



CURE SMA

护理系列手册

脊髓性肌肉萎缩症患者及其家人的信息和支持来源。

SMA 遗传学



Make today a
breakthrough.

SMA 和遗传学

我们通常用一些术语来描述脊髓性肌肉萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA), 包括“遗传疾病”、“常染色体隐性遗传病”、“运动神经元疾病”或“神经肌肉疾病”。

SMA 是一种遗传疾病。

“遗传”是指它与基因有关，是遗传的。基因是我们的遗传特征和个人独特特征形成的主要原因。患有 SMA 时，一种负责运动生存神经元 (survival motor neuron, SMN) 蛋白的基因发生突变，这种蛋白对控制正常肌肉运动的神经功能至关重要。

SMA 是一种常染色体隐性遗传病。

“常染色体隐性遗传”是指疾病是如何遗传的，也就是疾病从父母传给孩子的方式。如患有 SMA，受 SMA 影响的个体遗传到了两个出问题的基因拷贝——分别从父母遗传到一个。

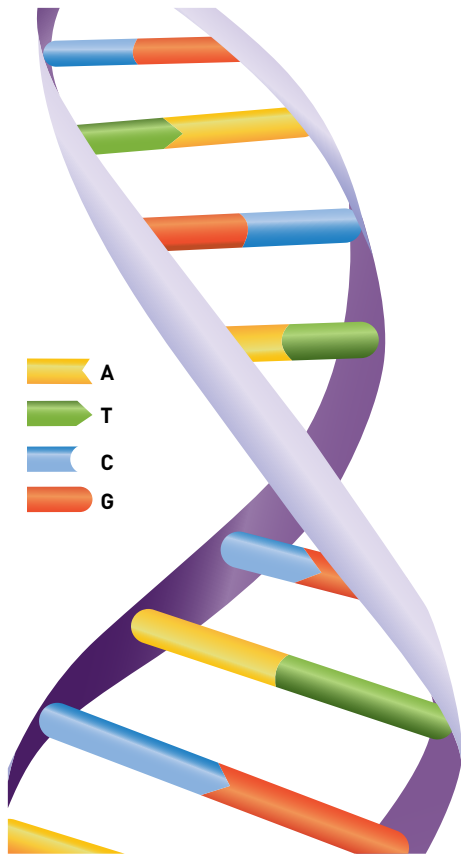
SMA 是一种运动神经元疾病。

“运动神经元”是指一种神经细胞类型，可以向负责运动和控制头部、颈部、胸部、腹部、腿部和四肢的肌肉传递和获得信息。如患有 SMA，脊髓中的运动神经元没有足够的 SMN 蛋白。因此，这些运动神经元不能正常工作，而且可能凋亡，导致肌肉无力和萎缩（缩小）。

SMA 是一种神经肌肉疾病。

“神经肌肉疾病”影响神经肌肉系统。这可能包括控制肌肉的神经、肌肉以及神经和肌肉之间的沟通出现问题。神经肌肉疾病可导致肌肉无力和萎缩。





什么是 DNA?

脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA) 是大多数生物的遗传信息，有时被称为“生命的基本构件”。DNA 包含四种不同的核苷酸，即腺嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶和鸟嘌呤，它们形成长链，扭结到一起形成双螺旋（参见图 1）。这些核苷酸序列构成了基因，为身体制造蛋白质提供指令。

图 1 展示了 DNA 双螺旋的结构。它由四种不同类型的基本构件组成，称为核苷酸。这些构件被称为 A、T、C 和 G。请注意，DNA 分子中的核苷酸腺嘌呤 (adenine, A) 始终与核苷酸胸腺嘧啶 (thymine, T) 配对，而胞嘧啶 (cytosine, C) 始终与鸟嘌呤 (guanine, G) 配对。示意图摘自 www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnalogic/cfm



什么是染色体?

完整的人类基因组包含 30 亿个 DNA 分子。如果我们将此 DNA 拉伸开来，它会有 6 英尺长。为了使所有这些物质存在于每个细胞的细胞核中，DNA 将自身包裹在一种蛋白质周围，然后将其包装成非常紧凑的结构，称为染色体。每个人类细胞包含 46 条染色体，或 23 对染色体——每对染色体中的一条遗传自父亲，另一条遗传自母亲（参见图 2）。

图 2 展示了来自女性的 23 对染色体的示例，其中包含 22 对常染色体和一对 X 染色体。

什么是基因？

基因是一种 DNA 序列，包含在特定时间和特定细胞中生产特定蛋白质的信息。基因由内含子和外显子组成。外显子是基因的一部分，它们拼接在一起并为蛋白质编码。每个基因所编码的蛋白质在细胞中都有自己的任务。一个基因可能一直在所有细胞中制造一种蛋白质，而另一个基因可能在短时间内在特定细胞中制造另一种蛋白质。当基因被激发时，其 DNA 被复制到信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 中。mRNA 提供所需氨基酸的指令。氨基酸结合，就产生了蛋白质。通过氨基酸的特定序列，可以区分不同的蛋白质。

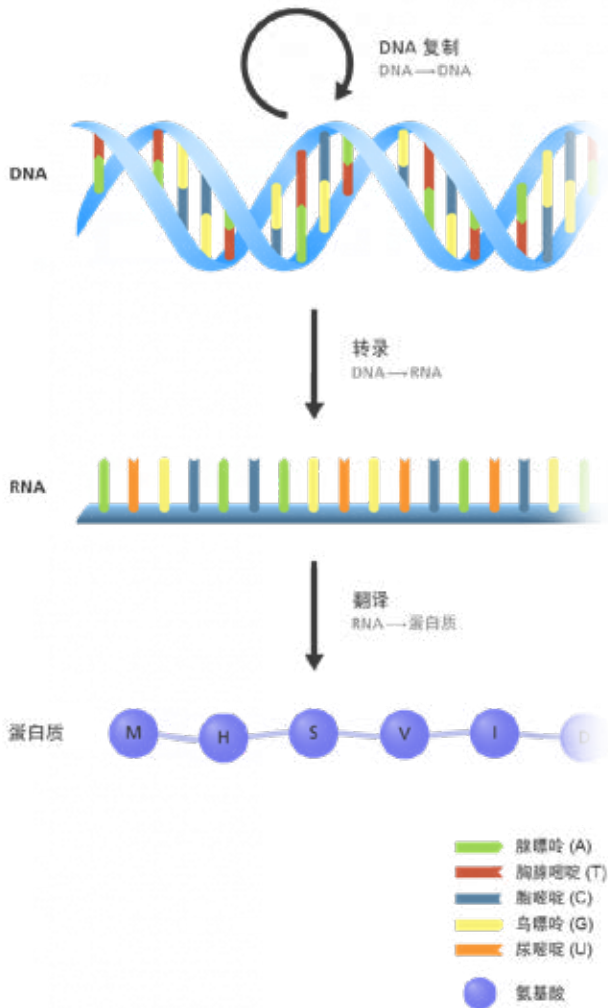


图 3 展示了 DNA 如何指导蛋白质的生产。
图片摘自 yourgenome.org。

什么是突变？

当基因被激活时，DNA 序列中的任何错误都会被复制到 RNA 中，并影响最终蛋白质产物的生成。这些错误被称为突变。突变有许多不同的类型。

- 启动子（即基因的引擎）负责启动基因制造蛋白质的过程，并决定制造 RNA 的位置、时间以及数量。如果一个基因的启动子发生突变，那么就会产生过多或过少的 RNA。接着就会产生过多或过少的蛋白质。
- 如果 DNA 中的单个核苷酸发生变化，那么蛋白质中就会掺入不同的氨基酸。这可能会改变蛋白质的折叠和功能。这些类型的单核苷酸变化称为点突变。
- 如果小块 DNA 完全消失，这称为缺失，那么突变的 RNA 将产生一种内部块缺失的蛋白质。

什么是遗传?

在这种情况下，我们指的是将遗传物质从一代传给下一代。这种遗传物质被包装到染色体中。一个人从生父那里（从精子中）继承了一半的染色体，从生母那里（从卵子中）继承了另一半的染色体。如果我们女性，那么我们有两条 X 染色体，如果我们男性，那么我们有一条 X 和一条 Y 染色体。

遗传特征可以是显性或隐性。

- 常染色体显性遗传是指从具有该特征的父母一方或双方传给孩子的特征。常染色体是指基因位于一条非性染色体上，也就是不在 X 或 Y 染色体上。显性指的是该特征或疾病相关突变的单个拷贝就足以导致该特征或疾病。这一特征比其他特征更明显。
- 常染色体隐性遗传是指从携带突变基因且未表现出该特征的父母双方传下来的特征。需要两个突变拷贝才能导致该特征或疾病。通常，每个没有该特征或疾病的父母都携带一个突变的基因拷贝。两个有缺陷的拷贝结合到一起便在孩子身上呈现该特征或疾病（参见图 4）。

SMA 是如何遗传的?

SMA 是一种常染色体隐性遗传疾病，由 5 号染色体上的 SMN1（运动生存神经元）基因突变引起。个体继承了两个有缺陷的 SMN1 基因，分别从父母遗传一个，从而受到 SMA 的影响。这通常被称为 5q-SMA，指的是 5 号染色体上的基因位置，即长臂 q。

受影响个体的父母可能有 SMA（2 个有缺陷的 SMN1 基因），或者他们可能只有一个功能不正常的 SMN1 基因，因此他们不表达该特征，也没有 SMA。具有一个功能不正常的 SMN1 基因的人称为携带者。据统计，全世界每 50 人中约有 1 人是 SMA 的携带者。SMA 影响所有种族和所有性别。

当两个 SMA 突变携带者生孩子时

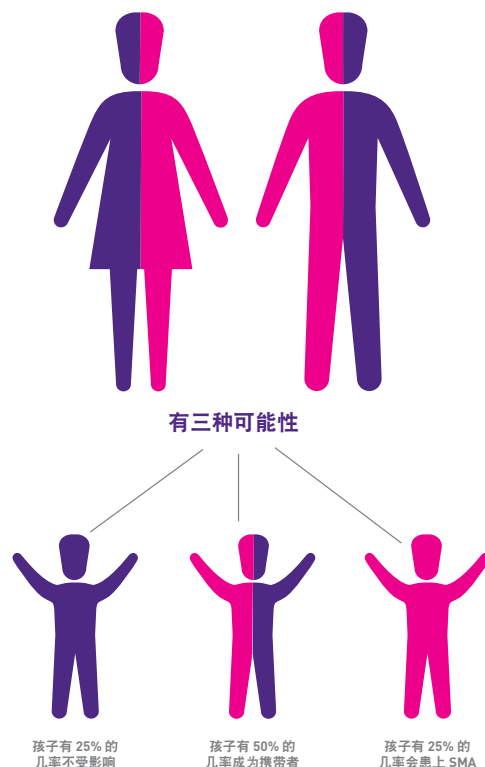


图 4 展示了两个 SMA 携带者之间的 SMA 隐性遗传。每个人都有有一个功能正常的 SMN1 基因和一个有缺陷的 SMN1 基因。每次怀孕有 25% 的机会生下患有 SMA 的孩子，有 50% 的机会生下 SMA 携带者的孩子，以及 25% 的机会生下未受影响且不是携带者的孩子。SMA 携带者和 SMA 患者之间，或两位 SMA 患者之间也可能生下患有 SMA 的孩子。

SMA 的遗传基础是什么？

SMA 是一种常染色体隐性遗传疾病，这意味着患有这种疾病的个体通常从双亲各自继承了一个功能不正常的 SMN1 基因。大多数导致 SMA 的突变是突变或缺失（参见图 5）。

- 缺失涉及 SMN1 基因的部分或完全去除（参见图 5a）。
- 在基因转换中，SMN1 基因被“转换”为类似 SMN2 的基因，因为外显子 7 中的“C”核苷酸变成了“T”核苷酸（参见图 5b）。
- 导致 SMA 的其余突变是仅影响 SMN1 基因的几个核苷酸的点突变（参见图 5c）。

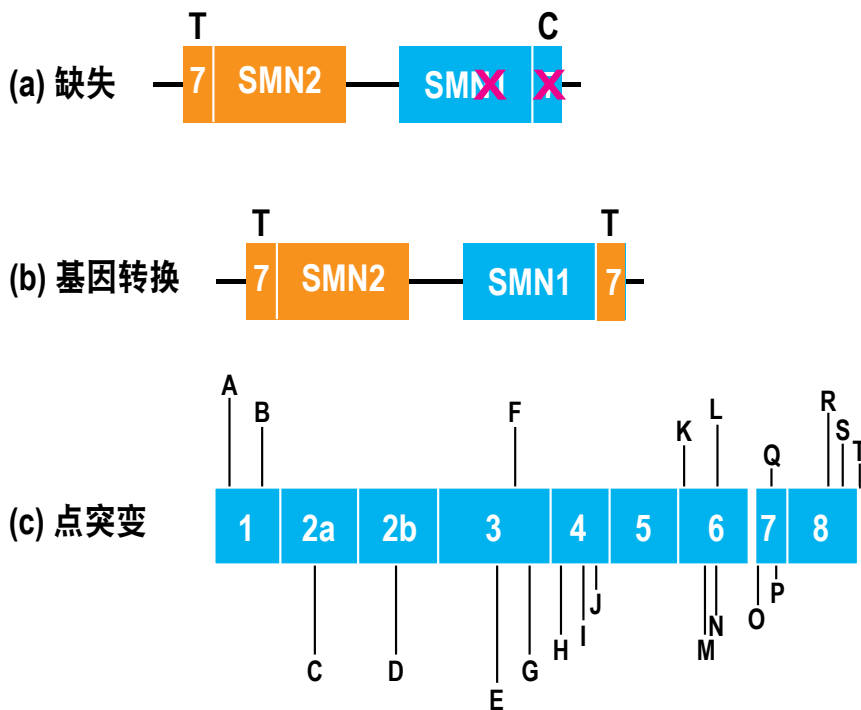


图 5 展示了三种类型的 SMN1 突变：(a) X 表示缺失。缺失会删除部分或全部 SMN1 基因。(b) 在基因转换的情况下，SMN1 基因已转换为类似 SMN2 的基因（由 C 到 T 的核苷酸变化表示）。(c) 在 SMN1 基因中可发现点突变，但其频率远低于其他两种类型的突变。此处展示的是在标记为 A 到 T 的 SMN1 基因中发现的点突变的位置。

图由曼尼托巴大学 Louise Simard 博士提供

在缺失和基因转换的情况下，患有 SMA 的个体缺少 SMN1 基因的一部分，即外显子 7。DNA 由内含子和外显子组成。在制造蛋白质的过程中，内含子被去除，外显子被拼接在一起并编码以产生蛋白质。当两条染色体都缺少外显子 7 时，这被称为“SMN1 外显子 7 的纯合缺失”。因此，患有 SMA 的个体产生的全长 SMN 蛋白量不足。

这两种类型的突变（缺失和基因转换事件）是 SMN1 中最常见的类型。大约 95% 的 5q-SMA 患者有这两种类型的突变，这些突变很容易被当前的 SMA 诊断测试检测到，因为它们都会导致 SMN1 外显子 7 的缺失。

大约 5% 的 5q-SMA 患者在一条染色体上存在缺失或基因转换突变，而在另一条染色体上存在点突变。使用 SMA 诊断测试不会将具有这种突变组合的个体诊断为患有 SMA，因为诊断测试不会检测点突变，并且结果将显示一个 SMN1 拷贝。此人将需要通过 SMN1 基因序列测试进行进一步的基因检测（参见基因检测）。

那么 SMN2 呢？

在 SMN1 基因旁边，还有一个几乎相同的基因 SMN2。与 SMN1 一样，SMN2 产生功能正常的 SMN 蛋白，但只有 10-15% 的时间如此。SMN2 基因的拷贝数因人群而异。一个人拥有的 SMN2 基因拷贝数已被证明可以改变 SMA 疾病的严重程度，但也有例外。患有 SMA 的个体至少有一个 SMN2 基因拷贝。SMN2 基因可被视为 SMA 患者丧失的 SMN1 基因功能的备份。

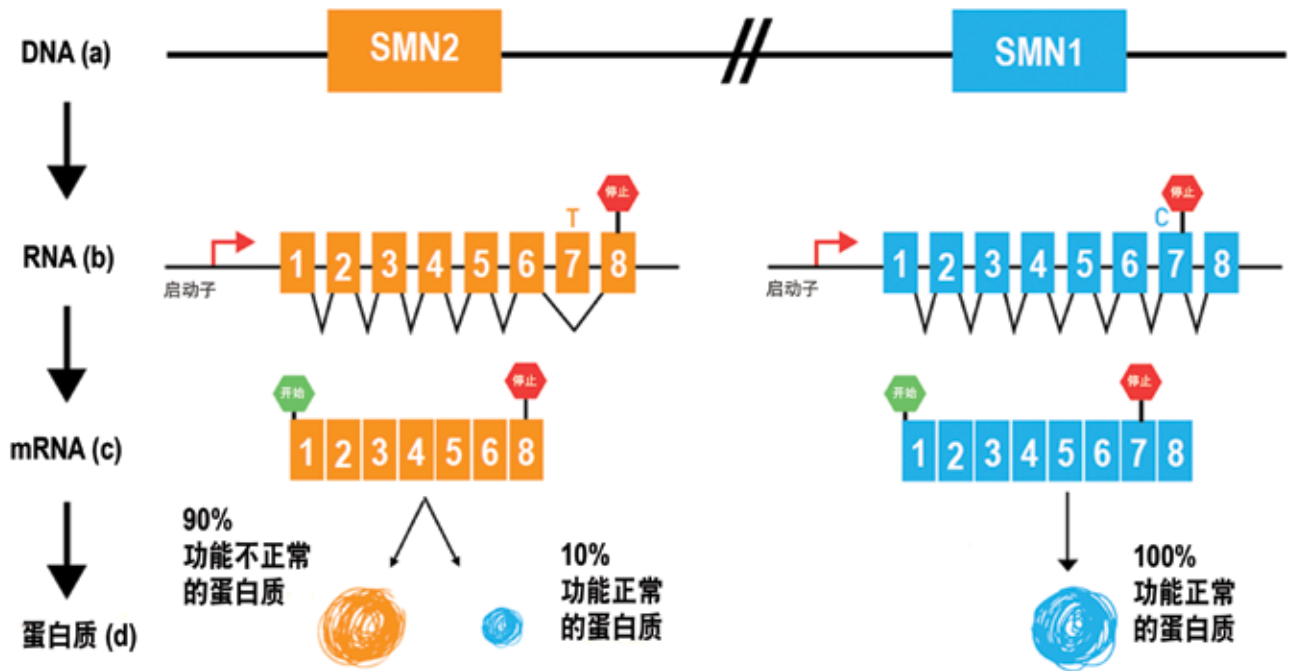


图 6 展示了 (a) 包含两个 SMN 基因的 5 号染色体部分示意图。(b) 两个 SMN 基因之间的主要区别是外显子 7 中 C (SMN1) 到 T (SMN2) 核苷酸的变化。在称为转录的过程中，SMN 基因由它们各自的启动子（打开基因的 DNA 区域）开启。(c) 转录产生包含蛋白质生产中间蓝图的前体 RNA。前体 RNA 进行 RNA 剪接以去除称为内含子的 RNA 块，这些内含子不属于蛋白质蓝图的一部分。剩余的蓝图区域称为外显子。请注意，由于 RNA 剪接缺陷，SMN2 mRNA 中缺少外显子 7。相反，SMN1 产生包含外显子 7 的 mRNA。(d) 翻译是指根据最终的 mRNA 信息生产蛋白质的过程。SMN1 mRNA 完整，并能产生功能正常的蛋白质。然而，SMN2 mRNA 缺少外显子 7，因此产生的大多数蛋白质过小且功能不正常。SMN2 会产生非常少量的功能正常的蛋白质。

图由曼尼托巴大学 Louise Simard 博士修改并提供

基因检测



SMA 基因检测的预期

基因检测是一个自愿过程，其收集和检测 DNA 样本。这可能包括口腔（颊）拭子、唾液、血液或产前标本。检测可以确认 SMA 的诊断或携带者状态。

有不同类型的 SMA 相关基因检测：

- 诊断性：确认您是否患有 SMA。
- 家族性：确认您家族中是否存在特定突变。
- 携带者：确认您是否是 SMA 的携带者。
- 产前：确定您的胎儿是否有遗传性 SMA。



基因检测的主要益处是及早确诊 SMA。如果怀疑 SMA 并且初始诊断测试为阴性，则进行额外检测非常重要。例如，有 SMA 症状且诊断基因测试显示一个 SMN1 拷贝的人应该进行进一步的检测，通常包括 SMN1 基因测序。大约 5% 的 SMA 患者具有典型 SMA 基因检测无法识别的点突变。及早诊断能够及早治疗，从而获得更好的结果。

尽管确认性基因检测可以提供诊断，但这些检测可能无法确定症状何时出现或 SMA 的严重程度。与遗传咨询师沟通很重要，因为他们可以帮助了解基因检测的益处、风险和局限性。通过国家遗传咨询师协会网站 www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor 联系遗传咨询师。



SMA 携带者检测

如前所述，估计每 50 人中有 1 人是 SMA 的携带者。即使携带者检测显示一个人有两个 SMN1 拷贝，有些人只在一条染色体上有两个 SMN1 拷贝，而在第二条染色体上没有 SMN1 拷贝。此人将是携带者，但由于两个 SMN1 基因在一条染色体上，因此当前携带者检测无法检测到携带者状态。这种情况在大约 2% 至 3% 的时间发生。

全新或“新发”突变是指发生在卵子或精子中的突变，但父母中不存在相同的突变。在这种情况下，大约 2% 的 SMA 家庭会检测到全新的突变。

缺失 SMN1 携带者检测的敏感性不是 100%，因为以下情况无法检测到：一条染色体上存在两个 SMN1 基因、SMN1 点突变、新发 SMN1 突变。在普通人群中，缺失 SMN1 携带者检测可以检测到约 95% 的携带者。

如果父母一方或双方的携带者筛查检测呈阴性，这将大大降低（但不能消除）怀孕受 SMA 影响的风险。





已知携带者夫妇的孕前和产前选择

产前基因检测选择，如绒毛膜绒毛取样 (CVS) 和羊膜穿刺术，可用于确定怀孕是否有受 SMA 影响的风险。如需更多信息，请咨询您的医疗卫生专业人士。

孕前基因检测，例如胚胎植入前基因诊断 (PGD)，是一种生殖选择，它允许作为携带者的夫妇有机会选择已知的未受影响的胚胎进行怀孕。这种方法涉及这对夫妇的卵子和精子细胞的体外受精 (IVF)，以及随后的单细胞胚胎活检。对从早期胚胎中取出的单细胞进行 SMA 基因检测。结果显示未受 SMA 影响的胚胎将被用于植入。

在未来无论何时怀孕，尽早通知您的医疗卫生专业人士可确保更早地转诊到产前遗传咨询中心，以获取有关您的检测选择的更多信息。

羊膜穿刺术是最常见的产前检查类型。这项检查通常在怀孕 15 到 20 周之间进行。将一根非常细的针头插入女性的腹部，并取出胎儿周围的少量羊水。这种液体含有胎儿细胞，使用这些细胞获取 DNA 以检测 SMA 等遗传疾病。

绒毛膜绒毛取样 (CVS) 通常最早在怀孕第 10-13 周进行。使用通过子宫颈插入的导管或通过腹部插入的非常细的针，提取形成胎盘（绒毛膜绒毛）的指状结构的样本。提取后，这些细胞用于制备 DNA，然后确定胎儿是否患有 SMA 等遗传疾病。

CURE SMA



Cure SMA 是一个非营利组织，也是全球最大的家庭、临床医生和研究科学家网络，共同努力推进 SMA 研究，支持受影响的个人/照顾者，并对公众和专业社区进行关于 SMA 的教育。

可以通过 Cure SMA 获得无偏倚支持。我们在这里帮助所有患有 SMA 的个体及他们的亲人，不会倡导任何具体的选择或决定。个人和照顾者对自己的情况做出不同的选择，以符合自己的个人信念。父母和其他重要家庭成员应该能够讨论他们对这些主题的感觉，并询问有关自己 SMA 护理团队的问题。此类决定应该谨慎作出，在作出所有选择之前应仔细考虑和权衡。与 SMA 相关的所有选择均为高度个人选择，应反映个人价值观，以及对每个个体及其照顾者最好的选择。



请记住，您的医疗保健团队和 Cure SMA 为您支持。如需获取更多信息，请参见其他可用的护理系列小册子：

- 呼吸基础知识
- 护理选择
- 肌肉骨骼系统
- 营养基础知识
- 了解 SMA



twitter.com/cureSMA



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



[facebook.com/cureSMA](https://www.facebook.com/cureSMA)



[youtube.com/user/FamiliesofSMA1](https://www.youtube.com/user/FamiliesofSMA1)



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



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

最后更新日期: 2020 年 9 月