

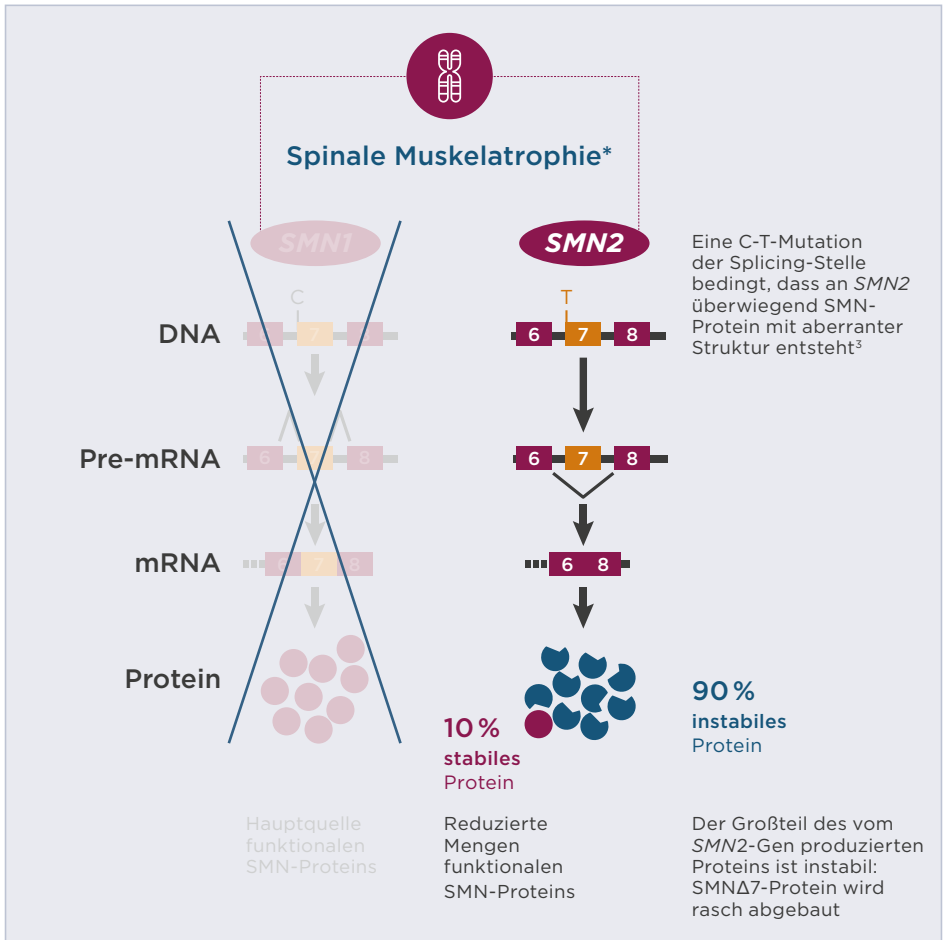
SPINALE MUSKELATROPHIE (SMA):

**Warum ist eine Erhöhung
des SMN-Proteinspiegels
im gesamten ZNS und
darüber hinaus sinnvoll?**



SMN DESTINATION
EVERYWHERE
NEUE WEGE ERKUNDEN

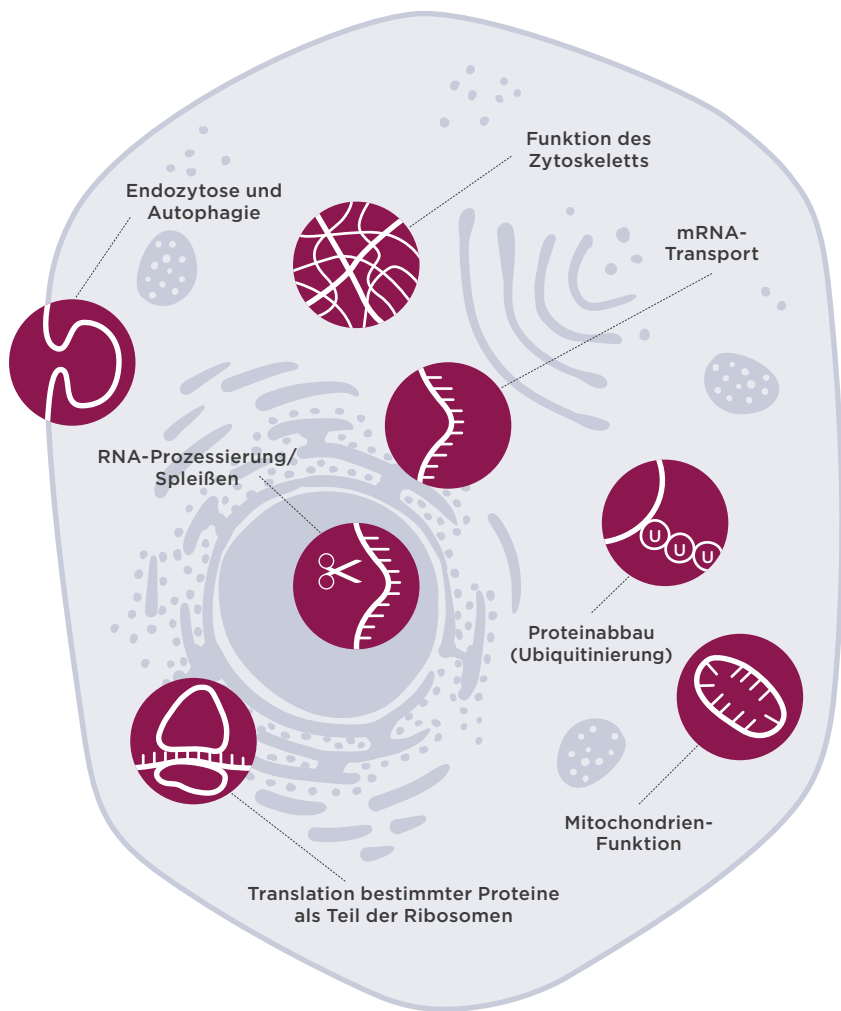
Menschen mit SMA* weisen reduzierte Mengen an funktionalem SMN-Protein auf^{1,2}



Ursache der SMA ist eine Mutation und/oder Deletion im *SMN1*-Gen. Das homologe *SMN2*-Gen kann den Funktionsverlust des *SMN1*-Gens nur unzureichend kompensieren, da es nur reduzierte Mengen an SMN-Protein bildet.^{1,2}

* 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Das SMN-Protein erfüllt grundlegende zellbiologische Funktionen im gesamten Körper^{2,4-7}

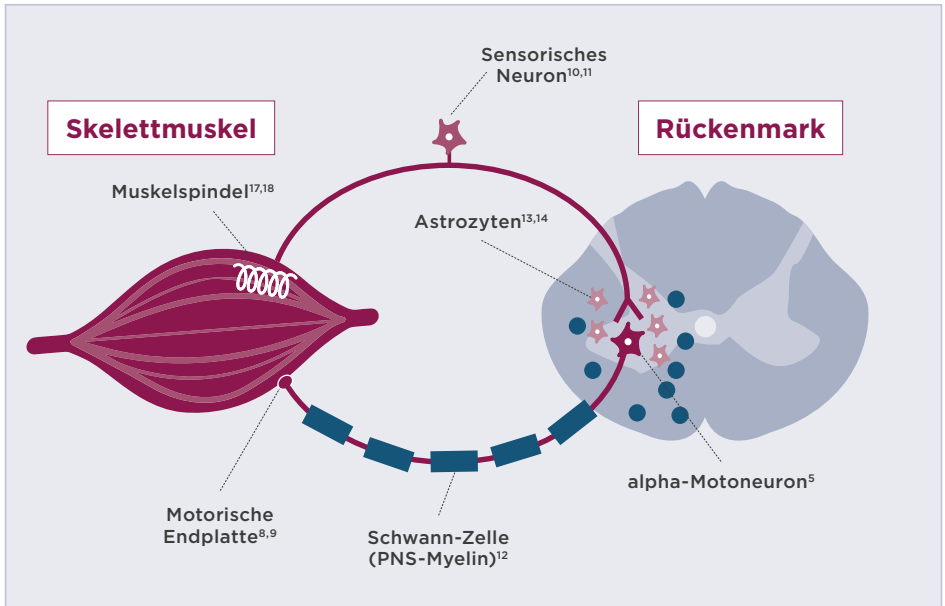


Im Menschen wird das SMN-Protein ubiquitär exprimiert.^{2,4}



Das SMN-Protein sichert das Überleben der Motoneurone und die Bewegungsfähigkeit im Körper⁵

Ein SMN-Proteinmangel wirkt sich in verschiedenen an der Muskelfunktion beteiligten Zellen aus:^{5,8-16}

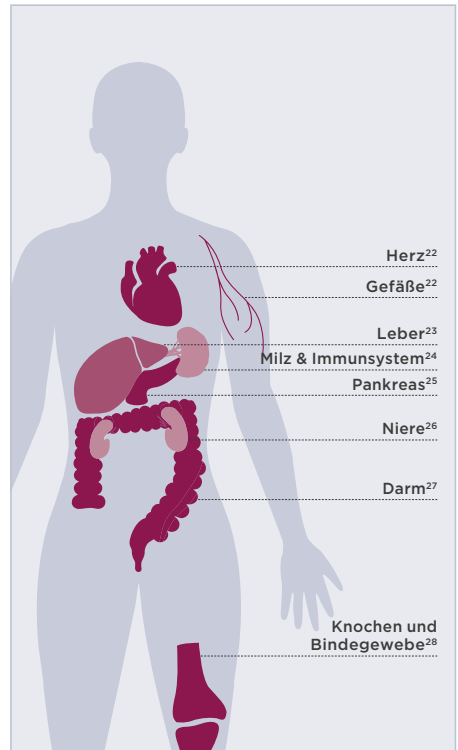
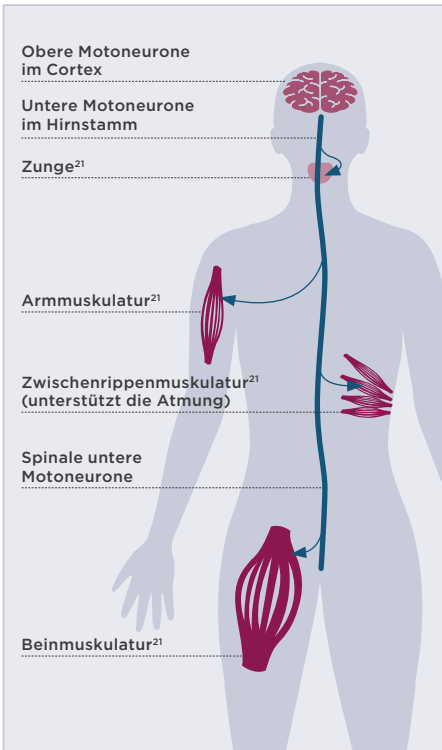


Ein SMN-Proteinmangel führt zur Degeneration von alpha-Motoneuronen und beeinträchtigt darüber hinaus Astrozyten, sensorische Nervenzellen, Schwann-Zellen und die motorische Endplatte. In diesem Zusammenspiel kommt es zum Verlust motorischer Fähigkeiten.¹⁵

Bei schwerer SMA scheinen Organe im ganzen Körper beeinträchtigt zu werden¹⁹

Die Degeneration von Motoneuronen führt zu Muskelatrophie und betrifft neben dem Bewegungsapparat auch Schluck- und Atemmuskeln.^{20,21}

Menschen mit schweren Formen der Erkrankung zeigen auch Beeinträchtigungen in anderen Geweben und Organsystemen.¹⁹



Wäre es nicht sinnvoll, die SMA ganzheitlich zu betrachten?



SMA = Spinale Muskelatrophie; **SMN** = Survival of Motor Neuron; **PNS** = Peripheres Nervensystem; **ZNS** = Zentrales Nervensystem

Referenzen

1. Lefebvre S et al. Cell 1995;80:155-65.
2. Nash LA et al. Curr Mol Med 2016;16(9):779-92.
3. Lorson CL et al. PNAS 1999;96:6307-11.
4. Hamilton G et al. Trends in Mol Med 2013;19:40-50.
5. Chaytow H et al. Cell Mol Life Sci 2018;75:3877-94.
6. Lauria F et al. BioRxiv 2019. doi: <https://doi.org/10.1101/751701>.
7. Singh RN et al. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech 2017;1860:299-315.
8. Martinez TL et al. J Neurosci 2012;32(25):8703-15.
9. Murray LM et al. Hum Mol Genet 2008;17:949-62.
10. Jablonka S et al. Hum Mol Genet 2006;15:511-8.
11. Fletcher EV et al. 2017;30(7):905-16.
12. Hunter G et al. Hum Mol Genet 2014;23:2235-50.
13. Martin JE et al. J Neurosci 2017;37(21):5309-18.
14. McGivern JV et al. Glia 2013;61:1418-28.
15. Sumner CJ, Crawford TO. J Clin Invest 2018;128:3219-27.
16. Sleigh JN et al. Dis Model Mech 2011;4:457-67.
17. Kararizou E et al. Acta Histochemica 2006;108:265-69.
18. Kim JK et al. J Clin Invest 2020;130(3):1271-87.
19. Yeo CJ, Darras BT. Pediatr Neurol epub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003>.
20. Kolb SJ, Kissel JT. Neurol Clin 2015;33:831-46.
21. Wang CH et al. J Child Neurol 2007;22(8):1027-49.
22. Rudnik-Schoneborn S et al. Muscle Nerve 2010;42:144-7.
23. Deguise M-O et al. Ann Clin Transl Neurol 2019;6:1519e1532.
24. Khairallah MT et al. Hum Mol Genet 2017;26:932e941.
25. Bowerman M et al. Hum Mol Genet 2014;23:3432-44.
26. Mercuri E et al. Neuromuscul Disord 2018;28:103-15.
27. Davis RH et al. J Child Neurol 2014;29:1467e1472.
28. Wasserman HM et al. Neuromuscul Disord 2017;27:331e337.