



CURE SMA

CARE SERIES-BROSCHÜRE

INFORMATIONEN UND UNTERSTÜTZUNG FÜR PERSONEN
MIT SPINALER MUSKELATROPHIE UND DEREN FAMILIEN.

GENETIK DER SMA

cure
SMA

Make today a
breakthrough.

SMA UND GENETIK

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist häufig auch unter anderen Begriffen bekannt: „genetische Erkrankung“, „autosomal-rezessive genetische Erkrankung“, „Motoneuron-Erkrankung“ oder „neuromuskuläre Erkrankung“

SMA ist eine genetische Erkrankung.

„Genetisch“ bedeutet, dass sie mit den Genen zusammenhängt und vererbt wird. Gene sind für unsere Merkmale und einzigartigen Eigenschaften verantwortlich. Bei SMA gibt es eine Mutation in einem Gen, das für das Survival-Motoneuron-Protein (SMN) verantwortlich ist. Das ist ein Protein, das für die Funktion der Nerven, die normale Muskelbewegungen steuern, entscheidend ist.

SMA ist eine autosomal rezessive genetische Krankheit.

„Autosomal-rezessiv“ bezieht sich auf die Art und Weise, wie die Krankheit von den Eltern an das Kind vererbt oder weitergegeben wird. Bei SMA erbt die von SMA betroffene Person zwei Kopien eines nicht funktionierenden Gens, und zwar eine Kopie von jedem Elternteil.

SMA ist eine Motoneuron-Erkrankung.

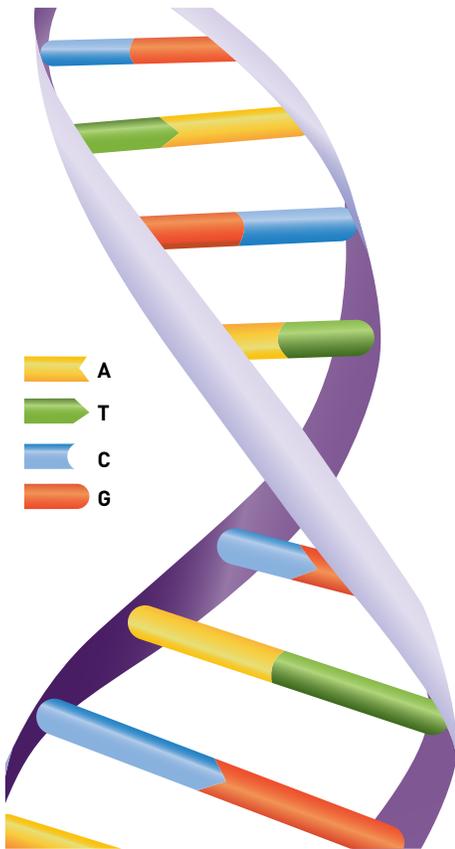
„Motoneuron“ bezieht sich auf die Art Nervenzelle, die Nachrichten an und von Muskeln sendet, die für die Bewegung und Steuerung von Kopf, Hals, Brust, Bauch, Beinen und Gliedmaßen verantwortlich sind. Bei SMA haben die Motoneuronen im Rückenmark nicht genug SMN-Protein. Infolgedessen funktionieren diese Motoneuronen nicht normal und können absterben. Dies führt zu Muskelschwäche und Atrophie (Gewebeschwund).

SMA ist eine neuromuskuläre Erkrankung.

Eine „neuromuskuläre Erkrankung“ betrifft das neuromuskuläre System. Dazu können Probleme mit den Nerven gehören, die die Muskeln sowie die Kommunikation zwischen den Nerven und den Muskeln steuern. Neuromuskuläre Erkrankungen können dazu führen, dass die Muskeln schwach werden und abgebaut werden.



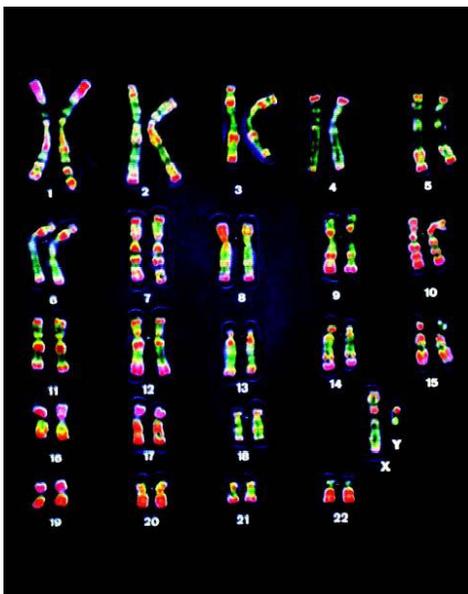
EINFÜHRUNG IN DIE GENETIK



Was ist DNA?

Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist eine Erbgutinformation in den meisten Lebewesen und wird manchmal als „Bausteine des Lebens“ bezeichnet. Sie besteht aus vier verschiedenen Nucleotiden: Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin. Diese bilden lange Ketten, die sich zu einer Doppelhelix zusammendrehen (siehe Abbildung 1). Diese Nucleotidsequenzen bilden Gene, die dem Körper Anweisungen zur Herstellung von Proteinen geben.

In Abbildung 1 wird die Struktur der DNA-Doppelhelix dargestellt. Sie besteht aus vier verschiedenen Bausteintypen namens Nucleotide. Diese werden als A, T, C und G bezeichnet. Beachten Sie, dass Nucleotid Adenin (A) in einem DNA-Molekül immer mit dem Nucleotid Thymin (T) gepaart ist, während Cytosin (C) immer mit Guanin (G) gepaart ist. Dieses Schema wurde von www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnalog/cfm übernommen.



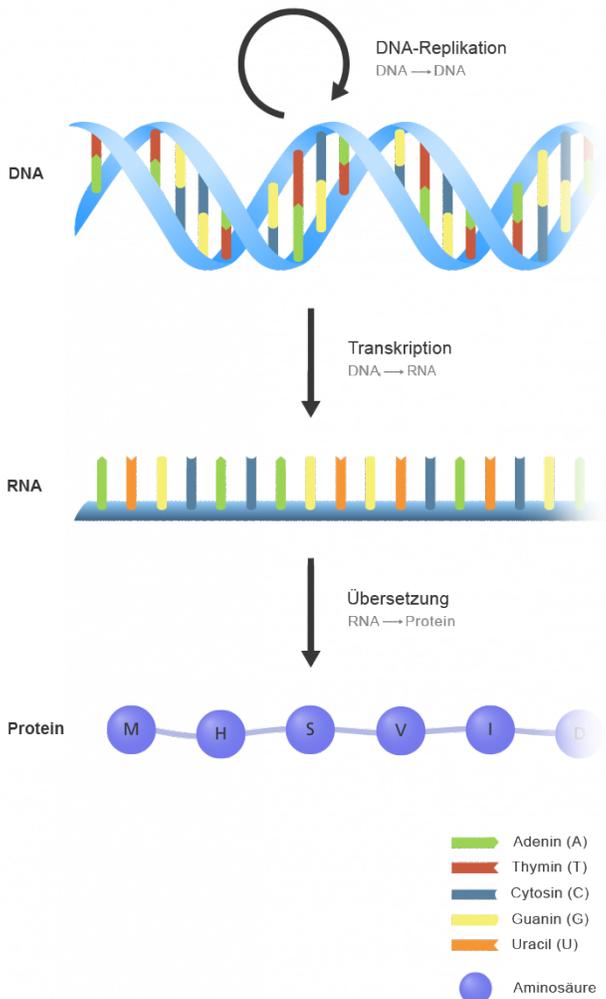
Was ist ein Chromosom?

Das gesamte menschliche Genom enthält 3 Milliarden DNA-Moleküle. Wenn wir diese DNA ausdehnen würden, würde sie 1,83 m messen. Damit das ganze Material im Zellkern jeder Zelle vorhanden ist, hüllt sich die DNA um ein Protein, das dann in sehr kompakte Strukturen, sogenannte Chromosomen, verpackt wird. Jede menschliche Zelle enthält 46 Chromosomen bzw. 23 Paare. Ein Chromosom jedes Paares stammt vom Vater und eines von der Mutter (siehe Abbildung 2).

In Abbildung 2 wird ein Beispiel von 23 Chromosomenpaaren einer Frau mit 22 autosomalen Chromosomenpaaren und einem X-Chromosomenpaar dargestellt.

Was ist ein Gen?

Ein Gen ist eine DNA-Sequenz, die Informationen enthält, um ein bestimmtes Protein zu einem bestimmten Zeitpunkt und in bestimmten Zellen zu produzieren. Gene bestehen aus Introns und Exons. Exons sind die Teile von Genen, die zusammengespleißt sind und für Proteine kodieren. Jedes Gen kodiert für ein Protein, das seine eigenen Aufgaben in Zellen hat. Ein Gen kann die ganze Zeit in allen Zellen ein Protein herstellen, während ein anderes Gen für kurze Zeit in bestimmten Zellen ein Protein bilden kann. Wenn Gene aktiviert werden, wird ihre DNA in Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) kopiert. mRNA liefert die Anweisungen für die benötigten Aminosäuren. Aminosäuren verbinden sich zu Proteinen. Die spezifische Sequenz der Aminosäuren unterscheidet Proteine voneinander.



In Abbildung 3 wird dargestellt, wie DNA die Bildung von Proteinen steuert. Das Bild wurde von yourgenome.org übernommen.

Was sind Mutationen?

Alle Fehler in der DNA-Sequenz werden nach dem Aktivieren des Gens in RNA kopiert und beeinträchtigen die Produktion des endgültigen Proteinprodukts. Diese Fehler werden als Mutationen bezeichnet. Es gibt viele verschiedene Arten von Mutationen.

- Der Promotor (der Motor des Gens) beginnt mit dem Prozess der Genproduktion von Proteinen und bestimmt, wo, wann und wie viel RNA hergestellt wird. Weist ein Gen eine Mutation im Promotor auf, wird zu viel oder zu wenig RNA hergestellt. Dann wird zu viel oder zu wenig Protein hergestellt.
- Wenn ein einzelnes Nucleotid in der DNA verändert wird, wird eine andere Aminosäure in das Protein aufgenommen. Dies könnte die Faltung und die Funktion des Proteins verändern. Diese Arten von Änderungen einzelner Nucleotide werden Punktmutationen genannt.
- Wenn kleine DNA-Blöcke vollständig fehlen, der sog. Verlust, produziert die mutierte RNA ein Protein, bei dem ein interner Block fehlt.

VERERBUNG VON SMA

Was ist eine Vererbung?

Wir sprechen in diesem Zusammenhang von der Weitergabe von genetischem Material von einer Generation an die nächste. Dieses genetische Material ist in Chromosomen verpackt. Eine Person erbt die Hälfte ihrer Chromosomen vom biologischen Vater (von den Spermien) und die andere Hälfte von der biologischen Mutter (vom Ei). Wir haben zwei X-Chromosomen, wenn wir weiblich sind, und ein X- und ein Y-Chromosom, wenn wir männlich sind.

Ein genetisches Merkmal kann dominant oder rezessiv sein.

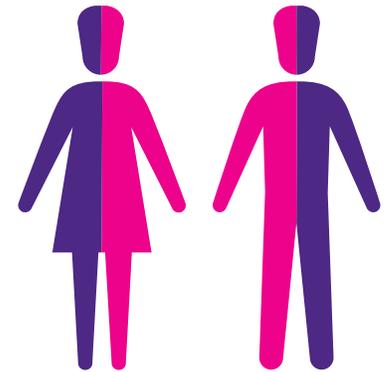
- Die **autosomal-dominante** Vererbung bezieht sich auf ein Merkmal, das von einem oder beiden Eltern mit diesem Merkmal an ein Kind weitergegeben wird. Autosomal bedeutet, dass sich das Gen auf einem der nicht geschlechtsspezifischen Chromosomen (nicht auf dem X- oder Y-Chromosom) befindet. Dominant bedeutet, dass eine einzige Kopie des Merkmals oder der krankheitsassoziierten Mutation ausreicht, um das Merkmal oder die Erkrankung zu verursachen. Dieses Merkmal ist gegenüber anderen Merkmalen dominant.
- **Autosomal-rezessive** Vererbung bezieht sich auf ein Merkmal, das von beiden Eltern weitergegeben wird, die ein mutiertes Gen tragen und dieses Merkmal nicht aufweisen. Es werden zwei Kopien der Mutation benötigt, um das Merkmal oder die Erkrankung zu verursachen. Typischerweise trägt jeder Elternteil, der nicht das Merkmal oder die Erkrankung hat, jeweils eine mutierte Kopie des Gens. Zwei fehlerhafte Kopien zusammen weisen das Merkmal oder die Krankheit beim Kind auf (siehe Abbildung 4).

Wie wird SMA vererbt?

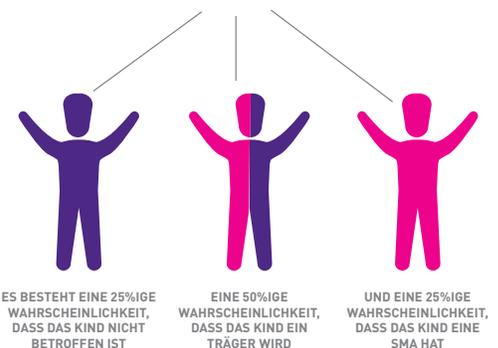
SMA ist eine autosomal-rezessive genetische Erkrankung und wird durch Mutationen im SMN1-Gen (Survival-Motoneuron) verursacht, das sich auf Chromosom 5 befindet. Um von SMA betroffen zu sein, erbt eine Person zwei fehlerhafte SMN1-Gene, und zwar eines von jedem Elternteil. Dies wird oft als 5q-SMA bezeichnet und bezieht sich auf die Genposition auf Chromosom 5, dem langen Arm q.

Eltern einer betroffenen Person können SMA (2 fehlerhafte SMN1-Gene) haben oder nur ein nicht funktionierendes SMN1-Gen haben. Daher exprimieren sie das Merkmal nicht und haben keine SMA. Menschen mit einem nicht funktionierenden SMN1-Gen werden als Träger beschrieben. Es wird geschätzt, dass etwa 1 von 50 Menschen weltweit Träger von SMA sind. SMA betrifft alle Rassen und Geschlechter.

WENN ZWEI TRÄGER DER SMA-MUTATION EIN KIND BEKOMMEN



ES GIBT DREI MÖGLICHKEITEN:



ES BESTEHT EINE 25%IGE WAHRSCHEINLICHKEIT, DASS DAS KIND NICHT BETROFFEN IST

EINE 50%IGE WAHRSCHEINLICHKEIT, DASS DAS KIND EIN TRÄGER WIRD

UND EINE 25%IGE WAHRSCHEINLICHKEIT, DASS DAS KIND EINE SMA HAT

In Abbildung 4 wird die rezessive Vererbung von SMA zwischen 2 Personen dargestellt, die Träger von SMA sind. Jeder hat ein funktionierendes SMN1-Gen und ein fehlerhaftes SMN1-Gen. Bei jeder Schwangerschaft besteht eine 25%ige Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit SMA zu bekommen, eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, ein Kind zu bekommen, das Träger von SMA ist, und eine 25%ige Wahrscheinlichkeit, ein Kind zu bekommen, das nicht betroffen und kein Träger ist. Ein Kind mit SMA kann auch zwischen einem Träger von SMA und einer Person mit SMA oder zwischen zwei Personen mit SMA auftreten.

Was ist die genetische Grundlage von SMA?

SMA ist eine autosomal-rezessive Erkrankung. Das bedeutet, dass Personen mit dieser Erkrankung meist von jedem ihrer Eltern ein nicht funktionierendes SMN1-Gen geerbt haben. Die häufigsten für SMA verantwortlichen Mutationen sind entweder Mutationen oder Verluste (siehe Abbildung 5).

- Ein Verlust beinhaltet die teilweise oder vollständige Entfernung des SMN1-Gens (siehe Abbildung 5a).
- Bei einer Genkonversion wird das SMN1-Gen in ein SMN2-ähnliches Gen „konvertiert“, da das „C“-Nukleotid in Exon 7 in ein „T“-Nukleotid umgewandelt wird (siehe Abbildung 5b).
- Die verbleibenden Mutationen, die SMA verursachen, sind Punktmutationen, die nur wenige Nukleotide des SMN1-Gens betreffen (siehe Abbildung 5c).

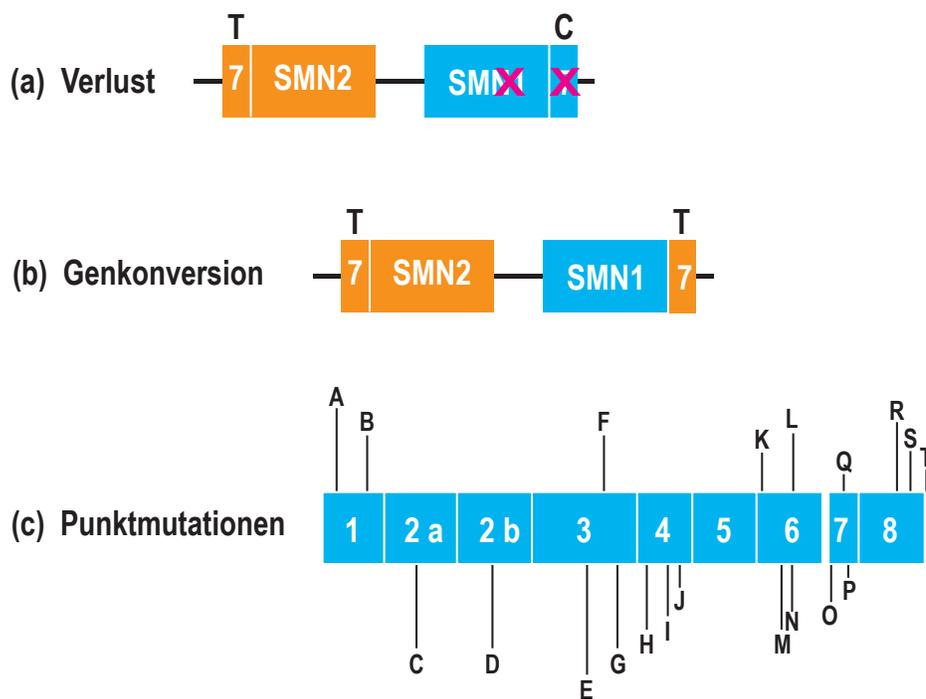


Abbildung 5 veranschaulicht die drei Arten von SMN1-Mutationen: (a) Xs zeigen einen Verlust an. Ein Verlust entfernt einen Teil oder das gesamte SMN1-Gen. (b) Im Falle einer Genkonversion wurde das SMN1-Gen in ein SMN2-ähnliches Gen umgewandelt (angezeigt durch die Nukleotidänderung von C zu T). (c) Punktmutationen können im SMN1-Gen gefunden werden, jedoch mit einer viel geringeren Häufigkeit als die anderen beiden Mutationstypen. Hier sind die Positionen von Punktmutationen gezeigt, die im SMN1-Gen mit den Bezeichnungen A bis T gefunden wurden.

Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Louise Simard, PhD, University of Manitoba, Kanada

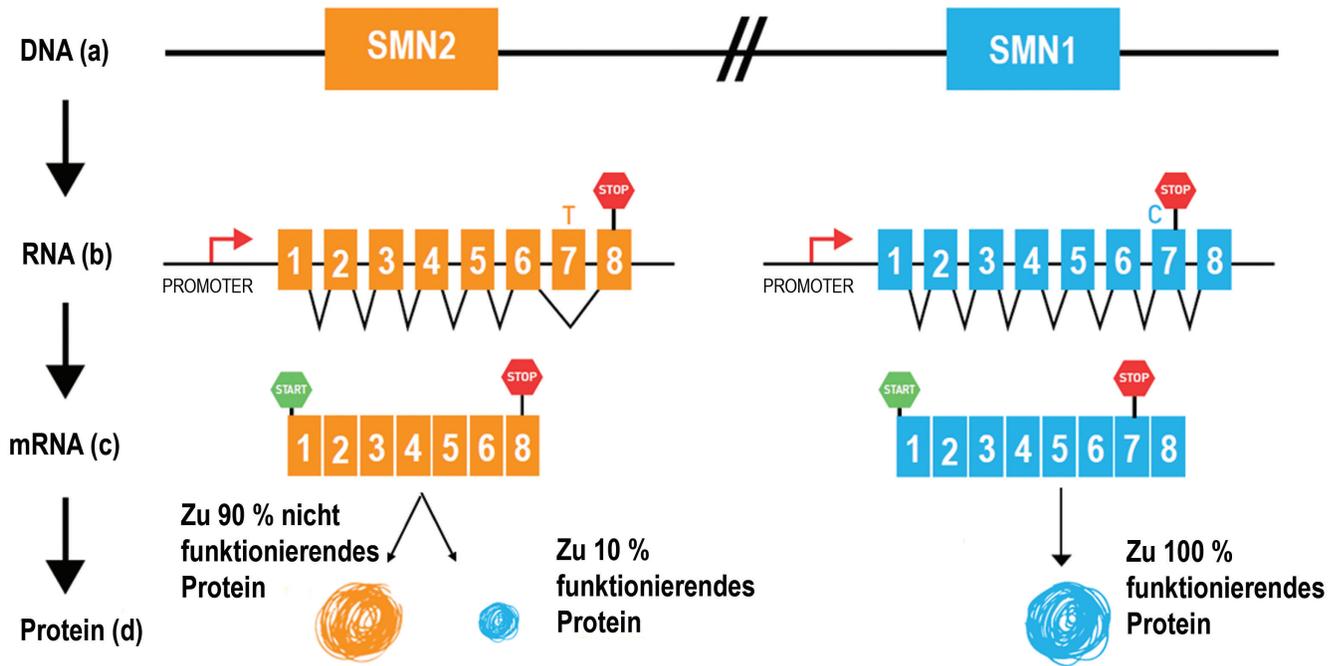
In Fällen von Verlusten und Genkonversion fehlt Personen mit SMA ein Teil des SMN1-Gens, nämlich Exon 7. DNA besteht aus Introns und Exons. Während des Bildungsprozesses eines Proteins werden Introns entfernt und Exons zusammengespleißt und für das resultierende Protein codiert. Wenn Exon 7 auf beiden Chromosomen fehlt, wird dies als „homozygote Abwesenheit von SMN1-Exon 7“ bezeichnet. Daher bilden Personen mit SMA unzureichende Mengen des SMN-Proteins in voller Länge.

Diese beiden Arten von Mutationen (Verlusten und Genkonversionsereignisse) sind die häufigsten Arten bei SMN1. Etwa 95 % der Menschen mit 5q-SMA haben diese beiden Mutationsarten. Diese Mutationen werden durch den aktuellen diagnostischen Test auf SMA leicht nachgewiesen, da sie beide zum Verlust von SMN1-Exon 7 führen.

Etwa 5 % der Menschen mit 5q-SMA weisen einen Verlust oder Genkonversionsmutation auf einem Chromosom und eine Punktmutation auf dem anderen Chromosom auf. Bei einer Person mit dieser Kombination von Mutationen wird unter Verwendung des SMA-Diagnostetests keine SMA diagnostiziert, da der Diagnostetest keine Punktmutationen erkennt und das Ergebnis eine Kopie von SMN1 zeigt. Bei dieser Person sind weitere genetische Tests mit SMN1-Gensequenztests erforderlich (siehe Gentests).

Was ist mit SMN2?

Neben dem SMN1-Gen befindet sich ein nahezu identisches Gen: SMN2. Genau wie SMN1 bildet SMN2 funktionelles SMN-Protein, aber nur 10 bis 15 % der Zeit. Die Anzahl der Kopien des SMN2-Gens variiert in der Bevölkerung. Es hat sich gezeigt, dass die Anzahl der SMN2-Genkopien, die eine Person besitzt, den Schweregrad der SMA-Erkrankung verändert, obwohl es Ausnahmen gibt. Personen mit SMA haben mindestens eine Kopie des SMN2-Gens. Das SMN2-Gen können Sie sich als Ersatz der verlorenen SMN1-Genfunktion bei Menschen mit SMA vorstellen.



In der Abbildung 6 wird (a) ein Schema eines Teils von Chromosom 5 dargestellt, der die beiden SMN-Gene enthält. (b) Der Hauptunterschied zwischen den beiden SMN-Genen ist die C- (SMN1) zu T- (SMN2) Nukleotidänderung in Exon 7. Die SMN-Gene werden von ihren jeweiligen Promotoren (Bereiche der DNA, die Gene aktivieren) in einem Prozess namens Transkription eingeschaltet. (c) Die Transkription führt zu einer vorläufigen RNA, die einen Zwischenplan für die Proteinbildung enthält. Die vorläufige RNA wird einer RNA-Spleißung unterzogen, um RNA-Blöcke, sog. Introns, zu entfernen, die nicht Teil des Protein-Bauplans sind. Die übrigen Bauplan-Bereiche werden Exons genannt. Hinweis: Exon 7 fehlt in der SMN2 mRNA aufgrund defekter RNA-Spleißung. Im Gegensatz dazu produziert SMN1 mRNA, die Exon 7 enthält. (d) Translation ist der Prozess der Proteinbildung aus der endgültigen mRNA-Nachricht. SMN1-mRNA ist vollständig und produziert voll funktionsfähiges Protein. SMN2-mRNA fehlt jedoch Exon 7. Infolgedessen ist der Großteil des gebildeten Proteins kleiner und nicht funktionsfähig. Aus SMN2 wird eine sehr geringe Menge an funktionellem Protein gebildet.

Abbildung modifiziert und zur Verfügung gestellt mit freundlicher Genehmigung von Louise Simard, PhD, University of Manitoba, Kanada

GENTESTS



Das können Sie von Gentests auf SMA erwarten

Gentests sind freiwillig. Dabei wird eine DNA-Probe entnommen und getestet. Dies kann Wangenabstriche (Bukkalabstriche), Speichel, Blut oder vorgeburtliche Proben umfassen. Tests können eine Diagnose oder den Trägerstatus von SMA bestätigen.

Es gibt verschiedene Arten von Gentests im Zusammenhang mit SMA:

- **Diagnostisch:** Bestätigt, ob Sie SMA haben.
- **Familiär:** Bestätigt, ob bei Ihnen die spezifische Mutation in Ihrer Familie nachgewiesen wurde.
- **Träger:** Bestätigt, ob Sie ein Träger von SMA sind.
- **Vorgeburtlich:** Bestimmt, ob Ihr ungeborenes Kind SMA geerbt hat.



Ein Hauptvorteil von Gentests ist die frühzeitige Bestätigung einer vermuteten SMA-Diagnose. Wenn SMA vermutet wird und die anfänglichen diagnostischen Tests negativ sind, ist es wichtig, zusätzliche Tests durchzuführen. Jemand mit SMA-Symptomen und einem diagnostischen Gentest, der eine Kopie von SMN1 aufweist, sollte zum Beispiel weitere Tests durchführen lassen, die typischerweise SMN1-Gensequenzierung umfassen. Etwa 5 % der Menschen mit SMA haben Punktmutationen, die durch herkömmliche SMA-Gentests nicht nachgewiesen werden. Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht eine frühzeitige Behandlung. Dies führt zu besseren Ergebnissen.

Obwohl bestätigende Gentests eine Diagnose liefern, können die Tests möglicherweise nicht das Auftreten von Symptomen oder den Schweregrad von SMA bestimmen. Es ist wichtig, mit einem genetischen Berater zu sprechen, da er/sie dabei helfen kann, die Vorteile, Risiken und Einschränkungen von Gentests zu verstehen. Suchen Sie genetische Berater über die National Society of Genetic Counselors unter www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor.



SMA-Trägertest

Wie bereits erwähnt, ist schätzungsweise 1 von 50 Personen Träger von SMA. Selbst wenn der Trägertest zeigt, dass eine Person zwei Kopien von SMN1 aufweist, haben einige Personen zwei Kopien von SMN1 auf nur einem Chromosom und keine Kopien von SMN1 auf dem zweiten Chromosom. Diese Person ist ein Träger, aber da sich zwei SMN1-Gene auf einem Chromosom befinden, wird der Trägerstatus durch aktuelle Trägertests nicht erkannt. Dies tritt in etwa 2 bis 3 % der Fälle auf.

Eine brandneue oder „de novo“-Mutation ist eine Mutation in den Eizellen oder Spermien, aber ohne dass bei den Eltern die gleiche Mutation vorliegt. In diesem Fall werden in etwa 2 % der Familien mit SMA brandneue Mutationen nachgewiesen.

Die Sensitivität des Deletions-SMN1-Trägertests beträgt nicht 100 %, da solche Situationen nicht nachgewiesen werden können: zwei SMN1-Genen auf einem Chromosom, SMN1-Punktmutationen und „de novo“-SMN1-Mutationen. Der Verlust-SMN1-Trägertest kann etwa 95 % der Träger in der Allgemeinbevölkerung nachweisen.

Wenn einer oder beide Elternteile negativ für das Träger-Screening getestet werden, reduziert dies das Risiko einer Schwangerschaft mit SMA erheblich (aber eliminiert es nicht).





Präkonzeption und vorgeburtliche Optionen für bekannte Trägerpaare

Es stehen vorgeburtliche Gentestoptionen wie Chorionzottenproben (CVS) und Amniozentese zur Verfügung, um nachzuweisen, ob eine Schwangerschaft das Risiko einer SMA-Erkrankung birgt. Weitere Informationen erhalten Sie von Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin.

Gentests vor der Empfängnis, zum Beispiel die Gendiagnose vor der Implantation (Präimplantationsdiagnostik, PID), sind eine Fortpflanzungsoption, die Paaren, die beide Träger sind, die Möglichkeit geboten hat, weiterhin durch Auswahl bekannter nicht betroffener Embryonen zu versuchen, schwanger zu werden. Diese Methode umfasst die In-vitro-Fertilisation (IVF) der Ei- und Spermienzellen des Paares mit anschließenden einzelligen Embryobiopsien. Die einzelne Zelle, die aus dem frühen Embryo entfernt wird, wird Gentests auf SMA unterzogen. Für die Implantation werden Embryos verwendet, die nicht von SMA betroffen sind.

Eine frühzeitige Benachrichtigung Ihres Gesundheitsdienstleisters in zukünftigen Schwangerschaften ermöglicht eine frühere Überweisung an eine vorgeburtliche genetische Beratungsstelle, um weitere Informationen über Ihre Testoptionen zu erhalten.

Amniozentese ist die häufigste Art des vorgeburtlichen Tests. Dieser Test wird normalerweise zwischen der 15. und 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt. In den Bauch der Frau wird eine sehr feine Nadel eingeführt und eine kleine Menge Fruchtwasser entfernt, das den Fötus umgibt. Diese Flüssigkeit enthält fetale Zellen, die zur Gewinnung von DNA zur Untersuchung auf genetische Erkrankungen wie SMA verwendet werden.

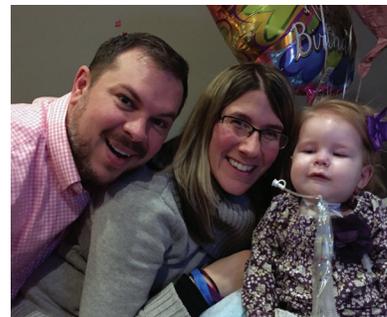
Die Chorionzottenbiopsie (CVS) wird normalerweise bereits in der 10. bis 13. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Es wird ein Katheter, der durch den Gebärmutterhals eingeführt wird, oder eine sehr dünne Nadel, die durch den Bauch eingeführt wird, verwendet, um Proben der fingerähnlichen Strukturen zu extrahieren, die die Plazenta bilden (die Chorionzotten). Nach der Extraktion werden diese Zellen verwendet, um DNA vorzubereiten und dann nachzuweisen, ob ein Fötus eine genetische Erkrankung wie SMA aufweist.

CURE SMA



Cure SMA ist eine gemeinnützige Organisation und das größte weltweite Netzwerk von Familien, Ärzten und Wissenschaftlern, die zusammenarbeiten, um die SMA-Forschung voranzutreiben, Betroffene/Betreuer zu unterstützen sowie die Öffentlichkeit und die Fachwelt über SMA aufzuklären.

Cure SMA ist eine Ressource für unvoreingenommene Unterstützung. Wir sind hier, um allen Menschen mit SMA und deren Angehörigen zu helfen, und befürworten keine spezifischen Entscheidungen oder Beschlüsse. Betroffene und Betreuer treffen unterschiedliche Entscheidungen darüber, was das Beste für ihre Situation ist, in Übereinstimmung mit ihren persönlichen Überzeugungen. Eltern und andere wichtige Familienmitglieder sollten die Möglichkeit haben, ihre Gefühle zu diesen Themen zu diskutieren und Fragen an ihr SMA-Betreuungsteam zu stellen. Derartige Entscheidungen sollten nicht leichtfertig getroffen werden, und alle Optionen sollten sorgfältig geprüft und abgewogen werden. Alle Entscheidungen im Zusammenhang mit SMA sind sehr persönlich und sollten persönliche Werte widerspiegeln, sowie das, was für jeden Einzelnen und seine Betreuer am besten ist.



Denken Sie daran, dass Ihr Behandlungsteam und Cure SMA hier sind, um Sie zu unterstützen. Weitere Informationen finden Sie in anderen verfügbaren Care Series-Broschüren:

- Grundlagen der Atmung
- Betreuungsmöglichkeiten
- Bewegungsapparat
- Grundlagen der Ernährung
- SMA verstehen



twitter.com/cureSMA



[@curesmaorg](https://www.instagram.com/curesmaorg)



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



www.linkedin.com/company/families-of-sma



+1 800 886 1762 • Fax +1 847 367 7623 • info@cureSMA.org • cureSMA.org

Letzte Aktualisierung: September 2020