

## 270. Międzynarodowy Warsztat ENMC:

**Miejsce:** Hoofddorp, Holandia

**Tytuł:** Konsensus dotyczący analizy genetycznej genu *SMN2* u pacjentów z SMA

**Data:** 10–12 marca 2023 r.

**Organizatorzy:** Prof. Enrico Bertini (Włoch), prof. F. Danilo Tiziano (Włoch), prof. Eduardo F. Tizzano (Hiszpania)

### Tłumaczenia niniejszego raportu:

Język hiszpański: dr Mar Costa-Roger

Język włoski: dr Emanuela Abiusi

Język niemiecki: prof. Brunhilde Wirth

Język holenderski: dr Ewout Groen

Język polski: Kacper Ruciński

Język francuski: Marie-Christine Ouillade

**Uczestnicy:** Dr Emanuela Abiusi (Włochy), dr Giovanni Baranello (Wielka Brytania), dr François Boemer (Belgia), prof. Arthur Burghes (USA), dr Marta Codina-Solà (Hiszpania), dr Mar Costa-Roger (Hiszpania), dr Tamara Dangouloff (Belgia), dr Ewout Groen (Holandia), dr Monika Gos (Polska), dr Maria Jędrzejowska (Polska), prof. Jan Kirschner (Niemcy), dr Henny Lemmink (Holandia), prof. Wolfgang Müller-Felber (Niemcy), Marie-Christine Ouillade (Francja), dr Susana Quijano-Roy (Francja), Kacper Ruciński (Polska / Wielka Brytania), prof. Brunhilde Wirth (Niemcy).

270. warsztat ENMC odbył się w dniach 10–12 marca 2023 r. i zgromadził 20 przedstawicieli organizacji pacjentów i przemysłu farmaceutycznego, a także lekarzy i specjalistów z zakresu medycyny nerwowo-mięśniowej z 8 państw europejskich oraz ze Stanów Zjednoczonych. Głównym celem warsztatu było wypracowanie wspólnej procedury mającej na celu optymalizację wiarygodności oznaczania liczby kopii genu *SMN2*, a także ustanowienie sieci naukowej *SMN2* celem zacieśnienia współpracy pomiędzy laboratoriami i klinicystami.

Dotychczas oznaczanie liczby kopii genu *SMN2* miało głównie charakter informacyjny i służyło przede wszystkim do określania korelacji genotyp–fenotyp. Obecnie jednak ten genomowy biomarker stał się jednym z głównych czynników wpływających na decyzje terapeutyczne, w szczególności w odniesieniu do pacjentów rozpoznanych w ramach programów badań przesiewowych noworodków. O ile genetyczne potwierdzenie SMA jest stosunkowo proste – jest następstwem wykrycia nieobecności obu kopii genu *SMN1* (odmatczynej i odojcowskiej; 95% pacjentów można zdiagnozować za pomocą prostego testu jakościowego) – o tyle ocena liczby kopii genu *SMN2* wymaga zastosowania metod ilościowych, które nie są łatwe do wdrożenia w większości laboratoriów. Skutkuje to tym, że ponowne testowanie próbek DNA w innym laboratorium nieraz wykazuje zaskakującą niezgodność, sięgającą 40%. Dlatego każde laboratorium wykonujące testy SMA, niezależnie od poziomu wyspecjalizowania, powinno bardzo rygorystycznie podchodzić do procedury ilościowego oznaczania genu *SMN2*.

Kluczowe znaczenie podczas testowania każdej próbki ma jakość DNA oraz próbki kontrolne pozytywne i negatywne. W razie uzyskania mniej jednoznacznych wyników laboratoria powinny brać pod uwagę opcję równoległego przebadania próbki w innym laboratorium. Grupa uzgodniła, aby zalecić stosowanie wyłącznie technologii pozwalających na określenie dokładnej liczby kopii genu *SMN2*, a także zamieszczanie dokładnej liczby kopii genu *SMN2* w raporcie z badania. W tym celu jedną z sesji warsztatowych poświęcono dyskusji z ekspertami z firm produkujących zestawy testowe do oznaczania liczby kopii genu *SMN2*. Grupa zaproponowała sporządzenie dla takich firm szeregu rekomendacji, które pomogłyby zminimalizować ryzyko wystąpienia błędu niezależnie od stopnia ekspertyzy poszczególnych laboratoriów.

Wiele uwagi poświęcono również leczeniu przypadków przejawiających niezgodność genotyp–fenotyp (tj. występowanie ostrych objawów chorobowych w obecności większej liczby kopii *SMN2* lub odwrotnie), jak również przypadkom z wysoką (> 4) liczbą kopii genu *SMN2*. Grupa uzgodniła, iż opracuje dedykowany protokół oraz utworzy europejską sieć naukową, która pozwoli na wymienianie się protokołami, udostępnianie próbek oraz wspieranie ośrodków z mniejszym doświadczeniem diagnostycznym w najbardziej skomplikowanych przypadkach. Ponadto celem lepszego określenia naturalnego przebiegu choroby zaproponowano utworzenie europejskiego rejestru pacjentów zawierającego przypadki wystąpienia czterech kopii genu *SMN2*.

Oprócz liczby kopii genu *SMN2* dyskusja dotyczyła również jego wariantów punktowych i strukturalnych; podkreślono konieczność lepszego poznania tych czynników. Uczestnicy zgodzili się, że w każdym kontekście – związanym lub niezwiązanym z diagnostyką przesiewową noworodków – należy wykonywać testy w kierunku zwalidowanych pozytywnych wariantów modyfikujących genu *SMN2* (c.859G>C oraz c.835-44A>G) i każdorazowo podawać wyniki; aczkolwiek brak jest wystarczających danych, aby od wariantów tych uzależniać decyzje terapeutyczne. Ponadto zauważono, że kliniczne konsekwencje struktur hybrydowych są nadal niejasne – niezbędne są dalsze badania z wykorzystaniem technik NGS oraz baza danych dotyczących rozwoju klinicznego.

Jedną z sesji warsztatu została poświęcona badaniom przesiewowym noworodków. Wszyscy uczestnicy zgodzili się co do potrzeby ustanowienia przejrzystej procedury diagnostyczno-terapeutycznej wraz ze zoptymalizowanym procesem komunikacji w postępowaniu z pacjentami zidentyfikowanymi w następstwie badań przesiewowych noworodków. Powinna ona obejmować m.in. obecność specjalisty w dziedzinie chorób nerwowo-mięśniowych podczas pierwszego spotkania z rodziną w celu przekazania pełniejszych informacji i dokonania dokładnej oceny klinicznej dziecka. Zdecydowano zalecono, aby badanie potwierdzające oraz ocena markerów prognostycznych były przeprowadzane w wyspecjalizowanym ośrodku referencyjnym. Podkreślono również potrzebę jak najwcześniejszej diagnozy i wdrożenia opieki nad pacjentem: grupa robocza zaproponowała opracowanie wytycznych dotyczących czasu przeprowadzenia konsultacji z rodziną, wykonania badania potwierdzającego oraz rozpoczęcia leczenia.

Inną kluczową kwestią są pacjenci przedobjawowi z czterema kopiami genu *SMN2*, w odniesieniu do których niekiedy stosuje się podejście polegające na obserwacji. Największą obawą związaną z takim podejściem jest ryzyko wczesnego ujawnienia się choroby, już we wczesnym dzieciństwie, co pogorszyłoby wyniki leczenia. W tym kontekście zwrócono uwagę, że z perspektywy biologicznej/fizjopatologicznej wskazane jest wczesne leczenie pacjentów mających cztery kopie genu *SMN2*; ponadto zachodzi konieczność zbierania dodatkowych danych klinicznych u takich pacjentów w związku z warunkami dopuszczania terapii przez organy regulacyjne.

W odniesieniu do postępowania z pacjentami objawowymi, z niepokojem zauważono, że w niektórych regionach geograficznych liczba kopii genu *SMN2* jest czasem stosowana jako kryterium regulacyjne

warunkujące dostęp do leczenia SMA, i zgodzono się, że decyzja o leczeniu powinna być niezależna od liczby kopii *SMN2*. Zarazem zaproponowano sporządzenie zaleceń dotyczących czasu wykonania potwierdzającego badania genetycznego (w paradygmacie pilnej potrzeby medycznej), tak aby nie tracić cennego czasu przed wdrożeniem leczenia.

Wreszcie, dostępnym biomarkerom brakuje odtwarzalności i danych długofalowych, a zatem nie są one przydatne do przewidywania ani monitorowania odpowiedzi na leczenie ani do określania rokowania (zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów przedobjawowych). Z tego powodu grupa robocza zachęca do przeprowadzenia w przyszłości wspólnych badań międzynarodowych, które pomogłyby zwalidować obecnie proponowane biomarkery oraz ocenić ewentualne nowe.

Jako konkretne rezultaty tych warsztatów uczestnicy zgodzili się ustalić standardową procedurę operacyjną dotyczącą określania liczby kopii genu *SMN2* oraz szczegółowe postępowanie w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów z SMA zidentyfikowanych w przesiewie noworodkowym; a także podjąć wspólne wysiłki na rzecz stworzenia europejskiej sieci naukowej mającej na celu zmniejszenie rozbieżności między ośrodkami eksperckimi. Prace te będą kontynuowane w 2023 roku.

Pełen raport zostanie opublikowany w czasopiśmie *Neuromuscular Disorders*.