

BADANIA MOLEKULARNO - GENETYCZNE I PROGNOZOWANIE W RODZINACH OBCIĄŻONYCH ZESPOŁEM USHERA.

**DNA molecular testing and genetic prognosis in families
with Usher syndrome.**

Mikołaj Krajewski, Wojciech Skowroński, Andrzej Salata

**Klinika Okulistyczna Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie
Ordynator: dr med. Wojciech Skowroński**

Summary: Usher syndrome is an autosomal recessive disorder characterised by retinitis pigmentosa and congenital sensorineural hearing loss. This paper describes the effective diagnostic procedures for the identification and delineation of the Usher genes. DNA molecular testing has the potential ability to improve carrier detection and provide prenatal diagnosis in families at risk disease.

Key-words: Usher's syndrome, retinitis pigmentosa, deafness, DNA molecular testing

Zespół Ushera to dziedziczne autosomalnie recesywnie schorzenie, które głównie charakteryzuje się uszkodzeniem słuchu typu odbiorczego oraz zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki (9,11). Na podstawie cech fenotypowych i diagnostyki klinicznej wyróżnia się cztery typy zespołu Ushera (tabela 1). Etiologia zmian zwyrodnieniowych rozpatrywana jest w aspekcie wspólnego ektoblastycznego pochodzenia nabłonka nerwowego siatkówki i nabłonka zmysłowego ślimaka. Obserwuje się nasiloną kumulację lipidów w siatkówce i aparacie Cortiego. Opisywano także przypadki zaburzeń struktury mikrotubul rzęsek fotoreceptorów, komórek rzęskowych nosa oraz plemników. Ponadto w niektórych typach zespołu Ushera obserwuje się zaburzenia neurologiczne (upośledzenie węchu, niezborność przedśionkowo mózdkowa, brak funkcji przedśionka), zaburzenia psychiczne i upośledzenie umysłowe (12,13).

Nowoczesne techniki cytogenetyczne i molekularne umożliwiają identyfikację nosicieli chorób genetycznie uwarunkowanych, weryfikację rozpoznania klinicznego oraz diagnostykę prenatalną. Wykorzystują one informacje zawarte w różnych typach map genetycznych: fizycznej, cytogenetycznej, sprzężeń oraz sekwencji DNA. Powstanie mapy chromosomu

jest złożonym procesem, którego efektem jest graficzne przedstawienie położenia loci genowych oraz odległości między nimi, wynikających z częstości rekombinacji między genami leżącymi blisko siebie.

Mapowanie nowego genu polega na poszukiwaniu sprzężenia z genem już zmapowanym (mapa sprzężeń). Najbardziej precyzyjną metodą poznania struktury DNA jest jego sekwencjonowanie. Umożliwia ono ustalenie rodzaju i kolejności nukleotydów składających się na zapis informacji genetycznej.

W diagnostyce molekularnej chorób dziedzicznych wyróżnia się dwa główne podejścia metodyczne: analizę bezpośrednią mutacji oraz analizę pośrednią. Analiza bezpośrednia polega na identyfikacji mutacji odpowiedzialnych za defekt badanego genu. Możliwość identyfikacji mutacji pozwala na ustalenie nosicielstwa genu wśród krewnych chorego, diagnostykę prenatalną oraz weryfikację rozpoznania klinicznego. Analiza pośrednia dzięki wykorzystaniu zjawiska polimorfizmu DNA znajduje zastosowanie w diagnostyce prenatalnej, badaniu nosicielstwa genu wśród krewnych, jednakże nie umożliwia weryfikacji rozpoznania klinicznego.

Badania molekularno-genetyczne prowadzone wśród rodzin obciążonych zespołem Ushera, umożliwiły dotychczas lokalizację siedmiu mutacji genowych warunkujących rozwój tego schorzenia (tabela I) (1,5,6,8,10).

Ważnym elementem diagnostyki klinicznej chorób dziedzicznych jest ustalenie rodowodu genetycznego. Brak uwzględnienia zjawiska heterogenności genetycznej oraz powstania fenokopii może prowadzić do błędnego rozpoznania zespołu Ushera (10). W różnicowaniu należy uwzględnić także inne zespoły, w których zwyrodnieniu barwnikowemu siatkówki towarzyszy głuchota (9). W typowym rodowodzie dziedziczenia autosomalnie recesywnego występuje obok probanta (homozygoty), chore rodzeństwo obu płci, oraz zdrowi rodzice (heterozygoty) (2,4). Prawdopodobieństwo ewentualności iż jeden rodzic jest heterozygotą, a u drugiego wystąpiła świeża mutacja w miejscu ściśle określonym jest tak niewielkie, że można nie brać takiej ewentualności pod uwagę. Ważnym jest fakt niskiej względnej częstości takiej mutacji genu w populacji ogólnej. Stwierdzenia powyższe warunkują bardzo wysokie prawdopodobieństwo spokrewnienia rodziców chorego dziecka (7). W miarę postępujących przemian kulturowych i spadku przeciętnego współczynnika spokrewnienia zmienia się częstość chorób recesywnych. Brak świadomości lub lekceważenie "dalekiego" spokrewnienia może zachodzić częściej w małych populacjach, przy doborze partnera z hermetycznej grupy kulturowej.

Prawdopodobieństwo, że dziecko będzie chore, przejmując oba geny od wspólnego przodka wynosi: między kuzynami pierwszej linii 1/16, między kuzynami drugiej linii 1/64. Procentowy rozkład szansy na zdrowie dziecko wynosi 25%, chorego 25%, nosiciela genu 50% (2,3,4). Rodzice o fackie iż są nosicielami choroby dziedziczonej recesywnie dowiadują się przy rozpoznaniu choroby u pierwszego dziecka.

Mimo iż prawdopodobieństwo narodzin chorego dziecka wynosi 25%, często okazuje się, że ryzyko to jest jednak bardzo duże. Każde kolejne dziecko może być chore gdyż cyt.:” Los nie zna pamięci “.

WNIOSKI:

1.Rozwój nowoczesnej diagnostyki molekularnej umożliwi dalszą lokalizację genów odpowiedzialnych za występowanie zespołu Ushera. Pozwoli to na wypracowanie w przyszłości nowych procedur diagnostycznych dla identyfikacji i opisu zespołu Ushera.

2.Wczesna diagnostyka zespołu Ushera stwarza możliwość planowania właściwego toku kształcenia, minimalizację ograniczeń zawodowych i społecznych wynikających z upośledzenia wzroku i słuchu.

3.Dalszy rozwój badań molekularno-genetycznych stwarza nadzieje na ograniczenie ryzyka wystąpienia zespołu Ushera do pierwszego dziecka. Diagnostyka przedimplantacyjna oraz rozwój inżynierii genetycznej mogą w przyszłości stanowić bardzo istotny element profilaktyki tej choroby, choć należy się liczyć z wieloma problemami etycznymi.

PIŚMIENNICTWO:

1. Chaib H., Kaplan J., Gerber S., Vincent C., Ayadi H., Slim R., Munnich A., Weissenbach J., Petit C.: A newly identified locus for Usher syndrome type 1, USH1E, maps to chromosome 21q21. *Hum. Mol. Genet.*, 1997 Jan; 6 (1): 27-31.
2. Drewa G.: *Podstawy genetyki*. Volumed, Wrocław, 1995.
3. Fishman G.A., Kumar A., Joseph M.E., Torok N., Anderson R.J.: Usher's syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, 1983; 101: 1367-1374.
4. Friedman J.M., Dill F., Hayden M.R., McGillray A.: *Genetyka*. Urban & Partner, Wrocław, 1997.
5. Gerber S., Larget-Piet D., Rozet J., Bonneau D., Mathieu M., Kaloustian V., Munnich A., Kaplan J.: Evidence for a locus in Usher syndrome type I. *Journal of Medical Genetics*, 1996 Jan.; 33 (1): 77-79.
6. Kimberling W.J., Weston M.D., Moller C., van Arem A., Cremers C.W., Sumegi J., Ing P.S., Connolly C., Martini A., Milani M., et al: Gene mapping of Usher syndrome type IIa: localization of the gene to a 2.1-cM segment on chromosome 1q41. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995 Jan.; 56 (1): 216-223.
7. Krajewska-Walasek M.: *Choroby genetycznie uwarunkowane, aktualny stan wiedzy*. Dział Wydawnictw i Poligrafii CZD, Warszawa, 1994.
8. Lewis R.A., Otterud B., Stauffer D., Lalouel J.M., Leppert M.: Mapping ophthalmic diseases: linkage of the locus for Usher syndrome type II to a DNA marker on chromosome 1q. *Genomics*, 1990 Jun.; 7 (2), 250-256.
9. Lubiński W., Palacz O., Zajączek S.: *Badania kliniczne w zespole Ushera*. *Klin.Oczna*, 1996; 98 (1): 55-58.
10. Pieke-Dahl S., van Arem A., Dobin A., Cremers C.W., Kimberling W.J.: Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II in Dutch population. *J.Med.Genet.*, 1996 Sep.; 33 (9): 753-757.
11. Samuelson S., Zahn J.: Usher's syndrome. *Ophthalmic Pediatr. Genet.* 1990; 11 (1): 71-76.
12. Szczepański M., Zapolska B., Kaczmarek M.: Zwyródnienie barwnikowe siatkówki ze współistniejącym upośledzeniem słuchu (zespół Ushera typu I) u 12-letniego chłopca. *Pediatrics Polska*, 1995; LXX, 10, 875-876.
13. Tamayo M.L., Maldonado C., Plaza S.L., Alvira G.M., Tamayo G.E., Zambrano M., Fraix J.L., Bernal J.E.: Neuroradiology and clinical aspects of Usher syndrome. *Clinical Genetics*, 1996 Sep.; 50 (3), 126-132.

Adres do korespondencji (Reprint request to):

Lek. med. Mikołaj Krajewski
Klinika Okulistyczna WIML
ul. Krasińskiego 54
01-755 Warszawa

Tab. I

TYP	LOKALIZACJA MUTACJI GENOWYCH	OBRAZ KLINICZNY
1	<p>A USH1A chromosom 14 q 32</p> <p>B USH1B chromosom 11 q 13</p> <p>C USH1C chromosom 11 p 14-15</p> <p>D USH1D chromosom 10 q 15cM(D10S529-D10S573)</p> <p>E USH1E chromosom 21 q 21(D21S1905-D21S1913)</p> <p>F USH1F brak sprzężenia</p>	<p>DYSTROFIA BARWNIKOWA SIATKÓWKI (DOLEGLIWOŚCI POJAWIAJĄ SIĘ OK. 8 ROKU ŻYCIA), GŁĘBOKA GŁUCHOTA ODBIORCZA, BRAK FUNKCJI PRZEDSIONKA, OPÓZNIENIE ROZWOJU PSYCHOMOTORYCZNEGO, GŁĘBOKI NIEDOROZWÓJ MOWY.</p>
2	<p>A USH2A chromosom 1q 32-41 (D1S70-D1S81)</p> <p>B USH2B brak sprzężenia</p>	<p>DYSTROFIA BARWNIKOWA SIATKÓWKI (DOLEGLIWOŚCI POJAWIAJĄ SIĘ OK. 14 ROKU ŻYCIA), UMIARKOWANA LUB CIĘŻKA GŁUCHOTA.</p>
3	<p>USH3 chromosom 3q 21-25</p>	<p>DYSTROFIA BARWNIKOWA SIATKÓWKI, GŁĘBOKA GŁUCHOTA ODBIORCZA, PSYCHOZA, NIEZBORNOSĆ PRZEDSIONKOWO-MÓZDŻKOWA.</p>
4	<p>USH4 brak sprzężenia</p>	<p>DYSTROFIA BARWNIKOWA SIATKÓWKI, GŁĘBOKA GŁUCHOTA ODBIORCZA, OPÓZNIENIE ROZWOJU UMYSŁOWEGO.</p>