

Dosavadní výsledky screeningu SMA

Rohlenová Marie, Lauerová Barbora, Gloser Michal, Dolanská Anežka, Pazdírek, David, Haberlová Jana

Nervosvalové centrum, Klinika dětské neurologie FN Motol a 2.LF UK

DEKLARACE KONFLIKTU ZÁJMŮ

	Nemám konflikt zájmů	Mám konflikt zájmů	Specifikace konfliktu (vyjmenujte subjekty, firmy či instituce, se kterými Vaše spolupráce může vést ke konfliktu zájmů)
Zaměstnanecký poměr		x	FN Motol
Vlastník / akcionář	x		
Konzultant	x		
Přednášková činnost	x		
Člen poradních sborů (advisory boards)	x		
Podpora výzkumu / granty		x	GAUK
Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry)		x	Registr REaDy, klinická studie Guardian (Vamorolone u DMD), Essence (Exon Skipping u DMD), BHV (antimykostatiny u SMA)

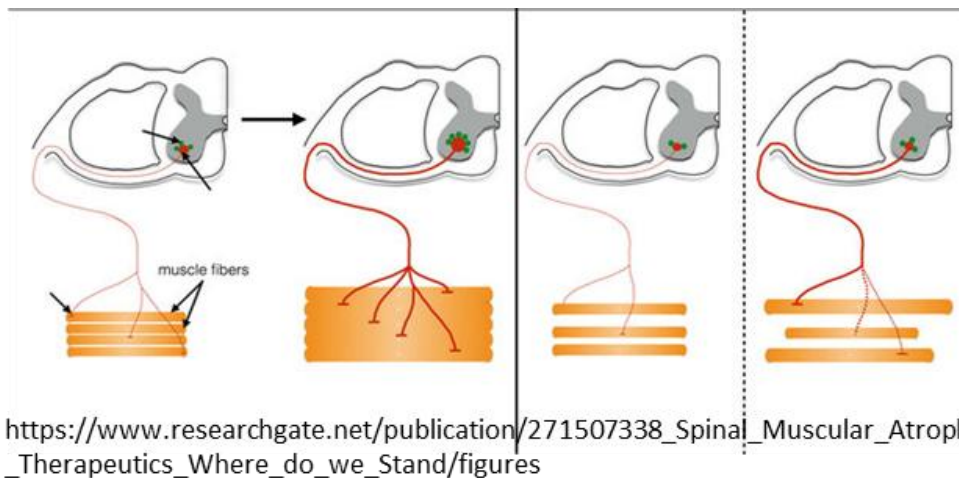
Spinální svalová atrofie

- ❖ AR, cca 1:10 000 >> 10 dětí v ČR/rok
- ❖ Těžký periferní hypotonický syndrom, progresivní svalová slabost, respirační insuficience, porucha polykání, intelekt zachován



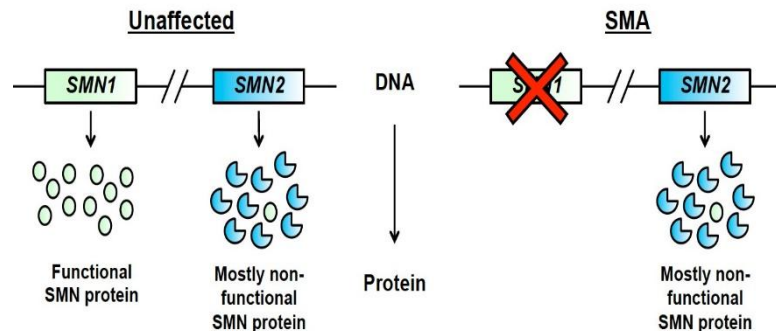
- ❖ Nejčastější vrozená příčina úmrtí v kojeneckém věku

- ❖ Postižení míšních motoneuronů se sekundární atrofií svalových vláken



Genetika

- **SMN1 gen** – Surviving motorneuron protein
 - Expresse ubikvitní, úplná absence proteinu není slučitelná se životem
 - **Zásadní pro přežití motoneuronů** a správný vývoj motorické jednotky
 - Nejčastěji homozygotní delece exonu 7 (**94% SMA**), existují i bodové mutace
- **SMN2 gen** – velmi podobný, ale nedochází k expresi 7. exonu, výsledný produkt není stabilní
 - Jeho produkt **do jisté míry ve tkáních nahrazuje SMN1 (10-15%)**, různý počet kopií u každého jedince



Typy SMA

- Typ 0
- 1 kopie *SMN2* genu
- *Od narození, kontraktury, infaustní*



Typ 1
2-3 kopie *SMN2* genu

60% všech SMA,
Do 6 M, neschopen sedu
Do 2 let UPV

Typ 2
3 kopie *SMN2* genu



35% všech SMA,
Do 18 M
Neschopen chůze
UPV 2.dekáda, věk dožití zkrácen

Typ 3
3-4 kopie *SMN2* genu

10 % všech SMA
V dětství, ztráta schopnosti chůze, skoliosa, věk dožití nezkrácen

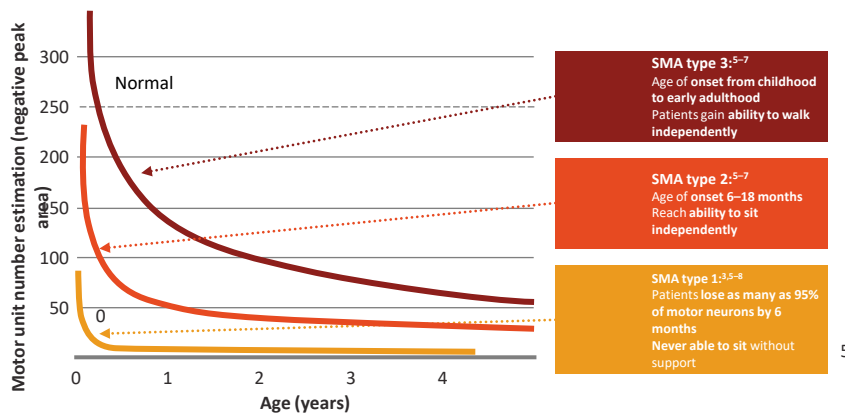


Typ 4
4 a více kopií *SMN2* genu

počátek obtíží v dospělosti, věk dožití není zkrácen.

SMA je progresivní onemocnění dané nevratnou ztrátou motoneuronů předních rohů míšních 1–5

Degeneration of lower motor neurons starts early in life,^{2,3} and is irreversible^{3,4}



An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members

Lisa Belter^{1,4}, Suzanne F. Cook⁵, Thomas O. Crawford⁶, Jill Jarecki⁹, Cynthia C. Jones⁴, John T. Kisseel⁸, Mary Schroth^{1,2} and Kenneth Hobby⁴

Figure adapted from Swoboda KJ, et al.¹²

SMA, spinal muscular atrophy; SMN, survival motor neuron.

1. Lefebvre S et al. *Cell*. 1995;80:155–65; 2. Soler-Botija C, et al. *Brain*. 2002;125(Pt 7):1624–1634; 3. Govoni A, et al. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6307–6318;
4. Stifani N. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:293; 5. Anderton RS, Mastaglia FL. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(8):895–908; 6. Farrar MA, et al. *Ann Neurol*. 2017;81(3):355–368; 7. De Sanctis R, et al. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):754–759; 8. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. *JAMA Neurol*. 1995;52(5):518–523; 9. Arnold DW, Burghes AM. *Ann Neurol*. 2013;74(3):348–362;
10. Lowes LP, et al. *Pediatr Neurol*. 2019;98:39–45; 11. Glascock J, et al. *J Neuromuscul Dis*. 2018 5(2):145–156; 12. Swoboda KJ, et al. *Ann Neurol*. 2005;57:704–712.

Možnosti terapie

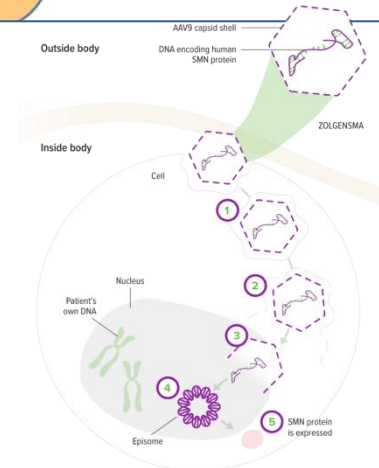
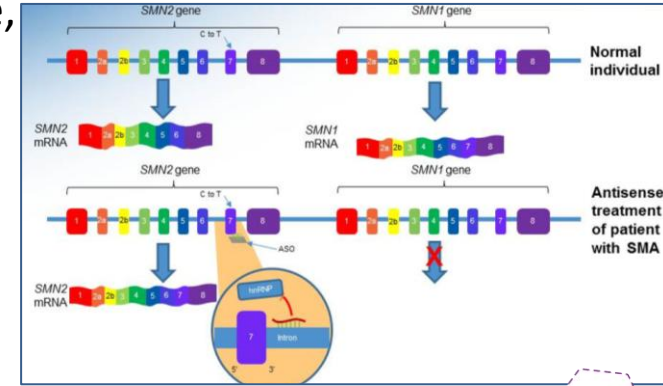
- Podpůrná terapie – RHB, raná léčba skoliosy, ventilace, asistenty kašle, pomůcky, Salbutamol, antimyostatin (klinické studie)

- 1) Ovlivnění splicingu >> začlenění exonu 7 při expresi SMN2

- >> Nusinersen (Spinraza) – od r. 2017
- >> Risdiplam (Evrysdi) – od r. 2021

- 2) Dodání chybějícího SMN1 genu – genová terapie, AAV9 vektor

- >> Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) – od r. 2020



Porovnání

Nusinersen

- Intratékální
 - Celoživotně po měsících
 - SMA 1,2,3 /SMN 2 1-4 kopie
 - Od narození neomezeně
-
- Účinnost prokázána, závisí na stavu při iniciaci

Risdiplam

- Perorální
- Celoživotně denně
- SMA 1,2,3 /SMN 2 1-4 kopie
- Od narození neomezeně

- Účinnost prokázána, závisí na stavu při iniciaci

Onasemnogene Abepravovec

- Intravenosně
- Jednorázově
- SMA 1,2 /SMN 2 1-3 kopie
- Od narození do 3. narozenin

- Účinnost prokázána, závisí na stavu při iniciaci
- Možné život ohrožující NÚ!!!

SMA 1. typu - na léčbě nusinersen, poté risdiplam od
10m,
po 18 měsících léčby schopna se samostatně posadit,
v 5 letech chůze s oporou

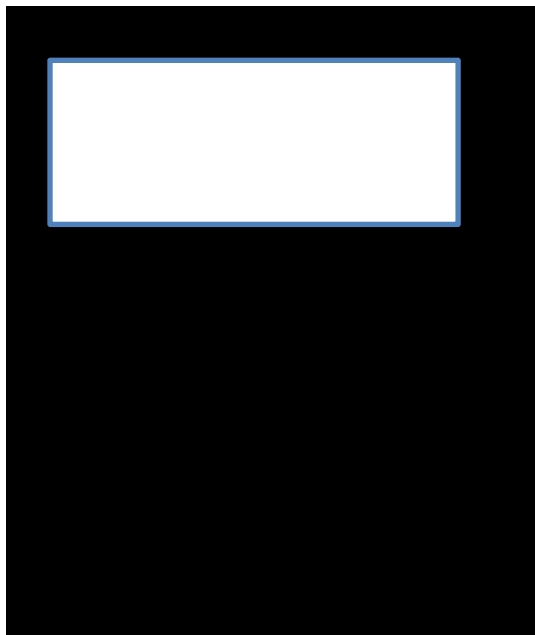


Přirozený průběh onemocnění

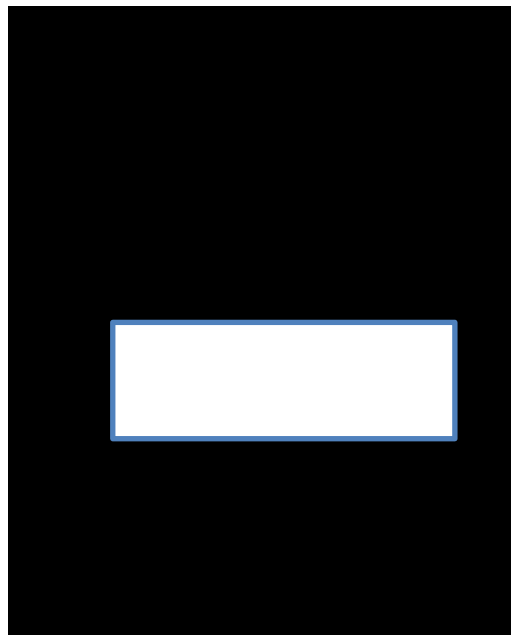


Presymptomaticky/ symptomaticky podaná léčba

SMA, 3 KOPIE SMN2, LÉČENA
PRESYMPTOMATICKY



SMA TYP1-2, 3 KOPIE SMN2, TERAPIE V 10
MĚSÍCÍCH VĚKU



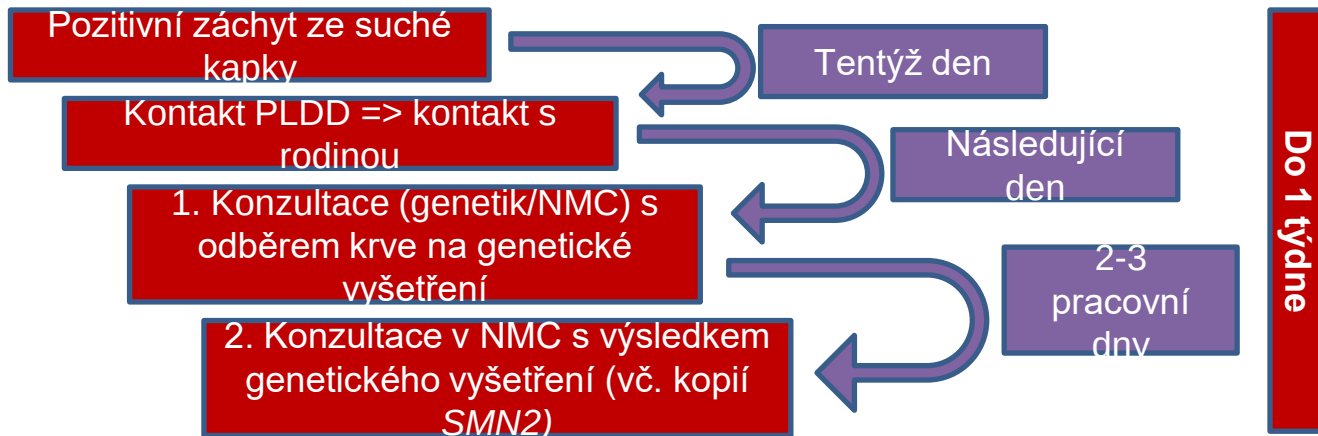
Čas je neuron >> potřeba najít a léčit
pacienty v presymptomatické fázi

Novorozenecký screening SMA

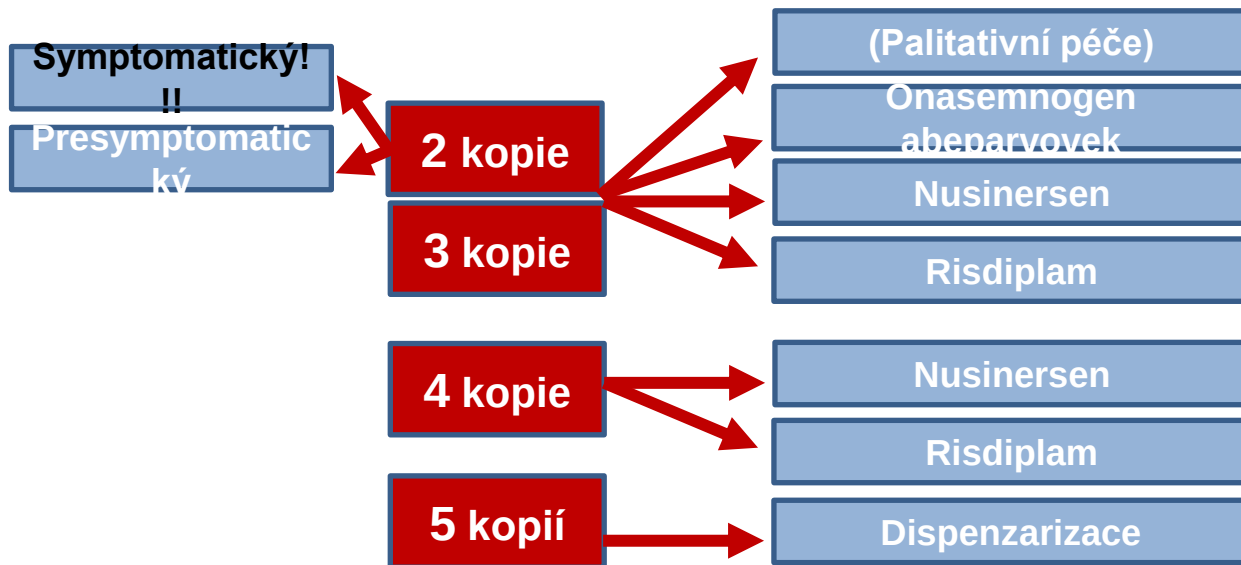
- ❖ Od 1.1.2022 pilotní projekt novorozeneckého screeningu pro SMA a SCID
- ❖ Od 1.1.2024 již součástí běžného screeningu
- ❖ Cíleno na detekci homozygotní delece v exonu 7 *SMN1* genu (cca 95% dětí s SMA, nezachytí bodové mutace)
- ❖ Potvrzení metodou MLPA
- ❖ FN Brno, VFN (>>reference FNM)

Postup při pozitivitě novorozeneckého screeningu...

- 1. Další postup a terapie se odvíjí od počtu kopií *SMN2* genu

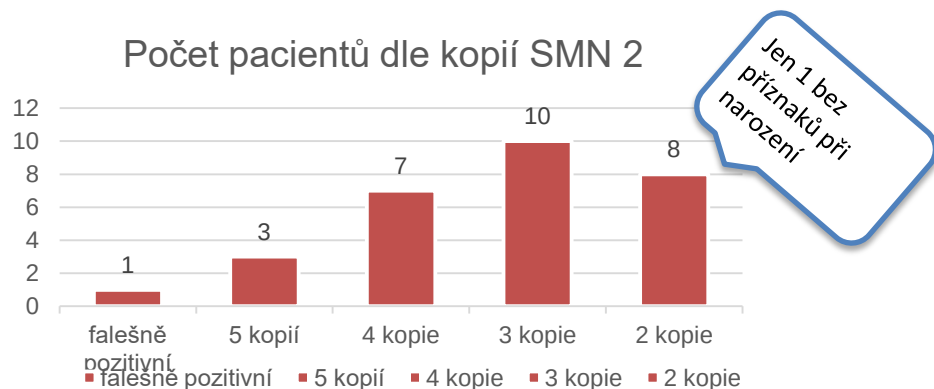


Postup dle počtu kopií *SMN2* genu...

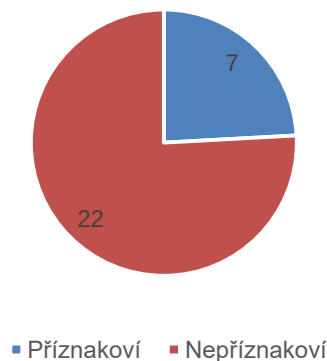


Dosavadní výsledky

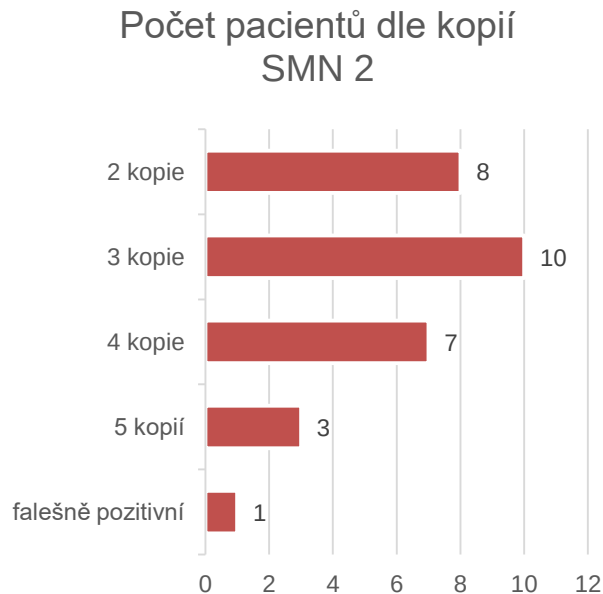
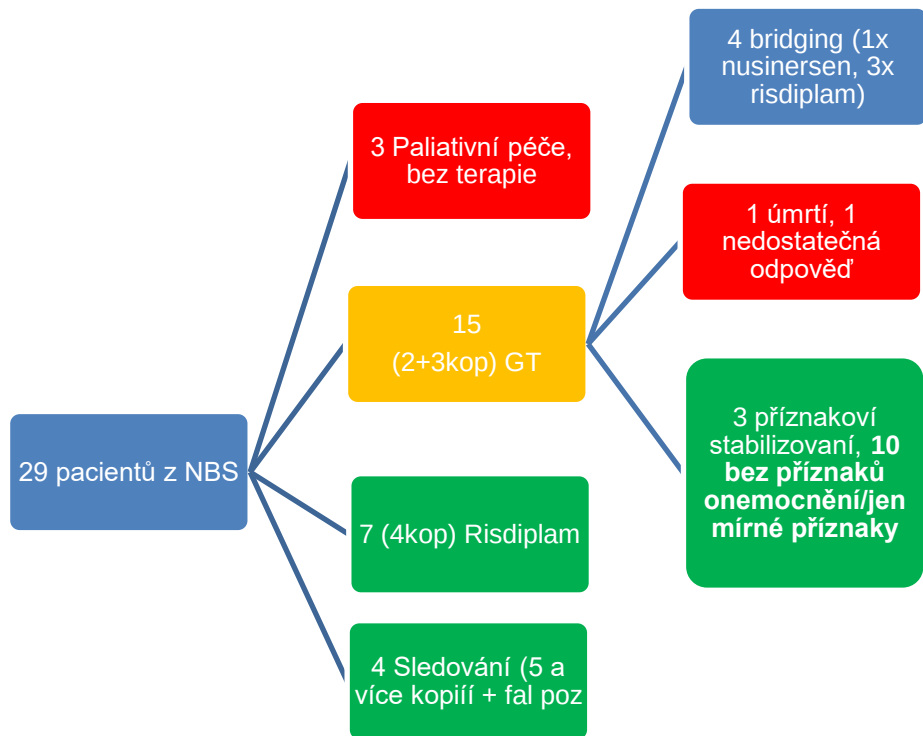
- Dosud 3,5 roku, první dva roky pilot (90% narozených vyšetřeno)
- Zachyceno v našem centru: 29 pacientů



Příznaky nemoci



Léčba a prognosa po NBS

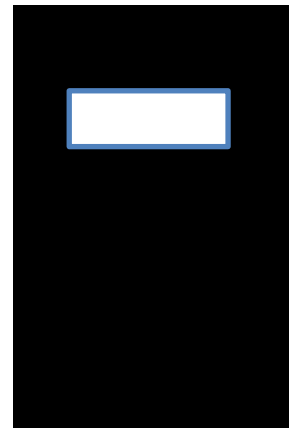


Výsledky

- Celkem ze zachycených 29 pacientů:
 - 14 pacientů na léčbě bez příznaků (zejména 3 a 4 kopie SMN2)
 - 7 pacientů se 2 kopiemi stabilizovaný stav, výhledově samostatní vozíčkaři či chůze s oporou
 - 1 úmrtí, souvislost s GT není jasná, předmětem dalšího vyšetřování
 - 1x neúplná odpověď na léčbu – světový unikát, dosud nepopsáno, příčinu hledáme (polymorfismus v genech ovlivňujících průnik AAV9 do buněk???)
 - 3 pacienti (2 kopie) těžké známky onemocnění již při narození, prognosa i na léčbě by byla nepříznivá, zvolena paliativní péče
 - Falešně pozitivní pacient: polymorfismus SMN1 7. exon v místě, na které se váže sonda, zdravý chlapec
 - Nové fenotypy – 5 kopií SMN2, zcela bez příznaků, ve sledování, riziko event., v dospělosti

Novorozenecký screening neznamená vždy presymptomatický záchyt!!!

- Pacientka se 2 kopiemi, zachycena screeningem, již při 1. vyšetření hypotonie, chudší spont. hybnost
- Pacientka se 3 kopiemi (typ 1 / 2?), presymptomaticky léčena



3. Ne všem pacientům lze podat genová terapie bez odkladů

- Bridging u 4 pacientů
- Pozitivita mateřských protilátek anti AAV
- Interní stav (elevace kardiomarkerů, jaterní testy)
- Kontakt s infekčním onemocněním

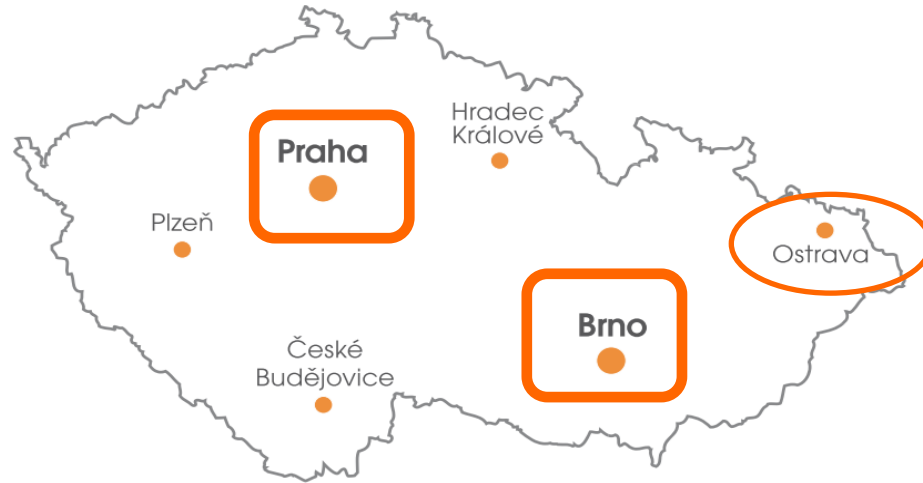
Nové výzvy

- Non-responderi?
- Pacienti, které nezachytí NBS (5 % SMA)!!!
CAVE hypotonie, regres motorického vývoje,
třes jazyka, dyspnoe – referovat do NMC!!!
- Příznakoví pacienti – psychologické alterace,
skoliosa, pomůcky, omezení do života???

Včasné odeslání pacienta do
nervosvaového centra je důležité



Nervosvalová centra



Děkuji za pozornost

MARIE.ROHLENOVA@FNMOTOL.CZ

A solid red horizontal bar spanning the width of the slide at the bottom.