

Bölüm 6

SPİNAL MUSKULER ATROFİ VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Murat Yıldırım KALE¹

SPİNAL MUSKULER ATROFİ

Spinal Muskuler atrofi (SMA), alt kraniyal motor nükleusları ve spinal ön boyunuz motor nöronlarında dejenerasyonla seyreden, periferik motor sinirlerin ve ilişkili kasların ilerleyici yıkımı ile giden herediter bir hastalıktır. Kalıtım olarak en çok otozomal resesif (OR) özellik göstermektedir. Tüm dünyadaki tahmini insidansı yaklaşık 1/10.000 canlı doğum olup OR özellik gösteren en sık ikinci ve aynı zamanda bebek ölümlerine yol açan en yaygın genetik hastalık olarak bilinmektedir¹. SMA'nın taşıyıcılık frekansı ırksal gruplara bağlı olarak 38' de bir ile 72' de bir arasında değişmekte olup, etnik ortalama yaklaşık 54' te birdir^{1,2}. Taşıyıcılıktaki bu sıklık önemli bir toplum sağlığı olarak kabul görmektedir. İlerleyici yeni doğan kas güçsüzlüğü ve erken ölümden, sınırlı motor nöron kaybına ve normal yaşam beklentisine kadar değişen şiddetlerde klinik bulgular görülebilmektedir^{1,3}.

Vakaların yaklaşık % 95' indeki genetik sorun 5q13 kromozomunun telomerik bölgesinde bulunan survival motor nöron 1 (SMN1) geninin homozigot delesyonudur⁴. Normalde tüm insanlarda ilginç olarak SMN geninin telomerik (SMN1) ve sentromerik (SMN2) yerleşimli iki kopyası bulunmaktadır. SMN1 geninde gelişen anormallik SMN proteininin üretilmemesine neden olmakta ve hastalığın gelişimine neden olmaktadır. Hastalığın başlangıç evresini ve şiddetini ise büyük oranda SMN2 gen kopya/ları ve bu genden elde edilen protein ürünlerinin miktar ve kalitesinin etkili olduğu düşünülmektedir⁵. SMN2 genin SMN1' den farkı 7. ekzondaki nukleotid değişikliğidir (sitozin (C) yerine timin (T) yer almaktadır). Bu değişiklik SMN1' den elde edilen proteinden daha düşük kalite, miktar ve etkinlikte bir protein üretimi ile sonuçlanmaktadır. Normalde SMN proteini, somatik hücrelerin çoğunda eksprese edilen oldukça homojen iki gen tarafından kodlanan çok işlevli bir proteindir⁶ ve özellikle de motor nöron hücrelerinde hayati öneme sahiptir. Motor nöron aksonları boyunca DNA onarımında

¹ Uzman Hekim, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, muratykale@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Tai-Heng Chen: New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3297; doi: 10.3390/ijms 21093297
2. Lunn, M.R.; Wang, C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008, 371, 2120–2133.
3. Kolb, S.J.; Kissel, J.T. Spinal muscular atrophy: A timely review. *Arch. Neurol.* 2011, 68, 979–984.
4. W. Bryan Burnette (2016). Hypotonic (Floppy) Infant. R. B. Daroff. J. Jankovic. (Ed.) *Bradley's Neurology in Clinical Practice* (7th. ed. pp. 311)
5. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightcycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* (2002) 70:358–68. doi: 10.1086/338627
6. Singh, R.N.; Howell, M.D.; Ottesen, E.W.; Singh, N.N. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2017, 1860, 299–315.
7. Murray, L.M.; Beauvais, A.; Gibeault, S.; Courtney, N.L.; Kothary, R. Transcriptional profiling of differentially vulnerable motor neurons at pre-symptomatic stage in the *Smn* (2b⁻) mouse model of spinal muscular atrophy. *Acta Neuropathol. Commun.* 2015, 3, 55.
8. Burghes, A.H.; Beattie, C.E. Spinal muscular atrophy: Why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat. Rev. Neurosci.* 2009, 10, 597–609.
9. Wijngaarde, C.A.; Blank, A.C.; Stam, M.; Wadman, R.L.; van den Berg, L.H.; van der Pol, W.L. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: A systematic review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017, 12, 67.
10. Wirth, B.; Karakaya, M.; Kye, M.J.; Mendoza-Ferreira, N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2020, 21, 4.1–4.31.
11. Wang, C.H.; Finkel, R.S.; Bertini, E.S.; Schroth, M.; Simonds, A.; Wong, B.; Aloysius, A.; Morrison, L.; Main, M.; Crawford, T.O.; et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J. Child. Neurol.* 2007, 22, 1027–1049.
12. Chang, J.G.; Hsieh-Li, H.M.; Jong, Y.J.; Wang, N.M.; Tsai, C.H.; Li, H. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 9808–9813.
13. Lunke, S.; El-Osta, A. Applicability of histone deacetylase inhibition for the treatment of spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics* 2013, 10, 677–687.
14. Strahl, B.D.; Allis, C.D. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000, 403, 41–45.
15. Grzeschik, S.M.; Ganta, M.; Prior, T.W.; Heavlin, W.D.; Wang, C.H. Hydroxyurea enhances SMN2 gene expression in spinal muscular atrophy cells. *Ann. Neurol.* 2005, 58, 194–202.
16. Liang, W.C.; Yuo, C.Y.; Chang, J.G.; Chen, Y.C.; Chang, Y.F.; Wang, H.Y.; Ju, Y.H.; Chiou, S.S.; Jong, Y.J. The effect of hydroxyurea in spinal muscular atrophy cells and patients. *J. Neurol. Sci.* 2008, 268, 87–94.
17. Kinali, M.; Mercuri, E.; Main, M.; De Biasia, F.; Karatza, A.; Higgins, R.; Banks, L.M.; Manzur, A.Y.; Muntoni, F. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002, 59, 609–610.
18. Singh, N.N.; Shishimorova, M.; Cao, L.C.; Gangwani, L.; Singh, R.N. A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy. *RNA Biol.* 2009, 6, 341–350.
19. Porensky, P.N.; Mitropant, C.; McGovern, V.L.; Bevan, A.K.; Foust, K.D.; Kaspar, B.K.; Wilton, S.D.; Burghes, A.H. A single administration of morpholino antisense oligomer rescues spinal muscular atrophy in mouse. *Hum. Mol. Genet.* 2012, 21, 1625–1638.
20. Chiriboga, C.A.; Swoboda, K.J.; Darras, B.T.; Iannaccone, S.T.; Montes, J.; De Vivo, D.C.; Norris, D.A.; Bennett, C.F.; Bishop, K.M. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016, 86, 890–897.

21. Finkel, R.S.; Mercuri, E.; Darras, B.T.; Connolly, A.M.; Kuntz, N.L.; Kirschner, J.; Chiriboga, C.A.; Saito, K.; Servais, L.; Tizzano, E.; et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017, *377*, 1723–1732.
22. McCarty, D.M.; Monahan, P.E.; Samulski, R.J. Self-complementary recombinant adeno-associated virus (scAAV) vectors promote efficient transduction independently of DNA synthesis. *Gene Ther.* 2001, *8*, 1248–1254.
23. Mendell, J.R.; Al-Zaidy, S.; Shell, R.; Arnold, W.D.; Rodino-Klapac, L.R.; Prior, T.W.; Lowes, L.; Alfano, L.; Berry, K.; Church, K.; et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017, *377*, 1713–1722.
24. Shell, R.; Day, J.W.; Chiriboga, C.A.; Crawford, T.O.; Darras, B.T.; Finkel, R.S.; Connolly, A.M.; Lannaccone, S.T.; Kuntz, N.L.; Peña, L.D.M.; et al. Onasemnogene A bepavovec Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Pivotal Phase 3 Study (STRIVE) Update. In Proceedings of the CureSMA 23rd Annual SMA Researcher Meeting, Anaheim, CA, USA, 28–30 June 2019.
25. Ratni, H.; Ebeling, M.; Baird, J.; Bendels, S.; Bylund, J.; Chen, K.S.; Denk, N.; Feng, Z.; Green, L.; Guerard, M.; et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J. Med. Chem.* 2018, *61*, 6501–6517.
26. Sturm, S.; Gunther, A.; Jaber, B.; Jordan, P.; Al Kotbi, N.; Parkar, N.; Cleary, Y.; Frances, N.; Bergauer, T.; Heinig, K.; et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019, *85*, 181–193.
27. Seabrook, T.; Baranello, G.; Servais, L.; Day, J.W.; Deconinck, N.; Mercuri, E.; Klein, A.; Darras, B.; Masson, R.; Kletzl, H.; et al. FIREFISH part 1: Early clinical results following an increase of SMN protein in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA) treated with Risdiplam (RG7916). In Proceedings of the Communication Presented at MDA Clinical & Scientific Conference, Orlando, FL, USA, 13–17 April 2019.
28. Cheung, A.K.; Hurley, B.; Kerrigan, R.; Shu, L.; Chin, D.N.; Shen, Y.; O'Brien, G.; Sung, M.J.; Hou, Y.; Axford, J.; et al. Discovery of Small Molecule Splicing Modulators of Survival Motor Neuron-2 (SMN2) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J. Med. Chem.* 2018, *61*, 11021–11036.
29. Farooq, F.; Abadia-Molina, F.; MacKenzie, D.; Hadwen, J.; Shamim, F.; O'Reilly, S.; Holcik, M.; MacKenzie, A. Celecoxib increases SMN and survival in a severe spinal muscular atrophy mouse model via p38 pathway activation. *Hum. Mol. Genet.* 2013, *22*, 3415–3424.
30. Kaifer, K.A.; Villalon, E.; Osman, E.Y.; Glascock, J.J.; Arnold, L.L.; Cornelison, D.D.W.; Lorson, C.L. Plastin-3 extends survival and reduces severity in mouse models of spinal muscular atrophy. *JCI Insight* 2017, *2*, e89970.
31. Bordet, T.; Buisson, B.; Michaud, M.; Drouot, C.; Galea, P.; Delaage, P.; Akentieva, N.P.; Evers, A.S.; Covey, D.F.; Ostuni, M.A.; et al. Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, *322*, 709–720.
32. Merlini, L.; Solari, A.; Vita, G.; Bertini, E.; Minetti, C.; Mongini, T.; Mazzoni, E.; Angelini, C.; Morandi, L. Role of gabapentin in spinal muscular atrophy: Results of a multicenter, randomized Italian study. *J. Child. Neurol.* 2003, *18*, 537–541.
33. Pirruccello, M.; Jackson, J.; Wawersik, S.; Webster, M.T.; Salta, L.; Long, K.; McConaughy, W.; Capili, A.; Boston, C.; Carven, G.J.; et al. Blocking extracellular activation of myostatin as a strategy for treating muscle wasting. *Sci. Rep.* 2018, *8*, 2292.
34. Feng, Z.; Ling, K.K.; Zhao, X.; Zhou, C.; Karp, G.; Welch, E.M.; Naryshkin, N.; Ratni, H.; Chen, K.S.; Metzger, F.; et al. Pharmacologically induced mouse model of adult spinal muscular atrophy to evaluate effectiveness of therapeutics after disease onset. *Hum. Mol. Genet.* 2016, *25*, 964–975.
35. Calder, A.N.; Androphy, E.J.; Hodgetts, K.J. Small Molecules in Development for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J. Med. Chem.* 2016, *59*, 10067–10083.

36. Wadman, R.I.; Vrancken, A.F.; van den Berg, L.H.; van der Pol, W.L. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012, 79, 2050–2055.
37. Stam M.; Wadman R.I.; Wijngaarde C.A.; Bartels B.; Asselman F.L.; Otto, L.A.M.; Goedee H.S.; Habets, L.E.; de Groot, J.F.; Schoenmakers, M.; et al. Protocol for a phase II, monocentre, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to assess efficacy of pyridostigmine in patients with spinal muscular atrophy types 2-4 (SPACE trial). *BMJ Open* 2018, 8, e019932.
38. Corti, S.; Nizzardo, M.; Nardini, M.; Donadoni, C.; Salani, S.; Ronchi, D.; Simone, C.; Falcone, M.; Papadimitriou, D.; Locatelli, F.; et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Brain* 2010, 133, 465–481.