



CURE SMA

CARE SERIES KİTAPÇIĞI

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ İLE YAŞAYAN BİREYLER VE AİLELERİ İÇİN BİR BİLGİ VE DESTEK KAYNAĞI.

SMA'NIN GENETİĞİ

cure
SMA

Make today a
breakthrough.

SMA VE GENETİK

Spinal müsküler atrofi (SMA) genellikle “genetik hastalık”, “otozomal resesif genetik bozukluk”, “motor-nöron hastalığı” veya “nöromüsküler hastalık” gibi çeşitli terimlerle ifade edilir.

SMA genetik bir hastalıktır.

“Genetik”, genlerle ilişkili olduğu ve kalıtsal olduğu anlamına gelir. Genler, tanımlayıcı özelliklerimizden ve benzersiz özelliklerimizden sorumludur. SMA’da, normal kas hareketlerini kontrol eden sinirlerin fonksiyonu için kritik bir protein olan sağ kalım motor nöron (SMN) proteininden sorumlu gende bir mutasyon vardır.

SMA bir otozomal resesif genetik bozukluktur.

“Otozomal resesif”, hastalığın ebeveynlerden çocuğa kalıtımla nasıl geçtiği veya aktarıldığı anlamına gelir. SMA’da, SMA’dan etkilenen birey, her ebeveyninden bir kopya olacak Őekilde alışmayan bir genin iki kopyasını alır.

SMA bir motor-nöron hastalığıdır.

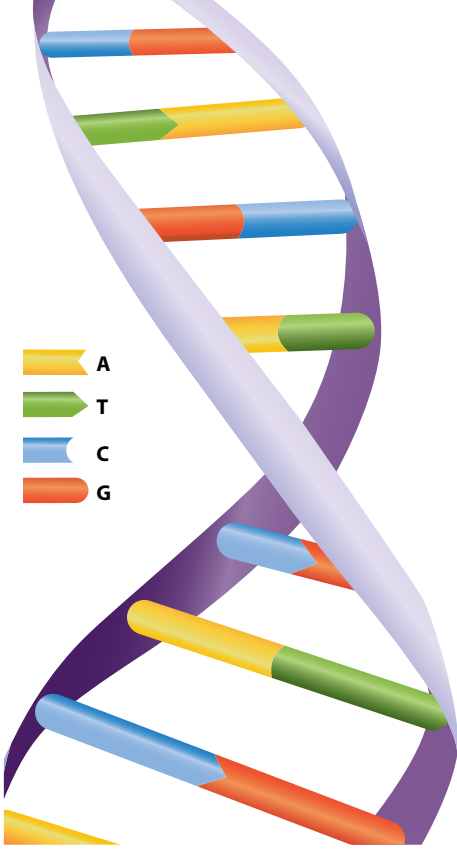
“Motor-nöron”; baş, boyun, göğüs, karın, bacaklar ve uzuvların hareketinden ve kontrolünden sorumlu kaslara mesaj gönderen ve kaslardan mesaj getiren sinir hücresi tipini ifade eder. SMA’da, omurilikteki motor nöronlar yeterli SMN proteinine sahip değildir. Sonuç olarak, bu motor nöronlar normal Őekilde çalışmaz ve ölebilir, bu da kas zayıflığına ve atrofiye (küçülme) neden olabilir.

SMA nöromüsküler bir hastalıktır.

Bir “nöromüsküler hastalık” nöromüsküler sistemi etkiler. Bu, kasları kontrol eden sinirler, kaslar ve sinirler ile kaslar arasındaki iletişim ile ilgili sorunları içerebilir. Nöromüsküler hastalıklar kasların zayıflamasına ve erimesine neden olabilir.



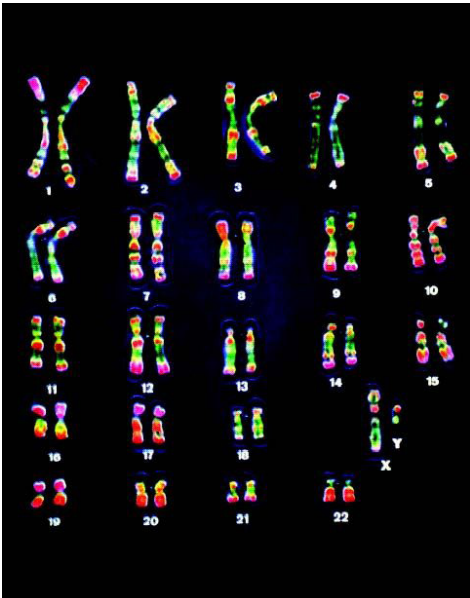
GENETİKLE TANIŞMA



DNA nedir?

Deoksiribonükleik asit (DNA) çoğu canlıda bulunan kalıtsal bilgidir, bazen “yaşamın yapı taşları” olarak adlandırılır. Bir çift sarmal halinde birlikte bükülerek uzun zincirler oluşturan dört farklı nükleotitten -adenin, timin, sitosin ve guanin- oluşur (bkz. Şekil 1). Bu nükleotit dizileri, vücudun protein üretmesi için talimatlar sağlayan genleri oluşturur.

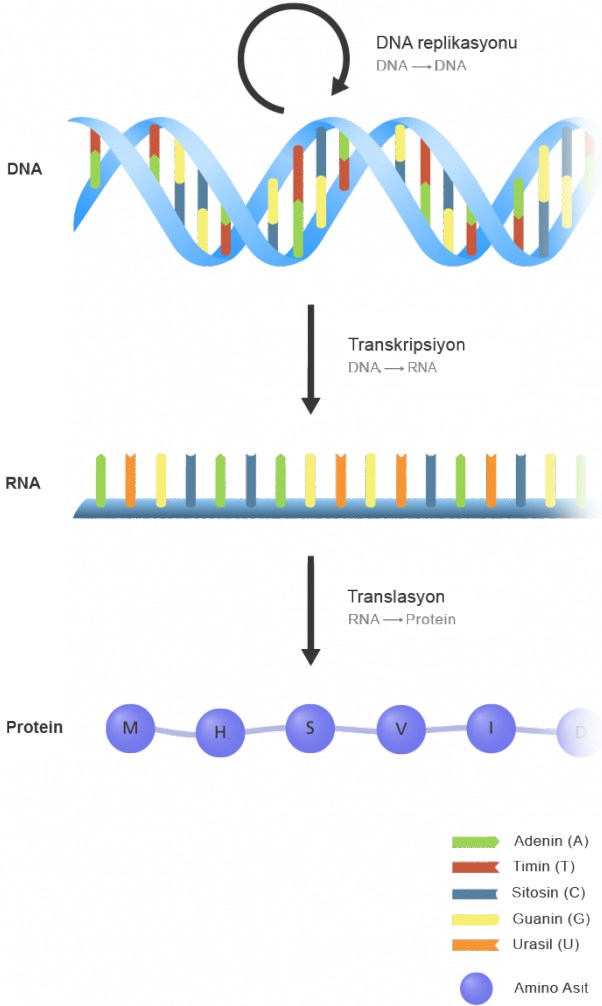
Şekil 1, DNA çift sarmalın yapısını göstermektedir. Bu, nükleotit adı verilen dört farklı yapı bloğu türünden oluşur. Bunlar A, T, C ve G olarak adlandırılmıştır. Bir DNA molekülündeki nükleotit adenin (A) her zaman nükleotit timin (T) ile eşleşirken, sitosinin (C) her zaman guanin (G) ile eşleştiğini unutmayın. Bu şema www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnalog/cfm adresinden alınmıştır



Kromozom nedir?

Komple bir insan genomu 3 milyar DNA molekülü içerir. Bu DNA'yı esnetecek olsaydık, bu 6 fit (1,83 m) uzunluğunda olurdu. Her hücrenin çekirdeğinde mevcut olan tüm bu malzemeler için DNA kendisini bir proteinin etrafına sarar ve ardından kromozom adı verilen çok kompakt yapılar halinde paketlenir. Her bir insan hücresi 46 kromozom veya 23 çift içerir—her bir çiftin bir kromozomu babadan kalıtımla alınırken diğeri anneden kalıtımla alınır (bkz. Şekil 2).

Şekil 2'de, 22 çift otozomal kromozom ve bir çift X kromozomu olan bir kadından 23 çift kromozom örneği gösterilmiştir.



Şekil 3'te DNA'nın protein üretimini nasıl yönlendirdiği gösterilmiştir. Görüntü yourgenome.org'tan alınmıştır.

Gen Nedir?

Gen, belirli bir zamanda ve belirli hücrelerde belirli bir protein üretmek için bilgi içeren bir DNA dizilişidir. Genler intronlar ve eksonlardan oluşur. Eksonlar, iki ucu birbirine eklenen ve proteinleri kodlayan gen kısımlarıdır. Her gen, hücrelerin içinde kendi görevlerine sahip olacak bir protein kodlar. Bir gen her zaman, tüm hücrelerde bir protein üretirken, başka bir gen de kısa bir süre için belirli hücrelerde bir protein oluşturabilir. Genler açıldığında, DNA'ları haberci ribonükleik aside (mRNA) kopyalanır. mRNA gerekli amino asitler için talimatları sağlar. Amino asitler birleşerek proteinleri oluşturur. Proteinler, amino asitlerin spesifik dizilişine göre ayrt edilir.

Mutasyonlar Nelerdir?

DNA dizisindeki herhangi bir hata, gen açıldığında RNA'ya kopyalanacak ve nihai protein ürününün üretimini etkileyecektir. Bu hatalara mutasyon denir. Birçok farklı mutasyon türü vardır.

- Promotör (yani genin motoru) nerede, ne zaman ve ne kadar RNA yapıldığını dikte ederek protein üreten genin prosesine başlar. Bir genin başlatıcıda (promotör) mutasyonu varsa, çok fazla veya çok az RNA yapılacaktır. Buna karşılık, çok fazla veya çok az protein üretilecektir.
- DNA'daki tek bir nükleotit değiştirilirse, proteine farklı bir amino asit dahil edilecektir. Bu, proteinin katlanmasını ve işlevini değiştirebilir. Bu tür tek nükleotit değişiklikleri nokta mutasyonları olarak adlandırılır.
- DNA'nın küçük parçaları komple yoksa delesyon adı verilir, ardından mutasyona uğramış RNA dahili parçacığı eksik olan bir protein üretir.

SMA KALITIMI

Kalıtım nedir?

Bu bağlamda, genetik materyali bir nesilden diğerine aktarmaktan bahsediyoruz. Bu genetik materyal kromozomlar halinde ambalajlanmıştır. Bir kişi kromozomlarının yarısını biyolojik babadan (spermden) ve yarısını biyolojik anneden (yumurtadan) alır. Kadın ise iki tane X kromozomumuz ve erkek ise bir X ve bir Y kromozomumuz vardır.

Genetik özellik baskın (dominant) veya çekinik (resesif) olabilir.

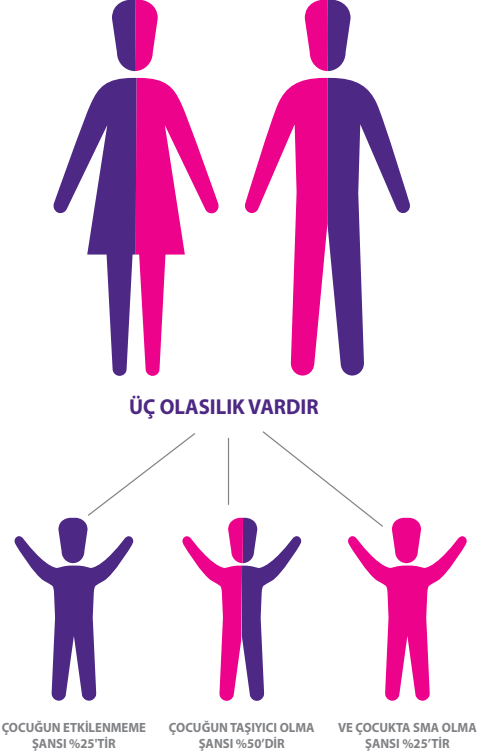
- **Otozomal dominant kalıtım**, çocukta bir özellik oluşturan bir veya her iki ebeveynden geçen bir özelliği ifade eder. Otozomal, genin cinsiyet dışı kromozomlardan birinde (X veya Y kromozomu değil) bulunduğu anlamına gelir. Baskın (dominant), özellik veya hastalık ile ilişkili mutasyonun tek bir kopyasının özellik veya hastalığa neden olmaya yeterli olduğu anlamına gelir. Bu özellik, diğer özellikler üzerinde baskındır.
- **Otozomal resesif kalıtım**, mutasyona uğramış bir gen taşıyan ve o özelliği göstermeyen her iki ebeveynden de geçen bir özelliği ifade eder. Özellik veya hastalığa neden olmak için mutasyonun iki kopyası gereklidir. Tipik olarak, özellikleri veya hastalığı olmayan her ebeveyn, genin mutasyona uğramış bir kopyasını taşır. İki hatalı kopya birlikte, çocukta özellik veya hastalık gösterecektir (bkz. Şekil 4).

SMA Kalıtımla Nasıl Geçer?

SMA, kromozom 5'te bulunan SMN1 (sağ kalım motor nöron) geninde mutasyonların neden olduğu otozomal resesif genetik bir bozukluktur. SMA'dan etkilenmek için, bir birey her bir ebeveynden birer tane olmak üzere iki hatalı SMN1 geni alır. Bu, kromozom 5 uzun kol q üzerindeki gen konumuna atıfta bulunularak genellikle 5q-SMA olarak adlandırılır.

Etkilenen bir bireyin ebeveynleri SMA'ya sahip olabilir (2 hatalı SMN1 geni) veya sadece işlevsiz bir tane SMN1 genine sahip olabilir ve bu nedenle özelliği göstermez ve SMA'lı değildir. İşlevsiz bir SMN1 geni olan kişiler taşıyıcı olarak tanımlanır. Dünya genelinde 50 kişiden 1'inin SMA taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. SMA tüm ırkları ve tüm cinsiyetleri etkiler.

İKİ SMA MUTASYONU TAŞIYICISI ÇOCUK SAHİBİ OLDUĞUNDA

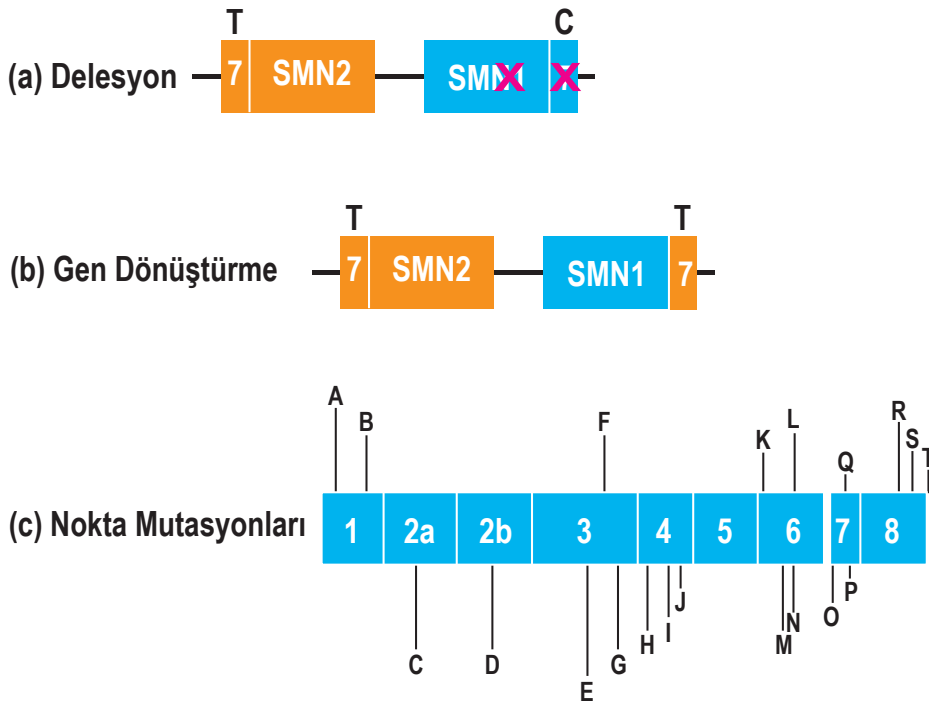


Şekil 4'te, SMA taşıyıcısı olan 2 kişi arasındaki SMA resesif kalıtımı gösterilmiştir. Her biri bir işlev gören SMN1 genine ve bir hatalı SMN1 genine sahiptir. Her gebelik için, SMA'lı bir çocuk sahibi olma şansı %25, SMA taşıyıcısı olan bir çocuk sahibi olma şansı %50'dir ve etkilenmeyen ve taşıyıcısı olmayan bir çocuk sahibi olma şansı %25'tir. SMA'lı bir çocuğa sahip olmak, SMA taşıyıcısı ile SMA hastası bir kişi arasında veya SMA hastası 2 kişi arasında da olabilir.

SMA'nın Genetik Temeli Nedir?

SMA otozomal resesif bir bozukluktur, yani bu hastalığa sahip bireyler tipik olarak her ebeveyninden işlevsiz bir SMN1 geni almıştır. SMA'dan sorumlu mutasyonların çoğu ya mutasyondur veya delesyondur (bkz. Şekil 5).

- Bir delesyon SMN1 geninin kısmi veya tam olarak çıkarılmasını içerir (bkz. Şekil 5a).
- Bir gen dönüşümünde, SMN1 geni SMN2 benzeri bir gene "dönüştürülür" çünkü ekson 7'deki "C" nükleotidi bir "T" nükleotidine dönüşür (bkz. Şekil 5b).
- SMA'ya neden olan diğer kalan mutasyonlar, SMN1 geninin sadece birkaç nükleotidini etkileyen nokta mutasyonlarıdır (bkz. Şekil 5c).



Şekil 5, üç SMN1 mutasyonu tipini göstermektedir: (a) X'ler bir delesyonu göstermektedir. Bir delesyon SMN1 geninin bir kısmını veya tamamını çıkarır. (b) Gen dönüşümü durumunda, SMN1 geni SMN2 benzeri bir gene dönüştürülmüştür (C'den T'ye nükleotit değişikliği ile gösterilir). (c) Nokta mutasyonları SMN1 geninde bulunabilir ancak diğer iki mutasyon türünden çok daha düşük bir sıklıktadır. Burada, A'dan T'ye kadar etiketli SMN1 geninde bulunan nokta mutasyonlarının konumları gösterilmektedir.

Şekil, Dr. Louise Simard, PhD, Manitoba Üniversitesi izniyle

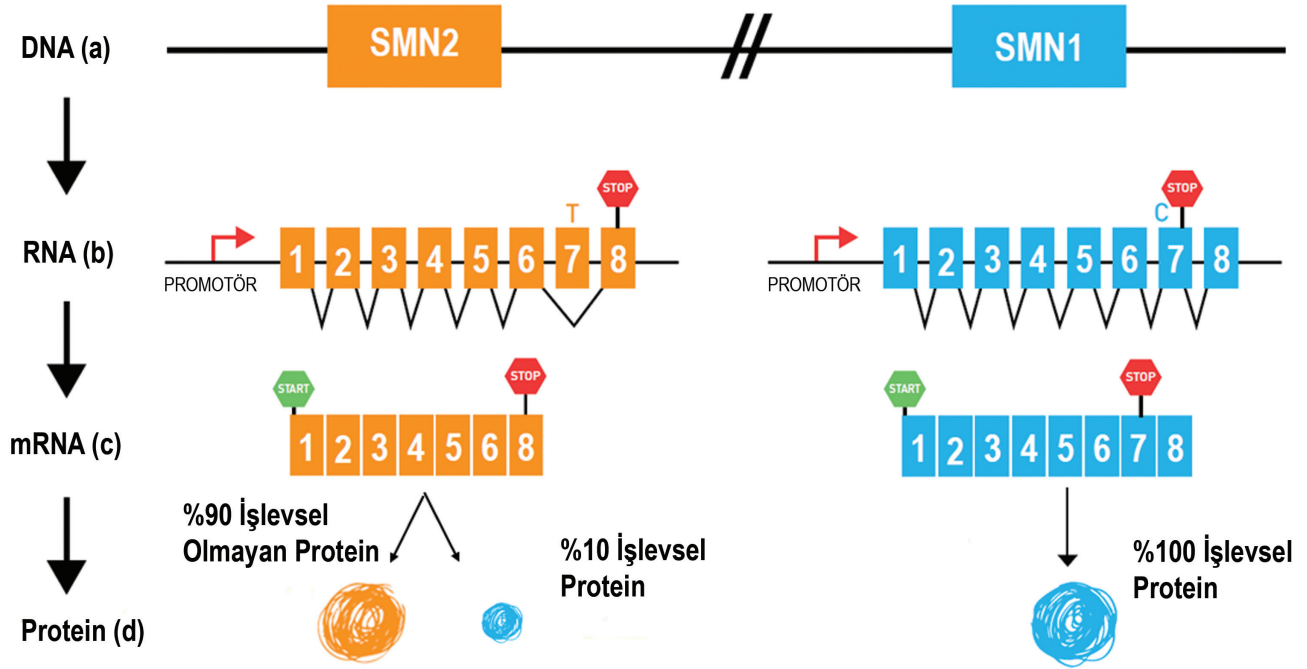
Delesyon ve gen dönüşümü durumunda, SMA'lı bireylerde SMN1 geninin bir kısmı (ekson 7) eksiktir. DNA intronlar ve eksonlardan oluşur. Bir proteini üretme işlemi sırasında, intronlar çıkarılır ve eksonlar birleştirilir ve ortaya çıkan protein için kodlanır. Her iki kromozomda ekson 7 eksik olduğunda, buna "SMN1 ekson 7'nin homozigot yokluğu" adı verilir. Bu nedenle, SMA'lı bireyler yetersiz miktarda tam uzunlukta SMN proteini üretir.

Bu iki mutasyon türü (delesyon ve gen dönüşürme olayları) SMN1'de en sık bulunan türlerdir. 5q-SMA'lı insanların yaklaşık %95'inde bu iki tür mutasyon vardır ve bu mutasyonlar SMN1 ekson 7'nin kaybıyla sonuçlandıkları için SMA için mevcut tanı testi ile kolayca tespit edilir.

5q-SMA'lı insanların yaklaşık %5'inde bir kromozom üzerinde bir delesyon veya gen dönüşürme mutasyonu ve diğer kromozom üzerinde bir nokta mutasyonu vardır. Tanı testi nokta mutasyonlarını saptamadığı ve sonuç SMN1'in bir kopyasını göstereceğinden bu mutasyon kombinasyonuna sahip bir bireye SMA tanı testi kullanılarak SMA tanısı konamayacaktır. Bu kişinin SMN1 gen dizilişi testiyle daha ileri genetik test yaptırması gerekecektir (bkz. Genetik Test).

SMN2 hakkında ne söylenebilir?

SMN1 geninin yanında, neredeyse özdeş bir gen vardır, SMN2. SMN1 gibi, SMN2 de işlevsel SMN proteinini üretir, ancak zamanın sadece %10-15'inde üretir. SMN2 geninin kopya sayısı popülasyona göre değişir. Bir kişinin sahip olduğu SMN2 gen kopyalarının sayısının, istisnalar olsa da SMA hastalığının şiddetini değiştirdiği gösterilmiştir. SMA'lı bireylerde SMN2 geninin en az bir kopyası vardır. SMN2 geni, SMA'lı kişilerde kaybolan SMN1 gen işlevine bir yedek olarak görülebilir.



Şekil 6'da, (a) iki SMN genini içeren kromozom 5'in bir kısmının bir şeması gösterilmiştir. (b) İki SMN geni arasındaki büyük fark, ekson 7'deki C (SMN1) ile T (SMN2) nükleotit değişikliğidir. SMN genleri, transkripsiyon adı verilen bir işlemde ilgili başlatıcıları (genleri açan DNA alanları; promötörler) tarafından açılır. (c) Transkripsiyon, protein üretimi için ara bir şablon içeren bir ön RNA ile sonuçlanır. Ön RNA, protein şablonunun bir parçası olmayan intron adı verilen RNA parçalarını çıkarmak için RNA uç uca eklemeye işleminden geçer. Kalan şablon bölgelerine ekson denir. Hatalı RNA uç uca eklenmesi nedeniyle SMN2 mRNA'da ekson 7'nin eksik olduğuna dikkat edin. Bunun aksine, SMN1, ekson 7 içeren mRNA'yı üretir. (d) Translasyon son mRNA mesajından protein üretme işlemidir. SMN1 mRNA tamdır ve tam işlevsel protein üretir. Ancak SMN2 mRNA'da ekson 7 eksiktir ve sonuç olarak üretilen proteinin çoğunluğu daha küçüktür ve işlevsel değildir. SMN2'den çok az miktarda işlevsel protein üretilir.

Şekil, Manitoba Üniversitesi Louise Simard, PhD'nin izniyle değiştirilerek verildi

GENETİK TEST



SMA için Genetik Testten Beklenmesi Gerekenler

Genetik test, bir DNA numunesinin toplandığı ve test edildiği gönüllü bir süreçtir. Bu, bukkal (ağız yanak) sürüntü, tükürük, kan veya doğum öncesi örnekleri içerebilir. Test yapmak SMA tanısı veya taşıyıcı durumunu doğrulayabilir.

SMA ile ilgili farklı genetik test türleri vardır:

- **Tanı koyduran:** SMA'nız olup olmadığını onaylar.
- **Ailesel:** Ailenizde tanımlanan spesifik mutasyona sahip olup olmadığınızı onaylar.
- **Taşıyıcı:** SMA taşıyıcısı olup olmadığınızı onaylar.
- **Prenatal:** Doğmamış bebeğinizde SMA kalıtımı olup olmadığını belirler.



Genetik testin temel bir faydası şüphelenilen SMA tanısının erken doğrulanmasıdır. SMA'dan şüpheleniliyorsa ve başlangıç tanı testleri negatifse ek testlere başvurulması önemlidir. Örneğin, SMA belirtileri gösteren bir kişi ve SMN1'in bir kopyasını gösteren bir tanısız gen testi, tipik olarak SMN1 gen dizilişini içeren daha ileri testten geçmelidir. SMA'lı kişilerin yaklaşık %5'inde tipik SMA genetik testi ile tanımlanmayan nokta mutasyonları vardır. Erken teşhis, daha iyi sonuçlar doğuran erken tedaviye olanak sağlar.

Doğrulayıcı genetik test bir tanı sağlasa da, testler semptomların ne zaman ortaya çıkacağını veya SMA'nın şiddetini belirlemeyebilir. Genetik testin faydalarını, risklerini ve sınırlamalarını anlamaya yardımcı olabileceklerinden bir genetik danışmanla konuşmak önemlidir. Ulusal Genetik Danışmanlar Topluluğu aracılığıyla www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor adresinden bir genetik danışmanı bulun.



SMA Taşıyıcı Testi

Daha önce de belirtildiği gibi, 50 kişiden 1'inin SMA taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Taşıyıcı testi bir kişinin iki SMN1 kopyasına sahip olduğunu gösterse bile, bazı kişilerde sadece bir kromozomda iki SMN1 kopyası vardır ve ikinci kromozomda SMN1 kopyası yoktur. Bu kişi bir taşıyıcı olacaktır, ancak iki SMN1 geni tek bir kromozomda olduğundan, taşıyıcı durumu mevcut taşıyıcı testleri tarafından tespit edilmeyecektir. Bu, bütünü yaklaşık %2 ila 3'ünde meydana gelir.

Yepyeni veya "de novo" (daha önce görülmemiş) mutasyon, yumurtada veya spermde oluşan bir mutasyondur, ancak ebeveynlerde aynı mutasyon yoktur. Bu durumda, SMA'lı ailelerin yaklaşık %2'sinde yeni mutasyonlar tespit edilir.

Delesyon SMN1 taşıyıcı testinin hassasiyeti %100 değildir, çünkü şu durumlar tespit edilemez: bir kromozomda iki SMN1 geninin varlığı, SMN1 nokta mutasyonları ve de novo SMN1 mutasyonları. Delesyon SMN1 taşıyıcı testi genel popülasyondaki taşıyıcıların yaklaşık %95'ini tespit edebilir.

Ebeveynlerden biri veya her ikisi taşıyıcı taraması için negatif test sonucu verirse, bu SMA'dan etkilenen bir gebeliğin oluşma riskini büyük ölçüde azaltır (ancak ortadan kaldırmaz).





Bilinen Taşıyıcı Çiftler için Gebelik Öncesi ve Prenatal (doğum öncesi) Seçenekler

Koryonik villus örneği alma (CVS) ve amniyosentez gibi doğum öncesi genetik test seçenekleri, bir gebeliğin SMA'dan etkilenme riski altında olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir. Daha fazla bilgi için sağlık hizmetleri sağlayıcınıza danışın.

Preimplantasyon genetik tanısı (PGD) gibi gebelik öncesi genetik testler, her ikisi de taşıyıcı olan çiftlerin bilinen etkilenmemiş embriyoları seçen gebelikleri sürdürme fırsatı veren bir üreme seçeneğidir. Bu yöntem, çiftin yumurta ve sperm hücrelerinin in vitro fertilizasyonunu (IVF) ve sonrasında tek hücreli embriyo biyopsilerini içerir. Erken embriyodan çıkarılan tek hücre, SMA için genetik teste tabi tutulur. SMA'dan etkilenmeyen embriyolar implantasyon için kullanılır.

Sağlık hizmeti sağlayıcınızı gelecekteki herhangi bir gebelikte erkenden bilgilendirmek, test seçenekleriniz hakkında daha fazla bilgi için doğum öncesi genetik danışmanlık merkezine erken sevk olanak tanıyacaktır.

Amniyosentez en yaygın prenatal test türüdür. Bu test genellikle gebeliğin 15 ile 20 haftaları arasında yapılır. Kadının karnına çok ince bir iğne sokulur ve fetüsün etrafını çevreleyen amniyotik sıvıdan az miktar çıkarılır. Bu sıvı, SMA gibi genetik bozuklukları test etmek amacıyla DNA elde etmek için kullanılan fetal hücreler içerir.

Koryonik Villus Numunesi Alma (CVS) genellikle gebeliğin 10.-13. haftası gibi erken bir tarihte yapılır. Serviks içinden yerleştirilen bir kateter veya karnın içinden yerleştirilen çok ince bir iğne plasentayı oluşturan parmak benzeri yapıların (koryonik villus) örneklerini alıp çıkarmak için kullanılır. Çıkartıldıktan sonra, bu hücreler DNA hazırlamak ve ardından fetüsün SMA gibi genetik bir bozukluğu olup olmadığını belirlemek için kullanılır.

CURE SMA



Cure SMA, kâr amacı gütmeyen bir kuruluştur ve SMA araştırmalarını ilerletmek, etkilenen bireyleri/ bakıcıları desteklemek ve kamu ve profesyonel toplulukları SMA hakkında eğitmek için birlikte çalışan dünya çapındaki en büyük aile, klinisyen ve araştırma bilim insanları ağıdır.

Cure SMA, tarafsız destek kaynağıdır. SMA ve sevdikleri ile yaşayan tüm bireylere yardımcı olmak için buradayız ve belirli seğıimlere veya kararlara taraf olmayız. Bireyler ve bakıcılar kendi durumları için en iyi olan şey konusunda kendi kişisel inançlarıyla tutarlı olarak farklı seğıimler yaparlar. Ebeveynler ve diğer önemli aile üyeleri, bu konulardaki duygularını anlatabilmeli ve SMA bakım ekibine sorular sorabilmelidir. Bu tür kararlar hafife alınmamalı ve tüm seğıenekler dikkatlice değerlendirilmeli ve tartılmalıdır. SMA ile ilgili tüm seğıenekler son derece kişiseldir ve kişisel değerlerin yanı sıra her birey ve bakıcıları için en iyi olanı yansıtmalıdır.



Sağlık bakım ekibinizin ve Cure SMA'nın sizi desteklemek için burada olduğunu unutmayın. Öğrenmeye devam etmek için lütfen diğer mevcut Care Series kitapçıklarına bakın:

- Solunumun Temelleri
- Bakım Seğıenekleri
- Kas-iskelet Sistemi
- Beslenme Temel Bilgileri
- SMA'yı Anlama



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

Son güncelleme: Eylül 2020