

MIKOS BORBÁLA DR.,  
VELKEY GYÖRGY  
JÁNOS DR.MAGYARORSZÁGI  
REFORMÁTUS EGYHÁZ  
BETHESDA GYERMEK-  
KÓRHÁZA, BUDAPEST

## EREDMÉNYEK ÉS TÁVLATOK A GERINCVELŐI IZOMSORVADÁS KEZELÉSÉBEN

A GERINCVELŐI IZOMSORVADÁS (SPINAL MUSCULAR ATROPHY, SMA) KEZELÉSE TÖRTÉNELMET ÍRT A KORAI GYERMEKHALÁLTÓL AZ AKÁR TÜNETMENTES FEJLŐDÉSIG ELTELT TÖBB MINT EGY ÉVSZÁZAD ALATT, A GENETIKA FEJLŐDÉSÉNEK, A BETEGSÉG-MÓDOSÍTÓ TERÁPIÁK KIFEJLESZTÉSÉNEK, A PRESZIMPTÓMÁS KEZELÉSNEK ÉS A MULTIDISZCIPLINÁRIS ELLÁTÁSNAK KÖSZÖNHETŐEN. A GYÓGYSZEREK MEGVÁLTOZTATTÁK A BETEGSÉG KÓRLEFOLYÁSÁT, AMELY MÁR FENNÁLLÓ SÚLYOS ÁLLAPOTBAN FŐKÉNT A PROGRESSZIÓ MEGÁLLÁSÁBAN ÉS AZ ÉLETTARTAM NÖVEKEDÉSÉBEN, KORAI KEZELÉS ESETÉN A MOZGÁSFUNKCIÓK SZIGNIFIKÁNS JAVULÁSÁBAN ÉS A TECHNOLÓGIADEPENDENCIA CSÖKKENÉSÉBEN IS MEGNYILVÁNUL. A KUTATÁSOK NAPJAINKBAN IS ZAJLANAK A GYÓGYSZEREK HATÉKONYSÁGÁNAK ÉS BIZTONSÁGOSÁGÁNAK JAVÍTÁSÁRA, ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK KIFEJLESZTÉSÉRE. CIKKÜNKBEN VISSZATEKINTÜNK A FEJLŐDÉS MÉRFÖLDKÖVEIRE, ÉS ELŐRETEKINTÜNK A JÖVŐ ÍGÉRETÉRE.

### Az SMA genetikai hátterének felfedezése

*Guido Werdnig* írta le 1891-ben a súlyos izomgyengeséggel és bénulással járó progresszív izomsorvadást, majd további hasonló eseteket közölt (1). Forradalmi áttörést hozott a Survival Motor Neuron1 (*SMN1*) kulcsgén lókuszáinak felfedezése az 5q kromoszóma hosszú karján az 5q13 régióban, és annak felismerése, hogy az 5q-SMA hátterében 95-98%-ban az *SMN1*-gén 7. és 8. exonjának homozigóta deléciója, mutációja áll (2). A hasonló izomgyengeség mellett egyéb tünetekkel (agytörzsi fejlődési és érzékszervi funkciózavarral, ataxiával, epilepsziával) járó, más kromoszómát érintő génhibák (non-5q-SMA) kezelésére nem rendelkezünk terápiás lehetőséggel (3). A klasszikus 5q-SMA (továbbiakban SMA) terén – több mint 100 évi „árvaság” és kezelhetetlenség után – történelmi előrelépések tanúi lehetünk a XXI. században. Az SMA különböző típusait az 1. táblázat ismerteti (4, 5). A korai diagnózis és terápia azonban ezeket a klasszikus fenotípusokat megváltoztatja.

### Az SMN1-gén és az SMN-fehérje

Az *SMN1*-gén által kódolt SMN-fehérje komplex biológiai funkciókat tölt be minden sejtben (a ribonukleoproteinek összeszerelése, exonok összeillesztése [splicing], mRNS-transzport, az axonok növekedése,

a mitochondriumok működése, a neuromuszkuláris junkció [NMJ] és a szinaptikus transmisszió). Hiánya a vázizom-miogenezis zavarához, mitokondriális diszfunkcióhoz és sejthalálhoz vezethet, teljes hiánya az étellel összeegyeztethetetlen (6–8).

A motoneuronok hosszú axonjaikban végzik az mRNS-transzportot, fenntartják az NMJ-t és a splicingot, amelyhez sok lokális fehérjeszintézisre van szükség. Az SMN-fehérje szintézise életkori és szervi sajátosságokat mutat: legnagyobb mértékű a prenatális életszakaszban, mivel a neuronok fejlődése ekkor a legintenzívebb. Felnőttnél már nem kell számolni az idegrendszeri fejlődés magas fehérjeigényével (2).

### Az SMN2-gén

Az *SMN1*- és az *SMN2*-génben egyetlen nukleotidkülönbség van a 7. exon 6. nukleotidpozíciójában, amely az *SMN2*-génen a 7. exon kihagyásához vezet a mRNS-ből. Ezért csak 10-20%-ban képződik funkcionális SMN-fehérje. Ez elegendő lehet a magzat életben maradásához, de nem kompenzálja teljesen az *SMN1* hiányát. SMA-ban a homozigóta *SMN1*-deléció miatt az *SMN2*-gén életmentő, kópiaszáma és a súlyosság közt szoros, de nem kizárólagos az összefüggés. Az embrionális halál megelőzéséhez legalább egy *SMN2* szükséges (SMA0). SMA1-ben 2-3, SMA2-ben általában 3, SMA3-ban 3-4, SMA4-ben legalább 4 *SMN2* kópia található. Az *SMN2*-kópiák száma funkcionálisan nem egyen-

1. TÁBLÁZAT: Az SMA klasszikus osztályozása (4, 5)

	SMA0	SMA1	SMA2	SMA3	SMA4
Tipikus SMN2-kópiaszám	0-1	SMA1a: 1-2 SMA1b: 2 SMA1c: 2-3	SMA2a: 3 SMA2b: 3 SMA2c: 3-4	SMA3a: 3-4 SMA3b: 4	4-5
SMN2-kópiaszám megoszlása		1: 7% 2: 73% 3: 20% 4 < 1% >4 < 1%	1 < 1% 2: 16% 3: 78% 4: 5% >4 < 1%	1: 0% 2: 5% 3: 49% 4: 44% >4: 2%	1: 0% 2: 4% 3: 4% 4: 81% >4: 11%
Becsült gyakoriság a populációban	<1%	≈50-60%	≈20-30%	≈10-20%	≈2-7%
Tünetkezdet	in utero: hiányzó/renyhe magzatmozgás	0-6 hó SMA1a: születéstől SMA1b < 3 hó SMA1c: 3-6 hó	18 hó	>1,5 év (2-17) SMA3a < 3 év SMA3b > 3 év	2-3. évtized
Jellemzők	legritkább és legsúlyosabb típus  renyhe iu. magzatmozgás már megszületéskor extrém hipotónia gyenge/hiányzó sírási hang nyelésképtelenség légzési elégtelenség súlyos kontraktúrák	izomsorvadás már intrauterin  vázizomzat- és nyelvfasciculatio gyenge sírás, köhögés, fejkontroll, nyelés floppy baby, csökkent spontán mozgások paradox, pihegő, szapora hasi légzés, progresszív, permanens lélegeztetést igénylő légzéscsavar	izomsorvadás, fasciculatio, kézremegés  reflexkiesések erőtlen köhögés, progresszív légzéscsavar scoliosis, kontraktúrák	főként a proximális izmok atrophijája  változó mértékű izomgyengeség izomfasciculatio és -görcs reflexkiesések	
Maximális mozgáskészség	-	fekvő rapid progresszió	ülő – elért mozgásképességek elvesztése	járó	járó
Kimenetel/halálozás természetes lefolyás esetén	iu. vagy perinatális halál < 1 hó	1-3 éves korig	2 éves kor után	lassú progresszió, képességek elvesztése, kerekesszék fejnőttkori halál	nem befolyásolja az élettartamot

értékű a betegeknél, a súlyosságot befolyásolják egyéb genetikai és nem genetikai tényezők is (de novo SMN1-deléció, SMN1- és SMN2-gén-variánsok, SMN2-gén-mutáció) (2, 8).

A betegséget súlyosbító neurokalcin-delta- (NCALD-) gén a kalcium-jelátvitel fokozott aktivitásával rontja a szinaptikus funkciót, gátolja az axonok növekedését (9).

Protektív gének enyhíthetik az SMA súlyosságát. A plasztin-3 aktinmegkötő fehérje (PLS3) növeli a motoneuronok túlélését, elősegíti az axon- és a dendritnövekedést, a NMJ és az axon stabilitását (10).

Egy antiapoptotikus fehérje (Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein, NAIP) segítheti a motoneuronok túlélését. Védőszerepére utal, hogy SMA1-betegek közel 70%-ánál kimutatható a *NAIP*-gén deléciója (11).

A betegségmódosító genetikai tényezők mellett rontja a kórlefolyást krónikus hipoxia (gyorsítja az izom- és idegkárosodást), malnutrició (fokozza az izomvesztést), scoliosis, csípőízületi szubluxáció, kontraktúrák, a speciális fejlesztések nehéz hozzáférhetősége, a család együttműködésének hiánya is (2).

### Kezelhetetlenségtől a hatékony gyógyszeres terápiákig

A gyógyszerfejlesztések az *SMN2*-gén 7. exon splicing (a nem funkcionáló génszakaszok kivágása az aktív génszakaszok kapcsolódása érdekében) fokozására, kizárásának megakadályozására, beépülésének antisense (splicingmódosító) oligonukleotiddal (ASO), kis molekulával történő növelésére és a hiányzó *SMN1*-gén pótlására irányultak.

2016-ban engedélyezték az ASO nusinerszent (Inj. Spinraza, Biogen), 2020-ban a hasonló hatású kis molekulát, a risdiplamot (Susp. Evrysdi, Roche), 2019-ben a hiányzó *SMN1*-gént pótló onasemnogene abeparvovecet (Zolgensma, Novartis) (12, 13). Ezzel új korszak nyílt az SMA-betegek több mint egy évszázados kilátástalan sorsában: kezelhető betegséggé vált a XXI. században!

### Klinikai vizsgálatok és tapasztalatok a betegségmódosító gyógyszeres terápiákkal

Kezdetben SMA-szűrés hiányában csak a tünetek megjelenése tette lehetővé a betegség felismerését és a gyógyszeres kezelés elindítását, amikor a motoneuronok nagy része már véglegesen elpusztult. Ezért a betegségmódosító terápiákkal teljes tünetmentesség nem volt elérhető, de a progresszió megállítható volt. Az eredmények kiterjedt szakirodalmából néhányra utalunk, a teljesség igénye nélkül.

#### Szimptomás stádiumban kezdett betegségmódosító terápiák eredményei

**1. Nusinersen:** intratekálisan (it.) telítésként az 1., a 14., a 28. és a 63. napon, majd fenntartásra 4

havonta élethosszig adandó *SMN2*-génen ható ASO. Szignifikáns mozgásfunkció- és túlélésjavulást eredményezett a terápiakezdet után 30 hónap múlva is. Prospektív vizsgálatban 38 hónap után 237 felnőttél az önállóan ülőképes betegek mozgásfunkcióit, a felső végtagi funkciókat és a 6 perc alatt megtett járástávolságot mérő skálákon is szignifikáns pontszámnövekedés mutatkozott (2, 12–14).

**2. Risdiplam:** kis molekula, a 7. exon beépülését segíti az *SMN2*-génbe. Naponta adandó per os vagy gasztrotubuson élethosszig. SMA1-csecsemőknél 1, 2 és 4 év után is javult a motoros funkció, a terápiakezdeti életkorral fordított arányban. Öt év után a gyermekek 91%-a életben volt, 81% nem szorult állandó lélegeztetésre, 96% képes volt nyelni, 59% önállóan ült  $\geq 30$  mp-ig, 7 gyermek fel tudott állni (4 önállóan, 3 segítve), 6 gyermek segítséggel járt. A motoros funkciók általában javultak a fiatalabb, és stabilizálódtak az idősebb betegeknél (15–17).

**3. Onasemnogene abeparvovec (OA):** egyszer adandó intravénás *SMN1*-gént pótló készítmény. A géntranszportot végző adenoasszociált vírus 9 (AAV9) vektor nem infektogén, a T-sejt által mediált immunreakció enyhítésére szteroid-immunprofilaxis szükséges. Nem ismételtető humorális immunválaszt indukáló hatása miatt. Beadás után 5 évvel minden beteg élt, nem igényelt állandó lélegeztetést. A motoros funkció akkor javult legjobban, ha 3 hónapos kor előtt kapták a betegek. Tartós hatékonyságot mutatott 10 éven át (18–20).

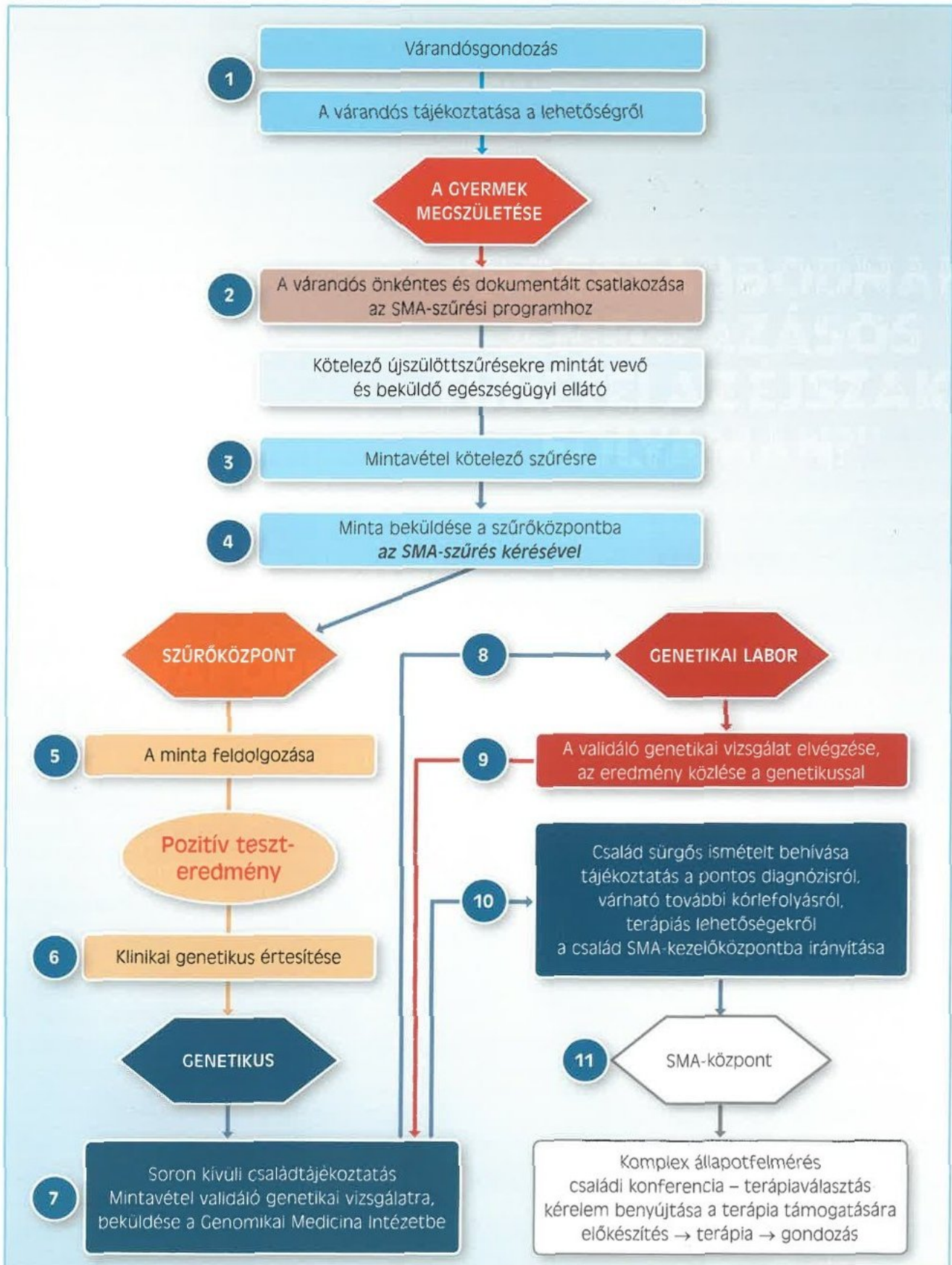
### Új mérföldkő az SMA kezelésének hatékonyságában: a preszimptomás terápia

A kezelés eredményeit az *SMN2*-kópiaszámon túl nagymértékben befolyásolja a betegek terápiakezdeti életkora és klinikai állapota, az addig kialakult irreverzibilis deficitek súlyossága, mert a gyógyszerek csak a még életképes motoneuronok funkciójának megőrzését tudják biztosítani. Az életkor jelentősége a betegség folyamatos motoneuronpusztulással járó természetes lefolyása, amely már a magzatnál elkezdődik, és a korai életkorban a legintenzívebb. Mivel az újszülött rendelkezik a legtöbb funkcióképes motoneuronnal, ekkor még nem mutat SMA-tüneteket, így csak újszülöttkori szűréssel tudjuk korán diagnosztizálni és a leghatékonyabban kezelni a betegeket.

Az SMA-szűrés az USA-ban minden újszülöttre kiterjed, és az európai országok kb. 65%-ában működik (21, 22).

A nemzetközi szakértők egységes állásfoglalása, hogy az SMA újszülöttkori szűrése szükséges a korai terápiakezdet érdekében, mert a betegség kimenete-

1. ÁBRA: A HAZAI ÚJSZÜLTÖTTKORI SMA-SZŰRÉS DIAGNOSZTIKAI ÉS TERÁPIÁS ALGORITMUSA



SMA-szűrőközpontok: Semmelweis Egyetem és Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáinak Anyagcsereszűrő Laboratóriumai

Validáló molekuláris genetikai vizsgálatot végző intézmény: Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete

Újszülött SMA-betegeket kezelő központok: Semmelweis Egyetem Gyermekklinika Neurológiai Ritka Betegségek Osztálya és Bethesda Gyermekkórház SMA-Központ

leben a terápiakezdeti életkor meghatározóbb, mint a betegségmódosító készítmény típusa. A terápia indítása 14 napos korig legoptimálisabb, bármelyik készítménnyel (23).

### Preszimptomás stádiumban alkalmazott betegségmódosító terápiák eredményei

**1. Nusinersen:** 2-3 *SMN2*-kópiás csecsemőknél 3-42 napos korban kezdve, 3 év után éltek, nem igényeltek tartós gépi lélegeztetést, önállóan tudtak ülni. Öt év múlva minden gyermek élt, tartós lélegeztetés nélkül. A 3 *SMN2*-kópiások elérték az ülő-, álló- és járóképesseget, legtöbbször a normál fejlődés időablakában. A 2 *SMN2*-kópiások tudtak önállóan ülni, 14/15 segítve, 13/15 önállóan járni. 8 éves korban sem igényeltek permanens lélegeztetést, 100% ülő-, 96% álló-, 92% járóképesse vált önállóan. A 2 *SMN2*-kópiás 15 betegből 5 igényelt eszközös táplálást (2, 24).

**2. Risdiplam:** 1-42 napos korban kezdett adás után 1 évvel 81% 30 mp-ig önállóan ült, 54% önállóan állt, 42% önállóan járt. A 2 *SMN2*-kópiás 5 csecsemőből 4  $\geq$  5 mp-ig tudott önállóan ülni. A legtöbb gyermek mozgásfejlődése egészséges kortársaikét követte. A korai terápiakezdés jobb funkcionális és túlélési eredményeket mutatott 1 és 2 év után, mint a kezeletlen SMA-csecsemőké (25, 26).

**3. Onasemnogene abeparvovec (OA):** a 2 *SMN2*-kópiás csecsemők átlag 21 napos korban kapták. 14 hónap után éltek, nem szorultak állandó lélegeztetésre, 30 mp-ig önállóan ülni tudtak. Minden 3 *SMN2*-kópiás gyermek 2 éves kora előtt önállóan állt, 1 gyermek kivételével önállóan jártak. A szerzők figyelmeztetnek a korai diagnózis és terápiakezdés sürgősségére. Németország, Ausztria és Svájc 29 központjában retrospektív adatgyűjtést végeztek OA-t átlag 14 hónaposan kapott SMA-betegeknél, 23%-nál preszimptomás stádiumban. A motoros javulás korrelált az alacsonyabb terápiakezdeti életkorral, legjobb eredményt a 6 hetesnél fiatalabb, 3 *SMN2*-kópiás, preszimptomás betegek érték el. A lélegeztetési vagy táplálástámogatási igény valószínűsége nőtt a magasabb terápiakezdeti életkorral. Hepatikus mellékhatások ritkábbak voltak 8 hónapos kor előtt, a többi mellékhatás egyenletes eloszlást mutatott az összes kor- és súlycsoportban. A tanulmány kiemeli az SMA újszülöttkori szűrésének és azonnali kezelésének szükségességét (27–30).

Hazánkban 2022. november 1-jén indult a nemzeti, önkéntes, ingyenes újszülöttkori SMA-szűrés kutatási programja (1. ábra).

2025. október 31-ig 27 újszülöttnél jelzett a szűrőteszt pozitivitást; mindannyiuknál igazolódott az SMA. Az időnyereség révén a 2-3 *SMN2*-kópiás újszülötteknél átlag 28 napos korban megkezdődött

a gyógyszeres kezelés. A tünetesen kezelt betegekhez képest nagymértékben csökkent a lélegeztetési igény ( $n = 6/27$ ), egyikük sem szorul eszközös táplálásra, valamennyien elértek új mozgásmérföldkövet (31). A szűrőprogram további hozadéka a 4 *SMN2*-kópiás tünetmentes gyermekek korai felismerése, a hordozósági vizsgálatok előtérbe kerülése a kiszűrt SMA-csecsemők szüleinél és vérrokonainál, valamint az édesanya újabb várandóssága esetén a prenatális diagnosztika.

A kutatási program alatt sem álopozitív, sem álnegatív szűrési eredmény nem volt, amely a teszt nagypontosságát és megbízhatóságát jelzi. A lakosság körében a vizsgálat iránti igény 2025-ben meghaladta a 93%-ot. Az eredmények alapján a magyarországi újszülöttkori SMA-szűrés programja sikeresnek bizonyult, javasoljuk automatikus bevezetését a kötelező újszülöttkori szűrések közé (32, 33).

### Egyéb terápiás stratégiák

Az SMN-fehérje stabilizálására, az *SMN2*-gén 7. exon kihagyásának megakadályozására akklarubicinnel, valproinsavval és szalbutamollal végeztek klinikai vizsgálatokat. A valproinsav 5 év alatti gyermekeknél javította a mozgást, ezt azonban nagyszabású klinikai vizsgálatok nem erősítették meg. A bronchodilatátor szalbutamol növelte az izomerőt, valószínűleg az *SMN2*-transzkripció és 7. exon splicing javításával vagy az SMN-fehérjelebontás gátlásával (34–39).

A motoneuronok túlélésének, és az axonok növekedésének elősegítésére kutatások folynak a glutamáttoxicitás gátlásával, a miostatinaktivátor-gátlókkal, a neurotróf faktorok expressziójának fokozásával (apitegromab, gabapentin, oleszoxim, riluzol, relesztimiv, thyreotrop releasing hormon, gabapentin, hidroxürea stb.) (40).

### A jövő ígérete

#### A már törzskönyvezett 3 betegségmódosító készítmény alkalmazásával is várható újítások

■ A nagyobb dózisú nusinersen csökkentette a neurondegenerációt jelző neurofilamentumok mennyiségét (41).

■ A risdiplam tableta formában történő alkalmazása a család és a beteg életvitelében nagyobb függetlenséget biztosíthat, mivel nem igényel hűtést (42).

■ az OA it. adásával csökkenhetnek a szisztémás mellékhatások (43).

### Kutatási stádiumban lévő preklinikai vizsgálatok

- Indukált pluripotens sejt-, differenciált motoneuron-, neurális progenitor sejt-, mezenchimális őssejt beültetésével még nincs egyértelmű klinikai bizonyíték a tartós motoros funkciójavulásra (44).
- A génszerkesztés több Nobel-díjjal kitüntetett biotechnológiai módszer. Egy „molekuláris ollóval” kivágják a hibás gént, helyére beillesztik a megfelelő gént. Így a sejtek normál funkciója helyreállítható célzott DNS-kettősszál-törésekkel, szekvenciaspecifikus DNS-kötő domént tartalmazó módosított nukleázokkal. Ígéretesek több neurondegenerációval járó betegségben. Sajnos, a nem célzott hatás kockázata közel 50%. Felmerül az esetleges mutagenitás és a fehérjék folyamatos expressziója esetén a magas koncentráció toxicitása (45–47).

## Összegzés

A klasszikus 5q-SMA időszenzitív genetikai neuromuskuláris betegség. Az SMN-fehérje hiánya számos sejtípust és szövetet érint a motoneuronok

mellett (szív- és rekeszizomzat, autonóm idegrendszer, hormonrendszer). Patofiziológiájában a motoneurondegeneráció mellett az izom-ideg összeköttetés belső defektusa, a mitokondriális diszfunkció és a miogenezis zavara is szerepet játszhat. A betegségmódosító terápiák gyökeres pozitív változást hoztak az SMA-betegek túlélésében és életminőségében. Hatásukat a genetikai és nem genetikai tényezők mellett főként az *SMN2*-kópiaszám, a terápiekezdeti életkor és már fennálló deficitok, a holisztikus szemléletű multidiszciplináris ellátás hozzájárthatósága befolyásolja. Legjobb eredmény preszimptomás terápiekezdes esetén érhető el, amely akár tünetmentes fejlődést biztosít a beteg számára. Erre az újszülöttkori szűrés ad lehetőséget. Ezért az SMA sürgősségi vészhelyzetnek tekintendő! Gyanújeleinek és kliniai tüneteinek ismerete továbbra is nélkülözhetetlen, mivel háttérben 2-5%-ban szűréssel nem kimutatható genetikai hiba áll, másrészt hazánkban még nem automatikus a szűrés, és a tünetek bármely életkorban manifesztálódhatnak. A betegség legkisebb gyanúja esetén is kérjünk sürgős neurológiai szakvizsgálatot! A házi gyermekorvosok és a védőnők kulcsszereplői mind a tünetek felismerésének, mind a kezelt gyermekek további sorsának, életminőségének, és az újszülöttkori SMA-szűrés sikerének, amiért ezúttal is őszinte köszönetünket fejezzük ki.

### Irodalom

1. Bleniaszewska A, Gajewska E. History review of spinal muscular atrophy. *Aktualn Neurol.* 2022; 22(1): 32–8. <https://doi.org/10.15557/AN.2022.0005>
2. Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(15): 11939. <https://doi.org/10.3390/ijms241511939>
3. Axente M, Shelby ES, Mirea A, et al. Clinical features and genetics in non-5q spinal muscular atrophy caused by acid ceramidase deficiency. *J Med Life* 2021; 14(3): 424–8. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0147>
4. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time PCR: association of SMN2 copy numbers with disease severity in spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(2): 358–68. <https://doi.org/10.1086/338627>
5. Varone A, Esposito G, Bitetti I. Spinal muscular atrophy in the era of newborn screening: how the classification could change. *Front Neurol.* 2025. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1542396>
6. Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, et al. The Role of Survival Motor Neuron Protein (SMN) in Protein Homeostasis. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2018; 75: 3877–94. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2849-1>
7. Hann SH, Kim SY, Kim Y L, et al. Depletion of SMN protein in mesenchymal progenitors impairs the development of bone and neuromuscular junction in spinal muscular atrophy. 2024; *eLife* 12: e92731.
8. Rossoll W, Jablonka S, Andreassi C, et al. Smn, the spinal muscular atrophy-determining gene product, modulates axon growth and localisation of beta-actin mRNA in growth cones of motoneurons. *J Cell Biol.* 2003; 163: 801–12. <https://doi.org/10.1083/jcb.200304128>
9. Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, et al. Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am J Hum Genet.* 2017; 100: 297–315. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.005>
10. Hosseinibarkooie S, Peters M, Torres-Benito L, et al. The Power of Human Protective Modifiers: PLS3 and CORO1C Unravel Impaired Endocytosis in Spinal Muscular Atrophy and Rescue SMA Phenotype. *Am J Hum Genet.* 2016; 99: 647–65. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.07.014>

A teljes irodalomjegyzék megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [gyermekorvostovabbkepzes.hu](http://gyermekorvostovabbkepzes.hu) weboldalon.