

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ HASTALARINDA TELOMER  
UZUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.BETÜL OKUR ALTINDAŞ

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2025**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ HASTALARINDA TELOMER  
UZUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.BETÜL OKUR ALTINDAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR.MAHMUT SELMAN YILDIRIM

**KONYA, 2025**

## TEŞEKKÜR

Marie Curie'nin dediği gibi, "İlerleme yolu ne hızlıdır, ne de kolay."

Tıbbi Genetik uzmanlık eğitimim boyunca sağladığı tüm fırsatlar ve tez yazma sürecimdeki desteği için saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Mahmut Selman YILDIRIM'a;

Uzmanlık eğitimime paha biçilmez katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Gül ZAMANI ve Dr. Öğretim Üyesi Emine GÖKTAŞ'a;

Hasta grubumuza katkıları için Prof. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN ve Prof. Dr. Sedat ÖKTEM'e;

Tezimin istatistik analizlerinde yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Tuğba Deniz Kurnaz DEMİR'e;

Hayatımın hiçbir alanında desteklerini esirgemeyen kıymetli babama, canım anneme, en iyi arkadaşım ablama;

Her daim yanımda olan sevgili eşime;

Uzmanlık eğitimimin zorlu yollarını paylaştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve

Birlikte çalışmayı kolaylaştıran, her üyesi birbirinden değerli NEÜ Tıbbi Genetik ailesine sonsuz teşekkür ederim.

*Canım yeğenim Doğa ve biricik kızım Defne'ye ithafen;*

Mayıs, 2025

Betül OKUR ALTINDAŞ

Bu araştırma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23TU18010

## ÖZET

### SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ HASTALARINDA TELOMER UZUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.BETÜL OKUR ALTINDAŞ, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

**Amaç:** Spinal musküler atrofi (SMA) otozomal resesif geçişli, alfa motor nöronlarının dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen, ilerleyici kas zayıflığı ve atrofi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık, SMN proteinini kodlayan *SMN1* geninin biallelik fonksiyon kaybı sonucu oluşur. SMN proteini, telomeraz holoenziminin birleştirildiği Cajal cisimciklerinde lokalize olur ve protein etkileşimlerini değiştirerek telomeraz biyogenezinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle çalışmamızda, SMA hastalarında telomer uzunluğu sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca literatürde ilk kez gen replasman tedavisinin (onasemnogene abeparvovec) telomerler üzerindeki olası etkileri araştırılmıştır.

**Yöntem:** Periferik kan lenfositlerinde rölatif telomer uzunluğu, SensiFAST SYBR Master Mix-No ROX Real-Time PZR Kiti (Meridian Bioscience Inc.; Cincinnati, Ohio, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Çalışmaya, 58'i SMA hastası ve 58'i yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan toplam 116 kişi dahil edilmiştir. SMA grubundaki 58 hastanın 19'u gen tedavisi almıştır.

**Bulgular:** Gen tedavisi almayan SMA hastalarında telomer uzunluğu, sağlıklı kontrollerinkinden daha kısa bulunmuştur ( $p=0,029$ ). Gen tedavisi alan grupta ise hasta ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,108$ ). Ayrıca gen replasman tedavisi almış ve almamış hastaların telomerleri birbiriyle karşılaştırıldığında arada anlamlı farklılık izlenmiştir ( $p=0,012$ ).

**Sonuç:** Spinal Musküler Atrofi, çocukluk çağının en sık görülen nöromusküler hastalıklarından biridir. Bu çalışmada SMA hastalarında telomerlerin kısaldığı ve gen tedavisinin telomer kısalmasını önleyebildiği gözlemlenmiştir. Telomer kısalmasının SMA patogenezine nasıl katkıda bulunduğu henüz açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, SMN protein eksikliğinin telomeraz biyogenezini bozması, olası mekanizmalardan biridir. Telomer kısalması, SMA'da hastalığın şiddetini artıran bir faktör olabileceği gibi, aynı zamanda potansiyel bir tedavi hedefi de olabilir. Bu mekanizmanın daha ayrıntılı olarak aydınlatılması, bu klinik tabloya yönelik yeni araştırmalara ve tedavi stratejilerine zemin hazırlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Spinal Musküler Atrofi, telomer uzunluğu, SMA, *SMN1*

NEÜ BAP Proje No: 23TU18010

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE TELOMERE LENGTH IN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

BETÜL OKUR ALTINDAŞ, MD, DISSERTATION, KONYA, 2025

**Objective:** Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neurodegenerative disorder characterized by progressive muscle weakness and atrophy due to the degeneration of alpha motor neurons. The disease results from a biallelic loss of function in the *SMN1* gene, which encodes the survival motor neuron (SMN) protein. The SMN protein is localized in Cajal bodies, where the telomerase holoenzyme assembles, and may play a critical role in telomerase biogenesis by modulating protein interactions. Therefore, in this study, telomere length in patients with SMA was evaluated in comparison to healthy controls. Furthermore, for the first time in the literature, the potential effects of gene replacement therapy (onasemnogene abeparvovec) on telomeres were investigated.

**Methods:** Relative telomere length in peripheral blood lymphocytes was measured using the SensiFAST SYBR Master Mix-No ROX Real-Time PCR Kit (Meridian Bioscience Inc.; Cincinnati, Ohio, USA). A total of 116 individuals were included in the study, comprising 58 patients with SMA and 58 age- and sex-matched healthy controls. Among the SMA group, 19 patients had received gene replacement therapy.

**Results:** Telomere length in SMA patients who did not receive gene therapy was found to be significantly shorter than that of healthy controls ( $p=0.029$ ). In the group that received gene therapy, no significant difference was observed between patients and controls ( $p=0.108$ ). Furthermore, when comparing the telomere lengths of treated and untreated patients with gene replacement, a significant difference was detected ( $p=0.012$ ).

**Conclusion:** SMA is one of the most common neuromuscular disorders of childhood. In our study, telomere shortening was observed in SMA patients, and gene therapy appeared to prevent telomere attrition. Although the precise contribution of telomere shortening to SMA pathogenesis remains unclear, impaired telomerase biogenesis due to SMN protein deficiency may represent a potential underlying mechanism. Telomere shortening may not only contribute to disease severity in SMA but could also represent a potential therapeutic target. Further elucidation of this mechanism may pave the way for novel research and therapeutic strategies in this clinical context.

**Keywords:** Spinal Muscular Atrophy, telomere length, SMA, *SMN1*

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
TABLolar .....	ix
ŞEKİLLER .....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	xi
EKLER .....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Spinal Musküler Atrofi .....	3
2.1.1 Tanım ve tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	4
2.1.3. Sınıflandırılması ve klinik özellikleri .....	7
2.1.4. Moleküler genetik .....	10
2.1.5. Moleküler patogenezi .....	14
2.1.6. Genetik tanı .....	16
2.1.7. Taramalar .....	17
2.1.8. Klinik yönetim .....	18
2.1.9. Tedavi gelişmeleri .....	19
2.1.10. Önleme .....	29
2.1.11. SMA'nın yeni fenotipleri .....	30
2.1.12. Gelecek perspektifi .....	31
2.2. Telomerler .....	32
2.2.1 Telomer kavramı .....	32
2.2.2. Telomerlerin yapısı ve işlevi .....	33
2.2.3. Telomerlerin yaşam boyu homeostazı .....	37
2.2.4. Telomer boyu ve hücreli replikasyon kapasitesi .....	39

2.2.5. Telomer uzunluğu-hastalık patogenezi ilişkisi.....	40
2.2.6. Telomer uzunluğu ve hücresel yaşlanma .....	43
2.2.7. Telomer uzunluğu ve kanser .....	46
2.2.8. Telomer kısalmasına karşı potansiyel müdahale stratejileri .....	48
2.2.9. Gelecek perspektifi.....	50
2.3. SMN Proteini ile Telomer İlişkisi.....	51
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	54
3.1. Araştırmanın Tipi.....	54
3.2. Araştırma Bölgesi ve Zamanı .....	54
3.3. Araştırma Evreni ve Yeri.....	54
3.4. Çalışma Planı ve Sınırlılıklar .....	54
3.5. Örneklem Seçme Kriterleri .....	55
3.6. Araştırma Öncesi Bilgilendirme .....	58
3.7. Araştırmanın İzni ve Etik Durum .....	59
3.8. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	59
3.8.1. Kullanılan cihazlar .....	59
3.8.2. Kullanılan Kimyasallar ve Gereçler:.....	60
3.9. Gerçek Zamanlı PZR Çalışma Basamaklar .....	61
3.9.1. Örneklerin alınması ve saklanması .....	61
3.9.2. Periferik Kandan DNA Ekstraksiyonu.....	62
3.9.3. Primer karışımı hazırlığı.....	64
3.9.4. Ana Stok Hazırlama .....	64
3.9.5. Ara Stok Hazırlama.....	65
3.9.6. Gerçek Zamanlı PZR Karışımının Hazırlanması .....	65
3.9.7. Gerçek Zamanlı PZR Programının Ayarlanması .....	66
3.9.8. Erime Eğrisi Analizi.....	67
3.10. Veri Analizi.....	67

3.11. Sonuçların Yorumlanması ve İstatistiksel Analiz.....	68
4. BULGULAR .....	69
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik ve Demografik Verileri .....	69
4.2. Telomer Uzunluğunun Hasta ve Kontrol Gruplarında Değerlendirilmesi.....	76
4.2.1. Gen Replasman Tedavisi Alma Durumuna Göre Değerlendirme.....	77
4.2.2. SMA Tiplerine Göre Değerlendirme.....	80
4.2.3. <i>SMN2</i> Geni Kopya Sayısına Göre Değerlendirme .....	83
4.3. Telomer Uzunluğunun Yaş ile Korelasyonu .....	85
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	101
6.1. SONUÇ.....	101
6.2. ÖNERİLER.....	101
7. KAYNAKLAR.....	102

## TABLolar

Tablo 3.1: Hasta grubuna ait demografik ve klinik bilgiler .....	56
Tablo 3.2: Çalışmada kullanılan primerler ve sekansları .....	64
Tablo 4.1: Katılımcıların yaş ortalamaları.....	70
Tablo 4.2: SMA tipine göre yaş ortalamaları .....	71
Tablo 4.3: SMN2 geni kopya sayısına göre yaş ortalamaları.....	73
Tablo 4.4: Katılımcıların cinsiyet dağılımları .....	75
Tablo 4.5: Tüm katılımcıların kat değişim değerleri.....	76
Tablo 4.6: Telomer uzunluğunun belirtilen gruplar arasında karşılaştırma sonuçları.....	80
Tablo 4.7: Çeşitli karşılaştırmalı gruplarda telomer uzunluğunun SMA tipine göre değerlendirilmesi .....	82
Tablo 4.8: SMA tiplerine göre hasta gruplarında korelasyon analizi.....	83
Tablo 4.9: SMN2 geni kopya sayısına göre telomer uzunluğu karşılaştırmaları.....	84
Tablo 4.10: Çeşitli karşılaştırmalı gruplarda telomer uzunluğunun SMN2 geni kopya sayısına göre değerlendirilmesi .....	84
Tablo 4.11: SMN2 geni kopya sayısına göre hasta gruplarında korelasyon analizi.....	85

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1: SMN genlerinin şematik gösterimi (Kolb & Kissel, 2015).....	11
Şekil 2.2: Farklı SMA tiplerinde SMN2 genotip dağılımı .....	13
Şekil 2.3: Onasemnogene abeparvovec-xioi çalışma mekanizması .....	26
Şekil 2.4: Telomer yapısında bulunan T-halkası ve D-halkası .....	33
Şekil 2.5: Telomer DNA replikasyonu .....	36
Şekil 3.1: DNA izolasyonunun gerçekleştirilmesi .....	63
Şekil 3.2: Kantitatif PZR öncesi karışımların hazırlanması .....	66
Şekil 3.3: Kantitatif PZR programının ayarlanması .....	67
Şekil 4.1: Hasta grubunun gen replasman tedavisi alma durumu.....	69
Şekil 4.2: Hasta grubunda SMA tipleri dağılımı .....	70
Şekil 4.3: SMA tipine göre yaş ortalamaları .....	71
Şekil 4.4: Hasta grubunda SMN2 geni kopya sayısı dağılımı.....	72
Şekil 4.5: SMN2 geni kopya sayısına göre yaş ortalamaları.....	73
Şekil 4.6: Tüm çalışma grubunun cinsiyet dağılımı .....	74
Şekil 4.7: Hasta ve kontrol gruplarındaki kat değişimi Box-plot grafiği .....	77
Şekil 4.8: Gen replasman tedavisi alma durumuna göre gruplanmış hastalar ve kontrollerinin kat değişimi Box-plot grafiği.....	78
Şekil 4.9: Gen replasman tedavisi almamış hastalar ve onlarla uyumlu kontrol gruplarındaki kat değişimi Box-plot grafiği .....	79
Şekil 4.10: Gen replasman tedavisi almış hastalar ve onlarla uyumlu kontrol gruplarındaki kat değişimi Box-plot grafiği.....	79
Şekil 4.11: Hasta grubunda SMA tiplerine göre kat değişimi Box-plot grafiği.....	80
Şekil 4.12: Hasta grubunda SMN2 geni kopya sayısına göre kat değişimi Box-plot grafiği .....	83
Şekil 4.13: Hasta grubunda telomer uzunluğunun yaş ile korelasyonu.....	86
Şekil 4.14: Kontrol grubunun telomer uzunluğunun yaş ile korelasyonu .....	86

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>53BP1</b>	: Tümör baskılayıcı p53 bağlayıcı protein 1
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACD</b>	: Shelterin kompleks altbirimi ve telomeraz çekilme faktörü, TPP1
<b>ACMG</b>	: <i>American College of Medical Genetics</i> , Amerikan Tıbbi Genetik Koleji
<b>ALS</b>	: Amyotrofik lateral sklerozis
<b>ALT</b>	: Alternatif telomer uzatma
<b>ASO</b>	: Antisens oligonükleotid
<b>ATM</b>	: <i>ATM</i> serin/treonin kinaz
<b>ATR</b>	: ATM ve Rad3 ilişkili protein
<b>BLM</b>	: Bloom sendromu proteini
<b>c.</b>	: Kodlayan DNA dizisi
<b>CHK1</b>	: Hücre kontrol noktası kinaz 1
<b>CHK2</b>	: Hücre kontrol noktası kinaz 2
<b>CRISPR-Cas9</b>	: Düzensiz aralıklı palindromik tekrar kümeleri / CRISPR ile ilişkili protein 9
<b>Ct</b>	: <i>Threshold cycle</i> , Eşik döngü değeri
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DNA-PK</b>	: DNA-bağımlı protein kinaz
<b>dNTP</b>	: Deoksiribonükleotid trifosfat
<b>EDTA</b>	: Etilen diamin tetraasetik asit
<b>F</b>	: <i>Forward</i> , İleri
<b>FDA</b>	: <i>United States Food and Drug Administration</i> , Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>HDAC</b>	: Histon deasetilaz

<b>HITI</b>	: Homoloji-bağımsız hedefli integrasyon
<b>hnRNP G</b>	: Heterojen çekirdek ribonükleoprotein G
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin 8
<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>MDC1</b>	: <i>Mediator of DNA damage checkpoint 1</i> , DNA hasar kontrol noktası aracısı protein 1
<b>MFM</b>	: Motor Fonksiyon Ölçütü
<b>µL</b>	: Mikrolitre
<b>MLPA</b>	: <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> , Çoklu ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu
<b>MMKPZR</b>	: Monokrom Multiplex Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>mRNA</b>	: Mesajcı RNA
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>NCALD</b>	: Nörokalsin delta
<b>NEÜTF</b>	: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>p.</b>	: Protein dizisi
<b>PARP</b>	: Poli(ADP-riboz) polimeraz
<b>POT1</b>	: <i>Protection of telomeres protein 1</i> , Telomer koruyucu protein 1
<b>pre-mRNA</b>	: Öncül mRNA
<b>PZR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PZR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>qPCR</b>	: Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
<b>R</b>	: <i>Reverse</i> , Geri

<b>Rap1</b>	: Represör/aktivatör protein 1
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türevleri
<b>RULM</b>	: <i>Revised upper limb module</i> , Güncellenmiş üst ekstremité modülü
<b>SASP</b>	: <i>Senescence-associated secretory phenotype</i> , Yaşlanmaya bağı salgılayıcı fenotip
<b>scAAV</b>	: Kendini tamamlayan adeno-ilişkili viral vektör
<b>SIR</b>	: <i>Silent information regulator</i> , Sessiz bilgi düzenleyici protein
<b>SMA</b>	: Spinal musküler atrofi
<b>SMN</b>	: <i>Survival motor neuron</i> , Motor nöron sağkalım proteini
<b>snRNP</b>	: Küçük çekirdekli ribonükleoprotein
<b>T2DM</b>	: Tip 2 diyabetes mellitus
<b>TAF</b>	: Telomer-ilişkili odaklar
<b>TERC</b>	: Telomeraz RNA bileşeni
<b>TERF1</b>	: Telomer tekrar bağlayıcı faktör 1
<b>TERF2</b>	: Telomer tekrar bağlayıcı faktör 2
<b>TERF2IP</b>	: TERF2 ile etkileşen protein (Rap1)
<b>TERT</b>	: Telomeraz ters transkriptaz
<b>TIN2</b>	: TERF1 ile etkileşen nükleer faktör 2
<b>TINF2</b>	: TERF1 interacting nuclear factor 2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktörü alfa
<b>UTR</b>	: <i>Untranslated region</i> , Translasyon olmayan bölge
<b>WRN</b>	: Werner sendromu ATP-bağımlı helikaz
<b>YND</b>	: Yeni nesil dizileme

## **EKLER**

Ek-1 Kontrol Grubu Ebeveyn/Yasal Vasi Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Ek-2 Kontrol Grubu Katılımcı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (9-18 Yaş)

Ek-3 Vaka Grubu Ebeveyn/Yasal Vasi Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Ek-4 Vaka Grubu Katılımcı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (9-18 Yaş)

Ek-5 Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Kararı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal Musküler Atrofi (SMA), motor nöronları etkileyen otozomal resesif kalıtımla geçen bir hastalık olup, *SMN1* geninin kodladığı SMN proteininin eksikliği nedeniyle gelişir. SMA, çocukluk çağının en sık nöromusküler hastalıklarından biridir ve yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Ancak geçtiğimiz yıllarda kullanılmaya başlanan tedavi yaklaşımları ile SMA tedavisinde umut verici bazı gelişmeler elde edilmiştir.

Telomerler, her bir kromozomun uç kısmında bulunan, genom stabilitesini sağlayan nükleoprotein yapılarıdır. Tüm memeli türlerindeki telomerler yüksek oranda korunmuş, heksamerik (TTAGGG) tekrar DNA dizilerinden meydana gelir. DNA polimeraz enzimi, replikasyon sırasında tek yönlü sentez yapabildiğinden dolayı DNA'nın çift zincirlerinden biri kesintisiz bir biçimde replike olurken; diğer zincir için çoklu RNA primerleri gerekmektedir. Bu durumda her bir hücre bölünmesinde 5' uçta, en az oradan çıkarılan RNA primerinin uzunluğu kadar bir DNA kaybedilmektedir. Telomer dizileri, özelleşmiş proteinler ile birlikte kromozom kollarının uçlarını uygunsuz DNA tamir mekanizmalarından korur, uçlara yakın genlerin DNA replikasyonu sırasında yıkıma uğramasını engeller. Telomer kısalması literatürde hücre yaşlanma, kanser ve pek çok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Ancak SMA hastalığı ve telomer uzunluğu arasında kapsamlı bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Bu tez çalışmasının temel amacı SMA ile telomer uzunluğu arasındaki potansiyel ilişkiyi ortaya koymaktır. Araştırma kapsamında SMA hastası bireyler ile onlarla hem yaş hem cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin rölatif lökosit telomer boylarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu amaca ulaşmak için moleküler genetik yöntemlerle SMA tanısı kesinleşmiş olan hasta grubu belirlenecek, hasta grubuna uygun bir kontrol grubu tespit edilecek, vaka ve kontrol gruplarında telomer uzunluğu tayini için gerçek zamanlı-PZR (qPCR) analizi yapılacak ve elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemler ile karşılaştırılacaktır. Bu çalışma neticesinde, pek çok farklı hasta grubunda tespit edilmiş olan telomer uzunluğu değişiminin Spinal Musküler Atrofi hastalığının patogenezinde de yer alıp almadığının anlaşılması planlanmaktadır. Çalışmanın bir diğer hedefi, gen replasman tedavisinin SMA'daki telomer boyu etkilenmesini tersine çevireceği hipotezimizi ispatlamaktır. Bu nedenle gen tedavisi almış olan SMA hastaları da

Çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak, vaka-kontrol çalışmamızın SMA hastalığında telomerlerin etkilenme durumunu ortaya koymasını, gen tedavisinin telomerleri nasıl etkileyebileceğini gstermesini ve literatüre katkı sağlayarak yeni çalışmaların nn açmasını hedefliyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spinal Musküler Atrofi

#### 2.1.1 Tanım ve tarihçe

Spinal Musküler Atrofi (SMA); beyin sapı çekirdekleri ve omuriliğin ön boynuz hücrelerini etkileyen, alt motor nöronların dejenerasyonu ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Hastalarda ekstremitelerde, gövdede, yutmayı kontrol eden bulbar sistemde ve solunum kaslarında ilerleyici kas güçsüzlüğü, atrofi ve sıklıkla erken ölüm görülmektedir (Mercuri, Sumner, ve ark., 2022). Kas güçsüzlüğü tipik olarak proksimal kasların distallere göre daha fazla etkilendiği, simetrik bir güçsüzlüktür. Başlangıç zamanı prenatal dönemden erişkin yaşama kadar değişkenlik gösterebilir. Çocukluk çağının en sık nöromusküler hastalıklarından biri olan SMA, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir.

Vakaların %95'ten fazlasında "klasik SMA" görülmektedir. Klasik SMA, 5.kromozomun kısa kolunda yer alan *SMN1* geninin işlev kaybından kaynaklanan, otozomal resesif kalıtmı genetik bir hastalıktır. Bu nedenle sıklıkla "5q-SMA" olarak adlandırılır. *SMN1* geni tarafından kodlanan SMN (*survival motor neuron*) proteininin azalmış ekspresyonu, omurilik ve beyin sapındaki  $\alpha$ -motor nöronların disfonksiyonuna ve kaybına yol açarak hastalığın mekanizmasını oluşturmaktadır.

SMA ilk kez 1890'larda Guido Werdnig tarafından 2 erkek kardeşin bildirilmesiyle (Werdnig, 1971), daha sonra Johan Hoffmann tarafından 7 ayrı vakanın bildirilmesiyle tanımlanmıştır (Hoffmann, 1893). Hastaların klinik bulguları; *SMN2* geni kopya sayısı ile ters orantı gösterecek şekilde, bebeklikte başlayan paraplejiden erişkin dönemde ortaya çıkan hafif proksimal kas zayıflığına kadar geniş bir spektrumda yer almaktadır. Hastalar pediatrik başlangıçlı, prenatal veya erişkin dönem başlangıçlı olabilirler. Hastalığın doğal seyrindeki bu belirgin farklılıktan dolayı, SMA tarihsel olarak üç ana alt grupta incelenmiştir. Bu klinik sınıflandırma; hastalığın başlangıç yaşı ve tedavi edilmemiş hastalarda elde edilen en yüksek gelişimsel motor fonksiyonuna göre belirlenmiştir. Örneğin; tip 1 SMA'lı bebekler hiçbir zaman desteksiz oturamaz (*non-sitters*). Tip 2 SMA'lı çocuklar oturabilse de hiçbir zaman bağımsız olarak yürüyemez (*sitters*). Tip 3 SMA'lı çocuklar ve erişkinler ise gelişimlerinin bir noktasında bağımsız olarak yürümeyi başarabilir (*walkers*) (Kolb & Kissel, 2015).

SMA için multidisipliner destekleyici bakım önerileri oluşturulmuştur. Ayrıca hastalığın moleküler genetik patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla çeşitli potansiyel terapötik yaklaşımlar da geliştirilmiştir. SMA klinik yaklaşımlarının tümünde maksimum terapötik fayda elde etmek için erken tanı ve uygun multidisipliner müdahale önemini korumaktadır.

Spinal Musküler Atrofi (SMA) terimi, ön boynuz hücrelerinin dejenerasyonu ve buna bağlı gelişen kas atrofisi ve güçsüzlüğü ile karakterize bir grup genetik hastalık için kullanılmaktadır. SMA'nın diğer genetik formları, farklı patobiyolojileri nedeniyle bu çalışmada tartışılmamıştır.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

#### ***Taşıyıcılık***

SMA'nın ortalama küresel taşıyıcı sıklığı 50'de 1'dir (40'ta 1 ila 60'ta 1) (Pearn, 1978). Verhaart ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladığı kapsamlı literatür taramasına göre, 5q SMA taşıyıcılık sıklığı etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Bu çalışmada, beyaz popülasyonda taşıyıcılık sıklığı yaklaşık 1/45 (yaklaşık %2,2) olarak bildirilmiştir. Diğer etnik gruplarda ise taşıyıcılık oranları şu şekildedir (Verhaart, Robertson, Wilson, ve ark., 2017): Asya kökenli bireylerde 1/48 (yaklaşık %2), Afrika kökenli bireyler: 1/100 (%1), Hispanik bireyler: 1/77 (yaklaşık %1,3), Yahudi bireyler: 1/56 (yaklaşık %1,7). Siyah popülasyonda taşıyıcılığın nadir olması, bu bireylerde iki-kopya duplikasyon allelinin sık olmasının sebep olduğu bir yanlış hesaplama olabilir. Bu durumda allellerin biri iki kopya *SMN1*'e sahip iken diğer allelde hiç kopya bulunmaz. Bu allel kombinasyonu klinik laboratuvarlarda kullanılan rutin test yöntemleriyle saptanamamaktadır. Farklı çalışmalarda Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde taşıyıcılık frekansı %2,5-%5 olarak değerlendirilmiştir (Al Jumah ve ark., 2022; Alghamdi ve ark., 2023; Hasanzad ve ark., 2010).

#### ***İnsidans***

SMA'nın dünya çapındaki insidansı 10.000 canlı doğumda yaklaşık 1 (Ogino ve ark., 2002; Pearn, 1978; Sugarman ve ark., 2012) veya 100.000 canlı doğumda yaklaşık 7,8–10 olarak belirlenmiştir (Mailman ve ark., 2002). ABD'de genetik

laboratuvar verileri kullanılarak belirlenen pan-etnik insidans 11.000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir (Sugarman ve ark., 2012); yenidoğan tarama programı ile belirlenmiş olan ise 14.694'te 1'dir (Belter ve ark., 2024). Avrupa'daki insidans ise hem genetik laboratuvarlardan hem de küresel ağ TREAT-NMD'den toplanan verilerle 3.900–16.000 canlı doğumda 1 olarak tahmin edilmektedir (Verhaart, Robertson, Leary, ve ark., 2017; Verhaart, Robertson, Wilson, ve ark., 2017). Rusya'da yenidoğan tarama programı verilerine göre 5q-SMA insidansı 7804 yenidoğanda 1'dir (Efimova ve ark., 2024).

Otozomal resesif olarak kalıtılan SMA'nın sıklığı, akraba evliliğinin daha sık görüldüğü topluluklarda artmaktadır. Bu bilgiler ışığında SMA insidansı dünya genelinde her 6.000 ila 10.000 canlı doğumda bir tahmin edilmekteyken; Körfez İşbirliği Konseyi'ne göre, Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesindeki insidansın bundan yaklaşık 20 kat artması, 10/100.000 ila 193/100.000 arasında olması beklenmektedir (Bemanalizadeh & Mansouri, 2024). Türkiye'den 2008 ile 2010 yılları arasında tek bir merkezde yapılan bir çalışmayla ulusal kayıt sistemlerine dayalı veriler bildirilmiştir (Karaduman ve ark., 2010). Bu bildiriye TREAT-NMD iş birliği ile SMA Ulusal Kaydı oluşturulmuş ve 54 SMA hastasının fiziksel durumları belirlenmiştir. Ancak bu verilerin güncellenmesi ve daha kapsayıcı olması gerekmektedir. Türkiye'deki SMA insidansının; dünya geneli insidans verilerine göre milyonda 121-202 arasında, Körfez İşbirliği Konseyi'nin belirlediği insidans oranına göre 121-2339 arası, bölgenin taşıyıcılık frekansına göre de 189-757 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Bemanalizadeh & Mansouri, 2024; Verhaart, Robertson, Wilson, ve ark., 2017). Türkiye'de yıllık canlı doğum sayısının yaklaşık 1,1 milyon olduğu göz önünde bulundurulduğunda (Türkiye İstatistik Kurumu, 2023) bu insidans aralıklarına göre yılda ortalama 130 ila 2500 arasında yeni SMA vakası görülmesi beklenmektedir.

Bildirilen insidans oranlarının ülkeler arası değişkenlik göstermesi bölgenin büyüklüğü, kullanılan veri kaynakları dâhil olmak üzere birçok faktörle bağlantılıdır. Yirmi dokuz ülkeyi temsil eden Küresel SMA Hasta Kaydı'na göre cinsiyet dağılımının yaklaşık eşit olması erkek ve kız çocuklarında benzer SMA insidansı olduğunu göstermektedir (Verhaart, Robertson, Leary, ve ark., 2017). Dikkat çekici bir şekilde, taşıyıcı sıklığına göre hesaplama yapıldığında SMA insidansı daha yüksek oranda beklenmektedir. Bu tür hesaplamalara işlevsel *SMNI*

geni olmayan ancak yüksek sayıda (genellikle dört veya daha fazla) *SMN2* kopyası olan etkilenmemiş bireylerin ve diğer türlerde embriyonik lethal olduğu bildirilen 0/0 *SMN1/SMN2* genotipine sahip (hiç SMN proteini bulunmayan) fetüslerin dâhil edilmesi, öngörülen insidansı artırabilir (Prior ve ark., 2010). Beş veya daha fazla *SMN2* kopyası olan bireylerde hiçbir zaman SMA gelişmeyebilir. Diğer taraftan *de novo* mutasyonlar, nokta mutasyonlar gibi genetik değişimler ve birden fazla *SMN1* kopyasının aynı kromozomda bulunması gibi durumlarda mevcut test yöntemleriyle rutin olarak değerlendirilmediğinden dolayı taşıyıcı sıklığının hafife alınmasına yol açabilir.

### ***Prevalans***

SMA prevalansı genellikle 100.000 kişide 1-2 olarak bildirilir ve ülkeler arası önemli değişkenlik gösterir. Küresel olarak 100.000 kişide 0,01 ila 2,43'tür. Avrupa'da 100.000 kişide 0,00 ila 4,11 arasında değişmektedir (Verhaart, Robertson, Wilson, ve ark., 2017). Ogino ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada SMA hastalarının yaklaşık %58'inde SMA tip 1, %29'unda SMA tip 2 ve %13'ünde SMA tip 3 olduğu bildirilmiştir (Ogino ve ark., 2004). Daha sonra 2017'de yapılan bir araştırmada da hastaların yaklaşık %60'ında SMA tip 1, %20'sinde SMA tip 2 ve %20'sinde SMA tip 3 mevcut olduğu bildirilmiştir (Verhaart, Robertson, Leary, ve ark., 2017; Verhaart, Robertson, Wilson, ve ark., 2017). SMA tip 1'in prevalansı, daha kısa yaşam beklentisi nedeniyle diğer alt tiplerden daha düşüktür; ancak, hastalığı modifiye edici ilaçlara ulaşımın artmasıyla sağ kalımla oranları ve bununla birlikte bu prevalans hızla artmaktadır. Bu konuda daha güncel ve kapsayıcı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

SMA epidemiyolojisini anlamak, etkili sağlık hizmeti planlaması ve kaynak tahsisi için çok büyük bir öneme sahiptir. Gelecekte evlilik öncesi taşıyıcı taramaları, gelişmiş üreme teknolojilerinin yaygınlaşması ve prenatal tanı yöntemlerinin kullanımı ile dünyanın birçok yerinde SMA insidansının azalması beklenmektedir. Ancak hastaların uygun bakım standartlarına ve yeni modifiye-edici ilaçların da dâhil edildiği tedavilere daha yaygın olarak ulaşmasıyla küresel olarak prevalansı artacaktır.

### 2.1.3. Sınıflandırılması ve klinik özellikleri

Motor nöronlar ve onların innerve ettiği kas liflerinden oluşan SMA motor ünitesinin disfonksiyonu, SMA'nın en belirgin klinik bulgusu olan iskelet kası güçsüzlüğünün temelinde yer almaktadır. İnsan otopsi dokularının ve SMA fare modelleri; hastalığın erken dönemlerinin motor nöron hücre gövdesini, aksonlarını ve hedef miyofibrillerini etkileyen nörogelişimsel bozukluklarla karakterize olduğunu göstermektedir. Motor nöronların eksitator sinaptik girdilerinin kazanımında gecikme ve matür motor nöron deşarj paternlerinde bozulma (Fletcher ve ark., 2017; Ling ve ark., 2010; Mentis ve ark., 2011); motor aksonların radyal büyümesinde, Schwann hücreleri tarafından miyelin kılıf oluşturulmasında ve miyelinizasyon sürecinde defektler (Kong ve ark., 2021); nöromusküler kavşakta sinaptik yapıların yeterince olgunlaşmaması ve kuantal içeriğin artması (Kariya ve ark., 2008; Kong ve ark., 2009; Murray ve ark., 2008); miyofibril büyümesinde gerilik (Lee ve ark., 2011; Liu ve ark., 2025), motor nöronlarda hücre iskeleti disfonksiyonu (Shi ve ark., 2024) gibi spesifik patolojiler de izlenir. Yapılan fare modelleri SMA'nın yalnızca motor nöron hastalığı değil, polinöronal bir ağ bozukluğu olduğu yönünde kanıtlar sunmuştur (Mentis ve ark., 2011). SMA fare modellerinde yapılan longitudinal çalışmalar, nörogelişimsel gecikmenin fetal hayatın geç dönemlerinde ve neonatal dönemde başladığını göstermektedir (Kong ve ark., 2021). SMA tip 1 hastalarına ait otopsi dokularında yapılan ultrastrüktürel analizler, motor aksonların radyal büyümesinde bozulmaların gebeliğin orta döneminde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Kong ve ark., 2021). Bu nöropatolojiler, belirli motor nöron popülasyonlarında bölgesel özgüllük göstermektedir. Örneğin; SMA fare modellerinde medial motor kolon ve medial lateral motor kolon motor nöronlarının, lateral motor kolon motor nöronlarına kıyasla daha fazla etkilendiği gözlemlenmiştir (Buettner ve ark., 2021). Ayrıca, omuriliğin belirli segmentleri arasında hastalık şiddeti değişkenlik gösterebilmektedir (Ling ve ark., 2010). Uyarılmış pluripotent kök hücrelerden türetilen motor nöronlara ait veriler, bu değişkenliğin bireysel hücrelerdeki SMN protein düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Rodriguez-Muela ve ark., 2017).

SMA fare modellerinde ve SMA'lı hastalarda görülen dejeneratif patolojiler, terminal motor aksonların nöromusküler kavşak postsinaptik terminalinden

çekilmesi (Ling ve ark., 2012), proksimal motor aksonların dejenerasyonu, hücre gövdesi sinaptik girdilerinin kaybı ve motor nöron hücre gövdesinin ölümü gibi bulguları içerir. Ayrıca, uzun süreli denervasyon sonrası fibro-adipöz doku miyofibrillerin yerini alır (Ling ve ark., 2012). Mdm2 ve Mdm4'ün değiştirilmiş splicing'i ile p53 yolunun aktive edilmesi nörodejenerasyonunun bir moleküler aracı olarak önerilmiştir (Simon ve ark., 2017; Van Alstyne ve ark., 2018). SMA'daki nörodejenerasyonun diğer moleküler araçları JNK proteini (Genabai ve ark., 2015; Pilato ve ark., 2019), endoplazmik retikulum stresi (Fayzullina & Martin, 2014; Jangi ve ark., 2017) ve DNA hasarıdır (Ng ve ark., 2015). Gebelik sırasında başlayan yavaş gelişim ve SMA'daki hızlı postnatal dejenerasyon, optimal tedavi sonuçları için çok erken terapötik uygulama gereksinimini ortaya koymaktadır. Gerçekten de, prelinik fare çalışmaları ve insan klinik denemeleri, postnatal olarak, semptom başlamadan önce başlanan ilaç tedavisinin önemli ölçüde daha yüksek etkinlik gösterdiğini defalarca kanıtlamıştır (Goedeker ve ark., 2024; Govoni ve ark., 2018). Gelecekteki öncelik, SMN eksikliği sonrası yeni terapötik hedeflerin tanımlanmasıdır. Myofibril büyümesini artırmak amacıyla myostatin inhibe etmeyi hedefleyen promyostatin (SRK-105) antikorumun, SMN indüksiyon tedavisi ile birlikte tek başına veya kombinasyon halinde fayda sağlayıp sağlamayacağı yönünde çalışmalar yapılmaktadır (ClinicalTrials.gov kimlik numarası NCT03921528) (Barrett ve ark., 2021; Zhou ve ark., 2020).

SMA fenotipik olarak bir spektrum halinde seyretse de, hastalığın en önemli klinik bulguları ilerleyici kas güçsüzlüğü ve atrofidir. Kas güçsüzlüğü genellikle proksimal kas gruplarının daha belirgin olarak tutulduğu; ancak aksiyal, interkostal ve bulbar kasların da etkilenebildiği, simetrik bir güçsüzlüktür. Hastaların duyuşal fonksiyonları korunmuştur. Spinal Musküler Atrofi Uluslararası Konsorsiyumu 1991 yılında hasta fenotiplerini ulaşılan en yüksek motor basamak ve bulguların başlangıç yaşı göz önüne alınarak 3 gruba kategorize etmiştir (Munsat & Davies, 1992). Daha sonra ise bulguların erişkin yaşta başladığı tip 4 SMA ve prenatal dönemde başlayıp haftalar içinde ölümün gerçekleştiği tip 0 SMA da tanımlanmıştır (Klaus Zerres, 1999; Russman, 2007).

### ***SMA tip 0***

Spinal musküler atrofi tip 0, ciddi kas güçsüzlüğü ve hipotonisi bulunan yenidoğanları tanımlamak için kullanılır. Bu bebeklerin genellikle prenatal

dönemde de hareketleri azalmıştır. Arefleksi, fasial dipleji, atrial septal defektler ve eklemlerde kontraktürler fizik muayenede görülebilecek bulgular arasındadır. Hastaların çoğu yaşamın ilk 6 ayında solunum yetmezliğine bağlı olarak ölür (Dubowitz, 1999; MacLeod ve ark., 1999).

### ***SMA tip 1***

SMA tip 1, aynı zamanda Werdnig-Hoffman hastalığı veya akut spinal musküler atrofi olarak bilinmektedir. SMA hastalarının çoğunluğunu bu grup oluşturmaktadır. Bu bebeklerde 6 aydan önce başlayan hipotoni, yetersiz baş kontrolü, tendon reflekslerinin alınamaması veya azalmış olması beklenen bulgulardır. Hastalar hiçbir zaman desteksiz oturamaz. Ağır hipotonileri nedeniyle “kurbağabacağı” postür görülebilir. Diyafram kası görece korunduğundan dolayı interkostal kasların zayıflığı çan biçimli bir göğüse ve “belly-breathing” olarak da bilinen paradoksik bir nefes alma paternine yol açar. Tip 1 SMA’lı bebeklerde dilde ve faringeal kaslarda zayıflama, yutma güçlüğü mevcuttur. Hastalar bu nedenle aspirasyon ve büyüme geriliği riski altındadır. Muayenede dil fasikülasyonları izlenebilir. Tip 1 SMA hastalarında genellikle 2 yaşından önce solunum yetmezliği gelişir ve 2 yaşına kadar %90’ın üzerinde bir ölüm oranı izlenir (Finkel ve ark., 2014; Thomas & Dubowitz, 1994; Zerres & Rudnik-Schöneborn, 1995).

### ***SMA tip 2***

SMA tip 2, intermediate SMA veya kronik infantil SMA olarak da bilinir. Tip 2 SMA’lı çocuklar gelişimlerinin bir evresinde desteksiz olarak oturabilir, ancak hiçbir zaman bağımsız bir şekilde yürüyemezler (Kolb & Kissel, 2015). Bu grup hastalarda ilerleyici proksimal bacak güçsüzlüğü, kollardaki güçsüzlükten daha ciddi gidişlidir. Fizik muayenede hipotoni ve arefleksi görülmektedir. Beklenen komorbiditeler arasında progresif skolyoz, eklem kontraktürleri ve mandibulada ankiloz gibi ortopedik komplikasyonlar ön plandadır. Aynı zamanda skolyoz ve interkostal kas güçsüzlüğünün kombinasyonu restriktif akciğer hastalığına da sebep olabilir (Kolb & Kissel, 2015).

### ***SMA tip 3***

Spinal musküler atrofi tip 3, Kugelberg-Welander hastalığı olarak da bilinmektedir. Tip 3 SMA’lı çocuklar ve yetişkinler hayatlarının bir döneminde desteksiz olarak yürümeyi başarır. Hastaların bacaklarında, kollarından daha belirgin bir progresif

proksimal kas güçsüzlüğü görülmektedir. Düşmeye eğilim, alt ekstremitte güçsüzlüğü ve yorgunluk ön plandadır. Hastaların yaklaşık %50'si özellikle ergenlik döneminde bağımsız yürüme yetisini kaybeder. Tip 2'li bireylerin aksine; solunum kaslarında güçsüzlük ve skolyoza bağlı komorbiditeler beklenmez. Bu grupta çoğunlukla bilişsel yetenekler ve yaşam beklentisi normaldir (Zerres & Davies, 1999; Zerres ve ark., 1997)

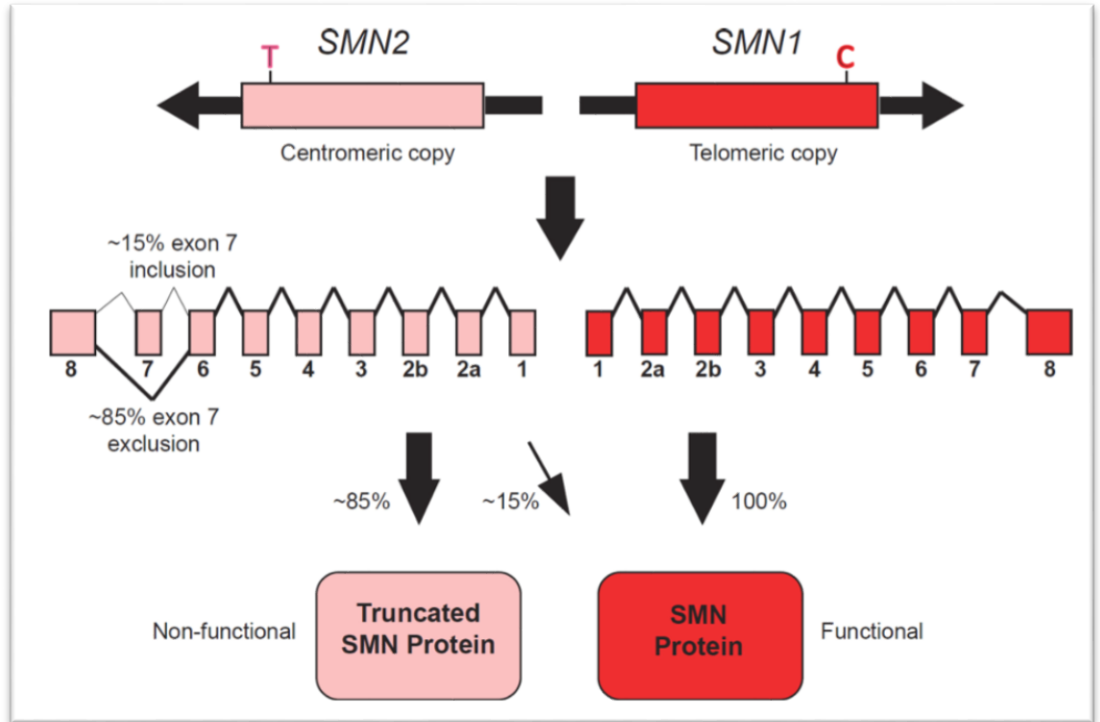
#### ***SMA tip 4***

Spinal musküler atrofinin fenotipik spektrumunda en hafif bulguların bulunduğu grup SMA tip 4 olarak adlandırılmıştır. Hastaların %5'inden azı bu grupta bulunmaktadır. Tip 4 SMA'lı bireyler ambulatuardır, ancak merdiven çıkarken, oturduğu yerden kalkarken zorlanma gibi bacaklarda güçsüzlük bulguları görülmektedir. Tip 3'ten farklı olarak hastaların neredeyse tamamında erişkin dönemde, sıklıkla da 30 yaş sonrası başlangıç gösterir (Piepers ve ark., 2008; Zerres & Rudnik-Schöneborn, 1995). Bilişsel fonksiyonlar SMA tip 4 hastalarında normaldir.

#### **2.1.4. Moleküler genetik**

Her üç SMA tipi de 1990 yılında kromozom 5q11.1–13.3'e haritalanmıştır ve 1995 yılında Melki laboratuvarında hastaların yüzde 95'inden fazlasının kromozom 5q13 lokusunda yer alan *SMN1* geni homozigot delesyonlarından kaynaklandığı anlaşılmıştır (Lefebvre ve ark., 1995). İnsanlarda her bir allelde *SMN* geninin iki kopyası bulunmaktadır: bir telomerik form (*SMN1*), bir de onun paralogu sentromerik form (*SMN2*). *SMN1* ve *SMN2* genlerinin dizileri %99,9'dan fazla özdeştir. Tek farkları ekzon 7'nin 6.pozisyonunda C-G yerine T-A nükleotidleri bulunmasıdır (Mailman ve ark., 2002). Her *SMN* geni dokuz ekzondan oluşur: ekzonlar 1, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 (3' UTR bölgesini kodlayan). *SMN1* pre-mRNA'ları genellikle tüm ekzonları barındıracak şekilde kesime uğrar ve sonuç olarak tam uzunlukta bir SMN proteini üretilir. *SMN2* geni ise bir ekzonik splicing enhancer bölgesinde sitozin yerine timin nükleotidi taşıması (c.840C>T), nedeniyle bu splicing güçlendiriciyi etkisizleştirir ve eşzamanlı bir ekzonik splicing susturucusu yaratır. Bu tek nükleotid değişimi translasyonel olarak sessizdir,

herhangi bir aminoasit değişikliğine yol açmamaktadır. Fakat bu, çoğu *SMN2* transkriptinden ekzon 7'nin hariç tutulmasına ve böylece kısa, işlevsiz ve hemen degrade olacak bir protein üretilmesine yol açar (SMND7). *SMN2* mRNA'larının tamamında ekzon 7 eksilmez, total transkript sayısının az bir kısmında (yaklaşık %10) ekzon 7 bulunur ve normal SMN proteini üretilmesini sağlar (Lorson & Androphy, 2000) (Şekil 2.1). Bozulmuş  $\alpha$ -motor nöron gelişimi ve dejenerasyon dâhil olmak üzere SMA'nın klinik belirtileri, SMN proteininin azalmış ifade seviyeleri sonucunda oluşmaktadır (Lefebvre ve ark., 1997).



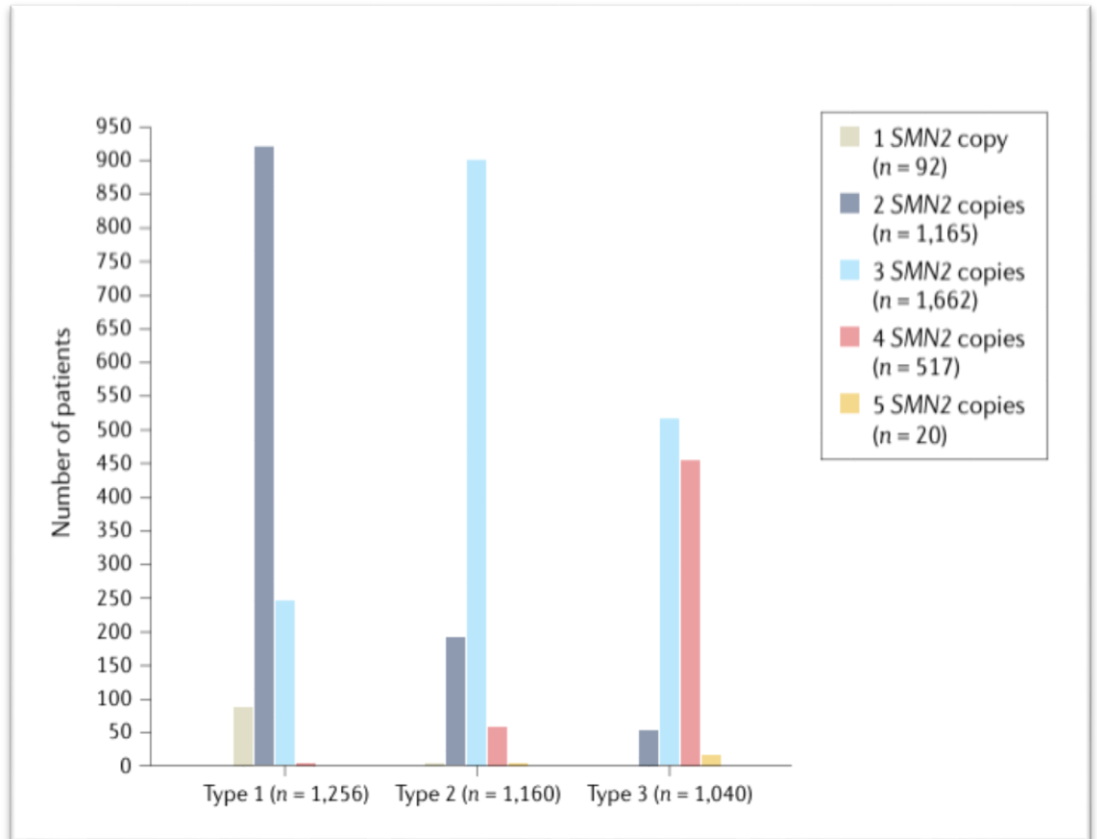
Şekil 2.1: SMN genlerinin şematik gösterimi (Kolb & Kissel, 2015)

SMA otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Bu kalıtım modelinde hastalık fenotipinin ortaya çıkabilmesi için bir bireyin aynı lokustaki her iki allelinde de patojenik varyant taşıması gerekmektedir. Yalnızca bir patojenik değişim taşıyan heterozigot bireyler taşıyıcı olarak adlandırılırlar ve asemptomatik olmaları beklenir (Prior ve ark., 2000). Klasik SMA'lı hastaların yaklaşık %90'ından fazlasında *SMN1* geninde 7 ve 8. ekzonlarda veya sadece 7. ekzonda homozigot delesyon bulunur (Wirth, 2021). Kalan %5–10'luk kesimi ise, bir *SMN1* geninde nokta mutasyonu ve diğer alelde bir delesyona sahip birleşik heterozigot bireylerden veya çok nadiren *SMN1* ekzonlarından herhangi birinde biallelik bir patojenik değişime sahip bireylerden oluşur (Chi ve ark., 2024; Wirth, 2021). Bu varyantlar arasında

nonsense mutasyonlar, splice bölgesi mutasyonları, insersiyon, delesyon, duplikasyon, çerçeve kayması ve missense mutasyonlar yer alır (Lefebvre ve ark., 1995). Bu nadir patojenik varyantların yaygın olarak görüldüğü bölge 3. ekzon, missense varyantların sık görüldüğü bölgenin ise 6. ekzon olduğu bildirilmiştir (Hahnen ve ark., 1997). SMA hastalarında en sık bildirilen mutasyon, 6. ekzon üzerindeki p.Tyr272Cys (Y272C) missense değişimidir. Ekzon 6, SMN proteininin oligomerleşmesi için gerekli olan kritik bir protein domainini kodladığından dolayı, bu bölgede varyantlara sahip hastalarda SMN proteininin kendi kendine oligomerleşme kapasitesi azalmaktadır (Hahnen ve ark., 1997). Bu 5q bölgesinin instabilitesi nedeniyle *de novo* mutasyonlar nispeten yüksek bir oranda (~%2) meydana gelir (Wirth, 2021).

SMN proteininin eksikliği nedeni tam anlaşılmayan bir şekilde selektif motor nöron kaybına yol açtığından dolayı, SMA hastaları hayatta kalmak için *SMN2* geninden olacak protein sentezine ihtiyaç duymaktadır. Hastalar arası klinik farklılıkları da *SMN2* kopya sayısı değişimleri açıklayabilir (Lefebvre ve ark., 1997). Yapılmış genotip-fenotip analizleri *SMN2* geni kopya sayısı ile daha hafif klinik arasında anlamlı bir pozitif korelasyon göstermiştir (Mailman ve ark., 2002). *SMN2* gen kopya sayısı bireyler arasında 1 ile 8 arasında değişebilir. *SMN2* kopya sayısı arttıkça hastalık şiddeti azalmakta ve ilerleyişi yavaşlamaktadır (Swoboda ve ark., 2005). Tip 1 SMA hastalarında genellikle 2 *SMN2* kopyası bulunurken, tip 2 ve tip 3 hastalarda 3 veya daha fazla kopya bulunur (Arnold & Fischbeck, 2018; Cano ve ark., 2014)(Şekil 2.2). Ancak bu durum her zaman geçerli değildir; bazı tip 1 SMA hastalarında 4 *SMN2* kopyası da saptanabilmektedir (Vill ve ark., 2019). Daha az şiddetli belirtileri olan hastalarda (SMA tip 2 ve 3), gen konversiyonu (yani, *SMN1* ekzon 7'sinin *SMN2*'ninkine dönüşmesi) genellikle *SMN1*'in gerçek delesyonlarından (SMA tip 1) daha sık oluşur (van der Steege ve ark., 1996; Wirth, 2021). Bunun tam tersi şekilde *SMN2*'den *SMN1*'e bir konversiyon da meydana gelebilir (van der Steege ve ark., 1996; Wirth, 2021). Ancak özellikle SMA tip 2 ve 3 hastaları başta olmak üzere, artık *SMN2* geninin SMA hastalığının ciddiyetini öngörmeye tek modifiye edici faktör olmadığı da bilinmektedir. Prognozu daha doğru öngörmemizi sağlayacak ve belki yeni tedavi hedefi olacak SMA modifiye edicileri araştırılmaktadır (Chudakova ve ark., 2024). SMA tip 1, 2 veya 3 hastalarında iki veya üç *SMN2* kopyası bildirilmiştir. Hem SMA tip 3 hastalarında

hem de homozigot *SMN1* delesyonları olan etkilenmemiş aile bireylerinde beş *SMN2* kopyası tespit edilmiştir (Mailman ve ark., 2002; Oprea ve ark., 2008; Prior ve ark., 2009; Prior ve ark., 2004; Riessland ve ark., 2017). Prior ve arkadaşlarının yayınladığı makalede sadece 2 *SMN2* kopyası olup hafif şiddette fenotip gösteren 3 erişkin hasta ele alınmıştır. Bu hastaların ekzon 7’de c.859G>C değişimi taşıdığı ve bu değişimin bir “ekzon splice enhancing faktör” oluşturup tam uzunluklu SMN protein üretimi sağladığı anlaşılmıştır (Prior ve ark., 2009). Diğer tanımlanmış modifiye edici genler arasında *PLS3* ve *NCALD46–48* bulunur ve SMA’nın moleküler patogenezi daha iyi anlaşıldıkça daha fazlasının da tanımlanması beklenmektedir (Kaifer ve ark., 2017; Oprea ve ark., 2008; Riessland ve ark., 2017). *NAIP* geninin delesyonlarının da SMA ‘da hastalık şiddeti ile korele olduğu öne sürülmüştür (Abd El Mutaleb ve ark., 2024). Böylece özellikle yenidoğan SMA taramaları sonrası ailelere genetik danışma verilirken klinik fenotip daha iyi öngörülebilir (Prior ve ark., 2010; Taylor ve ark., 2015).



Şekil 2.2.: Farklı SMA tiplerinde SMN2 genotip dağılımı (Mercuri, Sumner, et al., 2022).

### 2.1.5. Moleküler patogenezi

*SMN1* geni dokuz ekzonlu, 10 farklı transkriptte sahip bir genidir (Ensembl, 2025). mRNA işlenmesi basamağından sonra, tam uzunluktaki SMN mRNA, her yerde ifade edilen 38 kDa'lık bir SMN proteinine çevrilir. SMN proteini çeşitli fonksiyonel ve bağlayıcı domainler içerir. SMN birden fazla hücre tipinde, hem bir multiprotein kompleksin parçası olarak işlev gördüğü sitoplazmada hem de nukleusta gem adı verilen noktasal yapılarda dağınık olarak yerleşmiştir; bunların sayısı hasta kaynaklı fibroblastlarda hastalığın şiddetiyle ilişkilidir (Coover ve ark., 1997). SMN çoğunlukla oligomerize bir formda bulunur, YG kutusu aracılığıyla kendisine ve gemin 2–gemin 8 dâhil olmak üzere birden fazla başka proteine bağlanır. Ekzon 7'den yoksun SMN proteini ise oligomerize olma yeteneğinin önemli ölçüde azalması ve hızlı bozunmaya neden olan bir degran motifinin yaratılması nedeniyle özellikle kararsızdır (Burnett ve ark., 2009; Cho & Dreyfuss, 2010; Le ve ark., 2005). SMN kompleksi, snRNP (*spliceosomal small nuclear ribonuclear protein*) biyogenezinde ve pre-mRNA splicing sürecinde önemli rol oynayarak tüm hücrelerin RNA işleme süreçlerini etkilemektedir (Kolb ve ark., 2007; Polverini ve ark., 2024). SMA'lı farelerde yapılan çalışmalarda snRNP biyogenezinin bozulduğu bildirilmiştir. SMN proteini ayrıca motor nöronların aksonlarında yer almaktadır. Peki motor nöronlara özgü farklı bir işlevi de var mıdır? (Burghes & Beattie, 2009; Pellizzoni, 2007). Bu sorunun cevabı net olmasa da; azalmış SMN ifadesi nedeniyle etkilenen RNA işlenmesinin aşağı yönlü sonuçları motor nöronların hayatta kalmasını, gelişimini veya her ikisini de bozuyor olabilir. Splicing'deki global bir değişim motor nöronların kendine özgü transkriptomunda bir farklılık yaratıyor olabilir. SMN proteininin ek işlevlerinin araştırılması, temel motor nöron biyolojisi anlayışımızı geliştirerek SMA'nın yanısıra, alt motor nöronları tutan diğer hastalıkları da daha iyi anlamamıza olanak sağlar. SMN proteini ayrıca gen transkripsiyonu (Strasswimmer ve ark., 1999) ve protein translasyonu (Lauria ve ark., 2020; Sharma ve ark., 2024) dâhil olmak üzere diğer hücresel yollarda doğrudan rol oynar. Hastalığı modifiye eden iki genin tanımlanması ile SMN eksikliği neticesinde ortaya çıkan aktin hücre iskeleti dinamiklerinin, sinaptik vezikül salınımının ve endositozun önemi vurgulanmıştır. Bunlardan biri aktin bağlayıcı bir protein olan plastin 3'ü kodlayan *PLS3* ve bir kalsiyum bağlayıcı protein olan nörokalsin- $\delta$ 'yi kodlayan *NCALD*'dir (Kaifer ve

ark., 2017; Oprea ve ark., 2008; Riessland ve ark., 2017). Daha yüksek plastin 3 seviyeleri, SMA'lı kadın hastalarda hastalık şiddetini azaltırken, azaltılmış *NCALD* ekspresyonu koruyucu olabilir. Plastin 3'ün aşırı ekspresyonunun (Kaifer ve ark., 2017) ve *NCALD74*'ün baskılanmasının belki de nöromusküler kavşaktaki endositotik yolları iyileştirerek SMA farelerinde koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu proteinleri terapötik olarak hedeflemek zor olabilir, çünkü ekspresyonlarındaki önemli değişiklikler diğer hastalık fenotipleriyle ilişkilidir (Upadhyay ve ark., 2019; Wolff ve ark., 2021). SMN eksikliğinin ardından bozulan bir diğer hücresel yol da motor nöronlarda (Boyd ve ark., 2017; Miller ve ark., 2016; Thelen ve ark., 2020) ve kaslarda (Habets ve ark., 2022; Ripolone ve ark., 2015) mitokondriyal solunum zinciri işlevidir. Bu durum muhtemelen SMN eksikliği olan hücrelerde gösterildiği gibi (Miller ve ark., 2016) mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin oluşumuna sekonderdir. Nitekim, bir kas spektroskopisi çalışması, SMA tip 3 veya 4 olan yetişkinlerde mitokondriyal ATP sentez fonksiyonunun azaldığını öne sürmüştür. Bu durum, egzersiz sırasında kas içi inorganik fosfat birikiminin değişmesi ve kas zayıflığı ile ilişkili olarak kan laktat seviyesindeki artışın baskılanması ile ortaya konmuştur (Habets ve ark., 2022). SMN eksikliğinin, tek bir işlevin kaybı yoluyla mı yoksa hücre tipleri ve/veya gelişim aşamaları arasında değişen çok sayıda işlevsel etki yoluyla mı motor nöron hastalığına neden olduğu henüz belirlenmemiştir. Kandaki SMN protein düzeyleri bireyler arasında önemli ölçüde değişir (Wadman ve ark., 2016), ancak bireyler arası düzeyler kısa süreler boyunca nispeten sabittir ve bu da kan SMN düzeylerinin oral yoldan verilen risdiplam için ilaç etkileşiminin bir biyobelirteci olarak kullanılmasına olanak tanır (Poirier ve ark., 2018). Ancak SMN seviyeleri beyin omurilik sıvısında güvenilir bir şekilde ölçülemediğinden dolayı, merkezi sinir sistemi (MSS) protein seviyeleri yaşayan hastalarda izlenemez. Post-mortem MSS örneklerinde SMN seviyeleri incelendiğinde, sağlıklı bireylerde fetal ve postnatal evreler arasında 6,5 kat düşüş olduğunun görülmesi, SMN seviyelerinin gelişim sırasında azaldığını göstermektedir (Ramos ve ark., 2019). SMN'nin aşırı eksprese edilmesi, genel olarak insanlar ve hayvan modellerinde güvenli kabul edilmiştir (Gavrilina ve ark., 2008). Ancak, bu görüş, şiddetli SMA'lı bir fare modelinde intraventriküler olarak verilen viral bir vektörle uzun vadeli yüksek düzeyde SMN eksprese edilmesinin, SMN kompleksinin normal stokiometrisini bozarak, dorsal kök gangliyon hücrelerinde ve motor nöronlarda

SMN proteininin sitoplazmik agregasyonuna, gen ekspresyonunun bozulmasına ve nihayetinde nöronal kayba yol açtığını gösteren çalışmalarla da sorgulanmıştır (Van Alstyne ve ark., 2021). Onasemnogen abeparvovec tedavisi sonrası yapılan iki insan otopsisine ait sınırlı veriler, lazerle yakalanan motor nöronlarda tam uzunlukta SMN mRNA ekspresyonunda bir artış olduğunu, ancak immünohistokimya ile SMN protein agregasyonunun gözlemlenmediğini göstermektedir (Thomsen ve ark., 2021). Nusinersen ile tedavi edilen bireylerde yapılan otopsi çalışmaları, omurilik dokularında tam uzunlukta SMN mRNA ve SMN protein boyama yoğunluğunda bir artış olduğunu, ancak beyin dokularında böyle bir artışın görülmediğini ortaya koymuştur. Bu durum, lomber intratekal uygulama sonrası ilaç konsantrasyonunun kaudalden rostrale doğru bir gradyan oluşturmasıyla ilişkilendirilmektedir (Ramos ve ark., 2019).

#### **2.1.6. Genetik tanı**

SMA şüphesi olan hastalarda ilk tanısal adım olarak genetik testler gerçekleştirilmektedir. SMA hastalarının yaklaşık %95'inde *SMN1* geninin ekzon 7 ve 8'inin ya da yalnızca ekzon 7'nin homozigot delesyonu tespit edilmektedir. *SMN1* genindeki bialelik varyantlar, 5q-SMA tanısını genetik olarak doğrular. Bununla birlikte, semptomatik hastalarda hastalık şiddeti hakkında bilgi sağladığı ve presemptomatik hastalarda tedavi gerekliliğini belirlediği için *SMN2* geni kopya sayısı da belirlenmelidir. *SMN1* delesyonları ve *SMN2* kopya sayısı; kantitatif gerçek zamanlı PZR, çoklu ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), dijital PZR ve yeni nesil dizileme (YND) teknikleri ile belirlenebilir. MLPA, *SMN2* kopya sayısını belirlemede altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, özellikle iki kopyadan fazla olan durumlarda hassasiyetinde sınırlamalar olduğu bildirilmiştir (Schorling ve ark., 2019). Gerçek zamanlı PZR ve dijital damlacık PZR, *SMN2* kopya sayısının daha hassas ölçümü için geliştirilmiş olup, YND teknikleri de başarılı sonuçlar göstermiştir (Gulsen ve ark., 2024; Zhao ve ark., 2022). SMA ayırıcı tanısında; Prader-Willi Sendromu, konjenital myastenia gravis, konjenital myopatiler, konjenital musküler distrofi, atrogripozis multipleks konjenita, infantil tip Pompe hastalığı ve adrenolökodistrofi de klinisyen hekim tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

### **2.1.7. Taramalar**

SMA tanısı üç farklı yöntemle konulabilir. Bunlar prekonsepsiyon taşıyıcı taraması, prenatal fetüs testi ve doğum sonrası testlerdir.

#### ***Prekonsepsiyon taşıyıcı taraması***

*SMNI* geni delesyon taşıyıcılığı etnisiteye bağlı olarak %0,98–2,02 arasında değişen yüksek bir taşıyıcılık sıklığına sahip olduğundan, SMA için taşıyıcı taraması aile öyküsü olsun ya da olmasın tüm bireyler için önemlidir (Sugarman ve ark., 2012). Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG), SMA aile öyküsü olmayan çiftler de dâhil olmak üzere, tüm bireylere taşıyıcılık testi sunulmasını önermektedir (Gregg ve ark., 2021). Pozitif taşıyıcılık tespit edilmesi, donör gamet veya bireyin eşinin test edilmesini ve genetik danışmanlık hizmeti verilmesini gerektirir. Türkiye’de evlilik öncesi SMA taşıyıcılığı taraması 27 Aralık 2021 tarihinden itibaren ülke genelinde uygulanmaya başlanmıştır (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2021).

#### ***Prenatal testler***

Prenatal test, koryon villus örnekleme veya amniyosentez ile gerçekleştirilebilir. Ayrıca, maternal dolaşımdan fetal hücre izolasyonu gibi yöntemler de olası prenatal test seçenekleri arasındadır (Sun ve ark., 2020). Gelecekte fetal dönemde SMA tedavisinin mümkün hale gelmesi durumunda prenatal testler önemi artacaktır (Almeida-Porada ve ark., 2019).

#### ***Yenidoğan tarama programları***

Pozitif SMA aile öyküsü olan yenidoğanlarda hedeflenmiş olarak veya geniş ölçekli toplum bazlı yenidoğan taraması ile postnatal dönemde SMA tanısı konabilir. Yenidoğan taraması, birçok ülkede uygulanmakta olup, genellikle SMA’nın da dâhil olduğu bir grup hastalığı içeren bir tarama paneli şeklinde yürütülmektedir. Sağlık bakanlıkları tarafından organize edilen bu taramalar, bebeğin taburcu edilmeden önce topuktan alınan birkaç damla kan örneği ile gerçekleştirilir. Kan örneğinden DNA izole edilir ve *SMNI* geni ekzon 7 veya 8’inin homozigot delesyonu açısından analiz edilir. Yenidoğan taraması ile SMA’lı bebeklerin yaklaşık %95’i tespit edilebilir. Ancak, bir alelde delesyon olup diğer alelde nokta mutasyonu bulunan bebekler saptanamayacağından, bu hastaların belirlenmesi için

gen sekanslama testleri gereklidir. Ülkemizde de SMA hastalığı 9 Mayıs 2022 tarihinden itibaren yenidoğan tarama programına dâhil edilmiştir (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2021). Yenidoğan tarama programlarının uygulanması, hastalık semptomatik hale gelmeden önce tedaviye başlanabilmesi imkanını sağlayarak aslında total sağlık maliyetini de azaltmaktadır (Hata ve ark., 2025; Khuntha ve ark., 2025).

### **2.1.8. Klinik yönetim**

Genetik olarak SMA tanısı doğrulandıktan sonra, ebeveynler ve yetişkin hastalar hastalığın genetik temeli ve tekrarlama riski konusunda bilgilendirilmeli ve kapsamlı bir genetik danışmalık almalıdır. SMA hastalarının klinikte respiratuar, ortopedik, nutrisyonel, psikososyal problemlerinin ve rehabilitasyon ihtiyacının karşılanabilmesi gerekmektedir. Wang ve işbirliği içinde olduğu uzman paneli, 2007 yılında kapsamlı bir bakım standardı geliştirmiştir (Wang ve ark., 2007). Bu doküman, daha sonra 2018 yılında güncellenmiştir ve halen SMA hastalarının yaşları ilerledikçe karşılaşması beklenen klinik problemlerini yönetmek için bir rehber niteliğindedir (Finkel ve ark., 2018; Mercuri, Finkel, ve ark., 2018).

#### ***Pulmoner sistem***

Tip 1 ve tip 2 SMA'lı bebek ve çocukların ölüm sebebi genellikle solunum yetmezliğidir. Bu nedenle tanı anında pediatrik nöromusküler hastalıkları konusunda özelleşmiş bir göğüs hastalıkları uzmanının takibine girilmesi önem taşır. Hastalığın erken döneminde ventilasyonun ekspiratuar kasları tutulur, ancak diyaframın etkilenmesi beklenmez (Araki ve ark., 2003; Kuru ve ark., 2009). Solunum kaslarında ciddi güçsüzlük olan hastalarda eşzamanlı olarak öksürme gücü de azalacağından mukus tıkaçları oluşumu artar. Bunun sonucunda da aspirasyon, hipoksemi ve tekrarlayan pnömoni riskleri artar. SMA hastalarının solunum bakımı için önerileri arasında; solunum işlevlerinin düzenli olarak takip edilmesi, gerektiğinde non-invazif solunum desteği, trakeostomi açılması ve kalıcı ventilator desteği verilmesi bulunur (Oskoui ve ark., 2007; Schroth, 2009).

### ***Gastrointestinal sistem***

SMA hastalarında gastrointestinal komplikasyonlar yaygın olarak görülmektedir. Bu duruma immobilité ve nutrisyonel eksikliklerin mi yoksa gastrointestinal mobilitéyi etkileyen bir primer defektin mi yol açtığı net olarak bilinmemektedir (Ionasescu ve ark., 1994; Karasick ve ark., 1982). Hastalarda bulbar disfonksiyona bağılı olarak baş kontrolünde ve dilde zayıflık, ağızı açmada güçlük, yutmada güçlük, gastrointestinal reflü görülebilir, büyüme geriliğı gelişebilir (Iannaccone, 2007). Malnutrisyon varlığında kas kütlelerinde de azalma gerçekleşeceğinden dolayı hastalığın ilerlemesi artar (Chen ve ark., 2012). Klinik uygulamada, SMA'lı bireylerin boy ve kilo grafikleri ile takip edilmesi yağsız vücut kütlelerinin azalması nedeniyle yanıltıcı olabilir (Tilton ve ark., 1998). Aslında, yüksek işlevli, yürüyemeyen SMA'lı bireylerin adipozite ve aşırı kilolu olma riski altında oldukları gösterilmiştir (Bjelica ve ark., 2024; Sproule ve ark., 2010; Sproule ve ark., 2009). SMA hastalarında hiperglisemi, insülin direnci, dislipidemi, hipogonadizm gibi endokrin sistem bozuklukları görülebilir (Rakusa ve ark., 2024). Karaciğer yağlanması da SMA'nın multisistemik bulguları arasındadır (Leow ve ark., 2024). Bu komplikasyonları yönetmek için, her SMA'lı çocuğun multidisipliner yaklaşımla sürece dâhil edilmesi önerilmektedir.

### ***Kas-iskelet sistemi***

Kas güçsüzlüğü ve bozulmuş mobilité çok sayıda kas-iskelet problemine yol açmaktadır. Yürüyemeyen SMA'lı bireylerde kontraktürler ve skolyoz yaygın olarak izlenir (Aponte Ribero ve ark., 2023). Skolyoz tedavisiz kaldığında ek olarak göğüs kafesi deformiteleri ve buna bağılı restriktif akciğer hastalıkları gelişebilir. Bu nedenle bu hastalarda kas fonksiyonunu korumak ve ciddi deformiteleri önlemek amaçlanmalıdır.

#### **2.1.9. Tedavi gelişmeleri**

SMN geninin keşfinden sonraki beş yıl içerisinde SMA hastalarında görülen pek çok patolojik ve elektrofizyolojik değişimi taklit eden hayvan modelleri geliştirildi. Ancak spinal kas atrofide 1990'lı yıllardan önce gerçekleştirilen klinik tedavi denemeleri, genellikle kas güçsüzlüğü ile seyreden diğer hastalıklarda kullanılan

farmakolojik ajanların SMA için de denenmesini içeriyordu. Burghes ve arkadaşları null *smn*<sup>-/-</sup> arka planı olan farelerde, iki insan *SMN2* kopyası bulunanların ağır bir SMA benzeri fenotip, motor nöron kaybı ve 5 günlük yaşam süresi mevcut olduğunu; ancak sekiz *SMN2* kopyası bulunan farelerin ise normal olduğunu buldular (Monani ve ark., 2000). SMA modellerinin zebra balığı, *Drosophila* ve domuzda da geliştirilmesi ile birlikte tam uzunluktaki SMN proteininin artan ekspresyonunun hastalıktan koruyucu olduğuna dair kanıtlar artmıştır. Bu modeller ayrıca potansiyel tedavileri taramak için uygun prelinik sistemler oluşturmuş ve hastalık patogenezinin derinlemesine moleküler ve biyokimyasal çalışmalarına izin vermiştir (Duque ve ark., 2015; Schmid & DiDonato, 2007). Sonuç olarak SMN proteininin ekspresyonunu artırma genel prensibine dayanan üç tedavi yaklaşımı ortaya çıktı. Bunlar tam uzunluklu SMN mRNA miktarını artıran farmakolojik tedavi, *SMN2*-derive mRNA transkriptlerine ekzon 7'nin dâhil edilmesini amaçlayan antisens oligonükleotid temelli tedavi ve tüm *SMN1* genini değiştiren viral aracılı tedavidir.

Üç tedavi; nusinersen, risdiplam ve onasemnogene abeparvovec; SMA tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*FDA*) tarafından onaylanmış olup, dünya genelinde birçok ülkede kullanımda bulunmaktadır. SMA için diğer ilaçlar ise halen klinik araştırmalar aşamasındadır. Bu tedavilerin tümü, farklı moleküler mekanizmalar aracılığıyla SMN ekspresyonunu artırmakta olup, uygulama yolları ve doku dağılımları bakımından farklılık göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde SMA hastalarının çoğu, bu yeni tedavilerden en az birine erişim ve ödeme kapsamına sahiptir. Ancak sigorta kapsamı politikaları, programlar arasında değişiklik gösterebildiğinden bazı hastalar için erişim engeli devam etmektedir. Devlet tarafından finanse edilen sağlık sistemine sahip ülkelerde ise ilaçların sağlık otoriteleri tarafından onayının gerekmesi hastaların erişimini zorlaştırmakta ve aileler bu yüksek maliyetli tedavileri karşılamak için özel fonlar oluşturmak zorunda kalmaktadır (Yeo ve ark., 2022). Bu zorluklara rağmen bu tedaviler SMA için yeni standart bakım haline gelmekte ve hastalığın doğal seyrini yeniden tanımlamaktadır.

### ***RNA-Temelli tedavi***

SMA tedavisindeki stratejilerden biri, *SMN2* splicing'ini son mRNA'ya ekzon 7'yi dâhil edecek şekilde değiştirerek tam uzunluktaki SMN proteini ifadesini

artırmaktır. Bu yaklaşım ile *SMN2* pre-mRNA'sında bulunan *cis*-etkili sekans motifleri ile ekzon 7 splicing'ini düzenleyen çeşitli *trans*-etkili splicing faktörleri arasındaki etkileşimler hedeflenir. Antisens oligonükleotidler (ASO), hedeflenen bir genomik bölgedeki komplementer dizilerine bağlanmak ve oradaki splicing olayını artırabilmek veya bozabilmek üzere tasarlanmış terapötik RNA molekülleridir. *SMN2* pre-mRNA'sına ekzon 7'nin dâhil edilmesini artırmaya yönelik ilk araştırmalarda, ekzon 8'in 3' splice bölgesini inhibe eden bir ASO kullanılmıştır (Lim & Hertel, 2001). O zamandan beri, ASO'ların kimyasal kararlılığı iyileştirildi, ek splice bölgesi düzenleyicileri tanımlandı. Yeni splice bölge düzenleyicilerinden biri de *SMN2* genindeki intron 7 intronik splicing susturucusu N1'dir (ISS-N1) (Singh ve ark., 2006). ISS-N1'in bir ASO ile bloke edilmesi, fibroblastlar kültüründe ekzon 7'nin inklüzyonunu ve sonuç olarak SMN proteinini güçlü bir şekilde artırmıştır. Bu ASO'ların *in vivo* etkililik testleri de farelerde tam uzunlukta SMN protein seviyelerinin artmasıyla sonuçlanmıştır (Hua ve ark., 2008). Yapılan ilk prelinik ASO çalışmasında sistemik uygulama ile kan beyin bariyerini geçilememiş, ancak intraserebroventriküler enjeksiyonla verildiğinde fare omuriliğinde tam uzunlukta SMN mRNA ve proteininin artmasıyla sonuçlanmıştır (Hua ve ark., 2010; Williams ve ark., 2009).

Nusinersen, intratekal yolla uygulanan, *SMN2*'yi hedefleyen bir antisens oligonükleotid tedavisidir. Erken infantil ve geç infantil başlangıçlı SMA'da randomize, sahte prosedür ("sham") kontrollü klinik çalışmaları başarıyla tamamlayan ve 2016 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ilaç olup, bunu takiben dünya çapında birçok ülkede onaylanmıştır (Finkel ve ark., 2017; Mercuri, Darras, ve ark., 2018). İlk çalışma (ENDEAR), <7 aylık SMA tip 1 tanılı bebekleri içermiş ve tedavi edilen bebeklerin %50'den fazlasında baş kontrolü ve bağımsız oturma gibi yeni motor basamakların kazanıldığını göstermiştir. Ayrıca, tedavi edilen hastalarda ölüm riski veya kalıcı yardımcı ventilasyon ihtiyacı anlamlı şekilde azalmıştır (Finkel ve ark., 2017). Başka bir çalışmada (CHERISH), nusinersen ile tedavi edilen çocukların %57'sinde motor yanıtların daha iyi olduğu, buna karşın sahte prosedür uygulanan çocukların yalnızca %26'sında benzer bir yanıt elde edildiği bildirilmiştir (Mercuri, Darras, ve ark., 2018). Ek veriler, nusinersenin en ağır neonatal başlangıç formuna sahip küçük bebeklerden (Aragon-Gawinska ve ark., 2018; Pane ve ark., 2019; Pechmann ve ark., 2020; Tiberi ve ark., 2020),

çocuklara (Audic ve ark., 2020; Coratti, Pane, ve ark., 2021; Gómez-García de la Banda ve ark., 2021; Szabó ve ark., 2020) ve hafif fenotiplere sahip yetişkinlere (Côté ve ark., 2025; Hagenacker ve ark., 2020; Pera ve ark., 2021) kadar çok çeşitli hasta popülasyonlarında (Zhao ve ark., 2025) güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, yenidoğan taraması ile belirlenen presemptomatik bebekler de bu kapsamda değerlendirilmiştir.

Başlangıçtaki çalışmalar bebekler ve çocuklar üzerine odaklanmışken, yetişkinlerde nusinersenin güvenlik ve etkinliğini doğrulayan çalışma sayısı giderek artmaktadır. SMA tip 2 veya 3 hastalarında nusinersen kullanımını rapor eden tüm makaleleri inceleyen bir derleme (Coratti, Cutrona, ve ark., 2021), nusinersenin etkinliğini değerlendiren fonksiyonel ölçütlerden en az birinde olumlu değişiklik gösterdiğini ortaya koymuş, SMA tip 2 veya 3 hastalarında motor fonksiyon açısından tüm yaş gruplarında faydalı olduğunu öne sürmüştür. Daha yüksek doz nusinersenin değerlendirildiği bir çalışma devam etmektedir (DEVOTE; NCT04089566). Tamamlanmış olan Part A aşamasından elde edilen bulgular, nusinersenin daha yüksek dozlarının güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermektedir (Finkel, Day, ve ark., 2023). Bu sonuçlar, ilerleyen aşamalarda (Part B ve C) yüksek doz nusinersenin motor fonksiyon üzerindeki etkisini incelemek için temel oluşturmaktadır.

### ***Küçük molekül tedavisi***

Bazı büyük SMA tedavi geliştirme projeleri, SMN protein seviyelerini artırmaya aday küçük molekülleri taramak için hücre tabanlı, yüksek verimli analizler geliştirmeye odaklandı. Bu analizlerde SMN seviyelerini artıran bileşikler SMA hayvan modellerinde test edildi. Bu yaklaşımla, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri, aminoglikozitler ve kinazolon türevlerini içeren çeşitli bileşikler belirlendi. Valproik asit, sodyum bütirat, fenilbütirat ve trichstatin A gibi HDAC inhibitörleri, *SMN2* promotörünü aktive ederek tam uzunlukta SMN proteininin artmasını sağlar. Bu ajanların birçoğuyla, özellikle fenilbutirat, valproik asit ve hidroksiüre ile yapılan klinik deneyler fare modellerinde olumlu sonuçlar verse de klinik denemelerde başarısız oldu.

Risdiplam, sistemik dağılım gösteren bir küçük moleküldür. Sıvı formda oral olarak alınır ve *SMN2* pre-mRNA'yı modifiye eder (Ratni ve ark., 2018). SMA

hastalarının doğumdan yetişkinliğe kadar tüm yaş gruplarında kullanımına ABD’de onay almış olup, diğer ülkelerde 2 aylıktan büyük hastalar için onaylanmıştır. Bu onay, tamamlanan iki büyük klinik çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. İlk çalışma (FIREFISH), semptomatik SMA tip 1 hastalarında (Baranello ve ark., 2021; Darras ve ark., 2021) doğal seyir kohortuna kıyasla anlamlı şekilde artmış sağkalım ve fonksiyonel iyileşme göstermiştir; motor fonksiyon basamakları açısından baş kontrolü ve bağımsız oturma gibi gelişmeler gözlenmiştir. İkinci çalışma (SUNFISH), 2-25 yaş aralığında SMA tip 2 veya ambulator olmayan SMA tip 3 hastalarını içermekte olup, Motor Fonksiyon Ölçütü (MFM) ve RULM değerlendirmelerinde motor fonksiyon açısından anlamlı fark saptanmıştır. Bu bulgular kan dolaşımında artmış SMN protein üretimi ile ilişkilendirilmiştir (Mercuri, Deconinck, ve ark., 2022). Risdiplam her iki çalışmada da iyi tolere edilmiş ve güvenli bulunmuştur. Literatürdeki 11 çalışmanın sistematik derlemesi ve meta-analizinde risdiplamın güvenli ve etkili bir ilaç olduğu raporlanmıştır (Pascual-Morena ve ark., 2024). Ayrıca güncel bir çalışmada; 16 yaşından büyük hastalarda risdiplam kullanımının hastaların yüzde 80’inden fazlasında klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Gavriilaki ve ark., 2025). Ancak literatürde henüz limitli çalışma mevcuttur (Zhao ve ark., 2025). Halihazırda devam eden RAINBOWFISH çalışması (NCT03779334), 6 haftalıktan küçük presemptomatik hastalarda risdiplam kullanımını değerlendiren açık etiketli bir çalışmadır. Güncel bir sistematik derleme; Aralık 2023’e kadar yayımlanan, 5q SMA’da presemptomatik tedaviye yönelik prospektif çalışmaların bulgularını sentezlemiştir (Cooper ve ark., 2024). Bu derleme üç tek kollu girişimsel çalışmayı (NURTURE, RAINBOWFISH ve SPR1NT), altı gözlemsel çalışmayı ve yalnızca yenidoğan taraması yoluyla SMA tanısı alan bebekleri içeren on iki takip çalışmasını ele almıştır. Hastalara NURTURE çalışmasında nusinersen ve SPR1NT çalışmasında onasemnogene abeparvovec tedavisi verilmiştir. RAINBOWFISH çalışması kapsamında risdiplam tedavisi uygulaması halen devam etmektedir. Derlemede presemptomatik tedavi edilen hastalarda daha iyi sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır (Cooper ve ark., 2024).

### ***Gen tedavisi***

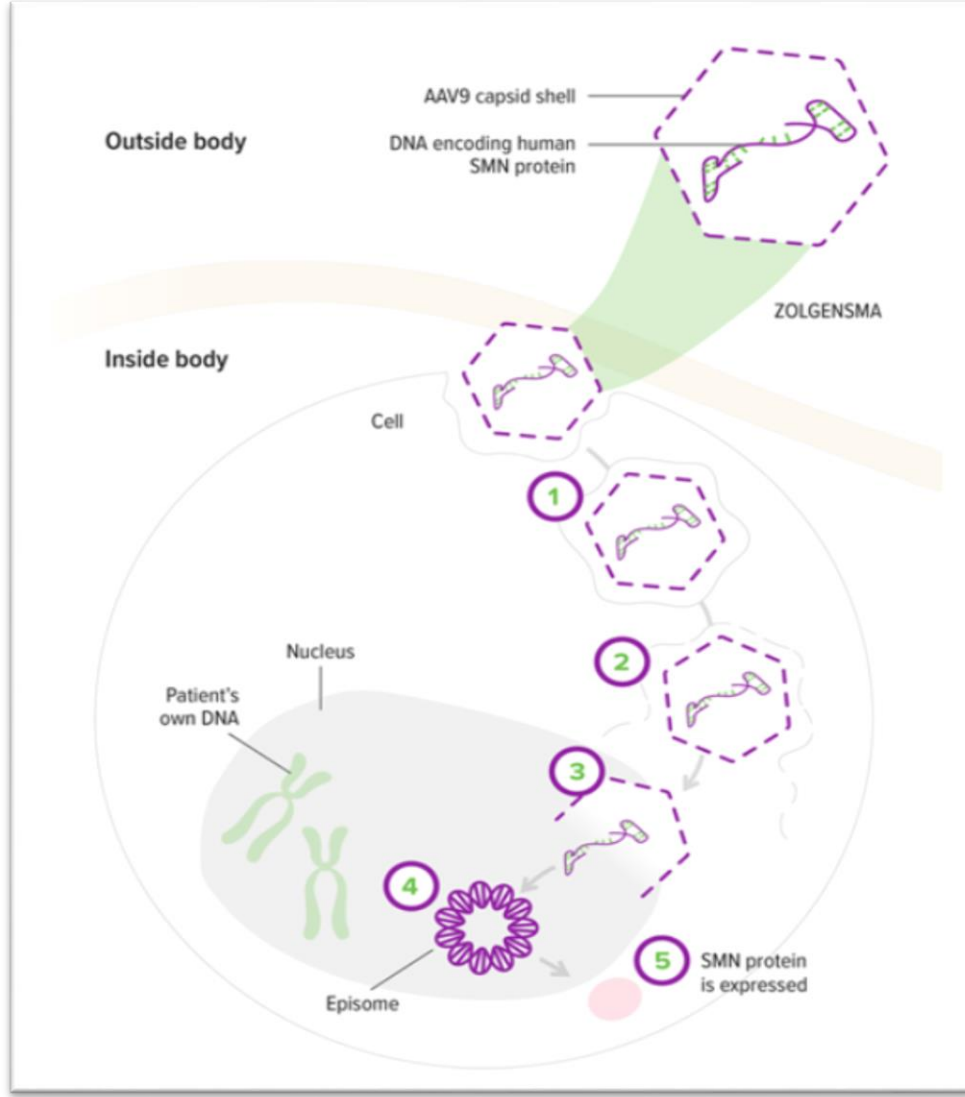
SMA tedavisine en doğrudan yaklaşım, eksik *SMN1* genini yerine koyarak hastalığın temel nedenini düzeltmektir. Bu yönde ilk dönemde kendini tamamlayan

(*self-complementary*) adeno-ilişkili viral vektör, serotip 9 (scAAV9) ve serotip 8 kullanılması yaklaşımı benimsenmiştir (Dominguez ve ark., 2011; Passini ve ark., 2010; Valori ve ark., 2010).

Onasemnogene abeparvovec iki yaşından küçük hastalarda kullanılan, tek zincirli *SMN1* geninin intravenöz yolla adeno-ilişkili virüs (AAV) vektörüne dayalı bir şekilde gerçekleştiği gen transfer tedavisidir (Şekil 2.3). Doğal *insan survival motor neuron 1 (hSMN1)* transgenini ve yaygın doku ekspresyonu sağlayan sitomegalovirüs enhancer/tavuk  $\beta$ -aktin promotörünü içermektedir. İlk olarak SMA tip 1’li 15 bebekte yürütülen açık etiketli (“open label”), doz-eskalasyon faz I klinik çalışmasında değerlendirilmiştir (Mendell ve ark., 2017). Bu çalışmada onasemnogene abeparvovec genel olarak iyi tolere edilmiştir, ancak hastaların yaklaşık yüzde 25’inde aminotransferaz seviyelerinde yükselme ile karakterize geçici karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler saptanmıştır. Güvenlik ve etkinlik bulguları, 5 yıllık takip süresince korunmuş olup (Mendell ve ark., 2021), median doz sonrası izlem süresi 5,2 yıl olarak bildirilmiştir. Uzun dönem takip için ailelerin onay verdiği 13 hastanın tamamı hayatta olup, düşük doz kohortundaki 3 hastadan 2’si kalıcı ventilasyon desteğine ihtiyaç duymamıştır. Motor gelişim basamakları korunmuş ve yüksek doz tedavi grubundaki iki hastada ek motor basamakları kazanılmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, onasemnogene abeparvovec 2019 yılında FDA tarafından 24 aya kadar olan SMA hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış, ardından birçok ülkede değişken hasta kapsama politikaları ile onay almıştır. ABD (Day ve ark., 2021) ve Avrupa (Mercuri ve ark., 2021)’da yürütülen iki büyük, çok merkezli, açık etiketli faz III çalışmada benzer sonuçlar ve güvenlik profili bildirilmiş; çalışmalara katılan bebeklerin >%90’ı 18 aylık yaşa kadar yaşamış ve motor fonksiyonda belirgin iyileşme göstermiştir. STRIVE EU çalışması (Mercuri ve ark., 2021), önceki çalışmalardan farklı olarak minimal bulber disfonksiyonu olan veya günde 6-12 saat solunumsal destek gereksinimi bulunan hastaları da içermiştir. Bu hastalar başlangıçta daha düşük motor fonksiyonel skorlarına sahip olup, destek gereksinimi olmayan hastalara kıyasla daha sınırlı olmakla birlikte motor fonksiyonda iyileşme göstermiştir (Mercuri ve ark., 2021). Üç kopyaya kadar *SMN2* geni taşıyan veya tip 1 SMA kliniğine sahip SMA hastalarında gen tedavisi için Avrupa konsensüsü 2024 yılında yayımlanmıştır (Kirschner ve ark., 2024).

Onasemnogene abeparvovec onaylandıktan sonra, 6 aylıktan küçük bebeklerde tedavi edilen hasta gruplarından elde edilen gerçek yaşam verileri (D. H. Chand ve ark., 2021; Friese ve ark., 2021; Matesanz ve ark., 2020; Weiß ve ark., 2022), klinik çalışmalardan elde edilen gözlemleri doğrulamıştır. Ayrıca, klinik çalışmalara dâhil edilmeyen >8,5 kg ağırlığındaki hastaları içeren gerçek yaşam verileri, aminotransferaz seviyelerindeki yükselme gibi bazı advers olayların daha ağır bebeklerde daha sık görüldüğünü göstermiştir (D. Chand ve ark., 2021). Bir çalışmada üç hastada trombotik mikroangiopati bildirilmiş olup (D. H. Chand ve ark., 2021), bu durum prelinik çalışmalarda saptanmış ancak klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. Prelinik çalışmalarda tanımlanan dorsal kök gangliyonu ve kardiyak tutulum gibi diğer olası advers olaylar ise hastalarda gözlenmemiştir.

Tip 1 SMA'lı hastalarda gen tedavisi onasemnogene abeparvovec etkinliğini ve güvenliğini araştıran bir meta-analizde tedaviye bağlı yan etkilerin oranı %52,64 olarak öngörülmüştür (Fernandes ve ark., 2024). Prospektif ve çokmerkezli RESTORE çalışması, onasemnogene abeparvovec monoterapisi almış 168 hastanın verisini raporlamıştır. Bu çalışmaya göre hastaların tamamı motor basamaklarda ilerleme kaydetmişti; ancak, %48,5'inde en az bir yan etki gelişmişti (Servais ve ark., 2024). Dört veya daha fazla *SMN2* geni kopyasına sahip olan 19 hastada ise presemptomatik onasemnogene abeparvovec monoterapisi motor işlevlerde iyileşme ile sonuçlanmıştır; ancak, 5 hastada acil tedavi gerektiren yan etkiler meydana geldiği bildirilmiştir (Tizzano ve ark., 2024). Güncel bir çalışmanın (SMART) değerlendirmesine göre, yüksek doz AAV vektör intravenöz uygulamasının 21 kg'a kadar olan çocuklarda güvenli bulunmuştur (McMillan ve ark., 2025). Ek olarak, STRONG çalışması intratekal onasemnogene abeparvovec uygulamasının güvenli ve tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (Finkel, Darras, ve ark., 2023).



Şekil 2.3.: Onasemnogene abeparvovec-xioi çalışma mekanizması (Novartis Gene Therapies, n.d.).

### ***Tedavi zorlukları***

Spinal musküler atrofi için geliştirilen mevcut tedaviler belirli sınırlamalara sahiptir. Örneğin, Risdiplam (“Evrysdi”, Roche Genentech), günlük oral yoldan alınan küçük molekülü bir splicing düzenleyicisidir ve hnRNP G’nin yer değiştirmesini hedefleyerek *SMN2* ekspresyonunu artırabilir. Ancak bu, SMA için kesin bir tedavi sağlamamaktadır. Nusinersen (“Spinraza”, Biogen), *SMN2* intron 7’deki düzenleyici elementleri devre dışı bırakarak ekzon 7’nin dâhil edilmesini ve *SMN2* ekspresyonunu artıran bir antisens oligonükleotiddir (ASO) ve hastanın yaşamı boyunca aralıklı intratekal enjeksiyonlarla uygulanmaktadır. Nusinersen’in

beyin omurilik sıvısına enjekte edilmesi nedeniyle, SMA patogenezinde rol oynayabilecek periferik dokulardaki *SMN2* ekspresyonunu değiştirmesi beklenmemektedir (Hua ve ark., 2011; Kim ve ark., 2020; Lipnick ve ark., 2019; Nery ve ark., 2019). Benzer şekilde, *SMN1* ifadesi sağlayan bir adeno-ilişkili virüs vektörü kullanılarak uygulanan ekzojen gen ekleme tedavisi onasemnogene abeparvovec (“Zolgensma”, Novartis) çeşitli zorluklar içermektedir (Mendell ve ark., 2017). Bu zorluklar arasında AAV transgeninden elde edilen ekspresyonun süresinin bilinmemesi (Thomsen ve ark., 2021) ve bölünen hücrelerde AAV dilüsyonu (Alves ve ark., 2020) nedeniyle etkinliğin zamanla azalması yer almaktadır. Ayrıca, yaygın promotörler aracılığıyla *SMN1*’in sürekli suprafizyolojik ekspresyonu toksisiteye neden olabilir (Van Alstyne ve ark., 2021). Tüm bunlara ek olarak; lojistik ve finansal faktörler, bu üç yüksek maliyetli ilaca erişimi kısıtlamaktadır. Bu durum, kolay çözülemeyecek bir etik ikilem yaratmaktadır. Farklı ülkelerde ve hatta aynı ülkenin farklı eyaletlerinde sağlık otoriteleri tarafından farklı geri ödeme politikaları geliştirilmiştir. Bu durum hem yüksek hem de düşük ve orta gelirli ülkelerde eşitersiz erişime yol açmaktadır. SMA tip 1’li bebeklerden alınan insan otopsi örnekleri, aksonal gelişim açısından incelenmiş ve gelişimsel duraklama ile ardından gelen nörodejenerasyon özellikleri gösterilmiştir. Bu durum, doğumdan sonra motor nöronları kurtarmak için dar bir terapötik pencere olduğunu düşündürmektedir (Kong ve ark., 2021). Yenidoğan taramaları neticesinde birçok hastaya semptomlar başlamadan önce tedavi imkanı sunulmuştur. Bir tedavi algoritması iki, üç veya dört *SMN2* kopyasına sahip tüm hastaların tedavi edilmesini ve bir veya beş kopyaya sahip olanların vaka bazında değerlendirilmesini önermektedir (Glascock ve ark., 2020). Klinik deneyimler, iki *SMN2* kopyasına sahip bebeklerde semptomların tanıdan sonraki 1-2 hafta içinde ortaya çıkabileceğini ve semptom başlangıcından sonra uygulanan tedavinin, başlangıçtan önceki tedaviye kıyasla daha düşük yanıt verdiğini göstermiştir (De Vivo ve ark., 2019; Weiß ve ark., 2022). Bazı ülkelerde, bu ilaçlar sağlık otoriteleri tarafından onaylanmış olmasına rağmen, geri ödeme desteği kısıtlıdır veya hiç bulunmamaktadır. Çocuğu için tedaviye erişim sağlamak isteyen bazı aileler, ülkelerinde onay bulunmaması veya politik kısıtlamalar nedeniyle kitle fonlaması ile ilaç satın alma yoluna başvurmuştur. Bu durum giderek yaygınlaşmakta ve finansal imkânı olan aileler için tıbbi turizm şeklinde bir endüstri oluşmasına neden olmaktadır. Bu adaletsiz durumun, sağlık otoriteleri ile ilaç üreticileri arasında daha

kapsamlı finansal anlaşmalar ve geri ödeme politikaları geliştikçe düzelmesi umut edilmektedir.

Onaylanmış tedaviler SMA ile ilişkili infantil ve çocukluk dönemi morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltmış olsa da, bu tedavilerin ortaya çıkan sınırlamaları, mevcut yaklaşımların SMN protein ekspresyonunun kapsamı ve kalıcılığı açısından daha da geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, SMN seviyelerini kalıcı olarak artırabilecek tek dozluk tedavilerin geliştirilmesine yönelik karşılanmamış bir ihtiyaç bulunmaktadır. Literatürde irdelenen bazı potansiyel tedavi hedefleri ve stratejiler şunlardır:

- ubikitinasyona dirençli SMN (SMN<sup>K186R</sup>) (Rhee ve ark., 2024),
- mevcut farmakolojik bileşiklerin bu endikasyonda denenmesi (Basak ve ark., 2024; Hoolachan ve ark., 2024),
- ubikitinasyon sürecinde yer alan proteinler (Bolado-Carrancio ve ark., 2024),
- nörodejenerasyonun geri dönmesine yardımcı olması umulan apitegromab (Crawford ve ark., 2024) gibi monoklonal antikorlar,
- mRNA tedavisi (Aasdev ve ark., 2024),
- CRISPR-Cas9 temelli homoloji-bağımsız hedefli integrasyon (*homology-independent targeted integration* (HITI)) stratejisi (Hatanaka ve ark., 2024),
- adipoz-derive kök hücre ekstraselüler veziküllerinin kullanılması (Virla ve ark., 2024),
- Hücreye Nüfuz Eden Peptit-Konjugeli Antisense Oligonükleotidler (Leckie & Yokota, 2024).

Ayrıca;

- *SMN2* genindeki C6T substitusyonunun düzeltilmesi için önerilen Adenozin-bazı düzenleme stratejisi (Alves ve ark., 2024) ve
- Cas-aracılı yöntemlerle regülator elemanların disrupsiyonunu sağlayan baz düzenleme (Arbab ve ark., 2023) gibi genom düzenleme yaklaşımları

SMA hastalığının tedavisinde yeni vaatler sunmaktadır (Portell & Mali, 2024).

### 2.1.10. Önleme

Yenidoğan tarama programlarının gerekliliği, presemptomatik dönemde başlanan tedavilerin etkinliğine dair artan kanıtlarla güçlü bir şekilde desteklenmektedir (de Albuquerque ve ark., 2025). NURTURE çalışması, nusinersen tedavisinin presemptomatik bebeklerde etkinliğini değerlendiren faz II, açık etiketli, tek kollu bir çalışmadır. Çalışmaya, yenidoğan taraması veya SMA için pozitif aile öyküsü nedeniyle test edilen ve *SMN1* varyantı taşıdığı belirlenen, iki veya üç kopya *SMN2*'ye sahip 25 bebek dâhil edilmiştir (De Vivo ve ark., 2019). Bu bebeklerin SMA tip 1 veya tip 2 geliştirme olasılığı yüksek olduğu düşünülmektedir. Tüm hastalar, yaşamlarının ilk 6 haftasında tedaviye alınmış ve belirgin SMA semptomları göstermemiştir. Mart 2022 tarihli ara analiz, ortalama 4,9 yıllık takip süresi boyunca tüm bebeklerin hayatta olduğunu ve motor becerilerde ilerleme kaydettiklerini göstermiştir.

- Tüm bebekler desteksiz oturabilmiştir.
- Bağımsız oturma, 9 ay içinde gerçekleşmiştir.
- Bağımsız yürüme, üç kopya *SMN2* taşıyan 10 hastanın tümünde 18 ay içinde elde edilirken, iki kopya *SMN2*'ye sahip 15 hastanın 13'ünde gözlenmiştir.
- Hiçbir hasta beslenme tüpü, trakeostomi veya 16 saatten uzun süreli ventilasyon ihtiyacı duymamıştır.
- Hastaların %84'ü hiçbir solunum desteğine ihtiyaç duymamıştır (yalnızca üç hasta kısmi non-invaziv ventilasyon desteği almıştır).

SPR1NT gen tedavisi çalışmasında (NCT03505099), *SMN2* geninin iki veya üç kopyasına sahip toplam 29 presemptomatik bebek onasemnogene abeparvovec ile tedavi edilmiştir:

- İki *SMN2* kopyasına sahip 14 hastanın tamamı, 14. ay değerlendirmesinde hayatta kalmış ve desteksiz oturma becerisi kazanmıştır; 9 hasta 18 ayda bağımsız yürümüştür (Strauss, Farrar, Muntoni, Saito, Mendell, Servais, McMillan, Finkel, Swoboda, Kwon, Zaidman, Chiriboga, Iannaccone, Krueger, Parsons, Shieh, Kavanagh, Tauscher-Wisniewski, ve ark., 2022).

- Üç *SMN2* kopyasına sahip 15 hastanın tamamı hayatta kalmış, 14'ü desteksiz oturabilmiş ve 24 aya kadar yürüyebilmiştir (Strauss, Farrar, Muntoni, Saito, Mendell, Servais, McMillan, Finkel, Swoboda, Kwon, Zaidman, Chiriboga, Iannaccone, Krueger, Parsons, Shieh, Kavanagh, Wigderson, ve ark., 2022).

Bu bulgular, erken dönemde başlanan tedavinin semptomatik hastalara kıyasla çok daha büyük klinik faydalar sağladığını ve yaşa uygun motor gelişim basamaklarının başarıyla kazanılma olasılığını artırdığını güçlü bir şekilde göstermektedir.

### **2.1.11. SMA'nın yeni fenotipleri**

Spinal musküler atrofi (SMA) hastalarında nusinersen, onasemnogene abeparvovec ve risdiplam tedavisi sayesinde sağkalımın artması ve fonksiyonel iyileşme, hastalığın yeni fenotiplerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Örneğin, SMA tip 1 hastalarının oturabilmesi veya SMA tip 2 hastalarının yürüyebilmesi gibi yeni klinik tablolar gözlemlenmektedir. Ayrıca, tedavi edilen hastalarda hastalığın progresyonu, tedavi almayan hastalardakinden farklı seyretmektedir (Schorling ve ark., 2020). SMA tip 1 tanısı alıp tedavi edilen ve oturma becerisi kazanan hastalarda, SMA tip 2'li bebeklerde görülmeyen erken kifoz ve spinal asimetri geliştiği bildirilmiştir (Abbott ve ark., 2025; Schorling ve ark., 2020). Benzer farklılıklar motor, solunum ve beslenme ile ilişkili pek çok diğer klinik bulguda da saptanmış olup bu hastaların dikkatle izlenmesi gerekmektedir (Schorling ve ark., 2020). Ek olarak, SMA tip 2 ve tip 3'lü 68 erişkin erkeğin dâhil edildiği bir çalışmada, spermogram analizleri yapılmıştır ve hastaların %65,9(27/41)'unda fertilitte bozukluğu olduğu ortaya konmuştur (Magot ve ark., 2024). Fertilitte sorunları SMA alt tipiyle istatistiksel olarak anlamlı biçimde korelasyon göstermektedir. SMA tip 2'li hastalarda daha sık olmak üzere; vakaların %81 (27/33)'inde anormal sperm konsantrasyonu, %30'unda azospermi izlenmiştir (Magot ve ark., 2024). SMA'lı hastalarda başarılı gebelikler de literatürde yerini almaktadır (Hiebeler ve ark., 2025).

Presemptomatik dönemde SMA tanısı alan yenidoğanlara tedavi başlanması sonucunda, hastalığın tamamen farklı bir fenotipi ortaya çıkmaktadır. Bu bebeklerin büyük bir kısmının normal gelişim gösterdiği bildirilmiştir (De Vivo ve ark., 2019).

Ancak güncel alışmalar, SMA tip 1 ve tip 2 hastalarında bilişsel etkilenim olabileceğini ve bunun, uzun süre hayatta kalan tedavi almış hastalarda daha belirgin hale gelebileceğini göstermektedir (Kizina ve ark., 2021; Masson ve ark., 2021). Dolayısıyla mevcut SMA bakım önerilerinin, yeni fenotipler ve hastalığın farklı seyir özellikleri göz önünde bulundurularak güncellenmesi, yeni rehabilitasyon stratejilerinin geliştirilmesi (Shin, 2024) daha kapsayıcı bir yaklaşım olacaktır.

### **2.1.12. Gelecek perspektifi**

Spinal musküler atrofi, genetiği ve patofizyolojisi son otuz yıldır kapsamlı bir şekilde incelenmiş bir motor nöron hastalığıdır. Bu artan odaklanma, SMA'ya ilişkin bilimsel yaklaşımımızın iyileşmesini ve standart bakım tavsiyelerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Son yıllarda ise; SMA klinik seyri nusunersen, onasemnogene abeparvovec ve risdiplam gibi tedavilerin geliştirilmesiyle tamamen değişmiştir. Bu gelişmeler, tedavi edilen bireylerin ortaya çıkan fenotiplerini kapsayan yeni bir hasta sınıflamasını ve özellikle infantil başlangıçlı formun popölasyon frekansı açısından yenilenmiş bir karakterizasyonunu gerektirmektedir. Tedavi edilen SMA tip 1 hastalarının prevalansı hızlı bir şekilde artmaktadır ve zamanla, özellikle tedavi seçenekleri tüm ülkelerde yaygın olarak sunulduğu takdirde, hastalığın en yaygın formu haline gelmesi beklenmektedir. Ancak bu büyük ilerlemeler; SMA hastalığının patofizyolojisi, tedavi seçeneklerinin uzun vadeli etkileri, kombine tedavilerin etkinliği ve hastaların tedaviye yanıtı konusundaki bilgi eksikliklerini de vurgulamaktadır. Gelecekte SMA hastalarının tedavi erişimlerinin artması, tedavilerin prenatal dönemde başlanması ve yeni stratejilerle tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi beklenmektedir.

## 2.2. Telomerler

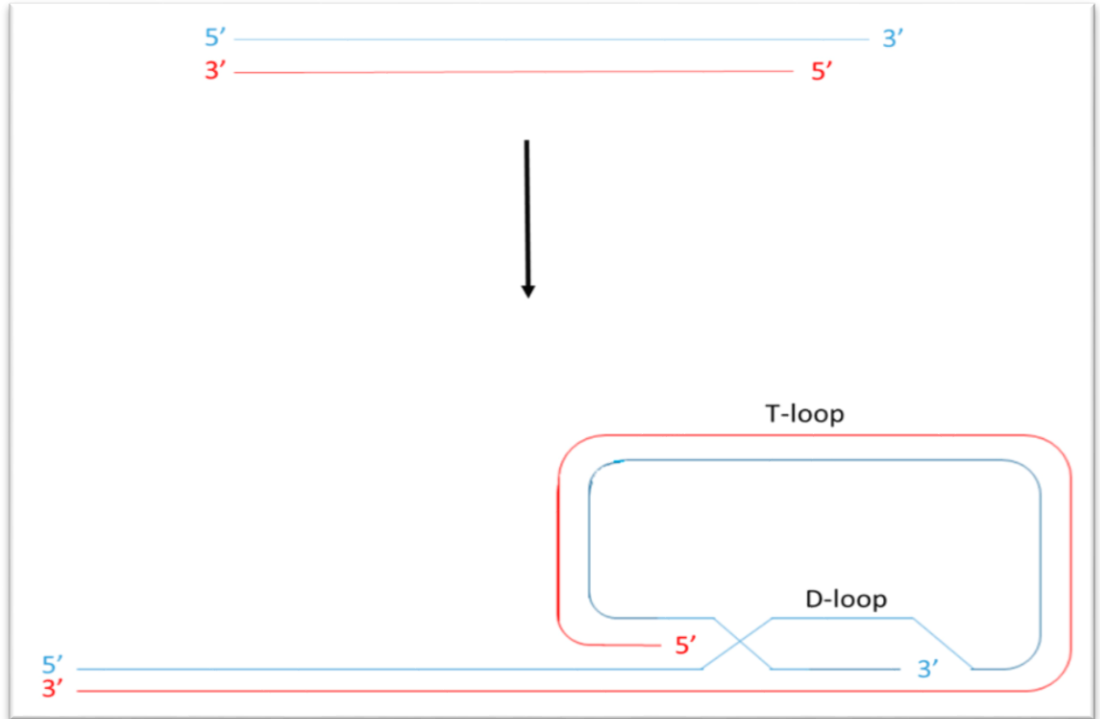
### 2.2.1 Telomer kavramı

Telomerler, her kromozom kolunun ucunda bulunan ve genomik stabilitenin korunmasında görev alan, yüksek derecede korunan nükleoprotein yapılarıdır (Turner ve ark., 2019). Telomer adı Yunanca *telos* (uç) ve *meros* (parça) sözcüklerinin birleşiminden türetilmiştir. Kromozomların uç bölgelerinde özel bir yapının varlığı, ilk kez 1938 yılında *Drosophila melanogaster* üzerinde çalışan Hermann Joseph Muller tarafından bildirilmiştir (Muller, 1938). Muller, radyasyona maruz bırakılan meyve sineği kromozomlarının uç kısımlarında delesyon ya da inversiyon gibi yapısal değişikliklerin görülmediğini gözlemlemiştir. Bu koruyucu yapıları tanımlamak için "telomer" terimini ilk kez kullanmış ve bunların kromozomların kararlılığını sağladığını göstermiştir (Boukamp & Mirancea, 2007). Daha sonra da ondan bağımsız olarak 1939 yılında *Zea mays* bitkisi ile çalışan Barbara McClintock tarafından kromozom uçlarının zarar görmesi halinde kromozomların yapısal bozulmalar yaşadığını göstermiştir (McClintock, 1941). Bu da telomerlerin koruyucu bir işlevi olduğunu desteklemiştir.

Alexey Olovnikov adlı araştırmacı, 1970'li yılların başlarında kromozom uçlarının tam olarak kopyalanamayacağını fark etmiştir. Bu durum günümüzde "uç replikasyon problemi" olarak bilinmektedir. Olovnikov, bu fikrini Leonard Hayflick'in somatik hücre bölünmesinin sınırlı olduğuna dair gözlemleriyle birleştirerek, her hücre bölünmesinde DNA dizilerinin bir kısmının kaybolduğunu ve bu kayıp kritik bir seviyeye ulaştığında hücre bölünmesinin sona erdiğini öne sürmüştür (Hayflick, 1965; Olovnikov, 1973). Ancak telomerlerin kimyasal yapısının ve işlevinin tam olarak anlaşılması çok daha sonra mümkün olmuştur. İki araştırmacı 1978 yılında, çok sayıda özdeş minikromozoma ve dolayısıyla iki kat daha fazla telomere sahip olan tek hücreli bir organizma olan *Tetrahymena*'da ilk kez telomer dizisini tanımlamıştır. Böylece kromozom uçlarını oluşturan DNA dizilerinin basit, tekrar eden motiflerden oluştuğu gösterilmiştir (Blackburn & Gall, 1978).

### 2.2.2. Telomerlerin yapısı ve işlevi

Kromozomların terminal bölgelerinde yer alan telomerler, üç-boyutlu DNA-protein yapıları oluşturarak kromozom uçları için koruyucu bir kapak görevi görür ve genomik stabilitenin sürdürülmesinde temel rol oynarlar. İnsanlarda TTAGGG hekzanükleotid dizisinin binlerce kez tekrarından oluşur ve bu tekrarlar toplamda yaklaşık 4–15 kb uzunluğunda, tekrarlayan ve kodlayıcı olmayan DNA dizileri oluşturur (Boukamp & Mirancea, 2007). Bu yapı, Shelterin kompleksini de içeren pek çok özel proteinle ilişkilidir ve T-halkası (T-loop) adı verilen halkasal bir yapıya organize olmuştur (Blackburn, 1984; de Lange, 2005a; Meyne ve ark., 1989). Guaninden zengin ipliğin 3' ucu, telomerin tek sarmallı bir uzantısı olarak dışa doğru uzanır ve geri dönerek bir T-halkası oluşturur. Sonra 5' ucundaki çift sarmallı telomerik dupleksine girerek bir D-halkası meydana getirir (Şekil 2.4). Telomerik DNA'nın uç kısımlarında nükleolitik aktivite ile oluşan tek sarmallı, guanin açısından zengin bir çıkıntının, çift sarmallı telomer trakti içerisine geri dönüp girmesiyle oluşan bu yapı sayesinde (de Lange, 2004; Webb ve ark., 2013) serbest DNA uçları nükleoprotein yapının içinde barındırılmış olur.



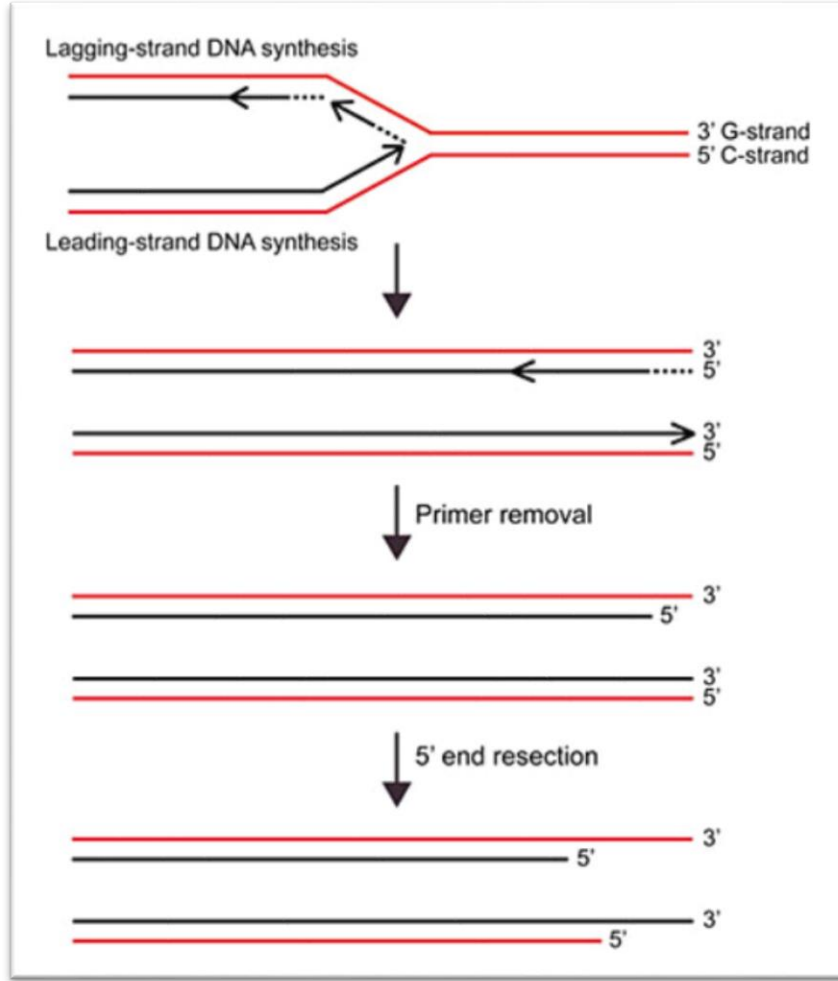
Şekil 2.4.: Telomer yapısında bulunan T-halkası ve D-halkası (Turner ve ark., 2019)

Telomerle ilişki halinde birçok protein vardır. DNA-PK, p53, PARP, Tankiraz 1 ve 2, ERCC/XPF, RAD51, WRN ve BLM proteinleri gibi bazı proteinler DNA hasarı yanıt mekanizmalarında rol almaktadır (Bailey ve ark., 1999; Bailey & Murnane, 2006). Lamin ile ilişkili proteinler (Dechat ve ark., 2004; Novo & Londoño-Vallejo, 2013) ve telomer uzunluğunun epistatik kontrolünde de rol oynayan SIR (*Silent Information Regulator*) proteinleri (Blasco, 2007a) gibi diğer proteinler ise nükleer organizasyonda görev alır. Bu proteinlerin tümü bir araya gelerek telozom adı verilen yapıyı meydana getirir. Telozomlardaki protein düzenlenmesi büyük ölçüde Shelterin kompleksini oluşturan proteinler tarafından gerçekleştirilmektedir. Shelterin kompleksi, telomer yapısıyla ilişkili altı özel proteinden oluşur ve tam işlevli bir başlık (*capping*) yapısı oluşturur. Bunlar TERF1 (*Telomere repeat binding factor 1*), TERF2 (*Telomere repeat binding factor 2*), TINF2 (*TERF1 interacting nuclear factor 2*), POT1 (*Protection of Telomeres*), ACD (*Shelterin complex subunit and telomerase recruitment factor*), TERF2IP (*TERF2 interacting protein*, RAP1)'dir (Turner ve ark., 2019). Shelterin kompleksi üyeleri ile telomer DNA dizisi arasındaki etkileşimler, telomer yapısının stabilizasyonunu sağlar ve DNA onarımı ile uzatılması süreçlerinde görev alan proteinlerin telomere erişimini düzenler (de Lange, 2005a; Lei ve ark., 2004; Xin ve ark., 2008).

Sonuç olarak bu özelleşmiş nükleoprotein yapı, kromozom uçlarında koruyucu bir başlık görevi görerek iki temel işlevi yerine getirir: İlk olarak, kromozomların uçlarındaki gevşek sarılmış DNA'yı çift sarmal kırığı olarak algılayabilecek ve kromozom füzyonu ile sonuçlanabilecek uygunsuz DNA onarım mekanizmalarından korur. İkinci olarak ise, kromozom uçlarına yakın genlerin DNA replikasyonu ile degradasyonunu engeller (Turner ve ark., 2019).

DNA replikasyonu sırasında, DNA polimeraz yalnızca 5' uçtan 3' uca doğru yeni DNA sentezi gerçekleştirebilmektedir. Primaz enzimi tarafından sentezlenen RNA primerleri kalıp DNA zincirine bağlanarak serbest bir 3' hidroksil grubu sağlar ve böylece serbest nükleotidlerin eklenmesine olanak tanınmış olur. DNA Polimerazın hareketi replikasyon çatalının ilerleyişi ile aynı yönde olduğunda 5' uçtan 3' uca sentezde yalnızca bir primer yeterlidir. Burada kesintisiz bir sentez gerçekleşir (Ohki ve ark., 2001). Ancak 3' uçtan 5' uca doğru DNA sentezi, replikasyon çatalının yönüne ters olarak ilerlemektedir. Bu nedenle, bu yeni zincirin sentezi için birden fazla RNA primerinin bağlanması, bunların kısa Okazaki parçalarına

uzatılması ve daha sonra ligaz enzimi ile birleştirilmesi gerekmektedir (Okazaki ve ark., 1968). Bu da bu zincirin sentezinin kesintili olmasına ve gecikmesine yol açar. Replikasyon bitiminde de son RNA primeri uzaklaştırıldığında, geciken zincirin 5' ucunda en az bir RNA primeri uzunluğunda DNA kaybı yaşanır (Watson, 1972) (Şekil 2.5). Ancak gerçekte, primer bağlanmasındaki başarısızlık (Ohki ve ark., 2001) ve telomer yapısının karmaşık doğası nedeniyle her bir replikasyonda daha büyük miktarda DNA kaybı gerçekleşir. Telomer dizilerinin Shelterin kompleksiyle ilişkisi replikasyon çatalında duraklamaya (Ohki & Ishikawa, 2004) ve T-halkası oluşumunda önemli olan G-kuadruplekslerin varlığına yol açar ve replikasyon çatalında kaymalara neden olur (Webb ve ark., 2013). Ek olarak, DNA polimeraz aracılığıyla sentezlenen DNA uçları künt olur. T-halkasının oluşturulabilmesi için, tek zincirli bir çıkıntının (*overhang*) üretilmesi için nükleolitik aktivite gerekmektedir. Sonuç olarak, bölünen hücrelerde replikasyon sonrası telomer kısalmasına yol açan birçok mekanizma bulunur ve telomer dizilerinin varlığının, hayati DNA dizilerinin kaybını önlemeye yönelik bir "tampon sistemi" olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Ancak, zamanla bu tampon sistemi kaybedilir. Nihayetinde de bu hücreler bölünme yeteneklerini kaybeder, "çoğalma kapasitelerine" ulaştıkları kabul edilir (Turner ve ark., 2019). Bu telomer uzunluğuna bağlı büyüme baskılanması, aşırı derecede kısalmış telomerlerin ve dolayısıyla potansiyel olarak korunmasız kromozom uçlarının ortaya çıkmasını engelleyerek, sınırsız hücresel proliferasyona karşı bir bariyer olarak işlev görmektedir (Boukamp & Mirancea, 2007).



Şekil 2.5.: Telomer DNA replikasyonu (Longhese ve ark., 2012)

Telomerler kritik bir uzunluğun altına indiğinde, Shelterin kompleksini oluşturan proteinler artık telomer dizilerine bağlanamaz ve kromozom uçlarını kaplama görevlerini yerine getiremezler. Bu nedenle, telomerin işlevini sınırlayan başlıca faktör uzunluğudur (Turner ve ark., 2019). Kök hücreler gibi yüksek mitotik aktiviteye sahip hücrelerde telomer kısalması bir sorun teşkil etmektedir. İki temel mekanizma, telomer uzunluğunun sürdürülmesini sağlayarak replikasyon kapasitesini korur: Telomeraz adlı özel bir enzimin aktivitesi veya homolog rekombinasyon aracılı alternatif telomer uzatma (ALT) mekanizması. Telomeraz, telomeraz ters transkriptaz (TERT) katalitik alt birimi ve telomeraz RNA bileşeni (TERC) ile yeni telomerik tekrarları sentezleyen bir ribonükleoprotein kompleksidir (Greider & Blackburn, 1989). Çoğu hücre tipinde, telomerazın aktivitesi telomerik tekrar içeren RNA'ların (TERRA), TERC'ye kompetitif bağlanması ve TERT ile etkileşime girmesiyle inhibe edilir (Azzalin ve ark., 2007; Redon ve ark., 2010).

Ancak kök hücreler de dâhil olmak üzere bazı hücre tipleri telomerazı eksprese edebilir. Telomerazın ifade edilmediği ya da baskılandığı hücrelerde ise homolog rekombinasyon temelli ALT mekanizması telomer uzunluğunu koruyabilir. Bu mekanizmada, bir kromatidin telomerine ait 5' çıkıntısının, homolog kromatidin T-halkasına girdiği ve replikasyon çatalına benzeyen bir yapı oluşturduğu, bu yapının da DNA polimeraz tarafından tanınıp uzatıldığı düşünülmektedir (Henson ve ark., 2002). Bu uzatma mekanizmalarının varlığına rağmen, çoğu kök hücrede (embriyonik kök hücreler hariç) bölünme sonrası telomer kısalması gözlemlenmektedir. Bunun nedeni de hücre farklılaşması sırasında telomer uzatma mekanizmalarının giderek azalması ve böylece telomer kaybını tam anlamıyla telafi edememesidir. Farklılaşmış somatik hücrelerin büyük çoğunluğunda (lenfositler hariç), telomeraz hiç ifade edilmez ve her hücre bölünmesinde bu hücrelerin telomer uzunluğu azalır (Hiyama & Hiyama, 2007).

### **2.2.3. Telomerlerin yaşam boyu homeostazi**

Zigot oluşumunda, yeni bireyin sağlıklı bir yaşam sürebilmesi ve uygun gelişimi için yeterli telomer rezervine sahip olması gerekmektedir. Bölünmekte olan embriyonun telomerleri, oosit ile karşılaştırıldığında kısalmıştır, morula evresinde ise daha da belirgin şekilde kısadır (Turner ve ark., 2010). Bu durum, bu süreçte telomeraz aktivitesinin azalması ile uyumludur (Wright ve ark., 2001). Ancak, blastosist evresinde telomeraz aktivitesinin belirgin biçimde artmasıyla telomerler yeniden uzatılır (Turner ve ark., 2010; Wright ve ark., 2001).

Erken gebelik haftalarındaki telomer dinamiklerine ilişkin bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte bazı önemli gözlemler mevcuttur. Cheng ve arkadaşları, gebeliğin altı ile yedinci haftaları arasında telomer boyunun hızla azaldığını, ancak sekiz ile on birinci haftalar arasında bu azalmanın yavaşladığını ve sonrasında sabit kaldığını göstermiştir (Cheng ve ark., 2013). Bu bulgu, 15–19 hafta arasındaki fetüslerde telomer uzunluğunun gestasyonel yaşla ilişkili olmadığını bildiren diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (Youngren ve ark., 1998). Gebeliğin 23 ile 36. haftaları arasında dalgalanma görülse de genel olarak telomer uzunluğunda anlamlı bir değişiklik saptanmadığı ifade edilmiştir (Holmes ve ark., 2009). Ayrıca, fetal yaşam sırasında farklı dokular arasında telomer uzunluğu senkronize görünmekte

(Youngren ve ark., 1998) ve bu süreçte telomeraz aktivitesi sayesinde korunmaktadır (Cheng ve ark., 2013; Ulaner & Giudice, 1997; Wright ve ark., 1996). Doğum anında, telomer uzunluğunun oldukça değişken olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Friedrich ve ark., 2001; Menon ve ark., 2012; Okuda ve ark., 2002; Vasu ve ark., 2017). Bu bulgu, insan embriyolarında (Turner ve ark., 2010) ve fetüslerde (Holmes ve ark., 2009; Youngren ve ark., 1998) gözlenen yüksek telomer uzunluğu varyasyonu ile uyumludur. Ayrıca, yenidoğanlarda telomer uzunluğunun ebeveynlerin telomer uzunluğu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir, ancak annenin telomer boyunun mu (Akkad ve ark., 2006; Factor-Litvak ve ark., 2016) yoksa babanınkinin mi (Njajou ve ark., 2007; Nordfjäll ve ark., 2005) daha etkili olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Doğumda, farklı dokular arasında telomer uzunluğu benzer olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, erkek ile kız bebekler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Okuda ve ark., 2002; Vasu ve ark., 2017). Bu durumun erişkinlerdeki çalışmalarla çeliştiği dikkat çekmektedir. Erişkinlerde farklı dokular arasında telomer uzunlukları korelasyon gösterse de oldukça değişkendir (Danialı ve ark., 2013; Friedrich ve ark., 2000) ve kadınlarda telomerler boyunun erkeklere göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (Nordfjäll ve ark., 2008; Sanders & Newman, 2013; Willeit, Willeit, Brandstätter, ve ark., 2010).

Postnatal yaşamın ilk haftalarında hem term hem de preterm bebeklerde telomer uzunluğu azalmaya başlar; bu durum, fetal telomer homeostazının uterin yaşama özgü olduğunu düşündürmektedir (Friedrich ve ark., 2001; Menon ve ark., 2012). Ek olarak; telomer kısalma oranının doğum sonrası erken dönemde en yüksek düzeyde olduğu, genç erişkinlikte yavaşlayarak yaşlı bireylerde telomerlerin daha da az oranda kısaldığı gösterilmiştir (Frenck ve ark., 1998; Lansdorp, 2008; Rufer ve ark., 1999; Takubo ve ark., 2000; Zeichner ve ark., 1999). Prematüre bebeklerde telomer kısalması daha erken başlamasına rağmen, bu bebeklerin eşdeğer süreli doğmuş bebeklerle karşılaştırıldığında anlamlı telomer kısalığı göstermediği (Vasu ve ark., 2017) ya da erken çocuklukta bu farklılığın belirginleşmediği bildirilmiştir (Henckel ve ark., 2018). Ancak, bazı çalışmalar yetişkinlerdeki telomer kısalma hızının, başlangıçta daha uzun telomer uzunluğuna sahip bireylerde daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Aviv ve ark., 2009; Benetos ve ark., 2013; Nordfjäll ve ark., 2008).

#### 2.2.4. Telomer boyu ve hücresel replikasyon kapasitesi

Somatik hücrelerin sınırlı bölünme kapasitesi, 1960'larda Leonard Hayflick'in çalışmaları ile tanımlanmıştır. Hayflick yaptığı deneylerde, insan fibroblast hücrelerini kültürde çoğaltmış ve bu hücrelerin yaklaşık 40–60 kez bölündükten sonra çoğalmayı durdurduğunu gözlemlemiştir (Hayflick & Moorhead, 1961). Bu gözlem, daha sonra "Hayflick Limiti" olarak adlandırılmıştır. Bu durumun 'uç replikasyon problemi' ile ilişkisi 1970'lerde keşfedilmiş, telomer kısalması ve hücresel çoğalma kapasitesi ilişkisi ise ancak yirmi yıl sonra açıkça ortaya konmuştur (Allsopp ve ark., 1992; Harley ve ark., 1990; Olovnikov, 1973; Shay & Wright, 2000). Sonrasında yapılan çok sayıda çalışma, çeşitli somatik hücre tiplerinde telomer uzunluğunun kronolojik yaşla korele olduğunu ve yaşlandıkça kısalacağını göstermiştir (Frenck ve ark., 1998; Hastie ve ark., 1990; Lansdorp, 2008; Lindsey ve ark., 1991; Rufer ve ark., 1999; Takubo ve ark., 2000; Takubo ve ark., 1999; Zeichner ve ark., 1999). Dahası, telomerlerin çok kısalması halinde Shelterin kompleksinin DNA hasar yanıtı yolları üzerindeki baskılayıcı etkisi ortadan kalkar ve hücre döngüsü G1 evresinden çıkarak G0 fazına girer (Longhese, 2008). Telomer kısalmasının yaşlanma sürecine katkıda bulunduğu bu süreç, ATM ya da ATR protein yolları ile başlatılır. Her iki yol da p53'ün fosforilasyonuna, p21'in ekspresyonuna ve normalde hücre döngüsünün ilerlemesini sağlayan siklin bağımlı kinazların inhibisyonuna yol açar (Muñoz-Espín & Serrano, 2014; Shay, 2003). Hücre döngüsünden çıkan hücre ya senesense girer, bölünme yeteneği geri döndürülemez şekilde sonlanır ya da apoptoza (programlanmış hücre ölümü) uğrar. Hücrenin senesense mi yoksa apoptoza mı gireceğini belirleyen mekanizmalar henüz net biçimde anlaşılmamıştır (Vicencio ve ark., 2008). Bir dokuda senesens hücrelerin birikimi sonucunda; hem mitotik olarak aktif hücre sayısı azalır dokudaki büyüme ve onarım potansiyeli sınırlanır, hem de komşu hücreler üzerinde etkili proteazlar, büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinler salgınır. Bu salgının amacı senesens hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından temizlenmesini tetiklemektir. Ancak, bağışıklık sistemi yaşlandıkça bu hücreleri uzaklaştırma kapasitesi bozulur (Muñoz-Espín & Serrano, 2014; Vicencio ve ark., 2008). O halde, telomer kısalmasına bağlı olarak senesens hücresi birikiminin, doku ve organizma düzeyinde yaşlanma sürecini yönlendirdiği düşünülmektedir (Turner ve ark., 2019). Bu hipotezi test etmek amacıyla çok sayıda çalışma, telomer

uzunluğunu in vivo olarak kronolojik yaşla ilişkilendirerek ölçmüştür (Lansdorp, 2008; Rufer ve ark., 1999; Takubo ve ark., 2000; Zeichner ve ark., 1999). Ayrıca, telomer uzunluğu ile yaşa bağlı hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar da mevcuttur (Armanios, 2013; Sanders & Newman, 2013; von Zglinicki & Martin-Ruiz, 2005).

### **2.2.5. Telomer uzunluğu-hastalık patogenezi ilişkisi**

Telomer disfonksiyonunu hastalık patogenezine bağlayan moleküler mekanizmalar aşağıda listelenerek özetlenmiştir:

#### ***DNA hasar yanıtı***

Telomer uzunluğu ve DNA hasar yanıtı hücrel yaşlanmanın düzenlenmesinde birbirleriyle kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (Di Micco ve ark., 2021). Telomerler kritik derecede kısalduğunda, koruyucu T-halkası yapısını sürdüremez ve kromozom uçlarını açığa çıkararak DNA hasar yanıtı yollarını tetikler (Cesare & Karlseder, 2012). Bu aktivasyonunun temel göstergesi, histon H2AX'in fosforilasyonu sonucu oluşan  $\gamma$ H2AX'tır ve bu, DNA çift sarmallı kırıkları için bir belirteç görevi görür. 53BP1 ve MDC1 gibi proteinler bu hasar bölgelerine toplanır. ATM ve ATR kinazları DNA hasarının birincil sensörleri olarak bu yanıtta merkezi rol oynamaktadır. Aktivasyonları sonrası, sırasıyla CHK2 ve CHK1 gibi alt kinazları fosforile ederler. Bu sinyal kaskadı, hasar sinyalini güçlendirir, hücre döngüsünü durdurur ve DNA onarım süreçlerini başlatır. Ancak, hasar çok şiddetli veya kalıcıysa, DNA hasar yanıtı hücrel senesense veya apoptoza (programlı hücre ölümü) yol açar (Hemann ve ark., 2001). Kritik derecede kısalmış telomerler doğası gereği onarılamayacağından, DNA hasar yanıtı sürekli olarak aktif kalır. Bu kalıcı sinyalizasyon hücre döngüsünü kalıcı olarak durmaya zorlar ve nihayetinde hücrel yaşlanma ve apoptoza katkıda bulunur (Di Micco ve ark., 2021; Hewitt ve ark., 2012; Rossiello ve ark., 2022). Apoptoz ciddi hasarlı hücreleri ortadan kaldırmayı sağlasa da, aşırı veya uygunsuz apoptoz hastalık gelişimine yol açabilir (Rossiello ve ark., 2022). Örneğin, kardiyomyositlerin veya nöronların aşırı apoptozu kalp yetmezliğine veya nörodejeneratif hastalıklara doğrudan yol açabilmektedir (Papathanassoglou ve ark., 2000). Ayrıca, apoptoz anormal organ onarımı ve fibroze de neden olabilir. Eğer çok sayıda apoptotik hücre zamanında

temizlenmezse, komşu stromal hücrelerin profibrotik faktörler salgılamasına yol açar. Sonuç olarak kompensatuar fibrotik onarım gerçekleşir, organ sertleşmesine ve fonksiyon kaybına meydana gelir (Hinz & Lagares, 2020; Su ve ark., 2021). Ancak telomer kısalmasına dayanan yaşlanma mekanizması, farklılaşmamış veya çoğalmayan hücrelerde (örneğin, durgun veya terminal farklılaşmış hücreler) yaşlanmayı açıklamaktan yoksundur (Rossiello ve ark., 2022).

Çoğalmayan hücrelerde telomer kısalmasından ziyade telomer hasarı DNA hasar yanıtının aktivasyonunda ve yaşa bağlı işlev bozukluğunda önemli bir rol oynar. Telomer bağlayıcı proteinler kromozom stabilitesini korumada kritik işlev alır, ancak aynı zamanda telomerik bölgedeki DNA onarımını baskılar ve bu da telomer-spesifik DNA hasarının onarımını zorlaştırır (Fumagalli ve ark., 2012). Bunun sonucunda, bu onarılamayan hasar kalıcı DNA hasar yanıtı sinyallemesine ve telomer-ilişkili odakların (*telomere-associated foci*, TAF) oluşumuna yol açar. Fareler üzerinde yapılan deneyler, yaşlanma sürecinde bağırsaklarında TAF sıklığının arttığını göstermiştir (Di Micco ve ark., 2021; Fumagalli ve ark., 2012; Hewitt ve ark., 2012). Sonuç olarak, telomer kısalması olmasa bile biriken telomer hasarı hücrel senesense yol açabilir ve yaşa bağlı işlev bozukluğuna katkıda bulunabilir (Victorelli & Passos, 2017).

### ***Oksidatif stres***

Telomerler kıaldığında veya yapıları bozulduğunda, *shelterin* kompleksinin işlevi bozulur ve bu durum hücrenin telomerleri DNA kırıkları olarak yanlış tanımasına yol açar. Bunun sonucunda DNA hasar yanıtı sürekli olarak aktif hale gelir (Di Micco ve ark., 2021; Levstek & Trebušak Podkrajšek, 2023; von Zglinicki ve ark., 1995). Telomer hasarının tetiklediği hücrel yaşlanma ve oksidatif stres ortamı, hücrel yenilenme ve organ onarım kapasitesini azaltarak doku fonksiyonlarının gerilemesine neden olur. Ayrıca telomerlerin koruyucu işlevlerini de bozar ve kromozom uçlarını füzyon, kırılma ve yeniden düzenlenmeye daha yatkın hale getirir (Hemann ve ark., 2001).

### ***Mitokondriyal disfonksiyon***

Telomer hasarı, kalıcı bir DNA hasar yanıtını aktive eder ve bu süreçte p53 yolunun aktivasyonu merkezi bir rol alır (Di Micco ve ark., 2021; Sahin ve ark., 2011). P53, mitokondriyal biyogenez için düzenleyen önemli transkripsiyon faktörlerini

baskılayarak mitokondrial disfonksiyona sebep olur (Moslehi ve ark., 2012; Sahin ve ark., 2011). İşlevini yitirmiş mitokondrilerde enerji üretimi bozulacağından dolayı hücreler normal metabolik ve fizyolojik işlevlerini sürdüremez, dokudaki onarım ve yenilenme kapasitesi azalır (Harrington ve ark., 2023). Zamanla, bu kalıcı oksidatif stres ve enerji eksikliği ortamı çeşitli hastalıkların ortaya çıkması için bir temel oluşturur. Diyabet ve diğer metabolik bozuklukların gelişimini teşvik eder (Schapira, 2012). Sinir sisteminde de nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini hızlandırabilir (Lin & Beal, 2006; Schapira, 2012).

### ***Enflamasyon***

Telomer hasarı; hücre içinde kalıcı bir DNA hasar yanıtını tetiklemesinin yanısıra hücrel senesensi indükleyerek enflamatuar sitokinlerin sentezini ve salınımını artırır, yaşlanmaya bağlı salgılayıcı fenotipin (*Senescence-associated secretory phenotype*, SASP) oluşumuna yol açar (Coppé ve ark., 2010; Di Micco ve ark., 2021). Böylece hem o hücredeki senesens sinyallemesini güçlendirir, hem de parakrin etkiler yoluyla çevredeki sağlıklı hücreleri de enflamatuar uyarılara maruz bırakarak onları da senesense sürükler (Chakravarti ve ark., 2020). Bu enflamatuar ortama uzun süre maruz kalınması normal hücreler arası iletişimi bozar, doku yeniden şekillenmesini (remodeling) tetikler ve giderek fibroz, skleroz gibi patolojik değişikliklere sebep olur (Unamuno ve ark., 2021).

Bir fare deneyinde, genç farelerin endotelial hücrelerinde telomer koruyucu protein Trf2'nin azalması, telomer hasarı ve hücrel senesens ile sonuçlanmış; bu değişimlere artmış enflamatuar sinyalizasyon ve yükselmiş oksidatif stres eşlik etmiştir (Bloom ve ark., 2023). Ek olarak, telomer hasarının tetiklediği enflamasyon; kardiyovasküler sistemde endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza, sinir sisteminde nörodejeneratif hastalıkların hızlanmasına ve metabolik sistemde insülin sinyalini bozarak diyabet ve diğer metabolik bozuklukların gelişimine katkıda bulunmaktadır (Bäck ve ark., 2019; Leng & Edison, 2021; Tansey ve ark., 2022).

### ***Yaşlanmaya bağlı salgılayıcı fenotip (SASP)***

Senesens hücrelerinde, DNA hasar yanıtının sürekli aktivasyonu ile yaşlanmaya bağlı salgılayıcı fenotip (SASP) gelişir (Zhao ve ark., 2023). SASP sitokinler, kemokinler ve proteazlar (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve matriks metaloproteinazlar gibi) salgılanmasını içermektedir. Bu bileşenler çevredeki doku ortamını yeniden

şekillendirebilir, kronik enflamasyonu teşvik edebilir ve komşu hücreleri etkileyebilir (Rossiello ve ark., 2022; Tchkonina ve ark., 2013). Salgılanan proteazlar, hücre dışı matriksin bütünlüğünü bozarak fibroz ve skleroz gibi patolojik değişiklikler meydana getirmektedir (Guccini ve ark., 2021). Ayrıca SASP faktörleri komşu sağlıklı hücrelerde DNA hasarını tetikleyerek hasarlı alanı daha da genişleten bir pozitif geri besleme döngüsü oluşturabilir (Su ve ark., 2021). Özetle, telomer disfonksiyonu; hücrel senesens, genomik kararsızlık ve kronik enflamasyon gibi mekanizmalar aracılığıyla yaşlanma ile ilişkili hastalıkların ilerlemesini hızlandırır.

### **2.2.6. Telomer uzunluğu ve hücrel yaşlanma**

Yaşlanma; kök hücrelerin rejeneratif potansiyelindeki azalma ve yaşlanmış hücrelerin birikiminin bir sonucu olarak doku ve organ fonksiyonlarında zamanla meydana gelen kademeli düşüş şeklinde tanımlanabilir (Childs ve ark., 2015; Collado ve ark., 2007). Bu doku fonksiyonu azalması, zamanla oluşan “aşınma ve yıpranma” olarak düşünülebilir ve hücre yaşlanmasına neden olan diğer etkenlerle birlikte yaşa bağlı hastalıkların tek başına nedeni ya da katkı sağlayan bir unsuru olabilir (Childs ve ark., 2015). Bu tür tetikleyiciler; telomer kısalması ve epigenetik düzensizlik dâhil olmak üzere genomik instabilite, mitokondriyal disfonksiyon (Passos ve ark., 2007; Wiley ve ark., 2016), kök hücre tükenmesi, inflamasyon (Jenny, 2012), sinyal yollarındaki bozulmalar, protein homeostaz kaybı gibi endojen faktörleri ya da sigara kullanımı, yüksek yağlı diyet, kemoterapi, radyasyon ve diğer çevresel veya yaşam tarzı faktörlerini içeren eksojen faktörleri kapsayabilir (Childs ve ark., 2015; Finkel & Holbrook, 2000; López-Otín ve ark., 2013). Bu faktörler, hücre yaşlanmasını indükleyen reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimiyle yakından ilişkilidir ve ayrıca guaninden-zengin telomer tekrar dizilerinin oksidatif hasara karşı özellikle duyarlı olduğu düşünülmektedir (Oikawa & Kawanishi, 1999). Yaşlanma ile ilişkili fizyolojik bütünlüğün kademeli kaybı, biyolojik işlevleri bozar ve organizmaların homeostazı korumasını giderek zorlaştırır. Yaşlanma, hücrel işlevlerin kademeli olarak azalmasıyla ilişkili kaçınılmaz ve geri döndürülemez bir süreçtir.

Telomer kısalmasının, hücre yaşlanmasını başlatan bir unsur olduğu göz önüne alındığında, birçok çalışma telomer kısalması ile yaşla ilişkili hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu hastalıklar genellikle normal yaşlanma sürecinde ortaya çıkmakla birlikte, nadir durumlarda prematür yaşlanma sendromları bağlamında da gözlemlenebilir (Armanios & Blackburn, 2012). Prematür yaşlanma sendromları; saç beyazlaması, saç dökülmesi, nörolojik dejenerasyon, deri altı yağ kaybı, cilt atrofisi ve kanserler gibi yaşlılıkla özdeşleşmiş semptomlara yol açar. Bu hastalıkların tümünde, DNA hasar yanıtı ve/veya DNA hasar onarımı yollarında, telozom yapısında veya telomer uzunluğu düzenlemesinde görevli proteinlerde patojenik genetik varyantlara bağlı işlev bozuklukları görülmektedir. Etkilenen yolağa bağlı olarak, bu bireylerde telomer boyu kısalmış olabilir ya da telomer kısalma hızı, yaşça eşleştirilmiş bireylere kıyasla artmış olabilir. Geçtiğimiz yıllarda yapılan birçok çalışma, telomer biyolojisini prematür yaşlanma sendromlarıyla ilişkilendirmiştir. Bunlara örnek olarak Hutchinson-Gilford progeri sendromu, Werner sendromu, Bloom sendromu, Nijmegen kırık sendromu, Cockayne sendromu, diskeratozis konjenita, ataksi telenjiektazi ve Down sendromu verilebilir (Turner ve ark., 2019). Bununla birlikte, prematür yaşlanma sendromlarının pek çok yönden doğal yaşlanmadan farklılık gösterdiği ve bu bulguların genel yaşlanma sürecine doğrudan uygulanamayacağı akılda tutulmalıdır (Sanders & Newman, 2013).

Her replikasyon döngüsünde DNA kademeli olarak kaybedilmektedir. Telomerler yaklaşık 4 kilobazlık kritik bir uzunluğa kısaldığında ise daha fazla bölünmeyi engeller. Kısalan telomer boyu *in vitro* ortamda hücrel çoğalma kapasitesiyle ilişkilidir, *in vivo* ortamda da yaşlanma süreciyle korelasyon göstermektedir (Hayflick, 1965; Huang ve ark., 2025). Güncel literatürde yaşa bağımlı olarak meydana gelmesi beklenen pek çok hastalıkta telomer uzunluğunun değişmiş olduğu gösterilmiştir.

Kısalmış telomerlerin kardiyovasküler hastalıklarla (Fitzpatrick ve ark., 2007; Haycock ve ark., 2014; Salpea & Humphries, 2010) ilişkisi pek çok çalışmada irdelenmiştir. Özellikle ateroskleroz (Minamino ve ark., 2002; Okuda ve ark., 2000; Samani ve ark., 2001), hipertansiyon (Aviv & Aviv, 1999), vasküler demans (von Zglinicki ve ark., 2000) ve koroner kalp hastalığı (Wang ve ark., 2011) ile ilgili yayınlar dikkati çekmektedir. Hatta birçok vakada telomer uzunluğu bu

hastalıkların şiddetinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (Cawthon ve ark., 2003; Willeit, Willeit, Brandstätter, ve ark., 2010)

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve telomer boyu ilişkisi konusundaki yayınlar ise çelişkilidir. Bazıları telomer kısalığı saptarken (Jeanclos ve ark., 1998; Salpea ve ark., 2010; Zhao ve ark., 2013), bazı çalışmalarda bir ilişki izlenmemiştir (Willeit ve ark., 2014; You ve ark., 2012).

Karaciğer hastalıklarında; alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığında hepatosit telomer boyları kısaldığı gösterilmiş (Aravinthan ve ark., 2013), hastalığın ilerleyişi ile telomer uzunluğu ilişkili bulunmuştur (Shin ve ark., 2021; Tang ve ark., 2023; Wiemann ve ark., 2002). Siroz hastaları da kontrollere kıyasla daha kısa telomerlere ve artmış telomeraz mutasyonlarına sahiptir (Hartmann ve ark., 2011; Nault ve ark., 2019) Ek olarak, kronik karaciğer hasarına maruz kalan telomeraz eksikliği olan farelerde karaciğer fibrozunun hızlandığı gösterilmiştir (Alves-Paiva ve ark., 2018).

Birçok çalışma, pulmoner hastalıkların yaşlanma süreciyle önemli bir ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir (Povedano ve ark., 2015; Schneider ve ark., 2021). Literatürde idiyopatik pulmoner fibrozis vakalarında telomer kısalması saptanmıştır (Alder & Armanios, 2022; Zhang ve ark., 2021). Bir çoklu gen risk skoru analizinde ise 400.000 birey ve bir milyon kontrol grubu ele alınmış; pulmoner fibrozis, kısa telomerlerle en güçlü şekilde ilişkili hastalık olarak tanımlanmıştır (Haycock ve ark., 2017). Kısa telomerler, aynı zamanda literatürde akciğer nakli sonrası allogreft disfonksiyonuna kadar geçen sürenin kısalması ile ilişkili bulunmuştur (Newton ve ark., 2017). Çeşitli çalışmalar, KOAH'lı bireylerin kan veya akciğer dokusundaki telomer uzunluğunun sağlıklı bireylere kıyasla genellikle daha kısa olduğunu tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur (Ahmad ve ark., 2017; Albrecht ve ark., 2014). KOAH hastalarından elde edilen küçük hava yolu epitel hücreleri, sağlıklı bireylere kıyasla artmış telomer ilişkili odaklar (TAF) ve yaşlanma belirteçleri göstermektedir (Ahmad ve ark., 2017).

Böbrek hastalıkları bakımından; birçok çalışma daha kısa telomerlerin KBH ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Fazzini ve ark., 2020; Kronenberg, 2021; Park ve ark., 2021). Bir çalışmada, rölatif telomer uzunluğundaki her 0,1 birimlik azalma için mortalite riskinin yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak %14 arttığı bulunmuştur (Fazzini ve ark., 2020). Tip

2 diyabetes mellituslu (T2DM) 2.000'den fazla hastayı içeren başka bir çalışmada, daha kısa lökosit telomer uzunluğuna sahip bireylerin albüminüri progresyonu açısından 1,9 kat daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (Gurung ve ark., 2018). Literatürde telomer kısalması ve böbrek fibrozisi arasında da bir ilişki izlenmiştir (Rossiello ve ark., 2022; Saraswati ve ark., 2021).

Araştırmalar ayrıca telomer uzunluğu ve nörodejeneratif hastalıklar arasında belirgin bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. En yaygın nörodejeneratif bozukluk olan Alzheimer hastalığında, telomer uzunluğu açısından kontrollerle anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Forero ve ark., 2016; Honig ve ark., 2012). Alzheimer'dan sonra en yaygın nörodejeneratif bozukluk olan Parkinson hastalığında, hastaların postmortem beyin örneklerinde yaşlanmış (*senescent*) astrositler tespit edilmiştir (Chinta ve ark., 2018). Ek olarak, kritik derecede kısa telomerlere sahip fareler performans testlerinde bozulmuş nöromusküler koordinasyon sergilemiştir (Whittemore ve ark., 2019). Bu bulgular, telomer uzunluğu ve Parkinson hastalığı arasında potansiyel bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Ancak bu ilişkinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **2.2.7. Telomer uzunluğu ve kanser**

Anormal hücrelerin kontrolsüz çoğalması olarak tanımlanan kanser, önemli bir global mortalite sebebidir (Torre ve ark., 2016) ve ilerleyen yaş, en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Campisi ve ark., 2011). Kanser hücreleri genellikle genomik instabiliteleri ve ölümsüz olmalarıyla tanınmaktadır (Hanahan, 2022). Ölümsüzlük özelliği; hücrenin normal replikatif sınırını aşmasına olanak tanıyan, edinilmiş mekanizmalar sonucu ortaya çıkar. Bu nedenle, hücrenin sınırlı çoğalma kapasitesi kanserin önlenmesinde hayati bir öneme sahiptir. O halde telomerlerin işlevi, kansere karşı bir koruma olarak da değerlendirilebilir (Turner ve ark., 2019). Telomer yıkımı kritik bir seviyeye ulaştığında, hücre kaçınılmaz olarak senesens veya apoptoz yollarına yönlendirilerek genom bütünlüğünün korunması sağlanır. Ancak bu mekanizmanın başarısız olması durumunda tümörigenesis süreci başlar (Wright ve ark., 1989).

Tümörigenezisin üç aşaması vardır. İlk olarak, telomerik tekrar dizileri kaybedilir (Oh ve ark., 2005). İkinci aşamada, uçları korunmamış telomerleri DNA kırığı olarak algılayabilecek olan homolog olmayan uç birleşmesi ya da homolojiye dayalı onarım mekanizmaları uygunsuz şekilde devreye girer. Sonuç olarak kromozom uçları füzyona uğrar, disentrik kromozomlar meydana gelir ve hücre bölünmesi sırasında da bu kromozomlar parçalanarak yeni kırıklara yol açar (De Lange, 2005b). Her bir hücre bölünmesinde telomerler daha da kısalır, genomik kararsızlık birikir (De Lange, 2005b). Bu durumda oluşan kromozom yeniden düzenlemeleri tümör gelişme potansiyelini daha da artırır (Albertson ve ark., 2003; Cheung & Deng, 2008; Nowell, 1997). Üçüncü aşamada da bu malign hücrelerin sınırsız bölünme kapasitesine ulaşarak ölümsüzlük özelliği kazanmaları gerekmektedir. Kanserlerin yaklaşık %90'ında bu durum telomeraz enziminin ekspresyonu ile sağlanır (Jafri ve ark., 2016). Daha nadiren ise alternatif telomer uzatma mekanizması aracılığıyla gerçekleşir (Heaphy ve ark., 2011). Bunlar göz önünde bulundurulduğunda, kısalmış telomerlerin, uygun mekanizmalar tarafından tanındığında tümör oluşumuna karşı bir koruyucu, tanınmadığında ise bir başlatıcı rol üstlendiği yaygın olarak kabul edilmektedir (Turner ve ark., 2019). Son yıllarda, tek bir kısa telomerin tümörigenezis için yeterli olabileceği ve telomeraz aktivitesinin yalnızca en kısa telomerler üzerinde etkili olabilecek kadar sıkı bir şekilde kontrol edildiği daha fazla anlaşılmaktadır. Bu durum telomer boyunun diğer kromozomların ötesine uzamasından ziyade, diğer kromozomlarla senkronize bir şekilde telomerlerin kısalmış halinin korunmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak birçok tümör çeşidinde, toplam telomer uzunluğu komşu normal hücrelerle karşılaştırıldığında değişmeden kalmakta ya da kısalmış durumda olmaya devam etmektedir (Chevret ve ark., 2014; Deng ve ark., 2003; der-Sarkissian ve ark., 2004).

Telomer uzunluğu ile çeşitli kanser türleri arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma; kanserlerde telomer boyunun kısalacağını, hatta malignite derecesi ve prognozun da telomer uzunluğu ile ilişkili olabildiğini saptamıştır (Wentzensen ve ark., 2011; Willeit, Willeit, Mayr, ve ark., 2010). Meta-analizlerde, mesane, özofagus, mide, baş-boyun, over ve renal kanserlerde telomer boyunun kısalacağı gösterilmiştir (Wentzensen ve ark., 2011). Kısa telomerler ve telomeraz mutasyonları aynı zamanda hepatokarsinom ile de ilişkilendirilmiştir (Donaires ve

ark., 2017; Donati ve ark., 2017). Öte yandan, endometriyal, prostat ve cilt kanserinde telomer uzunluğu ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ek olarak; non-Hodgkin lenfoma, meme, akciğer ve kolorektal kanserlerde telomer uzunluğu ile ilişkiyi inceleyen çalışmalar da net sonuçlara ulaşamamıştır (Wentzensen ve ark., 2011). Güncel bir sistematik çalışmada, 31 farklı kanser türünde telomer uzunluğu değerlendirilmiş ve genel olarak tümör dokularında telomerlerin normal dokulara kıyasla daha kısa olduğu saptanmıştır. Ancak örneklerin bir kısmında telomer uzaması da gözlemlenmiştir. Testiküler germ hücreli karsinom, düşük dereceli gliom ve sarkomda, örneklerin %50'sinden fazlasında telomer uzaması tespit edilmiştir (Barthel ve ark., 2017). Bu durumda telomer boyunun kanserle olan ilişkisinin kanser çeşidine bağlı olduğu söylenebilir. Benzer şekilde, telomer uzunluğu ve kanser gelişim riski arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar, uzun telomerlerin kanser riskini artırdığını bildirirken (Haycock ve ark., 2017; Pellatt ve ark., 2013; Sanchez-Espiridion ve ark., 2014), bazıları ise kısa telomerlerin bu riski yükselttiğini savunmaktadır (Anic ve ark., 2013; Ma ve ark., 2011; Wentzensen ve ark., 2011). Bu çelişkiler, kısmen de olsa çalışma tasarımlarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Prospektif çalışmalar telomer uzunluğunu kanser tanısından önce, yani tümörigenezin ikinci evresi gerçekleşmeden önce, telomerlerin hâlen uzun olduğu dönemde değerlendirmektedir. Retrospektif çalışmalar ise kanser tanısının alınmasından sonrası, yani telomerlerin kısaldığı ve genomik instabilitenin arttığı dönemde değerlendirme yapmaktadır (Haycock ve ark., 2017; Pooley ve ark., 2010).

### **2.2.8. Telomer kısalmasına karşı potansiyel müdahale stratejileri**

Telomerler, kromozomların uçlarında bulunan koruyucu yapılardır ve genomik stabilitenin korunmasında ve hücre ömrünün sürdürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Turner ve ark., 2019). Hücre bölünmesi sırasında telomerler giderek kısalmakta ve bu durum sonunda hücre yaşlanma (senesens) veya apoptoza yol açmaktadır. Telomer biyolojisini hedef alan müdahaleler, yaşa bağlı hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı yaşam süresinin uzatılması açısından potansiyel taşımaktadır.

### ***Telomeraz aktivasyonuna yönelik stratejiler***

Telomeraz aktivasyonuna yönelik, küçük molekül aktivasyonu ve gen tedavisi stratejileri bulunmaktadır. Son yıllarda bazı küçük moleküllerin telomeraz aktivitesini artırma potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur (Bernardes de Jesus ve ark., 2011). Bu bileşiklerin temel etki mekanizması, TERT gen ekspresyonunun yukarı düzenlenmesini sağlayarak telomer kısalmasını yavaşlatması ve hücre yaşlanma sürecini geciktirmesidir. Ancak, telomeraz aktivasyonunun yaşlanmayı geciktirici etkilerine rağmen, yüksek telomeraz aktivitesinin birçok kanser hücresinde gözlemlendiği bilinmektedir. Bu durum, uzun vadeli kullanımın anormal hücre proliferasyonunu tetikleme riski taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, klinik uygulama öncesinde kapsamlı güvenlik değerlendirmeleri yapılması gerekmektedir (Bernardes de Jesus ve ark., 2011). Gen tedavisi stratejisi ise TERT geninin viral vektörler veya diğer taşıma sistemleri aracılığıyla vücuda aktarılmasını, böylece hücre içindeki telomeraz aktivitesini doğrudan artırmayı hedefleyen bir yaklaşımdır (Dolcetti & De Rossi, 2012). Bernardes de Jesus ve arkadaşları tarafından yapılan bir fare modeli çalışması, bu stratejinin telomerleri uzatmakla kalmayıp aynı zamanda doku fonksiyonlarını iyileştirdiğini, yaşlanma belirtilerini geciktirdiğini ve belirli bir ölçüde yaşam süresini uzattığını göstermiştir (Bernardes de Jesus ve ark., 2012) Ayrıca, bu araştırma sırasında belirgin bir kanser riski gözlenmemiştir. Ancak gen tedavisi stratejisinin immünolojik yanıtlar ve uzun vadede düzenleme zorlukları gibi çeşitli engelleri bulunduğu akıld tutulmalıdır. Bu nedenle insanlarda uygulanmadan önce daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Bernardes de Jesus ve ark., 2012).

### ***Yaşam tarzı değişikliklerine yönelik stratejiler***

Yaşam tarzı değişikliğine yönelik dengeli beslenme, orta düzeyde egzersiz ve stres yönetimi stratejileri mevcuttur. Akdeniz diyeti gibi; antioksidanlar, lif, polifenoller ve omega-3 yağ asitleri açısından zengin, dengeli bir beslenme oksidatif stresi ve kronik inflamasyonu azaltarak telomerlerin hasardan korunmasına katkıda bulunmaktadır (Nikiphorou & Philippou, 2023; Ruiz-León ve ark., 2019). Antioksidan açısından zengin bir diyetin telomer boyunu korumanın yanısıra kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve diğer kronik hastalık risklerini de azalttığı bilinmektedir (Moores ve ark., 2011). Bu nedenle dengeli bir diyet ile

beslenme, yaşlanmaya karşı önemli bir farmakolojik-olmayan müdahale yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ek olarak düzenli bir biçimde gerçekleştirilen orta düzeyde egzersiz, kardiyovasküler sağlığı iyileştirip endokrin fonksiyonları düzenleyerek inflamasyon seviyelerini düşürür, böylece dolaylı olarak telomerleri koruyabilir (Puterman ve ark., 2013). Fiziksel aktivite sırasında salgılanan çeşitli faktörler, antioksidan savunmayı güçlendirir ve hücrel onarım kapasitesini artırır. Epidemiyolojik çalışmalar, daha yüksek fiziksel aktivite düzeyine sahip bireylerin genellikle daha uzun lökosit telomerlerine sahip olduğunu ve bunun egzersizin yaşlanma karşıtı etkisini desteklediğini göstermektedir (Cherkas ve ark., 2008). Kronik psikolojik stres de telomer kısalmasını hızlandıran önemli dış faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu süreç, esas olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının uzun süreli aktivasyonu yoluyla gerçekleşmektedir (Aulinas ve ark., 2013; Tomiyama ve ark., 2012). Sürekli stres altındayken adrenal bezlerden salgılanmaya devam eden kortizol; hem oksidatif stres seviyelerini artırır, hem de inflamatuvar faktörlerin salınımını teşvik ederek telomer kısalmasını hızlandırır (Osler ve ark., 2016). Bu olumsuz etkileri hafifletmek amacıyla literatürde çeşitli stres yönetimi stratejileri önerilmiş ve telomerlerin korunmasında potansiyel taşıdığı ön sürülmüştür. Örneğin, farkındalık ("*mindfulness*") meditasyonu; bireylerin mevcut ana odaklanmalarını sağlamakta, kaygıyı ve duygusal dalgalanmaları azaltmaktadır (Ewais ve ark., 2019; Hoge ve ark., 2023). Postür, nefes kontrolü ve meditasyonu birleştiren yoga uygulamaları da fiziksel ve psikolojik stresi azaltmaya yardımcı olmaktadır. Ek olarak, yeterli ve kaliteli uyku, düşük stres seviyeleri ile ilişkili olup uzun lökosit telomer boyu ile ilişkili bulunmuştur (Kim ve ark., 2016).

### **2.2.9. Gelecek perspektifi**

Telomer biyolojisine dair bilgilerimiz, 1939 yılındaki keşiflerinden bu yana büyük bir ivmeyle artmıştır. Mevcut veriler telomer kısalmasının yaşlanma süreci ve birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak telomer araştırmalarının gözlemsel doğası, nedensel çıkarımlar yapılmasını engellemektedir. Ayrıca gözlemlenen telomer kısalmasının bir neden mi, sonuç mu yoksa her ikisi birden mi olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Aynı zamanda, bireyler arası telomer boyundaki yüksek değişkenlik, kronolojik yaş dışında birçok

başka faktörün de etkili olabileceğine işaret etmektedir. Bunlar arasında genetik faktörler, cinsiyet, etnisite, psikososyal stres düzeyi, fiziksel aktivite düzeyi, obezite, alkol ve sigara kullanımı bulunmaktadır (Turner ve ark., 2019). Telomer uzunluğu çalışmalarında; telomer boyunun ölçümü zor bir parametre olduğu, bu nedenle herhangi bir çalışma tasarımında kullanılan teknik unsurların sonuçları yorumlamada önemli sorunlar yaratabileceği dikkate alınmalıdır. Örneğin, örneklerin saklama koşulları, DNA ekstraksiyon ve telomer uzunluğu ölçümünde kullanılan yöntem (Cunningham ve ark., 2013; Turner ve ark., 2014; Zanet ve ark., 2013) sonuçlar üzerinde etkili olabilir. Telomer uzunluğunu hastalık başlangıcıyla ilişkilendiren çalışmalarda, örneğin hücre tipi (Wentzensen ve ark., 2011), kullanılan kontrol tipleri, numunenin alım zamanı ve herhangi bir tedavi uygulanıp uygulanmadığı gibi değişkenler (Haycock ve ark., 2017) elde edilen verileri etkileyebilir. Bu nedenle, gelecekteki araştırmalarda telomer biyolojisi ile yaşlanma ve hastalık süreçleri arasındaki karmaşık ilişkileri anlamaya yönelik daha sağlam, dikkatli biçimde tasarlanmış ve tekrarlanabilir yöntemlerin kullanılması büyük önem taşımaktadır.

### **2.3. SMN Proteini ile Telomer İlişkisi**

Telomeraz ökaryotik hücrelerde telomerlerin replikatif kısalmasını önleyerek kromozomal stabilitenin sürdürülmesinden sorumlu, özel amaçlı bir ribonükleoprotein komplekstir. Bu enzim, DNA polimerazın replikasyonda tamamlayamadığı 3' uçlara TTAGGG tekrar dizileri ekleyerek her hücre bölünmesinde meydana gelen telomer kaybını telafi eder, mitotik olarak aktif kalması gereken hücrelerde uzun süre replikasyon yeteneğinin korunabilmesi için telomer uzunluğunun sürdürülmesini sağlar (Shay & Wright, 2019). İlk kez 1985 yılında tanımlanmıştır (Greider & Blackburn, 1985). Telomeraz holoenzimi iki ana bileşenden oluşur: ters transkriptaz aktivitesi gösteren katalitik alt birim (TERT) ve telomerik DNA'nın sentezinde kalıp görevi gören telomeraz RNA bileşeni (TERC). Normal somatik hücrelerde telomeraz aktivitesi düşük ya da yokken, kök hücreler, germ hücreleri ve çoğu kanser hücresi gibi proliferatif kapasiteleri yüksek hücrelerde yüksek telomeraz aktivitesi bulunmaktadır (Shay & Wright, 2019). Yapılan çalışmalar, telomerazın sadece telomer uzunluğu homeostazında değil, aynı

zamanda hücrel ömür, yaşlanma süreçleri ve onkogeneze kritik roller üstlendiğini göstermiştir (Shay & Wright, 2019; Zhong ve ark., 2011).

*SMN1* geni tarafından kodlanan SMN proteini, küçük çekirdekli ribonükleoprotein (snRNP) komplekslerinin montajı, mRNA işlenmesi ve aksonal taşıma gibi çeşitli hücrel süreçlerde kritik rol oynayan çok fonksiyonlu bir proteindir (Bachand ve ark., 2002; Singh ve ark., 2017). SMN proteininin hücredeki önemli görevlerinden biri de nükleer organeller olan Cajal cisimlerinin biyogenezi ve işlevidir (Hebert ve ark., 2001; Poole ve ark., 2016). Telomeraz holoenziminin alt birimlerinin birleştirilmesi ve matürasyonu da Cajal cisimciklerinde gerçekleşir (Jády ve ark., 2004; Machyna ve ark., 2013). SMN proteini buradaki proteinlerin etkileşimini değiştirerek telomeraz biyogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde SMN proteininin Cajal cisimciklerinde bulunan başka önemli bir protein olan *coilin* ile birlikte, telomeraz RNA'sı ile etkileşime girdiği ve diskerin proteininin telomeraz RNA'sına bağlanmasını olumsuz yönde düzenleyerek telomeraz kompleksinin montajını ve işlevini modüle ettiği gösterilmiştir (Poole & Hebert, 2016). Ayrıca, Bachand ve arkadaşları SMN proteininin doğrudan telomeraz ile fiziksel olarak ilişki kurduğunu, *in vitro* bağlanma ve immünopresipitasyon deneyleri ile kanıtlamış; SMN'yi yeni bir telomeraz ilişkili protein olarak tanımlamıştır (Bachand ve ark., 2002). Bu etkileşimler, spinal kaslar atrofi (SMA) gibi SMN proteini eksikliği ile seyreden durumlarda, telomeraz biyogenezi ya da aktivitesinin bozulabileceğini ve sonuçta telomer işlev bozukluklarının ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu da telomer homeostazını sekteye uğratarak hücrel yaşlanma, hücre bölünmesinin durması ve genetik materyalin hasara uğraması ile hastalık süreçlerine zemin hazırlayabilir. Cajal cisimciklerinin hem telomerazın hem de snRNP komplekslerinin olgunlaşma merkezleri olduğu dikkate alındığında, SMN ile telomeraz bileşenleri arasındaki etkileşimler de SMN'nin RNA metabolizması ve genom bütünlüğü üzerindeki daha geniş rolünü desteklemektedir. Sonuç olarak SMA hastalığında telomer uzunluğunun değerlendirilmesi, yalnızca Cajal cisimciklerindeki temel hücrel süreçlerin anlaşılmasına katkı sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda SMA hastalığının patogenezinin de daha iyi aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

Bu tez çalışmasında; SMN proteininin Cajal cisimciklerinde telomeraz biyogenezindeki rolünden hareketle, SMA hastalarının telomer uzunluğunun

sağlıklı kontrollere göre değişiklik göstereceği hipotezi öne sürölmüştür. Ek olarak; gen replasman tedavisi almış olan hastalarda SMN protein düzeyi artacağından dolayı, varsa telomer boyuna olan etkinin geri döneceği düşünölmektedir. Araştırma kapsamında gen tedavisi almış ve almamış SMA hastası bireyler ile, onlarla hem yaş hem cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin rölatif lökosit telomer boyları karşılaştırılarak sonuçlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Araştırma analitik ve prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

#### **3.2. Araştırma Bölgesi ve Zamanı**

Bu araştırmanın vaka grubunu; Ocak 2021–2025 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliniğine, Ocak–Mayıs 2024 tarihlerinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğine ve Temmuz 2024–Ocak 2025 tarihlerinde İstanbul Medipol Üniversitesi Medipol Mega Üniversite Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim dalı polikliniğine başvuran hastalar arasından çalışmaya dâhil edilen bireyler oluşturmaktadır. Araştırmanın kontrol grubu ise Ocak 2023–Ocak 2025 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvurmuş hastalar arasından seçilmiştir.

#### **3.3. Araştırma Evreni ve Yeri**

Araştırmanın evrenini NEÜTF Hastanesi Tıbbi Genetik, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi ve Medipol Mega Üniversite Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniklerine başvuran, kronolojik yaşı 0-18 yaş arasında olan çocuklar oluşturmaktadır. Araştırma bünyesinde yer alan genetik uygulamalar ve analizler NEÜTF Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Moleküler laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

#### **3.4. Çalışma Planı ve Sınırlılıklar**

Çalışmanın planlanmasına 2022 yılı Aralık ayında başlanmıştır. İlk olarak Spinal Musküler Atrofi (SMA) hastalığı için literatür araştırması yapılmıştır. Literatürde yer almayan telomer uzunluğu parametresi hakkında da araştırmalar yapılmış, bu hasta grubunda telomer boyunun hangi mekanizma ile etkilenmiş olabileceği, sonuçlarının ne olabileceği irdelenmiştir. Çalışmada analitik araştırma türlerinden vaka-kontrol metodu kullanılması, kontrol grubunun hasta grubuyla cinsiyet ve yaş bakımından olabildiğince eşleştirilmesi planlanmıştır. Ardından yaklaşık 50 hasta ve 50 kontrolden oluşan bir çalışma grubunda telomer uzunluğu tayin etmenin

maliyeti araştırılmıştır. Bu maliyetin bütçemiz içinde gerçekleştirilebileceği görülmüş; daha önce yapılmamış bir çalışma olması nedeniyle, mümkün olan en yüksek hasta sayısına ulaşmak hedeflenmiştir. Hem vaka hem de kontrol grupları için çalışmaya katılma kriterleri belirlenmiştir.

### **3.5. Örneklem Seçme Kriterleri**

Örneklemimiz SMA tanısı almış hastalardan ve bilinen kronik hastalığı olmayan, genetik hastalık tanısı almamış, sağlıklı çocukların oluşturduğu kontrol grubundan meydana gelmektedir.

Katılımcıların vaka grubuna dâhil edilmesinde dikkate alınan ölçütler şunlardır:

- Kan alınma tarihinde 3 aydan büyük ve 18 yaşından küçük olmak
- Spinal Musküler Atrofi (SMA) tanısı almış olmak
- SMA'dan bağımsız ek bir komorbiditeye sahip olmamak
- Velisi tarafından çalışmaya katılmasına sözlü ve yazılı olarak izin verilmek

Katılımcıları vaka grubundan dışlama ölçütleri şunlar olarak belirlenmiştir:

- Kan alma tarihinde 3 aydan küçük veya 18 yaştan büyük olmak
- SMA tanısı dışında ek bir major morbiditeye sahip olmak
- Vaka Grubu Ebeveyn/Yasal Vasi ve/veya Katılımcı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formlarını imzalamamak

Kontrol grubu ise herhangi bir hastalık tanısı olmayan, yapılan testlerde herhangi bir hastalık tanısı almamış, birbiri ile ilişkisiz bireyler arasından seçilmiştir. Hasta grubu ile cinsiyetlerinin birebir aynı olmasına, aynı etnik kökenden olmalarına ve doğum tarihleri arasında 3 aydan fazla zaman bulunmamasına özen gösterilmiştir.

Katılımcıların kontrol grubuna dâhil edilmesinde dikkate alınan ölçütler şunlardır:

- Kan alınma tarihinde 0-18 yaş arasında olmak
- Başvuru şikayetine yönelik yapılan testlerde herhangi bir major genetik tanı almamak, ileri araştırmaya gereksinim duyulmamak

- Velisi tarafından çalışmaya katılmasına sözlü ve yazılı olarak izin verilmek

Katılımcıları kontrol grubundan dışlama ölçütleri şunlardır:

- Ciddi bir genetik, metabolik, nörolojik, respiratuar, immünolojik hastalığı bulunmak
- Herhangi bir tanı konulmasa da var olan şikayetleri nedeniyle çeşitli bölümlerde araştırılmak, hastaneye yatış gerektirmek

Çalışmanın katılımcı olma kriterlerini sağlayan tüm hastalar ve ebeveynlerine detaylı bilgi verilmiştir. Tüm uygulamalarda çocuğun ve ailenin gönüllülüğü esas alınmıştır. Son durumda çalışmaya yukarıda belirtilen tarih aralıklarında NEÜTF Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliğine başvurmuş 11 hasta, Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nörolojisi polikliniğinde takipli 18 hasta ve İstanbul Medipol Üniversitesi Medipol Mega Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları bünyesinde takipli 29 hasta alınmıştır. Toplamda 31'i kız, 27'si erkek olmak üzere 58 SMA tanılı hasta araştırmaya dâhil edilme kriterlerini karşılamıştır.

Çalışmamızın tüm hasta grubuna ait toplu klinik bilgiler Tablo 3.1'de özetlenmiştir:

Tablo 3. 1: Hasta grubuna ait demografik ve klinik bilgiler

Hasta	Cinsiyet	Yaş	SMN2 Kopya Sayısı	SMA tipi	Gen Replasman Tedavisi
1	K	4 yıl 11 ay 21 gün	2	1	-
2	E	7 yıl 5 ay 8 gün	2	1	-
3	E	7 yıl 9 ay 25 gün	2	1	-
4	E	9 yıl 4 ay 13 gün	2	1	-
5	K	6 yıl 8 ay 30 gün	2	1	-
6	E	1 yıl 11 ay 24 gün	2	1	-
7	K	6 yıl 4 ay 3 gün	3	2	-
8	K	15 yıl 18 gün	2	2	-
9	K	11 yıl 2 ay 11 gün	2	2	-
10	E	6 yıl 6 ay 17 gün	3	2	-
11	K	3 yıl 9 ay 11 gün	3	2	-

Tablo 3. 1: Hasta grubuna ait demografik ve klinik bilgiler (Devamı)

12	E	6 yıl 8 ay	3	3	-
13	E	16 yıl 4 ay 19 gün	4	3	-
14	K	15 yıl 2 ay 11 gün	3	3	-
15	K	12 yıl 11 ay 14 gün	4	3	-
16	E	2 yıl 4 ay 9 gün	2	1	-
17	E	17 yıl 1 ay 7 gün	4	3	-
18	K	2 yıl 2 ay 16 gün	3	3	-
19	K	2 yıl 9 ay 22 gün	2	1	-
20	K	3 yıl 2 ay 2 gün	2	1	EVET
21	E	4 yıl 2 ay 16 gün	2	1	EVET
22	K	2 yıl 7 ay 19 gün	2	1	EVET
23	E	4 yıl 6 ay 30 gün	2	1	EVET
24	K	1 yıl 3 ay 23 gün	2	1	EVET
25	K	3 yıl 3 ay	2	1	EVET
26	E	2 yıl 7 ay 10 gün	2	1	EVET
27	K	5 yıl 3 ay 5 gün	2	1	-
28	K	6 yıl 1 ay 17 gün	2	1	EVET
29	E	1 yıl 10 ay 7 gün	2	1	-
30	K	1 yıl 3 ay 2 gün	2	1	EVET
31	E	10 ay 23 gün	2	1	-
32	K	2 yıl 9 ay 14 gün	2	1	EVET
33	E	2 yıl 1 ay 4 gün	2	1	EVET
34	K	6 yıl 23 gün	2	1	EVET
35	K	5 yıl 11 ay 3 gün	2	1	EVET
36	E	1 yıl 10 ay 23 gün	2	1	EVET
37	E	2 yıl 5 ay 22 gün	3	2	EVET
38	K	3 yıl 4 ay 19 gün	2	1	EVET
39	E	3 yıl 7 ay 9 gün	2	1	EVET
40	K	5 yıl 7 ay 3 gün	2	1	-

Tablo 3. 1: Hasta grubuna ait demografik ve klinik bilgiler (Devamı)

41	E	1 yıl 6 ay 1 gün	2	1	-
42	E	2 yıl 7 ay 17 gün	2	1	EVET
43	K	1 yıl 11 ay 25 gün	2	1	-
44	E	4 yıl 4 ay 12 gün	2	1	-
45	K	5 yıl 9 ay 5 gün	2	1	EVET
46	E	7 ay 10 gün	2	1	-
47	E	2 yıl 4 ay 10 gün	2	1	-
48	E	2 yıl 9 ay 20 gün	3	2	-
49	E	3 yıl 10 ay 1 gün	3	3	-
50	K	7 ay 20 gün	2	1	-
51	K	2 yıl 9 ay 6 gün	2	1	-
52	K	11 ay 6 gün	2	2	-
53	K	5 yıl 4 ay 19 gün	3	3	-
54	E	7 yıl 1 ay 17 gün	3	2	-
55	K	4 yıl 4 ay 3 gün	2	3	-
56	K	1 yıl 8 ay 1 gün	4	4	-
57	E	2 yıl 4 ay	3	2	-
58	K	9 yıl 5 ay 29 gün	3	2	-

### 3.6. Araştırma Öncesi Bilgilendirme

Vaka ve kontrol grupları araştırma ile ilgili detaylı olarak bilgilendirilmiştir. Araştırmanın tıpta uzmanlık tezi kapsamında yapıldığı, çalışma grubuna dâhil edilen bireylerin 5 ml periferik kan örneği veya periferik kandan izole edilen DNA numunesi ile gerçek zamanlı-PZR analizi yapılacağı anlatılmıştır. Ayrıca katılımcıların kimlik bilgilerinin gizli tutulacağı, araştırmaya dâhil edilme durumunun bireyin tedavi sürecini etkilemeyeceği ve araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili katılımcıya herhangi maliyet yüklenmeyeceği açıklanmıştır. Geçmişte numune vermiş olan hastalar, çalışma zamanında telefonla aranarak

yeniden çağırılmıştır. Sözlü bilgilendirme sonrası araştırmaya katılım kriterlerini sağlayan ve katılmaya gönüllü olan kişilere (vesayet altında bulunan çocukların veli/vasilerine) bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutulmuş, çalışmaya katılmayı onayladıklarına dair imza alınmıştır (Bkz. Ek-1, Ek-2, Ek-3, Ek-4).

### **3.7. Araştırmanın İzni ve Etik Durum**

Araştırmanın etik açıdan uygunluğu Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.02.2023 tarihli 2023/4202 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-5). Araştırma 02.07.2024 tarihinde NEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından Tıpta Uzmanlık Tez Projesi olarak kabul edilmiştir (Proje No: 23TU18010).

### **3.8. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar**

#### **3.8.1. Kullanılan cihazlar**

- Biyogüvenlik Kabini (MicroAir Flow Cabinet, ClassIIA2; Nüve MN090)
- Vorteks karıştırıcı / Mikrosantrifüj cihazı (Biosan Combi-Spin FVL-2400N, DLAB MX-F Model)
- Spin bazlı homojenizatör (Precellys 24, Bertin Technologies)
- Santrifüj cihazı (Mikro 220R, Hettich Zentrifugen)
- DNA izolasyon cihazı (QuickGene-Mini 480, Kurabo)
- Isıtıcı blok (Benchmark Digital Heat Block)
- Spektrofotometre (Thermo Scientific NanoDrop 2000)
- Gerçek Zamanlı PZR Cihazı (CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System + Thermal Cyclers C100 Touch, Bio-Rad)
- Kronometre

- Bilgisayar ve Yazıcı
- Soğutucular
- -80 °C Dondurucu (New Brunswick U570)
- -20 °C Dondurucu (Regal®)
- 4°C Buzdolabı (Beko)

### **3.8.2. Kullanılan Kimyasallar ve Gereçler:**

- DNA İzolasyon Kiti: DiaRex Whole Blood Genomic DNA Extraction Kit II (Diagen Biyoteknoloji, Türkiye)
  - Lizis (LBD) Solüsyonu
  - Proteinaz K
  - W1 ve W2 yıkama solüsyonları
  - Elüsyon (EBD) Solüsyonu
- Etanol (%96)
- Spin kolonlar ve toplama tüpleri (Roche®)
- PZR Reaksiyon Reaktifi: SensiFAST™ SYBR® Master Mix – No ROX (Meridian Bioscience Inc.)
- *PCR-grade water* (Jena Bioscience)
- Otomatik pipetler ve çok kanallı pipetler (Eppendorf)
- Nükleaz içermeyen 1,5 mL mikrosantrifüj tüpleri (Greiner Bio-One)
- 15 mL'lik Falcon tüpleri
- Kapaklı strip tüpler (0,1 mL, gerçek-zamanlı PZR uyumlu) (Axygen®)
- Steril, nükleaz içermeyen aerosol bariyerli pipet uçları (GenFollower)

- Pudrasız eldivenler ve dekontaminasyon mendilleri
- Etiketleme kalemi

### 3.9. Gerçek Zamanlı PZR Çalışma Basamakları

Rölatif telomer uzunluğu ölçümü, IFNB1 referans geninin ve TEL primerlerinin kullanımıyla Gerçek Zamanlı (*Real-Time*) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR, *PCR*) tekniğiyle gerçekleştirilmiştir. Bu teknik kantitatif PZR (*qPCR*) olarak da adlandırılmaktadır. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), hedeflenen DNA bölgelerinin replikasyon temellerini taklit ederek özel tasarlanmış primerler kullanılarak sentezlenmesine dayanan bir yöntemdir. Bu teknik; çift zincirli DNA'nın denatürasyonu, bölgeye spesifik primerlerin bağlanması (*annealing*) ve zincir uzaması (*extension*) aşamalarından meydana gelir. Döngüler boyunca tekrarlanan bu aşamalar ile hedeflenen DNA dizileri her döngüde iki katına çıkacak şekilde logaritmik olarak çoğaltılır. DNA ürününün amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak miktarını ölçmeye yarayan kantitatif gerçek zamanlı PZR yöntemleri, telomer uzunluğunu rölatif olarak belirlemeye imkan sağlamaktadır. Hızlı, duyarlı ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle en yaygın kullanılan genetik analiz yöntemlerinden biridir. Floresans sinyal ile amplifiye olan PZR ürünlerinin eşik değeri (Threshold cycle, Ct) belirlenir. Gerçek Zamanlı PZR çalışması, belirli ön hazırlıklar ve optimizasyon adımları ile gerçekleştirilmiş ve aşağıdaki adımlar izlenmiştir:

#### 3.9.1. Örneklerin alınması ve saklanması

Periferik kan örnekleri etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) içeren mor kapaklı plastik tüplere alınarak çalışmanın gerçekleştirileceği güne kadar NEÜTF Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi bünyesinde +4°C buzdolabında saklandı. DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş olan numunelere ait DNA örnekleri -20°C'de muhafaza edildi.

### 3.9.2. Periferik Kandan DNA Ekstraksiyonu

Bu protokol, EDTA içeren tüplerde toplanan periferik tam kan numuneleri için “DiaRex Whole Blood Genomic DNA Extraction Kit II (Diagen Biyoteknoloji, Türkiye)” izolasyon kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1). Protokol adımları aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

#### 1. Kan Örneği Hazırlığı:

- 200 µL periferik kan örneği temiz bir tüpe alınır.

#### 2. Lizis Solüsyonu ve Proteinaz K Uygulaması:

- 250 µL Lizis Solüsyonu eklenir ve tüp, örneğin homojenleşmesi için vorteks yapılır.
- Ardından, +4 °C’de saklanan 25 µL Proteinaz K eklenir ve karışım örneğin homojenleşmesi için bir kez daha vorteks ve spin yapılır.
- Bu karışım, 56°C’de önceden ısıtılmış Hot Plate’te 5 dakika inkübe edilir.

#### 3. Etanol Ekleme ve Kolon Transferi:

- 250 µL %96 etanol eklenir ve lizatın tamamı pipetaj yoluyla CA kolonlarına aktarılır.
- Kolon, QG-Mini80 cihazı kullanarak 8000 g hızda 1 dakika santrifüj edilir. Böylece basınç yardımıyla süzdürülen DNA’ların kolona bağlanması sağlanmıştır.
- Atık tüpü dökülür.

#### 4. W1 ve W2 Yıkama Adımları:

- 500 µL W1 çözeltisi kolona eklenir ve kolon tekrar 8000 g hızında 1 dakika santrifüj edilir. Atık tüpü dökülür.
- 500 µL W2 çözeltisi eklenir ve yine 8000 g hızında 1 dakika santrifüj yapılır. Atık tüpü dökülür.

- 500  $\mu$ L W2 çözültisi tekrar kolona eklenir, 8000 g hızında 2 dakika santrifüj yapılır ve atık tüpü dökülür.
5. DNA Elüsyon ve Son Adımlar:
- Kolon, yeni bir tüpe yerleştirilir ve 100  $\mu$ L Elüsyon Solüsyonu eklenir. Bu çözültinin oda sıcaklığında 1-3 dakika inkübasyonu sağlanır.
  - Son olarak, 8000 g hızında 1 dakika santrifüj yapılır.
  - Filtre atılır ve elde edilen DNA örneği +4 veya -20°C'de saklanır.
6. DNA saflığı Nanodrop'ta ölçüldükten sonra -20°C'de muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.1: DNA izolasyonunun gerçekleştirilmesi

Bu adımlar sonucunda, kan örneğinden elde edilen saf DNA, sonraki PZR analizi basamağı için kullanılmaya hazır hale gelmiştir.

### 3.9.3. Primer karışımı hazırlığı

Çalışmada iki farklı bölgeye özgü (*TEL* ve *IFNB1* referans geni) forward (F) ve reverse (R) primerler olmak üzere toplam dört adet liyofilize primer kullanılmıştır. Her bir reaksiyon için gerekli miktarda primerin uygun konsantrasyona getirilmesiyle hazırlanan primer karışımı çözeltisi +4°C’de saklanmış ve maksimum bir hafta içinde tüketilmiştir. Telomer uzunluklarının belirlenmesinde kullanılacak olan primer sekansları gösterilmiştir (Tablo 3.2):

Tablo 3.2: Çalışmada kullanılan primerler ve sekansları

Primer Adı	Sekans (5' → 3')
TEL-F	CGGTTTGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT
TEL-R	GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCT
IFNB1-F	TGGCACAACAGGTAGTAGGCGACAC
IFNB1-R	GCACAACAGGAGAGCAATTTGGAGGA

Çalışmamızda kullanılan primerler, içerdikleri baz sayısı ve sentezlenen miktara göre 0,3 oranında *PCR-grade water* ile dilüe edilmiştir. Toplam reaksiyon hacmi 20 µL olacak şekilde planlanmış ve her reaksiyonda primer karışımına 5 µL ayrılmıştır. Bu doğrultuda, her bir tüp içine 1,2 µL primer karışımı eklenmesi gerekmektedir.

### 3.9.4. Ana Stok Hazırlama

Çalışmaya başlamadan önce 200 örneklilik stok primer karışımı hazırlanmıştır. Bu durumda 1000 µL (200 reaksiyon × 5 µL) primer çözeltisi gerekmektedir. Dilüsyon oranı 0,3 olduğundan,

- $1000 \times 0,3 = 300$  µL primer (150 µL forward + 150 µL reverse)

eklenmiştir. Kalan 700 µL, *PCR-grade water* ile tamamlanarak toplamda 1000 µL hacminde 0,3 oranında bir primer çözeltisi stoğu elde edilmiştir.

### 3.9.5. Ara Stok Hazırlama

Deney sırasında kontaminasyonu önlemek amacıyla 12 reaksiyonluk ara stok karışımı hazırlanmıştır. Öncelikle 12 µL forward ve 12 µL reverse primerin birleştirilmiş, *PCR-grade water* ile 60 µL'ye tamamlanmıştır. Elde edilen 60 µL primer karışımına daha sonra 120 µL SensiFAST SYBR Master Mix – No ROX (Meridian Bioscience Inc. Cincinnati, Ohio, ABD) eklenmiştir.

Master Mix içeriğinde,

- DNA Polimeraz
- dNTP Karışımı
- SYBR Green Boyası (Çift sarmallı DNA'ya bağlanarak her döngüde floresan sinyal üretir, amplifikasyon miktarını gerçek zamanlı olarak izlemeyi sağlar.)
- Magnezyum klorür
- Tampon Sistemi

bulunmaktadır. Hazırlanan karışım vortekslenmiş ve spin yapılarak homojen hale getirilmiştir.

### 3.9.6. Gerçek Zamanlı PZR Karışımının Hazırlanması

Kapaklı PZR tüplerine şu bileşenler eklenerek toplam hacim 20 µL'ye tamamlanmıştır (Şekil 3.2):

- 15 µL ara stok çözeltisi
- 5 µL hasta DNA'sı



Şekil 3.2: Kantitatif PZR öncesi karışımların hazırlanması

### 3.9.7. Gerçek Zamanlı PZR Programının Ayarlanması

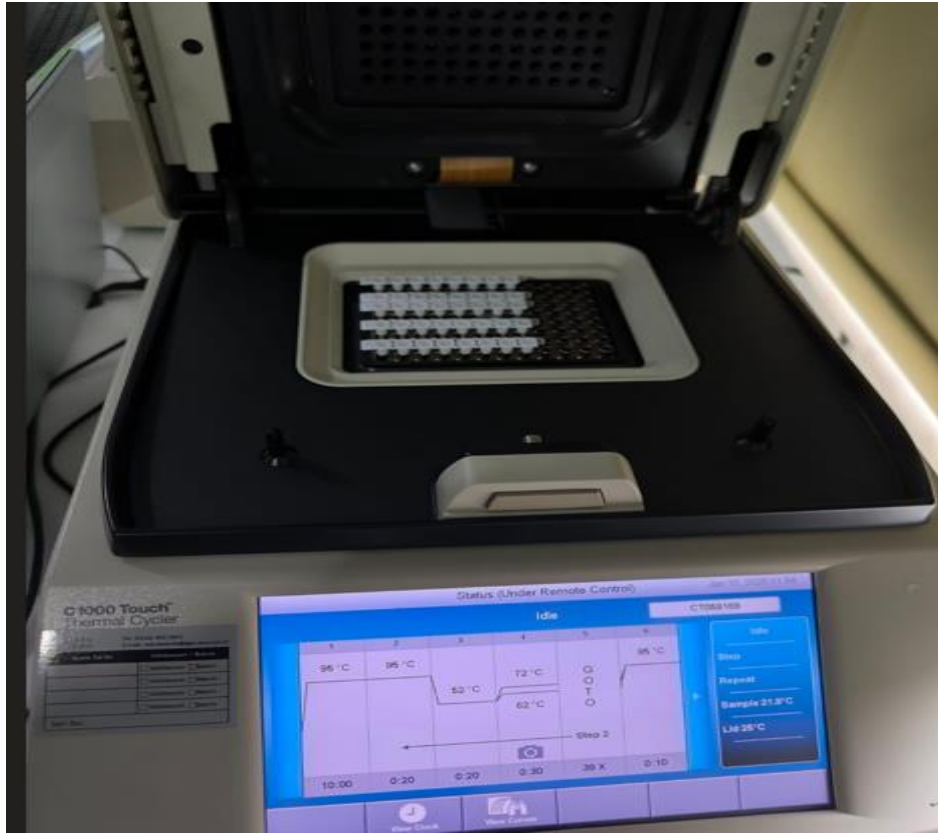
Telomer uzunluğu tayininde kullanılacak uzama (*extension*) sıcaklığı, gradient protokolü ile optimize edilmiş ve 72 °C olarak belirlenmiştir. Bio-Rad CFX96 Touch Real-Time PCR sistemi kullanılarak aşağıdaki program ile PZR reaksiyonları başlatılmıştır (Şekil 3.3):

- Denaturasyon: 95 °C, 10 dakika Döngüler:
  - 95 °C, 20 saniye (Denatürasyon)
  - 52 °C, 20 saniye (*Annealing*)
  - 72 °C, 30 saniye (*Extension*)

Toplamda 40 döngü gerçekleştirilmiştir.

### 3.9.8. Erime Eğrisi Analizi

- 95 °C, 10 saniye
- 65 °C'den 95 °C'ye 5 saniyede 0,5 °C artış ile erime eğrisi (*melting curve*) analizi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.3: Kantitatif PZR programının ayarlanması

### 3.10. Veri Analizi

Reaksiyon sonrasında Ct (*Cycle threshold*) değerleri elde edilmiştir. Ct değeri belirli bir floresans eşliğine ulaşmak için gerekli döngü sayısını ifade eder. Rölatif Telomer Uzunluğu, telomer geninin Ct değerinin *IFNBI* referans geninin CT değeriyle karşılaştırılmasıyla hesaplanmaktadır.

Hedef genin Ct değeri ile kontrol genin Ct değeri arasındaki fark hesaplanarak “Delta Ct ( $\Delta Ct$ )” değeri elde edilir ( $\Delta Ct = Ct_{\text{hedef gen}} - Ct_{\text{kontrol gen}}$ ).

Deney grubunun  $\Delta Ct$  değeri ile kontrol grubunun  $\Delta Ct$  değeri arasındaki fark hesaplanarak “Delta Delta Ct ( $\Delta\Delta Ct$ )” değeri elde edilir ( $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{deney grubu}} - \Delta Ct_{\text{kontrol grubu}}$ ).

Daha sonra  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$  formülü kullanılarak “Kat Değişim (*Fold Change*)” hesaplanır.

### 3.11. Sonuçların Yorumlanması ve İstatistiksel Analiz

Elde edilen rölatif telomer uzunluğu verileri, deneysel gruplar arasında karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Analizde IBM SPSS Statistics v29.0.2.0 programı (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanılmıştır.

1. Tekrarlar: Her numune ve her gen için en az üç teknik ve biyolojik tekrar yapılmıştır.
2. Normallik Testi: Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır.
3. Varyans Analizi: Veriler normal dağılıyorsa t-testi (iki grup arasındaki fark için) veya ANOVA (birden fazla grup için) kullanılmıştır.
4. Non-parametrik Testler: Veriler normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi (iki grup için) veya Kruskal-Wallis testi (birden fazla grup için) kullanılmıştır.
5. Rölatif telomer uzunluğu, farklı örnek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olup olmadığına bakılmak için değerlendirilmiştir. Elde edilen  $p$  değerinin 0,05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

Elde edilen kat değişim değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları tablo ve grafiklerle raporlanmıştır.

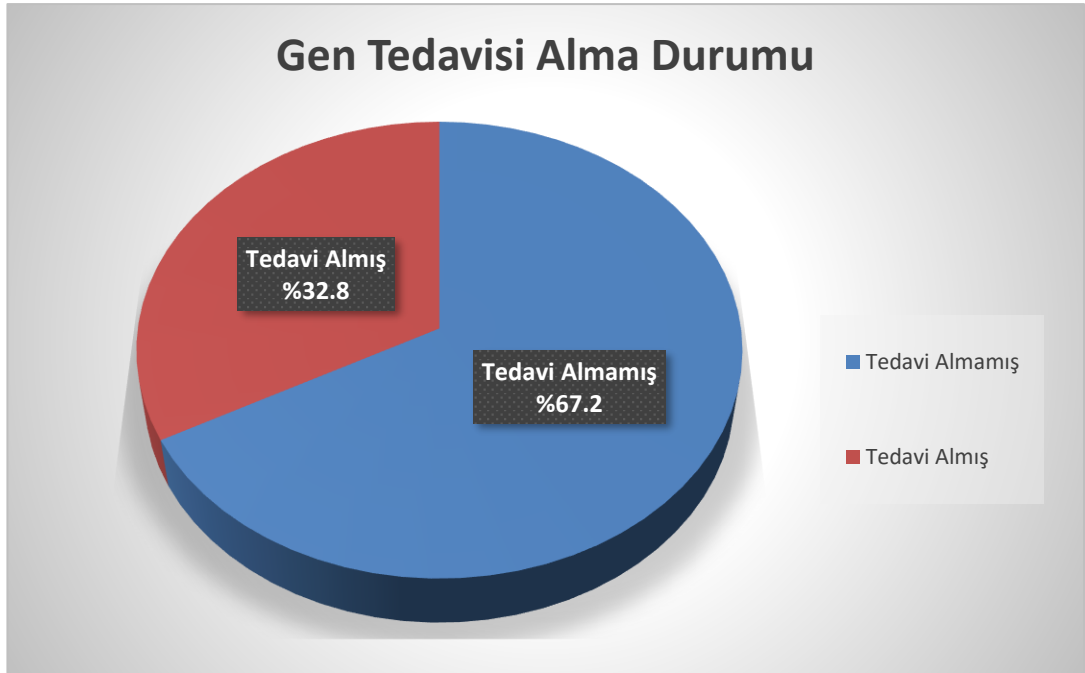
## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik ve Demografik Verileri

Çalışmamıza tamamının yaşları 3 ay-18 yıl aralığında olan 116 katılımcı dâhil edildi. Katılımcıların moleküler genetik analizler ile SMA tanısı almış 58 olgu, hasta grubu olarak belirlendi. Hastalarla birebir yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılmış, bilinen hastalığı bulunmayan 58 birey ise kontrol grubu olarak seçildi.

Katılımcıların numune alma tarihindeki yaşları değerlendirildiğinde; yaş dağılımının 7,47 ay ve 212,5 ay arasında olduğu görüldü. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 61,16 ay olarak hesaplandı. Hasta grubunun yaşları minimum 7,47 ay ile maksimum 208,3 ay olmak üzere; ortalama yaş 60,5 ay olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda yaşlar en az 8, ay en çok 212,5 ay olmak üzere; yaş ortalaması 61,76 aydı. Yapılan analizlerde kontroller ve hasta grubumuz arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $U=1642$   $Z = -0,221$ ,  $p = 0,825$ ).

Hastaların %32,8'i ( $n=19$ ) Onasemnogene abeparvovec-xioi (*ZOLGENSMA*) gen replasman tedavisi almıştı (Şekil 4.1). Tedavi alan vakaların yaşları 15,33 ay ve 74,67 ay arasında değişmekteydi; yaş ortalamaları  $42,17 \pm 19,15$  aydı. Gen tedavisi almamış %67,2 ( $n=39$ ) hastanın ise yaş ortalaması 69,5 ay (minimum 7,47 ay ve maksimum 208,3 ay) olarak hesaplandı (Tablo 4.1).



Şekil 4.1: Hasta grubunun gen replasman tedavisi alma durumu

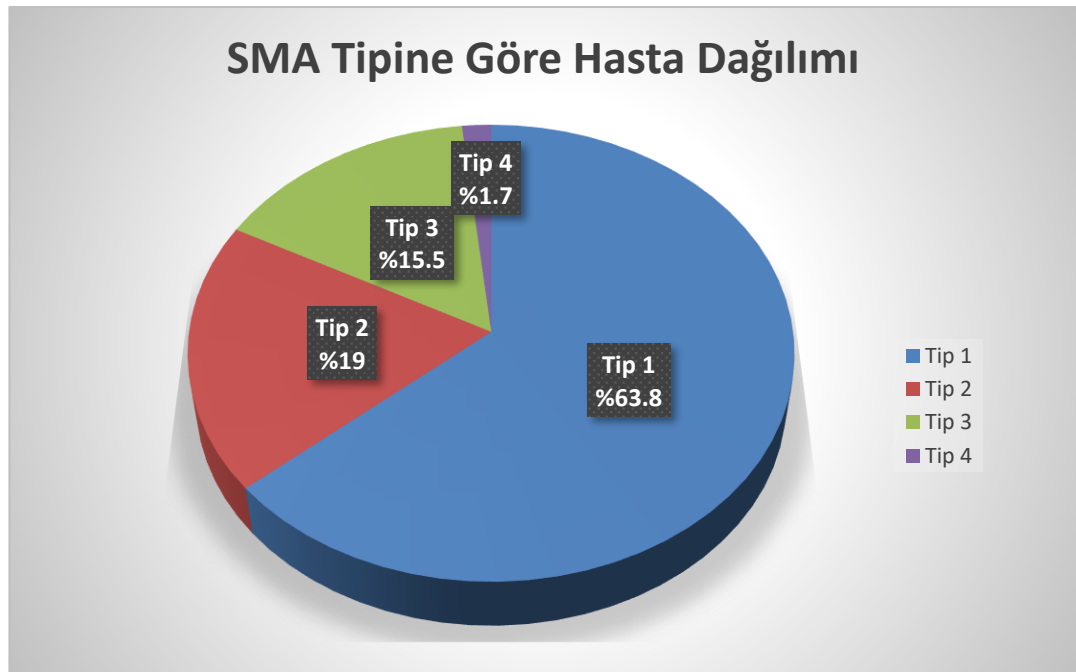
Tablo 4.1: Katılımcıların yaş ortalamaları

Katılımcı	Yaş Ort (ay) ± SS	Minimum (ay)	Maksimum (ay)	p değeri
Hasta Grubu (n=58)	60,56 ± 48,66	7,47	208,3	
Gen tedavisi almamış (n=39)	69,53 ± 55,92	7,47	208,3	
Gen tedavisi almış (n=19)	42,17 ± 19,15	15,33	74,67	
Kontrol Grubu (n=58)	61,76 ± 52,46	8	212,5	
TOTAL	61,16 ± 50,38	7,47	212,50	p=0,825*

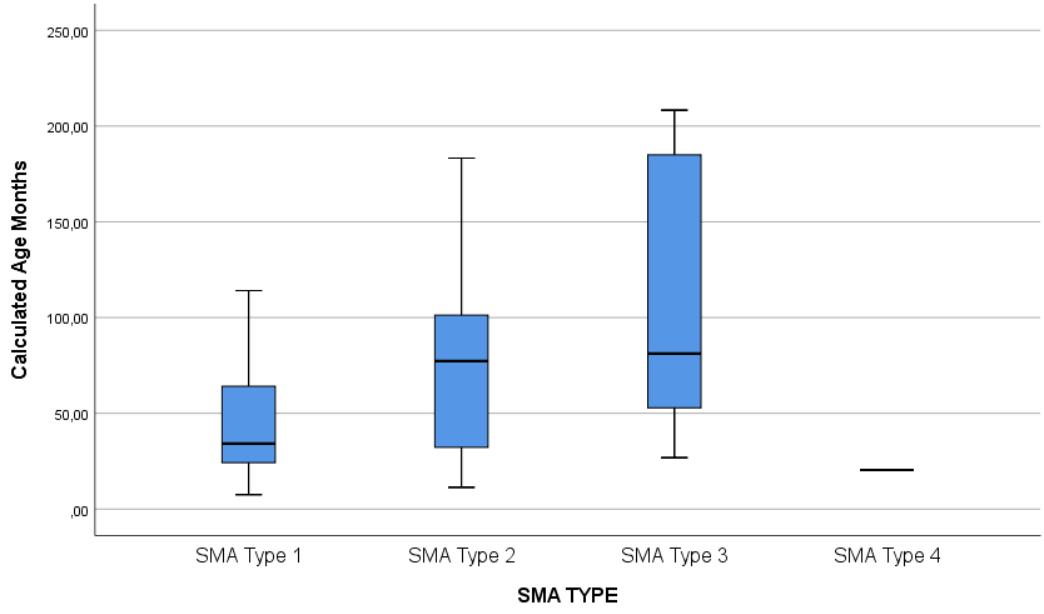
SS: Standart Sapma

\*Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır.

Vaka grubumuzda ayrıca SMA tipleri ve *SMN2* geni kopya sayısı bilgisine yer verildi (Şekil 4.2). Toplamda 58 hastanın %63,8'i (n=37) tip 1 SMA hastasıydı. Yaş ortalaması 44,31 ay olarak hesaplanan bu hastaların %48,6'sı (n=18) gen replasman tedavisi almıştı, diğerleri almamıştı. SMA tip 2 tanısıyla takip edilmekte olan hastalar ise vakaların %19'unu oluşturdu (n=11). Yaş ortalamaları 75,38 ay şeklinde değerlendirildi (Şekil 4.3). İçlerinden sadece %9,1'i (n=1), yaklaşık 30 aylık bir erkek hasta gen tedavisi almıştı. SMA tip 3 tanılı vakalar %15,5 (n=8) idi ve ortalama yaşları 113,75 ay olarak hesaplandı. Grubun %1,7'sini (n=1) oluşturan 20 aylık bir kız çocuk da SMA tip 4 tanısıyla izlenmekteydi.



Şekil 4.2: Hasta grubunda SMA tipleri dağılımı



Şekil 4.3: SMA tipine göre yaş ortalamaları

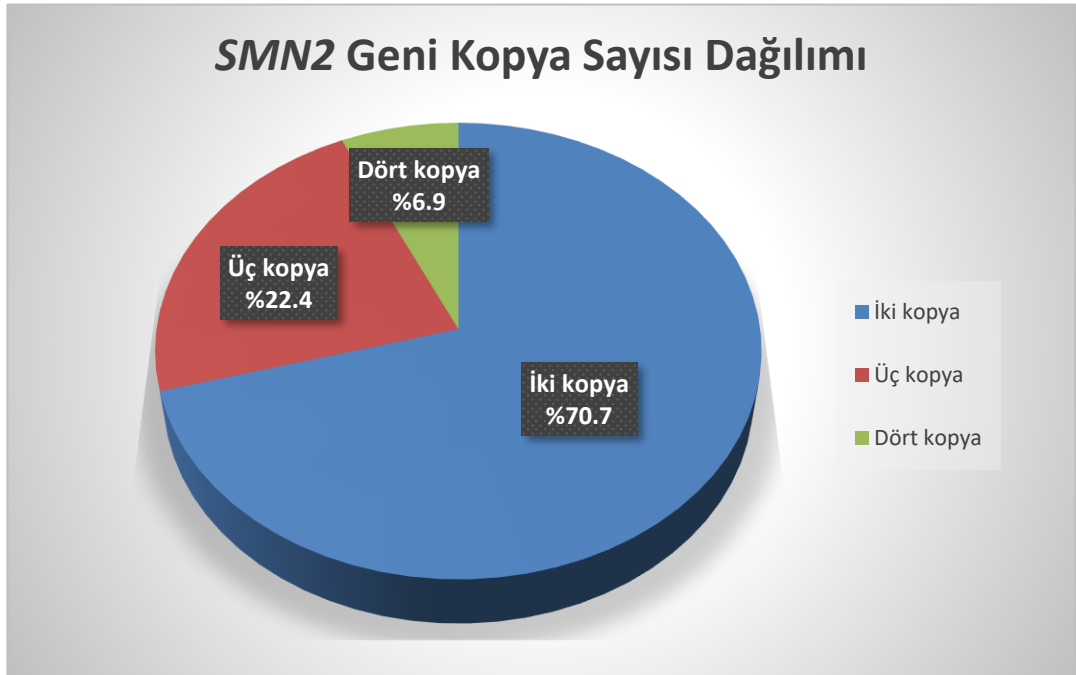
Hastaların SMA tipine göre yaş ortalamaları Tablo 4.2’de özetlenmiştir:

Tablo 4.2: SMA tipine göre yaş ortalamaları

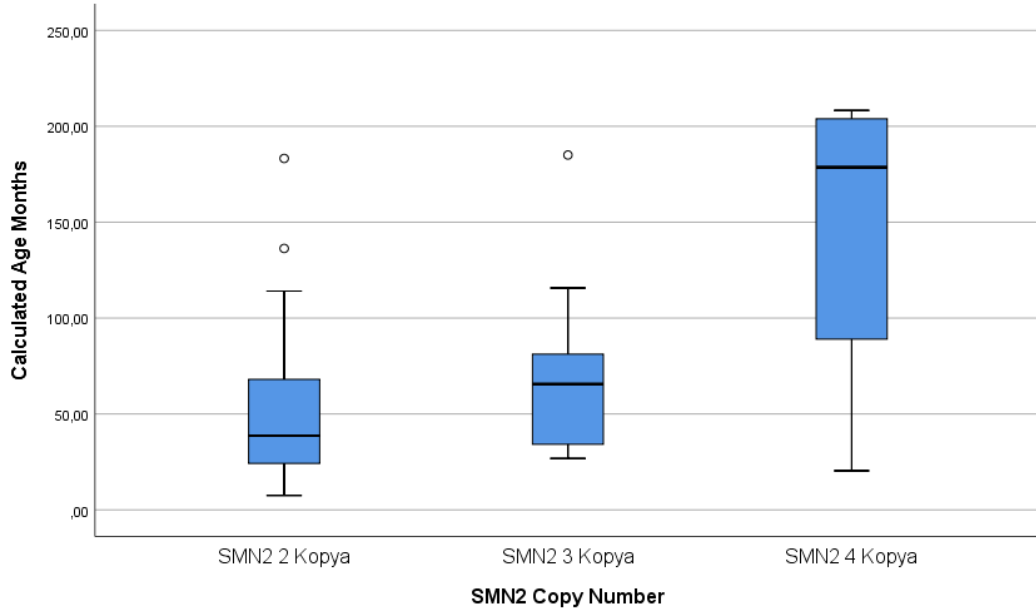
Katılımcı (n, %)	Yaş Ort (ay) ± SS	Minimum (ay)	Maksimum (ay)
SMA tip 1 (n=37, %63,8)	44,31 ± 26,51	7,47	114,1
Gen tedavisi alan (n=18, %48,6)	42,84 ± 19,47	15,33	74,67
Gen tedavisi almayan (n=19, %51,4)	45,71 ± 32,29	7,47	114,1
SMA tip 2 (n=11, %19)	64 ± 46,03	0,73	183,23
Gen tedavisi alan (n=1, %9,1)	30,2	30,2	30,2
Gen tedavisi almayan (n=10, %90,9)	79,9 ± 53,51	11,37	183,23
SMA tip 3 (n=9, %15,5)	113,75 ± 72,83	26,87	208,3
SMA tip 4 (n=1, %1,7)	20,37	20,37	20,37

SS: Standart Sapma

Çalışmamızda, *SMN2* geni kopya sayısı sadece hasta grubunda değerlendirilmiş olup tüm hastalarda 2 ila 4 arasında değişmekteydi (Şekil 4.4). Hastaların %70,7'sinde (n=41) *SMN2* geni 2 kopya olarak saptandı. Ortalamaları 49,35 ay olan bu grubun yaşları 7,47 ve 183,23 ay arasında dağılıyordu. İçlerinden 18'i Onasemnogene abeparvovec tedavisi almıştı. Bunların yaş ortalaması 42,84 ay olarak hesaplandı. Hastaların %22,4'ünün (n=13) *SMN2* genini 3 kopya taşıdığı görüldü. Minimum 26,87 ay ve maksimum 185 ay olmak üzere; yaş ortalamaları 69,51 aydı (Şekil 4.5). Bunlardan 30 aylık bir erkek hasta gen tedavisi almıştı. Vaka grubunun ortalama yaşı 146,47 ay olan kalan %6,9'u (n=4) ise *SMN2* geninden 4 kopya bulunduruyordu (minimum 20,37 ve maksimum 208,3 ay).



Şekil 4.4: Hasta grubunda *SMN2* geni kopya sayısı dağılımı



Şekil 4.5: *SMN2* geni kopya sayısına göre yaş ortalamaları

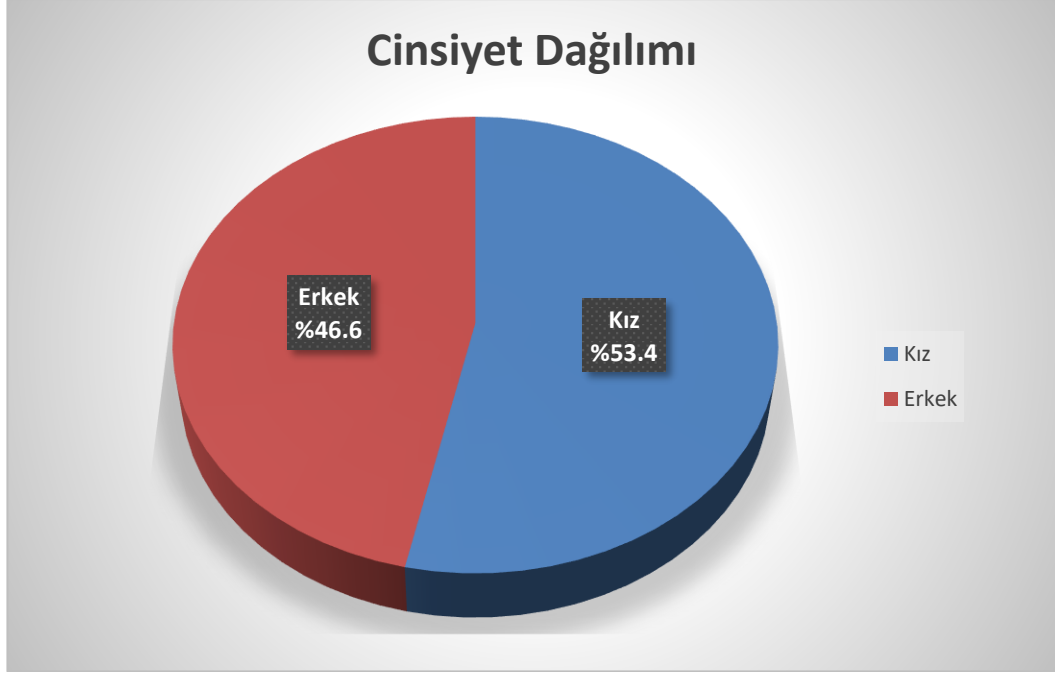
Hastaların *SMN2* geni kopya sayısına göre yaş ortalamaları Tablo 4.3'te özetlenmiştir:

Tablo 4.3: *SMN2* geni kopya sayısına göre yaş ortalamaları

<i>SMN2</i> geni kopya sayısı (n, %)	Yaş Ort (ay) ± SS	Minimum (ay)	Maksimum (ay)
İki kopya (n=41, %70,7)	49,35 ± 36,46	7,47	183,23
Tedavi alan (n=18, %43,9)	42,84 ± 19,47	15,33	74,67
Tedavi almayan (n=23, %56,1)	54,44 ± 45,41	7,47	183,23
Üç kopya (n=13, %22,4)	69,51 ± 44,2	26,87	185
Tedavi alan (n=1, %7,7)	30,2	30,2	30,2
Tedavi almayan (n=12, %92,3)	72,79 ± 44,49	26,87	185
Dört kopya (n=4, %6,9)	146,47 ± 86,92	20,37	208,3

SS: Standart Sapma

Çalışma grubumuzun %53,4'ü (n=62) kız, %46,6'sı (n=54) erkek çocuklardan oluşuyordu (Şekil 4.6). Hasta ve kontrol gruplarında kız ve erkek birey sayıları eşit olup, gruplar cinsiyet bakımından tamamen özdeş olarak seçilmiştir ( $\chi^2(1) = 0,000$ ,  $p = 1,000$ ). Her iki grubun da %53,4'ü (n=31) kız, %46,6'sı (n=27) erkekti.



Şekil 4.6: Tüm çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

Gen tedavisi almış olan tüm hastaların %57,9'u (n=11) kız, %42,1'i (n=8) erkek çocuktur. Tedavi almamış olanlar ise %51,3'ü (n=20) kız ve %48,7'si (n=19) erkek hastalardan oluşmaktaydı. SMA tip 1'li hastaların %47,5'i (n=19), SMA tip 2'lilerin %54,5'i (n=6) ve SMA tip 3 ile takip edilen hastaların %60'ı (n=5) kız cinsiyetteydi.

*SMN2* geninden iki kopya taşıyan hastaların %56,1'i, üç kopya taşıyanların %46,2'si ve dört kopya taşıyanların %50'si kız cinsiyetteydi.

Hasta grubunun gen replasman tedavisi alma durumuna göre, SMA tipi ve *SMN2* geni kopya sayısına göre cinsiyet bilgileri Tablo 4.4'te özetlenmiştir:

Tablo 4.4: Katılımcıların cinsiyet dağılımları

Katılımcılar	Kız (n, %)	Erkek (n, %)	
Hasta Grubu	31, %53,4	27, %46,6	
Gen tedavisi almış	11, %57,9	8, %42,1	
Gen tedavisi almamış	20, %51,3	19, %48,7	
SMA tipleri	SMA tip 1	19, %51,4	18, %48,6
	Gen tedavisi almış	11, %61,1	7, %38,9
	Gen tedavisi almamış	8, %42,1	11, %57,9
	SMA tip 2	6, %54,5	5, %45,5
	Gen tedavisi almış	-	1, %100
	Gen tedavisi almamış	6, %60	4, %40
	SMA tip 3	5, %55,6	4, %44,4
	SMA tip 4	1, %100	-
SMN2 geni kopya sayısı	İki kopya	23, %56,1	18, %43,9
	Gen tedavisi almış	11, %61,1	7, %38,9
	Gen tedavisi almamış	12, %52,2	11, %47,8
	Üç kopya	6, %46,2	7, %53,8
	Gen tedavisi almış	1, %100	-
	Gen tedavisi almamış	6, %50	6, %50
	Dört kopya	2, %50	2, %50
Kontrol Grubu	31, %53,4	27, %46,6	
TOTAL	62, %53,4	54, %46,6	

## 4.2. Telomer Uzunluğunun Hasta ve Kontrol Gruplarında Değerlendirilmesi

Katılımcıların gerçek-zamanlı PZR analizinden elde edilen kat değişim değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Tüm katılımcıların kat değişim değerleri

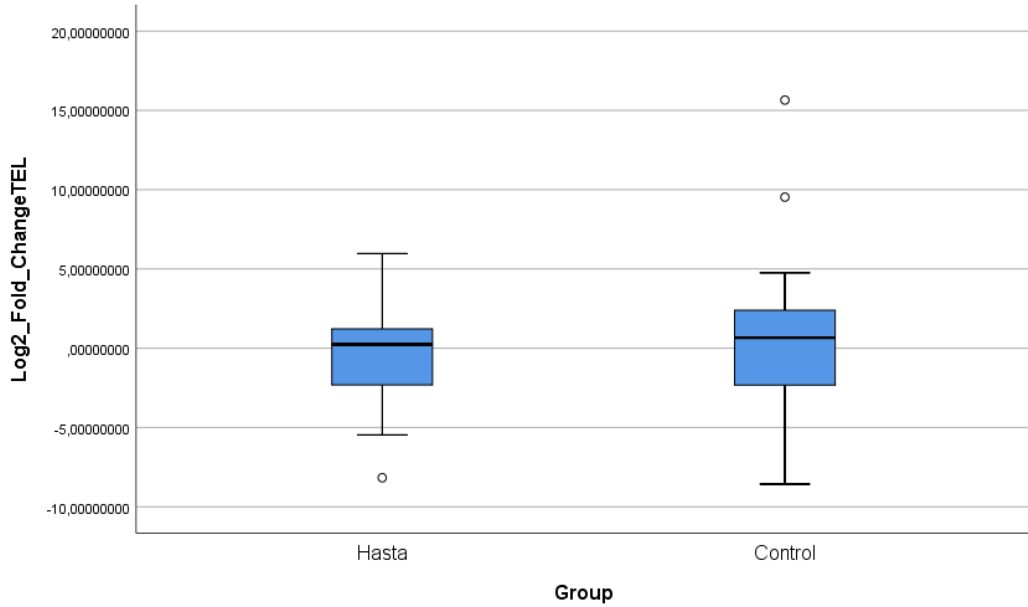
HASTA GRUBU	KAT DEĞİŞİM DEĞERLERİ	KONTROL GRUBU	KAT DEĞİŞİM DEĞERLERİ
1	-2,45203125	1	-3,53203125
2	-3,97203125	2	-3,64203125
3	-3,16203125	3	4,75796875
4	-4,03203125	4	2,39796875
5	-2,89203125	5	-0,00203125
6	0,58796875	6	9,52796875
7	0,65796875	7	1,11796875
8	-3,35203125	8	2,83796875
9	1,10796875	9	1,91796875
10	0,97796875	10	2,39796875
11	-0,00203125	11	1,85796875
12	-1,46203125	12	-3,91203125
13	-3,39203125	13	-2,67203125
14	-1,85203125	14	-3,35203125
15	-2,33203125	15	-1,24203125
16	3,08796875	16	-2,43203125
17	5,96796875	17	4,25796875
18	-0,32203125	18	-6,55203125
19	0,69796875	19	-3,43203125
20	3,08796875	20	1,25796875
21	2,40796875	21	-3,38203125
22	-1,44203125	22	-1,53203125
23	-1,22203125	23	-0,24203125
24	1,18796875	24	-2,28203125
25	0,94796875	25	-3,82203125
26	-2,15203125	26	-1,63203125
27	0,86796875	27	2,29796875
28	2,04796875	28	15,64796875
29	0,39796875	29	-0,19203125
30	5,32796875	30	0,57796875
31	0,58796875	31	0,74796875
32	1,21796875	32	2,12796875
33	0,08796875	33	-2,15203125
34	0,80796875	34	0,13796875
35	2,54796875	35	-6,87203125
36	1,61796875	36	2,53796875
37	-2,67203125	37	-2,32203125
38	-2,76203125	38	-0,39203125
39	3,85796875	39	-0,86203125
40	-0,75203125	40	2,44796875
41	1,58796875	41	2,30796875
42	1,23796875	42	2,07796875
43	1,46796875	43	-3,01203125
44	-1,30203125	44	0,48796875
45	0,74796875	45	1,58796875
46	-8,17203125	46	0,84796875
47	2,74796875	47	3,58796875
48	1,76796875	48	3,30796875

Tablo 4.5: Tüm katılımcıların kat değişim değerleri (Devamı)

49	-0,79203125	49	-5,87203125
50	0,38796875	50	0,85796875
51	0,44796875	51	3,05796875
52	-1,10203125	52	1,21796875
53	-4,60203125	53	2,83796875
54	-0,18203125	54	-1,81203125
55	-3,56203125	55	1,01796875
56	-2,31203125	56	-8,57203125
57	-2,17203125	57	3,55796875
58	-5,47203125	58	2,52796875

Analizden elde edilen veriler gruplar arasında rölatif telomer boyunun karşılaştırılması amacıyla kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarındaki kat değişimi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.7):



Şekil 4.7:Hasta ve kontrol gruplarındaki kat değişimi Box-plot grafiği

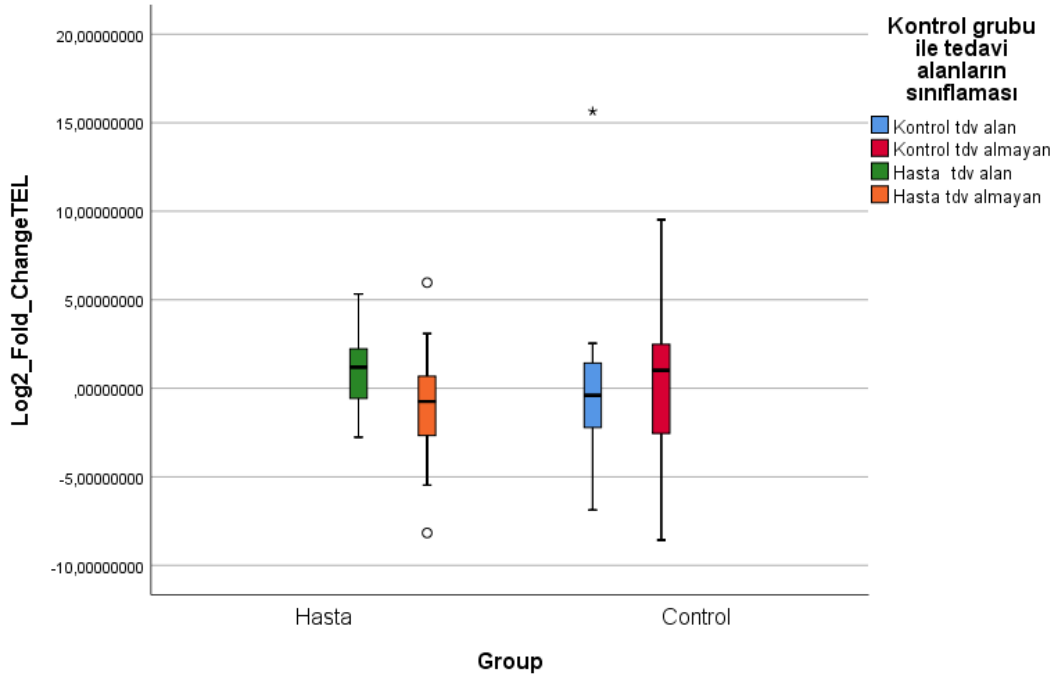
Hasta grubunun tamamının (n=58) telomer uzunluğu, kendi kontrolleriyle Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,346$ ).

#### 4.2.1. Gen Replasman Tedavisi Alma Durumuna Göre Değerlendirme

Hasta grubu gen tedavisi alan (n=19) ve almayan (n=39) şeklinde iki gruba bölünerek yeniden incelenmiştir. Yapılan normallik analizinde kontrollerin telomer

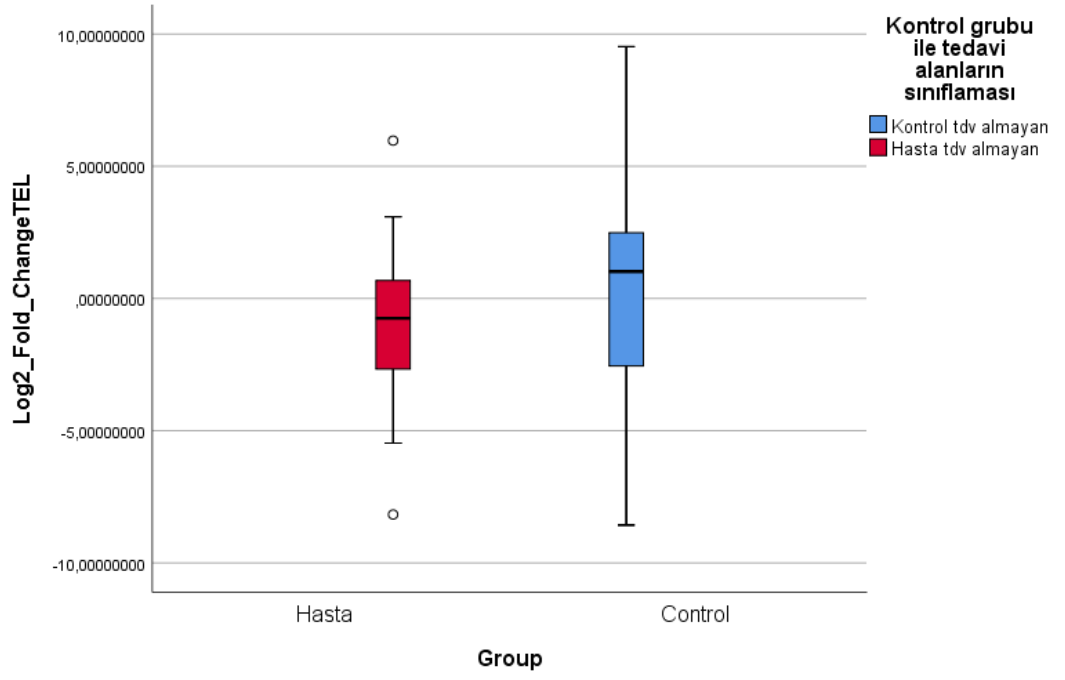
uzunluğu normal dağılmadığından dolayı ( $p=0,035$ ) Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Gen replasman tedavisi alma durumuna gore gruplara ayrılmış hastalar ve onlarla uyumlu kontrol gruplarındaki kat değişimi şekil 4.8’de gosterilmiştir:



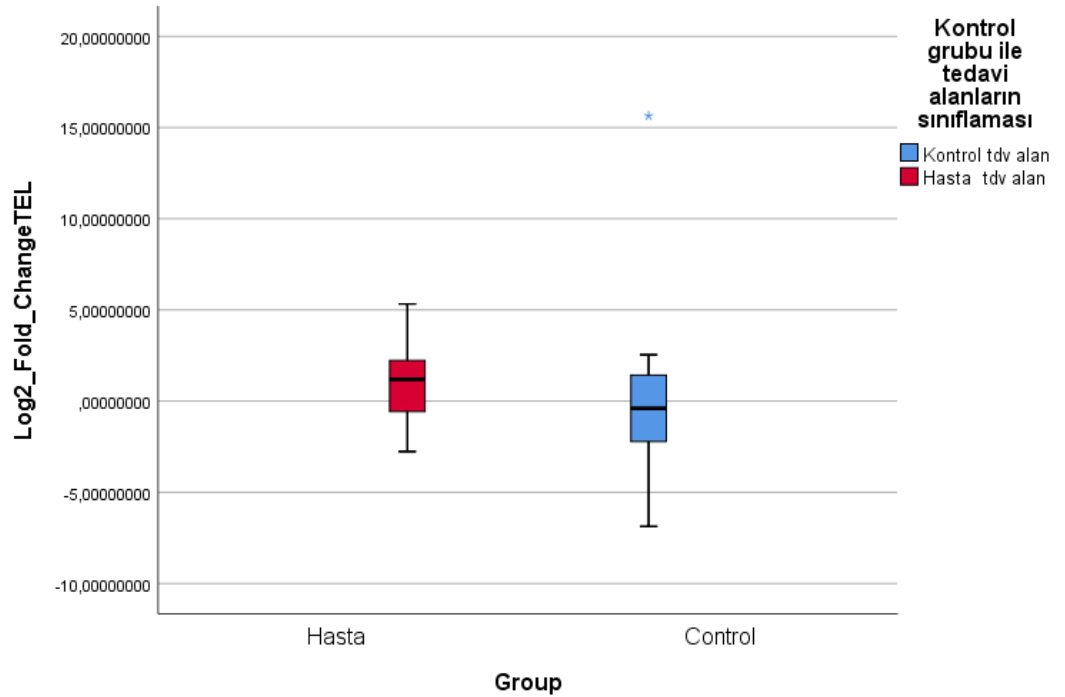
şekil 4.8: Gen replasman tedavisi alma durumuna gore gruplanmış hastalar ve kontrollerinin kat değişimi Box-plot grafiği

Bu analizde; gen replasman tedavisi almayan SMA hastalarının ( $n=39$ ) telomer uzunluğunun kendi kontrollerine kıyasla kısalımış olduğu gosterilmiştir ( $p=0,029$ ) (şekil 4.9).



Şekil 4.9: Gen replasman tedavisi almamış hastalar ve onlarla uyumlu kontrol gruplarındaki kat değişimi Box-plot grafiği

Gen replasman tedavisi almış olan hastaların (n=19) ise telomer uzunluğu kontrolleriyle istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ( $p=0,108$ ) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10: Gen replasman tedavisi almış hastalar ve onlarla uyumlu kontrol gruplarındaki kat değişimi Box-plot grafiği

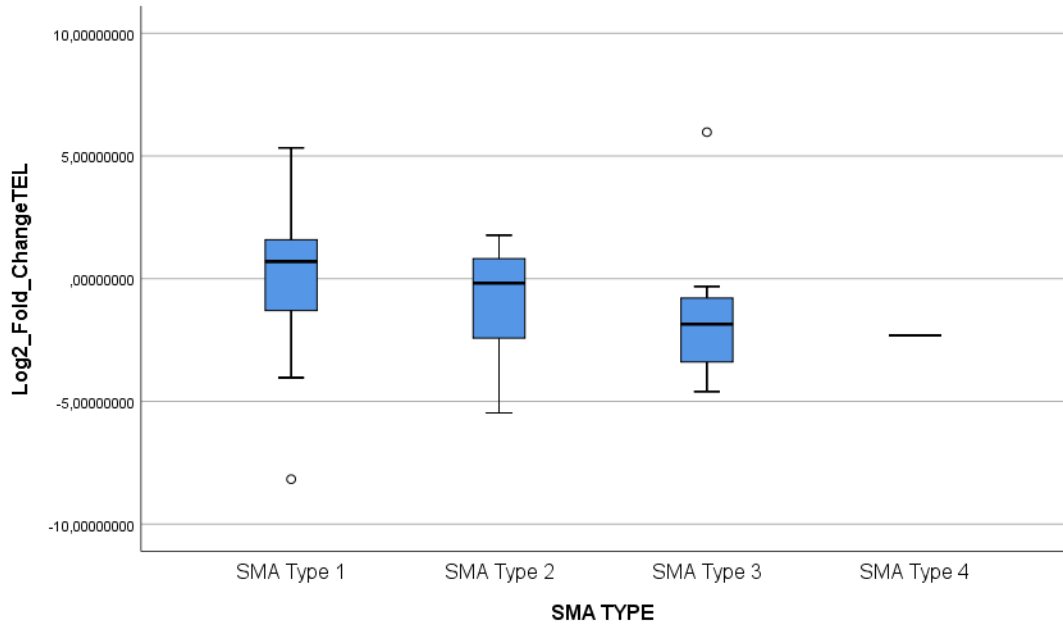
Hasta grubu normal dağıldığı için ( $p=0,089$ ); gen tedavisi almış hastalar ( $n=19$ ) ile tedavi almamış hasta grubu ( $n=39$ ) t testi ile karşılaştırılmıştır. Bu durumda gruplar arasında telomer uzunluğu bakımından anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,012$ ) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Telomer uzunluğunun belirtilen gruplar arasında karşılaştırma sonuçları

Katılımcı	Karşılaştırma Grubu	$p$ değeri	İstatistiksel Anlamlılık
Hasta grubu ( $n=58$ )	Kontrol grubu	0,346	Anlamsız
Gen tedavisi almamış ( $n=39$ )	Uygun eşleşmiş kontroller	0,029	Anlamlı
Gen tedavisi almış ( $n=19$ )	Uygun eşleşmiş kontroller	0,108	Anlamsız
Gen tedavisi almış ( $n=19$ )	Gen tedavisi almamış ( $n=45$ )	0,012	Anlamlı

#### 4.2.2. SMA Tiplerine Göre Değerlendirme

Hasta grubumuzda SMA tipi ile telomer uzunluğu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,089$ ) (Şekil 4.11). Tip 4'lü bir hastamız hariç tutulduğunda da anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,056$ ).



Şekil 4.11: Hasta grubunda SMA tiplerine göre kat değişimi Box-plot grafiği

Gen replasman tedavisi almamış hastalarda SMA tipi ile telomer uzunluğu karşılaştırıldı, anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,471$ ). Alt grupta tek hasta olması dolayısıyla tip 4'lü hastamız hariç tutulduğunda da anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,345$ ).

Gen tedavisi almış hastalar değerlendirildiğinde; SMA tip 1 tanılı 18 bireyde telomer uzunluğu kat değişim ortalaması  $1,09 \pm 2,07$  olarak saptanmıştır. Ancak SMA tip 2 grubunda yalnızca bir birey bulunması nedeniyle SMA tipleri arasında karşılaştırmalı istatistiksel analiz yapılamamıştır (Zhu, 2021).

SMA tip 1 tanılı hastaların ( $n=37$ ) telomer boyu kontrolleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,846$ ).

Gen tedavisi almamış SMA tip 1 hastalarının ( $n=19$ ) telomer boyları kendi kontrolleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi ( $p=0,14$ ).

Gen tedavisi almış SMA tip 1 hastalarının ( $n=18$ ) kontrolleriyle karşılaştırıldığında telomer uzunluklarının benzer olduğu görüldü ( $p=0,09$ ).

SMA tip 1'li gen tedavisi almış ( $n=18$ ) ve almamış ( $n=19$ ) hastaların telomer uzunlukları birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde bir fark gözlendi ( $p=0,032$ ).

SMA tip 2 ( $n=11$ ) hastalarının telomer boyları kendi kontrollerinden anlamlı olarak daha farklı saptandı ( $p=0,004$ ). Gen replasman tedavisi alma durumu göz önüne alındığında, tedavi almamış SMA tip 2 hastalarının ( $n=10$ ) telomer uzunluğu kontrollerinden farklı bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Tedavi almış SMA tip 2 hastasının ( $n=1$ ) ise kontrolüyle telomer boyu kıyaslamasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,317$ ).

SMA tip 3 ( $n=9$ ) ve tip 4 ( $n=1$ ) hastalarının telomer uzunlukları kendi kontrolleri ile kıyaslandı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla  $p=0,757$  ve  $p=0,317$ ) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Çeşitli karşılaştırmalı gruplarda telomer uzunluğunun SMA tipine göre değerlendirilmesi

Grup	Karşılaştırma Grubu	<i>p</i> değeri	İstatistiksel Anlamlılık
Hasta grubu (n=58)	-	0,089	Anlamsız
Hasta grubu, tip 4 hariç (n=57)	-	0,056	Anlamsız
Gen tedavisi almamış (n=39)	-	0,471	Anlamsız
Gen tedavisi almamış, tip 4 hariç (n=38)	-	0,345	Anlamsız
SMA tip 1 tanılı hastalar (n=37)	Uygun eşleşmiş kontroller	0,846	Anlamsız
Gen tedavisi almamış SMA tip 1 hastaları (n=19)	Uygun eşleşmiş kontroller	0,14	Anlamsız
Gen tedavisi almış SMA tip 1 hastaları (n=18)	Uygun eşleşmiş kontroller	0,09	Anlamsız
Gen tedavisi almış SMA tip 1 hastaları (n=18)	Gen tedavisi almamış SMA tip 1 hastaları (n=19)	0,032	Anlamlı
SMA tip 2 hastaları (n=11)	Uygun eşleşmiş kontroller	0,004	Anlamlı
Gen tedavisi almamış SMA tip 2 hastaları (n=10)	Uygun eşleşmiş kontroller	0,002	Anlamlı
Gen tedavisi almış SMA tip 2 hastaları (n=1)	Uygun eşleşmiş kontroller	0,317	Anlamsız
SMA tip 3 hastaları (n=9)	Uygun eşleşmiş kontroller	0,757	Anlamsız
SMA tip 4 hastası (n=1)	Uygun eşleşmiş kontrol	0,317	Anlamsız

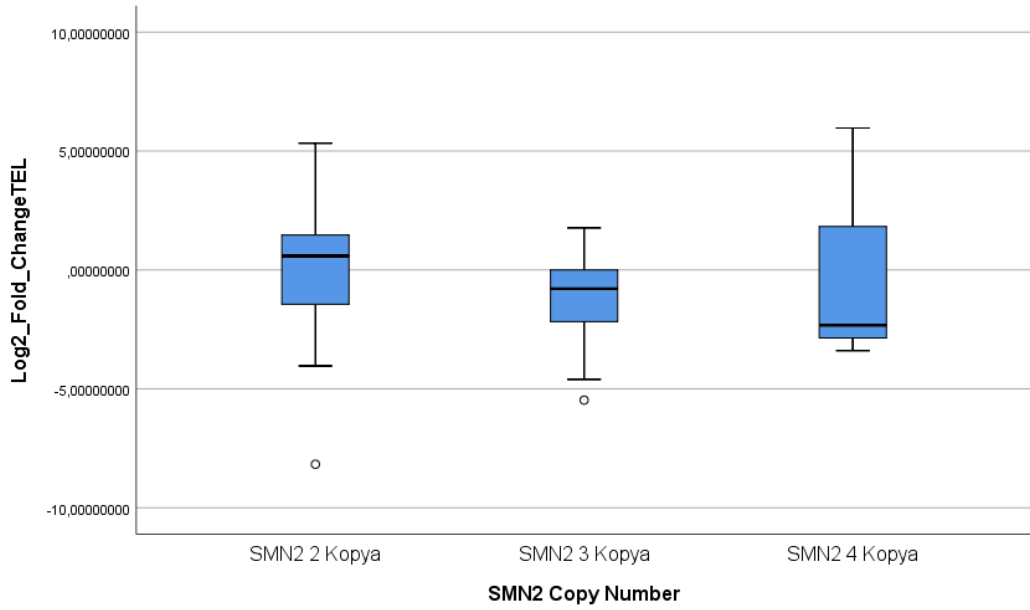
Hastalarda telomer uzunluğu Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir ve telomer boyları SMA tipi ile istatistiksel olarak orta derecede negatif korele olmuştur. Ancak hasta grubunu gen tedavisi alma durumuna göre grupladığımızda istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Analiz sonuçları Tablo 4.8’de özetlenmiştir:

Tablo 4.8: SMA tiplerine göre hasta gruplarında korelasyon analizi

Grup	<i>p</i> değeri	İstatistiksel Anlamlılık	<i>r</i> değeri
Hasta grubu (n=58)	0,01	Anlamlı	-0,334
Gen tedavisi almamış hastalar (n=39)	0,197	Anlamsız	-
Gen tedavisi almış hastalar (n=19)	0,149	Anlamsız	-

#### 4.2.3. SMN2 Geni Kopya Sayısına Göre Değerlendirme

Hasta grubumuzun tümü değerlendirildiğinde *SMN2* geni kopya sayısına göre telomer uzunlukları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,185$ ) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12: Hasta grubunda *SMN2* geni kopya sayısına göre kat değişimi Box-plot grafiği

Gen tedavisi almamış hastalarda *SMN2* kopya sayısı ile telomer uzunluğu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ( $p=0,864$ ) (Tablo 4.9). Gen tedavisi almış hastalarda *SMN2* geninden üç kopya taşıyan tek hasta bulunduğu için karşılaştırma yapılamamıştır (Zhu, 2021).

Tablo 4.9: *SMN2* geni kopya sayısına göre telomer uzunluğu karşılaştırmaları

Grup	<i>p</i> değeri	İstatistiksel Anlamlılık
Hasta grubu (n=58)	0,185	Anlamsız
Tedavi almamış hastalar (n=39)	0,864	Anlamsız

*SMN2* geni iki kopya olan hastaların (n=41) telomer boyları ile kontrollerininki arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,613$ ). Gen replasman tedavisi almamış olanların (n=23) telomer uzunluğu ile kontrollerle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,024$ ). Gen tedavisi almış olan iki kopyalı hastaların (n=18) telomer boyu ise kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,9$ ). Ayrıca iki kopya *SMN2* geni bulunduran tedavi almış (n=18) ve almamış (n=23) hastaların telomer uzunlukları birbiriyle karşılaştırılmış, anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,01$ ).

*SMN2* genini üç kopya taşıyan hastaların (n=13) telomer boyları kontrolleriyle benzer saptanmıştır ( $p=0,521$ ). Bu hastalardan biri gen replasman tedavisi almış, diğerleri (n=12) almamıştır. Gen tedavisi almamış ve almış hastaların telomerleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,273$ ;  $p=0,317$ ). Dört kopya *SMN2*'li hastaların da (n=4) telomer boyları kontrollerinkine benzer bulunmuştur ( $p=0,773$ ) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Çeşitli karşılaştırmalı gruplarda telomer uzunluğunun *SMN2* geni kopya sayısına göre değerlendirilmesi

<i>SMN2</i> kopya sayısı	Grup	Karşılaştırma Grubu	<i>p</i> değeri	İstatistiksel Anlamlılık
İki kopya	Hastalar (n=41)	Uygun kontroller	0,613	Anlamsız
	Gen tedavisi almamış (n=23)	Uygun kontroller	0,024	Anlamlı
	Gen tedavisi almış (n=18)	Uygun kontroller	0,9	Anlamsız
	Gen tedavisi almamış (n=23)	Gen tedavisi almış (n=18)	0,01	Anlamlı
Üç kopya	Hastalar (n=13)	Uygun kontroller	0,521	Anlamsız
	Gen tedavisi almamış (n=12)	Uygun kontroller	0,273	Anlamsız
	Gen tedavisi almış (n=1)	Uygun kontroller	0,317	Anlamsız
Dört kopya	Hastalar (n=4)	Uygun kontroller	0,773	Anlamsız

*SMN2* geni kopya sayısı ile telomer uzunluğu değişiminin korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.11’de özetlenmiştir:

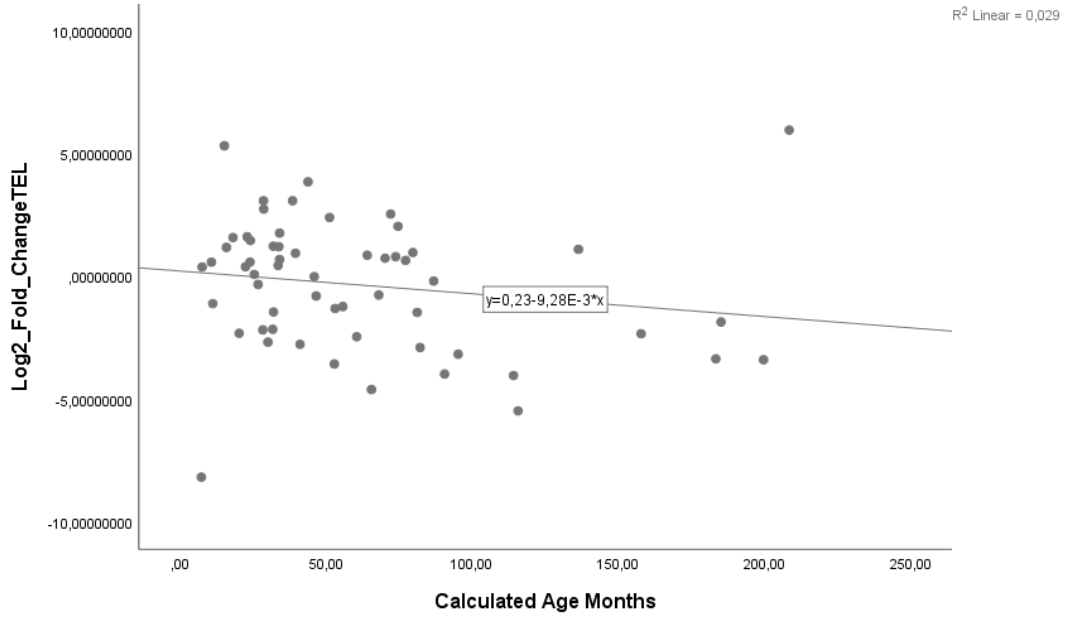
Tablo 4.11: *SMN2* geni kopya sayısına göre hasta gruplarında korelasyon analizi

Grup	<i>p</i> değeri	İstatistiksel Anlamlılık
Hasta grubu (n=58)	0,7	Anlamsız
Gen tedavisi almamış hastalar (n=39)	0,605	Anlamsız
Gen tedavisi almış hastalar (n=19)	0,149	Anlamsız

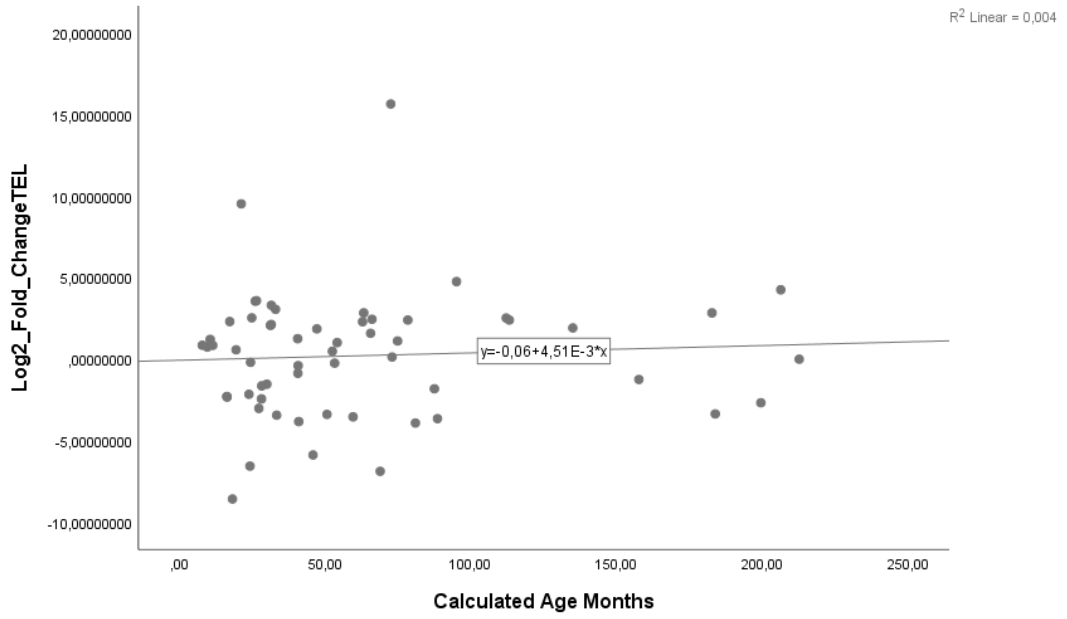
### 4.3. Telomer Uzunluğunun Yaş ile Korelasyonu

Katılımcılarda telomer boyunun yaş ile ilişkisi Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Hasta grubunun tamamı göz önüne alındığında telomer uzunluğu ve yaş arasında zayıf derecede anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $p=0,048$  ve  $r=-0,26$ ) (Şekil 4.13). Ancak kontrol grubunda telomer uzunluğu yaşa göre korele olmamıştır ( $p=0,565$ ) (Şekil 4.14).

Hasta grubumuz gen replasman tedavisi alma durumuna göre değerlendirildiği takdirde; gen tedavisi almamış (n=39) ve gen tedavisi almış (n=19) olan hastaların telomer uzunluğu ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla;  $p=0,486$  ve  $p=0,87$ ).



Şekil 4.13: Hasta grubunda telomer uzunluğunun yaş ile korelasyonu



Şekil 4.14: Kontrol grubunun telomer uzunluğunun yaş ile korelasyonu

## 5. TARTIŞMA

Telomerler, 1938'deki keşiflerinden beri pek çok araştırmacının dikkatini çekmiş ve çok çeşitli çalışmaların konusunu oluşturmuştur. Telomer uzunluğunun bireyler arasında yüksek oranda değişkenlik göstermesi, araştırmacıları bunun sebeplerini bulmaya itmiştir.

Telomerler, kromozomların uçlarında yer alan ve tekrarlayan TTAGGG dizilerinden oluşan nükleoprotein yapılarıdır (Turner ve ark., 2019). İki temel işlevleri bulunmaktadır: Kromozom uçlarını korumak ve DNA replikasyonu sırasında meydana gelebilecek genetik materyal kaybını önlemek. Telomerlerin sürdürülmesinde, altı protein alt biriminden (TERF1, TERF2, Tpp1, Pot1, TIN2 ve Rap1) oluşan “*shelterin* kompleksi” kritik bir bileşendir (de Lange, 2018; Lim & Cech, 2021). Bu kompleks yalnızca telomerik DNA'ya bağlanmakla kalmaz, aynı zamanda telomerik DNA'nın üç boyutlu, 3' hidroksil ucunu koruyan T-halkası yapısına katlanmasına yardımcı olur (Blasco, 2007b). Ayrıca, *shelterin* telomerlerde telomeraz aktivitesini düzenleyerek uzunluk homeostazını korur ve optimal telomer uzunluğunu belirler (Lin & Epel, 2022). Bu nedenle, *shelterin* kompleksindeki bozulmalar erken yaşlanmaya yol açabilir (van Steensel ve ark., 1998). *Shelterin* kompleksinin korumasına karşın, her hücre bölünmesinde yaklaşık 50–200 baz çiftlik telomerik DNA kaybedilir. Bu kaybın sebebi DNA polimerazın yalnızca 5' → 3' yönünde sentez yapabilmesi ve DNA replikasyonu sırasında kromozom uçlarının tam olarak kopyalanamamasıdır (Chan & Blackburn, 2004; Herrmann ve ark., 2018).

DNA polimeraz enziminin çalışma mekanizması incelendiğinde, DNA replikasyonunu katalizleyen bir enzim olduğu ve bu işlemi her zaman 5' → 3' yönünde ilerlettiği görülür. Çünkü bu enzim yalnızca mevcut bir nükleotid zincirinin serbest 3' hidroksil ucuna nükleotid ekleyebilir. Yeni bir DNA zincirinin başında, DNA polimerazın uzatabileceği serbest bir 3' hidroksil grubu bulunmadığından dolayı, DNA sentezini başlatmak için gerekli olan 3' hidroksil grubunu sağlayan RNA primerlerine ihtiyaç vardır. Replikasyondan sonra bu primerler çıkarılır ve oluşan boşluklar DNA ile doldurulur. Ancak yeni sentezlenen zincirin 5' ucunda primerin bulunduğu bölge, serbest bir 3' hidroksil grubunun olmaması nedeniyle doldurulamaz (Watson, 1972). Sonuç olarak, her replikasyon döngüsü DNA'nın kademeli olarak kaybına yol açar. Mitoz sırasında meydana

gelen bu ilerleyici DNA kaybı ile telomerlerin yokluğunda hayati olan genetik materyali aşınır (Herrmann ve ark., 2018). Bu bağlamda, telomerler genetik bilginin bütünlüğünü koruyan tampon bölgeler gibi işlev görmektedir. Telomer uzunluğu hücrel replikasyon geçmişini yansıttığından, telomerler sıklıkla yaşlanmanın biyolojik bir göstergesi—"insan biyolojik yaşının mitotik saati"—olarak kabul edilir (De Meyer ve ark., 2018; Hemann ve ark., 2001; Schneider ve ark., 2022; Shay & Wright, 2019). Telomerler kritik bir eşik noktasının altına indiğinde, hücreler replikatif senesense girer ve sonunda apoptoz tetiklenir (Blackburn ve ark., 2006). Yapılan çalışmalarda, erişkin insan lökositlerinde telomerlerin yılda ortalama 24,7 baz çifti kısaldığı bildirilmiştir (Muñoz-Espín & Serrano, 2014). Normalde senesens hücreler bağışıklık sistemi tarafından temizlense de yaşlanmış dokularda bu süreç bozulabilir ve bu hücreler birikerek doku fonksiyon bozukluklarına ve yaşlanmaya katkıda bulunur (Yu ve ark., 1990). Sonuç olarak telomerler, genetik materyalin stabilitesini koruma söz konusu olduğunda son derece önemli yapılardır ve uzunlukları hücre yaşlanmasının değerli bir göstergesi olarak işlev görmektedir. Telomer kısalmasının mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak, telomer boyunun sağlık ve hastalık riski üzerindeki işlevine ilişkin bilgilerimizi artırmak için gereklidir. Son on yılda, telomer uzunlukları ile karmaşık bozukluklar arasındaki ilişkiyi göstermek için çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, kanser, psikososyal ve çevresel faktörler, telomer biyolojisi araştırmalarının önemli bölümleri olmuştur. Ancak burada telomer kısalması ile ilişkilendirilen her durumun nedensellik bağlamında düşünülmemesi önemlidir. Nedensellik bağının kurulabilmesi için daha ileri incelemelere ve hücrel mekanizmaların ortaya konmasına ihtiyaç vardır.

Bizim araştırmamızın temelini, telomer uçlarına guaninden zengin tekrar dizileri ekleyerek telomer kısalmasını dengeleyen telomeraz adlı ribonükleoprotein enzim kompleksinin (Lim & Cech, 2021) SMN proteini ile etkileşimi oluşturmaktadır. Çoğu somatik hücre düşük veya tespit edilemeyen telomeraz aktivitesi gösterirken; germ hücreleri, kök hücreler ve kanser hücreleri gibi bazı hücre tipleri sürekli proliferasyonu desteklemek için yüksek telomeraz aktivitesini korur (Bernardes de Jesus & Blasco, 2013). Telomeraz kompleksi, katalitik alt birim olan telomeraz ters transkriptaz (TERT) ve telomerik DNA sentezini yönlendiren bir RNA şablonundan (TERC) meydana gelmektedir (Wang ve ark., 2019). Bu alt birimler

çekirdek-altı bir yapı olan Cajal cisimlerinde birleştirilir (Jády ve ark., 2004; Machyna ve ark., 2013). *SMN1* geni tarafından kodlanan SMN proteininin kritik görevlerinden biri de Cajal cisimlerinin biyogenezi ve işlevidir (Hebert ve ark., 2001; Poole ve ark., 2016). SMN proteini buradaki proteinlerin etkileşimini değiştirerek telomeraz biyogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde SMN proteininin *coilin* ile birlikte, telomeraz RNA'sı ile etkileşime girdiği ve diskerin proteininin telomeraz RNA'sına bağlanmasını olumsuz yönde düzenleyerek telomeraz kompleksinin montajını ve işlevini modüle ettiği gösterilmiştir (Poole & Hebert, 2016). Ek olarak, SMN proteininin telomeraz ile fiziksel olarak doğrudan bir ilişki kurduğu, *in vitro* bağlanma ve immünopresipitasyon deneyleri ile kanıtlanmıştır (Bachand ve ark., 2002). Bu etkileşimler, SMN proteininin işlev kaybı ile seyreden durumlarda, telomeraz biyogenezi ya da aktivitesinin bozulabileceğini ve sonuçta telomer işlev bozukluklarının ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak da SMN eksikliği hücre düzeyinde telomer homeostazını bozarak hücre bölünmesinin durması ve senesens gibi sonuçlara yol açabilir. *SMN1* genindeki genetik değişimlerin yol açtığı SMN proteini eksikliği; motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir genetik hastalık Spinal Musküler Atrofi (SMA)'nin temel etyolojisini oluşturmaktadır (Kolb & Kissel, 2015). *SMN1* geninin paralogu olan *SMN2* geni, sınırlı miktarda fonksiyonel SMN proteini üreterek hasta bireyler arasında klinik değişkenlik meydana getirirse de eksikliği tam olarak telafi edemez.

Önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden biri olan SMA hastalığı ile telomer uzunluğu arasındaki korelasyon literatürde henüz yeterince ele alınmamıştır. Bizim çalışmamız planlandığında bu konuda herhangi bir yayın bulunmamaktaydı. Şimdi de bilgimize göre bu araştırma; SMA'lı çocuklarda telomer uzunluğunu değerlendiren literatürdeki ikinci, gen tedavisi alma parametresini de incelemesi bakımından ilk çalışmadır.

SMA hastalarında telomer boyunun etkisini araştıran, ulaşabildiğimiz tek çalışma; Hindistan'ın kuzeyinde, yüksek akraba evliliği oranına sahip Keşmir bölgesinde gerçekleştirilmiştir ve 2024 yılının Kasım ayında yayımlanmıştır (Hassan ve ark., 2024). Araştırmaya 40 adet SMA hastası ve 58 adet yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrolü içeren toplamda 98 birey dâhil edilmiştir.

Katılımcılardan periferik kan örneği alınarak DNA izolasyonu yapılmış, daha sonra Monokrom Multiplex Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (MMKPZR, *MMQPCR*) yöntemi ile periferik kan lenfositlerinde rölatif telomer uzunluğu ölçülmüştür. Bu yöntem, tek bir floresan boya kullanılarak aynı tüp içindeki tek reaksiyonda birden fazla hedef dizinin (örneğin telomer ve bir referans gen) çoğaltılması prensibine dayanmaktadır. Elde edilen sonuçlar, referans gene göre normalize edilerek kantitatif verilere dönüştürülür. MMKPZR tekniği, bizim araştırmamızda kullanmayı seçtiğimiz gerçek-zamanlı PZR ile çok yüksek oranda benzerlik göstermektedir. Ancak göreceliliğin analiz edilmesinde MMKPZR’de normalizasyon yapılırken; standart kantitatif PZR’de Ct değerlerinin karşılaştırıldığı bir yaklaşım benimsenir.

Hassan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada olguların %47,5’i erkek, %52,5’i kadın iken; kontrollerin %62’si erkek, %38’i kızdır. Ayrıca hastaların ortalama yaşı 33,76 ay; kontrollerin ortalama yaşı ise 98,28 ay olup bu fark anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,003$ )(Hassan ve ark., 2024). Bizim araştırmamızda ise kontrol grubu hasta grubunun tamamlanmasından sonra seçilmiş olup; cinsiyetler tam olarak eşleştirilmiştir. Doğum tarihleri ve numune alma zamanları incelenerek hasta ve kontrollerin yaşları arasında 3 aydan fazla zaman bulunmamasına özen gösterilmiştir. Gruplar arasında bu parametrelerin eşleştiği istatistiksel olarak da gösterilmiştir.

Bizim çalışmamıza hayatın ilk 3 ayındaki bebekler dahil edilmemiştir. Bunun çeşitleri sebepleri bulunmaktadır. Öncelikle, doğum anında, telomer uzunluğunun oldukça değişken olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Friedrich ve ark., 2001; Menon ve ark., 2012; Okuda ve ark., 2002; Vasu ve ark., 2017). Bu bulgu, insan embriyolarında (Turner ve ark., 2010) ve fetüslerde (Holmes ve ark., 2009; Youngren ve ark., 1998) gözlenen yüksek telomer uzunluğu varyasyonu ile uyumludur. Ayrıca, yenidoğanlarda telomer uzunluğunun ebeveynlerin telomer uzunluğu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ancak annenin telomer boyunun mu (Akkad ve ark., 2006; Factor-Litvak ve ark., 2016) yoksa babanınkinin mi (Njajou ve ark., 2007; Nordfjäll ve ark., 2005) daha etkili olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Ek olarak, literatürde SMA fare modellerinde 2021 yılında yapılmış olan longitudinal bir çalışma, nörogelişimsel gecikmenin fetal hayatın geç dönemlerinde ve neonatal dönemde başladığını göstermiştir (Kong ve ark., 2021). Biz de

yenidoğanlarda telomer boyunu çeşitli faktörler etkileyebileceğinden yola çıkarak, erken bebeklik dönemindeki hastaları araştırmamızdan dışladık. Son durumda tüm vakalarımızın yaş ortalaması yaklaşık 60 ay olarak hesaplandı.

Katılımcılarımızın %53,4'ü kız çocuk, %46,6'sı erkek çocuktur. Yirmi dokuz ülkeyi temsil eden Küresel SMA Hasta Kaydı verilerine göre SMA insidansı kız ve erkek çocuklarda yaklaşık eşittir (Verhaart, Robertson, Leary, ve ark., 2017). *SMN1* geni otozomal 5 numaralı kromozom üzerinde bulunması da göz önüne alındığı takdirde hastalarımızın cinsiyet dağılımı beklentimizle uyumludur.

Sözü geçen yayında, yapılan analizlerde SMA hastalarında telomer uzunluğu, sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur ( $p = 0,04$ ) (Hassan ve ark., 2024). Biz de araştırmamızda, 58 SMA hastasının onlarla yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 58 kontrol ile telomer boylarını kıyasladık. Hasta ve kontrol grupları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,346$ ). Ancak hasta grubumuzun %32,8'i ( $n=19$ ) Onasemnogene abeparvovec-xioi (*ZOLGENSMA*) gen tedavisi almıştı. Hipotezimize göre gen tedavisi almış bireylerde *SMN1* geni replasmanının telomer boyu üzerine de etki etmesi beklenmektedir. Sonuç olarak hasta grubumuzu gen replasman tedavisi almış ve almamış şeklinde iki grupta yeniden inceledik.

Gen tedavisi almamış 39 hastamızı kendileriyle yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 39 kontrol ile karşılaştırdığımızda, telomerlerinin kontrollerden anlamlı derecede farklı olduğunu saptadık ( $p=0,029$ ).

Onasemnogene abeparvovec tedavisi almış olan hastaların ( $n=19$ ) ise telomer uzunluğu ile kontrollerininki arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,108$ ). Ayrıca gen tedavisi almış ve almamış gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında telomer boylarında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $p=0,012$ ). Bu sonuçlar *SMN1* gen replasmanının telomer boyu üzerindeki iyileştirici etkisini göstermektedir. Gen tedavisi alabilen hastaların telomerleri sağlıklı kontrollerinkine benzer duruma gelmiştir.

SPRINT gen tedavisi çalışması (NCT03505099) 2022 yılında *SMN2* geninin iki veya üç kopyasına sahip presemptomatik bebeklerin onasemnogene abeparvovec ile tedavi edildiği bir araştırmadır. Bu çalışma sonucunda; iki *SMN2* kopyasına sahip

14 hastanın tamamı, 14. ay değerlendirmesinde hayatta kalmış ve desteksiz oturma becerisi kazanmıştır. Dokuz hasta 18 ayda bağımsız yürümüştür (Strauss, Farrar, Muntoni, Saito, Mendell, Servais, McMillan, Finkel, Swoboda, Kwon, Zaidman, Chiriboga, Iannaccone, Krueger, Parsons, Shieh, Kavanagh, Tauscher-Wisniewski, ve ark., 2022). Üç *SMN2* geni kopyası taşıyan 15 hastanın ise tamamı hayatta kalmış, 14'ü desteksiz oturabilmiş ve 24 aydan önce yürüyebilmiştir (Strauss, Farrar, Muntoni, Saito, Mendell, Servais, McMillan, Finkel, Swoboda, Kwon, Zaidman, Chiriboga, Iannaccone, Krueger, Parsons, Shieh, Kavanagh, Wigderson, ve ark., 2022). Bu çalışma bize *SMN1* geni replasmanının presemptomatik dönemde bile başlanabileceğini ve hasta sağkalımında, nöromotor gelişiminde, hayat kalitesinde önemli iyileşmeler sağlayabileceğini göstermektedir. Onasemnogene abeparvovec tedavisinin bu olumlu sonuçlarına telomer boyu üzerindeki düzeltici etkisi de katkı sağlıyor olabilir.

Telomer kısalmasının SMA patogenezinin nasıl katkı sağladığı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte; SMA hastalarındaki telomer boyu etkilenmesinin asıl sebebinin *SMN1* genindeki işlev kaybı olduğu düşünüldü. SMA hastalarında *SMN1* geni sıklıkla homozigot olarak delesyona uğramıştır (Lefebvre ve ark., 1995). Hastalarda çeşitli kopya sayılarında bulunan *SMN2* geninin ürettiği SMN proteini de çekirdek-altı organeller olan Cajal cisimlerinin biyogenezi ve işlevinin sağlanması için yetersiz kalıyor olabilir (Hebert ve ark., 2001; Poole ve ark., 2016). Telomeraz holoenziminin katalitik TERT ve RNA bileşeni olan TERC alt birimlerinin birleştirilmesi ve matürasyonunun da Cajal cisimciklerinde gerçekleştiği (Jády ve ark., 2004; Machyna ve ark., 2013) göz önüne alındığında, SMN proteininin eksikliğinin buradaki proteinlerin etkileşimini değiştirerek telomeraz biyogenezinde bozulmaya yol açabilir. Literatürde 2016 yılına ait bir çalışmada, SMN proteininin Cajal cisimciklerinde bulunan başka önemli bir protein olan *coilin* ile birlikte telomeraz RNA'sıyla etkileşime girdiği ve diskerinin telomeraz RNA'sına bağlanmasını olumsuz yönde düzenlediği gösterilmiştir. Böylece SMN, telomeraz kompleksinin montajını ve işlevini modüle etmektedir (Poole & Hebert, 2016). Ek olarak, farklı bir çalışmada SMN proteininin telomeraz ile direkt fiziksel bir ilişki kurduğu *in vitro* bağlanma ve immünopresipitasyon deneyleri ile kanıtlanmış, SMN bir telomeraz-ilişkili protein olarak tanımlanmıştır (Bachand ve ark., 2002). Bu etkileşimler neticesinde SMA'daki SMN proteini

eksikliği, telomeraz biyogenezi ya da aktivitesini bozabilir; telomeraz, ters transkripsiyon süreci yoluyla kısa telomerlerin birikmesini engelleyemeyeceğinden telomer homeostazı sekteye uğrayabilir. Telomerdeki işlev bozuklukları hücrel yaşlanma (*senesens*), hücre bölünmesinin durması, apoptoz ve genetik materyalin hasara uğraması ile sonuçlanmaktadır (Blackburn ve ark., 2006; Di Micco ve ark., 2021; Hemann ve ark., 2001; Vicencio ve ark., 2008; Victorelli & Passos, 2017; Yu ve ark., 1990; Zhao ve ark., 2023). Bu durum SMA hastalarında morbidite ve mortalitenin artmasına yol açabilir.

Telomer kısalmasının SMA patogenezi etki etme mekanizmalarından bir diğeri, genomik instabiliteye ve DNA hasarına yol açarak motor nöron dejenerasyonunu artırması olabilir. Literatürdeki çeşitli yayınlar nörolojik hastalıklar ve telomer boyu arasındaki ilişkiye değinmiştir (Rossiello ve ark., 2022). Yaşla birlikte fare beyinde senesens hücreleri birikir ve bu durum, telomeraz eksikliği olan farelerde daha belirgindir (Jurk ve ark., 2012). Nitekim, hipokampal nöronlarda telomer-ilişkili odaklar (TAF), babunlarda (Fumagalli ve ark., 2012) ve farelerde (Fielder ve ark., 2020) yaşla birlikte artış göstermektedir. Alzheimer hastalığı ve demans hastalarında telomer uzunluğunu inceleyen çeşitli çalışmalarda, hastaların lökosit telomer uzunluklarının yaşça eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden daha kısa olduğu bildirilmiştir (Grodstein ve ark., 2008; Honig ve ark., 2006; Martin-Ruiz ve ark., 2006; Panossian ve ark., 2003; Thomas ve ark., 2008). Bazı araştırmalar telomer uzunluğunun hastalığın şiddetiyle korele olduğunu öne sürse de (Grodstein ve ark., 2008; Martin-Ruiz ve ark., 2006; Panossian ve ark., 2003), bu korelasyon henüz netlik kazanmamıştır (Hochstrasser ve ark., 2012; Valdes ve ark., 2010; Zekry ve ark., 2010). Parkinson hastalığının telomer boyu ile ilişkisi de kesin olarak ortaya konmamıştır (Guan ve ark., 2008; Wang ve ark., 2008; Watfa ve ark., 2011). Bununla birlikte, Parkinson hastalarında 5 kilobazdan kısa telomerlerin sadece hasta grubunda bulunduğu gözlemlenmiştir (Guan ve ark., 2008).

Amyotrofik lateral sklerozis (ALS) hem üst hem alt motor nöronların tutulduğu, erken ölümle karakterize, nörodejeneratif bir hastalıktır. Vakaların yaklaşık yarısında genetik bir etyoloji saptanabilmektedir (Al Khleifat ve ark., 2022). ALS ile ilgili yapılmış araştırmalar telomer uzunluğunun nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi hakkında bilgi verici niteliktedir. De Felice ve arkadaşları ise ALS'de telomeraz ekspresyonunun azaldığını, lökositlerdeki telomer boyunun kısaldığını

bildirmiştir (De Felice ve ark., 2014). Farklı çalışmalarda ise, ALS hastalarının lökositlerinde telomer uzunluğunun sağlıklı kontrollerden daha uzun olduğu öne sürülmüştür (Al Khleifat ve ark., 2022; Al Khleifat ve ark., 2019). Ancak telomer uzunluğu ile ALS riski arasında doğrudan nedensel bir ilişki bulunamamıştır (Xia ve ark., 2021). Farklı bir çalışmada ALS hastalarından daha uzun telomerlere sahip olanların medyan yaşam süresinde %16 artış gözlemlenmiştir (Al Khleifat ve ark., 2019). Transgenik ALS fare modeline, merkezi sinir sisteminde telomeraz ekspresyonunu artıracak bir ajan verildiğinde, telomeraz ifadesi artışının hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir. Bu ajan motor nöronların hayatta kalma oranını %60 artırmış ve nöroprotektif etkiler sergilemiştir (Eitan ve ark., 2012). Linkus ve arkadaşlarının çalışmasında transgenik ALS fare modellerinde telomeraz ters transkriptaz geni (TERT) silinmiş, bu durum telomer kısalmasına yol açarak hastalık fenotipinin daha erken ortaya çıkmasına ve hayatta kalma süresinin azalmasına neden olmuştur. Bu bulgular, telomeraz eksikliğinin ALS gelişiminde hızlandırıcı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Linkus ve ark., 2016). Ayrıca ALS’de yapılan çalışmalar, telomer kısalmasının nöronal farklılaşmayı ve nörogenezi bozduğunu; buna bağlı olarak oksidatif stres, DNA hasarı ve DNA onarım mekanizmalarında yetersizlik gibi süreçlerin telomer kısalmasını hızlandırabileceğini göstermiştir (Braak ve ark., 2013; Brettschneider ve ark., 2013; Monani & De Vivo, 2014). Bu da motor nöron dejenerasyonuna katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, nörodejeneratif gidişli ALS ile telomer boyu ilişkisi literatürde henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak telomerlerin kısalması daha erken başlangıç yaşı ve daha ağır hastalık seyri gibi daha kötü bir klinik tabloya yol açıyor olabilir.

Harley ve arkadaşlarının 2024 yılında raporlanan bir çalışmasında; insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerde CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats*)/Cas9 genom düzenleme teknolojisi ile *TERT* (telomeraz ters transkriptaz) geni işlevsiz hale getirilmiş, telomeraz aktivitesi azaltılmıştır. Bu yolla telomerleri kısalmış olan kök hücreler, motor nöronlar ve astrositlere farklılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular, telomer kısalmasının hem motor nöronlarda hem de astrositlerde yaşlanma ile ilişkili fenotipleri indüklediğini göstermiştir. Bu fenotipler arasında hücrel yaşlanma (senesens), artmış inflamasyon, DNA hasarı yer almaktadır. Hem gelişmekte olan hem de erişkin beyin dokularında telomeraz eksikliği ve

telomer kısalmasının nörogenezde bozulma, nöronal farklılaşma kaybı ve nörodejeneratif hastalıklar bakımından duyarlılık artışına neden olduğu raporlanmıştır (Harley ve ark., 2024). Bu çalışma ile yazarlar, telomer kısalmasının nöral progenitör hücre proliferasyonu ve nöronal farklılaşma üzerindeki temel rolünü vurgulamaktadır. Hassan ve arkadaşları da SMA'da telomer uzunluğunu ölçtükleri yayınlarında analiz sonuçlarını daha çok motor nöron etkilenmesi çerçevesinde tartışmışlardır (Hassan ve ark., 2024).

Telomer boyu kısaldığında tetiklenen hücresel yaşlanma (senesens) ve buna bağlı olarak motor nöronların kendilerini onarma ve rejenerasyon yeteneklerinin bozulması da SMA patogeneziye katkı sağlayan diğer bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (Hassan et al., 2024). Bir dokudaki senesens hücrelerin birikimi hem mitotik olarak aktif hücre sayısını azaltarak dokudaki büyüme ve onarım potansiyeli sınırlar; hem de komşu hücreler üzerinde etkili olacak olan proteazlar, büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinler salar. Bu salınımın amacı senesens hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından temizlenmesini tetiklemektir. Ancak, bağışıklık sistemi yaşlandıkça bu hücreleri uzaklaştırma kapasitesi de bozulur (Muñoz-Espín & Serrano, 2014; Vicencio ve ark., 2008). Ek olarak senesens durumunda mitokondri işlevleri bozulur, oksidatif stres gelişir. Reaktif oksijen türevleri ve telomer hasarı arasında bir pozitif geri-besleme döngüsü oluşur. İşlevini yitirmiş mitokondrilerde enerji üretimi bozulacağından hücre normal metabolik ve fizyolojik işlevlerini sürdüremeyerek sonunda apoptoz veya senesense sürüklenir (Harrington ve ark., 2023; Sahin ve ark., 2011). Bu durumda kendini yenileyemeyen motor nöronlar nörodejeneratif hastalıklarda kliniği kötüleştirici bir etkiye yol açabilir.

Hassan ve arkadaşlarının yaptığı güncel çalışmada SMA alt tipleri de telomer boyu açısından karşılaştırılmıştır (Zerres & Davies, 1999). Hasta grubunda SMA tip 0 tanılı 4 hasta (%10), SMA tip 1'li 13 hasta (%32,5), tip 2'li 14 hasta (%35), tip 3'lü 7 hasta (%17,5) ve SMA tip 4 tanılı 2 hasta (%5) yer almaktaydı. Araştırmada hafif gidişli tip 3 ve tip 4'e kıyasla, daha şiddetli SMA formlarında telomer kısalmasının daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Tip 0, tip 1 ve tip 2 SMA'daki telomer boyu karşılaştırması  $p$  değerleri sırasıyla 0,04; 0,01 ve 0,0004 olarak rapor edilmiştir. Tip 3 ve tip 4 hastalarında ise telomer uzunluğunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p = 0,40$  ve  $p = 0,17$ ). Böylece, SMA'da telomer

kısalmasının hem varlığı ve hem de hastalık şiddetiyle ilişkisini gösterilmiştir. Ayrıca yazarlar telomer boyunun SMA'nın şiddeti ve prognozuyla ilişkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür (Hassan ve ark., 2024).

Biz de çalışmamızda hastaların SMA tipine göre bir analiz gerçekleştirdik. Vaka grubumuzda %63,8 (n=37) oran ile en yaygın alt tip SMA tip 1'di. Hastaların %19'u (n=11) SMA tip 2, %15,5'i (n=9) SMA tip 3 ve %1,7'si (n=1) SMA tip 4 tanısıyla takip edilmekteydi. Literatürde de 2004 yılına ait bir çalışmada SMA hastalarının yaklaşık %58'inde SMA tip 1, %29'unda SMA tip 2 ve %13'ünde SMA tip 3 olduğu bildirilmiştir (Ogino ve ark., 2004). Daha sonra 2017 yılına ait bir araştırmada da hastaların yaklaşık %60'ında SMA tip 1, %20'sinde SMA tip 2 ve %20'sinde SMA tip 3 mevcut olduğu raporlanmıştır (Verhaart, Robertson, Leary, ve ark., 2017; Verhaart, Robertson, Wilson, ve ark., 2017). Hasta grubumuz oluşturulurken Genetik Hastalık Değerlendirme Merkezi dışında, çocukluk çağında klinik bulgu vermiş olan SMA hastalarının takip edildiği Çocuk Nöroloji ve Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniklerinden de olgu dâhil edilmesi; SMA tip 1 hastalarının vakalarımız arasında yaygın oluşunun sebeplerinden biri olabilir.

Hasta grubumuzda telomer boyu ve SMA tipi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Gen tedavisi almamış vakalar ayrıca değerlendirildiğinde de SMA tipine göre telomer uzunlukları arasında anlamlı bir fark yoktur. Bunun sebebi alt gruplardaki hasta sayısının ve yaşlarının farklılığı olabilir. Gen replasmanı almış hastalardan 18'i tip 1, 1 hasta ise SMA tip 2 tanısıyla takip edilmekteydi. Gruplardan birinde yalnızca bir birey bulunması nedeniyle karşılaştırmalı bir istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Sadece SMA tip 1'li hastaların telomer boyu değerlendirildiğinde, gen tedavisi almamış ve almış hastalar birbiriyle karşılaştırıldığında telomer boyları anlamlı düzeyde farklı bulundu. Buna dayanarak gen tedavisinin telomer boyunu uzatmada etkili olduğu söylenebilir. Ek olarak, tedavi almış tip 1 hastalarının telomer uzunluğu kendi kontrollerininkine benzerdi. Ancak beklenmedik şekilde tedavi almamış SMA tip 1 hastalarının telomer boyları da kontrol grubuna benzer bulundu. Bunun sebebi bunun sebebi tedavi almayan SMA tip 1 hasta grubunda yaş aralığının görece geniş olması olabilir (minimum 7,47 ay ve maksimum 114,1 ay).

SMA tip 2 tanısıyla takip edilmekte olan toplam 11 hastamız vardı. Bu grupta yalnız bir vaka gen replasman tedavisi almıştı. Gen tedavisi almayan hastaların telomerleri kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. Gen tedavisi alan hastanın ise telomer uzunluğu kontrolünkü ile benzer bulunmuştur. Bu durumda SMA'nın telomerleri kısalttığı, *SMN1* geni replasmanının bu etkiyi geri çevirdiği söylenebilir.

SMA tip 3 tanılı 9 hasta ve SMA tip 4 tanılı 1 vakamız mevcuttu. Bu hastaların telomer uzunlukları kendi kontrolleri ile kıyaslandı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu bulgumuz literatürdeki Hassan ve arkadaşlarının verisiyle uyumludur (Hassan ve ark., 2024). SMA tip 3 ve 4'teki klinik şiddetin hafifliği ile ilişkili olabilir.

Telomer kısalmasının daha şiddetli SMA formlarında daha belirgin olması sonucu, yıpranmış telomerlerin DNA hasarı yoluyla motor nöron dejenerasyonunu artırması mekanizmasıyla tutarlılık göstermektedir. Hassan ve arkadaşlarının araştırmasında tip 0, tip 1 ve tip 2 SMA'lı hastalarda telomer boyunun daha kısalmış olması (Hassan ve ark., 2024), genomik instabiliteyi tip 3 ve tip 4'e kıyasla daha çok artırarak motor nöron dejenerasyonunu şiddetlendirmiş olabilir. Bizim çalışmamızda da SMA tip 2 hastalarının telomer boyunun kontrollere göre kısalmış olduğu, tip 3 ve 4 hastalarında ise böyle bir etkilenme olmadığı saptanmıştır. Ancak SMA tip 1 hasta grubu verilerimizi desteklememektedir. Bunun sebebi tedavi almamış tip 1 hastalarının örneklemimizde çok geniş bir yaş aralığı içinde yer alıyor olması olabilir. Gen tedavisi almış olan bireylerin ise kontrollerle benzer telomer boylarına sahip olması beklenmektedir. Bu durum hem tip 1 hem de tip 2 tanısıyla izlenmekte olan hastalarda hipotezimizle tutarlı şekilde sonuçlanmıştır.

SMA hastalarında *SMN1* geninin biallelik işlev kaybı sonucunda; nükleer ribonükleoprotein biyogenezinde, aksonal taşımanın transkripsiyonel düzenlenmesinde, hücre trafiği ve telomeraz rejenerasyonundaki kritik önemi bulunan SMN proteini üretimi etkilenir (Brzustowicz ve ark., 1990; Hassan ve ark., 2024; Melki ve ark., 1994). İnsanda *SMN1* geninin paralogu olan *SMN2* geni de SMN proteini kodlamaktadır. Ancak bu proteinin yalnızca %10-20'si fonksiyoneldir. Çünkü *SMN2* geninde 7. ekzonun 6.pozisyonundaki tek bir baz değişimi (C→T) neticesinde mRNA transkriptlerinin neredeyse yüzde 90'ında ekzon 7 atlanır. Normal şartlarda işlevsel SMN proteininin sadece %10-20'si *SMN2*

geninden üretilse de, SMA hastalarında *SMN2* geni bu önemli proteinin tek kaynağı haline gelir. Bu nedenle, araştırmamızda *SMN2* geni kopya sayısına göre telomer uzunluğu da analize dâhil ettik.

Çalışmaya alınan 58 kişilik hasta grubunun %70,7'si (n=41) *SMN2* geninden 2 kopya, %22,4'ü (n=13) 3 kopya, %6,9'u (n=4) ise 4 kopya taşımaktaydı. İki kopya *SMN2* taşıyanların 18'i, üç kopya taşıyanların 1'i Onasemnogene abeparvovec tedavisi almıştı. Gen tedavisi almamış vakalarda telomer boyu ile *SMN2* kopya sayısı istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadı. Araştırmamız *SMN2* geni kopya sayısı ile telomer uzunluğu ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır ve literatürde benzer çalışma olmadığından dolayı karşılaştırma yapılamamıştır.

İki kopya *SMN2* geni bulunduran hastalardan gen tedavisi almayanların telomerleri kontrollerinkinden anlamlı derecede kısa bulunmuştur. Gen tedavisi almış olanların ise telomer boyları kontrollerinkine benzer izlenmiştir. Gen replasmanı almış ve almamış vakalar birbirleriyle kıyaslandığında telomer uzunlukları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu veriler hipotezimizle ve diğer verilerimizle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Üç ve dört kopya *SMN2* geni taşıyan olguların telomer boylarında kontrollerle anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun sebebi *SMN2* geninden üretilen SMN proteini miktarı arttıkça telomerler uzunluğunun daha iyi korunması olabilir. Ancak literatürde sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz, *SMN2* kopya sayısı ile telomer uzunluğunu ilişkilendiren herhangi bir yayına rastlanmamıştır.

Her replikasyon döngüsünde DNA kademeli olarak kaybedildiği bilinmektedir. Telomerler yaklaşık 4 kilobazlık kritik bir uzunluğa kısaldıktan sonra hücreler daha fazla bölünemeyerek senesens veya apoptoz yollarına yönlendirilir (Huang ve ark., 2025). Telomer kısalmasının yol açtığı senesens hücresi birikiminin, doku ve organizma düzeyinde de yaşlanma sürecini yönlendirdiği düşünülmektedir (Turner ve ark., 2019). Bu hipotezi test etmek amacıyla çok sayıda çalışma, telomer uzunluğunu in vivo olarak kronolojik yaşla ilişkilendirerek ölçmüştür. Rufer ve arkadaşlarının 1999 yılında lenfosit alt gruplarında yaptığı çalışmada telomer boyunun yaşla birlikte anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (Rufer ve ark., 1999). Yapılan uzunlamasına bir çalışmada dokuz farklı bebekten 3 yaşına kadar periferik kan numunesi almış, telomer boyunun zamanla kısaldığı saptanmıştır (Zeichner ve ark., 1999). Ek olarak, Takubo ve arkadaşları telomer uzunluğunu

farklı dokularda değerlendirmiş ve boylarının yaşla birlikte kısaldığını ortaya koymuştur (Takubo ve ark., 2000; Takubo ve ark., 1999). İlerleyen yıllarda bu konudaki yayınların artmasıyla yapılan bir derlemede, farklı hücre tipleri ve bireyler arasında büyük bir heterojenite bulunsa da; telomer kısalmasının hücrel replikasyon kapasitesini azalttığı ve telomer boyunun yaşlanma biyobelirteci olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Lansdorp, 2008). Farklı bir derleme çalışması da, somatik hücrelerde bölünme sayısı ile orantılı olarak telomer kısalmasının replikatif yaşlanmanın ana mekanizmalarından biri olduğunu öne sürmüştür (Aubert & Lansdorp, 2008). Bu çalışmaya göre telomer uzunluğu bireyler arasında doğuştan farklılık göstermektedir ve oksidatif stres, inflamasyon, yaşam tarzı seçimleri gibi çevresel etkenler telomer dinamiğini etkileyebilmektedir. Telomer uzunluğu ile kronolojik yaş arasındaki ilişkiyi inceleyen en kapsamlı araştırma, 743.019 bireyi kapsayan 414 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derleme ve meta-analizdir (Ye ve ark., 2023). Bu analiz telomer boyunun yaşla birlikte azaldığını, ancak bu azalmanın doğrusal olmadığını göstermiştir. Telomerlerdeki kısalma özellikle çocukluk ve erken yetişkinlik dönemlerinde belirgin olan bir fenomendir, 50 yaşından sonra bu hız yavaşlamaktadır (Ye ve ark., 2023). Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde telomer uzunluğunun kronolojik yaşla ters orantılı olarak değiştiği anlaşılmaktadır. Biz de araştırmamızda katılımcıların telomer boyunun yaş ile ilişkisini analiz ettik.

Hasta grubumuzda telomer uzunluğu ve yaş arasında zayıf derecede anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $p=0,048$  ve  $r=-0,26$ ). Bu hasta bireylerde yaş arttıkça telomerlerin kısaldığı anlamına gelmektedir. Kontrol grubunda ise telomer uzunluğu yaş ile korele olmamıştır. Bunun sebebi ise örneklem büyüklüğü ve katılımcıların tamamının çocuklar arasından seçilmiş olması olabilir. Fakat vakalarımızda görece küçük bir popülasyonda bile yaş-telomer kısalması korelasyonunun gösterilmesi, bize SMA'nın telomerleri ciddi düzeyde etkileyen bir hastalık olduğuna işaret etmektedir. Ye ve arkadaşlarının çalışmasında düzeltilmiş korelasyon değeri  $r=-0,19$  olarak belirtilmiştir (Ye ve ark., 2023). Ancak burada çalışmalar arası heterojenliğe göre meta-düzeltilme yapıldığından dolayı, bu değeri doğrudan bizim korelasyon verilerimizle karşılaştırmak doğru değildir. Fakat, bizim çalışmamızda da Ye ve arkadaşlarının derlemesiyle tutarlı bir şekilde negatif bir lineer ilişki saptanmıştır.

Hastalardaki telomer boyunun SMA tipine göre korelasyonu incelendiğinde orta derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır ( $p=0,01$  ve  $r=-0,334$ ). Bunun sebebi SMA tipi ilerledikçe hasta grubunun yaş ortalamasının artması olabilir. *SMN2* geni kopya sayısı ile telomer uzunluğu ise istatistiksel olarak korele olmamıştır. Literatürde bu bulgularımızı karşılayacak bir yayın bulunmamaktadır.

Spinal Musküler Atrofi'de telomerlerin nasıl etkilendiğini anlamak, hastalık patogenezi ve tedavi sürecine dair önemli bilgiler sağlayabilir. Biz de çalışmamıza gen tedavisi almış SMA hastalarını ekleyerek araştırmanın kapsamını genişlettik. *SMN1* geni replase edilmiş olan bu vakaların telomer boyu bakımından sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu ortaya koyduk. Bu sonuç hem *SMN1* ifadesi sağlayan bir adeno-ilişkili virüs (AAV) vektörü kullanılarak uygulanan ekzojen gen ekleme tedavisinin başarısını, hem de bu gen tarafından kodlanan SMN proteininin telomer uzunluğunun sürdürülmesindeki değerini göstermektedir. Öte yandan, onasemnogene abeparvovec tedavisi de çeşitli zorluklar içermektedir (Mendell ve ark., 2017). Bu zorluklar arasında AAV transgeninden elde edilen ekspresyonun süresinin bilinmemesi (Thomsen ve ark., 2021) ve bölünen hücrelerde AAV dilüsyonu (Alves ve ark., 2020) nedeniyle etkinliğin zamanla azalması bulunmaktadır. Hâlihazırda gen transfer tedavisi almış olan hastalarda telomer uzunluğunun değerlendirilmesi, ekspresyon azalması ve dilüsyon durumları için prediktif bir belirteç olarak kullanılabilir; uzun vadeli takiplerde yeniden transfere gereksinim duyan hastaların belirlenmesinde değer taşıyabilir.

Telomer kısalmasının SMA patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılması, telomer uzunluğunun korunmasına yönelik hedeflenmiş, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de katkı sağlayabilir (Bär & Blasco, 2016). Literatürde Sareen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, apoptoz inhibitörleri ile tedavi edilen SMA fare modellerinde motor nöronların hayatta kalımı ve işlevinde iyileşme gözlemlenmiştir (Sareen ve ark., 2012). Farklı bir yayında da telomeraz aktivatörü ile tedavi edilen SMA'lı farelerde motor fonksiyonda ve sağkalımda artış bildirilmiştir (Eitan ve ark., 2012). Telomeraz aktivitesini artırmaya yönelik tedaviler, motor nöronların dejenerasyonunu yavaşlatabilir ve hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamız SMA'da telomer uzunluğunun değişimini ve gen replasman tedavisinin buna etkisini araştıran benzersiz bir çalışmadır. Telomeraz biyogenezinde çekirdekte önemli görevler alan SMN proteininin eksikliğinin telomerlerin daha hızlı kısalmasına yol açtığı düşünülmüştür. Telomer boyundaki kısalma; muhtemelen genomik dengesizlik, DNA hasarı ve hücrel yaşlanmayı da içeren bir süreç ile hastalık patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Hastaların SMA tipi, *SMN2* geni kopya sayısı ve kronolojik yaşları analize dâhil edilmiştir. Elde ettiğimiz veriler, SMN proteininin telomer homeostazındaki önemini vurgulamıştır. Ayrıca onasemnogene abeparvovec tedavisi almış hasta grubunda telomer boyunun kontrollerle benzer bulunması nedeniyle gen tedavisinin telomer uzunluğunun sürdürülmesinde oldukça etkili bir yaklaşım olduğu ileri sürülmektedir.

### 6.2. ÖNERİLER

Spinal Musküler Atrofi hastalığının önemli bir çocukluk çağı mortalite ve morbidite sebebi olması nedeniyle; hem hastalık mekanizmasını aydınlatacak araştırmalar, hem de güncel tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajlarını irdeleyen araştırmalar önem taşımaktadır. Ayrıca bu araştırmalar yapılırken hastalığın çeşitli tipleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

SMA'da tedavi seçeneklerinin herkesçe kolay ulaşılabilir olmayışı örneklem büyüklüğünü kısıtlayan başlıca etkenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelecek çalışmalarda; örneklem büyüklüğünün artırılması, farklı SMA tiplerinde telomer uzunluğunun longitudinal takibi ve gen replasman tedavisi uygulanan olgularda tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi önerilebilir.

SMN proteini ve telomerlerin ilişkisinin daha iyi anlaşılmasıyla telomer boyu, SMA için potansiyel bir terapötik hedef olabilir; telomeraz aktivatörlerini de içeren yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu konuda derinlemesine çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Aasdev, A., R. S. S., Iyer, V. R., & Moharir, S. C. (2024). Spinal muscular atrophy: Molecular mechanism of pathogenesis, diagnosis, therapeutics, and clinical trials in the Indian context. *J Biosci*, *49*.
- Abbott, L., Main, M., Wolfe, A., Rohwer, A., Baranello, G., Munot, P.,...Scoto, M. (2025). Spinal presentations in children with type 1 spinal muscular atrophy on nusinersen treatment across the SMA-REACH UK network: a retrospective national observational study. *BMJ Open*, *15*(1), e082240. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-082240>
- Abd El Mutaleb, A. N. H., Ibrahim, F. A. R., Megahed, F. A. K., Atta, A., Ali, B. A., Omar, T. E. I., & Rashad, M. M. (2024). NAIP Gene Deletion and SMN2 Copy Number as Molecular Tools in Predicting the Severity of Spinal Muscular Atrophy. *Biochem Genet*, *62*(6), 5051-5072. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10657-6>
- Ahmad, T., Sundar, I. K., Tormos, A. M., Lerner, C. A., Gerloff, J., Yao, H., & Rahman, I. (2017). Shelterin Telomere Protection Protein 1 Reduction Causes Telomere Attrition and Cellular Senescence via Sirtuin 1 Deacetylase in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, *56*(1), 38-49. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0198OC>
- Akkad, A., Hastings, R., Konje, J. C., Bell, S. C., Thurston, H., & Williams, B. (2006). Telomere length in small-for-gestational-age babies. *Bjog*, *113*(3), 318-323. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00839.x>
- Al Jumah, M., Al Rajeh, S., Eyaid, W., Al-Jedai, A., Al Mudaiheem, H., Al Shehri, A.,...Al Abdulkareem, I. (2022). Spinal muscular atrophy carrier frequency in Saudi Arabia. *Mol Genet Genomic Med*, *10*(11), e2049. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2049>
- Al Khleifat, A., Iacoangeli, A., Jones, A. R., van Vugt, J., Moisse, M., Shatunov, A.,...Al-Chalabi, A. (2022). Telomere length analysis in amyotrophic lateral sclerosis using large-scale whole genome sequence data. *Front Cell Neurosci*, *16*, 1050596. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.1050596>
- Al Khleifat, A., Iacoangeli, A., Shatunov, A., Fang, T., Sproviero, W., Jones, A. R.,...Al-Chalabi, A. (2019). Telomere length is greater in ALS than in controls: a whole genome sequencing study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, *20*(3-4), 229-234. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1586951>
- Albertson, D. G., Collins, C., McCormick, F., & Gray, J. W. (2003). Chromosome aberrations in solid tumors. *Nat Genet*, *34*(4), 369-376. <https://doi.org/10.1038/ng1215>
- Albrecht, E., Sillanpää, E., Karrasch, S., Alves, A. C., Codd, V., Hovatta, I.,...Schulz, H. (2014). Telomere length in circulating leukocytes is associated with lung function and disease. *Eur Respir J*, *43*(4), 983-992. <https://doi.org/10.1183/09031936.00046213>
- Alder, J. K., & Armanios, M. (2022). Telomere-mediated lung disease. *Physiol Rev*, *102*(4), 1703-1720. <https://doi.org/10.1152/physrev.00046.2021>
- Alghamdi, A., AlDossary, S., Abdulaziz Alabdulqader, W., Amer, F., Ali, M., Almomen, M., & Alghamdi, F. (2023). Identifying Clinical and Genetic Characteristics of Spinal Muscular Atrophy Patients and Families in Saudi Arabia. *Cureus*, *15*(10), e46452. <https://doi.org/10.7759/cureus.46452>

- Allsopp, R. C., Vaziri, H., Patterson, C., Goldstein, S., Younglai, E. V., Futcher, A. B.,...Harley, C. B. (1992). Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(21), 10114-10118. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.21.10114>
- Almeida-Porada, G., Waddington, S. N., Chan, J. K. Y., Peranteau, W. H., MacKenzie, T., & Porada, C. D. (2019). In Utero Gene Therapy Consensus Statement from the IFeTIS. *Mol Ther*, 27(4), 705-707. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.02.015>
- Alves-Paiva, R. M., Kajigaya, S., Feng, X., Chen, J., Desierto, M., Wong, S.,...Calado, R. T. (2018). Telomerase enzyme deficiency promotes metabolic dysfunction in murine hepatocytes upon dietary stress. *Liver Int*, 38(1), 144-154. <https://doi.org/10.1111/liv.13529>
- Alves, C. R. R., Ha, L. L., Yaworski, R., Sutton, E. R., Lazzarotto, C. R., Christie, K. A.,...Kleinstiver, B. P. (2024). Optimization of base editors for the functional correction of SMN2 as a treatment for spinal muscular atrophy. *Nat Biomed Eng*, 8(2), 118-131. <https://doi.org/10.1038/s41551-023-01132-z>
- Alves, C. R. R., Zhang, R., Johnstone, A. J., Garner, R., Eichelberger, E. J., Lepez, S.,...Swoboda, K. J. (2020). Whole blood survival motor neuron protein levels correlate with severity of denervation in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 62(3), 351-357. <https://doi.org/10.1002/mus.26995>
- Anic, G. M., Sondak, V. K., Messina, J. L., Fenske, N. A., Zager, J. S., Cherpelis, B. S.,...Rollison, D. E. (2013). Telomere length and risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol*, 37(4), 434-439. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.02.010>
- Aponte Ribero, V., Martí, Y., Batson, S., Mitchell, S., Gorni, K., Gusset, N.,...Sutherland, C. S. (2023). Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy: Motor Function, Scoliosis, and Contractures. *Neurology*, 101(21), e2103-e2113. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207878>
- Aragon-Gawinska, K., Seferian, A. M., Daron, A., Gargaun, E., Vuillerot, C., Cances, C.,...Servais, L. (2018). Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*, 91(14), e1312-e1318. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006281>
- Araki, S., Hayashi, M., Tamagawa, K., Saito, M., Kato, S., Komori, T.,...Oda, M. (2003). Neuropathological analysis in spinal muscular atrophy type II. *Acta Neuropathol*, 106(5), 441-448. <https://doi.org/10.1007/s00401-003-0743-9>
- Aravinthan, A., Scarpini, C., Tachtatzis, P., Verma, S., Penrhyn-Lowe, S., Harvey, R.,...Alexander, G. (2013). Hepatocyte senescence predicts progression in non-alcohol-related fatty liver disease. *J Hepatol*, 58(3), 549-556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.10.031>
- Arbab, M., Matuszek, Z., Kray, K. M., Du, A., Newby, G. A., Blatnik, A. J.,...Liu, D. R. (2023). Base editing rescue of spinal muscular atrophy in cells and in mice. *Science*, 380(6642), eadg6518. <https://doi.org/10.1126/science.adg6518>
- Armanios, M. (2013). Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest*, 123(3), 996-1002. <https://doi.org/10.1172/jci66370>

- Armanios, M., & Blackburn, E. H. (2012). The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*, *13*(10), 693-704. <https://doi.org/10.1038/nrg3246>
- Arnold, E. S., & Fischbeck, K. H. (2018). Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol*, *148*, 591-601. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64076-5.00038-7>
- Aubert, G., & Lansdorp, P. M. (2008). Telomeres and aging. *Physiol Rev*, *88*(2), 557-579. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2007>
- Audic, F., de la Banda, M. G. G., Bernoux, D., Ramirez-Garcia, P., Durigneux, J., Barnerias, C.,...Desguerre, I. (2020). Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis*, *15*(1), 148. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01414-8>
- Aulinas, A., Ramírez, M. J., Barahona, M. J., Mato, E., Bell, O., Surrallés, J., & Webb, S. M. (2013). Telomeres and endocrine dysfunction of the adrenal and GH/IGF-1 axes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *79*(6), 751-759. <https://doi.org/10.1111/cen.12310>
- Aviv, A., & Aviv, H. (1999). Telomeres and essential hypertension. *Am J Hypertens*, *12*(4 Pt 1), 427-432. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(98\)00202-7](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(98)00202-7)
- Aviv, A., Chen, W., Gardner, J. P., Kimura, M., Brimacombe, M., Cao, X.,...Berenson, G. S. (2009). Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*, *169*(3), 323-329. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn338>
- Azzalin, C. M., Reichenbach, P., Khorrauli, L., Giulotto, E., & Lingner, J. (2007). Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Science*, *318*(5851), 798-801. <https://doi.org/10.1126/science.1147182>
- Bachand, F., Boisvert, F. M., Cote, J., Richard, S., & Autexier, C. (2002). The product of the survival of motor neuron (SMN) gene is a human telomerase-associated protein. *Mol Biol Cell*, *13*(9), 3192-3202. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-04-0216>
- Bäck, M., Yurdagul, A., Jr., Tabas, I., Öörni, K., & Kovanen, P. T. (2019). Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*, *16*(7), 389-406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>
- Bailey, S. M., Meyne, J., Chen, D. J., Kurimasa, A., Li, G. C., Lehnert, B. E., & Goodwin, E. H. (1999). DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *96*(26), 14899-14904. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.14899>
- Bailey, S. M., & Murnane, J. P. (2006). Telomeres, chromosome instability and cancer. *Nucleic Acids Res*, *34*(8), 2408-2417. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl303>
- Bär, C., & Blasco, M. A. (2016). Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases. *F1000Res*, *5*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7020.1>

- Baranello, G., Darras, B. T., Day, J. W., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R.,...Servais, L. (2021). Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*, 384(10), 915-923. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2009965>
- Barrett, D., Bilic, S., Chyung, Y., Cote, S. M., Iarrobino, R., Kacena, K.,...Vrishabhendra, L. (2021). A Randomized Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Novel Myostatin Inhibitor Apitegromab (SRK-015): A Potential Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther*, 38(6), 3203-3222. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01757-z>
- Barthel, F. P., Wei, W., Tang, M., Martinez-Ledesma, E., Hu, X., Amin, S. B.,...Verhaak, R. G. (2017). Systematic analysis of telomere length and somatic alterations in 31 cancer types. *Nat Genet*, 49(3), 349-357. <https://doi.org/10.1038/ng.3781>
- Basak, S., Biswas, N., Gill, J., & Ashili, S. (2024). Spinal Muscular Atrophy: Current Medications and Re-purposed Drugs. *Cell Mol Neurobiol*, 44(1), 75. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01511-3>
- Belter, L., Taylor, J. L., Jorgensen, E., Glascock, J., Whitmire, S. M., Tingey, J. J., & Schroth, M. (2024). Newborn Screening and Birth Prevalence for Spinal Muscular Atrophy in the US. *JAMA Pediatr*, 178(9), 946-949. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.1911>
- Bemanalizadeh, M., & Mansouri, V. (2024). Beyond Numbers: A Call to Action for Accurate Estimation of Spinal Muscular Atrophy in the Middle East and North Africa Region. *Pediatr Neurol*, 161, 182-184. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.09.024>
- Benetos, A., Kark, J. D., Susser, E., Kimura, M., Sinnreich, R., Chen, W.,...Aviv, A. (2013). Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. *Aging Cell*, 12(4), 615-621. <https://doi.org/10.1111/ace1.12086>
- Bernardes de Jesus, B., & Blasco, M. A. (2013). Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet*, 29(9), 513-520. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.06.007>
- Bernardes de Jesus, B., Schneeberger, K., Vera, E., Tejera, A., Harley, C. B., & Blasco, M. A. (2011). The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell*, 10(4), 604-621. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00700.x>
- Bernardes de Jesus, B., Vera, E., Schneeberger, K., Tejera, A. M., Ayuso, E., Bosch, F., & Blasco, M. A. (2012). Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med*, 4(8), 691-704. <https://doi.org/10.1002/emmm.201200245>
- Bjelica, B., Wohnrade, C., Osmanovic, A., Schreiber-Katz, O., Schuppner, R., Greten, S., & Petri, S. (2024). Metabolic syndrome is common in adults with 5q-spinal muscular atrophy and impacts quality of life and fatigue. *Muscle Nerve*, 70(2), 257-264. <https://doi.org/10.1002/mus.28183>
- Blackburn, E. H. (1984). The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu Rev Biochem*, 53, 163-194. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.001115>
- Blackburn, E. H., & Gall, J. G. (1978). A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J Mol Biol*, 120(1), 33-53. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(78\)90294-2](https://doi.org/10.1016/0022-2836(78)90294-2)

- Blackburn, E. H., Greider, C. W., & Szostak, J. W. (2006). Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med*, 12(10), 1133-1138. <https://doi.org/10.1038/nm1006-1133>
- Blasco, M. A. (2007a). The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet*, 8(4), 299-309. <https://doi.org/10.1038/nrg2047>
- Blasco, M. A. (2007b). Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol*, 3(10), 640-649. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2007.38>
- Bloom, S. I., Liu, Y., Tucker, J. R., Islam, M. T., Machin, D. R., Abdeahad, H.,...Donato, A. J. (2023). Endothelial cell telomere dysfunction induces senescence and results in vascular and metabolic impairments. *Aging Cell*, 22(8), e13875. <https://doi.org/10.1111/ace1.13875>
- Bolado-Carrancio, A., Tapia, O., & Rodríguez-Rey, J. C. (2024). Ubiquitination Insight from Spinal Muscular Atrophy-From Pathogenesis to Therapy: A Muscle Perspective. *Int J Mol Sci*, 25(16). <https://doi.org/10.3390/ijms25168800>
- Boukamp, P., & Mirancea, N. (2007). Telomeres rather than telomerase a key target for anti-cancer therapy? *Exp Dermatol*, 16(1), 71-79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.00517.x>
- Boyd, P. J., Tu, W. Y., Shorrock, H. K., Groen, E. J. N., Carter, R. N., Powis, R. A.,...Gillingwater, T. H. (2017). Bioenergetic status modulates motor neuron vulnerability and pathogenesis in a zebrafish model of spinal muscular atrophy. *PLoS Genet*, 13(4), e1006744. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006744>
- Braak, H., Brettschneider, J., Ludolph, A. C., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., & Del Tredici, K. (2013). Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol*, 9(12), 708-714. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.221>
- Brettschneider, J., Del Tredici, K., Toledo, J. B., Robinson, J. L., Irwin, D. J., Grossman, M.,...Trojanowski, J. Q. (2013). Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 74(1), 20-38. <https://doi.org/10.1002/ana.23937>
- Brzustowicz, L. M., Lehner, T., Castilla, L. H., Penchaszadeh, G. K., Wilhelmsen, K. C., Daniels, R.,...et al. (1990). Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature*, 344(6266), 540-541. <https://doi.org/10.1038/344540a0>
- Buettner, J. M., Sime Longang, J. K., Gerstner, F., Apel, K. S., Blanco-Redondo, B., Sowoidnich, L.,...Simon, C. M. (2021). Central synaptopathy is the most conserved feature of motor circuit pathology across spinal muscular atrophy mouse models. *iScience*, 24(11), 103376. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103376>
- Burghes, A. H., & Beattie, C. E. (2009). Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci*, 10(8), 597-609. <https://doi.org/10.1038/nrn2670>
- Burnett, B. G., Muñoz, E., Tandon, A., Kwon, D. Y., Sumner, C. J., & Fischbeck, K. H. (2009). Regulation of SMN protein stability. *Mol Cell Biol*, 29(5), 1107-1115. <https://doi.org/10.1128/mcb.01262-08>

- Campisi, J., Andersen, J. K., Kapahi, P., & Melov, S. (2011). Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol*, *21*(6), 354-359. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.09.001>
- Cano, S. J., Mayhew, A., Glanzman, A. M., Krossschell, K. J., Swoboda, K. J., Main, M.,...Kissel, J. T. (2014). Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, *49*(3), 422-430. <https://doi.org/10.1002/mus.23937>
- Cawthon, R. M., Smith, K. R., O'Brien, E., Sivatchenko, A., & Kerber, R. A. (2003). Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*, *361*(9355), 393-395. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12384-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12384-7)
- Cesare, A. J., & Karlseder, J. (2012). A three-state model of telomere control over human proliferative boundaries. *Curr Opin Cell Biol*, *24*(6), 731-738. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2012.08.007>
- Chakravarti, D., Hu, B., Mao, X., Rashid, A., Li, J., Li, J.,...DePinho, R. A. (2020). Telomere dysfunction activates YAP1 to drive tissue inflammation. *Nat Commun*, *11*(1), 4766. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18420-w>
- Chan, S. R., & Blackburn, E. H. (2004). Telomeres and telomerase. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *359*(1441), 109-121. <https://doi.org/10.1098/rstb.2003.1370>
- Chand, D., Mohr, F., McMillan, H., Tukov, F. F., Montgomery, K., Kleyn, A.,...Kullak-Ublick, G. (2021). Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol*, *74*(3), 560-566. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.001>
- Chand, D. H., Zaidman, C., Arya, K., Millner, R., Farrar, M. A., Mackie, F. E.,...Reyna, S. P. (2021). Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *J Pediatr*, *231*, 265-268. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.054>
- Chen, Y. S., Shih, H. H., Chen, T. H., Kuo, C. H., & Jong, Y. J. (2012). Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *J Pediatr*, *160*(3), 447-451.e441. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.016>
- Cheng, G., Kong, F., Luan, Y., Sun, C., Wang, J., Zhang, L.,...Xu, D. (2013). Differential shortening rate of telomere length in the development of human fetus. *Biochem Biophys Res Commun*, *442*(1-2), 112-115. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.11.022>
- Cherkas, L. F., Hunkin, J. L., Kato, B. S., Richards, J. B., Gardner, J. P., Surdulescu, G. L.,...Aviv, A. (2008). The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med*, *168*(2), 154-158. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.39>
- Cheung, A. L., & Deng, W. (2008). Telomere dysfunction, genome instability and cancer. *Front Biosci*, *13*, 2075-2090. <https://doi.org/10.2741/2825>
- Chevret, E., Andrique, L., Prochazkova-Carlotti, M., Ferrer, J., Cappellen, D., Laharanne, E.,...Merlio, J. P. (2014). Telomerase functions beyond telomere maintenance in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, *123*(12), 1850-1859. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-500686>

- Chi, Y., Qiao, Y., & Ma, Y. (2024). Spinal muscular atrophy caused by compound heterozygous SMN1 mutations: two cases and literature review. *Neurol Sci*, 45(12), 5605-5615. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07651-0>
- Childs, B. G., Durik, M., Baker, D. J., & van Deursen, J. M. (2015). Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med*, 21(12), 1424-1435. <https://doi.org/10.1038/nm.4000>
- Chinta, S. J., Woods, G., Demaria, M., Rane, A., Zou, Y., McQuade, A.,...Andersen, J. K. (2018). Cellular Senescence Is Induced by the Environmental Neurotoxin Paraquat and Contributes to Neuropathology Linked to Parkinson's Disease. *Cell Rep*, 22(4), 930-940. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.092>
- Cho, S., & Dreyfuss, G. (2010). A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. *Genes Dev*, 24(5), 438-442. <https://doi.org/10.1101/gad.1884910>
- Chudakova, D., Kuzenkova, L., Fisenko, A., & Savostyanov, K. (2024). In Search of Spinal Muscular Atrophy Disease Modifiers. *Int J Mol Sci*, 25(20). <https://doi.org/10.3390/ijms252011210>
- Collado, M., Blasco, M. A., & Serrano, M. (2007). Cellular senescence in cancer and aging. *Cell*, 130(2), 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.003>
- Cooper, K., Nalbant, G., Sutton, A., Harnan, S., Thokala, P., Chilcott, J.,...Bessey, A. (2024). Systematic Review of Presymptomatic Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Int J Neonatal Screen*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/ijns10030056>
- Coover, D. D., Le, T. T., McAndrew, P. E., Strasswimmer, J., Crawford, T. O., Mendell, J. R.,...Burghes, A. H. (1997). The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, 6(8), 1205-1214. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.8.1205>
- Coppé, J. P., Desprez, P. Y., Krtolica, A., & Campisi, J. (2010). The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*, 5, 99-118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>
- Coratti, G., Cutrona, C., Pera, M. C., Bovis, F., Ponzano, M., Chieppa, F.,...Mercuri, E. (2021). Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), 430. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02065-z>
- Coratti, G., Pane, M., Lucibello, S., Pera, M. C., Pasternak, A., Montes, J.,...Mercuri, E. (2021). Age related treatment effect in type II Spinal Muscular Atrophy pediatric patients treated with nusinersen. *Neuromuscul Disord*, 31(7), 596-602. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.012>
- Côté, I., Hodgkinson, V., Nury, M., Bastenier-Boutin, L., & Rodrigue, X. (2025). A Real-World Study of Nusinersen Effects in Adults with Spinal Muscular Atrophy Type 2 and 3. *Can J Neurol Sci*, 52(1), 119-128. <https://doi.org/10.1017/cjn.2024.49>
- Crawford, T. O., Darras, B. T., Day, J. W., Dunaway Young, S., Duong, T., Nelson, L. L.,...Chyung, Y. (2024). Safety and Efficacy of Apitegromab in Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and

- 3: The Phase 2 TOPAZ Study. *Neurology*, 102(5), e209151. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209151>
- Cunningham, J. M., Johnson, R. A., Litzelman, K., Skinner, H. G., Seo, S., Engelman, C. D.,...Boardman, L. A. (2013). Telomere length varies by DNA extraction method: implications for epidemiologic research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22(11), 2047-2054. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0409>
- Daniali, L., Benetos, A., Susser, E., Kark, J. D., Labat, C., Kimura, M.,...Aviv, A. (2013). Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun*, 4, 1597. <https://doi.org/10.1038/ncomms2602>
- Darras, B. T., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Rose, K., Xiong, H., Zanolati, E.,...Servais, L. (2021). Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*, 385(5), 427-435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102047>
- Day, J. W., Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Connolly, A. M., Crawford, T. O., Darras, B. T.,...Mendell, J. R. (2021). Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 20(4), 284-293. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00001-6)
- de Albuquerque, A. L. A., Chadanowicz, J. K., Bevilacqua, I. P., Staub, A. L. P., Winckler, P. B., da Silva, P. Z.,...Saute, J. A. M. (2025). Clinicogenetic characterization and response to disease-modifying therapies in spinal muscular atrophy: real-world experience from a reference center in Southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*, 101(1), 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2024.07.011>
- De Felice, B., Annunziata, A., Fiorentino, G., Manfellotto, F., D'Alessandro, R., Marino, R.,...Biffali, E. (2014). Telomerase expression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *J Hum Genet*, 59(10), 555-561. <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.72>
- de Lange, T. (2004). T-loops and the origin of telomeres. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 5(4), 323-329. <https://doi.org/10.1038/nrm1359>
- de Lange, T. (2005a). Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev*, 19(18), 2100-2110. <https://doi.org/10.1101/gad.1346005>
- De Lange, T. (2005b). Telomere-related genome instability in cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 70, 197-204. <https://doi.org/10.1101/sqb.2005.70.032>
- de Lange, T. (2018). Shelterin-Mediated Telomere Protection. *Annu Rev Genet*, 52, 223-247. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-032918-021921>
- De Meyer, T., Nawrot, T., Bekaert, S., De Buyzere, M. L., Rietzschel, E. R., & Andrés, V. (2018). Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 72(7), 805-813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.014>
- De Vivo, D. C., Bertini, E., Swoboda, K. J., Hwu, W. L., Crawford, T. O., Finkel, R. S.,...Farwell, W. (2019). Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*, 29(11), 842-856. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>

- Dechat, T., Gajewski, A., Korbei, B., Gerlich, D., Daigle, N., Haraguchi, T.,... Foisner, R. (2004). LAP2alpha and BAF transiently localize to telomeres and specific regions on chromatin during nuclear assembly. *J Cell Sci*, 117(Pt 25), 6117-6128. <https://doi.org/10.1242/jcs.01529>
- Deng, W., Tsao, S. W., Guan, X. Y., Lucas, J. N., & Cheung, A. L. (2003). Role of short telomeres in inducing preferential chromosomal aberrations in human ovarian surface epithelial cells: A combined telomere quantitative fluorescence in situ hybridization and whole-chromosome painting study. *Genes Chromosomes Cancer*, 37(1), 92-97. <https://doi.org/10.1002/gcc.10190>
- der-Sarkissian, H., Bacchetti, S., Cazes, L., & Londoño-Vallejo, J. A. (2004). The shortest telomeres drive karyotype evolution in transformed cells. *Oncogene*, 23(6), 1221-1228. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207152>
- Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D., & d'Adda di Fagagna, F. (2021). Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 22(2), 75-95. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>
- Dolcetti, R., & De Rossi, A. (2012). Telomere/telomerase interplay in virus-driven and virus-independent lymphomagenesis: pathogenic and clinical implications. *Med Res Rev*, 32(2), 233-253. <https://doi.org/10.1002/med.20211>
- Dominguez, E., Marais, T., Chatauret, N., Benkhelifa-Ziyyat, S., Duque, S., Ravassard, P.,... Barkats, M. (2011). Intravenous scAAV9 delivery of a codon-optimized SMN1 sequence rescues SMA mice. *Hum Mol Genet*, 20(4), 681-693. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq514>
- Donaires, F. S., Scatena, N. F., Alves-Paiva, R. M., Podlevsky, J. D., Logeswaran, D., Santana, B. A.,... Martinelli, A. L. C. (2017). Telomere biology and telomerase mutations in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 12(8), e0183287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183287>
- Donati, B., Pietrelli, A., Pingitore, P., Dongiovanni, P., Caddeo, A., Walker, L.,... Valenti, L. (2017). Telomerase reverse transcriptase germline mutations and hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Cancer Med*, 6(8), 1930-1940. <https://doi.org/10.1002/cam4.1078>
- Dubowitz, V. (1999). Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*, 3(2), 49-51. <https://doi.org/10.1053/ejpn.1999.0181>
- Duque, S. I., Arnold, W. D., Odermatt, P., Li, X., Porensky, P. N., Schmelzer, L.,... Burghes, A. H. (2015). A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype. *Ann Neurol*, 77(3), 399-414. <https://doi.org/10.1002/ana.24332>
- Efimova, I. Y., Zinchenko, R. A., Marakhonov, A. V., Balinova, N. V., Mikhachuk, K. A., Shchagina, O. A.,... Kutsev, S. I. (2024). Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Based on the Results of a Large-Scale Pilot Project on 202,908 Newborns. *Pediatr Neurol*, 156, 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.04.015>
- Eitan, E., Tichon, A., Gazit, A., Gitler, D., Slavin, S., & Priel, E. (2012). Novel telomerase-increasing compound in mouse brain delays the onset of amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO Mol Med*, 4(4), 313-329. <https://doi.org/10.1002/emmm.201200212>

- Ensembl. (2025). *Gene: SMN1 (ENSG00000172062) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 114*. EMBL-EBI.  
[https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000172062;r=5:70925030-70953942;t=ENST00000380707](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000172062;r=5:70925030-70953942;t=ENST00000380707)
- Ewais, T., Begun, J., Kenny, M., Rickett, K., Hay, K., Ajilchi, B., & Kisely, S. (2019). A systematic review and meta-analysis of mindfulness based interventions and yoga in inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res*, 116, 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.11.010>
- Factor-Litvak, P., Susser, E., Kezios, K., McKeague, I., Kark, J. D., Hoffman, M.,...Aviv, A. (2016). Leukocyte Telomere Length in Newborns: Implications for the Role of Telomeres in Human Disease. *Pediatrics*, 137(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3927>
- Fayzullina, S., & Martin, L. J. (2014). Skeletal muscle DNA damage precedes spinal motor neuron DNA damage in a mouse model of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *PLoS One*, 9(3), e93329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093329>
- Fazzini, F., Lamina, C., Raschenberger, J., Schultheiss, U. T., Kotsis, F., Schönherr, S.,...Kronenberg, F. (2020). Results from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study support association of relative telomere length with mortality in a large cohort of patients with moderate chronic kidney disease. *Kidney Int*, 98(2), 488-497. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.034>
- Fernandes, B. D., Krug, B. C., Rodrigues, F. D., Cirilo, H. N. C., Borges, S. S., Schwartz, I. V. D.,...Zimmermann, I. (2024). Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*, 19(5), e0302860. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302860>
- Fielder, E., Tweedy, C., Wilson, C., Oakley, F., LeBeau, F. E. N., Passos, J. F.,...Jurk, D. (2020). Anti-inflammatory treatment rescues memory deficits during aging in nfkb1(-/-) mice. *Aging Cell*, 19(10), e13188. <https://doi.org/10.1111/acer.13188>
- Finkel, R. S., Darras, B. T., Mendell, J. R., Day, J. W., Kuntz, N. L., Connolly, A. M.,...Tauscher-Wisniewski, S. (2023). Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec for Sitting, Nonambulatory Patients with Spinal Muscular Atrophy: Phase I Ascending-Dose Study (STRONG). *J Neuromuscul Dis*, 10(3), 389-404. <https://doi.org/10.3233/jnd-221560>
- Finkel, R. S., Day, J. W., Pascual Pascual, S. I., Ryan, M. M., Mercuri, E., De Vivo, D. C.,...Berger, Z. (2023). DEVOTE Study Exploring Higher Dose of Nusinersen in Spinal Muscular Atrophy: Study Design and Part A Results. *J Neuromuscul Dis*, 10(5), 813-823. <https://doi.org/10.3233/jnd-221667>
- Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M.,...De Vivo, D. C. (2014). Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83(9), 810-817. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000741>
- Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J.,...De Vivo, D. C. (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*, 377(18), 1723-1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
- Finkel, R. S., Mercuri, E., Meyer, O. H., Simonds, A. K., Schroth, M. K., Graham, R. J.,...Sejersen, T. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care;

- medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*, 28(3), 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239-247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
- Fitzpatrick, A. L., Kronmal, R. A., Gardner, J. P., Psaty, B. M., Jenny, N. S., Tracy, R. P.,... Aviv, A. (2007). Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*, 165(1), 14-21. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj346>
- Fletcher, E. V., Simon, C. M., Pagiazitis, J. G., Chalif, J. I., Vukojicic, A., Drobac, E.,... Mentis, G. Z. (2017). Reduced sensory synaptic excitation impairs motor neuron function via Kv2.1 in spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci*, 20(7), 905-916. <https://doi.org/10.1038/nn.4561>
- Forero, D. A., González-Giraldo, Y., López-Quintero, C., Castro-Vega, L. J., Barreto, G. E., & Perry, G. (2016). Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71(8), 1069-1073. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw053>
- Frenek, R. W., Jr., Blackburn, E. H., & Shannon, K. M. (1998). The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(10), 5607-5610. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.10.5607>
- Friedrich, U., Griese, E., Schwab, M., Fritz, P., Thon, K., & Klotz, U. (2000). Telomere length in different tissues of elderly patients. *Mech Ageing Dev*, 119(3), 89-99. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(00\)00173-1](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(00)00173-1)
- Friedrich, U., Schwab, M., Griese, E. U., Fritz, P., & Klotz, U. (2001). Telomeres in neonates: new insights in fetal hematopoiesis. *Pediatr Res*, 49(2), 252-256. <https://doi.org/10.1203/00006450-200102000-00020>
- Friese, J., Geitmann, S., Holzwarth, D., Müller, N., Sassen, R., Baur, U.,... Kirschner, J. (2021). Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Apeparvovec -A Single Centre Experience. *J Neuromuscul Dis*, 8(2), 209-216. <https://doi.org/10.3233/jnd-200593>
- Fumagalli, M., Rossiello, F., Clerici, M., Barozzi, S., Cittaro, D., Kaplunov, J. M.,... d'Adda di Fagnana, F. (2012). Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat Cell Biol*, 14(4), 355-365. <https://doi.org/10.1038/ncb2466>
- Gavriilaki, M., Moschou, M., Pagiantz, M., Arnaoutoglou, M., & Kimiskidis, V. (2025). Risk in Adult Patients With 5q Spinal Muscular Atrophy: A Single-Center Longitudinal Study. *Muscle Nerve*, 71(3), 384-391. <https://doi.org/10.1002/mus.28327>
- Gavrilina, T. O., McGovern, V. L., Workman, E., Crawford, T. O., Gogliotti, R. G., DiDonato, C. J.,... Burghes, A. H. (2008). Neuronal SMN expression corrects spinal muscular atrophy in severe SMA mice while muscle-specific SMN expression has no phenotypic effect. *Hum Mol Genet*, 17(8), 1063-1075. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm379>
- Genabai, N. K., Ahmad, S., Zhang, Z., Jiang, X., Gabaldon, C. A., & Gangwani, L. (2015). Genetic inhibition of JNK3 ameliorates spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, 24(24), 6986-7004. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv401>

- Glascock, J., Sampson, J., Connolly, A. M., Darras, B. T., Day, J. W., Finkel, R.,...Jarecki, J. (2020). Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis*, 7(2), 97-100. <https://doi.org/10.3233/jnd-190468>
- Goedeker, N. L., Rogers, A., Fisher, M., Arya, K., Brandsema, J. F., Farah, H.,...Zaidman, C. M. (2024). Outcomes of early-treated infants with spinal muscular atrophy: A multicenter, retrospective cohort study. *Muscle Nerve*, 70(6), 1247-1256. <https://doi.org/10.1002/mus.28267>
- Gómez-García de la Banda, M., Amaddeo, A., Khirani, S., Pruvost, S., Barnerias, C., Dabaj, I.,...Fauroux, B. (2021). Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen. *Pediatr Pulmonol*, 56(1), 299-306. <https://doi.org/10.1002/ppul.25142>
- Govoni, A., Gagliardi, D., Comi, G. P., & Corti, S. (2018). Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol*, 55(8), 6307-6318. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0831-9>
- Gregg, A. R., Aarabi, M., Klugman, S., Leach, N. T., Bashford, M. T., Goldwaser, T.,...Dungan, J. S. (2021). Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*, 23(10), 1793-1806. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01203-z>
- Greider, C. W., & Blackburn, E. H. (1985). Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 43(2 Pt 1), 405-413. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90170-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90170-9)
- Greider, C. W., & Blackburn, E. H. (1989). A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature*, 337(6205), 331-337. <https://doi.org/10.1038/337331a0>
- Grodstein, F., van Oijen, M., Irizarry, M. C., Rosas, H. D., Hyman, B. T., Growdon, J. H., & De Vivo, I. (2008). Shorter telomeres may mark early risk of dementia: preliminary analysis of 62 participants from the nurses' health study. *PLoS One*, 3(2), e1590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001590>
- Guan, J. Z., Maeda, T., Sugano, M., Oyama, J., Higuchi, Y., Suzuki, T., & Makino, N. (2008). A percentage analysis of the telomere length in Parkinson's disease patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63(5), 467-473. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.5.467>
- Guccini, I., Revandkar, A., D'Ambrosio, M., Colucci, M., Pasquini, E., Mosole, S.,...Alimonti, A. (2021). Senescence Reprogramming by TIMP1 Deficiency Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Cell*, 39(1), 68-82.e69. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.012>
- Gulsen, M., Ceylan, A. C., Bahsi, T., Cubukcu, H. C., & Dursun, O. B. (2024). Validation of SMA screening kits with SMN1 gene analysis in a Turkish cohort. *Clin Chim Acta*, 555, 117793. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.117793>
- Gurung, R. L., M, Y., Liu, S., Liu, J. J., & Lim, S. C. (2018). Short Leukocyte Telomere Length Predicts Albuminuria Progression in Individuals With Type 2 Diabetes. *Kidney Int Rep*, 3(3), 592-601. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.12.005>

- Habets, L. E., Bartels, B., Asselman, F. L., Hooijmans, M. T., van den Berg, S., Nederveen, A. J.,...Jeneson, J. A. L. (2022). Magnetic resonance reveals mitochondrial dysfunction and muscle remodelling in spinal muscular atrophy. *Brain*, *145*(4), 1422-1435. <https://doi.org/10.1093/brain/awab411>
- Hagenacker, T., Wurster, C. D., Günther, R., Schreiber-Katz, O., Osmanovic, A., Petri, S.,...Kleinschnitz, C. (2020). Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol*, *19*(4), 317-325. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30037-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30037-5)
- Hahnen, E., Schönling, J., Rudnik-Schöneborn, S., Raschke, H., Zerres, K., & Wirth, B. (1997). Missense mutations in exon 6 of the survival motor neuron gene in patients with spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mol Genet*, *6*(5), 821-825. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.5.821>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*, *12*(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>
- Harley, C. B., Futcher, A. B., & Greider, C. W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, *345*(6274), 458-460. <https://doi.org/10.1038/345458a0>
- Harley, J., Santosa, M. M., Ng, C. Y., Grinchuk, O. V., Hor, J. H., Liang, Y.,...Ng, S. Y. (2024). Telomere shortening induces aging-associated phenotypes in hiPSC-derived neurons and astrocytes. *Biogerontology*, *25*(2), 341-360. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10076-5>
- Harrington, J. S., Ryter, S. W., Plataki, M., Price, D. R., & Choi, A. M. K. (2023). Mitochondria in health, disease, and aging. *Physiol Rev*, *103*(4), 2349-2422. <https://doi.org/10.1152/physrev.00058.2021>
- Hartmann, D., Srivastava, U., Thaler, M., Kleinhans, K. N., N'Kontchou, G., Scheffold, A.,...Rudolph, K. L. (2011). Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology*, *53*(5), 1608-1617. <https://doi.org/10.1002/hep.24217>
- Hasanzad, M., Azad, M., Kahrizi, K., Saffar, B. S., Nafisi, S., Keyhanidou, Z.,...Najmabadi, H. (2010). Carrier frequency of SMA by quantitative analysis of the SMN1 deletion in the Iranian population. *Eur J Neurol*, *17*(1), 160-162. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02693.x>
- Hassan, R., Bhat, G. R., Mir, F. A., Ganie, H. A., Mushtaq, I., Bhat, M. A.,...Afroze, D. (2024). Concomitant telomere attrition is associated with spinal muscular atrophy in highly inbred region of North India: unraveling the thread in Kashmir region. *BMC Med Genomics*, *17*(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01980-x>
- Hastie, N. D., Dempster, M., Dunlop, M. G., Thompson, A. M., Green, D. K., & Allshire, R. C. (1990). Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature*, *346*(6287), 866-868. <https://doi.org/10.1038/346866a0>
- Hata, A., Uda, A., Tanaka, S., Weidlich, D., Toro, W., Schmitt, L.,...Bischof, M. (2025). Cost-utility analysis of newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan. *J Med Econ*, *28*(1), 44-53. <https://doi.org/10.1080/13696998.2024.2439734>
- Hatanaka, F., Suzuki, K., Shojima, K., Yu, J., Takahashi, Y., Sakamoto, A.,...Izpisua Belmonte, J. C. (2024). Therapeutic strategy for spinal muscular atrophy by combining gene supplementation and genome editing. *Nat Commun*, *15*(1), 6191. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50095-5>

- Haycock, P. C., Burgess, S., Nounu, A., Zheng, J., Okoli, G. N., Bowden, J.,...Davey Smith, G. (2017). Association Between Telomere Length and Risk of Cancer and Non-Neoplastic Diseases: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Oncol*, 3(5), 636-651. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5945>
- Haycock, P. C., Heydon, E. E., Kaptoge, S., Butterworth, A. S., Thompson, A., & Willeit, P. (2014). Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 349, g4227. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4227>
- Hayflick, L. (1965). THE LIMITED IN VITRO LIFETIME OF HUMAN DIPLOID CELL STRAINS. *Exp Cell Res*, 37, 614-636. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(65\)90211-9](https://doi.org/10.1016/0014-4827(65)90211-9)
- Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25, 585-621. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6)
- Heaphy, C. M., Subhawong, A. P., Hong, S. M., Goggins, M. G., Montgomery, E. A., Gabrielson, E.,...Meeker, A. K. (2011). Prevalence of the alternative lengthening of telomeres telomere maintenance mechanism in human cancer subtypes. *Am J Pathol*, 179(4), 1608-1615. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.06.018>
- Hebert, M. D., Szymczyk, P. W., Shpargel, K. B., & Matera, A. G. (2001). Coilin forms the bridge between Cajal bodies and SMN, the spinal muscular atrophy protein. *Genes Dev*, 15(20), 2720-2729. <https://doi.org/10.1101/gad.908401>
- Hemann, M. T., Strong, M. A., Hao, L. Y., & Greider, C. W. (2001). The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*, 107(1), 67-77. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00504-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00504-9)
- Henckel, E., Svenson, U., Nordlund, B., Berggren Broström, E., Hedlin, G., Degerman, S., & Bohlin, K. (2018). Telomere length was similar in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and allergic asthma. *Acta Paediatr*, 107(8), 1395-1401. <https://doi.org/10.1111/apa.14294>
- Henson, J. D., Neumann, A. A., Yeager, T. R., & Reddel, R. R. (2002). Alternative lengthening of telomeres in mammalian cells. *Oncogene*, 21(4), 598-610. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205058>
- Herrmann, M., Pusceddu, I., März, W., & Herrmann, W. (2018). Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med*, 56(8), 1210-1222. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0870>
- Hewitt, G., Jurk, D., Marques, F. D., Correia-Melo, C., Hardy, T., Gackowska, A.,...Passos, J. F. (2012). Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun*, 3, 708. <https://doi.org/10.1038/ncomms1708>
- Hiebeler, M., Thiele, S., & Walter, M. C. (2025). Successful pregnancy of an SMA type 3 sitter on Nusinersen therapy - a case report. *BMC Neurol*, 25(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-04005-3>
- Hinz, B., & Lagares, D. (2020). Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 16(1), 11-31. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0324-5>

- Hiyama, E., & Hiyama, K. (2007). Telomere and telomerase in stem cells. *Br J Cancer*, *96*(7), 1020-1024. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603671>
- Hochstrasser, T., Marksteiner, J., & Humpel, C. (2012). Telomere length is age-dependent and reduced in monocytes of Alzheimer patients. *Exp Gerontol*, *47*(2), 160-163. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2011.11.012>
- Hoffmann, J. (1893). Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, *3*(6), 427-470. <https://doi.org/10.1007/BF01668496>
- Hoge, E. A., Bui, E., Mete, M., Dutton, M. A., Baker, A. W., & Simon, N. M. (2023). Mindfulness-Based Stress Reduction vs Escitalopram for the Treatment of Adults With Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *80*(1), 13-21. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3679>
- Holmes, D. K., Bellantuono, I., Walkinshaw, S. A., Alfirevic, Z., Johnston, T. A., Subhedar, N. V.,...Wynn, R. F. (2009). Telomere length dynamics differ in foetal and early post-natal human leukocytes in a longitudinal study. *Biogerontology*, *10*(3), 279-284. <https://doi.org/10.1007/s10522-008-9194-y>
- Honig, L. S., Kang, M. S., Schupf, N., Lee, J. H., & Mayeux, R. (2012). Association of shorter leukocyte telomere repeat length with dementia and mortality. *Arch Neurol*, *69*(10), 1332-1339. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1541>
- Honig, L. S., Schupf, N., Lee, J. H., Tang, M. X., & Mayeux, R. (2006). Shorter telomeres are associated with mortality in those with APOE epsilon4 and dementia. *Ann Neurol*, *60*(2), 181-187. <https://doi.org/10.1002/ana.20894>
- Hoolachan, J. M., McCallion, E., Sutton, E. R., Çetin, Ö., Pacheco-Torres, P., Dimitriadi, M.,...Bowerman, M. (2024). A transcriptomics-based drug repositioning approach to identify drugs with similar activities for the treatment of muscle pathologies in spinal muscular atrophy (SMA) models. *Hum Mol Genet*, *33*(5), 400-425. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddad192>
- Hua, Y., Sahashi, K., Hung, G., Rigo, F., Passini, M. A., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2010). Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev*, *24*(15), 1634-1644. <https://doi.org/10.1101/gad.1941310>
- Hua, Y., Sahashi, K., Rigo, F., Hung, G., Horev, G., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2011). Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature*, *478*(7367), 123-126. <https://doi.org/10.1038/nature10485>
- Hua, Y., Vickers, T. A., Okunola, H. L., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2008). Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. *Am J Hum Genet*, *82*(4), 834-848. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.014>
- Huang, X., Huang, L., Lu, J., Cheng, L., Wu, D., Li, L.,...Xu, L. (2025). The relationship between telomere length and aging-related diseases. *Clin Exp Med*, *25*(1), 72. <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01608-z>

- Iannaccone, S. T. (2007). Modern management of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*, 22(8), 974-978. <https://doi.org/10.1177/0883073807305670>
- Ionasescu, V., Christensen, J., & Hart, M. (1994). Intestinal pseudo-obstruction in adult spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 17(8), 946-948. <https://doi.org/10.1002/mus.880170816>
- Jády, B. E., Bertrand, E., & Kiss, T. (2004). Human telomerase RNA and box H/ACA scaRNAs share a common Cajal body-specific localization signal. *J Cell Biol*, 164(5), 647-652. <https://doi.org/10.1083/jcb.200310138>
- Jafri, M. A., Ansari, S. A., Alqahtani, M. H., & Shay, J. W. (2016). Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med*, 8(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0324-x>
- Jangi, M., Fleet, C., Cullen, P., Gupta, S. V., Mekhoubad, S., Chiao, E.,... Staropoli, J. F. (2017). SMN deficiency in severe models of spinal muscular atrophy causes widespread intron retention and DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(12), E2347-e2356. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613181114>
- Jeanclous, E., Krolewski, A., Skurnick, J., Kimura, M., Aviv, H., Warram, J. H., & Aviv, A. (1998). Shortened telomere length in white blood cells of patients with IDDM. *Diabetes*, 47(3), 482-486. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.3.482>
- Jenny, N. S. (2012). Inflammation in aging: cause, effect, or both? *Discov Med*, 13(73), 451-460.
- Jurk, D., Wang, C., Miwa, S., Maddick, M., Korolchuk, V., Tzolou, A.,... von Zglinicki, T. (2012). Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cell*, 11(6), 996-1004. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00870.x>
- Kaifer, K. A., Villalón, E., Osman, E. Y., Glascock, J. J., Arnold, L. L., Cornelison, D. D. W., & Lorson, C. L. (2017). Plastin-3 extends survival and reduces severity in mouse models of spinal muscular atrophy. *JCI Insight*, 2(5), e89970. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89970>
- Karaduman, A., Yılmaz, O., Alemdaroglu, I., Sönmez, M., & Topaloglu, H. (2010). P4. 43 Spinal muscular atrophy national registry of Turkey. *Neuromuscular Disorders*, 20(9), 671.
- Karasick, D., Karasick, S., & Mapp, E. (1982). Gastrointestinal radiologic manifestations of proximal spinal muscular atrophy (Kugelberg-Welander syndrome). *J Natl Med Assoc*, 74(5), 475-478.
- Kariya, S., Park, G. H., Maeno-Hikichi, Y., Leykekhman, O., Lutz, C., Arkovitz, M. S.,... Monani, U. R. (2008). Reduced SMN protein impairs maturation of the neuromuscular junctions in mouse models of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, 17(16), 2552-2569. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn156>
- Khuntha, S., Prawjaeng, J., Ponragdee, K., Sanmaneechai, O., Srinonprasert, V., & Leelahavarong, P. (2025). Onasemnogene ABEPRAVOVEC Gene Therapy and Risdipam for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy in Thailand: A Cost-Utility Analysis. *Appl Health Econ Health Policy*, 23(2), 277-290. <https://doi.org/10.1007/s40258-024-00915-y>

- Kim, J. K., Jha, N. N., Feng, Z., Faleiro, M. R., Chiriboga, C. A., Wei-Lapierre, L.,...Monani, U. R. (2020). Muscle-specific SMN reduction reveals motor neuron-independent disease in spinal muscular atrophy models. *J Clin Invest*, 130(3), 1271-1287. <https://doi.org/10.1172/jci131989>
- Kim, K. S., Kwak, J. W., Lim, S. J., Park, Y. K., Yang, H. S., & Kim, H. J. (2016). Oxidative Stress-induced Telomere Length Shortening of Circulating Leukocyte in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Aging Dis*, 7(5), 604-613. <https://doi.org/10.14336/ad.2016.0215>
- Kirschner, J., Bernert, G., Butoianu, N., De Waele, L., Fattal-Valevski, A., Haberlova, J.,...Servais, L. (2024). 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*, 51, 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.06.001>
- Kizina, K., Akkaya, Y., Jokisch, D., Stolte, B., Totzeck, A., Munoz-Rosales, J.,...Hagenacker, T. (2021). Cognitive Impairment in Adult Patients with 5q-Associated Spinal Muscular Atrophy. *Brain Sci*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/brainsci11091184>
- Klaus Zerres, K. E. D. (1999). <1998 workshop report.pdf>. *Neuromuscular Disorders*, 9(4), 272-278. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(99\)00016-4](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00016-4)
- Kolb, S. J., Battle, D. J., & Dreyfuss, G. (2007). Molecular functions of the SMN complex. *J Child Neurol*, 22(8), 990-994. <https://doi.org/10.1177/0883073807305666>
- Kolb, S. J., & Kissel, J. T. (2015). Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*, 33(4), 831-846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- Kong, L., Valdivia, D. O., Simon, C. M., Hassinan, C. W., Delestrée, N., Ramos, D. M.,...Sumner, C. J. (2021). Impaired prenatal motor axon development necessitates early therapeutic intervention in severe SMA. *Sci Transl Med*, 13(578). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb6871>
- Kong, L., Wang, X., Choe, D. W., Polley, M., Burnett, B. G., Bosch-Marcé, M.,...Sumner, C. J. (2009). Impaired synaptic vesicle release and immaturity of neuromuscular junctions in spinal muscular atrophy mice. *J Neurosci*, 29(3), 842-851. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4434-08.2009>
- Kronenberg, F. (2021). Telomere length and chronic kidney disease: cause or consequence? *Kidney Int*, 100(5), 980-983. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.013>
- Kuru, S., Sakai, M., Konagaya, M., Yoshida, M., Hashizume, Y., & Saito, K. (2009). An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). *Neuropathology*, 29(1), 63-67. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2008.00910.x>
- Lansdorp, P. M. (2008). Telomeres, stem cells, and hematology. *Blood*, 111(4), 1759-1766. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-084913>
- Lauria, F., Bernabò, P., Tebaldi, T., Groen, E. J. N., Perenthaler, E., Maniscalco, F.,...Viero, G. (2020). SMN-primed ribosomes modulate the translation of transcripts related to spinal muscular atrophy. *Nat Cell Biol*, 22(10), 1239-1251. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-00577-7>
- Le, T. T., Pham, L. T., Butchbach, M. E., Zhang, H. L., Monani, U. R., Coovert, D. D.,...Burghes, A. H. (2005). SMN $\Delta$ 7, the major product of the centromeric survival motor neuron (SMN2) gene,

- extends survival in mice with spinal muscular atrophy and associates with full-length SMN. *Hum Mol Genet*, 14(6), 845-857. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi078>
- Leckie, J., & Yokota, T. (2024). Potential of Cell-Penetrating Peptide-Conjugated Antisense Oligonucleotides for the Treatment of SMA. *Molecules*, 29(11). <https://doi.org/10.3390/molecules29112658>
- Lee, Y. I., Mikesch, M., Smith, I., Rimer, M., & Thompson, W. (2011). Muscles in a mouse model of spinal muscular atrophy show profound defects in neuromuscular development even in the absence of failure in neuromuscular transmission or loss of motor neurons. *Dev Biol*, 356(2), 432-444. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2011.05.667>
- Lefebvre, S., Burlet, P., Liu, Q., Bertrand, S., Clermont, O., Munnich, A.,...Melki, J. (1997). Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet*, 16(3), 265-269. <https://doi.org/10.1038/ng0797-265>
- Lefebvre, S., Bürglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L.,...et al. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80(1), 155-165. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)
- Lei, M., Podell, E. R., & Cech, T. R. (2004). Structure of human POT1 bound to telomeric single-stranded DNA provides a model for chromosome end-protection. *Nat Struct Mol Biol*, 11(12), 1223-1229. <https://doi.org/10.1038/nsmb867>
- Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*, 17(3), 157-172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
- Leow, D. M., Ng, Y. K., Wang, L. C., Koh, H. W., Zhao, T., Khong, Z. J.,...Yeo, C. J. (2024). Hepatocyte-intrinsic SMN deficiency drives metabolic dysfunction and liver steatosis in spinal muscular atrophy. *J Clin Invest*, 134(12). <https://doi.org/10.1172/jci173702>
- Levstek, T., & Trebušak Podkrajšek, K. (2023). Telomere Attrition in Chronic Kidney Diseases. *Antioxidants (Basel)*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/antiox12030579>
- Lim, C. J., & Cech, T. R. (2021). Shaping human telomeres: from shelterin and CST complexes to telomeric chromatin organization. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 22(4), 283-298. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00328-y>
- Lim, S. R., & Hertel, K. J. (2001). Modulation of survival motor neuron pre-mRNA splicing by inhibition of alternative 3' splice site pairing. *J Biol Chem*, 276(48), 45476-45483. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107632200>
- Lin, J., & Epel, E. (2022). Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Res Rev*, 73, 101507. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101507>
- Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443(7113), 787-795. <https://doi.org/10.1038/nature05292>

- Lindsey, J., McGill, N. I., Lindsey, L. A., Green, D. K., & Cooke, H. J. (1991). In vivo loss of telomeric repeats with age in humans. *Mutat Res*, 256(1), 45-48. [https://doi.org/10.1016/0921-8734\(91\)90032-7](https://doi.org/10.1016/0921-8734(91)90032-7)
- Ling, K. K., Gibbs, R. M., Feng, Z., & Ko, C. P. (2012). Severe neuromuscular denervation of clinically relevant muscles in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, 21(1), 185-195. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr453>
- Ling, K. K., Lin, M. Y., Zingg, B., Feng, Z., & Ko, C. P. (2010). Synaptic defects in the spinal and neuromuscular circuitry in a mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS One*, 5(11), e15457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015457>
- Linkus, B., Wiesner, D., Meßner, M., Karabatsiakakis, A., Scheffold, A., Rudolph, K. L.,... Danzer, K. M. (2016). Telomere shortening leads to earlier age of onset in ALS mice. *Aging (Albany NY)*, 8(2), 382-393. <https://doi.org/10.18632/aging.100904>
- Lipnick, S. L., Agniel, D. M., Aggarwal, R., Makhortova, N. R., Finlayson, S. G., Brocato, A.,... Rubin, L. L. (2019). Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One*, 14(3), e0213680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213680>
- Liu, H., Chehade, L., Deguise, M. O., De Repentigny, Y., & Kothary, R. (2025). SMN depletion impairs skeletal muscle formation and maturation in a mouse model of SMA. *Hum Mol Genet*, 34(1), 21-31. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddae162>
- Longhese, M. P. (2008). DNA damage response at functional and dysfunctional telomeres. *Genes Dev*, 22(2), 125-140. <https://doi.org/10.1101/gad.1626908>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Lorson, C. L., & Androphy, E. J. (2000). An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. *Hum Mol Genet*, 9(2), 259-265. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.2.259>
- Ma, H., Zhou, Z., Wei, S., Liu, Z., Pooley, K. A., Dunning, A. M.,... Wei, Q. (2011). Shortened telomere length is associated with increased risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS One*, 6(6), e20466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020466>
- Machyna, M., Heyn, P., & Neugebauer, K. M. (2013). Cajal bodies: where form meets function. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 4(1), 17-34. <https://doi.org/10.1002/wrna.1139>
- MacLeod, M. J., Taylor, J. E., Lunt, P. W., Mathew, C. G., & Robb, S. A. (1999). Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*, 3(2), 65-72. <https://doi.org/10.1053/ejpn.1999.0184>
- Magot, A., Reignier, A., Binois, O., Bedat-Millet, A. L., Davion, J. B., Debergé, L.,... Péréon, Y. (2024). Spinal muscular atrophy is also a disorder of spermatogenesis. *Orphanet J Rare Dis*, 19(1), 476. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03494-2>

- Mailman, M. D., Heinz, J. W., Papp, A. C., Snyder, P. J., Sedra, M. S., Wirth, B.,...Prior, T. W. (2002). Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med*, 4(1), 20-26. <https://doi.org/10.1097/00125817-200201000-00004>
- Martin-Ruiz, C., Dickinson, H. O., Keys, B., Rowan, E., Kenny, R. A., & Von Zglinicki, T. (2006). Telomere length predicts poststroke mortality, dementia, and cognitive decline. *Ann Neurol*, 60(2), 174-180. <https://doi.org/10.1002/ana.20869>
- Masson, R., Brusa, C., Scoto, M., & Baranello, G. (2021). Brain, cognition, and language development in spinal muscular atrophy type 1: a scoping review. *Dev Med Child Neurol*, 63(5), 527-536. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14798>
- Matesanz, S. E., Curry, C., Gross, B., Rubin, A. I., Linn, R., Yum, S. W., & Kichula, E. A. (2020). Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Apeparvovec. *J Child Neurol*, 35(11), 717-723. <https://doi.org/10.1177/0883073820928784>
- McClintock, B. (1941). The Stability of Broken Ends of Chromosomes in Zea Mays. *Genetics*, 26(2), 234-282. <https://doi.org/10.1093/genetics/26.2.234>
- McMillan, H. J., Baranello, G., Farrar, M. A., Zaidman, C. M., Moreno, T., De Waele, L.,...Muntoni, F. (2025). Safety and Efficacy of IV Onasemnogene Apeparvovec for Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: The Phase 3b SMART Study. *Neurology*, 104(2), e210268. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000210268>
- Melki, J., Lefebvre, S., Burglen, L., Bulet, P., Clermont, O., Millasseau, P.,...et al. (1994). De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Science*, 264(5164), 1474-1477. <https://doi.org/10.1126/science.7910982>
- Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W.,...Kaspar, B. K. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*, 377(18), 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>
- Mendell, J. R., Al-Zaidy, S. A., Lehman, K. J., McColly, M., Lowes, L. P., Alfano, L. N.,...Shell, R. (2021). Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*, 78(7), 834-841. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>
- Menon, R., Yu, J., Basanta-Henry, P., Brou, L., Berga, S. L., Fortunato, S. J., & Taylor, R. N. (2012). Short fetal leukocyte telomere length and preterm prelabor rupture of the membranes. *PLoS One*, 7(2), e31136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031136>
- Mentis, G. Z., Blivis, D., Liu, W., Drobac, E., Crowder, M. E., Kong, L.,...O'Donovan, M. J. (2011). Early functional impairment of sensory-motor connectivity in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Neuron*, 69(3), 453-467. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.032>
- Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M.,...Finkel, R. S. (2018). Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*, 378(7), 625-635. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>

- Mercuri, E., Deconinck, N., Mazzone, E. S., Nascimento, A., Oskoui, M., Saito, K.,...Day, J. W. (2022). Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 21(1), 42-52. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00367-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00367-7)
- Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M.,...Sejersen, T. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*, 28(2), 103-115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
- Mercuri, E., Muntoni, F., Baranello, G., Masson, R., Boespflug-Tanguy, O., Bruno, C.,...Lavrov, A. (2021). Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 20(10), 832-841. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00251-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00251-9)
- Mercuri, E., Sumner, C. J., Muntoni, F., Darras, B. T., & Finkel, R. S. (2022). Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers*, 8(1), 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00380-8>
- Meyne, J., Ratliff, R. L., & Moyzis, R. K. (1989). Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)<sub>n</sub> among vertebrates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86(18), 7049-7053. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.18.7049>
- Miller, N., Shi, H., Zelikovich, A. S., & Ma, Y. C. (2016). Motor neuron mitochondrial dysfunction in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, 25(16), 3395-3406. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw262>
- Minamino, T., Miyauchi, H., Yoshida, T., Ishida, Y., Yoshida, H., & Komuro, I. (2002). Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation*, 105(13), 1541-1544. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000013836.85741.17>
- Monani, U. R., & De Vivo, D. C. (2014). Neurodegeneration in spinal muscular atrophy: from disease phenotype and animal models to therapeutic strategies and beyond. *Future Neurol*, 9(1), 49-65. <https://doi.org/10.2217/fnl.13.58>
- Monani, U. R., Sendtner, M., Coover, D. D., Parsons, D. W., Andreassi, C., Le, T. T.,...Burghes, A. H. (2000). The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in *Smn*<sup>(-/-)</sup> mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, 9(3), 333-339. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.3.333>
- Moores, C. J., Fenech, M., & O'Callaghan, N. J. (2011). Telomere dynamics: the influence of folate and DNA methylation. *Ann N Y Acad Sci*, 1229, 76-88. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06101.x>
- Moslehi, J., DePinho, R. A., & Sahin, E. (2012). Telomeres and mitochondria in the aging heart. *Circ Res*, 110(9), 1226-1237. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.246868>
- Muller, H. J. (1938). The remaking of chromosomes. *The Collecting Net (Woods Hole)*, 13, 182-195.
- Muñoz-Espín, D., & Serrano, M. (2014). Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15(7), 482-496. <https://doi.org/10.1038/nrm3823>

- Munsat, T. L., & Davies, K. E. (1992). International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*, 2(5-6), 423-428. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(06\)80015-5](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(06)80015-5)
- Murray, L. M., Comley, L. H., Thomson, D., Parkinson, N., Talbot, K., & Gillingwater, T. H. (2008). Selective vulnerability of motor neurons and dissociation of pre- and post-synaptic pathology at the neuromuscular junction in mouse models of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, 17(7), 949-962. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm367>
- Nault, J. C., Ningarhari, M., Rebouissou, S., & Zucman-Rossi, J. (2019). The role of telomeres and telomerase in cirrhosis and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(9), 544-558. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0165-3>
- Nery, F. C., Siranosian, J. J., Rosales, I., Deguise, M. O., Sharma, A., Muhtaseb, A. W.,...Swoboda, K. J. (2019). Impaired kidney structure and function in spinal muscular atrophy. *Neurol Genet*, 5(5), e353. <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000353>
- Newton, C. A., Kozlitina, J., Lines, J. R., Kaza, V., Torres, F., & Garcia, C. K. (2017). Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J Heart Lung Transplant*, 36(8), 845-853. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.005>
- Ng, S. Y., Soh, B. S., Rodriguez-Muela, N., Hendrickson, D. G., Price, F., Rinn, J. L., & Rubin, L. L. (2015). Genome-wide RNA-Seq of Human Motor Neurons Implicates Selective ER Stress Activation in Spinal Muscular Atrophy. *Cell Stem Cell*, 17(5), 569-584. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.08.003>
- Nikiphorou, E., & Philippou, E. (2023). Nutrition and its role in prevention and management of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 22(7), 103333. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103333>
- Njajou, O. T., Cawthon, R. M., Damcott, C. M., Wu, S. H., Ott, S., Garant, M. J.,...Hsueh, W. C. (2007). Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(29), 12135-12139. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702703104>
- Nordfjäll, K., Eliasson, M., Stegmayr, B., Melander, O., Nilsson, P., & Roos, G. (2008). Telomere length is associated with obesity parameters but with a gender difference. *Obesity (Silver Spring)*, 16(12), 2682-2689. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.413>
- Nordfjäll, K., Larefalk, A., Lindgren, P., Holmberg, D., & Roos, G. (2005). Telomere length and heredity: Indications of paternal inheritance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(45), 16374-16378. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501724102>
- Novo, C. L., & Londoño-Vallejo, J. A. (2013). Telomeres and the nucleus. *Semin Cancer Biol*, 23(2), 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.02.001>
- Nowell, P. C. (1997). Genetic alterations in leukemias and lymphomas: impressive progress and continuing complexity. *Cancer Genet Cytogenet*, 94(1), 13-19. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(96\)00227-0](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(96)00227-0)

- Ogino, S., Leonard, D. G., Rennert, H., Ewens, W. J., & Wilson, R. B. (2002). Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet*, *110*(4), 301-307. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10425>
- Ogino, S., Wilson, R. B., & Gold, B. (2004). New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet*, *12*(12), 1015-1023. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201288>
- Oh, B. K., Kim, Y. J., Park, C., & Park, Y. N. (2005). Up-regulation of telomere-binding proteins, TRF1, TRF2, and TIN2 is related to telomere shortening during human multistep hepatocarcinogenesis. *Am J Pathol*, *166*(1), 73-80. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)62233-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)62233-x)
- Ohki, R., & Ishikawa, F. (2004). Telomere-bound TRF1 and TRF2 stall the replication fork at telomeric repeats. *Nucleic Acids Res*, *32*(5), 1627-1637. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh309>
- Ohki, R., Tsurimoto, T., & Ishikawa, F. (2001). In vitro reconstitution of the end replication problem. *Mol Cell Biol*, *21*(17), 5753-5766. <https://doi.org/10.1128/mcb.21.17.5753-5766.2001>
- Oikawa, S., & Kawanishi, S. (1999). Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening. *FEBS Lett*, *453*(3), 365-368. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(99\)00748-6](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(99)00748-6)
- Okazaki, R., Okazaki, T., Sakabe, K., Sugimoto, K., & Sugino, A. (1968). Mechanism of DNA chain growth. I. Possible discontinuity and unusual secondary structure of newly synthesized chains. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *59*(2), 598-605. <https://doi.org/10.1073/pnas.59.2.598>
- Okuda, K., Bardeguet, A., Gardner, J. P., Rodriguez, P., Ganesh, V., Kimura, M.,...Aviv, A. (2002). Telomere length in the newborn. *Pediatr Res*, *52*(3), 377-381. <https://doi.org/10.1203/00006450-200209000-00012>
- Okuda, K., Khan, M. Y., Skurnick, J., Kimura, M., Aviv, H., & Aviv, A. (2000). Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, *152*(2), 391-398. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00482-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00482-7)
- Olovnikov, A. M. (1973). A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol*, *41*(1), 181-190. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(73\)90198-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(73)90198-7)
- Oprea, G. E., Kröber, S., McWhorter, M. L., Rossoll, W., Müller, S., Krawczak, M.,...Wirth, B. (2008). Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science*, *320*(5875), 524-527. <https://doi.org/10.1126/science.1155085>
- Oskoui, M., Levy, G., Garland, C. J., Gray, J. M., O'Hagen, J., De Vivo, D. C., & Kaufmann, P. (2007). The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*, *69*(20), 1931-1936. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000290830.40544.b9>
- Osler, M., Bendix, L., Rask, L., & Rod, N. H. (2016). Stressful life events and leucocyte telomere length: Do lifestyle factors, somatic and mental health, or low grade inflammation mediate this relationship? Results from a cohort of Danish men born in 1953. *Brain Behav Immun*, *58*, 248-253. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.154>

- Pane, M., Coratti, G., Sansone, V. A., Messina, S., Bruno, C., Catteruccia, M.,...Mercuri, E. (2019). Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol*, 86(3), 443-451. <https://doi.org/10.1002/ana.25533>
- Panossian, L. A., Porter, V. R., Valenzuela, H. F., Zhu, X., Reback, E., Masterman, D.,...Effros, R. B. (2003). Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status. *Neurobiol Aging*, 24(1), 77-84. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00043-x)
- Papathanassoglou, E. D., Moynihan, J. A., & Ackerman, M. H. (2000). Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? a review and a theoretical framework. *Crit Care Med*, 28(2), 537-549. <https://doi.org/10.1097/00003246-200002000-00042>
- Park, S., Lee, S., Kim, Y., Cho, S., Kim, K., Kim, Y. C.,...Kim, D. K. (2021). A Mendelian randomization study found causal linkage between telomere attrition and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 100(5), 1063-1070. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.041>
- Pascual-Morena, C., Martínez-Vizcaíno, V., Cavero-Redondo, I., Martínez-García, I., Moreno-Herráiz, N., Álvarez-Bueno, C., & Saz-Lara, A. (2024). Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 44(1), 97-105. <https://doi.org/10.1002/phar.2866>
- Passini, M. A., Bu, J., Roskelley, E. M., Richards, A. M., Sardi, S. P., O'Riordan, C. R.,...Cheng, S. H. (2010). CNS-targeted gene therapy improves survival and motor function in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest*, 120(4), 1253-1264. <https://doi.org/10.1172/jci41615>
- Passos, J. F., Saretzki, G., & von Zglinicki, T. (2007). DNA damage in telomeres and mitochondria during cellular senescence: is there a connection? *Nucleic Acids Res*, 35(22), 7505-7513. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm893>
- Pearn, J. (1978). Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet*, 15(6), 409-413. <https://doi.org/10.1136/jmg.15.6.409>
- Pechmann, A., Baumann, M., Bernert, G., Flotats-Bastardas, M., Gruber-Sedlmayr, U., von der Hagen, M.,...Kirschner, J. (2020). Treatment with Nusinersen - Challenges Regarding the Indication for Children with SMA Type 1. *J Neuromuscul Dis*, 7(1), 41-46. <https://doi.org/10.3233/jnd-190441>
- Pellatt, A. J., Wolff, R. K., Torres-Mejia, G., John, E. M., Herrick, J. S., Lundgreen, A.,...Slattery, M. L. (2013). Telomere length, telomere-related genes, and breast cancer risk: the breast cancer health disparities study. *Genes Chromosomes Cancer*, 52(7), 595-609. <https://doi.org/10.1002/gcc.22056>
- Pellizzoni, L. (2007). Chaperoning ribonucleoprotein biogenesis in health and disease. *EMBO Rep*, 8(4), 340-345. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400941>
- Pera, M. C., Coratti, G., Bovis, F., Pane, M., Pasternak, A., Montes, J.,...Mercuri, E. (2021). Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*, 8(8), 1622-1634. <https://doi.org/10.1002/acn3.51411>

- Piepers, S., van den Berg, L. H., Brugman, F., Scheffer, H., Ruiterkamp-Versteeg, M., van Engelen, B. G.,...Wokke, J. H. (2008). A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol*, 255(9), 1400-1404. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0929-0>
- Pilato, C. M., Park, J. H., Kong, L., d'Ydewalle, C., Valdivia, D., Chen, K. S.,...Sumner, C. J. (2019). Motor neuron loss in SMA is not associated with somal stress-activated JNK/c-Jun signaling. *Hum Mol Genet*, 28(19), 3282-3292. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz150>
- Poirier, A., Weetall, M., Heinig, K., Bucheli, F., Schoenlein, K., Alsenz, J.,...Mueller, L. (2018). Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect*, 6(6), e00447. <https://doi.org/10.1002/prp2.447>
- Polverini, E., Squeri, P., & Gherardi, V. (2024). Effect of E134K pathogenic mutation of SMN protein on SMN-SmD1 interaction, with implication in spinal muscular atrophy: A molecular dynamics study. *Int J Biol Macromol*, 275(Pt 2), 133663. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133663>
- Poole, A. R., Enwerem, II, Vicino, I. A., Coole, J. B., Smith, S. V., & Hebert, M. D. (2016). Identification of processing elements and interactors implicate SMN, coilin and the pseudogene-encoded coilp1 in telomerase and box C/D scaRNP biogenesis. *RNA Biol*, 13(10), 955-972. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1211224>
- Poole, A. R., & Hebert, M. D. (2016). SMN and coilin negatively regulate dyskerin association with telomerase RNA. *Biol Open*, 5(6), 726-735. <https://doi.org/10.1242/bio.018804>
- Pooley, K. A., Sandhu, M. S., Tyrer, J., Shah, M., Driver, K. E., Luben, R. N.,...Dunning, A. M. (2010). Telomere length in prospective and retrospective cancer case-control studies. *Cancer Res*, 70(8), 3170-3176. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-4595>
- Portell, A., & Mali, P. (2024). Mutation corrections in spinal muscular atrophy. *Nat Biomed Eng*, 8(2), 111-113. <https://doi.org/10.1038/s41551-023-01166-3>
- Povedano, J. M., Martinez, P., Flores, J. M., Mulero, F., & Blasco, M. A. (2015). Mice with Pulmonary Fibrosis Driven by Telomere Dysfunction. *Cell Rep*, 12(2), 286-299. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.06.028>
- Prior, T. W., Krainer, A. R., Hua, Y., Swoboda, K. J., Snyder, P. C., Bridgeman, S. J.,...Kissel, J. T. (2009). A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet*, 85(3), 408-413. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.002>
- Prior, T. W., Leach, M. E., & Finanger, E. L. (2000). Spinal Muscular Atrophy. In M. P. Adam, J. Feldman, & G. M. Mirzaa (Eds.), *GeneReviews*® (Updated 2024/09/19 ed.). University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
- Prior, T. W., Snyder, P. J., Rink, B. D., Pearl, D. K., Pyatt, R. E., Mihal, D. C.,...Garner, S. (2010). Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A*, 152a(7), 1608-1616. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33474>
- Prior, T. W., Swoboda, K. J., Scott, H. D., & Hejmanowski, A. Q. (2004). Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A*, 130a(3), 307-310. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30251>

- Puterman, E., Epel, E. S., Lin, J., Blackburn, E. H., Gross, J. J., Whooley, M. A., & Cohen, B. E. (2013). Multisystem resiliency moderates the major depression-telomere length association: findings from the Heart and Soul Study. *Brain Behav Immun*, *33*, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.05.008>
- Rakusa, M., Koritnik, B., Leonardis, L., Goricar, K., Rudolf, T., Firbas, D.,...Jensterle, M. (2024). The endocrine manifestations of adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, *70*(6), 1230-1239. <https://doi.org/10.1002/mus.28275>
- Ramos, D. M., d'Ydewalle, C., Gabbeta, V., Dakka, A., Klein, S. K., Norris, D. A.,...Sumner, C. J. (2019). Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment. *J Clin Invest*, *129*(11), 4817-4831. <https://doi.org/10.1172/jci124120>
- Ratni, H., Ebeling, M., Baird, J., Bendels, S., Bylund, J., Chen, K. S.,...Mueller, L. (2018). Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem*, *61*(15), 6501-6517. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00741>
- Redon, S., Reichenbach, P., & Lingner, J. (2010). The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase. *Nucleic Acids Res*, *38*(17), 5797-5806. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq296>
- Rhee, J., Kang, J. S., Jo, Y. W., Yoo, K., Kim, Y. L., Hann, S. H.,...Kong, Y. Y. (2024). Improved therapeutic approach for spinal muscular atrophy via ubiquitination-resistant survival motor neuron variant. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, *15*(4), 1404-1417. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13486>
- Riessland, M., Kaczmarek, A., Schneider, S., Swoboda, K. J., Löhr, H., Bradler, C.,...Wirth, B. (2017). Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am J Hum Genet*, *100*(2), 297-315. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.005>
- Ripolone, M., Ronchi, D., Violano, R., Vallejo, D., Fagiolari, G., Barca, E.,...Moggio, M. (2015). Impaired Muscle Mitochondrial Biogenesis and Myogenesis in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*, *72*(6), 666-675. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0178>
- Rodriguez-Muela, N., Litterman, N. K., Norabuena, E. M., Mull, J. L., Galazo, M. J., Sun, C.,...Rubin, L. L. (2017). Single-Cell Analysis of SMN Reveals Its Broader Role in Neuromuscular Disease. *Cell Rep*, *18*(6), 1484-1498. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.035>
- Rossiello, F., Jurk, D., Passos, J. F., & d'Adda di Fagagna, F. (2022). Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Cell Biol*, *24*(2), 135-147. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00842-x>
- Rufer, N., Brümendorf, T. H., Kolvraa, S., Bischoff, C., Christensen, K., Wadsworth, L.,...Lansdorp, P. M. (1999). Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood. *J Exp Med*, *190*(2), 157-167. <https://doi.org/10.1084/jem.190.2.157>
- Ruiz-León, A. M., Lapuente, M., Estruch, R., & Casas, R. (2019). Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review. *Front Immunol*, *10*, 837. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00837>

- Russman, B. S. (2007). <2007 SMA Clinical Classification.pdf>. *Journal of Child Neurology*, 22(8), 946-951. <https://doi.org/10.1177/0883073807305673>
- Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2021). *Spinal Musküler Atrofi (SMA) Taşıyıcı Tarama Programı saha rehberi*. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/EO\\_SMA\\_TASIYICI\\_TARAMA\\_PROGRAMI\\_SAHA\\_REHBERI.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/EO_SMA_TASIYICI_TARAMA_PROGRAMI_SAHA_REHBERI.pdf)
- Sahin, E., Colla, S., Liesa, M., Moslehi, J., Müller, F. L., Guo, M.,...DePinho, R. A. (2011). Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 470(7334), 359-365. <https://doi.org/10.1038/nature09787>
- Salpea, K. D., & Humphries, S. E. (2010). Telomere length in atherosclerosis and diabetes. *Atherosclerosis*, 209(1), 35-38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.021>
- Salpea, K. D., Talmud, P. J., Cooper, J. A., Maubaret, C. G., Stephens, J. W., Abelak, K., & Humphries, S. E. (2010). Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis*, 209(1), 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.070>
- Samani, N. J., Boulton, R., Butler, R., Thompson, J. R., & Goodall, A. H. (2001). Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet*, 358(9280), 472-473. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05633-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05633-1)
- Sanchez-Espiridon, B., Chen, M., Chang, J. Y., Lu, C., Chang, D. W., Roth, J. A.,...Gu, J. (2014). Telomere length in peripheral blood leukocytes and lung cancer risk: a large case-control study in Caucasians. *Cancer Res*, 74(9), 2476-2486. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-2968>
- Sanders, J. L., & Newman, A. B. (2013). Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol Rev*, 35(1), 112-131. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxs008>
- Saraswati, S., Martínez, P., Graña-Castro, O., & Blasco, M. A. (2021). Short and dysfunctional telomeres sensitize the kidneys to develop fibrosis. *Nat Aging*, 1(3), 269-283. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00040-8>
- Sareen, D., Ebert, A. D., Heins, B. M., McGivern, J. V., Ornelas, L., & Svendsen, C. N. (2012). Inhibition of apoptosis blocks human motor neuron cell death in a stem cell model of spinal muscular atrophy. *PLoS One*, 7(6), e39113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039113>
- Schapira, A. H. (2012). Mitochondrial diseases. *Lancet*, 379(9828), 1825-1834. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61305-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61305-6)
- Schmid, A., & DiDonato, C. J. (2007). Animal models of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*, 22(8), 1004-1012. <https://doi.org/10.1177/0883073807305667>
- Schneider, C. V., Schneider, K. M., Teumer, A., Rudolph, K. L., Hartmann, D., Rader, D. J., & Strnad, P. (2022). Association of Telomere Length With Risk of Disease and Mortality. *JAMA Intern Med*, 182(3), 291-300. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.7804>
- Schneider, J. L., Rowe, J. H., Garcia-de-Alba, C., Kim, C. F., Sharpe, A. H., & Haigis, M. C. (2021). The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*, 184(8), 1990-2019. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.005>

- Schorling, D. C., Becker, J., Pechmann, A., Langer, T., Wirth, B., & Kirschner, J. (2019). Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. *Neurology*, *93*(6), 267-269. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007836>
- Schorling, D. C., Pechmann, A., & Kirschner, J. (2020). Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*, *7*(1), 1-13. <https://doi.org/10.3233/JND-190424>
- Schroth, M. K. (2009). Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*, *123 Suppl 4*, S245-249. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2952K>
- Servais, L., Day, J. W., De Vivo, D. C., Kirschner, J., Mercuri, E., Muntoni, F.,...Finkel, R. S. (2024). Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Apeparvovec Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry. *J Neuromuscul Dis*, *11*(2), 425-442. <https://doi.org/10.3233/jnd-230122>
- Sharma, G., Paganin, M., Lauria, F., Perenthaler, E., & Viero, G. (2024). The SMN-ribosome interplay: a new opportunity for Spinal Muscular Atrophy therapies. *Biochem Soc Trans*, *52*(1), 465-479. <https://doi.org/10.1042/bst20231116>
- Shay, J. W. (2003). Telomerase therapeutics: telomeres recognized as a DNA damage signal: commentary re: K. Kraemer et al., antisense-mediated hTERT inhibition specifically reduces the growth of human bladder cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, *9*: 3794-3800, 2003. *Clin Cancer Res*, *9*(10 Pt 1), 3521-3525.
- Shay, J. W., & Wright, W. E. (2000). Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, *1*(1), 72-76. <https://doi.org/10.1038/35036093>
- Shay, J. W., & Wright, W. E. (2019). Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet*, *20*(5), 299-309. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1>
- Shi, T., Zhou, Z., Xiang, T., Suo, Y., Shi, X., Li, Y.,...Sheng, L. (2024). Cytoskeleton dysfunction of motor neuron in spinal muscular atrophy. *J Neurol*, *272*(1), 19. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12724-3>
- Shin, H. I. (2024). Rehabilitation Strategies for Patients With Spinal Muscular Atrophy in the Era of Disease-Modifying Therapy. *Ann Rehabil Med*, *48*(4), 229-238. <https://doi.org/10.5535/arm.240046>
- Shin, H. K., Park, J. H., Yu, J. H., Jin, Y. J., Suh, Y. J., Lee, J. W., & Kim, W. (2021). Association between telomere length and hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*, *11*(1), 18004. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97385-2>
- Simon, C. M., Dai, Y., Van Alstyne, M., Koutsoumpa, C., Pagiazitis, J. G., Chalif, J. I.,...Mentis, G. Z. (2017). Converging Mechanisms of p53 Activation Drive Motor Neuron Degeneration in Spinal Muscular Atrophy. *Cell Rep*, *21*(13), 3767-3780. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.003>
- Singh, N. K., Singh, N. N., Androphy, E. J., & Singh, R. N. (2006). Splicing of a critical exon of human Survival Motor Neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron. *Mol Cell Biol*, *26*(4), 1333-1346. <https://doi.org/10.1128/mcb.26.4.1333-1346.2006>

- Singh, R. N., Howell, M. D., Ottesen, E. W., & Singh, N. N. (2017). Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 1860(3), 299-315. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.12.008>
- Sproule, D. M., Montes, J., Dunaway, S., Montgomery, M., Battista, V., Koenigsberger, D.,...Kaufmann, P. (2010). Adiposity is increased among high-functioning, non-ambulatory patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*, 20(7), 448-452. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.05.013>
- Sproule, D. M., Montes, J., Montgomery, M., Battista, V., Koenigsberger, D., Shen, W.,...Kaufmann, P. (2009). Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*, 19(6), 391-396. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.03.009>
- Strasswimmer, J., Lorson, C. L., Breiding, D. E., Chen, J. J., Le, T., Burghes, A. H., & Androphy, E. J. (1999). Identification of survival motor neuron as a transcriptional activator-binding protein. *Hum Mol Genet*, 8(7), 1219-1226. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.7.1219>
- Strauss, K. A., Farrar, M. A., Muntoni, F., Saito, K., Mendell, J. R., Servais, L.,...Macek, T. A. (2022). Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*, 28(7), 1381-1389. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>
- Strauss, K. A., Farrar, M. A., Muntoni, F., Saito, K., Mendell, J. R., Servais, L.,...Macek, T. A. (2022). Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*, 28(7), 1390-1397. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>
- Su, L., Dong, Y., Wang, Y., Wang, Y., Guan, B., Lu, Y.,...Fan, F. (2021). Potential role of senescent macrophages in radiation-induced pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis*, 12(6), 527. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03811-8>
- Sugarman, E. A., Nagan, N., Zhu, H., Akmaev, V. R., Zhou, Z., Rohlf, E. M.,...Allitto, B. A. (2012). Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*, 20(1), 27-32. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>
- Sun, Y., Kong, X., Zhao, Z., & Zhao, X. (2020). Mutation analysis of 419 family and prenatal diagnosis of 339 cases of spinal muscular atrophy in China. *BMC Med Genet*, 21(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01069-z>
- Swoboda, K. J., Prior, T. W., Scott, C. B., McNaught, T. P., Wride, M. C., Reyna, S. P., & Bromberg, M. B. (2005). Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol*, 57(5), 704-712. <https://doi.org/10.1002/ana.20473>
- Szabó, L., Gergely, A., Jakus, R., Fogarasi, A., Grosz, Z., Molnár, M. J.,...Herczegfalvi, Á. (2020). Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol*, 27, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.05.002>

- Takubo, K., Nakamura, K., Izumiyama, N., Furugori, E., Sawabe, M., Arai, T.,...Sasajima, K. (2000). Telomere shortening with aging in human liver. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55(11), B533-536. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.11.b533>
- Takubo, K., Nakamura, K., Izumiyama, N., Sawabe, M., Arai, T., Esaki, Y.,...Sasajima, K. (1999). Telomere shortening with aging in human esophageal mucosa. *Age (Omaha)*, 22(3), 95-99. <https://doi.org/10.1007/s11357-999-0011-6>
- Tang, L., Li, D., Ma, Y., Cui, F., Wang, J., & Tian, Y. (2023). The association between telomere length and non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *BMC Med*, 21(1), 427. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03136-7>
- Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*, 22(11), 657-673. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>
- Taylor, J. L., Lee, F. K., Yazdanpanah, G. K., Staropoli, J. F., Liu, M., Carulli, J. P.,...Vogt, R. F. (2015). Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clin Chem*, 61(2), 412-419. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.231019>
- Tchkonia, T., Zhu, Y., van Deursen, J., Campisi, J., & Kirkland, J. L. (2013). Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest*, 123(3), 966-972. <https://doi.org/10.1172/jci64098>
- Thelen, M. P., Wirth, B., & Kye, M. J. (2020). Mitochondrial defects in the respiratory complex I contribute to impaired translational initiation via ROS and energy homeostasis in SMA motor neurons. *Acta Neuropathol Commun*, 8(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01101-6>
- Thomas, N. H., & Dubowitz, V. (1994). The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*, 4(5-6), 497-502. [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0960-8966(94)90090-6)
- Thomas, P., NJ, O. C., & Fenech, M. (2008). Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*, 129(4), 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.12.004>
- Thomsen, G., Burghes, A. H. M., Hsieh, C., Do, J., Chu, B. T. T., Perry, S.,...Foust, K. D. (2021). Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA, mRNA and SMN protein in human tissue. *Nat Med*, 27(10), 1701-1711. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01483-7>
- Tiberi, E., Costa, S., Pane, M., Priolo, F., de Sanctis, R., Romeo, D.,...Mercuri, E. (2020). Nusinersen in type 0 spinal muscular atrophy: should we treat? *Ann Clin Transl Neurol*, 7(12), 2481-2483. <https://doi.org/10.1002/acn3.51126>
- Tilton, A. H., Miller, M. D., & Khoshoo, V. (1998). Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients. *Semin Pediatr Neurol*, 5(2), 106-115. [https://doi.org/10.1016/s1071-9091\(98\)80026-0](https://doi.org/10.1016/s1071-9091(98)80026-0)
- Tizzano, E. F., Quijano-Roy, S., Servais, L., Parsons, J. A., Aharoni, S., Lakhota, A., & Finkel, R. S. (2024). Outcomes for patients in the RESTORE registry with spinal muscular atrophy and four or more

- SMN2 gene copies treated with onasemnogene abeparvovec. *Eur J Paediatr Neurol*, 53, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.08.006>
- Tomiyama, A. J., O'Donovan, A., Lin, J., Puterman, E., Lazaro, A., Chan, J.,...Epel, E. (2012). Does cellular aging relate to patterns of allostasis? An examination of basal and stress reactive HPA axis activity and telomere length. *Physiol Behav*, 106(1), 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.016>
- Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2016). Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25(1), 16-27. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-0578>
- Turner, K. J., Vasu, V., Greenall, J., & Griffin, D. K. (2014). Telomere length analysis and preterm infant health: the importance of assay design in the search for novel biomarkers. *Biomark Med*, 8(4), 485-498. <https://doi.org/10.2217/bmm.14.13>
- Turner, K. J., Vasu, V., & Griffin, D. K. (2019). Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/cells8010073>
- Turner, S., Wong, H. P., Rai, J., & Hartshorne, G. M. (2010). Telomere lengths in human oocytes, cleavage stage embryos and blastocysts. *Mol Hum Reprod*, 16(9), 685-694. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq048>
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2023). Doğum istatistikleri, 2023. <https://data.tuik.gov.tr>
- Ulaner, G. A., & Giudice, L. C. (1997). Developmental regulation of telomerase activity in human fetal tissues during gestation. *Mol Hum Reprod*, 3(9), 769-773. <https://doi.org/10.1093/molehr/3.9.769>
- Unamuno, X., Gómez-Ambrosi, J., Ramírez, B., Rodríguez, A., Becerril, S., Valentí, V.,...Catalán, V. (2021). NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling. *Cell Mol Immunol*, 18(4), 1045-1057. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0296-z>
- Upadhyay, A., Hosseinibarkooie, S., Schneider, S., Kaczmarek, A., Torres-Benito, L., Mendoza-Ferreira, N.,...Wirth, B. (2019). Neurocalcin Delta Knockout Impairs Adult Neurogenesis Whereas Half Reduction Is Not Pathological. *Front Mol Neurosci*, 12, 19. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00019>
- Valdes, A. M., Deary, I. J., Gardner, J., Kimura, M., Lu, X., Spector, T. D.,...Cherkas, L. F. (2010). Leukocyte telomere length is associated with cognitive performance in healthy women. *Neurobiol Aging*, 31(6), 986-992. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.012>
- Valori, C. F., Ning, K., Wyles, M., Mead, R. J., Grierson, A. J., Shaw, P. J., & Azzouz, M. (2010). Systemic delivery of scAAV9 expressing SMN prolongs survival in a model of spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med*, 2(35), 35ra42. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000830>
- Van Alstyne, M., Simon, C. M., Sardi, S. P., Shihabuddin, L. S., Mentis, G. Z., & Pellizzoni, L. (2018). Dysregulation of Mdm2 and Mdm4 alternative splicing underlies motor neuron death in spinal muscular atrophy. *Genes Dev*, 32(15-16), 1045-1059. <https://doi.org/10.1101/gad.316059.118>

- Van Alstyne, M., Tattoli, I., Delestrée, N., Recinos, Y., Workman, E., Shihabuddin, L. S.,... Pellizzoni, L. (2021). Gain of toxic function by long-term AAV9-mediated SMN overexpression in the sensorimotor circuit. *Nat Neurosci*, 24(7), 930-940. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00827-3>
- van der Steege, G., Grootsholten, P. M., Cobben, J. M., Zappata, S., Scheffer, H., den Dunnen, J. T.,... Buys, C. H. (1996). Apparent gene conversions involving the SMN gene in the region of the spinal muscular atrophy locus on chromosome 5. *Am J Hum Genet*, 59(4), 834-838.
- van Steensel, B., Smogorzewska, A., & de Lange, T. (1998). TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell*, 92(3), 401-413. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80932-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80932-0)
- Vasu, V., Turner, K. J., George, S., Greenall, J., Slijepcevic, P., & Griffin, D. K. (2017). Preterm infants have significantly longer telomeres than their term born counterparts. *PLoS One*, 12(6), e0180082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180082>
- Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Leary, R., McMacken, G., König, K., Kirschner, J.,... Lochmüller, H. (2017). A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol*, 264(7), 1465-1473. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8549-1>
- Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C.,... Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*, 12(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
- Vicencio, J. M., Galluzzi, L., Tajeddine, N., Ortiz, C., Criollo, A., Tasdemir, E.,... Kroemer, G. (2008). Senescence, apoptosis or autophagy? When a damaged cell must decide its path--a mini-review. *Gerontology*, 54(2), 92-99. <https://doi.org/10.1159/000129697>
- Victorelli, S., & Passos, J. F. (2017). Telomeres and Cell Senescence - Size Matters Not. *EBioMedicine*, 21, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.027>
- Vill, K., Kölbl, H., Schwartz, O., Blaschek, A., Olgemöller, B., Harms, E.,... Müller-Felber, W. (2019). One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis*, 6(4), 503-515. <https://doi.org/10.3233/jnd-190428>
- Virla, F., Turano, E., Scambi, I., Schiaffino, L., Boido, M., & Mariotti, R. (2024). Administration of adipose-derived stem cells extracellular vesicles in a murine model of spinal muscular atrophy: effects of a new potential therapeutic strategy. *Stem Cell Res Ther*, 15(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03693-5>
- von Zglinicki, T., & Martin-Ruiz, C. M. (2005). Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med*, 5(2), 197-203. <https://doi.org/10.2174/1566524053586545>
- von Zglinicki, T., Saretzki, G., Döcke, W., & Lotze, C. (1995). Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence? *Exp Cell Res*, 220(1), 186-193. <https://doi.org/10.1006/excr.1995.1305>
- von Zglinicki, T., Serra, V., Lorenz, M., Saretzki, G., Lenzen-Grossimlghaus, R., Gessner, R.,... Steinhagen-Thiessen, E. (2000). Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidative capacity and a possible risk factor? *Lab Invest*, 80(11), 1739-1747. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780184>

- Wadman, R. I., Stam, M., Jansen, M. D., van der Weegen, Y., Wijngaarde, C. A., Harschnitz, O.,...van der Pol, W. L. (2016). A Comparative Study of SMN Protein and mRNA in Blood and Fibroblasts in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Healthy Controls. *PLoS One*, *11*(11), e0167087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167087>
- Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B.,...Trela, A. (2007). Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*, *22*(8), 1027-1049. <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>
- Wang, H., Chen, H., Gao, X., McGrath, M., Deer, D., De Vivo, I.,...Ascherio, A. (2008). Telomere length and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, *23*(2), 302-305. <https://doi.org/10.1002/mds.21867>
- Wang, Y., Susac, L., & Feigon, J. (2019). Structural Biology of Telomerase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *11*(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032383>
- Wang, Y. Y., Chen, A. F., Wang, H. Z., Xie, L. Y., Sui, K. X., & Zhang, Q. Y. (2011). Association of shorter mean telomere length with large artery stiffness in patients with coronary heart disease. *Aging Male*, *14*(1), 27-32. <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.529196>
- Watfa, G., Dragonas, C., Brosche, T., Dittrich, R., Sieber, C. C., Alecu, C.,...Nzietchueng, R. (2011). Study of telomere length and different markers of oxidative stress in patients with Parkinson's disease. *J Nutr Health Aging*, *15*(4), 277-281. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0275-7>
- Watson, J. D. (1972). Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol*, *239*(94), 197-201. <https://doi.org/10.1038/newbio239197a0>
- Webb, C. J., Wu, Y., & Zakian, V. A. (2013). DNA repair at telomeres: keeping the ends intact. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *5*(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012666>
- Weiß, C., Ziegler, A., Becker, L. L., Johannsen, J., Brennenstuhl, H., Schreiber, G.,...Kaindl, A. M. (2022). Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, *6*(1), 17-27. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00287-x](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00287-x)
- Wentzensen, I. M., Mirabello, L., Pfeiffer, R. M., & Savage, S. A. (2011). The association of telomere length and cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *20*(6), 1238-1250. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0005>
- Werdnig, G. (1971). Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis. 1891. *Arch Neurol*, *25*(3), 276-278. <https://doi.org/10.1001/archneur.1971.00490030102014>
- Whittemore, K., Derevyanko, A., Martinez, P., Serrano, R., Pumarola, M., Bosch, F., & Blasco, M. A. (2019). Telomerase gene therapy ameliorates the effects of neurodegeneration associated to short telomeres in mice. *Aging (Albany NY)*, *11*(10), 2916-2948. <https://doi.org/10.18632/aging.101982>
- Wiemann, S. U., Satyanarayana, A., Tsahuridu, M., Tillmann, H. L., Zender, L., Klempnauer, J.,...Rudolph, K. L. (2002). Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *Faseb j*, *16*(9), 935-942. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0977com>

- Wiley, C. D., Velarde, M. C., Lecot, P., Liu, S., Sarnoski, E. A., Freund, A.,...Campisi, J. (2016). Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metab*, 23(2), 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.011>
- Willeit, P., Raschenberger, J., Heydon, E. E., Tsimikas, S., Haun, M., Mayr, A.,...Kiechl, S. (2014). Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis. *PLoS One*, 9(11), e112483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112483>
- Willeit, P., Willeit, J., Brandstätter, A., Ehrlenbach, S., Mayr, A., Gasperi, A.,...Kiechl, S. (2010). Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(8), 1649-1656. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.205492>
- Willeit, P., Willeit, J., Mayr, A., Weger, S., Oberhollenzer, F., Brandstätter, A.,...Kiechl, S. (2010). Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *Jama*, 304(1), 69-75. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.897>
- Williams, J. H., Schray, R. C., Patterson, C. A., Ayitey, S. O., Tallent, M. K., & Lutz, G. J. (2009). Oligonucleotide-mediated survival of motor neuron protein expression in CNS improves phenotype in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Neurosci*, 29(24), 7633-7638. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0950-09.2009>
- Wirth, B. (2021). Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci*, 44(4), 306-322. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.009>
- Wolff, L., Strathmann, E. A., Müller, I., Mählich, D., Veltman, C., Niehoff, A., & Wirth, B. (2021). Plastin 3 in health and disease: a matter of balance. *Cell Mol Life Sci*, 78(13), 5275-5301. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03843-5>
- Wright, D. L., Jones, E. L., Mayer, J. F., Oehninger, S., Gibbons, W. E., & Lanzendorf, S. E. (2001). Characterization of telomerase activity in the human oocyte and preimplantation embryo. *Mol Hum Reprod*, 7(10), 947-955. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.10.947>
- Wright, W. E., Pereira-Smith, O. M., & Shay, J. W. (1989). Reversible cellular senescence: implications for immortalization of normal human diploid fibroblasts. *Mol Cell Biol*, 9(7), 3088-3092. <https://doi.org/10.1128/mcb.9.7.3088-3092.1989>
- Wright, W. E., Piatyszek, M. A., Rainey, W. E., Byrd, W., & Shay, J. W. (1996). Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. *Dev Genet*, 18(2), 173-179. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6408\(1996\)18:2<173::aid-dvg10>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6408(1996)18:2<173::aid-dvg10>3.0.co;2-3)
- Xia, K., Zhang, L., Zhang, G., Wang, Y., Huang, T., & Fan, D. (2021). Leukocyte telomere length and amyotrophic lateral sclerosis: a Mendelian randomization study. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), 508. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02135-2>
- Xin, H., Liu, D., & Songyang, Z. (2008). The telosome/shelterin complex and its functions. *Genome Biol*, 9(9), 232. <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-9-232>

- Ye, Q., Apsley, A. T., Etzel, L., Hastings, W. J., Kozlosky, J. T., Walker, C.,...Shalev, I. (2023). Telomere length and chronological age across the human lifespan: A systematic review and meta-analysis of 414 study samples including 743,019 individuals. *Ageing Res Rev*, *90*, 102031. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102031>
- Yeo, C. J. J., Simmons, Z., De Vivo, D. C., & Darras, B. T. (2022). Ethical Perspectives on Treatment Options with Spinal Muscular Atrophy Patients. *Ann Neurol*, *91*(3), 305-316. <https://doi.org/10.1002/ana.26299>
- You, N. C., Chen, B. H., Song, Y., Lu, X., Chen, Y., Manson, J. E.,...Liu, S. (2012). A prospective study of leukocyte telomere length and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *Diabetes*, *61*(11), 2998-3004. <https://doi.org/10.2337/db12-0241>
- Youngren, K., Jeanclos, E., Aviv, H., Kimura, M., Stock, J., Hanna, M.,...Aviv, A. (1998). Synchrony in telomere length of the human fetus. *Hum Genet*, *102*(6), 640-643. <https://doi.org/10.1007/s004390050755>
- Yu, G. L., Bradley, J. D., Attardi, L. D., & Blackburn, E. H. (1990). In vivo alteration of telomere sequences and senescence caused by mutated Tetrahymena telomerase RNAs. *Nature*, *344*(6262), 126-132. <https://doi.org/10.1038/344126a0>
- Zanet, D. L., Saberi, S., Oliveira, L., Satha, B., Gadawski, I., & Côté, H. C. (2013). Blood and dried blood spot telomere length measurement by qPCR: assay considerations. *PLoS One*, *8*(2), e57787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057787>
- Zeichner, S. L., Palumbo, P., Feng, Y., Xiao, X., Gee, D., Slesman, J.,...Dimitrov, D. (1999). Rapid telomere shortening in children. *Blood*, *93*(9), 2824-2830.
- Zekry, D., Herrmann, F. R., Irminger-Finger, I., Ortolan, L., Genet, C., Vitale, A. M.,...Krause, K. H. (2010). Telomere length is not predictive of dementia or MCI conversion in the oldest old. *Neurobiol Aging*, *31*(4), 719-720. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.016>
- Zerres, K., & Davies, K. E. (1999). 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*, *9*(4), 272-278. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(99\)00016-4](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00016-4)
- Zerres, K., & Rudnik-Schöneborn, S. (1995). Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol*, *52*(5), 518-523. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540290108025>
- Zerres, K., Rudnik-Schöneborn, S., Forrest, E., Lusakowska, A., Borkowska, J., & Hausmanowa-Petrusewicz, I. (1997). A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*, *146*(1), 67-72. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00284-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00284-5)
- Zhang, K., Xu, L., & Cong, Y. S. (2021). Telomere Dysfunction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Med (Lausanne)*, *8*, 739810. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.739810>

- Zhao, J., Miao, K., Wang, H., Ding, H., & Wang, D. W. (2013). Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*, 8(11), e79993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079993>
- Zhao, S., Wang, Y., Xin, X., Fang, Z., Fan, L., Peng, Z.,...He, X. (2022). Next generation sequencing is a highly reliable method to analyze exon 7 deletion of survival motor neuron 1 (SMN1) gene. *Sci Rep*, 12(1), 223. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04325-1>
- Zhao, X., Liao, Y., Zhao, J., Zhu, L., Liu, J., Zhang, M., & Li, W. (2025). Motor Function and Safety of Nusinersen and Risdiplam in Asian Patients with Types 2-4 Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-03101-7>
- Zhao, Y., Simon, M., Seluanov, A., & Gorbunova, V. (2023). DNA damage and repair in age-related inflammation. *Nat Rev Immunol*, 23(2), 75-89. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00751-y>
- Zhong, F., Savage, S. A., Shkreli, M., Giri, N., Jessop, L., Myers, T.,...Artandi, S. E. (2011). Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. *Genes Dev*, 25(1), 11-16. <https://doi.org/10.1101/gad.2006411>
- Zhou, H., Meng, J., Malerba, A., Catapano, F., Sintusek, P., Jarmin, S.,...Muntoni, F. (2020). Myostatin inhibition in combination with antisense oligonucleotide therapy improves outcomes in spinal muscular atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 11(3), 768-782. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12542>
- Zhu, X. (2021). Sample size calculation for Mann-Whitney U test with five methods. *International Journal of Clinical Trials*, 8(3), 184. <https://doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20212840>

Ek-1

## **Kontrol Grubu Ebeveyn/Yasal Vasi Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu**

Sayın Ebeveyn/Yasal Vasi;

**“Spinal Musküler Atrofi Hastalarında Telomer Uzunluğunun Değerlendirilmesi”** adlı araştırmaya, moleküler genetik analizler ile Spinal Musküler Atrofi hastalık tanısı almış 0-18 yaş arası hastalar ve aynı yaş grubunda, bilinen ciddi genetik, metabolik, nörolojik ve kas-iskelet hastalığı bulunmayan çocuklar dahil edilecektir. Planlanan telomer uzunluğu değerlendirmesi için yaklaşık olarak 5 mililitre kan örneği veya bundan izole edilmiş DNA örneği kullanılacaktır. Sonrasında bu numune uygun koşullarda saklanıp genetik çalışması gerçekleştirilecektir. Yapılan test sonucunda hastayı etkileyebileceği düşünülen bir sonuca ulaşırsa sadece siz ve çocuğunuzla iletişime geçilerek bilgilendirilme yapılacaktır.

Çalışmada çocuğunuzun kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Elde edilen bilgi ve veriler çalışma yürütücüleri dışında kimsenin ulaşımına açık olmayacaktır, bunlar yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmanın yayınlanması durumunda çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ve bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna ek bir maliyet yüklemeyecektir. Ayrıca çocuğunuzun çalışmada yer alması nedeniyle çocuğunuza ve size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Kan alımı sırasında kan alınan bölgede bölgesel morarma ve ağrı gibi yan etkiler görülebilir. Araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Çocuğunuzun tanımlanan tıbbi kriterlere uymadığının fark edilmesi halinde çocuğunuz çalışma dışı bırakılabilir. Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda aşağıdaki bilgileri verilen araştırmacı ile iletişim kurabilirsiniz.

**“Doktorum tarafından araştırmayla ilgili yukarıdaki bilgiler bana ayrıntısıyla açıklandı. Bu araştırmaya katılmam halinde, hem araştırma sırasında hem de sonrasında çocuğuma ait bilgilerin gizli tutulacağına dair bana yeterli güven verildi. Çalışmanın herhangi bir aşamasında vazgeçme hakkına sahibim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili hiçbir sorumluluğum yoktur. Bana ya da çocuğuma bir ödeme yapılmayacaktır. Tüm açıklamaları**

**ayrıntısıyla anladım, kendi başıma belli bir düşünme süresi geçirdim.  
Çocuğumun araştırmaya katılmasını kendi rızamla kabul ediyorum.”**

Ebeveyn/Vasi Adı-Soyadı:  
Altındaş

Araştırmacı: Arş.Gör.Dr.Betül Okur

Tarih:

Telefon: 5066981690

Telefon:  
281

Adres: Yaka mah. Beyşehir Cad. No:

Adres:  
Genetik AD

NEÜ Tıp Fakóltesi E blok. Tıbbi

Ebeveyn/Vasi İmza:

İmza:

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr.Mahmut Selman Yıldırım

İmza:

Ek-2

### **Kontrol Grubu Katılımcı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu(9-18 Yaş)**

Sayın Katılımcı;

**“Spinal Musküler Atrofi Hastalarında Telomer Uzunluğunun Değerlendirilmesi”** adlı araştırmaya, moleküler genetik analizler ile Spinal Musküler Atrofi hastalık tanısı almış 0-18 yaş arası hastalar ve aynı yaş grubunda, bilinen ciddi genetik, metabolik, nörolojik ve kas-iskelet hastalığı bulunmayan çocuklar dahil edilecektir. Planlanan telomer uzunluğu değerlendirmesi için yaklaşık olarak 5 mililitre kan örneği veya bundan izole edilmiş DNA örneği kullanılacaktır. Sonrasında bu numune uygun koşullarda saklanıp genetik çalışması gerçekleştirilecektir. Yapılan test sonucunda hastayı etkileyebileceği düşünülen bir sonuca ulaşırsa sadece katılımcı ve onun ebeveyni/yasal vasisi ile iletişime geçilerek bilgilendirilme yapılacaktır.

Çalışmada katılımcının kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Elde edilen bilgi ve veriler çalışma yürütücüleri dışında kimsenin ulaşımına açık olmayacaktır, bunlar yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmanın yayınlanması durumunda katılımcının kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bu çalışma ebeveyne/yasal vasiye ve bağlı olduğu sosyal güvenlik kurumuna ek bir maliyet yüklemeyecektir. Ayrıca çalışmada yer alınması nedeniyle katılımcıya ve ebeveyne/yasal vasiye hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Kan alımı sırasında kan alınan bölgede bölgesel morarma ve ağrı gibi yan etkiler görülebilir. Araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Katılımcının tanımlanan tıbbi kriterlere uymadığının fark edilmesi halinde çalışma dışı bırakılabilir. Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda aşağıdaki bilgileri verilen araştırmacı ile iletişim kurabilirsiniz.

**“Doktorum tarafından araştırmayla ilgili yukarıdaki bilgiler bana ayrıntısıyla açıklandı. Bu araştırmaya katılmam halinde, hem araştırma sırasında hem de sonrasında bana ait bilgilerin gizli tutulacağına dair yeterli güven verildi.**

**Çalışmanın herhangi bir aşamasında vazgeçme hakkına sahibim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili hiçbir sorumluluğum yoktur. Bana ya da ebeveynime/yasal vasime bir ödeme yapılmayacaktır. Tüm açıklamaları ayrıntısıyla anladım, kendi başıma belli bir düşünme süresi geçirdim. Araştırmaya katılmayı kendi rızamla kabul ediyorum.”**

Katılımcı Adı-Soyadı:

Araştırmacı: Arş.Gör.Dr.Betül Okur Altındaş

Tarih:

Telefon: 5066981690

Telefon:

Adres: Yaka mah. Beyşehir Cad. No: 281

Adres:

NEÜ Meram Tıp Fakültesi E blok. Tıbbi

Genetik AD

Katılımcı İmza:

İmza:

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr.Mahmut Selman Yıldırım

İmza:

### **Vaka Grubu Ebeveyn/Yasal Vasi Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu**

Sayın Ebeveyn/Yasal Vasi;

**“Spinal Musküler Atrofi Hastalarında Telomer Uzunluğunun Değerlendirilmesi”** adlı araştırmaya, moleküler genetik analizler ile Spinal Musküler Atrofi hastalık tanısı almış 0-18 yaş arası hastalar ve aynı yaş grubunda, bilinen ciddi genetik, metabolik, nörolojik ve kas-iskelet hastalığı bulunmayan çocuklar dahil edilecektir. Planlanan telomer uzunluğu değerlendirmesi için yaklaşık olarak 5 mililitre kan örneği veya bundan izole edilmiş DNA örneği kullanılacaktır. Sonrasında bu numune uygun koşullarda saklanıp genetik çalışması gerçekleştirilecektir. Yapılan test sonucunda hastayı etkileyebileceği düşünülen bir sonuca ulaşırsa sadece siz ve çocuğunuzla iletişime geçilerek bilgilendirilme yapılacaktır.

Çalışmada çocuğunuzun kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Elde edilen bilgi ve veriler çalışma yürütücüleri dışında kimsenin ulaşımına açık olmayacaktır, bunlar yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmanın yayınlanması durumunda çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ve bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna ek bir maliyet yüklemeyecektir. Ayrıca çocuğunuzun çalışmada yer alması nedeniyle çocuğunuza ve size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Kan alımı sırasında kan alınan bölgede bölgesel morarma ve ağrı gibi yan etkiler görülebilir. Araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum çocuğunuzun tedavisini hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Çocuğunuzun tanımlanan tıbbi kriterlere uymadığının fark edilmesi halinde çocuğunuz çalışma dışı bırakılabilir. Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda aşağıdaki bilgileri verilen araştırmacı ile iletişim kurabilirsiniz.

**“Doktorum tarafından araştırmayla ilgili yukarıdaki bilgiler bana ayrıntısıyla açıklandı. Bu araştırmaya katılmam halinde, hem araştırma sırasında hem de sonrasında çocuğuma ait bilgilerin gizli tutulacağına dair bana yeterli güven**

**verildi. Çalışmanın herhangi bir aşamasında vazgeçme hakkına sahibim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili hiçbir sorumluluğum yoktur. Bana ya da çocuğuma bir ödeme yapılmayacaktır. Tüm açıklamaları ayrıntısıyla anladım, kendi başıma belli bir düşünme süresi geçirdim. Çocuğumun araştırmaya katılmasını kendi rızamla kabul ediyorum.”**

Ebeveyn/Vasi Adı-Soyadı:

Araştırmacı: Arş.Gör.Dr.Betül Okur

Altındaş

Tarih:

Telefon: 5066981690

Telefon:

Adres: Yaka mah. Beyşehir Cad. No:

281

Adres:

NEÜ Tıp Fakültesi E blok. Tıbbi

Genetik AD

Ebeveyn/Vasi İmza:

İmza:

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr.Mahmut Selman Yıldırım

İmza:

Ek-4

### **Vaka Grubu Katılımcı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu(9-18 Yaş)**

Sayın Katılımcı;

**“Spinal Musküler Atrofi Hastalarında Telomer Uzunluğunun Değerlendirilmesi”** adlı araştırmaya, moleküler genetik analizler ile Spinal Musküler Atrofi hastalık tanısı almış 0-18 yaş arası hastalar ve aynı yaş grubunda, bilinen ciddi genetik, metabolik, nörolojik ve kas-iskelet hastalığı bulunmayan çocuklar dahil edilecektir. Planlanan telomer uzunluğu değerlendirmesi için yaklaşık olarak 5 mililitre kan örneği veya bundan izole edilmiş DNA örneği kullanılacaktır. Sonrasında bu numune uygun koşullarda saklanıp genetik çalışması gerçekleştirilecektir. Yapılan test sonucunda hastayı etkileyebileceği düşünülen bir sonuca ulaşırsa sadece katılımcı ve onun ebeveyni/yasal vasisi ile iletişime geçilerek bilgilendirilme yapılacaktır.

Çalışmada katılımcının kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Elde edilen bilgi ve veriler çalışma yürütücüleri dışında kimsenin ulaşımına açık olmayacaktır, bunlar yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmanın yayınlanması durumunda katılımcının kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Bu çalışma ebeveyne/yasal vasiye ve bağlı olduğu sosyal güvenlik kurumuna ek bir maliyet yüklemeyecektir. Ayrıca çalışmada yer alınması nedeniyle katılımcıya ve ebeveyne/yasal vasiye hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Kan alımı sırasında kan alınan bölgede bölgesel morarma ve ağrı gibi yan etkiler görülebilir. Araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum katılımcının tedavisini hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Katılımcının tanımlanan tıbbi kriterlere uymadığının fark edilmesi halinde çalışma dışı bırakılabilir. Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda aşağıdaki bilgileri verilen araştırmacı ile iletişim kurabilirsiniz.

**“Doktorum tarafından araştırmayla ilgili yukarıdaki bilgiler bana ayrıntısıyla açıklandı. Bu araştırmaya katılmam halinde, hem araştırma sırasında hem de**

**sonrasında bana ait bilgilerin gizli tutulacağına dair yeterli güven verildi. Çalışmanın herhangi bir aşamasında vazgeçme hakkına sahibim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili hiçbir sorumluluğum yoktur. Bana ya da ebeveynime/yasal vasime bir ödeme yapılmayacaktır. Tüm açıklamaları ayrıntısıyla anladım, kendi başıma belli bir düşünme süresi geçirdim. Araştırmaya katılmayı kendi rızamla kabul ediyorum.”**

Ebeveyn/Vasi Adı-Soyadı:

Araştırmacı: Arş.Gör.Dr.Betül Okur

Altındaş

Tarih:

Telefon: 5066981690

Telefon:

Adres: Yaka mah. Beyşehir Cad. No:

281

Adres:

NEÜ Tıp Fakültesi E blok. Tıbbi

Genetik AD

Ebeveyn/Vasi İmza:

İmza:

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr.Mahmut Selman Yıldırım

İmza:

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

**Toplantı Sayısı: 170**

**Toplantı Tarihi: 17 Şubat 2023**

**Karar Sayısı: 2023/4202:**(12651.R1) N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mahmut Selman YILDIRIM'ın "Spinal Musküler Atrofi Hastalarında Telomer Uzunluğunun Değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 13.02.2023 tarihli düzeltme dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Betül OKUR ALTINDAŞ'ın uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mahmut Selman YILDIRIM'ın sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.  
Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.  
Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Mahmut Selman YILDIRIM  
Yardımcı Araştırmacı: Arş. Gör. Dr. Betül OKUR ALTINDAŞ

**ASLI GİBİDİR**  
**17.02.2023**

**Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU**  
**İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**

