

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

Maren Trabandt¹, Luminita Radulescu², Roland Laszig¹ und Ralf Birkenhäger¹

¹Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Albert-Ludwigs-Universität, Killianstraße 5, 79106 Freiburg im Breisgau

²ENT 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 Lebensjahren 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].

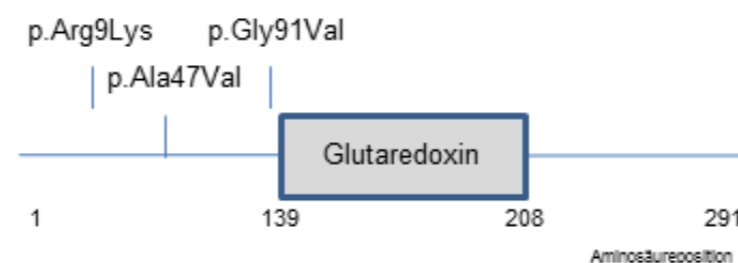
D. Proteinsequenzalignment

```

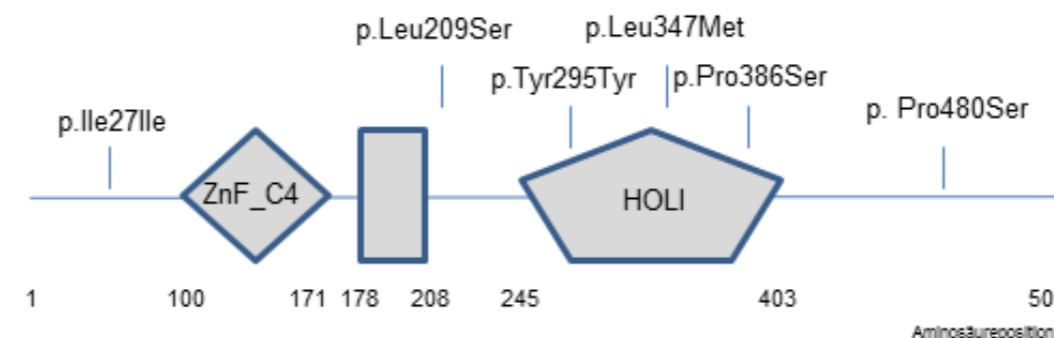
Homo sapiens      VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Macaca fascicularis VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Bos taurus        VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Canis familiaris  VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Mus musculus      VVGIFSLFVLSIIITLCCVFNCRVPRTRKEIEARYLQRKAAKMYTDKLET
Corvus brachyr.   VVGIFALFVLSIIITLCCIFKCRIPRTRKEIEARYAQRQAANKYADKLDLT
Danio rerio       VVGIFSMFILAIITLCCIFKCRIPRTRKEIEARHAQRLAAKKYANTLET
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) Elektrogramm der homozygoten Mutation p.Arg84Trp; (C) Kontrollsequenz.

A. GRXCR1 (MIM613283)



B. ESRRB (MIM602167)



C. CDC14A (MIM603504)

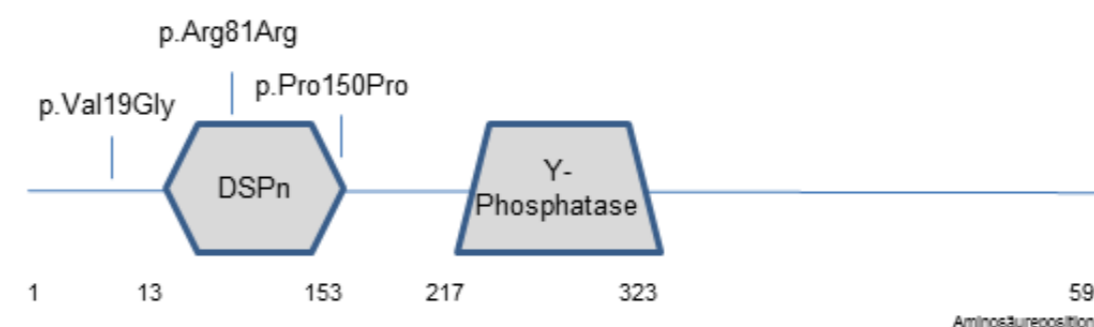


Abb. 2: Mutationsanalyse der Gene GRXCR1, ESRRB und CDC14A, Sekundär-Struktur der Genprodukte mit funktionellen Domänen, Glutaredoxin (Disulfidreduktase), ZnF_C4 (Transkriptionsregulator, Hormonbindungsdomäne), HOLI (Ligand-Bindungsdomäne von Hormonrezeptoren), DSPn (Untereinheit – protein-phosphatase) und Y-Phosphatase, sowie die Position der bisher identifizierten Mutationen und Polymorphismen.

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	SNPs	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.

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