Arfgerð Íslendinga með arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu

Afturskyggn, lýsandi rannsókn með klínískt notagildi

Daníel Arnar Þorsteinsson

Ritgerð til B.Sc. gráðu
Háskóli Íslands
Læknadeild
Heilbrigðisvísindasvið

HÁSKÓLI ÍSLANDS

Arfgerð Íslendinga með arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu

Afturskyggn, lýsandi rannsókn með klínískt notagildi

Daníel Arnar Þorsteinsson[1]

Ritgerð til B.Sc. gráðu í læknisfræði

Leiðbeinandi: Jón Jóhannes Jónsson[1,2]

Meðleiðbeinendur: Sigríður Þórisdóttir[3], Vigdís Stefánsdóttir[2] og Þór Eysteinsson[1,3]

[1]Læknadeild Háskóla Íslands, [2]Erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala, [3]Augndeild Landspítala

Læknadeild

Heilbrigðisvísindasvið Háskóla Íslands

25. maí 2020

Ritgerð þessi er til B.Sc. gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita á nokkurn hátt nema með leyfi rétthafa.

© Daníel Arnar Þorsteinsson 2020

Prentun: Háskólaprent

Ágrip

Arfgerð Íslendinga með arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu

Afturskyggn, lýsandi rannsókn með klínískt notagildi

Daníel Arnar Þorsteinsson[1], Sigríður Þórisdóttir[3], Vigdís Stefánsdóttir[2], Þór Eysteinsson[1,3], Jón Jóhannes Jónsson[1,2]

[1]Læknadeild Háskóla Íslands, [2]Erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala, [3]Augndeild Landspítala

Inngangur: Arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu (AHS) er stór hópur ágengra sjónskerðingarsjúkdóma og eru samanlagt ein aðalorsök fyrir sjónskerðingu/blindu í heiminum. Þeir stafa af breytingum í genum sem eru nauðsynleg fyrir eðlilega virkni í sjónhimnu, sem er sérhæfður ljósnæmur taugavefur í augnbotnum. Sjúkdómsflokkar AHS eru t.a.m. litefnahrörnun í sjónhimnu (RP), Stargardt sjúkdómur, arfgengt sjóntaugamein Lebers (LHON), sjónhimnurof og Usher heilkenni. Markmið rannsóknar var að kortleggja erfðaorsakir AHS á Íslandi, meta árangur í erfðagreiningu þeirra og endurmeta erfðabrigði sjúklinga.

Efni og aðferðir: Rannsóknarúrtak samanstóð af íslenskum AHS sjúklingum, sem höfðu undirgengist klínískt erfðapróf á erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala (ESD). Alls höfðu 69 sjúklingar farið í erfðapróf á tímabilinu 2004 - mars 2020. Þar af voru 53 á skrá hjá ESD en 16 bættust við, sem fóru framhjá gagnasöfnun á ESD, eftir yfirferð yfir komulista í sjónhimnuritsmælingu á augndeild Landspítala. Listar með ICD10 númerunum H35.5 og Z82.1 frá Landspítala og Sjúkrahúsi Akureyrar og listar frá Þekkingar- og þjónustumiðstöð blindra og Blindrafélaginu voru notaðir til hliðsjónar. Sjúklingar höfðu undirgengist klíníska stökkbreytingarleit í þekktum meingenum fyrir sjúkdóma þeirra. Prófin voru mismunandi víðfeðm eftir próftíma. Útbúinn var gagnabanki með 18 breytum, m.a. niðurstöður erfðarannsókna, upplýsingar um sjúkdóm og lýðupplýsingar. Þýðing erfðabrigða var endurmetin.

Niðurstöður: Um 2/3 sjúklinga voru með erfðaskýringu á sínum sjúkdómi eftir endurmat. 17 meingen fundust í RP sjúklingum, þar af var *RLBP1* genið algengast (n=4). Erfðabrigðið c.1073+5G>C í *PRPF31* geni er mögulega erfðaorsök fyrir víkjandi RP í íslensku þýði. Algengasta erfðabrigðið í Stargardt sjúklingum var c.768G>T í *ABCA4* geni. Eingöngu eitt erfðabrigði fannst hjá 30% Stargardt sjúklinga. Erfðabrigðið m.3460G>A í *MT-ND1* geni fannst í öllum tilvikum hjá LHON sjúklingum. Sjúklingar með sjónhimnurof voru allir með sömu breytinguna, p.W147X. Meingen í Usher sjúklingum voru *ADGRV1* og *USH2A*.

Ályktun: Erfðaorsakir RP eru fjölbreyttar og verða ekki útskýrðar með landnemaáhrifum. Hins vegar, þar sem samsætutíðni erfðabrigðisins c.1073+5G>C í *PRPF31* geni er töluvert hærri hér á landi, þá er mögulegt að um landnemaáhrif fyrir þetta tiltekna erfðabrigði sé að ræða. Einnig gæti sjónhimnurof verið útskýrt með landnemaáhrifum, þar sem p.W147X gæti verið séríslensk breyting. Það er þekkt vandamál að aðeins eitt erfðabrigði finnist hjá um 30% Stargardt sjúklinga, sem samsvarar hlutfallinu hérlendis.

Þakkir

Ég vil fyrst og fremst þakka Jóni Jóhannesi Jónssyni leiðbeinanda mínum fyrir að gefa mér tækifæri á að vinna þetta verkefni. Ég vil þakka honum fyrir virkilega góða ráðgjöf, fyrir að vera alltaf reiðubúinn til að svara spurningunum mínum, fyrir góða yfirferð yfir ritgerðina, fyrir góða kennslu um málefnið sem og önnur málefni á meðan rannsóknartímabilinu stóð. Að lokum vil ég þakka honum fyrir að hafa trú á mér og veita mér meðbyr í rannsóknarheiminum.

Ég vil þakka meðleiðbeinendum mínum Sigríði Þórisdóttur yfirlækni og Þór Eysteinssyni prófessor í lífeðlisfræði fyrir góða aðstoð, góð heilræði, ráð og upplýsingar tengdar þessu verkefni og yfirlestur.

Ég vil þakka meðleiðbeinanda mínum Vigdísi Stefánsdóttur erfðaráðgjafa fyrir góða ráðgjöf, góðar hugmyndir, aðstoð af öllu tagi hvað varðar upplýsingaöflun á erfða- og sameindalæknisfræðideildinni og yfirlestur.

Ég vil þakka starfsfólki erfða- og sameindalæknisfræðideildar Landspítala fyrir að taka á móti mér með hlýjum hug. Ég vil þakka Hákoni Birni Högnasyni náttúrufræðingi og nema í erfðaráðgjöf fyrir aðstoð við að finna upplýsingar á deildinni, fyrir góð ráð og góðar samræður. Ég vil þakka Eirnýju Þórólfsdóttur erfðaráðgjafa fyrir góð ráð og góða aðstoð. Ég vil þakka Hildi Ólafsdóttur verkefnastjóra fyrir að gera leitir í Ættfræðigrunni erfðafræðinefndar Háskóla Íslands, til að skera úr um skyldleika sjúklinga. Ég vil þakka Leifi Franzsyni klínískum lyfjafræðingi fyrir góð ráð og skemmtilegar samræður, bæði um fræðin og daginn og veginn.

Ég vil þakka Kristni Halldóri Einarssyni framkvæmdastjóra Blindrafélagsins fyrir að bjóða mér þetta verkefni. Án velvilja þeirra og framsækni hefði þetta verkefni aldrei orðið að veruleika. Ég þakka Blindrafélaginu fyrir að styrkja mig.

Ég vil þakka Sigríði Másdóttur yfirlækni og Estellu Björnsdóttur fagstjóra sjónfræða fyrir lista yfir sjúklinga með arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu á Þekkingar- og þjónustumiðstöð blindra og einnig fyrir góð ráð og ábendingar.

Ég vil þakka Friðberti Jónassyni augnlækni fyrir að gefa mér greinar og ritgerðir sem nýttust mér vel fyrir þetta verkefni. Ég vil einnig þakka honum fyrir að svara spurningum mínum um málefni á þessu sviði.

Ég vil þakka Arndísi Björnsdóttur fyrir að vera reiðubúin til þess að svara spurningum mínum um M.Sc. ritgerð sína og fyrir góðar upplýsingar.

Ég vil þakka Hagdeild Landspítala og Sjúkrahúsi Akureyrar fyrir að útvega mér sjúklingalista fyrir verkefnið.

Ég vil þakka Patrick Sulem í Íslenskri erfðagreiningu fyrir upplýsingar um samsætutíðni.

Að lokum vil ég þakka fjölskyldu minni og kærustu minni fyrir ómetanlegan stuðning, fyrir að hafa trú á mér og veita mér drifkraft í einu öllu.

Efnisyfirlit

Ágrip I

Þakkir II

Myndaskrá V

Töfluskrá VI

Skammstafanir VII

1 Inngangur 1

1.1 Líffærafræði og lífeðlisfræði augans 1

1.1.1 Sjónhimnan 2

1.1.2 Ljósnemar og aðrar taugafrumur sjónhimnunnar 4

1.2 Arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu (AHS) 6

1.3 Greiningaraðferðir AHS 7

1.4 Arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu á Íslandi 10

1.4.1 Litefnahrörnun í sjónhimnu 10

1.4.2 Stargardt sjúkdómur 12

1.4.3 Arfgengt sjóntaugamein Lebers 12

1.4.4 Sjónhimnurof 13

1.4.5 Usher heilkenni 14

1.5 Meðferðarúrræði fyrir AHS 15

1.5.1 Genalækningar 16

1.5.2 Stofnfrumumeðferðir 19

1.5.3 Gervisjónhimnur 20

1.6 Fyrri rannsóknir á AHS á Íslandi 21

2 Markmið rannsóknar 22

3 Efni og aðferðir 23

3.1 Rannsóknarúrtak og gagnaöflun 23

3.2 Gagnabanki 24

3.3 Forrit og aðföng 25

3.4 Leyfi rannsóknar 25

4 Niðurstöður 26

5 Umræður 38

5.1 Litefnahrörnun í sjónhimnu: Fjölbreytt erfðaorsök 38

5.1.1 Erfðabrigðið *PRPF31*:c.1073+5G>A 39

5.1.2 Erfðabrigðið *RPE65*: c.1409C>G: p.(Pro470Arg) 39

5.1.3 Tvígena erfðir 40

5.2 Arfblendni um meinvaldandi erfðabrigði í Stargardt sjúkdómi 41

5.3 Erfðabrigðið m.3460G>A og lág sýnd kvenna í LHON 42

5.4 Landnemaáhrif í sjónhimnurofi 42

5.5 *ADGRV1* og *USH2A* í Usher heilkenni 43

5.6 Takmarkanir 43

5.7 Ályktun og framhald 44

Heimildaskrá 46

Myndaskrá

Mynd 1. Þverskurður augnkúlunnar 2

Mynd 2. Lög sjónhimnunnar 3

Mynd 3. Uppbygging ljósnema 5

Mynd 4. Eðlilegur augnbotn í hægra auga við klíníska skoðun 7

Mynd 5. Eðlilegar niðurstöður úr OCT myndatöku. 7

Mynd 6. Eðlilegar niðurstöður á klínísku sjónsviðsmælingarprófi. 8

Mynd 7. Eðlilegar niðurstöður úr klínísku sjónhimnuriti 8

Mynd 8. Niðurstöður úr klínískum prófunum fyrir RP 11

Mynd 9. Stig 1 og 2 á hrörnun sjónhimnunnar 15

Mynd 10. Stig 3 og 4 á hrörnun sjónhimnunnar 16

Mynd 11. Tvær aðferðir genalækninga 17

Mynd 12. Samantekt á kostum og göllum á SUS og SIG, veiruferjum og öðrum genaferjum. 18

Mynd 13. LUXTURNA® 19

Mynd 14. Argus II gervisjónhimna 20

Mynd 15. Dreifing á fjölda AHS sjúklinga, sem hafa undirgengist klínískt erfðapróf, eftir árum 26

Mynd 16. Grafið sýnir fjölda sjúklinga í hverjum AHS sjúkdómsflokki, skipt eftir kyni 27

Mynd 17. Samantekt á árangri í erfðagreiningu AHS sjúkdóma 35

Mynd 18. Samantekt á árangri í erfðagreiningu á öðrum AHS sjúkdómum 37

Töfluskrá

Tafla 1. Yfirlit yfir upplýsingainnihald gagnabanka rannsóknar 24

Tafla 2. Yfirlit yfir þau meingen sem hafa fundist í íslenskum RP sjúklingum 29

Tafla 3. Yfirlit yfir RP sjúklinga 30

Tafla 4. Yfirlit yfir þau erfðabrigði sem hafa fundist í *ABCA4* geni hjá íslenskum Stargardt sjúklingum 31

Tafla 5. Yfirlit yfir Stargardt sjúklinga (SD) 32

Tafla 6. Yfirlit yfir sjúklinga með arfgengt sjóntaugamein Lebers (LHON) 33

Tafla 7. Yfirlit yfir sjúklinga með sjónhimnurof (RS) 33

Tafla 8. Yfirlit yfir Usher sjúklinga 34

Tafla 9. Yfirlit yfir aðra AHS sjúkdómsflokka 36

Skammstafanir

AAV	Adeno-Associated Virus (Adenó-tengd veira)
AHS	Arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu
AMD	Age-related Macular Degeneration (Aldurstengd hrörnun í augnbotnum)
e.	Enska
ERG	Electroretinogram (Sjónhimnurit)
ESD	Erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala
gnomAD	Genome Aggregation Database
HGMD	Human Gene Mutation Database
la.	Latína
LHON	Lebers Hereditary Optic Neuropathy (Arfgengt sjóntaugamein Lebers)
LSH	Landspítali Háskólasjúkrahús
NGS	Next Generation Sequencing (Háhraðaraðgreining)
OCT	Optical Coherence Tomography (Sneiðmyndataka á augnbotnum)
OMIM	Online Mendelian inheritance in Man
RP	Retinitis Pigmentosa (Litefnahrörnun í sjónhimnu)
RS	Retinoschisis (Sjónhimnurof)
SAk	Sjúkrahús Akureyrar
SD	Stargardt disease (Stargardt sjúkdómur)
SIG	Sprautað inn í glerkleggjahólfið
SUS	Sprautað undir sjónhimnuna
US	Usher syndrome (Usher heilkenni)

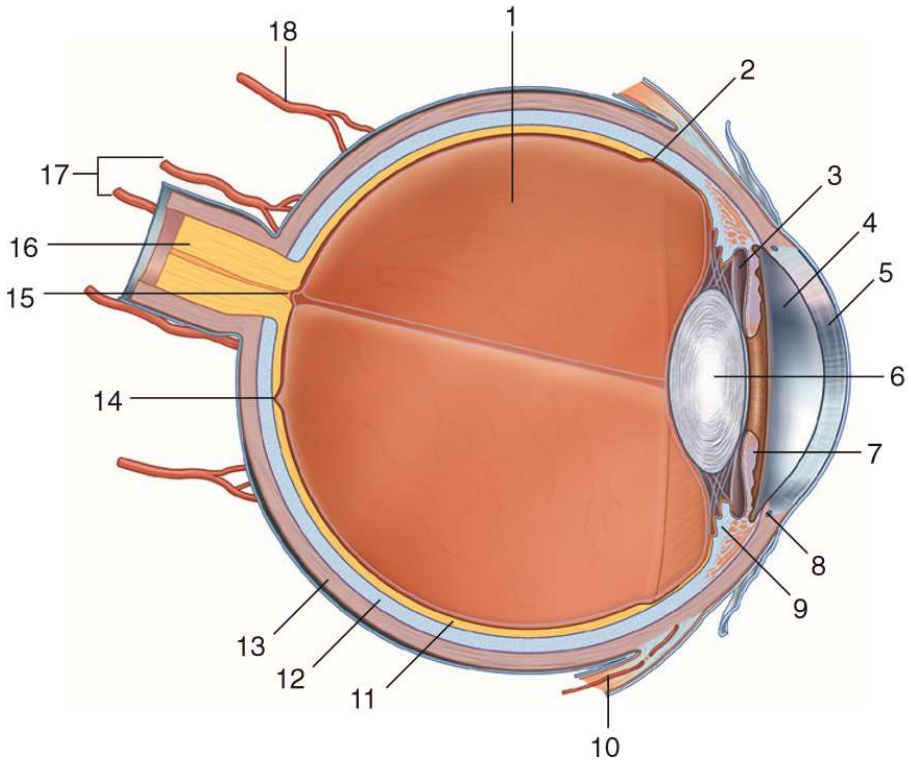
1 Inngangur

Blinda er skerðingarþáttur á sjón sem hefur áhrif á fjölda einstaklinga um heim allan. Alþjóða heilbrigðismálastofnunin áætlaði árið 2019 að u.þ.b. 2,2 milljarður manna hafi einhvers konar skerðingarþátt á sjón (1). Af þeim 7,33 milljörðum manna sem voru á lífi árið 2015 voru 36 milljónir manna blindir, af þeim var fjöldi kvenna 20,1 milljónir eða um 56%, skv. safngreiningarrannsókn (e. meta-analysis) sem var framkvæmd árið 2017 (2). Hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu augans, ýmist arfgengir eða ekki, eru samtals ein af algengustu orsökum ólæknandi blindu í heiminum (3).

1.1 Líffærafræði og lífeðlisfræði augans

Augað er sérhæft líffæri með marga þætti sem vinna saman til að fanga og vinna úr sjónrænum upplýsingum (4). Augnkúlan samanstendur af 3 lögum; ytra trefjalagi, æðalagi í miðjunni og innra sjónhimnulagi, sjá mynd 1. Ytra trefjalagið samanstendur af glæru (e. sclera) afturlægt og hornhimnu framlægt. Hornhimnan brýtur upp ljós og leiðir það í átt að augasteininum. Einnig verndar hún augað gegn sýkingum og hnjaski. Glæran viðheldur hnattlögun augans og verndar það gegn innra og ytra áreiti. Hornhimnan og glæran eru tengd á glærubrún (la. *limbus cornae*). Sjáanlegur hluti glærunnar er þakin sérstakri glærri slímhúð, svokallaðri augnslímhúð. Æðalagið samanstendur af æðahimnu (e. choroid) afturlægt, sem teygir sig framlægt og þekur brárkleggina (e. ciliary bodies) og lithimnuna (e. iris). Æðahimnan sér fyrir súrefnis- og næringarþörfum ytri laga sjónhimnunnar (e. retina). Brárkleggir stjórna lögun augasteinsins og þar með sjónskerpu. Þar á einnig sér stað framleiðsla á augnvökva (e. aqueous humor) af brárþekju (e. ciliary epithelium). Lithimnan stjórnar ljósopi augans, svokölluðum sjáaldri og stjórnar því magni ljóss sem fellur á sjónhimnuna (5, 6). Innsta lagið inniheldur sjónhimnuna, sem er sérhæfður og flókinn taugavefur sem vinnur úr sjónrænum upplýsingum. Taugasímar frumna sjónhimnunnar leiða allir í sjóntaugardoppu (e. optic disc) þar sem þeir halda áfram sem 2. heilataugin, þ.e. sjóntaugin (6).

Framlæga hólf augans er á milli hornhimnunnar, framlægt, og lithimnunnar, afturlægt. Fyrir aftan lithimnuna er lítið hólf, afturlæga hólf augans, sem er fyrir framan augasteininn. Um þessi tvö hólf, framlæga og afturlæga, flæðir augnvökvinn, sem er frásogaður í gegnum göng *Schlemms*, sem er á milli hornhimnunnar og lithimnunnar. Augnvökvinn inniheldur næringu fyrir líffæri augans sem eru ekki með eiginlegt æðakerfi og einnig myndar hann innri augnþrýsting (5, 7). Hólfið fyrir aftan augasteininn er glerkleggjahólfið sem er fyllt glæru, hlaupkenndu efni sem nefnist augnhlaup (e. vitreous humor). Þrátt fyrir að efnið sé hlaupkennt þá er það nær eingöngu úr vatni, um 99%. Önnur efni í augnhlaupinu eru blanda af ýmsum lífefnum, s.s. kollageni, hýólúrónan sýru, lípíðum o.fl. Þau gera það að verkum að augnhlaupið er hlaupkennt en ekki á fljótandi formi (8).



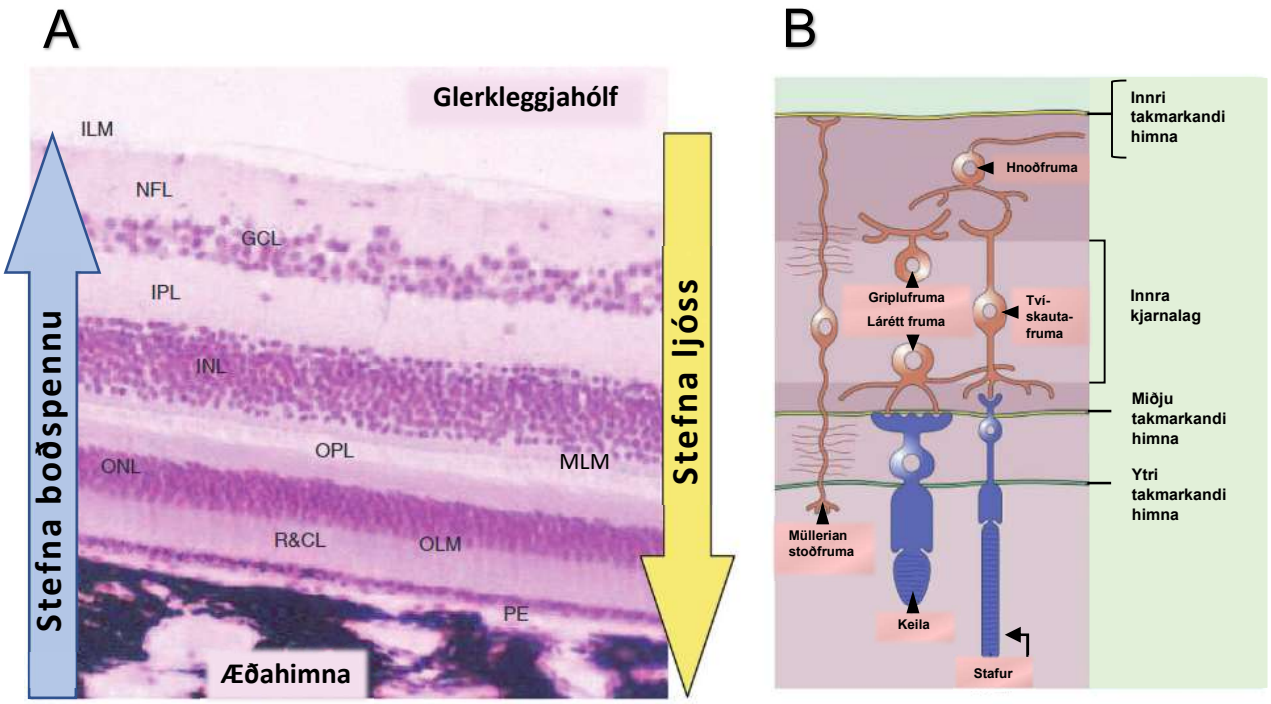
Mynd 1. Þverskurður augnkúlunnar. Mynd fengin frá (9)

1: Glerkleggjahólf **2:** Laufarönd **3:** Afturlæga hólfið **4:** Framlæga hólfið
5: Hornhimna **6:** Augasteinn **7:** Lithimna **8:** Göng Schlemms
9: Brárkleggir **10:** Framlæg brárkleggjaslagæð **11:** Sjónhimna
12: Æðahimna **13:** Glæra **14:** Miðgróf **15:** Sjóntaugardoppa
16: Sjóntaug **17:** Afturlægar stuttar brárkleggjaslagæðar
18: Afturlægar langar brárkleggjaslagæðar

1.1.1 Sjónhimnan

Sjónhimnan er sérhæfður taugavefur fyrir aftan glærkleggjahólfið og er í raun framlenging af miðtaugakerfinu (6, 10). Sjónhimnan er orkufrekur og virkur vefur. Vefurinn notar meira súrefni á þyngd á tímaeiningu heldur en önnur líffæri (11). Ytra lag sjónhimnunnar fær súrefni frá æðahimnunni (6) og frá greinum augnslagæðinnar (la. *arteria opthalmica*), mið-sjónhimnuslagæð (la. *arteria retina centralis*) og brárkleggjaslagæðum (la. *arteriae ciliares*). Mið-sjónhimnuslagæðin kemur inn í sjónhimnuna með sjóntauginni (12). Vefurinn þekur alla augnkúluna að innan, að undanskyldu svæði þar sem sjóntaugin gengur út afturlægt. Þar er svokallaði blindi bletturinn í sjónsviði einstaklinga. Vefurinn endar framlægt á laufaröndinni (la. *ora serrata*), þar sem hann og brárkleggirnir mætast (12).

Sjónhimnan er lagskipt með mikinn fjölda og fjölbreytileika af taugafrumum, rúmlega 60 ólíkar frumutegundir samkvæmt nýjustu talningu (13). Þær mynda ólík boð sem vinna samsíða og saman til að skapa flóknar sjónrænar upplýsingar (14). Lög sjónhimnunnar eru 10 talsins, sjá mynd 2A (6). Ótrúlegt er að þessi flókni vefur er eingöngu 200 µm að þykk (13).



Mynd 2. Lög sjónhimnunnar. **A:** Upptalning á lögunum, í þeirri röð sem ljósstefnan er. **ILM:** Innri takmarkandi himna. **NFL:** Taugaþráðalag. **GCL:** Hnoðfrumulag. **IPL:** Innra flækjulag. **INL:** Innra kjarnalag. **MLM:** Miðju takamarkandi himna. **OPL:** Ytra flækjulag. **ONL:** Ytra kjarnalag. **OLM:** Ytri takmarkandi himna. **R&CL:** Ljósnemalag. **PE:** Litþekjan. **B:** Teikningar af taugafrumum sjónhimnunnar. Gula örin gefur til kynna stefnu ljós í gegnum sjónhimnuna, bláa örin gefur til kynna stefnu boðspennu. Mynd fengin frá (6)

Taugafrumum sjónhimnunnar má skipta niður í 6 flokka; 1) ljósnema (e. photoreceptor), 2) tvískautafrumur (e. bipolar cells), 3) láréttar frumur (e. horizontal cells), 4) griplufrumur (e. amacrine cells), 5) hnoðfrumur (e. ganglion cells) og 6) Müllerian stoðfrumur. Allir frumuflokkarnir taka þátt í að umbreyta ljósi í boðspennu nema Müllerian stoðfrumur en þær aðstoða hinar frumurnar við efnaskipti og að viðhalda samvægi (e. homeostasis) (6, 14). Í kafla 1.1.2. verður betur fjallað um taugafrumur sjónhimnunnar.

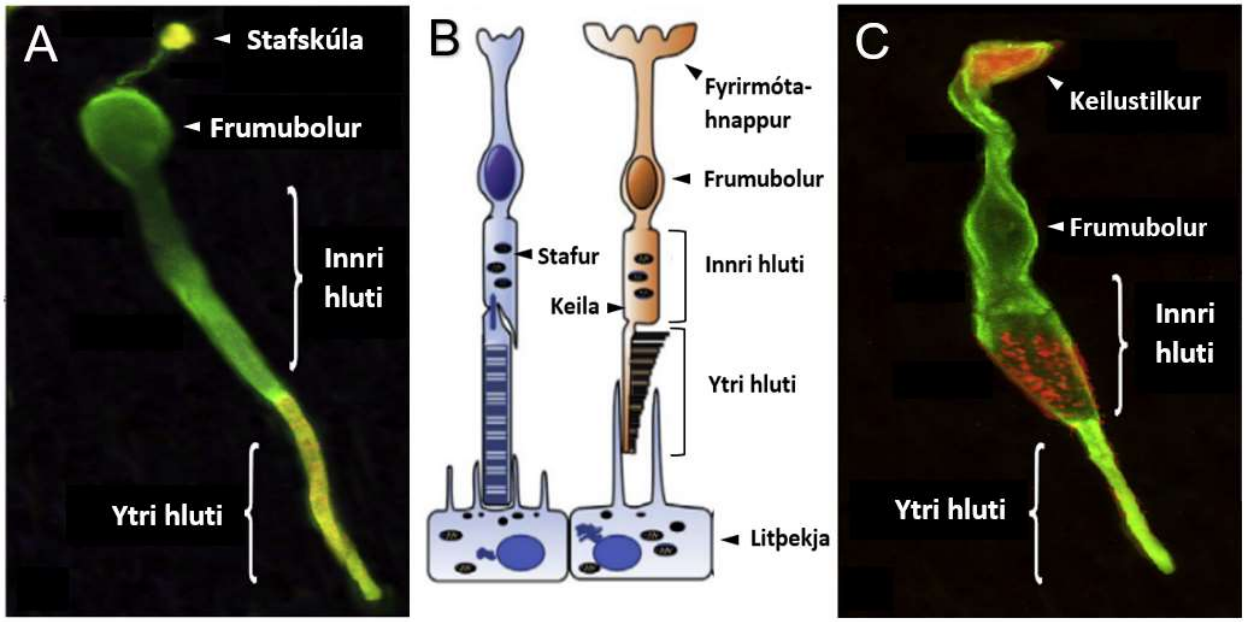
Taugafrumulög sjónhimnunnar er hin eiginlega sjónhimna en henni til stuðnings útlægt er litþekjan (e. pigment epithelium). Frumur litþekjunnar innihalda melanín, sem er litarefni og minnkar það endurkast ljóss sem fellur á sjónhimnuna. Þessar frumur viðhalda einnig ljósnemum með því að endurnýja litarefni og sinna frumuáti (e. phagocytosis) á ytri hlutum þeirra, viðhalda blóð-sjónhimnuþröskuldinum (e. blood-retina barrier) og sinna virkum flutningi á efnum (12, 15).

1.1.2 Ljósnemar og aðrar taugafrumur sjónhimnunnar

Stafir (e. rods) og keilur (e. cones) eru tvær tegundir ljósnema í sjónhimnu sem, eins og nafnið gefur til kynna, nema ljós (4). Stafir eru um 95% af ljósnemum í sjónhimnunni, alls um 120 milljónir (6, 12, 16). Þeir eru sérhæfðir í að vinna úr daufu ljósi, eða í myrkri og skapa því svart-hvíta sjón, sem er þekkt sem dimmuskyggni (e. scotopic vision). Stafir eru mest útlægt í augnkúlunni en eftir því sem er farið meira útlægt frá miðgrófinni (e. central fovea) þá eykst fjöldi þeirra. Í miðgrófinni eru enga stafi að finna heldur eingöngu keilur. Keilur eru ekki eins næmar að nema svart-hvítt ljós heldur eru þær betri í að nema liti í björtu ljósi, svokallað dagsjón (e. photopic vision) (12).

Í auganu eru 3 tegundir af keilum og hver tegund nemur ákveðinn lit. Um 64% keilna nema rauðan lit, um 32% grænan og um 2% bláan. Keilurnar eru einnig nefndar eftir bylgjulengd ljóss sem þær nema. L keilur, eða langbylgju keilur, nema ljós með bylgjulengdina 555 – 565 nm sem samsvarar rauðum lit. M keilur, eða miðlungsbylgju keilur, nema ljós með bylgjulengdina 530 – 537 nm sem samsvarar grænum lit. S keilur, eða stuttbylgju keilur, nema ljós með bylgjulengdina 415 – 430 nm sem samsvarar bláum lit (12, 17). Keilur eru aðallega miðlægt í sjónhimnu, á svokölluðu depilsvæði (e. macula) og innan þess er miðgrófin þar sem eingöngu er að finna keilur. Þar er sjónin skörpust (12). Keilurnar eru um 6 milljónir (16) og þar af leiðandi er hlutfall stafa og keilna 20:1 í sjónhimnunni, m.ö.o. stafir eru 20 sinnum fleiri heldur en keilur (13).

Uppbygging ljósnemanna er svipuð. Báðar tegundir hafa innri og ytri hluta, frumubol og fyrirmótahnapp, sjá mynd 3. Innri og ytri hlutar eru tengdir með svokölluðum örtotutengingum (e. connecting cilium) (4, 16). Fyrirmótahnappur stafa er kúlulaga en stilklaga hjá keilum (18). Allir stafir innihalda sama ljósnæma litarefnið, ródópsín. Keilur innihalda ljósnæmt litarefni sem nefnist kónópsín og hefur mismunandi ljósgleypni eftir því hvaða lit það nemur (13). Ytri hluti ljósnemanna er ljósnæmafrumulíffærið, þar sem ljósnæmalitarefnið er. Uppbygging ytri hlutans er uppröðun fjölda diska, sem myndast vegna innhverfingu frumuhimnunnar. Þessi hluti er frálægur hluti ljósnemanna, eins og nafnið gefur til kynna og er í snertingu við frumur litþekjunnar. Hlutverk ytri hlutans er að fanga ljós og umbreyta því í boðspennu, ferli sem nefnist umleiðsla (e. phototransduction) (4, 16).



Mynd 3. Uppbygging ljósnema. Mynd B sýnir teiknaða mynd af ljósnemum í mönnum. Myndir A og C eru confocal myndir af ljósnemum í öpum, stafur á mynd A og keila á mynd C. Mótefnalitun gegn rekóverín (e. recoverin), sem er kalsíum-bindi prótein og finnst aðallega í ljósnemum, (grænt) litar fyrir ljósnemunum. Anti-alfa-synuclein mótefni (rautt) litar ytri hlutana og fyrirmótahnappana Mynd A og C fengnar frá (18), mynd B frá (4).

Ljósnemar nota taugaboðefnið glútamat til virkja annars gráðu frumur, glútamatergískar tvískautafrumur, til að áframsenda boðspennu (14). Þessi frumusamskipti eru stýrð af láréttu frumunum með neikvæðri afturverkun (13, 14). Tvískautafrumurnar eru í ytra flækjulagi sjónhimnunnar og þeim er hægt að skipta upp í tvo flokka, stafa- og keilutvískautafrumur. Stafatvískautafrumur eru með frumumót við stafi en keilutvískautafrumur eru með frumumót við keilur. Tvískautafrumum er svo skipt frekar niður eftir virkni. Þeim er skipt eftir því hvort að þær afskautast, ON tvískautafrumur, eða hvort þær yfirskautast, OFF tvískautafrumur, við aukinn ljósstyrk. Stafa tvískautafrumur eru ON tvískautafrumur en keilu tvískautafrumur geta verið annaðhvort ON eða OFF tvískautafrumur (14).

Hnoðfrumur eru einu frumurnar sem senda boðspennu frá sjónhimnunni til æðri heilastöðva, taugasímar þeirra mynda sjóntaugina. Virkni hnoðfrumna er stýrt af griplufrumum í innra flækjulagi sjónhimnunnar. Griplufrumurnar stýra boðflutninginum með því að hamla hann, annaðhvort með því að hamla hnoðfrumurnar sjálfar eða þá tvískautafrumurnar. Griplufrumurnar, ásamt láréttu frumunum, nota GABA og glýsín taugaboðefnin til þess að framfylgja sinni virkni í sjónhimnunni (14). Mynd 2B sýnir uppröðun taugafrumna í sjónhimnunni. Takið eftir stefnu ljóss (gul ör) og stefnu boðspennu (blá ör) á mynd 2A. Ljósið þarf að ferðast alla þykkt sjónhimnunnar og boðspennan fer svo aftur í gegnum hana til æðri heilastöðva.

1.2 Arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu (AHS)

Arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu (AHS) (e. inherited retinal degenerations) er stór hópur af sjónskerðingarsjúkdómum sem eru ágengir og geta leitt til algerrar blindu (19). Þeir stafa af breytingum í genum sem eru nauðsynleg fyrir eðlilega sjónhimnuvirkni og slíkar breytingar geta leitt til fækkunar á ljósnemum (19, 20). Afleiðingin er sjónskerðing sem oftast ágerist með tímanum. AHS er ein aðalorsök sjónskerðingu/blindu í heiminum í dag (3, 21). Sjúkdómsmynd AHS er fjölbreytt og kemur í fjölmörgum formum. AHS geta erfst með eingena erfðum, frá öðru hvoru foreldrinu eða báðum, eða hvatberaerfðum, þá frá móður. AHS getur haft áhrif á alla sjónhimnuna eða einhvern ákveðinn hluta, t.d. depilsvæðið. AHS getur haft meiri áhrif á aðra tegund ljósnemanna, stafi eða keilur, með annaðhvort sjónskerðingu á hliðarsjón, miðsjón eða bæði. AHS getur einskorðast við sjónhimnuna eða verið hluti af stærra heilkenni (3).

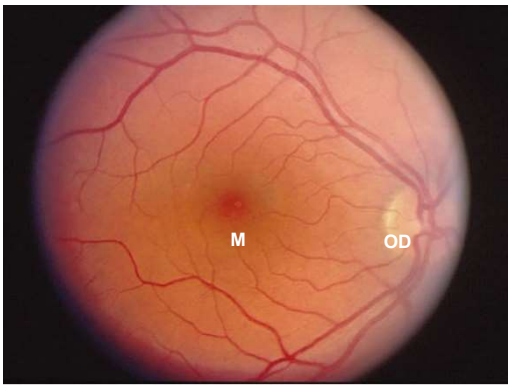
Fjöldi þekktra meinvaldandi gena fyrir AHS eru í dag 271 (22). Þrátt fyrir þennan fjölda þá er ekki nema u.þ.b. 2/3 AHS sjúklinga sem er hægt að staðfest erfðaorsök hjá (19, 23, 24). Erfitt er að áætla samband arfgerðar (e. genotype) og svipgerðar (e. phenotype), þar sem ólíkar breytingar í sama geni geta valdið mismunandi sjúkdómum eða sömu breytingar geta valdið mismunandi svipgerð (3). Einnig getur sýnd sjúkdómanna verið mismunandi á milli sjúklinga, þá hvenær þeir koma fram, hversu ágengir sjúkdómarnir eru eða hver afleiðing sjúkdómanna er, jafnvel hjá þeim sem eru með sömu breytingarnar í sama geninu. Skýringin á því gæti verið að til eru svæði í erfðamenginu sem hafa áhrif á meinvaldandi genið og því áhrif á sjúkdómana til hins verra, svokölluð breytigen (e. modifier genes) (19). Þetta er þekkt í vísindaheiminum og hefur verið lýst (25, 26). Slík breytigeni geta verið möguleg viðbót við orsakavalda AHS þar sem þau valda ekki sjúkdómum heldur breyta alvarleikastigi sjúkdóma með því að hafa áhrif á aðrar meinvaldandi breytingar (19).

1.3 Greiningaraðferðir AHS

Ef grunur vaknar um að einstaklingur sé með AHS við klíníska skoðun á augnbotnum, við sjónskerpumælingar og út frá fjölskyldusögu þá eru einstaklingar sendir í sjónsviðsmælingu (e. perimetry) og sneiðmyndatöku á augnbotnum (e. optical coherence tomography, OCT). Þessar tvær síðarnefndu aðferðir duga ekki einar og sér til þess að staðfesta AHS sjúkdóma, það er gert með sjónhimnuriti (e. electroretinogram, ERG) og klínísku erfðaprófi.

Augnbotnaskoðun og sjónskerpumælingar

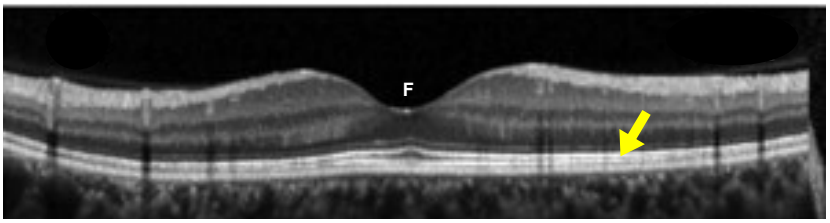
Sjónskerpumælingar mæla vel miðjusjón sjúklings en ekki hliðarsjón. Slíkar mælingar eru ekki sértækar og segja því ekki til um í hvaða líffeðlisfræðilega ferli vanvirknin er (27). Hinn almenni læknir notar augnsjá (e. ophthalmoscope) til þess að skoða augnbotninn, sem er einfalt ljós með mismunandi stillingum og linsum. Tæknin býður upp á að skoða eingöngu lítið svæði augnbotnsins í einu og í tvívídd (28, 29). Augnlæknar nota því svokallaðan raufarlampa (e. slit lamp biomicroscope). Raufarlampi samanstendur af smásjá og ljósgjafa, sem býr til þröngan ljósgeisla sem er varpað inn í augað. Þessi tækni leyfir að skoða augnbotninn í víðara samhengi og í þrívídd (30). Mynd 4 sýnir eðlilegan augnbotn við klíníska augnskoðun.



Mynd 4. Eðlilegur augnbotn í hægra auga við klíníska skoðun. **M:** Macula (Depilsvæði), **OD:** Optic disc (Sjóntaugar-doppa) Mynd fengin frá (31).

Sneiðmyndataka á augnbotnum

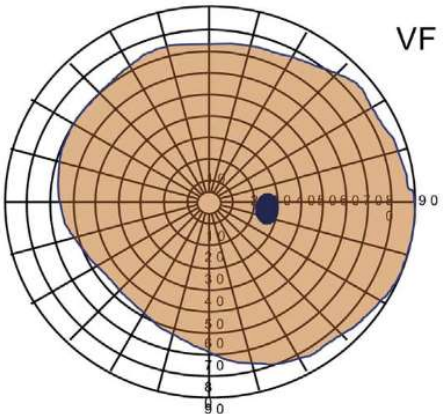
OCT eða sneiðmyndataka á augnbotnum er myndatökuaðferð sem veitir skýra þversneiðsmynd af sjónhimnunni og öðrum líffærum í auganu. Myndatakan er ómun með leysigeislum. Myndlausn fæst út frá töf á endurkasti þessara geisla, þegar geislunum er varpað á augnbotninn. Geislinn sem endurkastast er mældur með lágtíðni samfösunar víxlunarmæli (e. low coherence interferometry). OCT er mjög hentug aðferð til þess að áætla þykkt sjónhimnunnar og hvaða lög hennar hafa orðið fyrir hrörnun (32).



Mynd 5. Eðlilegar niðurstöður úr OCT myndatöku. **F:** Fovea (Gróf). Gul ör bendir á ljósnemalagið. Mynd fengin frá (4).

Sjónsviðsmælingar

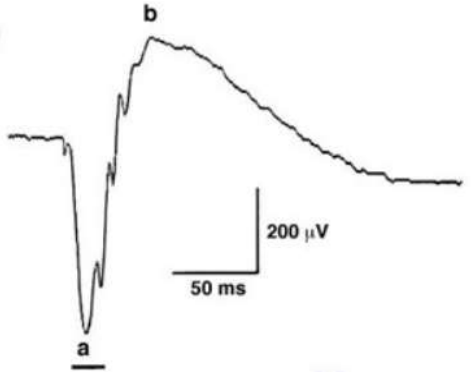
Sjónsviðsmæling er kortlagning á sjónsviði sjúklings. Skrásetningin fer þannig fram þegar sjúklingur er útsettur fyrir ljósáreiti, sem er mismunandi í styrk og stærð, allt frá 1/16 mm til 64 mm að stærð. Sjúklingurinn á að horfa á ákveðinn punkt á meðan mælingu stendur. Bæði eru til tölvustýrðar sjónsviðsmælingar (Humphreys eða Octopus aðferð) og handgerðar (Goldmann aðferð). Með þessu er hægt að ákvarða sjónsvið sjúklings, bæði hvar hann sér og hvar hann sér ekki og hvort um er að ræða blinda bletti í sjónsviðinu, svokallaða blinduflekki (e. scotoma) (33).



Mynd 6. Eðlilegar niðurstöður á klínísku sjónsviðsmælingarprófi. Blái depillinn er blindi bletturinn, þar sem sóntaugin gengur út. Appelsínugula/rauðbrúna þekjan sýnir sjónsvið sjúklings. **VF:** Visual Field (Sjónsvið). Mynd fengin frá (4).

Sjónhimnurit

Sjónhimnurit er klínískt próf til að prófa virkni ljósnema og fleiri taugafrumna í sjónhimnu. Rafspennan sem ERG mælir á upptök sín í sjónhimnunni eftir að búið er að örva hana með ljósi. Mæling er gerð með rafskauti sem er sett á hornhimnuna. Rafskautið nemur rafboðin frá sjónhimnunni við ljósáreiti og magnari magnar þau upp og skráir. Viðmiðunarskaut er sett annaðhvort á enni sjúklings eða á gagnaugablað. Til eru nokkrar útgáfur af ERG; 1) Ganzfeld Flash ERG, 2) Focal Flash ERG, 3) Pattern ERG og 4) Multifocal ERG (33).



Mynd 7. Eðlilegar niðurstöður úr klínísku sjónhimnuriti. Mynd fengin frá (32).

Sjónhimnurit eru framkvæmd samkvæmt stöðlum International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Ganzfeld Flash ERG er staðlaða mælingaraðferðin til að meta hrörnun sjónhimnunnar. Aðalbylgjurnar sem Ganzfeld Flash ERG mælir eru a- og b-bylgjur, sveifluspennur (e. Oscillatory potentials) ofan á b-bylgju og einnig c-bylgjur. a-bylgjan er neikvæð og á upptök sín frá ljósnemalagi, b-bylgjan er jákvæð og á upptök sín frá lögum sem koma á eftir taugafrumumótum ljósnema og tvískautafrumna. Sveifluspennur verða til vegna rafvirkni/boðspenna í griplufrumum og c-bylgjan er hæg jákvæð bylgja sem á upptök sín frá litþekjunni en er oftast ekki skráð í klínískum ERG mælingum. Bylgjurnar koma fram á rafriti í þeirri röð sem þær eru taldar upp (34, 35).

Erfðapróf

Erfðapróf er stór flokkur rannsókna sem mæla breytingar í litningum, genum eða próteinum. Almennt eru til meira en 1000 tegundir klínískra erfðaprófa. Niðurstöður erfðaprófa geta staðfest eða útilokað grun um erfðatengdan sjúkdóm og jafnframt sagt til um líkur á því að einstaklingur þrói með sér sjúkdóm og hvaða líkur eru á því að breytingin erfist áfram til afkomenda hans (36). Besta sýnið til að nota fyrir erfðapróf fyrir AHS er heilblóð. DNA er einangrað úr því og raðgreint. Erfðapróf fyrir AHS eru ýmist eingena-, fjölgena- eða víðfeðmarrannsóknir. Undanfarin ár hafa verið notaðar eingenarannsóknir eða fjölgenarannsóknir. Hið síðarnefnda kannar erfðabrigði í mörgum genum í einu. Báðar aðferðir er ódýrar, fljótlegar og raðgreina tiltekið svæði vel. Með tilkomu háhraðaraðgreiningar (e. next generation sequence, NGS) varð bylting í greiningu á AHS sjúklingum. Á meðal slíkra aðferða fyrir AHS eru heildrænar táknraðagreiningar (e. whole exome sequencing, WES) og heildrænar erfðamengisraðgreiningar (e. whole genome sequencing, WGS). WES er aðferð þar sem allar táknraðir eru einangraðar og raðgreindar en þær eru samtals minna en 1,5% af erfðamenginu. Í WGS er allt erfðamengið raðgreint. Í ljósi þess að WES og WGS aðferðirnar hafa lækkað í verði og eru nú á viðráðanlegu verði fyrir klíníska erfðaþjónustu, eru þær stundum notaðar í þessum rannsóknum. Rannsóknarstofan notar WES eða WGS þegar sýni sjúklings er raðgreint, skráir raðgreiningarupplýsingar í gagnabanka og notar hugbúnað, sem inniheldur upplýsingar um ákveðinn hóp af genum, þar sem hóparnir eru misjafnir eftir því hvaða rannsókn er pöntuð, til að bera saman við nýskráðar raðgreiningarupplýsingar sjúklings. Með því að nota WES eða WGS aðferðirnar getur rannsóknarstofan endurmetið erfðaupplýsingar sjúklings þegar ný þekking skapast, t.d. uppgötvun nýrra meingena, að ósk beiðandi heilbrigðisstofnunnar og einnig ef óskað er eftir víðfeðmari leit. Þessi tækni hefur leitt í ljós ný meingen og ný meinvaldandi erfðabrigði og hefur því styrkt notagildi ein- og fjölgenarannsókna (37, 38).

Dæmigert svar frá rannsóknarstofu gæti verið svona; Viðmiðunarröð: Gen: Erfðabrigði (Lífefnabreyting). Dæmi; NM_000326.4: (*RLBP1)*: c.677T>A: p.(Met226Lys). NM_000326.4 er viðmiðunarröðin, *RLBP1* er genið, c.677T>A er erfðabrigðið þar sem c. vísar í að þetta er í táknröð, talan 677 vísar í númer núkleótíðs í táknröð gensins og T>A segir til um að A niturbasi hefur komið í staðinn fyrir T. Lífefnabreytingin er p.Met226Lys, sem þýðir að í stöðu 226 í próteininu kemur amínósýran lýsín (Lys) í staðinn fyrir meþíónín (Met). Erfðabrigði eru flokkuð í 5 flokka skv. stöðlum American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) og Association for Molecular Pathology (AMP): 1) Meinvaldandi (e. Pathogenic, P), 2) Líklega meinvaldandi (e. Likely Pathogenic, LP), 3) Erfðabrigði með óþekkta þýðingu (e. Variant of Unknown Significance, VUS), 4) Líklega meinlaust (e. Likely Benign, LB) og 5) Meinlaust (e. Benign, B) (39).

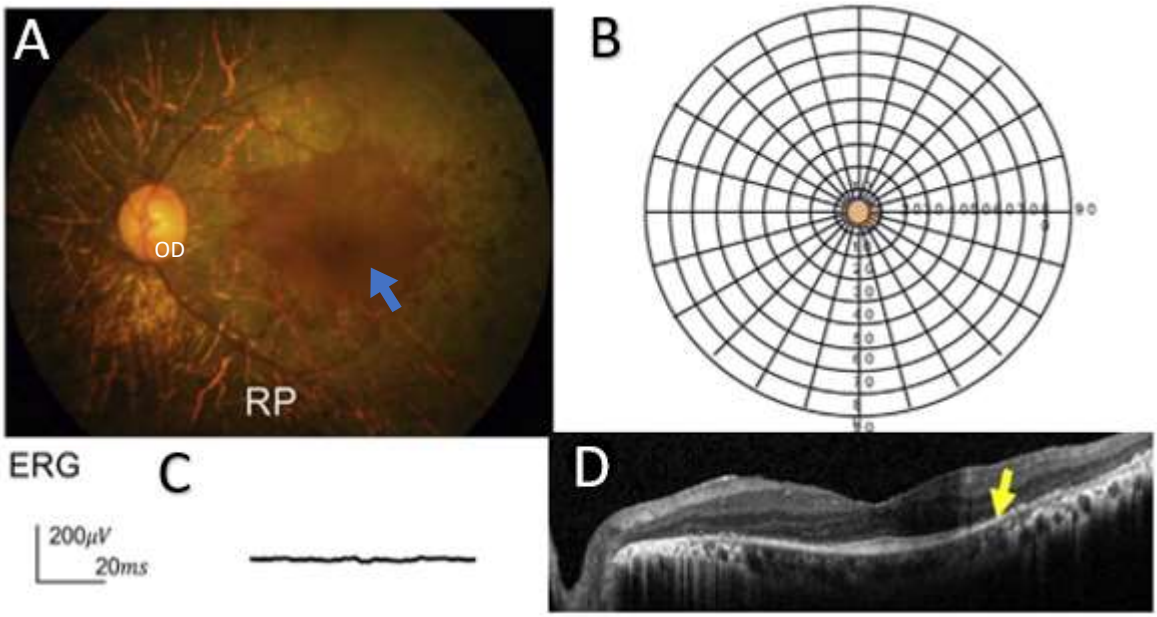
1.4 Arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu á Íslandi

Sökum stærðar og fjölbreytileika AHS sjúkdómahópsins á Íslandi þá mun í þessari ritgerð eingöngu vera ýtarlegri umfjöllun á 5 fjölmennustu sjúkdómsflokkunum hér á landi. Þeir flokkar eru litefnahrörnun í sjónhimnu/ sjónhimnufreknur/ sjónhimnukyrkingur (e. retinitis pigmentosa, RP), Stargardt sjúkdómur (e. Stargardt‘s disease, SD), arfgengt sjóntaugamein Lebers (e. Leber‘s hereditary optic neuropathy, LHON), sjónhimnurof (e. retinoschisis, RS) og Usher heilkenni (e. Usher syndrome, US). Röð upptaldra sjúkdómsflokka samsvarar sjúklingafjölda þeirra, þ.e. sá fyrstnefndi er fjölmennastur. Næstu undirkaflar munu fjalla um þá.

1.4.1 Litefnahrörnun í sjónhimnu

Litefnahrörnun í sjónhimnu (RP) er einn algengasti ágengi AHS sjúkdómurinn sem veldur blindu (40). Þessi sjúkdómsflokkur er svo stór hluti af AHS að stundum er vísað í AHS með því að vísa í RP. Æskilegra er þó að nota regnhlífarheitið AHS þegar verið er að vísa í arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu. RP er hægt að skipta í 3 flokka; 1) RP sem er ekki tengt heilkenni, þ.e. klassískt RP, 2) RP sem er tengt heilkenni, þ.e. starfsemi annara skynfæra er löskuð, t.d. heyrnarleysi í Usher heilkenni og 3) RP sem er á kerfisbundnu formi og hefur áhrif á marga vefi (33). Í þessum undirkafla er einkum rætt um fyrsta flokkinn, klassískt RP.

RP einkennist fyrst og fremst af hrörnun á stöfum og í kjölfar þess hrörnun á keilum. Sjúklingar upplifa, í flestum tilfellum, náttblindu á upphafsstigi sjúkdómsins og svo seinna tap á hliðarsjón en báðar þessar klínísku myndir má rekja til fækkunar á stöfum. Á lokastigum sjúkdómsins tapa sjúklingar miðsjóninni, vegna fækkunar á keilum, sem leiðir til algerrar blindu. Sjúkdómurinn er því ráðandi útlægt í sjónhimnunni og vinnur sig í áttina að miðju hennar. Því má einnig kalla RP stafa-keilu hrörnun, þar sem stafir verða mest fyrir hrörnun og keilur svo í kjölfarið (40-42). Algengi sjúkdómsins á heimsvísu er um 1/4000 (40, 43). Á byrjunarstigi sjúkdómsins sýnir augnbotnaskoðun skemmdir og litarefnisútfellingar við mitt svæði útlægrar sjónhimnu. Þessar skemmdir líkjast uppbyggingu beinvefsfrumna í útliti, þ.e. miðju sem sendir út geislandi anga. Einnig sést rýrnun á sjónhimnuslagæðum. Þessar einkennandi breytingar geta hins vegar verið ógreinanlegar snemma í sjúkdómsferlinu (40-42). Hrörnuðu ljósnemarnir undirgangast stýrðan frumudauða (e. apoptosis). Það veldur sjónhimnurýrnun, myndun litarútfellinga og skemmdum á augnbotnum (41). Á endastigi sjúkdómsins eru þessar litarefnisútfellingar út um allan augnbotninn, sjónhimnuslagæðar eru mjög rýrar og sjóntaugardoppan mjög föl (42). Á lokastigi sjúkdómsins eru sjúklingar með svokallaða rörsýn (e. tunnel vision), vegna vöntun á stöfum (4). ERG mæling sýnir vöntun á a- og b-bylgjum, sem nefnist „flatt“ ERG (41). OCT mæling sýnir þunnt ljósnemalag sem endurspeglar hrörnun þess (4). Mynd 8 sýnir niðurstöður úr klínískum prófunum hjá RP sjúklingum.



Mynd 8. Niðurstöður úr klínískum prófunum fyrir RP. **A:** Augnbotnsskoðun í vinstra auga sýnir langt gengið RP, depilsvæðið virðist samt ennþá vera ósnert (Blá ör bendir á). **OD:** Optic disc (Sjóntaugardoppa). **B:** Sýnir niðurstöðu úr sjónsviðsmælingu. Appelsínuguli/ rauðbrúni punkturinn táknar það sjónsvið sem sjúklingurinn er með, í þessu tilviki rörsýn. **C:** ERG er algerlega flatt hjá RP sjúklingi. **D:** Sýnir OCT mælingu hjá RP sjúklingi. Ljósnemalag er þunnt (Gul ör bendir á). Allar myndirnar eru fengnar frá (4).

Fyrsta lýsing á staðsetningu gena sem valda RP var árið 1984, þegar sýnt var fram á tengsl á milli DNA merki (e. DNA marker) og svæðis á X-litningi sem var talið vera meinvaldandi (44). Árið 1990 var svo uppgötvað fyrsta meinvaldandi genið fyrir sjúkdóminn. Genið sem var lýst er *RHO* sem kóðar fyrir litarefni stafa, ródópsín og erfist A-litnings ríkjandi (45). Nú er fjöldi þekktra meinvaldandi gena 81 (22). Kortlagning þessara gena hefur leitt í ljós hvað sameindafræðilegarorsakir sjúkdómsins eru flóknar (46). Afurðir þessara gena eru prótein sem eru mikilvæg fyrir virkni sjónhimnunnar. Hægt er að skipta virkni þessara próteina í 5 flokka; 1) umleiðsla ljóss, 2) efnaskipti sjónhimnunnar, 3) þroskun og umhirða sjónhimnunnar, 4) uppbygging frumna og 5) splæsingu á for-mRNA sem verður að mRNA, sem er síðar þýtt yfir í prótein (17).

Erfðir sjúkdómsins eru að langstærstum hluta eingena, þ.e.a.s. A-litnings víkjandi (e. autosomal recessive), um 50-60% tilvika, A-litnings ríkjandi (e. autosomal dominant), um 30-40% tilvika, eða kynbundnar víkjandi erfðir (e. X-linked recessive), um 5-15% tilvika (43). Einnig getur sjúkdómurinn erfst með hvatberaerfðum frá móður, með tvígena erfðum (e. digenetic inheritence), þar sem stökkbreytingar eru í tveimur mismunandi genum, eða með kynbundnum ríkjandi erfðum. Þessi síðarnefndu erfðamynstur eru afar sjaldgjæf (41). Algengustu meinvaldandi genin á alþjóðavísu eru *RHO* í A-litnings ríkjandi erfðum, *USH2A* í A-litnings víkjandi erfðum og *RPGR* í kynbundnum víkjandi erfðum. *RHO* er í um 25% tilvika í A-litnings ríkjandi erfðum, *USH2A* er í um 20% tilvika í A-litnings víkjandi erfðum og *RPGR* er í um 70% tilvika í kynbundnum víkjandi erfðum (43). Einnig eru breytingar í geninu *EYS* mjög algengar í A-litnings víkjandi

erfðum. Meinvaldandi breytingar í *EYS* geninu eru algengar á Spáni og finnst í um 15-30% tilvika. Breytingar í *EYS* geni eru einnig algengar í Kína (33). RP er yfirleitt takmarkað við augað en í sumum tilvikum, 20-30%, verður skerðing á starfsemi annarra líffæra, t.d. eins og í Usher heilkenni þar sem bæði er um að ræða RP og heyrnarleysi (41).

1.4.2 Stargardt sjúkdómur

Stargardt sjúkdómur (e. Stargardt's disease, SD) er algengasti arfgengi hrörnunarsjúkdómur sem leggst á depilsvæðið. Algengi sjúkdómsins er frá 1/8.000 til 1/10.000. Sjúkdómurinn kemur oftast upp á barnsaldri en getur komið upp snemma á fullorðinsárum. Almennt séð er að ef sjúkdómurinn kemur upp seinna á fullorðinsárum þá er hann vægari. Sjúkdómseinkenni eru m.a. tap á miðjusjón báðum megin, litskynkvilli (e. dyscromatopsia) og blindflekkir í miðju (e. central scotoma), sem sjónsviðsmælingar myndu nema. Augbotnaskoðun sýnir hvít-gula flekki á svæði milli sjóntaugadoppunar og depilsvæðisins, sem og rýrnun depilsvæðisins (47). ERG mælingar sýna minnkaðar a- og b-bylgjur, þar af eru a-bylgjurnar meira truflaðar (48) og OCT mælingar sýna rýrnun á ytri lögum, þá helst ljósnemalagi, í grófinni (e. fovea) (47).

Árið 1994 var í fyrsta skipti staðsett mögulegt meinvaldandi svæði í erfðamenginu í tengslum við SD, á langa armi litnings nr.1 (49). Í kjölfarið var sýnt fram á að sjúkdómurinn stafaði af stökkbreytingu í *ABCA4* geninu (50). Genið kóðar fyrir ATP kasettuflutningsbindipróteini (e. ATP-Binding cassette transport protein) sem er staðsett í himnudiskum á ytri hluta stafa og keilna. Próteinið sér um flutning all-trans-retínal yfir himnusdiskana. Í fjarveru próteinsins myndast bisretínóíð afurðir úr vítamín A aldehýði, sem eru losaðar í litþekjufrumum (e. RPE cells) þegar himnudiskarnir eru teknir upp í gegnum frumuát og endurnýjaðir. Við þetta verður óeðlileg uppsöfnun á fitufúskínlitarefnum (e. lipofuscin pigments), svo sem N-retínýlíden-N-retínýletanólamín (A2E) og fósfatídýletanólamín, í litþekjufrumum sem hrindir af stað frumudauða þeirra. Frumudauði litþekjufrumna veldur í kjölfarið frumudauða ljósnema (51). Fjöldi stökkbreytinga í *ABCA4* geninu er 1310 skv. ClinVar gagnabankanum (12.05.20). Meirihluti breytinganna eru mislestursbreytingar (e. missense mutations). Sjúkdómurinn erfist A-litnings víkjandi og er talið að arfberatíðni sé 1/20 í heiminum (47, 52).

1.4.3 Arfgengt sjóntaugamein Lebers

Arfgengt sjóntaugamein Lebers (e. Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) er algengasti hvatberasjúkdómurinn í heiminum. Algengi sjúkdómsins er frá 1/27.000 til 1/45.000 (53). Sjúkdómurinn erfist með hvatberaerfðum frá móður til barns. Sjúkdómurinn leggst oft frekar á unga karla. Í sjúklingahópi sjúkdómsins eru um 4x fleiri karlar en konur. Hvatberaerfðir einar og sér skýra ekki þessa kynbundna hegðun sjúkdómsins. Sjúkdómurinn kemur yfirleitt fram á milli 15 og 35 ára aldurs. Sjúklingar upplifa oft verri sjónskerpu fyrst á öðru auga, hitt augað fylgir svo í kjölfarið eftir vikur/mánuði. Augnbotnaskoðun sýnir blóðhlaupna sjóntaug (gervibjúg), útvíkkaðar æðar umhverfis sjóntaugardoppu og hlykkjóttar slagæðar út

frá sjóntaug. Ef gerð er Fluorescein æðamyndataka þá kemur í ljós að ekki er um raunverulegan sjóntaugarbjúg að ræða eins og virðist vera við augnbotnaskoðun. ERG mælingar sýna vanvirkni taugasíma hnoðfrumna í miðri sjónhimnu og í hnoðfrumunum sjálfum. OCT mælingar sýna þynningu í hnoðfrumulagi og innra flækjulagi. Sjónsviðsmælingar sýna blindflekki í miðju eða frá og á milli depilsvæðis og sjóntaugardoppu. Sumir sjúklingar eru með svipgerð sem nefnist „Leber plús“ en þá eru þeir líka með hjartavandamál og úttaugamein (53).

LHON var fyrsti sjúkdómurinn sem var útskýrður með stökkbreytingum í hvatberaerfðaefni. Það var árið 1988 en þá var lýst punktstökkbreytingu sem veldur sjúkdóminum (54). LHON orsakast af stökkbreytingu í einu af sex genum sem kóða fyrir complex 1 í öndunarkeðju hvatbera. Þrjár mismunandi stökkbreytingar valda sjóntapi sjúklinga í 95% tilvika. Þessar breytingar eru m.11778G>A í *MT-ND4* geni, m.14484T>C í *MT-ND6* geni og m.3460G>A í *MT-ND1* geni. Af þessum þremur er m.11778G>A algengasta stökkbreytingin og jafnframt með verstu horfurnar. Stærsti hluti þeirra sjúklinga sem eru með sjúkdóminn eru homoplasmatískir (e. homoplasmy) en það þýðir að allar erfðaefnissameindir í hvatberum eru með breytinguna. Ófullkomin sýnd getur stafað af því að einstaklingur er heteroplasmískur (e. heteroplasmy), sem þýðir að ekki eru allar erfðaefnissameindir í hvatberum með stökkbreytinguna, breytigenum og/eða umhverfisþáttum. Há sýnd sjúkdómsins hjá körlum er ekki fyllilega útskýrð. Á X-litningi hefur verið skilgreind breyting, staðsett á Xp2, sem er talin auka hættuna um 35-falt hjá þeim sem eru með meinvaldandi erfðabrigði í hvatberaerfðaefninu. Einnig gæti verið að estrógen hafi verndandi áhrif fyrir sjóntapi í sjúkdómnum hjá konum (53). Nýlega hefur verið sýnt fram á bætta sjón í LHON sjúklingi eftir tíðahvörf með uppbótameðferð með estrógeni (55). Þetta styrkir enn frekar grun um möguleg áhrif þess á sjúkdóminn.

1.4.4 Sjónhimnurof

Sjónhimnurof (e. retinoschisis, RS) er tiltölulega algengur snemmkominn hrörnunarsjúkdómur sem erfist með kynbundnum víkjandi hætti og hefur nær eingöngu áhrif á karla (56). Sjónhimnurof er einn algengasti hörnunarsjúkdómurinn sem leggst á depilsvæði hjá ungum körlum og einkennist af rofi á efri lögum sjónhimnunnar, aðallega taugaþráðalaginu. Algengi sjúkdómsins er talið vera frá 1/5.000 til 1/20.000 (56, 57). Sjúklingar verða fyrir misalvarlegu tapi á miðsjón. Augnbotninn einkennist af geislandi rákum sem verða til vegna rofs á sjónhimnugrófinni eða á útlægri sjónhimnu. ERG mælingar sýna minnkun á b-bylgjum í svari þegar sjónhimnan er aðlöguð dagsljósi. En þegar hún er aðlöguð myrkri og örvuð með ljósi þá er a-bylgjan stærri heldur en b-bylgjan. Hið fyrrnefnda er algengara. Minna en 50% sjúklinga eru með hið síðarnefnda. OCT sýnir rof á sjónhimnulögunum. Slæm einkenni sjónhimnurofs geta verið blæðingar inn í augnhlaupið eða að sjónhimnan losnar alveg. Fjarsýni einkennir oft sjúkdóminn (56).

Árið 1997 var fyrst lýst meinvaldandi geni í sjónhimnurofi, *RS1* geninu (58). Genið kóðar fyrir próteininu retínóskitsín, sem tekur þátt í frumu-frumu viðloðun. Þetta prótein er að finna í ljósnemum og einnig öðrum taugafrumum í sjónhimnunni, í hnoðfrumum, griplufrumum og tvískautafrumum (57). Fjöldi

meinvaldandi erfðabrigða í *RS1* geni eru 429 skv. ClinVar gagnabankanum (12.05.20). Meirihluti þessara erfðabrigða eru mislestursbreytingar. Starfsemi sem stökkbreytingar í *RS1* geni valda skerðingu á eru: 1) flutningur retínóskítsíns yfir á frumuhimnuna, 2) fjölliðun retínóskítsíns og 3) virkni próteinsins sjálfs (59). Afleiðingin er sjónhimnurof.

1.4.5 Usher heilkenni

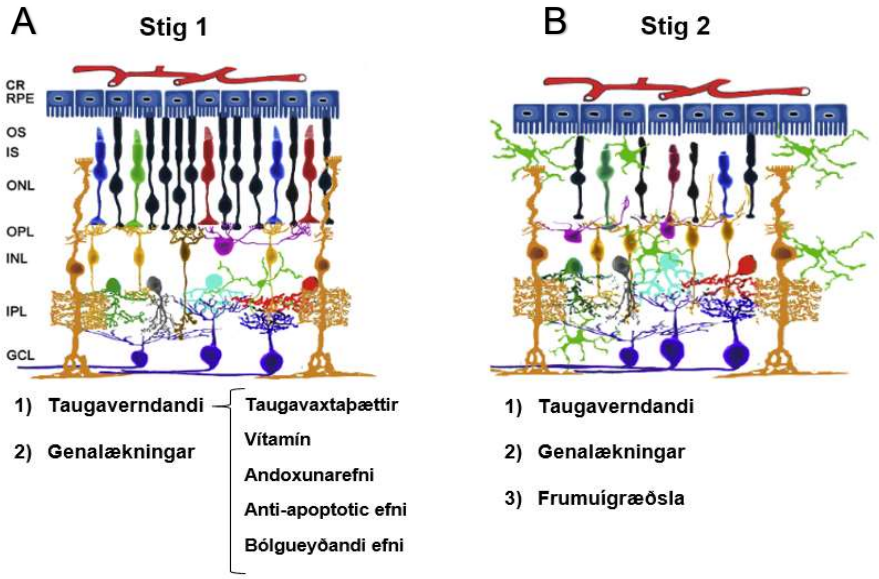
Usher heilkenni er algengasta orsök fyrir samþættri blindu og heyrnarleysi í heiminum. Blindan er á formi RP og því má vænta að klínískar rannsóknarniðurstöður eru eins. Yfirleitt fylgir sjúkdómnum jafnvægisvandmál (60). Algengi er um 1/6.000 (61). Sjúkdómurinn er flokkaður í 3 undirtegundir, byggt á alvarleika sjúkdómsins. 1) Usher heilkenni tegund 1 (USH1) er alvarlegasti flokkurinn, þar sem sjúklingar eru með meðfætt heyrnarleysi, jafnvægisvandamál og hrörnun sjónhimnunnar gerist snemma. 2) Usher heilkenni tegund 2 (USH2) er algengasti flokkurinn. Meðfædda heyrnarleysið er vægt, hrörnun sjónhimnunnar byrjar á unglingsárum og það eru engin jafnvægisvandamál. 3) Í Usher heilkenni tegund 3 (USH3) eru sjúklingar með heyrnarskerðingu sem ágerist með tímanum, það er mismunandi hvenær hrörnun sjónhimnunnar verður og mismunandi hvenær jafnvægisvandamál koma fram (60). Það er álitið að Usher heilkenni valdi 3-6% heyrnarleysi, 8-33% af RP og um 50% af samþættri blindu og heyrnarleysi í heiminum (62).

Árið 1990 var staðsett mögulegt meinvaldandi svæði í erfðamengi sjúklinga með Usher heilkenni (63). Árið 1995 var fyrsta meinvaldandi genið fyrir Usher heilkenni uppgötvað, *MYO7A* genið sem kóðar fyrir mýósín próteini sem er mikilvægt fyrir uppbyggingu á frumugrind frumna. (64). Stökkbreytingar í þessu geni valda, í flestum tilvikum, USH1 (65). Síðan þá hafa 18 meingen fundist sem valda sjúkdóminum (22). Genin kóða ýmist fyrir próteinum sem eru hreyfiprótein, pökkunarprótein (e. scaffold proteins), frumuhimnuprótein (e. transmembrane proteins) eða frumu-frumu viðloðunarsameindir (62). Sjúkdómurinn erfist A-litnings víkjandi (60).

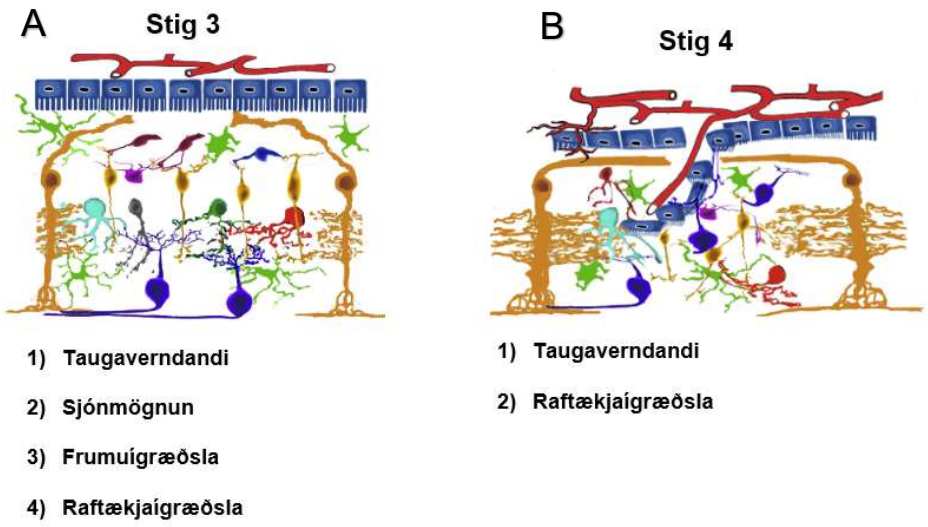
1.5 Meðferðarúrræði fyrir AHS

Meðferðarúrræði fyrir AHS sjúklinga eru ekki mörg hér á landi, sem og annars staðar. Enn sem komið er stendur þessum sjúklingum eingöngu til boða hér á landi að taka fæðurbótaefni, s.s. háa skammta af vítamínum, til þess að hægja á sjúkdómsframganginum. Slíkar fæðubótameðferðir eru t.d. skammtar af A vítamíni, E vítamíni og dókósahexanóik sýrum (e. docosahexaenoic acid), sem er omega-3 fitusýrur. Rannsóknir á þessum meðferðum hafa samt sem áður ekki sýnt virkni með afgerandi hætti (4, 19). Raftækjaígræðsla sem meðferð stendur til boða, sjá kafla 1.5.3. Ekki er vitað til þess að sjúklingar hafi fengið sér slíkt hérlendis en óljóst er með þátttöku Sjúkratrygginga Íslands fyrir slíkri meðferð. Hluti af meðferð þessara sjúklinga hér á landi er að vísa þeim á Þjónustu- og þekkingarmiðstöð fyrir blinda, sjónskerta og einstaklinga með samþætta sjón- og heyrnarskerðingu. Þar er þeim kynnt fyrir alls kyns hjálpartæki og veitt félagsráðgjöf.

Mynd 9 og 10 gefa yfirlit yfir þau meðferðarúrræði sem gætu hentað því hrörnunarstigi sem sjónhimnan er stödd á. Stig 1 er vægasta hörnunarstigið, stig 4 er alvarlegasta. Þessi meðferðarúrræði standa ekki endilega öll til boða enn sem komið er en gætu gert það í framtíðinni. Miklar vonir eru bundnar við genalækningar.



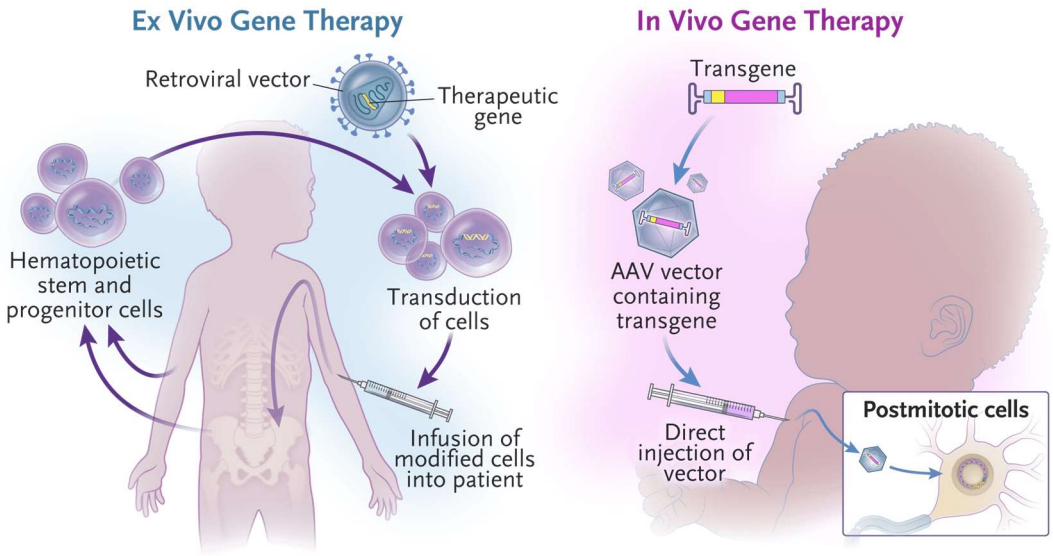
Mynd 9. Stig 1 og 2 á hrörnun sjónhimnunnar. **A:** Stig 1. Upphafsstig hrörnunar er ekki áberandi og því fylgja fá einkenni. Bestu meðferðir væru taugaverndandi efni, eins og er sýnt á myndinni. Einnig genalækningar ef þær standa til boða. **B:** Stig 2. Hrörnun ljósnema er hafin, taugamót frumna riðlast. Sömu meðferðarúrræði fyrir stig 1 nema við bætist frumuígræðsla. **CR:** Æðahimna, **RPE:** Litþekja, **OS:** Ytri hlutar ljósnema, **IS:** Innri hlutar ljósnema, **ONL:** Ytra kjarnalag, **OPL:** Ytra flækjulag, **INL:** Innra kjarnalag, **IPL:** Innra flækjulag, **GCL:** Hnoðfrumulag. Mynd fengin frá (18).



Mynd 10. Stig 3 og 4 á hrörnun sjónhimnunnar. **A:** Stig 3. Áframhaldandi hrörnun ljósnema og dauði þeirra, veruleg þynning frumulaga sjónhimnunnar. Meðferðarúrræði væru taugaverndandi efni, sjónmögnun (e. optogenetics), frumuígræðsla og raftækjaígræðsla. **B:** Stig 4. Alger blinda, allir/langflestir ljósnemar dauðir. Taugafrumur sjónhimnunnar endurraðast, blóð-sjónhimnuþröskuldur hrörnaður, endurröðun æða inn í sjónhimnu frá æðahimnunni. Taugaverndandi efni og raftækjaígræðsla æskilegt á þessu stigi. Mynd fengin frá (18).

1.5.1 Genalækningar

Genalækningar ganga út á það að ná fram tjáningu gens, sem er ekki til staðar eða þar sem hefur orðið tap á virkni þess, til að bæta sjúkdómsástand eða jafnvel lækna erfðasjúkdóma. Slíkt gen myndi kallast meðferðargen eða færslugen. Það eru tvær meginaðferðir til að ná þessu fram, 1) utan líkama (la. *ex vivo*) og 2) innan líkama (la. *in vivo*). 1) Genalækningar framkvæmdar utan líkama felast í að genaferja er notuð til að ferja ákveðið gen í forverafrumur eða stofnfrumur sem eru svo græddar í sjúklinginn. Allar frumurnar sem komnar eru útfrá genaígræddu frumunum munu innihalda þetta tiltekna gen. 2) Innan líkama-aðferðin felst í því að ferja genið með genaferju í frumur sem skipta sér hægt eða í frumur sem eru langlífar. Genaferjan innleiðir ekki nýja genið inní erfðaefni frumnanna heldur er genið í kjarna frumunnar og til reiðu þegar það þarf á því að halda (66). Mynd 11 tekur saman mun á þessum tveimur aðferðum á myndmáli.

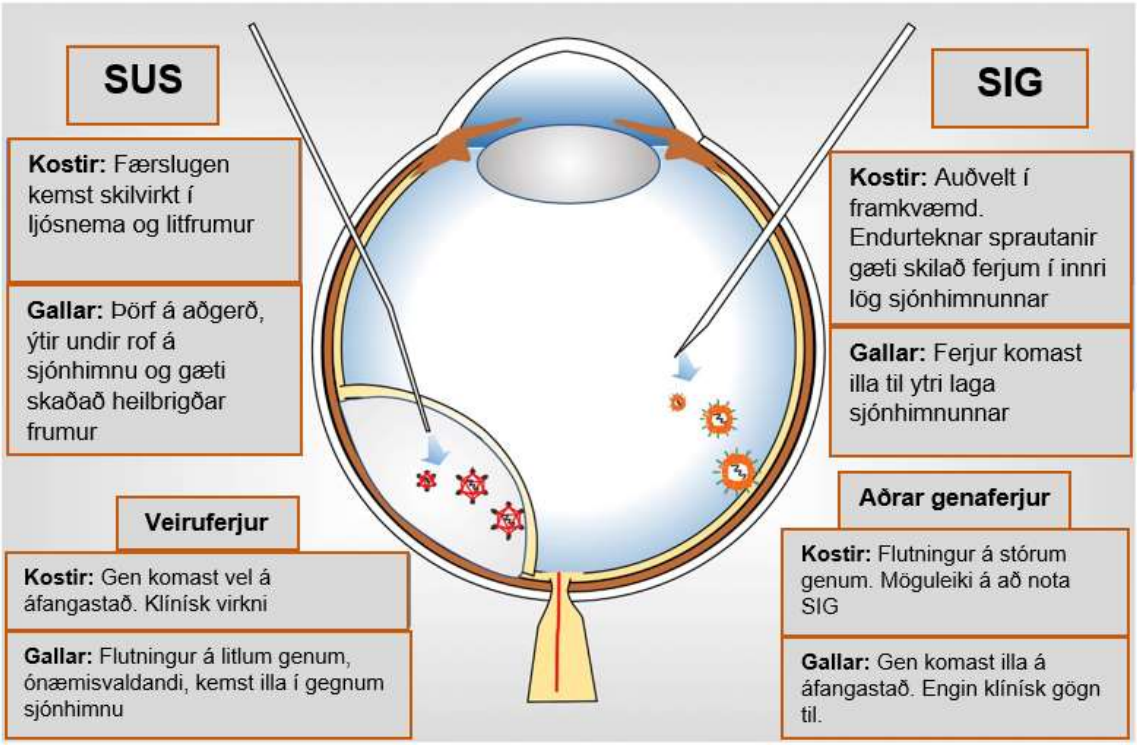


Mynd 11. Tvær aðferðir genalækninga. Mynd fengin frá (66).

Í genalækningum fyrir AHS er í flestum tilvikum notuð innan líkama-aðferðin. Sjónhimnan nýtur sérstöðu í þeim skilningi að hún er vernduð gegn ónæmiskerfinu og því ekki mikil hætta á höfnun genaferjanna né á ígræddum frumum (66). Í genalækningum er notað annaðhvort veirur sem genaferjur eða genaferjur sem eru ekki veirur, til að koma einu eintaki af ákveðnu geni inn í ákveðnar frumur. Algengasta veirutegundin sem er notuð er Adenó-tengd veira (e. adeno-associated virus, AAV). Hún er talin vera öruggasta og skilvirkasta genaferjan fyrir sjónhimnuna. Hins vegar er gallinn við AAV sá að þær geta eingöngu flutt lítil gen og það takmarkar oft notkun á þeim. Genaferjur sem eru ekki veirur eru t.d. lípósóm, fjölliður, fjölpeptíð eða nanó-sameindir. Kosturinn við slíkar ferjur er að þær geta flutt stærri gen (4, 67).

Hægt er koma genaferjunum á réttan stað með tveimur leiðum. Annaðhvort með því að sprauta inn í glerkleggjahólfið (SIG) (e. intravitreal) eða sprauta undir sjónhimnuna (SUS) (e. subretinal). SIG er ekki eins mikið inngrip og SUS, þar sem genaferjunum er sprautað ofan á sjónhimnuna sjálfa en í SUS þarf að losa upp sjónhimnuna og sprauta genaferjunum undir hana. SUS er mun flóknari aðgerð heldur en SIG. Hins vegar er meiri hætta á að magn genaferja, sem skili sér á áfangastað til að aðgerðin heppnist, verði ekki nægilega mikil með SIG aðferðinni. Sýnt hefur verið fram á að nægilegt er að nota SIG aðferðina með genaferjum sem eru ekki veirur, því þær sameindir eiga auðveldara að fara í gegnum sjónhimnuna. Hins vegar skila þær geninu yfirleitt illa á áfangastað. Yfirleitt er SUS aðferðin notuð þegar veirur eru notaðar sem genaferjur, því margar tegundir af þeim eiga erfiðara með að fara í gegnum sjónhimnuna og gæti það stafað af þéttleika innri takmarkandi himnu í sjónhimnu eða vegna skorts á viðtökum fyrir veiruna á þeirri himnu, þá sérstaklega fyrir tegundir 1 og 5 af AAV (4, 67). Mynd 12 tekur saman kosti og galla á SIG og SUS, veiruferjum og öðrum genaferjum.

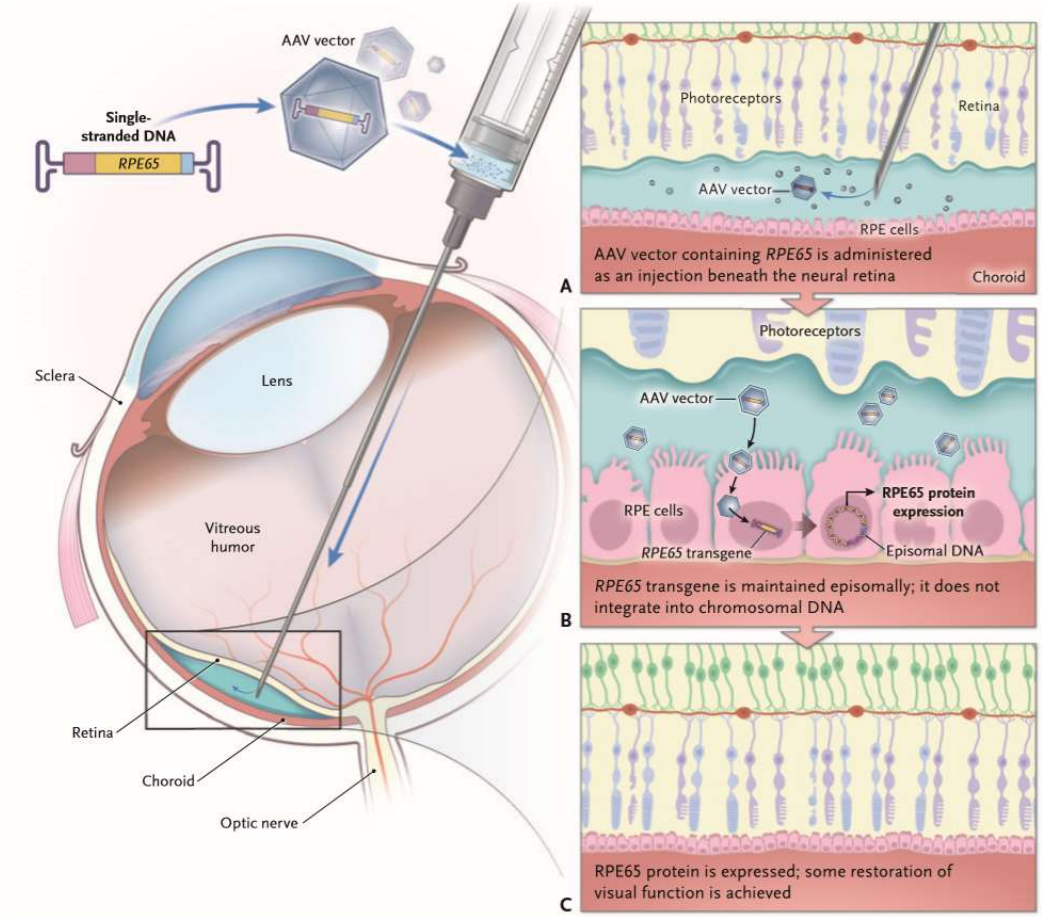
Stór tálmi í þróun genalækninga fyrir AHS er hversu erfðaorsakir þeirra er fjölbreyttar. A-litnings víkjandi eða kynbundnar stökkbreytingar í AHS sjúkdómum valda yfirleitt því að það vantar ákveðið prótein eða það er óvirkt. Slíkar sameindafræðilegar breytingar eru einfaldari fyrir framkvæmd genalækninga, þar sem það er auðveldara að innleiða ákveðið gen til þess að bæta upp fyrir missinn. Hins vegar getur þetta reynst erfitt fyrir A-litnings ríkjandi stökkbreytingar í AHS sjúkdómum þar sem stökkbreytta próteinið myndi halda áfram að trufla líffræðilega ferla þrátt fyrir innleiðingu á nýju geni sem kóðar fyrir eðlilegu próteini. Því skiptir máli að velja aðferðir í genalækningum í samræmi við hvert meingenið er, hver stökkbreytingin er og hver áhrif hennar er á virkni gensins (4). Meðferðarúrræði fyrir AHS sjúkdóma, sem gagnast ekki genalækningar, gætu verið CRISPR meðferð, andþætt fánúkleótíð (e. antisense oligonulceotide), leiðréttingar á snemmkomnum stopptáknum (e. premature termination codon readthrough strategies), niturbasa snyrting (e. base editing) og RNA snyrting (e. RNA editing) (19).



Mynd 12. Samantekt á kostum og göllum á SUS og SIG, veiruferjum og öðrum genaferjum. Mynd fengin frá (4).

Besta dæmið um árangur í genalækningum fyrir AHS er meðferð fyrir stökkbreytingar í *RPE65* geninu. Þessi meðferð er jafnframt fyrsta samþykkta genalækningameðferðin fyrir erfðasjúkdóma, lyfið LUXTURNA® (19). Mynd 14 sýnir genalækningameðferð þegar um er að ræða stökkbreytingar í *RPE65* geninu. Genið kóðar fyrir ensími sem breytir all-trans-retínýl ester í 11-cis-retínól, sem er hluti af sjónferlinu í litþekjunni (66). Í kjölfarið hefur fylgt fjöldinn allur af möguleikum á genalækningameðferðum fyrir AHS sem eru nú í meðferðarprófunum. Til að mynda er lyf fyrir stökkbreytingar í *RPGR* geni, í kynbundnu RP, komið í 3. fasa í meðferðarprófunum (NCT03116113). Áætluð rannsóknarlok eru í mars 2021. Lyf fyrir

stökkbreytingum í *RLBP1* geni, í A-litnings víkjandi RP, hefur lokið 1. fasa og er að hefja 2. fasa (NCT03374657). Genalækningar fyrir choroideremia hefur lokið 2. fasa (NCT02553135). Genalækningar fyrir sjónhimnurof eru að hefja 2. fasa (NCT02317887). Vænta má niðurstaðna í júlí 2025.



Mynd 13. LUXTURNA®. SUS aðferð þar sem komið er geninu *RPE65* fyrir í litþekju, fyrir litfrumurnar til að taka upp og nýta. Litfrumurnar tjá færslugenið til þess að framleiða próteinafurð *RPE65* gensins sem vantaði. Mynd fengin frá (66).

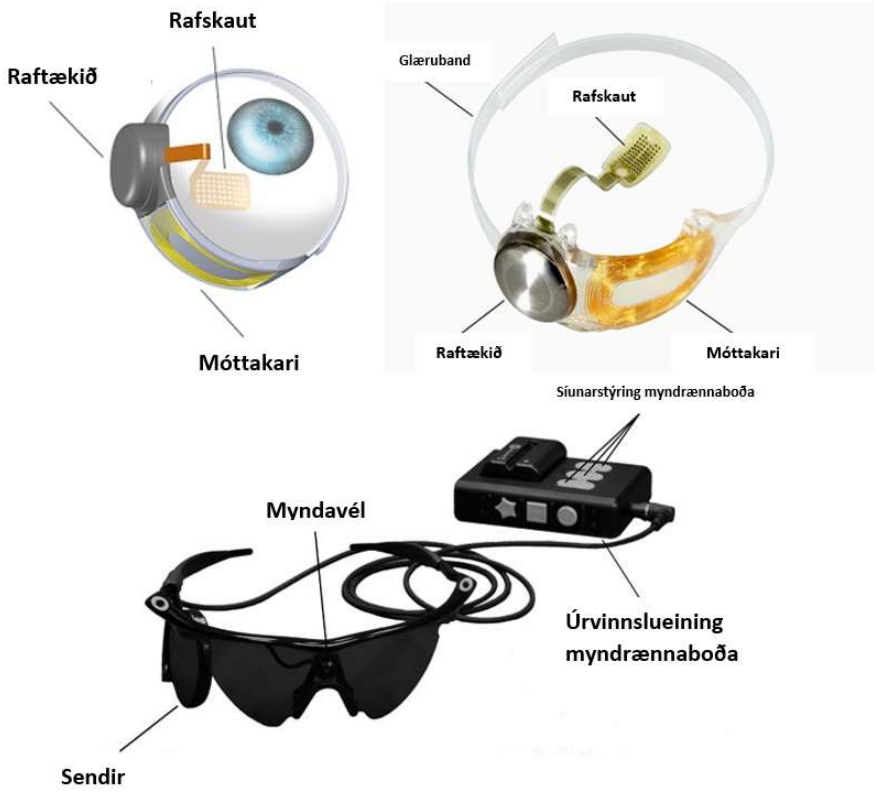
1.5.2 Stofnfrumumeðferðir

Mikill áhugi er á stofnfrumumeðferðum til að meðhöndla AHS sjúkdóma. Samkvæmt samantekt Duncan og félaga eru a.m.k. 20 meðferðarprófanir í gangi, á byrjunarstigum. Þar á meðal er verið að skoða möguleika á mismunandi tegundum stofnfruma, þ.m.t. manna-sjónhimnuforverafrumna, stofnfrumur úr litþekju í fóstri og stofnfrumur úr miðtaugakerfi manna. Þessar frumur eru taldar geta yfirfært efni úr umfrymi sínu yfir í umfrymi löskuðu frumna sjúklingsins. iPSC meðferð (e. induced ploripotent stem cell therapy) er annað dæmi um stofnfrumumeðferð. Slík meðferð býður upp á þann möguleika að nota aðrar frumur sjúklingsins

til þess að búa til sjónhimnufrumur. Önnur áhugaverð leið sem er verið að skoða er að láta Müllerian stoðfrumur umbreytast yfir í ljósnema (19).

1.5.3 Gervisjónhimnur

Áður fyrr voru engar skilvirkar meðferðir fyrir AHS sjúklinga sem höfðu glatað sjóninni alveg. Árið 2013 var samþykkt notkun á „gervisjónhimnu“ hjá sjúklingum með RP, svokallað Argus II™. Síðan þá hafa yfir 200 RP sjúklingar á alþjóðavísu fengið slíka gervisjónhimnu og hefur verið sýnt fram á bætta sjón hjá þeim (19). Ekki er vitað til þess að sjúklingar hafi fengið sér slíkt hérlendis en ekki hefur verið látið á reyna hvort að Sjúkratryggingar Íslands myndu greiða fyrir slíka meðferð eða aðra sambærilega. Argus II er samansett af myndavél og nema, sjá mynd 14. Myndavélin er fest á gleraugnaumgjörð og tengd við annað tæki sem sjúklingurinn hefur á sér, tæki sem vinnur úr myndrænum skilaboðum og umbreytir þeim í rafræn skilaboð. Skilaboðin eru send þráðlaust á 60 rafskaut, sem eru ígrædd á yfirborð sjónhimnunnar. Rafskautin nota rafboðin til þess að örva þær heilbrigðu taugafrumur sem eru eftir. Sjónskilaboðin eru öðruvísi en sjúklingur var vanur áður, þ.e.a.s. þegar hann var með sjón og þarf hann að venjast og aðlagast tækinu með tímanum (68). Einnig er rétt að nefna að það er verið skoða og þróa önnur tæki sem gætu bætt sjón hjá blindum einstaklingum. Má þar nefna AMS, IRIS V2 og PRIMA tækin (19).



Mynd 14. Argus II gervisjónhimna. Efri tvær myndirnar sýna ígræddu gervisjónhimnuna. Neðri myndin sýnir gleraugun með myndavélinni. Myndirnar eru fengnar frá (69, 70).

1.6 Fyrri rannsóknir á AHS á Íslandi

Engar fyrri B.Sc. rannsóknir á Íslandi eru sambærilegar þessari rannsókn. Markmið þessarar rannsóknar kemst næst því að vera sambærileg M.Sc. rannsóknar Arndísar Björnsdóttur árin 2002-2004, „Retinitis Pigmentosa: Leit að meingenum“. Markmið þeirrar rannsóknar var að auka þekkingu á erfðaorsökum á RP og Usher heilkennis á Íslandi. Þar lagði Arndís fram rannsóknarspurninguna hvort hægt væri að útskýra RP með landnemaáhrifum (e. Founder effect). Arndís rannsakaði RP og Usher sjúklinga og ættmenni þeirra og bar saman við viðmiðunarhóp. Framkvæmd var leit í *RHO* og *CTN3* genum hjá RP sjúklingum, sem voru talin á þeim tíma líklegustu meingenin fyrir RP. Engar breytingar fundust í þeim genum hjá RP sjúklingum og engin ein sameiginleg setröð hjá þessum sjúklingum með erfðaskimun. Niðurstaða Arndísar fyrir RP var að þetta er sjúkdómur með margvísilegar erfðaorsakir og væri ekki útskýrður með landnemaáhrifum. Arndís uppgötvaði að 4 af 6 Usher sjúklingum, með tegund 2C sjúkdómsins, voru með sameiginlega setröð. Þessi setröð er staðsett á litningarsvæði 5q14.3 og 3 Mb að stærð innan í 19 Mb svæði sem hafði verið lýst áður í sambandi við Usher heilkenni tegund 2C á þeim tíma. Þarna tókst Arndísi að lýsa svæði sem í dag er þekkt að innihalda meingenið *ADGRV1* (OMIM: 602851) (71).

Önnur íslensk rannsókn á þessu sviði var framkvæmd árið 2004 þegar Fossdal og félagar uppgötvuðu meinvaldandi erfðabrigði í *TEAD1* geni hjá íslenskum sjúklingum með Sveinsson‘s chorioretinal atrophy (SCRA). Sjúkdómurinn er algengur hér á landi en árið 2004 voru 116 sjúklingar með hann (72). SCRA er hrörnunarsjúkdómur sem leggst bæði á æðahimnuna og sjónhimnuna. Sjúkdómurinn erfist A-litnings ríkjandi. Augnbotnabreytingar geta sést snemma á barnsaldri. Sjúkdómurinn er nefndur Sveinsson‘s chorioretinal atrophy eftir þeim sem lýsti honum fyrst árið 1939, augnlækninum Kristjáni Sveinssyni, sem á þeim tíma kallaði sjúkdóminn choroiditis areata. Í kjölfarið hefur sjúkdómurinn fengið önnur nöfn, s.s. helicoid peripapillary chorioretinal degeneration (HPCD) og atrophia areata (AA), af öðrum læknum sem hafa lýst þessu fyrirbrigði (72-75). Í flestum tilvikum er augnhreyfirit (e. electro-oculography, EOG) undir eðlilegum mörkum eða óeðlilegt og flash ERG lækkað, sem gefur til kynna vanvirkni í litþekju (73). Síðar hefur komið í ljós að vanvirkni gæti einnig verið í ytri hluta ljósnema (74, 75). Það sem er merkilegt við þennan sjúkdóm er að öll tilfelli fyrir utan landsteinana hafa átt ættir að rekja til Íslands (72).

2 Markmið rannsóknar

Markmiðið var að safna upplýsingum úr fyrirliggjandi gögnum um AHS sjúklinga sem verða til við augnlæknisþjónustu og klínísk erfðapróf, sem voru mismunandi víðfeðm eftir próftíma, til að varpa ljósi á og kortleggja erfðaorsakir AHS á Íslandi. Niðurstöður munu mögulega gefa vísindalegar upplýsingar um erfðaorsakir þessara sjúkdóma á Íslandi.

Ávinningur sjúklinga er ýmist beinn og óbeinn. Beinn ávinningur væri að erfðabrigði sjúklinga verða endurmetin við þessa rannsókn og þeir gætu fengið útskýringu á sínum sjúkdómi. Einnig gætu rannsóknarupplýsingarnar verið nýttar til þess að styðja við heilbrigðisþjónustu. Þar má nefna mat á árangri erfðagreininga, þróun markvissara erfðaprófa og gerð gagnabanka í Heilsugátt til að auðvelda heilbrigðistarfsmönnum að fylgjast með hvort genalækningar henti viðkomandi sjúklingi. Óbeinn ávinningur væri að meiri vísindaleg þekking á þessum sjúkdómum í íslensku þýði. Væntanlega mun ákveðinn sjúklingahópur vera skilgreindur sem finnst ekki erfðaskýring hjá, þrátt fyrir endurmat. Slíkir sjúklingar gætu orðið þátttakendur í framtíðarrannsóknum í leit að nýjum meingenum.

3 Efni og aðferðir

Rannsóknin fól í sér úrvinnslu á fyrirliggjandi gögnum úr heilbrigðisþjónustu AHS sjúklinga. Rannsóknin var gagnarannsókn, afturskyggn og lýsandi. Rannsókninni fylgdi hverfandi áhætta rannsóknarúrtaks, markmið voru ekki umdeild og ekki um sérstök sjálfræðisatriði að ræða. Rannsóknin var gerð með hvatningu og stuðningi Blindrafélagsins. Flestir í því félagi munu væntanlega vita um þessa rannsókn eða frétta af henni í síðasta lagi þegar niðurstöður verða kynntar í júní 2022 á Retinal International ráðstefnunni sem haldin verður á Íslandi með þátttöku meðlima félagsins. Ráðstefnan átti að vera í júní 2020 en hefur verið frestað vegna Covid19-heimsfaraldursins.

3.1 Rannsóknarúrtak og gagnaöflun

Markmiðið var að finna alla þá sem hafa greinst með AHS sjúkdóma á Íslandi og hafa farið í klínískt erfðapróf. Sjúklingar höfðu undirgengist klíníska stökkbreytingarleit í þekktum meingenum fyrir sjúkdóma þeirra. Prófin voru mismunandi víðfeðm eftir próftíma. Framkvæmd var kerfisbundin leit í gögnum og skrám erfða- og sameindalæknisfræðideildar Landspítala (ESD), allt frá stofnun þeirrar einingar, árið 2002. Gera má ráð fyrir að nánast hver einasti AHS sjúklingur hafi farið í gegnum ESD ef um erfðapróf væri að ræða. Einnig var fenginn komulisti yfir sjúklinga sem hafa farið í klíníska ERG mælingu á Íslandi en gera má ráð fyrir að sá listi innihaldi allar komur frá upphafi ERG mælinga hérlendis. Gera má ráð fyrir að stór hluti sjúklinga, ef ekki allir, sem hafa glímt við hrörnunartengd vandamál í sjónhimnu, hafi farið í ERG mælingu. Það er til í dæminu að sjúklingar gætu hafa farið eingöngu í erfðapróf á ESD en ekki ERG mælingu eða öfugt og væru þá eingöngu á skrá í öðru hvoru kerfinu.

Einnig var gerð ICD10 kóðaleit að númerunum H35.5 (arfgengir hörnunarsjúkdómar í sjónhimnu) og Z82.1 (fjölskyldusaga um blindu eða sjóntap) á Landspítala (LSH) og á Sjúkrahúsi Akureyrar (SAk). Leitað var frá upphafi skráningar í vöruhúsi gagna LSH og í skráningarkerfi SAk. Fengnir voru listar yfir RP sjúklinga sem eru á skrá hjá Blindrafélaginu og yfir sjúklinga með H35.5 númerið hjá Þjónustu- og þekkingarmiðstöðinni fyrir blinda, sjónskerta og einstaklinga með samþætta sjón- og heyrnarskerðingu (Miðstöðin). Þessar leitir voru gerðar til hliðsjónar við ESD skrár og komulista í ERG mælingu, til að finna AHS sjúklinga sem höfðu farið í erfðapróf hjá ESD og mögulega ekki verið skráðir í kerfi deildarinnar eða voru ekki skráðir á komulista í ERG mælingu.

Gerð var leit í sjúkraskrám sjúklinga með AHS. Gögnin voru augnlæknisniðurstöður, önnur tengd vandamál (t.d. heyrnarleysi) og niðurstöður erfðarannsókna. Einnig var safnað fjölskyldupplýsingum sjúklinga þar sem þær gátu skýrt erfðir sjúkdómanna sem og þýðingu erfðabrigða, þ.e. hvort arfgerðir fylgi sjúkdómi í fjölskyldu. Skoðað var hvort fjölskyldumeðlimir væru með sjúkdóminn eða arfberar en slíkt hjálpar til við ákveða hvort erfðabrigði, í A-litnings víkjandi sjúkdómum, séu í sitt hvorri samsætunni eða í sömu

samsætunni. Slíkar upplýsingar hjálpa til við að meta þýðingu erfðabrigðis. Ef það er í sitt hvorri samsætunni, á móti öðru erfðabrigði, þá er meiri líkur á að erfðabrigðið gæti útskýrt sjúkdóm sjúklings.

Í samantekt var gögnum safnað frá eftirfarandi stöðum:

1) Sjúklingaskrám ESD
2) Yfirliti yfir komur í ERG mælingar á augndeild Landspítala
3) Vöruhúsi gagna Landspítala (LSH)
4) Skráningarkerfi Sjúkrahúss Akureyrar (SAk)
5) Skrám yfir RP sjúklinga hjá Blindrafélaginu
6) Skrám Miðstöðvarinnar

3.2 Gagnabanki

Settur var saman gagnabanki í Microsoft Excel, sem innihélt skrásettar upplýsingar sem fengust við yfirferð sjúkragagna AHS sjúklinga. Gagnabankinn var flokkaður eftir sjúkdómsgreiningu og innihélt 18 breytur fyrir hvern og einn sjúkling, sjá töflu 1.

Tafla 1. Yfirlit yfir upplýsingainnihald gagnabanka rannsóknar *.

1) Nafn	**2)** Kennitala	**3)** Kyn
4) Greining	**5)** Greiningarár	**6)** Aldur við greiningu
7) Gen	**8)** Erfðir	**9)** NCBI tilvísunarkóði
10) Erfðafræðileg breyting	**11)** Lífefnafræðileg breyting	**12)** Arfgerð
13) Hvort breyting er meinvaldandi	**14)** Tegund erfðaprófs	**15)** Svipgerð
16) ERG niðurstöður	**17)** Foreldrarannsókn	**18)** Fjölskyldusaga

***Auk þess var sérstakur dálkur fyrir hvern og einn sjúkling, sem var ætlaður fyrir ýmsar athugasemdir og viðbótarupplýsingar.**

Í rannsókninni voru AHS sjúkdómarnir skilgreindir sem þeir sjúkdómar sem voru á skrá hjá Retinal Information Network (RetNet), upplýsingabanka um erfðafræði AHS, settur saman af háskóla Texas-Houston heilbrigðisvísindamiðstöðvarinnar í Bandaríkjunum. Sjúklingar töldust gjaldgengir í gagnabanka þessarar rannsóknar ef þeir höfðu verið prófaðir fyrir breytingum í genum sem eru á skrá hjá RetNet. Bæði einstaklingar með sjúkdóminn og ættmenni, sem voru ýmist arfberar eða ekki, voru skráðir í gagnabankann. Gagnabankinn var dulkóðaður og dulkóðunarlykill varðveittur hjá ábyrgðaraðila rannsóknarinnar. Öll

persónugreinanleg gögn voru varðveitt á læstu svæði í tölvum Landspítalans. Aðgangur að gögnunum var takmarkaður við rannsakendur.

3.3 Forrit og aðföng

Við úrvinnslu gagna var notast við Microsoft Word 2019 og Microsoft Excel v16.22 til þess að útbúa töflur og gröf. Tölur frá Hagstofu Íslands voru notaðar til að reikna algengi. Forritið Clinical Pedigree™ var notað til að ákvarða fjölskyldutré sjúklinga og til að sjá fjölskylduerfðamynstur. Ættfræðigrunnur erfðafræðinefndar Háskóla Íslands var notaður til að athuga hvort sjúklingar með lík erfðabrigði ættu sameiginlega áa. Forritin Alamut v2.14, MutationTaster, MutationAssessor, PROVEAN v1.1.3 og Polyphen2 voru notuð til þess að endurmeta þýðingu erfðabrigða. Gagnabankarnir Human Genome Mutation Database (HGMD) Professional 2020.1, Genome Aggregation Database (gnomAD) og ClinVar gagnabanki NCBI voru notaðir til að ákvarða þýðingu erfðabrigða, hvort þeim hefur verið lýst áður og hvaða svipgerðum hefur verið lýst í tengslum við þau. Online Mendelian inheritance in Man (OMIM) gagnagrunnurinn var notaður til þess að fá upplýsingar um meingen og hvaða svipgerðum hefur verið lýst í tengslum við þau. Staðlar ACMG/AMP voru notaðir til þess að endurflokka erfðabrigði þegar það átti við. Hardy-Weinberg jafnan ($p^2 + 2pq + q^2$) var notuð til að reikna arfberatíðni og tíðni arfhreinna. Við þýðingu á erlendum hugtökum voru notuð Íðorðasafn Stofnun Árna Magnússonar í íslenskum fræðum og Líforðasafn eftir Hálfdan Ómar Hálfdanarson og Þuríði Þorbjarnardóttur.

3.4 Leyfi rannsóknar

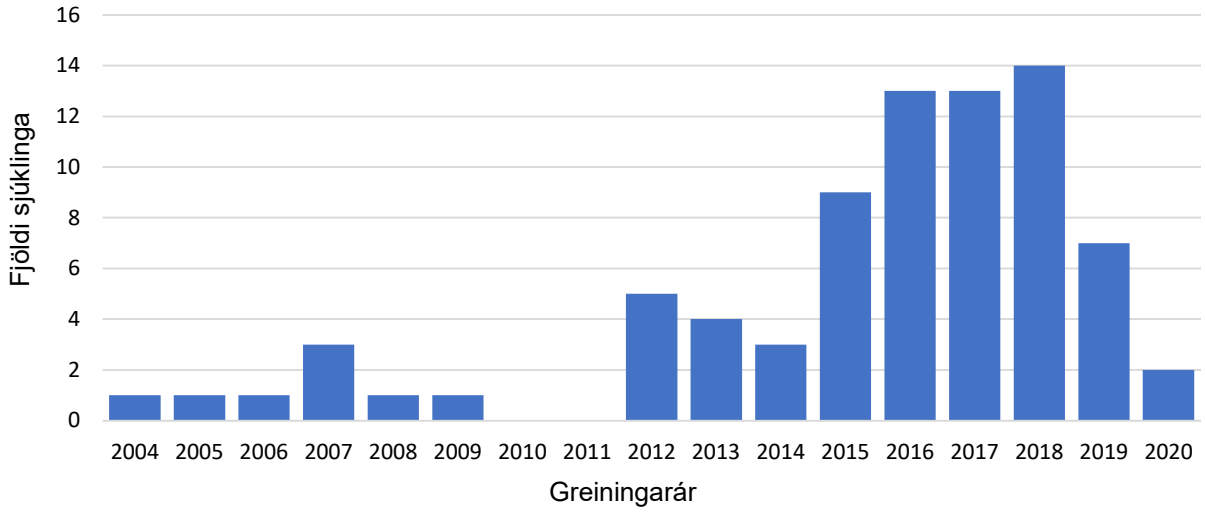
Við upphaf rannsóknar lágu eftirfarandi leyfi fyrir:

1) Leyfi Vísindasiðanefndar (Tilvísunarnúmer 20-012, útvíkkað tilvísunarnúmer 20-012-V1)
2) Leyfi vísindarannsóknarnefndar Landspítala (Tilvísun nr. 16)
3) Leyfi Sjúkrahúss Akureyrar
4) Leyfi Blindrafélagsins
5) Leyfi Miðstöðvarinnar

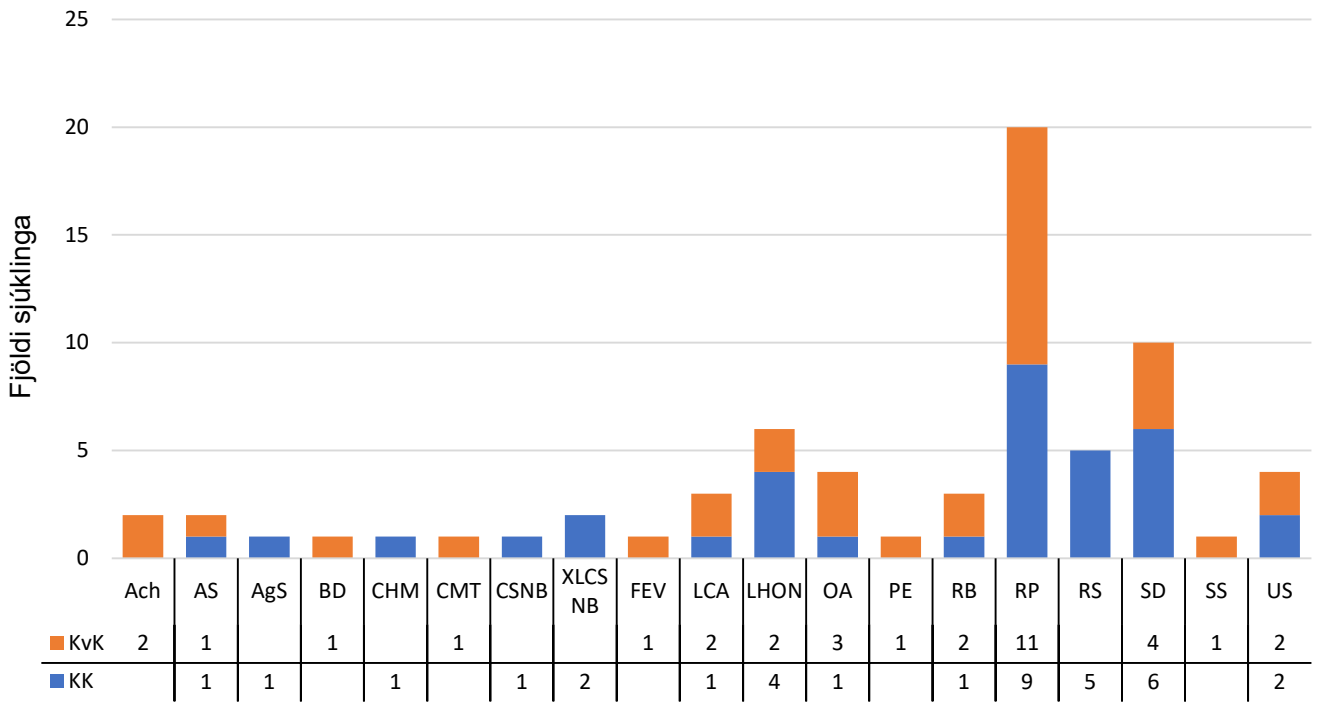
4 Niðurstöður

Alls voru 109 á skrá hjá ESD vegna AHS erfðaprófs, þar af voru 53 AHS sjúklingar. Alls höfðu 437 einstaklingar komið í ERG-mælingu frá árunum 1991 til lok febrúar 2020. Eftir yfirferð yfir komulistann bættust við 16 AHS sjúklingar sem fundust ekki við yfirferð skráningarkerfis ESD. Alls voru 68 skráðir með H35.5 og 13 með Z82.1 á LSH frá 2004 - lok mars 2020. Alls voru 7 skráðir með H35.5 á SAk frá 1998 - 2018. Engir nýir AHS sjúklingar bættust við í gagnabankann eftir yfirferð á lista LSH og SAk. Alls voru 98 skráðir með H35.5 hjá Miðstöðinni og 65 skráðir á lista yfir einstaklinga með RP hjá Blindrafélaginu. Eftir yfirferð á lista þeirra bætust engir nýir sjúklingar við í gagnabankann.

Yfir heildina voru 69 AHS sjúklingar skráðir í gagnabankann (meðalaldur við greiningu = 35,24 ár, spönn = 1 – 80 ára), 35 karlar (meðalaldur við greiningu = 31,18 ár, spönn = 2 – 75 ára) og 34 konur (meðalaldur við greiningu = 39,29 ár, spönn = 1 – 80 ára). Ef ættmenni eru talin með, sem voru ýmist arfberar eða ekki og AHS sjúklinga sem mættu ekki í uppvinnslu (í blóðprufu) þá var fjöldinn 125 talsins. Tímabilið sem AHS sjúklingarnir voru prófaðir var frá 2004 til mars 2020. Stærsti hluti sjúklinga var prófaður á seinni hluta síðasta áratugs. Alls voru sjúkdómsflokkarnir 19, þeir eru taldir upp í textanum við mynd 16. RP var fjölmennasti flokkurinn (n=20) og fylgdu sjúkdómsflokkarnir Stargardt sjúkdómur (n=10), arfgengt sjóntaugamein Lebers (n=6), sjónhimnurof (n=5) og Usher heilkenni (n=4) eftir í fjölda sjúklinga. Enginn sjúklingur í þessari gagnaleit hafði undirgengist erfðapróf vegna gruns um Sveinsson‘s chororetinal atrophy.



Mynd 15. Dreifing á fjölda AHS sjúklinga, sem hafa undirgengist klínískt erfðapróf, eftir árum. Athugið að fjöldi sjúklinga prófaðir með erfðaprófi á ári endurspeglar ekki heildarfjölda sjúklinga, t.a.m. gæti sami sjúklingur hafið komið í erfðapróf á sitthvoru árinu, sem hluti af klínískri uppvinnslu.



Mynd 16. Grafið sýnir fjölda sjúklinga í hverjum AHS sjúkdómsflokki, skipt eftir kyni. **Ach:** Achromatopsia, **AS:** Alström syndrome, **AgS:** Alagille syndrome, **BD:** Batten disease, **CHM:** Choroideremia, **CMT:** Charcot-Marie-Tooth disease, **CSNB:** Congenital Stationary Night Blindness, **XLCSNB:** X-linked Congenital Stationary Night Blindness, **FEV:** Familial exudative vitreoretinopathy, **LCA:** Leber‘s Congenital Amaurosis, **LHON:** Leber‘s Hereditary Optic Neuropathy, **OA:** Optic Atrophy, **PE:** Pseudoxanthoma Elasticum, **RB:** Retinoblastoma, **RP:** Retinitis Pigmentosa, **RS:** Retinoschisis, **SD:** Stargardt Disease, **SS:** Stickler syndrome, **US:** Usher syndrome.

Litefnahrörnun í sjónhimnu (RP)

Eftir samantekt voru RP sjúklingar 65 talsins, óháð því hvort þeir höfðu farið í klínískt erfðapróf. Því má áætla að algengi sjúkdómsins hér á landi sé 1/5.600.

Alls voru 20 sjúklingar sem höfðu undirgengist klínískt erfðapróf. Af þeim voru 13 sjúklingar með erfðaskýringu eða mögulega erfðaskýringu á sínum sjúkdómi, hjá 5 sjúklingum fundust ekki afgerandi erfðaskýringar og 2 sjúklingum fundust engar erfðaskýringar. Í töflu 2 eru þau meingen sem fundust í RP sjúklingunum en alls fundust 17 meingen, þar af voru flestir sjúklingar með breytingar í *RLBP1* geninu (n=4), sem taldist vera erfðaorsök fyrir sjúkdómi þeirra. Í töflu 3 eru sýndir RP sjúklingar og klínískar upplýsingar um þá. Þar sést að sjúklingarnir RP10 og RP11 voru með sama erfðabrigðið á arfhreinu formi, NM_015629.3 (*PRPF31)*: c.1073+5G>A. Samkvæmt stöðlum ACMG/AMP hafa erfðabrigði þeirra verið endurflokkað af ESD eftir þessa samantekt úr erfðabrigði með óþekkta þýðingu yfir í líklega meinvaldandi. Sjúklingur RP4 með erfðabrigðið NM_152419.2 (*HGSNAT)*: c. 1843G>A: p.(Ala615Thr) á arfhreinu formi og sjúklingur RP18 með erfðabrigði NM_000329.2 (*RPE65)*: c.1409C>G: p.(Pro470Arg) á arfblendnu formi í töflu 3 hafa verið endurflokkuð sem líklega meinvaldandi af ESD eftir samantekt. Þeir sjúklingar sem voru ekki með afgerandi erfðaskýringu á sínum sjúkdómi voru RP1, RP2, RP6, RP17 og RP18 í töflu 3. Tveir sjúklingar voru með engar erfðaskýringar á sínum sjúkdómi. Annar sjúklingurinn var með erfðabrigðið NM_022124.5 (*CDH23*): c.3115G>A: p.(Val1039Met) á arfblendu formi (er ekki í töflu 3). Þetta erfðabrigði er í þekktu meingeni sem tengist Usher heilkenni 1 d, sem erfist víkjandi, en sjúklingurinn sýndi engin merki um skerta heyrn heldur eingöngu merki um seinkomið og hæggengt RP. Hinn sjúklingurinn var með meinlaus erfðabrigði í *RPGR* geni (er ekki í töflu 3).

Tafla 2. Yfirlit yfir þau meingen sem hafa fundist í íslenskum RP sjúklingum.

Gen	*Próteinafurð gens	*Hlutverk próteins
ABCA4	ATP kasettuflutningsbindiprótein	Flytur all-trans-retínal efni inn í ljósnema
CDH23	Kadherín-23	Kalsíum háð prótein sem sinnir frumu-frumutengslum. Mikilvægt til þess að viðhalda uppröðun skyntota á hárfrumum í kuðungi eyrans og öndinni (e. vestibule) í fósturþroska. Einnig tjáð í sjónhimnunni
EYS	„Protein eyes shut homolog"	Nauðsynlegt til að viðhalda formgerð örtotutengslum (e. cilum) hjá ljósnemum og gæti því haft áhrif á próteinflutning á milli innri og ytri hluta ljósnema
HGSNAT	Heparín-alfa-glúkósamíníð- N-asetýltransferasi	Asetýltransferasi í lýsósómum sem setur asetýlhóp á heparín eða heparín súlfat, til að breyta því í niðurbrotshvarfefni fyrir alfa-N-acetýl glúkósamíndasa
HK1	Hexókínasi-1	Setur fósfathóp á sykrur sem eru 6-kolefna að stærð (hexósa)
KIAA1549	„UPF0606 protein KIAA1549"	Óþekkt virkni
MAK	"Male germ-cell associated kinase"	Kínasi. Tekur þátt í viðhaldi á örtotatengingum í sjónhimnu.
OTX2	„Orthodenticla homebox 2"	Umritunarþáttur. Mikilvægur í þroskun heila, andlitsbeina og skynjunarlíffæra
PDE6A	"Rod cGMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase **subunit alpha"**	Brýtur niður cGMP og þá lokast cGMP-háð katjónagöng, við það yfirskautast stafir. Próteinið virkjast við ljósumleiðslu
PDE6B	"Rod cGMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase **subunit beta"**	Brýtur niður cGMP og þá lokast cGMP-háð katjónagöng, við það yfirskautast stafir. Próteinið virkjast við ljósumleiðslu
PROM1	Prómínín-1	Er tjáð á yfirborði stofnfruma, talið að það viðhaldi eiginleikum þeirra með því að hamla frumusérhæfingu. Lykilprótein í myndun himnudiska ljósnema
PRPF31	"U4/U6 small nuclear ribonucleoprotein Prp31"	Hluti af splæsisómum, sem splæsir m-RNA
PRPF8	"Pre-mRNA-processing-splicing factor 8"	Virkar sem umbrotsprótein fyrir splæsisóm
RHO	Ródópsín	Nauðsynlegt fyrir dimmuskyggni
RLBP1	Retínalaldehýð-bindiprótein 1	Burðarprótein fyrir retínóíð efni. Tekur þátt í að endurnýta óvirkt 11-trans retínóíð efni yfir í virkt 11-cis-retínól og 11-cis retínalaldehýð
RP1	"Oxygen-regulated protein 1"	Örpíplu-tengd prótein. Nauðsynlegt fyrir uppröðun ytri hluta ljósnema
RPE65	Retínóíð ísómeróhýdrólasi	Ensím sem tekur þátt í endurnýtingu á 11-cis -retínal. Klýfur all-trans-retinýl fitusýruestera í 11-cis-retínól

*** Upplýsingar fengnar frá** (22, 76, 77)

Tafla 3. Yfirlit yfir RP sjúklinga.

Sjúklingur	Svipgerð	ERG[1]	Gen	Erfðir[2]	Arfgerð[3]	Erfðabrigði	Lífefnabreyting[4]	Flokkur[5]
RP1	RP, seinkomið, einkenni 46 ára	Samræmist RP	*ABCA4*	AR	Ht	c.1552G>A	p.Glu518Lys	VUS
			CDH23	AR	Ht	c.10021C>T	p.Arg3341Cys	VUS
RP2	RP. Upphaf einkenna 20 ára.	Samræmist RP, „atypical RP"	*EYS*	AR	Ht	c.2620C>T	p.Gln874*	P
			PROM1	AR	Ht	c.1577G>A	p.Arg526Gln	VUS
			ABCA4	AR	Ht	c.1654G>A	p.Val552Ile	VUS
			PDE6B	AR	Ht	c.1291G>A	p.Arg602His	VUS
RP3	RP. Upphaf einkenna 20 ára	Samræmist RP	*EYS*	AR	Ht	c.6725+1G>C	Eyðileggur splæsistað	LP
			EYS	AR	Ht	c.7228+1G>A	Eyðileggur splæsistað	LP
RP4	Keilu-stafa hrörnun, seinkomið, um sextugt	Samræmist CAR eða MAR	*HGSNAT*	AR	Ho	c.1843G>A	p.Ala615Thr	LP
RP5	RP, snemmkomið, um 8 ára	Samræmist RP	*HK1*	AD	Ht	c.626A>G	p.Asp209Gly	LP
RP6	RP, seinkomið, greindist um þrítugt, hæggengt	Samræmist RP	*OTX2*	AD	Ht	c.106G>C	p.Ala36Pro	VUS
			IFT172	AR	Ht	c.4907_4908del	p.Lys163Argfs*5	P
			USH2A	AR	Ht	c.3123C>A	p.His1041Gln	VUS
RP7	RP, greindist 22 ára	N/A	*PDE6A*	AR	Ht	c.2053G>A	p.Val685Met	LP
			PDE6A	AR	Ht	c.1621-6T>G	Gæti haft áhrif á splæsingu	LP
RP8	RP, greindist um tvítugt	N/A	*PDE6A*	AR	Ht	c.2053G>A	p.Val685Met	LP
			PDE6A	AR	Ht	c.1621-6T>G	Gæti haft áhrif á splæsingu	LP
RP9	RP, snemmkomið, greindist 12 ára	N/A	*PDE6B*	AR	Ho	c.1685G>A	p.Gly562Asp	LP
RP10	RP, seinkomið, greindist 41 ára	Samræmist RP	*PRPF31*	AD	Ho	c.1073+5G>A	Gæti haft áhrif á splæsingu	LP
RP11	RP, seinkomið, greindist um þrítugt	Samræmist RP	*PRPF31*	AD	Ho	c.1073+5G>A	Gæti haft áhrif á splæsingu	LP
RP12	RP, snemmkomið	Samræmist RP	*RHO*	AD	Ht	c.1040C>T	p.Pro347Leu	P
RP13	RP, um tvítugt	Samræmist RP	*RLBP1*	AR	Ht	c.677T>A	p.Met226Lys	P
			RLBP1	AR	Ht	c.832C>T	p.Gln278*	P
RP14	RP, um tvítugt	Samræmist RP	*RLBP1*	AR	Ht	c.677T>A	p.Met226Lys	P
			RLBP1	AR	Ht	c.832C>T	p.Gln278*	P
RP15	RP, upphaf einkenna mögulega 20-30 ára	N/A	*RLBP1*	AR	Ht	c.677T>A	p.Met226Lys	P
			RLBP1	AR	Ht	c.832C>T	p.Gln278*	P
RP16	RP, greindist 24 ára	Samræmist RP	*RLBP1*	AR	Ho	c.832C>T	p.Gln278*	P
RP17	RP, greindist 27 ára	N/A	*RP1*	AR	Ho	c.491C>G	p.Pro164Arg	VUS
			ABCA4	AR	Ht	c.491C>G	p.Ile156Val	VUS
RP18	RP, greindist 20 ára	N/A	*RPE65*	AR	Ht	c.1409C>G	p.Pro470Arg	LP
			PRPF8	AD	Ht	c.37C>G	p.Pro13Ala	VUS
			MAK	AR	Ht	c.1305T>G	p.Asp435Glu	VUS
			KIAA1549	AR	Ht	c.5008G>A	p.Ala1670Thr	VUS

[1] **ERG**: Electroretinogram (Sjónhimnurit), **CAR:** Cancer Associated Retinopathy, **MAR:** Melanoma Associated Retinopathy

[2] **AD:** Autosomal Dominant (A-litnings ríkjandi), **AR:** Autosomal Recessive (A-litnings víkjandi)

[3] **Ho:**Homozygous (Arfhreinn), **Ht:** Heterozygous (Arfblendinn)

[4] **fs**: Frameshift (Hliðrun á lesramma), ***** : Termination/ Stop (Amínósýra myndast ekki, próteinmyndun stöðvast).

[5] **P:** Pathogenic (Meinvaldandi), **LP:** Likely Pathogenic (Líklega meinvaldandi), **VUS:** Variant of Unknown Significance (Erfðabrigði með óþekkta þýðingu)

Stargardt sjúkdómur

Eftir samantekt voru Stargardt sjúklingar 20 talsins, óháð því hvort þeir höfðu farið í klínískt erfðapróf. Því má áætla að algengi sjúkdómsins hér á landi sé um 1/18.000.

Af þeim höfðu 10 farið í klínískt erfðapróf. Af þeim 10 voru 4 með afgerandi erfðaskýringar á sínum sjúkdómi en 6 ekki með nægilegar erfðaskýringar. Af þeim 6 voru 3 þar sem finnst eingöngu eitt erfðabrigði, það eru sjúklingarnir SD5, SD6 og SD9 í töflu 5. Sjúklingarnir SD2 og SD10 teljast ekki vera með afgerandi erfðaskýringar, þrátt fyrir að þeir séu með tvö erfðabrigði sem eru meinvaldandi, því ekki hefur tekist að sýna fram á að erfðabrigðin séu í sitthvorri samsætunni. Að öllum líkindum er það samt sem áður skýring á þeirra sjúkdómi og er tekið tillit til þess við samantekt á árangri í erfðagreiningu á AHS sjúkdómum á mynd 17. Sjúklingur SD8 var með erfðabrigðið c.5603A>T sem er áhættuþáttur ef það er á arfblendnu formi með meinvaldandi erfðabrigði. Tafla 4 telur upp þær breytingar í *ABCA4* geni sem hafa fundist í íslenskum sjúklingum, algengust er breytingin c.768G>T. Sú breyting fannst 5 sinnum og alltaf á arfblendnu formi, þrisvar á arfblendnu formi með öðru erfðabrigði í *ABCA4* geni hjá þremur sjúklingum og tvisvar stakt hjá tveimur sjúklingum. Algengustu tegundir breytinga í *ABCA4* geni hjá íslenskum Stargardt sjúklingum voru mislestursbreytingar (n=9, meinvaldandi n=7), á eftir því komu breytingar á splæsingu (n=2) sem eru allar meinvaldandi og svo brottfall (n=1) sem er meinvaldandi.

Tafla 4. Yfirlit yfir þau erfðabrigði sem hafa fundist í *ABCA4* geni hjá íslenskum Stargardt sjúklingum.

Erfðabrigði	Fjöldi	Fj. á arfblendnu formi	Fj. á tvíarfblendnu formi	Fj. á arfhreinu formi	Flokkur
c.634C>T	1	1	1	-	[1]P
c.768G>T	5	5	3	-	P
c.1622T>C	2	-	-	1	P
c.2537A>T	2	2	2	-	[2]LP
c.3113C>T	2	-	-	1	P
c.4179del	1	1	1	-	LP
c.4538A>C	1	1	-	-	[3]VUS
c.5196+1137G>A	1	1	1	-	P
c.5461-10T>C	1	1	1	-	P
c.5603A>T	1	1	1	-	[4]RF
c.5693G>A	1	1	1	-	VUS
c.6089G>A	1	1	1	-	P

[1]**P:** Pathogenic (Meinvaldandi)

[2]**LP:** Likely Pathogenic (Líklega meinvaldandi)

[3]**VUS:** Variant of Unknown Significance (Erfðabrigði með óþekkta þýðingu)

[4]**RF:** Risk Factor (Áhættuþáttur)

Tafla 5. Yfirlit yfir Stargardt sjúklinga (SD).

Sjúklingur	Svipgerð	ERG[1]	Gen	Erfðir[2]	Arfgerð[3]	Erfðabrigði	Lífefnabreyting[4]	Flokkur[5]
SD1	SD, greindist 6 ára	N/A	*ABCA4*	AR	Ht	c.634C>T	p.Arg212Cys	P
			ABCA4	AR	Ht	c.2537A>T	p.Asp846Val	LP
SD2	SD, sjónskerðing frá fæðingu, greindist 6 ára	N/A	*ABCA4*	AR	Ht	c.768G>T	p.Val256Val	P
			ABCA4	AR	Ht	c.2537A>T	p.Asp846Val	LP
SD3	SD, einkenni um 35 ára, einnig skert heyrn	Vandi í sjóntaugum eða sjónbrautum	*ABCA4*	AR	Ht	c.768G>T	p.Val256Val	P
			ABCA4	AR	Ht	c.5693G>A	p.Arg1898His	VUS
SD4	SD, einkenni 46 ára	Ekki dæmigert fyrir SD, vægar breytingar í starfsemi depilskeilna	*ABCA4*	AR	Ht	c.768G>T	p.Val256Val	P
			ABCA4	AR	Ht	c.6089G>A	p.Arg2030Gln	P
SD5	SD, einkenni um 50 ára	Samræmist SD, flatt pattern ERG	*ABCA4*	AR	Ht	c.768G>T	p.Val256Val	P
SD6	SD, greindist 49 ára	Samræmist SD, flatt pattern ERG	*ABCA4*	AR	Ht	c.768G>T	p.Val256Val	P
SD7	SD, greindist 13 ára	N/A	*ABCA4*	AR	Ho	c.1622T>C	p.Leu541Pro	P
			ABCA4	AR	Ho	c.3113C>T	p.Ala1038Val	P
SD8	SD, einkenni 40 ára, hægfara versnun á sjón	Samræmist SD	ABCA4	AR	Ht	c.4179del	p.Ile1394Serfs*10	LP
			ABCA4	AR	Ht	c.5603A>T	p.Asn1868Ile	RF
SD9	SD, einkenni 28 ára	Samræmist SD	ABCA4	AR	Ht	c.4538A>C	p.Gln1315Pro	VUS
SD10	SD, greindist 47 ára	Samræmist SD	ABCA4	AR	Ht	c.5196+1137G>A	Áhrif á innraðir, styrkir splæsingarstað	P
						c.5461-10T>C	Áhrif á innraðir	P

[1] **ERG**: Electroretinogram (Sjónhimnurit)

[2] **AD:** Autosomal Dominant (A-litnings ríkjandi), **AR:** Autosomal Recessive (A-litnings víkjandi)

[3] **Ho:**Homozygous (Arfhreinn), **Ht:** Heterozygous (Arfblendinn)

[4] **fs**: Frameshift (Hliðrun á lesramma), ***** : Termination/ Stop (Amínósýra myndast ekki, próteinmyndun stöðvast).

[5] **P:** Pathogenic (Meinvaldandi), **LP:** Likely Pathogenic (Líklega meinvaldandi), **VUS:** Variant of Unknown Significance (Erfðabrigði með óþekkta þýðingu), **RF:** Risk Factor (Áhættuþáttur)

Arfgengt sjóntaugamein Lebers

Eftir samantekt voru LHON sjúklingar 6 talsins, óháð því hvort þeir höfðu farið í klínískt erfðapróf. Því má áætla að algengi sjúkdómsins hér á landi sé um 1/60.000.

Fjöldi einstaklinga með meinvaldandi erfðabrigði sem veldur LHON sjúkdómi var 6 talsins. Af þeim voru 4 með sýnd sjúkdómsins, 3 karlar og 1 kona en 2 voru ekki með sýnd sjúkdómsins, báðar konur. Þessar 2 konur, LHON5 og LHON6 í töflu 6, voru ekki með einkenni sjúkdómsins. Erfðabrigðið sem greindist í öllum þessum einstaklingum var m.3460 G>A: p.(Ala52Thr) í *MT-ND1* geni. Allir LHON sjúklingarnir voru skyldir. Einn sjúklingur með einkenni sjúkdómsins greindist með erfðabrigðið m.3397A>G: p.(Met31Val) og eftir endurskoðun þess er ennþá talið vera meinlaust og því útskýrir það ekki einkennin hjá honum (er ekki í töflu 6). Annar einstaklingur var með einkenni sjúkdómsins en ekkert erfðabrigði sem gæti útskýrt sjúkdóminn hafði greinst hjá honum (er ekki í töflu 6).

Tafla 6. Yfirlit yfir sjúklinga með arfgengt sjóntaugamein Lebers (LHON).

Sjúklingur	Svipgerð	ERG[1]	Gen	Erfðir[2]	Arfgerð[3]	Erfðabrigði	Lífefnabreyting	Flokkur[4]
LHON1	LHON, byrjar að missa sjón 18 ára, alveg blindur 19 ára	Samræmist LHON	*MT-ND1*	Mito-inh	Homopl.	m.3460G>A	p.Ala52Thr	P
LHON2	LHON, einkenni byrja 23 ára	N/A	*MT-ND1*	Mito-inh	Homopl.	m.3460G>A	p.Ala52Thr	P
LHON3	LHON, einkenni byrja 46 ára	Boðflutningur frá depilsvæði til sjónbarkar óeðl.	*MT-ND1*	Mito-inh	Homopl.	m.3460G>A	p.Ala52Thr	P
LHON4	LHON, lögblindur en þó með ratsjón	N/A	*MT-ND1*	Mito-inh	Homopl.	m.3460G>A	p.Ala52Thr	P
LHON5	Eðlileg	N/A	*MT-ND1*	Mito-inh	Homopl.	m.3460G>A	p.Ala52Thr	P
LHON6	Eðlileg	N/A	*MT-ND1*	Mito-inh	Homopl.	m.3460G>A	p.Ala52Thr	P

[1] **ERG:** Electroretinogram (Sjónhimnurit)

[2] **Mito-inh:** Mitochondrial inheritance (Hvatberaerfðir)

[3] **Homopl.:** Homoplasmy (Allar erfðasameindir hvatbera með breytinguna)

[4] **P:** Pathogenic (Meinvaldandi)

Sjónhimnurof

Eftir samantekt voru sjúklingar með sjónhimnurof 13 talsins, óháð því hvort þeir höfðu farið í klínískt erfðapróf. Því má áætla að algengi sjúkdómsins sé 1/28.000.

Alls voru 5 sjúklingar sem höfðu undirgengist klínískt erfðapróf. Þessir sjúklingar tilheyrðu þremur fjölskyldum, sem voru ekki náskyldar. Allir voru með sama erfðabrigðið á X-litningi, c.441G>A í *RS1* geni, sjá töflu 7. Þessi mislestursbreyting veldur snemmkomnum stopptákna og veldur því að amínósýran trýptófan, í stöðu 147, myndast ekki. Afleiðingin er að retínóskítsín próteinið styttist eða mRNA fyrir próteinið verður fyrir markleysuniðurbroti (e. nonsense mediated mRNA decay).

Tafla 7. Yfirlit yfir sjúklinga með sjónhimnurof (RS).

Sjúklingur	Svipgerð	ERG[1]	Gen	Erfðir[2]	Arfgerð[3]	Erfðabrigði	Lífefnabreyting[4]	Flokkur[5]
RS1	RS	N/A	RS1	XL-R	Hemiz.	c.441G>A	p.Trp147*	P
RS2	RS, greindist 1 árs	N/A	RS1	XL-R	Hemiz.	c.441G>A	p.Trp147*	P
RS3	Rs, staðfest með erfðaprófi 4 ára, einkenni fyrir það	N/A	RS1	XL-R	Hemiz.	c.441G>A	p.Trp147*	P
RS4	RS, sjónskerðing 8 ára	N/A	RS1	XL-R	Hemiz.	c.441G>A	p.Trp147*	P
RS5	RS, einkenni 7-8 ára, minnkuð sjónskerpa	Samræmist vægri hrörnun í keilum	RS1	XL-R	Hemiz.	c.441G>A	p.Trp147*	P

[1] **ERG**: Electroretinogram (Sjónhimnurit)

[2] **XL-R:** X-linked Recessive (Kynbundið víkjandi)

[3] **Hemiz.:** Hemizygous (Arfstakur)

[4] *****: Termination/ Stop (Amínósýra myndast ekki, próteinmyndun stöðvast)

[5] **P:** Pathogenic (Meinvaldandi), **LP:** Likely Pathogenic (Líklega meinvaldandi), **VUS:** Variant of Unknown Significance (Erfðabrigði með óþekkta þýðingu)

Usher heilkenni

Eftir samantekt voru sjúklingar með Usher heilkenni 8 talsins, óháð því hvort þeir höfðu farið í klínískt erfðapróf. Því má áætla að algengi sjúkdómsins hér á landi sé um 1/45.000.

Usher sjúklingar sem höfðu undirgenist klínískt erfðapróf voru 4 talsins. Tveir sjúklingar voru með Usher heilkenni tegund 2A (USH2A), einn með Usher heilkenni tegund 2C (USH2C) og einn með óskilgreinda tegund en skv. því meingeni sem fannst ætti að vera með Usher heilkenni tegund 1D (USH1D). Sjúklingur US1 í töflu 8 var með USH2C svipgerðina og greindist með breytingu í *ADGRV1* geni. Sá sjúklingur var með afgerandi erfðaskýringar á sínum sjúkdómi. Sjúklingur US2 og US3 voru með USH2A svipgerðina og með breytingu í *USH2A* geni. Sjúklingur US2 var með afgerandi erfðaskýringu á sínum sjúkdómi en erfðaskýring hjá sjúklingi US3 var talin vera að öllum líkindum skýringin. Sjúklingur US3 var með erfðabrigði sem var áður flokkað með óþekkta þýðingu, erfðabrigðið NM_206933.2 (*USH2A)*: c.10601A>G: p.(Tyr3534Cys) en eftir yfirferð hefur það verið endurflokkað sem líklega meinvaldandi eftir stöðlum ACMG/AMP. Hjá sjúklingi US4 fannst erfðabrigði í *PCDH15* geni á arfblendnu formi. Erfðabrigði í *PCDH15* geni eru þekkt fyrir að valda USH1D ef þau erfast á arfhreinu formi en einnig í tvígena erfðum með erfðabrigðum í *CDH23* geni. Þar sem US4 var eingöngu með breytingu í *PCDH15* geni þá telst hann ekki vera með skýringu á sínum sjúkdómi. Svipgerð hans passar heldur ekki við þá svipgerð sem meingenið veldur.

Tafla 8. Yfirlit yfir Usher sjúklinga.

Sjúklingur	Svipgerð[1]	ERG[2]	Gen	Erfðir[3]	Arfgerð[4]	Erfðabrigði	Lífefnabreyting[5]	Flokkur[6]
US1	USH2C, meðfædd heyrnarskerðing, sjóntap um 12 ára	N/A	*ADGRV1*	AR	Ho	c.9140T>G	p.Leu3047*	P
US2	USH2A, heyrnarskerðing 3-4 ára, RP um 25 ára	Samræmist RP/US	*USH2A*	AR	Ht	c.5907C>G	p.Tyr1969*	P
			USH2A	AR	Ht	c.11867C>G	p.Ser3956*	P
US3	USH2A, heyrnarskerðing frá fæðingu, RP um 41 árs	Samræmist RP/US	*USH2A*	AR	Ht	c.13316C>T	p.Thr4439Ile	P
			USH2A	AR	Ht	c.10601A>G	p.Tyr3534Cys	LP
			USH2A	AR	Ht	c.10564A>G	p.Arg3522Gly	VUS
US4	Sjónhimnuhrörnun um 34 ára, heyrnarskerðing um 39 ára	Fækkun ljósnema, mest keilur. a- og b-bylgjur eðlilegar	*PCDH15*	AR	Ht	c.4571C>T	p.Ser1524Phe	VUS

[1] **USH2A:** Usher heilkenni tegund 2A, **USH2C:** Usher heilkenni tegund 2C

[2] **ERG**: Electroretinogram (Sjónhimnurit), **RP:** Litefnahrörnun í sjónhimnu, **US:** Usher heilkenni

[3] **AR:** Autosomal Recessive (A-litnings víkjandi)

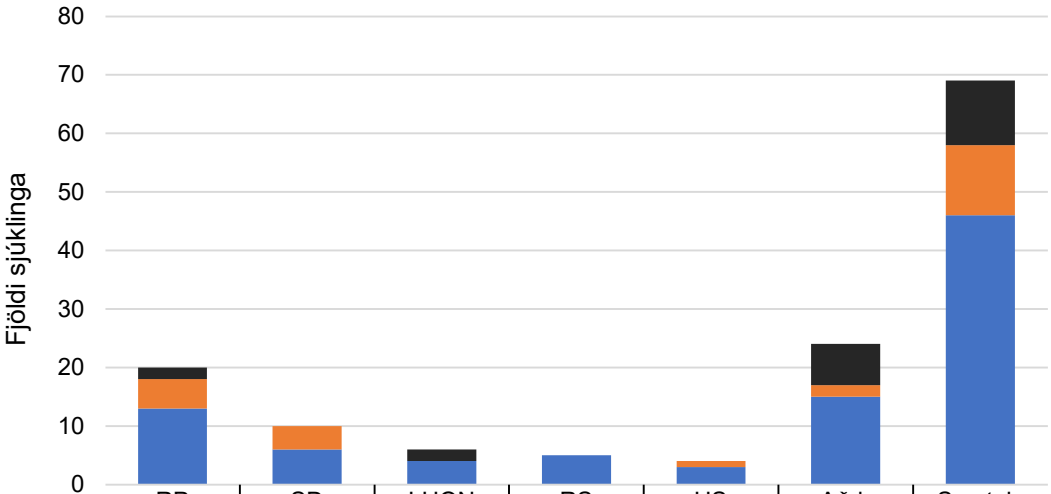
[4] **Ho:**Homozygous (Arfhreinn), **Ht:** Heterozygous (Arfblendinn)

[5] *****: Termination/ Stop (Amínósýra myndast ekki, próteinmyndun stöðvast)

[6] **P:** Pathogenic (Meinvaldandi), **LP:** Likely Pathogenic (Líklega meinvaldandi), **VUS:** Variant of Unknown Significance (Erfðabrigði með óþekkta þýðingu)

Aðrir AHS sjúkdómar

Aðrir AHS sjúkdómar í gagnabankanum voru 14 talsins með alls 24 sjúklingum. Af þessum 24 voru 15 með afgerandi erfðaskýringar, 2 með ekki afgerandi erfðaskýringar (1 með Leber‘s congenital amaurosis og 1 með achromatopsia) og 7 voru með engar erfðaskýringar á sínum sjúkdómi (1 með Leber‘s congenital amurosis, 1 með Stickler syndrome, 1 með familial exudative retinopathy, 1 með achromatopsia og 3 með optic atrophy). Yfirlit þessara sjúklinga er í töflu 9. Það virðst vera erfitt að finna skýringu hjá þeim sem eru með achromatopsiu og optic atrophy, þar sem að enginn er með erfðaskýringu meðal sjúklinga með achromatopsiu og aðeins einn með erfðaskýringu meðal sjúklinga með optic atrophy. Sjúklingurinn með Leber‘s congenital amaurosis, sem finnst ekki erfðaskýring hjá, hefur verið greindur klínískt með achromatopsiu. Hann hefur ekki undirgengist erfðapróf fyrir þeim sjúkdómi. Alls voru 3 sjúklingar með retinoblastoma heilkenni. Þeir voru með 3 mismunandi breytingar; c.2359C>T: p.(Arg787*), c.103C>T: p.(Gln35*) og c.1769delG: p.(Cys590Phefs*21) í *RB1* geni, allt meinvaldandi breytingar.



	RP	SD	LHON	RS	US	Aðrir	Samtals
Engin erfðaskýring	2		2			7	11
Ekki afgerandi	5	4			1	2	12
Erfðaskýring	13	6	4	5	3	15	46

Mynd 17. Samantekt á árangri í erfðagreiningu AHS sjúkdóma. **RP:** Retinitis Pigmentosa, **SD:** Stargardt sjúkdómur, **LHON:** Arfgengt sjóntaugamein Lebers, **RS:** Sjónhimnurof, **Aðrir:** Sundurliðun á öðrum AHS sjúkdómaflokkum má finna á mynd 18.

Mynd 17 tekur saman árangur erfðagreiningar á RP, SD, LHON, sjónhimnurofi og öðrum AHS sjúkdómum. Mynd 18 tekur saman árangur í erfðagreiningu á öðrum AHS sjúkdómum. Um 2/3 AHS sjúklinga eru með erfðaskýringu á sjúkdómi sínum. Tæplega 2/3 RP sjúklinga eru með erfðaskýringu á sínum sjúkdómi, 60% af Stargardt sjúklingum, 2/3 af LHON sjúklingum, allir sjúklingar með sjónhimnurof og 3/4 Usher sjúklingar eru með erfðaskýringu.

Tafla 9. Yfirlit yfir aðra AHS sjúkdómsflokka.

Sjúklingur[1]	Svipgerð	ERG[2]	Gen	Erfðir[3]	Arfgerð[4]	Erfðabrigði	Lífefnabreyting[5]	Flokkur[6]
A1	Rörsýn á vi. auga, hratt versnandi sjón við 22 ára aldur	Hrörnun á ljósnemum í vi. auga. Hæ. auga eðlil.	*CNGB3* *MT-ATP8*	AR Mito-inh	Ht Heteropl.	c.1148del m.8557G>T	p.Thr383Ilefs*13 p.Leu64Phe	P VUS
AS1	Skert sjón, nystagmus og keilu-stafa hrörnun	Samræmist Alström sx, samræmist keilu-stafa hrörnun	*ALMS1*	AR	Ho	c.7542G>A	p.Trp2514*	P
AS2	Skert sjón, nystagmus og keilu-stafa hrörnun	Samræmist Alström sx, samræmist keilu-stafa hrörnun	*ALMS1*	AR	Ho	c.7548G>A	p.Trp2516*	LP
AgS1	Aukinn þrýstingur á sjóntaug	N/A	*JAG1*	AD	Ht	del20p12.1-p12.2	-	P
BD1	Sjóntap byrjar við 5 ára aldur, greindist með hrörnun í sjónhimnu 8 ára	ERG flatt nema við 30 Hz flicker	*CLN3* *CLN3*	AR AR	Ht Ht	1.02-KB del c.944_945dupA	- p.Hys315Glnfs*381	P P
CHM1	RP	Samræmist RP, ERG er flatt	*CHM*	XL-D	Hemiz.	c.476delC	p.Prol59Ginfs*9	LP
CMT1	CMT með sjóntaugabreytingar	Eðlil. ERG en flatt flash VEP	*MFN2*	AD	Ht	c.310C>T	p.Arg104Trp	P
CSNB	Nystagmus, sjónskerðing og fjarsýni. Ekki fölar sjóntaugar, ekki breytingar í sjónhimnu	Flatt ERG	*CABP4*	AR	Ho	c.366+1G>T	Truflun á splæsisetri í innröð 1	LP
XLCSNB1	Nystagmus frá fæðingu, sjónskerðing og mikil nærsýni	Samræmist „incomplete type“ af XLCSNB	*CACNA-1F*	XL-R	Hemiz.	Síðasti basinn í innröð 13 er breyttur	Splæsisetur breytt í innröðum	P
XLCSNB2	Minnkuð sjónskerpa	Samræmist „incomplete type“ af XLCSNB	*CACNA-1F*	XL-R	Hemiz.	Síðasti basinn í innröð 13 er breyttur	Splæsisetur breytt í innröðum	P
LCA1	Blindur frá fæðingu, svipar einnig til Senior-Loken heilkennis	N/A	*CEP290*	AR	Ht	c.774insT	p.Asn250fs	P

LCA2	Með nystagmus frá fæðingu, breytingar í augnbotnum komu snemma	Samræmist RP og skyldum sjúkdómum	*TULP1*	AR	Ho	c.1560C>A	p.Tyr520*	P
OA1	Hrörnun á sjóntaug. Minnkandi sjónskerpa frá 24 ára aldri.	Eðl. ERG	*OPA1*	AR	Ht	c.2334G>A	p.Trp778*	LP
PE1	Húðútbrot og breytingar í augnbotnum	N/A	*ABCC6*	AR	Ho	c.3419G>A	p.Arg1138Gln	P
RB1	Retinoblastoma	N/A	*RB1*	AD	Ht	c.2359C>T	p.Arg787*	P
RB2	Retinoblastoma	N/A	*RB1*	AD	Ht	c.103C>T	p.Gln35*	P
RB3	Retinoblastoma	N/A	*RB1*	AD	Ht	c.1769delG	p. Cys590Phefs*21	P

[1] **A:** Achromatopsia, **AS:** Alström syndrome, **AgS:** Agille syndrome, **BD:** Batten disease, **CHM:** Choroideremia, **CMT:** Charcot-Marie-Tooth disease, **CSNB:** Congenital Stationary Night Blindness, **XLCSNB:** X-linked Congenital Stationary Night Blindness, **LCA:** Leber's Congenital Amaurosis, **OA:** Optic Atrophy, **PE:** Pseudoxanthoma Elasticum, **RB:** Retinoblastoma.

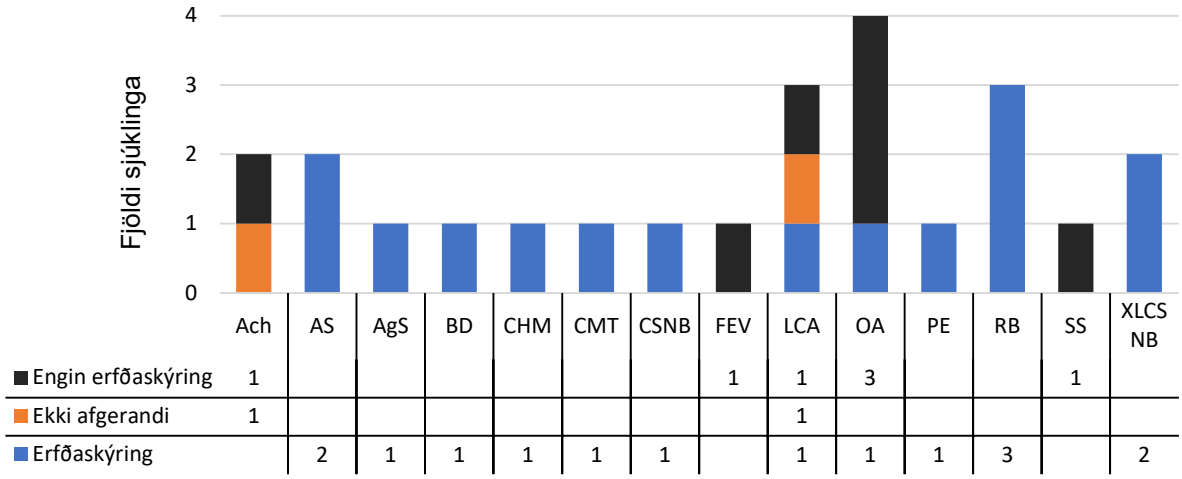
[2] **ERG:** Electroretinogram (Sjónhimnurit)

[3] **AD:** Autosomal Dominant (A-litnings ríkjandi), **AR:** Autosomal Recessive (A-litnings víkjandi), **Mito-inh:** Mitochondrial inheritance (Hvatberaerfðir), **XL-D:** X-linked Dominant (Kynbundið ríkjandi), **XL-R:** X-linked recessive (Kynbundið víkjandi).

[4] **Hemiz.**: Hemizygous (Arfstakur)**, Heteropl**.: Heteroplasmic (Ekki allar erfðasameindir hvatbera með breytinguna), **Ho:**Homozygous (Arfhreinn), **Ht:** Heterozygous (Arfblendinn).

[5] **fs**: Frameshift (Hliðrun á lesramma), ***** : Termination/ Stop (Amínósýra myndast ekki, próteinmyndun stöðvast).

[6] **P:** Pathogenic (Meinvaldandi), **LP:** Likely Pathogenic (Líklega meinvaldandi), **VUS:** Variant of Unknown Significance (Erfðabrigði með óþekkta þýðingu)



Mynd 18. Samantekt á árangri í erfðagreiningu á öðrum AHS sjúkdómum. **Ach:** Achromatopsia, **AS:** Alström syndrome, **AgS:** Alagille syndrome, **BD:** Batten disease, **CHM:** Choroideremia, **CSNB:** Congenital Stationary Night Blindness, **XLCSNB:** X-linked Congenital Stationary Night Blindness, **FEV:** Familial exudative vitreoretinopathy, **LCA:** Leber's Congenital Amaurosis, **OA:** Optic Atrophy, **PE:** Pseudoxanthoma Elasticum, **RB:** Retinoblastoma, **SS:** Stickler syndrome.

5 Umræður

Í samantekt leiddi gagnasöfnun eftirfarandi í ljós: Alls voru 69 AHS sjúklingar með erfðaprót. Um 2/3 AHS sjúklinga eru með erfðaskýringu á sínum sjúkdómi. RP var stærsti flokkurinn (n=20), þar sem 17 meingen fundust en *RLBP1* genið var algengasta meingenið. Algengasta erfðabrigðið hjá Stargardt sjúklingum var c.768G>T (n=5). Meinvaldandi erfðabrigði í LHON sjúklingum var í öllum tilvikum m.3460G>A í *MT-ND1* geni. Sama meinvaldandi erfðabrigðið fannst hjá öllum sjúklingum með sjónhimnurof, *RS1*: c.441G>A: p(Trp147*). Meingen í Usher sjúklingum voru *ADGRV1* og *USH2A*.

5.1 Litefnahrörnun í sjónhimnu: Fjölbreytt erfðaorsök

Algengi RP á Íslandi má miða við að sé um 1/5.600 skv. rannsóknarniðustöðum. Það er svipað og algengi á alþjóðavísu, sem er um 1/4.000 (40, 43) en það getur verið mismunandi eftir heimildum. Hins vegar hefur verið lýst að samanlagt algengi Bandaríkjamanna og Evrópubúa er 1/5.260 (1/ 5.193 í Maine, BNA, 1/6.134 í Danmörku og 1/4.400 í Noregi) sem er á pari við niðustöður rannsóknarinnar (78). Algengi hefur hins vegar mælst 1/2.000 í Våsterbotten-sýslu í Norður-Svíþjóð og er það talið vegna landnemaáhrifa og vegna þess að það er lítið um fólksflutninga á því svæði (79). Niðurstöður leiddu einnig í ljós að erfðaorsakir RP eru fjölbreyttar. Erfðaorsakir RP á Íslandi verða ekki útskýrðar með einu erfðabrigði í einu geni eða fáum genum. Um er að ræða sjúkdóm sem orsakast af mörgum meingenum og mörgum ólíkum erfðabrigðum. Þessi rannsókn staðfestir rannsókn Arndísar Björnsdóttur um að ekki er hægt að útskýra RP sjúkdóminn með landnemaáhrifum, þar sem algengi sjúkdómsins er svipað og hefur verið lýst í heiminum og ekki er um að ræða eitt erfðabrigði sem er ríkjandi í sjúkdóminum.

Algengasta meingenið í RP skv. þessari rannsókn er *RLBP1* genið en 4 sjúklingar eru með staðfestar erfðaorsakir fyrir sjúkdómi sínum vegna erfðabrigða í því geni. Samanborið við stóra danska rannsókn, þar sem 677 AHS sjúklingar voru raðgreindir með NGS tækni, þá fundust 32 meingen í RP sjúklingum og þar á meðal var *RLBP1* genið (n=1). Af þeim er algengasta meingenið í RP samt sem áður *USH2A* genið (n=41), sem er algengasta meingenið í A-litnings víkjandi RP sjúkdómi á alþjóðavísu (43, 80). Japönsk rannsókn greindi frá að algengasta meingenið í RP sjúkdómi í japönsku þýði sé *EYS* genið (n=21) en engin í þeirri rannsókn var með meinvaldandi erfðabrigði í *RLBP1* geni (81).

Einn sjúklingur í þessari rannsókn var með erfðaskýringar vegna meingensins *RHO*, sem er jafnframt algengasta meingenið í A-litnings ríkjandi erfðum á alþjóðavísu (43). Í rannsókn Arndísar árið 2004 fundust engar breytingar í því geni í íslenskum RP sjúklingum (71). Mögulegar skýringar á því gætu verið að tæknin á þeim tíma hafi einfaldlega ekki verið nægileg til þess að greina erfðabrigðin eða um fólksflutninga hafi verið að ræða, þ.e. nýir einstaklingar koma inn í samfélagið.

Í þessari rannsókn voru 35% RP sjúklinga ekki með erfðaskýringu eða ekki afgerandi erfðaskýringu á sínum sjúkdómi. Skýringin gæti verið sú, sem og fyrir 1/3 AHS sjúklinga sem eru ekki með erfðaskýringu, að um er að ræða 1) óþekkt meingen sem eiga eftir að uppgötvast, 2) meinvaldandi erfðabrigði á stjórnsvæðum gena eða djúpt í innröðum gena, 3) hýpómorfískar samsætur, 4) umhverfur (e. inversions) í genum, 5) breytigen, 6) byggingargallar (e. structural variants) eða 7) tví – eða fjölgena erfðir.

5.1.1 Erfðabrigðið *PRPF31*:c.1073+5G>A

Sjúklingarnir RP10 og RP11 voru arfhreinir fyrir sama erfðabrigðinu, NM_015629.3 (*PRPF31*): c.1073+5G>A. Eftir samantekt var þetta erfðabrigði endurflokkað úr erfðabrigði með óþekkta þýðingu yfir í líklega meinvaldandi, skv. stöðlum ACMG/AMP. Erfðabrigðinu hefur verið lýst í dönskum sjúklingum, þá á arfblendnu með öðru erfðabrigði sem er með óþekkta þýðingu (80). Þetta erfðabrigði eyðileggur varðveitta GT-röð í splæsisetrum, strax á eftir táknröð 10 í *PRPF31* geni og veikir splæsingu, skv. spáforritinu Alamut. Þetta er sjaldgjæft erfðabrigði, þar sem tíðni þess er lágt í heiminum (0,011%) skv. gnomAD gagnabankanum. Hins vegar er tíðni erfðabrigðisins hærra í íslensku þýði, um 0,24% (tölur fengnar frá Patrick Sulem í Íslenskri erfðagreiningu). Ef Hardy-Weinberg jafnan er notuð til þess að ákvarða hversu margir eru arfhreinir í íslensku þýði út frá þessari samsætutíðni þá er það u.þ.b. 2 einstaklingar, sem samsvarar hversu margir hafa fundist við klíníska erfðafræðiþjónustu. Blueprint Genetics hefur 3 sjúklinga með þetta erfðabrigði á arfhreinuformi á skrá í sínum gagnagrunni. Gera má ráð fyrir, með Hardy-Weinberg jöfnunni, að fjöldi arfbera fyrir þessu erfðabrigði á Íslandi séu um 1.744 talsins. En RP tengt erfðabrigðum í *PRPF31* geni eru þekkt fyrir að erfast ríkjandi (OMIM: 606419). Hvernig stendur þá á því að sjúklingar RP10 og RP11 eru þeir einu sem hafa fundist með þetta erfðabrigði þegar áætlaðir arfberar hafa ekki fengið sjúkdóminn? Ein skýringin er sú að erfðabrigðið c.1073+5G>A veldur ekki ríkjandi RP heldur víkjandi. Það hefur verið greint frá erfðabrigði í *PRPF31* geni sem veldur víkjandi RP í HGMD gagnagrunninum. Það erfðabrigði er c.855+3G>C, sem veldur svipaðri breytingu og erfðabrigðið c.1073+5G>C, þ.e.a.s. eyðileggur varðveitta GT-röð í splæsisetrum beint á eftir táknröð (82).

Við teljum því að um sé að ræða erfðabrigði sem veldur víkjandi RP sjúkdómi og kemur það heim og saman við fræðin. Báðir RP sjúklingarnir, RP10 og RP11, sýndu seinkomið afbrigði RP sjúkdómsins, þar sem þeir byrjuðu að finna fyrir einkennum/greinast 30-40 ára. Þar sem samsætutíðni erfðabrigðisins er töluvert hærri hér á landi heldur en annars staðar þá er mögulegt að um landnemaáhrif fyrir þetta tiltekna erfðabrigði sé að ræða.

5.1.2 Erfðabrigðið *RPE65*: c.1409C>G: p.(Pro470Arg)

Sjúklingur RP18 var arfblendinn um 4 erfðabrigði í 4 genum, *RPE65, PRPF8, MAK, KIAA1549* genum. Öll þessi gen eru þekkt meingen fyrir víkjandi RP sjúkdóm nema *PRPF8* sem veldur ríkjandi sjúkdómi. Öll þessi erfðabrigði voru upphaflega flokkuð sem óþekkt þýðing og var því horft sérstaklega til erfðabrigðisins í

PRPF8 geni sem mögulega erfðaorsök, þar sem það veldur ríkjandi sjúkdómi og sjúklingur er arfblendinn. Hins vegar eftir endurmat og skv. stöðlum ACMG/AMP, þá var erfðabrigðið *RPE65*:c.1409C>G: p.(Pro470Arg) endurskilgreint sem líklega meinvaldandi. Amínósýran prólín í stöðu 470 í próteinafurð *RPE65* gensins, retínóíð ísómeróhýdrólasi, er vel varðveitt á milli tegunda og í gegnum þróunarsöguna, sem þýðir að riðlun á henni verður líklega ekki þolin. Henni er skipt út fyrir arginín en það er nokkur eðlismunur á milli þessara tveggja amínósýra [Grantham distance = 103 (0-215, 0=enginn munur, 215= mesti munur)]. Það hefur áður verið lýst breytingu á arfhreinu formi, sem veldur því að prolín í stöðu 470 í próteininu er skipt út fyrir leusín, í Leber's congenital amaurosis (83). Í stöðu 469 í próteininu er glýsín sem er mikilvægt fyrir ensímvirkni þess. Líklega myndar hún vetnistengi við tiltekna histadín amínósýru í próteininu og hefur áhrif á hliðarkeðjur hennar, sem eykur getu histadíns til þess að bindast við járn kó-faktor, sem er forsendan fyrir ensímvirkninni. Ein rannsókn sýndi að ef glýsini var skipt út í stöðu 469 fyrir alanín eða glútamat þá minnkaði ensímvirknin (84).

Við töldum því mikilvægt að kanna þetta erfðabrigði betur, þar sem þetta er viðkvæmt svæði í geninu fyrir breytingum. En vandinn var sá að erfðabrigði í *RPE65* geni valda víkjandi RP sjúkdómi. Við ákváðum að kanna hvort að gætu verið til erfðabrigði sem valda ríkjandi RP sjúkdómi í þessu geni. Bowne og félagar greindu frá árið 2011 að RP í írskri fjölskyldu mætti rekja til arfblendinnar breytingar í stöðu 477 í retínóíð ísómeróhýdrólasa próteininu, þar sem asparssýra verður glýsin (p.D477G) og um væri að ræða ríkjandi sjúkdóm. Þetta var jafnframt fyrsta lýsingin á því að erfðabrigði í *RPE65* geni getur valdið A-litnings ríkjandi RP (85). Í kjölfarið hefur fjöldi rannsókna sýnt einnig fram á að p.D477G stökkbreytingin veldur ríkjandi RP (86, 87). Þar sem breytingin hjá sjúklingi RP18 er eingöngu 7 amínósýrum frá breytingunni sem veldur ríkjandi RP þá gæti verið mögulegt en alls ekki víst að um erfðabrigði sem veldur ríkjandi RP sé að ræða. Fjölskyldusaga sjúklingsins styður samt sem áður ekki að um erfðabrigði, sem veldur ríkjandi sjúkdómi, er að ræða, þar sem hann er stakt tilfelli í fjölskyldu. Hins vegar hefur verið greint frá því að tjáning ríkjandi stökkbreytinga í *RPE65* geni sé breytileg á milli einstaklinga. Einkenni geta verið allt frá því að vera væg yfir í að vera alvarleg, sem líkist helst choroideremia (88). Það er dæmi um að í ríkjandi erfðum getur tjáning meingena verið breytileg, sumir fá sjúkdóminn en aðrir ekki og ekki er fyllilega vitað hvers vegna.

5.1.3 Tvígena erfðir

Við framkvæmd þessarar rannsóknar kom í ljós að tveir sjúklingar, RP1 og RP2, hafa greinst arfblendnir með erfðabrigði í ólíkum meingenum, sem valda víkjandi RP sjúkdómi en sjúklingarnir sýna svipgerð hans. Það er möguleiki á að próteinafurðir þessara gena taki þátt í sama líffræðilega ferli og gæti það útskýrt af hverju einstaklingar með slíka arfgerð fá sjúkdóminn, svokallaðar tvígena erfðir. Próteinafurðir meingena í RP sjúkdómi eru margar, eins og sést í töflu 2. Þannig er möguleiki að tvö ólík prótein, sem hafa orðið fyrir einhvers konar breytingu, hafi áhrif á hvort annað í sameiginlegu líffræðilegu ferli, með því að magna meinvaldandi áhrif hvors annars upp og valdi því að einstaklingur fái sjúkdóminn.

Tvígena erfðum hefur verið lýst í RP, m.a. í sjúklingum sem eru arfblendnir um meinvaldandi erfðabrigði í *PRPH2/RDS* og *ROM1* genum (89), þar sem próteinafurð *ROM1* gens tekur þátt í myndun 4.stigs byggingu próteinafurðar *PRPH2*/*RDS* gensins (90, 91). Sjúklingur RP1 var arfblendinn í *ABCA4* og *CDH23* genum um erfðabrigði með óþekkta þýðingu. Erfðabrigði í *ABCA4* geni eru þekkt m.a. fyrir að valda Stargardt sjúkdómi eða RP sem erfist bæði víkjandi (OMIM: 601691) og erfðabrigði í *CDH23* geni er þekkt fyrir að valda Usher heilkenni 1d sem erfist víkjandi (OMIM: 601067). Því er um að ræða 2 erfðabrigði sem tengjast ekki fyllilega svipgerð sjúklings en hann er með seinkomið RP. Hann fór í skoðun vegna gruns um RP 46 ára, sem myndi teljast seinkomið RP. Það er möguleiki á að próteinafurðir þessara beggja gena gætu haft áhrif á hvort annað og valdið sjúkdómnum síðar á ævinni. Sjúklingur RP2 var arfblendinn fyrir meinvaldandi erfðabrigði í *EYS* geni en arfblendinn fyrir 3 erfðabrigðum með óþekkta þýðingu í genum *PROM1*, *ABCA4* og *PDEB*, sem eru öll þekkt fyrir að valda víkjandi RP sjúkdómi. Þessi arfðgerð útskýrir ekki sjúkdóminn hjá þessum sjúklingi. Hins vegar lýsti dönsk rannsókn tvígena erfðum í *EYS* geni með *CDH23* geni í RP sjúklingi með væga heyrnarskerðingu (80). Því er mögulegt en alls ekki víst að um sé að ræða flóknar og sjaldgjæfar tvígena erfðaorsakir hjá sjúklingum RP1 og RP2.

5.2 Arfblendni um meinvaldandi erfðabrigði í Stargardt sjúkdómi

Út frá niðurstöðum rannsóknar má áætla að algengi Stargardt sé um 1/18.000 en það er nokkuð lægra en því sem hefur verið lýst í heiminum, frá 1/8.000 til 1/10.000 (47). Mögulegar ástæður eru ræddar í kafla 5.6. Algengasta tegund erfðabrigða í *ABCA4* geni hjá íslenskum Stargardt sjúklingum eru mislestursbreytingar, um 75% erfðabrigða (58% ef eingöngu eru talin meinvaldandi og líklega meinvaldandi erfðabrigði). Þetta svipar til þess sem hefur verið lýst á alþjóðavísu en áætlað er að um 70% breytinga eru mislestursbreytingar (92). Algengasta erfðabrigðið var c.768G>T. Þetta erfðabrigði er algengt í hollenskum og sænskum sjúklingum (93, 94)

Þrír sjúklingar voru eingöngu með eitt erfðabrigði (30%), sjúklingar SD5, SD6 og SD9, öll meinvaldandi nema hjá SD9 sem er með óþekkta þýðingu. Það hlutfall samrýmist því hlutfalli sem finnast eingöngu eitt erfðabrigði hjá þýskum sjúklingum (95) en um 24,5% á alþjóðavísu (92). Sjúklingarnir SD5 og SD6 voru báðir með c.768G>T erfðabrigðið og höfðu það sameiginlegt að einkenni byrja/greinast um 50 ára aldur og að pattern ERG var flatt. Sjúklingur SD9 var með erfðabrigðið c.4538A>C og einkenni byrjuðu 28 ára. Erfðabrigðið hjá honum er flokkað með óþekkta þýðingu en eftir keyrslu í lífefnahermum (la. *In Silico*) þá kom í ljós að þetta erfðabrigði er að öllum líkindum meinvaldandi. Samt sem áður er það ekki nóg eitt og sér til þess að endurflokka erfðabrigðið. Það eru kenningar um hvort að einstaklingar, sem eru arfblendnir fyrir einu meinvaldandi erfðabrigði í *ABCA4* geni, geti þróað með sér aldursbundna hrörnun í augnbotnum (e. age-related macular degeneration, AMD) (95-97). Sænsk rannsókn greindi frá því að einstaklingar sem voru arfberar fyrir c.768G>T erfðabrigðinu sýndu hrörnunarbreytingar á depilsvæði (94). Þetta styður að arfberar fyrir meinvaldandi erfðabrigðum gætu verið í aukinni hættu á að fá AMD. Að vísu var einn arfberi með c.768G>T breytinguna í þessari rannsókn en ekki, að því sem við best vitum, með

augnvandamál. Sá einstaklingur greindist með breytinguna því hann fór í foreldrarannsókn til að skera úr um þýðingu erfðabrigða hjá barni sínu. Þessi einstaklingur hefði að öllum líkindum verið spurður um hvort hann væri með augnvandamál þegar hann kom í klínískt erfðapróf. Það fundust engin gögn um það. Sjúklingur SD8 er arfblendinn um meinvaldandi erfðabrigði í *ABCA4* geni ásamt erfðabrigðinu c.5603A>T, sem talið er vera áhættuþáttur ef það er á annarri samsætunni á móti meinvaldandi erfðabrigði (98). Blueprint Genetics hélt rafræna ráðstefnu 11. maí 2020, þar sem eitt af umfjöllunarefnunum var umræddur áhættuþáttur. Sýnt hefur verið fram á að tíðni áhættuþáttsins er marktækt aukin hjá 7.500 Stargardt sjúklingum, sem voru annaðhvort með annað meinvaldandi eða líklega meinvaldandi erfðabrigði, borið saman við heilbrigða viðmiðunareinstaklinga (Óbirt gögn).

5.3 Erfðabrigðið m.3460G>A og lág sýnd kvenna í LHON

Niðurstöður rannsóknar leiddu í ljós að algengi LHON á Íslandi sé um 1/60.000. Það er nokkuð lægra en því sem hefur verið lýst í heiminum, frá 1/27.000 til 1/45.000 (53). Mögulegar ástæður eru ræddar í kafla 5.6. Erfðabrigðið m.3460G>A er eitt af þremur algengustu erfðabrigðum sem valda sjóntapi í LHON sjúklingum á alþjóðavísu. Þetta erfðabrigði fannst hjá öllum íslenskum LHON sjúklingum. Þeir eru allir skyldir. Því var ekki um að ræða séríslenskt erfðabrigði.

Einstaklingarnir LHON4 – 6 í töflu 6 eru allar konur. Aðeins LHON4 sýnir merki um sjúkdóminn en hinar sýna engin merki, þrátt fyrir að vera með m.3460G>A breytinguna. Líkt og tekið var fram í kafla 1.4.5 gæti skýringin verið að breytigen á X-litningi hafi áhrif eða estrógenstyrkur (verndandi áhrif). Sjúklingur LHON4 fór í greiningu 47 ára, sem er á þeim tíma sem tíðahvörf eiga sér stað og estrógenstyrkur í blóði lækkar. Gæti verið að það sé skýringin á því að þessi sjúklingur fékk sjúkdóminn þá? Hins vegar var sjúklingur LHON5 70 ára þegar hún fer í erfðapróf og var ekki, eftir því sem við best vitum, með merki um augnsjúkdóm. Skýringin gæti mögulega verið að sjúklingur LHON5 var á uppbótameðferð vegna tíðahvarfa en LHON4 ekki. Ekki er vitað fyrir víst hver skýringin er. Umhverfisþættir hafa líka mikið að segja í LHON sjúkdómi, þar sem sýnt hefur verið fram á að reykingar og tóbaksnotkun margfaldar líkurnar að þróa með sér sjúkdóminn hjá þeim sem bera erfðabrigðið (99). Því er þessum sjúklingum ráðlagt að neyta ekki slíkra vara.

5.4 Landnemaáhrif í sjónhimnurofi

Niðurstöður rannsóknar leiddu í ljós að algengi sjónhimnurofs hér á landi er 1/28.000. Það er nokkuð lægra en því sem hefur verið lýst í heiminum, frá 1/5.000 til 1/20.000 (56, 57). Mögulegar ástæður eru ræddar í kafla 5.6.

Allir sjúklingar sem hafa undirgengist klínískt erfðapróf voru með sömu breytinguna NM_000330.3 (*RS1*): c.441G>A: p.(Trp147*), einnig þekkt sem p.W147X. Um er að ræða 3 fjölskyldur sem eru, eftir okkar bestu vitund, ekki náskyldar skv. Ættfræðigagnagrunni erfðafræðinefndar Háskóla Íslands. Þessu erfðabrigði hefur ekki verið lýst áður í HGMD, ClinVar né gnomAD gagnagrunnunum. Þetta þýðir að um er

að ræða séríslenskt erfðabrigði. Þar sem algengi sjúkdómsins er ekki hærra hér heldur en annars staðar er ekki um eiginleg landnemaáhrif að ræða heldur landnemaáhrif fyrir þetta tiltekna erfðabrigði. Bandarísk rannsókn greindi frá erfðabrigði í *RS1* geni í sjónhimnurofi, í sjúklingum með íslenska forfeður en sú breyting var c.375-378delAGAT í táknröð 5, ólíkt þeirri breytingu sem fannst í íslenskum sjúklingum með sjónhimnurof (100). Því er líklegt en alls ekki víst að p.W147X breytingin er séríslensk breyting og allir þessir sjúklingar, þ.á.m. þeir sem hafa ekki undirgengist erfðapróf, með þessa tilteknu breytingu.

5.5 *ADGRV1* og *USH2A* í Usher heilkenni

Niðurstöður rannsóknar leiddu í ljós að algengi Usher heilkennis á Íslandi sé um 1/45.000. Það er töluvert lægra en því sem hefur verið lýst í heiminum, 1/6.000. Mögulegar ástæður eru ræddar í kafla 5.6.

Arndís Björnsdóttir lýsti, árið 2004, 3 Mb stóru svæði á 5q14 litningasvæði, sem var sameiginlegt hjá fjórum Usher sjúklingum með tegund 2C (USH2C). Síðar var þetta svæði skilgreint sem *ADGRV1* meingenið fyrir USH2C. Í þessari rannsókn var samt sem áður aðeins einn Usher sjúklingur með meinvaldandi erfðabrigði í *ADGRV1* geni sem útskýrði sjúkdóm hans. Tveir Usher sjúklingar voru með meinvaldandi erfðabrigði í *USH2A* og það því algengasta meingenið í þessum sjúkdómsflokki í þessari samantekt. Í danskri rannsókn var algengasta meingen fyrir Usher heilkenni einnig *USH2A* (80).

5.6 Takmarkanir

Algengi Stargardt sjúkdóms, sjónhimnurofs, arfgengs sjóntaugamein Lebers og Usher heilkennis í þessari rannsókn voru nokkuð lægra en á alþjóðavísu. Tvær mögulegar skýringar gætu verið á því. Fyrri skýringin er sú að þessi rannsókn nær ekki utan um hinn raunverulega fjölda einstaklinga með þessa sjúkdóma, þar sem sjúklingar gætu hafa verið greindir á sjálfstætt starfandi augnlækningastofum. Samt sem áður ætti fjöldi sjúklinga hjá Miðstöðinni að endurspegla fjöldann í landinu. Seinni skýringin er sú að sjúkdómarnir eru sjaldgjæfari hérlendis en annars staðar. Ísland er fámennt land og því er mögulegt að seinni skýringin gæti átt við þar sem samsætutíðni meinvaldandi erfðabrigða vex í öðru veldi þegar þýðið stækkar, sbr. jafna Hardy-Weinberg. Heilbrigðisþjónusta, uppvinnsla og utanumhald þessara sjúklinga er það gott hér á landi að hverfandi líkur eru á að ástæðan gæti verið vangreining.

Helstu og augljóslegustu takmarkanir þessarar rannsóknar eru að sjúklingar hafa komið í klínískt erfðapróf yfir langt tímaskeið, um 16 ár. Aðferðir, tækni og þekking til þess að greina þessa sjúkdóma hefur ekki verið sú sama yfir þetta tímabil. Hæfni til þess að greina sjúkdómana hefur þróast hratt á seinustu árum og gildir ekki hið sama um þá sem fóru í erfðapróf árið 2004 og þá sem fóru árið 2020. Helstu takmarkanir erfðaprófa í dag eru að þau greina illa umhverfur, erfðabrigði á stjórnsvæðum gena, erfðabrigði djúpt í innröðum gena og byggingargalla. Þegar slík tækni mun standa til boða fyrir klínísk erfðapróf þá gæti það varpað ljósi á mögulegar erfðaskýringar hjá sjúklingum sem hafa engar.

Við gagnasöfnun var farið yfir komur einstaklinga sem hafa undirgengist erfðapróf fyrir AHS á ESD. Skráningakerfi deildarinnar, eins og önnur skráningarkerfi, eru ekki fullkomin. Hins vegar var yfirferð þessarar rannsóknar svo ýtarleg að líkur á því að einhver hafi farið framhjá henni eru hverfandi. Einnig voru notuð ICD10 númerin H35.5 (arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu) og Z82.1 (fjölskyldusaga um blindu eða sjónskerðingu) frá LSH og SAk og H35.5 frá Miðstöðinni til hliðsjónar í þessari rannsókn. Skráningarkerfi ICD10 er ófullkomið kerfi. Í því felst m.a. mannlegt eðli, þar sem sjúklingar geta fengið rangt ICD10 númer eða ekki fengið það yfir höfuð. Það getur verið erfitt að breyta ICD10 númeri sem viðkomandi hefur fengið, ef hann fékk rangt númer. Það er einnig rétt að taka það fram að sjúklingar fá ICD10 númer í samræmi við þá þekkingu sem var til staðar á þeim tíma sem það var gefið. Samt sem áður er rétt að taka það fram að þessi takmörkun á ekki endilega við þessa rannsókn þar sem þessir listar voru notaðir til hliðsjónar, til að ganga úr skugga um að einhverjir höfðu farið framhjá við gagnaöflun á ESD.

5.7 Ályktun og framhald

Arfgengir hrörnunarsjúkdómar í sjónhimnu er stór og flókinn sjúkdómahópur með margvíslegar erfðaorsakir, þar sem svipaðar svipgerðir geta orsakast af mörgum meingenum og erfðabrigði geta verið í fleira en einu geni. Markmið rannsóknarinnar var að 1) varpa ljósi á og kortleggja erfðaorsakir AHS á Íslandi, 2) meta árangur í erfðagreiningu þeirra og 3) endurmeta erfðbrigði, sem voru ýmist talin vera meinlaus eða með óþekkta þýðingu. Okkur tókst að kortleggja erfðaorsakir þessara sjúkdóma og varpa ljósi á hverjar þær eru í þessum sjúklingahóp. Um 2/3 sjúklinga voru með erfðaskýringu á sínum sjúkdómi eftir endurmat erfðabrigða. Það hlutfall er það sama og hefur verið greint frá á alþjóðavísu (19, 23, 24). Eftir endurmat á erfðabrigðum í þessari rannsókn þá voru erfðabrigði hjá 6 sjúklingum endurmetin sem meinvaldandi/ líklega meinvaldandi. Af þeim 6 voru 5 með erfðaskýringar á sínum sjúkdómi. Við munum láta þessa sjúklinga vita af því.

Litefnahrörnun í sjónhimnu stendur upp úr þar sem erðfaorsakir eru fjölbreyttar og flóknar. Það er óvenjulegt að svona margar erfðaorsakir geta valdið sömu svipgerð og sama sjúkdómsganginum. Upplýsingar sem fengust við framkvæmd þessarar rannsóknar er mikilvæg þekking til að auka líkur á meðferðarmöguleikum og styðja við erfðaráðgjöf fyrir sjúklinga og fjölskyldumeðlimi/ ættmenni. Ef reynist rétt að arfberar í Stargardt sjúkdómi gætu verið í aukinni áhættu á að fá AMD þá væri hægt að bjóða upp á aukið eftirlit hjá slíkum fjölskyldum. Erfitt hefur reynst að finna annað erfðabrigðið í *ABCA4* geni hjá ákveðnum hluta Stargardt sjúklinga. Það bendir til að það þurfi betri aðferðir við erfðabrigðaleit í því geni og frekari rannsóknir á svæðum í geninu sem hafa áður verið ekki talin skipta máli. Það virðist vera að allir sjúklingar með sjónhimnurof eru með sömu breytinguna, p.W147X og slík þekking getur leitt til þess að ef grunur vaknar um sjúkdóminn þá er hægt að senda viðkomandi einstakling í erfðapróf fyrir umrædda breytingu. Það er bæði fljótlegra og ódýrar heldur en að raðgreina allt *RS1* genið.

Það kom á óvart að enginn sjúklingur í rannsóknarúrtakinu hafði undirgengist erfðapróf fyrir Sveinsson‘s chororetinal atrophy, þar sem að sjúkdómurinn er algengur hér á landi og erfist A-litnings ríkjandi. Þrjár skýringar gætu legið þar að baki. 1) Sjúkdómurinn skerðir ekki lífsgæði sjúklinga og þeir leita sér síður heilbrigðisþjónustu eða allavega ekki fyrr en þeir eru komnir á gamalsaldur. 2) Augnlæknar eru færir um að meta, með augnbotnaskoðun, hvort um er að ræða sjúkdóminn og því ekki þörf á erfðaprófi. 3) Ekki eru til neinar fyrirbyggjandi eða mögulega fyrirbyggjandi meðferðir við sjúkdóminum, þar sem erfðapróf eru hentug til þess að taka afstöðu varðandi slíkar meðferðir. Af einhverjum ástæðum hafa þessir sjúklingar ekki komið í klínískt erfðapróf á ESD og er það væntanlega út af einhverjum af þessum fyrrnefndum ástæðum eða jafnvel samspil þeirra allra.

Framtíðarverkefni vísindamanna er að bera kennsl á og lýsa þeim meingenum eða erfðabrigðum sem erfitt er að finna. Bæði bera kennsl á óþekkt meingen, umhverfur í meingenum og svæði í erfðamenginu sem eru ekki lesinn en hafa áhrif á sjúkdóminn. Slík svæði myndu vera stjórnunarsvæði gena, erfðabrigði djúpt í innröðum, breytigen og svæði sem valda byggingargöllum, í þekktum eða óþekktum meingenum.

Verkefnið hefur verið styrkt af Nýsköpunarsjóði námsmanna til að yfirfæra gögn í vísindagrein á ensku, til að birta í alþjóðlegu augn- og/eða erfðafræðitímariti. Einnig til þess að halda áfram með verkefnið og komast nær erfðaskýringu hjá sjúklingum sem hafa engar. Einnig verða Stargardt sjúklingar líklega rannsakaðir betur í samstarfi við Þór Eysteinsson. Að auki verða gögnin notuð til þess að setja upp gagnabanka í Heilsugátt til þess að auðvelda heilbrigðisstarfsfólki að þjónusta þessa sjúklinga. Slíkt getur auðveldað heilbrigðisstarfsfólki að vera meðvitað um hvort að genalækningar eru komnar á markað fyrir sjúklinga með ákveðið meingen eða til þess að geta upplýst sjúklinga um lyfjaprófanir svo þeir hafi möguleika á því að geta boðið sig fram, ef þeir kjósa svo. Enn sem komið er eru ekki komnar genalækningar á markað sem gætu nýst íslenskum AHS sjúklingum. Hins vegar eru genalækningar fyrir sjónhimnurof að hefja 2. fasa (NCT02317887) og vænta má niðurstaðna í júlí 2025. Genalækningar fyrir stökkbreytingar í *RLBP1* geni eru að hefja 2. fasa (NCT03374657). *RLBP1* genið var algengast meingenið í RP sjúklingum, alls 4 sjúklingar. Einnig hafa meðferðaprófanir fyrir choroideremia lokið 2. fasa (NCT02553135) en einn íslenskur sjúklingur er með staðfesta erfðaorsök fyrir sjúkdómnum.

Þessi samantekt á klínískum erfðarannsóknum AHS sjúklinga gerði það að verkum að auðvelt var að kanna hvort að ákveðin erfðabrigði voru að finnast endurtekið í þessum sjúklingum. Tveir sjúklingar fengu erfðaskýringu á sínum sjúkdómi með þessum máta. Það voru sjúklingarnir RP10 og RP11 með erfðabrigðið c.1073+5G>T á arfhreinu formi í *PRPF31* geni. Eftir því sem fleiri sjúklingar með AHS koma í klínískt erfðapróf á ESD eykur það líkurnar á því að erfðabrigði með óþekkta þýðingu verði endurflokkuð sem meinvaldandi/ líklega meinvaldandi og fleiri fá erfðaskýringu á sínum sjúkdómi.

Heimildaskrá

1. World Health Organization. Blindness and vision impairment. 2019. [Sótt 28. febrúar 2020]. Aðgengilegt á: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment
2. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health. 2017;5(9):e888-e97.
3. Sahel J-A, Bennett J, Roska B. Depicting brighter possibilities for treating blindness. Science Translational Medicine. 2019;11(494):eaax2324.
4. Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, Da Silva Cunha A, Woo SJ, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. Progress in Retinal and Eye Research. 2018;63:107-31.
5. Byszewska A, Konopińska J, Kicińska AK, Mariak Z, Rękas M. Canaloplasty in the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma: Patient Selection and Perspectives. Clin Ophthalmol. 2019;13:2617-29.
6. Willoughby CE, Ponzin D, Ferrari S, Lobo A, Landau K, Omidi Y. Anatomy and physiology of the human eye: effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function - a review. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2010;38:2-11.
7. Wang W, Qian X, Song H, Zhang M, Liu Z. Fluid and structure coupling analysis of the interaction between aqueous humor and iris. BioMedical Engineering OnLine. 2016;15(S2):569-86.
8. Angi M, Kalirai H, Coupland SE, Damato BE, Semeraro F, Romano MR. Proteomic Analyses of the Vitreous Humour. Mediators of Inflammation. 2012;2012:1-7.
9. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's anatomy for students. Third edition ed. Canada: Churchill Livingstone Elsevier; 2015.
10. Grzybowski A. General structure and function of the retina. Acta Ophthalmologica. 2016;94(S256).
11. Kaur C. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. Clinical Ophthalmology. 2008:879.
12. Mahabadi N, Al Khalili Y. Neuroanatomy: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. [Sótt 3. mars 2020]. Aðgengilegt á: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545310/.
13. Richard. The Neuronal Organization of the Retina. Neuron. 2012;76(2):266-80.
14. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: Development and disease. Progress in Retinal and Eye Research. 2014;42:44-84.

15. Purves D AG, Fitzpatrick D, et al. Neuroscience. Sunderland (MA): Sinauer Associates. 2001 [Sótt 3. mars 2020]. Aðgengilegt á: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10885/.

16. Molday RS, Moritz OL. Photoreceptors at a glance. Journal of Cell Science. 2015;128(22):4039-45.

17. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. Progress in Retinal and Eye Research. 2010;29(5):335-75.

18. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De La Villa P, Lax P, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. Progress in Retinal and Eye Research. 2014;43:17-75.

19. Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, Daiger SP, Birch DG, Ash JD, et al. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. Translational Vision Science & Technology. 2018;7(4):6.

20. Lacy GD, Abalem MF, Musch DC, Jayasundera KT. Patient-reported outcome measures in inherited retinal degeneration gene therapy trials. Ophthalmic Genet. 2020:1-6.

21. Lee K, Garg S. Navigating the current landscape of clinical genetic testing for inherited retinal dystrophies. Genet Med. 2015;17(4):245-52.

22. Retinal Information Network. The University of Texas-Houston Health Science Center. 2020 [Uppfært 14. febrúar 2020]. [Sótt 6. mars 2020]. Aðgengilegt á: https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm.

23. Cursiefen C, Cordeiro F, Cunha-Vaz J, Wheeler-Schilling T, Scholl HPN. Unmet Needs in Ophthalmology: A European Vision Institute-Consensus Roadmap 2019-2025. Ophthalmic Res. 2019;62(3):123-33.

24. Ziccardi L, Cordeddu V, Gaddini L, Matteucci A, Parravano M, Malchiodi-Albedi F, et al. Gene Therapy in Retinal Dystrophies. Int J Mol Sci. 2019;20(22).

25. Miyadera K, Kato K, Boursnell M, Mellersh CS, Sargan DR. Genome-wide association study in RPGRIP1 −/− dogs identifies a modifier locus that determines the onset of retinal degeneration. 2012;23(1-2):212-23.

26. Forman OP, Hitti RJ, Boursnell M, Miyadera K, Sargan D, Mellersh C. Canine genome assembly correction facilitates identification of a MAP9 deletion as a potential age of onset modifier for RPGRIP1-associated canine retinal degeneration. 2016;27(5-6):237-45.

27. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. Doc Ophthalmol. 2018;136(1):1-26.

28. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. The Funduscopic Examination. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston: Butterworths. 1990. [Sótt 7. mars 2020] Aðgengilegt á: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221/.

29. Rodenbeck SJ, Mackay MD. Examining the Ocular Fundus in Neurology. Current Opinion in Neurology 2019;32:105-10.

30. Martin R. Cornea and anterior eye assessment with slit lamp biomicroscopy, specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy. Indian J Ophthalmol. 2018;66(2):195-201.

31. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center. 2005. [Sótt 7. mars 2020]. Aðgengilegt á: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11533/.

32. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch Ophthalmol. 1995;113(3):325-32.

33. Fahim AT, Daiger SP, Weleber RG. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. Seattle (WA): University of Washington. 2000. [Uppfært 19. janúar 2017]. [Sótt 8. mars 2020]. Aðgengilegt á: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/.

34. Perlman I. Electroretinogram: ERG. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center. 2001 [Sótt 10. mars 2020]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11554/.

35. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Documenta Ophthalmologica. 2015;130(1):1-12.

36. Genetic Home Reference. 2020. [Uppfært 18. apríl 2020]. [Sótt 18. apríl 2020]. Aðgengilegt á: https://ghr.nlm.nih.gov/primer/testing/genetictesting.

37. Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nature Reviews Genetics. 2013;14(6):415-26.

38. Blueprint Genetics. Process. 2020. [Sótt 7. apríl 2020]. Aðgengilegt á: https://blueprintgenetics.com/process/.

39. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rem HL, ACMG Laboratory Quality Assurance Committe. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.

40. Zhang Q. Retinitis Pigmentosa: Progress and Perspective Asia-Pasific Journal of Ophthalamology. 2016;5(4):265-71.

41. Parmeggiani F, S. Sorrentino F, Ponzin D, Barbaro V, Ferrari S, Di Iorio E. Retinitis Pigmentosa: Genes and Disease Mechanisms. Current Genomics. 2011;12(4):238-49.

42. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2006;1(1).

43. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. The Lancet. 2006;368(9549):1795-809.

44. Bhattacharya SS, Wright AF, Clayton JF, Price WH, Phillips CI, Mckeown CME, Jay M, Bird AC, Pearson PL, Southern EM, Evans HJ. Close genetic linkage between X-linked retinitis pigmentosa and a restriction fragment length polymorphism identified by recombinant DNA probe L1.28. Nature. 1984;309:253-5.

45. Dryja TP, McGee TL, Reichel E, Hahn LB, Cowley GS, Yandell DW, Sandberg MA, Berson EL. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. Nature. 1990;343:364-6.

46. Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. Clinical Genetics. 2013;84(2):132-41.

47. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. British Journal of Ophthalmology. 2017;101(1):25-30.

48. Itabashi R, Katsumi O, Mehta MC, Wajima R, Tamai M, Hirose T. Stargardt's disease/fundus flavimaculatus: psychophysical and electrophysiologic results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1993;231(10):555-62.

49. Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D, Rozet JM, Dollfus H, Dufier JL, et al. A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. Nat Genet. 1993;5(3):308-11.

50. Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. Nat Genet. 1997;15(3):236-46.

51. Genead MA, Fishman GA, Stone EM, Allikmets R. The Natural History of Stargardt Disease with Specific Sequence Mutation in the ABCA4 Gene. 2009;50(12):5867.

52. Jaakson K, Zernant J, Külm M, Hutchinson A, Tonisson N, Glavac D, et al. Genotyping microarray (gene chip) for the ABCR (ABCA4) gene. Hum Mutat. 2003;22(5):395-403.

53. Kisilevsky E, Freund P, Margolin E. Mitochondrial disorders and the eye. Surv Ophthalmol. 2019:S0039-6257(19)30288-7.

54. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science. 1988;242(4884):1427-30.

55. Fantini M, Asanad S, Karanjia R, Sadun A. Hormone replacement therapy in Leber's hereditary optic neuropathy: Accelerated visual recovery in vivo. Journal of Current Ophthalmology. 2019;31(1):102-5.

56. Molday RS, Kellner U, Weber BHF. X-linked juvenile retinoschisis: Clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. 2012;31(3):195-212.

57. Rao P, Dedania VS, Drenser KA. Congenital X-Linked Retinoschisis: An Updated Clinical Review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2018;7(3):169-75.

58. Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R, Marquardt A, Ewing CC, Gibson A, et al. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. 1997;17(2):164-70.

59. Wang T. Molecular pathology of X linked retinoschisis: mutations interfere with retinoschisin secretion and oligomerisation. 2006;90(1):81-6.

60. Mathur PD, Yang J. Usher syndrome and non-syndromic deafness: Functions of different whirlin isoforms in the cochlea, vestibular organs, and retina. Hearing Research. 2019;375:14-24.

61. Kimberling WJ, Hildebrand MS, Shearer AE, Jensen ML, Halder JA, Trzupek K, et al. Frequency of Usher syndrome in two pediatric populations: Implications for genetic screening of deaf and hard of hearing children. Genetics in Medicine. 2010;12(8):512-6.

62. Yan D, Liu XZ. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. Journal of Human Genetics. 2010;55(6):327-35.

63. Kimberling WJ, Weston MD, Möller C, Davenport SL, Shugart YY, Priluck IA, et al. Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q. Genomics. 1990;7(2):245-9.

64. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, et al. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. Nature. 1995;374(6517):60-1.

65. Rong W, Chen X, Zhao K, Liu Y, Liu X, Ha S, et al. Novel and Recurrent MYO7A Mutations in Usher Syndrome Type 1 and Type 2. 2014;9(5):e97808.

66. High Ka, Roncarolo MG. Gene Therapy. The New England Journal of Medicine. 2019;381:455-64.

67. Takahashi VKL, Takiuti JT, Jauregui R, Tsang SH. Gene therapy in inherited retinal degenerative diseases, a review. Ophthalmic Genet. 2018;39(5):560-8.

68. Geruschat DR, Richards TP, Arditi A, Da Cruz L, Dagnelie G, Dorn JD, et al. An analysis of observer-rated functional vision in patients implanted with the Argus II Retinal Prosthesis System at three years. 2016:n/a-n/a.

69. Dagnelie G, Christopher P, Arditi A, Da Cruz L, Duncan JL, Ho AC, et al. Performance of real-world functional vision tasks by blind subjects improves after implantation with the Argus® II retinal prosthesis system. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2017;45(2):152-9.

70. Da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale P-O, et al. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. Ophthalmology. 2016;123(10):2248-54.

71. Björnsdóttir A. Retinitis Pigmentosa: Leit að meingenum. 2004.

72. Fossdal R, Jonasson F, Kristjansdottir GT, Kong A, Stefansson H, Gosh S, et al. A novel TEAD1 mutation is the causative allele in Sveinsson's chorioretinal atrophy (helicoid peripapillary chorioretinal degeneration). Hum Mol Genet. 2004;13(9):975-81.

73. Eysteinsson T, Jónasson F, Jónsson V, Bird AC. Helicoidal peripapillary chorioretinal degeneration: electrophysiology and psychophysics in 17 patients. Br J Ophthalmol. 1998;82(3):280-5.

74. Jonasson F, Sander B, Eysteinsson T, Jörgensen T, Klintworth GK. Sveinsson chorioretinal atrophy: the mildest changes are located in the photoreceptor outer segment/retinal pigment epithelium junction. Acta Ophthalmol Scand. 2007;85(8):862-7.

75. Jonasson F, Hardarson S, Olafsson BM, Klintworth GK. Sveinsson chorioretinal atrophy/helicoid peripapillary chorioretinal degeneration: first histopathology report. Ophthalmology. 2007;114(8):1541-6.

76. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. Nucleic Acids Research. 2019;47(D1):D506-D15.

77. Gene [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. 2004 [Sótt 28. apríl 2020]. Aðgengilegt á: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/home/genes/.

78. Sharon D, Banin E. Nonsyndromic retinitis pigmentosa is highly prevalent in the Jerusalem region with a high frequency of founder mutations. Mol Vis. 2015;21:783-92.

79. Golovleva I, Köhn L, Burstedt M, Daiger S, Sandgren O. Mutation spectra in autosomal dominant and recessive retinitis pigmentosa in northern Sweden. Adv Exp Med Biol. 2010;664:255-62.

80. Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, Dang X, Jensen H, Chen Y, et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. Scientific Reports. 2019;9(1).

81. Maeda A, Yoshida A, Kawai K, Arai Y, Akiba R, Inaba A, et al. Development of a molecular diagnostic test for Retinitis Pigmentosa in the Japanese population. Japanese Journal of Ophthalmology. 2018.

82. Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO, Decker C, Preising MN, Friedburg C, et al. Increasing the Yield in Targeted Next-Generation Sequencing by Implicating CNV Analysis, Non-Coding Exons and the Overall Variant Load: The Example of Retinal Dystrophies. PLoS ONE. 2013;8(11):e78496.

83. Mamatha G, Srilekha S, Meenakshi S, Kumaramanickavel G. Screening of the RPE65 gene in the Asian Indian patients with leber congenital amaurosis. Ophthalmic Genet. 2008;29(2):73-8.

84. Takahashi Y, Moiseyev G, Chen Y, Ma JX. Identification of conserved histidines and glutamic acid as key residues for isomerohydrolase activity of RPE65, an enzyme of the visual cycle in the retinal pigment epithelium. FEBS Lett. 2005;579(24):5414-8.

85. Bowne SJ, Humphries MM, Sullivan LS, Kenna PF, Tam LC, Kiang AS, et al. A dominant mutation in RPE65 identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement. Eur J Hum Genet. 2011;19(10):1074-81.

86. Shin Y, Moiseyev G, Chakraborty D, Ma JX. A Dominant Mutation in Rpe65, D477G, Delays Dark Adaptation and Disturbs the Visual Cycle in the Mutant Knock-In Mice. Am J Pathol. 2017;187(3):517-27.

87. Choi EH, Suh S, Sander CL, Hernandez CJO, Bulman ER, Khadka N, et al. Insights into the pathogenesis of dominant retinitis pigmentosa associated with a D477G mutation in RPE65. Hum Mol Genet. 2018;27(13):2225-43.

88. Jauregui R, Cho A, Oh JK, Tanaka AJ, Sparrow JR, Tsang SH. Phenotypic expansion of autosomal dominant retinitis pigmentosa associated with the D477G mutation in RPE65. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2020;6(1).

89. Kajiwara K, Berson E, Dryja T. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. Science. 1994;264(5165):1604-8.

90. Goldberg AFX, Molday RS. Subunit Composition of the Peripherin/rds−Rom-1 Disk Rim Complex from Rod Photoreceptors: Hydrodynamic Evidence for a Tetrameric Quaternary Structure †. 1996;35(19):6144-9.

91. Loewen CJR, Moritz OL, Molday RS. Molecular Characterization of Peripherin-2 and Rom-1 Mutants Responsible for Digenic Retinitis Pigmentosa. 2001;276(25):22388-96.

92. Cornelis SS, Bax NM, Zernant J, Allikmets R, Fritsche LG, den Dunnen JT, et al. In Silico Functional Meta-Analysis of 5,962 ABCA4 Variants in 3,928 Retinal Dystrophy Cases. Hum Mutat. 2017;38(4):400-8.

93. Westeneng-van Haaften SC, Boon CJ, Cremers FP, Hoefsloot LH, den Hollander AI, Hoyng CB. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. Ophthalmology. 2012;119(6):1199-210.

94. Kjellström U. Reduced macular function in ABCA4 carriers. Mol Vis. 2015;21:767-82.

95. Schulz HL, Grassmann F, Kellner U, Spital G, Rüther K, Jägle H, et al. Mutation Spectrum of the ABCA4 Gene in 335 Stargardt Disease Patients From a Multicenter German Cohort-Impact of Selected Deep Intronic Variants and Common SNPs. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(1):394-403.

96. Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. Am J Hum Genet. 2000;67(2):487-91.

97. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 2005;308(5720):419-21.

98. Zernant J, Lee W, Collison FT, Fishman GA, Sergeev YV, Schuerch K, et al. Frequent hypomorphic alleles account for a significant fraction of ABCA4 disease and distinguish it from age-related macular degeneration. J Med Genet. 2017;54(6):404-12.

99. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, Berezovsky A, Quiros PA, Sadun F, et al. Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 2003;136(2):231-8.

100. Tantri A, Vrabec TR, Cu-Unjieng A, Frost A, Annesley WH, Jr., Donoso LA. X-linked retinoschisis: report of a family with a rare deletion in the XLRS1 gene. Am J Ophthalmol. 2003;136(3):547-9.