Terapija spinalne mišićne atrofije

Stipić, Diana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:290473

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Diana Stipić

Terapija spinalne mišićne atrofije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Diana Stipić

Terapija spinalne mišićne atrofije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za neurologiju, Zavoda za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Nine Barišić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor rada: prof. dr. sc. Nina Barišić

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Klasifikacija spinalne mišićne atrofije 1
1.2. Molekularna podloga SMA 3
2. TERAPIJSKI PRISTUPI 4
2.1. AVXS-101 4
2.2. Nusinersen 5
2.2.1. Klinička istraživanja i rezultati 5
2.2.2. Sigurnost intratekalne primjene 7
2.2.3. Cijena i dostupnost 9
2.2.4. Klinička primjena 11
2.3. RG7916 i LMI070 11
2.4. Olesoksim 12
2.5. Vježbanje 12
2.6. CK-2127107 12
2.7. Piridostigmin i 4-aminopiridin 13
2.8. Lijekovi u prekliničkim istraživanjima 13
2.9. Kombinirani terapijski pristup 13
3. MULTIDISCIPLINARNI KLINIČKI PRISTUP 14
4. NOVOROĐENAČKI PROBIR 17
5. ZAKLJUČAK 18
6. ZAHVALE 19
7. LITERATURA 20
8. ŽIVOTOPIS 29

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

6MWT –	Six-min walk test
AAV9 –	adeno-associated virus 9
AON –	protusmijerni oligonukleotid
CHOP INTEND –	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorder scale
CMAP –	compound muscle potential
EAP –	expendend access program
EMNG –	elektromioneurografija
EU –	Europska Unija
FDA –	Food and Drug Administration
HFMSE –	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
HINE –	Hammersmith Infant Neurological Examination
mRNA –	messenger RNA
RULM –	Revised upper limb scale
SMA –	spinalna mišićna atrofija
SMN –	survival motor neuron
SMNΔ7 –	survival motor neuron bez egzona 7
snRNPs –	small nuclear ribonucleoproteins
UK –	Ujedinjeno Kraljevstvo

SAŽETAK

Terapija spinalne mišićne atrofije

Diana Stipić

Spinalna mišićna atrofija (SMA) je autosomno recesivna neurodegenerativna bolest, koju karakterizira gubitak funkcije gena SMN1 i smanjena razina SMN proteina. Dijeli se na 5 tipova (0-IV), koji se prezentiraju rasponom kliničke slike od progresivne mišićne slabosti i prerane smrti (tip 0) sve do blagog gubitka motoričkih neurona i normalnog očekivanog životnog vijeka (tip IV). Bez obzira ne heterogenu kliničku sliku najčešći je genetski uzrok dojenačke smrti.

U zadnjih nekoliko godina, istraživanja terapije SMA su iznimno napredovala zbog boljeg razumijevanja molekularne podloge SMA, patogeneze i prirodnog tijeka bolesti. Glavna 4 terapijska pristupa obuhvaćaju zamjenu gena SMN1, povećanje transkripcije gena SMN2 u funkcionalni SMN protein, neuroprotekciju i povećanje mišićne snage i funkcije. Prvi lijek odobren kao terapija SMA je nusinersen (Spinraza), protusmjerni oligonukleotid, koji se daje intratekalno i djeluje modificirajući splicing pre-mRNA gena SMN2 i tako povećava stvaranje funkcionalnog SMN proteina. Odobren je za sve tipove SMA, ali s boljim odgovorom pri ranijem davanju terapije, što ukazuje na potrebu uvođenja novorođenačkog genetskog probira. Nusinersen ne dovodi do izliječenja, ali se još iščekuju rezultati produljenih kliničkih istraživanja. Kod ostalih potencijalnih lijekova također se čekaju rezultati istraživanja, koji su do sada bili obećavajući. Trenutačno je najbitniji multidisciplinarni klinički pristup, kojim se utječe na prirodni tijek bolesti i poboljšava kvaliteta života.

Ključne riječi: muskularna atrofija, spinalna; terapija, nusinersen, multidisciplinarni

SUMMARY

Therapy in spinal muscular atrophy
Diana Stipić

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neurodegenerative disorder characterized by loss of function of SMN1 gene, and a reduced amount of the survival motor neuron (SMN) protein. The disease is categorized into five types (0-IV), with the clinical appearance ranging from progressive muscular weakness and premature death (type 0) to limited motor neuron loss and normal life expectancy (type IV). Although SMA is clinically heterogeneous, it is still the most frequent genetic cause of death in infants.

Over the last years, research into treatments for spinal muscular atrophy has progressed enormously because of improved understanding of the molecular basis of SMA, disease pathogenesis, and natural history. The main 4 therapeutic strategies include SMN1 gene replacement, increased transcription of SMN2 gene into a functioning SMN protein, neuroprotection, and improvement of muscle strenght and function. The first treatment to be registered for SMA was Nusinersen (Spinraza), an antisense oligonucleotide intrathecally administered drug that modifies pre-mRNA splicing of the SMN2 gene and thus promotes increased production of functioning SMN protein. It is approved for all types of SMA, but with a better response in early treatment, which points out the need to introduce newborn genetic screening. Nusinersen is not a cure therapy, but the results of extension clinical trials are still awaited. The research result of the other potential drugs are also being awaited, that were promising so far. At the moment, the multidisciplinary clinical approach is the most important, because it affects the natural history of the disease and improves the quality of life.

Keywords: muscular atrophy, spinal; therapy, Nusinersen, multidisciplinar

1. UVOD

Spinalna mišićna atrofija (SMA) je autosomno recesivna bolest karakterizirana degeneracijom donjeg alfa-motoneurona. Ujedno je i najčešći genetski uzrok dojenačkog mortaliteta, sa incidencijom oko 1:6000 do 1:10000 živorođenih, dok je prevalencija prenositelja 1:50.[1,2] Kliničku manifestaciju bolesti obilježava mišićna slabost, hipotonija i hipo- ili arefleksija, što kod djece oboljele od spinalne mišićne atrofije najčešće zahvaća proksimalne skupine mišića.[3]

Molekularno genetička analiza potvrđuje dijagnozu, dok se u dijagnostički postupak još ubrajaju i elektromioneurografija (EMNG) i analiza bioptata mišića.[4] Zasada još nema učinkovite terapije, ali postoje obećavajući terapijski pristupi brojnih kliničkih i eksperimentalnih studija.[5]

1.1. Klasifikacija spinalne mišićne atrofije

SMA je klinički heterogena bolest, koja se dijeli na pet tipova (0-IV) prema dobi početka bolesti, stupnju motoričkog razvoja i životnom vijeku (Tablica 1[6,7]).

SMA 0 je najteži oblik bolesti koji se očituje već unutarmaternično oskudnim pokretima fetusa, artrogripozom (zglobne kontrakture) pri rođenju, jakim motoričkim i osjetnim deficitom te smrću prije ili ubrzo nakon rođenja. [8]

SMA I ili Werdnig-Hoffmannova bolest najčešći je oblik bolesti (60% svih slučajeva SMA).[9] Manifestira se u prvih 6 mjeseci života sa hipotonijom, mišićnom slabosti, otežanim sisanjem, gutanjem i tihim plačem. Otežano je disanje zbog paralize interkostalnih mišića s pošteđenom dijafragmom te je povećana učestalost aspiracija i posljedičnih pneumonija. Samostalno sjedenje i hodanje nije moguće. Dob preživljenja je u prosjeku do 2. godine života, ali zbog suportivne njege, kao što je neinvazivna ventilacija, dob preživljenja se produljuje. [3,10]

SMA II je intermedijarni tip koji se javlja u 27% slučajeva SMA. Simptomi se tipično javljaju nakon 6. mjeseca. Djeca mogu samostalno sjediti, a neki i stajati, međutim samostalni hod nije moguć. Životni vijek je nešto skraćen zbog razvoja komplikacija

bolesti, najčešće zbog respiratorne insuficijencije usljied kronične plućne bolesti i skolioze.

SMA III ili Wohlfart-Kugelberg-Welanderova bolest je najblaži pedijatrijski fenotip SMA. Mišićna slabost počinje proksimalno i napreduje sporo, što može dovesti do gubitka sposobnosti samostalnog hoda. Životni vijek nije skraćen.[11]

SMA IV je adultni oblik koji se manifestira najčešće nakon 30. godine blago progresivnim tijekom.[4]

Tablica 1.[6,7]

Tip	Dob početka bolesti	Najviši stupanj motoričkog razvoja	Motorička sposobnost	Prognoza
SMA 0	Prije rođenja	Nema	Jaka hipotonija; nemogućnost sjedenja ni kotrljanja	Respiratorna insuficijencija pri rođenju; smrt unutar nekoliko tjedana
SMA I	2 tjedna (Ia) 3 mjeseca (Ib) 6 mjeseci (Ic)	Nema	Jaka hipotonija; nemogućnost sjedenja ni kotrljanja	Smrt/ ventilacija do 2. godine
SMA II	6 do 18 mjeseci	Sjedenje	Proksimalna slabost; nemogućnost samostalnog hodanja	Preživljenje do odrasle dobi
SMA III	< 3 godine (IIIa) > 3 godine (IIIb) > 12 godina (IIIc)	Hodanje	Mogućnost gubitka sposobnosti hodanja	Normalan životni vijek
SMA IV	> 30 godina ili 10 do 30 godina	Normalan	Blago motoričko oštećenje	Normalan životni vijek

1.2. Molekularna podloga SMA

SMA uzrokuje homozigotna delecija ili mutacija gena SMN1 (survival motor neuron 1) koji se nalazi na telomeri kromosoma 5q. Ta mutacija se može naći u 95% oboljelih od SMA[12,13], a rezultira degeneracijom motoričkih neurona, osjetnih neurona i neuromuskularnih veza[14]. SMN1 gen odgovoran je i za transkripciju većine funkcionalnog proteina SMN. Protein SMN je ubikvitarno izražen i bitan je za preživljenje. Pripisuju mu se nekoliko ključnih regulatornih staničnih funkcija u neuronima, uključujući uloge u RNA metabolizmu (posebno snRNPs - malih nuklearnih ribonukleoproteina)[15], dinamici aktin citoskeleta[16], mRNA transporta[17], ubikvitin homeostaze[18], bioenergetskih puteva[19] i oslobađanje sinaptčkih vezikula[20]. Zbog mutacije gena SMN1dolazi do smanjena količne proteina SMN, ali je bitno naglasiti, da nijedna od njegovih uloga nije identificirana kao jedini uzrok SMA [21].

Postoji i gen SMN2 - genska kopija SMN1 gena, koji je jedinstven za ljude, smješten na centromeri, a razlikuje se od gena SMN1 po zamjeni C→T koja dovodi do alternativnog prekrajanja (splicing) egzona 7.[22] Posljedično, mRNA gena SMN2 ne sadrži egzon 7, što rezultira nastankom nefunkcionalnog proteina SMN (SMNΔ7 protein) koji podliježe brzoj razgradnji. [22,23] Međutim, gen SMN2 uvijek stvara male količine funkcionalnog proteina.[24,25] Količina funkcionalnog proteina SMN translatiranog iz gena SMN2, koji uključuje egzon 7, iznosi 10-15%. Kako se povećava broj kopija gena SMN2, tako se stvaraju i veće količine funkcionalnog proteina SMN, što ublažuje fenotip bolesti. Zato je broj kopija gena SMN2 glavni modifikator bolesti.[26,27] Broj kopija gena SMN2 u normalnoj populaciji iznosi 0 do 4 kopije, a u gotovo svih bolesnika sa SMA zadržana je barem jedna kopija gena SMN2. Većina pacijenata sa SMA tip I ima 2 kopije gena SMN2, pacijenti sa SMA tip II imaju uglavnom 3 kopije, dok pacijenti sa SMA tip III imaju 3 ili više kopija. Međutim, postoji i preklapanje u broju kopija gena SMN2 između različitih tipova SMA koji oblikuje i njihov fenotip.[26,28]

Osim povećanog broja kopija SMN2, smatra se da i povišena vrijednost plastina 3 može imati pozitivan utjecaj na fenotip. [29,30]

2. TERAPIJSKI PRISTUPI

Terapijski pristupi SMA obuhvaćaju 4 različite strategije (Tablica 2):

1. Zamjena gena SMN1
2. Povećanje transkripcije gena SMN2 u funkcionalni SMN protein
3. Neuroprotekcija
4. Povećanje mišićne snage i funkcije. [31]

Tablica 2.[31]

Strategija	Lijek
Zamjena gena SMN1	AVXS-101
Povećanje transkripcije gena SMN2 u funkcionalni SMN protein	Nusinersen (IONIS-SMN_{RX}) RG7916 (RO7034067) LMI070
Neuroprotekcija	Olesoksim (TRO19622) Vježbanje
Povećanje mišićne snage i funkcije	CK-2127107 Piridostigmin 4-aminopiridin

2.1. AVXS-101

AveXis je razvio nereplicirajući AAV9 (adeno-associated virus) kao vektor koji prenosi funkcionalnu kopiju humanog gena SMN1. Prednost ove strategije je sposobnost virusa da prođe krvno moždanu barijeru, omogućujući jednoj intravenskoj dozi široku sistemsku dostavu te brz i uspješan prijenos u motoneurone.[32] U prekliničkom istraživanju, nakon intravenske primjene, AVXS-101 je doveo do produljenja života sa 2 tjedna na preko 250 dana.[33] U fazi 1/2a kliničkog istraživanja, koje se provodi na dojenčadi sa SMA tip I, zasada pokazuje obećavajuće rezultate (prati se sigurnost, preživljenje i motorička funkcija) sa svim pacijentima bez pogoršanja stanja i stabilizacijom plućnih ishoda.[34]

2.2. Nusinersen

Nusinersen (Spinraza), protusmjerni oligonukleotid (AON), je prva terapija koja je registrirana kao lijek za SMA, odobrena od američke FDA (Food and Drug Administration) u prosincu 2016., a od EU (Europske Unije) u travnju 2017.[35,36] Djeluje vežući se za utišivač prekrajanja na intronu 7 gena SMN2, što omogućuje retenciju egzona 7 i produkciju većih količina stabilnog i funkcionalnog SMN proteina.[37,38] S obzirom da ne prolazi krvno moždanu barijeru mora se davati direktno u centralni živčani sustav, odnosno intratekalno.[39]

2.2.1. Klinička istraživanja i rezultati

Multicentrično sjeverno-američko istraživanje, poznato kao CS3A, uključivalo je 20 dojenčadi sa SMA I, starosti manje od 7 mjeseci, stabilnih (održavali saturaciju kisikom preko 96% za vrijeme spavanja) i relativno dobro uhranjenih (>5. percentile). Većina je imala 2 kopije gena SMN2. Podjeljeni u dvije kohorte, jedna (n=4) je dobila 6 mg, a druga (n=16) 12 mg na 1., 15. i 85. dan. Na kraju su obje kohorte primale 12 mg svakih 4 mjeseca. Sva dojenčad je bila praćena više od 18 mjeseci do analize u siječnju 2016. Mjere ishoda, koje su se koristile u kliničkim istraživanjima za SMA I, su bile CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disorder scale), HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) i CMAP (compound muscle potential).[40] CHOP INTEND je ovjerena ljestvica sa 0-64 boda, specifično konstruirana za ocjenjivanje motoričke funkcije dojenčadi sa SMA I.[41] HINE, posebno HINE-2 motoričke sposobnosti, je bodovala poboljšanje u kontroli glave, kotrljanju, sjedenju, puzanju, stajanju i hodanju sa ≥1 bod, a poboljšanje u udarcu ≥2 boda.[42,43] CMAP je zbroj svih potencijala motornih jedinica, a koristi se supramaksimalna električna stimulacija specifičnog živca, npr. ulnarni CMAP, koji korelira sa dobi, motornom funkcijom i brojem kopija SMN2.[44] Sve mjere ishoda su pokazale signifikantne promjene i poboljšanje u motornoj funkciji i produljenju preživljenja, što je podržavalo daljne istraživanje.[40]

CS3B ili ENDEAR je faza III globalnog, randomiziranog, multicentričnog, dvostrukoslijepog istraživanja koje je počelo u kolovozu 2014. Uključivalo je 121 dojenče sa SMA I, koji je imalo dokumentiranu homozigotnu deleciju ili mutaciju

SMN1 gena, 2 kopije gena SMN2, koje je bilo stabilno i imalo manje od 7 mjeseci prilikom probira. Nakon probira, dojenčad, koja je ispunjavala uvjete, slučajnim je odabirom podijeljena u dvije grupe u omjeru 2:1. Nusinersen grupa (n=80) je intratekalno dobivala nusinersen, a kontrolna grupa (n=41) mali ubod igle na koži preko lumbalne kralježnice, koji su prekrili zavojem kako bi se simulirala lumbalna punkcija. Doza nusinersena se prilagođavala ovisno o procjenjenom volumenu cerebrospinalne tekućine za dob dojenčeta na 1.,15., 29. i 64. dan postupka, nakon čega je slijedila doza održavanja 183. i 302. dana. U kontrolnoj grupi se placebo postupak provodio na iste dane. Analiza za vrijeme istraživanja, u svibnju 2016., je pokazala signifikantno veći postotak dojenčadi u nusinersen grupi sa boljim motoričkim odgovorom na terapiju nego u kontrolnoj grupi. Ovi rezultati su potaknuli preuranjeni završetak istraživanja. U završnoj analizi, 51% dojenčadi u nusinersen grupi je pokazalo motorički odgovor (22% je imalo potpunu kontrolu pokreta glave, 10% se moglo kotrljati, 8% samostalno sjediti i 1% stajati), dok u kontrolnoj grupi nijedno dojenče nije pokazalo takav motorički odgovor. Također, u nusinersen grupi je bila veća vjerojatnost preživljenja bez događaja, te su imali bolji odgovor prema mjerama ishoda: CHAD INTEND, CMAP i HINE-2. Bez obzira na te rezultate, nekoliko dojenčadi iz nusinersen grupe je umrlo (16%), nekima je bila potrebna kontinuirana mehanička ventilacija (u 23%, uglavnom unutar 13 tjedana nakon davanja prve doze što pokazuje da će biti potrebna ranija primjena terapije kako bi se poboljšala njezina uspješnost), te niti jedno dojenče nije doseglo normalnu motoričku sposobnost, što ukazuje da nusinersen nije lijek koji dovodi do izliječenja bolesti. Dojenčad iz ovog istraživanja je uključena u produljeno istraživanje SHINE, koja procijenjuje posljedice dugotrajnog davanja terapije na motoričku funkciju i kvalitetu života.[45]

CS2/CS12 je bila faza I istraživanja intratekalne AON doze na djeci sa SMA II i III, u dobi od 2-14 godina. Grupirani su u 4 kohorte, a svaka je dobila različitu dozu (1, 3, 6 ili 9 mg) na 1., 29. i 85. dan. Mjere ishoda, koje su se koristile u kliničkim istraživanjima za SMA II i III, su bile HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded), 6MWT (Six-min walk test) i RULM (Revised upper limb scale).[46] HFMSE korelira sa respiratornom i motoričkom snagom u SMA II i III, a najviši mogući broj bodova je 66. Uključuje sposobnost kotrljanja, samostalnog sjedena ili hodanja, ali osjetljivost ovog mjerenja na promjene je ipak manja od ostalih.[47] 6MWT je test

izdržljivosti i predstavlja objektivnu procjenu funkcionalnog kapaciteta, koja mjeri udaljenost, koju osoba može prijeći u 6 minuta.[48] RULM je smišljena specifično za SMA kako bi se mjerila aktivnost u svakodnevnom životu (dizanje ruku iz krila na stol, dizanje manjih stvari, pritisak tipke, dizanje ruku iznad ramena).[49] Kohorta koja je primala 9 mg je pokazala najbolji pomak po mjerama ishoda HFMSE i 6MWT. Sva djeca su uključena u produljeno istraživanje, gdje su dobivala 12 mg AON svakih 6 mjeseci.[46]

CHERISH ili CS4 je bilo dvostrukoslijepo, multinacionalno i multicentrično istraživanje, koje je uklučivalo 121 djece sa SMA II i III između 2-12 godina i bez signifikantne skolioze i kontraktura. Slučajnim odabirom su podijeljeni u dvije grupe u omjeru 2:1. Jedna grupa je dobivala intratekalno 12 mg nusinersena na 1., 29., 85. dan i tako svakih 6 mjeseci. Druga grupa je bila kontrolna na kojoj se provodio lažni postupak na iste dane. Analiza za vrijeme istraživanja je pokazala da su djeca, koja su dobivala nusinersen, imala signifikantno poboljšanje u HFSME i RULM ljestvici. Istraživanje je završeno ranije i djecu uključilo u produljenu studiju (CS11).[50]

Istraživanje presimptomatskog liječanja SMA, nazvano Nurture (SM201), je uključivalo 17 dojenčadi, identificirano prenatalno ili za vrijeme poroda. 12 od 17 dojenčadi je imalo 2 kopije gena SMN2, a uključivanje u istraživanje je zahtjevalo normalan neurološki status i ulnarni CMAP >1 mV. Dojenčad liječena sa nusinersenom je imala 100% preživljenje bez potrebe za neinvazivnom ventilacijom i većina je imala očekivani (željeni) razvojni profil.[51,52]

2.2.2. Sigurnost intratekalne primjene

Nusinersen se daje direktno u centralni živčani sustav, odnosno intratekalno preko lumbalne punkcije.[39] Obično se lumbalna punkcija smatra sigurnim i jednostavnim postupkom, ali su dokumentirane nuspojave kao glavobolja, bol u leđima te prolazno ili perzistentno propuštanje cerebrospinalne tekućine (sindrom post-lumbalne punkcije).[53-55] Također, u djece sa SMA je ponekad i tehnički teže izvesti lumbalnu punkciju zbog komplikacija kao što je skolioza. Zato su Haché M, et al.[56] proveli analizu kako bi izradili preporuke za postupak prema iskustvu za vrijeme CS2/CS12 istraživanja na djeci sa SMA II i III[46]. Sva djeca su trebala dobiti 3 doze nusinersena, ali od 28 djece koje je bilo uključeno u istraživanje, na kraju ih je samo 18 dobilo sve

3 doze. Prilikom izvedbe lumbalne punkcije koristile su se uglavnom spinalne igle kalibra 22 (48%) ili 25 (37%), a provodila se između L3-L4 (44%) ili L4-L5 (29%) prostora, ovisno po potrebi. Dopušteno je bilo korištenje intravenske ili inhalacijske anestezije i sedacije, koju su svi koristili, ali i ultrazvuka i flouroskopije (44%) kako bi olakšali postupak. Nakon lumbalne punkcije djeca su ležala sljedećih sat vremena. Od ukupno 73 provedene lumbalne punkcije, većina (n=50, 68%) nije imala komplikacije. 32% (n=23) je imalo nuspojave i to su najčešće bile glavobolja, bol u leđima i sindrom post-lumbalne punkcije (glavobolja post-duralne punkcije sa ili bez povraćanja). Većina nuspojava se pojavila unutar 72 sata nakon postupka, ali su unutar 5 dana prošle bez dugoročnih komplikacija korištenjem konzervativne terapije, acetaminofena ili ibuprofena. Analiza, u kojoj su se uspoređivale komplikacije nakon lumbalne punkcije sa veličinom igle, dobi djece i tipa spinalne mišiće atrofije, pokazala je da su nuspojave bile češće kod korištenja igla kalibra 21 i 22, u starije djece (8-14 godina) i u djece sa SMA tipom III, što se povezalo sa korištenjem većih spinalnih igla, višestrukih pokušaja i tehničkih poteškoća zbog povećane tjelesne mase i prisutne skolioze ili jake lumbalne lordoze. Na kraju analize su zaključili da je intratekalna primjena lijeka izvediva, sigurna i dobro podnošljiva, a za što manje nuspojava su preporučili korištenje igle kalibra 24 ili manje, za olakšanje postupka korištenje ultrazvuka (prednost nad flouroskopijom zbog manje izloženosti zračenju i manje cijene), minimalno korištenje sedacije i anestezije za vrijeme postupka te ležanje, dovoljnu hidraciju i oralne analgetike u slučaju nuspojava.[56]

Kod djece sa SMA I je postupak lumbalne punkcije zahtjevniji zbog nekoliko faktora rizika. Kao glavni faktor rizika za neuspješnu ili traumatsku lumbalnu punkciju se opisuje dob ispod 12 mjeseci.[57,58] To je dosta bitan podatak s obzirom da se nusinersen treba početi davati što ranije nakon dijagnosticirane SMA I kako bi se poboljšala uspješnost terapije.[59-61] Ostali faktori rizika su nekorištenje lokalnog anestetika i slabije iskustvo liječnika.[62] Također, djeca sa SMA I češće boluju od respiratornih komplikacija koje se moraju uzeti u obzir pri provedbi lumbalne puknicje, kao i odluka o općoj anesteziji i sedaciji.[57,58] Pechmann A, et al.[63] su opisali svoje iskustvo sa intratekalnom primjenom nusinersena u djece sa SMA I od studenog 2016. do lipnja 2017. na Odjelu neuropedijatrije i mišićnih bolesti u Bolničkom centru Freiburg. Uključeno je bilo 20 djece dobi od 2 do 50 mjeseci, a ukupno su proveli 84 lumbalne punkcije (svako dijete po 2-5 primjena nusinersena) koristeći iglu kalibra 22

u lateralnom dekubitalnom položaju. Kako bi se procijenila sigurnost i izvedivost intratekalnog liječenja, pratili su se vitalni znakovi prije i poslije lumbalne punkcije, potreba za sedacijom ili mehaničkom ventilacijom za vrijeme postupka, broj pokušaja punkcije, mjesto punkcije i makroskopski izgled cerebrospinalne tekućine. Sva djeca su dobila lokalni anestetik na mjesto punkcije i periferni analgetik (acetaminofen), koji su omogućili odgovarajuću kontrolu boli. Djeci je bilo ponuđeno i gledanje filma ili slušanje glazbe za vrijeme postupka, što se pokazalo kao djelotvorno odvlačenje pažnje i smanjivanje potrebe dodatne sedacije. Samo u nekim slučajevima (23,8%), kada su djeca bila starija od 9 mjeseci i pokazivala simptome tjeskobe i uzrujanosti, je bila potrebna dodatna sedacija sa benzodiazepinima intranazalno.[63] Prednosti intranazalne primjene su kratko razdoblje gladovanja prije postupka, brz nastup sedacije, manje invazivan postupak bez potrebe za intravenskim kateterom.[64] U 7 djece (30%) se koristila neinvazivna ventilacija za vrijeme postupka, koja je omogućila stabiliziciju disanja i prevenciju sekrecije sluzi. Veći broj neuspješnih ili traumatskih lumbalnih punkcija je zabilježen kod djece mlađe od 12 mjeseci (1,8±1,3), a najuspješnije mjesto punkcije je bilo L3-L4 (66,7%). Samo u 2 slučaja je korišten ultrazvuk kako bi se osigurala sigurna lumbalna punkcija iznad razine L3-L4. Na kraju je intratekalna primjena nusinersena uspješno izvedena u sve djece. Vitalni znakovi su bili stabilni prije i poslije postupka. Nije opažen nijedan simptom koji ukazuje na sindrom post-lumbalne punkcije.[63] Simptomi kao glavobolja ili bol u leđima su najčešće opisani u djece starije od 2 godine[54], a u ovom istraživanju je bilo samo 3 djece starije od 2 godine, što može objasniti zašto nisu opaženi simptomi sindroma post-lumbalne punkcije. Istraživanjem je zaključeno da se intratekalna primjena nusinersena može izvoditi bez većih komplikacija i da se dobro podnosi, ali da je potrebno praćenje djece prije i poslije postupka kako bi se osigurala sigurna primjena.[63]

2.2.3. Cijena i dostupnost

Biogen, biotehnološka tvrtka koja je bila ključna za razvoj lijeka, je objavila da će prva godina liječenja sa nusinersenom iznositi 750 000 dolara, a svaka sljedeća godina 375 000 dolara.[65] Tako visoku cijenu lijeka Biogen objašnjava sa nekoliko argumenata. Prvi argument je da je cijena nusinersena sukladna cijeni drugih lijekova za rijetke bolesti.[66] Nadalje, Biogen tvrdi da cijena odražava kliničku korist lijeka, ali s

obzirom da su se za vrijeme ENDEAR istraživanja koristile mjere ishoda, kao HINE, koje su bitne i specifične za SMA,[67] nemoguće je usporediti cijenu nusinersena s drugim lijekovima, jer se te mjere ishoda ne mogu primijeniti na druge rijetke bolesti.[66] Također se dovodi u pitanje korist lijeka, jer prema HINE zdravo dojenče do 12 mjeseci bi trebalo imati najmanje 22 boda na ljestvici.[68] Dojenčad, koja je primala nusinersen, na početku liječenja je imala 1 bod, a dosegla je 4 boda na ljestvici do 12. mjeseca, što je puno manje od onoga što se očekuje kod zdravog dojenčeta. Iz tog razloga sama FDA iznosi zaključak da nusinersen ne prestavlja lijek koji dovodi do izlječenja bolesti.[69] Bez obzira na to, na cijenu utječe činjenica da je nusinersen prvi odobreni lijek koji dovodi do promjene prirodnog tijeka SMA.[66] Još jedan element kojim se opravdava visoka cijena su troškovi istraživanja i razvoja lijeka te troškovi administrativnih postupaka, koji se moraju vratiti iz male ciljne populacije. FDA je pomagala razvoju nusinersena dajući različite poticaje te ubrzala završetak istraživanja tražeći analizu za vrijeme trajanja istraživanja.[70] Prema tome bi se zaključilo da su se troškovi istraživanja i razvoja lijeka smanjili te da se skratilo vrijeme potrebno za dozvolu, što je trebalo dovesti i do niže cijene nusinersena, ali se to nije dogodilo. Podatci o procjeni cijene nusinersena nisu javno dostupni, iako bi takvi podatci trebali biti dostupni pogotovo za sudionike koji su uključeni u liječenje.[66]

Nusinersen je primjenjivan u programu proširenog pristupa (EAP - expandend access program), koji omogućuje korištenje pokusnog novog lijeka izvan kliničkih istraživanja. EAP tako omogućuje pacjentima pristup pokusnom lijeku i medicinskim uređajima za dijagnozu, praćenje i liječenje teških bolesti ili stanja, za koje ne postoji zadovoljavajuća terapijska opcija izvan kliničkih istraživanja. Korištenje EAP u dojenčadi sa SMA I ipak ima nekoliko problema s organizacijom. Prvo, iako postoje nacionalni registri, oni ne pružaju cjelovitu listu dojenčadi koje bi se trebalo informirati o potencijelnim prednostima terapije. Postoji i pitanje prednosti na listi čekanja pacijenata i kako pravilno pružiti informaciju obitelji, te odabir centara koju su iskusni u intratekalnoj primjeni lijeka u dojenčadi sa SMA I. Kako bi se ove prepreke prešle, Messina S et al.[71] su opisali svoje iskustvo i predložili kao prvi korak osnivanje nacionalnog odbora. On je uključivao liječnike sa prijašnjih istaživanja, koji imaju iskustva sa intratekalnom primjenom nusinersena u SMA, druge liječnike, koji imaju iskustva sa SMA I, roditelje pacijenata sa SMA I, predstavnike 2 grupa zagovarača, uključujući SMA pacijente, etičara i pravnog zastupnika. Cilj odbora je promovirati

identifikaciju pacijenata koji ispunjavaju uvjete za EAP, pružiti informacije, jedini primati zahtjeve pacijenata, sastaviti nacionalnu listu, te omogućiti potporu kliničkim centrima. Drugi korak je identificirati pacijente. Krenulo se s nacionalnim registrima za SMA, a onda se proširilo na tercijarne neuromuskulaturne centre u Italiji, na rehabilitacijske centre za koje se zna da imaju iskustva sa SMA I, te su se također obavijestili genetički laboratoriji. Pacijentima je poslano pismo sa detaljima o EAP i pozvani su nazvati broj za daljne informacije, što je smanjilo teret samih liječnika. Treći korak je bio sastaviti nacionalnu listu na koju su ušli svi identificirani pacijenti. Prednost su imali pacijenti mlađi od 6 mjeseci, potom ispod 12 mjeseci i na kraju ispod 24 mjeseca. U primjeni nusinersena između grupa je korišten razmak od mjesec dana jer prvi mjesec ima najintenzivniji raspored primjene. Ovaj program je uspio smanjiti teret liječnika, omogućujući svim pacijentima da budu uključeni unutar 6 mjeseci.[71]

2.2.4. Klinička primjena

Preporučeni režim davanja terapije je isti za sve tipove SMA i sastoji se od intratekalne primjene nusinersena od 12 mg na 1., 15., 29. dan i jedan mjesec nakon toga, nakon čega slijedi doza održavanja svakih 4 mjeseca. Prije same intratekalne primjene se provjeravaju proteini u urinu, broj trombocita i koagulacijski testovi, zbog rizika od trombocitopenije, renalne toksičnosti i mogućih abnormalnosti koagulacije. Najbitnija je što ranija primjena terapije pogotovo kod pacijenata sa SMA I koji pokazuju brzi gubitak funkcija. Dojenčad identificirana prenatalno ili za vrijeme poroda se treba liječiti što ranije, prije pojave samih simptoma, a nakon njih slijede novodijagnosticirani pacijenti sa SMA I, te onda druga djeca sa rizikom gubitka funkcije.[50]

2.3. RG7916 i LMI070

RG7916 i LMI070 su male molekule, koje su oralno biološki dostupne. Djeluju na selektivni popravak prekrajanja gena SMN2. U prekliničkim istraživanjima su doveli do povećanja razine SMN proteina, motoričke sposobnosti i preživljenja (sa 18 na 150 dana), a sada su u III fazi kliničkog istraživanja.[72,73]

2.4. Olesoksim

Olesoksim je oralno aktivan lijek, za kojeg se smatra da ima povoljan bioenergetski učinak utječući na vanjsku mitohondrijalnu membranu kako bi modulirao propusnost pora koje se otvaraju na djelovanje oksidativnog stresa. Ima neuroprotektivni učinak u in vivo i in vitro modelima.[74] Nedavno je završena faza II kliničkog istraživanja na pacijentima sa SMA II i III, u kojoj nije postignut primarni cilj, ali većina pacijenata je bila stabilna ili je imala poboljšanje za razliku od placeba.[75] Najrecentniji rezultati ukazuju da olesoksim nema učinka u dugotrajnoj primjeni te su obustavljena daljna klinička ispitivanja.[76]

2.5. Vježbanje

Vježbanjem potaknuta neuroprotekcija je u prekliničkim istraživanjima pokazala veće preživljenje motoričkih neurona, održavanje neuromuskularne veze i poboljšanje svojstava neuromuskularne ekscitabilnosti.[77] Trenutačno se ocjenjuju korist i rizik različitih tipova vježbi kod SMA pacijenata, a početna istraživanja pokazuju da su vježbe izdržljivost izvedive, sigurne i dobro podnošljive, te da aerobne vježbe povećavaju oksidativni kapacitet. Daljni rezultati će biti bitni u planiranju terapije i rehabilitacije pacijenata.[78,79]

2.6. CK-2127107

CK-2127107 je lijek koji djeluje kao brzi aktivator skeletnog troponina usporavajući oslobađanje kalcija i senzibilizirajući sarkomere na kalcij, te tako povećava mišićnu kontraktilnost na živčani signal.[80] Troponin je abnormalno raspoređen u skeletnim mišićima pacijenata sa SMA I-III[81] i zato se prati učinak CK-2127107 u fazi II kliničkog istraživanja u SMA pacijenata.[31] CK-2127107 nikad nije prošao preklinička istraživanja i fazu I kliničkog istraživanja kao terapijska mogućnost za SMA, nego je bio istraživan u modelima srčanog zatajenja gdje je pokazao poboljšanje mišićne izdržljivost.[82]

2.7. Piridostigmin i 4-aminopiridin

Piridostigmin i 4-aminopiridin su u fazi II istraživanja za pacijente sa SMA III i čekaju se rezultati.[31]

2.8. Lijekovi u prekliničkim istraživanjima

Rekombinantni folistatin je lijek koji djeluje na miostatin-folistatin put, gdje je miostatin negativan regulator rasta mišića[83], a folistatin inhibira miostatin[84]. U prekliničkim istraživanjima je pokazao značajno poboljšanje mišićne mase, motoričke funkcije i preživljenja, ali nije imao vidljiv korisni učinak na fenotip.[85] Klinička istraživanja za SMA se još čekaju, a potrebne su i dodatne analize značajnosti ove terapije u SMA, jer nova istraživanja pokazuju smanjenu razinu miostatina, a povećanu razinu folistatina u SMA pacijenata nakon biopsije mišića.[86]

Kao potencijalne mete u terapiji SMA su se istaknuli i modulatori aktina kao RhoA-ROCK put, PTEN i plastin 3.[32] U prekliničkim istraživanjima inhibicija RhoA-ROCK puta (Fasudil i Y-27632) i PTEN-a je pokazala značajno produljenje životnog vijeka i poboljšanje mišićne patologije[87-89], dok povećana razina plastina 3 odgađa degeneraciju aksona i poboljšava funckiju neuromuskularne veze[90].

U prekliničkom istraživanju su još neke potencijalne mete kao hondrolektin[91], stasimon[92], Cdk5 (ciklin-ovisna kinaza 5)[93] te Uba1 i β-katenin[94,95].

2.9. Kombinirani terapijski pristup

Većina prekliničkih istraživanja uključuje molekularne mete i putove koji su neovisni o SMN, dok kliničkim istraživanjima dominiraju lijekovi kojima je glavna meta SMN. Bowerman M et al.[32] naglašavaju kako lijekovi koji utječe samo na živčani sustav neće biti dovoljni kao dugotrajna terapija SMA i kako bi se trebali kombinirati lijekovi koji utječu na SMN i koji su neovisni o SMN. Iz tog razloga bi se trebalo olakšati lijekovima koji djeluju neovisno o SMN da prijeđu u klinička istraživanja, kako bi se omogućila najbolja terapijska opcija za SMA i održavanje neuromuskulatornog zdravlja.[32]

3. MULTIDISCIPLINARNI KLINIČKI PRISTUP

Kontinuirani napredak multidisciplinarne njege i tehnologije je promjenio prirodni tijek SMA otkako je 2007. objavljen Konsenzus o standardima zbrinjavanja SMA (Tablica 3).[96] Posebno je bilo bitno standardizirati zbrinjavanje varijabilnih faktora, kao respiratornu i nutritivnu njegu, kod pacijenata u kliničkim istraživanjima, s obzirom da razlike u zbrinjavanju bolesnika sa SMA mogu utjecati na ishod. Napredak u razvoju lijekova će sigurno utjecati na prirodni tijek bolesti i na standarde zbrinjavanja, što će zahtijevati nove standarde suportivne njege i intervencija.[31] Bez obzira na konsenzus, opisana je varijabilnost primjene standarda zbrinjavanja, posebno u korištenju mehaničke ventilacije, postupcima značajnim za poremećaje gutanja i uhranjenost i operacijama skolioze.[97,98]

Respiratorne komplikacije su najveći uzrok morbiditeta i mortaliteta u SMA. Objektivne mjere respiratorne funkcije se ne provode rutinski kod djece mlađe od 4 do 6 godina zbog složenosti postupka, ali su predložene alternative mjere kao inspiratorni tlak nazalnog udaha i tehnika forsirane oscilacije, koje nisu invazivne i zahtijevaju manju suradnju pacijenta.[99] Učestalost procjene respiratorne funckije se određuje individualno, ovisno o trenutačnom funkcionalnom statusu i brzini progresije bolesti.[31] Najčešća respiratorna komplikacija, s kojom se suočavaju pacijenti sa SMA, je smanjena sposobnost kašlja (iskašljavanja), što dalje dovodi do smanjenog čišćenja sekreta donjih dišnih putova, hipoventilacije, nerazvijenosti prsnog koša i pluća i ponavljajućih infekcija koje pogoršavaju mišićnu slabost. U tom slučaju, ali i prije pojave samih simptoma pokazala se korisnom kontinuirana neinvazivna ventilacija, koja poboljšava preživljenje i kvalitetu života te prevenira i poboljšava deformitete prsnog koša.[100,101] Bitna je i optimizacija čišćenja dišnog puta tehnikama mobilizacije sekreta, kao i aparatima za potpomognuto iskašljavanje[102-104], fizioterapija i posturalna drenaža[105].

U SMA su izražene teškoće gutanja i sisanja, gastroezofagealni refluks, opstipacija te poremećaji uhranjenosti, i zato su potrebni prikladni postupci - prehrana nazogastričnom sondom, ugradnja perkutane gastrostome, primjena inhibitora protonske pumpe, sprečavanje gladovanja te odgovarajući kalorijski unos kako bi se poboljšala kvaliteta života i preživljenje.[106]

Skolioza je česta komplikacija u SMA, prisutna u 60 do 95% pacijenata, naročito u tipu II. Javlja se ranije i u težem obliku u SMA I i III, a napredovanje skolioze može dovesti do pogoršanja respiratorne funkcije, gastrointestinalnog refluksa i povećane posturalne nelagode.[107] Zbrinjavanje skolioze uključuje nekirurške opcije kao fizikalna terapija, podupiranje i promjena načina sjedenja, koje mogu usporiti progresiju skolioze. U progresivnoj skoliozi, dolazi u obzir kirurški pristup, najčešće u SMA II i III. Iako ne vraća izgubljenu respiratornu rezervu, poboljšava kvalitetu života[108] i usporava pogoršanje respiratorne funkcije[109].

Tablica 3.[96]

	Procjena	Intervencija
Respiratorni sustav	Učinkovitost kašlja; testovi respiratorne mišićne funkcije; noćna oksimetrija; forsirani vitalni kapacitet (> 6 godina) Noćna polisomnografija ako se sumnja na poremećaj disanja	Upućivanje pulmologu Rutinska imunizacija Godišnje cijepljenje protiv influenze Tehnike čišćenja dišnog puta i fizioterapija prsnog koša kao pomoć iskašljavanju, posturalna drenaža, mehanička ili manualna pomoć iskašljavanju Neinvazivna ventilacija (noćna ili dnevna ovisno o indikaciji)
	Akutne respiratorne infekcije	Antibiotici, pojačano ćišćenje dišnog puta, povećana ventilacijska podrška
Gastrointestinalni sustav i nutritivna njega	Procjena hranjenja i gutanja Procjena unosa kalorija	Nutritivna dopuna, promjena konzistencije hrane, optimiziranje oralnog unosa, položaja i promjene sjedenja Nazograstrična, nazojejunalna sonda ili perkutana gastrostoma – smanjen oralni unos
	Procjena znakova refluksa i aspiracije	Nissen fundoplikacija (ako je indicirana)
	Procjena konstipacije	Hidracija, redovna oralna higijena
Ortopedska njega i rehabilitacija	Držanje, mobilnost, funkcija Kontrakture Skolioza Subluksacija/dislokacija kuka	Oprema koja pomaže u mobilnost, samozbrinjavanju i funkciji Fizioterapija, pomagala za stajanje, ortoze Operacija kralježnice
Psihološka njega	Procjena depresije/tjeskobe	Savjetovanje, farmakoterapija

4. NOVOROĐENAČKI PROBIR

Genetički probir na ovu rijetku bolest bi omogućio roditeljima opciju donošenja odluke o rođenju bolesnog dijeteta (ako se radi prekonceptualno ili prenatalno), pravovremeno uvođenje terapije ili uključivanje u klinička istraživanja (ako se radi na novorođenčadi). Također bi omogućila i takozvanu reproduktivnu korist[110], što znači da bi se roditelji mogli odlučiti o sljedećim trudnoćama.[111] Iako postoje ove prednosti, uvođenje probira je i dalje sporno iz nekoliko razloga. Razlike između patoloških i nepatoloških nalaza u tehnikama sekvencioniranja genoma ponekad nisu jasne.[112] Nadalje, presimptomatsko genetičko testiranje djece sa neizlječivom ili bolesti sa kasnijim početkom prestavlja etički problem, zbog mogućih lažno pozitivnih/lažno negativnih rezultata, utjecaja rezultata na odnos između roditelja i djeteta, gubitka vremena bez bolesti i tjeskobe oko budućnosti.[113,114] Jedan od glavnih razloga zašto se u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) 2012. nije uveo probir je nemogućnost pružanja ispravne informacije o tipu SMA.[115] Sada se opet počelo razmišljati o uvođenju probira, nakon što je odobren nusinersen koji ima obećavajuće rezultate i dokazano je najučinkovitiji ako se daje u presimptomatske djece.[116]

Boardman FK, Sadler C i Young PJ[117] su zato proveli analizu u UK o stavu opće populacije, koja nije imala doticaj sa SMA, prema novorođenačkom probiru i uporedila rezultate sa ranije provedenom analizom stava obitelji, koje su u kontaktu sa SMA[118-120]. Podatci su se skupljali od siječnja do svibnja 2017. godine. Od 232 osobe koje su sudjelovale, 84% je odgovorilo u korist novorođenačkog genetičkog probira za SMA, za razliku od obitelji bolesnika sa SMA od koji je 70% bilo za probir. Glavni razlozi, zbog kojih su podržavali uvođenje probira, su vjerovanje da će se poboljšati zdrastvena njega, produljiti očekivani životni vijek djece, poboljšati istraživanje liječenja, poštedjeti poteškoća sa kasnijim pronalaženjem dijagnoze i omogućiti roditeljima odluku o budućim trudnoćama. Bez obzira što se ne može točno odrediti tip SMA, 82% je i dalje vjerovalo u važnost probira, što je značajan podatak, jer je to bio glavni razlog prekida uvođenja probira 2012. u UK. Opća populacija i obitelji sa SMA su se najviše razlikovale u odgovorima o lakšem prihvaćanju dijagnoze ako se otkrije pri rođenju i vjerovanju u produljenje života i mogućnosti liječenja, gdje je opća populacija optimističnije odgovarala. Iako se obje grupe slažu da novorođenački probir ima prednosti, prekoncepcijski probir je gledan kao učinkovitiji.[117]

5. ZAKLJUČAK

Terapijski pristupi SMA obuhvaćaju 4 različite strategije, a to su zamjena gena SMN1, povećanje transkripcije gena SMN2 u funkcionalni SMN protein, neuroprotekcija i povećanje mišićne snage i funkcije.

Prvi odobreni lijek u terapiji SMA, koji modificira prirodni tijek, je protusmjerni oligonukleotid nusinersen, koji je pokazao najbolje djelovanje u presimptomatske djece, pa se ulaže nada da bi mogao spriječiti manifestaciju bolesti ako bi se djeca prepoznala na vrijeme, ali još se puno toga mora saznati o liječenju s nusinersenom, što će pokazati daljnja klinička istraživanja. U isto vrijeme prolaze kroz klinička istraživanja i drugi lijekovi koji daju obećavajuće rezultate, a i većina ipak naglašava kako lijekovi koji utječu samo na živčani sustav (kao nusinersen) neće biti dovoljni kao dugotrajna terapija SMA i kako bi se trebali kombinirati lijekovi koji utječu na SMN i lijekovi koji su neovisni o SMN (većina u prekliničkom istraživanju). Nakon odobravanja drugih lijekova bit će potrebno ocijeniti njihovu sigurnost i učinak, ali i interakciju s nusinersenom kako bi se mogla koristiti kombinirana terapija.

6. ZAHVALE

Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Nini Barišić, na pomoći i savjetovanju pri pisanju ovog rada, te također, na uloženom vremenu i trudu.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, koja je kroz cijelo obrazovanje bila uz mene, svojim prijateljima, koji nisu odustali od mene kada nisam imala vremena, i na kraju, svom dečku, koji je uvijek imao samo riječi podrške i ljubavi.

7. LITERATURA

1. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol. 2012;11:443-52.http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70061-3

2. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical labora- tory analysis of >72,400 specimens. Ejhg. 2012;20:27–32

3. Barišić N. Spinalne mišićne atrofi je. U: Barišić N i sur. Pedijatrijska neurologija. 1. Izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009:358-62

4. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modifi cation of existing classifi cations. Arch Neurol. 1995;52:518-23. http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1995.00540290108025 PMid:7733848

5. Douglas M, Kaufmann S, Kaufmann P. Therapeutic developments in spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord. 2010;3:173-85. http://dx.doi.org/10.1177/1756285610369026 PMid:21179609 PMCid:PMC3002649

6. Dunaway S, Montes J, Ryan PA, et al. Spinal muscular atrophy type III: trying to understand subtle functional change over time: a case report. J Child Neurol 2012;27:779–785

7. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology 2014;83:810–817

8. Munsat, T. L. and Davies, K. E. (1992). International SMA consortium meeting. (26- 28 June 1992, Bonn, Germany). Neuromuscul. Disord. NMD 2, 423-428

9. Darras BT. Spinal muscular atrophies. Pediatr Clin North Am 2015; 62: 743-66

10. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology. 2007;69:1931–1936

11. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al. Observational study of spinalmuscular atrophy type2 and 3: functional outcomes over 1 year. Arch Neurol. 2011;68:779–786

12. Burghes AH, Beattie CE, Burghes AHM, et al. Spinal muscular atro- phy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? Nat Rev Neurosci. 2009;10:597–609

13. Pellizzoni L, Yong J, Dreyfuss G. Essential role for the SMN com- plex in the specificity of snRNP assembly. Science. 2002;298:1775– 1779

14. Harding BN, Kariya S, Monani U, et al. Spectrum of neuropathophy- siology in spinal muscular atrophy type I. J Neuropathol Exp Neurol. 2015;74:15–24

15. Li, D. K., Tisdale, S., Lotti, F. and Pellizzoni, L. (2014). SMN control of RNP assembly: from post-transcriptional gene regulation to motor neuron disease. Semin. Cell Dev. Biol. 32, 22-29

16. Hensel, N. and Claus, P. (2017). The actin cytoskeleton in SMA and ALS: how does it contribute to motoneuron degeneration? Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry. doi: 10.1177/1073858417705059 [Epub ahead of print]

17. Donlin-Asp, P. G., Bassell, G. J. and Rossoll, W. (2016). A role for the survival of motor neuron protein in mRNP assembly and transport. Curr. Opin. Neurobiol. 39, 53-61

18. Groen, E. J. N. and Gillingwater, T. H. (2015). UBA1: at the crossroads of ubiquitin homeostasis and neurodegeneration. Trends Mol. Med. 21, 622-632

19. Boyd, P. J., Tu,W.-Y., Shorrock, H. K., Groen, E. J. N., Carter, R. N., Powis, R. A., Thomson, S. R., Thomson, D., Graham, L. C., Motyl, A. A. L. et al. (2017). Bioenergetic status modulates motor neuron vulnerability and pathogenesis in a zebrafish model of spinal muscular atrophy. PLoS Genet. 13, e1006744

20. Kong, L., Wang, X., Choe, D. W., Polley, M., Burnett, B. G., Bosch-Marcé, M., Griffin, J. W., Rich, M. M. and Sumner, C. J. (2009). Impaired synaptic vesicle release and immaturity of neuromuscular junctions in spinal muscular atrophy mice. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 29, 842-851

21. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and charac- terization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995;80:155–165

22. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:6307–6311

23. Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 fromthe copy gene SMN2. Hum Mol Genet. 1999;8:1177–1183

24. Gennarelli, M., Lucarelli, M., Capon, F., Pizzuti, A., Merlini, L., Angelini, C., Novelli, G. and Dallapiccola, B. (1995). Survival motor-neuron gene transcript analysis in muscles from spinal muscular-atrophy patients. Biochem. Biophys. Res. Commun. 213, 342-348

25. Lefebvre, S., Bü rglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P. and Zeviani, M. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 80, 155-165

26. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. Genet Med. 2002;4:20–26

27. Wirth B, Herz M, Wetter A, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implica- tions for genetic counseling. Am J Hum Genet. 1999;64:1340–1356

28. Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. PLoS One. 2012;7:e33572

29. Oprea GE, Krober S, McWhorter ML, et al. Plastin 3 is a protec- tive modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. Sci- ence 2008;320:524–527

30. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. Am J Hum Genet 2009;85: 408–413

31. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. Ann Neurol. 2017;81(3):355–68

32. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. Dis Model Mech [Internet]. 2017;10(8):943–54. Available from: http://dmm.biologists.org/lookup/doi/10.1242/dmm.030148

33. Le TT, McGovern VL, Alwine IE, et al. Temporal requirement for high SMN expression in SMA mice. Hum Mol Genet 2011;20: 3578–3591

34. Shell RD, Kotha K, Al-zaidy S, et al. Gene therapy for spinal mus- cular atrophy type 1 improves survival and stabilizes pulmonary outcomes in a phase I/IIa safety study. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:A1040.

35. ATMP Regulation. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

36. European Medicines Agency. First medicine for spinal muscular atrophy. April 2017. Availavle at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl =pages/news_ and_events/news/2017/04/news_detail_002735.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

37. Singh NK, Singh NN, Androphy EJ, et al. Splicing of a critical exon of human Survival Motor Neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron. Mol Cell Biol. 2006;26:1333–1346.

38. Mitrpant C, Porensky P, Zhou H, et al. Improved antisense oligonucleotide design to suppress aberrant SMN2 gene transcript processing: towards a treatment for spinal muscular atrophy. PLoS One. 2013;8:e62114. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062114 PMid:23630626 PMCid:PMC3632594

39. Hua Y, Vickers TA, Okunola H, et al. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in trans- genic mice. Am J Hum Genet. 2008;82:834–848

40. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016;388:3017–3026

41. Glanzman AM,McDermott MP,MontesJ,etal. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatr Phys Ther. 2011;23:322–326

42. Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatrics. 1999;135:153–161

43. Kuntz N, Farwell W, Zhong ZJ, et al. Nusinersen in Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy (SMA): study design and initial interim efficacy and safety findings from the phase 3 international ENDEAR study (CCI.002). Neurology. 2017 April 18;88(16

Supplement CCI.002):1526–632X. April 24, 2017 - PlenarySession-ContemporaryClinical Issues|.

44. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denerva- tion in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Ann Neurol. 2005;57:704–712

45. Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., … De Vivo, D. C. (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. New England Journal of Medicine, 377(18), 1723–1732. http://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752

46. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. Neurology. 2016;86:890–897

47. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. J Child Neurol. 2011;26:1499–1507

48. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2016;54:836–842.

49. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb mod- ule for spinal muscular atrophy: development of a new module. Muscle Nerve. 2017;55:869–874

50. Chiriboga, C. A. (2017). Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. Expert Review of Neurotherapeutics, 17(10), 955–962. http://doi.org/10.1080/14737175.2017.1364159

51. FDA. U.S. Department of Health and Human Services. Center for drug evaluation and research. Application number: 209531Orig1s000. Medical Reviews. [online]. [cited 2017 Feb 2]

52. De Vivo D, Hwu W, Reyna S, et al. Interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study evaluating nusinersen in presymptomatic infants with spinal muscular atrophy.69th American Academy of Neurology Meeting. 2017 (Abstract S46.003) April 22-27, Boston, MA, USA

53. Lowery S, Oliver A. Incidence of postdural puncture headache and backache following diagnostic/therapeutic lumbar puncture using a 22G cutting spinal needle, and after introduction of a 25G pencil point spinal needle. Paediatr Anaesth. 2008;18: 230-234

54. Ebinger F, Kosel C, Pietz J, Rating D. Headache and backache after lumbar puncture in children and adolescents: a prospective study. Pediatrics. 2004;113:1588-1592

55. Kiechl-Kohlendorfer U, Unsinn KM, Schlenck B, Trawo¨ger R, Gassner I. Cerebrospinal fluid leakage after lumbar puncture in neonates: incidence and sonographic appearance. AJR Am J Roentgenol. 2003;181:231-234

56. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al. Intrathecal Injections in Children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. J Child Neurol. 2015;31(7):899–906

57. Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2002;288(16):2001e7

58. Shaikh F, Voicu L, Tole S, et al. The risk of traumatic lumbar punctures in children with acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Cancer (Oxford, Engl 1990) 2014;50(8):1482e9

59. Kariya S, Obis T, Garone C, et al. Requirement of enhanced Survival Motoneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation. J Clin Investig 2014;124(2):785e800

60. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet Part A 2010;152A(7):1608e16

61. Porensky PN, Burghes AHM. Antisense oligonucleotides for the treatment of spinal muscular atrophy. Hum gene Ther 2013;24(5):489e98

62. Nigrovic LE, Kuppermann N, Neuman MI. Risk factors for traumatic or unsuccessful lumbar punctures in children. Ann Emerg Med 2007;49(6):762e71

63. Pechmann A, Langer T, Wider S, Kirschner J. Single-center experience with intrathecal administration of Nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. Eur J Paediatr Neurol. 2017;22(1):122–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.11.001

64. Chiaretti A, Barone G, Rigante D, et al. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. Arch Dis Child 2011;96(2):160e3

65. Picchi A. The cost of Biogen's new drug: $750 000 per patient. CBS News 29 December 2016. Available at http://www.cbsnews.com/news/the-cost-of-biogens- new-drug-spinraza-750000-per-patient/

66. Simoens S, Huys I. Market access of Spinraza (Nusinersen) for spinal muscular atrophy: Intellectual property rights, pricing, value and coverage considerations. Gene Ther. 2017;24(9):539–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/gt.2017.79

67. Nace M. FDA approves Biogen's Spinraza (nusinersen) as first approved SMA drug for children, adults. SMA News Today 2016

68. Center for Drug Evaluation and Research, US Department of Health and Human Services. Application number: 209531Orig1s000: Office Director memo. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209531Orig1s000ODMemo.pdf. Accessed October 26, 2017.

69. Bates SE, Fojo T. Clinical trials: new drug for pancreatic cancer highlights the dual effect of regulatory approvals. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(4):205-206. PubMedGoogle ScholarCrossref

70. Morrison C. Fresh from the biotech pipeline-2016. Nat Biotechnol 2017; 35: 108–112

71. Messina S, Pane M, Sansone V, Bruno C, Catteruccia M, Vita G, et al. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. Neuromuscul Disord. 2017;27(12):1084–6

72. Naryshkin NA, Weetall M, Dakka A, et al. Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. Science 2014;345:688–693

73. Palacino J, Swalley SE, Song C, et al. SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. Nat Chem Biol 2015;11:511–517

74. Bordet, T., Berna, P., Abitbol, J.-L. and Pruss, R. M. (2010). Olesoxime (TRO19622): a novel mitochondrial-targeted neuroprotective compound. Pharm. Basel Switz. 3, 345-368

75. Dessaud E, Andre C, Scherrer B, et al. Results of a phase II study to assess safety and efficacy of olesoxime (TRO19622) in 3–25 years old spinal muscular atrophy patients. Neuromuscul Disord 2014;24:791–924

76. Lopes JM. Roche Stops Work on Olesoxime After Disappointing Long-term Results in Phase 2 Trial [Internet]. News: Jose Marques Lopes. 2018 June 6 – [pristupljeno 12.06.2018.]. Dostupno na: https://smanewstoday.com/2018/06/06/roche-stops-development-of-sma-therapy-olesoxime-after-disappointing-trial-results/

77. Chali F, Desseille C, Houdebine L, et al. Long-term exercise- specific neuroprotection in spinal muscular atrophy-like mice. J Physiol 2016;594:1931–1952

78. Madsen KL, Hansen RS, Preisler N, et al. Training improves oxida- tive capacity, but not function, in spinal muscular atrophy type III. Muscle Nerve 2015;52:240–244

79. Lewelt A, Krosschell KJ, Stoddard GJ, et al. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy. Muscle Nerve 2015;52:559–567

80. Hwee DT, Kennedy A, Ryans J, et al. Fast skeletal muscle troponin activator tirasemtiv increases muscle function and performance in the B6SJL-SOD1G93A ALS mouse model. PLoS One 2014;9:e96921

81. Stevens, L., Bastide, B., Maurage, C. A., Dupont, E., Montel, V., Cieniewski- Bernard, C., Cuisset, J. M., Vallée, L. and Mounier, Y. (2008). Childhood spinal muscular atrophy induces alterations in contractile and regulatory protein isoform expressions. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 34, 659-670

82. Hwee, D. T., Kennedy, A. R., Hartman, J. J., Ryans, J., Durham, N., Malik, F. I. and Jasper, J. R. (2015). The small-molecule fast skeletal troponin activator, CK- 2127107, improves exercise tolerance in a rat model of heart failure. J. Pharmacol. Exp. Ther. 353, 159-168

83. McPherron, A. C., Lawler, A. M. and Lee, S.-J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature 387, 83-90

84. Lee, S.-J. and McPherron, A. C. (2001). Regulation of myostatin activity and muscle growth. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 9306-9311

85. Sumner, C. J., Wee, C. D., Warsing, L. C., Choe, D. W., Ng, A. S., Lutz, C. and Wagner, K. R. (2009). Inhibition of myostatin does not ameliorate disease features of severe spinal muscular atrophy mice. Hum. Mol. Genet. 18, 3145-3152

86. Mariot, V., Joubert, R., Hourdé, C., Servais, L., Hanna, M. G., Maisonobe, T., Muntoni, F., Féasson, L., Panse, R. L., Benvensite, O. et al. (2017). Myostatin inhibition for neuromuscular disorders: defining the good candidate. Neuromuscul. Disord. 27, S8

87. Bowerman, M., Beauvais, A., Anderson, C. L. and Kothary, R. (2010). Rho- kinase inactivation prolongs survival of an intermediate SMA mouse model. Hum. Mol. Genet. 19, 1468-1478

88. Bowerman, M., Murray, L. M., Boyer, J. G., Anderson, C. L. and Kothary, R. (2012b). Fasudil improves survival and promotes skeletal muscle development in a mouse model of spinal muscular atrophy. BMC Med. 10, 24

89. Little, D., Valori, C. F., Mutsaers, C. A., Bennett, E. J., Wyles, M., Sharrack, B., Shaw, P. J., Gillingwater, T. H., Azzouz, M. and Ning, K. (2015). PTEN depletion decreases disease severity and modestly prolongs survival in a mouse model of spinal muscular atrophy. Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther. 23, 270-277

90. Ackermann, B., Kröber, S., Torres-Benito, L., Borgmann, A., Peters, M., Hosseini Barkooie, S. M., Tejero, R., Jakubik, M., Schreml, J., Milbradt, J. et al. (2013). Plastin 3 ameliorates spinal muscular atrophy via delayed axon pruning and improves neuromuscular junction functionality. Hum. Mol. Genet. 22, 1328-1347

91. Sleigh, J. N., Barreiro-Iglesias, A., Oliver, P. L., Biba, A., Becker, T., Davies, K. E., Becker, C. G. and Talbot, K. (2014). Chondrolectin affects cell survival and neuronal outgrowth in in vitro and in vivo models of spinal muscular atrophy. Hum. Mol. Genet. 23, 855-869

92. Lotti, F., Imlach, W. L., Saieva, L., Beck, E. S., Hao, L. T., Li, D. K., Jiao, W., Mentis, G. Z., Beattie, C. E., McCabe, B. D. et al. (2012). An SMN-dependent U12 splicing event essential for motor circuit function. Cell 151, 440-454

93. Miller, N., Feng, Z., Edens, B. M., Yang, B., Shi, H., Sze, C. C., Hong, B. T., Su, S. C., Cantu, J. A., Topczewski, J. et al. (2015). Non-aggregating tau phosphorylation by cyclin-dependent kinase 5 contributes to motor neuron degeneration in spinal muscular atrophy. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 35, 6038-6050

94. Wishart, T. M., Mutsaers, C. A., Riessland, M., Reimer, M. M., Hunter, G., Hannam, M. L., Eaton, S. L., Fuller, H. R., Roche, S. L., Somers, E. et al. (2014). Dysregulation of ubiquitin homeostasis and β-catenin signaling promote spinal muscular atrophy. J. Clin. Invest. 124, 1821-1834

95. Powis, R. A., Karyka, E., Boyd, P., Côme, J., Jones, R. A., Zheng, Y., Szunyogova, E., Groen, E. J. N., Hunter, G., Thomson, D. et al. (2016). Systemic restoration of UBA1 ameliorates disease in spinal muscular atrophy. JCI Insight 1, e87908

96. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol 2007; 22:1027–1049

97. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, et al. Mapping the differ- ences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. J Neurol 2014;261:152–163

98. Oskoui M, Ng P, Liben S, et al. Physician driven variation in the care of children with spinal muscular atrophy type 1. Pediatr Pul- monol 2016 Sep 29. doi: 10.1002/ppul.23616. [Epub ahead of print]

99. Khirani S, Colella M, Caldarelli V, et al. Longitudinal course of lung function and respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy type 2 and 3. Eur J Paediatr Neurol 2013;17:552–560

100. Han YJ, Park JD, Lee B, et al. Home mechanical ventilation in childhood-onset hereditary neuromuscular diseases: 13 years' experience at a single center in Korea. PLoS One 2015;10: e0122346

101. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, et al. Spinal muscular atro- phy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? Pediatr Crit Care Med;13:e161–e165

102. Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non- invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spi- nal muscular atrophy type I. Arch Dis Child 2011;96:426–432

103. Lacombe M, Del Amo Castrillo L, Bore A, et al. Comparison of three cough-augmentation techniques in neuromuscular patients: mechanical insufflation combined with manually assisted cough, insufflation-exsufflation alone and insufflation-exsufflation com- bined with manually assisted cough. Respiration 2014;88:215–222

104. Stehling F, Bouikidis A, Schara U, et al. Mechanical insufflation/ exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders. Chron Respir Dis 2015;12:31–35

105. Dunaway S, Montes J, McDermott MP, et al. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). J Pediatr Rehabil Med 2016;9:35–44

106. Mannaa MM, Kalra M, Wong B, et al. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. J Clin Neuromus- cul Dis 2009;10:85–89

107. Fujak A, Raab W, Schuh A, et al. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clini- cal study with retrospective data collection of 126 patients. BMC Musculoskelet Disord 2013;14:283

108. Suk KS, Baek JH, Park JO, et al. Postoperative quality of life in patients with progressive neuromuscular scoliosis and their parents. Spine J 2015;15:446–453

109. Chua K, Tan CY, Chen Z, et al. Long-term follow-up of pulmonary function and scoliosis in patients with duchenne's mus- cular dystrophy and spinal muscular atrophy. J Pediatr Orthop 2016;36:63–69

110. Bombard, Y., Miller, F., Hayeems, R., Avard, D., Knoppers, B., Cor- nel, M., & Borry, P. (2009). The expansion of newborn screening: Is reproductive benefit an appropriate pursuit?. Nature Review Genetics, 10, 666–667. https://doi.org/10.1038/nrg2666

111. Botkin, J. R., & Rothwell, E. (2016). Whole genome sequencing and newborn screening. Current Genetic Medicine Reports, 4(1), 1–6

112. Friedman, J., Goldenberg, A., Lister, K., S?en?ecal, K., & Vears, D., the Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team. (2017). Genomic newborn screening: Public health policy considerations and rec-ommendations. BMC Medical Genomics, 10, 9. https://doi.org/10. 1186/s12920-017-0247-4

113. Schmidt, J. L., Castellanos-Brown, K., Childress, S., Bonhomme, N., Oktay, J. S., Terry, S. F., .. . Greene, C. (2012). The impact of false-positive newborn screening results on families: A qualitative study. Genetics in Medicine, 14(1), 76–80. https://doi.org/10.1038/ gim.2011.5

114. Tluczek, A., Orland, K. M., & Cavanagh, L. (2011). Psychosocial consequences of false-positive newborn screens for cystic fibrosis. Qualitative Health Research, 21(2), 174–186. https://doi.org/10. 1177/1049732310382919

115. Cartwright, S. (2012). An Evaluation ofCarrier Screening for Spinal MuscularAtrophyAgainsttheNationalScreeningCommittee Criteria

116. Bertini, E., Hwu, P., Reyna, S., Farwell, W., & De, D. (2017). Phase 2 study design of antisense oligonucleotide nusinersen in presymptomatic infants with spinal muscular atrophy. Neuromus- cular Disorders, 26(2), S210

117. Boardman FK, Sadler C, Young PJ. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. Mol Genet Genomic Med. 2018;6(1):99–108

118. Boardman, F. K., Young, P. J., & Griffiths, F. E. (2017a). Impairment experiences, identity and attitudes towards genetic screening: The views of people with spinal muscular atrophy. Journal of Genetic Counseling, https://doi.org/10.1007/s10897-017-0122-7

119. Boardman, F. K., Young, P. J., & Griffiths, F. E. (2017b). Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected fami- lies and adults. American Journal of Medical Genetics, Part A, 173(6), 1546–1561. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38220

120. Boardman, F. K., Young, P. J., & Griffiths, F. E. (2017c). Population screening for spinal muscular atrophy: A mixed methods study of the views of affected families. American Journal of Medical Genet- ics, Part A, 173(2), 421–434. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38031

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Ibbenbürenu u Njemačkoj, 02.12.1993. godine.

Od 1998. godine živim u Zagrebu, gdje sam pohađala Osnovnu školu Ive Andrića. Srednjoškolsko obrazovanje sam završila u IV. gimnaziji u Zagrebu, istovremeno pohađajući Školu suvremenog plesa Ane Maletić.

Prvu akademsku godinu 2012/2013. sam pohađala na Medicinskom fakultetu u Rijeci, nakon koje sam nastavila obrazovanje na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Od 2013. godine sam član studentske udruge CroMSIC, preko koje sam sudjelovala na različitim akcijama u njihovoj organizaciji.

Od 2015. godine sam aktivni član pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta "Lege artis", koji je u prosincu 2017. godine dobio posebnu dekanovu nagradu za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

U 2016. godini sam se pridružila i studentskoj udruzi EMSA Zagreb, gdje sam bila u organizacijskom timu ZIMS-a (Zagreb International Medical Summit) i DSS-a (Dubrovnik Summer School) te sudjelovala u projektu Bolnica za medvjediće.

U 9. mjesecu 2017. godine sam provela mjesec dana na studentskoj profesionalnoj razmjeni u Njemačkoj, koju je organizirao Odjel za međunarodnu suradnju Medicinskog fakulteta Zagreb. Tijekom razmjene sam odradila stručnu praksu u Sveučilišnoj bolnici u Hamburgu, na odjelu neuropedijatrije.

U akademskoj godini 2017/2018. sam bila demonstratorica pedijatrije na odjelu neurologije u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

U slobodno vrijeme se najviše volim baviti plesom.