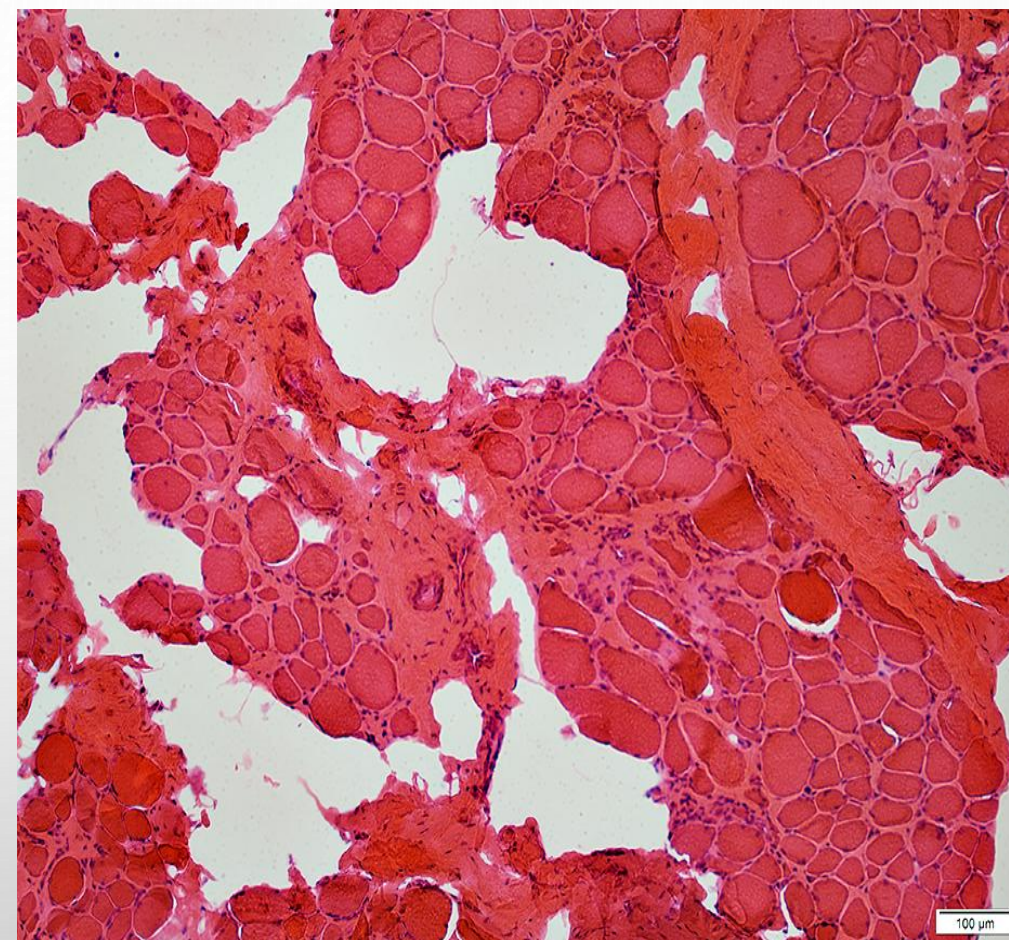
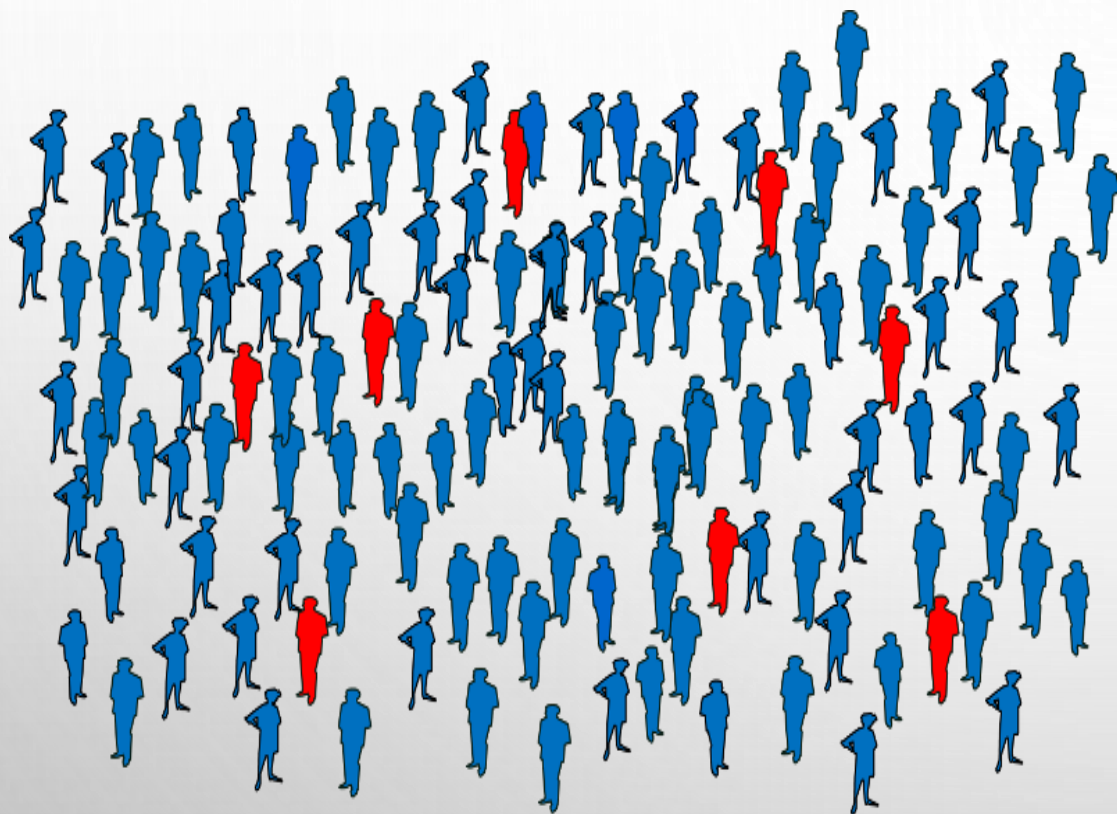


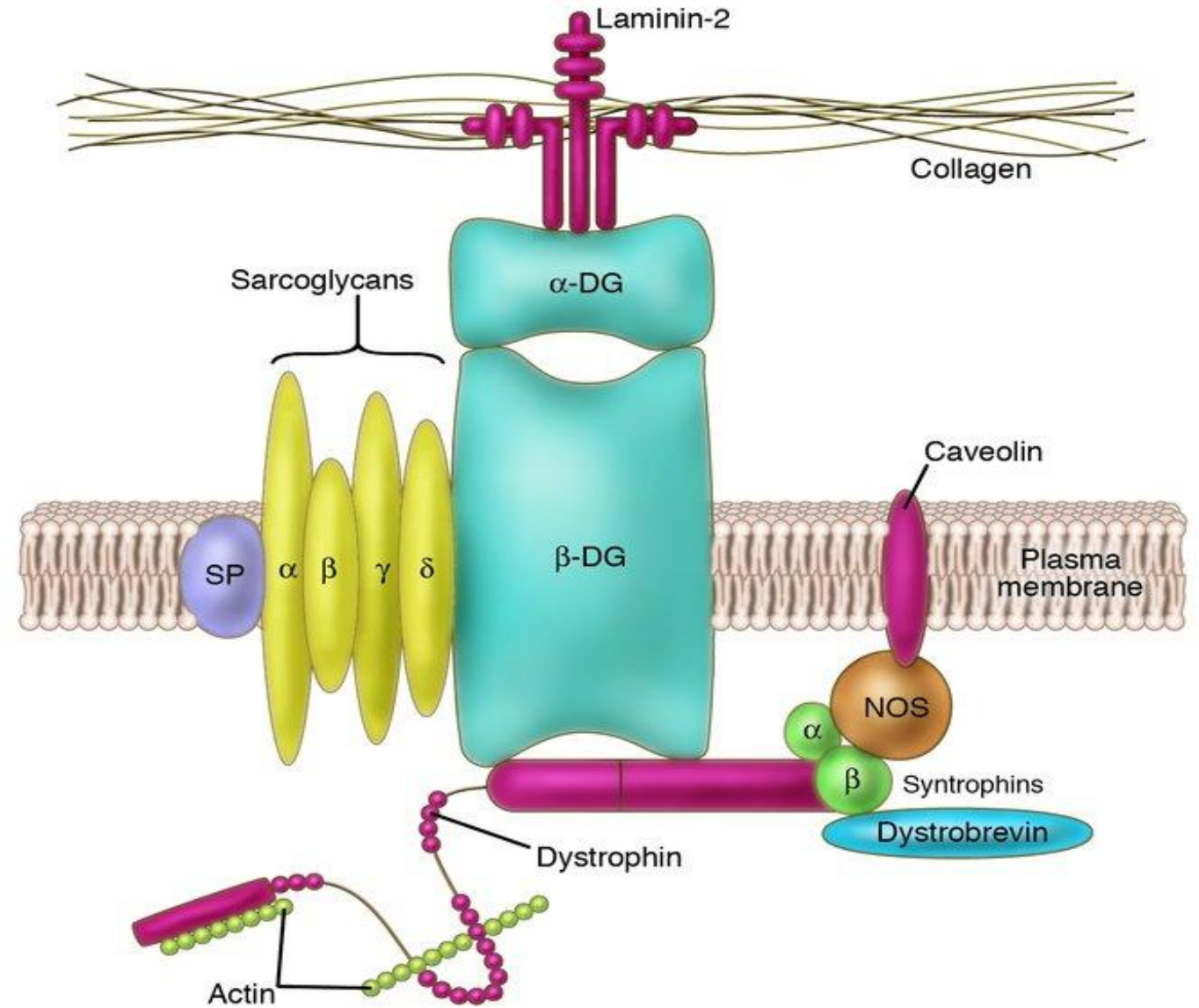
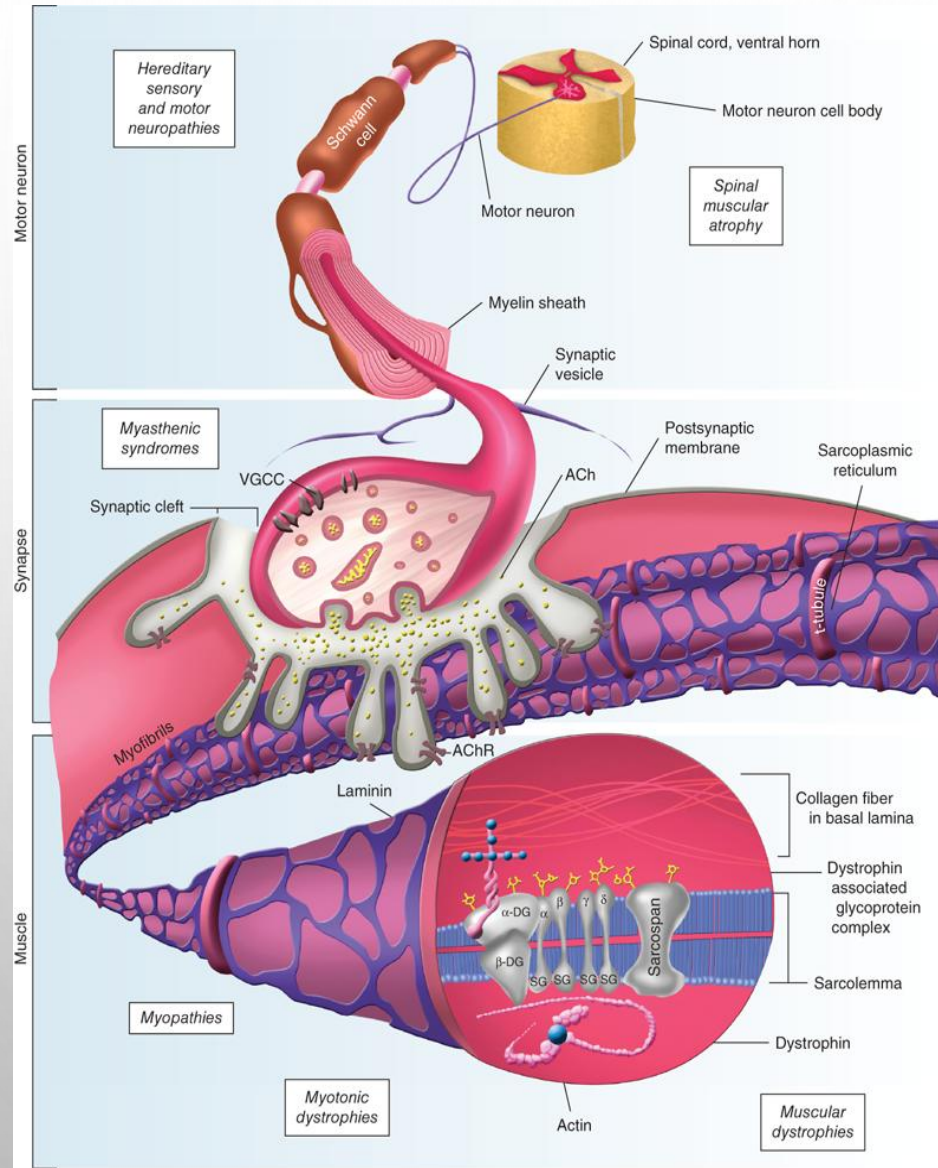
DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİDE

HİSTON DEASETİLAZ (HDAC) İNHİBİTÖRLERİ

DR.M.GÜLTEKİN KUTLUK

Duchenne/Musköler Distrophie





DMD, en sık görülen hereditör nöromusküler hastalık



Distrofin geni tam
fonksiyonu ile
üretilen protein :
Distrofin proteini

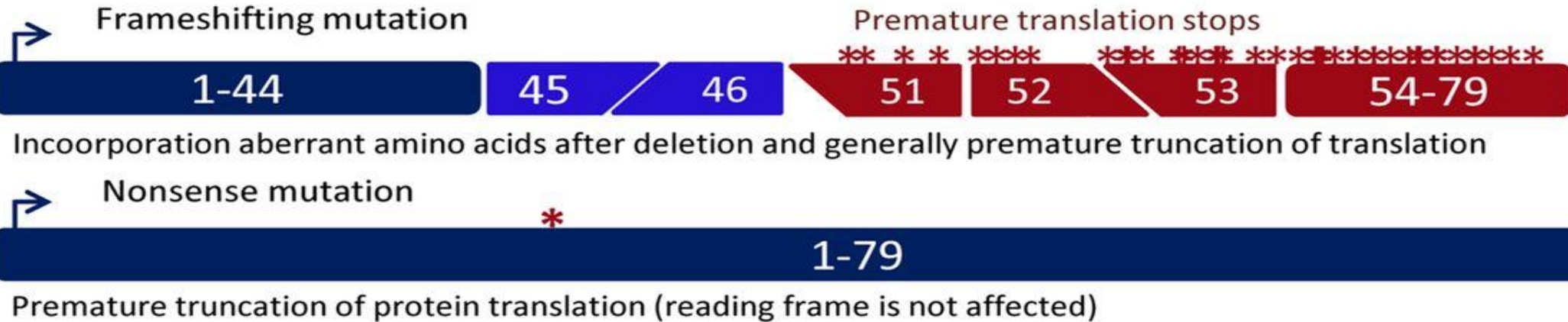
produces an
important protein
needed in muscles



A Normal



B Duchenne muscular dystrophy



C Becker muscular dystrophy



Schematic depiction of the effect of different types of Duchenne muscular dystrophy (DMD)-causing mutations on the dystrophin transcript.

A Deletion of one or more exons (68%)



B Duplication of one or more exons (11%)



C Small mutations (20%)

Nonsense mutation (10%)



Small mutation within exon (insertion, deletion) (7%)



Splice site mutation (3%)



Annemieke Aartsma-Rus et al. J Med Genet 2016;53:145-

Diğer Nadir Mutasyonlar

Derin İntronik Mutasyonlar:

İntronik bölgelerin splice mekanizması tarafından ekzon olarak tanınmasına yol açabilir (**kriptik veya pseudo ekzonlar**). Bu kriptik ekzonlar okuma çerçevesini bozabilir ve/veya stop kodonları içerebilir, bu da işlevsel distrofin üretimini engeller.

Missense Mutasyonları:

DMD hastalarında nadirdir. Rapor edilen birkaç missense mutasyonu, distrofinin **sistein açısından zengin bölgesinde** bulunur ve distrofinin β -dystroglikan bağlanmasını engeller. Bu da aktin iskeleti ile hücre dışı matris arasındaki bağlantıyı bozar ve diğer DMD mutasyonlarına benzer şekilde işlev kaybına neden olur.

Translokasyon Mutasyonları:

DMD genini içeren translokasyon mutasyonları rapor edilmiştir. Bu mutasyonlar genin bir kısmını diğerinden ayırır, böylece tam bir transkript üretilmesi engellenir.. Translokasyon mutasyonları kadınlarda DMD fenotipine yol açabilir. Normalde taşıyıcı kadınlarda, rastgele X-inaktivasyonu nedeniyle kas liflerinin %50'si distrofin pozitif olur. Ancak translokasyon mutasyonlarında, transloke olan DMD geni inaktive edilmiş hücreler hayatta kalamaz. Bu nedenle, sağlam DMD geninin bulunduğu kromozom inaktive edilir ve distrofin üretilemez.

Güncel ve Onaylı Tedaviler (Standart Bakım)

Multidisipliner Yaklaşım: Genetik Müdahalelerden Günlük Sistemik ve Fiziksel Desteğe Kapsamlı Bakım Matrisi

Genetik ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Gen Terapisi



Tek Doz

Elevidys (Delandistrogene
moxeparvovec)

Vücuda fonksiyonel Mikro-distrofin geni
aktarır.

Ekzon Atlama



Haftalık

Eteplirsen, Golodirsen, Casimersen,
Viltolarsen

Genetik hata noktasını atlayarak protein
üretimi sağlar.

Sistemik İlaç Tedavileri

Standart Steroidler



Oral

Prednizolon, Deflazakort

İnflamasyonu azaltır, kas gücünü korur.

Yeni Nesil Steroid



Oral

Vamorolone (Agamree)

Yan etkileri (kemik/boy) azaltılmış
steroid etkisi.

HDAC İnhibitörü

6 yaş üstü
(Tüm mutasyonlar)



Oral

Givinostat (Duvyzat)

Kas yıkımını yavaşlatmak ve onarımı
desteklemek.

Klinik ve Yaşam Desteği

Kardiyak Destek



Oral

ACE İnhibitörleri, Beta-Blokerler

Kalp kası tutulumunu (kardiyomiyopati)
geciktirir.

Solunum Desteği



Cihaz Desteği

Öksürtme Cihazları, BiPAP

Akciğer kapasitesini korur ve
enfeksiyonu önler.

Rehabilitasyon



Seans / Egzersiz

Fizyoterapi, Hidroterapi, AFO/Cihazlama

Kontraktürleri önler, eklem hareketliliğini
korur.

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA GELECEK VAAT EDEN ÇALIŞMALAR



Genetik Onarım ve Ekzon Atlama

BMN 351 (BioMarin)



Hedef: Yeni Nesil Ekzon 51 Faz 1/2 (PRODY)



RNA'ya daha sıkı bağlanarak daha çok distrofin üretmek.

Vesleteplirsen (SRP-5051)



Hedef: Gelişmiş Ekzon 51 Faz 2/3 (MOMENTUM)



PPMO teknolojisi ile kas hücresine daha hızlı giriş.

Pizofersen (NS-065)



Hedef: Yeni Ekzonlar Faz 3



Ekzon 53 ve 44 için daha yüksek verimli atlatma.



Kas Hacmi ve Stabilizasyonu

Apitegromab



Hedef: Kas Kütlesi Artışı Faz 2



Miyostatin baskılayarak doğrudan kas hacmini artırmak.

Sevasemten (EDG-5506)



Hedef: Kas Stabilizasyonu Faz 2/3



Kas liflerinin kasılma sırasındaki fiziksel hasarını önlemek.



Hedefe Yönelik Organ Koruması

CAP-1002



Hedef: Kalp ve Üst Kaslar Faz 3 (HOPE-3)



Özellikle kalp fonksiyonlarını ve kol gücünü korumak.

Araştırma Safhasındaki İki AAV8 Tabanlı Mikro-Distrofin Tedavisinin Yapısal ve Klinik Analizi



Vektör: AAV8
Serotipi



Uygulama: Tek Doz
IV İnfüzyon



Gereksinim: AAV
Antikor Kontrolü



Ön Tedavi: Steroid
Kullanımı Zorunlu

GNT004

Genethon (Fransa)

Gen Yüğü (Transgen):

hMD1 mikro-distrofin (~4.6 kb)

Promoter:

Spc5.12 (İskelet + kardiyak kas)

Hasta Popülasyonu:

6-10 yaş ambulator DMD erkek çocukları
(Not: exon 8-9 dışlanıyor pivotal fazda)

Klinik Aşama:

Faz I/II (Doz artışı tamamlandı, Klasik yapı)

Kritik Farklılık: Fonksiyonel Alanlar

Kritik distrofin
bölgeleri
(NT + CR + CT)

nNOS bağlanma
alanı korunmuş

RGX-202'deki nNOS alanı, potansiyel olarak daha iyi kas perfüzyonu ve daha fizyolojik bir tasarım sunar.

RGX-202

Regenxbio (ABD)

Gen Yüğü (Transgen):

REGENX-DMD mikro-distrofin

Promoter:

Optimize kas-spesifik promoter

Hasta Popülasyonu:

4-11 yaş DMD erkek çocukları

Klinik Aşama:

Faz I/II (AFFINITY programı)



Klinik Gerçekler: Her iki terapi de şu an araştırma safhasındadır (investigational). RGX-202 hücresel düzeyde fonksiyonel bir avantaja sahip görünse de, her iki ilacın da uzun vadeli sonuçları henüz bilinmemektedir.

DMD Tedavi Adayları: Klinik Veriler ve Karşılaştırma Matrisi

Güncel gen terapisi ve ekson atlama yaklaşımlarının hedef, distrofin ifadesi ve klinik sonuçlar bağlamında kapsamlı analizi.

Kurum / Şirket	Ekson Hedefi	DYS (Distrofin) İfadesi	Klinik Sonuçlar
NS Pharma	Ekson 44 (NS-089/NCNP-02)	%10.3 (40 mg/kg), %15.8 (80 mg/kg)	Faz I/II çalışmalarında motor fonksiyonların korunması / gelişmesi eğilimi.
Dyne	Ekson 51 (DYNE-251)	6 ay sonra %8.7 (20 mg/kg)	6-12. aylarda NSAA, SV95C, 10m yürüme/koşma ve yerden kalkma sürelerinde iyileşme.
Wade	Ekson 51 (WVE-N531)	48 hafta sonra %6.4	48. Hafta: TTR'de 3.8 sn iyileşme ($p<0.005$); inflamasyon, fibrozis ve s-CK düzeylerinde azalma.
Avidity	Ekson 44 (AOC 1044 Delzota)	Yaklaşık %25 (6 haftada bir 5 mg/kg)	S-CK seviyeleri normale yakın. Faz 3 çalışması için hasta alımı devam ediyor.
Nationwide Children's Hospital	Ekson 2 dup (scAAV9.U7-ACCA)	4-12 ayda %1-2, %6, %70	Erken aşama deneme: Özellikle en genç yaş grubundaki hastalarda iyileşmiş kas fonksiyonu.
Biomarin	Ekson 51 (BMN 351)	Fare modellerinde: %32 (6 mg/kg/hf), %56 (18 mg/kg/hf)	Açık etiketli doz artırımı. Faz 1/2 çalışması devam ediyor (4-10 yaş).

KAYIP HALKAYI TAMAMLAMAK

- : DMD TEDAVİSİNDE İKİ TEMEL CEPHE
 - **GENETİK MÜDAHALE:** EKSİK OLAN DİSTROFİN PROTEİNİ YERİNE KOYMAYA ÇALIŞMAK (GEN TEDAVİSİ, EKZON ATLATMA).
 - **HÜCRESEL ÇEVRE VE DOKU KORUMA:** PROTEİNDEN BAĞIMSIZ OLARAK KASIN HAYATTA KALMASINI SAĞLAMAK (ANTI-İNFLAMATUARLAR, **ANTI-FİBROTİKLER**).
- *"SADECE GENLERİ TAMİR ETMEK YETMEZ; HASARLI KASIN İÇİNDE BULUNDUĞU YIKICI ORTAMI (MİKROÇEVREYİ) DA DÜZELTMELİYİZ. İŞTE BU NOKTADA KARŞIMIZA EN BÜYÜK ENGEL OLAN **FİBROZİS** VE ONU DURDURAN **HDAC İNHİBİSYONU** ORTAYA ÇIKIYOR."*

DMD'DE FİBROZİS NASIL OLUŞUR?

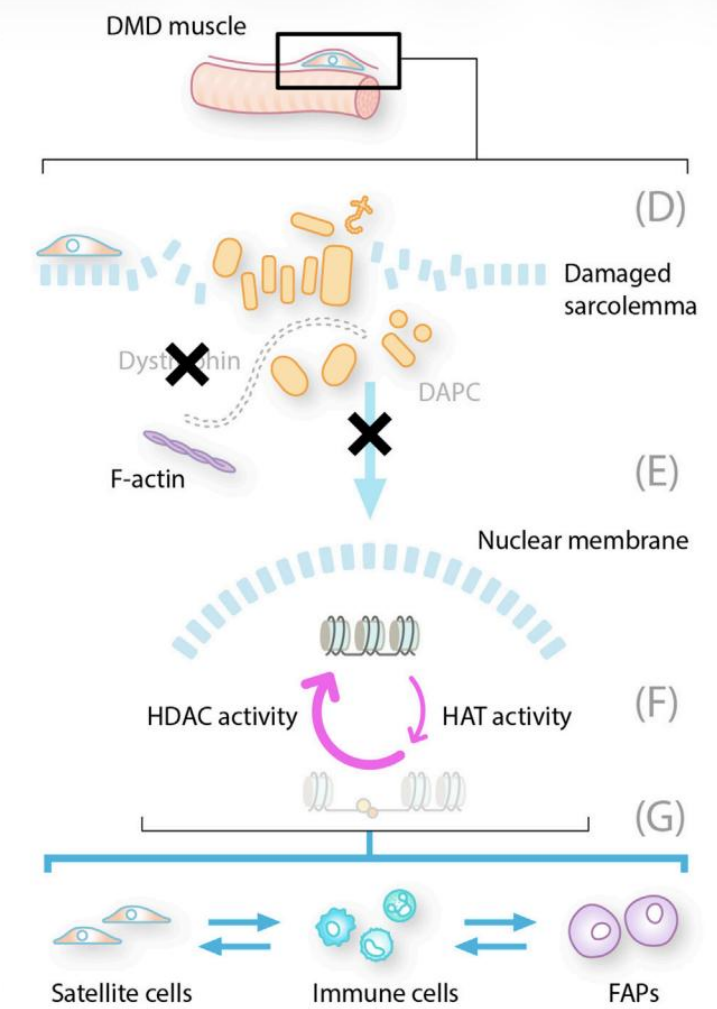
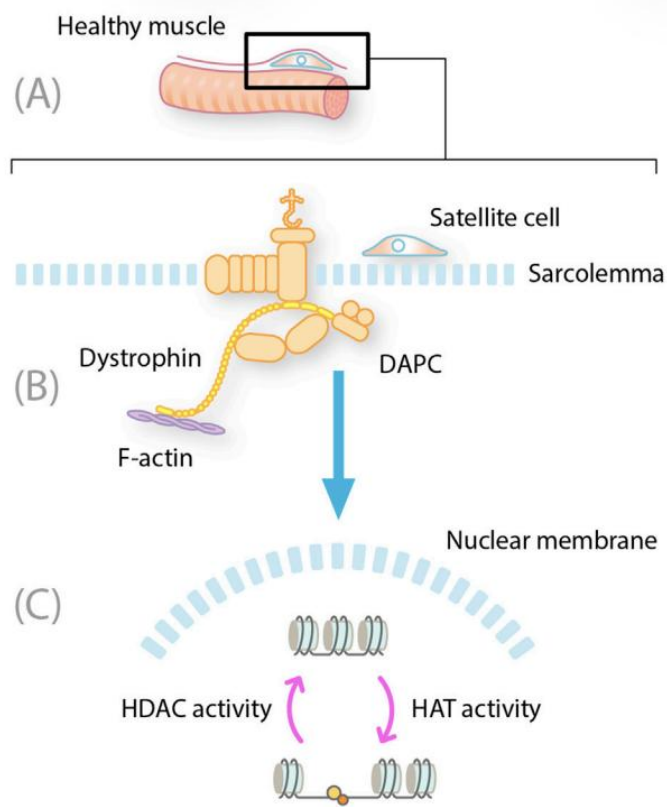
Kas lifleri, distrofin eksikliği nedeniyle her kasılmada mikroskobik hasarlar alır. Normal bir kasta bu hasar tamir edilebilirken, DMD'de süreç bir "kısır döngüye" dönüşür:

Kronik Enflamasyon: Hasarlı kas liflerinden sızan maddeler, bağışıklık hücrelerini (makrofajlar vb.) bölgeye çeker. Bu hücreler sürekli bir "yangı" (enflamasyon) hali yaratır.

Satellit Hücre Yorgunluğu: Kasın kök hücreleri (satellit hücreler) başlangıçta yeni kas üretmeye çalışır. Ancak sürekli hasar nedeniyle bu hücreler zamanla fonksiyonlarını kaybeder veya sayıları azalır.

FAP Hücrelerinin Aktivasyonu: Kas dokusunda bulunan **Fibro-Adipojenik Progenitör (FAP)** adı verilen hücreler, normalde kas tamirine yardım eder. Ancak DMD'deki kronik enflamasyon ortamında bu hücreler yoldan çıkar.

Bağ Dokusu İstilas: Kontrolden çıkan FAP hücreleri, kas lifi üretmek yerine yoğun miktarda **kolajen** ve **yağ** üretmeye başlar. Sonuçta işlevsel kas dokusunun yerini, kasılamayan sert bir bağ dokusu (fibrozis) ve yağ alır.



DMD'DE EPIGENETİK TEDAVİ: HDAC İNHİBİTÖRLERİ

- **1. ONAYLI VE GÜNCEL İLAÇLAR**
- **GİVİNOSTAT** (İLK VE TEK ONAYLI (FDA 2024) PAN-HDAC İNHİBİTÖRÜ. İNFLAMASYONU AZALTIR, KAS KÜTLESİNİ KORUR.
- **TN-301**: YENİ NESİL, **SELEKTİF HDAC6** İNHİBİTÖRÜ. KARDİYOMİYOPATİ ODAKLI KLİNİK ÇALIŞMALARI DEVAM EDİYOR (2026).
- **2. DİĞER ARAŞTIRILAN AJANLAR**
- **VORİNOSTAT**: KANSER İLACI KÖKENLİ; MALİYET ETKİNLİĞİ VE KAS ONARIMI İÇİN KLİNİK DENEMELERDE (REPURPOSİNG).
- **VALPROİK ASİT**: ANTİEPİLEPTİK; GEÇMİŞ ÇALIŞMALARDA TEST EDİLMİŞ ANCAK FONKSİYONEL KAZANIM SINIRLI KALMIŞTIR.
- **BÜTİRİK / ASETOASETİK ASİT**: DOĞAL HDAC İNHİBİTÖRLERİ; PREKLİNİK SAFHADA (HAYVAN MODELLERİ) ANTİ-FİBROTİK ETKİLERİ İNCELENMİŞTİR.



GİVİNOSTAT'IN MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMASI: EPİGENETİK MODÜLASYON

- DMD PATOLOJİSİNDE DİSTROFİN YOKLUĞU, İNTRASELLÜLER KALSİYUM HOMEOSTAZININ BOZULMASINA VE KRONİK BİR ENFLAMATUAR KASKADIN AKTİVASYONUNA YOL AÇAR. BU SÜREÇTE, **HİSTON DEASETİLİZ (HDAC)** ENZİMLERİNİN AŞIRI EKSPRESYONU, KAS REJENERASYONU VE FİBROZİS DENGESİNİ PATOLOJİK YÖNE EVRİLTİR.
- **1. HDAC İNHİBİSYONU VE KROMATİN REMODELLİNG**
- GİVİNOSTAT, PAN-HDAC İNHİBİTÖRÜ OLARAK GÖREV YAPAR. HDAC'LAR, HİSTON KUYRUKLARINDAKİ ASETİL GRUPLARINI UZAKLAŞTIRARAK KROMATİNİN YOĞUNLAŞMASINA (HETEROKROMATİN) VE GEN SUSTURULMASINA NEDEN OLUR.
- **BİLİMSEL ETKİ:** GİVİNOSTAT, HDAC AKTİVİTESİNİ BLOKE EDEREK HİSTON ASETİLASYONUNU ARTIRIR. BU DURUM, KROMATİN YAPISINI GEVŞETEREK (ÖKROMATİN), KAS SPESİFİK REJENERATİF GENLERİN (ÖRNEĞİN **MYOD** VE **MYOGENİN**) TRANSKRİPSİYONEL OLARAK AKTİFLEŞMESİNİ SAĞLAR.
- **2. FAP (FİBRO-ADİPOJENİK PROGENİTÖR) HÜCRELERİNİN YENİDEN PROGRAMLANMASI**
- FİBROZİSİN ANA HÜCRESEL KAYNAĞI, İNTERMÜSKÜLER ALANDA BULUNAN FAP HÜCRELERİDİR.
- **PATOLOJİK DURUM:** DMD MİKROÇEVRESİNDEKİ YÜKSEK **TGF-B** VE **IL-6** SEVİYELERİ, FAP HÜCRELERİNİ MİYOFİBROBLASTLARA DÖNÜŞTÜREREK AŞIRI EKSTRASELLÜLER MATRİKS (KOLLAJEN TİP I VE III) BİRİKİMİNE YOL AÇAR.
- **GİVİNOSTAT MÜDAHALESİ:** GİVİNOSTAT, FAP HÜCRELERİNDEKİ EPİGENETİK SİNYALLERİ DEĞİŞTİREREK BU HÜCRELERİN PRO-FİBROTİK FENOTİPTEN, PRO-REJENERATİF BİR FENOTİPE GEÇMESİNİ SAĞLAR. YANİ HÜCRELERİN KOLLAJEN SENTEZİNİ BASKILAR VE DOLAYLI OLARAK FOLLİSTATİN SALGISINI ARTIRARAK KAS BÜYÜMESİNİ DESTEKLER.
- **3. NİTRİK OKSİT (NO) SİNYAL YOLAĞININ RESTORASYONU**
- DMD'DE SARKOLEMMAL NNOS (NÖRONAL NİTRİK OKSİT SENTAZ) KAYBI, NO BAĞIMLI SİNYAL YOLLARININ BOZULMASINA NEDEN OLUR.
- **ETKİ:** GİVİNOSTAT'IN HDAC İNHİBİSYONU, MİKROVASKÜLER PERFÜZYONU İYİLEŞTİRİR VE KAS LİFLERİNDEKİ METABOLİK STRESİ AZALTARAK İKİNCİL KAS HASARINI (İSKEMİK HASAR) MİNİMİZE EDER.

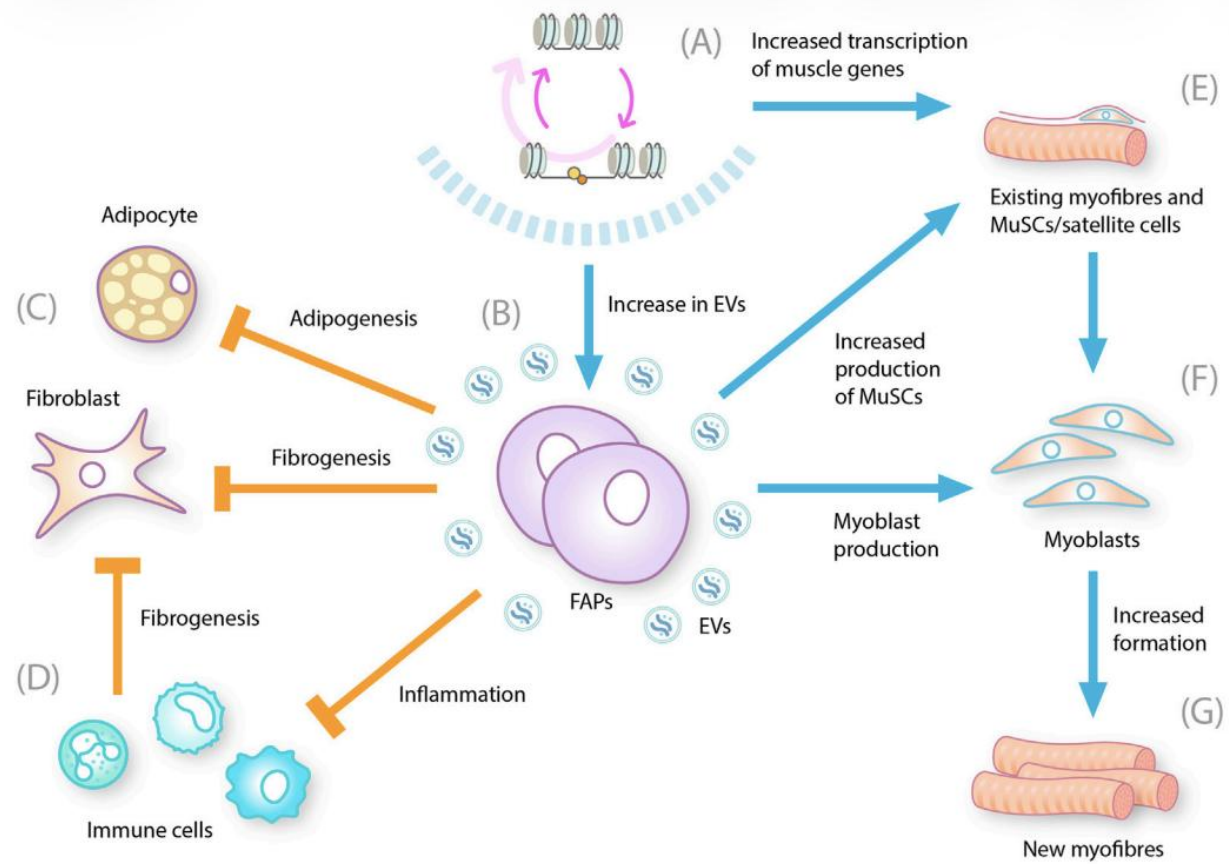


FIGURE 2

Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy

Paolo Bettica ^{a,*}, Stefania Petrini ^{b,1}, Valentina D'Oria ^b, Adele D'Amico ^c, Michela Catteruccia ^c, Marika Pane ^d, Serena Sivo ^d, Francesca Magri ^e, Simona Brajkovic ^e, Sonia Messina ^{f,g}, Gian Luca Vita ^g, Barbara Gatti ^a, Maurizio Moggio ^h, Pier Lorenzo Puri ^{i,j}, Maurizio Rocchetti ^k, Giuseppe De Nicolao ^l, Giuseppe Vita ^{f,g}, Giacomo P. Comi ^e, Enrico Bertini ^c, Eugenio Mercuri ^d

HİSTON DEASETİLİZ (HDAC) İNHİBİTÖRÜ **DMD HASTALARINDA DA HASTALIĞIN HİSTOLOJİK PROGRESYONUNU TERSİNE ÇEVİRİP ÇEVİREMEYECEĞİNİ** DEĞERLENDİRMEKTİR

- **HASTA POPÜLASYONU:** EN AZ ALTI AYDIR STABİL SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ ALAN 7 İLA 11 YAŞ ARASI (ORTALAMA YAŞ 8.2) YÜRÜYEBİLEN 20 ERKEK DMD HASTASI DAHİL EDİLMİŞTİR.
- **TEDAVİ PROTOKOLÜ:** GİVİNOSTAT ORAL YOLLA UYGULANMIŞTIR. BİRİNCİ AŞAMADA MAKSİMUM TOLERE EDİLEBİLEN DOZU BULMAK İÇİN DOZ ARTIRIMI YAPILMIŞ VE 50 MG BID (GÜNDE İKİ KEZ) DOZU TROMBOSİT DÜŞÜKLÜĞÜ NEDENİYLE TOLERE EDİLEMEZ BULUNMUŞTUR. İKİNCİ AŞAMADA HASTALAR ORTALAMA 12 AY BOYUNCA 37.5 MG BID DOZUYLA TEDAVİ EDİLMİŞ, TROMBOSİT SEVİYELERİNİ KORUMAK AMACIYLA BAZI HASTALARDA DOZ 25 MG BID SEVİYESİNE DÜŞÜRÜLMÜŞTÜR.
- **SONLANIM NOKTALARI:** BİRİNCİL SONLANIM NOKTASI, TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİNİN 12. AYINDA ALINAN BRAKİYAL BİSEPS KAS BİYOPSİLERİNDEKİ HİSTOLOJİK DEĞİŞİMLERDİR (KAS LİFİ ALAN FRAKSİYONU [MFAF], KESİT ALANI [CSA], NEKROZ, YAĞ REPLASMANI VE FİBROZİS). İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI İSE GÜVENLİK, TOLERABİLİTE VE FONKSİYONEL TESTLERDİR (6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ [6MWT], NORTH STAR AMBULATUAR DEĞERLENDİRMESİ [NSAA]

Histological effects of givinostat in boys with muscular dystrophy

Paolo Bettica ^{a,*1}, Stefania Petrini ^{b,1}, Valentina D'Oria ^b, Adele
Marika Pane ^d, Serena Sivo ^d, Francesca Magri ^e, Simona
Gian Luca Vita ^g, Barbara Gatti ^a, Maurizio Moggio ^h, Pier L.
Giuseppe De Nicolao ⁱ, Giuseppe Vita ^{f,g}, Giacomo P. Comi

Bu araştırma, yürüyebilen 7-10 yaş arası DMD'li çocuklarda 1 yılı aşkın süreli Givinostat tedavisinin hastalığın histolojik progresyonunu (nekroz, yağlanma ve fibrotik doku oluşumunu) belirgin şekilde önlediğini ve kas kütlesi oranını artırdığını klinik olarak kanıtlayan ilk çalışmalardandır .

Givinostat'ın spesifik gen mutasyonundan (delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonları) bağımsız olarak, doğrudan hastalığın patojenik mekanizmasını (aşağı akış olaylarını) hedef alması, onu **tüm DMD popülasyonu için potansiyel ve geniş spektrumlu bir tedavi alternatifi** haline getirmektedir

BULGULAR

- HASTALARIN FONKSİYONEL TEST SKORLARINDA DOĞRUDAN BÜYÜK BİR KLİNİK İYİLEŞME KAYDEDİLMEMİŞ OLSA DA (ÖRNEKLEM ÇAPININ DARLIĞI NEDENİYLE), **MFAF VE TOPLAM FİBROZİSTEKİ HİSTOLOJİK İYİLEŞMELERİN 6MWT VE NSAA SKORLARI İLE ANLAMLI BİR KORELASYON GÖSTERDİĞİ** SAPTANMIŞTIR

ARAŞTIRMANIN METADOLOJİSİ VE TASARIMI

Çalışma Yapısı: Bu çalışma 11 farklı ülkede (ABD, Kanada, Avrupa ülkeleri vb.), 41 farklı merkezde yürütülen çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmadır.

Katılımcılar: Çalışmaya, genetik olarak DMD tanısı almış, hala yürüyebilen, en az 6 aydır stabil bir şekilde sistemik kortikosteroid tedavisi alan, 6 yaş ve üzeri 179 erkek çocuk dahil edilmiştir.

Gruplandırma: Katılımcılar 2:1 oranında rastgele atanarak 118'ine givinostat, 61'ine ise plasebo (etken madde içermeyen ilaç) verilmiştir. İlaç 72 hafta boyunca günde iki kez, hastanın kilosuna ve ilacı tolere etme durumuna göre esnek dozlarda ağızdan (oral) verilmiştir.

MR ile Sınıflandırma: Çalışmadaki katılımcılar, uyluk kasındaki (vastus lateralis) yağ oranına (VLFF) göre iki gruba ayrılmıştır. **Grup A** (yağ oranı %5-%30 arasında olan ve kısa vadede ani yürüme kaybı riski taşımayan 120 kişi) ilacın asıl etkinliğinin (birincil sonlanım noktasının) değerlendirildiği grup olmuştur

Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



*Eugenio Mercuri, Juan J Vilchez, Odile Boespflug-Tanguy, Craig M Zaidman, Jean K Mah, Nathalie Goemans, Wolfgang Müller-Felber, Erik H Niks, Ulrike Schara-Schmidt, Enrico Bertini, Giacomo P Comi, Katherine D Mathews, Laurent Servais, Krista Vandenborne, Jessika Johannsen, Sonia Messina, Stefan Spinty, Laura McAdam, Kathryn Selby, Barry Byrne, Chamindra G Laverty, Kevin Carroll, Giulia Zardi, Sara Cazzaniga, Nicoletta Coceani, Paolo Bettica, Craig M McDonald, and the EPIDYS Study Group**

ETKİNLİK VE KLİNİK BULGULAR

Birincil Hedef (4 Basamaklı Merdiven Çıkma Testi): Çalışmanın asıl hedefi olan 72 hafta sonundaki merdiven çıkma süreleri incelendiğinde, doğası gereği ilerleyici bir hastalık olduğu için her iki grubun da performansında düşüş yaşanmıştır; ancak **givinostat alan çocuklardaki performans kaybı plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olmuştur**. Plasebo grubunun merdiven çıkma süresi 72 haftada ortalama 3,03 saniye uzarken, givinostat alan grupta bu süre yalnızca 1,25 saniye uzamış (1,78 saniyelik bir avantaj sağlamış) ve bu durum hastalığın ilerlemesinin geciktirildiğini göstermiştir.

İkincil Hedefler: North Star Ayakta Yürüme Değerlendirmesi (NSAA), yerden kalkma süresi, 6 dakikalık yürüme testi ve kas gücü değerlendirmelerinde de **givinostat alan grubun fonksiyonlarını daha iyi koruduğuna dair olumlu veriler** elde edilmiştir. **MR görüntülemeleri sonucunda, givinostat kullananların kaslarındaki yağlanma ve doku bozulmasının (fibrozis) plaseboya kıyasla %30 oranında daha az olduğu saptanmıştır**. İkincil hedeflerin birçoğu çoklu test düzeltmeleri nedeniyle istatistiksel olarak "anlamlı" sınırını geçemese de, bulguların tamamı ilacın lehine tutarlı bir klinik tablo çizmiştir.

GÜVENİLİRLİK VE YAN ETKİLER

- Çalışmaya katılan çocukların %95'i (170 çocuk) 72 haftalık süreci başarıyla tamamlamıştır.
- Sık Görülen Yan Etkiler:** Givinostat kullanan grupta ilaca bağlı en sık karşılaşılan yan etkiler; ishal (%36), kusma (%29), trombositopeni (%32) ve kandaki trigliserid (yağ) seviyesinin artışıdır (%23).
- Yan Etki Yönetimi:** Çalışma boyunca ilaca bağlı herhangi bir ölüm veya çok ciddi bir hayati tehlike bildirilmemiştir. Yan etkiler genellikle ilacın **dozunun azaltılmasıyla başarılı bir şekilde kontrol altına alınmıştır**. Hatta trombositte düşüşler ve ishal nedeniyle givinostat grubundaki hastaların %48'inde doz düşürülmüş ve çalışmanın ortasında tüm yeni hastalar için ilacın başlangıç dozu genel olarak azaltılmıştır. Bu doz düşüşünün ilacın etkinliğini olumsuz etkilemediği, aksine güvenilirliği artırdığı belirtilmektedir



Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons

Craig M. McDonald¹ | Michela Guglieri² | Dragana Vućinić³ | Gyula Acsádi⁴ | John F. Brandsema⁵ | Claudio Bruno^{6,7} | Erika L. Finanger⁸ | Amy Harper⁹ | Mercedes Lopez Lobato¹⁰ | Riccardo Masson¹¹ | Nuria Muelas^{12,13,14} | Francina Munell¹⁵ | Yoram Nevo¹⁶ | Yann Péron¹⁷ | Han Phan¹⁸ | Valeria A. Sansone¹⁹ | Mariacristina Scoto²⁰ | Tracey Willis²¹ | Richard S. Finkel^{22,23} | Krista Vandeborne²⁴ | Sara Cazzaniga²⁵ | Silvia Montrasio²⁵ | Federica Alessi²⁵ | Paolo Bettica²⁵ | Eugenio Mercuri^{26,27} | for the Givinostat Study 51 Investigators | the Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) Duchenne Natural History Study (DNHS) Investigators | the ImagingDMD Investigators

ARAŞTIRMANIN AMACI VE KAPSAMI

- BU ARAŞTIRMA, DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİSİ (DMD) TANISI ALMIŞ HASTALARDA BİR SINIF I VE II HİSTON DEASETİLİZ (HDAC) İNHİBİTÖRÜNÜN GÜVENİLİLİK, TOLERABİLİTE VE ETKİLİLİĞİNİ DEĞERLENDİREN DEVAM ETMEKTE OLAN, TEK KOLLU VE AÇIK ETİKETLİ BİR UZATMA (EXTENSION) ÇALIŞMASIDIR.
- **METODOLOJİ VE HASTA POPÜLASYONU** ÇALIŞMAYA TOPLAM 194 HASTA DAHİL EDİLMİŞTİR. BU HASTALAR; DAHA ÖNCEKİ BİR FAZ 2 ÇALIŞMASINI TAMAMLAYANLAR, FAZ 3 (EPIDYS) ÇALIŞMASINDA GİVİNOSTAT VEYA PLASEBO ALANLAR VE EPIDYS ÇALIŞMASINA TARANIP KOTA DOLDUĞU İÇİN RANDOMİZE EDİLEMİYENLERDEN OLUŞMAKTADIR. TÜM HASTALAR, STANDART BAKIM OLAN SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNE EK OLARAK ESNEK VE AĞIRLIĞA DAYALI DOZLARDA ORAL GİVİNOSTAT SÜSPANSİYONU KULLANMIŞTIR.
- ETKİLİLİK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE DOLAYLI BİR KARŞILAŞTIRMA (POST HOC) YAPILARAK, IMAGINGDMD VE CINRG GİBİ GENİŞ ÇAPLI VE GÜVENİLİR DOĞAL SEYİR (NATURAL HISTORY) VERİ SETLERİNDEN YARARLANILMIŞTIR. YANLILIĞI (BIAS) EN AZA İNDİRMEK VE YALANCI-RANDOMİZASYON (PSEUDO-RANDOMİZATION) SAĞLAMAK AMACIYLA KLİNİK VE FONKSİYONEL TEST VERİLERİ KULLANILARAK **EĞİLİM SKORU EŞLEŞTİRMESİ (PROPENSITY SCORE MATCHING)** YAPILMIŞ, HER GİVİNOSTAT HASTASI DOĞAL SEYİR KOHORTUNDAKİ UYGUN BİR HASTA İLE BİREBİR EŞLEŞTİRİLMİŞTİR.



Evaluation of Givinostat in Du Natural History Compari

Guglieri² | Dragana Vučinić³ | Gyula Acsadi⁴ | John F.
er⁹ | Mercedes Lopez Lobato¹⁰ | Riccardo Masson¹¹ | N
Han Phan¹⁸ | Valeria A. Sansone¹⁹ | Mariacristina Sco
andenborne²⁴ | Sara Cazzaniga²⁵ | Silvia Montrasio²⁵ |
Givinostat Study 51 Investigators | the Cooperative Interna
ory Study (DNHS) Investigators | the ImagingDMD Inve

GÜVENLİLİK VE TOLERABİLİTE BULGULARI

- GİVİNOSTAT KULLANIM SÜRESİ GÜNCEL ANALİZDE ORTALAMA 559.6 GÜN OLUP, ÖNCEKİ ÇALIŞMALARDAKİ KULLANIMLAR DA HESABA KATILDIĞINDA MAKSİMUM TEDAVİ MARUZİYETİ 8 YILI AŞMAKTADIR.
- HASTALARIN BÜYÜK ÇOĞUNLUĞUNDA (%87.1) EN AZ BİR ADVERS OLAY BİLDİRİLMİŞ OLSA DA, BUNLARIN EZİCİ ÇOĞUNLUĞU HAFİF VEYA ORTA ŞİDDETTEDİR.
- TEDAVİYLE İLİŞKİLİ EN YAYGIN ADVERS OLAYLAR KAN TRİGLİSERİT SEVİYELERİNDE ARTIŞ (HİPERTRİGLİSERİDEMİ), TROMBOSİT SAYISINDA DÜŞÜŞ (TROMBOSİTOPENİ) VE İSHAL OLARAK KAYDEDİLMİŞTİR.
- BU ADVERS OLAYLARIN RUTİN LABORATUVAR TAKİPLERİ YAPILARAK VE DOZ AZALTIMI/KESİNTİSİ GİBİ ESNEK DOZAJ STRATEJİLERİYLE KLİNİK BİR BELİRTİ (ÖRN. KANAMA) YAŞANMADAN BAŞARILI BİR ŞEKİLDE YÖNETİLEBİLDİĞİ VE GİVİNOSTATIN UZUN VADELİ GÜVENLİLİK PROFİLİNİN ÖNCEKİ ÇALIŞMALARLA OLDUKÇA TUTARLI OLDUĞU RAPORLANMIŞTIR.

KLİNİK ETKİLİLİK VE HASTALIK İLERLEMESİ



Yerden Kalkma Yeteneğinin Kaybı: Doğal seyir grubunda medyan kayıp yaşı 12.9 iken, givinostat grubunda bu yaş 14.9'a uzamış ve yetenek kaybı **medyan 2.0 yıl** geciktirilmiştir



4 Basamak Tırmanma Yeteneğinin Kaybı: Doğal seyir grubunda 13.9 yaş olan medyan kayıp yaşı, givinostat alanlarda 17.2 yaşa ulaşarak hastalık progresyonunda **3.3 yıllık bir gecikme** sağlamıştır



Yürüme (Ambülasyon) Yeteneğinin Kaybı: En kritik mihenk taşı olan yürüme yeteneği kaybı doğal seyrinde medyan 15.2 yaşında görülürken, givinostat tedavisi bunu 18.1 yaşına erteleyerek **medyan 2.9 yıllık çok önemli bir klinik gecikme** sunmuştur



Sonuç Uzun vadeli veriler ışığında, standart sistemik kortikosteroid tedavisine givinostat eklenmesi, hastalığın ilerleyişini anlamlı düzeyde yavaşlattığını ortaya koymaktadır.

KOMBİNASYON

GİVİNOSTAT VE KORTİKOSTEROİD KOMBİNASYONU

- **KLİNİK YAKLAŞIM:** GİVİNOSTATIN ETKİNLİĞİNİ İNCELEYEN FAZ 2, FAZ 3 (EPIDYS) VE UZUN DÖNEM UZATMA ÇALIŞMALARININ TAMAMINDA HASTALAR, STANDART SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNE EK OLARAK GİVİNOSTAT KULLANMIŞTIR
- **KLİNİK FAYDA:** KORTİKOSTEROİDLERE EKLENEN GİVİNOSTAT KOMBİNASYONU, DOĞAL SEYRE VEYA SADECE PLASEBO+KORTİKOSTEROİD ALAN HASTALARA KIYASLA YÜRÜME YETENEĞİ KAYBI, YERDEN KALKMA VE 4 BASAMAK ÇIKMA GİBİ KRİTİK MOTOR FONKSİYON KAYIPLARINI İSTATİSTİKSEL VE KLİNİK OLARAK ANLAMLI ÖLÇÜDE GECİKTİRMİŞTİR.
- **KOMBİNASYONUN HİSTOLOJİK VE MEKANİSTİK TEMELİ**
- **TAMAMLAYICI ETKİ:** SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER GELENEKSEL OLARAK ENFLAMASYONU HEDEFLERKEN, BİR HDAC İNHİBİTÖRÜ OLAN GİVİNOSTAT HASTALIĞIN GENETİK KUSURUNUN ALT AKIŞINDAKİ (DOWNSTREAM) PATOJENİK OLAYLARA MÜDAHALE EDER.
- **DOKU DÜZEYİNDE KORUMA:** YAPILAN BİYOPSİ VE GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARINDA BU KOMBİNE TEDAVİ; KASTA FİBROZİS (BAĞ DOKUSU ARTIŞI) VE YAĞ DOKUSU REPLASMANINI AZALTMİŞ, DOKU NEKROZUNU ENGELLEMİŞ VE KAS LİFİ ALANINI HOMOJEN BİR ŞEKİLDE ARTIRARAK (REJENERASYONU UYARARAK) KAS DOKUSUNUN KORUNMASINI SAĞLAMİŞTİR.

Mevcut Sınır: Givinostat kas yıkımını yavaşlatıp onarımı artırsa da, yeniden oluşan (rejeneratif) kas lifleri doğası gereği hala distrofin eksikliği yaşayacak ve kasılmaya karşı savunmasız kalmaya devam edecektir



Gelecek Perspektifi: Hastalığı tamamen tedavi etmeye yönelik daha kesin ve kalıcı bir yaklaşım için givinostatın, distrofin ifade eden yeni miyoliflerin oluşumunu sağlayacak **gen tedavileriyle** kombine edilmesi hedeflenmektedir



Hücre Terapisi Sinerjisi: Benzer şekilde, nakledilen kas progenitor hücrelerinin (kök hücrelerin) DMD'li kas ortamında hayatta kalmasını ve farklılaşmasını desteklemek için givinostatın **hücre terapileriyle** kombinasyonu da oldukça güçlü bir potansiyel taşımaktadır

GELECEKTEKİ POTANSİYEL KOMBİNASYONLAR GEN VE HÜCRE TEDAVİLERİ

DOZ

Özetle;

Tedaviye günde iki kez 13-47 mg aralığında, tolere edilebilir (daha düşük) bir başlangıç dozuyla başlanması,

Periyodik laboratuvar (özellikle trombosit ve trigliserit) testleriyle hastanın izlenerek dozun zamanla ağırlığa ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak esnek bir şekilde uyarlanması gerekmektedir

Faz 2 Çalışmaları
Çalışmalar 37.5 mg ve 50 mg dozlarında yapılmıştır. Kan pıhtılaşma testleri (trombosit) tehlikeli seviyelerde olduğu için nedeniyle günde iki kez 37.5 mg dozuna tolere edilememiştir. Başlangıç olarak günde iki kez 37.5 mg belirlenmiş olsa da, hastaların yaklaşık üçte ikisinde trombosit sayısını normal seviyelerde tutmak güvenlik amacıyla bu doz **günde iki kez 25 mg'a** düşürülmüştür

Yönetim planı, başlangıç dozu değişikliğine gidilmiş, başlangıç dozu günde iki kez **13-47 mg** seviyelerine düşürülmüştür

İshal, kan pıhtılaşma testlerinde artış veya trombosit (kan pulcuğu) sayısında düşüş gibi advers olaylar görüldüğünde klinik bir zarar oluşmasını beklemeden dozun derhal azaltılması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesi gerekir



DMD Tedavisinde Genel Kullanım İlkeleri ve Klinik Dozaj Protokolü



Endikasyon

6 yaş ve üzeri tüm DMD (Duchenne Musküler Distrofi) hastaları.



Formülasyon

8.86 mg/mL oral süspansiyon.



Uygulama

Günde 2 kez, yemeklerle birlikte oral yolla alınır.



Kişiselleştirme

Dozaj, hastanın vücut ağırlığına göre belirlenir ve tolerabiliteye (**trombosit ve trigliserit** seviyeleri) göre hekim tarafından proaktif olarak revize edilebilir.

Vücut Ağırlığına Göre Doz Şeması

Tüm dozlar ve hacimler **Günde 2 Kez (BID)** uygulanacak şekilde hesaplanmıştır.

Vücut Ağırlığı (kg)	Doz (mg) - Günde 2 Kez	Hacim (mL) - Günde 2 Kez
≥ 60 kg	53.2 mg	6 mL
40 kg - 59 kg	44.3 mg	5 mL
20 kg - 39 kg	31.0 mg	3.5 mL
10 kg - 19 kg	22.2 mg	2.5 mL

Klinik Not: Klinik çalışmalarda doz modifikasyonları en sık trombosit veya trigliserit anormalliklerini yönetmek için kullanılmıştır. Düzenli laboratuvar takibi esastır.

KLİNİK İZLEM VE GÜVENLİK YÖNETİMİ

1. BAŞLANGIÇ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

- **HEMATOLOJİ:** TAM KAN SAYIMI (TROMBOSİT SAYISI $>150 \times 10^9/L$ OLMALIDIR).
- **BİYOKİMYA:** AÇLIK TRİGLİSERİT SEVİYESİ ($<300 \text{ MG/DL}$ OLMALIDIR).
- **KİLO KONTROLÜ:** DOZAJ, HASTANIN VÜCUT AĞIRLIĞINA GÖRE HESAPLANIR.

2. İZLEM TAKVİMİ

- **İLK 2 AY:** HAFTALIK TAM KAN SAYIMI VE TRİGLİSERİT TAKİBİ (EN RİSKLİ DÖNEM).
- **3. AYDAN İTİBAREN:** AYLIK RUTİN KONTROLLER (EĞER DEĞERLER STABİLSE).

TROMBOSİTOPENİ YÖNETİMİ

**Trombosit
Sayısı (x 10⁹/L)**

Uygulanacak Aksiyon

> 150

Tam dozla devam edilir.

100 - 150

Doz bir alt seviyeye
düşürülür (Örn: 2/3 doz).

50 - 100

Tedaviye ara verilir. >150
olunca düşük dozla
başlanır.

< 50

Tedavi kalıcı olarak kesilir
(veya hematoloji
konsültasyonu).

HİPERTRİGLİSİDEMİ YÖNETİMİ



TRİGLİSERİT > 300 MG/DL: DİYET
MODİFİKASYONU (DÜŞÜK YAĞLI DİYET)
BAŞLATILIR



TRİGLİSERİT > 500 MG/DL: DEĞERLER
300'ÜN ALTINA İNENE KADAR TEDAVİYE
ARA VERİLİR, ARDINDAN BİR DÜŞÜK
DOZ SEVİYESİNDEN TEKRAR BAŞLANIR

KISITLILIKLAR VE GELECEK SORULAR

MEVCUT VERİLERİN LİMİTASYONLARI

- **YAŞ SINIRI:** EPIDYS ÇALIŞMASI AĞIRLIKLI OLARAK **6 YAŞ VE ÜZERİ** ÇOCUKLARA ODAKLANMIŞTIR. DAHA ERKEN (PRE-SCHOOL) DÖNEMDEKİ ETKİNLİĞİ HENÜZ TAM OLARAK TANIMLANMAMIŞTIR.
- **AMBULASYON DURUMU:** VERİLERİN ÇOĞU YÜRÜME YETİSİ DEVAM EDEN (**AMBULANT**) HASTALAR ÜZERİNERDİR. YÜRÜME YETİSİNİ KAYBETMİŞ HASTALARDAKİ (NON-AMBULANT) FONKSİYONEL KAZANIMLAR DAHA FAZLA VERİYE İHTİYAÇ DUYMAKTADIR.
- **KARDİYAK ETKİ:** İLACIN İSKELET KASI ÜZERİNDEKİ BAŞARISI NET OLSA DA, UZUN DÖNEMDE **KARDİYOMİYOPATİ** PROGRESYONUNU NE ÖLÇÜDE YAVAŞLATTIĞINA DAİR SPESİFİK VERİLER HENÜZ OLGUNLAŞMAMIŞTIR.

CEVAP BEKLEYEN SORULAR

- **KORTİKOSTEROİD SİNERJİSİ:** GİVİNOSTAT, UZUN VADEDE STEROİD DOZUNUN AZALTILMASINA (DOSE-SPARING EFFECT) İMKAN SAĞLAYABİLİR Mİ?
- **GEN TERAPİSİ UYUMU:** GEN TERAPİSİ SONRASI DOKU KALİTESİNİ KORUMAK ADINA "İDAME TEDAVİSİ" OLARAK GİVİNOSTAT KULLANIMI STANDART HALE GELMELİ Mİ?
- **BİYOBELİRTEÇLER:** TEDAVİ YANITINI İZLEMELİK İÇİN MRI DIŞINDA DAHA BASİT VE GÜVENİLİR KAN BAZLI BİYOBELİRTEÇLER TANIMLANABİLİR Mİ?

SONUÇ

Mutasyon Bağımsız Epigenetik Tedavi: Givinostat, DMD'de mutasyon tipinden bağımsız olarak kullanılabilen, kasın onarım kapasitesini epigenetik düzeyde (HDAC inhibisyonu) restore eden **ilk ve tek** onaylı moleküldür.

Yapısal ve Fonksiyonel Koruma: EPIDYS Faz 3 çalışması, Givinostat'ın motor fonksiyon kaybını **%40 oranında** yavaşlattığını ve MRI ile kanıtlandığı üzere **fibrosis/yağlanma** sürecini anlamlı derecede baskıladığını göstermiştir.

Klinik Sinerji ve Kombinasyon: Mevcut kortikosteroid tedavileriyle uyumlu olan Givinostat, gelecekteki **gen replasman** ve **ekzon atlatma** tedavileri için "temel (backbone) tedavi" olma potansiyeline sahiptir.

Yönetilebilir Güvenlik Profili: Trombositopeni ve hipertrigliseridemi gibi yan etkiler, özellikle tedavinin ilk 2 ayındaki **yakın klinik izlem** ve doz modifikasyonları ile başarılı bir şekilde yönetilebilmektedir.