



## **285. Międzynarodowe Warsztaty ENMC:**

**Miejsce warsztatów:** Hoofddorp, Holandia

**Tytuł:** Zaburzenia neurorozwojowe związane z SMN: rdzeniowy zanik mięśni typu 1 i mózg

**Data warsztatów:** 31 stycznia - 2 lutego 2025 r.

**Organizatorzy:** Prof. S. Quijano-Roy (Francja), Prof. G. Baranello (Wielka Brytania), Prof. M. Farrar (Australia), Dr D. Gómez Andrés (Hiszpania).

Naukowcy na wczesnym etapie kariery (ang. early career researchers; ECR): Dr R. Garcia-Uzquiano (Francja), Dr C. Brusa (Wielka Brytania), Dr M. Alvarez Molinero (Hiszpania).

Tłumaczenie raportu:

Język francuski: Dr R. Garcia Uzquiano

Język hiszpański: Dr M. Alvarez Molinero

Język włoski: Dr C. Brusa

Język niemiecki: Prof. U. Schara-Schmidt

Język portugalski: Dr J. Ribeiro

Język turecki: Dr D. Ardiçlı

Język holenderski: Dr R. Wadman

Język polski: Dr M. Mroczek

**Uczestnicy warsztatów:** Prof. S. Quijano-Roy (Francja), Prof. G. Baranello (Wielka Brytania), Prof. M. Farrar (Australia), Prof. D. Gómez Andrés (Hiszpania), Dr R. Garcia-Uzquiano (Francja), Dr C. Brusa (Wielka Brytania), Dr M. Alvarez Molinero (Hiszpania), Prof. T. Crawford (USA), Dr M. Catteruccia (Włochy), Dr J. Ribeiro (Portugalia), Prof. U. Schara-Schmidt (Niemcy), Dr D. Ardiçlı (Turcja), Dr C. Castiglioni (Chile), Prof. D. Germanaud (Francja), Dr M. Scoto (Wielka Brytania), Prof. L. Ouss (Francja), Prof. T. Gillingwater (Wielka Brytania), Dr N. Moliterno (Włochy), Prof. P. Claus (Niemcy), Prof. B.T. Darras (USA), Prof. I. Desguerre (Francja), Prof. N. Deconinck (Belgia), Dr D. Kariyawasam (Australia), Dr F. Cumbo (Włochy), Dr R. Wadman (Holandia), Dr. M. Mroczek (naukowiec stowarzyszony z Fundacją SMA (Polska), Szwajcaria), Dr Y. Erbas (przedstawicielka organizacji pacjenckich, Holandia, Belgia), P. Thorman (organizacji pacjenckich, Wielka Brytania).

### **Informacje ogólne:**

Ze względu na znaczące polepszenie opieki medycznej i innowacje terapeutyczne w ostatnich latach w rdzeniowym zaniku mięśni, przeżywalność i funkcje ruchowe w tej zwyrodnieniowej chorobie nerwowo-mięśniowej uległy znaczącej poprawie. Jest to szczególnie widoczne u osób, które dziedziczą najcięższy typ choroby, w przypadku których nowe metody leczenia mogą uratować życie lub

umożliwić rozwój lub stabilizację funkcji ruchowych, oddechowych i/lub żywieniowych. W rzeczywistości większość niemowląt leczonych w stadium przedobjawowym, zidentyfikowana albo poprzez badania przesiewowe noworodków, albo z powodu występowania SMA w rodzinie, wykazuje niewielkie lub nawet brak jakiegokolwiek opóźnienia w rozwoju ruchowym, co wskazuje, że najbardziej optymalną skuteczność terapii uzyskuje się przed zaobserwowaniem pierwszych objawów zwyrodnienia neuronów ruchowych.

Jednak lekarze, naukowcy i badacze zauważyli, że część leczonych dzieci z poprawą funkcji ruchowych w odpowiedzi na nowoczesne terapie wykazuje różnice w zakresie umiejętności poznawczych lub społecznych w pierwszych latach życia, opóźnienie w zdolności komunikacyjnej w porównaniu z rówieśnikami lub nietypowe zachowania. W chwili obecnej nie jest w pełni jasne, jak powszechne są te różnice, które obszary rozwoju są najbardziej dotknięte, co powoduje te różnice lub czy nowe metody leczenia SMA mogą mieć wpływ na ich występowanie.

Aby zapewnić najlepszą opiekę i wsparcie dla dzieci z SMA, ważne jest, aby mieć lepszy obraz tych zmian rozwojowych i zbadać ich częstotliwość i przebieg. Określenie ich przyczyn i długoterminowego przebiegu pomoże ulepszyć diagnozę, leczenie, opiekę i będzie pomocne dla rodzin. Dalsze badania w tej kwestii są potrzebne, aby zapewnić dzieciom z SMA lepsze wsparcie we wszystkich aspektach ich rozwoju.

#### **Cele warsztatu:**

- 1) **Networking ekspertów:** Klinicyści, naukowcy, badacze i przedstawiciele organizacji pacjenckich z całego świata dzielili się swoimi doświadczeniami i badaniami nad rozwojem kognitywnym u dzieci z SMA. Wymiana informacji dotyczyła osób z SMA typu 1 (SMA1) oraz tych zdiagnozowanych za pomocą badań przesiewowych noworodków lub testów prenatalnych.
- 2) **Adresowanie obaw rodziców i zrozumienie rozwoju:** w czasie warsztatu dokonano przeglądu obecnych praktyk i zbadano najlepsze sposoby oceny rozwoju układu nerwowego u dzieci z SMA. Pomoże to odpowiedzieć na obawy rodziców i opiekunów i poprawić wczesne wykrywanie różnic rozwojowych.
- 3) **Poprawa wczesnego wsparcia i opieki:** istnieje pilna potrzeba opracowania zaleceń dotyczących wczesnych interwencji w celu wspierania rozwoju poznawczego, komunikacyjnego i behawioralnego.
- 4) **Planowanie przyszłych badań i współpracy:** w czasie warsztatu zidentyfikowano kluczowe luki w wiedzy i ustalono plany przyszłych badań. Obejmuje to duże badania nad rozwojem w SMA w celu poprawy wiedzy w zakresie epidemiologii i narzędzi diagnostycznych, zapewnienia wytycznych dotyczących opieki i ułatwienia badań nad potencjalnymi metodami leczenia.

#### **Wyniki/rezultaty warsztatów:**

Ekspertsi potwierdzili, że znaczna część dzieci z SMA1 leczona przez nich, które nie przeżyłyby okresu niemowlęctwa bez nowych metod leczenia, różni się od zdrowych dzieci w kontekście neurorozwoju. Różnice występują w różnych postaciach i mogą wpływać na mowę, interakcje społeczne, zachowanie i/lub zdolności poznawcze. Potwierdzają to ostatnie badania podstawowe i przedkliniczne sugerujące, że niskie poziomy białka SMN może wpływać na rozwijający się mózg już w macicy i ostatecznie we wczesnym życiu postnatalnym.

Dzieci z 1 lub 2 kopiami genu *SMN2*, które mają wczesne objawy osłabienia mięśniowego lub te, które doświadczają opóźnień w leczeniu, wydają się być bardziej narażone. Wpływ obecnych metod leczenia na rozwój neurologiczny jest nadal nieznany i wymaga dalszych badań.

Wczesne rozpoznanie potencjalnych trudności i szybkie skierowania do lekarzy i terapeutów wydają się ważne. Wspieranie dobrego samopoczucia dzieci i rodziny może być również kluczowe dla poprawy wyników dla dotkniętych chorobą dzieci. W tym kontekście wyniki rozwojowe dla dzieci z SMA mogą podlegać modyfikacji.

Pomimo, że podczas warsztatów uzgodniono podstawową strategię przesiewową w celu monitorowania rozwoju w praktyce klinicznej, uznano, że konieczne są dalsze badania i międzynarodowa współpraca w celu opracowania szczegółowych wytycznych diagnostycznych i interwencji. Eksperti podkreślili w szczególności potrzebę uwzględnienia standaryzowanych multimodalnych ocen neurorozwojowych w rejestrach krajowych jako sposobu na poprawę gromadzenia danych i współpracy badawczej.

### **Wpływ na pacjentów i ich rodziny:**

- Wczesne monitorowanie i interwencja: Podobnie jak inne dzieci narażone na opóźnienie w neurorozwoju lub z przewlekłymi schorzeniami neurologicznymi, dzieci z SMA mogą odnieść korzyści z dokładnej obserwacji, strategii zapobiegawczych i wczesnych interwencji, w szczególności terapii logopedycznej. Lekarze powinni aktywnie obserwować pacjentów pod kątem problemów neurorozwojowych, słuchając rodziców i stosując odpowiednie narzędzia przesiewowe lub diagnostyczne.
- Ostrożna interpretacja narzędzi oceny: Standardowe testy neurorozwojowe nie zawsze dają wiarygodny wynik u dzieci z poważnymi trudnościami motorycznymi, oddechowymi lub połykaniem. Zamiast raportowania wyników testów w jednym momencie, lekarze powinni rozważyć monitorowanie longitudinalne, aby śledzić rozwój w czasie.
- Wspieranie rodzin i kampanie społeczne: Organizacje pacjenckie podkreśliły znaczenie edukowania rodziców na temat wczesnych oznak różnic rozwojowych i zapewniania wskazówek, które koncentrują się na pozytywach. Rodziny potrzebują informacji, wsparcia psychospołecznego, kontaktów z rówieśnikami i dostępu do skutecznych interwencji.
- Globalny wpływ i współpraca badawcza: Istnieje międzynarodowy konsensus wśród ekspertów SMA, że współpraca między różnymi ośrodkami jest niezbędna w celu zdefiniowania epidemiologii różnic neurorozwojowych i umożliwienia prowadzenia podstawowych i klinicznych badań niezbędnych do lepszego zrozumienia przyczyn dysfunkcji mózgu w SMA. Włączenie perspektyw rodzin do strategii badawczych i opieki jest kluczowe dla zapewnienia lepszego wsparcia dla dzieci z SMA.

### **Następne kroki:**

Aby lepiej zrozumieć, w jaki sposób SMA wpływa na rozwój mózgu planowane jest:

- 1) Dzielenie się wynikami warsztatów – rozpowszechnianie najważniejszych wniosków w celu zwiększenia świadomości.
- 2) Uruchomienie ankiety internetowej – ocena powszechności problemów neurorozwojowych i przeanalizowanie ich rodzaju i przebiegu, aby zidentyfikować konkretne podgrupy osób dotkniętych SMA.
- 3) Opracowanie wytycznych diagnostycznych i dotyczących opieki w kontekście zaburzeń neurorozwojowych w SMA.
- 4) Tworzenie grup roboczych ds. badań – utworzenie konsorcjum badawczego w celu zbadania zarówno klinicznych, jak i przedklinicznych aspektów SMA, w tym głębokie fenotypowanie, narzędzia diagnostyczne, anatomia mózgu i neuroobrazowanie oraz biologia molekularna i biomarkery.

Opisane wyżej działania pomogą poprawić opiekę nad osobami z SMA oraz będą stanowić zachętę do przeprowadzenia dalszych badań naukowych w celu zrozumienia przyczyn w różnicach w rozwoju dzieci z SMA.

Pełny raport zostanie opublikowany w czasopiśmie *Neuromuscular Disorders* (PDF).