

# Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum

MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Alžběta Slabá<sup>1</sup>, RNDr. Petra Hedvičáková<sup>2</sup>, MUDr. Tereza Doušová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Spinální svalové atrofie (SMA) jsou skupinou dědičných degenerativních chorob postihujících alfa motoneurony předních rohů míšních. Klinicky se projevují progresivní zejména proximální svalovou slabostí. Jedná se o heterogenní skupinu, až 95 % však tvoří tzv. proximální autosomálně recesivní forma způsobená mutací *SMN1* genu. Svou incidencí 1 : 6–10 000 se řadí mezi tzv. vzácné nemoci. Dle literární prevalence by v České republice měly být stovky SMA pacientů. Péče o pacienty se SMA je prozatím doménou dětských neurologů. Vzhledem ke zlepšující se symptomatické péči se však stále více pacientů, a to i pacientů s nejtěžšími klinickými formami, dožívá dospělosti. Kauzální terapie SMA doposud není možná, nadějí do budoucna jsou desítky klinických studií experimentální léčby, zejména metody ovlivňující expresi genů či genová terapie.

**Klíčová slova:** klasifikace, proximální autosomálně recesivní formy SMA, patogeneze, možnosti léčby.

## Spinal muscular atrophy – diagnostics, therapy, research

Spinal muscular atrophy is a group of hereditary disorders caused by degeneration of alpha motor neurons in anterior horn cells. Clinically, they show as progressive, mostly as proximal muscle weakness. Although 95 % of cases are autosomal recessive forms caused by mutations in *SMN1* gene, it is a heterogeneous group of disorders. Due to incidence 1 : 6 000–10 000, they are rare diseases. As for prevalence, the number of SMA patients in the Czech Republic ranges in hundreds. At present, the care for SMA patients is predominantly covered by paediatric neurologists. Thanks to better symptomatic care, the survival of most SMA patients prolongs to adulthood, including the most severe SMA forms. Causal therapy has not been possible to date; the hopes for future are the ongoing clinical trials with experimental therapy, especially the methods modifying splicing or gene therapy.

**Key words:** proximal autosomal recessive forms of SMA, classification, pathogenesis, therapy.

## Úvod

Spinální svalové atrofie (SMA) jsou klinicky heterogenní skupinou onemocnění, která je charakterizována degenerací alfa motoneuronů předních rohů míšních, často v kombinaci s degenerací motorických jader hlavových nervů.

Nejčastější formou je proximální forma s vazbou na mutaci v *SMN1* genu. U této formy klinicky dominuje proximální svalová slabost zejména v oblasti pletenců dolních končetin. Postupně dochází k rozvoji svalových atrofií, kontraktur a k rozvoji skoliózy. Svalová slabost

je progresivní, často vede ke ztrátě schopnosti samostatné chůze. U těžších forem slabost generalizuje a vede k rozvoji respirační insuficience s nutností umělé plicní ventilace a v některých případech i k předčasnému úmrtí.

V neurologickém nálezu je patrná hypotonie, jsou snižené až vyhaslé reflexy na končetinách, mohou se vyskytovat fascikulace jazyka (1).

SMA je vzácné onemocnění, vzhledem k udávané incidenci 1 : 6–10 000 porodů živých dětí se každoročně v ČR narodí 10 dětí se SMA (2). Celkově by v ČR tedy mělo být několik stovek

pacientů s touto diagnózou. Od roku 2012 existuje při Neuromuskulární sekci Neurologické společnosti ČLS JEP registr pacientů s diagnózou SMA, aktuálně je zde za ČR registrováno 103 pacientů ([www.ready.registry.cz](http://www.ready.registry.cz)) (3).

I přes pokrok v oblasti výzkumu se jedná o kauzálně neléčitelné onemocnění. V posledních letech se díky narůstajícím znalostem o patogenezi a průběhu nemoci významně zlepšuje možnost symptomatické péče, zvyšuje se kvalita života a prodlužuje věk dožití pacientů se SMA. Není výjimkou, že se i pacienti s nejtěžší formou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., [jana.haberlova@fnmotol.cz](mailto:jana.haberlova@fnmotol.cz)

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, V Úvalu 84, 150 18 Praha

Převzato z: Neurol. praxi 2016; 17(6): 349–353

Článek přijat redakcí: 15. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2016

**Tab. 1.** Klasifikace SMA

| Klasifikace SMA                   | Věk počátku obtíží                                      | Dosažené motorické maximum          | Průměrný věk dožití                          |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| SMA typ 0                         | Prenatálně, při narození patrná hypotonie a kontraktury | Ležící, neschopen sedu              | Bez UPV úmrtí do 6. měsíce věku              |
| SMA typ I m. Werdnig-Hoffmann     | Obtíže do 6. měsíce věku                                | Ležící, neschopen samostatného sedu | Bez UPV úmrtí do 2 let věku                  |
| SMA typ II                        | Obtíže do 18. měsíce věku                               | Neschopen samostatné chůze          | Dle symptomatické péče, 4. dekáda věku       |
| SMA typ III m. Kugelberg-Welander | Obtíže po 18. měsíci věku                               | Dočasně schopen samostatné chůze    | Dle symptomatické péče i normální věk dožití |
| SMA typ IV                        | Obtíže v dospělosti                                     | Chodící                             | Normální věk dožití                          |

UPV – umělá plicní ventilace

**Obr. 1.** Obraz časné generalizované hypotonie v kojeneckém věku, typický příznak SMA typu I



(SMA typ I) dožívají dospělosti (4, 5). S prodlužující se délkou dožití těchto pacientů stoupá i potřeba znalosti této diagnózy u dospělých neurologů.

Nadějí do budoucna jsou experimentální klinické studie léčby, zejména modulace splicingu a kauzální genová terapie, které jsou již ve fázi humánních studií (6, 7).

SMA je svými důsledky závažné neurologické onemocnění, které zejména u těžších forem může vést i k respirační insuficienci. Respirační insuficience je hlavní příčina předčasného úmrtí. Spinální svalová atrofie je po Duchenneově svalové dystrofii druhé nejčastější neuromuskulární onemocnění v dětském věku, je nejčastější příčinou úmrtnosti kojenců na vrozené onemocnění (8).

## Klasifikace

Spinální svalová atrofie je součástí široké skupiny chorob motoneuronu tzv. hereditárních motorických neuropatií (HMN). V běžné neurologické praxi se setkáváme převážně s klasickými proximálními formami, které tvoří až 95 % všech případů. U těchto forem je genetickým testem

prokazatelná mutace v *SMN1* genu. Klinicky se dělí nejčastěji na tři, event. čtyři či pět základních typů, a to dle věku počátku obtíží a dosaženého motorického maxima pacienta (tabulka 1). Jedná se o fenotypické spektrum, v rámci jednotlivých typů je široká variabilita závažnosti obtíží, dělení do jednotlivých typů je jen orientační (1).

## Klinické formy podmíněné mutací *SMN1* genu

SMA typ I (m. Werdnig-Hoffmann) – těžká a nejčastější klinická forma. Obtíže jsou často patrné již při narození, nebo se rozvíjejí do šesti měsíců věku. V klinickém obraze je patrná hypotonie se svalovou slabostí, která vede k opoždění motorického vývoje a poruše držení hlavy, dále hypo až areflexie. Jedná se o klasický fenotyp tzv. floppy baby (obrázek 1), obraz časné generalizované hypotonie. U této formy jsou patrné fascikulace jazyka. V objektivním nálezu je vždy jasná diskrepance mezi chabou motorikou a dobrým sociálním kontaktem. Ve většině případů se ke konci prvního roku objevují obtíže s polykáním a příjmem stravy, je nutné sondo-

vání. Děti nikdy nejsou schopny samostatného sedu. 95 % dětí umírá do 18 měsíců věku. Příčinou úmrtí je respirační insuficience. Jedná se o nejčastější příčinu úmrtí kojenců na vrozené onemocnění (1, 5).

U této formy po stanovení diagnózy a pohovoru s rodinou je na rodičích zásadní rozhodnutí, a to rozhodnutí o invazivitě budoucí léčby. Je možné jít cestou neinvazivní léčby v rozsahu paliativní péče, nebo je zde možnost invazivní symptomatické léčby – zavedení umělé plicní ventilace a tím možnost zásadního prodloužení věku dožití až do dospělého věku. V případě rozhodnutí o invazivní léčbě je pacient celoživotně odkázán na umělou plicní ventilaci a tím na 24hodinovou pomoc druhých. S postupem nemoci se prohlubuje motorický deficit, většinou zůstává částečně zachovalá jemná motorika horních končetin, pacient je většinou schopen ovládat PC a elektrický vozík. Ve většině případů je v dětském věku zachovalá schopnost řeči. S postupem věku je často nutné zavedení perkutánní gastrostomie, obvykle bývá indikována operace skoliózy. Pacienti mají normální intelekt, jsou schopni vystudovat vysokou školu a být i částečně ekonomicky soběstační. Zatím se v České republice jedná spíše o výjimečné případy (obrázek 2). V západní Evropě a v USA jsou však již stovky dospělých pacientů s tímto typem SMA (1).

SMA typ II – středně těžká a druhá nejčastější klinická forma. Klinicky se syndrom periferního motoneuronu objevuje do 18. měsíce věku. Obtíže mohou být patrné i před 6. měsícem věku, v těchto počátečních stádiích pak nejsme schopni určit klinickou formu SMA. Svalová slabost je ve většině případů symetrická, více vyjádřena na pletencích dolních končetin (DK). Dále je patrná hypotonie, hypo až areflexie. Děti nikdy nejsou schopny samostatné chůze. Obtíže pomalu progredují, je zde vysoké riziko respirační insuficience s nutností umělé plicní ventilace, délka života bývá zkrácena, pacienti se běžně dožívají 4. dekády věku (4). U této formy je vysoké riziko rozvoje kontraktur (není výjimkou i ankylóza mandibuly) a skoliózy. Typický je třes ak horních končetin. Jedná se o posturální a kinetický třes. Obtíže s polykáním jsou v dětském věku spíše výjimečné (1).

SMA typ III (m. Kugelberg-Welander) – lehká klinická forma. Vyskytuje se častěji u chlapců. Existuje teorie vysvětlující tento fakt tím, že u dívek je zvýšená tvorba proteinu plastin 3, který

**Tab. 2.** Atypické formy SMA bez vazby na mutaci v *SMN1* genu

| Atypické formy SMA bez vazby na mutaci <i>SMN1</i> genu | Dědičnost    | Klinický obraz                                            | Věk nástupu obtíží                                           | Gen /lokus                                        |
|---------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| SMA + pontocerebelární hypoplazie                       | AR           | SMA + VVV mozku (atrofie kůry, mozečku i mozkového kmene) | Okamžitě po narození či během 6 měsíců života                | <i>EXOSC3</i> , <i>VRK1</i> , <i>EXOSC8</i>       |
| SMA + respirační insuficience (SMARD)                   | AR           | Generalizovaná SMA + paréza bránice + kontraktury         | První měsíce života                                          | <i>IGHMBP2</i>                                    |
| SMA + kontraktury                                       | X vázaný typ | SMA + kontraktury                                         | Prenatální                                                   | Xp11.3-q11.2                                      |
| SMA + bulbární příznaky (Kennedyho nemoc)               | X vázaný typ | SMA + bulbární insuficience + endokrinopatie              | Ve většině případů v dospělém věku, výjimečně 2. dekáda věku | Expanze CAG tripletů genu androgenového receptoru |
| Skapuloperoneální SMA (heterogenní skupina)             | AD           | Skapuloperoneální SMA                                     | Okamžitě po narození či časná dospělost                      | U časné formy <i>TRPV4</i>                        |

má protektivní účinek (8). Klinicky se první obtíže objevují po prvním roce věku. Tíže fenotypu této formy je velmi variabilní, obecně platí, čím dříve se nemoc projeví, tím těžší je fenotyp. Prvním příznakem je porucha chůze, jež je daná oslabením proximálního svalstva DK. Oslabení je symetrické s pomalou progresí. Je zde riziko rozvoje kontraktur zejména v oblasti lýtek a rozvoje skoliózy. V počátku choroby jsou patrné pseudohypertrofie lýtek, zde klinický obraz imituje myopatii. Častým klinickým příznakem je i třes aker horních končetin. Později, u těžších forem, svalová slabost může generalizovat, vést ke ztrátě schopnosti samostatné chůze, méně často i k respirační insuficienci, dysfagii a dysartrii. Děti se běžně dožívají dospělosti, věk dožití nemusí být zkrácen (1, 4).

SMA typ IV je lehká klinická forma, kdy se první obtíže objevují až v dospělosti. Jedná se opět o proximální svalovou slabost s mírnou progresí. Ve většině případů bývá zachována samostatná chůze až do pozdní dospělosti. Respirační insuficience, skolióza či poruchy polykání jsou vzácné (1).

SMA typ 0 – jedná se již o prenatálně vzniklé obtíže, kdy při porodu je patrná těžká generalizovaná hypotonie a mnohočetné kontraktury, nástup respirační insuficience je velmi časný. Bez umělé plicní ventilace většina dětí umírá v prvních měsících života (1).

Během posledních desítek let se ze skupiny proximálních SMA začala vyčleňovat skupina tzv. variant SMA (tabulka 2). Popis této skupiny přesahuje rámec sdělení. Pro tuto skupinu je společným znakem genetické vyšetření bez nálezu mutace *SMN1* genu (viz níže). Jedná se o klinicky i geneticky heterogenní skupinu nemocí, byly popsány všechny druhy dědičnosti,

AR, AD, i X vázané. Častá je kombinace příznaků SMA s abnormalitami jiných orgánů – př. VVV mozku, artrogrypózou, parézou bránice.

SMA je součástí široké skupiny hereditárních chorob motoneuronu, v některých případech je překryv se skupinou distálních hereditárních motorických neuropatií (dHMN) a v širší skupině i s ALS, progresivní svalovou atrofií a progresivní bulbární parézou dospělých. Tato onemocnění však přesahují rámec sdělení.

## Genetika

Milníkem v molekulárně genetické diagnostice proximálních SMA byl rok 1990, kdy bylo prokázáno, že proximální formy SMA se mapují do oblasti 5q-11.2–q-13.3 (9). Později byla jako kauzální prokázána mutace v *SMN1* genu (survival motor neuron gen) (10), který leží v této kritické oblasti ve dvou kopiích, telomerické *SMN1* a centromerické *SMN2*.

*SMN1* gen je mutován v 95% proximálních SMA, za zbylých 5% je odpovědná mutace jiného genu. Geny *SMN1* a *SMN2* se liší pouze v pěti nukleotidech. Jedna ze změn, ležící v sedmém z devíti exonů, je zřejmě zásadní. Neprojevuje se při translaci, ale při sestřihu mRNA. V jejím důsledku je pouhých 10–30% produktů genu *SMN2* úplných.

Mutace *SMN1* genu vede k projevům SMA, nevypovídá však nic o fenotypu. Některé faktory ovlivňující tíži fenotypu jsou již známé, například počet kopií *SMN2* genu, exprese dalších genů oblasti (*NAIP*, *Btf2-p44*, *C212/H4F*). Až 10–15% populace nemá žádnou kopii *SMN2* genu, což je pro SMA pacienty prenatálně letální. U pacientů se SMA typem 1 jsou ve většině případů přítomné 1–2 kopie *SMN2* genu, u SMA typu II 2–3 kopie a u typu SMA III 3–4 kopie *SMN2* genu. Ani dle počtu kopií *SMN2* genu nelze tíži fenotypu přesně

**Obr. 2.** Téměř 17letá dívka se SMA typ I, UPV, st. p. operace skoliózy, zachovávala řeč, polykání, hybnost aker HK, t. č. studuje střední školu se zaměřením na sociální práce



**Obr. 3.** Typický fenotyp pacientů se SMA typ II, neschopní samostatné chůze, od počátku odkázáni na mechanický vozík



predikovat, což je jeden z důvodů, proč se počet kopií *SMN2* genu standardně v ČR nestanovuje.

Nejčastějšími typy mutací jsou homozygotní delece exonu 7, anebo exonů 7 a 8 *SMN1* genu.

**Obr. 4.** Typický příznak šplhu u 5letého chlapce se SMA typ III



U pacientů se SMA typ I jsou tyto delece nalézány v 98,6% případů, u typu II a III v 93% (10). Další možností jsou bodové mutace v *SMN 1* genu. V případech, kdy se metodou MLPA nalezne pouze heterozygotní delece *SMN 1* genu a klinický obraz je přesvědčivý, je indikováno sekvenování genu k vyšetření bodových mutací. Ve většině geneticky potvrzených případů jsou rodiče tzv. přenašeči nemoci, klinicky jsou zcela asymptomatictí. Prevalence přenašečů je dle literatury u kavkazské populace 1:38 (2).

## Patogeneze

Patogeneze onemocnění i přes identifikaci *SMN* genu není zcela jasná. SMN protein se vyskytuje v cytoplazmě a jádře všech buněk těla, přesto predominantně postihuje zejména a motoneurony předních rohů míšních. Funkčně je spjat s celou řadou proteinů v tzv. SMN komplexu. Tento komplex ovlivňuje zejména sestřih pre-mRNA, mRNA transport a tvorbu růstových faktorů (11). Je známo, že kromě degenerace těla motoneuronu a axonu jsou u SMA i strukturální a funkční změny v oblasti nervosvalové ploténky (12).

## Diagnostika

Základem diagnostiky je anamnéza, objektivní nález, následující základní odběry, kde může být lehce zvýšené CK (maximálně pětinašobek normy). Při EMG vyšetření může být v kondukčních studiích patrné snížení amplitudy CMAP, v jehlové EMG je typický nález redukce interferenčního vzorce, AP mají často vyšší amplitudu a i prodlouženou

dobu trvání. U SMA typu I v jehlové EMG mohou být patrné denervace. K potvrzení diagnózy je nutné genetické vyšetření, nejdříve metodou MLPA, v indikovaných případech pak následuje sekvenování genu. Při negativním výsledku genetického vyšetření je ke zvážení provedení MR mozku a míchy, provedení svalové biopsie.

Diferenciálně diagnosticky připadají v úvahu jiné formy hereditárních motorických neuropatií, poruchy nervosvalového přenosu, myopatie, jako jsou metabolické myopatie (př. glykogenózy), kongenitální myopatie či svalové dystrofie.

## Terapie

Do dnešního dne neexistuje kauzální terapie. Zbývá terapie symptomatická, jejímž cílem je předejít kloubním kontrakturám, deformitám páteře a respirační insuficienci tzn. intenzivní rehabilitace včetně lázeňské péče, ortopedická péče – dlahy, ortézy a korzety, péče o respiraci – dechová rehabilitace a neinvazivní ventilace, zajištění pomůcek, jako jsou stendry, invalidní mechanické či elektrické vozíky či jiné domácí pomůcky. Zásadní zlepšení péče u těžších forem s respirační insuficiencí nově přináší užívání pomůcky Cough Assistant Machine, přístroje na zvýšení účinnosti kašle. Tento přístroj je sice finančně náročný (cca 100 000 Kč), ale dlouhodobě významně zlepšuje dechové funkce, předchází rozvoji infekcí, a tím snižuje nutnost hospitalizací. Zatím není hrazen ze zdravotního pojištění, probíhají však jednání a je příslib, že od podzimu 2016 tento přístroj indikovaným pacientům s dg. SMA hrazen bude. Předepisujícím lékařem bude nejspíše pneumolog. Součástí péče je i genetické poradenství, péče sociální a péče psychologa. Šíře potřebné symptomatické péče je známa, v roce 2007 byly publikovány standardy péče o pacienty se SMA (13). Zásadní je spolupráce s rodinou, zde hrají velkou roli i občanská sdružení a neziskové organizace, v České republice zejména Kolpingova rodina Smečno – [www.dumrocin.cz](http://www.dumrocin.cz). Z výše uvedeného je patrné, že se jedná o multidisciplinární péči. V České republice existuje síť tzv. Neuromuskulárních center, která by multidisciplinární péči měla poskytovat, podrobněji viz web Neuromuskulární sekce Neurologické společnosti ČLS JEP ([www.neuromuskularni-sekce.cz](http://www.neuromuskularni-sekce.cz)).

## Experimentální terapie

Principem je nejčastěji snaha zvýšit tvorbu SMN proteinu zvýšením exprese *SMN 2* genu. Existují různé možnosti, jak tohoto docílit.

Nadějnou cestou je využití principu modulační splicingu *SMN 2* genu pomocí syntenických antisense nukleotidů (ASO). Pomocí ASO se začlení exon 7 do transkriptu, zabrání se předčasnému ukončení translace a zvýší se tvorba SMN proteinu (obdoba léčby u svalových dystrofií typ Duchenne). Klinické studie jsou již ve fázi I a II humánních studií. Podání ASO je zde možné dvojí cestou, intratékálně či perorálně (6). Léčba pomocí ASO spadá do tzv. skupiny léků malých molekul („small molecule drugs“), léků s nízkou molekulární hmotností (méně jak 900 daltonů).

Další možností, jak zvýšit expresi SMN proteinu ze *SMN 2* genu, je užívání tzv. inhibitorů histon deacetylázy. Z této skupiny byl u pacientů se SMA testován efekt hydroxyurei, k. valproové a fenylbutyrátu. Výsledky na zvířecích modelech byly nadějně, humánní studie na větším počtu pacientů ale příznivý efekt u SMA pacientů zatím u žádné z těchto látek nepotvrdily.

Genová terapie, vnesení *SMN 1* genu pomocí virového vektoru podaného intratékálně, je již aktuálně ve fázi I humánních studií.

Léčba kmenovými buňkami je u SMA zatím ve fázi zvířecích modelů (7). Další cestou výzkumu bylo testování neuroprotektivních látek, jako například riluzolu a gabapentinu. Ani zde ale klinické humánní studie u SMA pacientů neprokázaly efekt.

Ve fázi výzkumu je také Salbutamol,  $\beta_2$  sympatomimetikum. Účinek Salbutamolu je dvojí. Má jednak přímý anaboličtý efekt prostřednictvím  $\beta_2$  receptoru a dále ovlivňuje splicing obdobně jako metoda ASO. Zhodnocení efektu Salbutamolu u SMA je zatím ve fázi humánních studií, vzhledem k faktu, že je ve většině případů dobře tolerován, je již v některých centrech pacientům nabízen jako léčba.

Pacienti v České republice zatím měli omezenou možnost se do klinických studií experimentální léčby zapojit. Vzhledem ke stále narůstajícímu počtu klinických studií u SMA se však možnost zapojení bude zvyšovat. Výběr vhodných pacientů pro klinické studie je prováděn na základě dat v celorepublikovém registru SMA pacientů (registr REaDY viz výše) (3).

*Publikace vznikla za podpory nadace  
Pohyb bez pomoci*

## LITERATURA

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy A Timely Review. *Arch Neurol*. 2011; 68(8): 979–984.
2. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *European Journal of Human Genetics* 2004; 12: 1015–1023.
3. Strenková J, Vohánka S, Haberlová J, Junkerová J, Mazanec R, Mrázová L, Parmová O, Ridzoň P, Staněk J, Šišková D, Vondráček P, Brabec P, Šnajdrová I. REaDY – český registr svalových dystrofií. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(2): 230–234.
4. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological Insights Derived by Natural History and Motor Function of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr*. 2013; 162(1): 155–159.
5. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, Kaufmann P. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007; 69: 1931–1936.
6. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, Norris DA, Bennett CF, Bishop KM. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86: 890–897.
7. Zanetta Ch, Riboldi G, Nizzardo M, Simone C, Faravelli I, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Molecular, genetic and stem cell-mediated therapeutic strategies for spinal muscular atrophy. *J. Cell. Mol. Med*. 2014; 18(No 2): 187–196.
8. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal Muscular Atrophy: A Clinical and Research Update. *Pediatr Neurol*. 2012 Jan; 46(1): 1–12.
9. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, Penchaszadeh GK, Wilhelmsen KC, Daniels R, Davies KE, Leppert M, Ziter F, Wood D, Dubowitz V, Zerres K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Ott J, Munsat TL, Gilliam TC. Genetic mapping of chronic Childhood onset SMA to chromosome 5q11.2–13.3. *Nature* 1990; 344: 540–541.
10. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, Le Paslier D, Frézal J, Cohen D, Weissenbach J, Munnich A, Melki J. Identification and characterisation of a SMA – determining gene, *Cell* 1995; 13, 80: 155–165.
11. Shababi M, Lorson ChL, Rudnik-Schoneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat*. 2014; 224: pp15–28.
12. Kariya S, Park GH, Maeno-Hikichi Y, Leykekhman O, Lutz C, Arkovitz MS, Landmesser LT, Monani UR. Reduced SMN protein impairs maturation of the neuromuscular junctions in mouse models of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2008 Aug 15; 17(16): 2552–69.
13. Wang ChH, Finkel RS, Bertini S, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trella A. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol*. 2007 Aug; 22(8): 1027–1049.