

BÖLÜM 11

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ VE GEN TEDAVİSİNİN ROLÜ

Ender COŞKUNPINAR ¹
Halime YILDIRIM ²

GİRİŞ

Spinal Müsküler Atrofi (SMA), bebek ölümlerine yol açan, otozomal resesif kalıtım paterni gösteren en yaygın genetik hastalıktır. Hastalık, infantil ölümlerin başta gelen sebeplerinden biridir. SMN1 genindeki delesyon, SMN protein seviyelerinin azalmasına yol açarak spinal ve bulber alt motor nöronları etkileyerek, kaslarda güçsüzlüğe yol açar ve herediter nöromüsküler ve ilerleyici kas zayıflığı ve atrofisini indükler. SMA, omurilikte alfa motor nöronlarının dejenerasyonu, kaslarda güçsüzlük, uzuvlarda ve gövdede kas atrofisi ile karakterizedir (1).

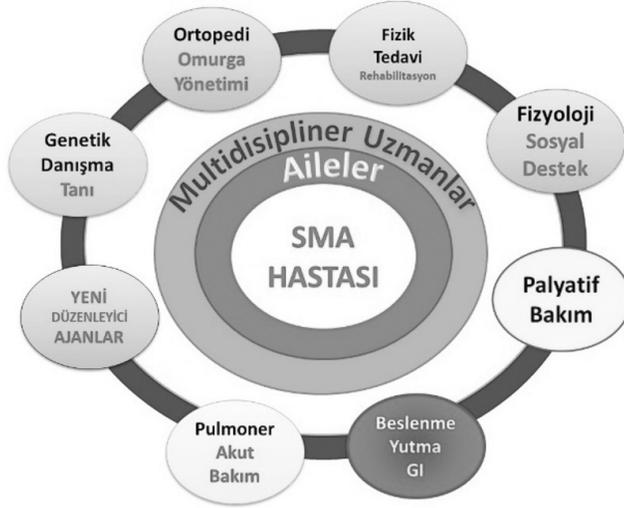
SMA, değişen semptom başlangıç yaşı, elde edilen maksimum motor gücü ve hayatta kalma ile sonuçlanan bir dizi fenotip ekspresyonuna sahiptir. Müdahale olmadan, hastalığın daha şiddetli bir formuna (Tip 1 SMA) sahip bebekler iki yaşından önce ölürlür. Nadir olmasına rağmen, SMA bebeklik döneminde görülen en yaygın ölümcül kalıtsal hastalıktır. Yakın zamana kadar öncelikle destekleyici tedavi alan hastalar için son dönemlerde geliştirilen Gen Tedavisi uygulamaları ve alınan onaylar gelecekte hastalığın tamamen tedavi edilebilir olması yönünde umut vadetmektedir. 2016 yılında FDA tarafından onaylanan ve bunu takip eden diğer onaylar sonrasında gen terapisi, artık, sadece SMA hastalarının ve ailelerinin yaşamlarını iyileştirmekle kalmıyor, hastalık fenotipini de değiştiriyor (2).

Semptom yönetimine odaklanan destekleyici bakım kullanan SMA Tip 1 hastaları yardımsız oturamazlar ve kalıcı ventilasyona ihtiyaç duyarlar. Son dönemde adeno-ilişkili viral vektörü içeren gen tedavisi protokolleri başarılı sonuçlarıyla onay almaktadırlar. Bu terapi, daha önce transgenik hayvan modellerinde gösterildiği gibi motor nöronlarda fonksiyonel SMN proteinini artırır ve nöronal hücre ölümünü önler (3). Bu şekilde gelişmiş nöronal ve kas fonksiyonu ile sonuçlanarak hastalığa sebep olan genetik bozukluğunun giderilmesinde oldukça başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

1 Doç. Dr. Ender COŞKUNPINAR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD ,
ecoskunpinar@gmail.com

2 Msc. Bio. Halime YILDIRIM, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD,
hlmyildirim93@gmail.com

kapsid vektörü kullanılarak tek seferlik intravenöz olarak hastalara verilmektedir. Özellikle hastalığı ağır seyreden bireylerin tedavisinde umut verici bir yöntemdir. Ancak yan etkileri ve karaciğer toksisitesinin değerlendirilmesinde uzun süreli gözleme ihtiyaç duyulmaktadır. SMA hastalığının tedavi maliyetinin de çok yüksek olması hastalar için diğer bir problemidir.



Şekil 1: SMA, sadece hasta bireylerin değil aynı zamanda ilişkili olduğu başta tüm aile bireyleri ve sonrasında içerisinde yer aldığı tüm toplumu etkileyen bir hastalıktır. Tedavi süreçlerinde ise aileden başlayarak, multidisipliner bir yaklaşımla çok farklı uzmanlarında işbirliği içerisinde ve eşzamanlı olarak çalışmalarını gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Barkats M. Amyotrophie spinale infantile - De la découverte du gène à la thérapie génique [SMA: from gene discovery to gene therapy]. Med Sci (Paris). 2020;36(2):137-140. French. doi: 10.1051/medsci/2020010.
2. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(12-a Suppl):S3-S16. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3.
3. Al-Zaidy SA, Mendell JR. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. Pediatr Neurol. 2019;100:3-11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007.
4. Lunn MR & Wang CH. Spinal muscular atrophy. The Lancet. 2008;371(9630), 2120-2133. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
5. Morales RJ, Pageot N, Taieb G, et al. Adult-onset spinal muscular atrophy: An update. Rev Neurol (Paris). 2017;173(5), 308-319. doi: 10.1016/j.neurol.2017.03.015.
6. Brandsema JF, Gross BN, Matesanz SE. Diagnostic Testing for Patients with Spinal Muscular Atrophy. Clin Lab Med. 2020;40(3):357-367. doi:10.1016/j.cll.2020.05.005.
7. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72 400 specimens. Eur J Hum Genet.

- 2012;20(1), 27-32. doi: 10.1038/ejhg.2011.134.
8. Kolb SJ & Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4), 831-846. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
 9. Tu WY, Simpson JE, Highley JR, et al. Spinal muscular atrophy: factors that modulate motor neurone vulnerability. *Neurobiol Dis.* 2017;102:11–20. doi: 10.1016/j.nbd.2017.01.011.
 10. Kolb SJ & Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011;68(8):979–83. doi: 10.1001/archneurol.2011.74.
 11. Burghes AHM & Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev.* 2009;10:597–609. doi: 10.1038/nrn2670.
 12. Bharucha-Goebel D & Kaufmann P. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(11):91. doi: 10.1007/s11910-017-0798-y.
 13. Bora E. Spinal muskuler atrofi olgularında Survival Motor Neuron Gen 1 (SMN1) delesyon sıklığı. *DEÜ Tıp Fak Derg.* 2007;21(2), 71-74.
 14. Rouzier C, Chaussonnet A & Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr.* 2020;27(7), 7S9-7S14. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30270-0.
 15. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech.* 2017;10(8):943-954. doi: 10.1242/dmm.030148.
 16. Fallini C, Bassell GJ & Rossoll W. Spinal muscular atrophy: the role of SMN in axonal mRNA regulation. *Brain Res.* 2012;1462, 81-92. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.044.
 17. Ogino S, Wilson RB & Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(12), 1015-1023. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201288.
 18. Bora-Tatar G, Yesbek-Kaymaz A, Bekircan-Kurt E, et al. Spinal muscular atrophy type III: Molecular genetic characterization of Turkish patients. *Eur J Med Genet.* 2015;58(12), 654-658. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.002.
 19. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci.* 2021;44(4):306-322. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.009.
 20. Savas S, Gokgoz N, Kayserili H, et al. Screening of deletions in SMN, NAIP and BTF2p44 genes in Turkish spinal muscular atrophy patients. *Hum Hered.* 2000;50(3):162-5. doi: 10.1159/000022907.
 21. Watihayati MS, Fatemeh H, Marini M, et al. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy. *Brain Dev.* 2009;31(1), 42-45. doi: 10.1016/j.braindev.2008.08.012.
 22. Yanyan C, Yujin Q, Jinli B, et al. Correlation of PLS3 expression with disease severity in children with spinal muscular atrophy. *J Hum Genet.* 2014;59(1), 24-27. doi: 10.1038/jhg.2013.111.
 23. Hosseinibarkooie S, Peters M, Torres-Benito L, et al. The power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype. *Am J Hum Genet.* 2016;99(3), 647-665. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.014.
 24. Wang XH, Zhang LM, Yang X, et al. A pathogenic missense variant (c. 1617G> A, p. Met539Ile) in UBA1 causing infantile X-linked spinal muscular atrophy (SMAX2). *Front Pediatr.* 2020;8:64. doi: 10.3389/fped.2020.00064.
 25. Zerres K & Davies KE. 59th ENMC international workshop: spinal muscular atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17–19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(4), 272-278. doi: 10.1016/s0960-8966(99)00016-4.
 26. Lin CW, Kalb SJ & Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol.* 2015;53(4), 293-300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002.
 27. Munsat TL & Davies KE. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992;2(5-6), 423–428. doi:10.1016/s0960-8966(06)80015-5.
 28. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, & Mercuri E. 209th ENMC international workshop: outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy 7–9 November 2014,

- Heemskerck, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(7), 593-602. doi: 10.1016/j.nmd.2015.04.009.
29. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999; 3(2):49–51. [PubMed: 10700538]. doi: 10.1053/ejpn.1999.0181.
 30. MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999; 3(2):65– 72. doi: 10.1053/ejpn.1999.0184.
 31. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810–817. doi: 10.1212/WNL.0000000000000741.
 32. Zerres K & Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995;52(5):518–523. doi: 10.1001/archneur.1995.00540290108025.
 33. von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(2):130–136. doi: 10.1016/s0960-8966(01)00274-7.
 34. Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol.* 2008;255(9):1400–1404. doi: 10.1007/s00415-008-0929-0.
 35. Harada Y, Rao VK, Arya K, et al. Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2020;62(4), 550-554. doi: 10.1002/mus.27034.
 36. Dhillon S. Risdiplam: first approval. *Drugs.* 2020;80(17):1853-1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z.
 37. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest.* 2008;118(10), 3316-3330. doi: 10.1172/JCI35432.
 38. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Brain.* 2010;133(2), 465-481. doi: 10.1093/brain/awp318.
 39. Villanova M & Bach JR. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy outcomes for three patients with spinal muscular atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(5), 410-415. doi: 10.1097/PHM.0000000000000309.
 40. Zhou M, Hu Z, Qiu L, et al. Seamless Genetic Conversion of SMN2 to SMN1 via CRISPR/Cpf1 and Single-Stranded Oligodeoxynucleotides in Spinal Muscular Atrophy Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Hum Gene Ther.* 2018;29(11):1252-1263. doi:10.1089/hum.2017.255.
 41. Li JJ, Lin X, Tang C, et al. Disruption of splicing-regulatory elements using CRISPR/Cas9 to rescue spinal muscular atrophy in human iPSCs and mice. *Natl Sci Rev.* 2020;7(1), 92-101. doi: 10.1093/nsr/nwz131.
 42. Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, et al. Spinal muscular atrophy—recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(6), 351. doi: 10.1038/nrneurol.2015.77.
 43. Jędrzejowska M & Kostera-Pruszczyk A. Spinal muscular atrophy—new therapies, new challenges. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(1), 8-13. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0068.
 44. Scoto M, Finkel RS, Mercuri E, et al. Therapeutic approaches for spinal muscular atrophy (SMA). *Gene Ther.* 2017;24(9), 514-519. doi: 10.1038/gt.2017.45.
 45. Arnold ES & Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:591-601. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00038-7.
 46. Muntoni F, Bertini E, Comi G, et al. Long-term follow-up of patients with type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA) treated with olesoxime in the OLEOS trial. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(12), 959-969. doi: 10.1016/j.nmd.2020.10.008.
 47. Miller RG, Moore DH, Dronsky V, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci.* 2001;191(1-2), 127-131. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00632-3.

48. Merlini L, Solari A, Vita G, et al. Role of Gabapentin in Spinal Muscular Atrophy: results of a multicenter, randomized Italian study. *J Child Neurol.* 2003;18(8), 537-541. doi:10.1177/08830738030180080501.
49. Dimitriadi M, Kye MJ, Kalloo G, et al. The neuroprotective drug riluzole acts via small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels to ameliorate defects in spinal muscular atrophy models. *J Neurosci.* 2013;33(15), 6557-6562. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1536-12.2013.
50. Dangouloff T & Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15, 1153. doi: 10.2147/TCRM.S172291.
51. Ratni H, Ebeling M, Baird J, et al. Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). *Med Chem.* 2018;61(15):6501-6517. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741.
52. Hoy SM. Nusinersen: a review in 5q spinal muscular atrophy. *CNS Drugs,* 2018;32(7), 689-696. doi: 10.1007/s40263-018-0545-1.
53. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy-a systematic review. *Dan Med J.* 2020;67(9).
54. Szabó L, Gergely A, Jakus R, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;27:37-42. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.05.002.
55. Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, et al. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center. *Neurology.* 2020;95(4), e413-e416. doi: 10.1212/WNL.00000000000009914.
56. Mulcahy PJ, Iremonger K, Karyka E, et al. Gene Therapy: A Promising Approach to Treating Spinal Muscular Atrophy. *Human Gene Ther.* 2014;25(7), 575-586. doi:10.1089/hum.2013.186.
57. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18), 1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198.
58. Urquhart L. FDA new drug approvals in Q2 2019. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(8), 575-576. doi: 10.1038/d41573-019-00121-9.
59. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, et al. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother.* 2020;54(10):1001-1009. doi: 10.1177/1060028020914274.
60. Chand D, Mohr F, McMillan H, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol.* 2021;74(3):560-566. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.001.
61. Chand DH, Zaidman C, Arya K, et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *J Pediatr.* 2021;231:265-268. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054.
62. Lee BH, Collins E, Lewis L, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1. *Neurology.* 2019;93(14):640-641. doi: 10.1212/WNL.00000000000008207.
63. Matesanz SE, Curry C, Gross B, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec. *J Child Neurol.* 2020;35(11):717-723. doi: 10.1177/0883073820928784.