Online publiziert: 23.04.2019

# Molekulargenetische Analysen von seltenen nicht-syndromalen prälingualen Hörstörungen in einem rumänischen Patientenkollektiv

Maren Trabandt[1], Luminita Radulescu[2], Roland Laszig[1] und Ralf Birkenhäger[1]
[1]Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Albert-Ludwigs-Universität, Killianstraße 5, 79106 Freiburg im Breisgau
[2]ENT Clinic, Clinical Rehabilitation Hospital, 14 Pantelimon Halipa, 700613, Iasi, Romania

**Einleitung:** Etwa 1-3/1000 Neugeborenen ist bei der Geburt oder in den ersten zwei Lebensjahren von einer hochgradigen Hörstörung betroffen. Etwa 60% dieser Fälle sind auf genetische Ursachen zurückzuführen [1, 3]. Bisher wurden für diese Art von Hörstörungen 181 Genorte und für diese Genorte 116 Gene identifiziert [4, 5]. Genetische Veränderungen im DFNB1 Genort, in dem die Gene GJB2 Gen (Connexin-26) und GJB6 (Connexin-30) lokalisiert sind, stellen die Hauptursache für prälinguale nicht-syndromale Hörstörungen dar [1, 7]. Zielsetzung ist es zu klären welche weiteren Gene bei unklarer Ätiologie neben dem GJB2 und GJB6 Gen an prälingualen Hörstörungen beteiligt sind.

**Material und Methoden:** In unsere Studie wurden bisher 109 Patienten eines rumänischen Patientenkollektives eingeschlossen, bei denen in den ersten zwei Lebens- jahren eine schwerwiegende nicht-syndromale Hörstörung diagnostiziert wurde und die nachweislich keine Veränderung im DFNB1 Genort bzw. GJB2 und GJB6 Gen aufweisen. Der Nachweis von genetischen Veränderungen erfolgte durch bidirektionale Sequenzierung der kodierenden Exone, sowie der Intron-Übergänge [5].

| Genort | Gen | MIM Nummer | Anzahl Mutationen |
|---|---|---|---|
| DFNB3 | *MYO15A* | 602666 | 87 |
| DFNB6 | *TMIE* | 607237 | 9 |
| DFNB15/ 72/95 | *GIPC3* | 608792 | 6 |
| DFNB16 | *STRC* | 606440 | 27 |
| DFNB22 | *OTOA* | 607038 | 9 |
| DFNB24 | *RDX* | 179410 | 5 |
| DFNB25 | *GRXCR1* | 613285 | 4 |
| DFNB28 | *TRIOBP* | 609761 | 14 |
| DFNB29 | *CLDN14* | 605608 | 9 |
| DFNB35 | *ESRRB* | 602167 | 13 |
| DFNB39 | *HGF* | 142409 | 9 |
| DFNB42 | *ILDR1* | 609739 | 4 |
| DFNB48 | *CIP2* | 609439 | 4 |
| DFNB49 | *MARVELD2* | 610572 | 11 |
| DFNB61 | *SLC26A5* | 604943 | 5 |
| DFNB63 | *LRTOMT/ COMT2* | 612414 | 8 |
| DFNB67 | *LHFPL5* | 609427 | 7 |
| DFNB74 | *MSRB3* | 613719 | 2 |
| DFNB79 | *TPRN* | 613307 | 5 |
| DFNB93 | *CABP2* | 607314 | 1 |
| DFNB98 | *TSPEAR* | 612920 | 1 |
| FNB102 | *EPS8* | 600206 | 1 |

**Tab. 1**: Gene für autosomal rezessive nicht-syndromale prälinguale sensorineurale Hörstörungen [4].

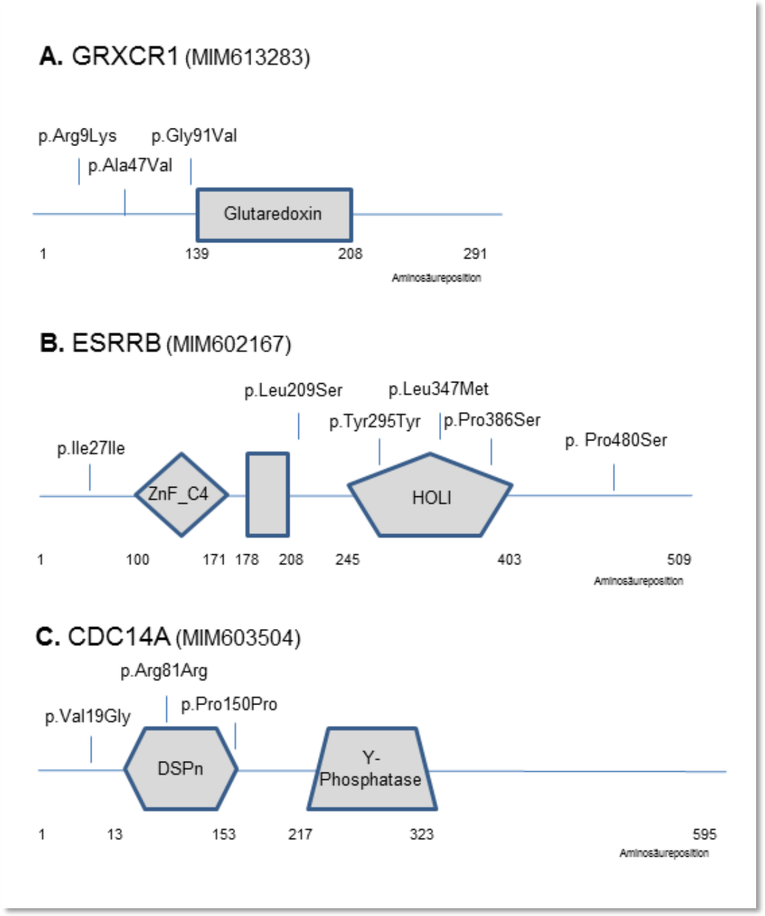


**Abb. 2:** Mutationsanalyse der Gene GRXCR1, ESRRB und CDC14A, Sekundär-struktur der Genprodukte mit funktionellen Domänen, Glutaredoxin (Disul-phidreduktase), ZnF_C4 (Trans-kriptionsregulartor, Hormonbind-ungsdomäne), HOLI (Ligand–Bindungs-domäne von Hormon-rezeptoren), DSPn (Untereinheit – protein-phosphatase) und Y-Phos-phatase, sowie die Position der bisher identifizierten Mutationen und Polymorphismen.

**D. Proteinsequenzalignment**

```
Homo sapiens        VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Macaca fascicularis VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Bos taurus          VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Canis familiaris    VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Mus musculus        VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Corvus brachyr.     VVGIFALFVLSIIITLCCIFKCRIPRTRKEIEARYAQRQAAKNYADKLDT
Danio rerio         VVGIFSMFILAIIITLCCIFKCRIPRTKKEIEARHAQRLAAKKYANTLET
Konsensus Sequenz   *****::*:*:*******:*:**:***:******: ** *** *::.*:*
                                                 ↑ c.250C>T, p.Arg84Trp
```

**Abb. 1**:Mutationsanalyse am Beispiel der identifizierten Veränderungen im *TMIE* Gen (A) Position der Aminosäureaustausche in den Proteindomänen. (B) Sequenzalignment zwischen verschiedenen Arten zeigt auf, dass die Mutation p.Arg84Trp eine hoch konservierte Aminosäure betrifft. (D) Elektrogram der homozygoten Mutation p.Arg84Trp; (C) Kontrollsequenz.

**Ergebnisse:** Zunächst wurden in diesem Patientenkollektiv die Gene GRXCR1 und ESRRB analysiert, anschließend die Gene TMIE, GIPC und LHFPL5. Durch DNA Sequenzierungen konnten bisher 2 neuartige Mutationen, 5 unbekannte Polymorphismen sowie 10 bekannte Veränderungen, die bereits in den Datenbanken der internationalen Sequenzierungsprojekte katalogisiert sind, nachgewiesen werden.

| Gen | SNP`s | heterozygote Mutationen | homozygote Mutationen |
|---|---|---|---|
| *TMIE* | 4 | 1 | 1 |
| *GIPC3* | 2 | 3 | 1 |
| *CLDN14* | 6 | 1 | - |
| *LHFPL5* | - | 2 | - |
| *GRXCR1* | 4 | 2 | 2 |
| *ESRRB* | 5 | 3 | - |

**Tab. 2**: Anzahl der bisher identifizierten Polymorphismen und funktionell relevanten Mutationen in Genen für prälinguale nicht-syndromale autosomal rezessiv vererbte Hörstörungen.

**Schlussfolgerung:** Bei den untersuchten Patienten wurden in den Genen GRXCR1, ESRRB sowie TMIE, GIPC und LHFPL5 vereinzelt Mutationen und bisher unbekannte Polymorphismen charakterisiert, eine Häufung von Veränderungen liegt jedoch nicht vor, daher sind weiterführende Untersuchungen erforderlich, um die Ätiologie von prälingualen Hörstörungen besser charakterisieren zu können

Maren.Trabandt@uniklinik-freiburg.de

**Literatur:**

[1] Morton CC, Nance WE 2006, New England Journal of Medicine 354 (20): 2151–2164
[2] Hilgert N, Smith RJ, van Camp G 2009, Mutation Research 681 (2-3): 189–196
[3] Duman D, Tekin M 2012, Frontiers in Bioscience 17: 2213–2236
[4] http://hereditaryhearingloss.org/
[5] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
[6[ Fukushima K, Ramesh A, et al. 1995, Genome Research 5 (3): 305–308
[7] Mitchem KL, Hibbard E et al. 2002, Human Molecular Genetics 11 (16): 1887–1898