

# Epidemiología genética de las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR)

GRUPO: Genética y Genómica de Enfermedades Raras y Complejas

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Dra Carmen Ayuso

PONENTE: Irene Perea Romero

DATOS DE CONTACTO: [irene.perea@quiron salud.es](mailto:irene.perea@quiron salud.es)

# ÁREA: GENÉTICA Y GENÓMICA

1991 – agosto 2019

scientific reports

OPEN

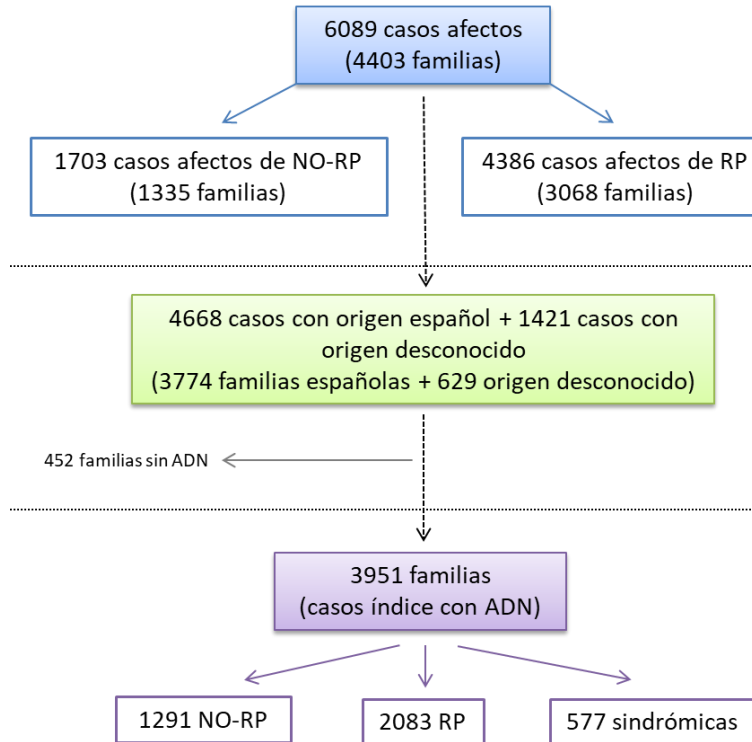
**Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications**

Irene Perea-Romero<sup>1,2,59</sup>, Gema Gordo<sup>1,59</sup>, Ionut F. Iancu<sup>1,2,59</sup>, Marta Del Pozo-Valero<sup>1,2</sup>, Berta Almoguera<sup>1,2</sup>, Fiona Blanco-Kelly<sup>1,2</sup>, Ester Carreño<sup>3</sup>, Belen Jimenez-Rolando<sup>3</sup>, Rosario Lopez-Rodriguez<sup>2</sup>, Isabel Lorda-Sanchez<sup>2</sup>, Inmaculada Martin-Merida<sup>1,2</sup>, Lucia Pérez de Ayala<sup>1</sup>, Rosa Riveiro-Alvarez<sup>2,5</sup>, Elvira Rodriguez-Pinilla<sup>1</sup>, Saoud Talsim-Swafiri<sup>1,2</sup>, Maria J. Trujillo-Tiebas<sup>1,2</sup>, The ESRETNET Study Group<sup>1</sup>, The ERDC Study Group<sup>1</sup>, The Associated Clinical Study Group<sup>1</sup>, Blanca Garcia-Sandoval<sup>2,3</sup>, Pablo Minguez<sup>2,5</sup>, Almudena Avila-Fernandez<sup>2,2</sup>, Marta Corton<sup>1,2,59,60</sup> & Carmen Ayuso<sup>1,2,59,61</sup>

Check for updates

1991 – septiembre 2021

>7000 casos en 5126 familias totales  
2760 caracterizados / 4488 familias con ADN



✓ Estudios de prevalencia

✓ Distribución geográfica

✓ Clasificación clínica

✓ Clasificación por modo de herencia

✓ Análisis genético

III REUNIÓN ANUAL DEL ÁREA DE GENÉTICA Y GENÓMICA DEL IIS-FJD  
5 de octubre del 2021

UAM Universidad Autónoma de Madrid

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Grupo Quirónsalud

IIS FJD

INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA FUNDACION JIMENEZ DIAZ

**1991 – septiembre 2021**  
>7000 casos en 5126 familias totales  
2760 caracterizados / 4488 familias con ADN

**NO-RP**

Distrofia de conos  
Distrofia de conos-bastones  
Acromatopsia

Formas centrales  
N=1539 familias

**RP**

Retinosis pigmentaria  
Amaurosis cong. de Leber  
Coroideremia

Formas periféricas  
N=2353 familias

**DHR sindrómicas**

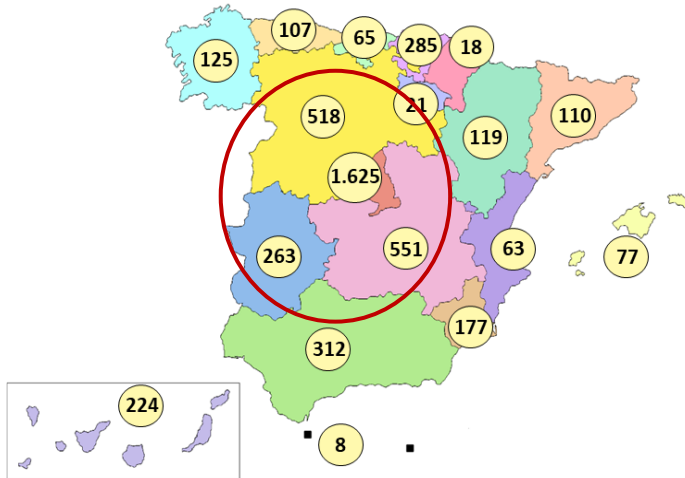
Síndrome de Usher I-III  
Ciliopatías (Bardet-Biedl, Alström,  
Joubert...)  
Otros síndromes (Wolfram, Cohen...)  
Casos sindrómicos sin definir

Formas sindrómicas  
N=597 familias

Prevalencia estimada DHR

1:1000<sup>1</sup>-1:4000<sup>2</sup>

1.421 Origen desconocido



20%-53% del total de pacientes en España con DHR

| Comunidades autónomas                   | Nº de casos  | Población         | Prevalencia    | Intervalo de confianza (confianza 95%) |
|---|--------------|-------------------|----------------|--|
| Andalucía                               | 312          | 8.384.408         | *              | *                                      |
| Aragón                                  | 119          | 1.308.728         | *              | *                                      |
| Asturias                                | 107          | 1.028.244         | *              | *                                      |
| Islas Baleares                          | 77           | 1.128.908         | *              | *                                      |
| Canarias                                | 224          | 2.127.685         | *              | *                                      |
| País Vasco                              | 285          | 2.199.088         | *              | *                                      |
| Cantabria                               | 65           | 580.229           | *              | *                                      |
| Castilla y León                         | 518          | 2.409.164         | 1:4.651        | (1:4.282 - 1:5.089)                    |
| Castilla-La Mancha                      | 551          | 2.026.807         | 1:3.678        | (1:3.395 - 1:4.014)                    |
| Cataluña                                | 110          | 7.600.065         | *              | *                                      |
| Ceuta y Melilla                         | 8            | 171.528           | *              | *                                      |
| Extremadura                             | 263          | 1.072.863         | 1:4.079        | (1:3.640 - 1:4.640)                    |
| Galicia                                 | 125          | 2.701.743         | *              | *                                      |
| La Rioja                                | 21           | 315.675           | *              | *                                      |
| Comunidad de Madrid                     | 1.625        | 6.578.079         | 1:4.048        | (1:3.860 - 1:4.255)                    |
| Murcia                                  | 177          | 1.478.509         | *              | *                                      |
| Navarra                                 | 18           | 647.554           | *              | *                                      |
| Comunidad Valenciana                    | 63           | 4.963.703         | *              | *                                      |
| <b>Casos totales con origen español</b> | <b>4.668</b> | -                 | -              | -                                      |
| <b>Casos TOTALES</b>                    | <b>6.089</b> | <b>46.722.980</b> | <b>1:7.673</b> | <b>(1:485 - 1:7.871)</b>               |

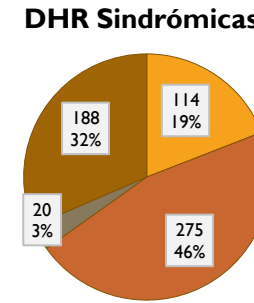
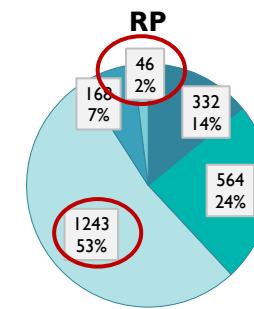
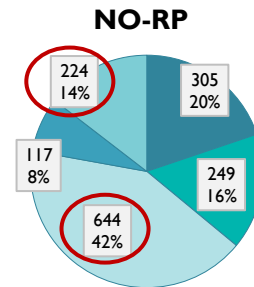
27% de Madrid

<sup>1</sup> Hanany M et al. (2020) *Proc Natl Acad Sci USA*

<sup>2</sup> Ayuso C y Millan JM (2010) *Genome Med*

Clasificación *a priori* de los casos índice

|   | Tipo de herencia | Familias totales | Familias caracterizadas | % caracterización |
|---|------------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| <b>NO-RP</b><br>(34%)                     | AD               | 305              | 177                     | 58%               |
|   | AR               | 249              | 188                     | 76%               |
|   | S                | 644              | 425                     | 66%               |
|   | XL               | 117              | 97                      | 83%               |
|   | Sin clasificar   | 224              | 101                     | 45%               |
|   | <b>Total</b>     | <b>1539</b>      | <b>988</b>              | <b>64%</b>        |
| <b>RP</b><br>(53%)                        | AD               | 332              | 230                     | 69%               |
|   | AR               | 564              | 387                     | 69%               |
|   | S                | 1243             | 603                     | 49%               |
|   | XL               | 168              | 141                     | 84%               |
|   | Sin clasificar   | 46               | 20                      | 44%               |
|   | <b>Total</b>     | <b>2353</b>      | <b>1381</b>             | <b>59%</b>        |
| <b>DHR</b><br><b>sindrómicas</b><br>(13%) | Usher I          | 114              | 73                      | 64%               |
|   | Usher II         | 275              | 169                     | 62%               |
|   | Usher otros      | 20               | 11                      | 55%               |
|   | Otros            | 188              | 138                     | 73%               |
|   | <b>Total</b>     | <b>597</b>       | <b>391</b>              | <b>66%</b>        |
| <b>Total DHR</b>                          |                  | <b>4489</b>      | <b>2760</b>             | <b>62%</b>        |



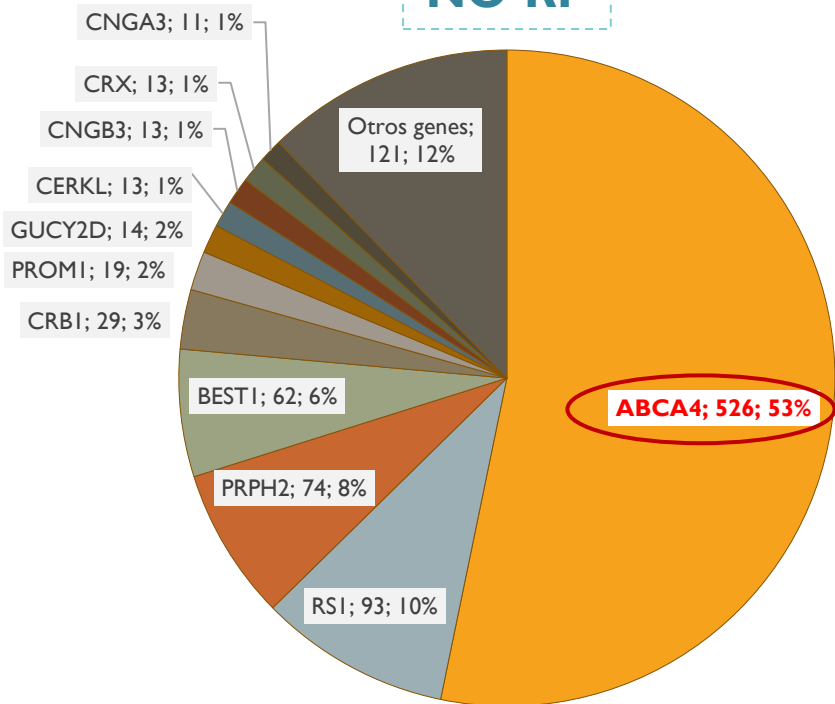
- AD
- AR
- S
- XL
- Sin clasificar

58% y 77% de los casos NO-RP y RP con sospecha de AR o S

USH es el síndrome más prevalente

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; S: esporádico; XL: ligado al cromosoma X

**NO-RP**



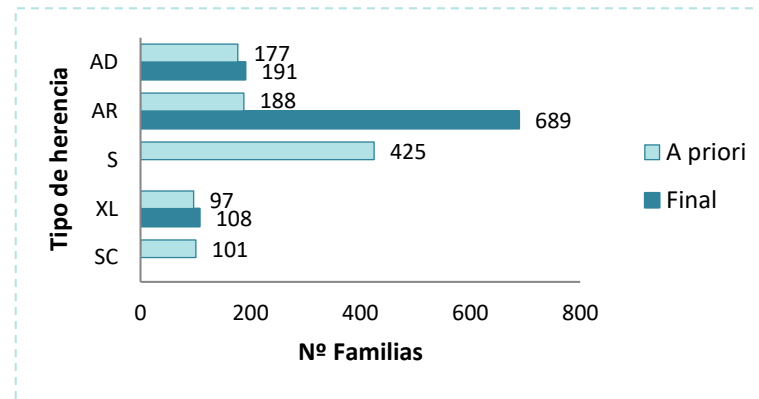
Caracterización: **64%** (988/1539)



**69** genes causales



**4** genes (**ABCA4, RSI, PRPH2 y BEST1**) – **76%**



En el **93%** de los casos S se confirmó una herencia AR



Reclasificación: **7%** de las familias (69/988)

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; S: esporádico; SC: sin clasificar; XL: ligado al cromosoma X

# ÁREA: GENÉTICA Y GENÓMICA

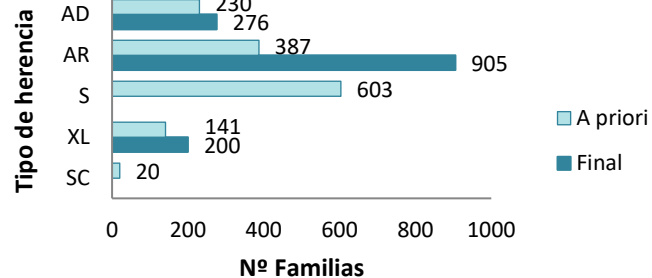
🎯 **Caracterización: 59% (1381/2353)**

🧬 **115 genes causales**

👤 **9 genes - 50% de los casos**

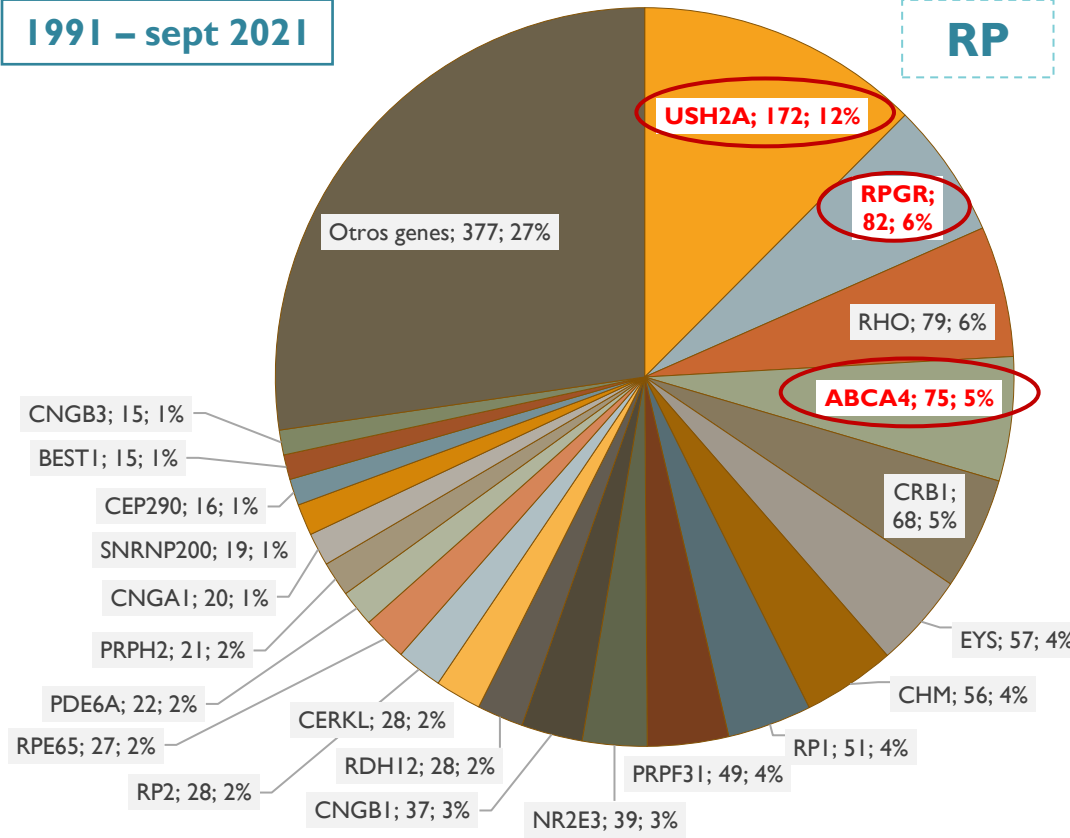
1991 – sept 2021

RP

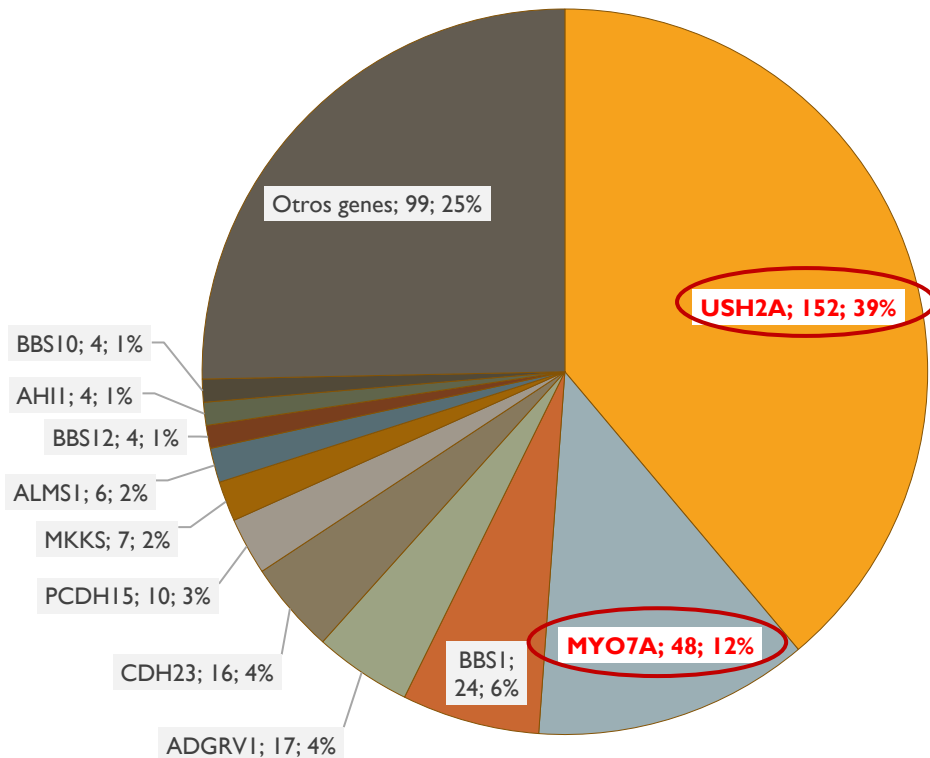


🏠 **En el 84% de los casos S se confirmó una herencia AR**

🔄 **Reclasificación: 11% (153/1381)**



AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; S: esporádico; SC: sin clasificar; XL: ligado al cromosoma X



## DHR sindrómicas

 Caracterización: **66%** (391/597)

 **80** genes causales

 2 genes (**USH2A** y **MYO7A**) corresponden al **51%** de los casos

 Herencia AR final en el **93%** de los casos



|                      | Región             | Gen   | Variante                | Nº de alelos | Nº total de alelos del gen encontrados en la región | Frecuencia en la región |
|----------------------|--------------------|-------|-------------------------|--------------|---|-------------------------|
| NO-RP                | País Vasco         | ABCA4 | c.3386G>T; p.Arg1129Leu | 18           | 93  | 19.40%                  |
|                      |                    | ABCA4 | c.5882G>A; p.Gly1961Glu | 5            |   | 5.40%                   |
|                      | Castilla-La Mancha | ABCA4 | c.3386G>T; p.Arg1129Leu | 8            | 60  | 13.30%                  |
|                      | Madrid             | ABCA4 | c.3386G>T; p.Arg1129Leu | 47           | 373   | 12.60%                  |
|                      | Murcia             | ABCA4 | c.3386G>T; p.Arg1129Leu | 8            | 71  | 11.30%                  |
|                      |                    | ABCA4 | c.5882G>A; p.Gly1961Glu | 7            |   | 9.90%                   |
| RP y DHR sindrómicas | Murcia             | USH2A | c.2276G>T; p.Cys759Phe  | 11           | 83  | 13.30%                  |
|                      |                    | PRCD  | c.64C>T; p.Arg22*       | 6            |   | 7.20%                   |
|                      | Islas Canarias     | NR2E3 | c.932G>A; p.Arg311Gln   | 8            | 83  | 9.60%                   |
|                      | Castilla-La Mancha | USH2A | c.2276G>T; p.Cys759Phe  | 18           | 202   | 8.90%                   |
|                      | Madrid             | USH2A | c.2276G>T; p.Cys759Phe  | 50           | 714   | 7.00%                   |
|                      | Extremadura        | USH2A | c.2276G>T; p.Cys759Phe  | 5            | 87  | 5.70%                   |

Gradiente de frecuencia en España



Norte > Sur

Este > Oeste

## Conclusiones

- Nuestra cohorte representaría el **20-53%** de los pacientes con DHR en España.
- El modo de herencia más común es el AR, explicando *a priori* el **58%** y **77%** de las familias no sindrómicas (NO-RP y RP).
- La forma sindrómica más prevalente es el síndrome de Usher 2 (**46%** de las DHR sindrómicas).
- La tasa de diagnóstico general es del **62%**.
- Se reclasificó el patrón de herencia específico en el **9%** de las familias: importancia para el asesoramiento genético.
- Se han identificado un total de **175** genes causales.
- Las variantes más frecuentes en nuestra cohorte son *ABCA4* c.3386G>T (p.Arg1129Leu) (variante específica en población española) y *USH2A* c.2276G>T (p.Cys759Phe) (representada en distintas poblaciones).

## COLABORACIÓN

- *Existe colaboración con los Departamentos de Oftalmología y ORL (neuropediatría, etc), Unidad de EECC, Bioinformática, Bigdata*
- *Estudios epidemiológicos de cohortes con distintos genotipos: EECC, Est Observacionales*

*Colaboración con redes nacionales\* e internacionales\*\**

*114 autores de 31 centros/hospitales nacionales y 9 centros internacionales*

*\*RAREGENOMICS, \*CIBERER, \*\*ERDC*

# ÁREA: GENÉTICA Y GENÓMICA

## Dpt Genética y Genómica HUFJD

IP: Dra. C Ayuso

Dra. B Almoguera

Dra. A Ávila

Dra. F Blanco-Kelly

Dra. A Bustamante

Dra. I Lorda

Dra. I Martín Mérida

Dra. R Riveiro

Dra. M Rodríguez de Alba

Dra. C Sánchez

Dr. S Swafiri

Dra. MJ Trujillo



## Grupo de Genética y Genómica IIS-FJD, CIBERER

IP: Dra. C Ayuso

Dra. M Cortón

Dra. M del Pozo

L Fdez-Caballero

IF Iancu

A Martínez

Dr. P Mínguez

L Ondo

I Perea-Romero

C Rodilla

R Romero

C Villaverde

O Zurita



FUNDACIÓN  
RAMÓN ARECES



III REUNIÓN ANUAL DEL ÁREA DE GENÉTICA Y GENÓMICA DEL IIS-FJD  
5 de octubre del 2021

