



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Autosomal rezessive, autosomal dominante und syndromische Schwerhörigkeit infolge von Mutationen im GJB2-Gen**

Eine Einschränkung oder ein Verlust des Hörvermögens ist das häufigste sensorische Defizit des Menschen. Ungefähr 10 % der Weltbevölkerung sollen davon betroffen sein. Der Hörverlust kann in jedem Lebensalter und in unterschiedlichen Schweregraden auftreten. Dementsprechend unterscheidet man prä- und postlinguale konduktive, sensorineurale und gemischte Hörverluste milden, moderaten, schweren oder gravierenden Ausmaßes, die entweder isoliert (nicht-syndromisch) oder in Kombination mit einer Hauterkrankung (syndromisch) auftreten können. Kongenitale/prälinguale Formen der Schwerhörigkeit/Taubheit sind immer vom sensorineuralen Typ und zur einen Hälfte durch Umweltfaktoren (ototoxische Medikamente, Infektionen, Trauma) und zur anderen Hälfte genetisch bedingt. In 70 % der Fälle führen die Mutationen zu einem nicht-syndromischen Hörverlust und in 30 % zu einer Mitbeteiligung der Haut. Die nicht-syndromischen Hörverluste werden wiederum zu etwa 77 % autosomal rezessiv (DNFB) und zu ca. 22 % autosomal dominant vererbt (DFNA). X-gekoppelte Erbgänge (DFN; POUF3-Gen), bei denen nur Jungen erkranken, und Mutationen des maternalen Mitochondrien-Genoms (12S rRNA-Gen) sind in 1 % bzw. 1-20 % der Fälle Ursache der Erkrankung. Heute kennt man mehr als 100 Genloci, die mit einem Hörverlust assoziiert sind. Weltweit am häufigsten sind Mutationen des GJB2-Gens, die sowohl autosomal rezessiv als auch autosomal dominant vererbt werden und Ursache sowohl der nichtsyndromischen als auch der syndromischen Form sind. Das GJB2-Gen kodiert für das Protein Nummer 26 aus der Familie der Connexine, von denen man beim Menschen 22 verschiedene kennt. Connexine sind Transmembran-Proteine, die von allen Zellen mit Ausnahme derer des Blutes und des Skelettmuskels des Erwachsenen synthetisiert werden und die im endoplasmatischen Retikulum oder im Golgi-Kompartiment miteinander polymerisieren können. Aus sechs Connexinen entsteht dadurch ein sog. Halbkanal (Connexon), der aus identischen (homomerisch) oder unterschiedlichen Connexinen (heteromerisch) aufgebaut sein kann. Dieser wird zur Plasmamembran transportiert und dient dort einerseits dem Transport von Ionen und Molekülen < 1 Kilodalton wie cAMP, ATP, IP3, Zucker, Aminosäuren und Glutathion aus dem und in den Extrazellulärraum. Connexons zweier Zellen können andererseits auch über Disulfid-Brückenbindungen miteinander fusionieren. Dabei können homotypische (alle zwölf Untereinheiten identisch) oder heterotypische Zell-Zell-Kanäle (z. B. sechsmal Connexin 26 und sechsmal Connexin 30) entstehen, die im Englischen als "gap-junction channels (GJCh)" bezeichnet werden. Aus Hunderten bis Tausenden dieser GJCh-Einheiten entstehen die sog. "gap junctions", die für die Kommunikation und den Stoffaustausch zwischen zwei Zellen essentiell sind. Das Öffnen und Schließen dieser Kanäle wird über die Spannung, die Calcium-Konzentration und Zelladhäsionsmoleküle reguliert. Connexin 26 wird auch von den Epithelzellen und dem Bindegewebe der Schnecke gebildet und ist Teil eines "gap junction"-Netzwerks im Innenohr. Mutationen des GJB2-Gens sind zumeist rezessiv vererbt und verursachen einen milden bis schweren Hörverlust, je nachdem ob es sich um Protein-trunkierende Gendefekte oder aber um Aminosäure-Substitutionen handelt. Diese Funktionsverlust-Mutationen verhindern den Einbau der Connexone in die Plasmamembran oder die Öffnung des Kanals. Ungefähr zwanzig Alterationen führen dagegen zu einem autosomal dominant vererbten Hörverlust wahrscheinlich auf Grund eines dominant-negativen Effekts. Darüber hinaus können GJB2-Mutationen auch zu einer syndromischen Taubheit mit Hautbeteiligung infolge einer Verhornungsstörung der Epithelzellen führen. Dazu gehören das Vohwinkel-Syndrom, das "keratitis-ichthyosis-deafness" (KID)-Syndrom und das palmoplantare Keratom. Das Vohwinkel-Syndrom ist charakterisiert durch einen relativ milden sensorineuralen Hörverlust und eine Hyperkeratose der Fußsohlen, Handflächen und Fingerknöchel, die zu einer Autoamputation der Finger führen kann. Das KID-Syndrom ist dagegen eine seltene ektodermale Dysplasie mit der Symptomentrias Keratitis, schwerer sensorineuraler Hörverlust und progressive Erythrokeratodermie, während das Keratoma palmare et plantare hereditarium eine meist seit der Kindheit bestehende Hand- und Fußsohlenverschwielung ist, die mit einem gravierenden Hörverlust einhergeht.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** Nach Isolierung der DNA wird das Protein-kodierende Exon 2 des auf Chromosom 13q12.11 gelegenen GJB2-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert. Lässt sich nur ein mutiertes Allel nachweisen, wird in einem zweiten Schritt das GJB6-Gen sequenziert und im negativen Fall in einem dritten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der zwei Exons des GJB2-Gens und der drei Exons des GJB6-Gens bestimmt, um auch größere Deletionen im Bereich dieser Genloci zu detektieren.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen