

Van gen naar ziekte; niet-syndromaal, autosomaal dominant overervend, laagfrequent, perceptief gehoorverlies (DFNA6/I4)

R.J.E.PENNINGS, K.CRYNS, P.L.M.HUYGEN, G.VAN CAMP EN C.W.R.J.CREMERS

DE ZIEKTE

Prelinguale slechthorendheid komt bij 1 op de 1000 kinderen voor. Bij ongeveer de helft van hen betreft het een erfelijke aandoening. In 75% van die gevallen erft de slechthorendheid autosomaal recessief over, in 20% autosomaal dominant, in 5% is er een koppeling aan het X-chromosoom en in minder dan 1% van de gevallen is er een mitochondrieel overervend beeld. Momenteel zijn er meer dan 50 verschillende loci geïdentificeerd die leiden tot niet-syndromale, autosomaal dominant overervende slechthorendheid (DFNA: DFN = 'deafness' en A = 'autosomaal dominant') (tabel 1) (<http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>). DFNA6/I4 is het zesde type van deze aandoening, dat gekoppeld werd op chromosoom 4p16.¹ Aanvankelijk werd gedacht dat DFNA14 een ander locus was, in de buurt van DFNA6, maar uiteindelijk bleek het te gaan om een fenokopie in de DFNA6-familie en werden mutaties in het *WFS1*-gen in beide families gevonden.²⁻⁴

Karakteristiek voor deze vorm van erfelijke slechthorendheid is dat met name de lage frequenties zijn aangedaan en de hoge frequenties op jonge leeftijd gespaard blijven.⁵ Meerdere analyses van het gehoorverlies bij DFNA6/I4 laten zien dat in bepaalde families progressie van het gehoorverlies, inclusief de lage frequenties, optreedt, terwijl dat bij andere families niet het geval is (figuur).⁶

Het *WFS1*-gen speelt ook een rol bij het Wolfram- of DIDMOAD-syndroom (acroniem van 'diabetes insipidus, diabetes mellitus, opticusatrofie en doofheid'), dat al eerder in dit tijdschrift beschreven is.⁷ Dit is een autosomaal recessief overervende aandoening, waarbij de slechthorendheid de hoge frequenties betreft in tegenstelling tot de lage frequenties bij DFNA6/I4.

HET GEN

Het *WFS1*-gen is gelegen op chromosoom 4p16 en beslaat in totaal 33,4 kb. Het bestaat uit 8 exonen, waarvan exon 1 niet coderend is. Momenteel zijn er 13 verschillende mutaties beschreven voor DFNA6/I4 (tabel 2; *WFS1*-mutatiedatabank: www.khri.med.umich.edu/re

search/lesperance_lab/lfsnhl.shtml).⁸ Tot op heden zijn alle heterozygote mutaties die gevonden zijn bij DFNA6/I4-patiënten niet-inactiverend en betreffen ze een 'missense'-mutatie of een 3-basenparendeletie. In een dergelijk geval wordt het eiwit wel geproduceerd, maar in een veranderde samenstelling, wat mogelijk tot een dominant-negatief effect leidt.⁸ In 4 Nederlandse families met dit type gehoorverlies zijn de volgende muta-

TABEL 1. DNA-loci die leiden tot niet-syndromale, autosomaal dominant overervende slechthorendheid (DFNA: DFN = 'deafness' en A = 'autosomaal dominant') (<http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh>)

locusnaam	locatie*	gennaam*
DFNA1	5q31	<i>HDIA1</i>
DFNA2	1p34	<i>GJB3/KCNQ4</i>
DFNA3	13q12	<i>GJB2/GJB6</i>
DFNA4	19q13	–
DFNA5	7p15	<i>DFNA5</i>
DFNA6	4p16.3	<i>WFS1</i>
DFNA7	1q21-q23	–
DFNA8	11q22-24	<i>TECTA</i>
DFNA9	14q12-q13	<i>COCH</i>
DFNA10	6q22-q23	<i>EYA4</i>
DFNA11	11q12.3-q21	<i>MYO7A</i>
DFNA12	11q22-q24	<i>TECTA</i>
DFNA13	6p21	<i>COL11A2</i>
DFNA14	4p16	<i>WFS1</i>
DFNA15	5q31	<i>POU4F3</i>
DFNA16	2q24	–
DFNA17	22q	<i>MYH9</i>
DFNA18	3q22	–
DFNA19	10 (rond het centromeer)	–
DFNA20	17q25	–
DFNA21	6p21	–
DFNA22	6q13	<i>MYO6</i>
DFNA23	14q21-q22	–
DFNA24	4q	–
DFNA25	12q21-24	–
DFNA26	17q25	–
DFNA27	4q12	–
DFNA28	8q22	<i>TFCP2L3</i>
DFNA30	15q25-26	–
DFNA32	11p15	–
DFNA34	1q44	–
DFNA35	14q24.1-24.3	–
DFNA36	9q13-q21	<i>TMCI</i>
DFNA37	1p21	–
DFNA39	4q21.3	<i>DSPP</i>
DFNA40	16p12	–
DFNA41	12q24-qterminaal	–
DFNA42	4q28	–
DFNA44	3q28-29	–
DFNA48	12q13-14	<i>MYO1A</i>
DFNA51	9q21	–

*p = korte arm; q = lange arm; – = niet bekend gen.

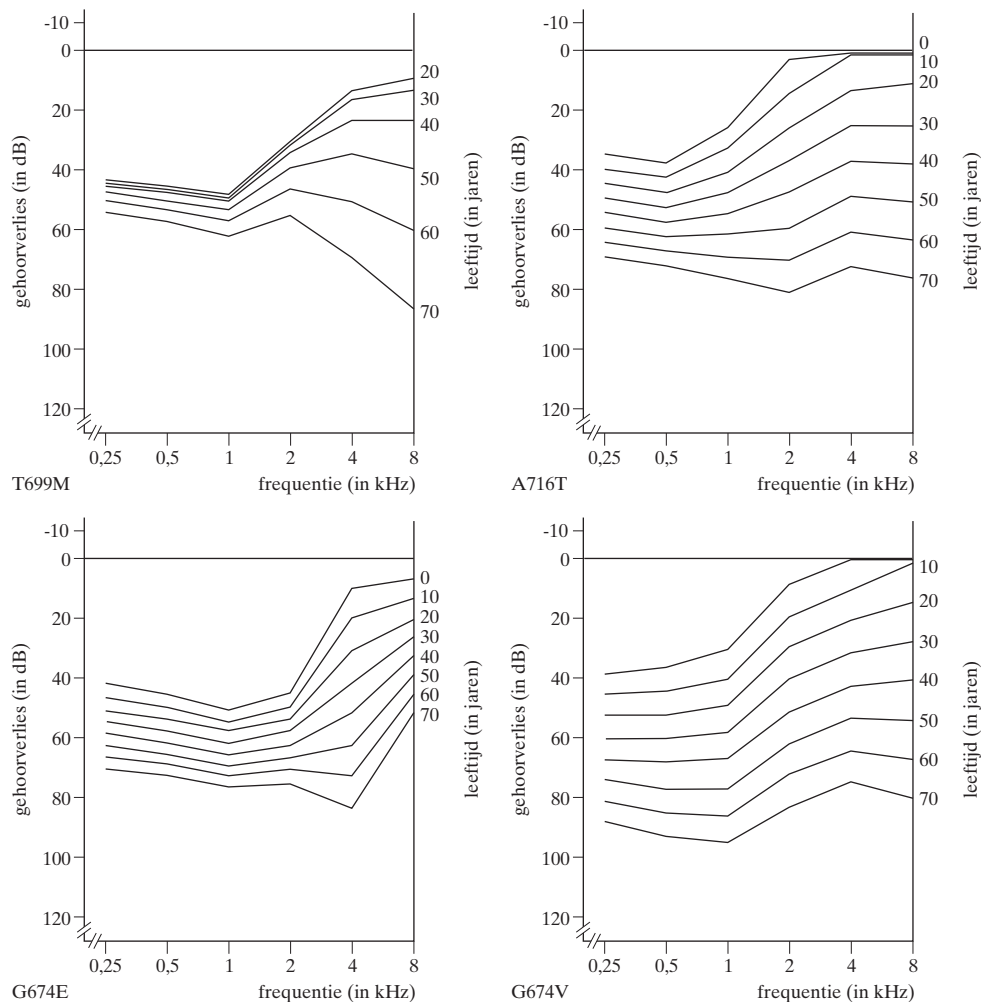
Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Keel-, Neus- en Oorheelkunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

R.J.E.Pennings, assistent-geneeskundige; dr.P.L.M.Huygen, research-medewerker; prof.dr.C.W.R.J.Cremers, kno-arts.

Universiteit Antwerpen, afd. Medische Genetica, Antwerpen, België.

Mw.dr.K.Cryns en prof.dr.G.van Camp, moleculair genetici.

Correspondentieadres: R.J.E.Pennings (r.pennings@kno.umcn.nl).



Toonaudiogrammen gerelateerd aan de leeftijd voor 4 Nederlandse families met niet-syndromale, autosomaal dominant overervende slechthorendheid (DFNA6/14), met 4 verschillende mutaties in het *WFS1*-gen: T699M, A716T, G674E en G674V (daarbij is op de aangegeven plaatsen in het eiwit wolframine het aminozuur niet threonine (T), maar methionine (M), niet alanine (A), maar threonine, niet glycine (G), maar glutaminezuur (E), dan wel valine (V)). Op de nullijn ligt het normale hoorvermogen.

ties gevonden: T699M, A716T, G674E en G674V (daarbij is op de aangegeven plaatsen in het eiwit wolframine het aminozuur niet threonine (T), maar methionine (M), niet alanine (A), maar threonine, niet glycine (G), maar glutaminezuur (E), dan wel valine (V)).⁶⁻⁹ De A716T-mutatie is inmiddels beschreven voor 3 families uit 3 verschillende landen/provincies (Nederland, Ierland en Newfoundland). Analyse van de haplotypen liet echter zien dat deze 3 mutaties waarschijnlijk onafhankelijk van elkaar zijn ontstaan.⁸ Recent is gesuggereerd in voorkomende gevallen eerst deze mutatie te screenen via een PCR-assay alvorens het hele gen te sequencen.¹⁰

De homozygote of samengesteld heterozygote mutaties die gevonden worden bij patiënten met het Wolfram-syndroom zijn in ongeveer 58% van de gevallen inactiverend en leiden zo tot een functieverlies van *WFS1*. Daarnaast is gebleken dat 2 niet-inactiverende mutaties in het *WFS1*-gen leiden tot een minder ernstig fenotype van het Wolfram-syndroom.⁸

HET EIWIT

WFS1 codeert voor het eiwit wolframine. Dit eiwit bestaat uit 890 aminozuren en heeft een moleculair gewicht van 100 kDa. Het is een transmembraaneiwit dat 9 transmembraan- α -helices bevat. Er is nog weinig bekend over de functie van wolframine. De meeste mutaties voor de DFNA6/14-families worden gevonden in het intracellulair gelegen C-terminale uiteinde van wolframine (zie tabel 2). Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen waarom heterozygote niet-inactiverende mutaties leiden tot het laagfrequente gehoorverlies bij DFNA6/14 en waarom met name homozygote of samengesteld heterozygote inactiverende mutaties in *WFS1* leiden tot het ernstige klinische beeld dat past bij het Wolfram-syndroom.

DE CEL

Wolframine is een integraal transmembraaneiwit dat zich bevindt in het endoplasmatisch reticulum (ER). De lokalisatie in het ER zou erop kunnen duiden dat het

TABEL 2. Mutaties in het *WFS1*-gen die beschreven zijn voor families met DFNA6/14⁸

locatie* positie	nucleotideverandering†	aminozuurverandering‡
EC1 747	c.577A>C	K193Q
TM4 1294	c.1294C>G	L432V
TM9 1901	c.1901A>C	K634T
IC5 2191	c.2021G>A	G674E§
IC5 2191	c.2021G>T	G674V§
IC5 2266	c.2096C>T	T699M§
IC5 2115	c.2115G>C	K705N
IC5 2316	c.2146G>A	A716T§
IC5 2470-2472	c.2300-2302delTCA	I767del
IC5 2505	c.2335G>A	V779M
IC5 2589	c.2419A>C	S807R
IC5 2656	c.2486T>C	L829P
IC5 2662	c.2492G>A	G831D

*EC1 = 1e extracellulaire domein, TM4= 4e transmembraandomein, TM9 = 9e transmembraandomein, IC5 = 5e intracellulaire domein.

†'c.' duidt complementair DNA aan, na omzetting van uit weefsel verkregen RNA; '577A>C' betekent dat de base van nucleotide 577 niet adenine (A) is, maar cytosine (C); G = guanine, T = thymine; 'del' = deletie.

‡'K193Q' betekent dat aminozuur 193 van het eiwit niet lysine (K) is, maar glutamine (Q); L = leucine, V = valine, T = threonine, G = glycine, E = glutaminezuur, M = methionine, N = asparagine, A = alanine, I = isoleucine, S = serine, R = arginine, P = proline, D = asparaginezuur; 'del' = deletie.

§De mutaties die bij 4 Nederlandse families gevonden zijn.

eiwit mogelijk een rol speelt in transmembraanprocessen, de productie van eiwitten en/of de regulatie van de calciumhomeostase in het ER.¹¹ De lokalisatie kan er ook op wijzen dat het een rol speelt bij de endolymfhomeostase in het binnenoor; wellicht is verstoring daarvan de oorzaak van het laagfrequent perceptief gehoorverlies bij DFNA6/14.¹²

DE POPULATIE

In Nederland is tot op heden DFNA6/14 de enige oorzaak van familiair voorkomend, autosomaal dominant overervend, perceptief gehoorverlies, waarbij op jonge leeftijd de lage frequenties zijn aangedaan en de hoge frequenties gespaard blijven. Echter, in geïsoleerde gevallen met een congenitaal laagfrequent gehoorverlies wordt slechts sporadisch een *WFS1*-mutatie gevonden.⁹ De enige andere vorm van autosomaal dominant overervende, laagfrequente slechthorendheid is DFNA1. Deze vorm van slechthorendheid, die door de grotere progressie veel ernstiger aandoet dan DFNA6/14, is alleen beschreven voor een grote familie uit Costa Rica.¹³

DIAGNOSTIEK

Voor DFNA6/14 is een toonaudiogram voldoende om het laagfrequente gehoorverlies vast te stellen. Door middel van de familieanamnese kan de autosomaal dominante overerving bevestigd worden. Met DNA-mutatieanalyse van het *WFS1*-gen kan de diagnose definitief worden bevestigd en deze kan verricht worden op de afdeling DNA-diagnostiek van het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen. Op de afdeling Medische Genetica van de universiteit Antwerpen wordt wetenschappelijk onderzoek verricht naar het *WFS1*-gen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: ZonMw.

ABSTRACT

From gene to disease; nonsyndromic, autosomal dominant, low-frequency sensorineural hearing loss (DFNA6/14). – DFNA6/14 is a nonsyndromic, autosomal dominant form of hearing impairment that is characterised by low-frequency sensorineural hearing loss, which in some cases is progressive. It is the only known form of dominantly inherited low-frequency hearing impairment in the Netherlands. It is caused by heterozygous non-inactivating mutations in the *WFS1* gene, which are also present in the Wolfram or DIDMOAD syndrome.

LITERATUUR

- Lesperance MM, Hall 3rd JW, Bess FH, Fukushima K, Jain PK, Ploplis B, et al. A gene for autosomal dominant nonsyndromic hereditary hearing impairment maps to 4p16.3. *Hum Mol Genet* 1995;4:1967-72.
- Camp G van, Kunst HPM, Flothmann K, McGuirt W, Wauters J, Marres H, et al. A gene for autosomal dominant hearing impairment (DFNA 14) maps to a region on chromosome 4p16.3 that does not overlap the DFNA6 locus. *J Med Genet* 1999;36:532-6.
- Bespalova IN, Camp G van, Bom SJH, Brown DJ, Cryns K, DeWan AT, et al. Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (*WFS1*) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. *Hum Mol Genet* 2001;10:2501-8.
- Young TL, Ives E, Lynch E, Person R, Snook S, MacLaren L, et al. Non-syndromic progressive hearing loss DFNA38 is caused by heterozygous missense mutation in the Wolfram syndrome gene *WFS1*. *Hum Mol Genet* 2001;10:2509-14.
- Kunst HPM, Marres HAM, Huygen PLM, Camp G van, Joosten F, Cremers CWRJ. Autosomal dominant non-syndromal low-frequency sensorineural hearing impairment linked to chromosome 4p16 (DFNA14): statistical analysis of hearing threshold in relation to age and evaluation of vestibulo-ocular functions. *Audiology* 1999;38:165-73.
- Pennings RJE, Bom SJH, Cryns K, Flothmann K, Huygen PLM, Kremer H, et al. Progression of low-frequency sensorineural hearing loss (DFNA6/14-*WFS1*). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:421-6.
- Pennings RJE, Dikkeschei LD, Cremers CWRJ, Ouweland JMW van den. Van gen naar ziekte; mutaties in het *WFS1*-gen als oorzaak van juveniele type-1-diabetes mellitus met opticusatrofie (Wolfram syndroom). *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:985-7.
- Cryns K, Sivakumaran TA, Ouweland JMW van den, Pennings RJE, Cremers CWRJ, Flothmann K, et al. Mutational spectrum of the *WFS1* gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus and psychiatric disease. *Hum Mutat* 2003;22:275-87.
- Cryns K, Pfister M, Pennings RJE, Bom SJ, Flothmann K, Caethoven G, et al. Mutations in the *WFS1* gene that cause low-frequency sensorineural hearing loss are small non-inactivating mutations. *Hum Genet* 2002;110:389-94.
- Sivakumaran TA, Lesperance MM. A PCR-RFLP assay for the A716T mutation in the *WFS1* gene, a common cause of low-frequency sensorineural hearing loss. *Genet Test* 2002;6:229-31.
- Takeda K, Inoue H, Tanizawa Y, Matsuzaki Y, Oba J, Watanabe Y, et al. *WFS1* (Wolfram syndrome 1) gene product: predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain. *Hum Mol Genet* 2001;10:477-84.
- Cryns K, Thys S, Laer L van, Oka Y, Pfister M, Nassauw L van, et al. The *WFS1* gene, responsible for low frequency sensorineural hearing loss and Wolfram syndrome, is expressed in a variety of inner ear cells. *Histochem Cell Biol* 2003;119:247-56.
- Lynch ED, Lee MK, Morrow JE, Welch PL, Leon PE, King MC. Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the *Drosophila* gene diaphanous. *Science* 1997;278:1315-8.

Aanvaard op 10 juli 2003