



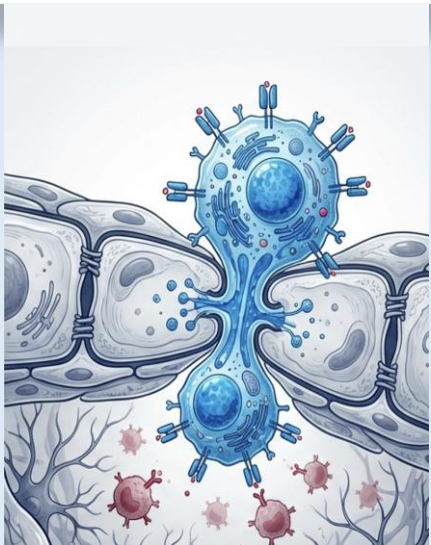
**27. ULUSAL
ÇOCUK
NÖROLOJİSİ
KONGRESİ**

29 Nisan - 3 Mayıs 2026
Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

Türkiye
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
Derneği



Pediatric Nöroimmünolojik Hastalıklarda Ufuktaki Tedaviler



Dr. Gülen GÜL MERT
Çukurova Üniversitesi

29 Nisan-3 Mayıs-KIBRIS

Pediatrik Nöroimmünolojik Hastalıklar

Multiple Skleroz (Pediatrik MS)

MOG Antikor İlişkili Hastalık (MOGAD)

NMOSD

Otoimmün Ensefalit

Guillain-Barré Sendromu

CIDP

MG

- Pediatrik MS (MS) kas ve içere

sinir sistemi
avşak ve
yanıtları

- Tedavide...
spesifik ajanlar

...eransı antijen
...dan sağlamaktır.

Neden Ufuktaki Tedaviler?

DMT hastalığının atak sıklığını azaltıp, yeni lezyon oluşumunu engeller ve progresyon hızını yavaşlatır.

AMAÇ

Sadece inflamasyonu baskılamak değildir!!

Nöron hasarını onarmak, remiyelinizasyon, immün sistemin regülasyonu ve hastalığı çok erken dönemde durdurmak!!!

Neden Ufuktaki Tedaviler?



- Çocuk, erişkin

Th1/Th2

Regül

Oli

re

Uz

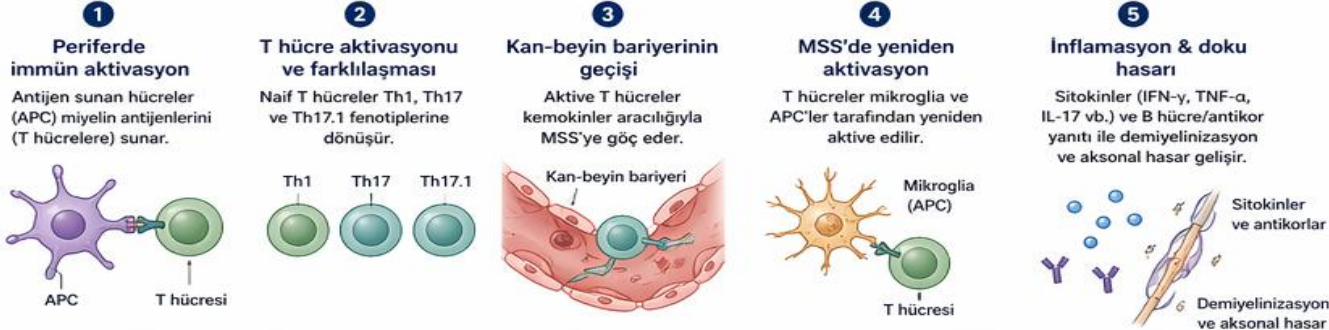
Eni

Büyüme-y

Klasik immünsüpresyonun ötesine geçen,
biyolojik ve hücre sel tedaviler ile
gelecekte klinik pratiği şekillendirecek
yaklaşımlar NELERDİR?

1. PATOFİZYOLOJİ: İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN HASTALIK

Genetik yatkınlık + Çevresel tetikleyiciler → Otoimmün yanıt → MSS hasarı



SONUÇ: Demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gliozis → nörolojik disfonksiyon ve ilerleyici engellilik



- HLA-DRB1*15:01
- Diğer immün genler



D vitamini eksikliği



EBV (enfeksiyon)



Sigara



Mikrobiyota disbalansı



Obezite



Diğer çevresel faktörler



T hücreler (Th1, Th17, Th17.1)



B hücreler (antikor üretimi)



Mikrogliya/Makrofaj



Sitokinler (IFN-γ, IL-17, TNF-α vb.)



Otoantikorlar (oligoklonal bandlar)

2. UFUKTAKİ (GELECEKTEKİ) TEDAVİLER – HEDEF ODAKLI YAKLAŞIMLAR



B HÜCRE HEDEFLİ TEDAVİLER

- Anti-CD20: Ocrelizumab, Ofatumumab
- Anti-CD19: Inebilizumab
- Anti-CD22: Ublituximab (araştırma)

Hedef: B hücreleri azaltarak antikor üretimini ve antijen sunumunu azaltmak



PLAZMA HÜCRESİ / BCMA HEDEFLİ TEDAVİLER

- Anti-BCMA: Belimumab (araştırma), Elranatamab, Isatuximab
- Proteazom inhibitörleri: Carfilzomib, Ixazomib (araştırma)

Hedef: Uzun ömürlü plazma hücrelerini hedefleyerek antikor üretimini azaltmak



IL-6 / SİTOKİN YOLAĞI İNİBİTÖRLERİ

- Anti-IL-6R: Satralizumab, Tocilizumab
- Anti-IL-17: Secukinumab (araştırma)
- Anti-IL-1β: Canakinumab (araştırma)

Hedef: İnflamatuvar sitokinleri bloke ederek immün aktivasyonu azaltmak



KOMPLEMAN İNİBİTÖRLERİ

- C5 inhibitörleri: Eculizumab, Ravulizumab
- C1q, C3 hedefli ajanlar (araştırma)

Hedef: Kompleman aracılı inflamasyon ve doku hasarını engellemek



FcγR İNİBİTÖRLERİ

- Efgartigimod
- Rozanolixizumab

Hedef: IgG geri dönüşümünü azaltarak otoantikor seviyelerini düşürmek



HÜCRESEL TEDAVİLER (CAR-T vb.)

- CD19 CAR-T hücre tedavisi (araştırma)
- BCMA CAR-T (araştırma)

Hedef: Otoimmün B hücrelerini ortadan kaldırarak uzun süreli remisyon sağlamak



DiĞER / YENİ YAKLAŞIMLAR

- Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri
- S1P modülatörleri (yeni nesil)
- Remiyelinizasyon ajanları (clemastine, benztropin vb.)
- Nöron koruyucu ajanlar (araştırma)

Hedef: Nöroproteksiyon, remiyelinizasyon ve yeni immün hedefler

KLİNİK FENOTİPLER



RRMS (en sık)



SPMS (ilerleyici)



PPMS (ilerleyici)



CIS (izole klinik sendrom)

TEDAVİ HEDEFİ: NEDA



Klinik atak yok



Yeni/enlarging MRI lezyonu yok



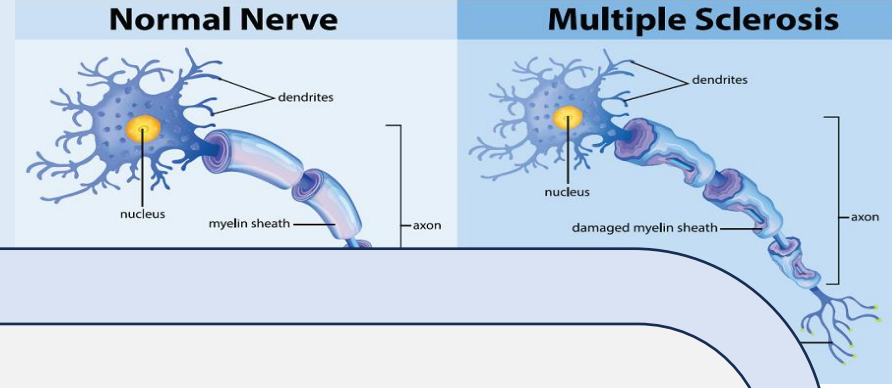
Engellilik ilerlemesi yok



SON HEDEF

Uzun dönem remisyon, aksonal kaybı önleme ve yaşam kalitesini koruma

Pediatric MS



B hücre (merkez hedef)

→ CD20

→ Rituximab

→ Fingolimod

→ Teriflunomide

→ Dimethyl fumarate

→ Siponimod

→ Cladribine

→ Mitoxantrone

→ Natalizumab

→ Fingolimod

→ Teriflunomide

→ Dimethyl fumarate

→ Siponimod

→ Cladribine

→ Mitoxantrone

→ Natalizumab

→ Fingolimod

→ Teriflunomide

→ Dimethyl fumarate

→ Siponimod

→ Cladribine

→ Mitoxantrone

👉 MS tedavisi değişiyor:

“İmmünsüpresyon → hedefe yönelik → onarım + nöroproteksiyon

”

👉 Gelecek:

🎯 B hücre + mikroglia + remiyelinizasyon kombinasyonu

🔬 R

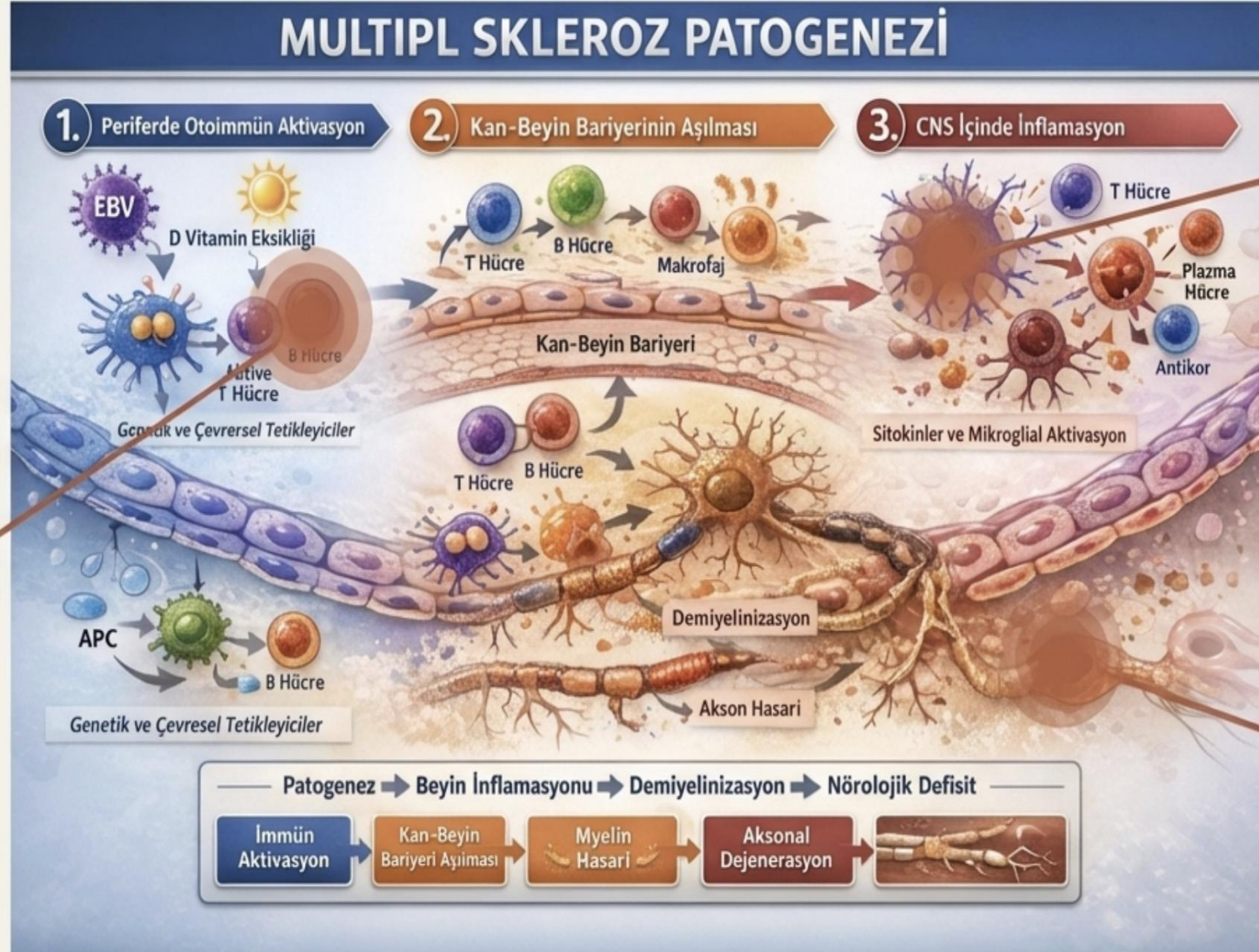
→ Oligodendroglial aktivasyonu

👉 Clemastine fumarate • Opicinumab (anti-LINGO-1)

👉 Myelin tamiri (kısmi kanıt)

👉 Gelecekte kür potansiyeli

İnflamatuvar Kaskad: POMS Neden Daha Agresif?



Aşırı B-Hücre Yanıtı: POMS'ta B-hücreleri sadece antikor üretmekle kalmaz, IL-6 ve GM-CSF gibi sitokinlerle T-hücre aktivasyonunu patolojik düzeyde pekiştirir.

Mikroglial Fırtına: Santral kompartmanda ROS ve NO üretimi yoluyla şiddetli inflamasyon görülür.

Erken Aksonal Transeksiyon: POMS lezyonlarında mitokondriyal disfonksiyon ve akut aksonal transeksiyon (kopma) oranı çok daha yüksektir. Bu, nörodejenerasyonun erken temelini atar.

Pediatric MS- B-hücre hedefli yeni nesil tedaviler

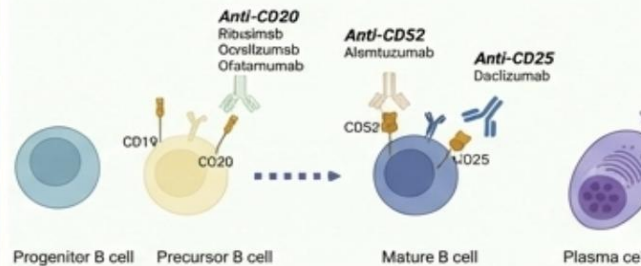
Terapötik Zorunluluk: Neden Yüksek Etkinlikli Erken Tedavi?

Geleneksel Yaklaşım

Hata: POMS'u "erken başlayan yetişkin MS" olarak görüp zayıf immünomodülatörlerle basamaklı tedaviye (*escalation*) başlamak, geri dönüşümsüz aksonal hasara ve gelişimsel beyin kaybına izin vermektir.

Hedefe Yönelik B-Hücre Tedavisi

Çözüm: POMS'un kendine has aşırı B-hücre aracılı inflamatuvar patolojisi, erken dönemde yüksek etkinlikli hastalık modifiye edici tedavilerin (HE-DMTs) kullanılmasını zorunlu kılar.



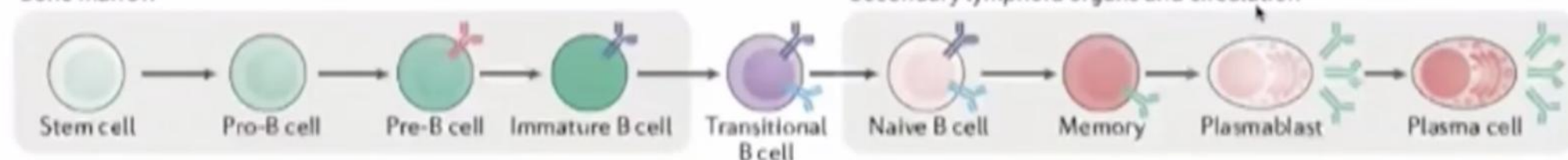
B-Hücre Hedefli Yaklaşımlar:
Anti-CD20 ajanları (Örn: Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab) POMS patolojisinin kalbindeki hiperaktif B-hücre sitokin sekresyonunu durdurarak nörolojik rezervin korunmasında büyük potansiyel gösterir.

B Cell Development in the Bone Marrow and Periphery

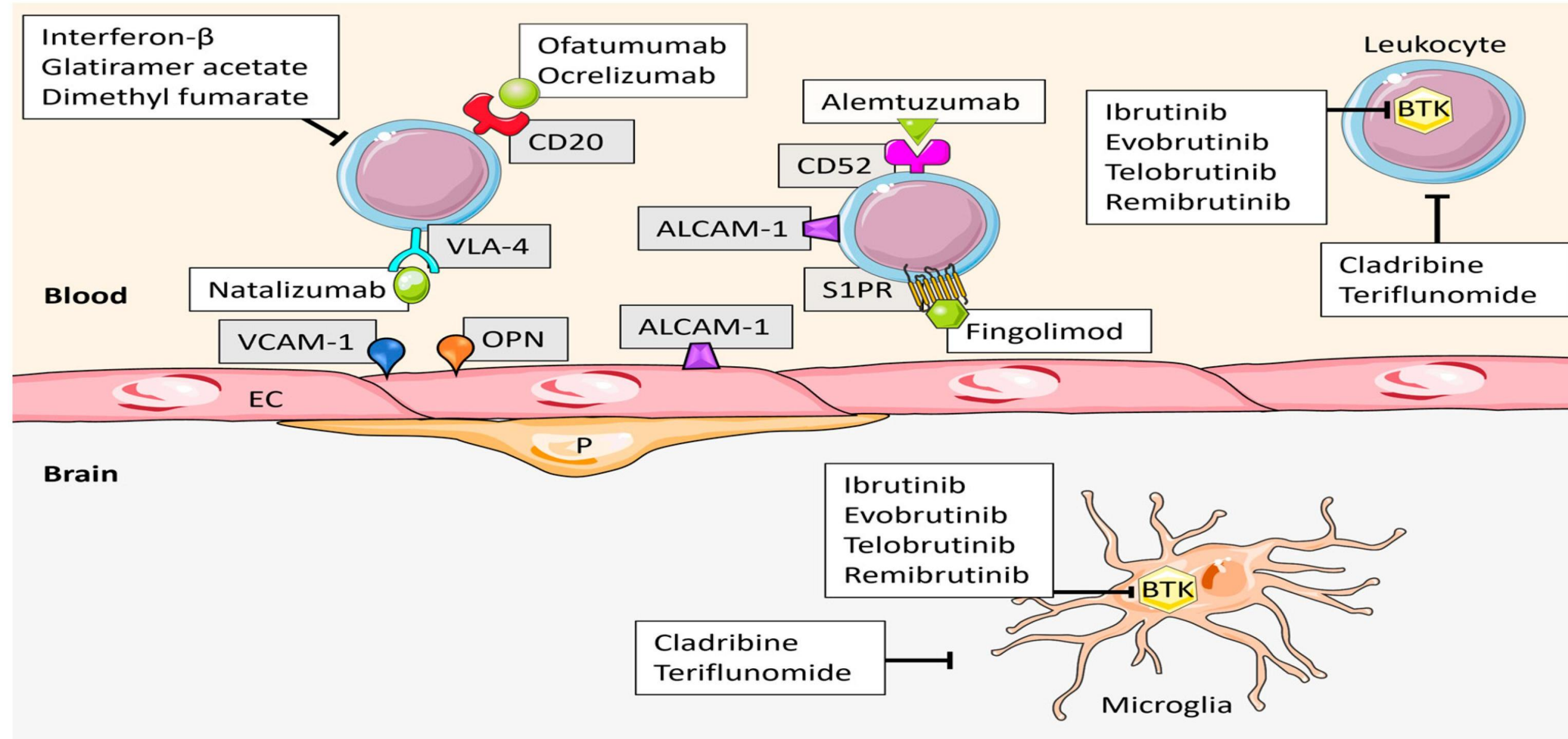
Antibodies

IgD IgM Pre-BCR IgG

Bone marrow



Pediatric MS- B-hücre hedefli yeni nesil tedaviler



Pediyatrik MS- B-hücre hedefli yeni nesil tedaviler



Ritüksimab (off-label)

Ocrelizumab (erişkin onaylı, pediyatrik veri artıyor)

Yeni gelişmeler:

Ofatumumab (SC anti-CD20)

Alemtazumab (anti CD52)

Daclizumab (anti CD25)



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

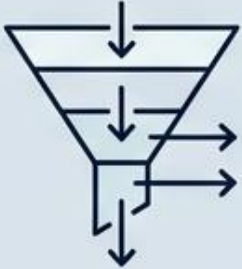
Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard

Review article

Anti-CD20 therapies for pediatric-onset multiple sclerosis: A systematic review

Masoud Etemadifar^a, Hosein Nouri^{b,c}, Nahad Sedaghat^{b,c}, Aryana Ramezani^b,
Parisa K. Kargaran^d, Mehri Salari^e, Hasan Kaveyee^{b,*}



POMS Paradigması

- MS vakalarının %3-5'i. Agresif seyir, x2.3-2.8 kat daha yüksek relaps (ARR).
- Yeni Trend: Kademeli tedavi yerine ilk basamakta (*first-line*) yüksek etkinlikli DMT kullanımı.

Veri Seti (Temmuz 2024, PRISMA)

Toplam 18 Çalışma (N=434 Hasta)

Rituksimab (RTX): 12 Çalışma (n=328)

Okrelizumab (OCR): 6 Çalışma (n=106)

Rituksimab (RTX) Etkinlik Matrisi

Klinik Etki

ARR reduction

1.01 ↓ 0.12

EDSS Skoru: Medyan

1.0 ↓ 0

Radyolojik Etki (MRG)

Yeni T2 Lezyonlar:

%88 ↓ %10

Gd+ Lezyonlar:

%73 ↓ %11

Klinik Seyir



Vakaların büyük bölümünde NEDA-2 / NEDA-3 (Hastalık Aktivitesi Kanıtı Yok) hedefine ulaşıldı.

İlk 6 ayda %88 NEDA-2 statüsü.

Okrelizumab (OCR) Etkinlik Matrisi

Klinik Etki (ARR Karşılaştırması)

OCR: 0.64

0.09

Fingolimod: 0.43

0.12

Radyolojik Etki (MRG)



Yeni T2 ve Gd+ lezyon insidansı okrelizumab kollarında neredeyse sıfırlandı.

Klinik Seyir



İlk 6 ay içinde hastaların >%90'ında NEDA-2 statüsüne ulaşıldı.

Anti-CD20 Tedavi Yönetimi: Güvenlilik, Dozaj ve Pratik Öneriler

B-hücre deplesyon stratejilerinde advers etki (AE) risk minimizasyonu ve güncel klinik yol haritası.

Ön Tarama (Prescreening) Protokolü

- ✓ **Tam Kan Sayımı (CBC)**, Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri
- ✓ **İdrar Tetkiki** ve Kültürü
- ✓ **Viral Seroloji**: Hepatit B/C, HIV, VZV
- ✓ **Latent Tüberküloz Taraması** (IGRA/PPD)
- ✓ **Bazal İmmünolojik Profil**: IgG/IgM seviyeleri; CD4+, CD8+, CD19+
- ✓ **Kadın Hastalarda**: Gebelik Testi & HPV Taraması

Advers Etki (AE) ve Tolerabilite Profili



Akut Riskler: İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar. (Anafilaksi nadirdir, desensitizasyon protokolleri ile başarıyla yönetilir).



Uzun Dönem Riskler: Enfeksiyon insidansında artış ve Hipogammaglobulinemi (özellikle kronik kullanımlarda).



Tolerabilite Skoru: AE'lerin büyük çoğunluğu hafif/orta şiddettedir. Tedaviyi bırakma (discontinuation) oranı yetişkin MS profiline benzer şekilde oldukça düşüktür.

Doz Rejimleri ve Yeni Trendler



RTX: Sıklıkla 2 hafta ara ile 500-1000 mg IV, ardından her 6 ayda bir idame.



OCR: 0. ve 15. gün 300 mg IV, ardından her 6 ayda bir 600 mg IV.

YENİ TREND: Genişletilmiş Aralık (Extended-Interval)

Doz aralığını ≥ 12 aya uzatmanın, etkinlikte azalmaya yol açmadan enfeksiyon riskini belirgin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir.

%87.5 ↓ **%38.5**

Uzman Çıkarımı

“Kısıtlı pediyatrik RCT'lere rağmen, güncel literatür Anti-CD20 ajanlarının POMS'ta, özellikle yüksek aktiviteli ve platform tedavilerine dirençli olgularda, kabul edilebilir güvenlik profili ile birinci basamak dâhil güçlü bir primer tedavi seçeneği olduğunu kanıtlamaktadır.”

Etki Mekanizması: CD20 Üzerinde Daha Güçlü Bir Bağ

Kusursuz Hedefleme

Yolağı Dinamikleri

Küçük döngü
(Small loop)

MS patogeneze etkisi

B hücreleri MS'te sadece antikor üretmez:
Antijen sunumu (T hücre aktivasyonu)
Proinflamatuvar sitokin üretimi
Ektopik germinal merkez oluşumu

- 👉 Ofatumumab ile:
- ✓ B hücre depleasyonu
 - ✓ T hücre aktivasyonunda azalma
 - ✓ İnflamatuvar sitokinlerde düşüş
 - ✓ MSS inflamasyonunun baskılanması

CDCC

plemana bağlı
sitotoksite

B hücrelerinin hızlı, güçlü ve
massas bir şekilde tüketimi.

ORIGINAL

Ofatumumab
in

S.L. Hauser,
A.H. Cross, J.
C. Kerloeguen,
D.A. H.

ASCLEPIOS I ve ASCLEPIOS II,

Faz III, Randomize ,çift kör, paralel grup

927 hasta, RRMS, SPMS

Ofatumumab 1.,7.,14.gün yükleme/aylık

20mg sc

Teriflunamid 14mg/gün oral

ARR oranı

ASCLEPIOS I & II Çalışmaları: Etkinlik Skor Kartı

Yeni teşhis edilmiş ve tedavi görmemiş (RDTN) MS hastalarının Teriflunomide'e karşı Ofatumumab alt popülasyon analizi.

%50

ARR Azalması

Ofatumumab, Yıllık Nüks Oranında (ARR) Teriflunomide'e kıyasla yarı yarıya bir düşüş sağladı.

%46

CDW

Santral iletim hızı

%56

PIRA İyileşmesi

Nüks aktivitesinden bağımsız olarak 6 aylık ilerlemede (PIRA) dramatik gelişim.



Radyolojik Etki: Gadolinyum ile güçlendirilmiş MRI lezyonlarında önemli düzeyde azalma.

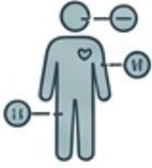
ALITHIOS Çalışması: Uzun Vadeli Güvenlik Kanıtları

ASCLEPIOS çalışmalarını tamamlayan hastaların uzun vadeli güvenlik analizi



Hafif Yan Etkiler

83.8%

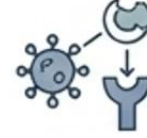


Katılımcıların %83.8'inde yan etki görüldü, ancak büyük çoğunluğu hafif ve yönetilebilirdi (nazofarenjit, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları).



İlaca Özgülük

9.7%



Yan etkilerin sadece %9.7'si doğrudan Ofatumumab tedavisi ile ilişkilendirildi.

Düşük Malignite Riski

0.6%

Kanser riski %0.6 gibi son derece düşük bir oranda sabit kalmıştır.



Fırsatçı Enfeksiyon Yok



PML (Progresif Multifokal Lökensefalopati) veya diğer fırsatçı enfeksiyonlar tespit edilmemiştir.

Hassas İmmünoloji Paneli



KUSURSUZ HEDEFLEME: Ofatumumab'ın Gücü

CD20 molekülündeki spesifik küçük döngü epitopunu hedefleyen Ofatumumab, hem ADCC hem de güçlü CDCC aktivasyonu ile yetişkin MS hastalarında benzeri görülmemiş bir etkinlik (ARR ve PIRA'da keskin düşüş) sağlamıştır.



PEDİATRİK UYARLAMA: POMS İçin Ufuktaki Umut

Pediyatrik Başlangıçlı MS (POMS) popülasyonunda gerçek dünya verileri (Kuzminykh vakaları) ve devam eden NEOS Faz II çalışması, Ofatumumab'ın pediyatrik tedavide güvenli ve yüksek etkili bir seçenek olma potansiyelini vurgulamaktadır.



UYARICI HİKAYELER: Güvenlik ve Etkinlik Terazisi

Hedefe yönelik tedaviler teoride mükemmeldir; ancak CD25 (Dacizumab) ve CD52 (Alemtuzumab) hedeflemelerinin pazardan çekilme ve katı kısıtlamalarla sonuçlanan hikayeleri, hücresel seçiminde güvenliğin ne kadar hayati olduğunu kanıtlamaktadır.

The first experience with the use of ofatumumab for the treatment of pediatric multiple sclerosis in real-life clinical practice in Russia. A case series

 E. D. Kuzminykh,  V. M. Lebedev,  V. E. Senchenko,  M. S. Cherepyansky,  V. A. Gonchar,  D. S. Korobko

<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-1-72-77>

Aşama 1: Geçiş (Switch)



Birinci basamak hastalık
modifiye edici tedavilerden
(DMT'ler) Ofatumumab'a
geçiş yapan üç POMS hastası.

Aşama 2: İlk Enjeksiyon ve Yönetim



Gözlemlenen yan etkiler:
Hipertermi ve baş ağrısı.

Yönetim: Ateş düşürücü ve
antihistaminik ilaçlar ile hızlı
ve kolay çözüm.

Aşama 3: Klinik Sonuçlar



Kısa süreli etkinlik
doğrulandı: Tedavi edilen
tüm hastalarda klinik ve
radyolojik aktivitede
belirgin azalma.

Efficacy and Safety of Ofatumumab and Siponimod Compared to Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis (NEOS)

ClinicalTrial
Sponsor ⓘ
Information
Last Update

	Dr
S1PR1	
S1PR4	
S1PR5	Fing Sipon Ozanimod Ceralifimod GSK2018682
CCF ©2017	

B hücre hedefli mi? (ofatumumab)

Lenfosit trafiği mi? (fingolimod)

Selektif + nöroprotektif mi?
(siponimod)

Hasta popülasyonu

5

n 1 yıl
yonu
-130 hasta

POMS p

Ba

Hedef
Siponi
kıyasla
güven

ilation

ction
migration



Anti-CD19 tedaviler

- MS kronikleştikçe CD20 ag eksprese eden geç evre Bh ler de azalır ve anti-CD20 tedavilerin etkisi azalır.
- CD19 ag Bh dışında plazmablastlarda da eksprese edilir.
- Inebilizumab
 - RRMS etkili, progresyon?
- CD19 CAR Th tedaviler

Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study

Mark A Agius, Gabriela Klodowska-Duda, Maciej Maciejowski, Andrzej Potemkowski, Jing Li, Kaushik Patra, Jacob Wesley, Soraya Madani, Gerard Barron, Eliezer Katz and Armando Flor

Daclizumab (anti CD25)



Mekanizma ve Beklentiler

- ⚠ **Hedef:** İnterlökin (IL)-2 reseptör alfa (IL-2R α) zinciri (CD25).
- ⚠ **Amaç:** Aktif T hücrelerinde azalmaya yol açarak benzersiz bir etki mekanizması yaratmak.



POMS Deneyimi - Gorman et al.

- ⚠ Klinik ve MRI hastalığı aktivitesine sahip 7 pediatrik MS hastasında aylık 1 mg/kg IV uygulandı.
- ⚠ **Kısmi Başarı:** Tüm hastalarda ARR ve kontrast artırıcı lezyonlarda azalma; EDSS puanlarında stabilizasyon.
- ⚠ **Ancak:** 4 hastada tedavi sırasında nöksler ve yeni lezyonlar görüldü.



Kritik Uyarı - Pazardan Çekiliş

Yetişkinlerde RRMS için onaylanmasına rağmen, **çok sayıda ölümcül ensefalit vakasıyla ilişkilendirilmesi nedeniyle piyasadan tamamen çekildi**. Yeni klinik çalışmalar durduruldu.

POMS tedavisi için başlatılan umut verici LemKids

MSJ

Safety, efficacy, and tolerability of alemtuzumab in pediatric patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: The LemKids study

Multi-
2025,
DOI:
1352,
© The
Article
sagep
permi

- **Hedef:** CD52 (Hem T hem B hücrelerini hedefler).
- **LemKids Çalışması:** 11 POMS hastası.
- **Başarı:** Yeni/büyüyen T2 lezyonlarında dramatik düşüş (Önceki DMT'de 178 lezyona karşılık Alemtuzumab ile sadece 7 lezyon).



Güvenlik Endişeleri

EMA Madde-20 farmakovijilans incelemesi sonucu katı kısıtlamalar.

Riskler: Ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar, otoimmün hepatit, hemofagositik lenfohistiositoz (HLH) ve otoimmün bozukluklar.

EMA Madde-20 farmakovijilans incelemesi sonucu katı kısıtlamalar. **Riskler:** Ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar, otoimmün hepatit, hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) ve otoimmün bozukluklar.

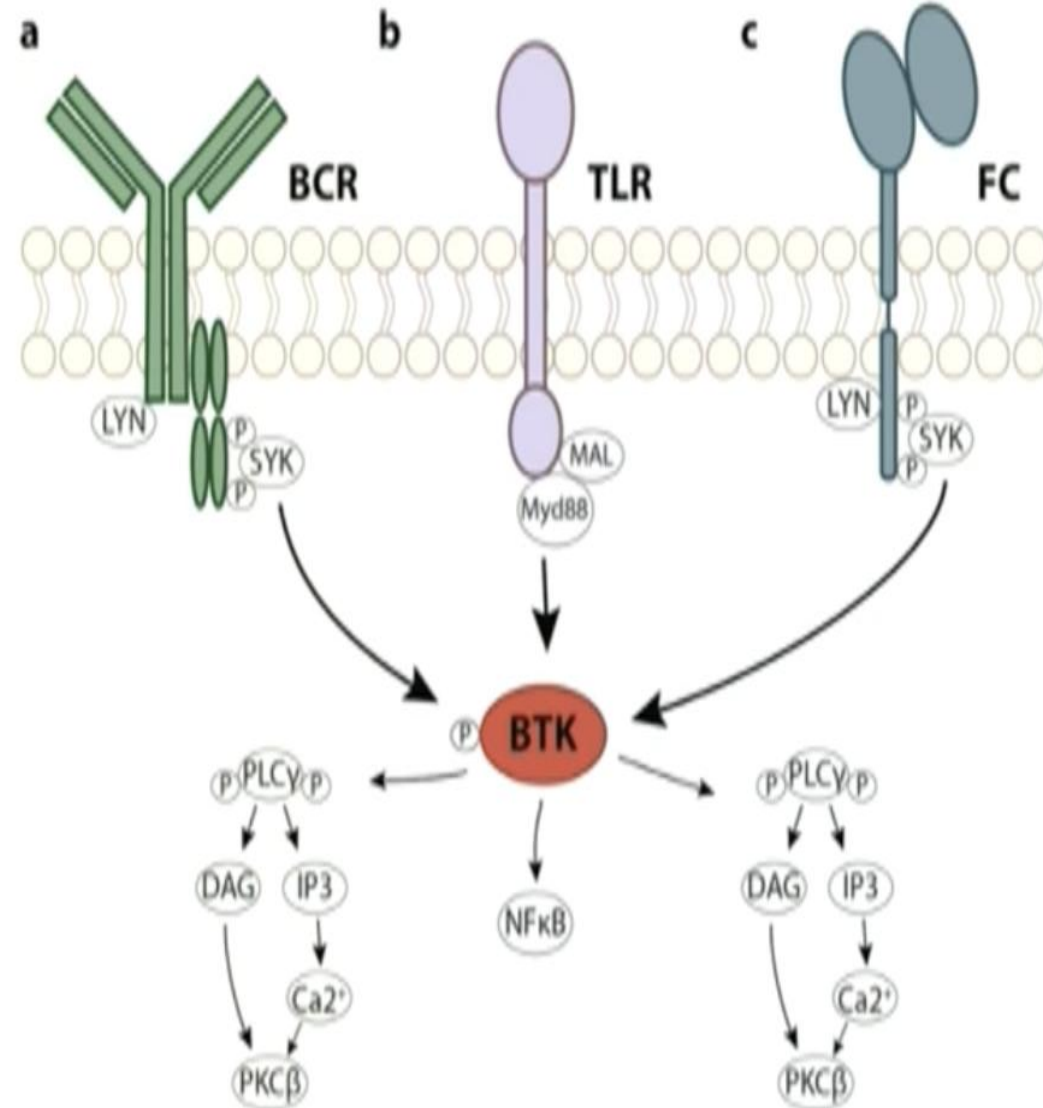
Sonuç: LemKids çalışması güvenlik endişeleri ve düşük hasta alımı nedeniyle erken sonlandırıldı.

Monoklonal ak- Farklı Reseptör, Farklı Klinik Sonuç

	Ofatumumab (Anti-CD20) 	Alemtuzumab (Anti-CD52) 	Daclizumab (Anti-CD25) 
Hedef Mekanizma	CD20 küçük döngü epitopu (Hassas).	CD52 (Geniş T ve B hücre tükenmesi).	CD25 / IL-2R α (IL-2 blokajı).
Yetişkin Klinik Durumu	FDA/EMA Onaylı, %50 ARR Azalması.	Onaylı ama ciddi EMA kısıtlamaları var.	Piyasadan tamamen çekildi.
Pediyatrik (POMS) Durumu	Gerçek dünya verileri olumlu, NEOS Faz II aktif.	LemKids Faz denemesi iptal edildi.	Geliştirme tamamen durduruldu.
Kritik Güvenlik Endişeleri	Hafif (Enjeksiyon reaksiyonları, Baş ağrısı), PML yok.	Otoimmün Hepatit, HLH, Kardiyovasküler.	Ölümcül Ensefalit.

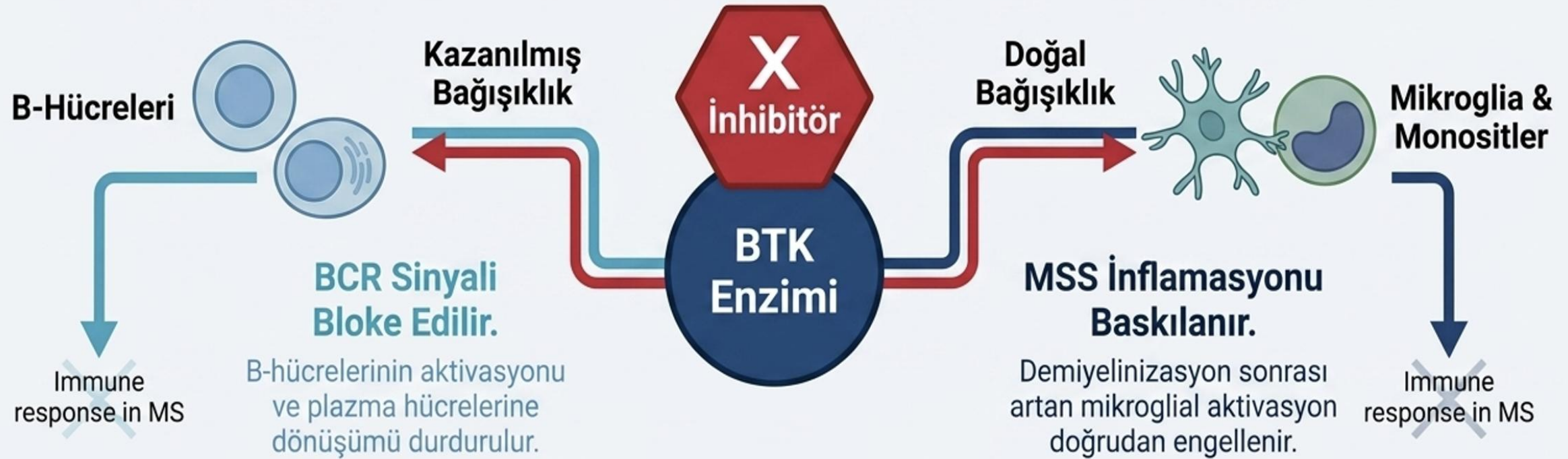
Bruton's Tirozin Kinaz

- Bh, makrofaj ve mikroglia da bulunur.
 - kemik iliği, ikincil lenfoid dokular, perifer
- İntrasellüler haberleşme
- Kemokin reseptörlerine sinyal iletimi
- Enflamatuar sitokin salınımı
- İntegrin aktivasyonu
- B lenfositlere antijen sunumu
- Bh ve myeloid h (mikroglia) aktivasyonu ile enflamasyonu artırır.



BTK İnhibitörleri: Multipl Sklerozda Çift Yönlü Savunma Hattı

Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerini **eş zamanlı** hedefleyen yeni nesil ajanlar, hücresel düzeyde hem çevresel hem de merkezi **sinir sistemi içi** inflamasyonu durdurur.



Oral Kullanım

Damar içi infüzyon gerektirmez, çocuklarda tedavi uyumunu dramatik şekilde artırır.



Geri Dönüştürülebilir Etki

Anti-CD20 ajanlarına kıyasla daha kısa sistemik kalıcılık gösterir, derin immünsüpresyonu önler.



Pediyatrik Güvenlik

Gelişmekte olan bağışıklık sistemine sahip çocuklarda (POMS) uzun vadeli toksisite riskini minimize eder.

Pediatric MS- BTK inhibitors

Evobrutinib
Tolebrutinib
Fenebrutinib

 Etki mekanizması:

B hücre + mikroglia inhibisyonu

Kan-beyin bariyerini geçer. SSS inflamasyonu önler.

SSS inflamasyonunu hedefler

 Neden önemli?

Progressive MS ve smoldering inflamasyon için umut

Pediatric çalışmaları henüz sınırlı ama **faz 3 erişkin**

çalışmalar → pediatriye geçiş bekleniyor

Yetişkin Verilerinden Pediatrik Verilere

Henüz onaylı (FDA/EMA) BTK inhibitörü yok

Ajan & Durum	Klinik Etkinlik (Yetişkin MS)	Güvenlik ve Yan Etkiler	Pediatrik Perspektif (POMS Vizyonu)
Evobrutinib Faz III: Sonuçlandı	Teriflunomide'e kıyasla yıllık atak oranlarını (ARR) düşürmede üstünlük sağlayamadı. Gadolinyum tutan lezyonlarda anlamlı azalma.	Karaciğer enzimlerinde (ALT/AST) yükselme, nazofarenjit, baş ağrısı.	Stratejik Fırsat: POMS, yetişkin MS'e göre çok daha yoğun bir inflamatuvar doğaya sahiptir. BTK inhibitörlerinin mikroglialar üzerindeki doğrudan etkisi, bu agresif inflamasyonu kaynağında durdurmak için benzersiz bir hedef sunar. Gelecek Odakları: Şu an için onaylanmış spesifik bir pediatrik klinik deneme bulunmamaktadır. Gelecekteki çalışmalar, özellikle BTKi'lerin potansiyel karaciğer toksisitesini çocuklarda minimize edecek optimum dozaj stratejilerine odaklanmalıdır.
Tolebrutinib Faz III: Sonuçlandı	İkincil ilerleyici MS'te (NRSPMS) engellilik ilerlemesini başarılı şekilde yavaşlattı. RRMS'te Teriflunomide'e üstünlük gösteremedi.	Minör kanamalar, karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme (normalin üç katı).	
Fenebrutinib Faz III: Devam Ediyor	Yetişkin RRMS hastalarında Teriflunomide ve plasebo karşılaştırmalı etkinlik verileri bekleniyor.	Klinik güvenlik profilinin netleşmesi bekleniyor.	

Pediatric MS- Remiyelinizasyon tedavileri



Clemastine fumarate

Opicinumab (anti-LINGO-1)

Metformin (oligodendrosit aktivasyonu üzerine deneysel)

 **Özellikle:**

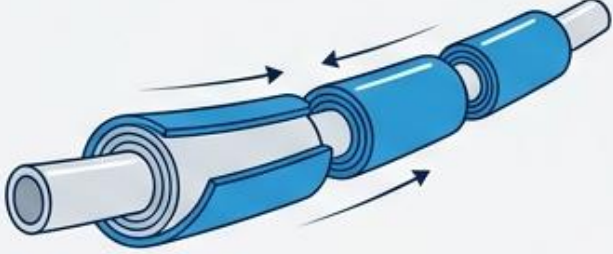
Optik nörit sonrası iyileşme

Görsel (RNFL ilişkili çalışmalar)

ReBUILD Çalışması: MS'te İlk Başarılı Remiyelinizasyon Kanıtı

Kronik demiyelinizan multipl sklerozda Klemastin Fumarat'ın miyelin onarım etkisini inceleyen Faz 2, çift kör, çaprazlama klinik deney.

Sorun ve Çözüm Vaadi



Mekanizma: Multipl sklerozda (MS) miyelin yıkımı sinir iletimini yavaşlatır; standart tedaviler bağışıklığı baskılar ancak hasarı onarmaz.

Hipotez: Birinci nesil antihistaminik olan Klemastin Fumarat, oligodendrosit öncü hücrelerinin (OPC) farklılaşmasını uyararak hasarlı aksonları yeniden kaplayabilir (remiyelinizasyon).

Çaprazlama Metodolojisi (N=50 Hasta)



Dozaj: Günde iki kez 5,36 mg oral Klemastin Fumarat.

Ölçüm Kriteri: Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP) P100 latans gecikmesi (Sinir iletim hızının nörofizyolojik kanıtı).

İyileşme ve Güvenlik Sonuçları

1,7 ms

Klemastin tedavisi ile VEP gecikme süresi göz başına 1,7 milisaniye kısaltıldı.

(%95 CI 0,5–2,9) | $p=0,0048$ (İstatistiksel olarak son derece anlamlı).



Güvenli Profil

Ciddi yan etki bildirilmedi. Tedavi yalnızca beklenen, hafif yorgunluk ile ilişkilendirildi.

Synthesis Box



Tarihi Dönüm Noktası

ReBUILD, MS'te kronik demiyelinizasyon hasarının tedavisinde remiyelinizasyon ilacının etkinliğini belgeleyen tarihteki ilk randomize kontrollü çalışmadır.

Ana Çıkarım: Bu bulgular, miyelinasyon kritik penceresinin ötesinde, uzun süreli hastalık geçmişi olan hastalarda bile Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) miyelin onarımının mümkün olduğunu kanıtlamıştır.

Pediatric MS- Hücresel tedaviler



HSCT (Hematopoietik kök hücre nakli)

CAR-T hücre tedavisi (deneysel)

HSCT (Hematopoietik kök hücre nakli)

Kök Hücre Nakli

- SSS sınırlı nöron rejenerasyonu
 - growth faktör eksikliği
 - glial hücre aktivasyonu
- Kök hücreler immunomodulator ve neurorejeneratif
- MS mezenkimal kök hücreler
 - adipoz doku
 - göbek kordonu
 - dental pulp

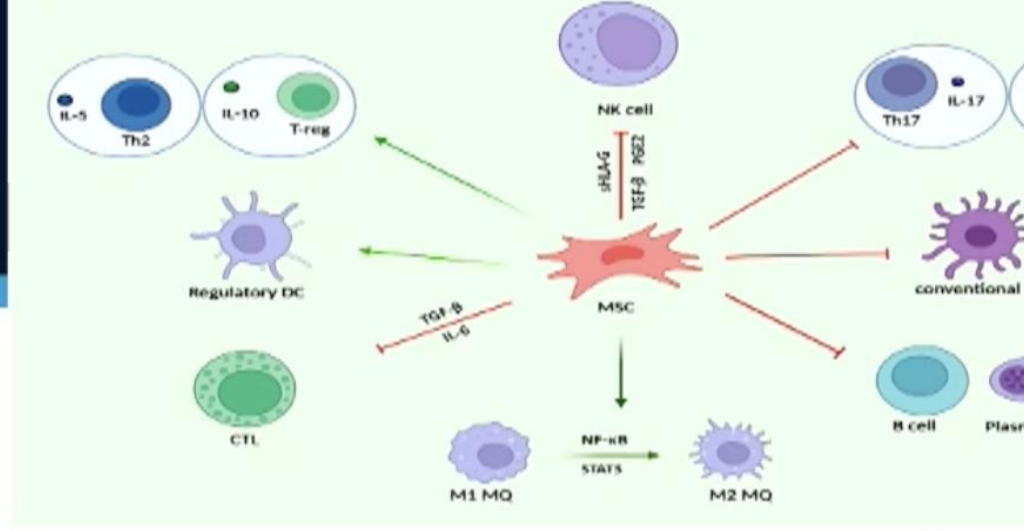


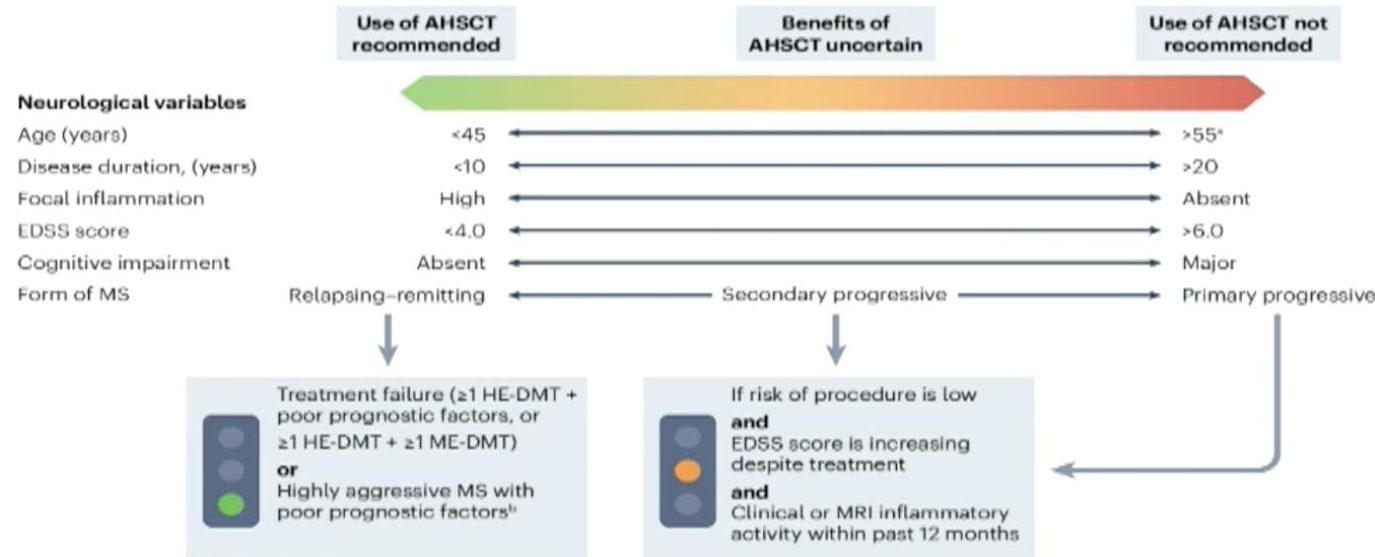
Figure 2. The interplay between MSCs and immune cells. MSCs modul

Consensus statement

 Check for updates

Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder – recommendations

Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli- MS



Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder – recommendations from ECTRIMS and the EBMT

RRMS erken dönem tedavi ile

- En az %75 hasta klinik ve radyolojik stabilizasyon
- Klinik engellilikte iyileşme de gözlemlenmiştir

Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli- MS sonuçlar

- Etkinlik
 - EDSS: %40.4 hasta iyileşme, % 32.8 stabil, % 18.1 kötüleşme
- Güvenlik
 - Ciddi yan etki yok.
 - Minör ye: baş ağrısı %57, ateş %53, IYE %23.9, ÜSYE %7.9
- Uygulamada başarı oranları
 - IV uygulamada %57
 - Intratekal (IT) uygulama %32
- Umbilikal kord uygulamada transplant rejeksiyon riski en düşük ancak kemik iliği mezenkimal h daha stabil

Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli- MS kısıtlılıklar

Yöntem: IV?, Intratekal?

Doz: spesifik enj dozu?

Bireysel özellikler değişken

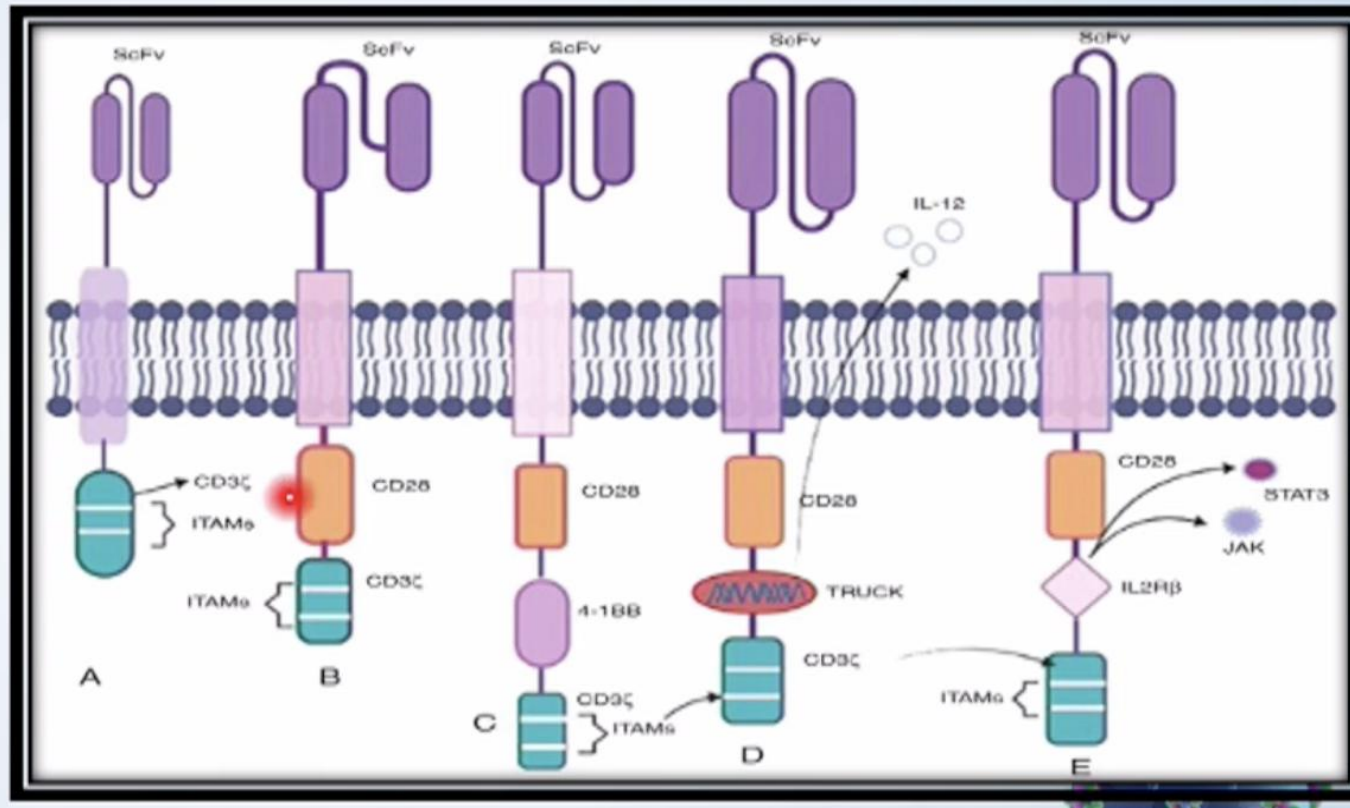
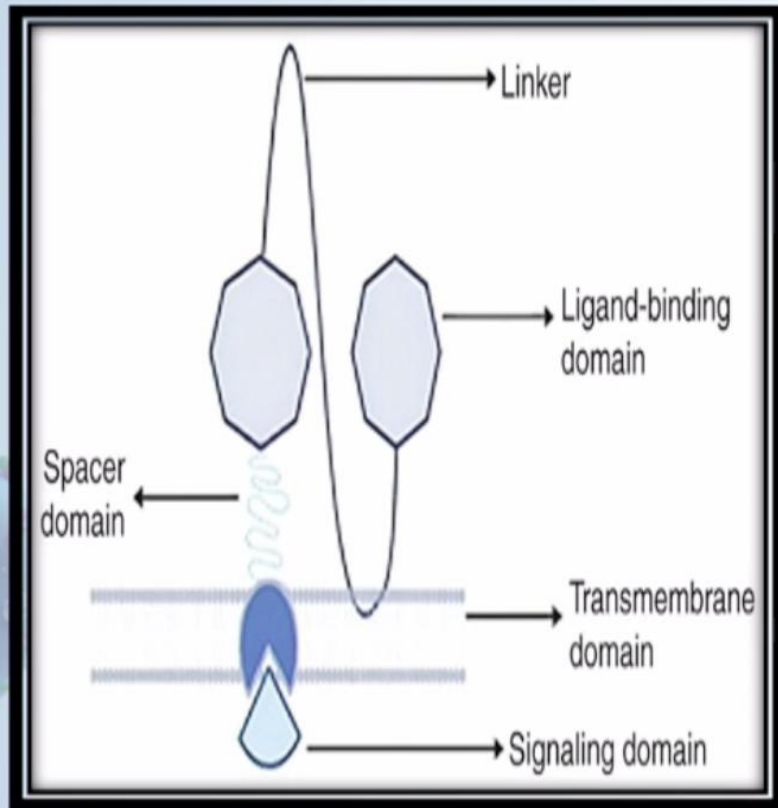
Az sayıda olgu

Uzun dönem sonuçları?

Geniş katılımlı çalışmalara gerek var.

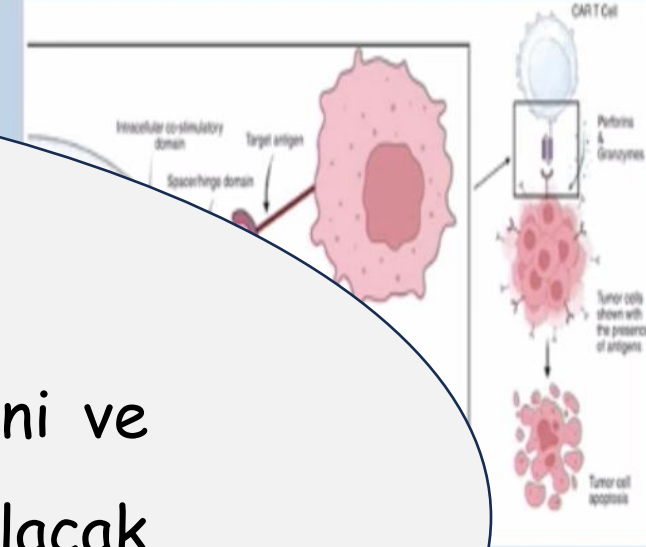
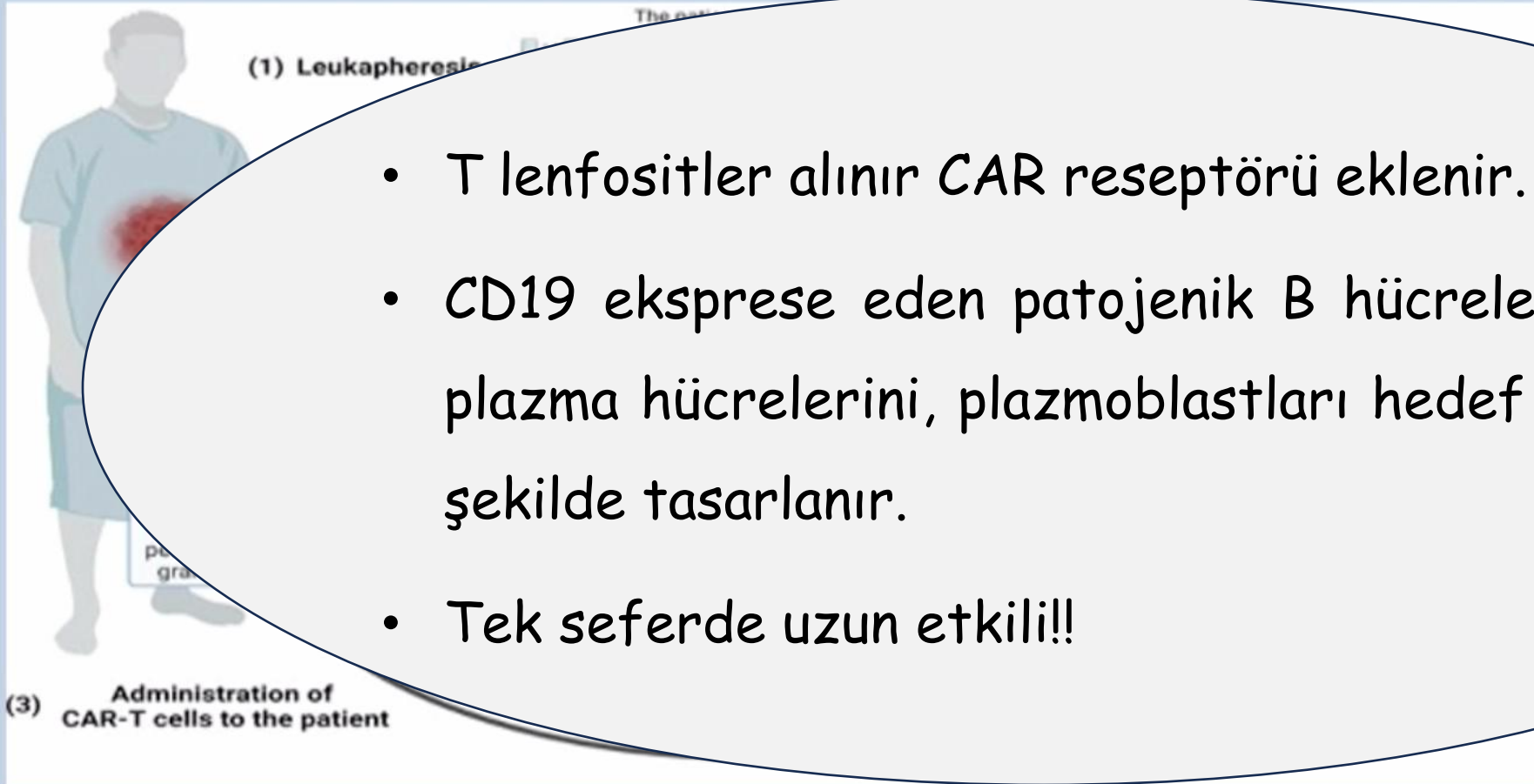
CAR-T cell tedavisi

Kimerik Antijen Reseptörü (CAR)

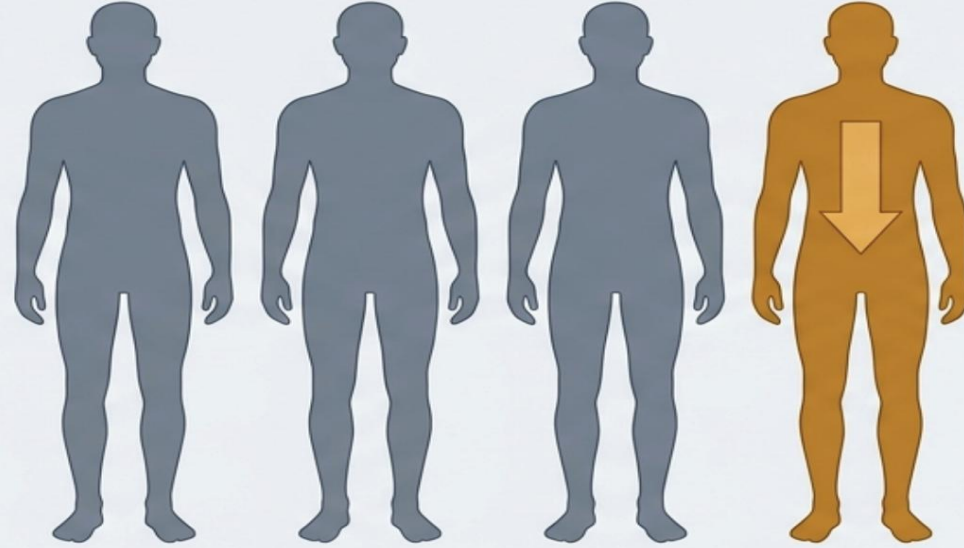


CAR-T cell tedavisi

CAR-T Üretim Yolağı



CAR-T cell tedavisi



■ Duyarlı Popülasyon

■ İlerleyici Hastalık/Tedaviye Dirençli

Mevcut Tedavilerin Sınırı: %25'lik Çıkamaz

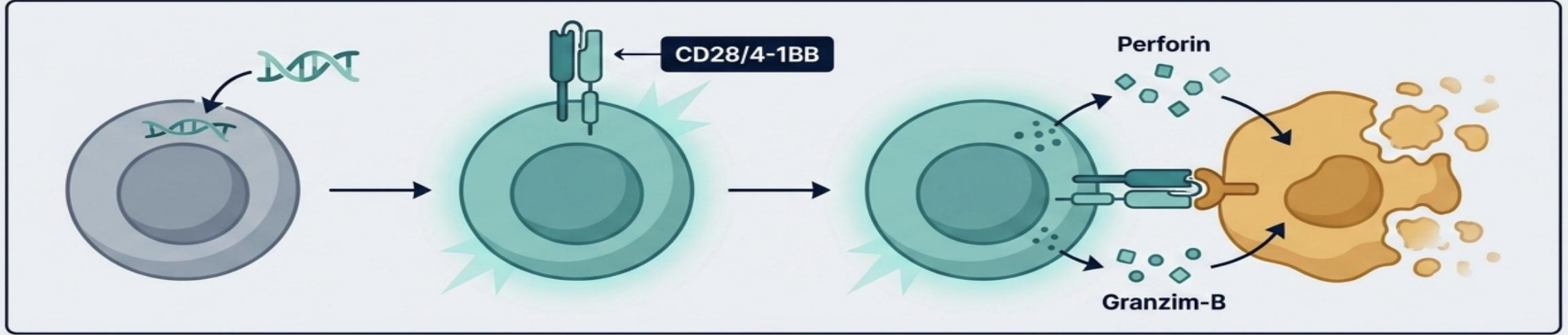
Otoimmün nörolojik hastalıkları olan hastaların %20-25'i mevcut tedavilere (IVIg, PLEX, B-hücresi/kompleman/FcRn hedefli yeni biyolojik ajanlar) **yeterli yanıt vermemektedir.**

Zamanla Etki Kaybı

Başlangıçta yanıt veren hastalar bile **zamanla ilerleyici ve kümülatif sakatlık döngüsüne girmektedir.** Geleneksel tedaviler hastalığı durdurmak yerine sadece yavaşlatmaktadır.

CAR-T cell tedavisi

CAR T-Hücreleri Nedir? "Yaşayan Seri Katiller"



1

Genetik Modifikasyon:
Hedef antijene (örn. CD19)
kilitlenmek üzere tasarlanır.

2

Sürekli Aktivasyon: Entegre
CD28/4-1BB alanları
sayesinde IL-2 üretir ve
sürekli aktif kalır.

3

Hücresel İmha: Perforin ve
granzim-B salgılayarak hedef
hücreleri yok eder.

4

Bellek Genişlemesi: "Yaşayan
hücreler" olarak çoğalır ve
uzun süreli koruma için bellek
T-hücrelerine dönüşür.

CAR-T cell tedavisi

Anatomical Mechanism Map



Sadece dolaşımdaki hücreleri değil, otoimmünitenin "kök saldığı" dokuları temizler.

CAR-T İlişkili Yan Etkiler

Güvenlik Profili: Toksisite Risklerini Anlamak

Nörolojik otoimmünitede toksisite profili, hematolojik onkolojiye kıyasla çok daha olumludur.

Otoimmünite
(Hafif ve
Yönetilebilir)



Malignant Onkoloji
(Yüksek CRS/ICANS
Riski)

Sitokin Salınım Sendromu (CRS)



Neden: Aşırı IL-1 β , IL-6, TNF- α salınımı.



Klinik: Ateş, hipotansiyon, hipoksi (ilk hafta içinde).



Yönetim: Kortikosteroidler, tosilizumab veya anakinra ile kolayca kontrol edilir. Kanser hastalarındaki kadar şiddetli değildir.

Nörotokssite (ICANS)



%27 vs. <5%

• **Durum:** Kanser hastalarında %27 görülürken, otoimmünite tedavilerinde nadirdir veya çok hafiftir.

CAR-T cell tedavisi



Ufuktaki Tedaviler: MS ve NMOSD'de CAR-T Boru Hattı

KYV-101

Hedef: CD19 | **Endikasyon:** Progresif MS | **Faz:** Erken Dönem

Önemli Sonuç: BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) içinde başarılı B-hücre temizliği ve oligoklonal bant (OCB) azalması.

C-CAR168

Hedef: CD20/BCMA (Çift Hedefli) | **Endikasyon:** RRMS | **Faz:** Faz I

Önemli Sonuç: Hedeflenen derin SSS penetrasyonu ile uzun süreli remisyon sağlama potansiyeli.

CT103A

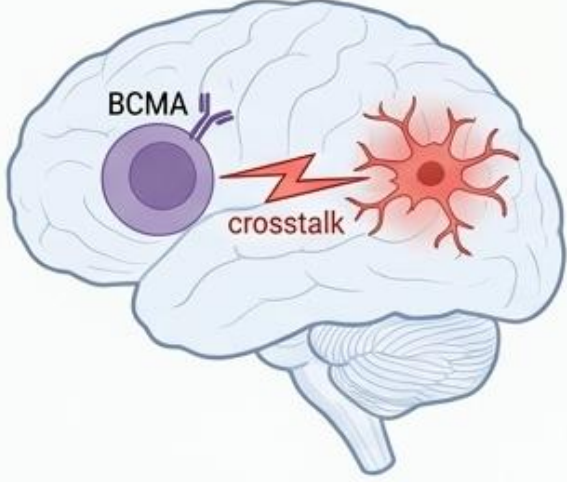
Hedef: BCMA | **Endikasyon:** NMOSD | **Faz:** Faz I

Önemli Sonuç: Patojenik antikor üretimini ve doku hasarını hücresel düzeyde durdurma hedefi.

İlerleyici Multipl Skleroz'da (MS) Oyun Değiştirici Yenilik: Anti-BCMA CAR-T Hücre Tedavisi

Anti-BCMA CAR-T hücreleri, Merkezi Sinir Sistemi'ndeki plazma hücrelerini derinlemesine yok ederek mikroglia kaynaklı nöroinflamasyonu durduruyor ve tedaviye dirençli MS hastalarında benzeri görülmemiş klinik iyileşme sağlıyor.

Sorun & Hücresel Dinamikler



İlerleyici MS'in Gizli Motoru

İçin için yanan (smoldering) nöroinflamasyon, ilerleyici aksonal hasara ve relapslardan bağımsız sakatlık ilerlemesine (PIRA) neden olur.

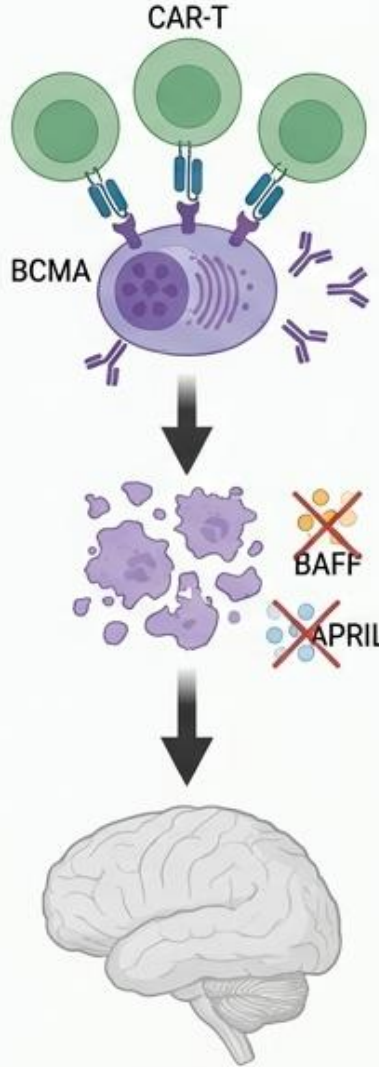
Suçlu İkili

BOS analizleri, nöroinflamasyonu yönlendiren en güçlü etkileşimin B-hücreleri ile Mikroglia-benzeri hücreler arasında olduğunu göstermektedir.

Mevcut Tedavilerin Yetersizliği

Geleneksel antikör tabanlı B-hücreleri deplezyon terapileri, Merkezi Sinir Sistemi (SSS) gibi ulaşılması zor kompartmanlara nüfuz edemez.

Mekanizma: Hücresel Radar



1. Hedefleme

Anti-BCMA CAR-T hücreleri, uzun ömürlü plazma hücrelerindeki BCMA antijenine kilitlenir.

2. Derin SSS Nüfuzu

CAR-T hücreleri beyin omurilik sıvısına (BOS) nüfuz eder, çoğalır ve kandan daha uzun süre burada kalır.

3. İletişimin Kesilmesi

Patojenik Plazma hücresi-Mikroglia sinyal eksenini koparılır (BOS immünoglobulin seviyelerinde dramatik düşüş).

4. Klinik Sonuç

TSP0-PET görüntüleme ile canlı olarak kanıtlanan mikroglial aktivasyonda zayıflama (attenuation).

Klinik Bulgular

İlk İnsan Uygulaması (Qin et al.)

- ✓ **Kohort:** 5 hasta (Primer ve sekonder ilerleyici MS).
- ✓ **Takip Süresi:** 9 ay.
- ✓ **Klinik Çıktı:** Belirgin fonksiyonel iyileşme.
- ✓ **İnflamasyon Markörleri:** BOS'ta pro-inflamatuar sitokinlerde ve bağışıklık hücreleri arası etkileşimde dramatik azalma.

Sentez & Uyarılar

	Anti-CD19 Yaklaşımı	Anti-BCMA Yaklaşımı
Hedef	Erken B hücreleri	Uzun ömürlü plazma hücreleri
Mekanizma	Uzun ömürlü plazma hücrelerini yok edemez	Plazma hücresi-mikroglia iletişimini temelden keser
Klinik Sonuç	2 MS hastasında klinik iyileşme gözlenmedi (100 günlük takip)	5 hastada belirgin fonksiyonel iyileşme

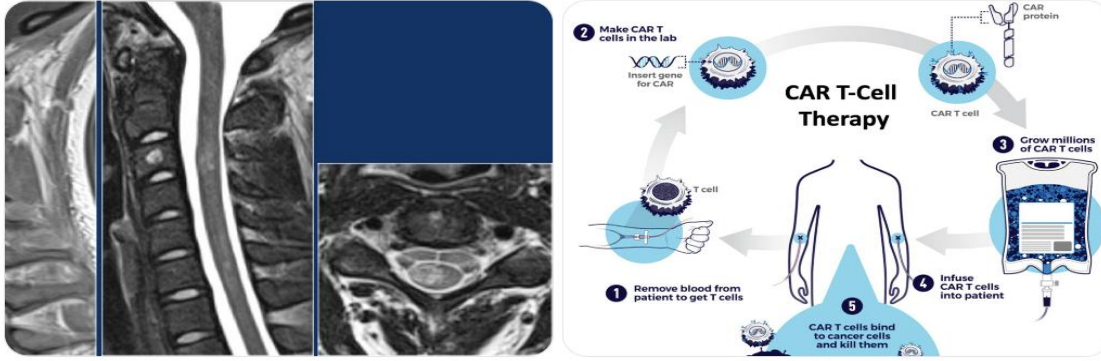


Önemli Uyarı: BCMA, bazal gangliyonlardaki nöron/astrositlerde de bulunabilir ('On-target off-tumor' riski). Ancak bu yaklaşım, kronik inflamasyonu çözen tek seferlik (one-off) bir tedavi potansiyeli taşır. TSP0-PET izlemli uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç var.

Case Report

CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis

🧠 Vaka 1 (RRMS, 47 yaş kadın)



- **Hastalık:** 23 yıllık RRMS, progresif kötüleşme
- **Ön tedavi:** Ocrelizumab → yetersiz yanıt
- **CAR-T tedavisi:** CD19 CAR-T (KYV-101)

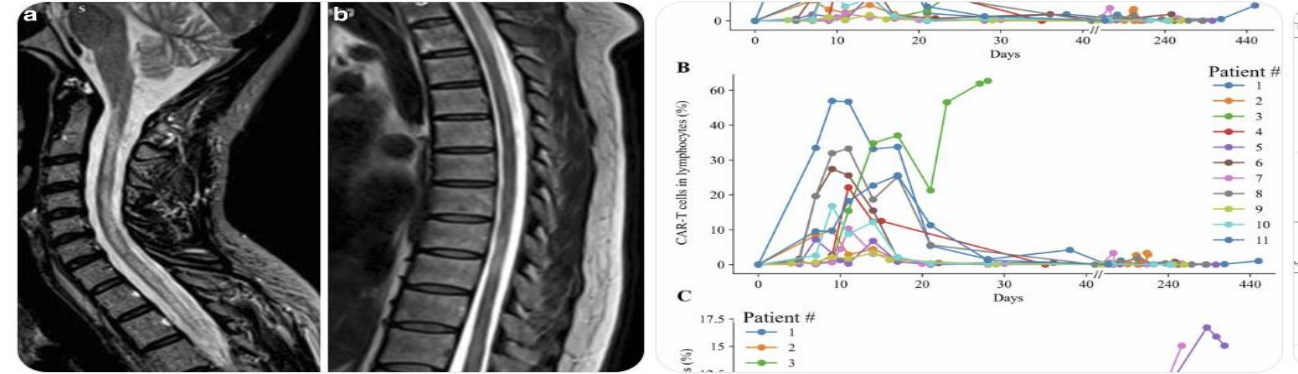
Güvenlik:

- Grade 1 CRS (ateş) → tokilizumab + doksameton ile kontrol
- ICANS gelişmedi
- Geçici **transaminaz yüksekliği (Grade 2)**
- Uhthoff fenomeni ile geçici nörolojik kötüleşme

Etkinlik:

- EDSS: geçici artış (6.0) → **baseline'a dönüş (4.5)** → 4.0
- Yürüme mesafesi: **400 m → 700 m (iyileşme)**
- Yeni T2 lezyon (64. gün) ancak stabil

🧠 Vaka 2 (PPMS, 36 yaş erkek)



- **Hastalık:** PPMS, hızlı progresyon
- **Ön tedavi:** Ocrelizumab
- **Başlangıç:** Yürüteçle 10 m, ağır spastik paraparezi

Güvenlik:

- CRS ✗
- ICANS ✗
- **Geçici transaminaz artışı (Grade 3)** → ursodeoksikolik asit ile düze

Etkinlik:

- EDSS: **stabil**
- MRI: **değişiklik yok**
- Klinik progresyon durdu (kısa takip)

CAR-T cell tedavisi

Özet: Nöro-Otoimmünitede Yeni Bir Dönemin Başlangıcı

Yaşayan İlaç Paradigması

Mevcut ajanlar hastalık alevlenmelerini bastırırken, CD19/BCMA CAR T-hücreleri SSS ve lenf dokularına girerek otoimmünite köklerini yok eden kalıcı bir mimari kurar.

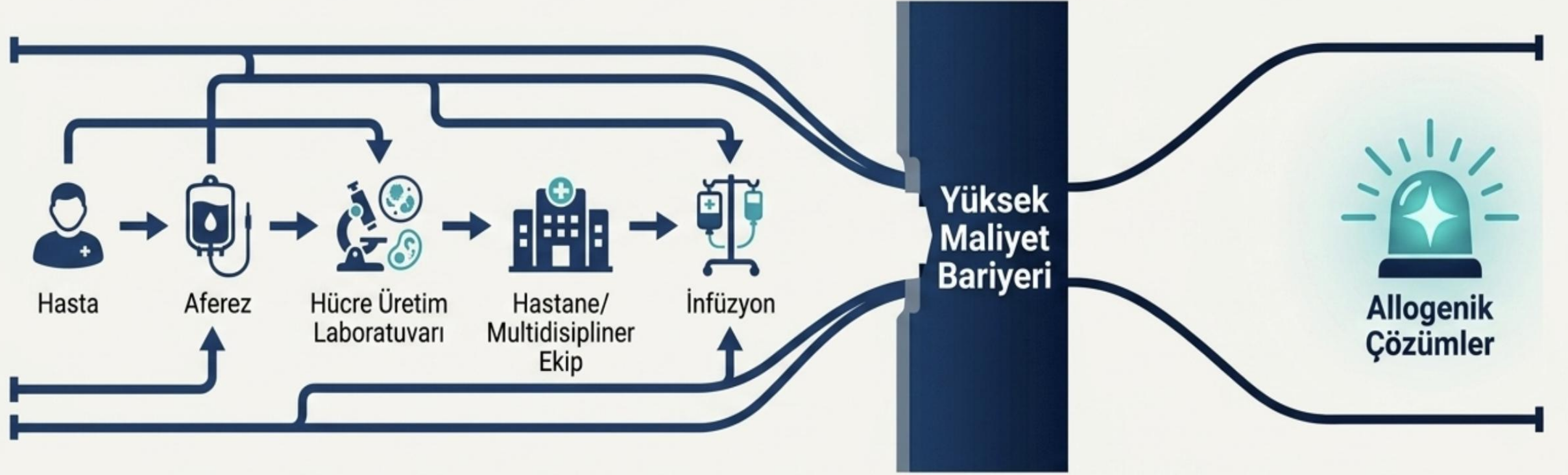
Zamanlama Kriteri

Maksimum fayda; nöronal yıkım kalıcı hale gelmeden önce, erken "aktif/dirençli" aşamada müdahale etmeye bağlıdır.

Küratif Potansiyel ("Immune Reset")

Birden fazla otoimmün hastalığı aynı anda tedavi etme ve kalıcı, ilaçsız remisyon sağlama potansiyeli artık teorik değil, klinik bir gerçektir.

CAR-T cell tedavisi



Multidisipliner Karmaşa

Sadece nörologların değil; hematologlar, hücre terapi üniteleri ve uzman hemşirelerden oluşan karmaşık bir altyapı (Üniversite-Sanayi işbirliği) gerektirir.

Maliyet-Etki Karşılaştırması

Otolog CAR T üretimi pahalıdır. Ancak, yıllar süren başarısız ajan maliyetleri, hastaneye yatışlar ve kalıcı sakatlık yükü, tek seferlik "küratif" prosedür ile dengelenmelidir.

Gelecek Çözüm

Daha düşük maliyetli ve anında erişilebilir "Off-the-shelf" (Allogenik) CAR T-hücreleri geliştirilme aşamasındadır.

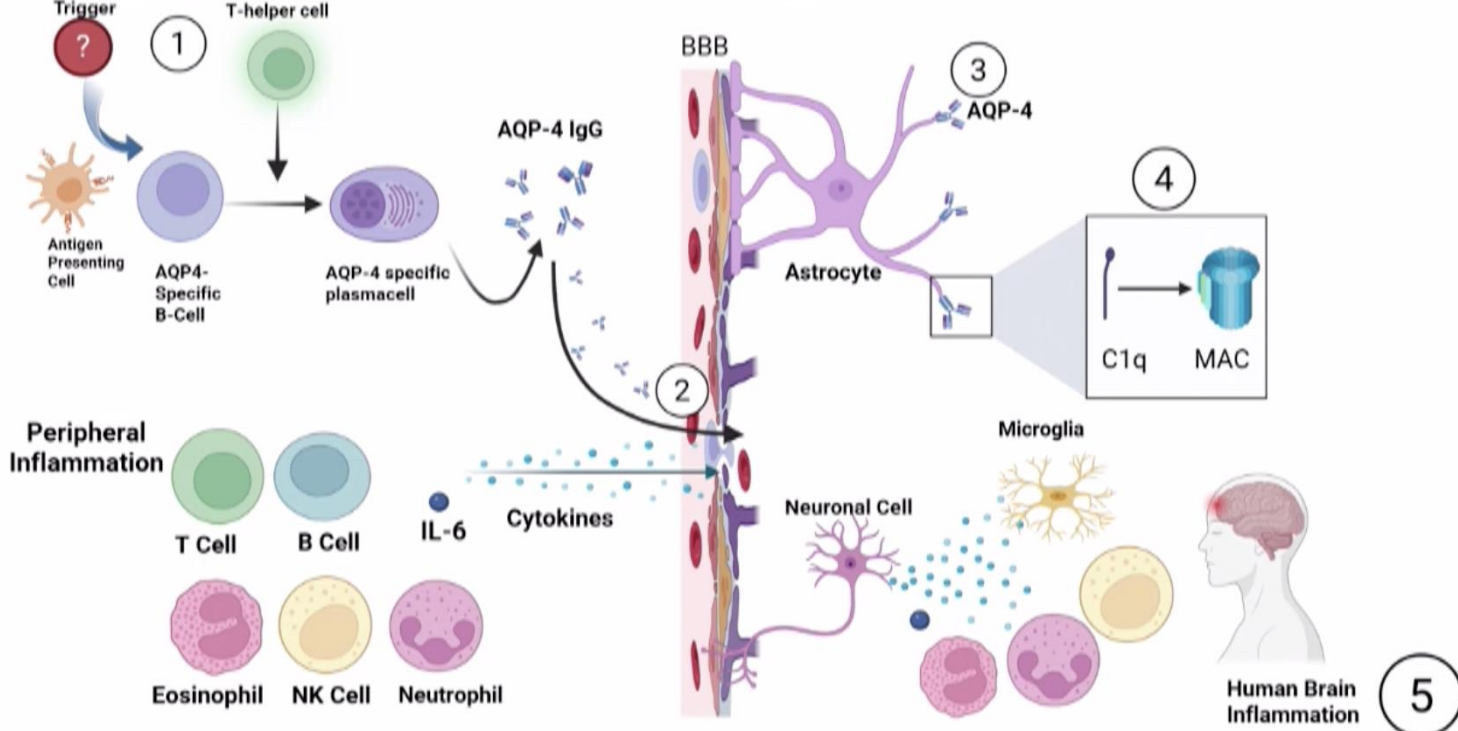
CAR-T cell tedavisi



- Remisyon süresi ne kadar?
- Relaps olursa ne yapılmalı?
- Uzun dönem güvenlik
- Çocuklarda veri sınırlı ⚠
- Maliyet çok yüksek
- Uygulama sadece özel merkezlerde

PATOFİZYOLOJİ: NMOSD, MOGAD ve MYASTHENIA GRAVIS

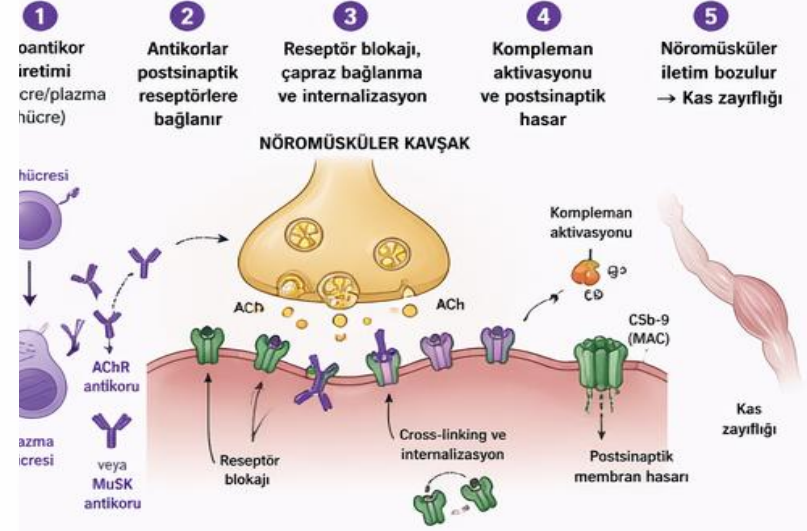
NMOSD (AQP4-IgG) – ASTROSİTOPATİ



MOGAD (MOG-IgG) – OLİGODENDROSİTOPATİ

MYASTHENIA GRAVIS – NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK HASTALIĞI

Hedef: AChR (en sık) veya MuSK



SONUÇ: Nöromüsküler iletim bozulması → Kas güçsüzlüğü ve fatigabilite

İNLER (IL-6 vb.)
e diferansiyasyonu ve
asyonu sürdürür.



FcRn ARACILI IgG GERİ DÖNÜŞÜMÜ
IgG seviyelerini artırır.

	B HÜCRE HEDEFLİ TEDAVİLER	PLAZMA HÜCRESİ / BCMA HEDEFLİ TEDAVİLER	IL-6 / SİTOKİN YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİ	KOMPLEMAN İNHİBİTÖRLERİ	FcRn İNHİBİTÖRLERİ	HÜCRESEL TEDAVİLER (CAR-T vb.)	DİĞER / YENİ YAKLAŞIMLAR
NMOSD	- Anti-CD20 (rituksimab) - Anti-CD19 (inebilizumab) - Anti-CD22 (moxetumomab)	- Anti-BCMA (belimumab, elranatamab) - Proteazom inhibitörleri (carfilzomib)	- Satralizumab (anti-IL-6R) - Tocilizumab	- C5 inhibitörleri (eculizumab, ravulizumab) - C1q, C3 hedefli ajanlar (araştırma)	- Efgartigimod - Rozanolixizumab - Nipocalimab (ARAŞTIRMA)	CD19 CAR-T hücre tedavisi (refrakter olgularda umut verici)	- Bruton's tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri - S1P modülatörleri
MOGAD	- Ritüksimab - Anti-CD19 ajanlar (araştırma)	- Anti-BCMA (araştırma) - Proteazom inhibitörleri (araştırma)	Satralizumab (çalışmalarda relaps azalması)	Kompleman inhibitörleri (özellikle refrakter olgularda araştırılıyor)	- Efgartigimod (çalışmalar devam) - Rozanolixizumab (araştırma)	CD19 CAR-T (erken faz çalışmalar)	- IVIG (mevcut en güçlü uzun dönem tedavi) - Tolerans indüksiyonu (araştırma)
MYASTHENIA GRAVIS	- Ritüksimab - Anti-CD19 - Anti-CD20 (ofatumumab)	- Anti-BCMA (araştırma) - Proteazom inhibitörleri (araştırma)	Tocilizumab (MG-IL6 ilişkili alt gruplarda)	- Eculizumab - Ravulizumab - Zilucoplan (SC, C5 inhibitörü)	- Efgartigimod (onaylı) - Rozanolixizumab (onaylı) - Nipocalimab (araştırma)	CD19 CAR-T (refrakter MG'de erken çalışmalar)	- AChR toleransizasyonu (peptid/vaksin) - Neonatal FcRn düzenleyicileri (araştırma)



ANA FARK: HEDEF DOKU VE MEKANİZMA

NMOSD: ASTROSİT (AQP4) → KOMPLEMAN ARACILI HASAR | MOGAD: MİYELİN/OLİGODENDROSİT (MOG) → İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZASYON | MG: NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK (AChR/MuSK) → İLETİM BLOKAJİ

NMOSD- Ufuktaki Tedaviler

Başlatıcı olay: AQP4-IgG üretimi

•Hedef antijen: **Aquaporin-4 (AQP4)**

- Astrosit ayak uzantılarında (BBB çevresi) yoğun

•Periferde:

- B hücre aktivasyonu
- Plazmablast/plazma hücre farklılaşması

•**IL-6 kritik rol oynar** → plazmablast yaşamı uzar

- AQP4-IgG SSS'ne geçer
- Astrosit yüzeyine bağlanır

Kompleman aktivasyonu

AQP4-IgG → Fc bölgesi

C1q aktivasyonu → klasik yol

C5b-9 (MAC) oluşumu

👉 Astrosit lizisi

Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite (ADCC)

NK hücreleri

Makrofajlar

👉 Astrosit hasarını artırır

NMOSD = primer astrosit hastalığı (astrocytopathy)

👉 Demiyelinizasyon sekonderdir

NMOSD



1

B hücre

HE



CD

CD

sp

da

Ri



ba



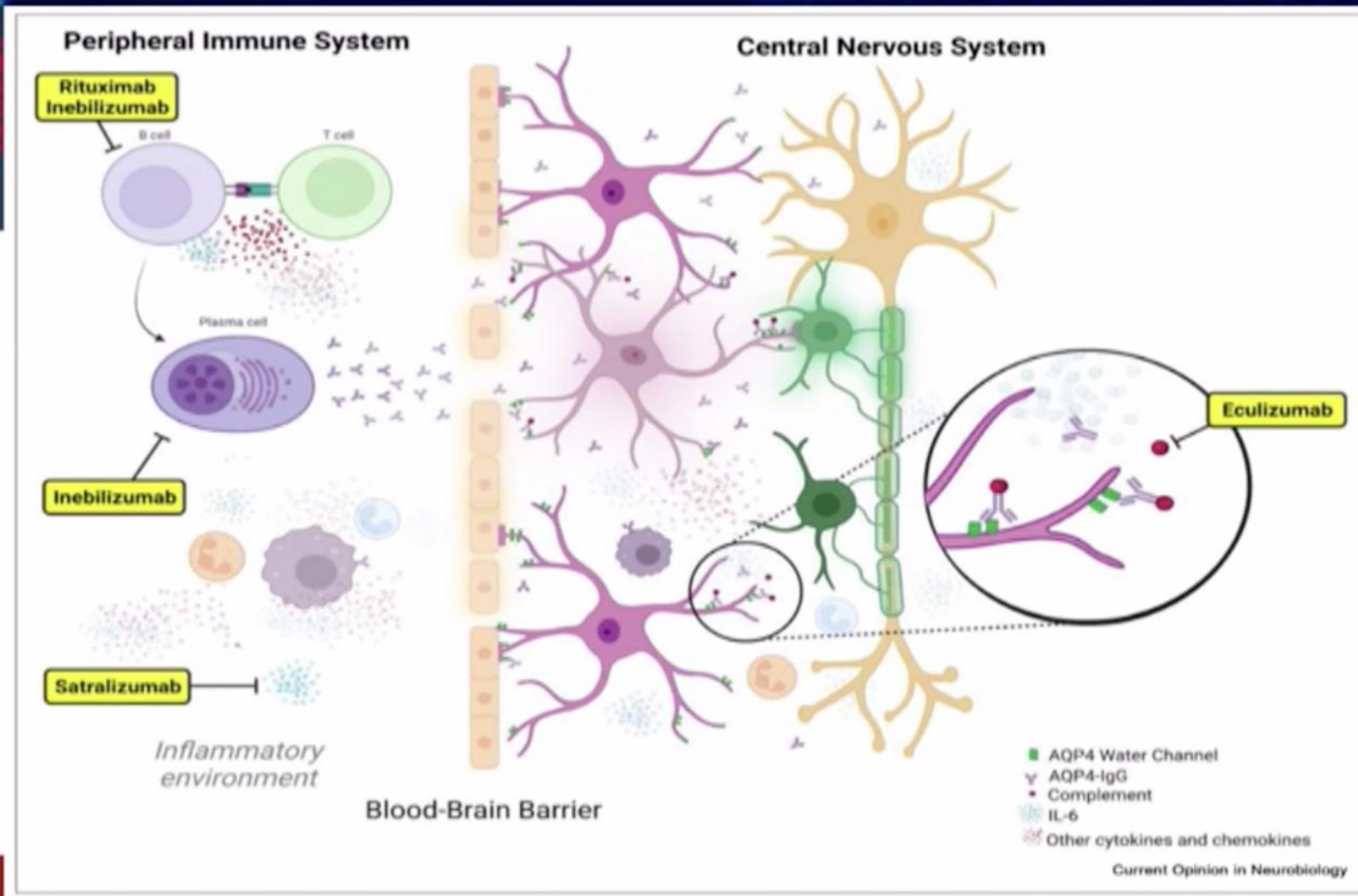
AC

Re

- ◆ CAR-T hücre tedavisi
CD19 hedefli
Otoimmün B hücre havuzunu TEMİZLER!!
- ◆ Antijen-spesifik tolerans
AQP4'e karşı tolerans geliştirme
- ◆ Kombinasyon stratejileri
B hücre + kompleman birlikte hedeflenebilir

Rn

NMOSD- Ufuktaki Tedaviler



Immunobiology of neuromyelitis optica spectrum disorders

Daissy Liliana Mora Cuervo¹, Gisele Hansel^{1,2} and Douglas Kazutoshi Sato^{1,2,3,a}

NMOSD- Ufuktaki Tedaviler

NMOSD- FDA ONAYLI KORUYUCU TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- ECULIZUMAB (anti-C5)....June 2019
- INEBILIZUMAB (anti-CD 19 B cell)....June 2020
- SATRALIZUMAB (anti-IL6 R).....August 2020

Long-term relapse prevention treatment: present Era

Eculizumab (ECZ) [13]

Intravenous
900 mg weekly during the first four doses starting on day 1, followed by 1200 mg every 2 weeks starting at week 4.

Humanized monoclonal antibody (IgG2/IgG4) inhibiting terminal complement protein C5 by preventing cleavage from C5 to activated fractions C5a (pro-inflammatory peptide involved in chemotaxis, cytokine release and vasodilation) and C5b (a membrane constituent which attacks complex C5b-9).

Satralizumab [19, 20]

Subcutaneous
120 mg at weeks 0, 2, and 4 and then every 4 weeks

Humanized IL-6R monoclonal antibody type IgG2 (recycling technology). Binds to membrane IL-6R and is internalized in the endosome. It can dissociate IL-6R under acidic conditions in lysosomes and be recycled to the plasma via the neonatal Fc receptor (FcRn) instead of being degraded in lysosomes.

Inebilizumab [21]

Intravenous
300 mg in 2 doses on open-label days 1 and 15 and then 300 mg every 6 mo.

Humanized monoclonal antibody (IgG1) against CD19 (pro-B, pre-B, naïve and memory B cells), which produces rapid depletion of circulating B cells, including autoantibody-secreting plasmablasts and CD19-expressing plasma cells. CD19 is exclusively expressed on B cells.

*****Rituksimab**... Japonya'da NMOSD için Haziran 2022'de başlatılan Faz II/III klinik çalışmasının sonuçlarına dayanarak onaylandı.

***Mayıs 2023'te, EMA, AQP4-IgG pozitif NMOSD tedavisi için **ravulizumabın** onayını verdi.

NMOSD- Ufuktaki Tedaviler

Ecilizumab: C5 inhibisyonu → (MAC) blokajı

• Faz 3, randomize, çift kör

• n=143 erişkin, ≥%66'sı: Aquaporin-4 IgG (+) 2:1 randomizasyon (ecilizumab vs plasebo)

• 900 mg/hafta ×4 → ardından 1200 mg/2 hafta ▼ Relaps riski %94 azalma (plaseboya göre)

Ravalizumab: C5 inhibisyonu (neonatal fragman kısmı ömrünü uzatmak için modifiye edilmiştir)
(CHAMPION-NMOSD)

Faz 3, açık etiketli, n=58 (ravulizumab) PREVENT trial plasebo kolu (n=47) Doz:Gün

1.gün + 15.gün→ ardından 8 haftada 1 izlem: 73.5 hafta→ relaps yok

Start at first clinical attack	-	+++	+
Complement inhibitors			
Ecilizumab	900 mg intravenous every week for the first 4 weeks, then 1,200 mg every two weeks	+++	Not tried in trials
Ravulizumab	Body-weight-based intravenous loading dose (2,400–3,000mg) plus a body-weight-based maintenance dose (3,000–3,600mg) on day 15, then once every 8 weeks	+++	Not tried in trials
B cells depletants			
Rituximab	375 mg/m ² intravenous every week for the first 4 weeks, or 1,000 mg x 2 doses 2 weeks apart and then 1,000 mg 2 weeks apart every 6 months	+++	Trial ongoing
Inebilizumab	300 mg intravenous every 15 days x 2 doses, and then every 6 months	+++	Limited data
IL-6 receptors inhibitors			
Satralizumab	120 mg subcutaneously every 4 weeks	+++	Trial ongoing

NMOSD- B hücre Tedavileri

B Cell Dysregulation Plays a Central Role in NMOSD

$\alpha\text{CD19} \geq \alpha\text{CD20}$

Bennett et al., 2009; 66:617.

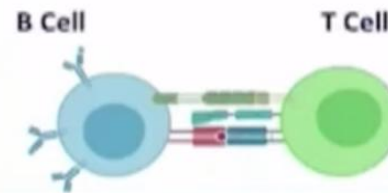
IgG Secretion



Germinal Center Activity

$\alpha\text{CD19} > \alpha\text{CD20}$

Damato, V. et al. 2022; 119, e2121804119
Molnarfi et al. 2013; 210: 2921



Pro-Inflammatory Cytokines

Memory Cell

Plasmablasts



IL-17, IL-6

GM-CSF

$\text{TNF}\alpha$, LT

$\alpha\text{CD19} = \alpha\text{CD20}$

Zhang, C. et al. 2021; 8, e1070.
Damato, V. et al. 2022; 119, e2121804119
Li, R. et al. 2015; 7, 310ra166

Regulatory Cytokines

$\alpha\text{CD19} > \alpha\text{CD20}$

Gut-derived IgA
Plasma Cells
Plasmablasts

B10

Breg Cells

IL-35

IL-10

IL-10

IL-35, IL-10

Kim et al. 2021; 13: eabk2132

IgG



Safety and efficacy of ravulizumab in patients with NMOSD previously treated with rituximab: A post hoc analysis of the CHAMPION-NMOSD trial

Multiple Sclerosis Journal

2026, Vol. 32(4) 396–408

DOI: 10.1177/
13524585261425076

© The Author(s), 2026.

Article reuse guidelines:
[sagepub.com/journals-
permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)**J.L. Bennett, S. Bhattacharyya, A. Zabeti, M. Levv , J. de Sèze , M.J. Tanev.**

- Faz 3, açık etiketli çalışma (CHAMPION-NMOSD)
- Toplam: **58 hasta**
- %36.2 RTX-exposed
- %63.8 RTX-naif
- Tedavi:
- IV ravulizumab (yükleme + 8 haftada bir)
- Tedavi süresince **HIÇ** relaps görülmedi

- ⚠ **Güvenlik:**
- Yan etkiler çoğunlukla hafif-orta
- En sık:
 - COVID-19 (%48)
 - Baş ağrısı (%32)
 - İYE (%17)
- RTX-exposed:
- **İYE daha sık**
- ! **Önemli Risk:**
- Meningokok enfeksiyonu (n=2)**
- 👉 Aşı + profilaksi şart

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

Efficacy and Safety of Rituximab Versus Inebilizumab in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Dual-Center, Real-World Cohort Study

Ying Cui¹ | Zihao Yu¹ | Hengri Cong¹ | Hao Zhang²  | Yutong Shi² | Ai Guo¹ | Yujing Li²  | Dongmei Jia²  |
Chao Zhang²  | Kaibin Shi¹  | Fu-Dong Shi^{1,2}  | Wei Jiang^{2,3}

Retrospektif çift merkezli çalışma
T n=276 (RTX: 211 | INE: 65)

Primer sonlanım: İlk relapsa kadar süre

Relaps riski: Benzer (HR≈0.59, p>0.3)

ARR ve EDSS iyileşmesi: Gruplar arasında fark yok

AQP4-IgG değişimi:

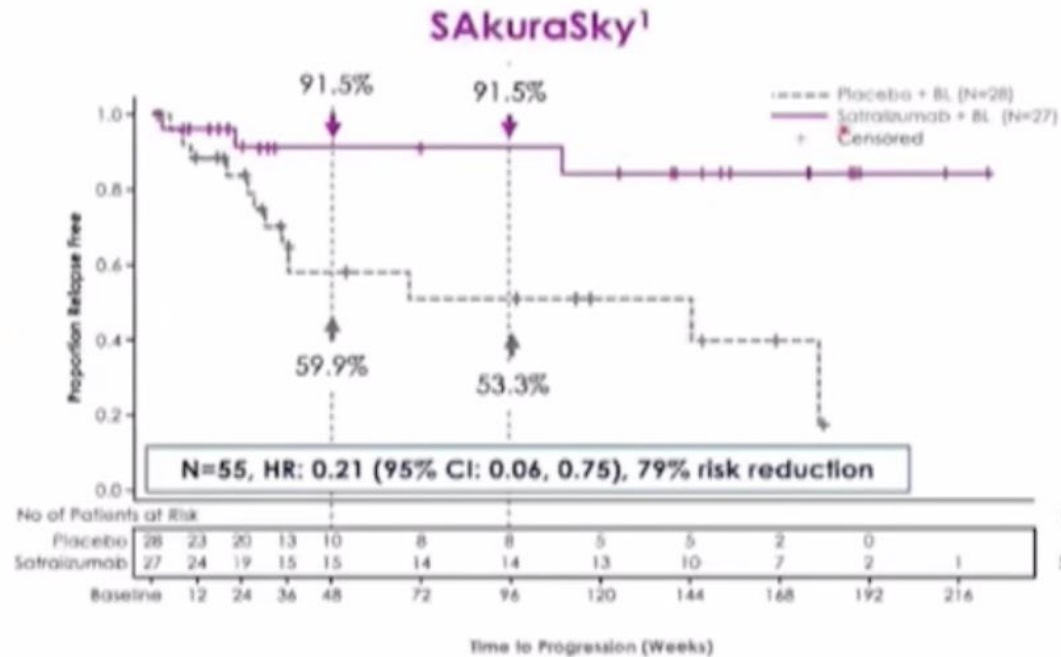
Benzer Etkinlik eşdeğer

- **Rituximab:** Daha fazla yan etki
- **infusion reaksiyonları** belirgin ↑
- ▼ **Inebilizumab:** Daha iyi tolere
- **IgG düşüşü:** INE > RTX (daha belirgin)
- Enfeksiyon oranları: benzer

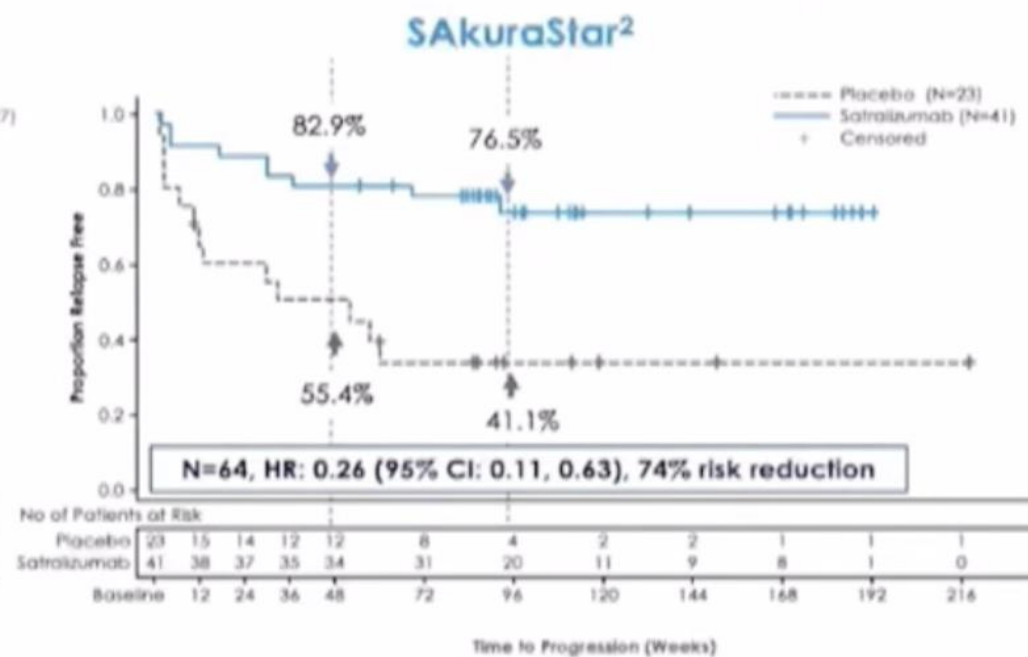
NMOSD- Ufuktaki Tedaviler

Satralizumab in AQP4+ NMO Patients

Baseline Immunosuppressant



Monotherapy



Yamamura et al. (2019). *NEJM*, 381(22), 2114–2124.

Traboulsee et al. (2020). *Lancet Neurology*, 19(5), 402–412.

Approved NMOSD Therapeutics

Treatment	Relapse Risk Reduction, %	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	OLE Annualized Attack Rate
Eculizumab* ^{1,2}	94	0.06 (0.02-0.20)	< .001	0.025 (95% CI: 0.013-0.048)
Inebilizumab ^{3,4}	77	0.227 (0.121-0.423)	< .0001	0.097 (95% CI 0.070–0.14)
Satralizumab ⁵⁻⁷	78	0.21 (0.06-0.75)	.0143	0.09 (95% CI: 0.06–0.12)
	74	0.26 (0.11-0.63)	.0014	
Ravulizumab* ⁸	98	0.014 (0.00-0.103)	.0001	Not reported
Rituximab ⁹⁻¹²	NA	NA	NA	0.03 – 0.33

- Eculizumab and Ravulizumab are only available through a Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) program.
- NA – not available due to small patient population

1. Pittock SJ, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:614-25.

2. Wingerchuk et al., *Ann Neurol*. 2021;89:1088-1098

3. Cree BA, et al. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-1363.

4. Cree BA, et al. *Lancet Neurol*. 2023

7. Traboulsee T et al., *AAN Abstract*. 2023; S5-001.

8. Pittock SJ et al. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1053-1068.

9. Tahara M et al., *Mult Scler Relat Disord*. 2022 doi: 10.1016/j.msard.2022.103730.

10. Brunschwig et al. *Neurol Ther*. 2022; Aug 12(4):1276

Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results

Chuan Qin^{1,2}, Dai-Shi Tian^{ID}^{1,2}, Luo-Qi Zhou^{1,2}, Ke Shang^{1,2}, Liang Huang^{ID}³, Ming-Hao Dong^{1,2}, Yun-Fan You^{1,2}, Jun Xiao^{1,2}, Ying Xiong⁴, Wen Wang^{ID}⁵, Hao Pang⁵, Jing-Jing Guo⁵, Song-Bai Cai⁵, Di Wang³, Chun-Rui Li³, Min Zhang^{1,2}, Bi-Tao Bu^{1,2} and Wei Wang^{1,2}✉

•Faz

kollu

•AQ

NMO

(ref

•n =

•Med

•%83

•BCMA

doğru

kaynağının eliminasyonu

BCMA hedefli CAR-T tedavisi, NMOSD'de:

Güçlü plazma hücre eliminasyonu

AQP4-IgG hızlı düşüşü

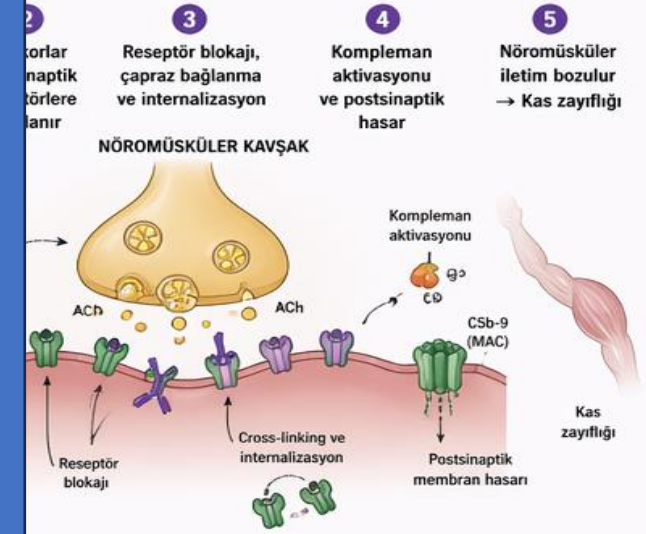
Yüksek oranda ilaçsız remisyon

Kabul edilebilir güvenlik profili

GRAVIS

GRAVIS – NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK HASTALIĞI

Hedef: AChR (en sık) veya MuSK



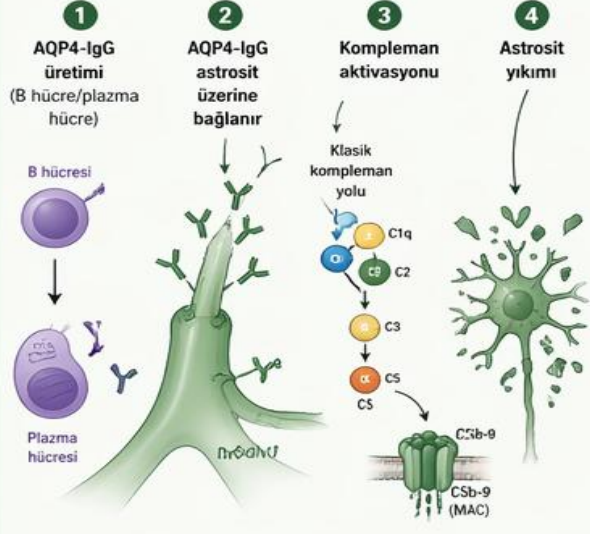
Nöromusküler iletim bozulması → Kas güçsüzlüğü ve fatigabilite



FcRn ARACILI IgG GERİ DÖNÜŞÜMÜ
IgG seviyelerini artırır.

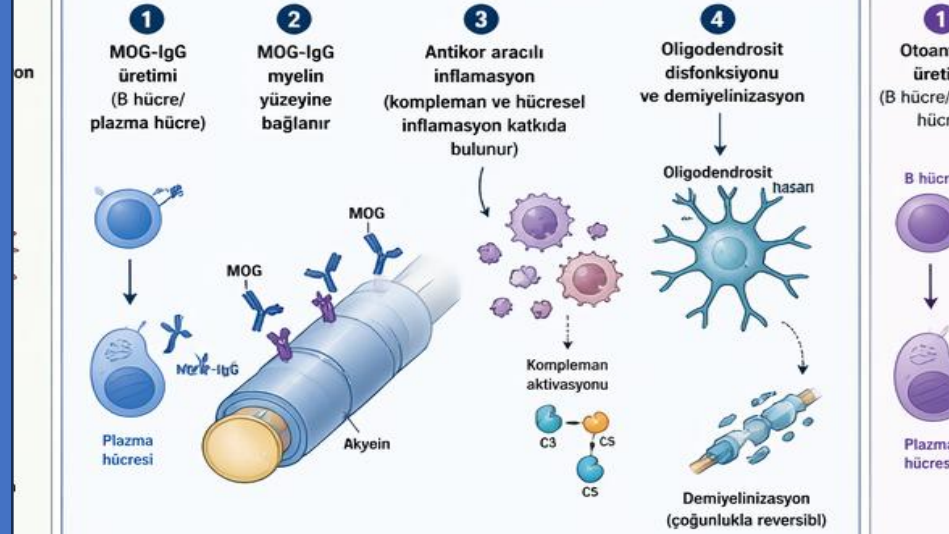
NMOSD (AQP4-IgG) – ASTROSİTOPA

Hedef: Aquaporin-4 (AQP4) – Astro sit ayakları



SONUÇ: Astrosit hasarı primerdir → Sekonder demiyelinizasyon ve

Hedef: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG)



SONUÇ: Myelin ve oligodendrosit hasarı → inflamasyonla demiyelinizasyon (çoğunlukla iyi iyileşme potansiyeli)

KLİNİK FENOTİPLER (MOGAD)

immünglobulin G.

bulunabilir.

inflamasyonu sürdürür.

UFUKTAKİ TEDAVİLER – HEDEF ODAKLI YAKLAŞIMLAR

	B HÜCRE HEDEFLİ TEDAVİLER	PLAZMA HÜCRESİ / BCMA HEDEFLİ TEDAVİLER	IL-6 / SİTOKİN YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİ	KOMPLEMAN İNHİBİTÖRLERİ	FcRn İNHİBİTÖRLERİ	HÜCRESEL TEDAVİLER (CAR-T vb.)	DİĞER / YENİ YAKLAŞIMLAR
NMOSD	- Anti-CD20 (rituksimab) - Anti-CD19 (inebilizumab) - Anti-CD22 (moxetumomab)	- Anti-BCMA (belimumab, elranatamab) - Proteazom inhibitörleri (carfilzomib)	- Satralizumab (anti-IL-6R) - Tocilizumab	- C5 inhibitörleri (eculizumab, ravulizumab) - C1q, C3 hedefli ajanlar (araştırma)	- Efgartigimod - Rozanolixizumab - Nipocalimab (ARAŞTIRMA)	CD19 CAR-T hücre tedavisi (refrakter olgularda umut verici)	- Bruton's tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri - S1P modulatorleri
MOGAD	- Ritüksimab - Anti-CD19 ajanlar (araştırma)	- Anti-BCMA (araştırma) - Proteazom inhibitörleri (araştırma)	Satralizumab (çalışmalarda relaps azalması)	Kompleman inhibitörleri (özellikle refrakter olgularda araştırılıyor)	- Efgartigimod (çalışmalar devam) - Rozanolixizumab (araştırma)	CD19 CAR-T (erken faz çalışmalar)	- IVIG (mevcut en güçlü uzun dönem tedavi) - Tolerans indüksiyonu (araştırma)
MYASTHENIA GRAVIS	- Ritüksimab - Anti-CD19 - Anti-CD20 (ofatumumab)	- Anti-BCMA (araştırma) - Proteazom inhibitörleri (araştırma)	Tocilizumab (MG-IL6 ilişkili alt gruplarda)	- Eculizumab - Ravulizumab - Zilucoplan (SC, C5 inhibitörü)	- Efgartigimod (onaylı) - Rozanolixizumab (onaylı) - Nipocalimab (araştırma)	CD19 CAR-T (refrakter MG'de erken çalışmalar)	- AChR tolerizasyonu (peptid/vaksin) - Neonatal FcRn düzenleyicileri (araştırma)



ANA FARK: HEDEF DOKU VE MEKANİZMA

NMOSD: ASTROSİT (AQP4) → KOMPLEMAN ARACILI HASAR | MOGAD: MİYELİN/OLİGODENDROSİT (MOG) → İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZASYON | MG: NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK (AChR/MuSK) → İLETİM BLOKAJ

MOGAD- Ufuktaki Tedaviler

PLAZMA HÜCRESİ HEDEFİ



1. Bortezomib

- CAR-T hücre tedavisi

- Dirençli MOGAD olgularında

- **CD19 CAR-T** ile patojenik B hücre havuzunun daha derin temizlenmesi hedeflenir.



Efg
Roz
Nip



FcR



MOG

Role of Tocilizumab in Severe CNS Inflammatory Presentations in Children

Amaar Marefi,^{1,2} Eleonora A. Grasso,^{1,2} Loren A. McLendon,^{3,4} Sona Narula,^{1,2} Amy T. Waldman,^{1,2}

Correspondence

Sarah

U

edu

00000

Anti IL6 resept

P

Tocilizumab, pediatrik şiddetli ve refrakter nöroinflamatuvar ataklarda hızlı etkili, güvenli ve umut verici bir "rescue tedavi" seçeneğidir
👉 Ancak kanıt düzeyi düşük (Class IV) → prospektif çalışmalar gerekli

A

sendromlar
RANBP2-ilişkili ANEC

•BOS'ta ↑IL-6

Ofatumumab Treatment Used in Pediatric MOGAD: A Retrospective Case Series

[Wenlin Wu](#)^{1,*}, [Haixia Zhu](#)^{1,*}, [Chi Hou](#)^{1,*}, [Yanping Ran](#)^{1,*}, [Wenlin Wu](#)^{1,*}, [Kelun](#)^{1,*}, [Zhong](#)¹, [Huiling Shen](#)¹, [Houliang Deng](#)², [Yulin Tang](#)¹, [Wenlin Wu](#)^{1,*}

Table 1. Characteristics of the Patients

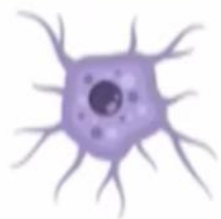
	Case 1	Case 2	Case 3
Age at onset (yrs)	2.3	6.1	2.5
Sex	Female	Male	Male
Age of onset (yrs)			
Weight (kg)			
Disability			
Immunosuppression			
Relapse			
Duration of relapse (mo)			
AR			
AR			
Serum			
Change in serum MOG titer after OFA			
Follow-up duration (mo)	12	9	9
Adverse effect of OFA treatment	No	Transient fever during the first OFA injection	No

- MMF'ye rağmen relaps (n=2)
- IVIG yerine kolay kullanım (n=1)

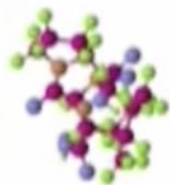
- Anti-CD20 → B hücrelerini azaltır
- **!** Plazma hücreleri korunur → antikor üretimi devam edebilir
→ Bu yüzden relaps + antikor artışı mümkün

- Kombinasyon tedavileri (MMF / IVIG)
- Randomize veri yok

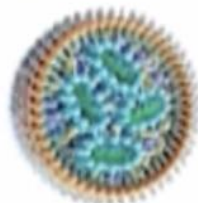
Emerging Technologies for Immune Tolerization



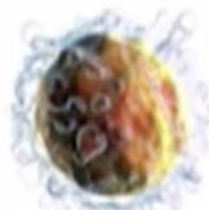
**Dendritic Cell
Vaccines**



**Ag-Specific
Tolerogens**



**Ag-Specific
Tolerizing NPs**



**CA/ART
Therapy**



**Ag-Specific
CP Gating**



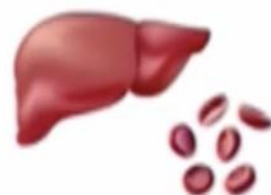
**HLA-G
Tolerogenesis**



**Inverse
Vaccines**



**Marrow
Rebooting**



**Endogenous
Tolerogenesis**



**Programmed
Cell Death**

OTOİMMÜN ENSEFALİT – PATOFİZYOLOJİ

Otoantikor aracılı sinaptik ve nöronal disfonksiyon

1. TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Paraneoplastik

- Over teratomu (NMDA-R Ab)
- Akciğer
- Meme
- Timoma
- Diğer solid tümörler

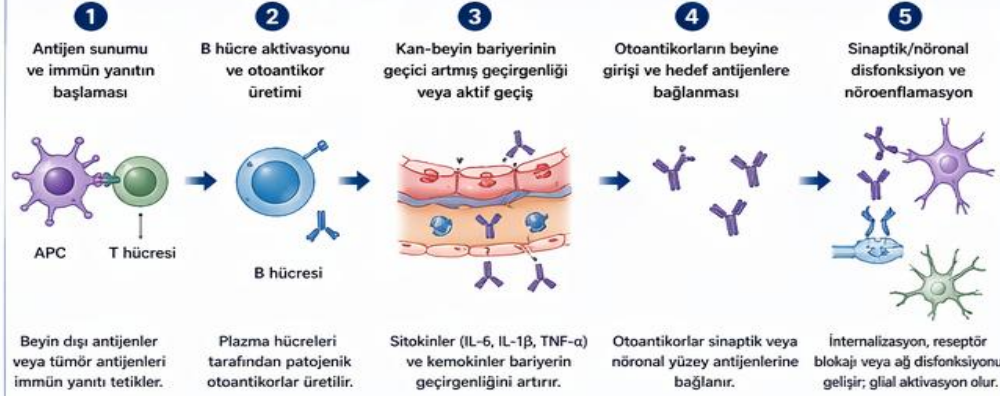


Non-paraneoplastik

- Enfeksiyonlar (HSV, EBV, Mycoplasma vb.)
- Post-enfeksiyöz immün yanıt
- Otoimmün zemin
- Genetik yatkınlık (HLA)
- İlaçlar (nadir)



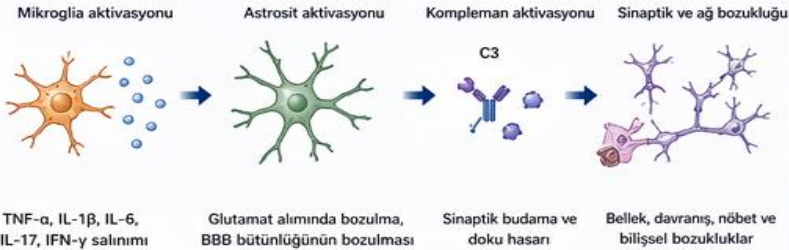
2. İMMÜNOLOJİK MEKANİZMA



3. HEDEF ANTİJENLERE GÖRE MEKANİZMALAR

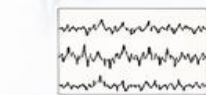
Antijen (otoantikor)	Ekspresyon yeri	Ana mekanizma	Sonuç
NMDAR (NMDA-R Ab)	Postsinaptik NMDAR	Reseptör internalizasyonu (çapraz bağlanma)	↓ Glutamaterjik hipofonksiyon
LGI1, CASPR2 (LGI1/CASPR2 Ab)	Presinaptik terminal ve aksonal membran	Aksonal fonksiyonun bozulması	↑ Nöronal hiperexcitabilite (fasilitasyon)
GABA _B R (GABA _B -R Ab)	Presinaptik GABA _B reseptörü	Reseptör internalizasyonu veya inhibisyonu	↓ İnhibitör nörotransmisyon azalır
AMPA-R (AMPA-R Ab)	Postsinaptik AMPAR	Reseptör internalizasyonu	↓ Glutamaterjik hipofonksiyon
GlyR, D2R, mGluR5, IgLON5, Hu, Ma2 vb.	Nöronal yüzey veya intraselüler	Fonksiyonel blokaj, sinyal disregülasyonu veya sitotoksisite	Nörodejenerasyon ve ağ disfonksiyonu

4. NÖROİNFLAMASYON VE HÜCRESEL YANIT

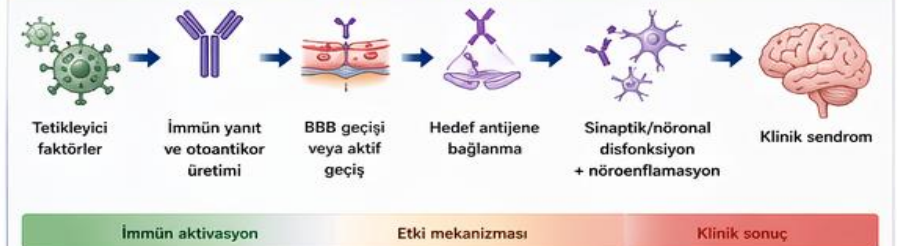


5. SONUÇ: KLİNİK TABLO

- Hızlı başlangıçlı psikiyatrik belirtiler
- Kognitif bozulma
- Nöbetler
- Hareket bozuklukları
- Otonom disfonksiyon
- Uyku bozuklukları
- Bilinç değişikliği / koma



6. ÖZET AKIŞ ŞEMASI



7. TEDAVİ HEDEFLERİNE GÖRE YAKLAŞIMLAR

İMMÜN YANITI AZALTMAK

- Kortikosteroidler
- IVIG
- Plazmaferez



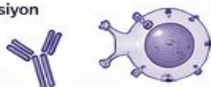
B HÜCRE HEDEFLİ

- Rituksimab (anti-CD20)
- Obinutuzumab
- Ofatumumab



PLAZMA HÜCRESİ HEDEFLİ

- Bortezomib (proteazom inhibitörü)
- Daratumumab (anti-CD38)
- İmmünadsorpsiyon



SİTOKİN / İNFLAMASYON HEDEFLİ

- Tocilizumab (anti-IL-6R)
- Anakinra (IL-1RA)
- Infliximab (anti-TNF)



KOMPLEMAN HEDEFLİ

- Eculizumab (C5 inhibitörü) (araştırma aşamasında)



DİĞER / YENİ YAKLAŞIMLAR

- FcRn inhibitörleri (efgartigimod vb.)
- CAR-T hücre tedavisi (araştırma)
- Tolerans indüksiyonu (peptid tedavi vb.)
- Mikroglia modülatörleri (araştırma)



ANA FARK: Otoimmün ensefalitte temel sorun antikora bağlı sinaptik/nöronal disfonksiyondur; fibröz doku yıkımı minimaldir ve erken tedavi ile geri dönüş mümkündür.

Otoimmün Ensefalit- Ufuktaki Tedaviler

1. Periferal immün aktivasyon

2. FcγR inhibitörleri

5. CAR-T hücre tedavisi (deneysel)

CD19 hedefli

B hücre havuzunu sıfırlar



6. Antijen-spesifik tolerans

Spesifik immün yanıtın yeniden programlanması

Intratekal Ig sentezi

Sitokinler:

IL-6

Antikor üreten hücreyi
ortadan kaldırır



Rituksimab dirençli OE'de

Mekanizma

Sitokin sinyali ↓
inflamasyon ↓

Daratumumab for autoimmune diseases: a systematic review

Marie-Therese Holzer¹, Nikolas Ruffer², Tobias B Huber³, Ina Kötter^{2,4},
Lennard Oetzel^{5,6}, # 5 6 # 2

Anti-CD38

16 mg/kg-1000 mg/1.73 m²

83 hasta / 38 yayın

24 farklı otoimmün hastalık

6 OE, 1 CIDP, 1MG

Ortalama: **5 farklı tedaviye dirençli**

Eş tedaviler:

•Steroid (%64)

•IVIg (%33)

•Rituksimab (%17)

%87 → İV uygulama Yan etki: %45

•İnfüzyon reaksiyonu (%20)

•Enfeksiyon (%19)

•Hipogammaglobulinemi (%33)

•Mortalite: **%3**

Bortezomib in anti-N-Methyl-d-Aspartate-Receptor (NMDA-R) encephalitis: A systematic review

Alessandro Dinoto¹, Marta Cheli², Alessio Bratina², Arianna Sartori², Paolo Manganotti²

•1.3 mg/m² SC, gün 1-4-8-11 şeklinde 21 günlük kürler halinde uygulanır."

•Proteazom inhibitörü

👉 **Plazma hücrelerini baskılar**

👉 **Otoantikor üretimi ↓**

•**14 çalışma**

•**Toplam: 29 hasta**

•Refrakter olgular

•%55.2 (16/29) → iyi klinik yanıt (mRS)

•**%37.9 (11 hasta) → yan etki**

Hafif-orta düzey

Yönetilebilir

International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis

DOI: 10.7

[C]

me

ch

fre

CAR-T hücre tedavisi otoimmün ensefalitte henüz klinik kullanımda değildir; ancak antikor aracılı mekanizma nedeniyle gelecekte potansiyel bir 'immune reset' tedavisi olarak değerlendirilmektedir."

51493

 Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Karel Allegaert,
KU Leuven, Belgium

REVIEWED BY
Thomas John Galletta,
Cincinnati Children's Hospital Medical Center,

Clinical use and toxicities of bortezomib in pediatric patients: a systematic review

Zachary C. LeBlanc¹, Averill Clapp¹, Samantha Kaplan¹,
Carrie J. Shawber^{1,2} and June K. Wu^{1*}

MG- Ufuktaki Tedaviler



1. Fc
Efgart
Rozanol
Nipocal

Mekani
•Neonat
IgG'yi li
•FcRn b
IgG'leri
•Anti-AC

Klinik av
Hızlı etki
Plazmafe
hedefli v



CAR-T ve hücrel tedaviler
CD19 veya BCMA hedefli CAR-T →



otoantikor üreten hücrelerin tam eliminasyonu



Sitokin ve sinyal yolak hedefleri
IL-6 → plazma hücre aktivasyonu
JAK-STAT yolu → inflamasyon
Tocilizumab (off-label)
JAK inhibitörleri (erken faz)



Antijen spesifik tolerans
Bağışıklık sistemini tamamen baskılamak yerine



ACHR'ye tolerans geliştirmek

Yaklaşımlar:

Peptid bazlı tedavi
Treg hücre terapileri

hücre hedefli
er

kili

spektrumu
tkili

hedefi:
-CD38)
zom

kılanamayan

Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis: Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy in Patients With Juvenile Myasthenia Gravis: A Single-Arm Meta-Analysis

Prof James F Howard, Jr, MD ¹ · Aidou Jiang, MS · Qiaozhi Hu, PhD · Zhidan Wang, BS · Fengbo Wu, PhD ² ✉

Prof Richard J Barohn, MD ³ · I

Affiliations & Notes

Article Info

Affiliations & Notes

Publication History: Received April 28, 2024; Accepted February 16, 2025; Published online February 20, 2025

Footnotes: Funding: This research received no specific grants from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical approval: Formal consent for this type of study is not required.

DOI: 10



Generalized myasthenia gravis: Study

Faz 3, randomize

• 17 ülke, 76

• 125 hasta

• 26 hafta

• IV uygulam

• ≥2 immünsüpres

MG alevlenmesi:

%10 (eculizumab

✓ Rescue teda

%10 vs %19

Juvenil MG'de takrolimusun etkinliği ve güvenliği Tek kollu meta-analiz

Takrolimus:

Juvenil MG'de etkili ve güvenli

Özellikle:

Stereoide dirençli

Yan etki gelişen hastalarda

Allesteros ^{2,*}, Javier Sotoca ³, Adrián Ares ⁴, Ramón Villaverde ⁵,

Paola Díaz-Abós ², Pablo Rebollo ⁸, Mónica Sarmiento ⁸, Iratxe

onu (C5)

alizumab • Zilucoplan

ozanolixizumab

ini azaltarak NMJ

of eculizumab in anti-
or antibody-positive
ed myasthenia gravis
randomised, double-
olled, multicentre study

Howard et al. Lancet Neurol. 2017
Dec;16(12):976-986

Myasthenia gravis in 2025: five new things and four hopes for the future

S.
Re
©
Table
Nam
(202
Cate
Ecu
FDA
Rav
FDA
Zih
FDA
Gel
Poze
Cate
Efgai
FDA
Roz
FDA
Nip
Bat
Cate
Rit
NIC
Inel

Table 1 (continued)

Name / Approvals at-a-glance (2024)	Approval and trial notes	Indication	Description	Mechanism of action
Telitacicept	Phase 3 trial (NCT05737160)	gMG adults 18–80	Fusion protein formed from TNFRSF13B and human IgG Fc receptor [57, 58]	Inhibits B cell activators APRIL and BAFF [57, 58]
Satralizumab	Phase 3 trial (NCT04963270) Trial halted March 2024 due to not meeting endpoints	Seropositive gMG 12 + years	Humanized mAb to soluble and membrane bound IL6 receptors [59, 60]	Blocks IL6 signaling and T cell activation of B cells [61]
CAR T cells	Phase 1b/2a study published	Adult gMG 18 +	CAR T cells (autologous) engineered with a receptor against a plasma cell surface molecule, B-cell maturation antigen (BCMA) [62]	Depletion of specific cell populations involved in immunopathological cascade in MG [61]
CAR T cells	Phase 1 study recruiting (NCT05451212)	Adult MuSK positive 18 +	CAR T cells engineered against the MuSK autoantigen [63]	Depletion of MuSK-specific B cells [63]
Category: reduce or halt autoimmunization				
Thymectomy	Case–control study (NCT04158661)	All adults 18 + with MG	Minimally invasive thymectomy	Removal of thymus as site of immunization and autoantibody production
Clinical trials taken from ClinialTrials.gov, supplemented by individual references where indicated. AA amino acid, Ab antibody, AChR acetylcholine receptor, BAFF B cell-activating factor, CAR chimeric antigen receptor, CDR complementarity-determining region, APRIL a proliferation-inducing ligand, EMA European Medicines Agency, EU European Union, Fc fragment crystallizable, FcRN neonatal Fc receptor, FDA US Food and Drug Administration, gMG generalized myasthenia gravis, IgG immunoglobulin, LRP4 Low-density lipoprotein receptor-related protein 4, mAb monoclonal antibody, MuSK muscle-specific kinase, NICE National Institute for Health and Clinical Excellence, RNA ribonucleic acid, siRNA small interfering RNA, TNFRSF13B TNF receptor superfamily member 13, UK United Kingdom.				

populations)

KRONİK İNFLAMATUAR DEMYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (CIDP) – PATOFİZYOLOJİ

1. TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

- Enfeksiyonlar
(Campylobacter jejuni, CMV, EBV, HIV vb.)

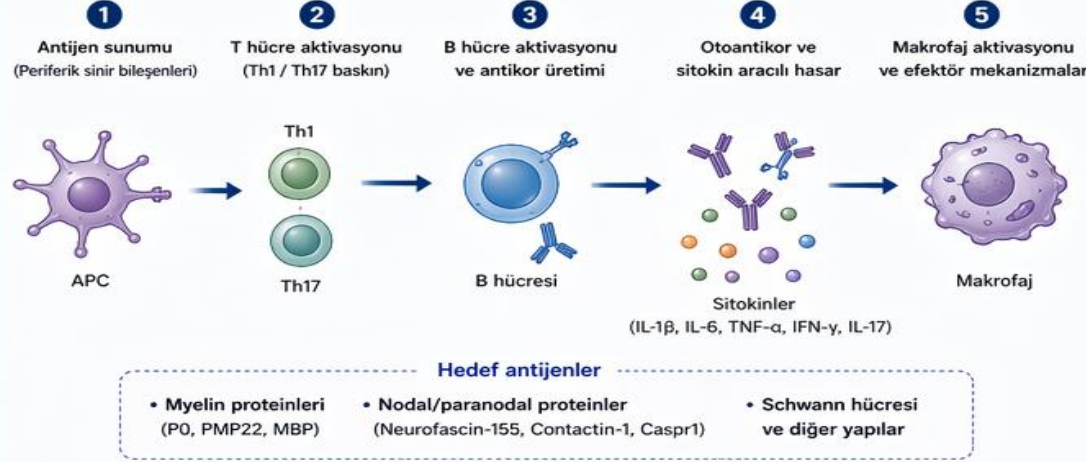


- Aşılama
- Cerrahi / travma
- Malignite

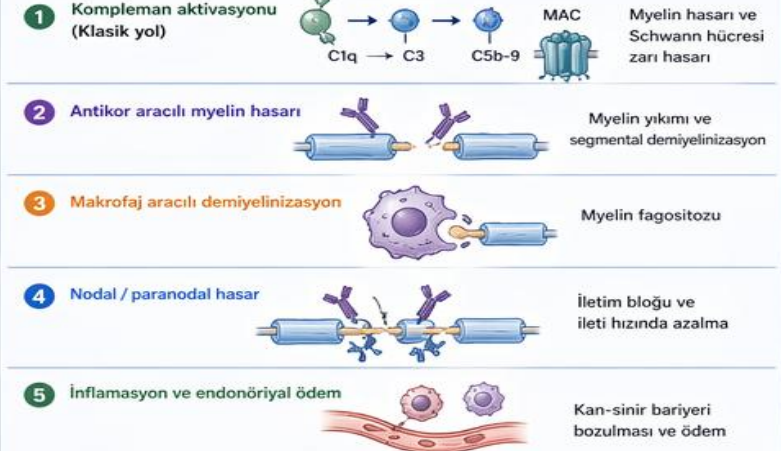
- Otoimmün yatkınlık
(Genetik + HLA ilişkisi)



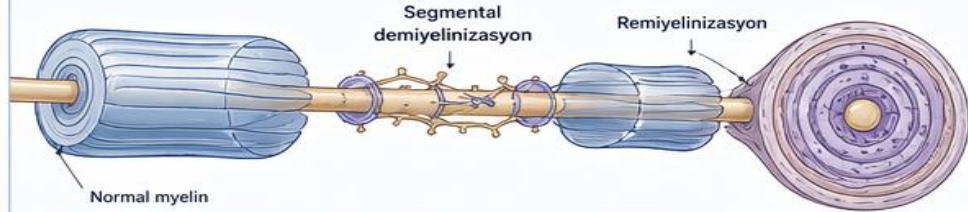
2. İMMÜNOLOJİK MEKANİZMA



3. ETKİ MEKANİZMALAR

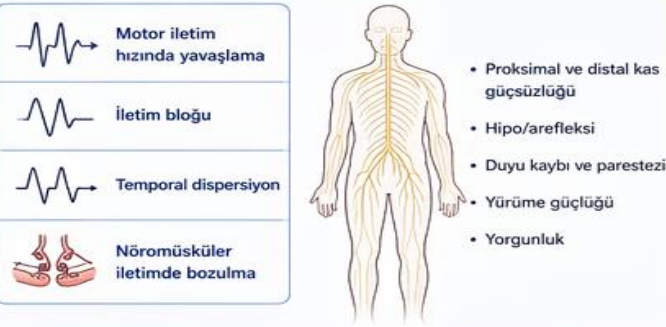


4. PERİFERİK SİNİRDEKİ MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER



- Soğan zarı (onion bulb) oluşumu: Schwann hücresi proliferasyonu
- Endonöriyal inflamatuvar hücre infiltrasyonu
- Remyelinizasyona bağlı iletim gecikmesi ve blok

5. FONKSİYONEL SONUÇ



6. PATOFİZYOLOJİNİN ÖZET AKIŞI



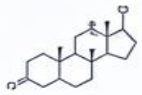
7. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI (Patofizyolojiye yönelik)

İmmünmodülasyon



IVIG
(Fc reseptör blokajı, sitokin modülasyonu)

Kortikosteroidler



İnflamasyonu azaltır, sitokin üretimini baskılar

Plazmaferez



Otoantikorlar ve inflamatuvar mediyatörleri temizler

İmmünsüpresanlar



Azatiyoprin,
Mikofenolat mofetil,
Siklofosfamid,
Siklosporin

B hücre hedefli tedaviler



Ritüksimab
(Anti-CD20)
(seçilmiş olgular)

Yeni hedefe yönelik ajanlar



Neonatal Fc reseptör inhibitörleri,
Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (araştırma)

ANA MESAJ

CIDP'de immün sistemin periferik sinir myelin ve nodal yapılarına yönelik yanıtı, inflamasyon ve otoantikor aracılı hasara yol açar. Bu süreç demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve iletim bozuklukları ile sonuçlanır.

CIDP- Ufuktaki Tedaviler



IgG aracılı otoimmünite



Neonatal Fc reseptörü (FcRn) blokajı



Efgartigimod • Rozanolixizumab •

Nipocalimab



Otoan



B hüce



CD20



Rituk



Özell



Plazm



CD38



Dara



Refra

B hücre / plazma hücre eradikasyonu



CAR-T (CD19 • BCMA hedefli)



Uzun süreli remisyon / kür potansiyeli

Efgartigimod = ilk onaylı FcRn
inhibitörü (FDA/EMA)

Faz 2/3 -

ADHERE çalışması

Subkutan efgartigimod (FcRn
inhibitörü)

📌 Önemli bulgular:

👉 322 hasta | SC uygulama |
haftalık

👉 %66 yanıt | %61 relaps
azalması

👉 YE %63 | ciddi YE %5-7

👉 En sık: enjeksiyon yeri
reaksiyonu

C2 inhibitörü olan empasibrubart
(ARGX-17) (NCT06920004) ve
kompleman C1s inhibitörü olan
claseprubart (DNTH 103)
(NCT06858579).

Other Alternative
treatments**

Rituximab
Cyclophosphamide
Cyclosporine

• Mycophenolate Mofetil

Henüz Yanıtlanmamış sorular???



01 | Gelişimsel İmmünite

Çocukluk ve ergenlik çağında B-hücresi tükenmesinin, gelişmekte olan immün sistem ve uzun vadeli aşı yanıtları üzerindeki nihai etkileri nelerdir?

02 | Bariyer Geçişi

Kan-Beyin Bariyeri penetran BTKi ajanları ve CAR-T tedavileri, yetişkinlerdeki klinik başarıyı agresif pediatrik popülasyonda aynen tekrarlayabilecek mi?

03 | Seronegatif Nüksler

Negatif BOS NMDAR antikoruna rağmen görülen şiddetli nöbetlerin ve sinaptik ağ hasarının altında yatan hücresel hafıza mekanizması nedir?

Intruder! DESTROY!

Wh-what?!

But I'm one
of you!!

Don't listen
to her lies.

Teşekkür ederim....