

Maciej R. Krawczyński i Krystyna Pecold

## Genetyczna heterogenność retinitis pigmentosa

### Genetic heterogeneity of retinitis pigmentosa

**Summary:** The authors present a classification of retinitis pigmentosa (rp) based on the modes of inheritance. Known genetic conditions of autosomal recessive, X — linked recessive and autosomal dominant forms of rp are shown, presenting molecular principles of the illness. They also describe clinical subtypes of rp with suggested genotype — phenotype correlations and principles of modern genetic diagnostics and genetic counselling.

Hasła: zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, genetyka

Key words: retinitis pigmentosa, genetics

Retinitis pigmentosa (rp), czyli najczęstsza forma zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, jest jednostką chorobową manifestującą się zawężeniem pola widzenia, ślepotą zmierzchową, zmianami na dnie oka, obejmującymi m.in. złogi barwnika w kształcie komórek kostnych, zmianami elektretinograficznymi (ERG) i innymi objawami. Ostatecznie choroba prowadzi do stopniowej utraty również widzenia centralnego. Częstość występowania oceniana jest w zależności od regionu, na 1:3000-1:7000<sup>11</sup>, średnio na świecie zaś, na 1:4000<sup>27</sup>.

Retinitis pigmentosa może występować w postaci izolowanej (bez innych objawów towarzyszących) lub jako składowa zespolów. Sposoby dziedziczenia (zarówno postaci izolowanej, jak i zespolowej) obejmują dziedziczenie autosomalne dominujące (AD), autosomalne recesywne (AR), sprzężone z chromosomem X recesywne (XR), a nawet, w przypadku zespołu Kearns-Sayre, dziedziczenie mitochondrialne. Potwierdzona została znaczna heterogenność genetyczna rp, co każe traktować je nie jako jednostkę chorobową, ale grupę chorób o różnej etiologii.

Jak dotąd, udział poszczególnych form dziedziczenia postaci izolowanej oceniano na: AR — 84%, AD — 10% i XR — 6% (za 27). Obecnie istnieje tendencja do wyodrębniania przypadków sporadycznych (bez rp w wywiadzie rodzinnym) i udział

poszczególnych form kształtuje się następująco: AD — 19-26%, AR — 12-21%, XR — 5-17% i przypadki sporadyczne — 41-50%<sup>22</sup>. Na przypadki sporadyczne składają się z pewnością, oprócz fenokopii, również przypadki poszczególnych typów dziedziczenia. W ich ewentualnym wyodrębnieniu pomocne mogą być takie cechy jak: pokrewieństwo rodziców (przypadki AR), podwyższony wiek ojca (świeże mutacje AD), współczynnik płci znacznie odbiegający od jedności (przypadki XR), oraz, ewentualnie, typ kliniczny<sup>22</sup>.

Poniższe opracowanie ma na celu przedstawienie współczesnych poglądów na genetyczne uwarunkowania postaci izolowanej rp, molekularne podstawy etiopatogenezy, możliwości diagnostyki genetycznej na poziomie DNA i zasad poradnictwa genetycznego dla rodzin z rp.

#### Postać autosomalna recesywna (ARRP)

Jak dotąd, uważano, że ARRP stanowi największy udział w patogenezie rp. Z tego też względu, hipotetyczny gen warunkujący ARRP określa się tardycyjnie skrótem RP. Obecnie, po wyodrębnieniu przypadków sporadycznych, udział ten jest znacznie mniejszy. Generalnie, chorują homozygoty, ale istnieją doniesienia, że heterozygoty po przebyciu odry mogą również rozwinąć typowe zmiany na dnie oka<sup>27</sup>. Częstość występowania heterozygotycznych nosicieli w populacji ogólnej ocenia się na 0,8-1,7/100<sup>35</sup>.

Szczególnie ciężka i specyficzna forma ARRP występuje u Indian Navajo<sup>27</sup>, u których ślepotą zmierzchową pojawia się już od 2 r.ż., a zmiany barwnikowe są minimalne, rozsiane i nietypowe.

Ciekawe, że różne badania wykazują bardzo różne oceny częstości genu warunkującego ARRP. Możliwym wyjaśnieniem jest znaczna różnorodność

mutacji. Oceniono, że w patogenezie ARRP uczestniczyć może 11-41 różnych mutacji<sup>27</sup>. Wykorzystując sugestie, że w patogenezie ARRP biorą udział zmutowane białka rodopsyny (jak w postaci dominującej), i badając polimorfizm wewnątrzgenowy genu rodopsyny, stwierdzono, że minimum 2-3 loci są zaangażowane w ARRP<sup>5</sup>.

Tylko w jednym przypadku jednak, potwierdzono przyczynę, którą była mutacja nonsensowna obu alleli genu rodopsyny<sup>32</sup> (patrz niżej). Nie ma dotąd jednak innych sugestii co do lokalizacji genów dla ARRP. Powyższe badania potwierdziły jednakże występowanie heterogenności allelicznej i nieallelicznej (loci) w ARRP.

Na modelu mysim stwierdzono, że ARRP może być powodowane przez mutacje genu dla β-podjednostki fosfodiesterazy cGMP (PDEB). Nie potwierdzono jednak tego u człowieka, a analiza segregacyjna wykluczyła nawet sprzężenie ARRP z PDEB.

W obrębie ARRP wyróżnia się 4 znaczące podtypy kliniczne<sup>22</sup>:

1) dystrofia czopkowo-pręcikowa (cone-rod dystrophy), której pierwsze objawy pojawiają się ok. 7 r.ż., w postaci zajęcia plamki i obniżenia ostrości wzroku.

2) postać ciężka rp, o wczesnym początku (ślepotą zmierzchową ok. 7 r.ż.);

3) postać łagodna rp, o późnym początku (ślepotą zmierzchową ok. 17 r.ż.);

4) postać starcza (ślepotą zmierzchową ok. 50 r.ż.).

W podtypie 1, choroba dotyka w pierwszej kolejności czopków, w pozostałych zaś — pręcików. Wielu autorów, za najcięższą postać ARRP uważa autosomalną recesywną, wrodzoną ślepotę typu Lebera<sup>29</sup>.

Dla uzupełnienia, dodać należy, że rp może być składową wielu zespolów autosomalnych recesywnych<sup>27</sup>. Należą do nich: zespół Ushera typ I i II, abetalipoproteinemia, zespół Alström, zespół Refsum, zespół Bardet-Biedl, zespół Laurence-Moon, zespół Cockayne, zespół Senior-Loken, „pallidal degeneration”, hipoplazja mózdzku i inne.

#### Postać recesywna sprzężona z chromosomem X (XRRP)

Postać ta nazywana jest też „choroidoretinal degeneration” lub „pigmentary retinopathy”. Opisywana też była kiedyś jako „gyrate choroidal atrophy”.

Na XRRP chorują zasadniczo mężczyźni (hemizygotyczni), jeśli mamy do czynienia z formą w pełni recesywną, ale i kobiety-nosiicielki (heterozygotyczne) mogą mieć część, a nawet wszystkie objawy, w przypadkach form pośrednich<sup>27</sup>. W sytuacjach tych trudno jest odróżnić XRRP od formy autosomalnej dominującej z niepełną penetracją. Jedynek czynnikiem różnicującym jest wówczas brak przekazywania choroby z ojca na syna.

Chorzy mężczyźni mają typowe zmiany na dnie oka, jakimi jest postępujące „choroidal sclerosis”, prowadzące do ślepoty całkowitej. Prawdopodobieństwo, że mężczyzna z ciężkim rp ma postać XR wynosi około 50%<sup>27</sup>. Bezobjawowe, heterozygotyczne kobiety mogą być wykrywane przez badania genetyczne, a w klinice przez fluorofotometrię ciała szklistego<sup>27</sup>.

Analiza sprzężeń XRRP z markerami DNA z chromosomu X wykazała znaczącą heterogenność niealleliczną, z zaangażowaniem kilku loci. Dwa z nich zostały już szczegółowo zlokalizowane.

#### Gen RP2

Gen dla tej formy XRRP (występującej u około 25-40% rodzin z XRRP) wykazuje ścisłe sprzężenie z markerami: DXS7, DXS14, DXS255 i DXS426 z ramienia krótkiego chromosomu X<sup>6,2,3</sup>. Sprzężenia wykazują, że znajduje się on po centromerowej stronie DXS14 (w połowie dystansu między DXS14, a Xcen), między DXS426 i DXS7, na 104cM mapy genowej chromosomu X<sup>31</sup>. Odpowiada to lokalizacji Xp11.3-Xp11.4, a więc rejonowi, w którym zmapowano już gen dla choroby Norrieego i wrodzonej, niepostępującej ślepoty zmierzchowej. W różnych rodzinach stwierdzono różną odległość genu od centromeru. Związane może to być z różnicami w wielkości i lokalizacji heterochromatyny centromerowej<sup>15</sup>.

Powyższy genotyp manifestuje się fenotypowo najpierw upośledzeniem funkcji fotoreceptorowej czopków, a dopiero z czasem pręcików (odwrotnie, niż zwykle w przebiegu rp)<sup>10</sup>. Zmiany dna oka obejmują tzw. średni obwód, czyli obszar od pola plamkowo-tarczowego do równika. W bardzo zaawansowanej formie, obecny jest tzw. mroczek obwodu średniego oraz zaznaczona dysfunkcja czopków i pręcików dalekiego obwodu i siatkówki centralnej. Zmiany te prowadzą aż do zaników siatkówkowo-naczyniówkowych. Heterozygotyczne kobiety wykazują natomiast różnego stopnia, regionalne dysfunkcje siatkówki i plamy retinopatii barwnikowej. Jest to tzw. kliniczny typ I XRRP, skojarzony z bardzo wczesnym początkiem objawów (średnio 3,5 r.ż.), z wysoką krótkowzrocznością, a dopiero ok. 15 r.ż. z dołączającą się ślepotą zmierzchową<sup>22,23</sup>.

#### Gen RP3

Gen dla tej formy XRRP (występującej u około 60-75% rodzin z XRRP) położony jest bardziej dystalnie na krótkim ramieniu chromosomu X i wykazuje sprzężenie z markerami DXS87 i DXS206 oraz z genem OTC (karbamylotransferazy ornitynowej)<sup>23</sup>. Locus genu określono jako 1cM dystalnie od genu OTC, na 90cM mapy genowej chromosomu X<sup>31</sup>. Odpowiada to lokalizacji Xp21.

W dokładniejszym zmapowaniu locus RP3 pomocy był przypadek chłopca z mikrodelecją ramienia krótkiego chromosomu X, obejmującą geny dla przebiegającej choroby ziarniniakowej (CGD), dystrofii mię-







3bp w jego obrębie<sup>13</sup>. Delecja ta powodowała utratę jednej z dwóch ewolucyjnie konserwatywnych cystein w 3 regionie transmembranalnym peryferyny.

#### Inne genotypy ADRP

U części pacjentów z ADRP wykluczono mutację genu RHO oraz sprzężenie z 6p i 8p<sup>20</sup>. Musi więc istnieć minimum jeszcze jedno (prawdopodobnie więcej) locus warunkujące ADRP.

Genem-kandydatem w etiologii ADRP stał się ostatnio gen ROM1, położony na ramieniu długim chromosomu 11 (11q), którego mutacja występowała w jednej z rodzin z ADRP<sup>2</sup>. Koduje on podobne do peryferyny białko, specyficzne dla fotoreceptorów siatkówki. Badania wykazały też ściśle sprzężenie powyższego genu z występowaniem zespołu Ushera typu I i łożłokowego zwyrodnienia plamki Besta.

Jedną z proponowanych lokalizacji jest też ramię długie chromosomu 3 (3q), ale bardziej dystalnie od markera D3S47, niż gen RP1<sup>17</sup>. Inne sugestie dotyczą ramienia krótkiego chromosomu 1 (1p), co związane jest z wykryciem sprzężenia niektórych przypadków ADRP z grupą krwi Rh, której locus leży właśnie na 1p<sup>14</sup>.

Retinitis pigmentosa może też być składową zespołów AD, których przykładem może być zespół Flynn-Aird<sup>27</sup>.

Opisano również dwie jednostki dziedziczone AD, które wymagają różnicowania z ADRP. Pierwszą z nich jest tzw. dystrofia CAPE (central areolar pigment epithelial dystrophy), mająca charakter niepostępującej, okołoplamkowej dystrofii nabłonka barwnikowego, bez ciężkiego upośledzenia funkcji<sup>24</sup>. Druga z nich to tzw. dominująca dystrofia czopków, manifestująca się brakiem funkcji czopków niebieskich i spadkiem ostrości wzroku po 20 roku życia<sup>26</sup>.

#### Diagnostyka genetyczna i poradnictwo genetyczne rp

Po klinicznym rozpoznaniu rp u pacjenta należy odpowiedzieć na pytanie, czy jest to przypadek rodzinny, czy sporadyczny. Jeśli jest to przypadek rodzinny, to poprzez wykreślenie rodowodu konieczne jest ustalenie trybu dziedziczenia choroby.

Jeśli rozpoznajemy dziedziczenie autosomalne dominujące, to ryzyko posiadania mutacji przez następnego rodzeństwo lub potomstwo osoby chorej wynosi 50%. Dalsza diagnostyka obejmować może stwierdzenie, który z genów (RP1, RP4, RP5 lub inny) warunkuje dany przypadek ADRP. Wykonuje się to przy pomocy analizy sprzężeń z odpowiednimi markerami DNA (patrz wyżej). Do zdiagnozowania konkretnych mutacji genu RHO lub RDS stosuje się natomiast polimerazową reakcję łańcuchową, a następnie różne techniki analizy sekwencyjnej. Rozpoznanie konkretnych sprzężeń jest szczególnie istotne w rodzinach o niskiej penetracji choroby, gdyż tylko one umożliwiają identyfikację osób posiadających

mutację, ale klinicznie zdrowych (brak penetracji), dla których ryzyko posiadania chorego potomstwa jest takie, jak dla osób chorych.

Rozpoznanie dziedziczenia recesywnego, sprzężonego z chromosomem X skłaniać powinno do poszukiwania kobiet-nosicielek, z których wiele manifestuje zmiany kliniczne o różnym nasileniu. Przy braku takich zmian, konieczne jest określenie sprzężeń z markerami DNA, typowymi dla XRRP i na ich podstawie zidentyfikowanie nosicielek. Kobiety-nosicielki mają 50% ryzyka na posiadanie chorych synów i córek-nosicielek. Chorzy mężczyźni mają natomiast wyłącznie zdrowych synów i wyłącznie córki-nosicielki.

Rozpoznanie dziedziczenia autosomalnego recesywnego, sugerowanego zwłaszcza przez pokrewieństwo rodziców lub obecność kilkorga chorego potomstwa zdrowych rodziców, każde określić ryzyko choroby dla następnego rodzeństwa na 25%. Dla dzieci osób chorych ryzyko to gwałtownie się obniża do 0,4-0,9%, jeśli chorego poślubia osobą zdrową i niespokrewnioną<sup>35</sup>. Częstość występowania nosicieli dla XRRP ocenia się na 0,8-1,7/100<sup>33</sup>.

W przypadkach sporadycznych można pokusić się o wykrycie świeżych mutacji, poprzez analizę sprzężeń z markerami DNA typowymi dla ADRP. Jeśli jest to niemożliwe lub nie wykryto takich sprzężeń, niemożliwe jest na ogół kliniczne różnicowanie fenokopii oraz genetycznie uwarunkowanych przypadków AR, XR i świeżych mutacji AD. W takich sytuacjach empiryczne ryzyko choroby dla dzieci osób chorych wynosi 1/8<sup>16</sup>, ale jeśli urodzi się chore dziecko, to traktujemy to już jako dziedziczenie AD i dla następnych dzieci ryzyko zwiększamy do 1/2.

#### Piśmiennictwo

1. Applebury M.L.: Molecular genetics — Insight into blindness. *Nature* 343: 316-317 (1990).
2. Bascom R.A., Liu L., Chen J., Duncan A., Kimberling W.J., Moller C.G.: ROM1: a candidate gene for autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP), Usher syndrome type 1, and Best vitelliform macular dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 51:A6 (1992).
3. Bergen A.A., Platje E.J., Craig I., Bakker E., Bleeker-Wagemakers E.M., van Ommen G.J.: Carrier detection in X-linked retinitis pigmentosa by multipoint DNA analysis. Problem due to genetic heterogeneity. *Ophthalmic. Paediatr. Genet.* 12: 99-103 (1991).
4. Blanton S.H., Heckenlively J.R., Cottingham A.W., Friednan J., Sadler L.A., Wagner M., Friedman L.H., Daiger S.P.: Linkage mapping of autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP1) to the pericentric region of human chromosome 8. *Genomics* 11: 857-869 (1991).
5. Bleeker-Wagemakers L.M., Gal A., Kumar-Singh R., Ingeborgh van den Born L., Li Y., Schwinger E., Sandkuijl L.A., Bergen A.A., Kenna P., Humphries P. et al.: Evidence for nonallelic genetic heterogeneity in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Genomics* 14: 811-812 (1992).
6. Coleman M., Bhattacharya S., Lindsay S., Wright A., Jay M., Litt M., Craig I., Davies K.: Localization of the microsatellite probe DXS426 between DXS7 and DXS255 on Xp and linkage to X-linked retinitis pigmentosa. *Am. J. Hum. Genet.* 47: 935-940 (1990).
7. van Dorp D.B., Wright A.F., Carothers A.D., Bleeker-Wagemakers E.M.: A family with RP3 type of X-linked retinitis pigmentosa: an association with ciliary abnormalities. *Hum. Genet.* 88: 331-415 (1992).

8. Dryja T.P., McGee T.L., Reichel E., Hahn L.B., Cowley G.S., Yandell D.W., Sandberg M.A., Berson E.L.: A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343: 364-366 (1990).
9. Dryja T.P., Hahn L.B., Cowley G.S., McGee T.L., Berson E.L.: Mutation spectrum of the rhodopsin gene among patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 9370-9374 (1991).
10. van Everdingen J.A., Went L.N., Keunen J.E., Oosterhuis J.A.: X-linked progressive cone dystrophy with specific attention to carrier detection. *J. Med. Genet.* 29: 291-294 (1992).
11. Farrar G.J., Kenna P., Redmond R., McWilliam P., Bradley D.G., Humphries M.M., Sharp E.M., Inglehearn C.F., Bashir R., Jay M. et al.: Autosomal dominant retinitis pigmentosa: absence of the rhodopsin proline-histidine substitution (codon 23) in pedigrees from Europe. *Am. J. Hum. Genet.* 47: 941-945 (1990).
12. Farrar G.J., Jordan S.A., Kenna P., Humphries M.M., Kumar-Singh R., McWilliam P., Allamand V., Sharp E., Humphries P.: Autosomal dominant retinitis pigmentosa: localization of a disease gene (RP6) to the short arm of chromosome 6. *Genomics* 11: 870-874 (1991).
13. Farrar G.J., Kenna P., Jordan S.A., Kumar-Singh R., Humphries M.M., Sharp E.M., Sheils D.M., Humphries P.: A three-base-pair deletion in the peripherin-RDS gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 354: 478-480 (1991).
14. Fei Y.J., Blanton S.H., Daiger S.P., Luo C.R.: Linkage between Rh blood group and autosomal dominant retinitis pigmentosa in ten Chinese families. *Chin. Med. J. Engl.* 105: 489-499 (1992).
15. Friedrich U., Warburg M., Kruse T.A., Andreasson S.: X-linked retinitis pigmentosa: new map studies of XLRP2, and a possible human centromere effect. *Hum. Genet.* 88: 383-387 (1992).
16. Harper P.S.: Practical genetic counselling. *Rozdz.* 15, str. 216-217 (John Wright and Sons Ltd., Bristol 1984).
17. Inglehearn C.F., Lester D.H., Bashir R., Atif U., Keen T.J., Sertedaki A., Lindsey J., Jay M., Bird A.C., Farrar G.J.: Recombination between rhodopsin and locus D3S47 (C17) in rhodopsin retinitis pigmentosa families. *Am. J. Hum. Genet.* 50: 590-597 (1992).
18. Jacobson S.G., Kemp C.M., Sung C.H., Nathans J.: Retinal function and rhodopsin levels in autosomal dominant retinitis pigmentosa with rhodopsin mutations. *Amer. J. Ophthalmol.* 112: 256-271 (1992).
19. Jacobson S.G., Roman A.J., Cideciyan A.V., Robey M.G., Iwata T.: X-linked retinitis pigmentosa: functional phenotype of an RP2 genotype. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 33: 3481-3492 (1992).
20. Jay M., Bird A.C., Moore A.N., Jay B.: Nine generations of a family with autosomal dominant retinitis pigmentosa and evidence of variable expressivity from census records. *J. Med. Genet.* 29: 906-910 (1992).
21. Kajiwaru K., Hahn L.B., Mukai S., Travis G.H., Berson E.L., Dryja T.P.: Mutations in the human retinal degeneration slow gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nature* 354: 480-483 (1991).
22. Kaplan J., Bonneau D., Frecal J., Munnich A., Dufier J.L.: Clinical and genetic heterogeneity in retinitis pigmentosa. *Hum. Genet.* 85: 635-642 (1990).
23. Kaplan J.,

- Pelet A., Martin C., Delrieu O., Ayme S., Benneau D., Briard M.L., Hanauer A., Larget-Piet L., Lefrancois P.: Phenotype — genotype correlations in X-linked retinitis pigmentosa. *J. Med. Genet.* 29: 615-623 (1992).
24. Kasmann B., Blankenagel A., Daus W.: Die zentrale areolare Pigmentepitheldystrophie. Ihre Abgrenzung zu anderen dominanten Makuladystrophien. *Ophthalmologie* 89: 60-66 (1992).
25. Keen T.J., Inglehearn C.F., Lester D.H., Bashir R., Jay M., Bird A.C., Jay B., Bhattacharya S.S.: Autosomal dominant retinitis pigmentosa: four new mutations in rhodopsin, one of them in the retinal attachment site. *Genomics* 11: 199-205 (1991).
26. Lester D.H., Inglehearn C.F., Bashir R., Ackford H., Esakowitz L., Jay M., Bird A.C., Wright A.F., Papina S.S., Bhattacharya S.S.: Linkage to D3S47 (C17) in one large autosomal dominant retinitis pigmentosa family and exclusion in another: confirmation of genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 47: 536-541 (1991).
27. Me Kusick V.A.: Mendelian inheritance in man. *Wyd. IX.* (The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London 1990).
28. Musarella M.A., Auson-Cartwright C.L., McDowell C., Burghes A.H., Coulson S.E., Worton R.G., Rommens J.M.: Physical map at a potential X-linked retinitis pigmentosa locus (RP3) by pulsed-field gel electrophoresis. *Genomics* 11: 263-272 (1991).
29. Newsome D.A.: Retinal dystrophies and degenerations. *Rozdz.* 10, str. 161-194 (Raven Press, New York 1988).
30. Niemeier G., Trub P., Schinzel A., Gal A.: Clinical and ERG data in a family with autosomal dominant retinitis pigmentosa and Pro-347-Arg mutation in the rhodopsin gene. *Docum. Ophthalmol.* 79: 303-311 (1992).
31. Ott J., Bhattacharya S., Chen J.D., Denton M.J., Donald J., Dubay C., Farrar G.J., Fishman G.A., Frey D., Gal A. et al.: Localizing multiple X chromosome-linked retinitis pigmentosa loci using multilocus homogeneity tests. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 701-714 (1990).
32. Rosenfeld P.J., Cowley G.S., McGee T.L., Sandberg M.A., Berson E.L., Dryja T.P.: A null mutation in the rhodopsin gene causes rod photoreceptor dysfunction and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nature Genetics* 1: 209-213 (1992).
33. Stone E.M., Kimura A.E., Nichols B.E., Khadivi P., Fishman G.A., Sheffield V.C.: Regional distribution of retinal degeneration in patients with proline to histidine mutation in codon 23 of the rhodopsin gene. *Ophthalmology* 98: 1806-1813 (1990).
34. Sung C.H., Schneider B.G., Agarwal N., Papermaster D.S., Nathans J.: Functional heterogeneity of mutant rhodopsins responsible for autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nature* 354: 478-480 (1991).
35. Tanabe U., Fujiki K., Hayakawa M., Nakajima A., Kubasawa K.: The empirical risk of retinitis pigmentosa in Japan. *Nippon-Ganka-Gakkai-Zasshi* 96: 231-236 (1992).
36. Went L.N., van Schooneveld M.J., Oosterhuis J.A.: Late onset dominant cone dystrophy with early blue cone involvement. *J. Med. Genet.* 29: 295-198 (1992).

Praca wpłynęła: 02.11.1993