

## EEN VORM VAN ERFELIJK GEHOOR- EN EVENWICHTSVERLIES

**Dr. Dorien Verdoodt<sup>1</sup>, prof. dr. Vincent Van Rompaey<sup>1,2</sup>**

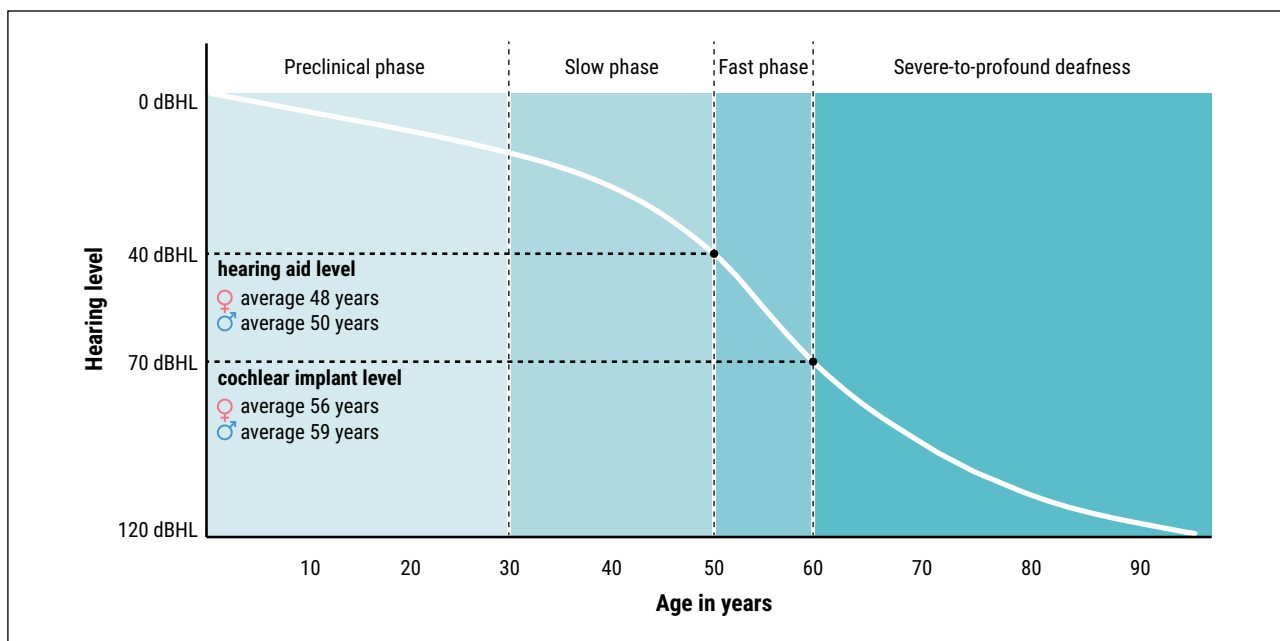
1. Experimenteel Laboratorium Translationele Neurowetenschappen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen  
 2. Afdeling Neus-Keel-Oorziekten en Hoofd-halsheelkunde, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

In Vlaanderen en Nederland lijden een 1000-tal patiënten aan DFNA9. Deze erfelijke aandoening veroorzaakt progressief gehoorverlies en ernstige evenwichtsproblemen. Al in de jaren '90 werd, o.a. dankzij grootschalig onderzoek van de dienst medische genetica en neus-keel-oorziekten van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) en Radboudumc Nijmegen, ontdekt dat DFNA9-patiënten in België en Nederland grotendeels drager zijn van dezelfde specifieke mutatie in het *COCH*-gen (1). Vermoedelijk stammen al deze patiënten af van een gemeenschappelijke voorouder, waardoor er zich een geografisch geclusterde populatie gevormd heeft met patiënten die allemaal dezelfde mutatie dragen. Het *COCH*-gen codeert voor het eiwit cochlin, het meest voorkomende eiwit in het binnenoor. Een defect in dit gen geeft aanleiding tot een fout gevormd cochlin-eiwit, wat zich zal opstapelen in het slakkenhuis en het evenwichtsorgaan. Een kind van een ouder die leidt aan DFNA9, heeft één kans op twee om de ziekte over te erven (2).

**Figuur 1:**

Typisch verloop van het gehoorverlies in DFNA9-patiënten.

Naar: JanssensdeVarebeke SPF, et al. Ear Hear. 2021;42(6):1508-24. / JanssensdeVarebeke SPF, et al. Ear Hear. 2021;42(6):1525-43.



Dr. Dorien Verdoodt

## SYMPTOMEN

Dankzij onderzoek in het UZA, in samenwerking met het Jessa Ziekenhuis te Hasselt, waarbij het natuurlijke beloop van DFNA9 in kaart wordt gebracht, weten we dat de symptomen meestal tot uiting komen op de leeftijd van 30-40 jaar (3, 4). DFNA9 begint vaak met evenwichtsstoornissen waarvan het klinische beeld doet denken aan de ziekte van Ménière waardoor de diagnose soms in de verkeerde richting wordt gezocht. Patiënten hebben last van aanvallen van duizeligheid en hebben het bijvoorbeeld moeilijk met wandelen in het donker of fietsen op oneffen terrein omdat ze geen beeldstabilisatie hebben.

Gehoorverlies begint vaak rond de leeftijd van 30 jaar en evolueert tot volledige doofheid tegen de leeftijd van 70 jaar. Het gehoorverlies kent eerst een langzaam

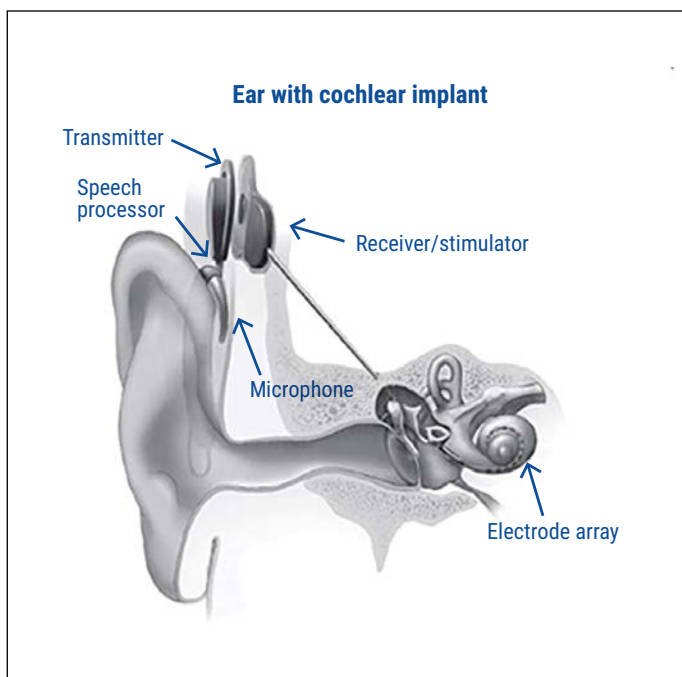
verloop, maar eens patiënten op middelbare leeftijd komen, worden ze geconfronteerd met een snelle achteruitgang van de gehoorfunctie, wat een grote impact heeft op hun dagelijks sociaal leven. **Figuur 1** illustreert het typisch verloop van het gehoorverlies bij DFNA9-patiënten.

Recent heeft onderzoek aan de Universiteit Antwerpen aangetoond dat DFNA9-patiënten naast gehoor- en evenwichtsverlies ook last hebben van visusproblemen. De oorzaak zijn onregelmatigheden in het hoornvlies van DFNA9-patiënten waardoor ze last krijgen van droge ogen en waziger zicht.

Patiënten met het typische beeld van progressief gehoorverlies gepaard met evenwichtsstoornissen kunnen zich best informeren bij de neus-keel-oorarts, en bij vermoeden van een erfelijke oorzaak een vraag stellen naar genetische diagnostiek.

## HUIDIGE BEHANDELINGEN

Voor doofheid zijn er verschillende behandelingen voorhanden zoals een hoorapparaat bij licht tot matig gehoorverlies gevolgd door een cochleair implantaat (CI) bij ernstig gehoorverlies. Een CI vervangt de werking van het slakkenhuis door elektroden in te brengen die de gehoorzenuw stimuleren (**Figuur 2**). Een juiste diagnose is belangrijk zodat patiënten sneller een CI kunnen krijgen. Sommige gevallen van gehoorverlies stabiliseren op een bepaald niveau, maar bij DFNA9 blijft het gehoor achteruitgaan.



Figuur 2:

**Cochleair implantaat.**

Naar: National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD). Cochlear implants. 2016. (<https://www.nidcd.nih.gov/health/cochlear-implants>)

van gentherapie. De bedoeling is dat we met deze gentherapie de mutatie in het *COCH*-gen onschadelijk kunnen maken voor de symptomen van de aandoening tot uiting komen om zo, hopelijk, het gehoor- en evenwichtsverlies bij DFNA9-patiënten te voorkomen. De onderzoekers van het Radboudumc Nijmegen hebben reeds een patent ingediend op het gebruik van antisense oligonucleotiden (dit zijn kleine RNA-moleculen die de vorming van defect cochlin tijdelijk kunnen blokkeren) na succesvolle testen in het labo op celculturen afkomstig van DFNA9-patiënten (6). Huidig onderzoek aan de Universiteit Antwerpen focust zich op het gebruik van permanente gentherapie om de mutatie in *COCH* te zoeken en onschadelijk te maken.

**DFNA9-PATIËNTENVERENIGING**

Dit innovatief onderzoek wordt gesteund door de DFNA9-patiëntenorganisatie genaamd 'De negende van'. De naam is een verwijzing naar de negende symfonie van Beethoven, die ook doof is geworden en mogelijk aan DFNA9 leed. 'De negende van' heeft een Nederlandse en Belgische afdeling die DFNA9-patiënten samenbrengt om ervaringen uit te wisselen, elkaar te steunen en nieuwe ontwikkelingen in het onderzoek naar een effectieve gentherapie te communiceren. Het doel is om tegen 2027 een werkende therapie te hebben tegen DFNA9, wat weerspiegeld wordt door de aftelklok op hun website: <https://denegendevan.nl>. ■

Helaas is er voor de evenwichtsstoornissen momenteel nog geen therapie beschikbaar. Er gebeurt bv. onderzoek naar vestibulaire implantaten, onder meer in Maastricht en Genève. Deze implantaten zouden de werking van ons evenwichtsorgaan nabootsen net zoals een CI de werking van ons slakkenhuis nabootst door een signaal door te geven aan de hersenen en de vestibulo-oculaire reflex te activeren. Onder andere in Maastricht loopt momenteel een klinische studie waarbij reeds acht patiënten een vestibulair implantaat ingepland hebben gekregen.

Als behandeling voor de zichtproblemen kunnen patiënten contactlenzen of scleralenzen gebruiken. Patiënten kunnen in het UZA terecht bij een team van contactlensspecialisten die ondersteuning kunnen bieden bij het gebruik van deze speciale scleralenzen. Dit zijn harde lenzen, gevuld met water, die niet op het hoornvlies liggen maar op het wit van het oog, de sclera. Omdat de ruimte tussen de contactlens en het oog met water is opgevuld, kunnen die lenzen de onregelmatigheden opheffen om zo het beeld terug scherp op het netvlies te krijgen.

**ONDERZOEK NAAR GENTHERAPIE**

Uiteraard zou het nog beter zijn om de ziekte te genezen vooraleer de symptomen tot uiting kunnen komen. Daarom loopt in het Experimenteel Laboratorium Translationele Neurowetenschappen van de Universiteit Antwerpen, in nauwe samenwerking met de Radboud Universiteit in Nijmegen, onderzoek naar de ontwikkeling

## Referenties

1. Fransen E, Verstreken M, Bom SJ, et al. A common ancestor for COCH related cochleovestibular (DFNA9) patients in Belgium and The Netherlands bearing the P51S mutation. *J Med Genet.* 2001;38(1):61-5.
2. Verdoodt D, Van Camp G, Ponsaerts P, Van Rompaey V. On the pathophysiology of DFNA9: Effect of pathogenic variants in the COCH gene on inner ear functioning in human and transgenic mice. *Hear Res.* 2021;401:108162.
3. JanssensdeVarebeke SPF, Moyaert J, Fransen E, et al. Genotype-Phenotype Correlation Study in a Large Series of Patients Carrying the p.Pro51Ser (p.P51S) Variant in COCH (DFNA9): Part II: A Prospective Cross-Sectional Study of the Vestibular Phenotype in 111 Carriers. *Ear Hear.* 2021;42(6):1525-43.
4. JanssensdeVarebeke SPF, Moyaert J, Fransen E, et al. Genotype-phenotype Correlation Study in a Large Series of Patients Carrying the p.Pro51Ser (p.P51S) Variant in COCH (DFNA9): Part I-A Cross-sectional Study of Hearing Function in 111 Carriers. *Ear Hear.* 2021;42(6):1508-24.
5. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD). Cochlear implants. 2016. (<https://www.nidcd.nih.gov/health/cochlear-implants>).
6. de Vrieze E, Canas Martin J, Peijnenborg J, et al. AON-based degradation of c.151C>T mutant COCH transcripts associated with dominantly inherited hearing impairment DFNA9. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;24:274-83.