

SMA – BADANIA PRZESIEWOWE U NOWORODKÓW I ICH ROLA W PODJĘCIU WCZESNEGO LECZENIA

SMA – NEWBORN SCREENING AND ITS ROLE IN EARLY TREATMENT

Monika Gos¹, Maria Jędrzejowska², Mariusz Oltarzewski³

STRESZCZENIE

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) to jedna z pierwszych chorób genetycznie uwarunkowanych, dla których dysponujemy leczeniem celowanym. Wiadomo, że terapia podjęta odpowiednio wcześnie hamuje rozwój choroby i wielu pacjentom umożliwia prawidłowy rozwój motoryczny. Dlatego też w kolejnych krajach są wprowadzane badania przesiewowe noworodków w kierunku SMA, mają one umożliwić jak najwcześniejsze zdiagnozowanie choroby. W Polsce badania przesiewowe noworodków rozpoczęły się w kwietniu 2021 r., natomiast od marca 2022 r. obejmują teren całego kraju. Dotychczas przebadano ponad 347 tysięcy noworodków, a u 49 zdiagnozowano chorobę. U pacjentów z dwoma lub trzema kopiami genu *SMN2* zastosowano leczenie celowane, średnio w 19. dniu życia.

SŁOWA KLUCZOWE: rdzeniowy zanik mięśni, badania przesiewowe, SMA, badania kliniczne

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is one of the first disorders with genetic cause that can be treated with targeted therapies. It is accepted that such therapy started early, gives better results, ceases disease progression and allows for normal motor development. That is why newborn screening for SMA is implemented in next countries to diagnose the disease as quickly as possible. In Poland, newborn screening tests for SMA were started 04.2021 and since March 2022 they cover whole country. Up till now, over 347.000 newborns were screened and the disease was diagnosed in 49 cases. In patients with 2 or 3 *SMN2* copies, targeted treatment was started at median 19th day of life.

KEY WORDS: spinal muscular atrophy, newborn screening, SMA, clinical trails

Badania przesiewowe noworodków (ang. newborn screening – NBS) to badania profilaktyczne, których celem jest wczesne wykrycie chorób wrodzonych. Ich odpowiednio wczesna identyfikacja umożliwia podjęcie odpowiednich działań terapeutycznych, często przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Ponieważ badania przesiewowe dotyczą chorób, które nieleczone stanowią zagrożenie dla życia dziecka albo prowadzą do ciężkich zaburzeń rozwoju intelektualnego lub ruchowego, ich szybkie wykrycie ma kluczowe znaczenie [1].

Niewątpliwie rdzeniowy zanik mięśni jest ciężką chorobą nerwowo-mięśniową, która jeszcze do niedawna stanowiła przyczynę znacznego upośledzenia ruchowego pacjentów, a w najcięższych postaciach SMA0 i SMA1 prowadziła do niewydolności oddechowej, a nawet śmierci. W ostatnich latach dzięki intensywnym badaniom stało się możliwe leczenie SMA z wykorzystaniem terapii genowej (preparat onasemnogen abeparwówek, Zolgensma) lub leków modyfikujących ekspresję prawidłowego białka SMN przez zmianę składu transkryptu powstającego z genu *SMN2* (preparaty nusinersen i rysdyplam) [2].

Ponadto badania kliniczne wykazały, że lepsze efekty leczenia uzyskiwano u pacjentów, u których rozpoczęto je wcześniej. Jeśli terapia została podjęta przedobjawowo, to dzieci z SMA rozwijały się podobnie jak ich zdrowi rówieśnicy, zdobywali kolejne kamienie milowe w czasie rozwojowym [3-6].

Ze względu na częstość rdzeniowego zaniku mięśni, stanowiącego duży problem zdrowotny i zagrożenie dla życia pacjentów, oraz za względu na możliwości terapeutyczne, które z powodzeniem hamują rozwój choroby, spełnia ona kryteria objęcia jej badaniami przesiewowymi, opracowane przez Jamesa Wilsona i Gunnara Jungera. Zgodnie z tymi kryteriami dysponujemy także wyspecjalizowanymi ośrodkami terapeutycznymi, które zajmują się pacjentem od momentu rozpoznania choroby. Dostępny jest także tani i czuły test diagnostyczny, który umożliwia identyfikację większości pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni [7].

Rdzeniowy zanik mięśni, podobnie jak inne choroby rzadkie objęte programem badań przesiewowych, jest chorobą genetycznie uwarunkowaną. Dziedziczony jest w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że muszą być uszkodzone obie kopie genu *SMN1*,

¹ Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, ORCID: 0000-0002-5475-0582

² Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, ORCID: 0000-0002-2820-9362

³ Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, ORCID: 0000-0002-3353-723X

Adres do korespondencji: Monika Gos, Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa, tel. 22 327 71 76, fax 22 327 72 00, e-mail: monika.gos@imid.med.pl

którego mutacje są przyczyną choroby. Gen *SMN1* jest zlokalizowany na chromosomie 5 w locus 5q13.2, w jego obrębie znajduje się jego paralog gen *SMN2*. Znaczne podobieństwo obu genów powoduje, że w tym regionie chromosomowym może dochodzić do procesów nieuprawnionej rekombinacji w trakcie mejozy, a efektem tego są mutacje o charakterze delecji/duplikacji. W związku z tym jest to region polimorficzny – u zdrowych osób mogą być obecne 1–3 kopie genu *SMN1* i 0–6 kopii genu *SMN2* [8].

Geny *SMN1* i *SMN2* wykazują znaczącą homologię sekwencji – zgodnie z najnowszymi danymi różnią się od siebie w 16 pozycjach nukleotydowych, z nich jedynie dwie są zlokalizowane w obrębie eksonów. Oba geny ulegają transkrypcji: z genu *SMN1* powstaje funkcjonalne białko SMN, natomiast z *SMN2* z powodu obecności zmiany w eksonie 7 w pozycji c.840 zazwyczaj powstaje transkrypt niezawierający eksonu 7. Transkrypt ten koduje krótsze białko o niepełnej funkcjonalności, szybko jest ono degradowane. Jednakże w około 10% cząsteczek RNA składanie transkryptu przebiega z włączeniem eksonu 7, w wyniku tego na jego matrycy jest możliwa synteza funkcjonalnego białka SMN [8]. Tak więc liczba kopii genu *SMN2* to swoisty modyfikator fenotypu rdzeniowego zaniku mięśni. Im większa liczba kopii genu *SMN2*, tym łagodniejszy przebieg choroby: w SMA0 zazwyczaj stwierdza się obecność jednej

kopii genu, SMA1 – 2, SMA2 – 2–3, SMA3 – 3–4, SMA4 \geq 4 [9].

Wspomniano powyżej, że rdzeniowy zanik mięśni jest spowodowany mutacją w genie *SMN1*. U 95–98% pacjentów stwierdza się obecność homozygotycznej delecji eksonu 7, powstającej wskutek delecji całego genu *SMN1* lub jego fragmentu albo konwersji genu *SMN1* w *SMN2*. W pozostałych przypadkach choroby stwierdza się heterozygotyczną delecję eksonu 7 genu *SMN1* i wariantu patogenicznego w obecnej kopii genu. Od wielu lat diagnostyka choroby jest oparta na badaniu genetycznym oceniającym obecność eksonu 7 genu *SMN1*. Również w badaniu przesiewowym jest wykorzystywany test genetyczny, także ze względu na brak markerów biochemicznych, które można by wykorzystać jako wskaźniki stanu [2].

BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU SMA NA ŚWIECIE

Pierwsze badania przesiewowe w kierunku SMA były prowadzone w latach 2014–2016 na Tajwanie, w tym okresie trwały też wstępne badania kliniczne na temat skuteczności leczenia nusinersenem i terapią genową. W sumie zbadano ponad 120 tysięcy noworodków, dla 15 uzyskano pozytywny wynik w teście przesiewowym. Obecność homozygotycznej delecji eksonu 7 potwierdzono w siedmiu przypadkach, to

Tab. 1. Podsumowanie wyników badań przesiewowych noworodków w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni w wybranych krajach.

Kraj	Technika – test przesiewowy	Technika – test weryfikacyjny	Liczba wyników pozytywnych/ liczba dzieci zbadanych	Wyniki fałszywie pozytywne	Źródło
Niemcy	qPCR	MLPA	43/297163	–	[11]
Australia, pilotaż	qPCR	MLPA + ddPCR (SMN2)	22/252 081	1	[12,13]
USA, pilotaż Nowy Jork	qPCR	Sanger	1/3826	–	[14]
USA, stan Nowy Jork – 1 rok	qPCR	b.d.	8/225093	–	[15]
USA, stan Nowy Jork – 3 lata	qPCR	qPCR, ddPCR	34/650000	–	[16]
USA, stan Massachusetts	qPCR	qPCR (c.840C/T + c.888+100A/C); Sanger	9/179467	1	[17]
USA, wszystkie stany	qPCR	qPCR, ddPCR, MLPA	180/2395718	10	[18]
Kanada	MASSArray	MLPA	5/139800	–	[19, 20]
Belgia	qPCR	MLPA	9/136339	–	[21]
Włochy	qPCR	qPCR	12/58558	–	[22]
Japonia	qPCR	MLPA	0/22209	–	
Rosja	qPCR	MLPA	0/12000	–	
Tajwan	qPCR	MLPA, ddPCR	15/120267	8	[10]
Chiny	MASSArray	MLPA	3/29364	–	[23]
Łotwa	qPCR	qPCR, MLPA	2/10411	–	[24]
Polska	PCR-HRM	MLPA	38/281817	–	Dane własne

oznaczają, że częstość SMA w tej populacji wynosiła 1/17181 [10]. Kolejne badania pilotażowe były prowadzone m.in. w Stanach Zjednoczonych (miasto Nowy Jork), Belgii i Niemczech (tab. 1). Badania populacji europejskich, obok opracowania efektywnych schematów postępowania diagnostycznego, wykazały także, że częstość występowania SMA jest wyższa niż w innych badanych populacjach.

Obecnie program badań przesiewowych w kierunku SMA jest aktywny w Niemczech, Holandii, Belgii, USA (z wyjątkiem Newady i Hawajów), Kanadzie (aktualnie jest wdrażany m.in. w Quebecu, Nowej Funlandii, Nowej Szkocji; <https://muscle.ca/newborn-screening/>), w Danii, Norwegii i Australii (Nowa Południowa Walia, Australijskie Terytorium Stołeczne, Zachodnia Australia [25], natomiast na Litwie i w Słowenii jest w trakcie wdrażania. W Finlandii, Szwecji, Szwajcarii i Islandii zostały złożone dokumenty niezbędne do rozpoczęcia badań przesiewowych w całym kraju, natomiast badania pilotażowe trwają w większości krajów europejskich (w Hiszpanii, Francji, Wielkiej Brytanii, Włoszech, Serbii, Czechach, Austrii, Łotwie) [26]. Wprowadzanie badań przesiewowych noworodków w kierunku SMA jest wspierane przez inicjatywę Europejskiego Sojuszu na rzecz Badań Przesiewowych Noworodków w kierunku SMA (European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy; [26]).

We wszystkich krajach celem jest identyfikacja pacjentów z delecją eksonu 7 w obu allelach genu *SMN1*. Zazwyczaj są wykorzystywane testy komercyjne lub testy wystandaryzowane przez laboratorium, oparte na metodzie ilościowego PCR – w trakcie badania w czasie rzeczywistym jest monitorowana amplifikacja fragmentu genu *SMN1* względem genu

referencyjnego. Alternatywną techniką jest metoda oparta na spektrometrii masowej, wykorzystywana w testach przesiewowych wykonywanych w Kanadzie i Chinach. W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku testu przesiewowego jest konieczna weryfikacja wyniku i ocena liczby kopii genu *SMN2*. W tym celu zazwyczaj jest stosowana technika multipleksowej amplifikacji sond, zależnej od ligacji (MLPA), rzadziej ilościowy PCR lub digital droplet PCR (ddPCR, emulsiyjny PCR), tabela 1 [22].

ORGANIZACJA BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU SMA W POLSCE

Polska jest jednym z pierwszych krajów, w których badania przesiewowe noworodków w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni stanowią integralną część Programu Badań Przesiewowych. Badania zaczęto wykonywać w kwietniu 2021 roku. Są one finansowane przez Ministerstwo Zdrowia i koordynowane przez Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej Instytutu Matki i Dziecka.

Najpierw program objął województwo mazowieckie, następnie sukcesywnie były dołączane kolejne regiony (tab. 2). Od marca 2022 r. badania przesiewowe w kierunku SMA są wykonywane u wszystkich noworodków urodzonych w Polsce, jedynym warunkiem jest zgoda rodzica/opiekuna prawnego na wykonanie u dziecka badania molekularnego, wyrażona przez złożenie podpisu na bibule, na którą jest pobierana krew z pięty noworodka. Jest to warunek konieczny, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych

Tab. 2. Badania przesiewowe w kierunku SMA w poszczególnych województwach i liczba zdiagnozowanych pacjentów – stan na dzień 15.10.2022 r.

Województwo	Data włączenia	Liczba zbadanych	Liczba przypadków
Mazowieckie	01/02/2021	82992	9
Warmińsko-mazurskie	17/05/2021	14581	3
Podlaskie	04/05/2021	14086	2
Lubelskie	01/06/2021	20511	0
Łódzkie	07/06/2021	26100	3
Pomorskie	12/07/2021	27619	6
Kujawsko-pomorskie	26/07/2021	19467	2
Zachodniopomorskie	16/08/2021	14129	4
Lubuskie	23/09/2021	7619	0
Wielkopolskie	23/09/2021	33390	7
Dolnośląskie	22/11/2021	20606	4
Opolskie	22/11/2021	5851	0
Śląskie	03/01/2022	25566	3
Małopolskie	07/03/2022	20413	5
Podkarpackie	28/03/2022	9593	1
Świętokrzyskie	28/03/2022	4555	0
RAZEM		347116	49

laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz.U. 11.10.2016, poz. 1665, zał. 4) oraz Konwencją o prawach człowieka i biomedycynie.

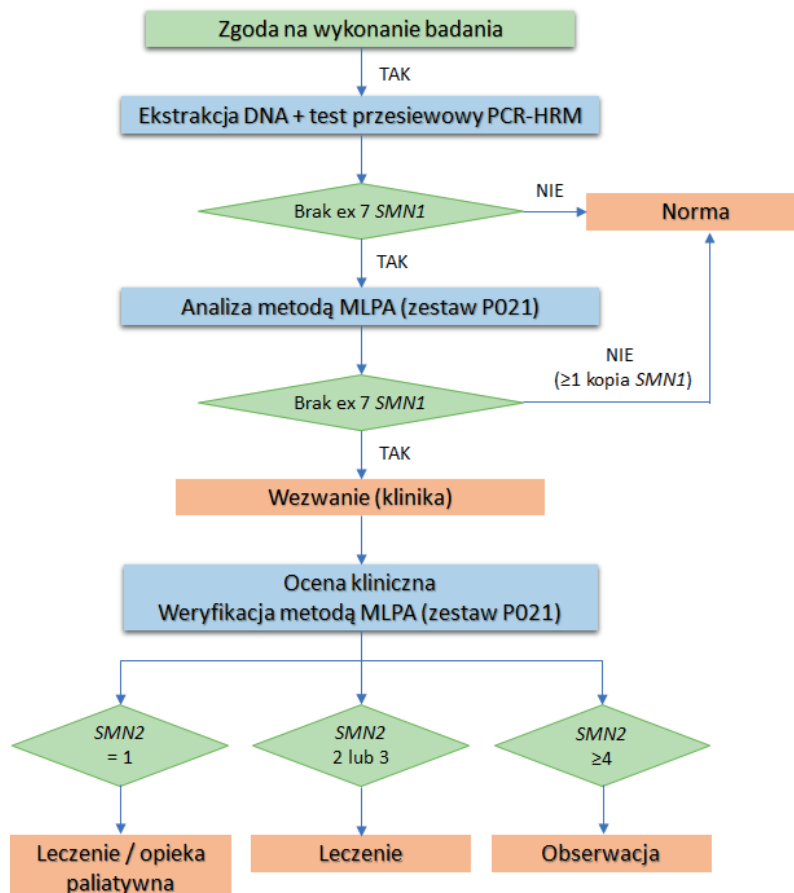
Badanie przesiewowe w kierunku SMA jest wykonywane w dwóch ośrodkach: szczecińskim (Pomorski Uniwersytet Medyczny, próbki z województwa zachodniopomorskiego) i warszawskim (Instytut Matki i Dziecka, pozostała część kraju). Wykorzystywany jest test genetyczny oparty na analizie krzywych topnienia produktów amplifikacji fragmentów genów *SMN1* i *SMN2*, obejmujących ekson 7, czyli tzw. metoda PCR-HRM (ang. polymerase chain reaction – high resolution melting). Analiza zmian fluorescencji wraz ze wzrostem temperatury umożliwia stwierdzenie, czy u badanej osoby występuje przynajmniej jedna kopia genu *SMN1* (ryc. 1). Stosowany test jest testem jakościowym, co oznacza, że w przypadku uzyskania sygnału świadczącego o obecności genu *SMN1* nie można określić dokładnej liczby kopii badanego genu. W związku z tym nie jest możliwa identyfikacja osób, które mają delecję eksonu 7 w jednej kopii genu, czyli nosicieli mutacji lub potencjalnych pacjentów z mutacją punktową. Ponieważ ci pacjenci nie będą identyfikowani w badaniu przesiewowym, w przypadku podejrzenia SMA u dziecka lub w celu różnicowania klinicznego zespołu dziecka wiotkiego

jest zalecane wykonanie analizy MLPA, aby ustalić dokładną liczbę kopii genu *SMN1* [2].

Jeśli w badaniu przesiewowym stwierdza się brak sygnału odpowiadającego genowi *SMN1*, to z płamy krwi pobranej na bibułę jest izolowany genomowy DNA, następnie jest wykonywany test MLPA potwierdzający obecność delecji eksonu 7 w obu kopiach genu *SMN1*. Badanie jest wykonywane w Zakładzie Genetyki Medycznej IMiD, a w jego trakcie jest oceniana liczba kopii genu *SMN2*. Dlatego też w przypadku potwierdzenia pozytywnego wyniku testu przesiewowego w analizie MLPA jest wydawany wynik badania uwzględniający informację dla obu genów. Wynik badania jest przekazywany do ośrodka regionalnego zajmującego się leczeniem SMA w danym województwie, a ten kontaktuje się z rodzicami chorego dziecka i wzywa ich na wizytę, podczas której jest oceniany stan kliniczny noworodka i pobierana krew na badanie weryfikacyjne (ryc. 1).

Badanie weryfikacyjne jest wykonywane także metodą MLPA, a wynik jest przekazywany do tego samego ośrodka, z którego pacjent został skierowany. Dalsze postępowanie zależy od liczby kopii genu *SMN2* – jeśli u dziecka są obecne dwie lub trzy kopie genu *SMN2*, to natychmiastowo jest wdrażane leczenie. Obecnie jest możliwe zastosowanie terapii genowej (Zolgensma, od 1.09.2022 r.) lub

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny dla rdzeniowego zaniku mięśni.



nusinersenu (ryc. 1). Obie terapie są finansowane w ramach programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W przypadku pacjentów, u których stwierdzi się przynajmniej cztery kopie genu *SMN2*, jest zalecane prowadzenie obserwacji w ramach regularnych wizyt w poradni ambulatoryjnej lub w ramach opieki szpitalnej. Należy jednak dodać, że w środowisku trwa dyskusja dotycząca leczenia przedobjawowego dzieci z czterema kopiami genu *SMN2*, a u niektórych już stosuje się takie leczenie w ramach badań klinicznych [11]. Rozpoczęcie leczenia w takim przypadku następuje w momencie pojawienia się objawów klinicznych. Jeśli u noworodka zostanie stwierdzona wrodzona postać SMA (objawy występują od urodzenia, zazwyczaj jedna kopia genu *SMN1*), to jest możliwa terapia paliatywna lub leczenie nusinersenem.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU SMA WYKONANYCH DOTYCHCZAS W POLSCE

Program badań przesiewowych noworodków w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni trwa w Polsce już ponad półtora roku, do 15.10.2022 r. zbadano 347.116 noworodków. Chorobę zdiagnozowano u 49, a więc częstość SMA w populacji polskiej wynosi około 1 na 7084 urodzeń. Jest to częstość porównywalna z częstością w innych populacjach europejskich (tab. 1) i zgodna z pierwotnymi założeniami przyjętymi na bazie obliczeń wynikających ze statystyki zdiagnozowanych dzieci i dorosłych w Polsce. Negatywny wynik testu przesiewowego w kierunku SMA zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 24 godzin od momentu rejestracji bibuły w bazie Zakładu Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej.

Jeśli wynik testu jest pozytywny, bezwzględnie jest wykonywany test metodą MLPA. Analiza wykazała, że jego wynik uzyskujemy około $9 \pm 4,8$ dnia od urodzenia dziecka i 4 ± 2 dnia od momentu rejestracji bibuły w bazie (mediana: odpowiednio 8 i 3 dni). Średni czas oczekiwania na próbkę do weryfikacji wynosi $4 \pm 2,5$ dnia (mediana: 4 dni). Ewentualne opóźnienia występują, jeśli wynik badania przesiewowego jest wydawany przed dniami wolnymi lub gdy rodzice opóźniają zgłoszenie się na pierwszą wizytę. Wynik badania weryfikacyjnego jest wydawany około $16 \pm 6,4$ dnia od urodzenia (mediana: 14 dni) i $11 \pm 4,8$ dnia od rejestracji bibuły w bazie (mediana: 10 dni). Czas uzyskania wyniku badania jest zbliżony do średniej światowej – zgodnie z danymi opublikowanymi w 2021 roku średni czas uzyskania wyniku badania przesiewowego wynosił około 10,5 dnia (5–18 dni), wynik diagnostyczny był wydawany około 18,5 d.ż. (13–24 dni).

W trakcie badań metodą MLPA jest oznaczana także liczba kopii genu *SMN2* – u większości polskich pacjentów identyfikuje się trzy lub dwie kopie tego genu (odpowiednio: 20 i 16 pacjentów). U trzech pacjentów stwierdzono pięć kopii genu *SMN2*, a u 10 cztery. Dotychczas nie zidentyfikowano noworodka z postacią SMA0 i jedną kopią genu *SMN2* jak również pacjenta z sześcioma kopiami tego genu.

WYNIKI LECZENIA PACJENTÓW Z SMA ZDIAGNOZOWANYCH W RAMACH PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH

W przypadku wykrycia na podstawie badania przesiewowego noworodka z rdzeniowym zanikiem mięśni kluczowe znaczenie ma jak najszybsze wdrożenie odpowiedniego postępowania, w tym leczenia. Obecnie

Tab. 3. Podsumowanie wyników badań klinicznych prowadzonych dla pacjentów SMA zdiagnozowanych przedobjawowo.

Badanie kliniczne	NURTURE	SPRINT	RAINBOWFISH
Liczba dzieci włączonych	25	29	Docelowo 25
Liczba kopii <i>SMN2</i>	2 i 3 (15 + 10)	2 i 3 (14 + 15)	2–4
Podanie leku	22 d.ż.	Przed ukończeniem 6. tygodnia życia	Przed ukończeniem 6. tygodnia życia
Czas obserwacji	3 lata	18 miesięcy (2 kopie <i>SMN2</i>) lub 24 miesiące (3 kopie <i>SMN2</i>)	Badanie w trakcie Wstępne wyniki dla 5 pacjentów
Przeżycie	100%	100%	100%
Zdolność samodzielnego siedzenia	100%	100%	100%
Zdolność samodzielnego chodzenia	88% (23; 60 i 100% dla 2 i 3 kopii <i>SMN2</i>)	64% (9; 2 kopie <i>SMN2</i>) i 93,3% (14; 3 kopie <i>SMN2</i>)	80% (4)
Nieinwazyjne wspomaganie oddechu	16% (4, 2 – przejściowo)	–	–
Gastrostomia	3	–	–
	[3]	[4,5]	[6]

w Polsce istnieje możliwość leczenia pacjentów w ramach programu lekowego z zastosowaniem trzech preparatów: nusinersenu (od 01.2019 r.), onasemnogen abeparwoveku (od 09.2022 r.) i rysdyplamu (od 09.2022 r.), lecz tylko dwa pierwsze są dopuszczone do stosowania u dzieci przed ukończeniem drugiego miesiąca życia. Przez pierwszy okres trwania badań przesiewowych u większości pacjentów było wdrażane leczenie z zastosowaniem nusinersenu, kilkoro zostało włączonych do badania klinicznego RAINBOWFISH, w którym badano efektywność leczenia rysdyplamem u dzieci przedobjawowych. Średnio leczenie było rozpoczynane w 19. dniu życia dziecka, natomiast na świecie dopiero ok. 26,5 d.ż. (16–37 dni). Jednakże ze względu na krótki okres obserwacji tych dzieci trudno jest wyciągnąć bardziej ogólne wnioski.

Dlatego też większość wyników leczenia pacjentów z SMA zdiagnozowanych w ramach badań przesiewowych dotyczy dzieci, które brały udział w badaniach klinicznych lub zostały zdiagnozowane w ramach najdłuższych trwających programów badań w kierunku SMA (USA, Niemcy, Belgia). Dotychczas przeprowadzono trzy badania kliniczne na temat skuteczności terapii u dzieci z SMA leczonych przedobjawowo. Były to badanie NURTURE (nusinersen), SPRINT (onemnogon aberawovek) i RAINBOWFISH (rysdyplam; zakończono rekrutację pacjentów, ale nie ma jeszcze końcowych wyników badania; tab. 3). Wyniki wszystkich badań klinicznych wykazują większą efektywność leczenia przedobjawowego niż stosowanego już po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych [3–6].

Tę tezę potwierdzają także wyniki obserwacji klinicznych dzieci zdiagnozowanych w ramach badań przesiewowych. Pierwsze tego typu badania zostały opublikowane dla populacji niemieckiej, która obejmowała 43 dzieci zdiagnozowanych w latach 2018–2020. Leczenie nusinersenem zastosowano u 15 z 17 pacjentów z dwiema kopiami genu *SMN2*, ośmioro z nich było asymptomatycznych i tacy pozostali w trakcie leczenia oraz dalszej obserwacji. Siedmioro dzieci wykazywało dyskretne objawy choroby, lecz zastosowana terapia poprawiła ich wyniki w skali CHOP-INTEND i HINE-2; nabywanie przez te dzieci rozwojowych kamieni milowych było opóźnione w porównaniu z dziećmi z pierwszej grupy. Sześciu z 10 dzieci z trzema kopiami *SMN2* leczonych nusinersenem było bezobjawowych w momencie rozpoczęcia terapii i takie one pozostały w trakcie obserwacji, osiągały także ruchowe kamienie milowe w takim samym przedziale czasowym jak ich zdrowi rówieśnicy [11].

Podobne wyniki uzyskano dla populacji amerykańskiej ze stanu Nowy Jork. W latach 2018–2021 zdiagnozowano tam w sumie 34 pacjentów z SMA, wśród których było 18 pacjentów z dwiema kopiami *SMN2*, 11 – z trzema, czterech przynajmniej z czterema i jeden z jedną kopią genu *SMN2*. U trzydziestu dwóch pacjentów z badanej grupy zastosowano leczenie: terapię genową (23 i 7 po leczeniu nusinersenem lub rysdyplamem), nusinersen (1) lub rysdyplam (1). W grupie dzieci z dwiema kopiami genu *SMN2* dziesięcioro było

bezobjawowych w momencie rozpoczęcia leczenia. Dzieci te osiągnęły ruchowe kamienie milowe w przedziale odpowiednim dla wieku. Ośmioro dzieci było objawowych i pozostały one objawowe w okresie obserwacji, część z nich wymagała nieinwazyjnego wspomaganie oddechu lub pomocy w jedzeniu, ale bez konieczności założenia gastrostomii. U 11 dzieci z trzema kopiami *SMN2* nie stwierdzono objawów klinicznych rdzeniowego zaniku mięśni w momencie rozpoczęcia leczenia, osiągały one kamienie milowe w oknie rozwojowym i żadne z nich nie wymagało wspomaganie oddechu lub jedzenia [16].

Wyniki badań klinicznych jak również pierwsze wyniki kliniczne uzyskane dla noworodków z SMA zdiagnozowanych w ramach badań przesiewowych jednoznacznie wykazują dużą efektywność wczesnego wdrożenia leczenia, zwłaszcza u dzieci asymptomatycznych. Ci pacjenci funkcjonują równie dobrze jak ich zdrowi rówieśnicy, osiągają kamienie milowe we właściwym przedziale czasowym. Również pacjenci objawowi funkcjonują lepiej, niż gdyby nie byli leczeni – rozwijają się nieco wolniej, ale nie dochodzi u nich do znacznego upośledzenia funkcji ruchowych czy niewydolności oddechowej. Tym bardziej jest uzasadnione przeprowadzanie badań przesiewowych u noworodków w kierunku SMA oraz podejmowanie działań, które mają na celu jak najwcześniejsze rozpoznanie choroby i rozpoczęcie leczenia.

PODZIĘKOWANIA

Serdeczne podziękowania dla dr Magdaleny Frączyk, mgr Joanny Wasiluk, mgr Aleksandry Landowskiej, mgr Marioli Jurzyk, mgr Katarzyny Durda, mgr Wioletty Wawer, mgr Pauliny Kubiszyn, mgr Jessiki Wieczorek, mgr Lili Nosariewej, które są zaangażowane bezpośrednio w realizację badań przesiewowych w kierunku SMA.

PIŚMIENNICTWO

1. Ołtarzewski M. Badania przesiewowe noworodków w Polsce, 2018 rok. *Postępy Neonatologii* 2018;24(2):111–122.
2. Gos M, Jędrzejowska M, Ołtarzewski M. Badania przesiewowe noworodków w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni. *Postępy Neonatologii* 2021;3:27–34.
3. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ i wsp. NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficiency and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29:842–856.
4. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F i wsp. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022a Jul;28(7):1381–1389.
5. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F i wsp. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022b Jul;28(7):1390–1397.
6. Servais L, Al-Muhaizea M, Farrar MA i wsp. RAINBOWFISH: A study of risdiplam in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *World Muscle Society Virtual Congress* 21–24.09.2021.

7. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva. WHO. 1968.
8. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ i wsp. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2020;21:231–261.
9. Calucho M, Bernal S, Alías L i wsp. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3):208–215.
10. Chien YH, Chiang SC, Weng WC i wsp. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr* 2017;190:124–129.e1.
11. Vill K, Schwartz O, Blaschek A i wsp. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):153.
12. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley i wsp. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med* 2020;22(3):557–565.
13. D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S i wsp. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev Med Child Neurol* 2022;64(5):625–632.
14. Kraszewski JN, Kay DK, Stevens CF i wsp. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* 2018;20(6):608–613.
15. Kay DM, Stevens CF, Parker A i wsp. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2020;22(8):1296–1302.
16. Lee BH, Deng S, Chiriboga CA i wsp. Newborn screening for spinal muscular atrophy in New York State: clinical outcomes from the first 3 years. *Neurology* 2022;99(14):e1527–1537.
17. Hale JE, Darras BT, Swoboda KJ i wsp. Massachusetts' findings from statewide newborn screening for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(2):26.
18. Hale K, Ojodu J, Singh S. Landscape of spinal muscular atrophy newborn screening in the United States: 2018-2021. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):33.
19. Kernohan KD, McMillan HJ, Yeh E i wsp. Ontario newborn screening for spinal muscular atrophy: the first year. *Can J Neurol Sci* 2021;1–3.
20. McMillan HJ, Kernohan KD, Yeh E i wsp. Newborn screening for spinal muscular atrophy: Ontario testing and follow-up recommendations. *Can J Neurol Sci* 2021;48(4):504–511.
21. Boemer F, Caberg JH, Beckers P i wsp. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sci Rep* 2021;11(1):19922.
22. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D; SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord* 2021;31(6):574–582.
23. Lin Y, Kin CH, Yin X i wsp. Newborn screening for spinal muscular atrophy in China using DNA mass spectrometry. *Front Genet* 2019;10:1255.
24. Gailite L, Sterna O, Konika M i wsp. New-born screening for spinal muscular atrophy: results of a Latvian pilot study. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(1):15.
25. https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/10/list-of-conditions-screened-by-jurisdiction-september-2022-newborn-blood-screening-program-conditions-screen-in-australia_0.pdf
26. <https://www.sma-screening-alliance.org/map/>

Data przyjęcia pracy - 12.10.2022

Data akceptacji - 21.11.2022