

两例耳聋病例中 MARVELD2 基因变异的遗传学分析

李洁¹, 苏维娜², 林倩¹, 张奇舒¹, 侯成¹, 杨振娇¹, 相丽丽¹

1. 山东第一医科大学附属济南妇幼保健院 耳鼻喉科及听力筛查诊治中心, 山东 济南 250001

2. 山东师范大学 校医院, 山东 济南 250014

摘要:目的 使用高通量测序技术对两例耳聋患者及家系成员进行耳聋基因测序, 探讨其可能的遗传学病因。方法 回顾性分析方法对两例先证者及家系成员进行病史采集、体格检查、听力学评估, 并进行耳聋基因检测和遗传学分析。结果 两家系先证者均为双耳极重度感音神经性耳聋, 未合并其他系统性异常或综合征性表现, 基因检测结果为两家系先证者均存在 MARVELD2 基因纯合/复合杂合致病变异。家系 A 先证者检出 c.1331+1G>A 纯合变异, 变异来源于其父母; 家系 B 先证者检出 c.1331+1G>A/c.782G>A (p.Gly261Glu) 复合杂合变异, 并将 c.1331+1G>A 杂合变异遗传至其女儿。结论 MARVELD2 基因功能丧失型变异可以导致先天性重度感音神经性耳聋, MARVELD2 基因的检测对耳聋基因的筛查、诊断、以及产前遗传学咨询具有重要意义。

关键词: 耳聋; MARVELD2 基因; 遗传学; 高通量测序技术; 重度感音神经性耳聋

中图分类号: R764.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)04-0128-07

引用格式: 李洁, 苏维娜, 林倩, 等. 两例耳聋病例中 MARVELD2 基因变异的遗传学分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(4):128-134. LI Jie, SU Weina, LIN Qian, et al. Genetic Analysis of MARVELD2 Gene Variants in Two Deafness Cases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(4):129-134.

Genetic analysis of MARVELD2 gene variants in two deafness cases

LI Jie¹, SU Weina², LIN Qian¹, ZHANG Qishu¹, HOU Cheng¹, YANG Zhenjiao¹, XIANG Lili¹

1. Department of Otolaryngology & Hearing Screening Diagnosis and Treatment Center, Jinan Maternity And Child Care Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250001, Shandong, China

2. Department of School Infirmary, Shandong Normal University, Jinan 250014, Shandong, China

Abstract: Objective Next generation sequencing technology was used to investigate the potential genetic causes of deafness in two probands and their families. **Methods** A retrospective analysis was conducted on two probands and their family members. This analysis included collecting medical histories, performing physical examinations, conducting audiological evaluations, and performing genetic testing and analysis for deafness. **Results** Both probands exhibited bilateral profound sensorineural hearing loss and had no other systemic abnormalities or syndromic features. Genetic testing revealed pathogenic variants in the MARVELD2 gene in both probands, either homozygous or compound heterozygous. The proband in family A carried a homozygous c.1331+1G>A variant that she inherited from her parents. The proband in family B carried compound heterozygous variants c.1331+1G>A/c.782G>A (p.Gly261Glu) and transmitted the heterozygous c.1331+1G>A variant to her daughter. **Conclusion** This study strengthens the evidence that loss-of-function variants in the MARVELD2 gene can cause profound sensorineural hearing loss. Testing for the MARVELD2 gene is significant for screening, diagnosing, and providing prenatal genetic counseling for deafness.

Key words: Deafness; MARVELD2 gene; Genetic; Next generation sequencing technology; Severe sensorineural hearing loss

耳聋是人类最常见的感觉障碍之一, 其致病机制具有高度复杂性。非综合征性耳聋 (non-syndromic hearing loss, NSHL) 作为一类临床异质性疾病, 其表型特征可通过遗传模式、发病年龄、听力学特征及病程进展等进行系统分类。流行病学研究表

明, 超过 60% 的儿童期 NSHL 由遗传因素引起^[1]。目前全球共鉴定了 115 个常染色体隐性非综合征性耳聋 (autosomal recessive non-syndromic hearing loss, ARNSHL) 相关基因 (<http://hereditaryhearing-loss.org>, 2025 年 4 月 17 日)。其中位于 5q13.2 染

染色体区域的 MARVELD2 基因 (DFNB49 基因座) 对维持内耳屏障功能及正常听觉生理至关重要^[2]。现有文献报道的 MARVELD2 基因致病变异地理分布涵盖巴基斯坦、伊朗、中国及罗马人群^[3-12], 且中国人群的报道逐年增多。

本研究基于高通量测序技术对山东地区 2 个耳聋患者及家系成员进行遗传学分析, 结果显示家系 A 先证者携带 MARVELD2 基因 c.1331+1G>A 纯合变异, 其双亲均为该位点杂合携带者; 家系 B 先证者存在 c.1331+1G>A/c.782G>A (p.Gly261Glu) 复合杂合变异。上述发现拓展了 MARVELD2 基因的致病变异谱, 为耳聋家系的遗传咨询与精准防控提供新的分子证据。

1 病例资料

1.1 研究对象

家系 A 成员 2 代共 4 人, 先证者表现为双耳极重度感音神经性听力损失, 其他人员表现为听力正常。家系 B 成员 3 代共 9 人, 先证者与其配偶均为听力损失患者, 其女与其父母和其胞姐表现为听力正常, 先证者表现为双耳极重度感音神经性听力损失。本研究已通过山东第一医科大学附属济南妇幼保健院伦理委员会的批准 (KY R-25-006), 家系成员签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料采集

回顾性收集遗传相关病史等临床资料, 如先证者基本信息、母亲孕前高危因素及孕期情况、家族史和实验室检查等。由临床医师对两家系全部成员进行体格检查, 并采集耳聋家系各个成员的外周静脉血 3 mL 于 EDTA 抗凝管中, 4 °C 保存和运输, 以便进行后续的检测工作。

1.2.2 高通量测序及生物信息学分析

利用 QIAamp DNA 提取试剂盒从外周血的白细胞中提取基因组 DNA (Qiagen, 上海, 中国), 通过酶消化法将全基因组 DNA 片段化, 利用生物素化捕获探针 (迈基诺, 北京, 中国) 对听力损失相关 406 个基因的外显子及外显子上下游 20 bp 的区域进行富集, 构建目标基因组文库。利用 DNBSEQ-T7 测序仪 (华大基因, 深圳, 中国) 进行双端测序。利用 BWA 软件将 FASTQ 文件映射到人类参考基因组 (hg19), 使用 Sentieon 软件参数驱动程序检测 SNP 和 Indel 的变异。使用 ANNOVAR ([http://annovar.](http://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/)

[openbioinformatics.org/en/latest/](http://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/)) 对识别出的 SNP/Indel 变异进行注释, 关联 1000 genome、ESP6500、dbSNP、EXAC、HGMD。使用 SpliceAI、dbSNV AdaBoost、PhastCons100way 等生物信息学工具对变异位点的剪接影响及保守性进行预测, 并利用 PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>)、Mutation Taster (<https://www.mutationtaster.org/>)、AlphaFold (<https://alphafold.com/>) 和 PyMOL 等软件评估变异对蛋白功能的潜在影响。参照美国医学遗传学与基因组学学会/分子病理学协会 (American College of Medical Genetics and Genomics/ Association for Molecular Pathology, ACMG/AMP) 于 2015 年联合发布的序列变异分类指南, 对变异的致病性进行综合评估。

1.2.3 Sanger 测序验证

使用 PrimerPremier v5.0 软件。设计 MARVELD2 基因 c.1331+1G>A 变异位点所在外显子序列上、下游区域特异性引物, 正向引物序列为 5'-CACCTGATCTTCTTCCTC-3', 反向引物序列为 5'-GGGAAATCAGCTTATCTTAT-3'。DNA 采用贝克曼自动化工作站 (Beckman Coulter, Inc) 进行 PCR 扩增, 使用 ABI3130XL 测序仪 (Applied Biosystems) 进行毛细管电泳测序。使用 Mutation Surveyor 软件将参考序列和原始数据进行比对分析。

2 结果

2.1 临床表现

2.1.1 家系 A 先证者 (II-2)

6 岁, 女, 出生后听力筛查未通过。4 月龄听力学评估: 声导纳 1 000 Hz: 左耳 A 型、右耳 C 型。瞬态诱发性耳声发射 (Transiently Evoked Otoacoustic Emissions, TEOAE) 双侧未通过。短声脑干诱发电位 (click auditory brainstem response, c-ABR; dB nHL) 左耳 75、右耳 75。确诊双耳重度感音神经性听力损失。9 月龄听力学随访结果: TEOAE 双侧未通过。声导纳 226 Hz: 左耳 A 型、右耳 A 型。c-ABR (dB nHL): 左耳 100、右耳 90; 骨导 c-ABR (dB nHL): 左耳 50、右耳 50。多频听觉稳态反应 (auditory steady-state responses, ASSR; 500、1 000、2 000、4 000 Hz, dB nHL): 左耳阈值分别为 90、90、80、80; 右耳阈值分别为 90、80、80、80。视觉强化反应 (visual reinforcement audiometry, VRA; 500、

1 000、2 000、4 000 Hz, dB HL):左耳阈值分别为 85、80、80、90;右耳阈值分别为 85、95、85、85。颞骨 CT 平扫未见明显异常。MRI 平扫:耳、脑未见明显异常,确诊为双耳极重度感音神经性听力损失。视力正常,出生时眼底病筛查未见异常,儿保发育科查体生长发育未见明显异常,无耳毒性药物使用史。3 岁时佩戴双耳助听器并进行言语康复,6 岁门诊要求进行基因检测,就诊时简单交流可,复杂性句子不能完成,口齿不清明显。6 岁 3 月龄行人工耳蜗植入,目前未开机。先证者父亲(I-1)与母亲(I-2)听力正常,无耳毒性药物使用史,否认近亲婚配。其胞姐未行基因检测,听力正常。家系图谱见图 1A。

2.1.2 家系 B 先证者(II-2)

36 岁,女,孕 26 周就诊于听力门诊,G2P1,行耳聋基因遗传咨询。18 岁听力学检查结果:DPOAE 双侧未通过,c-ABR(dB nHL)双耳 98 无波形引出。头脉冲实验(Video Head Impulse Test, VHIT)结果:双侧半规管反应正常。声导抗(226 Hz)左耳 A 型、右耳 A 型。纯音测听(0.5、1、2、4、8 kHz,

dB HL)左耳阈值分别为 75、90、100、105、120 未引出,100 未引出;右耳阈值 80、90、100、105、120 未引出,100 未引出。c-ABR:95dB nHL 双侧未引出波形,双侧未见明显耳蜗微音电位波形分化。前庭诱发肌源性电位(Vestibular Evoked Myogenic Potential, VEMP)结果:颈肌前庭诱发肌源性电位(cervical VEMP, cVEMP)双耳均可见 P1、N1 分化。眼肌前庭诱发肌源性电位(ocular VEMP, oVEMP)双侧均未见明显波形分化。助听器效果评估:单音节词言语识别率(79 dB HL,最大给声强度下):左耳 10%、右耳 0%;单音节词言语辨别率(79 dB HL,最大给声强度下):左耳 4%、右耳 0%。确诊为双耳极重度感音神经性听力损失。视力未见异常,智力正常,无其他系统异常,否认耳毒性药物使用史,无听力损失家族史。其配偶(II-1)亦患有先天性听力损失;其女(III-1)9 岁,听力正常;其父母未行基因检测,听力正常,否认近亲婚配;其胞姐未行基因检测,听力正常。家系图谱见图 1B。

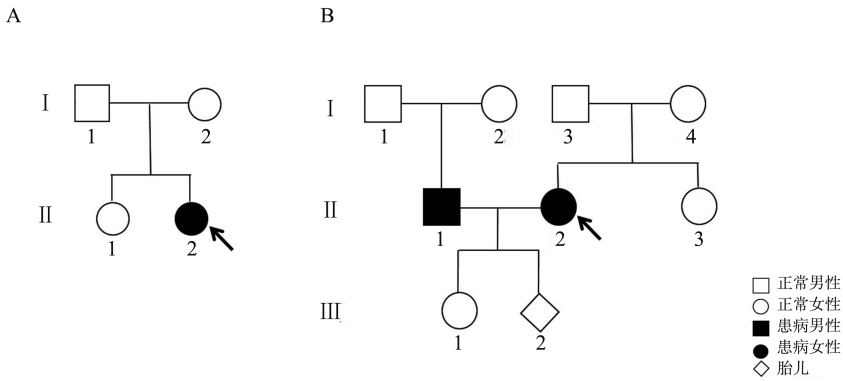


图 1 遗传性耳聋家系图谱(箭头所指方向为先证者)
Figure 1 Familial pedigree of hereditary deafness(the arrow shows proband)

2.2 高通量测序与 sanger 测序结果以及生物信息学分析

2.2.1 家系 A 先证者(II-2)

携带 MARVELD2(NM_001038603.3):c.1331+1G>A 纯合变异,见表 1。Sanger 测序验证显示,其父母(I-1 与 I-2)均在该位点呈杂合状态,见图 2。根据人类基因组变异协会(Human Genome Variation Society, HGVS)命名规范,该变异位于第 4 内含子与第 4 外显子交界处的剪接供体位点(+1 位点),可能导致异常 RNA 剪接。由于该位点的改变可能影响剪接过程并干扰正常的翻译阅读框,其对蛋白产物的具体影响尚无法明确预测,故蛋白水平

表述为 p.?. 此类变异极有可能导致异常剪接,如外显子跳跃、前移或后移等,从而导致阅读框移位或早期终止, MARVELD2 是已知与常染色体隐性非综合征性耳聋(DFNB49)相关的功能丧失型变异敏感基因,因此该变异符合 PVS1(Very Strong)证据等级;此变异在 gnomAD(v4.1.0)(https://gnomad.broadinstitute.org/)数据库中的人群频率为 0.001%(东亚人群未有频率),符合 PM2(Supporting)证据等级;多种生物信息学工具一致预测此变异破坏正常剪接。根据 ACMG/AMP 指南, MARVELD2(NM_001038603.3):c.1331+1G>A 变异符合致病性(Pathogenic)。

MARVELD2 基因 c.782G>A (p.Gly261Glu) 变异为错义突变, 导致编码蛋白第 261 位甘氨酸 (Gly) 替换为谷氨酸 (Glu)。PolyPhen-2 预测显示 p.Gly261Glu 具有高度可能的有害性 (Score = 0.999), 且该位点在多个物种中保守, 见图 3 (A、B)。通过构建野生型与突变体三维结构模型, 评估 Gly261Glu 点突变对蛋白结构的影响, 并在 PyMOL 中行结构比对, 发现第 261 位点由小的非极性甘氨酸突变为带负电的大侧链谷氨酸, 导致该区域结构发生局部重排, 可能对蛋白的功能产生潜在影响, 见图 3(C)。该变异在 gnomAD (v4.1.0) 数据库中总体人群频率为 0.000%, 在东亚人群中频率为 0.016%, 支持其为潜在致病变异。根据 ACMG/AMP 指南, 该变异在人群数据库中缺失或极低频率, 符合 PM2 支持性 (Supporting) 证据等级。值得

注意的是, 该变异在东亚人群中的低频率可能提示区域性“创始者效应 (founder effect)”, 但尚需更多证据支持。根据 ACMG/AMP 指南以及 ClinGen Sequence Variant Interpretation (SVI) 工作组关于 PM3 证据的细化补充^[13], 该变异符合 PM3_Strong 证据等级 (累积分值 ≥ 2.0)。多个生物信息学预测工具 (PolyPhen-2、SIFT、Revel、FATHMM 等) 对该变异的有害性预测结果存在差异, 未能在 ClinGen 推荐的框架 (2022 年 ClinGen 对于 PP3/BP4 标准的临床使用建议)^[14] 下达到 PP3 使用要求, 因此 PP3 证据不予采用。综上, MARVELD2 (NM_001038603.3):c.782G>A (p.Gly261Glu) 变异符合 VUS (Variant of Uncertain Significance) 分类标准 (PM3_S+PM2_P), 偏向可能致病 (Likely Pathogenic)。

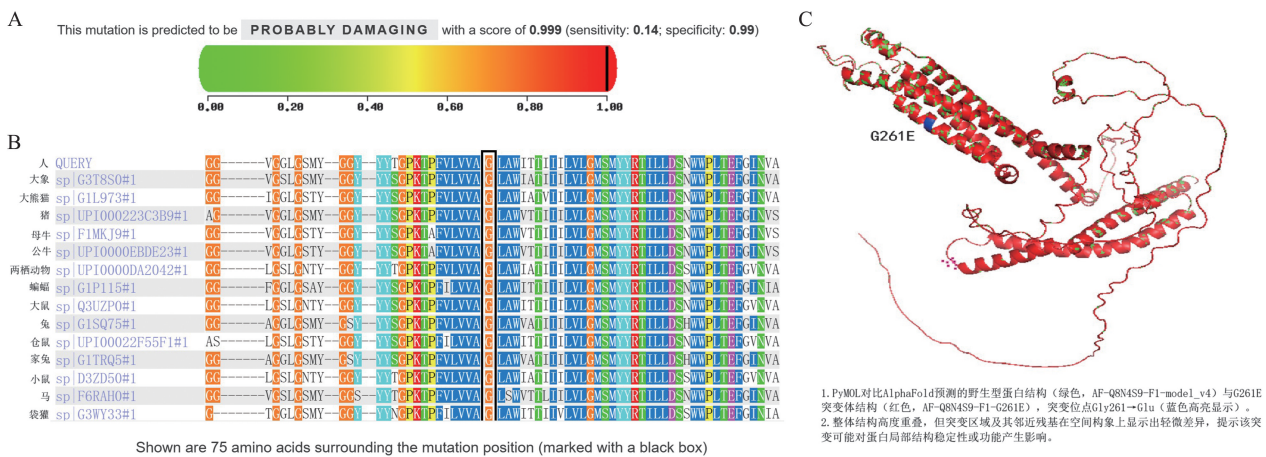


图 3 MARVELD2 基因 c.782G>A (p.Gly261Glu) 变异的有害性、保守性与蛋白结构比对分析
A: PolyPhen-2 预测显示 p.Gly261Glu 具有高度可能有害性 (Score=0.999); B: MARVELD2 基因第 261 位氨基酸在多物种中的保守性分析; C: MARVELD2 基因野生型与 G261E 突变蛋白结构的比对图

Figure 3 Analysis of the Pathogenicity, Conservation, and Protein Structural Alignment of the MARVELD2 Gene c.782G>A (p.Gly261Glu) Variant
A: PolyPhen-2 prediction indicates that the p.Gly261Glu mutation is highly likely to be deleterious (Score = 0.999); B: Conservation analysis of amino acid position 261 in the MARVELD2 gene across multiple species; C: Structural comparison of wild-type and G261E mutant of MARVELD2

3 讨论

人类 MARVELD2 基因包含 7 个外显子, 编码三胞蛋白 (tricellulin), 此蛋白由 558 个氨基酸序列组成, 主要集中在包括耳蜗支持细胞、毛细胞和血管纹边缘细胞在内的所有组织上皮细胞的三胞紧密连接 (cellular tight-junction, tTJ) 中, 也较少存在于双胞紧密连接 (bicellular tight-junction, bTJ) 中。在 tTJ 中, 三胞蛋白提供三个上皮细胞之间的连接, 因此在形成上皮屏障以阻止细胞外离子和溶质的流动方面发挥关键作用, 这对于维持内耳液体的离子组成和正常的听力功能至关重要^[2]。在

Corti 器中, 三胞连接具有复杂的结构, 其特征是一个类似拉链的长脊, 垂直于顶端表面。已知闭合蛋白的 C 端结构域与支架蛋白 ZO-1 结合, 从而控制其靶向细胞-细胞连接, 三胞蛋白包含与 ZO-1 结合所需的所有结构元件和几个特定的表面残基^[15-16]。因此人类 MARVELD2 基因变异可能导致非综合征性、双侧、语前中重度至极重度耳聋^[2-3]。

迄今为止, MARVELD2 基因变异致病位点共 15 个, 其中 c.1331+1G>A 纯合变异导致非综合征性耳聋仅在 2008 年^[3] 和 2020 年^[10] 报道过, 并且最常见的变异位点是 c.1331+2T>C^[17], 见表 3。本次在我国首次发现 MARVELD2 基因 c.1331+1G>A

纯合变异导致双耳极重度感音神经性听力损失,为 国内先天性听力损失的遗传学病因提供了新证据。

表 3 MARVELD2 基因致病变异总结
 Table 3 Summary of pathogenic variants in MARVELD2

变异位点	家系来源国家/地区	文献	听力损失严重程度
c.1331+2T>C	巴基斯坦	Riazuddin S, et al. 2006 ^[2]	双侧,中度至重度
	捷克	Nayak G, et al. 2015 ^[7]	双侧,中度至重度
	斯洛伐克	Šafka Brožková D, et al. 2012 ^[4]	双侧,中度至重度
	斯洛伐克	Mašindová I, et al. 2015 ^[6]	双侧,重度至极重度
c.1331-1G>A	巴基斯坦	Riazuddin S, et al. 2006 ^[2]	双侧,极重度
c.1331+2delTGAG	巴基斯坦	Riazuddin S, et al. 2006 ^[2]	双侧,中度至重度
c.1498C>T	巴基斯坦	Riazuddin S, et al. 2006 ^[2]	双侧,重度至极重度
Exons4-5deletion	巴基斯坦	Nayak G, et al. 2015 ^[7]	双侧,中度至极重度
c.1543delA	伊朗	Babanejad M, et al. 2012 ^[5]	双侧,极重度
c.1555delinsAA	伊朗	Taghipour-Sheshdeh A, et al. 2018 ^[8]	双侧,中度至重度
c.949C>G	中国	Zheng J, et al. 2019 ^[9]	—
c.772G>A	中国	Zheng J, et al. 2019 ^[9]	—
c.730G>A	中国	Zheng J, et al. 2019 ^[9]	—
c.1006C>T	中国	Zheng J, et al. 2019 ^[9]	—
c.1325C>G	中国	Shi X, et al. 2024 ^[11]	双侧,极重度
c.663G>A	中国	Huang C, et al. 2024 ^[12]	双侧,极重度
	巴基斯坦	Chishti et al. 2008 ^[3]	双侧,极重度
	伊朗	Sadeghi Z, et al. 2020 ^[10]	—
	中国	Shi X, et al. 2024 ^[11]	双侧,重度至极重度
c.1331+1G>A	中国	Huang C, et al. 2024 ^[12]	双侧,重度至极重度
		This article	双侧,极重度
		Shi X, et al. 2024 ^[11]	双侧,轻度至中度
c.782G>A	中国	This article	双侧,极重度

本研究发现,尽管家系 B 的先证者(36 岁)与武汉^[10]报道的先证者(9 岁)携带相同的 MARVELD2 基因复合杂合变异(c.1331+1G>A/c.782G>A),然而其听力损失严重程度存在极重度听力损失到轻中度听力损失的差异。其不同临床表现可能与年龄相关的内耳退行性变、听力损失的进行性进展以及细胞损伤积累等因素有关。此外,抗氧化相关或耳蜗发育基因等修饰基因的存在,DNA 甲基化、非编码 RNA 调控等表观遗传机制可能在不同个体中不同程度地调控 MARVELD2 基因或其通路相关基因表达,间接影响该变异的临床表现。外显率差异、内耳代偿能力、可能存在的继发性病理过程等因素共同构成了其表型多样性的复杂背景,提示相同基因型下听力损失表型的变异性具有复杂的遗传与非遗传基础。

综上所述,MARVELD2 基因变异可导致不同程度的听力损失,鉴于其机制尚未完全阐明,亟待通过构建细胞模型及动物模型进行进一步研究分析。随着二代测序的应用,MARVELD2 基因致病变异在中国人群中的报道逐年增多,提示该变异在我国

存在一定规模的携带群体,因此 MARVELD2 基因致病变异的检测对耳聋基因的筛查、诊断、以及产前遗传学咨询具有重要意义。

参考文献:

- [1] Schmuziger N, Veraguth D, Probst R. Das allgemeine Neugeborenenhörscreening-eine stille Revolution [J]. Praxis, 2008, 97(19): 1015-1021. doi:10.1024/1661-8157.97.19.1015
- [2] Riazuddin S, Ahmed ZM, Fanning AS, et al. Tricellulin is a tight-junction protein necessary for hearing[J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(6): 1040-1051. doi:10.1086/510022
- [3] Chishti MS, Bhatti A, Tamim S, et al. Splice-site mutations in the TRIC gene underlie autosomal recessive non-syndromic hearing impairment in Pakistani families[J]. J Hum Genet, 2008, 53(2): 101-105. doi:10.1007/s10038-007-0209-3
- [4] Brožková DŠ, Laštůvková J, Štěpánková H, et al. DFNB49 is an important cause of non-syndromic deafness in Czech Roma patients but not in the general Czech population[J]. Clin Genet, 2012, 82(6): 579-582. doi:10.

- 1111/j.1399-0004.2011.01817.x
- [5] Babanejad M, Fattahi Z, Bazazzadegan N, et al. A comprehensive study to determine heterogeneity of autosomal recessive nonsyndromic hearing loss in Iran [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(10): 2485-2492. doi: 10.1002/ajmg.a.35572
- [6] Mašindová I, Šoltýsová A, Varga L, et al. MARVELD2 (DFNB49) mutations in the hearing impaired Central European Roma population: prevalence, clinical impact and the common origin [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124232. doi:10.1371/journal.pone.0124232
- [7] Nayak G, Varga L, Trincot C, et al. Molecular genetics of MARVELD2 and clinical phenotype in Pakistani and Slovak families segregating DFNB49 hearing loss [J]. *Hum Genet*, 2015, 134(4): 423-437. doi: 10.1007/s00439-015-1532-y
- [8] Taghipour-Sheshdeh A, Nemati-Zargaran F, Zarepour N, et al. A novel pathogenic variant in the MARVELD2 gene causes autosomal recessive non-syndromic hearing loss in an Iranian family [J]. *Genomics*, 2019, 111(4): 840-848. doi:10.1016/j.ygeno.2018.05.008
- [9] Zheng J, Meng WF, Zhang CF, et al. New SNP variants of MARVELD2 (DFNB49) associated with non-syndromic hearing loss in Chinese population [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(2): 164-169. doi:10.1631/jzus.B1700185
- [10] Sadeghi Z, Chavoshi Tarzjani SP, Miri Moosavi RS, et al. A rare mutation in the MARVELD 2 gene can cause non-syndromic hearing loss [J]. *Int Med Case Rep J*, 2020, 13: 291-296. doi:10.2147/IMCRJ.S257654
- [11] Shi XY, Liu XZ, Zong YJ, et al. Novel compound heterozygous variants in MARVELD2 causing autosomal recessive hearing loss in two Chinese families [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2024, 12(8): e2502. doi: 10.1002/mgg3.2502
- [12] Huang CC, Huang ZN, Wang P, et al. Case report: a novel nonsense mutation in the MARVELD2 gene causes nonsyndromic hearing loss in a China family [J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1507600. doi: 10.3389/fgene.2024.1507600
- [13] Oza AM, DiStefano MT, Hemphill SE, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss [J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(11): 1593-1613. doi:10.1002/humu.23630
- [14] Pejaver V, Byrne AB, Feng BJ, et al. Calibration of computational tools for missense variant pathogenicity classification and ClinGen recommendations for PP3/BP4 criteria [J]. *Am J Hum Genet*, 2022, 109(12): 2163-2177. doi:10.1016/j.ajhg.2022.10.013
- [15] Li YH, Fanning AS, Anderson JM, et al. Structure of the conserved cytoplasmic C-terminal domain of occludin; identification of the ZO-1 binding surface [J]. *J Mol Biol*, 2005, 352(1): 151-164. doi:10.1016/j.jmb.2005.07.017
- [16] Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(2): a002584. doi:10.1101/cshperspect.a002584
- [17] Naz S. Molecular genetic landscape of hereditary hearing loss in Pakistan [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3): 633-648. doi:10.1007/s00439-021-02320-0

(编辑:李纬)