



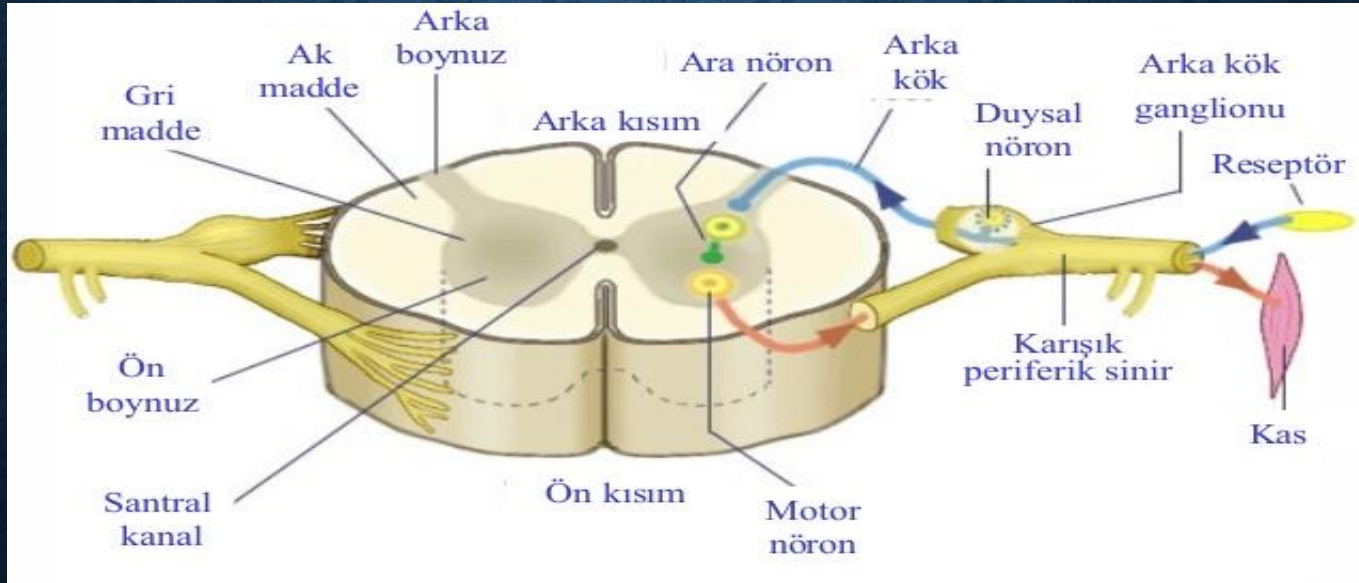
SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Prof.Dr. Gülgün Ayhan-Kılıcıgil

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ

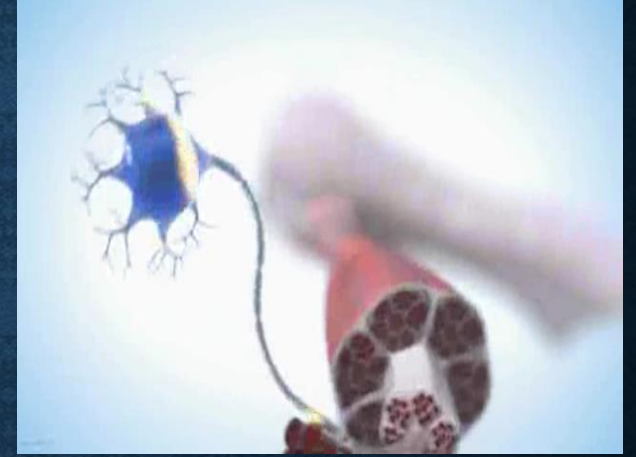
- Spinal müsküler atrofi (SMA), 1/6000-10000 görülme sıklığına sahip **otozomal resesif nöromusküler** bir hastalıktır.
- Yaklaşık 1/50 taşıyıcı frekansı ile en yaygın genetik bozukluklardan biridir.

- SMA, ön boynuz hücrelerinde etkin olan 5. kromozomdaki **Survival Motor Neuron (SMN) geninde** nokta mutasyonlar veya **daha büyük delesyonlar** sonucu oluşmaktadır.

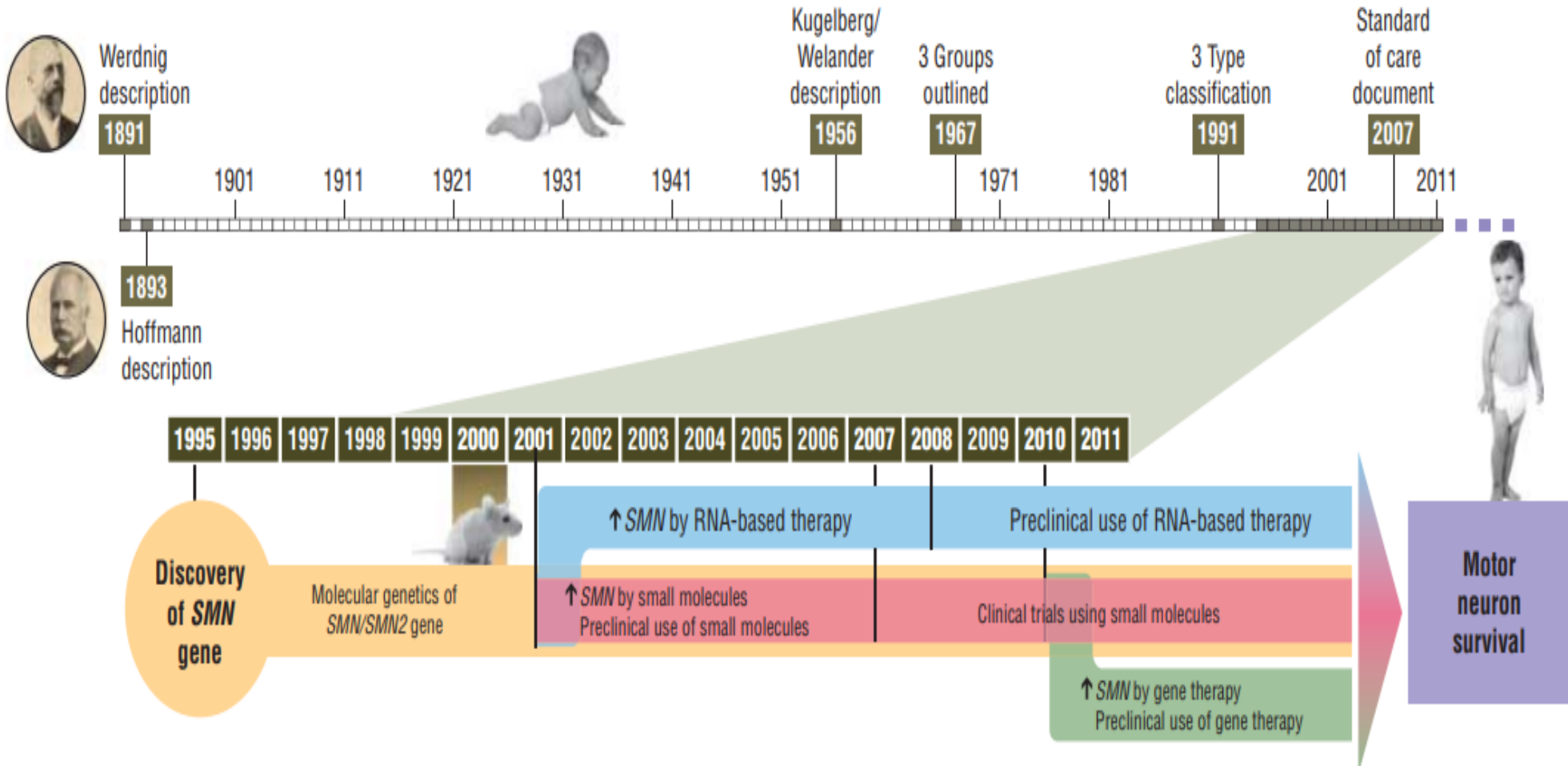


- **SMN geni** motor nöronların normal fonksiyonlarını sürdürmesi ve hayatta kalmasını sağlayan **SMN proteinini kodlamaktadır.**

- SMN proteini eksikliğinde gönderilen **mesajlar kasa gelememekte** ve bunun sonucunda **istemli kaslarda kuvvetsizlik ve atrofi (erime) görülmektedir.**



SMA Timeline



SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ

- SMA, başlangıç yaşı ve elde edilen motor fonksiyon baz alınarak **4 fenotipe** sınıflandırmıştır.

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİPLERİ

Spinal Musküler Atrofi			
SMA Tipi	Başlama Yaşı	Motor Yetiler	Ölüm
Tip I SMA	0-6 ay	Yardımsız oturamaz	<2 yaş
Tip II SMA	<18 ay	Oturabilir Yürüyemez	>2 yaş
Tip III SMA	1.5-18 yaş	Belli Yaşa Kadar Yürüyebilir	Yetişkin Normal ömür uzunluğu
Tip IV SMA	30-40 yaş	Yürüme Kusuru	

Spinal Musküler Atrofi Tip I

- SMA tanısı alan hastaların yaklaşık %50' sini oluşturan en ağır ve yaygın tiptir.
- Genellikle 6 aydan önce klinik bulgular görülür.
- Hiçbir zaman **desteksiz oturma becerisi elde edemezler.**
- Ayrıca **ciddi solunum güçlüğü** mevcut olup mekanik solunum desteği olmadan yaşamlarını sürdüremezler.
- Tedavi edilmezlerse genellikle 2 yaşına kadar ölmektedirler.

Spinal Musküler Atrofi Tip II

- 18 aydan önce genellikle **8 aylık** civarında başlar.
- Belirtiler Tip I' e benzese de daha **hafif ve yavaş** gidişlidir.
- Hastalar **desteksiz oturma yeteneği** kazanmakta ancak **ayakta duramaz ve bağımsız yürüyemezler**.
- Çođu hasta erişkin döneme ulaşabilmektedir.

Spinal Musküler Atrofi Tip III

- Genellikle **2 yaşından sonra** başlar.
- İlk belirti **yürüme zorluğu**dur.
- Bazıları çocukluk çağında tekerlekli sandalye yardımına ihtiyaç duyabilirken bazıları minör kas güçsüzlüğü ile yetişkin yaşlarında yürüyebilir ve yaşamaya devam eder.

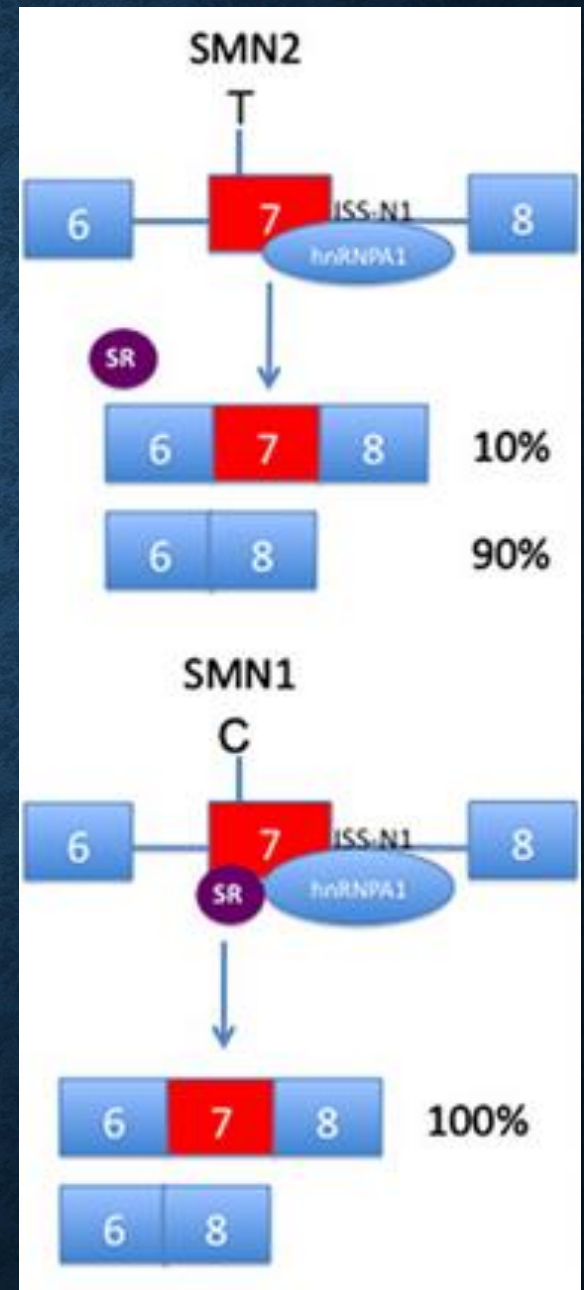
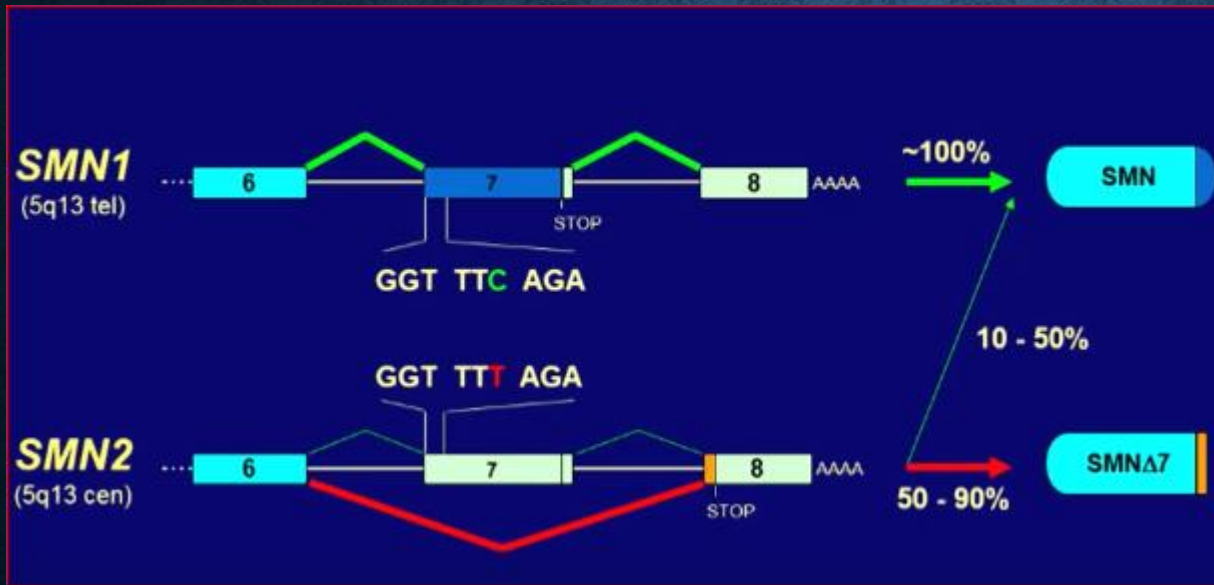
Spinal Musküler Atrofi Tip IV

- Erişkin yaşta başlayan (> 18 yaş) çok nadir bir form SMA Tip IV' tür.
- **Güç kaybı** genellikle **son derece yavaş ilerleyen, yürüyebilen, solunum ve beslenme problemleri olmayan** hastaları içermektedir.

MOLEKÜLER GENETİK



- SMA' ya neden olan 5q kromozomunu üzerinde hemen hemen aynı **iki SMN geni** bulunmaktadır.
- Bunlar **telomerik/SMN1 geni** ve **sentromerik/SMN2 genidir**.
- Motor nöronların iyi çalışması için SMN1 geninden en az bir adet bulunması gerekir, böylece bu genin kodladığı protein normal miktarda yapılabilmektedir.
- SMN2 geninin SMN1'den farkı **7. eksonundaki C>T** sübstitüsyonudur ve SMN proteininin yapımındaki aşamalardan birinin aksamasına neden olmaktadır.



- **%10** kadar ekson 7 ihtiva eden **tam uzunlukta ve fonksiyonel protein** yapılabilmektedir.

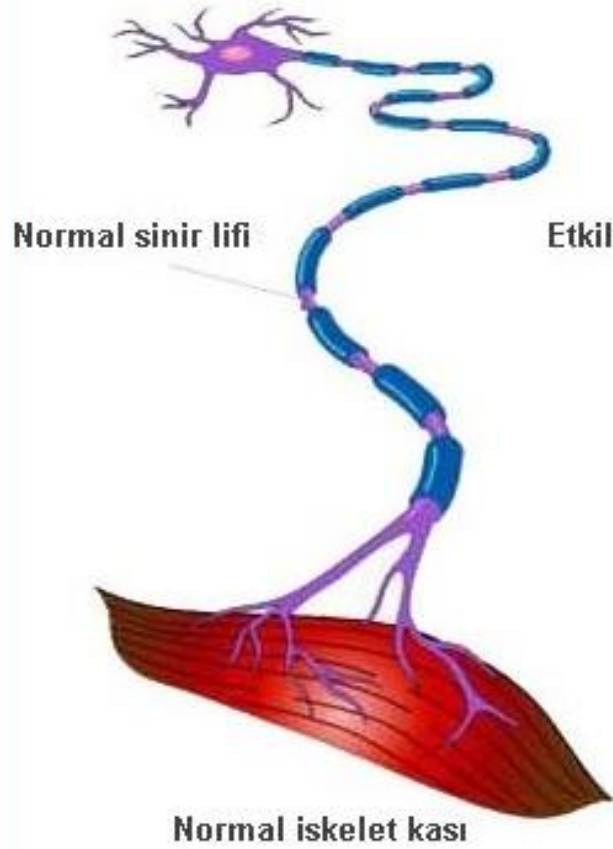
- **%90** oranında **yeterli fonksiyon gösteremeyen, stabil olmayan ve hızlıca yıkılan budanmış protein** yapılmaktadır.



- Bu oran sağ kalım için yeterli iken **motor nöron dejenerasyonunu önleyememektedir.**

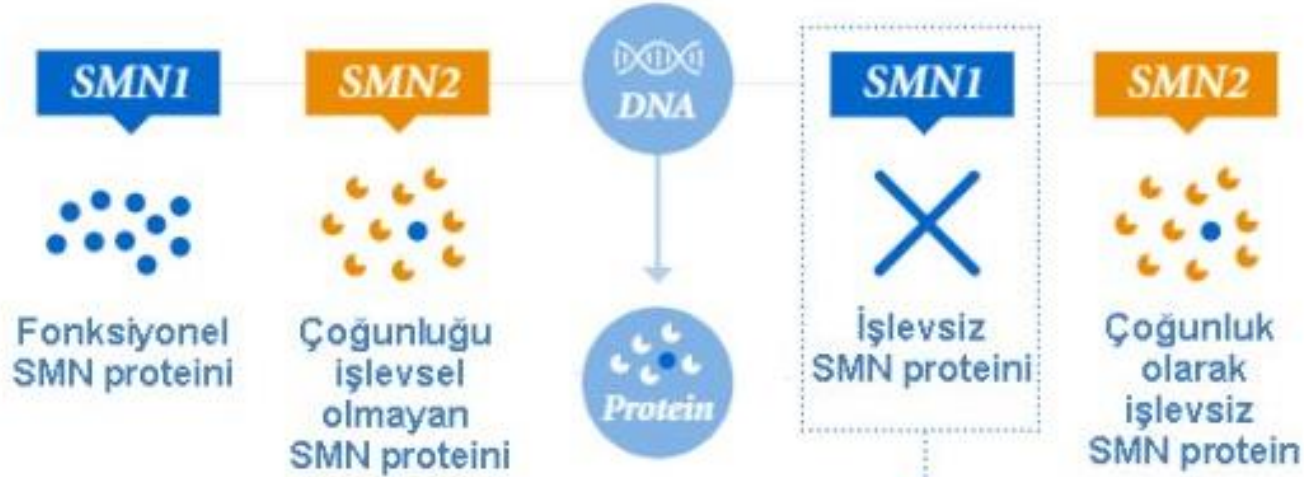
NORMAL SPİNAL NÖRON

HASTA SPİNAL NÖRON



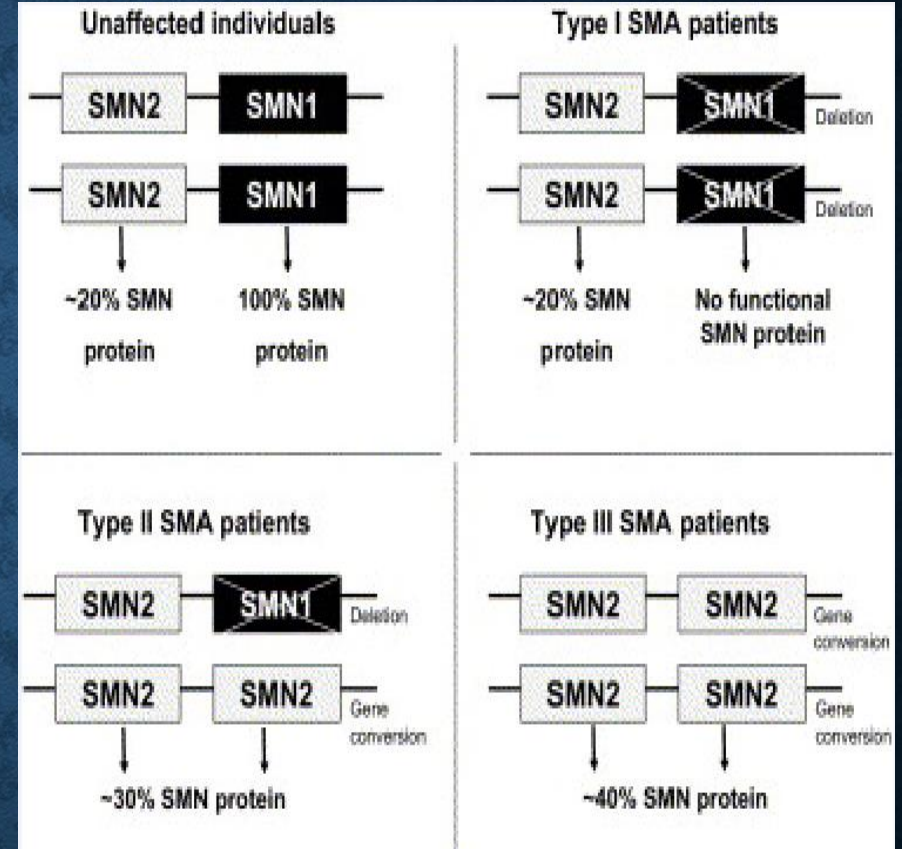
Sağlıklı bireyler

SMN1 geni vücudun normal fonksiyon görmesi için yeterli protein üretir



Düşük düzeyde işlevsel SMN proteinine sahip olma kas hareketlerinin kontrolünde ilerleyici zayıflamaya ve sinir hücrelerinin tükenmesine yol açar.

- SMA hastalarında tam uzunlukta protein yapabilen SMN2 mevcuttur.
- **Hastalığın şiddeti bu genin kopya sayısı ile ilişkili** olup ağır SMA tiplerinde bu kopyadan daha az, hafif seyirlielerde ise daha çok bulunduğu anlaşılmıştır.
- Tedavide amaç SMN2'yi bir şekilde etkileyerek **daha fazla normal protein yapılmasını sağlamaktır.**



TEŞHİS

- Teşhise yönelik test, SMN geni delesyon testidir.

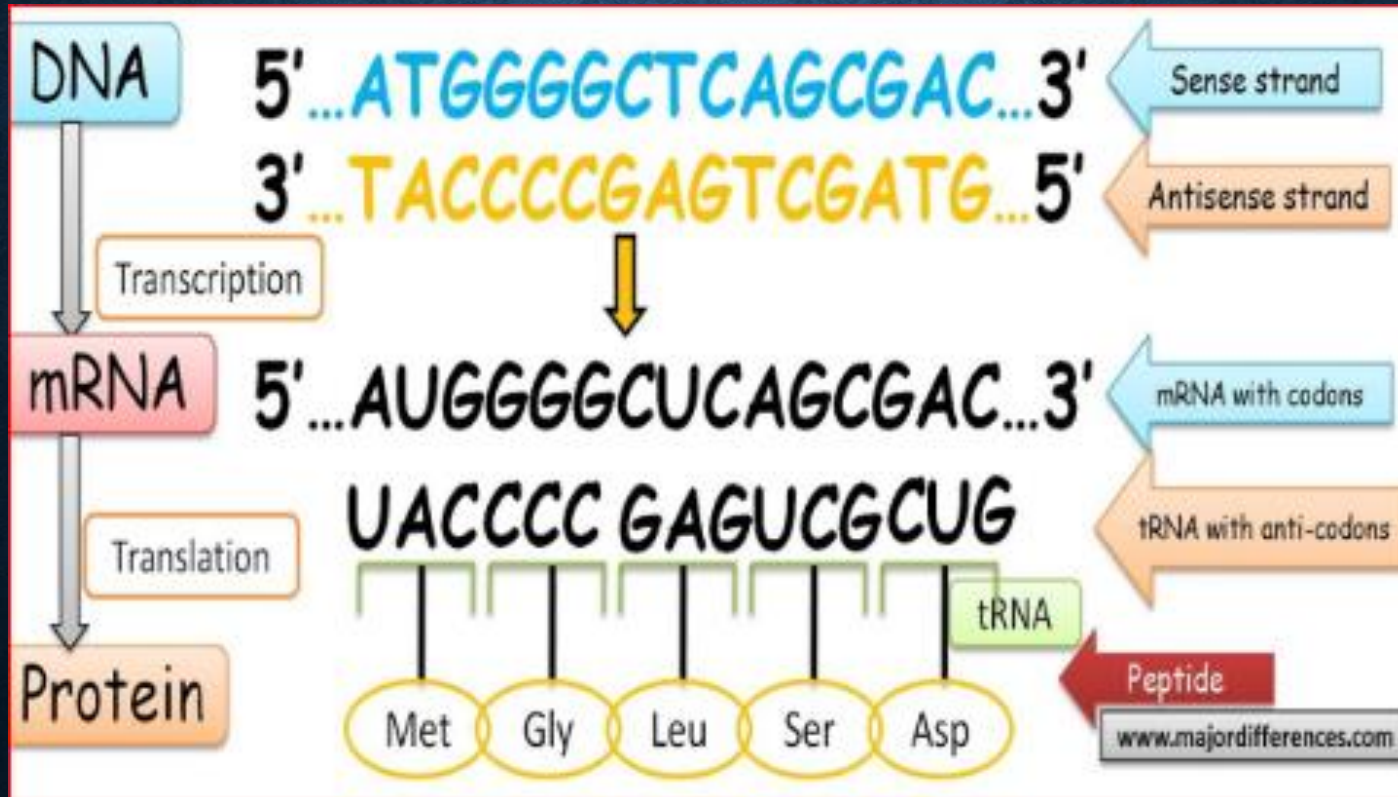


FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

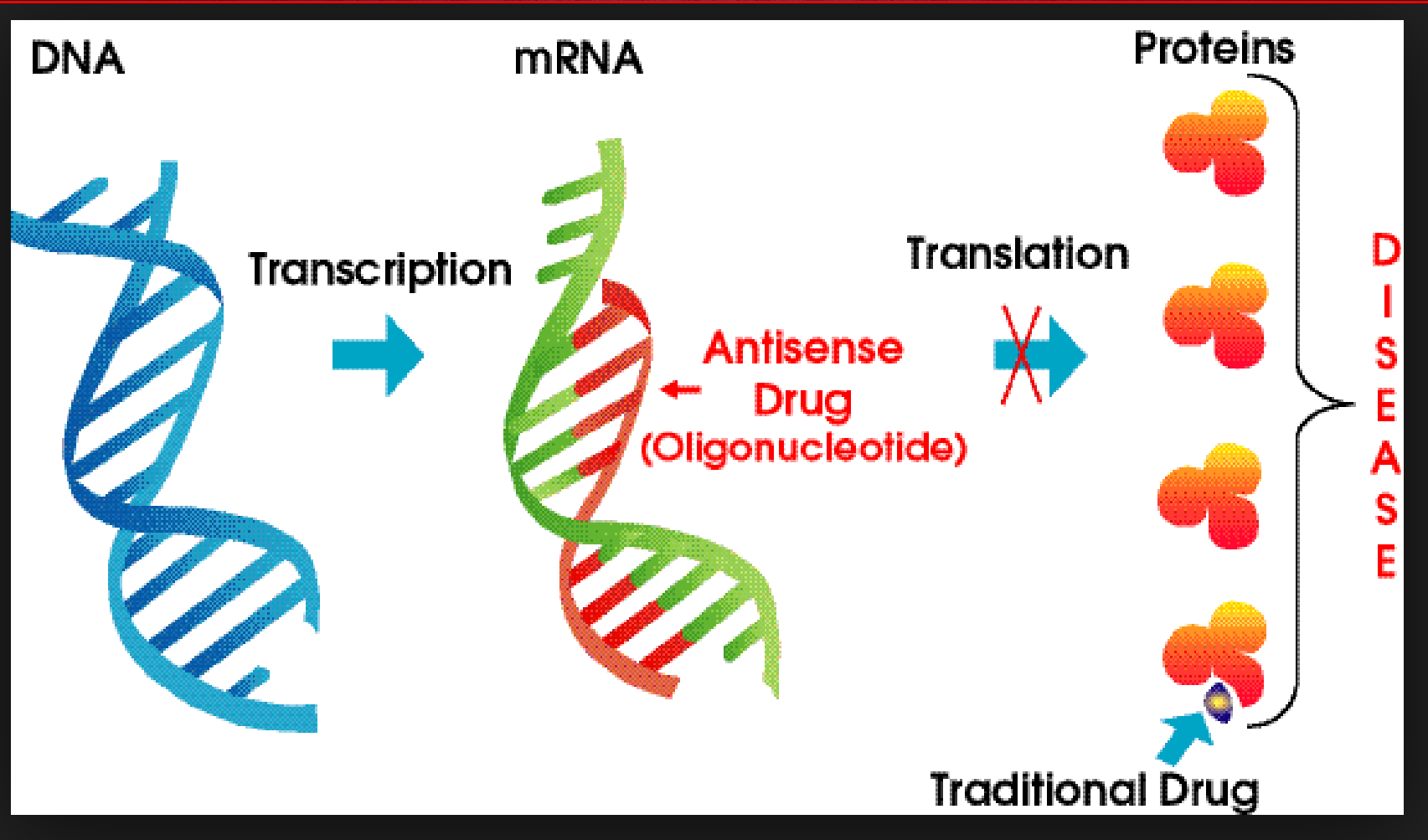
1- ANTİSENS OLİGONÜKLEOTİDLER (ASO)

ANTİSENS NEDİR?

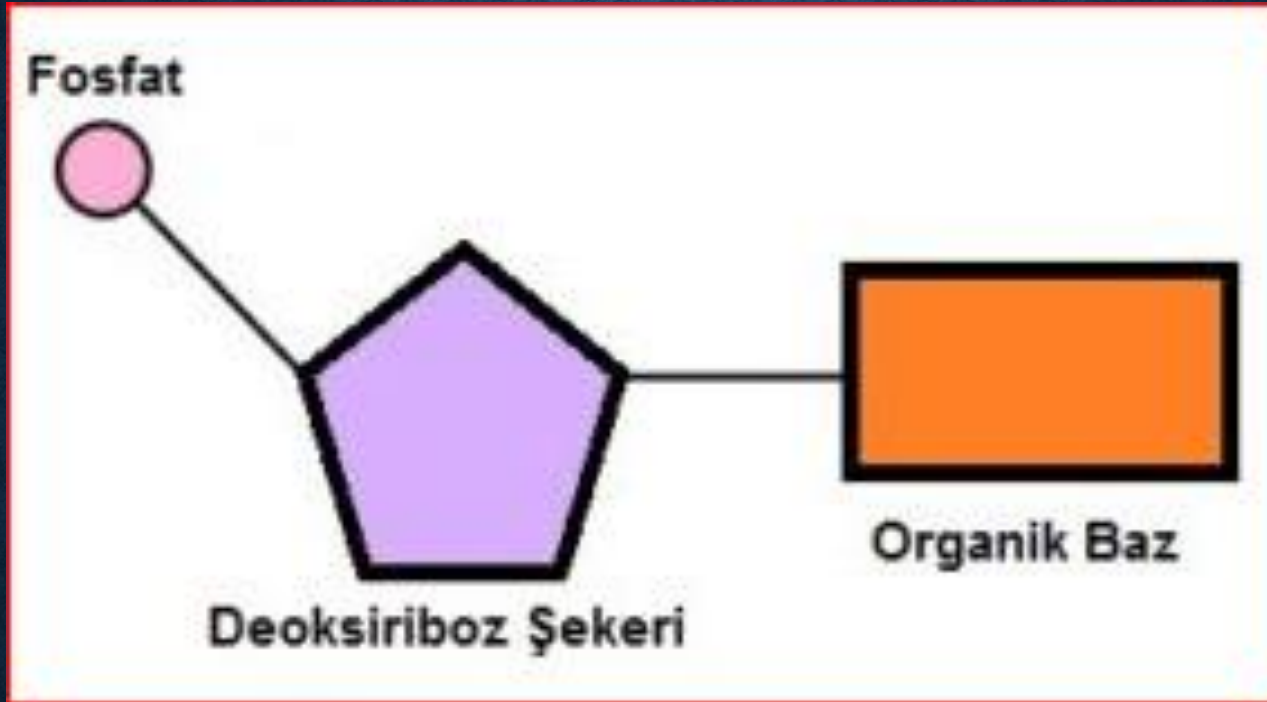
Sense, m-RNA veya DNA molekülünün 5' - 3' ipliğidir. Sense'in komplementeri olan iplik de **antisens** olarak isimlenir.



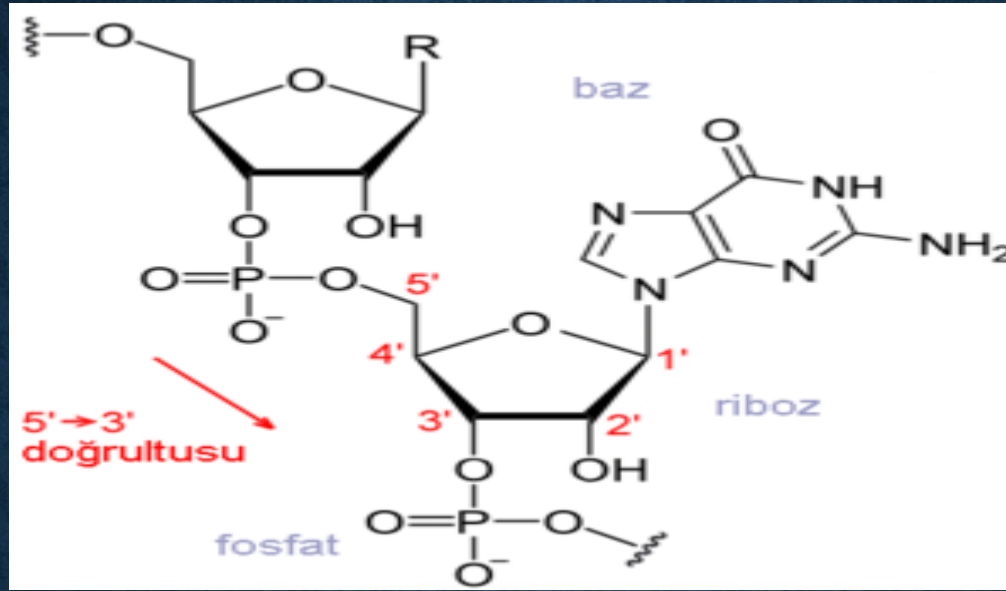
- **Antisens terapi;** belirli bir hastalığa neden olduğu bilinen **proteinin sentezini** **'kapatma/durdurma'**ya dayanan tedavi metodudur.
- Yöntem, tamamlayıcı kısa nükleotid dizileri (**antisens oligonükleotidler**) aracılığıyla, proteinin m-RNA'sının translasyonunu engeller veya RNAaz-H aktivitesini artırarak **m-RNA'nın degradasyonuna** neden olurlar.



<https://seekingalpha.com/article/1142891-isis-pharmaceuticals-kynamros-approval-is-an-antisense-home-run>



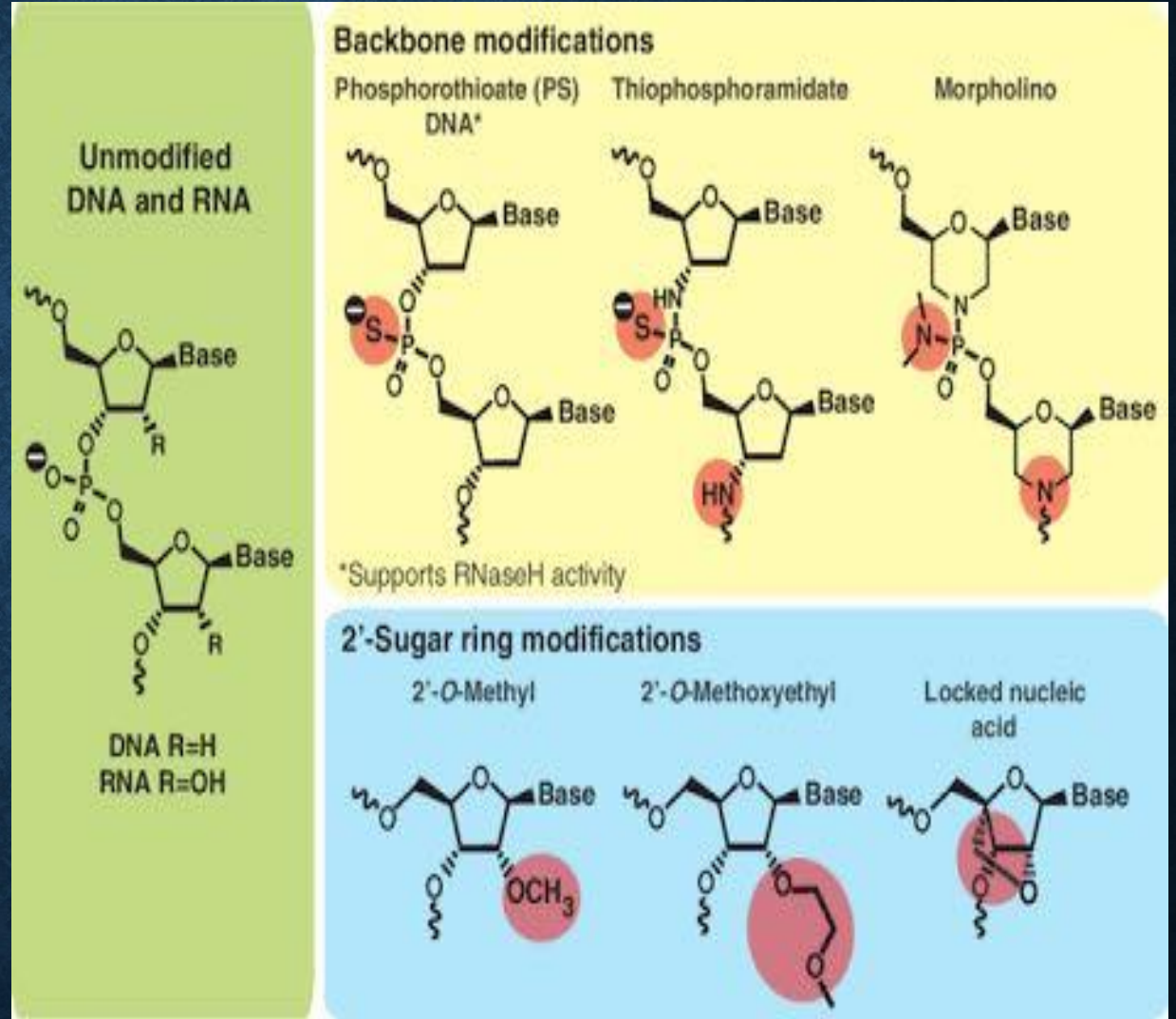
Nükleotid



- Sentetik oligonükleotidlerin fosfodiester bağları **nükleazlar tarafından yıkılmaktadır**.
- Aynı zamanda **zayıf farmakokinetik özellikleri** nedeniyle bu şekilde kullanımları kısıtlı olduğu için bu dezavantajları gidermek amacıyla **çeşitli modifikasyonlar** yapılmıştır.

- Bu modifikasyonlarda ana hedef bölgeler ; **fosfodiester bağı** ve **şeker.**

- Yapılan modifikasyonlarla elde edilen antisens oligonükleotidler 1., 2., ve 3. kuşak ASO olarak sınıflandırılmıştır.



2004 yılında, SMA için ASO tedavi geliştirme çalışmalarına başlanmıştır ve ilerleyen yıllarda modifiye ASO olan **Nusinersen**, Cold Spring Harbor Laboratuvarından Adrian Krainer ve Ionis Pharmaceuticals ortak çalışmasıyla keşfedilmiştir.



Biogen, Ionis ile bileşği geliştirme konusunda işbirliği yaparak 2015 yılında, patent almıştır.

NUSİNERSEN

23 Aralık 2016' da Nusinersen, spinal müsküler atrofilisi pediatrik ve erişkin hastaların tedavisinde kullanılmak üzere **FDA tarafından onaylanan** ilk ilaçtır.

► Daha sonra,

EMA (Mayıs 2017),

Kanada (Temmuz 2017),

Japonya (Temmuz 2017),

Brezilya (Ağustos 2017) ve

İsviçre'de (Eylül 2017) SMA

tedavisi için onaylamıştır.

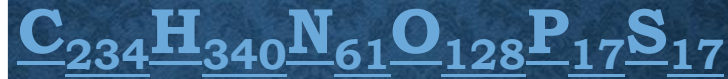


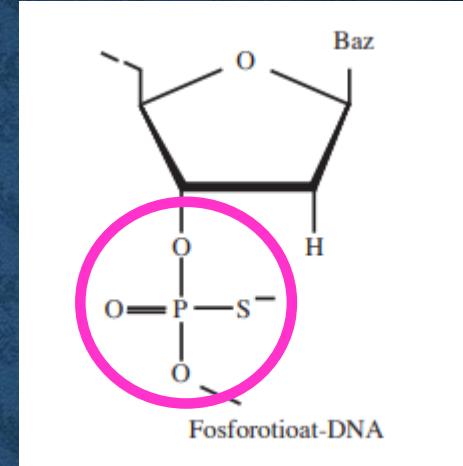
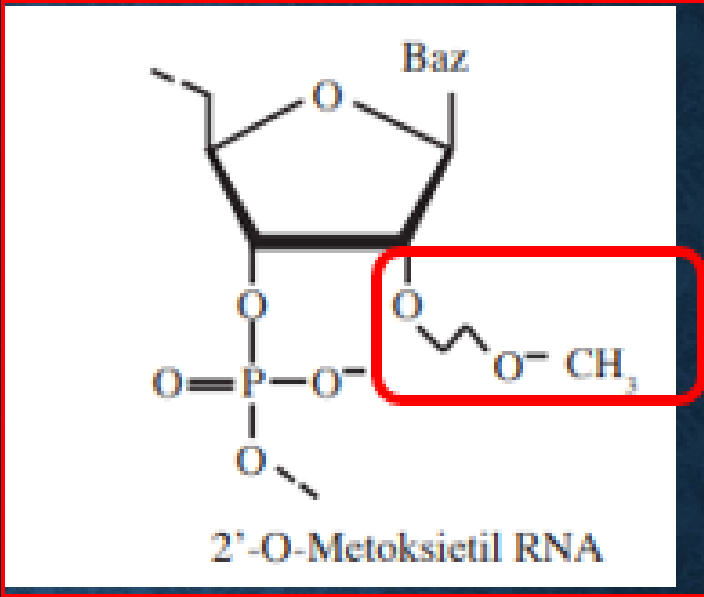
- Nusinersen bileşiği SMN2 protein eksikliğine yol açan 5q kromozomundaki mutasyonların neden olduğu SMA'yı tedavi etmek üzere tasarlanmış **intratekal** olarak uygulanan **antisense oligonükleotittir (ASO)**.



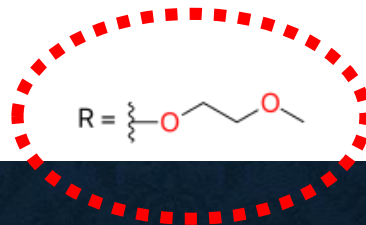
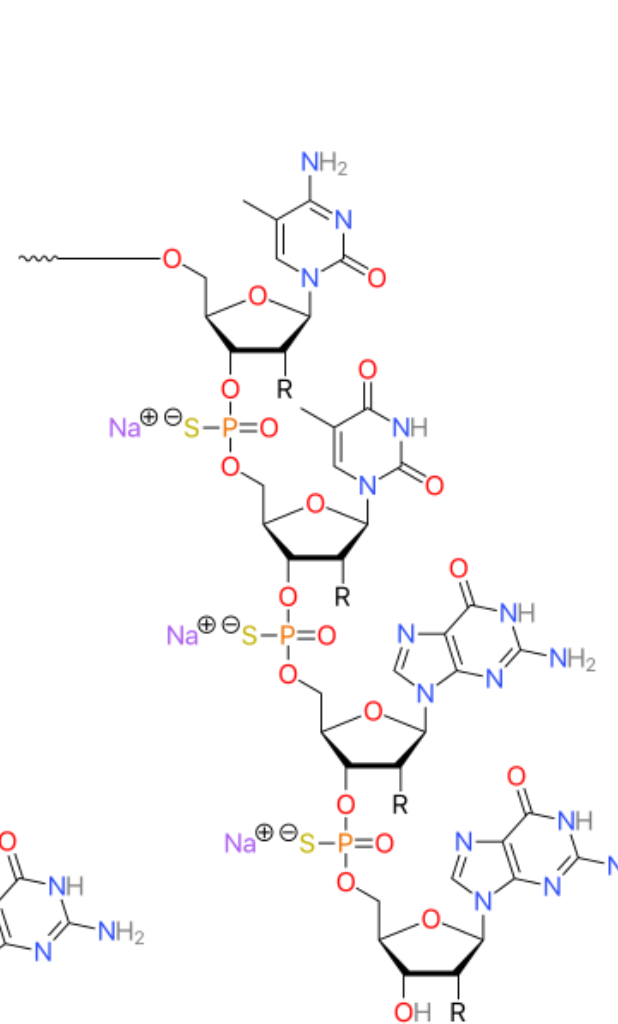
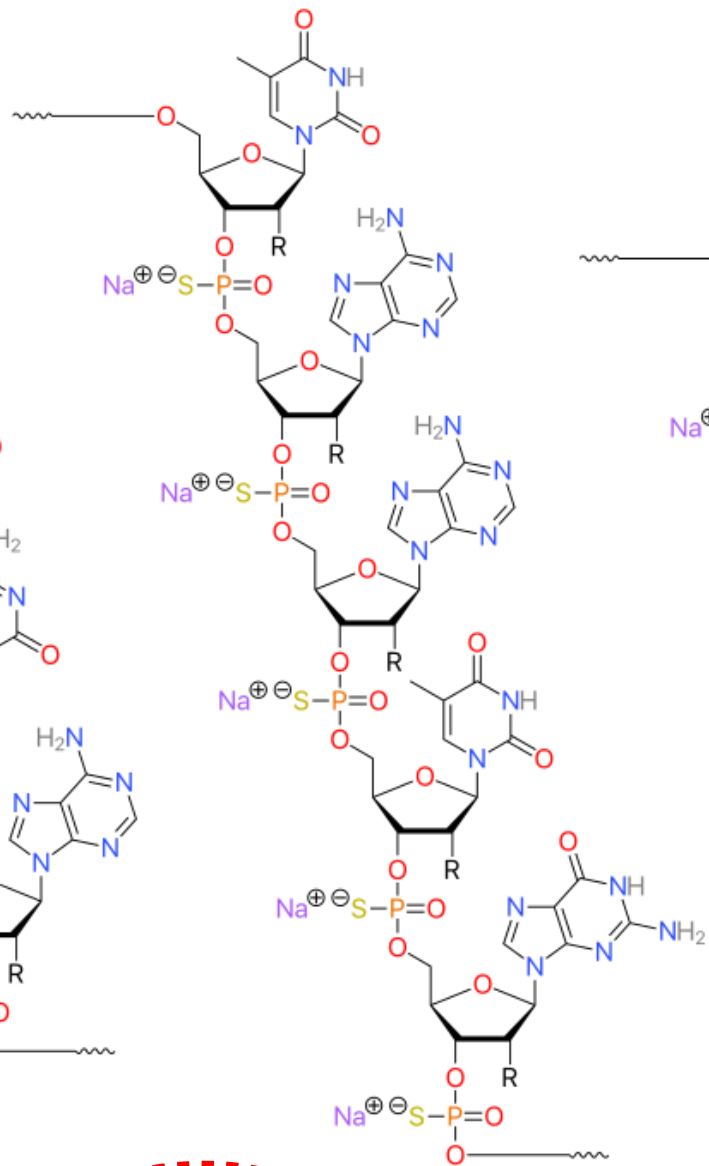
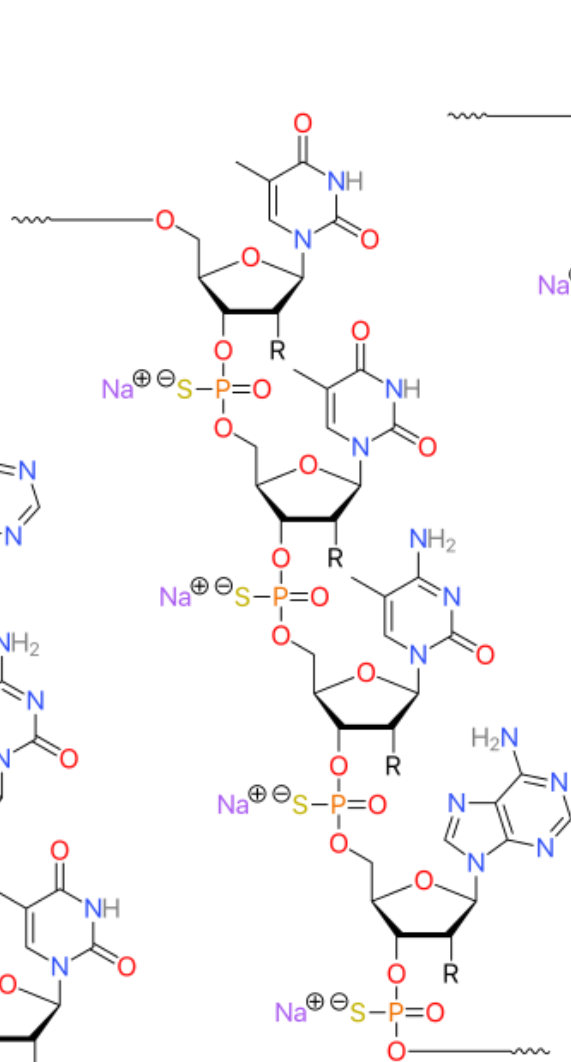
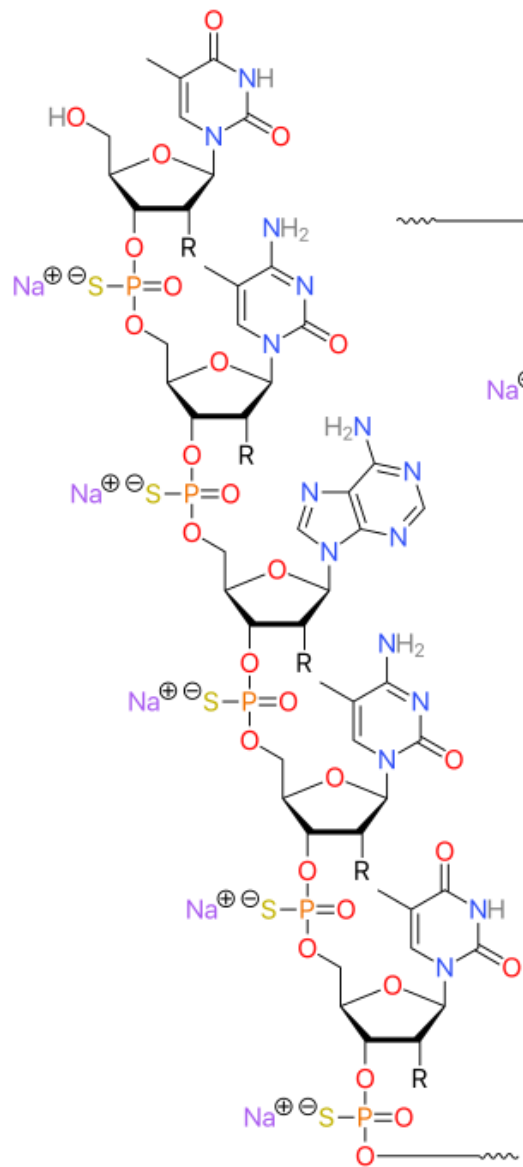
NUSİNERSEN

Molekül Formülü





- Nusinersen, ribofuranosil halkalarının 2'-hidroksi gruplarının 2'-O-2-metoksietil gruplarıyla ve fosfat bağlarının fosfortiyoat ile değiştirildiği, modifiye edilmiş ASO' dur.



IUPAC

O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-uridylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-cytidylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-P-thio-adenylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-cytidylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-uridylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-uridylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-uridylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-cytidylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-P-thio-adenylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-uridylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-P-thio-adenylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-P-thio-adenylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-uridylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-P-thio-guanylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-cytidylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-5-methyl-P-thio-uridylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-P-thio-guanylyl-(3'->5')-O2'-(2-methoxyethyl)-guanosine

Property Name	Property Value
Molecular Weight	7127.167 g/mol
Hydrogen Bond Donor Count	40
Hydrogen Bond Acceptor Count	167
Rotatable Bond Count	176
Complexity	19100
Topological Polar Surface Area	2860 A ²
Monoisotopic Mass	7122.276 g/mol
Exact Mass	7124.283 g/mol
XLogP3-AA	-13.7
Compound Is Canonicalized	
Formal Charge	0
Heavy Atom Count	457
Defined Atom Stereocenter Count	72
Undefined Atom Stereocenter Count	0
Defined Bond Stereocenter Count	0
Undefined Bond Stereocenter Count	0
Isotope Atom Count	0
Covalently-Bonded Unit Count	1

NUSİNERSEN

ÜRETİM SÜRECİ

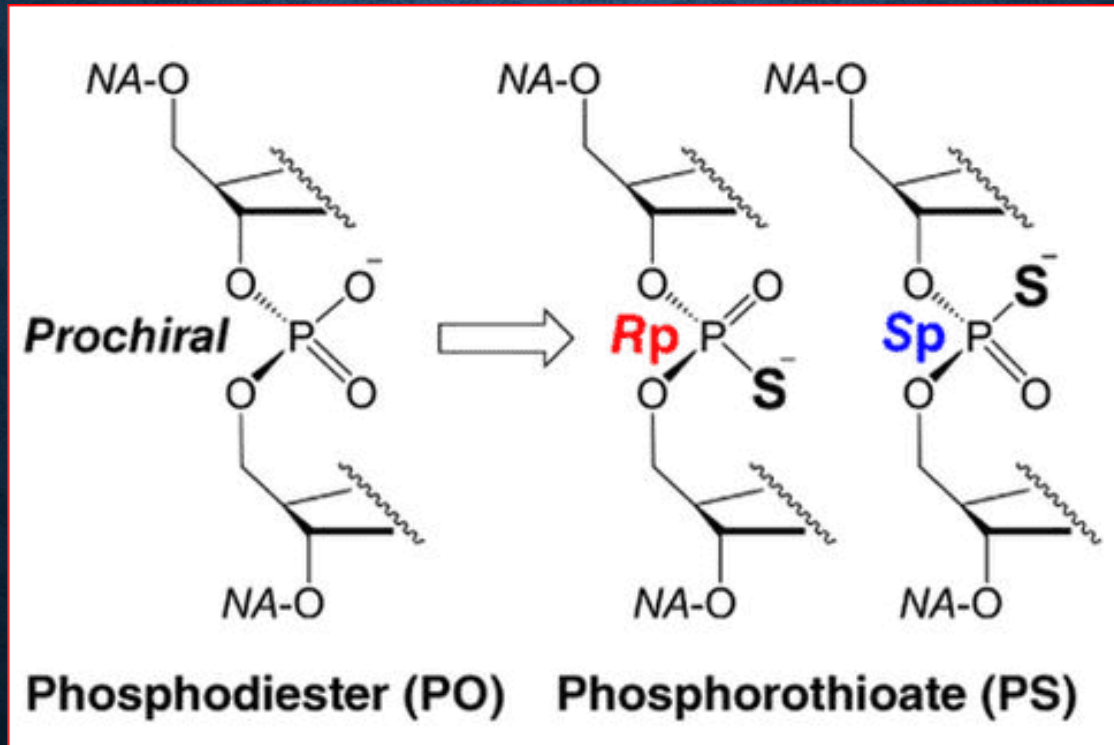
Üretim süreci 4 aşamadan oluşur:

1. Katı faz sentezi
2. Saflaştırma
3. Koruyucu grupların uzaklaştırılması
4. Ürünün liyofilizasyonu



STEREOİZOMERİZM

- Nusinersen, **fosforotiyoat** kısmı nedeniyle **stereoizomerizm** göstermektedir.

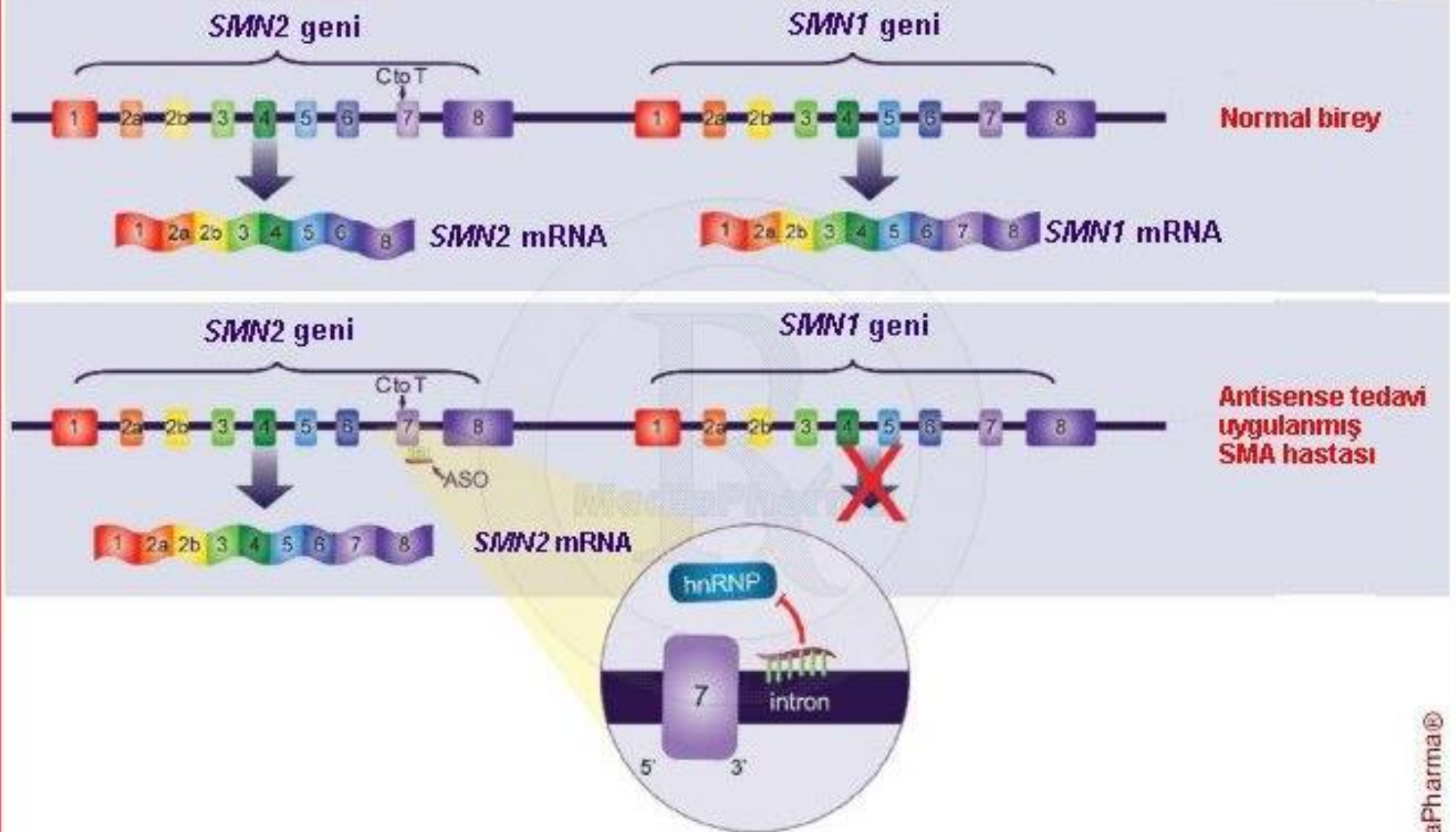


- ▶ Oligonükleotid sentezindeki reaksiyonlar stereospesifik olmadığından **her bir sentez basamağında 2 stereoizomer** oluşmaktadır.
- ▶ Dolayısıyla katı faz sentezi sonucunda tekrarlanabilir **2^{17}** **diastereoizomer** meydana gelebilmektedir.

- ▶ Olası safsızlıklar dikkate alınarak (TTC-thresholds of toxicological concern) kabul edilebilir günlük alım limiti 4 ayda bir 12 mg şeklindedir.

ETKİ MEKANİZMASI

- Nusinersen SMN2 mesajcı ribonükleik asit (m-RNA) transkriptlerinde ekson 7 inklüzyonunu ve **tam uzunluğa sahip SMN2 proteini üretimini artırmaktadır.**

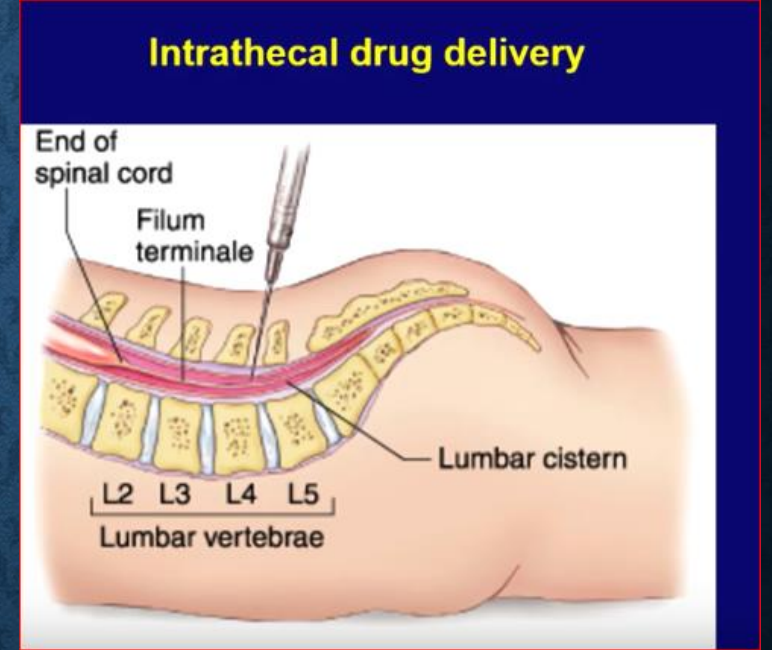


Nusinersen'in Etki mekanizması

Uygulama Yolu



İntratekal



KLİNİK ÇALIŞMALAR VE ETKİNLİK

- 31 Merkezde toplam 122 bebekte yapılan ve yaklaşık üç yıl süren araştırma sonucunda Nusinersen **altı aylıktan daha küçük yaşta uygulandığında hastaların %51'nde tedavi sağlamıştır.**
- Başlangıçta hiç hareket edemeyen çok sayıda bebek, oturma yetisine kavuşmuş ve bazıları emeklemeyi başarmıştır. Tedaviye 13 haftalıktan önce başlanan bebeklerde sonuçlar daha etkili olmuştur.
- Ancak, hastalardan bir kısmında ilaca rağmen tedavi yarar göstermemiş ve ölümlerle sonuçlanmıştır.

- Nusinersen eksonükleaz (3'- ve 5'-) ile hidroliz yoluyla metabolize olur.
- İntratekal uygulama sonrasında serebrospinal sıvıdaki ve plazmadaki terminal **eliminasyon yarı ömrü** sırasıyla 135-177 gün ve 63-87 gündür.

NUSİNERSEN TÜRKİYE



- Ülkemizde Spinraza (Nusinersen) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Yurt Dışı İlaç Listesinde 23.01.2017 tarihinden itibaren yer almaktadır.
- Sağlık Uygulama Tebliği'nin 4.3 maddesi uyarınca güncel “Yurt Dışı İlaç Fiyat Listesi-Ek-4/C’de Spinraza(Nusinersen Sodyum) 12 mg/ 5 ml bir **vialinin fiyatı 73.000,00 €** olarak görülmektedir.
- SGK Sağlık Uygulama Tebliğine eklenen “4.2.49 – Spinal Musküler Atrofi Tip-1 (SMA Tip-1) hastalığında Nusinersen Sodyum kullanım ilkeleri maddesi kriterlerini sağlayan hastaların tedavi masrafları Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmaktadır.

NUSİNERSEN TÜRKİYE



- Ülkemizde hekimler tarafından TİTCK'ya yapılan yurt dışı ilaç kullanım başvuruları Sağlık Bakanlığı'nın bilimsel komisyonu tarafından bilimsel literatüre uygun olarak ve Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kriterlerine göre değerlendirilmektedir.

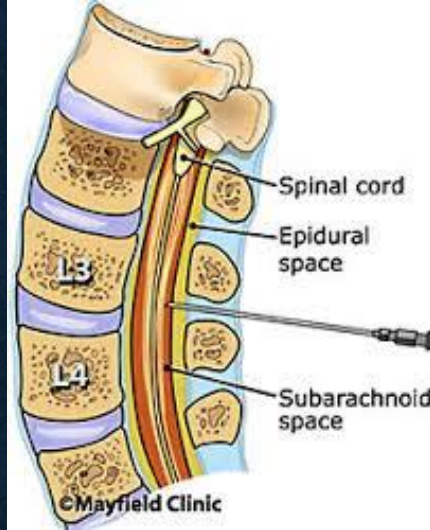
Spinraza'nın Verildiği Hastaneler

İl	Merkez Adı
Adana	Çukurova Üniversitesi Balcalı Tıp Fakültesi Hastanesi
Ankara	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Dr. Sami Ulus Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Dışkapı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Hastanesi
Antalya	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Bursa	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi
Elazığ	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Erzurum	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Eskişehir	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Gaziantep	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
İstanbul	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İzmir	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi
Kayseri	Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Hastanesi
Kocaeli	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Konya	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi
Malatya	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mersin	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Samsun	Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Trabzon	Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi

NUSINERSEN

- Spinraza önerilen dozu, uygulama başına 12 mg/ 5 ml'dir.
- SMA Tip1 hastalar için dozlama planı ilk 6 ay içinde 4 yükleme dozu (ilk üçü 14 gün arayla, dördüncü doz 30 gün sonra) daha sonra her dört ayda bir 12 mg/5 ml idame dozuyla devam edilmektedir.





- Nusinersen' in **pahalı olması ve intratekal enjeksiyonla uygulanması tedaviyi zorlaştırmaktadır.**



2- GEN TEDAVİSİ YAKLAŞIMLARI

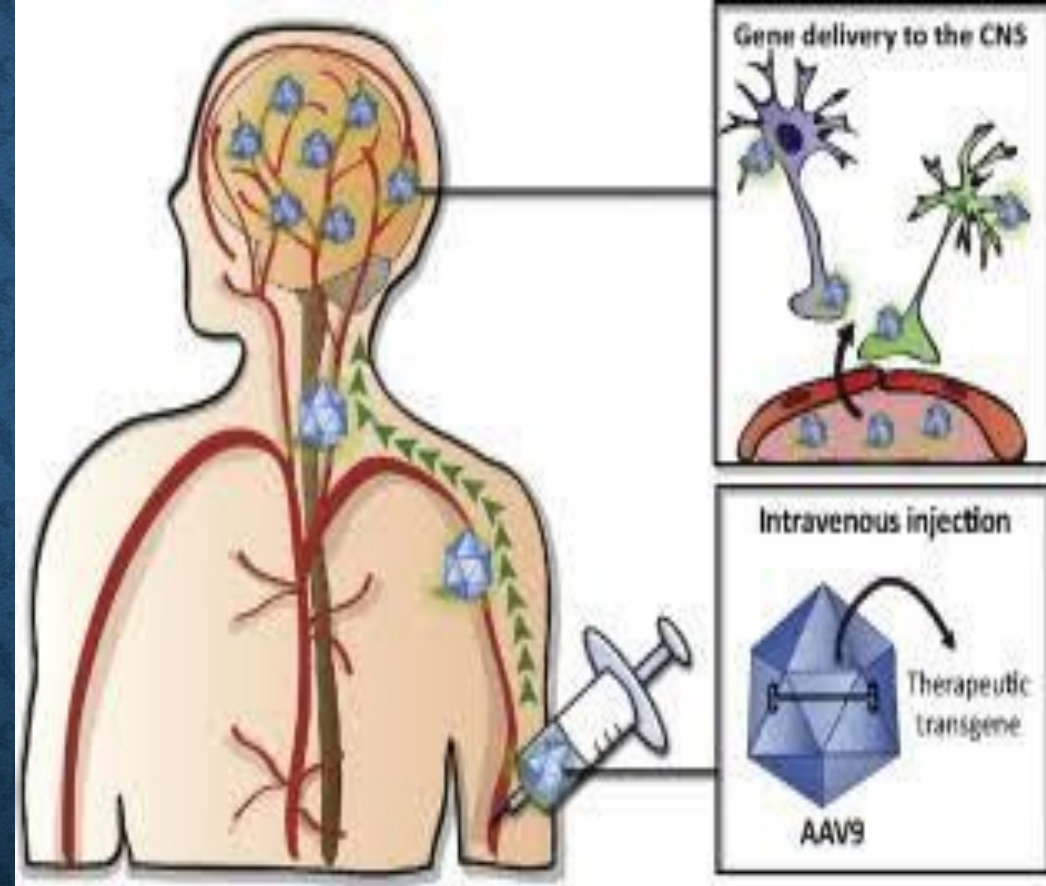
► Gen tedavisi;

- Eksik proteinin vücutta üretilmesi,
- Normal proteinlerin ekspresyonunun artırılması,
- Bozuk protein oluşumunun engellenmesi (gen susturma yöntemi) yolları ile sağlanmaktadır.



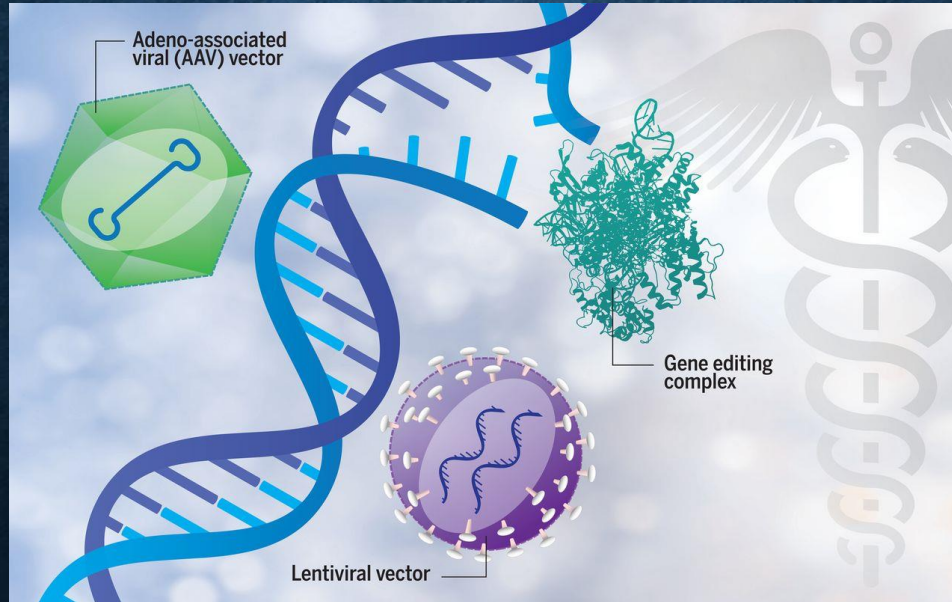
- Viral vektörler ile transdüksiyon etkinliği yüksek olduğundan, **gen transferinde** bu amaçla **çeşitli virüsler** kullanılmaktadır.

- SMA' da, **adeno ilişkili virüs (AAV) vektörü** kullanılarak gen transferi denenmiştir.



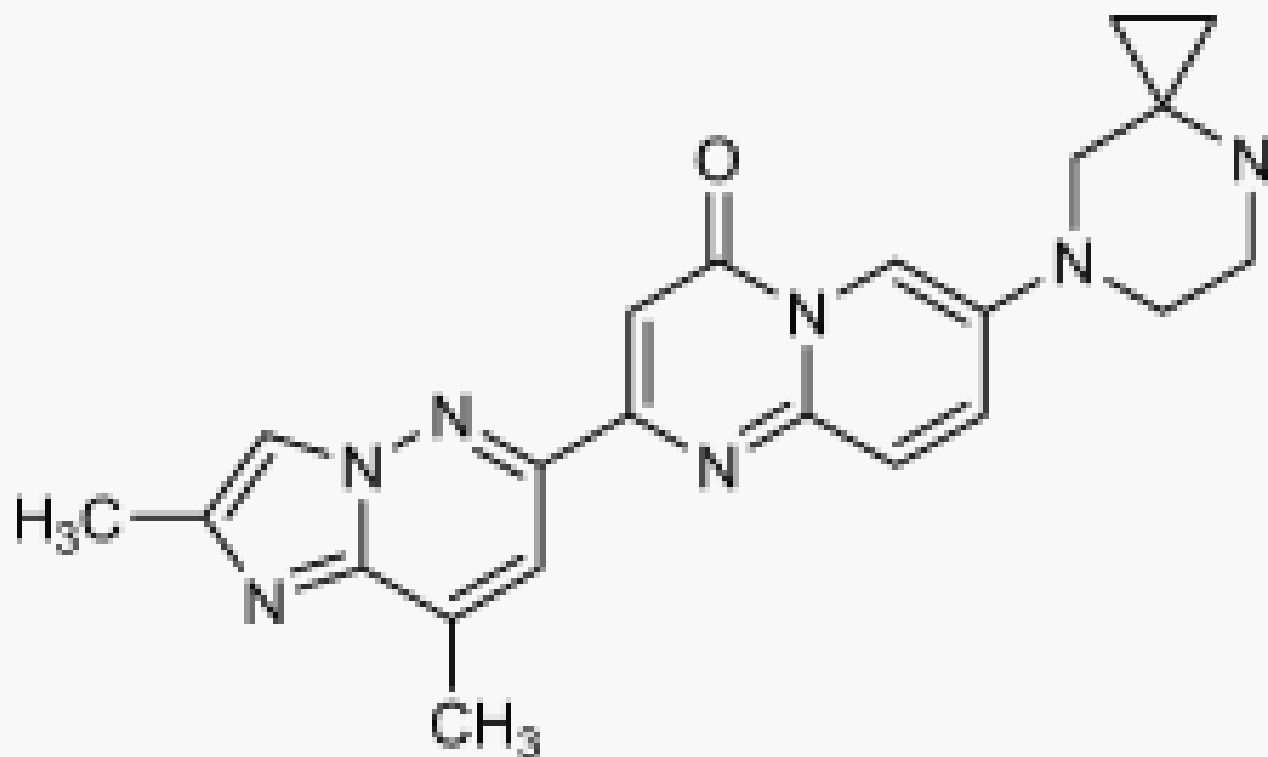
ADENO-ASOSİYE VİRAL VEKTÖR (AAV)

- AAV ile hücre tabanlı SMA modellerinde yapılan çalışmalarda **SMN protein seviyelerinin arttığı** görülmüştür.



- AAV ile yapılan çalışmaların olumlu olması nedeniyle SMA Tip I ve 2' li hastalar için tek doz AAV9 içeren Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) isimli ilaç AveXis firması tarafından geliştirilmiş ve **SMA Tip I için intravenöz, Tip 2 hastalara ise intratekal** uygulanmak üzere tasarlanmıştır.
- Mayıs 2019'da FDA, Mart 2020'de EMA onayı almıştır.
- Amerika'da 2 yaşından küçük, Avrupa'da 21 kg'dan az hastalara uygulanmaktadır.
- 2 Milyon Euro
- AveXis adı-Novartis Gene Therapies olarak değiştirildi (Eylül 2020).

3- RİSDİPLAM



7-(4,7-Diazaspiro [2.5]oktan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo [1,2-b] piridazin-6-il)-4H-pirido [1,2-a] pirimidin-4-on (IUPAC)

Risdiplam-Evrysdi

2 Aydan büyük SMA hastalarında oral kullanılabilen ilk ve tek ilaçtır.

Temmuz 2020 FDA, Mart 2021 EMA tarafından kullanım onayı almıştır.

Risdiplam SMN2 genindeki uç birleştirme (splicing) mekanizmasını değiştirmektedir ve yapılan denemelerde 1., 2., 3. tip SMA hastalarının hareket kabiliyetlerinde iyileştirmeler göstermiştir.

Faz-3 çalışması ile %41 iyileşme saptanmış.

