

## C. Zazo Seco

Gehoorverlies is de meest voorkomende sensorische beperking. In ontwikkelde landen heeft één op de 750 pasgeborenen gehoorverlies of ontwikkelt hij of zij dit kort na de geboorte. Omgevingsfactoren kunnen de helft van de gevallen verklaren. De andere helft kan verklaard worden door pathogene genetische varianten. Erfelijk gehoorverlies is in 70% nonsyndroomaal en in 30% syndroomaal, waarvan Usher syndroom en Waardenburg syndroom tot de meest voorkomende syndromen behoren. Inmiddels zijn meer dan 400 syndromen in combinatie met gehoorverlies bekend.

**Hoofdstuk 1** omvat een algemene inleiding van het auditieve systeem, de genetische heterogeniteit van gehoorverlies en de strategieën die zijn gebruikt voor genidentificatie in dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** wordt de identificatie van samengesteld heterozygote mutaties in *OTOGL* beschreven in een Nederlandse en een Turkse familie met een aangeboren matig mid-frequentie gehoorverlies. We tonen aan dat *Otogl* aanwezig is in alle acellulaire membranen van het binnenoor in de muis en dat verminderde expressie van *Otogl* in de zebrafish resulteert in een afname van elektrische potentialen in het binnenoor.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de identificatie van een homozygote truncerende mutatie in *CLIC5* als oorzaak van progressief gehoorverlies en vestibulaire areflexie in een broer en zus van Turkse afkomst. Het orthologe gen in de muis, *Clic5*, is gemuteerd in de jitterbug (*jbg*) muis, die een vergelijkbaar fenotype vertoont als de beschreven familie. Mogelijk kunnen ook nierfunctiestoornissen door *CLIC5* mutaties veroorzaakt worden.

In **hoofdstuk 4** worden drie verschillende mutaties in *CIB2* beschreven die ernstig tot zeer ernstig autosomaal recessief overervend gehoorverlies veroorzaken in twee Pakistaanse en twee Nederlandse families. We hebben aangetoond dat mutaties die leiden tot aminozuurveranderingen in *CIB2* geen effect hebben op de cellulaire lokalisatie van het eiwit in vestibulaire haarcellen van de muis en ook niet op de door ATP geïnduceerde effecten op calcium in COS-7 cellen.

In **hoofdstuk 5** is een grote Nederlandse familie beschreven met autosomaal dominant niet-syndroomaal unilateraal en asymmetrisch gehoorverlies. Door linkage analyse te combineren met sequentie-analyse van het hele exoom (WES) hebben we een heterozygote truncerende mutatie in *KITLG* gevonden die met een verminderde penetrantie segregert met de ziekte binnen de familie. *KITLG* codeert voor de ligand van de KIT receptor. De interactie tussen KIT en *KITLG* activeert een signaalcascade betrokken bij de ontwikkeling van melanocyten die uiteindelijk leidt tot *MITF*. Mutaties in *MITF* zijn geassocieerd met Waardenburg syndroom type II (WS II). We hebben ook een heterozygote mutatie in *KITLG* geïdentificeerd als oorzaak van niet-syndroomaal unilateraal/asymmetrisch gehoorverlies in een Spaanse familie en een heterozygote mutatie in een Nederlandse WS II familie.

In **hoofdstuk 6** presenteren we een nieuw syndroom dat gekenmerkt wordt door een combinatie van gehoorverlies, sensorische neuropathie en dystonie. Het bepalen van de homozygote regio's en WES toonden een homozygote mutatie aan in *FITM2*, dat deel uitmaakt van een eiwitfamilie die betrokken is bij het opslaan van triacylglyceriden bij het lipidenmetabolisme. Via het remmen van homologe gen in *Drosophila melanogaster* m.b.v. RNAi hebben we aangetoond dat de fenotypes bij mens en bij fruitvlieg overlappen, zowel met betrekking tot de motorische functie, alsook met betrekking tot sensorineuraal gehoorverlies.

In **hoofdstuk 7** werd de doelmatigheid van WES voor genetische diagnostiek onderzocht voor een cohort van 200 personen met gehoorverlies. De behaalde diagnostische opbrengst van WES was groter dan die van het testen van enkele genen die geselecteerd zijn op basis van het type gehoorverlies (29% versus 7,6%). In het WES-cohort waren de mutaties in *GJB2*, *STRC*, *USH2A*, *MYO15A* en *MYO6* de oorzaak van gehoorverlies in ≈14% van de gevallen.