

## SPINALNA MIŠIĆNA ATROFIJA - NOVOSTI U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI

NINA BARIŠIĆ<sup>1</sup>, PETRA GRĐAN<sup>2</sup>, VANJA IVANOVIĆ<sup>2</sup>, IVAN LEHMAN<sup>2</sup>, JADRANKA SERTIĆ<sup>3</sup>, MILIVOJ NOVAK<sup>4</sup>

Spinalna mišićna atrofija je autosomno recesivna bolest karakterizirana degeneracijom donjeg alfa-motoneurona. Najčešći je nasljedni uzrok smrtnog ishoda u prvim godinama života. Razlikuju se četiri oblika bolesti: SMA I, II, III te adultni tip IV. Bolest uzrokuje mutacija gena SMN1 koji se nalazi se na kromosomu 5q. Njegov produkt je protein SMN (survival motor neuron). Gen SMN2 je kopija gena SMN1 na istom lokusu koja se razlikuje u nekoliko parova baza, ali njegovom transkripcijom i translacijom nastaje 10-15% funkcionalnog proteina SMN zbog "tije" mutacije unutar gena i isključenja eksona 7 iz translacijskog procesa. Mehanizam je poznat kao alternativni splicing. Iako za sada nema terapijskih pristupa koji omogućuju izlječenje bolesti, doneseni su standardi i preporuke zbrinjavanja bolesnika sa SMA koji obuhvaćaju dijagnostiku te multidisciplinarni terapijski pristup bolesnicima sa SMA.

Deskriptori: SPINALNA MIŠIĆNA ATROFIJA, BOLESTI DONJEG ALFA-MOTONEURONA, SMARD, MOLEKULARNO GENETIČKA DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA

## Skrćenice:

SMA (spinalna mišićna atrofija); SMN (survival motor neuron); SMARD (spinal muscular atrophy with respiratory distress); EMNG (elektromioneurografija); CK (kreatin kinaza)

## UVOD

Spinalna mišićna atrofija (SMA) je nasljedna bolest koja je ujedno i najčešća autosomno recesivna bolest koja uzrokuje smrtni ishod u prvim godinama života. Riječ je o bolesti karakteriziranoj degeneracijom donjeg alfa-motoneurona. Njezina je incidencija oko 1:6000 do 1:11000 živorođenih dok je prevalencija prenositelja (heterozigota) oko 1:40-50, najčešće u bijelaca (1). Obzirom na pa-

tofiziološki proces degeneracije donjeg motoneurona, kliničku manifestaciju bolesti obilježavaju hipotonija, hipo- ili arefleksija i mišićna slabost. U djece su daleko najčešće spinalne mišićne atrofije koje zahvaćaju proksimalne skupine mišića (2). Novija istraživanja ukazuju na presinaptički poremećaj neuromuskularne transmisije, manjak proprioceptivnih senzornih neurona u kralježničkoj moždini kao i na poremećaj u maturaciji motorne jedinice/mišićnog vlakna kao moguće patofiziološke procese u spinalnoj mišićnoj atrofiji te ulogu inzulinu sličnog faktora rasta kao i superoksid dismutaze (3-6). Dijagnoza se potvrđuje molekularno genetskom analizom, a dijagnostički postupak obuhvaća i elektromioneurografiju i analizu bioptata mišića, koji su sukladni u 98% slučajeva.

Elektrofiziološki nalazi pokazuju znakove denervacije koji se manifestiraju spontanom aktivnošću, fibrilacijama i fascikulacijama te visokom amplitudom akcijskih potencijala motornih jedinica. Histopatološki se nađu atrofična mišićna vlakna s prisutnim tipnim grupiranjem, a u prednjim rogovima kralješnične moždine značajno je smanjen broj neurona. Klinički se razlikuju nekoliko tipova

proksimalne SMA: SMA I, II, III i tip IV, pri čemu je SMA I najteži oblik bolesti. Praktičnija podjela zasnovana je na dosegnutom stupnju motoričkog razvoja, odnosno ona razlikuje bolesnike koji niti mogu sjediti niti stajati (*non sitter non walker*), koji mogu samostalno sjediti (*sitters*) te one koji mogu hodati (*walkers*). SMA I ili *Werdnig-Hoffmanova* bolest najteži je i najčešći oblik bolesti (50% SMA). Manifestira se u prvih 6 mjeseci života, međutim simptomi su prisutni već unutar maternično i očituju se oskudnim pokretima fetusa. Dob preživljavanja u prosjeku je do 2. godine života, međutim napretkom suportivne njege te formiranjem standarda liječenja ona se produljuje i to u 32% do 2. godine života, u 18% do 4. godine te u 8% do 10. godine života (7). Rizik ranog smrtnog ishoda smanjuje se u rođenih poslije 1995. godine čemu je posebno pridonijela primjena neinvazivne ventilacije. U bolesnika je izražena teška hipotonija, koja je simetrična te tih plač. Samostalno sjedenje nije moguće. Otežano (paradoksalno) disanje uzrokovano je paralizom interkostalnih mišića s poštećenom dijafragmom. Fascikulacije jezika uzrokovane su bulbarnom denervacijom kao i otežano sisanje i gutanje, a zbog ugro-

ženosti sigurnosti dišnih putova povećana je učestalost aspiracija te posljedičnih pneumonija (2). U SMA bolesnika nalaze se katkada udruženi hipoplastično lijevo srce, atrijski i ventrikularni septalni defekti, aritmije, srčani blok i dilatativna kardiomiopatija (8).

SMA II intermedijarni je oblik bolesti koji se javlja kasnije, nakon trećeg mjeseca života. Djeca su u mogućnosti samostalno sjediti, neki čak mogu i stajati, obično uz pomoć odgovarajućih ortoza, dok samostalni hod nije moguć. Razvija se kifoskolioza, fini tremor, mogu biti prisutni i bulbarni simptomi kao i razvoj respiratorne insuficijencije. SMA III ili *Wohlfart-Kugelberg-Welanderova* bolest klinički je heterogeniji oblik bolesti, očituje se kada dijete prohoda, obično nakon 18 mjeseci života. Moguće je doseći sve stupnjeve motoričkog razvoja s kasnijom progresijom i potrebom za invalidskim kolicima. Također je moguć razvoj skolioze i znakova artropatije uslijed hipotonije i povećanog opterećenja zglobova. SMA IV ili adultni oblik manifestira se u drugom desetljeću, karakterizira ga blago progresivni tijek.

## MOLEKULARNA GENETIKA

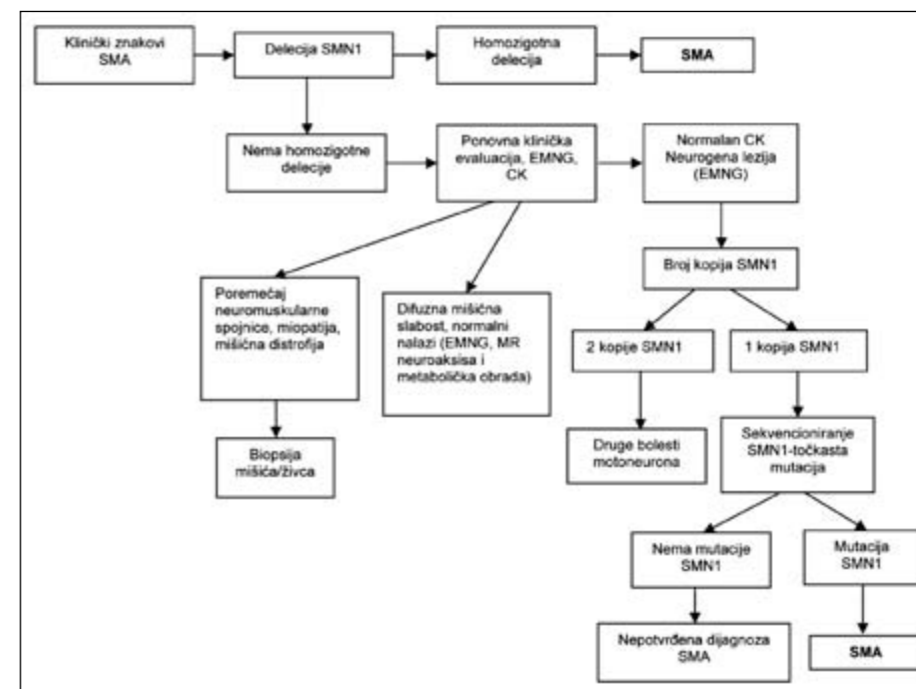
Povijest genetike SMA počinje 1990. godine kada je identificiran lokus 5q13 kao mogući genetski uzrok spinalne mišićne atrofije. Istraživanja slijedećih 5 godina konačno dovode do otkrića gena SMN (*survival motor neuron gene*). Humani genom sadrži više kopija SMN gena. Normalno, jedan kromosom sadrži jednu kopiju gena koji nazivamo SMN1 i koji se nalazi na navedenom lokusu telomernije u odnosu na jednu ili više kopija gena SMN2. Zanimljivo je da je razlika između SMN1 i SMN2 u samo 5 parova baza. Kopije SMN gena na 5. kromosomu javljaju se samo u primata. Miš kao eksperimentalna životinja ima samo jednu kopiju koja se naziva Smn (9, 10). Gen SMN2 postoji samo u ljudi. Kako SMN1, tako i SMN2 sastoje se od devet egzona i osam introna. Veličina gena je oko 20 kb, protein SMN sadrži 294 aminokiseline. Velika većina bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom, njih oko 98%, ima homozigotnu mutaciju delecije, reorganizacije ili točkaste mutacije gena SMN1. Značajno je da je u gotovo svih

bolesnika zadržana barem jedna kopija gena SMN2 (2, 11). No, gen SMN2 prolazi drugačijim putem transkripcije što nazivamo alternativni *splicing*. Posljedično tome, mRNA gena SMN2 ne sadrži egzon 7 (najčešće) ili egzon 5, a moguće i oba egzona, koji su prisutni u mRNA gena SMN1. Alternativni *splicing* gena SMN2 uzrokovan je jednim različitim parom baza (od pet postojećih) u egzonu 7. Protein koji nastaje translacijom alternativne mRNA nazivamo protein SMNΔ7, obzirom na izostanak egzona 7. SMNΔ7 nije funkcionalan i podliježe brzom razgradnji. Ipak, oko jedne desetine pre-mRNA gena SMN2 se izrezuje (*splicing*) u protein SMN. Štoviše, moguće je da se gen SMN2 "ispravno" translira u protein SMN (a ne u SMNΔ7) i u većoj mjeri, čak do 50%. Poznati su mogući molekularni mehanizmi za alternativni *splicing* gena SMN (11, 12).

Protein SMN eksprimiran je u jezgri i citoplazmi svih somatskih stanica, ali u najvećoj količini nalazi se u alfa motoričkim neuronima. Njegova funkcija nije u potpunosti razjašnjena. Sudjeluje u staničnim funkcijama obrade mRNA. Neke od tih funkcija karakteristične su za motoneurone što je odgovorno za kli-

ničku prezentaciju homozigotne disrupcije gena SMN1, odnosno SMA.

Spoznaja o genetsko kliničkom korelatu SMN - SMA odredila je dijagnostički algoritam za spinalnu mišićnu atrofiju. U bolesnika s kliničkim karakteristikama spinalne mišićne atrofije potrebno je provesti genetičku analizu za homozigotnu deleciju gena SMN1. Bolesnici s kliničkom slikom SMA, koji su heterozigoti za deleciju gena SMN1 kandidati su za sekvencioniranje postojeće kopije gena odnosno traganje za točkastim mutacijama. Ukoliko se ne detektira delecija gena SMN1, ponajprije je potrebno isključiti druge bolesti sa sličnom kliničkom manifestacijom. One obuhvaćaju neuropatije (demijelinizirajuće i aksonalne), druge bolesti motoneurona (distalna SMA, spinalna mišićna atrofija s respiratornim distresom (*spinal muscular atrophy with respiratory distress* - SMARD), amiotrofička lateralna skleroza (ALS), bolesti središnjeg živčanog sustava. Tada je potrebno sekvencionirati obje kopije SMN1 gena očekujući sa značajnom vjerojatnošću homozigotne točkaste mutacije kao uzrok bolesti. Ukoliko se one ne potvrde, nije potvrđena niti dijagnoza bolesti (SMA), slika 1 (13).



Slika 1. Dijagnostički postupnik za SMA (prema: D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. *Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis.* 2011; 2 (6): 71).

Molekularni mehanizmi disrupcije gena SMN1 ne mogu objasniti heterogenost kliničke slike SMA. Proučavanjem nestabilne regije na lokusu 5q13 humanog genoma utvrđena je mogućnost postojanja višestrukih preslika gena SMN2. Ubacivanje višestrukih kopija humanog gena SMN2 (njih 8) u genom miša s homozigotnom delecijom mišjeg gena Smn sprječava ekspresiju bolesti. Proučavanjem genoma bolesnika sa SMA, utvrđeno je da je težina bolesti obrnuto proporcionalna s brojem kopija gena SMN2, koji iz tog razloga služi kao biomarker težine bolesti. Bolesnika koji boluju od SMA tip 1 sadržavaju dvije kopije SMN 2 gena, SMA tip 2 sadrži dvije ili tri kopije, dok SMA tip 3 sadrži tipično tri ili više kopija SMN 2 gena. Bolesnici s pet ili više kopija SMN 2 gena su asimptomatski, ali oni imaju 50% šanse da su nositelji mutacije. Navedeni odnos nije uvijek linearan niti prognostički značajan što pretpostavlja ulogu i drugih čimbenika u modifikaciji korelacije genotip - fenotip.

SMARD distalni je oblik spinalne mišićne distrofije udružene s paralizom ošita. Uzrokovana je mutacijom gena za imunoglobulin  $\mu$ -binding protein 2 (IGHMBP2), smještenog na kromosomu 11q13.2. Gen se sastoji od 15 egzona, dok protein IGHMBP2 sadrži 993 aminokiseline čija se uloga očituje u procesiranju mRNA i regulaciji transkripcije DNA te sintezi imunoglobulina. Klinički je karakteriziran intrauterinim zaostatom u rastu, nedonošenošću, slabim plačem, deformitetima stopala, progresivnom slabošću distalnih skupina mišića, disfunkcijom autonomnog živčanog sustava, respiratornom insuficijencijom (1. do 6. mjeseca života) uzrokovanom paralizom ošita te posljedično tome potrebom za ireverzibilnim strojnim disanjem. Prognoza je loša, međutim nakon progresije do 2 godine života, bolest ima relativno stacionaran tijek (14-16).

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza spinalnih mišićnih distrofija vrlo je široka, a obuhvaća i sindrom mlhavog dojenčeta. Kongenitalne miopatije (nemalinska, bolest centralnih jezgara), kongenitalna mišićna distrofija i kongenitalna miotonička

distrofija razlikuju se od SMA po nalazu EMNG-a i slabosti mišića lica, koja je prisutna u kongenitalnim miopatijama. Prader-Wilijev sindrom, glikogenoze i peroksisomne bolesti mogu odgovarati SMA tip I. Kod SMA tip III diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze mišićne distrofije (Duchenneova, Beckerova mišićna distrofija) u kojih su vrijednosti kreatin kinaze (CK) vrlo visoke za razliku od SMA. Monomelična amiotrofija očituje se asimetričnim zahvaćanjem distalnih mišića gornjih udova. Uz atrofiju prisutne su fascikulacije, tremor i slabost udova. Hirayama tip, varijanta monomelične amiotrofije predstavlja juvenilni oblik bolesti motoneurona. Manjak heksosaminidaze-A, uz živahne reflekse, pseudobulbarnu paralizu, dizatriju te rekurentne psihotične napadaje može biti klinički slična SMA tip III (2).

#### TERAPIJSKI PRISTUPI KLINIČKE STUDIJE

Terapijski pristupi brojnih multicentričnih kliničkih i eksperimentalnih studija baziraju se na nekoliko mehanizama: neuroprotekcija, povećanje mišićne snage i mase, povećanje transkripcije SMN2 gena u SMN protein i ostali mehanizmi uključujući terapiju matičnim stanicama, međutim za sada još nema efikasne terapije (17). Neuroprotekcija uključuje mehanizme uključivanja egzona 7 u SMN2 mRNA transkripte, aktivaciju promotora transkripcije SMN2 te sprječavanje degradacije proteina SMN.

Riluzol, inhibitor presinaptičkog oslobađanja glutamata, pokazao je umjeren neuroprotektivan učinak u sedam SMA I bolesnika te produljenje životnog vijeka u tri bolesnika do 64 mjeseci, no bez povoljnog učinka na kvalitetu života (17, 18). Pozitivan učinak utvrđen je i primjenom gabapentina u SMA II i III bolesnika tijekom 12 mjeseci, također djelovanjem na smanjenje oslobađanja glutamata. Tireotropin-rilizing hormon (TRH), koji ima neurotrofički efekt na donji motoneuron doveo je do značajnog poboljšanja u šest SMA bolesnika kroz 5 tjedana njegove primjene. Olesoksim, kolesterolu slična molekula koja blokira apoptozu modulacijom permeabilnosti mitohondrijskih tranzicijskih pora, trenutno je u fazi ispitivanja (17).

Albuterol, kao i drugi beta agonisti, potiču uključivanje egzona 7 u SMN2 transkripte i djeluju kao stimulatori SMN2 gena, dovode do povećanja mišićne snage i mase te poboljšanja plućne funkcije. Izvršene su otvorene studije s 13 odnosno 23 bolesnika (u dobi od 30 mjeseci do 6 godina) koji boluju od SMA II ili III, tijekom 6 odnosno 12 mjeseci. Također se ispituje pozitivan učinak albuterola na povećanje mišićne snage u bolesnika oboljelih od DMD, LGMD i FSHD (17, 19, 20). Osnovni molekularni mehanizmi koji vode k povećanju transkripcije gena SMN2 u protein SMN su: uključivanje egzona 7 u SMN2 mRNA transkripte, aktivacija promotora transkripcije SMN2 gena, modulacija translacije proteina SMN kao i sprječavanje degradacije proteina SMN.

Aklarubicin je tetraciklinski citostatik za kojeg je utvrđeno da povećava uključivanje egzona 7 u mRNA gena SMN2, no zbog svoje toksičnosti nije prihvatljiv. Za natrij butirat je utvrđeno da utječe na acetilaciju histonskih proteina čime povećava ekspresiju gena SMN2 i uključivanje egzona 7, no zbog kratkog poluvijeka u ljudskoj plazmi ne može imati praktičnu primjenu. Ohrabrujući rezultati s modifikatorima acetilacije histona doveli su do otkrića spojeva koji bi mogli imati sličan učinak kao što je hidroksiureja koja djeluje kao inhibitor deacetilacije histona, inhibirajući RNA reduktazu, a djelotvorna je osobito u SMA II (7). Valproična kiselina koja je otprije poznata kao antiepileptik, osim što ima slično djelovanje kao i natrij butirat, djeluje na up-regulaciju nekih antiapoptičkih faktora kao što su Bcl-2 i Bcl-xl te smanjuje degeneraciju motornih neurona, atrofiju mišića i motoričku disfunkciju u SMA miševa. U kontroliranim prospektivnim studijama pri ispitivanju učinka na SMN 1, 2 i 3 u kombinaciji s L-karnitinom nije nađena razlika u usporedbi s placebom (21).

Protusmjerni oligonukleotidi (AON) pobudili su veliku pažnju u liječenju SMA, ali i drugih neuromuskularnih bolesti zbog svojeg učinka na uključivanje egzona 7 u SMN2 mRNA, popravak defekta RNA, aktivacije promotora transkripcije SMN2, sprečavanja degradacije i povećanje količine proteina SMN

što posljedično dovodi do stvaranja stabilnog i funkcionalnog proteina, prelaze krvno-moždanu barijeru, a u tijeku su ispitivanja njihove primjene u perifernim tkivima (22). Liječenje hiperoksijom u miševa povećali su uključivanje egzona 7 SMN2 gena u skeletne mišiće što je rezultiralo povećanjem motoričke funkcije (23). Rezultati istraživanja genske terapije, koristeći lentivirus AAV9 SMN1 kao vektor, kao i matičnim stanicama, gdje se iz pluripotentnih stanica generiraju motoneuroni kao i njihova primjena u ljudskoj populaciji tek se očekuju (24).

#### STANDARDI LIJEČENJA BOLESNIKA SA SPINALNOM MIŠIČNOM ATROFIJOM

Za sada ne postoji klinički primjenjiva farmakoterapija koja bi modifikovala tijek SMA. Kada je postavljena dijagnoza SMA, važno je obuhvatiti sve elemente sadržane u današnjim standardima liječenja koji uključuju 5 glavnih točaka: dijagnostika i zbrinjavanje novootkrivenih bolesnika, pulmološki pristup, gastroenterološki pristup (prehrana), liječenje ortopedskih problema, rehabilitacija i palijativna skrb (25). Potrebno je osnovati multidisciplinarni tim koji obuhvaća pedijatrijskog neurologa, liječnika primarne medicine, genetičara, pedijatrijskog pulmologa, gastroenterologa, ortopeda, fizijatra te socijalnog radnika. Potrebno je obavijestiti bolesnika, odnosno njegovu obitelj o mogućnosti uključivanja u Hrvatski registar bolesnika s neuromuskularnim bolestima (dio globalnog TREAT-NMD registra), uključivanja u udruge bolesnika i roditelja sa SMA, omogućiti pristup informacijama o istraživanjima lijekova za SMA te o postojećim kliničkim pokusima kao i o postojanju standarda liječenja SMA.

Respiratorne komplikacije bolesti su glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta. Neučinkoviti kašalj, hipoventilacija za vrijeme spavanja i ponavljajuće infekcije posljedice su poremećene funkcije dišnog sustava. Konačan cilj treba biti smanjene učestalosti infekcija i trajanje hospitalizacija (1). Važno je pratiti stanje dišnog sustava putem redovitih kontrolnih pulmoloških pregleda. U SMA tip I potrebno je svaka 3 mjeseca pratiti saturaciju pulsni oksimetrom kroz 24 h, paO<sub>2</sub>, učiniti kontrolni rentgenogram

pluća. Također se preporuča učiniti polisomnografiju, i spirometriju nakon 5. godine. Rana intervencija, koja nerijetko može biti i agresivna, može, ne samo produljiti životni vijek, nego i poboljšati kvalitetu života ili barem spriječiti njeno narušavanje. U obzir dolazi fizikalna terapija u smislu potpomognutog kašlja, odnosno toaleta dišnog puta mobilizacijom sekreta, respiratorna drenaža te metode neinvazivne ventilacije. Neinvazivnu ventilaciju treba primijeniti prije pojave paradoksnog disanja u SMA I bolesnika, a indikacije za njenu primjenu su: dnevna hiperkapnija, dispneja, poremećaj disanja u spavanju te kao uvjet za otpuštanje na kućnu negu. Invazivna mehanička ventilacija (uz traheotomiju) u ovih bolesnika predstavlja etički problem, ako je moguće treba ju izbjegavati. U SMA u kojoj bolesnici mogu sjediti/hodati treba provesti cijepljenje i profilaksu protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV). Valja napomenuti da su bolesnici sa SMA visokorizični za razvoj respiratornih komplikacija nakon provođenja anesteziološkog postupka.

Slijedeći segment o kojemu valja voditi računa je prehrana i gastroenterološke manifestacije bolesti. Otežano gutanje, gastrointestinalna disfunkcija, te gastroezofagealni refluks učestali su problemi kao i povećan rizik od aspiracije hrane i aspiracijske pneumonije. Ukoliko oralni unos hrane postane nedovoljan, na prvom mjestu dolazi u obzir promjena konzistencije hrane u polutekuću, a potom i postavljane nazogastrične sonde, odnosno u konačnici postavljanje gastrostome. U ovih se bolesnika može javiti i gastroezofagealni refluks i opstipacija. U akutnoj bolesti javlja se slaba tolerancija gladovanja (hipoglikemije) što dovodi do pogoršanja znakova SMA. Treba započeti s pravilnom prehranom unutar 4-6 sati od prijema na odjel te postoperativno paziti na zadovoljavanje kalorijskih potreba.

Poremećaj motoričkih funkcija neminovno dovodi do razvoja kontraktura, deformiteta kralježnice i povećanog rizika za frakture uslijed osteopenije. Ovisno o stupnju disfunkcije potrebno je provoditi redovitu fizikalnu terapiju, primijeniti odgovarajuće ortoze ili kirurško liječenje ortopedskih komplikacija.

Potrebna je kontrola progresije skolioze (SMA II svakih 6-12 mjeseci), kontrola rentgenograma kukova i kontrolna denzitometrija (u SMA II i III). Funkcija SMN proteina mogla bi biti sudjelovanje u remodeliranju kostiju i koštanoj patologiji u SMA. Značajno smanjenje koncentracije markera diferencijacije osteoblasta i povećan udio osteoklasta utječu na kapacitet stvaranja i resorpcije kosti u usporedbi s divljim-tipom miševa (26).

Palijativna skrb je značajna, kako za bolesnike, tako i za njihove obitelji. Pravovremeno treba razmotriti i odlučiti o postupcima u slučaju životno ugrožavajućih komplikacija kao što su respiratorna insuficijencija, potreba za intubacijom i slično. Obitelj treba informirati o ustanovama za terminalnu skrb (hospiciji) ukoliko su dostupne. Navedene standarde treba nastojati provoditi, a edukacija liječnika o njima je važna.

#### ZAKLJUČAK

Iako za sada ne postoji mogućnost izlječenja SMA, najčešće nasljedne bolesti koja uzrokuje smrtni ishod u prvim godinama života, važan je multidisciplinarni pristup koji zahtijeva redovite kontrole i nadzor bolesnika. Ovim je bolesnicima potrebna sveobuhvatna medicinska njega u okviru nekoliko disciplina: pedijatrijske pulmologije, neurologije, gastroenterologije, mjere intenzivnog liječenja, dječje ortopedske kirurgije posebice donjih ekstremiteta i kralježnice, nošenje ortoza, te fizikalna, radna i respiratorna terapija. Razgovor i edukacija roditelja i ostalih članova obitelji, prilikom postavljanja dijagnoze SMA, kao i genetsko savjetovanje neizostavan su segment skrbi.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.  
Authors declare no conflict of interest.

#### LITERATURA

- Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 443-52.
- Barišić N. Spinalne mišićne atrofije. U: Barišić N i sur. Pedijatrijska neurologija. 1. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2009; 358-62.
- Cifuentes-Diaz C, Bitoun M, Goudou D i sur. Neuromuscular expression of the BTB/POZ and zinc finger protein myoneurin. *Muscle Nerve.* 2004; 29: 59-65.

4. Ling KK, Lin MY, Zingg B, Feng Z, Ko CP. Synaptic defects in the spinal and neuromuscular circuitry in a mouse model of spinal muscular atrophy. PLoS One. 2010; 11: 154-57.
5. Kong L, Wang X, Choe DW i sur. Impaired synaptic vesicle release and immaturity of neuromuscular junctions in spinal muscular atrophy mice. J Neurosci. 2009; 29: 842-51.
6. Kariya S, Re DB, Jacquier A, Nelson K, Przedborski S, Monani UR. Mutant superoxide dismutase 1 (SOD1), a cause of amyotrophic lateral sclerosis, disrupts the recruitment of SMN, the spinal muscular atrophy protein to nuclear Cajal bodies. Hum Mol Genet. 2012; 21: 3421-34.
7. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol. 1995; 52: 518-23.
8. Shababi M, Habibi J, Yang HT, Vale SM, Sewell WA, Lorson CL. Cardiac defects contribute to the pathology of spinal muscular atrophy models. Hum Mol Genet. 2010; 19: 4059-71.
9. Gavrilina TO, McGovern VL, Workman E i sur. Neuronal SMN expression corrects spinal muscular atrophy in severe SMA mice while muscle-specific SMN expression has no phenotypic effect. Hum Mol Genet. 2008; 15: 171063-75.
10. Monani UR, Sendtner M, Coovert DD i sur. The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in Smn(-/-) mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet. 2000; 9: 333-9.
11. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. Arch Neurol. 2011; 68: 979-84.
12. Singh NN, Singh RN. Alternative splicing in spinal muscular atrophy underscores the role of an intron definition model. RNA Biol. 2011; 8: 600-6.
13. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2011; 2 (6): 71.
14. Kaindl AM, Guenther UP, Rudnik-Schöneborn S i sur. Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). J Child Neurol. 2008; 23: 199-204.
15. Eckart M, Guenther UP, Idkowiak J i sur. The natural course of infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). Pediatrics. 2012; 129: 148-56.
16. Grohmann K, Varon R, Stolz P i sur. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). Ann Neurol. 2003; 54: 719-24.
17. Douglas M, Kaufmann S, Kaufmann P. Therapeutic developments in spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord. 2010; 3: 173-85.
18. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL i sur. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 4: 6281.
19. Kinali M, Mercuri E, Main M i sur. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. Neurology. 2002; 59: 609-10.
20. Pane M, Staccioli S, Messina S i sur. Daily salbutamol in young patients with SMA type II. Neuromuscul Disord. 2008; 18: 536-4021.
21. Kissel JT, Scott CB, Reyna SP. SMA CARNIVAL TRIAL PART II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy. PLoS One. 2011; 6: 21296.
22. Rigo F, Hua Y, Krainer AR i sur. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. J Cell Biol. 2012; 199 (1): 21-5.
23. Bebee TW, Dominguez CE, Samadzadeh-Tarighat S, Akehurst KL, Chandler DS. Hypoxia is a modifier of SMN2 splicing and disease severity in a severe SMA mouse model. Hum Mol Genet. 2012; 21: 4301-13.
24. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol. 2012; 11: 443-52.
25. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A i sur. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. J Child Neurol. 2010; 251: 559-81.
26. Shanmugarajan S, Tsuruga E, Swoboda KJ i sur. Bone loss in survival motor neuron (Smn(-/-) SMN2) genetic mouse model of spinal muscular atrophy. J Pathol. 2009; 219: 52-60.

### Summary

#### SPINAL MUSCULAR ATROPHY- NEWS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

N. Barišić, P. Grđan, V. Ivanović, I. Lehman, J. Sertić, M. Novak

*Spinal muscular atrophy is autosomal recessive disorder characterized by lower alpha motor neuron degeneration. It presents the most common genetic cause of infant mortality. Four disease types are known: SMA I, II, III and adult type IV. In most cases the disease results from homozygous deletions involving exon 7 of the "survival of motor neuron" (SMN) gene at locus 5q13. SMN2 gene is the copy of the SMN1 gene on the same locus differs in several base pairs. SMN2 gene generates approximately 10-15% of the correctly spliced transcript because the gene contains a single silent nucleotide transition in exon 7, leading to frequent skipping of this exon during RNA splicing. Mechanism is known as alternative splicing. Although there is no effective therapy known, the standards and diagnostic and treatment guidelines for treating the SMA patients have been made including multidisciplinary assessment and therapeutic approach.*

Descriptors: SPINAL MUSCULAR ATROPHY, DISEASES OF THE LOWER ALPHA MOTOR NEURON, SMARD, MOLECULAR GENETICS DIAGNOSIS, THERAPY

Primljeno/Received: 4. 3. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 27. 3. 2013.