

Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka,
Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych oraz Zespołu
Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni w
sprawie badań genetycznych w kierunku SMA

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. Spinal Muscular Atrophy 5q; SMA5q) (OMIM: 253300, 253400, 253550, 271150, ORPHA: 70) spowodowany jest niedoborem białka SMN (Survival of Motor Neuron), które kodowane jest przez geny *SMN1* i *SMN2*.

Za występowanie objawów SMA5q odpowiadają tylko mutacje genu *SMN1*. Najczęstszą mutacją genu *SMN1*, stwierdzaną u >95% pacjentów jest utrata obu kopii genu *SMN1*, która może być efektem obecności rozległej delecji lub konwersji genu *SMN1* w *SMN2*. W pozostałych przypadkach (ok. 3—5%) stwierdza się obecność delecji genu w jednym allelu i mutacji punktowej w drugim allelu genu *SMN1*.

Diagnostyka rdzeniowego zaniku mięśni całkowicie oparta jest na badaniu genetycznym. W przypadku podejrzenia klinicznego SMA, a także w ramach diagnostyki różnicowej dziecka wiotkiego i zespołu dwuobrczowego, wykonuje się badania molekularne w kierunku SMA.

Zgodnie z zaleceniami SMA Care Group analiza molekularna w przypadku podejrzenia SMA powinna być wykonana w oparciu o metody ilościowe (MLPA, qPCR), umożliwiające ocenę liczby kopii *SMN1* i *SMN2*. Obie techniki dają możliwość identyfikacji nie tylko pacjentów z homozygotyczną utratą obu kopii genu *SMN1*, ale także tych kilku procent z delecją *SMN1* na jednym allelu i podejrzeniem mutacji punktowej na drugim. Testy oparte o metody ilościowe dają również możliwość równoczesnej oceny liczby kopii genu *SMN2*. Stosowane rutynowo przed 2010 rokiem metody umożliwiające jedynie identyfikację homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1* (np. PCR-RFLP), jak również metody stosowane w testach przesiewowych (np. PCR-HRM), dają niewątpliwie możliwość uzyskania szybkiego wyniku potwierdzającego obecność homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1*. Jednak jest to zasadne w określonych sytuacjach klinicznych np. podczas diagnostyki prenatalnej w rodzinach ryzyka genetycznego.

Ponadto, w związku z wprowadzeniem badań przesiewowych w kierunku SMA na terenie całej Polski, badania takie stają się bezcelowe. Wszystkie nowo urodzone dzieci mają wykonany test przesiewowy w kierunku obuallelicznej delecji *SMN1*.

Dodatkowo, wykonanie testu przesiewowego lub PCR-RFLP u osoby objawowej nie umożliwia identyfikacji heterozygotycznej delecji genu *SMN1* oraz oceny liczby kopii genu *SMN2*. Powoduje to brak lub opóźnienie diagnozy SMA u kilku procent pacjentów, u których choroba związana jest z mutacjami punktowymi. Stosowanie tego typu testu powoduje także opóźnienie włączenia leczenia u pacjentów z potwierdzoną obualleliczną delecją genu *SMN1*, ze względu na konieczność wykonania kolejnego badania, oceniającego liczbę kopii genu *SMN2*.

Należy również zaznaczyć, że ze względu na złożone podłoże genetyczne i znaczne podobieństwo genów *SMN1* i *SMN2*, techniki sekwencjonowania następnej generacji na obecnym etapie nie umożliwiają identyfikacji hetero/homozygotycznej delecji genu *SMN1*, liczby kopii genu *SMN2*, ani mutacji punktowych genu *SMN1*. Tym samym nie powinny być zlecane celem potwierdzenia/wykluczenia SMA.

W związku z tym eksperci obu Towarzystw oraz Zespołu ds Leczenia Chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni, stwierdzają, co następuje:

- 1. U pacjentów objawowych nie należy wykonywać badań genetycznych identyfikujących tylko homozygotyczną delecję genu *SMN1***
- 2. Każdy pacjent z podejrzeniem SMA lub fenotypem wskazującym na konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej SMA, powinien mieć wykonane badanie genetyczne oparte o technikę ilościową (MLPA lub qPCR), umożliwiające jednoczesną ocenę liczby kopii genu *SMN1* i *SMN2***
- 3. Wynik badania diagnostycznego w kierunku SMA powinien zawierać jasną informację o liczbie funkcjonalnych kopii genu *SMN1* i *SMN2***
- 4. U pacjentów objawowych, u których w badaniu ilościowym zidentyfikowano obecność 1 kopii genu *SMN1*, należy wykonać celowane sekwencjonowanie genu *SMN1***
- 5. Nie jest wskazane wykonywanie badań metodą NGS w celu potwierdzenia/wykluczenia SMA5q**

W imieniu:

Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka
prof. dr hab. Olga Haus

Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych
prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Betdzińska

Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorych na Rdzeniowy Zanik Mięśni
prof. dr hab. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak