



Spinální muskulární atrofie (SMA) – molekulárně genetická analýza počtu kopií genu SMN1

Spinální svalová atrofie (SMA) je závažné neurodegenerativní onemocnění charakterizované degenerací motorických neuronů v předních rožích míchy. SMA je druhým nejčastějším autozomálně recesivním onemocněním s incidencí 1/10 000 novorozenců a s frekvencí přenašečů až 1/40. SMA je způsobena mutacemi v genu SMN1 (survival motor neuron 1 gene), který se nachází v komplexní oblasti 5q13. V tomto lokusu leží také homologní pseudogen SMN2, jež se liší od genu SMN1 pouze v 5 nukleotidech. Gen SMN2 tvoří jen 10-15% účinného proteinu SMN ve srovnání s genem SMN1. Vzhledem k vysoké homologii obou genů vzácně dochází ke konverzi genu SMN1 do genu SMN2. SMA je v 95% případů způsobena homozygotní delecí exonu 7 genu SMN1 (v důsledku delece nebo genové konverze SMN1 na SMN2). Přibližně 5% pacientů je složenými heterozygoty, kdy je delece exonu 7 v SMN1 genu, nebo genová konverze spojena s intragenovou mutací.

Většina přenašečů má pouze jednu kopii exonu 7 SMN1 genu a nejsou postiženi. Delece exonu 7 a 8 v SMN2 genu nemá klinické důsledky, ale vyšší počet kopií exonu 7 a 8 SMN2 genu u pacientů se spinální muskulární atrofií znamená mírnější projev SMA. SMA je rozdělena do několika klinických typů: SMA I (Werdnig-Hoffman disease, těžká infantilní akutní SMA, OMIM # 253300) – vyskytuje se přibližně u 50% pacientů se SMA. K nástupu onemocnění dochází před 6. měsícem života a pacient umírá do 2 let věku. Projevuje se závažnou generalizovanou svalovou slabostí a hypotonií. Nejzávažnější forma SMA typu I se projevuje sníženými pohyby plodu již před narozením (bývá označována jako SMA typu 0). SMA II (intermediární forma SMA, OMIM # 253550) – středně těžká forma onemocnění s nástupem mezi 7. – 18. měsícem života. Projevy SMA II jsou mírnější, pacienti jsou často schopni sedět bez opory, případně jsou schopni částečné pohyblivosti s mechanickou podporou. Respirační nedostatečnost je častou příčinou úmrtí v průběhu adolescence. SMA III (Kugelberg-Welander forma, juvenilní forma, OMIM # 253400) – první příznaky ochablosti svalstva se projevují po 18. měsíci života. Jedinci jsou schopni chodit samostatně až do progresu onemocnění, přežívají do dospělosti.

Indikace vyšetření:

- u pacientů se SMA
- u příbuzných pacientů se SMA
- u příbuzných přenašečů delece exonu 7 SMN1 genu
- u dárců oocytů, spermatu

Stručně klinický význam:



- Zjištění nosičů delece exonu 7 v SMN1 genu a prenatální diagnostika SMA umožňuje rodičům volbu umělého ukončení těhotenství v případě postiženého plodu, případně časnou terapii dítěte.

Vyšetřované změny:

- stanovení počtu kopií exonu 7 a 8 SMN1 genu

Materiál pro vyšetření:

- 5 ml venózní krve odebrané do EDTA (krev s heparinem nelze použít!), označené minimálně dvěma identifikačními symboly: jménem a datem narození (nebo rodným číslem pacienta)

Dokumentace:

- přiložená žádanka specifikující druh požadovaného vyšetření a obsahující nezbytné údaje o pacientovi a informovaný souhlas pacienta s požadovaným vyšetřením.

Transport vzorků do laboratoře:

- zajištěn svozem CGB laboratoře a.s., tel.: 595 700 995, 595 700 996, 725 880 733. Více info zde...

Metoda detekce mutací:

- Detekce počtu kopií SMN1 a SMN2 genu se provádí metodou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) pomocí kitu SALSA MLPA KIT P060-B2 SMA (MRC-Holland) na genetickém analyzátoru ABI3130 (Applied Biosystems). Ověření detekce počtu kopií genu SMN1 a SMN2 genu se provádí pomocí metody relativní kvantifikace

Délka trvání vyšetření a způsob vydání závěrečné zprávy:

- požadované vyšetření a vydání závěrečné zprávy je realizováno do 7-10 pracovních dnů po převzetí vzorku
- v případě vzorku s označením STATIM je vyšetření a vydání závěrečné zprávy provedeno do 2-3 pracovních dnů po převzetí vzorku
- závěrečné zprávy o výsledku jsou z laboratoře zasílány písemně pouze zadavateli vyšetření – lékaři, oprávněnému indikovat molekulárně genetické vyšetření