



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ



Make today a
breakthrough.



Брошюра выпущена при поддержке
Научно-методологического центра
компании ПАУЛЬ ХАРТМАНН



Содержание

ВВЕДЕНИЕ	4	ДРУГИЕ ФОРМЫ СМА	17
ЧТО ТАКОЕ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ?		(без вовлечения хромосомы 5q)	
ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ	5	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	18
Что такое ДНК?			
Что такое хромосома?			
Что такое ген?		ОРГАНИЗАЦИИ Cure SMA и благотворительный фонд «Семьи СМА»	19
Как ген создает белок?			
ЧТО ТАКОЕ МУТАЦИИ?	7	КРАТКИЕ ФАКТЫ	20
НАСЛЕДОВАНИЕ СМА	8	Автор:	
Что такое наследственное заболевание?		Луиз Симард, Ph.D,	
Как наследуется СМА?		профессор, руководитель	
X-сцепленное наследование		Отдела биохимии и медицинской	
Какова генетическая основа 5qСМА?		генетики Университета Манитоба	
		(Канада)	
МУТАЦИИ ГЕНА <i>SMN1</i>	11	Рецензенты:	
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	13	• Джил Яреки, Ph.D	
Что такое ДНК-тест?		• Мэри Шрот, M.D.	
Зачем проводить ДНК-тест?		• Томас Приор, Ph.D.	
В чем разница между амниоцентезом и пробой ворсин хориона?		• Катрин Свобода, M.D.	
ДНК-тест при 5qСМА		• Лори Поттер	
Диагностический SMN-тест		• Гари Нориц, M.D.	
Количественный SMN-тест на носительство СМА		• Ванесса Баттиста MS, CPNP	
Нужно ли проходить ДНК-тест?			
Зачем помещают ДНК в банк?		Перевод на русский:	
ВЛИЯНИЕ ГЕНА <i>SMN2</i> НА БОЛЕЗНЬ	16	Благотворительный фонд помощи пациентам со спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семьи СМА»	
		Научная редакция перевода:	
		Савва Н.Н., к.м.н., доцент	
		Перевод выполнен с разрешения организации Cure SMA	

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 синтез белка, 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. При СМА ребенок наследует две копии мутировавшего гена: по одной от каждого родителя. Хотя у родителей, как правило, СМА не наблюдается, каждый из них 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 они 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. Периферическая нервная система — 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 все живое: молекулами, белками, клетками и генами. Их часто называют просто лабораторными исследованиями, потому что их проводят ученые 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 ответы на самые важные вопросы о биологии СМА, в том числе на вопрос о том, какие отклонения внутри организма вызывают развитие СМА. В процессе этих исследований у них рождаются новые идеи, которые становятся основой для дальнейших открытий.



Рис. 1

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

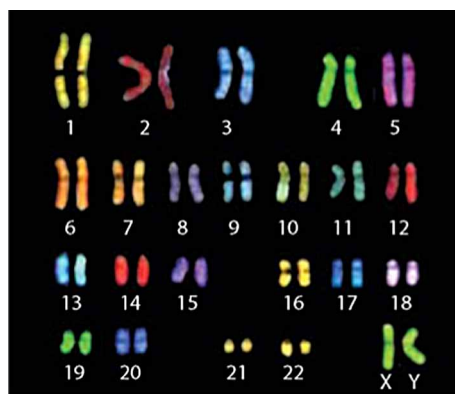


Рис. 2

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: о 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 трех миллиардов молекул ДНК, и если все их вытянуть в нить, то она была бы длиной почти в два метра. Тяжело и представить себе, как столько ДНК умещается в ядре каждой клетки. Чтобы ДНК занимала меньше места, она обернута вокруг белка и затем свернута 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 все время и во всех клетках; другой ген отвечает за производство белка клетками печени в течение короткого промежутка времени. «Двигатель» гена, называемый промотором, содержит всю информацию о том, где и когда ген будет задействован. В других участках гена, называемых экзонами, содержится «чертеж» 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. «Чертеж» производимого белка хранится в экзонах, отделенных друг от друга последовательностями, названными интронами.

Когда ДНК полностью скопирована на мРНК, интроны полностью удаляются, а экзоны соединяются друг с другом (этот процесс называется сплайсингом). Представьте себе ножницы, которые разрезают мРНК 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 отличаются друг от друга последовательностью аминокислот. Весь описанный процесс отражен в рис. 3.

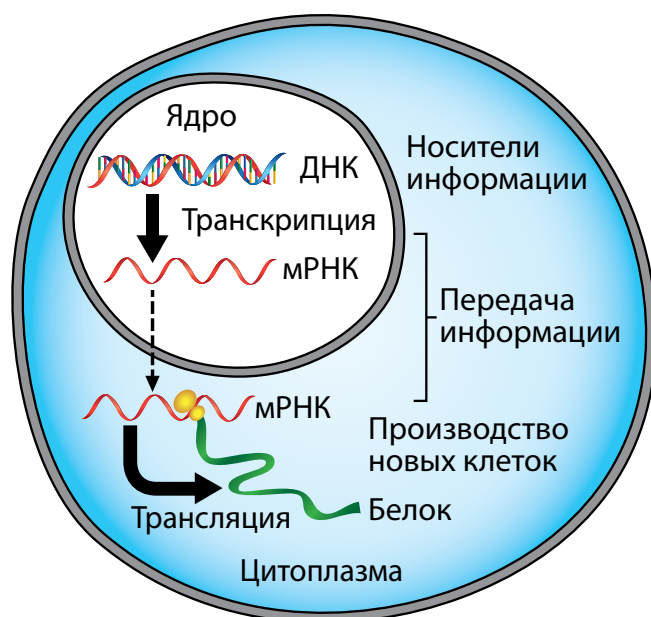


Рис. 3

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 СМА. 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 мРНК и повлияют на производство конечного белка. Мутации бывают различных видов, например:

- Ошибка в промоутере. «Двигатель» гена, называемый промоутером, запускает мРНК и определяет, где, когда и сколько мРНК будет произведено. По сути, промоутер включает и выключает ген. Если в промоутер вкралась ошибка, то ген будет производить слишком много или слишком мало мРНК.
- «Точечная» мутация в одном нуклеотиде. Если в ДНК изменился всего один нуклеотид, то в производимый белок будет вставляться другая аминокислота. Это может повлиять на свертывание белка и на его работу в клетке.
- Делеция гена *SMN1*. Если в ДНК отсутствуют маленькие участки (это и есть делеция), то измененная мРНК будет производить белок, в котором не хватает аминокислот. СМА вызывается мутацией именно такого типа.

Наследование СМА

ЧТО ТАКОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ?

В данном случае речь идет 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). Оплодотворенная яйцеклетка, из которой разовьются все клетки нашего тела, содержит 22 пары аутосом (эти 22 хромосомы одинаковы и у мужчин, и у женщин) и одну пару половых хромосом (см. рис. 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 ребенку, у которого этот признак также будет наблюдаться. Этот признак передается, даже если только один из унаследованных генов подвергается мутации.

При **аутосомно-рецессивном** наследовании определенный признак передается от обоих родителей, каждый из которых является носителем измененного гена. То есть у ребенка проявится наследственный признак, только если у него окажутся две поврежденные (мутировавшие) копии гена: одна от матери, другая от отца. Каждый родитель обычно является носителем одной поврежденной копии этого гена, и симптомы носительства измененного 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. рис. 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-й хромосоме (отсюда и название 5q).

СМА проявляется, если индивид унаследовал два измененных 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 носители. Только в 2% случаев родители не являются носителями. По приблизительной оценке, 1 из 40 человек по всему миру — носитель СМА.

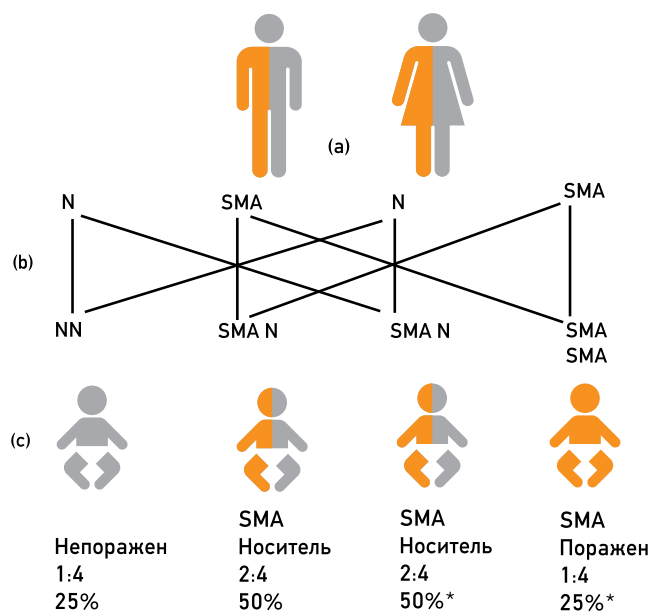
Рис. 4

Наследование СМА

СМА — 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 ген **SMN1**.

(a) 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 (SMA SMA), здоровые носители гена SMA (SMA N или N SMA), здоровый неноситель (NN). В семье, где оба родителя являются носителями (SMA 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.

Ребенок, больной СМА, рождается, 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 неносители. Выше на диаграмме (рис. 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, неносителя 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 он 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.

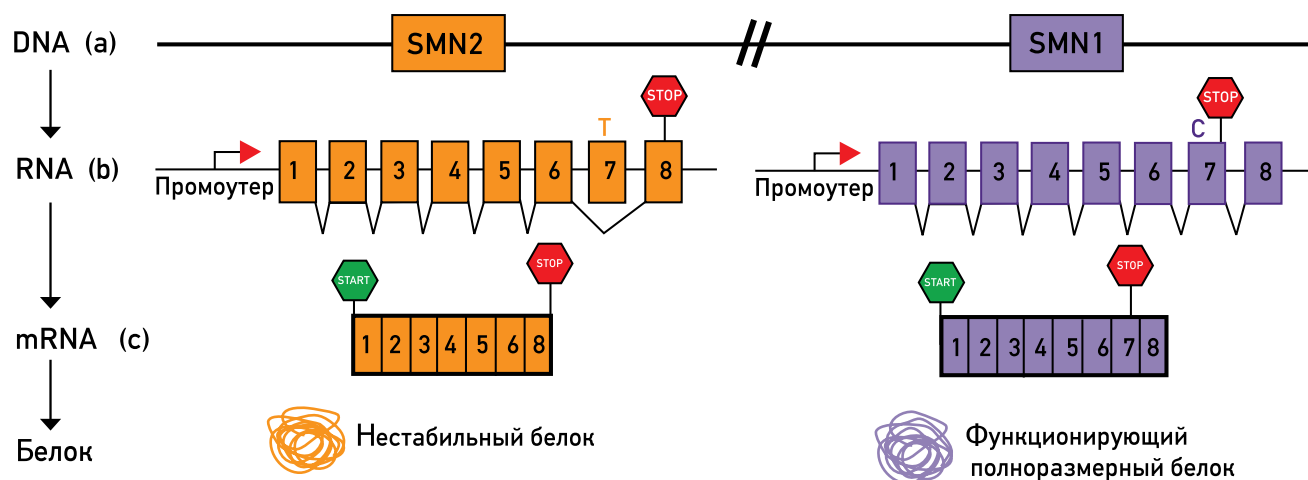


Рис. 5

Схематическое изображение участка 5-й хромосомы, который содержит два гена SMN. Копии гена SMN различаются одним нуклеотидом: у гена *SMN1* — нуклеотид С, у гена *SMN2* — нуклеотид Т. Это приводит к различиям в 7-м экзоне ДНК этих генов. И как следствие, 7-й 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-й экзон в процесс копирования, в результате синтезируется нормально функционирующий полноразмерный белок. Этот процесс объясняется ниже. (a) Структура генов *SMN1* и *SMN2* на 5-й хромосоме. (b) Структура генов SMN, которая активируется специальными промоторами (участки ДНК, «включающие» гены) для копирования. Во время копирования синтезируются подготовительные мРНК, содержащие промежуточные копии для производства белка. (c) Подготовительные мРНК-последовательности обрабатываются в процессе сплайсинга мРНК, когда определенные нуклеотидные последовательности, вырезанные из молекул мРНК, соединяются в зрелую мРНК, с которой считываются белки. В процессе сплайсинга мРНК из мРНК удаляются участки мРНК (интроны), не кодирующие белок. Оставшиеся участки называются «экзоны». Отмеченный 7-й экзон в *SMN2* не копируется мРНК из-за ошибочного сплайсинга. (d) Зрелая мРНК-последовательность, образуемая в процессе сплайсинга, служит шаблоном, с которого считываются белки клетки во время процесса трансляции.

КАКОВА ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА 5qCMA?

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

Работа ученых со всего мира, особенно команды исследователей доктора Judith Melki's, выявила ген CMA 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. 5a).

Основное различие между *SMN1* и *SMN2* находится в 7-м экзоне. Это разница в один нуклеотид в начале 7-го экзона (С в *SMN1* и Т в *SMN2*, см. рис. 5b), которая влияет на процесс сплайсинга мРНК в этом участке. Таким образом, мРНК в *SMN1* включает 7-й экзон в процесс считывания информации с ДНК, а мРНК в *SMN2* — нет (см. рис. 5c).

7-й 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.

Мутация гена *SMN1*

Так как спинальная мышечная атрофия имеет аутосомно-рецессивный характер наследования, люди с этим заболеванием получают поврежденный (мутантный) ген *SMN1* 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. 6a).
- При генной конверсии *SMN1* превращается в ген, подобный *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. 6c).

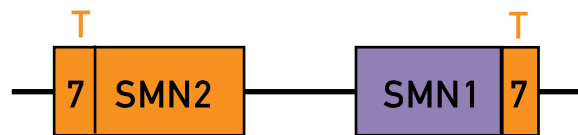
Из-за того что делеции и генные конверсии очень часты, а точечные мутации происходят очень редко, около 95% пациентов со СМА являются гомозиготными в отношении делеций / генных конверсий: данные мутации имеются в обеих 5-х хромосомах.

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

(a) Делеция



(b) Генная конверсия



(c) Точечные мутации

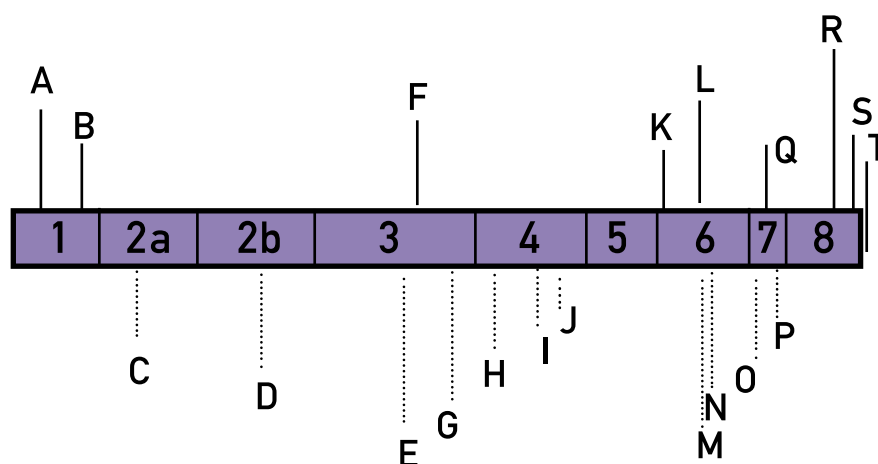


Рис. 6

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 генных конверсий **SMN1** превращается в ген, подобный **SMN2** (показан изменением нуклеотида на Т). Эти два типа мутаций (делеция и генная конверсия) 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 также 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 А до Т. Около 5% пациентов с 5qCMA имеют делецию или мутацию в результате генной конверсии в одной хромосоме и точечную мутацию в другой. Человек с таким сочетанием мутаций 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, содержащийся 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 анамнезе. 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:

- определить, есть ли у вас то или иное генетическое заболевание (диагностика);
- определить, являетесь ли вы носителем генетического заболевания (тест на носительство);
- определить, унаследовал ли ваш будущий ребенок генетическое заболевание (пренатальное тестирование).

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-й 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 5qCMA

Существуют два типа SMN-тестирования:

- 1) используется для диагностики CMA у людей, имеющих клинические признаки мышечной атрофии, вызванной дегенерацией двигательных нейронов;
- 2) используется для определения статуса носительства, то есть возможности передачи потомству мутации в гене *SMN1*. Этот тест предлагается людям с семейной историей CMA 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 CMA 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 генами *SMN1*. *SMN1* будет отсутствовать, если ДНК получена от людей с 5qCMA.

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

1 из 20 пациентов (около 5%) с 5qCMA имеет редкие точечные мутации, которые невозможно обнаружить с помощью описанного SMN-теста. У большинства из этих людей со CMA есть 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 5qCMA.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ SMN-ТЕСТ НА НОСИТЕЛЬСТВО CMA

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 категорий населения, которые находятся в группе риска определенных заболеваний, например:

- 1 из 50 человек в общей популяции является носителем CMA;
- 1 из 10 000 младенцев в мире рождается со CMA.

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 требует больших временных затрат, 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 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 есть две копии *SMN1* на одной 5-й хромосоме и полное отсутствие копий гена *SMN1* на второй 5-й хромосоме. Такой человек будет являться носителем, но это не обнаружится с помощью современных тестов на носительство. Такая ситуация 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, то есть не были получены от родителей по наследству.

- Родитель с *de novo* мутацией в яйцеклетке или сперматозоиде будет иметь две копии *SMN1* в клетках крови (то есть 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 генов *SMN1* 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 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, пока 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 варьируется. 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:

- 1) активируя промотор гена *SMN2*, чтобы повысить выработку информационной (матричной) мРНК (мРНК) и соответственно белка SMN;
- 2) исправляя дефекты сплайсинга мРНК гена *SMN2*;
- 3) 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 сегодня 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 формы СМА

(без вовлечения хромосомы 5q)

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

Табл. 1

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

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 благотворительного фонда «Семьи СМА»:

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 распространенных 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 сегодня мы находимся на грани прорыва в лекарственной терапии. Мы ждем лекарство, 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

БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД «Семьи СМА»

Благотворительный фонд «Семьи СМА» — единственная в России организация, специализирующаяся на помощи семьям, столкнувшимся со спинальной мышечной атрофией.

С 2014 года наш фонд помогает больным СМА и их близким, не только оставаясь с ними в постоянном контакте, но и развивая системные проекты, которые дают возможность с каждым днем увеличивать объем помощи. Деятельность фонда направлена на обучение специалистов и родителей, распространение знаний и повышение уровня информированности о заболевании. Мы постоянно на связи с ведущими российскими и мировыми экспертами по СМА, регулярно переводим на русский язык и издаем информационные материалы, исследования и новости о заболевании и терапии. Мы всегда рады поделиться собственным опытом и наработками не только с подопечными, но и с другими некоммерческими организациями и медицинскими учреждениями.



Наш сайт: f-sma.ru



E-mail: info@f-sma.ru



Телефон: +7 (495) 544-49-89

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 у ребенка СМА 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 у 5% пациентов есть 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.



HARTMANN

Создавая здоровое
будущее

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО УХОДА ПРИ НЕДЕРЖАНИИ от немецкой медицинской компании ХАРТМАНН



MoliCare® Premium soft

Воздухопроницаемые подгузники

Нормализуют состояние кожи при недержании мочи:

- воздухопроницаемые
- с антимикробным действием*
- с трехслойной впитывающей подушкой и системой защитных бортиков



Детские пеленки HARTMANN®

Одноразовые гигиенические впитывающие пеленки

Впитывающий слой изготовлен из отбеленной без хлора целлюлозы. Водонепроницаемый нижний нескользящий слой препятствует смещению пеленки и образованию складок.



Menalind® professional

Средства ухода за кожей

Для гигиенического ухода за кожей под подгузником используйте профессиональную косметику для очищения, защиты, увлажнения и питания кожи Меналинд профэшнл.

Вернуть комфорт близких просто

* «Здоровье кожи и недержание мочи». Проф. Х. Смола и соавт. «Медицинские технологии ПАУЛЬ ХАРТМАНН», № 2/2013.

Бесплатная горячая линия по РФ: **8 800 505 12 12**
Информационный вебсайт: **www.molicare.su**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОБРАТИТЕСЬ К СПЕЦИАЛИСТУ.



Создавая здоровое
будущее



Профилактика заболеваний ротовой полости

PAGAVIT / ПАГАВИТ

Палочки с ватной головкой, пропитанные глицерином

Для ухода за ротовой полостью тяжелобольных пациентов,
для пациентов с брекетами и для увлажнения полости рта перед операциями.
Облегчают ежедневный уход за полостью рта.

Бесплатная горячая линия по РФ: **8 800 505 12 12**
Информационный веб-сайт: **www.molicare.su**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОБРАТИТЕСЬ К СПЕЦИАЛИСТУ.



**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: info@f-sma.ru
Телефон: + 7 (495) 544-49-89