



DUCHENNE KAS DİSTROFİSİNDE YENİ UFUKLAR: NÜKLEER FAKTÖR KAPPA YOLU VE VAMOROLON'UN TEDAVİYE ETKİLERİ

NEW HORIZONS IN DUCHENNE MUSCLE DYSTROPHY: NUCLEAR FACTOR KAPPA PATHWAY AND THERAPEUTIC EFFECTS OF VAMOROLONE

Gülsüm HELVACI^{1*} , Aylin BİLGİN²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye

²Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, 54400, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Duchenne kas distrofisi (DMD), distrofin eksikliği nedeniyle kas dejenerasyonu ve zayıflığına yol açan X'e bağlı bir hastalıktır. Tedavide amaç, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolu, inflamasyonla ilişkili genlerin düzenlenmesinde rol oynar ve bu yolun hedeflenmesi tedavi stratejilerinden biridir. Glukokortikoidler NF- κ B yolunu inhibe ederek etki gösterse de, osteoporoz, hipertansiyon ve büyüme geriliği gibi ciddi yan etkilere yol açabilir. 2023'te FDA onayı alan vamorolon sentetik bir kortikosteroiddir. Vamorolon glukokortikoid reseptörlerini (GR) hedefler, ancak glukokortikoid yanıt elemanını (GRE) aktive etmez. Bu sayede, geleneksel kortikosteroidlere göre yan etkileri daha azdır. Bu derleme, NF- κ B yolunun DMD tedavisindeki rolünü ve vamorolonun etkililik ve güvenlik profili değerlendirilen çalışmaları incelemeyi amaçlamaktadır.

Sonuç ve Tartışma: Geleneksel glukokortikoidler NF- κ B'yi inhibe ederek DMD tedavisinde etkinlik gösterir, ancak ciddi yan etkilere neden olabilirler. Vamorolon, NF- κ B yolunu benzer şekilde inhibe ederken GRE aktivasyonunu tetiklemediği için geleneksel glukokortikoidlere kıyasla daha az yan etki oluşturur. Klinik çalışmalar, vamorolon'un etkililiğinin glukokortikoidlere benzer olduğunu, ancak yan etkilerinin daha az olduğunu göstermiştir. Vamorolon, DMD tedavisinde geleneksel glukokortikoidlere alternatif olarak umut vaat eden bir ilaçtır.

Anahtar Kelimeler: Duchenne kas distrofisi, glukokortikoidler, nükleer faktör kappa, vamorolon

ABSTRACT

Objective: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked disorder characterized by muscle degeneration and weakness due to dystrophin deficiency. The primary goal of treatment is to slow disease progression and improve quality of life. The nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway plays a role in regulating inflammation-related genes and is a target for therapeutic strategies. Although glucocorticoids act by inhibiting the NF- κ B pathway, they can cause serious side effects such as osteoporosis, hypertension and growth retardation. Vamorolone is a synthetic corticosteroid that received FDA approval in 2023. Vamorolone targets glucocorticoid receptors (GR) but does not activate the glucocorticoid response element (GRE). This results in fewer side effects than traditional corticosteroids. This review aims to examine studies evaluating the role of the NF- κ B pathway in the treatment of DMD and the efficacy and safety profile of vamorolone.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülsüm Helvacı
e-posta / e-mail: gulsumhelvacı@ktu.edu.tr, Tel. / Phone: +904623778917

Gönderilme / Submitted : 14.12.2024

Kabul / Accepted : 13.04.2025

Yayınlanma / Published : 19.09.2025

Result and Discussion: *Traditional glucocorticoids show efficacy in the treatment of DMD by inhibiting NF- κ B, but they can cause serious side effects. Vamorolone similarly inhibits the NF- κ B pathway but does not trigger GRE activation, resulting in fewer side effects compared to traditional glucocorticoids. Clinical studies have shown that the efficacy of vamorolone is similar to glucocorticoids, but with fewer side effects. Vamorolone is a promising alternative to traditional glucocorticoids for the treatment of DMD.*

Keywords: *Duchenne muscular dystrophy, glucocorticoids, nuclear factor kappa, vamorolone*

GİRİŞ

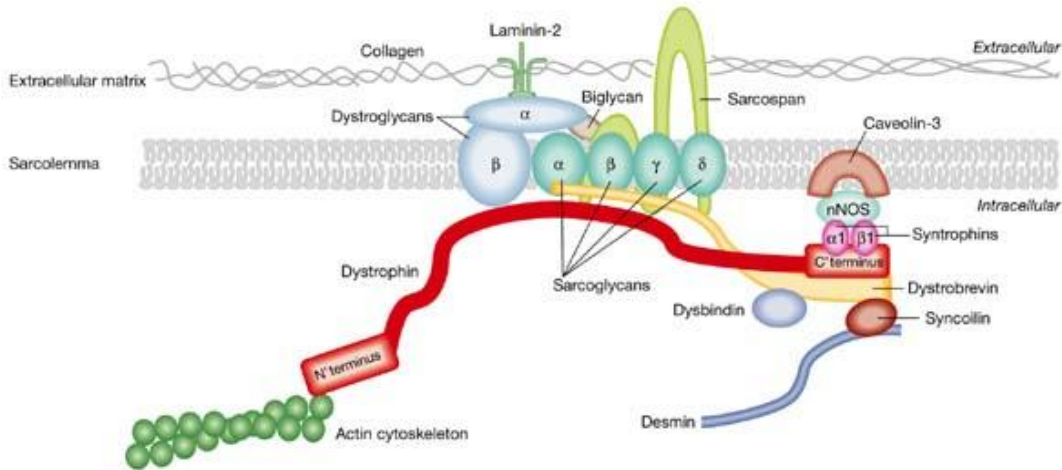
Genetik bir hastalık olan duchenne kas distrofisi (DMD), kaslarda ilerleyici zayıflama ve dejenerasyon ile karakterizedir. DMD'nin tedavisinde kullanılmak için geliştirilmiş çeşitli terapötik yaklaşımlar bulunmaktadır. Hastalığın oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) sinyal yolu, tedavi yaklaşımlarından biri olarak tercih edilmektedir [1]. NF- κ B, inflamasyonu ve kas dejenerasyonunu kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür [2]. DMD'de NF- κ B yolu, inflamatuvar yanıtın artışına ve kas dokusunun dejenerasyonuna neden olarak hastalığın patofizyolojisinde kritik bir rol oynar [3]. Bu nedenle, NF- κ B'nin inhibisyonu inflamasyonu azaltarak kas hasarının ilerlemesini yavaşlatır ve bu mekanizma, tedavi yaklaşımlarında önemli bir rol oynar [1].

DMD tedavisinde amaç, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, kas fonksiyonunu korumak ve yaşam kalitesini artırmaktır. NF- κ B yolunun terapötik hedeflenmesi ve vamorolon gibi yeni nesil tedavi seçenekleri bu amaçlara ulaşmada önemli rol oynamaktadır [4]. Vamorolon, glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak klasik glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerini sağlarken, bu ilaçların yol açtığı yan etkileri en aza indirir. Bu özellikleriyle günümüzde vamorolon, DMD yönetiminde yeni bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaktadır [5]. Ancak, tedavilerin uygulanmasında, hastalığın şiddeti ve bireysel farklılıkların dikkate alınması büyük önem taşımaktadır. Vamorolon gibi ajanların etkililiğini ve güvenliliğini belirlemek için geniş kapsamlı klinik araştırmalar ve uzun dönemli verilerin elde edilmesi gereklidir. Bu derlemede, DMD'nin patofizyolojisi, NF- κ B sinyal yolunun hastalık üzerindeki rolü ve tedavideki potansiyel kullanımı ele alınmış; ayrıca DMD için mevcut farmakolojik yöntemler incelenmiş ve özellikle yeni bir ilaç olan vamorolon'un üzerinde durulmuştur.

Duchenne Kas Distrofisi Patofizyolojisi

DMD şiddetli ve ilerleyici kas zayıflığına neden olan bir hastalıktır. Merdiven çıkmada zorluk, paytak bir yürüyüş ve sık düşmeler hastalığın erken dönem semptomlarından [3]. DMD'nin literatürdeki ilk tanımı 1851 yılında İngiliz doktor Meryon tarafından yapılmıştır [6]. Meryon, hastalık üzerine yaptığı çalışmalarda birkaç nekropsi gerçekleştirmiş ve hayvanların omuriliklerinin sağlam olduğunu tespit etmiştir. Bu doğrultuda Meryon, hastalığın sinir sisteminden kaynaklanmadığı sonucuna ulaşmıştır. Fakat, yaptığı çalışmalarda vücuttaki kasların körelmiş, yumuşak ve neredeyse kansız olduğunu tespit etmiştir. Kasın mikroskopik incelemesi sonucunda, kas liflerinin parçalandığını ve granüler, yağlı maddeye dönüştüğünü gözlemlemiştir. Bu nedenle, Meryon bu durumu "İstemli kasın granüler dejenerasyonu" olarak adlandırmıştır [7].

DMD, distrofin proteininin yokluğundan veya mutasyonlarından kaynaklanan X'e bağlı bir kas hastalığıdır [3]. DMD hastalarında gözlemlenen genetik mutasyonların yaklaşık %60'ı delesyonlardan, %11'i ise duplikasyonlardan oluşmaktadır. Geriye kalan mutasyonlar, kodlama bölgelerinde veya splice bölgelerinde meydana gelen küçük ölçekli nükleotid değişikliklerini içermektedir. Bu genetik değişiklikler, distrofin proteininin sentezini bozarak hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır [8]. Delesyonlar ve duplikasyonlar, ağırlıklı olarak DMD geninin 3-9 ve 45-55 ekzonlarında meydana gelir [9]. Distrofini kodlayan DMD geni, X kromozomunun Xp21.1 pozisyonunda yer almaktadır [1]. Distrofin proteini, aktin hücre iskeletini bazal laminaya bağlayan ve kas hücre zarının stabilitesini sağlayan distrofin-ilişkili protein kompleksi (DAPC) içinde kritik bir rol oynamaktadır [10]. Distrofinin amino ucu F-aktine, karboksil ucu ise sarkolemmada bulunan DAPC'ye bağlanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Distrofin proteini [11]

DAPC, distroglukanlar, sarkoglikanlar, integrinler ve kaveolin gibi bileşenlerden oluşur. Bu kompleksin herhangi bir bileşeninde meydana gelen mutasyonlar otozomal kalıtmıli kas distrofilerine neden olmaktadır. Distrofin eksikliğinde, DAPC yapısal bütünlüğünü kaybeder ve bu durum, kompleks bileşenlerinin stabilitesinde ve seviyelerinde belirgin bir azalmaya yol açar. Bunun sonucunda, kas liflerinde ilerleyici bir hasar oluşur ve hücre zarında geçirgenlik artar [11,12]. DMD hastalarının kas biyopsisinde, genellikle nekrotik veya dejeneratif kas liflerinin kümeler halinde bir araya geldiği gözlemlenir. Bu kümelenme, kas liflerinin hasar gördüğünü ve yıkıldığını gösterirken, kas onarımının yetersiz olduğunu ve kas dejenerasyonunun sürekli devam ettiğini işaret eder [13]. Hastalığın erken evresinde, küçük olgunlaşmamış merkezi çekirdekli lifler de gözlenir. Bu nekrotik lifler makrofajlar ve CD4 lenfositler tarafından çevrelenmiştir. Zamanla, kasların rejeneratif kapasitesi tükenir ve kas lifleri, yavaş yavaş yerini bağ ve yağ dokusuna bırakır [14]. Bu kademeli kas dejenerasyonu, ergenlik döneminde yürüme kaybına ve ilerleyen yaşla birlikte solunum ve kalp yetmezliğine yol açarak DMD hastalarının yaşam beklentisini önemli ölçüde azaltır [12]. DMD'li pediatrik hastalarda kemik kırılabilirliği ile birlikte şiddetli osteoporoz bildirilmiştir [15]. Ayrıca pediatrik DMD'de vertebra kırıkları, kronik sırt ağrısına ve omurga deformitesine neden olurken, uzun kemik kırıkları erken ve kalıcı yürüme kaybına zemin hazırlar [16].

Nükleer Faktör Kappa

NF-κB, çoklu bağışıklık ve inflamatuvar genlerin ifadesini düzenleyen, yapısal olarak Rel ailesine ait ökaryotik transkripsiyon faktörlerini içeren bir protein ailesidir [17,18]. İlk kez 1986 yılında Sen ve Baltimore tarafından, B hücrelerinde kappa, immünoglobulin arttırıcı bölgelere bağlanabilen bir nükleer faktör olarak tanımlanmıştır [19]. NF-κB ailesi, iki grupta sınıflandırılabilen beş üyeden oluşur [17]. İlk grup, dimerizasyon ve DNA'ya bağlanmak için gerekli olan bir N-terminal Rel homoloji bölgesi (RHD) ve C-terminal transkripsiyonel aktivasyon bölgesine sahip olan RelA (p65), RelB ve c-Rel proteinlerinden oluşur. İkinci grup ise NF-κB1 (p50) ve NF-κB2 (p52) proteinlerini içerir. Bu proteinler, sırasıyla büyük öncül p105 ve p100 olarak sentezlenir ve her biri bir N-terminal RHD ve bir C-terminal ankyrin tekrar bölgesi içerir. Proteolitik işlemle p105 ve p100, sırasıyla p50 ve p52 proteinlerine dönüşür [20].

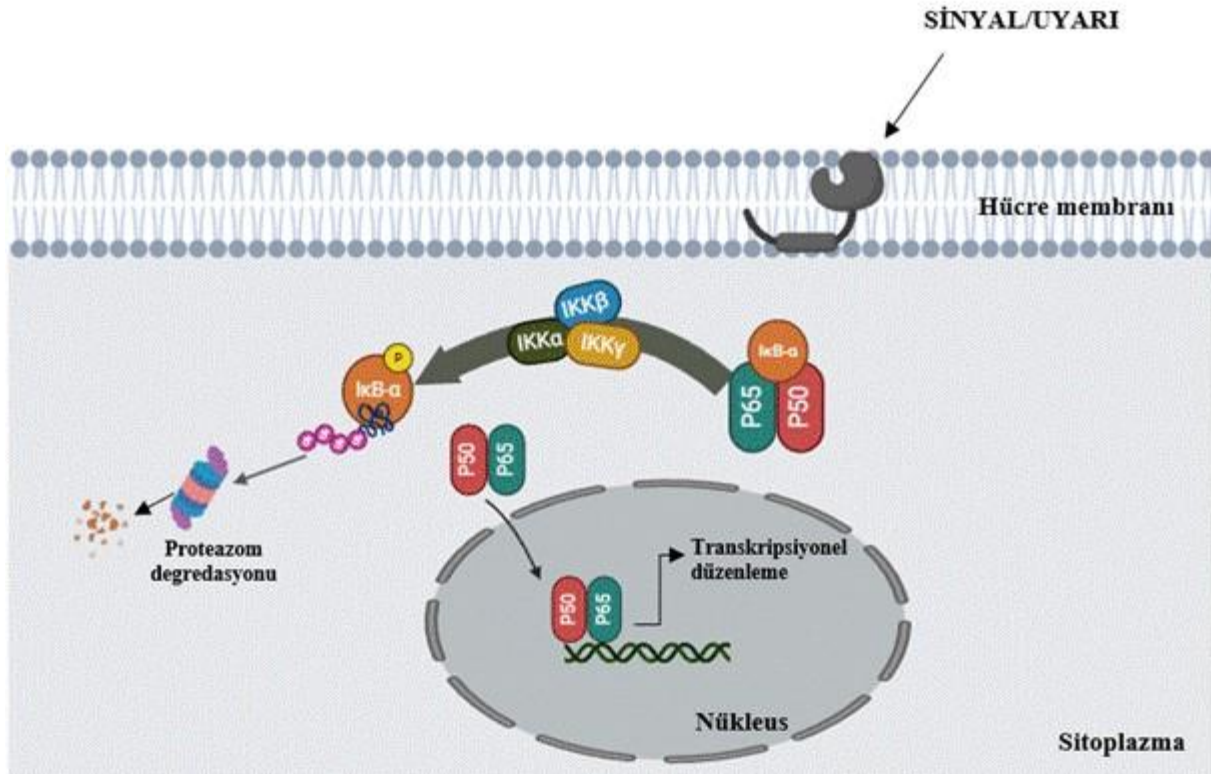
Bu faktörün ilk olarak olgun B hücrelerinde ve plazma hücrelerinde immünoglobulin kappa (IgK) gen transkripsiyonunu aktive ettiği bulunmuştur. Bununla birlikte, NF-κB'nin artık çok çeşitli hücrelerde ifade edilen ve bir dizi çeşitli gen ürününün oluşumunda rol oynayan transkripsiyon faktörü olduğu bilinmektedir [21]. Sitokinler, kemokinler, hücre yapışma molekülleri, büyüme faktörleri, immünoreseptörler, akut faz proteinleri, transkripsiyon faktörleri ve oksidatif stresle ilgili enzimler gibi birçok indüklenabilir gen, NF-κB bağlanma bölgeleri aracılığıyla düzenlenir. Bu bağlanma bölgeleri, genlerin promotörlerinde veya arttırıcı bölgelerinde bulunur ve NF-κB, bu genlerin çalışmasını ve

üretimlerini düzenler. Bu mekanizma, inflamasyon, bağışıklık yanıtları ve hücrel stres tepkilerinin modülasyonunda kritik bir rol oynar [2].

Nükleer Faktör Kappa'nın Sinyalleme Yolları

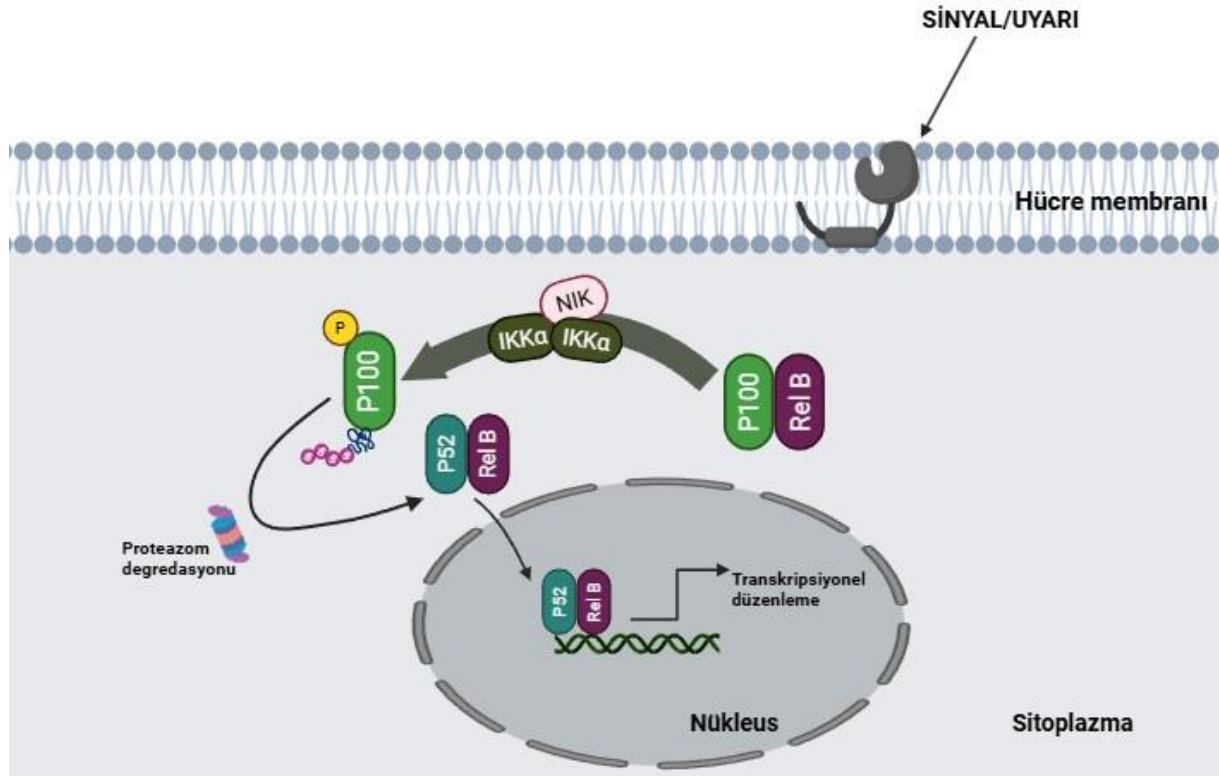
NF- κ B çeşitli sinyal yolları aracılığıyla aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. NF- κ B'nin aktivitesi, inhibitör I κ B proteinleri ile etkileşim yoluyla düzenlenir. NF- κ B dimerleri için farklı afinitelere sahip I κ B proteinleri (I κ B- α , I κ B- β , I κ B- γ , I κ B- ϵ) vardır. Bu I κ B'ler ayrıca, fosforilasyon ve proteoliz ile farklı şekillerde sinyal verir [22]. NF- κ B sinyalleme yolları ikiye ayrılır: Kanonik (klasik) yol ve kanonik olmayan (alternatif) yol.

Kanonik (klasik) yol: Kanonik yolda çeşitli sinyal veya uyarılar membran reseptörü aracılığıyla hücrenin içerisine girer. Bu reseptörler aracılığıyla verilen sinyaller, I κ B kinaz (IKK) kompleksinde (IKK α , IKK β ve IKK γ 'dan oluşur) birleşir ve burada fosforilasyon ve aktivasyona neden olur [23]. Aktive olan IKK, NF- κ B'ye bağlı bulunan I κ B- α 'nın fosforilasyonunu ve ardından ubiquitin-proteazom yoluyla parçalanmasını tetikleyerek, bağlı halde bulunan NF- κ B dimerini serbest bırakır. NF- κ B'nin I κ B- α 'dan ayrılması onu aktif forma çevirir. Aktive olmuş NF- κ B, porlar aracılığı ile nükleusa geçer. Burada kendilerine özgü yanıt elemanlarına bağlanarak, transkripsiyonu başlatır (Şekil 2) [23,24].



Şekil 2. Kanonik (klasik) yol (BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır. P, fosfor; IKK, I κ B kinaz)

Kanonik olmayan (alternatif) yol: Kanonik olmayan NF- κ B sinyal yolağı p100'ün işlenmesine dayanan farklı bir mekanizma yoluyla p52/RelB heterodimer kompleksinin aktivasyonundan sorumlu bir yoldur [25]. NF- κ B-indükleyici kinaz (NIK), kanonik olmayan yolun merkezi bir sinyal bileşeni p100 fosforilasyonunu ve işlenmesini tetiklemek için IKK α 'yı aktive eder. NIK, IKK α 'yı fosforile eder, bunun sonucunda p100 fosforile olur, p100'ün ubiquitinasyonunu ve degradasyonunu tetikleyerek p52'yi ve RelB-p52 heterodimerinin nükleer translokasyonunu sağlar. Nükleusta kendilerine özgü yanıt elemanlarına bağlanarak, transkripsiyonu başlatır (Şekil 3) [23,26].



Şekil 3. Non-kanonikal (alternatif) yol (BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır. P, fosfor; IKK, IκB kinaz; NIK, nükleer faktör kappa indükleyici kinaz)

Duchenne Kas Distrofisi'nde Nükleer Faktör Kappa Yolu

NF-κB, kas kaybına neden olan interlökin-1β (IL-1β), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), metalloproteinazlar gibi çeşitli inflamatuvar moleküllere yanıt olarak aktive olur [27]. Son yıllarda yapılan araştırmalar, özellikle DMD'li hastaların iskelet kası kütlesinin düzenlenmesinde NF-κB'nin önemli işlevini açıklığa kavuşturmuş ve NF-κB'nin kas kaybı sürecinde olası bir rolü olduğunu ortaya koymuştur [27]. NF-κB'nin artan aktivitesinin iskelet kası atrofisine neden olduğunu açıklayan birtakım mekanizmalar vardır. Bunlardan ilki, NF-κB'nin, atrofi sırasında spesifik kas proteinlerinin yıkımında rol oynayan ubiquitin-proteazom sisteminin çeşitli proteinlerinin ekspresyonunu arttırmasıdır. İkincisi, NF-κB'nin, doğrudan veya dolaylı olarak kas kaybını uyaran, inflamasyonla ilişkili moleküllerin ekspresyonunu arttırmasıdır. Üçüncüsü, NF-κB'nin atrofik iskelet kaslarının rejenerasyonu için gerekli olabilecek miyojenik farklılaşma sürecine müdahale ederek iskelet kası atrofisine neden olmasıdır [28].

Araştırmalar, NF-κB aktivitesinin DMD hastalarının ve mdx farelerinin (distrofin geni eksik fareler) kaslarında arttığını göstermektedir [27,29]. NF-κB'nin aktivasyonunu araştırmak için yapılan bir çalışmada, DMD hastalarının kas örnekleri Western blot ve Elektroforetik Hareketlilik Kayması Testi (EMSA) analizi ile incelenmiş ve hastaların kaslarında NF-κB aktivitesinin arttığı gözlenmiştir [29]. Yapılan in vivo çalışmada, mdx farelerinde NF-κB inhibitörü olan pirolidin ditiyokarbamat (PDTCT)'in DMD'nin neden olduğu kas hasarına karşı koruyucu özellik gösterdiği belirlenmiştir [20]. Başka bir çalışmada mdx farelerinin gastrocnemius kasına proteazom inhibitörleri Velvace® (bortezomid) ve MLN273 lokal uygulandığında, α-distroglikan, β-distroglikan, α-sarkoglikan ve distrofin ekspresyonunun arttığı ve NF-κB aktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir [30]. Yapılan bu çalışmalar, NF-κB'nin çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda iskelet kası kütlesinin kaybıyla bağlantılı en önemli sinyal yollarından biri olduğunu vurgulamaktadır. İskelet kasında NF-κB'nin aktivasyonu, spesifik kas proteinlerinin bozulmasına yol açar, inflamasyonu indükler, fibrozis ve atrofi sonrası miyofiberlerin rejenerasyonunu engeller [28].

Nükleer Faktör Kappa Yolunun Tedavide Kullanımı

1986 yılında NF- κ B'nin keşfedilmesinden bu yana, NF- κ B sinyal yolunun inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki rolü ve çeşitli hastalıklarla olan ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalar, birçok hastalıkta kullanılan ilaçların NF- κ B sinyal yolunu modüle ettiğini göstermiştir [31]. Örneğin, bir çalışmada ibuprofenin T hücrelerinde NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir [32]. Benzer şekilde, flurbiprofenin R stereoizomerinin hem in vitro hem de in vivo modellerde NF- κ B aktivasyonunu etkili bir şekilde baskılayabildiği gösterilmiştir [33]. Araştırmalarda incelenen diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) arasında, asetaminofenin de NF- κ B sinyal yolunu etkilediği gösterilmiştir [4]. Özellikle, asetaminofenin, lipopolisakkarit (LPS) ve interferon ile uyarılan makrofajlarda, NF- κ B'nin DNA'ya bağlanmasını inhibe etme yeteneğine sahip olduğu saptanmıştır [34]. Başka bir çalışmada, Sülfasalazinin, SW620 kolon hücrelerinde TNF- α , LPS veya forbol esterleri ile indüklenen NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [35]. Sulindak'ın, IKK kinaz aktivitesini azalttığı ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir [36].

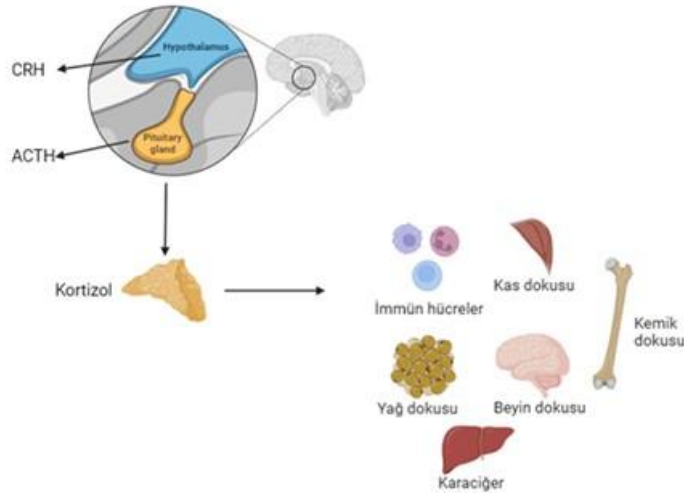
Hem siklooksijenaz (COX) hem de 5-lipoksijenazı inhibe eden tepoksalin'in, HeLa hücrelerinde ve Jurkat T-hücrelerinde NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir [37]. Antimalaryal ilaç meflokin'in, I κ B α kinaz aktivasyonunu bloke ettiği, I κ B- α degradasyonunu azalttığı, p65 fosforilasyonunun azalmasına ve kolorektal kanser hücresinde (CRC) NF- κ B hedef genlerinin baskılanmış ekspresyonuna yol açtığı bulunmuştur [38]. 1995 yılında iki ayrı araştırmacı grubu, glukokortikoidlerin I κ B- α proteininin ekspresyonunu artırdığını, böylece NF- κ B'nin sitoplazmada tutulduğunu ve inaktif hale geldiğini göstermiştir [4]. NF- κ B aktivasyonunda IKK kompleksi tarafından Ser32 ve Ser36 serin kalıntılarının fosforilasyonu ile başlatılan I κ B- α 'nın proteazoma bağlı bozulması aktivasyonda kilit bir adımdır. Laktasistin, bortezomid gibi çeşitli proteazom inhibitörleri güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır [39]. Hayvan inflamasyon modellerinde, spesifik proteaz inhibitörlerinin, LPS ile indüklenen NF- κ B aktivasyonunun yanı sıra TNF- α ve IL-6 üretimini bloke edebildiği gösterilmiştir [4].

Farmakolojik Tedaviler

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, ilk olarak 19. yüzyılda Dr. Thomas Addison tarafından tanımlanmıştır. Addison, kronik yorgunluk, kas dejenerasyonu, kilo kaybı ve ciltte hiperpigmentasyon gibi semptomlarla karakterize bir durumu incelemiş ve bu hastaların adrenal ekstraktlardan terapötik faydalar sağlayabileceğini öne sürmüştür [40]. Bu hastalık günümüzde Addison hastalığı olarak bilinen bir çeşit adrenal yetmezliktir. 1946'da Edward Calvin Kendall adrenal özütlerden dört steroidal bileşik izole etmiş ve bunlara A, B, E ve F bileşiklerini adını vermiştir [41]. Bileşik E daha sonra Sarett tarafından sentezlenmiştir. Tedavi edici etki potansiyeli romatolog Philip Hench tarafından romatoid artritli bir hastada denenmiştir [42]. Hench ve Kendall, adrenallerden birkaç steroid hormonu izole etmeyi başaran ve sonunda kortizolün keşfine yol açan Tadeus Reichstein ile birlikte 1950 yılında Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülüne layık görülmüştür [43]. Antiinflamatuvar etkilerinin keşfedilmesinden bu yana glukokortikoidler çeşitli inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır [42]. Ayrıca, günümüzde DMD hastalığında en yaygın kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktadır.

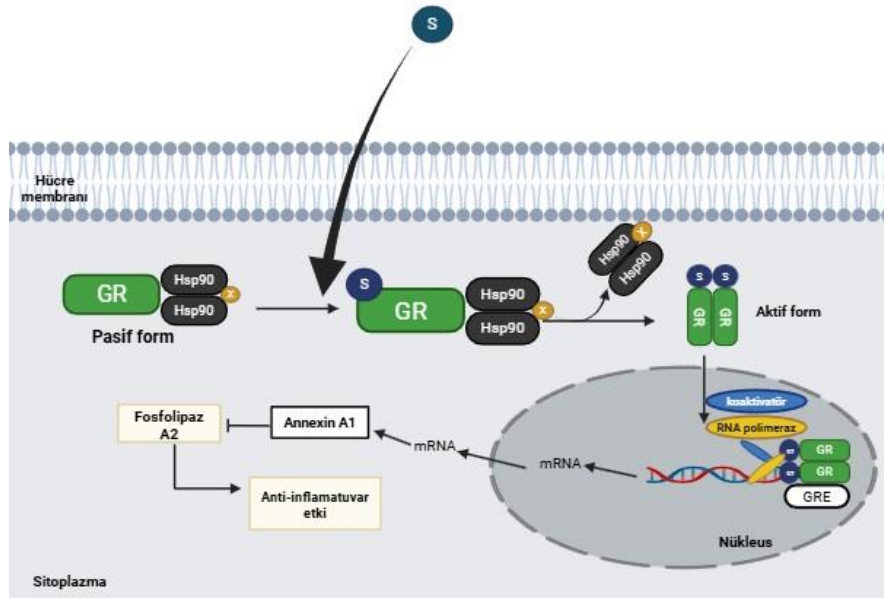
Glukokortikoidler, dokuya özgü transkripsiyonel programları düzenleyerek hem bazal fizyolojik süreçlerin hem de stres yanıtının koordinasyonunda rol oynayan endojen hormonlardır. İnsanlarda birincil endojen glukokortikoid kortizoldür, farelerde ise kortikosteron baskın formdur [44]. Glukokortikoidler, 11-hidroksisteroid dehidrogenaz 1 (11-HSD1) tarafından kortizonu kortizole veya deoksikortikosteronu kortikosterona dönüştürerek lokal olarak aktive edilir [45]. Glukokortikoid sentezi hipotalamik-hipofizadrenal (HPA) eksen tarafından düzenlenir. HPA eksen, otonom sinir sistemi ile birlikte hem fiziksel hem de fizyolojik temel stres yanıt mekanizmasıdır [46]. HPA ekseninin ana aktivatörü kortikotropin salgılatıcı hormondur (CRH). Aktivasyon üzerine CRH, ön hipofize ulaşır ve burada kortikotrof hücrelerden adrenokortikotropik hormon (ACTH) sentezini ve salınımını uyarır. ACTH daha sonra kan dolaşımına salınır [47]. CRH tarafından aktive edilen ACTH adrenal bezin uyarılmasını sağlayarak kortizol salgılatır. Salgılanan kortizol immün hücreler, kas dokusu, beyin dokusu, kemik dokusu, yağ dokusu, karaciğer gibi yapıları etkiler (Şekil 4).



Şekil 4. Kortizol salgılanma döngüsü (BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır. CRH, kortikotropin salıverici hormon; ACTH, adrenokortikotropik hormone)

Etki Mekanizması

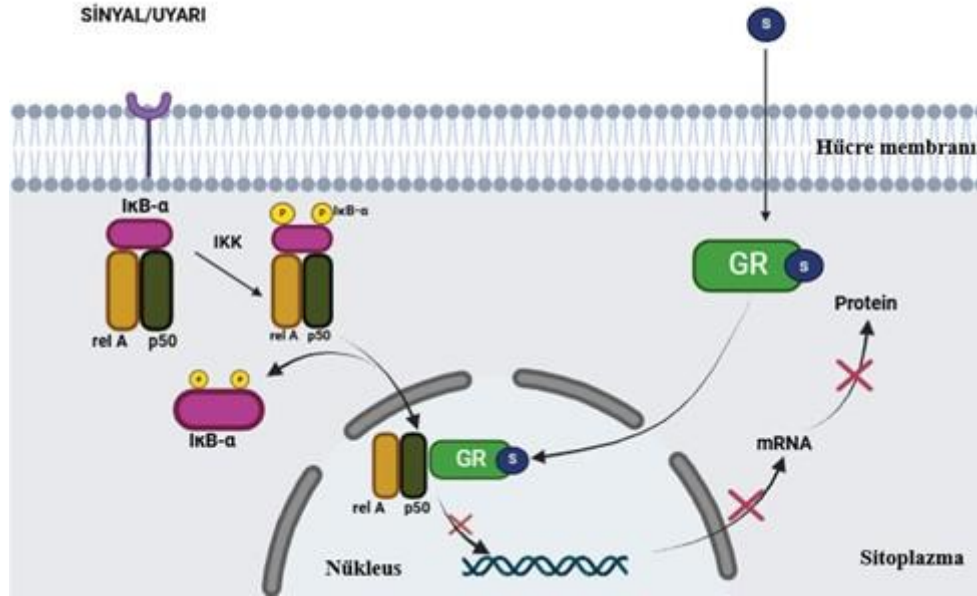
Lipofilik yapılu glukokortikoidler hücre membranından geçerek ısı şok proteinine (hsp90) bağlı olarak inaktif durumda olan glukokortikoid reseptörüne (GR) bağlanır. Ligand reseptöre bağlanınca hsp90 reseptörden ayrılır [48]. Daha sonra reseptör-hormon kompleksi dimerize olup (aktif form) nükleusa geçerek orada kendilerine özgü glukokortikoid yanıt elemanına (GRE) bağlanarak transkripsiyon regülasyonu sağlar. Glukokortikoidler, Annexin A1 proteinini oluşturarak araşidonik asit kaskadındaki fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder ve inflamasyonu baskılar (Şekil 5) [49].



Şekil 5. Glukokortikoidlerin etki mekanizması (BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır. S, steroid; GR, glukokortikoid reseptörü; Hsp90, ısı şok protein 90; GRE, glukokortikoid yanıt elemanı)

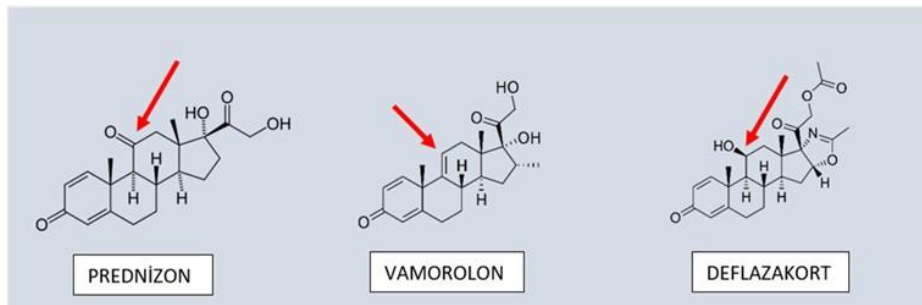
Glukokortikoidler, glukokortikoid reseptörlerini aktive eder ve daha sonra NF- κ B'ye bağlanarak inflamatuvar süreçlerde rolü olan genler üzerindeki bölgelere bağlanmasını önler. NF- κ B'nin aktivasyonu

glukokortikoidler tarafından engellenir [50]. Glukokortikoid-reseptör kompleksleri NF- κ B'nin p65 alt birimine bağlanır ve sonuç olarak inflamatuvar genlerin NF- κ B aktivasyonu önlenir. I κ B- α sentezi, glukokortikoid-reseptör komplekslerinin I κ B- α geninin promotör bölgesindeki bir glukokortikoid yanıt elementine bağlanmasıyla uyarılır (Şekil 6) [51].



Şekil 6. Glukokortikoidlerin nükleer faktör kappa üzerine etkisi (BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır. GR, glukokortikoid reseptörü; S, steroid; P, fosfor)

Prednizon/prednizolon ve deflazakort, DMD tedavisinde mevcut standart tedavidir [52]. Kortikosteroid kullanan DMD hastaları sıklıkla fiziksel görünümde değişiklikler, katarakt riskinde artış, duygudurum bozuklukları ve osteoporoz, büyüme yetersizliği, obezite, gecikmiş ergenlik, glukoz intoleransı ve sekonder adrenal yetmezlik gibi endokrin sorunlar yaşamaktadır [53]. Bu yüzden, geleneksel kortikosteroidler kadar etkili olabilen, ancak daha az yan etki profiline sahip ajanlar geliştirilmekte ve araştırılmaktadır. 2023 yılında vamorolon adlı etken madde Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almıştır [54]. Kas distrofisi tedavisi için geliştirilen oral, seçici, dissosiyatif bir kortikosteroid olan vamorolon (AGAMREE®), diğer kortikosteroidler ile aynı reseptöre bağlanır, ancak farklı bir kimyasal yapıya sahiptir. Prednizon/prednizolon ve deflazakortun aksine, vamorolon steroidal C halkası üzerindeki 11 β -hidroksil/karbonil parçasına sahip değildir (Şekil 7) [55].

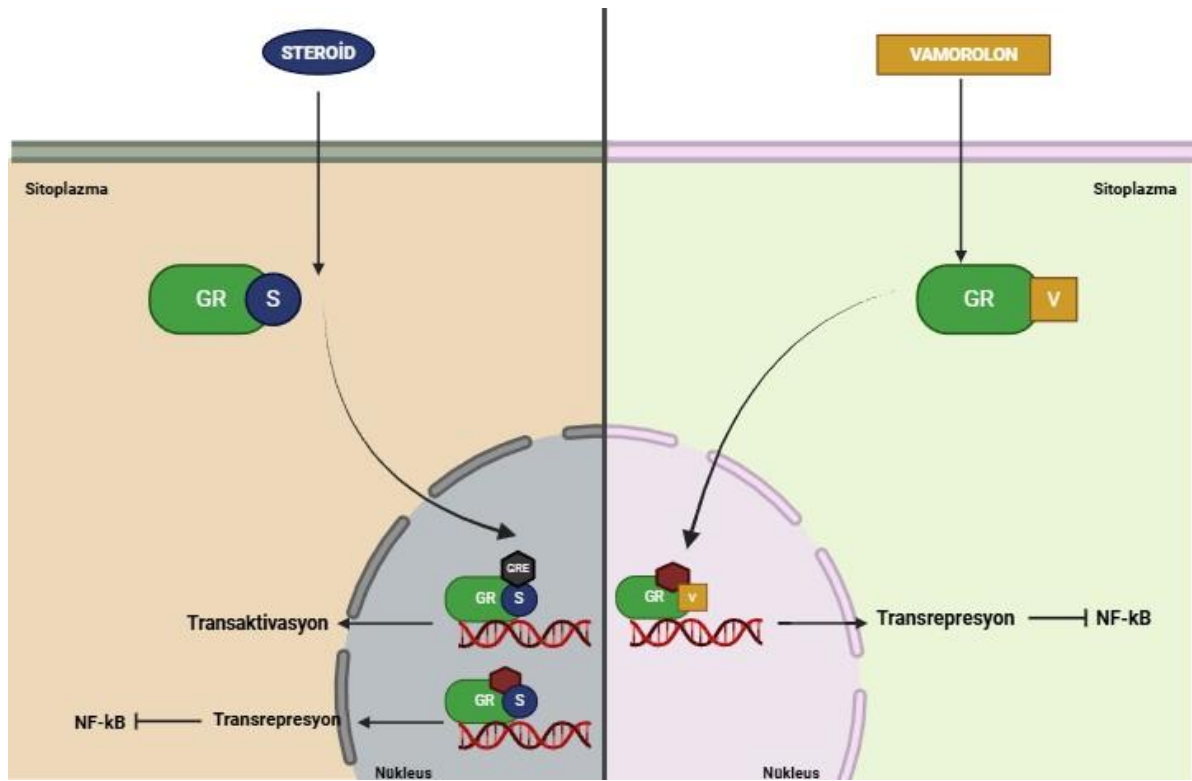


Şekil 7. Prednizon-Vamorolon-Deflazakort Kimyasal Yapısı (BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır)

Vamorolon

Vamorolon, ReveraGen BioPharma ve Santhera Pharmaceuticals tarafından DMD tedavisi için geliştirilen bir ilaçtır. 2023 yılında, FDA tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2 yaş ve üzeri hastalarda DMD tedavisi için onaylanmıştır. Aynı yılın Ekim ayında, Avrupa Birliği'nde (AB) 4 yaş ve üzeri hastalarda DMD tedavisi için olumlu görüş almıştır [54,55]. Vamorolon diğer kortikosteroidlerle aynı reseptöre bağlanır fakat farklı bir kimyasal yapıya sahiptir [56]. Prednizon ve deflazakort gibi kortikosteroidler, mineralokortikoid reseptörünün agonistleridir ve renin-anjiyotensin yolu ile basıncının artmasına neden olur. Fakat vamorolon, eplerenon ve spironolaktone benzer şekilde mineralokortikoid reseptörünün güçlü bir antagonistidir [57]. Bu da distrofik kardiyomiyopati ve kardiyovasküler morbiditeye karşı koruyuculuk sağlar [58].

Vamorolon'un, geleneksel kortikosteroid ilaçlardan farklı etkileri, benzersiz bir etki mekanizmasına dayanmaktadır. Bu mekanizma, GRE aracılığıyla gen transkripsiyonel aktivitelerinin belirli bir kısmının kaybına, mineralokortikoid reseptörü üzerinde güçlü antagonist aktivite göstermesine ve üstün membran stabilizasyon özelliklerine bağlanmaktadır [57]. Vamorolon, kortikosteroidler gibi glukokortikoid reseptörünü hedef alır, ancak geleneksel kortikosteroidlerin aksine GRE transaktivasyonuna yol açmaz [59] (Şekil 8). GRE'ler ciddi yan etkilere yol açan transkripsiyonel yollara aracılık eder. Bu ayırt edici özelliği ile hedef dışı etkilere neden olmadan etkinliğini sürdürmesini sağlayarak, prednizon ve deflazakort gibi günümüzde kullanılan steroidlere göre önemli ölçüde iyileştirilmiş bir güvenlik profili sağlar [60].



Şekil 8. Vamorolon'un nükleer faktör kappa üzerindeki etkisi (BioRender uygulaması ile tasarlanmıştır. GR, glukokortikoid reseptörü; S, steroid; V, vamorolon; GRE, glukokortikoid yanıt elemanı)

Hayvan çalışmalarında, vamorolon, prednizon ve deflazakortun kan-beyin bariyerini geçme özellikleri karşılaştırılmıştır. Farelere oral gavaj yoluyla uygulanan bu ilaçların plazma ve beyin konsantrasyonları ölçülmüş ve vamorolon'un beyin-plazma oranının diğer iki ilaçtan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu tespit üzerine vamorolon'un fareler üzerinde depresyon benzeri davranışa

neden olduğu gösterilmiştir. MDR1-MDCK geçirgenlik deneyinde, prednizolon ve deflazakortun P-glikoprotein (P-gp) substratları olduğu ve hücre membranı boyunca geri pompalandığı, vamorolon'un ise daha düşük efflux oranına sahip olduğu, dolayısıyla daha zayıf bir P-gp substratı olduğu gösterilmiştir [52]. Üç kortikosteroidin de farelerde endojen kortikosteron seviyelerini azalttığı, glikoz düzeylerini yükselttiği ve osteokalsin seviyelerini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bu bulgular, vamorolon'un güçlü bir P-gp substratı olmadığını ve merkezi sinir sistemine geçerek potansiyel yan etkileri artırabileceğini ortaya koymaktadır. [52].

Vamorolon'un etkililiği ve güvenliliği, klinik çalışmalarla değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar umut verici bulunmuştur. Faz I çalışmasında, vamorolon'un güvenliği, tolere edilebilirliği ve farmakokinetiği, 86 sağlıklı yetişkin erkek üzerinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak tekli artan doz (SAD) ve çoklu artan doz (MAD) protokolleriyle değerlendirilmiştir. SAD protokolünde, 0.1-20.0 mg/kg doz aralığında yapılan tekli uygulamalarda, plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametrelerin doz artışıyla birlikte yükseldiği gözlenmiştir. MAD çalışmasında ise 1.0-20.0 mg/kg/gün dozları 14 gün boyunca verilmiş ve benzer şekilde, doz artışıyla birlikte yükselme kaydedilmiştir. Sağlıklı erkeklerde yapılan faz I çalışmasında vamorolon, doz-lineer farmakokinetik ile yaklaşık 2.0 L/saat/kg'lık klerens ve ortalama 2-3 saatlik bir yarılanma ömrü göstermiştir. Aynı zamanda vamorolonun besinle birlikte alınması biyoyararlanımı yaklaşık iki katına çıkarmıştır. Farmakodinamik biyobelirteçlerde ise vamorolon kemik döngüsü biyobelirteçlerinde (osteokalsin, prokollajen tip I, C-terminal telopeptid) glukokortikoidlere kıyasla anlamlı düzeltilmeler göstermiştir [59].

Faz IIb randomize çalışmada, kortikosteroid tedavisi almamış, genetik olarak doğrulanmış duchenne kas distrofisi (DMD) tanılı 4-7 yaş arası erkek çocukların basamak çıkma süresi (TTCLIMB) ve North Star Ambulatuvar Değerlendirmesi (NSAA) skorları incelenmiştir. Çalışma sonunda, 6 mg/kg/gün vamorolon alan gruptaki çocuklar, 6 dakika yürüme testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma, 5 tedavi grubu ile gerçekleştirilmiş ve tedavi süreleri 24-52 hafta arasında değişmiştir. Tedavi grupları, farklı vamorolon dozları (2.0 ve 6.0 mg/kg/gün), prednizon grubu ve prednizon gruplarındaki hastaların vamorolon tedavisi (günde 2 veya 6 mg/kg) almak üzere çapraz geçiş yaptığı hastalardan oluşmuştur. Etkililik değerlendirmeleri, sırtüstü pozisyondan ayağa kalkma süresi (TTSTAND), 6 dakika yürüme testi (6MWT), 10 m koşma/yürüme süresi (TTRW), merdiven çıkma testi ve 10 m koşma/yürüme hızında iyileşme gözlenmiştir. Ancak, bu dozlar daha güçlü etki sağlasa da, belirgin yan etkilerle ilişkilendirilmiştir, özellikle sabah kortizol seviyelerinde daha büyük azalmalar ve cushingoid özellikler, psikiyatrik bozukluklar, kilo artışı, baş ağrısı, ishal ve rinit gibi advers reaksiyonlar daha sık görülmüştür [5,61].

SONUÇ VE TARTIŞMA

DMD, erkek çocuklarda görülen, distrofin proteinin eksikliğinden kaynaklanan bir kas hastalığıdır. Hastalık ilerledikçe kas kütlesi zayıflar ve kalp, solunum sistemi problemleri ortaya çıkar. NF- κ B, çoklu bağışıklık ve inflamatuvar genlerin ifadesini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. NF- κ B'yi etkileyen çeşitli ilaçlar bulunmaktadır. Günümüzde DMD için kullanılan glukokortikoidler NF- κ B'yi inhibe ederek antiinflamatuvar etkiler göstermektedir. Ancak bu ilaçların çeşitli yan etkileri olabilmektedir. Örneğin; hiperglisemi, osteoporoz, katarakt, cushing sendromu. Son yıllarda bu yan etkileri azaltan aynı zamanda DMD hastalığında etkili ilaçlar üzerine araştırmalar yapılmıştır. 2023 yılında FDA tarafından ABD'de 2 yaş ve üzeri hastalarda DMD tedavisi için onay almış olan vamorolon DMD tedavisine yenilikçi bir bakış açısı getirmiştir. Vamorolon, glukokortikoidler gibi aynı mekanizmayla hareket eder fakat farklı olarak GRE'lere bağlanmazlar. Bu özelliği sayesinde glukokortikoidlere kıyasla iyileştirilmiş bir etki profili ortaya koyarlar. Diğer bir faydalı özelliği ise prednizon ve deflazakort gibi kortikosteroidler, mineralokortikoid reseptör agonisti ilaçlardır. Renin-anjiyotensin yolu ile kan basıncının artmasına neden olur. Fakat vamorolon, mineralokortikoid reseptörünün güçlü bir antagonistidir. Bu da kardiyovasküler morbiditeye karşı koruyuculuk sağlayan bir özelliğidir. Vamorolon'un hayvanlarda ve insanlarda yapılmış çalışmaları glukokortikoidlere nazaran daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Her ne kadar glukokortikoidlere nazaran daha iyi sonuçlar göstermiş olsada vamorolon'un yapılmış klinik çalışmalarında cushingoid özellikler, psikiyatrik bozukluklar, kusma, kilo artışı, D vitamini eksikliği, baş ağrısı, ishal, iştah artışı ve rinit gibi

yan etkiler ortaya çıkmıştır. Vamorolon'un NF- κ B üzerindeki bu etkileri, gelecek çalışmalarda farklı hastalıklar üzerinde de etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: G.H., A.B.; Tasarım: G.H., A.B.; Denetim: G.H., A.B.; Kaynaklar: G.H., A.B.; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.H., A.B.; Analiz ve/veya Yorumlama: G.H., A.B.; Literatür Taraması: G.H., A.B.; Makalenin Yazılması: G.H., A.B.; Kritik İnceleme: G.H., A.B.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Bez Batti Angulski, A., Hosny, N., Cohen, H., Martin, A.A., Hahn, D., Bauer, J., Metzger, J.M. (2023). Duchenne muscular dystrophy: Disease mechanism and therapeutic strategies. *Frontiers in Physiology*, 14, 1183101. [\[CrossRef\]](#)
2. Lee, J.I., Burckart, G.J. (1998). Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 38(11), 981-993. [\[CrossRef\]](#)
3. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S.I., Mercuri, E., Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 13. [\[CrossRef\]](#)
4. D'Acquisto, F., May, M.J., Ghosh, S. (2002). Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-B). *Molecular Interventions*, 2(1), 22. [\[CrossRef\]](#)
5. Guglieri, M., Clemens, P.R., Perlman, S.J., Smith, E.C., Horrocks, I., Finkel, R.S., Hoffman, E.P. (2022). Efficacy and safety of vamorolone vs placebo and prednisone among boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 79(10), 1005-1014.
6. Sussman, M. (2002). Duchenne muscular dystrophy. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 10(2), 138-151.
7. Emery, A.E., Emery, M.L. (2011). *The History of a Genetic Disease: Duchenne Muscular Dystrophy or Meryon's Disease*, Oxford University Press, Oxford, p.6-8.
8. Bladen, C.L., Salgado, D., Monges, S., Foncuberta, M.E., Kekou, K., Kosma, K., Lochmüller, H. (2015). The TREAT-NMD DMD global database: Analysis of more than 7,000 duchenne muscular dystrophy mutations. *Human Mutation*, 36(4), 395-402. [\[CrossRef\]](#)
9. Min, Y.L., Bassel-Duby, R., Olson, E.N. (2019). CRISPR correction of duchenne muscular dystrophy. *Annual Review of Medicine*, 70(1), 239-255. [\[CrossRef\]](#)
10. Chang, M., Cai, Y., Gao, Z., Chen, X., Liu, B., Zhang, C., Sun, H. (2023). Duchenne muscular dystrophy: Pathogenesis and promising therapies. *Journal of Neurology*, 270(8), 3733-3749. [\[CrossRef\]](#)
11. Nowak, K.J., Davies, K.E. (2004). Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: Pathogenesis and opportunities for treatment: Third in molecular medicine review series. *EMBO Reports*, 5(9), 872-876. [\[CrossRef\]](#)
12. Babbs, A., Chatzopoulou, M., Edwards, B., Squire, S.E., Wilkinson, I.V., Wynne, G.M., Davies, K.E. (2020). From diagnosis to therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Biochemical Society Transactions*, 48(3), 813-821. [\[CrossRef\]](#)
13. Dubuisson, N., Versele, R., Planchon, C., Selvais, C.M., Noel, L., Abou-Samra, M., Davis-López de Carrizosa, M.A. (2022). Histological methods to assess skeletal muscle degeneration and regeneration in Duchenne muscular dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 16080. [\[CrossRef\]](#)
14. Deconinck, N., Dan, B. (2007). Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: Current hypotheses. *Pediatric Neurology*, 36(1), 1-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Larson, C.M., Henderson, R.C. (2000). Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 20(1), 71.
16. Ma, J., McMillan, H.J., Karagüzel, G., Goodin, C., Wasson, J., Matzinger, M.A., Ward, L.M. (2017). The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporosis International*, 28, 597-608. [\[CrossRef\]](#)
17. Thanos, D., Maniatis, T. (1995). NF- κ B: A lesson in family values. *Cell*, 80(4), 529-532.
18. Zingarelli, B. (2005). Nuclear factor- κ B. *Critical Care Medicine*, 33(12), S414-S416. [\[CrossRef\]](#)

19. Barnes, P.J., Karin, M. (1997). Nuclear factor- κ B-a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New England Journal of Medicine*, 336(15), 1066-1071. [\[CrossRef\]](#)
20. Messina, S., Bitto, A., Aguenouz, M.H., Minutoli, L., Monici, M.C., Altavilla, D., Vita, G. (2006). Nuclear factor kappa-B blockade reduces skeletal muscle degeneration and enhances muscle function in Mdx mice. *Experimental Neurology*, 198(1), 234-241. [\[CrossRef\]](#)
21. Oeckinghaus, A., Ghosh, S. (2009). The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(4), a000034. [\[CrossRef\]](#)
22. Gilmore, T.D. (2006). Introduction to NF- κ B: Players, pathways, perspectives. *Oncogene*, 25(51), 6680-6684. [\[CrossRef\]](#)
23. Yan, J., McCombe, P.A., Pender, M.P., Greer, J.M. (2020). Reduced I κ B- α protein levels in peripheral blood cells of patients with multiple sclerosis-a possible cause of constitutive NF- κ B activation. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2534. [\[CrossRef\]](#)
24. Liu, T., Zhang, L., Joo, D., Sun, S.C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Kesika, P., Thangaleela, S., Sisubalan, N., Radha, A., Sivamaruthi, B.S., Chaiyasut, C. (2024). The role of the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway in SARS-CoV-2 infection. *Pathogens*, 13(2), 164. [\[CrossRef\]](#)
26. Sun, S.C. (2011). Non-canonical NF- κ B signaling pathway. *Cell Research*, 21(1), 71-85. [\[CrossRef\]](#)
27. Kumar, A., Takada, Y., Boriek, A.M., Aggarwal, B.B. (2004). Nuclear factor- κ B: Its role in health and disease. *Journal of Molecular Medicine*, 82, 434-448. [\[CrossRef\]](#)
28. Li, H., Malhotra, S., Kumar, A. (2008). Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *Journal of Molecular Medicine*, 86, 1113-1126. [\[CrossRef\]](#)
29. Monici, M.C., Aguenouz, M., Mazzeo, A., Messina, C., Vita, G. (2003). Activation of nuclear factor- κ B in inflammatory myopathies and Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 60(6), 993-997. [\[CrossRef\]](#)
30. Bonuccelli, G., Sotgia, F., Capozza, F., Gazzero, E., Minetti, C., Lisanti, M.P. (2007). Localized treatment with a novel FDA-approved proteasome inhibitor blocks the degradation of dystrophin and dystrophin-associated proteins in mdx mice. *Cell Cycle*, 6(10), 1242-1248. [\[CrossRef\]](#)
31. Sarkar, F.H., Li, Y., Wang, Z., Kong, D. (2008). NF- κ B signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases. *International Reviews of Immunology*, 27(5), 293-319. [\[CrossRef\]](#)
32. Scheuren, N., Bang, H., Münster, T., Brune, K., Pahl, A. (1998). Modulation of transcription factor NF- κ B by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen. *British Journal of Pharmacology*, 123(4), 645-652. [\[CrossRef\]](#)
33. Tegeder, I., Niederberger, E., Israr, E., Guhring, H., Brune, K., Euchenhofer, C., Geisslinger, G. (2001). Inhibition of NF-kappaB and AP-1 activation by R-and S-flurbiprofen. *Faseb Journal*, 15(1), 2-4. [\[CrossRef\]](#)
34. Ryu, Y.S., Lee, J.H., Seok, J.H., Hong, J.H., Lee, Y.S., Lim, J.H., Hur, G.M. (2000). Acetaminophen inhibits iNOS gene expression in RAW 264.7 macrophages: Differential regulation of NF- κ B by acetaminophen and salicylates. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 272(3), 758-764. [\[CrossRef\]](#)
35. Wahl, C., Liptay, S., Adler, G., Schmid, R.M. (1998). Sulfasalazine: A potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *The Journal of Clinical Investigation*, 101(5), 1163-1174. [\[CrossRef\]](#)
36. Yamamoto, Y., Yin, M.J., Lin, K.M., Gaynor, R.B. (1999). Sulindac inhibits activation of the NF- κ B pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 274(38), 27307-27314. [\[CrossRef\]](#)
37. Kazmi, S.M., Plante, R.K., Visconti, V., Taylor, G.R., Zhou, L., Lau, C.Y. (1995). Suppression of NF κ B activation and NF κ B-dependent gene expression by tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. *Journal of Cellular Biochemistry*, 57(2), 299-310. [\[CrossRef\]](#)
38. Xu, X., Wang, J., Han, K., Li, S., Xu, F., Yang, Y. (2018). Antimalarial drug mefloquine inhibits nuclear factor kappa B signaling and induces apoptosis in colorectal cancer cells. *Cancer Science*, 109(4), 1220-1229. [\[CrossRef\]](#)
39. Chitra, S., Nalini, G., Rajasekhar, G. (2012). The ubiquitin proteasome system and efficacy of proteasome inhibitors in diseases. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 15(3), 249-260. [\[CrossRef\]](#)
40. Liew, S.Y., Akker, S.A., Guasti, L., Pittaway, J.F. (2019). Glucocorticoid replacement therapies: Past, present and future. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 8, 152-159. [\[CrossRef\]](#)
41. Rai, S., Faruqi, A., Singh, K.K., Kapoor, D., Jain, P., Ramakant, P., Mishra, A. (2022). Historical landmarks in the discovery of adrenal hormones. *World*, 14(1), 22. [\[CrossRef\]](#)
42. Timmermans, S., Souffriau, J., Libert, C. (2019). A general introduction to glucocorticoid biology. *Frontiers in Immunology*, 10, 1545. [\[CrossRef\]](#)
43. Burns, C.M. (2016). The history of cortisone discovery and development. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 42(1), 1-14. [\[CrossRef\]](#)

44. Quattrocelli, M., Zelikovitch, A.S., Salamone, I.M., Fischer, J.A., McNally, E.M. (2021). Mechanisms and clinical applications of glucocorticoid steroids in muscular dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 8(1), 39-52. [\[CrossRef\]](#)
45. Reichardt, S.D., Amouret, A., Muzzi, C., Vettorazzi, S., Tuckermann, J.P., Lühder, F., Reichardt, H.M. (2021). The role of glucocorticoids in inflammatory diseases. *Cells*, 10(11), 2921. [\[CrossRef\]](#)
46. Scherholz, M.L., Schlesinger, N., Androulakis, I.P. (2019). Chronopharmacology of glucocorticoids. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 151, 245-261. [\[CrossRef\]](#)
47. Gjerstad, J.K., Lightman, S.L., Spiga, F. (2018). Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress*, 21(5), 403-416. [\[CrossRef\]](#)
48. Stahn, C., Löwenberg, M., Hommes, D.W., Buttgereit, F. (2007). Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 275(1-2), 71-78. [\[CrossRef\]](#)
49. Katzung, B.G. (2018). Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In: B.G. Katzung (Ed.), *Basic & Clinical Pharmacology* (pp. 703-719). New York: McGraw-Hill Education.
50. Wissink, S., Van Heerde, E.C., Van der Burg, B., Van der Saag, P.T. (1998). A dual mechanism mediates repression of NF- κ B activity by glucocorticoids. *Molecular Endocrinology*, 12(3), 355-363. [\[CrossRef\]](#)
51. Barnes, P.J. (1997). Nuclear factor- κ B. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 29(6), 867-870. [\[CrossRef\]](#)
52. Liu, G., Lipari, P., Mollin, A., Jung, S., Teplova, I., Li, W., Weetall, M. (2024). Comparison of pharmaceutical properties and biological activities of prednisolone, deflazacort, and vamorolone in DMD disease models. *Human Molecular Genetics*, 33(3), 211-223. [\[CrossRef\]](#)
53. McGowan, B., Kuntz, N.L. (2023). Updates in the use of vamorolone and steroids in the treatment of duchenne muscular dystrophy. *Touchreviews In Neurology*, 19(2). [\[CrossRef\]](#)
54. FDA Web site. (2023). Novel drug approvals for 2023. Retrieved November 26, 2023, from <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2023>. Accessed date: 26.11.2023.
55. Keam, S.J. (2024). Vamorolone: first approval. *Drugs*, 84(1), 111-117. [\[CrossRef\]](#)
56. Elhalag, R.H., Motawea, K.R., Talat, N.E., Rouzan, S.S., Shah, J. (2023). Efficacy of vamorolone in treatment of Duchene muscle dystrophy. A meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 14, 1107474. [\[CrossRef\]](#)
57. Smith, E.C., Conklin, L.S., Hoffman, E.P., Clemens, P.R., Mah, J.K., Finkel, R.S., Guglieri, M., Tulinius, M., Nevo, Y., Ryan, M.M., Webster, R., Castro, D., Kuntz, N.L., Kerchner, L., Morgenroth, L.P., Arrieta, A., Shimony M., Jaros, M., Shale, P., Gordish-Dressman, H., Hagerty, L., Dang, U.J., Damsker, J.M., Schwartz, B.D., Mingle-Gaw, L.J., McDonald, C.M., CINRG VBP15 and DNHS Investigators. (2020). Efficacy and safety of vamorolone in duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. *PLoS Medicine*, 17(9), e1003222. [\[CrossRef\]](#)
58. Mukhtar, S., Haris, M. (2024). Vamorolone: Revolutionizing duchenne muscular dystrophy treatment. *International Journal*, 10(5), 1. [\[CrossRef\]](#)
59. Hoffman, E.P., Schwartz, B.D., Mingle-Gaw, L.J., Smith, E.C., Castro, D., Mah, J.K., McDonald, C.M., Kuntz, N.L., Finkel, R.S., Guglieri, M., Bushby, K., Tulinius, M., Nevo, Y., Ryan, M.M., Webster, R., Smith, A.L., Morgenroth, L.P., Arrieta, A., Shimony, M., Siener, C., Jaros, M., Shale, P., McCall, J.M., Nagaraju, K., Anker, J.V.D., Conklin, L.S., Cnaan, A., Gordish-Dressman, H., Damsker, J.M., Clemens, P.R., the Cooperative International Neuromuscular Research Group. (2019). Vamorolone trial in duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology*, 93(13), e1312-e1323. [\[CrossRef\]](#)
60. Van Raalte, D.H., Diamant, M. (2014). Steroid diabetes: From mechanism to treatment. *The Netherlands Journal of Medicine*, 72(2), 62-72.
61. AGAMREE Web site. (2024). AGAMREE® (vamorolone) for consumers | treatment for DMD. Retrieved October 2, 2024, from <https://agamree.com/>. Accessed date: 02.10.2024.