

Генетика и нервно-мышечные заболевания

1. Введение
2. Что такое генетическое заболевание?
3. Что такое генетическое тестирование?
4. Как наследуются генетические заболевания?

1. ВВЕДЕНИЕ

С середины 80-х годов наука совершила огромный прогресс в изучении генетики, открыв роль генов в возникновении определенных заболеваний. В брошюре «Генетика и нервно-мышечные заболевания» в доступной форме описываются генетические основы нервно-мышечных заболеваний. В брошюре описывается, что такое генетические заболевания, и объясняется, как генетическое тестирование и консультирование помогает людям понять механизмы наследования заболеваний. В ней также рассмотрены основные пути наследования на примерах специфических нервно-мышечных заболеваний.

2. Что такое генетическое заболевание?

Генетическое заболевание — это состояние, вызванное изменением в гене, то есть мутацией. Мутации, являющиеся причиной заболеваний, обычно мешают производству в организме определенного протеина (белка).

Что такое ген?

Гены, состоящие из химического соединения ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), — это цепочки веществ, которые формируют «черновой эскиз» рецептов (часто называемых кодами) для тысяч белков, которые наши организмы используют для строительства клеточных структур и обеспечения работы клеток. ДНК аккумулированы на нитях, называемых хромосомами. Они расположены в основном в ядрах каждой клетки организма.

Как гены руководят созданием белков?

Конечные копии белковых рецептов в действительности заключены в РНК (рибонуклеиновой кислоте), очень близком химическом «родственнике» ДНК. Клетка преобразует ДНК в РНК в своем ядре. Каждая РНК, содержащая рецепт, затем покидает клеточное ядро и становится технологической инструкцией для производства белка за пределами ядра.

Как мутации в генах приводят к проблемам с белками?

Мутация в ДНК для какого-либо белка может стать мутацией (ошибкой) в рецепте РНК, а затем и ошибкой в белке, сделанном на основе инструкций этой РНК. Некоторые мутации сказываются на работе клетки значительно серьезнее, чем другие. Например, одним мутации приводят к производству немного неправильного белка, а другие — к совершенно аномальному белку или к полному отсутствию конкретного белка.

Как проблемы с выработкой белка сказываются на людях?

Воздействие ДНК-мутации на человека зависит от многих факторов. Например, от того, как мутация влияет на конечный белок (производится ли он вообще и если да, то насколько он близок к нормальному). Существует зависимость и от степени важности конкретного белка в организме. Например, некоторые мутации в гене, ответственном за выработку белка дистрофин, ведут к сравнительно легкой слабости мышц, тогда как другие вызывают очень серьезные сбои в работе мышц. Степень тяжести заболевания в таком случае зависит от количества произведенного организмом дистрофина и от того, насколько он близок к нормальному дистрофину. Мутации, ведущие к сильному

мышечному истощению, в конечном итоге могут даже угрожать жизни человека, поскольку дистрофин необходим для функционирования сердечной мышцы и мышц, используемых для дыхания. Возможно, эти объяснения кажутся вам слишком сложными, но вам необходимо знать эти основы, чтобы обращаться за консультацией к специалистам и узнавать о наличии в вашей семье каких-либо генетических заболеваний.

Каковы функции белков?

Белки выполняют несколько функций: они посылают и принимают сигналы к клеткам или от них, разбивают крупные молекулы на более мелкие, объединяют мелкие молекулы в более крупные, а также производят энергию для всех клеточных процессов. Таким образом, белки играют наиважнейшую роль в сокращении мышц, пищеварении, обмене веществ, регулировании кровяного давления и температуры, зрения, слуха, а также мышления и чувств.

Что можно сказать о роли белков в нервно-мышечных заболеваниях?

Белки, связанные с нервно-мышечными заболеваниями, обычно находятся в нервных или мышечных клетках. Белки в нервных клетках влияют на способ приема и передачи сигналов от одних клеток к другим, включая клетки мышц. Белки в клетках мышц влияют на функции этих клеток, например, на сокращение (движения мышц), на путь, по которому клетки мышц получают сигналы от нервных клеток, а также на различные механизмы, которыми клетки мышц защищают себя от нагрузок. Наличие мутации в генах, ответственных за выработку нервных и мышечных белков, приводит к ухудшению качества белка, к уменьшению и даже прекращению выработки белка. А это, в свою очередь, становится толчком к развитию нервно-мышечного заболевания.

3. Что такое генетическое тестирование?

Генетическое тестирование обычно означает непосредственное исследование ДНК (иногда это может означать РНК или белковый продукт ДНК и РНК) в гене, связанном с конкретным заболеванием. Исследование обычно производится для лучшего понимания симптомов (например, чтобы подтвердить диагноз мышечной дистрофии), или чтобы предположить наличие генетического заболевания, симптомы которого еще не проявились. Обычно для этого необходим только анализ крови, но иногда для исследования используются и ткани. Генетики-консультанты могут помочь людям принять решение о генетическом исследовании и деторождении.

Чем может быть опасно генетическое исследование?

Сейчас мы часто слышим о генетических исследованиях не только в клиниках или других медицинских учреждениях, но и в газетах и на ТВ. Мы узнаем о том, что ученые связывают те или иные гены с появлением различных заболеваний: от рака или кардиологических проблем до редких заболеваний, связанных с обменом веществ или мышечными функциями. В связи с генетическим исследованием у многих людей появляется беспокойство по поводу сохранения конфиденциальности результатов теста. Некоторые люди очень боятся, что их генетические данные могут стать достоянием гласности, а затем и помешать им при трудоустройстве или страховании. К сожалению, эти опасения нелегко развеять. Законы, защищающие людей, которые прошли генетическое тестирование, от какой-либо дискриминации, пока маловразумительны. Даже основные личные права о конфиденциальности в наших условиях не могут быть гарантированы. В связи с этим некоторые люди боятся делать генетические анализы и отказываются от них. Кроме того, в генетических тестах, как и в любых других тестах, возможны ошибки или неточные результаты. Точность теста в квалифицированной

лаборатории высока, но не абсолютна. Кроме того, результаты теста иногда сложно истолковать. Например, тестирование может обнаружить мутации, значение которых неясно. Специалисты могут не знать эффектов прежде никогда не фиксировавшегося изменения в гене, и не все изменения вредны. Пренатальная диагностика может заставить будущих родителей пройти серьезное испытание их жизненных ценностей и моральных норм. Материалы для прогнозирующих, или пресимптоматических, генетических тестов часто берутся с плодов, находящихся в матке, или с эмбрионов, созданных оплодотворением «в пробирке». Такой способ называется предродовым (пренатальным) генетическим тестированием. Если в результате теста появляется предположение, что у ребенка может быть серьезное генетическое заболевание, родители оказываются перед лицом очень трудного решения. Принять решение о возможном аборте должны сами родители. Помощь в этом им могут оказать генетики-консультанты, психологи, служители церкви. Пресимптоматическое исследование детей или тесты на носительство являются спорными. Многие профессиональные организации решительно этому препятствуют, а некоторые медицинские центры запрещают генетическое исследование несовершеннолетних кроме случаев, когда на это есть серьезное медицинское показание (например, если лечение может быть начато до появления симптомов). Некоторые специалисты считают, что в тестировании детей и подростков на носительство или на выявление мутации, которая может вызвать заболевание во взрослом возрасте, в действительности может быть больше вреда, чем пользы. Приверженцы этой мысли также настаивают на том, что дети должны иметь возможность самостоятельно принимать решение о своем обследовании после достижения ими совершеннолетия. Генетическое тестирование еще только входит в нашу жизнь, поэтому его юридические, этические и медицинские аспекты далеки от ясности. Тестирование взрослых с симптомами генетического заболевания, носителей или людей, находящихся в группе риска, может иметь сложные последствия. Менее спорным типом генетического исследования является, вероятно, тестирование взрослых с симптомами генетического заболевания, а также тех, в чьей семейной истории уже отмечались случаи таких заболеваний. Тем не менее, даже этот тип генетического тестирования может иметь непредсказуемые последствия. Например, результаты тестов одного человека могут поставить под вопрос генетический статус других членов семьи.

Сообщить ли об этом семье?

Вопрос крайне сложный. Результаты теста могут вызвать у человека беспокойство или депрессию, особенно если эффективного лечения выявленного заболевания не существует или если это влияет на планы по созданию семьи. Результаты теста, показавшие, от кого из родителей передалось заболевание, могут вызвать напряженность во взаимоотношениях между родственниками или чувство чрезмерной вины со стороны родителя, чей ген стал причиной недуга. В этом случае также настоятельно рекомендуется помощь генетика-консультанта и других специалистов.

4. Как наследуются генетические заболевания?

Задолго до появления генетического тестирования или полного понимания ДНК и РНК, проницательные наблюдатели замечали, что генетические особенности и многие заболевания передавались от одного поколения к другому по отчасти предсказуемым образцам. Они стали известны как аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный и X-сцепленный доминантный пути наследования. Чтобы понять систему передачи наследственных признаков, вам нужно немного узнать о человеческих хромосомах и о том, как они работают. Хромосомы находятся попарно в

клеточных ядрах. В каждом клеточном ядре человека присутствует 46 хромосом, то есть 23 пары. Для 22 этих пар, пронумерованных от 1-й до 22-й, хромосомы — одни и те же; то есть они несут гены для одних и тех же признаков. Одну хромосому человек получает от матери, другую — от отца. 23-я пара является исключением, она определяет пол. 23-я хромосомная пара отличается в зависимости от половой принадлежности. У мужчин в этой 23-й паре есть X и Y хромосомы, а у женщин — две X хромосомы. Каждая женщина получает одну X хромосому от матери и одну X хромосому от отца. Каждый мужчина получает X хромосому от матери и Y хромосому от отца. Y хромосомы есть только у мужчин и, фактически, они и определяют мужской пол. Если мужчина передает своему ребенку X хромосому из этой 23-й пары — ребенок будет девочкой, а если Y хромосому — ребенок будет мальчиком. Для проявления аутосомно-доминантных заболеваний достаточно только одной мутации. Термин «аутосомно-доминантный тип наследования» подразумевает, что генетическая мутация находится в аутосоме, одной из хромосом, не являющейся X или Y хромосомой. Заболевание, вызванное такой мутацией, может проявляться, даже если только одна из двух парных аутосом несет мутацию. То есть видоизмененный ген доминирует над нормальным. В аутосомно-доминантных заболеваниях риск появления больного ребенка при каждом зачатии составляет 50%. Для проявления аутосомно-рецессивных заболеваний требуются две мутации. Термин «аутосомно-рецессивный тип наследования» также подразумевает, что генетическая мутация находится в аутосоме, одной из хромосом, не являющейся X или Y хромосомой. Тем не менее, когда заболевание рецессивное, то для проявления его симптоматики необходимо наличие двух генов с мутациями. Слово «рецессивный» также означает, что одна мутация в гене может оставаться незамеченной в семье в течение нескольких поколений. Мутация отходит «на задний план», пока кто-нибудь из членов этой семьи не произведет зачатие ребенка с человеком, который также имеет мутацию в том же аутосомном гене. Два рецессивных гена могут перейти ребенку и вызвать признаки и симптомы генетического заболевания. Иными словами, рецессивные гены можно представлять себе «более слабыми», чем доминантные, поскольку для проявления заболевания необходимо наличие мутаций в двух рецессивных генах, а при доминантном наследовании достаточно одного гена с мутацией. Людей с одной генной мутацией для заболеваний, требующих два таких гена для проявления симптомов, называют носителями заболевания. Носители обычно сами не болеют, поскольку у них есть здоровый соответствующий ген в другой хромосоме каждой хромосомной пары. Иногда при биохимическом или другом электрическом исследовании, а также при определенных условиях (например, во время энергичных физических занятий или голодании) у носителей различных генетических состояний обнаруживают некоторые клеточные аномалии. В аутосомно-рецессивных заболеваниях риск появления больного ребенка составляет 25% при каждом зачатии. Еще один путь наследования — X-сцепленный. X-сцепленные нарушения воздействуют на мужчин и женщин по-разному. Эти нарушения обусловлены мутациями генов, расположенных в X-хромосоме. X-сцепленные нарушения влияют на мужчин сильнее, чем на женщин. Причина заключается в том, что у женщин есть две X-хромосомы, а у мужчин — только одна. Если мутация находится в гене X-хромосомы, то у женщины есть вторая, «резервная» X-хромосома. Она почти всегда несет нормальную версию гена, которая обычно компенсирует видоизмененный ген. Мужчина же не располагает такой копией: его Y-хромосома спарена с единственной X-хромосомой. Несмотря на наличие резервной X-хромосомы, симптомы X-сцепленных заболеваний иногда проявляются и у женщин. При некоторых X-сцепленных нарушениях женщины довольно часто проявляют симптомы болезни, хотя они не столь сильны (или летальны), как те же у мужчин. Некоторые специалисты используют термин «X-сцепленные рецессивные» для тех типов X-сцепленных нарушений, при которых женщины редко проявляют симптомы, и термин «X-сцепленные доминантные» для тех, при которых женщины регулярно обнаруживают какие-либо симптомы заболевания хотя бы в

малейшей степени. Женщин с незначительной симптоматикой или без нее, имеющих один измененный ген в X-хромосоме и нормальную версию гена в другой X-хромосоме, называют носителями X-сцепленного заболевания. Если женщина является носителем X-сцепленного рецессивного заболевания, то риск рождения у нее больного ребенка мужского пола составляет 50%. Если мужчина имеет мутацию в гене и способен иметь детей, то его сыновьям болезнь не будет передана, поскольку они получают от отца только Y-хромосому. Девочки же получают от отца X-хромосому и станут носителями.

Могут ли диаграммы наследования предсказать, как будет выглядеть моя семья?

Нет. В школе или медицинских учреждениях многие из нас видели диаграммы, показывающие аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное и X-сцепленное рецессивное наследование. К несчастью, эти диаграммы очень часто ведут к неправильному пониманию. Диаграммы — это математические вычисления вероятностей передачи ребенку одного или другого гена из пары генов в процессе конкретного зачатия. А это все равно, что предсказывать, упадет ли подброшенная монетка «орлом» или «решкой». При каждом броске монеты шанс того, что она приземлится в одну из указанных позиций, составляет всегда 50%. Если вы подкинете монетку 6 раз, то можете получить совершенно разные комбинации: все падения могут быть «орлом»; или 5 монет — «орлом», а одна — «решкой»; или же 4 монеты — «решкой», а две — «орлом» и т.п. Фактически, каждое подбрасывание монеты дает новую вероятность: 50% «орлом» и 50% — «решкой». Второе подбрасывание ни в малейшей степени не будет зависеть от первого, третье — от первых двух, а шестое — от предыдущих пяти. То же самое происходит и при зачатии. Если вероятность передачи определенного гена (скажем, гена в X-хромосоме с мутацией и гена в другой X-хромосоме без мутации) составляет 50% для каждого зачатия, то шансы эти всегда будут 50%-ми, независимо от того, сколько у вас будет детей. Не толкуйте диаграмму неправильно! Если на ней нарисовано, что только один из двух детей наследует заболевание, то это не значит, что в семье с четырьмя детьми два ребенка будут здоровыми, а два — больными. В диаграмме представлена математическая вероятность. Подобно тому, как при шести подбрасываниях монетки все шесть раз может выпасть «орел», вы можете иметь шестерых детей, которые унаследуют (или не унаследуют) дефектный ген.

Как все это происходит в действительности?

В реальной жизни невозможно предсказать, какие гены будут переданы какому ребенку при каждом зачатии. Попытаться предсказать этот расклад — все равно, что попытаться угадать исход любого конкретного подкидывания монетки. Даже если общая вероятность — 50 процентов «орлом» и 50 процентов — «решкой», вы можете получить шесть «орлов» подряд. Давайте рассмотрим конкретные примеры того, что могло бы случиться в реальных ситуациях. В диаграмме 1, диаграмме 2 и диаграмме 3 представлены родословные трех семей. Создать подобное родословное древо по вашей семейной истории может генетик или консультант-генетик. Что может произойти в семье с миодистрофией Дюшенна (диаграмма 1) Мышечная дистрофия Дюшенна — это X-связанное заболевание, при котором женщины редко проявляют симптомы заболевания, но являются его носительницами. Мать в семье является носителем. Двое сыновей в этой семье больны миодистрофией Дюшенна, поскольку каждый из них получил X-хромосому с мутацией от матери. В семье также есть дочь, которая унаследовала от своей матери X-хромосому с мутацией. Дочь не больна, но является носителем. Дочь вышла замуж за мужчину, у которого нет мутации в гене. В семье появились 4 дочери. Трое из них не получили от матери мутацию в гене, но одна из них унаследовала дефектный ген и стала носителем заболевания. Что может произойти в семье со спинальной мышечной атрофией (диаграмма 2) Спинальная мышечная атрофия — это аутосомно-рецессивное заболевание,

переносимое пятой хромосомой. В данной семье оба родителя являются носителями мутации в хромосоме 5. У них нет симптомов заболевания, поскольку для проявления рецессивного заболевания необходимо наличие двух мутаций. В семье есть две дочери и один сын. Все они унаследовали дефектный ген с мутацией в хромосоме 5 от каждого родителя. Поэтому все эти дети больны. Больной сын женился на здоровой женщине. Все их дети являются здоровыми носителями спинальной мышечной атрофии. Они унаследовали хромосому 5 с мутацией от своего отца и без мутации — от матери. Все дети этого мужчины унаследуют хромосому 5 с мутацией, поскольку они должны получить одну хромосому 5 от отца, а обе отцовские хромосомы содержат мутацию. Дети не унаследуют эту мутацию от матери, поскольку она не является носителем этого заболевания. Что может произойти в семье с миотонической мышечной дистрофией (диаграмма 3) Миотоническая мышечная дистрофия — это аутосомно-доминантное заболевание, переносимое хромосомой 19. В данной семье у отца есть мутация в его 19-ой хромосоме. Его квадратик закрашен, поскольку у него есть симптомы миотонической миодистрофии. Поскольку в одной из его хромосом 19 содержится мутация, а в другой — нет, то он может передать своим детям любую из них. Мужчина женится на здоровой женщине. К сожалению, все три их ребенка (один сын и две дочери) унаследовали от своего отца хромосому 19 с мутацией. Чтобы вызвать болезнь у всех детей, достаточно было даже одной этой мутации. Одна из больных дочерей вышла замуж за здорового мужчину. К счастью, никто из их детей (два сына и одна дочь) не получили от своей матери хромосому 19 с мутацией. Хромосома 19 их отца не содержит мутации.

Почему заболевание называется генетическим, если ни у кого из семьи его раньше не было?

Этот вопрос очень часто задают люди, которым поставили диагноз генетического заболевания, и родители, у которых родился больной ребенок. «Но, доктор, в нашей семье никогда не было ничего подобного! Как же тогда болезнь может быть генетической?», — в недоумении восклицают они. Действительно, в этом вопросе есть из-за чего запутаться. Очень часто генетическое (или наследственное) заболевание встречается в семье, в которой ранее оно никогда не отмечалось. Происходит это часто из-за механизма рецессивного наследования. При таком типе наследования для появления симптомов заболевания необходимо наличие двух мутантных генов. Единичная генетическая мутация могла присутствовать в семье и в течение длительного времени передаваться последующим поколениям. И вот однажды может появиться ребенок, который унаследует вторую мутацию с другой стороны семьи. Так и возникает генетическое заболевание. Сходный механизм отмечается и при в X-сцепленных заболеваниях. В течение многих поколений женщины семьи могут переносить мутацию в X-хромосоме. Но это генетическое нарушение будет скрытым, не проявляющемся в виде болезни до тех пор, пока у одной из женщин не родится мальчик с унаследованной мутацией в гене. Сами женщины редко проявляют серьезные симптомы при X-сцепленных нарушениях. Другой путь, по которому ребенок может получить доминантное или X-сцепленное заболевание, никогда ранее не отмечавшееся в семье, проходит по следующему сценарию. В одной или нескольких отцовских клетках спермы или в материнских яйцеклетках происходит мутация. Такую мутацию невозможно обнаружить стандартными медицинскими тестами, даже тестами ДНК, которые в основном проводятся по клеткам крови. Тем не менее, если этот конкретный сперматозоид или эта конкретная яйцеклетка участвовали в зачатии, то ребенок наследует генетическое заболевание. Такой сценарий — не редкость. До недавних пор, когда у родителей без генетических заболеваний и с установленным статусом «не носителей», рождался ребенок с генетическим заболеванием, их успокаивали, что мутация произошла спонтанно в единственном сперматозоиде или единственной яйцеклетке, поэтому повторение этого практически невозможно. К несчастью, особенно в случае с дистрофией Дюшенна, это утверждение оказалось неверным. Сейчас мы знаем, что иногда

мутацией может быть поражена более чем одна яйцеклетка. Эта мутация не выявляется ни в тестах на носительство, ни в клетках крови матери. Эти женщины могут родить несколько детей с миодистрофией Дюшенна, поскольку для зачатия могут использоваться последующие яйцеклетки с мутацией. В некотором смысле эти матери действительно являются носителями, но носителями только в отдельных своих клетках. Их можно назвать «частичными» носителями, или мозаичными носителями. В этом случае оценить точный риск заболевания очень трудно. Весьма вероятно, что подобная ситуация встречается в других нервно-мышечных генетических заболеваниях, хотя большинство из них изучены не так хорошо, как дистрофия Дюшенна. Например, несколько сперматозоидов или яйцеклеток могли вызвать доминирующие мутации сразу у нескольких детей в семье. При рецессивном заболевании (например, спинальной мышечной атрофии) ребенок может унаследовать одну мутацию от родителя, являющегося полным носителем, а затем получить вторую генетическую мутацию от другого родителя, мозаичного носителя. Стандартный тест на носительство не выявит у последнего родителя наличие каких-либо генетических проблем. Следует особо подчеркнуть, что при оценке риска зачатия больного ребенка нельзя полностью полагаться только на генетический тест, исследующий кровяные клетки и показывающий, что родитель не является носителем. Мутация может присутствовать в клетках, которые не были протестированы, например, в сперматозоиде или в яйцеклетке. В таком случае есть риск рождения более одного больного ребенка. Если у вас уже есть ребенок с генетическим заболеванием, то для планирования следующих зачатий непременно обратитесь за консультацией к генетику-консультанту, чтобы осмыслить и оценить возможные риски. В различных заболеваниях риск повторения мутации различен.

Все три формы представляют собой аллельные варианты мутаций одного гена SMN (survival motor neuron), картированного в локусе D5S125 (5q13) и идентифицированного методом позиционного клонирования в 1995г (Lefebvre et al. 1995). В этой пока единственной работе показано, что ген SMN размером всего 20 000 п.о. состоит из 8 экзонов. мРНК этого гена содержит 1 700 п.о. и кодирует ранее неизвестный белок из 294 аминокислотных остатков с молекулярным весом 32 КилоДальтона. Ген дублирован. Его копия (возможно вариант псевдогена) располагается несколько ближе к центромере и отличается от гена SMN наличием 5-и точечных мутаций, позволяющих отличить оба гена путем амплификации экзонов 7 и 8 и их исследованием методом SSCP анализа. Ген назван sBCD541, по аналогии с первоначальным вариантом названия для теломерной копии, то есть гена SMN, tBCD541. Ген sBCD541 экспрессируется, но в отличие от гена SMN его сДНК подвергается альтернативному сплайсингу с утратой экзона 7. Отсутствие гена SMN (tBCD541) у 93% больных (213 из 229), его разорванная (interrupted) структура у 13 обследованных пациентов (5.6%) и наличие серьезных мутаций у оставшихся 3-х больных дали основание именно данную теломерную копию гена считать ответственной за заболевание. Существенно отметить, что центромерная копия гена обнаружена у 95.5% больных, тогда как отсутствует она только у 4,4% пациентов. В непосредственной близости от теломерного конца гена SMN идентифицирован еще один ген — ген белка-ингибитора запрограммированной гибели нейронов (neuronal apoptosis inhibitory protein - NAIP). При тяжелых клинических формах СМА (Тип I), обусловленных делециями, по-видимому, нередко происходит утрата гена NAIP. Согласно гипотезе авторов СМА возникает при гомозиготном состоянии мутаций (обычно-делеций) в гене SMN, при этом

различия между формами СМА определяются двумя основными факторами: 1. числом копий гена сBCD541 (две — в случае Типа I и четыре (возникающих вследствие конверсии между SMN и сBCD541) — в случае Типа III), 2. наличием или отсутствием гена NAIP. Среди всех обследованных СМА-больных не обнаружены случаи одновременной делеции обоих гомологичных генов - SMN (tBCD541) и сBCD541, что указывает, по мнению авторов, на то, что такая aberrация должна проявляться как доминантная леталь еще в эмбриогенезе. Некоторые положения этой, безусловно, основополагающей работы французских авторов, по-видимому, еще требуют уточнения, однако, уже сейчас она сделала возможной прямую молекулярную диагностику СМА у 98,6% больных. С этой целью проводится амплификация экзона 7, который отсутствует у подавляющего большинства больных. Нормальный экзон 7 (ген SMN) дифференцируют от мутантного варианта (ген сBCD541) с помощью SSCP анализа. При необходимости возможна косвенная диагностика — ПЦР анализ динуклеотидных (CA) повторов ДНК локусов D5S125; D5S112; D5S127; ПДРФ-анализ с фланкирующими ДНК-зондами MU, 105—RA; 153—GT.