

Spinalna mišićna atrofija: od kliničke prezentacije do genske terapije

Hrastić, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:613403>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ivona Hrastić

SPINALNA MIŠIĆNA ATROFIJA: OD KLINIČKE PREZENTACIJE DO GENSKE

TERAPIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ivona Hrastić

SPINALNA MIŠIĆNA ATROFIJA: OD KLINIČKE PREZENTACIJE DO GENSKE

TERAPIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 24.6.2024. u Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić

2. prof. dr. sc. Saša Ostojić

3. doc. dr. sc. Anja Harej Hrkać

Rad sadrži 27 stranica, 3 slike, 1 tablicu, 19 literaturnih navoda.

Zahvala

Veliko hvala mojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Nini Perezi, dr.med., na nesebičnoj pomoći, strpljenju i stručnosti prilikom pisanja ovog rada.

Neizmjereno i najveće hvala mami Ljiljani, tati Stjepanu te sestri Patriciji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi koju ste mi pružali svih ovih godina. Hvala što ste uvijek vjerovali u mene u svim mojim usponima i padovima, usmjeravali me na pravi put i bili mi čvrsti oslonac na ovom putovanju.

Hvala baki Ani na silnim molitvama, ohrabrenju i navijanju. Hvala i mojim anđelima čuvarima, vjerujem da ste ponosni.

Za kraj, veliko hvala mom Emanuelu. Hvala ti što si uvijek vjerovao u mene, podržavao me, davao mi vjetar u leđa i bio moja sigurna luka. S tobom je život lakši i ljepši.

Bez svih vas i vaše ljubavi i vjere, moj uspjeh ne bi bio moguć.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Svrha rada	2
3. Spinalna mišićna atrofiya	2
3.1 Povijesni pregled	2
3.2 Epidemiologija	2
3.3 Genska podloga	3
3.4 Patofiziologija	5
3.5 Klasifikacija	6
3.6 Klinička prezentacija	8
3.7 Dijagnostika	9
3.8 Liječenje	11
3.8.1 Nusinersen (Spinraza)	12
3.8.2 Risdiplam (Everysdi)	13
3.8.3 Onasemnogen abeparvovek (Zolgensma)	13
3.9 SMA u Republici Hrvatskoj	15
3.9.1 Novorođenački probir	16
4. Rasprava	17
5. Zaključak	21
6. Sažetak	22
7. Summary	23
8. Literatura	24
9. Životopis	27

Popis skraćenica i akronima

SMA – spinalna mišićna atrofija (engl. spinal muscular atrophy)

SMN – gen za preživljavanje motornih neurona (engl. survival of motor neuron)

MLPA – metoda istovremenog umnažanja vezanih proba (engl. multiplex ligation probe amplification)

RT PCR – polimerazna lančana reakcija u stvarnom vremenu (engl. real-time polymerase chain reaction)

RFLP PCR – polimorfizam dužine restrikcijskog fragmenta PCR (engl. restriction fragment length polymorphism PCR)

EMNG – elektromioneurografija (engl. electromyoneurography)

IVF – in vitro fertilizacija (engl. in vitro fertilisation)

FDA – Uprava za hranu i lijekove (engl. The Food and Drug Administration)

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. The European Medicines Agency)

ASO – protusmjerni oligonukleotid (engl. antisense oligonucleotide)

AAV – adeno-asocirani virus (engl. adeno-associated virus)

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (engl. Croatian Health Insurance Fund)

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

1. Uvod

Spinalna mišićna atrofija (SMA) označava skupinu mišićnih bolesti koju karakterizira propadanje motoričkog neurona kralježnične moždine. (1) Nasljeđuje se autosomno recesivno, a u manjem postotku slučajeva nastaje *de novo*. U pozadini SMA nalaze se patogene varijante sekvence SMN1 gena (gena za preživljavanje motornih neurona) koji kodira SMN protein čiji manjak dovodi do selektivnog gubitka alfa-motoneurona u prednjem rogu leđne moždine. Gubitak motoričkih neurona rezultira denervacijom mišićnih vlakana uz posljedičnu pojavu atrofije mišića i mišićne slabosti. Usljed promjena na razini SMN1 gena, SMN2 gen kompenzira funkcionalni nedostatak SMN1 gena, a broj kopija SMN2 gena ujedno korelira s težinom kliničke slike bolesti. (2)

SMA je monogenska bolest koja pokazuje fenotipsku varijabilnost. Klinička slika SMA dijeli se u 4 osnovne fenotipske skupine, a uz njih postoji i tip 0 kao najteži oblik bolesti s najranijom pojavom znakova bolesti. Klinička se prezentacija razlikuje unutar fenotipskih skupina, a osnovne razlike postoje u vremenu pojavljivanja znakova i simptoma bolesti te u dosegnutom stupnju motoričkog razvoja. (1) U kliničkoj slici dominira progresivna mišićna slabost, smanjeni tonus mišića te izostaje normalan motorički razvoj djeteta. Progresijom bolesti u pojedinim oblicima SMA dolazi do zahvaćanja respiratorne muskulature što u konačnici rezultira smrtnim ishodom. (3)

Postoje tri osnovna lijeka koji modificiraju tijek bolesti i koji su, uz različite suportivne metode liječenja, indicirani u liječenju oboljelih. Razvojem novih, suvremenih lijekova koji djeluju na genskoj osnovi te provođenjem novorođenačkog probira na SMA, omogućeno je pravovremeno dijagnosticiranje bolesti već u presimptomatskoj fazi te primjena adekvatne terapije, što u konačnici dovodi do poboljšanja ne samo u motoričkoj funkciji, već i cjelokupnoj kvaliteti života oboljelih. Kasno postavljanje dijagnoze reducira učinkovitost terapije. (4)

2. Svrha rada

Svrha ovog rada je objasniti etiopatogenezu SMA te ukazati na karakterističnost kliničke prezentacije unutar pojedine fenotipske skupine. Poseban naglasak stavljen je na rano otkrivanje bolesti provođenjem novorođenačkog probira, dijagnostiku te na terapijske mogućnosti, a prvenstveno na gensku terapiju s obzirom da rana dijagnostika i liječenje omogućuju bolji ishod bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom. U ovom će radu naglasak biti stavljen i na epidemiologiju i odredbe liječenja SMA u Republici Hrvatskoj.

3. Spinalna mišićna atrofija

3.1 Povijesni pregled

SMA je po prvi puta opisana i prepoznata 1891. godine od strane Guida Werdinga koji je opisao slučaj mišićne slabosti kod dvojice braće u dobi od 10 mjeseci. (5) Nakon njihove smrti, uslijed obdukcije, pronađene su degenerativne promjene u prednjim rogovima leđne moždine. Tijekom 20. stoljeća broj prijavljenih slučajeva mišićne slabosti u pedijatrijskoj populaciji je rastao te je uočena varijabilnost u težini kliničke prezentacije. Do kraja 20. stoljeća postojale su dvije osnovne grupe bolesti: akutna infantilna SMA (poznata i kao Werding–Hoffmannova bolest) te kronična SMA dječje dobi. (4) Međutim, postojala je potreba za uspostavom boljeg klasifikacijskog sustava. 1991. godine *International Consortium on Spinal Muscular Atrophy* donosi novi klasifikacijski sustav SMA dijeleći je u 3 osnovna tipa koji se razlikuju u razini motoričke funkcije i dobi pojavnosti bolesti. (5) 90-ih godina prošlog stoljeća uočena je važnost SMN gena na 5. kromosomu i njegova povezanost s nastankom SMA i težinom kliničke slike, što je predstavljalo osnovu za buduća istraživanja. (4)

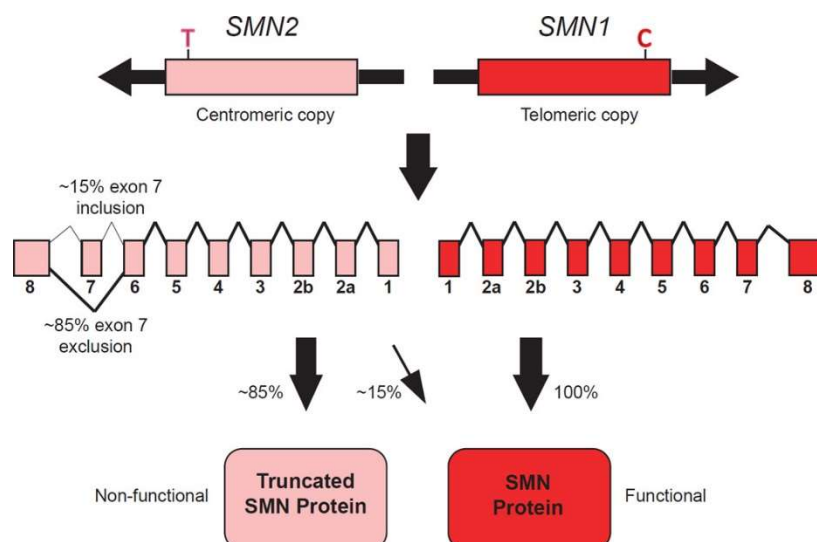
3.2 Epidemiologija

SMA je jedna od najčešćih autosomno recesivnih bolesti u pedijatrijskoj populaciji. (1) Incidencija SMA iznosi oko 1:6 000-10 000 živorođene djece. Smatra se da udio nositelja gena za SMA u populaciji iznosi oko 1:25-50, uz određene varijabilnosti u pojedinim etničkim

skupinama. (2) Prema podacima iz 2019. godine, prevalencija u Republici Hrvatskoj iznosila je oko 9,3/100 000, pri čemu je najveća prevalencija zabilježena u pacijenata starijih od 50 godina. (6)

3.3 Genska podloga

SMA je monogenska bolest koju karakterizira široki spektar kliničkih manifestacija. 1994. godine Melki i njegovi suradnici došli su do otkrića da se u podlozi SMA nalazi genski čimbenik koji je lokaliziran na istom lokusu 5. kromosoma. (5, 7) Unutar 5q13 regije 5. kromosoma pronađena su dva visokohomologna gena odgovorna za nastanak SMA, geni SMN1 i SMN2 koji kodiraju SMN protein. SMN1 je telomerna verzija, a SMN2 centromerna verzija gena. Varijacije u broju kopija SMN2 gena razlikuje se na individualnoj razini. (8) Prije nego što je otkriveno da se u podlozi SMA nalaze varijante sekvence SMN1 gena, patohistološki nalazi u biopstatima mišića su bili vrlo važni u dijagnosticiranju SMA. Danas je ta metoda napuštena te je osnova dijagnostike molekularno genetičko testiranje. Testiranjem je dokazano da se u podlozi bolesti obično nalazi homozigotna delecija SMN1 gena, dok su druge varijante sekvence rjeđe. (4)



Slika 1 SMN1 i SMN2 te njihova funkcionalna razlika u zdravih osoba i u osoba sa SMA (3)

SMN1 i SMN2 kodiraju isti slijed aminokiselina, ali između njih postoji razlika u supstituciji jednog para baza u području 7. egzona (840C > T). Takva supstitucija dovodi do alternativnog prekrajanja (engl. *splicing*) pre-mRNA-a SMN2 gena što rezultira nastankom kratkog, nefunkcionalnog proteina i posljedične degradacije oko 85-90% ukupno sintetiziranog proteina.

(1) Transkripcija SMN1 gena u normalnim uvjetima rezultira nastankom kompletne mRNA koja kodira funkcionalni SMN protein, a transkripcija SMN2 gena rezultira nastankom svega 10-15% kompletnih i funkcionalnih mRNA, što posljedično dovodi do produkcije iznimno male količine funkcionalnih SMN proteina. (8)

Zaključno, supstitucija citozina i timina u SMN2 genu ne dovodi do promjene u kodiranju aminokiselina, zbog čega taj gen ipak ima mogućnost djelomične produkcije funkcionalnog SMN proteina. Prema tome, SMN2 geni mogu donekle kompenzirati nedostatak SMN1 gena, ali ne u potpunosti. (4) U humanom genomu može se nalaziti više kopija gena SMN2, a težina kliničke slike korelira s brojem kopija. Broj kopija SMN2 gena važan je kao prognostički čimbenik te je neophodan u osmišljavanju terapijskih strategija u liječenju pacijenata sa SMA.

(2) Pacijenti s većim brojem kopija SMN2 gena imaju blažu kliničku sliku, a pacijenti s manjim brojem kopija imaju težu kliničku sliku bolesti. Međutim, detektirani su i slučajevi na temelju kojih je dokazano da ne postoji potpuna korelacija između fenotipa i broja SMN2 kopija što ukazuje na to da vjerojatno postoje i drugi (genetski) čimbenici koji doprinose težini i progresiji bolesti. (4)

3.4 Patofiziologija

SMA je bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivno. U većini slučajeva, roditelji su nositelji recesivnog gena za SMA, a u otprilike 2% slučajeva varijante sekvence nastaju *de novo*. (1) Kod osoba sa SMA najčešće postoji homozigotni gubitak funkcije SMN1 gena u 5q13 regiji, dok je SMN2 gen očuvan te svojim produktima djelomično kompenzira manjak SMN1. (7) SMN1 i SMN2 sadrže ukupno 9 egzona te kodiraju isti slijed aminokiselina. U 95% slučajeva varijanta sekvence koja se nalazi u podlozi gubitka funkcije SMN1 je homozigotna delecija u području 7. egzona ili postoji konverzija SMN1 u SMN2 gen. (9) Ostalih 5% čine heterozigoti s varijantama sekvence kao što su točkaste mutacije *missense* ili *nonsense*, mutacije s pomakom okvira čitanja na jednom alelu i delecijom na drugom. (1)

Točna uloga SMN proteina i njegova povezanost s gubitkom funkcije neurona nije u potpunosti razjašnjena. Dokazano je da je SMN protein ubikvitarn, prisutan u svim stanicama eukariota te ima važnu funkciju u održavanju stanične homeostaze. (5)

Postoje 2 osnovne hipoteze o ulozi SMN proteina u stanicama: prva hipoteza koja se odnosi na važnost SMN proteina u citoplazmi neurona i druga koja se odnosi na njihovu važnost u jezgri. SMN protein u citoplazmi neurona ima ključnu ulogu u transportu mRNA i otpuštanju vezikula u sinapse te održavanju integriteta neuromuskularne spojnice. Jezgrini SMN proteini važni su u procesu transkripcije i translacije. (9) SMN protein ima ulogu i u popravljanju DNA te staničnom signaliziranju. (5)

Zaključno, funkcija alfa-motoneurona i njihovo preživljenje uvelike ovisi o SMN proteinu koji kod oboljelih od SMA manjka. Najnovija istraživanja dokazala su da SMN protein nije prisutan samo u neuronima te da SMA ipak nije isključivo bolest motoričkih neurona. (8) Istraživanja su pokazala prisutnost SMN gena i SMN proteina i u drugim patološkim stanjima kao što su

osteoartritis, amiotrofična lateralna skleroza (ALS), miozitis inkluzijskih tjelešaca. Njihova povezanost još nije u potpunosti utvrđena. (7)

3.5 Klasifikacija

SMA je izuzetno heterogena bolest te pokazuje značajnu fenotipsku varijabilnost. Zbog toga je klinički podijeljena u četiri osnovne fenotipske skupine s obzirom na broj kopija SMN2 gena, vrijeme nastupa znakova i simptoma bolesti te s obzirom na dosegnuti stupanj motoričkog razvoja. Uz četiri osnovna tipa bolesti, postoji i tip 0 kao najteži oblik SMA. (1)

Važno je napomenuti da kognitivne funkcije oboljelih ni u jednom tipu bolesti nisu narušene te da osobe sa SMA imaju prosječnu ili iznad prosječnu inteligenciju. (8)

Tablica 1 Klasifikacija SMA (8,9)

SMA tip	Broj kopija SMN2	Učestalost	Nastup znakova i simptoma	Očekivani životni vijek
0	1	<1%	prenatalno ili pri rođenju	smrt <i>in utero</i> ili u prvim tjednima života
I	1-2	45%	0-6 mjeseci	<2 godine
II	3	20%	6-18 mjeseci	<25 godina
III	3-4	30%	IIIA <3 godine IIIB 3-30 godina	normalan životni vijek
IV	>4	<5%	>30 godina	normalan životni vijek

Tip 0 se javlja izuzetno rijetko, u manje od 1% slučajeva, te je najteži oblik bolesti. Pacijenti obično imaju jednu kopiju SMN2 gena. Znakovi i simptomi bolesti mogu se javiti *in utero* ili u dojenačkom periodu. Smrt obično nastupi u prvih nekoliko tjedana života ili *in utero*. (8)

Tip I, poznat i kao Werdnig-Hoffmanova bolest, označava teški oblik bolesti. Javlja se u do 50% osoba sa SMA te je najčešća fenotipska varijanta SMA. Pacijenti obično imaju 1-2 kopije SMN2 gena. Simptomi i znakovi bolesti počinju se javljati u prvih 6 mjeseci života, obično u vidu hipotonije, slabosti ekstremiteta, arefleksije te limitirane kontrole glave. Karakteristika

pacijenata ove skupine je da ne razviju sposobnost samostalnog sjedenja. (9) Bez adekvatne terapije te bez respiratorne potpore, životni vijek oboljelih obično iznosi do dvije godine. Ovaj tip bolesti može se dodatno podijeliti u tip IA, IB i IC, ovisno o periodu nastupa simptoma. (4)

Tip II, Dubowitzova bolest, označava umjereno teški oblik SMA koji se najčešće prezentira unutar prvih 6-18 mjeseci života. Osnovni znakovi su također hipotonija, slabosti ekstremiteta i arefleksija, ali za razliku od tipa I, osobe s ovom fenotipskom varijantom razviju sposobnost samostalnog sjedenja uz izostanak samostalnog hodanja. (1) S vremenom bolest može progredirati te oboljeli mogu izgubiti tu sposobnost. (9) Učestalost tipa II među oboljelima iznosi oko 20% te ga karakteriziraju 3 kopije SMN2 gena. Oboljeli mogu doživjeti odraslu dob, ali bez adekvatne terapije njihov je životni vijek znatno skraćen. Glavni razlog visokog mortaliteta je prvenstveno respiratorna insuficijencija koja nastupa uslijed slabosti respiratorne muskulature. (8)

Blagi oblik SMA je tip III, Kugelberg-Welanderova bolest. Karakteristika ovog oblika SMA jest da bolesnici mogu samostalno hodati, ali je hod otežan i padovi su česti. (1) Oboljeli obično imaju 3-4 kopije SMN2 gena. Dodatno se ovaj tip bolesti može podijeliti u dva podtipa: IIIA, kojeg karakterizira nastup simptoma u periodu između 18 mjeseci i 3 godine, te IIIB, podtip kod kojeg se prvi simptomi i znakovi bolesti javljaju između 3. i 30. godine života. Očekivani životni vijek je obično normalan. (9)

Tip IV je rijedak oblik SMA, karakteriziraju ga 4 ili više kopija SMN2 gena. Javlja se u odrasloj dobi, obično nakon 30. godine života, sa simptomima u vidu blage i progresivne mišićne slabosti u području gornjih i donjih ekstremiteta. U ovom tipu bolesti je očekivani životni vijek normalan. (8)

3.6 Klinička prezentacija

Klinička prezentacija SMA se razlikuje unutar fenotipskih skupina, a osnovne razlike su u vremenu pojavljivanja znakova i simptoma bolesti te u dosegnutom stupnju motoričkog razvoja. Kod novorođenčeta s tipom 0 SMA, najtežim oblikom bolesti u kojem se znakovi bolesti javljaju antenatalno, obično postoji povijest smanjenog broja fetalnih pokreta tijekom trudnoće, a u prvim danima života javljaju se znakovi poput teške mišićne slabost i hipotonije, arefleksija, rani nastup respiratorne insuficijencije. Uz to se nerijetko mogu pronaći i atrijski septalni defekt te izrazita kontraktura zglobova koja ukazuje na odsutnost pokreta *in utero*. (3) Životni vijek je izrazito smanjen te smrt može nastupiti *in utero*, pri rođenju ili u prvih nekoliko dana ili tjedana života. (8)

Tip I je najčešći oblik SMA te se javlja u gotovo polovice oboljelih. Prvi znakovi bolesti javljaju se u prvih šest mjeseci života. Izražena je hipotonija sa oskudnom spontanom motorikom, slabom kontrolom glavice, odsutnim tetivnim refleksima, tj. arefleksijom. Djeca sa SMA-om tip I nikada samostalno ne sjede. Kako bolest prvenstveno zahvaća proksimalne mišićne skupine, spontani pokreti su izrazito oskudni, prisutni obično tek u šakama i stopalima. Tipično je vidljiva unutarnja rotacija ramena i pronacija podlaktica. (1) Osim toga, karakteristično se javlja slabost interkostalne muskulature uz relativnu očuvanost funkcije ošita što rezultira zvonolikim izgledom prsišta i paradoksnim disanjem sa izraženom prominencijom abdomena u inspiriju. (8) Refleks gutanja je oslabljen, često su prisutne i fascikulacije jezika, a zbog slabog sisanja i otežanog gutanja, postoji i visok rizik od aspiracije prilikom hranjenja i razvoja aspiracijske pneumonije. S vremenom se obično razvije i slabost facijalne muskulature. (3) Bez mehaničke ventilacije, smrtni ishod u većine bolesnika nastupi prije druge godine života. (1)

Tip II SMA javlja se nakon 6. pa sve do 18. mjeseca života, a osnovne karakteristike oboljelih su hipotonija, arefleksija, progresivna slabost muskulature koja je izraženija u donjim ekstremitetima. Oboljeli imaju sposobnost samostalnog sjedenja, ali ne mogu samostalno stajati

ili hodati. (3) Na bolest se obično posumnja zbog usporenog psihomotornog razvoja, tj. zbog kasnog samostalnog sjedenja i izostanka stajanja te zbog prisutne hipotonije mišića. (1). Druge karakteristike oboljelih su skolioza, ankiloza mandibule, kontraktura zglobova. Kombinacija progresivne skolioze i slabost interkostalne muskulature mogu rezultirati restriktivnom plućnom bolešću. Oboljeli dožive odraslu dob, ali bez adekvatnog liječenja, njihov životni vijek je skraćen, a respiratorna insuficijencija je najčešći uzrok smrti. (8)

Tip III SMA se obično prezentira nakon 18. mjeseca pa sve do 30. godine života. S obzirom na kliničku prezentaciju, ova skupina bolesnika je izrazito heterogena. Kod oboljelih je izražena progresivna mišićna slabost prvenstveno u donjim ekstremitetima, no imaju mogućnost samostalnog stajanja i hodanja. (8) Hod je uglavnom otežan uz česte padove, a dio bolesnika uslijed progresije bolesti može postati nepokretno i ovisiti o invalidskim kolicima. Neki bolesnici mogu zadržati samostalnu pokretljivost uz znakove mišićne slabosti. (1) Skolioza i slabost respiratorne muskulature obično nisu izraženi, a životni vijek nije narušen. (3)

SMA tip IV ima najkasniji nastup znakova i simptoma bolesti, obično nakon 30. godine života. Radi se o najblažem obliku bolesti koji obično nema utjecaja na životni vijek oboljelih. (8) Pacijenti su pokretni, bez respiratornih tegoba te u kliničkoj prezentaciji nalikuju oboljelima s tipom III, uz različitu dob pojave i različiti broj kopija SMN gena. (3)

Ono što je izrazito važno napomenuti jest da su bolesnici sa svim tipovima SMA normalnog kognitivnog razvoja i kvocijent inteligencije im je unutar prosjeka, a u adolescentnoj dobi ponekad i natprosječan s razvijenim sposobnostima učenja i razmišljanja. (1)

3.7 Dijagnostika

U postavljanju dijagnoze važna je pozitivna obiteljska anamneza. Kod negativne ili nepoznate obiteljske anamneze, sumnju na SMA u dojenčeta trebaju pobuditi klinički znakovi. (1) Dijagnoza SMA postavlja se na temelju kliničke slike i nalaza molekularno genetičke analize.

Dodatno se određuje i broj kopija SMN2 gena s obzirom na njegovu ulogu u modifikaciji težine kliničke slike. Veliki iskorak napravljen je uvođenjem novorođenačkog probira na SMA čime je omogućena detekcija bolesti u presimptomatskoj fazi. (9)

Molekularno genetičko testiranje danas predstavlja standard u postavljanju dijagnoze SMA. Osnovne metode koje se pritom koriste u laboratorijima su MLPA (engl. *multiplex ligation probe amplification*), real-time PCR (engl. *polymerase chain reaction*) i RFLP PCR (engl. *restriction fragment length polymorphism*). (1) Ovi testovi imaju osjetljivost oko 95%, a specifičnost gotovo 100% zbog čega su dovoljni za postavljanje dijagnoze, dok su EMNG (elektromioneurografija) i biopsija mišića, metode koje su se upotrebljavale u eri prije genetičkog testiranja, postale opsolentne. (8) U 95% slučajeva u pozadini SMA nalazi se homozigotna delecija u području 7. egzona SMN1 gena. Od ostalih 5% slučajeva, dio čine složeni heterozigoti kod kojih obično postoji delecija 7. egzona na jednom alelu, a na drugom alelu točkasta varijanta sekvence što se dokazuje sekvenciranjem gena. U oko 2% bolesnika varijante sekvence nastaju *de novo*. Važno je napomenuti da dosada nisu pronađeni slučajevi SMA kod kojih postoji delecija i SMN1 i SMN2 gena. (10) Zaključno, ako se ne dokaže homozigotna delecija 7. egzona, radi se sekvenciranje egzona kako bi se pronašle druge varijante sekvence na 5. kromosomu. Pomoću MLPA-e i real-time PCR-a može se odrediti i broj kopija SMN2 gena, uz naglasak da odnos broja kopija SMN2 gena i težine kliničke slike ipak nije uvijek linearan ni prognostički značajan. Zbog toga je neophodno pružiti genetičko savjetovanje pacijentima i njihovim obiteljima. Također, kako se SMA prenosi autosomno recesivno, postoji mogućnost testiranja roditelja te određivanje nositelja gena za SMA. (11, 12) Ako postoji pozitivna obiteljska anamneza za SMA ili se dokaže da su roditelji nositelji gena, moguće je učiniti i prenatalno testiranje. Prenatalna dijagnostička obrada na SMA može se učiniti i u slučaju da se dokažu abnormalnosti tijekom ultrazvučnog pregleda poput kontraktura zglobova ili ako se dokaže smanjena pokretljivost fetusa. (9) Uzorak DNA na kojoj se provodi

testiranje dobije se amniocentezom ili biopsijom korionskih resica. U slučaju da se prenatalnim testiranjem dokaže SMA kod fetusa, postoji mogućnost za medicinski indicirano dovršenje trudnoće. U slučaju medicinski pomognute oplodnje, otvorena je i mogućnost preimplantacijske dijagnostike prije *in vitro* fertilizacije (IVF). (11)

Metode koje su bile korištene prije ere molekularnog genetičkog testiranja su biopsija mišića, EMNG te određivanje vrijednosti kreatinin kinaze (CK). Kod oboljelih sa SMA EMNG pokazuje znakove denervacije s abnormalnom spontanom aktivnošću pozitivnih oštih valova, fibrilacijama i fascikulacijama te visokim i dugim akcijskim potencijalima. U bioptatu mišića patohistološkom se analizom pronađu atrofična vlakna poprečno prugastog mišića te tipno grupiranje vlakana. Vrijednosti CK su normalne ili umjereno povišene. (1) EMNG se danas obično upotrebljava u slučaju atipične prezentacije SMA ili u pacijenata u kojih se ne može dokazati varijanta sekvence SMN1 gena, dok je biopsija mišića kao invazivna metoda napuštena. (11)

Danas je u kliničkoj praksi stavljen naglasak na ranu dijagnostiku za što služi novorođenački probir. Probir se provodi u rodilištu, iz uzorka suhe kapi krvi. Uzorak se šalje u laboratorij u kojem se provode metode molekularnog genetičkog testiranja kako je ranije objašnjeno. (9)

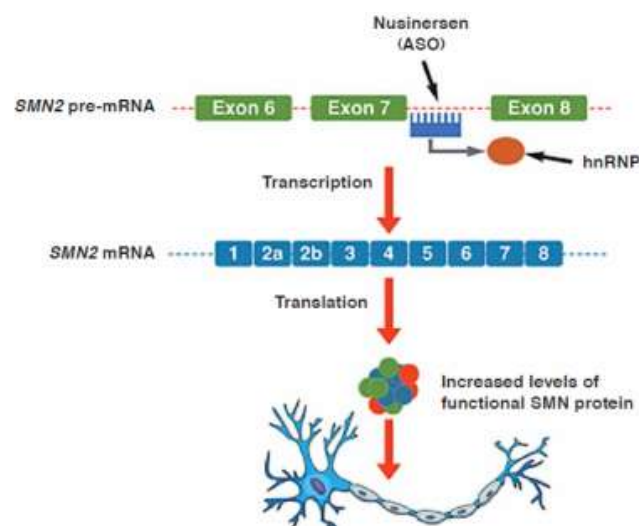
3.8 Liječenje

Za postizanje uspjeha u liječenju SMA neophodna je rana dijagnoza, što naglašava važnost novorođenačkog probira. Naime, kod SMA tip 0, I i II postoji relativno uzak terapijski prozor za početak liječenja, a u kliničkoj praksi dokazano je kašnjenje u postavljanju dijagnoze od nekoliko mjeseci, a rjeđe do nekoliko godina kao za neke druge neuromuskularne bolesti. Ishod liječenja određuje broj kopija SMN2, bolesnikova dob i trajanje bolesti prije postavljanja dijagnoze. (10)

Do unazad nekoliko godina, liječenje SMA je bilo isključivo suportivno i usmjereno na komplikacije i kliničke manifestacije bolesti. Danas su u svijetu od strane FDA-e (Food and Drug Administration) odobrene 3 terapijske mogućnosti koje modificiraju prirodni tijek bolesti: nusinersen (Spinraza), risdiplam (Everysdi) i onasemnogen abeparvovek (Zolgensma). (8) Takav oblik terapije mijenja prirodni tijek bolesti, omogućuje napredak u motoričkom razvoju, zaustavlja progresiju bolesti te otklanja potrebu za primjenom invazivne mehaničke ventilacije, a time i sprječava preuranjeni smrtni ishod. (10)

3.8.1 Nusinersen (Spinraza)

Nusinersen je odobren za primjenu od strane FDA-e u prosincu 2016. godine, a nedugo nakon toga i od strane EMA-e (European Medicines Agency). Nusinersen je protusmjerni oligonukleotid (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO). Djeluje na mehanizam prekrajanja, potiče inkluziju egzona 7 u SMN2 gen i time povećava količinu proizvedenog funkcionalnog SMN proteina.



Slika 2 Mehanizam djelovanja nusinersena (12)

Ne prolazi krvno-moždanu barijeru pa se primjenjuje intratekalno kako bi ostvario učinak u središnjem živčanom sustavu. Liječenje uključuje primjenu 4 doze lijeka u periodu od dva mjeseca, uz terapiju održavanja jednom dozom svaka 4 mjeseca. Doza je ista za sve dobne

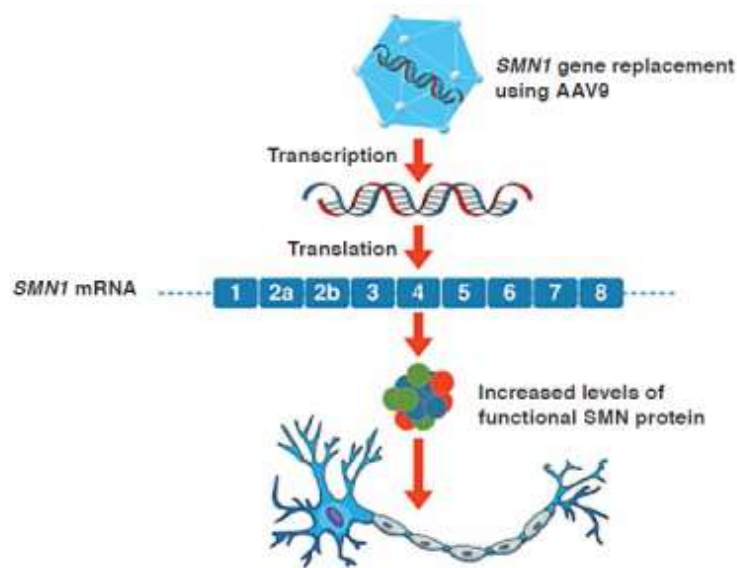
uzraste. Kliničkim studijama dokazano je poboljšanje u motoričkoj funkciji u pacijenata sa SMA-om tip I (2 kopije SMN2 gena), ali i u pacijenata sa SMA-om tip II i III. Nusinersen je formalno odobren za primjenu za sve tipove bolesti, dobne uzraste i stadije bolesti. Nusinersen ne dovodi do izlječenja, ali pokazuje značajan napredak u motoričkoj funkciji oboljelih te u stabilizaciji bolesti. Neke od mogućih nuspojava primjene su krvarenje na mjestu primjene, glavobolja, bolovi u leđima, mučnina, povraćanje, osip, vrućica, hidrocefalus rijetko. Važno je i praćenje faktora koagulacije, bubrežnih parametara te isključenje infekcije. (8,12,13)

3.8.2 Risdiplam (Everysdi)

Risdiplam je FDA odobrila u kolovozu 2020. godine. (9) Kao i nusinersen, djeluje na proces prekrajanja pre-mRNA dovodeći do povećane produkcije funkcionalnog SMN proteina. Primjenjuje se oralnim putem, jednom na dan, distribuira se u CNS i u periferna tkiva, a doza je određena u ovisnosti o dobi i masi pacijenta uz maksimalnu dozu od 5 mg za oboljele starije od 2 godine s masom većom od 20 kg. Primjena je odobrena za pacijente starije od 2 mjeseca sa SMA-om tip I, II i III koji imaju 1-4 kopije SMN2 gena. Neke od potencijalnih nuspojava primjene su vrućica, proljev, konstipacija, afte u ustima, artralgiya, urinarne infekcije. (13, 14)

3.8.3 Onasemnogen abeparvovek (Zolgensma)

Zolgensmu je FDA odobrila u svibnju 2019. godine, a EMA 2020. godine. Radi se o genskoj terapiji u kojoj se koristi adeno-asocirani virus serotipa 9 (AAV9) kao vektor za prijenos kopije humanog SMN1 gena.



Slika 3 Mehanizam djelovanja onasemnogen abeparvoveka (12)

Virus prolazi krvno-moždanu barijeru, dolazi do središnjeg živčanog sustava, uklapa se u staničnu jezgru i djeluje episomski nadomještajući gubitak funkcije gena SMN1 što omogućuje produkciju SMN proteina. Lijek se primjenjuje jednokratno, intravenski, u dozi od 1.1×10^{14} vektorskog genoma po kilogramu tjelesne mase u kontinuiranoj infuziji kroz sat vremena. Prema uputama EMA-e, dvije su osnovne indikacije za primjenu Zolgensme: dokazana bialnelna mutacija SMN1 gena te klinički postavljena dijagnoza SMA tip I ili dokazana bialnelna mutacija SMN1 gena te postojanje 3 ili manje kopija SMN2 gena. Prije primjene lijeka neophodno je provesti testiranja na protutijela AAV9 te učiniti laboratorijsku obradu s naglaskom na jetrene i bubrežne parametre, krvnu sliku i troponine. Uslijed imunskog odgovora na virusni vektor, nakon primjene lijeka može doći do porasta jetrenih enzima i troponina te pada u krvnoj slici (prvenstveno do trombocitopenije) zbog čega se profilaktički provodi imunosupresija sistemskom primjenom kortikosteroida. Obično se primjenjuje prednizolon peroralnim putem u dozi od 1 mg/kg na dan. Primjena kortikosteroida započinje 24 sata prije primjene lijeka te traje narednih 30 dana, nakon čega slijedi period od 28 dana u kojem se doza postupno smanjuje. Neophodne su redovite kontrole krvne slike i jetrenih parametara sve do njihove

normalizacije. Ranija primjena Zolgensme rezultira značajnim napretkom u motoričkoj funkciji oboljelih te je dokazano produljeno trajanje života u odnosu na očekivano. Dugoročna dobrobit ovog lijeka i dalje se ispituje u raznim studijama. (12, 13, 15, 16)

3.9 SMA u Republici Hrvatskoj

Prema podacima iz 2020. godine, u hrvatskom registru za neuromuskularne bolesti u djece te je godine bilo ukupno 42 djece sa SMA-om, od čega 17 s tipom I, 16 s tipom II i 9 s tipom III.

(10) Prema podacima iz 2019. godine, prevalencija u RH iznosila je oko 9,3/100 000, pri čemu je najveća prevalencija zabilježena u pacijenata starijih od 50 godina. (6)

Sva 3 ranije navedena lijeka uvrštena su na Osnovnu listu lijekova HZZO-a. Liječenje se provodi samo u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, a odobrava ga Bolničko povjerenstvo za lijekove. **Nusinersen** je odobren za liječenje spinalne mišićne atrofije uzrokovane varijantom sekvence na kromosomu 5q uz minimalno dvije kopije gena kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom SMA tipa I, II i III. Povjerenstvo Referentnih centara Ministarstva zdravstva za neuromuskularne bolesti postavlja medicinsku indikaciju za početak primjene lijeka te provodi prvu procjenu učinka primijenjenog lijeka. Procjena se provodi nakon 6 mjeseci liječenja (prije 5. doze) i dalje svaka 4 mjeseca, odnosno prije primjene iduće doze lijeka. Procjenom se daje preporuka za nastavak ili prekid primjene lijeka, sukladno smjernicama Nacionalnog povjerenstva za evaluaciju učinka lijeka i Referentnih centara. (17) **Risdiplam** je odobren za liječenje SMA s varijantom sekvence na kromosomu 5q u bolesnika koji imaju kliničku dijagnozu SMA tipa I, II i III ili jednu do četiri kopije gena SMN2. Lijek se odobrava na razdoblje od 6 mjeseci uz reevaluaciju radi nastavka liječenja. (18) Krajem 2023. godine, promijenjene su odredbe HZZO-a za primjenu **onasemnogen abeparvoveka**. Sada se liječenje provodi u djece u dobi do 12 mjeseci s 5q SMA s dokazanom bialelnom mutacijom gena SMN1 i s kliničkom dijagnozom SMA tipa I ili kod presimptomatske djece s utvrđenom bialelnom mutacijom gena SMN1 i do uključivo 3 kopije gena SMN2. Prije infuzije lijeka,

potrebno je dokazati odsutnost protutijela na virus AAV9. Potrebno je učiniti procjenu učinka lijeka najmanje dva puta godišnje. Nakon jednokratne primjene lijeka, nije primjenjiva druga ciljana terapija za SMA na teret sredstava za posebno skupe lijekove. (19)

3.9.1 Novorođenački probir

Rano liječenje, odnosno liječenje u presimptomatskoj fazi bolesti, može spriječiti razvoj ili progresiju bolesti i u određenoj mjeri dovesti do obnavljanja funkcije motoričkih neurona. Rano postavljanje dijagnoze nije moguće bez novorođenačkog probira i brze molekularno genetičke dijagnostike. (1) To je ujedno prepoznato i u RH te je stoga od 1. ožujka 2023. započeo probir novorođenčadi na SMA. Time je SMA postala jedna od 9 bolesti za kojom se traga pomoću novorođenačkog probira. Prema ustupljenim podacima od strane Odjela za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenački probir u KBC Zagreb, od uvođenja novorođenačkog probira 1.3.2023. do dana pisanja ovog rada (29.4.2024.) u RH je otkriveno 5 novih slučajeva SMA. Uvođenje probira na SMA te uvrštavanje lijekova za SMA na Osnovnu listu lijekova, zasigurno su doveli do velikog iskoraka u liječenju oboljelih u RH.

4. Rasprava

Spinalna mišićna atrofija postaje predmet proučavanja i istraživanja brojnih liječnika i znanstvenika još od kraja 19. stoljeća od kada i datiraju prvi opisi dojenčadi s mišićnom slabošću. (5) Daljnji razvoj medicine donio je važne pomake u postavljanju dijagnoze SMA, posebice krajem 20. stoljeća kada se otkriva genska podloga bolesti što predstavlja osnovu modernog liječenja. Razvoj metoda molekularno genetičkog testiranja omogućio je postavljanje dijagnoze na relativno jednostavan i bezbolan način te su time invazivne metode dijagnostike, poput mišićne biopsije i patohistološke analize, danas postale opsolentne. SMA je s vremenom postala jedna od najčešćih autosomno recesivnih bolesti u pedijatrijskoj populaciji te je među najčešćim nasljednim uzrocima smrti u ranom životu. (1)

Iako je SMN protein od iznimne važnosti za funkciju i preživljenje neurona, dokazano je da se radi o proteinu koji je ubikvitaran, prisutan u različitim stanicama i tkivima te ima ulogu u održavanju homeostaze u organizmu. Tom se činjenicom može postaviti teza da SMA ipak nije isključivo bolest motoričkih neurona, što bi moglo objasniti i raznolikost u kliničkoj prezentaciji, posebice u SMA tip 0. Neophodna su daljnja istraživanja kako bi se objasnila uloga SMN proteina i njegova povezanost i s drugim patološkim stanjima. (5, 7)

Veliki izazov kod SMA je pravovremeno postavljanje dijagnoze kako bi se adekvatnim liječenjem osigurao što bolji ishod i kvaliteta života oboljelih. To je posebice izraženo kod osoba sa SMA-om tip I u kojih dolazi do gubitka funkcije neurona i manifestacije bolesti u prvih 6 mjeseci života. Kliničkim studijama dokazano je postojanje prilično uskog terapijskog prozora, posebice za SMA tip I. Zaključno, što se ranije započne liječenje, to će ishod bolesti biti bolji. Međutim, prije ere novorođenačkog probira, do postavljanja dijagnoze postojao je prilično velik vremenski odmak, što je učinilo dostizanje terapijskog prozora gotovo nedostižnim. Upravo je provođenjem novorođenačkog probira na SMA učinjen velik iskorak u liječenju oboljelih od SMA. (1, 3, 8)

Do unazad nekoliko godina, liječenje SMA se baziralo isključivo na suportivnim mjerama. Kako bolest zahvaća i respiratornu muskulaturu te bez adekvatnog liječenja u oboljelih obično dovodi do smrtnog ishoda uslijed restriktivne bolesti pluća i respiratorne insuficijencije, suportivne mjere su posebice važne u održavanju respiratorne funkcije. One uključuju primjenu mehaničke ventilacije, a zbog oslabljenog refleksa kašljanja i sklonosti plućnim infekcijama, stavljen je naglasak i na drenažu i održavanje prohodnosti dišnih puteva. Napredovanjem bolesti može doći i do razvoja komplikacija od strane gastrointestinalnog sustava poput otežanog gutanja, konstipacije i refluksa. Nutritivna potpora se u pojedinim slučajevima može osigurati postavljanjem nazogastrične sonde ili perkutane endoskopske gastrostome. Ortopedske komplikacije koje se obično razvijaju u oboljelih su skolioza i kontrakture zglobova, češće su (sub)luksacije zglobova i frakture kostiju što obično zahtijeva i kirurško liječenje i agresivnu rehabilitaciju. Upravo je adekvatna i kontinuirana rehabilitacija od iznimne važnosti za napredovanje u motoričkom razvoju djece sa SMA-om. Suportivne su mjere dovele do produljenja života i spriječile napredovanje bolesti prirodnim tijekom, ali prava revolucija u liječenju SMA ostvarena je odobravanjem lijekova koji modificiraju tijek bolesti. (8, 12)

Prvi odobreni lijek je nusinersen. Dvije su kliničke studije bile osnova na temelju kojih je lijek odobren za upotrebu: ENDEAR i CHERISH. ENDEAR je randomizirana, dvostruko slijepa, internacionalna i multicentrična studija koja je u studiju uključivala dojenčad do 7 mjeseci sa SMA-om tip I i dvije kopije SMN2 gena. U studiju je bilo uključeno ukupno 121 simptomatsko dojenče, od čega je njih 80 primilo nusinersen, a 41 dojenče je činilo kontrolnu grupu. Studija je prekinuta rano s obzirom da je analizom dokazan značajan napredak u motoričkom razvoju u djece koja su primila nusinersen u odnosu na kontrolnu grupu gdje nije zabilježen napredak u razvoju. Ispitanici su ostvarili klinički značajan napredak u motorici, odizanju i držanju glavice, uočena je mogućnost kotrljanja i samostalnog sjedenja, a uočeno je i duže preživljenje bez respiratornih tegoba. Također, dokazano je i da su djeca u kojih je bolest trajala kraće prije

primjene terapije imala puno bolje rezultate u usporedbi s djecom u kojih je bolest trajala duže. Zbog toga je nusinersen odmah 2016. godine odobren za primjenu te je postao prvi lijek koji je donio preokret u liječenju oboljelih. (13) Risdiplam je bio prvi lijek čija je administracija peroralna, a može se primijeniti i putem nazogastrične sonde. Međutim, možda najveći napredak u liječenju ostvaren je odobrenjem onasemnogen abeparvoveka (Zolgensma), prve genske terapije za SMA. Jedna od prednosti ovog lijeka je i jednostavna primjena: primjenjuje se isključivo jednokratno u obliku intravenske infuzije. Prva klinička studija kojom se evaluirao učinak lijeka bila je provedena u SAD-u, označena kao START studija, a u nju je bilo uključeno 15 dojenčadi sa SMA-om tip I i dvije kopije SMN2 gena. Njih 12 je dobilo visoke doze lijeka, a troje niže. Nakon 20 mjeseci od primjene terapije 11/12 djece koja su primila visoke doze lijeka pokazalo je veliki napredak u motoričkom razvoju: djeca su mogla samostalno sjediti i samostalno se hraniti. Primjena lijeka je pokazala ne samo značajan napredak u motoričkom razvoju, već i bolje preživljenje i ukupnu kvalitetu života, što svakako nije slučaj kod prirodnog tijeka bolesti. Njegova dugoročna dobrobit i učinak će se pokazati s vremenom, međutim sadašnji rezultati su uistinu neusporedivi s drugim oblicima liječenja. S obzirom da je period za primjenu ovog lijeka iznimno kratak, a rezultati neusporedivi s drugim oblicima liječenja, ali i prirodnim tijekom bolesti, dodatno je stavljen naglasak na rano dijagnosticiranje i uvođenje novorođenačkog probira. (1, 13, 14) Od 1. ožujka 2023. godine u RH je također uveden novorođenački probir i na SMA te kao takav predstavlja obaveznu mjeru zdravstvene zaštite novorođenčeta. Tim je probirom do 29. travnja 2024. godine otkriveno 5 novih slučajeva SMA u RH. Ono što je također važno napomenuti jest činjenica kako se regulativa HZZO-a za primjenu Zolgensme do kraja 2023. godine razlikovala od one koja je donesena od strane krovnih institucija kao što su EMA i HALMED. Naime, Zolgensma se nalazi na HZZO-ovoj listi posebno skupih lijekova za liječenje spinalne mišićne atrofije od 1. rujna 2021. godine temeljem članka 1. Odluke o utvrđivanju Popisa posebno skupih lijekova („Narodne novine“,

broj 144/20., 14/21. i 33/21.). Međutim, HZZO je ograničio primjenu lijeka na djecu u dobi do dvije godine života i tjelesne težine od 2,6 do 13,5 kg te na djecu koja imaju do dvije kopije SMN2 gena. HZZO je time postavio posebne indikacije koje nisu bile u skladu s indikacijama koje preporučaju krovne institucije. Time je terapija bila uskraćena dijelu djece koja boluju od ove bolesti iako bi ta ista djeca, da su rođena u kojoj drugoj državi, imala pravo na primanje ovog lijeka. Do izmjene regulative došlo je krajem 2023. godine te je sada ona usuglašena s regulativom krovnih institucija. Time je djeci oboljeloj od spinalne mišićne atrofije u RH ipak omogućena prilika da jednog dana žive kvalitetnim životom, bez ograničenja. Međutim, unatoč pozitivnim ishodima kliničkih studija, dugoročne posljedice liječenja i dugoročna učinkovitost još nisu poznate.

5. Zaključak

Spinalna mišićna atrofija je autosomno recesivna bolest koja pripada skupini mišićnih bolesti. Osnovna karakteristika bolesti je propadanje motornih neurona leđne moždine, što posljedično dovodi do atrofije i slabosti mišića. U podlozi bolesti najčešće je homozigotna delecija SMN1 gena koja dovodi do smanjene produkcije SMN proteina. SMN protein je prisutan u neuronima, ali i u brojnim drugim stanicama i tkivima što dovodi do zaključka da SMA ipak nije isključivo bolest motoričkih neurona. Djelomičnu kompenzaciju bolesti omogućuje aktivnost SMN2 gena čiji broj kopija određuje težinu kliničke slike. Međutim, dokazano je da odnos broja kopija SMN2 gena i težine kliničke slike ipak nije uvijek linearan ni značajan u određivanju kliničke slike i tijeka bolesti. Osim što SMA dovodi do nenapredovanja u motoričkom razvoju djeteta, bolest ima reperkusije i na druge sustave kao što su respiratorni i gastrointestinalni sustav. Upravo slabost respiratorne muskulature uslijed progresije bolesti može dovesti do zatajenja disanja i potrebe za upotrebom mehaničke ventilacije u oboljelih, a posljedično i do smrtnog ishoda. Negativni ishodi ove bolesti mogu se prevenirati postavljanjem dijagnoze u presimptomatskoj fazi što je i omogućeno provođenjem novorođenačkog probira te razvojem lijekova koji modificiraju tijek bolesti. Dostupnost terapije i uvođenje iste na osnovne liste lijekova značajno poboljšava kvalitetu života i produžuje život oboljelima, što nije bilo moguće do unazad nekoliko godina.

6. Sažetak

Spinalna mišićna atrofija pripada skupini mišićnih bolesti koju karakterizira propadanje motornih neurona leđne moždine. Nasljeđuje se autosomno recesivno, a u otprilike 2% slučajeva nastaje *de novo*. Bolest je uzrokovana varijantama sekvence SMN1 gena unutar 5q13 regije 5. kromosoma. SMN1 gen je zadužen za produkciju SMN proteina, koji ima ulogu u održavanju alfa-motoneurona u prednjem rogu leđne moždine. Uslijed nedostatka SMN proteina, dolazi do gubitka motoričkih neurona uz posljedičnu denervaciju mišićnih vlakana i pojavu atrofije mišića i mišićne slabosti. Funkcionalni nedostatak SMN1 gena djelomično kompenzira SMN2 gen, a broj njegovih kopija korelira s težinom kliničke slike bolesti. SMA pokazuje značajnu fenotipsku varijabilnost. Klinički je podijeljena u četiri osnovne fenotipske skupine te tip 0 kao najteži oblik bolesti. Podjela se temelji na razlici u broju kopija SMN2 gena, vremenu nastupa znakova i simptoma bolesti te s obzirom na dosegnuti stupanj motoričkog razvoja.

Najbolji uspjeh u liječenju postiže se postavljanjem dijagnoze u presimptomatskoj fazi što je omogućeno novorođenačkim probirom. Molekularno genetičko testiranje predstavlja standard u postavljanju dijagnoze. Liječenje može biti suportivno, a temelj liječenja predstavljaju lijekovi koji mijenjaju prirodni tijek bolesti: nusinersen, risdiplam i onasemnogen abeparvovek. Rano postavljanje dijagnoze i promjena prirodnog tijeka bolesti doveli su do velikog iskoraka u liječenju oboljelih od SMA.

7. Summary

Spinal muscular atrophy belongs to a group of muscle diseases characterized by the destruction of the motor neurons of the spinal cord. It is an inherited autosomal recessive disease, and in approximately 2% of cases it occurs de novo. The disease is caused by sequence variants of the SMN1 gene within the 5q13 region of chromosome 5. The SMN1 gene is responsible for the production of the SMN protein, which has a role in maintaining alpha-motoneurons in the anterior horn of the spinal cord. Due to the lack of SMN protein, there is a loss of motor neurons which leads to denervation of muscle fibers and the appearance of muscle weakness and atrophy. The functional deficiency of the SMN1 gene is partially compensated by the SMN2 gene, and the number of its copies correlates with the severity of the clinical presentation of the disease. SMA shows phenotypic variation, and it is classified clinically into four SMA types, with type 0 as the most severe form of the disease. The classification of SMA subtypes is determined by the number of copies of the SMN2 gene, by the age of onset, as well as clinical severity.

Early identification of affected infants prior to the presentation of clinical symptoms has been accomplished by newborn screening. Methods of molecular genetic testing are standard in diagnostic testing. Treatment can be supportive, and the greatest emphasis is on disease-modifying agents: nusinersen, risdiplam and onasemnogen abeparvovec. Early diagnosis and disease-modifying agents have led to a major breakthrough in the treatment of SMA patients.

8. Literatura

1. Lehman I. Spinalna mišićna atrofi ja (SMA): znamo li sve o prvim simptomima i važnosti ranog postavljanja dijagnoze?. Paediatrica Croatica [Internet]. 2020 [pristupljeno 03.05.2024.]; 64(4):230-234. <https://doi.org/10.13112/PC.2020.35>
2. Butchbach MER. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (*SMN1* and *SMN2*): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development. Int J Mol Sci. 2021; 22(15):7896.
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin. 2015; 33(4):831-846.
4. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. 2023; 24(15):11939.
5. Aslesh T, Yokota T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Cells. 2022; 11(3):417.
6. Draušnik Ž, Cerovečki I, Štefančić V, Mihel S, Stevanović R, Barišić N, Matković H, Melša M, Mirić M, Pjevač N, Benjak T. The prevalence of muscular dystrophy and spinal muscular atrophy in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. Croat Med J. 2019; 60(6):488-493.
7. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech. 2017; 1860(3):299-315.
8. Burr P, Reddivari AKR. Spinal Muscle Atrophy. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
9. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. Appl Clin Genet. 2021;14:11-25.
10. Barišić N, Vukić V, Lehman I, Novak M, Đapić T, Sertić J i sur. Iskustva u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom u Hrvatskoj – pozitivni rezultati praćenja iz

- nacionalnog registra i novi izazovi. Paediatrica Croatica [Internet]. 2020 [pristupljeno 03.05.2024.]; 64(4):236-251.
11. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015; 51(2):157-167.
 12. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018; 24(12-a Suppl):S3-S16.
 13. Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther*. 2022; 16:1865-1883.
 14. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, Mahajan A, Abrams KR, Hawkins N. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res*. 2022; 11(5):347-370.
 15. Clinical Review Report: Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma): (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.): Indication: For the treatment of pediatric patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene and: 3 or fewer copies of SMN2 gene; or infantile-onset SMA [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021.
 16. Butterfield RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol*. 2021; 38:100899.
 17. Nusinersen [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. 2019. [citirano 29.4.2024.] Dostupno na: <https://hzzo.hr/search?query=nusinersen>
 18. Risdiplam [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. 2021. [citirano 29.4.2024.] Dostupno na: <https://hzzo.hr/search?query=riski>

19. Onasemnogen abeparvovek [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.

2021. [citirano 29.4.2024.] Dostupno na:

<https://hzzo.hr/search?query=onasemnogen+abeparvovek>

9. Životopis

Ivona Hrastić rođena je 10. svibnja 1999. godine u Varaždinu. Školovanje započinje u Osnovnoj školi „Vladimir Nazor“ u Svetom Iliji 2006. godine koju pohađa do 2014. godine. Školovanje nastavlja u Drugoj gimnaziji Varaždin koju završava 2018. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom šestogodišnjeg obrazovanja, obnašala je dužnost demonstratora na Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju (2021.-2024.). Sudjelovala je na edukacijama kao što su Medskills i Škola intervencijske radiologije. Tijekom studija, bila je pasivan sudionik na MedRi znanstvenom PIKNIK-u te aktivan sudionik na Kongresu hitne medicine. Nagrađena je Dekanovom nagradom za izvrsnost u akademskoj godini 2022./2023.