



Spinalna mišićna atrofija (SMA)

Šta je spinalna mišićna atrofija?

SMA – više od bolesti motornih nervnih ćelija?

Spinalna mišićna atrofija, skraćeno SMA, jeste retka, progresivna neuromišićna bolest koja pogađa jedno od 10.000 novorođene dece.¹ To je najčešća nasledna bolest sa smrtnim ishodom u periodu odojčeta, a dijagnoza se najčešće postavlja već u ranom detinjstvu.²

SMA dovodi do oštećenja nervnih ćelija koje upravljaju pokretima mišića, tzv. motornih neurona, što dovodi do progresivnog gubitka ovih ćelija.² Usled toga oboleli pate od slabosti mišića, što je glavni simptom SMA, kao i od zakržljalosti (atrofije) mišića i znakova oduzetosti.⁴ SMA osim motornih nervnih ćelija takođe ugrožava rad drugih organa poput srca i probavnog trakta.

Klinička slika

Uzrok SMA

Uzrok spinalne mišićne atrofije jeste gubitak ili mutacija, tj. promena na tzv. genu SMN1. Ovaj gen je odgovoran za plan izgradnje proteina pod nazivom „Survival of Motor Neuron”, skraćeno SMN. SMN ima značaj u najrazličitijim ćelijama i pored toga igra veoma važnu ulogu, kako bi nervne ćelije komunicirale s mišićnim ćelijama i kako bi mišići mogli pravilno da rade.² Osim gena SMN1 u ljudskom telu takođe postoji i drugi gen odgovoran za proizvodnju proteina SMN: gen SMN2. Uz pomoć ovog gena telo je u stanju da proizvede samo oko 10% funkcionalnog proteina SMN.²

Ako gen SMN1 nedostaje zbog genetskog poremećaja, kao što je slučaj kod obolelih od SMA, preostaje samo gen SMN2 za proizvodnju proteina SMN od značaja za život. Količina u kojoj je moguće napraviti gen SMN prvenstveno zavisi od toga koliko kopija gena SMN2 poseduje oboleli od SMA. Oboleli od SMA s većim brojem kopija

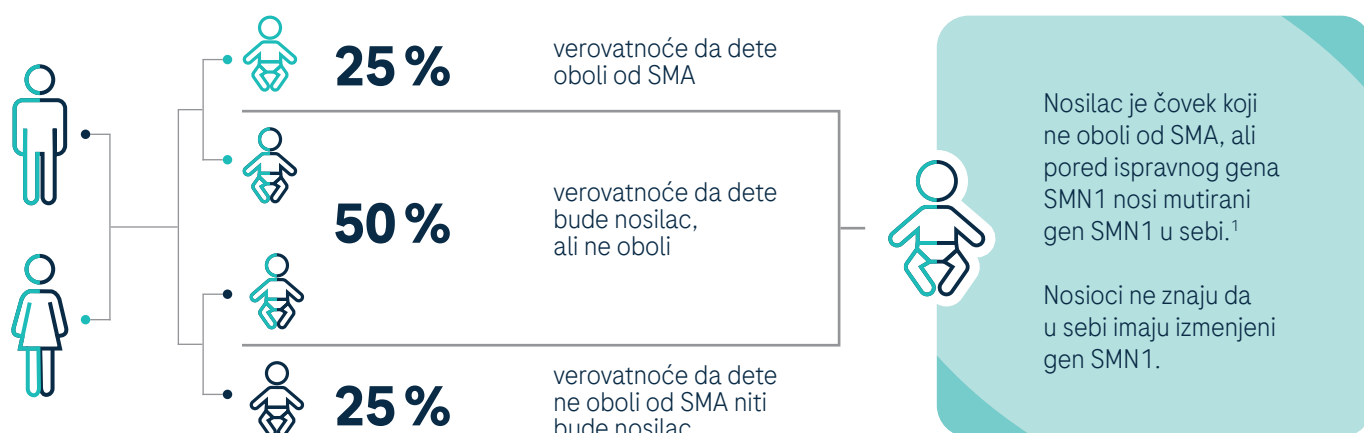
gena SMN2 po pravilu su slabije pogođeni bolešću. Stoga postoje različiti tipovi bolesti.²

Nasleđivanje SMA

SMA je autozomno-recesivno nasledna bolest. To znači da će oboleti samo ljudi koji i od oca i od majke naslede po jedan neispravan gen SMN1. Ako oba roditelja poseduju po jednu ispravnu i neispravnu kopiju gena SMN1, zbog čega su nosioci nasledne osobine SMA, verovatnoća da njihovo zajedničko potomstvo oboli od SMA iznosi 25%. Istraživanja su pokazala da je otprilike svaki 50. čovek nosilac.¹

Poslednjih godina dosta se više zna kako o samim posledicama genetskog poremećaja SMN1 na ljudsko telo, tako i o mogućim načinima lečenja obolelih od SMA. Roche je sa svojim istraživačkim programom iskoristio priliku sa ciljem da razvije nove mogućnosti lečenja za obolele od SMA.

Ako dva čoveka koja nose izmenjeni gen dobiju potomstvo, postoji



SMA – više od bolesti motornih nervnih ćelija?

U zavisnosti od stepena težine nedostatak proteina SMN1 utiče na celo telo i povezan je sa mnoštvom komplikacija. Tu spadaju problemi sa disanjem, kardiovaskularni problemi i problemi sa varenjem, poremećaji

gutanja i manja gustina kostiju praćena povećanim rizikom od loma kostiju.^{6,7,9,10} Ovi simptomi ukazuju na to da protein SMN1 učestvuje u važnim osnovnim funkcijama svake ćelije.⁸

Bez obzira na stepen težine svi oboleli od SMA mogu patiti od gubitka funkcije¹⁰

Posledice SMA su dalekosežne



Progresivan gubitak pokretljivosti⁴



Atrofija i slabost mišića⁴



Teškoće pri gutanju i uzimanju hrane⁴



Komplikacije na kostima⁹



Komplikacije disajnih puteva⁶



Moguće kardiovaskularne komplikacije¹⁰

Tipovi

Svaki oboleli od SMA je drugačiji – tri najčešća tipa SMA

Ukratko o tri najčešća tipa SMA i po čemu se izdvajaju:

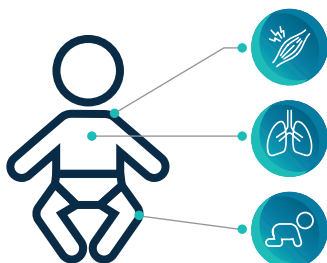
SMA tip 1: SMA se po pravilu ispoljava već u životnom dobu između 0 i 6 meseci, bebe mogu samo da leže, ali ne i da sede.⁵

SMA tip 2: Najčešće pogađa decu između 6 i 18 meseci starosti. Mogu da sede, ali ne i da stoje.⁵

SMA tip 3: SMA se javlja kod male dece nakon 18. meseca života, ali može se prvi put ispoljiti i kod ljudi u ranom odraslom dobu. Oboleli uče da trče, ali mogu izgubiti ovu sposobnost zbog napretka bolesti.⁵

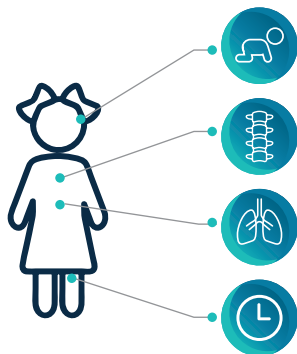
Treba imati na umu da su prelazi između tipova tečni. Svaki oboleli je drugačiji.

Zbog terapija koje su u međuvremenu postale dostupne javljaju se i nove pojave i karakteristike, pa klasifikacija zasnovana na tipovima više nije važeća.³



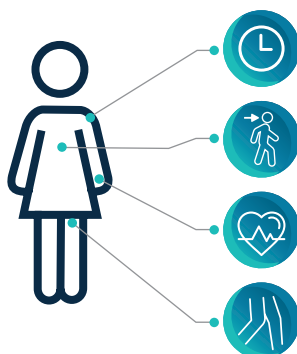
Spinalna mišićna atrofija tipa 1

Prvi znakovi SMA tipa 1 javljaju se kod beba i pre navršenog 6. meseca života. Bolest se u ovom teškom obliku ispoljava izraženom nemogućnošću kretanja. Bebama neretko teško padaju čak i disanje i gutanje. Ako se bolest ne leči, bebe sa SMA tipa 1 neće dosegnuti važne motorne prekretnice u ranom razvoju, npr. sposobnost da sede bez pomoći, i često umiru od zatajenja pluća pre navršetka druge godine života.⁵



Spinalna mišićna atrofija tipa 2

Prvi simptomi SMA tipa 2 javljaju se nešto kasnije, po pravilu u dobu između 6 i 18 meseci. Motorički razvoj takođe je veoma usporen kod SMA tipa 2: deca mogu da sede bez tuđe pomoći, ali im je često potrebna podrška da se postave u taj položaj. Bez terapije neće moći samostalno da stoje ili potrče. I kod ovog oblika SMA očekivani životni vek može biti bitno kraći nego kod zdravih ljudi.⁵



Spinalna mišićna atrofija tipa 3

Oboleli od SMA tipa 3 mogu povremeno da hodaju u životu. Međutim, kako SMA dalje odmiče, ovu sposobnost mogu izgubiti. Slabost mišića kod SMA tipa 3 često je izraženija u nogama nego u rukama. SMA tip 3 po pravilu nastupa nakon 18. meseca života. Za razliku od SMA tipa 1 i 2 ljudi sa SMA tipa 3 imaju normalan očekivani životni vek, čak i bez lečenja.⁵

Postavljanje dijagnoze SMA

Sumnja na SMA kod teškog oblika tipa 1 najpre se javlja primećivanjem karakterističnih telesnih abnormalnosti. Tu prvenstveno spadaju slabost mišića nogu i ruku. Posebno je kod odojčadi prisustvo grudnog koša zvonastog oblika važan znak spinalne mišićne atrofije.⁴ Budući da su u većini slučajeva oboleli o SMA mala deca, veoma bitna uloga roditelja jeste da pruže odgovore na pitanja relevantna u sklopu postavljanja dijagnoze.

Kako se utvrđuje spinalna mišićna atrofija?

Nedvosmisleni dijagnozu SMA moguće je postaviti samo genetskim testom. Pacijentu se uzima uzorak krvi i pretra-

gom nad krvnim zrnima traži se poremećaj u genu SMN1.

Od juna 2021. godine sva novorođenčad u Austriji podvrgnuta su skriningu na spinalnu mišićnu atrofiju. To znači da se skoro svi slučajevi SMA mogu rano identifikovati, odnosno SMA se može rano lečiti, što povećava šanse za razvoj.¹¹

Brzim postavljenjem dijagnoze i ranim početkom uzročne terapije najbolje se predupređuje gubitak motornih neurona i značajno se poboljšavaju rezultati lečenja obolelih od SMA.

Terapija

Prva terapija spinalne mišićne atrofije lekovima u Austriji bila je dostupna 2017. godine.¹² Deluje direktno preko gena SMN2 tako što poboljšava prevođenje gena SMN2 u funkcionalni protein SMN (tzv. „modifikacija splajsovanjem“). Još jedna terapija odobrena je 2020. u Austriji.¹³ Kod ove genske terapije izmenjeni virus unosi ispravan protein SMN1 u telesne ćelije. Prva oralna terapija za SMA odobrena je 2021.¹⁴ Deluje takođe na principu „modifikacije splajsovanjem“ i izmenjenim spajanjem prekursorske mRNK kod gena SMN2 povećava količinu funkcionalnog proteina SMN.

Sve raspoložive terapije imaju za cilj da povećaju količinu funkcionalnog proteina SMN. Razne kompanije rade na razvoju dodatnih terapija.

Centralna tačka kontakta za obolele od SMA treba da budu neuropedijatrijski i neurološki centri. Ipak, zbog složenosti oboljenja potrebno je sveobuhvatno, interdisciplinarno medicinsko zbrinjavanje radi lečenja. U najvažnije oblasti ubrajaju se: ishrana, ortopedija, plućna nega, akutna nega, medikacija i lečenje drugih organa. Osim toga, mere rehabilitacije i redovna fizioterapija mogu pozitivno uticati na tok bolesti kod obolelih od SMA.⁴

Koje mogućnosti lečenja postoje?

- modifikacione terapije (splajsovanje i genska terapija)
- simptomatska terapija
- respiratorna terapija
- fizioterapija
- ortopedska nega

Nastavlja se istraživanje SMA

Sve je više dokaza da nedostatak proteina SMN ne utiče samo na nervne ćelije koje upravljaju mišićima već i na normalne zadatke drugih ćelija.^{7,15} Polazeći od toga, Roche je uspostavio dugoročni program istraživanja spinalne mišićne atrofije. Cilj je da se na osnovu najnovijih saznanja razviju savremene mogućnosti lečenja koje dugoročno poboljšavaju život obolelih od SMA.

Reference

1. Verhaart IEC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:124.
2. Bowerman M, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech* 2017; 10:943-954.
3. Kölbl H, Müller-Felber W. Gesellschaft für Neuropädiatrie. Leitlinie Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie. 2021
4. Mercuri E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28:103-115.
5. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33:831-846.
6. Lipnick SL, et al. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One* 2019; 14:e0213680.
7. Simone C, et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci* 2016; 73:1003-1020.
8. Farrar MA, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 81:355-368.
9. Finkel RS, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28:197-207.
10. Nash LA, et al. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Curr Mol Med* 2016; 16:779-792.
11. <https://www.meduniwien.ac.at/hp/neugeborenen-screening/>
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_de.pdf
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_de.pdf
14. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_de.pdf
15. Yeo CJJ et al. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol*. 2020 Aug;109:12-19.