

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA) BİLGİLENDİRME BELGESİ (Perinatoloji Uzmanları İçin)

Hazırlayan: Dr. Namık Demir, Dr. Serdar Ceylaner

Düzenlenme Tarihi: 23.04.2021

Spinal Musküler Atrofi (SMA), omurilikteki motor sinir hücrelerini ilgilendiren ve bu sinir hücrelerinin zaman içerisinde işlevlerini kaybetmelerine yol açan, giderek ilerleyen, otozomal resesif kalıtılan bir sinir-kas hastalığıdır. Bu hastalık, beyin ve omuriliğin tabanında bulunan ve istemli kasların hareketlerini kontrol eden, ön boynuz hücrelerinin (alt motor nöronlar) kademeli olarak tahrip olmasına yol açar.

SMA Hastalığı Toplumda Hangi Sıklıkta Görülür?

Avrupa'da 5000 ile 10.000 doğumda bir görülür. Ancak taşıyıcı sıklığı 50'de 1'dir (1).

SMA Hastalığının Farklı Tipleri Var mıdır?

SMA'nın çeşitli tipleri tanımlanmıştır ve bunlar ciddiyet açısından farklılık gösterirler, ancak SMA tip I (SMA-I), SMA olgularının ~%50-60'ını oluşturur ve en şiddetli olanıdır ve genellikle 2 yaşından önce ölüme yol açar. SMA I (Werdnig-Hoffman Hastalığı), SMA II (Dubowitz Hastalığı), SMA III (Kugelberg -Welander Hastalığı) olarak da bilinir. Spinal msküler atrofi hastalarının %80'den fazlası, her ikisi de ölümcül olan SMA I ve SMA II tipleridir. Daha hafif bir tip olan SMA III, belirti profili oldukça değişken olmasına rağmen 18. Aydan sonra belirti verir. SMA IV yetişkinlik döneminde başlar. Bunlara ek olarak prenatal dönemde başlayan SMA 0 tipi de önerilmiştir. Çeşitli SMA tipleri ve belirtileri tablo 1.'de özetlenmiştir (2).

SMA Hastalığı Neden Oluşur?

SMA hastalığı otozomal resesif kalıtılan genetik geçişli bir hastalıktır. SMA geni 5. Kromozomun uzun kolunun özellikle (q11-q13) bölgesinde bulunur. Bu bölgede 4 adet protein kodlayan gen vardır: SMN1 geni (yaşamsal motor nöron proteini (survival motor neuron protein=SMN) olarak bilinen proteini kodlar), NAIP (Nöronal Apoptozis İnhibitor Protein) geni, GTF2H2A (General Transcription Factor 2H, p44) geni ve SERF1A (Small EDRK-rich Factor1A) geni. Sadece insanlara özgü olarak 5.kromozomun bu bölgesinde 500 kilobazlık (kb) ters dönmüş duplikasyonlar vardır. Duplike olan genlerden sadece SERF1B, duplike olan geni ile aynıdır. Buna karşılık

SMN2, Ψ GTF2H2B ve Ψ NAIPΔ5 ise çok az sayıda nükleotid farklılıkları gösterirler (3) (Şekil 1).

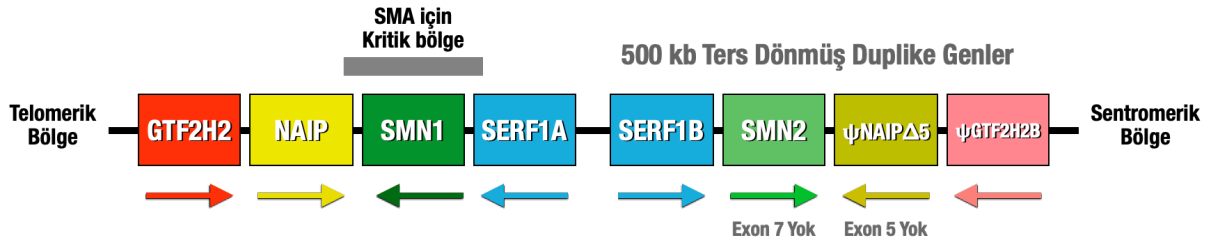
SMA Tipi	Başlangıç Yaşı	Yaşam Süresi	Motor Engellilik Durumu	Diğer Bulgular
SMA 0	Prenatal	1-kaç Hafta, <6. ay	Motor engellilik durumuna ulaşamazlar.	• Yenidoğan döneminde şiddetli hipotoni • Şiddetli güçsüzlük • Reflekslerin olmaması (Arefleksi) • Doğumda solunum yetmezliği • Yüzde iki taraflı felç • Fetal hareketlerin az olması • Atrial septal defektler (ASD) • Artrogripozis
SMA I	<6. Ay	Ort. Yaşam 8-10 ay	Kısmen baş kontrolü, Sadece destek yardımı ile oturma	• Baş kontrolünün kaybı • Hafif derecede eklem kontraktürleri • Normal ya da minimal yüz zayıflığı • Değişik derecelerde emme ve yutma güçlükleri
SMA II	6-18 Ay	%70'i 25 yaşına dek yaşayabilir	Yerleştirildiğinde bağımsız oturabilir.	• Motor beceri kaybı ile birlikte gelişmede gerilik • Derin tendon reflekslerinin kaybı ya da yokluğu • Proksimal adalelerde zayıflık • Parmaklarda pozisyona bağlı titreme
SMA III	>18 Ay	Normal	Bağımsız hareket edebilirler	• Proksimal adale zayıflığı (Merdiven çıkmada ve koşmada güçlük) • Motor becerilerin kaybı • Güçsüzlük • Parmaklarda pozisyona bağlı titreme • Patellar reflekslerin kaybı
SMA IV	Yetişkinlik dönemi	Normal	Normal	• Güçsüzlük • Proksimal adale zayıflığı

Tablo 1. SMA Hastalığının tipleri (2).

SMN1 geninin homozigot delesyonları ya da küçük mutasyonları sonucu oluşur. Yaşamsal motor nöron proteini (SMN), kasları hareket ettiren motor nöron hücrelerinin ve kasların sağlıklı çalışması için gereklidir. SMN geni çok karmaşık bir gendir.

- Tekrarlayan dizileri, pseudogenleri, delesyonları ve ters dönmüş duplikasyonları içermektedir.

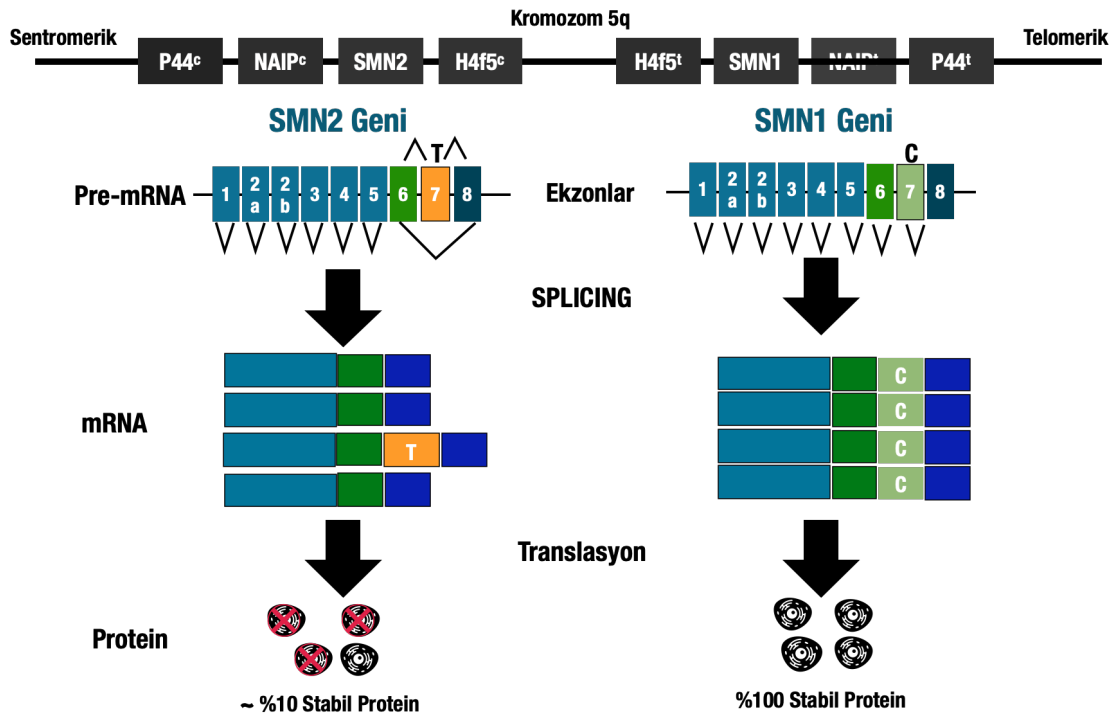
- Tüm bireylerde SMN proteinin kodlayan iki gen vardır- SMN1 ve SMN2. Bu genin 2 kopyası vardır: Telomerik kopya (SMNT= SMN1) ve sentromerik kopya (SMNC=SMN2).
- Bu kopyalar arasında birkaç nükleotid farkı (Exon 7 de sitozin'in (C), timin'e (T) değişimi vardır.
- Etkilenmemiş bireyler 5. Kromozomun her birinde, ardarda bulunan 2 kopyaya (sentromerik ve telomerik) sahiptir.



Şekil 1. 5. Kromozomun 5q13. Bölgesinin organizasyonu: Bu bölgede 4 adet 500 kb lık ters dönmüş (inverted) duplikasyon gösteren ve protein kodlayan gen vardır.

Hücreler SMN proteininin çoğunu SMN1 geninden oluşturur. SMN1 genine ek olarak değişken sayıda (sıfırdan dörde kadar) SMN2 olarak bilinen yedekleme geni de bulunur. SMN1 geninin her iki kopyasında defekt olması SMA hastalığına yol açar. SMA hastalığı olan bireylerin %98'inde her iki alleldeki SMN1 geninde de anormallik vardır. Bu anormallik homozigot exon 7 delesyonundan (olguların %95'inde) ya da SMN1 genindeki ekzon 7 delesyonu için birleşik heterozigotluktan veya SMN1 geninde delesyon analizleri ile tespit edilemeyen, dizi analizleri ile tespit edilebilen nokta mutasyonlardan kaynaklanır. SMN proteininin büyük kısmı SMN1 geni tarafından yapılır. SMN1 genindeki bu mutasyonlar, bu genin çok az SMN proteini üretmesine ya da hiç üretmemesine yol açar. Bu durumda vücutta SMN2 yedekleme genleri tarafından yapılan SMN proteini bulunur. Ancak SMN2 genleri tarafından yapılan SMN proteini, vücutta görev yapan SMN proteinlerinin ancak %10'unu oluşturur. Çünkü bu genin ürettiği proteinin %90'nı daha kısadır ve hücreler onu hızla yok ederler. Bunun nedeni SMN2 geninde hücreler tarafından işlenirken mRNA'nın bir parçasının kaybına yol açan bir sinyal olmasıdır. (Şekil2) (3,4). SMA tip 1 hastalarında SMN1 geninin yokluğunda, sadece 2 adet SMN2 yedekleme geninin varlığı yeterli SMN proteini üretilmemesi anlamına gelir. Yeterince SMN proteininin olmaması durumunda motor nöronlar zaman içerisinde giderek zayıflarlar ve görev yapamaz hale gelirler ve yok

olurlar. Sonuç olarak adaleler giderek zayıflarlar ve yutma, nefes alma ve hareket etme fonksiyonları zayıflar. Bu durumda SMA hastalığının şiddeti SMN2 yedekleme genlerinin sayısı ile ilişkilidir. SMN2 geninde ekzon 7'deki sitozin'in timin'e dönüşmesi, öncül mRNA'nın olgunlaşmış mRNA'ya dönüşmesi aşamasında (splicing/ekzon ekleme aşaması) gerçekleşen RNA modifikasyonları kapsamında olan ekzon eklenmesinde (splicing) değişikliğe neden olur. Ekzon 7, SMN2 geninin mRNA'sından çıkarılır ve mutant olan SMN2 genlerinin mRNA'larının çoğunda ekzon 7 bulunmaz ve SMN protein Δ 7 olarak bilinen kısa ve kararsız bir protein üretirler (Şekil 2).



Şekil 2. SMN1 ve SMN2 Gen Yapıları. Hücre içerisinde genlerdeki DNA'lar, mRNA haline dönüştürülürken hem ekzon ve hem de intron bölgeleri pre-mRNA (mRNA'nın matür olmayan formu) üzerinde ifadenir. Pre-mRNA, matür mRNA haline gelirken kodlama yapmayan intronlar çıkarılır ve sadece kodlama yapan ekzon bölümleri birbirine eklenir. Bu olaya "birleştirme, ekleme" (splicing) adı verilir. Bu işlem üretilen proteinin akıbetini belirler. SMN2 geninde ekzon 7'deki sitozin'in timin'e dönüşmesi, öncül mRNA'nın olgunlaşmış mRNA'ya dönüşmesi aşamasında gerçekleşen RNA modifikasyonları kapsamında olan ekzon eklenmesinde (splicing) değişikliğe neden olur. Ekzon 7, SMN2 geninin mRNA'sından çıkarılır ve mutant olan SMN2 genlerinin mRNA'larının çoğunda ekzon 7 bulunmaz ve SMN protein Δ 7 olarak bilinen kısa ve kararsız bir protein üretirler (4. No.lu Kaynaktan yararlanılarak düzenlenmiştir).

Genelde kromozom başına bir SMN1 kopyası vardır, Ancak bazen ikisi de aynı kromozom üzerinde bulunabilir. Ancak SMN2 geni yalnızca az miktarda fonksiyon gören yaşamsal motor nöron proteini (SMNP) üretir. Daha yüksek sayıdaki SMN2 kopyası, genellikle daha hafif klinik fenotipler ile ilişkilidir. İki SMN2 kopyasına sahip hastaların %79'unda SMA-I ve % 5'inde SMA-III geliştiği; Üç SMN2 kopyasına sahip hastaların % 54'ünde SMA-II, %31'inde SMA-III ve %16'sında SMA-I geliştiği ve SMN2'nin dört kopyasına sahip hastaların, çoğunun hafif SMA varyantlarına sahip olduğu (sadece% 1'inde SMA-I ve % 11'inde SMA-II geliştiği) bildirilmiştir (1). Ancak SMN2 kopya sayısına bakarak SMA fenotipini doğru tahmin etmek mümkün değildir.

SMA Hastalığının Klinik Bulguları Nelerdir?

Hastalığın başlangıcı doğum öncesi ile yetişkinlik arasındaki bir dönemde olabilir. Beyin kökündeki ve omurilik ön boynuzundaki alt motor nöronların ilerleyici hasarı ve kaybına bağlı olarak genel olarak tüm tiplerde aşağıdaki bulgular olur (SMA tiplerine göre ortaya çıkan bulgular tablo 1 de özetlenmiştir):

- Adalelerde zayıflık ve incelme, bu zayıflık ve güçsüzlük simetriktir. Ve zaman içerisinde köklerden uçlara doğru artar.
- Eklemelerde kontraktürler ve şekil bozuklukları (Genellikle hafiftir), skolyoz
- Dil fasikülasyonları ve derin tendon reflekslerinin kaybı ile öne çıkan ön boynuz hücrelerinde tutulum,
- Akciğer kapasitesinin kısıtlamasına bağlı solunum yetmezliği
- Farklı kafa siniri çiftlerinin tutulumuna bağlı olarak göz felci, iki taraflı yüz felci
- Motor gelişim kusurları
- Emme ve yuma gücü olan bebeklerde hastalığı seyri ağırdır.
- Yüz kasları tamamen korunur
- Göz ve diyafragma kasları hastalığın geç dönemlerinde tutulur
- Kalp normaldir.
- Bilinç ve akıl normaldir.
- Hastalığın gidişi öncelikle solunum fonksiyonuna bağlıdır.

SMA Hastalığının Bebeklere Geçme Olasılığı Nedir?

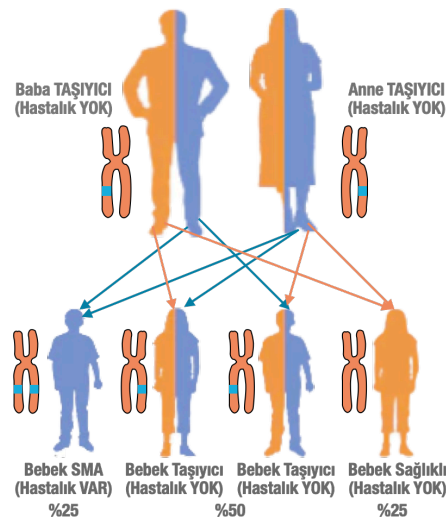
Hastalık nesilden nesile otozomal resesif kalıtım ile geçer. Hastalığı taşıyan bebeklerin %98'inin anne ve babası hastalığa yol açan gen için taşıyıcıdır, %2'si ise taşıyıcı değildir. Anne ve babası taşıyıcı olmayan bu bebeklerde yeni mutasyon söz konusudur

(2). Farklı toplumlardaki taşıyıcılık oranları ve görülme sıklıkları Tablo 2. de görülebilir.

Toplum	Taşıyıcı Sıklığı	Görülme Sıklığı
Arab	1/59	Bildirilmemiş
Asya	1/48	1/8009
Uzakdoğu ve Güneydoğu Asyadan Amerikaya Göçedenler	1/71	1/9655
Siyah (Sahraaltı Afrika kökenli)	1/100	1/18808
Beyaz	1/45	1/7829
İspanyol (Latin Kökeliler)	1/77	1/20134
Yahudi Toplumu	1/56	1/10.000

Tablo 2. Farklı toplumlarda SMA taşıyıcılık oranları ve görülme sıklıkları.

Eğer hastalık genini taşıyorlarsa, SMA hastalığı olan bir çocuğu olan bir çiftin her gebeliğinde SMA hastalığı olan bir bebek dünyaya getirme olasılığı yaklaşık olarak %25 dir. Bu çiftten doğacak olan çocukların %50'si hastalık belirtisi göstermeyen taşıyıcı olarak dünyaya gelirler. Ancak %25'i ise hastalık geni taşımadan sağlıklı olarak doğarlar (Şekil 3.). Her iki ebeveynin taşıyıcı olma olasılıkları akraba evliliklerinde yüksektir. Bu nedenle ülkemizin bazı yörelerinde daha fazla gerçekleşen akraba evliliklerinde daha dikkatli olmak gerekir.



Şekil 3. SMA Hastalığının Kalıtım Şeması

SMA Hastalığı Nasıl Teşhis Edilir?

SMA hastalarının yaklaşık %95'i SMN1 geninin her iki allelindeki bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. Bu mutasyon genellikle ekzon 7 üzerindeki bir delesyondan kaynaklanır.

Bir çocukta veya bir yetişkinde spinal musküler atrofi tanısı için, her iki SMN1 allelinde DNA analizi kullanılarak klasik SMN1 delesyonunu tespit etmek yeterlidir. Bu SMA kuşkusu olan hastalar için yaklaşık %95 duyarlı bir testtir. Bazı nadir SMA türleri, SMN1 geninin sadece birkaç nükleotidini etkileyen nokta mutasyonlardan da kaynaklanabilir. Bu mutasyonlar standart SMA genetik testleri ile saptanamazlar. Ancak klinik tanı kuşkusu kuvvetli ise ya da ilk testler negatif ise istenebilirler. Genetik testler hastalık kuşkusu olan bireyde diğer ilgili gen olan SMN2 geninin kaç kopyasının olduğunu da saptayabilir. Daha önce belirtildiği gibi bu gen çok düşük miktarda SMN proteini üretir ve hasta olan birey ne kadar çok kopyaya sahip ise hastalık belirtileri o kadar az olabilir.

Taşıyıcılık testi için SMN1 kopya sayısının belirlenmesini sağlayan kantitatif bir PCR testi gereklidir (5). SMN1 in tek bir normal kopyasının tespit edilmesi taşıyıcılık durumunu gösterecektir (Şekil 4).

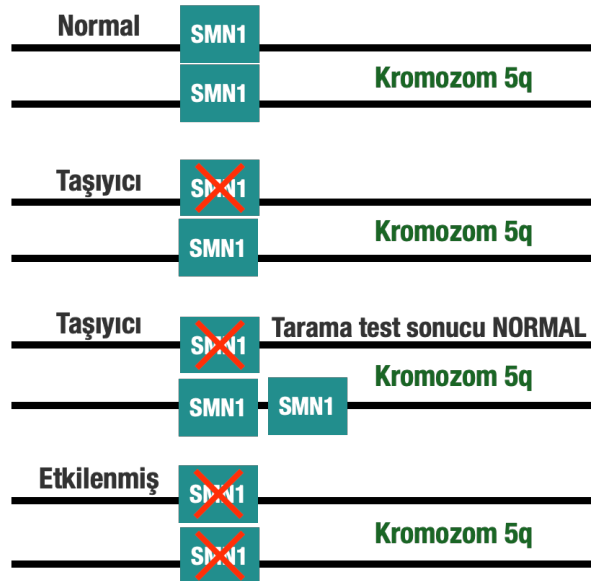
Taşıyıcılık oranlarının yüksek olması ve hastalığın şiddeti nedeni ile doğum öncesi dönemde SMA taşıyıcılığına olan ilgi giderek artmaktadır. Amerikan Kadın Doğum Uzmanları Koleji (ACOG), spinal musküler atrofi taramasını, gebelik düşünen veya halihazırda hamile olan tüm kadınlara önerilmesini desteklemektedir (5). Ailede spinal musküler atrofi öyküsü olan hastalarda, testten önce, mümkünse, etkilenen bireyin moleküler test raporları ve ilgili ebeveynin taşıyıcı test sonuçları gözden geçirilmelidir. Raporlar mevcut değilse, düşük riskli ebevenyler için SMN1 delesyon testi önerilmelidir. Spinal musküler atrofinin genetiği karmaşık olduğu için ve mevcut moleküler tanı testlerindeki sınırlamalar nedeniyle, etkilenen fetüslerde fenotipin kesin tahmini mümkün olmayabilir.

Taşıyıcıların Belirlenmesi: Gebelik öncesi dönemde anne adayının taranması önemlidir. Öncelikle taranmalıdır.

- Anne adayı taşıyıcı değilse başka test yapmaya gerek kalmaz.
- Anne adayı taşıyıcı ise, baba adayının taşıyıcılık yönünden taranması önemlidir.
- Anne ve Baba adayı taşıyıcı ise PGD ile birlikte IVF uygulanarak sağlıklı embryo seçimi yapılabilir.

- Taşıyıcı olan anne ve baba adayı gebelik sırasında başvurmuş ise prenatal tanı uygulanmalıdır.
- Taşıyıcılık durumu bilinmeyen anne ve baba adayı gebelik sırasında başvurmuş ise, hem anne ve hem de baba adayından taşıyıcılık taraması yapılmalıdır.

Laboratuvarlar, delesyonları değerlendirmek için multipleks ligasyon prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemlerini, delesyonlar için real-time polimeraz zincir reaksiyonunu (PCR) veya homozigot delesyonları belirlemek için restriction fragment length polimorfizmi PCR'ını (RFLP-PCR) kullanır. RFLP-PCR ayrıca SMN2 kopya sayısını belirlemek için de kullanılır.



Şekil 4. Her iki allelde SMN1 geninin varlığı sağlıklı bireyi ve yokluğu ise etkilenmiş bireyi gösterir. Olguların %3-4'ünde SMN1 geninin iki kopyası da bir kromozom üzerinde bulunur. Bu bireylerde tarama test sonuçları 2 geni göstereceği için NORMAL olarak gelebilir. Aslında diğer kromozomda SMN1 geni bulunmadığı için bu bireyler de taşıyıcıdır (5.No.lu kaynaktan yararlanılarak düzenlenmiştir).

Tanı Testleri: Klinik tanıyı doğrulamak için telomerik SMN geninin (SMN1) exon 7'sinin homozogot delesyonunu saptamak için DNA analizi yapılır. Ancak bu test ile intragenik mutasyonlar saptanamaz. Sadece bir SMN1 geninde delesyon var ise klinik tanı doğrulanamaz, ancak desteklenir. Laboratuvarların çoğu SMN1 ve SMN2 genlerini analiz etmek için yeni nesil dizileme yöntemini kullanır.

Taşıyıcı Araştırma Testleri: Taşıyıcı tespiti için Dozaj Testi: Bu PCR testi bir kişide mevcut olan SMN1 Gen kopyalarını içeren exon 7 sayısını belirler. Bu testin bazı teknik ve yorum kısıtlanmaları vardır. Bazı taşıyıcıların bir kromozomu üzerinde 2 adet SMN1 gen kopyası vardır. Bazı taşıyıcıların ise bir normal alleli ve küçük bir mutasyonu vardır. De novo mutasyonlar SMA hastalarının %2'sinde meydana gelir ve yalnızca bir ebeveynin taşıyıcı olduğu anlamına gelir.

Prenatal Tanı: Prenatal tanı SMA hastalığında standart olarak yapılmamaktadır. Ancak hastalığı değiştiren tedaviler geliştikçe bu durum değişebilir. Prenatal taramayı düşünen kişilerin yapılacak olan testlerin belirlenmesi için ve tarama sonucu elde edilecek sonuçları tam olarak anlayabilmeleri için öncelikle Tıbbi Genetik Uzmanından danışmanlık almaları önerilir. Prenatal tanı hem anne ve hem de baba taşıyıcı ise hastalık riski %25 olan fetuslar için yapılır. CVS ya da amniyosentez ile elde edilen fetal DNA analizine dayanır. Anne ve baba taşıyıcı iseler prenatal tanı talep edebilirler. Anne ve baba taşıyıcı değil ise prenatal tanı gereksizdir. Öncelikle yapılması gereken anne karnındaki fetusların taranmasından önce, gebelik öncesinde çiftlere taşıyıcılık taramasının önerilmesidir.

Yenidoğanlar'ın Taranması: Hastalık belirtileri başlamadan önce hastalık varlığını belirlemeye yarar. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa sonuçları o kadar iyi olur. SMA hastalığı Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı eyaletlerde önerilen Tarama Paneli içerisinde yer almaktadır.

SMN1 geni normal ise tanı için yardımcı olan 2 test daha vardır.

- Nörofizyolojik Çalışmalar- Elektromyografi (EMG): Denervasyonu ve azalmış motor potansiyel amplitüdünü gösterir.
- Kas Biyopsisi: Başka yapısal anormallikler olmadan denervasyon kanıtını gösterir.

SMA Hastalığı Hangi Hastalıklar ile Karışır?

Hipotonik bir bebek ile karşılaşıldığında ayırıcı tanıda;

- SMA I
- Prader-Willi Sendromu
- Pompe Hastalığı (Kardiyomegali var ise)
- Konjenital Myotonik Distofi
- Konjenital Muskuler Distrofi düşünölmelidir.

SMA Hastalığının Tedavisi Nasıl Yapılır?

Tedavinin asıl amacı SMN2'nin birleştirilmesini değıştirerek veya kusurlu SMN1 geninin değıştirilmesi ile elde edilen SMN proteininin üretimini artırmaktır. SMA hastalığında muhtemel tedavi stratejileri ve uygulamaları şekil 5' de özetlenmiştir (1).

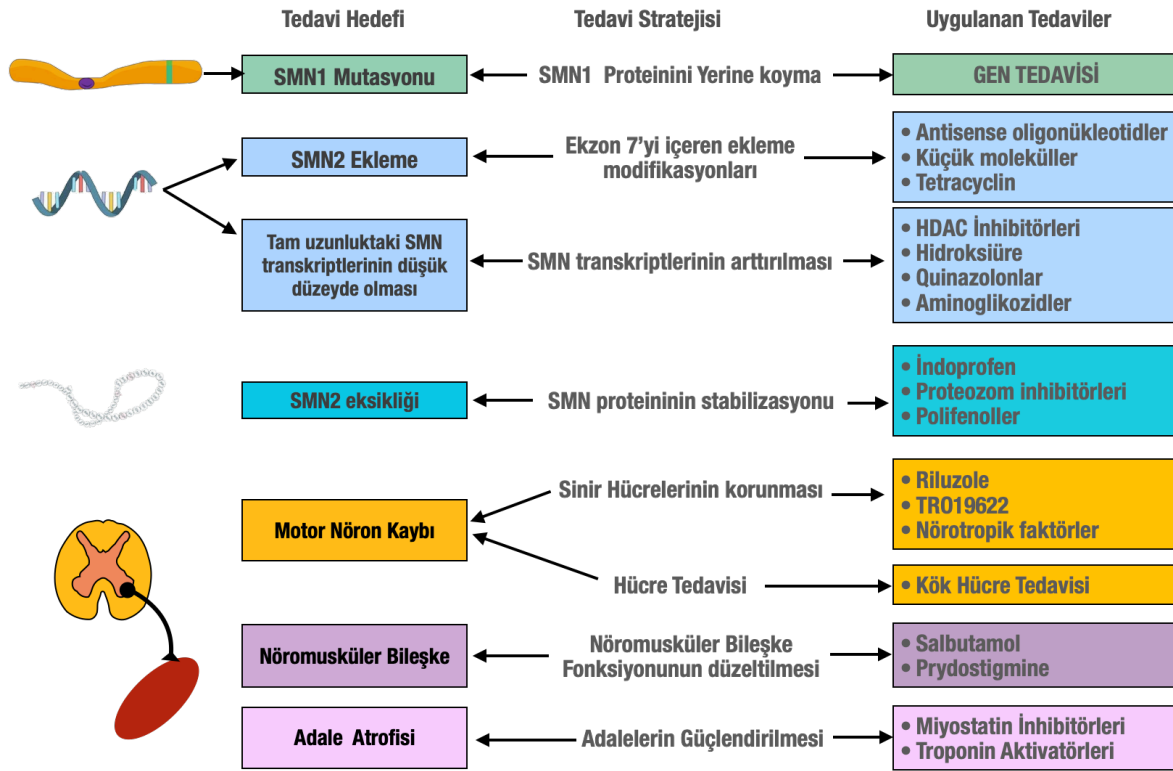
a. SMN Eklemenin Modifikasyonu:

a1. Antisense Oligonökleotidler (Nusinersen): Nusinersen, intronik ekleme sessizleştiricisi N1'i hedefler ve böylece SMN2 ekzon 7'nin eklenmesini düzenleyerek tam uzunlukta SMN proteini üretiminin artmasını sağlar. Çoğu oligonökleotidde olduğu gibi nusinersen kan-beyin bariyerini geçemez ve bu nedenle tekrarlayan intratekal enjeksiyonlar gerekir. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa (Bebeklerin taranmasında ortalama hastalık süresi <13. Hf) sonuçlar o kadar daha iyi olmaktadır.

Spinraza (Nusinersen): Bütün SMA tiplerinde hastalığı Biogen tarafından yapılan hastalık modifiye edici tedavidir. Nadir hastalıklar için öncelikli olarak değerdendirilen ve hem motor ve hem sağkalım olranlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağladığı için, FDA tarafından Aralık 2016'da SMA1, SMA2, SMA3 için onaylanan ilk tedavi ajanıdır. Avrupa Birliği, Avrupa ilaç Ajansı tarafından yapılan incelemeler sonucunda Spinraza'nın kullanımını Haziran 2017'de onayladıktan sonra 30 Avrupa ülkesinde ve Aralık 2020'den itibaren de Avustralya'da kullanılmaya başlanmıştır. Türkiye'de 2017 yılından beri SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınan bir ilaçtır.

Spinraza, vücudun daha fazla yaşamsal motor nöron proteini (SMN Protein) üretimini sağlayan bir antisense oligonökleotid içerir.

Spinraza, hücrelerin SMN2 geninden fonksiyonel SMN proteini üretme kabiliyetini artırır. Bunu, SMN2 geninin mRNA'sına bağlanarak ve bu sinyali ekleyerek yapar. Bunun sonucunda SMN2 mRNA'nın aynen SMN1 mRNA gibi tam uzunlukta olmasına izin verir.



Şekil 5. SMA hastalığında muhtemel tedavi seçenekleri. Bu güne kadar uygulanan tedavilerde en başarılı yaklaşımlar SMN proteininin yerine konması için uygulanan gen tedavisi ve SMN2 geninin birleştirilmesini manipüle ederek bu genden üretilen fonksiyonel protein düzeylerini arttırmak için antisense oligonükleotidlerin veya küçük moleküllerin kullanılması olmuştur. SMN2 transkripsiyonunu artırma, SMN proteinini stabilize etme, motor nöronları oksidatif hasardan koruma veya motor nöronları kök hücreler ile değiştirme girişimlerinde çok az başarı elde edilmiştir. HDAC, Histone deasetilaz. (1. No.lu kaynaktan yararlanılarak düzenlenmiştir)

Randomize çift kör bir faz 3 çalışması olan **ENDEAR** çalışmasında tip 1 SMA'lı 121 bebekte 12. Mg Spinraza dozu plasebo ile karşılaştırılmış ve tedavi sonrası yapılan değerlendirmede tedavi edilen bebeklerin %51'inin motor gelişim hedeflerine ulaştığı, tedavi edilmeyen bebeklerde ise bu oranın %0 olduğu bulunmuştur. En sık yan etki solunum problemleri ve kabızlık olarak bildirilmiştir.

Bir diğer randomize, plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında (**CHERISH**), Spinraza'nın 2-12 yaş arasındaki SMA Tip2 ve SMA tip3 hastalığı olan, bağımsız olarak oturabilen ancak yürüyemeyen 126 çocukta güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiştir.

Hastalara 15 ayı geçen sürede 4 adet 12 mg Spinraza uygulanmıştır. Tedavi gören grubun motor becerileri ve kas fonksiyonları Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği ile değerlendirilmiş, 15. Ayın sonunda tedavi grubunda 4 puanlık bir artış olurken, plasebo grubunda 1,9 puanlık bir azalma saptanmıştır. ENDEAR ve CHERISH çalışmaları erken olarak durdurulmuş ve tüm olgular tedavinin yıllar boyunca etkinliğini ve güvenliğini inceleyen açık etiketli SHINE çalışmasına taşınmışlardır. Bu çalışma Ağustos 2023'de sonlandırılacaktır. Mayıs 2020 de 6,5 yıllık süreden sonra yapılan bir ara değerlendirmede yeni yürümeye başlayan bebeklerden genç yetişkinlere kadar bir dizi SMA hastasında motor beceri kazanımlarının hastalığın stabilizasyonuna varacak kadar sürekli fayda gösterdiği bulunmuştur.

Spinraza halen SMA tipi, hastanın yaşı ve vücut ağırlığına bağlı olmasının tüm hastalar 12 mg dozda önerilmektedir. Başlangıç dozu olarak 14 gün ara ile uygulanan ilk 3 dozu takiben 30 gün sonra 4. doz uygulanmakta ve ardından 4 ayda bir uygulanan (Yılda 3 kez) idame dozuna geçilmektedir. Spinraza intratekal enjeksiyon veya doğrudan spinal enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. En yaygın yan etkileri solunum yolu enfeksiyonları ve kabızlıktır.

a2. Küçük Moleküller: Oral yoldan kullanılabilen Branaplam, Risdiplam gibi küçük moleküller SMN2'nin birleştirilmesini değiştirebilir ve böylece ekzon 7 korunur. Bu ilaçlar kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde (SSS) olduğu kadar periferde de SMN ifadenmesini düzeltebilirler.

Evrysdi (Risdiplam): İki ayıktan büyük SMA hastalarına her gün oral yol ile uygulanır. FDA tarafından 7. Ağustos. 2020'de tüm SMA hastalığı tipleri için onaylanmıştır. Avrupa İlaç Komisyonu 30. Mart. 2021 de SMA tip1,2 ya da 3 veya 4 SMN2 "backup" geninden birini taşıyan hastalar için onaylamıştır. Kanada Sağlık otoritesi de 15. Nisan. 2021 tarihinden itibaren 2 aylık ve daha büyük SMA hastaları için onay vermiştir.

Pre-mRNA'nın matür hale gelmesi için hücreler genetik materyallerinin yeniden düzenlerler. Bu olaya "birleştirme, ekleme" (splicing) adı verilir. Bu işlem sırasında kodlama yapmayan intronlar çıkarılır ve sadece kodlama yapan ekzon bölümleri kalır. Evrysdi, alternatif ekleme adı verilen bir olayı düzelterek çalışır. Belirli temel bileşenlerin eklenmesi ve çıkarılması -bu durumda eksonlar- sonuçları değiştirebilir, sonuçta olgun mRNA ve stabil protein oluşur.

Evrysdi'nin geniş bir SMA hasta grubunda etkinliğini ve güvenliğini çalışan dört Faz2 ya da Faz3 çalışması (FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH ve RAINBOWFISH çalışmaları) sürmektedir. FIREFISH ve SUNFISH çalışmalarından gelen veriler

Evrydis'in onay almasını desteklemiştir. İlk veriler Eylül 2020 de açıklanmış ve 21 çocuğun %59'u 5 saniye süre ile desteksiz oturabilmiş, %65 başını kaldırabilmiş ve %30'u destekle ayakta durabilmişlerdir.

b. Viral Vektör Gen Tedavisi ile SMN1 'in Değiştirilmesi: Nispeten küçük olan SMN boyutu, SMN genini uygulamak için Adeno Associated Viral Vector (AAV)lerin kullanılması ile gerçekleştirilir. AAV-9, sistemik olarak uygulandıktan sonra kan-beyin bariyerini geçebilir. AVXS-101'in kodlama bölgesi, SMN1'in bir veya daha fazla kopyasını, hedef motor nöronlarının çekirdeğine iletmek için çift sarmallı bir DNA şablonu oluşturur, burada entegre olmayan ekstra kromozomal epizom olarak bulunur ve genin sürekli ifadesini mümkün kılar.

Daha önce AVXS-101 olarak bilinen Zolgensma® (Onasemnogene abeparvovec-xioi), başlangıçta tedaviyi daha da geliştiren ve pazarlayan, şimdi Novartis'in bir parçası olan AveXis tarafından geliştirilen bir gen tedavisidir. Spinal kaslar atrofinin (SMA) altında yatan genetik nedeni hedefler. Zolgensma®, 2019 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, tek bir intravenöz (IV) uygulama yoluyla yeni doğanlarda ve 2 yaşına kadar küçük çocuklarda tüm SMA türlerini tedavi etmek için onaylandı. Bu durumda, Zolgensma®, SMA hastalığı için ikinci hastalık modifiye edici tedavi olarak ve ilk gen tedavisi olarak kullanıma girmiştir. Başlangıçta 8,4Kg ağırlığa sahip ve 6 aylıktan küçük bebekleri kapsayan uygulamalar, FDA tarafından yaşamın ilk 2 yılında uygulanmasının onaylanmasını takiben hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak 13,5 Kg'a kadar çocuklarda kullanımına yol açmıştır. FDA onayını takiben, Japonya Mart 2020'de, 2 yaşın altındaki SMA hastaları için Zolgensma® tedavisine onay verdi. Mayıs 2020'de Avrupa Komisyonu, ağırlığı 21 kg.'ın altında olan SMA Tip1 hastaları veya üç ya da daha az SMN2 gen kopyasına sahip hastaların tedavisi için şartlı onay verdi. Kanada sağlık otoritesi ise Aralık 2020'de üç ya da daha az sayıda SMN2 gen kopyası olan veya infantil başlangıçlı SMA hastalarında Zolgensma® kullanımına onay verdi.

Zolgensma , SMN1 geninin normal bir kopyasını hedef motor nöronlara taşıyan, adeno associated virüs 9 (AAV-9) adı verilen genetik olarak tasarlanmış bir virus'un kabuğundan (kapsid) oluşur. SMN1 geni, kendi genomu boşaltılarak içerisine dışarıda oluşturulmuş SMN1 geninin çift sarmallı DNAsının (dış kaynaktan gelen=transgene) kopyası aktarılmış AAV-9, IV yol ile verildiğinde hastaların hedef motor nöronlarına bu hedef geni aktarır. Hasta motor nöronlara aktarılan sağlıklı SMN1 geni hedef hücrenin genomuna entegre olmadan epizom olarak bulunur ve bu hücrelerin SMN proteinini

yapmalarını sağlar. Çift sarmallı DNA'dan oluşan SMN1 geni, doğal genler ile aynı yapıda olduğu için daha hızlı ve verimli olarak SMN proteini yapımına katkıda bulunur.

Klinik Çalışmalar: Açık etiketli bir faz 1 çalışması olan START (NCT02122952), 6 aylıktan önce semptomları gelişen 9 aylıktan küçük olan 15 SMA tip 1 olgusunda Zolgensma'nın güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini değerlendirdi. Üç bebek düşük doz ($6,6 \times 10^{13}$ vg/Kg) ve 12 bebek yüksek doz $2,0 \times 10^{14}$ vg/Kg) tedavi aldı. Düşük (3 bebek) ve yüksek doz (12 bebek) tedavi alan bebeklere Zolgensma kol veya bacadaki bir ven içerisine tek seferlik enjeksiyon olarak uygulandı. 2 yıllık bir süre sonunda hemen tüm olgular 20 aylık olduktan sonra kalıcı mekanik ventilasyona ihtiyaç duymadılar. Buna karşılık tedavi edilmeyen gruptaki bebeklerin sadece %8'i, 20 aylıkken hayatta kalmışlardı. Yüksek doz grubundaki 7 çocuk ventilatör yardımından kurtuldu. Toplam 11 çocuk yardımsız oturabilir hale gelmiş, 9 çocukta 180 derece yuvarlanma yeteneği gelişmiş, 11 çocuk ağız yolu ile beslenme ve konuşmaya başlamış ve 2 çocukta bağımsız yürüme yeteneği gelişmiştir. 4 çocukta karaciğer enzimleri yükselmiş ve prednizolon ile gerilemiştir (6,7).

Tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini daha fazla değerlendirmek için STR1VE (NCT03306277) adlı bir Faz 3 araştırması yapılmış ve SMA Tip1 olan 22 bebeğe tedavi uygulanmıştır. Sonuç olarak, denemeyi tamamlayan 20 hastada, CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) puanlarının tedaviden bir ay sonra ortalama 6,9 puan arttığı bulundu. İki ay sonra skorlar 11,7 puan arttı. Deneme Kasım 2019'da sona erdiğinde, bu 20 çocuğun da ventilasyona ihtiyacı yoktu ve çalışma sonunda 18 aylık olan altı hastadan beşi bağımsız olarak 30 saniye oturabildi. Tedaviye alınan bebeklerin hiçbirinde AAV9 antikoru saptanmadı (6,7).

Avrupa'da yapılan ve STR1VE-EU (NCT03461289) adı verilen benzer bir çalışma Eylül 2020'de sonuçlandı. Aralık 2019 itibarıyla denemenin ara verileri 2020 Dünya Kas Topluluğu Sanal Konferansı'nda sunuldu ve 33 hastadan 21'inde SMA hastalığı olan çocuklarda genellikle görülmeyen bir gelişimsel başarıya ulaşabildiği bildirildi. Bir hasta yardımla emekleyebildi, ayağa kalkabildi ve yürüyebildi, altısı 10 saniyenin üzerinde tek başına oturabildi, sekizi sırt üstü yatarken yana doğru dönebildi ve 20 hasta başını kontrol edebildi. Bir çocukta, tedavi sırasında ölüme yol açan ciddi bir yan etki görüldü, ancak bunun otopsiden sonra Zolgensma ile tedaviyle ilgisi olmadığı düşünüldü (6,7).

Benzer çalışma Asya-Pasifik bölgesinde STR1VE-AP (NCT03837184) adı ile yürütülmektedir. Japonya, Tayvan ve Güney Kore'deki merkezlerde uygun olan iki bebek çalışmaya alındı. Çalışma, Haziran 2021'de beklenen sonuçlarla devam ediyor (6).

Ekim 2019'da FDA tarafından beklemeye alınan bir başka klinik çalışma, semptomları genellikle 7 ila 18 aylıkken görünen SMA tip 2'li çocuklarda farklı Zolgensma dozlarını araştırmak amacı ile düzenlendi. STRONG (NCT03381729) adı verilen bu Faz 1/2 denemesi, 6 aydan 5 yaşına kadar 32 çocukta tek bir intratekal infüzyonu olarak verilen iki doz Zolgensma'nın güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren bu çalışmada, hasta olan bebekler iki gruba (2 yaşından küçük veya daha büyük) ayrıldı. Üç hastaya en düşük doz, 25 bebeğe orta doz ve 4 bebeğe en yüksek doz viral vektör uygulandı. Primatlara uygulanan tedavilerde ortaya çıkan prelinik enflamasyon bulguları nedeni ile FDA tarafından durdurulan bu çalışmada, beklemeye alınma zamanına kadar tedavi edilen çocuklarda benzer enflamasyon görülmemiştir.

SPR1NT (NCT03505099) adı verilen bir başka faz 3 çalışması, 6 haftalıktan küçük olan ve genetik olarak her iki allelde SMN2 geninin 2 ya da 3 kopyası ile birlikte SMN1 geninde nütasyon olduğu gösterilen presemptomatik bebeklerde (SMA tip1, tip2 ve tip3) Zolgensma tedavisinin etkinliğini araştırmaktadır. Çalışmaya alınan 29 bebeğe tek uygulamada IV yol ile $1,1 \times 10^{14}$ vg/Kg dozda tedavi uygulanmış ve yapılan ara değerlendirmede, bebeklerin birçoğu yardım almadan oturabildiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın Temmuz 2021'de tamamlanması beklenmektedir (7).

Zolgensma'nın klinik denemesini tamamlayan hastalar, Zolgensma'yı aldıktan sonra 15 yıla kadar izlenecekleri uzun vadeli bir takip çalışmasına (NCT04042025) dahil edilecektir. Bu çalışmanın ise 2035 yılının Aralık ayında tamamlanması bekleniyor.

ABD liste fiyatı, tek bir tedavi için 2.125 milyon dolar ve Novartis, beş yıl boyunca 425.000 dolarlık taksitli ödemelere izin veriyor. Novartis, 2020 yılında, ABD dışındaki 2 yaşın altındaki uygun SMA hastalığı olan seçilecek çocuklara her yıl Zolgensma ile 100 doza kadar tedaviyi ücretsiz olarak vermeyi planlamıştır.

Zolgensma'nın Yan Etkileri: Zolgensma'nın kullanımı, serum aminotransferaz seviyelerini ciddi bir yan etki olarak kabul edilen bir dereceye kadar artırabilir. Ancak bu artışlar bir glukokortikoid olan prednizolon ile kontrol edilebilir. Ayrıca, Zolgensma ile tedavide, vücuttaki küçük kan damarlarında kırmızı kan hücrelerinin yok edilmesi,

düşük trombosit seviyeleri ve kan pıhtıları ile karakterize trombotik mikroanjiyopati adı verilen nadir bir duruma daneden olabilir

Zolgensma'nın tek seferlik, ömür boyu sürececek bir tedavi olması bekleniyor, ancak bunu kesin olarak söyleyebilmek için ilk klinik deneylerin üzerinden henüz yeterince zaman geçmedi. Ancak şimdilik yalnızca bir kez kullanılabilir. Tedavi edilen hastalar, bir taşıma ajanı olarak görev yapan viral vektöre karşı antikorlar geliştirebilir ve bu antikorlar Zolgensma'nın etkinliğini düşürebilir. Bu durum, viral vektör kullanılarak yapılan diğer gen tedavilerinde de ortaya çıkabilen bir sorundur.

Zolgensma® (Onasemnogene abeparvovec-xioi), SMA hastaları için tedavi fırsatı veren yenilikçi bir tedavi yöntemidir. Ancak mevcut kanıtların sınırlı olması da uygun hasta seçimi konusunda birçok tartışmalara neden olmaktadır. Bu tedavinin akılcı kullanımına yardımcı olmak amacı ile farklı Avrupa ülkelerinden 13 uzman hasta seçimi, güvenlik konuları ve uzun vadeli izlem konularında görüş birliğine vardıkları 11 madde yayınlamışlardır (8). Buna göre;

1. Geleneksel SMA tipleri (Tip0,1,2,3,4), gen tedavisinden en çok yarar görecektir. Hastaları tanımlamak için tek başına yeterli değildir. Semptom bulunan hastalarda hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve tedavinin başlangıcındaki motor nöron fonksiyonu, tedaviye verilen yanıtı öngören en önemli faktörlerdir.
2. Presemptomatik hastalarda SMN2 kopya sayısı, hastalığın klinik olarak şiddeti ve başlangıç yaşı için en önemli belirleyicilerdir. Daha iyi belirleyiciler olmadığı sürece tedavi kararı öncelikle SMN2 kopya sayısına dayanmalıdır.
3. SMA için Zolgensma gen tedavisi onayı 6 aylıktan küçük bebeklerde yapılan klinik araştırmalara dayanmaktadır. 2 yaşına kadar olan ve ağırlığı 13,5 Kg'a kadar olan hastaların verileri kongrelerde sunulan verilere dayanmaktadır. Bu veriler ABD'deki sistematik olmayan veri toplamalarına dayanmaktadır. Bu tedavilerin 6 aylıktan sonra ve/veya hastalığın ileri aşamalarında uygulandığı takdirde etkinlik ve güvenilirlikle ilgili yayınlanmış veri olmadığı konusunda anne ve babalar veya hastalar açıkça bilgilendirmelidir.
4. Doğumda semptom gösteren, yada uzun bir süre hastalık sürecinden sonra tedavi uygulanan ya da halen şiddetli bulguları olan hastalar ve anne ve babaları, gen tedavisi uygulanmasına rağmen çok ciddi engellik ile yaşama

riskinin yüksek olduğu konusunda açıkça bilgilendirilmelidir. Böyle durumlarda paliyatif bakım alternatif bir tedavi seçeneği olarak tartışılmalıdır.

5. Uygulanan doz ile gen tedavisi riski arttığı için ve uygulanan doz doğrudan bebeğin ağırlığı ile doğru orantılı olduğundan, 13,5 kg'ın üzerinde olan hastalar yalnızca belirli şartlarda tedavi edilmelidir. Bu hastalar için diğer modifiye edici tedavilerin uygulanması veya Zolgensma'nın ileride intratekal olarak uygulanması bir alternatif olarak düşünülmelidir.
6. Şimdiye kadar hastalığı modifiye edici iki tedavinin birlikte uygulanmasının (örneğin gen tedavisi + nusinersen), tek başına uygulanan herhangi bir tedaviden üstün olduğuna ait yayınlanmış bir kanıt yoktur.
7. SMA hastalığı için gen tedavisi uygulayan merkezler, uluslararası standartlara göre SMA'nın değerlendirilmesi ve tedavisinde geniş bir deneyime ve ayrıca gen tedavisinin olası yan etkileri ile başa çıkma becerisine ve kaynaklarına sahip olmalıdır.
8. Tedaviye erken başlamanın -ideal olarak hastalığın presemptomatik aşamasında- tedaviye daha geç başlamak ile kıyaslandığında daha iyi sonuçlara yol açtığına ait ikna edici kanıtlar vardır. Bu nedenle spinal musküler atrofi, yenidoğan tarama programlarına dahil edilmek için iyi bir adaydır. İdeal olarak hastalık tanısı ile hastalığı modifiye eden tedaviye başlama zamanı arasındaki süre 14 günden fazla olmamalıdır. Bu özellikle hastalığı ilerleyici seyir gösteren bebekler için önemlidir.
9. Etkinlik ve güvenilirlikle ilgili veriler, tedavi edilen tüm olgular için sistematik olarak toplanmalıdır. Tedavi merkezlerine, bu olguların yeterince uzun süre izlenebilmeleri için yeterli kaynak ayrılmalıdır. Veri analizleri öncelikle akademik kurumlar ve ağlar tarafından yapılmalıdır.
10. Halen mevcut olan verilere göre ve mevcut tedavi alternatifleri ışığında, vücut ağırlığı 13,5 kg'ın üzerinde olan hastalar için Zolgensma ile IV gen tedavisi yalnızca güvenliğin ve etkinliği daha yakından izlendiği daha sıkı bir protokol ile yapılmalıdır.
11. Zolgensma kullanımı ile ilgili önümüzdeki yıllarda yeni kanıtlar elde edileceği için, ilaç endüstrisi, araştırmayı düzenleyenler, hasta temsilcileri ve akademik ağlar, etkinlik ve güvenlikle ilgili yeni verilerin zamanında ve tarafsız olarak açıklanması için iş birliği yapmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Mercuri E, Pera MC, Scoto M et al.: Spinal Muscular Atrophy- insights and challenges in the treatment era. Nature Reviews Neurology. 2020; 16:706-715.
2. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [Updated 2020 Dec 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
3. Butchbach MER. Copy number variations in the survival motor neuron genes: Implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. Front Mol Biosci. 2016; 3:7. doi: 10.3389/fmolb.2016.00007
4. Brandsema JF, Gross BN, Matesanz SE. Diagnosing Testing for patients with spinal muscular atrophy. Clin Lab Med. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.05.005>
5. Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017;129:e41-55.
6. <https://smanewstoday.com/> SMA Treatments. Last updated April 16,2021
7. Zolgensma® (Onasemnogene Abeparvovec-Xioi) UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy. Policy number: Pharmacy316.7 T2. Effective date: February 1,2021
8. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N et al.: European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. European Journal of Pediatric Neurology.2020; 28:38-43.