

Etablierung eines weltweit zugänglichen Registers für die auditorische Synaptopathie DFNB9 (OTOF)

Zusammenfassung

Die autosomal rezessiv vererbte auditorische Synaptopathie DFNB9 wird durch Mutationen im *OTOF*-Gen ausgelöst und äußert sich in den meisten Fällen durch eine angeborene Taubheit mit fehlender BERA aber erhaltenen otoakustischen Emissionen. In selteneren Fällen ist ein Restgehör vorhanden, wenn auch mit deutlicher Einschränkung des Sprachverstehens, teilweise mit pathologischer Hörermüdung und/oder Abhängigkeit des Hörens von der Körpertemperatur. Ursächlich ist eine Störung der Freisetzung und/oder des Wiederauffüllens der glutamatgefüllten Vesikel an der Synapse der inneren Haarzelle bei Fehlen des haarzellspezifischen Proteins Otoferlin. Mehrere tierexperimentelle Studien und erste Studien am Menschen zeigen die prinzipielle Machbarkeit einer Wiederherstellung des Hörens durch eine virusvermittelte Gentherapie.

Um die klinische Forschung voranzutreiben haben wir eine Datenbank in der Software „RedCap“ etabliert, in die Betroffene, deren Angehörige und Ärzt*innen in pseudonymisierter Form in deutscher oder englischer Sprache Informationen zum Phänotyp, Genotyp und Vererbungsmuster eintragen können. Der Studienleitung ist es – entsprechendes elektronisch dokumentiertes Einverständnis vorausgesetzt – eine Kontaktaufnahme zu einzelnen Individuen möglich.

Das bei ClinicalTrials.org registrierte Register ermöglicht einen besseren Überblick über die Häufigkeit und Ausprägungen von DFNB9, über Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und über den Erfolg verschiedener Behandlungsstrategien, sowie eine bessere Einbeziehung Betroffener in die Forschung.

Die auditorische Synaptopathie DFNB9

Die erste beschriebene und häufigste Form der genetisch bedingten auditorischen Synaptopathie DFNB9 wird durch Mutationen im *OTOF*-Gen verursacht, welches für das Otoferlin-Protein kodiert [1]. Seit der Erstbeschreibung wurden fast 300 krankheitsverursachende *OTOF*-Varianten identifiziert. Die Prävalenz schwankt in verschiedenen Populationen, DFNB9 kann bis zu ca. 5% der Fälle von angeborener Taubheit verursachen [2]. Bei den objektiven audiometrischen Untersuchungen ist die auditorische Synaptopathie durch erhaltene otoakustische Emissionen bei gleichzeitigem Fehlen von BERA-Antworten und Stapediusreflexen gekennzeichnet. Dadurch kann bei Nutzung der OAE-Messungen im Neugeborenen-Hörscreening fälschlicherweise zu unauffälligen Befunden kommen. Die meisten DFNB9-Patient*innen sind klinisch vollständig taub. Bei den wenigen Patient*innen mit signifikant erhaltenem Restgehör ist das Sprachverstehen aufgrund einer pathologischen Hörermüdung eingeschränkt, so dass eine Hörgeräteversorgung wenig erfolgreich ist. Hingegen kann das ursächliche Funktionsdefizit mit gutem Erfolg durch ein Cochlea-Implantat umgangen werden (Übersicht in [3]).

Otoferlin spielt eine entscheidende Rolle bei der synaptischen Signalübertragung zwischen den inneren Haar sinneszellen auf die Neurone des N. cochlearis. Diskutiert werden Funktionen als Kalziumsensor für die Fusion [4], [5], [6], beim Auffüllen des Vesikelpools [7], [8], [9] und in der Exozytose-Endozytose-Kopplung [10], [11], [12]. Aufgrund des klar definierten Defekts und der relativ geringen Cochlea-Degeneration [13] wurde *OTOF* früh als vielversprechendes Ziel für die Entwicklung von Gentherapien identifiziert (Übersicht in [14]). Sehr schnell nach den vielversprechenden präklinischen Studien zur virusvermittelten Gentherapie an *Otof*-Knockout-Mäusen [15], [16], [17] wurden kürzlich fünf klinische Studien (NCT05901480, ChiCTR2200063181, NCT05821959, NCT05788536, SENS-501) begonnen. Die ersten publizierten Ergebnisse sind sehr vielversprechend [18], [19], aber Längsschnittdaten über die anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit fehlen noch (Übersicht in [20], [21]).

Das OTOF-Register

Begleitend zu unserem umfangreichen grundlagenwissenschaftlichen Forschungsprogramm zu den Krankheitsmechanismen von DFNB9 haben wir nun ein Otoferlin-

Barbara Vona^{1,2}

Bernd Wollnik²

Tobias Moser¹

Nicola Strenzke^{1,3}

1 Universitätsmedizin
Göttingen, Institut für
Auditorische
Neurowissenschaften,
Göttingen, Deutschland

2 Universitätsmedizin
Göttingen, Institut für
Humangenetik, Göttingen,
Deutschland

3 Universitätsmedizin
Göttingen, Klinik für HNO-
Heilkunde, Göttingen,
Deutschland

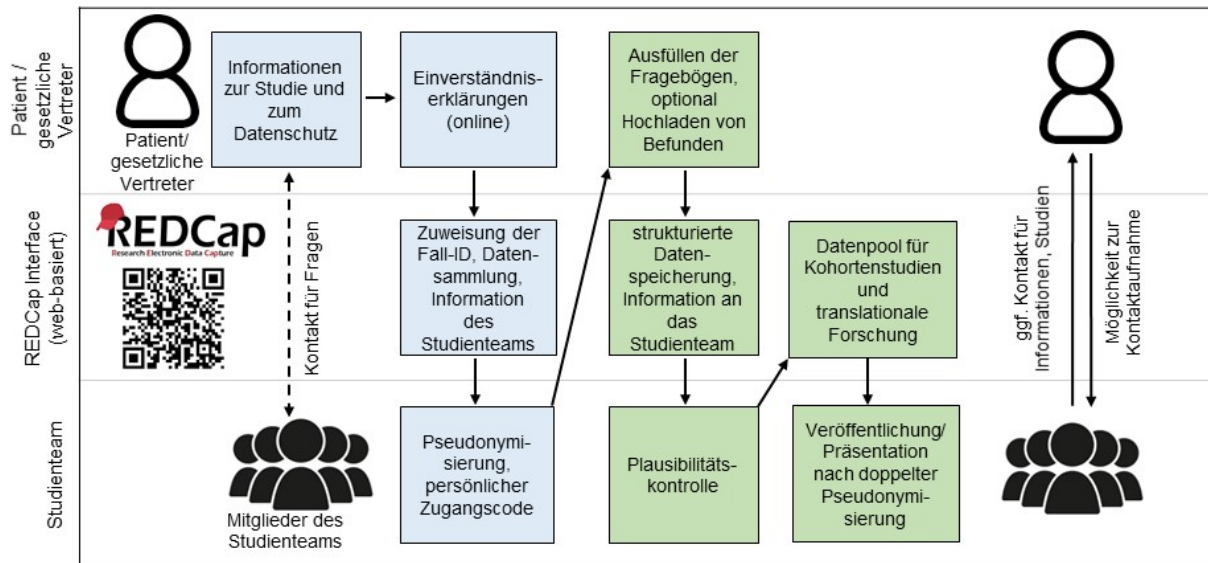


Abbildung 1: Workflow in der OTOF-Registerstudie: Zwei getrennte Datenbanken enthalten die Daten zur Patienten-Identifikation (blau) bzw. die klinischen und genetischen Daten (grün).

Register aufgebaut, welches die translationale Forschung erleichtern soll. Wir benötigen einen umfassenderen Einblick in die Vielfalt der OTOF-Varianten und ihre entsprechenden klinischen Verläufe (Genotyp-Phänotyp-Korrelation), umfassende Datensätze zum natürlichen Krankheitsverlauf und systematische Datenerhebungen zu den Erfolgen verschiedener Behandlungsmöglichkeiten. Weiterhin ist gezielte Forschung zu den Fällen von Temperatur-sensitivem Hörverlust und zur genaueren Charakterisierung der pathologischen Hörermüdung bei DFNB9 notwendig. Die Möglichkeit der Kontaktaufnahme zu den Probanden ist wichtig für die Untersuchung von Langzeitverläufen und die Rekrutierung von Probanden für neue Studien. Es entsteht aber auch die Möglichkeit, die Betroffenen direkt über neue Erkenntnisse zu informieren, in die Planung neuer Studien einzubeziehen, und untereinander zu vernetzen.

Das Register wird auf einer lokal installierten REDCap-Datenbank betrieben, die von der Arbeitsgruppe für Biometrie, Datenmanagement und Informatik in klinischen Studien an der Universitätsmedizin Göttingen gehostet wird. Um die Datensicherheit zu gewährleisten, besteht die Struktur aus zwei Datenbanken, in denen die patientenidentifizierbaren Informationen (blau in Abbildung 1) von den klinischen und genetischen Daten (grün in Abbildung 1) getrennt sind. Das Einwilligungsverfahren beginnt mit dem Zugriff auf die Otoferlin-Registerseite über die Website des Instituts für Auditorische Neurowissenschaften (https://www.auditory-neuroscience.uni-goettingen.de/otoferlin_registry.html). Diese Seite enthält Studieninformationen und Einverständniserklärungen für Erwachsene, Eltern, Jugendliche und Kinder. Nach Abschluss des vollständig digitalen Einwilligungsverfahrens und Angabe der persönlichen Daten erhalten die Teilnehmer über eine verschlüsselte E-Mail einen teilnehmerspezifischen Link und Zugangscode für den persönlichen Zugang zum Registerfragebogen. Diese Struktur garantiert die strikte Trennung von persönlichen und medizinischen

Informationen. In strukturierter Weise werden Fragen zum Genbefund, Krankheitsverlauf und zur Familiengeschichte sowie zur Hörrehabilitation gestellt. Audiometrische Befunde können in verschiedenen Formaten, u.a. als PDF oder JPG hochgeladen werden, dabei müssen persönliche Informationen zuvor unkenntlich gemacht werden. Alle Daten werden von der Studienleitung auf Vollständigkeit und Einhaltung der Datenschutzrichtlinien überprüft. Die Teilnehmer haben über ihren persönlichen Link jederzeit die Möglichkeit, die von ihnen übermittelten Daten zu überprüfen und zu ändern und werden ermuntert, die Ergebnisse von Verlaufskontrollen hochzuladen. Sie erhalten auch Kopien aller übermittelten Einverständniserklärungen und Registerdaten für ihre Unterlagen. Vor einer Veröffentlichung erfolgt eine zweite Pseudonymisierung.

Soweit wir wissen, ist dieses Gen-spezifische Register das erste für eine isolierte Form der Hörbehinderung. Durch die zweisprachige Umsetzung werden speziell deutschsprachige, aber auch internationale Teilnehmer angesprochen.

Aktuell planen wir ein Update, welches es ermöglicht, die klinischen Ergebnisse von Patienten zu verfolgen, die sich einer Gentherapie für Otoferlin unterzogen haben. Damit soll in Ergänzung zu den Studienprotokollen eine unabhängige Auswertung ermöglicht werden, die die standardisierte Auswertung in den Studienprotokollen ergänzt, vergleicht und weiterverfolgt, auch nach Zulassung der entsprechenden Medikamente. Darüber hinaus wollen wir das Engagement der Gemeinschaft fördern, indem wir Teilnehmer ansprechen, die sich bereit erklärt haben, erneut kontaktiert zu werden. Wir stellen uns vor, dass das Register als Plattform für die Förderung von patientenorientierter Forschung, Interessenvertretung und Zusammenarbeit dient. Alle bisher registrierten Teilnehmer haben sich explizit auch für die Möglichkeit für eine erneute Kontaktaufnahme und die Verteilung von Aufklärungs- oder Informationsmaterial entschieden. Wir

planen die Organisation eines Otoferlin-Symposiums für die Teilnehmer und ihre Familien, um die Otoferlin-Forschung gemeinsam zu diskutieren. Dabei möchten wir die Erfahrungen der Patienten und ihrer Familien nutzen, die unserer Meinung nach die wahren Experten für Otoferlin-assoziierte Synaptopathie und die Hauptakteure bei der Entwicklung von zukünftigen Otoferlin-Therapien sind.

Schließlich unterstreichen wir mit dem Register die Bedeutung von Gentests in der Routinediagnostik der Schwerhörigkeit. Die gesicherte genetische Diagnose durch die Identifizierung von pathogenen *OTOF*-Varianten ist das einzige Kriterium für die Teilnahme am Register, aber auch für die Teilnahme an klinischen Studien, insbesondere für kausal wirkende Therapieansätze.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Register ein leistungsfähiges Instrument zur Verbesserung unseres Verständnisses der Varianten und klinischen Merkmale ist, die mit *OTOF*-assoziierte Hörbehinderung in Verbindung stehen. Es wird die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp erleichtern und eine Echtzeitbewertung der therapeutischen Modalitäten ermöglichen. Darüber hinaus wird das Register als Plattform für die Einbindung der *OTOF*-Patientengemeinschaft dienen, die Zusammenarbeit bei der Patientenvertretung fördern und unsere eigenen klinischen *OTOF*-Studien erleichtern. Das Studiendesign kann als Vorlage für ähnliche Projekte genutzt werden.

Weitere Informationen und Ressourcen

Wenn Sie mehr über das Otoferlin-Register erfahren oder sich für die Teilnahme an der Studie anmelden möchten, besuchen Sie bitte https://www.auditory-neuroscience.uni-goettingen.de/otoflerin_registry.html. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Genehmigung: 17/8/22) und ist auf ClinicalTrials.gov unter der ID NCT05946057 registriert.

Für klinische Fragen zur Diagnostik und Therapie von DFNB9 steht Prof. Dr. Nicola Strenzke (nicola.strenzke@med.uni-goettingen.de) zur Verfügung, für allgemeine Fragen zur Gendiagnostik Prof. Dr. Bernd Wollnik (bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de).

Anmerkungen

Konferenzpräsentation

Dieser Kurzbeitrag wurde bei der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie präsentiert und als Abstract veröffentlicht [22].

Danksagung

Wir danken den Mitgliedern des Instituts für Humangenetik Leipzig für produktive Diskussionen in den frühen Planungsphasen. Wir danken Thomas Asendorf und den Mitgliedern der klinischen Studieneinheit und der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen für die konstruktive Zusammenarbeit.

Finanzierung

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Exzellenzstrategie EXC 2067/1-390729940 (an T.M. und B.W.), dem DFG Heisenberg-Programm STR 1027/5-1 406266759 (an N.S.) und der DFG VO 2138/7-1 469177153 (an B.V.) gefördert.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N, El-Zir E, Loiselet J, Petit C. A mutation in *OTOF*, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet.* 1999 Apr;21(4):363-9. DOI: 10.1038/7693
2. Vona B, Rad A, Reisinger E. The Many Faces of DFNB9: Relating *OTOF* Variants to Hearing Impairment. *Genes (Basel).* 2020 Nov 26;11(12):1411. DOI: 10.3390/genes11121411
3. Moser T, Starr A. Auditory neuropathy—neural and synaptic mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2016 Mar;12(3):135-49. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.10
4. Roux I, Safieddine S, Nouvian R, Grati M, Simmler MC, Bahloul A, Perfettini I, Le Gall M, Rostaing P, Hamard G, Triller A, Avan P, Moser T, Petit C. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell.* 2006 Oct 20;127(2):277-89. DOI: 10.1016/j.cell.2006.08.040
5. Johnson CP, Chapman ER. Otoferlin is a calcium sensor that directly regulates SNARE-mediated membrane fusion. *J Cell Biol.* 2010 Oct 4;191(1):187-97. DOI: 10.1083/jcb.201002089
6. Michalski N, Goutman JD, Auclair SM, Boutet de Monvel J, Tertrais M, Emptoz A, Parrin A, Nouaille S, Guillon M, Sachse M, Ciric D, Bahloul A, Hardelin JP, Sutton RB, Avan P, Krishnakumar SS, Rothman JE, Dulon D, Safieddine S, Petit C. Otoferlin acts as a Ca²⁺ sensor for vesicle fusion and vesicle pool replenishment at auditory hair cell ribbon synapses. *Elife.* 2017 Nov 7;6:e31013. DOI: 10.7554/eLife.31013
7. Pangrsic T, Lasarow L, Reuter K, Takago H, Schwander M, Riedel D, Frank T, Tarantino LM, Bailey JS, Strenzke N, Brose N, Müller U, Reisinger E, Moser T. Hearing requires otoferlin-dependent efficient replenishment of synaptic vesicles in hair cells. *Nat Neurosci.* 2010 Jul;13(7):869-76. DOI: 10.1038/nn.2578
8. Vogl C, Cooper BH, Neef J, Wojcik SM, Reim K, Reisinger E, Brose N, Rhee JS, Moser T, Wichmann C. Unconventional molecular regulation of synaptic vesicle replenishment in cochlear inner hair cells. *J Cell Sci.* 2015 Feb 15;128(4):638-44. DOI: 10.1242/jcs.162099

9. Strenzke N, Chakrabarti R, Al-Moyed H, Müller A, Hoch G, Pangrsic T, Yamanbaeva G, Lenz C, Pan KT, Auge E, Geiss-Friedlander R, Urlaub H, Brose N, Wichmann C, Reisinger E. Hair cell synaptic dysfunction, auditory fatigue and thermal sensitivity in otoferlin Ile515Thr mutants. *EMBO J.* 2016 Dec 1;35(23):2519-35. DOI: 10.15252/embj.201694564
10. Duncker SV, Franz C, Kuhn S, Schulte U, Campanelli D, Brandt N, Hirt B, Fakler B, Blin N, Ruth P, Engel J, Marcotti W, Zimmermann U, Knipper M. Otoferlin couples to clathrin-mediated endocytosis in mature cochlear inner hair cells. *J Neurosci.* 2013 May 29;33(22):9508-19. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5689-12.2013
11. Jung S, Maritzen T, Wichmann C, Jing Z, Neef A, Revelo NH, Al-Moyed H, Meese S, Wojcik SM, Panou I, Bulut H, Schu P, Ficner R, Reisinger E, Rizzoli SO, Neef J, Strenzke N, Haucke V, Moser T. Disruption of adaptor protein 2 μ (AP-2 μ) in cochlear hair cells impairs vesicle reloading of synaptic release sites and hearing. *EMBO J.* 2015 Nov 3;34(21):2686-702. DOI: 10.15252/embj.201591885
12. Kroll J, Jaime Tobón LM, Vogl C, Neef J, Kondratiuk I, König M, Strenzke N, Wichmann C, Milosevic I, Moser T. Endophilin-A regulates presynaptic Ca²⁺ influx and synaptic vesicle recycling in auditory hair cells. *EMBO J.* 2019 Mar 1;38(5):e100116. DOI: 10.15252/embj.2018100116
13. Stalman U, Franke AJ, Al-Moyed H, Strenzke N, Reisinger E. Otoferlin Is Required for Proper Synapse Maturation and for Maintenance of Inner and Outer Hair Cells in Mouse Models for DFNB9. *Front Cell Neurosci.* 2021 Jul 14;15:677543. DOI: 10.3389/fncel.2021.677543
14. Kleinlogel S, Vogl C, Jeschke M, Neef J, Moser T. Emerging Approaches for Restoration of Hearing and Vision. *Physiol Rev.* 2020 Oct 1;100(4):1467-525. DOI: 10.1152/physrev.00035.2019
15. Akil O, Dyka F, Calvet C, Emptoz A, Lahlou G, Nouaille S, Boutet de Monvel J, Hardelin JP, Hauswirth WW, Avan P, Petit C, Safieddine S, Lustig LR. Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Mar 5;116(10):4496-501. DOI: 10.1073/pnas.1817537116
16. Al-Moyed H, Cepeda AP, Jung S, Moser T, Kügler S, Reisinger E. A dual-AAV approach restores fast exocytosis and partially rescues auditory function in deaf otoferlin knock-out mice. *EMBO Mol Med.* 2019 Jan;11(1):e9396. DOI: 10.15252/emmm.201809396
17. Rankovic V, Vogl C, Dörje NM, Bahader I, Duque-Afonso CJ, Thirumalai A, Weber T, Kusch K, Strenzke N, Moser T. Overloaded Adeno-Associated Virus as a Novel Gene Therapeutic Tool for Otoferlin-Related Deafness. *Front Mol Neurosci.* 2021 Jan 7;13:600051. DOI: 10.3389/fnmol.2020.600051
18. Lv J, Wang H, Cheng X, Chen Y, Wang D, Zhang L, Cao Q, Tang H, Hu S, Gao K, Xun M, Wang J, Wang Z, Zhu B, Cui C, Gao Z, Guo L, Yu S, Jiang L, Yin Y, Zhang J, Chen B, Wang W, Chai R, Chen ZY, Li H, Shu Y. AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. *Lancet.* 2024 May 25;403(10441):2317-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02874-X
19. Qi J, Tan F, Zhang L, Lu L, Zhang S, Zhai Y, Lu Y, Qian X, Dong W, Zhou Y, Zhang Z, Yang X, Jiang L, Yu C, Liu J, Chen T, Wu L, Tan C, Sun S, Song H, Shu Y, Xu L, Gao X, Li H, Chai R. AAV-Mediated Gene Therapy Restores Hearing in Patients with DFNB9 Deafness. *Adv Sci (Weinh).* 2024 Mar;11(11):e2306788. DOI: 10.1002/advs.202306788
20. Moser T, Chen H, Kusch K, Behr R, Vona B. Gene therapy for deafness: are we there now? *EMBO Mol Med.* 2024 Apr;16(4):675-7. DOI: 10.1038/s44321-024-00058-6
21. Strenzke N. A cure for deafness? *Med.* 2024 Apr 12;5(4):285-7. DOI: 10.1016/j.medj.2024.02.007
22. Strenzke N, Vona B, Wollnik B, Moser T. Etablierung eines weltweit zugänglichen Registers für die auditorische Synaptopathie DFNB9 (OTOF). In: Deutsche Gesellschaft für Audiologie e.V. 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie. Aalen, 06.-08.03.2024. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2024. Doc150. DOI: 10.3205/24dga150

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Nicola Strenzke
Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Auditorische Neurowissenschaften und Klinik für HNO-Heilkunde, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Deutschland
Nicola.Strenzke@med.uni-goettingen.de

Bitte zitieren als

Vona B, Wollnik B, Moser T, Strenzke N. Etablierung eines weltweit zugänglichen Registers für die auditorische Synaptopathie DFNB9 (OTOF). *GMS Z Audiol (Audiol Acoust).* 2024;6:Doc21. DOI: 10.3205/zaud000056, URN: urn:nbn:de:0183-zaud0000566

Artikel online frei zugänglich unter

<https://doi.org/10.3205/zaud000056>

Veröffentlicht: 27.11.2024

Copyright

©2024 Vona et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Establishment of a globally accessible registry for auditory synaptopathy DFNB9 (OTOF)

Abstract

The autosomal recessive inherited auditory synaptopathy DFNB9 is caused by mutations in the *OTOF* gene and manifests itself in most cases as congenital deafness with absent ABR but preserved otoacoustic emissions. In rarer cases, residual hearing is present, albeit with significant impairment of speech comprehension, sometimes with pathological hearing fatigue and/or dependence of hearing on body temperature. The cause is a disturbance in the release and/or replenishment of the glutamate-filled vesicles at the synapse of the inner hair cell in the absence of the hair cell-specific protein otoferlin. Several animal studies and initial studies in humans show the feasibility in principle of restoring hearing through virus-mediated gene therapy. In order to advance clinical research, we have established a “RedCap” database in which patients, their relatives and doctors can enter information on phenotype, genotype and inheritance patterns in pseudonymized format. The study scientists can also contact the participants – provided they have given their consent in electronic format. The study is listed in ClinicalTrials.org and will enable a better overview of the incidence and clinical patterns of DFNB9, including genotype–phenotype correlations, the success of different treatments, as well as patient involvement in research.

Barbara Vona^{1,2}**Bernd Wollnik²****Tobias Moser¹****Nicola Strenzke^{1,3}**

1 University Medical Center
Göttingen, Institute for
Auditory Neuroscience,
Göttingen, Germany

2 University Medical Center
Göttingen Institute of Human
Genetics, Göttingen,
Germany

3 University Medical Center
Göttingen, Department of
Otolaryngology, Göttingen,
Germany

Auditory synaptopathy DFNB9

The first described and most prevalent form of inherited auditory synaptopathy DFNB9 arises from mutations in the *OTOF* gene which encodes the otoferlin protein [1]. Since its initial description, nearly 300 disease-causing variants in *OTOF* have been identified. The prevalence of DFNB9 varies between population and reaches up to 5% of cases of congenital deafness [2]. DFNB9 is an auditory synaptopathy, characterized by the presence of otoacoustic emissions despite absent ABRs and stapedial reflexes. In this constellation, deafness may remain undetected by newborn hearing screening when OAE are used as a diagnostic tool. The majority of DFNB9 patients are profoundly deaf. In the few patients with significant residual hearing, speech comprehension is limited by auditory fatigue, and benefit from hearing aids is limited. In contrast, the causal functional deficit can be successfully bypassed when using a cochlear implant for hearing rehabilitation (reviewed in [3]).

Otoferlin, a multi-C2-domain protein, plays a crucial role in the synaptic transmission between sensory inner hair cells and spiral ganglion neurons. Its functions include calcium sensing for fusion [4], [5], [6], vesicle replenishment [7], [8], [9] and exocytosis-endocytosis coupling [10], [11], [12]. Due to the clearly defined defect and

the relatively mild degenerative changes [13], *OTOF* has emerged as a promising target for gene therapy development (review in [14]). Soon after successful pre-clinical studies demonstrating the feasibility of virus-mediated gene therapy in *Otof* knockout mouse models [15], [16], [17], five clinical studies (NCT05901480, ChiCTR2200063181, NCT05821959, NCT05788536, SENS-501) were initiated. The published preliminary results are promising [18], [19], but data regarding the long-term efficacy and safety are still missing (reviewed in [20], [21]).

The OTOF registry

Inspired by our continued basic science research on Otoferlin and the translational potential, we have now developed an otoferlin registry to promote translational studies. We need a broader knowledge on genotype–phenotype correlations, on the natural history of the disease, and on the success of different treatment modalities. We need to be able to re-contact to ask for follow-up data and to recruit them to studies, e.g. to specifically characterize temperature sensitive hearing loss associated with DFNB9 and auditory fatigue. We would like to be able to directly contact patients, and to inform them about new discoveries, to involve them in the planning

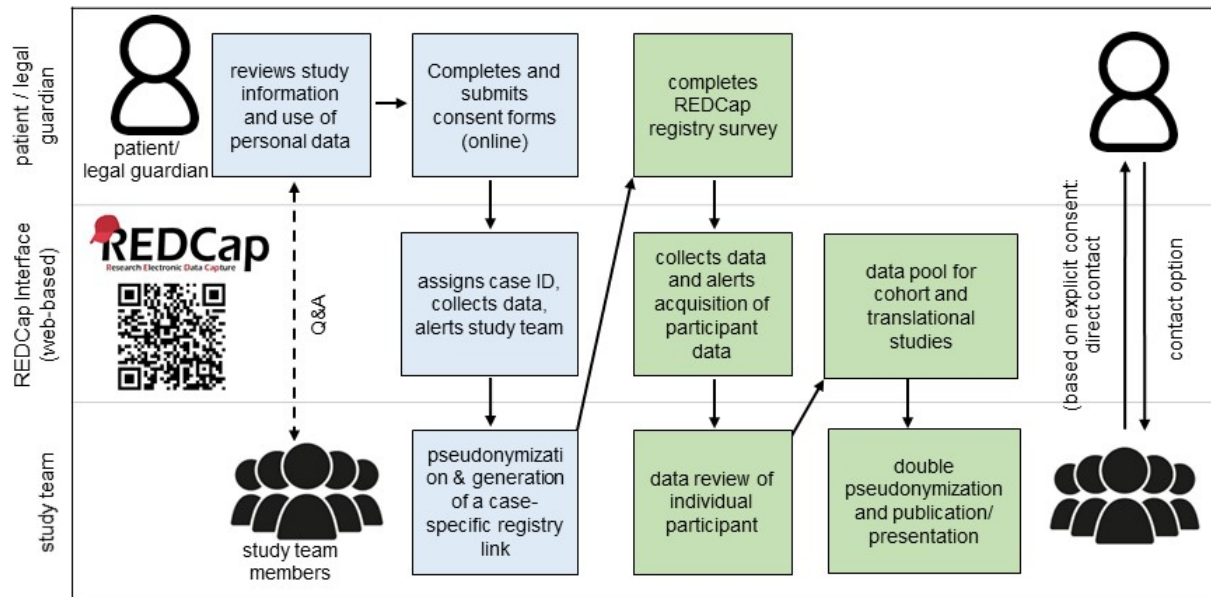


Figure 1: Workflow of the OTOF registry. The two registry databases separate patient-identifiable information (blue) from clinical and genetics data (green).

of new studies, and to establish connections with and among them.

The registry operates on a locally installed REDCap database hosted by the working group for Biometry, Data Management and Informatics in Clinical Studies at the University Medical Center Göttingen. To ensure data security, the structure comprises two databases, separating patient-identifiable information (blue in Figure 1) from clinical and genetics data (green in Figure 1). The consent procedure begins by accessing the Otoferlin Registry section through the Institute for Auditory Neuroscience website (https://www.auditory-neuroscience.uni-goettingen.de/otoferlin_registry_en.html). This page contains study information and consent forms for adults, parents, adolescents, and children. Following completion of the fully digital consent procedure and provision of personal information, participants receive a participant-specific link and access code via an encrypted email for personal access to the registry questionnaire. This structure guarantees the strict separation of personal and medical information. The structured questionnaire comprises questions regarding the genetic test results, disease course, family history, and hearing rehabilitation. Genetic and audiometric tests should be uploaded as a variety of possible file types such as PDF or JPG after removal of personal identifiers. All data is checked for completeness and adherence to data protection rules by the study coordinator. Participants are able to review and amend their submitted data and submit updates or additional audiometry over time using the same personal link. They also receive copies of all transmitted consent forms and registry data for their records. A second pseudonymization is applied prior to publication of data.

To our knowledge, this gene-specific registry represents the first for an isolated form of hearing impairment. The bilingual implementation attracts German- and English-speaking participants.

We currently plan an update to track the results of gene therapy. This will enable an independent evaluation that supplements, compares and follows up upon the standardised evaluation in the study protocols and after the corresponding treatments have been approved. Additionally, we aim to foster community engagement by reaching out to participants who have indicated their willingness to be recontacted. We envision the registry serving as a platform for advancing patient-centred research, advocacy and collaborative efforts. All participants who registered so far have explicitly signed up for the option to be recontacted and to receive educational or informational materials. One exciting prospect on our agenda is the organization of an otoferlin symposium for participants and their families. This event will provide an opportunity to discuss otoferlin research collaboratively, leveraging the expertise of patients and their families, who we believe are the true experts of otoferlin-associated synaptopathy and the primary stakeholders in the development of future approved otoferlin therapies.

Finally, we underscore the importance of genetic testing in the routine diagnostic work-up of patients with hearing impairment for which a hereditary cause may be possible. A genetic diagnosis, established through the identification of variants in *OTOF*, serves as the sole eligibility criterion for participation in the registry, but is also crucial for the participation in clinical trials, especially regarding causative treatment approaches.

In conclusion, we foresee the registry as a powerful tool for enhancing our understanding of the variants and clinical characteristics associated with *OTOF*-associated hearing impairment. It will facilitate genotype-phenotype correlations and enable real-time assessment of therapeutic modalities. Moreover, the registry will serve as a platform for engaging the *OTOF* patient community, fostering collaboration for patient advocacy and facilitating

our own *OTOF* clinical trials. The study design can also serve as a template for similar projects.

Further information and resources

To learn more about the otoferlin registry or for patient enrolment, please visit https://www.auditory-neuroscience.uni-goettingen.de/otoferlin_registry_en.html. This study was approved by the Ethics Committee of the University Medical Center Göttingen (Approval: 17/8/22) and is registered on ClinicalTrials.gov under ID NCT05946057. Prof. Dr. Nicola Strenzke (nicola.strenzke@med.uni-goettingen.de) is available for clinical questions on the diagnosis and treatment of DFNB9, and Prof. Dr. Bernd Wollnik (bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de) for general questions on genetic diagnostics.

Notes

Conference presentation

This contribution was presented at the 26th Annual Conference of the German Society of Audiology and published as an abstract [22].

Acknowledgements

We thank members of the Institute of Human Genetics Leipzig for productive discussions in the early planning stages of our registry. We thank Thomas Asendorf and members of the clinical trials unit and ethics commission at the University Medical Center Göttingen for the constructive collaboration.

Funding

This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy EXC 2067/1-390729940 (to T.M. and B.W.), the DFG Heisenberg program STR 1027/5-1 grant 406266759 (to N.S.) and the DFG VO 2138/7-1 grant 469177153 (to B.V.).

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N, El-Zir E, Loiselet J, Petit C. A mutation in *OTOF*, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet.* 1999 Apr;21(4):363-9. DOI: 10.1038/7693
2. Vona B, Rad A, Reisinger E. The Many Faces of DFNB9: Relating *OTOF* Variants to Hearing Impairment. *Genes (Basel).* 2020 Nov 26;11(12):1411. DOI: 10.3390/genes11121411
3. Moser T, Starr A. Auditory neuropathy—neural and synaptic mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2016 Mar;12(3):135-49. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.10
4. Roux I, Safieddine S, Nouvian R, Grati M, Simmler MC, Bahloul A, Perfettini I, Le Gall M, Rostaing P, Hamard G, Triller A, Avan P, Moser T, Petit C. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell.* 2006 Oct 20;127(2):277-89. DOI: 10.1016/j.cell.2006.08.040
5. Johnson CP, Chapman ER. Otoferlin is a calcium sensor that directly regulates SNARE-mediated membrane fusion. *J Cell Biol.* 2010 Oct 4;191(1):187-97. DOI: 10.1083/jcb.201002089
6. Michalski N, Goutman JD, Auclair SM, Boutet de Monvel J, Tertrais M, Emptoz A, Parrin A, Nouaille S, Guillon M, Sachse M, Ciric D, Bahloul A, Hardelin JP, Sutton RB, Avan P, Krishnakumar SS, Rothman JE, Dulon D, Safieddine S, Petit C. Otoferlin acts as a Ca²⁺ sensor for vesicle fusion and vesicle pool replenishment at auditory hair cell ribbon synapses. *Elife.* 2017 Nov 7;6:e31013. DOI: 10.7554/eLife.31013
7. Pangrsic T, Lasarow L, Reuter K, Takago H, Schwander M, Riedel D, Frank T, Tarantino LM, Bailey JS, Strenzke N, Brose N, Müller U, Reisinger E, Moser T. Hearing requires otoferlin-dependent efficient replenishment of synaptic vesicles in hair cells. *Nat Neurosci.* 2010 Jul;13(7):869-76. DOI: 10.1038/nn.2578
8. Vogl C, Cooper BH, Neef J, Wojcik SM, Reim K, Reisinger E, Brose N, Rhee JS, Moser T, Wichmann C. Unconventional molecular regulation of synaptic vesicle replenishment in cochlear inner hair cells. *J Cell Sci.* 2015 Feb 15;128(4):638-44. DOI: 10.1242/jcs.162099
9. Strenzke N, Chakrabarti R, Al-Moyed H, Müller A, Hoch G, Pangrsic T, Yamanbaeva G, Lenz C, Pan KT, Auge E, Geiss-Friedlander R, Urlaub H, Brose N, Wichmann C, Reisinger E. Hair cell synaptic dysfunction, auditory fatigue and thermal sensitivity in otoferlin Ile515Thr mutants. *EMBO J.* 2016 Dec 1;35(23):2519-35. DOI: 10.15252/embj.201694564
10. Duncker SV, Franz C, Kuhn S, Schulte U, Campanelli D, Brandt N, Hirt B, Fakler B, Blin N, Ruth P, Engel J, Marcotti W, Zimmermann U, Knipper M. Otoferlin couples to clathrin-mediated endocytosis in mature cochlear inner hair cells. *J Neurosci.* 2013 May 29;33(22):9508-19. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5689-12.2013
11. Jung S, Maritzen T, Wichmann C, Jing Z, Neef A, Revelo NH, Al-Moyed H, Meese S, Wojcik SM, Panou I, Bulut H, Schu P, Ficner R, Reisinger E, Rizzoli SO, Neef J, Strenzke N, Haucke V, Moser T. Disruption of adaptor protein 2μ (AP-2μ) in cochlear hair cells impairs vesicle reloading of synaptic release sites and hearing. *EMBO J.* 2015 Nov 3;34(21):2686-702. DOI: 10.15252/embj.201591885
12. Kroll J, Jaime Tobón LM, Vogl C, Neef J, Kondratiuk I, König M, Strenzke N, Wichmann C, Milosevic I, Moser T. Endophilin-A regulates presynaptic Ca²⁺ influx and synaptic vesicle recycling in auditory hair cells. *EMBO J.* 2019 Mar 1;38(5):e100116. DOI: 10.15252/embj.2018100116
13. Stalmann U, Franke AJ, Al-Moyed H, Strenzke N, Reisinger E. Otoferlin Is Required for Proper Synapse Maturation and for Maintenance of Inner and Outer Hair Cells in Mouse Models for DFNB9. *Front Cell Neurosci.* 2021 Jul 14;15:677543. DOI: 10.3389/fncel.2021.677543
14. Kleinlogel S, Vogl C, Jeschke M, Neef J, Moser T. Emerging Approaches for Restoration of Hearing and Vision. *Physiol Rev.* 2020 Oct 1;100(4):1467-525. DOI: 10.1152/physrev.00035.2019

15. Akil O, Dyka F, Calvet C, Emptoz A, Lahlou G, Nouaille S, Boutet de Monvel J, Hardelin JP, Hauswirth WW, Avan P, Petit C, Safieddine S, Lustig LR. Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Mar 5;116(10):4496-501. DOI: 10.1073/pnas.1817537116
16. Al-Moyed H, Cepeda AP, Jung S, Moser T, Kügler S, Reisinger E. A dual-AAV approach restores fast exocytosis and partially rescues auditory function in deaf otoferlin knock-out mice. *EMBO Mol Med*. 2019 Jan;11(1):e9396. DOI: 10.15252/emmm.201809396
17. Rankovic V, Vogl C, Dörje NM, Bahader I, Duque-Afonso CJ, Thirumalai A, Weber T, Kusch K, Strenzke N, Moser T. Overloaded Adeno-Associated Virus as a Novel Gene Therapeutic Tool for Otoferlin-Related Deafness. *Front Mol Neurosci*. 2021 Jan 7;13:600051. DOI: 10.3389/fnmol.2020.600051
18. Lv J, Wang H, Cheng X, Chen Y, Wang D, Zhang L, Cao Q, Tang H, Hu S, Gao K, Xun M, Wang J, Wang Z, Zhu B, Cui C, Gao Z, Guo L, Yu S, Jiang L, Yin Y, Zhang J, Chen B, Wang W, Chai R, Chen ZY, Li H, Shu Y. AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2317-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02874-X
19. Qi J, Tan F, Zhang L, Lu L, Zhang S, Zhai Y, Lu Y, Qian X, Dong W, Zhou Y, Zhang Z, Yang X, Jiang L, Yu C, Liu J, Chen T, Wu L, Tan C, Sun S, Song H, Shu Y, Xu L, Gao X, Li H, Chai R. AAV-Mediated Gene Therapy Restores Hearing in Patients with DFNB9 Deafness. *Adv Sci (Weinh)*. 2024 Mar;11(11):e2306788. DOI: 10.1002/advs.202306788
20. Moser T, Chen H, Kusch K, Behr R, Vona B. Gene therapy for deafness: are we there now? *EMBO Mol Med*. 2024 Apr;16(4):675-7. DOI: 10.1038/s44321-024-00058-6
21. Strenzke N. A cure for deafness? *Med*. 2024 Apr 12;5(4):285-7. DOI: 10.1016/j.medj.2024.02.007
22. Strenzke N, Vona B, Wollnik B, Moser T. Etablierung eines weltweit zugänglichen Registers für die auditorische Synaptopathie DFNB9 (OTOF). In: Deutsche Gesellschaft für Audiologie e.V. 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie. Aalen, 06.-08.03.2024. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2024. Doc150. DOI: 10.3205/24dga150

Corresponding author:

Prof. Dr. Nicola Strenzke
University Medical Center Göttingen, Dept. of
Otolaryngology and Institute for Auditory Neuroscience,
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Germany
Nicola.Strenzke@med.uni-goettingen.de

Please cite as

Vona B, Wollnik B, Moser T, Strenzke N. Etablierung eines weltweit zugänglichen Registers für die auditorische Synaptopathie DFNB9 (OTOF). *GMS Z Audiol (Audiol Acoust)*. 2024;6:Doc21. DOI: 10.3205/zaud000056, URN: urn:nbn:de:0183-zaud0000566

This article is freely available from

<https://doi.org/10.3205/zaud000056>

Published: 2024-11-27

Copyright

©2024 Vona et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.