

Zum Thema

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) gehört zu einer Gruppe hereditärer Erkrankungen, die bei schweren, infantilen Formen unbehandelt zu progressiver Muskelschwäche, bulbärer Affektion und respiratorischer Insuffizienz führen [1]. Das klassische Verständnis der SMA als in erster Linie neuromuskulärer Erkrankung hat sich in den letzten zwei Dekaden gewandelt. Parallel zur Entwicklung innovativer Therapieansätze tritt die Bedeutung des multisystemischen Charakters der SMA immer deutlicher in den Vordergrund. Für das Krankheitskonzept und die künftigen Therapieaussichten zeichnen sich erste Konsequenzen ab.

Inhalt

- Pathogenese
- Progredienter Verlauf
- Klassifikation und Symptomatik

Spinale Muskelatrophie (SMA)

Krankheitsbild und Therapiekonzepte im Wandel

Die SMA ist eine seltene monogenetische Erkrankung, die in erster Linie durch den degenerativen Untergang von Alpha-Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks und die konsekutive progressive Muskelschwäche und Muskelatrophie gekennzeichnet ist [2]. Bei der Mehrheit der SMA-Erkrankungen handelt es sich um die 5q-assoziierte SMA mit autosomal-rezessivem Erbgang, die auf homozygote Deletionen und/oder Mutationen des Gens SMN1 auf Chromosom 5q13 zurück-

geht. Der Verlust oder Defekt dieses Gens hat eine verringerte Produktion des Proteins SMN („survival motor neuron“) zur Folge, welches für das Überleben von Motoneuronen essenziell ist [3]. Das erweiterte Wissen um die pathophysiologischen Zusammenhänge der Erkrankung der letzten Jahrzehnte hat den Grundstein für die Entwicklung moderner Therapieansätze gelegt. Nach der Entdeckung des SMN1-Gens stellte sich heraus, dass der Mensch über ein bis mehrere Kopien des

SMN2-Gens verfügt [4]. Während SMN1 für das SMN-Protein kodiert, ist das paraloge Gen SMN2 aufgrund eines ausgetauschten Nukleotids (C-T-Nukleotid austausch) in Exon 7 nicht in der Lage, den Verlust von SMN1 vollständig zu kompensieren [4]. Das resultierende SMN-Isoprotein weist zu ca. 90% eine höhere Instabilität auf und wird rasch abgebaut (Abb. 1/Infografik, S. 3) [2, 3, 5].

Jenseits der Motoneuronen

SMN wird über alle Zelltypen und Organsysteme hinweg ubiquitär exprimiert [6]. Das multifunktionale Protein ist damit nicht nur für Motoneuronen überlebenswichtig, sondern auch am RNA-Metabolismus beteiligt und in eine Vielzahl grundlegender Prozesse involviert, die für die Zellhomöostase relevant sind [7–9]. So ist SMN beispielweise auch am Zusammenbau des Spleißosoms und an der Biogenese von Ribonukleoproteinen beteiligt. Das Spleißosom wird zum Spleißen benötigt, d.h. der Entfernung nicht kodierender Bereiche von RNA-Kopien und somit Voraussetzung einer erfolgreichen Proteinherstellung. Darüber hinaus übernimmt SMN Funktionen

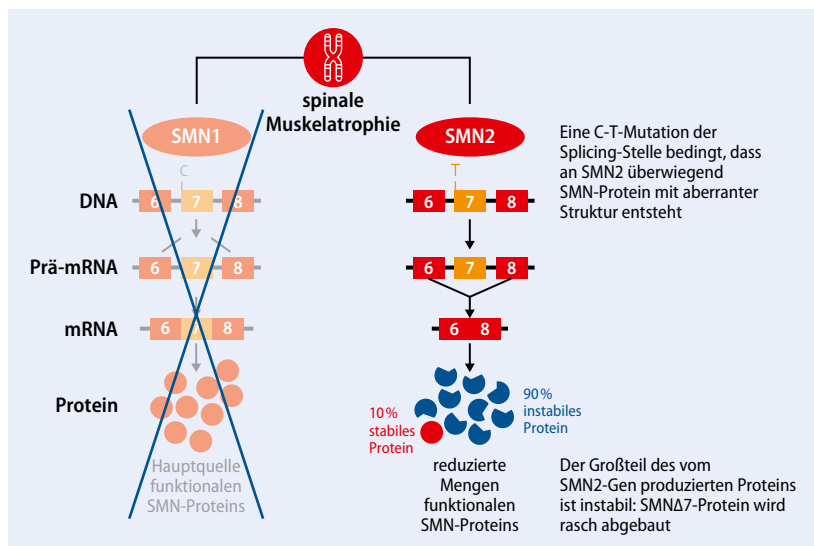


Abb. 1 ▲ Deletionen/Mutationen im SMN1-Gen als molekulare Ursache der SMA (mod. nach [5])

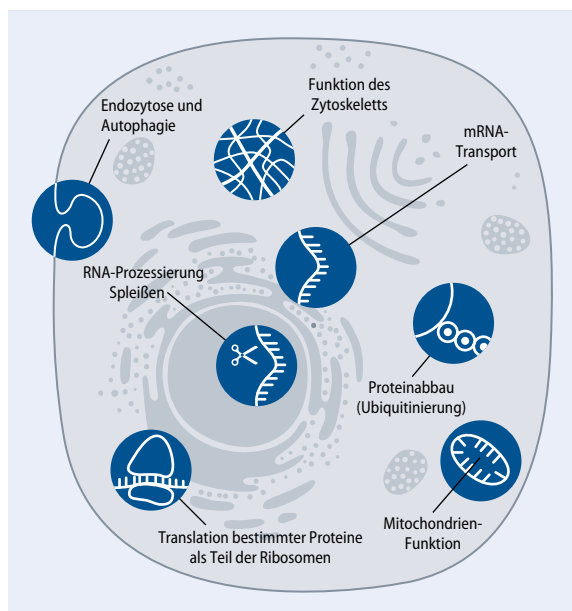


Abb. 2 ◀ Das multifunktionale SMN ist u. a. für Prozesse zuständig, die der Zellhomöostase dienen [7–9]

im Zellhaushalt, die u. a. den mRNA-Transport, die lokale Translation, aber auch die Zytoskelettdynamik, Endozytose oder Autophagie betreffen (Abb. 2).

Experimentelle Modelle weisen darauf hin, dass die SMN-Defizienz auch die Formation von Myotuben beeinträchtigt und SMN-defiziente Muskelzellen eine fehlerhafte Zellmigration sowie Störungen der fokalen Adhäsionen und des Aktinzytoskeletts aufweisen [10]. Neben Motoneuronen sind auch andere Zelltypen des Nervensystems pathophysiologisch involviert, darunter sensorische Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten. Überdies mehren sich Hinweise, denen zufolge vor allem bei schweren Formen der SMA auch Organsysteme auf peripherer Ebene durch erniedrigte SMN-Proteinspiegel in ihrer Entwicklung und Funktionalität beeinträchtigt werden [11] (Infografik, S. 3).

Neue SMA-Phänotypen?

SMA-Patienten werden in Typ 0 bis Typ 4 unterteilt, die sich nach dem Alter der Erstmanifestation, den erreichbaren motorischen Meilensteinen und der Lebenserwartung richten (Tabelle, S. 4).

Die Identifizierung des SMA-verursachenden Gens und ihrer Modifikatoren hat die Entwicklung neuer Therapieansätze ermöglicht, so auch erstmals der Verringerung der SMN-Proteinspiegel verlaufsmodifizierend entgegenzuwirken. Weitere Prüfpräparate befinden sich in der klinischen Testung [2]. Von künftigen Therapieoptionen wird u. a. erwartet, dass sie aufgrund der systemischen Verfügbarkeit potenziell auch peripher SMN-Proteinlevel erhöhen könnten [12].

Der Wandel in der SMA-Therapie ermöglicht zunehmend Langzeitverläufe,

die zur Ausbildung klinisch neuer Phänotypen führen dürfte: So könnten sich im Zuge der verbesserten Lebenserwartung häufiger Patienten der SMA-Typen 1 und 2 mit frühen bzw. weniger progredienten Wirbelsäulendeformitäten vorstellen, die eine nachhaltige operative Korrektur erlauben würden [12].

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung sind SMA-Patienten auf eine umfassende, multidisziplinäre Versorgung angewiesen. In Deutschland halten spezialisierte Neuromuskuläre Zentren (NMZ) die erforderlichen Strukturen vor, so dass sich eine frühzeitige Anbindung an ein NMZ empfiehlt [13].

Literatur

1. Kolb SJ, Kissel JT, *Neurol Clin* 2015, 33:831–846
2. Wirth B et al., *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2020, 21:231–261
3. Lefebvre S, *Cell* 1995, 80:155–165
4. Lorson CL et al., *PNAS* 1999, 96:6307–6311
5. Butchbach MER, *Front Mol Biosci* 2016, 3:7
6. The Human Protein Atlas, www.proteinatlas.org/ENSG00000172062-SMN1/tissue (letzter Zugriff: 8.9.2020)
7. Singh RN et al., *Biochim Biophys Acta* 2017, 1860:299–315
8. Chaytow H et al., *Cell Mol Life Sci* 2018, 75:3877–3894
9. Lauria F et al., *Nat Cell Biol* 2020, 22:1239–1251
10. Bricceno KV et al., *Hum Mol Genet* 2014, 23:4745–4757
11. Yeo CJ, Darras BT, *Pediatr Neurol* 2020, 109:12–19
12. Yu-Han TL et al., *Spine J* 2020; S1529-9430(20)31053-6
13. Die DGM (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.) ergänzt fortlaufend die Liste der behandelnden Kliniken: www.dgm.org/muskelerkrankungen/spinale-muskelatrophie

Impressum

Spinale Muskelatrophie: Krankheitsbild und Therapiekonzepte der SMA im Wandel
Literaturarbeit

Bericht:
Dr. Yuri Sankawa, München

Redaktion:
Andrea Krahnert

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Beilage in „DGNeurologie“
Band 3, Heft 6, November 2020

Mit freundlicher Unterstützung der
Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3
14197 Berlin

Geschäftsführer:
Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

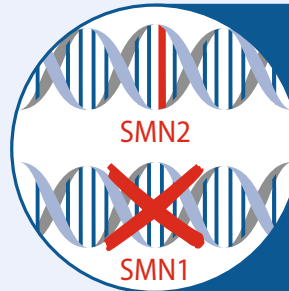
© Springer Medizin Verlag GmbH

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Ist die SMA reine Nervensache?

Die 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, progrediente, genetische neuromuskuläre Erkrankung.¹ Aufgrund eines Gendefekts kommt es zur Motoneuronendegeneration und in Folge zur Muskelschwäche. Das führt zur Einschränkung der Mobilität, zu Kontrakturen, Skoliose, Atem- und Schluckproblemen. Bei schweren Formen der SMA sind auch weitere Organe in ihrer Funktion beeinträchtigt.² Eine zentrale Rolle spielen dabei ubiquitär verringerte SMN-Proteinlevel.

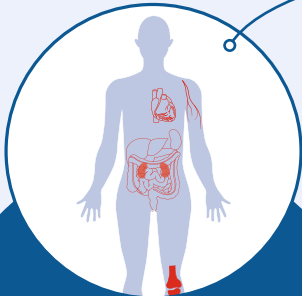
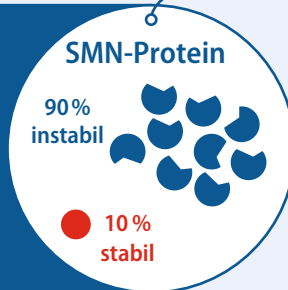


Die Ursache der SMA

Die 5q-assoziierte SMA wird durch Mutation und/oder Deletion im SMN1-Gen, das für das Protein SMN (Survival Motor Neuron) codiert, verursacht.¹ Bei Menschen mit SMA ist die Synthese des SMN-Proteins auf das paraloge Gen SMN2 beschränkt.³ Die SMN2-Gensequenz weist im Vergleich zu SMN1 in Exon 7 einen C-T-Nukleotidaustausch auf, wodurch dieses Exon im mRNA-Spleißprozess meist übersprungen wird und ein funktionsunfähiges Protein entsteht.⁴

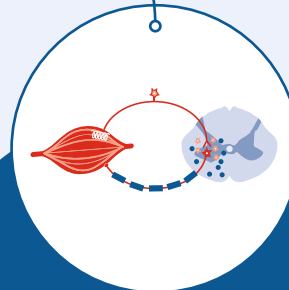
Ubiquitär verringerte Konzentrationen eines elementaren Proteins

Durch den aberranten Spleißprozess des SMN2-Gens sind ca. 90 % des gebildeten Proteins instabil und werden rasch abgebaut.³ Da das SMN-Protein ubiquitär exprimiert wird, weisen fast alle Körperzellen von Menschen mit SMA verringerte Mengen an SMN-Protein auf.^{5,6} Dieses Protein ist aber für grundlegende zelluläre Vorgänge wichtig, denn es ist an fast allen Prozessen des RNA-Metabolismus bis hin zur Proteinsynthese beteiligt.⁷⁻⁹



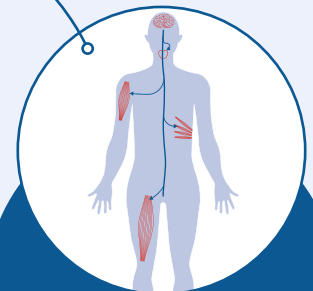
Hinweise auf periphere Auswirkungen

Vor allem bei schweren Formen der SMA scheinen auch periphere Organe durch zu geringe SMN-Proteinlevel in ihrer Entwicklung und Funktion beeinträchtigt zu sein: Dabei wurden Herzfehlbildungen und mikrovaskuläre Schäden beschrieben. Gastrointestinal zeigten sich Fettlebererkrankungen, Dyslipidämien, eine reduzierte Darmmotilität oder im Pankreas eine verminderte Insulin-Synthese. Immunologisch wurde die SMN-Proteindepletion mit einer verstärkten Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber in Verbindung mit einer systemischen Entzündungsreaktion assoziiert.⁶



Auch andere Zellen der Muskelfunktion sind betroffen

Verringerte SMN-Proteinlevel scheinen auch andere an der Muskelfunktion beteiligte Zellen direkt in ihrer Entwicklung und Funktion zu beeinträchtigen.¹¹⁻¹⁵ In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Schwann-Zellen eine gestörte Axon-Myelinisierung aufweisen.¹² Bei Astrozyten ließen sich morphologische und zellphysiologische Alterationen nachweisen.¹³ Auch sensorische Neurone zeigten bei SMN-Proteinmangel im Embryonalstatus eine gestörte Entwicklung;¹⁴ und auch der Myogenese-Prozess von Myoblasten war beeinträchtigt.¹⁵ All diese Beeinträchtigungen tragen zur SMA-Pathophysiologie bei.¹⁵








Motoneuronendegeneration und Muskelatrophie

Motoneurone reagieren auf einen SMN-Proteinmangel besonders sensibel.¹⁰ Er führt zu ihrer fortschreitenden Degeneration und in Folge zur Muskelatrophie.³

Literatur : 1. Lefebvre S, Cell 1995, 80:155-165; 2. Wang CH et al., J Child Neurol 2007;22:1027-1049; 3. Wirth B et al., Ann Rev Genomics Hum Genet 2020, 21:231-261; 4. Monani UR et al., Hum Mol Genet 1999, 8:1177-1183; 5. Nash LA et al., Curr Mol Med 2016;16:779-792, 6. Yeo CJ, Darras BT, Pediatr Neurol 2020, 109:12-19; 7. Chaytow H et al., Cell Mol Life Sci 2018, 75: 3877-3894; 8. Lauria F et al., Nat Cell Biol 2020, 22:1239-1251; 9. Singh RN et al., Biochim Biophys Acta 2017, 1860:299-315; 10. Monani UR, Neuron 2005, 48:885-869; 11. Summer CJ, Crawford TO, J Clin Invest 2018, 128:3219-3227; 12. Hunter G et al., Hum Mol Genet 2014, 23: 2235-2250; 13. McGivern JV et al., Glia 2013, 61: 1418-1428; 14. Jablonka S et al., Hum Mol Genet 2006, 15:511-518; 15. Bricceno KV et al., Hum Mol Genet 2014, 23:4745-4757

Klassifikation und Symptomatik der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie (SMA)^{1–11}

SMA-Typ Alter bei Erkrankungsbeginn	Beste je erreichte motorische Funktion	Lebens- erwartung	Anzahl SMN2- Genkopien	Symptome
Typ 0 pränatal 	Sitzen niemals möglich	<6 Monate	1	<ul style="list-style-type: none"> • schwere muskuläre Hypotonie • fetaler Bewegungsmangel • Areflexie • respiratorisches Versagen • faziale Diplegie • Herzfehler • Gelenkkontrakturen
Typ 1 0–6 Monate 	Sitzen niemals möglich	<2 Jahre	2	<ul style="list-style-type: none"> • schwere muskuläre Hypotonie der Rumpf-, Extremitäten- und Bulbärmuskulatur • fehlende Kontrolle beim Halten des Kopfes • schwacher Hustenstoß • ggf. Atrophie und Faszikulation der Zunge • geschwächte Interkostalmuskulatur, nie jedoch des Diaphragmas resultierend in einer paradoxen Atmung (Zwerchfellatmung) und glockenförmigem Thorax
Typ 2 <18 Monate 	Stehen niemals möglich	>2 Jahre	3	<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Entwicklungsstufen der frühen Kindheit werden verspätet erreicht • Kleinkinder können ohne Hilfsmittel sitzen • ggf. Schluckschwierigkeiten • häufig schwache Interkostalmuskulatur in Verbindung mit Zwerchfellatmung • Schwierigkeiten beim Abhusten • feiner Tremor in oberen Extremitäten • meist Entwicklung einer Skoliose und Gelenkkontrakturen
Typ 3 >18 Monate 	Stehen und Laufen möglich Gehfähigkeit kann im Laufe der Erkrankung wieder verloren gehen	normal	3–4	<ul style="list-style-type: none"> • Symptome der Muskelschwäche mit variablem Beginn • frühe Meilensteine der Entwicklung werden meist vergleichbar mit Gesunden erreicht • Schwierigkeiten beim Essen, Schlucken oder Husten sind während der Kindheit sehr selten • es kann zur Ausbildung von Skoliose, Osteoporose und Übergewicht kommen • häufig treten Muskelschmerzen und Gelenküberlastungen auf
Typ 4 ≥20 Jahre 		normal	>4	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelschwäche tritt in der Regel erst in der zweiten oder dritten Lebensdekade auf, mit einem schleichenden Beginn und langsamer Verschlechterung • bulbäre Muskeln und Atemmuskeln sind in der Regel nicht betroffen