

Spinal Musküler Atrofi: Tanı, Tarama ve Tedavide Güncel Gelişmeler

Zeliha YÜCEL¹  Emine Berrin YÜKSEL² 

¹Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karaman, Türkiye

zelihayucel25@gmail.com, Sorumlu Yazar

²Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Karaman, Türkiye

berrin.konuk@gmail.com

Makale Bilgileri

ÖZ

Makale Geçmişi
Geliş: 02.03.2023
Kabul: 26.05.2023
Yayın: 26.08.2023
Anahtar Kelimeler:
Spinal Musküler
Atrofi,
SMNI geni,
Yenidoğan Taraması,
Taşıyıcı Taraması,
SMA Tedavisi.

Spinal musküler atrofi (SMA), kranial sinir motor çekirdekleri ve omurilikteki ön boynuz motor nöronların kaybının yol açtığı ilerleyici kas güçsüzlüğü ve atrofisi ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir ve Survival Motor Nöron 1 (SMNI, MIM *600354) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Dünya genelinde SMA görülme sıklığı 10 000 canlı doğumda ~1-3, SMNI gen mutasyonlarının taşıyıcı sıklığı ise ~1/50'dir. SMA, klinik şiddeti ve hastalık başlangıç yaşına göre beş ayrı fenotip olarak sınıflandırılır. Temel klinik bulgu kas güçsüzlüğü ve atrofisidir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre yaklaşık 3000 SMA hastası izlenmektedir. SMA'nın kalıtımından sorumlu SMNI geni, 5. kromozomun uzun kolunda, 5q13.2 bölgesinde yer almaktadır. Son on yılda, SMA tanısı ve tedavisinde çığır açıcı gelişmeler yaşanmış, erken tanı ve tedavinin hastalık seyrini değiştirdiği izlenmiştir. Erken tanıya yönelik ülkemizde yenidoğan ve evlilik öncesi SMA tarama programları uygulanmaktadır. Günümüzde SMA tedavisinde birçok preklinik ve klinik çalışma halen devam etmekte ve klinik yararlanımı artırmaya yönelik kombine tedavi stratejileri denenmektedir.

Spinal Muscular Atrophy: Current Advances in Diagnosis, Screening and Treatment

ArticleInfo

ABSTRACT

ArticleHistory
Received: 02.03.2023
Accepted: 26.05.2023
Published: 26.08.2023

Keywords:
Spinal Muscular
Atrophy,
SMNI gene,
Newborn Screening,
Carrier Screening,
SMA Treatment.

Spinal muscular atrophy (SMA) is an inherited neuromuscular disease characterized by chronic and progressive muscle weakness and atrophy caused by the irreversible loss of motor neurons in the spinal cord and brainstem. SMA is an autosomal recessive disorder resulting from mutations in the Survival of Motor Neuron 1 (SMNI, MIM *600354) gene. According to the Turkish Ministry of Health data, there are about 3000 SMA patients in our country. The prevalence of SMA worldwide is about 1-3 per 10 000 live births, and the frequency of carriers of SMNI gene mutations is about 1 per / 50. SMA is classified into five distinct phenotypes based on clinical severity and disease onset. The main clinical finding is muscle weakness and atrophy. The SMNI gene is responsible for the inheritance of SMA is located in the 5q13.2 region of the long arm of chromosome 5. In the last decade, there have been groundbreaking developments in the diagnosis and treatment of SMA, and it has been observed that early diagnosis and treatment change the course of the disease. Newborn and premarital SMA screening programs are implemented in our country for early diagnosis. Currently, many preclinical and clinical studies are still ongoing in the treatment of SMA and combined treatment strategies are being tried to increase clinical benefit.

Atf: Yücel, Z. & Yüksel, E.B. (2023). Spinal musküler atrofi: tanı, tarama ve tedavide güncel gelişmeler. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 275-287.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)."

GİRİŞ

Spinal msküler atrofi (SMA), kranial sinir motor çekirdekleri ve omurilikteki ön boynuz motor nöron hücrelerinin geri dönüşsüz kaybının yol açtığı ilerleyici kas güçsüzlüğü ve atrofisi ile karakterize, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir nöromusküler hastalıktır. En sık survival motor nöron (*SMN1*, MIM *600354) genindeki homozigot delesyon veya mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (Lefebvre ve ark., 1995).

Ülkemizde akraba evlilikleri nedeni ile diğer otozomal resesif geçişli hastalıklar gibi SMA hastalığının da görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranı yüksektir. Son yıllarda tanı ve tedavi alanında çığır açan gelişmelerin olması, önceden tedavi edilemez olduğu düşünülen SMA hastalığına farklı bir bakış açısı getirmiştir. Bu derlemede SMA hastalığının tanı, tedavi ve tarama programları ile ilgili güncel gelişmeler irdelenmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

SMA, dünyada bebek ölümlerinin en sık genetik nedenlerinden biridir (Verhaart ve ark., 2017). Dünya genelinde SMA, 10 000 canlı doğumda ~1-3 oranında görülmektedir (Ogino ve ark., 2002; Pearn, 1978; Sugarman ve ark., 2012). Ülkemizde *SMN1* gen mutasyonlarının taşıyıcı sıklığı 1/40 - 1/60 arasındadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021a). Türkiye’de SMA hastalığının görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranları net olarak bilinmemekle birlikte, yıllık yeni vaka sayısının 130-180 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre yaklaşık 3000 SMA hastası izlenmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021a).

KLİNİK ÖZELLİKLER VE FENOTİP

SMA, geleneksel olarak klinik şiddeti ve hastalık başlangıcına göre 5 ayrı fenotip olarak olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (Munsat ve Davies, 1992; Russman, 2007).

SMA Tip 0: SMA'nın doğum öncesi başlayan formu olup prenatal SMA olarak da adlandırılır. Hastaların %1'inden azında görülür. Genellikle saptanabilen ilk klinik bulgu, anne karnında bebeğin hareketlerinin az olması veya hareketin hiç olmamasıdır. Bebek doğduğunda jeneralize güçsüzlük, hipotoni ve solunum yetmezliği mevcuttur. Ayrıca bebeğin intrauterin dönemde etkilenmesi sonucu hastalarda; polihidramnios, intrauterin büyüme geriliği, çoklu eklem kontraktürleri (artrogripoz) ile iskelet anormallikleri ve pulmoner hipoplazi gibi fetal hipokineziye bağlı belirtiler ortaya çıkabilir (Prior ve ark., 1993). Mental gelişimde etkilenme beklenmez. Fasiyal dipleji, arefleksi ve atrial septal defekt gibi doğumsal kalp anomalileri yaygın olarak eşlik eder. Hastalar eğer tedavi edilemezlerse, solunum yetmezliği nedeni ile birkaç hafta içinde kaybedilirler.

SMA Tip 1: Werdnig Hoffmann hastalığı ya da infantil SMA olarak da adlandırılır. En sık görülen tip olup hastaların yaklaşık %45'ini teşkil eder. Bulgular hayatın ilk 6 ayında ortaya çıkar. Proksimal kaslarda belirgin kas güçsüzlüğü en belirgin özelliğidir. Hastalar klinik bulguların başlamasından önce normal gelişimini sürdürür. Bulgular başladıktan kısa bir süre sonra bebeklerde simetrik kas tonusunda azalmaya bağlı gevşek bir görünüm oluşur ve sırtüstü yatar pozisyondayken ‘kurbağa pozisyonu’ olarak adlandırılan tipik muayene bulgusu izlenir (Kolb ve ark., 2017). Bulber kasların güçsüzlüğü; zayıf ağlama, zayıf emme, ağızda tükrük birikimi, dilde fasikülasyonlar ve aspirasyon riskinde artışa sebep olmaktadır (Finkel ve ark., 2014). İnterkostal kaslarının güçsüzlüğü ve diyafram kasının kısmen korunması sonucu karakteristik çan şeklinde bir göğüs deformitesi ve buna bağlı olarak paradoksal solunum paterni görülür. Fasiyal ve oküler kaslar etkilenmez, hastalarda canlı bir yüz ifadesi vardır. Zekâ etkilenimi görülmez. Eğer bebekler herhangi bir tedavi almazlarsa

%75'i ortalama 12-18 ayda mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyarlar (Finkel, 2013; Finkel ve ark., 2014). Hastalar genellikle 2 yaşından önce kaybedilirler.

SMA Tip 2: İntermediate form ya da Dubowitz hastalığı olarak da adlandırılır. Hastaların yaklaşık %30'unu oluşturur. Genellikle bulgular 6-18. ayda başlar. Alt ekstremitelerde belirgin proksimal kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkar. Hastalar genellikle desteksiz oturma becerisine ulaşabilirler, ancak ilerleyen dönemde bu yeteneği kaybederler ve bağımsız olarak ayakta duramaz ve yürüyemezler. Buna karşın zihinsel gelişimleri normaldir. Dilde atrofi, arefleksi, ekstremitelerin distalini etkileyen ince tremor benzeri bir miyoklonus (minipolimiyo-klonus) sık görülür. Solunum yetmezliği ve yutma güçlüğü, prognozu ağır seyreden bazı hastalarda görülebilir. Hastalar sandalyeye bağımlı oldukları için postür bozukluğuna bağlı deformiteler ve skolyoz hayat kalitesini olumsuz etkiler. Solunum fonksiyonlarının etkilenim oranına, destek tedavisinin sağlanmasına bağlı olarak hastaların yaşam süreleri değişkendir (Kolb ve Kissel, 2015).

SMA Tip 3: Kugelberg-Welander hastalığı ya da Juvenil SMA olarak da adlandırılır, hastaların %15'ini teşkil eder. Bulgular, 18 ay ila erişkin yaşa kadar değişen bir zaman aralığında başlangıç gösterir. Baş kontrolü, desteksiz oturma ve yürüme gibi motor gelişim basamaklarının kazanılması zamanında gerçekleşir. Bilişsel fonksiyonlarda etkilenim görülmez. Hastalar genellikle sık düşme, merdiven çıkmada zorluk ve yürüyüş bozukluğu gibi proksimal kas güçsüzlüğü bulguları ile başvururlar. Alt ekstremitte etkilenimi daha belirgindir. Ekstremitelerin distalinde tremor ve dilde fasikülasyonlar görülebilir. Solunum kaslarında etkilenme görülmez. Hastalar normal yaşam süresine sahiptir (Prior ve ark., 1993).

SMA Tip 4: Erişkin başlangıçlı SMA olarak da adlandırılır. Hastaların %5'inden azını oluşturur. SMA Tip 3 ile benzer kliniğe sahip olup daha geç başlangıçlıdır. Bulgular ortalama 35 yaşından sonra ortaya çıkar. Alt ekstremitelerde ilerleyici proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Bununla birlikte, hastalar yaşamları boyunca yürüme yeteneklerini korurlar. Ekstremitelerin distalinde tremor ve dilde fasikülasyonlar eşlik edebilir. Solunum kasları ve bulber kaslar genellikle etkilenmez. Bilişsel fonksiyonlar etkilenmez. Hastalar normal yaşam beklentisine sahiptir (Pinto ve ark., 2021).

MOLEKÜLER GENETİK VE PATOGENEZ

Lefebvre ve arkadaşları, 1995 yılında, SMA'nın kalıtımından sorumlu olan genin 5. kromozomun uzun kolunda; 5q13.2 bölgesinde yer alan "Survival Of Motor Neuron 1" geni olduğunu keşfettiler (*SMN1*, MIM *600354) (Lefebvre ve ark., 1995).

SMA hastalarının moleküler genetik incelemelerinde, %95'inin, *SMN1* geninin 7. ekzonunda meydana gelen homozigot delesyona sahip olduğu gözlenmiştir. Hastaların geri kalan %5'i, bir allelde *SMN1* ekzon 7 delesyonu ve bir allelde *SMN1* nokta mutasyonu taşıyan birleşik heterozigotlardır. *SMN1* genindeki biallelik delesyonlar veya intragenik mutasyonlar, SMN proteininin eksikliğine yol açarak SMA kliniğine neden olur. SMN proteini, sitoplazmada *spliceosomal* küçük nükleer ribonükleer protein (snRNP) sentezinde kritik rol oynayan ve birçok hücresel süreçte katkıda bulunan bir RNA bağlayıcı proteindir (Kolb ve ark., 2007). *SMN1*, 20 kb'lik bir alanı kaplar ve yeniden düzenlenimlere ve delesyonlara yatkınlık oluşturan 500 kb'lik bir ters tekrarın telomerik kısmında yer alır. Bu alan, telomerik yerleşimli *SMN1* genini ve onun paraloğu olan sentromerik *SMN2* (MIM *601627) genini içerir.

SMN1 ve *SMN2* genlerinin %99 oranda nükleotid özdeşliği mevcuttur (Bürglen ve ark., 1996). İki gen arasındaki en önemli fark, 7. ekzonun 6. pozisyonundaki sitozin nükleotidinin timine (C>T) dönüşümüdür. *SMN2* genindeki bu farklılık sonucunda kodlanan aminoasit değişmez, (C>T, F280F)

ancak bir post-transkripsiyonel mekanizma olan uçbirleştirme (kodlayıcı olmayan dizilerin veya intronların çıkarılmasını ve ekzonların birleştirilmesi; *splicing*) etkilenir. Bu değişiklik nedeni ile *SMN2* geninden oluşan transkriptler ekzon 7'den yoksundur. Bu durum kısa kesilmiş bir SMN proteini oluşmasına yol açar ve oluşan güdük protein hemen ortadan kaldırılır. Ancak, ~%10 oranında işlevsel tam uzunlukta SMN proteini üretilir (Lorson ve ark., 1999; Monani, 1999). Bu sayede, *SMN1* geninin kaybı, *SMN2* geni tarafından telafi edilir. Söz konusu moleküler mekanizma *SMN2* genini hastalık modifiye edici bir gen olarak tanımlanmasına neden olur. *SMN2* kopya sayısının artışına bağlı olarak, sentezlenen işlevsel SMN proteini de artmakta ve hastalığın klinik şiddeti azalmaktadır. Bir başka deyişle, SMA'nın klinik şiddeti *SMN2* kopya sayısı ile ters ilişki göstermektedir örneğin; en ağır form olan SMA Tip 0 hastalarında bir *SMN2* kopyası bulunurken, hafif formu SMA Tip 4 hastalarında üç-dört *SMN2* kopyası bulunur (Lefebvre ve ark., 1997).

SMA hastalarının %5'inde bir allelde *SMN1* ekzon 7 delesyonu ve diğer allelde *SMN1* nokta mutasyonu olacak şekilde birleşik heterozigotluk görülür. Birleşik heterozigotluk söz konusu olduğunda bir allelde *SMN1* delesyonu bulunan bir hastanın diğer allelde bu duruma neden olan yanlış anlamlı (*missense*), anlamsız (*nonsense*), kırılma bölgesi (*splice site*) mutasyonları ve insersiyon, delesyon, duplikasyon gibi diğer intragenik mutasyonlar tanımlanmıştır. Özellikle Ekzon 3 ve 6'da tekrarlayan varyantlar olması bu iki ekzonu intragenik mutasyon açısından sıcak noktalar haline getirmektedir (Hahnen ve ark., 1997; Mendonça ve ark., 2020). Günümüzde ClinVar veri tabanında *SMN1* geninde 53 patojenik mutasyon ve bunlara ek olarak 22 olası patojenik, 74 benign, 12 olası benign mutasyon ve önemi belirsiz 47 mutasyon yer almaktadır (United States National Library of Medicine (NLM) ClinVar, 2023).

Son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojilerindeki gelişmelerle, *SMN1* geni dışındaki genetik anomalilerin neden olduğu non-5q SMA olarak adlandırılan olgular tanımlanmıştır. Şu ana kadar non-5q SMA'ya neden olan 16 farklı gen gösterilmiştir (Peeters ve ark., 2014). Bu olguların ortak klinik özelliği proksimal kaslarda belirgin kas güçsüzlüğüdür. Kas güçsüzlüğüne ek olarak olgulara parkinsonizm, serebellar ataksi, mental retardasyon, progresif myoklonik epilepsi, diabetes mellitus, hipogonadizm gibi endokrinopatiler, kardiyak aritmi ve kardiyomyopatiler gibi çok çeşitli klinik bulgular eşlik edebilmektedir (Pinto ve ark., 2021).

Tablo 1. SMA Tiplerinin Klinik Özellikleri

| SMA Tipi | Hasta Yüzdesi | Başlangıç Yaşı | Motor Gelişim Düzeyi | SMN2 Kopya Sayısı | Klinik Özellikler |
|-----------|---------------|---------------------|-----------------------------------|-------------------|---|
| SMA Tip 0 | <%1 | Doğum öncesi | Baş kontrolü sağlayamaz | 1 | Yaygın motor nöron kaybına bağlı kas güçsüzlüğü Kontraktür Konjenital kalp anomalileri Hipotoni |
| SMA Tip 1 | %45 | 0-6 ay | Hiç oturamaz | 1-2 | Proksimal kaslarda belirgin kas güçsüzlüğü ve baş kontrolünü sağlayamama Solunum yetmezliği ve beslenme güçlüğü Çan şeklinde göğüs deformitesi Dilde fasikülasyonlar |
| SMA Tip 2 | %20 | 6-18 ay | Hiç yürüyemez veya ayakta duramaz | 3 | Proksimal kaslarda belirgin kas güçsüzlüğü Dilde atrofi ve fasikülasyonlar Solunum yetmezliği ve beslenme güçlüğü Postür bozukluğuna bağlı deformiteler ve skolyoz |
| SMA Tip 3 | %30 | 18 ay-Erişkin dönem | Bağımsız yürüyebilir | 3-4 | Sık düşme Merdiven çıkmada zorluk Alt ekstremitelerde belirgin proksimal kaslarda belirgin kas güçsüzlüğü |
| SMA Tip 4 | <%5 | Erişkin dönem | Bağımsız yürüyebilir | 3-4 | Yorgunluk Alt ekstremitelerde belirgin proksimal kaslarda belirgin kas güçsüzlüğü |

SMA: Spinal Musküler Atrofi, SMN2: Survival Of Motor Neuron 2

TANI

Klinik değerlendirme sonucunda SMA klinik bulguları olan bir hastada tanıya yönelik ilk basamak *SMN1* geninin 7. ekzonunda yer alan homozigot delesyonların belirlenmesidir çünkü bu kayıplar hastaların %95'inde izlenen moleküler patolojidir (Keinath ve ark., 2021). Ekzon 7 delesyon testinin duyarlılığı %95, özgüllüğü %100'e yakındır. Burada bahsedilen duyarlılık ya da sensivite, herhangi bir testin bir topluluktaki hasta kişileri ayırt edebilme gücü iken; özgüllük ya da spesifite sağlam kişileri ayırt edebilme gücüdür (Yarış ve Aydın, 2013). Birleşik heterozigotluk söz konusu olduğunda, yalnızca ekzon 7 delesyon testi ile klinik tanı doğrulanamaz ancak desteklenir. Bu durumda, yanlış anlamlı (*missense*), anlamsız (*nonsense*), kırılma bölgesi (*splice site*) mutasyonları gibi nokta mutasyonlarını aramak için *SMN1* dizi analizi yapılmalıdır. Eğer delesyon tespit edilmezse, elektromiyografi motor nöron hasarını değerlendirmek için gerçekleştirilmelidir. Motor nöron hasarı söz konusu ise *SMN1* kopya sayısı değişikliklerini (CNV) belirlemek için *Real Time PCR* veya Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) teknikleri ile hızlı ve güvenilir sonuçlar verilebilir (Keinath ve ark., 2021).

Doğum Öncesi (Prenatal Tanı)

SMA'da prenatal tanı, diğer genetik hastalıklarda uygulandığı gibi, her ikisi de taşıyıcı olan çiftlere önerilmektedir. SMA örneğinde olduğu gibi, otozomal resesif kalıtılan genetik hastalıklarda taşıyıcı çiftlerin her gebelikte her fetus için %25 hasta çocuk sahibi olma riski vardır. Prenatal tanı testleri, gebeliğin 10. haftasından itibaren koryonvillus örnekleme (CVS), 15. haftasından itibaren de amniyosentez örneği ile çalışlabilmektedir. Etkilenmiş bir çocuğun varlığında anne ve baba genetik açıdan incelenmelidir (Keinath ve ark., 2021).

TARAMA YÖNTEMLERİ

Yenidoğan Tarama Testleri

SMA'da güncel tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar, en iyi tedavi yanıtının, klinik bulgular ortaya çıkmadan ve motor nöron kaybı başlamadan önce tedavi başlanan hastalarda olduğunu göstermiştir. Bu yüzden erken tanı ve genetik tarama önem arz etmektedir. Ülkemizde SMA yenidoğan tarama programı, 9 Mayıs 2022 tarihi itibarıyla Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı'na altıncı hastalık olarak eklenmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Yenidoğan Tarama Programı ile tanı konulan bebeklerde uygun tedavi başlanması, akraba evliliklerinin azaltılması konusunda toplum bilincinin artırılması ve topluma getirdiği ekonomik yükün önlenmesi amaçlanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Taşıyıcı Tarama Testleri

SMA otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğundan, taşıyıcı olan her iki ebeveyn adayının hastalıklı çocuğa sahip olma ihtimali %25, taşıyıcı çocuğa sahip olma ihtimali %50, tamamen sağlıklı çocuk sahibi olma ihtimali ise %25 dir. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde otozomal resesif kalıtılan hastalıkların ve taşıyıcılıkların oranı yüksektir.

Taşıyıcı tarama testi olarak *Real Time PCR* yöntemi kullanılır. Her iki eş adayının da SMA taşıyıcısı olduğunun belirlenmesi durumunda, ailelere hastalık hakkında ayrıntılı bilgi ve genetik danışma verilmelidir. Taşıyıcı çiftlere, sağlıklı çocuk için genetik danışma, prenatal veya preimplantasyon tanı testi seçenekleri önerilebilir. Preimplantasyon tanı yöntemi ile invitro fertilizasyon (IVF) sırasında embriyo seçilimi ile, sonraki nesillerde hem taşıyıcılık hem de hastalık oranlarının azaltılması açısından yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilir (Juliano ve ark., 2005).

T.C. Sağlık Bakanlığı Evlilik Öncesi SMA Taşıyıcı Tarama Programı

Ülkemizde Evlilik Öncesi SMA Taşıyıcı Tarama Programı 2021 yılı aralık ayı itibarıyla 81 ilde uygulanmaya başlanmıştır. Söz konusu program ile mevcut eş adaylarının ayrıntılı genetik danışmanlık hizmeti ve prenatal tanı olanakları hakkında bilgilendirilmeleri ve yönlendirilmeleri amaçlanmıştır. SMA taşıyıcı taraması evlilik öncesi sağlık raporu almak için başvuran çiftler ve halen evli olan çiftlerden de talep edenler için yapılmaktadır. Tarama için öncelikle erkek eş/eş adayından örnek alınır. Erkek eş/eş adayında taşıyıcılık saptanmazsa takipten çıkarılır. Eğer erkek eş adayında taşıyıcılık saptanırsa mutlaka kadın eş/eş adayına da tarama testi uygulanmalıdır. Tarama testleri için kan örnekleri, eşlerin/eş adaylarının kayıtlı oldukları Aile Hekimliği Birimlerinde alınır. Alınan kan örnekleri İl Sağlık Müdürlüklerince belirlenen günlerde belirlenen tarama laboratuvarına gönderilir. Tarama sonuçları aile hekimlerine sistem üzerinden iletilir ve kişiler de sonuçlarını e-nabız üzerinden görebilir. Sonuç "normal" ise eş/eş adayına bilgi verilerek takipten çıkarılır. Sonuç "şüpheli" ise kadın eş/eş adayına da tarama testi uygulanır. Eşlerin her ikisinin taşıyıcı çıkması durumunda riskler hakkında mutlaka ayrıntılı bir danışmanlık verilmek üzere çiftler tıbbi genetik uzmanına sevk edilmelidir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

TEDAVİ

SMA hastalarının tedavisi yakın bir tarihe kadar fiziksel rehabilitasyon, solunum fonksiyonlarını iyileştirme ve beslenme sorunlarının önlenmesi gibi destekleyici tedavi şeklinde olmuştur. Son on yılda, tedavi açısından büyük gelişmeler yaşanmış ve birçok terapötik ajan geliştirilmiştir. SMA tedavisi, gen tedavisi ile defektif *SMN1* geninin değiştirilmesi, oligonükleotidler ve küçük moleküller aracılı *SMN2* geninin uçbirleştirme modifikasyonu gibi SMN proteini düzeyini artırmayı hedefleyen yaklaşımlara odaklanmıştır. Diğer yandan, nöroproteksiyon, kas gücünün

artırılması, nöromusküler bileşkenin güçlendirilmesi gibi SMN proteininden bağımsız tedavi seçenekleri araştırılmaya devam edilmektedir. Bu çalışmada SMA'nın güncel tedavisi altı başlık altında derlenmiştir.

Antisens Oligonükleotitler

Antisens oligonükleotitler (ASO) genellikle 15-20 nükleotit uzunluğunda, tek zincirli ve spesifik hedef mRNA molekülüne tamamlayıcı olma özelliğine sahip DNA veya RNA dizileridir (Juliano ve ark., 2005). ASO'lar, degradasyon için RNA'yı hedefleme, belirli bir RNA'nın proteine translasyonunu önleme ve pre-mRNA'nın olgun mRNA'ya dönüşümünü düzenleme gibi çeşitli işlevlere sahiptir (Rossor ve ark., 2018). Nusinersen, *SMN2* gen ürününü *pre-messenger* RNA uçbirleştirmeyi modifiye etmek için tasarlanmış bir antisens oligonükleotittir. Ekzon 7'nin transkripsiyona dâhil edilmesini sağlar ve bu sayede tam uzunlukta SMN proteinin üretimini artırır. Nusinersen, 23 Aralık 2016'da U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından hem pediatrik hem de yetişkin hasta grubunda SMA'nın tüm tipleri için onaylanmıştır (FDA, 2016). Bir yıl sonra ise The European Medicines Agency (EMA) tarafından onay verilmiştir (EMA, 2017). Daha hafif hastalık formları olan SMA Tip 3 ve 4 hastalarında Nusinersen'in etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir.

Nusinersen, ülkemizde 5 Temmuz 2017'de T.C. Resmî Gazete'de yayınlanan 30115 sayılı Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ'de sadece SMA Tip 1 hastalarında ödeme kapsamına alınmıştır (T.C. Resmî Gazete, 2017) . Ardından, 1 Şubat 2019'da ise T.C. Resmî Gazete'de yayınlanan 30673 sayılı yeni bir tebliğ ile SMA Tip 2 ve Tip 3 hastaları da ödeme kapsamına dâhil edilmiştir (T.C. Resmî Gazete, 2019) .

Gen Tedavisi

Gen tedavisi, *SMN1* geninin işlev bozukluğunun sebep olduğu SMA için umut vadeden bir seçenek olarak görünmektedir. *SMN1* geni nispeten küçüktür ve hücrelere iletmek üzere bir viral vektör halinde başarılı bir şekilde paketlenilebilir ve kendi kendini kopyalayabilir (Waldrop ve Kolb, 2019). Adeno İlişkili Virus Serotip 9 (AAV9), kan-beyin bariyerini geçebilen bir viral vektördür, bu da onu *SMN1* iletimi için ideal bir araç haline getirir (Schuster ve ark., 2014). Hayvan modellerinde AAV9 aracılı gen tedavisi ile ilgili çalışmalar SMA'nın klinik, elektrofizyolojik ve patolojik bulgularında azalma saptamıştır (Duque ve ark., 2015; Foust ve ark., 2010; Meyer ve ark., 2015). Onasemnogene abeparvovec-xioi (eski adıyla AVXS-101), *SMN1* geninin fonksiyonel bir kopyasını hastaların motor nöron hücrelerine iletmek için tasarlanan AAV9 aracılı gen tedavisidir. Onasemnogene abeparvovec-xioi FDA tarafından iki yaşından küçük SMA Tip 1 hastalarında 24 Mayıs 2019 tarihinde onaylanmıştır (FDA, 2019). Yaklaşık bir sene sonra, aynı molekül, 26 Mart 2020'de, EMA tarafından yirmi bir kilogram ve altı SMA Tip 1 hastaları için onaylanmıştır (EMA, 2020).

09 Ocak 2021 T.C. Sağlık Bakanlığı SMA Bilim Kurulu toplantısı sonrası yapılan açıklamada gen tedavisi konusunda son gelişmeler incelenmiş; 25 Kasım 2020 tarihli çalıştaydan sonra bilimsel yayınlarda tedavinin etkinliğine ve güvenilirliğine yönelik ek kanıt bulunmadığı bildirilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021b).

Küçük Moleküller

SMN2 gen ürününün post-transkripsiyonel uçbirleştirme düzenlemesine yönelik başka bir tedavi stratejisi, küçük moleküllerin kullanılmasıdır. *SMN2 pre-messenger* RNA'yı stabilize eden spesifik küçük moleküller ile çeşitli hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bu moleküller ile tedavi edilen hayvan

modellerinde hem santral sinir sisteminde hem de diğer dokularda SMN proteini seviyelerinde artış, motor fonksiyonda iyileşme ve hayatta kalma süresinde uzama izlenmiştir (Palacino ve ark., 2015; Sivaramakrishnan ve ark., 2017). Yukarıda bahsi geçen küçük moleküllerden biri olan Risdiplam, 31 Mayıs 2022 tarihinde yapılan son güncelleme ile her yaş grubu için tüm SMA tiplerinde FDA onayı almıştır (FDA, 2022). EMA tarafından 26 Mart 2021'de yaşı iki aydan büyük tüm SMA hastaları için onaylanmıştır (EMA, 2021). Risdiplam öncelikle uygulama kolaylığı nedeniyle Nusinersen'e heyecan verici bir alternatif gibi görünmektedir. Ayrıca, Risdiplam'ın santral sinir sistemi dışında da tüm dokularda SMN düzeylerini artırma ihtimali de dikkat çeken başka bir özelliğidir.

Nöroprotektif Ajanlar

SMA'nın ana patofizyolojik özelliği, motor nöronların hasarlanması olması nedeniyle motor nöron fonksiyonları iyileştirmek başka bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür.

SMA hastalığının tedavisinde Gabapentin ve Riluzol gibi nöronal eksitotoksisiteyi azaltan nöroprotektif ilaçlar da araştırılmıştır. Riluzol'un insan çalışmasında, SMA için klinik bir fayda gösterilememiştir (Russman ve ark., 2003). Benzer şekilde Gabapentin ile ilgili klinik çalışmalar kötü sonuçlar göstermiştir (Merlini ve ark., 2003; Miller ve ark., 2001).

Amyotrofik lateral sklerozda kullanılan bir ilaç olan Edaravone ve bir anti-epileptik olan Levetirasetam'ın, in vitro çalışmalarında motor nöron sağkalımını artırarak klinik fayda sağlayabileceği gösterebilmiştir (Ando ve ark., 2017, 2019).

Kas Güçlendirici Tedaviler

SMA'da meydana gelen motor nöron kaybının etkisiyle mücadele etmek için başka bir tedavi seçeneği de mevcut kasların kontraktilesini ve kütlelerini arttırmaktır. Bu tedaviler myostatin inhibitörleri ve hızlı troponin aktivörleri olarak ikiye ayrılabilir.

Miyostatin İnhibitörleri

Miyostatin, TGF beta protein ailesinin bir üyesi olan, myositler tarafından üretilen bir büyüme farklılaşma faktörüdür. SMA hayvan modellerinde myostatin inhibitörlerinin, kas kütlesi ve yaşam süresinde %25'in üzerinde artış sağladığı göstermiştir (Long ve ark., 2019). Bir anti-miyostatin monoklonal antikoru olan Apitegromab'ın Nusinersen veya Risdiplam ile kombine tedavisinin SMA Tip 2 ve 3 hastalarında uzun vadeli güvenliğini ve etkililiğini test eden faz III klinik çalışması [SAPPHIRE] halen devam etmektedir (U.S. National Library of Medicine (NLM), 2021).

Hızlı Troponin Aktivatörleri

Hızlı iskelet troponin aktivatörleri, kasın kasılma birimi olan sarkomerin kalsiyum duyarlılığını artırarak kas kuvvetini ve işlevini geliştirir. CK-2127107'nin (Reldesemtiv) sağlıklı bireylerde yapılan faz I klinik çalışmalarında, hafif yan etkilerle birlikte kas işlevinde iyileşmeler bildirilmiştir (Andrews ve ark., 2018). Reldesemtiv'in SMA Tip 2, 3 ve 4 hastalarında yapılan faz II klinik çalışması halen devam etmektedir (Rudnicki ve ark., 2021).

Nöromusküler Kavşak Hedefli Tedaviler

Nöromusküler kavşak (NMK), motor nöronlar ve iskelet kası lifleri arasındaki özelleşmiş sinapslardır. SMA hastalarında hem yapısal hem de fonksiyonel NMK anormallikleri bildirilmiştir (Hamilton ve Gillingwater, 2013). Bu nedenle, nöromusküler iletimi arttırmak alternatif bir terapötik yaklaşım gibi görünmektedir.

Tedavi Geleceğine Bakış

Son on yılda, SMA hastalığının doğal akışının tamamen değiştirebilen çığır açıcı tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır. Günümüzde FDA onayı alan hastalık modifiye edici Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec-xioi ve Risdiplam tedavileri uygulanmaktadır. Bu tedavilerinin yanı sıra birçok prelinik ve klinik çalışma devam etmekte ve sinerjistik etki ile klinik yararlanımı artırmaya yönelik kombine tedavi stratejileri de denenmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

SMA hastalığında son yıllarda tanı ve tedavi ile ilgili büyük bir aşama kaydedilmiştir. Bununla birlikte, mevcut tedaviler yalnızca hastalığın şiddetini azaltmakta ve komplikasyonları önlemektedir. Tamamen kür sağlayan bir tedavi henüz keşfedilmemiştir. Ayrıca ilaçların etkinliği, bireysel değişkenler, SMA tipi ve tedaviye başlama zamanı gibi birçok faktör nedeni ile hastalar arasında farklılık göstermektedir. SMA tedavileri ile ilgili çalışmalar, tedavi başarısında en önemli unsurun bulgular başlamadan ve motor nöron hasarı ilerlemeden mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanması olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, SMA tedavisinde önemli adımlardan biri hastaların presemptomatik dönemde yakalanabilmesi için yenidoğan tarama programlarının uygulanmasıdır. SMA hastalığının sonraki nesillerde hem taşıyıcılık hem de hastalık oranlarının azaltılması için olası hasta çocuk sahibi olabilecek taşıyıcı çiftlerin belirlenmesi diğer önemli bir adımdır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2021 yılı itibarı ile evlilik öncesi SMA taşıyıcı programı ve 2022 yılı itibarı ile yenidoğan SMA tarama programı başarılı bir biçimde uygulanmaktadır. Bir zamanlar tedavi edilemez olduğu düşünülen SMA hastalığı artık tedavi edilebilmekte ve tarama programları ile gelecek nesillere aktarımının azaltılması sağlanabilmektedir. Bu gelişmeler ile SMA, tıp biliminde bir başarı hikayesine dönüşmüştür.

SINIRLILIKLAR

Makale taraması sadece İngilizce ve Türkçe dillerini kapsamaktadır.

Finansal Destek

Finansal destek yoktur.

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkıları

Tasarım: E.B.Y. Veri Toplama veya veri girişi yapma: Z.Y. Analiz ve yorum: E.B.Y.

Literatür tarama: Z.Y. Yazma: Z.Y.

KAYNAKLAR

- Ando, S., Funato, M., Ohuchi, K., Inagaki, S., Sato, A., Seki, J., Kawase, C., Saito, T., Nishio, H., Nakamura, S., Shimazawa, M., Kaneko, H., & Hara, H. (2019). The Protective Effects of Levetiracetam on a Human iPSCs-Derived Spinal Muscular Atrophy Model. *Neurochemical Research*, 44(7), 1773-1779. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02814-4>
- Ando, S., Funato, M., Ohuchi, K., Kameyama, T., Inagaki, S., Seki, J., Kawase, C., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Kaneko, H., & Hara, H. (2017). Edaravone is a candidate agent for spinal muscular atrophy: In vitro analysis using a human induced pluripotent stem cells-derived disease model. *European Journal of Pharmacology*, 814, 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.08.005>
- Andrews, J. A., Miller, T. M., Vijayakumar, V., Stoltz, R., James, J. K., Meng, L., Wolff, A. A., & Malik, F. I. (2018). CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle & Nerve*, 57(5), 729-734. <https://doi.org/10.1002/mus.26017>
- Bürglen, L., Lefebvre, S., Clermont, O., Burllet, P., Viollet, L., Cruaud, C., Munnich, A., & Melki, J. (1996). Structure and Organization of the Human Survival Motor Neurone (SMN) Gene. *Genomics*, 32(3), 479-482. <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0147>
- Duque, S. I., Arnold, W. D., Odermatt, P., Li, X., Porensky, P. N., Schmelzer, L., Meyer, K., Kolb, S. J., Schümperli, D., Kaspar, B. K., & Burghes, A. H. M. (2015). A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype. *Annals of Neurology*, 77(3), 399-414. <https://doi.org/10.1002/ana.24332>
- EMA. (2017). *First medicine for spinal muscular atrophy*. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-medicine-spinal-muscular-atrophy>
- EMA. (2020). *EU/3/12/976: Orphan designation for the treatment of 5q spinal muscular atrophy*. The European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu312976>
- EMA. (2021). *First oral treatment for spinal muscular atrophy (SMA) recommended for approval*. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy-sma-recommended-approval>
- FDA. (2016). *FDA approves first drug for spinal muscular atrophy*. U.S. Food and Drug Administration (FDA). <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>
- FDA. (2019). *FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality*. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>
- FDA. (2022). *FDA Approves Oral Treatment for Spinal Muscular Atrophy*. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2022>
- Finkel, R. S. (2013). Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscular Disorders*, 23(2), 112-115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.09.006>
- Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., Kang, P. B., Foley, A. R., Yang, M. L., Martens, W. B., Oskoui, M., Glanzman, A. M., Flickinger, J., Montes, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Quigley, J., Riley, S., Benton, M., ... De Vivo, D. C. (2014). Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83(9), 810-817. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000741>
- Foust, K. D., Wang, X., McGovern, V. L., Braun, L., Bevan, A. K., Haidet, A. M., Le, T. T., Morales, P. R., Rich, M. M., Burghes, A. H. M., & Kaspar, B. K. (2010). RETRACTED ARTICLE: Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nature Biotechnology*, 28(3), 271-274. <https://doi.org/10.1038/nbt.1610>
- Hahnen, E., Schonling, J., Rudnik-Schoneborn, S., Raschke, H., Zerres, K., & Wirth, B. (1997). Missense Mutations in Exon 6 of the Survival Motor Neuron Gene in Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Human Molecular Genetics*, 6(5), 821-825. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.5.821>
- Hamilton, G., & Gillingwater, T. H. (2013). Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends in Molecular Medicine*, 19(1), 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.11.002>
- Juliano, R. L., Dixit, V. R., Kang, H., Kim, T. Y., Miyamoto, Y., & Xu, D. (2005). Epigenetic manipulation of gene expression. *Journal of Cell Biology*, 169(6), 847-857. <https://doi.org/10.1083/jcb.200501053>

- Keinath, M. C., Prior, D. E., & Prior, T. W. (2021). Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *The Application of Clinical Genetics, Volume 14*, 11-25. <https://doi.org/10.2147/TACG.S239603>
- Kolb, S. J., Battle, D. J., & Dreyfuss, G. (2007). Molecular Functions of the SMN Complex. *Journal of Child Neurology, 22*(8), 990-994. <https://doi.org/10.1177/0883073807305666>
- Kolb, S. J., Coffey, C. S., Yankey, J. W., Krossschell, K., Arnold, W. D., Rutkove, S. B., Swoboda, K. J., Reyna, S. P., Sakonju, A., Darras, B. T., Shell, R., Kuntz, N., Castro, D., Parsons, J., Connolly, A. M., Chiriboga, C. A., McDonald, C., Burnette, W. B., Werner, K., ... Kissel, J. T. (2017). Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology, 82*(6), 883-891. <https://doi.org/10.1002/ana.25101>
- Kolb, S. J., & Kissel, J. T. (2015). Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics, 33*(4), 831-846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- Lefebvre, S., Burret, P., Liu, Q., Bertrand, S., Clermont, O., Munnich, A., Dreyfuss, G., & Melki, J. (1997). Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nature Genetics, 16*(3), 265-269. <https://doi.org/10.1038/ng0797-265>
- Lefebvre, S., Bürglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burret, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P., Zeviani, M., Le Paslier, D., Frézal, J., Cohen, D., Weissenbach, J., Munnich, A., & Melki, J. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell, 80*(1), 155-165. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)
- Long, K. K., O'Shea, K. M., Khairallah, R. J., Howell, K., Paushkin, S., Chen, K. S., Cote, S. M., Webster, M. T., Stains, J. P., Treece, E., Buckler, A., & Donovan, A. (2019). Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy. *Human Molecular Genetics, 28*(7), 1076-1089. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy382>
- Lorson, C. L., Hahnen, E., Androphy, E. J., & Wirth, B. (1999). A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 96*(11), 6307-6311. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.11.6307>
- Mendonça, R. de H., Matsui, C., Polido, G. J., Silva, A. M. S., Kulikowski, L., Torchio Dias, A., Zanardo, E. A., Solla, D. J. F., Gurgel-Giannetti, J., Moura, A. C. M. L. de, Sampaio, G. P. C., Oliveira, A. S. B., Souza, P. V. S. de, Pinto, W. B. V. de R., Gonçalves, E. A., Farias, I. B., Nardes, F., Araújo, A. P. de Q. C., Marques, W., ... Zanoteli, E. (2020). Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurology Genetics, 6*(5), e505. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000505>
- Merlini, L., Solari, A., Vita, G., Bertini, E., Minetti, C., Mongini, T., Mazzoni, E., Angelini, C., & Morandi, L. (2003). Role of Gabapentin in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology, 18*(8), 537-541. <https://doi.org/10.1177/08830738030180080501>
- Meyer, K., Ferraiuolo, L., Schmelzer, L., Braun, L., McGovern, V., Likhite, S., Michels, O., Govoni, A., Fitzgerald, J., Morales, P., Foust, K. D., Mendell, J. R., Burghes, A. H. M., & Kaspar, B. K. (2015). Improving Single Injection CSF Delivery of AAV9-mediated Gene Therapy for SMA: A Dose-response Study in Mice and Nonhuman Primates. *Molecular Therapy, 23*(3), 477-487. <https://doi.org/10.1038/mt.2014.210>
- Miller, R. G., Moore, D. H., Dronskey, V., Bradley, W., Barohn, R., Bryan, W., Prior, T. W., Gelinas, D. F., Iannaccone, S., Kissel, J., Leshner, R., Mendell, J., Mendoza, M., Russman, B., Samaha, F., & Smith, S. (2001). A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *Journal of the Neurological Sciences, 191*(1-2), 127-131. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(01\)00632-3](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(01)00632-3)
- Monani, U. R. (1999). A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Human Molecular Genetics, 8*(7), 1177-1183. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.7.1177>
- Munsat, T. L., & Davies, K. E. (1992). International SMA Consortium Meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscular Disorders, 2*(5-6), 423-428. [https://doi.org/10.1016/S0960-8966\(06\)80015-5](https://doi.org/10.1016/S0960-8966(06)80015-5)
- Ogino, S., Leonard, D. G. B., Rennert, H., Ewens, W. J., & Wilson, R. B. (2002). Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *American Journal of Medical Genetics, 110*(4), 301-307. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10425>
- Palacino, J., Swalley, S. E., Song, C., Cheung, A. K., Shu, L., Zhang, X., Van Hoosear, M., Shin, Y., Chin, D. N., Keller, C. G., Beibel, M., Renaud, N. A., Smith, T. M., Salcius, M., Shi, X., Hild, M., Servais, R., Jain, M., Deng, L., ... Sivasankaran, R. (2015). SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. *Nature Chemical Biology, 11*(7), 511-517. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1837>
- Pearn, J. (1978). Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *Journal of Medical Genetics, 15*(6), 409-413. <https://doi.org/10.1136/jmg.15.6.409>

- Peeters, K., Chamova, T., & Jordanova, A. (2014). Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain*, 137(11), 2879-2896. <https://doi.org/10.1093/brain/awu169>
- Pinto, W. B. V. de R., Souza, P. V. S. de, Badia, B. M. L., Farias, I. B., Albuquerque Filho, J. M. V. de, Gonçalves, E. A., Machado, R. I. L., & Oliveira, A. S. B. (2021). Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 79(10), 912-923. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2020-0429>
- Prior, T. W., Leach, M. E., & Finanger, E. (1993). Spinal Muscular Atrophy. İçinde *GeneReviews*®. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305137>
- Rossor, A. M., Reilly, M. M., & Sleight, J. N. (2018). Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. *Practical neurology*, 18(2), 126-131. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001764>
- Rudnicki, S. A., Andrews, J. A., Duong, T., Cockroft, B. M., Malik, F. I., Meng, L., Wei, J., Wolff, A. A., Genge, A., Johnson, N. E., Tesi-Rocha, C., Connolly, A. M., Darras, B. T., Felice, K., Finkel, R. S., Shieh, P. B., Mah, J. K., Statland, J., Campbell, C., ... Day, J. W. (2021). Reldesemtiv in Patients with Spinal Muscular Atrophy: a Phase 2 Hypothesis-Generating Study. *Neurotherapeutics*, 18(2), 1127-1136. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-01004-3>
- Russman, B. S. (2007). Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *Journal of Child Neurology*, 22(8), 946-951. <https://doi.org/10.1177/0883073807305673>
- Russman, B. S., Iannaccone, S. T., & Samaha, F. J. (2003). A Phase 1 Trial of Riluzole in Spinal Muscular Atrophy. *Archives of Neurology*, 60(11), 1601. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.11.1601>
- Schuster, D. J., Dykstra, J. A., Riedl, M. S., Kitto, K. F., Belur, L. R., McIvor, R. S., Elde, R. P., Fairbanks, C. A., & Vulchanova, L. (2014). Biodistribution of adeno-associated virus serotype 9 (AAV9) vector after intrathecal and intravenous delivery in mouse. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00042>
- Sivaramakrishnan, M., McCarthy, K. D., Campagne, S., Huber, S., Meier, S., Augustin, A., Heckel, T., Meistermann, H., Hug, M. N., Birrer, P., Moursy, A., Khawaja, S., Schmucki, R., Berntenis, N., Giroud, N., Golling, S., Tzouros, M., Banfai, B., Duran-Pacheco, G., ... Metzger, F. (2017). Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nature Communications*, 8(1), 1476. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01559-4>
- Sugarman, E. A., Nagan, N., Zhu, H., Akmaev, V. R., Zhou, Z., Rohlf, E. M., Flynn, K., Hendrickson, B. C., Scholl, T., Sirko-Osada, D. A., & Allitto, B. A. (2012). Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *European Journal of Human Genetics*, 20(1), 27-32. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>
- T.C. Resmi Gazete. (2017). Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. T.C.Resmi Gazete. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/07/20170705-8.htm>
- T.C. Resmi Gazete. (2019). Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. T.C. Resmi Gazete. <https://doi.org/https://www.resmigazete.gov>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2021a). Evlilik Öncesi Spinal Musküler Atrofi (SMA) Taşıyıcı Tarama Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı.Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/evlilik-oncesi-spinal-muskuler-atrofi-sma-tasiyici-tarama-programi.html>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2021b). <https://www.saglik.gov.tr/TR,78115/sma-bilim-kurulu-toplantısına-iliskin-aciklama-09012021.html>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html>
- United States National Library of Medicine (NLM). (2021). *Efficacy and Safety of Apitegromab in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen or Risdiplam (SAPPHIRE)*. United States National Library of Medicine (NLM),ClinicalTrials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05156320>
- United States National Library of Medicine (NLM), ClinVar. (2023). *SMA Clinical significance*. United States National Library of Medicine (NLM). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SMA>
- Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C., Cook, S. F., & Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
- Waldrop, M. A., & Kolb, S. J. (2019). Current Treatment Options in Neurology—SMA Therapeutics. *Current Treatment Options in Neurology*, 21(6), 25. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0568-z>
- Yarış, F., & Aydın, S. (2013). Koruyucu Hekimlikte İstatistiksel Kavramlar. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics.*, 4(5):19-23. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-koruyucu-hekimlikte-istatistiksel-kavramlar-65747.html>

EXTENDED ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is an inherited neuromuscular disease characterized by chronic and progressive muscle weakness and atrophy caused by the irreversible loss of motor neurons in the spinal cord and brainstem. SMA is an autosomal recessive disorder resulting from mutations in the Survival of Motor Neuron 1 (*SMN1*, MIM *600354) gene. According to the Turkish Ministry of Health data, our country has about 3000 SMA patients. The prevalence of SMA worldwide is about ~1-3 per 10 000 live births, and the frequency of carriers of *SMN1* gene mutations is approximately ~1/50 (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021a). SMA is classified into five distinct phenotypes based on Clinical severity and disease onset. The main clinical finding is muscle weakness and atrophy (Munsat & Davies, 1992; Russman, 2007).

The *SMN1* gene is responsible for the inheritance of SMA and is located in the 5q13.2 region of the long arm of chromosome 5 (Lefebvre et al., 1995). In molecular genetic studies of SMA patients, it was observed that 95% of them had homozygous deletion occurring in the 7th exon of the *SMN1* gene. The remaining 5% of patients are confluent heterozygotes carrying the *SMN1* exon 7 deletions in one allele and the *SMN1* point mutation in another allele (Kolb et al., 2007). The *SMN1* and *SMN2* genes have 99% nucleotide identity (Bürglen et al., 1996). The most important difference between the two genes is the conversion of the cytosine nucleotide at position 6 of exon 7 to thymine (C>T). As a result of this difference in the *SMN2* gene, the encoded amino acid does not change (C>T, F280F), but splicing (removal of non-coding sequences or introns and splicing), which is a post-transcriptional mechanism, is affected. Because of this change, transcripts consisting of the *SMN2* gene lack exon 7 (Bürglen et al., 1996). This results in the formation of a short-cut SMN protein and the resulting stump protein is immediately degraded. However, about ~10% of functional full-length SMN protein is produced. In this way, the loss of the *SMN1* gene is compensated by the *SMN2* gene. This molecular mechanism causes the *SMN2* gene to be identified as a disease-modifying gene. Depending on the increase in the *SMN2* copy number, the synthesized functional SMN protein also increases, and the clinical severity of the disease decreases. For example, patients with the most severe form, SMA Type 0, have one copy of *SMN2*, while patients with the mild form of SMA Type 4 have three to four copies of *SMN2*.

In the last decade, there have been groundbreaking developments in the diagnosis and treatment of SMA, and it has been observed that early diagnosis and treatment can change the course of the disease. Therefore, one of the important steps in the treatment of SMA is the implementation of newborn screening programs in order to catch patients in the presymptomatic period. To reduce both carrier and disease rates in the next generations of SMA disease, identifying carrier couples who may have children with the disease is another important step. In our country, the premarital SMA carrier program in 2021 and the newborn SMA screening program in 2022 have been successfully implemented by the Ministry of Health (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021a, 2022). Nusinersen is an antisense oligonucleotide designed to modify the *SMN2* gene product pre-messenger RNA splicing. It enables exon 7 to be included in the transcription and thus increases the production of full-length SMN protein. Nusinersen included Type 1 SMA patients on July 5, 2017, in our country, and then SMA Type 2 and Type 3 patients on February 1, 2019 (T.C. Resmî Gazete, 2017, 2019). Onasemnogene abeparvovec-xioi is AAV9-mediated gene therapy designed to deliver a functional copy of the *SMN1* gene to patients' motor neuron cells. Onasemnogene abeparvovec-xioi was approved by the FDA in 2019 and by the EMA in 2020 (EMA, 2020; FDA, 2019). With the last update on May 31, 2022, Risdiplam received FDA approval for all SMA types for all age groups (FDA, 2022). It was approved by the EMA on March 26, 2021, for all SMA patients older than two months of age. Risdiplam is an exciting alternative to Nusinersen, primarily because of its ease of administration (EMA, 2021). In addition, the possibility of increasing SMN levels in all tissues except the central nervous system is another remarkable feature of Risdiplam. In addition to these treatments, muscle-strengthening treatments such as Apitegromab and Reldesemtiv, and treatments targeting the neuromuscular junction such as Amifampridine phosphate are available. Moreover, numerous preclinical studies are ongoing, and combined treatment strategies are being tried to increase clinical benefit.

SMA disease, which was once thought to be incurable, can now be treated, and its transmission to future generations can be reduced with screening programs. With these developments, SMA has become a success story in medical science.