

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Genetyczne podłoże zespołu Ushera w kontekście patologii molekularnej narządu słuchu i wzroku

Genetic basis of Usher syndrome in context of molecular pathology of hearing and vision

Aleksandra Kujko*, Katarzyna Wertheim-Tysarowska, Ewa Obersztyn, Hanna Siedlecka, Ewa Nowakowska-Szyrwińska, Katarzyna Niepokój

Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 23.03.2016

Zaakceptowano: 25.04.2016

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- niedosłuch
- barwnikowe zwyrodnienie siatkówki
- głuchosłepota

Keywords:

- Hearing loss
- Retinitis pigmentosa
- Deafblindness

A B S T R A C T

Usher syndrome (USH) is the most common form of simultaneous loss of hearing and vision. USH is autosomal recessive disorder, clinically and genetically heterogeneous. It is characterised by congenital sensorineural hearing loss, retinitis pigmentosa and in some cases by vestibular defect. Based on the symptoms observed in patients, USH is classified into three types (1, 2 and 3). To date, eleven genes with causative mutations have been identified. Proteins encoded by these genes are part of a functional complex which is present in humans hair cells in the inner ear and in photoreceptor cells in the retina. This complex is the most important in the development of the stereocilia and it is essential in a proper functioning of calyceal processes in photoreceptor cells. Disruption of proteins involved in this complex leads to Usher syndrome. In this review, we focus on molecular pathophysiology of USH with an emphasis on USH etiology, genotype–phenotype correlation, characterization of USH genes, protein complexes and their functions in human tissues.

© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Zespół Ushera (Usher Syndrome; USH) to rzadka (1:6000–10 000 urodzeń) [1] choroba o podłożu genetycznym dziedziczona autosomalnie recesywnie, która jest przyczyną występowania ponad połowy przypadków dziedzicznego niedosłuchu połączonego z uszkodzeniem narządu wzroku u ludzi [2].

Jest to choroba zróżnicowana zarówno pod względem ekspresji klinicznej, jak i podłoża molekularnego. W obrazie klinicznym zespołu występuje postępujący obustronny niedosłuch odbiorczy, zaburzenia równowagi oraz barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (łac. *retinitis pigmentosa*; RP). Utrata wzroku rozpoczyna się od tzw. ślepoty zmierzchovej, następnie u pacjentów dochodzi do stopniowego zawężania pola widzenia (tzw. widzenia tunelowego) mogącego doprowadzić

* Adres do korespondencji: Instytut Matki i Dziecka Zakład Genetyki Medycznej, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 3277177.

Adres email: aleksandra.kujko@imid.med.pl (A. Kujko).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.04.011>

0031-3939/© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

w wyjątkowych przypadkach nawet do całkowitej utraty wzroku. Większość pacjentów zachowuje widzenie resztkowe do końca życia, jednak z obniżoną ostrością wzroku [2, 3].

Choć fizjologia procesów widzenia i słyszenia jest dobrze poznana, to rola poszczególnych białek w nie zaangażowanych wciąż wymaga dalszych badań. Z uwagi na występowanie objawów zarówno ze strony narządu słuchu, jak i wzroku, zespół Ushera stanowi unikatowy model umożliwiający poznanie wspólnych mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za te procesy. Pomimo że w ostatnim czasie poczyniono znaczne postępy w identyfikacji genów, których mutacje powodują wystąpienie zespołu Ushera, patologia tej choroby wciąż nie jest w pełni poznana. W pracy przedstawiono podsumowanie aktualnej wiedzy z zakresu molekularnego podłoża zespołu Ushera.

Charakterystyka kliniczna

Na podstawie rodzaju, stopnia nasilenia oraz wieku wystąpienia objawów klinicznych wyróżnia się trzy typy zespołu Ushera: USH1, 2 i 3 [4, 5].

USH1 – pacjenci charakteryzują się wrodzonym, głębokim niedosłuchem, a początek barwnikowego zwyrodnienia siatkówki (RP) można u nich zaobserwować jeszcze przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, zazwyczaj w I dekadzie życia. Większość, chociaż nie wszyscy, wykazują poważne zaburzenia układu przedsionkowego ucha wewnętrznego, co przekłada się na problemy z utrzymaniem równowagi. Skutkiem tego jest m.in. późniejsze nabywanie zdolności siedzenia i chodzenia przez dzieci [2, 6–8].

USH2 charakteryzuje się umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem słuchu obserwowanym od urodzenia, natomiast barwnikowe zwyrodnienie siatkówki diagnozowane jest w okresie dojrzewania – w II dekadzie życia [2, 7]. Typ 2 zespołu Ushera występuje najczęściej [9, 10].

USH3 różni się od typu 1 i 2 późniejszym wystąpieniem niedosłuchu oraz zróżnicowanym i niejednorodnym pod względem czasowym pojawieniem się zarówno RP, jak i zaburzeń układu równowagi [2]. Około połowa pacjentów, u których występuje USH3, wykazuje zaburzenia układu przedsionkowego [11]. Niedosłuch w USH3 jest postępujący i zazwyczaj zaczyna się przed 30. rokiem życia, może jednak wystąpić już po okresie rozwoju mowy [1, 2]. Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki wśród pacjentów z USH3, w większości przypadków, jest diagnozowane między II a IV dekadą życia [2].

Epidemiologia

Liczba pacjentów dotkniętych różnymi typami USH jest trudna do oszacowania. Badania europejskie wykazały, że wśród osób ze zdiagnozowanym zespołem Ushera 25–44% pacjentów cierpi na USH1 i 56–75% pacjentów na USH2. Pacjenci z USH3 stanowią bardzo mały odsetek grupy chorych – ok 2% [2, 10], z wyjątkiem populacji fińskiej, w której USH3 zdiagnozowano u 13% pacjentów z USH. Jednak, jak sugeruje Pakarinen i wsp., odsetek pacjentów

z USH3 w tej grupie może być niedoszacowany i wynosić nawet blisko 40% [12].

Genetyczne podłoże zespołu Ushera

Zespół Ushera po raz pierwszy został opisany przez szkockiego okulistę Charlesa Ushera w 1914 roku, chociaż już w XIX w. opisywano przypadki rodzinnego występowania niedosłuchu i niedowidzenia. Jednak dopiero 90 lat później powiązano mutacje w genie MYO7A z patogenezą zespołu Ushera typu I [13]. W kolejnych latach wykazano, że mutacje genu USH2A związane są z typem drugim choroby [14, 15], a także zidentyfikowano 9 innych genów związanych z występowaniem zespołu Ushera. Lista ta nie jest zamknięta, o czym świadczy m.in. fakt, że zidentyfikowano kolejnych pięć loci, w których wydają się być zlokalizowane kolejne geny zaangażowane w rozwój tej choroby (Tab. 1).

Najbardziej heterogenny pod względem molekularnym jest USH typu I. Chociaż u około 45% pacjentów identyfikuje się mutacje w genie MYO7A [16], to u pozostałych chorych występują mutacje aż w 5 różnych genach. Dla porównania, liczba znanych aktualnie genów związanych z typem drugim jest dwukrotnie mniejsza, a w typie trzecim zidentyfikowano do tej pory mutacje jedynie w genie CLRN1. Choć poszczególne geny zostały przypisane konkretnym typom zespołu Ushera, to wydaje się, że podział ten wymaga modyfikacji. Opisano bowiem przypadki pacjentów o fenotypie odpowiadającym USH2, u których zidentyfikowano dwie mutacje w układzie heterozygotycznym w genie MYO7A, korelowanym do tej pory z USH1 [17]. Ponadto, w przypadku niektórych innych genów (CDH23, MYO7A, PCDH15, USH1C), część mutacji powoduje wystąpienie zespołu Ushera, podczas gdy inne skutkują wystąpieniem recesywnego niedosłuchu niesyndromicznego [2, 18].

W przeprowadzonych dotychczas badaniach molekularnych w większości genów nie stwierdzono występowania tzw. hot spotów, czyli miejsc w strukturze genu, w których najczęściej obserwuje się mutacje. Są one mniej więcej równomiernie rozmieszczone w DNA. Można natomiast wyróżnić mutację c.2299delG (oryginalnie opisaną jako c.2314delG) w eksonie 13 genu USH2A, która występuje z wysoką częstością wśród pacjentów z USH2. W badaniach przeprowadzonych na grupie pacjentów z klinicznym rozpoznaniem USH2 z Wielkiej Brytanii i Chin występowała ona u 62%, natomiast w populacji duńskiej i norweskiej u 44% pacjentów [19, 20]. Aller i wsp. [21] sugerują, że wysoka częstość występowania tej mutacji może być związana z efektem założyciela. Mutacja c.2299delG najprawdopodobniej wywodzi się z południowej Europy. Dodatkowo obecność tej jednonukleotydowej delecji jest korelowana z występowaniem atypowej postaci zespołu Ushera. Objawia się ona postępującą utratą słuchu, która występuje bez czynników dodatkowo ją nasilających oraz niejednorodnymi objawami ze strony układu przedsionkowego ucha wewnętrznego i zmiennymi objawami RP [19, 22].

Interesująca, z punktu widzenia patogenezы zespołu Ushera, jest populacja Kanadyjczyków francuskiego pochodzenia osiadłych w okolicach Quebecu i Nowego Brunszwiku (populacja akadyjska). Zidentyfikowano u nich patogenną

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2678566>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2678566>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)