

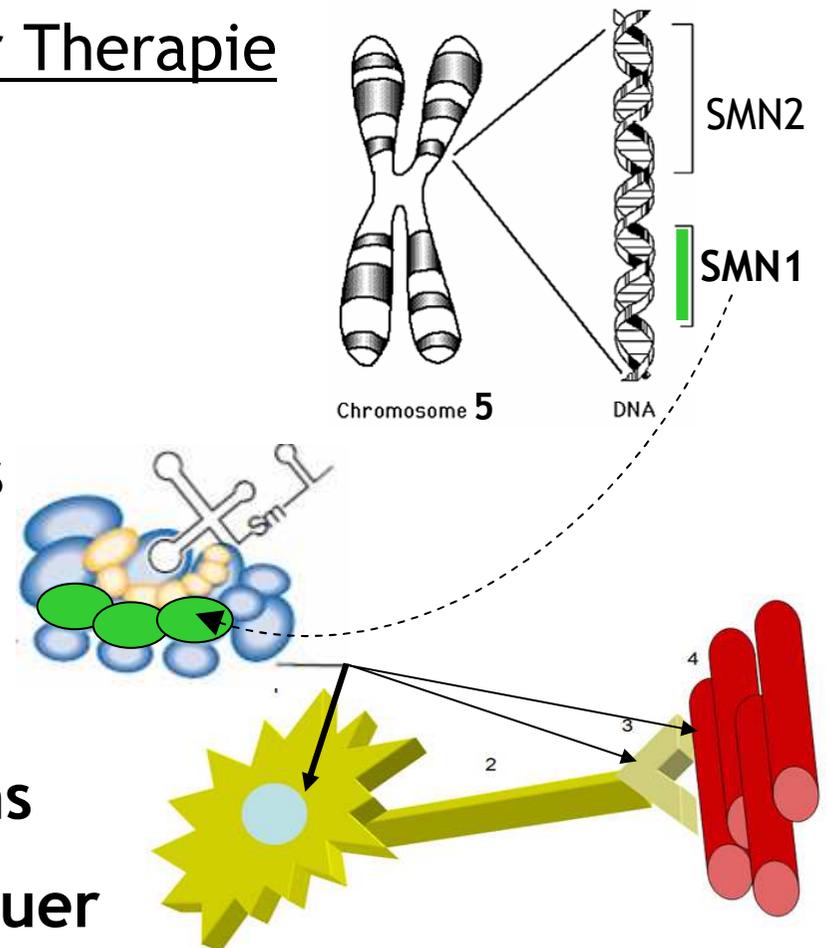


Die Krankheit SMA - therapeutische Perspektiven

Prinzipielle Voraussetzungen für Therapie

Kenntnis des/r ...

- ursächlichen Gens
- Funktion des Genprodukts
- Zielzellen
- optimalen Therapiebeginns
- erforderlichen Therapiedauer





Die Krankheit SMA - therapeutische Perspektiven



Definition

Ursache und Pathomechanismen

Therapeutische Strategie

Status Quo und Ausblick



Definition - SMA

Definition „Spinale Muskelatrophie“:
Erkrankungen des 2. Motorneurons
(**spinales** α -Motoneuron)

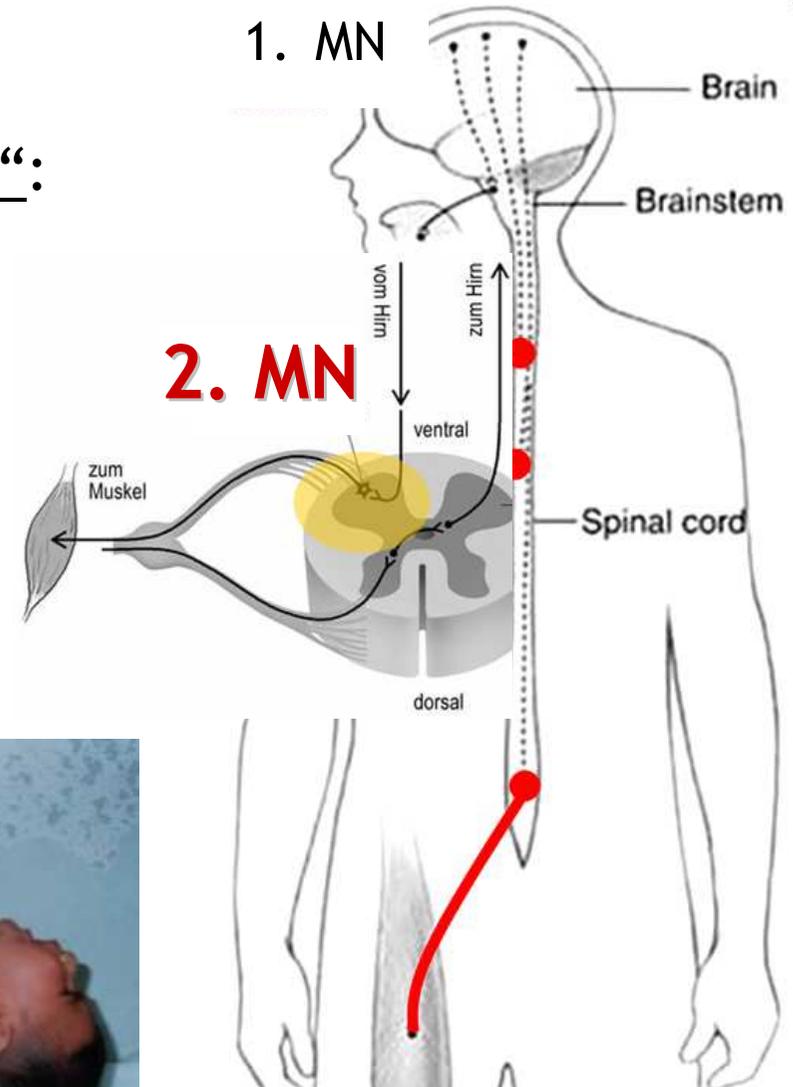
Beschwerden:

schlaaffe Muskeln (Hypotonie)

Muskelschwund (**Muskelatrophie**)

Ateminsuffizienz

Erschöpfung





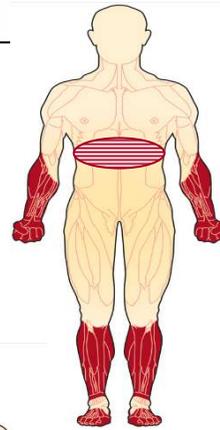
Klassifikation : viele SMAs !

Proximale spinale
Muskelatrophien



SMA I-IV

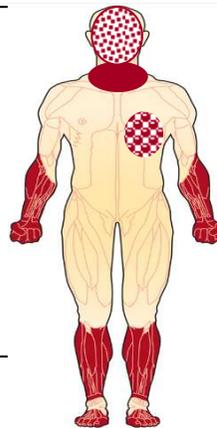
Distale spinale
Muskelatrophien



SMARD

SMA vom Peronealtyp
SMA vom Unterarmtyp

Spinale Muskel-
atrophien mit
**speziellen
Merkmale**



Bulbospinale SMA (Kennedy)

Skapulo-plus Formen
Distale juvenile SMA
(Typ Hirayama)

Jerusalem / Zierz (2003)

andere Sonderformen



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC OMIM

Search OMIM for spinal muscular atrophy Go Clear Save Search

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Titles Show 20 Send to

All: 184 OMIM Units: 57 OMIM dbSNP: 45

Items 1 - 20 of 184

Page 1 of 10 Next

- 1: [#313200. SPINAL AND BULBAR MUSCULAR ATROPHY, X-LINKED 1, SMA X1](#)
Gene map locus [Xq11-q12](#)
- 2: [#158600. SPINAL MUSCULAR ATROPHY, LOWER EXTREMITY, AUTOSOMAL DOMINANT, SMALED](#)
Gene map locus [14q32](#)
- 3: [#604320. SPINAL MUSCULAR ATROPHY, DISTAL, AUTOSOMAL RECESSIVE, 1, DSMA1](#)
Gene map locus [11q13.2-q13.4](#)
- 4: [#600794. NEURONOPATHY, DISTAL HEREDITARY MOTOR, TYPE VA, HMN5A](#)
Gene map locus [11q13, 7p15](#)
- 5: [#271150. SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE IV, SMA4](#)
Gene map locus [5q12.2-q13.3](#)
- 6: [#253550. SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE II, SMA2](#)
Gene map locus [5q12.2-q13.3](#)
- 7: [#301830. SPINAL MUSCULAR ATROPHY, X-LINKED 2, SMA X2](#)
Gene map locus [Xp11.23](#)
- 8: [#253400. SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE III, SMA3](#)
Gene map locus [5q12.2-q13.3, 5q12.2-q13.3](#)
- 9: [#181350. EMERY-DREIFUSS MUSCULAR DYSTROPHY 2, AUTOSOMAL DOMINANT, EDMD2](#)
EMERY-DREIFUSS MUSCULAR DYSTROPHY, ATYPICAL, AUTOSOMAL RECESSIVE, INCLUDED
Gene map locus [1q21.2](#)
- 10: [#158900. FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY 1, FSHD1](#)
FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY, INFANTILE, INCLUDED
Gene map locus [4q35](#)
- 11: [#253300. SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE I, SMA1](#)
Gene map locus [5q12.2-q13.3](#)

GeneTests, Links

GeneTests, Links

GeneTes

GeneTes

GeneTes

GeneTests, Links

„SMA“
(andere Gene)

**SMA I-IV
(5q-assoziert)**

GeneTests, Links

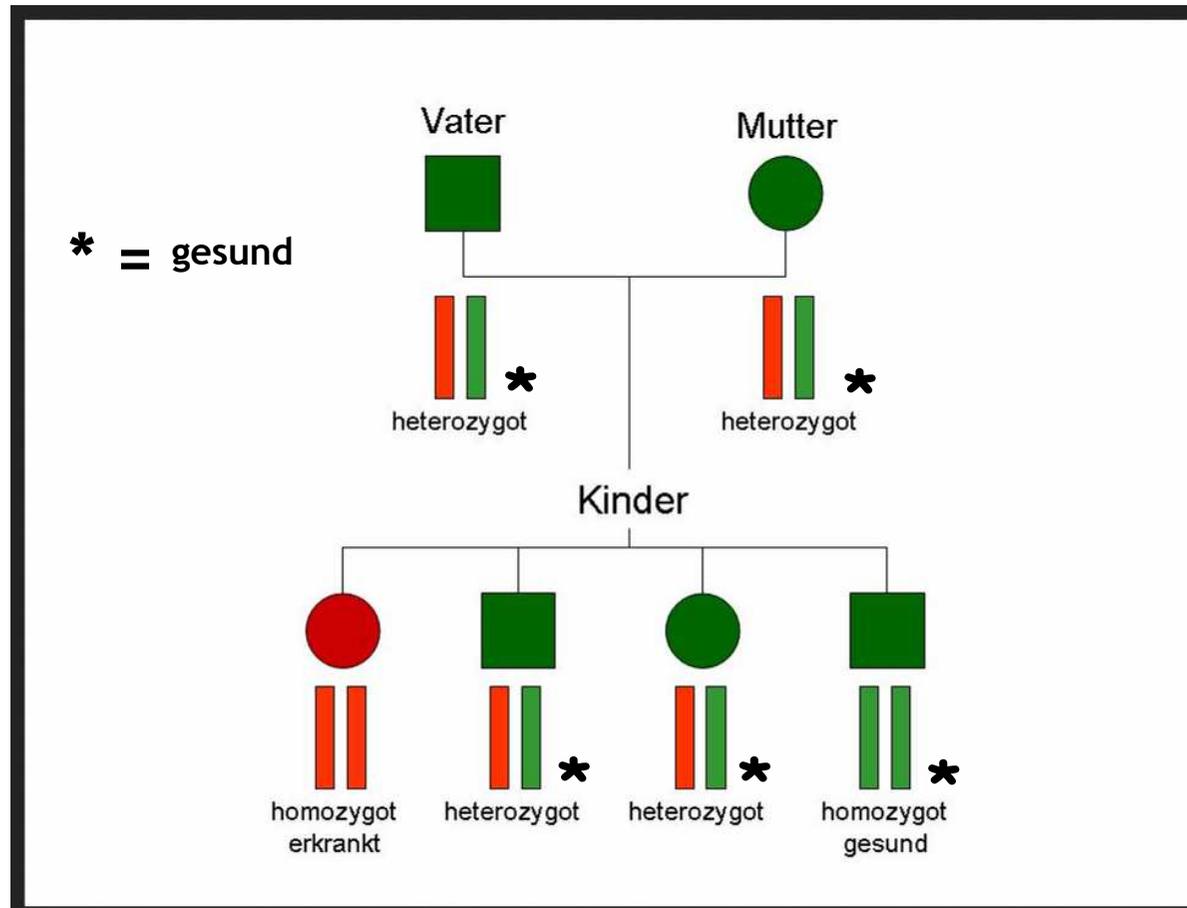
GeneTests, Links

GeneTests, Links



Autosomal-rezessive proximale spinale Muskelatrophie (5q-assozierte SMA)

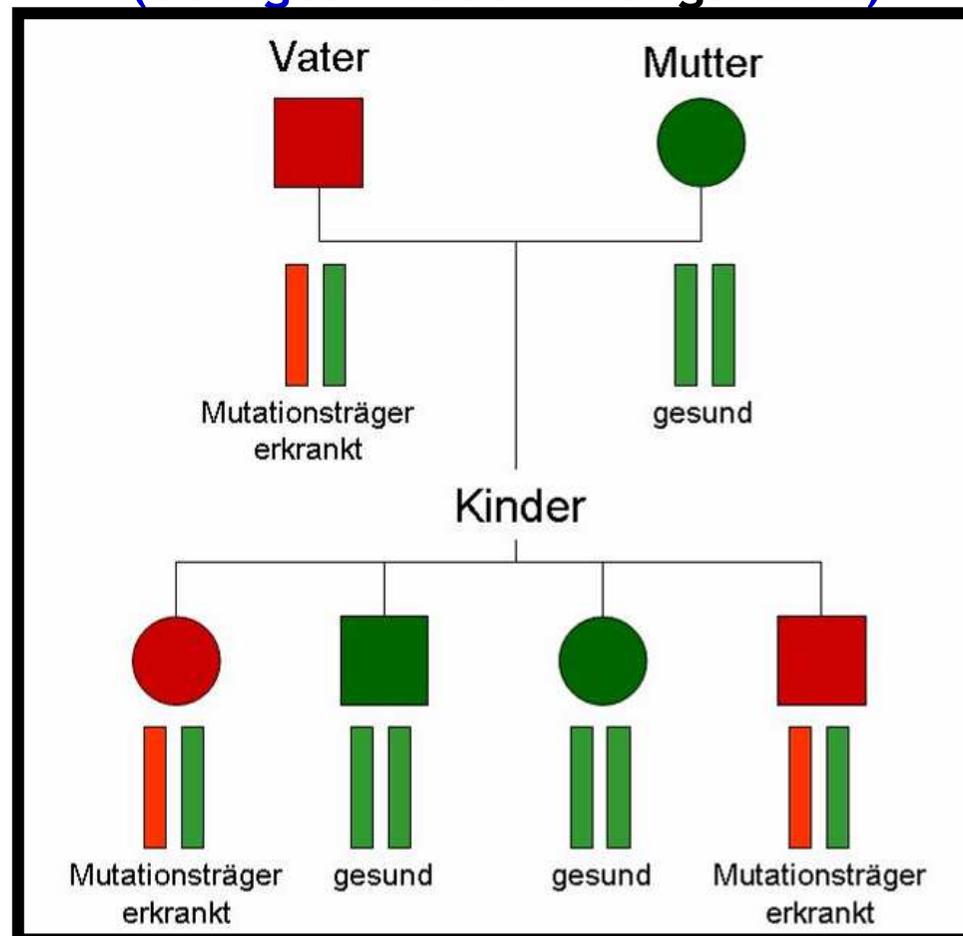
Vererbung: autosomal-rezessiv (**25%iges** Wiederholungsrisiko)





Distale spinale Muskelatrophie (genetisch heterogene SMA !)

Vererbung : z.B. **autosomal-dominant**
(50%iges Wiederholungsrisiko)





Die Krankheit SMA - therapeutische Perspektiven



Definition

Ursache und Pathomechanismen

Therapeutische Strategie

Status Quo und Ausblick



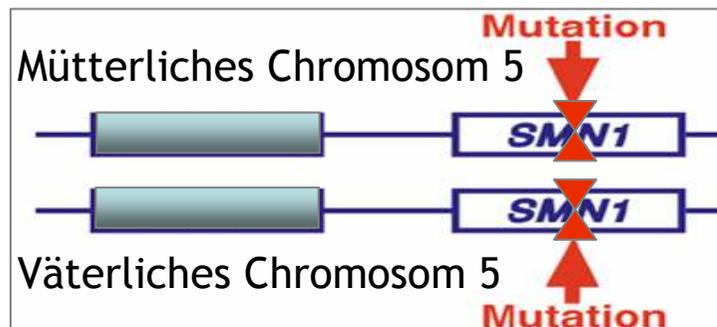
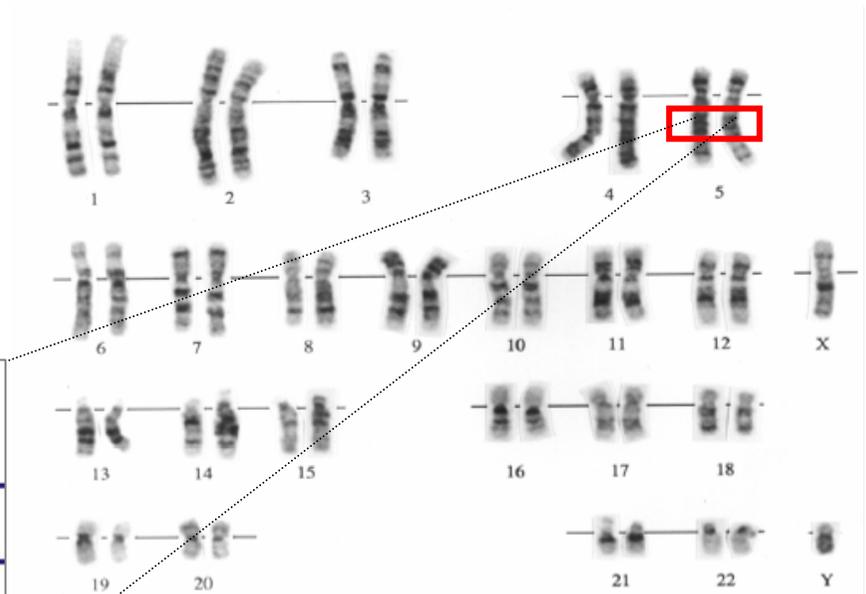
Autosomal-rezessive proximale spinale Muskelatrophie (5q-assozierte SMA)

Chromosomale Lokalisation: 5q13

Gene: *survival of motorneuron (SMN)*

SMN1: kausal

SMN2: modifizierend





5q-assoziierte SMA - Klinisches Bild (Phänotyp)

SMA I

akut (Werdnig-Hoffmann)



SMA II

intermediär



SMA III

mild (Kugelberg-Welander)



SMA Typ	Erstmanifestation	motorische Fähigkeit	Überlebenszeit
I	0 - 6 Monate	Ø Sitzen	90 % < 2 J.
II	6 - 18 Monate	Sitzen, Ø freies Gehen	70 % > 20 J.
III	>18 Monate	freies Gehen, Rollstuhl	kaum reduziert
IV (selten)	>30 Jahre	geringe Einschränkungen	nicht reduziert



5q-assoziierte SMA - genetische Ursache (1)

Ursächlich:

Mutationen im survival of motor neuron 1 gene (*SMN1*)

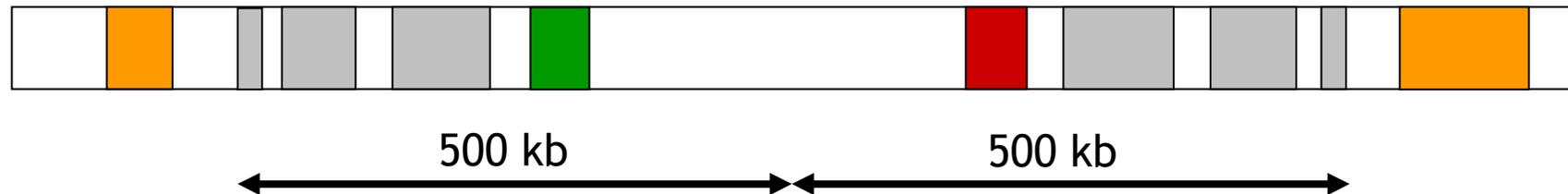
Chromosom 5q

zentromerisch

telomerisch

SMN2

SMN1



Lefebvre et al. Cell (1995)
Schmutz et al. Nature (2004)



DNA → ? → Protein

DNA



↓ *Transkription*



↓ *Splicing*

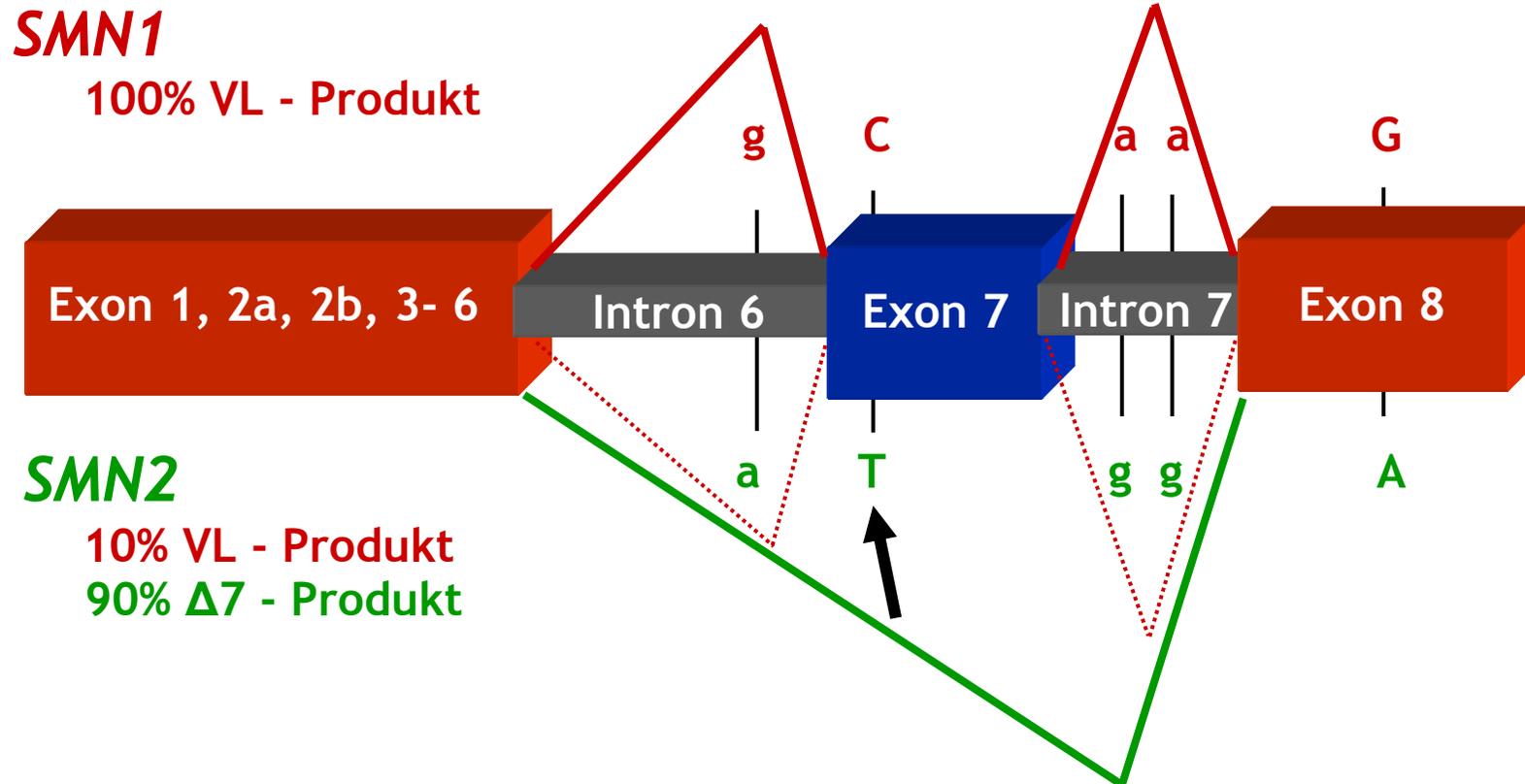


↓ *Translation*





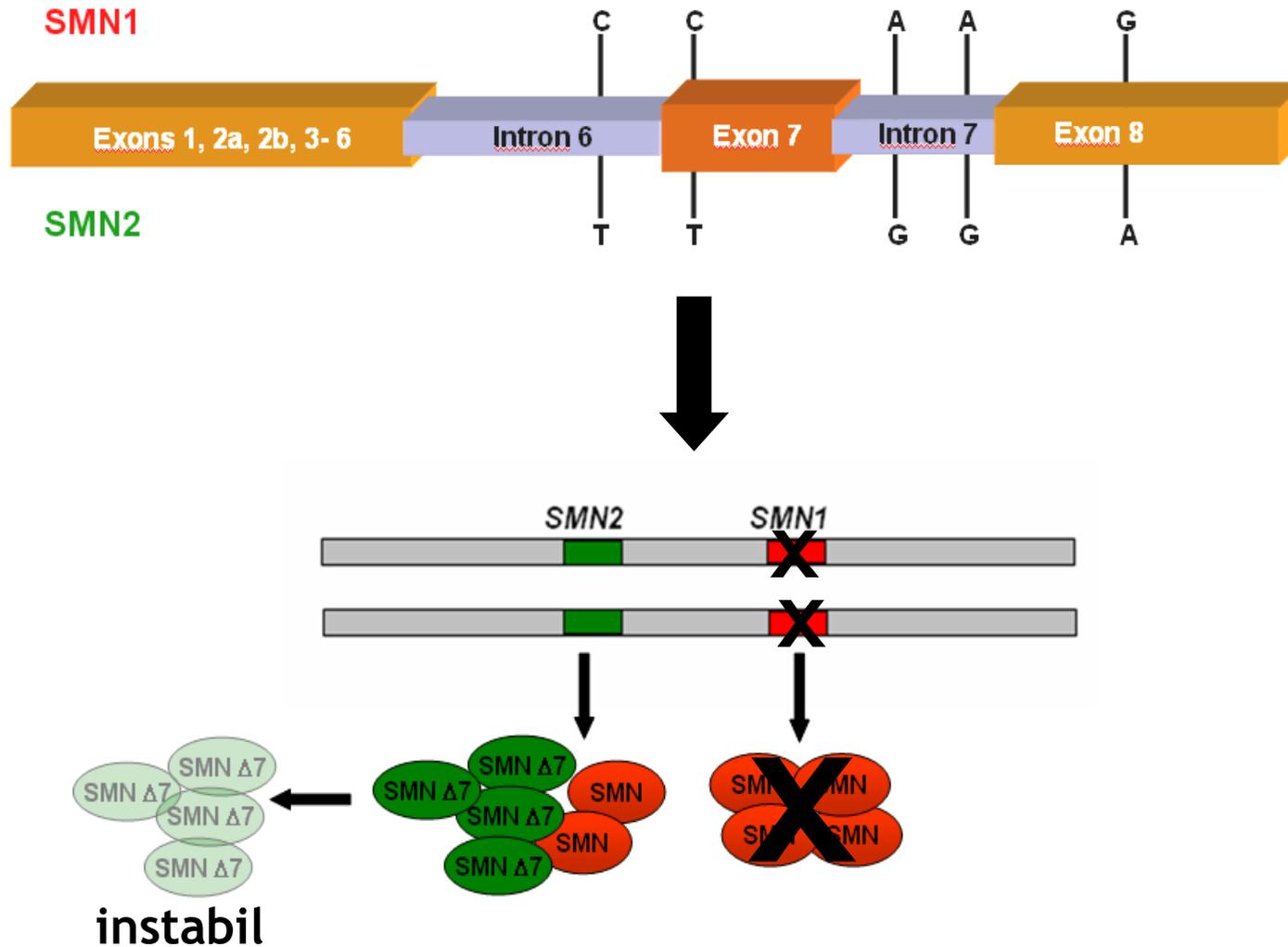
5q-assoziierte SMA - genetische Ursache (2)



Lefebvre et al. *Cell* (1995), Bürglen et al. *Genomics* (1996)

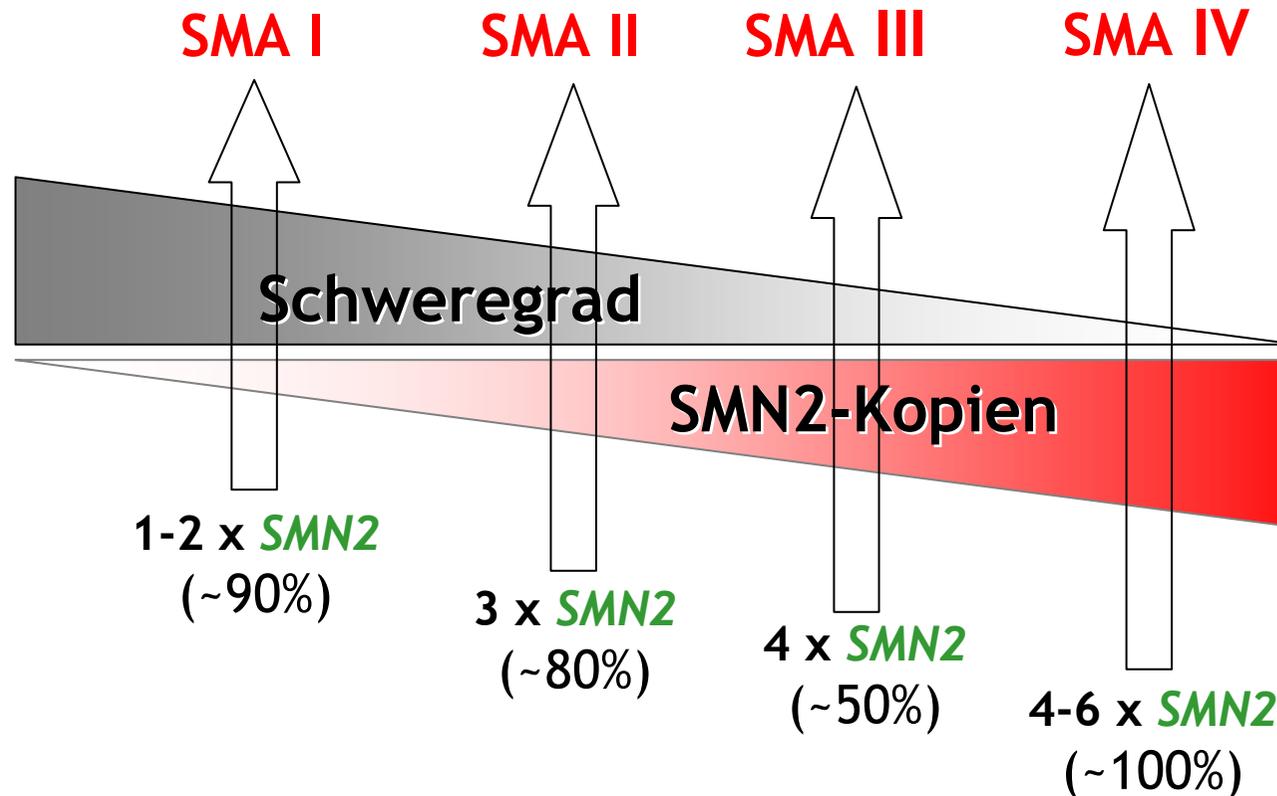


5q-assoziierte SMA - genetische Ursache (3)



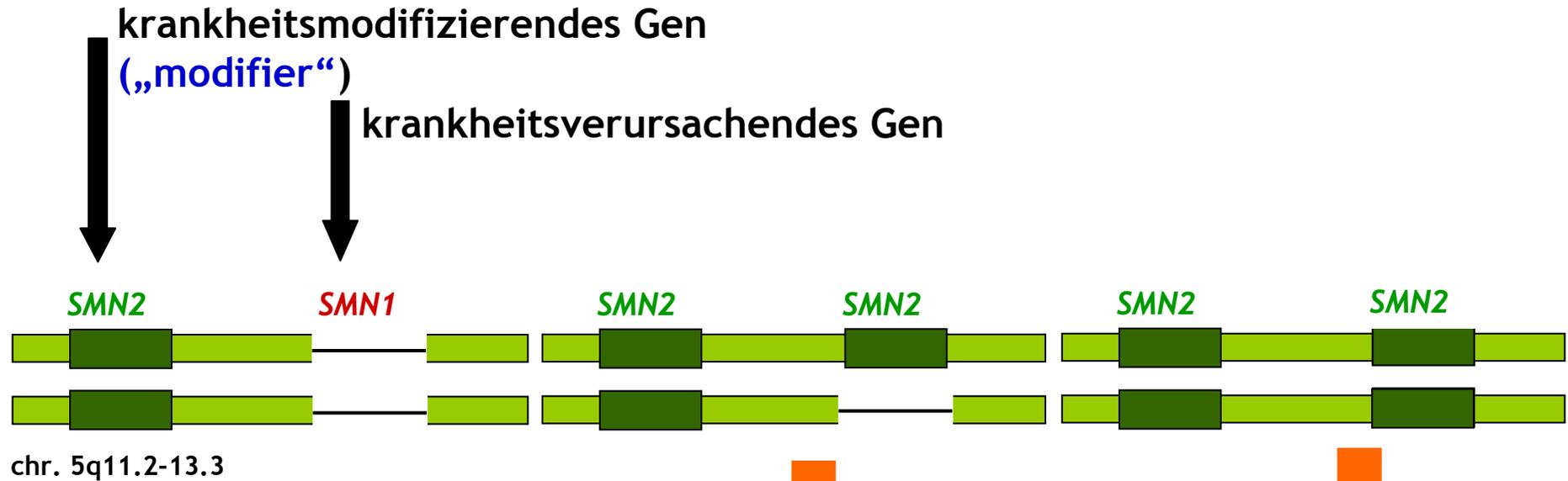


5q assoziierte SMA - variable Ausprägung (1)





5q assoziierte SMA - variable Ausprägung (2)



2.03.2013



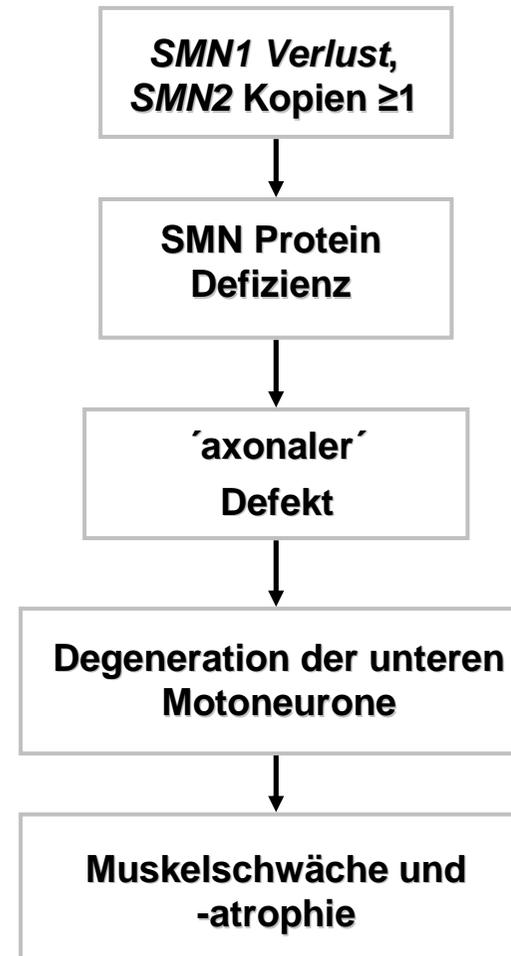
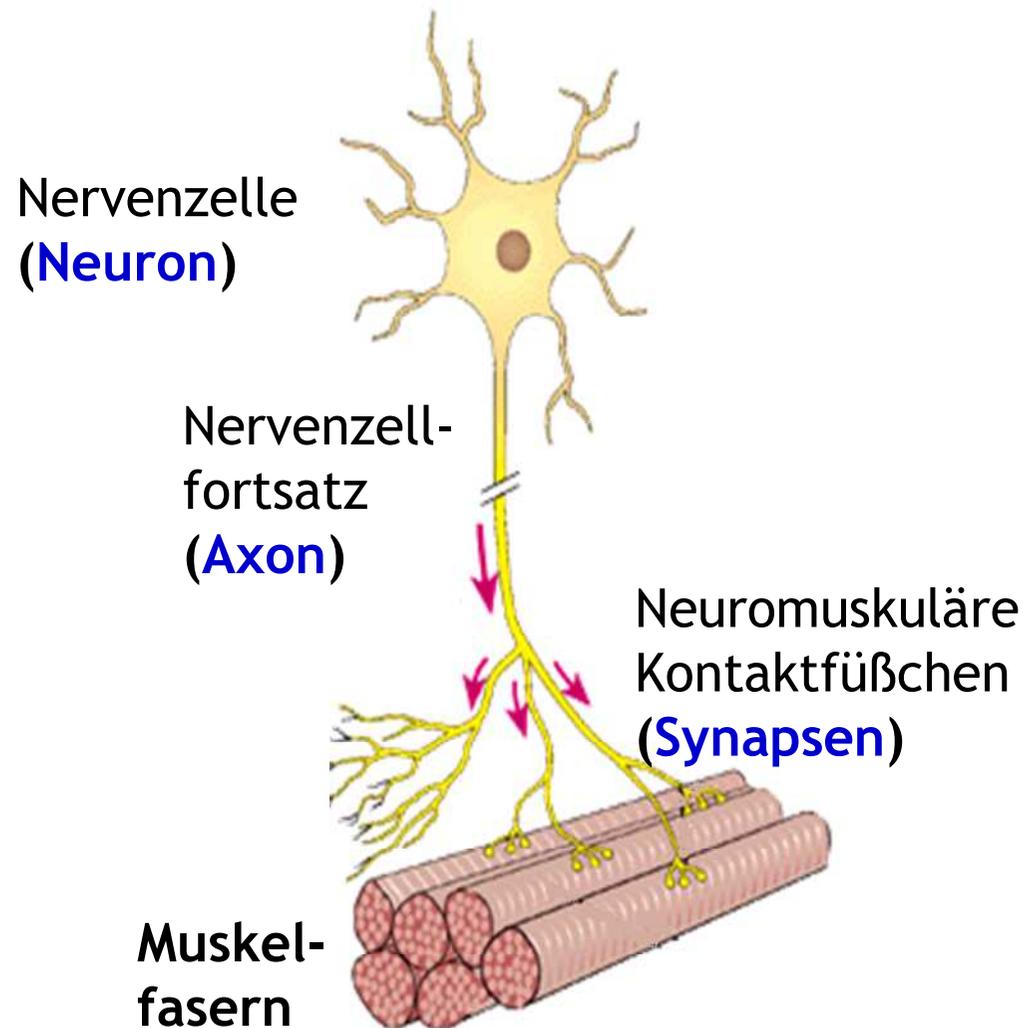
DGM - diagnosespezif. Fachtage-Symposium - SMA



Heller, IHG, UK Köln



5q-assozierte SMA - Pathomechanismus





Die Krankheit SMA - therapeutische Perspektiven



Definition

Ursache und Pathomechanismen

Therapeutische Strategie

Status Quo und Ausblick



Strategie 1



- **SMN2-Kopie: potentieller therapeutischer Ansatzpunkt !**
- **steigere SMN-Proteinsynthese** von vorhandenen SMN2 Kopien



Strategie 2



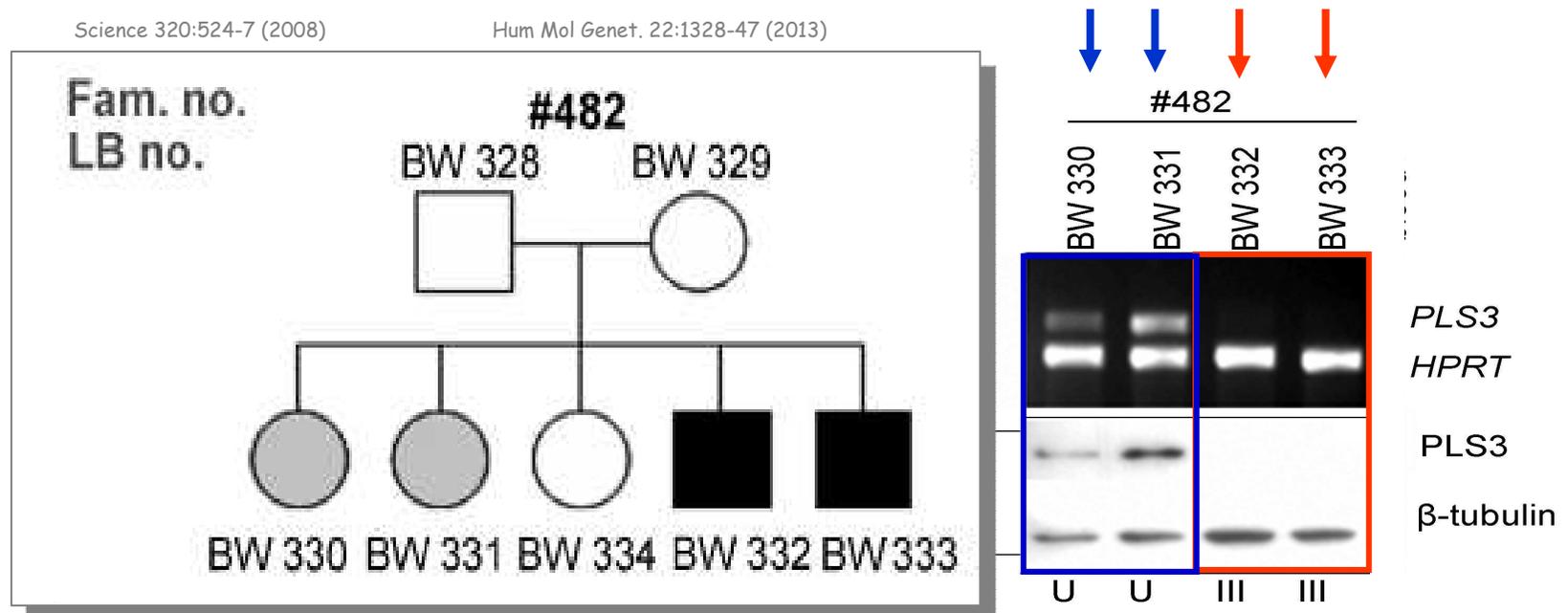
- *Alpha-Motoneuron: hochspezialisiert = hochempfindlich; energieabhängiger Zelltyp*
- ➔ unspezifisch **neuroprotektiver** Wirkstoff



5q assoziierte SMA - variable Ausprägung

Geringe intrafamiliäre Variabilität

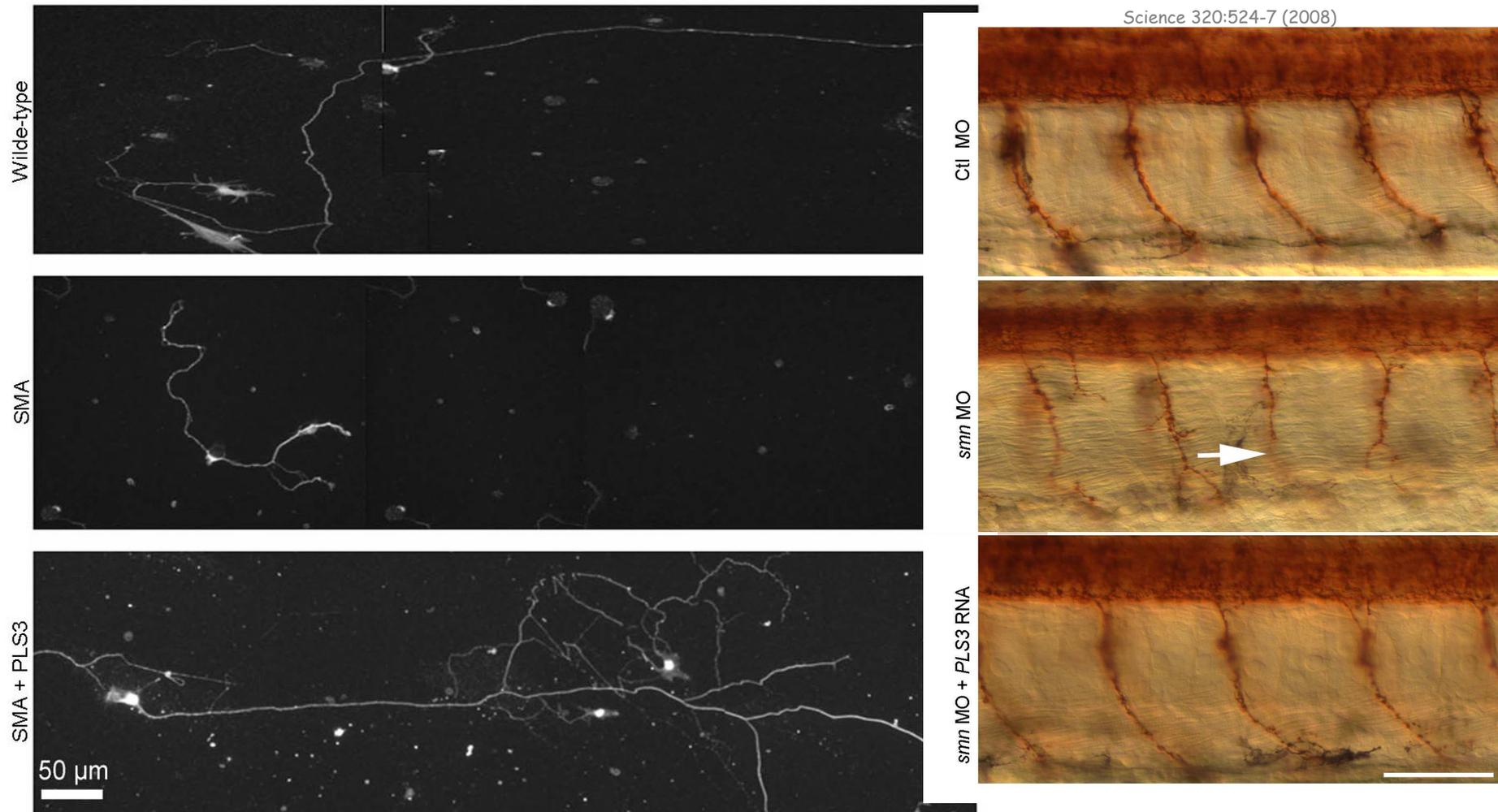
- Meist identischer SMA Typ bei mehreren Betroffenen in 1 Familie
- Ausnahme: **diskordante** Familien:
Plastin 3-Gen = **PLS3** ↑ bei beschwerdefreien Frauen





5q-assozierte SMA - Pathomechanismus

PLS3 rettet Axonwachstum (SMA-Mausembryo, Zebrafisch)





Strategie 3

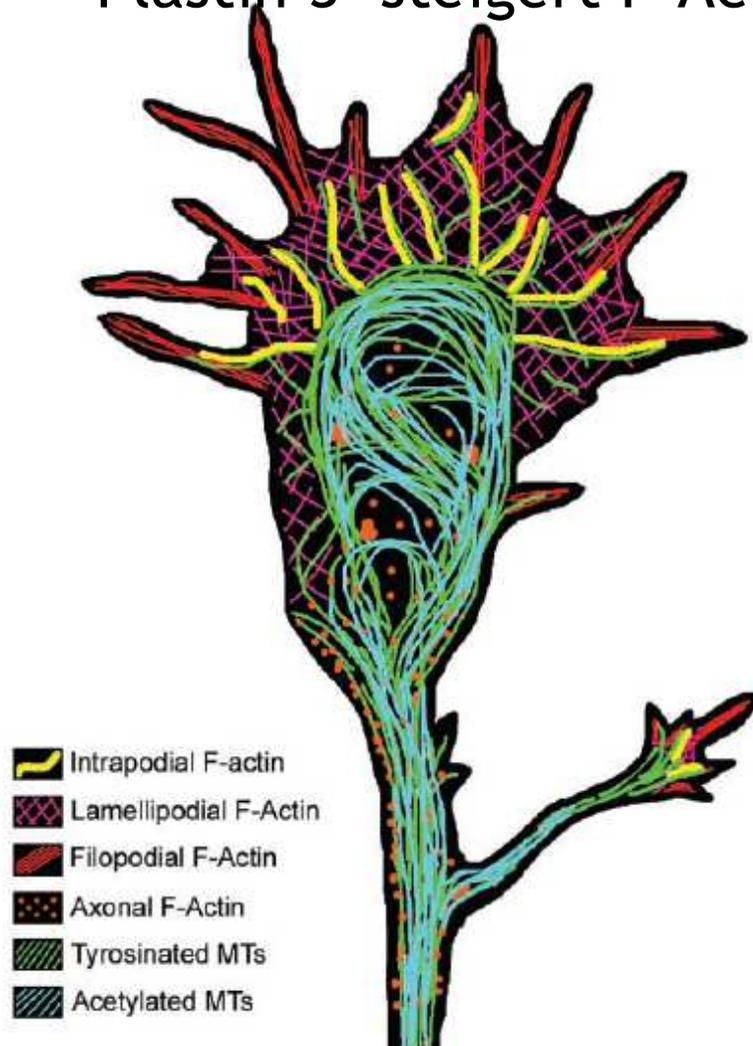


- *SMN2 und Platin 3 sind beides protektiver Modifizier*
- ➔ finde weitere **endogene protektive Modifizier**



Rolle von Plastin 3 ?

Plastin 3 steigert F-Actin-Spiegel im der Axonknospe





Strategie 4



- *Axonales Zytoskelett (Aktin, Mikrotubuli) der Motorneurone stabilisieren*

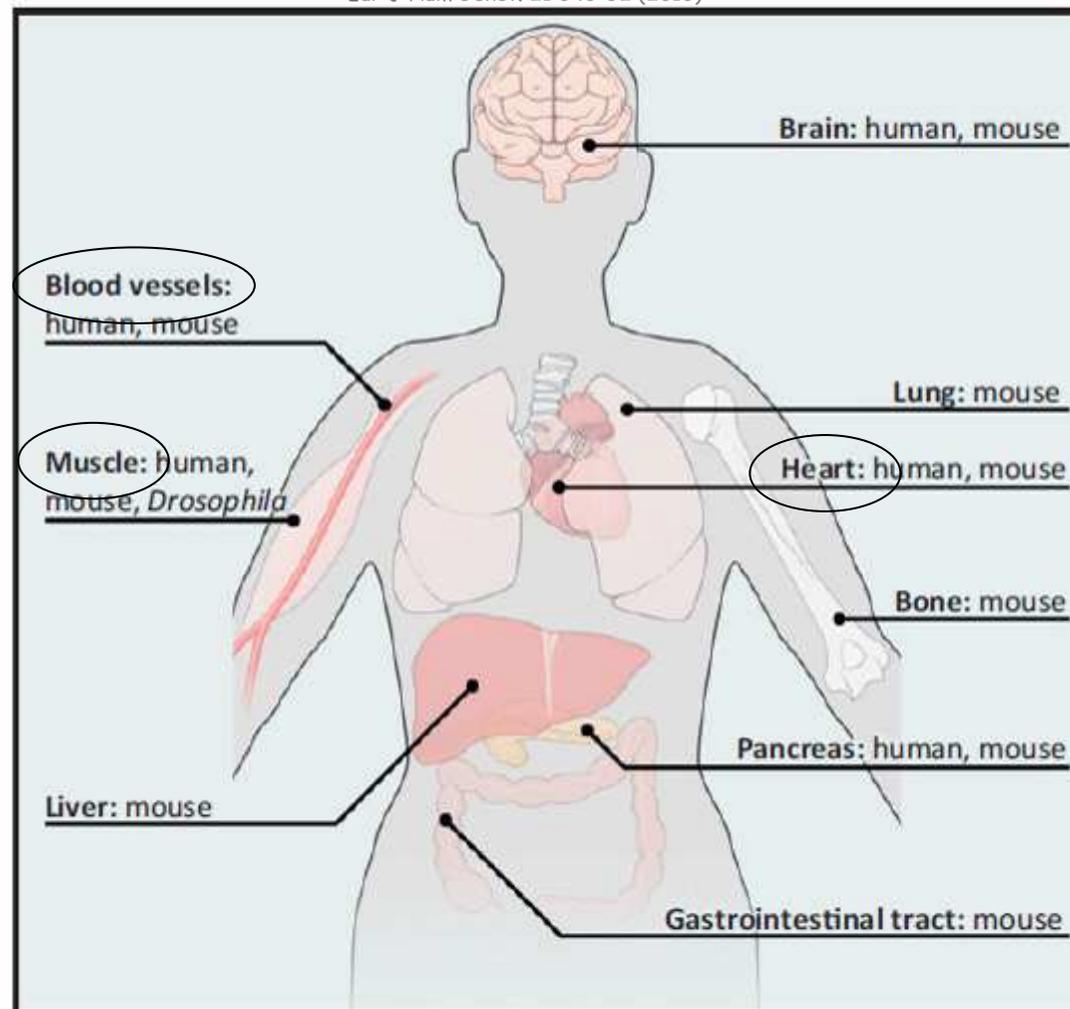
→ finde weitere **chemische Wirkstoffe**



5q-assozierte SMA - Pathomechanismus

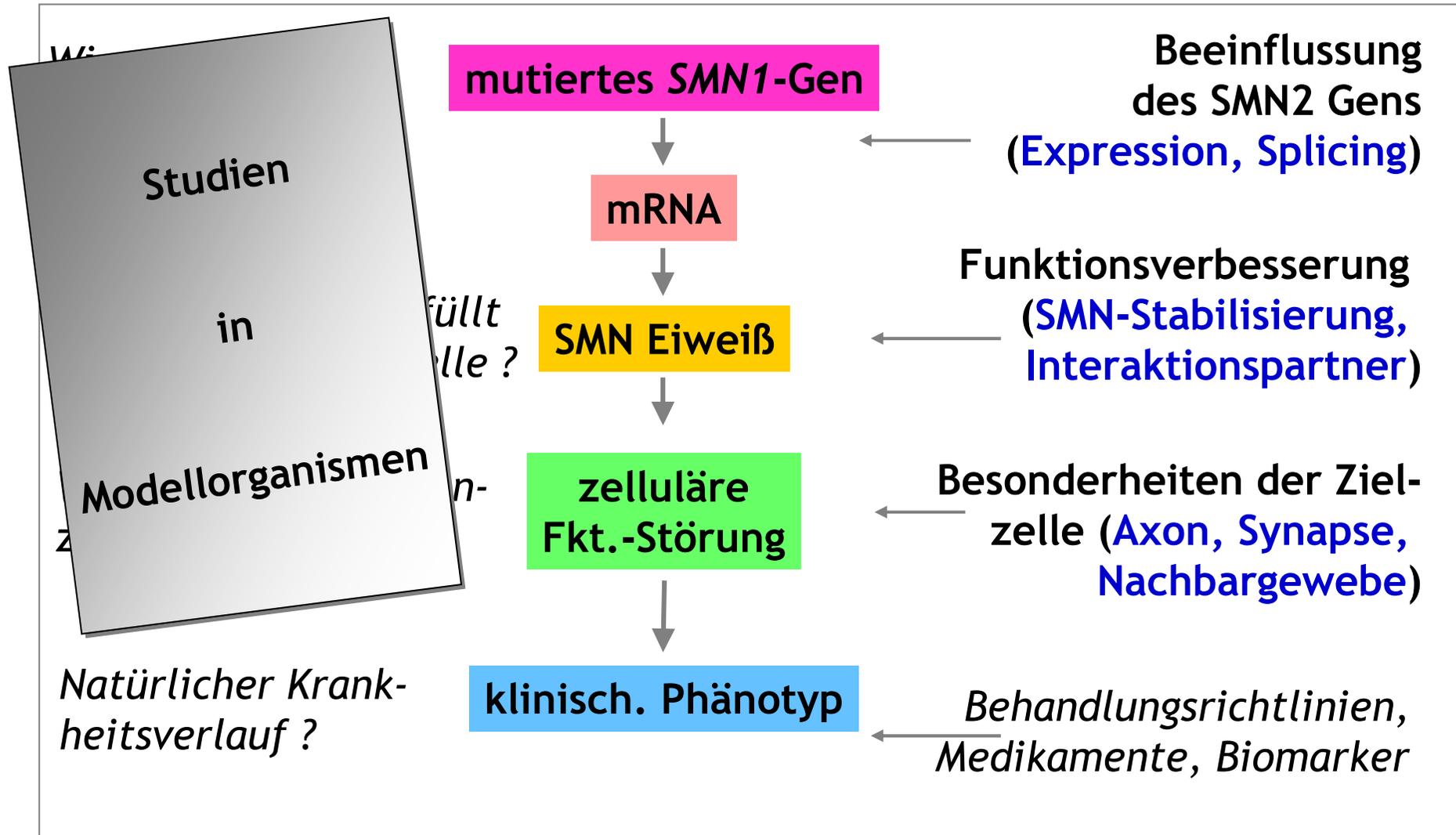
SMA - multisystemische Erkrankung
primäre oder sekundäre Veränderungen außerhalb des Nervensystems ?

Eur J Hum Genet. 21:643-52 (2013)





Therapie der SMA





Die Krankheit SMA - therapeutische Perspektiven

Definition

Ursache und Pathomechanismen

Therapeutische Strategie

Status Quo und Ausblick



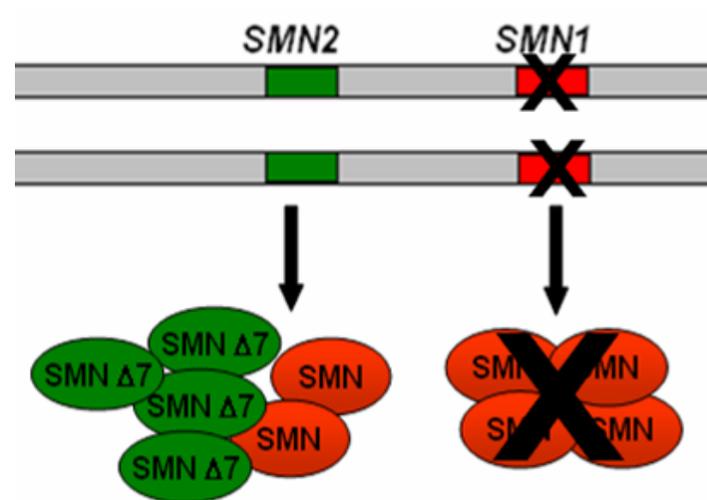
History Bookmarks Tools Help
phy - Families of SM... x http://www.nature...df/nm1112-1602.pdf x +
www.nature.com/nm/journal/v18/n11/pdf/nm1112-1602.pdf Google
Ez3 gln HG QN CGS MIM GR PubM LSDB DGV VIS GVS EVS MuTa ConSrf Prim Phen dys WTI flop
1602 (1 of 6) 134% Find

A nine-day-old untreated SMA mouse (left) and a nine-month-old SMA mouse given Isis's antisense therapy (right).





Strategie 1

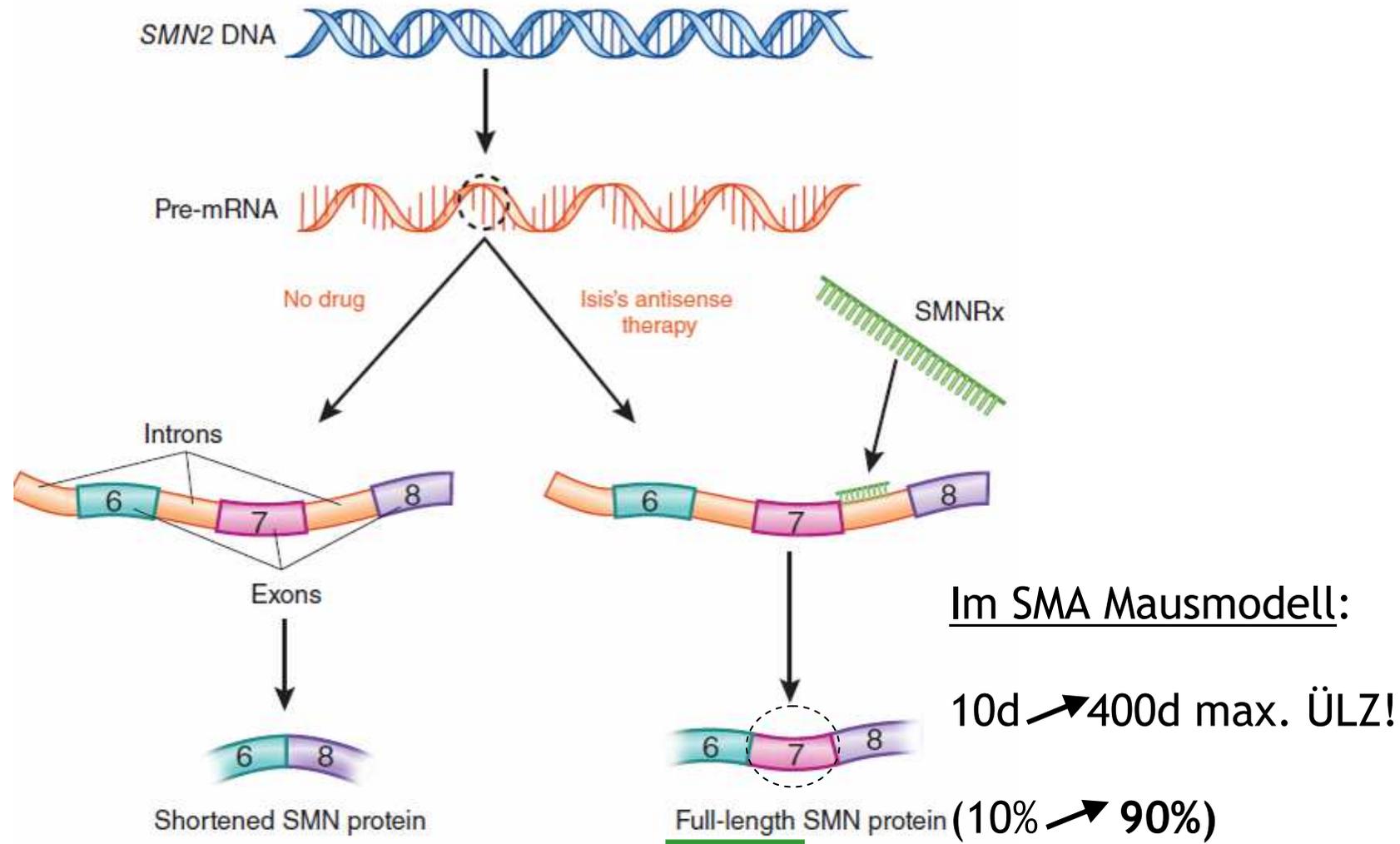


- **SMN2-Kopie: potentieller therapeutischer Ansatzpunkt !**

→ **steigere SMN-Proteinsynthese** von vorhandenen SMN2 Kopien



Therapie - Antisense Oligonukleotide (ASOs)



<http://www.nature.com/nm/journal/v18/n11/pdf/nm1112-1602.pdf>



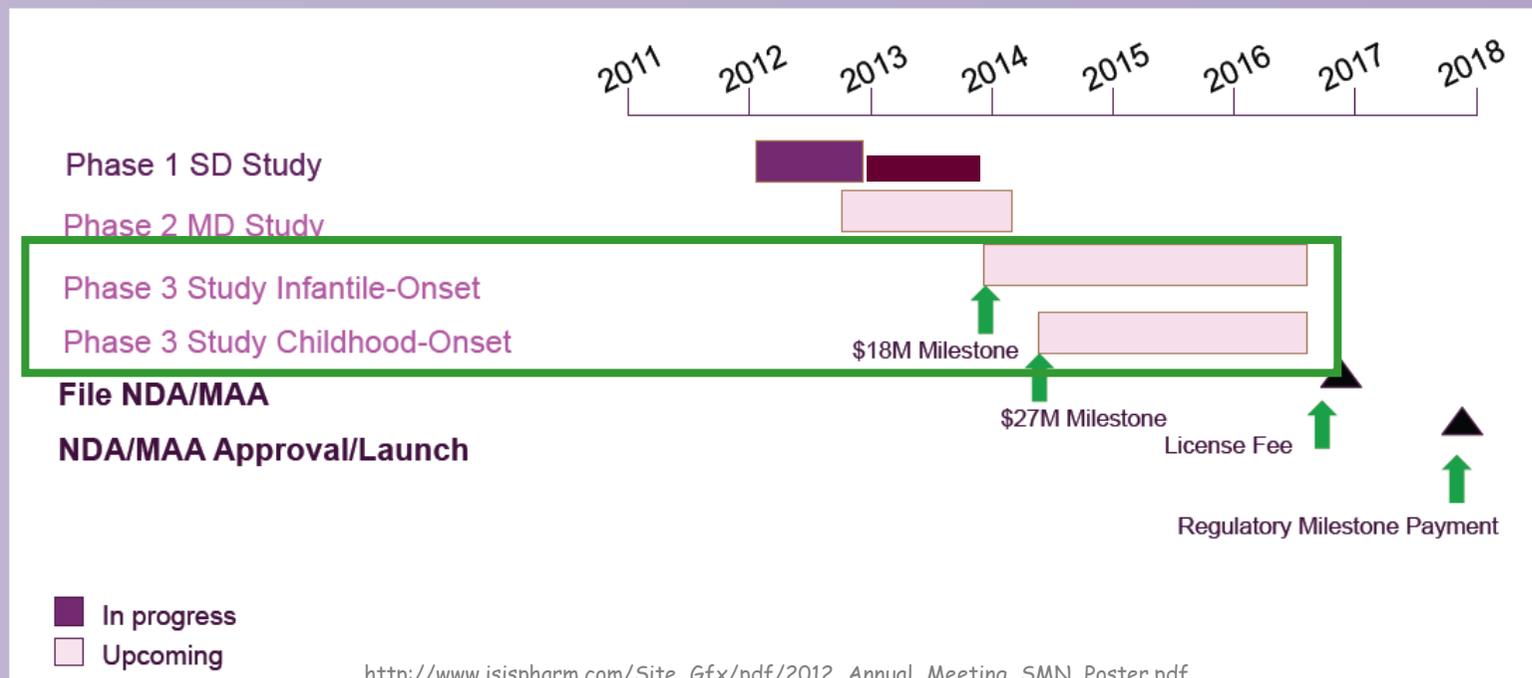
Therapie - ISIS SMN_{Rx} - Studien

▲ Phase 1 data expected in 2012

▲ Phase 3

- ~45 patients in the infant onset study, measuring time to death or >16 hours ventilation
- ~120 patients in the childhood onset study, measuring SMA Motor Function Testing Score

▲ Potential filing in 2016-2017, launch in 2017-2018





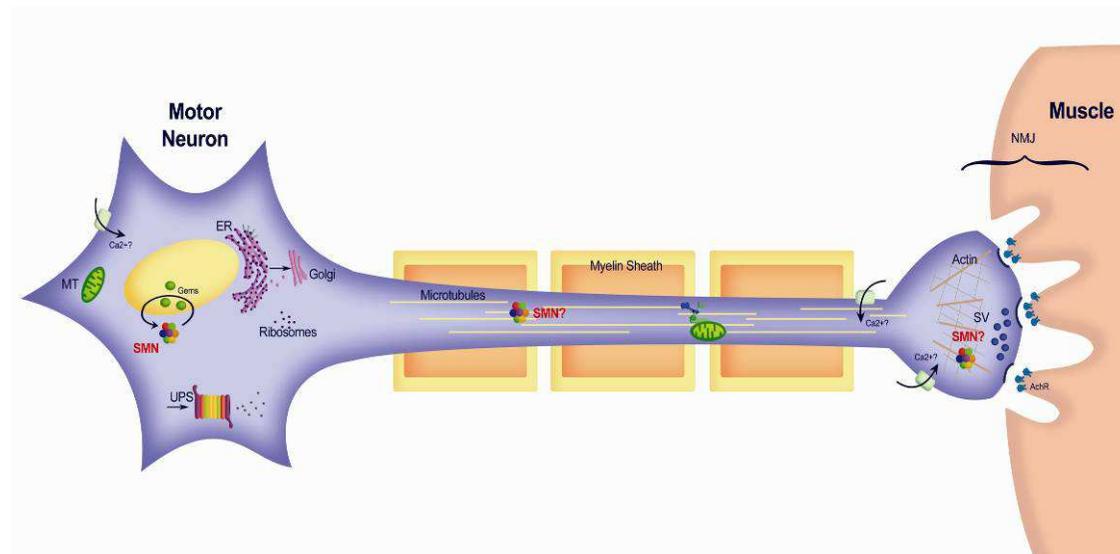
Therapie - SMN-Protein erhöhen

- 1.) **Valproat:** in Zellkultur nachweisbarer Effekt, inter-individuell sehr unterschiedlich
== > Mehrere Therapiestudien (SMA I bzw SMA II/III).
Keine unerwarteten Nebenwirkungen; allenfalls subklinische Verbesserungen.
→ **keine weiteren Studien geplant!**

- 2.) **Salbutamol:** 45 erwachsene SMA III Patienten in *kontrollierter* Studie über 12 Monate:
meßbare Verbesserungen einzelner klinischer und Laborwerte.
→ größere aussagekräftigere Studie in Italien geplant ?



Strategie 2



- **Alpha-Motoneuron: hochspeziliastiert = hochempfindlich; energieabhängiger Zelltyp**

→ unspezifisch **neuroprotektiver** Wirkstoff



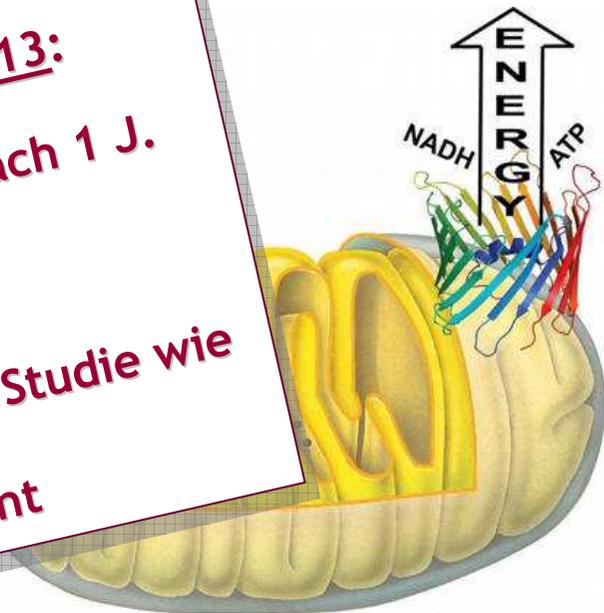
Therapie - unspezifisch **neuroprotektiv**

Olesoxime *TRO19622*

- korrigiert mitochondriale Funktionsstörung
- ermöglicht Überleben von Nervenzellen in Kultur ohne NGF
- **Phase II Wirksamkeitsstudie (Okt 2010 -> Jan 2014)**

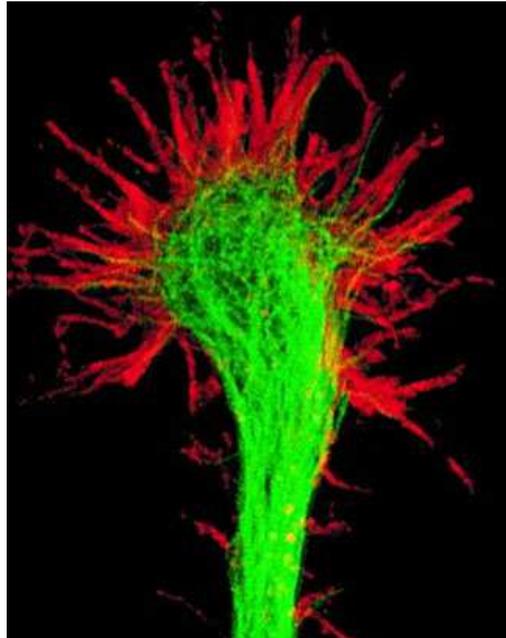
~ 165 SMA II/III Patienten
3-25 Jahre alt, nicht gehfähig
multizentrisch
randomisiert doppelblind
2 Jahre Medikation; MFM-score

28. Februar 2013:
Zwischenstand nach 1 J.
erlaubt
Fortsetzung der Studie wie
geplant





Strategie 4



- *Axonales Zytoskelett (Aktin, Mikrotubuli) der Motorneurone stabilisieren*

→ **Zytoskelett-stabilisierende Wirkstoffe**



Therapie - Zytoskelett stabilisieren

Axon-Wachstum → → → Kontaktstellen zum Muskel
(*neuromuscular junctions*)

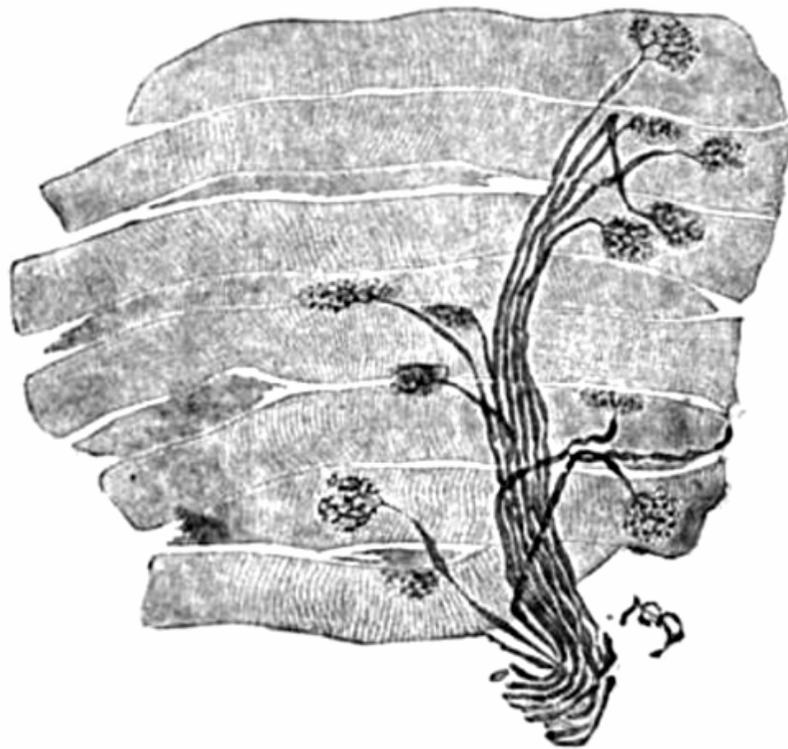
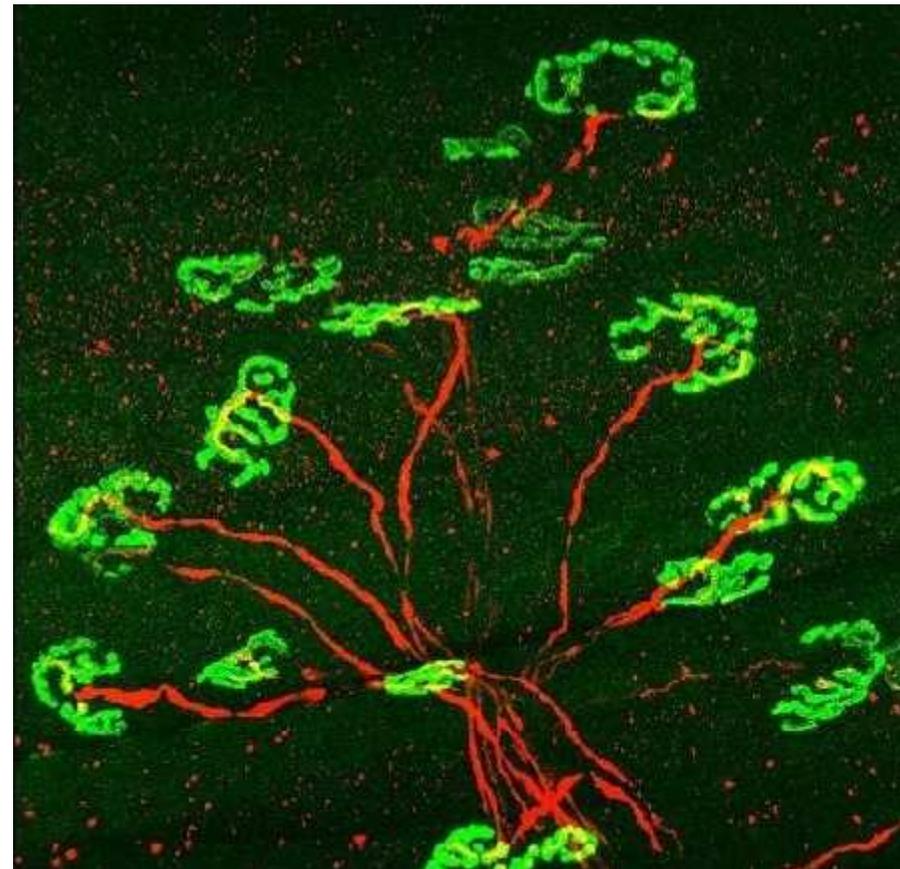


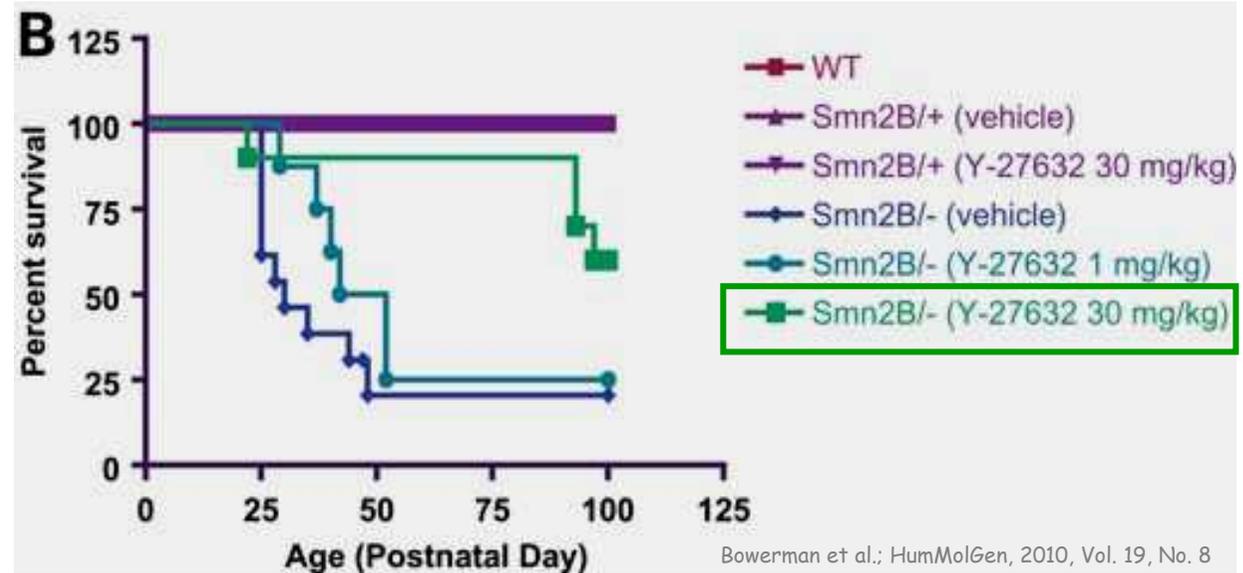
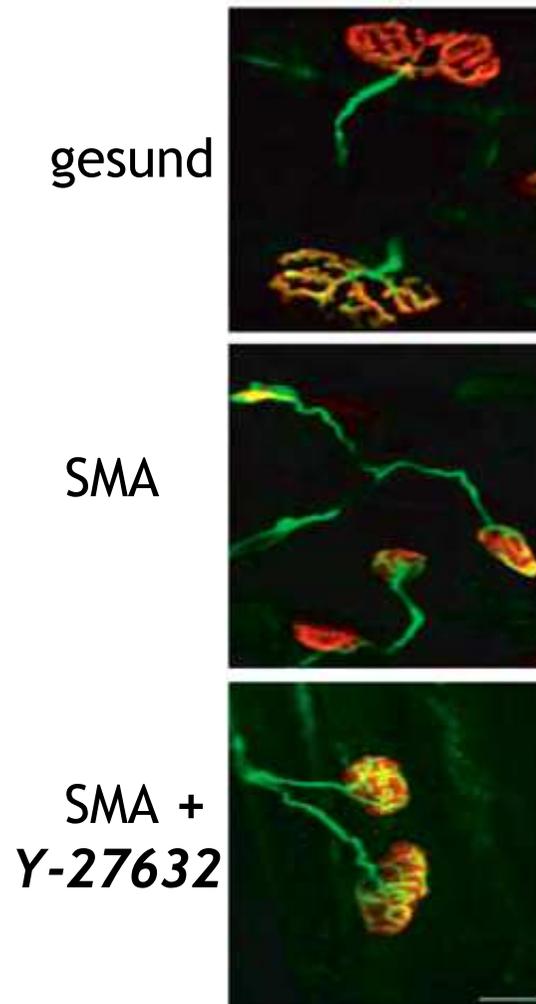
FIG. 392.—NERVE-FIBRES ENDING IN ABDOMINAL MUSCLES OF RAT. Gold preparation. (Szymonowicz.) Magnified 170 diameters.





Therapie - Zytoskelett stabilisieren

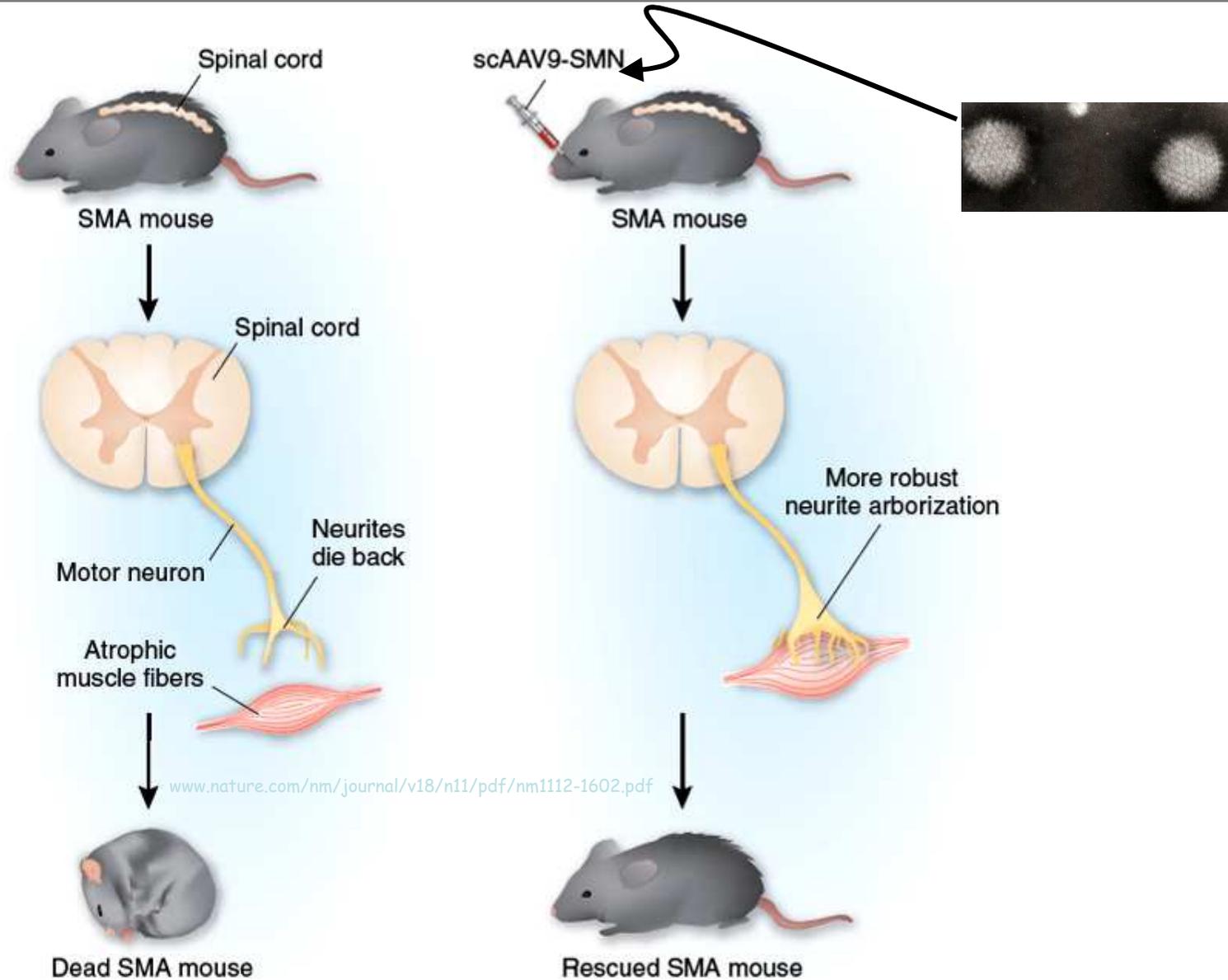
Wirkstoff „Y-27632“



im SMA-Mausmodell



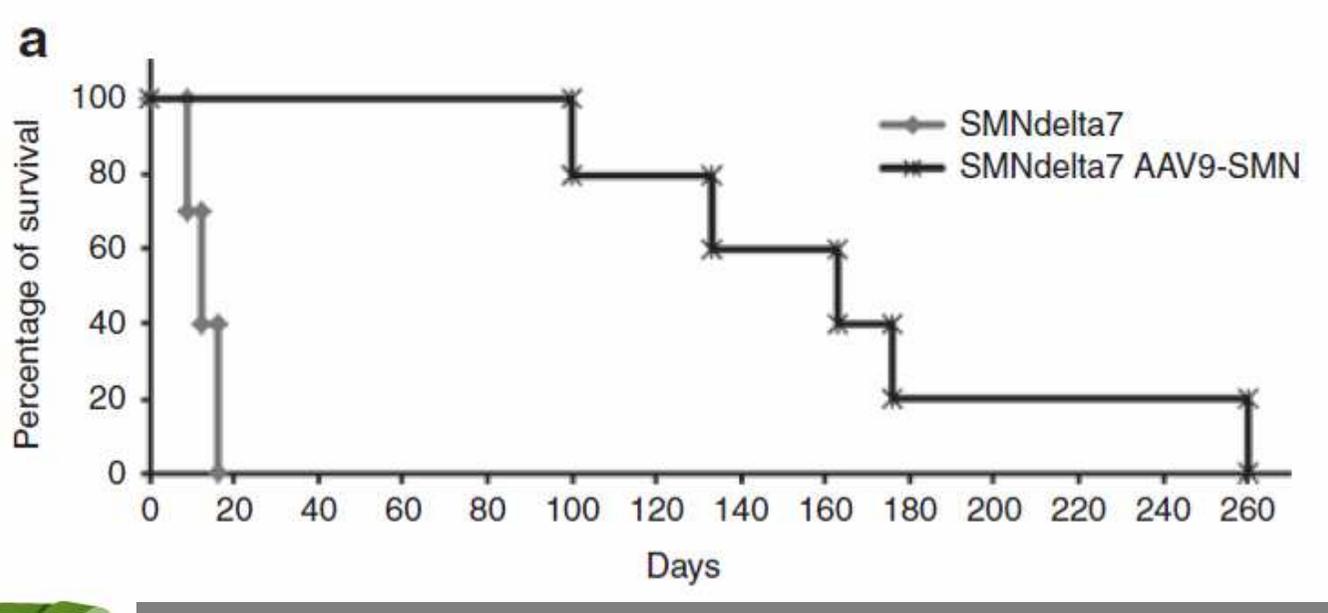
Virale Gen - Therapie





scAAV9-SMN Gen - Therapie

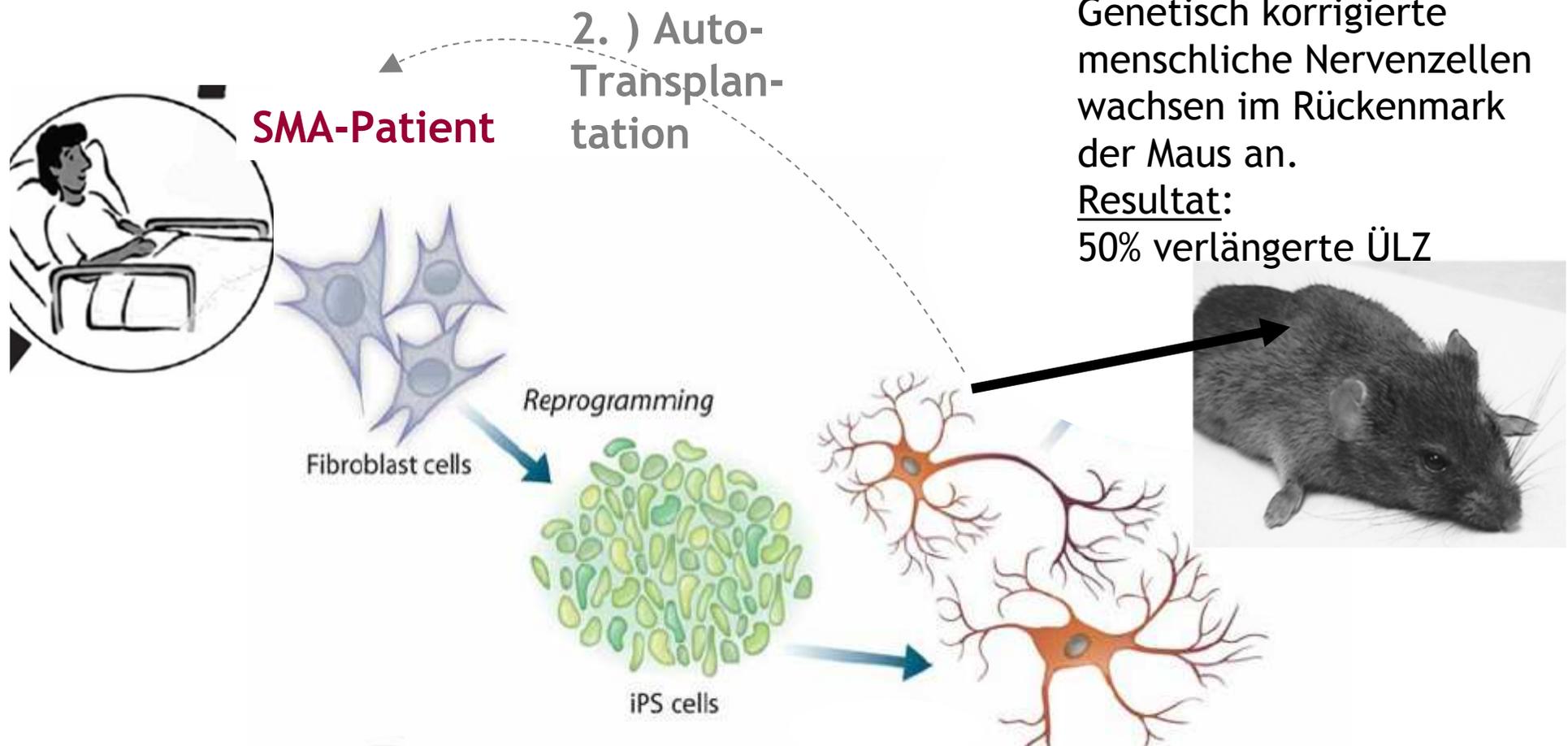
Einmalige (!) intramuskuläre Injektion von viral verpacktem menschlichen *SMN1*-Gen in SMA-Mäuse



1.) Geplant: 6-10 SMA I Säuglinge mit stabiler Atmung in 2013



Zellersatz - Therapie



1.) Gezielte Genkorrektur im Reagenzglas („ex vivo“)



Zellersatz - Therapie

Vorsicht : Rechtslücke in Deutschland !



HOME CONTACT US MEMBERSHIP INTRANET TEXT ONLY SEARCH GO

ABOUT TREAT-NMD **NEUROMUSCULAR DISEASES** RESEARCH INDUSTRY

Stem Cell Tourism

NEUROMUSCULAR DISEASES > STEM CELL TOURISM > STEM CELL TOURISM - HOPE VERSUS HYPE

INTRODUCTION

DUCHENNE MUSCULAR
DYSTROPHY

SPINAL MUSCULAR
ATROPHY

DIAGNOSTICS AND CARE

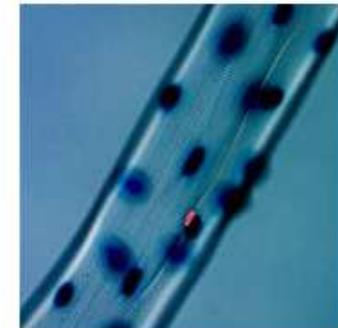
STEM CELL TOURISM

Stem Cell Tourism
» Stem Cell Tourism -
Hope versus Hype

Stem cell tourism - Hope versus hype: an online guide

In recent years the hype surrounding stem cells and the hope they might bring to patients with incurable diseases has grown at an alarming rate. We need to remember that stem cell treatments which make claims that are not based on valid science and good clinical practice can be unethical and potentially harmful.

Clinics providing such stem cell "therapies" and claiming to cure or improve the health of people with neuromuscular disorders (NMDs) without providing scientific proof of these claims, only encourage false hope in patients. Clinics which charge large amounts of money for these therapies may be fraudulent, as they use the hype surrounding stem cells to mislead people for financial gain.



Downloads

Stem cell tourism - German

Missbrauch



Die Krankheit SMA - therapeutische Perspektiven



- 1.) Alle Teile des Alpha-Motoneurons sind involviert.
- 2.) Evtl. keine rein neurologische Erkrankung
Rolle z.B. der primären Muskelstörung unterschätzt ?
- 3.) Suche nach weiteren Modifier-Genen führt
uns evtl. zu neuen Pathomechanismen.



Die Krankheit SMA - therapeutische Perspektiven

- 1.) Viele verschiedene potentielle Strategien.
- 2.) Erste Phase III-Studien ca. ab Mitte 2014;
erste Medikamentenzulassung frühestens 2017.
- 3.) Standard of care verbessern.





SMA - Forschung Überblick

- Fortschritte im Verständnis der molekularen Krankheitsmechanismen (Grundlagenforschung)
- Vielfältige Ansätze für potentielle Therapien !
- SMA beispielhaft für andere Erbkrankheiten !
- Übertragbarkeit vom Tiermodell auf den Menschen ?
- Mangel an molekularen Biomarkern / klinischen Verlaufsparametern !
- Qualität der interdisziplinären Grundversorgung standardisieren !

D a n k e !