

Beliggenhed: Hoofddorp, Holland

Titel: 264th ENMC workshop om multi-system involvering i Spinal Muskelatrofi

Dato: 19.-21. november 2021

Arrangører: Dr. Giovanni Baranello (UK), Prof. Tom Gillingwater (UK), Prof. Kathryn Swoboda (USA), Dr. Rashmi Kothary (CAN)

Early Career Co-organizers: Dr. Nora Detering (GER), Dr. Niko Hensel (CAN), Dr. Alberto Zambon (ITA)

Deltagere: Prof. Simon Parson (UK), Dr. Mariacristina Scoto (UK), Prof. John Vissing (DK), Dr. Melissa Bowerman, Prof. Brunhilde Wirth (GER), Prof. Peter Claus (GER), Prof. Janbernd Kirschner (GER), Prof. Enrico Bertini (ITA), Dr. Stefania Corti (ITA), Dr. Lorenzo Maggi (ITA), Prof. Ludo van der Pol (NL), Dr. Ewout Groen (NL), Dr. Charlotte Sumner (USA), Dr. Eduardo Tizzano (SPA), Prof. Susana Quinajo Roy (FRA), Dr. Isabelle Desguerre (FRA), Prof. Alexander Van Nuijs (BL), Mencia De Lemus (SPA), Rivka Smit (patient), Prof. Mary Schroth (Cure SMA), Dr. Deepa Chand, Dr. Ben Tichler, Dr. Ksenja Gorni

Baggrund: Spinal Muskelatrofi (SMA) er klassisk blevet betragtet som en motoneuron sygdom forårsaget af tab af *Survival Motor Neuron 1 (SMN1)* genet og lave SMN proteinniveauer. SMN udtrykkes i alle celler og væv og reduceres udbredt hos SMA-patienter. Ikke overraskende er der derfor voksende tegn på multi-system involvering i SMA. Nyligt godkendte SMN-styrkende behandlinger forbedrer den neuromuskulære præsentation, hvilket resulterer i en øget overlevelse af hårdt ramte patienter. Men, begrænset tilgængelighed af medicinen perifert i nogle af de behandlede patienter, øger fokus på eventuelle sygdomstegn fra andre organsystemer. Desuden er der bekymring for, at nu hvor patienterne lever længere, så vil de kunne udvikle tegn på systemiske ikke-neuronale manifestationer over tid, hvilket er et af de vigtigste spørgsmål at løse. Endelig kan patienter, der modtager behandling efter symptomdebut, have akkumuleret perifere organfejl, som ikke kan reddes ved SMN-restaurering. Med det udviklende landskab af terapi i SMA og sygdommens stadigt skiftende naturhistorie er der behov for bredere systemisk overvågning af SMA-progression. Dette er en udfordring, da SMN-styrkende behandlinger indfører en betydelig variation for patientpopulationen. Derfor er der behov for en koordineret indsats fra kliniske og basale forskere med inddragelse og støtte fra patienter for at skabe en ramme for påvisning og behandling af multisystemfænotyperne i SMA.

Workshop mål:

1. At gennemgå den videnskabelige dokumentation, der understøtter tilstedeværelsen af multisystemisk involvering i SMA på tværs af forskellige væv, organer og systemer i forhold til de underliggende molekylære og patofysiologiske mekanismer
2. At identificere stadig underundersøgte "ikke-neuronale" manifestationer af SMA og udforske den potentielle virkning af SMN-modulerende behandlinger på de systemiske manifestationer af sygdommen i prækliniske modeller
3. At give en omfattende evaluering af de forskellige aspekter, der kendetegner multisysteminddragelsen i SMA-patienter
4. At etablere en ramme for en integreret og samarbejdsbaseret tilgang på tværs af en række interessenter med henblik på at identificere og overvåge mulige multisystemmanifestationer i SMA med potentielle konsekvenser for de terapeutiske strategier

Workshop resultater

SMN-niveauer, -funktioner og behovet for dyremodeller

SMN-proteinet udtrykkes i alle celler og væv i kroppen. SMN-niveauerne er dog forskellige mellem organer og celler, og deltagerne i workshoppen var enige om, at det er afgørende at måle SMN-mængden i forskellige organer. Måling af SMN-niveauerne kan bidrage til at identificere perifere organfejl. Undersøgelser, der evaluerer SMN-niveauer hos patienter behandlet med SMN-styrkende lægemidler, er yderst relevante – da organer uden tilstrækkelig SMN-restaurering kan udvikle patologiske ændringer over tid. Den omhyggelige karakterisering af SMN-niveauer hos patienter vil bidrage til udviklingen af en anden generation af dyremodeller, som bedre repræsenterer det nuværende kliniske landskab af behandlet SMA. Store dyremodeller samt "behandlede" dyr er vigtige prækliniske værktøjer til forudsigelse af mulige perifere fænotyper i SMA og kan vejlede klinikere i deres undersøgelser. Deltagerne var enige om betydningen af observationer på tværs af arter og en omhyggelig karakteristik af deres modeller. Desuden kan dyremodeller anvendes til at modulere SMN-niveauer på en organspecifik måde for at dechifrere, i hvilket omfang organ iboende versus ekstrinsisk SMN bidrager til en perifer fænotype. Endelig skal de underliggende molekulære mekanismer karakteriseres – er der organspecifikke eller mere homogene sygdomsspecifikke veje? Svar på dette spørgsmål kan bidrage til fremtidige kombinatoriske behandlingsregimer.

Påvisning af perifere organpatologier hos patienter

Kliniske undersøgelser udgør en værdifuld kilde til at udforske multisystemeffekten af SMN-tab hos mennesker. Men, høj individuel heterogenitet, yderligere øget ved administration af nye behandlinger, udgør en betydelig udfordring. Under workshoppen blev det aftalt, at der er et presserende behov for at gå sammen om at etablere veldesignede kliniske protokoller, der har til formål at undersøge specifikke forskningsspørgsmål, især i de fænotyper, der "dukker op" som følge af behandlinger. En velkarakteriseret befolkning er afgørende, og oplysninger om genotype (f.eks. *SMN2-kopier*, polymorfier), klinisk sværhedsgrad (f.eks. SMA type 1-undertype), subkliniske fund (f.eks. signifikant reduktion af de motoriske muskelpotentialer – CMAP – hos "præ-symptomatiske" patienter) og timingen af SMN-forbedring ved behandling, relativ til sygdomsdebut, bør altid indsamles. Specifikke delpopulationer af SMA-patienter (f.eks. SMA-patienter med 2 *SMN2-kopier*, voksne osv.) kan tjene som kohorter til at besvare forskellige spørgsmål. Endelig bør der gøres en indsats for at identificere pålidelige måleinstrumenter. For eksempel er brugen af standardiserede vurderingsværktøjer afgørende for at afklare forekomsten og nuancerne af hjernerelaterede comorbiditeter, herunder kognitiv svækkelse og/eller autistiske spektrumforstyrrelser hos patienter, der er ramt af SMA, og de patienter med 2 *SMN2-kopier* kan være en ideel kohorte, der skal undersøges. Desuden kan præ-symptomatiske patienter som kun er behandlet i CNS være en informativ kohorte til at dissekere den sande forekomst af systemisk involvering i SMA.

Betydningen af patientperspektivet for direkte videnskabelig indsats

For at sætte fokus på patientrelevante undersøgelser i værkstedskonsortiet afslører inddragelsen af patienternes perspektiv yderligere vigtig indsigt. Når den neuromuskulære fænotype behandles, så vil SMA patienter have et behov for individuel medicin afhængigt af deres individuelle status på perifere symptomer. En opdateret guide til behandling er afgørende, da de nuværende

retningslinjer kun vedrører de mest alvorlige SMA-typer. Gennemførelsen af tværfaglig lægehjælp skal dog ske med respekt for patientens uafhængighed, så man undgår, at lægebesøgene er en byrde for patienten. Ud over klinisk overvågning kan indsamlingen af data fra internationale og nationale patientregistre og patientorganisationer være gavnlig for at bedre forståelsen af patienternes behov. Udviklingen og implementeringen af et globalt internationalt datalager kan dog være begrænset af forskellige lokale regler, støtte, og begrænsninger.

Næste skridt

Disse indledende diskussioner har fremhævet flere vigtige 'ubekendte', og vigtigheden af at dele data og bygge bro forskere, klinikere og patienter imellem for at kunne prioritere forskningsspørgsmål. Alle deltagere var enige om at være en del af en arbejdsgruppe, der kan arbejde med de forskningsspørgsmål og videnskuller, der blev fremhævet under workshoppen, og at de ville have regelmæssige, opfølgende møder med et eventuelt nyt fysisk møde i 2023.

En fuld rapport vil blive offentliggjort i Neuromuscular Disorders (PDF)

ENMC kontor vil sørge for at oprette et link til NMD Elsevier side, når din fulde papir er offentliggjort i NMD.