



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

cure
SMA

Make today a
breakthrough.



Содержание

<p>ВВЕДЕНИЕ 3 ЧТО ТАКОЕ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ</p>	<p>ВЛИЯНИЕ ГЕНА SMN2 НА БОЛЕЗНЬ 15</p>
<p>ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ 4 Что такое ДНК? Что такое хромосома? Что такое ген? Как ген синтезирует белок? Что такое мутации?</p>	<p>ДРУГИЕ ФОРМЫ SMA (без вовлечения хромосомы 5q) 16</p>
<p>НАСЛЕДОВАНИЕ SMA 7 Что такое наследственные заболевания? Как наследуется SMA? Аутосомно-доминантный тип наследования Аутосомно-рецессивный тип наследования X-сцепленное наследование Какова генетическая основа 5qSMA??</p>	<p>ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ 17</p>
<p>МУТАЦИИ ГЕНА SMN1 10</p>	<p>ОРГАНИЗАЦИИ Cure SMA и Союз «Семьи SMA» 18</p>
<p>ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА 12 Что такое ДНК-тест? Зачем проводить ДНК-тест? В чем разница между амниоцентезом и пробой ворсин хориона (биопсия хориона)? ДНК-тест при 5qSMA Диагностический SMN-тест Количественный SMN-тест на носительство SMA Насколько достоверно отсутствие носительства при наличии двух копий гена SMN1? Нужно ли проходить ДНК-тест или помещать ДНК в банк? Зачем хранят ДНК в банке?</p>	<p>Автор: Луиз Симард, Ph.D профессор, руководитель Отдела биохимии и медицинской генетики Университета Манитоба (Канада)</p> <p>Рецензенты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Джил Яреки, Ph.D • Мэри Шрот, M.D. • Томас Приор, Ph.D. • Катрин Свобода, M.D. • Лори Поттер • Гари Нориц, M.D. • Ванесса Баттиста MS, CPNP <p>Перевод на русский: Союз родителей детей-инвалидов и взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией «Семьи SMA»</p> <p>Научная редакция перевода: Савва Н.Н., к.м.н., доцент</p> <p>Перевод выполнен с разрешения организации Cure SMA</p>

Введение

ЧТО ТАКОЕ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ?

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 – генетическое заболевание

Под генетическим заболеванием понимают заболевание, связанное с генами. Гены определяют большинство индивидуальных черт и наши уникальные характеристики. В случае СМА происходит мутация гена, отвечающего за белок, который поддерживает нормальное сокращение мышц и контролирует движение конечностей, мускулатуры органов брюшной полости, головы, шеи и дыхательных мышц.

СМА – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание

Болезнь наследуется, то есть переходит от родителей к детям, по аутосомно-рецессивному типу. В случае СМА ребёнок наследует две копии мутировавшего гена: по одной от каждого родителя. Хотя у родителей, как правило, СМА не наблюдается, каждый родитель является носителем одной копии мутировавшего гена СМА.

СМА – болезнь мотонейронов

Мотонейроны – это типы нейронов (нервов), поражаемых СМА. Нейрон – это нервная клетка, которая отправляет и получает сигналы от различных частей тела. Мотонейрон подобен проводу, по которому туда и обратно передаются сообщения от мышц, отвечающих за движение и контроль над положением головы, шеи, груди, мускулатуры органов брюшной полости и конечностей.

При СМА мотонейронам спинного мозга не хватает определенного белка, называемого SMN-белком. Поэтому эти мотонейроны не функционируют нормально и могут гибнуть, что вызывает слабость мышц и атрофию (уменьшение в объеме и сокращение числа мышечных волокон).

СМА – нервно-мышечное заболевание

Нервно-мышечное заболевание поражает сами мышцы и периферическую нервную систему, которая включает тела клеток мотонейронов (расположены в спинном мозге), аксоны мотонейронов (отростки, направленные от тела клетки к мышцам), нейромышечные синапсы (соединяют аксоны мотонейронов и мышцы). Центральная нервная система включает головной мозг и спинной мозг. Периферическая нервная система включает все остальные компоненты нервной системы; их задача – передавать информацию и регулировать деятельность мышц.

Введение в генетику

ЧТО ТАКОЕ ДНК?

Фундаментальные научные исследования занимаются кирпичиками, из которых состоит всё живое - молекулами, белками, клетками и генами. Их часто называют просто “лабораторными исследованиями”, потому что их проводят учёные в лабораториях среди микроскопов и чашек Петри. Другие виды исследований - трансляционные (см. следующий раздел) и клинические - основываются на результатах фундаментальных исследований.

Фундаментальные научные исследования играют очень важную роль в обнаружении и тестировании химических или биологических субстанций, которые потенциально могут стать новыми лекарственными препаратами для лечения СМА. Кроме того, такие исследования проверяют, какие из уже существующих лекарств могли бы справиться со СМА. На этом этапе научных исследований эксперименты проводятся на белках, клетках, живых организмах, но не на людях.

Фундаментальные научные исследования пытаются найти ответ на самые важные вопросы о биологии СМА, в том числе - какие отклонения внутри организма вызывают развитие СМА. В процессе этих исследований у рождаются новые идеи, которые становятся основой для дальнейших открытий.



Рисунок 1.

На рисунке показана двойная спираль ДНК. Она состоит из четырех разных видов «строительных блоков» - нуклеотидов. Их обозначают буквами А, Т, С и G. Нуклеотид аденин (А) в молекуле ДНК всегда сочетается с нуклеотидом тиминном (Т), а цитозин (С) всегда сочетается с гуанином (G).

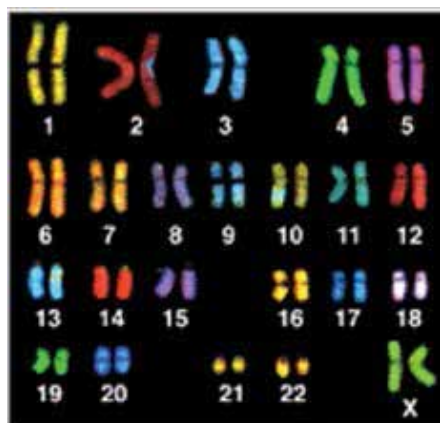


Рисунок 2.

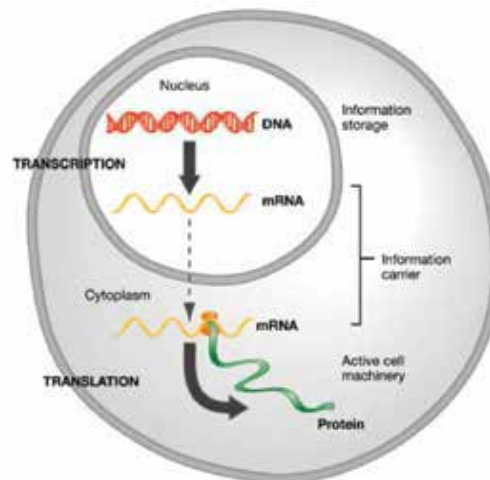
ДНК человека хранится в 23 парах хромосом. От каждого из родителей человеку достается по одной хромосоме в каждой паре. На этом рисунке представлены 23 пары хромосом некой женщины: ее поле можно судить по наличию у нее пары X-хромосом. У мужчины в последней паре была бы одна X-хромосома и одна Y-хромосома

ЧТО ТАКОЕ ХРОМОСОМА?

Полный человеческий геном состоит из трёх миллиардов молекул ДНК, и если всю эту ДНК вытянуть в нить, то она вышла бы длиной почти в два метра! Тяжело и представить себе, как столько ДНК умещается в ядре каждой клетки! Чтобы ДНК занимала меньше места, она обёрнута вокруг белка и затем свёрнута в очень тугие мотки - хромосомы. В каждой человеческой клетке 46 хромосом. Они образуют 23 пары: одна хромосома в каждой паре наследуется от отца, а другая – от матери. См. рис. 2

ЧТО ТАКОЕ ГЕН?

Ген - это особая последовательность ДНК, которая содержит всю информацию, необходимую для производства конкретного белка в конкретное время и в конкретных клетках. Каждый ген отвечает за определенный белок со своим особенным предназначением в клетках. Например, один ген может отвечать за производство белка всё время и во всех клетках; другой ген отвечает за производство белка клетками печени в течение короткого промежутка времени. “Двигатель” гена, называемый промоутером, содержит всю информацию о том, где и когда ген будет задействован. В других участках гена, называемых экзонами, содержится “чертёж” белковой молекулы, которую ген будет производить.



КАК ГЕН СОЗДАЕТ БЕЛОК?

Сначала последовательность ДНК копируется на «информационную» (или матричную) РНК (далее мРНК), состоящую из молекул рибонуклеиновой кислоты. “Чертёж” производимого белка хранится в экзонах, отделённых один от другого последовательностями, названными интронами. Когда ДНК полностью скопирована на РНК, интроны полностью удаляются, а экзоны соединяются друг с другом (этот процесс называется сплайсингом). Представьте себе ножницы, которые разрезают РНК в начале и в конце каждого экзона, вынимают интроны, а затем сшивают экзоны в более короткую молекулу мРНК. На следующем этапе мРНК используется для синтеза белка. Строительным материалом для белка являются 20 разных видов аминокислот. Белки различаются друг от друга последовательностью аминокислот. Весь описанный процесс отражен в рис.3

Рисунок 3.

Что делают гены?

От ДНК к мРНК и от мРНК к белку. Гены состоят из ДНК. В результате клеточных процессов, называемых транскрипцией и сплайсингом, ДНК копируются на мРНК. Как показано слева, эти процессы происходят в ядре клетки. мРНК содержит «чертеж» для синтеза конкретного белка - например, белка SMN, важного для SMA. Процесс производства белка по такому «чертежу» называется трансляцией, и происходит вне ядра клетки - в ее цитоплазме

ЧТО ТАКОЕ МУТАЦИЯ?

Любые ошибки в последовательности ДНК будут скопированы на РНК, и повлияют на производство конечного белка. Мутации бывают различных видов, например:

- «Двигатель» гена, называемый промоутером, запускает РНК и определяет где, когда, и сколько РНК будет произведено. По сути, промоутер включает и выключает ген. Если в промоутер вкралась ошибка, то ген будет производить слишком много или слишком мало РНК.
- 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 ошибки в одном нуклеотиде называются «точечными» мутациями.
- Если в ДНК отсутствуют маленькие участки (делеция), то измененная мРНК будет производить белок, в котором не хватает аминокислот. СМА вызывается мутацией именно такого типа – делецией гена *SMN1*.

Наследование СМА

ЧТО ТАКОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ?

В данном случае речь идёт о передаче генетической информации от одного поколения следующему. Генетическая информация хранится в хромосомах. Мы получаем половину хромосом от отца (из сперматозоида), половину от матери (из яйцеклетки). Оплодотворённая яйцеклетка, из которой разовьются все клетки нашего тела в течение всей жизни, содержит 22 пары аутосом (эти 22 хромосомы одинаковы и у мужчин и у женщин) и одну пару половых хромосом (см. рисунок 2). У женщин две X хромосомы, у мужчин одна X хромосома и одна Y хромосома.

Генетические признаки бывают доминантными и рецессивными.

При **аутосомно-доминантном** наследовании наследственный признак переходит от родителя, у которого он наблюдался, к ребёнку, у которого этот признак также будет наблюдаться. Этот признак передаётся даже если только один из унаследованных генов подвергается мутации.

При **аутосомно-рецессивном** наследовании наследственный признак передаётся от обоих родителей, каждый из которых является носителем изменённого гена. То есть у ребёнка проявится наследственный признак, если он унаследует две повреждённые (мутировавшие) копии гена: одну копию от матери, вторую от отца. Каждый родитель, обычно, является носителем одной повреждённой копии этого гена, и симптомы носительства изменённого гена у него никак не проявляют себя, так как заболевание проявляется только в тех случаях, когда повреждены обе копии.

СМА – это аутосомно-рецессивное заболевание. См. рисунок 4 на следующей странице.

КАК НАСЛЕДУЕТСЯ СМА?

5qСМА – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание. Заболевание обусловлено мутацией гена *SMN1* (*survival motor neuron - ген выживаемости мотонейронов*), который расположен на 5 хромосоме (отсюда и название 5q).

СМА проявляется, если индивид унаследовал два изменённых гена *SMN1*, по одному от каждого родителя.

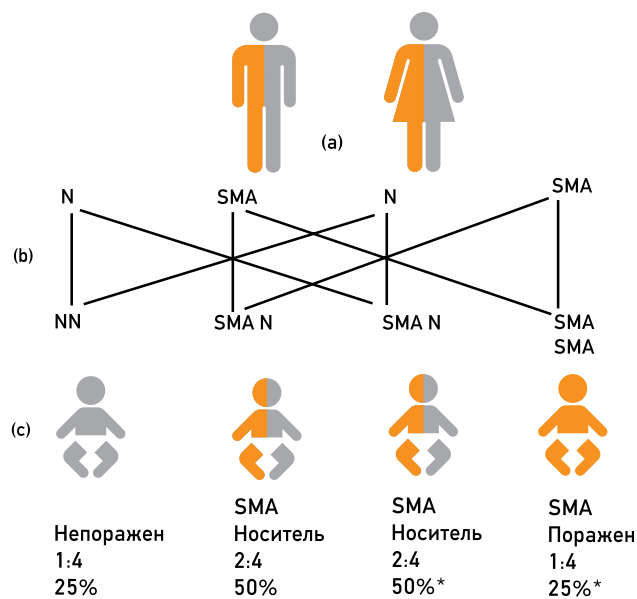
У каждого из родителей такого ребенка обычно есть только один ошибочный ген *SMN1*, который никак не проявляется, и родители не заболевают СМА. Таким образом, одного нормального гена *SMN1* достаточно для нормального функционирования и компенсации второго поврежденного гена. Такой человек является носителем. Родители ребенка со СМА почти всегда являются носителями. Только в 2% случаев родители не являются носителями. По приблизительной оценке 1 из 40 человек по всему миру является носителем СМА.

Рисунок 4.

Наследование СМА. СМА – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, это означает, что болезнь поражает человека в том случае, если у него повреждены обе копии гена, которые отвечают за развитие болезни, по одной копии от каждого родителя. На иллюстрации показаны возможные варианты. N обозначает нормальный ген *SMN1*, SMA обозначает поврежденный *SMN1* ген.

(а) Родители больного ребенка обычно являются носителями одной поврежденной копии гена, отвечающего за развитие болезни. Сами родители здоровы.

(b) Хромосомы с геном SMN передаются потомкам от одного поколения к следующему. В результате получаются следующие варианты: больной (СМА СМА), здоровые носители гена СМА (СМА N или N СМА), здоровый не-носитель (NN). В семье, где оба родителя являются носителями (СМА N), вероятность появления больного ребенка с двумя поврежденными копиями гена *SMN1* составляет 25%. Вероятность рождения здорового ребенка, являющегося носителем, составляет 50%. В 25% случаев дети будут здоровы, и у них будет две нормальные копии гена *SMN1*.



* процентное соотношение для каждой беременности

Рождение ребенка, больного СМА, случается, если оба родителя являются носителями СМА, или если один из родителей болен СМА, а второй является носителем. Если оба родителя носители, то у них могут родиться больные дети, носители или не-носители. Выше на диаграмме (Рисунок 4) показаны возможные варианты генов, которые могут быть у каждого из детей, если оба родителя являются носителями СМА. Возможные исходы каждой беременности:

- 25% вероятность рождения ребенка больного СМА,
- 50% вероятность рождения ребенка носителя СМА,
- 25% вероятность здорового ребенка, не-носителя СМА.

Х-СЦЕПЛЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Большая часть генов, связанная с половой принадлежностью, находится в X хромосоме, поэтому и наследование генов, обычно, X-сцепленное. Вспомним, что признаки могут быть доминантными и рецессивными. Если признак доминантный, то признак будет проявляться у обоих полов, и необходима мутация только одного X-сцепленного гена. Если признак рецессивный, то обычно он будет проявляться только у мужчин, так как у них только одна X хромосома.

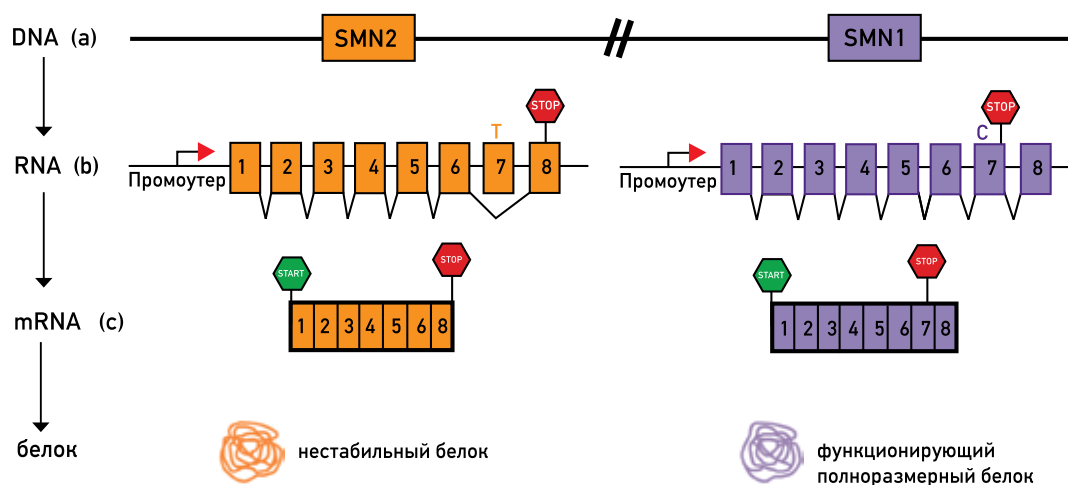


Рисунок 5.

Схематическое изображение участка хромосомы 5, который содержит два SMN гена. Копии гена SMN различаются одним нуклеотидом: у гена *SMN1* – нуклеотид С, у гена *SMN2* – нуклеотид Т. Данные различия приводят к различиям в 7-м экзоне ДНК этих генов. И как следствие, 7-ой экзон ДНК гена *SMN2* не включается в процесс копирования информации на мРНК, что приводит к образованию нестабильного белка меньшего размера. Ген *SMN1*, наоборот, включает 7-ой экзон в процесс копирования, в результате синтезируется нормально функционирующий полноразмерный белок. Этот процесс объясняется ниже. (а) Структура генов *SMN1* и *SMN2* на 5-ой хромосоме. (b) Структура SMN генов, которая активируется специальными промоторами (участки ДНК, «включающие» гены) для копирования. Во время копирования синтезируются подготовительные РНК, которые содержат промежуточные копии для производства белка. (c) Подготовительные РНК последовательности обрабатываются в процессе сплайсинга РНК, когда определенные нуклеотидные последовательности, вырезанные из молекул РНК, соединяются в зрелую мРНК, с которой считываются белки. В процессе сплайсинга РНК из мРНК удаляются участки РНК (интроны), которые не кодируют белок. Оставшиеся участки называются экзонами. Отмеченный седьмой экзон в *SMN2* не копируется мРНК из-за ошибочного сплайсинга. (d) Зрелая мРНК последовательность, которая образуется в процессе сплайсинга, служит шаблоном, с которого считываются белки клетки во время процесса трансляции.

КАКОВА ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА 5qСМА?

Исследования генетического сцепления в семьях, в которых встречались случаи заболевания СМА, позволили ученым в 1992 году установить участки, содержащие гены, ответственные за СМА в длинном плече хромосомы 5.

Работа ученых со всего мира, особенно команды исследователей доктора Judith Melki's, позволили выявить ген СМА в 1995 году. Этот ген был назван SMN (survival motor neuron - «ген выживаемости мотонейронов»). У людей встречаются две почти идентичные копии этого гена, которые были названы *SMN1* и *SMN2* (см. рис. 5а).

Основное различие между *SMN1* и *SMN2* определяется в седьмом экзоне. Это разница в один нуклеотид в начале седьмого экзона (С в *SMN1* и Т в *SMN2*, см. рис. 5b), которая влияет на процесс сплайсинга РНК в этом участке. Таким образом мРНК в *SMN1* включает седьмой экзон в процесс считывания информации с ДНК, а мРНК в *SMN2* – нет. (см. рис. 5c).

Седьмой экзон важен для синтеза полноценно функционирующего и стабильного SMN белка. Из-за того, что мРНК не считывает информацию с 7-го экзона ДНК гена *SMN2*, в синтезируемом данным геном белке нет всех частей, имеющих в нормальном белке. Следовательно, ген *SMN2* сам по себе не может обеспечить достаточное количество белков SMN нормальной длины, которые необходимы для полноценного функционирования моторных нейронов.

Мутации гена SMN1

Так как спинальная мышечная атрофия (СМА) имеет аутосомно-рецессивный характер наследования, люди с этим заболеванием имеют унаследованный повреждённый (мутантный) *SMN1* ген от каждого из родителей. Большинство мутаций, лежащих в основе 5qСМА являются либо делециями, либо генными конверсиями (см. рис.6).

- Делеция подразумевает частичное или полное отсутствие гена *SMN1* (рис.6а)
- При генной конверсии, ген *SMN1* превращается в ген, подобный гену *SMN2*, потому что нуклеотид «С» в 7-м экзоне заменяется на «Т» (рис.6b).

В обоих случаях (делеция и генная конверсия) у пациентов со СМА отсутствует 7-й экзон в гене *SMN1*. Это называется «гомозиготным отсутствием 7-го экзона в гене *SMN1*». В результате данной генетической поломки пациенты со СМА имеют недостаточное количество полноценного SMN белка.

Остальные мутации, лежащие в основе СМА - это точечные мутации, которые затрагивают всего несколько нуклеотидов в гене *SMN1* . Эти точечные мутации приводят к выработке нефункционального или нестабильного SMN белка. (Рис.6с).

Из-за того, что делеции и генные конверсии очень часты, а точечные мутации происходят очень редко, около 95% пациентов со СМА являются гомозиготными в отношении делеций/генных конверсий: данные мутации имеются в обеих 5-х хромосомах.

Некоторые редкие пациенты со СМА (5%) являются сложными гетерозиготами : у них имеется делеция/генная конверсия одной 5-й хромосомы и точечная мутация другой хромосомы 5.

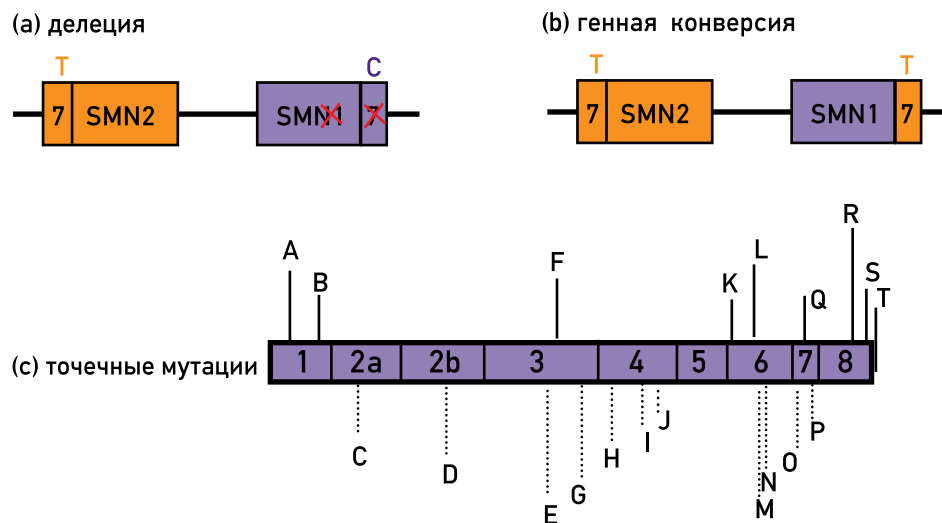


Рисунок 6.

Этот рисунок наглядно показывает три типа мутаций в гене *SMN1*: делецию, генетическую конверсию (превращение гена *SMN1* в *SMN2*), а также однонуклеотидные точечные мутации.

(a) Красным зачеркиванием накрест показана делеция. Делеция удаляет часть или весь ген *SMN1*.

(b) В случае геновых конверсий ген *SMN1* превращается в ген, подобный *SMN2* (показан изменением нуклеотида на T). Эти два типа мутаций (случаи делеции и геновой конверсии) – наиболее часто встречающиеся типы в гене *SMN1*. Около 95% пациентов с 5qCMA имеют эти мутации. Данные мутации легко обнаружить с помощью современного диагностического ДНК-теста на CMA, поскольку они приводят к потере 7-го экзона в гене *SMN1*.

(c) Точечные мутации так же 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*. Они промаркированы от A до T. Около 5% пациентов с 5qCMA имеют делецию или мутацию в результате геновой конверсии в одной хромосоме и точечную мутацию в другой. Человек с таким сочетанием мутаций (точечная мутация с делецией или с мутацией в результате геновой конверсии) не будет диагностирован как имеющий CMA с помощью диагностического ДНК-теста на CMA. Скорее всего, с помощью количественного теста, этот человек будет определен как носитель, даже если он имеет клинические симптомы CMA.

Генетическая диагностика

ЧТО ТАКОЕ ДНК-ТЕСТ?

ДНК - это генетический материал, который содержится в каждой клетке организма. Диагностика болезни и тест на носительство наиболее часто делаются с использованием небольшого образца крови, из которой получают ДНК. Если у вас нет заболевания, то эта ДНК может быть использована для того, чтобы определить являетесь ли вы носителем мутации, характерной для определенной генетической болезни в семье. Пренатальная диагностика обычно проводится с забором образца ворсин хориона (биопсия хориона) или клеток амниотической жидкости (амниоцентез).

ЗАЧЕМ ПРОВОДИТЬ ДНК-ТЕСТ?

ДНК-тестирование актуально в случае, когда генетическое заболевание диагностировано у одного из членов семьи и выявлены ответственные за его развитие генетические мутации. После получения данной информации ДНК-тестирование может быть сделано в следующих целях:

- Диагностика: определить, если ли у вас определенное генетическое заболевание.
- Тест на носительство: определить, являетесь ли вы носителем генетического заболевания.
- Пренатальное тестирование: определить, унаследовал ли ваш будущий ребенок генетическое заболевание.

В ЧЕМ РАЗНИЦА МЕЖДУ АМНИОЦЕНТЕЗОМ И ПРОБОЙ ВОРСИН ХОРИОНА?

Амниоцентез является наиболее распространенным типом пренатального тестирования. Он обычно выполняется после 14-й недели беременности. Очень тонкая игла вводится в брюшную полость женщины и извлекает амниотическую жидкость, окружающую плод. Эта жидкость содержит клетки плода, которые используются для получения ДНК, а затем для исследования на генетические заболевания, например, СМА. Риск, связанный с амниоцентезом: возможность выкидыша у 1 из 200 женщин.

Забор образца ворсин хориона (биопсия хориона) как правило, производится уже на 10-12 неделе беременности. Катетером, введенным через влагалище или очень тонкой иглой, введенной в брюшную полость, извлекаются образцы пальцевидных тканевых выступов, которые формируют плаценту (ворсины хориона). После извлечения, эти клетки используются для получения ДНК и исследования на наличие генетического расстройства (например, СМА) у плода. Риск, связанный с биопсией хориона: возможность выкидыша у 1 из 100 женщин.

ДНК-тест при 5qСМА

Существуют два типа SMN-тестирования:

- Первый SMN-тест используется для ДИАГНОСТИКИ СМА у людей, у которых есть клинические признаки мышечной атрофии, вызванной дегенерацией двигательных нейронов.
- Второй SMN-тест используется для определения статуса НОСИТЕЛЬСТВА, т.е. возможности передачи потомству мутации в гене *SMN1*. Этот тест предлагается людям с семейной историей СМА или партнеру человека, у которого уже выявлено носительство мутации в гене *SMN1*.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ SMN-ТЕСТ

Из-за того, что обе копии 7-го экзона гена *SMN1* отсутствуют у большинства людей со СМА в результате либо делеции, либо конверсии, простой ДНК-тест может быть сделан, чтобы обнаружить наличие или отсутствие *SMN1*. *SMN1* будет присутствовать, если ДНК получена от людей с одним или двумя нормальными *SMN1* генами. *SMN1* будет отсутствовать, если ДНК получена от людей с 5qСМА.

Поскольку около 95% пациентов со СМА обладают изменениями в ДНК, которые могут быть обнаружены с помощью этого теста, а именно гомозиготными мутациями в результате делеции/генной конверсии, диагностический SMN-тест имеет чувствительность около 95%. Это означает, что современный тест на диагностику СМА может определить 95% пациентов, имеющих 5qСМА. Диагностический SMN тест не несет никакой информации для пациентов без 5qСМА.

1 из 20 пациентов (около 5%) с 5qСМА имеет редкие точечные мутации, которые невозможно обнаружить с помощью описанного SMN-теста. Большинство из этих людей со СМА имеют один ген *SMN1*, в котором отсутствует 7-й экзон, а второй ген *SMN1* с редкой точечной мутацией. Генетический анализ должен выявить *SMN1* мутации в обоих генах, чтобы подтвердить, что такой человек имеет 5qСМА.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ SMN-ТЕСТ НА НОСИТЕЛЬСТВО СМА

Скрининг на носительство является одним из видов генетического тестирования. Это дополнительный лабораторный тест, который использует небольшой образец крови. Результаты покажут человеку, носит ли он или она одну копию мутированного гена или его делецию, а также определит риск рождения ребенка с данным заболеванием. Скрининг на носительство может быть предусмотрен для людей, пар или групп населения, которые находятся в группе риска определенных заболеваний, например:

- 1 из 50 человек в общей популяции являются носителями СМА.
- 1 из 10 000 младенцев в США рождаются со СМА (прим. переводчика: 1 на 6 000 в мире)

Диагностический SMN-тест недостаточно чувствительный, чтобы определить имеет человек одну или две копии *SMN1*. Он выявляет только наличие или отсутствие *SMN1*. Таким образом, диагностический SMN-тест не может отличить здоровых лиц от носителей.

Количественный ПЦР-анализ (полимеразная цепная реакция) используется для определения статуса носительства. Несмотря на то, что этот анализ является более сложным и затратным по времени, он очень чувствительный.

- Люди с одной копией *SMN1* являются носителями 5qСМА. Можно быть абсолютно уверенным в том, что человек с только одной копией *SMN1* действительно является носителем 5qСМА, потому что большинство 5-х (пятых) хромосом имеют только один ген *SMN1* (около 95%).

Насколько мы можем быть уверены в том, что люди с двумя копиями *SMN1* не являются носителями? В общей популяции около 2-3% 5-х хромосом вместо одной имеют две копии гена *SMN1*.

- Даже, если тест на носительство показывает, что человек имеет две копии *SMN1*, у некоторых людей имеются две копии *SMN1* на одной хромосоме 5 и полное отсутствие копий гена *SMN1* во второй хромосоме 5. Такой человек будет являться носителем, но это не обнаружится с помощью современных тестов на носительство. Это происходит с вероятностью около 2-3%.

Нам также известно, что совершенно новые мутации обнаруживаются примерно у 2% семей со СМА. Совершенно новые или “de novo” мутации – это мутации, которые произошли спонтанно в яйцеклетке или сперматозоиде, т.е. не были получены от родителей по наследству.

- Родитель с «de novo» мутацией в яйцеклетке или сперматозоиде будет иметь две копии *SMN1* в клетках крови (т.е. по анализу ДНК крови не являться носителем), но риск рождения ребенка со СМА по-прежнему останется через передачу «de novo» мутации с яйцеклеткой или сперматозоидом.

По причине существования двух *SMN1* генов в одной хромосоме, *SMN1* точечных мутаций и «de novo» *SMN1* мутаций, количественный *SMN1* анализ на носительство не может иметь 100% чувствительность. Количественный *SMN1* тест на носительство может обнаружить 90% носителей в общей популяции.

НУЖНО ЛИ ПРОХОДИТЬ ДНК-ТЕСТ?

Решение о прохождении ДНК-теста или помещении ДНК в банк - сугубо индивидуальное. Члены семьи, которым ДНК-тестирование принесет наибольшую пользу, определяются через механизм наследования генетического расстройства. Медицинские работники (врач, генетический консультант и т.д.) помогут вам оценить целесообразность проведения ДНК-тестирования конкретно в вашем случае. Получив всю необходимую информацию, вы можете принять решение, которое подходит именно вам и вашей семье.

ЗАЧЕМ ПОМЕЩАЮТ ДНК В БАНК?

Если ДНК-анализ на определение генетического расстройства на данный момент недоступен, то Вы можете хранить свою ДНК до тех пор, когда ДНК-тест не станет доступен в будущем. Это особенно актуально для случаев без 5qСМА. ДНК будет получена из крови и может храниться в течение многих лет.

Влияние гена *SMN2* на болезнь

Количество копий гена *SMN2* в популяции варьирует. Было доказано, что ген *SMN2* оказывает влияние на течение СМА: степень выраженности заболевания зависит от количества копий этого гена. Чем больше копий гена *SMN2* у человека, тем менее выражены симптомы СМА. Все пациенты со СМА являются носителями хотя бы одной копии гена *SMN2*, так как белок SMN жизненно необходим всем клеткам в организме.

Выявление корреляции между тяжестью заболевания и количеством белка SMN, синтезированного геном *SMN2*, послужило основанием к исследованию гена *SMN2* как перспективной мишени для лекарств. Каждый пациент, живущий со СМА, несет хотя бы одну копию гена *SMN2*. Потенциально, ген *SMN2* может заменять отсутствующий ген *SMN1* у этих людей. Цель исследований состоит в том, чтобы увеличить количество белка SMN, синтезированного геном *SMN2*. Достичь этой цели можно несколькими способами:

- Во-первых, активируя промотор гена *SMN2*, для того чтобы повысить выработку информационной (матричной) РНК (мРНК), и, соответственно, белка SMN.
- Во-вторых, исправляя дефекты сплайсинга мРНК гена *SMN2*
- В-третьих, выявляя вещества, стабилизирующие белок, синтезированный геном *SMN2*

Исследования на клеточных моделях СМА показали, что некоторые вещества, такие как бутират натрия, 4-фенилбутират, вальпроевая кислота, гидроксимочевина, аминокислоты ганглиозидов и акларубицин увеличивают продукцию белка SMN геном *SMN2*.

Некоторые из этих веществ (4-фенилбутират, вальпроевая кислота, гидроксимочевина) на сегодняшний день одобрены в США для лечения других болезней. Для проверки возможности применения этих веществ при СМА ведутся клинические испытания. Можно надеяться, что уникальная генетическая картина СМА – наличие запасного гена (*SMN2*) – откроет возможность эффективной лекарственной терапии этого заболевания.

Другие форма СМА

(без вовлечения хромосомы 5q)

Большое количество наследственных заболеваний моторных нейронов не обусловлены наличием мутации в гене *SMN1*. Эти заболевания называются non-5qСМА (они не вызваны мутацией в гене *SMN1* на длинном плече 5-й хромосомы). Эти заболевания также проявляются в ранней мышечной слабости, но имеют ряд отличительных особенностей. К таким особенностям может относиться преимущественное поражение дистальных (то есть ближе к свободному концу конечности) мышц, ранние контрактуры, паралич диафрагмы и, как следствие, врожденное нарушение дыхания, и мозжечковая дегенерация. Некоторые из этих форм СМА могут быть диагностированы с помощью исследования ДНК; в других случаях диагностика невозможна, так как пораженные гены на сегодняшний день не установлены. Некоторые формы СМА, отличные от 5qСМА, перечислены в Таблице 1.

Название	Альтернативные названия и обозначения (англ.)	Тип наследования
Х-сцепленная спинальная амиотрофия 1-го типа (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy)	SBMA, CMAX1, X-linked 1, Kennedy Disease	Х-сцепленный, рецессивный
Х-сцепленная спинальная амиотрофия 2-го типа (Arthrogryposis Multiplex Congenital)	AMC, CMAX2, X-linked 2	Х-сцепленный, рецессивный
Х-сцепленная спинальная амиотрофия 3-го типа (Spinal Muscular Atrophy Distal, X-linked)	CMAX3, DCMAX, X-linked 3	Х-сцепленный, рецессивный
Дистальная спинальная амиотрофия с преимущественным поражением голосовых связок (Motor neuronopathy, distal with vocal cord paralysis)	DHMNVP, type VII, HMN VII, HMN7 Harper-Young myopathy	Аутосомно-доминантный
Множественный артрогрипоз, врожденный нейрогенетический тип Arthrogryposis Multiplex Congenita, neurogenetic type	AMCN	Аутосомно-рецессивный
Дистальная спинальная амиотрофия 5-го типа (CMA, Distal, Type V)	DCMAV, HMNV, dHMNV	Аутосомно-доминантный
Дистальная спинальная амиотрофия 1 (SMA with respiratory distress 1)	CMARD1, type VI, HMV VI	Аутосомно-рецессивный
Лопаточно-малоберцовая спинальная амиотрофия (SMA, congenital, scapuloperoneal amyotrophy)	SPSMA	Аутосомно-доминантный
Спинальная амиотрофия Финкеля, (SMA, proximal, adult)	Finkle type	Аутосомно-доминантный

Таблица 1. Другие формы спинальных мышечных атрофий

Дополнительная информация (на английском языке):

Интернет-страница организации «CURE SMA»:
www.cureSMA.org

Американский Колледж Медицинской Генетики:
www.acmg.net

Американский Колледж Акушерства и Гинекологии:
www.acog.org

Национальное Общество Консультантов-Генетиков:
www.nsgc.org

Институт Генетики и Экстракорпорального Оплодотворения:
www.givf.com

Дополнительная информация (на русском языке):

Интернет-страница организации «Семьи SMA»:
www.f-sma.ru

Организация «CURE SMA»

CURE SMA – организация, созданная для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) – генетического заболевания, забирающего у человека возможность самостоятельно ходить, есть и даже дышать. СМА – одна из наиболее распространённых генетических причин смерти детей в возрасте до года.

С 1984 года мы инвестируем и определяем направление научных исследований, которые сформировали современное представление о СМА. На сегодняшний день, мы находимся на грани прорыва в лекарственной терапии. Мы ждем лекарства, которое поможет нашим детям стать сильнее, жить дольше и выздороветь.

Мы владеем глубокими знаниями о СМА – от реальностей повседневной жизни с болезнью, до подробностей лечения и ухода. До тех пор пока у нас нет лекарства, мы делаем все чтобы поддержать семьи, которые затронула эта болезнь.

Узнайте больше о том как помочь нам в разработке лечения и поддерживающей терапии на сайте www.curesma.org



Cure SMA
925 Busse Road,
Elk Grove Village, IL 60007



E-mail: info@curesma.org



Phone: 1.800.886.1762
Fax: 847.367.7623



We're on the Web!
www.cureSMA.org

Союз «Семьи СМА»

Союз «Семьи СМА» - российская организация, объединяющая родителей детей-инвалидов и взрослых пациентов с диагнозом спинальная мышечная атрофия.

Союз «Семьи СМА» был организован в 2014 году. Основным направлением деятельности является информационная и консультативная поддержка семей со СМА в России, а также содействие и привлечение внимания к проблемам и нуждам семей со СМА со стороны органов государственной власти, социальных служб и медицинского сообщества.



Наш сайт: f-sma.ru



E-mail: f-sma@mail.ru



Телефон: +7 985 442 5050

Краткие факты

1. СМА это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в обеих копиях гена *SMN1* на 5-й хромосоме. Такой вариант заболевания называется 5qСМА.
2. Люди, имеющие одну дефектную копию гена *SMN1* являются носителями заболевания; симптомы заболевания у них не проявляются.
3. Более чем в 98% случаев диагностированной СМА у ребенка, оба родителя являются носителями. В редких случаях мутация гена *SMN1* может произойти при закладке яйцеклетки или сперматозоида. В таких случаях, только один родитель является носителем дефектного гена *SMN1*.
4. Если оба родителя являются носителями, в 25% случаев ребенок имеет риск возникновения заболевания и в 50% - риск быть носителем дефектного гена. Шанс рождения здорового ребенка (без носительства) составляет 25%.
5. В результате мутации гена *SMN1* у людей со СМА синтезируется меньшее количество белка SMN. Три различных варианта мутаций могут стать причиной СМА: делеция гена *SMN1*, конверсия (замена) гена *SMN1* на ген, похожий на *SMN2*, или редкие точечные мутации в гене *SMN1*.
6. Из трех перечисленных вариантов мутаций приводящих к 5qСМА, около 95% больных имеют делеции или конверсии гена *SMN1*. Только 5% пациентов имеют точечные мутации
7. Современный диагностический ДНК-тест на СМА способен выявить наличие делеции или конверсии гена *SMN1*; однако наличие точечных мутаций установить невозможно. Это означает, что с помощью этого теста можно диагностировать СМА в 95% случаев; у оставшихся 5% пациентов, имеющих точечные мутации, диагностировать СМА с помощью данного теста невозможно.
8. В 95% случаев СМА можно диагностировать пренатально, с помощью амниоцентеза или пробы ворсин хориона.
9. ДНК-тест на носительство позволяет определить наличие дефектного гена *SMN1* у 97% людей, имеющих одну копию гена. НО: этот тест не выявляет носителей в 3% случаев, когда две копии гена *SMN1* находятся на одной хромосоме, и ни одной копии на другой хромосоме.
10. Существуют формы мышечной атрофии, не обусловленные дефектом гена *SMN1*. Эти заболевания также характеризуются врожденной мышечной слабостью и поражением двигательных нейронов. В то же время, они имеют уникальные характеристики, отличные от 5qСМА. Они вызваны мутациями других генов, расположенных на других хромосомах.



Make today a
breakthrough.



925 Busse Road,
Elk Grove Village, IL 60007
1.800.886.1762 • Fax 847.367.7623
www.cureSMA.org • info@curesma.org

Наш сайт: f-sma.ru
E-mail: f-sma@mail.ru
Телефон: +7 985 442 5050