

УДК: 616.832-009.54-053
DOI: 10.26435/UC.V011(34).431

М.Р. Шаймурзин

Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Спинальные мышечные атрофии представляют сегмент нейродегенеративной патологии мотонейронов спинного мозга и, нередко, каудальных отделов ствола головного мозга, с диапазоном тяжести состояния от злокачественной инфантильной тетраплегии и высокой смертности (СМА 1 тип) до умеренных проявлений и мягкого течения заболевания с нормальной продолжительностью жизни (СМА 4 типа) [1, 2]. Патогномичным при всех типах СМА является симметричная мышечная слабость, преобладание паттерна мышечного вовлечения проксимальных отделов конечностей, прогрессирующее течение [3]. Молекулярно-генетические механизмы связаны с гомозиготной мутацией гена SMN, идентифицированного в 1995 году группой ученых под руководством доктора S. Leteuvre и обозначенного как SMN (survival motor neuron) [4]. За 15 лет, прошедших после первого исследования, достигнуты значительные успехи в исследовании молекулярно-генетических механизмов СМА. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что более 90 % больных со СМА имеют делецию экзонов 7 и/или 8 гена SMNt (теломерная копия) в гомозиготном состоянии [5, 6]. Значительно реже (менее 10 %) отмечается компаунд-гетерозиготное состояние, при котором идентифицируются внутригенные точечные мутации в одной из аллелей гена [7, 8].

Другие авторы [9-11] описывают формирование химерного гена между SMNt и SMNc в случаях делеции исключительно одного экзона (7 или 8) гена SMNt. Частота встречаемости данного феномена варьирует в диапазоне от 3 до 12 %. Существенную роль играют три ведущих механизма, приводящих к образованию химерного гена: неравный кроссинговер, интрахромосомная делеция и генная конверсия [12, 13]. Мутации *de novo* в гене SMN имеют аналогичную вышеописанным механизмам подоснову патогенеза [14].

Ряд клинических исследований [15, 16] довольно убедительно свидетельствует, что только 98 % родителей детей, страдающих СМА, являются носителями данной патологии (т.е. имеют одну поврежденную копию гена SMNt одной из 5 хромосомы, а на другой – одна интактная копия SMNt) [17]. В то же время у 2 % носителей заболевания генотип представлен делецией SMNt одной из 5 хромосомы, при двух копиях SMNt на другой [18], что представляет значительную проблему верификации носительства СМА [19, 20].

Анализ мультицентровых исследований с участием большого количества пациентов выявил локус, детерминирующий развитие СМА, картированный на коротком плече 5 хромосомы в так называемой «напряженной» области 5q12.2-13.3, содержащей 4 гена [21, 22]: SMN, NAIP (NLR family, apoptosis inhibitory protein), SERF1A (Small EDRK-rich factor 1A), GTF2H2 (General transcription factor IIH subunit 2). Заслуживают внимания клинические и экспериментальные работы [23-27] по изучению механизмов, приводящих к перестройкам крайне нестабильного локуса 5q13, результатом которых являются дупликации и генные конверсии. В современных исследованиях [28-31] особого внимания заслуживают направления в изучении модифицирующего влияния на тяжесть СМА генов SMN, NAIP, SERF1A, GTF2H2. При этом каждый из этих генов представлен теломерной (SMNt) и центромерной копиями (SMNc) [32-33].

Заслуживают внимания многочисленные экспериментальные и клинические исследования, внесшие существенный вклад в сегодняшнее представление о наличии модифицирующих факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения и диверсификацию заболевания [28, 27, 36-38]. В последнее время в этом сегменте исследований активно обсуждается роль про-

дукта гена SMN – белка, состоящего из 294 аминокислот [28, 39]. Этот белок участвует в генной экспрессии на уровне транскрипции. Вместе с тем до настоящего времени остается много нерешенных вопросов, касающихся степени участия генетических факторов в патогенезе СМА [20, 40, 41]. Ряд клинических исследований в этом направлении довольно убедительно свидетельствует о роли нарушения регуляторного влияния белка на биогенез сплайсомальных малых ядерных рибонуклеопротеинов и прематричных РНК в патогенезе развития СМА. В одной из работ S. Ogino с соавт. [42] обсуждается фактор дисфункции SMN-белка, специфичного для клеток передних рогов спинного мозга.

В работах S. Rudnik-Schoneborn с соавт. [43] отмечалось, что у пациентов с делецией экзонов 7-8 гена SMNt в гомозиготном состоянии экспрессируется незначительный сегмент полноценного белка с гена SMNc, что неполноценно для выживания мотонейрона и отражается на фенотипе больного.

Y. Harada с соавторами [44] предложили новые критерии-модификаторы фенотипа СМА, которые включают различие числа копий гена SMNc в диапазоне от 1 до 6 копий. Автора-

ми подтверждено: чем выше число копий гена SMNc, тем значительнее представлена экспрессия полноценного белка SMN и, соответственно, мягче фенотип заболевания.

Данные по ассоциации числа копий SMNc с фенотипом заболевания приведены в таблице 1.

Анализ мультицентровых исследований показал, что у пациентов со СМА 1 типа диапазон копий гена SMNc варьирует от 1 до 2, у пациентов СМА 2 типа количество копий гена SMNc варьирует от 2 до 3. Наибольший показатель отмечен у больных со СМА 3 типа, имеющих от 3 до 5 копий гена SMNc.

В 2007, а затем в 2015 году были опубликованы результаты исследовательской работы В. Wirth с соавторами [45] (табл. 2.), посвященной изучению генно-фенотипической корреляции у 115 пациентов с доброкачественными типами СМА (3 и 4 типы).

Результаты исследовательской работы В. Wirth с соавторами [45], М. Jedrzejowska с соавторами [46] позволили предположить наличие протективного эффекта четырех и более копий гена SMNc. В ряде работ Т.В. Prior с соавторами [7] описаны редкие случаи бессимптомного течения СМА при наличии 5-6 копий генов SMNc,

Таблица 1.

Данные по ассоциации числа копий SMNc с фенотипом заболевания [20]

Тип СМА, количество па- циентов	Число копий SMNc				
	1	2	3	4	5
M. Feldkotter с соавторами (2002) (n=375)					
СМА I (n=188)	13 (6,9%)	138 (73,4%)	37 (19,7%)	0	0
СМА II (n=110)	0	12 (10,9%)	90 (81,8%)	8 (7,3%)	0
СМА III (n=77)	0	3 (3,9%)	39 (50,6%)	35 (45,5%)	0
O. Scarciolla с соавторами (2006) (n=19)					
СМА I (n=4)	0	3 (75%)	1 (25%)	0	0
СМА II (n=2)	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0
СМА III (n=13)	0	1 (7,7%)	4 (30,8%)	8 (61,5%)	0
E. Zapletalova с соавторами (2007) (n=70)					
СМА I (n=10)	0	7 (70%)	3 (30%)	0	0
СМА II (n=40)	0	1 (2,5%)	36 (90%)	3 (7,7%)	0
СМА III (n=20)	0	1 (5%)	10 (50%)	8 (40%)	1 (5%)
M. Jedrzejowska с соавторами (2009) (n=241)					
СМА I (n=87)	3 (3,4%)	48 (55,2%)	36 (41,4%)	0	0
СМА II (n=68)	1 (1,5%)	3 (4,4%)	57 (83,8%)	7 (10,3%)	0
СМА III (n=85)	0	0	38 (44,7%)	45 (52,9%)	2 (2,4%)
СМА IV (n=1)	0	0	0	1 (100%)	0

Генно-фенотипическая корреляция пациентов со СМА 3 и 4 типа [44]

Таблица 2.

Тип СМА, количество пациентов	Число копий SMNc				
	2	3	4	5	6
СМА III (n=111)	9(8,1%)	46 (41,4%)	54 (48,7%)	2 (1,8 %)	0
СМА IV (n=4)	0	0	3 (75%)	0	1 (25 %)

что обеспечивает компенсацию при потере обеих копий гена SMNt.

Под нашим наблюдением находилось 95 детей с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА из Донецкой области и других регионов Украины, включая страны ближнего зарубежья. Из них мальчиков было 66 (69,4 %), девочек – 29 (30,6 %).

Согласно консенсусу, достигнутому международными экспертами SMA Europe, Европейского нейро-мышечного консорциума [16-18], в рамках генетического обследования у пациентов проводился подсчет количества копий SMN2 как ведущего маркера, определяющего степень тяжести фенотипа; также проводилось генетическое исследование родителей пациента на носительство делеции SMN1. Обследования выпол-

нялись в ФГБН «Медико-генетический научный центр» (Москва), Медико-генетическом центре «Геномед» (Ростов), в Институте молекулярной биологии и генетики НАНУ (Киев). Результаты исследований представлены в таблицах 3, 4 и 5.

Результаты проведенных молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о значительном преобладании гомозиготной делеции (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1 как у пациентов со СМА 2 типа, так и обследованных детей со СМА 3 типа – 51 (94,4 %) и 40 (97,6%) соответственно; при более низкой частоте встречаемости делеции на одной аллеле и внутригенной мутации на другой аллеле – 3 (5,6 %) ребенка со СМА 2 типа, 1 (2,4%) больной со СМА 3 типа. При изучении количества копий SMN2 в группе СМА 2 типа выявлено преобла-

Генотип мутации у пациентов со СМА 2 и 3 типа

Таблица 3.

Тип СМА, количество пациентов со СМА 2 и 3 типа	Вид генетической мутации	
	генотип 0/0	генотип 0 / SMN1 ^m
СМА 2 типа (n=54)	51 (94,4 %)	3 (5,6 %)
СМА 3 типа (n=41)	40 (97,6%)	1 (2,4%)

Примечание: генотип 0/0 – гомозиготная делеция (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1; генотип 0 / SMN1^m – делеция на одной аллеле и внутригенная мутация на другой аллеле.

Число копий SMN2 у детей со СМА 2 и 3 типа

Таблица 4.

Тип СМА, количество пациентов со СМА 2 и 3 типа	Число копий SMN2		
	2	3	4
СМА 2 типа (n=54)	3 (3,9 %)	46 (85,2 %)	5 (10,9 %)
СМА 3 типа (n=41)	-	15 (36,6 %)	26 (63,4 %)

Генетический анализ родителей пациентов со СМА 2 и 3 типа

Таблица 5.

Количество обследуемых родителей пациентов со СМА	Вариант носительства делеции SMN1	
	Делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1	Наличие двух или более копий 7 экзона SMN1 на одной хромосоме (цисконфигурация)*
122	115 (94,3 %)	7 (5,7 %)

Примечание: * – диагностировано с помощью мультиплексной амплификации зонда.

дание пациентов – 46 (85,2 %) с 3 копиями, значительно в меньшем количестве представлены группы детей с 4 копиями – 5 (10,9 %) и 2 копиями – 3 (3,9 %). Количественная характеристика копий SMN2 в группе СМА 3 типа представлена следующим образом: 26 (63,4 %) детей, имеющих 4 копии, 15 (36,6 %) пациентов с 3 копиями SMN2. Результаты генетического анализа родителей пациентов со СМА 2 и 3 типа на носительство делеции SMN1 выявили у 115 (94,3 %) обследуемых делецию гетерозиготного экзона 7 SMN1, в то же время у 7 (5,7%) обследуемых методом мультиплексной амплификации зонда диагностировано наличие двух или более копий 7 экзона SMN1 на одной хромосоме (цисконфигурация).

Особого внимания заслуживают сообщения [21, 23, 24, 32, 36, 39], посвященные изучению связи числа копий других генов, включая NAIP, SERF1A, GTF2H2, в частности доказанным считается факт отсутствия гено-фенотипической корреляции данного сегмента копий генов.

Но существуют и другие мнения [10, 35, 47]: большие делеции в NAIP гене могут вызывать злокачественные варианты течения СМА. Приоритетное значение при этом приобрели исследовательские работы [4, 15, 20], посвященные углубленным изучением отличительных особенностей NAIP гена в патогенезе СМА. Среди наиболее убедительных свидетельств этого можно выделить следующие:

- ген NAIP состоит из 17 экзонов, включает теломерную и центромерную копию и единичные «дефектные» копии в локусе СМА;

- ген NAIP относится к семейству белков-ингибиторов апоптоза;

- мутации в гене NAIP сопряжены с нарушением клеточной дифференцировки и угнетением ферментов каспазы, что в конечном итоге приводит к гибели клеток передних рогов спинного мозга;

- при СМА 1 типа у 45% пациентов отмечается частичная или полная делеция гена NAIP, при СМА II и III типа – у 18%;

- ген NAIP является необходимым фактором для активации протективного фактора, зависящего от пола, с преобладанием лиц женского пола.

Анализ гена SERF1A показал его модифицирующее влияние на тяжесть заболевания [11, 4]. Продукт SERF1A (H4F5) имеет две изоформы, экспрессируется в сердце, мозге, скелетной мускулатуре и спинном мозге [7, 13]. У 90% больных выявляется делеция этого гена [16, 25, 37].

Ген GTF2H2 представляет собой субъединицу комплекса РНК-полимеразы [48]. Кодированный геном белок относится к группе фосфопрот

теинов [10, 21, 49], расположен в ядре [23, 32], участвует в регуляции транскрипции и репарации ДНК [34]. По данным современных исследований [13, 24, 32, 50], делеция гена GTF2H2 выявляется у 15% больных со СМА (из них до 70% составляют пациенты со СМА I).

Чрезвычайно примечателен тот факт, что повреждения только в каком-либо из генов NAIP, SERF1A, GTF2H2 не приводят к фенотипическому полиморфизму СМА [21 36] и доминирующего значения в патогенезе заболевания не имеют [23, 24, 46].

Заслуживает внимания сообщение G.E. Ogiно с соавторами [36, 42], предложившего гипотезу о протективных свойствах продуктов генов, локализованных на X-хромосоме. Формированию гипотезы в определенной мере способствует описание случаев бессимптомного носительства у лиц женского пола с делецией гена SMNt в гомозиготном состоянии, у которых была диагностирована повышенная экспрессия продукта гена PLS3 (Plastin 3), играющего ключевую роль в стабилизации растущих нервных волокон за счет увеличения уровня F-актина, необходимого для аксоногенеза. По мнению других авторов [13, 27, 29], недостаток белка SMN оказывает супрессирующее влияние на рост и длину аксонов, в противоположность этому, гиперэкспрессия белка PLS3, может компенсировать данное явление.

Таким образом, обзор по изучению молекулярно-генетических механизмов СМА и модифицирующих генетических факторов показал, что в последние годы происходит прогресс в данном направлении исследований. Установлены основные возможности разной степени участия генетических факторов в патогенезе этих форм, среди наиболее убедительных свидетельств этого можно выделить следующие:

- число копий гена SMNc является основным модификатором фенотипа СМА, а критический параметр – количество белка SMN, которое он может синтезировать;

- повреждения только в каком-либо из генов NAIP, SERF1A, GTF2H2 не приводят к фенотипическому полиморфизму СМА и доминирующего значения в патогенезе заболевания не имеют. Вместе с тем, отсутствие генов NAIP, SERF1A, GTF2H2, может быть сопряжено с протяженностью делеции в локусе СМА, являющейся показателем тяжести заболевания.

Таким образом, за последние несколько лет прогрессивные достижения в области генетических технологий существенно усилили идентификацию гена и обеспечили подоснову в понимании молекулярных и биологических основ СМА, включая регуляторные механизмы и пути

реализации SMN. Вышеизложенное является потенциальной основой новых стратегий лечения и пресимптомной диагностики и скринин-

говых исследований новорожденных для облегчения доклинической диагностики.

М.Р. Шаймурзин

Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Спинальная мышечная атрофия – это прогрессирующее генетическое нейромышечное заболевание, приводящее к инвалидизации. Значительные достижения в области молекулярно-генетических исследований при этой патологии позволили расширить понимание патогенетических механизмов, включая определение модифицирующих факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения и диверсификацию заболевания. Разработка молекулярных биомаркеров является многообещающим для СМА в контек-

сте поиска эффективной патогенетической терапии. Однако впереди еще долгий путь. Учитывая сложность и многогранность заболевания, путь вперед будет достаточно сложной задачей. Тем не менее, учитывая определенные достижения в области генной терапии в целом, есть основания для осторожного оптимизма.

Ключевые слова: спинальные мышечные атрофии, SMN-ген, гены-модификаторы фенотипа.

M.R. Shaymurzin

Republican Clinical Center for Neurorehabilitation, Donetsk

NEW VIEW ON MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF PROXIMAL SPINAL MUSCULAR ATROPHIES IN CHILDREN (REVIEW AND PERSONAL OBSERVATIONS)

Spinal muscular atrophy is a progressive genetic neuromuscular disease leading to disability. Significant advances in molecular genetic research in this pathology have expanded the understanding of pathogenetic mechanisms, including the identification of modifying factors that affect the severity and diversification of the disease. The development of molecular biomarkers is promising for SMA in the context of the search for effective patho-

genetic therapy. However, there is still a long way to go. Given the complexity and versatility of the disease, the way forward will be quite a challenge. Nevertheless, given certain advances in gene therapy in general, there are reasons for cautious optimism.

Key words: spinal muscular atrophies, SMN gene, phenotype modifier genes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева В.И. Детская неврология: клинические рекомендации. М.: СИМК; 2015. 332.
2. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015; 33(4): 831-846.
3. Петрухин А.С. Детская неврология. Т2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 555.
4. Darras B.T. Spinal muscular atrophies. *Pediatr.* 2015; 62(3): 743-766.
5. Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alpha-numeric soup thickens. *Neurology.* 2011; 77(4): 312-314.
6. Соколова М.Г. Спинальная мышечная атрофия у детей: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. *Вестник СЗГМУ.* 2013; 5(4):108-114.
7. Prior T.W. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010; 152A (7): 1608-16.
8. Sampaio H., Wilcken B., Farrar M. Screening for spinal muscular atrophy. *Med. J. Aust.* 2018; 209(4): 147-148.
9. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008; 371(9630): 2120-2133.
10. Hamilton G, Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy:

REFERENCES

1. Guzeva V.I. Pediatric neurology: clinical recommendations [Detskaya nevrologiya: klinicheskiye rekomendatsii]. M.: SIMK; 2015. 332 (in Russian).
2. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015; 33(4): 831-846.
3. Petrukhin A.S. Pediatric neurology [Detskaya nevrologiya]. T2. M.: GEOTAR-Media; 2018. 555 (in Russian).
4. Darras B.T. Spinal muscular atrophies. *Pediatr.* 2015; 62(3): 743-766.
5. Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alpha-numeric soup thickens. *Neurology.* 2011; 77(4): 312-314.
6. Sokolova M.G. Spinal muscular atrophy in children: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment principles [Spinal'naya myshechnaya atrofiya u detey: etiologiya, patogenez, diagnostika i printsipy lecheniya]. *Bulletin of SZGMU.* 2013; 5 (4): 108-114 (in Russian).
7. Prior T.W. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010; 152A (7): 1608-16.
8. Sampaio H., Wilcken B., Farrar M. Screening for spinal muscular atrophy. *Med. J. Aust.* 2018; 209(4): 147-148.

- going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med.* 2013; 19(1): 40-50.
11. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(6): 413-414.
 12. Bai J.L., Qu Y.J., Cao Y.Y., eds. Subtle mutation detection of SMN1 gene in Chinese spinal muscular atrophy patients: implication of molecular diagnostic procedure for SMN1 gene mutations. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18(8): 546-51.
 13. He S.X., Ge X.S., Qu Y.J., eds. Analysis of survival motor neuron gene conversion in patients with spinal muscular atrophy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2011; 28(6): 606-11.
 14. Vill K., Kölbl H., Schwartz O., eds. One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6(4): 503-515.
 15. Kwan A, Puck J.M. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015; 39(3): 194-205.
 16. Chien Y.H., Chiang S.C., Weng W.C., eds. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr.* 2017; 190: 124-129.
 17. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and the American College Of Medical Genetics and the Genomics, Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013; 131(3): 620-622.
 18. Ross L.F., Saal H.M., David K.L., Anderson R.R.; American Academy of Pediatrics; American College of Medical Genetics and Genomics. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med.* 2013; 15(3): 234-245.
 19. Maretina M., Kiselev A., Zheleznyakova G., eds. Study of positive modifiers of spinal muscular atrophy severity in Russian patients. Nürnberg, Germany. 2012; 20: 334-335.
 20. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Poljakov A.V. Analysis of the carriage of deletions in the SMN gene responsible for the occurrence of type I-IV spinal muscular atrophy. *Medical Genetics.* 2012. 11(1): 3-9.
 21. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечных атрофий I-IV типов. *Медицинская генетика.* 2011; 10(5):15-21.
 22. Wee C.D., Kong L., Sumner C.J. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(5): 450-8.
 23. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Анализ носительства делеций в гене SMN, ответственном за возникновение спинальной мышечной атрофии I-IV типа. *Медицинская генетика.* 2012; 11(1): 3-9.
 24. Watihayati M.S., Zabidi-Hussin A.M., Tang T.H., eds. Deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients. *PediatrInt.* 2007; 49(1): 11-4.
 25. Omrani O., Bonyadi M., Barzgar M. Molecular analyses of the SMN and NAIP genes in Iranian spinal muscular atrophy patients. *Pediatr.* 2009; 51(2): 193-6.
 26. Butchbach M.E. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016; 3:7.
 27. Ahmad S., Wang Y., Shaik G.M., Burghes A.H., Gangwani L. The zinc finger protein ZPR1 is a potential modifier of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(12): 2745-2758.
 28. Yener I.H., Topaloglu H., Erdem-Ozdamar S., Dayangac-Erden D. Transcript levels of plastin 3 and neuritin 1 modifier genes in spinal muscular atrophy siblings. *Pediatr Int.* 2017; 59(1): 53-56.
 29. Jiang J., Huang J., Gu J., eds. Genomic analysis of a spinal muscular atrophy (SMA) discordant family identifies a novel mutation in TLL2, an activator of growth differentiation factor 8 (myostatin): a case report. *BMC Med Genet.* 2019; 20: 204.
 30. Hwang H., Lee J.H., Choi Y.C. Clinical Characteristics of Spinal Muscular Atrophy in Korea Confirmed by Genetic
 9. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008; 371(9630): 2120-2133.
 10. Hamilton G, Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med.* 2013; 19(1): 40-50.
 11. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(6): 413-414.
 12. Bai J.L., Qu Y.J., Cao Y.Y., eds. Subtle mutation detection of SMN1 gene in Chinese spinal muscular atrophy patients: implication of molecular diagnostic procedure for SMN1 gene mutations. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18(8): 546-51.
 13. He S.X., Ge X.S., Qu Y.J., eds. Analysis of survival motor neuron gene conversion in patients with spinal muscular atrophy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2011; 28(6): 606-11.
 14. Vill K., Kölbl H., Schwartz O., eds. One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6(4): 503-515.
 15. Kwan A, Puck J.M. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015; 39(3): 194-205.
 16. Chien Y.H., Chiang S.C., Weng W.C., eds. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr.* 2017; 190: 124-129.
 17. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and the American College Of Medical Genetics and the Genomics, Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013; 131(3): 620-622.
 18. Ross L.F., Saal H.M., David K.L., Anderson R.R.; American Academy of Pediatrics; American College of Medical Genetics and Genomics. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med.* 2013; 15(3): 234-245.
 19. Maretina M., Kiselev A., Zheleznyakova G., eds. Study of positive modifiers of spinal muscular atrophy severity in Russian patients. Nürnberg, Germany. 2012; 20: 334-335.
 20. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Poljakov A.V. Analysis of the carriage of deletions in the SMN gene responsible for the occurrence of type I-IV spinal muscular atrophy. *Medical Genetics.* 2012. 11(1): 3-9.
 21. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечных атрофий I-IV типов. *Медицинская генетика.* 2011; 10(5):15-21.
 22. Wee C.D., Kong L., Sumner C.J. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(5): 450-8.
 23. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Анализ носительства делеций в гене SMN, ответственном за возникновение спинальной мышечной атрофии I-IV типа. *Медицинская генетика.* 2012; 11(1): 3-9.
 24. Watihayati M.S., Zabidi-Hussin A.M., Tang T.H., eds. Deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients. *PediatrInt.* 2007; 49(1): 11-4.
 25. Omrani O., Bonyadi M., Barzgar M. Molecular analyses of the SMN and NAIP genes in Iranian spinal muscular atrophy patients. *Pediatr.* 2009; 51(2): 193-6.
 26. Butchbach M.E. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016; 3:7.
 27. Ahmad S., Wang Y., Shaik G.M., Burghes A.H., Gangwani L. The zinc finger protein ZPR1 is a potential modifier of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(12): 2745-2758.
 28. Yener I.H., Topaloglu H., Erdem-Ozdamar S., Dayangac-Erden D. Transcript levels of plastin 3 and neuritin 1 modifier genes in spinal muscular atrophy siblings. *Pediatr Int.* 2017; 59(1): 53-56.
 29. Jiang J., Huang J., Gu J., eds. Genomic analysis of a spinal muscular atrophy (SMA) discordant family identifies

- Analysis. *Yonsei Med. J.* 2017; 58(5): 1051-1054.
31. Alías L., Barceló M.J., Bernal S., eds. Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene. 2014; 85(5): 470-5.
 32. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Галкина В.А., Федотов В.П., Поляков А.В. Анализ фенотипической корреляции у российских больных СМА I-IV типа. *Медицинская генетика.* 2012; 11(1): 15-21.
 33. Kang P.B. The motor neuron response to SMN1 deficiency in spinal muscular atrophy. *Nerve.* 2014; 49(5): 636-44.
 34. Harahap N.I.F., Niba E.T.E., Ar Rochmah M., Wijaya Y.O.S. Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2. *Brain Dev.* 2018; 40(8): 670-77.
 35. Maretina M.A., Kiselev A.B., Zheleznyakova G.J., eds. Determination of the number of copies of the SMN2 gene in patients with spinal muscular atrophy of the North-West region of Russia. *Medical Genetics.* 2012; 4: 25-28.
 36. Ogino S., Gao S., Leonard D.G., eds. Inverse correlation between SMN1 and SMN2 copy numbers: Evidence for gene conversion from SMN2 to SMN1. *Eur. J. Hum. Genet.* 2003; 11:275-277.
 37. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., eds. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 2015; 97(1): 6-21.
 38. Botkin J.R., Clayton E.W., Fost N.C., eds. Newborn screening technology: proceed with caution. *Pediatrics.* 2006; 117(5): 1793-1799.
 39. Patitucci A. SMN1 gene copy number analyses for SMA healthy carriers in Italian population. *J. Pediatr. Genet.* 2012; 1(2): 99-102.
 40. DU J., Qu Y.J., Xiong H., eds. Mutation analysis of SMN1 gene in patients with spinal muscular atrophy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2011; 49(6): 411-5.
 41. Quang D., Chen Y., Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics.* 2015; 31(5): 761-763.
 42. Ogino S., Wilson R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2004; 4(1): 15-29.
 43. Rudnik-Schöneborn S. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clin. Genet.* 2009; 76(2): 168-78.
 44. Harada Y. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J. Neurol.* 2002; 249(9): 1211-9.
 45. Wirth B. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2015; 20(3): 353-6.
 46. Jedrzejowska M. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology.* 2010; 34(3): 152-7.
 47. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., eds. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 124.
 48. Singh N.N., Seo J., Rahn S.J., Singh R.N. A multi-exon-skipping detection assay reveals surprising diversity of splice isoforms of spinal muscular atrophy genes. *PLoS One.* 2012; 7(11): e49595.
 49. Shababi M., Lorson C.L. Optimization of SMN trans-splicing through the analysis of SMN introns. *J Mol Neurosci.* 2012; 46(3): 459-69.
 50. Scarciolla O., Stuppia L., De Angelis M.V., eds. Spinal muscular atrophy genotyping by gene dosage using multiple ligation-dependent probe amplification. *Neurogenetics.* 2006; 7(4): 239-76.
 51. a novel mutation in TLL2, an activator of growth differentiation factor 8 (myostatin): a case report. *BMC Med Genet.* 2019; 20: 204.
 30. Hwang H., Lee J.H., Choi Y.C. Clinical Characteristics of Spinal Muscular Atrophy in Korea Confirmed by Genetic Analysis. *Yonsei Med. J.* 2017; 58(5): 1051-1054.
 31. Alías L., Barceló M.J., Bernal S., eds. Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene. 2014; 85(5): 470-5.
 32. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Rudenskaya G.E., Galkina V.A., Fedotov V.P., Polyakov A.V. Analysis of phenogenotypic correlation in Russian patients with type I-IV SMA [Analiz feno-genotipicheskoy korrelyatsii u rossiyskikh bol'nykh SMA I-IV tipa]. *Medical genetics.* 2012; 11 (1): 15-21 (in Russian).
 33. Kang P.B. The motor neuron response to SMN1 deficiency in spinal muscular atrophy. *Nerve.* 2014; 49(5): 636-44.
 34. Harahap N.I.F., Niba E.T.E., Ar Rochmah M., Wijaya Y.O.S. Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2. *Brain Dev.* 2018; 40(8): 670-77.
 35. Maretina M.A., Kiselev A.B., Zheleznyakova G.J., eds. Determination of the number of copies of the SMN2 gene in patients with spinal muscular atrophy of the North-West region of Russia. *Medical Genetics.* 2012; 4: 25-28.
 36. Ogino S., Gao S., Leonard D.G., eds. Inverse correlation between SMN1 and SMN2 copy numbers: Evidence for gene conversion from SMN2 to SMN1. *Eur. J. Hum. Genet.* 2003; 11:275-277.
 37. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., eds. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 2015; 97(1): 6-21.
 38. Botkin J.R., Clayton E.W., Fost N.C., eds. Newborn screening technology: proceed with caution. *Pediatrics.* 2006; 117(5): 1793-1799.
 39. Patitucci A. SMN1 gene copy number analyses for SMA healthy carriers in Italian population. *J. Pediatr. Genet.* 2012; 1(2): 99-102.
 40. DU J., Qu Y.J., Xiong H., eds. Mutation analysis of SMN1 gene in patients with spinal muscular atrophy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2011; 49(6): 411-5.
 41. Quang D., Chen Y., Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics.* 2015; 31(5): 761-763.
 42. Ogino S., Wilson R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2004; 4(1): 15-29.
 43. Rudnik-Schöneborn S. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clin. Genet.* 2009; 76(2): 168-78.
 44. Harada Y. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J. Neurol.* 2002; 249(9): 1211-9.
 45. Wirth B. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2015; 20(3): 353-6.
 46. Jedrzejowska M. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology.* 2010; 34(3): 152-7.
 47. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., eds. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 124.
 48. Singh N.N., Seo J., Rahn S.J., Singh R.N. A multi-exon-skipping detection assay reveals surprising diversity of splice isoforms of spinal muscular atrophy genes. *PLoS One.* 2012; 7(11): e49595.
 49. Shababi M., Lorson C.L. Optimization of SMN trans-splicing through the analysis of SMN introns. *J Mol Neurosci.* 2012; 46(3): 459-69.
 50. Scarciolla O., Stuppia L., De Angelis M.V., eds. Spinal muscular atrophy genotyping by gene dosage using multiple ligation-dependent probe amplification. *Neurogenetics.* 2006; 7(4): 239-76.