

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ინგა ხუჯაძე

სპინალური ამიოტროფია

სადოქტორო პროგრამა „ბიოლოგია“
(მოდული გენეტიკა)

დოქტორანტის პირველი სემინარი

ხელმძღვანელი:
პროფესორი თეიმურაზ ლეჟავა
ბიოლოგიის დოქტორი.
გენეტიკის კათედრის გამგე

თბილისი
2020

შესავალი

სპინალური კუნთების ატროფია (სკა, SMA) გავრცელებული გენეტიკური დაავადებაა. მსოფლიოში ყოველი 6000 ახალშობილიდან 1 სკა-ით არის დაავადებული. I ტიპის შემთხვევაში დაავადებულ ბავშვთა 50% 2 წლამდე ვერ აღწევს. სპინალური კუნთების ატროფიის მიზეზი არის მე-5 ქრომოსომაში ლოკალიზებული SMN1 გენის მუტაცია, რის გამოც არ ხდება SMN ცილების სათანადო ოდენობით გამომუშავება და კუნთში ფერხდება ნერვული იმპულსის გადაცემა.

სპინალური კუნთების ატროფია აუტოსომურ რეცესიული დაავადებაა და თანდაყოლილ დაავადებათა ჯგუფში შედის. მიმდინარეობს ზურგის ტვინის წინა რქების მოტორული ნეირონების დაზიანებით. სკა-ს ახასიათებს ქვედა კიდურების, ასევე კისრისა და თავის განივზოლიანი კუნთების ფუნქციის დარღვევა. ავადმყოფებს აღენიშნებათ თვითნებური მოძრაობები. ზედა კიდურების კუნთები, ჩვეულებრივ, არ ზიანდება. სპინალურ ამიოტროფიას ახასიათებს მგრძობელობის შენარჩუნება. აღსანიშნავია, რომ ფსიქიკური განვითარების მხრივ ჩამორჩენა არ შეიმჩნევა.

ატროფიის კლასიფიკაცია

ატროფია არის ორგანოს ან ქსოვილის ზომების შემცირება და ფუნქციის მოშლა. ის შეიძლება იყოს ზოგადი და ადგილობრივი, ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური;

ფიზიოლოგიური ატროფია დამოკიდებულია ორგანიზმში ასაკობრივ ცვლილებებზე (სასქესო ჯირკვლების, კანის, ძვლების ატროფია მოხუცებში და სხვა).

ზოგადი პათოლოგიური ატროფია (განლევა, კახექსია) ვითარდება არასაკმარისი კვების, ქრონიკული ინფექციების, ან ინტოქსიკაციის, ენდოკრინული ჯირკვლების ან ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციის მოშლისას.

ადგილობრივი პათოლოგიური ატროფიის მიზეზი მრავალფეროვანია. მაგალითად:

- ნეიროტროფიკული რეგულაციის მოშლა (პოლიომიელიტის დროს - ჩონჩხის კუნთების ატროფია);

- სისხლის მიმოქცევის უკმარისობა (თავის ტვინის სისხლძარღვების ათეროსკლეროზის დროს - თავის ტვინის ქერქის ატროფია);

- დისფუნქციონალური (მხედველობის ნერვის ატროფია);

- წნევით გამოწვეული ატროფია (თირკმელების ატროფია შარდსადენის შევიწროების და ფიალებში შარდის შეგუბების გამო);
- უმოძრაობით გამოწვეული ატროფია (კიდურების კუნთების ატროფია ხანგრძლივი იმოზილიზაციის გამო);
- ფიზიკური და ქიმიური ფაქტორებით გამოწვეული (ლიმფოიდური ქსოვილის ატროფია სხივური ენერგიით დაზიანებისას. იოდის პრეპარატების მოხმარებით გამოწვეული ფარისებრი ჯირკვლის ატროფია).

ატროფიის დროს ორგანოს ზომები მცირდება, მაგრამ არის შემთხვევები, როდესაც ცხიმოვანი ქსოვილის ზრდისას ის ატროფირებულ უჯრედულ ელემენტებს ენაცვლება და ატროფირებული ორგანო ან ქსოვილი გადიდებული ჩანს.

სპინალური კუნთების ატროფიის ზოგადი მიმოხილვა

სპინალური კუნთების ატროფია (SMA) არის მემკვიდრეობითი ნეიროდეგენერაციული დაავადება, რომელსაც ახასიათებს კუნთების პროგრესირებადი შესუსტება, კუნთების ან ნერვული უჯრედების თანდათანობითი ატროფიის გამო. SMA-ს სახეობიდან გამომდინარე, დაავადების დაწყების და სიმძიმის ასაკი შეიძლება განსხვავდებოდეს.

სპინალური კუნთების ატროფია თანდაყოლილ დაავადებათა ჯგუფში შედის და მიმდინარეობს ზურგის ტვინის წინა რქების მოტორული ნეირონების დაზიანებით. ახასიათებს ქვედა კიდურების, ასევე კისრისა და თავის განივზოლიანი კუნთების ფუნქციის დარღვევა. ავადმყოფებს აღენიშნებათ თვითნებური მოძრაობების (ცოცვა, სიარული, თავისჭერა, ყლაპვა) დარღვევა. ზედა კიდურების კუნთები, ჩვეულებრივ, არ ზიანდება. სპინალურ ამიოტროფიას ახასიათებს მგრძნობელობის შენარჩუნება. ფსიქიკური განვითარების მხრივ ჩამორჩენა არ შეიმჩნევა.

სპინალური კუნთების ატროფიის მიზეზი ის არის, რომ დნმ-ს ნაწილში SMN1 გენის მუტაციის გამო არ ხდება SMN ცილების სათანადო ოდენობით სინთეზი.

კლასიფიკაცია

I ტიპი - ვერდნიგ-ჰოფმანის დაავადება - სპინალური კუნთების ატროფიის მეტად არაკეთილთვისებიანი ფორმაა. ამ დროს ბავშვებს აქვთ მოტორული განვითარების

უკმარისობა, სუნთქვის პრობლემები, უჭირთ წოვა და ყლაპვა. სპინალური კუნთების ატროფიის I ტიპი ბავშვებს დაბადებიდან 6 თვის განმავლობაში უვლინდებათ.

II ტიპი ნაკლებად ავთვისებიანია. პაციენტს შეუძლია დაუხმარებლად ჯდომა, ზოგჯერ დგომაც კი, ჩვეულებრივ, არ უჭირს ჭამა, მაგრამ აქვს სასუნთქი გზების ინფიცირების დიდი ალბათობა. სპინალური კუნთების ატროფიის II ტიპი ბავშვებს 7-18 თვის ასაკში უვლინდებათ.

III ტიპი, ცნობილი როგორც კუგელბერგ-ველანდერის დაავადება, სპინალური კუნთების ატროფიის მეტ-ნაკლებად მძიმე ფორმაა. პაციენტს შეუძლია ჯდომა, მაგრამ აქვს ძლიერი სისუსტე და მიდრეკილია ინვალდიზაციისკენ (ინ. სავარძლით გადაადგილება). სპინალური კუნთების ატროფიის III ტიპი ვლინდება 18 თვის შემდეგ, იშვიათად - ზრდასრულ ასაკში.

IV ტიპი ზრდასრულთა დაავადებაა, ვლინდება 35 წლის შემდეგ. ატროფიის ნიშნები აღმოცენდება ზედა და ქვედა კიდურების კუნთებში, მყესებში, ვრცელდება გულმკერდის არეში.

კენედის სინდრომი ანუ თავზურგტვინის ბულბალური კუნთოვანი ატროფია. ემართებათ მხოლოდ ზრდასრულებს. ამ დროს ხდება სახის და ენის კუნთების ატროფია. დაავადების პროგნოზი გაურკვეველია, თუმცა ის ნელა პროგრესირებს. **მკურნალობა.** მიმდინარეობს მუშაობა ისეთი პრეპარატების შესაქმნელად, რომლებიც გაზრდის ორგანიზმში SMN ცილების ოდენობას. რამდენიმე პრეპარატი უკვე შექმნილია, მაგრამ მიმდინარეობს მათი კლინიკური გამოცდა მოხალისეებზე. აღსანიშნავია, რომ ფიზიო პროცედურები, მასაჟი და ნერვ-კუნთოვანი სტიმულაციის სხვა მეთოდები ავადმყოფზე დადებითად მოქმედებს. სპინალური კუნთების ატროფიით დაავადებულ პირებს სჭირდებათ სპეციფიკური დიეტური კვება, შემანარჩუნებელი თერაპია და ა.შ.

სპინალური კუნთების ატროფია 1 (SMA1), ასევე ცნობილია როგორც **ვერდნიგ-ჰოფმანის** დაავადება, ეს არის გენეტიკური ნეირომუსკულური აშლილობა, რომელიც გავლენას ახდენს ნერვულ უჯრედებზე, რომლებიც აკონტროლებენ ნებაყოფლობით კუნთებს (მოტო- ნეირონები). მკურნალობის გარეშე, SMA1- ის სიმპტომები აშკარა ხდება 6 თვის ასაკამდე და მოიცავს კუნთების სისუსტის გაუარესებას და კუნთების დაბალი

ტონის (ჰიპოტონიის) გაზრდას ზურგის და ტვინის ღეროში ქვედა მოტორული ნეირონების დაკარგვის გამო. ასევე აღინიშნება კვების და სუნთქვის პრობლემები. [1] SMA1 გამოწვეულია SMN1 გენის ცვლილებებით (პათოგენური ვარიანტები, რომელსაც უწოდებენ მუტაციებს) და, როგორც წესი, მემკვიდრეობით იღებენ აუტოსომური რეცესიული გზით [1, 2]. ამ დროს არ ხდება SMN1 ცილების სათანადო ოდენობით გამომუშავება და ნერვული იმპულსის კუნთში გადაცემა ფერხდება.

SMA1-ის დიაგნოზის დასმა ხდება სიმპტომების საფუძველზე და დიაგნოზის დადასტურება - გენეტიკური ტესტირებით. SMA სკრინინგი დაემატა ახალშობილთა რეკომენდებული სკრინინგ-ტესტების ჩამონათვალს შეერთებულ შტატებში. SMA გამოვლენა შესაძლებელია სიმპტომების განვითარებამდე სხვადასხვა სახის გენეტიკური კვლევების საფუძველზე, როგორც ემბრიონალურ ასევე პოსტემბრიონალურ დონეზე. ეს საჭიროა იმის გამო, რომ დაავადების ადრეული თერაპიული და მედიკამენტური მკურნალობა დროულად წარიმართოს და ამით დაავადების სიმძიმე შესუსტდეს.

სპინალური ამიოტროფიის, იგივე ატროფიის დიაგნოზის მქონე ბავშვებში, საქართველოში, მედიკამენტოზური მკურნალობა არ ხდება. 2016 წლამდე ასე იყო მთელს მსოფლიოშიც, თუმცა შემდეგ, ამერიკაში, სპინალური ამიოტროფიის სამკურნალო პირველი პრეპარატი გამოვიდა. **ნუსინერსენი** (nusinersen) იგივე **სპინრაზა** (Spinraza), უკვე გამოიყენება ევროპის ქვეყნებშიც.

ამ ეტაპზე დადგენილია, რომ წამალი დაავადებას არ კურნავს, თუმცა პროგრესს აჩერებს და მოტორიკას აუმჯობესებს. ის ყველაზე ძვირადღირებულ პრეპარატად ითვლება, რადგან ერთი კურსი ასობით ათასი დოლარი ჯდება.

2016 წლის დეკემბერში, nusinersen (Spinraza) გახდა პირველი FDA-ს (საკვები პროდუქტებისა და წამლების ასოციაცია) მიერ დამტკიცებული სამკურნალო პრეპარატი SMA1- ისთვის. Nusinersen-ით ხანგრძლივი მკურნალობა SMA1-ით დაავადებულ ბევრ ახალშობილს საშუალებას აძლევს მიაღწიონ და შეინარჩუნონ ასაკის შესაბამისი განვითარების ნიშნები, მათ შორის ჯდომა, ცოცვა და სიარული. ასევე ამცირებს სუნთქვისა და კვების პრობლემებს. ამასთან, მკურნალობის შედეგები განსხვავებულია. SMA1- ით დაავადებულ ზოგიერთ ბავშვს შეიძლება საერთოდ არ ჰქონდეს შედეგი nusinersen-ით მკურნალობისას, ან შეიძლება ჰქონდეს გვერდითი ეფექტები რომლებიც ხელს უშლიან მკურნალობას [3-6].

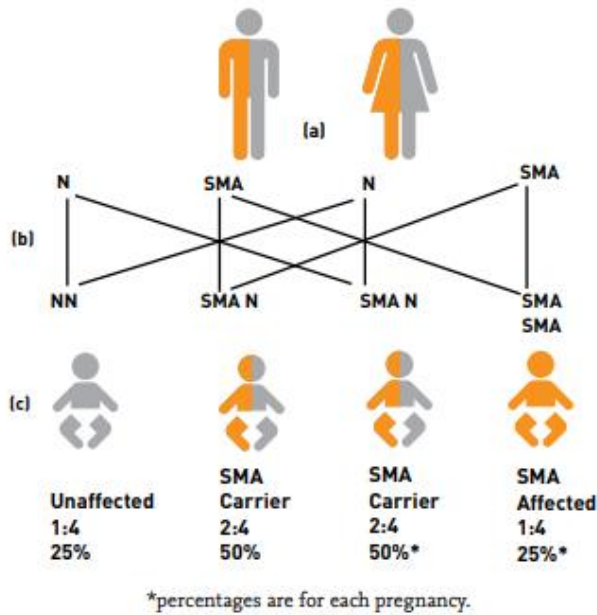
დაავადების სიმპტომები

სპინალური კუნთოვანი ატროფია 1 (SMA1).

ჩვილები 6 თვის ასაკამდე განიცდიან ძლიერ სისუსტეს. კუნთების სისუსტე, მოტორიკის განვითარების ნაკლებობა და კუნთების დაბალი ტონუსი (ჰიპოტონია) SMA1- ის ძირითადი მახასიათებელია [7,8]. ერთი შეხედვით, ჩვილებს აქვთ სუნთქვისა და კვების პრობლემები (წოვა და/ან ყლაპვა) [2,7,8]; ზოგიერთ ბავშვს უვითარდება სქოლიოზი (ხერხემლის გამრუდება) ან ჩონჩხის სხვა დარღვევები; ინტელექტუალური განვითარება ჩვეულებრივ ნორმალურია [8]. დაავადებულ ბავშვებს არ შეუძლიათ ჯდომა ან დგომა, და დაავადებულთა უმეტესობა იღუპება 2 წლის ასაკში, რესპირატორული უკმარისობის გამო [2, 8, 9].

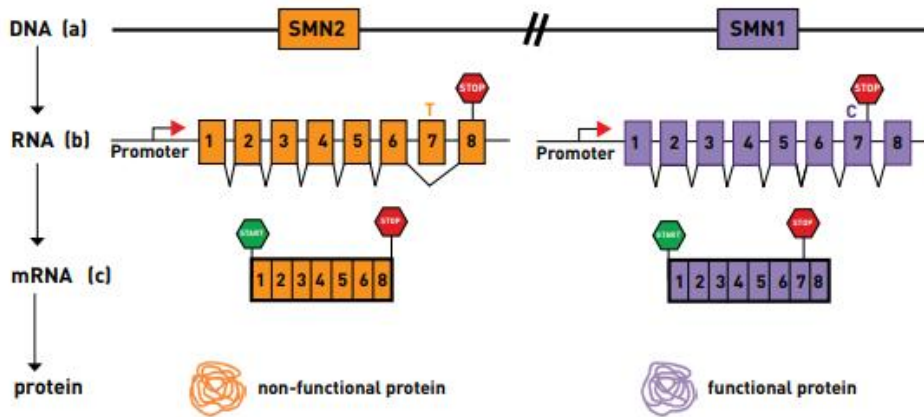
როგორ მემკვიდრეობს SMA

5q –SMA არის ავტოსომურ-რეცესიული გენეტიკური დაავადება. იგი გამოწვეულია SMN1 გენის (survival motor neuron) მუტაციით. აღნიშნული გენი მოთავსებულია მე-5 ქრომოსომის q მხარზე. (აქედან გამომდინარეობს სახელწოდება 5q). იმისათვის, რომ ინდივიდს განუვითარდეს SMA, მან მემკვიდრეობით უნდა მიიღოს SMN1 გენის ორი მუტანტური ალელი, თითოეული მშობლისაგან თითო. იმის გამო, რომ დაავადებული ბავშვის მშობლებს, როგორც წესი, აქვთ მხოლოდ ერთი მუტანტური SMN1 გენის ალელი, მშობლები თვითონ დაავადებული არ არიან, ამრიგად, ერთი ნორმალური ალელი საკმარისია, რომ მოხდეს ნორმალური SMN1 გენის პროდუქტის მიღება და ნორმალური ალელი აკომპენსირებს მუტანტურს. ასეთ ინდივიდებს ეწოდებათ მუტაციის მატარებლები. SMA- ს მქონე ბავშვის მშობლები თითქმის ყოველთვის მუტაციის მატარებლები არიან და არა დაავადებულები. შემთხვევების დაახლოებით 2% -ში ეს ასე არ არის. დადგენილია, რომ დაახლოებით 40 ადამიანიდან 1 ადამიანი SMA- ს მუტაციის მატარებელია.



სურ.1. SMA-ს დამემკვიდრების სქემა

დაავადებული ბავშვი ჩნდება იმ შემთხვევაში, თუ ორივე მშობელი მუტანტური გენის მატარებელია, ან ერთი მატარებელია და მეორე დაავადებული. ორ მატარებელ მშობელს შეიუძლია გააჩინოს ბავშვი რომელიც იქნება დაავადებული, ან მატარებელი ანდა შესაძოა, სულაც ჯანმრთელი. სურათზე ნაჩვენებია გენების შესაძლო კომბინაცია და შვილების დაავადების რისკი ორი მატარებელი მშობლის არსებობის შემთხვევაში. ამ შემთხვევაში 25 % არს შანსი დაავადებული შვილის გაჩენისა, და ასევე 25 % - სრულიად ჯანრთელი შვილის გაჩენის რისკია. ხოლო 50%-იანი შანსია იმისა, რომ დაიბადოს მუტაციის მატარებელი ბავშვი.



სურ.2. მე-5 ქრომოსომის იმ ნაწილის სქემატური გამოსახულება, რომელიც შეიცავს ორ SMN გენს.

1992 წელს იმ ოჯახების გენეტიკური კავშირების შესწავლამ, რომელთაც ჰქონდათ SMA-ს ისტორია, მკვლევარებისთვის შესაძლებელი გახდა მოეხდინათ ქრომოსომის იმ რეგიონის ლოკალიზაცია, რომელიც შეიცავს იმ გენს, რომელიც პასუხისმგებელია SMA-ს განვითარებაზე. ეს არის მე-5 ქრომოსომის გრძელი მხარი.

მსოფლიოს მეცნიერთა და განსაკუთრებით დოქტორ ჯუდიტ მელკის სამეცნიერო ჯგუფის ძალისხმევით შედეგად, 1995 წელს დადგინდა SMA-ს გამომწვევი გენი და მას SMN „survival motor neuron“ დაერქვა. ადამიანებს ამ გენის ორი თითქმის იდენტური ასლი აქვთ - SMN1 და SMN2.

SMN1-სა და SMN2-ს შორის ძირითადი განსხვავება გვხვდება მეშვიდე ეგზონში. არსებობს ერთ ნუკლეოტიდიანი განსხვავება 7-ე ეგზონის დასაწყისში (C არის SMN1 და T - SMN2 გენში, იხ. სურათი), რაც მნიშვნელოვანია SMN გენის რნმ-ს სპლაისინგისათვის. ამრიგად, SMN1 mRNA მოიცავს 7-ე ეგზონს, ხოლო SMN2 -ის mRNA გამორიცხავს ეგზონ 7-ს (იხ. სურათი 5c).

ეგზონ 7-ის არსებობას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს სრულფასოვნად ფუნქციონირებადი და სტაბილური SMN ცილის წარმოებისთვის. იმის გამო, რომ SMN2 გენიდან მიღებული mRNA არ შეიცავს ეგზონ 7-ს, მისგან დამზადებულ ცილად არ აქვს ნორმალური ცილის ნაწილი. ამრიგად, SMN2 გენს ვერ უზრუნველყოფს საკმარისი რაოდენობით სრულად ფუნქციონირებადი (მთლიანი სიგრძის მე-7 ეგზონის შემცველი) SMN ცილის სინთეზს, რომელიც აუცილებელია მოტონეირონების გადარჩენისათვის.

SMN1 გენის მუტაციათა ტიპები

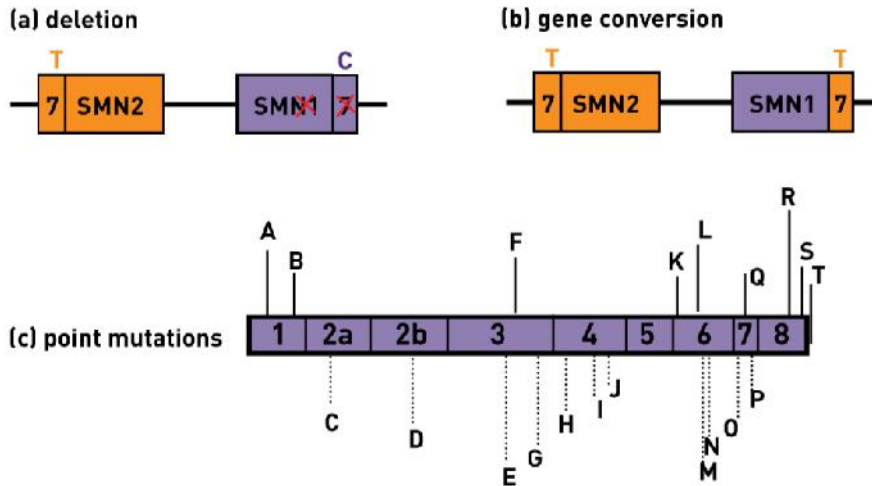
5q-SMA- ს გამომწვევი მუტაციების უმეტესი ნაწილი არის დელეცია ან გენის კონვერსია (გადაქცევა ხსვა გენად).

- დელეცია გულისხმობს SMN1 გენის ნაწილობრივ ან სრულ დაკარგვას;
- გენის კონვერსიას, SMN1 გენი "გარდაიქმნება" SMN2 მსგავს გენად, რადგან მე-7 ეგზონ ში "C" გარდაიქმნება "T"-დ.

ორივე შემთხვევაში, დელეციისა და გენის კონვერსიისას, SMA-ს მქონე პაციენტებს დაკარგული აქვთ SMN1 ჰენის მე-7 ეგზონი, რასაც მე-7 ეგზონის ჰოზიგოზური არარსებობას უწოდებენ. შესაბამისად, SMA პაციენტებში სინთეზირდება არასაკმარისი რაოდენობის ნორმალური (მთლიანი) სიგრძის SMN ცილა.

SMA- ს გამომწვევი დანარჩენი მუტაციები, არის წერტილოვანი მუტაციები, რომელიც გავლენას ახდენს SMN1 გენის მხოლოდ რამდენიმე ნუკლეოტიდზე. აღნიშნული წერტილოვანი მუტაციები იწვევს არა ფუნქციური ან არასტაბილური SMN ცილის წარმოებას.

იმის გამო, რომ დელეციები და გენის კონვერსიის მუტაციები ძალზე ხშირია და წერტილოვანი მუტაციები ძალზე იშვიათია, SMA პაციენტთა დაახლოებით 95% ჰომოზიური დელეცია/გენის კონვერსიის მუტაცია აქვთ: აღნიშნული ტიპის მუტაცია აქვთ მე-5 ქრომოსომის ორივე ასლში. SMA-ს მქონე პაციენტები იშვიათ შემთხვევაში (დაახლოებით 5%) არიან რთული ჰეტეროზიგოტები: მათ აქვთ დელეცია/გენის კონვერსიის მუტაცია ერთ-ერთ მე-5 ქრომოსომაზე, ხოლო წერტილოვანი მუტაცია მე-5 ქრომოსომის მეორე ასლზე.



სურ.3. ნაჩვენებია SMN1 გენის დელეცია, SMN1 გენის კონვერსია SMN2 გენად და წერტილოვანი მუტაცია - ერთი ნუკლეოტიდის ცვლილება.

გენეტიკური ტესტირება და ახალშობილთა სკრინინგი

გენეტიკური ტესტირება SMA დიაგნოზის ერთ-ერთი ყველაზე ზუსტი მეთოდია. იგი გულისხმობს პაციენტიდან სისხლის სინჯის აღებას და SMN1 გენის მუტაციების იდენტიფიცირებას.

დნმ-ტესტირება 5q- SMA- სთვის. SMN-ის მუტაციის ტესტების ორი ტიპი არსებობს:

- ერთი არის SMN ტესტი SMA-ით დაავადებულ პირთა დიაგნოზირებისთვის, რომელთაც ახასიათებთ მოტონეირონების დისფუნქციით გამოწვეული კუნთოვანი ატროფია

- ხოლო მეორე არის SMN ტესტი, რომელიც გამოიყენება მუტაციის მატარებლობის დასადგენად, ანუ ხდება SMN1 გენის მუტაციის შთამომავლზე გადასვლის შესაძლებლობის დადგენა. აღნიშნულ ტესტს სთავაზობენ პირს, რომლის ოჯახს რომელსაც აქვს SMA ისტორია (ყავს ამ დაავადების მქონე წევრი) ან ცნობილია SMA მატარებლობა აღნიშნული პირის პარტნიორისათვის .

SMN დიაგნოსტიკური ტესტი. იმის გამო, რომ SMN1 გენის მე-7 ეგზონის ორივე ასლის დელეცია ან კონვერსია ხდება, შესაძლებელია მარტივი ტესტის გაკეთება SMN1- ის არსებობის ან არარსებობის დასადგენად.

იმის გამო, რომ SMA პაციენტთა დაახლოებით 95% -ს აქვს დნმ-ის ცვლილებები, რომელთა გამოვლენა შესაძლებელია ამ ტესტის საშუალებით, კერძოდ, ჰომოზიგოტური

დელეცია / გენის კონვერსია, შესაბამისად, SMN დიაგნოსტიკური ტესტის მგრძობელობა დაახლოებით 95% არის.

5q-SMA- ს მქონე პაციენტებში დაახლოებით 20-დან ერთს (5%) პაციენტს აქვთ იშვიათი წერტილოვანი მუტაციები, რომელთა გამოვლენა არ ხდება აქ აღწერილი SMN ტესტით. SMN დიაგნოსტიკური ტესტი ასევე არ არის ინფორმაციული არა 5q-SMA-ის შემთხვევაში.

ახალშობილთა სკრინინგი ხელს შეუწყობს დაავადების არსებობის იდენტიფიცირებას სიმპტომების დაწყებამდე, რაც ადრეული მკურნალობის საშუალებას იძლევა. ფიქრობენ, რომ ეს ხელს უწყობს მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესებას.

SMA სკრინინგი ამჟამად შეერთებული შტატების ახალშობილებისთვის რეკომენდებული ერთიანი სკრინინგის პანელის (RUSP) ნაწილია. თითოეული სახელმწიფო თავად წყვეტს, SMA შეეყვანს თუ არა თავის სკრინინგ პანელში.

2018 წლის სექტემბრის მდგომარეობით, SMA-ს ტესტირება აშშ-ს ექვსი შტატის ტერიტორიაზეა. ესენია: ინდიანა, ილინოისი, მინესოტა, მისური, ნიუ-იორკი და იუტა; კიდევ ოთხ შტატში - ჩრდილოეთ კაროლინა, ჯორჯია, მასაჩუსეტსი და ვისკონსინი - გააკეთეს ფილმების ჩვენება საპილოტე პროგრამით, რომელიც შეიძლება დაწერდეს იქნეს.

SMA1 შემთხვევების დაახლოებით 2% ორივე მშობლისგან არ მემკვიდრეობს. ამ შემთხვევებში, დაავადებული მშობელი მემკვიდრეობით გადასცემს გენის ერთ ალელს, ხოლო მეორე ალელში de novo მუტაცია წარმოიქმნება [10].

SMA1-სთვის შესაძლებელია გენეტიკური ტესტირება. ეს შესაძლებელია ასევე ორსულობის დროს ტესტირების ჩატარება გაზრდილი რისკის მქონე ორსულთათვის, მაგალითად, თუ ოჯახში დაავადება გამოვლენილია. SMA1 გამოწვეულია SMN1 გენის მუტაციით, ხოლო SMN2 გენის დამატებითი ასლები გავლენას ახდენს მდგომარეობის სიმძიმეზე [11].

ზოგიერთ შემთხვევაში, SMA-ს მუტაციის მატარებელთა ტესტირების შედეგების ინტერპრეტაცია რთულია. SMA-ის მქონე ბავშვების მშობელთა დაახლოებით 6% -ს აქვს გენის ერთი ალელის მუტაცია, SMN1 ცილის დოზის ტესტირების ნორმალური შედეგებით (მუტაციის მატარებელთა ტესტირება), ორიდან ერთ – ერთი მიზეზის გამო: ადამიანთა უმეტესობას SMN1 გენის ერთი ასლი აქვს თითოეულ ქრომოსომაზე, ამასთან,

მუტაციის მატარებელთა დაახლოებით 4% -ს აქვს SMN1 გენის ორი ასლი ერთ ქრომოსომაზე, ხოლო მეორე ქრომოსომაზე - დელეცია. მათი დიაგნოზირება არასწორად ხდება SMN1 დოზირების ტესტით (ტესტის შედეგი აქვთ ცრუ უარყოფითი). მეორე მიზეზი არის ის, რომ SMN1 გენის ერთი ასლის დელეცია ხდება SMA-ს მქონე ადამიანების 2%-ში; ამ შემთხვევაში, მხოლოდ ერთი მშობელია მატარებელი [11].

SMN მუტაციების მქონე უჯრედები ვერ წარმოქმნიან საკმარისი რაოდენობით SMN ცილას, რაც იწვევს მოტორული ნეირონების დაღუპვას და SMA-სთვის დამახასიათებელ ნიშნებსა და სიმპტომებს.

ადამიანებს აქვთ დამატებითი გენი, რომლიდანაც ასევე შეუძლია მიიღოს SMN ცილა, მას SMN2 ეწოდება. ეს გენი ძირითადად იძლევა SMN-ს უფრო მოკლე ვერსიას, რომელიც სწრაფად იშლება უჯრედებში.

თერაპია

პირველი მიზნობრივი თერაპია, რომელიც დამტკიცდა SMA-სთვის, Spinraza (nusinersen), შედგება ანტისეპტიკური ოლიგონუკლეოტიდისგან (ASO), რომელიც მუშაობს SMN ცილის წარმოქმნასა და ეფექტის გასაზრდელად.

მიუხედავად იმისა, რომ მედიცინა ცდილობს გააუმჯობესოს, როგორც მოტონეირონის ფუნქციონირება, ასევე SMA პაციენტთა გადარჩენის მაჩვენებელი, ამ თერაპიის ეფექტურობა ყველა შემთხვევისას არ არის ერთნაირი, და როგორც ახლახანს დამტკიცებული თერაპია - 2016 წელს აშშ-ში და 2017 წელს ევროპაში - სპინრაზას გრძელვადიანი ტოლერანტობა და უსაფრთხოება ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი.

მკვლევარებმა დაადგინეს, რომ თუ გამოყენებული იქნება კომბინირებული მიდგომა, როდესაც სპინრაზას სხვა თერაპიული აგენტები ემატება, შეიძლება გააუმჯობესოს მისი ეფექტი. მათ ყურადღება გაამახვილეს ჰისტონდეაცილიაზას (HDAC) ინჰიბიტორებზე, რომლებმაც აჩვენეს, რომ აძლიერებენ SMN2 გენის უნარს, წარმოქმნან SMN ცილა.

არსებობს მრავალი სახის თერაპია, რომელიც ხელს შეუწყობს დაავადების სიმპტომების მართვას. ადრეული და ზუსტი დიაგნოზი მნიშვნელოვანია პაციენტებისთვის, რათა შეძლონ მკურნალობის დაწყება რაც შეიძლება მალე, და ამით გაუმჯობესდეს თერაპიის ეფექტურობა.

სპინრაზა

Spinraza (nusinersen), წარმოებული ბიოგენის მიერ, არის პირველი და ამჟამად ერთადერთი დამტკიცებული თერაპიული საშუალება SMA-სთვის. SMA-ს მქონე პაციენტებში, SMN1 გენის მუტაციის გამო, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, არ წარმოიქმნება საკმარისი რაოდენობით ცილა, რომელიც წარმოადგენს დამცავს მოტონეირონისათვის (SMN). Spinraza აძლიერებს მეორე, ნაკლებად ეფექტურ გენს - SMN2-ს, და შედეგად ხდება ამ გენის მიერ უფრო მეტი რაოდენობით SMN ცილის წარმოება.

ორგანიზმში SMN ცილის რაოდენობის გაზრდის გზით, Spinraza- ს შეუძლია ხელი შეუშალოს მოტონეირონის სიკვდილს, რაც შეანელებს დაავადების სიმპტომების პროგრესირებას.

სხვა მედიკამენტები

სხვა მკურნალობა, რომლებიც სპეციალურად არ იქნა გამოკვლეული SMA- ში, შეიძლება გამოყენებულ იქნას აგრეთვე დაავადების სიმპტომების მართვისთვის ან გართულებების თავიდან ასაცილებლად.

გენური თერაპია

გენური თერაპია მიზნად ისახავს SMN ცილის ფუნქციური დონის აღდგენას, პაციენტის ორგანიზმში SMN1 გენის ფუნქციური ასლის მიწოდებით. ზოლგენმა შექმნა გენმოდულირებული ვირუსი, რომელიც შეიცავს SMN1 გენის ჯანსაღ ასლს.

კვება და კვების საჭიროებები

ჩვილებმა და მცირეწლოვანმა ბავშვებმა, რომლებიც დაავადებული არიან SMA I ტიპით, უნდა მიიღონ ადეკვატური კვება, ტვინის სწორი ზრდისა და განვითარებისთვის. ბავშვების დიეტური საჭიროებების შესახებ უნდა მოხდეს ისეთი ექიმ-დიატოლოგისგან რჩევების მიღება, რომელსაც შეუძლია რეკომენდაციის გაწევა SMA-ს დროს კვების ცვლილებაზე და სპეციფიკური კალორიული საჭიროებების გამოთვლა (არსებობს ზოგიერთი ფორმულა SMA-ს მქონე ბავშვებისთვის). აღნიშნული დაავადების დროს, როდესაც თანხმდება სხვა დაავადებაც და ზოგჯერ თუნდაც რესპირატორული

ავადმყოფობა, მცირეწლოვან ბავშვებს შეიძლება გაუჭირდეთ კვება და შესაბამისად ვერ დებულობენ საჭირო ნივთიერებებს.

SMA I ტიპის მქონე ბავშვები, ჩვეულებრივ, კარგავენ ღეჭვის და ყლაპვის უნარს. სხვადასხვა ასაკში, დაავადება სიმძიმის მიხედვით განსხვავებულია. მათ შეიძლება ასევე ჰქონდეთ პრობლემები ნერწყვის სეკრეციის მართვაში. თუ ისინი გააგრძელებენ კვებას და ჰიდრატაციას თვითნებურად, ისინი აღმოჩნდებიან მაღალი რისკის (ასპირაციული პნევმონია) მქონე პაციენტთა რიგებში. ამ გართულებების თავიდან ასაცილებლად, გვთავაზობენ მილით კვებას, რითაც ჩვილები და ბავშვები იღებენ საკმარის კალორიას ზრდისათვის და ადეკვატური რაოდენობით სითხეს.

მილის საკვების რამდენიმე ვარიანტი არსებობს, მათ შორის შემდეგი:

- ნაზოგასტრიული (NG) მილაკი: პატარა მოქნილი მილის ჩასმა ხდება ცხვირის ღრუში
- გასტროსტომიის (G) მილაკი: პატარა მილის მოთავსება ხდება ქირურგიულად პირდაპირ კუჭში.

SMA ტიპი II- ს მქონე ბავშვებს შეიძლება შეეძლოთ ჯდომა, მაგრამ მათ პირველ რიგში დახმარება სჭირდებათ, რომ მჯდომარე პოზიცია დაიკავონ. ასევე, დახმარებით მათ შეიძლება შეძლონ დგომა, მაგრამ ჩვეულებრივ ვერ ახერხებს სიარულს.

SMA-ით დაავადებული ბავშვებისთვის მნიშვნელოვანია, რომ ადრეულ ასაკში შეძლონ დგომა, რადგან დგომა და სწორი პოზიციები მნიშვნელოვანია განვითარებაში, ის აუმჯობესებს სუნთქვასა და ნაწლავის ფუნქციას. ბავშვების მოხვედრა ვერტიკალურ პოზიციაში მაქსიმალურად, მთელი დღის განმავლობაში არის მეტად მომგებიანი.

SMA ტიპი III-ს მქონე პირებს შეუძლიათ ფეხზე დგომა და სიარული დამოუკიდებლად. ახასიათებთ ასპირაციული პნევმონია, თითების და ხელების კანკალი (ტრემორი), და ხშირად გვხვდება სახსრების ტკივილის გადაჭარბებული სიმპტომები (სირბილის, სიარულის და კიბეებზე ასვლის დროს).

დაავადებული ინდივიდები იზრდებიან, ზოგი კარგავს დამოუკიდებლად სიარულის უნარს ბავშვობაში, ზოგი შეიძლება დარჩეს ამბულატორიულად (შეუძლია სიარული) მოზარდობასა და სრულწლოვანებამდე.

გამოიყენება მსუბუქი სახელმძღვანელო, ინვალიდის ეტლი, ასევე ელექტრო სკუტერი ან სხვა ავტომატიზირებული სკამი, რომელსაც ურჩევს სამედიცინო გუნდი. ასევე

ხერხემლის პრობლემები (სქოლიოზი) შეიძლება განვითარდეს სხვადასხვა ტემპით და ასაკში.

SMA III ტიპის როს შეიძლება მოხდეს ყლაპვის გაძნელება, მაგრამ უფრო იშვიათად და გვიან ვიდრე SMA II ტიპის შემთხვევაში. III ტიპის ბავშვები და მოზრდილები საშიშროებას განიცდიან ჭარბი წონის გამო. ისინი ფიზიკურად არააქტიურნი არიან. დიეტური საკვების ნუსხა, საჭიროებისამებრ უნდა მიაწოდოს SMA მეთვალყურეობის ჯგუფის დიეტოლოგმა.

SMA ტიპი IV, დასაწყისი - ზრდასრულობისას

როგორც მოზრდილებში, SMA IV ტიპის ინდივიდებმა, სავარაუდოდ, იციან საკუთარი სისუსტეების და შეზღუდვების შესახებ. ისინი უნდა მუშაობდნენ SMA მეთვალყურეობის ჯგუფის წევრებთან ერთად, როგორცაა ფიზიკური და ოკუპაციური თერაპევტები და ნუტრიკოსები, რომელთაც სპეციალურად მათთვის უნდა შეიმუშაონ მაქსიმალური ვარჯიშები და დიეტა ჯანმრთელობისა და კეთილდღეობის შესანარჩუნებელი პროგრამის ფარგლებში.

თერაპევტებს ასევე შეუძლიათ დაეხმარონ მოწყობილობების მოპოვებაში, რომლებიც საჭიროა ყოველდღიური ცხოვრების, საქმიანობისა და არსებობისთვის.

ინდივიდებმა უნდა გააკეთონ მხოლოდ იმდენი, რამდენადაც თავს კომფორტულად გრძნობენ და უნდა ეძებონ საჭირო ადაპტაციები სახლში, სკოლაში, ან/და სამსახურში, ასევე სატრანსპორტო საშუალებებში. დაავადებულ ინდივიდებს ასევე უნდა შეეძლოთ, საჭიროების შემთხვევაში, დახმარების მიღება სხვადასხვა სიტუაციებში (მაგალითად, სამზარეულო, შხაპის მიღება, გასახდელი) რადგან გარკვეული კუნთების სისუსტე დროთა განმავლობაში იზრდება.

SMA ნებისმიერი ტიპისათვის დიეტა და კვება ზოგადი ჯანმრთელობის შენარჩუნების მნიშვნელოვანი ფაქტორებია.

შემეცნებითი /აკადემიური საჭიროებები

მნიშვნელოვანია კიდევ ერთხელ აღვნიშნოთ, რომ SMA არ მოქმედებს ტვინზე და შესაბამისად, ეს გავლენას არ ახდენს ინდივიდის სწავლის უნარზე და აკადემიურ წარმატების მიღწევაზე. ჩვეულებრივ, ერთიდან სამ წლამდე ასაკში ბავშვები იღებენ

მომსახურებას ადრეული ინტერვენციის საშუალებით (EI) და შემდეგ აქვთ ინდივიდუალური განათლების გეგმა (IEP), ასევე სარეაბილიტაციო აქტი და შეზღუდული შესაძლებლობის მქონე ამერიკელების აქტი) რომელიც დეტალურად აღწერს სპეციფიკურ სერვისებს ან/და საჭიროებს სკოლაში. SMA-ს მქონე პირები ჩვეულებრივ იღებენ ფიზიკურ და ოკუპაციურს თერაპიას სკოლაში. შეიძლება დაინიშნოს პარაპროფესიონალი (ინდივიდუალური სწავლების თანაშემწე) ან თანაშემწე, რომელიც დაეხმარება მათ ფიზიკური მოთხოვნილებების დაკმაყოფილებაში (მაგ. გადაადგილება საკლასო ოთახში, აბაზანის გამოყენება). ეს არის მნიშვნელოვანი SMA-ს მქონე მოსწავლეებისათვის. მათი ფიზიკური შეზღუდვები არ უნდა ზღუდავდეს მათ შესაძლებლობას, მიიღონ განათლება განვითარებულ - სათანადო გარემოში. საკლასო ოთახში, ზოგიერთ შემთხვევაში, შეიძლება საჭირო გახდეს ცვლილებები, მათი ფიზიკური საჭიროებების გათვალისწინებით.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Prior TW, Finanger. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews*. December 22, 2016; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
2. Spinal muscular atrophy. *Genetics Home Reference (GHR)*. January 2013; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=spinalmuscularatrophy>.
3. Kariyawasam D, Carey KA, Jones KJ, Farrar MA. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. *PaediatrRespir Rev*. April 5, 2018; pii: S1526-0542(18):30048-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703692>.
4. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. July 1, 2018; 1060028018789956. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30008228>.
5. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *NeuromusculDisord*. February 2018; 28(2):103-115. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896617312841?via%3Dihub>.

6. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *NeuromusculDisord*. March 2018; 28(3):197-207.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896617312907?via%3Dihub>.
7. Kaneshiro NK, Hoch DB. Spinal muscular atrophy. *MedlinePlus*. 2016;
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000996.htm>.
8. Russman BS. Werdnig Hoffman Disease. *National Organization for Rare Disorders (NORD)*. 2012; <http://rarediseases.org/rare-diseases/werdnig-hoffmann-disease/>.
9. Motor Neuron Diseases Fact Sheet. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*.2012; http://www.ninds.nih.gov/disorders/motor_neuron_diseases/detail_motor_neuron_diseases.htm.
10. Thomas W. Prior. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *GeneticsinMedicine*. November, 2008; 10(11):840-842.
11. Prior TW & Russman BS. Spinal Muscular Atrophy. *Gene Reviews*. November 14, 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.