

# Het ontrafelen van de moleculaire pathogenese van het Usher-syndroom

E. van Wijk



E. van Wijk  
Universitair Medisch  
Centrum St Radboud  
afdeling KNO  
Geert Grootplein 10  
6525 GA Nijmegen

Usher-syndroom (USH) is de belangrijkste oorzaak van gecombineerde doof-blindheid, met een prevalentie van ongeveer één op 20.000 personen. Het is een zowel klinisch als genetisch heterogene aandoening met een autosomaal recessief overervingspatroon. Drie verschillende klinische typen (USH1, USH2 en USH3) worden onderscheiden op basis van de ernst en de progressie van de symptomen, alsmede de leeftijd waarop deze symptomen bij patiënten optreden.

Dit proefschrift beschrijft de identificatie van een nieuwe isovorm van het USH2A-eiwit (USH2A<sup>isoB</sup>), die essentieel is voor normaal zien en horen en het onderzoek naar de implicaties hiervan voor het pathogene mechanisme dat ten grondslag ligt aan USH. Alle bekende USH1-eiwitten kunnen aan het USH1C-eiwit harmonine binden, voornamelijk via PDZ-domeinen en PDZ-bindingsmotieven (PBM). De aanwezigheid van PBM's in de USH2-(kandidaat)eiwitten USH2A<sup>isoB</sup>, GPR98 en NBC3 was de aanleiding tot ons onderzoek naar de relatie tussen het USH1-eiwitnetwerk en de USH2-eiwitten. Onderzoeken naar eiwit-eiwitinteracties onthulden de interacties tussen de C-terminale PBM's van USH2A<sup>isoB</sup>, GPR98 en NBC3 met het eerste PDZ-domein van harmonine. Deze eiwitten zijn alle aangetoond in de stereocilia van de haarcellen. Daarnaast komen ze voor in de synapsen van zowel haarcellen als fotoreceptoren. Integratie van alle bekende USH1- en USH2-eiwitten in een eiwitnetwerk kan een verklaring zijn voor het algemene fenotype bij patiënten met Usher-syndroom. Whirlin, gecodeerd door het DFNB31-gen, is een homoloog van harmonine en is betrokken bij de elongatie van stereocilia. Met behulp van eiwit-eiwitinteractie-assays is aangetoond dat de bekende USH2-eiwitten (USH2A<sup>isoB</sup> en GPR98) ook interactie hebben met de PDZ1- en PDZ2-domeinen van whirlin. De drie eiwitten colocaliseren in de stereocilia, in de synapsen van haarcellen en fotoreceptoren evenals in de neuronen van het spiraal ganglion in het binnenoor en in de regio van het *connecting cilium*

en de *outer limiting membrane* (OLM) van de fotoreceptoren. In de OLM bevindt zich het Crumbs-eiwitcomplex dat de apicobasale polariteit in de retina reguleert. Deze polariteit zorgt voor het ordenen van celorganellen, het cytoskelet en andere moleculen in de cel die belangrijk zijn voor de structuur en functie van de cel. Er is een moleculaire link aangetoond tussen het Crumbs- en Usher-eiwitnetwerk door directe interacties tussen whirlin en MPP1, wat duidt op een gekoppelde functie van beide eiwitcomplexen in de regulatie van apicobasale polariteit in fotoreceptoren.

Om een beter inzicht te krijgen in de functie van het Usher-eiwitnetwerk is getracht voor USH2A<sup>isoB</sup> nieuwe interacterende eiwitten te identificeren. Dit heeft geleid tot de identificatie van een nieuwe isovorm van het centrosomale *ninein-like protein* (Nlp<sup>isoB</sup>). Nlp<sup>isoB</sup> bindt op zijn beurt aan twee eiwitten die zijn betrokken bij ciliopathieën: lebercilin (gemuteerd in patiënten met Leber's congenitale amaurose (LCA)) en BBS6 (betrokken bij het Bardet-Biedl-syndroom (BBS)). Hierdoor worden de ziektebeelden USH, LCA en BBS op moleculair niveau aan elkaar verbonden.

Deze data suggereren een mogelijke overlap in de pathogene mechanismen die ten grondslag liggen aan deze ziektebeelden, met daarin een sleutelrol voor het cilium. Cilia zijn van essentieel belang voor oor- en oogfunctie. Het (kino)cilium in het binnenoor speelt een cruciale rol bij de haarbundelontwikkeling, terwijl de buitenste segmenten van fotoreceptoren als uiterst gespecialiseerde cilia kunnen worden gezien.

*Samenvatting van het proefschrift 'Dissection of the molecular pathology of Usher syndrome', E. van Wijk.*

*Verdedigd op 29 mei 2009 te Nijmegen.*

*Promotores: prof. dr. C.W.R.J. Cremers,*

*prof. dr. F.P.M. Cremers.*

*Co-promoters: dr. H. Kremer, dr. R. Roepman.*