.

ANGPTL4 İnhibisyonunda Yeni Ufuk: TYDAL-TIMI 78 ile Trigliserid Yönetiminde Paradigma Değişimi

Doç. Dr. Bilal Çuğlan

ANGPTL4 İnhibisyonunda Yeni Ufuk: TYDAL-TIMI 78 ile Trigliserid Yönetiminde Paradigma Değişimi

Doç. Dr. Bilal Çuğlan
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Giriş
Trigliserid zengin lipoproteinlerin (VLDL ve şilomikronlar) damar duvarındaki klirensinde kilit rol oynayan **Lipoprotein Lipaz (LPL)** enzimi, endojen bir negatif regülatör olan **Anjiyopoietin benzeri protein 4 (ANGPTL4)** tarafından baskılanmaktadır. İnsan genetik verileri; ANGPTL4 genindeki fonksiyon kaybı (loss-of-function) varyantlarının açlık trigliserid düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğünü, metabolik olarak daha sağlıklı bir adipoz doku dağılımı sağladığını ve tip 2 diyabet ile koroner arter hastalığına karşı koruma oluşturduğunu kanıtlamıştır.

MAR001, ANGPTL4'ü spesifik olarak hedefleyen ilk sınıf (first-in-class) monoklonal antikor olarak geliştirilmiştir. Bu biyolojik ajan aracılığıyla LPL aktivitesinin fizyolojik baskılanması kaldırılmakta, trigliserid lipolizi hızlandırılmakta ve aterojenik remnant lipoproteinlerin klirensi artırılmaktadır.

Çalışmanın Tasarımı

- TYDAL-TIMI 78; açlık trigliserid düzeyleri yüksek olan 236 erişkin katılımcıda yürütülen, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü Faz 2b klinik çalışmadır. Katılımcılar randomize edilerek 4 haftada bir subkutan yolla farklı dozlarda (300 mg, 450 mg veya 900 mg) MAR001 veya plasebo alacak şekilde 12 ila 24 hafta süreyle takip edilmiştir. Başlangıçtan (baseline) 12. haftaya kadar olan açlık trigliserid düzeylerindeki plasebo ayarlı en küçük kareler ortalama yüzde (%) değişimi birincil sonlanım noktası olarak alınmıştır.

Çalışmanın Bulguları
MAR001 uygulaması, açlık trigliserid düzeylerinde doza bağımlı ve istatistiksel olarak anlamlı güçlü düşüşler sağlamıştır **($p < 0.001$)**. Bu kapsamda 300 mg doz ile -%39.1, 450 mg doz ile %40.5-%40.9 ve 900 mg doz ile %45.3-%45.5 oranında azalma elde edilmiştir. Trigliserid düşüşünün genliği; başlangıç trigliserid ve remnant kolesterol düzeyleri daha yüksek olan hasta grubunda çok daha belirgin izlenmiştir. Advers olay oranları MAR001 grubunda %69, plasebo grubunda ise %78'dir. Genetik kaygıların aksine; HbA1c/glisemi parametrelerinde, karaciğer transaminaz düzeylerinde veya enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarında olumsuz bir güvenlik sinyali saptanmamıştır.

Sonuç ve Yorum
TYDAL-TIMI 78 çalışması, ANGPTL4 inhibisyonunun insan kardiyovasküler farmakolojisinde trigliserid düşürmede son derece etkili, güvenli ve yenilikçi bir terapötik yol olduğunu kanıtlamıştır. Özellikle glisemik parametrelerin tam korunması ve karaciğer enzim güvenliği, ilacın klinik metabolik profilini rakiplerine kıyasla belirgin şekilde güçlendirmektedir.

Programın ilerleyen aşamalarında, yarılanma ömrü uzatılmış versiyonu olan **MAR005** ile ağır hipertrigliseridemi ve rezidüel kardiyovasküler risk taşıyan hasta gruplarına odaklanan Faz 2b/3 klinik çalışmaların başlatılması planlanmaktadır. Koruyucu kardiyoloji ve ateroskleroz yönetimi açısından önümüzdeki dönemde yakından takip edilmesi gereken önemli bir gelişmedir.

Referans: *O'Donoghue ML, et al. ANGPTL4 Inhibition with MAR001 in Patients with Hypertriglyceridemia (TYDAL-TIMI 78). AHA Scientific Sessions 2026 / New England Journal of Medicine (NEJM).*