

Neues zu Studien bei aut.-rez. spinaler Muskelatrophie



Ulrike Schara

**Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Essen**

Aut.-rez. spinale Muskelatrophie - Typ Werdnig-Hoffmann (SMA Typ Ia) -

Besonderheiten:

Die Kinder sind motorisch
deutlich beeinträchtigt:

„Floppy infant“ plus Areflexie, Faszikulationen
der Zunge, aber mental ganz wach!

I.d.R. keine primäre respiratorische Insuffizienz

Diagnosesicherung:

Deletion Exon 7/8 des telSMN (Chr. 5q)
in 95%, 5% Punktmutationen mögl.



Aut.-rez. spinale Muskelatrophie - SMA Typ II -

Anamnese

- Unauff. SS und Geburt
- Auffällige motorische Entw., dabei mental wach
- CK normal!
- Diagnose durch die gezielte genetische Analyse

Aktuell 5,11 Jahre

- Freies Sitzen möglich
- **Symptomatische Therapie**
 - Orthopädie:
Hilfsmittel, Operationen
 - Pneumologie:
PSG, nicht-invasive Maskenbeatmung
 - Kardiologie
 - Physiotherapie

Aut.-rez. spinale Muskelatrophie - Typ Kugelberg-Welander (SMA Typ III) -

Anamnese

- Unauff. SS und Geburt
- Auffällige motorische Entw. mit verzögertem freien Laufen
- **CK normal bis leicht erhöht,**
proximale Schwäche der unteren Extremitäten,
Wadenhypertrophie, Zehenspitzenengang

Diagnostik

Myosono, NLG, EMG,
vor Biopsie Beleg / Ausschluss einer
SMA Typ III

DD: Becker-Muskeldystrophie, LGMD

→ Orthopädie, Physiotherapie





➤ Pathophysiologie

Progredienter Untergang der 2. Motoneurone

Abbau der spinalen motorischen Bahnen

Abbau der nachgeschalteten peripheren Nerven

Generalisierte Atrophie der Skelettmuskulatur

➤ Genetik

„Loss of function“ Mutationen im *SMN1*-Gen (**S**urvival of **m**otor **n**euron **1**, telomerisch, 5q13.2)

SMN2-Gen (**S**urvival of **m**otor **n**euron **2**, zentromerisch) zu 99% identisch zu *SMN1*

Bei SMA SMN-Proteinbiosynthese vermindert, Apoptose vermehrt

SMN2 kann Fehlen von SMN1 kompensieren





Untersuchungen bei SMA

- **Aktivierung des *SMN2* Gens → vermehrte Synthese des *SMN2*-Transkripts**
 - Natriumbutyrat, Phenylbutyrat, Hydroxyurea, Valproinsäure
- **Valproinsäure ist der best untersuchte Histondeacetylase-Inhibitor**
- **In vitro und in vivo Studien** mit positiven Effekten → klinische Studien
- **Ergebnisse bei Patienten sind sehr heterogen** von Erhöhung des SMN-Proteins mit Verbesserung von Muskelkraft und –funktion bis hin zu fehlenden Effekten oder Verschlechterung der klinischen Symptomatik
- **Aktuellste Daten:** 3 Monate Behandlung mit VPA führte bei SMA I und II zur Erhöhung des SMN-Proteins in peripheren mononukleären Zellen; VPA verbesserte die mot. Funktion bei SMA **Patienten** unter 5 Jahren, aber NW!
- **CARNIVAL-Studie** (VPA plus Carnitin): Nach 6 Monaten keine signifikante Verbesserung bei nicht gehfähigen **Patienten** mit SMA II und III, auch nicht bei SMA I





Untersuchungen bei SMA

- **Aktivierung des *SMN2* Gens → vermehrte Synthese des SMN2-Transkripts**
 - **Histondeacetylase-Inhibitoren der 2. Generation**
Suberoylanilid Hydroxaminsäure **Saha ist am besten untersucht**
Erhöhung von SMN-Protein bei gutem Zytotoxizitäts- und NW-Profil
Positive Effekte im **Mausmodell**, vermindert embryonale Letalität bei nur einer *SMN1* Kopie/Allel, erhöht die Anzahl der α -Motorneurone, Anzahl der Muskelfasern und die Komplexität der Endplatte im **Mausmodell**
 - **Panobinostat (bekannt von onkologischen Studien):** Erhöht SMN-Produktion, Transkription von Gemin-2 und -3 in **Fibroblasten**, erhöht *SMN2* Expression in humanen neuronalen Stammzellkulturen, im **Mausmodell** und in **Fibroblasten** von SMA-Patienten (VPA non-responder)
 - **Prolactin** mit positiven Effekten auf die SMN-Produktion im **Mausmodell**





Untersuchungen bei SMA

- **Erhalt des Exon 7 im *SMN2* Gen → vermehrte Synthese des SMN2-Transkripts**
 - **Alternatives Splicen:** Natrium Vanadat, Aclarubicin, Curcumin
Untersuchungen an **Fibroblasten** zeigen vermehrte Inklusion von Exon 7
Untersuchungen am **Mausmodell**: Physikalische Aktivität zeigt positive Effekte!
 - **Alternatives Splicen:** Synthetische Antisense-Oligonucleotide, Tetrazyklinderivate
Untersuchungen an **Fibroblasten von SMA Patienten** und **Mausmodellen**
 - **Phase 1 Studie ISIS-SMNRx** bei 28 Patienten, 2-14 Jahre alt, ASO einmalig intrathekal, LP gut durchzuführen, gute Verträglichkeit, **HFMSE, MUNE und CMAP besser**
Phase II / III Studie geplant





Untersuchungen bei SMA

- **Stabilisierung der SMN-mRNA → vermehrte Synthese des SMN2-Transkripts**

Aminoglykoside, Indoprofen, Ataluren: Überlesen eines Stopcodons, keine überzeugenden positiven Effekte an **Fibroblasten und im Mausmodell**

- **Neuroprotektion der α -Motoneurone**

Riluzole, Kreatin, Gabapentin, L-Carnitin ohne signifikante Effekte





Untersuchungen bei SMA

➤ **Neurotrophe Faktoren**

Cardiotrophin-1, TRH vielversprechend im **Zell- und Tiermodell**

Salbutamol positiv bei **Patienten** mit SMA II und III,
Wachstumshormontherapie negativ

Derzeit Studie mit Olexosime bei **Patienten** mit SMA Typ II und III,
Ergebnisse stehen aus

➤ **Stammzelltherapie**

Embryonale Stammzellen, neurale Stammzellen:
Positive Ergebnisse in **Zellkulturen und Mausmodellen**

➤ **Gentherapie**



Untersuchungen bei SMA

Neuer Therapieansatz - Olesoxime (TRO19622)

Wirkmechanismus:

- Modulation von mPTP (mitochondrial Permeability Transition Pore)
- Membrangebundenes Protein mit Kanalfunktion
- Wird aktiviert / geöffnet bei oxidativem Stress (z.B. Ischämie)
- mPTP-Öffnung vermittelt (u.a. über Ca-Influx) Apoptose
- Modulation von mPTP verhindert / vermindert Apoptose
- **Protektion der Mitochondrien**
- Überlebenswahrscheinlichkeit von Zellen steigt





Neuer Therapieansatz - Olesoxime (TRO19622)

Daten zur Wirksamkeit

➤ **Präklinische Daten:**

Antiapoptotische Effekte in der Zellkultur (Neuronen)

Gesteigertes Auswachsen von Neuriten

➤ **Neuroprotektive und neuroregenerative Effekte in 4 Tiermodellen:**

Längeres Überleben im SMA- und ALS-Mausmodell

Gesteigerte neuronale Regenerationsfähigkeit: Ratten & Mäuse





Neuer Therapieansatz - Olesoxime (TRO19622)

Nebenwirkungen

➤ Tierversuch:

Reduziertes Vitamin K & Blutung in männl. Ratten (100 mg/kg/Tag)

Gastrointestinale Beschwerden (weiche Stuhlgänge)

EKG-Auffälligkeiten (AV-Block ° II) (250-1000 mg/kg/Tag)

Phase I an gesunden Probanden:

Nicht veröffentlichte Daten: Nur gastrointestinale Beschwerden





Studie

- Doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Medikamentenstudie
- 1/3 Plazebo, 2/3 Verum, insgesamt 150 Patienten
- Dauer der Studie insgesamt: 104 Wochen
- Phase II-Studie (Sicherheit, Effektivität)
- SMA II- und nicht mehr gehfähige SMA III-Patienten
- 20 - 25 Zentren in D, F, I, GB, P, NL, B
- Nach einem Jahr Überprüfung: Ggfs. Verum für alle Patienten



Untersuchungen bei SMA

- **Problempunkte bei der Durchführung klinischer Studien zur Entwicklung neuer Therapieoptionen bei SMA**
 - Zahlreiche Studien schon in den letzten Jahren durchgeführt, häufig kein positiver Effekt
 - **Cave:** Durchführung an Zelllinien, Tiermodellen oder Patienten??
 - **Design schwierig, weil:** seltene Erkrankung, klinisch variable Verläufe, Beurteilungskriterien? Biomarker? *outcome measures*?
 - **Internationale Studien notwendig!**
 - **Derzeit bleibt eine gute multidisziplinäre Betreuung und Behandlung der Goldstandard!**
 - **Carrier- und Neugeborenen-Screening??**



Quellen

- Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. Trends in Molecular Medicine 2013; 19:40-50
- Nurputra DK, San Lai P, Harashap NIF, et al. Spinal muscular atrophy: From Gene discovery to clinical trials. Annals of Human Genetics 2013; 77:455-463
- Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schöneborn S. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? J Anat 2013; 1-14
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. [Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy.](#) J Child Neurol 2007 Aug; 22(8):1027-49
- <http://www.treat-nmd.de/>





DANKE!

vogelbilderbuch - M.Ruppen 2011