

Spinal Musküler Atrofi (SMA) Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar ve Onaylı İlaçlar

New Approaches and Approved Drugs in Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treatment

Ahmet Saracaloğlu (0000-0003-2534-6051), Abdullah Tuncay Demiryürek (0000-0002-9994-8541)

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye



Öz

Spinal musküler atrofi (SMA), *survival motor neuron (SMN1)* genindeki delesyonlar veya mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir nöromusküler bir hastalıktır. Çocuk ölümlerinin en yaygın kalıtsal nedenidir. *SMN1*, tüm ökaryotik organizmaların genomunda tek kopya olarak bulunur. Genomik duplikasyon ile ikinci bir gen *SMN2* insanlarda ortaya çıkmıştır. Hastaların yaklaşık %95'i *SMN1* geninin ekzon 7'sinde homozigot delesyonlara sahiptir. Bundan dolayı SMN proteini yeterli miktarda üretilemez. *SMN2*, ekzon 7'deki süstitüsyondan (C-T) dolayı küçük miktarda fonksiyonel SMN proteini üretir. SMA; başlangıç yaşı, motor gerilemenin şiddeti ve beklenen yaşam süresine göre beş tip (0-IV) olarak sınıflandırılmaktadır. Tip I (Werdning-Hoffmann) en ciddi formudur ve özellikle yenidoğanları etkilemektedir. SMA hastalarındaki fenotipik değişkenlik, *SMN2* geninin kopya sayısı ile ilişkilidir. *SMN2*'nin kopya sayısı hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir. SMN proteini, nöronal hücrelerde mRNA transportu, RNA metabolizması gibi anahtar düzenleyici rollere sahiptir. Günümüzde SMA tedavisi için ana hedef; küçük moleküller, oligonükleotidler ve gen replasmanı ile motor nöronlarda SMN seviyesini artırmaktır. SMA tedavisi için kök hücre çalışmaları da yapılmaktadır. FDA, 2016 yılından beri SMA tedavisi için üç yeni ilaç onayladı. Bu ilaçlar; nusinersen (oligonükleotit), onasemnogene abeparvovec-xioi (gen replasmanı) ve risdiplam (*SMN2* gen modülatörü)'dir. İlaçların etkililiğinde erken tanı önemli bir role sahiptir. SMN bağımlı terapötik yaklaşımlar presemptomatik olarak uygulandığında motor nöron disfonksiyonları reversibil olabilir.

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disease lead to by deletions or mutations in the survival motor neuron (*SMN1*) gene. SMA is the most common inherited cause of childhood mortality. *SMN1* exists as a single copy in the genome of all eukaryotic organisms. Genomic duplication causes a second gene, *SMN2* in humans. Approximately 95% of SMA patient has homozygous deletions in exon 7 of *SMN1*. Thus, SMN protein can't be produced sufficiently. *SMN2* produces a small amount functional SMN protein due to substitution (C-T) in exon 7. SMA is classified into five types (0-IV) based on age of onset, severity of motor decline and life expectancy. Type I (Werdning-Hoffmann) is the most severe and primarily affects infants. Phenotypic variability in SMA patients is also associated with the copy number of the *SMN2* gene. The copy number of *SMN2* correlates with the severity of the disease. The SMN protein has a key regulator roles such as mRNA transport, RNA metabolism in neuronal cells. Currently, the main target for SMA treatment is to increase SMN protein level in motor neuron cells with small molecules, oligonucleotides, and gene replacement. Stem cell studies are performed as well for SMA treatment. FDA has approved

Anahtar kelimeler

Spinal musküler atrofi (SMA), survival motor nöron (SMN), nusinersen, onasemnogene abeparvovec-xioi, risdiplam

Keywords

Spinal muscular atrophy (SMA), survival motor neuron (SMN), nusinersen, onasemnogene abeparvovec-xioi, risdiplam

Geliş Tarihi/Received : 17.02.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 05.07.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0031

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Ahmet Saracaloğlu, Gaziantep
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
E-posta: ahmetsaracal@gantep.edu.tr

three drugs in the SMA treatment since 2016. These drugs are nusinersen (oligonucleotide), onasemnogene abeparvovec-xioi (gene therapy), and risdiplam (SMN2 gene modifier). Early diagnosis has important role in drugs efficacy. Motor neuron dysfunctions may be reversible when SMN-dependent therapeutic approaches can be applied presymptomatically.

Spinal Musküler Atrofi (SMA)

Spinal musküler atrofi (SMA), omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronların kaybı ve buna bağlı olarak güçsüzlük, kas atrofisi ve nöromusküler kavşak denervasyonu ile karakterize bir hastalıktır. SMA, otozomal resesif bir hastalık olup çocuk ölümlerinin en yaygın kalıtsal nedenidir (1). Bazı olgularda otozomal dominantlık ve X'e bağlı resesiflik de saptanmıştır. SMA insidansı dünyada yaklaşık 6000 ila 10000 doğumda bir; Kafkas ırkında taşıyıcı frekansının ise %2,7 (1/37) olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'nun verilerine göre 2020 yılı itibariyle 1300 civarında SMA hastası bulunmaktadır; Dünya'da ise 30 ila 50 bin arasında SMA hastası olduğu tahmin edilmektedir (2-5).

SMA ilk defa Avusturyalı nörolog Guido Werdnig tarafından 1891 yılında tanımlanmış ve SMA'dan etkilenen iki çocuğun otopsisinin sonuçlarını yayınlamıştır. Bu ilk raporu, 1891 ve 1892 yıllarında Johan Hoffmann tarafından tespit edilen vakaların

raporları takip etmiştir. Guido Werdnig ve Johan Hoffmann'ın katkılarından dolayı SMA'nın en şiddetli formu olan tip I "Werdnig-Hoffmann" hastalığı olarak adlandırılmaktadır (1). SMA; başlangıç yaşı, motor gerilemenin şiddeti ve beklenen yaşam süresine göre beş tip (0-IV) olarak sınıflandırılmaktadır. Uluslararası SMA konsorsiyumun yayınlamış olduğu kriterlere göre tanı konulmaktadır. SMA tiplerinin başlangıç yaşı, klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (6, 7).

Prenatal başlangıçlı form olan tip 0'da yaygın motor ve duyu nöron kaybı ile birlikte perinatal ölüm gerçekleşir. Tip I (Werdnig-Hoffmann hastalığı) SMA en şiddetli form olup hastalar yardımsız oturamazlar ve 2 yaşından önce yaşamlarını kaybederler. Ara form olan tip II (Intermediate form-subakut form)'de hastalar oturabilir fakat yürüyemezler, tip III (Kugelberg-Welander hastalığı) ise daha hafif klinikle seyrederek ve hastalar yardımla yürüyebilirler ancak koşamazlar. Tip IV erişkin başlangıçlı form olup genellikle 35 yaşından

Tablo 1. SMA tiplerinin özellikleri (6, 7)

		SMA Tipleri				
	Tip 0	Tip I (Werdnig Hoffman)	Tip II (Intermediate form)	Tip III (Kugelberg Welander)	Tip IV	
SMN2 kopya sayısı	1	2	3	3-5	3-5	
Başlangıç yaşı	in utero	6 aya kadar	6-12	18 aydan sonra IIIa<3 yaş IIIb>3 yaş	Yetişkinlikte	
Klinik özellikler	* Yaygın motor ve duyu nöron kaybı * Kontraktür *Yaygın konjenital kardiyak defektleri	* Neonatal hipotoni * Yetersiz beslenme ve baş kontrolü * Solunum yetersizliği * Yardımsız oturma ve yuvarlanma gerçekleştirilemez	* Desteksiz oturabilme * Yürüyemez * Solunum kaslarında zayıflık	* Kısa da olsa yardımsız yürüyebilme	* Progresif proksimal zayıflık * Alt ekstremitelerde üstünlük	
Yaşam kalitesi	* Perinatal ölüm	* %50 ölüm (12 aya kadar) * %90 ölüm (invasiv ventilasyonsuz 24 aya kadar)	* Solunum fonksiyonlarına bağlı olarak 30-50 yaş	* Ambulans kaybında değişkenlik görülebilir * Solunum tutulumu yaygın değil * Normale yakın yaşam süresi	* Progresyonu yavaş * Ambulasyon sürdürülür * Normal yaşam süresi	

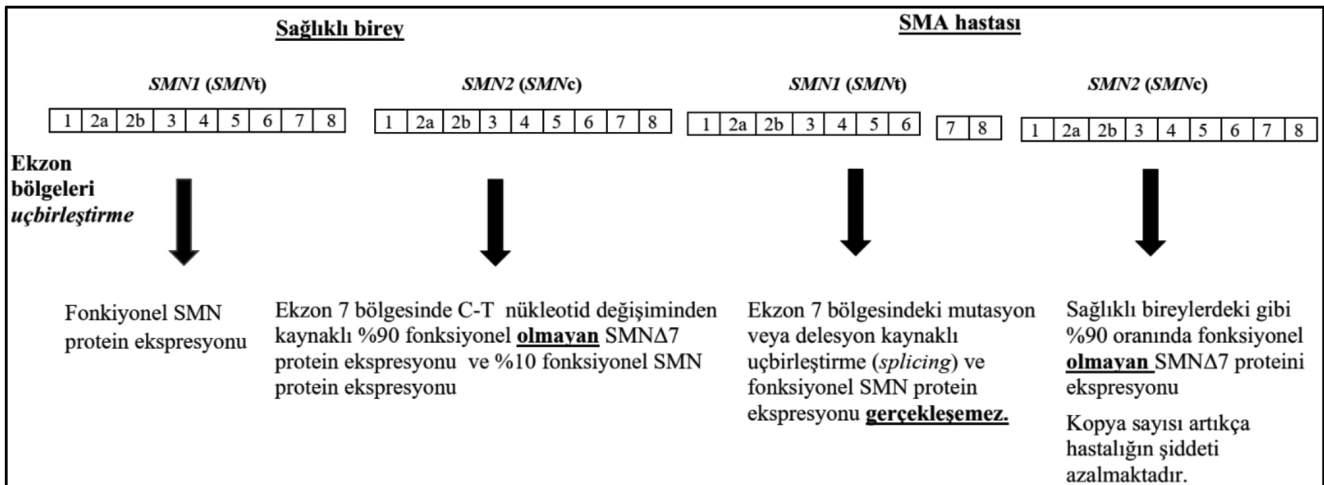
sonra bulgu verir; hafif kas güçsüzlüğü, seğirme ve titreme ile seyrederek, yaşam süresi normaldir, yutma ve solunum kasları nadiren etkilenir (8, 9).

1990 yılında Melki ve ark. SMA tip I, II ve III'ün kromozom 5 (5q12-q14) üzerindeki farklı mutasyonlardan kaynaklandığını göstermişlerdir (10). 1995 yılında Lefebvre ve ark. tarafından da kromozom 5q13 üzerinde SMA'dan sorumlu neredeyse aynı iki *Survival Motor Neuron (SMN1 ve SMN2)* geni saptanmıştır (11). *SMN1* telomerik; *SMN2* sentromerik kısma yakın olduğu için sırasıyla *SMNt* ve *SMNc* olarak da adlandırılmaktadır. *SMN1* genin homozigot delesyonu Lefebvre ve ark. tarafından SMA'nın nedeni olarak ilk defa tanımlanmıştır (3, 11). SMA tip I, II ve III'ün bu gendeki delesyonlar, mutasyonlar ve gen değişimlerinden kaynaklandığı açıkça ortaya konulmuştur (10).

SMN1, tüm ökaryotik organizmaların genomunda tek kopya olarak bulunur ve yüksek oranda korunur. Bununla birlikte, genomik duplikasyon ile ikinci bir gen *SMN2* insanlarda ortaya çıkmıştır. *SMN2*'nin ekzon 7'deki 6 no'lu pozisyonundaki kritik Sitozin (C)-Timin (T) süstitüsüyonu sonucunda ekzon 7'de anormal (*aberrant*) *splicing* (uçbirleştirme) meydana gelmektedir. Bunun sonucunda stabil olmayan *SMNΔ7* protein üretimi gerçekleşmektedir (7). *SMN2*'nin intron 7'deki *intron splicing silence N1 (ISS-N1)* olarak adlandırılan önemli bir sekansın, transkripsiyon sırasında ekzon 7'nin dışarıda bırakılmasına daha çok katkı yaptığı da gösterilmiştir (12). Bundan dolayı telomerik *SMN1 (SMNt)* kopyası tam uzunlukta (*full*

length) *SMN* proteini eksprese ederken; sentromerik *SMN2 (SMNc)* kopyası ağırlıklı olarak (%90) çabuk parçalanarak, kısa ömürlü, stabil olmayan ve kısaltılmış izoform *SMNΔ7* proteini (ekzon 7 içermeyen transkript ürünü) eksprese eder (13). *SMN1*'in homozigot delesyonu ölümcüldür, *SMN2* geni ise yaşanabilirliği kısmen sürdüren küçük miktarda (%10) fonksiyonel protein üretebilir (Şekil 1). *SMN1*'deki delesyonlar veya intragenik mutasyonlar SMA'nın tüm formlarında bulunur. SMA hastalarının yaklaşık %95'inin *SMN1* ekzon 7'nin homozigot delesyonuna; geriye kalan %5'inin *SMN1* heterozigot delesyonuna ve nokta mutasyonuna sahip olduğu rapor edilmiştir (14). SMA hastalarındaki fenotipik değişkenlik, *SMN2* geninin kopya sayısı ile de ilişkilidir. *SMN2*'nin kopya sayısı hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. *SMN2* kopya sayısı azaldıkça hastalığın şiddeti artmaktadır (15, 16). *SMN2*'nin 5 veya daha fazla kopyasına sahip kişilerde hiç semptom görülmeyebilir (17).

SMN proteini, tüm dokuların sitoplazması ve çekirdeklerinde eksprese edilen 294 amino asitten oluşan 38 kDa'lık bir proteindir. Beyin, omurilik ve kasta bolca bulunur (16, 18). *SMN* proteini sitoplazmada, nöronal büyüme konilerinde, nöronal uzantılarda, çekirdekte ve noktalı nükleer yapılar olan Cajal ve Gerns cisimciklerinde lokalizedir. *SMN* proteini; RNA metabolizmasında (özellikle küçük nükleer ribonükleoproteinler, snRNPs), aktin sitoskeleton dinamiklerinde, mRNA transportunda, ubikuitin homeostazında, biyoenerjetik yollarda ve sinaptik vezikül salınımlarında olmak üzere nöronal



Şekil 1. Sağlıklı bireylerde ve SMA hastalarındaki *SMN* gen farklılıkları
SMA (Spinal Musküler Atrofi); *SMN* (Survival Motor Neuron); *SMNt* (Telomerik *SMN*); *SMNc* (Sentromerik *SMN*)

hücrelerde anahtar düzenleyici hücresel fonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (7). Bundan dolayı eksikliği hayati önem taşımaktadır.

SMA tedavisi

SMA hastalarının tedavisi, yakın zamana kadar solunum fonksiyonları ve beslenme olmak üzere destekleyici tedavi şeklinde olmuştur. Bununla birlikte, *SMN2*'nin bir moleküler hedef olarak tanımlanması ve prelinik efikasite testi için hayvan modellerinin oluşturulması SMA'nın terapötik gelişiminde ilerleme sağlamıştır. Günümüzde SMA terapötik gelişiminin amacı, hastalıkla ilgili hücre tiplerinde ve dokularda özellikle presemptomatik dönemde küçük molekül, oligonükleotit ve gen replasman yaklaşımları yoluyla SMN proteini düzeyini artırmaktır (1, 19). SMN bağımlı terapötik yaklaşımlar presemptomatik olarak uygulandığında motor nöron disfonksiyonları reversible olabilir. Spinal kord motor nöronlarındaki SMN seviyesinin indüklenmesi progresif nörodejeneratif prosesi tamamen ortadan kaldırmayacaktır ama yavaşlatması mümkündür (7).

Farmakolojik yaklaşımlar

İlk denemelerde *SMN2* gen ekspresyonunu artırmak için histon deasetilaz inhibitörleri (vorinostat, hidroksiüre, sodyum butirat, fenil butirat, valproik asit) kullanılmıştır. Fenil butiratın ve valproik asitin klinik çalışmalarında (açık etiketli) klinik ve moleküler bir gelişme gösterilmiştir (20). Fakat, randomize kontrollü ve çift-kör klinik çalışmalar ile bu doğrulanmamıştır (21, 22).

SMA fare modellerinde SMN protein parçalanmasını inhibe eden küçük moleküler proteazom inhibitörü bortezomib test edilmiştir. SMA farelerinde bortezomibinin yaşam süresini uzatmadığı ama kas fonksiyonlarını iyileştirdiği saptanmıştır. Bortezomib, santral sinir sistemine penetrasyon yapabilen küçük molekül olup SMA için küçük molekül terapilerinin geliştirilmesinde önemli bir basamak olmuştur (23).

SMN2 ekzon 7'nin kapsamlı karakterizasyonu, ekzon 7'nin protein ekspresyonuna dahil edilmesini artıran antisens oligonükleotitlerin (ASO) başarılı bir şekilde geliştirilmesini sağlamıştır (24). Özellikle postnatal dönemin başlangıcında yapılan prelinik çalışmalar ile kayda değer terapötik fayda gösterilmiştir (25, 26). Genel olarak ASO'ların kan

beyin bariyerine penetrasyonu düşüktür, bundan dolayı klinik denemelerde intratekal uygulama ile santral sinir sistemi penetrasyonu sağlanmıştır (27). Iones ve Biogen tarafından geliştirilen bir ASO olan "nusinersen"; randomize ve plasebo kontrollü intratekal uygulama ile yapılan faz 3 çalışmalarında dikkate değer bir klinik başarı sağladığından FDA tarafından 2016 yılında SMA tedavisinde kullanımı için onay verilmiştir (NCT02193074) (28, 29).

SMA fare modellerinde yapılan küçük molekül çalışmalarında HDAC inhibitörü LBH58 (Panobinostat) (30) ve mRNA yıkımından sorumlu başlık uzaklaştırıcı enzim (*mRNA decapping enzyme*) inhibitörünün etkili olduğu saptanmıştır (31). Naryshkin ve ark. tarafından ekzon 7'nin uçbirleştirmeye dahil edilmesini kolaylaştıran bileşikler tanımlanmıştır. Uçbirleştirme modife edici olarak geliştirilen SMN-C1, SMN-C2 ve SMN-C3 küçük moleküllerin oral yoldan uygulanabildiği ve tüm dokulara penetrasyonu olduğu test edilmiştir. Bu bileşikler ile postnatal dönemin başlangıcında yapılan tedavide SMN protein düzeyleri anlamlı bir şekilde artmıştır. SMN-C3 bileşiğinin doza bağlı olarak yaşam süresini, ağırlığı ve motor performansı artırdığı gösterilmiştir (32).

SMN2 ekspresyonunu artırmaya yönelik diğer bir yaklaşım aminoglikozitlerin kullanılarak SMNΔ7 transkriptinin durdurma kodonundan atlama sağlanmıştır ve SMNΔ7 proteininden görece olarak daha stabil, fonksiyonel ve yapay olarak uzatılmış bir protein üretilmiştir. Bu bileşiklerle hücre ve farelerde yapılan çalışmalarda SMN protein ekspresyon seviyesi artışı ve nöromusküler fenotip iyileşmesi gösterilmiştir (33-35).

SMN2 ekspresyonunu hedef belirlemeyen non-SMN yaklaşımı da SMA tedavisinde mevcuttur. Olesoksim (TRO19622) adlı molekülün motor sinir dejenerasyonunun hayvan modellerinde nöroprotektif ve nörorejeneratif olduğu gösterilmiştir. Olesoksim, stres altında mitokondriyal membranda aşırı geçirgenliği engelleyerek pro-apoptik moleküllerin mitokondriden salınımını azaltarak apoptozu engellemektedir. Fare SMA modelinde yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir (36). Faz 2 çalışmaları yayınlamış olup anlamlı klinik yararları olabileceği ve başka mekanizmaya sahip ilaçlarla kombine kullanılabileceği belirtilmiştir (37). Günümüzde SMA için devam eden faz 3 çalışması mevcut değildir.

Potansiyel SMA terapisinde SMN'den bağımsız hedeflerden birinin RhoA/Rho-kinaz yolağının olabileceği öne sürülmüştür. Küçük GTPaz RhoA proteini ve efektör Rho-kinaz, aktin dinamiklerin anahtar modülatörleridir. SMN proteinin nöronal hücrelerde aktin sitoskeleton dinamiklerinde rol oynadığı bilinmektedir. SMN depleasyonu yapılmış kemirgen nöronal hücrelerinde ve fare modellerinde farelerin spinal kord ve iskelet kasında RhoA'nın upregüle olduğu gösterilmiştir. SMN depleasyonu yapılmış farelerde Rho-kinaz inhibitörü Y-27632'nin yaşam süresini anlamlı şekilde artırdığı da rapor edilmiştir (38-40).

Gen Replasman Yaklaşımları

SSS'deki kan-beyin bariyerini ve hedef hücreleri geçen *self-complementary* adeno-ilişkili virüs (scAAV) serotiplerinin keşfi, SMA gen replasman tedavilerinin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir (41). SMA fenotipli farelere postnatal 1. günde scAAV9-SMN uygulanmasının farelerde yaşam süresini ve ağırlığı artırdığı gösterilmiştir. Terapinin postnatal 5. günde ve 10. günde uygulanmasının tedavi etkinliğini azalttığı rapor edilmiş ve SMA'da terapötik müdahale için kritik bir zaman aralığının olduğu vurgulanmıştır (42).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), hücreler işleyişlerde çok fazla rolü olan bir hormondur. Kortikospinal motor nöronlarının aksonal büyümesini artırdığı rapor edilmiştir (43). SMN gen replasman tedavisine ek olarak IGF-1'in adeno-ilişkili virüs yolu SMA modellerinde denenmiştir. Yaşam süresini ve santral dokularda SMN protein ekspresyonunu artırdığı, nöromusküler morfolojiyi geliştirdiği gösterilmiştir (44).

Hücre Replasman Terapisi

SMN'yi artırma stratejilerine kıyasla hücre replasman tedavisi SMA'da henüz yaygın değildir ama kök hücrelerin kullanımıyla bunu yapmak mümkündür. İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerden türetilen embriyonik kök hücreler, nöral kök hücreler ve motor nöronlar kullanılarak kök hücre naklinin etkinliğini değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur (45, 46). Mezenkimal kök hücreler (MSCs) nörotoksini nötralize edebilir, biyoaktif nörotrofik faktörler üreterek nöroproteksiyon sağlayabilir ve dolayısıyla *SMN1* oluşturmak için yerel progenitor hücreleri

stimüle edebilir ve sonunda işlevsel nöral hücrelere farklılaşabilir (47-49). Villanova ve Bach (2015) allojenik kemik iliği mezenkimal kök hücrelerini toplayarak tip 1 SMA'lı üç çocuğa kök hücrelerini intratekal ve intravenöz transfüze ettiklerinde MSC tedavisinin güvenli olduğunu ve en azından tedavi sırasında fiziksel fonksiyonlarda ölçülebilir gelişmeler oluştuğunu göstermişlerdir (49). SMA için etkili kök hücre tedavilerinin gelişmesi; maksimum terapötik fayda için fonksiyonel sinaptik bağlantı kurma ve yeterli sayıda motor nöronu doğru zamanlamayla yerine koyma zorluklarının aşılmasına bağlıdır (7).

FDA Onaylı İlaçlar

Günümüzde SMA tedavisinde üç tane FDA onaylı ilaç bulunmaktadır. Bunlar: nusinersen, (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) ve risdiplam (Evrysdi®)'dir.

Nusinersen (Spinraza®)

Nusinersen bir ASO olup pediatrik ve yetişkin SMA hastaları için FDA tarafından Aralık 2016 tarihinde onaylanmıştır. Nusinersen'in farmakolojik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. 7 aydan küçük SMA tip I hastalarında yapılan randomize klinik çalışmada (ENDEAR, nusinersenin efikasite ve güvenilirliği) nusinersenin intratekal uygulaması *sham* tedavi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın, ara analiz raporlarında nusinersen ile tedavi edilen hastaların %41'inde motor cevapların kilometre taşı olarak nitelendirilen (*motor milestone responders*) tam baş kontrolü, yuvarlanma ve oturma gözlenmiştir (28). Bu sonuçlarla nusinersen için hızlı onay başvurusu yapılmıştır. FDA, tüm SMA tipleri için nusinersen kullanımını 23 Aralık 2016 tarihinde onaylamıştır. Ancak klinik denemelerde yarar yalnızca SMA tip I'de gösterilmiştir ve bu nedenle daha hafif fenotiplere sahip SMA'lar için fayda derecesi ve uzun ömürlülüğü bilinmiyordu. Onaydan sonra yapılan çalışmalarda nusinersenin hastalığın ilerlemesini durdurmadığı ama yavaşlattığı gösterilmiştir (23, 50).

Tavsiye edilen dozu intratekal bolus yolla 12 mg (5 ml)'dir. Uygulamadan önce 5 ml BOS çekilmelidir. Tedaviye dört adet yükleme dozu ile başlanmaktadır. İlk üç doz 14 gün arayla uygulandıktan sonra dördüncü doz, üçüncü dozdan 30 gün sonra uygulanmaktadır. Daha sonra her dört ayda bir 12 mg doz ile tedaviye

devam edilmektedir. Bazı ASO'ların uygulamasından sonra trombositopeni ve koagülasyon bozukluğu gözlemlendiğinden, her uygulamadan önce koagülasyon testleri ve trombosit sayımı yapılmalıdır. Gebe kadınlarda nusinersen kullanımıyla ilişkili gelişimsel risk tespit edilmemiştir (29, 51). Klinik araştırmalar, bütün hastaların tedaviye eşit düzeyde cevap vermediğini (*responders-nonresponders*), septomatik hastalarda görülen iyileşmenin hastalığın evresine ve yaşa kuvvetle bağlı olduğunu ve sadece iki *SMN2* kopyası taşıyan neonatların aynı yaştaki sağlıklı çocuklardaki gibi aynı motor skorlara erişemediğini göstermektedir (28, 52, 53). Günümüzde çok pahalı bir ilaçtır (tedavi maliyeti US\$750000, ilk yıl; US\$350000/yıl, sonraki yıllar) (54).

Ülkemizde 5 Temmuz 2017'de yayınlanan SGK Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ'de sadece SMA tip I hastalarında belirli koşulları sağlamak şartıyla ödeme yapılmaktayken 1 Şubat 2019'da resmi gazetede yayınlanan yeni bir tebliğ ile SMA Tip II ve Tip III hastaları için de ödeme kapsamına alınmıştır. Bu geri ödeme koşullarından bir tanesi de genetik testlerde homozigot gen delesyonu, homozigot gen mutasyonu veya *compound* (bileşik) heterozigot gen mutasyonu olması ve *SMN2* kopya sayısının en az 2 olduğunun gösterilmesidir (55).

Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma®)

Onasemnogene abeparvovec-xioi (AVXS-101); insan SMN geninin fonksiyonel bir kopyasını SMA hastalarının motor nöron hücrelerine iletmek için tasarlanmış adeno ile ilişkili viral vektör tabanlı gen terapisi. *SMN1* geninde biallelik mutasyon olan, *SMN2* geni ekzon 7 bölgesinde 859G>C modifikasyonu olmayan ve *SMN2* geni iki kopya olan SMA'lı 2 yaştan küçük SMA tip I hastaları için 24 Mayıs 2019'da FDA tarafından ilk gen replasman tedavisi olarak onaylanmıştır. EMA, ≤ 21 kg ve üç veya daha az *SMN2* kopyası olan bütün hastalarda kullanım için şartlı olarak Mayıs 2020'de onay vermiştir (54). İnfantil başlangıçlı SMA hastalarının alındığı bir çalışmada onasemnogene abeparvovec-xioi ile tedavi edilen hastalarda başını tutma desteksiz oturma gibi nöromotor basamaklarda gelişme görülmüştür (56). Farmakolojik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir (57). Tavsiye edilen doz her kg için $1,1 \times 10^{14}$ vektör genomudur (vg/kg) ve 60 dakika içinde intravenöz infüzyon yoluyla tek doz uygulanmaktadır (57). Zolgensma, 2 ila 9 flakon içeren bir kitten oluşmaktadır. Flakonların hacimleri 5.5 ml veya 8.3 ml olabilmektedir. Her flakonun bir ml'sinde 2×10^{13} vg içermektedir. Dozlar belirlenirken hastanın kg aralığına bakılmaktadır ve doz üst limite göre hesaplanmaktadır (Tablo 4). Hastanın kilosu 2,6-3 kg arasında ise uygulanacak hacim 16,5 ml olup

Tablo 2. Nusinersen'in farmakolojik özellikleri (29)

Nusinersen (Spinraza®)

Alternatif isimler	ISIS 396443; ISIS-SMNRx
Sınıf	Antisense oligonükleotit, SMA gen terapisi
Etki mekanizması	<i>SMN2</i> 'nin ekzon 7 bölgesinin uçbirleştirmeye (<i>splicing</i>) katılmasını ve böylece fonksiyonel SMN proteini artırır.
Uygulama yolu	İntratekal bolus (1-3 dakika)
Farmakodinamik	<i>Intron splicing silencer-N1</i> (ISS-N1)'ye bağlanır, mRNA uçbirleştirmeyi (<i>splicing</i>) modüle ederek ekzon 7'nin ekspresyonu katılmasını sağlar ve fonksiyonel SMN proteini artırır.
Farmakokinetik	BOS verilmesinin ardından SSS'de motor nöronlara dağılır. Uygulandıktan 6 ay sonraya kadar BOS'ta saptanabilir. BOS'taki eliminasyon yarı ömrü ortalama 135-177 gün; plazmada ise 63-87 gün, Cmax ulaşma süresi 1.7-6 saat arasında değişmektedir. Ekzonükleaz yoluyla metabolize edilir. CYP450 enzimlerin substratı, indükleyicisi ve inhibitörü değildir.
En sık görülen advers etki	Alt ve üst solunum yolları enfeksiyonu, konstipasyon
ATC kodu	
DSÖ	N07 (diğer sinir sistemi ilaçları)
EphMRA	N7(diğer SSS ilaçları)

Cmax (maksimum plazma konsantrasyonu); BOS (beyin omurilik sıvısı); SSS (santral sinir sistemi); mRNA (mesajcı ribonükleik asit); SMN (*survival motor neuron*)

Tablo 3. Onasemnogene abeparvovec-xioi'in farmakolojik özellikleri (57)

Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®)	
Alternatif isimler	AVXS-101; AAV9-CBA-SMN1 gen terapisi AveXis
Sınıf	Gen terapisi
Etki mekanizması	Gen transferi; SMN1 protein ekspresyon stimulanı
Uygulama yolu	IV infüzyon
Farmakodinamik	Beyin ve omurilik motor nöronları dahil SSS hücrelerini transduce ederek motor korteks ve medullanın kortikal ve subkortikal bölgeleri ve omuriliğin servikal, torasik, lomber ve sakral bölgeleri dahil geniş SMN protein ekspresyonu sağlar.
Farmakokinetik	Kan-beyin bariyer geçebildiği için IV kullanılabilir. Uygulamadan sonra tükürük, idrar ve dışkıda vektör DNA belirlenmiştir.
En sık görülen advers etki (insidans≥%5)	ALT, AST yükselmesi ve kusma
ATC kodu	
DSÖ	M09A-X (iskelet kas sistemi hastalıkları için diğer ilaçlar)
EphMRA	M5X (Diğer tüm iskelet kas sistemi ürünleri)

AAV9-CBA (adeno-associated-serotype-9-chicken-beta-actin); SMN (survival motor neuron); SSS (santral sinir sistemi); ALT (alanin aminotransferaz); AST (aspartat aminotransferaz); EphMRA (European Pharmaceutical Market Research Association)

Tablo 4. Onasemnogene abeparvovec-xioi'in doz hesabı (58)

Hastanın kilo aralığı	Doz (ml)
2,6-3,0 kg	16,5
3,1-3,5 kg	19,3
3,6-4,0 kg	22,0
4,1-4,5 kg	24,8
4,6-5,0 kg	27,5

3 kg için gerekli vg= $3 \times 1,1 \times 10^{14} = 3,3 \times 10^{14} = 33 \times 10^{13}$ vg
Her 1 ml= 2×10^{13} vektör genom olup
 $(33 \times 10^{13}) / (2 \times 10^{13}) = 16,5$ ml'dir.

her 0,5 kg kilo artışında yaklaşık olarak 2.8 ml hacim artışı gereklidir. Oda sıcaklığına getirilip uygulanır. $\leq -60^\circ\text{C}$ 'de saklanır. $2-8^\circ\text{C}$ 'de 14 gün stabil kalabilir (58).

Onasemnogene abeparvovec-xioi ile 21 infantil SMA hastasında yapılan klinik çalışmada bir hasta 8 aylıkken vefat etmiştir, bir hasta da 12 aylıkken çalışmadan çekilmiştir. Çalışmada iki birincil efikasite sonlanım noktası (*co-primary efficacy endpoint*) vardır. 19 hastadan 13'ü ventilasyonsuz 14 aylık yaşama süresine ulaşmıştır. 10 hastada (%47.6) 30 saniyeden fazla desteksiz oturabilme gözlenmiştir. Hastalığın doğal seyri ile karşılaştırıldığında infantil SMA hastalarında onasemnogene abeparvovec-xioi etkililiği kanıtlanmıştır (NCT03306277, NCT03505099; NCT03461289, NCT03837184). En yaygın görülen advers etkisi (%27.3)

alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinin yükselmesidir. Karaciğer toksisitesine yol açabilmektedir. Gen terapi sonrası akut ciddi karaciğer hasarı riskinden dolayı hastalar mutlaka takip edilmelidir (ALT, AST, total bilirubin, protrombin zamanı). Diğer yaygın görülen advers etkisi de kusmadır (%6.8). Günümüzde aşırı pahalıdır fakat bir kez uygulanır. Fiyatı, 2.1 milyon Amerikan dolarıdır (54, 58).

Onasemnogene abeparvovec-xioi infüzyonundan bir gün önce 1 mg/kg oral prednizolona eşdeğer sistemik kortikosteroidler başlanarak 30 gün boyunca uygulanmalıdır. 30 günlük sistemik kortikosteroid tedavisinin sonunda klinik muayene ve laboratuvar testleri ile karaciğer fonksiyonunu kontrol edilmelidir. Belirgin olmayan bulguları olan hastalar için, sonraki 28 gün içinde kortikosteroid dozunu azaltılarak devam edilmelidir. Karaciğer fonksiyon anormallikleri devam ederse, bulgular önemsiz hale gelene kadar sistemik kortikosteroidlere (1 mg/kg/gün oral prednizolona eşdeğer) devam edilmelidir. İnfüzyon öncesi başlanan kortikosteroidin nörolojik gelişime olumsuz etkilemesinden dolayı prematüre yenidoğanlara kullanımı tavsiye edilmemektedir. Kızamık, kızamakçık, kabakulak (KKK) ve su çiçeği gibi belirli aşular, immünsüpresif tedavi alanlarda kontrendike olduğu için infüzyon sonrası aşı yapılmamalıdır (58).

Trombositopeni riskinden dolayı trombosit sayımı, infüzyon öncesi ve infüzyon sonrası ilk 3 aylık dönemde haftalık yapılmalıdır. Troponin-I

yükselmesinden dolayı troponin-I düzeyleri infüzyon öncesi ve infüzyon sonrası ilk bir ayda her hafta; infüzyon sonrası ikinci ve üçüncü aylarda ise aylık olarak kardiyak toksisitesi bakımından kontrol edilmelidir (58).

Anti-AAV9 antikor testi infüzyon öncesi yapılmalıdır. Çok düşük düzeydeki antikor bile transdüksiyonu engelleyebilir. Viral vektör kaynaklı immunojenisite gelişebilmektedir ve antikor titresi $\leq 1:50$ olanlar infüzyon için uygundur (58).

Risdiplam (Evrysdi®)

Risdiplam, 2 aylık ve daha büyük SMA hastaları için FDA tarafından Ağustos 2020 tarihinde onaylanmıştır. *In vitro* deneylerde ve SMA'nın transgenik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda risdiplamin *SMN2*'nin mRNA transkriptlerine ekzon 7'nin dahil edilmesini ve beyinde tam uzunlukta, fonksiyonel SMN proteini üretimini artırdığı gösterilmiştir. Klinik denemelerde tedavinin ilk 4 haftasında SMN protein seviyesinin 2 kat arttığı ve 12 haftalık süreçte devam ettiği gösterilmiştir. Klinik araştırmalar bütün SMA tiplerinde iyileşme sağladığını göstermiştir. Diğer iki tedaviden ucuz olmasına karşın Risdiplamin'in de maliyeti yüksektir (100000-340000 US\$/yıl) (54). Risdiplamin'in farmakolojik özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir (59, 60).

Risdiplamin'in oral solüsyon formu (0.75 mg/ml; 60 mg/80 ml) eczacı tarafından hazırlanıp hastanın kullanımına sunulur. Oral solüsyon 2-8°C arasında maksimum 64 gün muhafaza edilebilir. Yaş ve vücut ağırlığına göre tavsiye edilen günlük dozları Tablo 6'da gösterilmiştir. Yemekten sonra oral şırıngaya (6 ml ya da 12 ml) çekilen doz 5 dakika içinde kullanılmalıdır. Yenidoğanlara emzirmeden sonra uygulanmalıdır. Günlük dozlar günün aynı saatinde, unutulmuş doz olursa 6 saat içinde alınmalıdır (60).

Tedaviye ilişkin görülen advers etkileri döküntü, diyare, bulantı; ciddi advers etki olarak pnömoni ve solunum sistemi enfeksiyonları rapor edilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* analizlerde hücre siklusu regülasyonu, apoptozisten sorumlu FOXM1 ve MADD genlerindeki alternatif uçbirleştirmeye neden olabileceği gösterilmiştir. Bu farmakodinamik etkinin advers etkilere katkısı olduğu düşünülmektedir. Metformin gibi *multidrug and toxin extrusion* (MATE) 1 ve MATE2-K transporterler ile plazma konsantrasyonu artabilir (59, 60).

Risdiplam ile hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik riskler saptanmıştır. Bundan dolayı gebelerde kullanılması tavsiye edilmez. Erkek hastalarda da infertilite ortaya çıkabilir, tedavi öncesi sperm korunması düşünülebilirler. Türkiye'de henüz kullanıma sunulmamıştır (60).

Tablo 5. Risdiplamin'in farmakolojik özellikleri (59)

Risdiplam (Evrysdi®)	
Alternatif isimler	RG7916; RO-7034067
Sınıf	2 halkalı heterosiklik bileşikler; imidazoller; piridazinler, pirimidinler; küçük moleküller; spiro bileşikler
Etki mekanizması	<i>SMN2</i> mRNA transkriptlerinde ekzon 7'nin dahil edilmesini artıran potent <i>SMN2</i> uçbirleştirme (<i>splicing</i>) modülatörü
Uygulama yolu	Oral solüsyon (şurup)
Farmakodinamik	<i>In vitro</i> deneyler ve SMA'nın transgenik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, <i>SMN2</i> mRNA transkriptlerine ekzon 7'nin dahil edilmesini ve beyinde tam uzunlukta fonksiyonel SMN proteini üretimini artırır.
Farmakokinetik	Pik plazma konsantrasyonu 1-4 saat; kararlı durum konsantrasyonu 7-14 gün; dağılım hacmi 6.3 kg/L; klirens 2.1 L/saat (14.9 kg hasta için); yarılanma ömrü yaklaşık 50 saat (sağlıklı bireylerde) FMO1 ve FMO3; CYP 1A1, 2J2, 3A4 ve 3A7 enzimleri ile metabolize olur.
En sık görülen advers etki	Döküntü, diyare, bulantı Pnömoni, solunum sistemi enfeksiyonu
ATC kodu	
DSÖ	M09A-X (iskelet kas sistemi hastalıkları için diğer ilaçlar)
EphMRA	M5X (Diğer tüm iskelet kas sistemi ürünleri)

SMN (*survival motor neuron*); mRNA (mesajcı ribonükleik asit); FMO (flavin mono oksijenaz); CYP (sitokrom p450); EphMRA (*European Pharmaceutical Market Research Association*)

Tablo 6. Risdiplamin'in yaş ve kiloya göre tavsiye edilen dozu (60)

Yaş ve vücut ağırlığı	Tavsiye edilen günlük doz
2 aylık ila 2 yaş arası	0,2 mg/kg
≥2 yaş ≤20 kg	0,25 mg/kg
≥2 yaş ≥20 kg	5 mg

SMA Taşıyıcılığı ve Tarama Testleri

SMN1 genin kopya sayısının bir olması bireyin SMA taşıyıcısı olduğu anlamına gelmektedir ama *SMN1* kopya sayısı iki olanlar da taşıyıcı olabilir. Bir kromozomda iki kopya, diğer kromozomda sıfır kopya olma ihmalinden dolayı taşıyıcılık gözden kaçabilmektedir. Dünya genelinde taşıyıcılığın 1/50 olduğu tahmin edilmektedir. SMA, yenidoğan tarama panellerine Amerika'da 2018 yılında dahil edilmiştir. Tarama testlerinde *SMN1* ekzon 7'nin homozigot delesyonlarının tespitine dayalı yöntemler kullanıldığı için *SMN1* heterozigot delesyonu ve aynı zamanda nokta mutasyonu olan bazı yenidoğanların SMA tespitleri gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle, bazı vakalar semptomlar gelişene kadar tanı konulmadığı için tedavi gecikmektedir. Koryon villus biyopsisi veya amniyosentez yoluyla fetal DNA elde edilerek SMA için prenatal tarama da yapılabilir. Koryon villus biyopsisi testi amniyosentez yöntemine göre daha hızlı sonuç verirken düşük riski biraz daha fazladır. *In vitro* fertilizasyon sırasında preimplantasyon embriyonik testler de gerçekleştirilebilir. Gen tedavilerinin etkinliği kesin olmadığından prenatal ve neonatal genetik testler genel popülasyonlarda henüz yaygın değildir (1, 13, 19, 50).

Sonuç

İlk kez 1891'de tanımlanan SMA üzerinde son 10 yılda yapılan araştırmalarla tanı ve tedavisinde çok ilerleme kaydedilmiştir. Şu anda FDA onaylı nusinersen (ASO), onasemnogene abeparvovec-xioi (gen terapisi) ve risdiplam (*SMN2* gen modülatörü) olsa da kök hücre uygulamaları gibi yeni terapötik hedefler üzerinde çalışılmaktadır. SMA hastalarının nöromusküler fonksiyonunu iyileştiren ve yaşam boyu genel sağlığını koruyan tedaviler önemli bir klinik ihtiyaçtır. SMN bağımlı terapötik yaklaşımlar ancak presemptomatik olarak uygulandığında motor nöron fonksiyonları eski haline gelebilmektedir. Bundan dolayı erken tanı SMA hastaları için çok kritiktir. SMA fare modellerinde yapılan preklinik çalışmalardan elde

edilen veriler ve biyobelirteçlerin belirlenebilmesi SMA erken tanısında elzem olacaktır.

Günümüzdeki mevcut tedaviler çok maliyetli olduğu için sadece bazı ülkelerin sağlık sigortaları ilaçların maliyetini karşılamaktadır. Ülkemizde şu an için SMA tedavisinde nusinersen kullanımı da ciddi kriterlere tabidir. FDA onaylı diğer ilaçlar onasemnogene abeparvovec-xioi ve risdiplam ise ülkemizde şu an için kullanıma sunulmamıştır.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Arnold ES, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol* 2018;148:591-601.
2. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980;1:919-22.
3. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMN1 and SMN2 gene copy number. *Am J Hum Genet* 1997;60:1411-22.
4. Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, Sugarman EA, Labrousse P, Boguslavskiy L, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet* 2009;46:641-4.
5. <https://smabemimleyuru.org.tr/sma-nedir/> Erişim tarihi:14.02.2021.
6. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-8.
7. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, Talbot K; UK SMA Research Consortium. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech* 2017;10:943-54.
8. Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12:290-302.
9. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol* 2020;16:706-15.
10. Melki J, Sheth P, Abdelhak S, Burette P, Bachelot MF, Lathrop MG, et al. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. The French Spinal Muscular Atrophy Investigators. *Lancet* 1990;336:271-3.
11. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burette P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-65.
12. Singh NN, Howell MD, Androphy EJ, Singh RN. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. *Gene Ther* 2017;24:520-6.
13. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015;51:157-67.

14. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33:831-46.
15. Gennarelli M, Lucarelli M, Capon F, Pizzuti A, Merlini L, Angelini C, et al. Survival motor neuron gene transcript analysis in muscles from spinal muscular atrophy patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;213:342-8.
16. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 1997;16:265-9.
17. Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A* 2004;130:307-10.
18. Coovert DD, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1997;6:1205-14.
19. Ar Rochmah M, Awano H, Awaya T, Harahap NIF, Morisada N, Bouike Y, et al. Spinal muscular atrophy carriers with two SMN1 copies. *Brain Dev* 2017;39:851-60.
20. Darbar IA, Plaggert PG, Resende MB, Zanoteli E, Reed UC. Evaluation of muscle strength and motor abilities in children with type II and III spinal muscle atrophy treated with valproic acid. *BMC Neurol* 2011;11:36.
21. Kissel JT, Scott CB, Reyna SP, Crawford TO, Simard LR, Krosschell KJ, et al. Project Cure Spinal Muscular Atrophy Investigators' Network. SMA CARNIVAL TRIAL PART II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2011;6:21296.
22. Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krosschell KJ, et al. Project Cure Spinal Muscular Atrophy Investigators Network. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2010;5:12140.
23. Kwon DY, Motley WW, Fischbeck KH, Burnett BG. Increasing expression and decreasing degradation of SMN ameliorate the spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Hum Mol Genet* 2011;20:3667-77.
24. Hua Y, Vickers TA, Baker BF, Bennett CF, Krainer AR. Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. *PLoS Biol* 2007;5:73.
25. Passini MA, Bu J, Richards AM, Kinnecom C, Sardi SP, Stanek LM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med* 2011;3:72ra18.
26. Williams JH, Schray RC, Patterson CA, Ayitey SO, Tallent MK, Lutz GJ. Oligonucleotide-mediated survival of motor neuron protein expression in CNS improves phenotype in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Neurosci* 2009;29:7633-8.
27. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388:3017-26.
28. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.
29. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs* 2017;77:473-9.
30. Garbes L, Riessland M, Hölker I, Heller R, Hauke J, Tränkle C, et al. LBH589 induces up to 10-fold SMN protein levels by several independent mechanisms and is effective even in cells from SMA patients non-responsive to valproate. *Hum Mol Genet* 2009;18:3645-58.
31. Van Meerbeke JP, Gibbs RM, Plasterer HL, Miao W, Feng Z, Lin MY, et al. The DcpS inhibitor RG3039 improves motor function in SMA mice. *Hum Mol Genet* 2013;22:4074-83.
32. Naryshkin NA, Weetall M, Dakka A, Narasimhan J, Zhao X, Feng Z, et al. Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science* 2014;345:688-93.
33. Mattis VB, Rai R, Wang J, Chang CW, Coady T, Lorson CL. Novel aminoglycosides increase SMN levels in spinal muscular atrophy fibroblasts. *Hum Genet* 2006;120:589-601.
34. Mattis VB, Tom Chang CW, Lorson CL. Analysis of a read-through promoting compound in a severe mouse model of spinal muscular atrophy. *Neurosci Lett* 2012;525:72-5.
35. Barton-Davis ER, Cordier L, Shoturma DI, Leland SE, Sweeney HL. Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice. *J Clin Invest* 1999;104:375-81.
36. Bordet T, Berna P, Abitbol JL, Pruss RM. Olesoxime (TRO19622): a novel mitochondrial-targeted neuroprotective compound. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:345-68.
37. Bertini E, Dessaud E, Mercuri E, Muntoni F, Kirschner J, Reid C, et al. Olesoxime SMA Phase 2 Study Investigators. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:513-22.
38. Bowerman M, Beauvais A, Anderson CL, Kothary R. Rho-kinase inactivation prolongs survival of an intermediate SMA mouse model. *Hum Mol Genet* 2010;19:1468-78.
39. Bowerman M, Shafey D, Kothary R. Smn depletion alters profilin II expression and leads to upregulation of the RhoA/ROCK pathway and defects in neuronal integrity. *J Mol Neurosci* 2007;32:120-31.
40. Hensel N, Claus P. The Actin Cytoskeleton in SMA and ALS: How Does It Contribute to Motoneuron Degeneration? *Neuroscientist* 2018;24:54-72.
41. Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, Hernandez A, Chan CM, Kaspar BK. Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nat Biotechnol* 2009;27:59-65.
42. Foust KD, Wang X, McGovern VL, Braun L, Bevan AK, Haidet AM, et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nat Biotechnol* 2010;28:271-4.
43. Ozdinler PH, Macklis JD. IGF-I specifically enhances axon outgrowth of corticospinal motor neurons. *Nat Neurosci* 2006;9:1371-81.
44. Tsai LK, Chen CL, Ting CH, Lin-Chao S, Hwu WL, Dodge JC, et al. Systemic administration of a recombinant AAV1 vector encoding IGF-I improves disease manifestations in SMA mice. *Mol Ther* 2014;22:1450-9.
45. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D, et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 2008;118:3316-30.
46. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D, et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Brain* 2010;133:465-81.

47. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med* 2013;45:e54.
48. Paradisi M, Alviano F, Pirondi S, Lanzoni G, Fernandez M, Lizzo G, et al. Human mesenchymal stem cells produce bioactive neurotrophic factors: source, individual variability and differentiation issues. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27:391-402.
49. 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;94:410-5.
50. Ross LF, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews* 2019;20:437-51.
51. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/2095311bl.pdf Erişim tarihi: 02.02.2021.
52. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Group CS. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625-35.
53. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29:842-56.
54. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci* 2021;44:306-22.
55. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190201-8.pdf> Erişim tarihi: 16.02.2021.
56. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, motor function, and motor milestones: comparison of avxs-101 relative to nusinersen for the treatment of infants with Spinal Muscular Atrophy type 1. *Adv Ther* 2019;36:1164-76.
57. Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs* 2019;79:1255-62.
58. <https://www.fda.gov/media/126109/download> Erişim tarihi: 02.02.2021.
59. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs* 2020;80:1853-8.
60. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s0001bl.pdf Erişim tarihi:02.02.2021.