



CURE SMA

FOLHETO DA COLEÇÃO TRATAMENTO

UMA FONTE DE INFORMAÇÕES E APOIO PARA INDIVÍDUOS QUE VIVEM
COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL E SUAS FAMÍLIAS.

GENÉTICA DA AME



Make today a
breakthrough.

AME E GENÉTICA

A atrofia muscular espinhal (AME) é frequentemente referida por vários termos, incluindo “doença genética”, “distúrbio genético autossômico recessivo”, “doença do neurônio motor” ou “doença neuromuscular”.

A AME é uma doença genética.

“Genética” significa que está relacionada aos genes e é herdada. Os genes são responsáveis por nossos traços e características únicas. Na AME, há uma mutação em um gene responsável pela proteína de sobrevivência do neurônio motor (survival motor neuron, SMN), uma proteína que é crítica para a função dos nervos que controlam os movimentos musculares normais.

A AME é uma doença genética autossômica recessiva.

“Autossômico recessivo” refere-se a como a doença é herdada, ou transmitida, dos pais para a criança. Na AME, o indivíduo que é afetado pela AME herda duas cópias de um gene não funcional — uma cópia de cada um dos pais.

A AME é uma doença do neurônio motor.

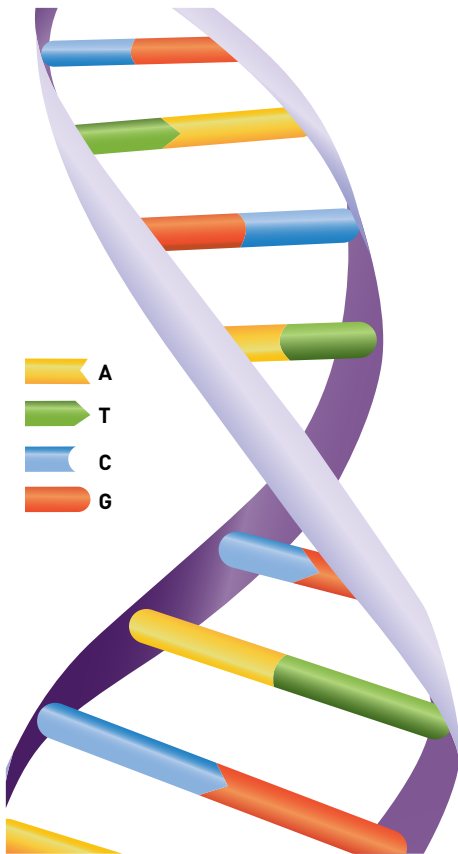
“Neurônio motor” refere-se ao tipo de célula nervosa que envia mensagens para e dos músculos responsáveis pelo movimento e controle da cabeça, pescoço, tórax, abdômen, pernas e membros. Na AME, os neurônios motores na medula espinhal não têm proteína SMN suficiente. Como resultado, esses neurônios motores não funcionam normalmente e podem morrer, resultando em fraqueza muscular e atrofia (encolhimento).

A AME é uma doença neuromuscular.

Uma “doença neuromuscular” afeta o sistema neuromuscular. Isso pode incluir problemas com os nervos que controlam os músculos, os músculos e a comunicação entre os nervos e os músculos. As doenças neuromusculares podem fazer com que os músculos fiquem fracos e se afastem.



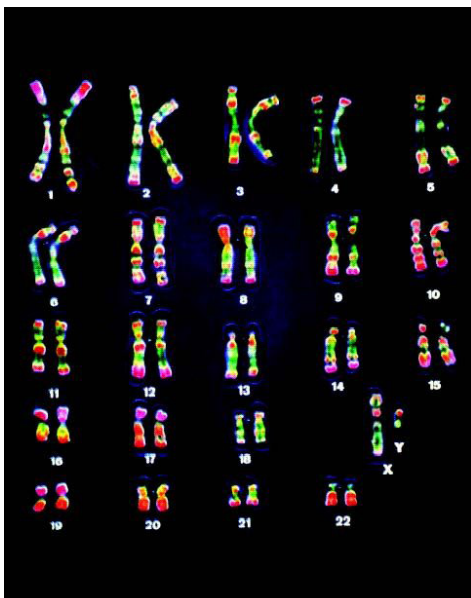
INTRODUÇÃO À GENÉTICA



O que é DNA?

O ácido desoxirribonucleico (DNA) é uma informação hereditária na maioria dos seres vivos, às vezes chamada de “blocos de construção da vida”. Ele é composto por quatro nucleotídeos diferentes — adenina, timina, citosina e guanina — que criam cadeias longas que se torcem juntas em uma hélice dupla (consulte a Figura 1). Essas sequências de nucleotídeos compõem genes, que fornecem instruções para o corpo produzir proteínas.

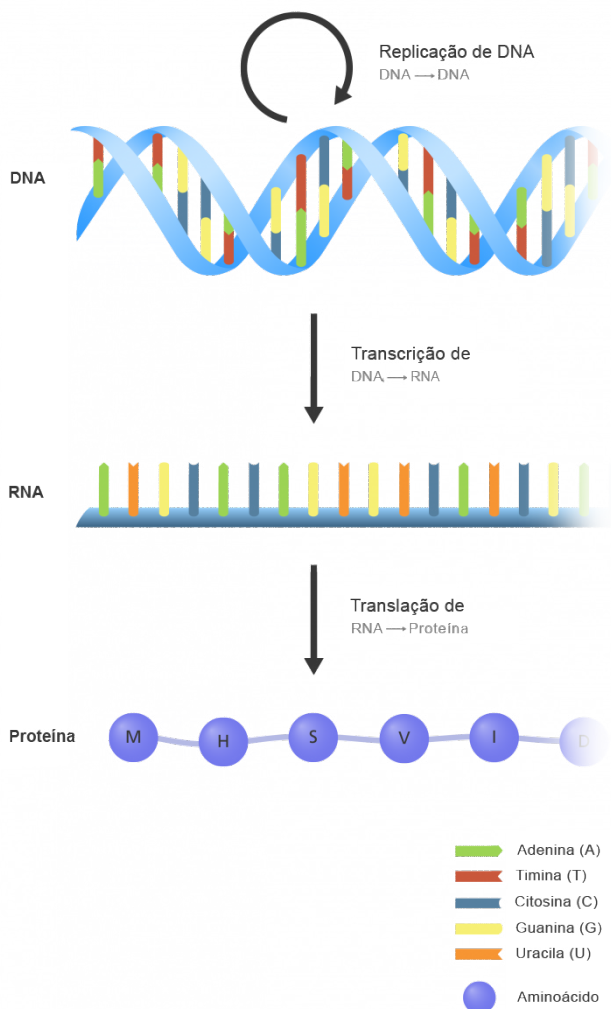
A Figura 1 mostra a estrutura da hélice dupla de DNA. Ele é composto por quatro tipos diferentes de blocos de construção chamados nucleotídeos. Estes são designados A, T, C e G. Observe que o nucleotídeo adenina (A) em uma molécula de DNA sempre se pareia com o nucleotídeo timina (T), enquanto a citosina (C) sempre se pareia com guanina (G). Este esquema foi extraído de www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnalog/cfm



O que é um cromossomo?

O genoma humano completo contém 3 bilhões de moléculas de DNA. Se esticássemos esse DNA, ele mediria aproximadamente 2 metros. Para que todo este material esteja presente no núcleo de cada célula, o DNA se envolve em torno de uma proteína, que é então embalada em estruturas muito compactas, chamadas cromossomos. Cada célula humana contém 46 cromossomos, ou 23 pares — um cromossomo de cada par herdado do pai e o outro herdado da mãe (consulte a Figura 2).

A Figura 2 mostra um exemplo de 23 pares de cromossomos de uma mulher com 22 pares de cromossomos autossômicos e um par de cromossomos X.



A Figura 3 mostra como o DNA direciona a produção de proteína. A imagem foi tirada de yourgenome.org.

O que é um gene?

Um gene é uma sequência de DNA que contém informações para produzir uma proteína específica em um momento específico e em células específicas. Os genes são feitos de íntrons e éxons. Os éxons são as partes dos genes que são unidas e codificam as proteínas. Cada gene codifica uma proteína que terá suas próprias tarefas nas células. Um gene pode produzir uma proteína o tempo todo, em todas as células, enquanto outro gene pode produzir uma proteína em células específicas por um curto período de tempo. Quando os genes são ativados, seu DNA é copiado para o ácido ribonucleico mensageiro (mRNA). O mRNA fornece as instruções para os aminoácidos necessários. Os aminoácidos se unem para produzir proteínas. A sequência específica de aminoácidos é o que diferencia as proteínas umas das outras.

O que são mutações?

Quaisquer erros na sequência de DNA são copiados para o RNA quando o gene é ligado e afeta a produção do produto proteico final. Esses erros são chamados de mutações. Há muitos tipos diferentes de mutações.

- O promotor (ou seja, o mecanismo do gene) inicia o processo das proteínas produtoras de genes, ditando onde, quando e quanto RNA é produzido. Se um gene tiver uma mutação no promotor, então será feito muito ou muito pouco RNA. Por sua vez, será produzida uma quantidade excessiva ou insuficiente de proteína.
- Se um único nucleotídeo no DNA for alterado, então um aminoácido diferente será incorporado na proteína. Isso poderia alterar o dobramento e a função da proteína. Esses tipos de alterações de nucleotídeo único são chamados de mutações pontuais.
- Se pequenos pedaços de DNA estiverem completamente ausentes, chamados de deleção, então o RNA mutado produzirá uma proteína com um pedaço interno ausente.

HERANÇA AME

O que é herança?

Neste contexto, estamos falando sobre a transmissão de material genético de uma geração para a próxima. Esse material genético é embalado em cromossomos. Uma pessoa herda metade de seus cromossomos do pai biológico (do esperma) e metade da mãe biológica (do óvulo). Temos dois cromossomos X se formos mulheres e um cromossomo X e um Y se formos homens.

Um traço genético pode ser dominante ou recessivo.

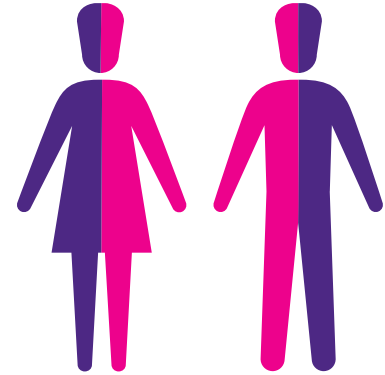
- **A herança autossômica dominante** refere-se a um traço que é passado de um ou ambos os pais que têm o traço para uma criança. Autossômico significa que o gene está localizado em um dos cromossomos não sexuais (não cromossomo X ou Y). Dominante significa que uma única cópia do traço ou mutação associada à doença é suficiente para causar o traço ou doença. Esse traço é dominante sobre outros traços.
- A herança autossômica recessiva refere-se a um traço transmitido de ambos os pais que carregam um gene mutado e não demonstram o traço. Duas cópias da mutação são necessárias para causar o traço ou doença. Normalmente, cada um dos pais que não tem o traço ou a doença carrega uma cópia mutada do gene. Duas cópias defeituosas juntas apresentarão o traço ou doença na criança (consulte a Figura 4).

Como a AME é herdada?

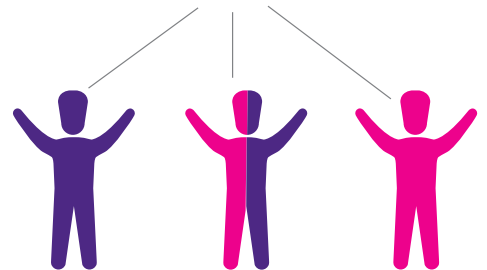
A AME é um distúrbio genético autossômico recessivo causado por mutações no gene SMN1 (sobrevivência do neurônio motor 1) que é encontrado no cromossomo 5. Para ser afetado pela AME, um indivíduo herda dois genes SMN1 defeituosos, um de cada pai e mãe. Isso é frequentemente chamado de 5q-SMA, referindo-se à localização do gene no cromossomo 5, o braço longo q.

Os pais de um indivíduo afetado podem ter AME (dois genes SMN1 defeituosos) ou podem ter apenas um gene SMN1 não funcional e, portanto, não expressam o traço e não têm AME. As pessoas que têm um gene SMN1 não funcional são descritas como portadoras. Estima-se que cerca de 1 em cada 50 pessoas em todo o mundo sejam portadoras de AME. A AME afeta todas as raças e todos os gêneros.

QUANDO DOIS PORTADORES DA MUTAÇÃO DA AME TÊM UM FILHO



HÁ TRÊS POSSIBILIDADES



HÁ 25% DE CHANCE DE QUE A CRIANÇA NÃO SEJA AFETADA

50% DE CHANCE DE A CRIANÇA SER UMA PORTADORA

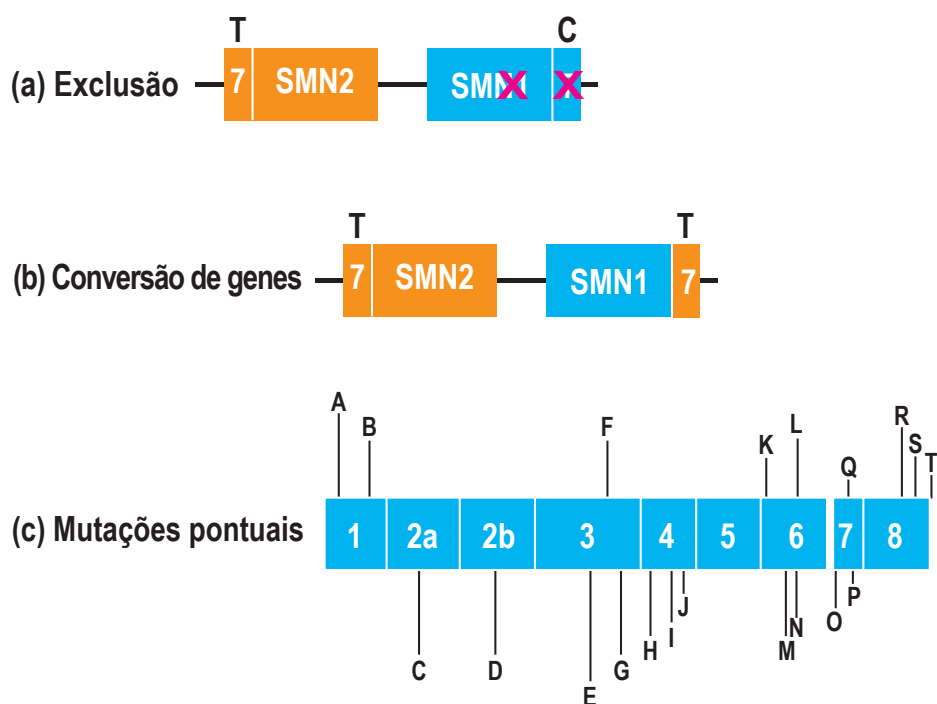
E UMA CHANCE DE 25% DE QUE A CRIANÇA TENHA AME

A Figura 4 mostra a herança recessiva da AME entre duas pessoas portadoras da AME. Cada um tem um gene SMN1 em funcionamento e um gene SMN1 defeituoso. Para cada gravidez, há 25% de chance de ter um filho com AME, 50% de chance de ter um filho que é portador de AME e 25% de chance de ter um filho que não é afetado e não é portador. Ter uma criança com AME também pode ocorrer entre um portador de AME e uma pessoa que vive com AME, ou entre duas pessoas que vivem com AME.

Qual é a base genética da AME?

A AME é um distúrbio autossômico recessivo, o que significa que indivíduos com essa doença normalmente herdaram um gene SMN1 não funcional de cada um de seus pais. A maioria das mutações responsáveis pela AME são mutações ou deleções (consulte a Figura 5).

- Uma deleção envolve a remoção parcial ou completa do gene SMN1 (consulte a Figura 5a).
- Em uma conversão de gene, o gene SMN1 é "convertido" em um gene semelhante ao SMN2 porque o nucleotídeo "C" no éxon 7 é alterado em um nucleotídeo "T" (consulte a Figura 5b).
- As mutações restantes que causam AME são mutações pontuais que afetam apenas alguns nucleotídeos do gene SMN1 (consulte a Figura 5c).



A Figura 5 ilustra os três tipos de mutações SMN1: (a) Xs indicam uma deleção. Uma deleção remove parte ou todo o gene SMN1. (b) No caso de conversão de gene, o gene SMN1 foi convertido em um gene semelhante ao SMN2 (indicado pela alteração de nucleotídeo de C para T). (c) Mutações pontuais podem ser encontradas no gene SMN1, mas em uma frequência muito menor do que os outros dois tipos de mutações. Aqui estão mostradas as localizações de mutações pontuais que foram encontradas no gene SMN1 marcado de A a T.

Figura cortesia da Dra. Louise Simard, PhD, Universidade de Manitoba

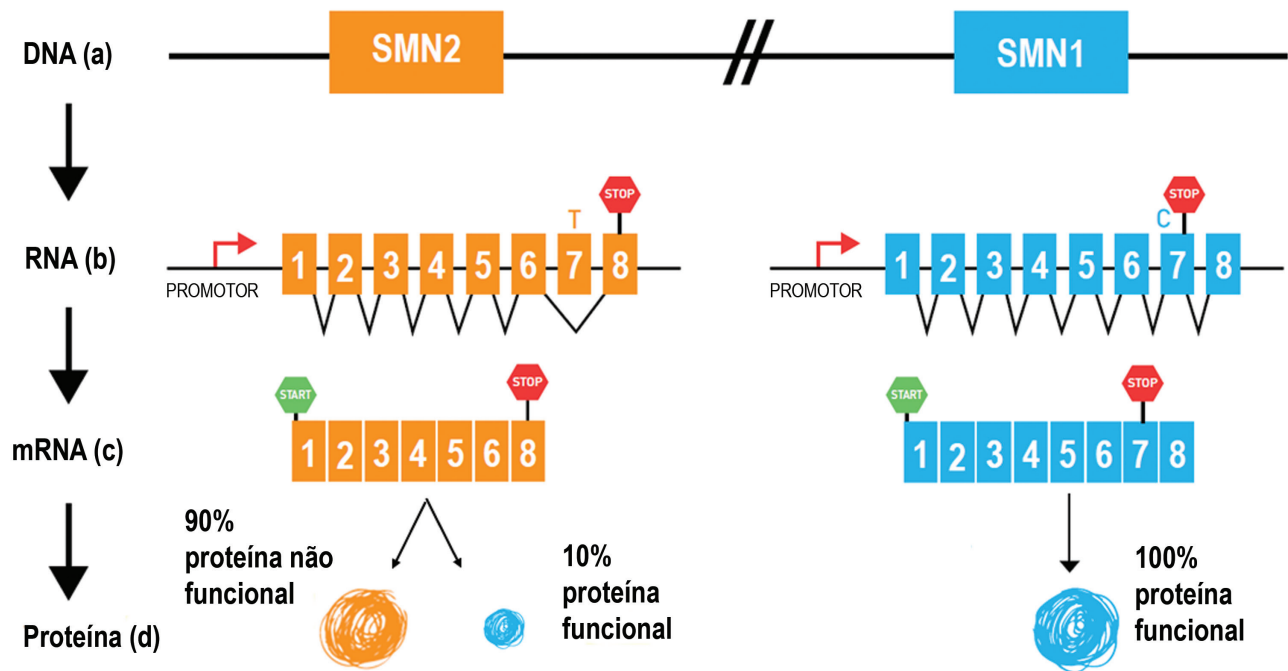
Em casos de deleção e conversão gênica, indivíduos com AME não têm parte do gene SMN1, éxon 7. O DNA é composto por íntrons e éxons. Durante o processo de produção de uma proteína, os íntrons são removidos e os éxons são unidos e codificam a proteína resultante. Quando o éxon 7 está ausente em ambos os cromossomos, isso é chamado de “ausência homozigótica do éxon 7 de SMN1”. Portanto, indivíduos com AME produzem quantidades insuficientes de proteína SMN de comprimento total.

Esses dois tipos de mutações (deleções e eventos de conversão gênica) são os tipos mais frequentes encontrados no SMN1. Cerca de 95% das pessoas com 5q-SMA têm esses dois tipos de mutação, e essas mutações são facilmente detectadas pelo teste diagnóstico atual para AME, pois ambas resultam na perda do éxon 7 de SMN1.

Cerca de 5% das pessoas com 5q-SMA têm uma mutação de deleção ou conversão genética em um cromossomo e uma mutação pontual no outro cromossomo. Um indivíduo com essa combinação de mutações não será diagnosticado como tendo AME usando o teste diagnóstico de AME, pois o teste diagnóstico não detecta mutações pontuais e o resultado mostrará uma cópia de SMN1. Essa pessoa precisará de mais testes genéticos com o teste de sequência gênica de SMN1 (consulte Teste genético).

E o SMN2?

Ao lado do gene SMN1, há um gene quase idêntico, o SMN2. Assim como o SMN1, o SMN2 produz proteína SMN funcional, mas apenas 10% a 15% do tempo. O número de cópias do gene SMN2 varia na população. O número de cópias do gene SMN2 que uma pessoa possui demonstrou modificar a gravidade da doença da AME, embora existam exceções. Indivíduos com AME têm pelo menos uma cópia do gene SMN2. O gene SMN2 pode ser visto como um backup da função do gene SMN1 perdida em pessoas com AME.



A Figura 6 mostra (a) um esquema de uma porção do cromossomo 5 que contém os dois genes SMN. (b) A principal diferença entre os dois genes SMN é a alteração de nucleotídeo de C (SMN1) para T (SMN2) no éxon 7. Os genes SMN são ativados por seus respectivos promotores (áreas de DNA que ligam os genes) em um processo chamado transcrição. (c) A transcrição resulta em um RNA preliminar que contém um plano intermediário para a produção de proteína. O RNA preliminar passa por splicing de RNA para remover pedaços de RNA chamados íntrons que não fazem parte do blueprint de proteína. As regiões do esquema restantes são chamadas de éxons. Observe que o éxon 7 está ausente do mRNA de SMN2, devido a uma emenda de RNA defeituosa. Em contraste, o SMN1 produz mRNA que inclui o éxon 7. (d) A tradução é o processo de produção de proteína a partir da mensagem final de mRNA. O mRNA de SMN1 é completo e produz proteína totalmente funcional. No entanto, o mRNA do SMN2 está faltando no éxon 7 e, como resultado, a maioria da proteína produzida é menor e não funcional. Uma quantidade muito pequena de proteína funcional é produzida a partir de SMN2.

Figura modificada e cedida por cortesia de Louise Simard, PhD, Universidade de Manitoba

TESTES GENÉTICOS



O que esperar dos testes genéticos para AME

O teste genético é um processo voluntário em que uma amostra de DNA é coletada e testada. Isso pode incluir esfregaço bucal (bochecha bucal), saliva, sangue ou amostras pré-natais. O teste pode confirmar um diagnóstico ou status de portador de AME.

Existem diferentes tipos de testes genéticos relacionados à AME:

- **Diagnóstico:** Confirma se você tem AME.
- **Familiaridade:** Confirma se você tem a mutação específica identificada em sua família.
- **Portador:** Confirma se você é um portador de AME.
- **Pré-natal:** Determina se o bebê que ainda não nasceu herdou a AME.



Um dos principais benefícios dos testes genéticos é a confirmação precoce de um diagnóstico suspeito de AME. É importante buscar testes adicionais se houver suspeita de AME e os testes diagnósticos iniciais forem negativos. Por exemplo, alguém com sintomas de AME e um teste genético diagnóstico que mostre uma cópia de SMN1 deve realizar outros testes que normalmente incluem sequenciamento do gene SMN1. Aproximadamente 5% das pessoas com AME têm mutações pontuais que não são identificadas por testes genéticos típicos da AME. O diagnóstico precoce permite o tratamento precoce, o que resulta em melhores resultados.

Embora o teste genético confirmatório forneça um diagnóstico, os testes podem não determinar quando os sintomas aparecerão ou a gravidade da AME. Falar com um conselheiro genético é importante, pois ele pode ajudar a entender os benefícios, riscos e limitações dos testes genéticos. Encontre um conselheiro genético através da Sociedade Nacional de Conselheiros Genéticos em www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor.



Teste de portador de AME

Conforme mencionado anteriormente, estima-se que 1 em cada 50 pessoas seja portadora de AME. Mesmo se o teste de portador mostrar que uma pessoa tem duas cópias de SMN1, alguns indivíduos têm duas cópias de SMN1 em apenas um cromossomo e nenhuma cópia de SMN1 no segundo cromossomo. Essa pessoa será portadora, mas como dois genes SMN1 estão em um cromossomo, o status do portador não será detectado pelos testes de portador atuais. Isso ocorre cerca de 2% a 3% do tempo.

Uma mutação nova ou “de novo” é uma mutação que ocorre no óvulo ou esperma, mas a mesma mutação não está presente nos pais. Nesse caso, novas mutações são detectadas em cerca de 2% das famílias com AME.

A sensibilidade do teste de portador SMN1 de deleção não é de 100%, porque as seguintes situações não podem ser detectadas: a existência de dois genes SMN1 em um cromossomo, mutações pontuais de SMN1 e mutações de novo de SMN1. O teste de exclusão de portador SMN1 pode detectar cerca de 95% dos portadores na população geral.

Se um ou ambos os pais apresentarem resultado negativo para a triagem do portador, isso reduz muito (mas não elimina) o risco de ter uma gravidez afetada pela AME.





Opções de pré-concepção e pré-natal para casais portadores conhecidos

Opções de testes genéticos pré-natais, como amostragem de vilosidades coriônicas (corionic villus sampling, CVS) e amniocentese, estão disponíveis para determinar se uma gravidez está em risco de ser afetada pela AME. Para obter mais informações, consulte seu profissional de saúde.

O teste genético pré-concepção, como diagnóstico genético pré-implantação (preimplantation genetic diagnosis, PGD), é uma opção reprodutiva que permitiu aos casais que são portadores a oportunidade de buscar gestações selecionando embriões conhecidos não afetados. Este método envolve a fertilização in vitro (FIV) das células do óvulo e espermatozoides do casal, com biópsias embrionárias de célula única subsequentes. A célula única, removida do embrião inicial, passa por testes genéticos para AME. Os embriões não afetados pela AME são usados para implantação.

Notificar seu profissional de saúde precocemente sobre qualquer gravidez futura permitirá o encaminhamento antecipado a um centro de aconselhamento genético pré-natal para obter mais informações sobre suas opções de testes.

A amniocentese é o tipo mais comum de exame pré-natal. Esse exame é geralmente realizado entre 15 e 20 semanas de gestação. Uma agulha muito fina é inserida no abdômen da mulher e uma pequena quantidade de líquido amniótico ao redor do feto é removida. Esse líquido contém células fetais que são usadas para obter DNA para testar distúrbios genéticos, como AME.

A amostragem das vilosidades coriônicas (AVC) é geralmente realizada já na 10^a à 13^a semana de gestação. Um cateter inserido através do colo do útero ou uma agulha muito fina inserida através do abdômen é usado para extrair amostras das estruturas semelhantes a dedos que formam a placenta (as vilosidades coriônicas). Uma vez extraídas, essas células são usadas para preparar o DNA e, em seguida, determinar se um feto tem um distúrbio genético, como a AME.

CURE SMA



Cure SMA é uma organização sem fins lucrativos e a maior rede mundial de familiares, médicos e cientistas que trabalham juntos para avançar a pesquisa em AME, apoiar indivíduos afetados/ cuidadores e ensinar o público e as comunidades de profissionais sobre AME.

Cure SMA é um recurso de apoio não tendencioso. Estamos aqui para ajudar a todos os indivíduos que vivem com AME e seus entes queridos, e não preconizamos nenhuma opção ou decisões específicas. Os indivíduos e cuidadores fazem diferentes escolhas sobre o que é melhor para sua situação de modo compatível com suas crenças pessoais. Os pais e outros importantes membros da família devem poder discutir suas impressões sobre esses tópicos e fazer perguntas à equipe de cuidados da AME. Tais decisões não devem ser tomadas de modo leviano e todas as opções devem ser cuidadosamente consideradas e pesadas. Todas as opções relacionadas à AME são altamente pessoais e devem refletir os valores da pessoa, bem como o que é melhor para cada uma delas e seus cuidadores.



Lembre-se de que sua equipe de saúde e a Cure SMA estão aqui para apoiar você. Para continuar a aprender, consulte outros folhetos disponíveis da coleção Tratamento:

- Respirar o básico
- Escolhas cuidadosas
- Sistema musculoesquelético
- Informações básicas sobre nutrição
- Entendendo a AME



twitter.com/cureSMA



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



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



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



Última atualização em setembro de 2020

800.886.1762 • Fax 847.367.7623 • info@cureSMA.org • cureSMA.org