Acta Otorrinolaringol Esp 2005; 56: 463-468

Prevalencia de las mutaciones 35delG en el gen GJB2, del (GJB6-D13S1830) en el gen GJB6, Q829X en el gen OTOF y A1555G en el gen del ARNr 12S mitocondrial en sujetos con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de inicio congénito o en la infancia

J. Gallo-Terán*, C. Morales-Angulo**, M. Rodríguez-Ballesteros***, M. A. Moreno-Pelayo***, I. del Castillo***, F. Moreno***

**Servicio de ORL. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. **Servicio de ORL. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. ***Unidad de Genética Molecular. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

Resumen: *Introducción:* Las mutaciones responsables de hipoacusia no sindrómica que se han encontrado con mayor frecuencia en la población española son la mutación 35delG en el gen de la conexina 26 (GJB2), la deleción del(GJB6-D13S1830) en el gen de la conexina 30 (GJB6), la mutación Q829X en el gen de la otoferlina (OTOF) y la mutación A1555G en el gen del ARN ribosómico (ARNr) 12S del genoma mitocondrial. *Pacientes y métodos:* Se determinó la presencia de estas mutaciones en 38 pacientes de Cantabria con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de inicio congénito o en la infancia. *Resultados*: Se detectó la mutación A1555G en homoplasmia en 9 pacientes (23,7%). Presentaban la mutación 35delG en heterozigosis 3 individuos (7,9%). Se encontró la deleción del(GJB6-D13S1830) en heterozigosis en un caso (2,6%). Era portador en homozigosis de la mutación Q829X un paciente (2,6%). *Conclusiones:* Estas cuatro mutaciones están presentes en el 36,8% de los casos de hipoacusia no sindrómica de nuestra muestra.

Palabras clave: Hipoacusia no sindrómica. Mutación. Mitocondrial. Conexina. Otoferlina.

Prevalence of the 35delG mutation in the GJB2 gene, del (GJB6-D13S1830) in the GJB6 gene, Q829X in the OTOF gene and A1555G in the mitochondrial 12S rRNA gene in subjects with non-syndromic sensorineural hearing impairment of congenital/childhood onset

Abstract: *Introduction:* The most frequent mutations responsible for non-syndromic hearing impairment in the Spanish population are the 35delG mutation in the connexin 26 gene (GJB2), the del(GJB6-D13S1830) deletion in the connexin 30 gene (GJB6), the Q829X mutation in the otoferlin gene (OTOF), and the A1555G mutation in the 12S rRNA gene of the mitochondrial genome. *Patients and methods:* Screening for these mutations was performed on 38 patients from Cantabria with non-syndromic sensorineural hearing impairment of congenital/childhood onset. *Results:* The A1555G mutation was detected in homoplasmy in 9 patients (23,7%). Three individuals were heterozygous for the 35delG mutation (7,9%). The heterozygous del(GJB6-D13S1830) deletion was present in one case (2,6%). One subject was homozygous for the Q829X mutation (2,6%). *Conclusions*: These four mutations are present in 36,8% of all cases of non-syndromic hearing impairment in our population.

Key words: Non-syndromic hearing impairment. Mutation. Mitochondrial. Connexin. Otoferlin.

INTRODUCCIÓN

La hipoacusia es el trastorno sensorial más frecuente. Aproximadamente 1 de cada 1.000 recién nacidos presenta pérdida de audición[1]. En países desarrollados se calcula que más del 60% de estas hipoacusias son debidas a factores ge-

Correspondencia: Carmelo Morales Angulo
Alto de las Veneras, nº 8
39478 Puente Arce (Cantabria)
E-mail: cmorales@mundivia.es
Fecha de recepción: 29-8-2005
Fecha de aceptación: 25-9-2005

néticos[2]. Se han descrito numerosas mutaciones, tanto en genes del genoma nuclear como en el ADN mitocondrial, responsables de hipoacusia, que en su mayoría se manifiesta de forma no sindrómica (no asociada a otras alteraciones)[3]. La hipoacusia no sindrómica puede transmitirse siguiendo un patrón autosómico dominante (formas designadas DFNA), autosómico recesivo (DFNB: el tipo más frecuente en hipoacusias de inicio prelocutivo), ligado al cromosoma X (DFN), o por línea materna[4]. Las cuatro mutaciones responsables de hipoacusia no sindrómica que se han encontrado con mayor frecuencia en la población española son la mutación 35delG en el gen de la conexina 26[5], la deleción de 309 Kilobases (Kb) que afecta al gen de la conexina 30 -denominada del(GJB6-D13S1830)-[6], la mutación Q829X en el gen de la otoferlina[7], y la mutación A1555G en el gen del ARN ribosómico (ARNr) 12S del genoma mitocondrial[8,9].

Las conexinas son proteínas de membrana que forman canales intercelulares[10]. Mutaciones en el gen GJB2, que codifica la conexina 26, producen hipoacusia de tipo DFNB1, que representa el 30-40% de las hipoacusias prelocutivas de herencia autosómica recesiva en países occidentales[2]. De las mutaciones identificadas en el gen GJB2, la mutación 35delG aparece hasta en el 85% de los alelos mutantes en poblaciones de origen europeo-mediterráneo[11]. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes con sordera de tipo DFNB1 presentan mutación en un solo alelo del gen GJB2. Recientemente se ha identificado la deleción del(GJB6-D13S1830) en el gen de la conexina 30, situado en la región cromosómica 13q12 muy próximo al gen GJB2, presente en heterozigosis junto a mutaciones en el gen de la conexina 26 en pacientes con sordera. Esto sugiere que la hipoacusia de tipo DFNB1 podría seguir un patrón de herencia digénico[6]. La mutación del(GJB6-D13S1830) es la segunda mutación más frecuente en la hipoacusia de tipo DFNB1 en España, dando cuenta de aproximadamente el 8% de los alelos mutantes. Se ha encontrado también en alta frecuencia en otros países europeos (Francia, Norte de Italia, Reino Unido), en Israel y en Brasil y, en menor frecuencia en Bélgica, en los Estados Unidos y en Australia[12].

El gen OTOF codifica una proteína transmembranar denominada otoferlina. Mutaciones en el gen OTOF son responsables de la hipoacusia de tipo DFNB9, caracterizada por su intensidad severa o profunda, inicio prelocutivo y herencia autosómica recesiva[13]. La mutación Q829X en el gen OTOF es la tercera causa genética más frecuente de sordera prelocutiva en la población española[7].

La mutación A1555G en el genoma mitocondrial es la más frecuente entre los casos de hipoacusia neurosensorial no sindrómica de manifestación postlocutiva en la población española[8,9]. Esta mutación es además responsable de hipoacusia inducida por dosis bajas de antibióticos aminoglucósidos[14].

El objetivo de nuestro estudio es determinar la prevalencia de estas cuatro mutaciones en un grupo de pacientes con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de inicio congénito o en la infancia, así como conocer las características clínicas de los pacientes portadores de estas mutaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron estudiados 38 sujetos con hipoacusia neurosensorial no sindrómica de inicio congénito o en la infancia (antes de los 16 años). De ellos 17 eran varones (44,7%) y 21 mujeres (55,3%). La edad de los pacientes osciló entre los 9 y los 85 años, con una media de 39,3 años. En 7 pacientes (18,4%) no existían antecedentes familiares de hipoacusia, es decir, se trataba de casos esporádicos. El resto (81,6%) eran casos familiares, no relacionados entre sí. Una de las familias presentaba el antecedente de consanguinidad. El grado de hipoacusia[15] era ligero en 6 pacientes (15,8%), moderado en 13 (34,2%), severo en 7 (18,4%), y profundo en 12 (31,6%). El perfil audiométrico[16] era descendente en 20 pacientes (52,6%), plano en 4 (10,5%), ascendente en 3 (7,9%), en U en 1 (2,6%) y residual en 10 (26,3%). En 8 casos se trataba de individuos sordomudos. Referían el antecedente de tratamiento con aminoglucósidos 9 sujetos (23,7%).

Se obtuvo un consentimiento informado para el análisis genético de todos los pacientes que participaron en el estudio. Se realizó la extracción de una muestra de sangre de 15 cc a cada paciente, a partir de la cual se extrajo el ADN por métodos convencionales. A continuación, se determinó la presencia de las mutaciones A1555G del genoma mitocondrial[9], 35delG en el gen GJB2[17], del(GJB6-D13S1830) en el gen GJB6[12], y Q829X en el gen OTOF[7], según los protocolos previamente descritos. En todos los casos positivos, la presencia de las mutaciones fue confirmada mediante secuenciación del ADN. Además, en los casos en que las mutaciones 35delG o del(GJB6-D13S1830) fueron halladas en heterozigosis, se buscó la mutación acompañante en el gen GJB2 mediante secuenciación.

RESULTADOS

Se detectó la mutación A1555G en homoplasmia en 9 pacientes (23,7%) (Tabla 1). Todos ellos tenían antecedentes familiares de sordera, lo que supone que la mutación estaba presente en el 29,0% de los casos familiares. En todos los árboles genealógicos de los pacientes portadores de la mutación A1555G se observaba que la transmisión seguía un patrón de herencia materna (Figura 1). En 6 casos, los pacientes referían antecedente de tratamiento con aminoglucósidos. La intensidad de la hipoacusia en este grupo de pacientes era ligera en un individuo (11,1%), moderada en 3 (33,3%), severa en 4 (44,4%) y profunda en uno (11,1%). En todos ellos el perfil audiométrico era descendente.

Tabla 1: Mutaciones detectadas en los pacientes con hipoacusia no sindrómica de inicio congénito o en la infancia

Gen	Mutación	Esporádicos	Familiares	Total
ARNr 12S	A1555G	0/7	9/31 (29,0%)	9/38 (23,7%)
GJB2	35delG	0/7	3/31 (9,7%)	3/38 (7,9%)
GJB6	del(GJB6-D13S1830)	0/7	1/31 (3,2%)	1/38 (2,6%)
OTOF	Q829X	0/7	1/31 (3,2%)	1/38 (2,6%)
Total		0/7	14/31 (45,1%)	14/38 (36,8%)

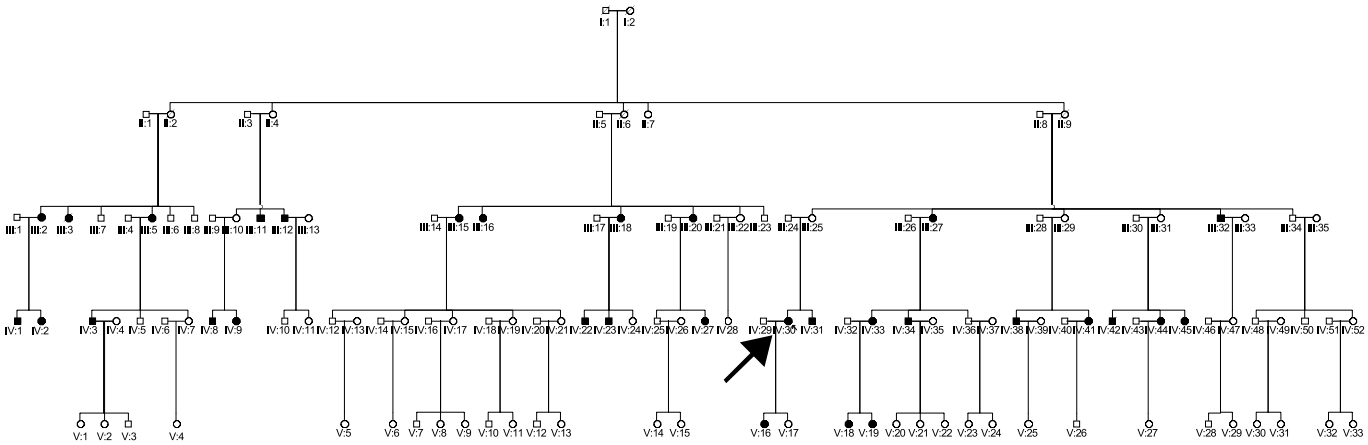

Figura 1. Árbol genealógico de uno de los individuos portadores de la mutación A1555G. □-varones. ◯-mujeres. Oscurecido - afectados. ➔- individuo estudiado.

Presentaban la mutación 35delG en heterozigosis 3 individuos (7,9%). En uno de ellos, la mutación 35delG iba acompañada, en heterozigosis compuesta, por la mutación N206S. El paciente presentaba una hipoacusia severa, de perfil ascendente, y tenía una hermana sordomuda. En otro caso, la mutación 35delG iba acompañada por la mutación IVS1+1G>A. El paciente era sordomudo, con una hipoacusia profunda; su hermana era sordomuda, y uno de sus 3 hijos tenía una hipoacusia ligera (Figura 2). En el tercer caso no se encontró la mutación acompañante de la deleción 35delG en el gen GJB2, y el paciente tampoco llevaba la deleción del(GJB6-D13S1830). En esta tercera paciente únicamente se observaba una caída bilateral y simétrica a 30 dB en la frecuencia 2000 Hz; su madre y una tía materna tenían un audiograma de perfil similar, aunque la intensidad de la hipoacusia era mayor.

Se encontró la deleción del(GJB6-D13S1830) en heterozigosis en un caso (2,6%). Se acompañaba de la mutación W24X en uno de los alelos del gen GJB2. La paciente tenía una hipoacusia profunda y era sordomuda. Tenía dos hermanos, uno con hipoacusia ligera y otro moderada, su madre era sordomuda, su padre tenía una caída bilateral y simétrica en la frecuencia de 4000 Hz a 30 dB, y había antecedentes de hipoacusia en la familia paterna (Figura 3).

Era portador en homozigosis de la mutación Q829X un paciente (2,6%). Presentaba una hipoacusia profunda y era sordomudo. Una hermana del paciente era sordomuda y dos hijos de dos de sus sobrinos tenían una pérdida de audición profunda. Se trataba de una familia consanguínea, pues los padres del paciente eran primos carnales (Figura 4).

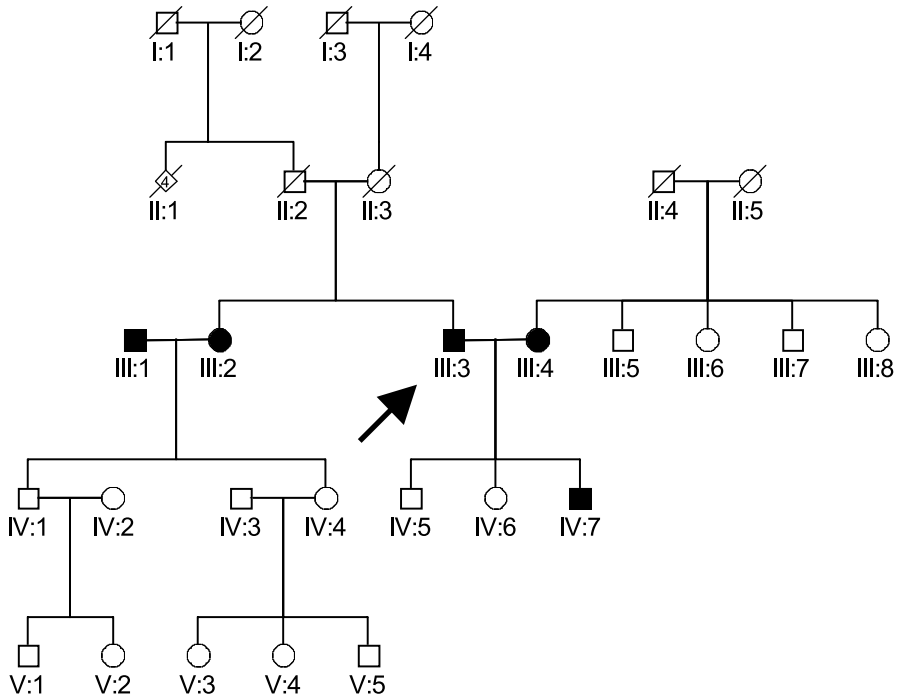

Figura 2. Árbol genealógico de uno de los individuos portadores de la mutación 35delG. □-varones. ◯-mujeres. Oscurecido - afectados. ➔- individuo estudiado.

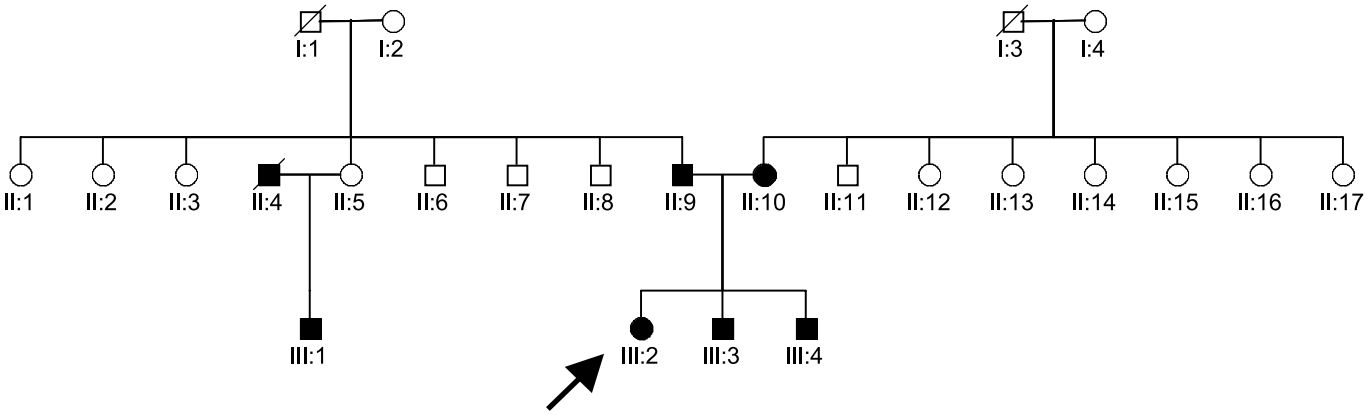

Figura 3. Árbol genealógico del individuo portador de la mutación del(GJB6-D13S1830). □-varones. ◯-mujeres. Oscurecido - afectados. ➔- individuo estudiado.

Ninguna de las mutaciones estudiadas estaba presente en los casos esporádicos de hipoacusia. En tres pacientes que referían antecedente de tratamiento con aminoglucósidos no se encontró la mutación A1555G. De ellos dos eran casos esporádicos y uno tenía antecedentes familiares de sordera por línea paterna y materna. Tampoco se detectó la mutación A1555G en dos pacientes con antecedentes familiares de sordera compatibles con una herencia materna.

DISCUSIÓN

La alta proporción de pacientes con hipoacusia no sindrómica portadores de la mutación A1555G en nuestro estudio concuerda con los resultados de otros trabajos realizados previamente en España[8,9]. Se desconoce el motivo por el que la mutación A1555G es tan prevalente entre los sordos de nuestra población, donde es la mutación más frecuente entre los casos de hipoacusia neurosensorial no sindrómica de manifestación postlocutiva. En otros países su prevalencia entre los sordos es mucho menor[18,19]. Sin embargo, un estudio realizado en familias españolas sugiere que no existe un antecesor común para todas estas familias, sino que la mutación ha ocurrido múltiples veces en la población[20].

Los individuos portadores de la mutación A1555G presentan una gran variabilidad fenotípica, encontrándose des-

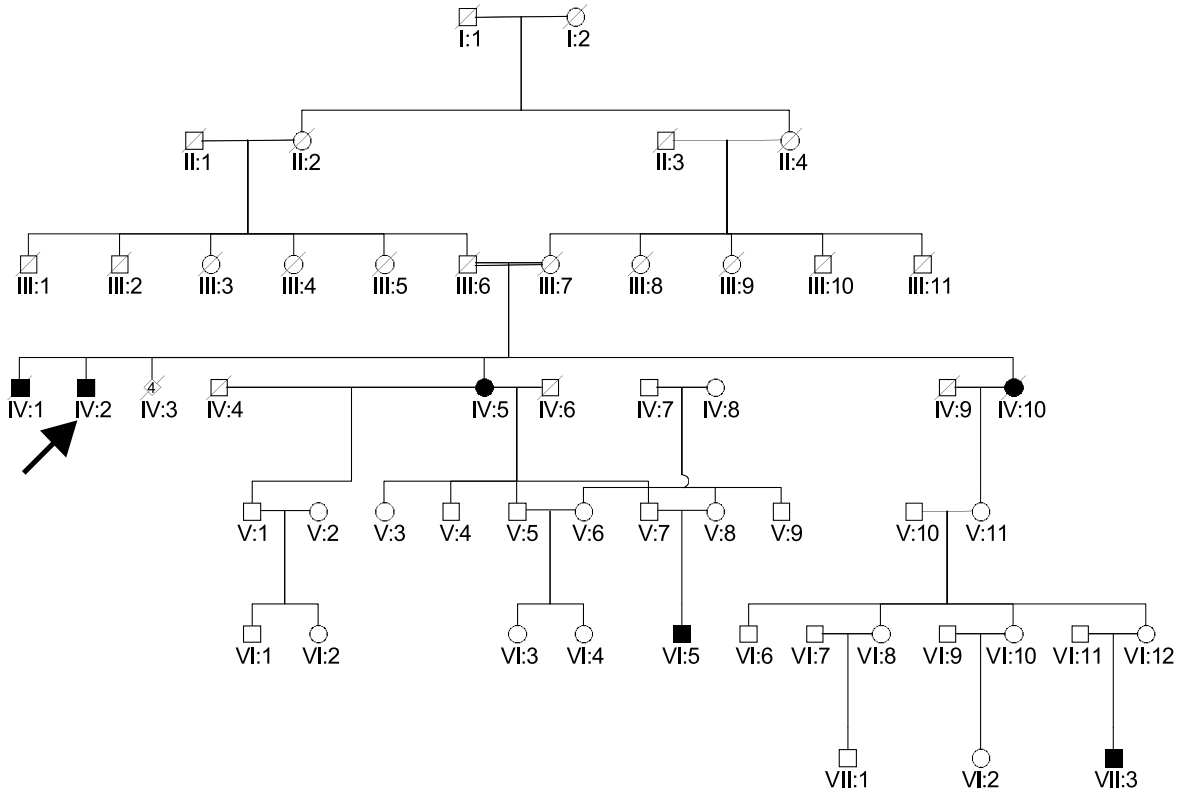

Figura 4. Árbol genealógico del individuo portador de la mutación Q829X. □-varones. ◯-mujeres. Oscurecido - afectados. ➔- individuo estudiado.

de individuos normoyentes hasta pacientes con hipoacusia profunda. En nuestro estudio la mayor parte de los pacientes con esta mutación había desarrollado una pérdida auditiva moderada o severa, aunque en un caso la hipoacusia era ligera y en otro era profunda. Generalmente el inicio de la hipoacusia es postlocutivo[8]. Ninguno de los pacientes sordomudos era portador de esta mutación en nuestro trabajo. Sin embargo, un porcentaje importante de los individuos sordomudos es debido a la mutación A1555G en Japón[21]. Las diferencias en la manifestación de la hipoacusia que aparecen incluso entre miembros de una misma familia, además de a factores ambientales como los aminoglucósidos, podrían ser debidas a genes nucleares que actuarían como modificadores[22]. Es importante tener en cuenta esta variabilidad a la hora de ofrecer consejo genético a los pacientes.

El antecedente de tratamiento con aminoglucósidos, la presencia de familiares con hipoacusia por línea materna y el audiograma de perfil descendente son datos importantes a la hora de sospechar la mutación A1555G, en concordancia con los resultados de nuestro trabajo. Se han encontrado otras mutaciones en el ADN mitocondrial responsables de ototoxicidad familiar por aminoglucósidos, pero han sido descritas en unas pocas familias[23-25].

Se encontró la mutación 35delG en 3 pacientes, en dos de ellos en heterozigosis compuesta con otra mutación en GJB2 y, en el tercero, sin mutación acompañante en dicho gen. Hipotéticamente, la mutación acompañante podría encontrarse en otra región del locus DFNB1 no explorada (por ejemplo, en la región reguladora de GJB2) o podría tratarse de otra deleción semejante a del(GJB6-D13S1830). Alternativamente, el paciente podría ser simplemente un portador heterozigoto de la mutación 35delG y ser otra la causa de la sordera. Se calcula que uno de cada 43 individuos normoyentes (2,3%) son portadores heterozigotos de la mutación 35delG en la población española[26]. Al igual que en la mutación A1555G, los portadores homozigotos de la mutación 35delG presentan una severidad de la hipoacusia muy variable, incluso entre hermanos[27]. Comparado con otros estudios en la población española, en nuestro trabajo aparecía la mutación 35delG en una proporción baja de los pacientes. Esto puede explicarse porque esta mutación se ha relacionado hasta la fecha casi exclusivamente con formas prelocutivas de sordera[27,28], y siempre con herencia autosómica recesiva. Nuestra muestra estaba formada principalmente por casos postlocutivos y en varios de los casos familiares el mecanismo de transmisión no era compatible con una herencia autosómica recesiva.

La deleción del(GJB6-D13S1830) es la segunda causa más frecuente de hipoacusia no sindrómica prelocutiva en la población española[6,12]. En un estudio que incluía 422 familias de España y Cuba con hipoacusia no sindrómica prelocutiva, esta mutación estaba presente en heterozigosis en 22 sujetos, junto con mutaciones en heterozigosis en el gen GJB2; y en homozigosis en 2 individuos[6]. En nuestro caso la paciente presentaba una hipoacusia neurosensorial, bilateral y profunda, de inicio prelocutivo. Serán precisos más estudios con más pacientes y en otras poblaciones para profundizar en la correlación genotipo-fenotipo respecto a esta mutación.

Se han descrito diferentes mutaciones en el gen OTOF (DFNB9) responsables de hipoacusia en unas pocas familias[7,13,29-33]. A diferencia de la variabilidad fenotípica observada para las mutaciones A1555G y 35delG, en todos los casos la pérdida de audición es prelocutiva neurosensorial, bilateral, y de intensidad profunda. El trastorno se transmite siguiendo un patrón autosómico recesivo. En un estudio reciente realizado en España se identificó la mutación Q829X en el gen OTOF en 24 de 653 casos (3,5%) de hipoacusia recesiva (familiar o esporádica) prelocutiva sin evidencia de mutaciones en GJB2[34]. En nuestro trabajo encontramos la mutación Q829X en homozigosis en un paciente (2,6%). El antecedente de consanguinidad en esa familia es un dato a tener en cuenta a la hora de sospechar un trastorno con herencia autosómica recesiva. La homogeneidad en el fenotipo de los pacientes con mutaciones en el gen OTOF es importante cuando se ofrece consejo genético a estas familias.

Como conclusión, las mutaciones 35delG, del(GJB6-D13S1830), Q829X y A1555G están presentes en el 36,8% de los casos de hipoacusia de inicio congénito o en la infancia de nuestra muestra. Es especialmente frecuente la mutación A1555G en nuestra población y debe ser sospechada si existen antecedentes familiares de hipoacusia por vía materna, historia de tratamiento con aminoglucósidos, o audiogramas de perfil descendente. En el caso de pacientes con las mutaciones A1555G o 35delG, debe tenerse en cuenta la variabilidad en la intensidad de la hipoacusia al ofrecer consejo genético. La progresiva identificación y el estudio de familias portadoras de estas mutaciones ayudarán a conocer mejor el mecanismo por el que se produce la pérdida auditiva, factores que influyen en su manifestación, y permitirán desarrollar nuevos tratamientos frente a la hipoacusia.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a los individuos estudiados, a sus familias y a las personas que han colaborado en el estudio clínico. Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Proyecto FIS PI020807 y Red de Grupos G03/203), por el Programa Ramón y Cajal (I.d.C.) y por un contrato de la Sociedad Española de Otorrinolaringología dentro del Programa de Difusión de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III (J. G-T.).

Referencias

1. Cohen MM Jr, Gorlin RJ. Epidemiology, etiology, and genetic patterns. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM Jr, eds. Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford monographs on medical genetics. Nº 28. New York: Oxford University Press, 1995:9-21.
2. Petit C, Levilliers J, Hardelin JP. Molecular genetics of hearing loss. Annu Rev Genet 2001;35:589-646.
3. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage. World Wide Web URL: http://www.uia.ac.be/dnalab/hhh/.
4. Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the US school-age population. Am J Med Genet 1993; 46: 486-91.

5. Rabionet R, Zelante L, López-Bigas N, D'Agruma L, Melchionda S, Restagno G, et al. Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene. Hum Genet 2000; 106:40-4.
6. Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Alvarez A, Tellería D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. N Engl J Med 2002;346:243-9.
7. Migliosi V, Modamio-Hoybjor S, Moreno-Pelayo MA, Rodríguez-Ballesteros M, Villamar M, Tellería D, et al. Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. J Med Genet 2002;39:502-6.
8. Estivill X, Govea N, Barceló A, Perelló E, Badenas C, Romero E, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. Am J Hum Genet 1998;62:27-35.
9. Sarduy M, del Castillo I, Villamar M, Romero L, Herraiz C, Hernández FJ, et al. Genetic study of mitochondrially inherited sensorineural hearing impairment in eight large families from Spain and Cuba. En: "Developments in Genetic Hearing Impairment", Stephens D, Read A, Martini A (eds). Whurr Publishers, Londres, 1998. Capítulo 22, páginas 121-5.
10. Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. Connexins, connexons and intercellular communication. Annu Rev Biochem 1996;65:475-502.
11. Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet 1997;6:2173-7.
12. del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Brownstein Z, Marlin S, Adina Q, et al. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing impaired subjects: a multicenter study. Am J Hum Genet 2003;73:1452-8.
13. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. Nat Genet 1999;21:363-9.
14. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. Nat Genet 1993;4: 289-94.
15. Recomendación BIAP –Bureau International d´Audiophonologie-02/1 – Lisboa 1997.
16. Liu X, Xu L. Nonsyndromic hearing loss: an analysis of audiograms. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:428-33.
17. Álvarez A, del Castillo I, Pera A, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Rivera T, et al. Uniparental disomy of chromosome 13q causing homozygosity for the 35delG mutation in the gene encoding connexin-26 (GJB2) results in prelingual hearing impairment in two unrelated Spanish patients. J Med Genet 2003;40:636-9.
18. Lehtonen MS, Uimonen S, Hassinen IE, Majamaa K. Frequency of mitochondrial DNA point mutations among patients with a familial sensorineural hearing impairment. Eur J Hum Genet 2000;8:315-8.
19. Hutchin TP, Thompson KR, Parker M, Newton V, Bitner-Glindzicz M, Mueller RF. Prevalence of mitochondrial DNA mutations in childhood/congenital onset non-syndromal sensorineural hearing impairment. Med Genet 2001;38:229-31.
20. Torroni A, Cruciani F, Rengo C, Sellito D, Lopez-Bigas N, Rabionet R, et al. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. Am J Hum Genet 1999;65:1349-58.
21. Oshima T, Kudo T, Ikeda K. Point mutation of the mitochondrial genome in Japanese deaf-mutism. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2001;63:329-32.
22. Bykhovskaya Y, Yang H, Taylor K, Hang T, Tun RY, Estivill X, et al. Modifier locus for mitochondrial DNA disease: linkage and linkage desequilibrium mapping of a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness. Genet Med 2001;3:177-80.
23. Bacino C, Prezant TR, Bu X, Fournier P, Fischel-Ghodsian N. Susceptibility mutations in the mitochondrial small ribosomal RNA gene in aminoglycoside induced deafness. Pharmacogenetics 1995;5:165-72.
24. Tessa A, Giannotti A, Tieri L, Vilarinho L, Marotta G, Santorelli FM. Maternally inherited deafness associated with a T1095C mutation in the mDNA. Eur J Hum Genet 2001;9:147-9.
25. Zhao H, Li R, Wang Q, Yan Q, Deng JH, Han D, et al. Maternally inherited aminoglycoside-induced and nonsyndromic deafness is associated with the novel C1494T mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family. Am J Hum Genet 2004;74: 139-52
26. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. Lancet 1999;351:394-8.
27. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabedian EN, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. Lancet 1999;353:1298-303.
28. Wilcox SA, Saunders K, Osborn AH, Arnold A, Wunderlich J, Kelly T, et al. High frequency hearing loss correlated with mutations in the GJB2 gene. Hum Genet 2000;106:399-405.
29. Adato A, Raskin L, Petit C, Bonne-Tamir B. Deafness heterogeneity in a Druze isolate from the Middle East: novel OTOF and PDS mutations, low prevalence of GJB2 35delG mutation and indication for a new DFNB locus. Eur J Hum Genet 2000;8:437-42.
30. Yasunaga S, Grati M, Chardenoux S, Smith TN, Friedman TB, Lalwani AK, et al. OTOF encodes multiple long and short isoforms: genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9. Am J Hum Genet 2000;67:591-600.
31. Houseman MJ, Jackson AP, Al-Gazali LI, Badin RA, Roberts E, Mueller RF. A novel mutation in a family with non-syndromic sensorineural hearing loss that disrupts the newly characterized OTOF long isoforms. J Med Genet 2001;38:e25.
32. Mirghomizadeh F, Pfister M, Apaydin F, Petit C, Kupka S, Pusch CM, et al. Substitutions in the conserved C2C domain of otoferlin cause DFNB9, a form of nonsyndromic autosomal recessive deafness. Neurobiol Dis 2002;10:157-64.
33. Varga R, Kelley PM, Keats BJ, Starr A, Leal SM, Cohn E, et al. Nonsyndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. J Med Genet 2003;40:45-50.
34. Rodriguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martín Y, Moreno-Pelayo MA, Morera C, Prieto F, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). Hum Mutat 2003;22: 451-6.