



신 제 영  
서울대병원

## Update for Practical Neurology: Muscle and Nerve

Je-Young Shin, MD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital

In the field of neuromuscular disorders, there has been a lot of progress in recent years. The development of immunology and genetic techniques led to understanding of the pathogenesis of disease and to approach better diagnosis and treatment. Studies about pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis were introduced and inspiring results about treatment of spinal muscular atrophy patients were published. Furthermore, the result of gene therapy using microdystrophin in patients with Duchenne muscular dystrophy may be an important milestone in future gene therapy. The recent reports about new treatment options in patients with generalized myasthenia gravis will be discussed. Finally, we will briefly review the studies on autoantibody in autoimmune neuropathies and gene therapy in Charcot-Marie-Tooth disease.

**Key Words:** neuromuscular disorder, immunology, gene therapy, microdystrophin, autoantibody

### 서론

최근 몇 년간 유전학, 면역학 기술의 발전 등에 힘입어 신경학 여러 분야에 걸쳐 눈부신 발전이 이루어졌으며, 신경근육질환 분야에도 발병기전에 대한 이해와, 진단, 치료 기술에 이르기까지 많은 발전이 있어왔다. 비록 신경근육질환에는 희귀, 난치성 질환이 많아서 다른 분야에 비해 질병의 완치에 다가서거나 혹은 환자의 삶의 질을 획기적으로 개선할 수 있는 정도의 뚜렷한 성과를 낸 연구는 상대적으로 적은 편이지만, 최근에는 앞으로의 연구 방향을 제시하고 있는 높은 수준의 기초와 임상 연구결과들도 많이 보고되었다. 이 글에서는 2016년 후반부터 2017년까지 보고된 신경근육질환 분야의 주요 연구내용을 정리해보기로 한다.

### Je-Young Shin

DDepartment of Neurology, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-Gu, Seoul 03080, Korea  
Tel: +82-2-2072-4201 Fax: +82-3672-7553  
E-mail: neurojy@gmail.com

### 본론

#### 1. 운동신경세포질환

##### 1) 유전자 분석을 통한 발병기전 연구

근위축성측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 과 연관된 새로운 유전자에 대한 발견은 ALS의 발병기전을 더 정확히 이해하는데 도움줄 수 있다. 최근 가족력을 가진 ALS 환자 751명에 대해 전체엑솜염기서열분석(whole-exome sequencing)을 시행한 연구에서는 13명의 환자에서 ANXA11 유전자에 p.D40G 변이를 포함한 6개의 돌연변이를 발견하였다. <sup>1</sup> 연구자들은 annexin A11 양성인 단백질응집(protein aggregate)은 p.D40G 변이를 갖고 있는 환자의 척수 운동신경세포와 해마 신경축삭에 풍부하다는 것을 밝혀내었고, annexin A11이 세포 내에서 단백질의 수송(trafficking) 과정을 방해하여 세포소멸에 중요한 역할을 한다는 것도 보여주었다. 그밖에 영국과 독일의 ALS 환자를 대상으로 ATXN2 유전자의 CAG 삼염기중폭(trinucleotide expansion)에 대해서 조사한 연구에 따르면 ATXN2 유전자의 CAG가 중간 정도(약 29-32)로 증폭되어 있는 경우 증폭 수와 ALS 위험도간의 상

관관계가 큰 것으로 나타났다.<sup>2</sup> 또한 TDP-43 mouse 모델을 사용한 후속연구에서 ATXN2 유전자로부터 형성되는 단백질인 ataxin-2의 발현을 감소시켰을 경우 근력이 증가하고 생존 기간도 연장되는 것으로 나타났는데<sup>3</sup>, 이는 향후 치료적인 관점에서 볼 때 새로운 목표가 될 수도 있을 것으로 기대된다. 그밖에 TIA-1이라고 불리는 단백질을 만드는 유전자에 변이가 발생할 경우 ALS 발병 위험도를 높인다는 연구결과도 있었다. 세포가 어떤 외부 자극에 의해 스트레스 상태가 되면 세포내 주요 기관이 손상되는 것을 막기 위해 스트레스 과립(stress granule)이라고 하는 물질을 형성하며, 이는 세포가 스트레스가 아닌 정상적인 상태로 되면 다시 분해된다. 이 연구에서는 TIA1 유전자에 변이가 있을 경우 스트레스과립이 정상적으로 분해되지 않고 세포내에 계속 남아서 스트레스과립 내에 TDP-43과 같은 여러 물질들을 축적시켜 세포에 손상을 일으킨다고 하였다. 스트레스과립도 ALS 치료제 개발의 한 표적물질로써 연구될 가능성을 제안하고 있다.

비록 가족성 ALS 환자가 전체 ALS 환자에서 차지하는 비율은 10% 정도로 적지만, 특정 유전자 변이가 그 자체로 직접적인 발병의 원인이 될 수 있을 뿐만 아니라 유전자 이상으로 인한 이상 단백질 발현은 발병기전에서 여러 중요한 역할을 할 가능성이 있고 치료제의 개발과 관련해서도 향후 연구방향을 제시하는 지표가 되므로 앞으로도 ALS 환자에서 유전자 연구의 중요성은 더욱 커질 것으로 생각된다.

최근 ALS와 조현병(schizophrenia)간에 일부 유전적 연관성이 있다는 흥미로운 연구도 소개되었다. ALS 환자의 직계 가족에서 조현병을 갖고 있을 확률이 일반인구보다 많다는 연구 결과가 소개되었던 적이 있는데, 후속으로 시행된 연구에 따르면 ALS와 조현병에 연관된 유전자에 약 14.3%에서 중복(overlap)이 있다고 한다.<sup>4</sup> 이는 ALS 환자가 향후 조현병을 발병할 가능성이 높거나 조현병 환자에서 ALS가 발병할 가능성이 높다는 것을 직접적으로 의미하는 것은 아니지만, 두 가지 질환이 적어도 어떤 공통적인 발병기전이 있을 수 있음을 의미한다. 항정신성약물을 지속적으로 사용하면 ALS 환자의 일부 증상을 개선시킬 가능성이 있음을 보여주는 몇몇 보고들도 나오고 있는 것도 ALS와 조현병과의 발병기전에 어느 정도 연관성이 있음을 시사한다.

2) 세포내 질관리(quality control) 기전을 표적으로 한 치료제 개발 가능성

ALS 환자의 약 97%에서 TDP-43 이라는 단백질의 이상이 나타나는데, TDP-43은 정상에서는 세포의 핵 내에서 발견되지만 ALS 환자에서는 TDP-43가 주로 세포질내에서 비정상적으로 발견되는 것으로 알려져 있다. 세포질내에 TDP-43이 축적되면 정상적인 기능을 못하게 되며 이는 ALS의 발병에 관여하는 중요 요소라고 알려져 있으나 그 발병기전이 완전히 규명되어 있는 것은 아니다. 최근 한 연구진들은 TDP-43의 어느 특정 부위에 변형이 발생하는 것이 ALS 환자에서 비정상적인 기능을 하도록 만드는 역할을 한다고 보고하였다.<sup>5</sup> 또한 이 연구는 HSF1 의존성 chaperone 경로라고 불리는 특정 생리적 경로를 이용해 TDP-43의 정상기능을 일부 회복할 수 있는 가능성을 보여주었다. 연구자들은 HSF1 경로가 자극되었을 때 세포질내의 TDP-43 응집이 감소함을 증명하였는데, 이는 세포내의 단백질 질관리(quality control) 기전을 활용한 ALS 치료제 개발 가능성을 시사하므로 의미가 크다고 할 수 있다.

### 3) ALS 치료에서 edaravone 연구 및 미국 FDA 승인

이전에 보고된 3상 임상시험에서 통계적으로 의미 있는 정도로 ALS 진행속도 감소 효과를 보여주지는 못하였지만, 이 데이터를 이용한 추가적인 분석에서 특정군의 환자에서는 edaravone 치료제로 인한 효과가 있을 수 있음을 보여주었다. 연구자들은 엄격한 포함기준(inclusion criteria)을 만족하는 환자군에 초점을 두고 다시 분석하였는데, 정도의 임상 증상을 보이면서 폐활량도 비교적 큰 초기의 ALS 환자에서는 개정 ALS 기능척도점수(the Revised ALS Functional Rating Scale, ALSFRS-R)로 평가한 임상 지표가 대조군에 비해 33% 개선된 것으로 나타났다.<sup>6</sup> 즉, edaravone 투여에 관한 임상시험 연구결과를 종합적으로 살펴본다면, 적어도 특정 환자군에서는 edaravone 투여로 인해 증상 악화를 늦출 가능성이 높다고 생각된다. 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서 2017년 5월 edaravone을 ALS의 치료제로 사용 승인하였는데, 새로운 치료제가 승인된 것은 1995년 rilutek이 ALS 환자의 치료제로 승인된 지 22년만이다.

### 4) ALS 환자에서 유전자 치료 연구

최근 몇 년간은 유전자 조작기술의 발전으로 여러 분야에서 유전자 치료가 시도되고 있다. CRISPR/Cas9은 그 중 한 가지 혁신적인 기술이며 ALS에서도 이를 이용한 치료 연구가

진행되고 있다. CRISPR/Cas9은 세균 세포 내에서 처음 발견된 것으로 바이러스와 같은 외부 유전 물질의 침입으로부터 방어하기 위한 면역기전 중의 하나이지만 과학자들이 이를 응용하여 DNA의 특정 유전자 변화를 일으키는 기술로 활용하고 있다. ALS 환자에서 가장 흔한 유전자 이상은 C9orf72 유전자 변이인데, 이 변이로 발생하는 반복RNA 구조가 독성 물질로 작용하여 ALS 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 최근 연구는 CRISPR/Cas9 시스템이 ALS 환자에서 얻은 세포의 독성RNA를 선택적으로 발견하고 제거하는데 성공적으로 활용할 수 있음을 보여주었고 있다.<sup>7</sup> 아직은 세포수준의 연구이긴 하지만 향후 ALS 환자의 치료에 있어서도 중요한 기술로 활용될 가능성이 있다고 할 수 있다.

5) 척수근위축증(spinal muscular atrophy, SMA) 환자에서 유전자 치료 임상 연구

가장 심한 증상을 보이는 SMA인 제1형 SMA 환자를 대상으로 한 2가지 임상연구 결과가 발표되었다. Mendell 등은 제1형 SMA 환자 15명을 대상으로 유전자치료를 시행하였다.<sup>8</sup> 인간 SMN1 염기서열을 갖는 비복제성 아데노바이러스 벡터(scAAV9)를 1회 정맥 주사하여 경과 관찰한 1-2상 임상연구에서 유전자 치료가 질병의 진행과정을 늦출 수 있음을 보고하였는데, 대조군에서는 8%에서만 21개월 이상 생존을 보였지만 치료를 시도한 군은 모든 대상자가 21개월 이상 생존하였다. 또 모든 치료군에서 운동점수도 개선되었고, 15명 중 9명에서는 주변 도움 없이도 혼자 앉아있을 수 있었는데, 이는 같은 연령대의 일반 환자들에서는 보이기 힘든 소견이었다. 또한 호흡기능도 치료군에서 보다 양호한 것으로 평가되었다. 그밖에 Mercuri 등이 시행한 무작위배정 이중맹검 3상 임상연구에서는 운동신경세포에서 SMN 단백질의 발현을 증가시키는 antisense oligonucleotide(ASO) 인 nusinersen을 112명의 초기발병 SMA 환자의 경막 내로 투여하였는데, 이 연구에서도 치료군에서 뚜렷한 생존율의 증가와 운동기능의 향상이 관찰되었다.<sup>9</sup> 현재 nusinersen은 미국 FDA와 유럽의약청(European medicine agency)에서 모두 SMA 치료제로 승인된 상태이다.

## 2. 근육질환

1) Duchenne근디스트로피에서 미세디스트로핀(microdystrophin) 유전자 치료

2017년에 Duchenne근디스트로피 치료에 있어 중요한 연구결과가 발표되었는데 재조합 아데노연관바이러스(recombinant adeno-associated virus, rAAV) 벡터를 이용하여 디스트로핀(dystrophin) 단백 발현을 회복하는 것과, 디스트로핀 단백질의 중요 영역을 포함하는 미세디스트로핀을 암호화하고 있는 전이유전자(transgene) 길이의 회복을 주 목표로 하였다. 미세디스트로핀을 이용하게 되면 전체 길이의 디스트로핀을 이용할 때 rAAV 벡터에 모두 넣을 수 없었던 한계를 극복할 수 있다. Le Guiner 등은 개를 이용한 근디스트로피 모델에서 rAAV2/9-Spc12-cMD1 벡터를 주입하여 장기간 치료효과를 보이는 것을 보고하였다.<sup>10</sup> 특별히 면역억제제 치료를 하지 않아도 투여로 인한 면역거부반응이나 기타 독성반응이 없었으며, 근력을 비롯한 여러 임상지표가 24개월까지 안정적으로 유지되는 것을 보여주었다. 이는 앞으로 인간을 대상으로 미세디스트로핀을 이용한 유전자치료 연구가 시행될 수 있는 초석을 마련해주었다고 할 수 있다. 이 연구는 환자에서 발생한 특정한 유전자 변이에만 초점을 둘 수 밖에 없었던 기존의 유전자 치료와는 달리, 각 환자들의 유전자 변이 위치와는 무관하게 모든 환자에서 일관된 효과를 나타낼 수 있어서 향후 임상연구 결과가 기대된다.

2) CRISPR/Cas9을 이용한 유전자 치료

Duchenne근디스트로피 치료에 있어서도 CRISPR/Cas9 기술을 이용한 연구들이 진행되었는데, 최근 연구들은 mdx mouse 모델로부터 얻은 배양 세포에서 CRISPR/Cas9을 이용하여 정확하게 디스트로핀 유전자 변이를 교정할 수 있는 것을 보여주었다.<sup>11</sup> Bengtsson 등은 mouse 모델에서 디스트로핀 유전자의 특정 변이부위를 교정하기 위해 CRISPR/Cas9을 갖고 있는 AAV 벡터를 주입하여 유전자 변이 교정을 시도하였다.<sup>12</sup> 이 연구에서 국소 및 전신 주입 방법 모두 디스트로핀 단백질의 발현을 광범위하게 증가시켰으며 이 또한 향후 인간을 대상으로 한 임상연구 결과가 기대된다.

### 3. 신경근이음부질환

#### 1) 전신형 중증근무력증 환자에서 eculizumab 치료

Eculizumab은 보체단백질인 C5에 친화력을 갖는 단클론 항체(monoclonal antibody)로써 보체억제제(complement inhibitor) 역할을 한다. 즉, C5가 C5a와 C5b 단백질로 분해 되는 것을 막아서, 전염증성 세포(proinflammatory cell)의 C5a 유도성 화학주성(chemotaxis) 작용이 일어나지 않도록 하고, 동시에 C5b 유도성 막공격복합체(membrane attack complex)의 형성을 막는 것을 그 기전으로 한다. 불응성 전신형 중증근무력증 환자에서 eculizumab의 효과를 연구한 2상 임상시험이 2013년 보고된바 있는데, 2017년 후속 3상 임상시험 결과가 발표되었다. 2014년 2월부터 2016년 2월까지 125명의 환자를 등록하여 62명의 환자는 eculizumab을 투여 하고, 63명의 환자는 위약을 투여하였다. MG-ADL로 측정된 중증근무력증 환자의 기능점수가 양 군에서 유의미한 차이를 보이지는 않았지만 eculizumab은 연구기간동안 심각한 유해작용 없이 높은 순응도를 보였다. 기능점수가 유의미한 차이를 나타내지 않은 것은 통계적인 분석방법이 일차종료 목표를 분석할 때 worst-rank ANCOVA 방식을 사용하였기 때문으로 생각되며, 이차적인 민감도 분석을 시행하였을 때는 MG-ADL 및 QMG, MG-QOL15 점수가 모두 양 군에서 의미 있는 차이를 보이는 것으로 나타났다는 점을 감안하면 이 연구에서 분석방법의 한계가 있었다고 생각된다. 2017년 10월 미국 FDA는 전신형 중증근무력증 환자의 치료에서 eculizumab 사용을 승인하였다.

#### 2) ARGX-113의 치료 효과 보고

최근 글로벌 생명공학기업인 Argenx에서 ARGX-113 (efgartigimod)를 이용한 중증근무력증 환자의 치료 2상 연구결과를 보고하였는데, 위약을 투여받은 대조군에서는 25%에서만 증상 개선 효과가 있었지만 ARGX-113을 투여받은 환자에서는 75%에서 유의미한 증상 개선이 나타났다. ARGX-113은 IgG 항체의 재활용 과정에 이용되는 Fc 수용체 (FcRn)를 차단하여 IgG 자가항체의 빠른 소멸을 촉진하여 자가면역 질환 환자에서 증상 완화를 가져오는 것으로 알려져 있다.

#### 3) 항-MuSK 항체 양성 근무력증 환자에서 rituximab 치료 항-MuSK(anti-muscle-specific kinase) 항체는 초기에 구

(bulbar) 기능 저하와 목 근력저하, 호흡근 위약을 초래하는 형태의 중증근무력증과 관련되는 것으로 알려져 있으며, 치료방법은 아직 정립되지 않았으나 여러 가지 면역억제제를 복합적으로 사용할 수 있는 것으로 알려져 있다. 작년 Hehir 등이 보고한 다기관 맹검 전향적 관찰 연구에서 rituximab 치료받은 24명의 환자군과 31명의 대조군을 평균 3년 이상 추적관찰하며 비교하였을 때, rituximab 투여한 환자군에서 최종 관찰 시점에 임상적으로 양호한 상태를 보이는 비율이 유의미하게 높았으며(58% vs 16%;  $p = 0.001$ ), prednisone을 병용투여하고 있는 비율도 낮았다. (29% vs. 74%;  $p = 0.005$ )<sup>13</sup> 비록 좋은 치료효과를 보였음에도 연구방법적인 측면상의 한계로 Class IV 정도의 근거수준을 보여주는 연구라고 할 수 있지만, 기존에 항-MuSK 항체 양성 중증근무력증 환자만을 대상으로 한 임상연구가 거의 없었다고 할 수 있기 때문에 치료제로써 rituximab의 활용가능성을 보여주는 연구로써 의미가 적지 않다고 하겠다.

### 4. 말초신경질환

#### 1) 염증성 말초신경병에서의 자가항체의 역할에 대한 연구

최근 수년간 길랑-바레증후군(Guillain-Barre syndrome) 환자와 만성염증성탈수초신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)과 같은 염증성 신경병증에서 축삭(axon)이나 수초화에 관여하는 슈반세포(Schwann cell)에 발현되는 단백을 표적으로 하는 자가항체들이 많이 보고되었다. 표적항원은 node of Ranvier 혹은 paranode에 주로 모여있으며, NrCAM, gliomedin, contactin-1, neurofascin(NF)186, NF155 등과 같은 세포부착분자(cell adhesion molecule)이다. 최근 수년간 NF155 혹은 그와 서로 결합하는 contactin에 대한 면역글로블린 G4 항체가 정맥내 면역글로블린 치료에 저항성을 나타내는 중증 CIDP와 연관된 것으로 보고되었고, 이 환자들은 rituximab에 대한 반응이 상대적으로 좋다고 알려져 있다.<sup>14,15</sup> 하지만 아직 이러한 자가항체들이 자가면역질환 발병에 있어서 갖는 역할 및 양성을 등은 정확히 알려져 있지 않다. 최근 Burnor 등은 자가면역성 말초신경병 환자뿐만 아니라 유전성 및 특발성 신경병증 환자까지 포함한 환자군에 대하여 3가지 neurofascin인 NF140, NF150, NF186에 대한 자가항체 여부를 세포기반분석(cell-based assay)을 통해 조사하였으며, 임상증상과의 관련성도 분석하였다.<sup>16</sup> Neurofascin 항체는 GBS/CIDP 환자

군에서 14%, 유전성 말초신경병증 환자군에서 3%, 특발성 말초신경병 환자군에서 7%의 양성율을 보였으며, 특히 NF155에 대한 면역글로블린 G4 항체 유무가 불응성 CIDP와 연관성을 보였다. 이 항체들이 특발성 신경병증 환자에서도 일부 양성을 보인 것은 이 환자들도 임상적, 전기생리학적 으로 GBS나 CIDP와는 분명히 구별되지만 아마 그 발병기전에 자가면역기전이 어느 정도 작용하였을 가능성을 시사한다고 하겠다.

## 2) Charcot-Marie-Tooth(CMT)병에서의 유전자 치료

CMT는 가장 흔한 유전성 신경질환으로 다양한 유전자 변이에 의해 발생할 수 있다. CMT에서도 최근 유전자 치료에 대한 연구들이 많이 이루어지고 있다. 최근 발표된 한 연구는 CMT1A 형질을 갖는 설치류 모델에서 antisense oligonucleotide를 이용하여 PMP22 mRNA를 효과적으로 억제하는 것을 보여주었다.<sup>17</sup> 발병 이후 ASO를 이용한 치료를 시도하였을 때 수초화(myelination) 정도, 신경전달속도 및 복합근육활동전위 모두 wild type 에서 보이는 것과 거의 유사한 정도로 회복되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 이 연구는 전사체(transcriptome) 분석을 통하여 피부 생검에서 PMP22 mRNA의 감소가 ASO 치료 이후에 반응여부를 판단하는 하나의 생표지자가 될 수 있음을 보여주었다. 그 밖에도 CMT와 관련하여 진행중인 많은 유전자 치료 연구들이 있어서 앞으로 수년 내에 주목할만한 연구결과들이 발표될 것으로 기대된다.

## 결론

지금까지 살펴본 바와 같이 신경근육질환 분야에 있어 최근 많은 연구결과들이 발표되었다. 신경근육질환에서 많은 연구자들이 관심 갖는 주요 연구분야 중 하나는 유전자 치료라고 할 수 있는데, CRISPR/Cas9과 같은 새로운 기술도 도입되었지만 아직까지는 임상에서 활용될 정도로 연구성과를 보인 유전자 치료는 주로 소아 환자에서 발병하는 SMA나 Duchenne근디스트로피에 국한되어 있다고 할 수 있다. 하지만 이와 같은 연구 성과는 향후 ALS나 limb-girdle형 근디스트로피와 같은 성인 환자의 치료에도 적용될 가능성이 높고, 이전에 수행된 연구보다 현재 진행 중이거나 또 앞으로 진행 예정인 연구가 훨씬 더 많기 때문에 머지않아 난치성

신경근육질환 환자의 치료에 있어 전기가 마련될 만한 연구 성과가 나올 것으로 기대된다.

## References

1. Smith BN, Topp SD, Fallini C, Shibata H, Chen HJ, Troakes C, et al. Mutations in the vesicular trafficking protein annexin a11 are associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Science translational medicine*. 2017;9
2. Sproviero W, Shatunov A, Stahl D, Shuai M, van Rheenen W, Jones AR, et al. Atxn2 trinucleotide repeat length correlates with risk of als. *Neurobiol Aging*. 2017;51:178 e171-178 e179
3. Becker LA, Huang B, Bieri G, Ma R, Knowles DA, Jafar-Nejad P, et al. Therapeutic reduction of ataxin-2 extends lifespan and reduces pathology in tdp-43 mice. *Nature*. 2017;544:367-371
4. McLaughlin RL, Schijven D, van Rheenen W, van Eijk KR, O'Brien M, Kahn RS, et al. Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia. *Nat Commun*. 2017;8:14774
5. Wang P, Wander CM, Yuan CX, Bereman MS, Cohen TJ. Acetylation-induced tdp-43 pathology is suppressed by an hsf1-dependent chaperone program. *Nat Commun*. 2017;8:82
6. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16:505-512
7. Batra R, Nelles DA, Pirie E, Blue SM, Marina RJ, Wang H, et al. Elimination of toxic microsatellite repeat expansion rna by rna-targeting cas9. *Cell*. 2017;170:899-912 e810
8. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377:1713-1722
9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *The New England journal of medicine*. 2018;378:625-635
10. Le Guiner C, Servais L, Montus M, Larcher T, Fraysse B, Moullec S, et al. Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2017;8:16105
11. Xu L, Park KH, Zhao L, Xu J, El Refaey M, Gao Y, et al. Crispr-mediated genome editing restores dystrophin expression and function in mdx mice. *Mol Ther*. 2016;24:564-569
12. Bengtsson NE, Hall JK, Odom GL, Phelps MP, Andrus CR, Hawkins RD, et al. Muscle-specific crispr/cas9 dystrophin gene editing ameliorates pathophysiology in a mouse model

- for duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2017;8:14454
13. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, Jr., et al. Rituximab as treatment for anti-musk myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 2017;89:1069-1077
  14. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin igg4 antibodies in cidp associate with disabling tremor and poor response to ivig. *Neurology*. 2014;82:879-886
  15. Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant cidp with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e149
  16. Burnor E, Yang L, Zhou H, Patterson KR, Quinn C, Reilly MM, et al. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology*. 2018;90:e31-e38
  17. Zhao HT, Damle S, Ikeda-Lee K, Kuntz S, Li J, Mohan A, et al. Pmp22 antisense oligonucleotides reverse charcot-marie-tooth disease type 1a features in rodent models. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128:359-368