

Наследственные заболевания сетчатки- клинико-эпидемиологические аспекты в России

КАДЫШЕВ ВИТАЛИЙ ВИКТОРОВИЧ

старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии,
координатор направления офтальмогенетики РФ,
врач-офтальмолог высшей категории, врач-генетик, доцент ДОВПО,
к.м.н., проф. РАЕ

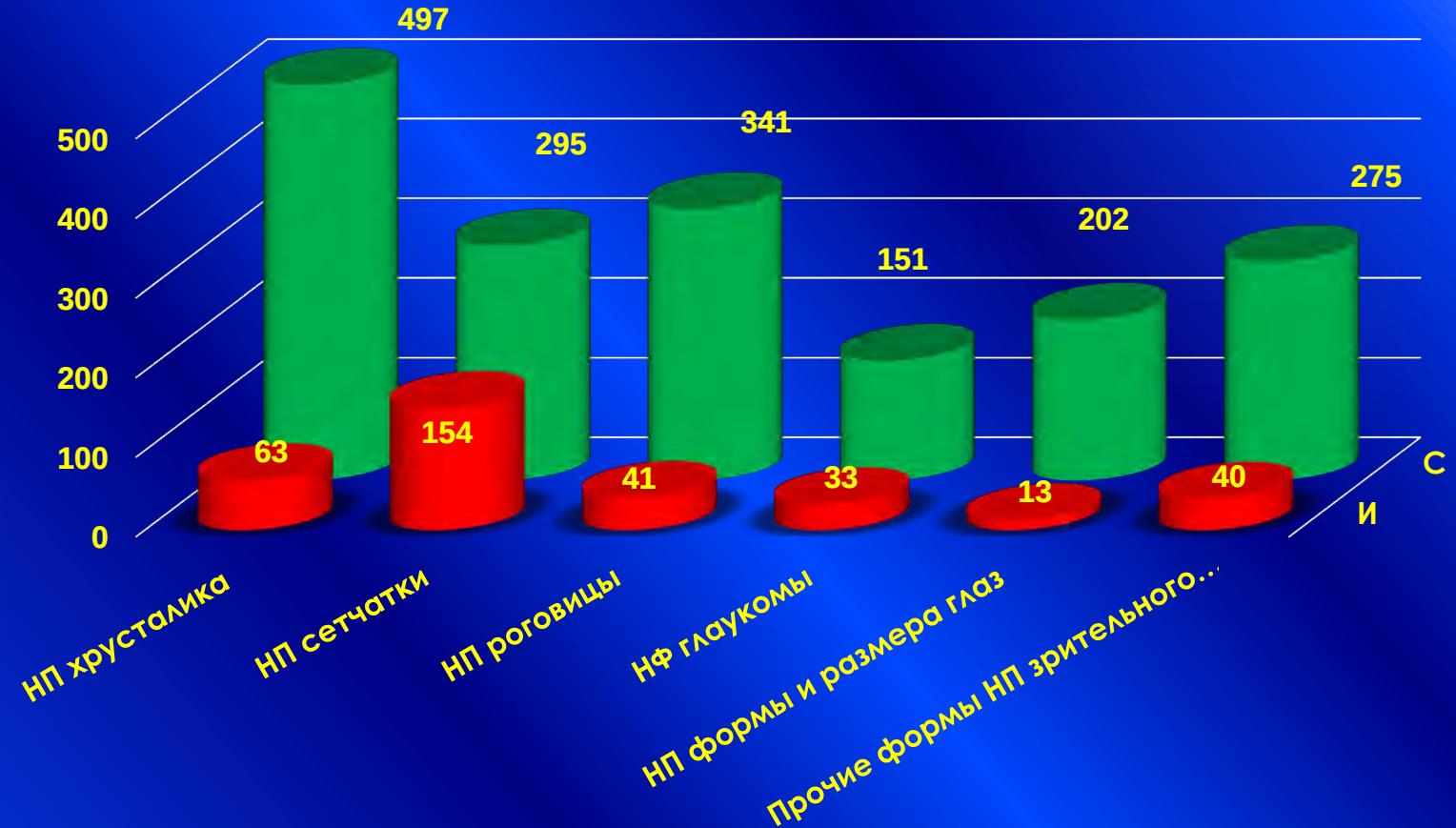
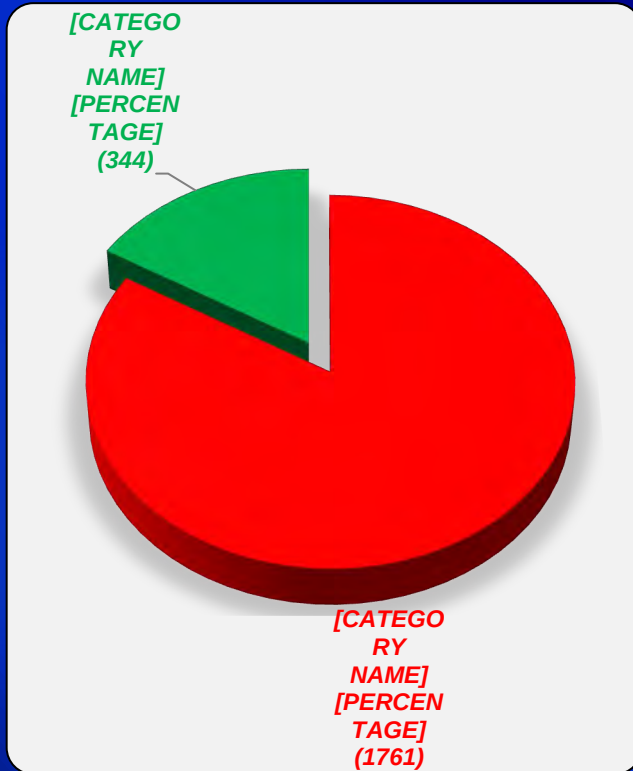
Москва, 2020

Эпидемиология

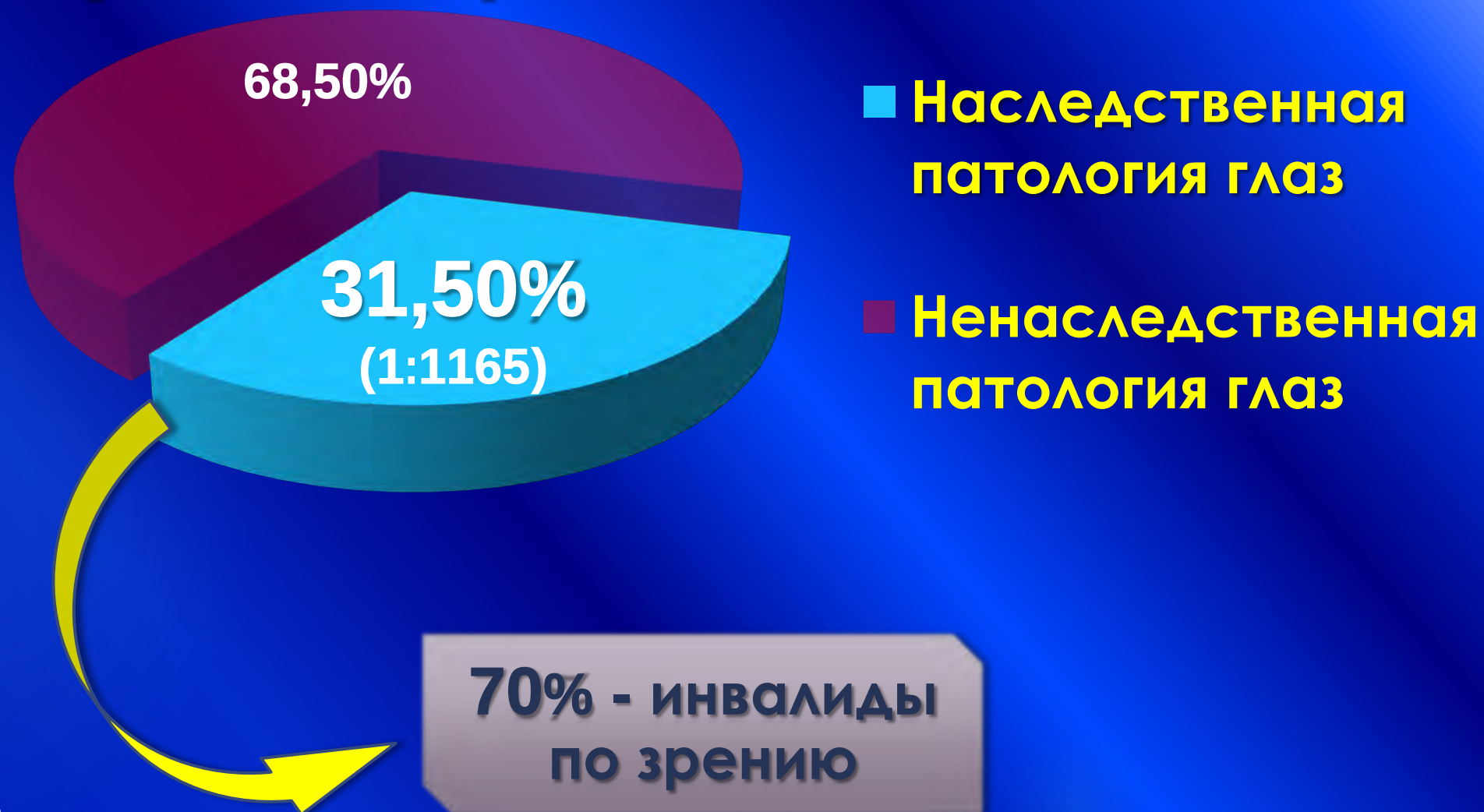
- ✓ Доля наследственной офтальмологической патологии в структуре заболеваемости составляет 35-40 %
- ✓ Доля изолированной наследственной офтальмопатологии среди всей глазной патологии составляет 32 %
- ✓ Распределение изолированной наследственной глазной патологии и наследственной патологии органа зрения, входящей в состав синдромальной патологии составляет 19 % и 81 % соответственно
- ✓ Отмечается регион-специфические особенности распределения нозологических форм наследственной патологии органа зрения и генетических вариантов данной группы заболеваний

Эпидемиология

Количество - 2105 клинико-генетических форм



Распределение наследственной и ненаследственной изолированной офтальмопатологии в РФ



КОЛИЧЕСТВО ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ И ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ генов НБОЗ

МОНОГЕННЫЕ ВПР И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕТЧАТКИ
185 генетических вариантов,
идентифицировано более 250 ген

МОНОГЕННЫЕ ВПР И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА
17 генетических вариантов,
для 4 идентифицирован ген

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГЛАУКОМА
33 генетических варианта,
для 19 идентифицирован ген

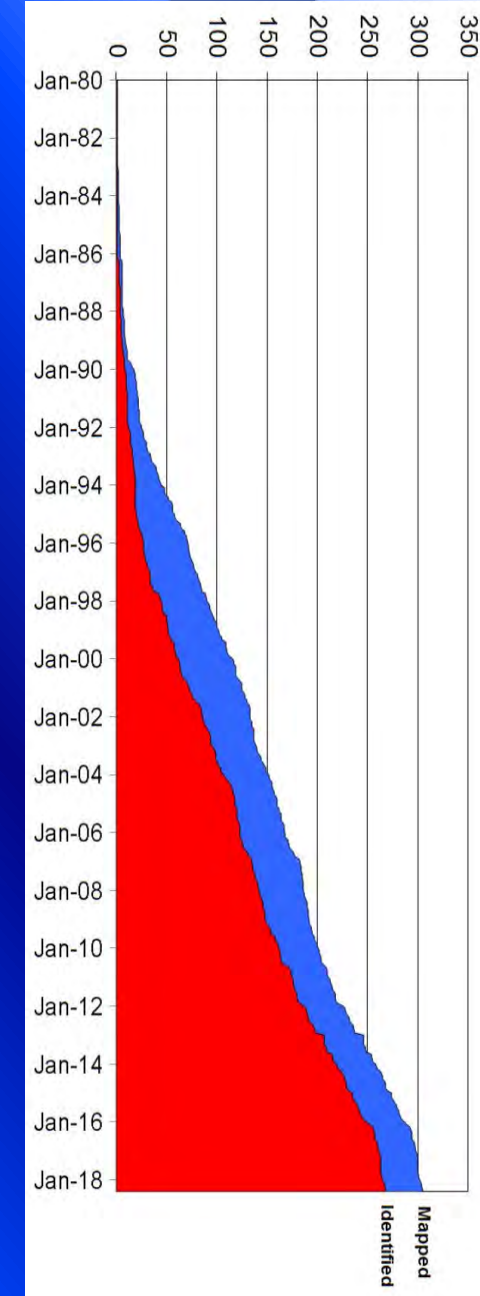
МОНОГЕННЫЕ ВПР И ЗАБОЛЕВАНИЯ РОГОВИЦЫ
41 генетический вариант,
для 26 идентифицирован ген

МОНОГЕННЫЕ ВПР И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА
15 генетических вариантов,
для 8 идентифицирован ген

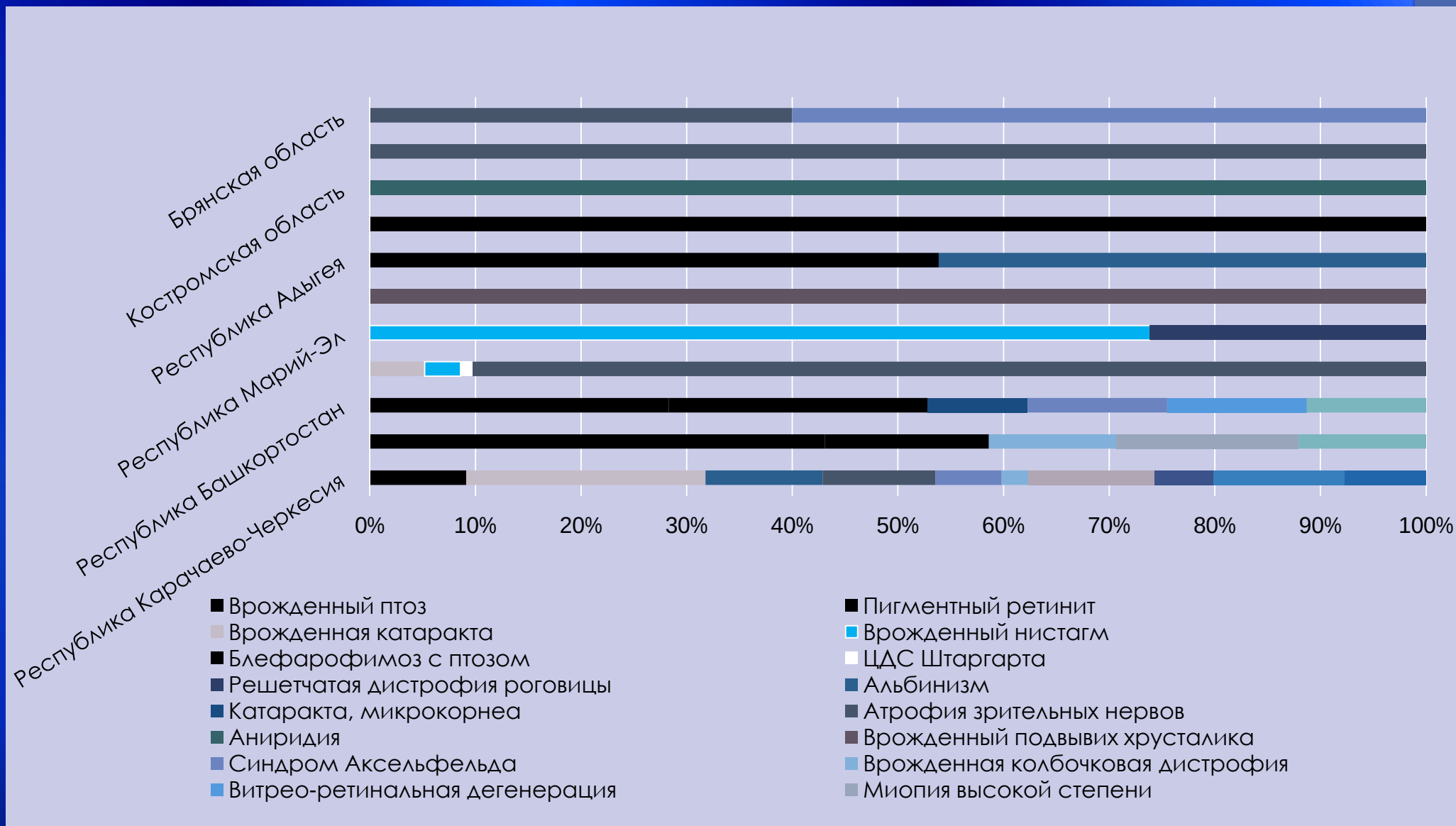
МОНОГЕННЫЕ ВПР И ЗАБОЛЕВАНИЯ ХРУСТАЛИКА
63 генетических варианта,
для 43 идентифицирован ген

МОНОГЕННЫЕ ВПР И ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
17 генетических вариантов,
для 12 идентифицирован ген

АНОМАЛИИ РАЗМЕРОВ И ФОРМЫ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА
13 генетических вариантов,
для 6 идентифицирован ген



Накопления нозологических форм



Дифференциальная диагностика наследственной патологии органа зрения на примере только одно района субъекта РФ

- ▶ Обследованы семьи с патологией органа зрения из ... района РСОА (численностью 59000 человек). Распространенность изолированной патологии глаз составила 1:1531 человек.
- ▶ При полноэкзомном исследовании методом NGS выявлены:
 - ❑ Вариант в гене *SNRNP200*. Мутации в гене *SNRNP200* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки (Retinitis pigmentosa 33 OMIM:610359).
 - ❑ Вариант в гене *PRPF8*. Мутации в гене *PRPF8* описаны у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки (Retinitis pigmentosa 13 OMIM:600059)
 - ❑ Вариант в гене *RP1L1*. Мутации в гене *RP1L1* описаны у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки (Retinitis pigmentosa 88 OMIM:618826)
 - ❑ Вариант в гене *RBP3*. Мутации в гене *RBP3* описаны у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки (Retinitis pigmentosa 66 OMIM:615233)
 - ❑ Вариант в гене *PDE6B*. Мутации в гене *PDE6B* описаны у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки (Retinitis pigmentosa 40 OMIM:613801)
 - ❑ Вариант в гене *CRB1*. Мутации в гене *CRB1* описаны у пациентов с пигментной паравенозной хориоретинальной дистрофией (Pigmented paravenous chorioretinal atrophy OMIM:172870)
 - ❑ Вариант в гене *RHO*. Мутации в гене *RHO* описаны у пациентов с диагнозом Белоточечная дистрофия сетчатки (Retinitis punctata albescens OMIM:136880)
 - ❑ Вариант в гене *PAX6*. Мутации в гене *PAX6* описаны у пациентов с дисгенезом переднего отдела глаза 5 тип (Anterior segment dysgenesis 5, multiple subtypes OMIM:604229)

Также выявлены без подтверждения на данный момент методами NGS

- ✓ Беспигментная форма пигментной дегенерацией сетчатки
- ✓ Пигментная дегенерация сетчатки
- ✓ Гипоплазия зрительных нервов
- ✓ Атрофия зрительных нервов
- ✓ Врожденный амавроз Лебера
- ✓ Врожденная глаукома
- ✓ Микрофтальмия, изолированная
- ✓ Врожденный микрофтальм
- ✓ Врожденная колобома
- ✓ Кератоконус
- ✓ Врожденная катаракта

Актуальность

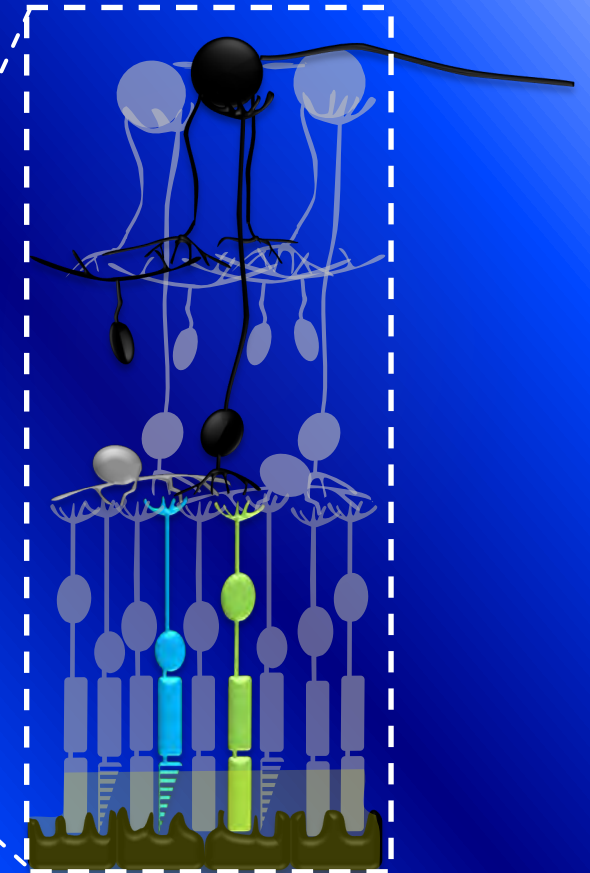
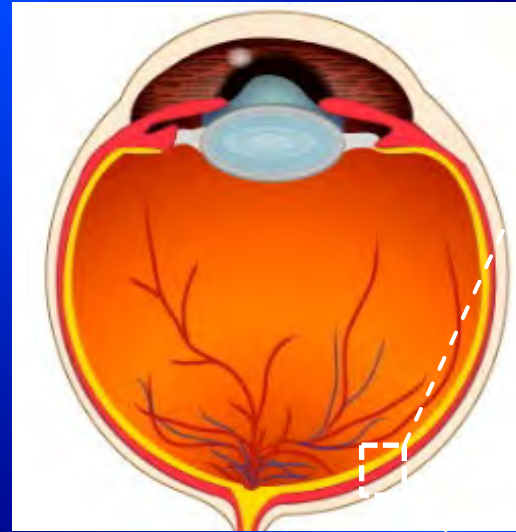
Диагностика наследственных заболеваний сегодня требует поднялась на качественно другой уровень и уже рутинно включает молекулярно-генетические исследования.

Координация усилий совместно с офтальмогенетиком, клиническим генетиком, сурдологом, эндокринологом и врачами других специальностей позволяют точно поставить диагноз и вести пациентов с наследственными заболеваниями

Генетические заболевания: дистрофии сетчатки

- Группы генетически гетерогенных заболеваний, которые относят к дистрофиям сетчатки¹

- ▶ **Врожденный амавроз Лебера (17 типов)**
- ▶ **Пигментный ретинит (более 150 локусов, более 89 генов))**
- ▶ **Палочко-колбочковая дистрофия**
- ▶ **Ахроматопсии**
- ▶ Колбочко-палочковая дистрофия
- ▶ Хориодермия
- ▶ Болезнь Штаргардта, Беста,
- ▶ Вителлиформные макулодистрофии
- ▶ Хореоретинальные дистрофии



- **Редкие заболевания** → диагностика может быть затруднена и требует многочисленных визитов к врачу^{2,3}

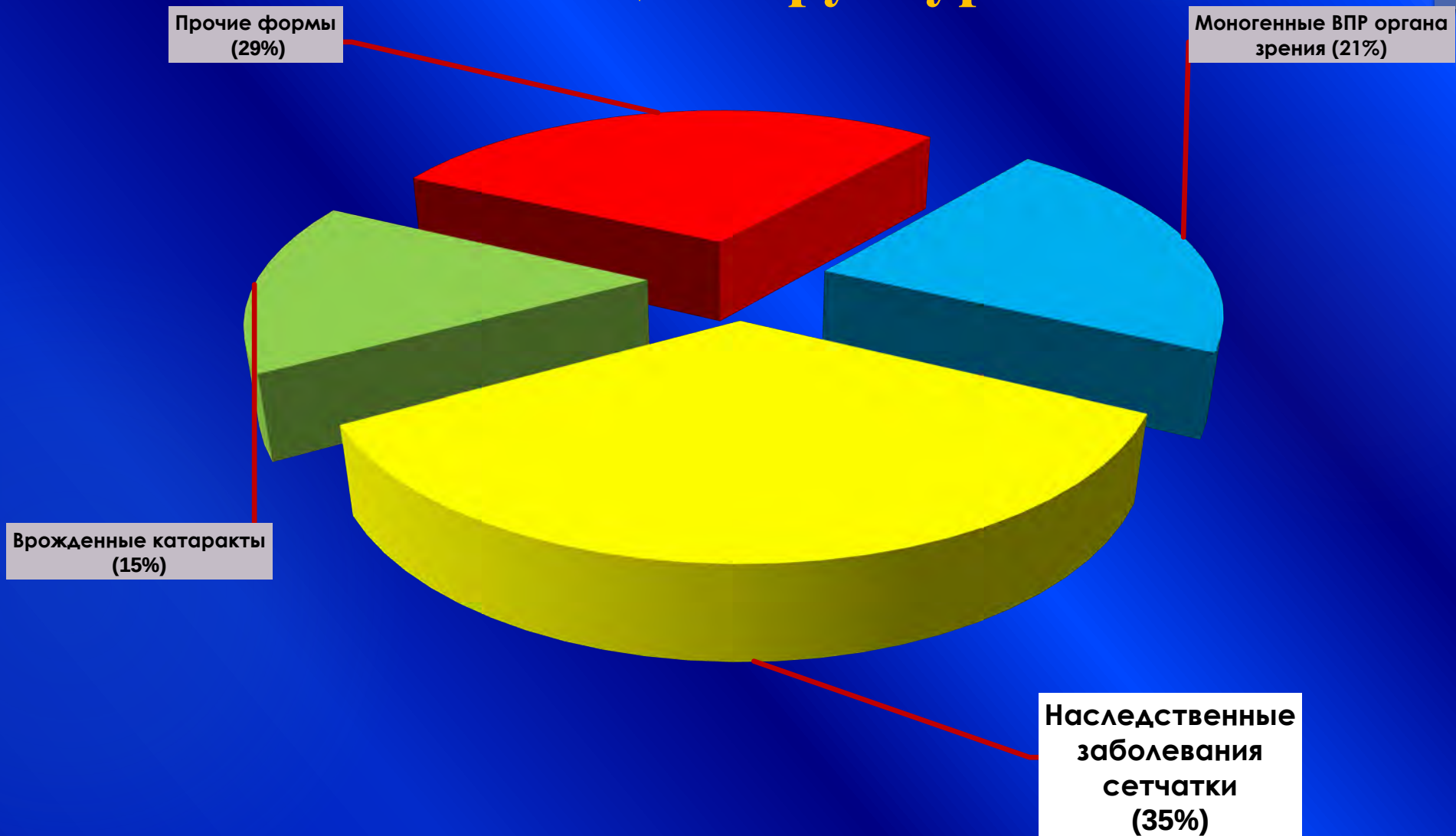
- ▶ **Лечения нет или оно ограничено¹**

Врожденный амавроз Лебера, 2 тип (RPE65)

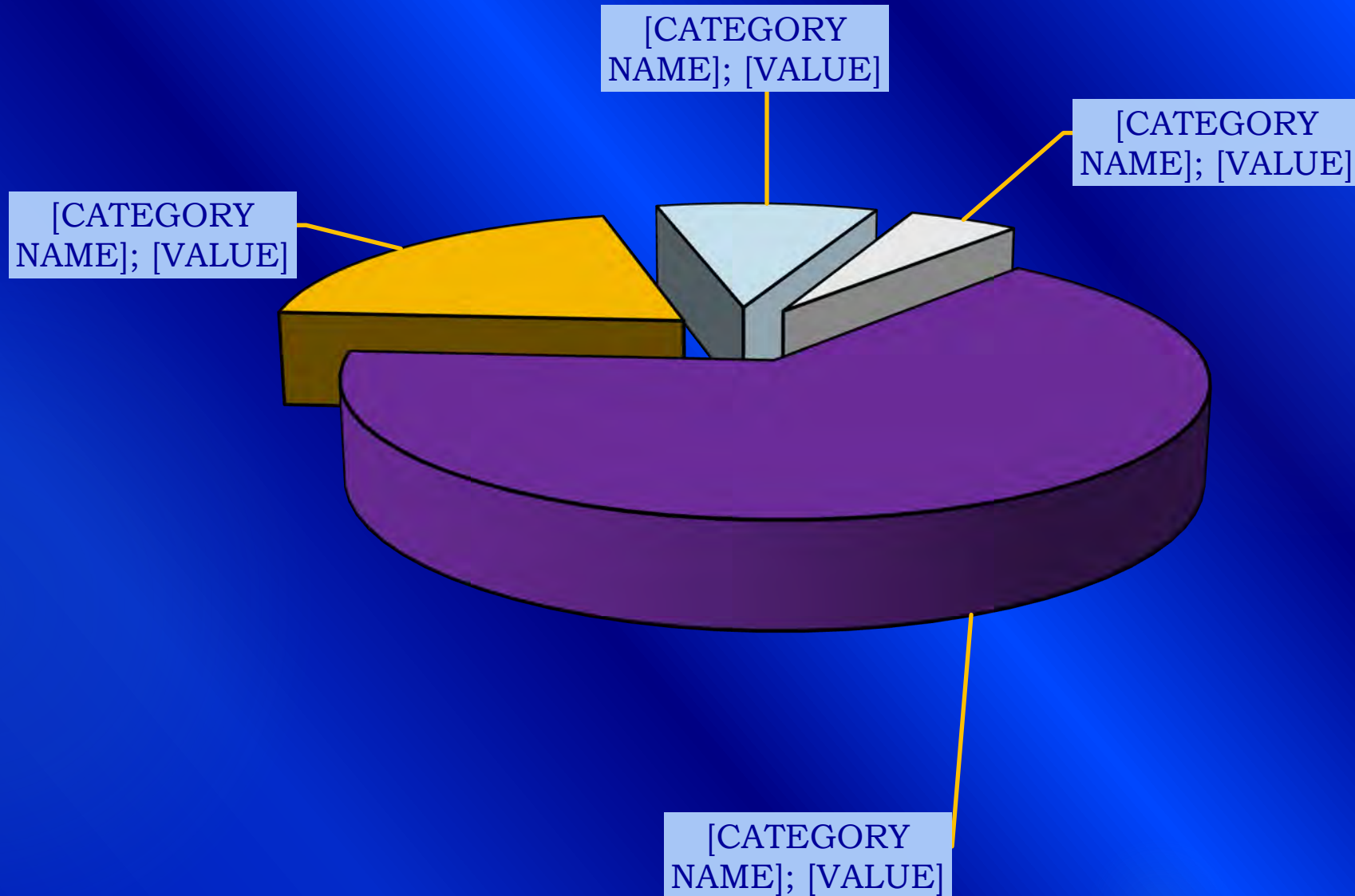
Пигментный ретинит, 20 тип (RPE65)

▶ 1. Sahel et al. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Oct 16;5(2):a017111; 2. AAO. <https://www.aao.org/eyenet/article/childhood-retinal-dystrophies>. Accessed 10/5/17; 3. Foundation Fighting Blindness. <http://www.blindness.org/blog/index.php/getting-the-right-diagnosis-for-a-retinal-disease/>. Accessed 10/5/17.

Доля наследственной патологии сетчатки в общей структуре НОП



Формы наследственной патологии сетчатки



Пигментный ретинит — генетическая гетерогенность

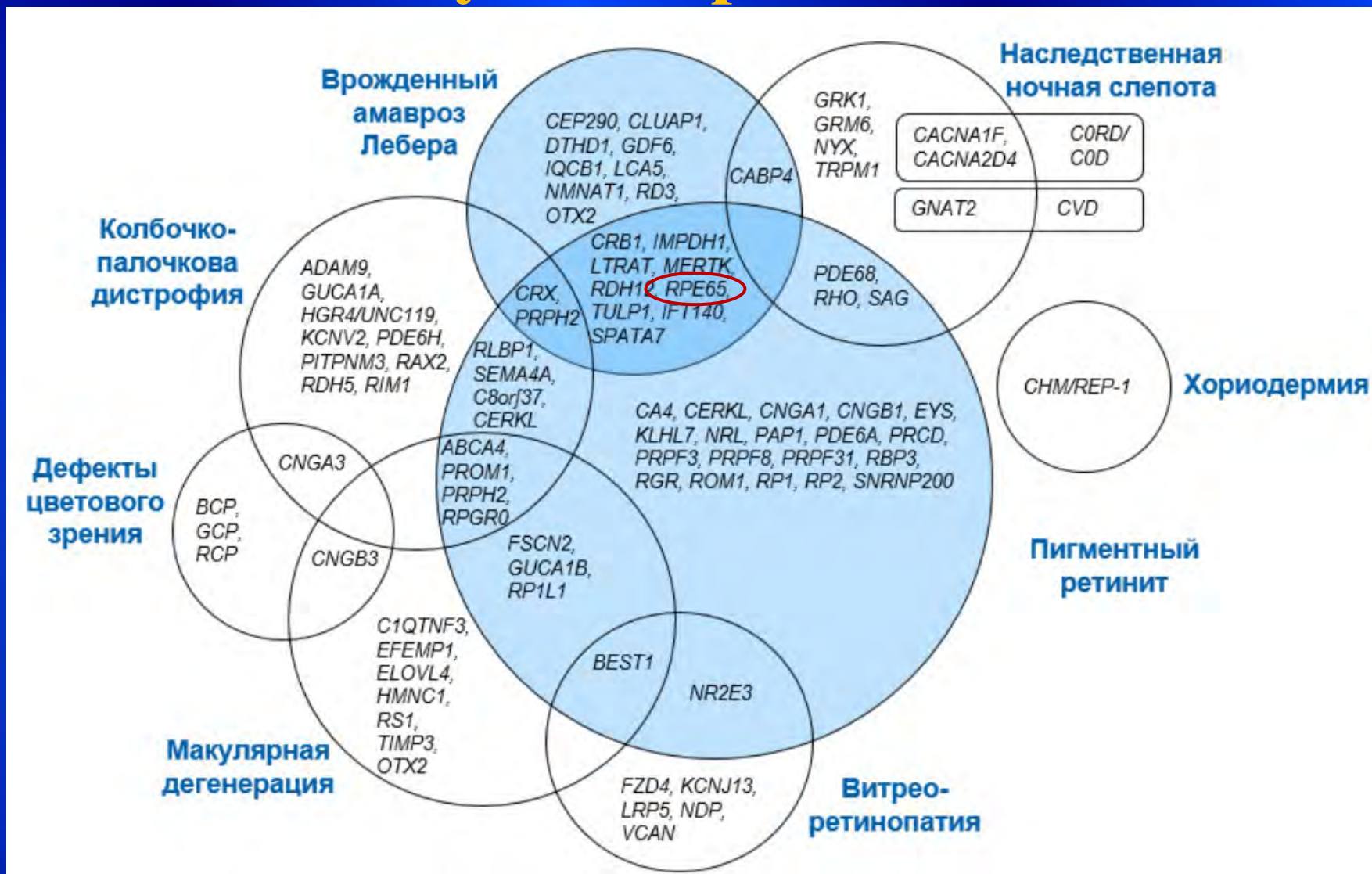
Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype OMIM	Gene/Locus	Gene/Locus OMIM
1p36.11	Retinitis pigmentosa 59	AR	613861	DHDDS	608172
1p34.1	Retinitis pigmentosa 76	AR	617123	POMGNT1	606822
1p31.3	Retinitis pigmentosa 20	AR	613794	RPE65	180069
1p22.1	Retinitis pigmentosa 19	AR	601718	ABCA4	301691
1p21.3-p13.3	Retinitis pigmentosa 32		609913	RP32	609913
1q21.2	Retinitis pigmentosa 18	AD	601414	PRPF3	507301
1q22	Retinitis pigmentosa 35	AR, AD	610782	SEMA4A	507292
1q31.3	Retinitis pigmentosa-12	AR	600105	CRB1	604210
1q32.3	Retinitis pigmentosa 67	AR	615565	NEK2	604043
1q41	Retinitis pigmentosa 39		613809	USH2A	608400
2p23.3	Retinitis pigmentosa 75	AR	617023	AGBL5	615900
2p23.3	Retinitis pigmentosa 58	AR	613617	ZNF513	613598
2p23.3	Retinitis pigmentosa 71	AR	616394	IFT172	607386
2p23.2	Retinitis pigmentosa 54		613428	C2orf71	613425
2p15	Retinitis pigmentosa 28		606068	FAM161A	613596
2q11.2	Retinitis pigmentosa 33	AD	610349	SNRNP200	601664
2q13	Retinitis pigmentosa 38	AR	613862	MERTK	604705
2q31.3	Retinitis pigmentosa 26		608380	CERKL	608381
2q37.1	Retinitis pigmentosa 47		613758	SAG	181031
3q11.2	Retinitis pigmentosa 55		613575	ARL6	608845
3q12.3	Retinitis pigmentosa 56	AR	613581	IMPG2	607056
3q22.1	Retinitis pigmentosa 4	AR, AD	613731	RHO	180380
3q25.1	Retinitis pigmentosa 61		614180	CLRN1	606397
3q26.2	Retinitis pigmentosa 68	AR	615725	SLC7A14	615720
4p16.3	Retinitis pigmentosa-40	AR	613801	PDF6B	180072
4p15.32	Retinitis pigmentosa 41	AR	612095	PROM1	604365
4p12	Retinitis pigmentosa 49		613756	CNGA1	123825
4q32-q34	Retinitis pigmentosa 29	AR	612165	RP29	612165
5q32	Retinitis pigmentosa 43		613810	PDE6A	180071
6p24.2	Retinitis pigmentosa 62	AR	614181	MAK	154235
6p21.31	Retinitis pigmentosa 14	AR	600132	TULP1	602280
6p21.1	Retinitis pigmentosa 48		613827	GUCA1B	602275

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype OMIM	Gene/Locus	Gene/Locus OMIM
6p21.1	Retinitis pigmentosa 7 and digenic	AR, AD	608133	PRPH2	179605
6q12	Retinitis pigmentosa 25	AR	602772	EYS	612424
6q23	Retinitis pigmentosa 63	AD	614494	RP63	614494
7p15.3	Retinitis pigmentosa 42	AD	612943	KLHL7	611119
7p14.3	Retinitis pigmentosa 9	AD	180104	RP9	607331
7q32.1	Retinitis pigmentosa 10	AD	180105	IMPDH1	146690
8p11.2-p11.1	Retinitis pigmentosa 73	AR	616544	HGSNAT	610453
8q11.2-q12.1	Retinitis pigmentosa 1	AR, AD	180100	RP1	603937
8q22.1	Retinitis pigmentosa 64	AR	614500	C8orf37	614477
9p21.1	Retinitis pigmentosa 31		609923	TOPORS	609507
9q32	Retinitis pigmentosa 70	AD	615922	PRPF4	607795
10q11.22	?Retinitis pigmentosa 66	AR	615233	RBP3	180290
10q23.1	Retinitis pigmentosa 65	AR	613660	CDHR1	609502
10q23.1	Retinitis pigmentosa 44		613769	RGR	600342
11p11.2	Retinitis pigmentosa 72	AR	616469	ZNF408	616454
11q12.3	Retinitis pigmentosa, concentric		613194	BEST1	607854
11q12.3	Retinitis pigmentosa-50		613194	BEST1	607854
11q12.3	Retinitis pigmentosa 7, digenic	AR, AD	608133	ROM1	180721
14q11-q12	Retinitis pigmentosa 27	AD	613750	NRL	162080
14q31.3	Retinitis pigmentosa 51	AR	613464	TTC8	608132
15q23	Retinitis pigmentosa 37	AR, AD	611131	NR2E3	604485
16p12.3-p12.1	Retinitis pigmentosa 22		602594	RP22	602594
16q13	Retinitis pigmentosa 74	AR	616562	BBS2	606151
16q21	Retinitis pigmentosa 45	AR	613767	CNGB1	600724
17p13.3	Retinitis pigmentosa 13	AD	607059	PRPF8	607300
17q23.1	Retinitis pigmentosa 17	AD	600852	CA4	114760
17q25.1	Retinitis pigmentosa 36		610599	PRCD	610598
17q25.3	Retinitis pigmentosa 30		607921	FSCN2	607643
17q25.3	Retinitis pigmentosa 57	AR	613582	PDE6G	180073
19p13.3	Retinitis pigmentosa 77	AR	617304	REEP6	609346
19p13.2	Retinitis pigmentosa 78	AR	617433	ARHGEF18	616432
19q13.42	Retinitis pigmentosa 11	AD	608138	PRPF31	606419

Врожденный амавроз Лебера

OMIM - врожденный амавроз Лебера - PS204000					
Локус	Форма	Наследование	OMIM-phen	Ген	OMIM-gene
1p36.22	Врожденный амавроз Лебера 9	AR	608553	<i>NMNAT1</i>	608700
1p31.3	Врожденный амавроз Лебера 2	AR	204100	<i>RPE65</i>	180069
1q31.3	Врожденный амавроз Лебера 8	AR	613835	<i>CRB1</i>	604210
1q32.3	Врожденный амавроз Лебера 12	AR	610612	<i>RD3</i>	180040
2q37.1	Врожденный амавроз Лебера 16	AR	614186	<i>KCNJ13</i>	603208
4q32.1	Врожденный амавроз Лебера 14	AR	613341	<i>LRAT</i>	604863
6p21.31	Врожденный амавроз Лебера 15	AR	613843	<i>TULP1</i>	602280
6p21.1	Врожденный амавроз Лебера 18	AD, AR	608133	<i>PRPH2</i>	179605
6q14.1	Врожденный амавроз Лебера 5	AR	604537	<i>LCA5</i>	611408
6q16.2	Врожденный амавроз Лебера 19	AR	618513	<i>USP45</i>	618439
7q32.1	Врожденный амавроз Лебера 11	AD	613837	<i>IMPDH1</i>	146690
8q22.1	Врожденный амавроз Лебера 17	AR	615360	<i>GDF6</i>	601147
12q21.32	Врожденный амавроз Лебера 10		611755	<i>CEP290</i>	610142
14q11.2	Врожденный амавроз Лебера 6	AR	613826	<i>RPGRIP1</i>	605446
14q24.1	Врожденный амавроз Лебера 13	AD, AR	612712	<i>RDH12</i>	608830
14q31.3	Врожденный амавроз Лебера 3		604232	<i>SPATA7</i>	609868
17p13.2	Врожденный амавроз Лебера 4	AD, AR	604393	<i>AIPL1</i>	604392
17p13.1	Врожденный амавроз Лебера 1	AR	204000	<i>GUCY2D</i>	600179
19q13.33	Врожденный амавроз Лебера 7		613829	<i>CRX</i>	602225

Наследственные заболевания сетчатки вызывают мутации разных генов



Инструментальные методы диагностики

▶ 1. Рутинные методы:

- a. Визометрия (определение остроты зрения)
- b. Тонометрия (измерение внутриглазного давления)
- c. Биомикроскопия переднего отрезка глаза
- d. Офтальмоскопия глазного дна

▶ 2. Специальные методы

- a. Ультразвуковое исследование органа зрения
- b. Электрофизиологические исследования зрительного анализатора
 - Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП)
 - Электроретинография (ЭРГ)
 - Электроокулография (ЭОГ)
- ▶ c. Оптическая когерентная томография глазного дна (ОКТ)
- d. Хейдельбергская ретинальная томография (HRT)

▶ 3. Прочие методы

Молекулярно-генетические методы диагностики

1. Секвенирование последнего поколения (NGS)
2. Прямое секвенирование по Сэнгеру
3. Масс-спектрометрия
4. Мультиплексная лигазозависимая амплификация (MLPA)
5. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH-метод)
6. Другие методы

Офтальмология и медицинская генетика



Алгоритм обследования больных



Заключение

- Развитие генетических технологий позволяет диагностировать и лечить ранее недиагностируемые и неизлечимые офтальмологические заболевания
- Постановка окончательного диагноза в реальной клинической практике может занимать несколько лет, в течение которых происходит безвозвратная потеря клеток сетчатки
- Раннее распознавание клинических признаков наследственной дистрофии, проведение инструментального обследования и направление на генетический анализ позволит сократить время до постановки диагноза

Благодарю за
внимание!