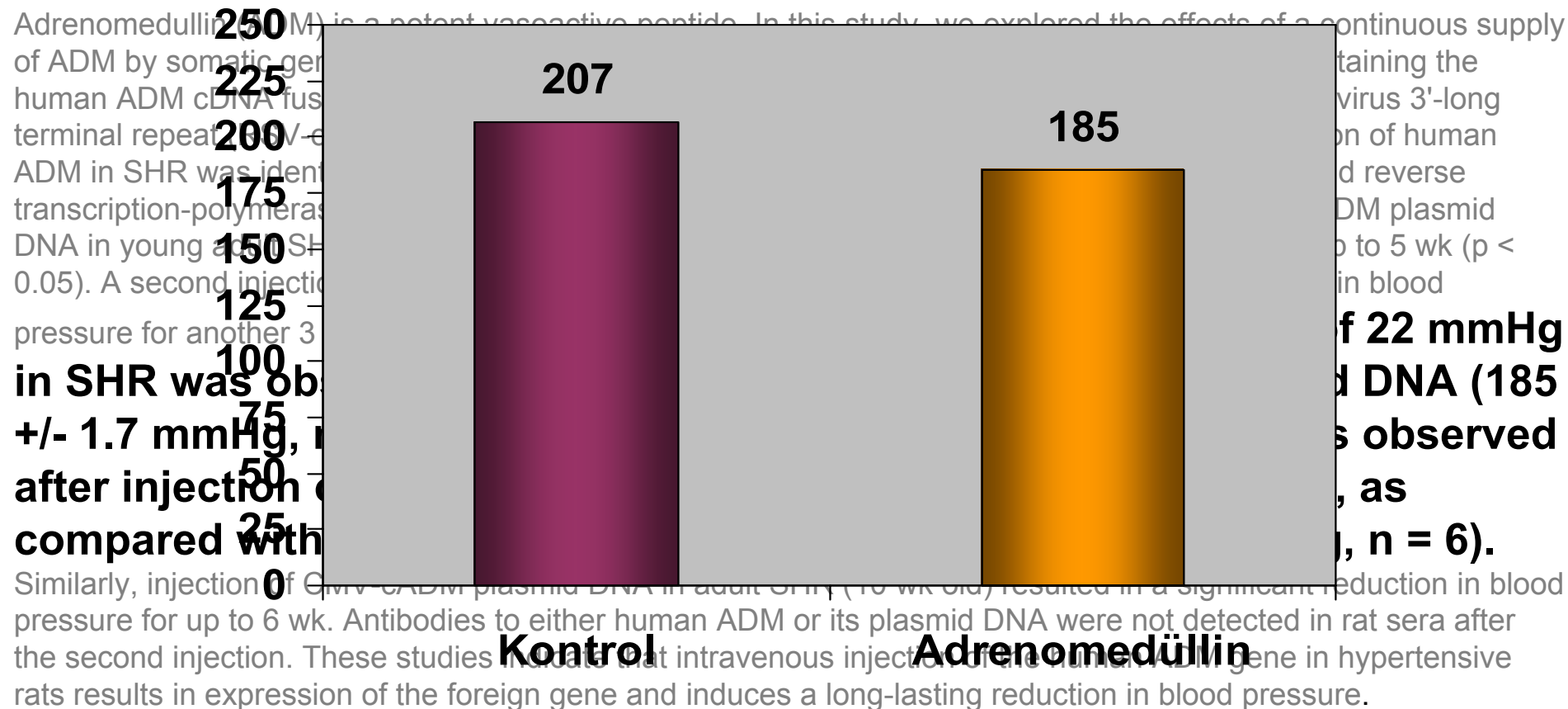
- **Vazodilatasyon yapan genlerin aktivasyonu**
 - Kallikrein-kinin sistem
 - Atrial natriüretik peptid
 - Endotelial nitrik oksit sentaz
 - Adrenomedüllerin
- **Vazokonstriksiyon yapan genlerin inhibisyonu**
 - RAAS sistem bileşenleri

(Pharmakol Res, 1997 Jun; 35(6):517-522)

Adrenomedullin gene delivery reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats.

Chao J, Jin L, Lin KF, Chao L.

**Department of Biochemistry and Molecular Biology, Medical University of South
Carolina, Charleston 29425, USA.**



(Hypertens Res 1997;20:2692-2697)

Atrial natriuretic peptide gene delivery attenuates hypertension, cardiac hypertrophy, and renal injury in salt-sensitive rats.

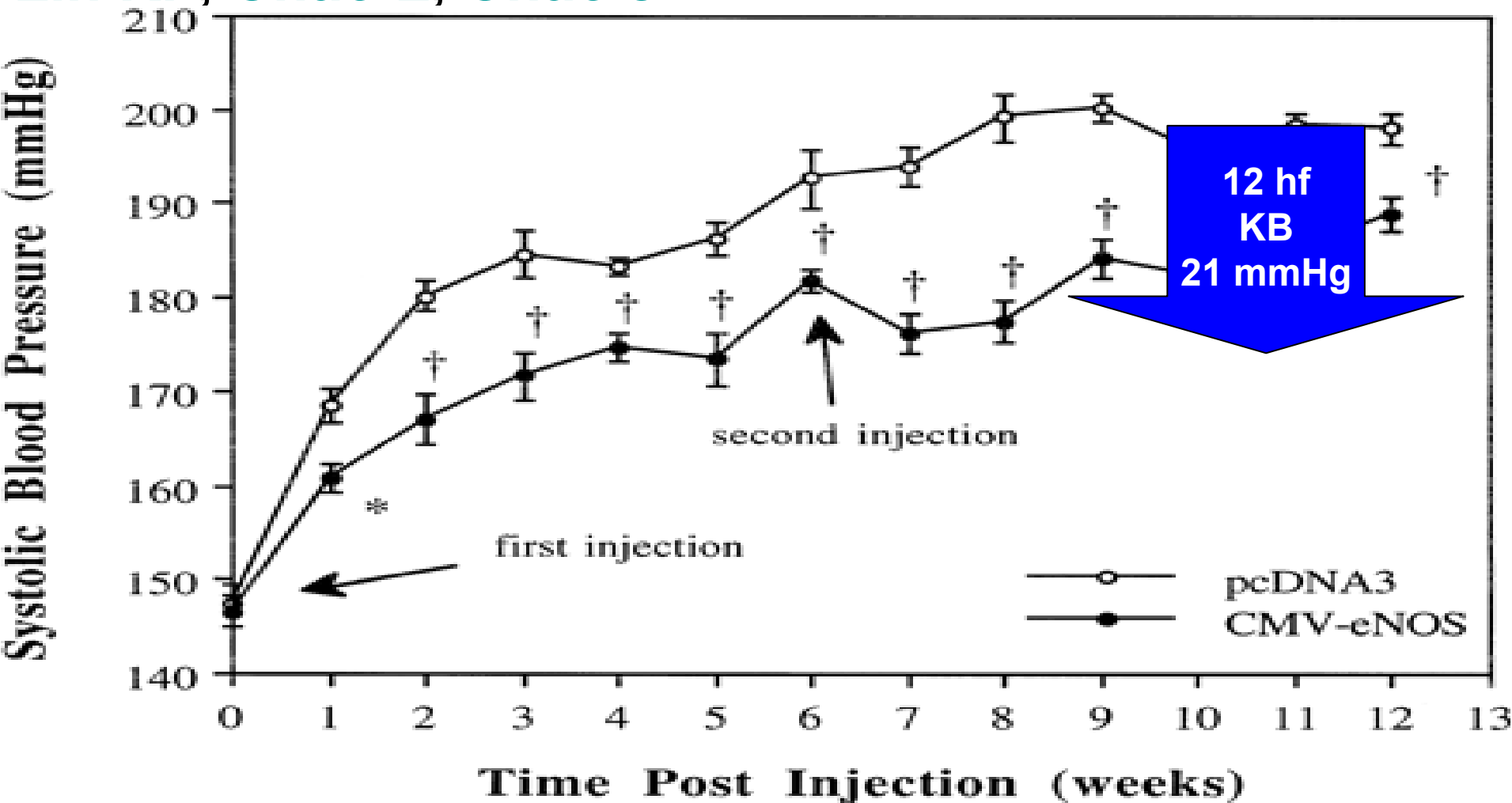
Lin KF, Chao J, Chao L.

To investigate potential therapeutic effects of atrial natriuretic peptide (ANP) gene delivery on renal and cardiac disorders, adenovirus harboring the human ANP gene (Ad.RSV-cANP) was delivered into Dahl salt-sensitive (DSS) rats on a single intravenous injection of the ANP gene caused a significant blood pressure increase 3 days post-injection and the effect was reversed after 6 weeks. A maximal blood pressure reduction of 32 mmHg was observed after ANP gene delivery, as compared with the control group injected with Ad.CMV-LacZ. Immunoreactive human ANP was detected in the heart and kidney of rats after gene delivery. ANP gene delivery caused significant increases in renal blood flow, glomerular filtration rate, sodium output, urine excretion, and urinary cGMP levels. These beneficial effects were reflected morphologically by a reduction in cardiomyocyte size, attenuation of the glomerular-sclerotic lesions, tubular injury and arterial thickening. This study demonstrated the usefulness of somatic gene transfer as a new tool for ANP gene delivery in studying salt-related hypertension and renal and cardiovascular diseases. In addition, the findings also suggest that ANP gene delivery may have potential in therapeutic applications.

(Hum Gene Ther, 1998; (9);1429-1438)

Prolonged reduction of high blood pressure with human nitric oxide synthase gene delivery.

Lin KF, Chao L, Chao J.

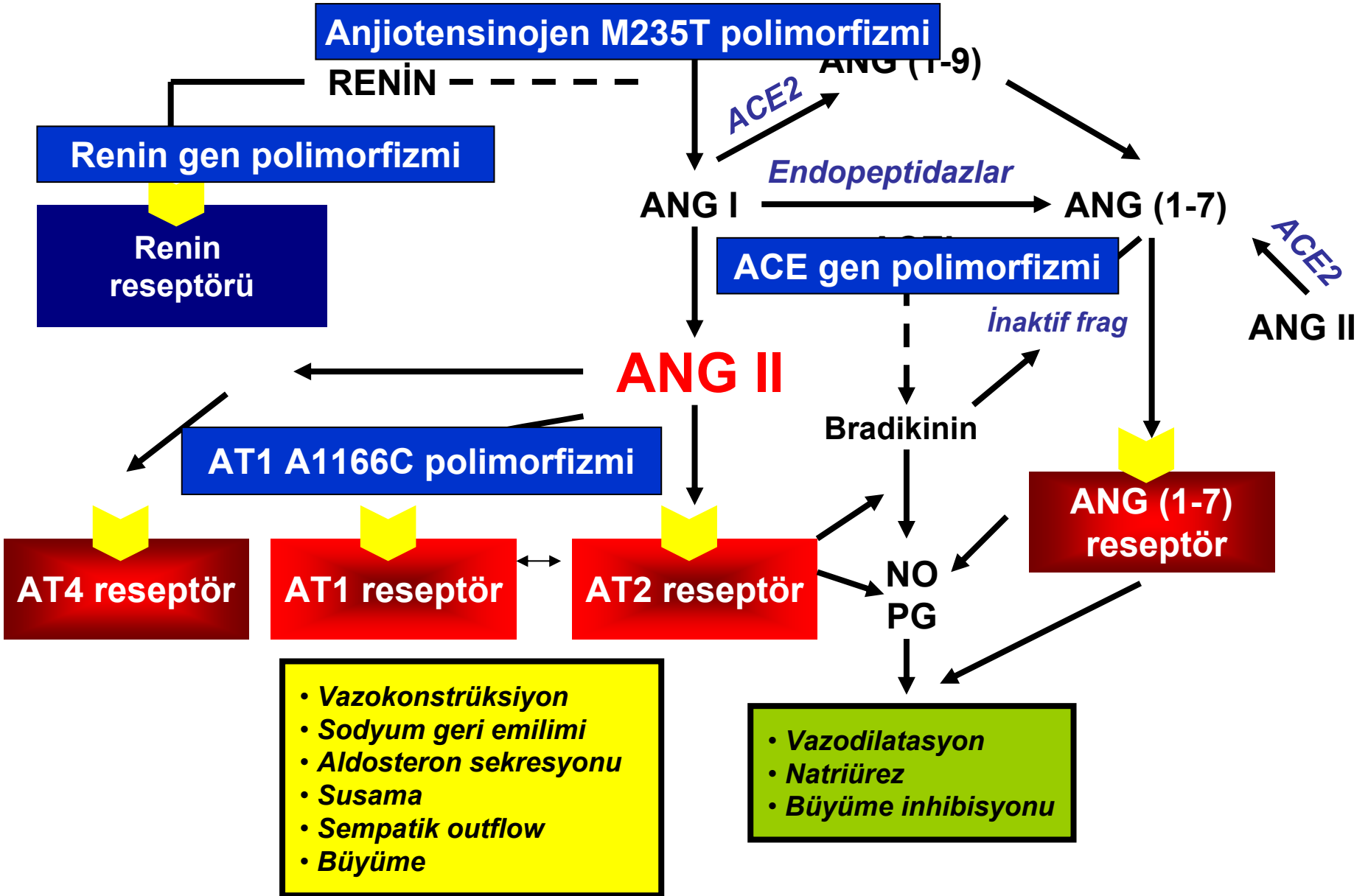


(Hypertension 1997;30;307-313)

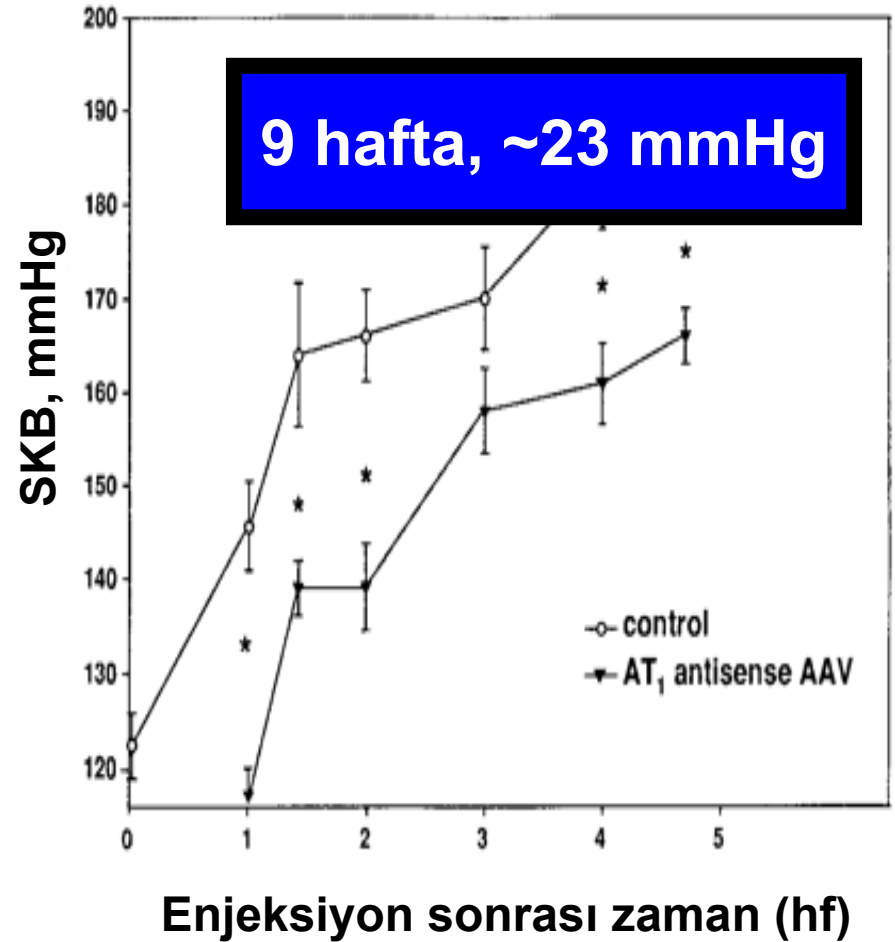
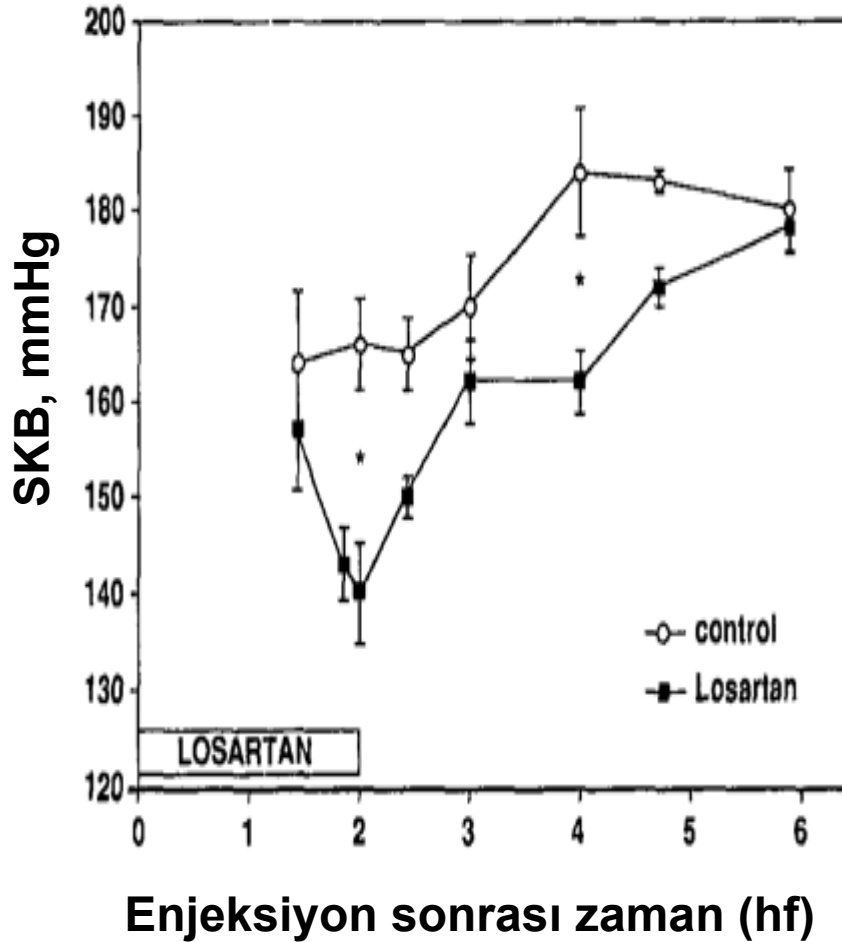
Hipertansiyon patogeneğinde etkili hedef genler.....

- Vazodilatasyon yapan genlerin aktivasyonu
 - Kallikrein-kinin sistem
 - Atrial natriüretik peptid
 - Endotelial nitrik oksit sentaz
 - Adrenomedüllerin
- Vazokonstriksiyon yapan genlerin inhibisyonu
 - RAAS sistem bileşenleri

Renin anjiotensin aldosteron sistemi

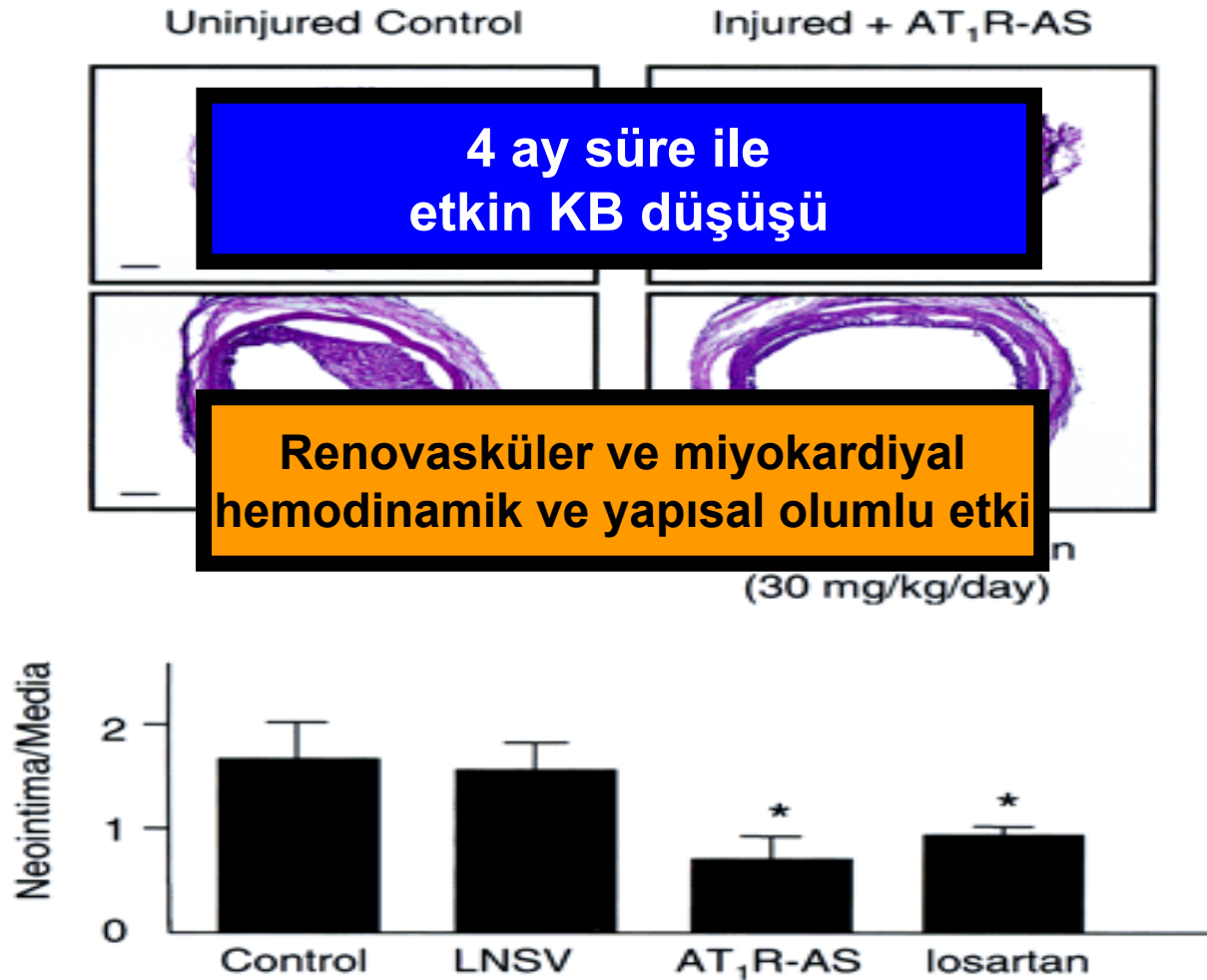


AT₁-R mRNA gen tedavisi & KB düşüşü



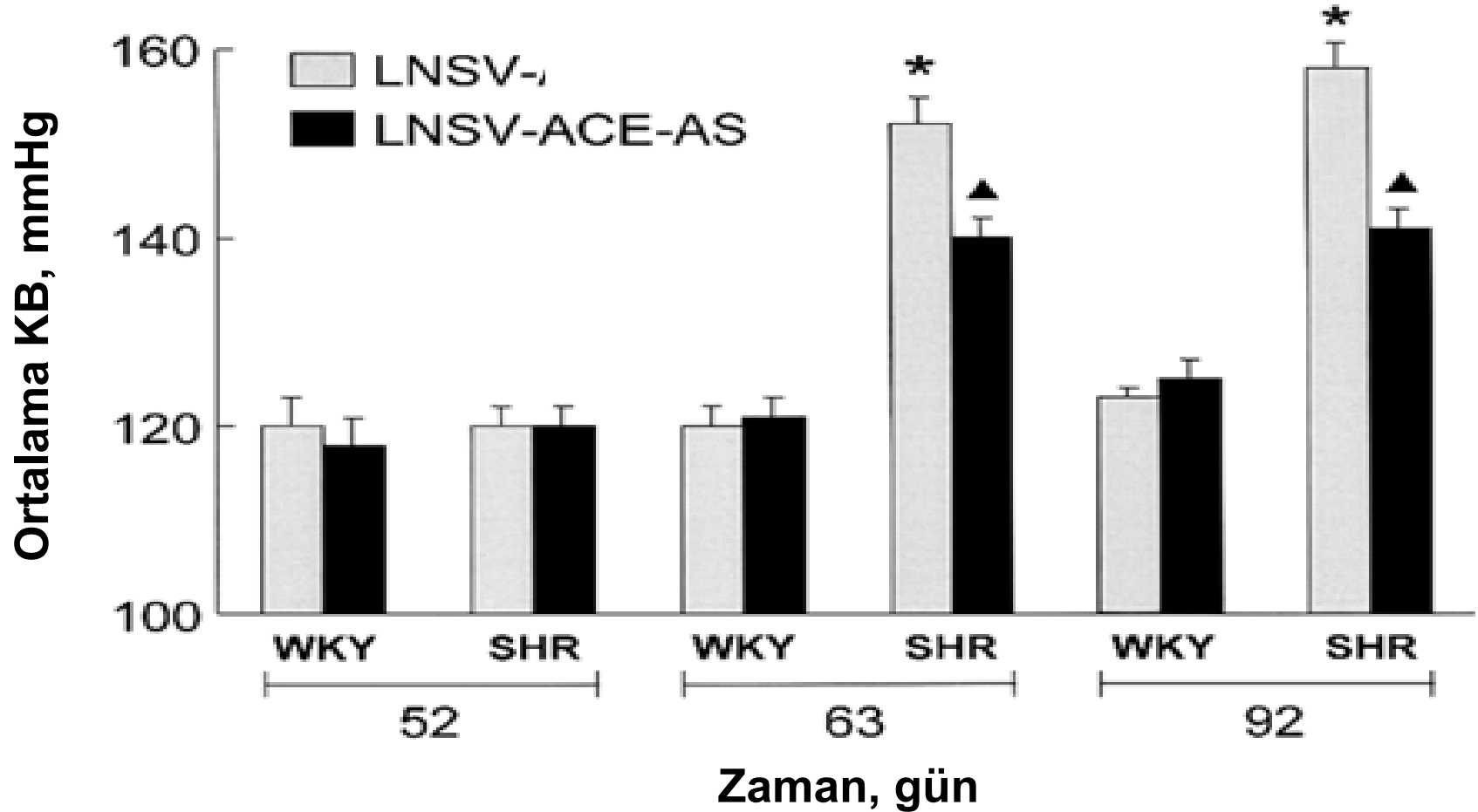
M. Ian Phillips et al. **Prolonged Reduction of High Blood Pressure With an In Vivo, Nonpathogenic, Adeno-Associated Viral Vector Delivery of AT₁-R mRNA Antisense** *Hypertension* 1997;29:374-378

AT1-R mRNA gen tedavisi & KV değişiklikler



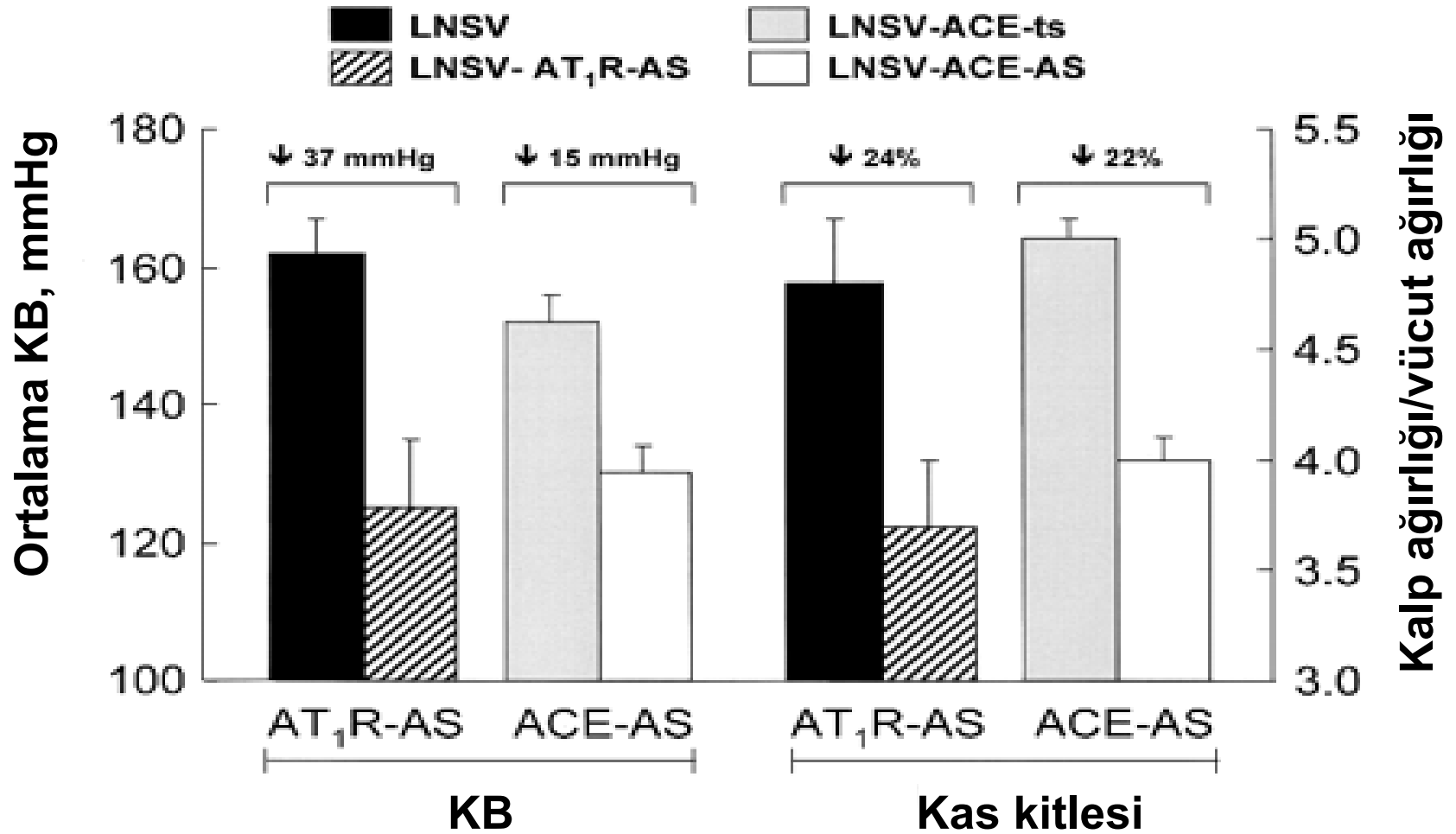
[Martens JR](#), et al. Prevention of renovascular and cardiac pathophysiological changes in hypertension by angiotensin II type 1 receptor antisense gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:2664-2669

ACE gen tedavisi & KB düşüşü



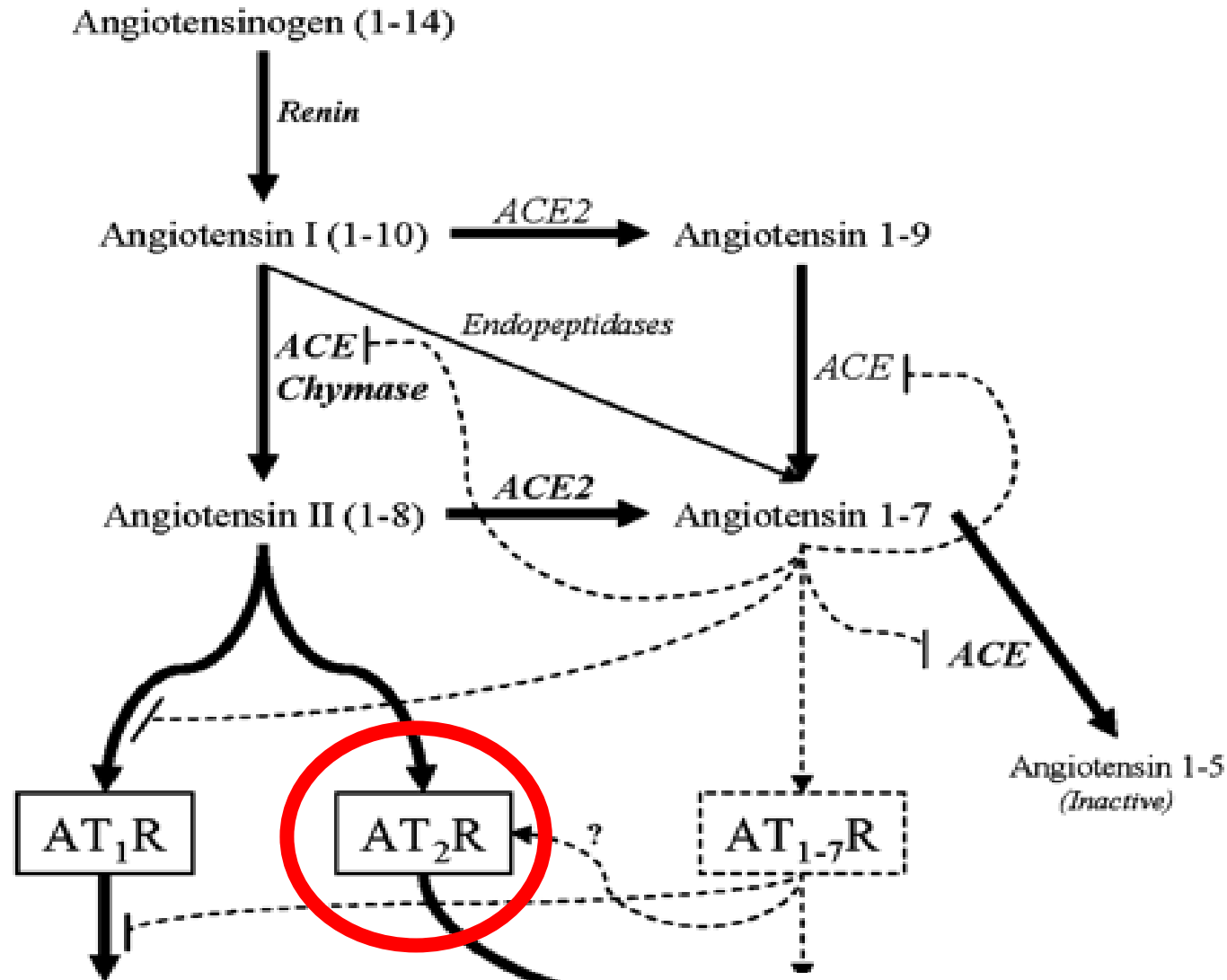
Hongwei Wang, et al. Angiotensin I-Converting Enzyme Antisense Gene Therapy Causes Permanent Antihypertensive Effects in the SHR
Hypertension 2000;35:202-208

AT1-R/ACE gen tedavisi&KB ve KV değişiklikler



Hongwei Wang, et al. Angiotensin I-Converting Enzyme Antisense Gene Therapy Causes Permanent Antihypertensive Effects in the SHR
Hypertension 2000;35:202-208

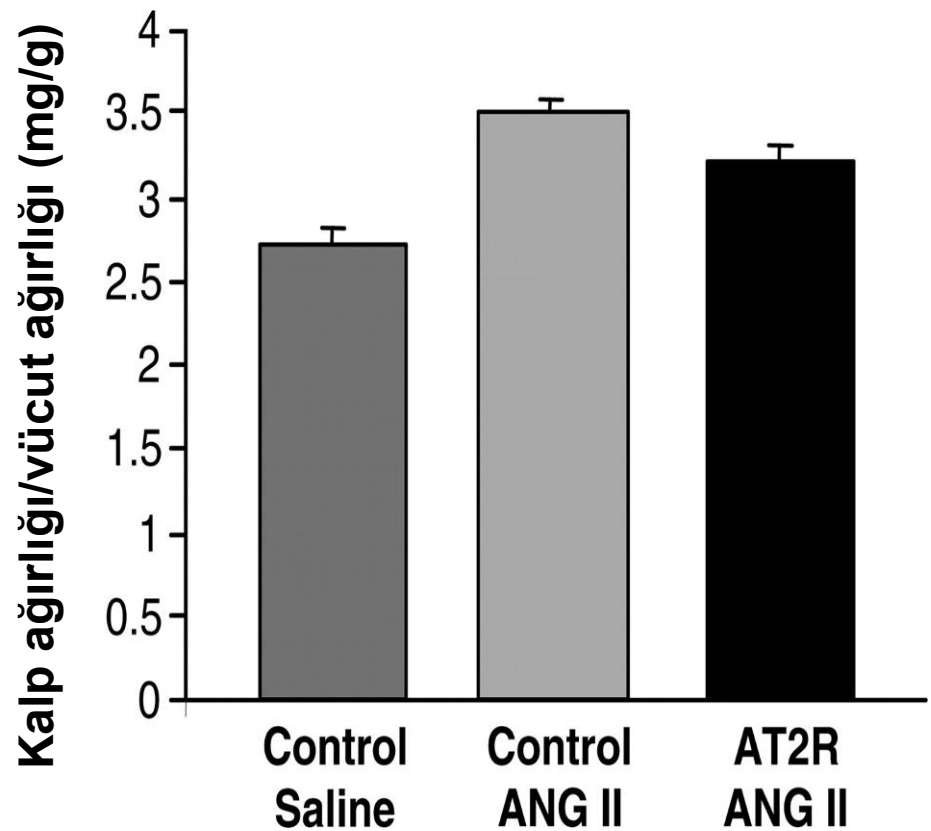
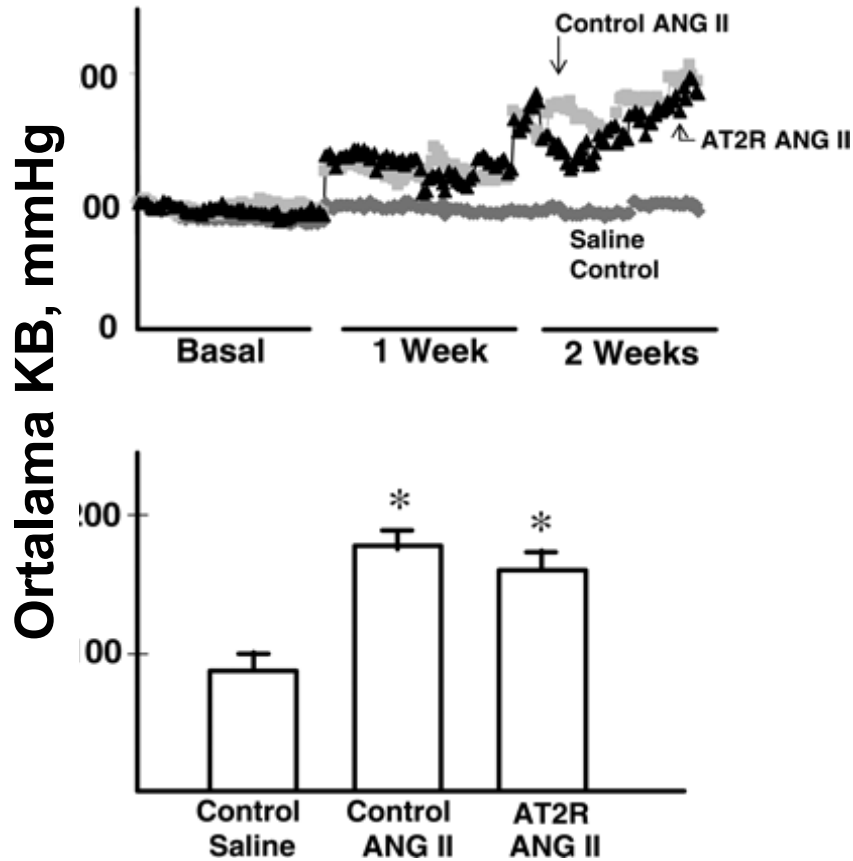
Renin anjiotensin aldosteron sistemi



Konstrüksiyon, proliferasyon

Dilatasyon, antiproliferasyon

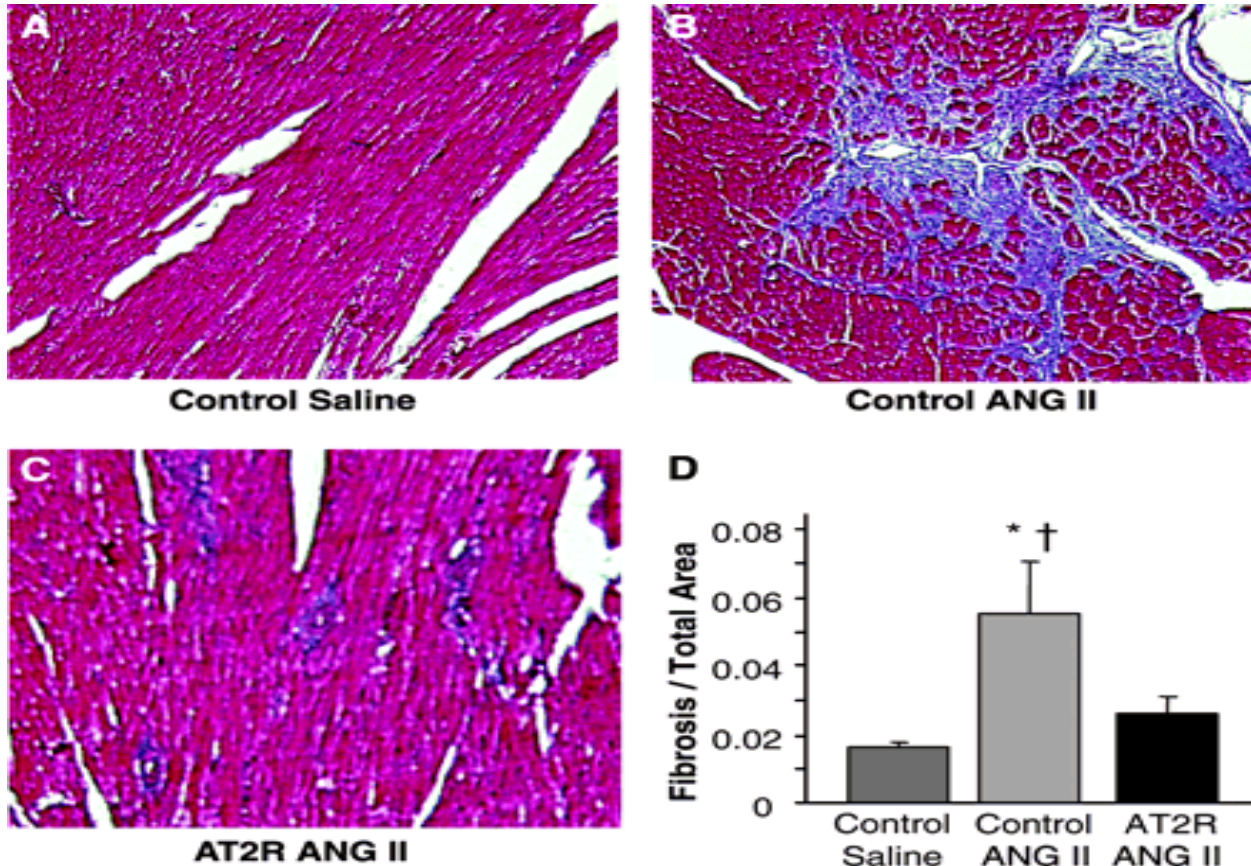
Anjiotensin II tip 2 reseptör gen tedavisi; KB ve KV değişiklikler



Beverly L. Falcón, et al. Angiotensin II type 2 receptor gene transfer elicits cardioprotective effects in an angiotensin II infusion rat model of hypertension

Physiol Genomics 19;255-261, 2004

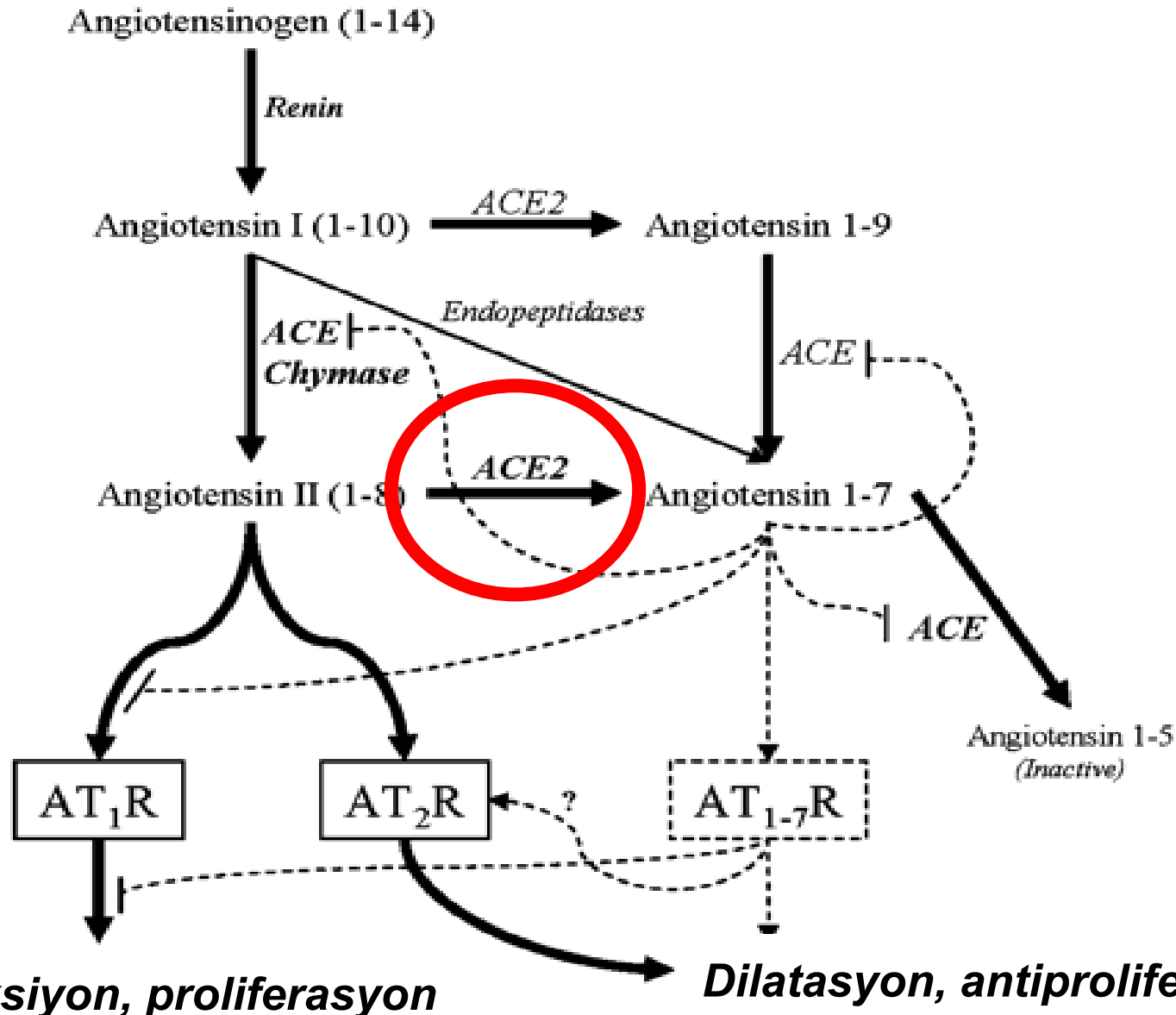
Anjiotensin II tip 2 reseptör gen tedavisi; KB ve KV değişiklikler



Beverly L. Falcón, et al. Angiotensin II type 2 receptor gene transfer elicits cardioprotective effects in an angiotensin II infusion rat model of hypertension

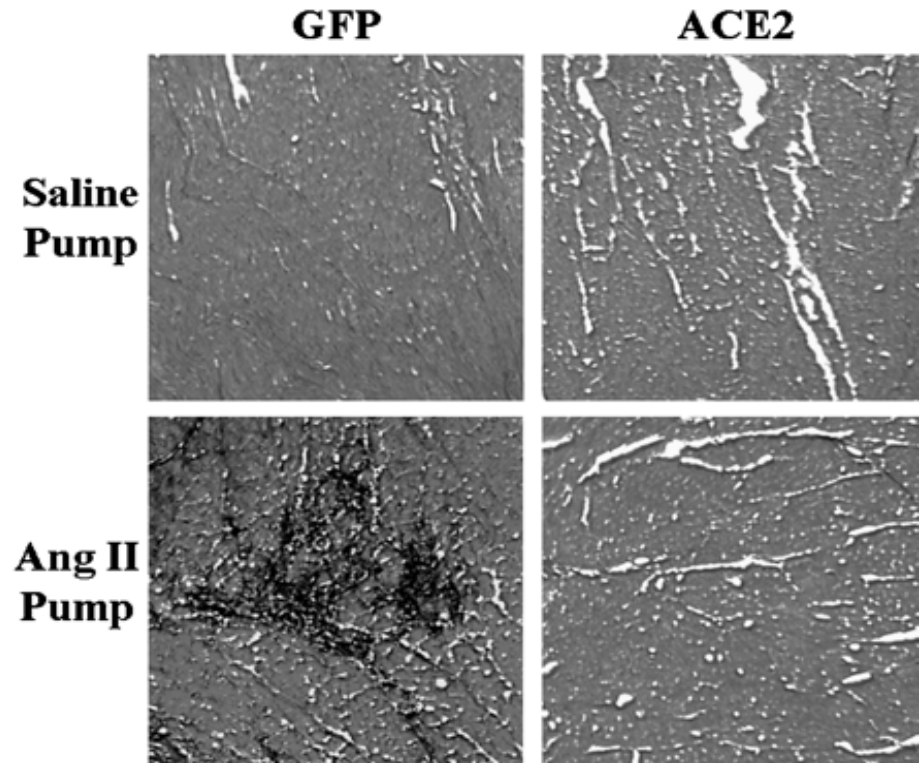
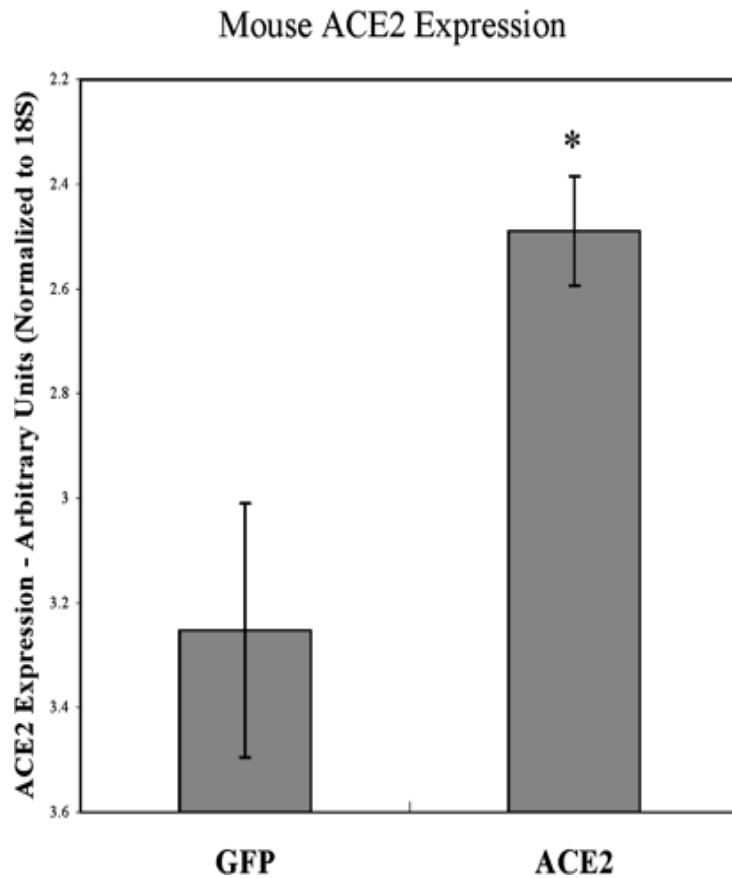
Physiol Genomics 19;255-261, 2004

Renin anjiotensin aldosteron sistemi



Angiotensin-converting enzyme 2 as a novel target for gene therapy for hypertension

Michael J. Katovich, Justin L. Grobe, Matt Huentelman and Mohan K. Raizada
(Exp Physiol 2005;90:299-305)



**DENEYSEL VE HAYVAN
ÇALIŞMALARINDAN KLİNİĞE**

HİPERTANSİYON AŞISI

Tedavi kılavuzlarında pek değişiklik yok



Peki hipertansiyon aşısı olabilir mi?

VİESBADEN - Hipertansiyona karşı aşı yapılamaz mı?

Ya da koruyucu bir tedavi geliştirilemez mi?

Uzmanlar hipertansiyona karşı edindikleri donanımdan memnun.

Ne de olsa, geçtiğimiz yıl mevcut ilaçlara yeni bir etken madde sınıfı eklendi.



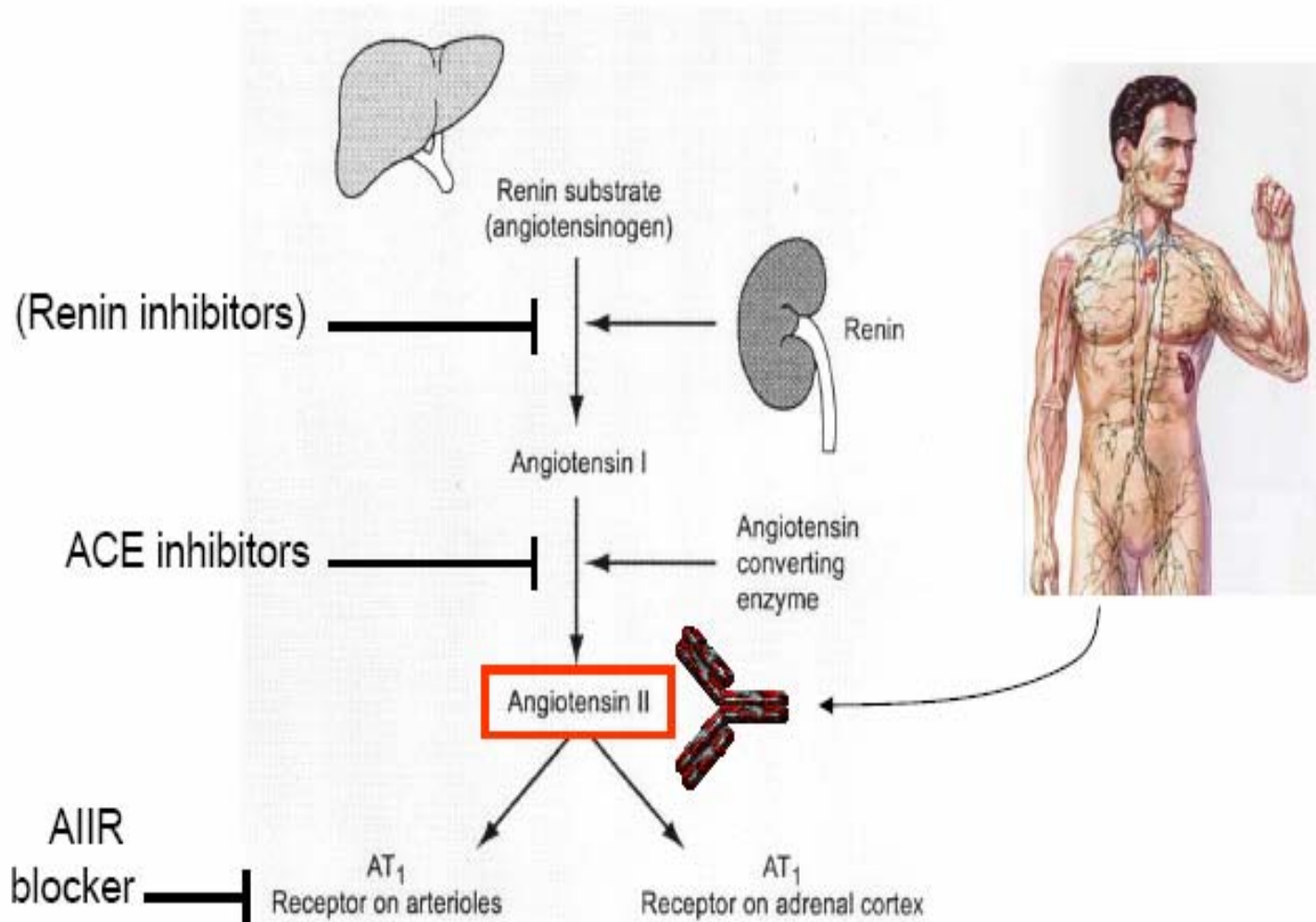
Yüksek tansiyona karşı altı aylık aşı geliştirdiler

İngiliz bilim adamları, deniz salyangozundan elde edilen bir protein kullanarak yüksek tansiyonu tarihe gömecek bir buluşa imza attılar. Aşı, ilaçlardan daha etkili ve üç doz alındıktan sonra altı ay boyunca tansiyonu kontrol altında tutuyor.

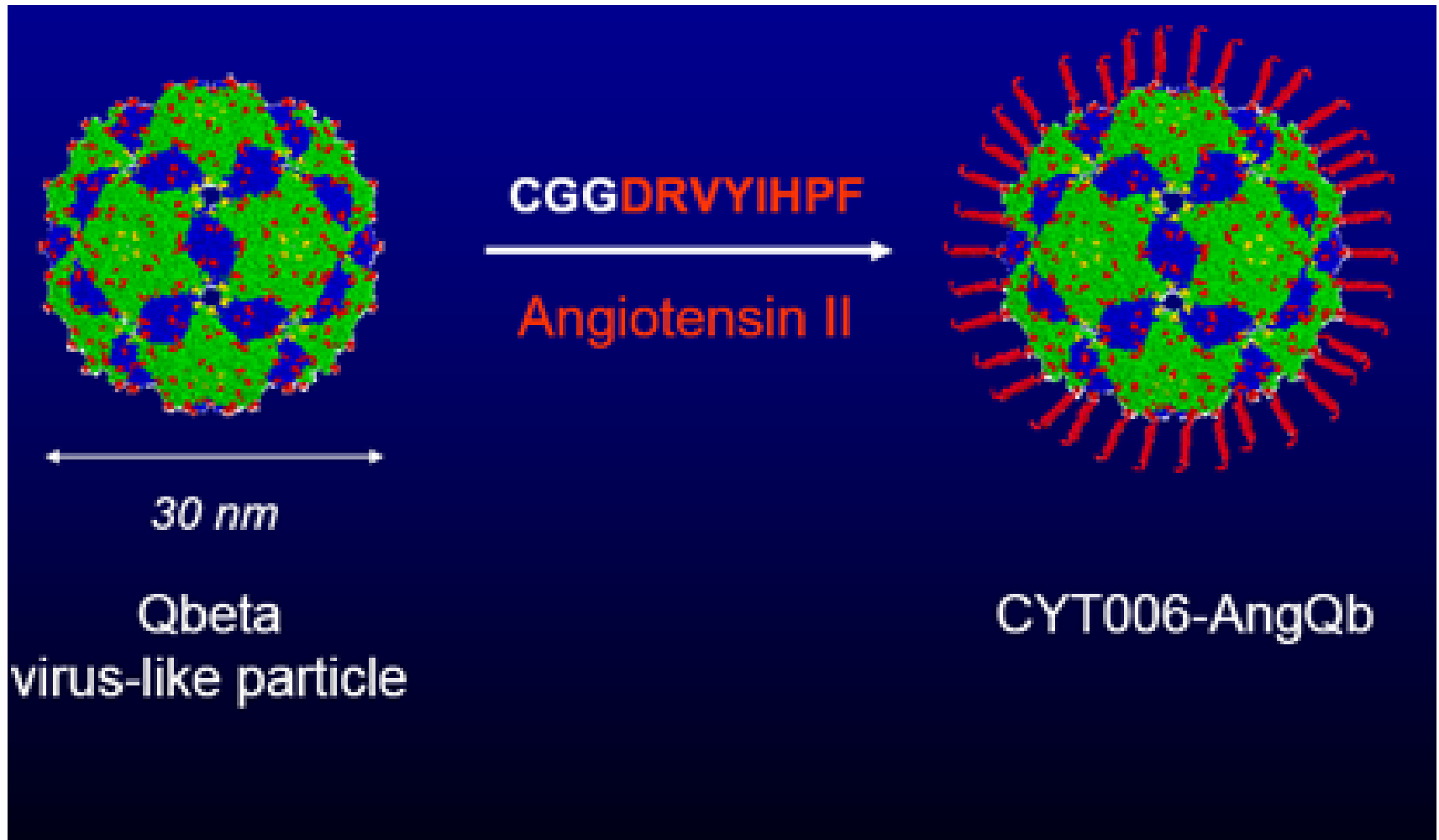
Merkezi İngiltere'nin Cheshire bölgesinde bulunan Protherics firması, mevcut ilaç tedavisinden çok daha etkili ve yan etkisiz bir "yüksek tansiyon aşısı" geliştirdiğini açıkladı. Şirketin uzmanı Dr. Andrew Heath, deniz salyangozundan alınan bir proteinin karaciğerde üretilen "anjiyotensin" hormonuna etki ederek bu hormonun kalp damarlarını daraltıp kan basıncını yükseltmesini engellediğini belirtti. Aşı, vücudun kendi bağışıklık sistemi içerisinde, tansiyonu yükselten hormona karşı 10 kat daha etkili bir şekilde savaşmasını sağlıyor. Deneme aşamasını tamamlayarak piyasaya sürülmeyi bekleyen ilacın hemen hemen hiçbir yan etkisi yok. Aşının sadece birkaç hastada, nezle benzeri rahatsızlıklar yarattığı belirtildi.



HİPERTANSİYON AŞISI

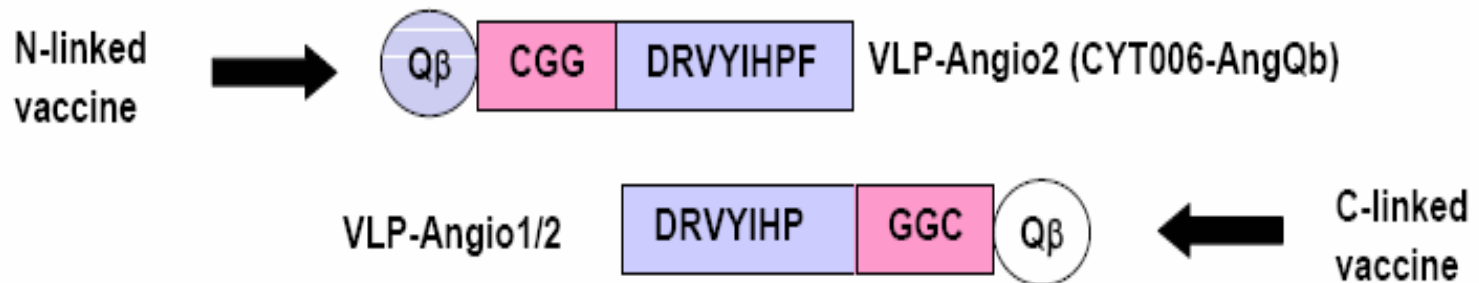


CYT006-AngQb AŞISININ DİZAYNI



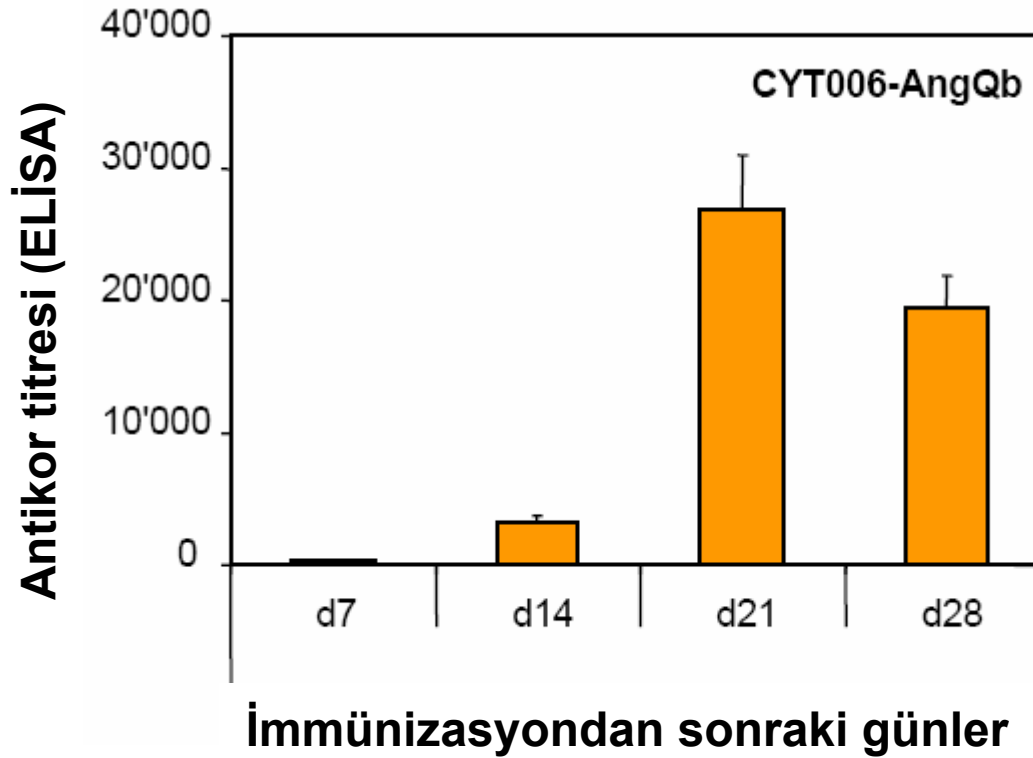
CYT006-AngQb AŞISININ DİZAYNI

DRVYIHPFHLVIHN...451	Angiotensinogen	451 aa
DRVYIHPFHL	Angiotensin I	10 aa
DRVYIHPF	Angiotensin II	8 aa
RVYIHPF	Angiotensin III	7 aa



PREKLİNİK SONUÇLAR-(1)

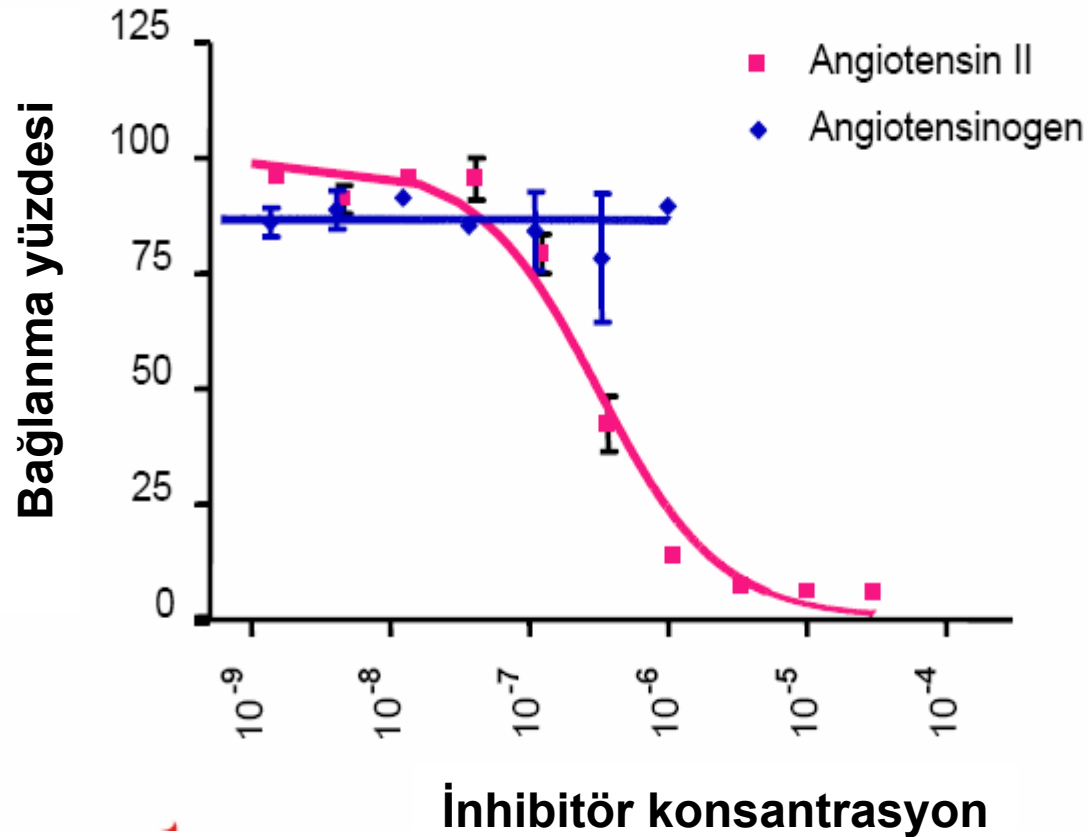
Hipertansiyonlu sıçan (SHR Rat)'da antikor etkinliği



SHR ratların 0. 14. 21. ve 28 günlerde CYT006-AngQb ile immünizasyonu

PREKLİNİK SONUÇLAR-(2)

Soluble Anjiotensin II ile tanınmış antikörler



PREKLİNİK SONUÇLAR-(3)

Kan basıncında anlamlı azalma

	SKB	DKB	OKB
CYT006-AngQb	-15 ^A	-5	-10 ^B

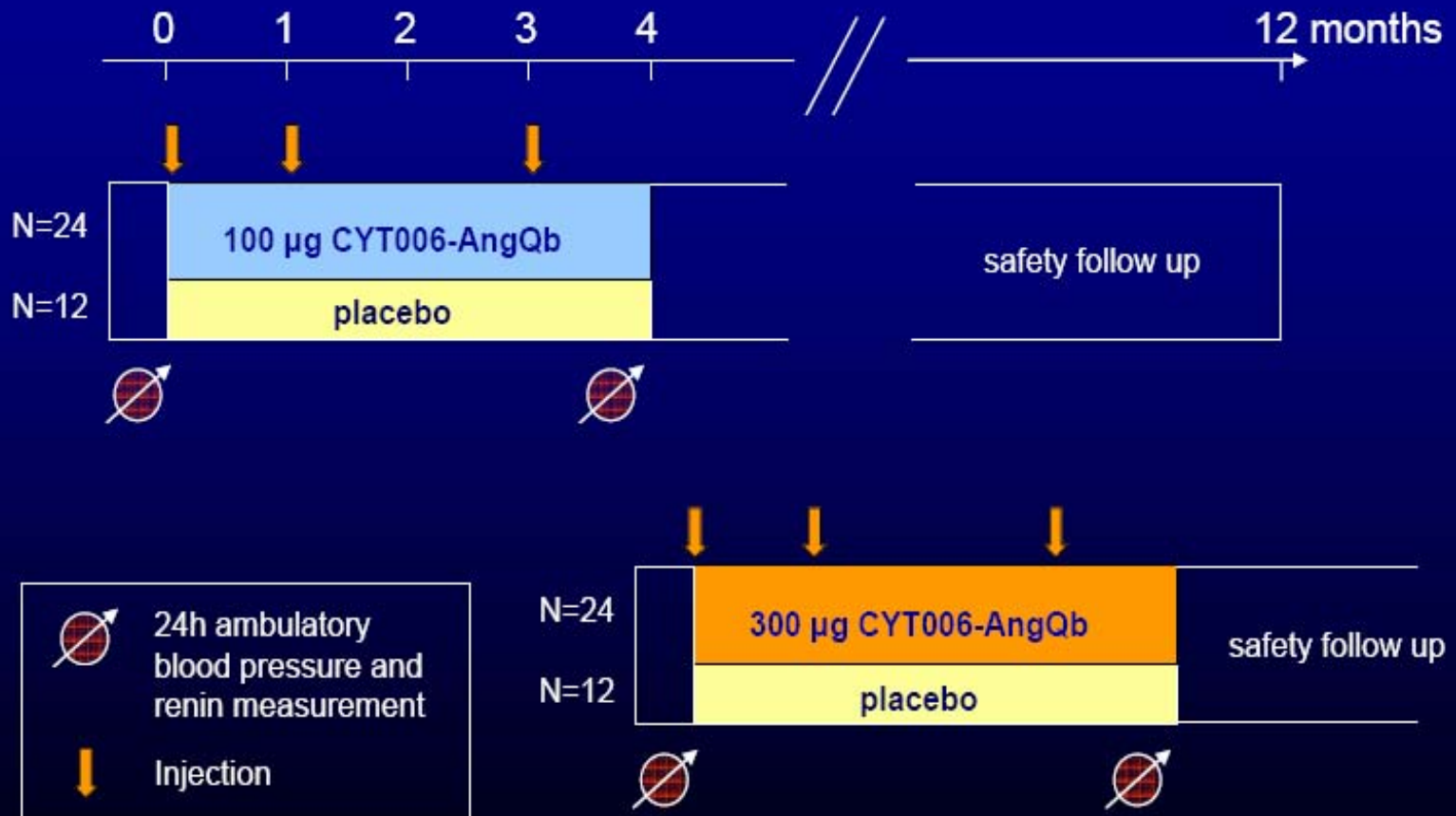
A; $p < 0.001$, B; % 7 azalma, $p < 0.01$

KLİNİK SONUÇLAR

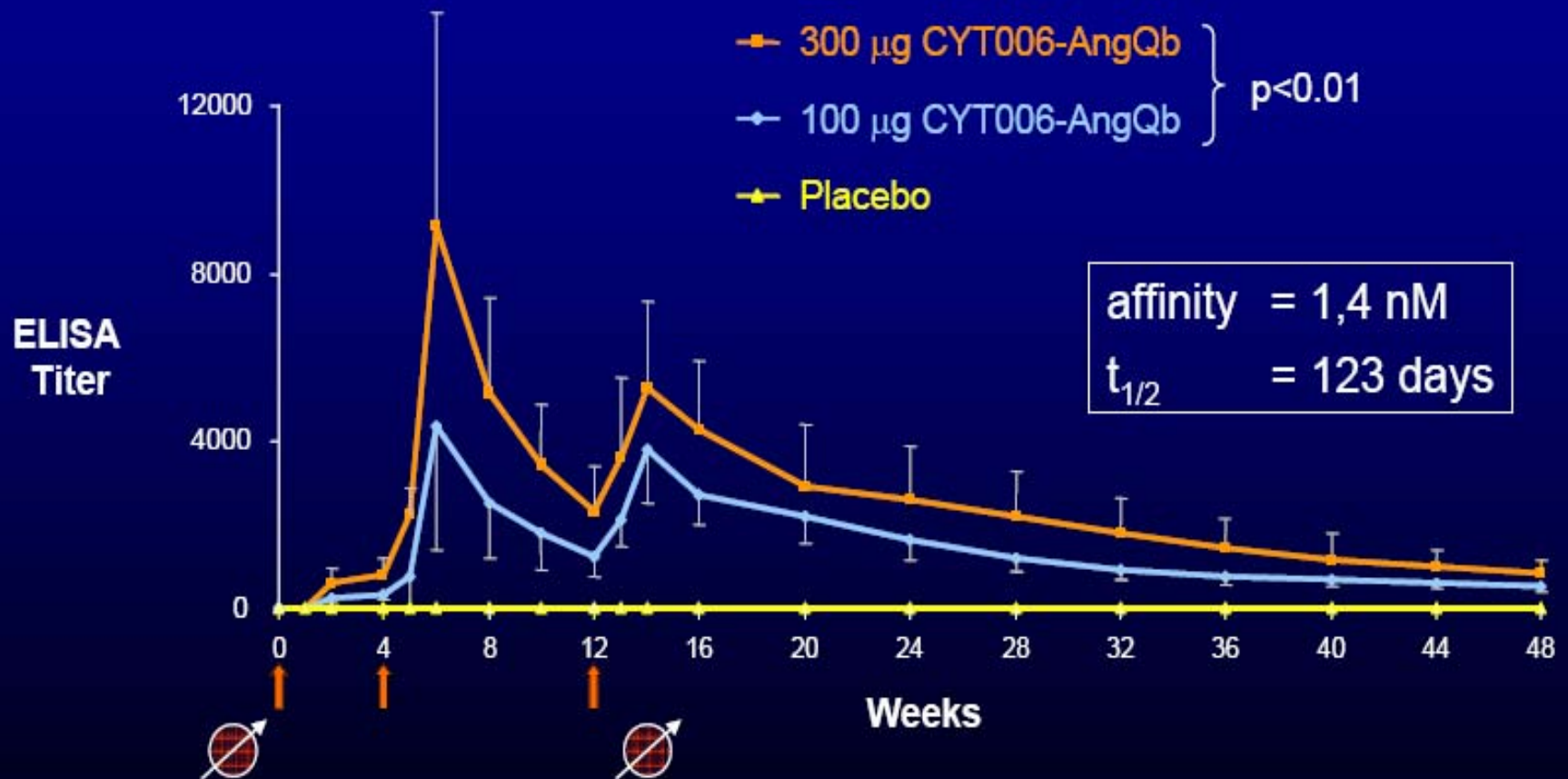
Faz II çalışma

- **Endikasyon**
 - Hafif yada orta derece HT (140-179/90-109 mmHg)
- **Dizayn**
 - Çift kör, randomize plasebo kontrollü
 - 72 hasta, iki farklı doz
- **Çalışma periyodu**
 - 4 ay + 8 ay monitörizasyon
- **Sonlanım noktası**
 - KB üzerine etki (AKBM), Renin düzeyi
 - Güvenilirliği, tolerans

ÇALIŞMANIN DİZAYNI



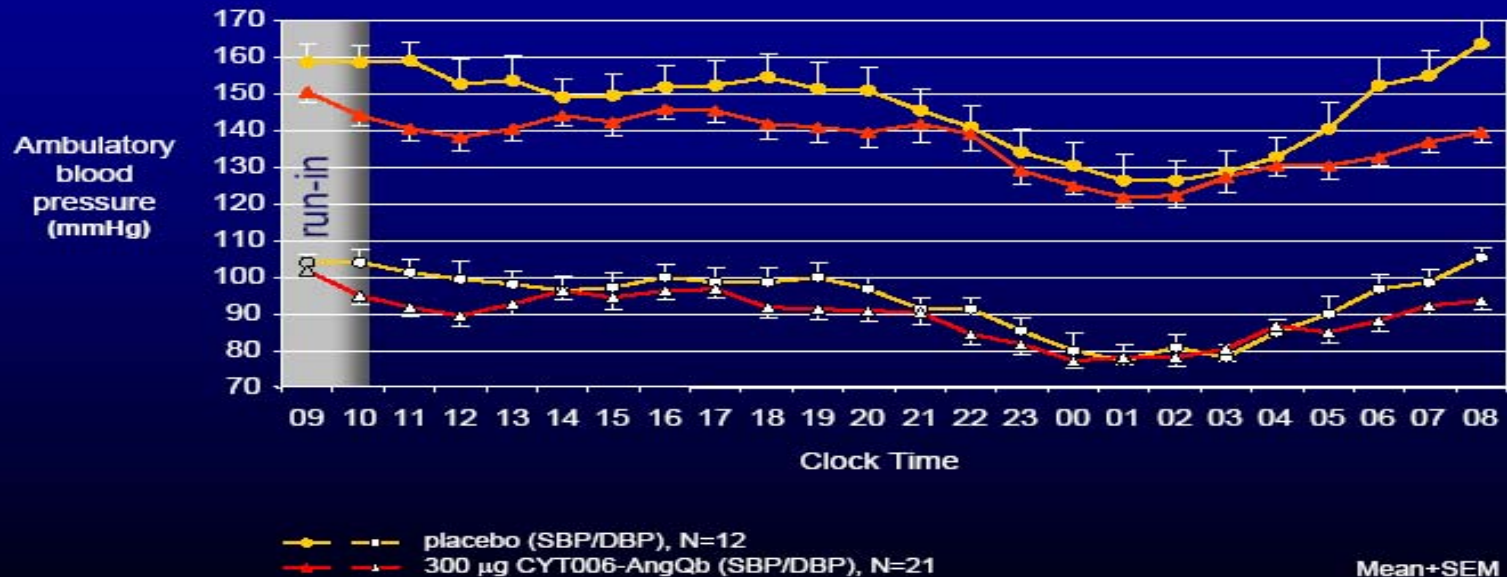
ANTİKOR CEVAPLARI



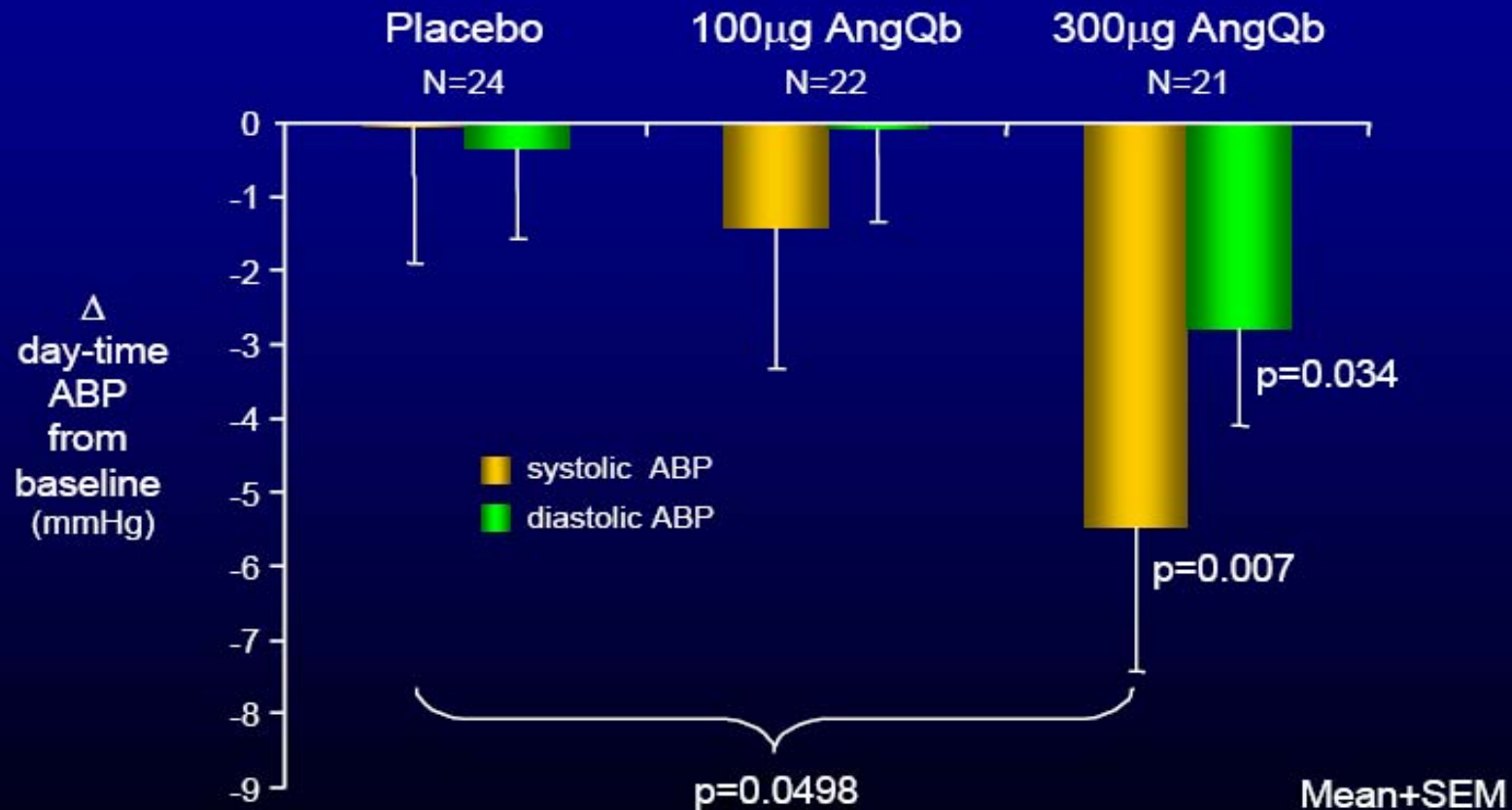
Mean+SEM, N=21 to 24

24 saatlik ambulator KB izlem sonuçları (14. hafta)

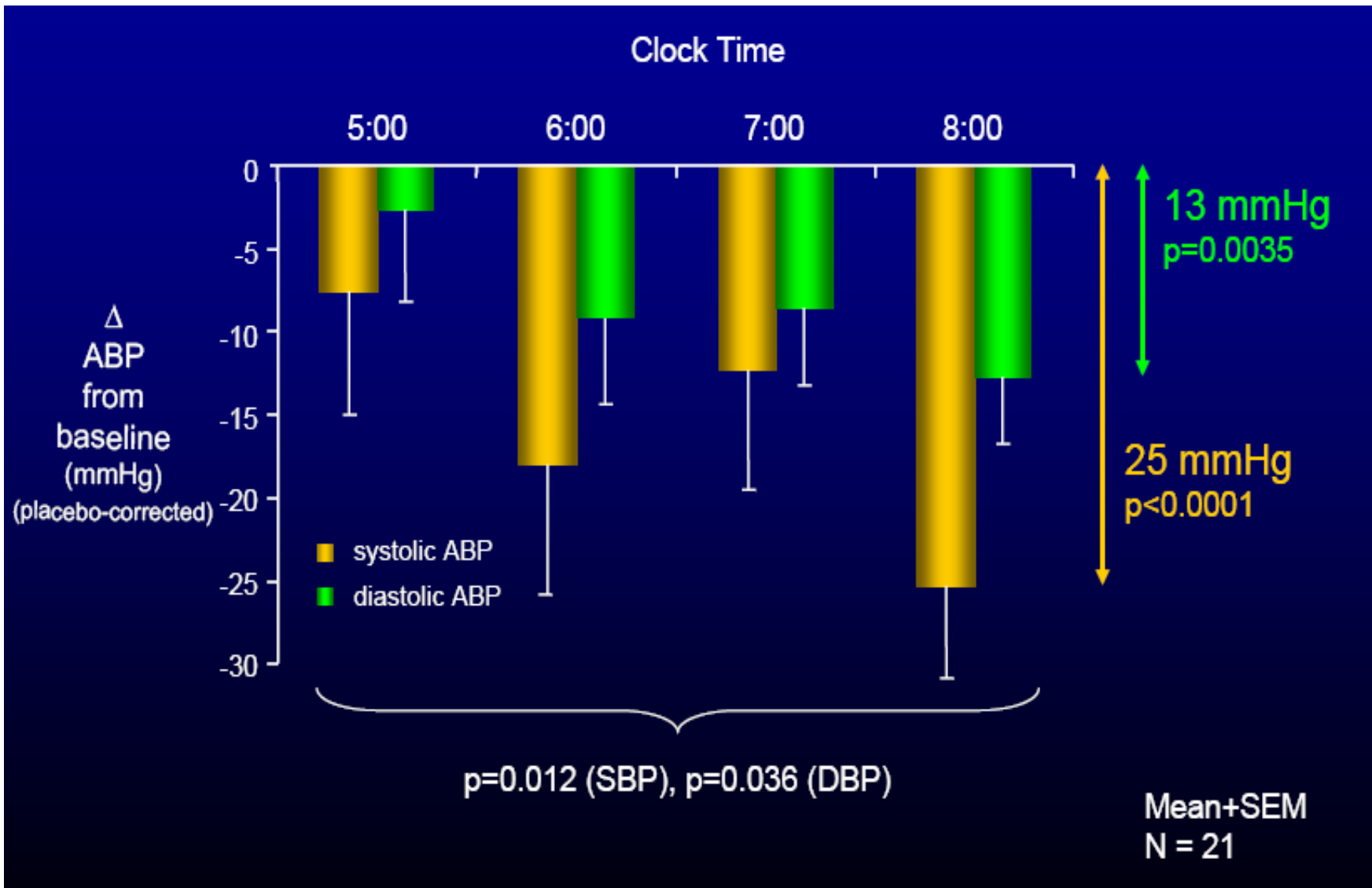
Blood Pressure Profile over 24 Hours at Week 14



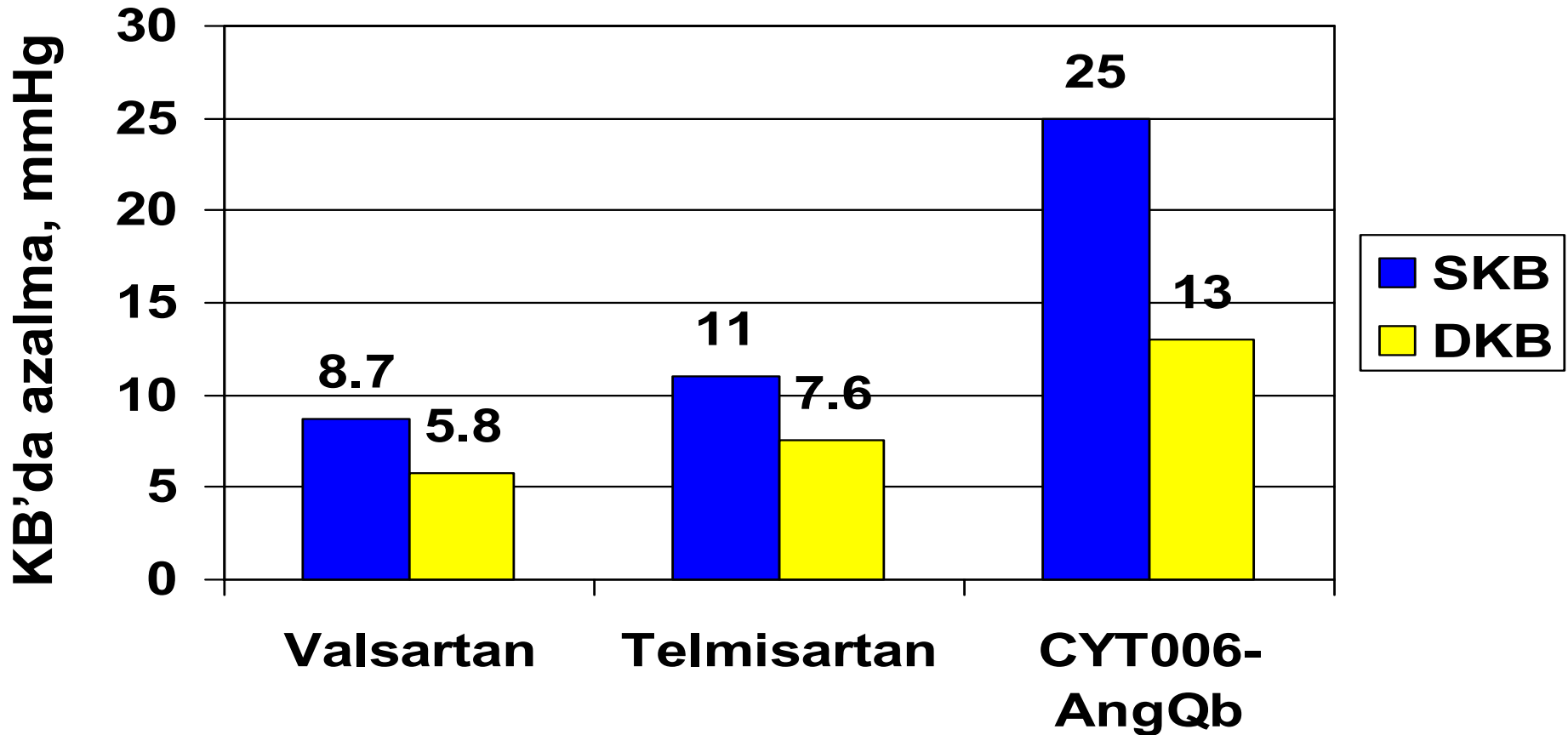
AKB'da gün içinde değişiklikler (Bazal göre)



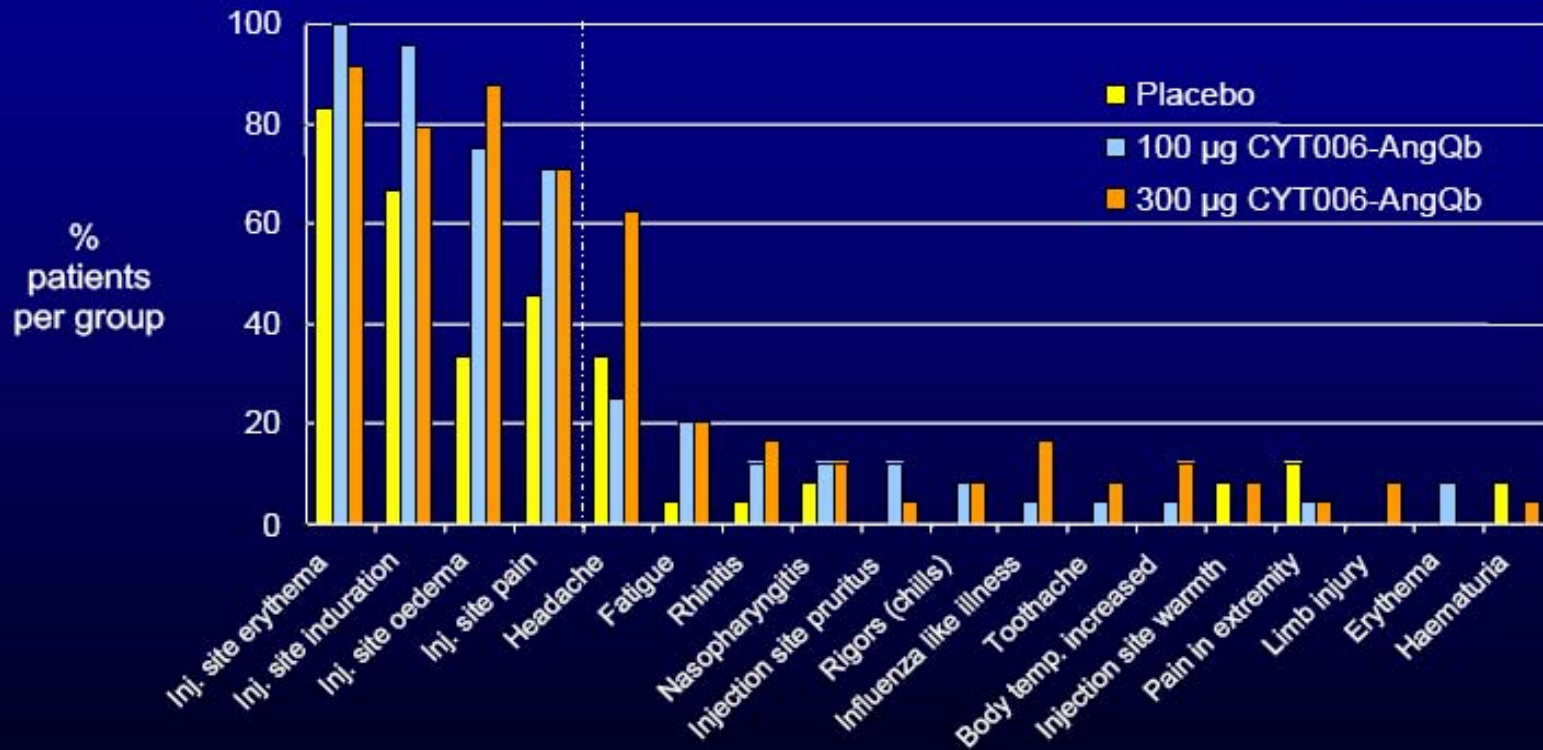
AKB'da sabahın erken saatlerinde değişim



AKB'da sabahın erken saatlerinde değişim CYT006-AngQb vs ARB



YAN ETKİLER ?



CYT006-AngQb aşısı

(klinik sonuçların özeti)

- **CYT006-AngQb güvenilir olup çok iyi tolere edilmiştir**
- **Tek doz sonrası immünolojik cevap oranı %100'dür**
- **Pik antikor titresine 2-3 hafta sonra ulaşılmıştır**
- **CYT006-AngQb tedavisinde uzun yaşayan antikor cevabı oluşturulmuş olup $t_{1/2}$ yaklaşık 4 aydır (Kompliyans)**
- **CYT006-AngQb 300 μ g tedavi dozu gündüz ABP'da anlamlı azalmaya yol açmıştır**
- **Günün erken saatlerinde kan basıncında belirgin azalmaya ulaşılmıştır, bu saatlerde çoğu kardiyovasküler olayın ortaya çıktığı özellikle vurgulanmalıdır**

Sonuç olarak....

- HT sıklığı epidemik olarak artıyor
- HT kontrol oranı düşük ve HT bağlı morbidite ve mortalite oranı yüksek
- Geleneksel antihipertansif tedavi ile başarı sınırlı
- Gen tedavisi ve HT aşısı, klinik pratikte bu sorunları azaltma adına umut verici
- Klinik çalışmalara ihtiyaç var