

Opheldering van de Moleculair Genetische Basis van Erfelijk Geheeroverlies

M. Luijendijk



M. Luijendijk
Afdeling pathologie
ErasmusMC Rotterdam
Dr. Molewaterplein 50
3015 GD Rotterdam
e-mail: m.w.j.luijendijk@erasmusmc.nl

Gehoeroverlies is de meest voorkomende sensorische aandoening in de humane populatie. Ongeveer 0.1% van alle jonge kinderen en 30% van alle volwassenen boven de 70 hebben een gehoeroverlies groter dan 40 dB. Erfelijk gehoeroverlies op jonge leeftijd kan worden onderverdeeld in syndromaal (70%) en niet-syndromaal gehoeroverlies (30%). Niet-syndromaal gehoeroverlies wordt geclassificeerd naar de vorm van overerving; ~77% autosomaal recessief (DFNB), ~22% autosomaal dominant (DFNA) en ~1% X-gebonden (DFN). Tot nu toe zijn ongeveer 100 niet-syndromale doofheidsloci beschreven, maar nieuwe loci worden nog steeds gevonden. Voor minder dan de helft van alle doofheidsloci is het oorzakelijke gendefect geïdentificeerd.

Verschillende methoden worden gebruikt om nieuwe doofheidsgenen te vinden. In dit proefschrift is gebruik gemaakt van een humane foetale cochlea cDNA-bank die verrijkt was voor genen die specifiek of preferentieel actief zijn in de cochlea. De klonen in de bank representeren genactiviteit. Er werden 2640 klonen gekarakteriseerd en ongeveer 150 cDNA-klonen bleken afkomstig van genen in doofheidsloci waarvoor het oorzakelijke gen nog niet gevonden is. De activiteit van de corresponderende genen in verschillende weefsels werd geanalyseerd met behulp van RT-PCR. Geen van de gerepresenteerde genen kwam uitsluitend tot expressie in de cochlea. Echter, ~25% van de klonen die nieuwe genen representeren, bleken preferentieel actief in de cochlea. De analyse van de cDNA-bank resulteerde in een verzameling van kandidaatgenen voor erfelijk gehoeroverlies en binnenoortontwikkeling.

In hoofdstuk drie wordt de tweede Nederlandse familie met DFNA5 beschreven. Het gehoeroverlies in deze familie is progressief, sensorineuraal en symmetrisch. Op jonge leeftijd kan het gehoeroverlies in de hoge tonen oplopen tot 30 dB en bij 1 kHz is de progressie van het gehoeroverlies het grootst. Een nucleotideverandering in de splice-acceptor-site van intron 7 van het DFNA5-gen, c.991-6C>G, die het overslaan van exon 8 in een deel van de transcripten veroorzaakt, is verantwoorde-

lijk voor het gehoeroverlies in deze familie. Het overslaan van exon 8 resulteert in een prematuur beëindigd eiwit met een aantal afwijkende aminozuren aan het einde. Dit leidt wellicht tot een verandering van de functie van het eiwit die nadelig is voor het functioneren van het binnenoor.

In hoofdstuk vier wordt een Nederlandse familie met DFNA11 beschreven. DFNA11 wordt gekarakteriseerd door een vlak audiogram op jonge leeftijd en milde progressie die het grootst is in de hoge tonen. In deze familie erft het gehoeroverlies over met een c.1373A>T nucleotideverandering in het MYO7A-gen. De gevonden nucleotide-verandering leidt tot een p.Asn458Ile aminozuurverandering in het motordomein van het myosine VIIA-eiwit. Er werd een moleculair model van het myosine VIIA geconstrueerd. Dit voorspelt een conformatieverandering van het eiwit als gevolg van de aminozuurverandering waardoor het zijn motorfunctie verliest.

Usher syndroom is een vorm van syndromaal gehoeroverlies dat wordt gekenmerkt door een congenitaal gehoeroverlies of doofheid in combinatie met progressieve retinadegeneratie (retinitis pigmentosa). Usher syndroom is zowel klinisch als ook genetisch heterogeen en erft autosomaal recessief over. Voor Usher syndroom type II zijn tot nu toe drie verschillende genetische subtypen (USH2A, USH2B en USH2C) beschreven. In hoofdstuk vijf wordt de identificatie van mutaties in het VLGR1-gen in patiënten met Usher syndroom type IIC beschreven. In de mens komen drie verschillende vormen van het eiwit voor. Er werden vier verschillende mutaties gevonden in de USH2C-patiënten waarvan er drie specifiek de eiwitvorm VLGR1b treffen. Het onderzoek is uitgevoerd in een samenwerkingsverband van de afdelingen Antropogenetica en KNO van het UMC St Radboud.

*Samenvatting van het proefschrift "Elucidation of the Molecular Genetic Basis of Inherited Hearing Impairment", M. W. J. Luijendijk
Verdedigd op dinsdag 4 april 2006 te Nijmegen
Promotores: Prof. Dr. F.P.M. Cremers,
Prof. Dr. H.G. Brunner
Co-promotor: Dr. H. Kremer*