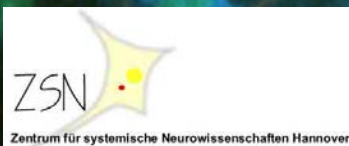


Die Spinale Muskelatrophie – Neues aus der Forschung

MHH



Prof. Dr. Peter Claus

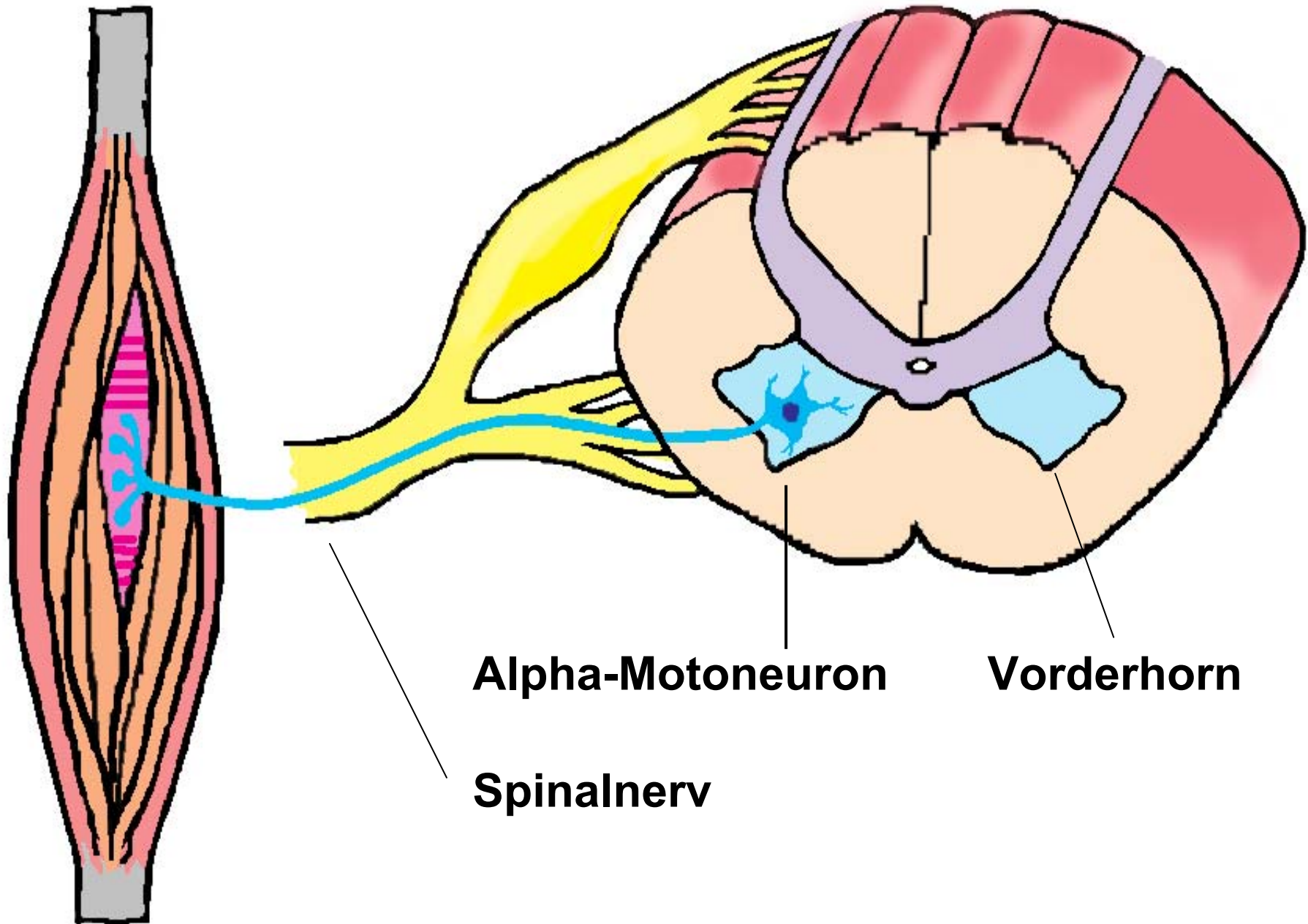
Institut für Neuroanatomie, Medizinische Hochschule
Hannover und Zentrum für Systemische
Neurowissenschaften (ZSN) Hannover

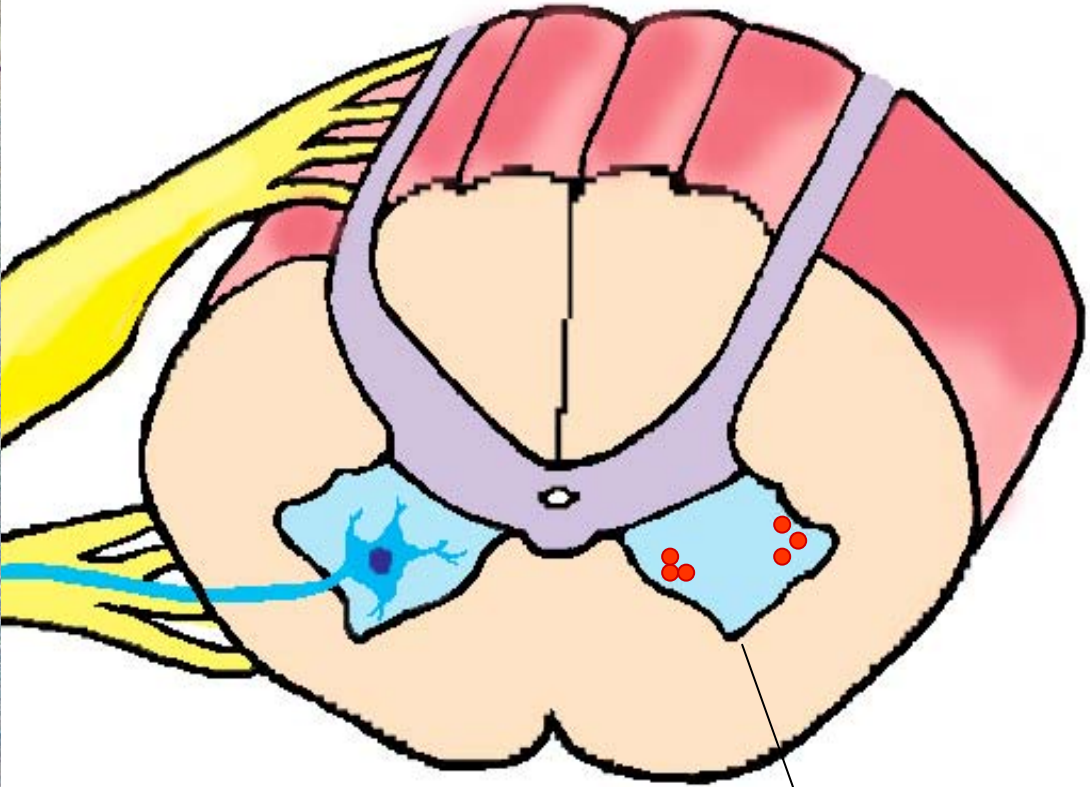
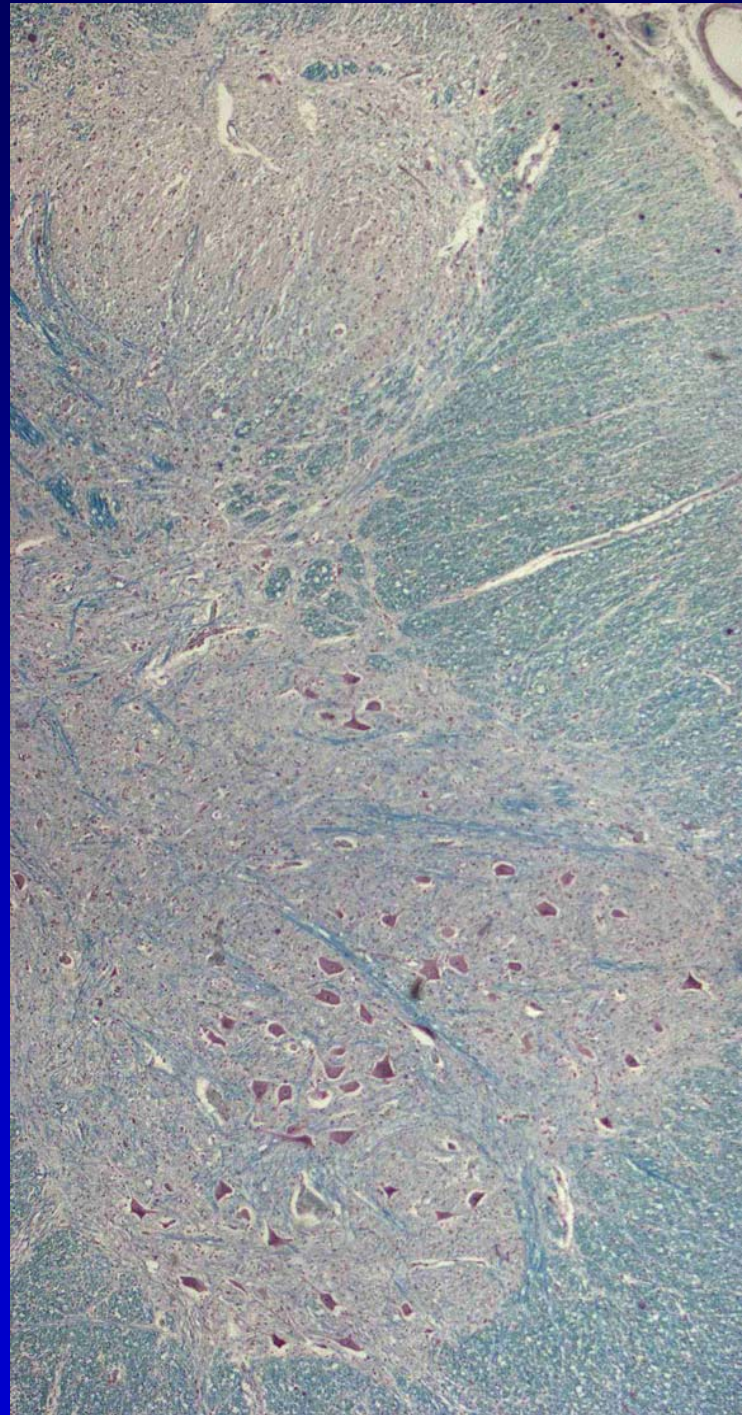
- **Motoneurone und Schädigungsorte bei der SMA**
- **Genetik und Tiermodelle der SMA: Therapiestrategien, alte & neue Studien**
- **Wirkstoff-Entwicklung Ausblick**

Motorische Nervenzelle (= Motoneuron) im Rückenmark



Innervation eines Muskels durch spinale Motoneurone

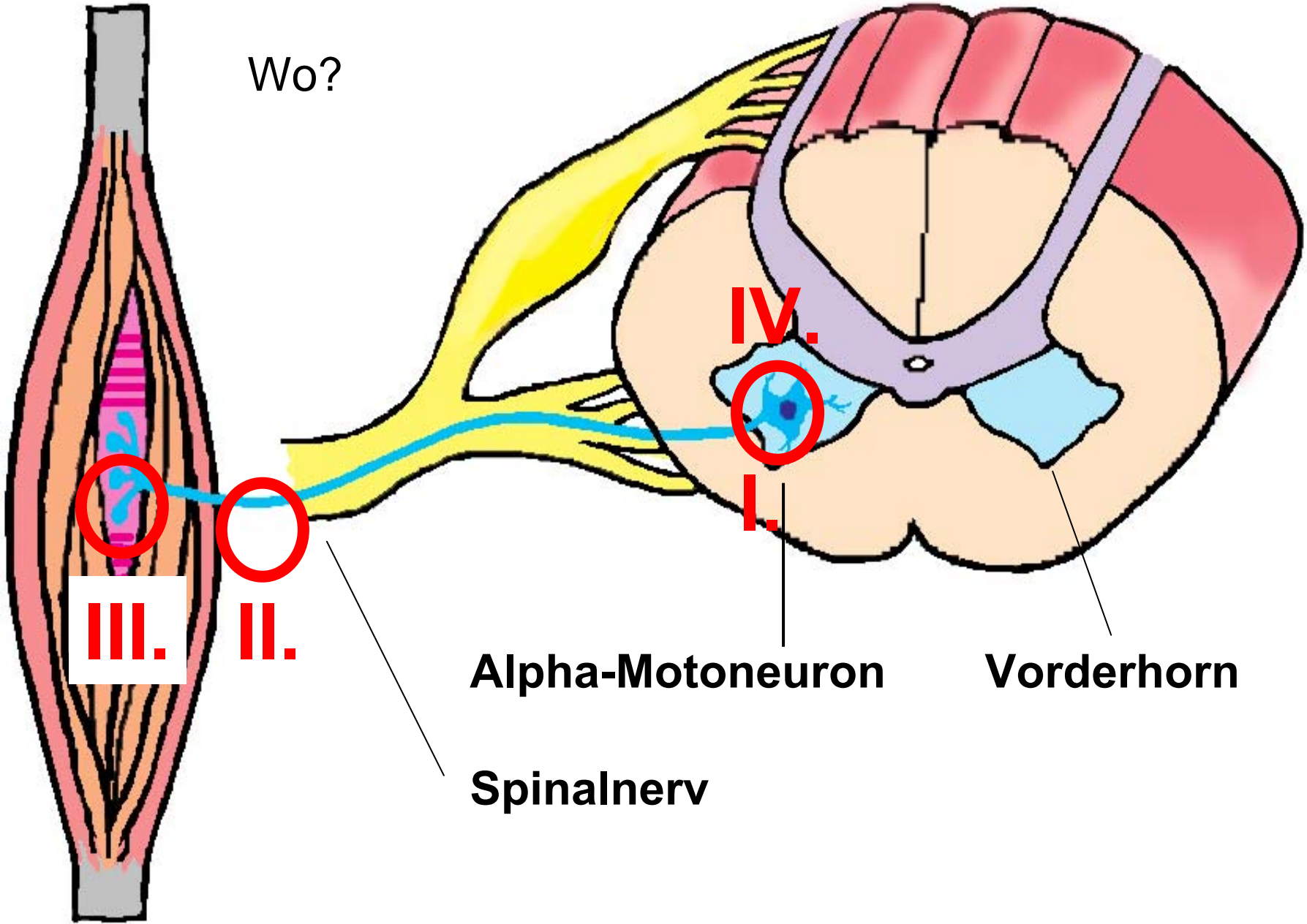




Vorderhorn

SMA: Schädigung und Degeneration von Motoneuronen

Wo?



IV.

I.

III.

II.

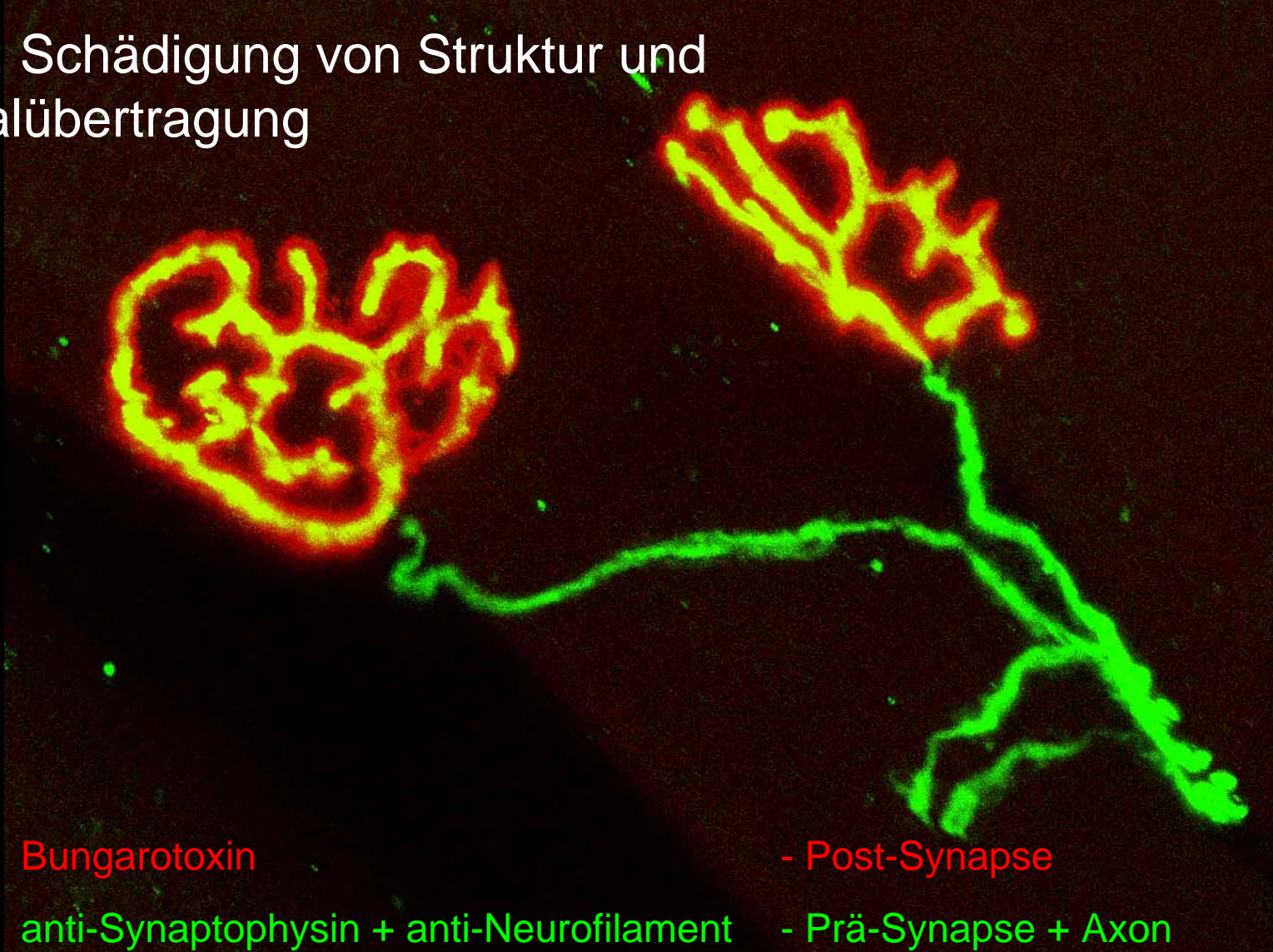
Alpha-Motoneuron

Vorderhorn

Spinalnerv

Motoneurone bilden mit Muskeln synaptische Kontakte (neuromuskuläre Endplatten)

SMA: Schädigung von Struktur und Signalübertragung



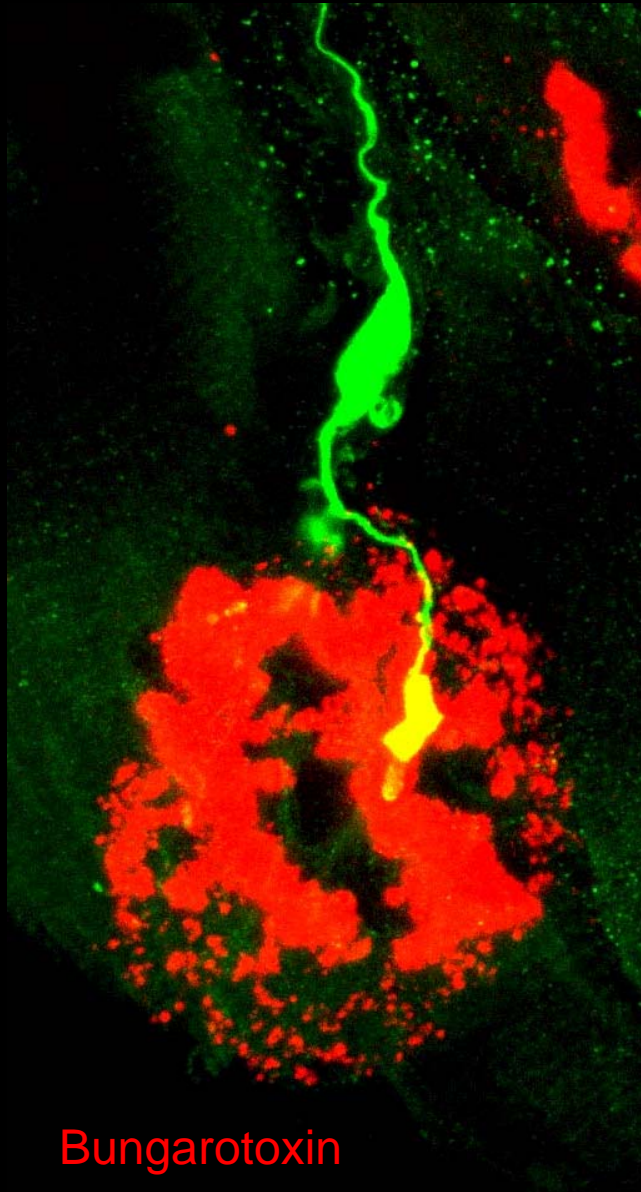
Bungarotoxin

- Post-Synapse

anti-Synaptophysin + anti-Neurofilament

- Prä-Synapse + Axon

Neurogene Degeneration einer neuromuskulären Endplatte



Bungarotoxin

anti-Synaptophysin + anti-Neurofilament

- Post-Synapse

- Prä-Synapse + Axon

Motoneurone sind in Regelkreise eingebunden

1. Motoneuron
(im Gehirn)



2. Motoneuron
(Rückenmark,
Hirnstamm)

Therapie: Transplantation von Stammzellen oder Vorläuferzellen?

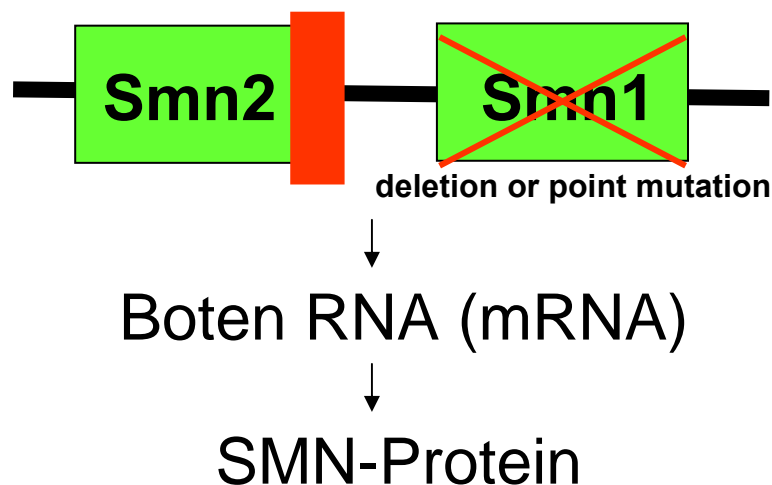
- Herkunft dieser Zellen (embryonale Stammzellen, Vorläuferzellen, induzierte Stammzellen [iPSCs])
- Müssen funktionalen Ersatz für Motoneurone bilden: „richtige“ synaptische Kontakte mit anderen Neuronen und Muskeln
- Indirekte Effekte auf vorhandene Motoneurone durch neurotrophe Faktoren
- Wohin transplantieren?, zu welchem Zeitpunkt?
Kosten/Nutzen Analyse (invasives, chirurgisches Verfahren!)

Zurzeit Investigational New Drug (IND) Antrag von California Stem Cells

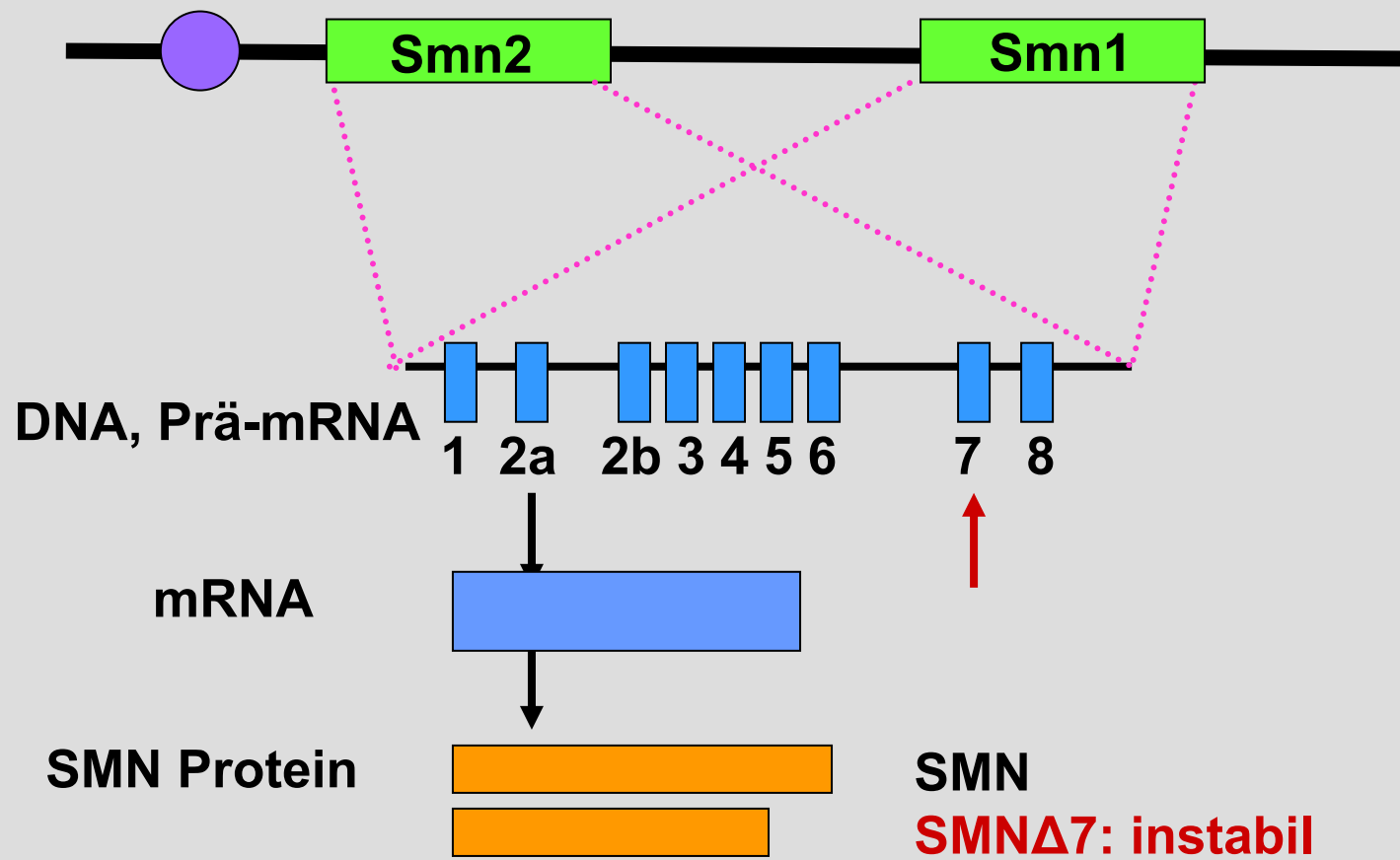
- **Motoneurone und Schädigungsorte bei der SMA**
- **Genetik und Tiermodelle der SMA: Therapiestrategien, alte & neue Studien**
- **Wirkstoff-Entwicklung Ausblick**

Spinale Muskelatrophie (SMA)

- ist eine monogene Erkrankung durch Verlust des SMN1 (survival of motoneuron) Gens
- SMN2 ist eine fast identische Kopie, kann aber SMN1-Verlust nicht kompensieren
- Das SMN Protein wird in allen Zellen des Körpers hergestellt



Struktur der SMN Gen-Region



Die Anzahl der SMN2 Kopien in SMA I und III

<i>SMN2 Kopien</i>	Normal	SMA I	SMA III	Gesamt (SMA I + SMA III)
0	14.4%	0	0	
1	32%	7 (13.5%)	0 (0%)	7 (4.9%)
2	51%	43 (82.7%)	0 (0%)	43 (30.3%)
3	4%	2 (3.9%)	70 (77.8%)	72 (50.7%)
4		0 (0%)	20 (22.2%)	20 (14.1%)
Gesamt		52	90	142

Mehr SMN2 Kopien: mehr vollständiges SMN-Protein

Andere Gene beeinflussen den Verlauf der SMA (protective modifiers)

Plastin 3

MOD2

other candidates

Oprea et al., Science, 2008

SMN hat Kommunikationspartner mit unterschiedlichen Funktionen!

biogenesis of snRNPs / pre-mRNA splicing

Coilin, Galectin 1 + 3, U1-A, U2-A,

biogenesis of snRNPs

Gemin2 - Gemin8, Unrip,
Sm proteins, LSm proteins
UsnRNA, TGS 1,
Importin-b, Snurportin 1, ZPR-1

biosynthesis of pre-rRNA

Fibrillarin, GAR1, ISG20

processing of pre-rRNA

Nucleolin, B23

transcription activators

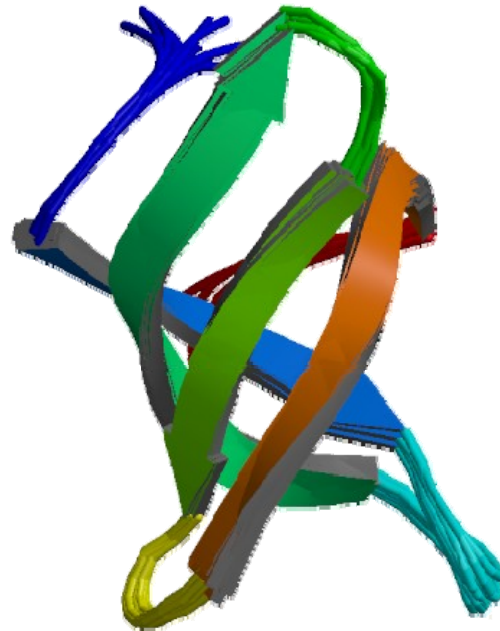
EWS, Papilloma Virus E2
Minute Virus NS1 + NS2,
EBNA2, EBNA6

apoptosis

p53, Bcl-2

transcription

RNA helicase A, RNA polymerase II,
Fuse-binding protein, mSin3a



Tudor domain of
the SMN protein

Selenko et al, 2001

mRNA transport

hnRNP-R, hnRNP-Q
Poly(A)-binding protein

Actin association

Profilin1, Profilin2
 α -Actinin

additional

FGF-2²³, Rpp20,
OSF4,
PP4, PPM1G

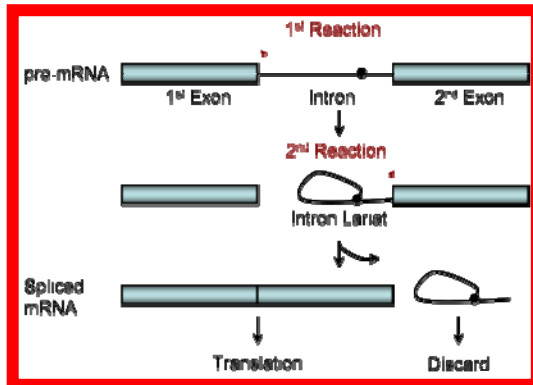
Wie kann die Menge verfügbaren SMN-Proteins erhöht werden?



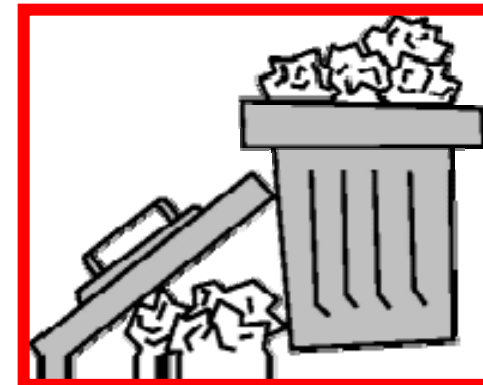
Erhöhung der
Produktion



Erhöhung der
Stabilität

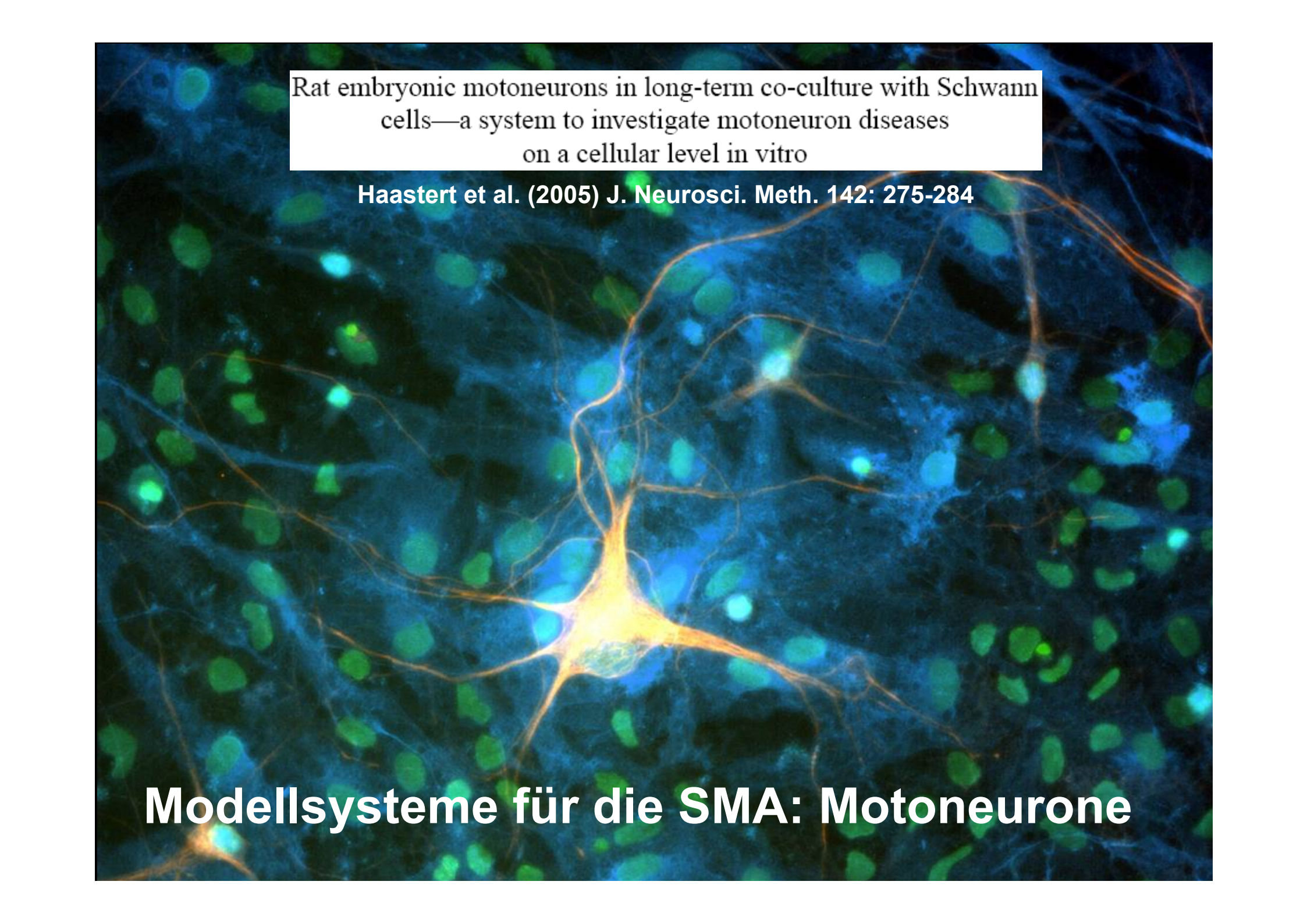


Veränderung
des Spleissings
(mehr vollst.
SMN)



Hemmung des
Abbaus

zusätzliche Genkopien



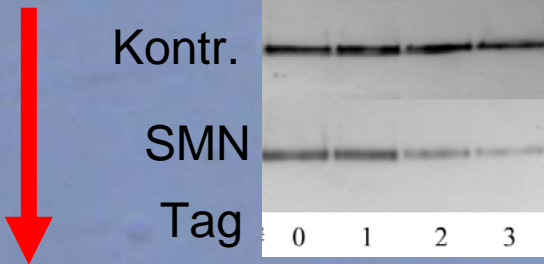
Rat embryonic motoneurons in long-term co-culture with Schwann cells—a system to investigate motoneuron diseases on a cellular level in vitro

Haastert et al. (2005) *J. Neurosci. Meth.* 142: 275-284

Modellsysteme für die SMA: Motoneurone

Ein Zellkulturmodell für SMA

**Transfektion mit siRNA
gegen SMN**

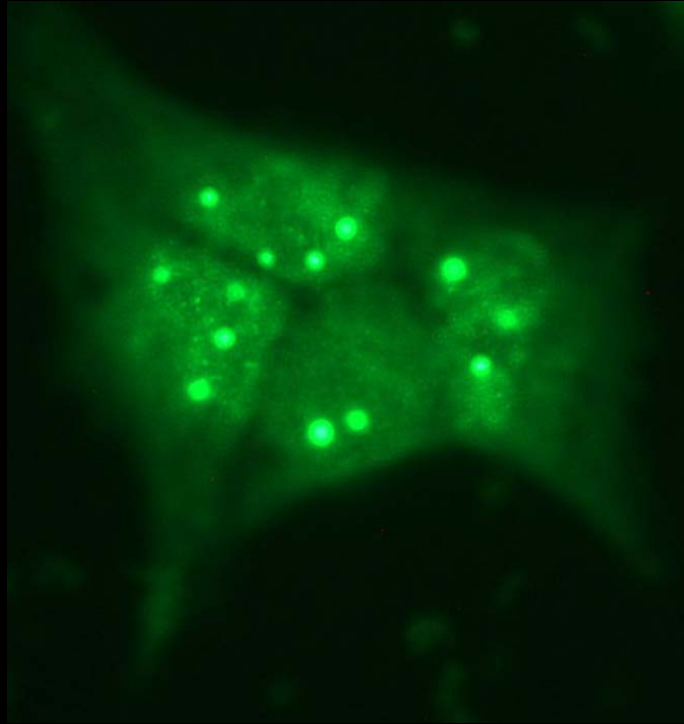


**SMN-Expression nimmt
ab**

Auf dem Weg zu einer Therapie der SMA: nicht nur Motoneurone als Zielstrukturen sind wichtig!

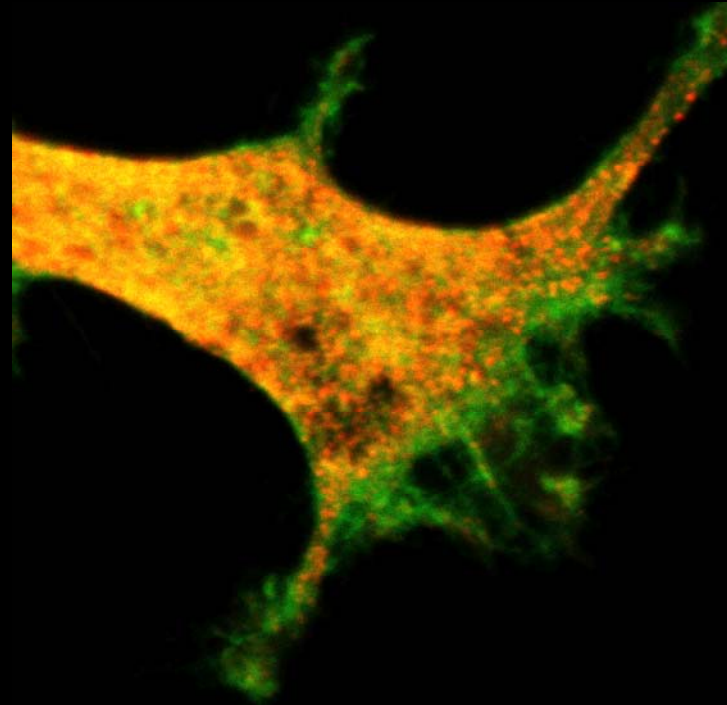
MacKenzie (2012), Hua et al. (2011)

**Auch wichtig für eine mögliche Gentherapie:
Einführen von „SMN-Genen“**



I.

SMN ist ein dynamisches Protein im Zellkern



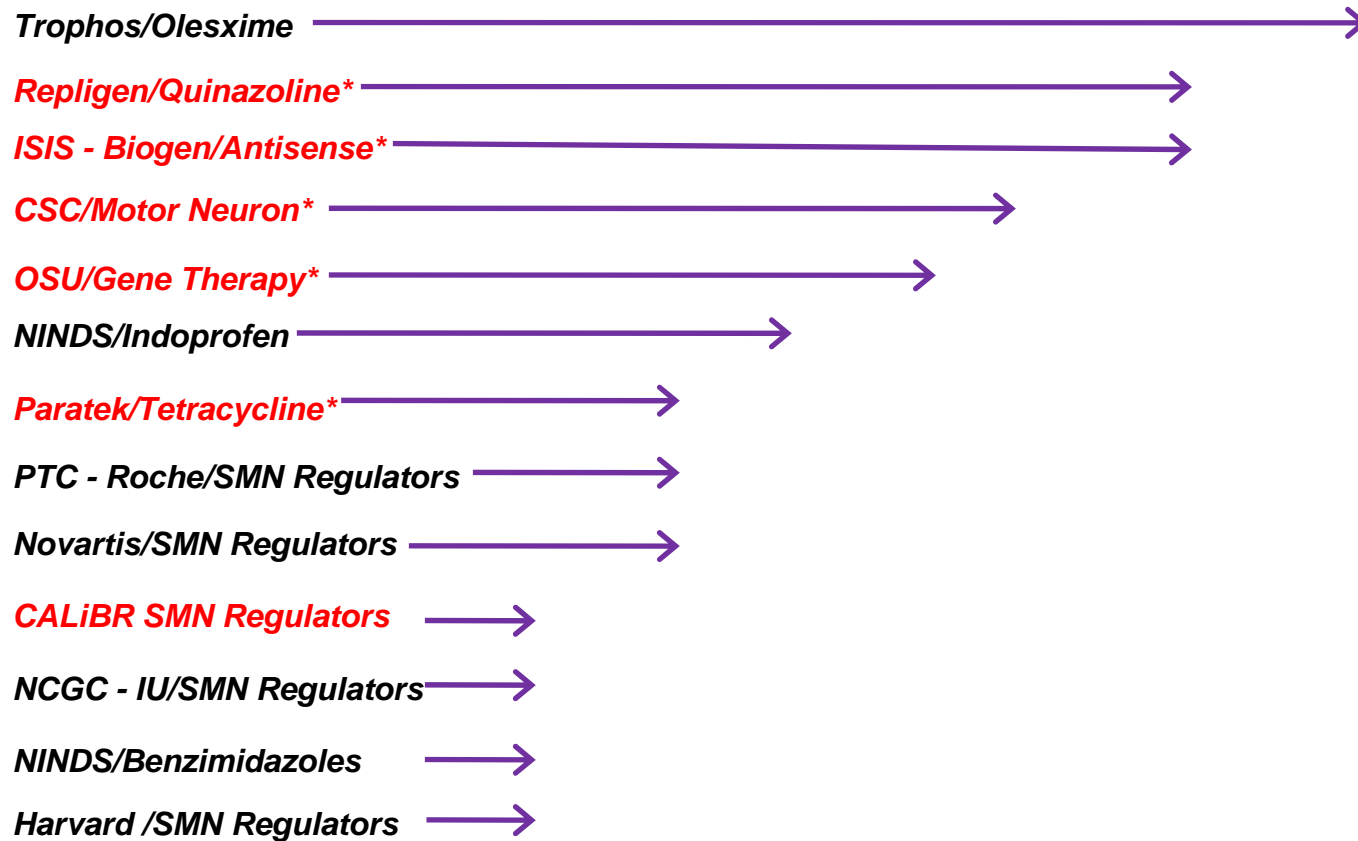
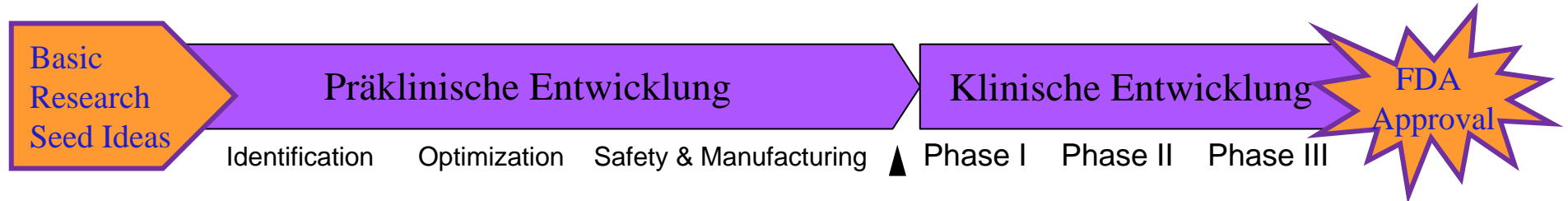
II.

SMN lokalisiert auch in Axonen

**Defekte des
Cytoskeletts!**

- **Motoneurone und Schädigungsorte bei der SMA**
- **Genetik und Tiermodelle der SMA: Therapiestrategien, alte & neue Studien**
- **Wirkstoff-Entwicklung Ausblick**

Aktueller Stand FSMA: SMA Therapie



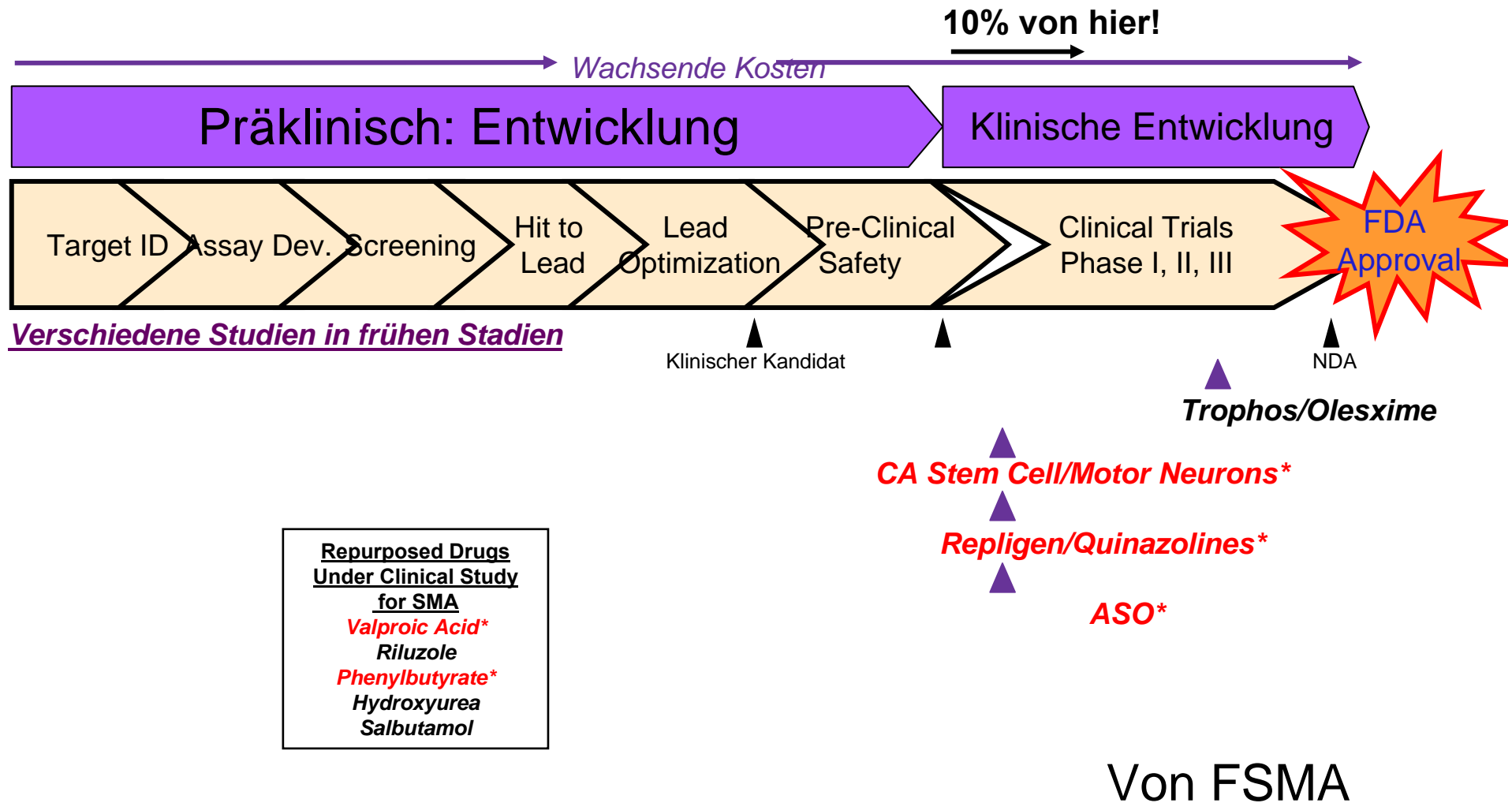
***Projects with
FSMA Funding
Involvement**

<u>Repurposed Drugs Studied for SMA</u>
<i>Valproic Acid*</i>
Riluzole
<i>Phenylbutyrate*</i>
Hydroxyurea
Salbutamol

IU = Indiana University
 NCGC = NIH Chemical Genomics Center
 NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Von FSMA

Aktueller Stand FSMA: SMA Therapie



16th FSMA Research Group Meeting 2012

