

Erfelijke slechthorendheid.

Enkele klinische en genetische aspecten van het BOR syndroom, DFNA9, DFNA20/26 en DFNB1

M.H. Kemperman

Er zijn veel verschillende vormen van erfelijke slechthorendheid te onderscheiden. Elke soort correspondeert met een bepaalde lokalisatie op het chromosoom (locus). Een dergelijk locus herbergt één of meerdere genen die bij disfunctioneren slechthorendheid veroorzaken. Afhankelijk van het type overerving wordt gesproken over DFNA (autosomaal dominant), DFNB (autosomaal recessief) en DFN (X-gebonden). Daarnaast is er nog een aantal syndromen te onderscheiden, waarbij slechthorendheid een onderdeel is van meerdere klinische afwijkingen.

Dit proefschrift beschrijft klinische en genetische aspecten van het branchio-oto-renaal (BOR) syndroom, DFNA9, DFNA20/26 en DFNB1.

Het BOR syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het EYA1 gen. MRI onderzoek bij zes Nederlandse families met het BOR syndroom toont een breed scala van afwijkingen van midden- en/of binnenoor. Jonge BOR patiënten met een vergrote ductus en/of saccus endolymphaticus ontwikkelen verhoudingsgewijs een ernstiger gehoorverlies, met in sommige gevallen een progressief en fluctuerend karakter. Een geno-fenotype correlatie is niet duidelijk aantoonbaar. DFNA9 wordt veroorzaakt door mutaties in het COCH gen. DFNA9 combineert progressief hoge tonen verlies, zich manifesterend op middelbare leeftijd, met vestibulaire uitval. Een tweetal Nederlandse DFNA9 families (met aminozuursubstituties P51S & G88E in het cochline eiwit) worden genetisch, audiometrisch en vestibulair beschreven. De klinische effecten van P51S/COCH zijn uitgebreid gedocumenteerd. Het is echter de eerste keer dat in Nederland de G88E/COCH mutatie wordt gevonden. Onderling zijn er geen evidente klinische verschillen.

Een Nederlandse familie met progressieve slechthorendheid wordt gekoppeld aan het DFNA20/26 locus. De kritische regio voor het kandidaatgen wordt verkleind van 12 tot 9,5 cM.

In vergelijking met de oorspronkelijke Amerikaanse DFNA20/26 families wordt in de Nederlandse familie een ernstiger gehoorsverlies gevonden, dat zich op jongere leeftijd presenteert. Vrij recent is in het Nijmeegs Otogenetisch Laboratorium het betrokken gen (*ACTG1*) voor dit ziektebeeld herkend en is de wezenlijke mutatie beschreven (Thr278Ile).

DFNB1 wordt veroorzaakt door mutaties in het *GJB2* gen. Daarnaast zijn *GJB2* mutaties ook betrokken bij sporadische vormen van slechthorendheid. Het gen codeert voor een connexine eiwit, dat een belangrijke rol speelt in de K⁺ homeostase in de cochlea. De eerste Nijmeegse mutatieanalyse gegevens tonen dat ook hier *GJB2* frequent betrokken is bij autosomaal recessieve en sporadische vormen van slechthorendheid. De 35delG mutatie is daarbij het meest voorkomend.

Het bestuderen van dergelijke geno-fenotype correlaties zal leiden tot de ontwikkeling van nieuwe moleculaire diagnostische procedures en misschien zelfs op de lange termijn bijdragen aan de ontwikkeling van therapeutische mogelijkheden.



M.H. Kemperman
Universitair Medisch
Centrum St. Radboud
Afdeling Keel-, Neus- en
Oorheelkunde
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Samenvatting van het proefschrift 'Genetic hearing loss. Some clinical and genetic aspects of the BOR syndrome, DFNA9, DFNA20/26 and DFNB1', M.H. Kemperman

*Te verdedigen op 14 april 2004 te Nijmegen
Promotor: Prof.dr.C.W.R.J. Cremers*