



RA Sopatiler: Tedavi



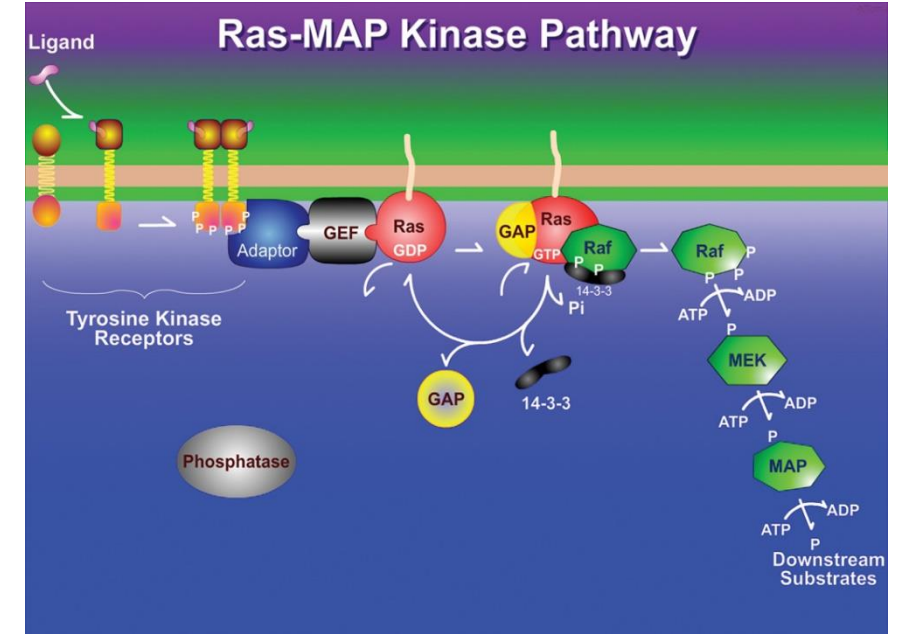
Prof. Dr. Dilara Füsun İçağasıoğlu
Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Nörolojisi



RAS-Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz Sinyal Yolađı (RAS-MAPK)

- Çođalma
- Hayatta kalma
- Farklılaşma
- Endokrin ve Metabolik sistemlerin düzenlenmesi gibi normal hücresele süreçlerde rolü var

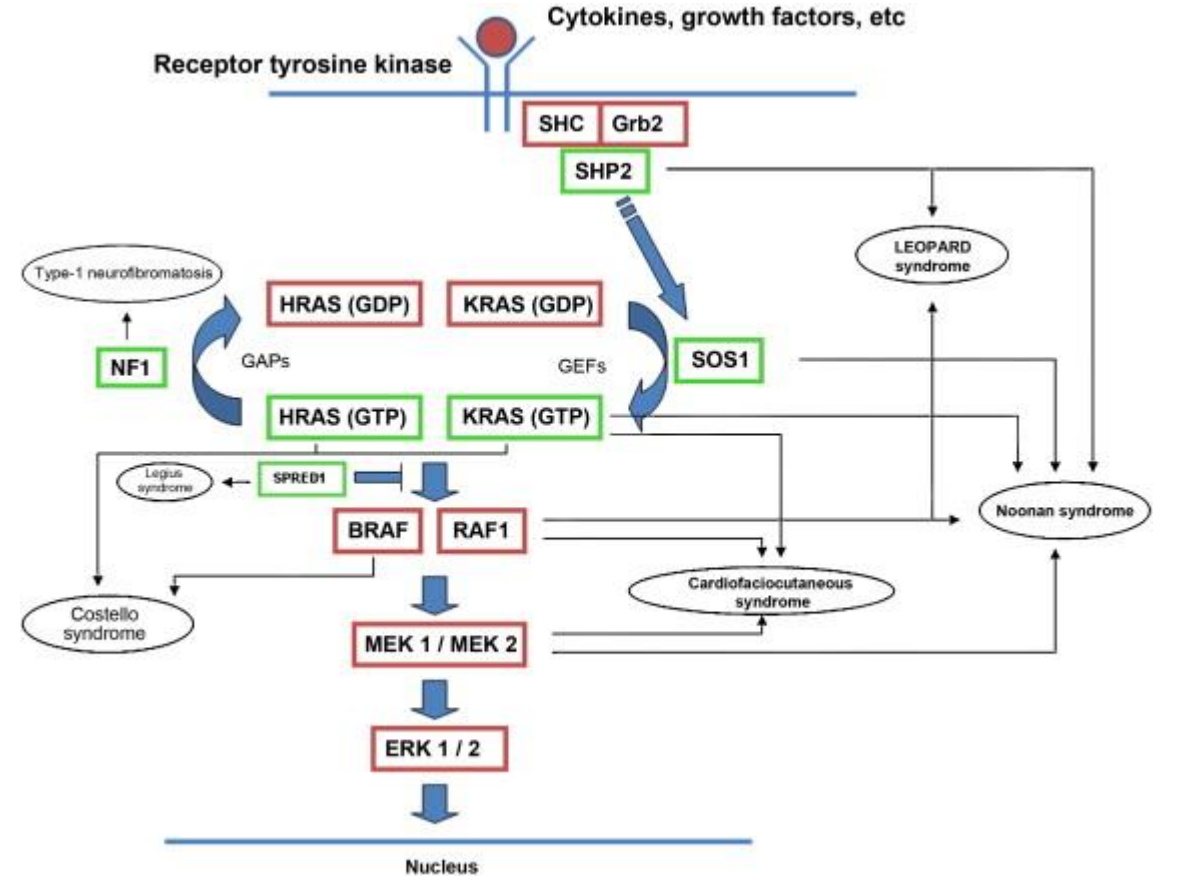
- Hücresinin temel yaşamsal fonksiyonlarında görev alır
- Normal gelişim için gereklidir



RASopatiler

- RAS/MAPK sinyal yoluna ait germline mutasyonların neden olduğu hastalık grubunu tanımlar
- Kanser ilişkili RASopatiler ile biyolojik benzerlik gösterirler

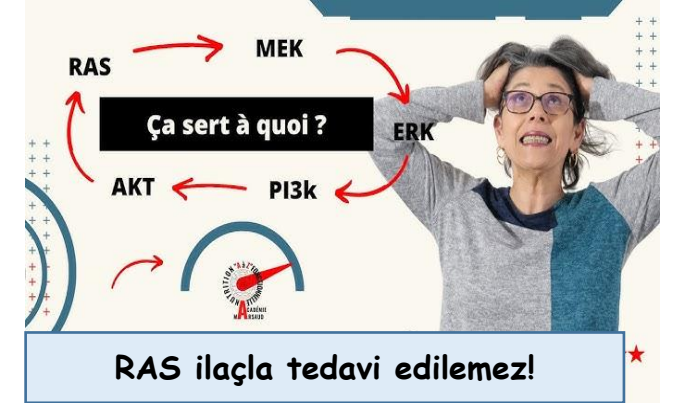
- Nadir genetik hastalıklardandır
- Yaklaşık 1/1000 canlı doğumda görülür
- Cinsiyete bağlı bir yatkınlık yoktur



RASopatiler: Tedavi

- Son yıllarda, onkolojik hastalarda RAS-MAPK Sinyal Yolağını inhibe eden ilaçlar geliştirildi ve tedavide başarılı olduğu gösterildi.
- Bu ilaçlardan bazıları FDA onayı aldı.
- Onkolojik alandaki bu gelişmeler, benzer mekanizma ile ortaya çıkan rasopatilerin tedavisinde de ümit verici oldu.
- RASopatilerin tedavisi şu anda birkaç ilaç dışında çoğunlukla klinik araştırma aşamasındadır.

Yaklaşık 10 yıl önce..



I.RAS Aktivasyon İnhibitörleri

a) Prenilasyon İnhibitörleri

- Prenilasyon, proteinlerin membrana bağlanmasını sağlar.
- RAS, prenilasyona tabi olan proteinler arasında en iyi bilinenlerdendir.
- Bu sırada farnesil transferaz enzim aktivitesine de ihtiyaç vardır
- Prenilasyona tabi olamayan RAS geni onkojenik transformasyon kabiliyetini kaybetmektedir
- Bu nedenle, prenilasyonda rol oynayan, RAS'ın membran lokalizasyonunu inhibe eden moleküller kanser tedavisinde potansiyel bir hedefe yönelik tedavi olabilir.

I.RAS Aktivasyon İnhibitörleri

A.a) Statinler
-Lovastatin
-Simvastatin

a) Prenilasyon İnhibitörleri

Statinler

- Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktazı inhibe ederek Ras/MAPK yolunu etkiler
- Bu nedenle RASopatiler için potansiyel bir tedavi olarak önerilmektedir
- Çocuklarda ve yetişkinlerde hiperkolesteroleminin tedavisinde kullanılmaktadır
- Nöroprotektif, antioksidan ve anti-inflamatuar, immünomodülatör etkileri de vardır
- RASopatilerde, Statinlerin bilişsel fonksiyon, davranışsal sorunlar, büyüme, kemik anomalileri ve yaşam süresi üzerine etkileri araştırılmıştır

Statinler

- Lovastatin'in NF1'de, bilişsel işlev ve davranışsal sorunlar üzerindeki etkisini inceleyen 7 randomize kontrollü çalışmada;
- Öğrenme kusurlarını tersine çevirdiği bulundu
- Ancak bu yanıtın, RAS aktivasyonunda bir azalma ile ilişkili olup olmadığı tartışmalı.

Statinler

Simvastatinin bilişsel ve davranışsal sorunları düzeltmede etkisi yoktur.

NS modelinde
sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir.

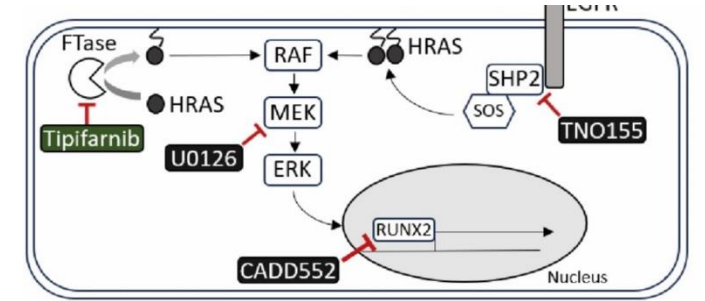
NS'li çocuklarda büyüme ve kemik anormalliklerinin tedavisi için Simvastatinin faz 3 klinik çalışması devam etmektedir

Statinlerin etkisi diğer RASopati modellerinde incelenmemiştir.

I. RAS Aktivasyon İnhibitörleri

Farnesil Transferaz İnhibitörleri (FTI)

- Tipifarnib ve Lonafarnib Farnesil Ttransferaz enzimini inhibe eder
- Costello sendromunun tedavisinde etkindir
- KRAS ve NRAS mutasyonu olan rasopatilerde etkili değildir



I. RAS Aktivasyon İnhibitörleri

A.c) N-bisfosfonatlar
- Alendronat
- Pamidronat

N-bisfosfonatlar

- *Pamidronate*, NF1'li osteoporozu olan 4-17 yaş arası 9 hastada kullanıldı
- Tedavi sonrası Kemik ağrılarının kalmadığı, BMD Z skorlarında artış olduğu görüldü
- Ancak, bazı hastalarda tedavi sonrası ateş ve semptomatik hipokalsemi gelişti.
- *Alendronat*'ın osteoporoz üzerine etkisi daha az olarak saptandı

I. RAS Aktivasyon İnhibitörleri

SHP2 İnhibitörleri

- SHP2' nin otoinhibisyon yapısını koruyan allosterik inhibitörler geliştirilmiştir
- Ocak 2018'de, oral kanser ilacı olarak erişkin solid tümörlerinin tedavisinde klinik çalışma onayı almıştır
- PTPN11 gen mutasyonu, SHP2'nin otoinhibisyon etkisini bozar. Bu nedenle SHP2 inhibitörleri NS'de etkili değildir
- Genel olarak kombine tedavilerde önerilmektedir

I. RAS Aktivasyon İnhibitörleri

SOS1 İnhibitörleri

- SOS1 inhibitörlerinin PTPN11 için bağlanma afinitesi azdır
- Anormal MAPK aktivitesine sahip tüm rasopatiler için umut verici
- Bu ilaçlar henüz RASopati modellerinde kullanılmamıştır

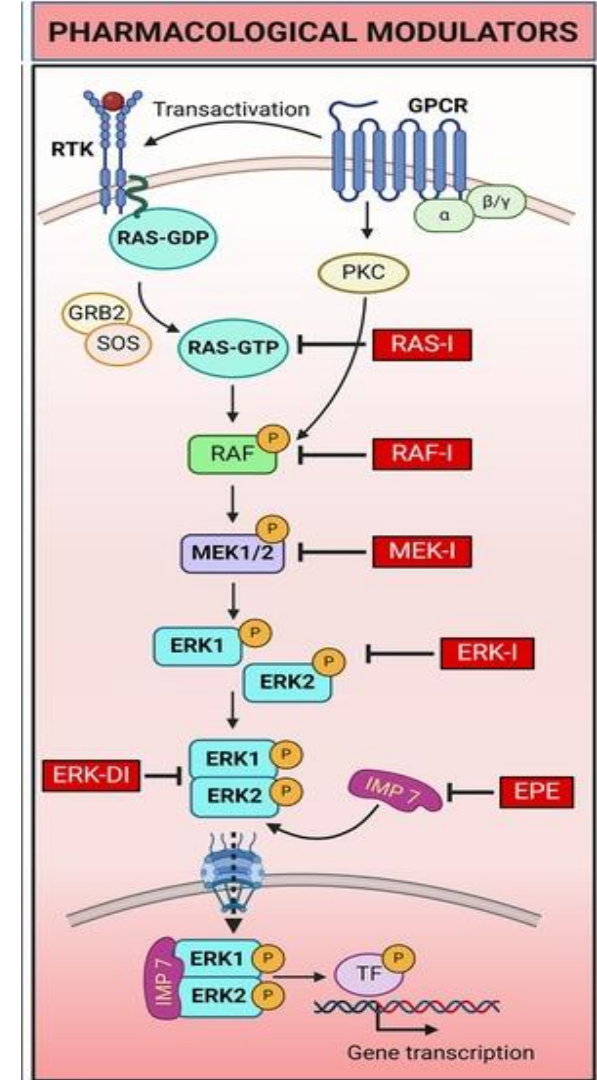
II. Doğrudan RAS inhibitörler

- Sotorasib, Adagrasib spesifik bir KRAS inhibitörü
- Sotorasib KRAS mutasyonu olan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için FDA onayı aldı
- Çocuklarda test edilmemiştir

(Hong 2020 Sebastian 2021 Hebron 2022. Fraissenon 2024. Passiglia 2024. Sai-Hong Ignatius Ou 2022).

III. RAS/MAPK YOLU İNHİBİTÖRLERİ

- RASopatiler, RAS/MAPK yolunun bileşenlerini kodlayan genlerden birinde germline mutasyonu ile oluşur.
- Dolayısıyla RAF, MEK ve ERK inhibisyonu tedavi için iyi bir seçenek olabilir.
- Bu inhibitörler, RAS/MAPK yolunun farklı seviyelerinde etki eder



III. RAS/MAPK YOLU İNHİBİTÖRLERİ

RAF İnhibitörleri

Belvarafenib, RAF inhibitörüdür

NRAS mutantlı erişkin melanomlarında FDA onaylı

Rasopatilerde etkili olabileceği düşünülmektedir

Pediyatrik klinik çalışma yoktur

III. RAS/MAPK YOLU İNHİBİTÖRLERİ

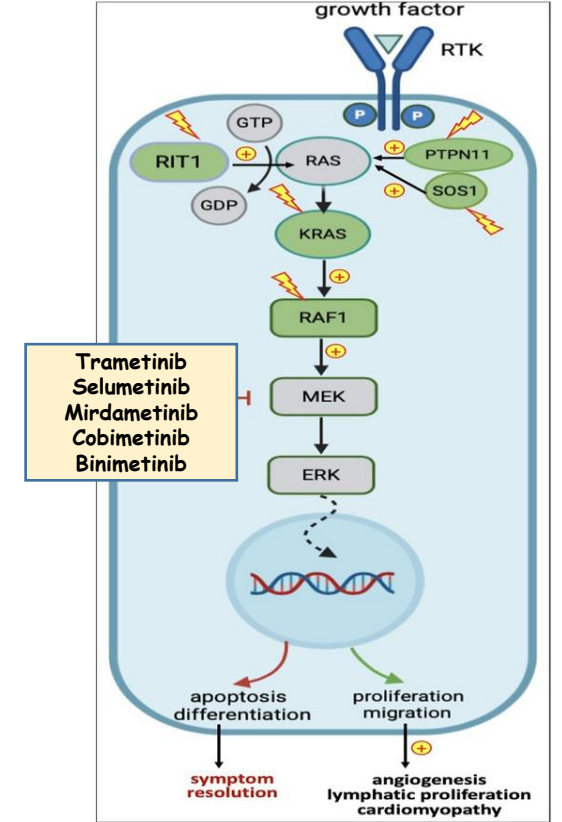
ERK İnhibitörleri

- Ulixeritinib ERK1/2 inhibitörü
- Erişkin solid tümörlerinde yapılan klinik çalışmalarda etkili
- Pediatrik rasopatiler için klinik çalışmalar devam ediyor

III. RAS/MAPK YOLU İNHİBİTÖRLERİ

MEK inhibitörleri

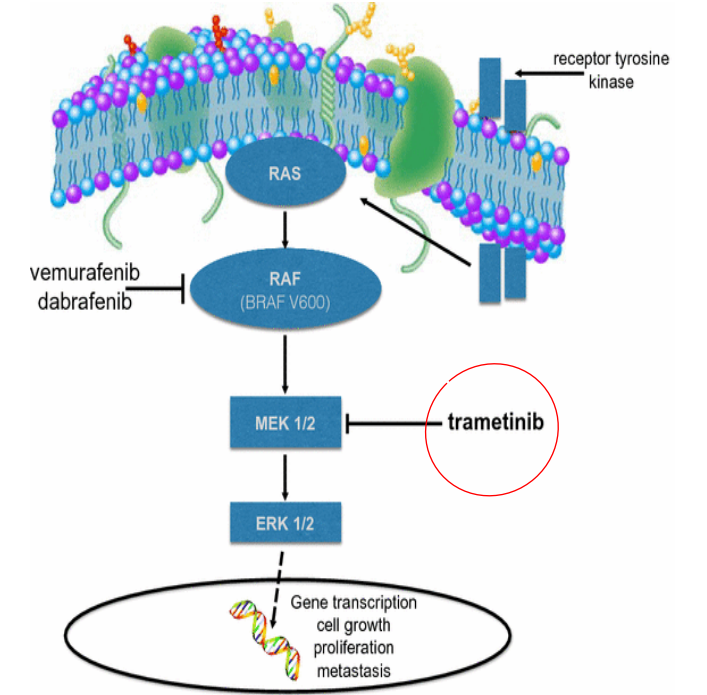
- Deneysel çalışmalarda MEK inhibitörlerinin, NS için hedefe yönelik tedavide başarılı olabileceği bildirilmiştir.
- Hayvan çalışmalarında büyüme geriliği, dismorfizm , kraniyofasiyal ve beyin anomalilerini düzeltmede olumlu etkileri olduğu
- Ayrıca JMML'de klinik bulguları düzelttiği gösterilmiştir
- Boy kısalığı, nörogelişim, endokrin, böbrek ve iskelet anomalileri gibi yaşam kalitesini bozan bulguların düzeltilmesinde tedavinin yararları ve güvenliği ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.



III. RAS/MAPK Yolu İnhibitörleri

MEK inhibitörü: **Trametinib**

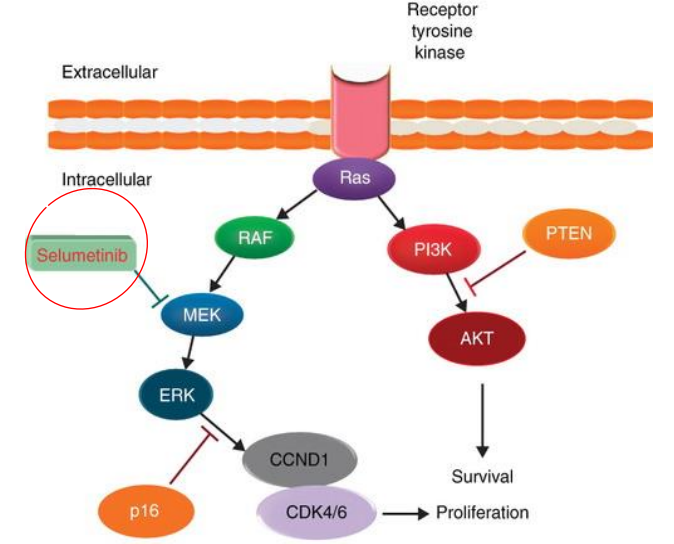
- Erişkin malign melenom tedavisinde FDA onayı almıştır
- Pleksiform nörofibromu olan çocuklarda, faz I/II çalışması sonuçlarına göre, %46 olguda nörofibromlarda hacim azalması saptanmış
- NS'lu hipertrofik kardiyomiyopatisi olan,yenidoğanlarda, sol ventrikül hipertrofisini düzelttiği gösterildi
- HKM'si olan, PTPN11 gen mutasyonu olmayan, çocuklarda yapılan retrospektif kohort çalışmada, hastaların %6'sında tedavi kesildikten sonra da kalıcı kardiyak ve klinik iyileşme saptandı
- Yenidoğanlarda ve çocuklarda NS ile ilişkili dirençli lenfatik disfonksiyona etkili olduğu bildirildi



III. RAS/MAPK Yolu İnhibitörleri

MEK inhibitörü: **Selumetinib**

- Selumetinib, erişkin kanserleri için geliştirilmiş oral, spesifik MEK 1/2 inhibitörüdür
- NF1'de pleksiform nörofibromların (pNF) ve düşük dereceli gliomaların (LGG'ler) tedavisinde başarılı
- Mayıs 2020'de ≥ 2 yaş çocuklarda cerrahisi mümkün olmayan, semptomatik PNF lu hastalarda FDA onayı aldı.
- NF1 tanılı, opere edilemeyen pNF'lu pediatrik olguların %71'inde nörofibromların boyutunda başlangıç seviyesine göre en az %20 azalma gözlemlendi.
- Yaşam kalitesini arttırdığı ve ağrıyı iyileştirdiği gösterildi



Yan etkiler

Akneiform döküntüler
Baş ağrısı
Mide bulantısı
Kusma
CK yüksekliği

III. RAS/MAPK Yolu İnhibitörleri

MEK inhibitörü: **Mirdametinib**

Semptomatik pleksiform nörofibromları olan, cerrahiye uygun olmayan, NF1'li ≥ 2 yaş çocuk hastalarla yetişkin hastalar için 2025'te FDA onayı aldı.

Faz 2b ReNeu çalışmasında;

- Yetişkin hastaların %41'i ve pediatrik hastaların %52'si tedaviye kısmen veya tamamen yanıt vermiştir
- Ortalama yanıt süresi yetişkinlerde ortalama 7,8 ay, çocuklarda ise 7,9 ay olmuştur
- Tedaviye yanıt veren yetişkinlerin %62'si ve çocukların %52'si tümör hacminde $> \%50$ azalma sağlamıştır
- Hastaların yaşam kalitelerinde önemli ölçüde iyileşme gözlemlendi.

Hangi Hastalara Tedavi Uygulanmalı? Neden?

İlerleyici doğum sonrası defektler

- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Büyüme geriliği
- Bilişsel bozukluk

Konvansiyonel tedavisi olmayan şiddetli klinik bulgular

- Ağır Hipertrofik kardiyomiyopati
- Lenfovasküler hastalık

Amaç

Aynı anda birkaç bulguyu tedavi edebilmek

Hangi Ajan? Neden? Hangi Doz?

Tek bir beden elbise herkese uymaz!

Hayvan modellerinden elde edilen veriler, farklı tedavi stratejilerinin sadece bazı genotiplerde etkili olabileceğini gösterdi

Tek bir RAS/MAPK inhibitörü bir genotip ile ilişkili tüm belirtileri tedavi edemeyebilir

SHP2'nin allosterik inhibitörleri NS ile ilişkili PTPN11 genotipinde, MEK inhibitörleri de LZTR1 genotipinde etkili değildir

Onkolojik tedavilerdeki amaç, "RAS bağımlısı" olan kanser dokularında apoptozu indüklemek

RASopatilerdeki tedavi hedefi ise, RAS sinyal seviyelerini normalleştirmek.

İlaç dozunun seçiminde olası yan etkiler dikkate alınmalıdır

MEK inhibitörlerinin dozu, onkolojik dozlardan daha düşük olmalıdır

Ne zaman? Ne kadar süre?

- Tedaviye başlama yaşı ve zamanlaması tedavinin etkinliğini belirleyebilir
- KRAS mutant fare modelinde, MEK inhibitörlerinin embriyonik gelişim sürecinde başlanmasının kraniyofasiyal, kardiyak ve büyüme geriliği gibi gelişimsel bozuklukları önlediği gösterilmiştir
- Tedaviye doğumdan 1-2 yıl sonra başlandığında ise bu etki görülmemiştir
- Rasopatilerde tedavi süresi, normal büyüme ve bilşisel gelişimi amaçladığı için uzun olmalıdır.
- Bu nedenle kullanılacak olan moleküllerin yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

İlaç	Etki Mekanizması	Onaylanmış İlaç Endikasyonu	NS ve RASopatili bireylerde klinik çalışmalar
Trametinib	MEK inhibitörü	Melanom, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	• Kalp yetmezliği olan şiddetli hipertrofik kardiyomiyopatili 3 NS bebekte (RIT1) pozitif etki • 6 NS çocuğunda (PTPN11, SOS1 ve RIT1) ve şiddetli lenfatik anormalliklerde pozitif etki • Pulmoner hipertansiyonu olan bir NS bebekte (RAF1) etki yok
Selumetinib	MEK inhibitörü	NF1 ile ilişkili ameliyat edilemeyen pleksiform	
Mirdametininb (PD-0325901)	MEK inhibitörü		Önemli morbiditeye neden olan NF1 ile ilişkili ameliyat edilemeyen pleksiform nörofibromları olan yetişkinlerde ve çocuklarda bir faz 2b çalışması
Vosoritide (BMN111)	CNP analogu	Achondroplasia	"NS ve RASopatiler dahil olmak üzere kısa boyun seçilmiş genetik nedenleri için Vosoritid"
Simvastatin	HMG-CoA redüktaz inhibitörü (statinler)	Hypercholesterolemia	43 NS çocuğunda bilişsel eksiklikler veya davranışsal sorunlar üzerinde etki yok (plasebo alan 41 çocuğa kıyasla)
Lovastatin	HMG-CoA redüktaz inhibitörü (statinler)	Hypercholesterolemia	NF1 hastalarında sinaptik plastisite ve dikkat ve hafıza üzerinde pozitif etki
Sirolimus (rapamycin)	mTOR inhibitor	Organ nakli reddinin, lenfanjiyoleiomiomatozisin önlenmesi	NSML'de hızla ilerleyen hipertrofik kardiyomiyopatinin stabilizasyonu
Vosoritide (BMN111)	CNP analogu	Achondroplasia	"NS ve RASopatiler dahil olmak üzere kısa boy seçilmiş genetik nedenleri için Vosoritid"

Sonuç olarak;

Hayat, bazı insanlar için «RAS/MAPK» yolağı ile
bařlayan bir sađlık yolculuđudur...

RASopatilerin fenotipik belirtileri ve semptomları zamanla geliřtiđinden,
Ras/MAPK inhibitörleri, RASopati gen mutasyonuna sahip bireyler için yeni
tedaviler sunabilir.

Doğumdan sonra, Ras/MAPK inhibitörlerinin kullanılması hastalığın ilerlemesini
iyileřtirebilir veya hatta hastalık belirtilerini tersine çevirebilir.





TEŞEKKÜRLER...