



270th ENMC International Workshop:

Localización: Hoofddorp, Países Bajos

Título: Consenso para el análisis genético de *SMN2* en pacientes AME

Fecha: 10–12 de marzo de 2023

Organizadores: Prof. Enrico Bertini (Italia), Prof. F. Danilo Tiziano (Italia), Prof. Eduardo F. Tizzano (España)

Traducciones de este informe:

Español por la Dra. Mar Costa-Roger

Italiano por la Dra. Emanuela Abiusi

Alemán por la Prof. Brunhilde Wirth

Holandés por el Dr. Ewout Groen

Polonés por el Sr. Kacper Rucinski

Francés por la Sra. Marie-Christine Ouillade

Participantes: Dr. Emanuela Abiusi (Italia), Dr. Giovanni Baranello (UK), Dr. François Boemer (Bélgica), Prof. Arthur Burghes (USA), Dr. Marta Codina-Solà (España), Dr. Mar Costa-Roger (España), Dr. Tamara Dangouloff (Bélgica), Dr. Ewout Groen (Países Bajos), Dr. Monika Gos (Polonia), Dr. Maria Jędrzejowska (Polonia), Prof. Jan Kirschner (Alemania), Dr. Henny Lemmink (Países Bajos), Prof. Wolfgang Müller-Felber (Alemania), Ms Marie-Christine Ouillade (Francia), Dr. Susana Quijano-Roy (Francia), Mr Kacper Rucinski (Poland/UK), Prof. Brunhilde Wirth (Alemania).

El taller nº 270 del ENMC se celebró del 10 al 12 de marzo del 2023 y reunió a 20 representantes de grupos de defensa de pacientes y la industria, así como también expertos neuromusculares y clínicos de 8 países europeos y de Estados Unidos. El objetivo principal del taller fue el desarrollo de un procedimiento común para optimizar la fiabilidad de la determinación del número de copias de los genes *SMN2* y el establecimiento de redes de colaboración entre laboratorios y clínicos.

En años previos, la determinación del número de copias de *SMN2* era mayoritariamente informativa y se utilizaba sobre todo para elaborar correlaciones genotipo-fenotipo; sin embargo, este marcador genómico es actualmente uno de los principales determinantes para la decisión terapéutica, especialmente para los pacientes identificados a través de programas de cribado neonatal. Mientras que la confirmación genética de la AME es relativamente sencilla mediante la detección de la ausencia de ambas copias del gen *SMN1* (materna y paterna; el 95% de los pacientes pueden ser diagnosticados con una simple prueba cualitativa), la evaluación del número de copias de *SMN2* requiere metodologías cuantitativas, las cuales no son fáciles de implementar en la mayoría de laboratorios. En este sentido, la repetición de pruebas de muestras de ADN entre laboratorios puede mostrar discordancias sorprendentes de hasta el 40%. La cuantificación del gen *SMN2* debería

implementarse de manera rigurosa en cualquier laboratorio que realice pruebas de AME, independientemente de su experiencia.

La calidad de la muestra de ADN, así como los controles de calibración positivos y negativos, son cruciales para el análisis de cualquier muestra; además, los laboratorios deberían tener en cuenta la realización de pruebas paralelas en distintos laboratorios para resolver los casos ambiguos. El grupo acordó recomendar el uso de tecnologías que permitan determinar el número exacto de copias de *SMN2* e indicar el número preciso de estas en el informe. Para ello, se dedicó una sesión del taller a la discusión con especialistas de diferentes empresas que fabrican los kits de laboratorio para la determinación del número de copias de *SMN2*; el grupo se ha propuesto elaborar una serie de recomendaciones para las compañías con el fin de ayudar a minimizar el riesgo de errores, independientemente de la experiencia de cada laboratorio.

Gran parte de la atención se centró en el manejo de los casos con una discordancia genotipo-fenotipo (pacientes con síntomas graves con un alto número de copias de *SMN2* o viceversa) y a los casos con un alto número de copias de *SMN2* (> 4): el grupo ha acordado la definición de un protocolo específico y la creación de una red europea que pueda compartir protocolos, intercambiar muestras cuando sea necesario y dar soporte a los centros con menos experiencia en el diagnóstico de casos complejos. También se ha propuesto un registro europeo de casos con cuatro copias del gen *SMN2* para definir mejor la historia natural de estos pacientes.

Además del número de copias, las variantes puntuales y estructurales del gen *SMN2* también formaron parte del debate, destacando la relevancia de investigar estos factores. Los participantes coincidieron en que las variantes modificadoras positivas validadas del gen *SMN2* (c.859G>C y c.835-44A>G) deberían analizarse y reportarse de forma rutinaria en cualquier contexto diagnóstico (relacionado o no con el cribado neonatal), aunque no existan datos suficientes para modificar las decisiones de tratamiento basadas en estas variantes. También se señaló que las consecuencias clínicas de las estructuras híbridas no están claras y se requieren más estudios con técnicas de NGS, así como una base de datos sobre la evolución clínica.

Una de las sesiones del taller se centró en el cribado neonatal. Todos los participantes coincidieron en la necesidad de establecer un flujo de trabajo claro en relación al diagnóstico y manejo de los pacientes identificados mediante cribado neonatal, incluyendo un proceso optimizado de comunicación. Este también debería incluir la presencia de un experto neuromuscular durante el primer encuentro con la familia, para proporcionar una información más completa y realizar una evaluación clínica del niño lo más precisa posible. Se recomienda encarecidamente contar con un centro de referencia especializado que realice la prueba confirmatoria y la evaluación de los marcadores pronósticos. También se hizo hincapié en la necesidad de que el diagnóstico y la atención al paciente sean lo más rápido posible: el grupo de trabajo propone elaborar una recomendación sobre el tiempo de respuesta de la primera consulta con la familia, la prueba de confirmación y el inicio del tratamiento. Otro punto crucial es el de los pacientes presintomáticos con cuatro copias del gen *SMN2*, para los que a veces se utiliza la estrategia de “esperar y ver”: la principal preocupación con esta estrategia está relacionada con el riesgo de manifestación precoz en estos pacientes, en los cuales la enfermedad puede aparecer durante la primera infancia, empeorando el resultado terapéutico. Por este motivo, se señaló que, des del punto de vista biológico/fisiopatológico, es aconsejable el tratamiento precoz de los pacientes con cuatro copias de *SMN2* y que es necesario recopilar datos clínicos adicionales sobre estos pacientes para obtener la aprobación del tratamiento por parte de las agencias reguladoras.

En relación al manejo y tratamiento de los pacientes sintomáticos, se comentó con preocupación que el número de copias de *SMN2* se ha utilizado a veces como criterio regulador para determinar el acceso a terapias de AME en ciertas geografías y se acordó que la decisión de tratamiento debería ser independiente al número de copias de *SMN2*. De nuevo, se ha propuesto definir un tiempo de respuesta recomendado para la prueba genética de confirmación (considerada como una verdadera urgencia médica) con el fin de evitar perder un tiempo valioso para iniciar el tratamiento.

Por último, los biomarcadores disponibles carecen de reproducibilidad y de datos longitudinales, por lo que no son adecuados para predecir y monitorizar la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los pacientes (especialmente para los presintomáticos); por esta razón, el grupo de trabajo anima a realizar futuros estudios colaborativos internacionales que puedan ayudar a definir la validez de los biomarcadores candidatos ahora disponibles y a evaluar posibles nuevos.

Como resultados específicos de este taller, los participantes acordaron determinar un procedimiento operativo estándar para la determinación del número de copias del gen *SMN2* y un flujo de trabajo específico para el diagnóstico y manejo de los pacientes AME identificados en el cribado neonatal, así como emprender esfuerzos colaborativos para la creación de una red europea que aborde las discrepancias de *SMN2* entre centros expertos. Estos esfuerzos proseguirán a lo largo de 2023.

Se publicará un informe completo en la revista *Neuromuscular Disorders*.