

Factsheet Hearing & Genes 2021

Over Hearing & Genes

Hearing & Genes (H&G) is een door het Ministerie van VWS erkend voor de zeldzame aandoeningen erfelijke slechthorendheid en Usher syndroom en is een samenwerking van de afdelingen KNO en Genetica (Radboudumc). Daarnaast is het één van de speerpunten van het Amalia kinderziekenhuis en onderdeel van ERN CRANIO (Europees Referentie Netwerk voor zeldzame aandoeningen).

Wekelijks zijn er otogenetische spreekuren en eens per 2 weken vindt ook een multidisciplinair otogenetisch spreekuur plaats voor etiologische diagnostiek van (erfelijk) gehoorverlies. Elke maand vindt multidisciplinair overleg plaats in de otogenetische werkgroep waarbij uitslagen, casuïstiek, beleid en research besproken worden. Patiënten met Usher syndroom worden met Oogheelkunde zoveel mogelijk op 1 dag geconsulteerd. Eén keer per 3 maanden vindt een Usher-werkgroep plaats waarin voortgang van research en zorg met de afdeling Oogheelkunde wordt besproken.

In de Moleculair Otogenetische en Moleculaire Therapie onderzoeksgroepen wordt gezocht naar nieuwe doofheidsgenen en de bijbehorende functie in het binnenoor. Daarnaast worden genetische therapieën ontwikkeld voor erfelijke slechthorendheid en Usher syndroom, waarbij onder andere gebruik gemaakt wordt van de zebravis als diemodel. Gecombineerd met klinisch en audiologisch onderzoek worden genotype-fenotype correlaties opgesteld.

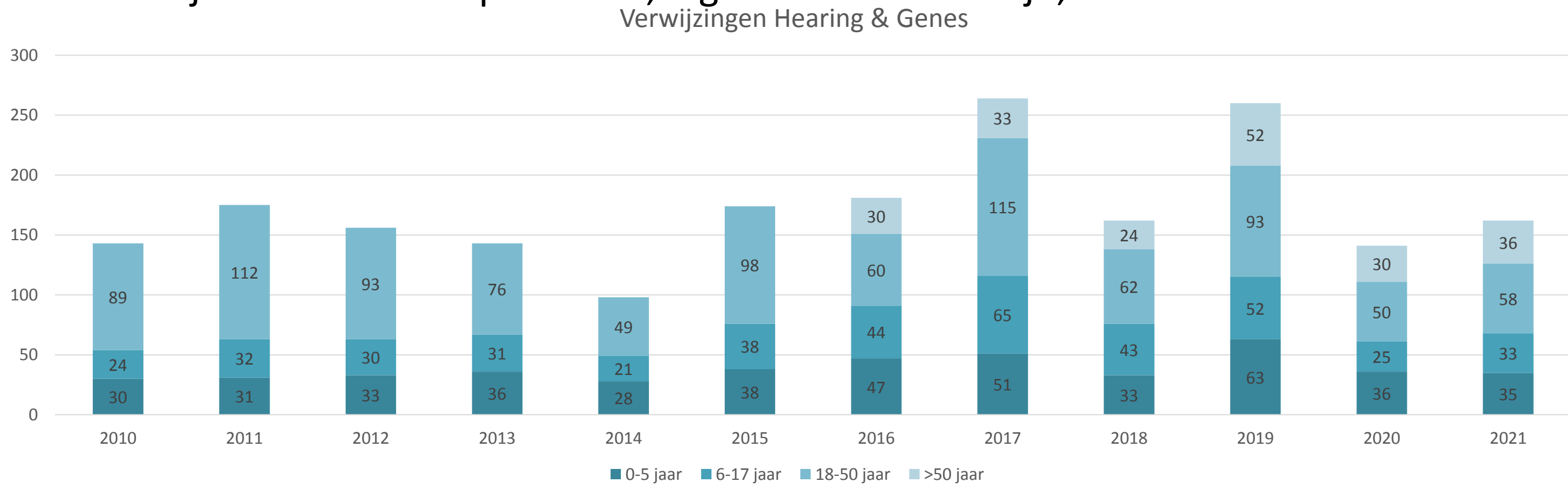
H&G opereert daarnaast ook landelijk in het door hen opgerichte DOOFNL consortium waarin alle academische KNO en Genetica afdelingen participeren. Daarnaast wordt ook intensief met patiënten van het Oorfonds, de stichtingen Ushersyndroom, De Negende Van en DFNA21 Nederland samengewerkt.

Realisaties in 2021

1. Femke van Erp is in 2021 na het afronden van haar opleiding als physician assistant binnen Hearing & Genes gestart.
2. Froukje Cals is als KNO-arts toegetreden tot Hearing & Genes.
3. In 2021 is Jessie Hendricks als promovendus gestart op het Slaapproject en Marjolein Thijssen op de CI-gen studie.
4. Erwin van Wijk is genomineerd voor de Associate Professor positie ‘Molecular Therapy for Otogenetic Disorders’.
5. Hannie Kremer is voor de tweede maal herbenoemd als hoogleraar Moleculaire Otogenetica.
6. In april 2021 zijn de positieve interim resultaten van de fase I/II klinische studie ter evaluatie van QR-421a (antisense oligonucleotide t.b.v. USH2A exon13-skipping; uitgelicenseerd aan ProQR Therapeutics) naar buiten gebracht door ProQR
7. In 2021 is de fase 1 clinical trial die samen met ENT Clinical en Audiocure het nieuwe medicijn AC102 evalueerde bij normaal horende vrijwilligers succesvol afgerond, de fase 2 clinical trial zal in 2022 starten en ook daarin zullen Cris Lanting en Ronald Pennings weer participeren samen met het RTC-CS.
8. Hearing & Genes is in 2021 opnieuw door het Ministerie erkend als expertisecentrum voor de zeldzame aandoeningen: erfelijke slechthorendheid en Usher syndroom.

Patiëntenzorg in 2021

In 2021 zijn 162 nieuwe patiënten gezien binnen H&G. Dit aantal is ten opzichte van 2020 iets toegenomen, alhoewel COVID19 nog steeds impact lijkt te hebben, gezien de aantallen in eerdere jaren. Verwezen patiënten, ingedeeld naar leeftijd, 2010-2021:



Otogenetische DNA-diagnostiek in 2021

	Familiaire mutatie		Genspecifiek ¹		WES genpanel ^{2,3}	
	Intern	Extern	Intern	Extern	Intern	Extern
Aantal adviesvragers	75	112	139	145	158	242
Aantal onderzoeken	104	140	142	150	162	258
Aantal opgelost/aangedaan (% opgeloste adviesvragers)	18 (24%)	23 (21%)	20 (14%)	19 (13%)	31 (20%)	55 (23%)
Aantal dragers (% dragers)	20 (27%)	31 (28%)	11 (8%)	15 (10%)	9 (6%)	13 (5%)
Aantal niet opgelost (% niet opgeloste adviesvragers)	29 (39%)	42 (38%)	105 (76%)	107 (74%)	79 (50%)	118 (49%)
Aantal onduidelijke uitslag, mogelijk opgelost ⁴ (% mogelijk opgeloste adviesvragers)	8 (11%)	16 (14%)	3 (2%)	4 (3%)	39 (25%)	56 (23%)
Totaal opgelost (zeker opgelost + mogelijk opgelost) (totaal % opgeloste adviesvragers)	26 (35%)	39 (35%)	23 (17%)	23 (16%)	70 (44%)	111 (46%)

¹ het testen van een specifiek gen

² alleen indexpatiënten

³ exoom sequencing met analyse van >200 genen betrokken bij erfelijke slechthorendheid.

⁴ bevat variant met onduidelijke pathogeniciteit, waarvoor segregatie-analyse is geïndiceerd.

Wetenschappelijk onderzoek in 2021

Aantal publicaties in 2021: 22 (zie achterzijde)

Gemiddelde impact factor: 6,91 (min.- max.: 1.8 – 16.8)*

* Gebaseerd op 5-year impact factor

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Aantal	14	9	14	8	6	22
Gemiddelde Impact factor	3,929	3,944	4,301	5,875	6,29	6,91

In 2021 verkregen subsidies

- Recognition and understanding of sleeping problems associated with retinitis pigmentosa”, *Subsidiegevers*: LSBS, Stichting Beheer het Schild, ANVVB, Stichting Ushersyndroom, RU Afd. Dierfysiologie; **€285.000**
- Ontwikkeling van een allel-specifieke CRISPR-nuclease gentherapie voor laattijdig neurosensorieel gehoorverlies in een gehumaniseerd DFNA9 muismodel (projectnr. G034422N). *Subsidiegevers*: Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen. **€484.000**
- Optimization and pharmacokinetics of allele-specific antisense oligonucleotide therapy for late-onset sensorineural hearing impairment DFNA9. *Subsidiegevers*: Translational Research Grant RNID & Fondation pour l’Audition. **€352.000**
- Getting ready to solve the unsolved for SLC26A4. *Subsidiegever*: RNID. **€11.975**
- Identificatie van modifierende genetische factoren voor *RIPOR2*-geassocieerd gehoorverlies. Heinsius Houbolt fonds. **€150.000**
- **Totaal bedrag in 2021 toegekende subsidies: €1.282.975**

Patenten

- International Patent Application (EP21181836.4): “Allele-specific silencing therapy for DFNA21 using antisense oligonucleotides”, priority date August 09, 2021.

Huidige promovendi

Promovendus	Titel onderzoek (beoogd)	Jaar promotie
Suzanne de Bruijn	Broadening the genomic landscape of sensory disorders	2022
Jeroen Smits	Hereditary hearing loss – about the known and unknown [DOOFNL2 study]	2022
Janine Reurink	Identification and treatment of non-coding <i>USH2A</i> variants underlying Usher syndrome and retinitis pigmentosa	2022
Renske Schellens	Splice modulation therapy for <i>USH2A</i> -associated disease	2022
Merel Stermerdink	Development of minigene augmentation therapy for <i>USH2C</i> -associated disease	2024
Hedwig Velde	DOOFNL 3 study	2024
Sybren Robijn	Hereditary hearing loss and inner ear therapy	2024
Marjolein Thijssen	CI-performance and genetic hearing loss	2024
Jessie Hendricks	Recognition and understanding of sleeping problems associated with retinitis pigmentosa	2025

Bijlage Factsheet Hearing & Genes 2021

Wetenschappelijke publicaties

#	Titel	Auteurs	Journal	5yr IF	Pijler
1	Efficient Generation of Knock-In Zebrafish Models for Inherited Disorders Using CRISPR-Cas9 Ribonucleoprotein Complexes	De Vrieze E, De Bruijn SE, Reurink J, Broekman S, Van de Riet V, Aben M, Kremer H and Van Wijk E.	<i>Int J Mol Sci</i> 2021;22: 9429	6.1	Therapie
2	Zebrafish as a Model to Evaluate a CRISPR/Cas9-Based Exon Excision Approach as a Future Treatment Option for EYS-Associated Retinitis Pigmentosa	Schellens R, de Vrieze E, Graave P, Broekman S, Nagel-Wolfrum K, Peters T, Kremer H, Collin RWJ and Van Wijk E	<i>Int J Mol Sci</i> 2021;22: 9154	6.1	Therapie
3	Genetics, pathogenesis and therapeutic developments for Usher syndrome type 2	Stemerdink M, García-Bohórquez B, Schellens R, Garcia-Garcia G, Van Wijk E, Millan JM	<i>Hum Gen</i> doi: 10.1007/s00439-021-02324-w	5.3	Etiologie
4	Antisense oligonucleotide-based treatment of retinitis pigmentosa caused by USH2A exon 13 mutations	Dulla K, Slijkerman RW, Van Diepen H, Albert S, Dona M, Chan H, Schulkens I, Beumer W, Vorthoren L, Den Besten C, Buil L, Schmidt I, Turunen J, Miao J, Venselaar H, Zang J, Neuhaus S, Peters TA, Broekman S, Pennings RJE, Kremer H, Adamson P, De Vrieze E, Van Wijk E	<i>Mol Ther</i> 2021;29:2441-2455	11.2	Therapie
5	Antisense oligonucleotide-based downregulation of c.151C>T mutant COCH transcripts associated with dominantly inherited hearing impairment DFNA9	De Vrieze E, Peijnenborg J, Cañas Martin J, Martens A, Oostrik J, Van der Heuvel S, Neveling K, Pennings R, Kremer H, van Wijk E	<i>Mol Ther Nucleic Acids</i> 2021;24:274-283	8.3	Therapie
6	Molecular Inversion Probe-Based Sequencing of USH2A Exons and Splice Sites as a Cost-Effective Screening Tool in USH2 and arRP Cases	Reurink J, Dockery A, Oziębto D, Farrar GJ, Oldak M, Ten Brink JB, Bergen AA, Rinne T, Yntema HG, Pennings RJE, van den Born LI, Aben M, Oostrik J, Venselaar H, Plomp AS, Khan MI, van Wijk E, Cremers FPM, Roosing S, Kremer H	<i>Int J Mol Sci</i> 2021;22:6419	6.1	Etiologie
7	Untargeted metabolomics and infrared ion spectroscopy identify biomarkers for pyridoxine-dependent epilepsy	Engelke UFH, van Outersterp R, Merx J, van Geenen FAMG, van Rooij A, Berden G, Huigen MCDG, Kluijtmans LAJ, Peters TMA, Al-Shekaili HH, Leavitt BR, de Vrieze E, Broekman S, van Wijk E, Tseng LA, Kulkarni P, Rutjes FPJT, Mecinović J, Struys EA, Jansen LA, Gospe SM, Mercimek-Andrews S, Hyland K, Willemsen MAAP, Bok LA, van Karnebeek CDM, Wevers RA, Boltje TJ, Oomens J, Martens J, Coene KLM	<i>J Clin Invest</i> 2021;131:e148272	16.8	Etiologie/ Samenwerking
8	Loss of Gap Junction Delta-2 (GJD2) gene orthologs leads to refractive error in zebrafish	Quint WH, Tadema KCD, De Vrieze E, Lukowicz R, Broekman S, Winkelman BHJ, Hoevenaars M, De Gruiter M, Van Wijk E, Schaeffel F, Meester-Smoor M, Miller AC, Willemsen R, Klaver CCW and Iglesias AI	<i>Commun Biol</i> 2021;4:676	6.3	Etiologie/ Samenwerking
9	Attitudes of Potential Participants Towards Potential Gene Therapy Trials in Autosomal Dominant Progressive Sensorineural Hearing Loss	Levie C, Moyaert J, Janssens de Varebeke S, Verdoodt D, Vanderveken OM, Topsakal V, Van Wijk E, de Vrieze E, Pennings R, Van de Berg R, Van Camp G, Ponsaerts P, Van Rompaey V	<i>Otol Neurotol</i> 2021;42:384-389	2.7	Klinisch/ Therapie/ Samenwerking
10	Disease-specific ACMG/AMP guidelines improve sequence variant interpretation for hearing loss.	Patel MJ, DiStefano MT, Oza AM, Hughes MY, Wilcox EH, Hemphill SE, Cushman BJ, Grant AR, Siegert RK, Shen J, Chapin A, Boczek NJ, Schimmenti LA, Nara K, Kenna M, Azaiez H, Booth KT, Avraham KB, Kremer H, Griffith AJ, Rehm HL, Amr SS, Tayoun ANA; ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group.	<i>Genet Med</i> 2021;23:2208-2212	12.4	Etiologie
11	Variants in USP48 encoding ubiquitin hydrolase are associated with autosomal dominant non-syndromic hereditary hearing loss.	Bassani S, Beelen E, Rossel M, Voisin N, Morgan A, Arribat Y, Chatron N, Chrast J, Cocca M, Delprat B, Faletra F, Giannuzzi G, Guex N, Machavoine R, Pradervand S, Smits JJ, van de Kamp JM, Ziegler A, Amati F, Marlin S, Kremer H, Locher H, Maurice T, Gasparini P, Girotto G, Reymond A.	<i>Hum Mol Genet</i> 2021;30:1785-1796	6.1	Etiologie
12	Cochlear supporting cells require GAS2 for cytoskeletal architecture and hearing.	Chen T, Rohacek AM, Caporizzo M, Nankali A, Smits JJ, Oostrik J, Lanting CP, Küçük E, Gilissen C, van de Kamp JM, Pennings RJE, Rakowiecki SM, Kaestner KH, Ohlemiller KK, Oghalai JS, Kremer H, Prosser BL, Epstein DJ.	<i>Dev Cell.</i> 2021;56:1526-1540	12.3	Etiologie
13	AON-based degradation of c.151C>T mutant COCH transcripts associated with dominantly inherited hearing impairment DFNA9.	de Vrieze E, Cañas Martín J, Peijnenborg J, Martens A, Oostrik J, van den Heuvel S, Neveling K, Pennings R, Kremer H, van Wijk E.	<i>Mol Ther Nucleic Acids</i> 2021;24:274-283	8.3	Therapie
14	A novel COCH mutation affects the vWFA2 domain and leads to a relatively mild DFNA9 phenotype.	Smits JJ, van Beelen E, Weegerink NJD, Oostrik J, Huygen PLM, Andy J. Beynon AJ, Lanting CP, Kunst HPM, Schraders M, Kremer H, de Vrieze E, Pennings RJE.	<i>Otol Neurotol</i> 2021;42:e399-e407 .	2.7	Klinisch
15	Novel gene discovery for hearing loss and other routes to increased diagnostic rates	Kremer H.	<i>Hum Genet</i> 2021 Oct 1. doi: 10.1007/s00439-021-02374-0	5.3	Etiologie
16	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.	Janssens de Varebeke SPF, Moyaert J, Fransen E, Bulen B, Neesen C, Devroye K, van de Berg R, Pennings RJE, Topsakal V, Vanderveken O, Van Camp G, Van Rompaey V.	<i>Ear Hear</i> 2021;42:1508-1524.	4.1	Klinisch/ Samenwerking
17	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.	Janssens de Varebeke SPF, Moyaert J, Fransen E, Bulen B, Neesen C, Devroye K, van de Berg R, Pennings RJE, Topsakal V, Vanderveken O, Van Camp G, Van Rompaey V.	<i>Ear Hear</i> 2021;42:1525-1543.	4.1	Klinisch/ Samenwerking
18	Contralateral hearing loss in children with a unilateral enlarged vestibular aqueduct	van Beeck Calkoen EA, Pennings RJE, Smits J, Pegge S, Rotteveel LJC, Merkus P, Verbist BM, Sanchez E, Hensen EF.	<i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> 2021;150:110891.	1.8	Klinisch/ Samenwerking
19	Exploring the missing heritability in subjects with hearing loss, enlarged vestibular aqueducts, and a single or no pathogenic SLC26A4 variant	Smits JJ, de Bruijn SE, Lanting CP, Oostrik J, O’Gorman L, Mantere T, DOOFNL Consortium, Cremers FPM, Roosing S, Yntema HG de Vrieze E, Derks R, Hoischen A, Pegge SAH, Neveling K, Pennings RJE, Kremer H.	<i>Hum Genet</i> 2021 Aug 19 doi: 10.1007/s00439-021-02336-6	5.3	Etiologie/ Klinisch
20	The landscape of autosomal-recessive pathogenic variants in European populations reveals phenotype-specific effects.	Fridman H, Yntema HG Mägi R, Anderson R, Metspalu A, Mezzavila M, Tyler-Smith C, Xue Y, Carmi S, Levy-Lahad E, Gilissen C, Brunner HG.	<i>Am J Hum Genet</i> 2021;108:608-619	12.1	Etiologie
21	The impact of unsolicited findings in clinical exome sequencing, a qualitative interview study.	Van der Schoot V, Viellevoije SJ, Tammer F, Brunner HG Arens Y, Yntema HG Oerlemans AJM.	<i>Eur J Hum Genet</i> 2021;29:930-939	4.4	Etiologie
22	Lessons learned from unsolicited findings in clinical exome sequencing of 16,482 individuals.	Van der Schoot V, Haer-Wigman L, Feenstra I, Tammer F, Oerlemans AJM, Van Koolwijk MPA, van Agt F, Arens YHJM, Brunner HG Vissers LELM, Yntema HG	<i>Eur J Hum Genet</i> 2021; Oct 25 doi: 10.1038/s41431-021-00964-0.	4.4	Etiologie