

PAVELDIMŲ TINKLAINĖS LIGŲ GENETINĖ DIAGNOSTIKA

Indrė Rašinskaitė¹, Austėja Kindurytė¹, Birutė Tumienė^{2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų institutas, ³Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Raktažodžiai: genetinė diagnostika, genų panelės, naujos kartos sekoskaita, paveldimos tinklainės ligos.

Santrauka

Įvadas. Paveldimas tinklainės ligas (PTL) gali sukelti apie 250 genų mutacijos. Šie genai atsakingi už tinklainės fotoreceptorių vystymąsi ir normalų funkcionavimą. Izoliuotos PTL apima pigmentinį retinitą, kūgelių-lazdelių distrofiją, achromatopsiją, įgimtą neprogresuojantį naktinį aklumą, įgimtą Lėberio amaurozę, Stargardt'o ligą ir kitas retas tinklainės distrofijas. Tinklainės distrofija gali būti vienas iš kai kurių genetinių sindromų, pavyzdžiui, Ašerio bei Bardet ir Biedlio, požymių. Tiksli genetinė diagnostika kiekvienu individualiu paveldimų tinklainės ligų atveju būtina ne tik tinkamoms gydymo rekomendacijoms sudaryti, genetiniam konsultavimui ir prognozės pateikimui, tačiau ji teikia galimybę pacientui skirti individualizuotą gydymą ir įtraukti į klinikinius tyrimus.

Tyrimo tikslas – palyginti tų pačių paveldimų tinklainės ligų ar ligų grupių genetinei diagnostikai taikomus genų rinkinius.

Tyrimo metodai. Publikacijų paieška atlikta Medscape, PubMed, UpToDate medicininėse duomenų bazėse. Buvo atrinkti naujausi straipsniai, kuriuose pateikiamos genų panelės ir aprašytas jų tinkamumas paveldimų tinklainės distrofijų diagnostikai.

Rezultatai. Išnagrinėti trys genų rinkiniai, kuriuose genų skaičius svyravo nuo 132 iki 177. Išnagrinėjus atskirus paveldimoms tinklainės ligoms skirtus genų rinkinius nustatyta, kad achromatopsijos genų rinkiniuose genų skaičius svyravo nuo 5 (71,4%) iki 7 (100%), Besto viteliforminės makulos distrofijos visų genų rinkinių genų skaičius buvo 3 (100%), Įgimto neprogresuojančio naktinio aklumo genų rinkinyje nuo 10 genų (71,4%) iki 14 (100%), Stargardt ligos nuo 34 genų (81%) iki 42 (100%), Pigmentinio retinito nuo 57 genų (75%) iki 76 (100%), Įgimtos Lėberio amaurozės genų rinkinyje genų

skaičius nuo 0 genų iki 3 (100%), Bardet ir Biedlio sindromo nuo 9 genų (47,4%) iki 19 (100%), Stiklerio sindromo nuo 2 genų (40%) iki 5 (100%), Ašerio sindromo nuo 8 (73%) iki 11 genų (100%), Refsumo ligos nuo 1 geno (50%) iki 2 (100%).

Išvados. Dabartinėje klinikinėje praktikoje naujos kartos sekoskaitos tyrimais grįsta genetinė PTL diagnostika įgyja vis didesnę reikšmę, tačiau šiuo metu dar trūksta bendrųjų ištyrimo ir genų rinkinių sudarymo rekomendacijų, o siūlomi genų rinkiniai pasižymi didele įvairove. Dėl šių priežasčių ištyrimą genų rinkiniais skiriantys gydytojai turi įvertinti šių tyrimų tinkamumą ir informatyvumą kiekvienu klinikinio atveju.

Įvadas

Paveldimas tinklainės ligas (PTL) gali sukelti apie 250 genų, atsakingų už tinklainės fotoreceptorių vystymąsi ir normalų funkcionavimą, mutacijos. Jomis serga apie 2 milijonai žmonių visame pasaulyje. Vakarų šalyse paveldimosios ir neurooftalmologinės ligos yra labiausiai paplitusi vaikų regėjimo sutrikimo priežastis, paveikianti vaiko raidą, edukaciją, ilgai sukelianti neįgalumą [1]. 2017 m. Amerikos maisto ir vaistų administracija (FDA) ir 2018 m. Europos vaistų asociacija (EMA) patvirtino voretigeno neparvoveką paveldimų tinklainės ligų, susijusių su bialelinėmis RPE65 genų mutacijomis, gydymui [2]. Tai buvo pirmasis FDA ir EMA patvirtintas genų terapijos vaistas paveldimoms tinklainės ligoms gydyti. Neabejojama, kad ateityje sparčiai tobulėjančios genomo redagavimo technologijos papildys paveldimų tinklainės ligų gydymo galimybes [3]. Tiksli genetinė diagnostika kiekvienu individualiu paveldimų tinklainės ligų atveju būtina tinkamoms gydymo rekomendacijoms sudaryti, genetiniam konsultavimui ir prognozavimui, individualizuoto gydymo paskyrimui ir paciento įtraukimui į klinikinius tyrimus.

PTL – viena iš labiausiai heterogeniškų genetinių ligų grupių. Šios ligos paveldimos autosominiu recesyviniu, autosominiu dominantiniu, su X chromosoma susijusiu bū-

dais, galimi mitochondrinis ir digeninis paveldėjimo būdai. Nors daugeliu atvejų PTL pažeidžia tik akis (nesindrominė forma), yra žinoma daugiau kaip 80 sindrominių šios ligos formų [4]. Izoliuotos PTL apima pigmentinį retiną (PR), kūgelių ir lazdelių distrofiją (KLD), achromatopsiją, įgimtą neprogresuojantį naktinį aklumą (INNA), įgimtą Lèberio amaurozę, Stargardt'o ligą ir kitas retas tinklainės distrofijas. Tinklainės distrofija gali būti vienas iš kai kurių genetinių sindromų, pavyzdžiui, Ašerio bei Bardet ir Biedlio, požymių [5]. Dažnai PTL būdinga laipsniška fotoreceptorių degeneracija, o tai sunkina diferencinę diagnostiką, ypač vėlyvesnėse ligos stadijose [6]. Be to, klinikiniai simptomai gali būti nepastovūs, skirtingų pacientų tos pačios ligos simptomai ir požymiai gali skirtis. Dėl PTL įvairovės, genetinio heterogeniškumo, nespecifinių ir nepastovių simptomų bei požymių tikslios genetinės diagnozės nustatymas gali būti sudėtingas ir vėlyvas.

Atradus naujos kartos sekoskaitos (NKS) metodus, itin pagerėjo tokių heterogeniškų ligų kaip PTL molekulinė genetinė diagnostika. Taikant NKS, vienu metu atliekama daugelio genų koduojančios sekos (genų rinkiniai), visų žmogaus genų koduojančios sekos (viso egzomo sekoskaita) ar net viso žmogaus genomo sekoskaita. Tinkamai parinkus NKS metodą ir jo parametrus, tyrimo jautrumas ir specifiskumas tiriant atitinkamas ligas ar jų grupes gali būti labai geri, tačiau šiuo metu literatūroje aprašoma ir genetinės laboratorijos pateikia daug skirtingų genų rinkinių variantų. Nors šie variantai taikomi tai pačiai ligai ar ligų grupei, genų skaičius ir sudėtis juose skirtinga. Kai kurios laboratorijos į genų rinkinius stengiasi įtraukti visus žinomus su PTL susijusius genus, kitose įtraukiami tik tie genai, kurių sąsajos su liga neabejotinai patvirtintos [7]. Galimi ir genų rinkiniai, apimantys tik tam tikrai populiacijai būdingus genų variantus. Net ir atsižvelgus į šiuos kriterijus, egzistuoja didžiulė PTL diagnostikai taikomų genų rinkinių įvairovė ir iki šiol nėra bendrai priimtų genetinės diagnostikos rekomendacijų, todėl gydančiam gydytojui gali būti sunku parinkti tinkamiausią tyrimo metodą kiekvienu individualiu atveju bei įvertinti atlikto genų rinkinio tyrimo jautrumą bei specifiskumą.

Tyrimo tikslas – palyginti tų pačių paveldimų tinklainės ligų ar ligų grupių genetinei diagnostikai taikomus genų rinkinius.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo nagrinėjami tokių dažniausių patologijų kaip achromatopsija, Besto viteliforminė makulos distrofija, Stargardto liga, pigmentinis retinitas, Bardet ir Biedlio sindromas, Stiklerio sindromas, Ašerio sindromas, Refsumo liga bei įgimta Lèberio amaurozė, genetinėje diagnostikoje naudojami genų rinkiniai. Medicininėje literatūroje apra-

šytų genų rinkinių paieška atlikta naudojant medicininę duomenų bazę UpToDate, Medscape, PubMed. Be to, įvertinti JAV nacionalinio biotechnologinės informacijos centro (NCBI) Genetinių tyrimų registre pateikti PTL diagnostikai skirti genų rinkiniai¹. Detalesnei analizei atrinkti literatūros šaltiniai, publikuoti nuo 2015 iki 2021 m. Literatūra atrinkta atsižvelgiant į publikacijų prieinamumą, jų senumo intervalą ir turinį. Paskutiniame atrankos etape atrinkti ir palyginti trys skirtingi genų rinkiniai, kurie apėmė visas nagrinėjamas patologijas:

1. Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys (angl. Invitae inherited retinal disorders panel) [8].

2. C. Resta ir kitų autorių atliktame tyrime aprašoma daugiadisciplinės komandos strategija, kuria siekiama optimizuoti klinikinį duomenų ir naujos kartos sekoskaitos integravimą, diagnozuojant įvairių formų paveldimas tinklainės distrofijas. Atrinkti 35 atsitiktiniai pacientai, turintys skirtingas PTL formas. Remdamiesi duomenų bazėmis: OMIM, RetNet ir mokslinės literatūros straipsniais, autoriai sudarė genų rinkinius skirtingoms PTL formoms diagnozuoti [6].

3. C. Jespersgaard ir kitų atliktame genetiniame kohortiniame tyrime tirti 677 asmenys, gyvenantys Danijoje ir turintys pagal klinikinius simptomus ir požymius diagnozuotą ar įtariamą PTD. Diagnostikai sudarytas 125 genų rinkinys [9].

Rezultatai ir jų aptarimas

Toliau pateikiamas trijų genų rinkinių palyginimas kiekvienos pasirinktos patologijos atveju.

Achromatopsija – autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kuriai būdingas dalinis ar visiškas spalvinio matymo sutrikimas. Kiti klinikiniai simptomai bei požymiai: fotofobija, nistagmas ir stipriai sumažėjęs regos aštrumas [10]. Įtarus achromatopsiją, pacientui atliekami optinės koherentinės tomografijos, akies dugno tyrimai, perimetrijos, elektroretinografijos bei genetinis tyrimai [11]. Achromatopsiją lemia bialelinės ATF6, CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C ar PDE6H genų mutacijos [12]. Genų rinkinys pateiktas 1 lentelėje.

Besto viteliforminė makulos distrofija – genetinė makulos degeneracijos forma, paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Distrofija prasideda neryškiu centrinio regėjimo sutrikimu, progresuoja iki visiško centrinio matymo praradimo. Ligos pasireiškimo pradžia įvairi, gali prasidėti dar vaikystėje ar ankstyvoje jaunystėje. Dažniausiai nustatomos *BEST1* geno mutacijos, tačiau Besto distrofiją gali sukelti ir pakitimai *IMPG2* ar *PRPH2* genuose [13]. Genų rinkinys pateiktas 2 lentelėje.

¹ Peržiūrėta iki 2021-05-02 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/>

Įgimtas neprogresuojantis naktinis aklumas – tai heterogeninė retų genitinių ligų grupė, pažeidžianti fotoreceptorius, tinklainės pigmentinį epitelį arba bipolines ląsteles. Tokie asmenys nuo pat gimimo turi neprogresuojančią niktalopiją – prastą matymą tamsoje ar prieblandoje. Su šia liga siejama 21 skirtingas genas. Paveldėjimas gali būti autosominis recesyvinis, autosominis dominantinis bei susijęs su X chromosoma [14]. Genų rinkinys pateiktas 3 lentelėje.

Stargardo liga - genetiškai nulemta makulos degeneracija, prasidedanti vaikystėje ar jaunystėje, lemianti progresuojantį regėjimo silpnėjimą, retais atvejais iki visiško centrinio matymo netekimo. Stargardo liga sergantiems žmonėms geltonojoje dėmėje bei po ja kaupiasi lipofuscinas, kurį padeda identifikuoti

1 lentelė. Achromatopsijos genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>ATF6</i>	<i>ATF6</i>	<i>ATF6</i>
<i>CNGA3</i>	<i>CNGA3</i>	<i>CNGA3</i>
<i>CNGB3</i>	<i>CNGB3</i>	<i>CNGB3</i>
<i>GNAT2</i>	<i>GNAT2</i>	<i>GNAT2</i>
<i>PDE6C</i>	<i>PDE6C</i>	<i>PDE6C</i>
<i>PDE6H</i>	<i>PDE6H</i>	-
-	<i>RPGR</i>	-

2 lentelė. Besto viteliforminės makulos distrofijos genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>BEST1</i>	<i>BEST1</i>	<i>BEST1</i>
<i>IMPG2</i>	<i>IMPG2</i>	<i>IMPG2</i>
<i>PRPH2</i>	<i>PRPH2</i>	<i>PRPH2</i>

3 lentelė. Įgimto neprogresuojančio naktinio aklumo genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>CABP4</i>	<i>CABP4</i>	<i>CABP4</i>
<i>CACNA1F</i>	<i>CACNA1F</i>	<i>CACNA1F</i>
<i>CACNA2D4</i>	<i>CACNA2D4</i>	<i>CACNA2D4</i>
<i>GNAT1</i>	<i>GNAT1</i>	-
<i>GNB3</i>	<i>GNB3</i>	-
<i>GPR179</i>	<i>GPR179</i>	<i>GPR179</i>
-	<i>GRK1</i>	-
<i>GRM6</i>	<i>GRM6</i>	<i>GRM6</i>
<i>NYX</i>	<i>NYX</i>	<i>NYX</i>
<i>PDE6B</i>	<i>PDE6B</i>	<i>PDE6B</i>
<i>RHO</i>	<i>RHO</i>	<i>RHO</i>
<i>SAG</i>	<i>SAG</i>	<i>SAG</i>
<i>SLC24A1</i>	<i>SLC24A1</i>	-
<i>TRPM1</i>	<i>TRPM1</i>	<i>TRPM1</i>

4 lentelė. Stargardo ligos genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>ABCA4</i>	<i>ABCA4</i>	<i>ABCA4</i>
<i>ADAM9</i>	<i>ADAM9</i>	<i>ADAM9</i>
<i>AIP1</i>	<i>AIP1</i>	<i>AIP1</i>
-	<i>C2orf71</i>	<i>C2ORF71</i>
<i>C8orf37</i>	<i>C8orf37</i>	-
<i>CABP4</i>	<i>CABP4</i>	<i>CABP</i>
<i>CACNA1F</i>	<i>CACNA1F</i>	<i>CACNA1F</i>
<i>CACNA2D4</i>	<i>CACNA2D4</i>	<i>CACNA2D4</i>
<i>CDH3</i>	<i>CDH3</i>	<i>CDH3</i>
<i>CDHR1</i>	<i>CDHR1</i>	<i>CDHR1</i>
<i>CEP290</i>	<i>CEP290</i>	<i>CEP290</i>
<i>CERKL</i>	<i>CERKL</i>	<i>CERKL</i>
<i>CLN3</i>	<i>CLN3</i>	<i>CLN3</i>
<i>CNGA3</i>	<i>CNGA3</i>	<i>CNGA3</i>
<i>C1QTNF</i>	<i>C1QTNF</i>	<i>C1QTNF</i>
<i>CNGB3</i>	<i>CNGB3</i>	<i>CNGB3</i>
<i>CNNM4</i>	<i>CNNM4</i>	-
<i>CRB1</i>	<i>CRB1</i>	<i>CRB1</i>
<i>CRX</i>	<i>CRX</i>	<i>CRX</i>
<i>CYP4V2</i>	<i>CYP4V2</i>	<i>CYP4V2</i>
<i>ELOVL4</i>	<i>ELOVL4</i>	<i>ELOVL4</i>
<i>FSCN2</i>	<i>FSCN2</i>	-
<i>GNAT2</i>	<i>GNAT2</i>	<i>GNAT2</i>
<i>GUCA1A</i>	<i>GUCA1A</i>	<i>GUCA1A</i>
<i>GUCY2D</i>	<i>GUCY2D</i>	<i>GUCY2D</i>
<i>KCNV2</i>	<i>KCNV2</i>	<i>KCNV2</i>
<i>PDE6C</i>	<i>PDE6C</i>	<i>PDE6C</i>
<i>PDE6H</i>	<i>PDE6H</i>	-
<i>PITPNM3</i>	<i>PITPNM3</i>	-
<i>PROM1</i>	<i>PROM1</i>	<i>PROM1</i>
<i>PRPH2</i>	<i>PRPH2</i>	<i>PRPH2</i>
<i>RAB28</i>	<i>RAB28</i>	-
<i>RAX2</i>	<i>RAX2</i>	-
<i>RDH12</i>	<i>RDH12</i>	<i>RDH12</i>
<i>RDH5</i>	<i>RDH5</i>	<i>RDH5</i>
<i>RGS9</i>	<i>RGS9</i>	<i>RGS9</i>
<i>RGS9BP</i>	<i>RGS9BP</i>	<i>RGS9BP</i>
<i>RIMS1</i>	<i>RIMS1</i>	<i>RIMS1</i>
<i>RP1L1</i>	<i>RP1L1</i>	<i>RP1L1</i>
-	<i>RPGR</i>	<i>RPGR</i>
<i>RPGRI1</i>	<i>RPGRI1</i>	<i>RPGRI1</i>
<i>SEMA4A</i>	<i>SEMA4A</i>	-

5 lentelė. Pigmentinio retinito genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>ABCA4</i>	<i>ABCA4</i>	<i>ABCA4</i>
<i>BBS1</i>	<i>BBS1</i>	<i>BBS1</i>
<i>BBS2</i>	<i>BBS2</i>	<i>BBS2</i>
-	<i>C2orf71</i>	<i>C2ORF71</i>
<i>C8orf37</i>	<i>C8orf37</i>	-
<i>BEST1</i>	<i>BEST1</i>	<i>BEST1</i>
<i>CA4</i>	<i>CA4</i>	-
<i>CDHR1</i>	<i>CDHR1</i>	<i>CDHR1</i>
<i>CERKL</i>	<i>CERKL</i>	<i>CERKL</i>
<i>CLRN1</i>	<i>CLRN1</i>	<i>CLRN1</i>
<i>CNGA1</i>	<i>CNGA1</i>	<i>CNGA1</i>
<i>CNGB1</i>	<i>CNGB1</i>	<i>CNGB1</i>
<i>CRB1</i>	<i>CRB1</i>	<i>CRB1</i>
<i>CRX</i>	<i>CRX</i>	<i>CRX</i>
<i>CYP4V2</i>	<i>CYP4V2</i>	<i>CYP4V2</i>
<i>DHDDS</i>	<i>DHDDS</i>	-
<i>EYS</i>	<i>EYS</i>	<i>EYS</i>
<i>FAM161A</i>	<i>FAM161A</i>	<i>FAM161A</i>
<i>FLVCR1</i>	<i>FLVCR1</i>	<i>FLVCR1</i>
<i>FSCN2</i>	<i>FSCN2</i>	-
<i>GUCA1B</i>	<i>GUCA1B</i>	-
<i>HGSNAT</i>	<i>HGSNAT</i>	<i>HGSNAT</i>
<i>IDH3B</i>	<i>IDH3B</i>	-
<i>IMPDH1</i>	<i>IMPDH1</i>	<i>IMPDH1</i>
<i>IMPG2</i>	<i>IMPG2</i>	<i>IMPG2</i>
<i>KLHL7</i>	<i>KLHL7</i>	<i>KLHL7</i>
<i>LRAT</i>	<i>LRAT</i>	<i>LRAT</i>
<i>MAK</i>	<i>MAK</i>	-
<i>MERTK</i>	<i>MERTK</i>	<i>MERTK</i>
<i>NR2E3</i>	<i>NR2E3</i>	<i>NR2E3</i>
<i>NRL</i>	<i>NRL</i>	<i>NRL</i>
<i>PDE6A</i>	<i>PDE6A</i>	<i>PDE6A</i>
<i>PDE6B</i>	<i>PDE6B</i>	<i>PDE6B</i>
<i>PDE6G</i>	<i>PDE6G</i>	<i>PDE6G</i>
<i>PRCD</i>	<i>PRCD</i>	-
<i>PROM1</i>	<i>PROM1</i>	<i>PROM1</i>
<i>PRPF3</i>	<i>PRPF3</i>	<i>PRPF3</i>
<i>PRPF31</i>	<i>PRPF31</i>	<i>PRPF31</i>
<i>PRPF6</i>	<i>PRPF6</i>	-
<i>PRPF8</i>	<i>PRPF8</i>	<i>PRPF8</i>
<i>PRPH2</i>	<i>PRPH2</i>	<i>PRPH2</i>
<i>RBP3</i>	<i>RBP3</i>	<i>RBP3</i>
<i>RBP4</i>	<i>RBP4</i>	<i>RBP4</i>
<i>RDH12</i>	<i>RDH12</i>	<i>RDH12</i>
<i>RGR</i>	<i>RGR</i>	<i>RGR</i>
<i>RHO</i>	<i>RHO</i>	<i>RHO</i>
<i>RLBP1</i>	<i>RLBP1</i>	<i>RLBP1</i>
<i>ROM1</i>	<i>ROM1</i>	-
<i>RP1</i>	<i>RP1</i>	<i>RP1</i>
<i>RP1L1</i>	<i>RP1L1</i>	<i>RP1L1</i>
<i>RP2</i>	<i>RP2</i>	<i>RP2</i>
-	<i>RP9</i>	<i>RP9</i>

Lentelės pabaiga kitame puslapyje

fluorescencinė angiografija. Klasikinės šios ligos formos atveju randama bialelinė mutacija *ABCA4* gene, kuri lemia 95 proc. visų šios ligos atvejų. Mutacijos *ABCA4* gene taip pat gali sukelti kitas retinopatijas, tokias kaip kolbelių distrofija ar pigmentinis retinitas [15]. Genų rinkinys pateiktas 4 lentelėje.

Pigmentinis retinitas – grupė retų genetinių ligų, kurios sukelia tinklainės ląstelių irimą. Dažniausi simptomai yra prastas matymas tamsoje bei periferinio matymo sutrikimai. RP gali būti paveldimas autosominiu recesyviniu, autosominiu dominantiniu ar su X chromosoma susijusiu paveldėjimu. Pigmentinį retinitą lemia daugiau nei 50 genų mutacijos. Dėl fotoreceptorių pažeidimo susidaro tunelinis matymas, be to, šios ligos metu stebimas naktinio matymo silpnėjimas, spalvinio matymo sutrikimai bei centrinio matymo prastėjimas iki visiško regos praradimo. Pigmentinis retinitas diagnozuojamas, atliekant elektroretinografijos, optinės koherentinės tomografijos, akipločio bei genetinius tyrimus [16,17]. Genų rinkinys pateiktas 5 lentelėje.

5 lentelės pabaiga

<i>RPE65</i>	<i>RPE65</i>	<i>RPE65</i>
-	<i>RPGR</i>	<i>RPGR</i>
<i>SAG</i>	<i>SAG</i>	<i>SAG</i>
<i>SEMA4A</i>	<i>SEMA4A</i>	-
<i>SNRNP200</i>	<i>SNRNP200</i>	<i>SNRNP200</i>
<i>SPATA7</i>	<i>SPATA7</i>	<i>SPATA7</i>
<i>TOPORS</i>	<i>TOPORS</i>	<i>TOPORS</i>
<i>TTC8</i>	<i>TTC8</i>	-
<i>TULP1</i>	<i>TULP1</i>	<i>TULP1</i>
<i>USH2A</i>	<i>USH2A</i>	<i>USH2A</i>
<i>ZNF513</i>	<i>ZNF513</i>	-
<i>CNGB3</i>	-	-
<i>CDH23</i>	-	-
-	-	-
<i>RDH5</i>	-	-
<i>GUCA1A</i>	-	-
<i>GUCY2D</i>	-	-
<i>CHM</i>	-	-
<i>CEP290</i>	-	-
<i>PCDH15</i>	-	-
<i>RS1</i>	-	<i>RS1</i>
<i>MYO7A</i>	-	-
<i>TTL5</i>	-	<i>TTL5</i>
<i>DRAM2</i>	-	<i>DRAM2</i>
<i>ABHD12</i>	-	<i>ABHD12</i>
<i>ARHGEF18</i>	-	<i>ARHGEF18</i>
<i>AGBL5</i>	-	<i>AGBL5</i>
<i>REEP6</i>	-	<i>REEP6</i>

6 lentelė. Įgimtos Lèberio amaurozės genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>NMNAT1</i>	-	<i>NMNAT1</i>
<i>LCA5</i>	-	<i>LCA5</i>
<i>KCNJ13</i>	-	<i>KCNJ13</i>

7 lentelė. Bardet ir Biedlio sindromo genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>ARL6</i>	<i>ARL6</i>	<i>ARL6</i>
<i>BBS1</i>	<i>BBS1</i>	<i>BBS1</i>
<i>BBS10</i>	<i>BBS10</i>	<i>BBS10</i>
<i>BBS12</i>	<i>BBS12</i>	<i>BBS12</i>
<i>BBS2</i>	<i>BBS2</i>	<i>BBS2</i>
<i>BBS4</i>	<i>BBS4</i>	<i>BBS4</i>
<i>BBS5</i>	<i>BBS5</i>	<i>BBS5</i>
<i>BBS7</i>	<i>BBS7</i>	-
<i>BBS9</i>	<i>BBS9</i>	-
<i>CEP290</i>	<i>CEP290</i>	<i>CEP290</i>
<i>LZTFL1</i>	<i>LZTFL1</i>	-
<i>MKKS</i>	<i>MKKS</i>	<i>MKKS</i>
<i>MKSI</i>	<i>MKSI</i>	-
<i>NPHP1</i>	<i>NPHP1</i>	-
<i>SDCCAG8</i>	<i>SDCCAG8</i>	-
<i>TRIM32</i>	<i>TRIM32</i>	-
<i>TTC8</i>	<i>TTC8</i>	-
<i>WDPCP</i>	<i>WDPCP</i>	-
<i>IFT27</i>	-	-

8 lentelė. Stiklerio sindromo genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>COL11A1</i>	<i>COL11A1</i>	<i>COL11A1</i>
<i>COL11A2</i>	<i>COL11A2</i>	-
<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>
<i>COL9A1</i>	<i>COL9A1</i>	-
<i>COL9A2</i>	<i>COL9A2</i>	-

Įgimta Lèberio amaurozė – grupė paveldimų tinklainės distrofijų, kurios pasireiškia sunkiu regėjimo sutrikimu ar aklumu nuo gimimo arba ankstyvoje vaikystėje [18]. Ligai būdingi klinikiniai simptomai ir požymiai yra žvairumas, nistagmas, fotofobija, katarakta, keratokonusas. Liga siejama su 27 genais, kurių mutacijos nustatomos 80-90 proc. įgimtos Lèberio amaurozės atvejų. Kai kurioms ligos formoms būdingi klausos, intelekto sutrikimai. Dažniausiai įgimta Lèberio amaurozė paveldima autosominiu recesyviniu būdu, yra kelios autosominiu dominantiniu būdu paveldimos ligos formos. Regos funkcijai įvertinti pasitelkiama elektroretinografija, matuojamas tinklainės elektrinis aktyvumas. Kūdikiams su įgimta Lèberio amauroze tinklainės aktyvumas sumažėjęs arba jo visai nėra [19]. Genų rinkinys pateiktas 6 lentelėje.

Bardet ir Biedlio sindromas – genetinis sindromas, pasireiškiantis pilvinio tipo nutukimu, intelekto sutrikimais, polidaktilija, kepenų, inkstų ir urogenitalinės sistemos pažeidimais bei regėjimo sutrikimais. Tinklainės pažeidimo klinikinį simptomų atsiranda 7-8

9 lentelė. Ašerio sindromo genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>ADGRV1</i>	<i>ADGRV1</i>	<i>ADGRV1</i>
<i>CDH23</i>	<i>CDH23</i>	<i>CDH23</i>
<i>CIB2</i>	<i>CIB2</i>	-
<i>CLRN1</i>	<i>CLRN1</i>	<i>CLRN1</i>
-	<i>HARS</i>	-
<i>MYO7A</i>	<i>MYO7A</i>	<i>MYO7A</i>
<i>PCDH15</i>	<i>PCDH15</i>	<i>PCDH15</i>
<i>PDZD7</i>	<i>PDZD7</i>	-
<i>USH1C</i>	<i>USH1C</i>	<i>USH1C</i>
<i>USH1G</i>	<i>USH1G</i>	<i>USH1G</i>
<i>USH2A</i>	<i>USH2A</i>	<i>USH2A</i>

10 lentelė. Refsumo ligos genų rinkinys.

Invitae paveldimų tinklainės ligų genų rinkinys	Resta CD et al, 2018	Jespersgaard C et al, 2019
<i>PEX7</i>	<i>PEX7</i>	-
<i>PHYH</i>	<i>PHYH</i>	<i>PHYH</i>

metų vaikams, kurie pradeda skūstis suprastėjusiu matymu prieblandoje. Vėliau vaikai netenka periferinio matymo, o paauglystėje ir centrinio, kas sukelia visišką aklumą. Šis sindromą gali sukelti daugiau nei 20 skirtingų genų mutacijos [20]. Dažniausiai šis sindromas paveldimas autosominiu recesyviniu būdu, kai kuriais atvejais stebima fenotipo ir genotipo koreliacija: *BBS1* geno mutacijos susijusios su lengvesniais ligos simptomais, o pacientai su *BBS2*, *BBS3* ir *BBS4* genų mutacijomis patiria klasikinę regėjimo praradimo eigą. Vis dėlto, 20-30 proc. šio sindromo atvejų genų mutacijos nenustatomos [21]. Genų rinkinys pateiktas 7 lentelėje.

Stiklerio sindromas – sindrominė autosominiu dominantiniu būdu paveldima PTL, pažeidžianti jungiamąjį audinį (dažniausiai akis, ausis, kaulus bei sąnarius). Būdingi dismorfiniai požymiai (skruostikaulių hipoplazija, plokščia, plati nosies nugarėlė, mikroretrognatija), gomurio nesuaugimas, klausos sutrikimai, skeleto ir sąnarių pažeidimai. Vienas iš pirmųjų regėjimo sutrikimų – miopija, paprastai neprogresuojanti. Šis sindromas taip pat sukelia vitreoretalinę degeneraciją, kataraktą bei tinklainės atšokas. Stiklerio sindromą gali lemti šešių genų patogeniniai variantai (*COL2A1*, *COL11A1*, *COL11A2*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*), dažniausiai (sudaro apie 70 proc. visų ligos atvejų) nustatomos *COL2A1* geno mutacijos [22]. Genų rinkinys pateiktas 8 lentelėje.

Ašerio sindromas – retas genetinis sutrikimas, paveldimas autosominiu recesyviniu būdu, pasireiškiantis įgimtu kurtumu, pigmentiniu retinitu bei katarakta. Regėjimo sutrikimai progresuoja iki visiško apakimo. Atrasta 11 genų, kurių mutacijos yra susijusios su šiuo sindromu [23]. Šis sindromas skirstomas į tris tipus: 1 tipą sukelia *MYO7A* (*USH1B*), *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15* (*USH1F*), *SANS* (*USH1G*) ir galimai *CIB2* genų mutacijos, 2 tipą – *USH2A*, *ADGRV1*, *WHRN* (*DFNB31*) mutacijos, o 3 tipą – mutacijos *USH3A* (*CLRN1*), *HARS* genuose [24]. Genų rinkinys pateiktas 9 lentelėje.

Refsumo liga – šią ligą apibūdina du universalūs požymiai – anosmija ir ankstyvo pasireiškimo pigmentinis retinitas. Būdingi įvairūs kitų simptomų ir požymių deriniai – neuropatija, kurtumas, ataksija ar ichtiozė. Vėlesnėse ligos stadijose būdingas širdies pažeidimas – kardiomiopatija, kuri sukelia aritmijas bei širdies nepakankamumą. Pirmųjų simptomų atsiradimo pradžia įvairi, nuo 7 mėn. iki 50 metų amžiaus. Refsumo liga diagnozuojama pagal klinikinius simptomus ir požymius, nustačius padidėjusią plazmos fitano rūgšties koncentraciją (>200 μmol/L), diagnozė patvirtinama atlikus molekulinį genetinį tyrimą ir nustačius *PHYH* geno (90 proc. atvejų) ar *PEX7* (10 proc.) patogeninius variantus [25]. Genų rinkinys pateiktas 10 lentelėje.

Diskusija

Paveldimos tinklainės ligos (PTL) – viena iš didžiausių genoliniu heterogenišku pasižyminčių genolinių ligų grupių. Šių ligų klinikiniai požymiai dažnai nespecifiški, tad įvairioms PTL formoms būdingi tie patys požymiai. Anksityvame amžiuje gali nepasireikšti būdingi požymiai, o vėlesnėse ligos stadijose simptomų ir požymių specifiskumas sumažėja dėl tinklainės degeneracinių procesų. Klinikinio fenotipo vertinimu pagrįsta genetinė diagnostika dažnai yra neveiksminga, pareikalauja daug laiko ir ekonominių sąnaudų. Išsamūs naujos kartos sekoskaitos tyrimai iš esmės pakeitė PTL diagnostiką: įvertinęs pagrindinius paciento klinikinius simptomus ir požymius, įtaręs PTL, gydytojas gali skirti išsamų daugelio genų tyrimą vienu metu. NKS metodai ne tik ženkliai pagerino diagnostinį efektyvumą klinikinėje praktikoje, bet ir itin pagreitino naujų PTL genetinės etiologijos nustatymą. Tiksli genetinės ligos diagnozė labai svarbi sudarant tinkamą paciento ištyrimo, gydymo ir stebėsenos planą bei šeimai teikiant genetinio konsultavimo paslaugas. Dabartinėje genų terapijos eroje itin svarbu tinkamai atrinkti pacientus gydymui ir klinikiniams tyrimams, o tai dar labiau padidina genetinės diagnostikos reikšmę [26].

Vis dėlto, siūlomų genų rinkinių įvairovė labai plati, todėl gydytojui gali būti sunku parinkti tinkamą tyrimą pacientui bei įvertinti atlikto tyrimo specifiskumą ir jautrumą kiekvienu atveju. Šiame straipsnyje nagrinėti trys genų rinkiniai, kuriuose genų skaičius svyravo nuo 132 iki 177. Nagrinėjant atskiroms PTL skirtus genų rinkinius ir didžiausią genų skaičių turinčius rinkinius prilyginus 100 procentų, genų rinkinių sudėtis buvo skirtinga. Achromatopsijos genų rinkinyje genų skaičius svyravo nuo 5 (71,4 %) [9] iki 7 (100%) [6], Besto viteliforminės makulos distrofijos visų genų rinkinių genų skaičius buvo 3 (100%), įgimto neprogresuojančio naktinio aklumo genų rinkinyje nuo 10 genų (71,4 %) [9] iki 14 (100%) [6], Stargardo ligos nuo 34 genų (81%) [9] iki 42 (100%) [6], pigmentinio retinito nuo 57 genų (75%) [9] iki 76 (100%) [8], įgimtos Lėberio amaurozės genų rinkinyje genų skaičius nuo 0 [6] iki 3 (100%) [8,9], Bardet ir Biedlio sindromo nuo 9 genų (47,4%) [9] iki 19 (100%) [8], Stiklerio sindromo nuo 2 genų (40%) [9] iki 5 (100%) [6,8], Ašerio sindromo nuo 8 (73%) [9] iki 11 genų (100%) [6], Refsumo ligos nuo 1 geno (50%) [9] iki 2 (100%) [6,8]. Skyrėsi ir genų sudėtis: skirtinguose genų rinkiniuose buvo siūloma tirti skirtingus genus. Pažymėtina, kad ypač sparčiai progresuojant genetikos mokslo pažangai, kiekvienais metais nustatomi keli šimtai naujų genolinių ligų, tarp jų ir PTL, todėl genų rinkinių sudėtis nuolat turi būti atnaujinama. Sudarant genų rinkinius, gali būti įtraukiami tik tie genai, kurių sąsaja su atitinkama liga įrodyta svariais tyrimais, arba yra aprašyti visi su tam tikra liga siejami genai bei kandidatiniai genai.

Vis dėlto, šios priežastys nepaaiškina visos stebimos genų rinkinių įvairovės, o gydytojui kiekvienu atveju patartina atsižvelgti į naujausius mokslinius duomenis, klinikinę situaciją ir įvertinti siūlomų genų rinkinių sudėtį.

Išvados

Dabartinėje klinikinėje praktikoje naujos kartos sekoskaitos tyrimais grįsta genetinė PTL diagnostika įgyja vis didesnę reikšmę, tačiau šiuo metu dar trūksta bendrųjų ištyrimo ir genų rinkinių sudarymo rekomendacijų, o siūlomi genų rinkiniai pasižymi didele įvairove. Dėl šių priežasčių ištyrimų genų rinkiniais skiriantys gydytojai turi įvertinti šių tyrimų tinkamumą ir informatyvumą kiekvienu klinikiniu atveju.

Literatūra

1. Avela K, Salonen-Kajander R, Laitinen A, Ramsden S, Barton S, Rudanko SL. The genetic aetiology of retinal degeneration in children in Finland - new founder mutations identified. *Acta Ophthalmol* 2019.
<https://doi.org/10.1111/aos.14128>
2. Miraldi Utz V, Coussa RG, Antaki F, Traboulsi EI. Gene therapy for RPE65-related retinal disease. *Ophthalmic Genet* 2018.
<https://doi.org/10.1080/13816810.2018.1533027>
3. Li H, Yang Y, Hong W, et al. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Sig Transduct Target Ther* 2020;5(1):1.
<https://doi.org/10.1038/s41392-019-0089-y>
4. Tatur Y, Ben-Yosef T. Syndromic inherited retinal diseases: genetic, clinical and diagnostic aspects. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):779.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10100779>
5. Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, O'Sullivan J, Williams SG, Lamb JA, Panda B, Sergouniotis PI, Gillespie RL, Daiger SP, Hall G, Gale T, Lloyd IC, Bishop PN, Ramsden SC, Black GCM. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J Med Genet* 2016;53(11):761-767.
<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103837>
6. Di Resta C, Spiga I, Presi S, Merella S, Pipitone GB, Manitto MP, Querques G, Parodi MB, Ferrari M, Carrera P. Integration of multigene panels for the diagnosis of hereditary retinal disorders using next generation sequencing and bioinformatics approaches. *EJIFCC* 2018;29(1):15-25.
7. Pilarski R. How have multigene panels changed the clinical practice of genetic counseling and testing. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(1):103-108.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7674>
8. Invitae Inherited Retinal Disorders Panel - Tests - GTR - NCBI. Invitae Inherited Retinal Disorders Panel 2021.
9. Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Sci Rep* 2019; 9:1219.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-38007-2>
10. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle 1993-2021.
11. Hirji N, Aboshiha J, Georgiou M, Bainbridge J, Michaelides M. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet* 2018;39(2):149-157.
<https://doi.org/10.1080/13816810.2017.1418389>
12. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, Vrijenhoek T, Kriek M, van Asperen CJ, den Dunnen JT, Santen GW. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat* 2015;36(6):648-55.
<https://doi.org/10.1002/humu.22783>
13. Tian L, Sun T, Xu K, Zhang X, Peng X, Li Y. Screening of BEST1 gene in a Chinese cohort with best vitelliform macular dystrophy or autosomal recessive bestrophinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(9):3366-3375.
<https://doi.org/10.1167/iov.17-21999>
14. Almutairi F, Almeshari N, Ahmad K, Magliyah MS, Schatz P. Congenital stationary night blindness: an update and review of the disease spectrum in Saudi Arabia. *Acta Ophthalmol* 2020.
<https://doi.org/10.1111/aos.14693>
15. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1):25-30.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308823>
16. What is retinitis pigmentosa? American Academy of Ophthalmology 2020.
17. O'Neal TB, Luther EE. Retinitis pigmentosa. StatPearls Publishing 2021.
18. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol* 2017;101(9):1147-1154.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309975>
19. Thompson JA, De Roach JN, McLaren TL, Lamey TM. A mini-review: Leber Congenital Amaurosis: identification of disease-causing variants and personalised therapies. *Adv Exp Med Biol* 2018;1074:265-271.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_32
20. Weihbrecht K, Goar WA, Pak T, Garrison JE, DeLuca AP, Stone EM, Scheetz TE, Sheffield VC. Keeping an eye on Bardet-Biedl syndrome: a comprehensive review of the role of Bardet-Biedl syndrome genes in the eye. *Med Res Arch* 2017;5(9):10.18103/mra.v5i9.1526.
21. Mary L, Chennen K, Stoetzel C, Antin M, Leuvrey A, Nourisson E, Alanio-Detton E, Antal MC, Attié-Bitach T, Bouvagnet P, Bouvier R, Buenerd A, Clémenson A, Devisme L, Gasser B, Gilbert-Dussardier B, Guimiot F, Khau Van Kien P, Leroy B, Loget P, Martinovic J, Pelluard F, Perez MJ, Petit F, Pinson L, Rooryck-Thambo C, Poch O, Dollfus H, Schaefer E, Muller J. Bardet-Biedl syndrome: antenatal presentation of forty-five fe-

- tuses with biallelic pathogenic variants in known Bardet-Biedl syndrome genes. *Clin Genet* 2019;95(3):384-397.
<https://doi.org/10.1111/cge.13500>
22. Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. In: *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA) 2017.
 23. Usher Syndrome. *NORD (National Organization for Rare Disorders)*.
 24. Koenekoop RK, Arriaga MA, Trzuppek KM, Lentz JJ. Usher Syndrome Type I. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle 1993.
 25. Wanders RJA, Waterham HR, Leroy BP. Refsum Disease. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle 2015.
 26. Hafler BP. Clinical progress in inherited retinal degenerations: gene therapy clinical trials and advances in genetic sequencing. *Retina* 2017;37(3):417-423.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001341>

GENETIC TESTING FOR INHERITED RETINAL DISEASES

I. Rašinskaitė, A. Kindurytė, B. Tumienė

Keywords: genetic diagnostic, gene panels, new generation sequence, inherited retinal diseases.

Summary

Introduction: Mutations of approximately 250 genes responsible for the development and normal functioning of the retinal photoreceptors can cause inherited retinal diseases (IRDs). Isolated IRDs include retinitis pigmentosa, cone-rod dystrophy, achromatopsia, congenital stationary night blindness, Leber congenital amaurosis, Stargardt disease, and other rare retinal dystrophies. In addition, retinal dystrophy may be one of the symptoms of such genetic syndromes as Usher syndrome and Bardet-Biedl syndrome. Thus, in each individual case of inherited retinal diseases, an accurate genetic diagnosis is necessary to conclude appropriate treatment recommendations, genetic consulting, and forecasting and give

the patient individualized treatment and inclusion in clinical trials.

The aim of this article: to compare gene sets applicable for genetic diagnostics of the same inherited retinal diseases or disease groups.

Working methods used: Research of publications is conducted in "Medscape," "PubMed," "UpToDate" medical databases. The latest articles were chosen in which the gene panels are presented, and their suitability for diagnostics of inherited retinal diseases is described.

Results: In this article, three gene sets are analyzed in which the number of genes fluctuated from 132 to 177. After examination of gene sets allocated for separate inherited retinal diseases it is established that in the gene set of achromatopsia the number of genes fluctuated from 5 (71,4%) to 7 (100%), in all gene sets of Best vitelliform macular dystrophy the number of genes was 3 (100%), in the gene set of congenital non – progressive nocturnal blindness the number of genes fluctuated from 10 genes (71,4%) to 14 (100%), in the gene set of Stargardt disease - from 34 genes (81%) to 42 genes (100%), in the gene set of retinitis pigmentosa – from 57 genes (75%) to 76 genes (100%), in the gene set of Leber congenital amaurosis - from 0 genes to 3 genes (100%), in the gene set of Bardet-Biedl syndrome - from 9 genes (47,4%) to 19 genes (100%), in the gene set of Stickler syndrome - from 2 genes (40%) to 5 genes (100%), in the gene set of Usher syndrome - from 8 (73%) to 11 genes (100%), in the gene set of Refsum disease – from 1 gene (50%) to 2 genes (100%).

Conclusions: In the present clinical practice, the new generation sequencing studies based on the genetic diagnostic of IRDs are gaining importance, but at the moment, there are a lack of unified research and gene pooling recommendations, and the suggested gene sets are very diverse. Due to these reasons, the doctors who prescribe treatment based on gene sets must evaluate the suitability and informativeness of such research in each clinical case

Correspondence to: indre.ras@gmail.com

Gauta 2022-03-18