



CURE SMA

БРОШЮРА СЕРИИ «ПОМОЩЬ ПРИ СМА»

ИСТОЧНИК ИНФОРМАЦИИ И ПОДДЕРЖКИ ДЛЯ ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ
СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ, И ИХ СЕМЕЙ.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СМА

cure
SMA

Make today a
breakthrough.

СМА И ГЕНЕТИКА

Для определения спинальной мышечной атрофии (СМА) часто используют несколько терминов, в том числе «генетическое заболевание», «аутосомно-рецессивное наследственное заболевание», «болезнь мотонейронов» или «нервно-мышечное заболевание».

СМА — это генетическое заболевание.

«Генетическое» означает, что заболевание связано с генами и унаследовано. Гены отвечают за наши черты и уникальные характеристики. При СМА присутствует мутация в гене, отвечающем за выживание белка двигательного нейрона (survival motor neuron, SMN). Этот белок имеет решающее значение для функции нервов, которые контролируют нормальные движения мышц.

СМА является аутосомно-рецессивным генетическим заболеванием.

«Аутосомно-рецессивное» означает, что заболевание наследуется или передается от родителей ребенку. При СМА человек с СМА наследует две копии нерабочего гена — по одной копии от каждого родителя.

СМА — это заболевание двигательных нейронов.

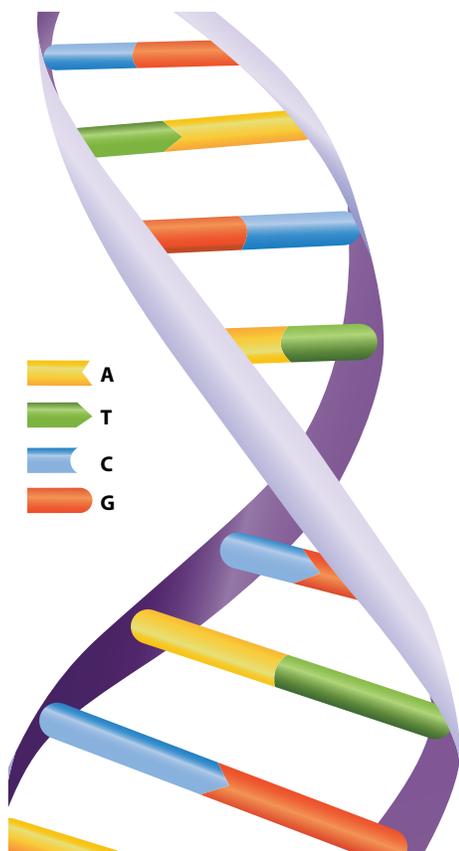
«Двигательный нейрон» — это тип нервной клетки, которая посылает сообщения мышцам и от мышц, ответственным за движение и контроль головы, шеи, грудной клетки, брюшной полости, ног и конечностей. При СМА в двигательных нейронах в спинном мозге нет достаточного количества белка SMN. В результате эти двигательные нейроны не работают нормально и могут погибнуть, что приводит к мышечной слабости и атрофии (уменьшение размеров).

СМА — это нервно-мышечное заболевание.

Нервно-мышечное заболевание поражает нервно-мышечную систему. Сюда могут входить проблемы с нервами, которые контролируют мышцы, мышцами, а также проблемы со связью между нервами и мышцами. Нейромышечные заболевания могут привести к слабости и атрофии мышц.



ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ



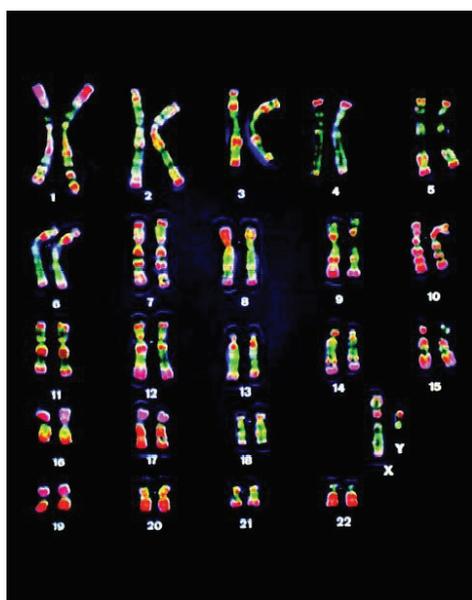
Что такое ДНК?

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — это наследственная информация в большинстве живых организмов, иногда называемая «строительные блоки жизни». Она состоит из четырех различных нуклеотидов — аденина, тимина, цитозина и гуанина — которые образуют длинные цепи, которые скручиваются вместе в двойную спираль (см. рисунок 1). Эти последовательности нуклеотидов образуют гены, которые дают организму инструкции по выработке белков.

На рисунке 1 показана структура двойной спирали ДНК. Она состоит из четырех различных типов строительных блоков, называемых нуклеотидами. Они обозначаются буквами А, Т, С и G. Обратите внимание, что нуклеотид аденин (А) в молекуле ДНК всегда находится в паре с нуклеотидом тимин (Т), в то время как цитозин (С) всегда находится в паре с гуанином (G). Эта схема была взята с сайта www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnlook/cfm

Что такое хромосома?

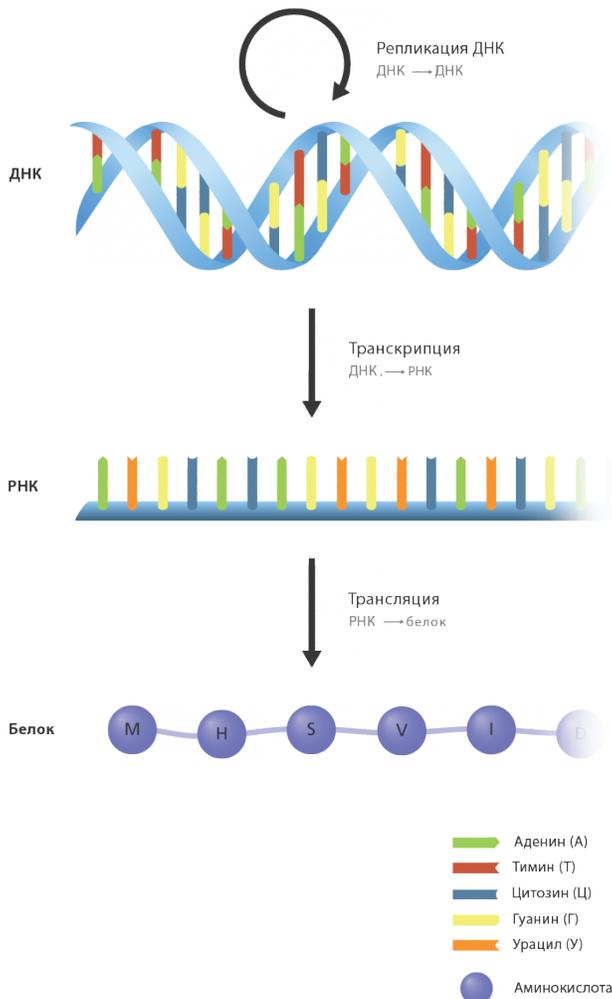
В полном геноме человека 3 миллиарда молекул ДНК. Если бы мы растянули эту ДНК, то ее длина составляла бы 6 футов. Чтобы весь этот материал присутствовал в ядре каждой клетки, ДНК оборачивается вокруг белка, который затем упаковывается в очень компактные структуры, называемые хромосомами. Каждая человеческая клетка содержит 46 хромосом, или 23 пары — одна хромосома каждой пары, наследуется от отца, а другая — от матери (см. рисунок 2).



На рисунке 2 показан пример 23 пар хромосом женщины с 22 парами аутосомных хромосом и одной парой X-хромосом.

Что такое ген?

Ген — это последовательность ДНК, которая содержит информацию, необходимую для выработки конкретного белка в конкретное время и в конкретных клетках. Гены состоят из интронов и экзонов. Экзоны — это участки генов, которые сплайсируются вместе и кодируют белки. Каждый ген кодирует белок, у которого будут свои собственные задачи в клетках. Один ген может отвечать за выработку белка все время и во всех клетках; другой ген отвечает за выработку белка в определенных клетках в течение короткого промежутка времени. При включении генов их ДНК копируется в информационную рибонуклеиновую кислоту (мРНК). мРНК предоставляет инструкции для необходимых аминокислот. Аминокислоты соединяются для образования белков. Особая последовательность аминокислот — это то, что отличает белки друг от друга.



Что такое мутации?

Любые ошибки в последовательности ДНК будут скопированы в РНК при включении гена и повлияют на выработку конечного белка. Эти ошибки называются мутациями. Существует множество различных типов мутаций.

- Промотор (т. е. «двигатель» гена) начинает процесс выработки белков генами, диктуя, где, когда, и сколько РНК будет выработано. Если в одном гене есть мутация в промоторе, то ген будет производить слишком много или слишком мало РНК. В свою очередь, будет вырабатываться слишком много или слишком мало белка.
- Если в ДНК изменился всего один нуклеотид, то в производимый белок будет вставляться другая аминокислота. Это может повлиять на свёртывание белка и на его работу в клетке. Такие типы ошибки в одном нуклеotide называются точечными мутациями.
- Если в ДНК полностью отсутствуют маленькие участки (делеция), то измененная РНК будет производить белок с отсутствующим внутренним фрагментом.

На рисунке 3 показано, как ДНК управляет выработкой белка. Это изображение было взято с сайта yourgenome.org.

НАСЛЕДОВАНИЕ СМА

Что такое наследование?

В этом контексте мы говорим о передаче генетического материала от одного поколения к другому. Этот генетический материал упакован в хромосомы. Человек наследует половину своих хромосом от биологического отца (из спермы) и половину от биологической матери (из яйцеклетки). У Вас есть две X-хромосомы, если Вы — женщина, и одна X-хромосома и одна Y-хромосома, если Вы — мужчина.

Генетические признаки бывают доминантными или рецессивными.

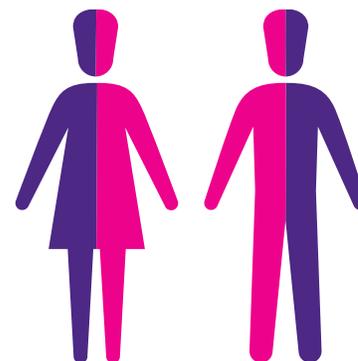
- При **аутосомно-доминантном** наследовании наследственный признак передается ребенку от одного или обоих родителей, у которых есть этот признак. Аутосомный означает, что ген расположен в одной из неполовых хромосом (не в X-хромосоме и не в Y-хромосоме). Доминантный означает, что одной копии признака или связанной с заболеванием мутации достаточно, чтобы вызвать наследственный признак или заболевание. Этот признак доминирует над другими признаками.
- При **аутосомно-рецессивном** наследовании наследственный признак передается от обоих родителей, каждый из которых является носителем мутированного гена, и у которых наследственный признак не проявляется. Для развития признака или заболевания необходимы две копии мутации. Как правило, каждый родитель, у которого нет признака или заболевания, является носителем одной мутированной копии гена. Две дефектные копии вместе приводят к проявлению признака или заболеванию у ребенка (см. рисунок 4).

Как наследуется СМА?

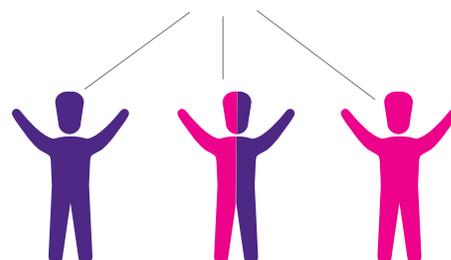
СМА — это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, вызванное мутациями гена SMN1 (survival motor neuron, ген выживаемости мотонейронов), который расположен на 5 хромосоме. СМА проявляется, если человек унаследовал два дефектных гена SMN1, по одному от каждого родителя. Часто используется название 5q-СМА, в котором есть ссылка на нахождение гена в 5 хромосоме, в длинном плече q.

У родителей заболевшего лица может быть СМА (2 дефектных гена SMN1) или у них может быть только один нефункционирующий ген SMN1 и, следовательно, этот признак у них не проявляется и у них нет СМА. Люди с одним нефункционирующим геном SMN1 описаны как носители. По оценкам, примерно 1 из 50 человек во всех странах является носителем мутаций, вызывающих СМА. Представители всех рас и всех полов болеют СМА.

КОГДА У ДВУХ НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩЕЙ СМА, ЕСТЬ РЕБЕНОК



СУЩЕСТВУЕТ ТРИ ВОЗМОЖНОСТИ



ВЕРоятность того, что РЕБЕНОК НЕ ЗАБОЛЕЕТ, СОСТАВЛЯЕТ 25 %

ВЕРоятность того, что РЕБЕНОК СТАНЕТ НОСИТЕЛЕМ МУТАЦИЙ, СОСТАВЛЯЕТ 50 %

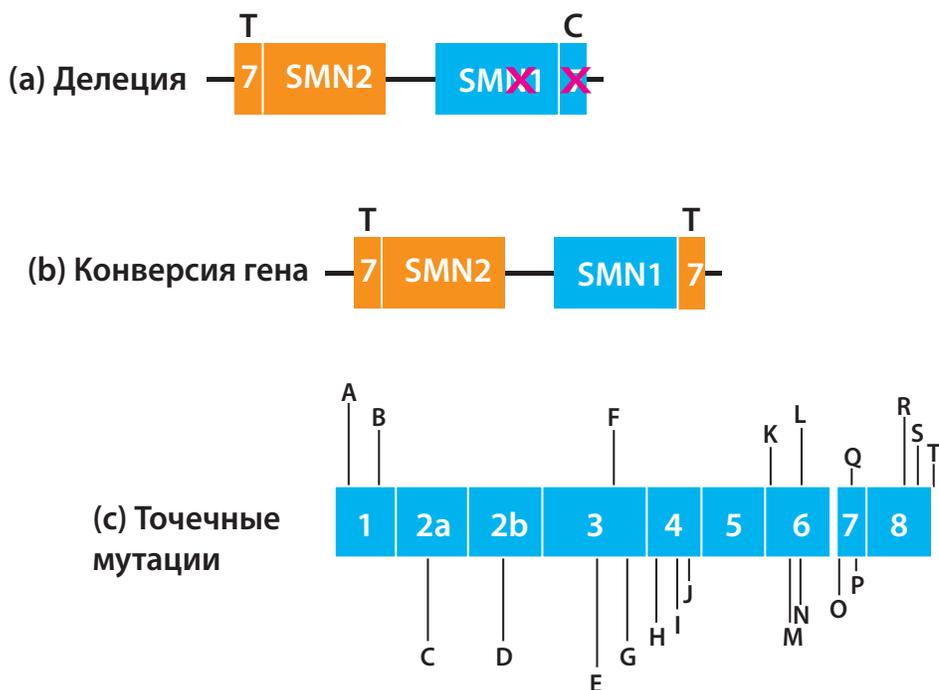
И 25 %-АЯ ВЕРоятНОСТЬ ТОГО, что РЕБЕНОК БУДЕТ ИМЕТЬ СМА

На рис. 4 показано рецессивное наследование СМА между 2 людьми, которые являются носителями мутаций, вызывающих СМА. У каждого из них один функционирующий ген SMN1 и один дефектный ген SMN1. Для каждой беременности существует 25 %-ая вероятность рождения ребенка с СМА, 50 %-ая вероятность рождения ребенка, который является носителем мутаций, вызывающих СМА, и 25 %-ая вероятность рождения ребенка, который не болен и не является носителем. Ребенок с СМА может родиться у носителя мутаций, вызывающих СМА и у человека с СМА, или у 2 людей с СМА.

Что такое генетическая основа СМА?

СМА является аутосомно-рецессивным расстройством, то есть люди с этим заболеванием обычно наследуют нефункционирующий ген SMN1 от каждого родителя. Большинство мутаций, ответственных за СМА, являются мутациями или делециями (см. рисунок 5).

- Делеция подразумевает частичное или полное отсутствие гена SMN1 (см. рисунок 5a).
- При конверсии гена, ген SMN1 превращается в ген, подобный гену SMN2, потому что нуклеотид «С» в 7-ом экзоне заменяется на нуклеотид «Т» (см. рисунок 5b).
- Остальные мутации, вызывающие СМА, являются точечными мутациями, которые затрагивают только несколько нуклеотидов гена SMN1 (см. рисунок 5c).



На рисунке 5 показаны три типа мутаций SMN1: (a) Xs указывает на делецию. При делеции удаляется часть гена SMN1 или весь этот ген. (b) В случае генных конверсий ген SMN1 превращается в ген, подобный SMN2 (показан изменением нуклеотида на Т). (c) Точечные мутации могут быть обнаружены в гене SMN1, но гораздо реже, чем предыдущие два типа мутаций. Здесь показаны места расположения точечных мутаций, которые были найдены в гене SMN1.

Рисунок предоставлен д-ром Луизой Симард, доктор философии, Университет Манитобы

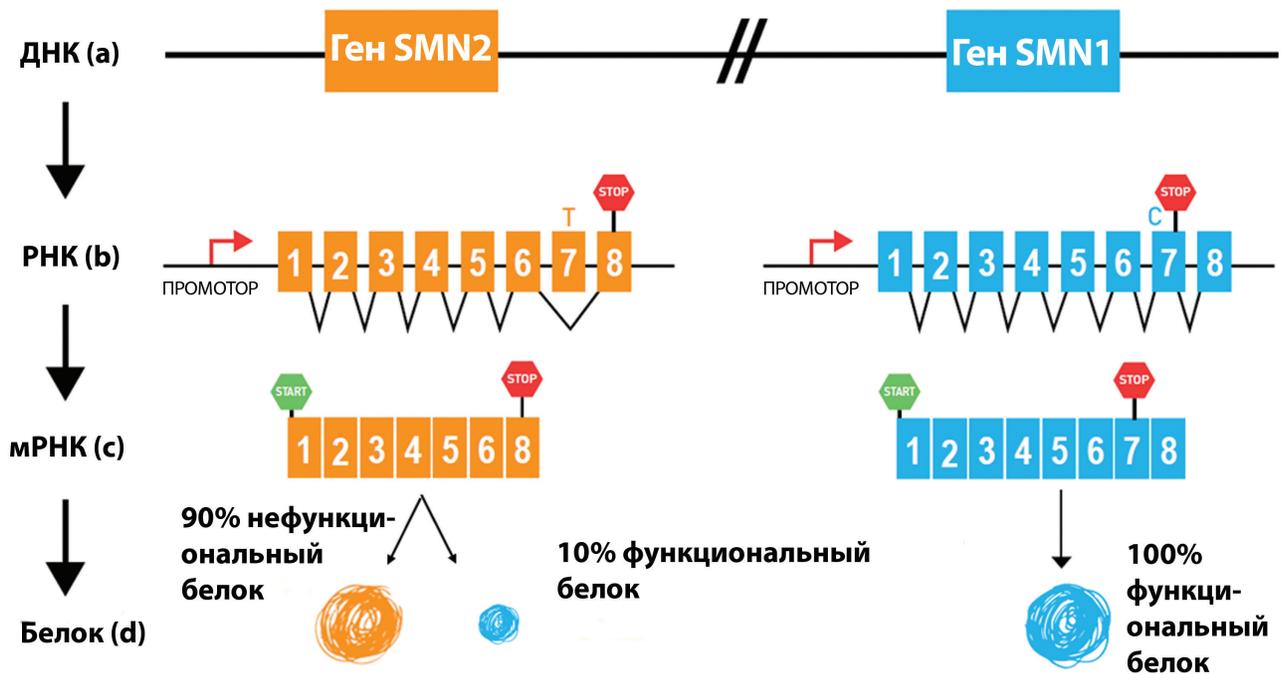
В случае делеции и конверсии генов у лиц с СМА отсутствует часть гена SMN1, 7-ой экзон. ДНК состоит из интронов и экзонов. Во время процесса выработки белка удаляются интроны, а экзоны сплайсируются вместе и кодируют белок. Если 7-ой экзон отсутствует в обеих хромосомах, это называется «гомозиготным отсутствием 7-го экзона в гене SMN1». Таким образом, у пациентов с СМА вырабатывается недостаточное количество полноразмерного белка SMN.

Эти два типа мутаций (делеции и генная конверсия) являются наиболее частыми типами мутаций, которые обнаруживаются в SMN1. Примерно у 95 % людей с 5q-SMA эти два типа мутаций, и эти мутации легко обнаруживаются при помощи современного диагностического теста на СМА, поскольку обе мутации приводят к потере 7-го экзона в гене SMN1.

Примерно у 5 % людей с 5q-SMA есть мутация в виде делеции или конверсии генов в одной хромосоме и точечная мутация в другой хромосоме. Человеку с такой комбинацией мутаций не будет поставлен диагноз СМА при использовании диагностического теста на СМА, поскольку этот диагностический тест не позволяет обнаружить точечные мутации, и в результате будет показана одна копия SMN1. Этому человеку потребуется пройти дальнейшее генетическое тестирование с анализом последовательности гена SMN1 (см. раздел «Генетический анализ»).

Что насчет SMN2?

Рядом с геном SMN1 есть почти идентичный ген SMN2. Как и ген SMN1, ген SMN2 вырабатывает функциональный белок SMN, но только 10-15 % времени. Количество копий гена SMN2 в популяции варьирует. Было показано, что количество копий гена SMN2, которые есть у человека, модифицирует тяжесть заболевания СМА, хотя есть исключения. У лиц с СМА имеется по крайней мере одна копия гена SMN2. Ген SMN2 можно рассматривать в качестве резерва утраченной функции гена SMN1 у людей с СМА.



На рисунке 6 показана (a) схема части хромосомы 5, которая содержит два гена SMN. (b) Основным различием между двумя генами SMN является изменение нуклеотида C (SMN1) на нуклеотид T (SMN2) в 7-ом экзоне. Гены SMN включаются их соответствующими промоторами (области ДНК, которые включают гены) в процессе, называемом транскрипцией. (c) Транскрипция приводит к получению предварительной РНК, которая содержит промежуточную схему для выработки белка. Предварительная РНК подвергается сплайсингу РНК для удаления фрагментов РНК, называемых интронами, которые не являются частью белковой схемы. Остальные области схемы называются экзонами. Обратите внимание, что в мРНК SMN2 отсутствует 7-ой экзон из-за дефектного сплайсинга РНК. Напротив, SMN1 производит мРНК, которая включает 7-ой экзон. (d) Трансляция — это процесс получения белка на основе конечной матричной мРНК. мРНК в SMN1 является полной и вырабатывает полностью функциональный белок. Однако мРНК в SMN2 не содержит 7-го экзона, и в результате у большей части вырабатываемого белка размер меньше, и он не функционирует. Из SMN2 вырабатывается очень небольшое количество функционирующего белка.

Рисунок изменен и любезно предоставлен Луизой Симард, доктор философии, Университет Манитобы

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ



Чего следует ожидать от генетического анализа на СМА

Генетический анализ — это добровольный процесс, в ходе которого собирается и тестируется образец ДНК. Это может быть буккальный мазок (с внутренней стороны щеки), слюна, кровь или пренатальные образцы. Анализ может подтвердить диагноз или статус носителя СМА.

Существуют различные типы генетических анализов, связанных с СМА:

- **Диагностический:** Подтверждение наличия СМА.
- **Семейный:** Подтверждает наличие у Вас определенной мутации, выявленной в Вашей семье.
- **Носителя:** Подтверждает, являетесь ли Вы носителем СМА.
- **Пренатальный:** Определяет, унаследовал ли СМА Ваш вынашиваемый ребенок.



Основным преимуществом генетического анализа является раннее подтверждение подозреваемого диагноза СМА. Если подозревается СМА и результаты исходных диагностических тестов отрицательны, то важно провести дополнительное тестирование. Например, человек с симптомами СМА и диагностическим генетическим тестом, который показывает одну копию SMN1, должен пройти дальнейшее тестирование, которое обычно включает секвенирование гена SMN1. Приблизительно у 5 % людей с СМА имеются точечные мутации, которые не были выявлены при типичном генетическом анализе на СМА. Ранняя диагностика позволяет проводить раннее лечение, что приводит к лучшим результатам.

Несмотря на то, что подтверждающий генетический анализ позволяет поставить диагноз, анализы не позволяют определять, когда проявятся симптомы или тяжесть СМА. Важно поговорить с генетическим консультантом, поскольку он может помочь понять преимущества, риски и ограничения, связанные с генетическим тестированием. Найдите генетического консультанта через Национальное общество генетических консультантов по адресу www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor.



Анализ на выявление носителей заболевания СМА

Как уже упоминалось ранее, по оценкам, 1 из 50 человек является носителем мутаций, вызывающих СМА. Даже если тест на носителя мутаций показывает, что у человека есть две копии SMN1, у некоторых людей есть две копии SMN1 только в одной хромосоме, и нет копий SMN1 во второй хромосоме. Этот человек будет носителем, но поскольку два гена SMN1 находятся в одной хромосоме, то статус носителя не будет обнаружен с помощью текущих анализов на носителя. Это происходит примерно в 2-3 % случаев.

Совершенно новая мутация или мутация «de novo» — это мутация, которая возникает в яйцеклетке или сперме, но такая же мутация отсутствует у родителей. В этом случае совсем новые мутации обнаруживаются примерно у 2 % семей с СМА.

Чувствительность анализа на носителя делеции SMN1 не равна 100 %, так как невозможно обнаружить следующие ситуации: наличие двух генов SMN1 в одной хромосоме, точечные мутации в гене SMN1 и мутации de novo в гене SMN1. Анализ на носителя делеции SMN1 может позволить обнаружить около 95 % носителей в общей популяции.

Если у одного или у обоих родителей анализ на выявление носителя показывает отрицательный результат, то это значительно снижает (но не устраняет) риск наступления беременности, при которой у вынашиваемого ребенка будет СМА.





Варианты до зачатия и дородового периода для пар, про которых известно, что они являются носителями мутаций

Существуют варианты пренатального генетического тестирования, такие как биопсия ворсин хориона (БВХ) и амниоцентез, чтобы определить, подвержен ли вынашиваемый ребенок риску заболевания СМА. Для получения более подробной информации обратитесь к Вашему врачу.

Генетический анализ до зачатия, например, преимплантационная генетическая диагностика (ПГД), представляет собой вариант репродуктивной медицины, который позволяет парам, в которых оба являются носителями, завести ребенка, выбирая эмбрионы, в которых заведомо нет дефектных генов. В этом методе использует экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) яйцеклеток и сперматозоиды пары с последующей биопсией одноклеточного эмбриона. Одна клетка, взятая из эмбриона на ранней стадии развития, проходит генетическое тестирование на СМА. Для имплантации используются эмбрионы без мутаций, вызывающих СМА.

Уведомив Вашего врача на раннем этапе любой будущей беременности, Вы сможете получить более раннее направление в генетический консультационный центр для беременных для получения дополнительной информации о Ваших вариантах проведения анализов.

Амниоцентез является наиболее распространенным типом пренатального теста. Этот тест обычно выполняют в период с 15 до 20 недель беременности. Очень тонкая игла вводится в брюшную полость женщины, и берется небольшое количество амниотической жидкости вокруг плода. Эта жидкость содержит эмбриональные клетки, которые используются для получения ДНК для анализа на генетические заболевания, например, СМА.

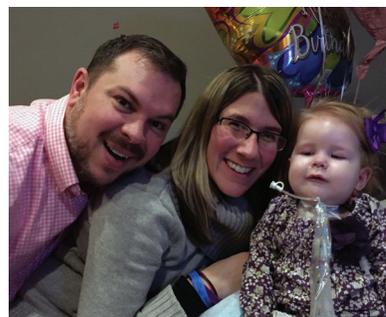
Биопсия ворсин хориона (БВХ) обычно проводится уже на 10-13 неделе беременности. Катетер, введенный через шейку матки, или очень тонкая игла, введенная через брюшную полость, используется для получения образцов пальцеобразных структур, образующих плаценту (ворсины хориона). После извлечения, эти клетки используются для получения ДНК и затем для исследования на наличие генетического расстройства у плода, например, СМА.

CURE SMA



Cure SMA — это некоммерческая организация и крупнейшая международная сеть, которая объединяет усилия семей, врачей-клиницистов и ученых-исследователей, направленные на ускорение исследований СМА, поддержку пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, и распространение знаний о СМА среди общественности и профессиональных сообществ.

Cure SMA является ресурсом, предоставляющим беспристрастную поддержку. Мы готовы помогать всем пациентам со СМА и их близким, не продвигая какие-либо конкретные решения или варианты. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, принимают различные решения в зависимости от того, что лучше подходит в их ситуации, и руководствуются своими личными убеждениями. Родители и другие важные члены семьи должны быть способны обсуждать свои чувства, связанные с этими темами, и задавать вопросы по поводу СМА лечащему персоналу. Подобные решения не следует принимать с ходу, каждый вариант должен быть тщательно обдуман и взвешен. Все варианты, связанные с оказанием помощи при СМА, являются очень личными и должны отражать личные ценности, а также наилучшим образом соответствовать потребностям каждого отдельного пациента и лиц, осуществляющих уход за ним.



Помните, что медицинский персонал и Cure SMA всегда готовы помочь Вам. Чтобы узнать больше, ознакомьтесь с другими имеющимися брошюрами из серии «Помощь при СМА»:

- Основные сведения о дыхании
- Варианты оказания помощи
- Костно-мышечная система
- Основы питания
- Понимание СМА



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 · Факс 847 367 7623 · info@cureSMA.org · cureSMA.org

Дата последнего обновления: сентябрь 2020 г.