

REVIEW / MISE AU POINT

AMYOTROPHIE SPINALE PROXIMALE : MISE AU POINT THERAPEUTIQUE

SPINAL MUSCULAR ATROPHY : A THERAPEUTIC UPDATE

DIOP Alassane Mamadou ^{1,2}KA Mamadou ³FALL Maouly ¹

1. Service de Neurologie centre hospitalier de Pikine, Sénégal
2. Université Cheikh Anta Diop de Dakar
3. Service de Neurosciences Ibrahima Pierre Ndiaye, Hôpital Fann, Dakar, Sénégal

E-Mail Contact - DIOP Alassane Mamadou : alassanemamadou@hotmail.fr**Mots-clés** : amyotrophie spinale, nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam.**Key Words**: spinal muscular atrophy, nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam.

RESUME

L'amyotrophie spinale proximale ou spinal muscular atrophy (SMA) est une maladie neuromusculaire autosomique récessive causée par des délétions ou des mutations du gène SMN1 situé sur le chromosome 5q. Elle est causée par une anomalie génétique dans le gène du motoneurone de survie SMN. Le nombre de copies du gène SMN2 variant selon les patients détermine le phénotype clinique de la maladie. La compréhension du mécanisme génétique sous-jacent de la SMA a conduit au développement de deux thérapies ciblées qui augmentent la production de la protéine SMN fonctionnelle, la première en modifiant l'ARN SMN2 pour produire une protéine SMN complète et la seconde par l'administration directe du gène SMN1 via un vecteur viral. Ces dernières années, trois médicaments ont été approuvés par la *US Food and Drug Administration* (FDA) et l'*European Medicines Agency* (EMA) dans le traitement de l'amyotrophie spinale : le nusinersen (Spinraza®), le onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) et le risdiplam (Evrysdi®). Ces 3 molécules ont modifié l'histoire naturelle et l'évolution des patients atteints d'amyotrophie spinale. N'ayant pas assez de recul, il est difficile de connaître actuellement leur effet sur le suivi à long terme. Leur coût assez élevé posant le débat sur l'accès au soin pour tous recommandé par l'organisation mondiale de la santé.

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder caused by deletions or mutations of the SMN1 gene located on chromosome 5q. It is caused by a genetic defect in the SMN survival motor neuron gene. The copy number of the SMN2 gene varies between patients and determines the clinical phenotype of the disease. Understanding the underlying genetic mechanism of SMA has led to the development of two targeted therapies that increase the production of functional SMN protein, the first by modifying the SMN2 RNA to produce a full-length SMN protein and the second by direct delivery of the SMN1 gene via a viral vector. In recent years, three drugs have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of spinal muscular atrophy: nusinersen (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) and risdiplam (Evrysdi®). These 3 molecules have modified the natural history and evolution of patients with spinal muscular atrophy. As we do not have enough experience, it is currently difficult to know their effect on long-term follow-up. Their rather high cost raises the debate on the access to care for all recommended by the World Health Organization.

INTRODUCTION

L'amyotrophie spinale proximale ou spinal muscular atrophy (SMA) est une maladie neuromusculaire autosomique récessive causée par des délétions ou des mutations du gène SMN1 situé sur le chromosome 5q11.2 à 13.3 (17). Elle est la principale cause génétique de mortalité infantile, affectant une naissance vivante sur 10 000 (29). La gravité de l'amyotrophie spinale est déterminée en partie par le gène SMN2 localisé à côté du gène SMN1 sur le chromosome 5q. Le nombre de copies de SMN2 détermine aussi le type d'amyotrophie spinale, les patients atteints de SMA de type I ayant le plus souvent 2 copies de SMN2, les patients de type II ont 3 copies et les patients de type III peuvent avoir 4 copies ou plus (5). La meilleure compréhension de la

physiopathologie et le développement de la thérapie génique ont permis la découverte de nouvelles molécules contre cette maladie. Ainsi ces dernières années, 3 médicaments ont été approuvés par la *US Food and Drug Administration* (FDA) dans le traitement de l'amyotrophie spinale : le Nusinersen (Spinraza®) en décembre 2016, le onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en mai 2019 et le risdiplam (Evryssi®) en août 2020. L'*European Medicines Agency* (EMA) les autorise elle aussi quelques mois plus tard (7). Nous ferons ici le point sur ces trois molécules et citerons les thérapeutiques en cours d'essai.

PHYSIOPATHOLOGIE

La SMA est causée par une anomalie génétique dans le gène du motoneurone de survie SMN situé sur le chromosome 5 (17). Chez l'homme, ce gène existe sous deux formes presque identiques, le gène SMN1 télomérique et le gène SMN2 centromérique. La principale différence fonctionnelle entre ces deux gènes est liée à un seul changement de nucléotide au début de l'exon 7, la cytosine étant remplacée par une thymidine dans le gène SMN1. Cette transition de C à T modifie un modulateur d'épissage exonique, ce qui entraîne le saut fréquent de l'exon 7 pendant la transcription de SMN2 (3,10). Le gène SMN2 tronqué au niveau de l'exon 7, ne permet pas de compenser l'absence de protéine SMN dans les cellules. Néanmoins, le nombre de copies du gène SMN2 variant selon les patients détermine le phénotype clinique de la maladie par l'expression d'une quantité variable de faibles niveaux de protéine SMN fonctionnelle. L'absence de la protéine va entraîner la dégénérescence du motoneurone alpha de la moelle épinière et du tronc cérébral, entraînant une faiblesse et une atrophie des muscles squelettiques des membres et du tronc, ainsi que des muscles bulbaires et respiratoires (27).

Il existe une relation inverse entre le nombre de copies de SMN2 et la sévérité de la maladie. (2,15).

TRAITEMENT

La compréhension du mécanisme génétique sous-jacent de la SMA a conduit au développement de deux thérapies ciblées qui augmentent la production de la protéine SMN fonctionnelle, la première en modifiant l'ARN SMN2 pour produire une protéine SMN complète (nusinersen et risdiplam) et la seconde par l'administration directe du gène SMN1 via un vecteur viral (onasemnogene abeparvovec) (13). Leurs mécanismes d'action, voies d'administration et leurs coûts sont résumés dans le tableau I (7).

Nusinersen

Premier médicament autorisé pour la SMA, le Nusinersen est un oligonucléotide antisens qui se lie à un site intronique d'épissage-silence dans l'intron 7 du SMN2 et inhibe l'action d'autres facteurs d'épissage, favorisant l'incorporation de l'exon 7 dans l'ARNm. Ce mécanisme permet la traduction d'un niveau plus élevé de protéine SMN fonctionnelle avec une amélioration significative de la survie (16,22).

Sur la base de ces données, des essais cliniques ont été lancés et les sujets ont toléré en toute sécurité de multiples injections intrathécales en phase II, avec des preuves d'amélioration de la fonction motrice. Les données de phase III réussies ont conduit à l'approbation de la FDA et de l'EMA en décembre 2016 et juin 2017, respectivement, comme premier médicament pour traiter les patients atteints de SMA de type 1-3 5q (11).

Les nourrissons traités avant 6 mois ou plus tard, dans les essais ENDEAR et CHERISH, respectivement, ont montré des résultats positifs en termes d'étapes motrices et de survie sans événement ; par conséquent, les deux essais de phase III ont été interrompus au stade intermédiaire pour permettre à tous les participants de passer au nusinersen dans une étude ouverte (SHINE) (12).

Le nusinersen est indiqué dans tous les types de SMA, quel que soit leur âge et est administré par voie intrathécale avec 4 doses de charge de 12 mg en 2 mois et des doses d'entretien de 12 mg aussi tous les 4 mois (5,7,23).

Des complications peuvent résulter de la ponction lombaire, notamment de rares cas d'hydrocéphalie et des céphalées. La ponction lombaire peut également être difficile chez les patients souffrant de scoliose ou de fusion vertébrale, ce qui nécessite l'utilisation d'un guidage basé sur l'imagerie interventionnelle et des cathéters intrathécaux (13,16). Les effets secondaires qu'on peut rencontrer au cours du traitement sont la

thrombocytopénie, les anomalies de la coagulation et la toxicité rénale. La numération plaquettaire, les études de coagulation et les analyses d'urine sont contrôlées au départ et avant chaque perfusion (23).

Dans la SMA infantile, il a été démontré que le nusinersen réduit de moitié le risque de décès ou de ventilation mécanique permanente (11).

Le bénéfice était le plus important chez les enfants traités de manière pré-symptomatique ou dans les 3 mois suivant l'apparition de la maladie. Le nusinersen s'est également avéré bénéfique chez les enfants plus âgés dont la SMA était apparue après l'âge de 6 mois et qui ont été traités entre 2 et 12-15 ans (12,20).

Onasemnogene abeparvovec

Médicament le plus cher au monde (2 millions de dollars la cure), l'onasemnogène abeparvovec est une thérapie génique conçue pour délivrer une copie entièrement fonctionnelle du SMN humain afin de traiter la cause génétique de l'amyotrophie spinale infantile en une seule perfusion. Il utilise un vecteur de virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) pour exprimer une construction SMN recombinante auto-complémentaire humaine sous le contrôle d'un activateur hybride du cytomégalovirus et d'un promoteur de la β -actine de poulet (8). Il est indiqué dans les SMA de type 1. Les patients traités dans le cadre de l'essai clinique qui a conduit à son approbation étaient tous atteints de SMA de type 1, avec 2 copies de SMN2, et âgés de moins de 8 mois (19).

Ce premier essai a traité 15 nourrissons, 3 à faible dose et 12 à forte dose : les 15 patients ont tous survécu jusqu'à 20 mois sans avoir besoin d'une assistance respiratoire, 11 d'entre eux ont acquis la position assise sans assistance et 2 marchant même de manière autonome (19).

La FDA l'a autorisé pour le traitement des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans. L'approbation européenne diffère légèrement, autorisant le traitement de tous les enfants de moins de 21 kg, quel que soit leur âge (14,19,23).

Le traitement se fait en une perfusion unique de 1,1 10¹⁴ génomes vecteurs par kilogramme administrée en une heure. (5). Son Principal avantage est qu'il ne nécessite qu'une seule injection mais son cout élevé et sa synthèse complexe constituent un frein à son accès (4,22).

L'étude STRIVE a inclus 22 patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1 qui ont reçu l'onasemnogène abeparvovec. Treize (59 %, 97-5 % IC 36-100) des 22 patients ont acquis une assise fonctionnelle indépendante pendant 30 secondes ou plus lors de la visite d'étude à l'âge de 18 mois (vs 0 des 23 patients de la cohorte non traitée ; $p < 0.0001$). Vingt patients (91%, 79-100) ont survécu sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois (contre 6 [26%], 8-44 ; $p < 0.0001$ dans la cohorte non traitée (8). Tous les patients ayant reçu l'onasemnogène abeparvovec ont présenté au moins un événement indésirable, le plus fréquent étant la fièvre (8,19).

L'effet secondaire la plus redoutable est l'atteinte hépatique après l'administration du médicament, probablement en raison d'une réponse immunitaire au vecteur viral. L'adjonction quotidienne de stéroïdes (1mg/kg) pendant un mois et la surveillance des tests de la fonction hépatique ont permis d'éviter toute autre toxicité hépatique (13,19,21).

Il a été aussi décrit des cas microangiopathie thrombotique parmi les effets secondaires à craindre (6).

Risdiplam

Le Risdiplam est une petite molécule qui module l'épissage du gène SMN2, en se liant à deux sites dans le pré-ARNm SMN2 : le site d'épissage 5' (5' ss) de l'intron 7 et l'exhausteur d'épissage exonique 2 (ESE2) dans l'exon 7. La spécificité unique de la liaison de deux sites augmente les niveaux de l'ARNm et de la protéine SMN de taille normale, tout en réduisant l'impact sur l'épissage d'autres pré-ARNm et en évitant la possibilité d'effets hors cible (22,25). Le risdiplam est autorisé par la FDA pour les types I, II et III en août 2020 (28).

La posologie recommandée de risdiplam est déterminée par l'âge et le poids corporel, avec une posologie de 0,2 mg/kg/jour recommandée pour les patients âgés de 2 mois à < 2 ans, de 0,25 mg/kg/jour recommandée pour les patients \geq 2 ans pesant < 20 kg, et de 5 mg/jour recommandée pour les patients \geq 2 ans et pesant \geq

20 kg. Risdiplam doit être pris par voie orale une fois par jour après un repas, approximativement à la même heure chaque jour (9).

Les résultats récemment publiés de l'étude de phase II/III FIREFISH ont démontré une meilleure efficacité à la dose testée la plus élevée, pour laquelle 7 des 17 nourrissons ont pu s'asseoir de manière indépendante après 12 mois de traitement. Une étude de suivi est en cours, portant exclusivement sur les effets à long terme de la dose plus élevée⁴⁴. D'autres essais cliniques de phase III sont en cours, SUNFISH évaluant l'efficacité du risdiplam chez les patients de type II/III âgés de 2 à 25 ans, JEWELFISH étudiant les effets du risdiplam chez les patients précédemment traités par d'autres thérapies de la SMA et RAINBOWFISH étudiant le risdiplam chez les nourrissons pré-symptomatiques atteints de SMA âgés de moins de 6 semaines à la première dose (1,7).

Les effets secondaires les plus courants dans les essais cliniques du risdiplam étaient la fièvre, les éruptions cutanées, les ulcères de la région buccale, les douleurs articulaires, la diarrhée et les infections des voies urinaires. La population de nourrissons recevant du risdiplam a présenté des effets secondaires supplémentaires, notamment une infection des voies respiratoires supérieures, une pneumonie, des vomissements et une constipation (28).

Autres traitements

En dehors des trois molécules déjà autorisées dans le traitement de la SMA, il existe d'autres molécules en cours d'essai clinique. Le reldesemtiv est un modulateur de l'activité de la troponine rapide, qui a montré un bénéfice dans la fonction motrice des patients atteints de troubles du motoneurone, dont la SMA, dans les premières études (26). Le SRK-015 est un anticorps monoclonal dirigé contre la myostatine. Dans un modèle murin de SMA, on a constaté qu'il augmentait la masse et la force musculaires après un traitement visant à restaurer l'expression de la protéine SMN (18). Le branaplam a été identifié à l'aide d'un crible à haut débit pour l'inclusion de l'exon 7 de SMN2 et semble stabiliser le pré-ARNm SMN2 avec des complexes de facteurs d'épissage.⁴⁶ L'administration quotidienne a montré une augmentation dose-dépendante de l'inclusion de l'exon 7 et de l'expression de la protéine SMN chez les souris SMA, avec une amélioration du poids corporel et de la durée de vie (24). La liste est non exhaustive.

COMMENTAIRES

À l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves suffisantes indiquant la supériorité d'un traitement sur les autres. L'âge d'apparition, l'état fonctionnel actuel, la scoliose/les fractures, le statut des anticorps AAV9 et le nombre de copies de SMN2 sont les principaux facteurs qui guident le choix du traitement. Les données sur la thérapie combinée dans la SMA sont limitées et, jusqu'à présent, aucun essai clinique ne l'a étudiée directement pour les médicaments actuellement approuvés. Il existe peu d'études cliniques contrôlées chez les patients adultes atteints de SMA, ce qui limite la capacité à quantifier les gains attendus du traitement (14).

Sur le plan éthique, la question d'accès aux soins pour tous est toujours soulevée par certains cliniciens vu les coûts assez élevés d'une part, les conséquences à long terme de la thérapie génique qui n'a pas encore livré tous ses secrets d'autre part. Avec la découverte de ces nouvelles thérapies, le dépistage des femmes enceintes et des nouveaux nés commence à être systématique dans certains pays. Cependant ce dépistage n'identifie que les délétions homozygotes du SMN1 et détecte donc environ 95 % des nourrissons atteints de SMA, par conséquent, elle passe à côté de 5 % des nourrissons atteints de SMA qui présentent une délétion hétérozygote et une variante de séquence pathogène (3). Vu les coûts assez élevés de ces traitements, les pays en voie de développement notamment les pays de l'Afrique subsaharienne n'ont pas encore accès à ces thérapeutiques. Cependant beaucoup de ces pays ne font pas encore la génétique de l'amyotrophie spinale pour confirmer le diagnostic et connaître le nombre de copies de SMN2, préalable au choix du médicament à instaurer.

CONCLUSION

Alors que les traitements de la SMA continuent de progresser, les prestataires de soins devront redéfinir son histoire naturelle, adopter une approche plus proactive de la rééducation et de la gestion multidisciplinaire, et utiliser les biomarqueurs pour créer des approches thérapeutiques personnalisées pour leurs patients. En fin de compte, les traitements combinés et la rééducation peuvent être nécessaires pour optimiser les résultats

de certains patients atteints de SMA, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer s'il y a un avantage supplémentaire et, le cas échéant, quels patients ont besoin de traitements multiples.

Tableau 1 : Résumé des 3 thérapies approuvées dans la prise en charge de la SMA [7]

Molécule	Mécanisme d'action	Année d'autorisation	Voie d'administration et protocole	Population cible	
Nusinersen (Spinraza®)	Modificateur d'épissage de SMN2 (oligonucléotide antisens)	FDA : décembre 2016 EMA : mai 2017	Administration intrathécale : 3 doses d'attaque à 14 jours d'intervalle, 4e dose d'attaque 30 jours après la 3e dose, et dose d'entretien tous les 4 mois ensuite	Tout âge et tout type de SMA	125 000 dollars par dose ; revenant à 750 000 dollars la première année puis 375 000 dollars par an
Onasemnogene (Zolgensma®)	Remplacement du gène SMN1	FDA : mai 2019 EMA : mai 2020	Injection intraveineuse (dose unique)	USA : traitement des patients pédiatriques de moins de 2 ans atteints de SMA avec des mutations bi-alléliques du gène SMN1. Europe : patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.	2 125 000 dollars
Risdiplam (Evrysdi®)	Modificateur d'épissage de SMN2 ((petite molécule)	FDA : aout 2020 EMA : Mars 2021	Orale, une fois par jour	Patients âgés de 2 mois et plus	340 000 dollars par an

REFERENCES

1. BARANELLO G, DARRAS BT, DAY JW, DECONINCK N, KLEIN A, MASSON R, MERCURI E, ROSE K, EL-KHAIRI M, GERBER M, GORNI K, KHWAJA O, KLETZL H, SCALCO RS, SEABROOK T, FONTOURA P, SERVAIS L; FIREFISH WORKING GROUP. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021 Mar 11;384(10):915-23.
2. BARKATS M. [SMA: from gene discovery to gene therapy]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36:137-40.
3. BRANDSEMA JF, GROSS BN, MATESANZ SE. Diagnostic Testing for Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Clin Lab Med*. 2020 Sep;40(3):357-67.
4. BRAUN S. Thérapies géniques de l'amyotrophie spinale infantile – Un morceau d'histoire de la médecine [Gene-based therapies of spinal muscular atrophy: a piece of history of medicine]. *Med Sci (Paris)*. 2020 Feb;36(2):141-6.
5. BUTTERFIELD RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol*. 2021 Jul;38:100899.
6. CHAND DH, ZAIDMAN C, ARYA K, MILLNER R, FARRAR MA, MACKIE FE, GOEDEKER NL, DHARNIDHARKA VR, DANDAMUDI R, REYNA SP. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *J Pediatr*. 2021 Apr;231:265-8.
7. CHAYTOW H, FALLER KME, HUANG YT, GILLINGWATER TH. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell Rep Med*. 2021 Jul 21;2(7):100346.
8. DAY JW, FINKEL RS, CHIRIBOGA CA, CONNOLLY AM, CRAWFORD TO, DARRAS BT, IANNACCONE ST, KUNTZ NL, PEÑA LDM, SHIEH PB, SMITH EC, KWON JM, ZAIDMAN CM, SCHULTZ M, FELTNER DE, TAUSCHER-WISNIEWSKI S, OUYANG H, CHAND DH, SPROULE DM, MACEK TA, MENDELL JR. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):284-93.
9. DHILLON S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020;80:1853-8.
10. ELSHEIKH BH, DAVID ARNOLD W, KISSEL JT. Chapter 89 – Spinal Muscular Atrophy. In: ROSENBERG RN, PASCUAL JM, éditeurs. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [cité 15 déc 2021]. p. 1075-88. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124105294000899>
11. FINKEL RS, CHIRIBOGA CA, VAJSAR J, DAY JW, MONTES J, DE VIVO DC, YAMASHITA M, RIGO F, HUNG G, SCHNEIDER E, NORRIS DA, XIA S, BENNETT CF, BISHOP KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3017-26. .
12. FINKEL RS, MERCURI E, DARRAS BT, CONNOLLY AM, KUNTZ NL, KIRSCHNER J, CHIRIBOGA CA, SAITO K, SERVAIS L, TIZZANO E, TOPALOGU H, TULINIUS M, MONTES J, GLANZMAN AM, BISHOP K, ZHONG ZJ, GHEUENS S, BENNETT CF, SCHNEIDER E, FARWELL W, DE VIVO DC; ENDEAR STUDY GROUP. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723-32.
13. KEINATH MC, PRIOR DE, PRIOR TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl Clin Genet*. 2021;14:11-25.
14. KLOTZ J, TESI ROCHA C, DUNAWAY YOUNG S, DUONG T, BUU M, SAMPSON J, DAY JW. Advances in the Therapy of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr*. 2021 Sep;236:13-20.e1.
15. KOLB SJ, KISSEL JT. Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol*. 2011;68:10.1001/archneurol.2011.74.
16. KLOTZ J, TESI ROCHA C, DUNAWAY YOUNG S, DUONG T, BUU M, SAMPSON J, DAY JW. Advances in the Therapy of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr*. 2021 Sep;236:13-20.e1.
17. LEFEBVRE S, BÜRGLER L, REBOULLET S, CLERMONT O, BURLET P, VIOLLET L, BENICHOUB B, CRUAUD C, MILLASSEAU P, ZEVIANI M, ET AL. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995 Jan 13;80(1):155-65.
18. LONG KK, O'SHEA KM, KHAIRALLAH RJ, HOWELL K, PAUSHKIN S, CHEN KS, COTE SM, WEBSTER MT, STAINS JP, TREECE E, BUCKLER A, DONOVAN A. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy. *Hum Mol Genet*. 2019 Apr 1;28(7):1076-89.
19. MENDELL JR, AL-ZAIDY S, SHELL R, ARNOLD WD, RODINO-KLAPAC LR, PRIOR TW, LOWES L, ALFANO L, BERRY K, CHURCH K, KISSEL JT, NAGENDRAN S, L'ITALIEN J, SPROULE DM, WELLS C, CARDENAS JA, HEITZER MD, KASPAR A, CORCORAN S, BRAUN L, LIKHITE S, MIRANDA C, MEYER K, FOUST KD, BURGHEES AHM, KASPAR BK. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1713-22.

20. MERCURI E, FINKEL RS, MUNTONI F, WIRTH B, MONTES J, MAIN M, MAZZONE ES, VITALE M, SNYDER B, QUIJANO-ROY S, BERTINI E, DAVIS RH, MEYER OH, SIMONDS AK, SCHROTH MK, GRAHAM RJ, KIRSCHNER J, IANNACCONE ST, CRAWFORD TO, WOODS S, QIAN Y, SEJERSEN T; SMA CARE GROUP. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb;28(2):103-15.
21. MERCURI E, MUNTONI F, BARANELLO G, MASSON R, BOESPFLUG-TANGUY O, BRUNO C, CORTI S, DARON A, DECONINCK N, SERVAIS L, STRAUB V, OUYANG H, CHAND D, TAUSCHER-WISNIEWSKI S, MENDONCA N, LAVROV A; STR1VE-EU STUDY GROUP. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):832-41.
22. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med.* 2020;9:E2222.
23. NICOLAU S, WALDROP MA, CONNOLLY AM, MENDELL JR. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Apr;37:100878.
24. PALACINO J, SWALLEY SE, SONG C, CHEUNG AK, SHU L, ZHANG X, VAN HOOSEAR M, SHIN Y, CHIN DN, KELLER CG, BEIBEL M, RENAUD NA, SMITH TM, SALCIUS M, SHI X, HILD M, SERVAIS R, JAIN M, DENG L, BULLOCK C, MCLELLAN M, SCHUIERER S, MURPHY L, BLOMMERS MJ, BLAUSTEIN C, BERENSHTEYN F, LACOSTE A, THOMAS JR, ROMA G, MICHAUD GA, TSENG BS, PORTER JA, MYER VE, TALLARICO JA, HAMANN LG, CURTIS D, FISHMAN MC, DIETRICH WF, DALES NA, SIVASANKARAN R. SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. *Nat Chem Biol.* 2015 Jul;11(7):511-7.
25. POIRIER A, WEETALL M, HEINIG K, BUCHELI F, SCHOENLEIN K, ALSENZ J, BASSETT S, ULLAH M, SENN C, RATNI H, NARYSHKIN N, PAUSHKIN S, MUELLER L. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect.* 2018 Nov 29;6(6):e00447.
26. RUDNICKI SA, ANDREWS JA, DUONG T, COCKROFT BM, MALIK FI, MENG L, WEI J, WOLFF AA, GENGE A, JOHNSON NE, TESI-ROCHA C, CONNOLLY AM, DARRAS BT, FELICE K, FINKEL RS, SHIEH PB, MAH JK, STATLAND J, CAMPBELL C, HABIB AA, KUNTZ NL, OSKOU M, DAY JW. Reldesemtiv in Patients with Spinal Muscular Atrophy: a Phase 2 Hypothesis-Generating Study. *Neurotherapeutics.* 2021 Apr;18(2):1127-36.
27. SINGH RN, HOWELL MD, OTTESEN EW, SINGH NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2017 Mar;1860(3):299-315.
28. SINGH RN, OTTESEN EW, SINGH NN. The First Orally Deliverable Small Molecule for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Neurosci Insights.* 2020 Nov 23;15:2633105520973985.
29. SUGARMAN EA, NAGAN N, ZHU H, AKMAEV VR, ZHOU Z, ROHLFS EM, FLYNN K, HENDRICKSON BC, SCHOLL T, SIRKO-OSADSA DA, ALLITTO BA. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):27-32.