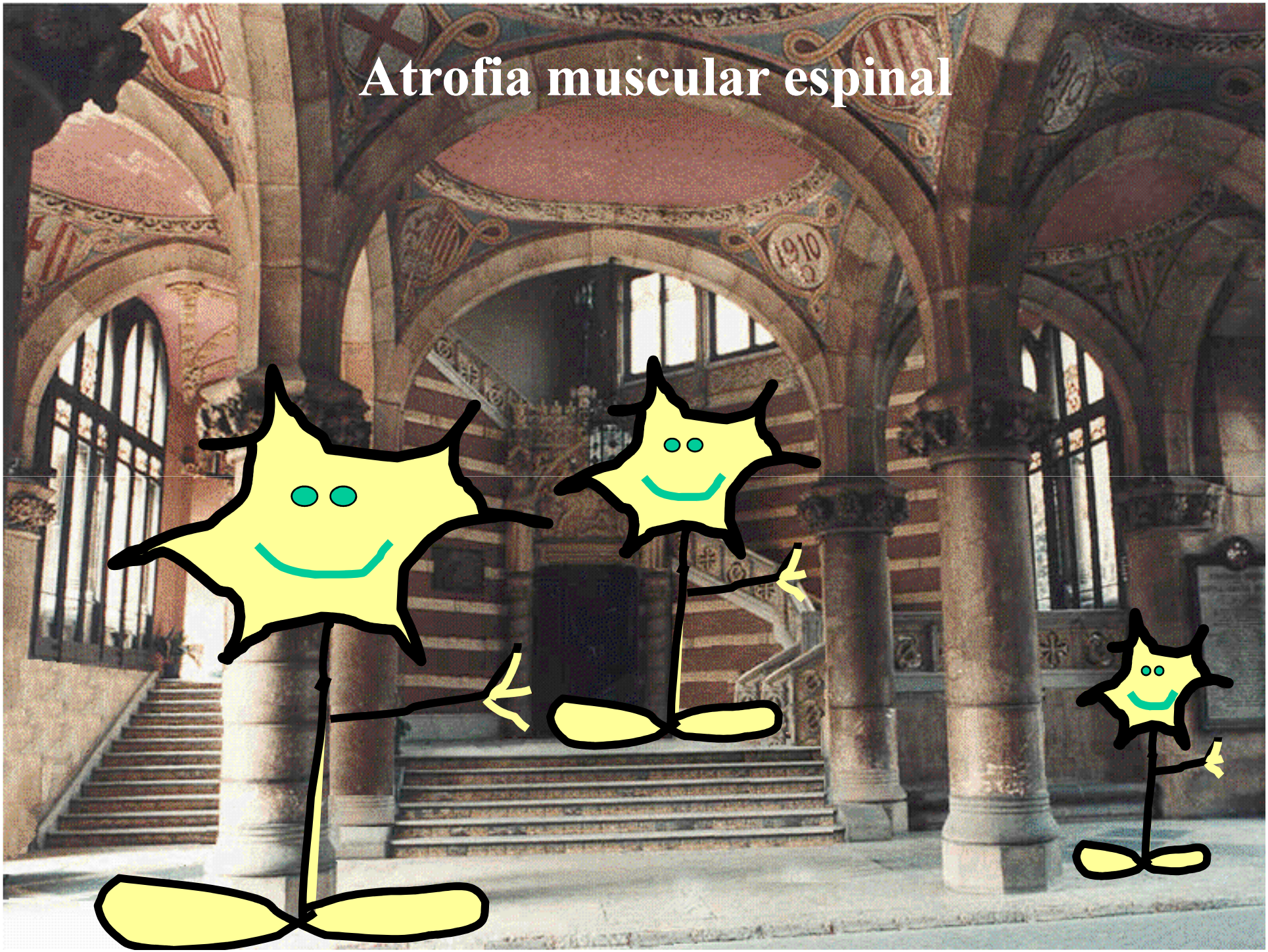
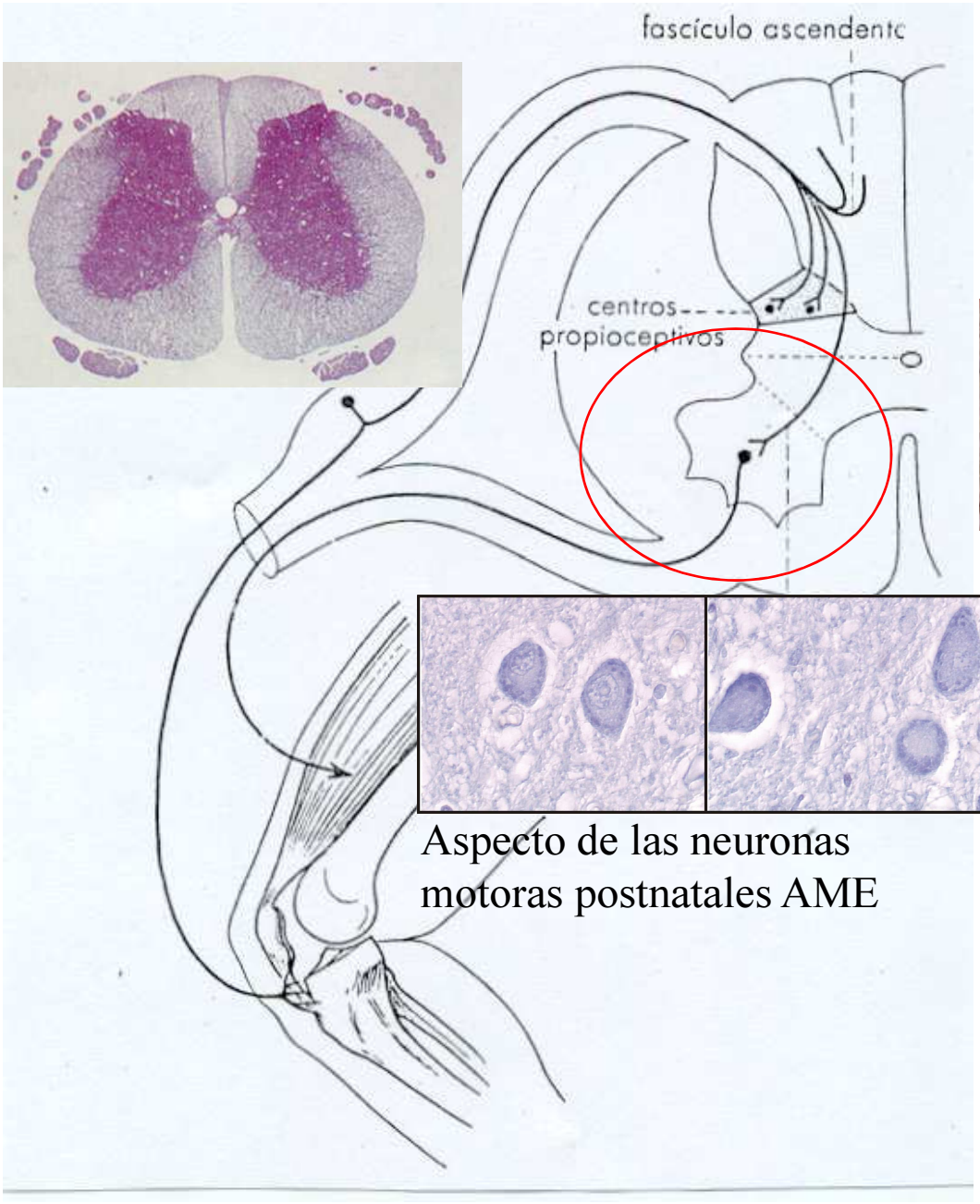
Atrofia muscular espinal

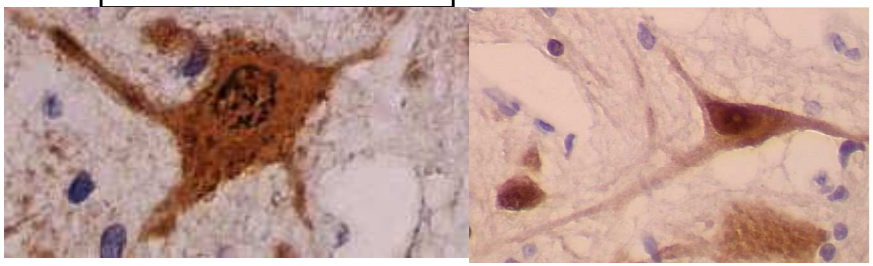


La pérdida y degeneración de las neuronas motoras del la médula espinal hacen que el músculo pierda la inervación y se atrofie.



ASTA ANTERIOR

Neurona motora

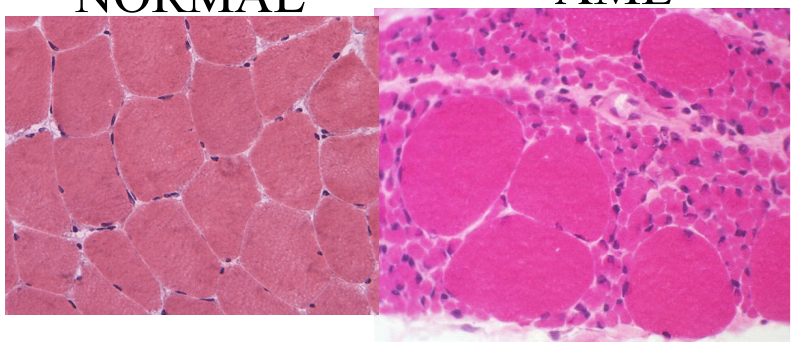


Aspecto de las neuronas motoras postnatales normales

Aspecto de las neuronas motoras postnatales AME

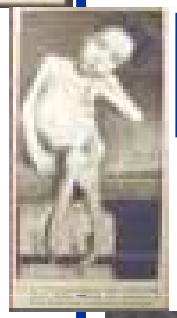
NORMAL

AME



1891 Werdnig describe dos hermanos con debilidad muscular que actualmente serían tipo II

1893 Hoffmann y Thomson describen casos en familias con la forma actualmente conocida como tipo II



1903 Beevor describe por primera vez la forma tipo I

1954-56 Kugelberg y Welander publican 12 casos con la forma tipo III

1990 Se localiza el gen defectuoso en el cromosoma 5q13

1995 Se identifica el gen determinante SMN (Dra. Melki, Paris)

???? Terapia/curación de la AME

HISTORIA DE LA AME

LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN NÚMEROS

- Incidencia aproximada 1/6000-10000 recién nacidos.
- Frecuencia de portadores de 1/50 individuos de la población general.

CLASIFICACIÓN

TIPO IV (Adulto)

TIPO III (Kugelberg -Welander)

IIIa
IIIb

TIPO II (Intermedia)

TIPO I (Werdnig-Hoffmann)

TIPO 0 (Congénita)

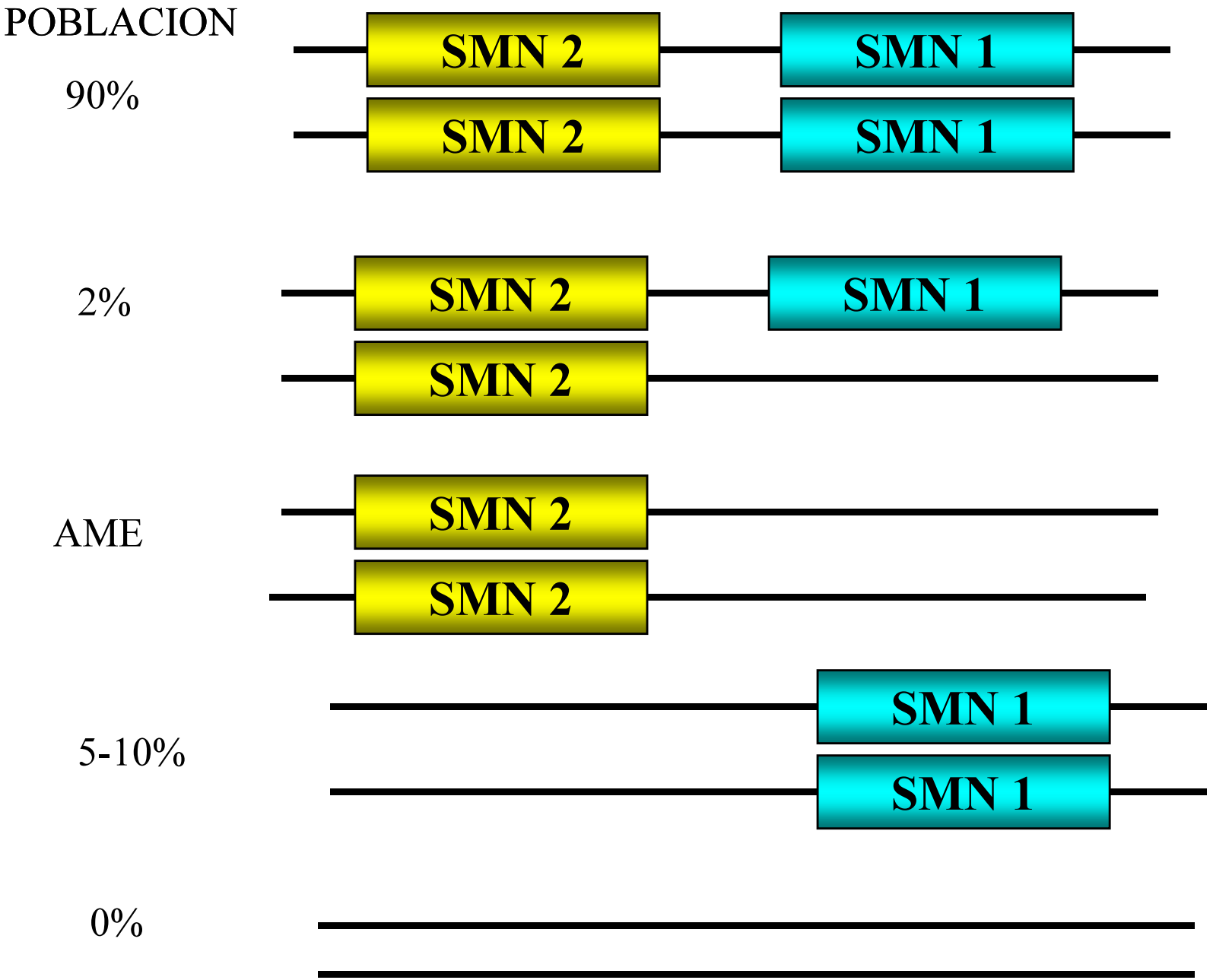
Nacimiento

18 meses

VIDA ADULTA

6 meses

2-3 años


POBLACION
90%
SMN 2
SMN 1
SMN 2
SMN 1
2%
SMN 2
SMN 1
SMN 2
AME
SMN 2
SMN 2
5-10%
SMN 1
SMN 1
0%

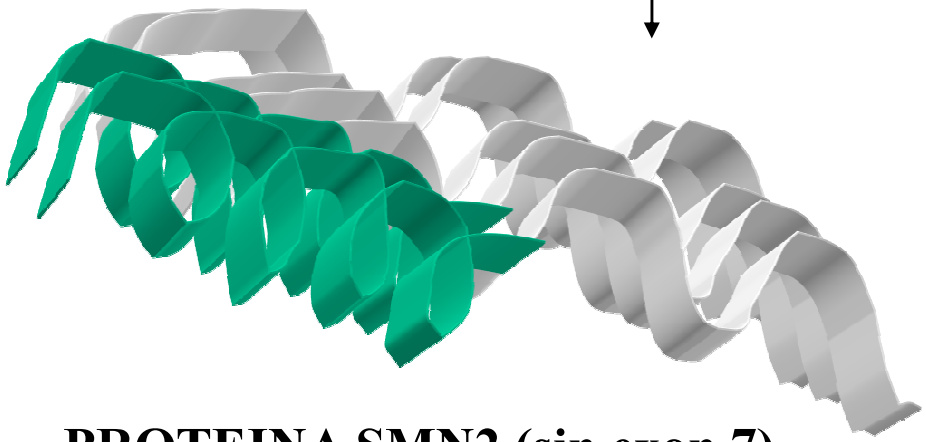
ADN

SMN 2

SMN 1

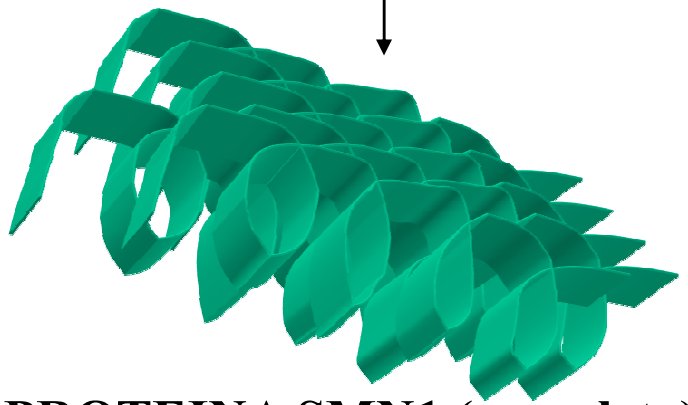
EXONES

ARN mensajero



PROTEINA SMN2 (sin exon 7)

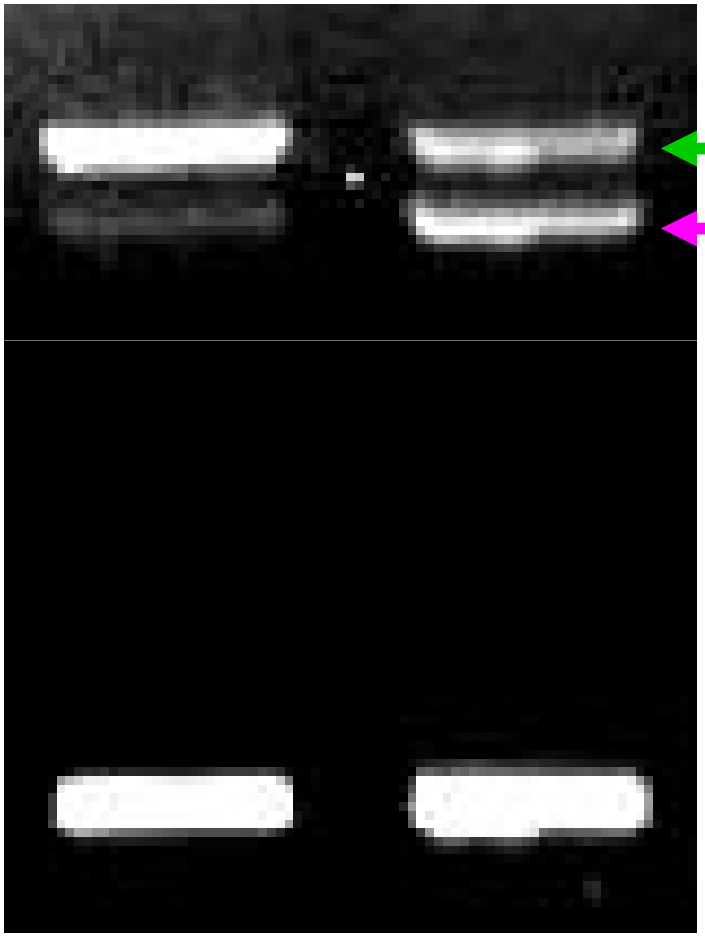
inestable y parcialmente funcionante



PROTEINA SMN1 (completa)

totalmente funcionante

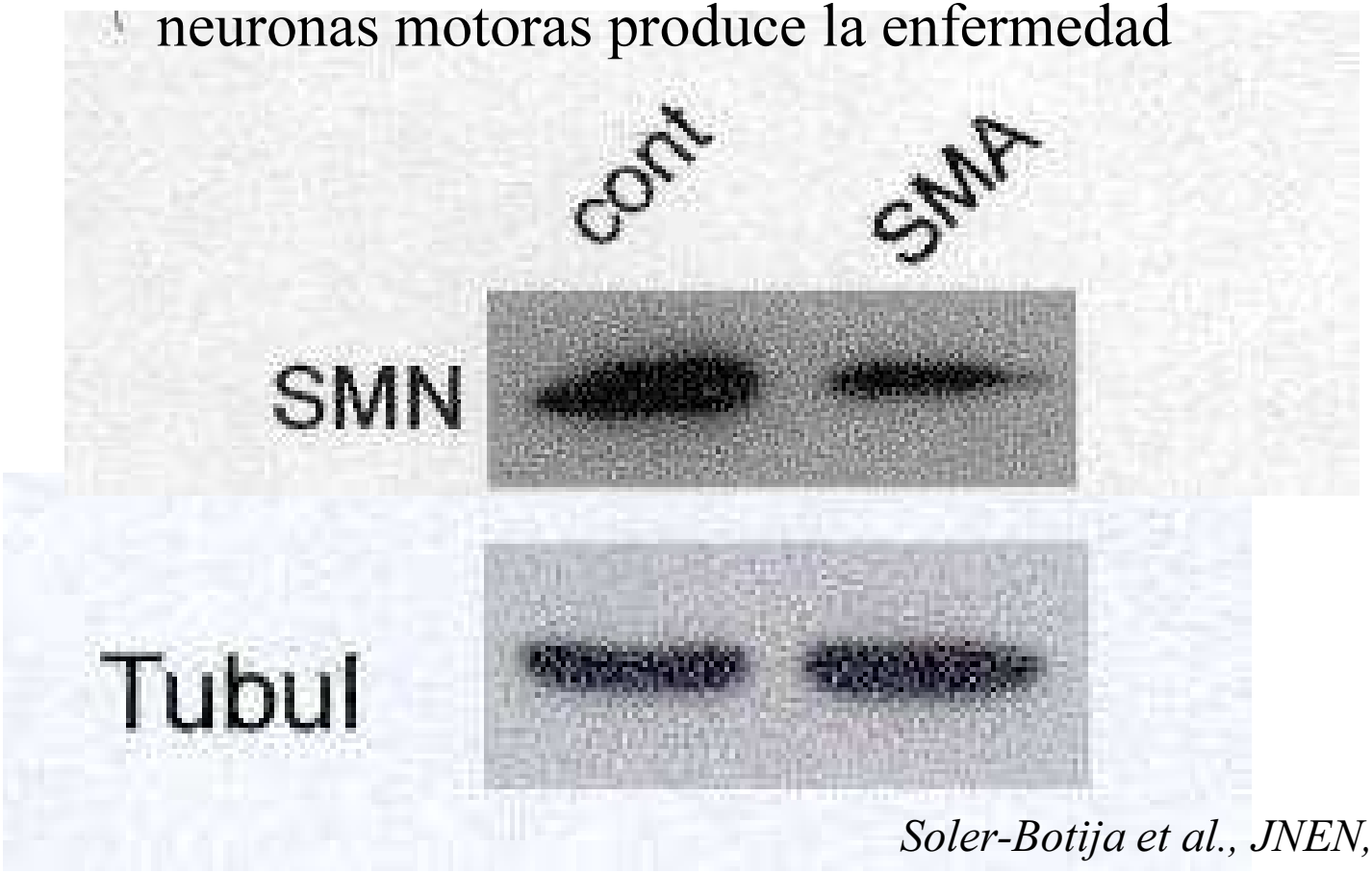
RNA MEDULA ESPINAL



Soler-Botija et al., JNEN, 2005

PROTEINA MEDULA ESPINAL

Una disminución de la cantidad de proteína SMN en las neuronas motoras produce la enfermedad

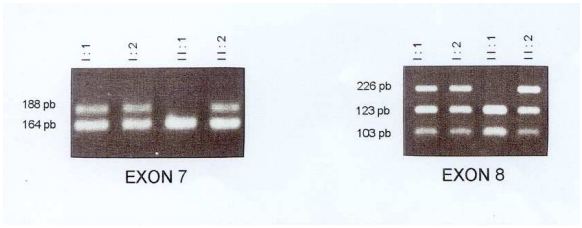


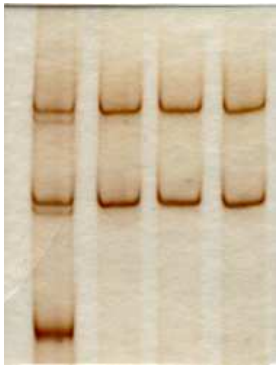
Soler-Botija et al., JNEN, 2005

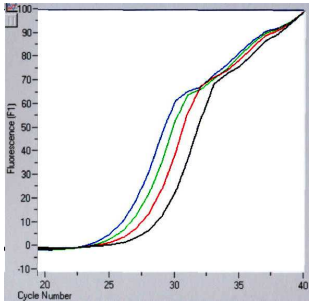
El gen SMN2 es capaz de producir algo de proteína SMN funcional pero no alcanza para evitar la enfermedad

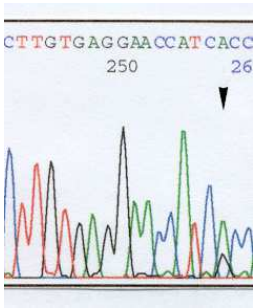
El gen determinante SMN1

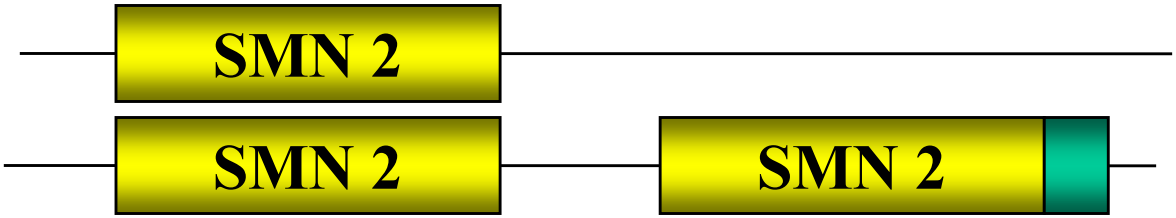
Las mutaciones en el gen SMN1 (deleciones, puntuales) están presentes en los afectados de la enfermedad

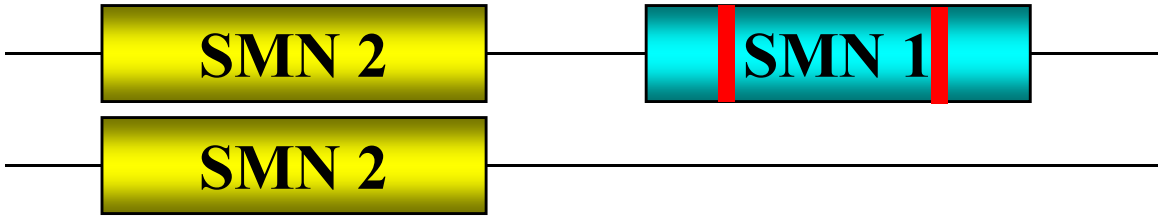

II:1
II:2
II:1
II:2
188 pb
164 pb
EXON 7
II:1
II:2
II:1
II:2
226 pb
123 pb
103 pb
EXON 8

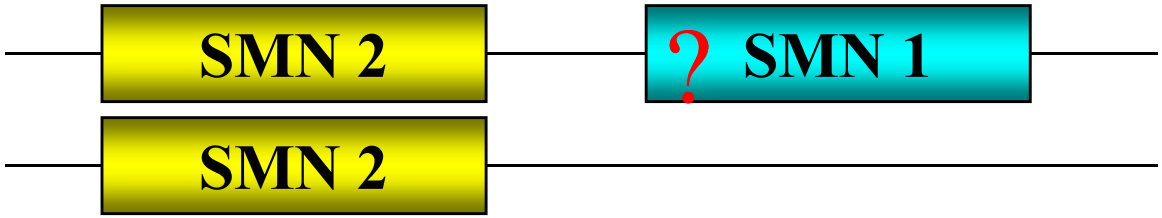


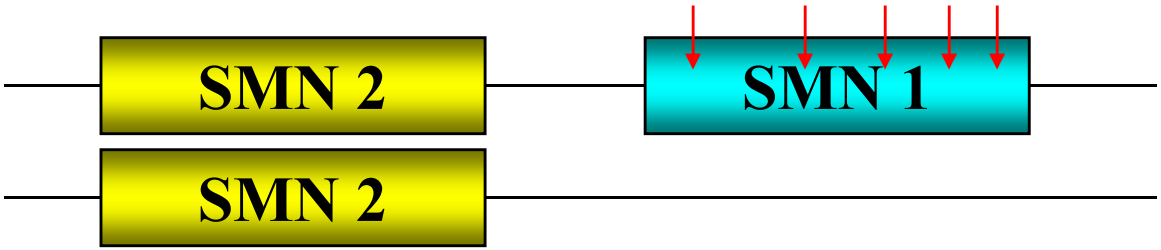

Fluorescence [F1]
Cycle Number


CTTGTGAGGAACCATCACC
250
26


SMN 2
SMN 2
SMN 2

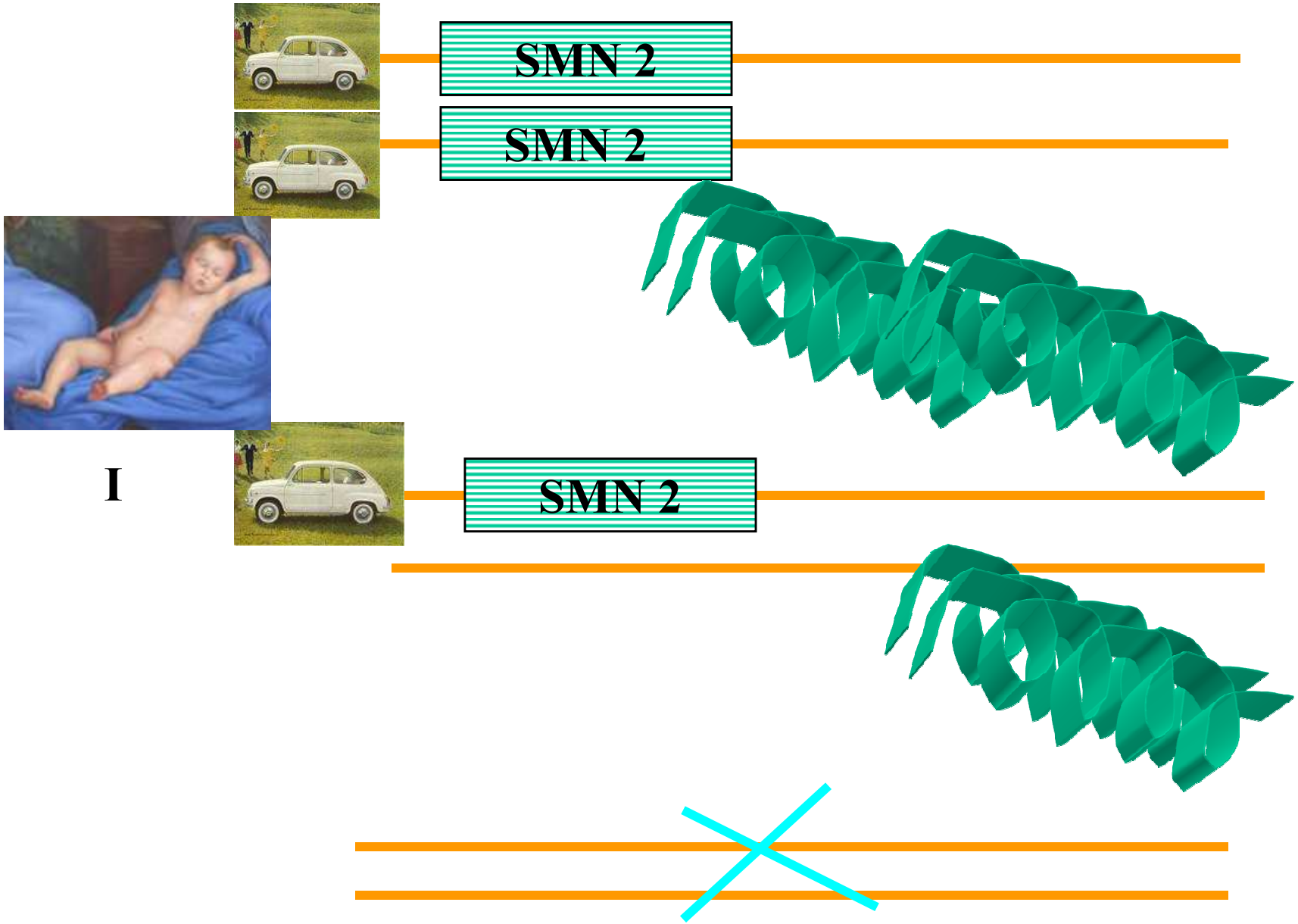

SMN 2
SMN 1
SMN 2


SMN 2
?
SMN 1
SMN 2


SMN 2
SMN 1
SMN 2

El gen modificador SMN2

Todos los pacientes con AME tienen al menos una copia del gen SMN2 (cuya función no evita la aparición de la enfermedad), y cuanto más copias tiene un paciente, el fenotipo es en general menos grave.



Ningún paciente se ha descrito con ausencia de los dos genes SMN

II / III

SMN 2

SMN 2

SMN 2

SMN 2

SMN 2

SMN 2

SMN 2

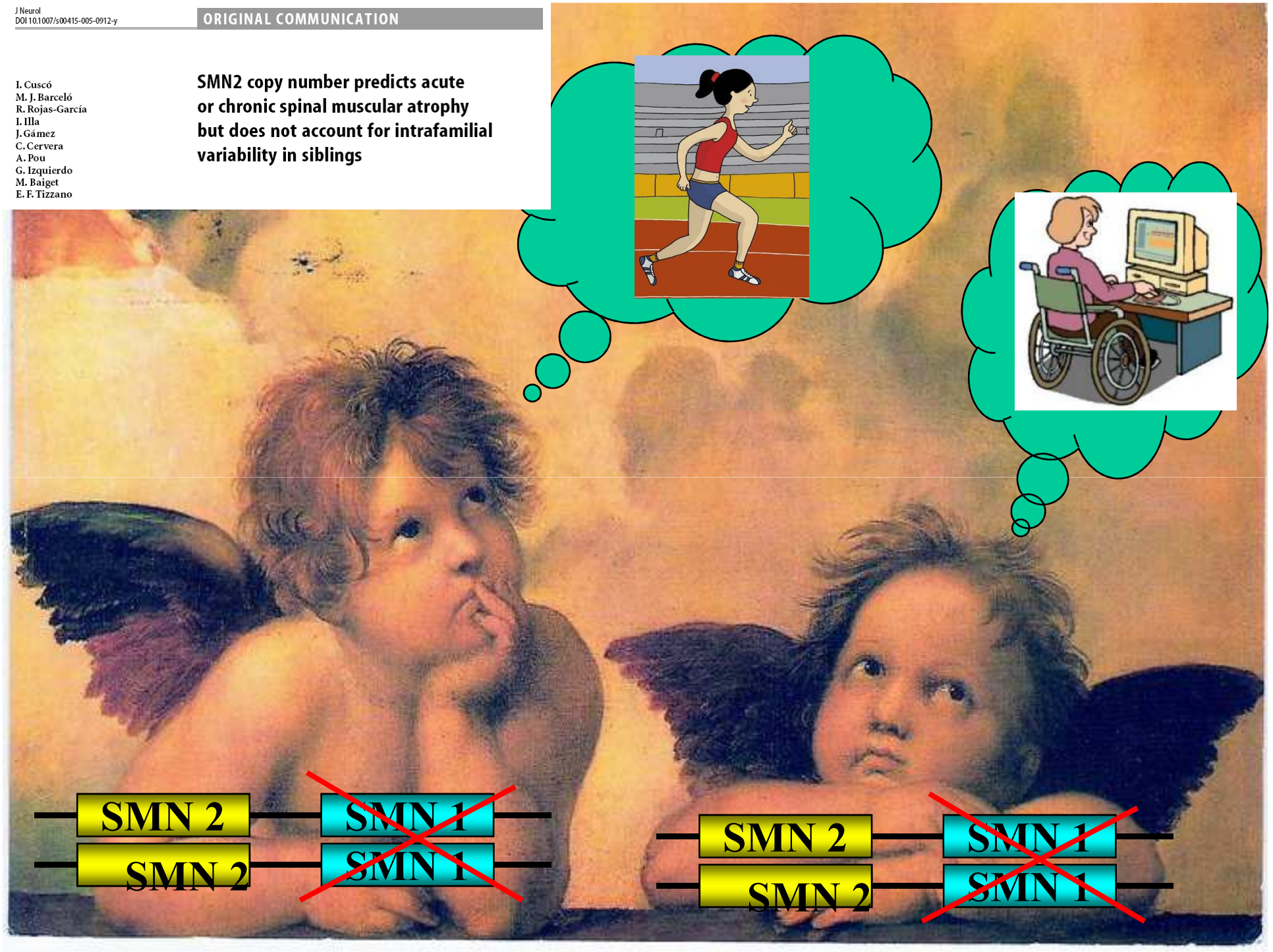
SMN 2

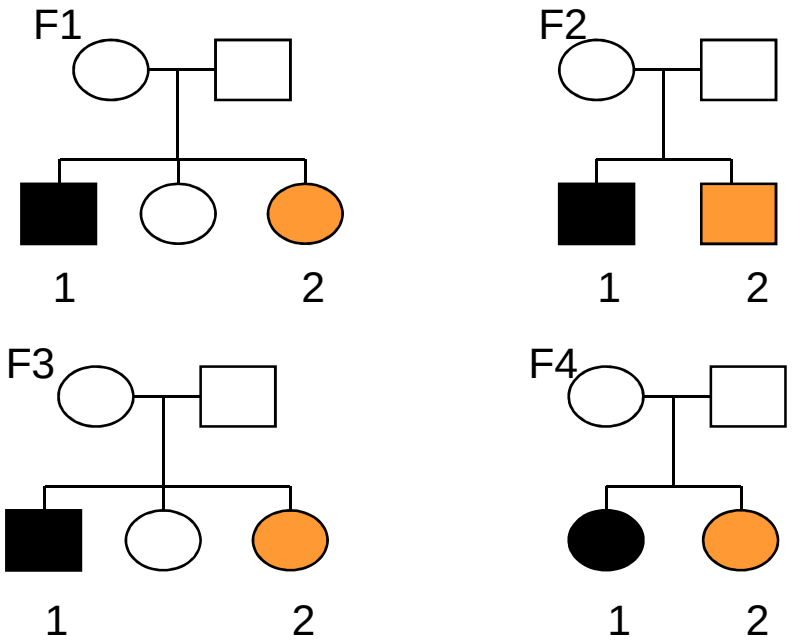
J Neurol
DOI 10.1007/s00415-005-0912-y

ORIGINAL COMMUNICATION

I. Cuscó
M. J. Barceló
R. Rojas-García
I. Illa
J. Gámez
C. Cervera
A. Pou
G. Izquierdo
M. Baiget
E. F. Tizzano

SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings





Familias	Nº	Fenotipo	Edadt inicio	Edad de Silla de ruedaes	Manifestación de síntomas	EMG	NAIP	SMN2 còpies
F1	1	Tipo III	2	17	+++	D	+	4
	2	A	-	-	-	MUP	+	4
F2	1	Tipo III	8	12	+++	D	+	4
	2	Tipo IV	32	-	+	D	+	4
F3	1	Tipo III	2	12	+++	D	+	3
	2	Tipo III	2	-	+/++	D	+	3
F4	1	Tipo II	<1	2	++++	D	+	3
	2	Tipo III	12	20	++/+++	D	+	3

Conclusiones correlación genotipo fenotipo

- Todos pacientes tienen ausencia o mutaciones en el gen SMN1
- Todos los pacientes tienen al menos una copia del gen SMN2
- No se ha descrito ausencia total de ambos genes
- El número de copias del gen SMN2 puede definir con una alta probabilidad el tipo de AME aunque no es absoluto cuando hay dos o tres copias
- En los hermanos con fenotipo diferente, el número de copias de SMN2 es igual

Fármacos en estudio

- ***Activar SMN2***
  - ***Ac. Valproico***
  - ***Fenilbutirato***
  - ***Hidroxiurea***
  - ***Salbutamol***

Cambio RNA

Aumento proteína

Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy

L. Brichta[1,2], Y. Hofmann[1], E. Hahnen[3], F. A. Siebzehnrubl[3], H. Raschke[1], I. Blumcke[3], I. Y. Eyupoglu[4] and B. Wirth[1,2,*]

[1]Institute of Human Genetics, University of Bonn, Wilhelmstrasse 31, 53111 Bonn, Germany, [2]Institute of Human Genetics, University of Cologne, Kerpener Str. 34, 50931 Cologne, Germany, [3]Institute of Neuropathology, University Erlangen-Nuremberg, Krankenhausstrasse 8-10, 91054 Erlangen, Germany and [4]Department of Neurosurgery, University Erlangen-Nuremberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Germany

Received May 8, 2003; Revised and Accepted July 25, 2003

www.nature.com/ejhg

$25.00

Phenylbutyrate increases SMN expression *in vitro*: relevance for treatment of spinal muscular atrophy

Catia Andreassi[1], Carla Angelozzi[1], Francesco D Tiziano[1], Tiziana Vitali[1], Eleonora De

Hydroxyurea Enhances *SMN2* Gene Expression in Spinal Muscular Atrophy Cells

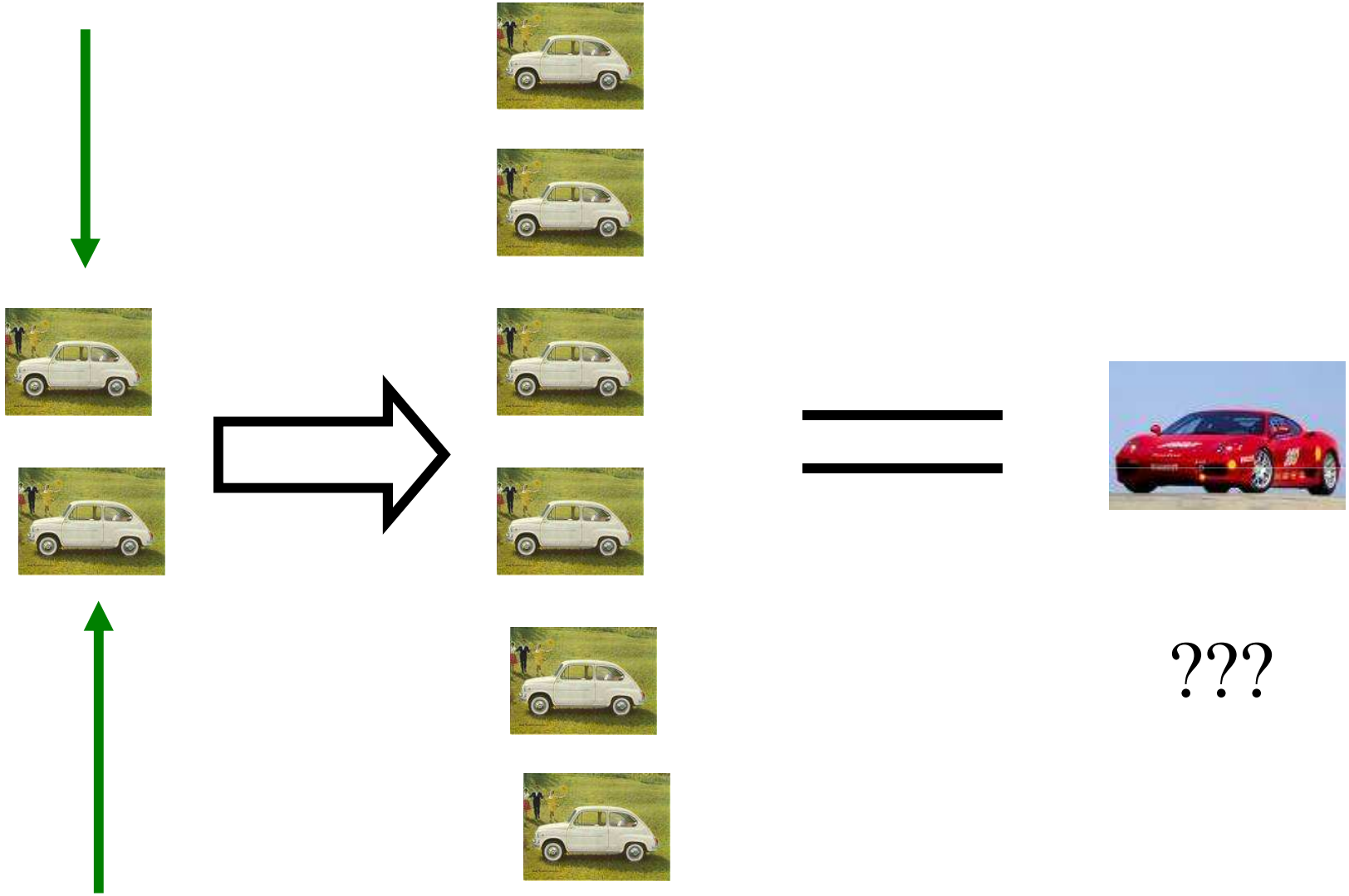
Susanna M. Grzeschik, PhD,[1] Madhuri Ganta, PhD,[1] Thomas W. Prior, PhD,[2] William D. Heavlin, PhD,[3] and Ching H. Wang, MD, PhD[1]

Short report

Salbutamol increases SMN mRNA and protein levels in spinal muscular atrophy cells

C Angelozzi, F Borgo, F D Tiziano, A Martella, G Neri, C Brahe

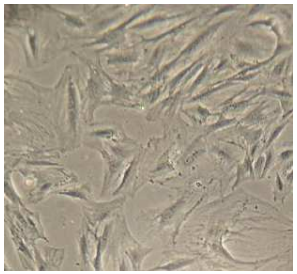
TERAPIA FARMACOLOGICA



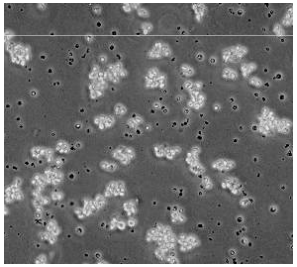
???

TERAPIA FARMACOLOGICA

Tratamiento in vitro en células de pacientes

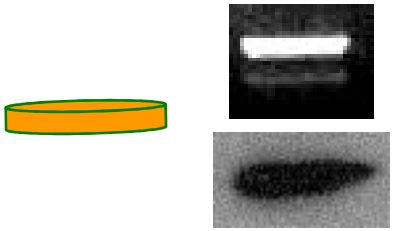


Fibroblastos

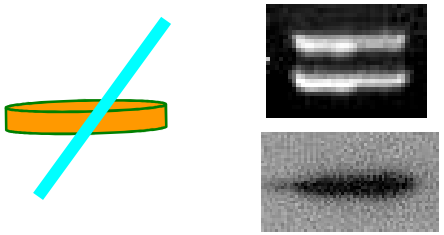


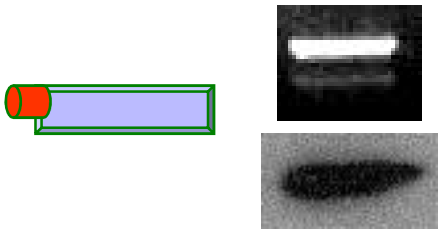
Linfoblastos

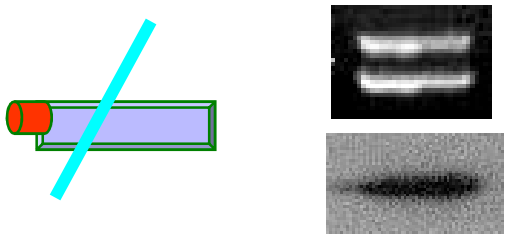
Responden



NO Responden







VARIABILIDAD INDIVIDUAL

Responden a uno si y a otro no

Responden en una célula pero no en otra

Algunos casos necesitan más dosis

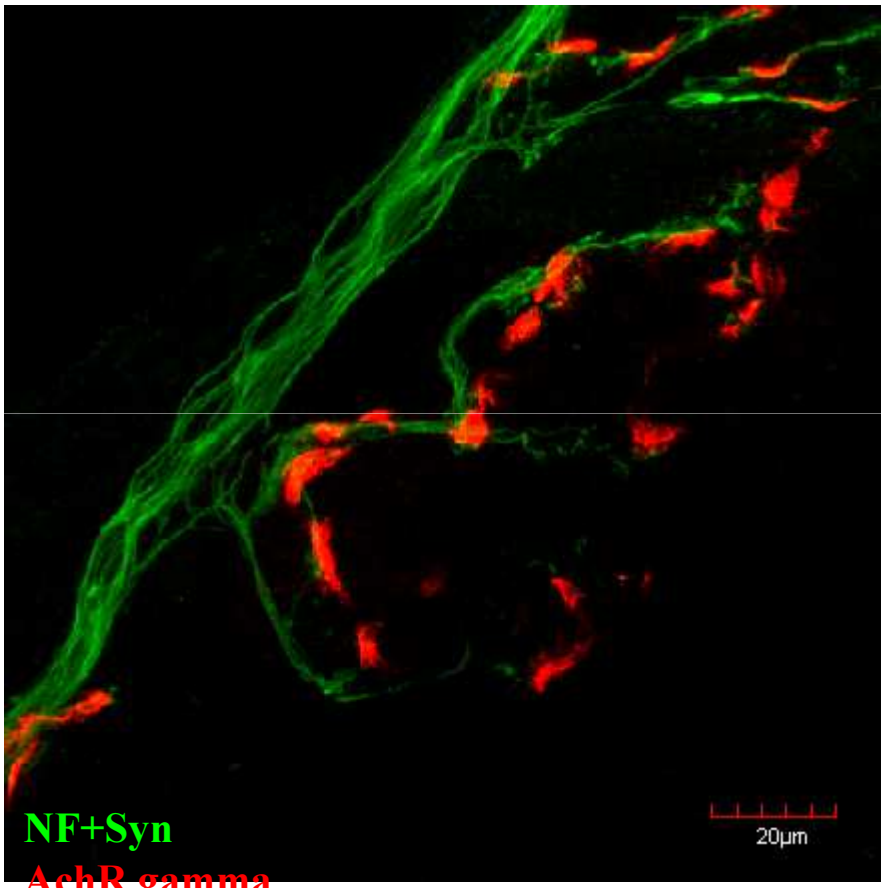
Algunas casos necesitan dos fármacos

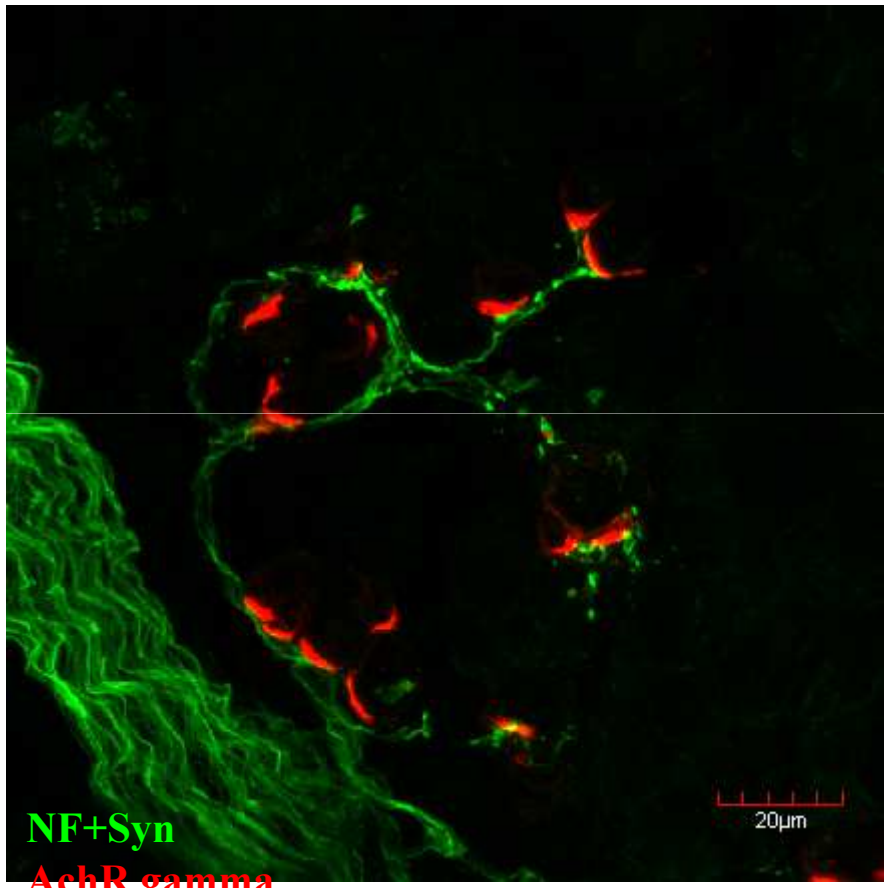
Hermanos responden diferente

Also et al.,en revisión

AXONS - ENDPLATES

Diaphragm WT 14 weeks Motor Endplates

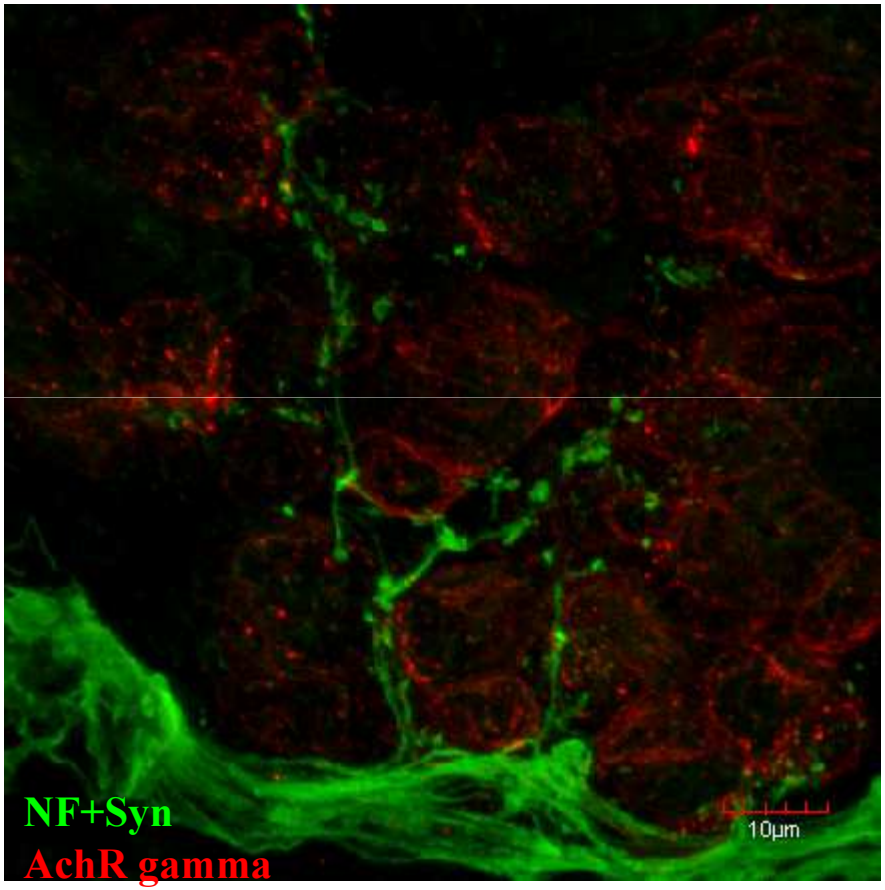


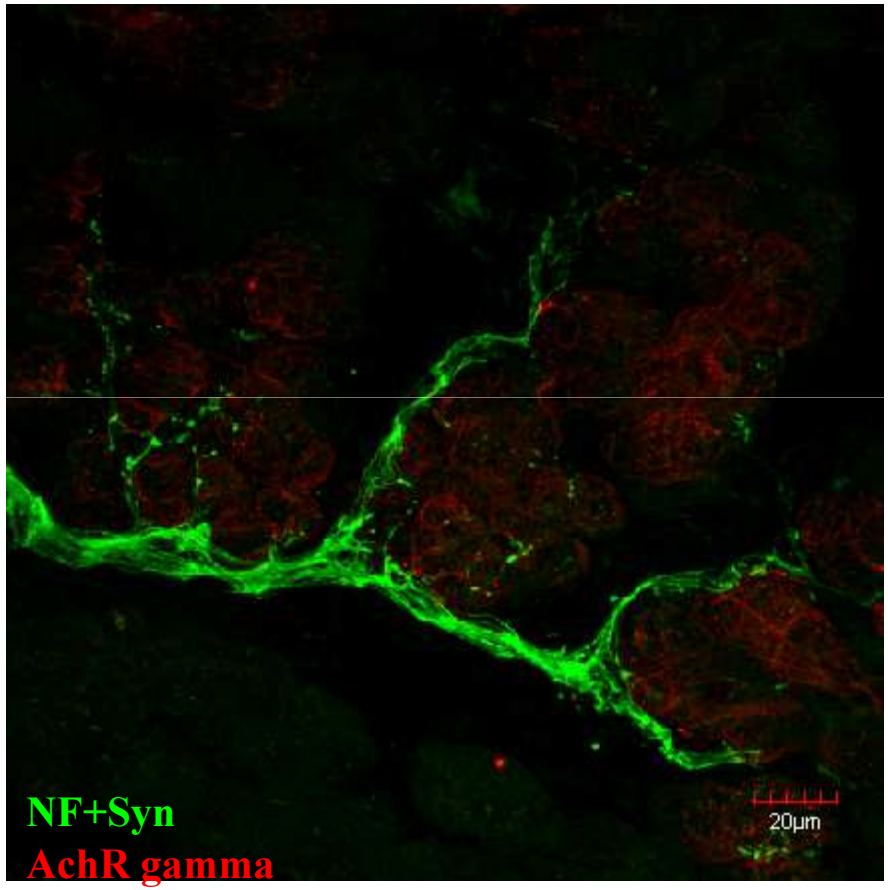


Polyaxonal endplates innervating myotubes with agregated AchRs

Martínez-Hernández et al. (in preparation)

Diaphragm SMA 14 weeks Motor Endplates

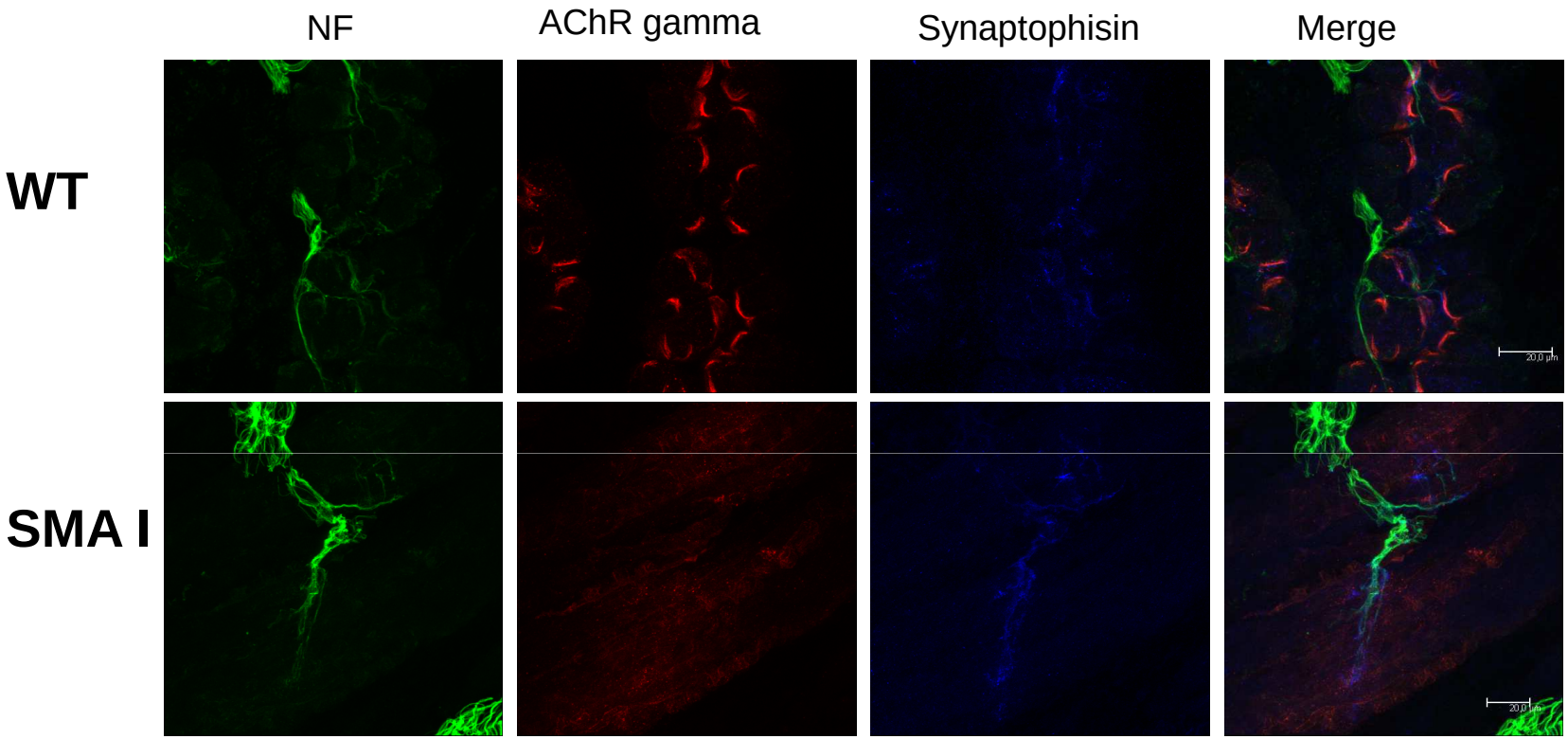




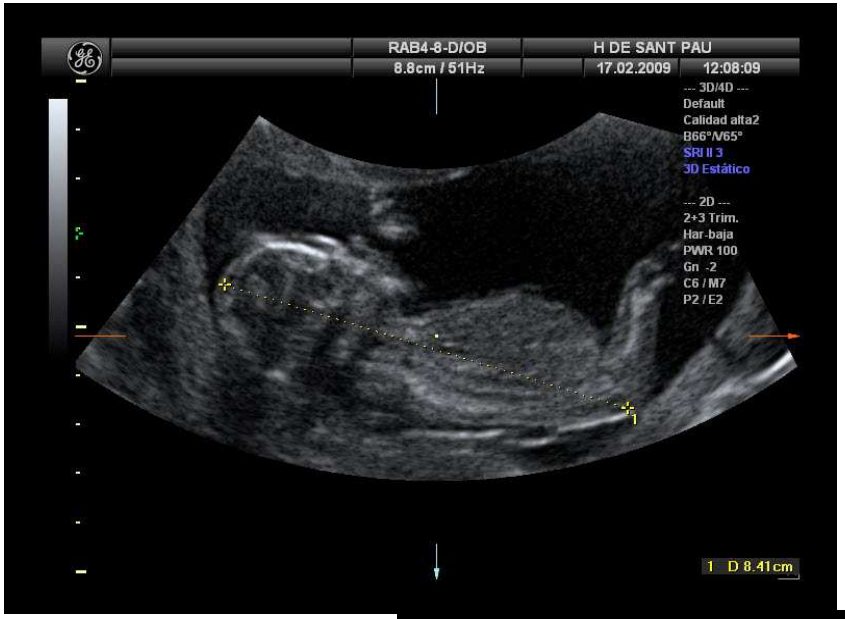
Polyaxonal endplates innervating myotubes with AchR that have not yet clustered

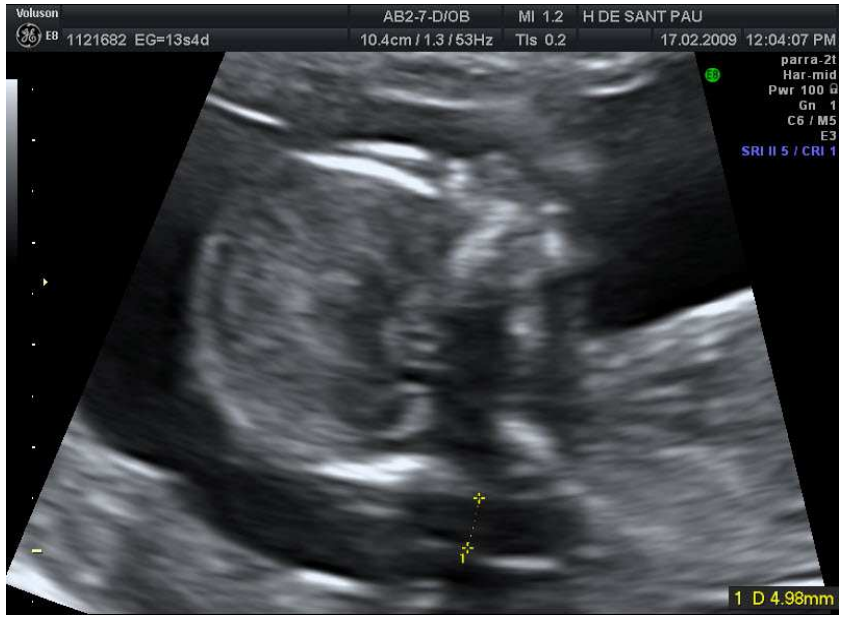
Martínez-Hernández et al. (in preparation)

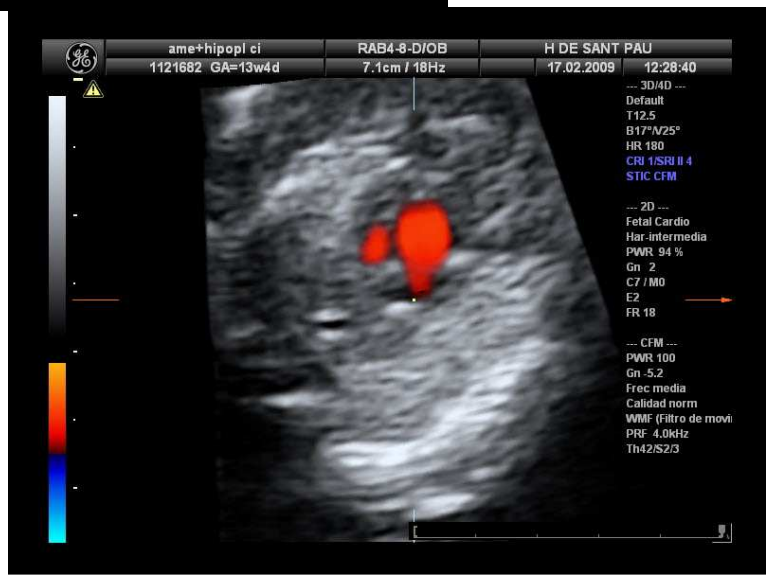
14 weeks

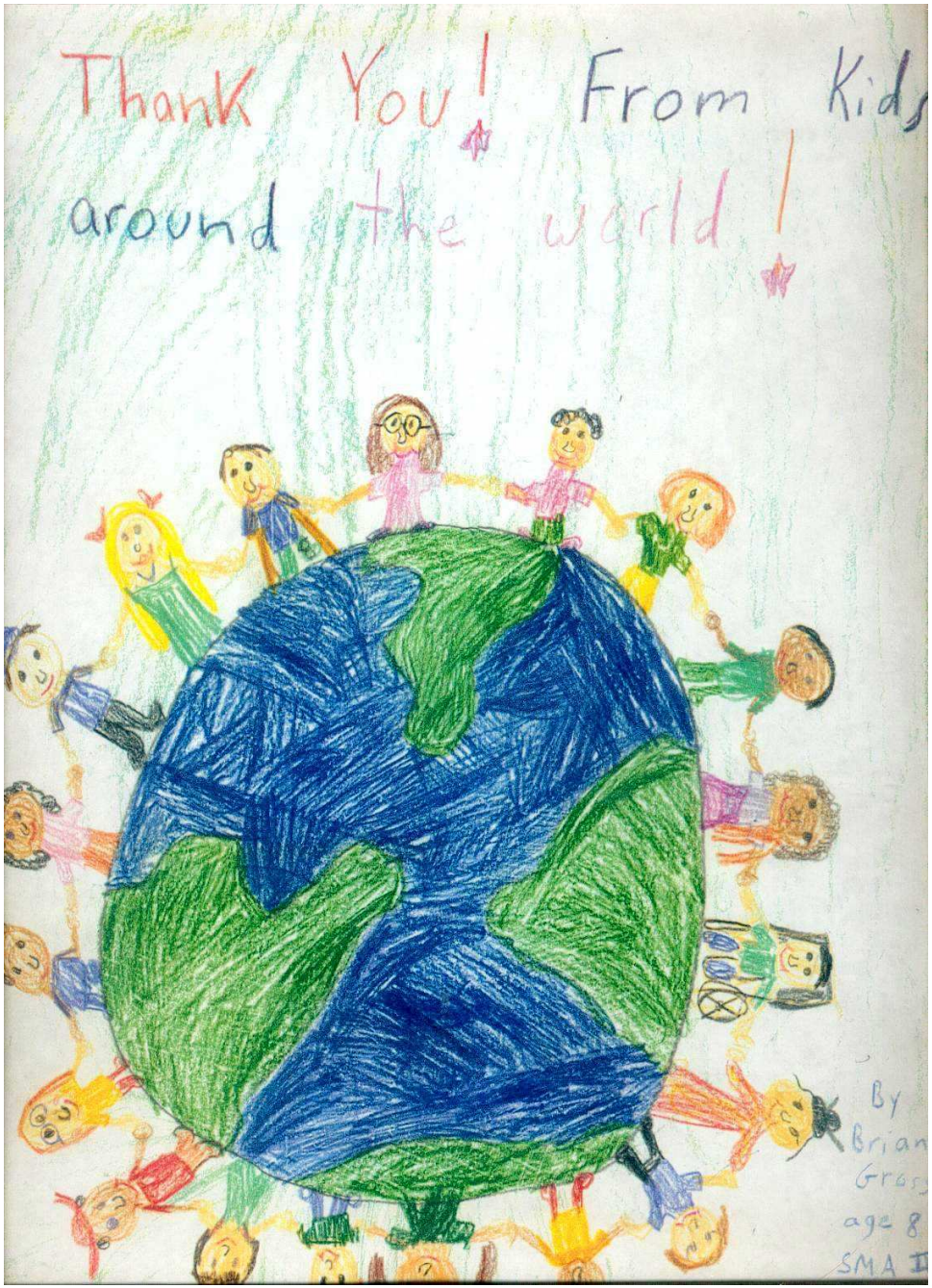


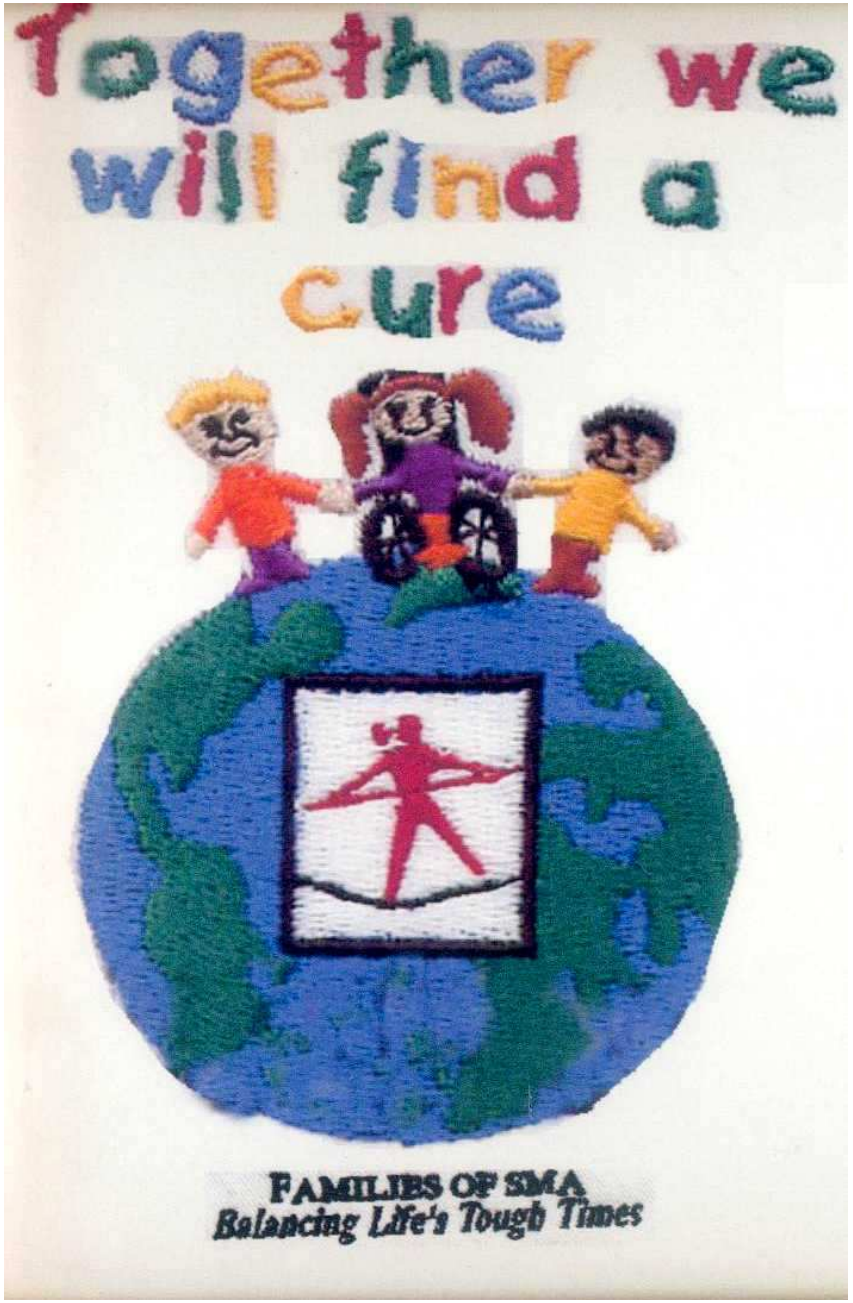
SMA case with 5mm NT, Hypoplasia of left heart and one SMN2 copy.








Thank You! From Kids
around the world!
By
Brian
Gros
age 8
SMA II


Together we
will find a
cure
FAMILIES OF SMA
Balancing Life's Tough Times