Spinalna mišićna atrofija

Mamić, Ivan; Bach-Rojecky, Lidija

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2020, 76, 449 - 468**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:368083

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Spinalna mišićna atrofija

IVAN MAMIĆ, LIDIJA BACH-ROJECKY

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmakologiju, Domagojeva 2, 10 000 Zagreb

Uvod

Spinalna mišićna atrofija (SMA), vodeći nasljedni uzrok smrti dojenčadi, autosomno-recesivni je poremećaj karakteriziran propadanjem neurona prednjeg roga kralježničke moždine, što u konačnici dovodi do mišićne atrofije i slabosti (1–3). Monogenski uzrok bolesti dugo je vremena bio poznat (4), ali rezultata na području terapije nije bilo gotovo dvadeset godina. Danas, zahvaljujući velikim naporima znanstvenika, moguće je ublažiti tijek bolesti i značajno produljiti životni vijek oboljelima. Iako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdila sigurnost i ustanovila stvarna učinkovitost postojećih terapija, postoji opravdana nada kako je terapija za teška neuromuskularna oboljenja, kakvo je i SMA, moguća.

Epidemiologija

Incidencija SMA procijenjena je od 1/6 000 do 1/11 000 živih poroda, uz najveću incidenciju SMA tipa I (5–7). Panetnička prevalencija iznosi 1 na 11 000 (7), dok je učestalost prenositelja bolesti procijenjena od 1:38 do 1:70. Incidencija SMA niža je od one koja se može očekivati na temelju učestalosti prenositelja, što je vjerojatno posljedica postojanja 0/0 SMN1/SMN2 genotipa, za koji je poznato kako je u drugim vrstama embrionalno letalan (8).

Klasifikacija i klinička slika

Izraz »spinalna mišićna atrofija« označava skupinu genetičkih poremećaja karakteriziranih degeneracijom stanica prednjeg roga kralježničke moždine, što u konačnici rezultira mišićnom atrofijom i slabošću (1–3). Iako svi oboljeli od SMA imaju delecije ili mutacije *SMN1* gena, veliki raspon težine fenotipova omogućava podjelu u nekoliko kliničkih tipova (9). Tijekom proteklih 120 godina, detaljno su opisane kliničke manifestacije, koje su u konačnici klasificirane 1991.

godine, na Međunarodnom konzorciju o SMA. Dogovorena je podjela na tri tipa SMA (I, II, III), na temelju dobi nastupa simptoma i postignutih ključnih točaka motoričkog razvoja. Naknadne modifikacije uključivale su podjelu tipa III na IIIa i IIIb, ovisno o tome je li nastup simptoma prije ili nakon treće godine života, zbog duljeg očekivanog životnog vijeka potonje skupine. Uveden je tip IV kao vrlo blagi oblik te tip 0 za pacijente s prenatalnim nastupom i smrću unutar nekoliko mjeseci (1).

Unatoč tome što čak 25 % pacijenata nije moguće precizno klasificirati, a razlike u težini fenotipa postoje i unutar pojedinog tipa SMA, ova shema (tablica 1.) ostala je relevantna i u genetičkoj eri jer pruža korisne kliničke i prognostičke informacije (1).

Oboljeli od SMA tipa 0 (vrlo teški oblik) imaju prenatalni nastup simptoma karakteriziran smanjenim fetalnim pokretima u zadnjem trimestru trudnoće. Izostanak respiratornog napora uobičajen je pri rođenju. Oboljelima je potrebna ventilacija, a ponekad i oživljavanje. Slabost je generalizirana, a pridruženi su joj hipotonija, arefleksija, izostanak spontanih pokreta te otežano gutanje. Izrazito teški slučajevi letalni su već *in utero*. Djeca ostaju ovisna o ventilaciji do smrti, koja se javlja unutar šest mjeseci, uglavnom kao posljedica respiratorne dekompenzacije zbog infekcije ili aspiracije (10–12).

Tip I SMA, poznata kao Werding-Hoffmannova bolest, ima nešto blaži prirodni tijek. Simptomi se javljaju između rođenja i šest mjeseci života, a uključuju opću hipotoniju, slabost udova te arefleksiju. Spontani su pokreti uglavnom ograničeni na stopala, podlaktice i dlanove (10,12–14). Oboljeli ne mogu samostalno sjediti (engl. *non sitters*). Prisutne su fascikulacije jezika, poteškoće gutanja i sisanja te slabost interkostalne muskulature uz relativno očuvanje funkcije dijafragme. Respiratorni zastoj javlja se uglavnom prije druge godine života (9,10,15). Nutritivnim i respiratornim intervencijama smrtnost je smanjena na 30 % unutar dvije godine, ali polovina preživjelih ovisna je o neinvazivnoj ventilaciji (9).

Nastup simptoma između šestog i osamnaestog mjeseca života karakterističan je za tip II SMA. Oboljeli mogu sjediti samostalno (engl. *sitters*), ali nikada stajati ili hodati (13,16). Slabost je proksimalna i progresivna te praćena hipotonijom i arefleksijom. Skolioza se javlja relativno često, a starenjem, zajedno sa slabošću interkostalnih mišića dovodi do restriktivne bolesti pluća (1,9). Stupanj preživljenja iznosi 97,8 % do 10. godine života, odnosno 68,5 % do 25. godine (16). Bolest je poznata i kao Dubowitzeva bolest (9).

Oboljeli od SMA tipa III, poznate i kao Kugelberg-Welanderova bolest, mogu samostalno stajati i hodati u određenom razdoblju njihova života (engl.

Tablica 1. ▶ Klinička klasifikacija spinalne mišićne atrofije (*preuzeto i prilagođeno iz Darras, 2015*)

Tip SMA	Drugi nazivi	Dob nastupa simptoma	Očekivani životni vijek	Maksimalna ostvarena funkcija	Ostale karakteristike	Incidencija (%)
Tip 0	Prenatalna, kongenitalna SMA	Prenatalno, *in utero*	<6 mjeseci	Uglavnom ne dostignu ključne točke motoričkog razvoja	Izostanak spontanih pokreta Teška slabost pri porođaju Izražena hipotonija Rani respiratorni zastoj Arefleksija Facijalna displegija	60
Tip I	Werding-Hoffmannova bolest, teška SMA (*nonsitters*)	<6 mjeseci	<2 godine bez respiratorne potpore	Nikada ne sjede samostalno	Slabost Hipotonija Fascikulacije jezika Hiporefleksija Poteškoće sisanja i gutanja Respiratorni zastoj	
TIP II	Umjerena SMA (*sitters*)	6–18 mjeseci	>2 godine, 70 % doživi 25 godina života	Sjede samostalno, ali gotovo nikada ne stoje, nikada ne hodaju samostalno	Proksimalna slabost Hiporefleksija Skolioza Posturalni tremor ruku	27
Tip III	Kugelberg-Welanderova bolest, blaga SMA (*walkers*)	>18 mjeseci života Tip IIIa <3 godine života Tip IIIb >3 godine života	Gotovo normalan	Sjede i hodaju samostalno	Moguć tremor ruku Pretilost Podsjeća na mišićnu distrofiju	12
Tip IV	Adultna SMA	>21 godine života	Normalan	Normalna		1

walkers) (1). Nastup simptoma je nakon osamnaest mjeseci života. Tip III je dalje podijeljen u tip IIIa (nastup prije 3. godine života) i tip IIIb (nastup nakon 3. godine života) na temelju vjerojatnosti da osobe budu pokretne u kasnijim fazama bolesti. Za tip IIIa ta vjerojatnost iznosi 22 %, a za tip IIIb 58,7 % nakon 40. godine života. Klinička slika obuhvaća proksimalnu slabost koja zahvaća noge više nego ruke. Rizik od razvoja skolioze je značajno manji u ovoj skupini, a očekivani životni vijek je gotovo normalan (1,9,16).

Konačno, SMA tipa IV najblaži je oblik ove bolesti. Oboljeli čine manje od 5 % svih slučajeva, pokretni su, a prvi se simptomi uglavnom javljaju nakon 21. godine života. Dostignu sve ključne točke motoričkog razvoja te imaju normalan životni vijek (9,17).

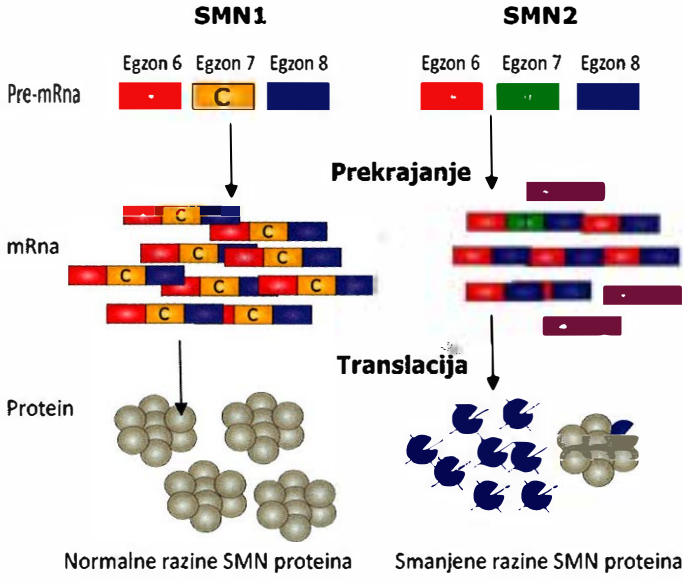
Važno je napomenuti kako su navedeni klinički tipovi definirani u neliječenih pacijenata. Primjenom naprednih terapijskih intervencija, dolazi do fenotipskih promjena i promjena u progresiji bolesti (18,19). Učinak terapijskih intervencija ovisan je o vremenu započinjanja, pri čemu je ranija intervencija učinkovitija. Kasnije liječenje, međutim, također daje rezultate, uzimajući u obzir povećano preživljavanje i očuvanje funkcije (20).

Patologija

Gen odgovoran za nastanak SMA identificirali su 1995. godine Lefebvre i suradnici (4). Taj događaj obilježio je prekretnicu u razumijevanju SMA i enigme kako jedan gen može uzrokovati tako širok spektar fenotipova (1). Pokazalo se kako je gen za preživljavanje motoričkog neurona 1 (engl. *Survival of Motor Neuron 1,* SMN1) odsutan ili oštećen u 98,6 % oboljelih u ispitivanoj skupini (4).

U ljudi postoje dvije forme *SMN* gena (slika 1.). Uz već spomenuti *SMN1* gen, na istome kromosomu 5q13, smješten je i gen za preživljavanje motoričkog neurona 2 (engl. *Survival of Motor Neuron 2,* SMN2). Oba gena kodiraju isti protein, SMN (engl. *Survival of Motor Neuron*), ali *SMN1* stvara veće količine genskog produkta (4). *SMN2* gen nastao je duplikacijom *SMN1* gena, uz zadržavanje izrazito visokog stupnja homologije, koja je do tada viđena samo kod pseudogena (21). Aktivni oblik *SMN2* gena prisutan je samo u ljudi, dok ostale vrste imaju jedan funkcionalni gen, *SMN* (22). Iako su navedeni geni podudarni 99,9 % na razini sekvence (21), identificirano je nekoliko nukleotidnih razlika, od kojih je najvažnija zamjena C→T unutar egzona 7 (4). Navedena je mutacija sinonimna (kodira istu aminokiselinu), ali dovodi do alternativnog prekrajanja pre-mRNA te smanjene inkorporacije egzona 7 u zrelu mRNA (21,23). Zrela mRNA kojoj nedostaje egzon 7 prevodi se u okrnjeni protein koji ima smanjenu sposobnost oligomerizacije što ga u konačnici čini podložnim brzoj razgradnji

(24). Svega 10 % *SMN2* pre-mRNA ispravno se prekraja i prevodi u funkcionalni protein (4). Tako niske razine SMN proteina omogućavaju embrionalni razvoj, ali ne i očuvanje motoričkih neurona (2).



Slika 1. ▶ Razlika u građi *SMN* gena *(preuzeto i prilagođeno iz Burghes i Beattie, 2009)*

Ključna razlika između *SMN1* i *SMN2* gena je u zamjeni jednog nukleotida u egzonu 7. Ta razlika utječe na prekrajanje gena, tako da većina SMN2 transkripata nema egzon 7. Gubitak aminokiselina kodiranih egzonom 7 rezultira stvaranjem SMN proteina sa značajno smanjenom sposobnosti oligomerizacije i stabilnosti.

Oboljeli od SMA nemaju funkcionalan *SMN1* gen te je proizvodnja SMN proteina, iako nedostatna, ovisna o *SMN2* genu (25). U 95 % SMA pacijenata detektirat će se homozigotne delecije *SMN1* gena, uz male mutacije istog gena u preostalih 5 % slučajeva (26). Obrnuta situacija, u kojoj se javlja gubitak *SMN2* gena, uz zadržavanje funkcionalnog *SMN1* gena, neće dovesti do razvoja bolesti (27). Prema tome, SMA je uzrokovana smanjenim razinama, a ne potpunim nedostatkom SMN proteina (4) koje, iz još uvijek neutvrđenih razloga, dovode do specifičnih oštećenja motoričkih neurona (25).

Veliku zagonetku dugo je vremena predstavljalo postojanje velikog raspona težine fenotipova u ovoj monogenskoj bolesti. Ona je riješena otkrićem kako oboljeli mogu imati više od jedne kopije *SMN2* gena te kako broj kopija tog gena

varira u SMA populaciji (25). Danas je poznato kako je broj kopija *SMN2* gena primarni određujući faktor težine fenotipa, ali ne i jedini modifikator bolesti, što je važno uzeti u obzir kada se broj kopija *SMN2* gena koristi u svrhu davanja prognostičkih informacija (1).

Dijagnostika

Dijagnoza SMA postavlja se uz obiteljsku povijest, kliničku sliku i genetičko testiranje (28). Dijagnostički postupak nije se promijenio još od prvotnog konsenzusa postignutog 2007. godine. Klinička slika koja upućuje na SMA uključuje simptome kao što su: hipertonija, progresivna, simetrična te proksimalna slabost koja više zahvaća noge nego ruke, slabost interkostalnih mišića, relativno pošteđena dijafragma i paradoksalno disanje (19).

Kao što je već spomenuto, 95 % oboljelih imat će homozigotnu deleciju *SMN1* gena. U suštini, svi ostali pacijenti bit će heterozigoti s delecijom jednog, te malom mutacijom drugog *SMN1* alela (29). Većina oboljelih naslijedit će deleciju *SMN1* gena od svojih roditelja, a u 2 % slučajeva javit će se *de novo* mutacije u jednom od dva alela (19).

Elektrodijagnostički postupci i mišićna biopsija bili su korisni alati u postavljanju ispravne dijagnoze SMA, međutim, pojavom genetičke analize izgubili su na značenju. Danas se dijagnostika SMA oslanja na genetičko testiranje *SMN1* gena, čija homozigotna delecija potvrđuje dijagnozu. U malom postotku oboljelih, prisutnost heterozigotne delecije zahtijeva kvantitativnu analizu. Ukoliko je prisutna samo jedna cjelovita kopija *SMN1* gena, a klinički fenotip ukazuje na SMA, potrebno je napraviti analizu nukleotidnog slijeda *SMN1* gena sekvenciranjem u svrhu identifikacije malih mutacija. Uz obje kopije *SMN1* gena vjerojatnost SMA je vrlo mala te se sekvencijska analiza provodi isključivo u slučaju tipičnog SMA fenotipa ili krvne srodnosti. Ukoliko su rezultati negativni, odnosno prisutan je intaktni *SMN1* gen, potrebno je razmotriti druge bolesti koje zahvaćaju motoričke neurone. Određivanje broja kopija *SMN2* gena nije važno za postavljanje dijagnoze SMA, ali je značajan prognostički faktor te kriterij za uključivanje oboljelih u kliničke studije, zbog čega postoji konsenzus kako bi se ono trebalo provoditi rutinski. Utvrđivanje prenositelja bolesti je moguće, kao i prenatalni probir biopsijom korionskih resica ili analizom DNA dobivene amniocentezom (19,29).

Komplikacije

Većina komplikacija SMA posljedica su mišićne slabosti, a zahvaćaju respiratorni, gastrointestinalni te mišićno-koštani sustav (30). Zbrinjavanje komplikacija izrazito

je važno, a oboljeli imaju veliku korist od multidisciplinarnog pristupa njezi, koji uključuje stručnjake iz područja neurologije, ortopedije, pulmologije, nutricionizma, gastroenterologije i fizikalne terapije (1,9,19). Prve smjernice za dijagnostiku SMA i olakšanje komplikacija objavljene su 2007. (31), a potom su ažurirane i dopunjene 2018. godine (19,32).

Respiratorne komplikacije

Glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u oboljelih od SMA tipa I i II su respiratorne komplikacije. Respiratorni problemi uključuju slab kašalj, nokturalnu hipoventilaciju, nepotpun razvoj prsnog koša i pluća te rekurentne infekcije (31). Poteškoće gutanja i refluks dodatno pridonose morbiditetu (3). Restriktivna bolest pluća najvažnija je komplikacija SMA, a kod težih oblika bolesti pogoršana je i razvojem skolioze (30). Slab kašalj predstavlja problem zbog rizika od rekurentnih infekcija te aspiracije i hipoksemije sekundarno zadržavanju sekreta (1,3). Kod težih oblika bolesti preporuča se proaktivni pristup zbrinjavanju komplikacija, a on uključuje čišćenje dišnih putova, osobito kod osoba s neučinkovitim kašljem, primjenu pulsnog oksimetra tijekom noći kod osoba pod povećanim rizikom od stvaranja mukoznog čepa te neinvazivnu ventilaciju kod svih simptomatskih bolesnika (32). Nadalje, preporuča se primjena antimikrobnih lijekova u akutnim oboljenjima, zbog rizika od pneumonije (1), rutinska imunizacija protiv pneumokoka, influence i respiratornog sincicijskog virusa (RSV), te tijekom sezone RSV-a primjena palivizumaba (protutijelo koje se veže za fuzijski protein RSV te posljedično smanjuje fuzijsku aktivnost oba soja virusa). Kod osoba oboljelih od blagog oblika bolesti, prvenstveno kod pokretnih pacijenata, proaktivne intervencije nisu indicirane (32).

Mišićno-koštane komplikacije

Slabost i smanjena pokretljivost predisponiraju brojnim mišićno-koštanim problemima. Rano otkrivanje i prikladna njega važni su zbog održavanja funkcije, sprječavanja propadanja vitalnog kapaciteta i unaprjeđenja kvalitete života.

U nepokretnih SMA pacijenata, kontrakture zglobova su česte, a redovne vježbe istezanja te primjena ortoza radi očuvanja savitljivosti i prevencije kontraktura zglobova, glavni su ciljevi terapije (33,34). Skolioza je također česta, osobito kod oboljelih od tipa I i II, gdje se incidencija kreće u rasponu od 60 do 90 %. Pacijenti pod velikim rizikom od skolioze zahtijevaju pomno praćenje i proaktivno zbrinjavanje komplikacija, što uključuje preglede kralježnice najmanje svakih šest mjeseci, te primjenu spinalnih ortoza radi pružanja potpore hipotoničnome trupu, usporavanja progresije spinalne deformacije i unaprjeđenja

respiratorne funkcije. Odluka o kirurškome liječenju skolioze donosi se na temelju brojnih faktora, ali postoji konsenzus kako se ono ne bi trebalo provoditi prije 4. godine života. Ortoze mogu donekle usporiti, ali ne i zaustaviti progresiju spinalne deformacije (19).

Nestabilnost kuka i frakture kostiju su uobičajene. Frakture se javljaju kao posljedica osteoporoze, smanjene razine vitamina D i smanjene pokretljivosti (19), a sve je više dokaza kako deficijencija SMN proteina izravno pridonosi smanjenoj gustoći kostiju kroz stimulaciju RANK receptora na osteoklastima (35). Torakalna insuficijencija je također česta, a rezultat je skolioze i deformacije prsnog koša (19).

Svi nepokretni pacijenti trebali bi koristiti invalidska kolica, a preporučaju se modifikacije u domu i okolini radi omogućavanja neovisnosti pacijenata i povećanja sigurnosti (1,19,29).

Gastrointestinalne i nutritivne komplikacije

Gastrointestinalne komplikacije češće su u pacijenata koji ne mogu sjediti ili stajati, a uključuju poteškoće hranjenja, disfagiju, gastroezofagealni refluks, usporeno gastrično pražnjenje i konstipaciju (1,29). Disfagija i umor tijekom hranjenja rezultiraju neadekvatnim rastom i razvojem (30).

Svi oboljeli od SMA moraju se podvrgavati redovitim procjenama rasta. Nutricionist bi trebao biti uključen u izradu prikladne prehrane, nadzor tjelesne mase te unos makro- i mikronutrijenata, osobito kalcija i vitamina D (19).

Teško oboljeli (engl. *non-sitters*) pod povećanim su rizikom od aspiracije stoga je potrebno procijeniti sposobnost gutanja i identificirati poteškoće hranjenja. Nadalje, mišićna slabost, disfagija i respiratorni problemi dovode do smanjenog unosa hrane i malnutricije (19,29). U određenim slučajevima potrebno je postavljanje nazogastrične ili nazojejunalne sonde kako bi se smanjio rizik od aspiracije. Razdoblja gladi potrebno je izbjegavati jer doprinose ubrzanom gubitku mišićne mase (29). Simptomi konstipacije mogu se olakšati primjenom probiotika, lijekova za regulaciju peristaltike te hidracijom (19).

Pretilost je komplikacija kojoj su podložniji oboljeli od blažih oblika bolesti, osobito tipa III, zbog normalnog unosa hrane u kombinaciji sa smanjenom fizičkom aktivnosti (1,19,29). SMA tipa III rijetko je praćena disfagijom i poteškoćama u hranjenju (19).

Terapija

Prije devedesetih godina prošlog stoljeća, postojalo je vrlo malo kliničkih studija na oboljelima od SMA jer jasna molekularna meta na koju bi se moglo djelovati

nije bila poznata. Provedene studije uglavnom su uključivale lijekove koji su pokazali ohrabrujuće rezultate u drugim bolestima karakteriziranim mišićnom slabosti, poput amiotrofične lateralne skleroze ili mišićne distrofije. Međutim, rasvjetljavanje genetičkih i molekularnih mehanizama SMA, koje je započelo otkrićem *SMN* gena i nastavljeno razvojem animalnih modela bolesti, ukazalo je na nekoliko mogućih terapijskih pristupa, uglavnom temeljenih na općem principu povećanja ekspresije SMN proteina (1). U tablici 2. dan je pregled mogućih terapijskih pristupa od kojih su neki u fazama kliničkih istraživanja.

Tablica 2. ▶ Pregled aktualnih terapijskih pristupa za SMA (prema Groen i sur., 2018.)

Terapijski pristup	Terapeutik	Meta	Stadij kliničkog razvoja
SMN – usmjerena terapija	Nusinersen (ASO)	SMN2 prekrajanje	Odobren (SAD, Europa)
	Male molekule: Risdiplam (RG7916), (Branaplam) LMI070	SMN2 prekrajanje	Faza II Faza I/II
	Genska terapija: Zolgensma (AVXS-101)	SMN1 zamjena	Odobren (SAD)
Neuroprotekcija	Olesoksim	Mitohondrij	Razvoj zaustavljen u Fazi II
Povećanje mišićne reaktivnosti	Reldesemtiv (CK-2127107)	Troponin (aktivator)	Faza II
	SRK-015	Miostatin (inhibitor)	Faza II

Terapija usmjerena prema SMN

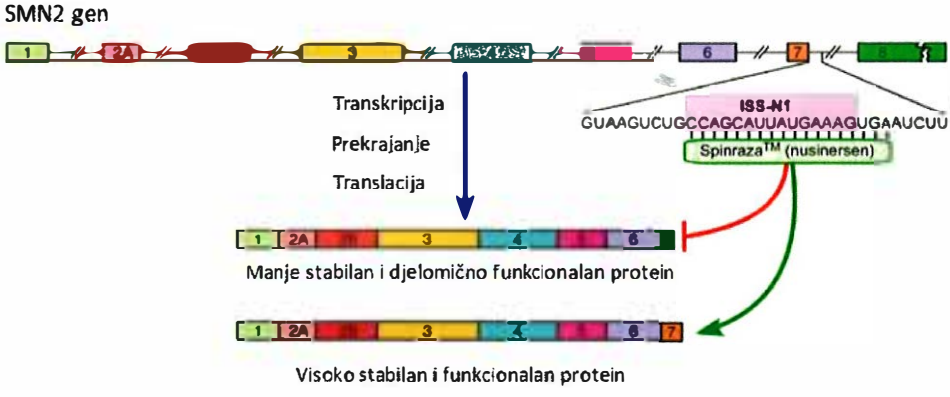
Istraživanja usmjerena prema modulaciji *SMN* gena u središnjem živčanom sustavu, dovela su do razvoja terapija koje mijenjaju tijek bolesti (engl. *Disease-modifying Therapy*). Transfer intaktnog *SMN1* gena primjenom adeno-asociranog virusnog vektora te regulacija naviše (engl. *up-regulation*) SMN2 gena, primjenom protusmjernih oligonukleotida (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO), zauvijek su promijenili ciljeve liječenja SMA (36).

Nusinersen

Nusinersen, poznatiji pod zaštićenim imenom Spinraza®, prvi je registrirani lijek za terapiju SMA. Klinička studija faze III prema podacima prijevremene analize (engl. *interim analysis*), bila je toliko uspješna da je ranije prekinuta, nakon čega je uslijedila registracija lijeka od strane Američke agencije za hranu i lijekove

(*Food and Drug Administration*, FDA) u prosincu 2016., te Europske agencije za lijekove (*European Medicines Agency*, EMA) u srpnju 2017. godine (37,38).

Nusinersen je protusmjerni oligonukleotid dizajniran tako da povećava ekspresiju cjelovitog SMN proteina. Mehanizam djelovanja temelji se na komplementarnosti nukleotidnog slijeda lijeka regiji *SMN2* gena, nazvanoj ISS-N1 (engl. *Intronic Splicing Silencer N1*). Upravo ta regija uzrokuje izrezivanje egzona 7 iz zrele mRNA. Komplementarnim sparivanjem sa SMN2 pre-mRNA, nusinersen sprječava vezanje prekrajajućih faktora odgovornih za izrezivanje egzona 7, povećavajući njegovu inkorporaciju u zrelu mRNA i time razine cjelovitog, funkcionalnog SMN proteina (slika 2.) (37,39,40).



Slika 2. ▶ Mehanizam djelovanja nusinersena (*preuzeto i prilagođeno iz* Ottesen, 2017)

Spinraza® je prvi odobreni lijek za terapiju SMA. Egzoni su predstavljeni obojenim pravokutnicima. Introne predstavljaju prekinute linije. Regija ISS-N1 prikazana je nizvodno od egzona 7 u obliku ružičastog pravokutnika. Naznačeno je mjesto vezanja Spinraze®. Proteinski produkti prikazani su ispod.

Provedene su studije sigurnosti i učinkovitosti nusinersena u SMA tipa I, II i III. Inicijalne kliničke studije pokazale su kako je nusinersen siguran i podnošljiv te da postoji naznaka kliničke koristi (41). Uistinu, rezultati prijevremene analize multicentričnog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog, ENDEAR (engl. *Efficacy and Safety of Nusinersen in Infants With Spinal Muscular Atrophy*, Identifikator: NCT02193074) kliničkog istraživanja bili su dovoljni da FDA i EMA donesu odluku o registraciji lijeka za sve tipove SMA uzrokovane mutacijama na kromosomu 5q13 (42). ENDEAR studija provedena je na 121-om oboljelom djetetu starosti do 7 mjeseci s postavljenom dijagnozom SMA. Svi sudionici bili

su neovisni o mehaničkoj ventilaciji i imali su barem 2 kopije *SMN2* gena. Bolesnici su bili randomizirani u ispitivanu i kontrolnu skupinu u omjeru 2:1. Lijek je primjenjivan intratekalnim putem 1., 15., 29. i 64. dan uz doze održavanja 183. odnosno 302. dan. Rezultati prijevremene analize, provedene na 82 bolesnika uključena u studiju barem 6 mjeseci, pokazali su napredak u ključnim točkama motoričkog razvoja (npr. kontrola glave, sjedenje, udaranje nogama u ležećem položaju, puzanje, stajanje...). Napredak je primijećen kod 21/51 oboljelih (41 %) koji su primali nusinersen, nasuprot 0/27 oboljelih u kontrolnoj skupini (43). Konačna analiza ENDEAR studije pokazala je napredak u ključnim točkama motoričkog razvoja kod 37/73 (51 %) bolesnika liječenih nusinersenom, nasuprot 0/37 oboljelih u kontrolnoj skupini. Nadalje, udio djece koja su preminula ili bila ovisna o trajnoj mehaničkoj ventilaciji (≥ 16 sati dnevno, dulje od 21 dan) bio je manji u skupini koja je primila lijek (39 %), nego li u kontrolnoj skupini (68 %) (43).

U tijeku je i studija faze II naziva NURTURE (Identifikator: NCT02386553), koja ocjenjuje učinkovitost nusinersena u liječenju pre-simptomatske djece, starosti do 6 tjedana, kojima je dijagnoza postavljena genetičkim testiranjem. Rezultati prijevremene analize ukazuju na kliničku učinkovitost, pri čemu su sva djeca živa i ne trebaju respiratornu potporu nakon 323 dana. Međutim, mnogi nisu dostigli ključne točke motoričkog razvoja u očekivanim godinama (42,44).

Dokazi o učinkovitosti za stariju djecu sa SMA proizlaze iz dvostruko slijepog CHERISH (engl. *Choosing Healthy Eating for Infant Health*, Identifikator: NCT02292537) kliničkog istraživanja. Studija je uključila djecu između 2 i 12 godina koja su imala nastup simptoma nakon 6 mjeseci života te su bila sposobna samostalno sjediti, ali ne i hodati. Rezultati konačne analize bili su podudarni s rezultatima prijevremene analize te su pokazali klinički značajan napredak u motoričkim funkcijama ispitivane u odnosu na kontrolnu skupinu (45). Oboljeli koji su završili studije CHERISH i ENDEAR bili su kvalificirani za uključivanje u »open-label« studiju SHINE (Identifikator: NCT02594124), čiji je cilj utvrditi dugoročnu učinkovitost i sigurnost nusinersena. Završetak studije očekuje se u kolovozu 2023. godine (42). U trenutku pisanja ovog rada rezultati nisu dostupni.

Od štetnih učinaka nusinersena valja izdvojiti respiratorne infekcije i konstipaciju, povezane s intratekalnom primjenom. Zatim, povećan rizik od trombocitopenije, poremećaja koagulacije i renalne toksičnosti. Nuspojave poput glavobolje, boli u leđima i povraćanja povezuju se s lumbalnom punkcijom i mogu se smatrati manifestacijama postpunkcijskog sindroma. Također, zabilježeni su slučajevi neopstruktivnog hidrocefalusa (17,37,40,46).

Nusinersen se primjenjuje intratekalnim putem, a pojedinačna doza iznosi 12 mg. Liječenje započinje trima udarnim dozama u razmacima od 14 dana i četvrtom udarnom dozom 30 dana kasnije. Doze održavanja primjenjuju se svaka 4 mjeseca. Nakon intratekalne primjene, nusinersen se distribuira iz cerebrospinalnog likvora kroz cijeli središnji živčani sustav, uključujući motoričke neurone, glija i vaskularne endotelne stanice. Srednja vrijednost najnižih koncentracija nusinersena u cerebrospinalnom likvoru povećala se približno 1,4 do 3 puta nakon primjene višestrukih doza. U plazmi, prosječno vrijeme do postizanja vršne koncentracije nakon doziranja iznosilo je od 1,7 do 6 sati. Izvan središnjeg živčanog sustava nusinersen je detektiran u bubrezima, jetrima i mišićima (41).

Na temelju trenutačno objavljenih podataka, nusinersen je ohrabrujuća terapija za oboljele od SMA te izgleda postiže veću korist u pacijenata koji su mlađi i imaju blaži oblik bolesti, odnosno manje komorbiditeta. Rezultati dviju studija faze III pokazali su povoljne kratkoročne učinke u usporedbi s placebom te nisu prijavljeni značajniji štetni učinci. Međutim, rezultati se ne mogu primijeniti na sve oboljele od SMA jer su samo pacijenti s tipom I, II i III bili uključeni u studije, a dugoročna učinkovitost i sigurnost primjene nije poznata. Nadalje, visoka cijena i opetovana intratekalna primjena značajni su faktori koji ograničavaju kliničku primjenu lijeka (40).

Male molekule

Male molekule koje mijenjaju prekrajanje *SMN2* gena, trenutačno ulaze u kliničko područje. Najveće su prednosti malih molekula oralna primjena te ekspresija SMN proteina u perifernim tkivima. Identificirano je nekoliko molekula visoko-specifičnih za inkluziju egzona 7, prije svega RG7800 i RG7916 (47).

Sigurnost, podnošljivost, farmakokinetika te farmakodinamika RG7800 ispitivani su u multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebo kontroliranoj studiji na 9 oboljelih od SMA. Nakon jedne doze, razina cjelovite SMN2 mRNA značajno je porasla te je pronađeno da je učinak ovisan o dozi. Nažalost, dugoročna primjena lijeka (39 tjedana) u majmuna ukazala je na ototoksičnost, zbog koje je studija prekinuta (47).

RG7916 (risdiplam). Studija faze I na zdravim dobrovoljcima identificirala je optimalnu dozu i pokazala kako risdiplam, ovisno o dozi, povećava razinu SMN2 mRNA u ljudi (Identifikator: NCT02633709) (42,48). U tijeku su 4 kliničke studije faze 2 koje bi trebale utvrditi sigurnost i učinkovitost risdiplama u oboljelih od SMA tipa I, II i III, te pre-simptomatske novorođenčadi do 6 tjedana starosti, kojima je dijagnoza postavljena genetičkim testiranjem (47).

LMI070 (branaplam). Sigurnost, farmakokinetika, farmakodinamika i učinkovitost branaplama ispituje se u »open-label« kliničkoj studiji faze I/II, na oboljelima od SMA tipa I s dvije kopije *SMN2* gena (Identifikator: NCT02268552). Predloženi mehanizam djelovanja branaplama uključuje stabilizaciju tjelešca za prekrajanje i povećanje ekspresije SMN proteina (42,49). Prijevremeni rezultati studije ne obećavaju mnogo. Pet od trinaest pacijenata preminulo je zbog progresije bolesti, dok je šestero postiglo određeno povećanje motoričke funkcije (50).

Genska terapija

Izravniji pristup povećanju razina SMN proteina predstavlja genska terapija. U pretkliničkim studijama na SMA miševima, zamjena *SMN1* gena primjenom adeno-asociranih virusnih vektora rezultirala je raširenom ekspresijom SMN proteina u kralježničkoj moždini i značajno povećanim preživljavanjem miševa (51). Daljnje studije u primata pokazale su kako sistemski primijenjen AAV9-SMN1 (adeno-asocirani virus, serotip 9, koji sadrži rekombinantu *SMN1* DNA) učinkovito prelazi krvno-moždanu barijeru i dovodi do ekspresije transgena u mozgu, motoričkim neuronima, glija stanicama te perifernim tkivima poput jetre, srca i skeletnih mišića (52).

Obećavajući rezultati pretkliničkih ispitivanja doveli su do pokretanja kliničke studije faze I čiji je cilj bio utvrditi sigurnost i učinkovitost *SMN1* genske terapije (AVXS-101, AveXis) (53). Lijek je primijenjen oboljelima od SMA tipa I s dvije kopije *SMN2* gena u jednoj dozi, intravenoznim putem, U studiju je bilo uključeno 15 oboljelih, pri čemu su tri bolesnika dobila niske, a 12 visoke doze lijeka. Sigurnost, vrijeme do smrti, potreba za trajnom mehaničkom ventilacijom i promjena motoričke funkcije uspoređeni su između dviju skupina koje su dobile visoke, odnosno niske doze lijeka. Također, svih 15 bolesnika uspoređeno je s kontrolom iz NeuroNEXT studije. Pri starosti od 20 mjeseci, svih 15 oboljelih bilo je živo te većina nije zahtijevala nikakvu intervenciju. Usporedbe radi, u kontroli iz NeuroNEXT studije, stopa preživljavanja iznosila je 8 %. Nadalje, u skupini koja je primila visoku dozu lijeka, napredak u motoričkoj funkciji bio je izraženiji nego u skupini koja je primila nisku dozu lijeka, dok je u kontrolnoj skupini došlo do smanjenja motoričke funkcije. Porast serumskih razina aminotransferaza bio je najvažniji štetni učinak zabilježen u 4 bolesnika (27 %), pri čemu su se vrijednosti vratile u normalan raspon nakon primjene kortikosteroida.

Trenutačno je u tijeku studija faze III, intravenozno primijenjene jedonokratne doze AVXs-101, na oboljelima od SMA tipa I, s jednom ili dvije kopije *SMN2* gena i starosti < 6 mjeseci. Prijevremena analiza potvrdila je učinkovitost

lijeka (54). Studija je u tijeku u SAD-u (STR1VE, Identifikator: NCT03306277) i Europi (STR1VE-EU, Identifikator: NCT03461289) (42).

Na temelju podataka iz kliničke studije faze I te prijevremene analize rezultata studije faze III, FDA je odobrila registraciju AVXs-101 (onasemnogen abeparvovek-ksio) pod zaštićenom nazivom Zolgensma®, u svibnju 2019. godine za liječenje SMA u oboljelih koji su mlađi od 2 godine te imaju homozigotne mutacije *SMN1* gena (55). Cijena lijeka iznosi 2,1 milijun američkih dolara. U Europskoj uniji, lijek je u procesu pregleda dokumentacije o sigurnosti i učinkovitosti(56).

U tijeku je još nekoliko kliničkih studija faze III čiji su ciljevi utvrditi dugoročnu sigurnost primjene (START, Identifikator: NCT03421977), učinkovitost u pre-simptomatskih bolesnika (SPR1NT, Identifikator: NCT03505099) te sigurnost i učinkovitost intratekalno primijenjene genske terapije (STRONG, Identifikator: NCT03381729) (42).

Unatoč obećavajućim rezultatima studija, virusna genska terapija nije uobičajena u kliničkoj praksi i stoga je potreban veliki oprez i pažljivo nadziranje bolesnika kako bi se utvrdila dugoročna učinkovitost i sigurnost (51).

Terapija neovisna o SMN

Postoji nekoliko kliničkih istraživanja koji ispituju alternativne pristupe liječenja SMA, odnosno one koji su neovisni o ekspresiji *SMN* gena. Korist od ovakvih pristupa mogle bi prije svega imati osobe koje ne podnose ili ne zadovoljavaju kriterije za SMN-ovisnu terapiju (36,47)

Jedan od takvih pristupa predstavlja olesoksim. Ovaj neuroprotektivni spoj, koji djeluje kao oralno aktivni stabilizator membrane mitohondrija, pokazivao je potencijal u pretkliničkim ispitivanjima. Međutim, od razvoja se odustalo nakon razočaravajućih rezultata druge faze kliničkih istraživanja (Identifikator: NCT01302600) (42,57).

U testiranju su još dva potencijalna lijeka koji povećavaju mišićnu reaktivnost, reldesemtiv (Identifikator: NCT0264668) i SRK-015 (Identikifator: NCT 03921528), a trenutačno se nalaze u drugoj fazi kliničkih istraživanja (42,47). Rezultati nisu dostupni.

Budućnost terapije SMA

Relativno kratko trajanje kliničkih studija, mali broj uključenh pacijenata te primjene različitih i time neusporedivih režima doziranja lijekova predstavljaju ograničenja i poteškoće u interpretaciji dobivenih podataka. Ukupna klinička korist i njezino trajanje u cjelokupnoj SMA populaciji također nisu poznati (36).

Odobravanjem nusinersena napravljen je ogroman pomak u liječenju SMA – po prvi puta u povijesti moglo se utjecati na tijek bolesti (58). Međutim, nakon prvotnog oduševljenja postalo je jasno kako će inovativna terapija stvoriti brojne probleme. Prije svega, intratekalna primjena lijeka dodala je značajan teret kliničarima, oboljelima i njihovim obiteljima (47). Cijena liječenja velikom je broju javnozdravstvenih sustava previsoka, što će ograničiti dostupnost terapije pacijentima. Nadalje, potreban je razvoj centara koji će omogućiti sigurnu i ponavljanu lumbarnu punkciju tijekom cjeloživotnog razdoblja oboljelih (36,47). Konačno, većina studija pokazala je kako je terapiju potrebno započeti što je ranije moguće u svrhu osiguravanja najboljeg mogućeg terapijskog ishoda, što dalje implicira potrebu za uspostavom infrastrukture koja će omogućiti primjenu nusinersena, genske i drugih terapija, odmah nakon postavljanja dijagnoze. Drugim riječima, programi prenatalnog probira i probira novorođenčadi postat će nužni (47).

Posljedice razvoja novih terapija bit će značajno veće od troškova i izazova vezanih uz njihovu primjenu. Promjenom prirodnog tijeka bolesti prema sve više kroničnom obliku, izraženije će postati manifestacije bolesti izvan živčanog sustava. To će zahtijevati da napredak u respiratornim intervencijama, fizioterapiji, ortopedskoj i nutritivnoj njezi drži korak s promjenjivim ciljevima liječenja. Financiranje, radna snaga i logističko planiranje za navedene kliničke domene sukladno će zahtijevati integraciju u holistički paket skrbi za pacijente (36). Genska će terapija olakšati neke aspekte liječenja (jednokratna doza lijeka, sistemska ekspresija proteina, intravenska primjena) i dodatno unaprijediti kliničke ishode (47,54), ali neće samostalno uspjeti zaustaviti ili spasiti bolesni fenotip (51).

Konačno, znanstvenici i stručnjaci uključeni u razvoj i ispitivanje novih terapija bit će suočeni s izazovom uključivanja pacijenata u nova klinička istraživanja zbog rizika da pacijent bude raspoređen u placebo skupinu ili da dobije neučinkovitu dozu lijeka. U okolnostima u kojima postoje terapije koje mijenjaju tijek bolesti, oboljeli ili njihovi skrbnici neće biti voljni poduzimati takav rizik. (58).

Zaključak

Razvojem medicinske tehnologije značajno je porasla kvaliteta skrbi o oboljelima od SMA, ali na prirodni tijek bolesti nije se moglo značajnije utjecati. Od otkrića gena odgovornog za bolest 1995. godine, napravljen je ogroman napredak u razumijevanju etiologije bolesti i patoloških mehanizama. Zahvaljujući uloženim naporima, ali i razvoju drugih grana znanosti, danas je prvi put moguće značajnije utjecati na tijek bolesti.

Registracijom lijekova Spinraza® (nusinersen) i Zolgesnma® (AVXs-101) napravljena je velika prekretnica u liječenju SMA jer terapijski pristup koji je uglavnom bio usmjeren na pružanje palijativne skrbi, sada se mijenja i prvi put može ponuditi nadu oboljelima i njihovim obiteljima. Međutim, unatoč pozitivnim ishodima kliničkih studija, dugoročne posljedice liječenja i dugoročna učinkovitost nisu poznate. Nadalje, faktori koji određuju pojedinačni odgovor na terapiju nisu identificirani. Uz navedeno, visoki troškovi liječenja, nedostatak infrastrukture i etičke implikacije novih terapija predstavljaju značajne prepreke.

Kao mogući put, u budućnosti se nudi kombinirana terapija, s ciljem istovremenog djelovanja na više meta unutar središnjeg živčanog sustava, ali i periferno. Takav pristup mogao bi se pokazati izrazito korisnim zbog toga što će periferne manifestacije bolesti postajati sve izraženije kako se fenotip bolesti bude mijenjao prema sve više kroničnom obliku. Konačno, bit će potrebne kliničke studije inovativnijeg dizajna, novi ishodi liječenja, te biomarkeri radi kvalitetnije procjene učinkovitosti i sigurnosti novih terapija i smanjivanja broja ispitanika (veličine uzoraka) u budućim studijama.

7-8
2020

Spinal muscular atrophy

I. Mamić, L. Bach-Rojecky

Abstract Spinal muscular atrophy (SMA) is autosomal recessive disorder characterized by degeneration of spinal cord motor neurons, atrophy of skeletal muscles and generalised weakness. With incidence estimated between 1/6000 and 1/11000, it is the leading genetic cause of infant mortality. Disease is caused by deleterious mutations of *SMN1* gene, and subsequently decreased levels of SMN protein. Based on the age at onset of symptoms and achieved motor milestone, patients are classified into one of five phenotypic classes (SMA 0, SMA I, SMA II, SMA III, SMA IV). Cornerstone of modern diagnosis is genetic screening for homozygous deletion or mutation of the *SMN1* gene. Until recently, SMA therapy was mainly supportive and despite huge advances in medical technology and patient care, natural history of the disease was barely affected. Twenty years after the discovery of the *SMN1* gene and its role in SMA, a major step forward was made by approving the first drug for SMA, antisense oligonucleotide, nusinersen. However, despite great enthusiasm

within SMA community, following approval, nusinersen has at the same time created many ethical, medical and financial challenges. Many of which are also reflected upon the recently approved gene therapy for SMA.

Literatura – References

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. Neurol Clin. 2015; 62(3):831–846.
2. Lunn MR, Wang C h. Spinal Muscular Atrophy. Lancet. 2008; 371:2120–2133.
3. D`Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6(71):1–10.
4. Lefebvre S. i sur. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995; 80:155–165.
5. Ogino S, Leonard DGB, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. Am J Med Gentics. 2002; 110(4):301–307.
6. 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. Eur J Hum Genet. 2004; 12(12):1015–1023.
7. Flynn K, Zhou Z, Scholl T, Nagan N, Hendrickson BC, Rohlfs EM i sur. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. Eur J Hum Genet. 2011; 20(1):27–32.
8. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, i sur. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet Part A. 2010; 152A(7):1608–1616.
9. Darras BT. Spinal muscular atrophies. Pediatr Clin North Am. 2015; 62:743–66.
10. Thomas NH, Dubowitz V. The Natural History of Type 1 (Severe) Spinal Muscular Atrophy. Neuromuscul Disord. 1994; 4(5):497–502.
11. Macleod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 1999; 3(2):65–72.
12. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Eur J Pediatr Neurol. 1999; 3(2):49–51.
13. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural History inProximal Spinal Muscular Atrophy. Arch Neurol. 1995; 52:520–523.
14. Russman BS. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. J Child Neurol. 2007; 22(8):946–951.
15. Zerres K, Davies K. 59th ENMC International Workshop : Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria. Neuromuscul Disord. 1999; 9:272–278.
16. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. 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. 1997; 146(1):67–72.
17. https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy, datum pristupa: 31.5.2019.

18. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. Neuromuscul Disord. 2017; 27(10):883–889.

19. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018; 28(2):103–115.

20. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. Dev Med Child Neurol. 2018; 61(1):19–24.

21. Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AHM i sur. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. Hum Mol Genet. 1999; 8(7):1177–1183.

22. Duque SI, Arnold WD, Odermatt P, Li X, Porensky PN, Schmelzer L i sur. A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype. Ann Neurol. 2015; 77(3):399–414.

23. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci. 1999; 96(11):6307–6311.

24. Lorson CL. SMN oligomerization defect correlates with spinal muscular atrophy severity. Nat Genet. 1998; 19:74–8.

25. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrandy S, Clermont O, Munnich A i sur. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet. 1997; 16:265–9.

26. Arthur H.M. Burghes and Christine E. Beattie. Spinal Muscular Atrophy: Why do low levels of SMN make motor neurons sick? Nat Rev Neurosci. 2009; 10(8):597–609.

27. Burghes AHM. When Is a Deletion Not a Deletion? When It Is Converted. Am J Hum Genet. 1997; 61(1):9–15.

28. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [Updated 2019 Nov 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.

29. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015; 51(2):157–167

30. Iannaccone ST. Modern Management of Spinal Muscular Atrophy. J Child Neurol. 2007; 22(8):974–978.

31. Wang CH, Finkel RS, Main M, Morrison L, Schroth M, Wong B, i sur. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. J Child Neurol. 2007; 22(8):1027–1049.

32. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, i sur. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord. 2018; 28(3):197–207.

33. Wang HY, Ju YH, Chen SM, Lo SK, Jong YJ. Joint range of motion limitations in children and young adults with spinal muscular atrophy. Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85(10):1689–1693.

34. Fujak A, Kopschina C, Gras F, Forst R, Forst J. Contractures of the lower extremities in spinal muscular atrophy type II. Descriptive clinical study with retrospective data collection. Ortop Traumatol Rehabil. 2011; 13(1):27–36.

35. Nash LA, Burns JK, Chardon JW, Kothary R, Parks RJ. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? Curr Mol Med. 2016; 16:779–792.

36. Kariyawasam D, Carey KA, Jones KJ, Farrar MA. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. Paediatr Respir Rev. 2018; 28:3–10.

37. Shen X, Corey DR. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs. Nucleic Acids Res. 2017; 46(4):1584–1600.

38. Wurster CD, Ludolph AC. Nusinersen for spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord. 2018; 11: 1756285618754459.

39. Ottesen EW. ISS-N1 makes the First FDA-approved Drug for Spinal Muscular Atrophy. Transl Neurosci. 2017 8:1–6.

40. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. Ann Pharmacother. 2018; 53(1):1–9.

41. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC i sur. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016; 388(10063):3017–3026.

42. https://clinicaltrials.gov, datum pristupa 1.7.2019.

43. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, i sur. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017; 377(18):1723–1732.

44. De Vivo DC, Hwu W-L, Reyna SP, Farwell W, Gheuens S, Sun P i sur. Interim Efficacy and Safety Results from the Phase 2 NURTURE Study Evaluating Nusinersen in Presymptomatic Infants with Spinal Muscular Atrophy (S46.003). Neurology 88(16 Suppl.): S46.003.

45. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, i sur. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018; 378(7):625–635.

46. Neil EE, Bisaccia EK. Nusinersen : A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. J Pediatr Pharmacol Ther. 2019; 24(3):194–203.

47. Messina S. New Directions for SMA Therapy. J Clin Med. 2018; 7(251):2–8.

48. Sturm S, Günther A, Jaber B, Jordan P, Al Kotbi N, Parkar N i sur. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. Br J Clin Pharmacol. 2019; 85(1):181–193.

SREDIŠNJA KNJIŽNICA
FARMACEUTSKE
10000 ZAGREB, ANE KOVAČIĆA 1

49. Cheung AK, Hurley B, Kerrigan R, Shu L, Chin DN, Shen Y, i sur. Discovery of Small Molecule Splicing Modulators of Survival Motor Neuron-2 (SMN2) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). J Med Chem. 2018; 61(24):11021–1136.

50. Deconinck N, Born A, Baranello G, Bertini E, Jullien de Pommerol H, Mancilla BG i sur. SMA THERAPIES II AND BIOMARKERS: P.261Safety and efficacy of the oral splice modulator branaplam in type 1 spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2018; 28:S110.

51. Shorrock HK, Gillingwater TH, Groen EJN. Overview of Current Drugs and Molecules in Development for Spinal Muscular Atrophy Therapy. Drugs. 2018; 78(3):293–305.

52. Bevan AK, Duque S, Foust KD, Morales PR, Braun L, Schmelzer L i sur. Systemic Gene Delivery in Large Species for Targeting Spinal Cord, Brain, and Peripheral Tissues for Pediatric Disorders. Mol Ther. 2011; 19(11):1971–1980.

53. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017; 377(18):1713–1722.

54. Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO, Darras BT, Finkel RS, Connolly AM, et al. AVXS-101 Gene-Replacement Therapy (GRT) for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Pivotal Phase 3 Study (STR1VE) Update (P1.6-058). Neurology. 2019; 92(15):P1.6-058.

55. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma, datum pristupa: 1. 7. 2019.

56. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-under-evaluation#2020-section, datum pristupa: 30.6.2019.

57. Weber JJ, Clemensson LE, Schiöth HB, Nguyen HP. Olesoxime in Neurodegenerative Diseases: Scrutinising a Promising Drug Candidate. Biochem Pharmacol. 2019; 168:305–318.

58. Groen EJN, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. Nat Rev Neurol. 2018; 14(4):214–224.

Primljeno 10. ožujka 2020.