

Factsheet Hearing & Genes 2022

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. Eén keer per 3 maanden vindt een Usher-werkgroep plaats waarin voortgang van research en zorg met de afdeling Oogheelkunde wordt besproken.

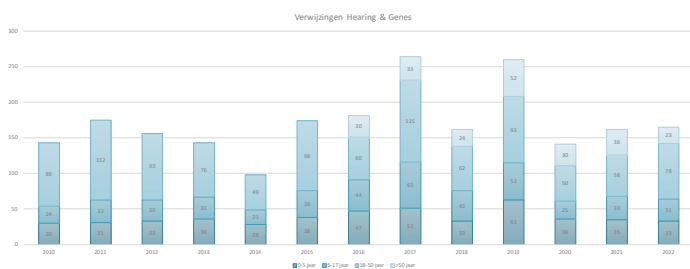
In de Moleculair Otogenetische en Moleculaire Therapie onderzoeksgroepen wordt gezocht naar nieuwe oorzaken van slechthorendheid, het effect van mutaties in genen en wordt de de binnenoorfunctie van nieuwe doofheidsgenen onderzocht. Daarnaast worden genetische therapieën ontwikkeld voor erfelijke slechthorendheid en Usher syndroom met cel-, organoid- en zebrafishmodellen. 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 2022

- Erwin van Wijk is benoemd tot Associate Professor "Molecular Therapies for Otogenetic Disorders"
- Erik de Vrieze is benoemd tot junior Principal Investigator.
- Ronald Pennings benoemd als gasthoogleraar aan de Vrije Universiteit in Brussel.
- Erwin van Wijk en Erik de Vrieze waren guest editors voor Biomolecules; special issue: Inner ear therapeutics. Ronald Pennings en Cris Lanting: guest editors Genes; special issue: Functional Otogenetics
- Hearing & Genes is als expertisecentrum opnieuw erkend door de NFU.
- In 2022 werd Hearing & Genes formeel lid van ERN CRANIO.
- Mirthe Fehrmann is in 2022 gestart als promovendus op de CI-GEN study die eerder door Marjolein Thijssen verricht werd.
- Raymond Schipper is in 2022 gestart als wetenschappelijk coördinator voor clinical trials
- In 2022 is een samenwerking met de TU Twente opgestart ter verbetering van toediening van binnenoorthapeutica aan het binnenoor.
- Janine Reurink is in 2022 gestart als postdoc op het RIPOR2 project.

Patiëntenzorg in 2022



Otogenetische DNA-diagnostiek in 2022

	Familiaire mutatie		Genspecifiek ¹		WES genpanel ^{2,3}	
	Intern	Extern	Intern	Extern	Intern	Extern
Aantal adviesvragers	102	129	105	115	186	241
Aantal onderzoeken	144	162	109	118	196	269
Aantal opgelost/aangedaan (% opgeloste adviesvragers)	24 (24%)	31 (24%)	14 (13%)	10 (9%)	44 (24%)	67 (28%)
Aantal dragers (% dragers)	22 (22%)	43 (33%)	10 (10%)	13 (11%)	10 (5%)	7 (3%)
Aantal niet opgelost (% niet opgeloste adviesvragers)	42 (41%)	40 (31%)	80 (76%)	89 (77%)	90 (48%)	119 (49%)
Aantal onduidelijke uitslag, mogelijk opgelost ⁴ (% mogelijk opgeloste adviesvragers)	14 (14%)	15 (12%)	1 (1%)	3 (3%)	42 (23%)	48 (20%)
Totaal opgelost (zeker opgelost + mogelijk opgelost) (totaal % opgeloste adviesvragers)	38 (37%)	46 (36%)	15 (14%)	13 (11%)	86 (46%)	115 (48%)

¹ het testen van een specifiek gen

² alleen indexpatiënten

³ exom sequencing met analyse van circa 170 genen betrokken bij erfelijke slechthorendheid.

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

Wetenschappelijk onderzoek in 2022

Aantal publicaties in 2022: 20 (zie achterzijde)

Gemiddelde impact factor: 5,628 (min.- max.: 0.349 – 15,579)*

* Gebaseerd op 5-year impact factor

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Aantal	9	14	8	6	22	20
Gemiddelde Impact factor	3,94	4,30	5,88	6,29	6,91	5,63

In 2022 verkregen subsidies

- Preclinical development of antisense oligonucleotide therapy for RIPOR2-associated adult-onset hearing loss. Subsidiegever: RNID, **€222.000,-**
- A proof-of-concept model for genetic inner ear hearing loss: validation of two different patient derived inner ear organoids and treatment with antisense therapy. Subsidiegever: The Novo Nordisk Foundation (NNF), **€307.000,-**
- Development of CRISPR/Cas9-based exon-excision therapy for USH2A-associated retinal disease. Subsidiegever: Stichting Reggeborgh & stichting Ushersyndroom, **€285.000,-**
- Exon-skipping as a future treatment for USH1F-associated retinal disease. Subsidiegever: Stichting Ushersyndroom, **€100.000,-**

Totaal bedrag in 2022 toegekende subsidies: €914.000,-

Patenten

- Antisense oligonucleotides for treatment of USHER 2A. Exons 30-31 (EP22200115) Van Wijk, E. Filing date: 6 oktober 2022.
- Antisense oligonucleotides for treatment of USHER 2A. Exons 39-40 (EP22207524) Van Wijk, E. Filing date: 15 november 2022.
- Antisense oligonucleotides for treatment of USHER 2A. Exon 68 (EP22200065) Van Wijk, E. Filing date: 6 oktober 2022.

Promovendi

Promovendi	Titel onderzoek (beoogd)	Jaar promotie
Suzanne de Bruijn	Broadening the genomic landscape of sensory disorders [cum laude]	18-2-2022
Jeroen Smits	Hereditary hearing loss – about the known and unknown [DOOFNL2 study]	25-3-2022
Janine Reurink	Identification and treatment of non-coding <i>USH2A</i> variants underlying Usher syndrome and retinitis pigmentosa	2023
Renske Schellens	Splice modulation therapy for <i>USH2A</i> -associated disease	2023
Merel Stermerdink	Development of minigene augmentation therapy for <i>USH2C</i> -associated disease	2024
Hedwig Velde	DOOFNL 3 study	2024
Sybrein Robijn	Hereditary hearing loss and inner ear therapy	2024
Mirthe Fehrmann	Cochlear implantation and hereditary hearing loss	2025
Jessie Hendricks	Recognition and understanding of sleeping problems associated with retinitis pigmentosa	2025

Bijlage Factsheet Hearing & Genes 2022

Wetenschappelijke publicaties

#	Titel	Auteurs	Journal	Syr IF	Pijler
1	Usher syndrome type IV: clinically and molecularly confirmed by novel ARSG variants - PubMed (nih.gov)	Velde H, Reurink J, Held S, Li C, Yzer S, Oostrik J, Weeda J, Haer-Wigman, Yntema H, Roosing S, Pauleikhoff L, Lange C, Whelan L, Dockery A, Zhu J, Keegan D, Farrar G, Kremer H, Lanting C, Damme M, Pennings R	Hum Genet. 2022 Nov;141(11):1723-1738. doi: 10.1007/s00439-022-02441-0. 2022 Feb 28	6.099	Klinisch / Etiologie
2	Genetic Hearing Loss Affects Cochlear Processing.	Lanting C, Snik A, Leijendekkers J, Bosman A, Pennings R	Genes (Basel). 2022 Oct 22;13(11). doi: 10.3390/genes13111923. PMID: 36360160	4.474	Klinisch
3	Pathogenic Variants in the COCH Gene That Lead to Hearing Loss and Vestibular Deficit: Update on DFNA9 and Introducing DFN8110	Van Rompaey V, Gommeren H, Bosmans J, Verdoodt D, JanssensdeVarebeke S, de Vrieze E, Pennings R, Van de Berg R, Lammers M, Vanderveken O, Franssen E, Van Camp G, Van Wijk E.	B-ENT 2022; 18: 273-283. DOI: 10.5152/B-ENT.2022.21791	0.349	Klinisch/ Therapie
4	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, Cremers FPM, Roosing S, Yntema HG, de Vrieze E, Derks R, Hoischen A, Pegge SAH, Neveling K, Pennings RJE, Kremer H.	Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):465-484. doi: 10.1007/s00439-021-02336-6. PubMed PMID: 34410491	6.099	Etiologie / Pathogenese / Klinisch
5	Genotype-Phenotype Correlations of Pathogenic COCH Variants in DFNA9: A HuGE Systematic Review and Audiometric Meta-Analysis.	Robijn SMM, Smits JJ, Sezer K, Huygen PLM, Beynon AJ, van Wijk E, Kremer H, de Vrieze E, Lanting CP, Pennings RJE	Biomolecules. 2022 Jan 27;12(2). doi: 10.3390/biom12020220. Review. PubMed PMID: 35204720	6.191	Klinisch
6	Reanalysis of exome negative patients with rare disease: a pragmatic workflow for diagnostic applications.	Schobers G, Schieving JH, Yntema HG, Pennings M, Pfundt R, Derks R, Hofste T, de Wijs I, Wieskamp N, van den Heuvel S, Galbany JC, Gilissen C, Nelen M, Brunner HG, Kleefstra T, Kamsteeg EJ, Willemsen MAAP, Vissers LELM	Genome Med. 2022 Jun 17;14(1):66. doi: 10.1186/s13073-022-01069-z. PMID: 35710456	15.579	Klinisch
7	Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases.	Souche E, Beltran S, Brosens E, Belmont JW, Fossum M, Riess O, Gilissen C, Ardeshirdavani A, Houge G, van Gijn M, Clayton-Smith J, Synofzik M, de Leeuw N, Deans ZC, Dincer Y, Eck SH, van der Crabben S, Balasubramanian M, Graessner H, Sturm M, Firth H, Ferlini A, Nabbout R, De Baere E, Liehr T, Macek M, Matthijs G, Scheffer H, Bauer P, Yntema HG, Weiss MM	Eur J Hum Genet. 2022 Sep;30(9):1017-1021. doi: 10.1038/s41431-022-01113-x. PMID: 35577938	4.833	Klinisch
8	Clinical exome sequencing-Mistakes and caveats.	Corominas J, Smeekens SP, Nelen MR, Yntema HG, Kamsteeg EJ, Pfundt R, Gilissen C	Hum Mutat. 2022 Aug;43(8):1041-1055. doi: 10.1002/humu.24360. PMID: 35191116	5.535	Klinisch
9	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	Eur J Hum Genet. 2022 Feb;30(2):170-177. doi: 10.1038/s41431-021-00964-0. PMID: 34697415	4.833	Klinisch
10	Frequency and origin of the c.2090T>G p.(Leu697Trp) MYO3A variant associated with autosomal dominant hearing loss.	Bueno AS, Nunes K, Dias AMM, Alves LU, Mendes BCA, Sampaio-Silva J, Smits J, Yntema HG, Meyer D, Lezirovitz K, Mingroni-Netto RC	Eur J Hum Genet. 2022 Jan;30(1):13-21. doi: 10.1038/s41431-021-00891-0. PMID: 33953343	4.833	Etiologie
11	Minigene-Based Splice Assays Reveal the Effect of Non-Canonical Splice Site Variants in USH2A.	Reurink J, Oostrik J, Aben M, Ramos MG, van Berkel E, Oldak M, van Wijk E, Kremer H, Roosing S, Cremers FPM	Int J Mol Sci. 2022 Nov 1; 23(21):13343. doi: 10.3390/ijms232113343. PMID: 36362125	6.628	Etiologie
12	Affinity purification of in vivo assembled whirlin-associated protein complexes from the zebrafish retina.	Schellens RTW, Slijkerman RWN, Hettterschijt L, Peters TA, Broekman S, Clemént A, Westerfield M, Phillips JB, Boldt K, Kremer H, De Vrieze E, Van Wijk E	J Proteomics. 2022 Aug 30; 266:104666. doi: 10.1016/j.jprot.2022.104666. PMID: 35788411	4.064	Pathogenese / Fundamenteel
13	Scrutinizing pathogenicity of the USH2A c.2276 G > T; p.(Cys759Phe) variant.	Reurink J, de Vrieze E, Li CHZ, van Berkel E, Broekman S, Aben M, Peters T, Oostrik J, Neveling K, Venselaar H, Ramos MG, Gilissen C, Astuti GDN, Galbany JC, van Lith-Verhoeven JJC, Ockeloen CW, Haer-Wigman L, Hoyng CB, Cremers FPM, Kremer H, Roosing S, van Wijk E	NPJ Genom Med. 2022 Jun 7; 7(1):37. doi: 10.1038/s41525-022-00306-z. PMID: 35672333	6.922	Pathogenese
14	Altering gene expression using antisense oligonucleotide therapy for hearing loss.	Robillard KN, de Vrieze E, van Wijk E, Lentz JJ	Hear Res. 2022 Dec; 426:108523. doi: 10.1016/j.heares.2022.108523. PMID: 35649738	4.2	Therapie
15	Dawn and dusk peaks of outer segment phagocytosis, and visual cycle function require Rab28.	Moran AL, Carter SP, Kaylor JJ, Jiang Z, Broekman S, Dillon ET, Gómez Sánchez A, Minhas SK, van Wijk E, Radu RA, Travis GH, Carey M, Blacque OE, Kennedy BN	FASEB J. 2022 May; 36(5):e22309. doi: 10.1096/fj.202101897R. PMID: 35471581	6.103	Pathogenese / Fundamenteel
16	The zebrafish cohesin protein Sgo1 is required for cardiac function and eye development.	Kamel SM, Broekman S, Tessadori F, van Wijk E, Bakkers J	Dev Dyn. 2022 Aug;251(8):1357-1367. doi: 10.1002/dvdy.468. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35275424	3.535	Pathogenese / Fundamenteel
17	Generation of Humanized Zebrafish Models for the In Vivo Assessment of Antisense Oligonucleotide-Based Splice Modulation Therapies.	Schellens R, de Vrieze E, Slijkerman R, Kremer H, van Wijk E	Methods Mol Biol. 2022; 2434:281-299. doi: 10.1007/978-1-0716-2010-6_19. PMID: 35213025	N/A	Therapie
18	Genetics of Hearing Impairment.	Kremer H, Del Castillo I	Genes (Basel). 2022 May 11;13(5):852. doi: 10.3390/genes13050852. PMID: 35627237	4.474	Etiologie
19	Novel gene discovery for hearing loss and other routes to increased diagnostic rates.	Kremer H.	Hum Genet. 2022 Apr;141(3-4):383-386. doi: 10.1007/s00439-021-02374-0. PMID: 34599370	6.099	Etiologie
20	Genetics, pathogenesis and therapeutic developments for Usher syndrome type 2.	Stemerdink M, García-Bohórquez B, Schellens R, García-García G, Van Wijk E, Millan JM	Hum Genet. 2022 Apr; 141(3-4):737-758. doi: 10.1007/s00439-021-02324-w. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34331125	6.099	Therapie