

Kurzinformation *zur humangenetischen Untersuchung*

X-chromosomal rezessive Schwerhörigkeit (MIM ID #304400) infolge einer Mutation im POU3F4-Gen (MIM ID #300039)

Eine Taubheit wird bei etwa jedem tausendsten Neugeborenen diagnostiziert. Zur einen Hälfte ist die Erkrankung angeboren, zur anderen Hälfte durch Umweltfaktoren (ototoxische Medikamente, Infektionen, Trauma) hervorgerufen. In 70 % der angeborenen Fälle führen die Mutationen zu einem nicht-syndromischen Hörverlust und in 30 % zu einer Mitbeteiligung der Haut (syndromische Form der Erkrankung). Die nicht-syndromischen Hörverluste werden wiederum in rund 77 % der Fälle autosomal rezessiv (DNFB) und zu ca. 22 % autosomal dominant vererbt (DFNA). Mutationen des maternalen Mitochondrien-Genoms (12S rRNA-Gen) sind in 1-20 % Ursache der Erkrankung.

Die X-chromosomal rezessiv vererbte Form der Erkrankung (DFN), bei der nur Jungen schwer erkranken, ist dagegen selten. Die Häufigkeit wird mit 1-2 % angegeben. Das entspricht ungefähr einem von 50.000 bzw. 100.000 neugeborenen Jungen. Postuliert werden mindestens sechs verschiedene ursächliche Genloci (DFN2, DFN3, DFN4, DFN5, DFN6 und DFN8).

Aber nur im Falle des DFN3 ist das ursächliche Gen bereits identifiziert. Es handelt sich um das POU3F4-Gen auf Chromosom Xq21.1, das ursprünglich den Namen Brain-4 oder BRN4 trug und für ein Protein aus der Superfamilie der POU-Domänen-Transkriptionsfaktoren kodiert. Diese sind durch eine hochkonservierte DNA-Bindungsdomäne charakterisiert, die zweigeteilt ist und einerseits aus der POU-spezifischen Domäne (im Falle von POU3F4 die Aminosäuren 194-260) und andererseits aus der POU-Homeodomäne (im Falle von POU3F4 die Aminosäuren 286-335) besteht. Beide Regionen bilden Helix-Turn-Helix-Strukturen, die mit der DNA interagieren bzw. die Spezifität der DNA-Bindung beeinflussen.

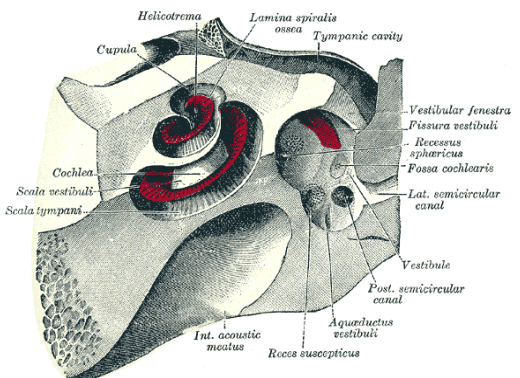
Das POU3F4-Gen wird während der Embryogenese in dem sich entwickelnden Neuralrohr exprimiert. Diese Expression wird im weiteren Verlauf der Entwicklung im Gegensatz zu anderen Transkriptionsfaktoren dieser Familie immer stärker eingeschränkt, so daß POU3F4-mRNA späterhin nur noch in wenigen Regionen des adulten Vorderhirns einschließlich der supraoptischen und paraventriculären Nuclei des Hypothalamus zu detektieren ist. Auch die Extremitätenmuskulatur, das Pankreas und das Innenohr synthetisieren POU3F4.

Obwohl die Gene, die durch den POU3F4-Transkriptionsfaktor reguliert werden, größtenteils noch unbekannt sind, sind die Konsequenzen seines Fehlens immer ähnlich. Es kommt zu knöchernen Deformitäten im Bereich der Innenohren, die sich im CT gut darstellen lassen. Dazu gehören eine Hypoplasie der Schnecke (Cochlea), eine Dilatation des inneren Gehörgangs (Meatus acusticus internus) und die Rarifizierung oder das Fehlen des Knochens zwischen dem lateralen Ende des inneren Gehörgangs und der basalen Windung der Schnecke. Ein daraus resultierender erhöhter Druck der sich zwischen dem häutigen und dem knöchernen Labyrinth befindlichen perilymphatischen Flüssigkeit auf das Trommelfell behindert die Vibration des Steigbügels. Durch Fehlbildungen des runden Fensters (Fenestra vestibuli) und der Steigbügel-Fußplatte kommt es ebenfalls zu einer Behinderung der Bewegung der Gehörknöchelchen. Folge ist eine konduktive Schwerhörigkeit. Mit der Zeit entwickelt sich zusätzlich eine sensorineurale Schwerhörigkeit, die die fortschreitende Schädigung des Innenohrs reflektiert.

Studien an Pou3f4-defizienten Mäusen haben gezeigt, daß bei diesen Tieren die Differenzierung des Innenohr-Mesenchyms in Fibroblasten blockiert ist. Dagegen verläuft die Differenzierung der Stria vascularis, einer stark vaskularisierten, mehrreihigen Epithelschicht an der äußeren Wand des Schneckenganges, ungestört. Allerdings kommt es mit der Zeit zu einem Verlust von Kir4.1-Kaliumkanälen in den intermediären Zellen der Stria vascularis, die für die Schallübertragung essentiell sind, was den fortschreitenden Hörverlust der Patienten mit einer X-chromosomal rezessiven Schwerhörigkeit erklärt. Die heterozygoten weiblichen Überträgerinnen können ebenfalls unter einem allerdings erst spät einsetzenden Hörverlust leiden und weisen im Einzelfall auch Strukturveränderungen des knöchernen Innenohrs auf.

Therapeutisch ist eine Entfernung des Steigbügels kontraindiziert, da es zu einem unkontrollierbaren Verlust der unter Überdruck stehenden Perilymphe kommen kann, der das residuale Hörvermögen weiter beeinträchtigt.

Die genetischen Analysen betroffener Patienten haben gezeigt, daß Aminosäure-Substitutionen sowie Stopkodon-Mutationen im Bereich der hochkonservierten POU-spezifischen Domäne und der POU-Homeodomäne sowie kleinere Deletionen der Protein-kodierenden Sequenz eine Ursache der Erkrankung sind. Häufig werden auch große Deletionen des kompletten Genlokus sowie 5' des Genlokus gefunden. Letztere betreffen das POU3F4-Gen nicht direkt, sondern führen zu dem Verlust regulatorischer Regionen.



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

Methode: Nach Isolierung der DNA wird das Protein-kodierende Exon 1 des auf Chromosom Xq21.1 gelegenen POU3F4-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert. Läßt sich keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt die Kopienzahl des Exons und 5'-flankierender Bereiche bestimmt, um auch größere Deletionen zu detektieren.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen