

Altered bone development with impaired cartilage formation precedes neuromuscular symptoms in spinal muscular atrophy

Niko Hensel, Hermann Brickwedde, Konstantinos Tsaknakis, Antonia Grages, Lena Braunschweig, Katja A. Lüders, Heiko M. Lorenz, Sebastian Lippross, Lisa M. Walter, Frank Tavassol, Stefan Lienenklaus, Claudia Neunaber, Peter Claus\* and Anna K. Hell\*

\*contributed equally as senior authors.



**Human Molecular Genetics**  
**29(16):2662-2673.**  
**doi: 10.1093/hmg/ddaa145.**

**September 2020**

Institut f. Neuroanatomie & Zellbiologie

Medizinische Hochschule Hannover

## Vermindertes Knorpelwachstum bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA)

editiert von Dr. Niko Hensel

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine tödlich verlaufende, seltene neurodegenerative Erkrankung von Neugeborenen, Kindern und jungen Erwachsenen, welche durch Mutationen oder Deletionen des Survival of Motoneuron 1 Gens (*SMN1*) verursacht wird und zu geringen Mengen des SMN-Proteins führt. Die neuromuskuläre Degeneration als Folge der Schädigung der motorischen Neuronen im Rückenmark ist das Hauptmerkmal dieser Erkrankung. Das SMN-Protein wird ubiquitär exprimiert und sein Mangel ruft auch nicht-neuronale Symptome hervor. Eine beeinträchtigte Knochenentwicklung ist ein Schlüsselmerkmal der SMA. Es ist jedoch unklar, inwieweit es sich um eine Folge der Muskelschwäche handelt oder durch Knochen-intrinsische Mechanismen verursacht wird.

Mit Hilfe bildgebender Verfahren an SMA-Kindern und prä-symptomatischen SMA-Mäusen konnten Knochenphänotypen detailliert charakterisiert werden. Die Bone Mineral Density (BMD) sowie die Größe des ersten Lendenwirbelkörpers waren bei SMA-Kindern signifikant reduziert (Abbildung 1). Dieser Wachstumsdefekt, jedoch nicht die BMD-Reduktion, wurde bei prä-symptomatischen SMA-Mäusen bestätigt, was darauf hinweist, dass dieser Effekt unabhängig von der neuromuskulären Degeneration ist (Abbildung 2). Interessanterweise war die Anzahl der Chondrozyten in der hypertrophen Zone der Wachstumsplatte reduziert (Titelbild). Dies wurde durch RNAseq- und Expressionsdaten von sich entwickelnden Wirbelkörpern von SMA-Mäusen unterstrichen, die molekulare Veränderungen im Zusammenhang mit der Zellteilung und dem Knorpelumbau zeigten (Abbildung 3). Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse auf einen intrinsischen Knochendefekt hin, der möglicherweise nicht durch neuartige Medikamente behoben werden kann, die nur die SMN-Spiegel im Zentralnervensystem erhöhen.

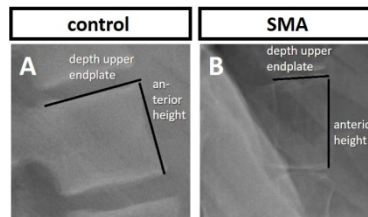


Abbildung 1: Radiologische Untersuchung des ersten Lumbalwirbels eines Kontroll- (links) und SMA-Patienten (rechts). Sowohl die Knochenmineralisierung als auch die Größe des Wirbelkörpers sind verringert.

Abbildung 2:  $\mu$ CT Untersuchung der Femora einer prä-symptomatischen SMA-Modellmaus (rechts) im Vergleich zu einer Kontrollmaus gleichen Alters. Die SMA-Mäuse zeigen in diesem Alter noch keinen neuromuskulären Phänotyp. Dennoch sind die Knochen kleiner. Die Trabekeldichte und die Kortikalis sind jedoch nicht betroffen. Die Ursache ist daher eher in den Chondroblasten oder Chondrozyten und nicht in Osteoblasten oder Osteoklasten zu suchen.

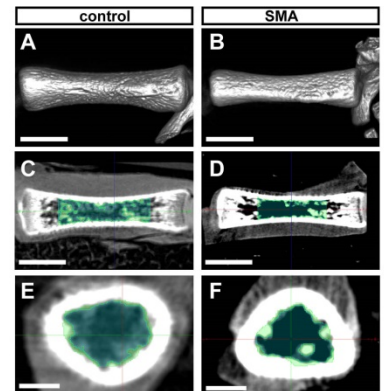
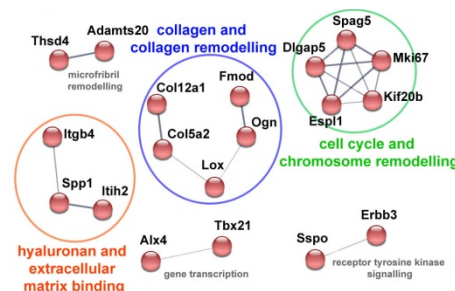


Abbildung 3: Netzwerk-Analyse des Transkriptoms eines SMA-Mausmodells. Es zeigt sich Veränderungen der Zellzyklusregulation, was zur reduzierten Anzahl an Chondrozyten passt. Zudem sind Transkripte des Knorpelstoffwechsels verändert.



### Weitere Informationen

Institut für Neuroanatomie u. Zellbiologie  
 Zentrum Anatomie und Zellbiologie  
 Medizinische Hochschule Hannover  
 OE 4140  
 Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
[claus.peter@mh-hannover.de](mailto:claus.peter@mh-hannover.de)

Titelbild: Movat-Pentachromfärbung, nicht-dekalzifizierte Schnitte durch die Femora von Kontroll- und SMA-Mäusen mit reduzierter Anzahl an Chondrozyten in der hypertrophen Zone.