

spinální svalová atrofie

**SMA**

# GENETIKA



**Příručka pro  
rodiče  
a odborníky**

# GENETIKA

## SPINÁLNÍ SVALOVÉ ATROFIE

### poděkování

hlavnímu autorovi:

**Louise Simard, Ph.D.**

Professor and Head

Department of Biochemistry and

Medical Genetics

University of Manitoba, Canada

americké Family of SMA za poskytnutí svolení k překladu  
této brožury do českého jazyka

# Obsah

ÚVOD	3
Co je to spinální svalová atrofie?	
ÚVOD DO GENETIKY	4
Co je to DNA?	
Co je to chromozóm?	
Co je to gen?	
Jak gen vyrábí protein?	
Co jsou to mutace?	
DĚDIČNOST SMA	7
Co je to dědičnost?	
Jak se dědí SMA?	
Autozomálně dominantní.	
Autozomálně recesivní.	
Dědičnost vázaná na X chromozóm.	
Jaký je genetický základ 5q-SMA?	
MUTACE GENU SMN1	10
GENETICKÉ TESTOVÁNÍ	12
Co je to DNA testování?	
Proč děláme testy DNA?	
Jaký je rozdíl mezi amniocentézou a odběrem vzorku choriového klku?	
Test DNA na 5q-SMA.	
Diagnostický test na SMN.	
Kvantitativní test přenašeče genu SMN.	
Jakou máme jistotu, že jedinci se 2 kopiemi genu SMN1 nejsou přenašeči?	
Musím jít na test DNA nebo dát svou DNA do banky?	
Proč banka DNA?	
GEN SMN2 JAKO MODIFIKÁTOR NEMOCI?	15
FORMY NON-5q SMA	16
PRO VÍCE INFORMACÍ	17
O RODINÁCH SMA	18
Poslání	
Vize	
Kontaktní informace	
Fakta	

# ÚVOD

## Co je to spinální svalová atrofie?

Spinální svalová atrofie ( SMA) je často nazývána mnoha odbornými výrazy jako např. „genetické onemocnění“, „autozomálně recesivní porucha“, „nemoc motorických neuronů“ nebo „nervosvalové onemocnění“.

## SMA je genetické onemocnění

Genetický znamená týkající se genů. Geny jsou zodpovědné za valnou většinu našich vlastností a jedinečných charakteristik. U SMA jde o mutaci v genu zodpovědného za protein, který přispívá k normální funkci svalů a kontrole končetin, břicha, hlavy a krku, hrudníku a dýchacích svalů.

## SMA je autozomálně recesivní genetická porucha

Autozomálně recesivní vypovídá o způsobu, jakým se nemoc dědí nebo přenáší z rodičů na jejich děti. U SMA postižené dítě dostává dvě kopie mutovaného genu, po jedné od každého rodiče. Ačkoli není charakteristicky postižen SMA, každý rodič předává jednu kopii mutovaného SMA genu.

## SMA je onemocnění motorických neuronů.

Motorický neuron je typ neuronu (nebo nervu), který je při SMA postižen. Neuron je nervová buňka, která je schopná přijmout, vést a odpovědět na speciální signály. Motorický neuron si můžeme představit jako drát, který přenáší zprávy do nebo ze svalů odpovědných za pohyb a kontrolu hlavy, krku, hrudníku, břicha a končetin.

Při SMA nemají motorické neurony v míše dostatek určitého proteinu zvaného SMN protein. Tyto motorické neurony následně nefungují normálně a mohou odumírat, což vede ke svalové slabosti a atrofii ( sesychání).

## SMA je nervosvalové onemocnění

Nervosvalové onemocnění ( NMD) je onemocnění, které postihuje periferní nervový systém včetně těl motorických neuronů ( nacházejících se uvnitř míchy), axonů motorických neuronů ( výběžků jejich těl směrem do svalů), nervosvalových spojení ( kontakt mezi axony motorických neuronů a svaly), nebo svalů samotných. Centrální nervový systém tvoří mozek a mícha. Periferní nervový systém je vše mimo mozek a míchu. Úkolem periferního nervového systému je vysílat informace do a z centrálního systému, a tím řídit svalovou aktivitu.

# Úvod do genetiky

## Co je to DNA?

Základní vědecký výzkum studuje elementární stavební prvky života včetně molekul, proteinů, buněk a genů.

Často se mluví o „laboratorním“ nebo „stolním“ výzkumu, základní vědecký výzkum provádějí vědci v laboratoři pomocí mikroskopů a Petriho misek. Jiné typy výzkumu jako třeba aplikovaný (viz další kapitola) nebo klinický výzkum vycházejí z poznatků a postupů, které vzešly ze základního vědeckého výzkumu.

Základní vědecký výzkum hraje rozhodující úlohu při objevování a testování chemických a biologických látek, které by se mohly stát léky a léčebnými postupy při léčbě SMA; a zjišťuje u již existujících léků možnost jejich působení při léčbě SMA. Testy se v této fázi provádějí na proteinech, buňkách a živých zvířatech, ale ne na lidech.

Zásadní otázky týkající se biologie SMA včetně té, co se v těle pokazilo a způsobilo tak SMA, zodpovídá základní vědecký výzkum. To vede vědecké pracovníky k mnoha klíčovým myšlenkám a postupům, které posouvají výzkum kupředu.

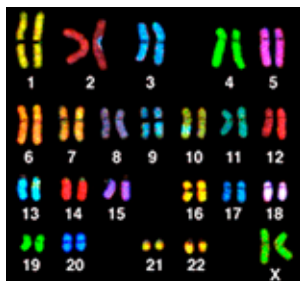
## Co je to chromozóm?

Kompletní lidský genom obsahuje 3 biliony molekul DNA a kdybychom tuto DNA natáhli, měřila by asi 5,7 stopy ( 1,7 m). Těžko si lze představit, že všechen tento materiál se vejde do jádra každé buňky! Proto se DNA stáčí kolem proteinů, a vytváří tak velmi kompaktní struktury zvané chromozómy. Každá lidská buňka obsahuje 46 chromozómů nebo 23 párů chromozómů ( jeden chromozóm z každého páru se dědí po našem otci a druhý po naší matce; viz. obr. 2).



Obr.1. Na obrázku je znázorněna dvojité šroubovice DNA. Skládá se ze čtyř rozdílných typů stavebních kamenů zvaných nukleotidy. Jsou označovány A,T,C a G. Všimněte si, že nukleotid adenin ( A ) v DNA molekule vždy tvoří páry s nukleotidem thyminem ( T ), zatímco cytosin ( C ) vždy páruje s guaninem ( G ). Tento náčrt byl převzat z [www.biotechnologyonline.gov.au/biotech/dnalook/cfm](http://www.biotechnologyonline.gov.au/biotech/dnalook/cfm)

Obr. 2 Lidé mají 23 párů chromozómů, které obsahují naši DNA. V každém páru se dědí jeden chromozóm od každého z rodičů. Tento obrázek znázorňuje 23 párů chromozómů daného jedince. Toto je příklad ženy s 22 páry autozomálních chromozómů a jedním párem X chromozómů. Muž by měl jeden chromozóm X a jeden chromozóm Y. Tento obrázek byl převzat z <http://www.genome.gov> Národního výzkumného ústavu lidského genomu v NIH.



## Co je to gen?

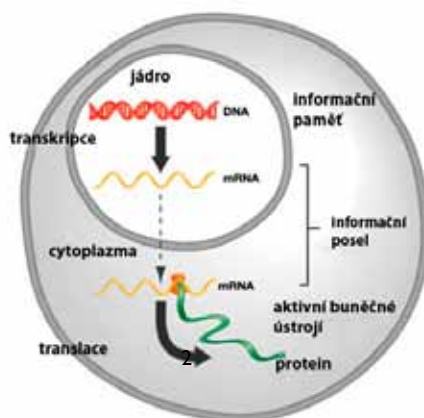
Gen je specifická sekvence DNA, která obsahuje všechny informace k vytvoření daného proteinu v určitém čase a v určitých buňkách. Každý gen kóduje určitý protein, který má v buňkách svoji vlastní úlohu. Jeden gen by mohl vyrábět neustále a ve všech buňkách nějaký protein; jiný gen může produkovat protein v jaterních buňkách po krátkou dobu. Hnací motorem genu je tzv. promotor a ten obsahuje většinu informací, které regulují, kdy a kde se gen zapne. Kód, který je projektem proteinové molekuly, je součástí oblastí zvaných exony.

## Jak gen vyrábí protein?

Nejdříve musí být DNA sekvence zkopírována do předlohy. Tato předloha je jakýmsi projektem proteinu. Stavebními prvky této předlohy zvané messengerová RNA neboli mRNA jsou molekuly tzv. ribonukleové kyseliny. Projekt proteinu je součástí exonů a exony jsou odděleny od DNA sekvence tzv. introny. Jakmile je jednou DNA zkopírována do RNA, musí být introny odstraněny a exony spojeny v procesu zvaném mRNA splicing (sestříhání). Představte si, že nůžkami rozstříhnete RNA na začátku a na konci každého exonu, odstraníte intron, a pak pomocí jehly a nitě sešijete exony dohromady a vytvoříte menší molekulu mRNA. V dalším kroku tohoto procesu se molekula mRNA využije ke tvorbě proteinu. Základními prvky proteinů jsou molekuly aminokyselin. Existuje 20 různých aminokyselin. Proteiny se liší specifickou sekvencí aminokyselin.

Celý proces je přehledně znázorněn na obrázku 3.

Obr. 3. Jak geny pracují: od DNA k mRNA a k proteinu. Geny obsažené v DNA se přepisují do předlohy zvané mRNA v buněčném procesu zvaném transkripce (přepis) a RNA splicing (sestříhání). Jak je znázorněno vlevo, toto se odehrává v části buňky zvané jádro. mRNA předlohy představují šablonu, podle které se syntetizují specifické bílkoviny, např. SMN protein významný při SMA. Proces, při kterém dochází k tvorbě bílkovin podle mRNA šablony, se nazývá translace (překlad) a probíhá v buněčné části zvané cytoplazma. Toto schéma bylo převzato z <http://fig.cox.miami.edu>.



# Úvod do genetiky - pokračování

## Co jsou to mutace?

Jakékoli chyby v DNA sekvenci se zkopírují do RNA transkriptu (přepisu) a ovlivní tvorbu konečného bílkovinného produktu. Existuje mnoho různých typů mutací, zde jsou uvedeny některé příklady:

- Motorem genu je tzv. „promotor“. Promotor řídí tvorbu RNA transkriptů, určuje kde, kdy a kolik RNA se vyrobí. Obecně kontroluje, zda je gen zapnutý nebo vypnutý. Pokud je mutace v promotoru, pak se vyrábí příliš mnoho nebo příliš málo RNA.
- Pokud je zaměněn v DNA jednotlivý nukleotid, pak je do proteinu zabudována jiná aminokyselina. To může změnit strukturu nebo funkci proteinu. Tyto typy záměn jednotlivých nukleotidů se nazývají bodové mutace.
- Pokud zcela chybějí malé části DNA, mluvíme o delecích. Podle takto zmutované mRNA se bude vyrábět protein, kde budou chybět vnitřní části. Delece SMNI genu jsou zodpovědné za SMA.

# Dědičnost SMA

## Co je to dědičnost?

V této souvislosti mluvíme o předávání genetického materiálu z jedné generace na další. Tento genetický materiál je zabalený v chromozómech a my dědíme polovinu našich chromozómů po našem biologickém otci ( ze spermie) a polovinu po naší biologické matce ( z vajíčka). Z oplozeného vajíčka vzniknou všechny buňky našeho těla, po celou dobu našeho života máme 22 párů autozomů, označovaných I až 22, a 2 pohlavní chromozómy (viz.obr.2). Pokud jsme žena, máme dva X chromozómy, jako muž máme jeden X a jeden Y chromozóm.

## Genetický znak může být dominantní nebo recesivní.

Autozomálně dominantní dědičnost spočívá v tom, že znak, který rodič na dítě přenáší, se pak také projeví. Znak se projeví dokonce i tehdy, když je mutace pouze na jednom ze zděděných genů.

Autozomálně recesivní dědičnost spočívá v tom, že oba rodiče přenášejí mutovaný gen. Takže dítě musí zdědit dvě defektní (mutované) kopie genu, jednu od každého rodiče, aby se projevil účinek poškozených genů. Rodiče nevykazují žádné symptomy, že mají ( přenášejí) mutovaný gen, protože obvykle každý rodič vlastní pouze jednu defektní kopii genu, k propuknutí nemoci jsou zapotřebí 2 defektní kopie. SMA je autozomálně recesivní onemocnění. Viz. obr. 4. ( následující strana).

## Jak se dědí SMA?

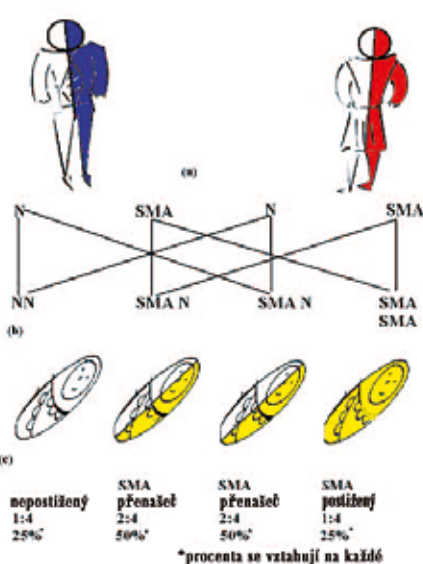
5q-SMA je autozomálně recesivní genetická porucha. Je způsobena mutacemi v genu SMN1 ( gen regulující přežití motorického neuronu), který je na chromozómu 5 ( proto je pojmenován 5q). Jedinec musí zdědit dva defektní geny SMN1, od každého rodiče jeden, aby došlo k rozvoji SMA.

Protože rodiče postiženého dítěte mají obvykle jen jeden defektní gen SMN1, nevykazují žádný projev nemoci, ani SMA nemají. Takže produkt jednoho normálního genu SMN1 postačuje k normální funkci a kompenzuje druhý defektní gen. Tato osoba je označována jako přenašeč. Každý rodič dítěte postiženého SMA je téměř vždy přenašečem. Asi u 2% případů není. Bylo zjištěno, že asi 1 člověk ze 40 lidí na celém světě je přenašečem SMA.



## SMA dědičnost - pokračování

Obrázek 4. Dědičnost SMA. SMA je autozomálně recesivní genetická porucha, kdy postižený jedinec musí mít dvě defektní kopie genu, který způsobuje onemocnění. Jednu kopii defektního genu dědí od každého rodiče. Tato situace je zde popsána. N označuje normální gen SMN1, dále SMA a defektní gen SMN1. (a) Rodiče postiženého jedince jsou typickými přenašeči defektní kopie genu, který způsobuje onemocnění a nemají projevy této nemoci. (b) Chromozómy nesoucí gen SMN jsou přenášeny na potomky z jedné generace na další, kdy vznikají postižení přenašeči (SMA SMA), nepostižení přenašeči (SMA N nebo N SMA) nebo zdraví jedinci, kteří nejsou přenašeči (NN). V rodině, kde jsou oba rodiče přenašeči (SMA N), je 25% pravděpodobnost, že jejich děti budou mít dvě defektní kopie genu SMN1 a budou mít SMA, a 50% pravděpodobnost, že jejich děti budou přenašeči, ale ne nemocní touto chorobou, a 25% pravděpodobnost, že jejich děti budou mít dva normální geny SMN1 a nebudou nemocné.



Dítě postižené SMA se narodí dvěma SMA přenašečům nebo přenašeči SMA a osobě, která má SMA. Rodiče, kteří jsou oba přenašeči, mohou mít děti, které by mohly být nemocné, přenašeči nebo budou zdraví jedinci. Graf uvedený výše (obr.4) ukazuje možné kombinace genů, které mohou nastat u každého dítěte dvou přenašečů SMA. Každé těhotenství má:

- 25% pravděpodobnost, že by se mohlo narodit dítě postižené SMA,
- 50% pravděpodobnost, že by dítě mohlo být přenašeč SMA a
- 25% pravděpodobnost, že by dítě nemělo SMA a nebylo ani přenašečem SMA.

### Co je to dědičnost vázaná na X chromozóm?

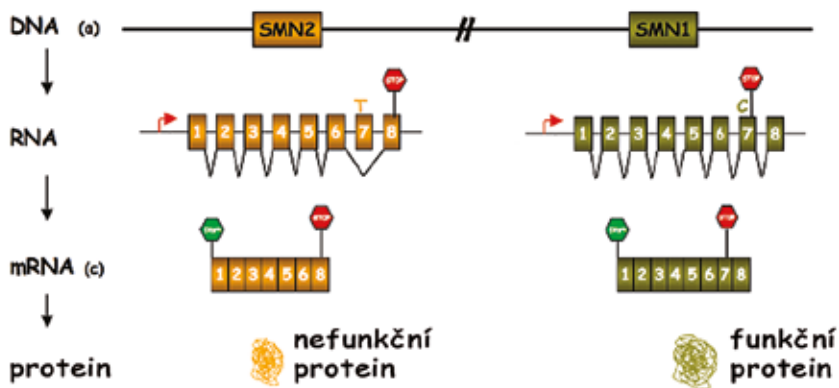
Vzhledem k tomu, že většina genů vázaných na pohlaví je zjištěna na X chromozómech, dědičnost vázaná na pohlaví je zpravidla vázaná na X chromozóm. Ještě jednou, znak může být dominantní nebo recesivní. V případě dominance se znak projeví jak u žen tak u mužů a postačí mutace pouze v jednom genu vázaném na X chromozóm. Pokud je znak recesivní, obvykle se tento znak projeví pouze u mužů, protože mají jen jeden X chromozóm.

## Jaká je genetická podstata 5q SMA?

Genetické liniové studie rodin, kde se objevila SMA, dovolily vědcům v roce 1992 lokalizovat oblast obsahující gen zodpovědný za SMA na dlouhém rameni chromozómu 5. Celosvětové úsilí, a zvláště práce výzkumného týmu Dr. Judith Melki, vyústilo v identifikaci genu SMA v roce 1995; tento gen byl nazván SMN jako gen „regulující přežití motorického neuronu“. Lidé mají dvě téměř identické kopie tohoto genu, které jsou označovány jako SMN1 a SMN2 (viz. obrázek 5a).

Hlavní rozdíl mezi SMN1 a SMN2 je zjištěn v exonu 7. Jedná se o rozdíl v jednom nukleotidu na začátku exonu 7 ( C u SMN1 a T u SMN2, viz. obrázek 5b), který je důležitý při RNA splicing (sestříhu) genu SMN. Takže SMN1 mRNA obsahuje exon 7, zatímco u SMN2 mRNA zpravidla chybí exon 7 (viz. obrázek 5c).

Přítomnost exonu 7 je rozhodující při tvorbě plně funkčního a stabilního proteinu SMN. Protože u mRNA z genu SMN2 chybí exon 7, protein vytvořený z genu SMN2 postrádá velký kus normálního proteinu. Samotný gen SMN2 tedy nemůže zajistit dostatečné množství plně funkčního proteinu SMN ( normální délky obsahující exon 7), který je nutný pro udržení života motorických neuronů.



Obrázek 5. Schéma části chromozómu 5, který obsahuje dva SMN geny. Hlavním rozdílem mezi oběma kopiemi genu je záměna nukleotidu C ( SMN1) za T (SMN2) v exonu 7 jejich DNA. Kvůli tomuto rozdílu SMN2 většinou produkuje předlohu mRNA bez exonu 7 a vyrábí menší, nestabilní protein SMN2. SMN1 produkuje předlohu mRNA včetně exonu 7 a vyrábí funkční protein SMN I v plné délce. Tento proces je vysvětlen níže. (a) Uspořádání genů SMN1 a SMN2 na chromozómu 5. (b) Geny SMN jsou spouštěny svými příslušnými promotory ( oblasti DNA, které zapínají geny) v procesu zvaném transkripce. Transkripce vzniká prozatímní RNA, která obsahuje meziprodukt předlohy, podle které se tvoří protein. (c) Přečodný RNA posel vzniká během procesu tzv. RNA splicing (sestříh), tím se vytvoří použitelná předloha pro produkci proteinu. RNA splicing odstraňuje části RNA tzv. introny z přečodné předlohy, ty pak nejsou součástí proteinové předlohy. Zbylé oblasti předlohy jsou tzv. exony. Všimněte si, že exon 7 chybí u mRNA pro SMN2 kvůli defektnímu procesu RNA splicing. (d) Konečná verze předlohy mRNA, která vzniká v procesu sestřihávání (splicing), slouží jako šablona k produkci proteinu v procesu zvaném translace.

# Mutace SMN1

Jelikož je SMA autozomálně recesivní porucha, jedinci s touto nemocí pokaždé zdělili defektní gen SMN1 od obou rodičů.

Většina mutací zodpovědných za 5q-SMA jsou buď delece, nebo genové konverze. Viz. obrázek 6.

- Delece zahrnuje částečné nebo úplné odstranění genu SMN1 (obrázek 6a).
- U genové konverze dochází k „záměně“ genu SMN1 za gen podobný SMN2, protože „C“ v exonu 7 je zaměněno za „T“ (obrázek 6b).

V obou případech, u delece i genové konverze, u pacientů se SMA chybí exon 7 genu SMN1, hovoříme o homozygotní absenci exonu 7 genu SMN1. Proto pacienti se SMA vytvářejí nedostatečné množství proteinu SMN normální délky (včetně exonu 7).

Další mutace způsobující SMA jsou bodové mutace, které postihují pouze několik málo nukleotidů v genu SMN1. Tyto mutace vedou k produkci nefunkčního nebo nestabilního proteinu SMN. (Obrázek 6c).

Protože jsou delece a genové konverze velmi časté a bodové mutace spíše vzácné, 95% pacientů se SMA jsou homozygotní na mutace typu delece/genová konverze: mají mutace typu delece/genová konverze na obou svých chromozómech 5. Vzácně jsou někteří pacienti SMA (asi 5%) smíšené heterozygoti: mají mutace typu delece/genová konverze na svém jednom chromozómu 5 a bodovou mutaci na svém druhém chromozómu 5.

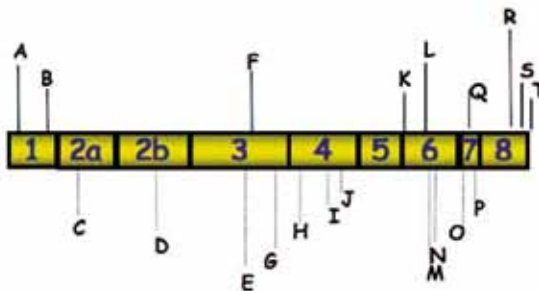
(a) delece



(b) genová konverze



(c) bodové mutace



Obrázek 6. Tento obrázek znázorňuje tři typy mutací: delecí, genovou konverzi genů SMN1 a SMN2 a jednonukleotidové bodové mutace. (a) XX označují delecí. Delece odstraňuje část nebo celý gen SMN1. (b) U genové konverze je gen SMN1 zaměněn za gen podobný SMN2 (označený nukleotidovou záměnou na T). Tyto dva typy mutací (delece a genová konverze) představují nejčastější typy zjištěné u genu SMN1. Asi 95% 5q-SMA pacientů mají tyto typy mutací a ty se dají snadno určit běžnými diagnostickými testy na SMA, protože se projevují ztrátou exonu 7. (c) U genu SMN1 jsou pozorovány také bodové mutace, ale s mnohem menší frekvencí než předešlé typy mutací. Zde jsou znázorněna místa bodových mutací, která byla zjištěna u genu SMN1. Označené jsou A místo T. Asi 5% 5q-SMA pacientů má delecí nebo genovou konverzi na jednom chromozómu a bodovou mutaci na druhém chromozómu. Jedinec s takovou kombinací mutací (bodová mutace buď s delecí nebo genovou konverzí) nebude diagnostikován jako nemocný SMA, když se použije SMA diagnostický test pouze na jednu kopii genu SMN1. Spíše se tato osoba bude jevit jako přenašeč, použije-li se kvantitativní test na přenašeče, dokonce i když má projevy SMA.

# Genetické testování

## Co je to testování DNA?

DNA je genetický materiál obsažený v každé buňce těla. Diagnostické testy a testy na přenašeče se nejčastěji provádějí z malého vzorku krve, ze kterého se izoluje DNA. Pokud nejste nemocní, tato DNA může určit, jestli přenášíte mutaci genetické poruchy ve vaší rodině. Prenatální diagnostika se obvykle provádí odebráním vzorku z choriového klku nebo buněk z amniové tekutiny.

## Proč testovat DNA?

Testování DNA je důležité v případě, že u rodinného příslušníka byla zjištěna genetická porucha a v případě, že mutace způsobující tuto genetickou poruchu jsou známy. Pokud jsou tyto informace dostupné, testování DNA může být provedeno s následujícími cíli:

- Diagnostika: k určení, jestli máte specifickou genetickou poruchu.
- Testování přenašeče: k určení, jestli jste přenašeč genetické poruchy.
- Prenatální testování: k určení, jestli vaše nenarozené dítě nezdědilo genetickou poruchu.

## Jaký je rozdíl mezi amniocentézou a odebráním choriového klku?

Amniocentéza je nejobvyklejší typ prenatálního testu. Tento test se obvykle provádí po 14. týdnu těhotenství. Velice tenká jehla se zavede do matčina břicha a odebere se amniová tekutina obklopující plod (fetus). Tato tekutina obsahuje fetální buňky, které jsou použity k izolaci DNA a následně vyšetřeny na genetickou poruchu, jako je SMA. Riziko potratu spojené s amniocentézou je 1:200.

**Odběr choriového klku (CVS)** je obvykle prováděn co nejdříve mezi 10.-12. týdnem těhotenství. Vzorky struktur podobných prstům, které vytváří placenta (choriové klky), jsou odebrány pomocí katetru přes pochvu nebo pomocí velmi tenké jehly zavedené do břicha. Odebrané vzorky slouží k izolaci DNA a následnému určení, jestli plod má genetickou poruchu, jako je SMA. Riziko potratu spojené s CVS je 1:100.

## Testování DNA na 5q-SMA

Existují dva typy testů SMN:

- Jeden SMN test používaný k DIAGNOSTICE jedinců se SMA zkoumá svalovou atrofií způsobenou degenerací motorických neuronů.
- Druhý SMN test se používá k určení přenašeče, tj. možnosti přenosu mutace genu SMN1 na potomka. Tento test je nabízen jedincům se SMA v rodinné anamnéze, nebo partnerům, o nichž se ví, že jsou přenašeči SMA.

### Diagnostický test na SMN.

Protože u většiny jedinců se SMA chybějí obě kopie exonu 7 genu SMN1, buď kvůli deleci nebo konverzi, může se provádět jednoduchý test na DNA, kterým se zjistí přítomnost nebo absence genu SMN1. Gen SMN1 bude přítomný v izolované DNA u jedinců s 1 nebo 2 normálními geny SMN1. U jedinců s 5q-SMA bude v izolované DNA chybět gen SMN1.

Protože asi 95% pacientů se SMA má změny v DNA, které mohou být zjištěny tímto testem, zejména homozygotní mutace typu delece/genové konverze, diagnostický test na SMN by měl mít 95% citlivost. Jinými slovy běžný diagnostický test na SMN odhalí 95% pacientů se SMA, kteří mají 5q-SMA. Diagnostický test na SMN není vhodný pro non-5q-SMA.

Asi 1 pacient s 5q-SMA z 20 (5%) má vzácné bodové mutace, které není možné zjistit pomocí testů na SMN popsaných výše. U většiny těchto jedinců se SMA bývá gen SMN1, u kterého chybí exon 7, a ve druhém genu SMN1 je vzácná bodová mutace. Rozpoznány musejí být mutace v obou genech SMN1, abychom mohli potvrdit, že tento jedinec má 5q-SMA.

### Kvantitativní SMN test přenašeče.

Screening přenašečů je typem genetického testování. Představuje fakultativní laboratorní test, který pracuje s malým vzorkem krve. Výsledky ukáží, jestli je osoba přenašečem, nebo má 1 kopii mutovaného genu, nebo genu s delecí, a určí riziko narození dítěte postiženého touto nemocí. Screening přenašeče může pomoci jedincům, párům nebo skupinám v populaci, u kterých se zvažuje riziko určitých poruch.

- 1 člověk ze 40 v celkové populaci je přenašečem SMA z odhadovaného celkového počtu 7,5 milionů přenašečů v USA.
- 1 novorozenec ze 6000 se v USA narodí se SMA.

Diagnostický test na SMN není dostatečně citlivý, aby určil, zda má jedinec jednu nebo dvě kopie genu SMN1, je schopný pouze zjistit, jestli je gen SMN1 přítomný nebo chybí. Proto nemůže diagnostický test na SMN odlišit nepostižené jedince od přenašečů SMA.

## Genetické testy - pokračování

Kvantitativní test PCR se používá k určení přenašeče. I když je tento test komplexnější a trvá déle, je velmi citlivý.

- Jedinci s jednou kopií genu SMN1 jsou přenašeči 5q-SMA. Můžeme si být jisti, že jedinec s jednou kopií je skutečně přenašečem 5q-SMA, protože většina chromozómů 5 má pouze 1 gen SMA (asi 95%).

Jak si můžeme být jisti, že jedinci se 2 kopiemi genu SMN1 nejsou přenašeči? Celkově jsou v populaci 2 až 3% chromozómů 5, které mají dvě kopie genu SMN1 místo jedné.

- Dokonce i když test na přenašeče ukáže, že osoba má dvě kopie genu SMN1, mohou někteří jedinci mít 2 kopie genu SMN1 právě na jednom chromozómu a žádnou kopii SMN1 na druhém chromozómu. Tato osoba bude přenašečem, ale nebude to možné odhalit pomocí běžných testů na přenašeče. K tomuto dochází ve 2 až 3%.

Ví se také, že tzv. nové mutace jsou zjištěny u asi 2% rodin se SMA. Označení nová nebo „de novo“ mutace je mutace, ke které dochází ve vajíčku nebo spermii, ale stejnou mutaci rodiče nemají.

- Rodič s „de novo“ mutací ve vajíčku nebo spermii by měl v krevních buňkách 2 kopie SMN1 (není přenašeč), přesto existuje riziko, že bude mít dítě se SMA kvůli „de novo“ mutaci ve svém vajíčku nebo spermatických buňkách.

Citlivost kvantitativního testu na přenašeče SMN1 není 100%, protože existují případy, kdy na jednom chromozómu jsou 2 geny SMN1, dochází k bodovým a „de novo“ mutacím v genu SMN1. Kvantitativní test na přenašeče SMN1 může odhalit asi 90% přenašečů v celkové populaci.

### Musím si nechat udělat test DNA?

Rozhodnutí, zda si necháte udělat test DNA nebo zda dáte či nedáte DNA do banky nebo ne, záleží na každém jednotlivci. Rodinní příslušníci, kteří by měli největší prospěch z DNA testu, budou závislí na dědičném vzorci genetické poruchy. Zdravotníci (lékaři, genetičtí poradci apod.) vám pomohou stanovit, jestli by pro vás byl test DNA výhodný. Po získání těchto informací se můžete rozhodnout, co je pro vás a nebo vaši rodinu správné.

### Proč uchovávat DNA?

Pokud není test DNA na genetickou poruchu ve vaší rodině v současné době využitelný, můžete svoji DNA uschovat ( tzv. banka DNA) do doby, kdy bude test DNA v budoucnu potřebný. Toto je důležité zejména v případě non-5q-SMA. DNA bude izolována z krve a může být uchována mnoho let.

## Gen SMN2 jako modifikátor nemoci

Počet kopií genu SMN2 v populaci kolísá. Zdá se, že počet kopií genu SMN2, který osoba má, modifikuje závažnost nemoci SMA: závažnost SMA u lidí trpících touto nemocí všeobecně koreluje s počtem kopií genu SMN2. Více kopií = méně potíží. Každá osoba trpící SMA má alespoň jednu kopii genu SMN2, protože nějaké množství proteinu SMN je nutné pro každou buňku lidského těla k přežití.

Zjištěná korelace mezi počtem kopií genu SMN2 a závažností SMA vedla k myšlence, že ideálním cílem lékové intervence je zvýšení množství produkovaného proteinu SMN z genu SMN2. Úplně každý pacient SMA má alespoň jeden gen SMN2. Proto může být gen SMN2 považován za zálohu ztraceného genu SMN1 u pacientů se SMA. Cílem je zvýšit množství proteinu SMN produkovaného genem SMN2 a toho můžeme dosáhnout několika způsoby:

- Za prvé zapnutím „promotoru“ genu SMN2, aby produkoval SMN2 mRNA a pak SMN protein.
- Za druhé oprava defektního sestřihání (splicing) SMN2 mRNA.
- Za třetí objevením léků, které by stabilizovaly protein produkovaný genem SMN2.

U řady sloučenin, jako je butyrát sodný, 4-fenylbutyrát, valproová kyselina, hydroxymočovina, aminogangliosidy a aclarubicin, bylo zjištěno, že zvyšují hladiny SMN proteinu produkovaného genem SMN2 v modelových buňkách SMA. Několik z nich ( valproová kyselina, fenylbutyrát a hydroxymočovina) už bylo schváleno FDA pro použití u dalších lidských chorob a jsou aktivně vyhodnocovány v klinických studiích SMA. Doufejme, že jedinečná genetická situace u SMA, kde existuje záložní gen SMN2, nám umožní najít účinnou léčbu této nemoci.



## Non-5q-formy SMA

Existuje velké množství dalších dědičných onemocnění motorických neuronů, které jsou způsobeny mutacemi v jiných genech než v genu SMN1. Označují se jako non-5q-SMA onemocnění, to znamená, že geny způsobující tyto formy SMA nejsou lokalizovány do oblasti SMN na chromozómu 5. Podobně jako u 5q-SMA lidé s non 5q-SMA také trpí velmi brzy svalovou slabostí, ale řada projevů se liší od těch u 5q-SMA. Tyto projevy mohou zahrnovat spíše distální než proximální slabost, časně kontrakce, ochrnutí bránice spojené s časným dýchacím selháním a degeneraci mozečku. Část onemocnění non 5q-SMA je možné diagnostikovat pomocí diagnostických testů DNA, ale u některých to ještě není možné, protože dosud nebyly identifikovány poškozené geny. V tabulce I je uveden seznam některých onemocnění non 5q-SMA.

jméno	jiné názvy/zkratky	způsob přenosu
spinální a bulbární svalová atrofie	SBMA, SMAX1 vázaný na X1 Kennedyho nemoc	recesivní vázaný na X
ankyóza Multiplex congenita	AMC, SMAX2, vázaná na X2	recesivní vázaný na X
spinální svalová atrofie distální, vázaná na X	SMAxE, DSMAX, vázaná na X3	recesivní vázaný na X
motorická neuronopatie, autozomálně dominantní distální s paralýzou hlasiv- kových vazů	DHMNV, typ VII, HMN VII, HMN7, Harper-Young myopatie	autozomálně dominantní
Ankyóza Multiplex congenita neurogenní typ	AMCN	autozomálně recesivní
SMA, distální, typ V	DSMAV, HMNV, dHMNV	autozomálně dominantní
SMA s respiračními problémy I	SMARDI, typ VI, HMV VI	autozomálně recesivní
SMA, vrozená skapulooperoneální amyotrofie	SPSMA	autozomálně dominantní
SMA, proximální, dospělí	Finkleův typ	autozomálně dominantní

Pro více informací

Webové stránky SMA: [www.curesma.org](http://www.curesma.org)

Genetická část:

Americká akademie lékařské genetiky

Americká akademie porodníků a gynekologů

Národní sdružení genetických poradců

Genetický & IVF Institut

Odkazy:

[www.dumrodin.cz](http://www.dumrodin.cz)

[www.forum.dumrodin.cz](http://www.forum.dumrodin.cz)

<http://www.dumrodin.cz/spinalni-muskularni-atrofie.html>

[www.fsma.org](http://www.fsma.org)

[www.treat-nmd.com](http://www.treat-nmd.com)

## O Rodinách SMA

Rodiny SMA (FSMA) jsou neziskovou organizací a největším spojením rodin, klinických lékařů a výzkumných pracovníků, které spolupracuje s cílem podporovat výzkum SMA, pomáhat rodinám a vzdělávat laickou a odbornou veřejnost o SMA. Prostřednictvím čtených poboček v USA a více než 65 000 příznivců FSMA ročně přispívá miliony dolarů na výzkum SMA.

### Projekt

#### „Podpora rodin s onemocněním SMA v České republice“

Projekt Podpora rodin s onemocněním SMA vznikl v červnu 2007 na základě dlouhodobé poptávky lékařů rodičů nemocných dětí.

Koordinátorkou projektu je matka dítěte s postižením SMA II typu, jejímž úkolem je poskytovat první všeobecné informace o pomoci rodinám po sdělení diagnózy lékařem. Odborným garantem je As. Mudr. Dana Šišková FTN Praha 4 - Krč - dětská neurologie. Odborný garant zajišťuje konzultace po stránce odborné – léčebných postupů, medikamentózní léčby.

#### Projekt zahrnuje:

- aktivní internetové Fórum s mnoha užitečnými radami  
Jak žít s SMA <http://forum.dumrodin.cz/>
- pořádání psychorehabilitačních pobytů pro rodiny s dětmi v rámci celé ČR
- ranou péči
- vydávání odborných publikací k problematice SMA
- multidisciplinární tým odborníků za účelem terapeutické intervence ( neurolog, ortoped, pneumolog, anesteziolog, ortotik, protetik, nutriční terapeut, fyzioterapeut, ergoterapeut, konzultant rané péče nebo sociální pracovník, speciální pedagog, psycholog)
- vytváření Národního registru pacientů s SMA v ČR v kooperaci s Doc. MUDr. P. Vondráčkem, Ph.D z Dětské neurologie FN Brno, včetně zapojení do výzkumu účinné léčby SMA.
- uspořádání odborné Konference multidisciplinárního týmu SMA a rodin s dětmi se SMA

Partnerem projektu Podpora rodin s onemocněním SMA je Zdravotně sociální fakulta Jihočeské Univerzity v Českých Budějovicích.

## Kontakty

Mgr. Helena Kočová  
Koordínátorka projektu Podpora rodin s onemocněním SMA  
Tel: 777 222 425  
E-mail: [helena.kocova@dumrodin.cz](mailto:helena.kocova@dumrodin.cz)

Mgr. Pavel Dušánek  
Koordínátor E-learningového vzdělávání „Učíme se zvládat SMA“ Rodinné centrum Slaný  
Tomanova 1671 274 01 Slaný  
Tel: 312 522 430, 773 588 774  
E-mail: [pavel.dusanek@dumrodin.cz](mailto:pavel.dusanek@dumrodin.cz)

Mgr. Dagmar Světlíková  
Koordínátorka Rané péče  
Středisko rané péče  
Tomanova 1671  
274 01 Slaný  
Tel: 312 522 430, 775558252

Rodinná poradna Slaný  
Tomanova 1671  
274 01 Slaný  
E-mail: [rodinna.poradna@dumrodin.cz](mailto:rodinna.poradna@dumrodin.cz)  
Tel: 312 52 67 67

## Fakta

1. SMA je autozomálně recesivní onemocnění způsobené mutacemi v obou kopiích genu SMN1 lokalizovaném na chromozómu 5. Označuje se 5q-SMA.
2. Lidé, kteří mají jednu defektní kopii genu SMN1, se označují jako přenašeči a nemají SMA.
3. Více než 98% případů jsou oba rodiče dítěte se SMA přenašeči. Vzácně se mohou objevit mutace v genu SMN1 v průběhu tvorby vajíčka nebo spermie. V tomto případě bude přenašečem defektního genu SMN1 pouze jeden rodič.
4. Pokud jsou přenašeči oba rodiče, u každého těhotenství mají 25% pravděpodobnost, že se narodí dítě, které by mohlo být postiženo SMA; 50% pravděpodobnost, že se narodí dítě, které by mohlo být přenašečem SMA; a 25% pravděpodobnost narození dítěte, které by ani nemělo SMA ani nebylo přenašečem SMA.
5. Velmi nízké hodnoty funkčního proteinu SMN způsobují SMA. Tři různé skupiny mutací mohou způsobit SMA: delece genu SMN1, konverze genu SMN1 do podoby SMN2 genu a vzácné bodové mutace uvnitř genu SMN1.
6. Z těchto tří skupin mutací zodpovědných za 5q-SMA asi 95% pacientů má delece nebo konverze genu SMN1. Pouze asi 5% pacientů má v genu SMN1 bodové mutace.
7. Běžný diagnostický test na DNA může určit delece a konverze genu SMN1, ale ne bodové mutace. To znamená, že tento test může diagnostikovat asi 95% případů SMA, ale ne 5% pacientů, kteří mají v genu SMN1 bodové mutace.
8. 95% případů SMA je možné odhalit prenatálně pomocí amniocentézy nebo odběru choriových klků (CVS).
9. Test na přenašeče může zjistit 97% jedinců, kteří přenášejí jednu kopii genu SMN1. Tento test není schopen odhalit 3% přenašečů, kteří mají DVĚ kopie genu SMN1 na jednom chromozómu a ŽÁDNOU kopii genu SMN1 na druhém chromozómu.
10. Existují další typy SMA, které nejsou způsobeny defektem genu SMN1. Tyto nemoci se také projevují svalovou slabostí v dětství a ztrátou motorických neuronů; nicméně mají unikátní charakteristiky odlišné od 5q-SMA. Jsou vyvolány mutacemi v jiných genech než SMN1, které jsou lokalizovány na jiných chromozómech než na chromozómu 5.