

Hereditary hearing impairment in the Netherlands

Diagnostics, genotype-phenotype correlations and identification of novel deafness genes

Mieke Westdorp

Slechthorendheid is de meest voorkomende zintuigstoornis en kan een aanzienlijke impact hebben op de kwaliteit van leven. Het is essentieel dat patiënten en hun familieleden goed worden geïnformeerd over hun aandoening, omdat dit hen kan helpen bij het omgaan met hun slechthorendheid. Bij verdenking op erfelijke slechthorendheid wordt geprobeerd eerst een (genetische) diagnose gesteld, waarna counseling plaatsvindt. De studies beschreven in dit proefschrift zijn een stap in de richting van optimale diagnostiek en counseling van patiënten met erfelijke slechthorendheid in Nederland en daarbuiten.

In dit proefschrift worden de opbrengst en resultaten geëvalueerd van de meest gebruikte diagnostische test voor erfelijke slechthorendheid in Nederland: *whole exome sequencing* (WES) met gerichte analyse van een panel van doofheidsgenen. Een retrospectieve analyse liet zien dat in 33.5% van de gevallen een genetische diagnose kon worden vastgesteld. Varianten in *GJB2*, *USH2A*, *MYO15A* en *STRC*, en in *MYO6*, waren de belangrijkste oorzaken van respectievelijk recessieve en dominante slechthorendheid. Onderzoek naar het nut van het testen van een specifiek gen voorafgaand aan genpanel analyse leidde tot de conclusie dat deze testen tot een minimum moeten worden beperkt.

Daarnaast worden in het proefschrift de fenotypen van twee recessieve vormen van slechthorendheid verder gekarakteriseerd, te weten DFNB28 en DFNB77. Mutaties in *TRIOBP*, leidend tot DFNB28, zijn in eerdere studies geassocieerd met prelinguale, ernstige tot zeer ernstige slechthorendheid. Echter, onze audiovestibulaire studie toonde aan dat mutaties in *TRIOBP* ook kunnen leiden tot een mild gehoorverlies. Onderzoek naar DFNB77 liet zien dat het audiovestibulaire fenotype een hoge inter- en intrafamiliaire variatie vertoont ten aanzien van ernst en progressie van de slechthorendheid. Heterozygote *LOXHD1* varianten zijn in een eerdere studie geassocieerd met Fuchse corneale dystrofie (FCD), een aandoening van de cornea. Dit verband kon in de huidige studie niet worden gelegd. We beargumenteren dat *LOXHD1* varianten een risicofactor zijn voor FCD in plaats van een monogene oorzaak.

Tot slot wordt de identificatie van twee nieuwe doofheidsgenen beschreven. Het eerste gen, *MPZL2*, is een nieuw doofheidsgen voor recessieve slechthorendheid. Het fenotype toont een matige, langzaam progressieve, early-onset slechthorendheid, zonder vestibulaire of syndromale afwijkingen. Dat *MPZL2* een rol speelt bij het gehoor werd bevestigd middels audiometrie bij mutante muizen. We suggereren dat *MPZL2*-defecten leiden tot verlies van structurele integriteit van het orgaan van Corti, en een progressief verlies van haarcellen en ondersteunende cellen. Mutaties in het tweede nieuwe doofheidsgen, *LMX1A*, leiden tot een dominante vorm van slechthorendheid en vestibulaire dysfunctie. Er is sprake van een zeer variabel non-syndroomaal fenotype. We beargumenteren dat *LMX1A*-defecten slechthorendheid en vestibulaire dysfunctie veroorzaken, doordat één kopie van het gen onvoldoende is voor het behoud van volledige cochleovestibulaire functie.