

Rdzeniowy zanik mięśni - od mutacji do terapii.

Monika Gos

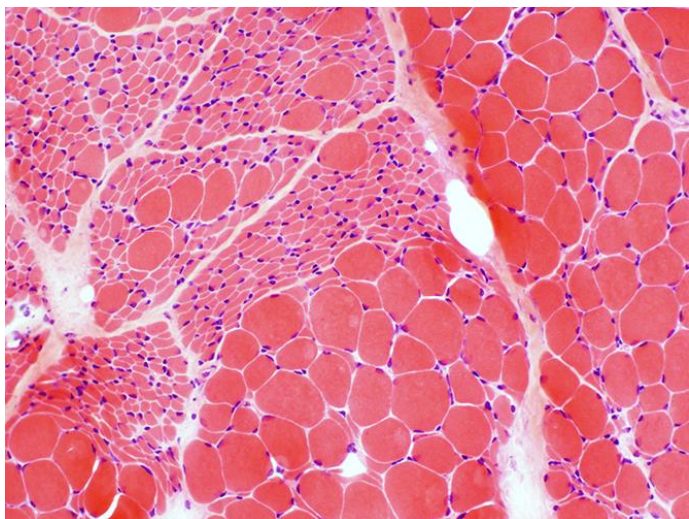
Zakład Genetyki Medycznej

Instytut Matki i Dziecka

Kurs: Genetyka i genomika chorób neurologicznych.

Rdzeniowy zanik mięśni

- postępująca choroba neurodegeneracyjna
- osłabienie i atrofia mięśni
- zanik neuronów ruchowych rdzenia kręgowego i pnia mózgu
- częstość występowania: 7.8-10 / 100 000 żywych urodzeń



nieprawidłowy rozwój systemu nerwowo-mięśniowego, zwłaszcza w zakresie połączeń nm. (zwiększona apoptoza neuronów ruchowych)
histopatologicznie: mniejsze i zgrupowane mikrotubule obok hypertroficznych włókien mięśniowych

Objawy kliniczne

osłabienie siły mięśniowej

wiotkość

objawy wyrażone bardziej w kończynach dolnych i mięśniach dosiebnych

najsłabsze: mięśnie obręczy biodrowej

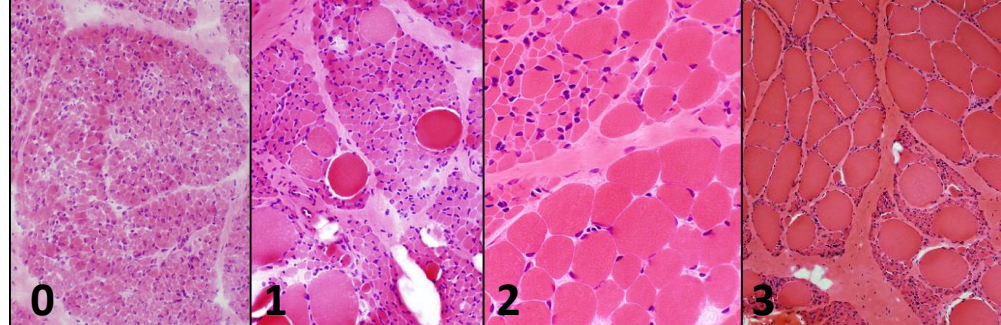
choroba nie dotyczy przepony i mięśni zewnętrznych gałki ocznej

inne objawy: drżenie palców, odruchy głębokie – zniesione lub zanikające (odruch kolanowy)

układ czuciowy – zachowany

rozwój intelektualny - prawidłowy

Klasyfikacja SMA

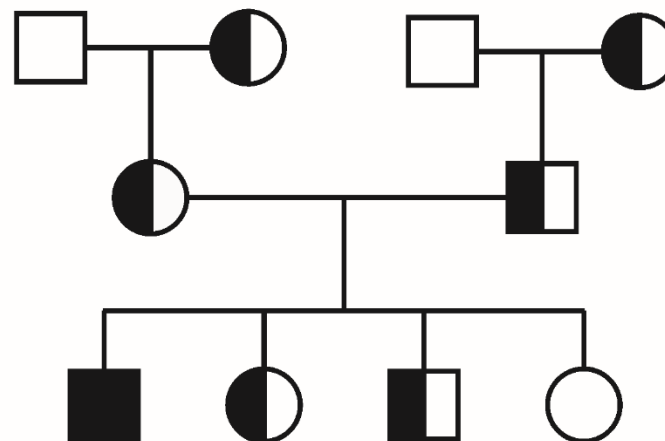


typ podtyp	początek objawów	osiągnięte kroki milowe	objawy	rokowanie
SMA0	pren	brak	ciężka hipotonia, arefleksja, przykurcze, słabe ruchy	niewydolność oddechowa pierwsze minuty- dni życia, zgon w pierwszych tygodniach życia
SMA1	A	<2 tyg. życia	wiotkość, nie siedzi, nie siada, nie obraca się na boki, oddech przeponą; w postaci 1c- możliwa kontrola głowy	zgon/sztuczna wentylacja do 2/4 rż
	B	<3 mż		
	C	<6 mż		
SMA2	6-18 mż	siedzenie	osłabienie proksymalne, nigdy nie chodzi samodzielnie	przeżycie do wieku dorosłego
SMA3	A	< 3rż	proksymalne osłabienie siły mięśniowej, kkd>kkd; u części chorych utrata zdolności samodzielnego chodzenia	przeżycie jak w populacji ogólnej
	B	>3 rż		
	C	>12rż		
SMA4	>20-30rż	prawidłowy rozwój	proksymalne osłabienie siły mięśniowej, głównie obręcz biodrowa	przeżycie jak w populacji ogólnej

Ann Neurol 2017;81:355–368

Rdzeniowy zanik mięśni

- dziedziczenie AR
- częstość nosicielstwa: 1:38-1:70
- teoretyczna częstość: 2-7/10 000
- wyższa niż obserwowana



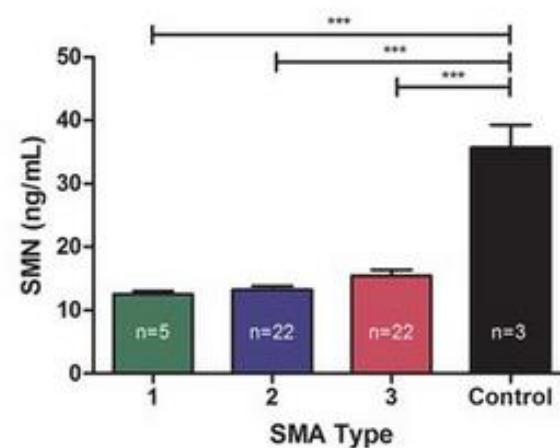
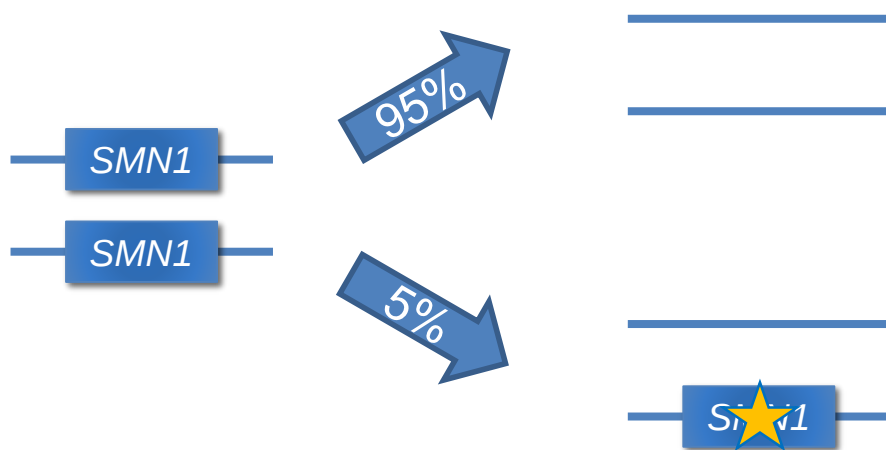
LOCUS SPRZĘŻONY Z CHOROBA:
5q11.1-13.3 (*SMN1*)

Gen *SMN1* i białko SMN

- Gen *SMN1* – 9 eksonów, 294 aminokwasy
- survival motor neuron
- ekspresja we wszystkich typach komórek
- najwyższa w neuronach ruchowych
(wykazuje ekspresję specyficzną miejscowo i czasowo)
- lokalizacja komórkowa: cytoplazmatyczna (tworzenia snRNP assembly) i jądrowa (gems, ciała Cajala)
- tworzy kompleks SMN z geminami (2-8) i białkiem unrip
- odpowiedzialne za procesowanie RNA
(w tym: składanie transkryptu i transport wzdłuż aksonów)

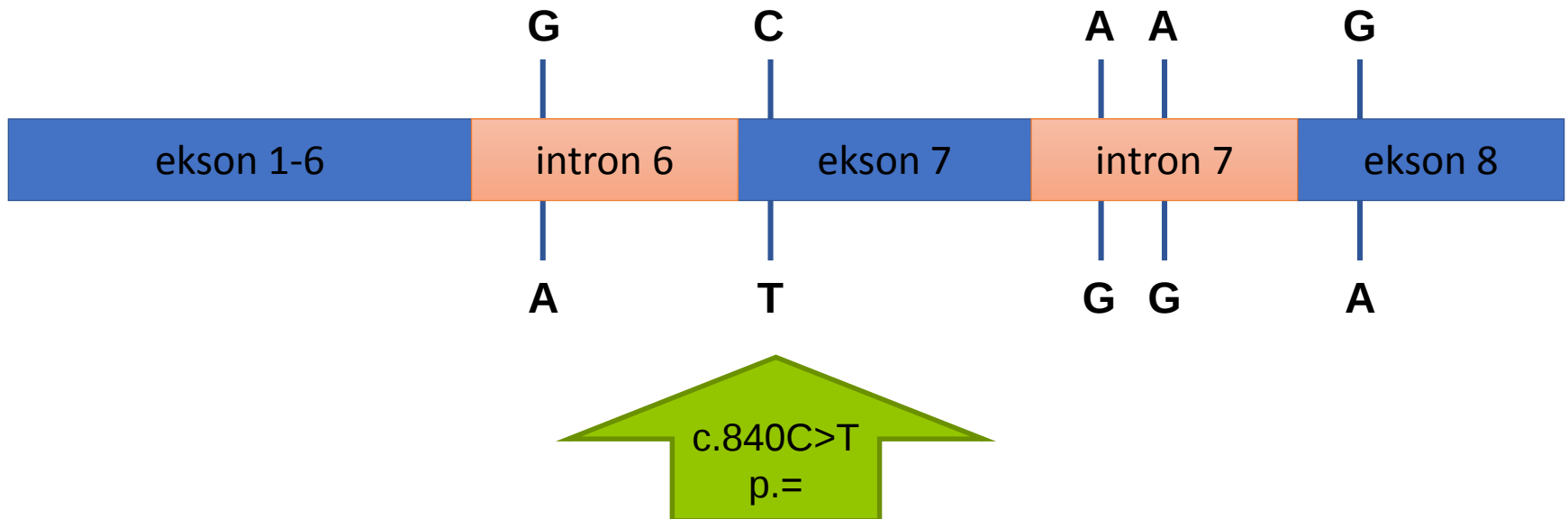
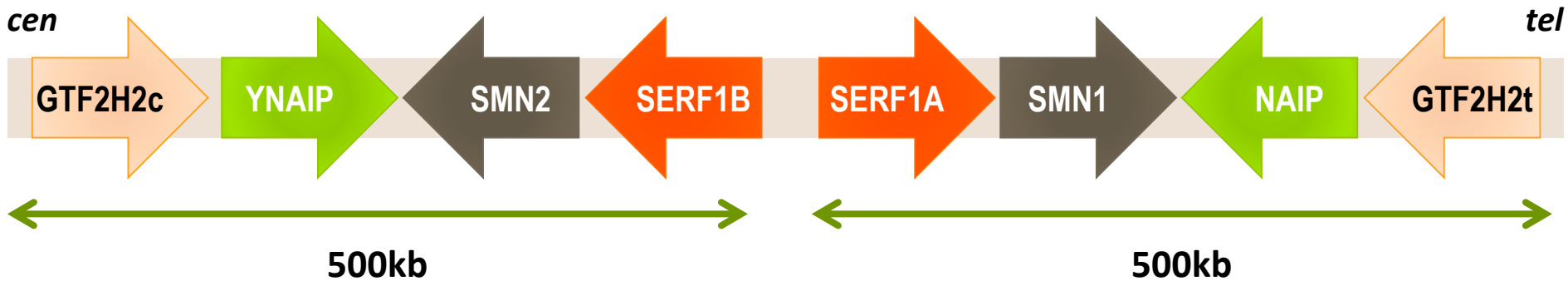
Rdzeniowy zanik mięśni - przyczyny

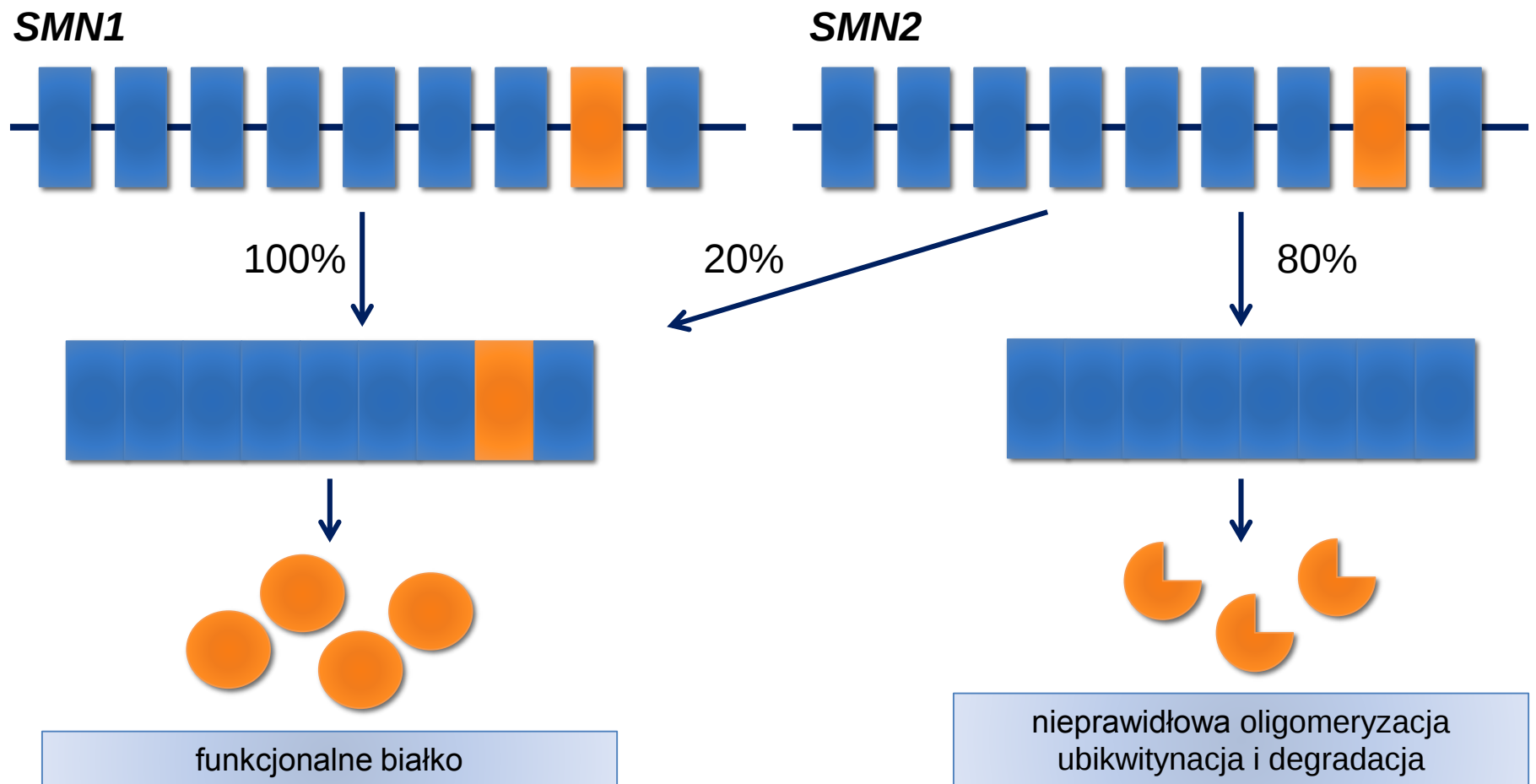
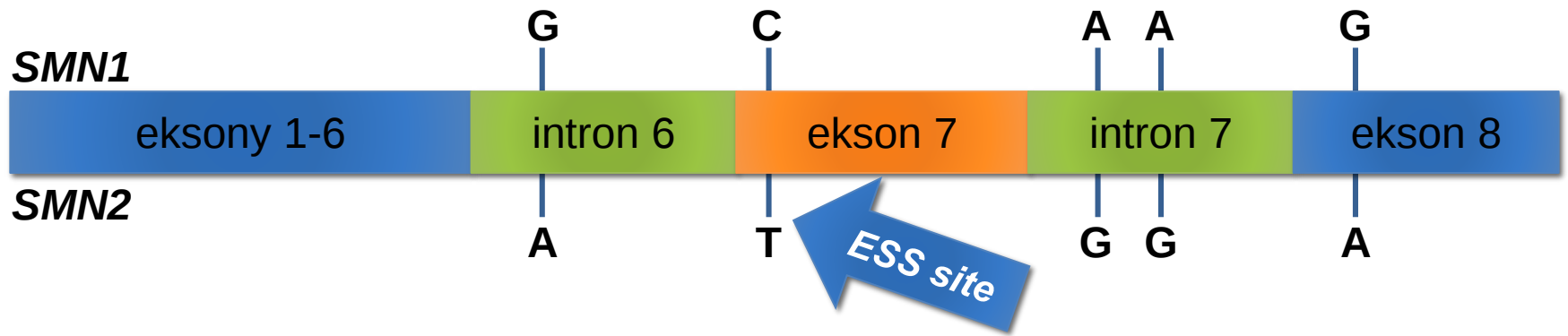
- 95% delecja homozygotyczna eksonu 7 *SMN1*
- w większości przypadków: odziedziczona od obojga rodziców
- 2% - delecja *de novo* (zazwyczaj dziedziczona od ojca)
- delecja eksonu 7 *SMN1* może wynikać z konwersji *SMN1:SMN2*
- 5% - złożona heterozygotyczność: delecja eksonu 7 *SMN1* i punktowa mutacja patogenna w obecnej kopii genu *SMN1*



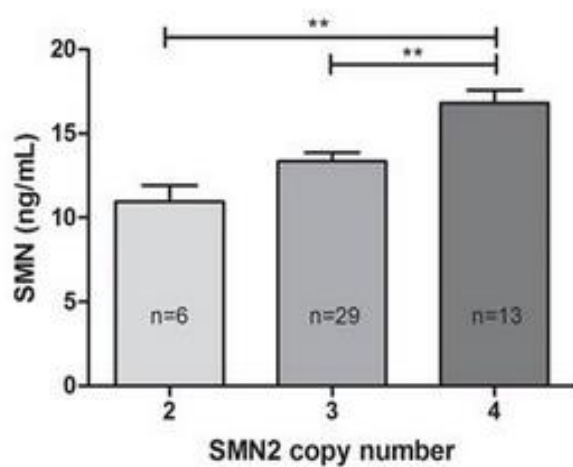
PLOS One 2016

SMN2 – paralog genu *SMN1*

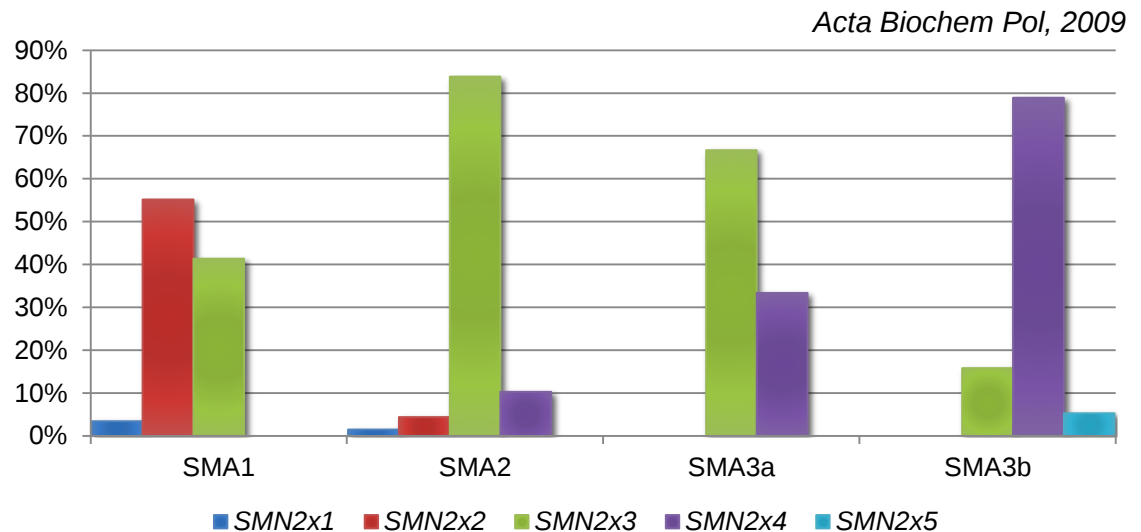




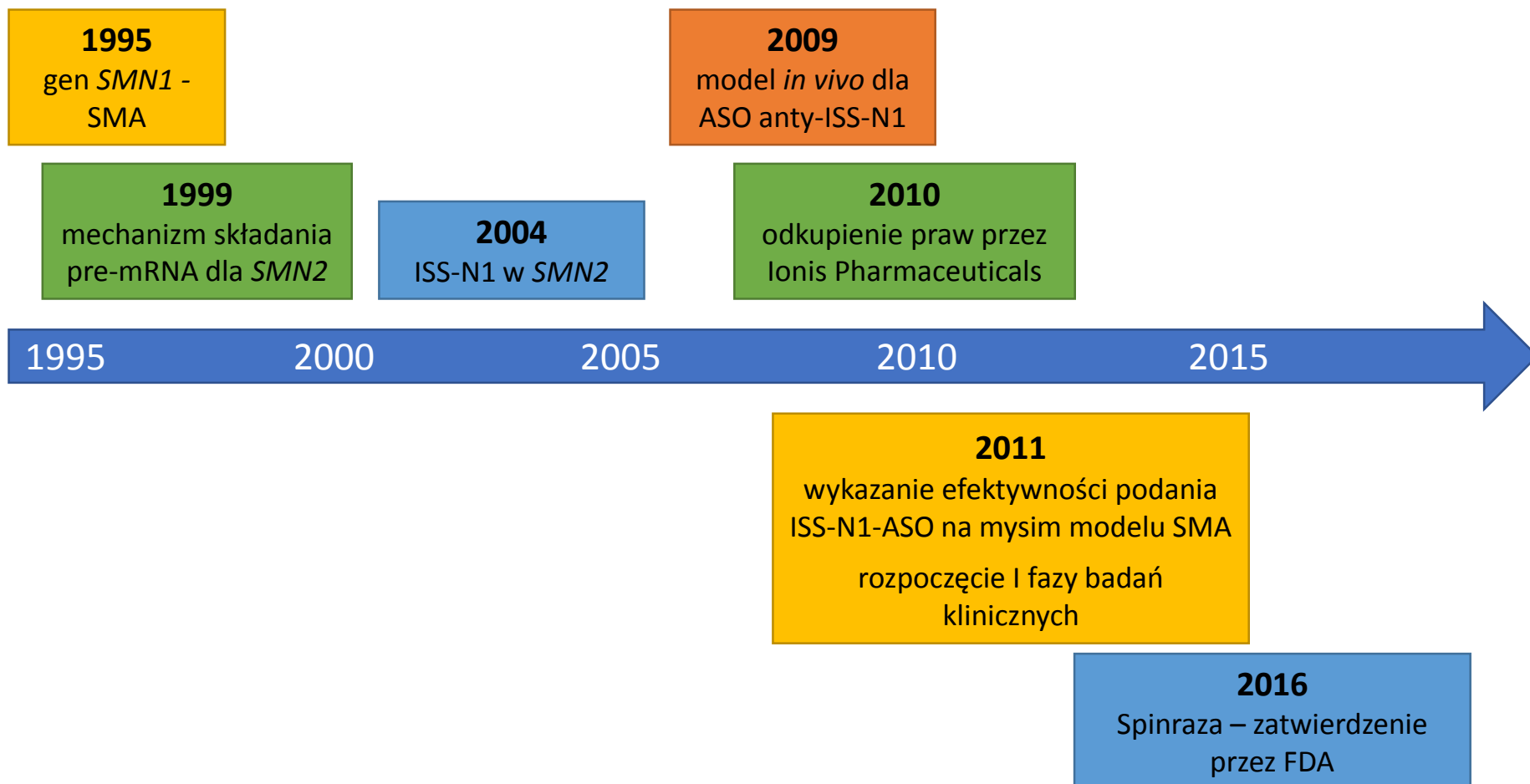
SMN2 jako modyfikator obrazu klinicznego choroby



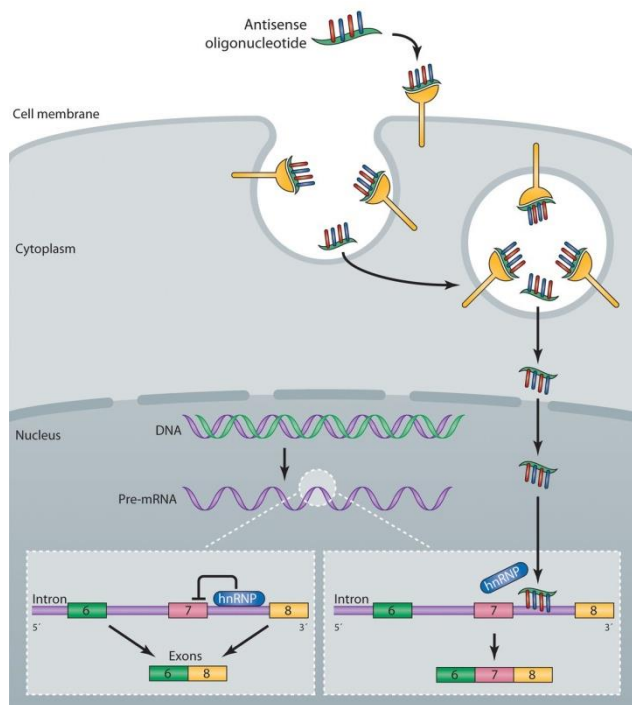
PLOS One 2016



Nusinersen / spiranza - Biogen



Nusinersen / spinraza



J Cell Biol, 2012

Wyniki fazy II dla dzieci z SMA 1 i SMA2/3:

- lek bezpieczny, dobrze tolerowany,
- wzrost poziomu SMN w PMR
- poprawa funkcjonalna

2014-2017- badania III fazy (SMA1, SMA2)

Zarejestrowany w USA i w Europie dla wszystkich trzech form

W Polsce JEST REFUNDOWANY (01.2019)

Koszt pierwszego roku leczenia - ok. 2,4mln

https://www.youtube.com/watch?v=bVi9L_3LWw4



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

Nusinersen / spinraza - dawkowanie



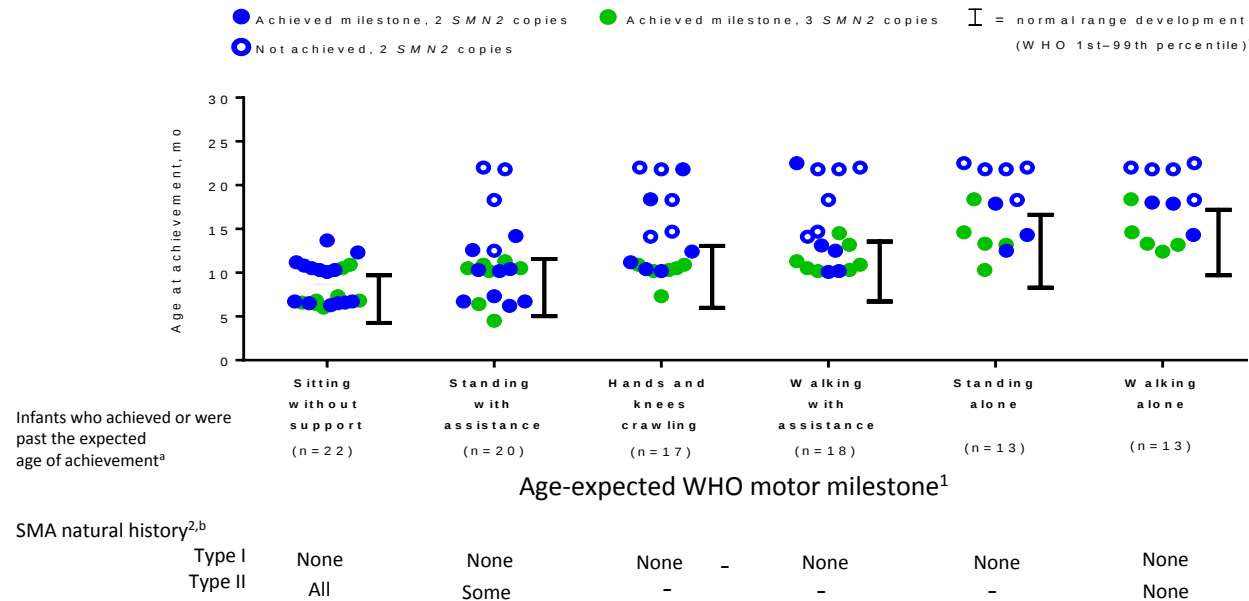
Koszt: 90.000EUR / dawka

Podanie: do kanału rdzenia kręgowego

Na podstawie: <https://www.spinraza.com/>

Achievement of Age-Expected WHO Motor Milestones

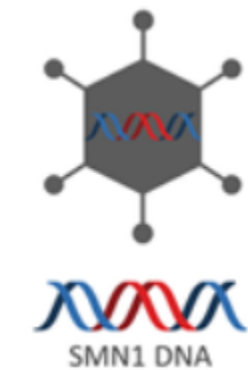
Infants treated with nusinersen achieved motor milestones (e.g., sitting, walking independently) beyond the natural history of SMA Type I or II, as well as what was observed in their untreated siblings



Dashed line indicates natural history data not available. NURTURE study interim analysis data cutoff date: July 5, 2017. ^aAge-expected WHO motor milestones were determined based on the WHO Multicenter Growth Reference Study windows of achievement in healthy children; for each motor milestone, infants who had not achieved the motor milestone but had not reached the age for the upper limit of achievement (i.e., WHO motor milestone 99th percentile) for the given motor milestone are not graphed. ^bMaximal motor function achieved based on classification of SMA phenotype.² 1. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:86-95. 2. Finkel R, et al.; ENMC SMA Workshop Study Group. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(7):593-602.

Terapia genowa - Zolgensma (AVXS-101) Novartis

wprowadzenie do komórek funkcjonalnej kopii genu *SMN1* – tylko 1 dawka leku
Badania kliniczne: STR1V EU, STR1VE, STRONG (2 sposoby podania leku)



Efficacy in Phase 1 Trial of AVXS-101



2 children can crawl, stand, and walk independently

Neurology 2017; 88 (16 Suppl): CT003

Inne formy terapii SMA

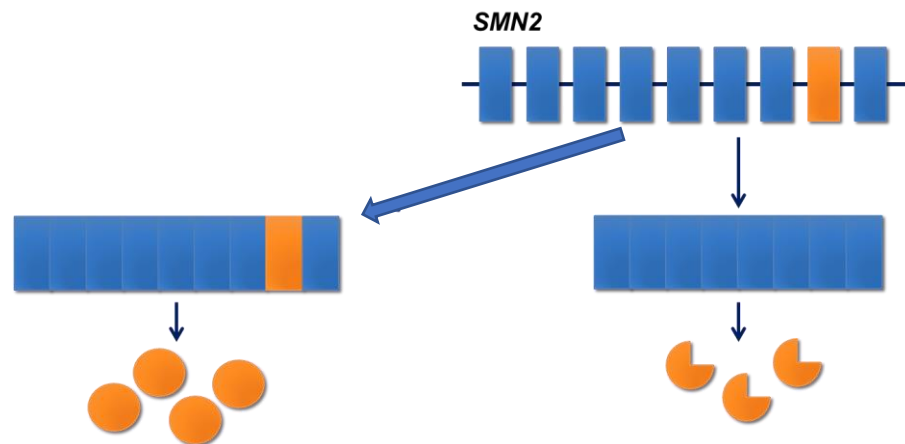
Terapia z wykorzystaniem małych cząsteczek - wzmocnienie ekspresji *SMN2*

- Roche-Genentech/PTC Therapeutics (II faza BK) - RG7916 (Risdiplam)
lek podawany doustnie 1 dawka/dzień; Firefish, Sunfish (Polska), Jewelfish
- Novartis (II faza BK) - LMI070 (Branaplam)
lek podawany doustnie 1 dawka / tydzień



W próbach przedklinicznych:

- DcpS inhibitor - chinazolina
- Calibr
- Rubin lab, Harvard University
- Androphy lab, Indiana University





AKTUALNOŚCI

RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI

LECZENIE

JAK DZIAŁAMY

WESPRZYJ NAS

O FUNDACJI



Konferencja SMA, VII Weekend ze SMAkiem, Józefów, 5-10.07.2019r.



Drozy Rodzice, informujemy, że tegoroczne:

Konsultacje z Chiara Mastellą

organizowane w ramach VII Weekendu ze SMAkiem, Holiday Inn Józefów, zaplanowane są dopiero na **poniedziałek, 8 lipca 2019.**

Jak co roku, Chiara będzie konsultować w pierwszej kolejności nowe diagnozy oraz inne mniejsze dzieci z SMA 1 i SMA 2. Do udziału serdecznie zaprasza również fizjoterapeutów zajmujących się na co dzień Waszymi dziećmi.

Proces wprowadzania leczenia SMA w Polsce

Proces wprowadzania leczenia SMA w Polsce wciąż trwa, mamy już wyłonione wszystkie ośrodki, które będą prowadzić leczenie lub już zaczęły to robić. Listę szpitali można znaleźć na stronie Fundacji SMA: <https://www.fsma.pl/leki/nusinersen/jednostki-szpitalne-prowadzace-program-leczenia-rdzeniowego-zaniku-miesni/>.

[ZOBACZ WIĘCEJ](#)

🕒 • 14 maja 2019

WESPRZYJ WALKĘ Z SMA

Przekazuję

zł

Dziękujemy, działamy dzięki Waszym wpłatom

