Amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*

Brève AFM
https://www.afm-telethon.fr/actualites/sma-mieux-diagnostiquer-grace-sequencage-nouvelle-generation-140558

SMA : mieux diagnostiquer grâce au séquençage de nouvelle génération ?

Les techniques de séquençage de nouvelle génération permettraient, en un seul test, de déterminer le nombre de copies des gènes SMN1 et SMN2 et les anomalies du gène SMN1.

L'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA) est due dans 95% des cas à une absence du gène *SMN1* (zéro copie du gène *SMN1*) et dans 5% des cas à une perte du gène *SMN1* sur l'un des chromosomes et une anomalie du gène *SMN1* (ou variant génétique) sur l'autre chromosome. Toutes ces anomalies entrainent l'arrêt de la fabrication de la protéine SMN. Le gène *SMN2* est quasiment identique au gène *SMN1*, mais il présente une légère différence ne lui permettant pas de produire la protéine SMN en quantité suffisante. Les techniques couramment utilisées pour effectuer le diagnostic génétique de la SMA vont déterminer soit le nombre de copies des gènes *SMN1* et *SMN2,* soit les anomalies génétiques de *SMN1*.

Une équipe américaine a récemment mis en évidence **la faisabilité et l'utilité des techniques de séquençage de nouvelle génération** - utilisées depuis quelques années pour analyser simultanément des centaines de gènes (voir le génome entier) - **pour réaliser le diagnostic génétique de la SMA, en un seul test**. Pour ce faire, elle a testé avec succès un panel de 122 gènes en lien avec une maladie neuromusculaire intégrant l'analyse des gènes *SMN1* et *SMN2* sur 5304 échantillons de sang de personnes présentant des symptômes neuromusculaires et 68 échantillons de personnes atteintes de SMA. Obtenir un diagnostic précis et rapide de la SMA reste un enjeu capital à l'heure où les thérapies innovantes (Spinraza®, Zolgensma®, Evrysdi®) arrivent sur le marché et où il a été montré l'importance de démarrer ces traitements le plus tôt possible.

Source
Incorporating Spinal Muscular Atrophy Analysis by Next-Generation Sequencing into a Comprehensive Multigene Panel for Neuromuscular Disorders
C A Tan, M J Westbrook, R Truty et al.
Genet Test Mol Biomarkers . 2020 (Juillet).

Brève AIM
https://www.institut-myologie.org/2020/10/12/diagnostiquer-la-sma-avec-les-techniques-de-sequencage-de-nouvelle-generation/

Diagnostiquer la SMA avec les techniques de séquençage de nouvelle génération ?

Dans l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA), près de 95% des personnes qui en sont atteintes présenteraient une perte homozygote de *SMN1* (aucune copie du gène *SMN1*). Environ 5% présenteraient une perte hétérozygote de *SMN1* (absence du gène *SMN1* sur l'un des chromosomes et variant génétique sur l'autre).
Parmi les méthodes les plus utilisées pour effectuer le diagnostic génétique de la SMA figurent la méthode Sanger pour déterminer les variants de *SMN1,* ainsi que la PCR quantitative et la MLPA pour déterminer le nombre de copies du gène *SMN1* et du gène *SMN2,* un gène dont la séquence est quasi-identique à celle de *SMN1* mais qui ne permet pas la production de protéine SMN en quantité suffisante.
Depuis quelques années, les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) sont devenues un outil de diagnostic de plus en plus utilisé pour séquencer simultanément un panel de gènes, l'exome ou encore le génome entier. Cependant, l'analyse des gènes *SMN1* et *SMN2* n'a pas encore été complètement intégrer à ces techniques.

Intégrer les gènes *SMN1* et *SMN2* aux NGS ?

Une équipe américaine a cherché à savoir si les NGS pourraient, en un seul test, être utilisées pour le diagnostic de la SMA. Elle a ainsi intégré l'analyse des gènes *SMN1* et *SMN2* à un panel de 122 gènes en lien avec une dystrophie musculaire, une myopathie ou un syndrome myasthénique congénital. Ce

panel a été testé auprès de 5304 échantillons de sang de personnes avec une suspicion de maladie neuromusculaire entre mars 2017 et mai 2019 et de 68 échantillons de personnes atteintes de SMA. Les résultats publiés en juillet 2020 montrent qu'à partir des 5304 échantillons, les NGS ont permis de détecter :
- une perte homozygote de *SMN1* chez 47 patients (d'âge moyen de 14 ans) dont les principaux symptômes sont une faiblesse musculaire, des symptômes suggérant une SMA et une hypotonie,
- une perte hétérozygote de *SMN1* chez 118 patients,
- un variant pathogénique dans un autre gène chez 44 patients,
- un variant indéterminé dans le gène *SMN1* ou *SMN2* chez 8 patients.
La comparaison des résultats obtenus avec les NGS des 68 échantillons de SMA et à ceux obtenus avec les techniques standard de diagnostic moléculaire de la SMA a mis en évidence une concordance :
- avec la PCR quantitative de 100% pour ce qui concerne le nombre de copies du gène *SMN1* et de 93% pour le nombre de copie du gène *SMN2*
- de 100% avec la MLPA dans les 2 cas.
Ces résultats montrent qu'il est possible et utile d'inclure les gènes *SMN1* et *SMN2* à un panel de gènes pour réaliser le diagnostic par NGS de SMA.

Source

Incorporating Spinal Muscular Atrophy Analysis by Next-Generation Sequencing into a Comprehensive Multigene Panel for Neuromuscular Disorders
C A Tan, M J Westbrook, R Truty et al.
Genet Test Mol Biomarkers . 2020 (Juillet).