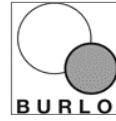




Università degli studi di Trieste
Dipartimento di scienze della riproduzione e dello sviluppo

IRCCS Burlo Garofolo
SOC Genetica Medica



I TEST DI GENETICA MOLECOLARE PER LE SORDITA' EREDITARIE

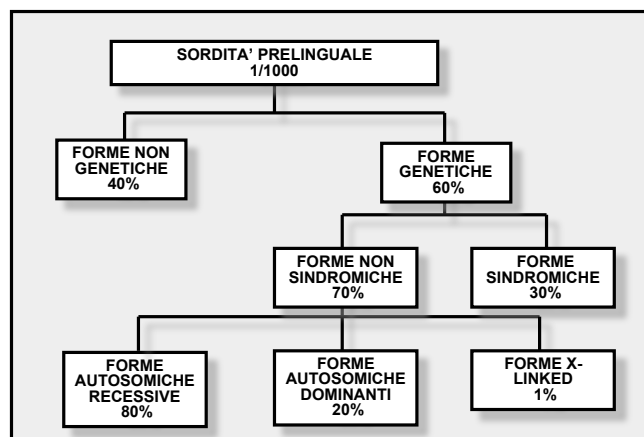


Table 4 List of genes and its products associated with autosomal dominant or recessive nonsyndromic or syndromic HH

| Gene | Mutated protein | AD SNHL | AR SNHL | X-chromosomal | Allelic syndromic SNHL |
|---------|---------------------------------|-------------|----------|---------------|--|
| ACTG1 | Gamma actin-1 | DFNA20/26 | nr | nr | nr |
| CDH23 | Cadherin-23 | nr | DFNB12 | nr | Usher syndrome 1D |
| CLDN14 | Claudin-14 | nr | DFNB29 | nr | nr |
| COCH | Cochlin | DFNA9 | nr | nr | nr |
| COL11A2 | Collagen-11A2 | DFNA13 | nr | nr | Stickler syndrome |
| DFNA5 | DFNA5 | DFNA5 | nr | nr | nr |
| EDP1 | Deafness-dystonia peptide | nr | nr | DFN1 | Mohr-Tranbjerg syndrome |
| EMPH1 | Diaphanous | DFNA1 | nr | nr | nr |
| ESPN | Desferal-kinase-phospho-protein | DFNA39 | nr | nr | Deafness |
| ESPN | Espin | nr | DFNB36 | nr | Imperfecta I syndrome |
| EY4 | Eye absent-4 | DFNA10 | nr | nr | nr |
| GJB2 | Connexin-26 | DFNA3 | DFNB1 | nr | KID syndrome, Vohwinkel's syndrome |
| GJB3 | Connexin-31 | DFNA2 | # | nr | HH with peripheal neuropathy |
| GJB6 | Connexin-30 | DFNA3 | DFNB1 | nr | KID syndrome, Clouston syndrome |
| KCNQ4 | Potassium channel | DFNA1 | nr | nr | nr |
| MYO1A | Myosin-1A | DFNA48 | nr | nr | nr |
| MYO3A | Myosin-3A | nr | DFNB30 | nr | nr |
| MYO6 | Myosin-6 | DFNA22 | DFNB27 | nr | nr |
| MYO7A | Myosin heavy-chain-7A | DFNA11 | DFNB2 | nr | Usher syndrome 1B |
| MYH9 | Myosin heavy-chain-9A | DFNA17 | nr | nr | Fechter, Sebastian, Epstein, Apert-like syndrome |
| MYH14 | Myosin heavy-chain-14 | DFNA4 | nr | nr | nr |
| MYO5 | Myosin-15A | nr | DFNB3 | nr | nr |
| OTOA | Otoacortin | nr | DFNB22 | nr | nr |
| OTOF | Otoferrin | nr | DFNB9 | nr | nr |
| PCDH15 | Protocadherin | nr | DFNB23 | nr | Usher syndrome |
| PR2 | Whirlin | nr | DFNB31 | nr | nr |
| POU3F4 | POU3F4 transcription factor | nr | nr | DFN3 | Stapes gusher syndrome |
| POU4F3 | POU4F3 transcription factor | DFNA15 | nr | nr | nr |
| SLC26A4 | Pendrin/PDS | nr | DFNB4 | nr | Pendred syndrome |
| SLC26A5 | Prestin | nr | DFNB4 | nr | nr |
| STRC | Stereoclin | nr | DFNB16 | nr | nr |
| TECTA | Alpha-tectorin | DFNA8/12 | DFNB21 | nr | nr |
| TFCP2L3 | Transcription factor | DFNA28 | nr | nr | nr |
| TMC1 | Tin cochlear expressed gene1 | DFNA36 | DFNB7/11 | nr | nr |
| TME | Tin inner ear expressed protein | nr | DFNB6 | nr | nr |
| TMPRSS3 | Tin serine protease | nr | DFNB8/10 | nr | nr |
| USHC | Harmonin | nr | DFNB18 | nr | Usher syndrome 1C |
| WFS1 | Wolframin | DFNA1/14/28 | nr | nr | Wolframin syndrome |

AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive, Tnc: trans-membrane, nr: not reported, #: two small Chinese families [245].

•Circa 85 loci correlati a sordità non sindromica

•Più di 40 geni identificati come correlati a sordità



Notevole eterogeneità genetica

| Protein | Gene | Non-syndromic HL | Additional phenotype |
|-------------------------------|---------|-------------------|----------------------------------|
| Cytoskeletal proteins | | | |
| Myosin IIIA | MYO3A | DFNB30 | |
| Myosin VI | MYO6 | DFNB37 – DFNA22 | |
| Myosin VIIA | MYO7A | DFNB2 – DFNA11 | Usher 1B |
| Myosin XV | MYO15 | DFNB3 | |
| Structural proteins | | | |
| Stereoclin | STRC | DFNB16 | |
| α-tectorin | TECTA | DFNB21 – DFNA8/12 | |
| Otoacortin | OTOA | DFNB22 | |
| Collagen 11α2 | COL11A2 | DFNB53 | OSMED, Stickler |
| Ion transport proteins | | | |
| Connexin 26 | GJB2 | DFNB1 – DFNA3 | Vohwinkel, PPD, KID ^a |
| Connexin 30 | GJB6 | DFNB1 – DFNA3 | Clouston |
| Connexin 31 | GJB3 | DFNA2 | EKV ^b |
| Pendrin | SLC26A4 | DFNB4 | Pendred |
| TMC1 | TMC1 | DFNB7 – DFNA36 | |
| Claudin 14 | CLDN14 | DFNB29 | |
| Prestin | SLC26A5 | | |
| Unknown function | | | |
| TME | TME | DFNB6 | |
| TMPRSS3 | TMPRSS3 | DFNB8/10 | |
| Otoferrin | OTOF | DFNB9 | |
| Otocadherin | CDH23 | DFNB12 | Usher 1D |
| Harmonin | USH1C | DFNB18 | Usher 1C |
| Protocadherin 15 | PCDH15 | DFNB23 | Usher 1F |
| Whirlin | WHRN | DFNB31 | |
| Espin | ESPN | DFNB36 | |

^aPPD, palmoplantar keratoderma; KID, keratitis-ichthyosis deafness.
^bEKV: erythrokeratoderma variabilis.

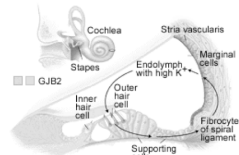
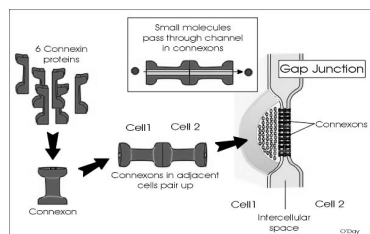
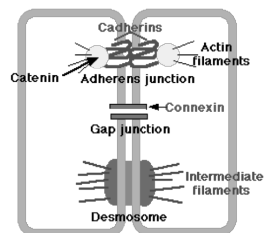
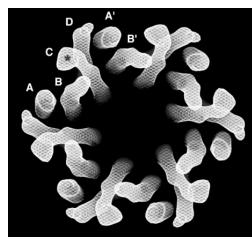
Classificazione dei geni a tutt'oggi identificati nelle sordità di tipo non sindromico.

| Gene | Proportion (%) | Ethnic group |
|------------|----------------|----------------|
| GJB2 | 50 | Various |
| GJB6 | 5 | Various |
| MYO15 | 5 | Pakistan |
| SLC26A4 | 5 | Asian |
| TMC1 | 5 | India/Pakistan |
| OTOF | 3 | Spain |
| CDH23 | 5 | Various |
| STRC | 5 | Middle Eastern |
| All others | <1 | Various |

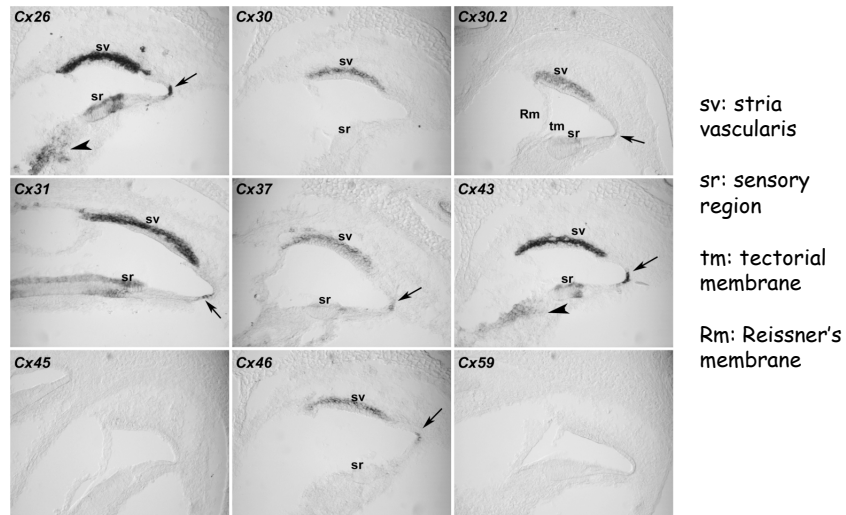
Il contributo maggiore alla determinazione di un fenotipo sordità è ascrivibile a GJB2; gli altri geni contribuiscono con frequenze pari o inferiori al 5%

Le connessine

Cenni: espressione, funzione....



Espressione delle connesine nella coclea



Mutazioni delle connesine correlate a sordità

CX26, CX30, CX31, CX43

Mutazioni delle connesine in sordità sindromiche

CX26
Palmoplantar Keratoderma
Palmoplantar Hyperkeratosis
Vohwinkel Syndrome

Mutazioni delle connesine associate ad altre patologie

CX31 Erythrokeratoderma variabilis
CX32 CMT1X
CX30 Hydrotic ectodermal dysplasia
CX46 congenital cataract
CX50 zonular cataract
CX43 ODDD syndrome



CONNEXIN-DEAFNESS HOMEPAGE

<http://www.crg.es/deafness>

| GENE | MUTATIONS | | | POLYMORPHISMS |
|-------------|-----------|-----------|---------|---------------|
| | Dominant | Recessive | Unknown | |
| GJB2 (Cx26) | 9 | 95 | 10 | 42 |
| GJB3 (Cx31) | 2 | 3 | - | 11 |
| GJB6 (Cx30) | 2 | Deletion | - | 6 |
| GJA1 (Cx43) | - | 2 | - | - |

Submit a new mutation

Have you detected a new mutation and you want us to introduce it into our tables? Then fill in the following form. After review by any of the editors, your data will be inserted in the web.

Mutation name:

Nucleotide change:

Protein domain:

Protein:

Disease Inheritance: Dominant
 Recessive

References:

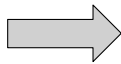
Frequency:

Disease:

Relation to disease: Syndromic
 Non-syndromic
 Heterozygous
 Unknown

Your e-mail:

CX26 or GJB2 (Chr 13q12)



50% of recessive forms 40% of sporadic cases



Some families with dominant forms

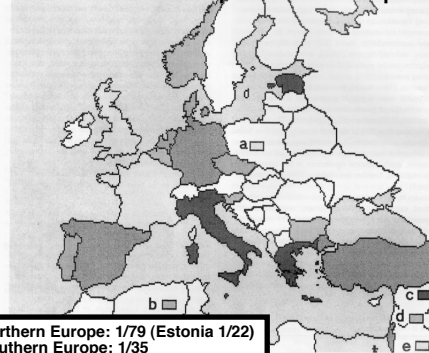
1 mutazione più comune:
35delG

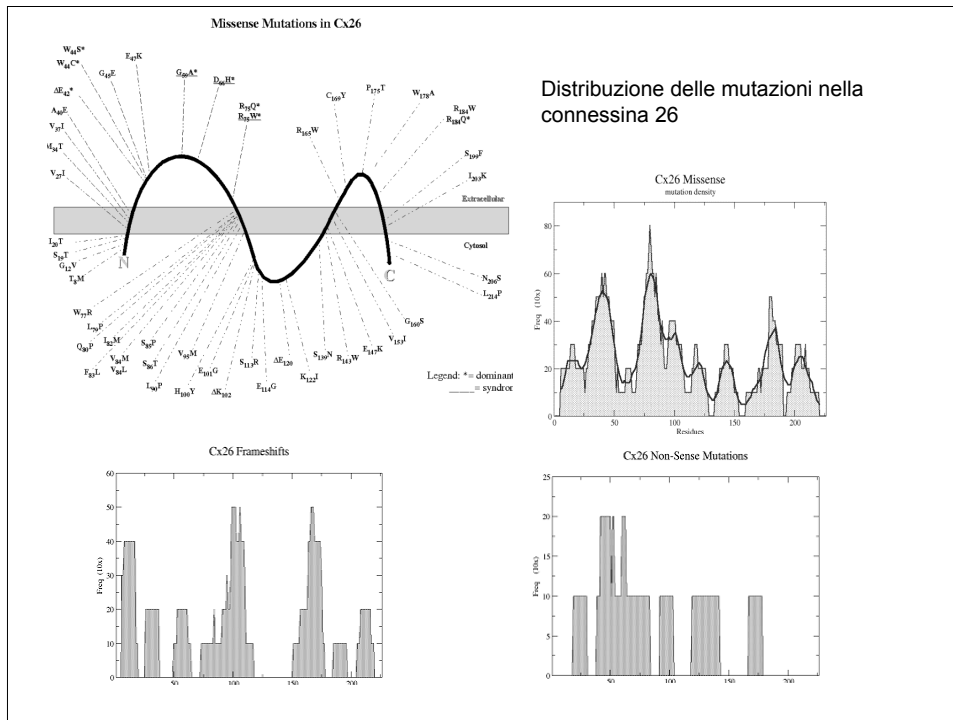
•35delG spiega il 65% delle mutazioni nei caucasici

ma

•Solo il 5.5% delle mutazioni negli asiatici

35delG carrier frequencies in Europe





| Country | Patients (n) | GJB2 (%) ^a | 35delG/35delG (%) |
|-----------------------|--------------|-----------------------|-------------------|
| Australia | 74 | 13.5 | 4.1 |
| Austria | 43 | 23.3 | 18.6 |
| Austria | 69 | 18.8 | 10.1 |
| Brazil | 62 | 12.9 | 9.7 |
| China | 118 | 16.1 | 0.0 |
| Czech Republic | 156 | 37.8 | 28.8 |
| Denmark | 165 | 4.2 | 1.8 |
| Egypt | 111 | 14.4 | 9.0 |
| France | 88 | 39.8 | 28.4 |
| Germany | 342 | 6.4 | 3.8 |
| Germany | 147 | 14.3 | 8.8 |
| Germany | 228 | 16.7 | 8.3 |
| Ghana | 365 | 15.6 | 0.0 |
| Greece | 210 | 33.3 | 30.0 |
| India | 215 | 17.7 | 0.0 |
| Iran | 53 | 10.9 | 4.8 |
| Israel | 75 | 33.3 | 14.7 |
| Italy | 155 | 27.1 | 21.9 |
| Italy | 53 | 39.6 | 30.2 |
| Italy/Spain | 136 | 36.8 | 32.4 |
| Italy/Spain | 576 | 31.6 | NI |
| Japan | 35 | 28.6 | 0.0 |
| Japan | 50 | 10.0 | 0.0 |
| Japan | 53 | 15.1 | 0.0 |
| Jordan | 66 | 16.2 | 0.0 |
| Korea | 147 | 8.2 | 0.0 |
| Kurdish | 86 | 15.1 | 8.1 |
| Lebanon | 48 | 33.3 | 31.3 |
| Oman | 51 | 0.0 | 0.0 |
| Pakistan | 196 | 6.1 | 0.0 |
| Palestinian | 48 | 22.9 | 10.4 |
| Sicily | 71 | 15.5 | 11.3 |
| Slovakia | 90 | 45.6 | 40.0 |
| Slovakia ^b | 54 | 29.6 | 1.9 |
| Spain/Cuba | 422 | 30.6 | NI |
| Taiwan | 169 | 7.1 | 0.0 |
| Thailand | 166 | 7.2 | 0.0 |
| Turkey | 60 | 31.7 | 21.7 |
| Turkey | 235 | ND | 20.4 |
| Turkey | 371 | 19.7 | 15.1 |
| UK | 210 | 14.8 | 11.9 |
| USA | 99 | 18.2 | 2.0 |
| USA | 209 | 27.3 | 14.8 |
| USA | 58 | 34.5 | 24.1 |

| Alleles | Percentage | Reference |
|---------------------|------------|-----------|
| 35delG-35delG | 53 | [10] |
| 35delG-167delT | 8 | [10] |
| 35delG-342del | 3 | [10,77] |
| 167delT-167delT | 2 | [10] |
| V37I-V37I | 2 | [10] |
| 35delG-269insT | 2 | [10] |
| 35delG-313delT4 | 2 | [10] |
| 35delG-S' donor 55* | 2 | [10] |
| A84T/V37I | 2 | [16] |
| A84T/W34T | 2 | [16,247] |
| A84T/167delT | uk | [247] |

* Splice donor mutation IVS1-1G-A; uk: unknown.

| Mutation | Frequency (%) |
|---|---------------|
| 35delG | 58-88 |
| 167delT | 7 |
| V37I | 3 |
| A84T | 2-3 |
| 342del | 2 |
| 313delT4 | 2-7 |
| V84L | 1 |
| R184P | 1 |
| R143W | 1 |
| S' splice donor | 1 |
| mutation IVS1-1G-A | Unknown |
| delE42, G29A, D66H, R79W, R184Q, W44C, C202S, 269insT, F142L, 235delG, G232A, G439A, W77X, A84T, D179N, K15T, L90V, T39I, R143W, V153I, H285S, L214P, E147K | Unknown |

La distribuzione delle frequenze delle mutazioni della connessina 26 è molto variabile nelle diverse etnie. Complessivamente l'allele 35delG spiega il 50% delle mutazioni nella proteina o il 50% dei genotipi mutati in connessina 26.

GJB6 e CX30

cx26 e cx30: omologia del 77%; co-esprese nell'orecchio interno

Mutazione più frequente:

- ✦ delezione di 342 Kb (D13S1830)
- ✦ omozigosi o eterozigosi con mutazione in trans in GJB2
- ✦ presente Spagna, Francia Israele e UK
- ✦ rappresenta il 10% di tutti gli alleli DFNB1.

Fenotipo: sordità prelinguale stabile, severa o profonda. Nessuna associazione a anomalie vestibolari o radiologiche.
Notevole variabilità inter e intrafamiliare

Descritta una sola mutazione T5M associata a sordità dominante (DFNA3).

| Dominant mutations | | | | |
|--------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------|
| Mutation Name | Description | Effect | Protein domain | Reference |
| T5M | C to T at 14 | Thr at 5 into Met | IC1 | Grifa et al 1999 |
| 63delG | del of G at 63 | frameshift | | Pandya, PC |

GJB3 (CX31)

| Dominant mutations | | | | |
|---------------------|-----------------------|----------------------|----------------|--------------------------|
| Mutation Name | Description | Effect | Protein domain | Reference |
| R180X | C to T at 538 | Arg at 180 into Stop | EC2 | Xia et al 1998 other |
| E183K | G to A at 547 | Glu at 183 into Lys | EC2 | Xia et al 1998 other |
| Recessive mutations | | | | |
| Mutation Name | Description | Effect | Protein domain | Reference |
| 141del Ile | del of ATT at 423-425 | del of Ile at 141 | TM3 | Liu et al 2000 other |
| I141V | A to G at 423 | Ile at 141 into Val | TM3 | Liu et al 2000 other |
| P223T | C to A at 667 | Pro at 223 into Thr | IC3 | Uyguner et al 2003 other |

Fenotipo variabile

DFNA2 associato a perdita uditiva ad alte frequenze

Associato a eritrocheratoderma variabile

GJB1 (CX43)

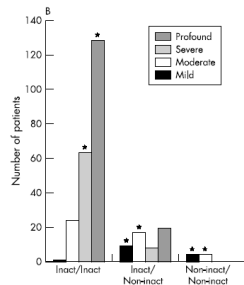
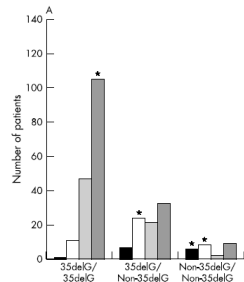
| Recessive mutations | | | | |
|---------------------|--------------|--------------------|----------------|----------------|
| Mutation Name | Description | Effect | Protein domain | Reference |
| L11F | C to T at 31 | Leu at 11 into Phe | IC1 | Liu et al 2001 |
| V24A | T to C at 71 | Val at 24 into Ala | TM1 | Liu et al 2001 |

Individuate in pazienti africani con sordità prelinguale profonda, recessiva o sporadica

Correlazione genotipo-fenotipo GJB2 e GJB6

Criyns et al., J. Med. Genet., 2004

Studio di 277 soggetti provenienti da Belgio, Italia, Spagna e Stati Uniti

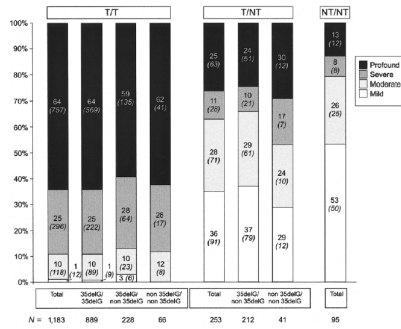


| Mutation | Effect on hearing impairment (current study) | Functional properties |
|-----------|--|---------------------------------------|
| 35delG | Mild to profound, with most patients showing severe or profound hearing impairment | No expression |
| IVS1-1G>A | Significantly less severe compared with 35delG | No expression |
| V37I | Significantly less severe compared with 35delG | Complete loss of channel activity |
| W77R | No significant difference compared with 35delG | Complete loss of channel activity |
| V84L | Possibly associated with less severe hearing impairment | Conductance similar to wild-type CX26 |
| L90P | Significantly less severe compared with 35delG | Complete loss of channel activity |
| V95M | No significant difference compared with 35delG | Conductance similar to wild-type CX26 |
| delE120 | Significantly less severe compared with 35delG | Complete loss of channel activity |
| R145W | No significant difference compared with 35delG | Conductance similar to wild-type CX26 |
| R184P | No significant difference compared with 35delG | Complete loss of channel activity |

Tutti i genotipi GJB2 presentano un fenotipo meno severo rispetto agli omozigoti 35delG.

Il fenotipo non è correlabile, a volte, coi dati funzionali relativi ad una determinata mutazione

Studio su 11531 soggetti



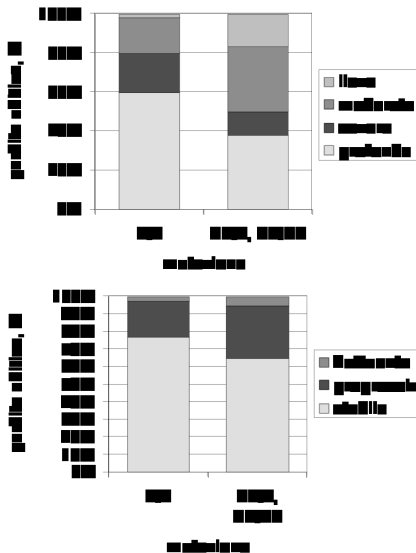
| MUTATION AND GENOTYPE | NO. OF SUBJECTS | NO. (% OF SUBJECTS, BY HI SEVERITY) | | | |
|---|-----------------|-------------------------------------|----------|----------|----------|
| | | Mild | Moderate | Severe | Profound |
| Truncating/Truncating (T/T): | | | | | |
| <i>35delG/del(GJB6-D13S1830)</i> | 33 | 0 (0) | 1 (3) | 5 (15) | 27 (82) |
| <i>35delG/35delG</i> | 889 | 9 (1) | 89 (10) | 222 (25) | 569 (64) |
| <i>W24X/W24X</i> | 12 | 0 (0) | 0 (0) | 3 (25) | 9 (75) |
| <i>35delG/W24X</i> | 13 | 0 (0) | 0 (0) | 5 (38) | 8 (62) |
| <i>35delG/E47X</i> | 29 | 0 (0) | 1 (3) | 10 (34) | 18 (63) |
| <i>35delG/310del14</i> | 42 | 0 (0) | 3 (7) | 11 (26) | 28 (67) |
| <i>35delG/167delT</i> | 45 | 2 (4) | 4 (9) | 13 (29) | 26 (58) |
| <i>167delT/167delT</i> | 17 | 0 (0) | 3 (18) | 5 (29) | 9 (53) |
| <i>35delG/IVS1+1G→A</i> | 16 | 1 (6) | 9 (56) | 3 (19) | 3 (19) |
| Truncating/nontruncating (T/NT): | | | | | |
| <i>35delG/R143W</i> | 10 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (100) |
| <i>35delG/W7R</i> | 11 | 0 (0) | 3 (27) | 2 (18) | 6 (55) |
| <i>35delG/R184P</i> | 15 | 0 (0) | 5 (34) | 5 (33) | 5 (33) |
| <i>35delG/delE12D</i> | 11 | 1 (9) | 4 (36) | 3 (28) | 3 (27) |
| <i>35delG/L90P</i> | 42 | 20 (48) | 14 (33) | 1 (2) | 7 (17) |
| <i>35delG/V37I</i> | 20 | 11 (55) | 9 (45) | 0 (0) | 0 (0) |
| <i>35delG/M34T</i> | 38 | 26 (68) | 11 (29) | 1 (3) | 0 (0) |
| Nontruncating/nontruncating (NT/NT): | | | | | |
| <i>M34T/M34T</i> | 16 | 13 (81) | 1 (6) | 2 (13) | 0 (0) |
| <i>V37I/V37I</i> | 18 | 10 (55) | 7 (39) | 1 (6) | 0 (0) |

Le mutazioni che determinano forme tronche di CX26 sono associate ai fenotipi più severi.

I fenotipi più gravi sono associati a omozigoti 35delG ed eterozigoti 35delG/del(GJB6-D13S1830).

Grande variabilità fenotipica all'interno dei genotipi. Geni modificatori e/o fattori ambientali portano a penetranza incompleta e a variabilità fenotipica.

Studio su 256 soggetti di origine francese



77% sordità profonda.
Variabilità fenotipica inter ed intra familiare.

Nel 76% dei casi la sordità correlata a DFNB1 è stabile, ma può essere progressiva e in rari casi, fluttuante, per lo più nei casi con genotipi lievi.

.....NE CONCLUDIAMO CHE:

La correlazione genotipo fenotipo non può essere fatta univocamente: all'interno di ciascun genotipo c'è una significativa variabilità fenotipica sia in relazione alla severità che alla progressione.

La variabilità è spiegabile attraverso l'influenza di modificatori quali fattori genetici ed ambientali.

L'individuazione dei fattori modificatori potrà chiarire la variabilità genotipo-fenotipo e fornire un prezioso strumento predittivo, funzionale anche a selezionare appropriate strategie di riabilitazione per soggetti con sordità legata a DFNB1.

Altri geni implicati in sordità

SLC26A4

Codifica per un trasportatore I/Cl espresso in coclea, rene e tiroide.

Coclea: espresso nelle regioni di riassorbimento dell'endolinfa.

Individuate 60 diverse mutazioni: 1-8% NSHL (DFNB4)
sindrome di Pendred

La SNHL si manifesta in associazione all'allargamento dell'acquedotto vestibolare.

OTOF

Codifica per una proteina implicata nel trasporto vescicolare di membrana.

DFNB9 SNHL profonda con emissioni otoacustiche normali e neuropatia uditiva.

La mutazione Q829X rappresenta il 3% delle SNHL in Spagna.

COCH

Codifica per una proteina costituente della matrice extracellulare dell'orecchio interno.

DFNA9 SNHL prelinguale progressiva e disfunzioni vestibolari.

WFS1

Codifica per una proteina implicata nella regolazione dell'omeostasi del Ca nel ER.

DFNA6/14/38 SNHL moderata bilaterale, simmetrica sotto i 1000-4000Hz.

Sindrome di Wolfram: AR con insorgenza giovanile DIDMAOD (Diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica, sordità)

POU3F4

Codifica per un fattore di trascrizione

Trasmissione X-linked (DFN3)

Sordità non sindromica, progressiva e profonda. Possibile dilatazione del canale acustico interno (evidenziabile mediante CT) con aumento della pressione perilinfatica.

MITOCHONDRIAL MUTATIONS

| Gene | Mutation | Manifestation |
|-------------------------|------------|-------------------------------------|
| Syndromic HHH | | |
| <i>tRNA(Leu(UUR))</i> | A3243G | MELAS, MIDD |
| <i>tRNA(Leu(UUR))</i> | C3256T | MERRF |
| Multiple deletions | 4.7–7.0 kb | CPEO/Kearns–Sayre syndrome |
| <i>tRNA(His)</i> | G12183A | Pigmentary retinopathy and SNHL |
| <i>tRNA(Gly)</i> | T10010C | Encephalomyopathy and SNHL |
| <i>tRNA(Ala)</i> | A5656G | Encephalomyopathy and SNHL |
| <i>12S rRNA</i> | 7472insC | Ataxia, dysarthria, myoclonus |
| <i>ATPase6</i> | T8993G | Leigh syndrome |
| <i>ND5</i> | 11778 | Leber's hereditary optic neuropathy |
| Nonsyndromic HHH | | |
| <i>12S rRNA</i> | A1555G | Aminoglycoside-induced SNHL |
| <i>12S rRNA</i> | C1494T | Aminoglycoside-induced SNHL |
| <i>12S rRNA</i> | 961delT | Aminoglycoside-induced SNHL |
| <i>tRNA(Leu(UUR))</i> | A3243G | Nonsyndromic SNHL |
| <i>tRNA(SER(UCH))</i> | A7445G | Nonsyndromic SNHL |
| <i>tRNA(SER(UCH))</i> | Cins7472 | Nonsyndromic SNHL |
| <i>tRNA(SER(UCH))</i> | T7510C | Nonsyndromic SNHL |
| <i>tRNA(SER(UCH))</i> | T7511C | Nonsyndromic SNHL |

Mutazioni in 12s-rRNA possono causare SNHL lieve anche senza somministrazione di aminoglicosidici

0.5-2.4% in pazienti europei con SNHL; 3% in pazienti giapponesi

NSHL associata a mutazioni mitocondriali (trasmissione materna) è spesso in omoplasma o a elevati livelli di eteroplasma.

Non è possibile stabilire una correlazione genotipo-fenotipo. Probabile contributo di altri fattori (geni modificatori, fattori ambientali o polimorfismi mitocondriali).

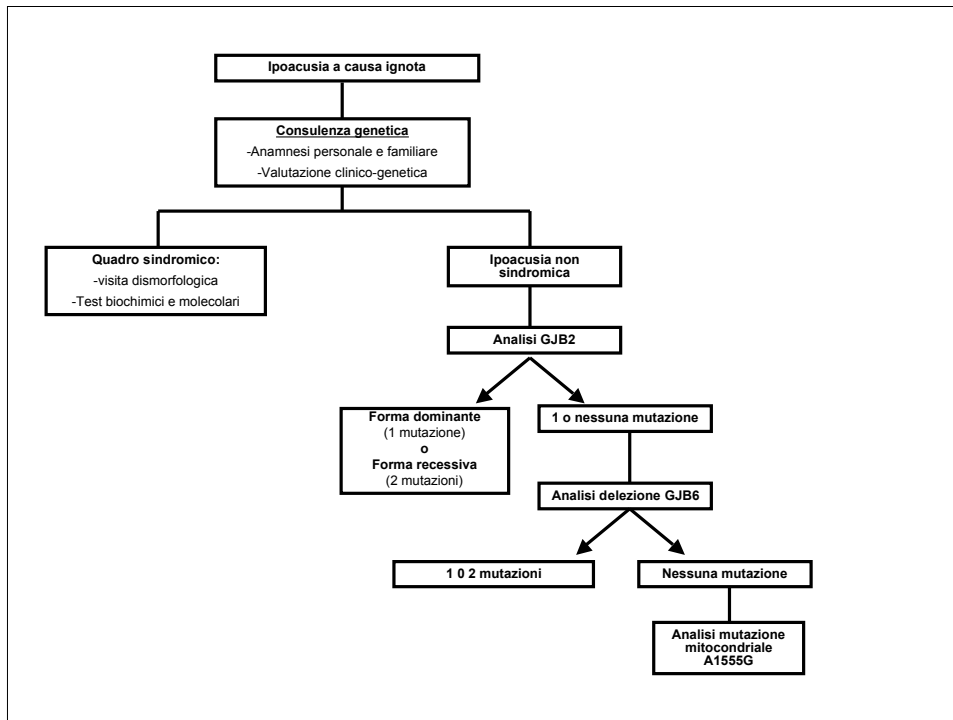
Iter diagnostico molecolare
per sordità non sindromiche

Criteria e classificazione delle sordità ereditarie e inquadramento genetico

| Criterion | Category |
|-------------------------|---|
| Clinical manifestation | Syndromic (30–40%)/non-syndromic (60–70%) |
| Location of defect | Sensori-neural/conductive (external/internal auditory canal (spondylo-epiphysial dysplasia, Buchem disease, 4q/18q translocation, branchiogenic deafness syndrome, osteopathia strata with cranial sclerosis), middle ear (stapes ankylosis), acoustic nerve (familial auditory neuropathy), brain) |
| Onset | Pre-lingual/post-lingual (DFNA1, DFNA2, DFNA5, DFNA9, DFNA10, DFNA11, DFNA13, DFNA15, DFNA17, DFNA22, DFNA36, DFNB2, DFNB8/10, DFNB16, DFN1) |
| Progression | Progressive (DFNA1, DFNA10, DFNA11, DFNA12, DFNA13, DFNA15, DFNA19, DFNA22, DFNA36)/nonprogressive/fluctuating |
| Severity | Mild (21–40 dB)/moderate (41–60 dB)/moderately severe (61–80 dB)/severe (81–100 dB)/profound (>100 dB) |
| Frequency | Low (DFNA1, DFNA6/14/38)/medium (DFNA8/12, DFNA13, DFNA21)/high (DFNA1, DFNA3, DFNA5, DFNA13, DFNA17, DFNA21) |
| Auditory neuropathy | No/yes (DFNA2, DFNB9) |
| Vestibular involvement | No/yes (DFNA9, DFNA11, DFNA17, DFNB2, DFNB4, DFNB12, DFN3) |
| Radiology | Normal/abnormal (DFNB4) |
| Affected genome | Nuclear/mitochondrial |
| Transmission | AD, AR, XR, maternally, XD, Y-linked |
| Number of genes | Monogenic/multigenic (digenic, chromosomal abnormalities) |
| Gene and mutation | Known/unknown |
| Gene location (linkage) | Known/unknown |
| Penetrance | Complete/incomplete |

AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive, XR: X-chromosomal recessive, XD: X-chromosomal dominant.

- Indagare:** fattori pre-, post- e peri- natali, infezioni, prematurità,..
Storia familiare di almeno 3 generazioni
- Esami** dei tratti dismorfologici (attenzione speciale all'orecchio esterno e al collo, pelle, capelli, occhi e dita)
- Investigazioni:**
 - serologia e colture nel caso di infezioni
 - esami oftalmologici: capacità visiva, esami del fondo oculare (definizione di eventuali retinopatie)(Usher, Refsum)
 - analisi dei parametri urinari indicativi per sindromi renali
 - scanning renale per evidenziare eventuali displasie urinarie (Alport, BOR)
 - neuro-imaging per evidenziare dilatazioni vestibolari e coclea di Mondini (Pendred, DFNB4)
 - ECG in sordità congenite severe/profonde per evidenziare prolungati intervalli QT (Jervell e Lange Nielsen)
 - Esami audiometrici nei familiari di primo grado
 - Valutare i dati vestibolari: Usher tipo1, S. di Jervell e Lange-Nielsen, Pendred, Dfna9 (COCH), DFNA11 e DFNB2 (MYO7A), DFNB4 (SLC26A4), DFNB12 (CDH23)



- caratterizzare il grado di ipoacusia (radiologia, test audiologici, vestibolari)
- Esclusione delle cause sindromiche attraverso la storia clinica familiare ed esami specifici (oftalmologia, esami renali, neuro-imaging)
- Screening *GJB2* in tutti i casi non-sindromici con eziologia ignota.
- Screening del gene *GJB6* nei casi di una sola/nessuna mutazione a carico di *GJB2*
- Analisi della mutazione mitocondriale A1555G nei casi di nessuna mutazione a carico di *GJB2* e *GJB6*.

...e in assenza di mutazioni?

• in presenza di un allargamento del l'acquedotto vestibolare o di una coclea di mondini (trasmissione autosomica recessiva) ⇒ analisi SLC26A4

• nei casi di SNHL a basse frequenze (trasmissione autosomica dominante) ⇒ analisi WFS1

• nei casi di SNHL di tipo progressivo con disfunzioni vestibolari (trasmissione autosomica dominante) ⇒ analisi COCH

• in pazienti con sordità profonda con emissioni otoacustiche normali (trasmissione autosomica recessiva) ⇒ analisi OTOF.



Laboratory Directory • GeneReviews

About Search Options

Laboratory Directory & GeneReviews

Disease

Gene

Locus

Protein

Feature

OMIM #

Laboratory Directory

Services

Director

Location

Laboratory

Search by Disease

Enter a disease name (or at least one character)

deafness

Optional Parameters (Use CONTROL key for more than one state/country; leave blank to retrieve all labs)

Select a US state

All US Labs
AL
AZ
CA
CO
CT
DC
DE
FL
GA
IA

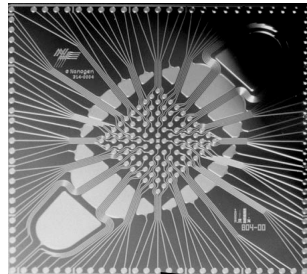
Select a country

All International Labs
Argentina
Australia
Austria
Belgium
Brazil
Canada
Chile
Cyprus
Czech Republic
Denmark

OR, select Advanced Search by Disease.

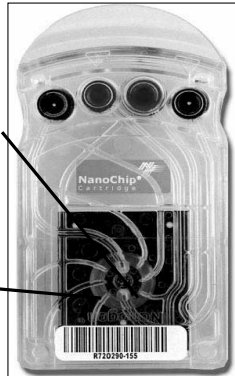
Accessibilità delle informazioni relative alla disponibilità dei test di diagnosi genetica e ai centri che li svolgono

The NanoChip[®] Cartridge

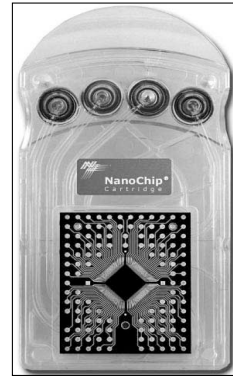


MtDNA mutation
• A1555G stab

Connexin 26 mutations
• IVS 1+1 stab
• 35delG
• M34T stab
• L90P stab
• 235delC
• 167delT
• R184P stab



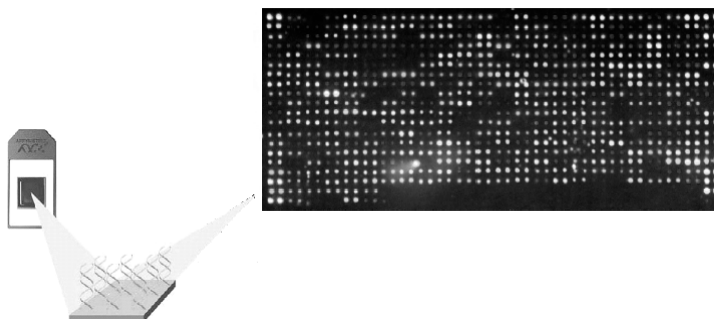
**Fluidic and
electronic interface**



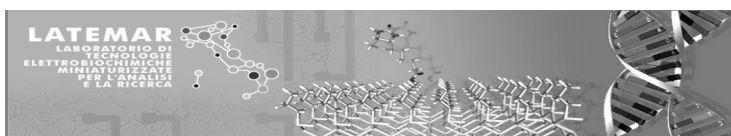
MICROARRAY

↘ Analisi contemporanea di 28000bp, con screening contemporaneo di 9 geni sordità

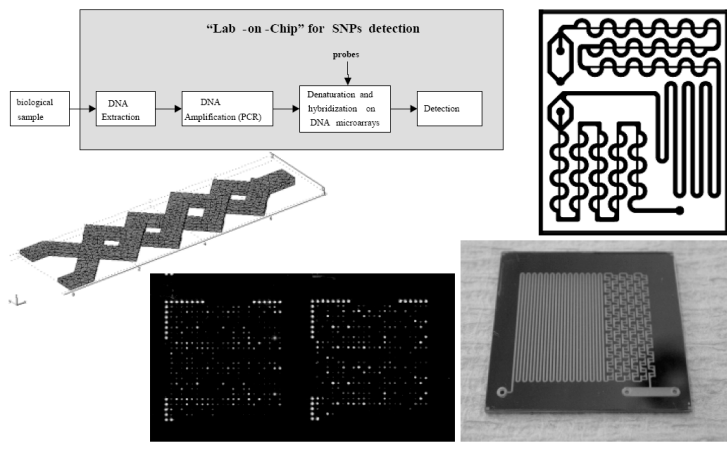
↘ Valutazione simultanea di un pannello diagnostico di 198 mutazioni nei geni GJB2, GJB6, GJB3, GJA1, SLC26A4, SLC26A5, 12S rRNA e tRNA-Ser[UCN]: l'analisi evidenzia lo stato di omozigosi o eterozigosi



Gradner et al. Pediatrics, 2006

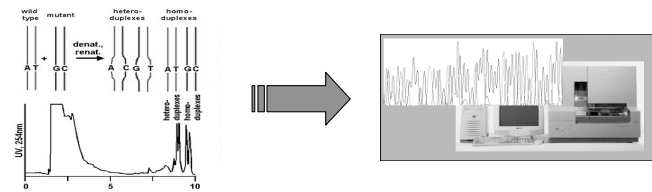


Postazione miniaturizzata per l'analisi contemporanea di circa 50 mutazioni con possibilità di implementare il numero di posizioni analizzate



Descrizione di nuovi geni sordità e nuove mutazioni

1. POSITIONAL CLONING IN LOCI NOTI E DI NUOVA INDIVIDUAZIONE (Linkage in famiglie affette-analisi multistatistica in popolazioni isolate con elevate incidenza di sordità)
2. Selezione di geni candiadi sulla base di dati di letteratura



3. Individuazione di nuovi geni candidati valutando la variazione dell'espressione di geni in sistemi in vitro con mutazioni a carico di GJB2



➔ SCREENING MUTAZIONALE AD ELEVATA PROCESSIVITA' dei geni candidati in un esteso campione di soggetti affetti 800 soggetti (Italia, Belgio, Spagna, Israele) con NSHL GJB2 negativa.

Riferimenti:

- **Finsterer J., Fellingner J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing.** International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2005) 69, 621-647
- **Cryns et al. A genotype-phenotype correlation for GJB2 (connexin 26) deafness.** J. Med. Genetic. 2004, 41:147-154
- **Ricckert et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicentre study.** Am. J. Hum. Genet. 77:945-957, 2005
- **Marlin et al. GJB2 and GJB6 mutations. Genotypic and phenotypic correlations in a large cohort of hearing-impaired patients.** Arch.Otolaryngol.Head neck surgery, 2005; 131:481-487
- **Petersen et al. Non-syndromic, autosomal-recessive deafness.** Clin. Genet. 2006: 69:371-392
- **Schrijver I., Gardner P. Hereditary sensorineural hearing loss: advances in molecular genetics and mutation analysis.** Expert Rev. Mol. Diagn. 2006: 6(3), 375-386
- **Gardner P. et al. Simultaneous multi-gene mutation detection in patients with sensorineural hearing loss through a novel diagnostic microarray: a new approach for newborn screening follow-up.** Pediatrics (2006)