

Autosomal dominante nicht-syndromale Hörstörungen

Christian Kubisch

Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Bonn

Zusammenfassung

Im Gegensatz zu den autosomal rezessiven nicht-syndromalen Hörstörungen sind die autosomal dominanten Formen seltener und meist durch einen späteren Krankheitsbeginn und einen fortschreitenden Charakter gekennzeichnet. Bisher sind für die autosomal dominanten Formen mehr als 35 unabhängige Loci kartiert und 15 Gene identifiziert worden, wobei Mutationen meist in nur wenigen Familien gefunden werden konnten. Einige dieser Gene sind auch für autosomal rezessive Formen bzw. syndromale Hörstörungen verantwortlich. Die Funktion der betroffenen Gene ist außerordentlich vielfältig und reflektiert die Komplexität des Aufbaus und der Funktion des Innenohrs. Insbesondere sind dabei Gene identifiziert worden, die für Proteine des Zytoskeletts und der Extrazellulärmatrix sowie für Transkriptionsfaktoren und Ionentransportproteine kodieren. Durch die genetischen Befunde konnte das Verständnis über die Entwicklung des Ohres und die Physiologie des Hörens erweitert werden.

Schlüsselwörter

Schwerhörigkeit, autosomal dominanter Erbgang

Summary

Autosomal dominant hearing impairment is not as frequent as autosomal recessive hearing loss and is most often characterized by a later age of onset and a progressive course of the disease. So far, more than 35 independent loci have been mapped for autosomal dominant forms and 15 genes have been identified, yet, in most cases mutations have been found in just a few families. Some of the identified genes are also responsible for autosomal recessive forms or syndromic hearing loss. The function of the responsible genes is extraordinary diverse and reflects the complexity of the structure and function of the inner ear. In particular, genes encoding for proteins of the cytoskeleton and extracellular matrix as well as transcription factors and ion transport proteins have been found. The results of the genetic studies have improved our understanding about the development of the ear and the physiology of hearing.

Keywords

Hearing loss, autosomal dominant mode of inheritance

Einleitung

Bei den genetisch bedingten Hörstörungen handelt es sich um eine Gruppe von z.T. sehr unterschiedlichen Erkrankungen, die z.B. nach dem Beginn des Auftretens, der möglichen Progredienz, dem Schweregrad des Hörverlusts, dem Vorliegen weiterer Symptome im Sinne eines definierten Syndroms oder aber dem Vererbungsmodus klassifiziert werden können. Dieser Artikel beschäftigt sich mit den autosomal dominanten nicht-syndromalen Hörstörungen (ADNSHL) und versucht einen allgemeinen Überblick über diese heterogene Gruppe von Erkrankungen zu geben.

Häufigkeit

Bei den prälingualen Formen der erblichen Hörstörungen werden ca. 80 – 85% autosomal rezessiv und ca. 15% autosomal dominant vererbt. Bei den später manifesten Formen liegen keine genaueren Einschätzungen hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen Vererbungsmodi vor, dennoch ist anzunehmen, dass hier der Anteil der autosomal dominanten Formen höher ist. Insgesamt kann vereinfachend gesagt werden, dass die autosomal rezessiven Formen meist schwerer in ihrer klinischen Symptomatik sind und einen Großteil der kongenitalen Fälle der Taubheit ausmachen. Die Häufigkeit einer kongenitalen Taubheit wird mit ca. 1:1 000 angegeben (Marazita, 1993). Demgegenüber sind die meisten autosomal dominanten Formen durch eine spätere Manifestation (oft im frühen Erwachsenenalter) und einen progredienten Charakter gekennzeichnet,

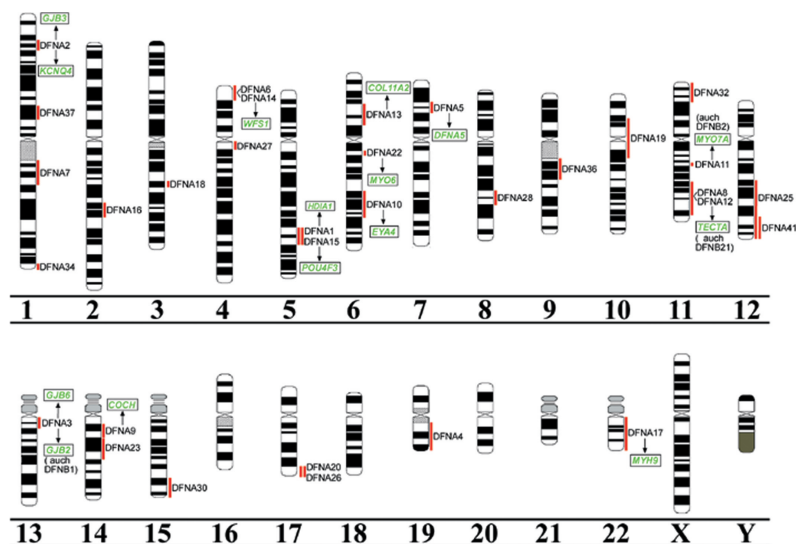


Abb 1
Publizierte Genloci für die autosomal dominante nicht-syndromale Hörstörungen, dargestellt anhand von Ideogrammen menschlicher Chromosomen.

Die roten Balken neben den Ideogrammen repräsentieren die ungefähre zytogenetische Lokalisation der DFNA-Loci. In grüner Schrift sind die identifizierten Gene dargestellt, auf die im Text detailliert eingegangen wird. In den Fällen, in denen ein ADNSHL-Gen auch in rezessiven Formen gefunden worden ist, ist dies in Klammern unter oder über dem Gen angegeben, wobei der entsprechende DFNB-Lokus benannt worden ist. X-chromosomale Loci sind nicht gezeigt.

wengleich auch hier schwere, nicht-progrediente und kongenitale Formen vorkommen. Dies ist z.B. bei den Formen DFNA3 und DFNA8/12 bekannt, wobei DFNA die Bezeichnung für einen autosomal dominanten Locus einer nicht-syndromalen Hörstörung ist und die nachfolgende Zahl einen spezifischen Locus beschreibt. Die Locusnummern werden chronologisch nach der Erstbeschreibung vergeben.

Betrachtet man weiterhin die Prävalenz von Hörstörungen im fortgeschrittenen Erwachsenenalter, so zeigen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr bzw. zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr 0,3% bzw. 2,3% der Menschen eine hochgradige Schwerhörigkeit (d.h. ein Hörverlust größer 65 dB), wobei die Hörleistung im weniger stark betroffenen Ohr zugrunde gelegt wird. Schließlich liegt zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr bei mehr als 60% der Bevölkerung eine Hörminderung von >25 dB vor (Davis, 1989). Die Altersschwerhörigkeit ist im überwiegenden Teil der Fälle nicht monogen, sondern multifaktoriell bedingt. Neben Umweltfaktoren wie z.B. Lärm und ototoxischen Medikamenten spielen jedoch auch hier genetische Faktoren eine bedeutende Rolle. Hinsichtlich der Aufklärung dieser bis jetzt nicht bekannten genetischen Prädispositionsfaktoren spekuliert man, dass insbesondere die Gene der ADNSHL und der mitochondrialen Hörstörungen gute Kandidatengene für die Presbyakusis sind.

Kopplungsanalysen und Loci für die ADNSHL

Schon vor der ersten erfolgreichen Identifizierung eines „Taubheitsgens“ war bekannt, dass sowohl autosomal dominante als auch autosomal rezessive nicht-syndromale Hörstörungen insofern außergewöhnlich sind, als für diese Erkrankungen eine extreme Heterogenie vorausgesagt worden war. Konkret wurde geschätzt, dass Veränderungen in bis zu 100 verschiedenen Genen für eine monogene, nicht-syndromale Hörstörung verantwortlich sein können (Morton, 1991).

Eine Genidentifizierung bei der ADNSHL setzt voraus, dass Familien identifiziert und analysiert werden, in denen ein Hörverlust autosomal dominant vererbt wird und die groß genug sind, um eine genomweite Kopplungsanalyse mit ausreichender statistischer Aussagekraft durchführen zu können. Nach der Identifizierung des genomischen Locus werden dann Gene aus dieser Region auf das Vorliegen von Mutationen untersucht, um somit das ursächliche Gen für die ADNSHL zu finden. Dieses Vorgehen der sog. „Positionellen Klonierung“, bei dem *a priori* nichts über die Funktion des verantwortlichen Gens bekannt ist, war in den letzten Jahren bei der Aufklärung von genetischen Loci bzw. Genen der ADNSHL sehr erfolgreich. Bisher sind mehr als 35 unabhängige Loci für die ADNSHL beschrieben (s. a. die ständig aktualisierten Tabellen auf der „Hereditary Hearing Loss Homepage“ unter <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>) (Van Camp and Smith,

2002). Die exakte Anzahl an Loci kann nicht genannt werden, da

- (1) in einigen Fällen Loci als unabhängig beschrieben wurden, sich aber nach der Genidentifizierung herausstellte, dass dasselbe Gen zugrunde lag (z.B. DFNA8/12 und DFNA 6/14),
- (2) auch weitere Loci, für die das Gen noch nicht bekannt ist, überlappen, und somit z. Zt. nicht klar ist, ob zwei unterschiedliche Gene betroffen sein könnten,
- (3) in einigen Fällen an einem Locus mehr als ein ursächliches Gen in unterschiedlichen Familien gefunden worden ist (z.B. DFNA2) und
- (4) einige reservierte Loci bisher nicht publiziert worden sind und somit eine mögliche Parallelbeschreibung oder Überlappung mit bekannten Loci nicht letztlich auszuschließen ist.

Die bisher publizierten Loci der ADNSHL sind in Abbildung 1 schematisch gezeigt, wobei bereits identifizierte Gene ebenfalls dargestellt sind. Insgesamt handelt es sich bei den ADNSHL meist um später manifeste Erkrankungen (Ausnahme DFNA3 und DFNA8/12 mit kongenitalem Beginn), wobei die hauptsächlich betroffenen Frequenzen in den Familien unterschiedlich sind, worauf hier jedoch nicht eingegangen werden kann.

Tab 1 Tabellarischer Überblick über die bekannten ADNSHL-Gene und ihre Funktion, die vermutete Häufigkeit von Mutationen dieser Gene und mögliche allelische Erkrankungen

Loci und bekannte Gene für die ADNSHL	Häufigkeit	Besonderheiten	Funktion
DFNA1: <i>HDIA1</i>	selten		Aktinorganisation
DFNA2: <i>Connexin 31</i>	selten	Allelie mit ARNSHL und Erythrokeratoderma variabilis (ohne Hörstörung)	Kaliumrecycling?
DFNA2: <i>KCNQ4</i>	wahrscheinlich etwas häufiger		Kaliumrecycling? Modulation der Erregbarkeit der Haarzellen?
DFNA3: <i>Connexin 26</i>	selten	Allelie mit ARNSHL (DFNB1)	Kaliumrecycling
DFNA3: <i>Connexin 30</i>	selten	Allelie mit ARNSHL und der hydro-tischen ektodermalen Dysplasie (ohne Hörstörung)	Kaliumrecycling?
DFNA5: <i>DFNA5</i>	selten		unbekannt
DFNA6/14/38: <i>Wolframin</i>	wahrscheinlich häufig bei Tieftonschwerhörigkeit	Allelie mit Wolfram-Syndrom (autosomal rezessiv)	unbekannt
DFNA8/12: <i>TECTA</i>	selten	kongenital und nicht-progrediente Hörstörung	Aufbau der Tektorialmembran
DFNA9: <i>COCH</i>	nicht bekannt	Assoziation mit M. Menière	Extrazellulärmatrix-Protein?
DFNA10: <i>EYA4</i>	selten		Innenohrentwicklung ?
DFNA11: <i>MYO7A</i>	selten	Allelie mit ARNSHL (DFNB2) und Usher-Syndrom (USH1B)	Zytoskelett
DFNA13: <i>COL11A2</i>	selten	Allelie mit Stickler-Syndrom	Aufbau der Tektorialmembran
DFNA15: <i>POU4F3</i>	selten		Haarzellenentwicklung ?
DFNA17: <i>MYH9</i>	selten	Allelie mit May-Hegglin-Anomalie, Fechtner-Syndrom, Sebastian-Syndrom, Epstein-Syndrom und Alport-Syndrom mit Makrothrombozytopenie	Zytoskelett
DFNA22: <i>MYO6</i>	selten		Zytoskelett

Überschneidung mit autosomal rezessiven und syndromalen Hörstörungen

Neben der ausgeprägten Heterogenie zeigte sich schon bald nach der Beschreibung der ersten Loci und Gene ein weiterer, zusätzlich komplizierender Aspekt hinsichtlich der genetischen und klinischen Klassifikation von Hörstörungen. So fand sich, dass Gene, die bei der ADNSHL mutiert sind, auch ursächliche Veränderungen in autosomal rezessiven Formen und/oder syndromalen Formen der Hörstörungen (bzw. sogar Syndromen ohne Hörstörungen) aufwiesen, d.h. es liegt zumindest in einem Teil der Fälle eine Allelie von klinisch bzw. genetisch unterschiedlichen Erkrankungen vor. Auf diese Überschneidungen und mögliche pathophysiologische Erklärungsansätze hierfür wird im folgenden bei der Beschreibung der bereits identifizierten Gene kurz eingegangen.

Bisher konnten 15 Gene für die ADNSHL identifiziert werden, die hier kurz vorgestellt werden. Insgesamt kann aufgrund der Platzlimitierung jedoch nur ein allgemeiner Überblick über die komplexen genetischen Befunde gegeben werden, auch hinsichtlich der Quellen der beschriebenen Ergebnisse soll nochmals auf die „Hereditary Hearing Loss Homepage“ verwiesen werden.

Bisher bekannte Gene für die ADNSHL

DFNA1: *HDIA1* und Aktinpolymerisation

Der erste autosomal dominante Taubheitsloкус, DFNA1, konnte 1992 in einer großen Familie aus Costa Rica auf Chromosom 5q31 kartiert werden. In nachfolgenden Arbeiten gelang es, die chromosomale Region, in der das verantwortliche Gen liegen musste, auf ca. 800 kb einzugrenzen. Somit war eine Größe erreicht worden, die es er-

laubte, einen systematischen, genomischen Sequenzierungsansatz zu verfolgen. In diesem Fall konnte 1997 ein kochleär exprimiertes Gen identifiziert werden, das eine signifikante Homologie zu bekannten Genen aus anderen Spezies aufwies, nämlich dem *diaphanous*-Gen aus der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* und dem Gen *p140mDia* aus der Maus. Das humane Ortholog wurde als *diaphanous 1 (HDIA1)* bezeichnet und tatsächlich konnte in der untersuchten Familie eine Mutation entdeckt werden, die mit der Krankheit kosegregierte und zu einer Proteintrunkation führt (Lynch, 1997). Dieses Protein gehört zur sog. FH (Formin Homologie) Protein Familie, deren Mitglieder eine zentrale Rolle in der Regulation der Aktinorganisation einnehmen. Man nimmt heute an, dass das humane HDIA1 wahrscheinlich an der Aktinorganisation innerhalb der Stereozilien oder in der Kutikularplatte, die besonders reich an Aktinpolymeren ist, be-

teiligt ist. Störungen dieser Funktion führen wahrscheinlich zum Verlust der Haarzellstruktur und somit der Fähigkeit zur mechanoelektrischen Signaltransduktion.

DFNA2:

KCNQ4, Connexin 31 und mehr?

Bei der Kartierung des DFNA2-Lokus auf Chromosom 1p34 wurden 1994 positive Kopplungsergebnisse für mehrere Familien gefunden, die so interpretiert wurden, dass alle Familien Mutationen im selben Gen haben. Aufgrund der Heterogenie der nicht-syndromalen Hörstörungen war dies jedoch eine unzulässige Schlussfolgerung, wie sich 1999 zeigte. So wurden in verschiedenen Familien Mutationen in zwei verschiedenen Genen innerhalb des DFNA2-Lokus gefunden. In einer Familie, die ebenfalls auf diesen Locus kartiert, konnte keine Mutation in den beiden Genen identifiziert werden, so dass davon ausgegangen wird, dass noch mindestens ein weiteres „Taubheitsgen“ auf 1p34 lokalisiert ist (Van Hauwe, 1999).

Das eine bekannte DFNA2-Gen wurde in einem Kandidatengenansatz aufgrund der zentralen Bedeutung von Gap Junctions im Innenohr gefunden, wobei es sich um das sog. *Connexin 31* (*GJB3* oder auch *CX31*) handelte. Tatsächlich gelang es, Mutationen im *GJB3*, das im Innenohr exprimiert ist, in zwei Familien aus China mit autosomal dominant vererbter Hörstörung nachzuweisen (Xia, 1998). Einige der Trägerinnen der Mutationen sind nur subklinisch oder gar nicht von einem Hörverlust betroffen, so dass von einer inkompletten Penetranz oder (geschlechtsspezifisch) modifizierenden Faktoren ausgegangen werden kann. Mutationen im *GJB3* finden sich auch in Familien mit autosomal rezessiven nicht-syndromalen Hörstörungen (Liu, 2000). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass andere Mutationen im *GJB3* zu einer autosomal dominanten Hauterkrankung, der Erythrokeratoderma variabilis, führen (Richard, 1998). Weitere Studien werden zeigen, ob und inwieweit Patienten mit *GJB3* bedingter Hörstörung bzw. Hauterkrankung auch subklinische Zeichen der entsprechend anderen Erkrankung aufweisen.

Das andere DFNA2-Gen ist der spannungsabhängige Kaliumkanal *KCNQ4*, der ein Homolog des *KCNQ1*-Gens ist, welches u. a. bei der syndromalen Hörstörung des Jervell-Lange-Nielsen-Syndroms mutiert ist (Taubheit und Herzrhythmusstörung im Sinne eines „Long QT-Syndroms“). Nach der Klonierung und chromosomalen Kartierung von *KCNQ4* auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 konnte durch eine *in situ*-Hybridisierung gezeigt werden, dass *KCNQ4* im Innenohr spezifisch in den äußeren Haarzellen lokalisiert ist. Die chromosomalen und histologischen Befunde machten den Kaliumkanal zu einem attraktiven Kandidaten für DFNA2. Tatsächlich konnte in einer Familie mit autosomal dominanter Hörstörung eine Mutation in der hochkonservierten Porenregion des Kanals identifiziert werden (Kubisch, 1999). Elektrophysiologische Analysen zeigten einen dominant negativen Effekt der Mutante auf den Wildtypkanal, so dass die Funktion des Kaliumkanals, der wahrscheinlich als Tetramer aufgebaut ist, um fast 90% reduziert wurde. Nachfolgend konnten auch unabhängige Arbeitsgruppen mehrere Familien identifizieren, in denen *KCNQ4*-Mutationen vorlagen. Die Funktion dieses Kanals ist z. Zt. unklar. Aufgrund seiner Expression in den sensorischen äußeren Haarzellen kann spekuliert werden, dass er an der basolateralen Kaliumleitfähigkeit der Haarzellen beteiligt sein könnte, die sowohl für die Modulation der elektrischen Erregbarkeit als auch für die Entfernung des apikal aufgenommenen Kaliums wichtig ist.

DFNA3:

Ein Locus und zwei Connexin Gene

Auch am DFNA3-Locus konnten zwei „Taubheitsgene“ gefunden werden, wobei es sich um zwei weitere Connexin-Gene handelt, das *Connexin 26* (*GJB2* oder *CX26*) und das *Connexin 30* (*GJB6* oder *CX30*). Eine detaillierte Beschreibung des *GJB2*-Gens und seiner großen Bedeutung für die autosomal rezessiven nicht-syndromalen Hörstörungen findet sich in dem entsprechenden Beitrag dieser Ausgabe. Die Bedeutung des *GJB2* für die ADNSHL (Denoyelle, 1998) ist nach anfänglichen Zweifeln unbestritten, jedoch hinsichtlich der Häufigkeit wahr-

scheinlich relativ begrenzt. Dominante Mutationen zeigen in der elektrophysiologischen Untersuchung einen dominant-negativen Effekt im Gegensatz zu der Haploinsuffizienz rezessiver Mutationen, was die unterschiedlichen Erbgänge in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Mutation erklären kann.

Da einige zum DFNA3-Locus kartierte Familien keine Mutation im *GJB2*-Gen zeigten und da das *GJB6*-Gen sich ebenfalls auf Chromosom 13q12 befindet, wurde auch dieses Connexin für die ADNSHL untersucht und tatsächlich fand sich auch im *GJB6*-Gen in einer Familie eine Mutation (Grifa, 1999). Auch diese Mutation zeigte in der elektrophysiologischen Untersuchung einen dominant-negativen Effekt, der die Pathogenität beweist. In Analogie zum *GJB3* fanden sich auch für dieses Connexin weitere Mutationen in Familien mit ARNSHL (del Castillo, 2002) und bei einer dermatologischen Erkrankung, der hidrotischen ektodermalen Dysplasie (Lamartine, 2000).

DFNA5 – Funktion unbekannt

Ein Großteil der bekannten „Taubheitsgene“ ist durch eine positionelle Klonierungsstrategie gefunden worden. Wenngleich die Funktion der meisten Gene durch funktionelle Studien (z.B. Connexine und Kaliumkanäle) oder Sequenzvergleiche mit bereits bekannten Genen (z.B. Myosine, *HDIA1* und Tektorine) mit großer Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden kann, ist ein immanentes Problem der positionellen Klonierung, dass unter Umständen Gene gefunden werden, über deren Funktion nichts bekannt ist. Bei diesen Genen kann lediglich aus Mutationsanalysen in „Taubheitsfamilien“ und der Lokalisation des Gens im Innenohr geschlossen werden, dass es für eine familiäre Hörstörung verantwortlich ist. In diese Kategorie fällt z.B. das *DFNA5*-Gen, das nach seinem Locus benannt worden ist. Für diesen ADNSHL-Locus auf dem kurzen Arm von Chromosom 7 konnte 1998 ein Gen identifiziert werden, dessen Mutation perfekt mit der Krankheit in einer Familie kosegregierte (Van Laer, 1998). Da keine signifikante Homologie zu bekannten

Genen gefunden werden konnte, ist die Funktion des Gens, das im Innenohr exprimiert ist, unklar.

DFNA6/14/38 – ADNSHL und das Wolfram-Syndrom

Drei Loci, DFNA6, DFNA14 und DFNA38, wurden auf den kurzen Arm von Chromosom 4 kartiert, wobei zuerst von sich nicht überlappenden Regionen ausgegangen worden ist. Es handelte sich in allen Familien um eine Tiefenschwerhörigkeit. Mutationen konnten erst kürzlich im sog. *Wolframin*-Gen (*WFS1*) gefunden werden (Bespalova, 2001; Young, 2001), welches auch im autosomal rezessiven Wolfram-Syndrom mutiert ist (Strom, 1998). Dieses Syndrom ist durch das Vorliegen eines Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, einer Optikusatrophie und Hörstörungen (deshalb auch als DIDMOAD bezeichnet) charakterisiert, zusätzlich kann es zu weiteren, oft neuro-psychiatrischen Symptomen kommen. Bis jetzt ist nicht bekannt, dass Anlageträger für das Wolfram-Syndrom ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hörstörung haben. Interessanterweise liegen alle Mutationen bei der ADNSHL im C-terminalen Bereich des Gens, wenngleich es für eine Genotyp-Phänotyp Korrelation sicherlich noch zu früh ist.

DFNA8/12 – Eine Störung im Aufbau der Tektorialmembran

Die Tektorialmembran ist eine azelluläre Membran, die die Haarzellen des Innenohrs bedeckt und für die mechanoelektrische Signaltransduktion notwendig ist. Die Membran besteht aus verschiedenen Kollagenen und den Tektorinen. Da das humane α -Tektorin (*TECTA*) in einer Region von Chromosom 11 liegt, in die auch zwei ADNSHL-Loci (DFNA8 und DFNA12) kartiert wurden, war es ein perfektes Kandidatengen für die ADNSHL. Tatsächlich konnten Mutationen in beiden Familien gefunden werden (Verhoeven, 1998). Beide Mutationen befinden sich in einem Proteinabschnitt, der sog. „Zona pellucida“-Domäne, der an Protein-Protein-Interaktionen beteiligt und evolutionär hoch konserviert ist. Durch die Veränderungen in diesem funktionell wichtigen Proteinbereich kommt es wahrscheinlich zu Störungen der Protein-

bindungen, d.h. es wird vermutlich ein dominant negativer Effekt auftreten, der auch den dominanten Erbgang erklären kann. Auffälligerweise und untypisch früh für eine dominante Taubheitsform ist der prälinguale Beginn der Erkrankung in beiden Familien. Als mögliche Erklärung hierfür ist jedoch die Tatsache geeignet, dass sich die Tektorialmembran schon zwischen der zwölften und zwanzigsten Woche der Embryonalentwicklung ausbildet. Eine Störung der Entwicklung der Tektorialmembran, wie sie z.B. durch die beschriebenen Mutationen zu erwarten ist, würde somit schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt die Hörfähigkeit stark beeinträchtigen und zu einem prälingualem Auftreten der Hörstörung führen.

DFNA9 – ADNSHL und die Meniärsche Erkrankung?

Durch die Analyse innenohrspezifischer Gene konnte ein neues, kochleär exprimiertes Gen identifiziert werden, das *COCH* genannt wurde. Dem Protein konnte durch Sequenzvergleiche keine Funktion zugeordnet werden, wenngleich Domänen im Protein zu finden sind, die auch in schon bekannten Proteinen vorkommen. In drei miteinander nicht verwandten DFNA9-Familien wurden Mutationen im *COCH* gefunden (Robertson, 1998). In allen drei Familien waren schon vorher histopathologische Veränderungen mit Ablagerung einer azidophilen Grundsubstanz im Innenohr beschrieben worden. Die Expression von *COCH* lokalisierte dabei genau in den Regionen, in denen diese Ablagerungen gefunden werden konnten, so dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Ablagerung von Mukopolysacchariden und einem Funktionsausfall von *COCH* wahrscheinlich ist. Somit scheint *COCH* für die strukturelle Integrität des Innenohrs von Bedeutung zu sein und eventuell mit Proteinen der Extrazellulärmatrix zu interagieren. Interessanterweise scheinen Träger der Mutation im *COCH*-Gen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten der Meniärschen Erkrankung zu besitzen (Fransen, 1999), in der es neben dem Hörverlust noch zu Schwindel und Tinnitus kommt. Ob Mutationen im *COCH*-Gen auch für sporadische Fäl-

le mit M. Menière verantwortlich sind, ist nicht bekannt.

DFNA10 – EYA4, ein Homolog des „Eyes absent“-Gens

Die EYA-Gene gehören zu einer Familie von transkriptionellen Aktivatoren in Vertebraten und das *EYA1*-Gen ist in einer syndromalen Taubheitsform, dem Branchio-Oto-Renalen-Syndrom, mutiert. *EYA4* kartiert in den DFNA10-Lokus und war deshalb ein gutes Kandidatengen für diese Form der ADNSHL, zumal es im sich entwickelnden Ohr exprimiert ist. Tatsächlich fanden sich in den DFNA10-Familien Mutationen im *EYA4*-Gen, die zu einem Proteinabbruch führen (Wayne, 2001). Da die Hörstörung in diesen Familien spät manifest ist, scheint dieser transkriptionelle Aktivator nicht nur für die Entwicklung des Innenohrs, sondern auch für die Aufrechterhaltung der Innenohrstrukturen im späteren Leben verantwortlich zu sein.

DFNA11 – NSHL und das Usher-Syndrom

Unkonventionelle Myosine (d.h. Nicht-Muskel Myosine) sind im Innenohr exprimiert und wahrscheinlich an einer Vielzahl von Funktionen, wie z.B. der Strukturbildung im Bereich der Stereozilien oder dem Vesikeltransport in Haarzellen, beteiligt, so dass es nicht erstaunlich war, dass Mitglieder dieser Genfamilie bei Hörstörungen mutiert sind. Das erste für eine Hörstörung identifizierte Myosin war das *MYO7A*, welches auch im Usher-Syndrom (Taubheit und Retinitis pigmentosa) und bei der autosomal rezessiven Taubheit mutiert ist (s. a. entsprechende Beiträge in diesem Schwerpunkt). Bei der ADNSHL fand sich eine dominante Mutation im Bereich des *MYO7A*-Proteins, der zwischen Kopf- und Schwanzdomäne liegt und dem eine Dimerisierungsfunktion zugeschrieben wird (Liu, 1997). Kann es durch die Veränderung zu keiner effektiven Zusammenlagerung von zwei Myosinen mehr kommen, werden durch die Mutation auch nicht mutierte Myosine in ihrer Funktion behindert, d.h. es liegt ein dominant-negativer Effekt vor. Ähnlich wie bei Mutationen in Connexinen oder Kaliumkanälen führt dieser dominant-negative Effekt zum Funktionsverlust von weit über

50% und somit zum dominanten Erbgang.

DFNA13 – ADNSHL und das Stickler-Syndrom

Ein weiteres Beispiel für die Allelie von syndromalen und nicht-syndromalen Hörstörungen zeigt sich bei Mutationen im *Kollagen11A2*-Gen. Diese sind sowohl für DFNA13 (McGuirt, 1999) als auch für die nicht-okuläre Form des Stickler-Syndroms verantwortlich (Vikkula, 1995), welches durch das Vorliegen einer Hörstörung und einer Osteochondrodysplasie gekennzeichnet ist. Die DFNA13-Mutationen befinden sich dabei im Bereich der sog. „Triple-Helix-Domäne“ des *COL11A2*. Ultrastrukturelle Untersuchungen an der Maus haben gezeigt, dass das *COL11A2* im Innenohr in der Tektorialmembran vorkommt und dort eine strukturgebende Aufgabe besitzt.

DFNA15 – Der Transkriptionsfaktor *POU4F3*

Eine spezielle Subklasse von Transkriptionsfaktoren sind die „POU-Domäne“ Transkriptionsfaktoren, die evolutionär weit verbreitet und an einer Vielzahl unterschiedlicher Differenzierungsvorgänge häufig neuronaler Zelltypen beteiligt sind. Ein Vertreter dieser Klasse ist der Typ IV POU-Transkriptionsfaktor-3 (*POU4F3*), der sowohl in der Embryonalentwicklung als auch im adulten Zustand stark in den Haarzellen des Innenohrs und des Vestibularorgans exprimiert ist und im Knockout-Mausmodell zur Taubheit führt. Tatsächlich konnte auch beim Menschen eine 8bp Deletion im *POU4F3*-Gen in einer DFNA15-Familie entdeckt werden (Vahava, 1998). Durch diese Deletion kommt es zu einer Trunkation des Proteinprodukts. *POU4F3* scheint nicht nur für die initiale Differenzierung der Haarzellen, sondern auch für die Aufrechterhaltung des ausdifferenzierten Zustands der Haarzellen verantwortlich zu sein, was die späte Krankheitsmanifestation zeigt (ähnlich wie *EYA4*).

DFNA17 – Ein unkonventionelles Myosin und diverse Phänotypen

Das unkonventionelle Myosin *MYH9* ist für eine Vielzahl von Phänotypen verantwortlich, ohne dass die hierfür verantwortlichen molekularen Mecha-

nismen letztlich verstanden sind. Neben der wahrscheinlich selteneren Beteiligung an der ADNSHL (DFNA17, (Lalwani, 2000)) sind Mutationen im *MYH9* außerdem bei der May-Hegglin-Anomalie, dem Fechtner-Syndrom, dem Sebastian-Syndrom, dem Epstein-Syndrom und dem Alport-Syndrom mit Makrothrombozytopenie beschrieben (Heath, 2001), wobei diese Syndrome im wesentlichen durch charakteristische Auffälligkeiten der Thrombozyten und z.T. Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen und Hörstörungen gekennzeichnet sind.

DFNA22 – „Snell's Waltzer“ und noch ein Myosin

Im Innenohr ist *MYO6*, ein weiteres unkonventionelles Myosin, spezifisch in den sensorischen Haarzellen lokalisiert, wobei eine besonders hohe Konzentration in der Kutikularplatte zu finden ist. Somit scheint *MYO6* funktionell an der Verankerung der Stereozilien in der Haarzelle beteiligt zu sein. Durch Mutationen des *MYO6* in der Maus (sog. Snell's Waltzer) kommt es zur Störung der strukturellen Integrität der Haarzellen und somit zur Taubheit. Erst kürzlich konnte eine Missense-Mutation in einer ADNSHL-Familie (DFNA22) im humanen *MYO6* identifiziert werden (Melchionda, 2001), die die Bedeutung dieses Myosins für die Struktur des Innenohres auch beim Menschen unterstreicht.

Ausblick

Zusammenfassend, mit 15 bekannten Genen und mehr als 35 Loci, wissen wir heute unvergleichlich viel mehr als noch vor wenigen Jahren – der erste Locus für die ADNSHL wurde 1992 kartiert und das erste ADNSHL-Gen 1997 gefunden. Wir kennen z.B. die molekulare Identität von Transkriptionsfaktoren, die für die Innenohrentwicklung notwendig sind, von Zytoskelettproteinen und Proteinen der Extrazellulärmatrix, die für die strukturelle Integrität und Funktionstüchtigkeit der hochspezialisierten Innenohrstrukturen verantwortlich sind, und von Ionentransportproteinen, die für die Aufrechterhaltung der fein regulierten Ionenhomöostase sorgen. Verstehen allerdings tun wir immer noch relativ wenig – zu wenig, um eine spezifische Prophylaxe und/oder Therapie

entwickeln zu können. Glücklicherweise gibt es wirkungsvolle apparative Therapieoptionen bei der ADNSHL. Dennoch liegt im besseren Verständnis der Embryologie, der Anatomie und der Physiologie der Schlüssel zu einer optimierten medizinischen Betreuung und Versorgung. Dies gilt, obwohl die meisten Formen der ADNSHL selten sind, insbesondere deswegen, weil die autosomal dominanten „Schwerhörigkeitene“ wahrscheinlich auch für die Entwicklung häufiger Hörstörungen wie den M. Menière und die Presbyakusis eine Rolle spielen.

Literatur

Bespalova IN, Van Camp G, Bom SJ, Brown DJ, Cryns K, DeWan AT, Erson AE, Flothmann K, Kunst HP, Kurnool P, Sivakumaran TA, Cremers CW, Leal SM, Burmeister M, Lesperance MM (2001) Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. *Hum Mol Genet* 10: 2501-8.

Davis AC (1989) The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int J Epidemiol* 18: 911-7.

del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, Menendez I, Moreno F (2002) A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med* 346: 243-9.

Denoyelle F, Lina-Granade G, Plauchu H, Bruzzone R, Chaib H, Levi-Acobas F, Weil D, Petit C (1998) Connexin 26 gene linked to a dominant deafness. *Nature* 393: 319-20.

Fransen E, Verstreken M, Verhagen WI, Wuyts FL, Huygen PL, D'Haese P, Robertson NG, Morton CC, McGuirt WT, Smith RJ, Declau F, Van de Heyning PH, Van Camp G (1999) High prevalence of symptoms of Meniere's disease in three families with a mutation in the *COCH* gene. *Hum Mol Genet* 8: 1425-9.

Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, Melchionda S, Bernardi F, Lopez-Bigas N, Rabionet R, Arbones M, Monica MD, Estivill X, Zelante L, Lang F, Gasparini P (1999) Mutations in *GJB6* cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet* 23: 16-8.

Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savige J, Denison JC, Gregory MC, White JG, Barker DF, Greinacher A, Epstein CJ, Glucksman MJ, Martignetti JA (2001) Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner Sebastian Epstein and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 69: 1033-45.

Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, Luetjohann B, El-Amraoui A, Marlin S, Petit C, Jentsch TJ (1999) *KCNQ4* a novel potassium

channel expressed in sensory outer hair cells is mutated in dominant deafness. *Cell* 96: 437-446.

Lalwani AK, Goldstein JA, Kelley MJ, Luxford W, Castelein CM, Mhatre AN (2000) Human nonsyndromic hereditary deafness DFNA17 is due to a mutation in nonmuscle myosin MYH9. *Am J Hum Genet* 67: 1121-8.

Lamartine J, Munhoz Essenfelder G, Kibar Z, Lanneluc I, Callouet E, Laoudj D, Lemaitre G, Hand C, Hayflick SJ, Zonana J, Antonarakis S, Radhakrishna U, Kelsell DP, Christianson AL, Pitaval A, Der Kaloustian V, Fraser C, Blanchet-Bardon C, Rouleau GA, Waksman G (2000) Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 26: 142-4.

Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, Steel KP, Brown SD (1997) Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet* 17: 268-9.

Liu XZ, Xia XJ, Xu LR, Pandya A, Liang CY, Blanton SH, Brown SD, Steel KP, Nance WE (2000) Mutations in connexin31 underlie recessive as well as dominant non-syndromic hearing loss. *Hum Mol Genet* 9: 63-7.

Lynch ED, Lee MK, Morrow JE, Welch PL, Leon PE, King MC (1997) Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the Drosophila gene diaphanous. *Science* 278: 1315-8.

Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE (1993) Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet* 46: 486-91.

McGuirt WT, Prasad SD, Griffith AJ, Kunst HP, Green GE, Shpargel KB, Runge C, Huybrechts C, Mueller RF, Lynch E, King MC, Brunner HG, Cremers CW, Takanosu M, Li SW, Arita M, Mayne R, Prockop DJ, Van Camp G, Smith RJ (1999) Mutations in COL11A2 cause non-syndromic hearing loss (DFNA13). *Nat Genet* 23: 413-9.

Melchionda S, Ahituv N, Bisceglia L, Sobe T, Glaser F, Rabionet R, Arbones ML, Notarangelo A, Di Iorio E, Carella M, Zelante L, Estivill X, Avraham KB, Gasparini P (2001) MYO6 the human homologue of the gene responsible for deafness in Snell's waltzer mice is mutated in autosomal dominant nonsyndromic hearing loss. *Am J Hum Genet* 69: 635-40.

Morton NE (1991) Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 630: 16-31.

Richard G, Smith LE, Bailey RA, Itin P, Hohl D, Epstein EH, Jr, DiGiovanna JJ, Compton JG, Bale SJ (1998) Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nat Genet* 20: 366-9.

Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, McKenna M, Nadol JB, Jr, Miyamoto RT, Linthicum FH, Jr, Lubianca Neto JF, Hudspeth AJ, Seidman CE, Morton CC, Seidman JG (1998) Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9 a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 20: 299-303.

Strom TM, Hörtnagel K, Hofmann S, Gekeler F,

Scharfe C, Rabl W, Gerbitz KD, Meitinger T (1998) Diabetes insipidus diabetes mellitus optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 7: 2021-8.

Vahava O, Morell R, Lynch ED, Weiss S, Kagan ME, Ahituv N, Morrow JE, Lee MK, Skvorak AB, Morton CC, Blumenfeld A, Frydman M, Friedman TB, King MC, Avraham KB (1998) Mutation in transcription factor POU4F3 associated with inherited progressive hearing loss in humans. *Science* 279: 1950-4.

Van Camp G, Smith RJH (2002) Hereditary Hearing Loss Homepage <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>

Van Hauwe P, Coucke PJ, Declau F, Kunst H, Ensink RJ, Marres HA, Cremers CW, Djelantik B, Smith SD, Kelley P, Van de Heyning PH, Van Camp G (1999) Deafness linked to DFNA2: one locus but how many genes? *Nat Genet* 21: 263.

Van Laer L, Huizing EH, Verstreken M, van Zuijlen D, Wauters JG, Bossuyt PJ, Van de Heyning P, McGuirt WT, Smith RJ, Willems PJ, Legan PK, Richardson GP, Van Camp G (1998) Nonsyndromic hearing impairment is associated with a mutation in DFNA5. *Nat Genet* 20: 194-7.

Verhoeven K, Van Laer L, Kirschhofer K, Legan PK, Hughes DC, Schatteman I, Verstreken M, Van Hauwe P, Coucke P, Chen A, Smith RJ, Somers T, Offeciers FE, Van de Heyning P, Richardson GP, Wachtler F, Kimberling WJ, Willems PJ, Govaerts PJ, Van Camp G (1998) Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet* 19: 60-2.

Vikkula M, Mariman EC, Lui VC, Zhidkova NI, Tiller GE, Goldring MB, van Beersum SE, de Waal Malefijt MC, van den Hoogen FH, Ropers HH, und et al (1995) Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus. *Cell* 80: 431-7.

Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ (2001) Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. *Hum Mol Genet* 10: 195-200.

Xia JH, Liu CY, Tang BS, Pan Q, Huang L, Dai HP, Zhang BR, Xie W, Hu DX, Zheng D, Shi XL, Wang DA, Xia K, Yu KP, Liao XD, Feng Y, Yang YF, Xiao JY, Xie DH, Huang JZ (1998) Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nat Genet* 20: 370-3.

Young TL, Ives E, Lynch E, Person R, Snook S, MacLaren L, Cator T, Griffin A, Fernandez B, Lee MK, King MC (2001) Non-syndromic progressive hearing loss DFNA38 is caused by heterozygous missense mutation in the Wolfram syndrome gene WFS1. *Hum Mol Genet* 10: 2509-14.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christian Kubisch
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Bonn
Wilhelmstr. 31
D-53111 Bonn
Tel. +49-228-287 2342
Fax +49-228-287 2380
Christian.Kubisch@ukb.uni-bonn.de