

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

ÁREA: GENÉTICA Y GENÓMICA

1991 – agosto 2019

scientific reports

OPEN

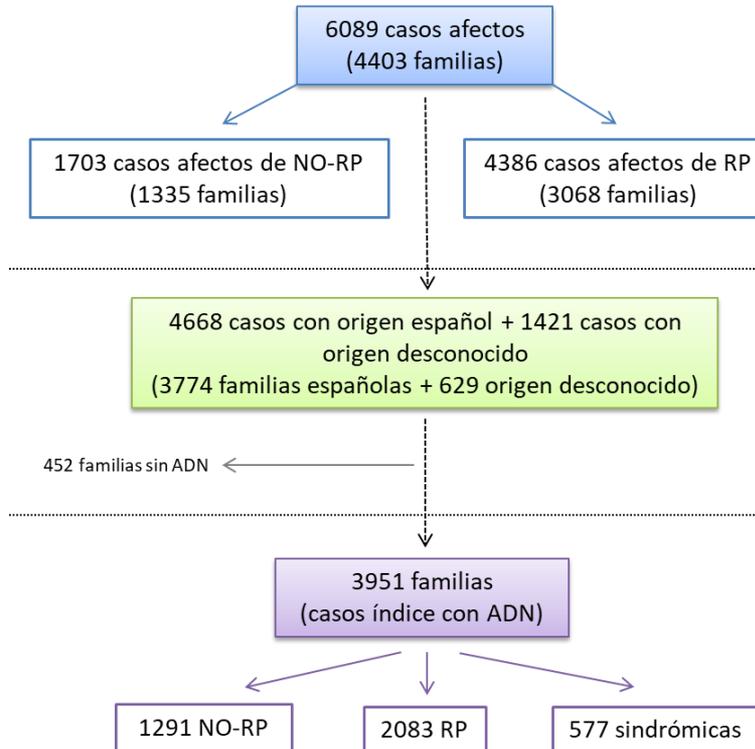
Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications

Irene Perea-Romero^{1,2,59}, Gema Gordo^{1,59}, Ionut F. Iancu^{1,2,59}, Marta Del Pozo-Valero^{1,2}, Berta Almoguera^{1,2}, Fiona Blanco-Kelly^{1,2}, Ester Carreño³, Belen Jimenez-Rolando³, Rosario Lopez-Rodriguez², Isabel Lorda-Sanchez², Inmaculada Martin-Merida^{1,2}, Lucia Pérez de Ayala¹, Rosa Riveiro-Alvarez^{2,5}, Elvira Rodriguez-Pinilla¹, Saoud Talsim-Swafiri^{1,2}, Maria J. Trujillo-Tiebas^{1,2}, The ESRETNET Study Group¹, The ERDC Study Group¹, The Associated Clinical Study Group¹, Blanca Garcia-Sandoval^{2,3}, Pablo Minguez^{2,5}, Almudena Avila-Fernandez^{2,2}, Marta Corton^{1,2,59,60} & Carmen Ayuso^{1,2,59,61}

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

IIS FJD

INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA FUNDACION JIMENEZ DIAZ

Grupo Quironsalud

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

1:1000¹-1:4000²

1.421 Origen desconocido



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	*	*
Casos totales con origen español	4.668	-	-	-
Casos TOTALES	6.089	46.722.980	1:7.673	(1:485 - 1:7.871)

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

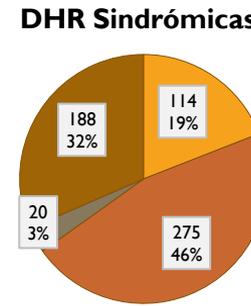
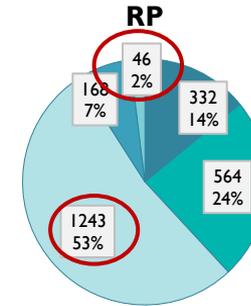
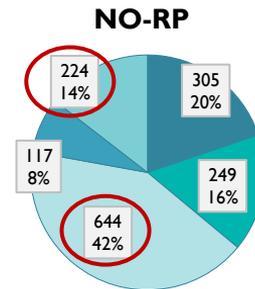
27% de Madrid

¹ Hanany M et al. (2020) *Proc Natl Acad Sci USA*

² Ayuso C y Millan JM (2010) *Genome Med*

Clasificación *a priori* de los casos índice

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



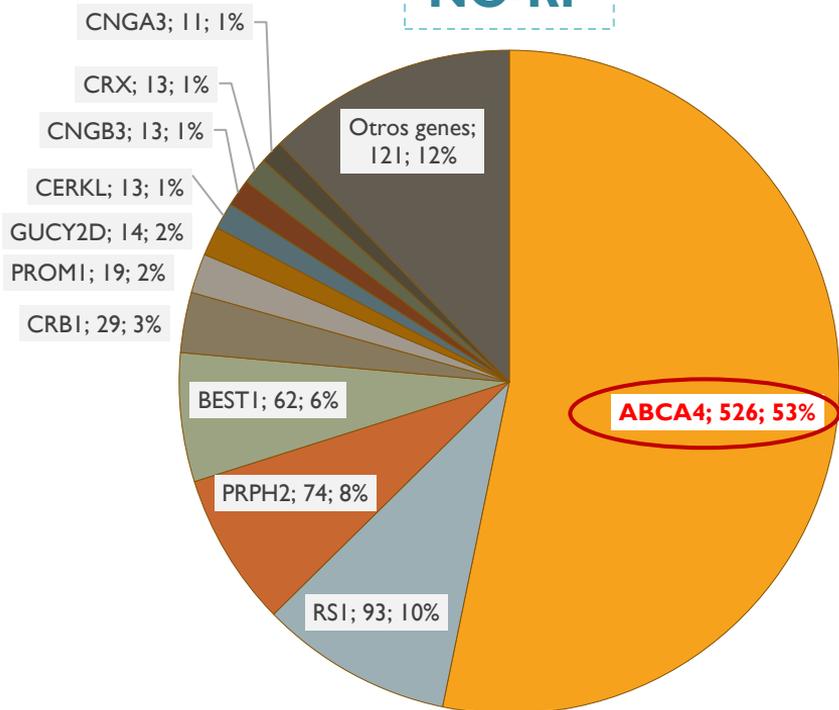
- AD
- AR
- S
- XL
- Sin clasificar

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



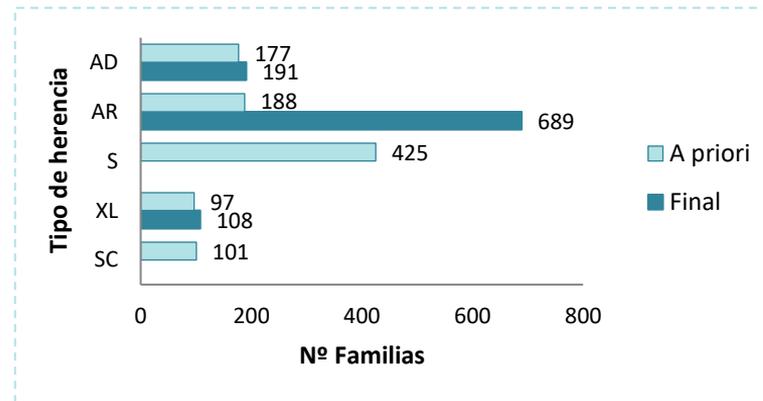
Caracterización: **64%** (988/1539)



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

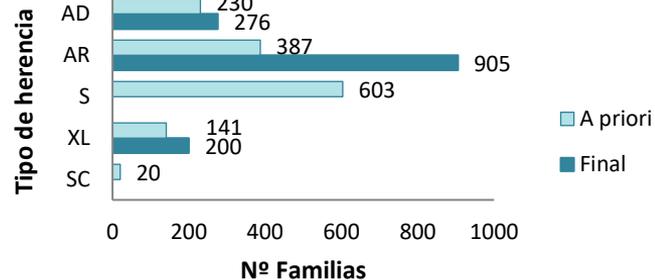
🎯 **Caracterización: 59% (1381/2353)**

🧬 **115 genes causales**

👤 **9 genes - 50% de los casos**

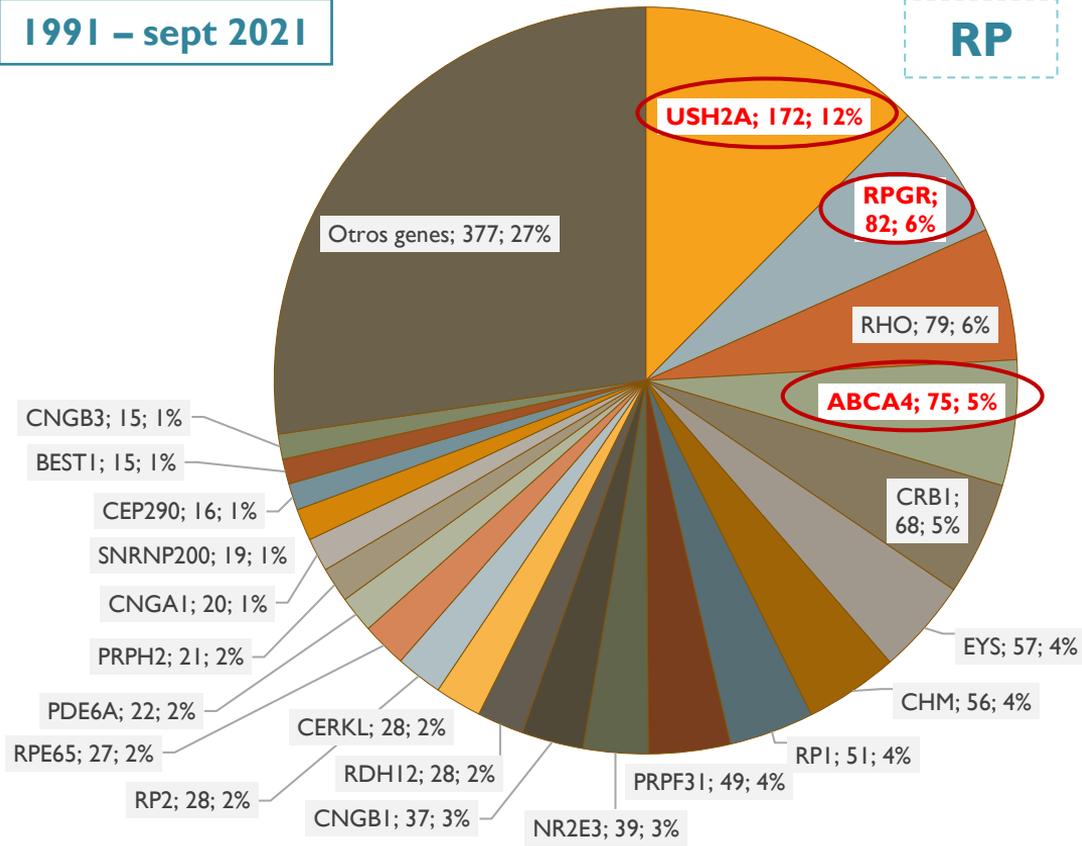
1991 – sept 2021

RP

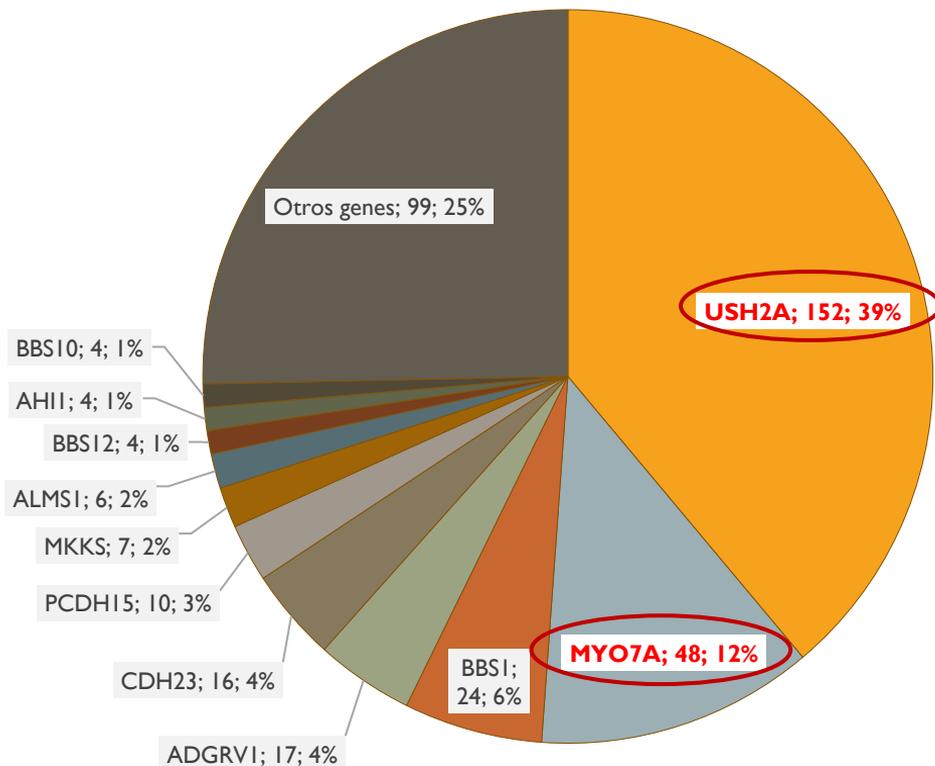


🏠 **En el 84% de los casos S se confirmó una herencia AR**

🔄 **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

