

*Pediatrics Croatica* 2017; 61 (Suppl. 2): 78-79.

Protusmisleni oligonukleotidi u liječenju spinalne mišićne atrofije

Goran Šimić

Laboratorij za razvojnu neuropatologiju Odsjeka za razvojnu neuroznanost Zavoda za neuroznanost Hrvatskog instituta za istraživanje mozga Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Spinalna mišićna atrofija (SMA) je vodeći genetski uzrok smrti djece karakteriziran progresivnom degeneracijom  $\alpha$ -motoneurona leđne moždine. Uzrokovana je niskom razinom SMN (*survival motor neuron*) proteina uslijed homozigotne delecije ili mutacije eksona 7 *SMN1* gena na kromosomu 5, što je otkriveno 1995. godine. Zbog obrnute duplikacije na kromosomu 5 u ljudi postoje još i 1-4 kopije gotovo identičnog *SMN2* gena. *SMN2* se razlikuje od *SMN1* gena u samo jednoj, translacijski tihoj mutaciji nukleotida eksona 7: umjesto citozina u kodonu 280 je timin, koji „smeta“ normalnom izrezivanju i uključivanju eksona 7 u *SMN2* mRNA. Stoga u 80-90% *SMN2* glasničke RNA nedostaje ekson 7 zbog čega je ona nestabilna, a samo 10-20% njezinog proteina funkcionalno. Ipak, zbog činjenice da djeca s homozigotnom mutacijom eksona 7 *SMN1* gena koja imaju veći broj kopija *SMN2* gena proizvode i sveukupno veću količinu SMN proteina pune dužine, njihova je klinička slika bolesti blaža, a izuzetno rijetko uopće nemaju simptoma ako razina proizvodnje putem *SMN2* gena dostiže 23% koncentracije normalne vrijednosti SMN proteina. Na tragu te činjenice je u intronu 7 *SMN2* gena kombinatornom selekcijom *in vivo* 2004. godine otkriven inhibitorski slijed CCAGCAUUAUGAAAG (*intronic splicing silencer* N1, ISS-N1) koji sprječava uključivanje eksona 7 u *SMN2* mRNA. Protusmisleni oligonukleotid koji se veže na navedeni slijed ispravlja deficit izrezivanja tj. uključivanja eksona 7 u *SMN2* mRNA, što je dokazano u brojnim prekliničkim i kliničkim ispitivanjima od 2011. godine naovamo, te kulminiralo odobravanjem nusinersena (Spinraza™, Ionis Pharmaceuticals/Biogen Inc.) za liječenje svih tipova SMA (*US Food and Drug Administration*, 23. prosinca 2016. godine). U tijeku je registracija toga lijeka u EU te kliničko ispitivanje (NCT02386553) u kojem se oboljeloj djeci nusinersen ubrizgava lumbalnom punkcijom u cerebrospinalnu tekućinu već u prodromalnom stadiju bolesti. Zaključno, nusinersen je prvi protusmisleni oligonukleotid uopće kojim se uspješno liječi deficit izrezivanja, odnosno uključivanja eksona nekoga gena u njegovu mRNA, a ujedno ukazuje na golemi potencijal intronskih dijelova gena kao terapijskih ciljeva za liječenje genetski uvjetovanih bolesti. *Rad autora podupire Hrvatska zaklada za znanost (IP-2014-09-9730).*