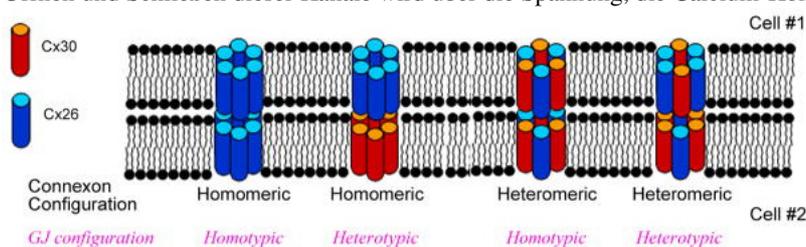


Kurzinformation *zur humangenetischen Untersuchung*

Autosomal rezessive (MIM ID #612645), autosomal dominante (MIM ID #612643) und digenische Schwerhörigkeit (MIM ID #220290) sowie hydrotische ektodemale Dysplasie (Clouston-Syndrom; MIM ID #129500) infolge von Mutationen im GJB6-Gen (MIM ID #604418)

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 nicht-syndromischen 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 Kilo-dalton 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.



Entsprechend ihrer sehr ähnlichen physiologischen Funktion sind dementsprechend Mutationen des durch das GJB6-Gen kodierten Connexin-30 die zweithäufigste Ursache eines nicht-syndromischen Hörverlusts. Diese werden sowohl autosomal rezessiv als auch autosomal dominant vererbt. Die autosomal rezessiven Funktionsverlust-Mutationen verhindern den Einbau der Connexone in die Plasmamembran

oder die Öffnung des Kanals, während die autosomal dominant vererbten Alterationen einen dominant-negativen Effekt haben, indem sie zum Beispiel die transjunktionale Leitfähigkeit stören. Darüberhinaus wird bei Patienten mit einem autosomal rezessiven prälingualen Hörverlust häufig eine digenische Vererbung beobachtet, d. h. die Patienten besitzen sowohl eine heterozygote GJB2-Mutation als auch einen heterozygoten GJB6-Defekt. Nach Literaturangaben sind etwa 40-65 % aller Patienten, die nur ein mutiertes GJB2-Allel aufweisen, heterozygote Träger einer zweiten Mutation im GJB6-Gen.

Wie Connexin 26 wird auch Connexin 30 von Epithelzellen synthetisiert. Deshalb können GJB6-Mutationen ebenfalls zu einer syndromischen Taubheit mit Hautbeteiligung infolge einer Verhornungsstörung der Epithelzellen führen. Neben einer palmoplantaren Hyperkeratose sind eine Hypoplasie und Deformitäten der Nägel sowie eine partielle bis totale Alopezie weitere Symptome dieser auch als Clouston-Syndrom bekannten Erkrankung. Folge der autosomal dominant vererbten Funktionsgewinn-Mutationen soll ein erhöhter ATP-Spiegel sein, der parakrin die Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten beeinflusst.

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

Methode: Nach Isolierung der DNA wird das Protein-kodierende Exon 3 des auf Chromosom 13q12.11 gelegenen GJB6-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert. Lässt sich keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der drei Exons des GJB6-Gens bestimmt, um auch größere Deletionen im Bereich des Genlokus zu detektieren.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen