



CURE SMA

BROSZURA Z SERII DOTYCZĄCEJ OPIEKI

ŹRÓDŁO INFORMACJI I WSPARCIA DLA OSÓB CIERPIĄCYCH NA RDZENIOWY
ZANIK MIĘŚNI I ICH RODZIN.

GENETYKA SMA

cure
SMA

Make today a
breakthrough.

SMA I GENETYKA

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest często określany kilkoma terminami, w tym „choroba genetyczna”, „autosomalna recesywna choroba genetyczna”, „choroba motoryczno-neuronowa” lub „choroba nerwowo-mięśniowa”.

SMA jest chorobą genetyczną.

Termin „genetyczna” oznacza, że jest ona związana z genami i jest dziedziczna. Geny są odpowiedzialne za nasz wygląd i unikalne cechy. U osób chorych na SMA występuje mutacja genu odpowiedzialnego za białko przeżycia neuronów ruchowych (SMN), białka, które ma krytyczne znaczenie dla funkcjonowania nerwów kontrolujących prawidłowe ruchy mięśni.

SMA to choroba genetyczna dziedziczona autosomalnie recesywnie.

Termin „autosomalnie recesywnie” odnosi się do sposobu, w jaki choroba jest dziedziczona lub przekazywana dziecku przez rodziców. W przypadku SMA osoba dotknięta chorobą dziedziczy dwie kopie nie działającego genu — po jednej kopii od każdego rodzica.

SMA jest chorobą neuronów motorycznych.

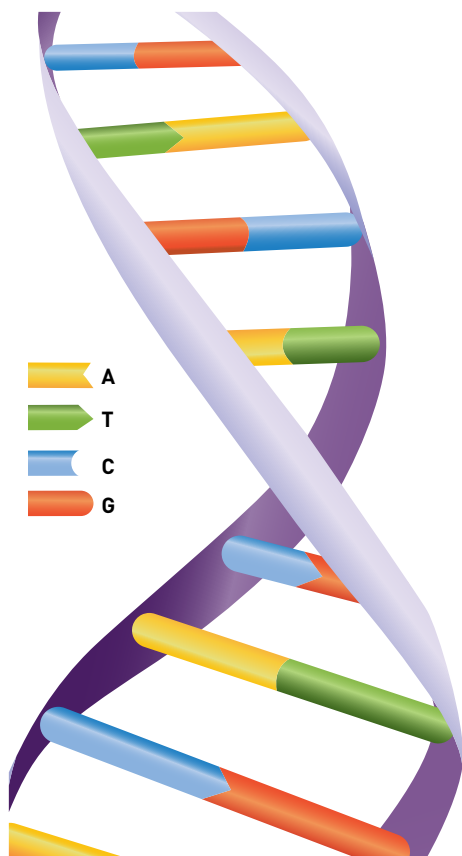
Termin „neuron motoryczny” odnosi się do rodzaju komórki nerwowej, która wysyła komunikaty do i z mięśni odpowiedzialnych za ruch i kontrolę głowy, szyi, klatki piersiowej, brzucha, nóg i kończyn. W przypadku SMA neurony motoryczne w rdzeniu kręgowym nie zawierają wystarczającej ilości białka SMN. W rezultacie te neurony motoryczne nie funkcjonują prawidłowo i mogą umrzeć, powodując osłabienie mięśni i atrofię (zanik).

SMA jest chorobą nerwowo-mięśniową.

Choroba nerwowo-mięśniowa wpływa na układ nerwowo-mięśniowy. Może to obejmować problemy z nerwami kontrolującymi mięśnie, mięśniami oraz komunikacją między nerwami a mięśniami. Choroby nerwowo-mięśniowe mogą powodować osłabienie mięśni i ich zanikanie.



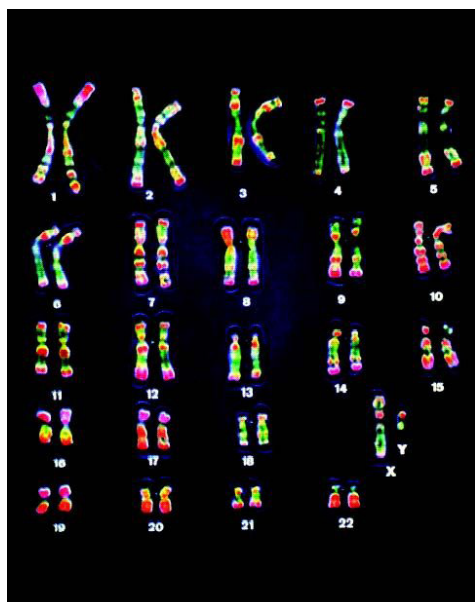
WPROWADZENIE DO GENETYKI



Czym jest DNA?

Kwas deoksyrybonukleinowy (DNA) to dziedziczne informacje w większości żywych organizmów, czasami nazywane blokami budulcowymi życia. Składa się on z czterech różnych nukleotydów — adeniny, tyminy, cytozyny i guaniny — które tworzą długie łańcuchy skręcające się w podwójną spiralę (patrz Rysunek 1). Te sekwencje nukleotydów tworzą geny, które dostarczają organizmowi instrukcji dotyczących wytwarzania białek.

Rysunek 1 przedstawia strukturę podwójnej spirali DNA. Składa się ona z czterech różnych rodzajów bloków budulcowych zwanych nukleotydami. Są one oznaczone jako A, T, C i G. Należy zauważyć, że nukleotyd adeniny (A) w cząsteczce DNA zawsze paruje się z nukleotydami tyminy (T), natomiast cytozyna (C) zawsze paruje się z guaniną (G). Ten schemat został pobrany ze strony: www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnalogk/cfm



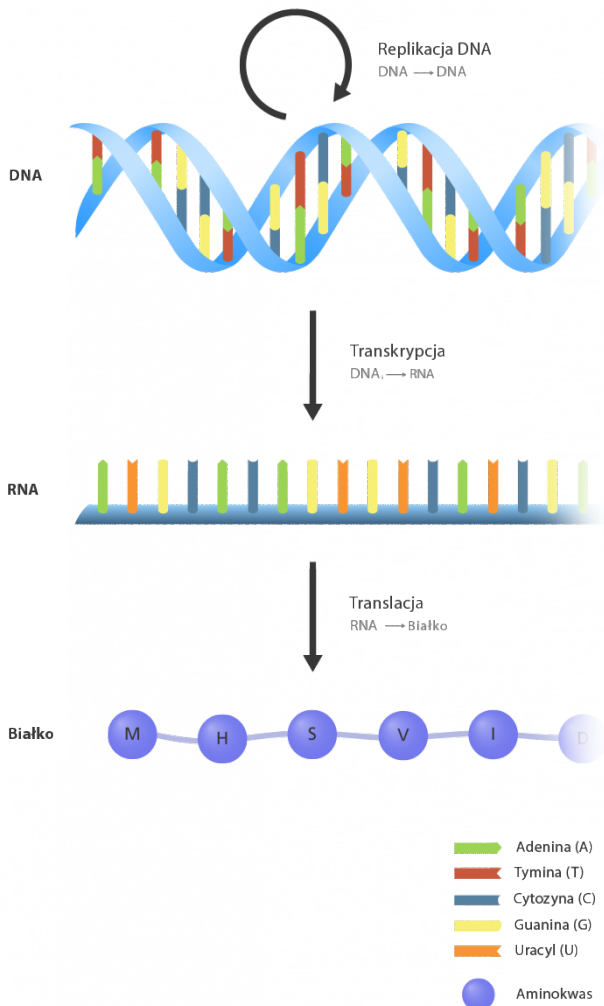
Czym jest chromosom?

Pełny genom człowieka zawiera 3 miliardy cząsteczek DNA. Jeśli mielibyśmy rozciągnąć to DNA, mierzyłoby ono 6 stóp. Aby cały ten materiał był obecny w jądrze każdej komórki, DNA owija się wokół białka, które jest następnie pakowane w bardzo kompaktowe struktury zwane chromosomami. Każda komórka ludzka zawiera 46 chromosomów lub 23 pary — jeden chromosom każdej pary jest dziedziczony od ojca, a drugi jest dziedziczony od matki (patrz Rysunek 2).

Rysunek 2 przedstawia przykład 23 par chromosomów żeńskich z 22 parami chromosomów autosomalnych i jedną parą chromosomów X.

Czym jest gen?

Gen to sekwencja DNA, która zawiera informacje potrzebne do wytworzenia określonego białka w określonym czasie i w określonych komórkach. Geny składają się z intronów i eksonów. Eksony to części genów, które są połączone ze sobą i kodują białka. Każdy gen koduje białko, które ma swoje własne zadania w komórkach. Jeden gen może wytwarzać białko przez cały czas, we wszystkich komórkach, podczas gdy inny gen może wytwarzać białko w określonych komórkach przez krótki czas. Po aktywacji genów ich DNA jest kopiowane do matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA). mRNA zawiera instrukcje dotyczące potrzebnych aminokwasów. Aminokwasy łączą się, tworząc białka. Specyficzna sekwencja aminokwasów odróżnia białka od siebie.



Rysunek 3 przedstawia sposób, w jaki DNA kieruje produkcją białka. Obraz pozyskano ze strony yourgenome.org.

Czym są mutacje?

Wszelkie błędy w sekwencji DNA zostaną skopiowane do RNA, gdy gen zostanie aktywowany i będzie wpływać na produkcję końcowego produktu białkowego. Błędy te nazywane są mutacjami. Istnieje wiele różnych rodzajów mutacji.

- Promotor (tj. silnik napędowy genu) rozpoczyna proces wytwarzania białek genu, określając, gdzie, kiedy i ile RNA jest wytwarzane. Jeśli jeden gen ma mutację w promotorze, wówczas zostanie wytworzone zbyt dużo lub zbyt mało RNA. Wytworzona zostanie też zbyt duża lub zbyt mała ilość białka.
- Jeśli pojedynczy nukleotyd w DNA zostanie zmieniony, do białka zostanie włączony inny aminokwas. Może to zmienić związanie się i funkcjonowanie białka. Te rodzaje pojedynczych zmian nukleotydowych nazywane są mutacjami punktowymi.
- Jeśli niewielkie fragmenty DNA są całkowicie nieobecne, co nazywa się delecją, zmutowany RNA wytworzy białko z brakującym wewnętrznym fragmentem.

DZIEDZICZENIE SMA

Czym jest dziedziczenie?

W tym kontekście mówimy o przekazywaniu materiału genetycznego z jednego pokolenia na drugie. Ten materiał genetyczny jest pakowany w chromosomach. Człowiek dziedziczy połowę swoich chromosomów od biologicznego ojca (z nasienia), a połowę od biologicznej matki (z komórki jajowej). Kobiety mają dwa chromosomy X, a mężczyźni mają jeden chromosom X i jeden chromosom Y.

Cecha genetyczna może być dominująca lub recesywna.

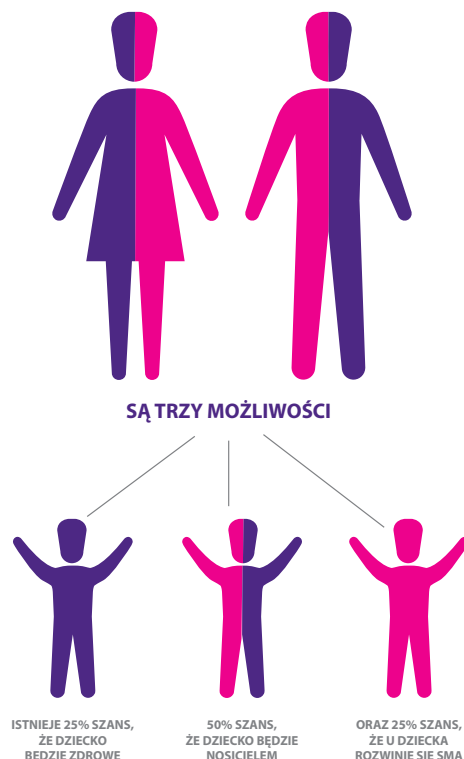
- Dziedziczenie **autosomalne dominujące** odnosi się do cechy, która jest przekazywana dziecku przez jednego lub oboje rodziców, którzy mają tę cechę. Termin „autosomalne” oznacza, że gen znajduje się na jednym z chromosomów niezwiązanych z płcią (nie na chromosomie X ani Y). Termin „dominujące” oznacza, że pojedyncza kopia cechy lub mutacji związanej z chorobą wystarczy do wywołania cechy lub choroby. Ta cecha jest dominująca w stosunku do innych cech.
- Dziedziczenie **autosomalne recesywne** odnosi się do cechy przekazanej przez oboje rodziców, którzy posiadają zmutowany gen i nie wykazują tej cechy. Do wywołania tej cechy lub choroby potrzebne są dwie kopie mutacji. Zazwyczaj każdy rodzic, który nie ma cechy lub choroby, posiada jedną zmutowaną kopię genu. Dwie wadliwe kopie razem spowodują wystąpienie cechy lub choroby u dziecka (patrz Rysunek 4).

W jaki sposób dziedziczy się SMA?

SMA to autosomalna recesywna choroba genetyczna wywołana mutacjami genu SMN1 (gen przeżycia neuronów motorycznych) występującymi na chromosomie 5. Aby zachorować na SMA, człowiek musi odziedziczyć dwa wadliwe geny SMN1, po jednym od każdego rodzica. Często określa się to terminem 5q-SMA, który odnosi się do lokalizacji genu na chromosomie 5, długim ramieniu q.

Rodzice chorej osoby mogą chorować na SMA (2 wadliwe geny SMN1) lub mogą mieć tylko jeden niefunkcjonalny gen SMN1, w związku z czym nie wykazują ekspresji tej cechy i nie mają SMA. Osoby, u których występuje jeden niedziałający gen SMN1, są opisywane jako nosiciele. Szacuje się, że około 1 na 50 osób na całym świecie jest nosicielem SMA. SMA dotyka wszystkie rasy i wszystkie płcie.

GDY DWÓCH NOSICIELI MUTACJI SMA MA DZIECKO:

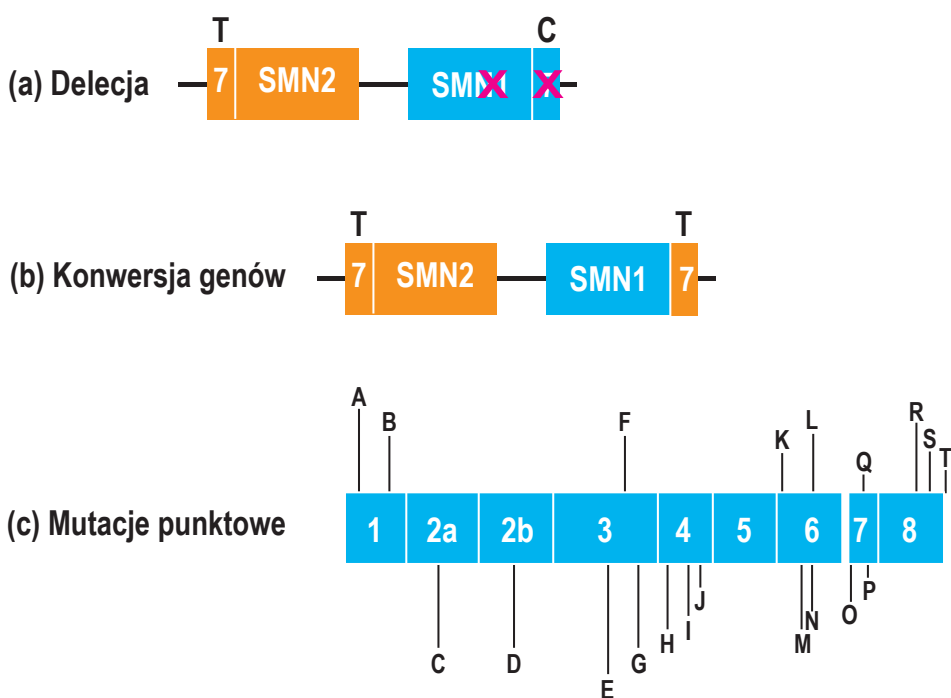


Rysunek 4 przedstawia recesywne dziedziczenie SMA pomiędzy 2 osobami, które są nosicielami SMA. Każda z nich ma jeden funkcjonujący gen SMN1 i jeden wadliwy gen SMN1. W przypadku każdej ciąży istnieje 25% szans na posiadanie dziecka z SMA, 50% szans na posiadanie dziecka będącego nosicielem SMA oraz 25% szans na posiadanie dziecka, które nie jest chore i nie jest nosicielem. SMA może również wystąpić u dziecka nosiciela SMA i osoby żyjącej z SMA lub u dziecka 2 osób cierpiących na SMA.

Czym jest genetyczna podstawa SMA?

SMA jest autosomalną chorobą recesywną, co oznacza, że osoby z tą chorobą zazwyczaj odziedziczyły niedziałający gen SMN1 od każdego z rodziców. Większość mutacji odpowiedzialnych za SMA to mutacje lub delecje (patrz Rysunek 5).

- Delecja polega na częściowym lub całkowitym usunięciu genu SMN1 (patrz Rysunek 5a).
- Podczas konwersji genów, gen SMN1 jest „przekształcany” w gen przypominający gen SMN2, ponieważ nukleotyd „C” w eksonie 7 zmienia się w nukleotyd „T” (patrz Rysunek 5b).
- Pozostałe mutacje powodujące SMA to mutacje punktowe, które wpływają tylko na kilka nukleotydów genu SMN1 (patrz Rysunek 5c).



Rysunek 5 przedstawia trzy rodzaje mutacji SMN1: (a) X wskazują delecję. Delecja usuwa część lub całość genu SMN1. (b) W przypadku konwersji genu, gen SMN1 został przekształcony w gen podobny do genu SMN2 (wskazany przez zmianę nukleotydu z C na T). (c) Mutacje punktowe mogą być wykrywane w genie SMN1, ale ze znacznie mniejszą częstotliwością niż dwa inne rodzaje mutacji. Przedstawiono tutaj lokalizacje mutacji punktowych, które znaleziono w genie SMN1 znakowanym od A do T.

Rysunek pozyskany dzięki uprzejmości dr Louise Simard, Uniwersytet w Manitoba

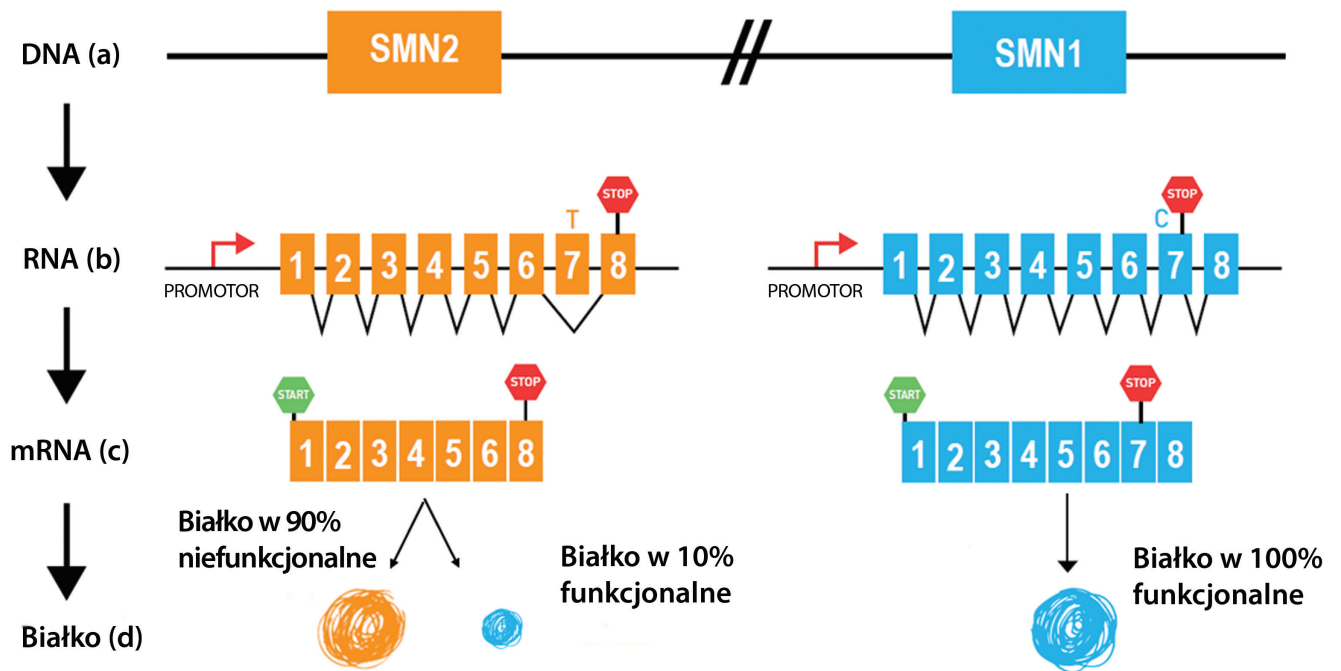
W przypadkach delecji i konwersji genów osoby z SMA nie mają części genu SMN1, eksonu 7. DNA składa się z intronów i eksonów. Podczas procesu wytwarzania białka, introny są usuwane, a eksony są łączone i kodowane na potrzeby powstałego białka. Gdy w obu chromosomach brakuje eksonu 7, nazywa się to homozygotyczną nieobecnością eksonu 7 genu SMN1. Dlatego też osoby z SMA wytwarzają niewystarczającą ilość białka SMN o pełnej długości.

Te dwa rodzaje mutacji (delecje i zdarzenia konwersji genów) są najczęściej występującymi rodzajami obecnymi w genie SMN1. U około 95% osób z 5q-SMA występują te dwa rodzaje mutacji, a mutacje te można łatwo wykryć dostępnym aktualnie testem diagnostycznym SMA, ponieważ oba powodują utratę eksonu 7 genu SMN1.

U około 5% osób z 5q-SMA występuje delecja lub mutacja konwersji genów na jednym chromosomie i mutacja punktowa na innym chromosomie. Osoba z taką kombinacją mutacji nie zostanie zdiagnozowana za pomocą testu diagnostycznego SMA, ponieważ test diagnostyczny nie wykrywa mutacji punktowych; wynik pokaże jedną kopię SMN1. Taka osoba będzie wymagać dalszych badań genetycznych z wykorzystaniem sekwencji genów SMN1 (patrz Badania genetyczne).

Co z genem SMN2?

Obok genu SMN1 znajduje się prawie identyczny gen SMN2. Podobnie jak gen SMN1, gen SMN2 wytwarza funkcjonalne białko SMN, ale tylko przez 10–15% czasu. Liczba kopii genu SMN2 różni się w populacji. Wykazano, że liczba kopii genu SMN2 u danej osoby modyfikuje nasilenie SMA, chociaż istnieją wyjątki. Osoby z SMA mają co najmniej jedną kopię genu SMN2. Gen SMN2 może być postrzegany jako wsparcie utraconej funkcji genu SMN1 u osób z SMA.



Rysunek 6 przedstawia (a) schemat części chromosomu 5, który zawiera dwa geny SMN. (b) Główną różnicą pomiędzy tymi dwoma genami SMN jest zmiana nukleotydu C (SMN1) na T (SMN2) w eksonie 7. Geny SMN są włączane przez odpowiednie promotory (obszary DNA, które włączają geny) w procesie zwanym transkrypcją. (c) Wynikiem transkrypcji jest wstępne RNA, które zawiera pośrednią strukturę produkcji białka. Wstępne RNA jest poddawane łączeniu RNA w celu usunięcia fragmentów RNA zwanych intronami, które nie są częścią schematu białek. Pozostałe obszary planu nazywane są eksonami. W mRNA genu SMN2 brakuje eksonu 7 z powodu wadliwego połączenia RNA. Gen SMN1 wytwarza natomiast mRNA, które zawiera ekson 7. (d) Translacja to proces wytwarzania białka z końcowego komunikatu mRNA. mRNA genu SMN1 jest kompletne i wytwarza w pełni funkcjonalne białko. Jednak w mRNA genu SMN2 brakuje eksonu 7, w wyniku czego większość wytwarzanego białka jest mniejsza i niefunkcjonalna. Bardzo mała ilość białka funkcjonalnego jest wytwarzana z genu SMN2.

Rysunek zmodyfikowany i pozyskany dzięki uprzejmości dr Louise Simard, Uniwersytet w Manitoba

BADANIA GENETYCZNE



Czego należy się spodziewać po badaniach genetycznych pod kątem SMA

Badania genetyczne to dobrowolny proces, w którym pobiera się i bada próbkę DNA. Może to obejmować wymaz z policzka bądź próbkę śliny, krwi lub tkanek prenatalnych. Badanie może potwierdzić rozpoznanie lub status nosicielstwa SMA.

Istnieją różne rodzaje badań genetycznych związanych z SMA:

- **Diagnostyczne:** Potwierdzają, czy pacjent choruje na SMA.
- **Rodzinne:** Potwierdzają, czy u pacjenta występuje określona mutacja zidentyfikowana w jego rodzinie.
- **Na nosicielstwo:** Potwierdzają, czy pacjent jest nosicielem SMA.
- **Prenatalne:** Określają, czy nienarodzone dziecko ma dziedziczną postać SMA.



Główną korzyścią badań genetycznych jest wczesne potwierdzenie podejrzanego rozpoznania SMA. Ważne jest, aby przeprowadzić dodatkowe badania w przypadku podejrzenia SMA i ujemnego wyniku wstępnych badań diagnostycznych. Na przykład osoba z objawami SMA i wynikiem diagnostycznego testu genetycznego, który pokazuje jedną kopię genu SMN1, powinna przejść dalsze badania, które zazwyczaj obejmują sekwencjonowanie genu SMN1. U około 5% osób z SMA występują mutacje punktowe, które nie zostały zidentyfikowane w typowych badaniach genetycznych SMA. Wczesne rozpoznanie umożliwia wczesne leczenie, co skutkuje lepszymi wynikami.

Mimo że potwierdzające badania genetyczne dostarczają diagnozę, badania te mogą nie określić, kiedy pojawią się objawy lub jakie będzie nasilenie SMA. Rozmowa z doradcą genetycznym jest ważna, ponieważ może pomóc w zrozumieniu korzyści, zagrożeń i ograniczeń badań genetycznych. Doradcę genetycznego można znaleźć na stronie National Society of Genetic Counselors pod adresem www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor.



Test na nosicielstwo SMA

Jak wspomniano powyżej, szacuje się, że 1 na 50 osób jest nosicielem SMA. Nawet jeśli test na nosicielstwo wykaze, że osoba ma dwie kopie genu SMN1, niektóre osoby mają dwie kopie genu SMN1 na jednym chromosomie, ale nie mają żadnych kopii genu SMN1 na drugim chromosomie. Ta osoba będzie nosicielem, ale ponieważ dwa geny SMN1 znajdują się na jednym chromosomie, status nosicielstwa nie zostanie wykryty w aktualnie dostępnych testach na nosicielstwo. Występuje to w około 2 do 3% przypadków.

Zupełnie nowa mutacja lub mutacja de novo to mutacja występująca w komórce jajowej lub nasieniu, ale ta sama mutacja nie występuje u rodziców. W tym przypadku nowo wykryte mutacje są wykrywane u około 2% rodzin z SMA.

Czułość testu na nosicielstwo delecji SMN1 nie wynosi 100%, ponieważ nie można wykryć następujących sytuacji: istnienia dwóch genów SMN1 na jednym chromosomie, mutacji punktowych genu SMN1 i mutacji de novo genu SMN1. Test na nosicielstwo SMN1 oceniający delecje może wykryć około 95% nosicieli w populacji ogólnej.

Jeśli jeden lub oboje rodzice uzyskają ujemny wynik badania przesiewowego w kierunku nosicielstwa, znacznie zmniejszy to (ale nie wyeliminuje) ryzyko rozwoju SMA u dziecka.





Opcje przed poczęciem i prenatalne dla par będących nosicielami

Dostępne są opcje prenatalnych badań genetycznych, takie jak biopsja kosmówki i amniopunkcja, pozwalające ustalić, czy ciąża jest zagrożona SMA. Aby uzyskać więcej informacji, należy skontaktować się z lekarzem.

Badania genetyczne przed poczęciem, takie jak diagnostyka genetyczna przed implantacją (preimplantation genetic diagnosis, PGD), to opcja reprodukcyjna, która umożliwiła parom będącym nosicielami kontynuowanie ciąży po selekcji zarodków niedotkniętych chorobą. Metoda ta wymaga zapłodnienia in vitro (IVF) komórek jajowych i plemników pary, a następnie biopsji zarodków jednokomórkowych. Pojedyncza komórka, usunięta z wczesnego zarodka, jest poddawana badaniom genetycznym pod kątem SMA. Do implantacji wybiera się zarodki, które nie są dotknięte SMA.

Powiadomienie swojego lekarza na wczesnym etapie przyszłych ciąż pozwoli na wcześniejsze skierowanie do poradni genetyki prenatalnej w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dostępnych opcji badań.

Amniopunkcja jest najczęstszym rodzajem badania prenatalnego. Badanie to jest zazwyczaj wykonywane pomiędzy 15 a 20 tygodniem ciąży. Do jamy brzusznej kobiety wprowadzana jest bardzo cienka igła i pobierana jest niewielka ilość płynu owodniowego otaczającego płód. Płyn ten zawiera komórki płodu, które są wykorzystywane do uzyskania DNA do badania pod kątem zaburzeń genetycznych, takich jak SMA.

Biopsja kosmówki jest zazwyczaj wykonywana już w 10–13 tygodniu ciąży. Za pomocą cewnika wprowadzanego przez szyjkę macicy lub bardzo cienkiej igły wprowadzanej przez jamę brzuszną przeprowadza się ekstrakcję próbek struktur przypominających palce, które tworzą łożysko (kosmówka). Po wyizolowaniu komórki te są wykorzystywane do przygotowania DNA, a następnie określenia, czy u płodu występuje choroba genetyczna, taka jak SMA.

CURE SMA



Cure SMA to organizacja non-profit i największa na świecie sieć rodzin, klinicystów i naukowców pracujących wspólnie nad rozwojem badań nad SMA, wspieraniem osób dotkniętych chorobą i ich opiekunów oraz edukacją ogółu społeczeństwa i społeczności medycznej w zakresie SMA.

Cure SMA oferuje bezstronne wsparcie. Jesteśmy tu, aby pomóc wszystkim osobom cierpiącym na SMA i ich bliskim, i nie wspieramy żadnych konkretnych wyborów ani decyzji. Konkretnie osoby i ich opiekunowie podejmują różne decyzje dotyczące tego, co jest najlepsze w ich sytuacji, zgodnie ze swoimi osobistymi przekonaniami. Rodzice i inni ważni członkowie rodziny powinni mieć możliwość omówienia swoich odczuć dotyczących tych tematów i zadawania pytań zespołowi, który opiekuje się danym pacjentem z SMA. Tego rodzaju decyzji nie należy podejmować pochopnie, a wszystkie możliwości należy starannie przemyśleć i rozważyć. Wszystkie wybory związane z SMA są bardzo osobiste i powinny odzwierciedlać osobiste wartości, a także to, co jest najlepsze dla danej osoby i jej opiekunów.



Proszę pamiętać, że zespół opieki zdrowotnej i Cure SMA służą Państwu pomocą. Aby dalej poszerzyć swoją wiedzę, prosimy zapoznać się z innymi dostępnymi broszurami z serii dotyczącej opieki:

- Podstawy oddychania
- Opcje opieki
- Układ mięśniowo-szkieletowy
- Podstawy żywienia
- Zrozumieć SMA



twitter.com/cureSMA



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



facebook.com/cureSMA



youtube.com/user/FamiliesofSMA1



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



800.886.1762 · Faks: 847.367.7623 · info@cureSMA.org · cureSMA.org

Ostatnia aktualizacja: wrzesień 2020 r.