



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

www.noroimmunolojidernegi.org



ISSN 3023-6622

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ **BÜLTENİ**

Haziran 2024 Sayı: 2





Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

künyemiz

Yönetim Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Recai Türkoğlu (Başkan yardımcısı)

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz (Sayman)

Doç. Dr. Pınar Topaloğlu (Sekreter)

Prof. Dr. Erdem Tüzün

Prof. Dr. Gülşen Akman

Doç. Dr. Tuncay Gündüz

Denetleme Kurulu

Dr. Mine Sezgin (Başkan)

Prof. Dr. Nilüfer Yeşilot

Doç. Dr. Esmekizoğlu Turgut

Editöryal Kurul

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

Prof. Dr. Recai Türkoğlu

Prof. Dr. Erdem Tüzün

Doç. Dr. Tuncay Gündüz

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz

İlgi Alanlarımız

Klinik ve Temel Nöroimmunoloji

Yayın Türü

Yerel Süreli Yayın

ISSN: 3023-6622

Grafik Tasarım ve Uygulama

Galenos Yayınevi

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21

34093 Fındıkzade-İSTANBUL

Yayıncı Sertifika No: 14521

Tel: +90 530 177 30 97

E-posta: info@galenos.com.tr

Online Yayın Tarihi

Haziran 2024

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Haziran 2024

Sayı: 2



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

içindekiler

- 6** **MULTİPL SKLEROZ, AQP4-IGG VE MOG-IGG İLİŞKİLİ OPTİK NEVRİTLERDE KLİNİK VE RADYOLOJİK FARKLILIKLAR**
Ahmed Serkan Emekli
- 10** **MULTİPL SKLEROZDA HÜCRE SPESİFİK EPİGENETİK YAŞLANMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**
Taha Burak Ayaz, Murat Kürtüncü
- 13** **FERROPTOZ NEDİR?**
Selen Soylu, Vuslat Yılmaz
- 21** **LÖKODİSTROFİLERDE GÜNCEL TEDAVİLER**
Pınar Topaloğlu
- 24** **MYASTENİA GRAVİS TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER**
Arman Çakar, Yeşim Parman

Attığımız Her Adımda Charcot'nun Yolunda!



Jean Martin Charcot'dan
ilham alarak hazırladığımız
videomuzu izlemek için
QR kodu okutunuz.



Başkan'dan



Prof.Dr. Murat KÜRTÜNCÜ



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

Değerli okurlarımız,

Yeni bir sayı ile karşınızdayız. Bu sayıda, farklı optik nevrit (ON) türleri arasındaki karmaşık ilişkileri ve bu türlerin klinik ve radyolojik farklılıklarını ele alıyoruz. Optik nevrit her ne kadar genellikle multipl skleroz (MS) gibi demiyelinizan hastalıklarla ilişkili olsa da, çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerden de kaynaklanabilmektedir. Bu bültende, ON'in klinik ve radyolojik özelliklerini, tedavi denemeleri ve epidemiyolojisi ile ilgili araştırmaların özetini bulacaksınız. Ayrıca, nöroimmünoloji ve oküler görüntülemedeki gelişmeler sayesinde daha iyi anlaşılabilen anti-AQP4-IgG ve MOG-IgG ilişkili ON'in klinik özelliklerine de değiniyoruz.

Bu sayımızda ayrıca, nörodejeneratif hastalıklarda immün senesansın rolü, özellikle de MS üzerindeki etkilerini inceliyoruz. İmmün senesans, adaptif immün yanıtın azalması ve non-spesifik otoantikorların artışı ile karakterize bir durumdur ve MS'in progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. MS hastalarında epigenetik yaşlanma üzerine yapılan son çalışmaların, yaşlanma ve immün disfonksiyon arasındaki etkileşime yeni bir bakış açısı sunabileceğine inanıyoruz.

Bülten ayrıca, demire bağlı lipid peroksidasyonu ile tetiklenen bir hücre ölümü türü olan ferroptosis kavramını da kapsıyor. Ferroptosis, travmatik beyin hasarı, inme, Alzheimer hastalığı ve MS gibi çeşitli nörolojik durumlarda rol oynamaktadır. Bu yazıda, ferroptosisin moleküler mekanizmaları, merkezi sinir sistemi içindeki farklı hücre türleri üzerindeki etkileri ve nöroimmünolojik hastalıklarda terapötik bir hedef olarak potansiyeli de incelenmektedir.

Son olarak, myasthenia gravis ve lökodistrofilerle ilgili iki ayrıntılı derlemede bu konulardaki güncel gelişmeleri gözden geçiriyoruz.

Saygılarımızla,

**Nöroimmünoloji Derneği adına,
Murat Kürtüncü**



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

MULTİPL SKLEROZ, AQP4-IGG VE MOG-IGG İLİŞKİLİ OPTİK NEVRİTLERDE KLİNİK VE RADYOLOJİK FARKLILIKLAR

Ahmed Serkan Emekli

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Optik sinir iltihabı olarak tanımlanan optik nevrit (ON), klasik olarak merkezi sinir sisteminin demiyelinizan hastalığıyla ilişkili olmasına rağmen, enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler dahil olmak üzere çok sayıda nedene bağlı olabilir. ON'nin temel semptomları azalmış veya bulanık görme, göz hareketleriyle artan ağrı, renkli görmeye bozulma ve kontrast duyarlılığında azalma olarak sayılabilir. Eğer ON tek taraflı veya asimetrik ise muayenede rölatif aferent pupil defekti bulunur.

Multipl skleroz (MS) ile ilişkili ON ve idiopatik ON, bu alandaki başlıca çalışma olan Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)'de iyi derecede tanımlanmıştır⁽¹⁾. Zaman içerisinde, nöroimmunoloji, nörogörüntüleme, elektrofizyoloji ve oküler görüntüleme ile ilerlemelerle birlikte farklı ON alt gruplarının varlığı da ortaya çıkmıştır. 2000'li yıllardan itibaren önce nöromiyelitis optika spektrum hastalığında (NMOSH) aquaporin-4'e karşı otoantikörlerinin (AQP4-IgG) keşfedilmesi ve sonrasında miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ilişkili hastalıkta (MOGAD) miyelin oligodendrosit glikoprotein otoantikörleri (MOG-IgG) ve ilişkili klinik sendromların tanımlanmasıyla ON'ler daha iyi kavranır hale gelmiştir⁽²⁾. Genç erişkinlerde en sık olarak görülen otoimmün ON, idiopatik veya MS ilişkili ON'dir⁽²⁾. Asya toplumlarında MS sıklığının az olması nedeniyle ON sebebi olarak daha sıklıkla AQP4-IgG ve MOG-IgG ilişkili hastalıklar bulunur. Hastalık seyri ve tedavisinde değişiklikler yaratabileceği için idiopatik veya MS ilişkili ON ile diğer ON'lerin ayırımının yapılması önem kazanmıştır.

Bazı yazarlar ON'leri tipik ve atipik olarak ayırmaktadır⁽³⁾. Tipik ON olarak ONTT'de tanımlanan MS ilişkili ON ile idiopatik ON kastedilmektedir. Çocukluk veya ileri yaşta başlayan, ciddi görme kaybı olan, zayıf derecede iyileşme gösteren, steroid duyarlılığı/bağımlılığı gözlenen ON ise atipik ON olarak gruplandırılmaktadır⁽³⁾.

Bu hasta grubunun en önemli kısmını AQP4-IgG ve MOG-IgG antikör ilişkili ON'ler oluşturur. Bu gruba çok daha nadir olmakla birlikte GFAP, CRMP5-IgG ilişkili ON, tekrarlayıcı/kronik tekrarlayıcı inflamatuvar ON'ler ile nörosarkoidoz gibi hastalıklarla birlikte görülen optik nöropatiler dahil edilebilir.

Bu yazıda klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan MS ilişkili, AQP4-IgG ve MOG-IgG ilişkili ON'lerin klinik ve radyolojik farklılıkları incelenecektir (Tablo 1).

Multipl Skleroz İlişkili ON/İdiopatik ON

ON ile ilişkili en sık demiyelinizan hastalık MS'tir. ONTT çalışmasında 15 yıl sonunda katılan hastaların %50'si klinik kesin MS tanısı almıştır⁽⁴⁾. Daha sonra yapılan retrospektif değerlendirme çalışmasında ise ONTT'ye katılan hastaların sadece %1,7'sine MOG-IgG ilişkili ON tanısı konulmuş, AQP4-IgG pozitifliği saptanmamıştır⁽²⁾. Diğer hastalar ise idiopatik ON olarak sınıflandırılmıştır. MS ilişkili ON ve idiopatik ON'de hastalar sıklıkla subakut, ağrılı görme kaybıyla başvurur. Özellikle göz ağrısı, renkli görme kaybı ve kontrast duyarlılığında azalma MS ilişkili ON'de sık görülmektedir. Hastaların %92'sinde göz ağrısı vardır. Hastalığın en şiddetli olduğu dönemdeki görme kaybı çok değişken olmakla birlikte hastaların yaklaşık üçte ikisi 6/60 veya daha iyi görme keskinliğine sahiptir. Hastaların %90'ı birinci yılın sonunda 6/12 veya daha iyi görme keskinliğine ulaşacak kadar iyileşir⁽¹⁾. Görme alanı incelemelerinde görme alanı kaybı periferikten çok santral alandadır. Muayenede rölatif aferent pupil defekti bulunur. Hastaların üçte birinde optik disk ödemi bulunmakla birlikte şiddetli optik disk ödemi beklenmez⁽¹⁾. Orbita içerisindeki yağlı dokunun orbita elemanları ve optik sinir değerlendirmesini etkilemesi nedeniyle, orbital yapıların yağ baskılı orbita manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi ile değerlendirilmesi önerilir. Görüntüleme optik sinirde unilateral, kısa

segment kontrastlanma izlenir (Şekil-1a). Optik sinir kılıfı veya optik kiazma tutulumu tipik değildir⁽²⁾.

AQP4-IgG ilişkili ON

NMOSH, ON, uzun segment miyelit ve area postrema sendromu bulgularıyla karakterizedir. Hastalık kadınlarda belirgin derecede daha sıktır (9:1) ve MS'e göre yaklaşık ortalama 10 yıl (30 yaş vs. 40 yaş) daha geç yaşta başlar⁽⁵⁾. ON çalışmalarında, NMOSH ilişkili ON, %3 gibi nadir bir oranda görülse de bu çalışmalarda, NMOSH sıklığı çok daha yüksek olan Asyalı veya siyahi hastaların çok daha az temsil edildiği dikkate alınmalıdır. Hastaların %70-90'ında patojenik AQP4-IgG antikoru bulunur^(2,5).

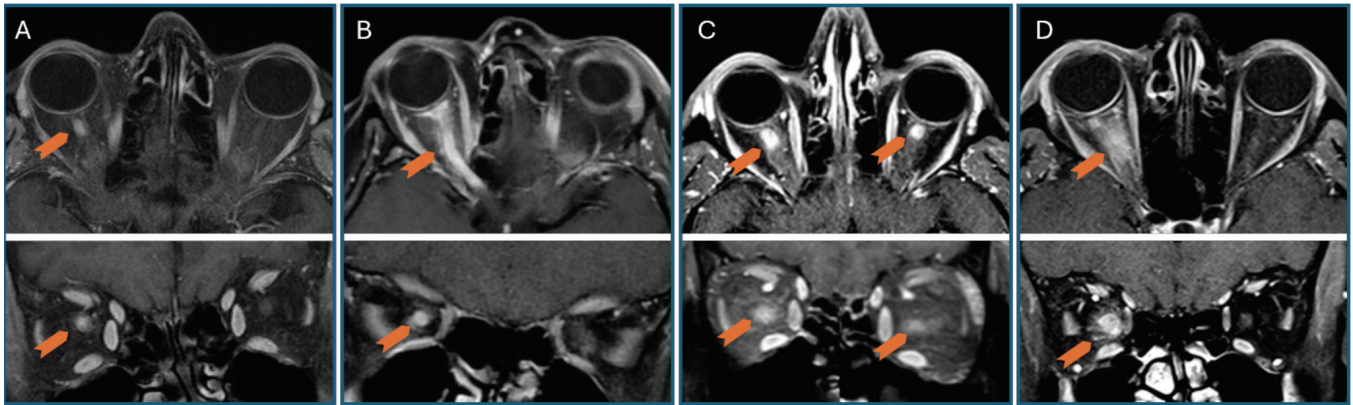
NMOSH'na bağlı ON hastaların dörtte üçünde 6/60 veya daha kötü bir görme keskinliğine sebep olmakta ve medyan görme keskinliği el hareketlerini algılar düzeydedir^(3,6). Hastaların %30 kadarı 6/60'dan daha iyi bir son görme keskinliğine erişememektedir⁽²⁾. Hastaların üçte birinden daha azında optik disk ödemi bulunur. Hastaların %20'sinde bilateral etkilenme görülür ve MRG incelemelerinde kiazmayı da içerebilen uzun segment tutulum dikkati çeker⁽⁷⁾ (Şekil-1b). İzole optik kiazma veya optik trakt tutulumu NMOSH sık görülür⁽²⁾. Akut ve subakut aşamalarında, genellikle T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite ile optik sinirin kalınlaşması ve T1 ağırlıklı kontrastlı incelemelerde kontrastlanma görülür⁽⁷⁾. Kronik evrelerde ise optik sinirlerde atrofi ve T2 ağırlıklı görüntülerde değişken sıklıkla hiperintensite izlenir.

MOG-IgG ilişkili ON

MOGAD hastalığı, uzun segment miyelit, ON, beyinsapı sendromları, akut disemine ensefalomyelit, ensefalit ve nöbetlerle ortaya çıkabilir⁽⁸⁾. MOGAD'da etnisite veya cinsiyet dağılımı açısından aşikâr bir farklılık bulunmaz⁽⁹⁾. MOG-IgG ilişkili ON, çocuklardaki ON'lerin %20-50'sini, erişkinlerde ise %5'ini oluşturur⁽³⁾. MOGAD hastalığı tanısında MOG-IgG antikorları hücre bazlı yöntemlerle tespit edilir.

MOG-IgG ilişkili ON, şiddetli görme keskinliği kaybına sebep olsa da hastaların sadece %5-14'ünde son görme keskinliği 6/60 veya daha kötü düzeydedir⁽²⁾. Ağrı sıklıkla MOG-IgG ilişkili ON'e eşlik eder ve yine sık olarak görme kaybından önce başlar⁽⁹⁾.

Optik disk ödemi hastaların yaklaşık %80'inde bulunur ve peripapiller kanamaların görülebileceği şiddette olabilir^(2,9). Hastaların yarısında bilateral etkilenme görülür ve yine %80'inde optik sinirin yarısından fazlası MRG'de kontrastlanma gösterir⁽²⁾ (Şekil-1c). Ayırt edici olarak, hastaların yarısında optik sinir kılıfında (optik perinevrit) veya orbital yağlı dokuda kontrastlanma izlenir⁽⁹⁾ (Şekil-1d). Uzun segment lezyonlar optik kiazmayı etkileyebilir fakat izole kiazma tutulumu NMOSH'e göre görece daha az sıklıktadır⁽⁹⁾. Kronik dönemde, AQP4-IgG ilişkili ON'lerde olduğu gibi atrofi izlenebilir. Ayrıca MOGAD'ın üveit, nöroretinit, akut maküler nöroretinopati, intrakraniyal hipertansiyona bağlı papilödem gibi oftalmik patolojilerle de ilişkili olabileceği akıld tutulmalıdır.



Şekil 1. Farklı hastalıklara bağlı ON'lerin aksiyel ve koronal kesitleri içeren yağ baskılı T1 ağırlıklı kontrastlı MRG incelemeleri. a) MS ilişkili ON'de sağ optik sinirde fokal retrobulber kontrastlanma. b) AQP4-IgG ilişkili ON'de optik sinirde uzun segment kontrastlanma. c) MOG-IgG ilişkili ON'de bilateral anterior optik sinir kontrastlanması. d) MOG-IgG ilişkili ON'de sağ optik sinir kılıfı ile orbital yağlı dokularda kontrastlanma

Tablo 1. Multipl skleroz (MS), AQP4-IgG ve MOG-IgG ilişkili ON'lerin klinik ve radyolojik özellikleri

	MS	MOG-IgG	AQP4-IgG
Klinik Bulgular			
Ağrı	%90	%90	%50
Bilateral	Çok nadir (%5)	Sık (%40)	Bazen (%20)
Şiddetli görme kaybı (<6/60)	1/3	>%80	>%80
Optik disk ödemi	1/3-hafif	%70-80-orta/şiddetli	<%30-hafif
Radyolojik Bulgular			
Lezyon yeri	Orbital/kanalikular	Anterior	Posterior ve kiazma
Kontrastlanma	+	++	++
Bilateral	±	++	+
Uzun lezyon	-	+	++
Kiazma tutulumu	±	+	++
Optik trakt tutulumu	±	±	+
Optik sinir kılıfında veya orbital yağlı dokuda kontrastlanma	±	+	±

Sonuç

ON'ler sıklıkla MS veya diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. ON'lerle ilişkili farklı klinik ve radyolojik özelliklerle karakterize olan AQP4-IgG ve MOG-IgG gibi spesifik antikorlar tanımlanmıştır. ON ile prezente olabilen bu üç önemli hastalığı klinik ve radyolojik olarak ayırt etmek hastaların uzun dönem tedavi kararlarını ve prognozunu etkileyebilir. Bu nedenle bu ON alt tiplerini tanımanın önemi daha da artmıştır. Günümüzde, ON'nin sonlanımını iyileştirecek terapötik stratejilerin geliştirilmesi için halen çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Yakın gelecekte bulunabilecek yeni biyobelirteçler, optik sinirde inflamasyona sebep olabilen karmaşık mekanizmaları aydınlatmaya devam edecektir.

Kaynaklar

1. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A Randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med.* 1992;326:581-8.
2. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Bioussé V, Newman NJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies:

Advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.* 2023;22:89-100.

3. Kraker JA, Chen JJ. An update on optic neuritis. *J Neurol.* 2023;270:5113-26.
4. Brodsky M, Nazarian S, Orengo-Nania S, Hutton GJ, Buckley EG, Massey EW, et al. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: Final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65:727-32.
5. Jarius S, Paul F, Weinschenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:85.
6. Jitprapaikulsan J, Chen JJ, Flanagan EP, Tobin WO, Fryer JP, Weinschenker BG, et al. Aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody status predict outcome of recurrent optic neuritis. *Ophthalmology.* 2018;125(10):1628-37.
7. Dutra BG, da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *RadioGraphics.* 2018;38:169-93.
8. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021;20:762-72.
9. Cacciaguerra L, Flanagan EP. Updates in NMOSD and MOGAD diagnosis and treatment. *Neurol Clin.* 2024;42:77-114.

**Türk İlaç Sektörünün
güçlü kuruluşu**

**Sanovel'e bir kez daha
FDA onayı!**





Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

MULTİPL SKLEROZDA HÜCRE SPESİFİK EPIGENETİK YAŞLANMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Taha Burak Ayaz, Murat Kürtüncü

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Yaşlanma, birçok hastalığın ana risk faktörlerinden biridir. Doğal yaşlanma sürecinde bağışıklık sistemi, bileşim ve işlevsel olarak değişmektedir. Bu değişim “immün senesans” olarak isimlendirilmektedir. Immün senesansda adaptif bağışıklık yanıtında azalma ve enfeksiyonlara karşı yanıtlarda zayıflamanın yanı sıra organ spesifik olmayan otoantikör üretimi de izlenmektedir.

Multipl sklerozdaki (MS) önemli özelliklerden biri, immün sistemin işleyişinin bozulmasıdır. Bağışıklık sisteminin yaşlanması, bu bozulmanın daha da hızlanmasına neden olmaktadır.

Çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık mekanizmalarla etkileşimi, temelde DNA metilasyonu ile oluşan epigenetik yaşlanma sürecine yol açmaktadır. DNA metilasyonunun doğal yaşlanma ile ayrıca değişime uğraması, biyolojik yaşın tahmininde “epigenetik saat” adı verilen algoritmaların oluşturulmasını sağlamıştır. DNA metilasyon yaşı ile kronolojik yaş arasındaki fark epigenetik yaş hızlanması olarak adlandırılır.

Maltby ve ark.⁽¹⁾ tarafından Ağustos 2023'te Neurology dergisinde yayınlanan bir çalışmada, önceki çalışmalardan elde edilen DNA metilasyon verileri kullanılarak MS hastalarında epigenetik yaş hızlanması değerlendirilmiştir. Bu amaçla, üç farklı çalışmadan birleştirilen toplam 583 MS hastası ve 643 kontrol grubundan elde edilen DNA metilasyon verileri analiz edilmiştir^(2,3,4). Epigenetik yaş; adrenomedullin, beta-2-mikroglobulin, büyüme diferansiyasyon faktörü 15, plazminojen aktivasyon inhibitörü 1, doku inhibitör metalloproteinaz 1 ile ilişkili DNA metilasyon verileri ve sigara kullanım bilgisi kullanılarak oluşturulan sitozin-guanin eşleşmesi setini kullanan GrimAge algoritması sayesinde hesaplanmıştır. Daha sonra, epigenetik yaş hızlanmasının MS hastalarındaki durumunu incelemek için yaş, cinsiyet ve çalışma grubu bağımsız değişkenleri kullanılarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Çalışma sonucunda, MS hastalarında kontrol grubuna göre epigenetik yaşın yaklaşık dokuz ay arttığı gözlenmiştir (%95 CI 3,6-14,4, p=0,001). Çalışmada ayrıca, GrimAge algoritması ile ilişkili DNA metilasyon tabanlı proteinlerin epigenetik yaş hızlanmasına olan etkileri incelenmiş, beta-2-mikroglobulin ve sigara kullanma durumunun epigenetik yaş hızlanmasına belirgin etkilerinin olduğu saptanmıştır (beta-2-mikroglobulin: fark=10,189, %95 CI: -8,015-28,394, p=7,2x10⁻⁵; sigara: fark=2,14, %95 CI: 0,85-3,42, p=0,002).

Çalışmada, istatistiksel dekonvolüsyon kullanılarak epigenetik yaş hızlanmasının MS hastalarında özellikle B hücreleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Bağımsız üç farklı veri setini kullanarak yapılan doğrulama analizinde, MS'li bireylerin B hücrelerinde kontrollere kıyasla 5,1 yıl daha hızlı epigenetik yaşlanma olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, T hücreleri açısından MS hastalarında epigenetik yaşlanma hızlarında fark ortaya konamamıştır. B hücrelerinin epigenetik yaşlanma hızına etkisinin hangi parametrelerden kaynaklandığını incelemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde epigenetik yaşlanma hızı ile beta-2-mikroglobulin ve sigara kullanım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmiştir (r=0,4 p=2,9x10⁻³; r=0,8, p=1,9x10⁻¹⁴).

Sonuç olarak bu çalışmada, yaşlanma sırasında immün sistemdeki değişiklikler ve MS hastalığının bu değişiklikler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda MS hastalarında epigenetik yaşlanmanın kontrol grubuna göre daha hızlı olduğu ve bu hızlanmanın özellikle B hücrelerinden kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Ek olarak, epigenetik yaşlanma, beta-2-mikroglobulin ve sigara kullanım durumu ile de ilişkilidir.

Kaynaklar

1. Maltby V, Xavier A, Ewing E, Campagna M-P, Sampangi S, Scott RJ, et al. Evaluation of cell-specific epigenetic age acceleration in people with multiple sclerosis. Neurology Aug 2023, e679-e689.

2. Lucas R, Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I, Chapman C, Coulthard A, et al. Observational analytic studies in multiple sclerosis: controlling bias through study design and conduct. The Australian multi-centre study of environment and immune function. *Mult Scler.* 2007;13(7):827-839.
3. Kular L, Liu Y, Ruhrmann S, Zheleznyakova G, Marabita F, Gomez-Cabrero D, et al. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 2018;9(1):2397.
4. Campagna MP, Xavier A, Lea RA, Stankovich J, Maltby VE, Butzkueven H, et al. Whole-blood methylation signatures are associated with and accurately classify multiple sclerosis disease severity. *Clin Epigenetics.* 2022;14(1):194.

teva



**Misyonumuz,
jenerik ve
biyofarmasötik ilaçlarda
global bir lider olmak ve
hastaların yaşamlarını
iyileştirmektir**

FERROPTOZ NEDİR?

Selen Soylu, Vuslat Yılmaz

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Ana Bilim Dalı



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

Bugüne kadar hücre ölümünün çeşitli biçimleri ve aktivasyon mekanizmalarına dayalı morfolojik ve biyokimyasal kriterler tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar içerisinde, ferroptoz, oksidatif stresle ilişkili bir hücre ölüm yoludur ve bu yolun travmatik beyin hasarı, hemorajik felç, Alzheimer hastalığı, kanser, renal iskemi ve bitkilerde ısı stresi gibi çeşitli hastalıklar üzerinde etkili olduğu bilinmektedir⁽¹⁾.

Ferroptoz terimi ilk olarak 2012 yılında Dixon ve ark.⁽²⁾ tarafından kullanılmıştır. Bu terim, anti-tümör ilacı erastinin, Kirsten sıçan sarkomu (KRAS) mutan ve diğer tümör hücre hatlarında xc-sistin/glutamat taşıyıcı sistemini inhibe ederek hücre ölümünü tetiklemesine dayalı olarak ortaya çıkmıştır⁽²⁾. Bu konsept aslında 1970'lerin sonlarında Shiro Bannai ve ark.'nın çalışmaları ile başlamış olup, ekip o dönemlerde ferroptoz ve diğer hücre ölüm yolları arasındaki farkları ortaya koymuştur⁽²⁾. Ferroptoz üzerine yapılan araştırmalar, erastin, ferrostatin (Fer), RSL3, lipoxstatin, adaotaquin gibi çeşitli kimyasal araçların geliştirilmesini sağlamış ve bu araçlar da geniş çapta kullanılan, doğrulanmış yöntemler olarak kabul edilmişlerdir⁽¹⁾.

Ferroptoz; apoptoz, nekroz, otofaji ve diğer hücre ölümü formlarından farklı, demire bağlı bir hücre ölüm mekanizmasıdır⁽³⁾. Bu mekanizma, demir toksisitesi, lipid peroksidasyonu ve plazma zarı hasarı kombinasyonu ile tetiklenen düzenlenmiş bir nekroz türüdür⁽³⁾. Yani ferroptoz; tiyol, lipid ve demiri içeren üç temel bileşenden oluşmaktadır ve bunlar demire bağlı lipid peroksidasyonu oluşumuna ve sonuçta hücre ölümüne yol açmaktadır⁽⁴⁾.

Ferroptotik hücre ölümü; lipidlerin peroksidasyonu sonucu oluşan ölümcül lipid türlerinin birikimi ile indüklenebilir^(2,3). Buna karşılık, deferipron, deferoxamin gibi demir şelatörleri ve Fer gibi küçük lipofilik antioksidanlar tarafından veya glutatyonla bağlı bir reaksiyonda lipid peroksidatların indirgenmesini

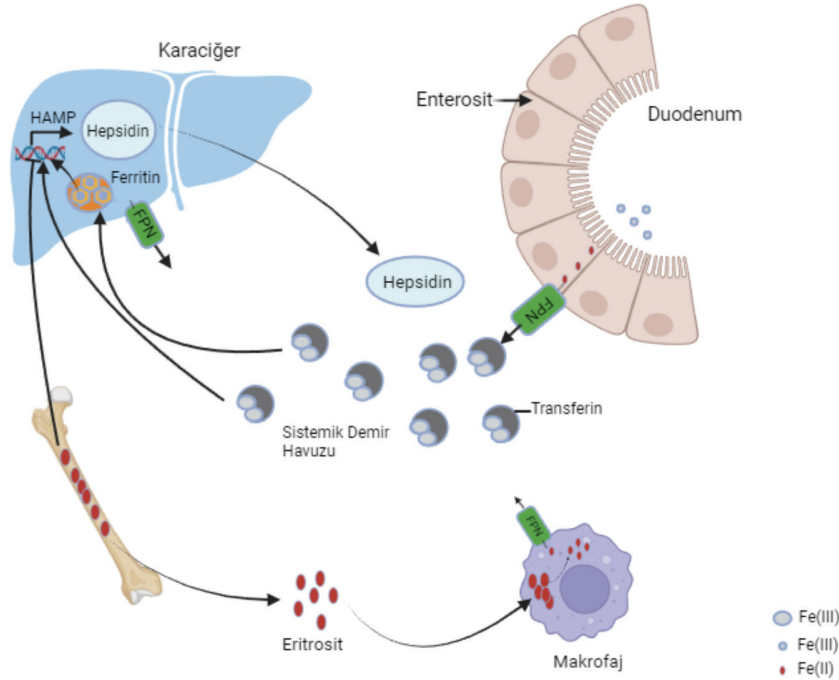
katalize eden Glutatyon Peroksidaz 4 (GPx4) rejenerasyonu ile de önlenir^(2,3).

Demir, normalde bağırsaktan emilir ve ferroportin (FPN) yoluyla kan dolaşımına katılır⁽²⁾. Fe²⁺ kan dolaşımına girdikten sonra seruloplazmin (Cp) ve hepsidin gibi feroksidazlar tarafından oksitlenir. Oksitlenme sonucu oluşan Fe³⁺ vücuttaki taşıyıcısı transferrin (Trf) ile kompleks oluşturur. Fe³⁺-Trf kompleksi ise hedef dokuya ulaştığında Trf reseptörüne (TrfR veya CD71) bağlanır ve bunu endositoz takip eder⁽²⁾. Endozomun içinde Fe³⁺ kompleksten ayrılır, Fe²⁺ haline gelir ve endozomu iki değerlikli metal taşıyıcı-1 (DMT1) aracılığıyla terk eder⁽²⁾ (Şekil 1).

Ferroptotik hücre ölümünde, hücre morfolojisi ve protein ekspresyonları ile ilgili, onu diğer hücre ölüm yollarından ayıran bazı farklılıklar mevcuttur⁽³⁾. Ferroptozu uğrayan hücrelerde, hücre ölümünden önce, nekrotik hücrelere benzer şekilde karakteristik yuvarlak bir şekil görülür, ancak sitoplazma ve organel şişmesi veya plazma zarı yırtılması gibi değişiklikler görülmez⁽²⁾. Ferroptotik hücrelerdeki çekirdekler yapısal bütünlüğünü korur, apoptozun karakteristik özellikleri olan yoğunlaşma, kromatin marjinalasyonu, plazma membranında taşma veya apoptotik cisimciklerin oluşumu gerçekleşmez⁽³⁾. Ayrıca ferroptozda gözlemlenen, otofajik hücrelerden gelen çift membranla çevrelenmiş kesecikler ve yoğun kabarcıklanma ve plazma membran bütünlüğünün kaybı gibi değişiklikler de görülmez^(2,3). Ayırt edici morfolojik bir özelliği ise artan membran yoğunluğu ile normalden daha küçük görünen mitokondrilerdir⁽²⁾.

İmmün Hücrelerde Ferroptoz

Ferroptoz, immün hücreleri üzerinde iki temel etki mekanizmasıyla çalışır. İlk olarak, hücrelerin sayısında ve işlevlerinde önemli değişikliklere neden olur. Bu, hücrelerin kendi kendini düzenleme kapasitesini



Şekil 1. Sistemik demir metabolizması (BioRender kullanılarak çizilmiştir.)

etkileyerek hem yerel hem de sistemik bağışıklık tepkilerini modifiye edebilir. İkinci etki ise, ferroptotik hücrelerin immün hücreler tarafından tanınması ve ardından çeşitli inflamatuvar veya immün spesifik tepkilerin tetiklenmesidir. Bu süreç, ölü ve hasar görmüş hücrelerin kaldırılmasında kritik rol oynayan immün sistemin doğal surveyans mekanizmalarını aktive eder. Bu iki mekanizma, immün sistem ile hücre ölümü arasındaki karmaşık etkileşimlerin daha iyi anlaşılmasını sağlar ve potansiyel olarak hastalıkların yönetiminde yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanır⁽⁵⁾.

Makrofajlar

Homeostazı sürdürmek için, makrofajlar sürekli olarak istenmeyen hücreleri ortamdaki uzaklaştırır. İnsan monosit türevli makrofajlar, ferroptotik Jurkat T hücrelerini fagosite etmede, apoptotik hücrelere göre daha az etkilidir. Bunun nedeni, ferroptotik T hücrelerinin plazma zarının dış yüzeyinde, fosfatidilserin şeklinde daha fazla “beni ye” sinyali sergilemesidir⁽⁵⁾. Bu durum, ferroptoz dahil apoptotik olmayan hücre ölüm mekanizmalarının, apoptotik hücrelere kıyasla inflamasyona yol açma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Buna karşın, ferroptotik hücreler, makrofajlar tarafından TLR2 üzerinden tanınabilen oksijenli fosfatidiletanolaminler üreterek temizlenebilir⁽⁵⁾.

Makrofajlar, yaşlanmış eritrositleri temizleyerek ve demirlerini geri kazanarak demir homeostazisine katkıda bulunur. Bu süreç, makrofajların kendi ferroptozunu tetikleyebilir ve immün fonksiyonlarını sınırlayabilir. Örneğin, bir çalışmada, ekzojen ferrik sitratın neden olduğu hücre ölümünün, kemik iliği kaynaklı makrofajlarda Fer-1 ile inhibe edilebildiği belirlenmiştir, bu da demirin makrofajlarda ferroptozu tetiklemede doğrudan bir rol oynadığını düşündürmektedir⁽⁶⁾.

Ayrıca, M1-M2 makrofaj polarizasyonundaki dengesizliğin çeşitli hastalıklar ve inflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu göz önüne alındığında, yapılan araştırmalar makrofaj polarizasyonunun ve ferroptozun birbirlerini etkileyebileceğini göstermektedir⁽⁵⁾. Örneğin, ferroptotik pankreas kanseri hücrelerinin, mutant KRASG12D ve 8-hidroksiguanin gibi hasarla ilişkili moleküler modelleri (DAMP) salgıladığı ve transgenik fare modellerinde makrofaj polarizasyonunu ve immünsüpresyona yol açan inflamasyonla ilişkilendirdiği gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Nötrofiller

Nötrofiller, inflamasyon alanına ilk ulaşan immün hücrelerdir; burada patojenlere karşı mücadele, fagositoz, degranülasyon ve nötrofil hücre dışı tuzakları (NET) salgılamak yoluyla gerçekleşir⁽⁵⁾. NET oluşumu

için NOX ve peptidil arginin deiminaz 4 (PADI4, PAD4) aktivasyonu gereklidir. PADI4'ün aktivasyonu ve sülfasalazin tarafından tetiklenen reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, nötrofillerde *in vitro* ve *in vivo* NET oluşumunu başlatır⁽⁵⁾. Bu süreçler, lipid peroksidasyonunun NET kaynaklı ölüm ve ferroptoz dahil çeşitli düzenlenmiş hücre ölümlerine yol açtığını düşündürmektedir. Nötrofillerin birikimi, travma sonrası ilk inflamatuvar yanıtı tetikler ve düzenler; bu durum doku hasarına sebep olur. Örneğin, nötrofiller, miyeloperoksidazı glioblastoma hücrelerine aktararak bu hücrelerde lipid peroksidasyonunu indükler⁽⁸⁾. Ferroptotik uyarılar, kalp nakli sonrası nötrofilleri miyokardiyuma çekerek fare modellerinde kalp hasarına neden olur; bu tür kalp hasarları, Fer-1 ile inhibe edilebilir⁽⁹⁾. Bu çalışmalar, nötrofillerin, ferroptotik dokunun yol açtığı inflamasyonun devamında önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

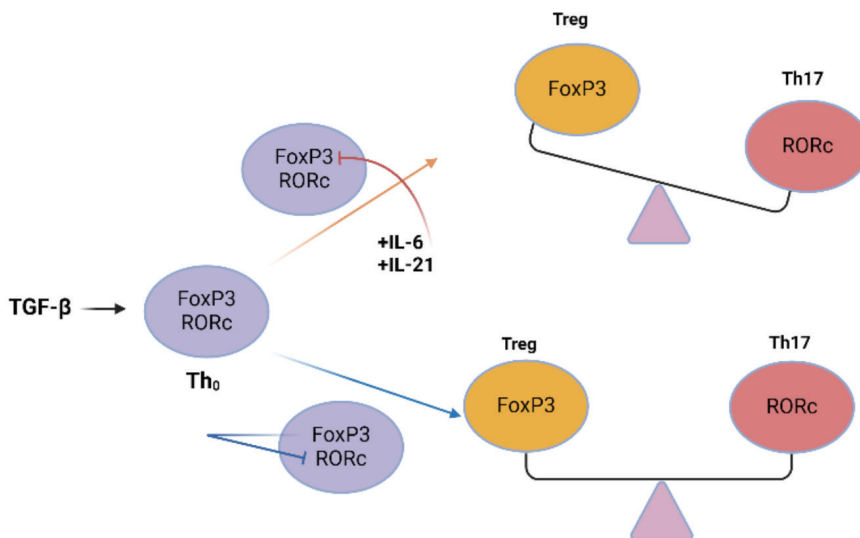
T Hücreleri

Otoimmün bozuklukların, düzenleyici T (Treg) hücreleri ile Th17 hücreleri arasındaki denge kaybının bir sonucu olarak ortaya çıktığı (Şekil 2) ve bu dengenin yeniden sağlanmasının çeşitli tedavilerin merkezinde yer aldığı yaygın olarak kabul edilmektedir⁽¹⁰⁾. Transkripsiyon faktörü FoxP3, Treg hücrelerinin farklılaşması için önemlidir ve pro-inflamatuvar yanıtı aracılık eden RORc gibi transkripsiyon faktörlerinin oluşumunu baskılayarak bu dengenin sağlanmasında önemli rol oynarlar. Ancak pro-inflamatuvar sitokinlerin salınması FoxP3'ü baskılar ve hücreleri inflamatuvar yanıtı doğru teşvik eder (Şekil 2).

MS'te Treg hücre sayısının değişmediği bildirilse de baskılayıcı işlevinin değiştiği söylenmektedir⁽¹⁰⁾. Bugüne kadar, aşırı demir yükünün *in vivo* FoxP3⁺ CD4⁺ T hücrelerinin frekansında bir artışa neden olduğu ileri sürülmektedir, ancak altta yatan mekanizma hala tanımlanamamıştır⁽¹⁰⁾. Ayrıca demir şelatörlerinin *in vitro* FoxP3⁺ CD4⁺ T hücrelerinin sıklığını arttırdığı, ancak *in vitro* indüklenen Treg hücre farklılaşmasında bu artışın olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, sitotoksik T hücreleri (CD8⁺) ve yardımcı T hücrelerinin (CD4⁺) aktivite ve işlevlerinin, lipid peroksidasyonu ve ferroptoz mekanizmaları tarafından düzenlendiğini ortaya koymuştur⁽⁵⁾. Özellikle, insan naif CD4⁺ T hücrelerinin başlangıçta SLC7A11 ekspresyonunun düşük olduğu; ancak, T hücresi aktivasyonu sırasında bu ekspresyonun arttığı gözlemlenmiştir⁽⁵⁾. Ayrıca, GPx4'ün genetik silinmesi ya da GPx4 inhibitörleri (RSL3, ML162, ML210 gibi) ile yapılan uygulamalar, T hücresi kültürlerinde lipid peroksidasyonunu artırarak ferroptotik hücre ölümünü tetiklemiştir. Buna karşın, GPx4'ün aşırı ekspresyonu CD8⁺ T hücrelerini ferroptozdan koruyucu bir etki göstermiştir⁽¹¹⁾.

Bu gözlemler, T hücrelerinin ferroptotik süreçlerle nasıl etkileşimde bulunduğu dair önemli bilgiler sunar. Lipid peroksidasyonunun T hücre fonksiyonları üzerindeki modülatör rolü, özellikle immünoterapi ve diğer T hücre tabanlı tedavilerde önemli etkilere sahip olabilir. T hücrelerinin ferroptoz yoluyla düzenlenmesi, bu hücrelerin hastalıkla mücadeledeki etkinliğini ve sağkalımını doğrudan etkileyebilir, bu nedenle bu yola



Şekil 2. Th17 ve Treg hücreleri arasındaki denge (BioRender kullanılarak çizilmiştir.)



müdahale edilmesi potansiyel terapötik stratejiler için yeni kapılar açabilir.

B hücreleri

B lenfositleri, olgunlaştıktan sonra iki farklı biçimde işlev görürler: Bir kısmı uzun ömürlü hücreler olarak ikincil lenfoid organlarda yer alarak dolaşımdaki hücreler (foliküler veya B2 B hücreleri), diğerleri ise dalağın marjinal bölgesindeki marjinal bölge B (MZB) hücreleri, plevral boşluklardaki B1 B hücreleri ve peritonel bölgedeki hücreler⁽⁵⁾. GPx4, B1 ve MZB hücrelerinin gelişimi, sürdürülmesi ve antikör tepkileri için zorunlu bir faktördür; ancak, foliküler B hücrelerinin oluşumu için gerekli değildir⁽¹²⁾. B1 ve MZB hücrelerinde GPx4'ün özgül olarak yok edilmesi, ferroptotik hücre ölümüne yol açar ve farelerde IgM antikör yanıtını olumsuz etkiler⁽¹²⁾.

Araştırmalar, B hücrelerinde ferroptozun rolünü ön plana çıkarmaktadır. Özellikle, foliküler B2 hücreleriyle karşılaştırıldığında, B1a B hücrelerinin hayatta kalması ve yenilenmesi, alınan ekzojen yağ asitlerine ve bunların otofaji aracılığıyla mobilizasyonuna bağlıdır⁽¹³⁾. Bu yağ asitleri, PUFA'ların oksidasyonunu engelleyen şekilde lipid damlacıkları formunda depolanır⁽¹³⁾. Lipid damlacıklarının lipofaji aracılığıyla yıkılması, hücre içi serbest yağ asitlerini artırır ve ferroptotik hücre ölümünü teşvik eder⁽¹³⁾. Bu süreç, B hücrelerinin fonksiyonlarını ferroptoz yoluyla düzenleyebilir⁽¹³⁾. İkincisi, ferroptoz aktivatörü erastin tarafından indüklenen lipid peroksidasyonu, BMP ailesi üyelerinin down regülasyonu yoluyla insan periferik kan mononükleer hücrelerinde B ve doğal öldürücü hücrelerin çoğalmasını ve diferansiyasyonunu tetikler⁽⁶⁾. BMP'ler, transforming growth factor beta süper ailesine ait olup, B, doğal öldürücü ve miyeloid hücrelerin hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve aktivasyonu üzerinde düzenleyici roller üstlenir⁽⁶⁾. Bu bulgular, lipid peroksidasyonunun B hücre diferansiyasyonu ve aktivitesini nasıl etkileyebileceğini göstermektedir.

Ferroptozda DAMP'lar ve Patern Tanıma Reseptörleri

DAMP'lar (zarar görmüş hücredeki doku ilişkili moleküler modeller), yaralı veya stres altındaki hücreler tarafından salınan veya bu hücreler tarafından karşılaşılan endojen moleküllerdir. Bu moleküller, enfeksiyöz mikroorganizmalardan kaynaklanan patojen ile ilişkili moleküler modeller gibi, çeşitli bağışıklık tepkilerini tetikleyebilir. DAMP'lar, özellikle NF-κB ve interferon düzenleyici faktör gibi belirli transkripsiyon

faktörlerinin aktivasyonuna yol açarak çeşitli sitokinler ve kemokinler gibi bağışıklık faktörlerinin üretilmesi sinyalini oluşturur. Bu süreçte etkili olan patern tanıma reseptörleri (PRR), bağışıklık sistemindeki spesifik molekülleri tanır ve bunlara yanıt verir. DAMP-PRR ekseninin, özellikle doku hasarı ve tümör bağışıklığı bağlamında, hücre ölümü ve bağışıklık tepkisi arasındaki etkileşimi köprüleme rolü büyüktür. Bu ekseninde yer alan çeşitli PRR'ler, membrana bağlı TLR4, gelişmiş glikosilasyon son ürünlerine özgü reseptör (AGER, aynı zamanda RAGE olarak bilinir) ve sitoplazmik DNA sensörü olan siklik guanozinmonofosfat-adenozin monofosfat sentaz gibi yapılar, ferroptotik hücreler tarafından salınan DAMP'larla iletilen sinyalleri entegre edebilir. Bu entegrasyon, inflammatuar yanıtın yönlendirilmesinde kritik bir öneme sahip olup, bağışıklık sisteminin hastalık ve hasarla mücadeledeki başarısını artırabilir⁽⁵⁾.

TLR4 Yolu

TLR4, HMGB1 tarafından aktive edilen PRR'lerden biri olarak, doğal bağışıklık tepkilerinin başlatılmasında merkezi bir rol oynar. Bu rol, iki ana sinyal iletim yolu üzerinden gerçekleşir. Birincisi, NF-κB yolu, MYD88 adaptörü tarafından aktive edilerek pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini tetikler. İkincisi, TCR adaptör molekülü 1 (TICAM1/TRIF) tarafından başlatılan yol, tip-I interferon üretimini tetikler⁽⁵⁾. Örneğin, kalp nakli sonrasında, vasküler endotel hücrelerinde TLR4-TICAM1 tarafından yönlendirilen tip-I IFN sinyalinin aktivasyonu, nötrofil toplanmasını tetikler ve sonrasında ferroptoz aracılı kalp hasarına yol açar⁽⁹⁾. Tersine, TLR4'e bağımlı NF-κB yolunun aktivasyonu, rabdomiyolizle ilişkili böbrek hasarında ferroptozla özdeşleştirilen inflamasyonu destekleyen pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini teşvik eder⁽¹⁴⁾. Ayrıca, lipid oksidasyon ürünleri (örneğin 4-HNE ve oksidasyon ürünleri olan lipitler), TLR4 sinyalleşmesini kısmen aktive ederek, inflamasyonu başlatır⁽⁶⁾. Bu gözlemler, TLR4'ün, lipid DAMP'lar yoluyla, ferroptozla ilişkili inflammatuar yanıtları modüle etmek için çeşitli adaptör proteinlerini kullanma kapasitesine işaret eder. TLR4'ün immünomodülatör rollerine ek olarak, doğrudan hücre ölümünü (apoptoz ve ferroptoz dahil) destekleme yeteneğine sahiptir⁽⁵⁾. Özellikle, TLR4 ve NOX4, kalp yetmezliği sırasında artan düzeyde ifade edilir ve bu proteinlerin inhibitörleri, ferroptotik kardiyomiyosit ölümünü azaltabilir. Bu bağlantılar, TLR4 ve NOX4 hedef alınarak kalp hastalıklarının yönetimi için yeni tedavi yollarının keşfedilmesi potansiyelini göstermektedir⁽⁵⁾.

Merkezi Sinir Sistemi'nde Yerleşik Hücrelerde Demirin Rolü: Demirin Oligodendrositler (OL) Üzerindeki Etkisi

Beyin fizyolojisindeki bilinen işlevlerinin yanı sıra, OL, diğer glial hücreler ve nöronlarla karşılaştırıldığında beyindeki demirin ana depolama bölgeleridir⁽¹⁰⁾. Bir yandan, OL'ler yüksek hücre içi demir seviyelerine sahiptir ve bu kısmen miyelin üretmek için gereken lipid biyosentezinin yüksek maliyetinden kaynaklanmaktadır⁽¹⁰⁾. Öte yandan OL'ler, antioksidan enzim glutatyonun düşük seviyeleri ve yüksek demir seviyeleri nedeniyle oksidatif strese karşı son derece hassastır⁽¹⁰⁾. OL progenitör hücrelerin farklılaşması için yüksek düzeyde demir gereklidir⁽¹⁰⁾. Artan hücre içi demir ve bunu takip eden ferroptoz nedeniyle hücre ölümü sebebiyle oksidatif stresi önlemek için, OL'ler, feroksidazlarla uyum içinde hareket eden FPN yoluyla demiri ihraç edebilir⁽¹⁰⁾. OL'ler ve nöronlar arasındaki çapraz etkileşim, nöronlarda artan oksidatif stresi ve ferroptozu önlemek için büyük öneme sahiptir; çünkü OL'ler, oksidatif stres yükünü hafifletmek ve nöron ölümünü kurtarmak için ferritin ağır zincirini nöronlara iletebilir⁽¹⁰⁾.

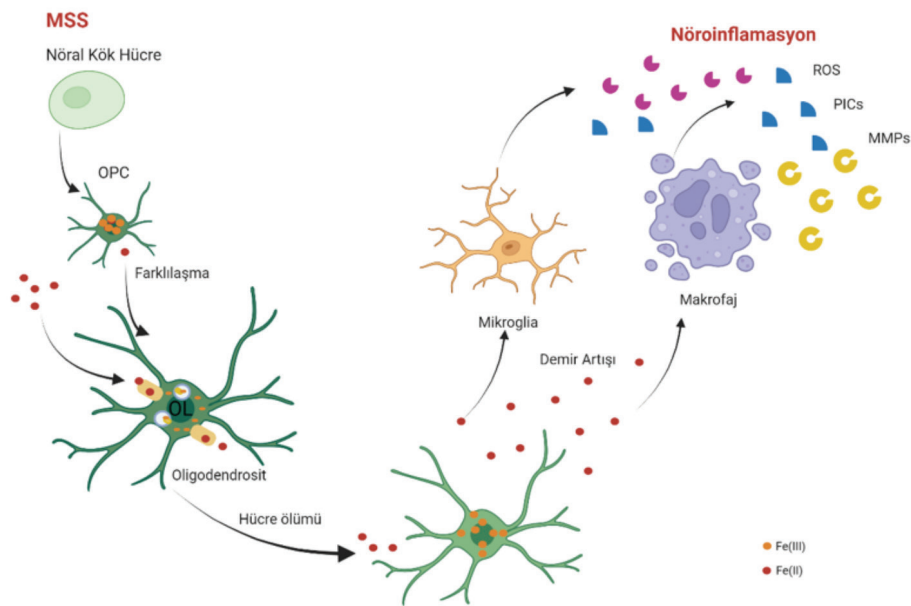
Araştırmalar, MS ve hayvan modellerinde demirin fonksiyonunda bir bozukluk meydana geldiğini ve bunun hastalık gelişiminde önemli rol oynadığını

göstermiştir. Örneğin, MOG immünizasyonunun neden olduğu deneysel allerjik/otoimmün ensefalomyelit (EAE) sürecinde, omurilik OL'lerinde, MDA ve 4-HNE gibi lipid peroksidasyon ürünlerinde bir artış ve ferroptoz inhibitörü Fer-1 uygulaması ile de oksidatif strese bir azalma görülmüştür⁽⁴⁾. Bu durum, demir metabolizması disfonksiyonunun ve ferroptozun hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Demir, demiyelinizasyon sırasında OL'lerden salınır ve hücre dışı alanda birikir. Çevredeki mikroglia ve sıızan makrofajlar ise salınan bu demirleri hücre dışı alandan alıp kendi içlerinde biriktirirler (Şekil 3)⁽¹⁰⁾. Bu hücrelerdeki demir birikimi, onları daha proinflatuar bir fenotipe yönlendirir. Bu proinflatuar makrofajlar/mikroglia daha sonra nöroinflamasyonu tetikleyen yüksek miktarlarda proinflatuar sitokinler (PIC), ROS ve metaloproteinazlar (MMP) üretir ve salgılar⁽¹⁰⁾. Bu durum ise, daha çok remiyelinizasyon ve nöroinflamasyon/nörodejenerasyon ile sonuçlanır.

Demirin Nöronlar Üzerindeki Etkisi

Nöronlar ve T hücreleri arasında hastalığın iyileşmesine veya ilerlemesine yol açabilecek bir çapraz etkileşim olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, ferroptozu neden olan nöronların, özellikle Th1 ve Th17 hücreleri gibi



Şekil 3. Merkezi sinir sisteminde demir, miyelinasyona ve OPC farklılaşmasına katkıda bulunan OL'lere aktarılır. Alternatif olarak demir, hücre içi demiri makrofajlar/mikroglia tarafından alınabileceği hücre dışı boşluğa salınan OL'lerin ölümüne de yol açabilir (BioRender kullanılarak çizilmiştir.)

OPC: Oligodendrosit progenitör hücre

T hücrelerini indükleyen faktörleri salgılayabildiğini ve bunun da hastalığın şiddetlenmesine yol açtığını belirlemek önemli bir yaklaşım olabilir⁽¹⁰⁾. Örneğin, EAE sırasında ferroptoz sebebiyle yoğun nöron ölümü gerçekleştiği ve sıızan ensefalitojenik T hücrelerinin nöronlar tarafından salgılanan ve henüz belirlenemeyen bazı faktörler tarafından indüklenebileceği tahmin edilmektedir⁽¹⁰⁾. Yakın zamanda MS fare modeli ile yapılan bir çalışmada, fare ve insan nöronlarında GPx4, NFE2L2 ve GCLC gibi anti-ferroptoz genlerinin histon metiltransferaz G9a tarafından baskılanmasının, hastalığın ilerlemesine sebep olabileceği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Ayrıca, EAE modelinde nöronlarda GPx4 seviyesinin azaldığı da bulunmuştur⁽¹⁵⁾. Bu durumun ferroptoz sonucu nöron ölümündeki artıştan kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Paralel olarak, PIC'ler, nöronlarda ve glia'da DMT1 ekspresyonunda ve demir birikiminde bir artışa sebep olabilmektedir⁽¹⁰⁾. Bu durum, merkezi sinir sisteminde (MSS) daha fazla hasara sebep olmaktadır.

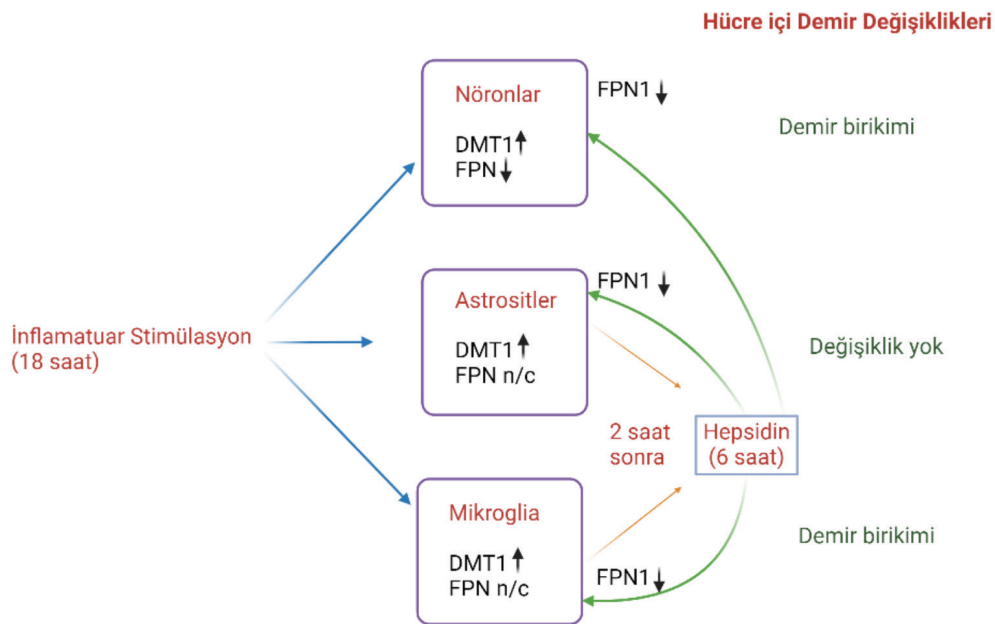
Nöron, astrosit ve mikroglialar ile ilgili yapılan bir çalışmada, bu hücreler 18 saat boyunca TNF- α , interlökin-6, lipopolisakkarit gibi inflammatuar uyarılara maruz bırakılmış ve sonucunda hücrelerde DMT1 ekspresyonunda artış ve nöronlarda FPN1 ekspresyonunda ise azalma görülmüştür. Inflammatuar uyarıya yanıt olarak astrositler ve mikroglia tarafından salgılanan hepsidin, altı saat sonra üç hücre tipinde

de FPN1'de geçici bir düşüşe ve mikroglia'da DMT1'de bir artışa neden olmuştur. Inflammatuar uyarılar ve hepsidin aracılığıyla bu sonuç, nöronlarda ve mikroglialarda demir birikmesine sebep olmuştur, ancak aynı etki astrositlerde görülmemiştir (Şekil 4)⁽¹⁰⁾.

Demirin Astrositler Üzerindeki Etkisi

Astrositler; beyin fizyolojisi ve homeostazisindeki fonksiyonlarının yanı sıra, beyin endotel hücrelerinde FPN'yi antagonize eden hepsidinin salgılanması sonucu kan-beyin bariyeri (BBB) yoluyla beyne giren demir miktarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar⁽¹⁰⁾. Demir; astrositlerin gelişimi için gereklidir, bu nedenle astrositlerdeki demir fonksiyon bozukluğu nöroinflamasyon için önemli bir faktördür⁽¹⁰⁾.

EAE seyri sırasında astrositlerde TRFR, DMT1, ZIP-14 ve Cp'de artış görülmüş, ancak ferritinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir⁽¹⁰⁾. Bu ve benzeri sonuçlar, nöroinflamasyon sırasında astrositlerin demir biriktirebileceğini göstermektedir; bu durum PIC'lerin varlığında FPN ekspresyonunun aşağı regüle edildiği, DMT1'in arttığı ve astrositlerde demir birikimine yol açtığı bilgisiyyle paraleldir⁽¹⁰⁾. İlginç bir şekilde, inflammatuar bir ortamda, astrosit türevi hepsidinin, FPN ekspresyonunun azalması ve dolayısıyla demir birikiminin artması nedeniyle nöron ölümünü tetiklediği de gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Tüm bu çalışmalar, proinflammatuar bir ortamda demirin astrositlerde



Şekil 4. Inflammatuar uyarılara maruz kalan CNS hücrelerinin demir homeostazisindeki değişiklikleri gösteren şematik gösterim (BioRender kullanılarak çizilmiştir.)

biriktiğini ve nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu tetiklediğini ortaya koymaktadır. Buna karşın, anti-inflamatuar sitokinlerin varlığında homeostaz sırasında bu durum değişmektedir; yani astrositler, mikroglia ve OL'ler tarafından yapılan remiyelinizasyon ve onarım için kullanılan demiri ihraç etmektedir⁽¹⁰⁾.

Demirin Mikroglia Üzerindeki Etkisi

EAE seyri sırasında ve MS hastalarında lezyon bölgelerindeki mikroglia/makrofajlarda demir içeriğinin arttığı rapor edilmiştir⁽¹⁵⁾. Hephaestin ve FPN ekspresyonunun azalması ve hepsidin ekspresyonunun artması, bu hücrelerin demir biriktirdiğini ve bu durumun hastalığın kötüleşmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir⁽¹⁰⁾. Makrofajlardaki bu aşırı demir birikiminin, MMP-9 gibi PIC'lerin salınımı ve ROS üretimi ile ilişkili proinflamatuvar fenotipe geçişi teşvik ettiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu durum, doku hasarı ve hastalığın ilerlemesini daha fazla artırmaktadır⁽¹⁰⁾. Ayrıca hem antiinflamatuvar hem de PIC'lerin mikroglialdaki DMT1 ekspresyonunun artmasını ve FPN seviyelerinin düşmesini tetikleyebileceği düşünülmektedir⁽¹⁵⁾. Dahası, demir yüklü mikrogliaların distrofik özelliklere sahip olduğu ve öldüklerinde hücre dışı boşluğa ikinci bir demir salınımına sebep olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Ferroptozun Hastalıklar ile İlişkisi

Ferroptoz; şimdiye kadar kanser, bitki ve beyin hastalıkları dahil birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş ancak yeterince incelenmemiştir^(3,5). Volpe ve ark., ferroptozun özellikle olgunlaşmamış OL'lerde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir⁽¹⁾. Ferroptoz, glutatyon tükenmesi, hemin ve/veya reaktif lipit türlerinin neden olduğu, oksidatif stres ile indüklenebilen, kaspaza bağlı olmayan, programlanmış bir nekroz tipidir⁽²⁾. Oksidatif stres, oksidanlar ile antioksidanlar arasında oksidanlar lehine dengesizlik olan bir durumdur ve hemen hemen her nörolojik durumda rol oynamıştır⁽²⁾. Nöropatolojik örneklerde demir dishomeostazisi inme, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Friedreich ataksisi, epilepsi ve huzursuz bacaklar sendromu gibi hemen hemen her nörolojik durumda gözlemlenmiştir⁽³⁾. Ancak, bu değişikliklerin nöronal fonksiyon bozukluğu veya ölümle nedensel ilişkisi net değildir. Demirin hastalık patogeneziyle ilişkilendirilmesine dair güven, hayvan modellerinde ve Alzheimer hastalığı olan insanlarda küçük moleküllü demir şelatörlerinin kullanıldığı çalışmalardan gelmiştir^(3,5). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, ferroptozun çeşitli durumlarda önemli bir rol

oynadığını göstermektedir. Örneğin, dihidromirisetin, sisplatin kaynaklı akut böbrek hasarını hafiflettiği ve inflamasyonu, oksidatif stresi ve ferroptozu azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Benzer şekilde, neonikotinoid imidaklopid (IMI) ile uyarılmış piroptozda ferroptozun rol aldığı ve Fer adlı bir inhibitörün bu inflamasyonu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Ayrıca, Exocarpium Citri Grandis'in (ECG), LPS kaynaklı akut akciğer hasarını iyileştirdiği ve inflamasyonu, NLRP3 inflamazomu ve ferroptozu baskıladığı belirtilmiştir⁽¹⁹⁾. Bir diğer çalışmada da EAE'nin seyri sırasında ferroptozun etkili olduğu ve hastalığın ilerlemesini yönlendirdiği gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Ayrıca, ferroptozun farmakolojik olarak inhibe edilmesinin hastalık seyrini azalttığı ve nöron ölümünü ve MSS'ye CD4⁺ T hücrelerinin infiltrasyonunu azalttığı belirtilmiştir⁽²⁰⁾.

Sonuç

Hücre sağkalımı ve ölümü arasındaki denge, çok hücreli organizmalarda homeostazın korunması açısından kritik bir öneme sahiptir. Özellikle, ferroptoz ve onun immünomodülatör etkileri üzerine odaklanmak, hastalıkların gelişimi ve tedavisiyle ilişkili derinlemesine bilgiler sunabilir. İmmün hücrelerin, özellikle GPx4, SLC7A11 ve ACSL4 gibi anahtar ferroptotik modülatörleri nasıl algıladığı ve sonucunda ortaya çıkan tepkilerin değişimini anlamak, kompleks immünomodülatör etkileri çözümlenmede yardımcı olabilir.

Ferroptozun hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanımı önemli zorluklar taşır. Lipid peroksidasyonunun artışı, ferroptozun belirleyici bir göstergesi olarak kabul edilse de, bu süreç aynı zamanda diğer düzenlenmiş hücre ölümü yollarının -apoptoz, nekroptoz, piroptoz ve NETosis- bir parçası olabilir⁽⁵⁾. Ferroptoz inhibitörleri olan Fer-1 gibi bileşiklerin *in vivo* aktiviteleri üzerine devam eden tartışmalar, bu ölüm yolunun hastalıklarla olan ilişkisinin doğrulanması için daha fazla genetik kanıtı ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Ferroptozun mekanik yönlerinin henüz tam olarak anlaşılammış olması, bu alandaki çalışmalarını zorlaştırmaktadır. Redoks dengesizliği ve demirin ferritinden serbest kalması ile tetiklenen lipid peroksidasyonu, bu ölüm sürecini diğerlerinden ayıran temel faktörlerdir. Ancak bu dengesizliğin neden sadece apoptoz yerine ferroptozu tetiklediği, diğer ölüm yollarını engelleyen özel bir mekanizmanın varlığı hala belirsizdir. Ferroptozun metabolik dengesizliklere otomatik bir yanıt mı yoksa bu dengesizlikleri doğrudan yaratan ve tetikleyen etkenler mi olduğu daha fazla araştırma ile netleştirilmelidir⁽³⁾.

Kaynaklar

1. Ratan RR. The Chemical Biology of Ferroptosis in the Central Nervous System. *Cell Chem Biol.* 2020;27:479-498.
2. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of non-apoptotic cell death. *Cell.* 2012;149:1060-1072.
3. Yan H fa, Zou T, Tuo Q zhang, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6.
4. Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.* 2021;31:107-125.
5. Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity. *Journal of Experimental Medicine.* 2021;218.
6. Wang D, Xie N, Gao W, Kang R, Tang D. The Ferroptosis Inducer Erastin Promotes Proliferation and Differentiation in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells.
7. Dai E, Han L, Liu J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein. *Autophagy.* 2020;16:2069-2083.
8. Yee PP, Wei Y, Kim SY, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression. *Nat Commun.* 2020;11.
9. Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation. *Journal of Clinical Investigation.* 2019;129:2293-2304.
10. Duarte-Silva E, Meuth SG, Peixoto CA. The role of iron metabolism in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14.
11. Drijvers JM, Gillis JE, Muijlwijk T, et al. Pharmacologic screening identifies metabolic vulnerabilities of CD8+ T cells. *Cancer Immunol Res.* 2021;9:184-199.
12. Muri J, Thut H, Bornkamm GW, Kopf M. B1 and Marginal Zone B Cells but Not Follicular B2 Cells Require Gpx4 to Prevent Lipid Peroxidation and Ferroptosis. *Cell Rep.* 2019;29:2731-2744.e4.
13. Clarke AJ, Riffelmacher T, Braas D, Cornall RJ, Simon AK. B1a B cells require autophagy for metabolic homeostasis and self-renewal. *Journal of Experimental Medicine.* 2018;215:399-413.
14. Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Palomino-Antolín A, et al. Curcumin reduces renal damage associated with rhabdomyolysis by decreasing ferroptosis-mediated cell death. *FASEB Journal.* 2019;33:8961-8975.
15. Hu CL, Nydes M, Shanley KL, Morales Pantoja IE, Howard TA, Bizzozero OA. Reduced expression of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase-4 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurochem.* 2019;148:426-439.
16. You L, Yu PP, Dong T, et al. Astrocyte-derived hepcidin controls iron traffic at the blood-brain-barrier via regulating ferroportin 1 of microvascular endothelial cells. *Cell Death Dis.* 2022;13.
17. Xu Z, Zhang M, Wang W, et al. Dihydromyricetin attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by reducing oxidative stress, inflammation and ferroptosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2023;473.
18. Zhang D, Wu C, Ba D, et al. Ferroptosis contribute to neonicotinoid imidacloprid-evoked pyroptosis by activating the HMGB1-RAGE/TLR4-NF- κ B signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;253.
19. Xu Z, Li J, Zhou K, et al. Exocarpium Citri Grandis ameliorates LPS-induced acute lung injury by suppressing inflammation, NLRP3 inflammasome, and ferroptosis. *J Ethnopharmacol.* 2024;329.
20. Luoqian J, Yang W, Ding X, et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol.* 2022;19:913-924.

LÖKODİSTROFİLERDE GÜNCEL TEDAVİLER

Pınar Topaloğlu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

Lökodistrofiler, santral sinir sisteminde (SSS), öncelikli olarak ak maddeyi etkileyen nadir hastalıklara verilen genel bir şemsiye terimdir. Lökodistrofi yerine, zaman zaman lökoensefalopati terimi de kullanılmaktadır. Lökodistrofi sınıflaması (Tablo 1), öykü, sistemik muayene ve nörolojik muayene gibi hekimliğin temel taşları üzerine yerleştirilen üç önemli yöntemin bulguları birleştirilerek oluşturulmuştur:

- Magnetik rezonans görüntüleme başta olmak üzere nöroradyolojik patern tanıma sistemi
- Hastalığa spesifik nöropatolojik bulgular
- Etiyolojiye yönelik metabolik ve moleküler (genetik) çalışmalar

Yüz yılı aşkın süredir bilinen bu hastalık grubunda, etiyolojiye ve patofizyolojiye yönelik yapılan çalışmaların son yirmi yılda artması, hastalığa spesifik mutasyonların keşfi, bu mutasyonlar üzerinde yapılan hücre kültürü ve hayvan çalışmaları, semptomatik tedavi gibi çok sınırlı bir seçeneği çığır açacak düzeyde genişletmiştir. Tedavi hedefimiz on yıllar önce sadece eşlik eden sistemik ve nörolojik bulguların şiddetinin azaltılması ve progresyonu hızlandıran faktörlerin önlenmesi gibi palyatif yaklaşımlarla sınırlı iken, günümüzde bazı lökodistrofilerde hastalığın temel patolojisinin değiştirilmesi mümkün olabilmektedir.

Güncel çözümler ve imkanlar ne olursa olsun tüm nörolojik hastalıklarda olduğu gibi, lökodistrofilere yaklaşım da multidisipliner olmalıdır. Ancak böyle bir yaklaşımla hastaların yaşam kalitesini ve süresini arttırmak mümkün olabilir.

Lökodistrofilerde yeni tedavi gelişimlerinden bahsetmeden önce, hastalığa spesifik tedavileri unutmamak gerekir. Tablo 2'de hastalığa spesifik tedavilerden en önemlileri vurgulanmıştır.

Hastalığa spesifik uygulanabilecek tedaviler, fizik tedavi, ortopedik müdahaleler gibi palyatif ve multi-disipliner yaklaşımlara ek olarak son yıllarda gündemde olan yeni tedavi seçeneklerinden özgün olduğu hastalık bazında bahsedilecektir.

Pelizeus-Merzbacher Hastalığı (PMH)

PMH, proteolipid proteini kodlayan *PLP1* mutasyonu (sıklıkla duplikasyon) nedeniyle oluşan, X'e bağlı resesif ya da otozomal resesif (OR) kalıtılan hipomiyelinizan bir lökodistrofidir. Klasik formda semptomlar yenidoğan ve erken bebeklik döneminde başlar ve pandüler nistagmus, aksiyal hipotoni, baş titübasyonu, ataksi, dizartri, ekstrapiramidal bulgular, optik atrofi, spastisite, psikomotor gelişim geriliği, kore ve atetozdan oluşur. *PLP1*'in nokta mutasyonları daha ağır

Tablo 1. Güncel lökodistrofi sınıflaması

Örnek	
Miyelin hastalıkları	
a. Hipomiyelinizan lökodistrofiler	Pelizeus Merzbacher Hastalığı, 4H sendromu
b. Demiyelinizan lökodistrofiler	X'e bağlı adrenolökodistrofi
c. Miyelin vaküolizasyonu ile giden lökodistrofiler	Canavan Hastalığı
Astrozitopatiler	Alexander Hastalığı
Löko-aksonopatiler	Pol-III ilişkili lökodistrofiler
Mikroglipopatiler	Nasu-Hakola hastalığı
Löko-vaskülopatiler	CADASIL



Tablo 2. Lökodistrofilerde hastalığa spesifik olan ve unutulmaması gereken tedavi yaklaşımları

Lökodistrofilerde hastalığa spesifik tedaviler
Addison-ALD için hidrokortizon
MLD'de kolesistektomi, kanser önleme
VWM'de kafa travması ve ateşlenmenin önlenmesi
4H'de GH replasmanı
VWM'de ve AARS2 ilişkili lökodistrofide over yetmezliği tedavisi
Aicardi-Goutieres'de immün yetmezliğe yönelik tedaviler
MLC'de travma ve SE önlenmesi
VWM: Vanishing white matter (kaybolan ak madde hastalığı), GH: Growth hormon (büyüme hormonu), SE: Status epileptikus, ALD: Adrenolökodistrofi, MLD: Metakromatik lökodistrofi, AARS2: Alanil tRNA sentetaz 2, MLC: Megalensefalik kistik lökoensefalopati

seyirli konnatal forma yol açmaktadır. Bununla birlikte, protein yokluğuna yol açan null mutasyonlar spastik parapleji tip II ile de ilişkilidir.

PMH'de ilk kullanılan tedaviler intratekal umbilikal kord kaynaklı kök hücre tedavisidir. Bu tedavi ile nöro-kognitif düzelme, klinik olarak stabilleşme, miyelinizasyonda görece düzelme sağlandığını savunan çalışmalar olmakla beraber, kök hücrenin etkin olduğunu kanıtlayan çok merkezli ve geniş hasta serileri içeren bir çalışma yoktur ve çoğu yayın bir iki olgu sunumundan öteye gidememiştir. Pirasetam da denenmiş ve etkinliği görülmemiş ajanlardan biridir.

Son yıllarda CRISPR-Cas9 ve antisense oligonükleotidlerin (ASO) gündeme gelmesiyle birlikte yeni tedavi seçenekleri doğmuştur. PMH'ye neden olan *PLP1* mutasyonları, proteolipid proten sentezinde fonksiyon kazanımı ya da fonksiyon kaybına yol açan farklı nedenlere bağlı olabilir. Bu nedenle tedavinin bir bölümü, fonksiyon kazanımını demir şelasyonu ve endoplazmik retikulum regülasyonu yoluyla proteolipid sentezini suprese etmeyi hedeflemektedir. Aynı amaçla CRISPR-Cas9, ASO ve RNA bağımlı sessizleştirme [RNA-induced silencing complex (RISC)] ile fonksiyon kazanımını hedef alan tedavilere yönelik klinik çalışmalar da bir kısmı hayvan deneyi, diğer kısmı da faz 1 düzeyinde gündemdedir.

Metakromatik Lökodistrofi (MLD)

MLD, lizozomal bir enzim olan arilsülfataz eksikliğine yol açan ARSA mutasyonu nedeniyle oluşan, hem periferik hem de SSS tutulumu yapan demiyelinizan bir lökodistrofidir. Geç infantil (<2 yaş), juvenil (3-15 yaş) ve erişkin (>16 yaş) başlangıçlı olmak üzere üç ayrı formu vardır.

Bilinen en eski lökodistrofilardan biri olan MLD'de etkinliği kanıtlanmış, en iyi bilinen ve 1980'den beri

uygulanan tedavi yöntemi donörden alınan ve ARSA üretebilen hematopoetik kök hücre aktarımı sağlayan kemik iliği transplantasyonudur. Kemik iliği, umbilikal kord ya da her ikisi kökenli hematopoetik kök hücre transplantasyonu halen etkin ve gündemde olan bir tedavidir. Tüm dünyada, birçok MLD olgusuna uygulanmış bu tedavinin etkin olabilmesi için erken presemptomatik dönemde uygulanması gerekir. Aile öyküsü olan ve presemptomatik dönemde yakalanan olgularda progresyonu yavaşlatma ve semptomatik döneme geçmeyi engellediğini gösteren çalışmalar vardır. Kök hücre transplantasyonu dışında enzim replasman tedavisi çalışmaları da sürmektedir.

MLD'de en güncel tedavi lentivirüslerle modifiye edilmiş kök hücrelerle yapılan gen tedavisidir. ARSA içeren lentivirüs transdüksiyonu (atidarsagene autotemcel) 2020'de Avrupa İlaç Kurumu onayı almış, son olarak da 2024 Mart ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almıştır. Bu tedavi, lökodistrofilerde ilk, tüm genetik hastalıklar içinde onuncu olarak onay almış olan gen tedavisidir.

Adrenolökodistrofi (ALD)

ALD, ATP- binding cassette subunit-D proteinini kodlayan *ABCD1* mutasyonu nedeniyle oluşan X'e bağlı kalıtılan bir peroksizomal hastalıktır. Demiyelinizan lökodistrofiler grubu içinde yer alır. *ABCD1* mutasyonu nedeniyle çok uzun zincirli yağ asidi (ÇUZYA) oksidasyonu ve metabolizması bozulur. En sık erişkin başlangıçlı adrenomiyelonöropati (%40-45) ve çocukluk çağı başlangıçlı serebral form görülür.

ALD'de ilk kullanılan tedaviler, oleik ve erüik asitten zengin diyet, Lorenzo'nun yağı (4:1 gliseril trioleat-gliseril trierukat) ve ÇUZYA kısıtlamasıdır. Bu tedavilerin hedefi heksakosanoik asidi (C26:0) düşürmeye yöneliktir. MLD'de olduğu gibi ALD'de de pre-semptomatik dönemde uygulanan kemik iliği transplantasyonu ve allojenik hematopoetik kök hücre tedavisi, serebral demiyelinizasyon bulgularının başlangıç döneminde etkindir. Lentivirüslerle değiştirilmiş ve sağlam *ABCD1* içeren olog hematopoetik gen çalışmaları da faz 3 klinik araştırma düzeyinde devam etmektedir. ALD'de klinik çalışması devam eden bir diğer tedavi seçeneği de bir peroksizom proliferator-aktive reseptör gama agonisti olan leriglitazondur. Bu ajanın ÇUZYA birikiminin bozduğu mitokondriyal fonksiyonu düzelttiği, oligodendrosit farklılaşmasını sağlayan genlerin ekspresyonunu arttırdığına yönelik yayınlar olmakla beraber, ALD'de etkinliğini net söyleyebilmek için henüz çok erkendir.

Krabbe Hastalığı

Diğer adıyla Globoid Hücreli Lökodistrofi olarak bilinen Krabbe Hastalığı, hem santral hem de periferik sinir sistemini etkileyen lizozomal bir depo hastalığıdır. Galaktozil-seramidaz proteinini kodlayan *GALC* mutasyonu nedeniyle gelişen bir demiyelinizan lökodistrofidir. Enzim replasman tedavisi, allojenik hematopoetik kök hücre tedavisi, fonksiyon kazanımı mutasyonlarında substrat azaltmaya yönelik tedaviler ve lentiviral *GALC* tedavisi şimdiye kadar Krabbe Hastalığı'nda denenmiş olan tedavilerdir. Viral vektörle gen transferi tedavisi faz 2 klinik çalışma aşamasında devam etmekte olup, henüz onay almamıştır.

Canavan Hastalığı

Diğer adıyla Van Bogarert-Bertrand Hastalığı olarak bilinen Canavan Hastalığı, *ASPA* mutasyonunun yol açtığı amino-asilaz 2 protein eksikliği nedeniyle oluşan, OR kalıtlı, miyelin vaküolizasyonu ile giden bir lökodistrofidir. Canavan Hastalığı'nda şimdiye kadar denenmiş olan tedaviler lityum sitrat, enzim replasman tedavisi, gen tedavisi ve aspartoasilaz aktivitesinin düzenlenmesinde etkili olduğu iddia edilen bir sirtuin 1 aktivatörü olan resveratroidir.

Kaybolan Ak Madde Hastalığı

Erken çocukluk döneminde başlayan, ökaryotik translasyon inisiyasyon faktörü 2B (*eIF2B*)'yi kodlayan gen mutasyonu nedeniyle oluşan astrositopati grubunda bir lökodistrofidir. *eIF2B* mutasyonu mRNA translasyonu ve stres cevabını etkileyen astrosit disfonksiyonu yapar. Hastalığın en belirgin bulguları serebellar ataksi, ateş ve minör travma ile ani kötüleşmedir.

Kaybolan ak madde hastalığında şimdiye kadar kullanılan tedaviler içinde kullanılmış olan lityumun hastalık bulgularını düzeltici ya da stabilize edici bir etkisi gösterilememiştir. 2021 yılında gündeme gelen guanabenz ile ilgili faz 2 ve 3 klinik çalışma sonuçları oldukça yüz güldürücüdür. Huntington Hastalığı'nda ve amiotropik lateral sklerozda kullanılan pridopidinin kaybolan ak madde hastalığı hayvan modelinde motor bulgular üzerinde olumlu sonuçları gösterilmiştir.

Megalensefalik Kistik Lökosefalopati (MLC)

Megalensefalik kistik lökosefalopati, sıklıkla OR kalıtlı *MLC1* mutasyonu nedeniyle oluşan, astrositopati grubunda yer alan bir lökodistrofidir. Beyin iyon ve su homeostazında defekt nedeniyle hücre volümü regülasyonu bozulur. En belirgin klinik bulguları

hayatın ilk yılında fark edilen makrosefali, kognitif gerilik, serebellar ataksi, spastisite ve nöbetlerdir. MLC'de fare modeli üzerinde insan *MLC1*'i içeren adeno-assosiyé virüsün glial fibriler asidik proteinin promotör olarak kullanılarak serebellar subaraknoid aralığa verilmesi ile miyelin vaküolizasyonunun belirgin ölçüde azaldığı tüm yaştaki deneklerde gösterilmiştir. Bu sonuçlar gelecek gen tedaviler için oldukça yüz güldürücüdür.

Kaynaklar

1. Elitt MS, Tesar PJ. Pelizaeus-Merzbacher disease: on the cusp of myelin medicine. *Trends Mol Med.* 2024;30:459-470.
2. Adang LA, Bonkowsky JL, Boelens JJ, Mallack E, Ahrens-Nicklas R, John A Bernat. Consensus guidelines for the monitoring and management of metachromatic leukodystrophy in the United States. *Cytotherapy.* 2024;S1465-3249-00579-6.
3. Bayever E, Ladisch S, Philippart M, Brill N, Nuwer M, Sparkes RS. Bone-marrow transplantation for metachromatic leucodystrophy. *Lancet.* 1985;2:471-3.
4. Aerts-Kaya F, van Til NP. Gene and cellular therapies for leukodystrophies. *Pharmaceutics.* 2023;15:2522.
5. Mullard A. FDA approves gene therapy for metachromatic leukodystrophy, the tenth for a genetic disease and the priciest yet. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23:328.
6. Ceravolo G, Zhelcheska K, Squadrito V, Pellerin D, Gitto E, Hartley L. Update on leukodystrophies and developing trials. *J Neurol.* 2024;271:593-605.
7. Gupta AO, Raymond G, Pierpont EI, Kemp S, Mclvor RS, Rayannavar A. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22:1151-1162.
8. Köhler W, Engelen M, Eichler F, Lachmann R, Fatemi A, Sampson J, Salsano E. Safety and efficacy of leriglitazone for preventing disease progression in men with adrenomyeloneuropathy (ADVANCE): a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 2-3 trial. *Lancet Neurol.* 2023;22:127-136.
9. Ceravolo G, Zhelcheska K, Squadrito V, Pellerin D, Gitto E, Hartley L. Update on leukodystrophies and developing trials. *J Neurol.* 2024;271:593-605.
10. Herdt AR, Peng H, Dickson DW, Golde TE, Eckman EA, Lee CW. Brain targeted AAV1-GALC gene therapy reduces psychosine and extends lifespan in a mouse model of Krabbe Disease. *Genes (Basel).* 2023;14:1517.
11. Schoenmakers DH, Leferink PS, Vanderver A, Bonkowsky JL, Krägeloh-Mann I, Bernard G. Core protocol development for phase 2/3 clinical trials in the leukodystrophy vanishing white matter: a consensus statement by the VWM consortium and patient advocates. *Neurol.* 2023;23:305.
12. Passchier EMJ, Bisseling Q, Helman G, van Spaendonk RML, Simons C, Olsthoorn RCL. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: a variant update and review of the literature. *Front Genet.* 2024;15:1352947.



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

MYASTENIA GRAVIS TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Arman Çakar, Yeşim Parman

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı, Nöromusküler Hastalıklar Bilim Dalı

Myastenia gravis (MG), nöromusküler kavşağın otoimmün hastalığıdır. Hastalıkta, yorgunlukla artan, okülobulber kaslarda belirgin olan kas zaafı görülebilir. Kimi zaman hayatı tehdit edebilen solunum sıkıntısı ile bulgu veren miyastenik kriz tablosu ortaya çıkabilir⁽¹⁾. Hastalık, başlıca nöromusküler kavşaktaki bazı yapılara karşı ortaya çıkan IgG yapısındaki antikorlara bağlı olarak gelişir. En sık olarak, nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikora (anti-AchR) rastlanır ve bu grup, tüm hastaların yaklaşık %80-85'ini oluşturur. Hastaların yaklaşık %4-8'inde ise "kas spesifik kinaz" proteinine karşı gelişen antikorlar (anti-MuSK) klinikten sorumludur. Bunun dışında, lipoprotein reseptör protein 4'e (anti-LRP4) karşı gelişen antikorlar da hastaların bir kısmında izlenmektedir. Ancak, yapılan çalışmalarda bu antikorun görülme sıklığı belirgin farklılıklar göstermektedir (%2 ile %50 arasında)⁽²⁾. Bu farklılığın en önemli nedeni antikorun tespiti için kullanılan yöntemlerin farklı olmasıdır. Bunun haricinde halen antikorun bulunmadığı seronegatif hastalar da mevcuttur⁽³⁾.

Tarihsel olarak, MG tedavisi başlıca asetilkolin esteraz inhibitörleri, steroidler ve diğer immünüpresif tedavilerden oluşmaktadır. Bu tedaviler ile MG'li hastaların önemli bir kısmında klinik yanıt elde edilmektedir. Ancak, steroidlerin uzun süreli kullanım sonucunda ortaya çıkan yan etkileri, immünsüpresif ilaçların etkilerinin uzun sürede ortaya çıkması ve kemik iliği baskılanması başta olmak üzere ciddi yan etkilerinin bulunması nedeniyle tedavide zorluklar yaşanabilmektedir. Ayrıca, hastaların yaklaşık %10-15'i konvansiyonel tedavilere yanıt vermemektedir ve bu grup refrakter MG olarak isimlendirilmektedir. Son yıllarda ortaya çıkan yeni seçenekler ile MG hastalarında tedavi alternatifleri önemli ölçüde artmıştır⁽⁴⁾.

Kompleman İnhibitörleri

Kompleman yolacağını hedefleyen moleküller son yıllarda anti-AchR ilişkili MG'de öne çıkmaktadır. Bu grup içerisinde hali hazırda onaylanmış olan ve yakın gelecekte onay alması beklenen seçenekler mevcuttur.

• Eculizumab

Bir hümanize monoklonal antikor olan eculizumab C5 kompleman proteinini, C5a ve C5b olarak bölünmesini engelleyerek hedef alır. Bu şekilde C5b-9 membran atak kompleksinin oluşması engellenir. Kompleman sistemini hedef alan ilk ilaç olan eculizumab, ilk olarak 2007 yılında paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) ve hemen arkasından atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) tedavisinde onay almıştır⁽⁵⁾. İlacın MG tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylanması ise 2017 yılındadır. REGAIN (NCT01997229) isimli 125 refrakter MG hastasının incelendiği faz 3 çalışması her ne kadar birincil sonlanım noktasına ulaşmasa da birçok ikincil sonlanım noktalarında plasebo grubuna kıyasla anlamlı iyileşme izlenmiştir. REGAIN çalışmasının açık etiketli devam çalışmasında hastaların %88'inin klinik durumunun "düzelmeye", %57'sinde ise "minimal belirtiler" düzeyine geldiği görülmüştür. İlaç, intravenöz yolla, 900 mg olarak 0, 7, 14 ve 21. günlerde dört kez olan yükleme ve sonrasında iki haftada bir 1200 mg olarak uygulanır⁽⁶⁾. Eculizumabın en önemli yan etkisi, meningokok menenjit riskindeki artıştır. Bu nedenle hastalara tedavi başlamadan en az iki hafta önce meningokok aşısı yapılması önerilmektedir. İlacın aşılama öncesinde verilmesi gerekiyorsa profilaktik antibiyotik başlanması ve aşılama sonrası en az iki hafta sonrasında kadar devam edilmesi gerekmektedir⁽⁷⁾. Gerçek yaşam verileri günden güne artan ve tedaviye dirençli hastalarda oldukça iyi bir seçenek olan eculizumaba hastaların yaklaşık olarak %15'i yanıt vermemektedir

ve bunun C5 gen polimorfizmlerine bağlı olabileceğini öne sürülmektedir⁽⁸⁾.

• Ravulizumab

Uzun etkili kompleman inhibitörü olan ravulizumab, C5'i eculizumab ile aynı epitopa bağlanarak inhibe eder. En önemli avantajı dozlamasının sekiz haftada bir olarak uzatılabilmesidir⁽⁹⁾. Eculizumaba benzer şekilde ilk olarak PNH ve aHÜS tedavisinde onaylanan ilaç 2022'de FDA tarafından anti-AchR ilişkili MG'de onay almıştır^(10,11). Randomize, plasebo kontrollü, faz 3 çalışması olan CHAMPION MG'de (NCT03920293), 175 hastanın 26 hafta sonundaki değerlendirmesinde ravulizumab alan hastalarda, plasebo grubuna kıyasla, MG Activities of Daily Living (MGADL), Quantitative MG (QMG) skorlarında anlamlı düzelme izlenmiştir. Bu düzelmenin, tedavinin ilk haftasında başlayıp 26 hafta boyunca sebat ettiği, ilacın yan etki profilinin de oldukça iyi olduğu görülmüştür⁽¹¹⁾. Ancak ravulizumabın, eculizumab gibi meningoкокsemit riskini arttırdığı akıldan çıkarılmamalı ve benzer aşılama ve profilaksi prensipleri uygulanmalıdır⁽¹²⁾.

• Zilucoplan

Sentetik bir makrolid olan zilucoplan, C5'e yüksek afinite göstererek bölünmesini bloke eder. Farklı olarak daha önceden oluşmuş olan C5b'nin de C6 ile etkileşmesini engeller. İlk olarak eculizmaba dirençli PNH hastalarına bir alternatif olarak geliştirilen ilacın avantajları subkutan yolla uygulanması ve hızlı etki göstermesidir⁽¹³⁾. İlacın 174 MG hastasında değerlendirildiği RAISE çalışmasında (NCT04115293) zilucoplan alan grupta ilk haftadan itibaren MGADL skorunda iyileşme gözlenmiş, bu iyileşme dördüncü haftada daha da belirginleşmiş ve 12 hafta sonunda devam etmiştir. Günde 0,3 mg/kg/gün dozunda uygulanan ilaçta uygulanan yerdeki ekimozlar dışında ciddi yan etki izlenmemiştir⁽¹⁴⁾. Ancak, diğer kompleman inhibitörlerinde olduğu gibi meningoкок profilaksisinin uygun şekilde yapılması gerekmektedir.

Neonatal Fc reseptör (FcRN) Inhibitörleri

MHC-1 ile ilişkili reseptör ailesinden olan FcRN reseptörleri, endotelial hücreler, antijen sunucu hücreler ve epiteliyal hücreler tarafından ekprese edilmektedir. Reseptörün başlıca görevi dolaşan IgG yapısındaki antikörlerin lizozomlarda yıkılmasını engelleyerek yarı ömrünü uzatmaktır. Bu nedenle FcRN reseptörlerinin bloke edilerek dolaşan IgG yapısındaki antikörlerin azaltılması, mantıklı bir tedavi seçeneğidir

ve onay alan ilaçlar dışında, devam eden tedavi çalışmaları da bulunmaktadır⁽¹⁵⁾.

• Efgartigimod

Hümanize edilmiş IgG1 Fc parçası olan efgartigimod, FcRN reseptörlerine bağlanır. FDA onayını 2021 yılında alan ilacın denendiği çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü faz 3 çalışması olan ADAPT (NCT03669588) çalışmasına 164 hasta alınmıştır. İntravenöz yolla haftada bir kez dört hafta uygulanan ve devamındaki doz ayarlamasının klinik cevaba göre planlanmadığı çalışmadaki hastaların çoğunluğu anti-AchR pozitif MG olsa da seronegatif ve anti-MuSK antikoru pozitif hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Anti-AchR pozitif olan efgartigimod alan hastaların %68'inde MGADL skorunda en az iki puanlık iyileşme gözlenmiştir, %40'ında "minimal semptom" veya "semptomsuzluk" durumuna ulaşılmıştır. Yan etki profilinin de olumlu olduğu izlenen ilacın diğer önemli özelliği kişiye göre dozun ayarlanabilmesidir⁽¹⁶⁾.

• Rozanolixizumab

Hümanize edilmiş IgG4 antikoru olan rozanolixizumab, 2023 yılında hem anti-AchR hem de anti-MuSK MG'nin tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Mycarin G (NCT03971422) isimli 200 hastayı içeren klinik çalışmada, hastalar, 7 mg/kg veya 10 mg/kg dozunda haftalık olarak subkutan olarak rozanolixizumab veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Her iki dozda da MGADL ve QMG skorlarında, 43 gün sonrasında yapılan analizlerde plasebo grubuna kıyasla anlamlı düzelme görülmüş ve bu düzelmenin anti-MuSK pozitif 21 hastada da gözlenmiş olması dikkati çekmiştir. İlaç alan grupta ciddi yan etki izlenmemiş, en sık olarak baş ağrısı, diyare, ateş ve bulantı görülmüştür⁽¹⁷⁾.

B Hücre Azaltıcı Tedaviler

• Rituksimab

İlk tedavi onayını non-Hodgkin B hücreli lenfomada alan rituksimab, birçok farklı otoimmün hastalıkta da uzun yıllardır kullanılmaktadır. Şimerik bir monoklonal antikör olan ilacın esas hedefi B hücrelerin yüzeyinde bulunan bir fosfoprotein olan CD20'dir ve dolaşımda bulunan B hücrelerini azaltarak etkisini gösterir⁽¹⁸⁾. İlacın MG'de etkililiğini araştıran birçok açık etiketli çalışma mevcuttur. Anti-MuSK pozitif MG hastalarında olumlu etkisi iyi bilirse de anti-AchR ilişkili MG'de etki daha heterojendir⁽¹⁹⁾. İlacın anti-AchR ilişkili MG



grubundaki hastalar üzerinde etkililiğinin araştırıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü BeatMG (NCT02110706) çalışmasında plasebo kontrolüne kıyasla ilaç alan grupta steroid dozunda belirgin bir azalma sağlanamamıştır⁽²⁰⁾. Bir diğer randomize kontrollü çalışma olan RINOMAX (NCT02950155) çalışmasında ise rituksimab alan grupta plaseboya kıyasla daha az kurtarma tedavisine ihtiyaç duyulmuş, “minimal semptom” durumuna daha fazla hastada ulaşılmıştır⁽²¹⁾.

Gelecekte Kullanıma Girmesi Muhtemel Tedaviler

Şimerik antijen reseptör T hücre tedavisi (CAR-T), hastadan alınan T hücrelerin, genetik olarak modifiye edilerek belirli antijenlere karşı immün yanıt oluşturmaya programlanarak hastaya tekrar verilmesi prensibine dayanır. İlk olarak hematolojik maligniteler için denenen yöntem, hastalarda çok belirgin fayda sağlamıştır. MG’de RNA bazlı CAR-T hücre tedavisi olan Descartes-08’in denendiği 14 hastanın alındığı faz 1/2 çalışmasında elde edilen olumlu sonuçlar sonucunda çalışmaya plasebo grubu da eklenerek faz 2b aşamasına geçilmiştir (NCT04146051). Bu tedavi ile, önceki DNA temelli CAR-T tedavilerinde gözlenen ciddi yan etkilerin görülmemesi dikkat çekicidir⁽²²⁾.

Bir proteozom inhibitörü olan ve multipl myelom tedavisinde kullanılan bortezomib, deneysel otoimmün MG tedavisinde anti-AchR antikorlarında ciddi düşüş sağlanmış ve postsinaptik membranda, hastalıkta gözlenen tahribatı engellediği gösterilmiştir⁽²³⁾. Bu nedenle MG tedavisinde ileride yeri olacağı düşünülen ilaçla ilgili en önemli çekince, tedavi edilen hastaların yaklaşık %30-40’ında görülen periferik nöropatidir.

MG tedavisindeki yeni gelişmeler sonucunda klinisyenlerin elinde artık daha çok seçenek olsa da ilaçların uzun dönem tedavi yanıtları ve yan etkileriyle ilgili bilgi birikiminin artması gerekmektedir. İlerleyen yıllarda bu tedavi yöntemlerinin yan etki profilleri daha net ortaya konabilecek ve olası kombinasyon seçenekleri gündeme gelecektir. Tedavi maliyetleri ve gebelik veya laktasyon dönemi gibi özel hasta gruplarındaki etkileri de göz önüne alınarak MG tedavi algoritmasındaki yerleri daha netleşecektir.

Kaynaklar

1. Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 2023 68: 8-19.
2. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 5: 30.

3. Klein CJ, Beecher G, Lamb C, et al. LRP4-IgG service line testing in seronegative myasthenia gravis and controls. *J Neuroimmunol*. 2022 368: 577895.
4. Iorio R. Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies. *Nat Rev Neurol*. 2024 20: 84-98.
5. Dubois EA, Cohen AF. Eculizumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 68: 318-319.
6. Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017 16: 976-986.
7. Bozio CH, Isenhour C, McNamara LA. Characteristics of and meningococcal disease prevention strategies for commercially insured persons receiving eculizumab in the United States. *PLoS One*. 2020 15: e0241989.
8. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 2014 370: 632-639.
9. Vu T, Ortiz S, Katsuno M, et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalised myasthenia gravis. *J Neurol*. 2023 270: 3129-3137.
10. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 133: 530-539.
11. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalised myasthenia gravis. *NEJM Evid*. 2022 1: EVIDoa2100066.
12. Navarro-Carrera P, Garcia-Rodriguez J, Cendejas-Bueno E. Detection of Neisseria meningitidis in a patient receiving ravulizumab by the FilmArray (R) Meningitis/Encephalitis panel-A case report. *J Infect*. 2021 82: e22-e23.
13. Tang GQ, Tang Y, Dhamnaskar K, et al. Zilucoplan, a macrocyclic peptide inhibitor of human complement component 5, uses a dual mode of action to prevent terminal complement pathway activation. *Front Immunol*. 2023 14: 1213920.
14. Howard JF, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023 22: 395-406.
15. Pyzik M, Kozicky LK, Gandhi AK, Blumberg RS. The therapeutic age of the neonatal Fc receptor. *Nat Rev Immunol*. 2023 23: 415-432.
16. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 20: 526-536.
17. Bril V, Druzdz A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023 22: 383-394.
18. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica*. 2020 105: 1494-1506.
19. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015 262: 1115-1119.

20. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et al. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: The BeatMG study. *Neurology*. 2022 98: e376-e389.
21. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: The RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022 79: 1105-1112.
22. Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol*. 2023 22: 578-590.
23. Gomez AM, Vrolix K, Martinez-Martinez P, et al. Proteasome inhibition with bortezomib depletes plasma cells and autoantibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol*. 2011 186: 2503-2513.