

Genetik des Usher-Syndroms

Hanno Bolz, Andreas Gal

Institut für Humangenetik
des Universitätsklinikums
Hamburg-Eppendorf

Zusammenfassung

Die Bezeichnung Usher-Syndrom (USH) umfasst eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener Erkrankungen, die durch angeborene oder früh einsetzende Schwerhörigkeit in Verbindung mit Retinitis pigmentosa gekennzeichnet sind und mit einer schwerwiegenden Behinderung der Betroffenen einhergehen. Nach den Symptomen unterscheidet man drei klinische Subtypen (Typ 1–3, USH 1–3). Vier Gene für USH1 sowie die Gene für USH2A und USH3 wurden bereits kloniert. Es ist bemerkenswert, dass bestimmte Defekte in den Genen für USH1B und USH1D auch nicht-syndromale Schwerhörigkeit verursachen können. Das Usher-Syndrom ist ein gutes Beispiel für die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit zwischen Pädaudiologen, Humangenetikern und Augenärzten, sowohl in klinischer als auch in wissenschaftlicher Hinsicht. Da der Sehverlust bei USH-Patienten in der Regel deutlich später eintritt als die Hörstörung (die meist bereits kongenital besteht), ist eine möglichst frühe klinische und/oder genetische Unterscheidung zwischen syndromaler und nicht-syndromaler Schwerhörigkeit bei Kindern von entscheidender Bedeutung für die Bestimmung der Strategie, mit der das jeweils resultierende Kommunikationsdefizit kompensiert wird.

Schlüsselwörter

Innenohrschwerhörigkeit, Retinitis pigmentosa, Usher-Syndrom.

Genetics of Usher-Syndrome

Summary

Usher syndrome (USH) designates a group of clinically and genetically heterogeneous disorders with congenital or early-onset sensorineural hearing loss and retinitis pigmentosa (RP), resulting in a severe handicap of the affected. USH is a common cause of combined deafness and blindness in developed countries (approximately 50% of cases). Three USH subtypes are distinguished according to the degree of clinical symptoms: Usher syndrome type 1 (USH1) is the most severe subtype with profound congenital deafness, vestibular dysfunction, and early-onset RP. USH2 is lacking vestibular affection and presents with variable age of onset of RP. USH3, that is frequently found in the Finnish population, represents the mildest clinical subtype. Of the six USH1 genes mapped so far, four have been cloned (USH1B, USH1C, USH1D, and USH1F), together with the genes for USH2A and USH3. Remarkably, non-syndromic deafness is caused by certain mutations in the genes for USH1B and USH1D. Usher syndrome is a good example of the need of close collaboration between pedaudiologists, geneticists, and ophthalmologists, from both clinical and scientific point of view. As visual problems in patients with USH occur much later in life than hearing loss (that is present congenitally in most cases), early clinical and/or genetic distinction between syndromic and non-syndromic cases is crucial for

choosing the best strategy to cope with the communication deficit.

Keywords

Sensorineural deafness, retinitis pigmentosa, Usher syndrome.

Einleitung

Früh einsetzende Schwerhörigkeit bedingt eine erhebliche Einschränkung der täglichen Kommunikation mit der Umwelt, wobei aus der Kombination der audiologischen Störung mit einer starken Sehbehinderung eine besonders schwere Beeinträchtigung resultiert. Die klinische Diagnose „Usher-Syndrom“ (USH) umfasst eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener Erkrankungen, die im Wesentlichen mit angeborener oder früh einsetzender Innenohrschwerhörigkeit sowie einer Netzhautdegeneration in Form von Retinitis pigmentosa (RP) einhergeht. Erstsymptom der RP, bei der es zu einer fortschreitenden Zerstörung der Photorezeptoren in der Netzhaut kommt, ist in der Regel Nachtblindheit, die rasch von einer zunehmenden Gesichtsfeldeinengung gefolgt wird. Der progrediente Funktionsverlust der Retina führt im weiteren Verlauf über Jahre zu erheblichen Einbußen im Kontrast- und Farbsehen und der Sehschärfe.

In den Industrieländern stellt das Usher-Syndrom eine häufige Ursache von Taubblindheit dar und ist hier vermutlich für ca. 50% der Fälle verantwortlich. Nach den Symptomen unter-

Tab 1 Klinische Einteilung der verschiedenen Formen des Usher-Syndroms

	Hörverlust	Vestibuläres System	Manifestation der RP
USH1	schwerwiegend, kongenital	betroffen	innerhalb der ersten 10 Lebensjahre
USH2	abgeschwächtes Audiogramm	nicht betroffen	erste/zweite Dekade
USH3	progredient	variabel	variabel

scheidet man drei klinische Subtypen (Tab. 1): Das Usher-Syndrom Typ 1 (USH1; 33-44% aller USH-Fälle, wobei sich die Zahlen auf Betroffene mit USH in den USA und Nordeuropa beziehen) stellt den schwerwiegendsten Subtyp dar, der durch angeborene Taubheit, Störung der vestibulären Funktion und frühzeitig einsetzende RP gekennzeichnet ist. Bei USH2 (56-67% der Fälle) fehlt die vestibuläre Beteiligung, und der Zeitpunkt der Manifestation der RP ist variabel. Die mildeste und vermutlich insgesamt seltenste Form stellt USH3 dar. Eine Besonderheit bei bestimmten Subtypen des Usher-Syndroms ist, dass Defekte in einzelnen Genen auch zu nicht-syndromaler Schwerhörigkeit führen können. Diesbezüglich sei auf die entsprechenden Kapitel in diesem Heft (Toth, Kubisch und Kupka) verwiesen. Im Falle des USH2A-Genes können Defekte zu isolierter RP führen. Die Entwicklung einer molekulargenetischen Diagnostik für die frühe Untersuchung schwerhöriger Kinder zum Ausschluss eines Usher-Syndroms, die aufgrund der Größe der meisten bisher identifizierten Gene momentan routinemäßig (noch) nicht möglich ist, wäre für die Behandlung der Patienten (z.B. frühe Versorgung mit einem Cochlea-Implantat, wenn aufgrund der Identifizierung einer Mutation in einem USH-Gen eine spätere Sehbeeinträchtigung zu erwarten ist) von größter Bedeutung – zumal bei ca. 3-6% aller Kinder mit kongenitaler Schwerhörigkeit ein Usher-Syndrom vorliegt.

Molekulargenetik

Die Aufklärung der molekulargenetischen Grundlagen verschiedener Formen des Usher-Syndroms hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht, die Gene für USH1B, USH1C, USH1D, USH1F, USH2A und USH3 konnten identifiziert werden (Tab. 2); zur Vertiefung der Thematik seien die im Anhang genannten Übersichtsarbeiten (Petit, 2001), (Petit und Mitarbeiter, 2001), (Kubisch und Mitarbeiter, 2000), (Keats und Corey, 1999) sowie die <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/> empfohlen.

USH1B und Myosin 7A

1994 wurden Mutationen im *MYO7A*-Gen, das für ein unkonventionelles Myosin kodiert, in einer Familie mit autosomal-rezessiv erblicher Taubheit (*DFNB2*) bzw. in Familien mit USH1B, dem häufigsten USH1-Subtyp (30-60% der USH1-Fälle), beschrieben. Mit USH1 einhergehende Mutationen finden sich über das gesamte Gen verteilt, wobei eine leichte Häufung in dem Bereich zu beobachten ist, der für die Kopfdomäne des Myosinproteins kodiert. Die Hälfte der Mutationen besteht aus Missense-Mutationen oder Deletionen und Insertionen, die nicht mit einer Verschiebung des Leserahmens einhergehen. *MYO7A*-Mutationen sind auch für eine Form der autosomal-dominant erblichen Taubheit (*DFNA11*) verantwortlich. Inzwischen hat sich auch gezeigt, dass identische Mutationen sowohl einen typischen USH1-Phänotyp als auch ein atypisches USH-Syndrom mit später beginnendem und fortschreitendem

dem Hörverlust und nur milder retinaler Degeneration hervorrufen können. Bei den unkonventionellen Myosinen handelt es sich um Motorproteine, die sich unter ATP-Hydrolyse relativ zu Aktinfilamenten bewegen. *MYO7A* wird in verschiedenen epithelialen Zellen exprimiert, von denen die meisten Microvilli oder Zilien besitzen. Im entwickelten Innenohr wurde *MYO7A* im gesamten Zellkörper äußerer und innerer Haarzellen und entlang von Stereo- und Kinozilien nachgewiesen. Auch in *shaker-1*, dem Mausmodell für *DFNB2* (und USH1B) wurden *Myo7a*-Mutationen identifiziert. Untersuchungen an den Tieren zeigten irreguläre Anordnungen der Stereozilien und des Kinoziliums auf der apikalen Oberfläche der inneren und äußeren Haarzellen des Innenohrs. *MYO7A* scheint durch eine stabilisierende Funktion an der Basis und entlang der Stereozilien (Stabilisierung durch Beteiligung an Querverbindungen zwischen den Stereozilien?) sowie an den Zell-Zell-Kontakten (adherens junctions) der Haarzellen mit benachbarten Stützzellen (in Verbindung mit dem assoziierten Transmembranprotein Vezatin) durch Unterstützung der Zelladhäsion eine wichtige Rolle für die Integrität der Haarzellen zu spielen. Darüberhinaus interagiert das orthologe Genprodukt von *Drosophila* mit Signalproteinen, die für die Ausbildung der planaren Polarität epithelialer Zellen von Bedeutung sind (Winter und Mitarbeiter, 2001) – ebenfalls eine unabdingbare Voraussetzung für die korrekte Organisation des Sinnesepithels von Cochlea und Retina.

Tab. 2 Genetische Einteilung der verschiedenen Formen des Usher-Syndroms

Lokus-Name	Chromosomale Lokalisation	Gen	Protein	Funktion des Genprodukts	Größe des Gens (kodierende Exons) / Proteins	Allelische Erkrankungen
<i>USH1A</i>	14q32	unbekannt				
<i>USH1B</i>	11q13.5	<i>MYO7A</i>	Myosin 7A	Vesikeltransport Zytoskelett	48 Exons/ 2.215 AS	DFNB2, DFNA11
<i>USH1C</i>	11p15.1	<i>USH1C</i>	Harmonin	Organisation versch. Membranproteine in Komplexen	28 Exons/420-910 AS	DFNB18?
<i>USH1D</i>	10q22	<i>CDH23</i>	Cadherin-23	Zelladhäsion	69 Exons/3.354 AS	DFNB12
<i>USH1E</i>	21q	unbekannt				
<i>USH1F</i>	10q21-q22	<i>PCDH15</i>	Protocadherin-15	Zelladhäsion	32 Exons/1.955 AS	DFNB23?
<i>USH2A</i>	1q41	<i>USH2A</i>	Usherin	Extrazellulär-Matrix ? Zelladhäsion ?	21 Exons/1.551 AS	autosomal-rezessive Retinitis pigmentosa
<i>USH2B</i>	3p23-p24.2	unbekannt				DFNB6?
<i>USH2C</i>	5q14.3-q21.3	unbekannt				
<i>USH3A</i>	3q21-q25	<i>USH3</i>	USH3	Transmembranprotein unbekannter Funktion	4 Exons/120 AS	
<i>USH3B</i>	20q	unbekannt				

Die Ziffer im Lokusnamen bezieht sich auf den klinischen Subtyp; der nachfolgende Buchstabe auf den Genort. AS: Aminosäuren; Angaben zu allelischen nicht-syndromalen Hörstörungen sind mit „?“ versehen, wenn es sich lediglich um einen mit einem USH-Subtyp überschneidend kartierten Locus handelt, Mutationsbefunde jedoch bislang nicht belegen, dass es sich um einen Defekt im gleichen Gen handelt.

Die *shaker-1*-Mäuse zeigen keine morphologischen Anzeichen retinaler Degeneration, bei einigen Tieren sind allerdings Auffälligkeiten im Elektretinogramm zu beobachten. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass eine erneute klinische Untersuchung der Familie mit DFNB2 zeigte, dass einige Patienten (gegenüber der Erstuntersuchung 7 Jahre zuvor) mittlerweile retinale Pigmentablagerungen und eine Störung der Vestibularfunktion aufwiesen (Zina und Mitarbeiter, 2001). Aus der Familie mit DFNA11 gibt es keine Berichte über Defekte, die andere Systeme als das Innenohr betreffen.

USH1C und Harmonin

In Deutschland scheint USH1C relativ häufig vorzukommen; bei einem Mutationsscreening an deutschen Patienten mit USH1 fanden sich *USH1C*-Mutationen in 12.5%. Das *USH1C*-Gen wird ubiquitär exprimiert. Beim Genprodukt, Harmonin, handelt es sich um ein PDZ-Domänen enthaltendes Protein. PDZ-Domänen sind Protein-Erkennungsmodule, die zuerst in PSD-95 (post-synaptic density protein 95), Dlg (Drosophila discs-large tumour suppressor protein) und ZO-1 (tight junction protein zonula occludens-1) beschrieben wurden. Sie kommen in diversen Signalproteinen vor und spielen eine Rolle bei der Or-

ganisation verschiedener Membranproteine (darunter Ionenkanäle und -transporter) in Komplexen. Darüber hinaus binden sie über Aktin an das Zytoskelett. Alle sechs bisher beschriebenen *USH1C*-Mutationen (partielle Deletion des Gens, Splice- und Nonsense-Mutationen, sowie Deletionen einzelner Nukleotide mit konsekutiver Leserahmenverschiebung) lassen trunkierte Genprodukte erwarten. In Ermangelung eines Tiermodells ist die Pathogenese bei USH1C noch weitgehend unklar. Als attraktive Hypothese gilt eine Interaktion von Harmonin mit MYO7A, mit dem es im Innenohr (an allen Strukturen der inneren und äußeren Haarzellen) und in der Retina (Photorezeptoren) kolokalisiert. Bemerkenswerterweise führt alternatives Splicen zu einer Vielfalt von Transkripten, die sich z.T. in der Zahl ihrer PDZ- und anderer Domänen unterscheiden; im Innenohr ist diese Vielfalt größer als in der Retina, und einige Transkripte mit zusätzlichen Domänen kommen offenbar nur hier vor.

USH1D und Cadherin-23

Kopplungsuntersuchungen in 54 Familien mit USH1 deuteten auf einen häufigen USH1-Lokus auf dem Chromosom 10q22 im Bereich des *USH1D/USH1F*-Lokus hin. In mehreren der Familien konnten dann Muta-

tionen in *Cadherin-23* (*CDH23*), dem Gen für ein Zelladhäsionsmolekül, identifiziert werden. Parallel wurden in der *waltzer*-Maus, dem Tiermodell für USH1D, Mutationen im orthologen Maus-Gen (*cdh23*) gefunden, die alleamt vermutlich mit einem Funktionsverlust des Genproduktes einhergehen. Studien an dieser Mausmutante lassen Rückschlüsse auf die Pathologie beim Menschen zu: *Waltzer*-Mäuse, die zwei mutierte *cdh23*-Allele aufweisen, zeigen Störungen in der frühen embryonalen Haarzelldifferenzierung. Die Stereozilien zeigen, wie bei *shaker-1*-Mäusen (s.o.), nicht die charakteristische Anordnung in einer „V“-förmigen Linie auf der Oberfläche der inneren und äußeren Haarzellen, sondern erscheinen stattdessen in scheinbar zufällig verteilten, gebündelten Gruppierungen. Darüber hinaus fand sich häufig ein deutlich deplaziertes Kinozilium. Entsprechende Veränderungen fanden sich auch im Vestibularorgan der Tiere. Vermutet wird, dass dem CDH23-Protein durch Mediation von Kontakten zwischen benachbarten Stereozilien eine Rolle als „Organisator der Stereozilienanordnung“ in der embryonalen Entwicklung zukommt. Anhand des Tiermodells ist es allerdings nicht möglich, Rückschlüsse hinsichtlich der Pathogenese der retinalen Affektion bei Patienten mit Mutationen im *CDH23*-Gen

zu ziehen, da *waltzer*-Mäuse (wie im Falle der *shaker-1*-Maus) keine retinale Degeneration zeigen.

Die Größe des *Cadherin-23*-Gens erschwert zur Zeit eine routinemäßige Diagnostik, da bisher keine Häufung von Mutationen in bestimmten Bereichen des Gens beobachtet wurde. Ein Mutationsscreening in einem Kollektiv von 33 Patienten mit USH1 ergab einen Anteil von *CDH23*-Mutationen von etwa 10% (von Brederlow und Mitarbeiter, 2002). Interessanterweise führen proteintrunkierende Mutationen beim Menschen zum USH1-Phänotyp, während Missense-Mutationen bisher nur bei Patienten mit nicht-syndromaler Taubheit (*DFNB12*) oder atypischem Usher-Syndrom (mit milder retinaler Beteiligung) gefunden wurden. Die Identifikation von *CDH23*-Mutationen in Familien mit autosomal-rezessiv erblicher nicht-syndromaler Taubheit mit dem allelischen Lokus *DFNB12* (Tab. 2) legt nahe, hier, wie im Falle der oben beschriebenen Familie mit *DFNB2*, detaillierte ophthalmologische Untersuchungen bei den Betroffenen durchzuführen. Entsprechende retinale Auffälligkeiten würden die Vermutung erhärten, dass es sich bei USH1D und *DFNB12* bzw. bei USH1B und *DFNB2* weniger um unterschiedliche Entitäten als vielmehr um Kontinua handelt.

USH1F und Protocadherin-15

Die molekulare Pathogenese von USH1F weist deutliche Parallelen zu der von USH1D auf. Das betroffene Gen, *Protocadherin-15* (*PCDH15*), kodiert ebenfalls für ein putatives Zelladhäsionsmolekül, dessen (trunkierende) Mutationen beim Menschen zum Typ I des Usher-Syndroms führen. Aufgrund der oben genannten Kopplungsuntersuchungen könnte es sich bei USH1F ebenfalls um eine häufigere USH1-Form handeln. Die bisher erhobenen Mutationsdaten lassen aber noch keine genaueren diesbezüglichen Einschätzungen zu. Der *USH1F*-Lokus liegt im gleichen chromosomalen Bereich wie der der autosomal-rezessiv erblichen nicht-syndromalen Taubheit *DFNB23*. Mutationen im orthologen Gen (*pcdh15*) beim Mausmodell *ames waltzer* bedingen „lediglich“ eine Taubheit infolge einer

gestörten Haarzellmorphologie, die der der *waltzer*-Mäuse vergleichbar ist.

Im Innenohr scheinen die USH1-Gendefekte zu einer Störung der planaren Polarität zu führen. Die Schwere des Phänotyps und seine Ähnlichkeit bei den verschiedenen USH1-Mausmodellen sowie die Lokalisation der Geneprodukte könnte auf einen gemeinsamen Pathway der möglicherweise miteinander interagierenden USH1-Proteine hindeuten.

Das USH2A-Gen

Das *USH2A*-Gen kodiert für Usherin, ein etwa 171 kDa großes Protein, das neben einem Laminin 6-Motiv zehn Laminin-/EGF(LE)-artige und vier Fibronectin Typ 3(F3)-artige Domänen enthält. Die an das Signalpeptid anschließende N-terminale sowie die C-terminale Sequenz lassen keine Homologie zu bekannten Proteinen erkennen. Laminin 6-Motive kommen unter anderem auch in Netrinen vor, die in die Leitung von Axonen involviert sind. Laminine stellen neben Kollagenen den Hauptbestandteil von Basalmembranen dar; aktuelle Untersuchungen zeigen damit übereinstimmend Usherin als Bestandteil von Basalmembranen in Cochlea und Retina (Bhattacharya und Mitarbeiter, 2002). Im Gegensatz zu den USH1-Proteinen scheint Usherin in cochleären Haarzellen und Photorezeptorzellen nicht vorzukommen. Stattdessen kann es in Zellen des retinalen Pigmentepithels und verschiedenen Epithelzellen der Cochlea nachgewiesen werden. Dies könnte einen anderen pathogenetischen Mechanismus als bei USH1 andeuten, bei dessen Subtypen die primäre Affektion der Sinnesepithelien im Vordergrund steht.

Über 20 verschiedene krankheitsassoziierte Mutationen wurden bisher beschrieben, wobei es sich überwiegend um Nonsense-, Splice- und Frameshift-Mutationen handelt. Missense-Mutationen finden sich fast ausschließlich in der Laminin Typ 6-Domäne, was auf eine wichtige funktionelle Rolle dieser Domäne hinweist. Es existieren Mutations-Hot spots: So wurde die Mutation 2299delG in ca. 20% der untersuchten europäischen

und US-amerikanischen Familien mit *USH2A* gefunden. Wie auch im Fall von USH1-Genmutationen beschrieben, sind bei Usherin-Mutationen mitunter Phänotypen zu beobachten, die „atypisch“ sind und keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation zeigen. So wies in einem Fall eineiiger Zwillinge mit Homozygotie für die 2299delG-Mutation ein Zwilling den USH2-Phänotyp auf, der andere jedoch einen spät einsetzenden progredienten Hörverlust, der klinisch eher mit USH3 vereinbar wäre. Erstsymptome einer RP waren bei beiden in der Kindheit aufgetreten. Der Phänotyp bei Patienten mit der Substitution C759F im fünften LE-Motiv ist unter allen USH-Genen bislang einzigartig: Diese Mutation wurde bei ca. 4,5% eines Kollektivs von Patienten mit nicht-syndromaler RP gefunden. Bei allelischen Erkrankungen von USH handelt es sich sonst ausschließlich um nicht-syndromale Taubheit.

Das USH3-Gen

USH3 hat insgesamt einen relativ geringen Anteil im Vergleich zu den anderen USH-Typen. In Finnland ist dies jedoch die häufigste USH-Form (40% der Fälle von USH). Jüngsten Untersuchungen zufolge gibt es mindestens zwei Genorte für USH3.

Das USH3-Protein hat zwei putative Transmembrandomänen. Über die Funktion ist nichts bekannt, da keine Homologien zu bekannten Proteinen bestehen. Das *USH3*-Gen ist nahezu ubiquitär exprimiert (Joensuu und Mitarbeiter, 2001). Ein natürliches Tiermodell existiert nicht. Als finnische Founder-Mutation wurde die Nonsense-Mutation Y100X identifiziert, die entweder eine Proteintrunkierung oder sogar ein funktionelles Null-Allel durch einen vorzeitigen RNA-Abbau vermuten lässt. Darüberhinaus fanden sich in zwei finnischen und einer italienischen Familie eine 3-Basenpaar-Deletion und eine Aminosäuresubstitution. *USH3* ist das von allen (bekannten) USH-Genen mit Abstand kleinste Gen. Wie sinnvoll eine Mutationssuche im *USH3*-Gen bei milden USH-Phänotypen bei der vermuteten Seltenheit dieses USH-Subtyps insgesamt wäre, lässt sich derzeit allerdings nicht abschätzen.

Diagnostik

Ausblick

Die Identifizierung von mittlerweile sechs USH-Genen hat die Kenntnisse über diese mit schwerer Behinderung einhergehende Erkrankung deutlich erweitert. Dies gilt besonders für *USH1B*, *USH1D* und *USH1F*, wo es gelang, auch Mutationen in den orthologen Genen der natürlichen Tier- (v. a. Maus-) Modelle zu identifizieren. Die cochleären Veränderungen bei diesen Tieren helfen, zumindest für den Innenohrphänotyp beim Menschen Rückschlüsse zu ziehen. Schwieriger stellt sich aufgrund fehlender retinaler Degeneration der Mäuse die pathogenetische Interpretation der menschlichen RP beim Usher-Syndrom dar.

Es zeichnet sich mit wachsender Kenntnis von Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei den verschiedenen USH-Genen ab, dass die heute gebräuchlichen Nosologien (Einteilung in USH1-3) zunehmend kritisch zu betrachten sind. Nicht-syndromale autosomal rezessive Schwerhörigkeit und USH sind nicht immer eindeutig zu trennen. Praktisch hat das zur Folge, dass der betreuende HNO-Arzt auch bei Erwachsenen mit Verdacht auf autosomal-rezessiv erbliche Schwerhörigkeit intermittierend Untersuchungen des Augenhintergrundes veranlassen sollte. Umso wichtiger wäre dies im Falle von *MYO7A*- oder *CDH23*-Mutationen, da hier phänotypische Intermediärformen gesichert existieren (im Falle von *USH1C* und *PCDH15* aber ebenfalls anzunehmen sind). Die Größe dieser Gene erschwert jedoch bislang eine routinemäßige Diagnostik von humangenetischer Seite.

Literatur

Bhattacharya G, Miller C, Kimberling W J, Jablonski M M, Cosgrove, D (2002) Localization and expression of usherin: a novel basement membrane protein defective in people with Usher's syndrome type IIa. *Hear Res* 163: 1-11.

Brederlow B von, Bolz H, Janecke A, La O Cabrera A, Rudolph G, Lorenz B, Gal A (2002) Identification and in vitro expression of novel CDH23 mutations of patients with Usher syndrome type 1D. *Hum Mutat* 19: 268-273.

Joensuu T, Hamalainen R, Yuan B, Johnson C, Tegelberg S, Gasparini P, Zelante L, Pirvola U, Pakarinen L, Lehesjoki A E, de la Chapelle A, Sankila E M (2001) Mutations in a novel gene with transmembrane domains underlie Usher syndrome type 3. *Am J Hum Genet* 69: 673-84.

Keats BJ, Corey DP (1999) The Usher syndromes. *Am J Med Genet* 89:158-166.

Kubisch C, Bolz H, Gal A (2000) Genetik und molekulare Grundlagen der nicht-syndromalen Taubheit. In: D Ganten, K Ruckpaul (Hrsg) *Handbuch der Molekularen Medizin: Monogen bedingte Erbkrankheiten*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 115-149.

Petit C (2001) Usher syndrome: from genetics to pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2: 271-297.

Petit C, Levilliers J, Hardelin JP (2001) Molecular genetics of hearing loss. *Annu Rev Genet* 35:589-646.

Winter C G, Wang B, Ballew A, Royou A, Kares R, Axelrod J D, Luo L (2001) Drosophila Rho-associated kinase (Drok) links Frizzled-mediated planar cell polarity signaling to the actin cytoskeleton. *Cell* 105: 81-91.

Zina ZB, Masmoudi S, Ayadi H, Chaker F, Ghorbel AM, Drira M, Petit C (2001) From DFNB2 to Usher syndrome: variable expressivity of the same disease. *Am J Med Genet* 101:181-183.

Korrespondenzadressen

Dr. med. Hanno Bolz
 Prof. Dr. med. Andreas Gal
 Institut für Humangenetik
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Butenfeld 42
 D-22529 Hamburg
 Tel. 0049-40-42803 4536/3121
 Fax 0049-40-42803 5098/5138
 bolz@uke.uni-hamburg.de
 gal@uke.uni-hamburg.de