

## Impairment of the neurotrophic signaling hub B-Raf contributes to motoneuron degeneration in spinal muscular atrophy

Niko Hensel\*, Federica Cieri, Pamela Santonicola, Ines Tapken, Tobias Schüning, Michela Taiana, Elisa Pagliari, Antonia Joseph, Silke Fischer, Natascha Heidrich, Hella Brinkmann, Sabrina Kubinski, Anke K. Bergmann, Manuela F. Richter, Klaus Jung, Stefania Corti, Elia Di Schiavi, and Peter Claus  
\*corresponding author

PNAS May 4, 2021 118 (18)

April 2021

Institut f. Neuroanatomie und Zellbiologie

Medizinische Hochschule Hannover

### Ein neuer Pathomechanismus der Spinalen Muskelatrophie (SMA)

von Dr. Niko Hensel

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine Motoneuronenerkrankung, welche durch Deletionen des *Survival of Motoneuron 1 gene (SMN1)* und niedrige SMN Proteinmengen verursacht wird. Seit Kurzem sind Therapeutika verfügbar, die auf die Wiederherstellung des SMN-Proteins setzen. Obwohl die positiven Effekte beeindruckend sind, sind diese nicht in der Lage, die Erkrankung zu heilen. Da die SMN-Mengen in behandelten Patient:innen bereits wiederhergestellt sind, werden ergänzende therapeutische Optionen benötigt, welche am Mechanismus der Motoneurondegeneration und nicht am SMN-Protein ansetzen. In den letzten Jahren konnten eine Reihe von Studien Veränderungen verschiedener zellulärer Signalwege als mögliche Mechanismen identifizieren. Allerdings war unklar, ob diese Signalwege miteinander interagieren und gemeinsam an der Neurodegeneration mitwirken.

#### Ein beschädigter neurotropher Signalling-Hub

Wir haben daher in einem nicht-reduktionistischen Ansatz die Aktivität von zellulären Signalwegen im Rückenmark prä-symptomatischer SMA Modellmäuse analysiert. Mit Hilfe eines Antikörper-Array-Screenings waren wir in der Lage die Aktivität von über 1300 Signalproteinen zu messen. Basierend auf bekannten Interaktionen konnten wir schließlich ein Netzwerk veränderter Signalweiterleitung beschreiben (Abb. 1). Topologisch gliedert sich dieses Netzwerk in zwei Cluster, welche über einen zentralen Hub - B-Raf - miteinander verbunden sind. B-Raf leitet neurotrophe Signale weiter und ist für die Verhinderung des ontologischen Zelltodes von Motoneuronen unverzichtbar. Interessanterweise waren beide Proteine im Rückenmark der Modellmäuse herunterreguliert. Dieser Mechanismus war zudem konserviert und trat sowohl in iPSC Motoneuronen von SMA-Patient:innen als auch in einem SMA *C. elegans* Modell auf (Abb. 2). Die Motoneurondegeneration konnte schließlich durch eine Wiederherstellung des B-Raf Orthologs *lin-45* aufgehoben werden.

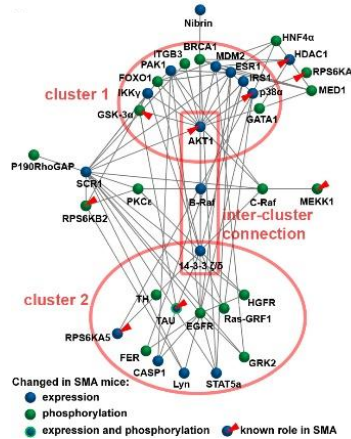


Abbildung 1: Signifikant veränderte Signalmoleküle in prä-symptomatischen SMA Mäusen bilden ein regulatorisches Netzwerk mit B-Raf im Zentrum. Sowohl Veränderungen der Proteinexpression (blau) als auch der Phosphorylierung (grün) konnten gefunden werden. Für einige der Moleküle wurde bereits in vorangegangenen Studien eine Rolle im SMA-Pathomechanismus gefunden (rote Markierung).

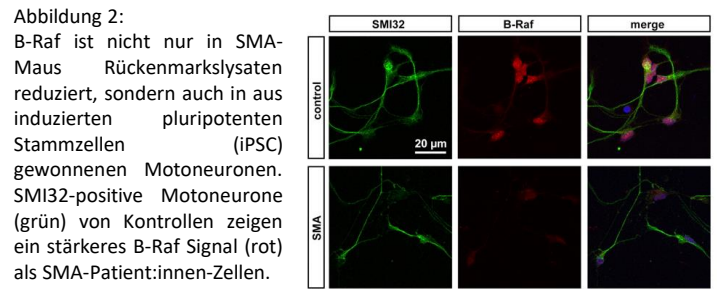
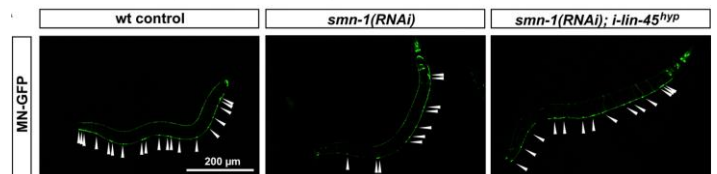


Abbildung 2: B-Raf ist nicht nur in SMA-Maus Rückenmarkslysaten reduziert, sondern auch in aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) gewonnenen Motoneuronen. SMI32-positive Motoneurone (grün) von Kontrollen zeigen ein stärkeres B-Raf Signal (rot) als SMA-Patient:innen-Zellen.

Abbildung 3: Dieser Mechanismus ist auch in *C. elegans* konserviert. Das B-Raf Ortholog *lin-45* ist in einem SMA *C. elegans* Modell [*smn-1(RNAi)*] reduziert. In diesem Modell (Mitte) zeigt sich gegenüber der Kontrolle (links) eine prominente Degeneration der GFP-positiven Motoneurone (grün). Eine Wiederherstellung von *lin-45* verringert die Neurodegeneration (rechts).



#### Weitere Informationen

Dr. Niko Hensel, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa  
Kontakt: nhensel@ohri.ca  
Prof. Dr. Peter Claus, MHH & SMATHERIA gGmbH – Non-Profit Biomedical Research Institute, Kontakt: peter.claus@smatheria.org

**Titelbild:** Immunhistochemische Färbung eines  $\alpha$ -Motoneurons im murinen ventralen Rückenmark. Dargestellt sind der Motoneuron-Marker SMI32 (rot), B-Raf (grün) und DAPI (blau).