

Roche

Spinalna mišična atrofija

Pomembne informacije



Predgovor

Znanje je moč!

Za ljudi z živčno-mišičnimi boleznimi, kot je spinalna mišična atrofija, in njihove družine je ključno imeti dostop do najnovejših informacij o bolezni ter možnostih zdravljenja. Slovenski strokovnjaki, ki zdravimo in raziskujemo te bolezni, smo tudi vaši sopotniki na poti do znanja.

Pred vami je nova informativna knjižica o spinalni mišični atrofiji, ki smo jo skrbno prevedli iz nemščine. Tukaj boste našli vse od A do Ž o bolezni: zakaj nastane, kako se spopasti z njo in kakšne so možnosti zdravljenja.

Upamo, da vam bo knjižica v pomoč, in ne pozabite – vedno smo tu za vas z dodatnimi informacijami. Če je znanje moč, je sodelovanje supermoč!

Izr. prof. dr. Damjan Osredkar, dr. med.



Kazalo

	SPINALNA MIŠIČNA ATROFIJA Bolezen, ki doživlja preobrat	4
	NA HITRO Kaj je s 5q povezana spinalna mišična atrofija?.....	6
	VZROK Glavni vzrok za SMA	8
	Vloga gena SMN2 pri SMA	10
	Dedovanje SMA	12
	KLINIČNA SLIKA Različni tipi SMA	14
	SMA je večorganska bolezen	16
	Diagnoza SMA	20
	ZDRAVLJENJE Zdravljenje SMA	22
	Multidisciplinarna strokovna skupina	23
	Cilji zdravljenja	24
	Možnosti zdravljenja	26
	Možnosti nemedikamentoznega zdravljenja.....	26
	Terapevtski pristopi na osnovi zdravil	30
	SLOVARČEK*	32
	Viri	34
	Živčno-mišični centri v Sloveniji	36
	Nacionalna kontaktna točka za redke bolezni	37
	Društvo distrofikov Slovenije	38

*Nekateri tehnični izrazi in besedne zveze v tej brošuri vam morda niso znani. Zato so poudarjeni najpomembnejši izrazi. Podrobneje so razloženi v slovarčku.

Bolezen, ki doživlja preobrat

Še do sredine 1990. let je bila s 5q povezana spinalna mišična atrofija (SMA) živčno-mišična bolezen, katere vzrok je bil popolnoma neznan. Odkritje, da je vzrok za SMA¹ ena sama genetska okvara, je spodbudilo osupljiv nadaljnji razvoj.

V letih, ki so sledila, se je nabralo vedno več znanja o SMA, razvite pa so bile tudi prve strategije za možne terapije. Vendar je trajalo še nekaj let, preden je bilo leta 2017 v Evropi končno odobreno prvo zdravilo, ki vpliva na potek bolezni. Do takrat so bili bolniki s SMA deležni le paliativnega in podpornega zdravljenja. Za hude oblike bolezni je bila napoved slaba in bolezen se je končala z zgodnjo smrtjo.²

Vendar imamo za zdravljenje zdaj na voljo tri zdravila, še več novih terapevtskih pristopov pa je v kliničnem razvoju. Z izboljšanimi podpornimi ukrepi in multidisciplinarnim pristopom k obravnavi bolnikov, se podaljša čas preživetja bolnikov in dolgoročno ohrani ali celo izboljša njihove motorične sposobnosti.²

Spreminja se tudi razumevanje SMA. Do nedavnega je bila SMA označena kot bolezen **motoričnega nevrona**, zdaj pa je vse večje pozornosti deležen tudi njen vpliv na celotno telo. To je pomemben vidik tudi pri razvoju novih terapij. Glede na izsledke preteklih študij o SMA, je korist teh terapij toliko večja, kolikor prej se njihova uporaba prične, v idealnem primeru pred začetkom prvih simptomov. Tu je izjemno pomembno, da se SMA vključi v nacionalne **presejalne programe za novorojenčke**.



Namen te brošure je podati strnjen pregled trenutnega stanja znanja o vzroku bolezni, možnih simptomih, diagnozi in zdravljenju SMA. Seveda ta brošura ne more nadomestiti pogovora z vašim zdravnikom, vendar upamo, da vam bo pomagala razumeti celotno sliko.

Želimo vam branje, ki bo spodbudilo razmišljanje.

Vaša ekipa SMA Roche

Kaj je s 5q povezana spinalna mišična atrofija?

S 5q povezana spinalna mišična atrofija (SMA) je redka napredujoča dedna živčno-mišična bolezen.³ Za SMA je značilna napredujoča izguba motoričnih nevronov, živčnih celic, ki nadzorujejo gibanje mišic. To vodi do simetrične **proksimalne mišične** šibkosti, glavnega simptoma SMA.⁴

Bolezen se lahko pojavi v različnih stopnjah resnosti.⁵ Hude oblike SMA se kažejo že v zgodnjem otroštvu in pogosto vodijo v zgodnjo smrt.⁴ Pri teh bolnikih bolezen poleg mišic okončin prizadene tudi notranje organe, kot je srce.⁶ Blažje oblike SMA se običajno pojavijo pozneje, v adolescenci ali odrasli dobi, po normalnem začetnem motoričnem razvoju.⁴ Pri teh bolnikih so notranji organi običajno manj prizadeti ali pa sploh niso.⁷

SMA se deduje **avtosomno recesivno**. To pomeni, da prizadeta oseba podeduje okvarjen **gen** od očeta in matere.⁸ Vzrok je genetska okvara, zaradi katere lahko telo bolnika proizvede določeno življenjsko pomembno beljakovino v zmanjšanih količinah.¹ V povprečju ima SMA en na 6.000 do en na 10.000 novorojenčkov na svetu.^{3,9,10} To je zato najpogostejša dedna bolezen, ki povzroči smrt v otroštvu. V Sloveniji ima SMA približno 100 ljudi.¹¹

Povzetek

S 5q povezana SMA je redka bolezen, ki se deduje avtosomno recesivno. To je najpogostejša **genetska bolezen**, ki povzroči smrt v otroštvu. V Sloveniji ima SMA približno 100 ljudi.³

Incidenca in prevalenca spinalne mišične atrofije

SMA PRIZADENE

~1 od 6.000 do
1 od 10.000

živorojenih
po vsem svetu

V SLOVENIJI

100-120

ljudi s SMA

VZROK

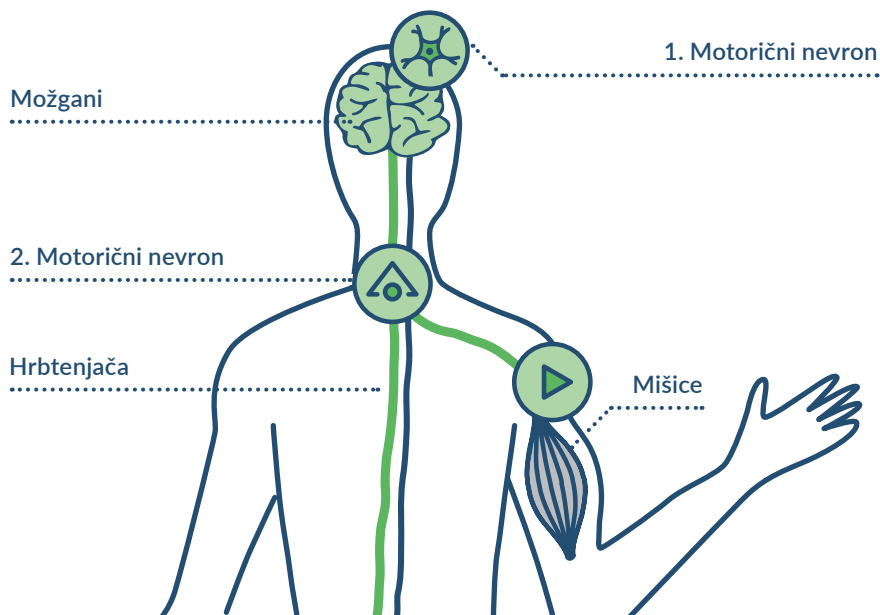
Glavni vzrok za SMA

SMA je ena od genetskih bolezni. Prizadeti gen je gen za »preživetje motoričnega nevrona« (gen *SMN1*).

Ta gen vsebuje načrt za specifično beljakovino, SMN, ki je bistvena za razvoj oz. ohranjanje motoričnih nevronov v hrbtenjači in možganskem deblu. Vsak človek ima dve kopiji gena *SMN1*. Pri ljudeh s SMA pride do spremembe v obeh genskih kopijah. To pomeni, da načrt za beljakovino SMN ni več prisoten (delecija) ali pa je zdaj prisoten z napakami (mutacija). Prizadeti zato ne morejo tvoriti te beljakovine, kar povzroči pomanjkanje beljakovine SMN v telesu. Za preprečitev razvoja SMA zadostuje ena nepoškodovana kopija gena *SMN1*.¹²



Najpogostejša oblika je s 5q povezana SMA. V 96% prizadetih manjkata obe kopiji gena *SMN1*, v preostalih štirih odstotkih je izgubljen samo en gen *SMN1*, drugi pa je tako spremenjen, da ne more proizvesti funkcionalne beljakovine SMN.^{12,13}



Zaradi pomanjkanja beljakovine SMN motorični nevroni v možganih (1. motorični nevron) in hrbtenjači (2. motorični nevron) odmrejo in ne morejo več opravljati svoje funkcije. Motorični nevroni so posebne živčne celice, ki pošiljajo živčna vlakna v mišice po vsem telesu in prenašajo ukaze iz možganov v mišice (glejte zgornjo sliko). Šele ko ukaz iz možganov doseže mišice prek živčnih celic, lahko pride do zelenega gibanja.^{14,23}

Če pa so motorični nevroni poškodovani in ne prenašajo več signalov, mišice prejemajo vse manj impulzov in začnejo pešati.¹⁴⁻¹⁷ Ko bolezen napreduje, se poveča mišična oslabeledost v mišicah rok in nog v bližini trupa, kar lahko povzroči omejeno gibanje in druge spremljajoče simptome, kot so otrdelost sklepov (kontrakture) ali ukrivljenost hrbtenice (skolioza).^{5,18}

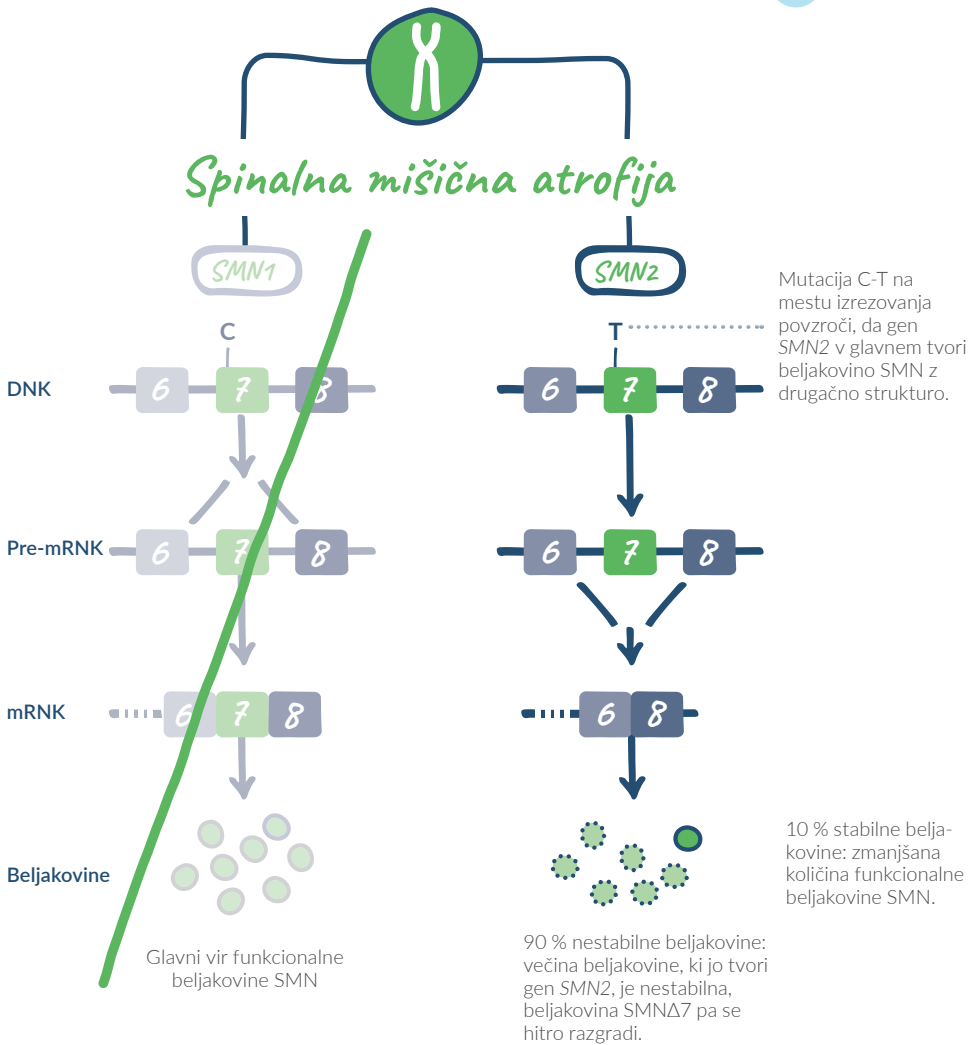
Vloga gena *SMN2* pri SMA

Za proizvodnjo funkcionalne beljakovine SMN je pri ljudeh odgovoren zlasti gen *SMN1*. Vendar ima poleg gena *SMN1* vsak človek še drug gen, ki vsebuje

informacije za beljakovino SMN, gen *SMN2*.^{12,18} Če gena *SMN1* ni ali je spremenjen, se beljakovina SMN proizvaja samo z uporabo gena *SMN2*. Vendar ta lahko tvori le približno deset odstotkov normalne količine funkcionalnih beljakovin SMN (glejte sliko na desni).^{1,19-21}



V nasprotju z genom *SMN1* lahko človeško telo vsebuje od ene do osmih kopij gena *SMN2*.¹⁸ Čim več je kopij gena *SMN2*, tem več nepoškodovane beljakovine se proizvaja in tem manj je okvar, ki jih povzroča SMA.²²⁻²⁴



Zato je resnost bolezni obratno povezana s številom kopij *SMN2*: tisti, ki so oboleni za SMA tipa 1, imajo pogosto samo eno ali dve kopiji *SMN2*, tisti, ki so oboleni za SMA tipa 2, imajo dve ali tri kopije *SMN2*, tisti, ki so oboleni za SMA tipa 3, pa imajo tri ali štiri kopije *SMN2*.²⁴

Dedovanje SMA

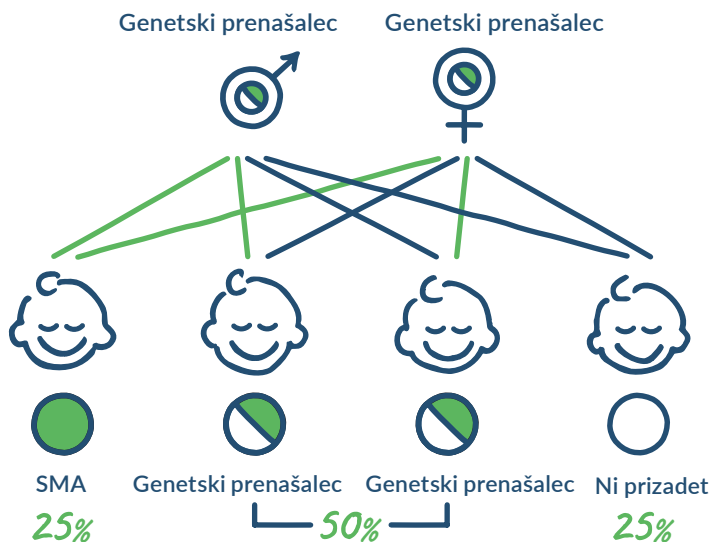
Matere in očetje prenašajo svoje gene na otroke, tako da ima vsak otrok polovico genetskih informacij od matere in drugo polovico od očeta. To pomeni, da je vsak gen prisoten v dveh kopijah: ena materina in ena očetova kopija gena. To velja tudi za gen *SMN1*. Dedovanje je mogoče preprosto razložiti s pomočjo diagrama (glejte sliko na desni):

Če imata oba starša eno okvarjeno in eno nepoškodovano kopijo gena *SMN1*, sta nosilca SMA, vendar sama nista prizadeta. Če imata otroke, obstaja 50-odstotna verjetnost, da bo tudi otrok nosilec za SMA, in 25-odstotna verjetnost, da bo otrok imel dve nepoškodovani kopiji *SMN1* (zdrav) ali dve okvarjeni kopiji (v tem primeru ima otrok SMA); tako statistično obstaja 25-odstotna možnost, da otrok bolezen podeduje.⁸

Prizadeti ljudje so torej podedovali manjkajoč ali okvarjen gen *SMN1* od vsakega starša. To pomeni, da se SMA deduje na »avtosomno recesiven« način.⁸



**V Evropi je približno eden od 50 ljudi nosilec okvarjenega gena *SMN1*, zato ga lahko prenese na svoje otroke.³
Vendar večina ljudi tega ne ve.**



- Dva zdrava gena = neprizadet
- Dva okvarjena gena = SMA
- ◐ En zdrav + en okvarjen gen = genetski prenašalec

Če je nosilec le eden od staršev, bo nosilec tudi 50 odstotkov njegovih otrok. Če ima eden od staršev SMA, bodo vsi otroci nosilci. Če je eden od staršev prenašalec in ima drugi bolezen, obstaja 50-odstotna verjetnost, da bodo otroci imeli bolezen ali pa bodo prenašalci. Če pa imata oba starša SMA, bodo imeli bolezen tudi vsi njihovi otroci.

Nasvet

Če starši, ki že imajo otroka s SMA, želijo imeti drugega otroka, imajo pravico do **genetskega svetovanja**. S tem bodo seznanjeni z možnostmi (npr. **predrojstveno testiranje**) in možnimi tveganji.⁹

KLINIČNA SLIKA

Različni tipi SMA

Tudi če je vzrok SMA vedno v istem genu, se lahko izražanje in resnost simptomov zelo razlikujejo. Zato delimo SMA na pet različnih tipov (glejte spodnjo preglednico). Razvrstitev je odvisna od starosti ob nastopu simptomov in motoričnih mejnikov, doseženih v času diagnoze.^{4,5} Najpogostejša oblika je SMA tipa 1 (60 odstotkov novih primerov).³ Najredkejša oblika je tip 4, ki se prvič pojavi v odrasli dobi.^{4,5}

Razvrstitev spinalne mišične atrofije v pet tipov²³⁻²⁸

Tip SMA	Starost ob nastopu bolezni
Tip 0 Neonatalna SMA	Še v maternici (nerojen)
Tip 1 Infantilna oblika SMA, Werding-Hoffmann	0–6 mesecev
Tip 2 Kronična otroška SMA, vmesna SMA	6–18 mesecev
Tip 3 Juvenilna SMA, Kugelberg-Welander	> 18 mesecev Diagnoza pred 3. letom starosti: tip 3a Diagnoza po 3. letu starosti: tip 3b
Tip 4 Odrasla SMA	> 18 let ¹⁴

Za vsak posamezen primer je potek bolezni zelo individualen in natančna napoved njenega poteka (prognoza) ni mogoča.

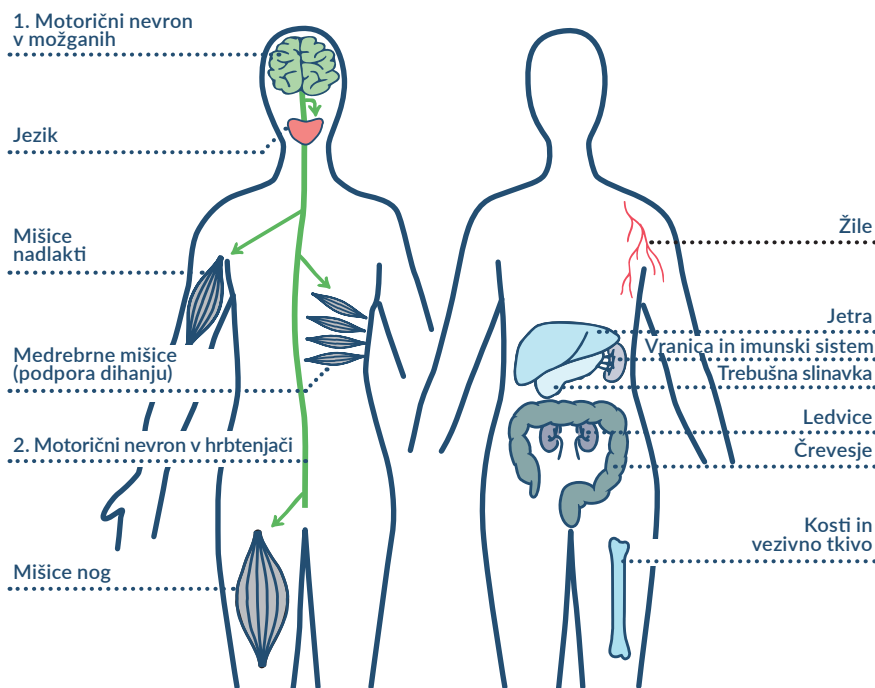


Najboljša dosežena funkcija	Pričakovana življenjska doba (brez zdravljenja)	Običajno število kopij SMN2
Ni samostojnega sedenja	< 6 mesecev	1
Ni samostojnega sedenja	< 2 leti	2
Ni samostojne hoje	> 2 leti	3
Stoja in hoja sta mogoči; sposobnost hoje se lahko med potekom bolezni spet izgubi.	Normalna	3-4
Stoja in hoja sta mogoči	Normalna	> 4

SMA je večorganska bolezen

Najresnejša simptoma SMA sta šibkost mišic in usahlost mišic v rokah in nogah. Vendar manjkajoča beljakovina SMN ni le sestavni del motoričnih nevronov v hrbtenjači, ampak vpliva tudi na temeljne celične procese po celem človeškem telesu.^{6,29-31}

Pomanjkanje beljakovin SMN lahko vpliva tudi na delovanje drugih tkiv in organov.³² Zaradi tega se lahko, poleg mišične oslabelosti in atrofije, simptomi pojavijo tudi na drugih delih telesa.



Pri zdravih ljudeh se beljakovina SMN proizvaja v vseh telesnih celicah, na primer v **osrednjem živčnem sistemu** (OŽS), mišicah, trebušni slinavki, bronhijih, kostnem mozgu in sečnem mehurju (glejte sliko na spodnji levi strani).³³⁻³⁵ Strokovnjaki predvidevajo, da različne vrste celic različno reagirajo na pomanjkanje beljakovine SMN.^{35,36}

Pri ljudeh s SMA so motorični nevroni še posebej občutljivi na to pomanjkanje, kar vodi do živčno-mišičnih simptomov pri vseh prizadetih, vključno s paralizo mišic.³⁷ Vendar niso vse mišične skupine prizadete v enaki meri: mišice v bližini trupa, kot so mišice ramensko - medeničnega obroča in hrbtne mišice, so prizadete močnejše kot mišice dlje od trupa ali rok. Šibkost mišic se pojavi simetrično, torej enako na obeh straneh telesa.³⁸ Prizadete so lahko tudi mišice za žvečenje, požiranje in dihalne mišice.³⁹

Posledice za telo

Zaradi napredujoče izgube motoričnih nevronov mišična moč še naprej upada. To se lahko zgodi hitro (v hudih oblikah, kot so tipi 0, 1 in 2) ali počasi. Hitrost in manifestacija bolezni se zelo razlikuje od osebe do osebe.³⁹

Nasvet

Šibkost mišic lahko zmanjšate z ustreznimi terapevtskimi pristopi. Posebne vaje vam bodo pomagale stabilizirati ali celo izboljšati vaše stanje.

Posledično nekateri prizadeti nikoli ne dosežejo določenih motoričnih sposobnosti, drugi pa izgubijo motorične sposobnosti, ki so jih že pridobili, kot sta samostojna hoja in sedenje, ko bolezen napreduje.

Pri bolnikih s hudim in dolgotrajnim potekom bolezni se lahko poleg mišične oslabelosti pojavijo tudi okvare drugih organskih sistemov (glejte spodnjo sliko).^{29-32,36,40-46} Vendar za razliko od mnogih drugih dednih bolezni intelektualne sposobnosti (**kognicija**) niso oslABLJENE.





>> *Vse SMA niso enake.
Potek bolezni je
pri vsaki osebi
drugačen.*

Diagnoza SMA

SMA je redka in posledično precej nepoznana bolezen. Odvisno od njenega poteka simptomi na začetku niso vedno jasni in pot do diagnoze je pogosto dolga.

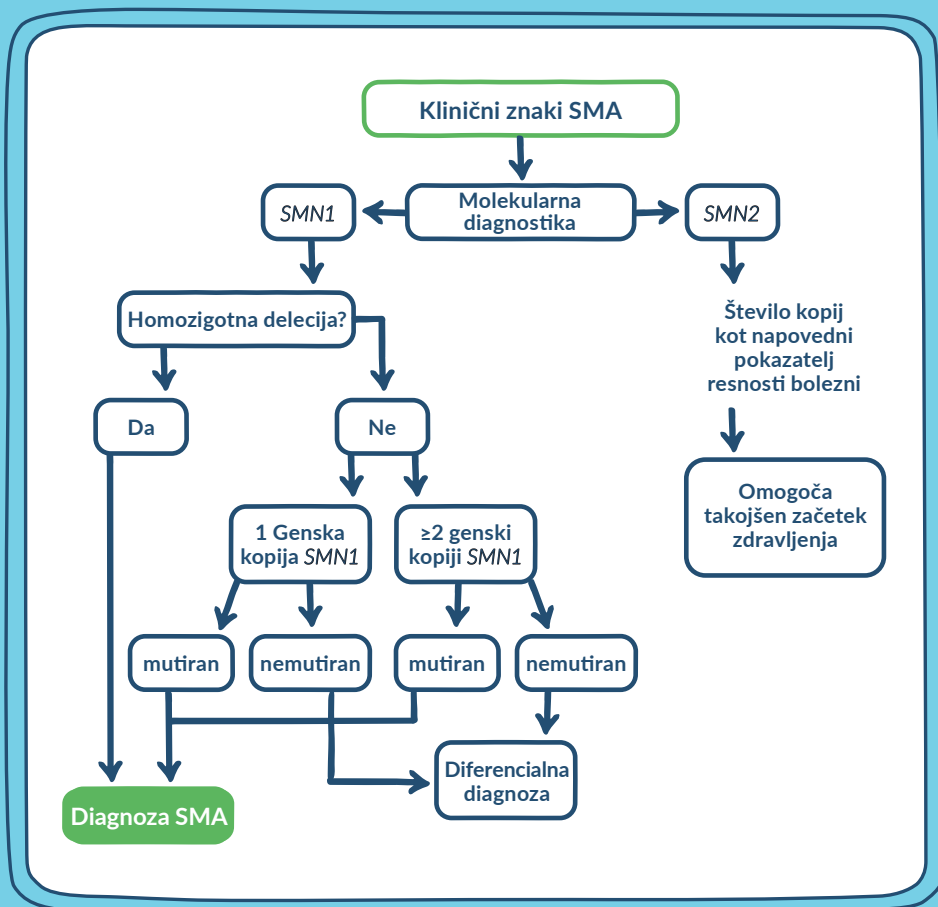
Pri novorojenčkih z oslabeledostjo mišic v bližini trupa ali ohlapnostjo mišic (hipotonijo), težavami s požiranjem in dihanjem s prepono je treba pri postavljanju diferencialne diagnoze pomisliti na SMA. Tu lahko pomaga presejalno testiranje novorojenčkov.^{18,47}

Diagnozo postavimo s pomočjo genetskega testa. Imenuje se molekularni genetski test (glejte sliko na desni). Za njegovo izvedbo se osebi odvzame kri, ki se nato analizira v genetskem laboratoriju. Test pokaže, ali je gen *SMN1* prisoten, mutiran ali manjka. Določiti je mogoče tudi število kopij *SMN2*, ki igrajo vlogo pri določanju tipa SMA in tako omogočajo vpogled v verjetnost resnosti bolezni.^{18,47}

Nasvet

Ob diagnozi SMA se lahko bolniki in njihovi starši vključijo v podporne storitve. Obstajajo na primer organizacije bolnikov, ki ponujajo informacije in podporo za spoprijemanje z vsakdanjim življenjem.

Zgodnja diagnostika in takojšen začetek zdravljenja ter upoštevanje mednarodnih standardov oskrbe za SMA pomembno vplivajo na potek bolezni in kakovost življenja.^{38,39}



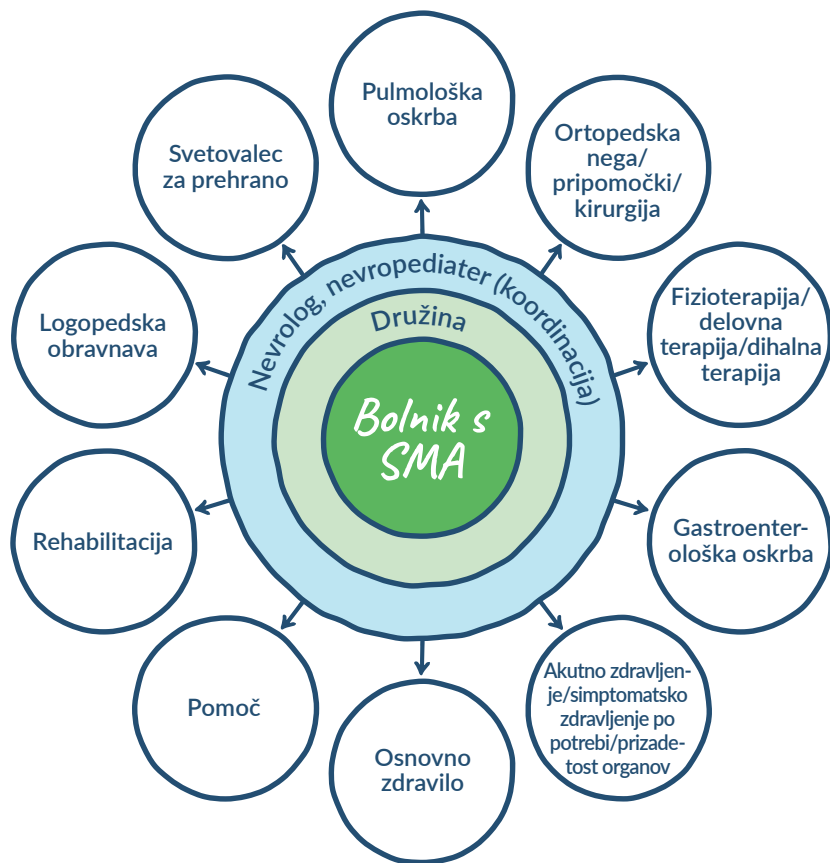
ZDRAVLJENJE

Zdravljenje SMA

Zdravljenje spinalne mišične atrofije je celostno in poteka multidisciplinarno.

Do pred kratkim je bil glavni poudarek na zagotavljanju optimalnih pripomočkov in simptomatskih terapevtskih pristopov, kot so nevrofizioterapija, dihalna, delovna in logopedska obravnava. V vmesnem času pa so bili razviti tudi pristopi vzročnega zdravljenja. Ta razdelek vam ponuja najpomembnejše informacije o možnostih zdravljenja brez zdravil in zdravljenja z zdravili.





Multidisciplinarna strokovna skupina

Ker SMA povzroča širok spekter simptomov in izzivov, zdravljenje SMA sledi multidisciplinarnemu pristopu.¹⁸ Zdravstveno ekipo sestavljajo zdravniki različnih specializacij, terapevti in socialni delavci (glejte zgornjo sliko).⁴⁸ Idealno bi bilo, če bi se vse te niti združile pri **nevrologu** ali **nevropediatru**.^{18,38} Najbolje je, da se zdravljenje izvaja na terciarnem nivoju in je individualno prilagojeno vsakemu bolniku, saj temelji na stopnji resnosti SMA in osebnih potrebah bolnika.

Cilji zdravljenja

Zdravljenje SMA je prav tako individualno kot bolniki sami. To je vedno odvisno od resnosti bolezni, starosti prizadete osebe in njihovih osebnih potreb. Cilj zdravljenja je stabilizirati ali celo izboljšati posameznikove obstoječe motorične sposobnosti.

Drugi cilji zdravljenja so: ^{6,18}



Izboljšanje prehranskega stanja, preprečevanje izgube kostne gostote in lajšanje prebavnih težav



Redno spremljanje živčno-mišičnih in mišično-skeletnih simptomov



Omogočiti rehabilitacijo in ortopedske ukrepe



Optimizacija in podpora dihanju ter preprečevanje okužb



Razvoj načrtov akutne nege za bolnike v domačem okolju

Če povzamemo, cilji zdravljenja bi morali biti ohranitev funkcij, nadomestitev in omilitev funkcionalnih omejitev, odpravljanje nastale škode in omogočanje prizadetim, da čim bolje sodelujejo v življenju.



>> Zdravstvena ekipa
mora biti
tako raznolika
kot je sama bolezen.

Možnosti zdravljenja

Možnosti nemedikamentoznega zdravljenja

Ovisno od funkcionalnih omejitev je zdravljenje brez zdravil sestavljeno iz fizioterapije, psihoterapije in delovne terapije, dihalne fizioterapije in pomoči pri dihanju, logopedске obravnave, opreme z ustreznimi pripomočki in komplementarne medicine.

Fizioterapija: Je bistvena podpora pri zdravljenju SMA in sledi več ciljem (glejte sliko na desni).^{18,49} Glavni cilj je čim večja neodvisnost in mobilnost v vsakdanjem življenju.

Delovna terapija: vsakodnevna terapija spodbuja delovne kompetence in je namenjena ohranjanju obstoječih sposobnosti za čim daljše obdobje, podpora vsakdanjega življenja in omogočanju samostojnega življenja, na primer s svetovanjem in prilagoditvami okolja (bivalno okolje, šolsko okolje, delovno mesto) ter s pomočjo pri individualnih potrebah.⁵⁰ Te ukrepe skupaj določita terapevt in bolnik s SMA, v zdravljenje pa so lahko vključeni tudi sorodniki.

Respiratorna (dihalna) fizioterapija: Aktivira dihalne mišice, izboljša prekrvavitev in predihanost pljuč, pripomore k premiku in transportu izločkov pljuč ter prizadete uči tehnike izkašljevanja. Zaradi okvare dihalnih mišic so bolniki s SMA bolj dovzetni za pljučnice. Naučene tehnike dihanja in izkašljevanja pomagajo zmanjšati ogroženost za razvoj okužb dihal. To je še posebej pomembno pri bolnikih s SMA tipov 1 in 2 in/ali skoliozo.⁴⁹



Podpora pri dihanju/predihovanju pljuč: Pri številnih prizadetih mišična oslabeledost vpliva tudi na pomožne dihalne mišice v daljšem časovnem obdobju, kar lahko pripelje do plitvejšega/ neučinkovitega dihanja ali celo dihalnih pavz z zmanjšano oskrbo krvi s kisikom. Posledično se že porabljeni zrak vdihne nazaj, kar povzroča glavobole, dnevno utrujenost in nehoteno zaspanost. Če je dihanje zelo oslabeledo, bolnikom pomagamo z dihalno podporo na domu, da se prepreči zvišanje ravni ogljikovega dioksida v krvi in premajhna oskrba s kisikom.⁴⁹

Govorna terapija ali logopedija: Lahko je v pomoč pri sesanju, žvečenju in motnjah požiranja ter pri govornih in glasovnih motnjah. Cilj je izboljšati gibljivost jezika in čeljusti, zmanjšati šibkost mehkega neba in preprečiti okužbe pljuč, ki jih povzročata okvara/požiranje. Med drugim to prizadetim omogoča varnejše in udobnejše prehranjevanje in pitje.⁴⁹



Psihoterapija: To je podporni ukrep za prizadete in njihove sorodnike. V najboljšem primeru ima psiholog že izkušnje s kroničnimi boleznimi in je varen dela z otroki.

Pripomočki: Olajšajo vsakdanje življenje in lahko (delno) nadomestijo ali podprejo določene telesne funkcije. Na primer pripomočki za vstajanje, pripomočki za hojo in invalidski vozički, ortoze, stezniki (za skoliozo), komunikacijski pripomočki in pripomočki za gospodinjstvo, kuhinjo in kopalnico.⁵⁰ Delovni terapevt lahko pomaga z nasveti in individualnimi prilagoditvami.

Komplementarna medicina: Dopolnjuje konvencionalno medicino (v nasprotju z alternativno medicino, ki naj bi bila alternativa konvencionalni medicini). Sprostitvene tehnike lahko na primer spodbudijo mirnost in dobro počutje. Vendar morajo prizadeti o tem vedno obvestiti zdravnika, ki bolnika obravnava, saj lahko pride do (negativnih) interakcij med zdravljenjem in dopolnilnimi ukrepi.^{49,50}

Nasvet

Bodite pozorni na cepilni status:
Cepljenje proti običajnim patogenom
lahko prepreči okužbe dihal.



Terapevtski pristopi na osnovi zdravil

V Sloveniji so zdaj na voljo terapije za SMA, povezane s 5q, nadaljnji terapevtski pristopi pa se še razvijajo.

Zdravnik skupaj z družino izbere najbolj ustrezno obliko zdravljenja.

Za vse terapevtske pristope pa velja - bolj zgodaj kot se začne zdravljenje, boljši bo rezultat za bolnika.⁵¹

Trenutno obstajata dva različna terapevtska pristopa: genska nadomestna terapija in **modifikatorji izrezovanja**. Oba ciljata na povečanje količine funkcionalnih beljakovin SMN v telesu (glejte sliko na desni):

1. Gensko zdravljenje deluje prek gena *SMN1*:

Neokvarjen gen *SMN1* se vnese v bolnikove celice z uporabo vektorja (nereplikativni adeno-asociacijski virus), ne da bi se pri tem spremenil **genom/genetska informacija** celice. Nato se lahko vnesena nepoškodovana genska kopija *SMN1* uporabi za tvorbo zadostne količine beljakovine SMN. Zdravilo se daje v obliki enkratne intravenske infuzije.⁵¹

2. Modifikatorji izrezovanja delujejo prek gena *SMN2*:

Ta zdravila povečajo količino funkcionalne beljakovine SMN, ki nastane s spremembo **izrezovanja pre-mRNK** gena *SMN2*.⁵¹

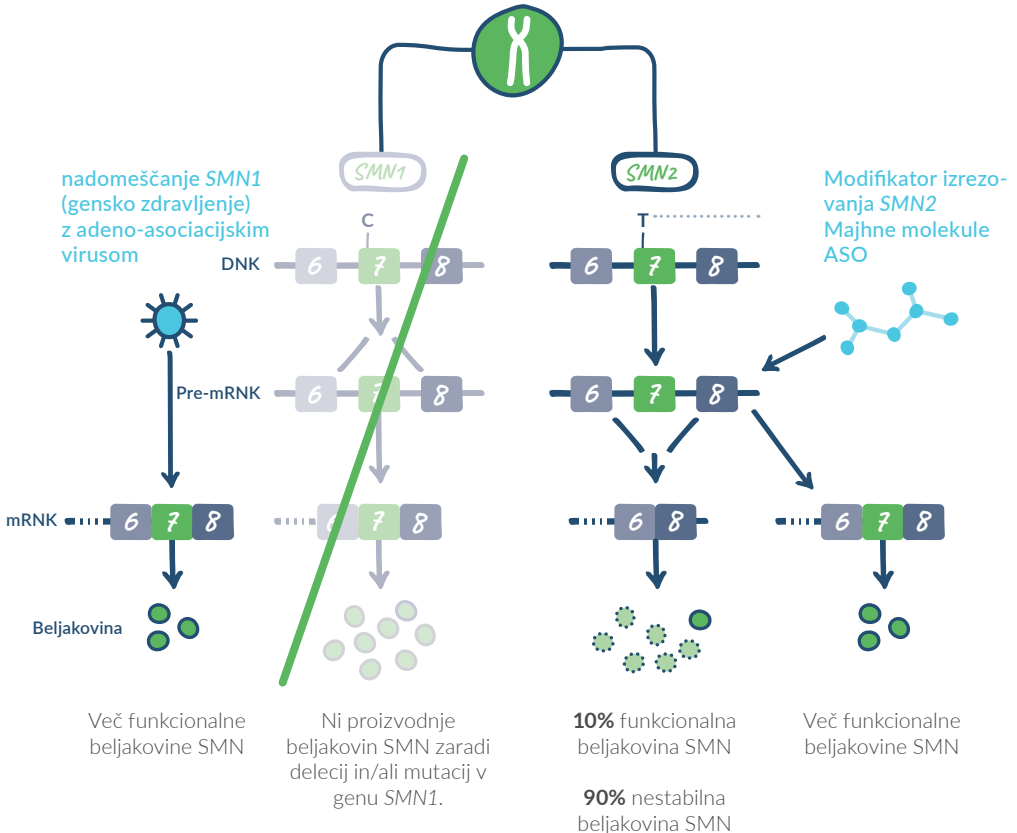
Protismiselni oligonukleotid (ASO):

ASO so enoverižni sintetični oligomeri nukleinske kisline. ASO, posebej razviti za zdravljenje SMA, se vežejo specifično na pre-mRNK SMN2. Vezava ASO vodi do povečanja deleža funkcionalne beljakovine SMN. Ker ASO ne vstopijo v CZŠ, jih je treba uporabiti intratekalno. To pomeni, da se zdravilo injicira v prostor okrog hrbtenjače, da dosežejo CZŠ.

Nizkomolekularni modifikator izrezovanja:

Nizkomolekularni modifikator izrezovanja SMN2, posebej razvit za zdravljenje SMA, se prav tako veže na pre-mRNK SMN2 in sproži povečano proizvodnjo funkcionalne beljakovine SMN. To zdravilo se lahko daje peroralno (skozi usta) in se porazdeljuje po telesu (vključno z osrednjim živčevjem).

Dva različna terapevtska pristopa: genska terapija in modifikatorji izrezovanja



Slovarček besed

Avtosomi

Ljudje imajo na splošno 46 kromosomov. Dva od teh kromosomov imenujemo spolna kromosoma. Preostalih 44 se imenuje avtosomi. Če je gen na enem od teh avtosomov, se samodejno prenese na potomce.

Beljakovina

V slovenščini so proteini v vsakdanjem govoru znani tudi kot »beljakovina«. Videz beljakovine določijo informacije na genu. Gen se prepíše v RNK. Beljakovina se tvori iz RNK. Beljakovine imajo številne različne funkcije: so gradbeni material, uravnavajo presnovne reakcije, prenašajo hranila in kisik, branijo telo pred okužbami idr.

Beljakovina SMN

SMN pomeni »beljakovina preživetja motoričnega navrona«. Gena SMN1 in SMN2 vsebujeta načrt za beljakovino SMN, ki je bistvena za delovanje in preživetje motoričnih nevronov.

Centralni (osrednji) živčni sistem (CŽS)

CŽS obsega možgane in hrbtenjačo. Povezan je z razmišljanjem, čustvi in spomini ter je zaščiten s krvno pregrado. Vendar ima osrednje živčevje pomembno vlogo tudi pri nadzoru gibanja, saj ukazi za krčenje in sproščanje mišic prihajajo iz možganov.

Delecija

V primeru izbriisa (izgube) se del genetske informacije izgubi.

Diferencialna diagnostika

Številne bolezni imajo podobne klinične slike in jih je treba pri nekaterih simptomih upoštevati. Z natančnejšimi pregledi in diferenciranimi primerjavami je mogoče izključiti vedno več bolezni, dokler ne ostane samo ena.

Dihanje s prepono

Dihanje s prepono, imenovano tudi trebušno dihanje, vključuje krčenje prepone pod pljuči, kar poveča prsno votlino. To povzroči, da se pljučni režnji še dodatno širijo, kar omogoča dotok zunanega zraka v pljuča.

DNK

DNK (deoksiribonukleinska kislina) nosi genetske informacije za vse žive organizme. DNK v vsaki telesni celici je organizirana v obliki kromosomov in je v celičnem jedru.

Gen

Gen je del verige DNK, ki vsebuje genetske informacije o beljakovini ali specifični lastnosti (npr. barva oči).

Genetska bolezen/dedna bolezen

Genetske bolezni ali stanja, s katerimi se oseba rodi zaradi genov, ki so jih podedovali.

Genetska okvara/mutacija

Mutacija je spontana ali umetno povzročena sprememba v genetskem materialu. Genetska napaka je trajna sprememba gena, ki ima škodljive učinke na organizem.

Izrezovanje pre-mRNK

Izrezovanje je proces med proizvodnjo beljakovin. V tem procesu se introni odstranijo iz RNK in ostanejo samo eksoni.

Kognicija

Kognicija je skupni izraz za možganske procese, v katerih se obdelujejo informacije, kot so zaznavanje, spomin, prepoznavanje in učenje.

Kromosomi/genetski material/genom

Kromosom vsebuje DNK, na kateri so geni. En komplet kromosomov (23 kromosomov) se podeduje od vsakega starša. Tako ima vsaka oseba v večini svojih telesnih celic dvojno skupino kromosomov (46 kromosomov). Genom/genetski material je celota vseh genov, ki jih vsebuje celotni niz kromosomov.

Mišična atrofija

Mišična atrofija je stanje, pri katerem mišice izgubljajo svojo maso in moč.

Modifikator izrezovanja

Modifikator izrezovanja lahko vpliva na proces izrezovanja. Na primer, pri prepisovanju SMN2 gena se ekson 7 običajno izreže, zato skoraj ni tvorbe funkcionalne beljakovine SMN. Vendar

pa modifikator izrezovanja preprečuje to izrezovanje, da nastaja več funkcionalne beljakovine SMN.

Molekularno genetsko testiranje

Molekularni genetski test se uporablja na primer za proučevanje genetskega materiala in ugotavljanje prisotnosti mutacije.

Motorični nevron

Živčna celica osrednjega živčnega sistema, ki lahko s svojim aksonom izvaja neposreden ali posreden nadzor nad mišico.

Multidisciplinarni pristop

V multidisciplinarni oskrbi strokovnjaki različnih medicinskih strok (področij) sodelujejo, da bi dosegli najboljši možni rezultat.

Mutacija

Mutacija je sprememba v genetskem materialu (DNK), ki lahko vpliva na delovanje celic in povzroči različne lastnosti ali bolezni.

Nevrologija

Nevrologija (grško neuron = živec) je veda, ki proučuje živčni sistem in bolezni ter možnosti zdravljenja.

Nevropedriatrija

Znana je tudi kot pediatrična nevrologija in se ukvarja z živčnimi motnjami pri otrocih.

Ortoza

Ortoze so medicinski pripomočki, ki podpirajo, lajšajo, stabilizirajo, popravljajo ali mobilizirajo trup ali okončine.

Predrojstveno testiranje

Predrojstveno testiranje (latinsko prae = pred rojstvom in natal = rojstvo) vključuje opravljanje preiskav na nerojenem otroku in njegovi materi (npr. ultrazvok).

Pre-mRNK

Za proizvodnjo beljakovine SMN se najprej ustvari komplementarna kopija gena SMN1 ali SMN2. To je pre-mRNK. Uporablja se za tvorbo mRNK (informacijska RNK molekula), ki se nato lahko uporabi za tvorbo beljakovine SMN.

Presejalni program za novorojenčke

Program presejanja, v katerem se vse novorojenčke v državi pregleda za redke prirojene bolezni.

Prognoza

V medicini je prognoza napoved verjetnosti napredovanja bolezni.

Proksimalne mišice

Proksimalne mišice so mišice, ki se nahajajo bližje trupu in so odgovorne za gibanje velikih sklepov, kot so ramena in kolki.

Recesiven

Recesiven pomeni, da mora otrok podedovati dva enaka gena, enega od vsakega starša, da se lastnost pokaže. Na primer, za modre oči, ki so recesivna lastnost, mora otrok podedovati gen za modre oči od obeh staršev.

RNK

RNK (ribonukleinska kislina) igra ključno vlogo pri proizvodnji beljakovin. Je enoveržna in kot mRNK daje gradbena navodila za beljakovine.

s 5q povezana

Kromosomi so sestavljeni iz kratkega (p) in dolgega (q) kraka. S 5q povezana pomeni, da je sprememba v genetskem materialu na dolgem kraku kromosomskega števila 5.

Skolioza

Skolioza (grško skoliosis = ukrivljenost) je ukrivljenost hrbtenice. Hrbtenica lahko odstopa od svoje vzdolžne osi, zato se lahko vretenca zvijejo, kar lahko pripelje tudi do deformacije hrbteničnih teles. Hrbtenica pogosto oblikuje črko S, da se ohrani ravnotežje.

Živčna celica

Živčna celica je specializirana za sprejemanje, prenos in obdelavo živčnih impulzov.

1. Lefebvre S et al. Cell. 1995 Jan 13;80(1):155-65.
2. Wirth B et al. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2020 Aug 31;21:231-261.
3. Verhaart IEC et al. Orphanet J Rare Dis. 2017 Jul 4;12(1):124.
4. Wang CH et al. J Child Neurol. 2007 Aug;22(8):1027-49.
5. Kolb SJ et al. Neurol Clin. 2015 Nov;33(4):831-46.
6. Yeo CJJ et al. Pediatr Neurol. 2020 Aug;109:12-19.
7. Simone C et al. Cell Mol Life Sci. 2016 Mar; 73(5):1003-20.
8. Pearn J. J Med Genet. 1978 Dec;15(6):409-13.
9. D'Amico A et al. Orphanet J Rare Dis. 2011 Nov 2;6:71.
10. Vill K et al. J Neuromuscul Dis. 2019;6(4):503-515.
11. Izjava delovne skupine za nevropediatricijo in Odbora avstrijskega društva za pediatrijo in mladostniško medicino (ÖGKJ) o terapiji z zdravili za spinalno mišično atrofijo z dne 13/08/2019
12. Wirth B. Hum Mutat. 2000;15(3):228-37
13. Darras BT. Neurology. 2011 Jul 26;77(4):312-4.
14. Boyer JG et al. Skelet Muscle. 2013 Oct 11;3(1):24.
15. Arnold WD et al. Muscle Nerve. 2015 Feb;51(2):157-67.
16. Ling KKY et al. Hum Mol Genet. 2012 Jan 1;21(1):185-95.
17. Swoboda KJ et al. Ann Neurol. 2005 May;57(5):704-12.
18. Mercuri E et al. Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):103-115.
19. Lorson CL et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 May 25;96(11):6307-11.
20. Cho S et al. Genes Dev. 2010 Mar 1;24(5):438-42.
21. Lorson CL et al. Nat Genet. 1998 May;19(1):63-6.
22. Feldkotter M et al. Am J Hum Genet. 2002 Feb;70(2):358-68.
23. Butchbach ME. Front Mol Biosci. 2016 Mar 10;3:7.
24. Crawford TO et al. PLoS One. 2012;7(4):e33572
25. Dubowitz V. Eur J Paediatr Neurol. 1999;3(2):49-51.
26. Prior TW. Genet Med. 2010 Mar;12(3):145-52.
27. Bladen CL et al. J Neurol. 2014 Jan;261(1):152-63.
28. D'Amico A et al. Orphanet J Rare Dis. 2011 Nov 2;6:71.
29. Chaytow H et al. Cell Mol Life Sci. 2018 Nov;75(21):3877-3894.
30. Singh RN et al. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech. 2017 Mar;1860(3):299-315.
31. Lauria F et al. Nat Cell Biol. 2020 Oct;22(10):1239-1251.
32. Hamilton G. et al. Trends Mol Med. 2013 Jan;19(1):40-50.
33. Novelli G et al. Biochem Mol Med. 1997 Jun;61(1):102-6.
34. Coovert DD et al. Hum Mol Genet. 1997 Aug;6(8):1205-14.
35. Ramos DM et al. J Clin Invest. 2019 Nov 1;129(11):4817-4831.
36. Nash LA et al. Curr Mol Med. 2016;16(9):779-792.
37. Monani UR. Neuron. 2005 Dec 22;48(6):885-96.
38. http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standard-sofcare/sma/german/sma_soc_en.pdf (dostop avgust 2024).
39. <https://www.dgm.org/muskelerkrankungen/spinale-muskeltrophie> (dostop avgust 2024).
40. Martinez TL et al. J Neurosci. 2012 Jun 20;32(25):8703-15.
41. Sumner CJ und Crawford TO. J Clin Invest. 2018 Aug 1;128(8):3219-3227.
42. Sleigh JN et al. Dis Model Mech. 2011 Jul;4(4):457-67.
43. Kitaoka H et al. Pediatr Int. 2020 Jan;62(1):106-107.
44. Rudnik-Schoneborn S et al. Muscle Nerve. 2010 Jul;42(1):144-7.
45. Lipnick SL et al. PLoS One. 2019 Mar 14;14(3):e0213680
46. Rudnik-Schoneborn S et al. J Med Genet. 2008 Oct;45(10):635-8.
47. Tizzano EF and Zafeiriou D. Eur J Paediatr Neurol. 2018 Nov;22(6):944-950.
48. Mazzone E et al. Neuromuscul Disord. 2014 Apr;24(4):347-52.
49. Fizioterapija za otroke s spinalno mišično atrofijo (SMA). Brošura nemškega društva za mišične bolezni (nazadnje posodobljena decembra 2017) (dostop avgust 2024).
50. Delovna terapija za bolnike z živčno-mišičnimi boleznimi. Brošura nemškega društva za mišične bolezni (nazadnje posodobljena decembra 2019) (dostop avgust 2024).
51. Ramdas S et al. Expert Opin Pharmacother. 2020 Feb;21(3):307-315.

Živčno-mišični centri v Sloveniji

OTROCI in MLADOSTNIKI

Pediatrična klinika

Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo

Bohoričeva ulica 20

1000 Ljubljana

T: 01 5223 700

Predstojnik oddelka:

Izr. prof. dr. Damjan Osredkar, dr. med.

ODRASLI

Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo

Zaloška cesta 7

1000 Ljubljana

T: 01 522 15 00

Predstojnik oddelka:

doc.dr. Blaž Koritnik, dr. med.

Družba Roche ne prevzema nobene odgovornosti za popolnost ali točnost tega seznama.

Nacionalna kontaktna točka za redke bolezni

Nacionalna kontaktna točka za redke bolezni je del Centra za redke bolezni na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Naš namen je nudenje kvalitetnih strokovnih informacij in prizadevanje za izboljšanje kakovosti življenja vseh, ki zbolijo za redko boleznijo ter njihovih bližnjih.

Kaj ponujamo?

Strokovne informacije: nudimo strokovne informacije o redkih boleznih, ki vam lahko pomagajo bolje razumeti vašo bolezen.
Ozaveščanje javnosti: prizadevamo si za širjenje znanja o redkih boleznih v javnosti.

Informacije o zdravstvenih storitvah: obveščamo o možnostih obravnave redkih bolezni v Sloveniji.

Dogodki in novosti: obveščamo o aktualnih dogodkih in novostih na področju redkih bolezni.

Povezovanje z društvi bolnikov: nudimo informacije o društvih bolnikov z redkimi boleznimi in z njimi sodelujemo.

Kako lahko stopite v stik z nami?

Obiščite našo spletno stran: www.redkebolezni.si

Pokličite nas na telefonsko številko: **080 88 45**

(vsak delovnik med 10.00 in 14.00).

Pišite nam na elektronski naslov: redke.bolezni@kclj.si

Društvo distrofikov Slovenije

Društvo distrofikov Slovenije je bilo ustanovljeno 1969. leta in je danes sodobna reprezentativna invalidska organizacija, ki združuje posameznike z različnimi mišičnimi in živčno-mišičnimi obolenji (krajše distrofike). Namen delovanja društva je uveljavljanje pravic distrofikov in drugih invalidov, spodbujanje njihovega aktivnega udejstvovanja na različnih področjih življenja, ustvarjanje enakih možnosti in preprečevanje socialne izključenosti. Društvo posebno pozornost posveča aktivnostim za ohranjanje in izboljšanje zdravja. Na podlagi prijave na vsakoletnem javnem razpisu Ministrstva za zdravje je društvo organizator skupinske obnovitvene rehabilitacije za distrofike, ki se izvaja v Domu dva topola v Izoli. Društvo je tudi večji izvajalec osebne asistencije in ustanovitelj dveh invalidskih podjetij, Birografike Bori d.o.o. in Doma dva topola d.o.o.

Društvo izvaja 12 posebnih socialnih programov. Med pomembnejšimi so prevozi s prilagojenimi vozili, svetovanje in informiranje, programi ohranjanja zdravja, udejstvovanje na kulturnem področju in raznovrstna športna dejavnost distrofikov (šah, boccia in hokej na električnih invalidskih vozičkih). Društvo distrofikov Slovenije upravljajo in vodijo distrofiki sami.

DRUŠTVO DISTROFIKOV SLOVENIJE

Linhartova 1, 1000 Ljubljana

01/47 20 500

info@drustvo-distrofikov.si

www.drustvo-distrofikov.si

www.facebook.com/drustvodistrofikovslovenije



Izdal:

Roche Slovenija
Stegne 13g
1000 Ljubljana
www.roche.si

© 2024

Avtorstvo slik:

Stran 22 Maria Manco/Stocksy
Stran 15 Cara Dolan/Stocksy
Stran 19 Tara Romasanta Fotografija/Stocksy
Stran 10 Javier Pardina/Stocksy
Stran 25 Marija Anicic/Stocksy
Stran 28 Jamie Grill Atlas/Stocksy
Stran 30 Victor Torres/Stocksy

Ilustracije so povzete po Joni Majer/wildfoxrunning

Vsebinski in strokovni pregled: asist.dr. Tanja Golli, dr.med in Tanja Loboda, dr. med..

Roche farmacevtska družba d.o.o.,
Stegne 13G, Ljubljana

M-SI-00001257 | Datum priprave informacije: september 2024

