

Estudio genético molecular del síndrome de Usher en España

T. Jaijo¹, E. Aller^{1,2}, M. Beneyto¹, C. Nájera², J. M. Millán¹

¹Unidad de Genética. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ²Departamento de Genética. Universidad de Valencia. Valencia.

Resumen: El síndrome de Usher (USH) asocia sordera y retinosis pigmentaria (RP). Es una enfermedad heterogénea tanto clínica como genéticamente. Su modo de transmisión es autosómico recesivo y su prevalencia la convierte en la asociación de sordera y ceguera de origen genético más frecuente. Clínicamente, el síndrome de Usher se divide en los tipos I (USH1), II (USH2) y III (USH3) en función de la gravedad de la sordera, la edad de aparición de la RP y la presencia o no de disfunción vestibular. Existen al menos 7 localizaciones distintas para el USH1 y se han aislado 5 genes responsables de la enfermedad. Respecto al USH2 se han localizado 3 loci y se han aislado dos genes. El USH3 está causado por el gen clarina-1. Nuestro objetivo es la caracterización clínica y genética de los pacientes con síndrome de Usher en España mediante la búsqueda de mutaciones en los genes implicados en la enfermedad y la correlación con el fenotipo.

Palabras clave: Síndrome de Usher. Retinosis pigmentaria. Arreflexia vestibular. Caracterización molecular.

Molecular genetic study of Usher syndrome in Spain

Abstract: Usher syndrome (USH) associates deafness and retinitis pigmentosa (RP). It is a disease both clinically and genetically heterogeneous. It is inherited as an autosomal recessive trait and its prevalence makes it the most frequent association of hearing loss and RP. Clinically Usher syndrome is divided into type I (USH1), II (USH2) and III (USH3), according to the severity of hearing loss, age of onset of RP and the existence or not of vestibular dysfunction. There are at least 7 different localizations for USH1 and 5 genes have been identified. For USH2, 3 loci and 2 genes have been reported and USH3 is due to Clarin-1 gene. Our aim is to

perform a clinical and genetic characterization of all Usher syndrome patients in Spain.

Key words: Usher syndrome. Retinitis pigmentosa. Vestibular arreflexia. Molecular characterization.

ANTECEDENTES

El síndrome de Usher es una enfermedad que asocia sordera neurosensorial, retinosis pigmentaria (RP) y en algunos casos disfunción vestibular. Es una enfermedad heterogénea tanto clínica como genéticamente que, desde el punto de vista sanitario, tiene un interés elevado por el alto grado de incomunicación social que representa para los pacientes. Su modo de transmisión es autosómico recesivo y su prevalencia la convierte en la asociación de sordera y ceguera de origen genético más frecuente. Esta prevalencia se estima entre 3,8-4,4/100.000 habitantes^{1,2}. En nuestra población la prevalencia del síndrome de Usher se ha estimado en un 4,2/100.000³, aunque recientemente estas estimaciones están en revisión y se considera que la prevalencia de la enfermedad podría llegar incluso al triple⁴.

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes que sufren este síndrome se engloban en una de las dos categorías más frecuentes de la enfermedad. El síndrome de Usher tipo I (USH1), caracterizado por una sordera profunda y una disfunción vestibular congénitas y RP de aparición prepuberal normalmente. El síndrome de Usher tipo II (USH2) suele presentarse como una pérdida de audición más leve, sin afectación vestibular y con una aparición de la RP más tardía que en la forma USH1. El diagnóstico medio de la RP es de alrededor de los 15 años para el USH1 y de 24 para el USH2. Existe una tercera categoría, el Usher tipo III (USH3)⁵ que aparece frecuentemente entre los pacientes finlandeses afectados de este síndrome en los que tanto la sordera como la RP son progresivas y la afectación vestibular es variable. Algunos casos de síndrome de Usher no pueden catalogarse fácilmente y no entran en ninguna de estas categorías: es el síndrome de Usher atípico^{6,9} (tabla 1).

GENÉTICA DEL SÍNDROME DE USHER

Genéticamente, existen al menos 7 localizaciones distintas para el USH1 (USH1A a USH1G) y se han aislado los

Correspondencia: José M. Millán.
Unidad de Genética Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21 - 46009 Valencia.
E-mail: millan_jos@gva.es
Fecha de recepción: 31-3-2005
Fecha de aceptación: 25-4-2005

Tabla 1: Características clínicas del síndrome de Usher

| Manifestación clínica | USH1 | USH2 | USH3 |
|-----------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Pérdida auditiva | Profunda a severa Estable | Severa-moderada Estable | Severa-moderada Progresiva |
| Función vestibular | Alterada | Normal | Variable |
| Aparición RP | Normalmente prepuberal | Peri o postpuberal | Peripuberal |
| Lenguaje | Ininteligible | Inteligible | Inteligible |

Tabla 2: Loci y genes implicados en el síndrome de Usher

| USH locus | Cromosom. | Gen/Proteína | Referencia |
|--------------|-----------|--------------------------|------------|
| USH1A | 14q32 | -/- | 10 |
| USH1B/DFNB2 | | | |
| DFNA11 | 11q13.5 | MYO7A/miosina VIIA | 11, 12, 13 |
| USH1C/DFNB18 | 11p15.1 | USH1C/harmonina | 14 |
| USH1D/DFNB12 | 10q22.1 | CDH23/cadherina 23 | 15 |
| USH1E | 21q21 | -/- | 16 |
| USH1F/DFNB23 | 10q21.1 | PCDH15/protocadherina 15 | 17 |
| USH1G | 17q25.1 | SANS/SANS | 18 |
| USH2A/RP | 1q41 | USH2A/usherina | 19 |
| USH2B | 3p23-24 | -/- | 20 |
| USH2C | 5q14.3 | VLGR1 | 21 |
| USH3A | 3q25.1 | USH3A/clarina-1 | 5 |

USH (síndrome de Usher); DFNA (sordera autosómica dominante); DFNB (sordera autosómica recesiva).

genes responsables de la enfermedad en 5 de estas 7 localizaciones: la miosina VIIA para el USH1B, la harmonina para el USH1C, la cadherina 23 para el Usher 1D, la protocadherina 15 para el USH1F y el gen SANS para el USH1G. La mayoría de estos genes también están implicados en sorderas no asociadas a RP, tanto dominantes (DFNA) como recesivas (DFNB). Respecto al USH2 se han localizado al menos 3 loci implicados en la enfermedad (USH2A, USH2B y USH2C) y dos genes: la usherina, que corresponde a la localización USH2A, y que también está implicado en RP aislada, sin asociación a sordera y el recientemente clonado gen VLGR1 que corresponde al locus USH2C. Finalmente, el USH3 está causado por el gen clarina-1.

La clasificación genética de este síndrome, los loci responsables, los genes clonados hasta el momento y la implicación de estos genes en sorderas o RP aislada, así como las referencias para cada uno de estos trabajos se refleja en la tabla 2.

PREVALENCIA DE LAS DISTINTAS FORMAS DE LA ENFERMEDAD

La prevalencia global de la enfermedad se ha estimado en un 4,2/100.000 en la población española, lo que supone un número de afectados superior a 1.600 en toda España. En cuanto a las distintas formas de la enfermedad y a la vista de nuestros datos, la prevalencia de la forma USH2 es el doble que la USH1, siendo el USH3 una forma muy poco frecuente de la enfermedad en España.

El hecho de que el diagnóstico medio de la RP en el

USH2 sea a los 24 años implica que un alto porcentaje de pacientes por debajo de esta edad estén diagnosticados de hipoacusia pero no de síndrome de Usher. Esto supone que la prevalencia en realidad sea mucho mayor pudiendo llegar incluso a un 11,5/100.000, con una tasa de portadores en la población de 1/116⁴.

En cuanto a la implicación de los distintos loci, tanto según nuestros datos como por datos de otros investigadores pertenecientes a otras poblaciones, se estima que en el 50% de los pacientes USH1 el gen responsable es el MYO7A, en el 30% aproximadamente es la CDH23 y el 20% restante se repartiría entre los otros genes/loci implicados, siendo la prevalencia de estos últimos mucho menos importante²².

El 85% de los casos USH2 presentan mutaciones en el gen de la usherina. En el resto, las mutaciones responsables de la enfermedad habría que buscarlas en el gen VLGR1 o en el gen todavía desconocido localizado en 3p (USH2B).

Respecto al USH3, como se ha comentado anteriormente, es una forma muy poco prevalente de la enfermedad en poblaciones que no sean la finlandesa, la sueca o judía askenazi y concretamente la nuestra no presenta una prevalencia superior al 2%²³.

De todos los genes implicados en el síndrome de Usher, la miosina VIIA es quizá el mejor estudiado. La miosina VIIA forma parte de la familia de las miosinas no convencionales entre las cuales hay varias implicadas en distintas enfermedades humanas, especialmente en sorderas neurosensoriales. La tabla 3 indica las miosinas no convencionales implicadas en diferentes procesos patológicos tanto en humanos como en otros organismos.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9360972>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9360972>

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