

Atrofia muscolare spinale: aspetti genetici e patogenetici

Spinal muscular atrophy: genetic and pathogenetic aspects

E. Abiusi, A. Vaisfeld, F.D. Tiziano

Istituto di Medicina Genomica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Riassunto

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una delle patologie rare più comuni, dovuta probabilmente alla costituzione genomica del locus *SMN1/SMN2*. Il gene responsabile di tutte le forme di SMA è *SMN1*, che è assente in circa il 97% dei pazienti. Le piccole mutazioni sono piuttosto rare e si trovano in circa il 2-3% dei casi. Il principale modulatore della gravità fenotipica è il numero di copie di un gene ipomorfo di *SMN1*, denominato *SMN2*, che produce livelli insufficienti di proteina SMN. Probabilmente a causa di eventi ancestrali di duplicazione, il numero di copie *SMN2* è variabile nei pazienti (comunemente da 1 a 4) ed è inversamente correlato alla gravità fenotipica. Tuttavia, il numero di copie *SMN2* da solo non giustifica l'intero spettro fenotipico della SMA. Gli altri geni modificatori identificati finora non sono di utilità clinica. I meccanismi molecolari correlati al difetto *SMN1* e che portano alla SMA, sono in gran parte sconosciuti. Tuttavia, il primo trattamento efficace è stato registrato un paio d'anni fa e alcuni altri sono in arrivo. La disponibilità di una terapia, l'omogeneità del difetto genetico, la consapevolezza della storia naturale della condizione sono tra i criteri che hanno reso la SMA un candidato ideale per l'inclusione nei programmi di screening neonatale. Alcuni studi pilota volti a valutare l'estensione universale del test pre-sintomatico per SMA sono in corso in tutto il mondo.

Parole chiave: SMA, Genetica molecolare, Screening neonatale

Summary

Spinal muscular atrophy (SMA) is one of the most common rare disorders, likely due to the genomic constitution of the SMN1/SMN2 locus. The gene responsible for all forms of SMA is SMN1, which is absent in about 97% of patients. Small mutations are quite rare and are found in about 2-3% of patients. The main modulator of the phenotypic severity is the number of a hypomorphic copy gene of SMN1, SMN2, which produces insufficient levels of the SMN protein. Likely due to ancestral duplication events, SMN2 copy number is variable in patients (commonly 1-4) and is inversely related with the phenotypic severity. However, SMN2 copy number alone does not account for the whole phenotypic spectrum of SMA. The other modifier genes identified so far are not of clinical utility.

The molecular mechanisms related to the SMN1 defect and leading to SMA, are largely unknown. Nonetheless, the first effective treatment has been registered couple of years ago and some others are in the pipeline. The availability of a therapy, the homogeneity of the genetic defect, the awareness of the natural history of the condition are among the criteria that have made SMA an ideal candidate for the inclusion in newborn screening programs. Some pilot studies aimed at evaluating the universal extension of the pre-symptomatic test for SMA are underway worldwide.

Key words: SMA, Molecular genetic, Newborn screening