

# Atrofia musculară spinală (AMS)



## Ce este atrofia musculară spinală?

### AMS – este mai mult decât o boală a neuronilor motori?

Atrofia musculară spinală, numită pe scurt AMS, este o boală neuro musculară rară, progresivă, care afectează aproximativ unul din 10.000 de nou-născuți.<sup>1</sup> Aceasta este cea mai frecventă boală ereditară care conduce la decesul sugarilor și este diagnosticată cu precădere în copilăria timpurie.<sup>2</sup>

## Descrierea bolii

### Cauzele AMS

Cauza atrofiei musculare spinale este o pierdere sau o mutație, respectiv o modificare a genei numită SMN1. Această genă formează modelul pentru proteina numită „Supraviețuirea neuronului motor”, pe scurt SMN. SMN este importantă într-o mare varietate de celule ale corpului și, printre altele, joacă un rol crucial, astfel încât neuronii să poată comunica cu celulele musculare și mușchii să poată funcționa corect.<sup>2</sup> Pe lângă gena SMN1 există o a doua genă în corpul uman care produce proteina SMN, gena SMN2. Cu toate acestea, cu ajutorul acestei gene corpul poate să producă doar aprox. 10% din proteina SMN funcțională.<sup>2</sup>

Dacă gena SMN1 eșuează în acțiunea ei din cauza defectului genetic pe care îl are, așa cum este cazul persoanelor cu AMS, rămâne doar gena SMN2 care să producă proteina SMN importantă pentru viață. Cantitatea de proteină SMN care poate fi construită depinde în mare parte de numărul de copii de genă SMN2 pe care îl are o persoană cu AMS. Pacienții cu AMS care au un număr mare

La cazurile de AMS, neuronii care controlează mișcările mușchilor, așa numiții neuroni motori, sunt deteriorați, fapt care conduce la pierderea progresivă a acestor celule.<sup>2</sup> Ca urmare, cei afectați suferă de slăbiciune musculară crescândă, simptomul principal al AMS, cât și de pierderea masei musculare (atrofie musculară) și de simptome de paralizie.<sup>4</sup> Pe lângă neuronii motori AMS afectează de asemenea și funcția altor organe precum inima și tractul digestiv.

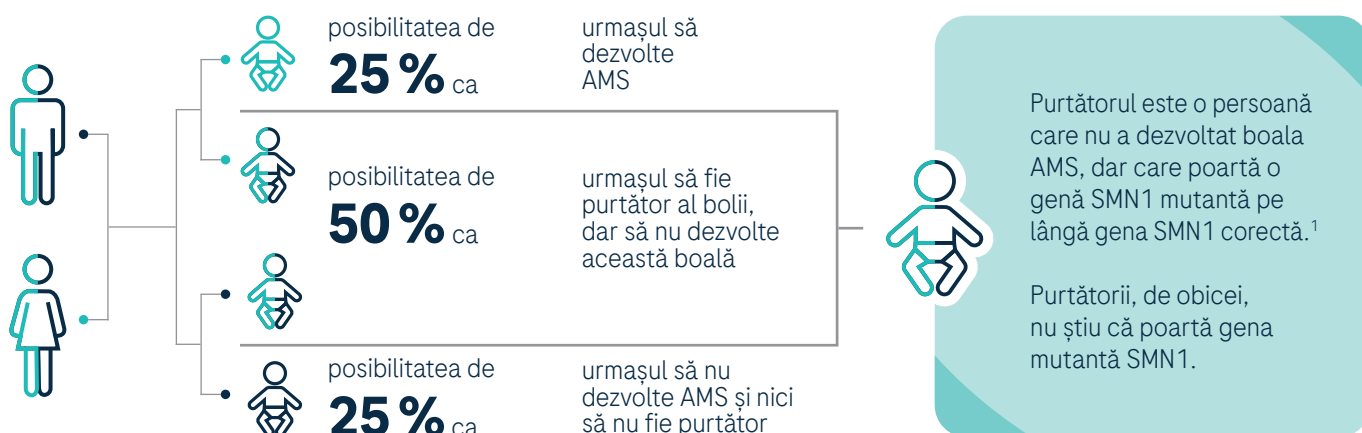
de genocopii de SMN2 sunt în general mai puțin afectați de această boală. Acest lucru are ca rezultat diferite tipuri ale acestei boli.<sup>2</sup>

### Transmiterea ereditară a AMS

AMS este o boală numită boală genetică autozomal recesivă. Acest lucru înseamnă că această boală afectează doar persoanele care moștenesc o genă defectă SMN-1 de la tată sau de la mamă. Dacă fiecare dintre părinți are câte o genă SMN1 corectă și una defectă și sunt în acest fel purtători ai SMA ereditare, există probabilitatea ca 25% din urmașii lor să dezvolte SMA. Din cercetări se evidențiază faptul că aproximativ 1 din 50 de persoane este purtătoare a bolii.<sup>1</sup>

Cunoștințele privind atât efectele benefice ale SMN1 cât și efectele adverse ale acesteia asupra corpului uman, precum și posibilele abordări terapeutice ale persoanelor cu AMS s-au dezvoltat considerabil în ultimii ani. Roche își asumă această oportunitate prin programul său de cercetare, cu scopul de a dezvolta noi posibilități de tratament pentru persoanele cu AMS.

## Când două persoane care poartă gena modificată produc urmași, există



### AMS – este mai mult decât o boală a neuronilor motori?

În funcție de gradul de severitate lipsa proteinei SMN afectează întregul corp și este legată de o multitudine de complicații. Acestea includ, printre altele, probleme de respirație, ale circuitului cardio-vascular și digestive,

tulburări de înghițire cât și o densitate osoasă scăzută cu risc crescut de fracturare.<sup>6,7,9,10</sup> Aceste simptome indică faptul că proteina SMN este implicată în funcțiile de bază importante ale fiecărei celule din corp.<sup>8</sup>

## Indiferent de gradul de severitate, toți pacienții cu AMS pot suferi pierderi funcționale<sup>10</sup>

### Consecințele AMS sunt de amploare



Pierderea progresivă a mobilității<sup>4</sup>



Atrofie și slăbiciune musculară<sup>4</sup>



Dificultăți la înghițire și la hrănire<sup>4</sup>



Complicații ale sistemului osos<sup>9</sup>



Complicații ale căilor respiratorii<sup>6</sup>



Posibile complicații ale circuitului cardio-vascular<sup>10</sup>

# Tipuri

## Fiecare persoană cu AMS este diferită – cele mai frecvente trei tipuri de AMS

Cele mai frecvente trei tipuri de AMS și prin ce se disting dintr-o privire:

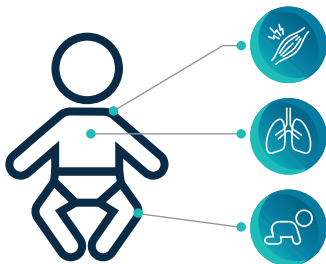
**AMS de tip 1:** De regulă, SMA se manifestă încă de la vârsta de 0 până la 6 luni, bebelușii pot să stea doar culcați, dar nu pot sta niciodată în șezut.<sup>5</sup>

**AMS de tip 2:** Cei mai afectați sunt copiii mici cu vârsta între 6 și 18 luni. Ei pot sta în șezut, dar nu se ridică niciodată în picioare.<sup>5</sup>

**AMS de tip 3:** AMS se manifestă de obicei la copiii mici după vârsta de 18 luni, dar poate apărea pentru prima dată și la persoanele aflate la vârsta adultă timpurie. Cei afectați învață să meargă, dar pot pierde din nou această capacitate din cauza bolii care progresează.<sup>5</sup>

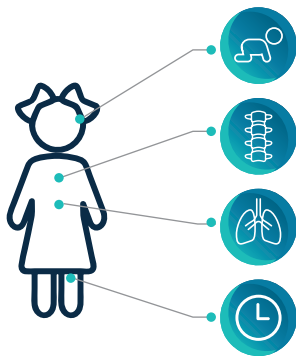
Trebuie remarcat faptul că trecerile dintre aceste tipuri sunt fluide. Fiecare pacient cu AMS este diferit.

De asemenea, apar noi manifestări și caracteristici ca urmare a terapiilor disponibile în prezent, astfel încât clasificarea pe tipuri nu mai este valabilă.<sup>3</sup>



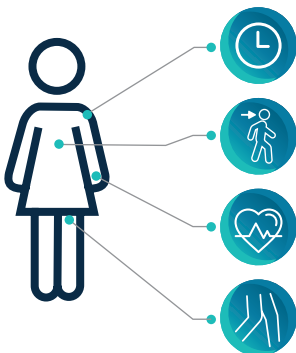
Tipul 1 de atrofie musculară spinală

Primele semne de AMS de tip 1 apar deja la bebeluși înainte de vârsta de 6 luni. În această formă severă, boala se manifestă printr-o incapacitate motorie pronunțată. De asemenea, bebelușilor le este adesea foarte greu să respire și să înghită. Dacă nu sunt tratați, bebelușii cu AMS de tip 1 nu ating niciodată etapele motorii importante de dezvoltare ale copilăriei, ca de ex. capacitatea de a sta în șezut fără ajutor și aceștia mor adesea din cauza insuficienței respiratorii înainte de a împlini vârsta de doi ani.<sup>5</sup>



Tipul 2 de atrofie musculară spinală

Primele simptome în cazul AMS de tip 2 apar ceva mai târziu; de obicei la vârsta de 6–18 luni. De asemenea, și în cazul unei AMS de tip 2 dezvoltarea motorie este mult întârziată: deși copiii pot sta în șezut fără ajutor, adesea au totuși nevoie de sprijin pentru a ajunge în această poziție. Fără tratament ei nu vor putea sta niciodată în picioare și nici nu vor merge. De asemenea, cu forma aceasta de AMS durata de viață, în comparație cu cea a oamenilor sănătoși, poate fi scurtată considerabil.<sup>5</sup>



Tipul 3 de atrofie musculară spinală

Persoanele care au AMS de tip 3 sunt capabile să meargă cel puțin o parte din timpul vieții. Pe măsură ce AMS avansează, ei pot totuși să-și piardă din nou această capacitate. În cazurile de AMS de tip 3 slăbiciunea musculară a picioarelor este adesea mai accentuată decât cea a brațelor. AMS de tip 3 apare de obicei după vârsta de 18 luni. Spre deosebire de AMS de tip 1 și 2, persoanele cu AMS de tip 3, chiar și netratate, au o speranță de viață în mare parte normală.<sup>5</sup>



# Diagnosticarea AMS

Suspiciunea de AMS apare inițial la forma severă de tip 1 prin observarea anomaliilor fizice caracteristice. Acestea includ în primul rând slăbiciunea musculară din picioare și brațe. La sugari în special, forma de clopot a cutiei toracice este un indiciu important al atrofiei musculare spinale.<sup>4</sup> Deoarece în multe cazuri pacienții cu AMS sunt copii mici, este important ca părinții să poată răspunde la întrebările relevante pentru diagnosticare.

## Cum este diagnosticată atrofia musculară spinală?

Diagnosticarea sigură a AMS se realizează numai printr-un test genetic. În acest scop se va preleva sânge de la

persoana afectată pentru a examina celulele sanguine în vederea detectării unui defect la gena SMN1.

Începând din iunie 2021, toți copiii nou-născuți din Austria au fost supuși screeningului pentru atrofia musculară. Astfel, majoritatea cazurilor de AMS vor fi identificate din timp, respectiv AMS poate fi tratat în stadiul incipient, ceea ce reduce posibilitățile de dezvoltare a bolii.<sup>11</sup>

Stabilirea cât mai devreme posibil a diagnosticului și începerea timpurie a terapiei cauzale pot preveni în mod optim pierderea neuronilor motori și pot îmbunătăți semnificativ rezultatele tratamentului pentru pacienții cu AMS.

# Terapia

În 2017, prima terapie medicamentoasă pentru atrofia musculară spinală a devenit disponibilă în Austria.<sup>12</sup> Aceasta acționează prin intermediul genei SMN2, prin care îmbunătățește transformarea genei SMN2 în proteină SMN funcțională (așa-numita „modificare prin splicing”). O altă terapie a fost aprobată în Austria în 2020.<sup>13</sup> Prin această terapie, numită terapie genică, un virus modificat introduce o genă SMN1 fără defect în celulele corpului. În 2021 a fost aprobată prima terapie orală pentru AMS.<sup>14</sup> Această terapie acționează de asemenea prin aplicarea „modificării prin splicing” și crește cantitatea de proteine SMN funcționale prin modificarea îmbinării pre-ARNm al genei SMN2.

Toate terapiile disponibile au ca scop creșterea cantității de proteine SMN funcționale. Alte abordări terapeutice se află în plin proces de dezvoltare de către diferite companii.

Punctele centrale de contact pentru pacienții cu AMS ar trebui să fie centrele de neuropediatrie, respectiv neurologie. Cu toate acestea, din cauza complexității acestei boli, tratamentul necesită o îngrijire medicală cuprinzătoare și multidisciplinară. Printre cele mai importante discipline se numără: nutriția, ortopedia, îngrijirea plămânilor, îngrijirea acută, medicația și îngrijirea altor organe. În plus, măsurile de reabilitare, ca fizioterapia regulată, pot ajuta persoanele cu AMS să influențeze pozitiv evoluția bolii.<sup>4</sup>

Ce opțiuni de tratament există?

- Terapii de modificare a bolii (modificare prin splicing și terapia genică)
- Terapia simptomatică
- Terapia respiratorie
- Fizioterapia
- Tehnica ortopedică

## Cercetările privind AMS continuă

Până în prezent s-au înmulțit dovezile care demonstrează că deficiența proteinei SMN afectează nu numai neuronii care controlează mușchii, ci și funcțiile normale ale altor celule din organism.<sup>7,15</sup> În acest context, noi, cei de la Roche am inițiat un program de cercetare pe termen lung cu privire la atrofia musculară spinală. Scopul acestei cercetări este de a dezvolta opțiuni moderne de tratament pe baza celor mai recente descoperiri, care să poată îmbunătăți în mod durabil viața persoanelor cu AMS.

# Referințe

1. Verhaart IEC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:124.
2. Bowerman M, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech* 2017; 10:943-954.
3. Kölbl H, Müller-Felber W. Gesellschaft für Neuropädiatrie. Leitlinie Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie. 2021
4. Mercuri E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28:103-115.
5. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33:831-846.
6. Lipnick SL, et al. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One* 2019; 14:e0213680.
7. Simone C, et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci* 2016; 73:1003-1020.
8. Farrar MA, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 81:355-368.
9. Finkel RS, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28:197-207.
10. Nash LA, et al. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Curr Mol Med* 2016; 16:779-792.
11. <https://www.meduniwien.ac.at/hp/neugeborenen-screening/>
12. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_de.pdf)
13. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_de.pdf)
14. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evryso-di-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evryso-di-epar-product-information_de.pdf)
15. Yeo CJJ et al. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol*. 2020 Aug;109:12-19.