



CURE SMA

BROȘURĂ CARE SERIES

O SURSĂ DE INFORMAȚII ȘI SPRIJIN PENTRU PERSOANELE CARE TRĂIESC
CU ATROFIE MUSCULARĂ SPINALĂ ȘI FAMILIILE ACESTORA.

GENETICA AMS

cure
SMA

Make today a
breakthrough.

AMS ȘI GENETICA

Atrofia musculară spinală (AMS) este adesea denumită prin mai mulți termeni, inclusiv „boală genetică”, „tulburare genetică autozomal recesivă”, „boală neuromotorie” sau „boală neuromusculară”.

AMS este o boală genetică.

„Genetică” înseamnă că are legătură cu genele și este moștenită. Genele sunt responsabile pentru caracteristicile și trăsăturile noastre unice. În AMS, există o mutație a unei gene responsabile pentru proteina pentru supraviețuirea neuronului (SMN), o proteină critică pentru funcționarea nervilor care controlează mișcările normale ale mușchilor.

AMS este o boală genetică autozomală recesivă.

„Autozomală recesivă” se referă la modul în care boala este moștenită sau transmisă mai departe de la părinți la copil. În AMS, persoana afectată de AMS moștenește două copii ale unei gene nefuncționale—o copie de la fiecare părinte.

AMS este o boală neuromotorie.

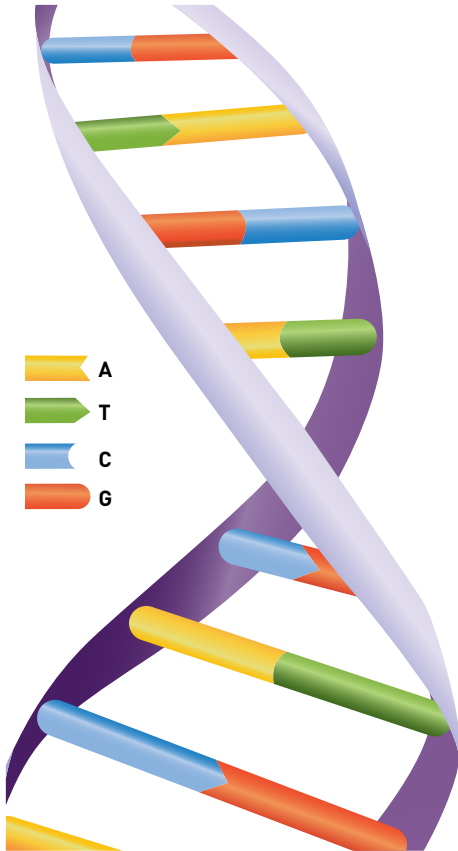
„Neuro-motorie” se referă la tipul de celulă nervoasă care trimite mesaje către și de la mușchii responsabili cu mișcarea și controlul capului, gâtului, pieptului, abdomenului, picioarelor și membrelor. În AMS, neuronii motori din măduva spinării nu au suficientă proteină SMN. Drept rezultat, acești neuroni motori nu funcționează normal și pot muri, ducând la slăbiciune musculară și atrofie (micșorare).

AMS este o boală neuromusculară.

O „boală neuromusculară” afectează sistemul neuromuscular. Aceasta poate include probleme cu nervii care controlează mușchii, mușchii și comunicarea dintre nervi și mușchi. Bolile neuromusculare pot provoca slăbirea și epuizarea mușchilor.



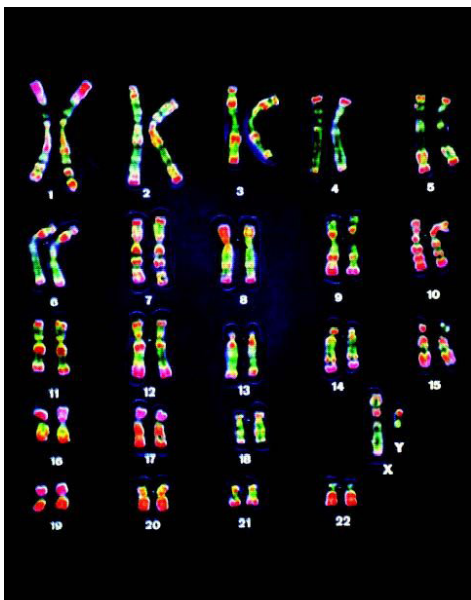
INTRODUCERE ÎN GENETICĂ



Ce este ADN-ul?

Acidul dezoxiribonucleic (ADN) este o informație ereditară în majoritatea entităților vii, numit uneori „cărămizile vieții”. Acesta este alcătuit din patru nucleotide diferite – adenină, timină, citozină și guanină – care creează lanțuri lungi ce se răsucesc împreună într-o spirală dublă (a se vedea Figura 1). Aceste secvențe de nucleotide alcătuiesc gene, care furnizează instrucțiuni organismului pentru a produce proteine.

Figura 1 prezintă structura spiralei duble de ADN. Acesta este alcătuit din patru tipuri diferite de elementele fundamentale ale vieții numite nucleotide. Acestea sunt desemnate drept A, T, C și G. Rețineți că adenina nucleotidică (A) dintr-o moleculă de ADN se cuplează întotdeauna cu timina nucleotidei (T), în timp ce citozina (C) se cuplează întotdeauna cu guanina (G). Această schemă a fost preluată din www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnlook/cfm



Ce este un Cromozom?

Genomul uman complet conține 3 miliarde de molecule de ADN. Dacă ar fi să întindem acest ADN, ar măsura aproape 2 m. Pentru ca întregul material să fie prezent în nucleul fiecărei celule, ADN-ul se înfășoară în jurul unei proteine, care este apoi cuprinsă în structuri foarte compacte, numite cromozomi. Fiecare celulă umană conține 46 de cromozomi sau 23 de perechi - un cromozom al fiecărei perechi moștenit de la tată și celălalt moștenit de la mamă (a se vedea Figura 2).

Figura 2 ilustrează un exemplu de 23 de perechi de cromozomi de la o femeie cu 22 de perechi de cromozomi autozomali și o pereche de cromozomi X.

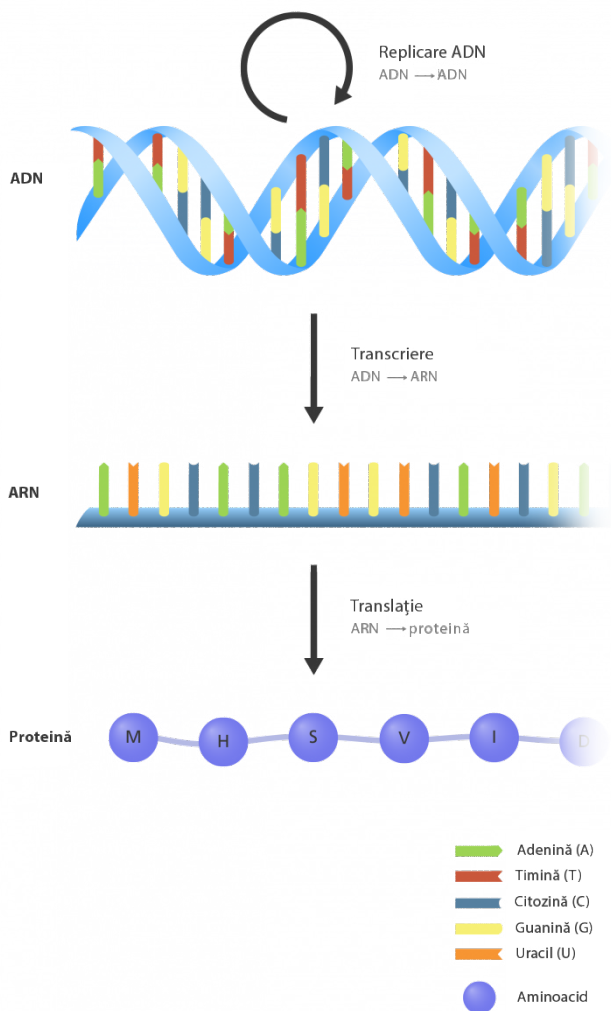


Figura 3 arată modul în care ADN-ul direcționează producția de proteine. Imaginea a fost preluată de la yourgenome.org.

Ce este o Genă?

O genă este o secvență de ADN care conține informații pentru a produce o proteină specifică într-un moment specific și în celule specifice. Genele sunt alcătuite din introni și exoni. Exonii sunt părțile genelor care sunt îmbinate împreună și codifică pentru proteine. Fiecare genă codifică pentru o proteină care va avea propriile sale sarcini în celule. O genă poate produce o proteină tot timpul, în toate celulele, în timp ce o altă genă poate produce o proteină în anumite celule pentru o perioadă scurtă de timp. Atunci când genele sunt activate, ADN-ul lor este copiat în acidul ribonucleic mesager (ARNm). ARNm furnizează instrucțiunile pentru aminoacizii necesari. Aminoacizii se alătură pentru a produce proteine. Secvența specifică de aminoacizi este cea ce diferențiază proteinele una de cealaltă.

Ce sunt Mutațiile?

Orice greșeli din secvența ADN vor fi copiate în ARN atunci când gena este activată și afectează producția produsului proteic final. Aceste greșeli se numesc mutații. Există multe tipuri diferite de mutații.

- Promotorul (adică motorul genei) începe procesul de producere a proteinelor de către gene, dictând unde, când și cât de mult ARN este produs. Dacă o genă are o mutație în promotor, atunci se va produce prea mult sau prea puțin ARN. Invers, se va produce prea multă sau prea puțină proteină.
- Dacă o singură nucleotidă din ADN este modificată, atunci un aminoacid diferit va fi încorporat în proteină. Acest lucru poate modifica plierea și funcționarea proteinei. Aceste tipuri de modificări ale nucleotidelor unice se numesc mutații punctuale.
- Dacă bucăți mici de ADN sunt complet absente, aspect denumit deleție, atunci ARN-ul cu mutație va produce o proteină cu un fragment intern lipsă.

MOȘTENIRE AMS

Ce este Moștenirea?

În acest context, vorbim despre transmiterea de material genetic de la o generație la alta. Acest material genetic este cuprins în cromozomi. O persoană moștenește jumătate din cromozomii săi de la tatăl biologic (din spermă) și jumătate de la mama biologică (din ovul). Avem doi cromozomi X dacă suntem femei sau un cromozom X și un cromozom Y dacă suntem bărbați.

O trăsătură genetică poate fi dominantă sau recesivă.

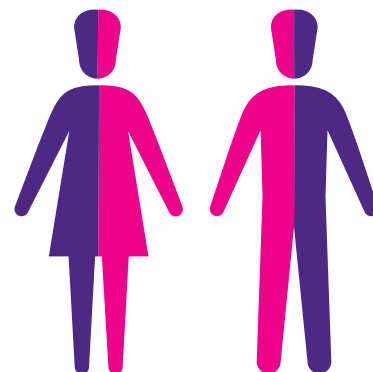
- Moștenirea **autozomală dominantă** se referă la o trăsătură transmisă copilului de la unul sau de la ambii părinți care au acea trăsătură. Autozomal înseamnă că gena se află pe unul dintre cromozomii non-sexuali (nu pe cromozomul X sau Y). Dominant înseamnă că o singură copie a trăsăturii sau a mutației asociate bolii este suficientă pentru a cauza trăsătura sau boala. Această trăsătură este dominantă peste alte trăsături.
- Moștenirea **autozomală recesivă** se referă la o caracteristică transmisă de la ambii părinți care au o genă cu mutație și nu prezintă acea trăsătură. Sunt necesare două copii ale mutației pentru a cauza trăsătura sau boala. În mod obișnuit, fiecare părinte care nu are trăsătura sau boala poartă o copie cu mutații a genei. Două copii defecte împreună vor prezenta trăsătura sau boala la copil (a se vedea Figura 4).

Cum este moștenită ASM?

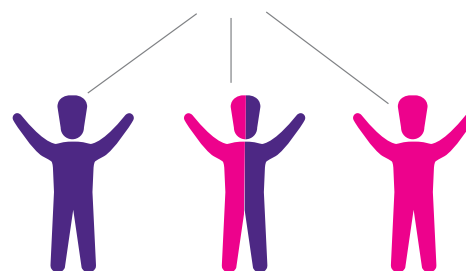
AMS este o tulburare genetică autozomală recesivă cauzată de mutații ale genei SMN1 (neuron motor supraviețuitor) care se găsește pe cromozomul 5. Pentru a fi afectat de AMS, o persoană moștenește două gene SMN1 defecte, una de la fiecare părinte. Acest lucru este adesea denumit 5q-AMS, referindu-se la localizarea genei pe cromozomul 5, brațul lung q.

Părinții unei persoane afectate pot avea AMS (2 gene SMN1 defecte) sau pot avea o singură genă SMN1 nefuncțională și, prin urmare, nu prezintă trăsătura și nu au AMS. Persoanele care au o genă SMN1 nefuncțională sunt descrise ca purtători. Se estimează că aproximativ 1 din 50 de persoane din întreaga lume sunt purtători ai AMS. AMS afectează toate rasele și toate sexele.

ATUNCI CÂND DOI PURTĂTORI AI MUTAȚIEI
AMS AU UN COPIL



EXISTĂ TREI POSIBILITĂȚI



EXISTĂ O ȘANȘĂ DE 25% SĂ
NU FIE AFECTAT COPILUL

O ȘANȘĂ DE 50% SĂ FIE
PURTĂTOR COPILUL

ȘI O ȘANȘĂ DE 25% SĂ AIBĂ
AMS COPILUL

Figura 4 prezintă moștenirea recesivă a AMS între 2 persoane care sunt purtători ai AMS. Fiecare are o genă SMN1 funcțională și o genă SMN1 defectă. Pentru fiecare sarcină există o șansă de 25% de a avea un copil cu AMS, o șansă de 50% de a avea un copil care este purtător al AMS și o șansă de 25% de a avea un copil care nu este afectat și nu este purtător. Apariția unui copil cu AMS poate avea loc și între un purtător al AMS și o persoană care trăiește cu AMS sau între 2 persoane care trăiesc cu AMS.

Care este baza genetică a AMS?

AMS este o tulburare autozomală recesivă, ceea ce înseamnă că persoanele cu această boală au moștenit de obicei o genă SMN1 nefuncțională de la fiecare dintre părinții lor. Majoritatea mutațiilor responsabile pentru AMS sunt fie mutații, fie deleții (a se vedea Figura 5).

- O deleție implică îndepărtarea parțială sau completă a genei SMN1 (a se vedea Figura 5a).
- Într-o conversie genetică, gena SMN1 este „convertită” într-o genă de tip SMN2 deoarece nucleotida „C” din exonul 7 este modificată într-o nucleotidă „T” (a se vedea Figura 5b).
- Mutațiile rămase care cauzează AMS sunt mutații punctuale care afectează doar câteva nucleotide ale genei SMN1 (a se vedea Figura 5c).

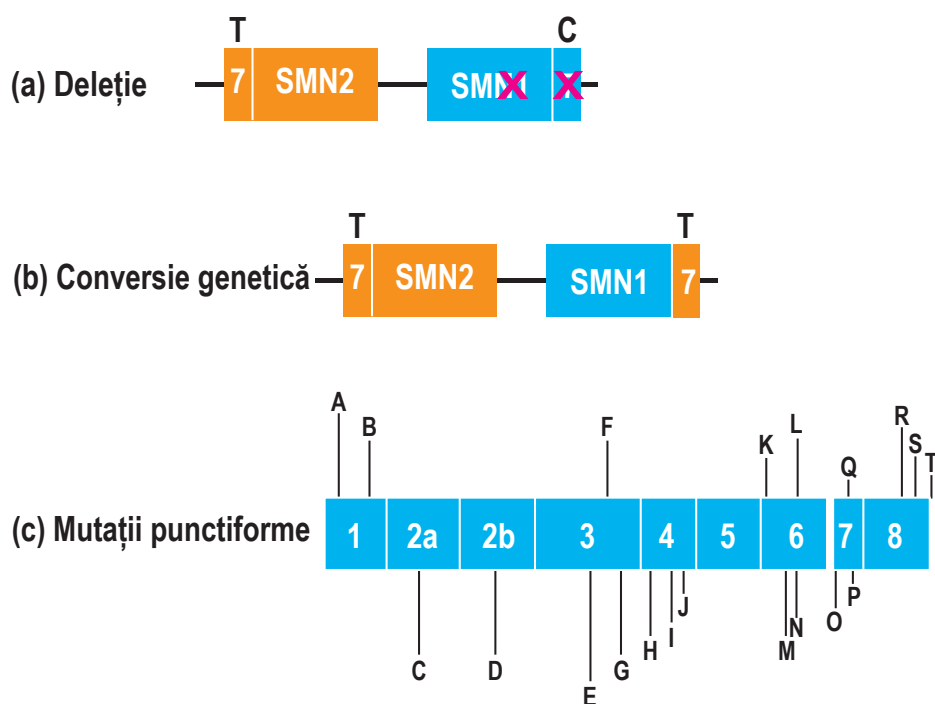


Figura 5 ilustrează cele trei tipuri de mutații SMN1: (a) Xs indică o deleție. O deleție elimină o parte sau întreaga genă SMN1. (b) În cazul conversiei genei, gena SMN1 a fost convertită într-o genă de tip SMN2 (indicată de schimbarea nucleotidei de la C la T). (c) Mutațiile punctuale pot fi găsite în gena SMN1, dar la o frecvență mult mai mică decât celelalte două tipuri de mutații. Aici sunt prezentate localizările mutațiilor punctuale care au fost găsite în gena SMN1 etichetată de la A la T.

Figură prin amabilitatea Dr. Louise Simard, PhD, Universitatea din Manitoba

În cazurile de deleție și conversie a genei, indivizilor cu AMS le lipsește o parte a genei SMN1, exonul 7. ADN-ul este alcătuit din introni și exoni. În timpul procesului de producere a unei proteine, intronii sunt îndepărtați și exonii sunt îmbinați împreună și codifică proteina rezultată. Atunci când exonul 7 lipsește de la ambii cromozomi, acesta se numește „absența homozigotă a exonului 7 al SMN1”. Prin urmare, persoanele cu AMS nu produc cantități suficiente de proteină SMN cu lungime completă.

Aceste două tipuri de mutații (deleții și evenimente de conversie a genelor) sunt cele mai frecvente tipuri care se găsesc în SMN1. Aproximativ 95% dintre persoanele cu 5q-AMS au aceste două tipuri de mutații, iar aceste mutații sunt detectate cu ușurință de testul diagnostic curent pentru AMS, deoarece ambele au ca rezultat pierderea exonului 7 al SMN1.

Aproximativ 5% dintre persoanele cu 5q-AMS au o deleție sau mutație de conversie genetică pe un cromozom și o mutație punctuală pe celălalt cromozom. O persoană cu această combinație de mutații nu va fi diagnosticată ca având AMS utilizând testul diagnostic de AMS întrucât testul diagnostic nu detectează mutații punctuale, iar rezultatul va prezenta o copie a SMN1. Această persoană va necesita testarea genetică suplimentară prin testul de secvențiere a genei SMN1 (a se vedea Testarea genetică).

Cum rămâne cu SMN2?

Lângă gena SMN1, există o genă aproape identică, SMN2. La fel ca SMN1, SMN2 produce proteină SMN funcțională, dar doar 10-15% din timp. Numărul de copii ale genei SMN2 variază la populație. S-a demonstrat că numărul de copii ale genei SMN2 pe care o persoană le deține modifică severitatea bolii AMS, deși există excepții. Persoanele cu AMS au cel puțin o copie a genei SMN2. Genă SMN2 poate fi privită ca rezervă la funcția genei SMN1 pierdută la persoanele cu AMS.

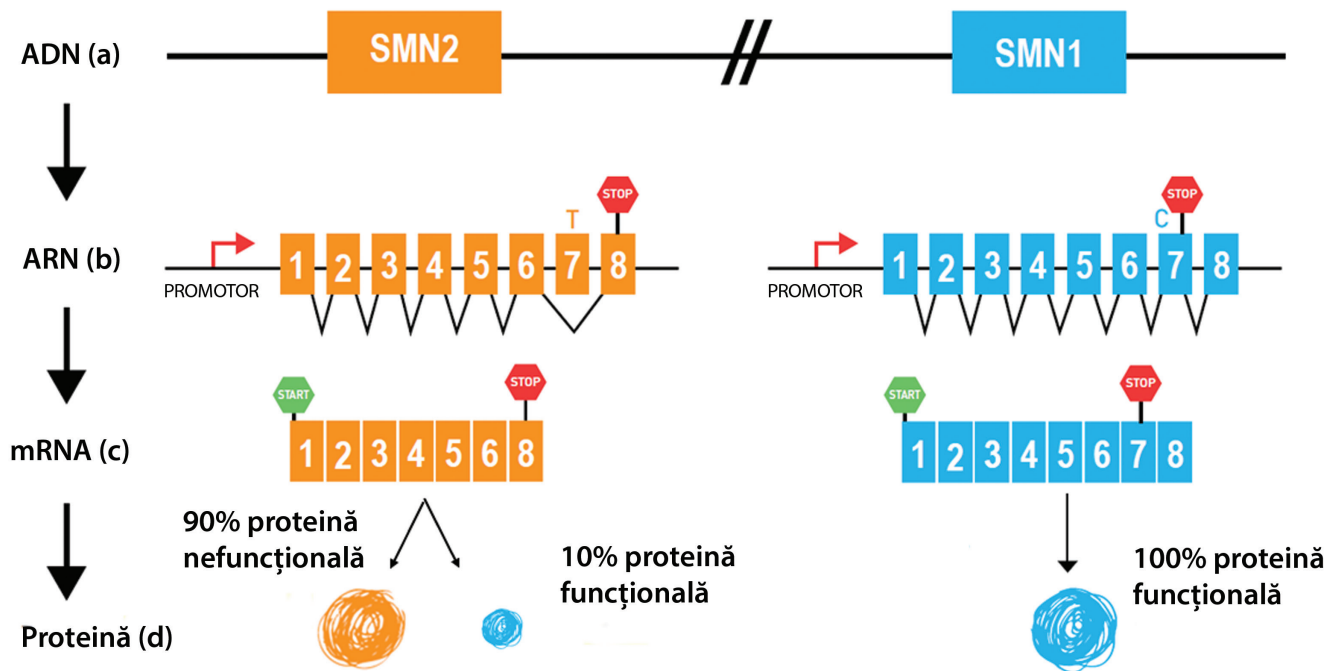


Figura 6 ilustrează (a) o schemă a unei porțiuni a cromozomului 5 care conține cele două gene SMN. (b) Diferența majoră dintre cele două gene SMN este schimbarea nucleotidei de la C (SMN1) la T (SMN2) în exonul 7. Genele SMN sunt activate de promotorii aferenți lor (zonele ADN-ului care activează genele) într-un proces numit transcriere. (c) Transcrierea are ca rezultat un ARN preliminar care conține o schemă intermediară pentru producția proteinelor. ARN-ul preliminar suferă matisarea fragmentelor de ARN denumite introni care nu fac parte din schema proteinei. Regiunile rămase ale schemei se numesc exoni. Remarcați că exonul 7 lipsește din ARNm SMN2, ca urmare a îmbinării defecte a ARN. Invers, SMN1 produce ARNm care include exonul 7. (d) Translația este procesul de fabricare a proteinelor din mesajul final ARNm. ARNm cu SMN1 este complet și produce proteină complet funcțională. Cu toate acestea, din ARNm SMN2 lipsește exonul 7 și, ca rezultat, cea mai mare parte a proteinei produse este mai mică și nefuncțională. O cantitate foarte mică de proteine funcționale este produsă din SMN2.

Figură modificată și furnizată prin amabilitatea Dr. Louise Simard, PhD, Universitatea din Manitoba

TESTARE GENETICĂ



La ce să vă așteptați în urma testării genetice pentru AMS

Testarea genetică este un proces voluntar în care se recoltează și se testează o probă de ADN. Aceasta poate include probe bucale (gură, obraz) de exsudat, salivă, sânge sau probe prenatale. Testarea poate confirma un diagnostic sau statutul de purtător de AMS.

Există diferite tipuri de testări genetice legate de AMS:

- **Diagnosticare:** Confirmă dacă aveți AMS.
- **Familială:** Confirmă dacă aveți mutația specifică identificată în familia dvs.
- **Purtător:** Confirmă dacă sunteți purtător al AMS.
- **Prenatal:** Determină dacă fătul dvs. a moștenit AMS.



Un beneficiu principal al testării genetice este confirmarea precoce a diagnosticului suspectat de AMS. Este important să se efectueze teste suplimentare dacă se suspectează AMS și dacă testele inițiale de diagnosticare sunt negative. De exemplu, o persoană cu simptome de AMS și un test genetic de diagnosticare care prezintă o copie a SMN1 trebuie să efectueze testări suplimentare care includ, de obicei, secvențierea genei SMN1. Aproximativ 5% dintre persoanele cu AMS au mutații punctuale care nu sunt identificate prin testarea genetică tipică pentru AMS. Diagnosticul precoce permite tratamentul precoce, ceea ce duce la rezultate mai bune.

Deși testarea genetică de confirmare furnizează un diagnostic, este posibil ca testele să nu determine când vor apărea simptomele sau severitatea AMS. Este important să discutați cu un consilier genetic, deoarece acesta poate ajuta la înțelegerea beneficiilor, riscurilor și limitărilor testării genetice. Găsiți un consilier genetic prin intermediul Societății Naționale a Consilierilor Genetici la www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor.



Testul de purtător al AMS

După cum s-a menționat anterior, se estimează că 1 din 50 de persoane sunt purtători ai AMS. Chiar dacă testul de purtător arată că o persoană are două copii ale SMN1, unele persoane au două copii ale SMN1 pe un singur cromozom și nicio copie a SMN1 pe al doilea cromozom. Această persoană va fi un purtător, dar deoarece două gene SMN1 se află pe un cromozom, statutul de purtător nu va fi detectat prin testele actuale efectuate de purtător. Acest lucru se întâmplă în jur de 2 până la 3% din teste.

O mutație nouă sau „de novo” este o mutație care apare la nivelul ovulului sau spermatozoizilor, dar aceeași mutație nu este prezentă la părinți. În acest caz, se detectează mutații noi la aproximativ 2% dintre familiile cu AMS.

Sensibilitatea testului purtătorului de deleție a SMN1 nu este 100%, deoarece nu pot fi detectate următoarele situații: existența a două gene SMN1 pe un cromozom, mutații punctuale ale SMN1 și mutații SMN1 de novo. Testul de purtător al deleției SMN1 poate detecta aproximativ 95% dintre purtătorii din populația generală.

Dacă unul sau ambii părinți au rezultat negativ la testul de screening ca purtător, acest lucru reduce semnificativ (dar nu elimină) riscul de a avea o sarcină asociată cu AMS.





Opțiuni preconceptionale și prenatale pentru cuplurile purtătoare confirmate

Pentru a stabili dacă o sarcină prezintă riscul de a fi afectată de AMS sunt disponibile opțiuni de testare genetică prenatală, cum ar fi recoltarea de probe de vilozități coriale (CVS) și amniocenteza. Pentru mai multe informații, consultați-vă cu medicul dvs.

Testarea genetică înainte de concepție, cum ar fi diagnosticul genetic de preimplantare (PGD), este o opțiune reproductivă care a permis cuplurilor în care ambii sunt purtători, oportunitatea de a urmări sarcinile selectând embrionii neafecțați cunoscuți. Această metodă implică fertilizarea in vitro (FIV) a ovulului și a spermatozoidelor cuplului, cu biopsii ulterioare ale embrionului cu o singură celulă. Celula unică, extrasă din embrionul precoce, este supusă testării genetice pentru AMS. Embrionii care nu sunt afectați de AMS sunt utilizați pentru implantare.

Notificarea timpurie a medicului dvs. despre sarcini viitoare va permite trimiterea mai timpurie la un centru prenatal de consiliere genetică pentru mai multe informații despre opțiunile dvs. de testare.

Amniocenteza este cel mai frecvent tip de test prenatal. Acest test se efectuează de obicei între săptămâna 15 și 20 de sarcină. Se introduce un ac foarte fin în abdomenul femeii și se îndepărtează o cantitate mică de lichid amniotic care înconjoară fătul. Acest fluid conține celule fetale care sunt utilizate pentru a obține ADN pentru testarea tulburărilor genetice, cum ar fi AMS.

Recoltarea de probe de vilozități coriale (CVS) se efectuează de obicei începând cu săptămâna 10-13 de sarcină. Un cateter introdus prin colul uterin sau un ac foarte subțire introdus prin abdomen se utilizează pentru a extrage probe de structuri similare degetelor, care formează placenta (vilozitățile coriale). Odată extrase, aceste celule sunt utilizate pentru a prepara ADN-ul și apoi a stabili dacă un făt are o tulburare genetică, cum ar fi AMS.

CURE SMA



Cure SMA este o organizație non-profit și cea mai mare rețea la nivel mondial de familii, medici și oameni de știință care cooperează pentru a avansa în cercetarea AMS, pentru a sprijini persoanele afectate/îngrijitorii și pentru a educa publicul și comunitățile profesionale despre AMS.

Cure SMA este o resursă pentru un sprijin imparțial. Suntem aici pentru a ajuta toate persoanele care trăiesc cu AMS și pe apropiații lor și nu susținem alegeri sau decizii specifice. Persoanele și îngrijitorii fac alegeri diferite cu privire la ceea ce este cel mai bine pentru situația lor, în concordanță cu convingerile lor personale. Părinții și alți membri importanți ai familiei ar trebui să poată discuta despre sentimentele lor despre aceste subiecte și să pună întrebări echipei lor de îngrijire a AMS. Astfel de decizii nu trebuie luate cu ușurință, iar toate opțiunile trebuie analizate și cântărite cu atenție. Toate alegerile legate de AMS sunt extrem de personale și ar trebui să reflecte valorile personale, precum și ceea ce este mai bine pentru fiecare persoană și persoanele care o îngrijesc.



Amintiți-vă că echipa dvs. de asistență medicală și Cure SMA sunt aici pentru a vă sprijini. Pentru a continua să învățați, vă rugăm să consultați alte broșuri disponibile Care Series:

- Noțiuni de bază despre respirație
- Alegeri atente
- Sistemul musculo-scheletal
- Noțiuni de bază despre nutriție
- Înțelegerea AMS



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 · Fax 847.367.7623 · info@cureSMA.org · cureSMA.org

Ultima actualizare: septembrie 2020